

**EXPLORANT NOVES PROPIETATS  
ELECTROQUÍMIQUES DELS METAL·LACARBORANS.  
ESTRATÈGIES PER A L'HETEROFUNCIONALITZACIÓ I  
APLICACIONS EN BIOLOGIA MOLECULAR.**

**Màrius Tarrés Schüler**

TESI DOCTORAL

Programa de Doctorat en Química

**Director: Prof. Francesc Teixidor i Bombardó**

**Tutor: Prof. Josep Ros Badosa**

Departament de Química

Facultat de Ciències

**2014**

# **3. RESULTATS i DISCUSSIÓ**

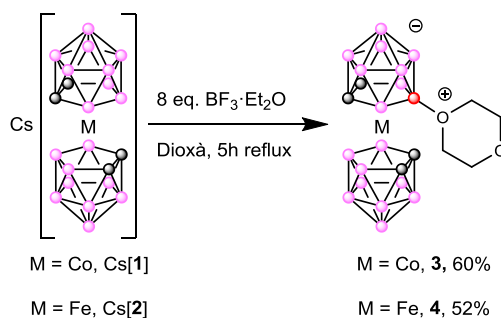


### 3.1. Estratègies per a l'hetero-polisubstitució de plataformes amb metal·lacarborans

La unió de dos compostos electroactius en una sola molècula és aparentment senzilla i trivial, a través de la reacció directa de les dues unitats redox formant enllaços covalents.<sup>1</sup> Si per contra es busquen plataformes simples, però alhora robustes, per ser funcionalitzades amb unitats electroactives, el ventall d'opcions ja es veu més acotat.<sup>2</sup> Finalment, si es busca l'obtenció d'aquestes plataformes heterosubstituïdes, les opcions ja queden molt restringides. Actualment es coneixen alguns exemples de plataformes heterofuncionalitzades, algunes d'elles contenint un ió metàl·lic central coordinat a lligands que contenen unitats redox,<sup>3</sup> o mitjançant enllaços covalents formant espècies dendrimèriques.<sup>4</sup> Aquestes últimes, malgrat ser heterosubstituïdes, es basen en distribucions estadístiques dels reactius inicials per determinar l'estructura del compost final, sense poder-ne controlar la composició final exacte.

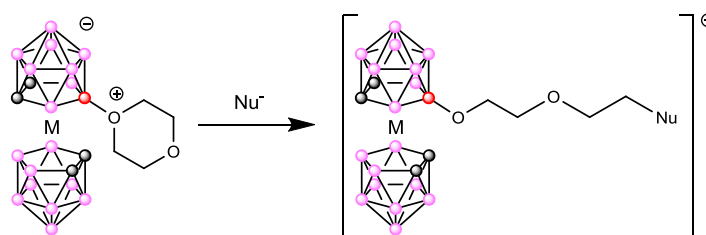
Aquest capítol es centra en la cerca de plataformes senzilles, basades en molècules orgàniques conegudes, que permetin ser heterofuncionalitzades amb unitats electroactives, en el nostre cas metal·lacarborans,<sup>5</sup> mitjançant enllaços covalents amb mètodes simples, amb bons rendiments i d'una manera regioselectiva. Aquests clústers de bor són aniónics, fet gens habitual en els casos mencionats anteriorment, que sempre es basen en elements redox neutres o catiónics. Aquest fet, juntament amb la capacitat d'autoassemblatge (interaccions B-H...H-C),<sup>6</sup> podria permetre unions no enllaçants amb cations electroactius i/o fotoactius, obrint un gran ventall de possibilitats. Paral·lelament, el fet de funcionalitzar una mateixa plataforma amb diverses unitats de metal·lacarborà (unitats electroactives perfectament reversibles) pot aportar a aquests productes noves propietats electroquímiques, com per exemple l'obtenció d'una cascada seqüencial de compostos electroactius amb potencials redox propers. A més a més, gràcies a l'alt contingut en bor d'aquests compostos, poden ser utilitzats en medicina molecular com seria el cas de la *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT).<sup>7</sup>

S'empra la forma zwitteriònica dels metal·lacarborans que contenen un anell de dioxà directament unit a un àtom de bor a través d'un catió oxoni. La síntesi<sup>8</sup> i reactivitat com a electròfil<sup>2b,9</sup> d'aquests productes és abastament coneguda. La reacció de síntesi segueix un mecanisme de tipus EINS (*Electrophilic Induced Nucleophilic Substitution*),<sup>10</sup> en el qual un excés de BF<sub>3</sub>·EtO<sub>2</sub> (àcid de Lewis) és afegit a una solució de dioxà amb el metal·lacarborà dissolt. Aquest àcid de Lewis és capaç d'activar l'enllaç B-H, polaritzant-lo a B(δ<sup>+</sup>)...H(δ) degut a la diferent electronegativitat dels àtoms de bor i hidrogen (χ<sub>B</sub> = 2.0, χ<sub>H</sub> = 2.2). Un cop polaritzat, el dioxà del medi és suficientment nucleòfil com per atacar el B(δ<sup>+</sup>) i acabar trencant l'enllaç B-H inicial, formant el ja esmentat enllaç B-O<sup>+</sup> (Figura 3.1).



**Figura 3.1.** Esquema de la reacció de síntesi del metal·lacarborà dioxanat **3** i **4**.

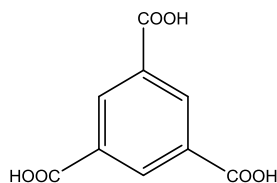
L'addició d'un nucleòfil al medi desemboca immediatament en una reacció d'obertura de l'anell de dioxà (Figura 3.2), essent una bona estratègia sintètica per afegir unitats de metal·lacarborà a una plataforma amb punts nucleòfils. Seguint aquest procediment s'han fet múltiples substitucions de plataformes diverses que es presenten en els següents subapartats, emprant els metal·lacarborans de cobalt i ferro **3** i **4** com a reactius.



**Figura 3.2.** Reacció d'obertura d'anell d'un metal·lacarborà dioxanat per addició d'un agent nucleòfil.

### 3.1.1. Polisubstitucions d'àcids carboxílics

Un dels procediments més simples per generar un nucleòfil en química orgànica consisteix en la desprotonació d'àcids. Evidentment, els àcids carboxílics, amb fórmula genèrica -ROOH, són uns excel·lents candidats per generar la desitjada càrrega negativa. Com que l'objectiu principal és assolir l'hetero-polisubstitució d'una mateixa plataforma, s'ha pensat en l'àcid 1,3,5-benzenotriòic com a bon candidat on assolir aquest objectiu (mirar Figura 3.3). La molècula presenta 3 grups -COOH fàcilment desprotonables i prou separats com per evitar l'impediment estèric durant la polisubstitució.



**Figura 3.3.** Estructura química de l'àcid 1,3,5-benzenotriòic.

## » 3.1.1.1. Optimització de les condicions de reacció

Un cop escollida la plataforma de partida s'han de fixar les diferents variables de la reacció (tipus de base, dissolvent, temperatura de reacció i temps de reacció), per tal d'obtenir el màxim rendiment de la mateixa, minimitzant els processos de purificació. S'ha pensat en l'àcid benzoic, molècula coneguda i de reactivitat anàloga a la de l'àcid 1,3,5-benzenotriic.

L'elecció de la base ha resultat el punt clau, ja que es necessita una espècie capaç de desprotonar els punts reactius de la plataforma però que alhora no alteri el nostre reactiu inicial. Així, l'LDA i l'*n*-BuLi han resultat ser bases massa fortes, generant altres subproductes. La Et<sub>3</sub>N resulta eficient, però els rendiments no excessivament bons. L'NaOEt presenta clars problemes de competència amb altres reaccions (al ser nucleòfil a part de base és capaç d'obrir l'anell de dioxà generant un derivat del compost **3** amb un grup -OEt adicional). Per últim, tant l'NaH com el <sup>t</sup>BuOK han resultat els millors candidats, essent l'NaH l'escollit al no generar subproductes (es forma H<sub>2</sub> que s'allibera de la reacció).

Finalment s'ha emprat DME com a dissolvent, a temperatura ambient (25 °C). A una solució d'àcid benzoic en DME s'hi han addicionat 1.05 equivalents d'NaH i s'han deixat transcórrer 15 minuts. Posteriorment s'ha addicionat el reactiu funcionalitzant **3** i es deixa agitant la solució durant 2 hores. Finalment s'ha emprat una columna cromatogràfica amb AcOEt com a eluent per aïllar el producte final (Na[**5**]) amb un rendiment del 87%, tal i com s'indica a la Figura 3.4 (aquest producte ja fou descrit amb anterioritat).<sup>2b</sup>

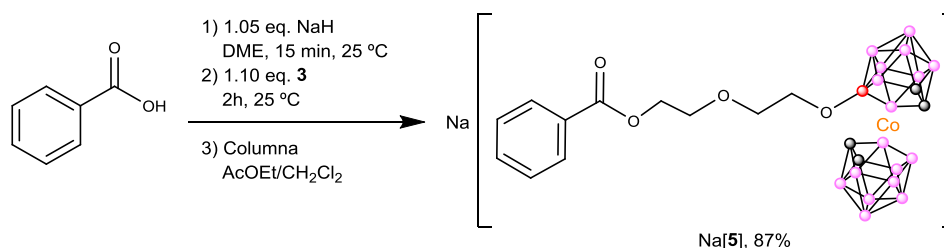


Figura 3.4. Esquema de síntesi del producte Na[**5**].

Per tal d'assegurar l'obtenció dels productes finals s'han fet servir múltiples tècniques de caracterització convencionals de la química sintètica, com és el cas de la resonància magnètica nuclear de protó (<sup>1</sup>H-RMN), de bor (<sup>11</sup>B-RMN), de carboni (<sup>13</sup>C-RMN), l'espectrometria de masses (MALDI-TOF i ESI), l'espectroscòpia d'infraroig (IR), la difracció de Raigs-X, l'anàlisi elemental i la voltamperometria cíclica (VC). Al llarg dels següents capítols s'aniran utilitzant en funció de les necessitats i característiques de les molècules sintetitzades.

## » 3.1.1.2. Funcionalització de l'àcid 1,3,5-benzenotriòic

S'ha intentat fer la trifuncionalització de l'àcid 1,3,5-benzenotriòic emprant les condicions de reacció anteriors. L'homo-trisubstitució, és a dir, l'addició de 3 molècules del reactiu **3**, s'ha assolit sobre aquesta plataforma (compost  $\text{Na}_3[\mathbf{6}]$ ), però el rendiment en tots els casos ha estat inferior al 40% (mirar Figura 3.5).

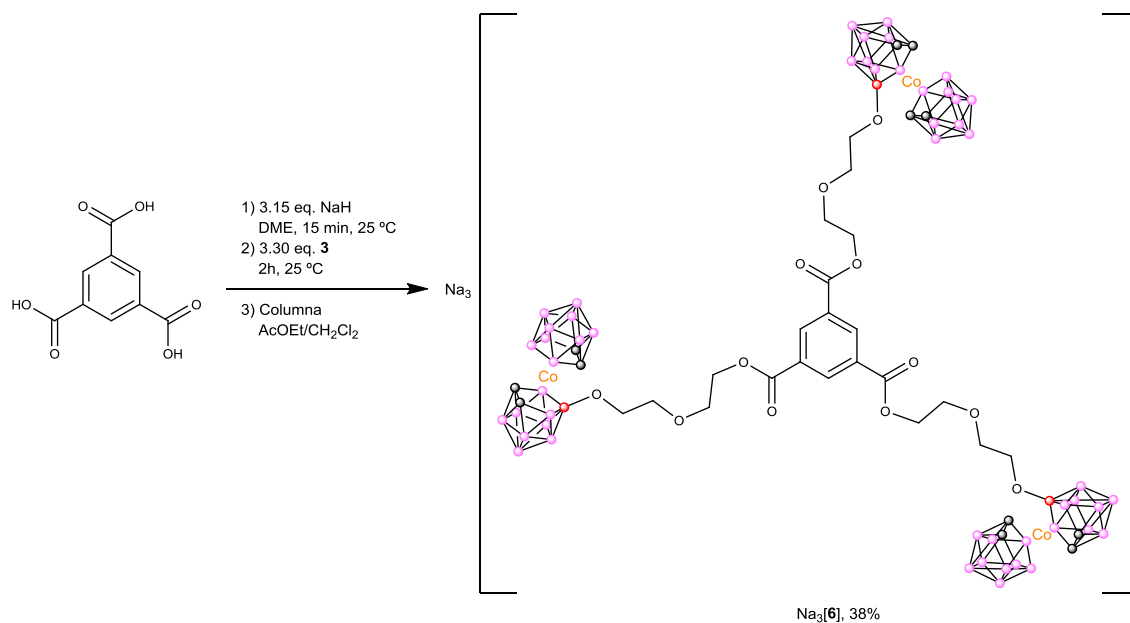


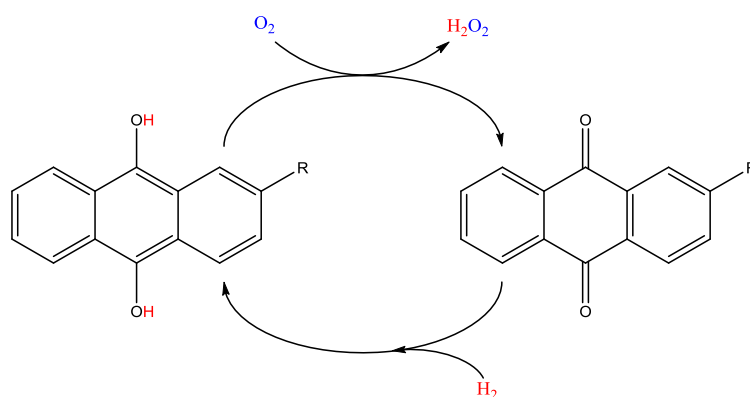
Figura 3.5. Esquema de síntesi del producte  $\text{Na}_3[\mathbf{6}]$ .

Aquest producte ja fou descrit prèviament al nostre grup amb un rendiment del 61%,<sup>2b</sup> però en aquell cas s'emprava l'*n*-Buli com a base, fet que complicava el control quantitatiu de les substitucions seqüencials posteriors.

S'ha intentat la substitució seqüencial dels 3 extrems -COOH d'aquesta plataforma orgànica triàcida, mitjançant l'addició d'un equivalent de metal-lacborà i un equivalent de base, però en cap cas s'han obtingut els productes desitjats. Els baixos rendiments de la reacció i la barreja de productes mono, di i trisubstituïts obtinguts degut a l'alta acidesa dels àcids carboxílics han inhabilitat aquesta plataforma per a ser hetero-trisubstituïda. En tots els casos s'han obtingut barreges dels 3 productes, fruit de processos de re-equilibris àcid-base de la pròpia molècula (degut a la mateixa reactivitat dels 3 àcids carboxílics presents a la plataforma), impossibilitant l'obtenció del producte monosubstituït amb rendiments acceptables per poder seguir amb les successives heterosubstitucions.

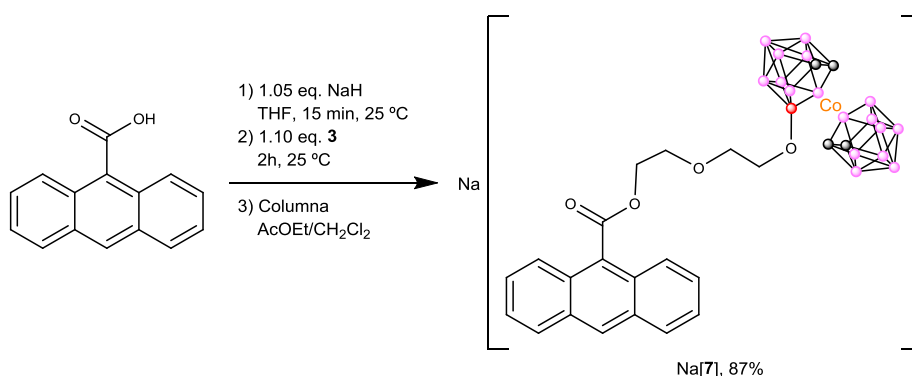
## » 3.1.1.3. Funcionalització de l'àcid 9-antracenoic

Malgrat que els primers intents han resultat infructuosos, s'ha intentat seguir el mateix procediment sintètic amb derivats d'antraquinona. S'ha pensat en aquestes molècules perquè, a part de les propietats electroquímiques que li aportarien els diferents elements electroactius que s'enllaçarien a la perifèria, elles mateixes ja tenen propietats importants i interessants. La pròpia antraquinona, per exemple, a més a més de ser electroactiva,<sup>11</sup> presenta alguns derivats que són emprats com a catalitzadors en la producció industrial del  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,<sup>12</sup> com es mostra a la Figura 3.6.



**Figura 3.6.** Procés catalític per a la producció industrial del  $\text{H}_2\text{O}_2$  mitjançant derivats de l'antraquinona.

Una primera síntesi amb compostos aromàtics policonjugats s'ha fet amb un derivat de l'antracè, l'àcid 9-antracenoic. Malgrat ser una derivat monosubstituït, es prou similar a una antraquinona i ens permet estudiar les condicions de reacció i els mecanismes de separació i aïllament del producte final. La Figura 3.7 mostra l'esquema sintètic del compost Na[7], obtingut amb un 87% de rendiment, emprant THF com a dissolvent i novament l'NaH com a base.



**Figura 3.7.** Esquema sintètic del producte Na[7].



L'espectrometria de masses resulta molt útil i cabdal per seguir el grau de conversió d'una reacció, així com la puresa del producte final, especialment quan es tracta de metal·lacarborans. La seva naturalesa monoaniònica permet l'ús de l'espectrometria de masses MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight*). Així, el làser incident de l'aparell ionitza la mostra separant en el nostre cas el catió sodi de l'anió que conté el metal·lacarborà. La mesura en mode aniònic del detector permet veure amb nitidesa les masses monoaniòniques generades. Com que els compostos amb metal·lacarborans contenen 18 àtoms de bor per clúster, i aquests tenen una distribució isotòpica del 20% de  $^{10}\text{B}$  i el 80% de  $^{11}\text{B}$ , els fragments que contenen el metal·lacarborà apareixen a l'espectre com una acumulació de pics amb una forma Gaussiana (degut a la proporció isotòpica), amb el seu màxim corresponent al pic molecular del monoanió.

La Figura 3.8 mostra l'espectre MALDI-TOF del compost Na[7], apareixent 1 sol pic, clar i net, sense la formació d'altres subproductes. El pes molecular teòric de l'anió [7]<sup>-</sup> és de 632.08 g/mol, molt proper al valor obtingut de l'espectre experimental (634.48 m/z). Les petites variacions d'unitats de m/z són degudes a la referència.

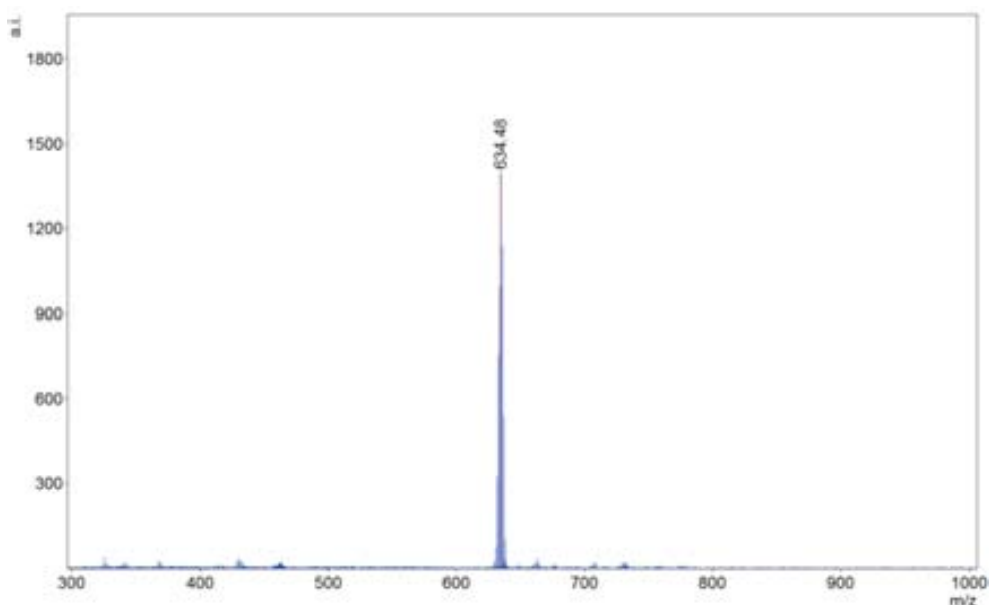
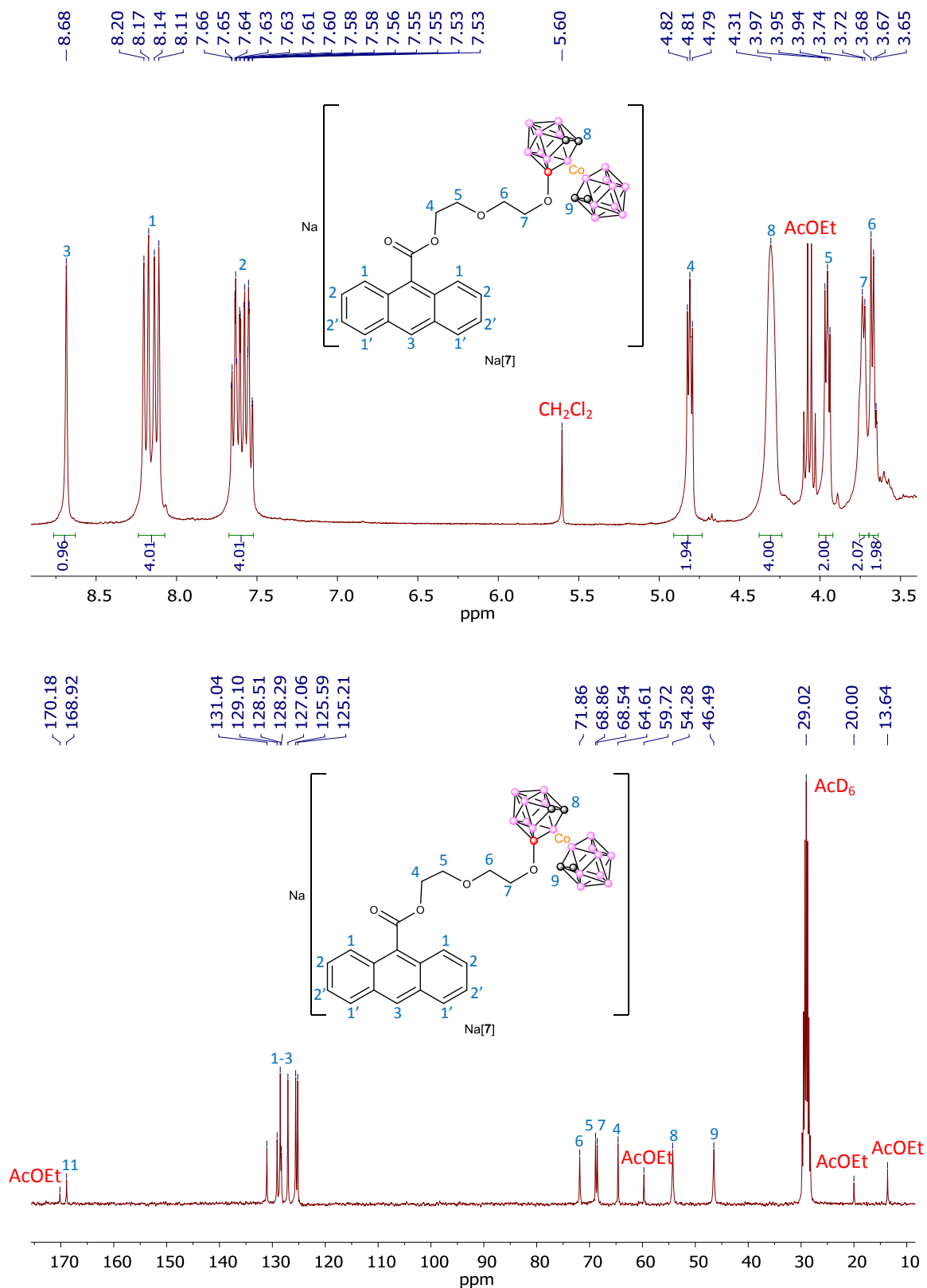


Figura 3.8. Espectre MALDI-TOF del compost Na[7].

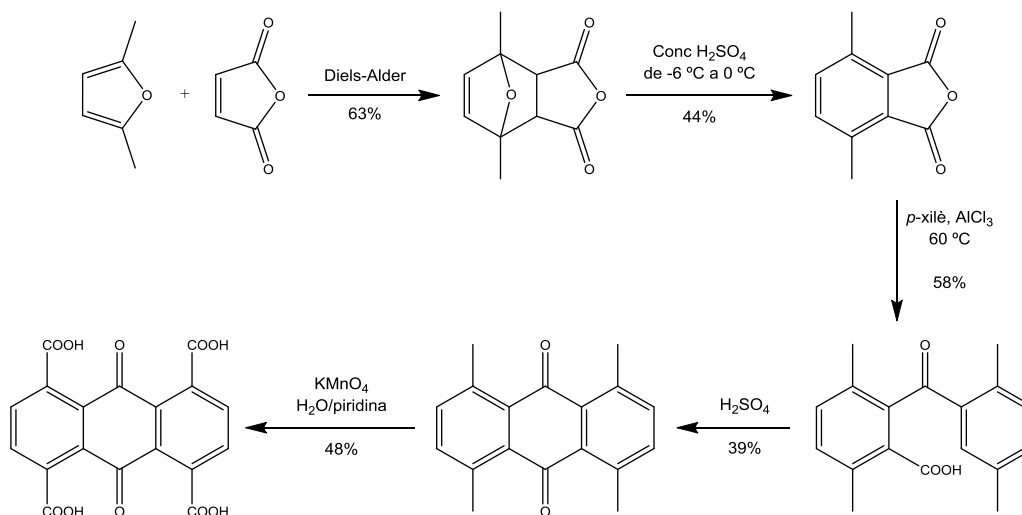
La Figura 3.9 mostra, en primer lloc, l'espectre  $^1\text{H}$ -RMN del mateix compost, i en segona instància, el seu  $^{13}\text{C}$ -RMN. Com es pot veure a l' $^1\text{H}$ -RMN, les integrals dels hidrògens encaixen perfectament amb les teòriques. A més a més, el nombre de senyals que apareixen a l' $^{13}\text{C}$ -RMN corresponen al nombre de carbonis no-equivalents que conté la molècula, apareixent a les regions de ppm que els corresponen en funció del seu entorn químic.



**Figura 3.9.** <sup>1</sup>H-RMN amb la corresponent integració dels pics (part superior), i <sup>13</sup>C-RMN amb la corresponent assignació de senyals (part inferior); del compost Na[7]. Encara hi ha alguns senyals del dissolvent emprat a la columna cromatogràfica (AcOEt), però han estat perfectament detectats i assignats.

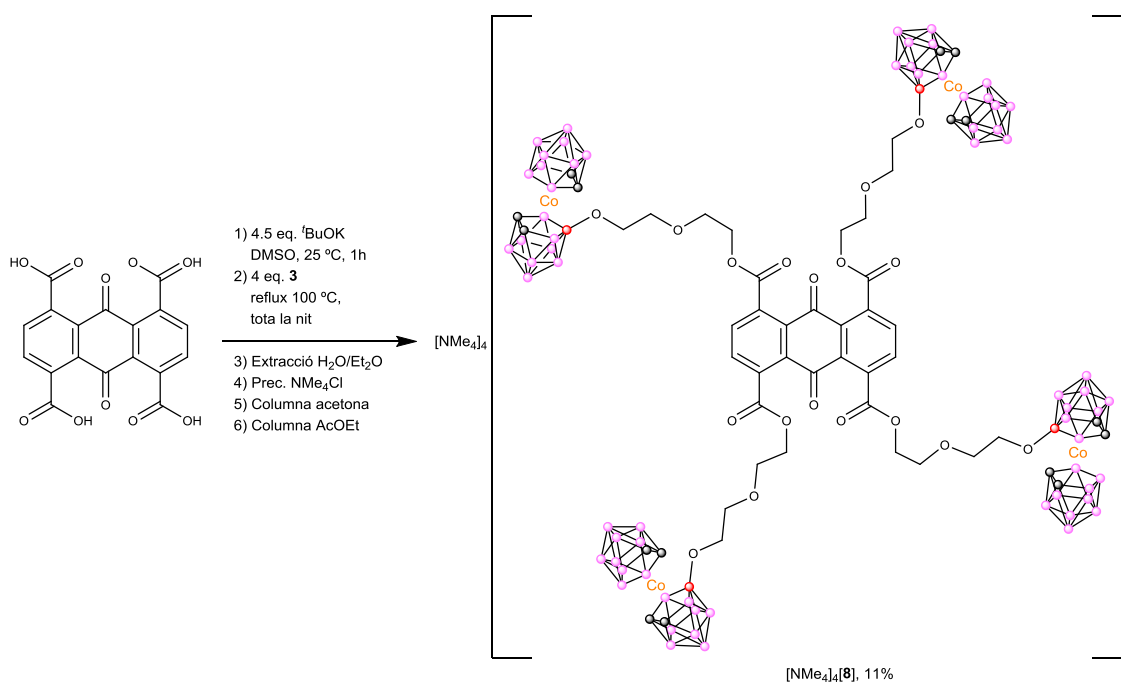
## » 3.1.1.4. Funcionalització de l'àcid 1,4,5,8-antraquinonatetraoic

Un cop confirmades novament les condicions de reacció, s'ha pensat en la funcionalització d'un derivat tetraàcid de l'antraquinona prèviament descrit a la bibliografia.<sup>13</sup> La Figura 3.10 mostra els diferents passos i reaccions purament orgàniques fetes sobre els reactius inicials (2,5-dimetilfurà i anhídrid maleic) per obtenir l'àcid 1,4,5,8-antraquinonatetraoic. Com es pot veure a la figura, els rendiments no són excessivament bons (el producte final s'obté amb un 3% de rendiment global acumulat), però el cost de tots els reactius és molt baix, fet que permet començar el procés sintètic amb grans quantitats de reactius. El compost final és de color blanc i altament insoluble en la majoria de dissolvents orgànics habituals, fet que complicava les posteriors funcionalitzacions de la plataforma.



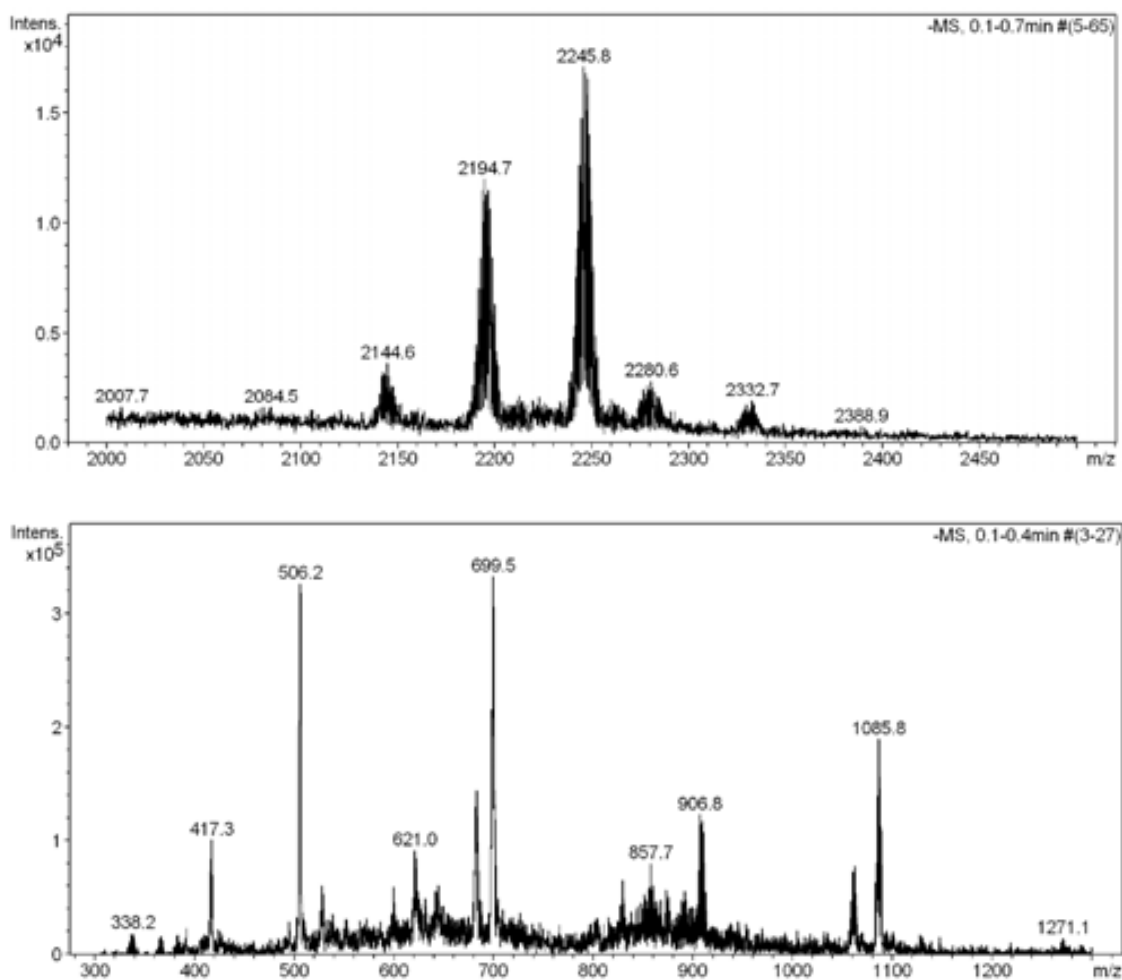
**Figura 3.10.** Ruta sintètica prèviament descrita seguida per a l'obtenció de l'àcid 1,4,5,8-antraquinonatetraoic.

Un cop sintetitzada la plataforma s'ha procedit a fer la tetrasubstitució dels 4 àcids carboxílics de la mateixa, desprotonant-los amb  $t\text{BuOK}$ , usant DMSO com a dissolvent (és l'únic capaç de solubilitzar el reactiu tetraàcid). En aquest cas ha resultat crucial emprar aquesta base i no l' $\text{NaH}$  com fins ara, per evitar reaccions secundàries degut a la possible desprotonació dels  $\text{H}_\alpha$  del propi DMSO. Un cop desprotonats els 4 àcids carboxílics, s'addicionen 4 equivalents de **3** per funcionalitzar aquelles posicions i es deixa la reacció a reflux durant tota la nit. Posteriorment es fa una extracció del producte amb  $\text{H}_2\text{O}$  i  $\text{Et}_2\text{O}$ , per finalment acabar recol·lectant i evaporant la fracció orgànica i precipitant el compost final amb l'addició d'una solució saturada de  $\text{NMe}_4\text{Cl}$  en  $\text{H}_2\text{O}$ . Després de successives columnes cromatogràfiques amb  $\text{AcOEt}$ , s'obté un producte taronja  $[\text{NMe}_4]_4[\mathbf{8}]$  amb un 11% de rendiment, tal i com es mostra a la Figura 3.11.



**Figura 3.11.** Esquema sintètic per a l'obtenció dels compost  $[\text{NMe}_4]_4[\mathbf{8}]$ .

La caracterització no ha resultat senzilla degut a l'elevat pes molecular de la mostra (2320.18 g/mol). En aquests casos, l'espectrometria de masses MALDI-TOF no ens és d'utilitat, ja que amb pesos moleculars tant elevats els compostos no són fàcilment detectables per l'aparell. Alternativament, l'espectrometria de masses ESI (*ElectroSpray* Ionization) resulta ideal per aquests casos. A més a més de detectar molècules d'alts pesos moleculars, és capaç de mesurar mono, di, tri i fins a tetraanions, amb la corresponent separació de 1, 0.5, 0.33 o 0.25 unitats entre els pics de l'espectre ( $m/z$ ). Així, la Figura 3.12 mostra els espectres ESI del compost  $[\text{NMe}_4]_4[\mathbf{8}]$ . El pic molecular (2320.18  $m/z$ ) no apareix a l'espectre. El primer pic distingible apareix a 2245.8  $m/z$  i correspon al monoanió  $[\text{NMe}_4]_3[\mathbf{8}]^-$ . Posteriorment apareix un pic a 2194.7  $m/z$ , no assignat fins el moment, probablement degut a algun tipus de fragmentació del compost al moment de la ionització. El següent pic apareix a 1085.8  $m/z$ , corresponent al dianió  $[\text{NMe}_4]_2[\mathbf{8}]^{2-}$ . Seguint l'ordre decreixent d'unitats de  $m/z$  trobem un pic a 699.5  $m/z$ , fruit del trianió  $[\text{NMe}_4]_1[\mathbf{8}]^{3-}$ . Finalment, el tetraanió  $[\mathbf{8}]^{4-}$  apareix a 506.2  $m/z$ . Cal tenir en compte que tots els pesos moleculars esmentats provenen de la pèrdua successiva de cations i la divisió posterior del pes obtingut entre la càrrega de l'espècie. Cal remarcar que tots 4 pics estudiats provenen de l'existència del mateix compost inicial,  $[\text{NMe}_4]_4[\mathbf{8}]$ , amb diferents graus d'ionització produïts per l'aparell. Per últim cal destacar que les intensitats dels pics segueixen un ordre invers al pes molecular, és a dir que els compostos amb menor pes molecular apareixen més intensos que els de major pes molecular.

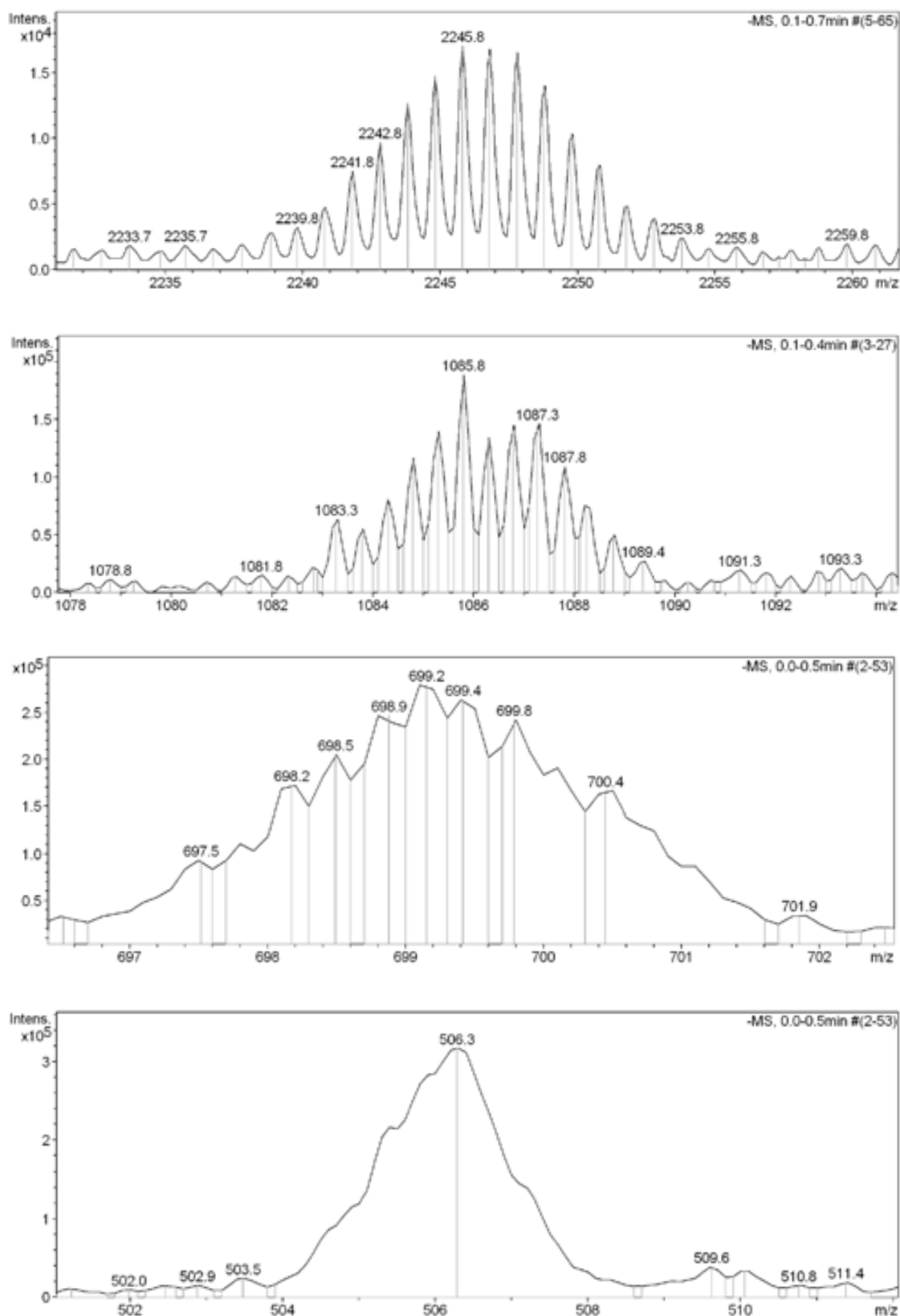


**Figura 3.12.** Espectre ESI del compost  $[\text{NMe}_4]_4[\mathbf{8}]$ . La part superior mostra el rang de 2000 a 2500 m/z i la part inferior un rang de 300 a 1300 m/z.

La Taula 3.1 mostra una comparativa entre els pesos moleculars teòrics i experimentals trobats a l'espectre ESI del compost  $[\text{NMe}_4]_4[\mathbf{8}]$ , i la separació entre cadascun dels pics dins del mateix senyal. La Figura 3.13 mostra una ampliació de cadascun dels pics esmentats, on es pot apreciar la separació de 1, 0.5, 0.33 i 0.25 m/z entre ells, en funció de la seva càrrega.

Compost	Càrrega	PM teòric (g/mol)	PM ESI (m/z)	Separació pics (m/z)
$[\text{NMe}_4]_4[\mathbf{8}]$	0	2320.2	-	-
$[\text{NMe}_4]_3[\mathbf{8}]^-$	-1	2246.2	2245.8	1
$[\text{NMe}_4]_2[\mathbf{8}]^{2-}$	-2	1086.1	1085.8	0.5
$[\text{NMe}_4]_1[\mathbf{8}]^{3-}$	-3	699.4	699.5	0.33
$[\mathbf{8}]^{4-}$	-4	506.0	506.2	0.25

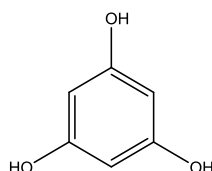
**Taula 3.1.** Comparativa dels pesos moleculars teòrics i experimentals dels pics trobats a l'espectre ESI del compost  $[\text{NMe}_4]_4[\mathbf{8}]$ , i les respectives separacions entre pics.



**Figura 3.13.** Ampliació dels pics de l'espectre ESI del compost  $[NMe_4]_4[8]$ . De dalt a baix:  $[NMe_4]_3[8]^+$ ,  $[NMe_4]_2[8]^{2+}$ ,  $[NMe_4][8]^{3+}$  i  $[8]^{4+}$ . Es pot apreciar les corresponents separacions entre pics de 1, 0.5, 0.33 i 0.25 m/z dels corresponents anions.

S'han fet alguns intents de monosubstitució i aïllament del producte, però la seva separació i purificació han resultat literalment impossibles. La barreja de productes tetra, tri, di, mono i no-substituïts, a més a més de la formació d'altres subproductes, ha impossibilitat l'obtenció del compost desitjat amb rendiments mínimament acceptables.

### 3.1.2. Polisubstitucions d'alcohols

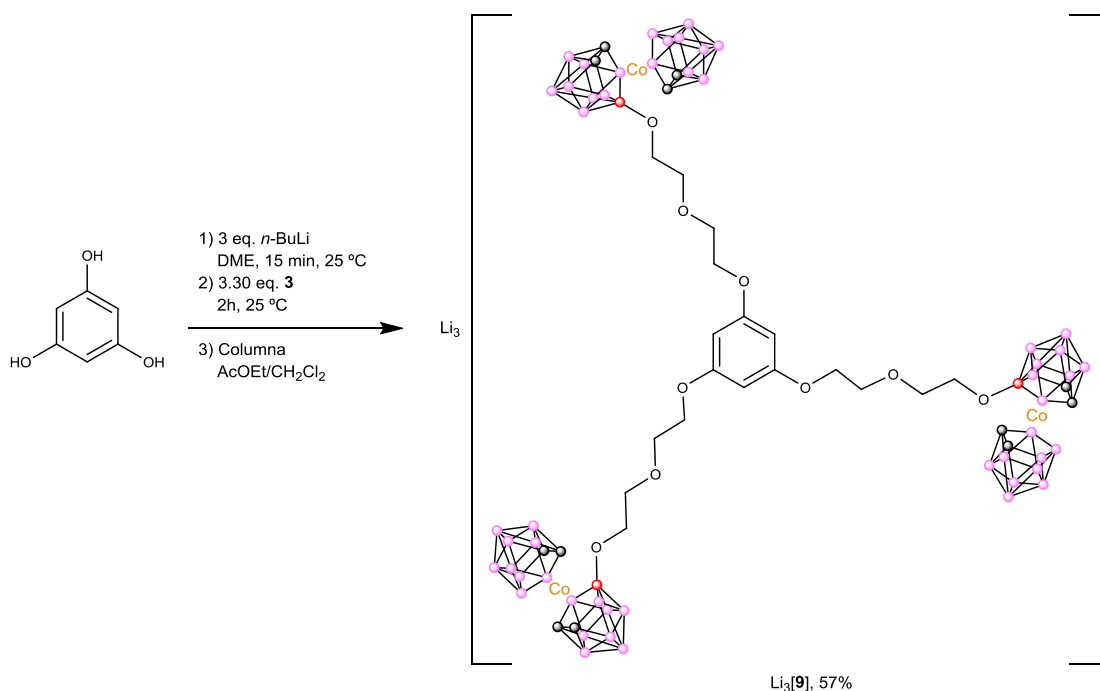


Un cop vist que els àcids carboxílics no són bons candidats per ser hetero-polisubstituïts, s'ha decidit buscar plataformes amb una acidesa menor que permeti la substitució seqüencial de la plataforma. Per fer això s'ha pensat en la molècula d'1,3,5-benzenotriol, mostrada a la Figura 3.14.

**Figura 3.14.** Estructura química de l'àcid 1,3,5-benzenotriòic.

#### » 3.1.1.3. Funcionalització de l'1,3,5-benzenotriol

Tot i haver vist en el subcapítol anterior que la millor base era el NaH, s'ha comprovat que l'ús d'aquesta amb l'1,3,5-benzenotriol produeix uns rendiments molt baixos; i que emprant *n*-BuLi, tal i com ja s'ha descrit a la bibliografia,<sup>2b</sup> s'obté la trisubstitució amb rendiments propers al 60%. La Figura 3.15 mostra l'esquema de síntesi del producte  $\text{Li}_3[9]$ .



**Figura 3.15.** Esquema de síntesi del producte  $\text{Li}_3[9]$ .

La Figura 3.16 mostra el seu espectre MALDI-TOF. El pes molecular teòric de l'anió  $\text{Li}_2[9]^-$  és de 1369.51 g/mol, idèntic a l'obtingut a l'espectre experimental (1369.42 m/z). A més a més d'aquest pic se n'observen dos més a +18 i +17 m/z, respectivament, probablement degut a molècules d'aigua fortament coordinades al catió liti.<sup>14</sup> Cal remarcar que a la zona de 538 m/z (monosubstitució) no es veu cap pic, i que a 953 m/z (disubstitució) es veu un pic de baixa intensitat, probablement degut a fragmentacions produïdes pel propi làser de l'aparell.

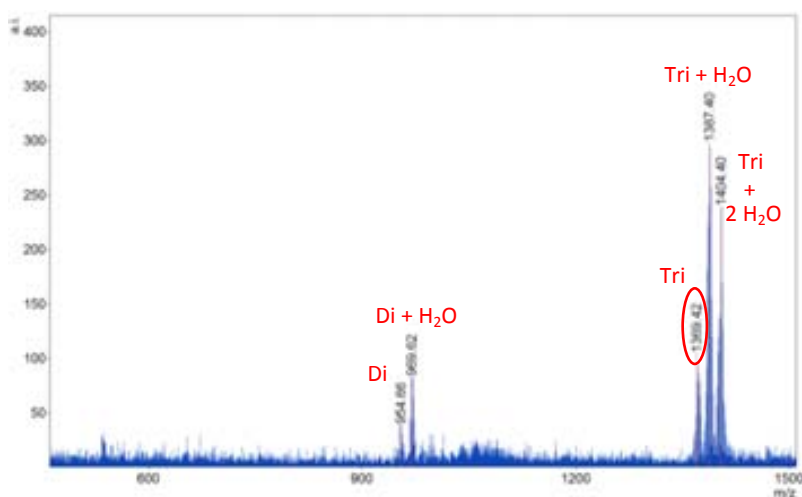


Figura 3.16. Espectre MALDI-TOF del compost  $\text{Li}_3[9]$ .

La substitució seqüencial (mono i disubstitucions) dels diferents -OH de la plataforma s'ha dut a terme amb èxit (Figura 3.17), però els rendiments després de diverses columnes cromatogràfiques i altres sistemes de separació han resultat mínims (al voltant d'un 5%).

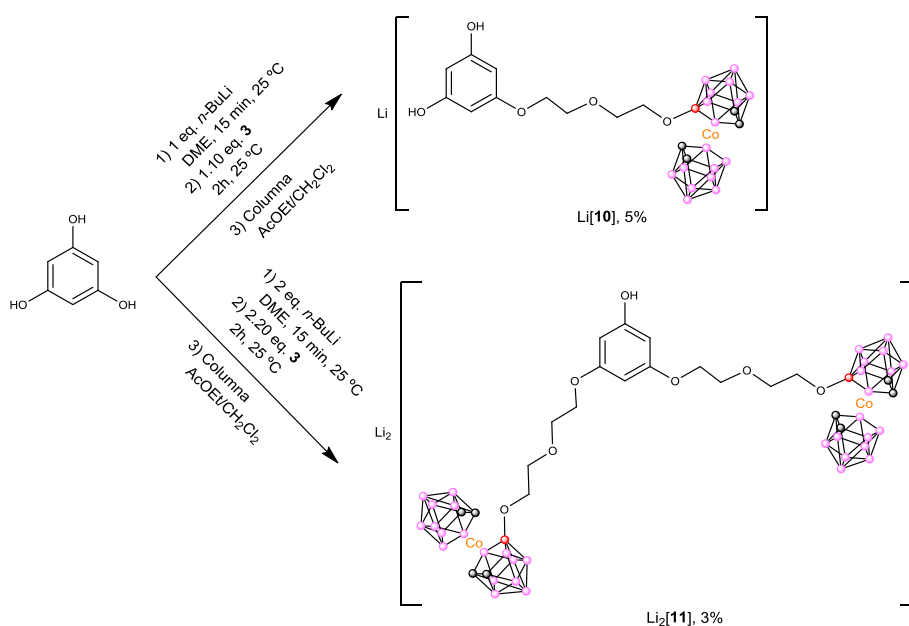


Figura 3.17. Esquema de síntesi dels compostos  $\text{Li}[10]$  i  $\text{Li}_2[11]$ .



La Figura 3.18 mostra els espectres MALDI-TOF dels compostos Li[10] i Li<sub>2</sub>[11]. Els pesos moleculars teòrics dels monoanions d'ambdós compostos són 537.96 g/mol i 952.73 g/mol, respectivament. Els valors obtinguts experimentalment encaixen perfectament: 536.75 m/z pel monosubstituit, i 953.58 m/z pel disubstituit. Aquest últim, al contenir un catió liti (cal recordar que es mesura el monoanió Li[11]) mostra un pic addicional a +17 m/z, novament degut a una possible molècula d'aigua coordinada a aquest liti. Si es miren els 3 espectres de les Figures 3.16 i 3.18, es veu clarament l'aïllament dels productes mono, di i trisubstituits amb **3** per separat, malgrat els rendiments ser ínfims en alguns casos.

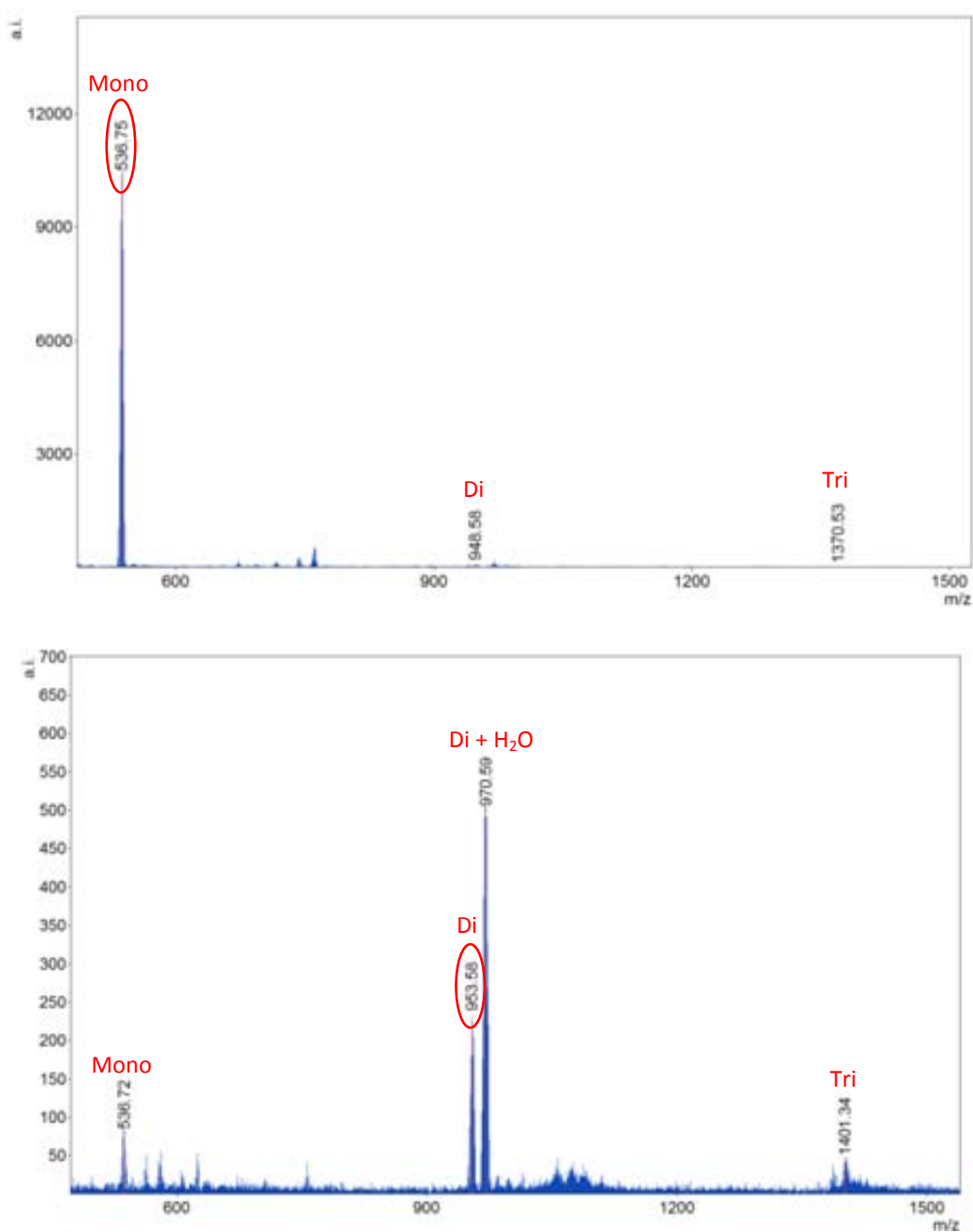


Figura 3.18. Espectre MALDI-TOF dels compostos Li[10] (part superior) i Li<sub>2</sub>[11] (part inferior).

D'aquesta manera s'ha demostrat que l'estratègia de substituir plataformes en punts diferents amb la mateixa reactivitat no resulta efectiva, ja que l'aïllament dels productes finals substituïts parcialment resulta molt costós, amb múltiples processos de separació i les conseqüents pèrdues de rendiment. S'ha decidit abandonar l'estratègia de buscar plataformes amb múltiples punts amb la mateixa reactivitat, per fer substitucions sobre el mateix àtom de la molècula, dificultant els posteriors re-equilibris que compliquen l'obtenció de productes monosubstituïts de manera pura.

### 3.1.3. Monosubstitucions sobre altres posicions acídiques

En els següents subcapítols es decideix canviar d'estratègia i buscar plataformes on fer substitucions sobre el mateix àtom malgrat minvar la reactivitat de les successives funcionalitzacions. Tot i semblar contraproductiu, aquesta estratègia permet controlar molt millor el grau de substitució de les plataformes. L'únic punt negatiu d'aquesta estratègia és que el nombre de substitucions permeses es veurà limitat pel nombre d'orbitals lliures de l'àtom substituït.

Així, la monofuncionalització s'ha dut a terme sobre unes molècules simples i de sobres conegudes a la química orgànica: el malonat de dietil i l'acetoacetat d'etil. Ambdues molècules presenten dos hidrògens a la posició  $\alpha$  intercarbonílica, fet que fa que siguin protons àcids ( $pK_a H_\alpha = 10.7$ ). Aquests protons poden ser arrencats amb qualsevol de les bases habituals ( $t$ BuOK, NaH o  $n$ -BuLi, per exemple), generant una càrrega negativa neta a la posició intercarbonílica, relativament estabilitzada per ressonància amb els dos carbonils contigus. L'addició d'un halur d'alquil qualsevol permet la introducció d'aquest grup a la plataforma inicial. En el nostre cas s'utilitzen les molècules **3** i/o **4** en comptes de l'halur d'alquil, de manera que la càrrega negativa generada atacarà nucleofílicament el catió oxoni de l'anell de dioxà (electròfil), produint la reacció d'obertura de l'anell.

D'aquesta manera, mitjançant les síntesis malònica o l'acetoacètica (descrita per primera vegada el 1883),<sup>15</sup> es poden incorporar, seqüencial i regioselectivament, un o dos metal·lacarborans a la posició intercarbonílica d'una manera eficient, fàcil i neta. La base emprada, després de diferents proves, ha estat l'NaH. Cal dir que totes les bases provades presenten rendiments similars, però l'NaH té l'avantatge que l'hidrur marxa de la mescla de reacció en forma d' $H_2$  a l'entrar en contacte amb el protó (s'aprecia el despreniment de bombolles), mentre que el catió sodi restant passa a ser el contra-catió de la molècula final.

## » 3.1.3.1. Síntesi malònica i acetoacètica

La monofuncionalització amb metal·lacarborans d'una plataforma seguint les síntesis malònica o acetoacètica s'ha assolit amb èxit, amb uns rendiments sempre superiors al 85% (Figura 3.19). Així, l'ús de la base (NaH en el nostre cas) sobre la plataforma orgànica (en THF, sota atmosfera de N<sub>2</sub> i a temperatura ambient), i la posterior addició del compost **3** o **4**, porta a l'obtenció directa dels productes finals esmentats. Els productes obtinguts es purifiquen per columna cromatogràfica emprant barreges d'AcOEt amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en funció del compost final.

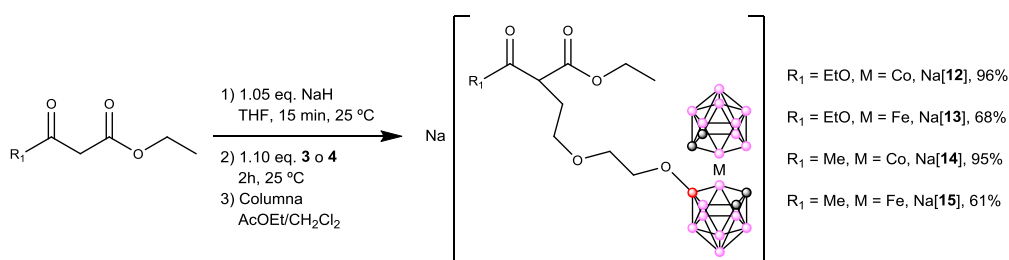


Figura 3.19. Esquema de síntesi dels productes Na[12]-Na[15].

És important destacar que un dels temors inicials al triar aquesta ruta sintètica eren els possibles subproductes indesitjats que es podien generar. Tenint en compte que estem desprotonant H<sub>α</sub> i que alhora tenim carbonils en el medi, hom pot pensar en una possible addició/condensació aldòlica.<sup>16</sup> A més a més, cal recordar que l'NaH, a més a més de ser una base forta, també es considera una espècie reductora, amb la qual cosa hi ha el perill latent de reduir els carbonils (èsters i cetones) del reactiu de partida.<sup>17</sup> Malgrat aquests possibles contratemps, s'ha vist experimentalment que sota aquestes condicions de treball s'obtenen els productes desitjats, i no s'han apreciat quantitats significatives d'altres subproductes.

L<sup>1</sup>H-RMN del compost Na[14] mostra l'assignació dels diferents pics de l'espectre amb els corresponents hidrògens que conté la molècula final (Figura 3.20). El pic més simptomàtic per afirmar que la reacció s'ha produït sobre el carboni intercarbonílic és el que apareix a 3.73 ppm. Com es veu a l'espectre, aquest pic és un triplet que integra 1H, en perfecte concordança amb l'únic hidrogen enllaçat al carboni intercarbonílic, el qual s'acobla amb el grup metilè contigu provinent de l'anell de dioxà obert del compost **3** (l<sup>1</sup>H-RMN de l'acetoacetat d'etil comercial presenta un singlet que integra 2H). Cal remarcar que el senyal degut als hidrògens directament enllaçats al carboni del clúster (C<sub>c</sub>-H), que apareix a 4.29 ppm, presenta un pic molt més ample que la resta. Aquest fet s'explica degut a l'acoblament d'aquests hidrògens amb els bors propers del clúster. El fet de que el temps de relaxació del bor sigui molt menor que el dels hidrògens provoca un eixamplament del senyal de l'hidrogen.<sup>18</sup>

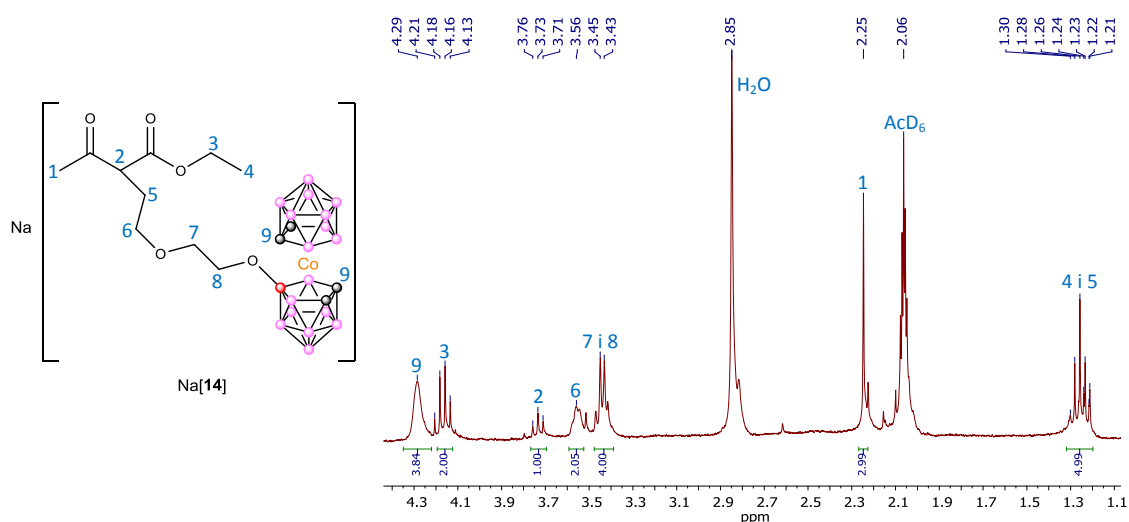


Figura 3.20. Assignació dels pics de l' $^1\text{H}$ -RMN del producte Na[14].

La Figura 3.21 mostra l'espectre de masses MALDI-TOF obtingut pel compost Na[15]. Com es pot apreciar, el pes molecular teòric de l'anió [15] (536.89 g/mol) s'ajusta perfectament al pes experimental trobat (537.41 m/z). A més a més, l'espectre experimental complet només presenta un sol pic, clar i net, indicant que no s'han format subproductes indesitjats o possibles degradacions del compost final. Aquesta tècnica ens aporta informació rellevant sobre el grau de conversió de qualsevol reacció així com de la puresa del compost químic analitzat; sempre que aquests siguin iònics i de pesos moleculars no gaire elevats, com és el cas dels nostres metal·lacarborans.

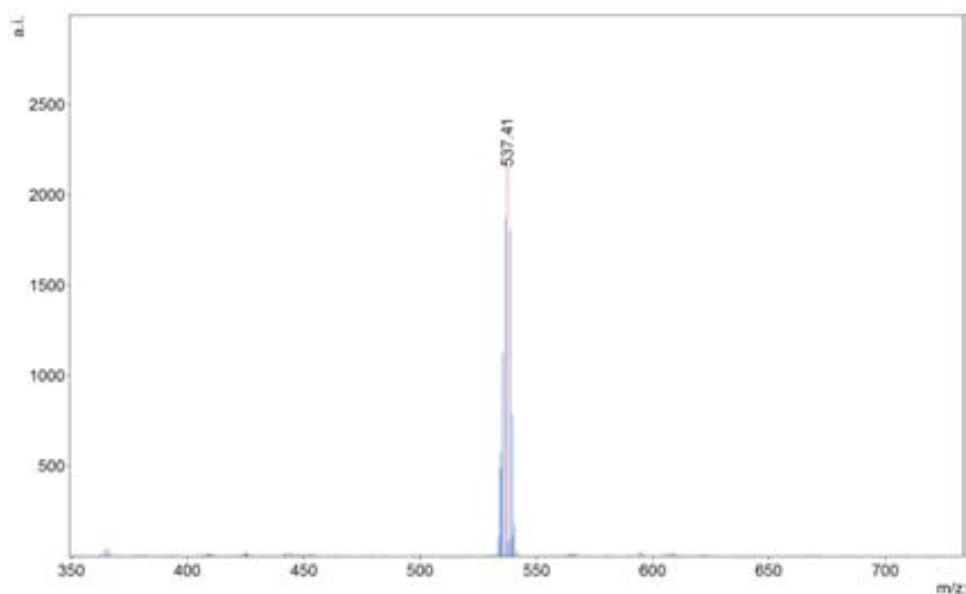
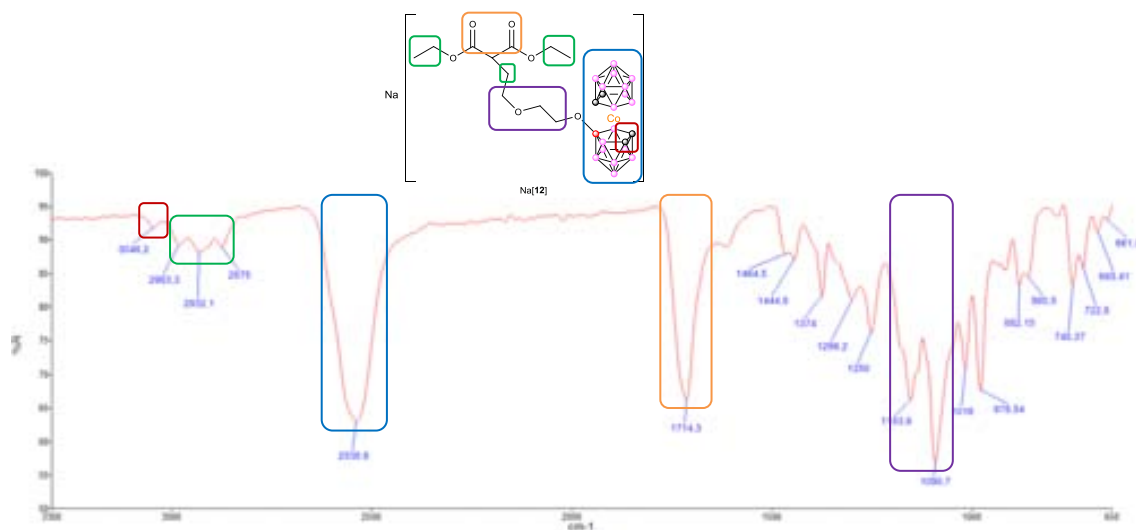


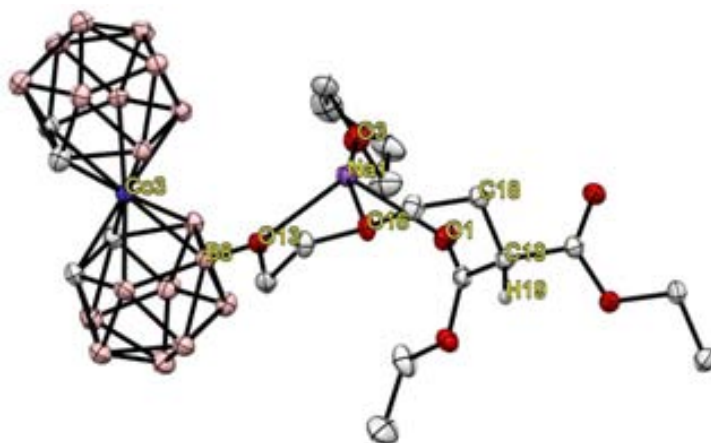
Figura 3.21. Espectre de masses MALDI-TOF del compost Na[15].

Complementàriament a aquestes tècniques, s'ha mesurat l'espectre IR dels diferents compostos. La Figura 3.22 mostra l'assignació de les bandes de vibració IR amb cadascun dels enllaços presents en el compost Na[12]. Les més destacables i diagnòstiques són les vibracions dels enllaços B-H ( $2538.6\text{ cm}^{-1}$ ), C=O ( $1714.3\text{ cm}^{-1}$ ), C<sub>c</sub>-H ( $3046.2\text{ cm}^{-1}$ ), C(sp<sup>3</sup>)-H ( $2932.1\text{ cm}^{-1}$ ) i C(sp<sup>3</sup>)-O-C(sp<sup>3</sup>) ( $1153.6\text{ cm}^{-1}$  i  $1090.7\text{ cm}^{-1}$ ).



**Figura 3.22.** Espectre IR del compost Na[12], amb la corresponent assignació de senyals.

L'última prova que evidencia la síntesi dels productes monosubstituïts ha estat l'obtenció de monocristalls del compost Na[12], resolts mitjançant la difracció de Raigs-X. Els cristalls s'han obtingut per evaporació lenta de THF (Veure Figura 3.23).



**Figura 3.23.** Representació ORTEP de l'estructura cristal·lina del compost Na[12], amb una molècula de THF addicional coordinada al sodi. El cristall presenta un grup espacial P -1, amb un sistema cristal·lí de tipus triclínic. Les dimensions (Å) de la cel·la unitària són: **a** 10.5096, **b** 10.8519, **c** 18.1935; i els angles (°) de la mateixa són: **α** 82.413, **β** 84.118, **γ** 68.901. El volum total de la cel·la és de 1915.51 Å<sup>3</sup>. El valor de R del cristall és de 3.8%, un valor molt bo que certifica la fiabilitat i l'exactitud del cristall. Els àtoms d'hidrogen s'han omès per una millor visualització.

A l'estructura cristal·lina es distingeix clarament la presència d'un sol hidrogen intercarbonílic (H19), confirmant que la monosubstitució s'ha produït a la posició desitjada. L'altre substituent del carboni intercarbonílic (C19) és el carboni terminal de l'anell de dioxà obert (C18). A més a més, veiem com el sodi està coordinat als dos oxígens de l'anell de dioxà (O13 i O16), amb l'oxigen d'un dels dos grups èster del malonat de dietil (O1) i amb l'oxigen d'una molècula de THF del dissolvent (O3).

### » 3.1.3.2. 4-Cloroacetoacetat d'etil

Seguint la mateixa estratègia sintètica (síntesi acetoacètica), s'han sintetitzat un parell de productes nous emprant un derivat clorat de l'acetoacetat d'etil, el 4-cloroacetoacetat d'etil, substituint novament 1 dels H<sub>α</sub> pel reactiu **3**, formant Na[**16**] amb un rendiment del 87%; o per **4**, formant Na[**17**] amb un rendiment del 64% (esquema sintètic a la Figura 3.24).

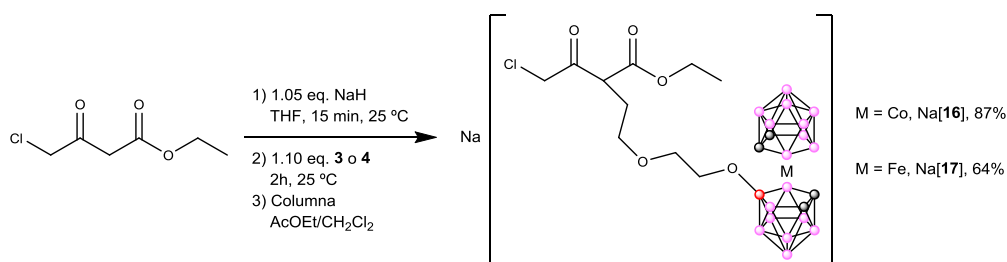


Figura 3.24. Esquema de síntesi dels productes Na[**16**] i Na[**17**].

L'espectre de masses MALDI-TOF del compost Na[**16**] es mostra a la Figura 3.25. El pic molecular a 574.69 m/z correspon exactament al pes molecular teòric de l'anió [**16**]<sup>-</sup> (574.42 g/mol). A més a més, no s'aprecia cap altre senyal fruit de subproductes indesitjats.

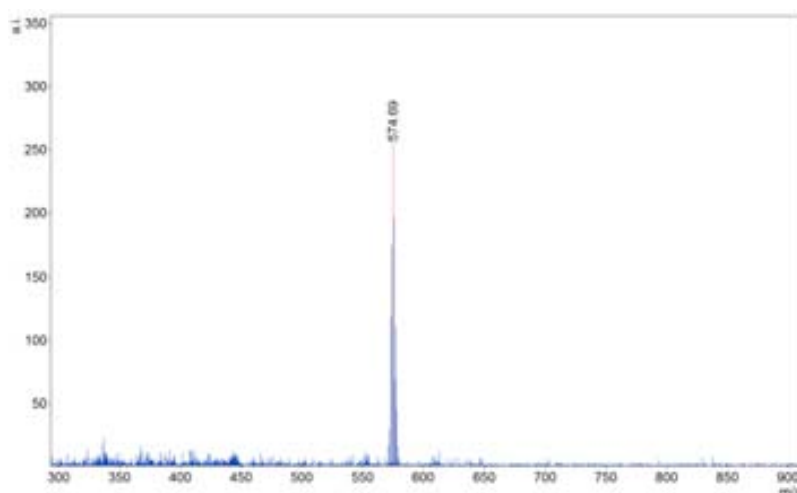


Figura 3.25. Espectre MALDI-TOF del compost Na[**16**].

» 3.1.3.3. 1-Bromometil-*o*-carborà

L'últim exemple de monosubstitució s'ha fet sobre la molècula d'1-bromometil-*o*-carborà, descrita prèviament a la bibliografia.<sup>19</sup> Aquest compost presenta un grup metilè entremig de dos grups electró-atraients (brom i *o*-carborà), fet que empobreix electrònicament els dos protons del grup metilè, augmentant-ne la seva acidesa.

Per desprotonar aquest metilè s'ha emprat una base menys forta que l'NaH, com és el <sup>t</sup>BuOK, ja que la presència de l'*o*-carborà amb 1 hidrogen relativament àcid (l'hidrogen del carboni del clúster, C<sub>c</sub>-H)<sup>20</sup> podria provocar l'obtenció de productes secundaris indesitjats. Així, la Figura 3.26 mostra la ruta sintètica seguida per a obtenir el producte K[**18**] amb un rendiment del 54%.

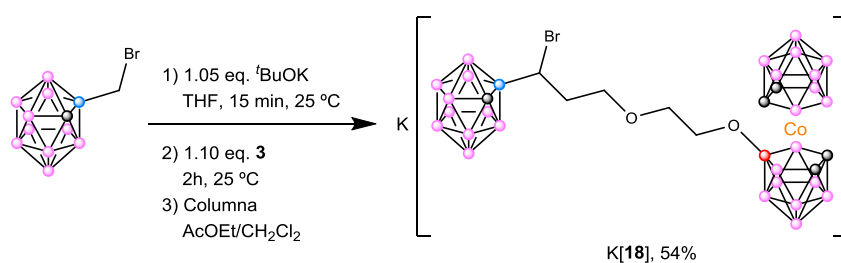


Figura 3.26. Esquema sintètic del compost K[**18**].

Novament, l'espectre MALDI-TOF de la Figura 3.27 demostra la puresa del producte final aïllat, mostrant un sol pic, clar i net, sense presència considerable d'impureses o altres subproductes. El pic experimental trobat, 648.04 m/z, encaixa perfectament amb el pes molecular de l'aníon [**18**], 646.99 g/mol.

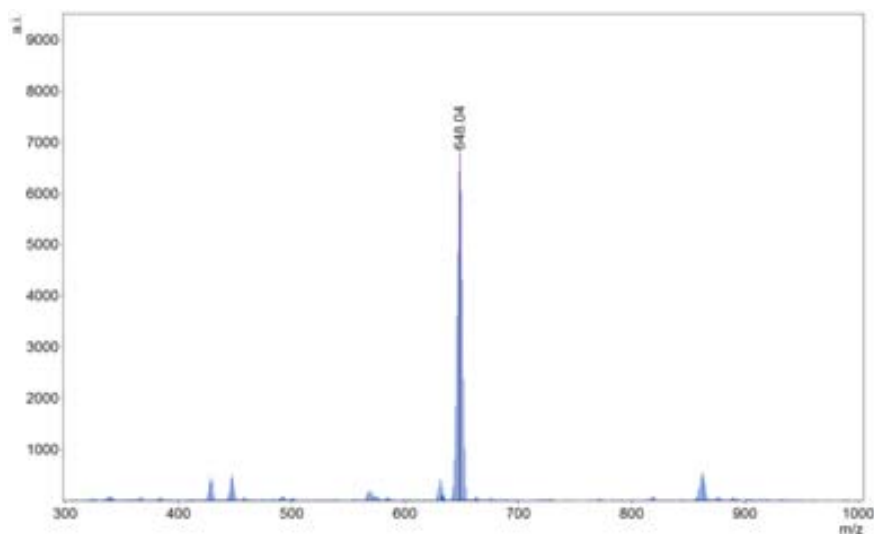
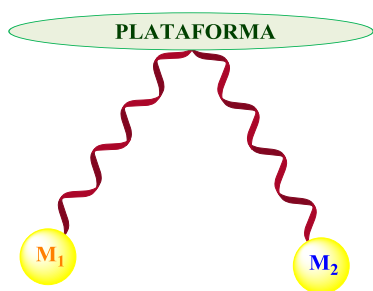


Figura 3.27. Espectre MALDI-TOF del compost K[**18**].

### 3.1.4. Homo i hetero-disubstitucions

Tal i com s'ha comentat amb anterioritat, l'objectiu principal d'aquesta part del treball és l'obtenció de molècules hetero-polisubstituïdes, preferiblement en un sol punt de la plataforma per facilitar la substitució seqüencial. A més a més, aquest fet permet assolir una proximitat espacial molt important de cara a posteriors transferències electròniques d'esfera externa.<sup>21</sup>



La representació esquemàtica del que es pretén assolir amb la disubstitució es mostra a la Figura 3.28. Tenint en compte l'èxit sintètic de les 3 estratègies del subapartat 3.1.3, s'ha decidit continuar amb les síntesis malònica i acetoacètica, ja que han estat les més simples i les que majors rendiments han presentat.

Figura 3.28. Representació esquemàtica de la hetero-disubstitució d'una plataforma.

#### » 3.1.4.1. Homo-disubstitucions

Aquestes síntesis, com sovint es descriu a la bibliografia de la química orgànica bàsica, permeten fer la disubstitució en un sol pas (*one-pot*), afegint alhora 2 equivalents de base i 2 equivalents de l'halur d'alquil que es vulgui introduir.<sup>22</sup> Malgrat aquesta aparent simplicitat, experimentalment s'ha vist que l'addició de 2 equivalents de NaH seguits de 2 equivalents de **3** o **4** no condueixen al producte disubstituint (veure Figura 3.29). S'obté una part del producte monosubstituint i d'altres impureses. Aquest fet probablement és degut a l'acidesa relativa dels hidrògens directament enllaçats als carbonis del clúster (C<sub>C</sub>-H). La diferent electronegativitat d'aquests dos elements ( $\chi_{\text{C}} = 2.5$ ,  $\chi_{\text{H}} = 2.2$ ) fa que l'enllaç estigui lleument polaritzat,<sup>20</sup> aportant al carboni una certa densitat de càrrega negativa ( $\delta^-$ ) i a l'hidrogen un cert caràcter àcid ( $\delta^+$ ). Malgrat afegir els productes **3** i **4** després de l'addició de la base, es poden produir re-equilibris àcid-base que condueixin a la formació de subproductes indesitjats.

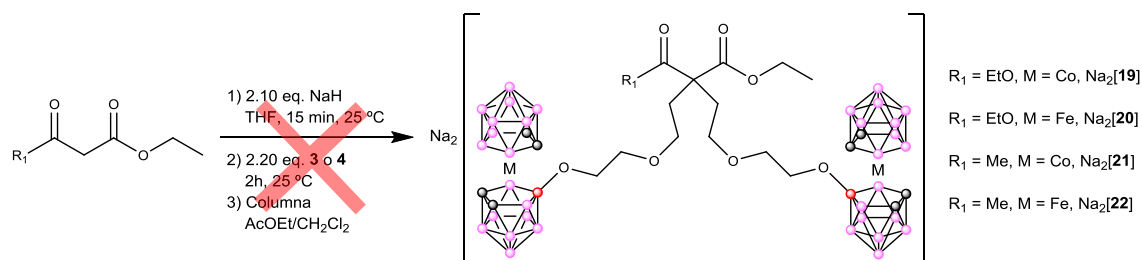


Figura 3.29. Esquema de síntesi malònica i acetoacètica "one-pot" infructuosa.



La solució a aquest inconvenient ha estat força trivial: enlloc de fer la síntesi en un sol pas cal fer-la en dos passos. Dit d'altra manera, inicialment s'ha de monosubstituir les plataformes orgàniques amb els compostos **3** i **4**, aïllar els productes i purificar-los (compostos Na[5]-Na[8] esmentats anteriorment), i finalment repetir el mateix procediment (Figura 3.30).

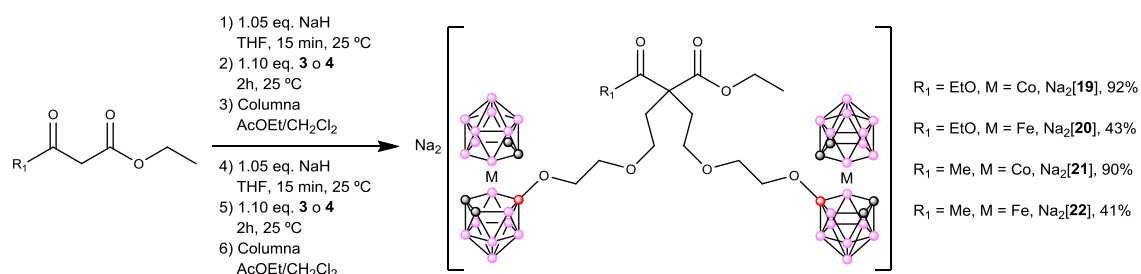


Figura 3.30. Esquema de síntesi dels productes Na<sub>2</sub>[**19**]-Na<sub>2</sub>[**22**].

La caracterització d'aquests productes es fa de la mateixa manera que amb els monosubstituïts. En aquest cas l'espectrometria de masses resulta de gran utilitat ja que permet veure la puresa del producte disubstituït respecte al monosubstituït. La Figura 3.31 mostra l'espectre MALDI-TOF de la molècula Na<sub>2</sub>[**19**]. Com s'ha explicat, aquesta tècnica permet la detecció de monoanions. Això vol dir que la molècula Na<sub>2</sub>[**19**] quedarà ionitzada en Na<sup>+</sup> i Na[**19**]<sup>-</sup> pel làser de l'aparell, i aquesta última serà la que es detecta.

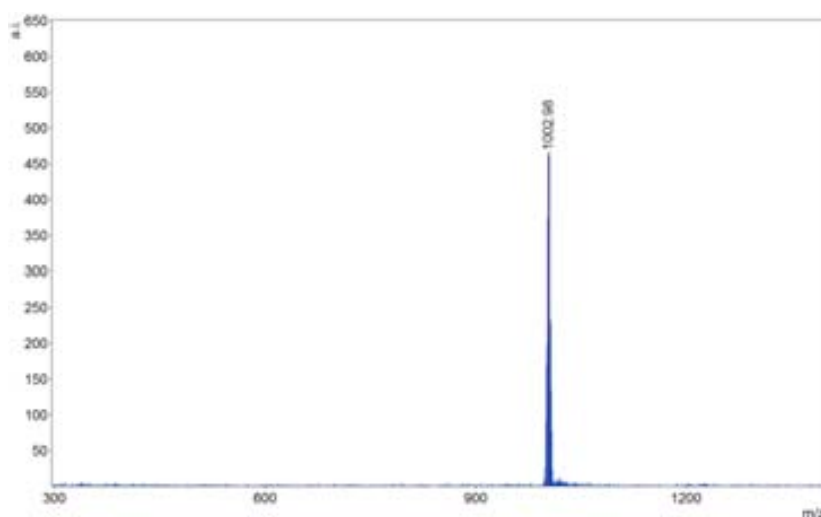


Figura 3.31. Espectre MALDI-TOF del compost Na<sub>2</sub>[**19**].

La molècula Na<sub>2</sub>[**19**] té un pes molecular teòric de 1025.82 g/mol, i el seu monoanió (Na[**19**]<sup>-</sup>) de 1002.83 g/mol. Com es pot veure, el valor experimental (1002.98 m/z) encaixa perfectament amb el teòric. A més a més, l'absència de qualsevol pic a 570.01 g/mol (pes molecular del reactiu inicial ionitzat, [**12**]<sup>-</sup>) confirma la conversió total de la reacció.

## » 3.1.4.2. Hetero-disubstitucions

L'obtenció de plataformes hetero-polisubstituídes amb metal·lacarborans i amb bons rendiments és el gran objectiu d'aquest capítol. Aquest fet és de gran complexitat, i gens estudiat en la química del bor. Les síntesis malònica i acetoacètica permeten una hetero-disubstitució de manera controlada, regioselectiva i amb rendiments suficientment satisfactoris. L'estratègia de la substitució seqüencial explicada anteriorment (introducció d'un metal·lacarborà a la plataforma, aïllament i purificació del producte, introducció d'un segon metal·lacarborà diferent, i aïllament i purificació del producte dianiònic final) ha resultat ser de gran utilitat i s'ha assolit l'objectiu desitjat, tal i com es mostra a la Figura 3.32.

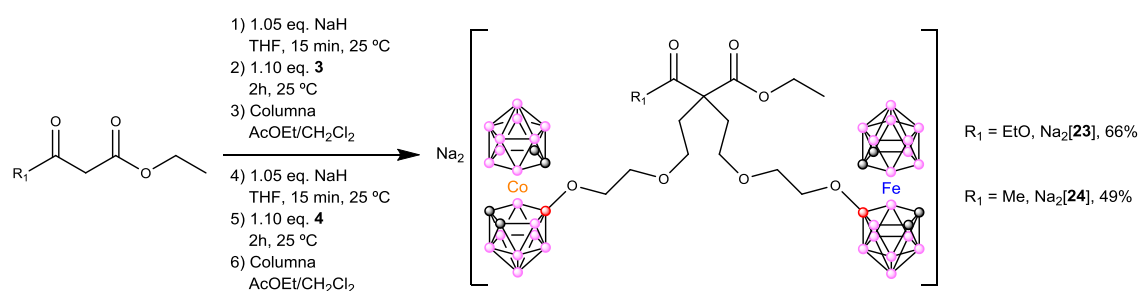


Figura 3.32. Esquema de síntesi dels productes Na<sub>2</sub>[**23**] i Na<sub>2</sub>[**24**].

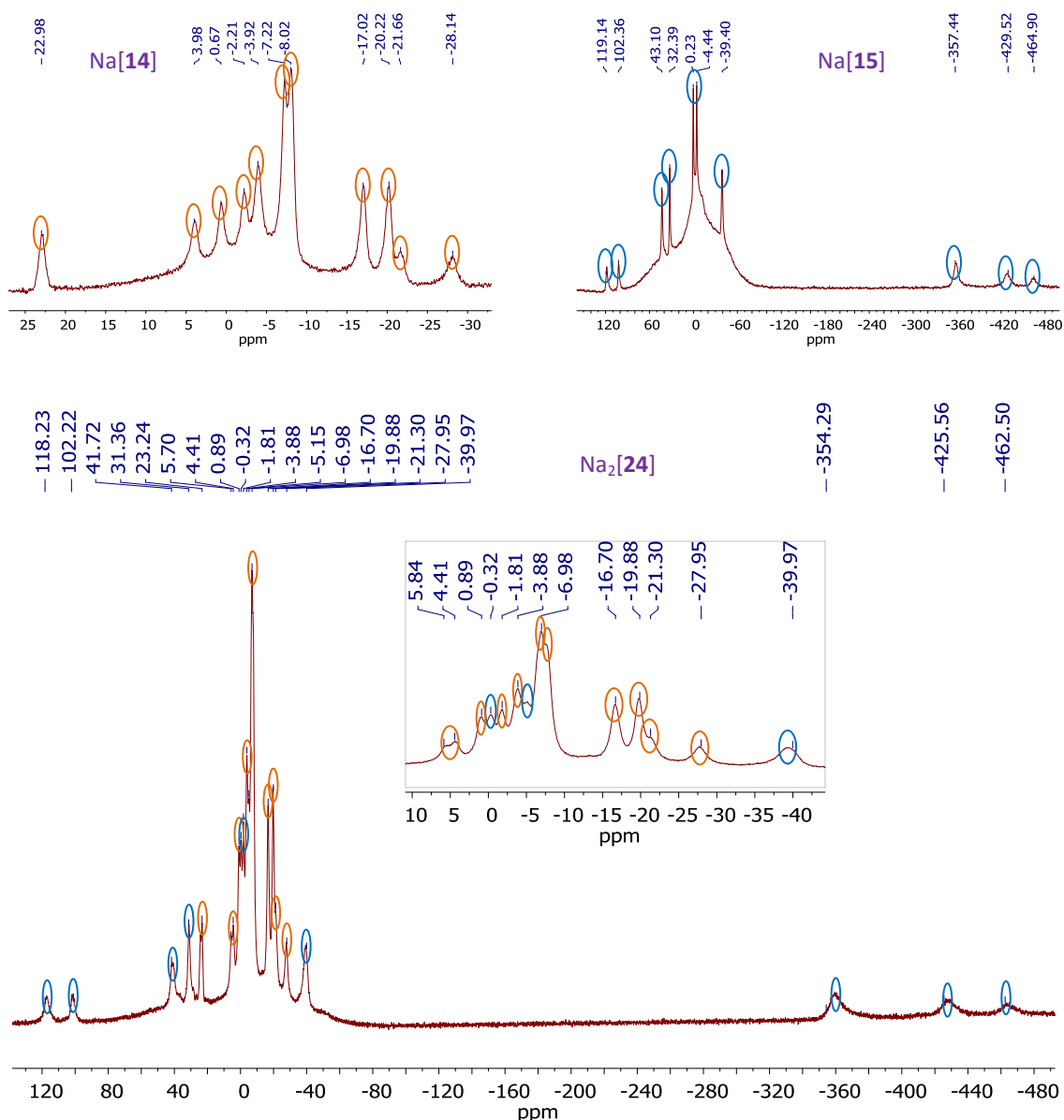
Com s'indica a les Figures 3.19 i 3.30, les mono i disubstitucions de les nostres plataformes orgàniques presenten millors rendiments a l'emprar **3** com a producte de partida enlloc de **4** (probablement degut a la major estabilitat del metal·lacarborà de cobalt). Per aquest motiu, al fer la hetero-disubstitució s'ha decidit que l'últim pas (la 2a substitució) sigui amb el metal·lacarborà de ferro (**4**), per minimitzar les pèrdues per baix rendiment en el primer pas (fet amb **3**).

La caracterització d'aquests dos nous productes també s'ha fet amb les tècniques esmentades anteriorment. Novament, la tècnica MALDI-TOF ens és de gran utilitat per certificar l'obtenció del producte final i la puresa del mateix. Així, si separem els 6 productes disubstituíts en 2 grups en funció de la plataforma orgànica emprada (els que contenen el malonat de dietil: Na<sub>2</sub>[**19**], Na<sub>2</sub>[**23**] i Na<sub>2</sub>[**20**]; i els que es basen en l'acetoacetat d'etil: Na<sub>2</sub>[**21**], Na<sub>2</sub>[**24**] i Na<sub>2</sub>[**22**]), veiem que la única diferència entre ells són el metall central del metal·lacarborà. La diferència en pes atòmic d'aquests 2 elements és de 3.09 g/mol. Aquestes variacions de massa es veuen reflectides perfectament a la Taula 3.2, on es mostren els pesos moleculars teòrics i experimentals dels 10 productes sintetitzats.

Compost	Fragment orgànic	Metal·lacarborà	PM teòric	PM experimental
[12] <sup>-</sup>	Malonat de dietil	Co	570.01	571.09
[13] <sup>-</sup>	Malonat de dietil	Fe	566.92	566.44
[14] <sup>-</sup>	Acetoacetat d'etil	Co	539.98	540.42
[15] <sup>-</sup>	Acetoacetat d'etil	Fe	536.89	537.41
Na[19] <sup>-</sup>	Malonat de dietil	Co-Co	1002.83	1002.98
Na[23] <sup>-</sup>	Malonat de dietil	Co-Fe	999.74	1000.09
Na[20] <sup>-</sup>	Malonat de dietil	Fe-Fe	996.65	996.91
Na[21] <sup>-</sup>	Acetoacetat d'etil	Co-Co	972.81	973.07
Na[24] <sup>-</sup>	Acetoacetat d'etil	Co-Fe	969.72	970.03
Na[22] <sup>-</sup>	Acetoacetat d'etil	Fe-Fe	966.63	966.88

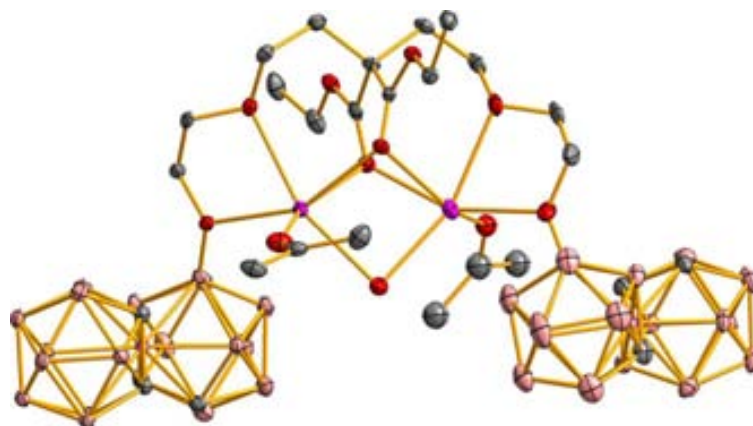
**Taula 3.2.** Comparativa dels pesos moleculars teòrics i experimentals dels compostos Na[12]-Na[15] i Na<sub>2</sub>[19]-Na<sub>2</sub>[24] obtinguts amb l'espectrometria de masses MALDI-TOF. Els pesos moleculars corresponen als monoanions.

Una altra tècnica útil i interessant per poder confirmar l'obtenció dels productes hetero-disubstituïts ha estat la ressonància magnètica nuclear de bor desacobrada de protó (<sup>11</sup>B{<sup>1</sup>H}-RMN). Si l'espècie hetero-disubstituïda s'ha format, l'RMN resultant hauria de ser la superposició dels respectius RMNs de les dues espècies monosubstituïdes per separat.<sup>23</sup> Dit d'altra manera, l'<sup>11</sup>B{<sup>1</sup>H}-RMN del compost Na<sub>2</sub>[24] hauria de correspondre a la superposició dels <sup>11</sup>B{<sup>1</sup>H}-RMNs dels compostos Na[14] i Na[15]. La Figura 3.33 il·lustra clarament aquest fet. Com es pot observar, l'espectre del compost Na[14] presenta un conjunt d'11 senyals amb un patró 1:1:1:1:2:3:3:2:2:1:1, corresponents a la integració dels 18 àtoms de bor del clúster. Com que aquest compost té el metall (cobalt) en estat d'oxidació +3, es tracta d'un compost diamagnètic, amb una configuració electrònica [Ar]3d<sup>6</sup>. Aquests fet fa que els senyals apareguin en un rang de 25 a -30 ppm, finestra habitual per aquest tipus de metal·lacarborans. El mateix passa amb el compost Na[15], que presenta 10 senyals amb un patró d'integració de 1:1:2:2:2:2:2:4:1:1, corresponents als 18 àtoms de bor del clúster. Aquest compost també té el seu metall (ferro) en estat d'oxidació +3, però degut a la seva configuració electrònica ([Ar]3d<sup>5</sup>) és un compost paramagnètic amb 1 electró desaparellat. Aquest fet comporta notables conseqüències a l'<sup>1</sup>H-RMN i l'<sup>11</sup>B-RMN, provocant un eixamplament de la finestra de treball de l'<sup>11</sup>B-RMN (rang entre 150 a -500 ppm) i una pèrdua de la multiplicitat dels senyals a l'<sup>1</sup>H-RMN.<sup>24</sup> Això és degut al camp magnètic generat al si de la pròpia molècula per l'electró desaparellat, i al seu curt temps de relaxació, impossibilitant la detecció d'acoblaments amb altres nuclis magnètics.<sup>25</sup>



**Figura 3.33.**  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ -RMNs dels compostos Na[14] (espectre superior esquerra), Na[15] (espectre superior dreta) i  $\text{Na}_2$ [24] (espectre inferior). Es mostra la correlació de pics dels dos compostos monosubstituïts per separat (en taronja els de Na[14] i en blau els de Na[15]), i la superposició dels corresponents pics a l'espectre de la molècula  $\text{Na}_2$ [24]. Aquest últim espectre conté una ampliació del rang de 10 a -45 ppm.

Finalment s'han obtingut cristalls del compost  $\text{Na}_2$ [23] (veure Figura 3.34) en una barreja de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  amb unes gotes d'acetona. Malgrat això, el cristall es presenta en forma de macles i s'han pogut distingir 3 tipus de coordinació diferents envers al catió sodi per difracció de Raigs-X. El valor de R és raonable (8.0%), però ha resultat impossible assegurar la presència dels dos metalls (la presència d'aquests ja ha estat demostrada amb les tècniques anteriors). S'aprecia la substitució total del carboni intercarbonílic i la coordinació dels sodis amb els oxígens dels anells de dioxà, dels carbonils dels grups èsters i de les dues molècules d'acetona.



**Figura 3.34.** Representació ORTEP de l'estructura cristal·lina del compost  $\text{Na}_2[23]$ , amb dues molècules d'acetona coordinades als àtoms de sodi. El valor de R del cristall és de 8.0%. Els àtoms d'hidrogen s'han omès per una millor visualització.

Els rendiments globals es presenten a la Taula 3.3. Un fet experimental que cal destacar és el menor rendiment de totes les reaccions fetes amb el metal·lacarborà de ferro (partint de **4**) respecte a les del metal·lacarborà de cobalt (partint de **3**). Aquest fet es pot explicar per la major estabilitat dels metal·lacarborans de cobalt respecte als de ferro. A les disubstitucions succeeix el mateix fet: les que contenen dos cobalts presenten millors rendiments que les heterosubstitucions amb cobalt i ferro, i aquestes alhora millors rendiments que les que contenen dos ferros. Paral·lelament, es veu que l'ús de les dues plataformes orgàniques emprades (malonat de dietil i acetoacetat d'etil) no afecten el rendiment global de les reaccions.

Compost	Fragment orgànic	Metal·lacarborà	Rendiment (%)
Na[12]	Malonat de dietil	Co	96
Na[13]	Malonat de dietil	Fe	68
Na[14]	Acetoacetat d'etil	Co	95
Na[15]	Acetoacetat d'etil	Fe	61
$\text{Na}_2[19]$	Malonat de dietil	Co-Co	92
$\text{Na}_2[23]$	Malonat de dietil	Co-Fe	66
$\text{Na}_2[20]$	Malonat de dietil	Fe-Fe	43
$\text{Na}_2[21]$	Acetoacetat d'etil	Co-Co	90
$\text{Na}_2[24]$	Acetoacetat d'etil	Co-Fe	49
$\text{Na}_2[22]$	Acetoacetat d'etil	Fe-Fe	41

**Taula 3.3.** Rendiments globals obtinguts pel compostos Na[12]-Na[15] i  $\text{Na}_2[19]$ - $\text{Na}_2[24]$ .

## » 3.1.4.3. Caracterització electroquímica

Com que els metal·lacarborans són compostos electroactius i reversibles,<sup>26</sup> s'han estudiat amb la voltamperometria cíclica (VC). Aquesta ens permet detectar de manera qualitativa i quantitativa les espècies electroactives presents en solució.<sup>27</sup> Mitjançant un escombrat lineal cíclic de potencial es pot detectar els processos redox que tenen lloc en solució. Les condicions de mesura han estat sempre (en cas contrari ja s'indica als successius apartats) sota atmosfera de N<sub>2</sub>, havent desoxigenat prèviament la mostra. L'elèctrode de referència és de Ag/AgCl/TBACl (0.1 M en CH<sub>3</sub>CN), el de treball és un elèctrode de carboni vitri amb un diàmetre de 3 mm i el contra-elèctrode és un fil de Pt. La mostra, en una concentració de 1·10<sup>-3</sup> M, es dissolia en una solució 0.1 M de TBAPF<sub>6</sub> (electròlit inert) en acetonitril acabat de destil·lar i desoxigenat. La velocitat d'escombrat és de 100 mV/s. S'ha emprat el ferrocè com a referència tant interna com externa. Tots els potencials que es donen en aquest treball són respecte a la parella redox Fc<sup>+0</sup> ( $E_{1/2}$  vs. (Ag/AgCl/TBACl (0.1 M en CH<sub>3</sub>CN)) = 0.750 V).

D'entrada cal comentar el comportament dels metal·lacarborans emprats en aquest estudi. En primer lloc cal remarcar que ens hem centrat en la parella M<sup>3+/2+</sup> d'aquests compostos. Aquesta transició és perfectament reversible, presentant una diferència entre els pics d'oxidació i reducció d'uns 60-70 mV, molt propera a la ideal de 59 mV. El següent punt important és la gran diferència de valors de potencial entre el metal·lacarborà de cobalt (Cs[1]) i el de ferro (Cs[2]), Com es veu a la Taula 3.4, el compost Cs[1] presenta el seu potencial de semion a -1.75 V, mentre que el compost Cs[2] el presenta a -0.78 V, quasi 1 volt de diferència entre els dos. A més a més, si es comparen el compost Cs[1] amb el 3, i el Cs[2] amb el 4, es veu com en ambdós casos la diferència entre la forma aniònica i la zwitteriònica de cadascun dels metalls és d'uns 440 mV, estant sempre la forma aniònica desplaçada en sentit catòdic respecte a la forma zwitteriònica. Aplicant la llei de Coulomb aquest fet sembla lògic: en entorns químics semblants i estudiant la mateixa transició (M<sup>3+/2+</sup>), per una qüestió de càrregues electrostàtiques, sempre resultarà més senzill reduir (afegir 1 e<sup>-</sup>) una molècula zwitteriònica (neutre) que una molècula aniònica, degut a la repulsió existent entre càrregues negatives (es requereix menys energia, menys potencial).

Compost	Cs[1]	3	Cs[2]	4
$E_{1/2}$ (M <sup>3+/2+</sup> ) (V)	-1.75	-1.29	-0.78	-0.37

Taula 3.4. Valors de  $E_{1/2}$  dels compostos Cs[1], 3, Cs[2] i 4 (sempre front la parella Fc<sup>+0</sup>).

Mitjançant aquesta tècnica doncs, també es pot seguir el grau de conversió de les nostres reaccions de substitució, ja que el reactiu inicial és la forma dioxanada (zwitteriònica) del metal·lacarborà en qüestió, i el producte final sempre és la forma aniònica d'aquest últim, degut a la reacció d'obertura de l'anell de dioxà. La Figura 3.35 mostra la VC de la síntesi del compost Na[8] sense ser purificat per columna cromatogràfica, on es poden distingir clarament dos senyals: el més gran corresponent al metal·lacarborà aniònic de ferro (compost Na[8]) a -0.79 V; i un senyal molt menor a -0.37 V, corresponent al petit excés de reactiu zwitteriònic inicial (4) que no ha reaccionat i s'ha de separar per columna cromatogràfica.

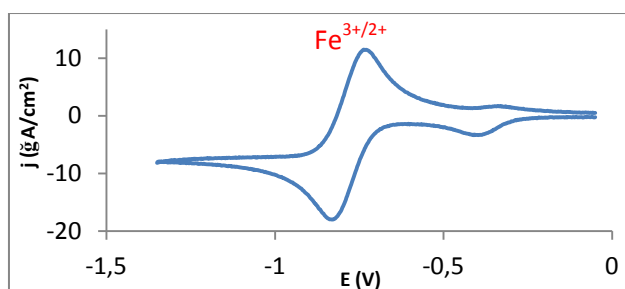


Figura 3.35. VC del compost Na[8] sense ser purificat per columna cromatogràfica.

Gràcies a la diferència de  $E_{1/2}$  dels metal·lacarborans de cobalt i ferro, es pot saber quin metall i quina proporció hi ha de cadascun d'ells en solució mitjançant la VC. D'aquesta manera es pot obtenir una nova prova complementària de l'obtenció dels compostos hetero-disubstituïts Na<sub>2</sub>[23] i Na<sub>2</sub>[24]. Com que ambdós compostos presenten la mateixa morfologia (només divergeixen en el metall del metal·lacarborà), és de suposar que els seus coeficients de difusió des del si de la dissolució fins a l'elèctrode seran iguals. Si això passa, la intensitat dels senyals de la VC deguts als dos metal·lacarborans hauran de tenir la mateixa altura, ja que són directament proporcionals a la quantitat de càrrega que passa a través de l'elèctrode. Com es veu a la figura 3.36, els dos pics tenen la mateixa intensitat, mostrant una proporció 1:1 de les dues espècies electroactives (cada pic correspon a la transferència d'1 sol electró).

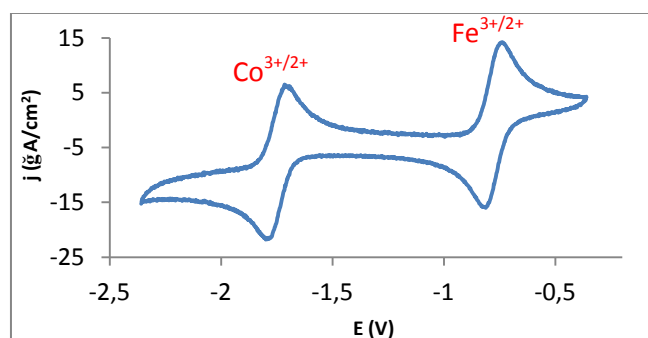


Figura 3.36. VC del compost Na<sub>2</sub>[24].

Com s'ha comentat, la VC és una tècnica quantitativa però amb moltes variables a tenir en compte a l'hora de quantificar i comparar mesures, com són el coeficient de difusió de l'espècie electroactiva ( $D$ , en  $\text{m}^2/\text{s}$ ), la seva concentració inicial ( $C^0$ , en  $\text{mol/l}$ ), la velocitat d'escombrat de la mesura ( $v$ , en  $\text{V/s}$ ), l'àrea de l'elèctrode de treball ( $A$ , en  $\text{m}^2$ ) i el nombre d'electrons transferits per molècula ( $n$ ). Tots aquests paràmetres tenen una incidència directa en la intensitat de pic de la VC ( $i_p$ , en  $\text{A}$ ), i queden recollits a l'equació de *Randles-Sevcik* (veure Equació 3.1).

$$i_p = 2.69 \cdot 10^5 \cdot n^{3/2} \cdot A \cdot D^{1/2} \cdot C^0 \cdot v^{1/2}$$

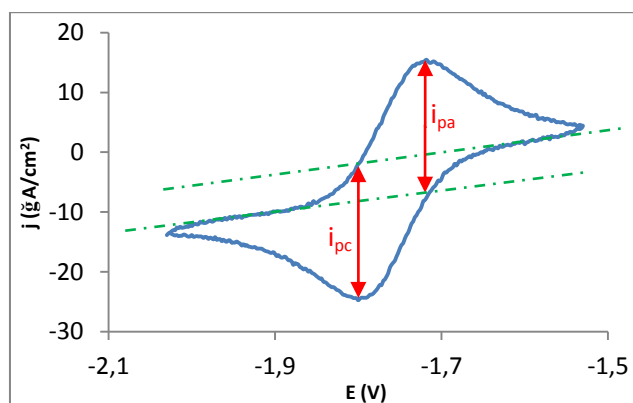
**Equació 3.1.** Equació cinètica general de *Randles-Sevcik*.

Aplicant aquesta equació al nostre cas concret tenim que:  $n$  serà igual a 1, ja que el metall passa d'estat d'oxidació +3 a +2, i al revés;  $A$  és coneguda i per tant serà una constant; la  $C^0$  també és coneguda ( $1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ ); i finalment el coeficient de difusió,  $D$ , no és conegut per a cada mostra, però degut a la morfologia similar de totes les molècules estudiades es considera constant. D'aquesta manera, l'equació de *Randles-Sevcik* general es pot simplificar pel nostre cas concret (equació 3.2), essent la intensitat del senyal del voltamperograma directament proporcional a la concentració de mostra inicial.

$$i_p = K \cdot C^0$$

**Equació 3.2.** Equació cinètica simplificada de *Randles-Sevcik*.

Per comprovar que aquesta aproximació és certa i es compleix es fa una recta de calibrat amb diferents quantitats (0.5, 1, 2, 3 i 5 mM) del corresponent metal·lacarborà (Cs[1] o Cs[2]). Es calcula l'alçada del pic per a cada cas de la següent manera (Figura 3.37):



**Figura 3.37.** VC del compost  $\text{Na}_2[5]$ , exemplificant la mesura de l'alçada del pic.



Es representa en un eix de coordenades els diferents resultats obtinguts, i es comprova la linealitat de la mesura (valors de  $R^2 > 0.99$ ) (Figura 3.38). Aquest fet demostra i avala les suposicions fetes a l'equació 3.2 i la proporcionalitat entre la concentració de la mostra i l'alçada dels pics, considerant els coeficients de difusió (D) constants per a cada tipus de metal·lacarborà, però observant-se una lleugera variació entre els compostos de cobalt i ferro.

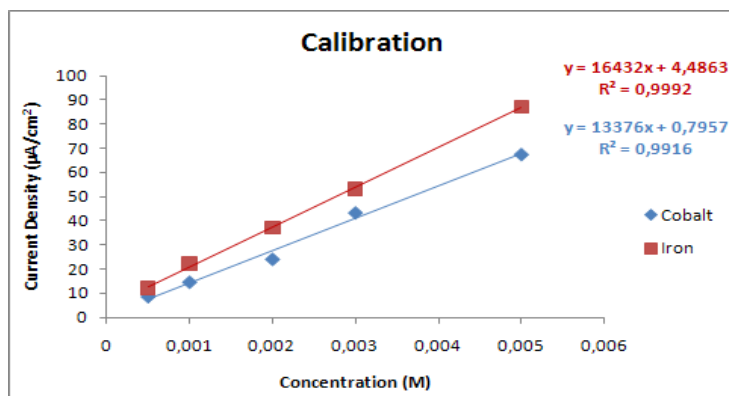


Figura 3.38. Recta de calibratge del pic  $M^{3+/2+}$  de la VC a diferents concentracions de mostra.

Per finalitzar aquest capítol, s'ha aplicat aquesta recta de calibratge als diferents compostos sintetitzats en aquest apartat, obtenint en tots els casos el nombre d'equivalents predits i caracteritzats per altres mètodes. La Taula 3.5 mostra l'exemple dels valors obtinguts per interpolació a la recta de calibratge dels valors de densitat de corrents obtinguts de les VC dels compostos  $Na_2[21]$ ,  $Na_2[22]$  i  $Na_2[24]$  (disubstitució de l'acetoacetat d'etil). Així es veu com pel compost  $Na_2[21]$  la predicció de la recta és de 2.10 equivalents de metal·lacarborà de cobalt, pel compost  $Na_2[22]$  és de 1.91 del metal·lacarborà de ferro i pel compost  $Na_2[24]$  es fa la doble predicció d'1.06 equivalents del metal·lacarborà de cobalt i de 0.93 del de ferro. D'aquesta manera s'ha pogut demostrar que la VC és una tècnica qualitativa i quantitativa pels metal·lacarborans. Aquest fet també serà estudiat al capítol 3.2 d'aquesta tesi doctoral.

Compost	Metall	Densitat de corrent ( $\mu A/cm^2$ )	Equivalents teòrics de metall per molècula	Equivalents de metall interpolant a la recta
$Na_2[21]$	Co-Co	28.94	2 Co	2.10 Co
$Na_2[22]$	Fe-Fe	35.89	2 Fe	1.91 Fe
$Na_2[24]$	Co-Fe	15.01	1 Co	1.06 Co
	Co-Fe	19.77	1 Fe	0.93 Fe

Taula 3.5. Equivalents de metall (metal·lacarborà) obtinguts per interpolació de les alçades dels pics de la VC dels compostos  $Na_2[21]$ ,  $Na_2[22]$  i  $Na_2[24]$  a la recta de calibratge.

### **3.2. Propietats electroquímiques dels metal·lacarborans**

Degut a la naturalesa electroactiva dels metal·lacarborans<sup>26</sup> s'han pogut fer diversos estudis de les propietats electroquímiques d'aquests compostos de cara a la seva possible aplicació com a materials moleculars. Així, s'han estudiat la seva naturalesa redox, processos d'electropolimerització, modulació del potencial redox, electrocromisme i capacitat d'inhibició de fluorescència de fotosensibilitzadors.

Tots els experiments realitzats i els resultats mostrats en aquest capítol han estat obtinguts bàsicament als laboratoris de l'ICMAB-CSIC, però cal remarcar que s'ha estat col·laborant estretament amb la Dra. Fabrizia Fabrizi de Biani, líder del grup d'Electroquímica Inorgànica de la Universitat de Siena, on he realitzat una de les meves dues etapes doctorals.

#### **3.2.1. Naturalesa electroquímica dels metal·lacarborans**

Com s'ha comentat al capítol anterior, tant la molècula Cs[1] com la Cs[2] contenen un metall central en estat d'oxidació +3 (Co i Fe, respectivament). Pel cas de Cs[1] es tracta d'un metall amb configuració electrònica  $d^6$ , mentre que pel Cs[2] és un  $d^5$ . Aquest fet comporta conseqüències en els potencials dels diferents processos redox que aquests compostos poden presentar. Tot seguit es presenta un estudi exhaustiu de la naturalesa redox dels 2 compostos.

##### *» 3.2.1.1. Processos redox*

La molècula Cs[1] presenta 3 processos redox diferenciats i reversibles, corresponents a les transicions  $Co^{2+/+}$ ,  $Co^{3+/2+}$  i  $Co^{4+/3+}$ ; mentre que el compost Cs[2] presenta 2 transicions:  $Fe^{3+/2+}$  (reversible) i  $Fe^{4+/3+}$  (irreversible). Aquests processos són visibles mitjançant la voltamperometria cíclica (VC) i per voltamperometria d'ona quadrada (VOQ). La Figura 3.39 mostra la VC i la VOQ del compost Cs[1], amb els 3 processos redox esmentats (el procés  $Co^{2+/+}$  apareix molt proper a la reducció del dissolvent). Les condicions de mesura, com s'ha comentat en el capítol anterior, han estat sempre (en cas contrari ja s'indica a cada apartat) sota atmosfera de  $N_2$  havent desoxigenat prèviament la mostra. L'elèctrode de referència ha estat el de Ag/AgCl/TBACl (0.1 M en  $CH_3CN$ ), el de treball un elèctrode de carboni vitri amb un diàmetre de 3 mm i el contra-elèctrode un fil de Pt. La mostra, en una concentració de  $1 \cdot 10^{-3}$  M, s'ha dissolt en una solució 0.1 M de TBAPF<sub>6</sub> (electròlit inert) en  $CH_3CN$  acabat de destil·lar i desoxigenat. La velocitat d'escombrat és de 100 mV/s per a la VC i de 25 mV/s per a la VOQ. S'ha emprat el ferrocè com a referència externa. Tots els potencials d'aquest treball són respecte la parella  $Fc^{+/0}$  ( $E_{1/2}$  vs. (Ag/AgCl/TBACl (0.1 M en  $CH_3CN$ )) = 0.750 V).

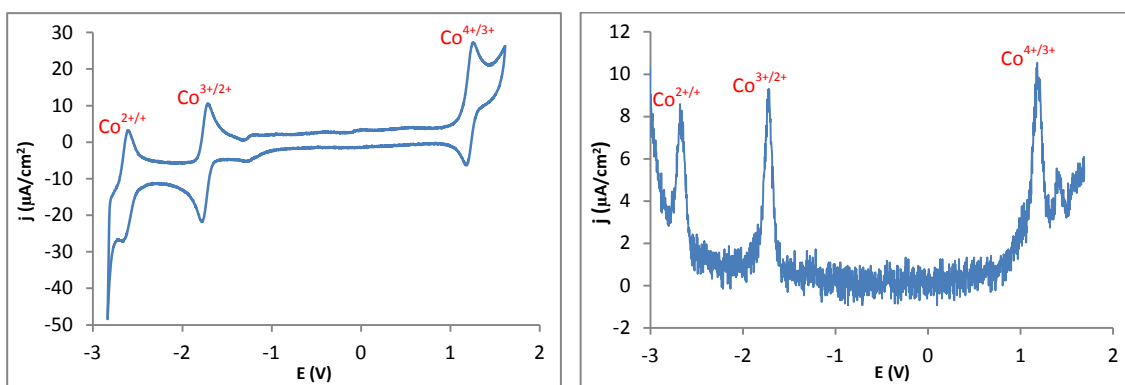


Figura 3.39. VC i VOQ del compost Cs[1].

Per altra banda, la Figura 3.40 mostra la VC i la VOQ del compost Cs[2], amb els 2 processos redox comentats anteriorment (el procés de  $\text{Fe}^{3+/2+}$  perfectament reversible, i el de  $\text{Fe}^{4+/3+}$  irreversible). La transició de  $\text{Fe}^{2+/+}$  no apareix en tot el rang de treball de  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

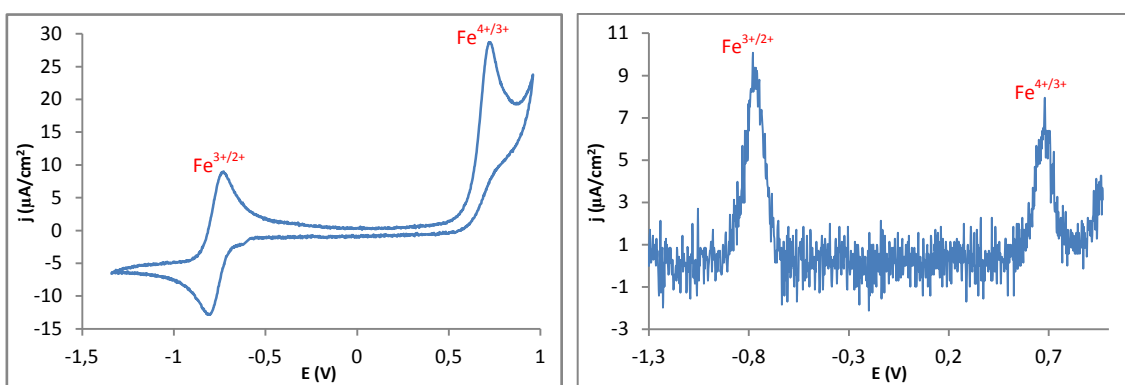


Figura 3.40. VC i VOQ del compost Cs[2].

Els valors dels respectius potencials de cada procés redox es detallen a la Taula 3.6, ordenats per valor creixent de potencial.

Compost	Procés redox	Reversibilitat	$E_{1/2}$ ( $^*E_{\text{oxid}}$ ) (V)
Cs[1]	$\text{Co}^{2+/+}$	Sí	-2.64
	$\text{Co}^{3+/2+}$	Sí	-1.75
	$\text{Co}^{4+/3+}$	Sí	+1.22
Cs[2]	$\text{Fe}^{3+/2+}$	Sí	-0.78
	$\text{Fe}^{4+/3+}$	No	+0.76*

Taula 3.6. Valors de  $E_{1/2}$  dels diferents processos redox dels compostos Cs[1] i Cs[2].

## » 3.2.1.2. Reversibilitat

La reversibilitat dels diferents senyals de les VC ha estat comprovada mitjançant un procediment molt utilitzat en electroquímica. Es tracta de mesurar la VC de la mostra a diferents velocitats d'escombrat i comparar en cada cas les intensitats dels pics catòdics i anòdics. Evidentment, les intensitats varien en funció de la velocitat d'escombrat (són directament proporcionals), però la relació entre els dos pics del procés redox ha de ser constant sempre que es tracti d'un procés perfectament reversible.<sup>28</sup>

Aquest mètode s'ha aplicat als 4 processos reversibles esmentats amb anterioritat, confirmant-ne la seva reversibilitat. La Taula 3.7 mostra l'exemple de càlcul per a la transició  $\text{Co}^{3+/2+}$  de la molècula Cs[1]. Com es pot veure, la relació entre les intensitats dels senyals és constant a les diferents velocitats d'escombrat, demostrant la reversibilitat del procés.

Velocitat escombrat (mV/s)	Intensitat pic catòdic ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ )	Intensitat pic anòdic ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ )	Pic anòdic/pic catòdic
5000	91.6	87.1	0.95
2000	60.7	57.6	0.95
1000	44.2	42.9	0.97
500	31.8	31.4	0.99
200	20.6	20.9	1.01
100	14.6	15.2	1.04
50	10.7	10.8	1.01
20	7.3	7.5	1.03

Taula 3.7. Demostració de la reversibilitats del procés redox  $\text{Co}^{3+/2+}$  del compost Cs[1] per VC.

## » 3.2.1.3. Electròlisi del ferrabisdicarbollur de cesi (Cs[1])

Un cop estudiats els diferents processos redox dels compostos electroactius i la seva reversibilitat, s'ha estudiat també l'estabilitat de les espècies redox formades a través de l'electròlisi. S'ha treballat en una cel·la amb dos compartiments separats per un *frit* porós. En un compartiment (el de treball) es col·loca la substància a electrolitzar dissolta en acetonitril amb electròlit de fons, un elèctrode de referència (Ag/AgCl/TBACl (0.1 M en  $\text{CH}_3\text{CN}$ )) i un de treball (fil de Pt enrotllat); tot sota agitació constant i amb bombolleig de  $\text{N}_2$ . A l'altre compartiment hi ha dissolvent amb sal de fons, i un contra-elèctrode (fil de Pt enrotllat). La Figura 3.41 mostra una fotografia del muntatge.



Figura 3.41. Muntatge de l'experiment d'electròlisi del compost Cs[1].

La concentració de substància electroactiva i de la sal de fons (electròlit inert) és idèntica a la de les mesures de VC i VOQ:  $1 \cdot 10^{-3}$  M i 0.1 M, respectivament. Aquest fet permet fer experiments d'electròlisi i posteriors mesures de VC i VOQ amb la mateixa solució, fet que permet estudiar amb profunditat la mostra. Cal subratllar que la presència de la sal de fons (electròlit inert) és fonamental per fer aquests experiments i mesures electroquímiques, ja que permet el pas de corrent a través de la solució sense emetre cap tipus de senyal interferent.

Un cop enllestit el muntatge es fan les diferents electròlisis dels compostos. Pel cas concret de la molècula Cs[1], de color groc pàl·lid, es fa l'electròlisi d'oxidació a +1.40 V ( $E_{1/2}$  ( $\text{Co}^{4+/3+}$ ) = +1.22 V), mentre que l'electròlisi de reducció es fa a -2.00 V ( $E_{1/2}$  ( $\text{Co}^{3+/2+}$ ) = -1.75 V). Sempre és recomanable realitzar les electròlisis a uns 200 mV per sobre o per sota (segons el procés desitjat) del valor de  $E_{1/2}$ , d'aquesta manera es garanteix una velocitat de transferència electrònica suficientment ràpida i s'evita al màxim altres possibles processos redox secundaris indesitjats, com podrien ser reaccions del propi dissolvent, impureses electroactives en solució, etc.

Els resultats d'aquestes dues electròlisis han estat inesperats: cap dels dos processos redox han resultat estables en les condicions de treball. No s'ha observat cap canvi de color significatiu. Cal recordar que estem parlant de transicions d-d del metall central ( $d^6 \rightarrow d^7$  per la reducció i  $d^6 \rightarrow d^5$  per l'oxidació), fet que hauria de comportar un canvi de coloració associat.<sup>29</sup> A més a més, el pas de corrent (Coulombs) a través de l'elèctrode de treball és molt superior a l'equivalent a 1 electró (en ambdós processos). De fet, es veu pas de corrent lineal amb el pas del temps (hauria de tendir asimptòticament al nombre de Coulombs corresponents a la transferència d'1 electró, en funció de la massa de mostra electrolitzada). Aquest fet indica que hi ha una transferència electrònica (i per tant un procés redox) constant a l'elèctrode (i consegüentment al si de la solució). La Figura 3.42 mostra la gràfica C/t de l'electròlisi de reducció del compost Cs[1].

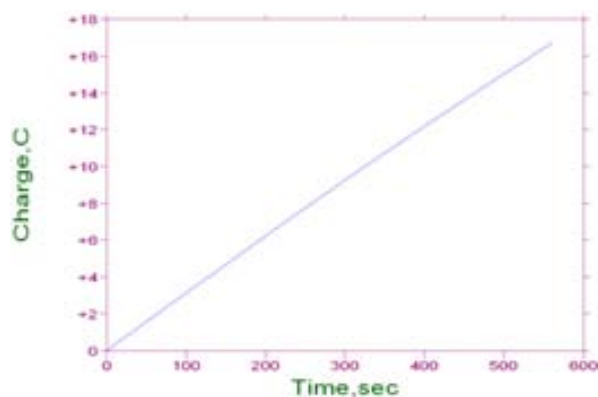


Figura 3.42. Gràfica C/t corresponent a l'electròlisi de reducció de la molècula Cs[1].

L'explicació més raonable a aquest fet és que, degut a l'alt  $E_{1/2}$  d'oxidació, al molt negatiu  $E_{1/2}$  de reducció i a les condicions de treball del nostre muntatge, l'espècie formada no és estable i reverteix automàticament al seu estat més estable, l'inicial. Molt probablement les espècies de  $\text{Co}^{4+}$  i  $\text{Co}^{2+}$  formades reaccionen amb algun reductor o oxidant, respectivament, donant com a resultat una electròlisi infinita, en la qual el pas de corrent no s'acaba.

Un cop acabada l'electròlisi fallida es mesura la VC d'ambdós casos. El voltamperograma obtingut resulta idèntic al de la mostra inicial, confirmant que les transicions redox  $\text{Co}^{4+/3+}$  i  $\text{Co}^{3+/2+}$  són reversibles, no hi ha hagut cap alteració química del producte (l'espectre MALDI-TOF dels compostos demostra el mateix). Es pot dir que les transicions són reversibles, però inestables, en les nostres condicions de treball.

#### » 3.2.1.4. Electròlisi del ferrabisdicarballur de cesi (Cs[2])

Contràriament al cas del compost Cs[1], l'electròlisi tant de reducció com d'oxidació de la molècula Cs[2] s'ha dut a terme satisfactòriament i amb els resultats previstos. Així, l'electròlisi d'aquesta espècie a  $-1.00\text{ V}$  ( $E_{1/2}(\text{Fe}^{3+/2+}) = -0.78\text{ V}$ ) condueix a la reducció reversible del compost Cs[2]. Una prova evident d'aquest fet és el clar canvi de color, passant d'un marró inicial ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $d^5$ ) a un rosa pàl·lid ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $d^6$ ), com es mostra a la Figura 3.43.

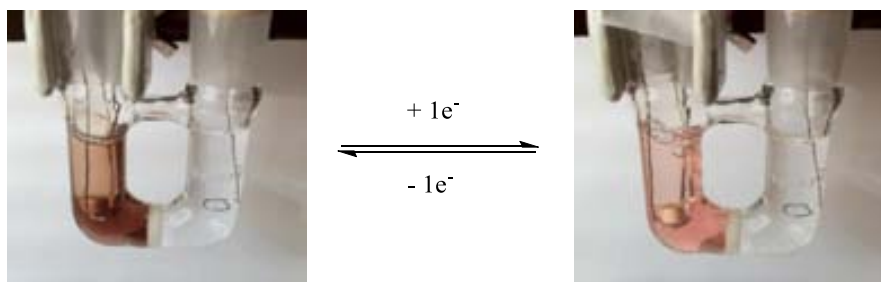


Figura 3.43. Electròlisi del compost Cs[2]. A l'esquerra, estat natural ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $d^5$ ); a la dreta, estat reduït ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $d^6$ ).

Aquesta espècie reduïda de  $\text{Fe}^{2+}$  és estable durant un temps considerable al posar-la en contacte amb l'aire (oxidant). A més a més, la reversibilitat del procés queda demostrada per dos fets crucials: la VC de l'espècie reduïda resulta idèntica a la de l'espècie inicial de  $\text{Fe}^{3+}$ , i l'electròlisi inversa a  $-0.50$  V permet la recuperació del compost inicial (tant pel color, com per la VC, com per l'espectre de  $^{11}\text{B}$ -RMN, que així ho demostren).

Un altre fet que demostra la reducció del metal·lacarborà de  $\text{Fe}^{3+}$  a  $\text{Fe}^{2+}$  és el pas de corrent a través de l'elèctrode. Durant el procés d'electròlisi de reducció es pot saber el nombre de Coulombs que es transfereixen. Així, s'obté una gràfica C/t com la de la Figura 4.44, corresponent a la reducció del compost Cs[2], on es veu que la càrrega transferida tendeix asimptòticament a un valor concret de càrrega.

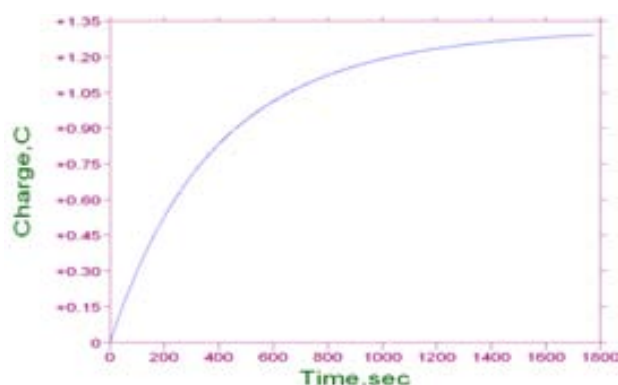


Figura 3.44. Gràfica C/t corresponent a l'electròlisi de reducció de la molècula Cs[2].

Aplicant la llei de Faraday (veure Equació 3.3) a la nostra electròlisi, i sabent el pes inicial de la mostra Cs[2] (6.3 mg) i el pes molecular de la mateixa (453.57 g/mol), s'obté el nombre de mols electrolitzats ( $1.39 \cdot 10^{-5}$  mols). Si aquests els convertim a Coulombs mitjançant la constant de Faraday (96485 C/mol), s'obté el nombre de Coulombs teòrics que s'han d'obtenir per la nostra mostra ( $1.39 \cdot 10^{-5}$  mols  $\cdot$  96450 C/mol = 1.34 C). Aquest valor de càrrega és el mateix al que tendeix la gràfica C/t, indicant que el valor  $n$  de l'equació (nombre d' $e^-$  transferits) ha de correspondre a 1 (si la transferència electrònica fos de 2  $e^-$ , el valor de càrrega transferida seria el doble).

$$Q = m \cdot F \cdot n / M$$

**Equació 3.3.** Llei de Faraday de l'electròlisi, on  $Q$  és la càrrega total que passa a través de l'elèctrode (en Coulombs),  $m$  la massa inicial del compost a electrolitzar (en grams),  $F$  és la constant de Faraday (96485 C/mol),  $n$  és el nombre d'electrons transferits durant el procés i  $M$  és el pes molecular del compost inicial (g/mol).

Pel que fa a l'electròlisi d'oxidació del compost Cs[2] feta a +1.00 V ( $E_{\text{Oxid}}(\text{Fe}^{4+/3+}) = +0.76 \text{ V}$ ), els resultats també han estat els esperats. S'ha obtingut una gràfica C/t asimptòtica, l'espectre de masses inicial i final del compost ha resultat ser diferent (no s'ha analitzat la naturalesa del compost final degut a la complexitat de l'espectre MALDI-TOF obtingut després de l'electròlisi) i el pic de la VC corresponent a la transició  $\text{Fe}^{3+/2+}$  s'ha desplaçat uns 0.5 V en sentit anòdic, essent igualment reversible (inicialment apareix a -0.78 V i després de l'electròlisi d'oxidació apareix a -0.24 V). Tots aquests fets demostren inequívocament que hi ha hagut una alteració química del compost associada a la transferència electrònica, tal i com ja es podia predir de la irreversibilitat de la VC del compost de partida.

#### » 3.2.1.5. Espectro-electroquímica

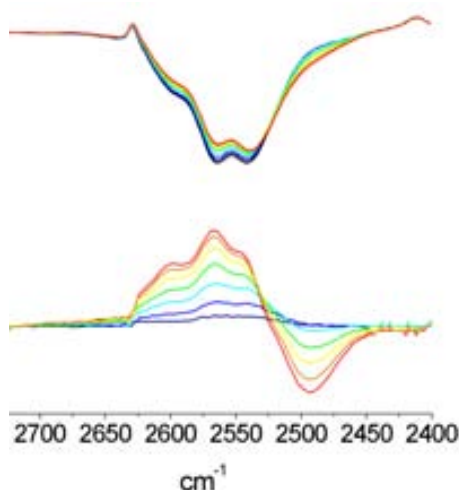
Per concloure aquests estudis de la naturalesa electroquímica dels metal·lacarborans s'ha volgut saber si els processos redox esmentats es centren únicament en el metall central o també hi ha certa participació dels dos semi-clústers de carborà. Per fer això s'ha fet l'estudi espectro-electroquímic de l'IR de la reducció electrolítica del compost Cs[2]. Els metal·lacarborans presenten una banda a l'IR molt intensa a  $2570 \text{ cm}^{-1}$ , corresponent a la vibració dels enllaços B-H del clúster.<sup>20</sup> Per fer això s'ha emprat una cel·la d'espectro-electroquímica adaptada per fer mesures d'IR *in-situ* mentre es va fent l'electròlisi. Es tracta d'anar fent electròlisis seqüencials amb salts de voltatge molt petits, i anar registrant els espectres d'IR a cada moment fins que s'arriba a l'electròlisi total del compost. La Figura 3.45 mostra la cel·la desmuntada, així com una ampliació dels elèctrodes de treball (malla de Pt), referència (fil de plata) i contra-elèctrode (malla de Pt).



**Figura 3.45.** A l'esquerra, cel·la d'espectro-electroquímica desmuntada. A la dreta, ampliació dels elèctrodes emprats (negre: treball, groc: referència, vermell: contra-elèctrode).



D'aquesta manera s'ha dut a terme l'estudi de l'evolució del senyal corresponent a la vibració dels enllaços B-H. La Figura 3.46 mostra l'evolució de l'espectre IR des del compost inicial a -600 mV ( $\text{Fe}^{3+}$ , espectre de color negre) fins al compost completament reduït a -1000 mV ( $\text{Fe}^{2+}$ , espectre de color vermell). Es pot apreciar un clar decreixement dels senyals 2575-2550  $\text{cm}^{-1}$ , mentre que un nou pic a 2500-2475  $\text{cm}^{-1}$  comença a créixer. La part inferior de la mateixa figura mostra les successives sostraccions de l'espectre registrat respecte l'espectre inicial, mostrant clarament les zones de creixement i decreixement a mesura que es va produint la reducció. Aquesta influència del canvi d'estat d'oxidació del metall central sobre la vibració dels enllaços B-H ens porta a pensar que la transferència electrònica no es produeix únicament sobre el metall, sinó que els vèrtexs B-H també es veuen alterats, i per tant tenen un rol a considerar en aquests tipus de transicions. Aquesta influència ja ha estat documentada anteriorment.<sup>30</sup>



**Figura 3.46.** A la part superior, successió d'espectres IR a mesura que es va reduint electroquímicament la molècula  $\text{Cs}[2]$  (en negre l'espectre inicial de  $\text{Fe}^{3+}$  i en vermell l'espectre final de  $\text{Fe}^{2+}$ ). A la part inferior, sostracció dels diferents espectres IR respecte l'espectre inicial (negre).

També s'ha fet l'estudi espectro-electroquímic d'UV d'aquest mateix procés de reducció. Evidentment, i com ja es pot apreciar a la Figura 3.43, l'evident canvi de color (de marró a rosa pàl·lid) també es veu reflectit a l'espectre UV del compost oxidat i reduït. La Figura 3.47 mostra l'exemple d'una cubeta d'espectro-electroquímica com l'emprada, amb els elèctrodes de treball (malla de Pt), referència (Ag/AgCl, no apareix a la imatge) i contra-elèctrode (fil de Pt).



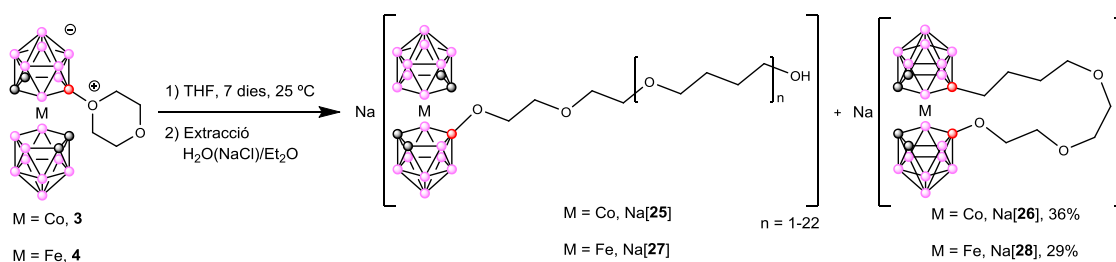
**Figura 3.47.** Exemple de cel·la d'espectro-electroquímica d'UV.

### 3.2.2. Oligomerització del THF i electropolimerització del polipirrole

En el grup de Materials Moleculars i Supramoleculars, a principis del 2000 ja s'havia estudiat l'electropolimerització del polipirrole (PPy) utilitzant l'anió cobaltabisdicarbollur ([**1**]<sup>-</sup>) com a agent dopant.<sup>31</sup> En aquest treball s'ha volgut anar un pas més enllà i comparar el creixement d'aquest polímer emprant diferents agents dopants com són l'anió ferrabisdicarbollur ([**2**]<sup>-</sup>) i oligòmers derivats del THF (poli-THF)<sup>32</sup> que continguin els dos metal·lacarborans aniónics esmentats anteriorment. Per poder fer això, primer s'explica la síntesi dels oligòmers (elastòmers) de THF amb unitats de metal·lacarborà directament unides. Aquesta investigació ha estat molt recentment acceptada per publicar a la revista *Chemistry a European Journal*.<sup>33</sup>

#### » 3.2.2.1. Reactivitat del THF

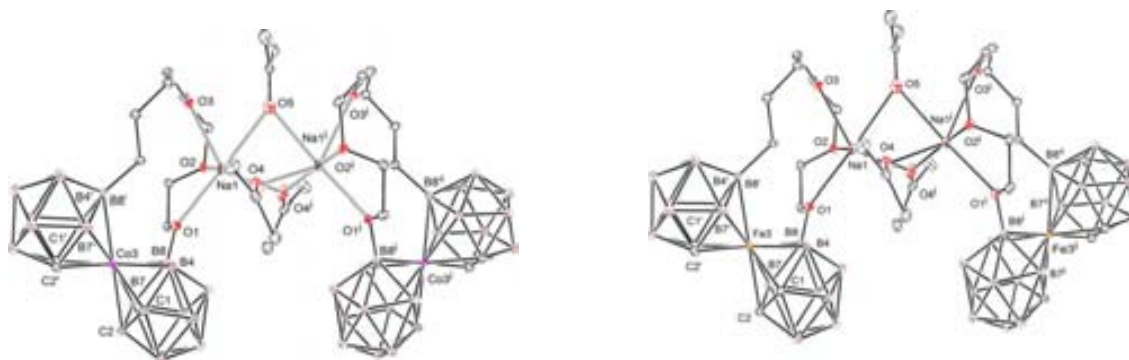
Una de les vies sintètiques més conegudes a la química orgànica per produir oligòmers de poli-THF es basa en reaccions catalitzades en medi àcid, sovint amb la presència d'un catió oxoni com a iniciador de l'oligomerització.<sup>34</sup> Així, tenint en compte que els 2 compostos de partida més emprats d'aquesta tesi (**3** i **4**) contenen aquest catió oxoni, a més a més del metal·lacarborà, s'ha pensat d'utilitzar-los en la producció dels oligòmers de poli-THF amb un metal·lacarborà de cobalt (Na[**25**]) o de ferro (Na[**27**]) directament units. D'aquesta manera, la Figura 3.48 mostra l'esquema sintètic dels compostos Na[**25**] i Na[**27**], duts a terme a temperatura ambient.



**Figura 3.48.** Esquema sintètic dels productes Na[**25**]-Na[**28**] a temperatura ambient.

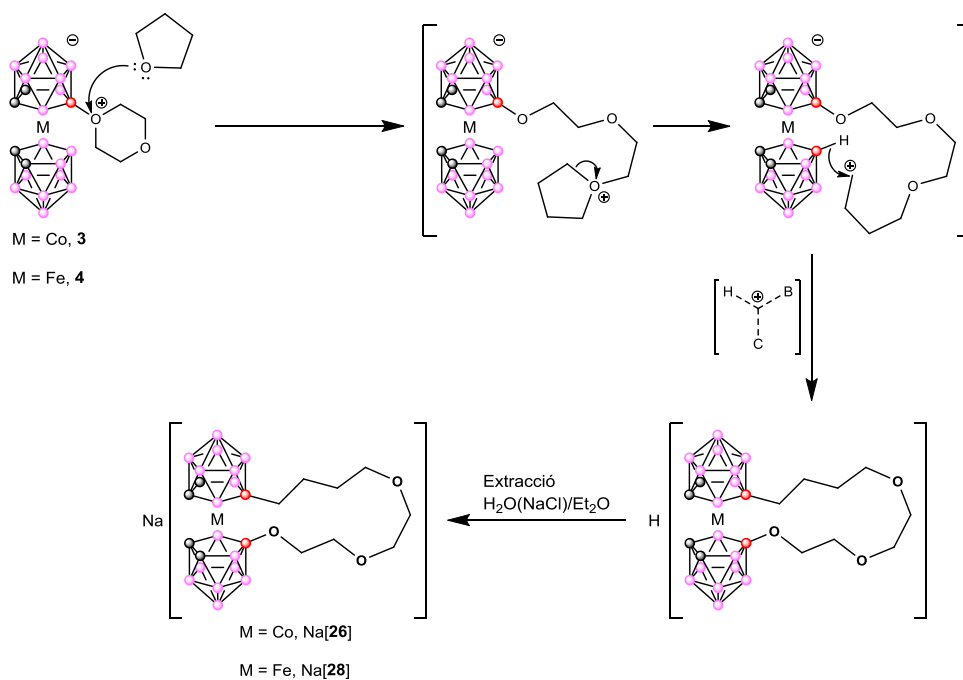
Tal i com s'ha trobat a la bibliografia, l'anell de THF és suficientment nucleòfil com per atacar un catió oxoni (i en el nostre cas obrir l'anell de dioxà), iniciant-se el procés d'oligomerització.<sup>35</sup> A més a més, s'ha detectat la presència d'un subproducte inesperat, adequadament separat per columna cromatogràfica, el qual presenta la formació d'un nou enllaç B-C, generat en unes condicions extremadament suaus.

L'estructura cristal·lina d'aquests 2 nous compostos, Na[26] i Na[28], s'ha pogut determinar gràcies als cristalls (Figura 3.49) obtinguts per evaporació lenta d'una barreja d'acetona en hexà. Les estructures mostren la formació del nou enllaç B-C. Ambdues estructures formen agregats dinuclears que contenen molècules d'acetona coordinades al catió sodi, juntament amb els oxígens de les cadenes de dioxà i THF de la molècula.



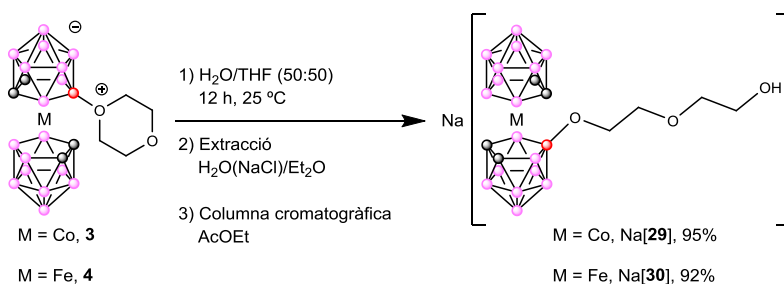
**Figura 3.49.** Representació ORTEP de l'estructura cristal·lina dels compostos Na[26] (esquerra) i Na[28] (dreta), amb molècules d'acetona addicionals coordinades al sodi. Ambdós cristalls presenten un grup espacial Pbcn, amb un sistema cristal·lí de tipus ortoròmbic. Les dimensions (Å), els angles ( $^\circ$ ), el volum ( $\text{\AA}^3$ ) i el valor d'R (%) de la cel·la unitària són els següents: Per la molècula Na[26]: **a** 22.392, **b** 12.798, **c** 21.014,  $\alpha$  90,  $\beta$  90,  $\gamma$  90, **volum** 6021.9, **R** 3.5. Per la molècula Na[28]: **a** 22.5548, **b** 12.8076, **c** 21.0540,  $\alpha$  90,  $\beta$  90,  $\gamma$  90, **volum** 6081.9, **R** 6.6. Els àtoms d'hidrogen s'han omès per una millor visualització.

La bibliografia recent mostra exemples de metal·lacarborans que contenen un anell cíclic amb un enllaç B-C,<sup>36</sup> però en tots els casos es necessita la intervenció d'un metall<sup>37</sup> o d'un electròfil extern;<sup>38</sup> en cap cas s'ha obtingut sense l'addició d'algun d'aquests. Per intentar explicar aquesta reactivitat inesperada dels compostos **3** i **4** s'ha fet una proposta mecanística concertada (com es mostra a la Figura 3.50), en la qual una molècula de THF ataca nucleofílicament el catió oxoni de l'anell de dioxà del reactiu inicial, produint la ja coneguda reacció d'obertura d'anell.<sup>39</sup> Posteriorment, un reordenament electrònic produeix l'obertura de l'anell de THF terminal, generant una espècie  $\text{R-CH}_2^+$  terminal, molt reactiva. Aquesta última, degut a la proximitat espacial de l'hidrur del vèrtex B-H del  $2n$  semi-clúster de carborà, reacciona a través d'un enllaç tricèntric deficient en electrons (3 centres – 2 electrons), molt usual en compostos de bor,<sup>20</sup> formant l'enllaç B-C i desplaçant l'H del  $2n$  semi-clúster com a contra-catió ( $\text{H}^+$ ). Com s'ha vist experimentalment, aquesta reacció necessita molt temps i el producte final es va formant progressivament. Presenta una cinètica de reacció molt lenta, probablement degut als múltiples passos i reordenaments electrònics que tenen lloc. La proximitat espacial dels dos vèrtexs participants ( $\text{B-O}^+$  i B-H) i la generació d'una espècie electròfila *in-situ* ( $\text{R-CH}_2^+$ ) són fonamentals per a la generació dels 2 productes.



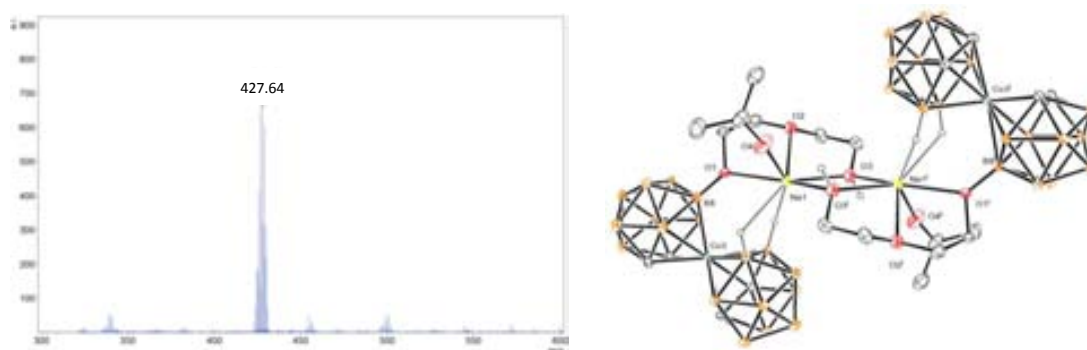
**Figura 3.50.** Proposta mecanística concertada per a la formació dels productes Na[**26**] i Na[**28**].

Com a últim comentari d'aquesta reacció, cal remarcar que l'espectre MALDI-TOF del cru de reacció de la Figura 3.48 mostra un pic molt petit (quasi no apreciable) a 427.64 m/z pel cas del reactiu **3**, i un pic a 424.56 m/z pel reactiu **4**. Aquests 2 pics corresponen exactament a la massa de **3** i **4** més l'addició d'un fragment -OH terminal. Aquest grup hidroxil ha de provenir necessàriament de traces d' $\text{H}_2\text{O}$  generades durant la llarga reacció (7 dies). Aquestes traces podrien provenir de mínimes impureses del  $\text{N}_2$ , alguna petita fuga del sistema, etc. Per demostrar que l' $\text{H}_2\text{O}$  és la responsable de generar aquests productes s'ha fet un experiment força ràpid i senzill, que consisteix en dissoldre una certa quantitat de **3** o **4** en una barreja THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (50:50). El THF s'afegeix per solubilitzar els compostos **3** i **4** (insolubles en  $\text{H}_2\text{O}$ ). Posteriorment es fa una extracció amb  $\text{H}_2\text{O}(\text{NaCl})/\text{Et}_2\text{O}$  i es separa per columna cromatogràfica amb AcOEt com a eluent. La Figura 3.51 mostra l'esquema d'obtenció dels compostos Na[**29**] i Na[**30**]. La molècula de Cs[**29**] fou descrita al 2002 pel Prof. V. I. Bregadze.<sup>40</sup>



**Figura 3.51.** Esquema sintètic d'obtenció dels productes Na[**29**] i Na[**30**].

S'han pogut obtenir monocristalls del compost Na[29] per evaporació lenta en una barreja d'acetona amb hexà. La Figura 3.52 mostra l'espectre MALDI-TOF del cru de reacció, mostrant un sol pic, clar i net, a 427.64 m/z, coincidint amb el pes molecular de [29]<sup>-</sup> (427.85 g/mol). La part dreta de la figura mostra l'estructura cristal·lina del producte Na[29]. El compost forma agregats dinuclears contenint molècules d'acetona coordinades al catió sodi, juntament amb els oxígens de les cadenes de dioxà, els grups hidroxil i els B-H del carborà.



**Figura 3.52.** A l'esquerra, espectre MALDI-TOF del compost Na[29]. A la dreta, representació ORTEP de l'estructura cristal·lina del compost Na[29]. El cristall presenta un grup espacial Pcab, amb un sistema cristal·lí de tipus ortoròmbic. Les dimensions (Å), els angles (°), el volum (Å<sup>3</sup>) i el valor d'R (%) de la cel·la unitària són: **a** 11.6327, **b** 15.0454, **c** 12.3516, **α** 90, **β** 90, **γ** 90, **volum** 5137.1, **R** 3.8. Els hidrògens s'han omès per una millor visualització.

#### » 3.2.2.2. Optimització del procés d'oligomerització del THF

El principal objectiu d'aquesta línia de recerca ha estat l'obtenció dels oligòmers Na[25] i Na[27] amb el màxim rendiment possible. És per això que s'ha pensat en solucions alternatives per minimitzar l'obtenció dels productes amb el cicle de dioxà + THF (Na[26] i Na[28]) i maximitzar els dos oligòmers desitjats. S'han introduït múltiples modificacions al procés sintètic com el temps de reacció, la relació dissolvent/metal·lacarborà, l'addició de catalitzadors com el Pd(OAc)<sub>2</sub> o AlCl<sub>3</sub>, etc. La modificació més favorable ha estat l'augment de temperatura (de temperatura ambient a 80 °C). Aquesta novetat ha afavorit el procés de polimerització per davant del de ciclació intramolecular, arribant a obtenir els compostos Na[25] i Na[27] en només 2 hores a reflux, sense indicis de formació de Na[26] ni Na[28].

La Figura 3.53 mostra l'espectre de masses ESI del compost Na[25], en el qual es pot veure perfectament la formació de l'oligòmer. L'espectre presenta un conjunt de senyals en forma Gaussiana, molt característic per processos d'oligomerització/polimerització, amb el màxim del pic (859.8 g/mol) situat a la massa molecular de l'oligòmer majoritari. Aquest pic correspon exactament a la suma del reactiu inicial **3** (410.58 g/mol), més 6 unitats de THF (72.11 g/mol), més un -OH terminal (17.01 g/mol); amb una massa teòrica de 860.25 g/mol.

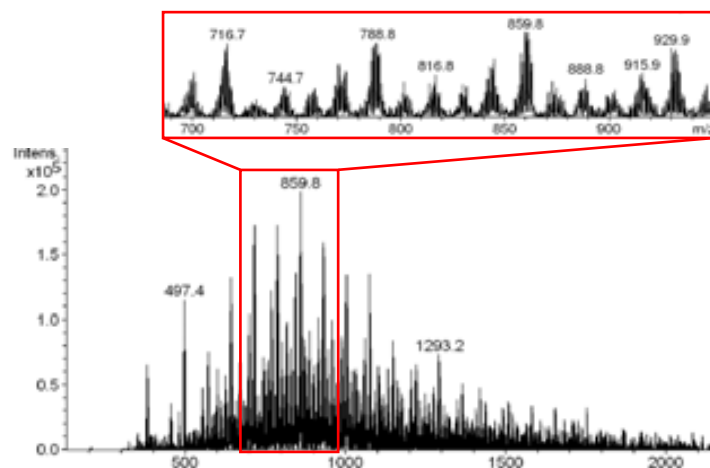


Figura 3.53. Espectre de masses ESI del producte Na[25].

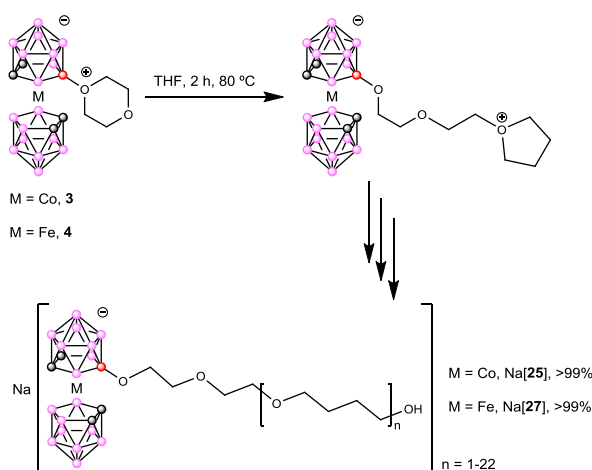
Cal remarcar que la separació entre cadascun dels pics és de 72 g/mol, coincidint exactament amb les successives addicions d'unitats de THF a la molècula. El màxim grau d'oligomerització basant-nos en l'espectre ESI ha estat la incorporació de fins a 22 unitats de THF (aquesta afirmació també està suportada per  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ -RMNs). La Figura 3.54 mostra 3 fotografies del compost obtingut. Com es pot apreciar, el grau de viscositat és molt elevat (molt allunyat de la morfologia líquida habitual del THF).



Figura 3.54. Fotografies del compost Na[25] on s'aprecia la seva gran viscositat.

Exactament el mateix s'ha obtingut a l'emprar el compost **4** com a reactiu de partida. En aquest cas, el pic màxim de l'espectre ESI corresponia a l'addició de 8 unitats de THF. La resta de tècniques de caracterització han conduït a les mateixes conclusions que amb **3**.

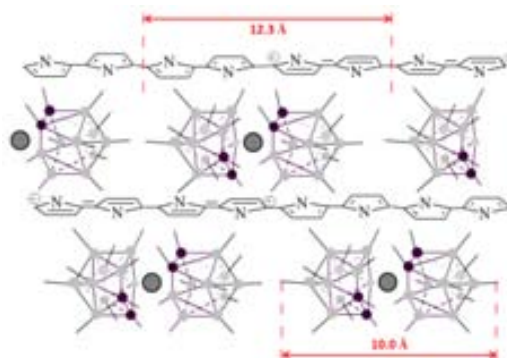
El mecanisme d'oligomerització s'explica a partir de la mateixa espècie intermitja mostrada a la Figura 3.50. Inicialment una molècula de THF ataca nucleofílicament l'anell de dioxà, obrint-lo. Aquesta espècie zwitteriònica, amb l'anell de THF encara tancat, enlloc de reordenar-se electrònicament com passa en la formació de Na [26] i Na[28], és atacada nucleofílicament per una altra molècula de THF, generant l'oligomerització. Es tracta d'una competència de reaccions dirigides per la temperatura del procés (veure Figura 3.55).



**Figura 3.55.** Proposta de mecanisme d'oligomerització per a la formació dels productes Na[25] i Na [27].

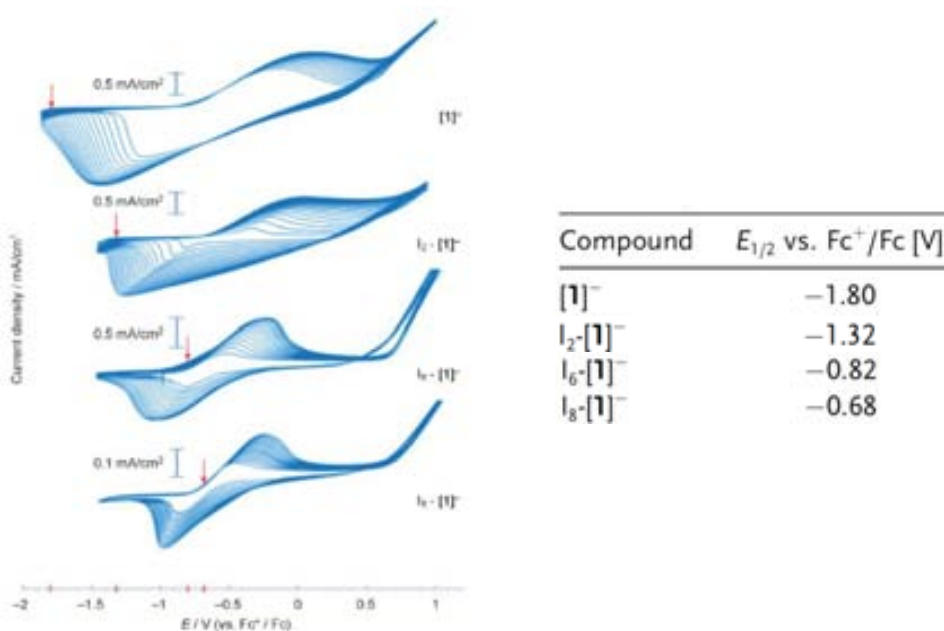
### » 3.2.2.3. Electropolimerització del polipirrole

Com ja s'ha comentat a l'inici d'aquest subcapítol, el grup de Materials Moleculars i Supramoleculars ja té experiència en l'electropolimerització del polipirrole (PPy) mitjançant l'addició d'agents dopants basats en metal·lacarborans.<sup>31</sup> En aquests experiments es va observar que l'ús de l'anió cobaltabisdicarbollur ([1]<sup>-</sup>) com a agent dopant augmentava sorprenentment la capacitat de sobreoxidació del nou material polimeritzat (PPy[1]).<sup>31c</sup> L'espectrometria fotoelectrònica de Raigs-X (XPS) ha confirmat l'homogeneïtat i l'estequiometria del polímer PPy[1]. L'anàlisi de la superfície del material va donar una estequiometria de  $\text{C}_{5.3}\text{N}_{1.15}\text{B}_{4.15}\text{Co}_{0.23}$ , corresponent a una relació PPy/[1]<sup>-</sup> de 4.34. A més a més, la distància entre els dos hidrògens més llunyans del metal·lacarborà (posicions apicals) és de 10.0 Å; mentre que càlculs teòrics previs van demostrar que la distància entre els 2 carbonis més allunyats del fragment  $[\text{H-Py-Py-Py-Py-H}]^{2+}$  és de 12.3 Å, novament confirmant l'anterior proporció. La Figura 3.56 mostra una esquematització de les diferents capes de polimerització del PPy[1]. Des d'un punt de vista geomètric simplista, es pot dir que la proporció és de 4 a 1.



**Figura 3.56.** Esquematització del compost PPy[1], amb les corresponents distàncies.

Recentment, el nostre propi grup ha vist que mitjançant la substitució dels hidrògens dels vèrtexs B-H per iodès (per formar vèrtexs B-I), s'obté un desplaçament anòdic del  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà [1].<sup>41</sup> També s'ha vist que el  $E_{1/2}$  de l'agent dopant ( $I_x$ -[1]<sup>-</sup> en aquest cas) afecta directament la forma de la VC de polimerització del PPy (cal esmentar que el  $E_{1/2}$  del pirrole és de -0.65 V). D'aquesta manera, com més proper sigui el  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà respecte al del pirrole, més s'estrenyen els pics catòdic i anòdic de la VC. La Figura 3.57 il·lustra aquest fet. La fletxa vermella indica el  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà emprat com a agent dopant en cada cas. Es veu clarament com l'addició de iodès (desplaçament anòdic del  $E_{1/2}$ ) provoca un estrenyiment de les corbes de creixement del PPy( $I_x$ -[1]).



**Figura 3.57.** Imatge extreta de la referència 41, en la qual es veu una relació directa entre el  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà i l'estrenyiment dels senyals catòdic i anòdic del PPy.

Malgrat que el polímer PPy[1] ja fou descrit fa més d'una dècada,<sup>31a</sup> el compost PPy[2] no havia estat preparat mai abans. De la mateixa manera, els polímers PPy[25] i PPy[27] també s'han preparat, per tal de poder ser comparats entre ells. Cal recordar que els  $E_{1/2}$  dels compostos Cs[1] i Cs[2] descrits en aquesta tesi doctoral tenen un valor de -1.75 i -0.78 V respectivament, amb la qual cosa seria molt interessant poder comparar el comportament del creixement polimèric dels compostos PPy[1] i PPy[2], i veure si realment també es produeix un estrenyiment entre els senyals catòdic i anòdic del PPy com passa amb els  $I_x$ -[1]<sup>-</sup> de l'article mencionat. A més a més, els materials híbrids Na[25] i Na[27] també podrien aportar informació addicional sobre l'efecte de la presència d'una cadena oligomèrica de THF sobre l'electropolimerització del PPy.



El procés d'electropolimerització s'ha dut a terme amb un sistema convencional de 3 elèctrodes, emprant un fil de Pt com a elèctrode de treball, un fil de plata polit com a referència i un nou fil de Pt com a contra-elèctrode. Les proves s'han fet en acetonitril sec. Les concentracions inicials han estat: 0.1 M de pirrole, 0.035 M de l'agent dopant (Na[1], Na[2], Na[25] o Na[27]) i un 1% (v/v) d'aigua.<sup>31a</sup> La polimerització s'ha dut a terme amb rampes lineals de potencial, de -1.9 V a +1.1 V (vs.  $\text{Fc}^{+/0}$ ), a una velocitat d'escombrat de 20 mV/s. D'aquesta manera s'aconsegueix una electrodeposició per capes sobre l'elèctrode de treball.

La Figura 3.58 mostra les VC dels 4 compostos electropolimeritzats (a = PPy[1], b = PPy[25], c = PPy[2], d = PPy[27]). En primer lloc, si comparem les VC a i c veiem que ambdues presenten un patró creixent, fet que vol dir que la conductivitat del material dipositat a l'elèctrode va augmentant progressivament, i per tant el procés d'electropolimerització persisteix en el temps sense límits. S'està treballant a l'ordre dels mA. A més a més, es veu com la VC c presenta un clar estrenyiment del senyal catòdic vs. l'anòdic, confirmant la teoria que el  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà té un efecte directe sobre la forma de la VC ( $E_{1/2}(\text{Fe}^{3+/2+}) = -0.78$  V). Si per contra ens fixem en les VC b i d, veiem com els successius cicles decreixen, fins a l'obtenció d'una VC completament plana. Això indica que la conductivitat del polímer format baixa, impossibilitant posteriors electrodeposicions. A més a més, estem treballant a l'ordre dels  $\mu\text{A}$  (entre 2 i 3 ordres de magnitud menys), degut a la baixa generació dels polímers PPy[25] i PPy[27], respectivament. Novament es veu un clar efecte del  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà de ferro respecte al de cobalt, amb un estrenyiment dels pics catòdic i anòdic del polímer.

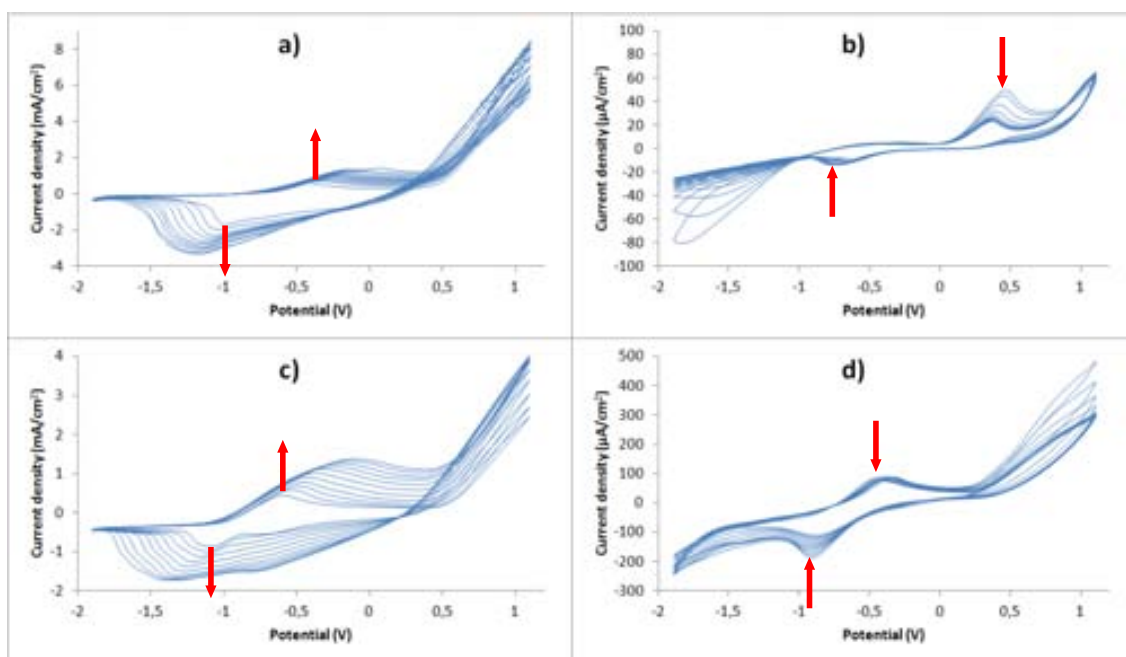


Figura 3.58. VC de formació dels compostos: a) PPy[1], b) PPy[25], c) PPy[2] i d) PPy[27].

Una evident visualització de l'efecte de la cadena de poli-THF sobre el procés d'electropolimerització es mostra a la Figura 3.59, on es veu la fotografia dels dos elèctrodes de Pt amb PPy dipositat al damunt. El de l'esquerra ha estat electropolimeritzat durant 20 cicles emprant Na[1] com a agent dopant, mentre que el de la dreta ha estat fet amb Na[25] amb el mateix nombre de cicles. Coincidint amb les VC, l'elèctrode de l'esquerra conté molta més quantitat de polímer que el de la dreta, que només ha pogut acumular algunes capes del material.



**Figura 3.59.** Fotografia de dos elèctrodes de Pt amb PPy electrodepositat durant 20 cicles emprant PPy[1] (esquerra) i PPy[25] (dreta) com a agents dopants.

Veient els resultats experimentals sembla lògic pensar que les cadenes de poli-THF impossibiliten el creixement de noves capes de PPy per una qüestió d'impediment estèric. Dit d'altra manera, les llargues cadenes de THF impedeixen que els metal-lacarborans i les molècules de pirrole del si de la solució arribin a una proximitat suficient de l'elèctrode com per ser oxidades i iniciar el procés d'electropolimerització.<sup>33</sup>

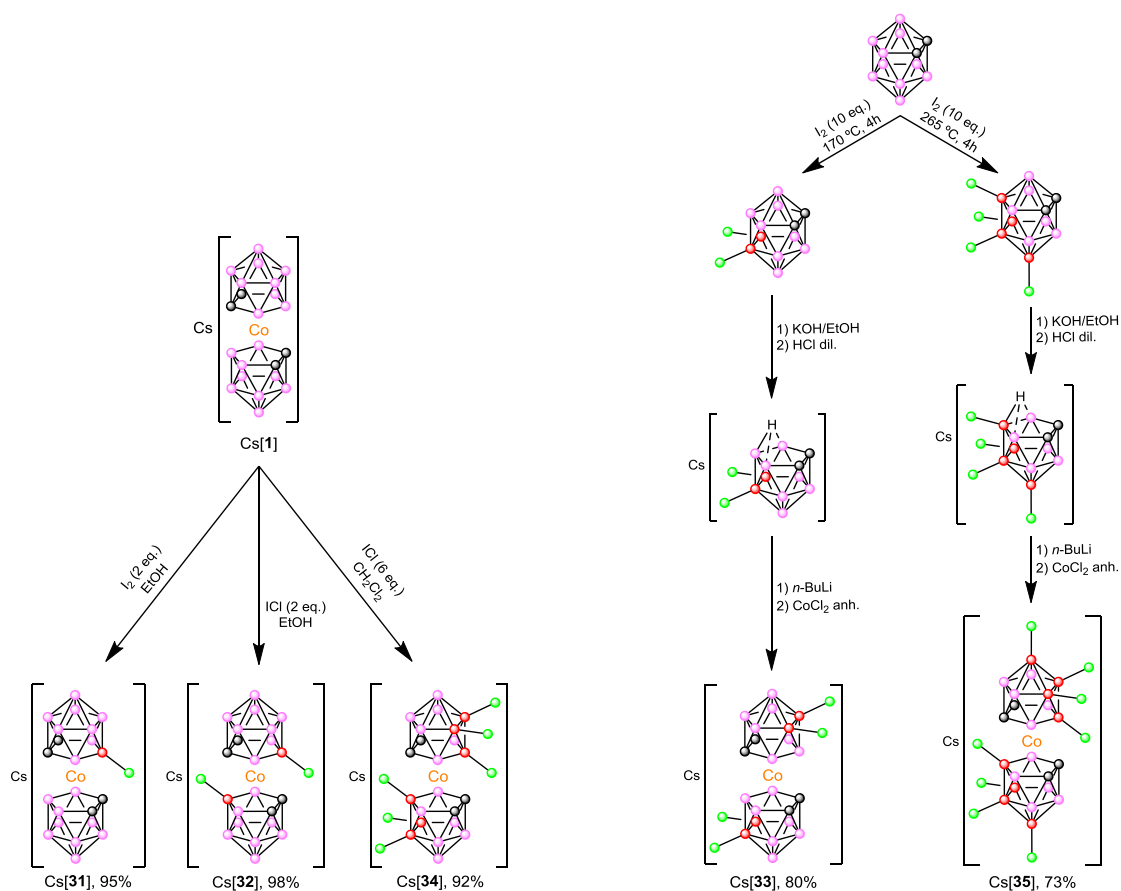
Aquesta última afirmació ha estat contrastada fent un últim experiment. S'han agafat els dos elèctrodes de Pt de la Figura 3.59 (un que conté PPy[1] i l'altre PPy[25]) i s'han submergit en una nova solució que conté pirrole i Na[1] "frescos". S'ha intentat fer créixer nou material PPy al damunt. Conseqüentment, l'elèctrode que contenia PPy[1] ha continuat creixent amb normalitat, augmentant regularment el senyal de la VC; mentre que l'elèctrode funcionalitzat amb PPy[25], al submergir-lo en una solució de pirrole i Na[1] no ha presentat senyal electroquímica, i evidentment no s'ha apreciat cap creixement visual del polímer. Aquest experiment confirma que la cadena de poli-THF és la responsable d'impossibilitar l'electropolimerització del PPy[25] i PPy[27] a major escala.

### 3.2.3. Modulació del $E_{1/2}$ dels metal·lacarborans

Al llarg de l'última dècada el nostre grup s'ha especialitzat en assolir halogenacions selectives de l'anió cobaltabisdicarballur, [1]<sup>-</sup>. Dins de les halogenacions, les cloracions<sup>42</sup> i les iodacions<sup>23,41,43</sup> han estat les més estudiades, com així ho demostren les publicacions fetes en aquest camp. A més a més, en els últims anys s'ha demostrat que les respectives iodacions de la plataforma [1]<sup>-</sup> tenien un efecte directe sobre el  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà, produint un desplaçament anòdic d'aquest valor.<sup>41</sup> A continuació es fa una breu recapitulació dels fets experimentals publicats recentment i les noves descobertes en aquest camp.

#### » 3.2.3.1. Procediment sintètic de les iodacions del compost Cs[1]

Com ja s'ha comentat, la mono,<sup>43a</sup> di,<sup>23</sup> tetra,<sup>41</sup> hexa<sup>43b</sup> i octaiodació<sup>41</sup> de la plataforma [1]<sup>-</sup> ja ha estat publicada, amb bons rendiments i una regio-selectivitat molt controlada. La Figura 3.60 mostra uns breus esquemes de reacció que resumeixen les síntesis dels compostos Cs[31]-Cs[35]. La síntesi de Cs[31], Cs[32] i Cs[34] parteix del metal·lacarborà Cs[1]; mentre que Cs[33] i Cs[35] s'obtenen a partir de la molècula d'*o*-carborà.



**Figura 3.60.** Esquema sintètic de les molècules Cs[31]-Cs[35]. Els rendiments mostrats són extrets dels articles originals on es descriuen les corresponents síntesis.

## » 3.2.3.2. Productes iodats del compost Cs[2]

Un cop vistos els bons rendiments de les iodacions sobre la plataforma [1]<sup>-</sup> s'ha intentat fer el mateix amb el compost [2]<sup>-</sup>, mai descrits anteriorment (només es coneixen els derivats bromats de [2]<sup>-</sup>).<sup>44</sup> El procediment sintètic de iodació del compost [2]<sup>-</sup> ha estat realitzat pel meu company de laboratori Víctor S. Arderiu. Malauradament, les condicions de iodació aplicades a Cs[1] no han resultat efectives sobre Cs[2], no han conduït mai als productes mono, di i hexaiodats. De fet, en cap cas s'ha vist cap indicatiu de formació dels productes esperats. Aquest fet ens ha portat a canviar l'estratègia sintètica, buscant-ne altres que permetessin arribar als objectius fixats. La nova estratègia, així com tots els detalls tant sintètics com de caracterització, formen part de la tesi doctoral del company mencionat anteriorment. La Figura 3.61 mostra l'estructura molecular dels compostos mono (Cs[36]) i diiodats (Cs[37]) de l'anió ferrabisdicarbollur ([2]<sup>-</sup>).

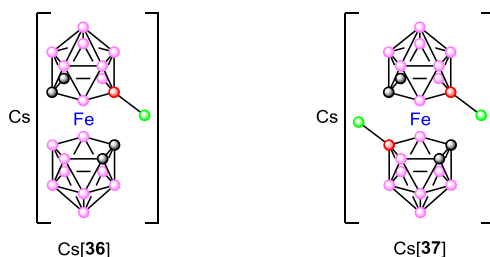


Figura 3.61. Estructura química de les molècules Cs[36] i Cs[37].

La Figura 3.62 mostra els espectres MALDI-TOF dels compostos Cs[36] i Cs[37], mostrant 1 únic pic en cada cas, corresponents a la mono i diiodació de la plataforma [2]<sup>-</sup> (no s'han observat subproductes hexaiodats). Els pesos moleculars experimentals trobats (446.06 m/z per l'anió [36]<sup>-</sup>, i 572.18 m/z per l'anió [37]<sup>-</sup>) corresponen als pesos molecular teòrics (446.56 g/mol i 572.45 g/mol, respectivament), confirmant l'obtenció dels 2 productes.

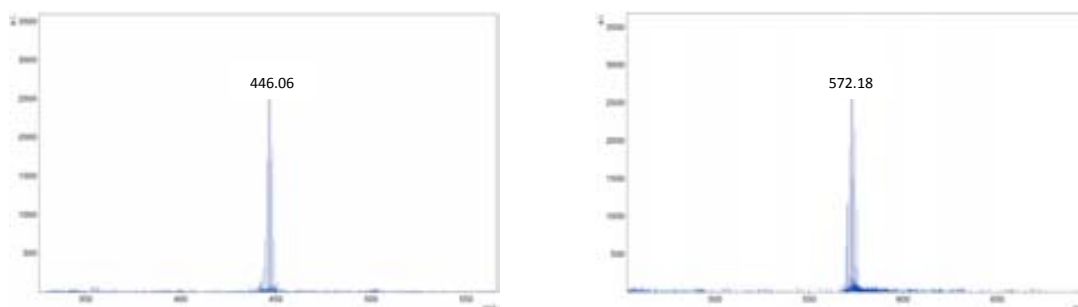


Figura 3.62. Espectre de masses MALDI-TOF del compost Cs[36] (esquerra) i Cs[37] (dreta).

» 3.2.3.3. Efecte de la posició de iodació sobre el  $E_{1/2}$ 

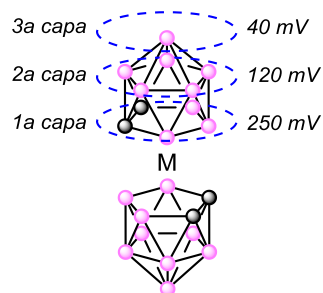
Un cop sintetitzats tots els compostos (Cs[31]-Cs[37]) se n'ha mesurat la VC de cadascun d'ells, per tal de saber el potencial redox de la parella  $M^{3+/2+}$  en cada cas, i poder estudiar i quantificar l'efecte de cada iode sobre el  $E_{1/2}$  del metall. La Taula 3.8 mostra els valors de  $E_{1/2}$  obtinguts en cada cas. A més a més, per una millor comprensió del desplaçament produït per cada iode, s'han dividit cadascun dels semiclústers de carborà en 3 capes en funció de la seva proximitat espacial envers l'àtom metàl·lic (mirar Figura 2.63). Així, la 1a capa (la més propera al metall) estaria formada per un anell de 2 carbonis i 3 bors, la 2a capa per un anell de 5 bors, i la 3a capa (la més llunyana al metall) per 1 únic àtom de bor (l'apical).

Compost	Metall	Iodes totals (1a, 2a, 3a capa)	$E_{1/2}$ (V)
Cs[1]	Co	0 (0,0,0)	-1.75
Cs[31]	Co	1 (1,0,0)	-1.47
Cs[32]	Co	2 (2,0,0)	-1.25
Cs[33]	Co	4 (0,4,0)	-1.24
Cs[34]	Co	6 (2,4,0)	-0.82
Cs[35]	Co	8 (2,4,2)	-0.71
Cs[2]	Fe	0 (0,0,0)	-0.78
Cs[36]	Fe	1 (1,0,0)	-0.56
Cs[37]	Fe	2 (2,0,0)	-0.35

Taula 3.8.  $E_{1/2}$  i nombre de iodes per capa dels compostos Cs[1], Cs[2] i Cs[31]-Cs[37].

Com es pot veure, el desplaçament del  $E_{1/2}$  en sentit anòdic no és lineal amb l'addició dels successius iodes. Sí que sembla evident que l'addició de iodes provoca un desplaçament a potencials positius del  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà, però aquest desplaçament no resulta constant. Aquesta dependència espacial de la posició dels iodes respecte el metall central ha estat descrita per primera vegada durant la realització de la tesi del doctorand Marius Lupu. Tot seguit es fa una breu esquematització de la informació que apareixerà detallada a la seva tesi.

Com es dedueix de la Taula 3.8 i s'exemplifica a la Figura 3.63, la presència d'1 iode a la 1a capa provoca un desplaçament de 250 mV en el potencial redox del metal·lacarborà. Sorprenentment, els iodes de la 2a capa provoquen un desplaçament de 120 mV aproximadament, mentre que 1 iode a la 3a capa només provoca un desplaçament de 40 mV del  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà. Es pot afirmar que, un cop vistos i analitzats els resultats obtinguts experimentalment, hi ha una clara dependència espacial.



**Figura 3.63.** Divisió del semiclúster de carborà en 3 capes (1a, 2a i 3a) en funció de la proximitat a l'àtom metàl·lic. Es mostra l'efecte de cada iode sobre el  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà en funció de la capa on es troba.

El fet de que el desplaçament del  $E_{1/2}$  sigui en sentit positiu del potencial és coherent: un desplaçament anòdic indica que el procés de reducció que estem estudiant (reducció de  $M^{3+} \rightarrow M^{2+}$ ) és més fàcil que es produeixi, es necessita menys potencial catòdic per forçar aquesta reducció. L'addició de cada àtom de iode al clúster en substitució d'1 àtom d'hidrogen implica la incorporació d'un element més electronegatiu ( $\chi_I = 2.66$ ,  $\chi_H = 2.20$ , segons l'escala de Pauling). Així, és fàcil deduir que cada iode afegit és capaç de sostreure una certa quantitat de densitat electrònica del centre metàl·lic per efecte inductiu, empobrint electrònicament el propi metall.<sup>45</sup> Evidentment, un metall empobrit electrònicament serà més favorable a la reducció (acceptació/addició d'1 electró) que no pas un metall més enriquit electrònicament. Aquesta explicació de l'efecte inductiu dels àtoms de iode també explica la dependència espacial que s'ha observat: com més allunyat es troba l'element electroatraient respecte el metall, menys efecte/alteració notarà aquest últim.

En resum, mitjançant les successives iodacions de la molècula Cs[1] s'obté una plataforma electroactiva amb una finestra redox de fins a 1 Volt (des dels -1.75 V del compost Cs[1] fins els -0.71 V de la molècula Cs[35], tots ells cedits pels companys de doctorat Adnana Zaulet i Víctor S. Arderiu) i diferents potencials disponibles seqüencialment distribuïts entremig. A més a més, la utilització del metal·lacarborà de ferro enlloc del de cobalt amplia la finestra en 400 mV addicionals, ja que el  $E_{1/2}$  del compost Cs[2] coincideix pràcticament amb el del compost Cs[35] (-0.78 i -0.71 V, respectivament). En aquest treball s'han estudiat els compostos cedits pel company Víctor S. Arderiu, Cs[36] i Cs[37], que permeten obtenir dos punts més de la nostra finestra electroquímica, obtenint un rang total d'1.4 Volts de modulació del  $E_{1/2}$  (mirar Figura 3.64), fet mai assolit en una mateixa plataforma. Actualment es considera que el ferrocè és la millor plataforma sobre la qual modular el potencial redox, però la finestra electroquímica de modulació màxima assolida és d'1 V.<sup>46</sup>

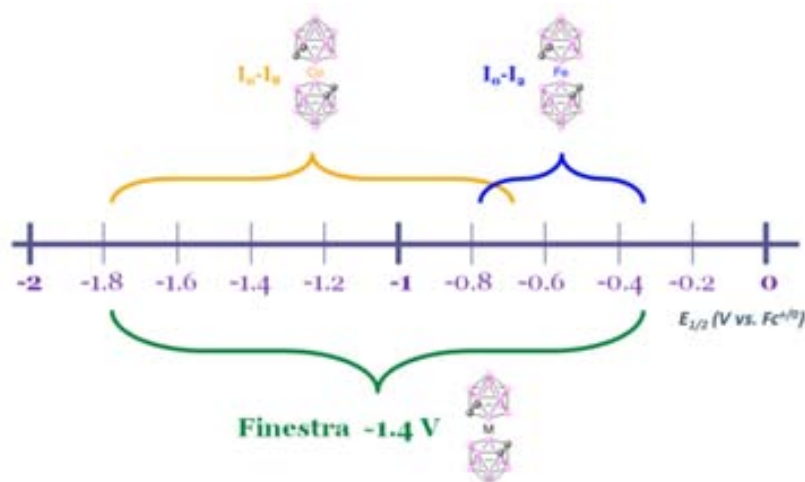


Figura 3.64. Finestra de modulació electroquímica assolida emprant els metal·lacarborans com a plataforma.

### 3.2.4. Electrochromisme del metil viològen amb metal·lacarborans

La molècula de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridina, més coneguda com a metil viològen ( $[MV]^{2+}$ ), és un compost dicatiònic molt emprat com a herbicida.<sup>47</sup> Es tracta d'un agent d'acció molt ràpida i no selectiu. A més a més, sovint està associat a la malaltia del Parkinson.<sup>48</sup> És un dels materials electrocròmics més coneguts i alhora estudiats,<sup>49</sup> amb dues transicions redox ben diferenciades (la reducció de cadascun dels dos cations amoni). Al ser dicatiònic és un bon candidat per ser acoblat amb els metal·lacarborans iodats anònics comentats anteriorment, i estudiar-ne les seves propietats electroquímiques.

#### » 3.2.4.1. Comportament electroquímic del metil viològen

El  $[MV]^{2+}$ , incolor i transparent, mostra dos processos redox clarament diferenciats. El primer procés correspon a la reducció reversible d'un dels dos cations amoni que conté la molècula, formant-se un catió radical ( $[MV]^+$ ). La nova espècie formada presenta un color blau intens, amb un alt coeficient d'absorció molar. El segon procés correspon a una reducció irreversible del segon catió amoni (malgrat veure-ho reversible a la VC), seguit d'un reordenament electrònic que condueix a la formació d'una espècie neutra, de color taronja ( $MV^0$ ). Aquests processos s'han esquematitzat a la Figura 3.65, amb els seus potencials redox.

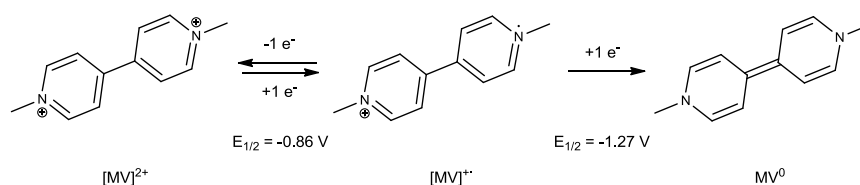


Figura 3.65. Processos redox del compost  $[MV]^{2+}$ , amb els corresponents  $E_{1/2}$ .

Malgrat la demostrada irreversibilitat de la segona transició (s'estudiarà mitjançant electròlisi al subapartat 3.2.4.5), les mesures de VC mostren un pic aparentment reversible (Figura 3.66). Creiem que la reducció del catió radical a la molècula neutra té lloc en 2 passos: el primer pas correspon a la reducció electroquímica del  $2n$  catió amoni, generant una espècie diradicalària neutre; mentre que el segon pas correspon al reordenament electrònic intern irreversible de la pròpia molècula, donant com a resultat la formació de l'espècie neutra mostrada a la Figura 3.65 ( $MV^0$ ). Sota les nostres condicions de mesura de la VC sembla que la molècula no té temps suficient per fer el reordenament electrònic irreversible (cinètica lenta) i pot tornar a reoxidar-se, generant el catió radical. Cal remarcar que la reversibilitat d'aquesta última transició redox no ha estat gaire estudiada a la bibliografia.<sup>50</sup>

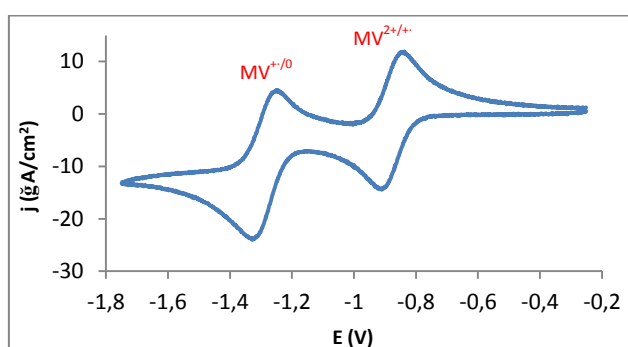


Figura 3.66. VC del compost  $[MV]Cl_2$ .

#### » 3.2.4.2. Obtenició dels derivats iònics

Degut a la naturalesa dicatiònica del metil viològen i a la monoaniònica dels metal·lacarborans, s'ha pensat en unir-los iònicament per tal d'estudiar-ne les propietats conjuntes. La Figura 3.67 mostra l'estructura molecular dels compostos iònics  $[MV][1]_2$ ,  $[MV][2]_2$  i  $[MV][31]_2$ - $[MV][37]_2$ , obtinguts per precipitació iònica i descrits per primera vegada a la tesi doctoral del company Víctor S. Arderiu, i seran enviats en breu com a part d'un nou article científic.

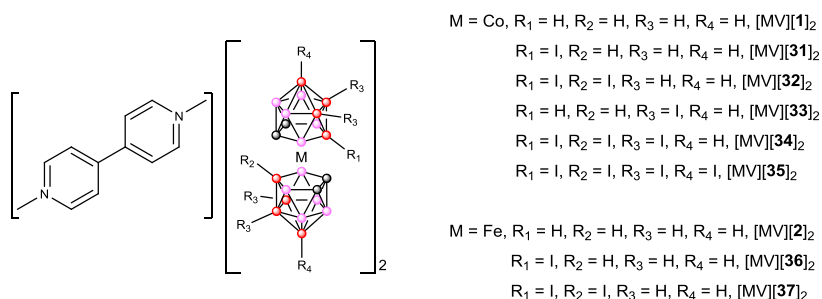


Figura 3.67. Estructura molecular dels productes  $[MV][1]_2$ ,  $[MV][2]_2$  i  $[MV][31]_2$ - $[MV][37]_2$ .



## » 3.2.4.3. Síntesi dels derivats covalents (neutres)

Abans de començar els estudis electroquímics d'aquests compostos, també s'ha pensat en fer una comparativa entre metal·lacarborans iodats iònics i metal·lacarborans iodats neutres (zwiteriònics) enllaçats covalentment, i estudiar l'efecte de les càrregues sobre els  $E_{1/2}$ .

S'ha dissenyat i seguit la ruta sintètica per a l'obtenció d'aquests compostos neutres i covalents (aquests sintetitzats en 1a persona) seguint l'esquema de la Figura 3.68. Partint de 2 equivalents dels compostos **3** i **4**, s'hi addiciona 1 equivalent de biperidina en DME i es posa la mescla a reflux a 60 °C durant tota la nit. Al dia següent es fa una extracció  $H_2O/Et_2O$  i finalment es separa per columna cromatogràfica amb una barreja  $CH_3CN/CH_2Cl_2$  (50:50), obtenint els productes **38** i **39** amb rendiments superiors al 80%. L'intent de iodació d'aquests dos productes mitjançant el mètode convencional descrit a la bibliografia (síntesi anàloga a la del compost  $Cs[31]$ )<sup>43a</sup> ha tingut èxit pel cas del metal·lacarborà de cobalt **38**, obtenint el producte **40** amb un 60% de rendiment; mentre que el metal·lacarborà de ferro **39** no s'ha iodat en aquestes condicions (no hi ha hagut cap mínim indicatiu de iodació del producte), com també ha passat anteriorment en la síntesi dels compostos  $Cs[36]$  i  $Cs[37]$ .

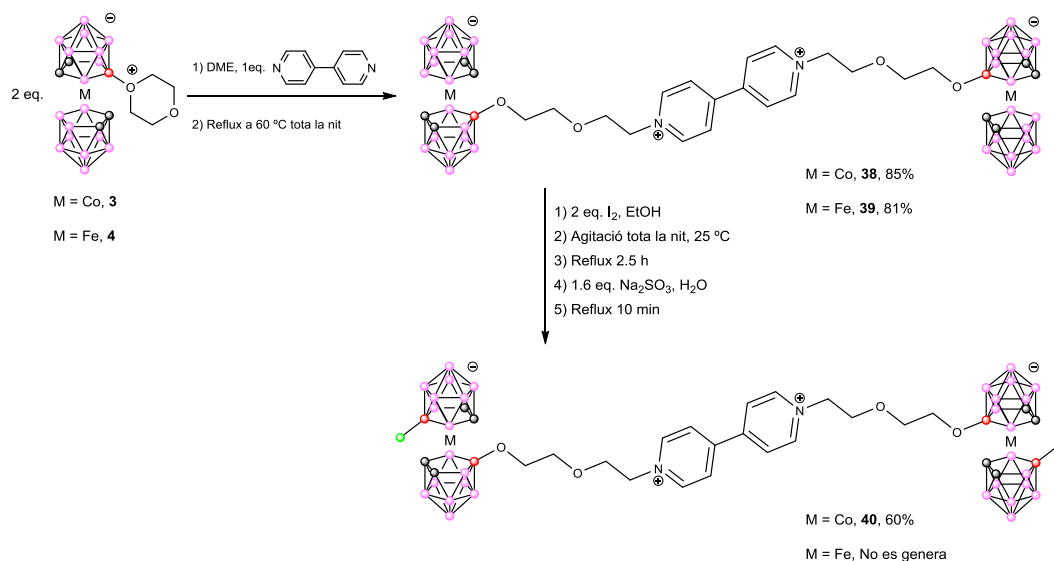


Figura 3.68. Esquema sintètic dels productes **38-40**.

A tall d'exemple, la Figura 3.69 mostra l'espectre d' $^1H$ -RMN del compost **38**, amb la corresponent assignació de senyals. Es poden distingir perfectament els senyals dels  $H_{ar}$  (8.5-10 ppm); un triplet a 5.13 ppm ( $-CH_2-$  directament enllaçats als cations amoni); dos singlets amples a 4.07 i 3.96 ppm ( $C_c-H$  de cada metal·lacarborà), que resulten inequivalents degut a la diferent substitució de cada semi-clúster; i finalment la resta de  $-CH_2-$  a 4.18 i 3.67 ppm.

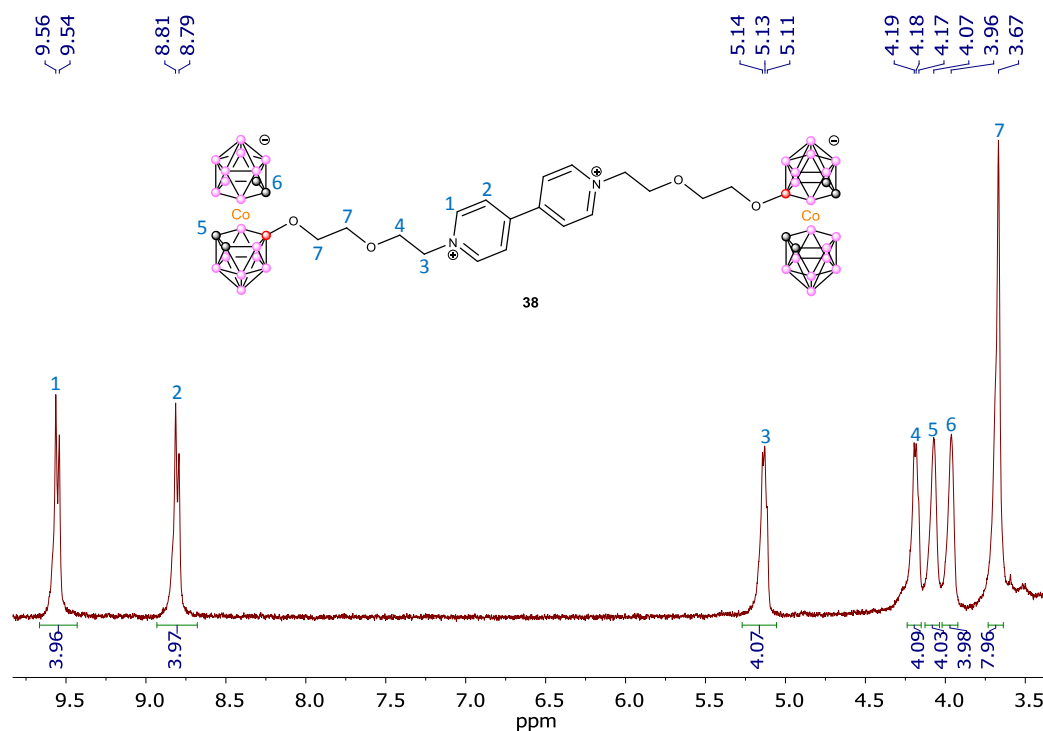


Figura 3.69.  $^1\text{H}$ -RMN del compost **38**, amb la corresponent assignació de senyals.

#### » 3.2.4.4. Voltamperometria cíclica

Un cop sintetitzats amb èxits els compostos  $[\text{MV}][\mathbf{1}]_2$ ,  $[\text{MV}][\mathbf{2}]_2$ ,  $[\text{MV}][\mathbf{31}]_2$ - $[\text{MV}][\mathbf{37}]_2$  i **38-40** ens disposem a fer les mesures de VC de tots els compostos. La Figura 3.70 mostra la VC del compost  $[\text{MV}][\mathbf{1}]_2$ . En aquesta es pot distingir clarament dos senyals ( $E_{1/2} = -0.82$  i  $-1.23$  V, respectivament), corresponent a les dues reduccions del fragment de MV. Tot seguit apareix un senyal a  $-1.74$  V, corresponent a la transició  $\text{Co}^{3+/2+}$ . Els tres senyals tenen una relació de 2:1:1, indicant el nombre d'electrons que es veuen involucrats en el diferents processos. És important remarcar que el senyal dels metal-lacarborans apareixen en un únic senyal equivalent, indicant que són completament independents, no hi ha connectivitat electrònica.

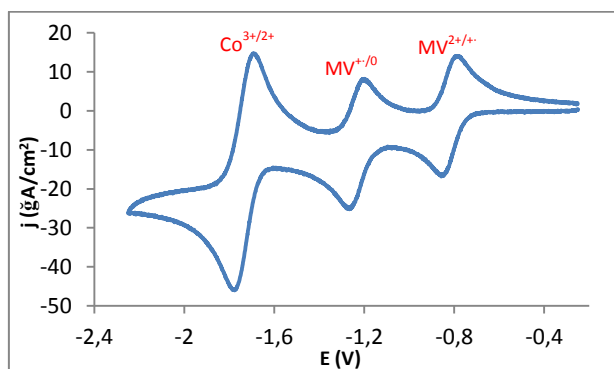
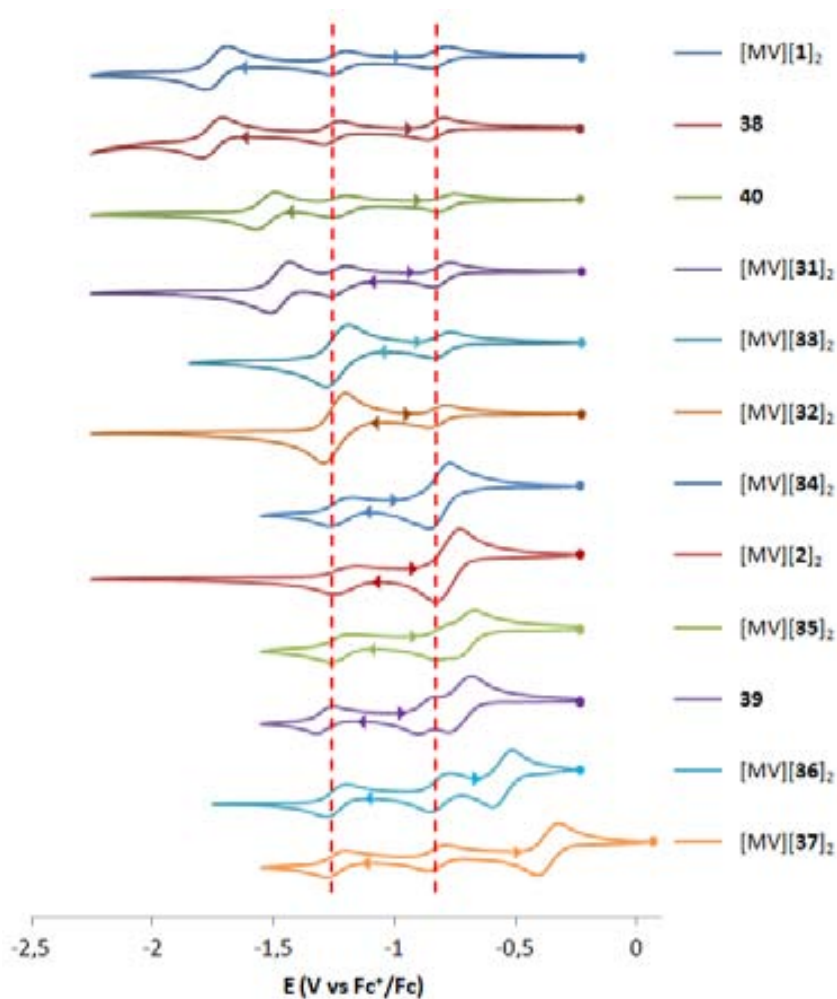


Figura 3.70. VC del compost  $[\text{MV}][\mathbf{1}]_2$ .

Així, la Figura 3.71 mostra la superposició de totes les VC obtingudes. Com es veu a la imatge, els dos pics del  $[MV]^{2+}$  es mantenen constants a la mateixa posició (línia discontinua vermella). A més a més, la relació 2:1:1 ( $M^{3+/2+}:MV^{+/0}:MV^{2+/+}$ ) es manté constant en tots els casos, excepte en els casos de solapament de senyals, en els quals la relació passa a ser de 3:1 o d'1:3, consegüentment. Un cop el senyal dels metal·lacarborans sobrepassa anòdicament els senyals del MV, la relació passa a ser de 1:1:2. La figura mostra perfectament el corrent anòdic del senyal corresponent al metal·lacarborà, evidenciant clara i gràficament el desplaçament del  $E_{1/2}$  del metal·lacarborà degut a la presència d'àtoms de iode al clúster. Es visualitza la possibilitat d'obtenir qualsevol potencial seqüencialment en un rang d'1.4 V. Es pot considerar com diferents fotografies d'un mateix procés redox, com una cursa de potencials, perfectament controlats i modulats. Finalment, malgrat que la segona reducció del  $[MV]^{2+}$  és irreversible (es demostrarà al següent subcapítol), sota les nostres condicions de mesura els pics apareixen reversibles a la VC, com ja s'ha comentat anteriorment.



**Figura 3.71.** VC dels compostos  $[MV][1]_2$ ,  $[MV][2]_2$ ,  $[MV][31]_2$ - $[MV][37]_2$  i 38-40, amb els corresponents punts d'inici (punts) i el sentit de la mesura (fletxes).

La Taula 3.9 resumeix la idea principal d'aquest subcapítol, on es mostren els valors de  $E_{1/2}$  de tots els compostos basats en el MV, en funció del metall i el nombre de iodis del metal·lacarborà, tant iònics com neutres. Es veu clarament la mínima alteració (menyspreable) del potencial redox dels pics del  $[MV]^{2+}$  (cercles vermells) enfront el corrent anòdic del  $E_{1/2}$  dels metal·lacarborans estudiats. A més a més, si es comparen els compostos iònics amb els neutres ( $[MV][1]_2$  vs. **38**,  $[MV][31]_2$  vs. **40** i  $[MV][2]_2$  vs. **39**), veiem que hi ha lleugeres diferències pel que fa als potencials redox, però no excessivament rellevants com per afirmar que hi ha una alteració significativa de les mesures en funció de la càrrega de les molècules.

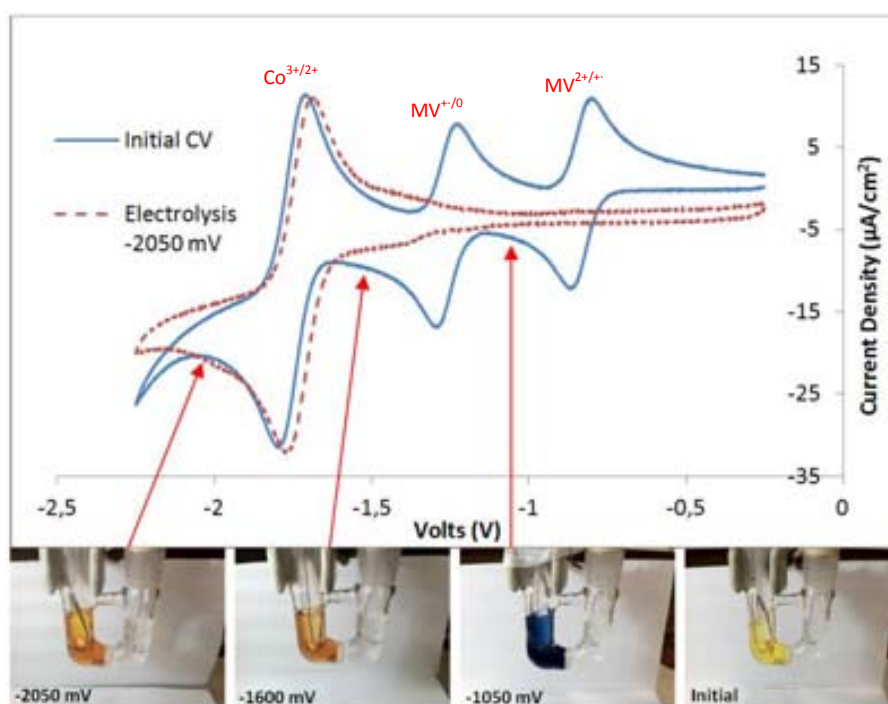
Compost	Metall	Iodes totals	E (V vs. $Fc^{+/0}$ )		
			$M^{3+/2+}$	$MV^{+/0}$	$MV^{2+/+}$
$[MV][1]_2$	Co	0	-1.74	-1.23	-0.82
<b>38</b>	Co	0	-1.75	-1.26	-0.84
<b>40</b>	Co	1	-1.53	-1.23	-0.79
$[MV][31]_2$	Co	1	-1.47	-1.24	-0.81
$[MV][33]_2$	Co	4	-1.24	-1.24	-0.80
$[MV][32]_2$	Co	2	-1.25	-1.25	-0.83
$[MV][34]_2$	Co	6	-0.82	-1.23	-0.82
$[MV][2]_2$	Fe	0	-0.78	-1.20	-0.78
$[MV][35]_2$	Co	8	-0.71	-1.22	-0.80
<b>39</b>	Fe	0	-0.72	-1.28	-0.86
$[MV][36]_2$	Fe	1	-0.56	-1.24	-0.81
$[MV][37]_2$	Fe	2	-0.35	-1.23	-0.81

**Taula 3.9.** Valors de  $E_{1/2}$  dels diferents processos redox dels compostos  $[MV][1]_2$ ,  $[MV][2]_2$ ,  $[MV][31]_2$ – $[MV][37]_2$  i **38–40**. El cercle vermell remarca la no alteració dels dos senyals corresponents als fragments de MV.

#### » 3.2.4.5. Electròlisi

Un cop fetes les mesures de VC es fan totes les electròlisis dels compostos sintetitzats per tal d'estudiar les seves propietats electrocromiques. El muntatge experimental és idèntic a l'explicat a l'apartat 3.2.1.3 i mostrat a la Figura 3.41. Es tracta d'un compartiment de treball amb elèctrodes de Pt (treball) i Ag/AgCl/TBACl (0.1 M en  $CH_3CN$ ) (referència), amb l'espècie a electrolitzar i sal de fons; i un compartiment separat per un frit porós amb un elèctrode de Pt (contra-elèctrode), tot en  $CH_3CN$  i TBAPF<sub>6</sub> com a sal de fons.

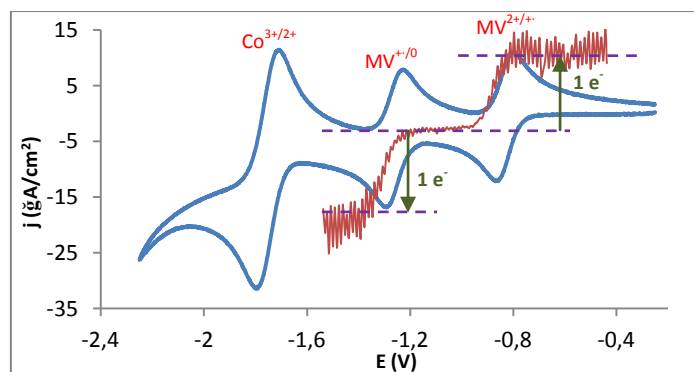
La Figura 3.72 mostra els resultats obtinguts de les electròlisis parcials del compost **36**. La VC inicial del compost es mostra en blau. Com ja s'ha comentat anteriorment es poden observar els dos pics del fragment de MV i el pic dels metal·lacarborans. Posteriorment es fan les electròlisis parcials (després de cada pic de la VC inicial) a -1050, -1600 i -2050 mV, respectivament, obtenint diferents canvis de colors mostrats a les fotografies inferiors. Finalment, després de l'última electròlisi, es fa una nova VC (línia discontinua vermella) on s'aprecia clarament la desaparició dels pics del  $[MV]^{2+}$  (hi ha hagut una modificació química irreversible del  $[MV]^{2+}$  inicial), mentre que el pic dels metal·lacarborans es manté inalterat.



**Figura 3.72.** Electròlisis parcials del compost **38**. Es mostra la VC inicial (línia blava), la final (línia vermella discontinua) i les fotos on es mostra el canvi de coloració després de cada electròlisi (amb els corresponents potencials de treball aplicats).

Si s'analitzen els 3 processos per separat, s'ha vist que el primer és completament reversible i inestable a l'aire. La monoreducció del fragment de  $[MV]^{2+}$  a -1050 mV fa canviar la coloració groc pàl·lida inicial a un blau elèctric, degut a la formació de catió radical  $[MV]^+$ . Aquesta espècie és molt reactiva i inestable a l'aire, revertint a la forma dicatiónica  $[MV]^{2+}$  en qüestió de segons quan la cel·la es deixa destapada a l'aire. Aquest procés (reducció electroquímica i posterior reoxidació amb l' $O_2$  de l'aire) s'ha fet fins a 10 vegades, obtenint sempre els resultats esmentats, sense apreciar cap alteració de les respectives VC, demostrant la total reversibilitat d'aquesta primera reducció.

L'obtenció del catió radical  $[MV]^+$ , a part de mostrar un canvi de color evident, es pot detectar mitjançant una tècnica electroquímica d'escombrat lent amb agitació constant. Aquesta consisteix en fer un escombrat lineal molt lent emprant un elèctrode de carbó vitri (elèctrode de treball) al llarg de la finestra de treball, movent-lo regularment (amb petits cops de dit). D'aquesta manera el que s'aconsegueix és agitar la solució i regenerar les espècies electroactives al voltant de l'elèctrode. Així, si després de cada nova agitació no hi ha pas de corrent vol dir que no hi ha procés redox, i per tant que estem en un potencial estable per a l'espècie en solució. Per contra, si a cada cop veiem pas de corrent, vol dir que l'espècie és inestable a aquell potencial redox, i per tant vol dir que el compost del si de la solució reacciona al trobar-se proper a l'elèctrode. En resum, els compostos que estan a la franja on no hi ha pas de corrent són els que es troben al si de la solució després de l'electròlisi. La Figura 3.73 mostra l'exemple de la detecció del catió radical  $[MV]^+$  del compost **36**. En blau es mostra la VC inicial, i en vermell la mesura de la tècnica electroquímica d'escombrat lent amb agitació constant després de l'electròlisi a  $-1050$  mV. Com es mostra, el pla es troba entre  $-0.8$  i  $-1.3$  V, just la regió d'existència del catió radical  $[MV]^+$ . Un cop es sobrepassen aquests límits ja es pot veure pas de corrent positiu (oxidació) a  $> -0.8$  V i negatiu (reducció) a  $< -1.3$  V. A més a més, si la freqüència i la intensitat de l'agitació són constants (cops de dit), les intensitats de les bandes d'oxidació i reducció haurien de ser iguals, ja que són 2 processos a 1 electró, com també es visualitza clarament a la figura.



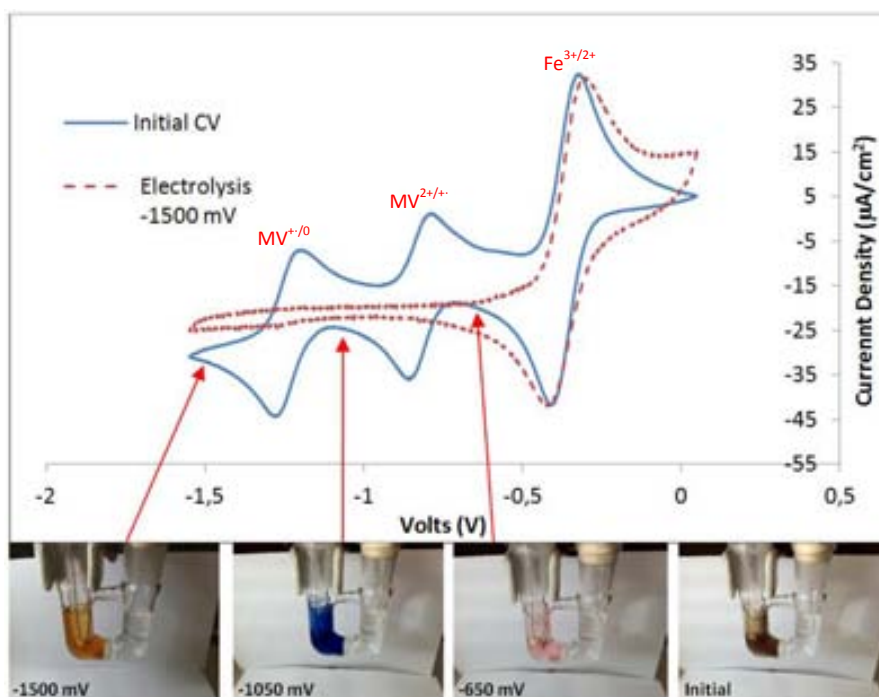
**Figura 3.73.** Mesures electroquímiques de la tècnica hidrodinàmica d'agitació constant del compost **38**. Es mostra la VC inicial (blau) i l'escombrat lineal a molt baixa velocitat (vermell) després de l'electròlisi a  $-1050$  mV.

Si s'analitza la reducció del segon pic del fragment  $[MV]^{2+}$ , corresponent a la reducció de  $[MV]^+$  a  $MV^0$ , es veu que és clarament irreversible, provocant la desaparició dels pics del  $[MV]^{2+}$  en la VC posterior i el canvi de coloració de la solució (passa de blau intens a taronja). Aquest canvi de la VC indica una alteració química del compost (procés químic associat a la transferència electrònica). Com s'ha comentat, hi ha un reordenament electrònic irreversible.

A més a més de la desaparició dels dos senyals del  $[MV]^{2+}$  a la VC posterior a l'electròlisi a  $-1600$  mV, s'ha detectat l'aparició de dos senyals a potencials altament reductors ( $< -2.5$  V). Aquests senyals són molt similars als que s'obtenen a la VC de la molècula de bipyridina neutra, fet que novament ens porta a pensar que la molècula de  $[MV]^{+}$  s'ha reduït irreversiblement per formar  $MV^0$ , que es comporta de manera anàloga a la bipyridina. Aquest desplaçament dels senyals en sentit catòdic del  $MV^0$  respecte del  $[MV]^{2+}$  també té sentit des d'un punt de vista Coulòmbic, ja que novament serà més difícil (es necessita més potencial) reduir una molècula neutra que una dicatònica.

Per últim, l'electròlisi a  $-2050$  mV per reduir els dos metal-lacarborans no desemboca en un canvi de color visible (la solució segueix sent taronja). Cal recordar que la reducció per electròlisi del compost Cs[1] no s'ha observat mai en les nostres condicions de treball (com s'ha explicat a l'apartat 3.2.1.3), degut al seu alt potencial catòdic.

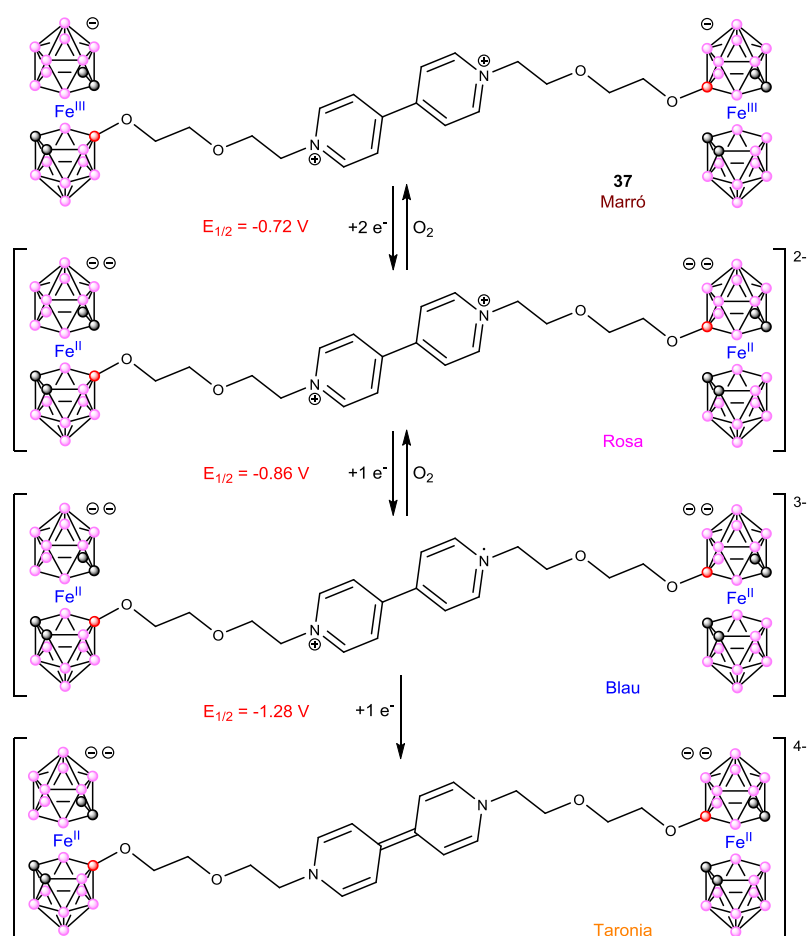
El mateix procés s'ha fet amb la resta de compostos sintetitzats. La Figura 3.74 mostra el mateix estudi fet a la Figura 3.73, però aplicat a la molècula  $[MV][37]_2$ . Les principals diferències entre ambdós estudis són el color inicial de la solució (groc pàl·lid en un cas de **38** i marró per  $[MV][37]_2$ ) i la posició del pic corresponent a la transició  $M^{3+/2+}$  (catòdica envers  $[MV]^{2+}$  per la molècula **38**, i anòdica envers  $[MV]^{2+}$  pel compost  $[MV][37]_2$ ).



**Figura 3.74.** Electròlisi parcial del compost  $[MV][37]_2$ . Es mostra la VC inicial (línia blava), la final (línia vermella discontinua) i les fotos on es mostra el canvi de coloració després de cada electròlisi (amb els corresponents potencials de treball aplicats).

En aquest cas, primer s'obté la monoreducció (a  $-650$  mV) dels dos metal·lacarborans [37], generant una solució de color rosa. Aquest procés correspon a la transferència de 2 electrons i és perfectament reversible. La VC resulta idèntica a la inicial, confirmant que no hi ha hagut cap alteració química. La segona reducció a  $-1050$  mV es comporta igual que per la molècula **38**, generant un compost blau elèctric, perfectament reversible, corresponent al catió radical  $[MV]^+$ . Finalment es fa l'electròlisi de reducció irreversible del tercer pic (el  $2n$  del  $[MV]^{2+}$ ) a  $-1500$  mV, generant el  $MV^0$  i la solució de color taronja. Novament, la VC posterior mostra la desaparició dels senyals del  $[MV]^{2+}$ , demostrant l'alteració química del compost.

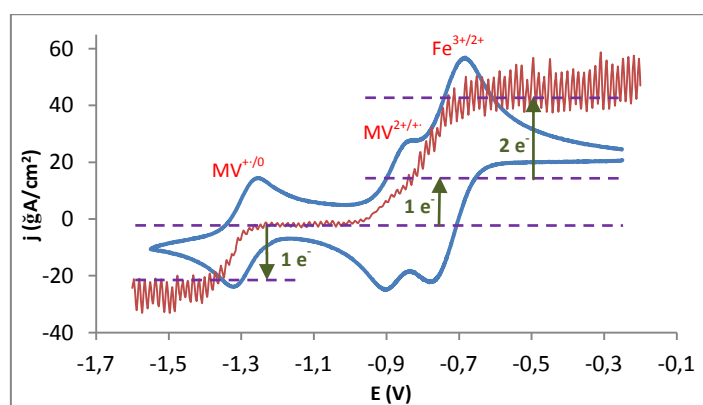
A la Figura 3.75 s'observa una esquematització dels successius processos de reducció que tenen lloc sobre la molècula **39**, amb els corresponents canvis de colors. Com es veu, una primera reducció té lloc a partir de  $-0.72$  V, conduint a la monoreducció reversible dels dos metal·lacarborans de ferro. Tot seguit, una segona reducció reversible té lloc a partir de  $-0.86$  V, generant el catió radical (blau elèctric). Finalment, una última reducció irreversible genera una espècie química diferent, generant una solució de color taronja.



**Figura 3.75.** Esquematzació dels successius processos de reducció de la molècula **39**, amb els respectius  $E_{1/2}$  i colors generats.



Un nou exemple de la presència del catió radical  $[MV]^+$  (apart de l'evident coloració blava elèctrica) s'ha realitzat sobre la molècula **39**, mitjançant la tècnica electroquímica d'escombrat lent amb agitació constant (veure Figura 3.76). En aquest cas, veiem novament en blau la VC inicial i, en vermell, l'escombrat a baixa velocitat després d'una electròlisi a -1050 mV. El pla (manca de pas de corrent) indica que l'espècie estable es troba entre -0.85 i -1.25 V (rang d'existència del catió radical). Per sota d'aquests valors es genera la reducció total de  $[MV]^+ \rightarrow MV^0$ , per sobre s'obté l'oxidació del catió radical ( $[MV]^+ \rightarrow [MV]^{2+}$ ) i encara més per sobre (molt anòdic) s'obté l'oxidació de  $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$ . Com ja s'ha comentat, si l'agitació és constant i de la mateixa intensitat el pas de corrent durant l'escombrat ha de ser proporcional al nombre d'electrons transferits. Com es veu a la mateixa figura, tenim 3 variacions d'intensitat amb una relació d'1:1:2, justament el patró de transferència electrònica previst.



**Figura 3.76.** Mesures electroquímiques de la tècnica electroquímica d'escombrat lent amb agitació constant del compost **39**. Es mostra la VC inicial (blau) i l'escombrat lineal a molt baixa velocitat (vermell) després de l'electròlisi a -1050 mV. Les transicions d'1 i 2 electrons són clarament distingibles.

D'aquests últim subcapítol se n'extreuen dues conclusions força rellevants: la primera és que un cop el pic del metal·lacarborà ( $M^{3+/2+}$ ) ha superat en sentit anòdic el 2n pic del  $[MV]^{2+}$  ( $E_{1/2}(MV^{+/0}) = -1.23$  V), la molècula és capaç d'adquirir fins a 3 electrons de manera reversible, sense veure alterada ni la seva estructura ni la seva composició química; i en segon lloc, els compostos que compleixen la premissa anterior ( $E_{1/2}(M^{3+/2+}) > E_{1/2}(MV^{+/0})$ ) presenten fins a 4 colors clarament diferenciats, essent bons candidats com a materials polielectrocromics.<sup>51</sup> Com a exemple, aquests compostos poden ser emprats en la tinció de vidres o miralls per tal d'obtenir la tonalitat desitjada, en cas d'incidència de molta llum solar. La seva senzilla i eficaç modulació electrocromàtica permet el control cròmic del material amb simples canvis de potencial.

### 3.2.5. Atenuació de la fluorescència del $[Ru(bpy)_3]Cl_2$ regulat pel potencial redox dels metal·lacarborans

La fluorescència és un fenomen físic que s'engloba dins dels processos de luminescència i que consisteix en l'emissió de llum per una substància que prèviament ha estat irradiada i ha absorbit llum o qualsevol altra radiació electromagnètica.<sup>52</sup> Succeeix quan les molècules són excitades a nivells d'energia superiors, es produeix una relaxació parcial dins de l'estat excitat i finalment hi ha una relaxació electrònica a l'estat fonamental de la molècula (Figura 3.77). Normalment, la llum emesa sol tenir una longitud d'ona ( $\lambda$ ) major i, consegüentment, una menor energia que la radiació inicial absorbida per la molècula. El temps de vida d'aquest procés és de l'ordre dels nanosegons.

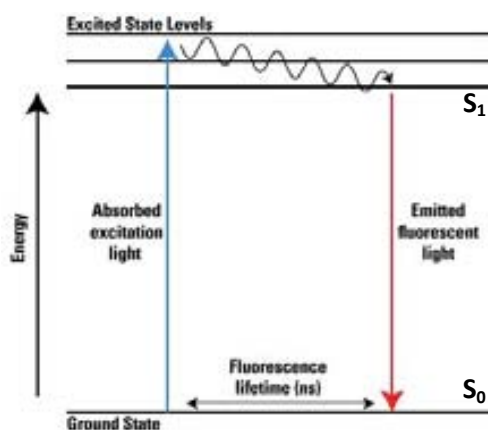


Figura 3.77. Esquematzació del procés de fluorescència, on S són els nivells energètics dels orbitals.

Els processos d'excitació i emissió de la fluorescència es poden resumir en les següents equacions (Equacions 3.4):



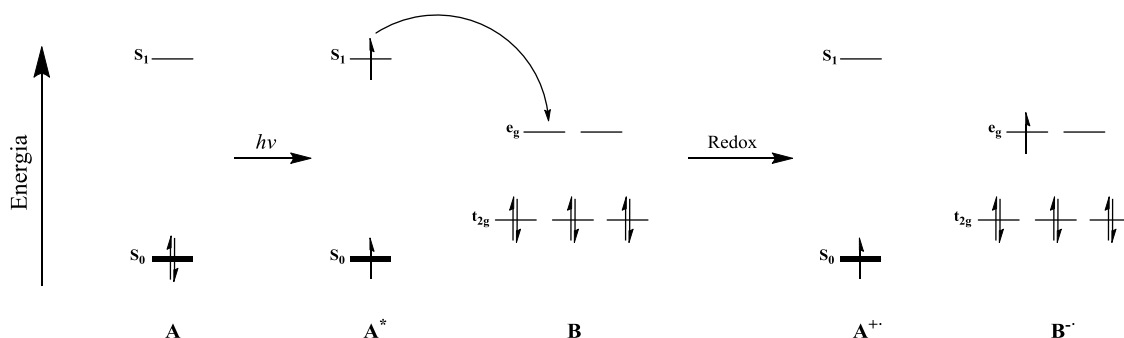
Equacions 3.4. Equacions que es compleixen pels casos de fluorescència.

És important no confondre el procés de fluorescència amb el de fosforescència. Malgrat ser similars, la fosforescència requereix d'un procés de creuament inter-sistema passant d'un estat singlet excitat a un estat triplet excitat ( $S_1 \rightarrow T_1$ ), previ a la relaxació electrònica a l'estat fonamental, que correspon a la fosforescència pròpiament dita ( $T_1 \rightarrow S_0$ ). La fosforescència és encara menys energètica (major  $\lambda$ ) que la fluorescència, amb un temps de vida que pot anar dels mil·lisegons a les hores.

Els materials amb propietats fluorescents tenen moltes aplicacions pràctiques com són els sensors químics (espectroscòpia de fluorescència),<sup>53</sup> el marcatge fluorescent de molècules i cèl·lules,<sup>54</sup> la radioimatge,<sup>55</sup> els llums fluorescents,<sup>52</sup> etc.

#### » 3.2.5.1. Inhibició de la fluorescència relacionada amb el potencial redox

La fluorescència d'un compost pot ser atenuada o desactivada mitjançant l'addició de metalls o grups orgànics fàcilment reduïbles, conegut en anglès com *Fluorescence Quenching*. Es tracta d'un procés competitiu amb la relaxació electrònica, en el qual el valor del  $E_{1/2}$  de reducció del metall determinarà la tendència de l'electró excitat per seguir el camí de la relaxació electrònica (fluorescència) o generar una reacció redox reduint el metall i oxidant el fluoròfor o alguna substància de sacrifici (atenuació). Així, com més favorable sigui el  $E_{1/2}$  respecte la reducció del metall més possibilitats hi ha de que aquella espècie produeixi una atenuació de la fluorescència del fluoròfor.<sup>56</sup> La Figura 3.78 exemplifica aquest procés, on A és el fluoròfor i B un metall amb configuració electrònica  $d^6$ , amb els corresponents nivells electrònics dels orbitals frontera suposant que tingui una coordinació octaèdrica d'espín baix. Aquest és un procés d'alt interès al nostre grup amb la vista posada a la captació d'energia.



**Figura 3.78.** Exemple d'inhibició de fluorescència del fluoròfor A pel metall B.

#### » 3.2.5.2. Nous derivats iodats de Cs[2]

Com s'ha comentat, el potencial redox del metall és el que regula la capacitat inhibidora o desactivadora d'aquest, respecte el fluoròfor. Els metal·lacarborans també són una excel·lent plataforma sobre la qual obtenir una modulació controlada i seqüencial del  $E_{1/2}$  desitjat, obtenint una finestra electroquímica de fins a 1.4 V (del metal·lacarborà de cobalt sense iodes, Cs[1],  $E_{1/2} = -1.75$  V; fins al de ferro diiodat, Cs[37],  $E_{1/2} = -0.35$  V). Per completar l'estudi d'inhibició de fluorescència, s'ha acabat d'ampliar el rang electroquímic mitjançant la tetra i octaiodació del metal·lacarborà de ferro Cs[2], podent comparar així l'efecte de l'addició dels diferents metal·lacarborans iodats amb diferents  $E_{1/2}$  sobre la fluorescència d'un fluoròfor.

Aquests compostos tetra (Cs[41]) i octaiodats (Cs[42]) de l'anió ferrabisdicarbollur (Figura 3.79) han estat sintetitzats per primera vegada per la companya de doctorat Adnana Zaulet, que me'ls ha cedit per poder-ne fer els estudis electroquímics i de fluorescència pertinents. El procediment sintètic, les diferents tècniques de caracterització emprades, els rendiments i demés dades, formaran part de la seva tesi doctoral sota la direcció de la Prof. Clara Viñas,<sup>57</sup> és per això que no es donaran més detalls en aquest manuscrit.

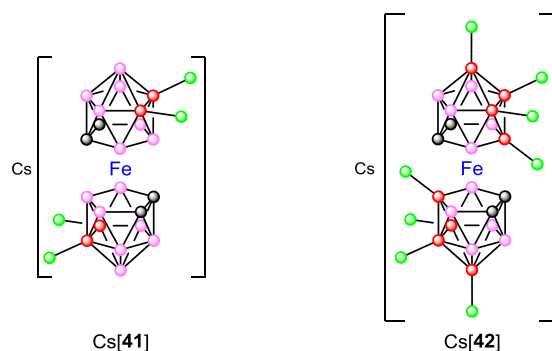


Figura 3.79. Estructura química dels compostos Cs[41] i Cs[42].

S'ha mesurat el  $E_{1/2}$  dels dos nous compostos mitjançant la VC, de la mateixa manera que s'ha fet fins aquest punt. Els valors, com era d'esperar, tornen a presentar un corrent en sentit anòdic, obtenint un  $E_{1/2} = -0.29$  V pel compost Cs[41] i un  $E_{1/2} = +0.23$  V pel compost Cs[42], sobrepasant anòdicament per primera vegada amb un metal-lacarborà el potencial redox del ferro. Amb aquests dos nous potencials la finestra electroquímica dels metal-lacarborans passa a ser de més de 2 V (dels -1.75 V de Cs[1] als +0.23 V de Cs[42]), fet mai assolit per qualsevol de les plataformes actualment emprades (Figura 3.80).

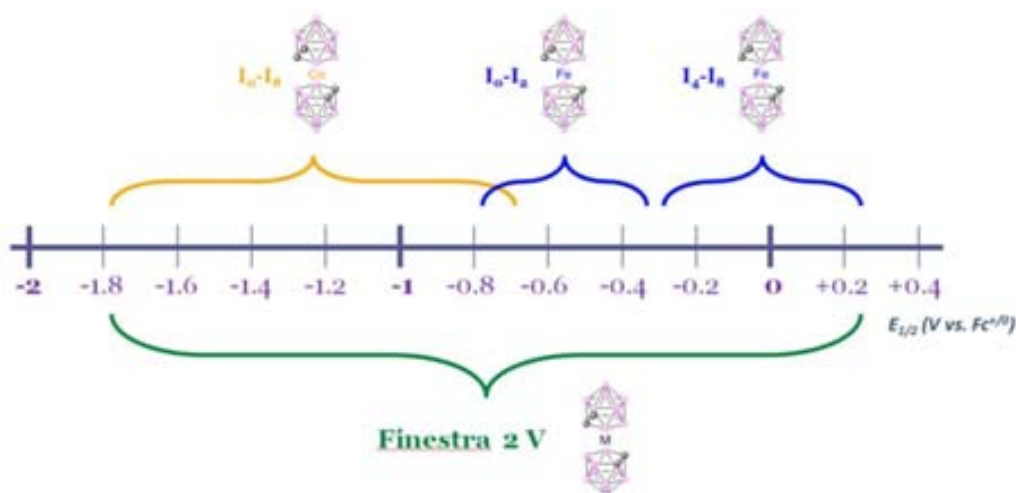


Figura 3.80. Finestra de modulació electroquímica assolida emprant els metal-lacarborans com a plataforma, afegint a la sèrie els compostos tetra (Cs[41]) i octa (Cs[42]) iodats de ferro adquirits.

» 3.2.5.3. *Estudis de la inhibició de la fluorescència del [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> amb metal·lacarborans*

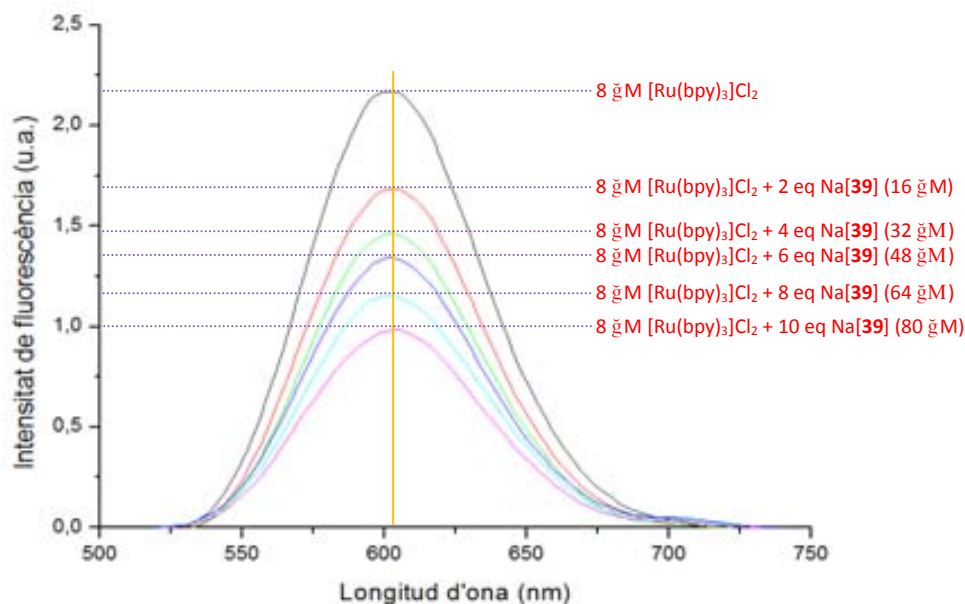
Per fer l'estudi de la capacitat d'atenuació de fluorescència dels metal·lacarborans s'ha decidit emprar el compost iònic [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> com a fluoròfor. Aquest és un agent fluorescent molt conegut, estudiat i descrit a la bibliografia.<sup>58</sup> Presenta una banda d'emissió força intensa a 604 nm ( $\lambda_{em}$ ), quan s'excita la molècula a 450 nm ( $\lambda_{ex}$ ), corresponent a una transferència de càrrega del metall al lligand, amb un coeficient d'extinció molar de 14600 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>.

La idea principal d'aquest estudi és veure la disminució de la intensitat de la fluorescència del [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>, correlacionant-la amb el potencial redox dels respectius agents desactivants. Per fer això s'han escollit 8 metal·lacarborans diferents, en funció del seu E<sub>1/2</sub> i la seva càrrega. Així s'han escollit 6 metal·lacarborans aniònics, preparant les sals sòdiques de tots ells per tal de minimitzar les possibles interferències del contra-catió: Na[**1**], Na[**32**], Na[**35**], Na[**2**], Na[**41**] i Na[**42**]. Els seus E<sub>1/2</sub> són: -1.75, -1.25, -0.71, -0.78, -0.29 i +0.23 V, respectivament. A més a més s'han estudiat els compostos neutres (zwitteriònics) **3** i **4**, amb potencials redox de -1.29 i -0.37 V. Com es pot apreciar, els compostos s'han escollit amb potencials separats per 0.5 V aproximadament, per tal de poder extreure conclusions raonables del grau d'atenuació respecte dels potencials redox de cada atenuador.

Per a cada metal·lacarborà s'ha fet la mesura dels espectres de fluorescència d'una solució 8  $\mu$ M de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> amb 0, 2, 4, 6, 8 i 10 equivalents del metal·lacarborà en qüestió, respectivament. Totes les mesures s'han fet en CH<sub>3</sub>CN prèviament desoxigenat (l'O<sub>2</sub> també és un agent desactivant),<sup>59</sup> i en tot moment s'ha treballat sota atmosfera de N<sub>2</sub>.

Cal remarcar que s'ha treballat a concentracions diluïdes (absorbància UV/Vis = 0.1) per dos motius: per una banda s'han calculat els rendiments quàntics de cada barreja (no es comenten en aquest manuscrit) on l'alta dilució és un requisit indispensable;<sup>60</sup> i per l'altra, l'augment de la concentració pot conduir a fenòmens d'agregacions i desactivacions no produïdes pel procés redox, és a dir, per la transferència electrònica del fluoròfor al metall.

La Figura 3.81 mostra l'exemple dels espectres d'emissió obtinguts per l'addició de Na[**41**] (E<sub>1/2</sub> = -0.29 V) sobre el [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>. Com es veu, hi ha una disminució clara i més o menys constant de la intensitat de la fluorescència a mesura que augmenta la concentració de Na[**41**]. Precisament aquesta variable, la intensitat (l'alçada del pic de l'espectre a 604 nm ( $\lambda_{em}$ )), és la que es tindrà en compte posteriorment per quantificar el grau de desactivació de la fluorescència.



**Figura 3.81.** Espectre de fluorescència del  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  amb diferents concentracions de  $\text{Na}[41]$ . S'estudia la intensitat dels pics a la  $\lambda_{\text{em}} = 604 \text{ nm}$ .

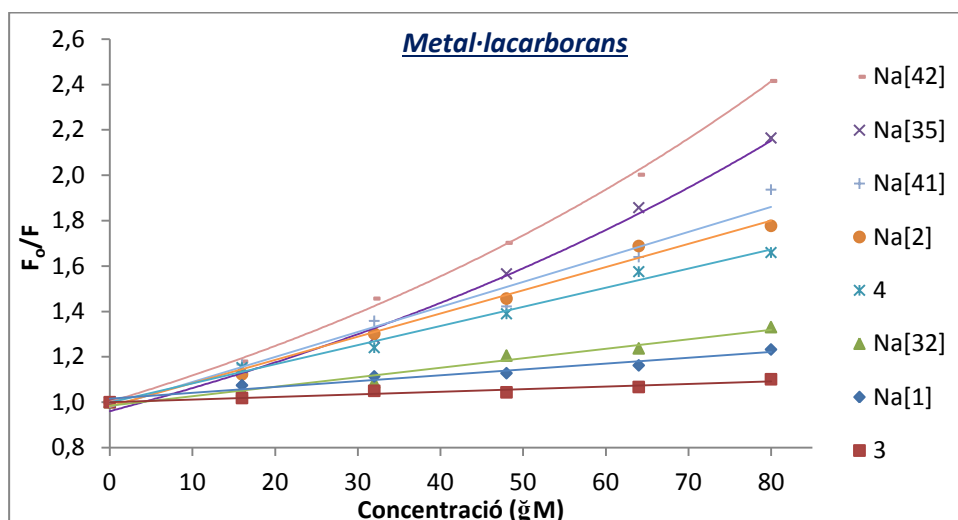
Per poder fer una quantificació acurada del grau de desactivació que produeix cada metal·lacarborà s'ha emprat l'equació de Stern-Volmer (Equació 3.5), que relaciona les intensitats relatives de fluorescència amb la concentració de l'inhibidor (metal·lacarborà). En aquesta, el valor de  $K_q$  dóna una idea del grau d'inhibició de fluorescència en cada cas, essent les dues variables directament proporcionals.

$$F_0/F = 1 + K_q \cdot \tau_0 \cdot [Q] = 1 + K_D \cdot [Q]$$

**Equació 3.5.** Equació de Stern-Volmer, on  $F_0$  és la intensitat de fluorescència del fluoròfor sol,  $F$  la intensitat de fluorescència del fluoròfor en presència del desactivador,  $K_q$  la constant bimolecular de desactivació,  $\tau_0$  el temps de vida d'emissió del fluoròfor i  $[Q]$  la concentració del desactivador.

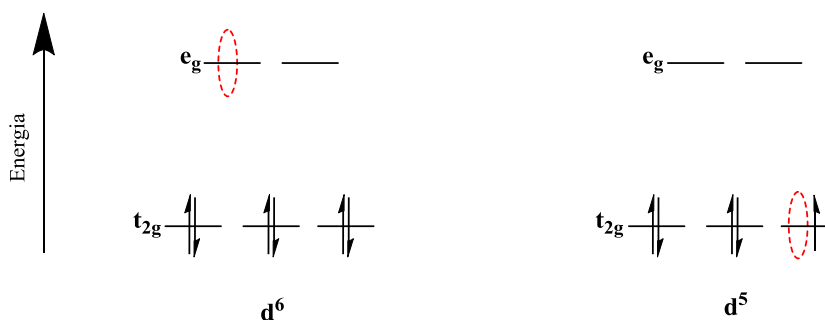
Tal i com s'ha comentat al subapartat 3.2.5.1, l'atenuació de la fluorescència està directament relacionada amb el  $E_{1/2}$  de l'espècie desactivadora. Com més fàcil de reduir sigui aquesta última (potencial redox més positiu), més desactivació s'hauria de produir. Per tant, a priori és coherent pensar que la capacitat d'inhibició dels 8 metal·lacarborans hauria de seguir el següent ordre:  $\text{Na}[42] > \text{Na}[41] > 4 > \text{Na}[35] > \text{Na}[2] > \text{Na}[32] > 3 > \text{Na}[1]$ .

La Figura 3.82 mostra la gràfica de l'equació de Stern-Volmer pels 8 metal·lacarborans estudiats, representant  $F_0/F$  vs.  $[Q]$ . En aquesta representació s'hauria d'obtenir una gràfica lineal, amb una pendent corresponent al valor de  $K_D$  i una ordenada a l'origen = 1; corresponent les línies de major pendent als metal·lacarborans més desactivants.



**Figura 3.82.** Representació gràfica de l'equació de Stern-Volmer per als 8 metal·lacarborans estudiats. S'han ajustat les dades a una línia de tendència lineal en tots els casos excepte per Na[35] i Na [42] (exponencial).

Un cop representats gràficament els resultats experimentals es veu com l'ordre de desactivació predit anteriorment (basat en els  $E_{1/2}$ ) no s'acaba de complir a la perfecció: **3** i **4** tenen una inhibició menor de l'esperada, i Na[35] clarament superior. No obstant això és possible extreure algunes conclusions generals: els metal·lacarborans de ferro provoquen una major atenuació que els de cobalt. L'explicació d'aquest fet rau en l'ompliment dels orbitals lliures dels nivells energètics  $t_{2g}$  i  $e_g$  dels metal·lacarborans, i l'estabilització per efecte de capa semiplena.<sup>61</sup> Cal recordar que els metal·lacarborans de  $\text{Co}^{3+}$  tenen una configuració electrònica  $d^6$ , amb una coordinació octaèdrica d'espín baix, i per tant el nivell energètic  $t_{2g}$  completament ocupat. Això vol dir que l'addició d'un nou electró aniria a un orbital  $e_g$ , de major energia. Per contra, els metal·lacarborans de  $\text{Fe}^{3+}$  presenten una configuració electrònica  $d^5$ , tenint 1 electró desaparellat al nivell energètic  $t_{2g}$ , amb molta avidesa per captar 1 nou electró i assolir l'estabilització de capa semiplena (Figura 3.83). Per això, entre altres factors, resulta molt més senzill reduir el  $\text{Fe}^{3+}$  que el  $\text{Co}^{2+}$  (hi ha una diferència d'1 volt, aproximadament).



**Figura 3.83.** Diagrama de camp cristal·lí dels orbitals d amb una coordinació octaèdrica d'espín baix. A l'esquerra un metall  $d^6$  i a la dreta un metall  $d^5$ .

Aquest fenomen d'estabilització, juntament amb altres possibles factors, explica perquè els metal·lacarborans de ferro presenten més desactivació de fluorescència que els de cobalt, provocant petites variacions en l'ordre de desactivació teòric basat únicament en el  $E_{1/2}$  dels compostos, complicant-ne la comparació en una mateixa representació gràfica. Així, la gràfica de la Figura 3.82 s'ha dividit en funció del metall del clúster.

D'aquesta manera la Figura 3.84 mostra els mateixos resultats obtinguts però només pels cobaltabisdicarballurs. En aquest cas es mostra l'equació per a cada recta de regressió. Com es pot veure, els valors de  $R^2$  són bastant bons, ajustant-se prou bé a la linealitat, excepte per Na[35], que segueix més aviat una tendència exponencial. Analitzant en profunditat la gràfica, es veu com l'ordre de desactivació ( $\text{Na}[35] > \text{Na}[32] > \text{Na}[1] > \mathbf{3}$ ) correspon a l'ordre dels potencials redox, excepte per Na[1] i **3**, que estan invertits. Una possible explicació d'aquest fet rau en la càrrega de la molècula: malgrat que el  $E_{1/2}$  de **3** és més positiu que el de Na[1], **3** és una molècula neutra, mentre que el metal·lacarborà [1]<sup>-</sup> és aniònic. Això vol dir que el fluoròfor que estem analitzant, el dicatió  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ , segurament pot interaccionar molt més amb un anió ([1]<sup>-</sup>) que amb una molècula neutra (**3**). Hi ha menor contacte directe/iònic pel cas de la molècula **3**, desfavorint el procés de transferència electrònica i, per tant, perjudicant l'atenuació de la fluorescència del  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ .

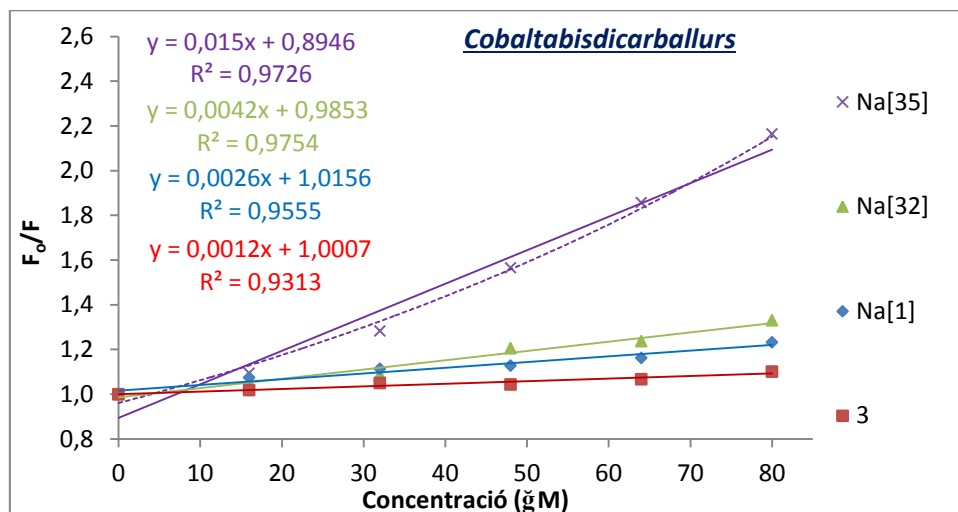


Figura 3.84. Representació gràfica de l'equació de Stern-Volmer pels metal·lacarborans de cobalt estudiats.

S'ha fet exactament el mateix amb els metal·lacarborans de ferro (Figura 3.85), observant-se un comportament idèntic als de cobalt: el derivat de ferro més desactivador segueix una tendència exponencial i tots segueixen l'ordre segons el seu  $E_{1/2}$ , excepte el cas del clúster neutre **4**, que suposem que al no tenir càrrega neta hi ha menys interacció amb el fluoròfor, produint una menor atenuació de la seva fluorescència.



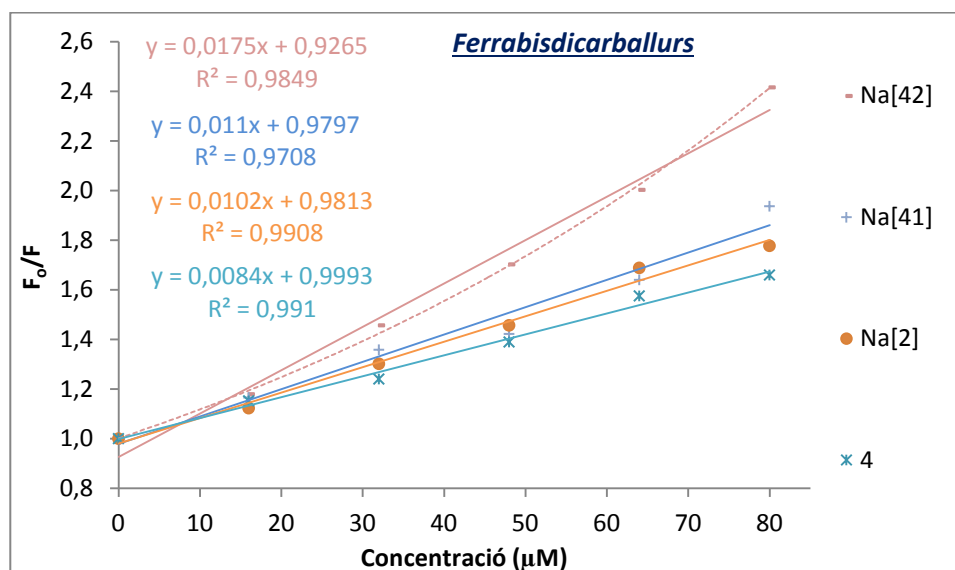


Figura 3.85. Representació gràfica de l'equació de Stern-Volmer pels metal·lacarborans de ferro estudiats.

Com s'ha comentat anteriorment, la pendent de les rectes de regressió mostrades en les gràfiques de Stern-Volmer corresponen al valor de  $K_D$ , que equival a  $K_q \cdot \tau_0$ . El valor de  $\tau_0$  (temps de vida d'emissió del fluoròfor) és propi per a cada molècula en un dissolvent en concret, i pel cas del  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  és de 890 ns.<sup>62</sup> Així,  $K_q = K_D$  (pendent) /  $890 \cdot 10^{-9}$  s per cada cas. La Taula 3.10 resumeix tots els valors dels 8 metal·lacarborans analitzats, tant el  $E_{1/2}$  com els diferents valors de  $K_q$ . El valor de  $K_q$  (constant bimolecular de desactivació) dóna una idea de l'eficiència de la inhibició de fluorescència: com major és aquest valor, més desactivant és el compost addicionat (metal·lacarborà) i més inhibició de la fluorescència del fluoròfor es produirà. Com a norma general es considera que els valors de  $K_q$  superiors a  $1 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  són els que produeixen una desactivació/inhibició eficient de la fluorescència.<sup>63</sup>

Compost	Metall	nº lodes	Càrrega	$E_{1/2}$ (V)	$K_D$ ( $\text{M}^{-1}$ )	$K_D^{-1}$ ( $\mu\text{M}$ )	$K_q$ ( $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ )
Na[42]	Fe	8	-1	+0.23	17486	57.2	$1.966 \cdot 10^{10}$
Na[41]	Fe	4	-1	-0.29	11016	90.8	$1.124 \cdot 10^{10}$
Na[2]	Fe	0	-1	-0.78	10243	97.6	$1.151 \cdot 10^{10}$
4	Fe	0	0	-0.37	8419	118.8	$0.946 \cdot 10^{10}$
Na[35]	Co	8	-1	-0.71	14986	66.7	$1.684 \cdot 10^{10}$
Na[32]	Co	2	-1	-1.25	4165	240.1	$0.468 \cdot 10^{10}$
Na[1]	Co	0	-1	-1.75	2568	389.4	$0.289 \cdot 10^{10}$
3	Co	0	0	-1.29	1150	869.6	$0.129 \cdot 10^{10}$

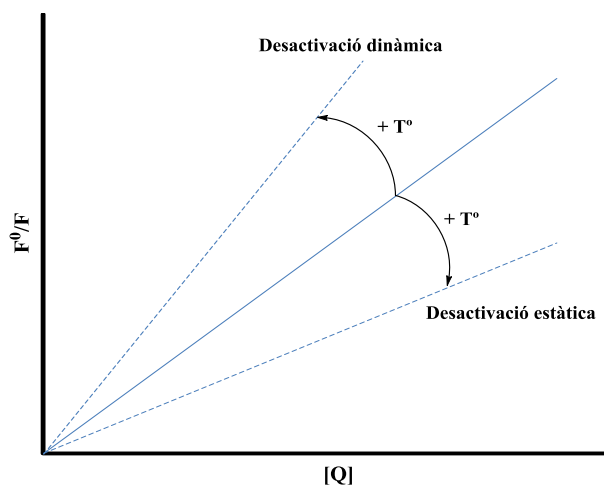
Taula 3.10. Taula resum amb els valors de  $E_{1/2}$  i  $K_q$  de cadascun dels 8 metal·lacarborans estudiats.

En el nostre cas, els compostos Na[42], Na[41], Na[2] i Na[35] produeixen una atenuació eficient, mentre que els altres quatre compostos no, tot i tenir valors molt propers (eficiència moderada). A més a més, l'invers del valor de  $K_D$  ( $K_D^{-1}$ ) correspon a la concentració de desactivador necessària per produir un 50% d'atenuació. La Taula 3.10 també mostra els valors de  $K_D^{-1}$  per a cada metal·lacarborà, que correspon a la concentració de metal·lacarborà per produir un 50% d'inhibició de fluorescència d'una solució 8  $\mu$ M de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ .

Entre els quatre compostos que produeixen una inhibició de fluorescència eficient, cal destacar els compostos Na[42] i Na[35] com els dos més efectius, amb certa diferència respecte la resta. Una possible i hipotètica explicació a aquest fenomen pot raure en el fet que ambdues espècies són octaiodades, cosa que implica una major hidrofobicitat dels compostos. Cal recordar que el fluoròfor és el dicatió  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ , amb la qual cosa el metall central està envoltat per 3 bipyridines, elements clarament hidrofòbics. Per una qüestió d'afinitat entre molècules de naturalesa hidrofòbica, sembla coherent pensar en una major interacció, o proximitat espacial, entre el fluoròfor i els metal·lacarborans octaiodats, que entre el mateix fluoròfor i els metal·lacarborans amb menys iodès. De fet, ja se sap de la bibliografia que els clústers de bor amb menys vèrtexs B-H disponibles (com és el cas de Na[42] i Na[35]) tenen menys opcions de formar enllaços dihidrogen o d'interactuar amb dissolvents aquosos.<sup>64</sup>

Per últim només queda per explicar la manca de linealitat dels valors observats per Na[42] i Na[35] (els dos compostos octaiodats), que segueixen una tendència més aviat exponencial. La desactivació de la fluorescència pot ser dinàmica (produïda per col·lisions i difusió de les molècules participants en el procés) o estàtica (causada per interaccions/enllaços entre els compostos).<sup>63</sup> Si la gràfica  $F_0/F$  vs.  $[Q]$  de l'equació de Stern-Volmer és lineal només hi ha un sol tipus de desactivació (dinàmica o estàtica), mentre que si la gràfica segueix una tendència exponencial (Na[42] i Na[35]) es considera que hi ha ambdues desactivacions (dinàmica i estàtica). Això ens fa sospitar que probablement els derivats octaiodats dels metal·lacarborans poden interactuar de diferent manera amb el fluoròfor.

Finalment, per saber si els desactivadors que generen gràfiques lineals són de tipus dinàmic o estàtic s'han de fer proves amb variacions de temperatura. D'aquesta manera, si la desactivació és dinàmica (depèn de les col·lisions entre partícules), l'augment de la temperatura ha de produir més xocs, més desactivació i per tant un augment de la pendent ( $K_D$ ). Per contra, si la desactivació és estàtica (depèn d'interaccions i enllaços formats), l'augment de temperatura hauria de trencar o afeblir aquestes interaccions, reduint la desactivació i minvant la pendent ( $K_D$ ), com es mostra esquemàticament a la Figura 3.86.

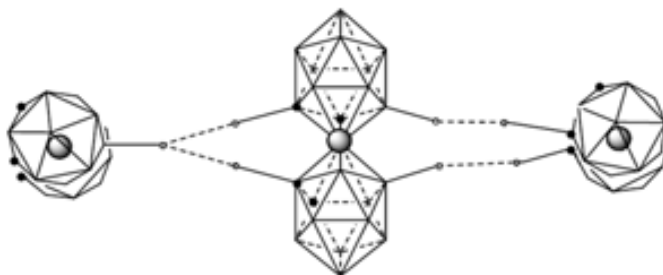


**Figura 3.86.** Esquematització de les conseqüències d'un augment de temperatura sobre la gràfica  $F_0/F$  vs.  $[Q]$  en funció de si es tracta d'una desactivació dinàmica (augment de la pendent,  $K_D$ ) o estàtica (disminució de  $K_D$ ).

En el nostre cas no s'ha pogut determinar si els 6 metal·lacarborans que tenen una bona linealitat a la gràfica de Stern-Volmer presenten una atenuació dinàmica o estàtica, ja que no disposem d'un detector de fluorescència equipat amb un dispositiu de variació i control de temperatura. Aquests experiments han estat els darrers d'aquesta tesi doctoral, però es té previst seguir treballant en aquest camp per acabar de determinar el tipus d'inhibició que es produeix en cada cas.

### 3.3. Interaccions i afinitats iòniques dels metal·lacarborans

Els metal·lacarborans, gràcies a la seva càrrega negativa deslocalitzada per tot el clúster,<sup>26</sup> i a la seva forma pseudo-esfèrica, són considerats anions dèbilment coordinants (de l'anglès *weakly coordinating anions, WCA*).<sup>65</sup> A més a més, la diferent electronegativitat dels àtoms que formen els dos semi-clústers de carborà (carboni, bor i hidrogen) aporta a aquests compostos unes propietats físico-químiques molt peculiars i diferenciades: són capaços de formar enllaços dihidrogen entre els vèrtexs B-H i C<sub>c</sub>-H de clústers diferents (B-H...H-C<sub>c</sub>),<sup>66</sup> com es mostra a la Figura 3.87. Per últim, i com és lògic, el catió associat al metal·lacarborà també influeix decisivament en la solubilitat final del compost (sobretot en medi aquós), fet crucial per la formació d'agregats.



**Figura 3.87.** Imatge adaptada d'una estructura cristal·lina on es veuen els enllaços dihidrogen (B-H...H-C<sub>c</sub>) entre els metal·lacarborans, en línia discontinúa, extret de la referència 66.

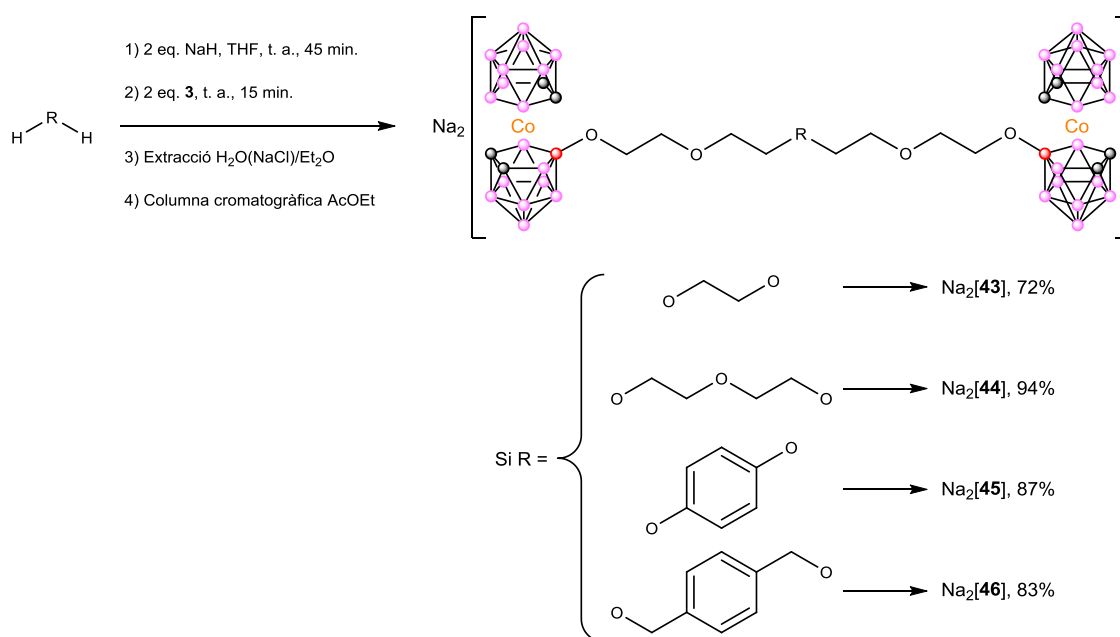
Aquesta capacitat d'auto-assemblatge ha estat estudiada en dissolució aquosa, despertant l'interès de molts grups d'investigació.<sup>6</sup> En aquest capítol s'estudiarà la solubilitat i les afinitats envers diferents cations de molècules que contenen dues unitats de cobaltabisdicarballur unides per cadenes polietoxilades, així com la seva agregació en solució aquosa. Aquests resultats han estat publicats a la revista *Chemistry a European Journal*.<sup>67</sup>

#### 3.3.1. Molècules dianióniques amb dos metal·lacarborans units per diferents cadenes polietoxilades

Com s'ha comentat al primer capítol d'aquesta tesi doctoral, la síntesi de compostos amb diverses unitats de metal·lacarborà no és molt habitual, presentant notables complicacions degudes a l'acumulació de càrregues negatives. Aquestes molècules resulten molt interessants per l'estudi d'interaccions iòniques amb altres compostos catiónics, tant a nivell electroquímic (transferències o connexions electròniques) com físico-químic (estudis d'agregació i interaccions intermoleculares).

## » 3.3.1.1. Síntesi dels derivats dianiònics

Per poder realitzar estudis físico-químics dels metal·lacarborans s'ha pensat en un grup de molècules relativament senzilles de preparar, de fàcil caracterització i que presentin bons rendiments. Així, i inspirant-nos en dos compostos prèviament descrits pel nostre grup<sup>2b</sup> ( $\text{Na}_2[45]$  i  $\text{Na}_2[46]$ ), s'han sintetitzat molècules que contenen dues unitats de metal·lacarborà unides per una cadena polietoxilada de diferent llargada, amb la presència de nuclis aromàtics en alguns casos, obtenint la sèrie de compostos dianiònics  $\text{Na}_2[43]$ - $\text{Na}_2[46]$  (Figura 3.88).



**Figura 3.88.** Esquema sintètic dels compostos  $\text{Na}_2[43]$ - $\text{Na}_2[46]$ , amb els corresponents rendiments obtinguts.

S'han repetit les síntesis amb lleugeres modificacions (s'ha emprat THF com a dissolvent i NaH com a base, enlloc de DME i *n*-BuLi, bàsicament per l'experiència sintètica satisfactòria adquirida al primer capítol). Així, l'addició de 2 equivalents d'NaH a una solució amb el dialcohol inicial (etilenglicol, dietilenglicol, *p*-dihidroxibenzè o  $\alpha,\alpha'$ -dihidroxip-xilè) en THF a temperatura ambient, amb la posterior addició de 2 equivalents de **3**, condueix a l'obtenció del compost dianiònic desitjat. Posteriorment es fa una extracció amb  $\text{H}_2\text{O}$  amb NaCl i  $\text{Et}_2\text{O}$  per triplicat, per acabar fent una columna cromatogràfica amb AcOEt com a fase mòbil, aïllant el producte final. Les reaccions presenten bons rendiments en general.

A tall d'exemple, la Figura 3.89 mostra l'espectre de masses MALDI-TOF del compost  $\text{Na}_2[44]$ . Es pot veure clarament un sol pic, amb un pes molecular experimental del monoanió  $\text{Na}[44]$  de 948.16 m/z, que s'ajusta perfectament al seu pes molecular teòric (948.79 g/mol).

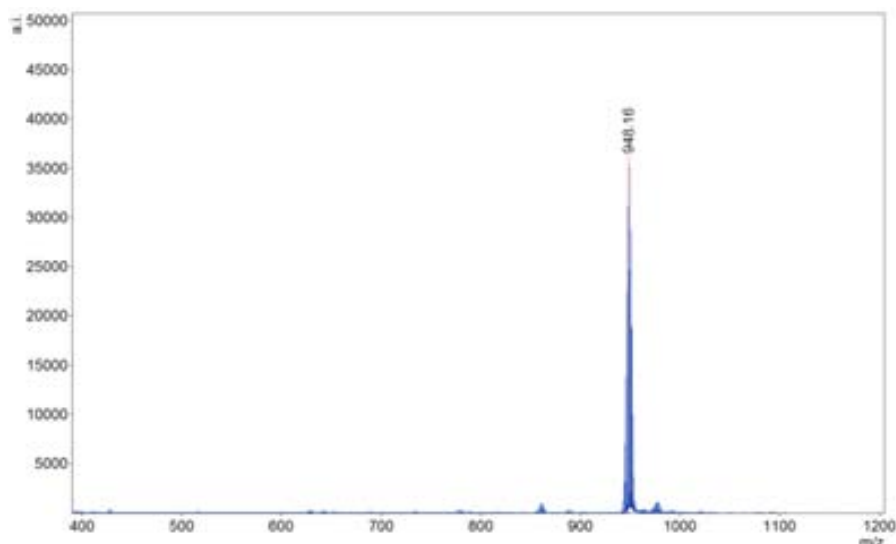


Figura 3.89. Espectre MALDI-TOF del compost  $\text{Na}_2[44]$  purificat.

A més a més de les tècniques de caracterització habituals (RMN, IR, anàlisi elemental, etc.), s'han obtingut monocristalls d'aquest mateix compost,  $\text{Na}_2[44]$ , que s'han pogut resoldre per difracció de Raigs-X, confirmant inequívocament l'obtenció del compost. S'han aconseguit mitjançant l'evaporació lenta d'una barreja de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexà (50:50 v/v), amb unes gotes d'acetona per solubilitzar bé el compost. L'estructura cristal·lina mostra clarament la coordinació dels dos sodis amb els oxígens de la cadena polietoxilada, amb l'oxigen d'una molècula d'acetona fent pont entre els dos sodis, i amb dos B-H de cada metal·lacarborà. Aquesta coordinació fa que la molècula es plegui sobre si mateixa, formant una estructura en forma de "S" o serp. El bon valor d'R (2.9%) avala la fiabilitat i exactitud dels paràmetres del cristall.

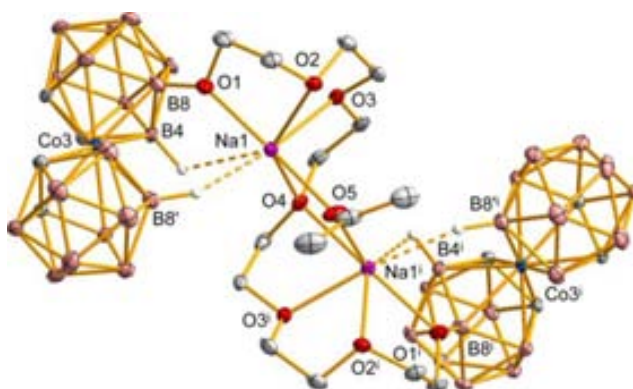
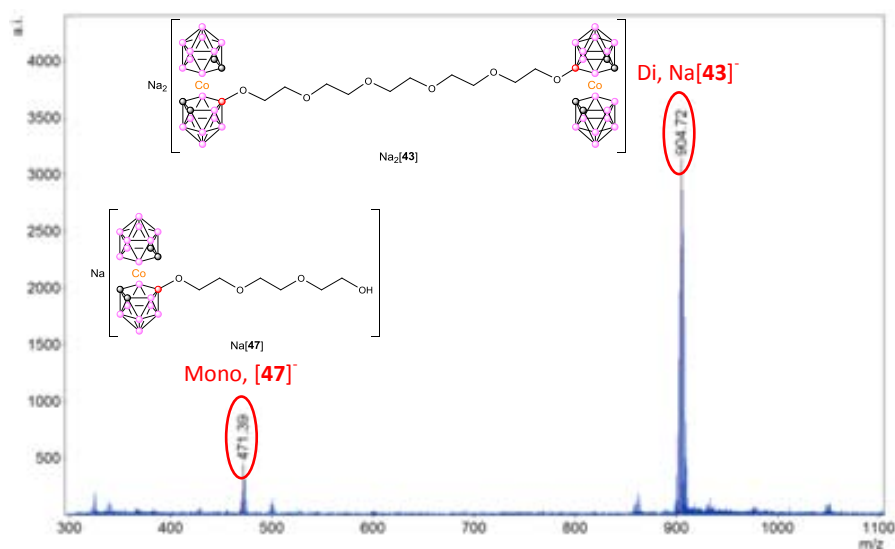


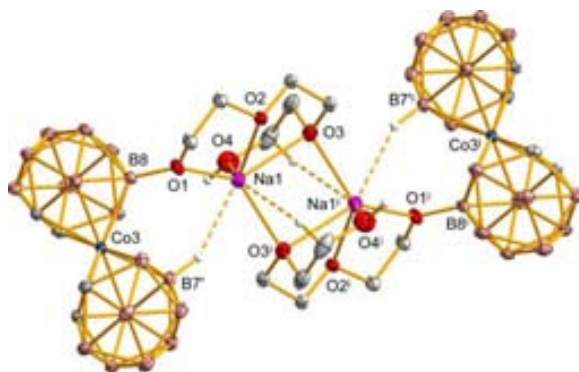
Figura 3.90. Representació ORTEP de l'estructura cristal·lina del compost  $\text{Na}_2[44]$ . El cristall presenta un grup espacial  $\text{C2}/c$ , amb un sistema cristal·lí de tipus monoclínic. Les dimensions (Å), els angles ( $^\circ$ ), el volum ( $\text{Å}^3$ ) i el valor d'R (%) de la cel·la unitària són: **a** 31.7297, **b** 14.4954, **c** 13.1818,  $\alpha$  90,  $\beta$  121.894,  $\gamma$  90, **volum** 5147.5, **R** 2.9. Els hidrògens s'han omès per una millor visualització.

Com a últim comentari a fer sobre les 4 síntesis presentades en aquest subcapítol, cal destacar el baix rendiment (comparativament amb la resta) del compost  $\text{Na}_2[\mathbf{43}]$ . Malgrat no ser excessivament dolent (72%), s'allunya una mica dels altres. Si ens fixem en l'espectre de masses MALDI-TOF del cru de reacció (abans dels diferents processos de purificació i aïllament) de la Figura 3.91, es veuen dos senyals clarament diferenciats: un primer més petit a 471.39 m/z, i un segon de major intensitat a 904.72 m/z. Si mirem el pes molecular teòric del monoanió del producte disubstituint  $\text{Na}[\mathbf{43}]$  (904.73 g/mol) veiem que encaixa perfectament amb aquest pic. Per contra, i com és lògic, des d'un punt de vista químic les disubstitucions sempre tenen el perill latent d'obtenir impureses monosubstituïdes. En aquest cas, el nexse d'etilenglicol monosubstituït ( $\text{Na}[\mathbf{47}]$ ) amb un grup hidroxil terminal lliure, tindria un pes molecular teòric de 471.91 g/mol (corresponent a l'anió  $[\mathbf{47}]^-$ ), valor que es correspon a l'observat a l'espectre.



**Figura 3.91.** Espectre MALDI-TOF del cru de la reacció de síntesi del compost  $\text{Na}_2[\mathbf{43}]$ , amb impureses del producte monosubstituït.

Aquestes impureses de producte monosubstituït  $\text{Na}[\mathbf{47}]$ , expliquen el menor rendiment de la síntesi de  $\text{Na}_2[\mathbf{43}]$  respecte els altres productes disubstituïts. S'ha pogut aïllar el compost monosubstituït per columna cromatogràfica (amb un rendiment menor al 15%), i se n'han obtingut monocristalls per evaporació lenta d'una barreja d'acetona amb hexà (50:50 v/v), vàlids per ser resolts mitjançant la difracció de Raigs-X (Figura 3.92). L'estructura cristal·lina presenta el compost en forma d'agregats dinuclears, amb els sodis coordinats amb els oxígens de la cadena polietoxilada i amb un B-H de cada metal·lacarborà. També es distingeix clarament el grup hidroxil terminal, confirmant la monosubstitució.



**Figura 3.92.** Representació ORTEP de l'estructura cristal·lina del compost Na[47]. El cristall presenta un grup espacial  $C2_1/c$ , amb un sistema cristal·lí de tipus monoclínic. Les dimensions (Å), els angles ( $^\circ$ ), el volum ( $\text{\AA}^3$ ) i el valor d'R (%) de la cel·la unitària són: **a** 13.5692, **b** 13.7036, **c** 13.0214,  **$\alpha$**  90,  **$\beta$**  91.758,  **$\gamma$**  90, **volum** 24.20.15, **R** 3.0. Els hidrògens s'han omès per una millor visualització.

#### » 3.3.1.2. Canvi de catió mitjançant resines de bescanvi iònic

Per fer l'esmentat estudi inicial de solubilitats amb els diferents cations, s'han obtingut les quatre molècules (Na<sub>2</sub>[43]-Na<sub>2</sub>[46]) en les respectives sals de H<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> i NMe<sub>4</sub><sup>+</sup>. Per aconseguir això s'han dissolt 100 mg de cadascun dels 4 compostos en el mínim volum d'EtOH i seguidament s'hi ha abocat una solució aquosa saturada de NMe<sub>4</sub>Cl, obtenint la immediata precipitació de la sal de NMe<sub>4</sub><sup>+</sup> de cada compost (ha estat confirmat per la integració de l'<sup>1</sup>H-RMN). Després, aquests es dissolen en una barreja 50:50 (v/v) d'H<sub>2</sub>O i CH<sub>3</sub>CN, i es passen múltiples vegades per una resina de bescanvi catiònic, prèviament carregada amb el catió desitjat (H<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> i K<sup>+</sup>). Finalment s'evapora el dissolvent. La total desaparició del pic (singlet) que integra 12 H a 3.46 ppm a l'<sup>1</sup>H-RMN confirma l'obtenció de les sals alcalines esmentades.

#### 3.3.1. Agregació en solució aquosa

L'estudi de l'agregació o auto-assemblatge dels metal·lacarborans en solució aquosa ha estat de gran interès i molt estudiat a la bibliografia.<sup>6</sup> S'ha demostrat, mitjançant mètodes de dinàmica molecular<sup>68</sup> i experiments d'electròlisi de l'aigua,<sup>64</sup> que els metal·lacarborans aniònics, malgrat no tenir un cap hidrofílic i una cadena lipofílica clarament diferenciats, es comporten com a surfactants en medi aquós, evidenciant interaccions B-H...H-C<sub>c</sub> intermoleculars. Posteriorment, mitjançant tècniques microscòpiques i de *DLS* (*Dynamic Light Scattering*), s'ha vist que formen agregats esfèrics monodispersos amb un radi d'uns 100 nm.<sup>6a</sup> Recentment s'ha observat que el compost H[1] forma vesícules (a baixa concentració) i micel·les (a major concentració).<sup>69</sup> També s'ha vist que el compost H[32], derivat diodat de H[1], adopta una estructura d'agregació lamel·lar.<sup>70</sup>

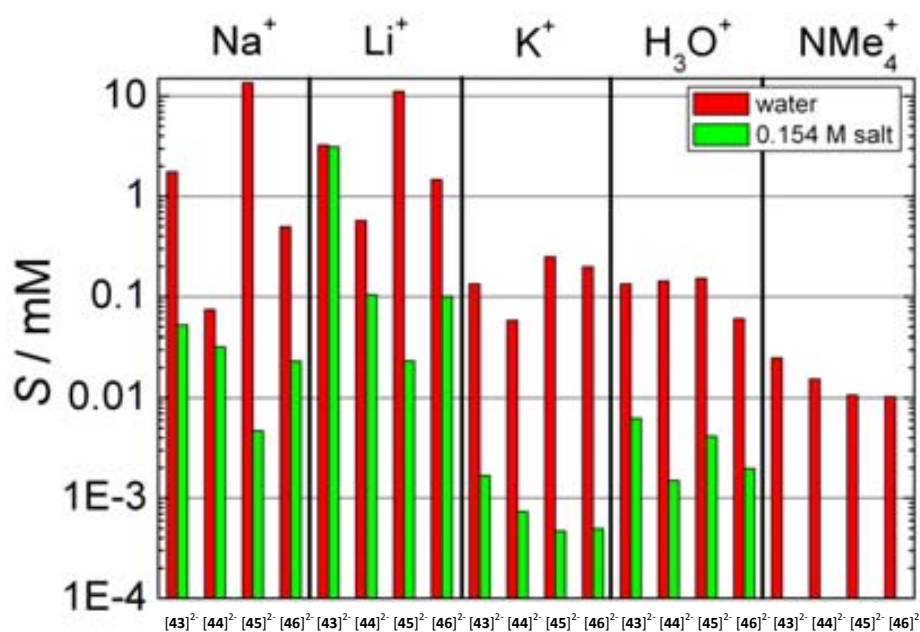


Els descobriments esmentats prèviament, evidencien la capacitat d'auto-assemblatge dels metal·lacarborans "rígids" i "compactes" (sense cadenes o substituents allargats) en medi aquós, però en cap cas donen informació per preveure el comportament en medi aquós dels metal·lacarborans funcionalitzats amb cadenes llargues, com és el cas dels compostos  $\text{Na}_2[\mathbf{43}]$ - $\text{Na}_2[\mathbf{46}]$ .

Cal esmentar que els resultats presentats en aquest subcapítol han estat obtinguts en estreta col·laboració amb el Dr. Pavel Matějčíček, del Departament de Química Física i Macromolecular de la *Charles University* de Praga, on s'han fet les mesures experimentals de solubilitat, *DLS* i *ITC* (aquesta última es mostrarà al subapartat 3.3.3.3). Aquest grup és expert en la formació d'agregats macromoleculars i estudis d'interaccions intermoleculars.

#### » 3.3.2.1. Solubilitat en aigua

Un cop tenen les diferents sals de  $\text{H}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  i  $\text{NMe}_4^+$  amb el procediment explicat al subapartat 3.3.1.2, ens disposem a fer els estudis de solubilitat d'aquests compostos en aigua i en una solució 0.154 M (sèrum fisiològic, pensant en possibles aplicacions mèdiques posteriors d'aquests compostos) de la corresponent sal (MCl), mostrats a la Figura 3.93. La solubilitat,  $S$ , s'ha calculat de l'absorbància a  $\lambda = 307$  nm (banda de l'anió cobaltabisdicarballur), basada en el producte de solubilitat  $K_{ps} = [\text{A}^+]^2 [\text{B}^{2-}] = 4S^3$ , on A i B són els cations i anions corresponents.



**Figura 3.93.** Estudis de solubilitat en  $\text{H}_2\text{O}$  i en una solució 0.154 M de MCl dels compostos  $\text{M}_2[\mathbf{43}]$ - $\text{M}_2[\mathbf{46}]$ , on M = Na, Li, K, H o  $\text{NMe}_4$ .

Degut a la complexitat d'anàlisi dels resultats continguts a la Figura 3.93, només es fa esment a algunes tendències generals de la solubilitat dels compostos amb els seus cations:

En primer lloc, es veu com en tots els casos l'H<sub>2</sub>O dissol millor que la solució salina. Aquest fet és completament lògic i previsible, per efecte de l'ió comú (la presència de dos ions comuns fan desplaçar l'equilibri de solubilitat cap al producte insoluble, per efecte de Le Châtelier).

En segon lloc, el catió NMe<sub>4</sub><sup>+</sup> és el que menor solubilitat presenta en tots els casos. Això concorda amb el fet de que és molt poc coordinant. Per contra, els cations alcalins sí que poden coordinar-se amb els B-H del clúster, els oxígens de la cadena polietoxilada i els oxígens del dissolvent (com es veu a l'estructura cristal·lina de la Figura 3.92), causant una major solubilització de les corresponents sals.

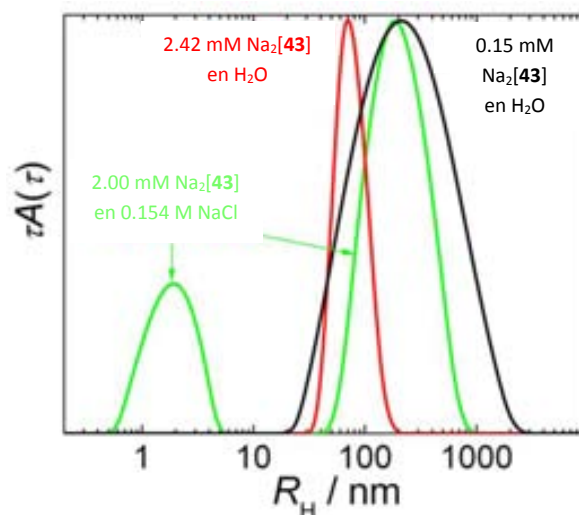
Com a tercera conclusió de la gràfica, es veu una lleugera dependència de la llargada de la cadena que uneix els dos metal·lacarborans amb la seva solubilitat, essent les cadenes més llargues les que menor solubilitat presenten i les més curtes les més solubles.

En termes generals es pot dir que la solubilitat està controlada per 3 grans factors: la llargada i composició de la cadena polietoxilada, el diàmetre del contra-catió i la capacitat coordinant d'aquest (aquests dos últims factors solen estar íntimament lligats).

#### » 3.3.2.2. Estudis de DLS

Els estudis de *DLS* (*Dynamic Light Scattering*) s'han fet sobre solucions a diferents concentracions dels quatre compostos de sodi en H<sub>2</sub>O i en solució salina (NaCl). Les tendències són complexes i difícils d'interpretar, fet que és típic per dissolucions de metal·lacarborans en H<sub>2</sub>O. Malgrat aquesta complexitat, resulta bastant evident que les propietats d'auto-assemblatge intermolecular estan controlades pels metal·lacarborans i no pas per les cadenes polietoxilades, fet que es correspon amb els estudis previs trobats a la bibliografia.<sup>71</sup>

Com a exemple, s'analitza la gràfica obtinguda pel compost Na<sub>2</sub>[**43**] (Figura 3.94), mostrant els valors dels radis hidrodinàmics (R<sub>H</sub>, radi dels agregats solvatats amb molècules d'H<sub>2</sub>O). Així, un sol mode d'agregació és visible a concentració 2.42 mM en H<sub>2</sub>O, a 70 nm (línia vermella). En canvi, al reduir la concentració fins a 0.15 mM, el radi dels agregats creix substancialment fins als 200 nm, aproximadament (línia negra). Per últim, i sorprenentment, les mesures d'agregació del compost a una concentració de 2.00 mM en sèrum fisiològic de NaCl, mostra dos modes d'agregació diferents, a 2 i a 200 nm, respectivament (línia verda).

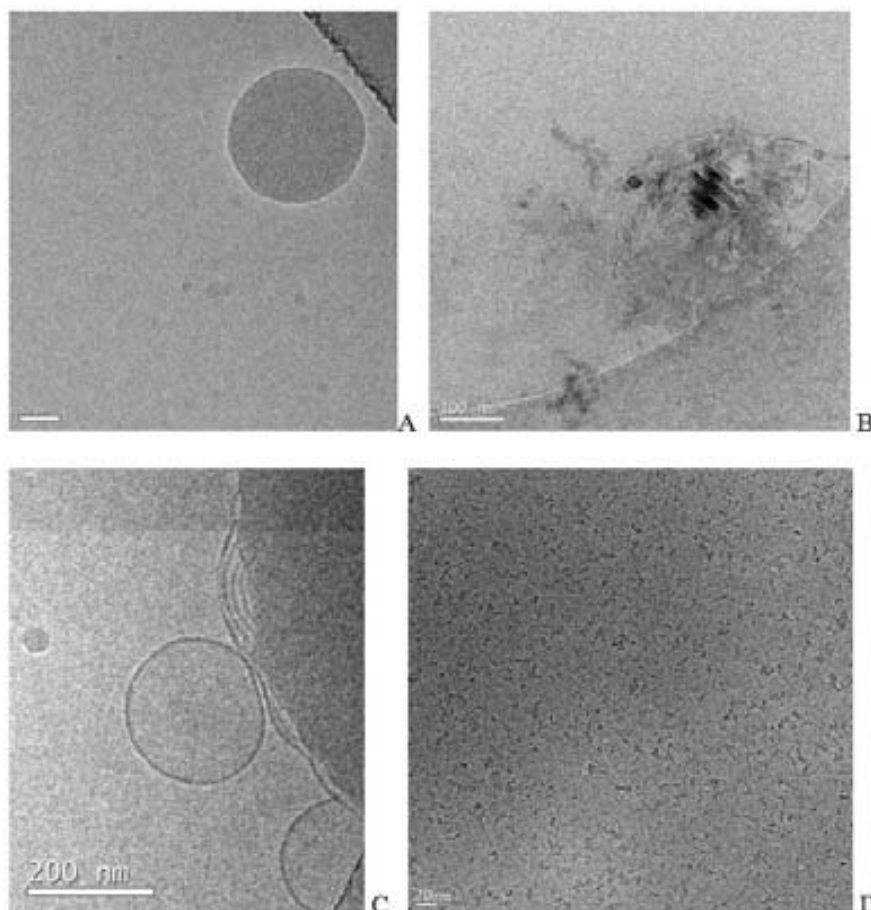


**Figura 3.94.** Estudi del radi d'agregació per *DLS* del compost  $\text{Na}_2[43]$  a diferents concentracions en  $\text{H}_2\text{O}$  i sèrum fisiològic. Els valors de  $R_H$  es presenten en escala logarítmica.

#### » 3.3.2.3. Visualització per *cryo-TEM*

Els estudis de *DLS* han estat completats amb la visualització de les nanopartícules dels compostos  $\text{Na}_2[43]$ - $\text{Na}_2[46]$  per *cryo-TEM*. En aquest cas ens centrarem novament en les imatges obtingudes pel compost  $\text{Na}_2[43]$ , per poder comparar amb els resultats de la Figura 3.94. Així, La Figura 3.95 mostra les imatges captades pel microscopi a diferents concentracions de mostra i en medis diferents. La figura A mostra nanopartícules esfèriques compactes en  $\text{H}_2\text{O}$ , amb dimensions comparables a la distribució de  $R_H$  comentada anteriorment, corresponent a una concentració de 2.42 mM. La figura B mostra el mateix compost diluït a 0.15 mM, on es visualitzen gran aglomerats polidispersos amb evidències d'estructures lamel·lars, coherent amb estudis previs de la bibliografia.<sup>70</sup> Les solucions 2.00 mM del compost en sèrum fisiològic es mostren a les figures C i D, on es pot veure la formació de grans vesícules i estructures membranoses de tipus lamel·lar (C) juntament amb partícules molt petites en forma de cucs (D), en perfecte consonància amb els resultats d'agregació obtinguts als estudis de *DLS*.

De les imatges obtingudes per *cryo-TEM* és novament evident la formació d'estructures auto-assemblades de mida nanoscòpica en  $\text{H}_2\text{O}$ , l'estructura de les quals es veu alterada per la concentració de la mostra i per la presència de sal en solució. Entre aquestes destaquen la formació d'aglomerats esfèrics de diferents mides (des dels 20-30 nm fins els més de 200 nm) i la formació d'estructures de tipus membranós/lamel·lar.



**Figura 3.95.** Imatges de cryo-TEM del compost  $\text{Na}_2[43]$  a: A) 2.42 mM en  $\text{H}_2\text{O}$  (barra d'escala: 50 nm); B) 0.15 mM en  $\text{H}_2\text{O}$  (barra d'escala: 100 nm); C) 2.00 mM en 0.154 M de NaCl (barra d'escala: 200 nm); D) Ampliació d'un fragment de la imatge C (barra d'escala: 20 nm);

### 3.3.3. Selectivitat catiònica

La coordinació de diferents anions amb cations alcalins ha estat molt estudiada.<sup>72</sup> Un dels exemples més clars d'estabilització de cations alcalins són els èters corona. Per exemple, els èters corona de 5 oxígens encaixen perfectament amb les dimensions i la capacitat coordinativa del catió  $\text{Na}^+$ , mentre que els èters corona de 6 oxígens coordinen favorablement el  $\text{K}^+$  i els de 4 oxígens el  $\text{Li}^+$ .<sup>73</sup> Aquests estudis previs ja evidencien les preferències i afinitats dels diferents cations a l'hora de coordinar-se amb altres anions.

El 2003, el nostre grup ja va descriure la síntesi d'un cobaltabisdicarbollur pinçat a través dels carbonis del clúster ( $\text{C}_c$ ) per una cadena polietoxilada amb dos àtoms de sofre als extrems ( $\text{C}_c\text{-S-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_3\text{-S-C}_c$ ).<sup>8a</sup> Aquest compost ja presentava un bon embolcallament envers el contra-catió  $\text{Na}^+$ , essent aquest coordinat pels oxígens de la cadena i pels sofres dels extrems, formant una cavitat interna.

En aquest subcapítol s'estudiarà la capacitat coordinativa dels compostos [43]<sup>2-</sup>-[46]<sup>2-</sup> envers els cations alcalins Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup> i Cs<sup>+</sup>. Les quatre molècules estudiades contenen oxígens coordinants de les cadenes polietoxilades,<sup>74</sup> múltiples vèrtexs B-H amb capacitat coordinativa i, algunes d'elles, anells aromàtics, podent-ne alterar el grau de coordinació. A més a més, la llargada de les cadenes varia, amb la qual cosa s'estudiarà la dependència espacial i del nombre d'àtoms d'oxigen (6 en tots els casos, excepte pel compost [46]<sup>2-</sup>, amb 7).

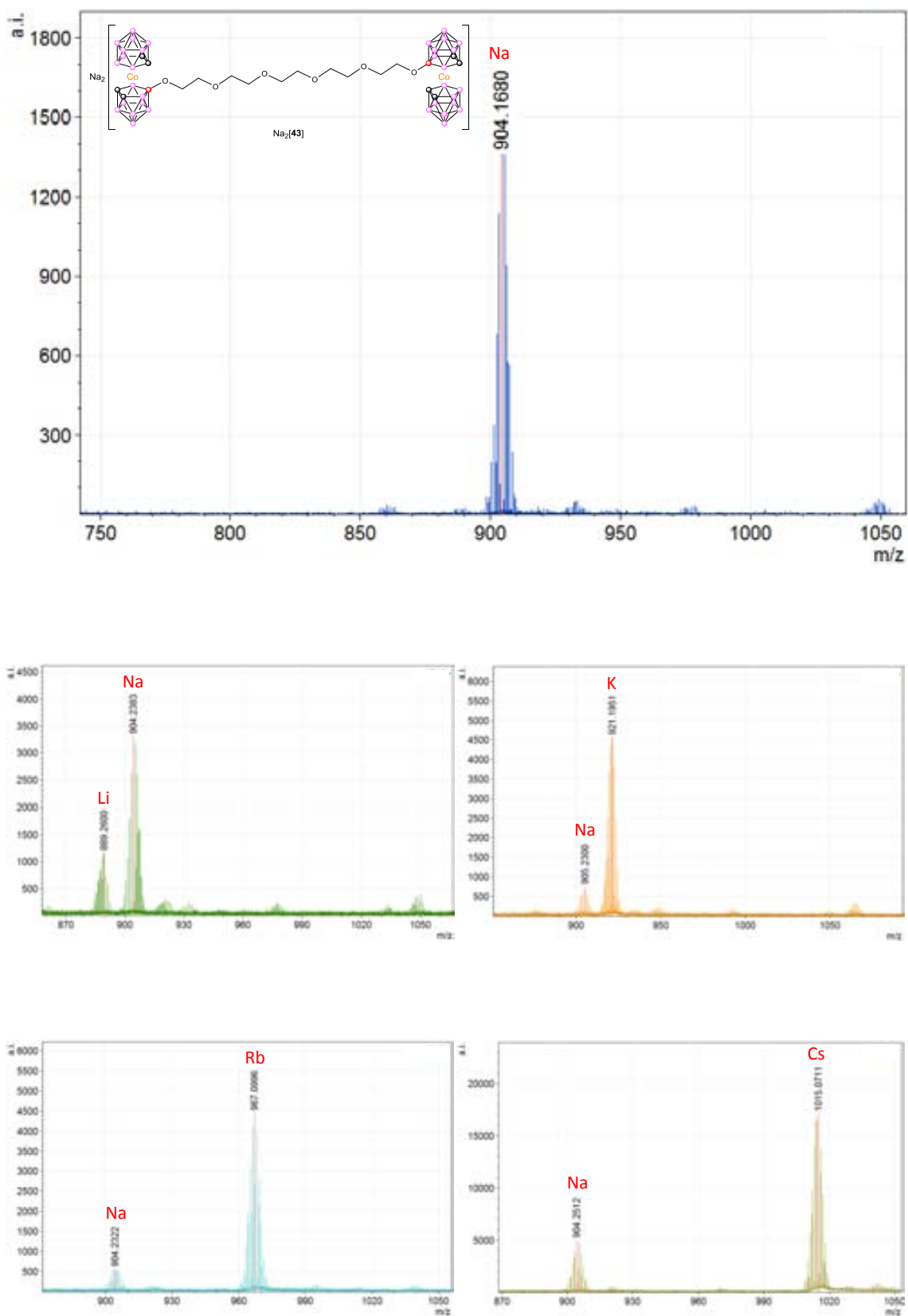
Aquests estudis de coordinació, afinitat i intercanvi catiònic es fan de dues maneres diferents: comparant l'intercanvi catiònic de les sals sòdiques dels quatre compostos amb cadascun dels cations alcalins per separat; i comparant l'afinitat catiònica d'aquestes mateixes sals sòdiques a l'estar en contacte amb una barreja que conté els 5 cations alcalins esmentats.

Els resultats i les conclusions s'extreuen de l'anàlisi dels espectres de masses MALDI-TOF obtinguts després de cada experiment (es detallaran als següents subapartats). Com que els compostos són dianiònics, el MALDI-TOF ens permet analitzar els monoanions, de manera que la mostra quedarà ionitzada de la següent manera:  $M_2[43] \rightarrow M^+ + M[43]^-$ , on M = Li, Na, K, Rb o Cs. Així, el pic de l'espectre correspondrà a la massa del dianió més la massa d'un dels cations, el que tingui més afinitat amb cada compost, amb la qual cosa es podrà distingir quin catió serà el preferit en cada experiment. A més a més, es treballa amb una intensitat del làser i concentració de mostres constant, per poder fer una adequada interpretació i comparació dels resultats entre si.

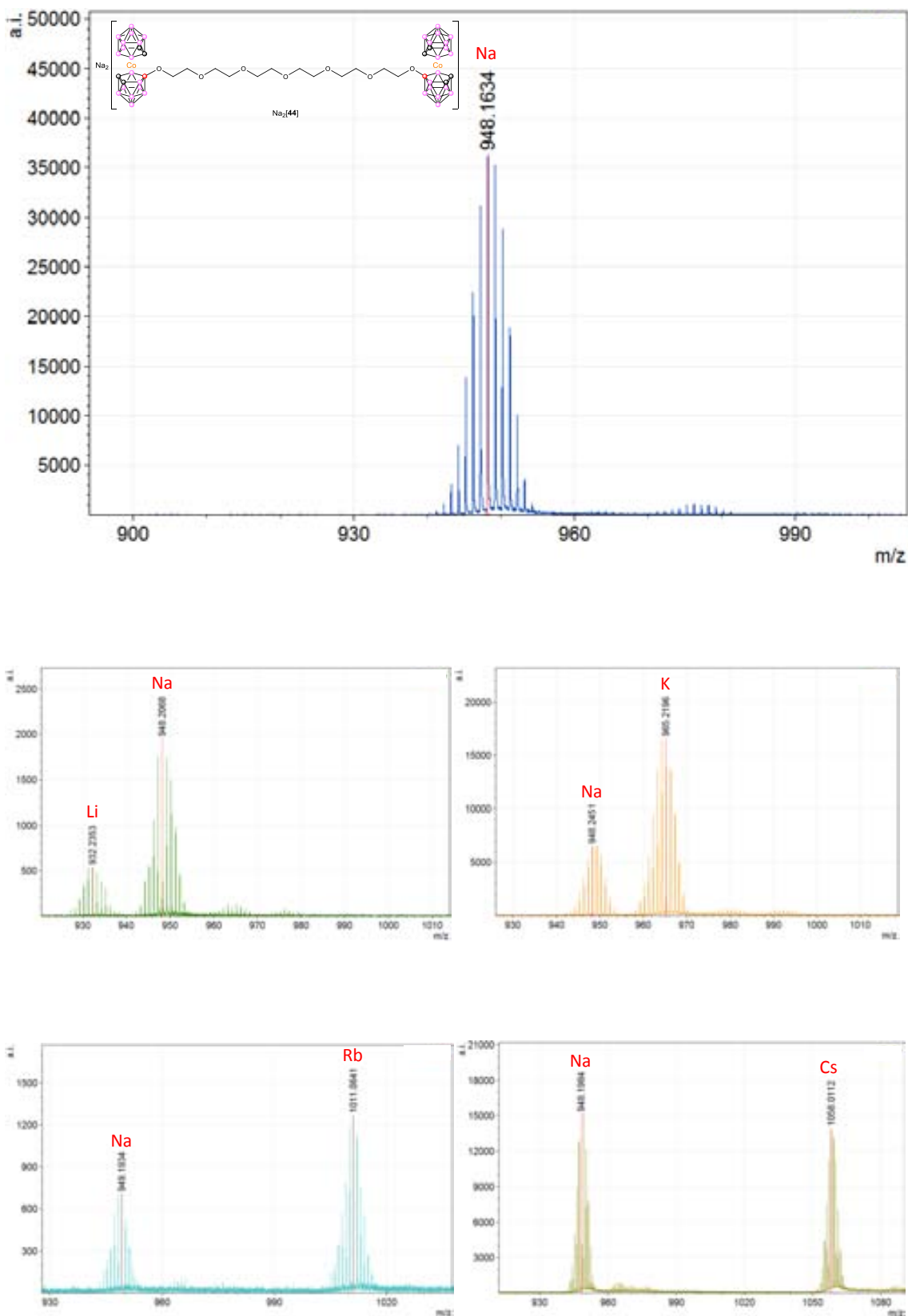
Cal destacar que l'experiència adquirida pel nostre grup en la tècnica de MALDI-TOF ens permet assegurar que existeix una correlació entre les intensitats relatives de l'espectre de masses i les integracions de l'<sup>1</sup>H-RMN (tècnica quantitativa de sobres coneguda), així com amb la voltamperometria d'ona quadrada (VOQ).<sup>42</sup> Aquests estudis evidencien que les intensitats relatives de cada pic es corresponen a la proporció de cada espècie present a cada mostra.

#### » 3.3.3.1. Intercanvi respecte un catió

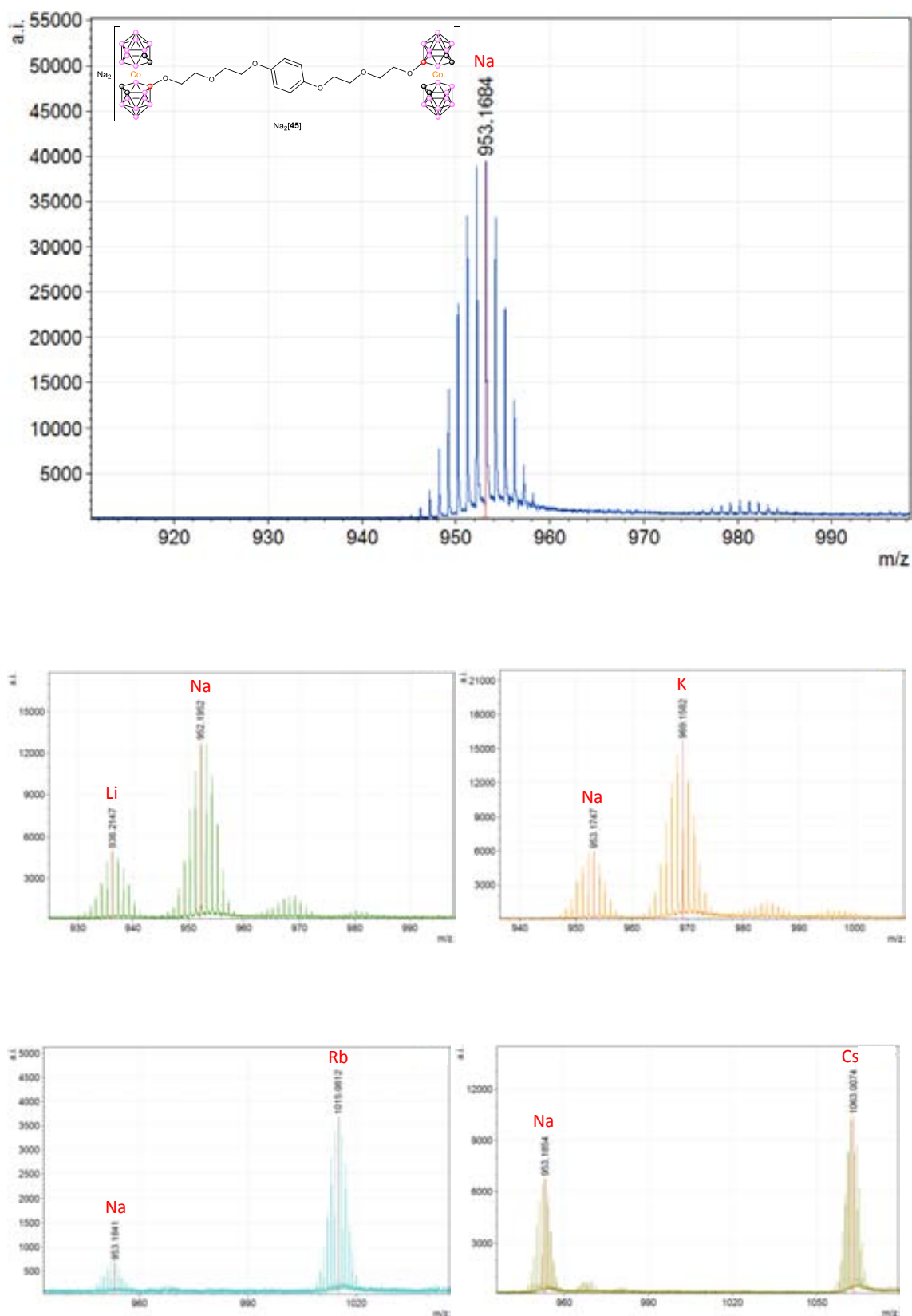
Inicialment s'ha estudiat la capacitat d'intercanvi catiònic dels quatre compostos sintetitzats, Na<sub>2</sub>[43]-Na<sub>2</sub>[46], amb els respectius clorurs dels cations alcalins (Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup> i Cs<sup>+</sup>). Aquest estudi es fa a partir de la dissolució de 10 mg de cadascun dels quatre productes mencionats (per separat) en 10 ml d'Et<sub>2</sub>O. Paral·lelament es preparen solucions aquoses amb 100 equivalents de MCl (respecte els 10 mg dels compostos Na<sub>2</sub>[43]-Na<sub>2</sub>[46]), i es fa una sola extracció d'1 minut (10 ml d'Et<sub>2</sub>O amb 10 mg del compost, 10 ml d'H<sub>2</sub>O amb 100 equivalents de MCl). Finalment s'analitza la fracció orgànica per MALDI-TOF (veure Figures 3.96-3.99).



**Figura 3.96.** En gran, a la part superior, espectre de masses MALDI-TOF del compost  $\text{Na}_2[43]$  pur. En petit, a la part inferior, espectres de masses MALDI-TOF de les respectives extraccions d'1 minut amb una concentració 100 vegades superior del clorur de cada catió alcalí analitzat (MCl).

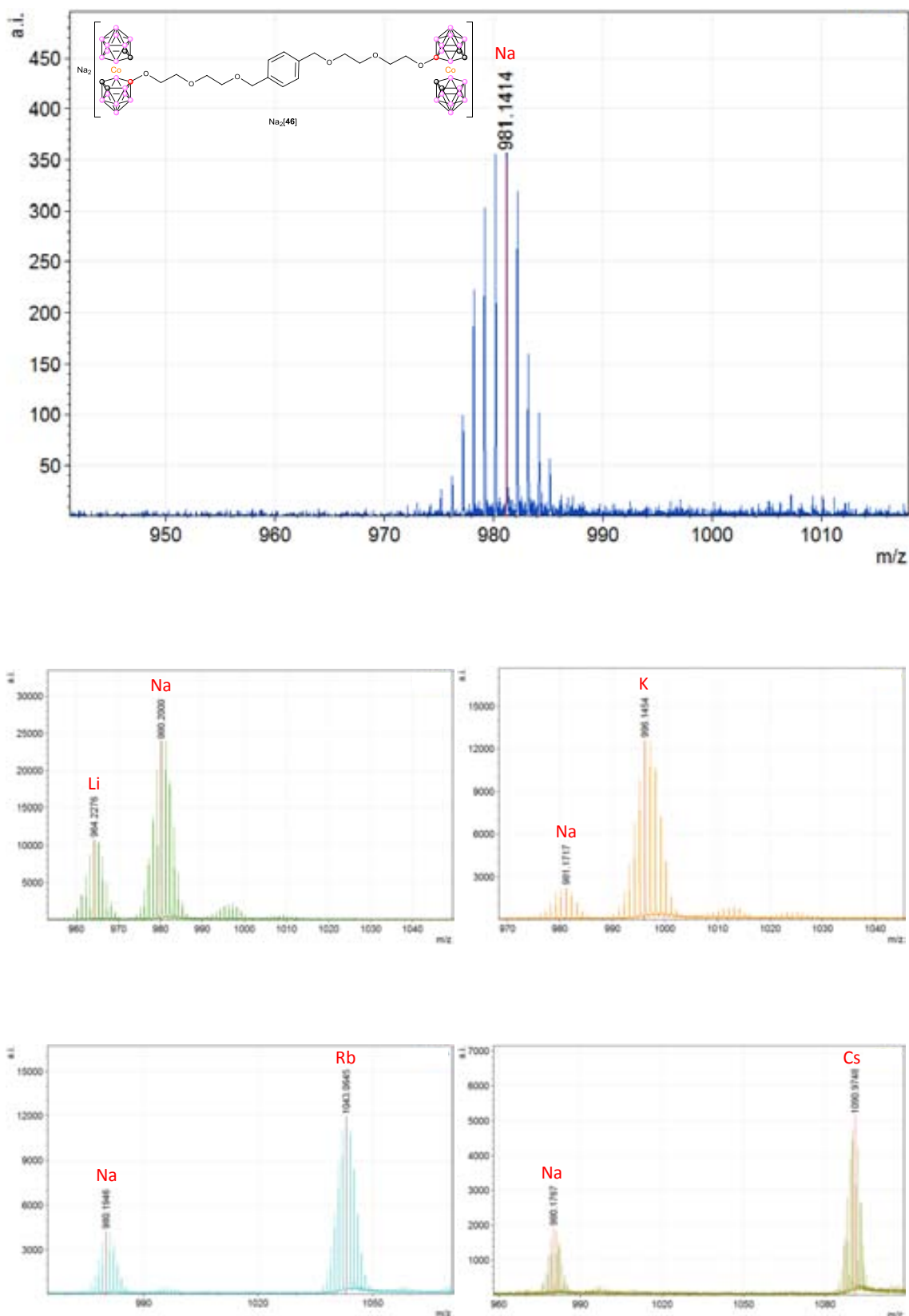


**Figura 3.97.** En gran, a la part superior, espectre de masses MALDI-TOF del compost  $\text{Na}_2[44]$  pur. En petit, a la part inferior, espectres de masses MALDI-TOF de les respectives extraccions d'1 minut amb una concentració 100 vegades superior del clorur de cada catió alcalí analitzat (MCl).



**Figura 3.98.** En gran, a la part superior, espectre de masses MALDI-TOF del compost  $\text{Na}_2[45]$  pur. En petit, a la part inferior, espectres de masses MALDI-TOF de les respectives extraccions d'1 minut amb una concentració 100 vegades superior del clorur de cada catió alcalí analitzat (MCI).





**Figura 3.99.** En gran, a la part superior, espectre de masses MALDI-TOF del compost  $\text{Na}_2[46]$  pur. En petit, a la part inferior, espectres de masses MALDI-TOF de les respectives extraccions d'1 minut amb una concentració 100 vegades superior del clorur de cada catió alcalí analitzat (MCl).

A partir dels espectres mostrats, es veu com en tots els casos el catió  $\text{Na}^+$  inicial de les molècules dianioniques, en major o menor mesura, és substituït pel catió en excés (100 equivalents) afegit durant l'extracció. Malgrat això, hi ha diferències substancials en funció de cada catió, que es repeteixen amb els diferents compostos. La més destacable és que quan es fa l'intercanvi amb  $\text{LiCl}$ , la substitució és molt escassa (malgrat estar en clar excés), essent en tots els casos el  $\text{Na}$  el catió majoritàriament coordinat al dianió. Per contra, els altres 3 cations ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  i  $\text{Cs}^+$ ) presenten un intercanvi majoritari, pràcticament total. Podem dir, per tant, que  $\text{Li}^+$  i  $\text{Na}^+$  sembla que coordinen de manera similar i que competeixen entre ells, mentre que  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  i  $\text{Cs}^+$  coordinen molt millor que el  $\text{Na}^+$  inicial, desplaçant-lo. Sembla per tant evident que, degut als múltiples punts de coordinació i a la seva llargada, els 4 dianions estudiats prefereixen la coordinació amb cations de majors dimensions abans que la coordinació amb cations petits. També sembla que els diferents dianions emprats es comporten de manera similar per a cada catió en concret, no s'aprecien diferències significatives amb la variació de la cadena polietoxilada ni la presència de fragments aromàtics entremig de la cadena.

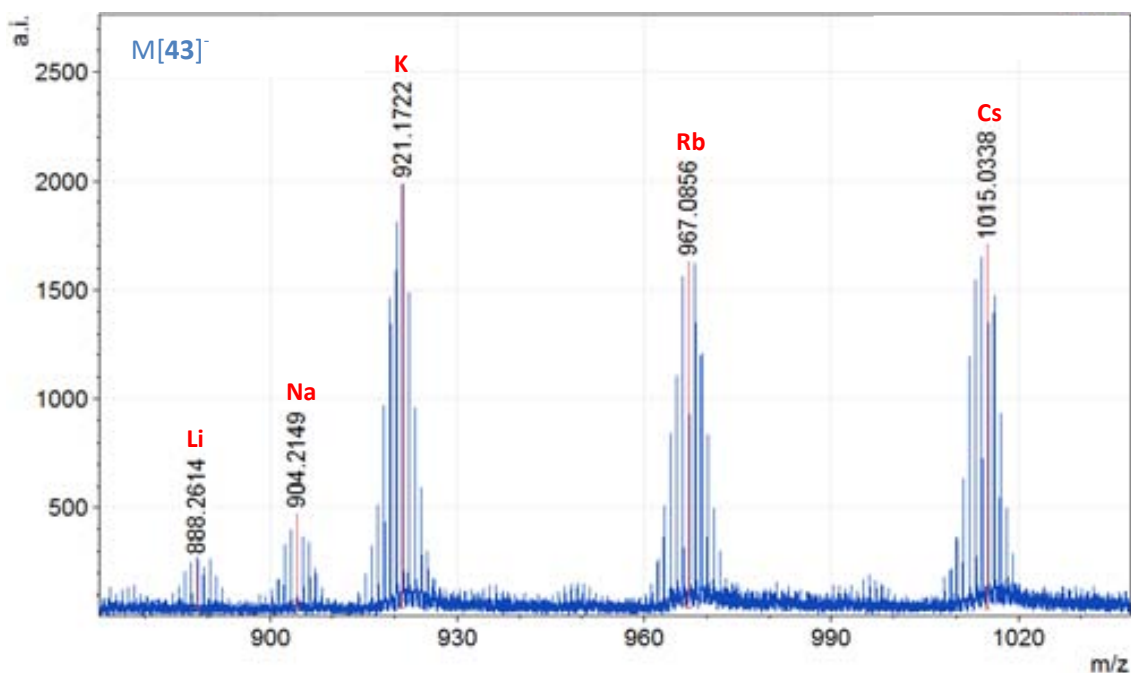
Cal remarcar que, malgrat no obtenir una substitució total (sobretot pel cas del  $\text{Li}^+$ ), posteriors extraccions (múltiples vegades en alguns casos) desemboquen sempre en la substitució/intercanvi total del catió inicial per l'afegit, sense excepció (desaparició total del pic corresponent al monoanió de sodi,  $\text{Na}[\mathbf{43}]$ - $\text{Na}[\mathbf{46}]$ ).

Amb els estudis fets en aquest subapartat queda demostrat que l'intercanvi catiònic es produeix, però no d'igual manera per a cada catió ni per a cada molècula. El següent pas consistirà en l'estudi dels mateixos compostos inicials ( $\text{Na}_2[\mathbf{43}]$ - $\text{Na}_2[\mathbf{46}]$ ) amb una barreja equimolar de cations, tots ells en clar excés respecte el propi compost, i veure quin catió té més afinitat per a cada molècula.

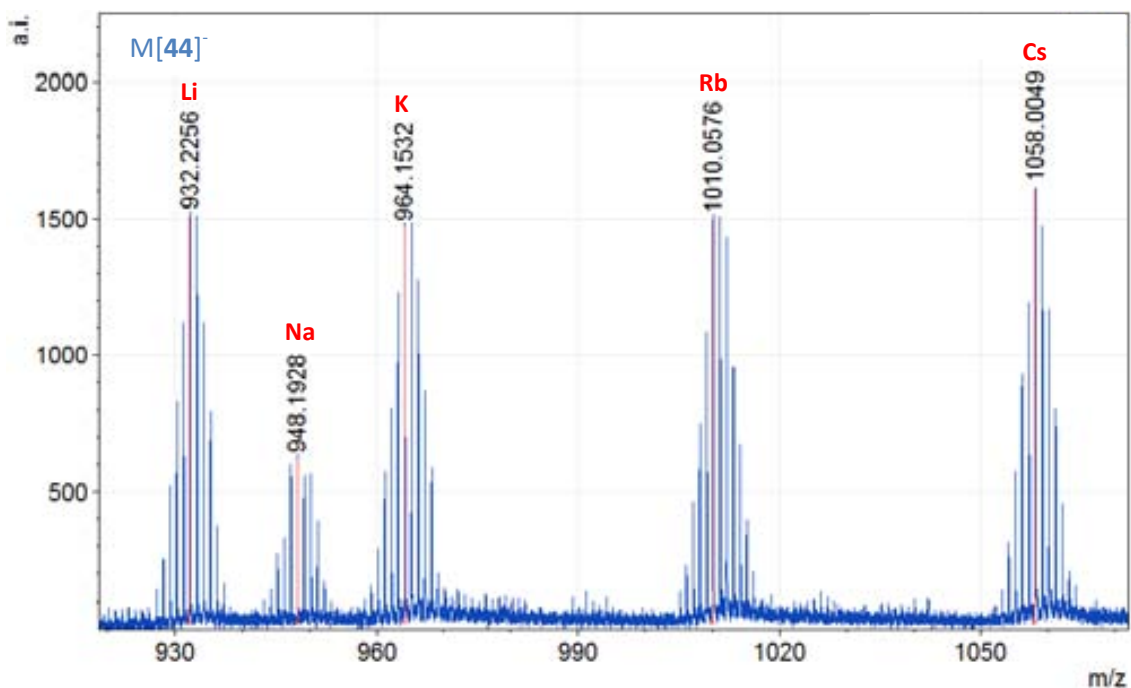
#### » 3.3.3.2. Intercanvi respecte una mescla de cations

Com s'ha comentat, es vol fer un estudi d'afinitat catiònica de cadascun dels quatre dianions estudiats amb una barreja dels cinc cations alcalins esmentats anteriorment. Per fer això es segueix el mateix procediment experimental que s'ha fet per l'estudi amb cada catió per separat (extracció de 10 mg de la sal sòdica de cada compost amb 10 ml d' $\text{H}_2\text{O}$  i 10 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$  durant 1 minut, i posterior anàlisi per MALDI-TOF). En aquest cas, però, s'han fet les extraccions amb 1000 equivalents de cada sal (MCI) alhora, minimitzant al màxim la presència dels dos cations sodi inicials dels compostos de partida.

Les Figures 3.100-3.103 mostren els espectres MALDI-TOF dels compostos  $\text{Na}_2[\mathbf{43}]$ - $\text{Na}_2[\mathbf{46}]$  després de fer l'extracció d'1 minut amb la solució aquosa de cations alcalins. En tots els casos es detecta l'anió  $\text{M}[\mathbf{43}]^-$ - $\text{M}[\mathbf{46}]^-$ , amb el catió amb el que més afinitat té.



**Figura 3.100.** Espectre de masses MALDI-TOF del compost  $\text{Na}_2[\mathbf{43}]$  després d'una extracció d'1 minut amb una solució aquosa de concentració 1000 vegades superior dels 5 clorurs de catió alcalí analitzats (MCl).



**Figura 3.101.** Espectre de masses MALDI-TOF del compost  $\text{Na}_2[\mathbf{44}]$  després d'una extracció d'1 minut amb una solució aquosa de concentració 1000 vegades superior dels 5 clorurs de catió alcalí analitzats (MCl).

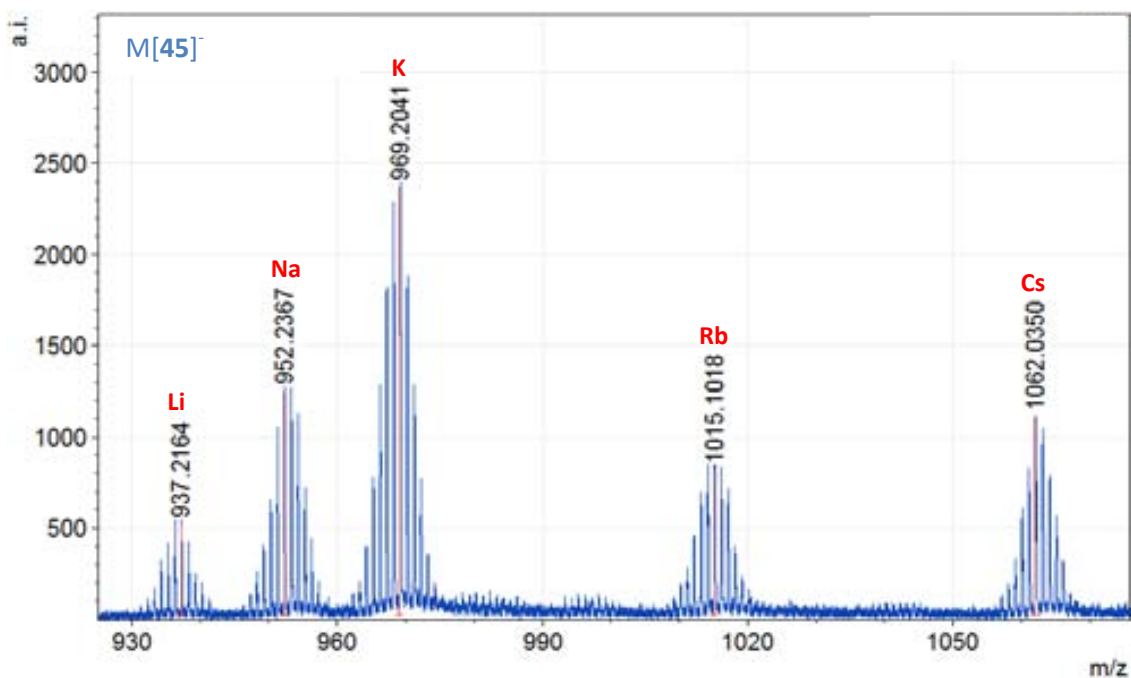


Figura 3.102. Espectre de masses MALDI-TOF del compost Na<sub>2</sub>[45] després d'una extracció d'1 minut amb una solució aquosa de concentració 1000 vegades superior dels 5 clorurs de catió alcalí analitzats (MCl).

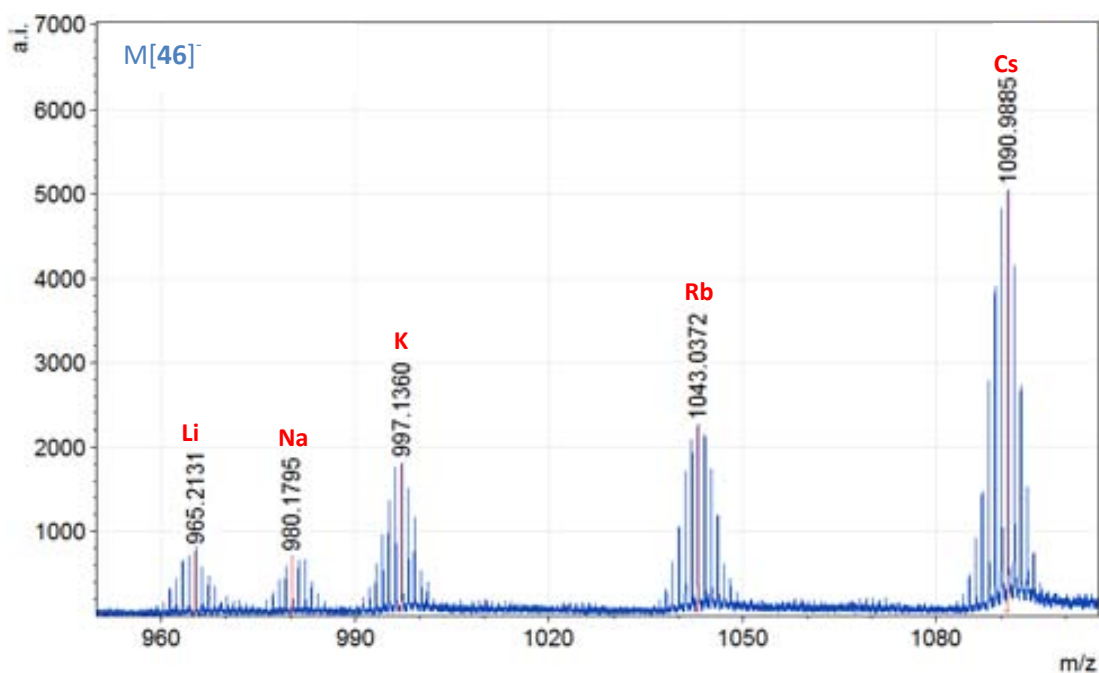


Figura 3.103. Espectre de masses MALDI-TOF del compost Na<sub>2</sub>[46] després d'una extracció d'1 minut amb una solució aquosa de concentració 1000 vegades superior dels 5 clorurs de catió alcalí analitzats (MCl).

Novament, cal remarcar que per poder fer una correcta interpretació i comparació dels resultats s'ha treballat sempre amb la mateixa concentració de mostra i a la mateixa intensitat del làser, per no alterar la proporcionalitat dels pics i poder comparar els resultats entre si.

Com es pot apreciar de les quatre figures anteriors, els resultats són molt variats i diversos, per la qual cosa es fa difícil fer un anàlisi dels espectres. Per visualitzar-ho millor, es resumeixen les intensitats relatives (en %) de cada catió a la Taula 3.11.

Compost	Li <sup>+</sup> (%)	Na <sup>+</sup> (%)	K <sup>+</sup> (%)	Rb <sup>+</sup> (%)	Cs <sup>+</sup> (%)
M <sub>2</sub> [43]	4	8	33	27	28
M <sub>2</sub> [44]	22	10	22	22	24
M <sub>2</sub> [45]	10	21	38	14	17
M <sub>2</sub> [46]	7	7	18	21	47
Mitjana	11 ± 8	11 ± 6	28 ± 9	21 ± 5	29 ± 13

**Taula 3.11.** Afinitats dels dianions [43]<sup>2-</sup>-[46]<sup>2-</sup> pels cations alcalins Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup> i Cs<sup>+</sup>, trobats a partir de les intensitats relatives calculades de l'espectre de masses MALDI-TOF.

L'afinitat catiònica de cada dianió dependrà de la naturalesa de la cadena polietoxilada que uneix les dues unitats de metal·lacarborà. Per poder afirmar que els compostos tenen més o menys afinitat envers un catió, ens basem en la proporció estadística que hauria de presentar cada catió si l'afinitat fos la mateixa en tots els casos (20%). Així, si un catió té una abundància > 20% es pot considerar que hi ha afinitat, mentre que si l'abundància és < 20% es pot dir que no hi ha afinitat, o en tot cas menor que per altres cations.

Si s'analitza cada compost individualment, es veu com la molècula M<sub>2</sub>[43] té una clara avidesa pel K<sup>+</sup>, mentre que el Na<sup>+</sup> i el Li<sup>+</sup> es veuen clarament desfavorits. El compost M<sub>2</sub>[44] presenta una afinitat pràcticament idèntica per a tots els cations, excepte pel Na<sup>+</sup>, que curiosament és el de partida. Pel que fa a la molècula M<sub>2</sub>[45] es veu novament una clara afinitat pel K<sup>+</sup> (38%), mentre que en aquest cas el més desfavorit és el Li<sup>+</sup>, seguit del Rb<sup>+</sup>. Per últim, el compost M<sub>2</sub>[46] presenta una claríssima afinitat (la més intensa de tota la Taula 3.11) pel catió Cs<sup>+</sup>, amb una molt baixa afinitat tant pel Li<sup>+</sup> com pel Na<sup>+</sup> (igual que amb M<sub>2</sub>[43]).

En aquest cas sí que es pot parlar de diferències significatives en termes generals. Com a tendència habitual es veu com el Li<sup>+</sup> i el Na<sup>+</sup> són els dos cations més clarament desfavorits (11% cadascun d'ells), probablement degut a la seva mida reduïda i al seu baix nombre de coordinació. Aquesta tendència està en concordança amb els resultats obtinguts en els intercanvis de cations individualment (Figures 3.96-3.99), en els que el Li<sup>+</sup> i el Na<sup>+</sup> competien per coordinar-se als dianions, mentre que la resta de cations ocupaven majoritàriament les posicions ocupades pels sodis inicials.

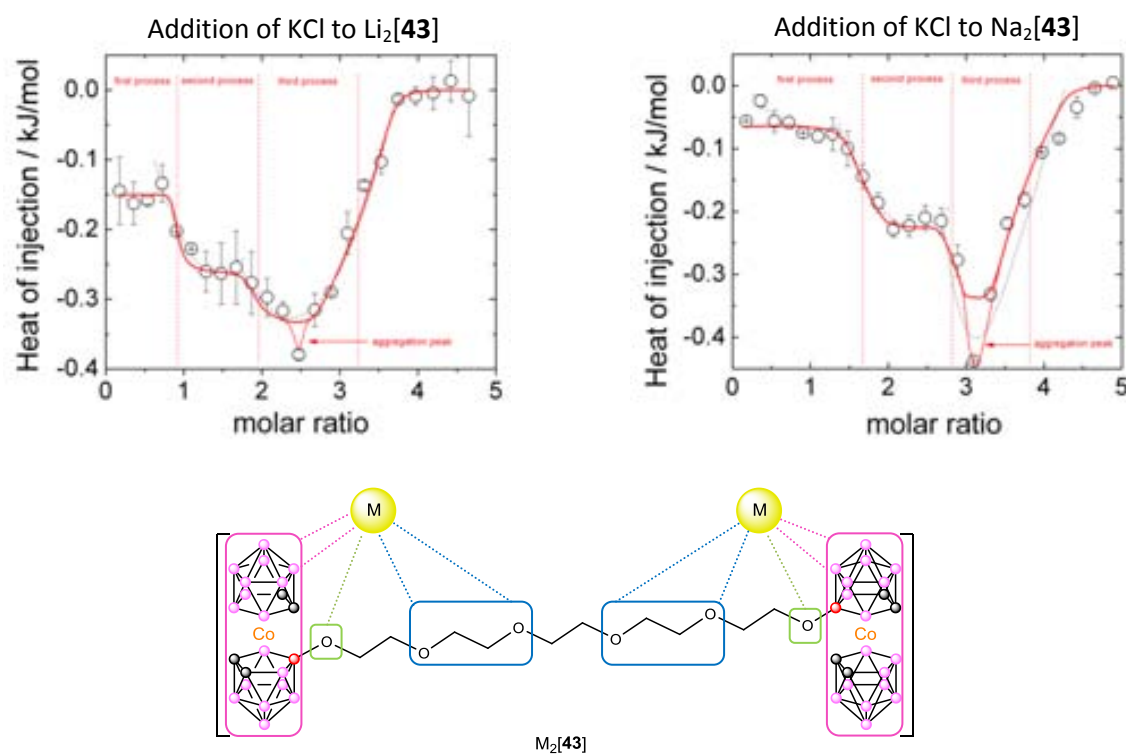
Finalment, i tal i com passava en les extraccions amb cada catió individualment del subapartat 3.3.3.1, la Taula 3.11 demostra novament que els compostos  $M_2[43]$ - $M_2[46]$  prefereixen (tenen més avidesa i/o afinitat) els cations més grans i amb més capacitat de coordinació ( $K^+$ ,  $Rb^+$  i  $Cs^+$ ). Aquest fet és coherent amb la notable llargada de les cadenes polietoxilades i els múltiples punts de coordinació que aquests compostos presenten (oxígens de la cadena i vèrtexs B-H dels metal·lacarborans). De tots els cations, i com a tendència general simplista, es pot dir que el  $K^+$  i el  $Cs^+$  són els que millor coordinen els 4 compostos estudiats, amb un 28% i un 29%, respectivament.

#### » 3.3.3.3. Monitorització de l'intercanvi catiònic per ITC

La tècnica *ITC* (de l'anglès *Isothermal Titration Calorimetry*) s'utilitza en física per determinar paràmetres termodinàmics d'interaccions en solució. Sovint s'utilitza per estudiar els enllaços/coordinacions de molècules petites (com poden ser compostos mèdics) amb macromolècules (per exemple proteïnes, ADN, etc.).<sup>75</sup> Es tracta d'una tècnica quantitativa que permet mesurar l'afinitat d'enllaç, canvis d'entalpia dels compostos i estequiometries d'enllaç de les interaccions entre dos o més molècules en solució. El mecanisme es basa en l'addició lenta i progressiva del lligand que es vol analitzar a una solució que conté el compost inicial, monitoritzant en tot moment els canvis de calor de la solució. Cada canvi de calor brusc s'associa a un procés físic de coordinació o descoordinació d'algun dels lligands, aportant informació del mecanisme de coordinació de l'espècie.

Aquesta tècnica es pot aplicar perfectament a l'estudi d'afinitat de les nostres quatre molècules ( $M_2[43]$ - $M_2[46]$ ) amb els diferents cations alcalins, obtenint més informació del seu mecanisme de coordinació. Així, petites injeccions de 2.02  $\mu$ l d'una solució 16 mM de KCl s'han afegit a les solucions inicials de 193  $\mu$ l a 1 mM de  $Li_2[43]$  i  $Na_2[43]$  (s'escullen aquests cations ja que han demostrat ser els més làbils). S'han fet un total del 20 injeccions en intervals de 300 a 1200 s.

La Figura 3.104 mostra els estudis d'agregació fets sobre els compostos  $Li_2[43]$  i  $Na_2[43]$ . Es representen les variacions de calor en cada injecció en funció de la concentració molar de KCl (el catió preferit segons els estudis anteriors d'aquest capítol). Els canvis d'entalpia mesurats corresponen a processos d'intercanvi del catió coordinat. Malgrat ser difícils d'interpretar, les gràfiques mostren clarament tres variacions de senyal substancials, associades a tres processos de coordinació diferents. Cal esmentar que el calor de dilució del KCl ja ha estat sostret dels resultats finals.



**Figura 3.104.** A la part superior esquerra, mesures d'ITC del compost Li<sub>2</sub>[43] amb addicions seqüencials de KCl. A la part superior dreta, mesures d'ITC del compost Na<sub>2</sub>[43] amb successives addicions de KCl. A la part inferior, representació de les tres possibilitats de coordinació diferenciades de la molècula M<sub>2</sub>[43], on M és qualsevol dels cations alcalins estudiats.

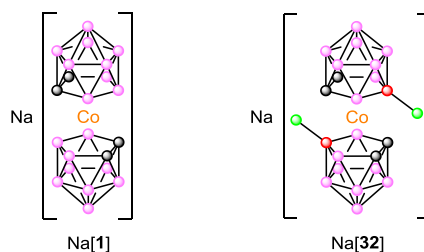
Així, i segons la nostra interpretació, els respectius cations podrien estar coordinats a 3 punts diferenciats de la molècula: 1) als oxígens de la cadena polietoxilada; 2) als vèrtex B-H dels metal·lacarborans o 3) als oxígens que uneixen els metal·lacarborans i la cadena polietoxilada, amb un entorn químic ben diferenciats (mostrat a la Figura 3.104). Malgrat tot, la distinció d'aquests tres punts de reactivitat diferents no pot ser assegurada taxativament, es necessitarien altres mesures amb altres tècniques per assegurar aquest fet observat per ITC, tot i que comportaments similars ja han estat observats en altres estructures cristal·lines.<sup>76</sup>

Amb aquest últim estudi/demostració de la capacitat d'agregació i coordinació dels metal·lacarborans units per cadenes polietoxilades es dóna per conclòs el capítol "d'interaccions i afinitats iòniques dels metal·lacarborans".

### 3.4. Aplicacions dels metal·lacarborans en biologia molecular

Les membranes biològiques defineixen els límits de les cèl·lules i creen barreres vers l'exterior o entre compartiments cel·lulars interns. La seva integritat és essencial pel control i la distribució d'ions, biomolècules i metabòlits.<sup>77</sup> Aquest comportament i/o naturalesa suposen un repte prou important pel que fa a la introducció o penetració de materials no naturals a l'interior de les cèl·lules. Totes les membranes biològiques estan formades per l'auto-assemblatge de lípids, de manera que el cap polar queda exposat a l'ambient aquós tant extern com intern de la cèl·lula, mentre que les cues lipofíliques queden a la part interna de la membrana, creant així una barrera hidrofòbica (bicapa lipídica).<sup>78</sup> El control del flux biomolecular a través i a l'interior de la membrana és un element fonamental pels processos regulatoris de les pròpies cèl·lules, i aquest és assolit mitjançant canals de transport proteics (proteïnes de membrana).<sup>79</sup> A més a més, la complexitat del mecanisme de funcionament de les membranes cel·lulars es veu incrementada per la presència de diversos components lipídics que confereixen a aquestes diverses propietats físico-químiques com són el gruix, la velocitat de difusió lateral, la curvatura, etc.<sup>80</sup>

L'habilitat de formar membranes no és únicament dels lípids amb cap polar. Els metal·lacarborans s'han erigit recentment com agents capaços de formar agregats,<sup>6</sup> vesícules<sup>69</sup> i membranes sintètiques<sup>70</sup> en solució aquosa. Estructuralment són molt diferents a les molècules lipídiques convencionals: estan formats per un àtom metàl·lic central amb dos semi-clústers de carborà, formant una molècula tipus sandvitx.<sup>20</sup> En aquest capítol s'estudiaran a fons els compostos Na[1] i Na[32] (cobaltabisdicarballur i el seu derivat diiodat, respectivament), mostrats a la Figura 3.105. Com ja s'ha comentat al capítol 3.3 d'aquest manuscrit, els vèrtexs B-H i C<sub>c</sub>-H lleugerament polaritzats dels metal·lacarborans permeten interaccions B-H...H-C<sub>c</sub>,<sup>66</sup> afavorint així l'auto-assemblatge de les diferents unitats de metal·lacarborà en medi aquós.<sup>6</sup> S'estudien aquests ja que s'ha vist que les formes més "robustes" i "compactes" (sense substituents llargs ni voluminosos) són les que millors propietats d'agregació presenten.



**Figura 3.105.** Estructura química del cobaltabisdicarballur (Na[1]) i el seu derivat diiodat (Na[32]).



Contràriament als lípids, a baixes concentracions en solució aquosa, les molècules de cobaltabisdicarbollur formen nano-vesícules de monocapa, i per sobre d'una concentració d'agregació crítica, es formen micel·les.<sup>69</sup> Aquestes propietats obren un ventall de possibilitats basades en la següent pregunta: com interactuarien aquestes membranes sintètiques en presència dels seus anàlegs lipídics? Els resultats presentats en aquest capítol han estat realitzats pel nostre grup, en estreta col·laboració amb el Prof. Adrian J. Harwood, líder del grup de Biologia Molecular de la *School of Biosciences* de la *Cardiff University*, universitat a la qual vaig fer la primera de les meves dues estades doctorals a l'estranger. Aquests estudis han estat enviats recentment per ser publicats.<sup>81</sup>

### 3.4.1. Paràmetres previs a l'estudi biològic

Prèviament a l'inici dels estudis biològics, es fixen les diferents variables a tenir en compte, com són les cèl·lules a analitzar, les condicions de treball per a cada tipus cel·lular, els diferents medis de cultiu a emprar, etc. A continuació es detallen totes aquestes variables.

#### » 3.4.1.1. Cèl·lules estudiades

S'ha treballat amb 7 tipus diferents de cèl·lules, en funció de la disponibilitat del propi laboratori biològic. Tot seguit, es fa una breu descripció de les seves característiques i/o propietats més importants:

- Cèl·lules d'amebes: D'aquest grup cel·lular s'ha analitzat la *Dictyostelium discoideum*. Es tracta d'una cèl·lula eucariota amb uns cicles vitals molt ben definits, transcorrent des d'una organització unicel·lular a una entitat multicel·lular, per acabar formant espores. Tenen un cicle de vida asexual consistent en quatre etapes: vegetativa, agregació, migració i culminació. Aquestes cèl·lules són capaces de moure's, comunicar-se químicament i desenvolupar-se, fets aplicables a l'estudi del càncer en humans. La simplicitat del seu cicle vital fa d'aquesta espècie un bon model d'estudi genètic, cel·lular i de processos bioquímics en altres organismes.

- Cèl·lules de mamífers: Cèl·lules eucariotes presents a tots els mamífers. Presenten un nucli cel·lular clarament diferenciat i delimitat per una bicapa lipídica porosa, contenint al seu interior tot el seu material hereditari, fonamentalment informació genètica. Dins d'aquest grup cel·lular s'han estudiat quatre espècies diferents: *HEK 293* (línia cel·lular de ronyó d'embrió humà, molt emprada en biologia cel·lular), *HeLa* (cèl·lules de càncer cèrvico-uterí), *THP1* (cèl·lules derivades de leucèmia, de tipus limfoblastoides i unicel·lulars) i *3T3* (cèl·lules tipus fibroblasts, obtingudes a partir de teixits d'embrions de ratolins albins suïssos).

- Bacteris: Són microorganismes unicel·lulars procariotes que presenten una grandària d'uns pocs micròmetres (generalment 0.5-5  $\mu\text{m}$ ) i de diverses formes com esferes, barres, llevataps o hèlix. Al ser procariotes no tenen un nucli cel·lular definit o diferenciat, ni presenten orgànuls membranosos interns. Generalment disposen d'una paret cel·lular feta de peptidoglicans. Molts bacteris disposen de flagels o altres sistemes de desplaçament, i són mòbils. D'aquest extens grup se n'han estudiat l'*Escherichia coli* (bacteri habitual dels intestins dels animals) i la *Klebsiella pneumoniae* (causant de múltiples malalties infeccioses).

#### » 3.4.1.2. Condicions biològiques i medis de cultiu

Cadascun d'aquests tipus cel·lulars han estat tractats amb els seus respectius medis de cultiu adequats. Així, les cèl·lules d'amebes s'han cultivat en un medi *HL5* (tampó de fosfat), les de mamífers en un medi comercial *DMEM* (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*), excepte les cèl·lules *THP1*, que s'han cultivat en *RPMI* (*Roswell Park Memorial Institute medium*) i els bacteris en *LB* (*Lysogeny Broth*). En tots els casos s'ha treballat amb control del % de  $\text{CO}_2$ , la temperatura d'incubació, la humitat relativa, etc., per garantir la viabilitat cel·lular.

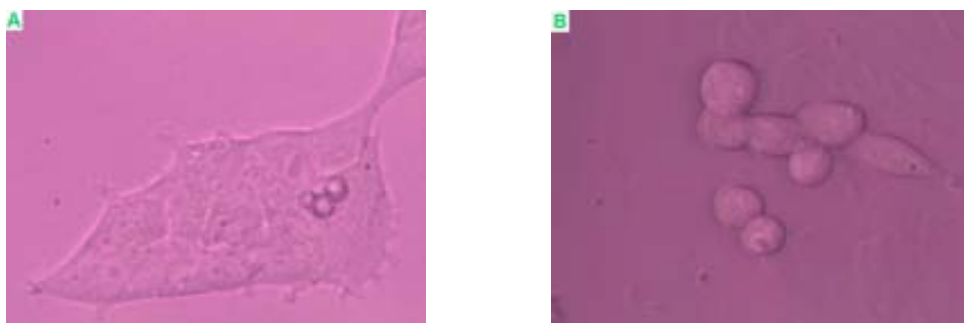
Cal subratllar que en tots els casos els metal·lacarborans Na[1] i Na[32] s'han dissolt prèviament en una dissolució tamponada anomenada *KK2* (16.5 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 3.8 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , pH 6.2). La presència tant del catió sodi inicial com del potassi de la solució és cabdal, ja que permet la solubilització dels clústers de bor en  $\text{H}_2\text{O}$  (com s'ha vist al subapartat 3.3.2.1), fet indispensable al ser el medi en el que es troben totes les cèl·lules estudiades.

#### 3.4.2. Interacció dels metal·lacarborans amb cèl·lules en cultiu

Un cop delimitades les nostres mostres cel·lulars, ens disposem a fer els experiments de posar en contacte els metal·lacarborans amb les diferents cèl·lules vives en cultiu. Les concentracions de treball són variables en funció de cada cèl·lula (es detallen a cada apartat).

##### » 3.4.2.1. Alteracions morfològiques de les cèl·lules

Una de les primeres conseqüències, és la clara delimitació i arrodoniment de la membrana cel·lular. La figura 3.106 mostra una cèl·lula *HEK 293* sense metal·lacarborà (A) amb un contorn irregular i no gaire ben definit, formant teixits cel·lulars; mentre que a la foto B es mostren el mateix tipus de cèl·lules, però aquestes amb una concentració de 100  $\mu\text{M}$  de Na[1] en solució. Com es pot apreciar, el contorn cel·lular ara queda perfectament definit i la cèl·lula adopta una forma esfèrica. Aquest fet s'ha observat amb tots els tipus cel·lulars estudiats.



**Figura 3.106.** A) Cèl·lules *HEK 293* amb un patró morfològic habitual, en absència de metal·lacarborà. B) Mateixes cèl·lules amb una concentració de 100  $\mu$ M de Na[1], mostrant una arrodoniment i delimitació de la paret cel·lular.

Malgrat aquest canvi morfològic tant dràstic, no s'aprecia trencament i/o perforació de la membrana cel·lular com a conseqüència de l'addició del metal·lacarborà. L'estructura externa de la paret cel·lular queda intacta, únicament se n'altera la seva forma/morfologia.<sup>82</sup> El que resulta encara més sorprenent és que aquest canvi és persistent en el temps i, a més a més, provoca una supressió de l'activitat de divisió cel·lular: el nombre de cèl·lules al medi de cultiu es manté invariable al llarg del temps, sense presentar signes o indicis de possibles processos de mitosi cel·lular. Vist això, el primer que s'ha plantejat és saber a quines concentracions de Na[1] i Na[32] ocorre aquest fet, i si hi ha diferències entre ambdós.

#### » 3.4.2.2. $ED_{50}$

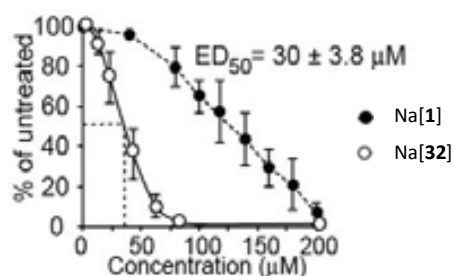
Per fer això, ens hem basat en el valor d' $ED_{50}$  (de l'anglès *Effective Dose 50%*), que correspon a la concentració de metal·lacarborà necessària per obtenir un 50% de resposta del que s'estudia, en aquest cas la supressió o paràlisi de l'activitat de divisió cel·lular.<sup>81</sup>

Pel càlcul de l' $ED_{50}$  es preparen diversos pous de cultiu amb la mateixa densitat cel·lular per a cada tipus de cèl·lules (en tots els casos es fa per triplicat per assegurar la fiabilitat de la mesura). Posteriorment, s'afegeixen diferents concentracions de metal·lacarborà (Na[1] o Na[32]) als diferents pous de cultiu, anant de 0 a 250  $\mu$ M en funció del tipus de cèl·lules tractades, i es deixen en les condicions de cultiu durant 4 dies. Al cap d'aquest temps es fa el recompte cel·lular dels pous.

Pel cas de les cèl·lules d'amebes el recompte cel·lular és fa manualment amb un hemocitòmetre, mentre que pels bacteris es quantifica mitjançant espectroscòpia UV. Finalment, les cèl·lules de mamífers es quantifiquen mitjançant un producte comercial anomenat *CellTiter-Glo*<sup>®</sup>. Es tracta d'un sistema luminescent que determina la quantitat d'ATP que conté cada cèl·lula, indicant així la quantitat de cèl·lules metabòlicament actives.

La figura 3.107 correspon al comptatge de les cèl·lules *HEK 293* tractades amb Na[1] i Na[32]. Com es pot veure, els pous amb menor concentració del metal·lacarborà són els que presenten major nombre de cèl·lules, seguint un patró de divisió cel·lular normal i habitual; mentre que les que han estat en contacte amb una major concentració de metal·lacarborà són les que presenten un menor nombre de cèl·lules.

Un cop obtingudes les gràfiques amb les seves corresponents barres d'error, es normalitza el nombre de cèl·lules obtingudes del pou amb 0  $\mu\text{M}$  de metal·lacarborà al 100%, corresponent al creixement cel·lular normal, i es refereixen la resta de pous a aquest darrer en termes percentuals. Així, com es mostra a la Figura 3.107, s'interpola el valor del 50% a la gràfica i s'obté la concentració a la qual hi ha un 50% de supressió de la divisió cel·lular ( $ED_{50}$ ).



**Figura 3.107.** Corba de creixement de cèl·lules *HEK293* en presència de Na[1] i Na[32]. Exemple de càlcul de l' $ED_{50}$  del compost Na[32], per interpolació a la gràfica.

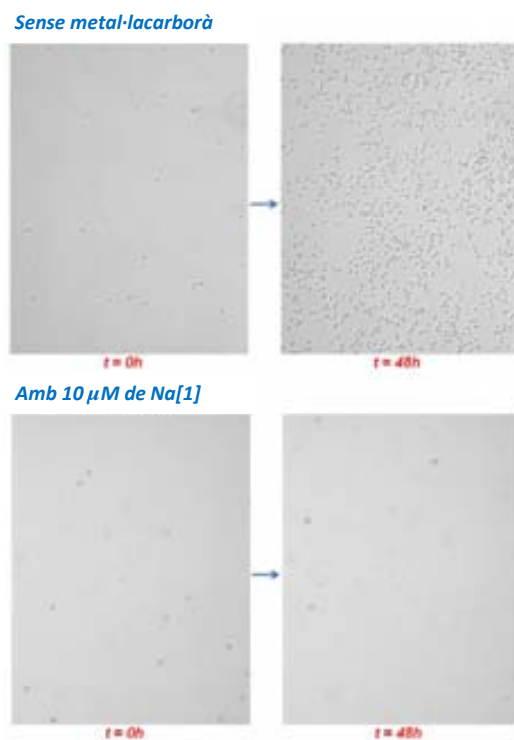
D'aquesta manera, la Taula 3.12 mostra les concentracions de metal·lacarborà necessàries per induir un 50% de supressió de divisió cel·lular per a cada tipus de cèl·lules analitzades. És important remarcar que en tots els casos el compost Na[32] es mostra més efectiu o potent que Na[1]. Dit d'altra manera, es necessita menys quantitat/concentració de Na[32] que de Na[1] per inferir el mateix efecte sobre cadascuna de les cèl·lules.

Cèl·lules	$ED_{50}$ Na[1] ( $\mu\text{M}$ )	$ED_{50}$ Na[32] ( $\mu\text{M}$ )
<i>D. discoideum</i>	$2.6 \pm 0.3$	$1.8 \pm 0.1$
<i>HEK 293</i>	$121 \pm 3.8$	$30 \pm 3.8$
<i>HeLa</i>	$157 \pm 8.6$	$23 \pm 2.5$
<i>THP1</i>	$154 \pm 8.9$	$44 \pm 6.0$
<i>3T3</i>	$99 \pm 5.5$	$29 \pm 0.8$
<i>E. coli</i>	> 250	$53 \pm 5.4$
<i>K. pneumonia</i>	>250	$65 \pm 4.1$

**Taula 3.12.** Valors d' $ED_{50}$  per a Na[1] i Na[32] amb els seus respectius errors, respecte cadascuna de les cèl·lules.

El motiu pel qual existeix aquesta diferència d'eficiència és encara desconegut, però creiem que ha de ser un efecte físico-químic relacionat amb les interaccions intermoleculares que es produeixen entre les diferents unitats de metal-lacarborà. Sembla força evident que, tant a nivell estèric com electrònic, hi ha molta diferència entre tenir dos vèrtexs B-H o dos vèrtexs B-I. A més a més, la possibilitat d'interaccions B-H...H-C<sub>c</sub> varia amb la presència o absència de vèrtex B-I, com ja s'ha vist a la bibliografia mitjançant l'estudi d'agregacions de molècules de cobaltabisdicarballur amb diferent grau d'halogenació.<sup>64</sup>

La figura 3.108 mostra quatre imatges on es visualitza la supressió de l'activitat de divisió cel·lular. Les dues superiors corresponen a cèl·lules de tipus ameba sense tractar amb metal-lacarborà. A la part esquerra es veu una baixa densitat cel·lular, corresponent al pou de cultiu inicial. A la dreta es veu el mateix cultiu al cap de 48 hores, on es pot apreciar clarament l'augment de la densitat de la població cel·lular. Les dues inferiors corresponen a les mateixes cèl·lules tractades amb una solució 10 µM de Na[1]. La de l'esquerra correspon novament al pou de cultiu inicial, equivalent a la imatge superior esquerra i amb la mateixa baixa densitat cel·lular. La de la dreta correspon al mateix cultiu al cap de 48 hores, on es veu com la densitat cel·lular segueix constant, és a dir que no hi ha hagut divisió cel·lular apreciable. Es tracta d'una visualització gràfica així com una evidència experimental prou clara del procés estudiat.



**Figura 3.108.** Cèl·lules *D. discoideum*. A la part superior, cèl·lules en cultiu sense estar en contacte amb cap metal-lacarborà, a temps 0 i 48h. A la part inferior, les mateixes cèl·lules en cultiu que contenen una concentració de 10 µM de Na[1], a temps 0 i 48h.

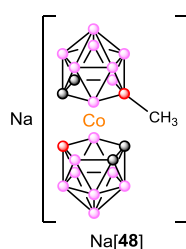
La Figura 3.109 mostra diferents vials, inicialment amb la mateixa densitat cel·lular i diferent concentració de Na[1] (de 0 a 10  $\mu$ M, tal i com es mostra a la imatge), al cap de quatre dies de cultiu. Com es veu, els vials que contenen major concentració del metal·lacarborà impedeixen la divisió cel·lular i la solució es veu translúcida. Per contra, els vials amb menor concentració de metal·lacarborà no eviten la divisió cel·lular, i al cap de 4 dies la solució és completament opaca degut a la sobresaturació cel·lular de la solució. Aquesta visualització està directament relacionada amb els valors d' $ED_{50}$  mostrats anteriors (2.6  $\mu$ M en aquest cas).



**Figura 3.109.** Visualització de la supressió de la divisió de les cèl·lules de *D. discoideum* a diferents concentracions de Na[1] (de 10 a 0  $\mu$ M).

Addicionalment s'ha fet el test de *DAPI*, que consisteix en la tinció del nucli cel·lular amb 4',6-diamino-2-fenilindol, un marcador fluorescent que s'adhereix fortament a les regions riques en Adenina i Timina de l'ADN, podent seguir per microscòpia de fluorescència l'evolució del nucli.<sup>83</sup> Els resultats han demostrat que tampoc hi ha divisió nuclear (cariocinesi), fet que confirma la total absència de qualsevol tipus d'activitat reproductiva de les cèl·lules.

També s'han fet les mesures dels valors d' $ED_{50}$  de força derivats dels metal·lacarborans ja descrits al llarg d'aquesta tesi amb les cèl·lules d'amebes *D. discoideum*, per comprovar que les formes més "compactes" i "robustes" dels metal·lacarborans (les que presenten menys funcionalitzacions externes del clúster) són les que tenen major capacitat d'auto-assemblatge i capacitat de generar agregats a través d'interaccions B-H...H-C<sub>c</sub>; a més a més de poder interactuar i presumiblement penetrant a les membranes cel·lulars amb major facilitat. Així, el següent seguit de compostos han estat estudiats seguint el mateix procediment explicat amb anterioritat: Na[1], Na[2], Na[32], Na<sub>2</sub>[43], Na<sub>2</sub>[45], Na<sub>2</sub>[46] i Na[48]. La Figura 3.110 mostra l'estructura química de Na[48], derivat metilat de l'anió [1], ja descrit a la bibliografia.<sup>43a</sup>



**Figura 3.110.** Estructura química del compost Na[48].

La Taula 3.13 mostra tots els valors d' $ED_{50}$  calculats per als derivats de metal·lacarborà esmentats amb anterioritat. Com es pot comprovar, els més eficients (els que necessiten menor concentració per induir un 50% d'inhibició d'activitat de divisió cel·lular) són els més "compactes", els que tenen una forma més esfèrica, afavorint així la capacitat d'agregació d'aquests compostos. Per contra, els compostos amb cadenes polietoxilades resulten menys eficients, probablement degut a la seva menor capacitat d'auto-assemblatge i a la major dificultat per interactuar i/o penetrar les membranes cel·lulars.

Compost	$ED_{50}$ (µM)
Na[32]	1.8
Na[1]	2.6
Na[2]	3.1
Na[48]	16.0
Na <sub>2</sub> [43]	18.5
Na <sub>2</sub> [45]	> 40.0
Na <sub>2</sub> [46]	> 40.0

**Taula 3.13.** Valors d' $ED_{50}$  per a Na[1], Na[2], Na[32], Na<sub>2</sub>[43], Na<sub>2</sub>[45], Na<sub>2</sub>[46] i Na[48], per cèl·lules *D. discoideum*.

#### » 3.4.2.3. Recuperació de l'activitat de divisió cel·lular de les amebes

Un cop comprovat que els metal·lacarborans anul·len l'activitat reproductiva de les cèl·lules, ens interessa saber si aquest procés es pot revertir, és a dir si es pot reactivar l'activitat de divisió cel·lular. Per veure això es fan les primeres proves amb les cèl·lules d'amebes. Es fa un rentatge del medi de cultiu de les cèl·lules que contenen Na[1] (10 µM) i s'afegeix medi de cultiu nou sense metal·lacarborà, i s'analitza la resposta de les cèl·lules. Aquest procés de rentat es basa en centrifugar les cèl·lules amb el medi de cultiu i el metal·lacarborà, decantar la solució (retirant així la solució amb el compost de bor) i afegir medi "fresc". Aquest procés es repeteix 3 vegades consecutives per tal de garantir la total eliminació de qualsevol traça de metal·lacarborà al medi. Un cop fet això, s'ha vist com en tots els casos el nombre de cèl·lules de *D. discoideum* incrementa amb el pas del temps, arribant a sobresaturar la població cel·lular formant teixits cel·lulars al cap de pocs dies. Aquest augment de la població cel·lular demostra que els metal·lacarborans són els responsables de la supressió de la divisió cel·lular i que, alhora, aquest procés sigui reversible. Aquests fets s'han observat d'igual manera amb els dos tipus de bacteris analitzats: *E. coli* i *K. pneumoniae*.

Per acabar de certificar aquestes afirmacions s'han deixat les cèl·lules de tipus ameba durant 37 dies en medi de cultiu i una concentració suficient de Na[32] (el més efectiu/potent, amb menor valor d' $ED_{50}$ ) per inhibir l'activitat de divisió cel·lular. En aquest cas es deixa el medi de cultiu amb una concentració 10  $\mu$ M del metal·lacarborà diodat, ja que el seu  $ED_{50}$  és de d'1.8  $\mu$ M. Al cap d'aquest 37 dies, la densitat cel·lular és exactament la mateixa que el primer dia: no hi ha hagut ni creixement ni mort cel·lular. Sorprenentment, al cap de 1-2 dies de fer el rentatge del metal·lacarborà del medi, tal i com s'ha explicat anteriorment, es veu com el nombre de cèl·lules al cultiu augmenta exponencialment, fins a sobresaturar la població cel·lular al cap de poc més d'una setmana. Això demostra que, a més a més de ser reversible, l'efecte citostàtic es produeix durant períodes llargs de temps, mantenint l'eficiència.

Com a exemple visual de la reversibilitat del procés, la Figura 3.111 mostra cèl·lules d'amebes sense metal·lacarborà (esquerra), 30 minuts en contacte amb una solució 10  $\mu$ M de Na[1] (centre) i 20 hores després de treure el compost de bor del medi (dreta). Es veu com les cèl·lules passen d'una forma indefinida inicial a un aspecte esfèric (amb el metal·lacarborà en solució), i finalment recuperen la forma indefinida al retirar el compost de bor de la solució.

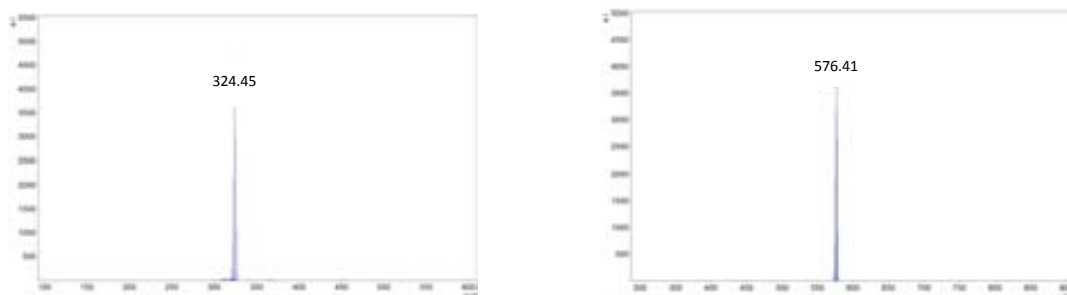


**Figura 3.111.** Imatges de microscopi amb contrast de fase de cèl·lules *D. discoideum* soles (esquerra), després de 30 minuts en una solució 10  $\mu$ M de Na[1] (centre) i 20 hores després de retirar el compost Na[1] del medi.

#### » 3.4.2.4. Alteracions químiques dels metal·lacarborans

Un cop vista la reversibilitat del procés, és important comprovar la no alteració o modificació química dels metal·lacarborans. Per fer això, s'agafa una alíquota del cultiu de cèl·lules que han estat en contacte amb metal·lacarborà durant 37 dies (incloent cèl·lules, medi de cultiu i solució de metal·lacarborà) i se n'adquireix l'espectre de masses. Els pesos moleculars dels anions [1]<sup>-</sup> i [32]<sup>-</sup> són de 323.75 i 575.54 g/mol, respectivament. La Figura 3.112 mostra els espectres de masses del cultiu que contenen Na[1] i Na[32], on es pot veure un sol pic clar i net, a 324.45 i 576.41 m/z, respectivament, coincidint amb els valors teòrics i confirmant la no alteració química dels metal·lacarborans (variacions d'1 m/z poden ser degudes a petites variacions de la referència).





**Figura 3.112.** Espectres de masses MALDI-TOF de les mostres que contenen cèl·lules d'amebes, medi de cultiu i el metal·lacarborà (Na[1], a l'esquerra; i Na[32], a la dreta), tot en solució durant 37 dies.

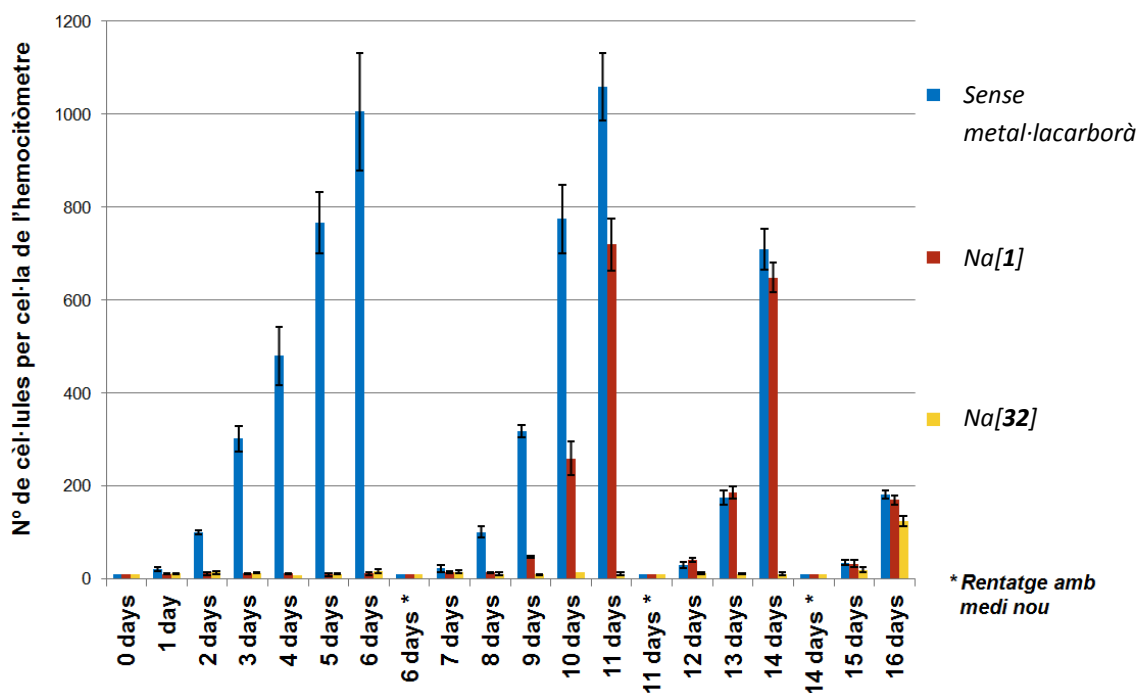
#### » 3.4.2.5. Toxicitat dels metal·lacarborans sobre les amebes

Un cop demostrada la seva eficiència temporal, també és necessari demostrar la no toxicitat dels metal·lacarborans respecte a aquestes cèl·lules. Per fer això s'ha emprat novament un cultiu de cèl·lules tipus amebes (*D. discoideum*) amb una concentració molt alta de metal·lacarborà (500  $\mu\text{M}$ ). Sabent que els valors d' $ED_{50}$  per a les cèl·lules d'ameba són de 2.6  $\mu\text{M}$  per Na[1] i 1.8  $\mu\text{M}$  per Na[32], estem aplicant una concentració unes 250 vegades superior a aquests valors, és a dir un clar excés dels metal·lacarborans.

Així, es preparen 3 cultius diferents (veure Figura 3.113), tots ells amb la mateixa densitat cel·lular: un d'ells en absència de metal·lacarborà, que es prendrà com a referència (en blau a la gràfica), un altre amb 500  $\mu\text{M}$  de Na[1] (en vermell a la gràfica) i l'últim amb 500  $\mu\text{M}$  de Na[32] (en groc a la gràfica); i es deixen créixer durant 6 dies. Com era d'esperar, el cultiu sense el compost de bor evoluciona amb normalitat (hi ha divisió cel·lular), mentre que els cultius amb Na[1] i Na[32] no presenten creixement cel·lular.

El cap de 6 dies es fa un rentatge dels 3 cultius (amb el mètode de 3 rentades explicat anteriorment), s'afegeix medi de cultiu fresc i es dilueix la densitat cel·lular del cultiu que no contenia metal·lacarborà fins a tenir novament el mateix nombre inicial de cèl·lules. Lògicament, el cultiu que no tenia metal·lacarborà torna a créixer amb normalitat. Al cap d'un parell de dies (vuitè) el cultiu que contenia Na[1] comença a presentar activitat de divisió cel·lular. El cultiu que contenia Na[32] segueix sense presentar cap tipus d'activitat cel·lular.

Després de l'onzè dia (des de l'inici de l'experiment) es torna a fer un rentatge dels 3 cultius i es torna a diluir els cultius sense metal·lacarborà i amb Na[1], per igualar novament el nombre de cèl·lules dels tres cultius. A partir d'aquest moment, els cultius que no contenen metal·lacarborà i el que contenia Na[1] ja van aparellats, ja que l'efecte del metal·lacarborà Na[1] ha estat eliminat. El cultiu que contenia Na[32] segueix sense presentar activitat.



**Figura 3.113.** Evolució de la densitat cel·lular de 3 cultius de cèl·lules d'amebes: sense metal·lacarborà (blau), amb una concentració de 500  $\mu\text{M}$  de Na[1] (vermell) i amb una concentració de 500  $\mu\text{M}$  de Na[32] (groc); amb successius rentatges i dilucions del medi.

El catorzè dia es fa un tercer i últim rentatge dels 3 cultius. Novament, el cultiu que no contenia metal·lacarborà i el que contenia Na[1] es comporten igual pel que fa a l'activitat cel·lular, mentre que el cultiu que contenia Na[32] inicialment segueix sense presentar activitat cel·lular. Finalment, dos dies després del tercer rentat (setzè dia en global), el cultiu que contenia Na[32] comença a presentar activitat de divisió cel·lular, equiparant-se al comportament dels altres dos cultius, i demostrant la no toxicitat tant de l'anió cobaltabisdicarballur com la del seu derivat diodat respecte les cèl·lules d'amebes *D. discoideum*, i demostrant novament diferent eficiència dels compostos de bor en funció de la seva substitució o funcionalització perifèrica.

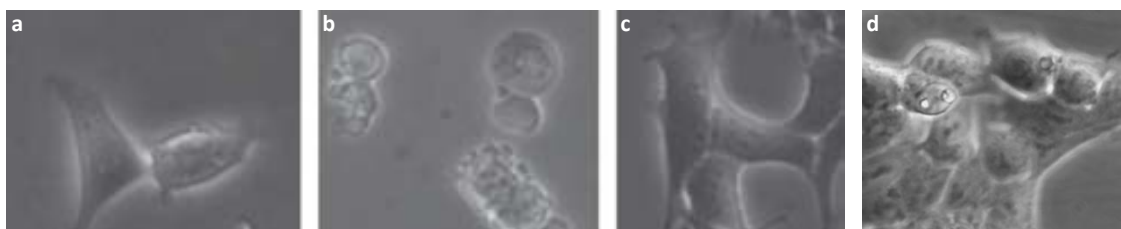
Amb aquest darrer experiment s'han confirmat dos fets de gran importància: a) els metal·lacarborans no són tòxics vers les cèl·lules d'amebes, malgrat estar presents en molt alta concentració; b) el compost Na[32], com ja s'ha vist a la Taula 3.12 amb els valors d' $ED_{50}$ , és més eficient/potent que el compost Na[1]. Això vol dir que si es treballa a les mateixes concentracions i condicions (temperatura, humitat relativa, medi de cultiu, temps entre rentatges, etc.), és lògic que costi més eliminar la capacitat d'inhibició de divisió cel·lular de Na[32] que la de Na[1], com s'evidencia a la Figura 3.113.

## » 3.4.2.6. Apoptosi de les cèl·lules de mamífers

Malgrat que els metal·lacarborans resulten ser uns bons inhibidors reversibles de l'activitat de divisió cel·lular pel cas de les amebes i els bacteris, quan s'ha aplicat sobre les cèl·lules de mamífers s'han comportat de manera diferent: les cèl·lules comencen a presentar petites deformacions de la membrana en forma de petits "glòbuls" (en anglès *blebbing*), a partir de les 8 hores en contacte amb els metal·lacarborans. Si el compost de bor es manté en solució, aquestes deformitats cel·lulars es van "inflant" fins a acabar explotant, generant la corresponent mort cel·lular a partir de les 24 hores. Es tracta d'un procés d'apoptosi, o mort cel·lular genèticament programada.<sup>84</sup> És un mecanisme auto-regulatori de la pròpia cèl·lula pel qual, si no es capaç de realitzar les seves funcions bàsiques (com és la reproducció), s'indueix la seva pròpia mort.<sup>85</sup> Per contra, si el compost de bor aplicat a les cèl·lules es retira al cap de 5 hores, s'ha vist com aquestes recuperen la seva morfologia habitual i reprenen la seva activitat normal, demostrant que els metal·lacarborans no són directament citotòxics.

El fet de que aquesta apoptosi només passi amb cèl·lules de mamífers (amb les amebes i els bacteris no ocorre) ens ha portat a pensar en el possible causant. Una de les principals diferències entre aquests diferents tipus cel·lulars són unes proteïnes intramembranoses anomenades "*caspase*" en anglès,<sup>86</sup> presents únicament en les cèl·lules de mamífers. Aquestes proteïnes, de la família de les cisteïn-proteases, són mediadores essencials de l'apoptosi cel·lular.<sup>87</sup> El mecanisme d'actuació és encara desconegut per nosaltres, però probablement hi hagi una interacció entre els metal·lacarborans i aquestes proteïnes intramembranoses, de la mateixa manera que alguns metal·lacarborans inhibeixen la proteasa HIV,<sup>88</sup> desencadenant l'ordre irreversible d'apoptosi cel·lular. Per mirar de minimitzar aquesta mort cel·lular s'han fet estudis amb inhibidors de l'acció d'aquestes proteïnes. El més efectiu ha resultat ser el producte comercial "*Caspase-3 Inhibitor Ivachtin*". Així, s'ha vist com l'addició de determinades quantitats d'aquest inhibidor als cultius amb metal·lacarborà i cèl·lules *HEK 293* evita el procés d'apoptosi.

La Figura 3.114 il·lustra els experiments realitzats amb imatges de cèl·lules *HEK 293* sense tractar (a); les mateixes cèl·lules en una solució 200  $\mu$ M de Na[1] durant 24 hores (b), mostrant cèl·lules amb moltes irregularitats a la membrana cel·lular; cèl·lules *HEK 293* que han estat 5 hores en contacte amb una solució 200  $\mu$ M de Na[1] i posteriorment s'ha tret del medi (c), mostrant la morfologia típica d'aquestes cèl·lules; i finalment les mateixes cèl·lules en contacte amb 200  $\mu$ M de Na[1] amb 100 nM d'inhibidor durant 24 hores, rentatge del medi i creixement durant 24 hores més, sense mostrar apoptosi i formant-se teixits cel·lulars (d).



**Figura 3.114.** Imatges de microscopi de contrast de fase de cèl·lules *HEK 293*. a) Cèl·lules soles. b) Cèl·lules en contacte amb una solució 200 μM de Na[1] durant 24 hores. c) Cèl·lules que han estat en contacte amb una solució 200 μM de Na[1] durant 5 hores, amb la posterior extracció del metal·lacarborà del medi (24 hores). d) Cèl·lules en contacte amb una solució 200 μM de Na[1] amb 100 nM d'inhibidor (24 hores), amb un posterior rentatge del medi i després de 24 hores més de cultiu, recuperant l'activitat de divisió cel·lular.

Malgrat aquests primers indicis de supressió de l'apoptosi, encara s'està treballant en aquest aspecte. Així, combinacions de diferents proporcions de metal·lacarborà amb inhibidors de l'activitat de la *caspase* sembla que eviten, o almenys minimitzen, el nombre de cèl·lules afectades per l'apoptosi cel·lular. Aquesta línia d'investigació està en curs i es segueixen fent estudis per entendre la força motora que governa aquest procés.

#### » 3.4.2.7. Aplicacions d'aquesta nova tecnologia

Aquest efecte observat i demostrat de supressió de la divisió cel·lular a temps llargs i la posterior recuperació o reactivació de la mateixa obren un ampli ventall d'aplicacions d'aquests metal·lacarborans en el món de la biologia molecular i la medicina. Així, s'han registrat 3 patents fruit de la col·laboració amb la Universitat de Cardiff amb l'aplicació d'aquests compostos en l'emmagatzematge de cèl·lules substituint els actuals sistemes d'ultracongelat,<sup>89</sup> com a medicament pel tractament de càncers i infeccions ameboides,<sup>90</sup> i finalment pels usos terapèutics dels metal·lacarborans.<sup>91</sup> Pensem que aquesta innovadora tecnologia pot ser de gran interès dins dels compostos de bor emprats en medicina.<sup>92</sup>

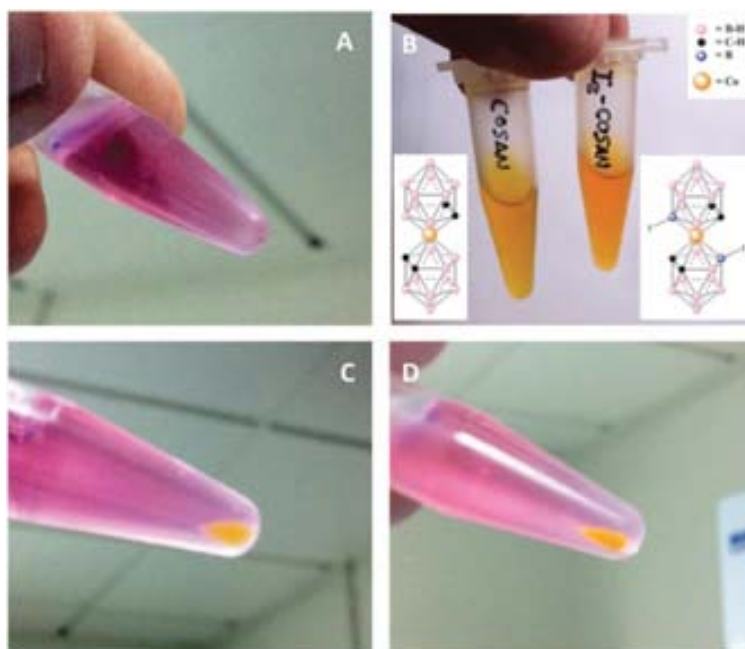
#### **3.4.3. Penetració dels metal·lacarborans a l'interior de les cèl·lules**

Un cop comprovada la reversibilitat de l'efecte citostàtic que els metal·lacarborans tenen sobre les cèl·lules, és important saber si es tracta d'un simple procés físic a l'exterior de la membrana cel·lular, o si pel contrari el metal·lacarborà penetra a l'interior de la cèl·lula. Per poder fer els estudis de penetració cel·lular dels clústers de bor ens hem basat en les cèl·lules humanes *HEK 293*, ja que són les que major interès presenten de cara a futures aplicacions. Aquesta part de la investigació ha estat publicada recentment a la revista *Chemical Communications*.<sup>93</sup>

## » 3.4.3.1. Visualització directa

La primera prova concloent que il·lustra l'entrada del metal·lacarborà a l'interior de les cèl·lules és observable a simple vista (Figura 3.115). La imatge A mostra cèl·lules *HEK 293* sense cap tipus de tractament (taca blanca a la part inferior de l'*Eppendorf*) en el seu medi de cultiu comercial habitual (*Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM*) de color rosa. La imatge B mostra el color taronja habitual de l'anió cobaltabisdicarballur i els seus derivats (25 mM). Les dues imatges inferiors mostren les mateixes cèl·lules prèviament tractades amb una solució 25 mM de Na[1] i Na[32], respectivament. Un cop tractades, s'han rentat 3 vegades mitjançant el mètode de centrifugació, i finalment se'ls ha afegit medi de cultiu nou sense metal·lacarborà. Com es veu a les fotografies, tant les cèl·lules prèviament tractades amb Na[1] (C) com les que han estat tractades amb Na[32] (D), tenen un color taronja molt clar i visible, mentre que al medi de cultiu ja no es visualitza el taronja inicial.

D'aquestes imatges se'n poden treure dues conclusions molt clares: el metal·lacarborà penetra a l'interior de les cèl·lules i, a més a més, aquest és retingut a l'interior malgrat haver rentat les cèl·lules amb medi de cultiu nou. Aquest fet és coherent amb la Figura 3.113, en la qual es necessitaven múltiples processos de rentatge per acabar d'eliminar completament les traces de metal·lacarborà i recuperar l'activitat de divisió cel·lular de les amebes.

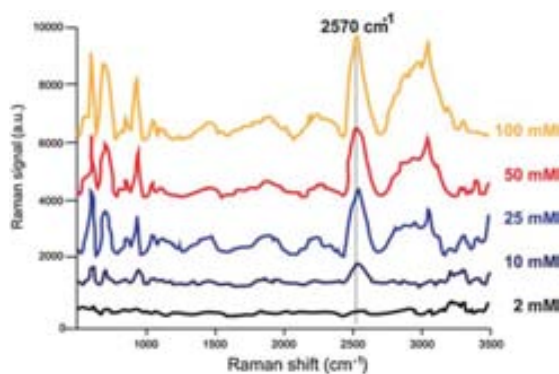


**Figura 3.115.** A) Cèl·lules *HEK 293* en medi de cultiu *DMEM*. B) Solució 25 mM de Na[1] i Na[32], respectivament. C) Cèl·lules *HEK 293* tractades amb una solució 25 mM de Na[1], rentades tres vegades i afegint medi de cultiu nou sense metal·lacarborà. D) Idèntic a la imatge C però emprant una solució 25 mM de Na[32] enlloc de Na[1].

## » 3.4.3.2. Visualització per microscòpia Raman confocal

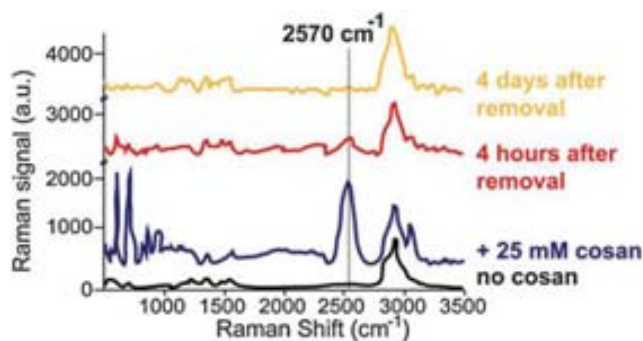
L'espectroscòpia Raman ha resultat ser una eina molt útil per visualitzar i quantificar la penetració dels metal·lacarborans a l'interior de les cèl·lules.<sup>93</sup> Al tenir múltiples enllaços B-H, aquests compostos són fàcilment distingibles amb aquesta tècnica, gràcies a la banda de vibració molt intensa que presenten a  $2570\text{ cm}^{-1}$ .<sup>20</sup> A més a més, les cèl·lules no contenen aquest tipus d'enllaç, ni cap altre enllaç de molècules amb vibració a aquesta zona, fet que converteix el pic de  $2570\text{ cm}^{-1}$  en característic i diagnòstic dels clústers de bor.

Per establir les condicions i els límits de detecció de l'aparell Raman es preparen diverses concentracions de Na[1] (2-100 mM) i es mesuren els respectius espectres Raman. En aquest cas el dissolvent no pot ser el propi medi de cultiu de les cèl·lules *HEK 293* (DMEM), ja que aquest és fluorescent i impedeix la correcta lectura de l'aparell Raman. S'utilitza una solució salina tamponada de fosfat (PBS, de l'anglès *Phosphate Saline Buffer*), compatible amb l'aparell Raman i amb les cèl·lules *HEK 293* durant aproximadament 3 hores, temps més que suficient per realitzar les mesures. Com es veu a la Figura 3.116, el senyal de la vibració B-H és observable a una concentració de 10 mM. Per assegurar la mesura es considera 25 mM com a concentració suficient per ser inequívocament detectada per l'aparell.



**Figura 3.116.** Espectres Raman del compost Na[1] a diferents concentracions, en PBS.

Un cop establerts els paràmetres de mesura, s'intenta visualitzar i quantificar la presència dels metal·lacarborans Na[1] i Na[32] a l'interior de les cèl·lules, mitjançant un microscopi confocal acoblat a un espectròmetre Raman. Aquest aparell permet mesurar l'espectre Raman en un punt concret de l'espai tridimensional, de manera que es pot focalitzar la mesura de l'espectre just a l'interior, a la membrana o a l'exterior de la cèl·lula. Així, la Figura 3.117 mostra els espectres Raman de l'interior de les cèl·lules *HEK 293* (línia negra), amb presència de Na[1] a una concentració de 25 mM (línia blava), 4 hores després d'extreure el metal·lacarborà (línia vermella) i 4 dies després d'extreure el compost de bor (línia groga).



**Figura 3.117.** Espectres Raman de l'interior d'una cèl·lula *HEK 293*: sense Na[1] (anomenat “*cosan*” a la figura) (negre); amb una concentració de 25 mM de Na[1] en solució (“*cosan*” a la figura) (blau); després de rentar les cèl·lules i deixant-les en medi de cultiu comercial 4 hores (vermell); després de deixar les anteriors cèl·lules durant 4 dies en medi de cultiu i acabar rentant-les per segona vegada (groc).

Una bona referència per saber que estem mesurant a l'interior de la cèl·lula a partir de l'espectre de Raman obtingut és el senyal que apareix a  $2950\text{ cm}^{-1}$ , corresponent a la vibració C-H de carbonis amb hibridació  $sp^3$ , molt abundants en membranes i orgànuls interns de les cèl·lules, sovint degut a les llargues cadenes lipídiques que contenen. Evidentment, s'ha mesurat l'espectre Raman de l'exterior de la cèl·lula i s'ha comprovat que no presenta cap senyal de cap tipus de vibració a aquesta zona.

Com s'ha comentat, l'espectre blau correspon a l'espectre Raman de les cèl·lules que han estat tractades amb una concentració 25 mM de Na[1]. Com es pot veure, el pic de  $2950\text{ cm}^{-1}$  es manté, i un nou pic de gran intensitat a  $2570\text{ cm}^{-1}$  apareix (v B-H).

Posteriorment, aquestes cèl·lules són rentades 3 vegades pel mètode de centrifugació i incubades novament en medi de cultiu “fresc”. A les 4 hores d'incubació es torna a canviar el medi i s'afegeix *PBS* per poder fer la mesura de l'espectre Raman (vermell), on es veu una clara davallada del pic de  $2570\text{ cm}^{-1}$ , conseqüent amb el procés de rentatge, però encara detectable per l'aparell. Aquest fet està en plena concordança amb les imatges C i D de la Figura 3.115, on el color taronja dels metal·lacarborans Na[1] i Na[32] encara era visible, malgrat haver rentat el medi 3 vegades (els metal·lacarborans semblen quedar retinguts a l'interior de les cèl·lules).

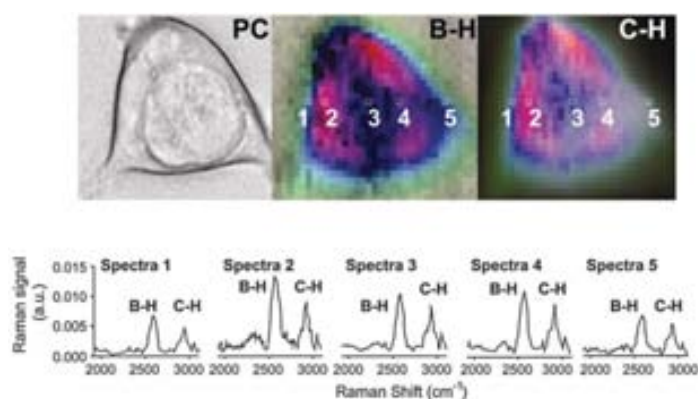
Finalment es deixen les mateixes cèl·lules en cultiu durant quatre dies més, es fa un segon i últim rentatge, i es mesura l'espectre Raman (groc). S'observa que l'espectre ja no presenta el senyal de la vibració B-H (del compost inicial Na[1]), indicant la total eliminació del metal·lacarborà de l'interior cel·lular (tenint en compte el límit de detecció de l'aparell), demostrant novament així la reversibilitat del trànsit a través de la membrana cel·lular per part dels metal·lacarborans.

Un cop demostrada la penetració i acumulació dels metal·lacarborans a l'interior de les cèl·lules, i l'efecte citostàtic que aquests li confereixen, es pot pensar en els possibles efectes terapèutics que aquests poden tenir, com pot ser la Teràpia per Captura de Neutrons de Bor (BNCT, de l'anglès *Boron Neutron Capture Therapy*) contra el càncer.<sup>94</sup>

#### » 3.4.3.3. Distribució del metal·lacarborans a l'interior de les cèl·lules

Veient que els metal·lacarborans penetren a les cèl·lules i són parcialment retinguts a l'interior, malgrat acabar-ne sortint, resulta cabdal saber quina distribució segueix el metal·lacarborà a l'interior de la cèl·lula (homogènia, centrada al nucli, als orgànuls del citoplasma, etc.). Tenint present que el microscopi confocal acoblat amb un detector Raman és capaç de mesurar l'espectre Raman d'un punt concret de l'espai tridimensional, es decideix fer un escombratge o "mapping" d'un pla transversal imaginari d'una cèl·lula, per tal d'obtenir múltiples espectres de múltiples punts del pla imaginari.

A la Figura 3.118 es pot veure en primer lloc (part esquerra) la imatge de la cèl·lula en contrast de fase. Les dues imatges del costat corresponen a la mateixa cèl·lula, però irradiant la mostra amb les freqüències de vibració dels enllaços B-H i C-H, 2570 i 2950  $\text{cm}^{-1}$ , respectivament. En ambdós casos, les zones de color rosa corresponen a les regions amb una alta concentració de l'enllaç en qüestió, mentre que les zones liles corresponen a regions amb una baixa intensitat de l'enllaç. A la part inferior es mostren els espectres de 5 punts concrets de la cèl·lula (als dos extrems de la membrana i tres punts de l'interior de la cèl·lula) per poder veure les intensitats relatives dels pics corresponents als enllaços B-H i C-H.



**Figura 3.118.** A l'esquerra, fotografia de contrast de fase d'una cèl·lula *HEK 293*, vista des d'un microscopi. Al centre i a la dreta, imatges obtingudes del "mapping" irradiant a les freqüències de les vibracions B-H i C-H, 2570 i 2950  $\text{cm}^{-1}$ , respectivament. Les zones de color rosa corresponen a una alta densitat de la senyal buscada, mentre que les zones de color lila corresponen a localitzacions de baixa concentració de la vibració estudiada. A la part inferior, els espectres Raman de 5 punts del pla transversal de la cèl·lula.



Com es pot veure, la distribució és completament heterogènia, focalitzada en zones concretes de la cèl·lula. Curiosament, les zones amb més concentració de metal·lacarborà (amb major intensitat de la vibració B-H) es correlacionen perfectament amb les zones amb més densitat d'enllaços C-H, fet que ens fa pensar que probablement el metal·lacarborà és atret o interactua amb possibles membranes internes de la cèl·lula, o amb orgànuls que continguin una certa quantitat d'enllaços C-H amb hibridació  $sp^3$  (com podrien ser les cadenes lipídiques de les membranes).

Com també s'ha comentat al subcapítol 3.4.2, el mecanisme de penetració encara és desconegut, així com la ubicació exacta dels metal·lacarborans a l'interior de les cèl·lules i el tipus d'interaccions que fan que aquests quedin retinguts a l'interior. La col·laboració amb el grup de Biologia Molecular del prof. Adrian J. Harwood segueix en marxa i s'esperen més resultats en els propers temps per donar resposta als dubtes mecanístics plantejats.

#### » 3.4.3.4. Càlcul de la lipofilitat de Na[1] i Na[32]

La lipofilitat (o hidrofilitat, en cas contrari), és una propietat crucial en l'estudi de molècules capaces de penetrar i creuar membranes cel·lulars. Aquesta quantitat sovint es quantifica en química farmacèutica mitjançant el Coeficient de Partició Octanol-Aigua ( $P_{ow}$ ). Aquest coeficient queda definit a l'Equació 3.6 de la següent manera:

$$P_{ow} = \text{Conc}_o / \text{Conc}_w$$

**Equació 3.6.** Equació pel càlcul Coeficient de Partició Octanol-Aigua, on  $\text{Conc}_o$  és la concentració del metal·lacarborà en *n*-octanol (M) i  $\text{Conc}_w$  és la concentració del compost de bor en aigua (M).

Per obtenir els valors de les concentracions a les diferents fases, diferents quantitats de Na[1] i Na[32] (de l'ordre d'uns pocs mg) s'afegeixen a vials de 10 ml amb 3 ml de *n*-octanol i 3 ml d'aigua desionitzada. Els diversos vials s'agiten vigorosament a temperatura ambient durant 2 hores a 350 rpm, per assegurar la transferència entre les dues fases del compost a mesurar. Posteriorment es deixen els vials en repòs durant 1 hora, per posteriorment centrifugar-los durant 10 minuts a 6000 rpm. Finalment, s'agafen 2.9 ml d'ambdues fases per separat i se'n mesuren els espectres UV al màxim d'absorbància de  $\lambda$ : 299 i 281 nm pel Na[1] en *n*-octanol i aigua, respectivament; i 289 i 281 nm pel Na[32], novament en *n*-octanol i aigua, respectivament. La interpolació dels valors obtinguts de l'UV a les corresponents rectes de calibrat (prèviament preparades) permet saber la concentració del metal·lacarborà a cada fase. Aquestes mesures s'han fet per triplicat per assegurar la precisió dels resultats.

Degut a la solubilitat parcial de l'*n*-octanol en aigua (0.032 g / 100 g) i de l'aigua en *n*-octanol (3.8 g / 100 g), les corbes de calibrat s'han preparat amb *n*-octanol saturat d'aigua i aigua saturada d'*n*-octanol, per tal d'evitar possibles interferències dels medis.

Així, els valors de  $P_{ow}$  i els seus respectius logaritmes (així és com es sol donar aquest valor en química farmacèutica) dels 2 compostos analitzats es resumeixen a la Taula 3.14.

Compost	$P_{ow}$	$\text{Log}(P_{ow})$
Na[1]	43.7	1.64
Na[32]	151.0	2.18

**Taula 3.14.** Valors de  $P_{ow}$  i  $\log(P_{ow})$  per a Na[1] i Na[32].

Com es veu de les dades, ambdós compostos són lipofílics, tot i que Na[32] pot ser considerat clarament més lipofílic que Na[1] (probablement la presència dels dos àtoms de iode hidrofobitzen la molècula en general). Aquest fet està en concordança, malgrat no ser decisiu, amb l'acumulació dels metal·lacarborans a regions amb una alta concentració d'enllaços C-H (com ja s'ha explicat a l'apartat 3.4.3.3), sovint associats a membranes lipofíliques internes de les cèl·lules. A més a més, la major lipofilitat de Na[32] podria explicar la major dificultat per ser eliminat de l'interior cel·lular en comparació amb Na[1].

Per resumir breument tot aquest capítol, s'ha vist que els metal·lacarborans són capaços de travessar la bicapa lipídica de les membranes cel·lulars, penetrant a l'interior de les cèl·lules, sense alterar-ne la seva integritat. Un cop a l'interior, s'ha demostrat que no són directament citotòxics, però sí citostàtics, produint una supressió de l'activitat de divisió cel·lular. Pel cas de les cèl·lules de mamífers, s'ha vist que el bloqueig de la divisió cel·lular provoca l'apoptosi cel·lular, podent revertir aquest procés mitjançant l'addició d'inhibidors de les proteïnes "caspase". També s'ha demostrat que la distribució d'aquests metal·lacarborans a l'interior de les cèl·lules no és homogènia. Un cop tret el compost del medi cel·lular, s'ha vist com les cèl·lules recuperen la seva activitat reproductiva habitual. S'ha demostrat també que Na[1] i Na[32] tenen diferent eficiència, amb la qual cosa es pot modular l'eficàcia del metal·lacarborà mitjançant modificacions químiques prèvies. Finalment, els diferents valors d' $ED_{50}$  per a cada tipus cel·lular fa pensar que el mecanisme biològic d'actuació és força complex, amb possibles interaccions entre els metal·lacarborans amb components cel·lulars interns encara desconeguts. Aquests fets revelen un nou tipus de biologia a la interfase entre les membranes biològiques i les sintètiques.

### 3.5. Bibliografia

- <sup>1</sup> a) A. Hildebrandt, H. Lang, *Organometallics*, **2013**, *32*, 5640; b) A. Rapakousiou, C. Mouche, M. Duttine, J. Ruiz, D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, *31*, 5071; c) H. Huesmann, C. Förster, D. Siebler, T. Gasi, K. Heinze, *Organometallics*, **2012**, *31*, 413.
- <sup>2</sup> a) Y. K. Lim, S. Wallace, J. C. Bollinger, X. Chen, D. Lee, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 1694; b) P. Farràs, F. Teixidor, R. Kivekäs, R. Sillanpää, C. Viñas, B. Grüner, I. Cisařova, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 9497.
- <sup>3</sup> a) A. Vacher, F. Barrière, D. Lorcy, *Organometallics*, **2013**, *32*, 6130; b) J. R. Berenguer, J. Fernández, N. Giménez, E. Lalinde, M. T. Moreno, Sergio Sánchez, *Organometallics*, **2013**, *32*, 3943; c) E. M. Broderick, N. Guo, C. S. Vogel, C. Xu, J. Sutter, J. T. Miller, K. Meyer, P. Mehrkhodavandi, P. L. Diaconescu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9278; d) N. Liu, X. Li, X. Xu, Z. Wang, H. Sun, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 6886.
- <sup>4</sup> a) A. K. Diallo, J. Ruiz, D. Astruc, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 8913; b) C. M. Casado, B. González, I. Cuadrado, B. Alonso, M. Morán, J. Losada, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2135.
- <sup>5</sup> a) M. F. Hawthorne, D. C. Young, P. A. Wegner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1818; b) M. F. Hawthorne, D. C. Young, T. D. Andrews, D. V. Howe, R. L. Pilling, A. D. Pitts, M. Reinties, L. F. Warren Jr., P. A. Wegner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 879; c) I. Sivaev, V. Bregadze, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1999**, *64*, 783.
- <sup>6</sup> a) P. Matějčėk, P. Cígler, K. Procházka, V. Král, *Langmuir*, **2006**, *22*, 575; b) P. Kubát, K. Lang, P. Cígler, M. Kožišek, P. Matějčėk, P. Janda, Z. Zelinger, K. Procházka, V. Král, *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, 4539; c) P. Matějčėk, P. Cígler, A. B. Olejniczak, A. Andrysiak, B. Wojtczak, K. Procházka, Z. Lesnikowski, *Langmuir*, **2008**, *24*, 2625.
- <sup>7</sup> a) G. L. Locher, *Am. J. Roentgenol.*, **1936**, *36*, 1; b) A. H. Soloway, J. C. Zhuo, F. G. Rong, A. J. Lunato, D. H. Ives, R. F. Barth, A. K. M. Anisuzzaman, C. D. Barth, B. A. Barnum, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *581*, 150; c) M. F. Hawthorne, *Mol. Med. Today*, **1998**, *4*, 174; d) M. F. Hawthorne, A. Maderna, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3421; e) E. Hao, M. G. H. Vicente, *Chem. Commun.*, **2005**, 1306; f) R. F. Barth, J. A. Coderre, M. G. H. Vicente, T. E. Blue, *Clin. Cancer Res.*, **2005**, *11*, 3987; g) V. Gottumukkala, O. Ongayi, D. G. Baker, L. G. Lomax, M. G. H. Vicente, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 1871; h) J. Q. Wang, C. X. Ren, L. H. Weng, G. X. Jin, *Chem. Commun.*, **2006**, 162; i) V. I. Bregadze, I. B. Sivaev, S. A. Glazun, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2006**, *6*, 75; j) N. S. Hosmane, Z. Yinghuai, J. A. Maguire, W. Kaim, M. Takagaki, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 1690.

- <sup>8</sup> a) I. Rojo, J. Pedrajas, F. Teixidor, C. Viñas, R. Kivekäs, R. Sillanpää, I. Sivaev, V. Bregadze, S. Sjöberg, *Organometallics*, **2003**, *22*, 3414; b) J. Plešek, B. Grüner, J. Macháček, I. Cisařova, J. Čáslavský, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, 4801.
- <sup>9</sup> P. Farràs, A. M. Cioran, V. Šícha, F. Teixidor, B. Štíbr, B. Grüner, C. Viñas, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 8210.
- <sup>10</sup> S. A. Khan, *J. Chem. Soc. Pak.*, **1997**, *19*, 103.
- <sup>11</sup> S. M. Rosenfeld, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1979**, *1*, 2878.
- <sup>12</sup> G. Goor, J. Glenneberg, S. Jacobi, "Hydrogen Peroxide", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, **2007**.
- <sup>13</sup> a) Y. Liu, R. He, F. Wang, C. Lu, Q. Meng, *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**, *13*, 1375; b) H. Hart, A. Bashir-Hashemi, J. Luo, M. A. Meador, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1641.
- <sup>14</sup> a) A. S. Lemoff, E. R. Williams, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2004**, *15*, 1014; b) F. H. Scholes, R. J. S. Morrison, C. L. Raston, G. H. Kruppa, *Int. J. Mass Spectrom.*, **2000**, *202*, 37.
- <sup>15</sup> a) W. H. Perkin Jr., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, *16*, 1787.
- <sup>16</sup> a) C. A. Wurtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1872**, *17*, 436; b) R. Mahrwald, "Modern Aldol Reactions, Volumes 1 and 2", Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., **2004**.
- <sup>17</sup> D. Heseck, M. Lee, B. C. Noll, J. F. Fisher, S. Mobashery, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2567.
- <sup>18</sup> G. H. Penner, S. I. Daleman, A. R. Custodio, *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 2420.
- <sup>19</sup> T. L. Heying, J. W. Ager Jr., S. L. Clark, D. J. Mangold, H. L. Goldstein, M. Hillman, R. J. Polak, J. W. Szymanski, *Inorg. Chem.*, **1963**, *2*, 1089.
- <sup>20</sup> R. N. Grimes, "Carboranes", Second Edition, Academic Press, London, UK, **2011**.
- <sup>21</sup> Y. Li, M. Josowicz, L. M. Tolbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10374.
- <sup>22</sup> A. Kathuria, A. Gupta, N. Priya, P. Singh, H. G. Raj, A. K. Prasad, V. S. Parmar, S. K. Sharma, *Bioinorg. Chem.*, **2009**, *17*, 1550.
- <sup>23</sup> I. Rojo, F. Teixidor, R. Kivekäs, R. Sillanpää, C. Viñas, *Organometallics*, **2003**, *22*, 4642.
- <sup>24</sup> T. O. Pennanen, J. Macháček, S. Taubert, J. Vaara, D. Hnyk, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 7018.
- <sup>25</sup> K. E. Schwarzshans, *Andew. Chem. Int. Ed.*, **1970**, *9*, 946.
- <sup>26</sup> M. Corsini, F. Fabrizi de Biani, P. Zanello, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, 1351.
- <sup>27</sup> A. A. Issa, Y. S. Al-Degs, N. A. Al-Rabady, *Eurasian J. Anal. Chem.*, **2009**, *4*, 245.
- <sup>28</sup> P. Zanello, F. Fabrizi de Biani, C. Nervi, "Inorganic Electrochemistry: Theory, Practice and Application", 2nd Edition, Royal Society of Chemistry (RSC), UK, **2011**.
- <sup>29</sup> G. E. Rodgers, "Introduction to Coordination, Solid State, and Descriptive Inorganic Chemistry", Chapter 4, McGraw-Hill, New York, **1994**.

- <sup>30</sup> T. T. Chin, S. R. Lovelace, W. E. Geiger, C. M. Davis, R. N. Grimes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9359.
- <sup>31</sup> a) C. Masalles, S. Borrós, C. Viñas, F. Teixidor, *Adv. Mat.*, **2000**, *12*, 1199; b) C. Masalles, S. Borrós, C. Viñas, F. Teixidor, *Adv. Mat.*, **2002**, *14*, 449; c) C. Masalles, J. Llop, C. Viñas, F. Teixidor, *Adv. Mat.*, **2002**, *14*, 826.
- <sup>32</sup> G. Pruckmayr, P. Dreyfuss, M. P. Dreyfuss, "Polyethers, Tetrahydrofuran and Oxetane Polymers", Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons Inc., **1996**.
- <sup>33</sup> M. Tarrés, C. Viñas, A. M. Cioran, M. M. Hänninen, R. Sillanpää, F. Teixidor, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *Accepted*.
- <sup>34</sup> B. J. McCarthy, T. E. Hogen-Esch, *Macromolecules*, **1996**, *29*, 3035.
- <sup>35</sup> a) A. Aouissi, S. S. Al-Deyab, H. Al-Shahri, *Molecules*, **2010**, *15*, 1398; b) J. W. Kang, Y. K. Han, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1997**, *18*, 433; c) J. S. Hrkach, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, **1990**, *23*, 4042.
- <sup>36</sup> J. Plešek, B. Grüner, V. Sícha, V. Bohmer, I. Císarova, *Organometallics*, **2012**, *31*, 1703.
- <sup>37</sup> a) I. Rojo, F. Teixidor, R. Kivekäs, R. Sillanpää, C. Viñas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14720; b) P. Farràs, D. Olid-Britos, C. Viñas, F. Teixidor, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, *16*, 2525.
- <sup>38</sup> D. Olid-Britos, C. Viñas, F. Teixidor, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 12936.
- <sup>39</sup> A. Semioshkin, I. Sivaev, V. Bregadze, *Dalton Trans.*, **2008**, *8*, 977.
- <sup>40</sup> I. B. Sivaev, Z. A. Starikova, S. Sjöberg, V. I. Bregadze, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *649*, 1.
- <sup>41</sup> A. Pepiol, F. Teixidor, R. Sillanpää, M. Lupu, C. Viñas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12491.
- <sup>42</sup> P. González-Cardoso, A. I. Stoica, P. Farràs, A. Pepiol, C. Viñas, F. Teixidor, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 6660.
- <sup>43</sup> a) I. Rojo, F. Teixidor, C. Viñas, R. Kivekäs, R. Sillanpää, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4311; b) M. Mortimer, C. Knobler, M. F. Hawthorne, *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 5750.
- <sup>44</sup> S. S. Graham, P. A. Jelliss, *Inorg. Chim. Acta*, **2014**, *410*, 195.
- <sup>45</sup> N. Han, Y. Zeng, X. Li, S. Zheng, L. Meng, *J. Phys. Chem. A*, **2013**, *117*, 12959.
- <sup>46</sup> a) K. N. Brown, P. T. Gulyas, P. A. Lay, N. S. McAlpine, A. F. Masters, L. Phillips, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1993**, 835; b) I. Noviadri, K. N. Brown, D. S. Fleming, P. T. Gulyas, P. A. Lay, A. F. Masters, L. Phillips, *J. Phys. Chem. B*, **1999**, *103*, 6713; c) T. Daenek, A. J. Mozer, T. H. Kwon, N. W. Duffy, A. B. Holmes, U. Bach, L. Spiccia, *Energy Environ. Sci.*, **2012**, *5*, 7090.
- <sup>47</sup> A. E. M. Hood, H. R. Jameson, R. Cotterell, *Nature*, **1963**, *197*, 748.
- <sup>48</sup> C. M. Tanner, F. Kamel, G. W. Ross, J. A. Hoppin, S. M. Goldman, M. Korell, C. Marras, G. S. Bhudhikanok, M. Kasten, A. R. Chade, K. Comyns, M. B. Richards, C. Meng, B. Priestley, H. H.

- Fernández, F. Cambi, D. M. Umbach, A. Blair, D. P. Sandler, J. W. Langston, *Environ. Health Persp.*, **2011**, *119*, 866.
- <sup>49</sup> a) P. M. S. Monk, "The Viologens: Physicochemical Properties, Synthesis and Applications of the Salts of 4,4 -bipyridine", John Wiley and Sons Ltd., UK, **1999**; b) R. J. Mortimer, *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, *26*, 147.
- <sup>50</sup> R. J. Mortimer, *Electrochim. Acta*, **1999**, *44*, 2971.
- <sup>51</sup> P. M. S. Monk, R. J. Mortimer, D. R. Rosseinsky, "Electrochromism and Electrochromic Devices", Cambridge University Press, **2007**.
- <sup>52</sup> B. Valeur, "Molecular Fluorescence: Principles and Applications", Wiley-VCH, Verlag GmbH, **2002**.
- <sup>53</sup> N. B. Shustova, B. D. McCarthy, M. Dinca, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 20126.
- <sup>54</sup> I. L. Medintz, H. T. Uyeda, E. R. Goldman, H. Mattoussi, *Nature*, **2005**, *4*, 435.
- <sup>55</sup> J. M. Steed, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 506.
- <sup>56</sup> a) A. Ferrer-Ugalde, E. J. Juárez-Pérez, F. Teixidor, C. Viñas, R. Sillanpää, E. Pérez-Inestrosa, R. Núñez, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 544; b) X. Ji, G. Palui, T. Avellini, H. B. Na, C. Yi, K. L. Knappenberger Jr., H. Mattoussi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6006; c) K. Ganesh, A. Satheskumar, C. Balraj, K. P. Elango, *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectros.*, **2013**, *107*, 156.
- <sup>57</sup> Tesi doctoral de l'estudiant de doctorat Adnana Zaulet, sota la direcció de la Prof. Clara Viñas, al grup de Materials Inorgànics i Catàlisi de l'ICMAB-CSIC.
- <sup>58</sup> K. Kalyanasundaram, *Chem. Coord. Rev.*, **1982**, *46*, 159.
- <sup>59</sup> a) J. R. Lakowicz, G. Weber, *Biochemistry*, **1973**, *12*, 4161; b) A. K. McEvoy, C. M. McDonagh, B. D. McCraith, **1996**, *121*, 785.
- <sup>60</sup> N. J. Turro, "Modern Molecular Photochemistry", Benjamin/Cummings: Menlo Park, California, USA, **1978**.
- <sup>61</sup> C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, "Inorganic Chemistry", 4th Edition, Pearson Education Limited, Essex, UK, **2012**.
- <sup>62</sup> M. Montalti, A. Credi, L. Prodi, M. T. Gandolfi, "Handbook of Photochemistry", 3rd Edition, CRC press, Taylor & Francis Group, Florida, USA, **2006**.
- <sup>63</sup> J. R. Lakowicz, "Principles of Fluorescence Spectroscopy", 3rd Edition, New York, USA, **2006**.
- <sup>64</sup> C. Viñas, M. Tarrés, P. González-Cardoso, P. Farràs, P. Bauduin, F. Teixidor, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 5062.
- <sup>65</sup> a) C. A. Reed, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 133; b) C. A. Reed, K. C. Kim, R. D. Bolskar, L. J. Mueller, *Science*, **2000**, *289*, 101.

- <sup>66</sup> M. J. Hardie, C. L. Raston, *Chem. Commun.*, **2001**, 905.
- <sup>67</sup> M. Tarrés, C. Viñas, P. González-Cardoso, M. M. Hänninen, R. Sillanpää, V. Ďordovič, M. Uchman, F. Teixidor, P. Matějčiček, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 6786.
- <sup>68</sup> G. Chevrot, R. Schurhammer, G. Wipff, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 9488.
- <sup>69</sup> P. Bauduin, S. Prevost, P. Farràs, F. Teixidor, O. Diat, T. Zemb, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 5298.
- <sup>70</sup> D. Brusselle, P. Bauduin, L. Girard, A. Zaulet, C. Viñas, F. Teixidor, I. Ly, O. Diat, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 12114.
- <sup>71</sup> a) P. Řezáčová, P. Cígler, P. Matějčiček, M. Lepšík, J. Pokorná, B. Grüner, J. Konvalinka, "Boron Science: New Technologies and Applications", CRC, New York, USA, **2012**; b) M. Uchman, P. Jurkiewicz, P. Cígler, B. Grüner, M. Hof, K. Procházka, P. Matějčiček, *Langmuir*, **2010**, *26*, 6268; c) J. Rak, B. Dejlová, H. Lampová, R. Kaplánek, P. Matějčiček, P. Cígler, V. Král, *Mol. Pharm.*, **2013**, *10*, 1751.
- <sup>72</sup> a) P. N. Kapoor, R.C. Mehrotra, *Coord. Chem. Rev.*, **1974**, *14*, 1; b) J. W. Steed, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, *215*, 171.
- <sup>73</sup> J. W. Steed, J. L. Atwood, "Supramolecular Chemistry", 2nd Edition, Wiley, Chichester, UK, **2009**.
- <sup>74</sup> a) P. Matějčiček, J. Zedník, K. Ušelova, J. Pleštil, J. Fanfrlík, A. Nykänen, J. Ruokolainen, P. Hobza, K. Procházka, *Macromolecules*, **2009**, *42*, 4829; b) M. Uchman, P. Cígler, B. Grüner, K. Procházka, P. Matějčiček, *J. Colloid Interface Sci.*, **2010**, *348*, 129; c) P. Matějčiček, J. Brus, A. Jigounov, J. Pleštil, M. Uchman, K. Procházka, M. Gradzielski, *Macromolecules*, **2011**, *44*, 3847.
- <sup>75</sup> M. M. Pierce, C. S. Raman, B. T. Nall, *Methods*, **1999**, *19*, 213.
- <sup>76</sup> J. Llop, C. Masalles, C. Viñas, F. Teixidor, R. Sillanpää, R. Kivekäs, *Dalton Trans.*, **2003**, 556.
- <sup>77</sup> M. Eeman, M. Deleu, *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*, **2010**, *14*, 719.
- <sup>78</sup> S. J. Singer, G. L. Nicolson, *Science*, **1972**, *175*, 720.
- <sup>79</sup> a) G. Karp, "Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments", 6th Edition, John Wiley and Sons, New York, USA, **2009**; b) G. Heijne, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2006**, *7*, 909.
- <sup>80</sup> a) H. T. McMahon, J. L. Gallop, *Nature*, **2005**, *438*, 590; b) B. Antony, *Annu. Rev. Biochem.*, **2011**, *80*, 101.
- <sup>81</sup> M. Tarrés, E. Canetta, E. Paul, J. Forbes, K. Azzouni, C. Viñas, F. Teixidor, A. J. Harwood, **2014**, *Submitted*.
- <sup>82</sup> C. Berdiá-Báguena, A. Alcaraz, V. M. Aguilera, A. M. Cioran, S. Tachikawa, H. Nakamura, F. Teixidor, C. Viñas, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 6700.
- <sup>83</sup> J. Kapuscinski, *Biotech. Histochem.*, **1995**, *70*, 220.

- <sup>84</sup> D. R. Green, "Means to an end: Apoptosis and other cell death mechanisms", Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, USA, **2011**.
- <sup>85</sup> B. J. Peter, H. M. Kent, I. G. Mills, Y. Vallis, P. J. Butler, P. R. Evans, H. T. McMahon, *Science*, **2004**, *303*, 495.
- <sup>86</sup> E. S. Alnemri, D. J. Livingston, D. W. Nicholson, G. Salvesen, N. A. Thornberry, W. W. Wong, J. Yuan, *Cell*, **1996**, *87*, 171.
- <sup>87</sup> R. A. Olie, F. Durrieu, S. Cornillon, G. Loughran, J. Gross, W. C. Earnshaw, P. Golstein, *Curr. Biol.*, **1998**, *8*, 955.
- <sup>88</sup> P. Cigler, M. Kozisek, P. Rezacova, J. Brynda, Z. Otwinowski, J. Pokorna, J. Plesek, B. Grüner, L. Doleckova-Maresova, M. Masa, J. Sedlacek, J. Bodem, H. G. Krausslich, V. Kral, J. Konvalinka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, 15394.
- <sup>89</sup> M. Tarrés, C. Viñas, F. Teixidor, A. J. Harwood, "Cell Storage", Patent Filing Number - GB1306048.8.
- <sup>90</sup> M. Tarrés, C. Viñas, F. Teixidor, A. J. Harwood, "Uses as Medicaments for Treatment of Cancer and Amoeboid Infection", Patent Filing Number - GB1306047.0.
- <sup>91</sup> M. Tarrés, C. Viñas, F. Teixidor, A. J. Harwood, "Metallabisdicarbollides Therapeutics", Patent Filing Number - GB1410832.8.
- <sup>92</sup> a) J. F. Valliant, K. J. Guenther, A. S. King, P. Morel, P. Schaffer, O. O. Sogbein, K. A. Stephenson, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, *232*, 173; b) I. B. Sivaev, V. V. Bregadze, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 1433; c) R. L. Julius, O. K. Farha, J. Chiang, L. J. Perry, M. F. Hawthorne, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, *104*, 4808; d) F. Issa, M. Kassiou, L. M. Rendina, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 5701; e) M. Scholz, E. Hey-Hawkins, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7035.
- <sup>93</sup> M. Tarrés, E. Canetta, C. Viñas, F. Teixidor, A. J. Harwood, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3370.
- <sup>94</sup> a) K. Maruyama, O. Ishida, S. Kasaoka, T. Takizawa, N. Utoguchi, A. Shinohara, M. Chiba, H. Kobayashi, M. Eriguchi, H. Yanagie, *J. Controlled Release*, **2004**, *98*, 195; b) H. Koganei, M. Ueno, S. Tachikawa, L. Tasaki, H. S. Ban, M. Suzuki, K. Shiraishi, K. Kawano, M. Yokoyama, Y. Maitani, K. Ono, H. Nakamura, *Bioconjugate Chem.*, **2013**, *24*, 124; c) P. J. Kueffer, C. A. Maitz, A. A. Khan, S. A. Schuster, N. I. Shlyakhtina, S. S. Jalisatgi, J. D. Brockman, D. W. Nigg, M. F. Hawthorne, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2013**, *110*, 6512.





# 4. CONCLUSIONS



## **4. Conclusions**

### ***Chapter 1: Strategies for the hetero-polisubstitution of platforms with metallacarboranes***

1) The monosubstitution of an acidic anthracene derivative (9-anthracenoic acid) with anionic and redox reversible metallacarboranes has been achieved with good yields.

2) The tetrafunctionalization of 1,4,5,8-anthraquinonetetraoic acid (an anthraquinone derivative) with cobaltabisdicarbollide moieties has been done and precisely characterized for the first time. The yield is low due to the accumulation of negative charges in the same molecule.

3) The mono, di and trisubstitution of 1,3,5-benzenetriol has been accomplished, but presenting very low yields due to internal equilibriums and further tedious purifications steps.

4) 1-Bromomethyl-*o*-carborane turned to be a good platform to be functionalized with one cobaltabisdicarbollide dioxanate molecule.

5) The malonic and the acetoacetic ester syntheses have been achieved both with cobalt and ferrabisdicarbollide dioxanate. The mono and di-homosubstitutions have been carried out with high yields. The di-heterosubstitutions have been done for the first time on a single platform, thanks to its regioselectivity. Crystal structures of both, mono and difunctionalized species, ensure the obtention of the final products.

6) Cyclic voltammetry, turned to be a very useful and precise method to ascertain the purity of some final products, and to quantify the final amount of different metallacarborane units covalently incorporated on a single platform.

### ***Chapter 2: Electrochemical properties of metallacarboranes***

1) The reversibility and air-stability of both cobalt and ferrabisdicarbollide molecules have been tested. In this sense, under the conditions utilized, the  $\text{Co}^{3+} \rightarrow \text{Co}^{2+}$  transition turned to be reversible but non-stable, the  $\text{Co}^{3+} \rightarrow \text{Co}^{4+}$  is reversible and non-stable either, the  $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$  is reversible and stable, and finally the  $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{4+}$  is irreversible.

2) According to IR spectroelectrochemistry, the reduction process  $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$  also affects the electronic environment of the B-H vertexes next to the metal, not just the metallic central atom.

3) The formation of a novel B-C bond through a cyclic THF-dioxanate closed ring has been achieved with metallacarboranes, under very mild conditions and in the total absence of any kind of metal or external electrophile. Crystallographic data confirms the formation of the mentioned bond.

4) 2 new poly-THF elastomers containing metallacarboranes (cobalt and ferrabisdicarbollide) at one end have been synthesized for the first time.

5) Polymerization of pyrrole with ferrabisdicarbollide and the two new electroactive elastomers as doping agents has been done satisfactorily. As reported in prior works, the gap between the anodic and the cathodic peak during the polymerization process is closely related to the redox potential of the doping agent (metallacarboranes): the more anodic the peak is the narrower the gap; and inversely.

6) A broadening and precise modulation of the electrochemical window (up to 2 Volts) of the metallacarborane platform has been accomplished through sequential iodinations. A clear dependence between the distances of the iodine atoms to the metallic atom vs the  $E_{1/2}$  shifting has been detected, being the nearest iodine groups the ones causing a highest shift.

7) Three new compounds, covalently bonding metallacarboranes and 4,4'-bipyridine moieties, have been satisfactorily synthesized.

8) The electrochromic behaviour of the different iodinated metallacarboranes ionically or covalently bonded to methyl viologen moieties has been studied through electrolysis experiments. Four different colours have been observed for the same compound, corresponding to different electronic transitions.

9) A clear fluorescence quenching has been detected for the different iodinated metallacarboranes; directly related to its charge,  $E_{1/2}$  and electronic configuration. The octaiodinated species showed the highest fluorescence quenching capacity.

#### ***Chapter 3: Interactions and ionic affinities of metallacarboranes***

1) Two new compounds containing two cobaltabisdicarbollide dioxanate moieties linked by ethylene glycol and diethylene glycol, respectively, have been synthesized with good yields. Additionally, two already reported compounds containing two different aromatic moieties linked to two cobaltabisdicarbollide units have been also synthesized, in order to compare the solubility and cationic exchange experiments.

2) Different cations of these dumbbell-like compounds have been prepared. Solubility studies of the mentioned compounds have shown that the alkaline salts solubilise much better than the ammonium salts of the compounds, in parallel with the ability to produce B-H...H-C intermolecular interactions.

3) The formation of aggregates of the dumbbell-like compounds in water has been detected by DLS studies and cryo-TEM images. The sizes are inversely related with the concentration: small aggregates and lamellae structures are formed at high concentrations and larger aggregates at lower concentrations. The addition of NaCl (as in physiological serum) produces the coexistence of both, large and small aggregates.

4) The exchange of an initial Na<sup>+</sup> for Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup> and Rb<sup>+</sup>, individually, through 1 minute extraction has been tested with all these compounds. In all cases, Li<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> compete and behave similarly, while the three remaining cations are clearly favoured in front of Na<sup>+</sup>. This indicates a size preference of these compounds versus larger cations.

5) In general terms, when mixing all the five aforementioned cations together with each of the four different dumbbell-like molecules, it is observed that K<sup>+</sup> and Cs<sup>+</sup> are the preferred coordinated cations, being again Li<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> the two less favoured. Again, a size preference for the larger alkaline cations is observed, very specially for K<sup>+</sup>. This behaviour of the dumbbell-like molecules, all of them with six oxygen atoms, except one containing seven, reminds the coordination pattern of 18-Crown-6 ether, also with six oxygen atoms and a clear preference for K<sup>+</sup>.

6) ITC studies reveal three different binding or coordinating sites of the dumbbell-like molecules with the cations. Those sites are assigned to the B-H vertexes, the number of oxygen atoms directly bonded to the borons of the cluster and the number of oxygens of the linkers.

#### ***Chapter 4: Applications of metallacarboranes in molecular biology***

1) The addition of potassium cobaltabisdicarbollide and its diiodinated derivative on different kinds of living cells produce an immediate rounding of the cell shape. It has been demonstrated through Raman confocal microscopy that, focusing particularly on the B-H stretching frequency, boron clusters cross the cellular membrane, without altering its integrity, and entering into the cell. Once inside, they are heterogeneously distributed within the cell.

2) This addition suppresses the cell division activity of living cells, leading to a citostatic stage. This happens at different concentrations depending on the metallacarborane and the cell type. In all cases, the diiodinated derivative showed more efficiency, needing less concentration compared to the pristine compound to get the same citostatic effect.

3) This effect is reversible when removing the metallacarborane of the medium, recovering the normal cell division activity. Until this date, the citostatic effect on amoebas turned to be reversible even after 37 days of cell inactivity; while for human HEK 293 cells just for 5 hours, undergoing cellular apoptosis after this time in touch with the cells. In this last case, the addition of caspase inhibitors seemed to block the apoptosis process and allowed cells to undergo its normal division/growing activity. This work is currently being studied to better understand cell behaviour and response *versus* these metallacarboranes.

4) There are no chemical modifications or degradations of the metallacarboranes after their application on living cells.

5) A huge load of metallacarborane (250 times the  $ED_{50}$  value) has been applied on amoeba cells, recovering the cell division activity after the boron compound removal, clearly demonstrating the non-direct-toxicity of these compounds versus living cells.

# **5. ARTICLES**

## **PUBLICATS**





Surfactant behaviour of metallocarboranes.  
A study based on the electrolysis of waterCite this: *Dalton Trans.*, 2014, **43**,  
5062Clara Viñas,<sup>a</sup> Màrius Tarrés,<sup>a</sup> Patricia González-Cardoso,<sup>a</sup> Pau Farràs,<sup>†</sup>  
Pierre Bauduin<sup>b</sup> and Francesc Teixidor<sup>\*a</sup>

[3,3'-Co(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, [1]<sup>-</sup>, and its chloroderivatives have been described as displaying surfactant/aggregation properties. We have studied their behaviour as electrolytes in the water electrolysis process. The electrolysis experiments support the surfactant behaviour of these compounds. These conclusions have been drawn on the grounds of the intensity/voltage (*I/V*) curves of water splitting into H<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> of aqueous solutions in which the electrolytes have been tested at the same concentration. The *I/V* curves have permitted us to map and group the different electrolytes studied in this work. Three differentiated zones have been observed: one for true electrolytes, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> and ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>; a second one for intermediate electrolytes, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> and *p*-toluenesulfonate (PTS); and a third having the surfactant dodecylbenzenesulfonate (DBS), [1]<sup>-</sup> and its chloroderivatives. The incorporation into the study of the chloroderivatives of [1]<sup>-</sup> has allowed us to correlate molecular structure features with aqueous performance. The studied chloroderivatives perform better as electrolytes in accordance with the descending order of available B-H groups. This comes from the higher capacity to generate B-H...H-C<sub>c</sub> dihydrogen bonds in the non- or less-halogenated molecules, considered one of the main reasons for the generation of the aggregates. In order to generate B-H...H-C<sub>c</sub> dihydrogen bonds the H-C<sub>c</sub> from the carborane cluster is needed. [B<sub>12</sub>H<sub>12</sub>]<sup>2-</sup> was chosen to prove the hypothesis as it has B-H units but lacks H-C<sub>c</sub> units. Consequently, it should not produce self-assembling motifs, as is the case. [B<sub>12</sub>H<sub>12</sub>]<sup>2-</sup> has an aqueous behaviour similar to SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>.

Received 8th October 2013,  
Accepted 20th November 2013

DOI: 10.1039/c3dt52825a

www.rsc.org/dalton

## Introduction

Weakly coordinating anions (WCAs) are anionic ligands that have an extremely low tendency to bind to metal centers. They easily migrate from the metal center to yield an empty site to be occupied by a substrate, which makes them ideal for catalysis.<sup>1</sup> Recognized examples of WCAs are carboranes, boranes and metallocarboranes. These are deltahedra in which most or all of their vertexes are boron atoms.<sup>1b,c</sup> Very stable examples are the ones outlined in Fig. 1: [CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub>]<sup>-</sup>, [B<sub>12</sub>H<sub>12</sub>]<sup>2-</sup> and [3,3'-Co(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, [1]<sup>-</sup>. Their weak coordination tendency arises from their low charge density,<sup>2</sup> bulky size and sufficient charge delocalization.<sup>3</sup> However, over the past few years, several researchers have shown that some of the metallocarboranes are not as WCAs as it was thought and that they

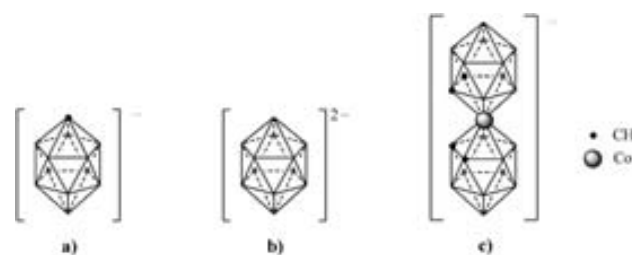


Fig. 1 Schematic structure of some weakly coordinating anions (WCAs) based on boron clusters: (a) [CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub>]<sup>-</sup>, (b) [B<sub>12</sub>H<sub>12</sub>]<sup>2-</sup> and (c) [3,3'-Co(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, [1]<sup>-</sup>.

did behave similarly to a surfactant in aqueous solutions. Wipff and colleagues interpreted by molecular dynamics methods that [Co(C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> anions, although lacking the amphiphilic topology, behave as anionic surfactants.<sup>4</sup> Later on, Matějček *et al.* studied this anion in aqueous solution by a combination of static and dynamic light scattering and microscopy methods.<sup>5</sup> They observed that the compound organizes in spherical aggregates with a radius of around 100 nm in a fairly monodisperse way. More recently, Bauduin *et al.* demonstrated by small- and wide-angle X-ray and

<sup>a</sup>Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC), Campus de la UAB, 08193 Bellaterra, Spain. E-mail: teixidor@icmab.es; Fax: +34 93 580 57 29; Tel: +34 93 580 18 53 (Ext. 247)

<sup>b</sup>ICSM, UMR 5257 (CEA, CNRS, UMR2, ENSCM), CEA Marcoule, BP 17171, 30207 Bagnols-sur-Cèze, France

<sup>†</sup>Current address: Molecular Photonics Laboratory, School of Chemistry, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, NE1 7RU, UK.

neutron scattering that  $\text{H}^+[\text{Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$ ,  $\text{H}[\mathbf{1}]$ , forms mono-layer vesicles at low concentrations in water whose radius is approx. 20 nm.<sup>6</sup> An increase in concentration leads to a phase transition from vesicles to small micelles and results in the coexistence of both aggregation states at higher concentrations. Finally, it has been proven that minor changes in the molecular structure of  $[\text{Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$  induce major modifications in the solution behaviour. The substitution of two B–H by two B–I in the structure of  $[\text{Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$  leads to a lamellae lyotropic phase in the high concentration regime.<sup>7</sup> This minor molecular alteration induces large self-organizing consequences that correlate very well with the concept of molecular materials. To progress in the understanding of the solution behaviour of the metallocarboranes, we decided to test their performance in an experiment requiring higher concentration than the one required for vesicle formation.

Water splitting is actively researched because demand for cheap hydrogen is expected to rise with the forthcoming hydrogen economy.<sup>8</sup> The electrical energy needed for the electrolysis of water is not fully converted into the chemical energy of hydrogen, thus lowering the efficiency of the process to 50–70%.<sup>8a</sup> There are several facts affecting the performance of an electrolysis process, leading to a high overpotential to drive the reaction.<sup>9</sup> Among others, the nature of the electrolyte is paramount to produce hydrogen and oxygen and is the object of this study.

Based on the state of the art about aqueous solutions of  $[\text{Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$ , we hypothesized that  $[\text{Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$  may participate in water electrolysis either as a discrete entity or, on the basis of the investigations described above, as a self-organized aggregate. For a fixed concentration of the anion, the behaviour of an electrolyte would be more efficient if the anion performed as a discrete entity; whereas if it was self-organized in agglomerates, the efficiency would be much lower and more similar to the performance of a surfactant.

We shall see that even at 0.1 M, the behaviour of  $[\text{Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$  is that of a species that self-organizes forming aggregates in solution. In addition, a relationship between fine molecular structure modification and their performance as surfactants in aqueous solutions will be observed.

## Results and discussion

As carborane anions have a low charge density, it was expected that if they behaved as a discrete entity, and if they performed as WCAs, their residence time on the electrode would be short or, in other words, they would be easily removed from the electrode surface by the electroactive species. Experiments were done with graphite electrodes and, initially,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HClO}_4$  and  $\text{HBF}_4$  were studied for comparison purposes. Their performance as electrolytes was studied in the same water electrolysis set-up and at the same concentrations as  $\text{H}[\mathbf{1}]$  and its chlorinated derivatives. The chlorinated derivatives of  $[\mathbf{1}]^-$  were first studied because they have long term stability and second because they could make a substantial contribution to the

understanding of the aqueous solution behaviour of  $[\mathbf{1}]^-$  as a result of minor molecular changes in the way described earlier.<sup>7</sup>

Throughout the text, it will be shown that electrolysis experiments will reinforce previous studies on the behaviour of  $[\mathbf{1}]^-$  and its derivatives on their tendency to aggregate. Comparison with other mono- and dianions, either in their protonated form or as  $\text{Na}^+$  salts, was necessary to understand the results obtained with the metallocarboranes. Moreover, *p*-toluenesulfonate (PTS), dodecylbenzenesulfonate (DBS),  $\text{SO}_4^{2-}$  and  $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$  anions were also studied.

Albeit chlorinated derivatives of  $[\mathbf{1}]^-$  are known to have superior stability than  $[\mathbf{1}]^-$  itself, no synthetic protocols exist to produce them in pure form and in fair amount. Thus, mixtures of  $\text{H}[\text{Cl}_x\mathbf{1}]$  were utilized. The MALDI-TOF technique allowed us to determine the composition of three mixtures of  $\text{H}[\text{Cl}_x\mathbf{1}]$ , named here as mixtures **I**, **II** and **III**. The high stability of these anions enabled us to run MALDI-TOF-MS experiments avoiding the use of a matrix, and this is most probably the reason for the direct relationship between the peak intensity and the molar fraction.<sup>10a</sup> As clusters have the same number of boron atoms (18), the molecular peaks roughly show a similar envelope shape, just modulated by the number of chlorine substituents that are influenced by two isotopes:  $^{35}\text{Cl}$  (76%) and  $^{37}\text{Cl}$  (24%). Thus, the integral of the area under the multiplets is used to estimate the composition of each mixture directly from the spectra (see Table 1).<sup>10a</sup> The preferred calculated sites for chlorination of  $[\mathbf{1}]^-$  have recently been published<sup>10b</sup> and vertex numbering illustrated in Fig. 2.

Experimental proofs of the location of chlorine atoms in  $[\mathbf{1}]^-$  have also been published.<sup>10c-e</sup> Moreover, the  $^1\text{H-NMR}$  after the chlorination process shows that the  $\text{C}_c\text{-H}$  bonds are non-altered.

### Electrolysis performance of $\text{H}[\text{Cl}_x\mathbf{1}]$ mixtures with regard to monoprotic acids: $\text{HNO}_3$ , $\text{HClO}_4$ and $\text{HBF}_4$

Experiments have been carried out with a variable DC power supply, recording the intensity vs. the applied voltage. All experiments were conducted with graphite electrodes. The plots of intensity vs. voltage ( $I/V$ ) of  $\text{H}[\mathbf{1}]$  and mixtures **I**, **II** and **III** are shown in Fig. 3 as plots a–d. If an intensity of 40 mA is used as threshold to compare the different compounds, it is seen that all metallocarboranes  $\text{H}[\mathbf{1}]$  and  $\text{H}[\text{Cl}_x\mathbf{1}]$  mixtures are

**Table 1** Composition of some mixtures of  $\text{H}[\text{Cl}_x\mathbf{1}]$  obtained by the experimental method detailed in the Experimental Methods section; *x* refers to the number of chlorine atoms in the molecule. The composition of each sample has been determined by the analysis of the corresponding MALDI-TOF-MS

$\text{H}[\text{Cl}_x\mathbf{1}]/\%$										
Mixture	2	3	4	5	6	7	8	9		
<b>I</b>	12.3	49.8	35.1	2.8	—	—	—	—		
<b>II</b>	0.9	27.9	35.3	17.8	17.1	1.0	—	—		
<b>III</b>	—	—	2.8	12.4	16.7	32.5	33.8	1.8		

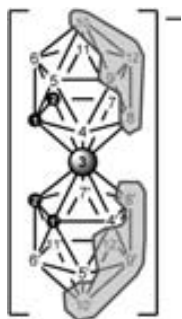


Fig. 2 Atoms numbering of molecule  $[1]^-$ . According to a previous work<sup>10b</sup> based on the NPA charges of the corresponding bonds, the sequential order of chlorination of  $[1]^-$  is:  $B8 = B8' > B9 = B9' = B12 = B12' > B10 = B10'$ .

found within the same region. Similar experiments have been carried out with  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HClO}_4$  and  $\text{HBF}_4$  and their  $I/V$  plots have been represented as e, f and g in Fig. 3.

Fig. 3 shows that  $\text{H}[1]$  and the mixtures I, II and III are, among all electrolytes studied in this work, those that behave more poorly since the voltage required to reach 40 mA is in the range 4–4.3 V, whereas for electrolytes  $\text{HNO}_3$  and  $\text{HClO}_4$  it requires around 2.9 V and for  $\text{HBF}_4$  it requires 3.5 V. The results are in disagreement with the supposed WCA behaviour of the metallocarboranes and also of them performing as separate entities. These results should then be interpreted as if the effective concentration of electrolyte in  $\text{H}[1]$  or the metallocarborane mixtures I–III was lower than would be expected on the basis of the nominal concentration, 0.1 M. A visual inspection on the electrolysis experiments is shown in Fig. 4. It can be clearly seen that foam is produced during the generation of  $\text{H}_2(\text{g})$  and  $\text{O}_2(\text{g})$  in all experiments in which metallocarboranes were the electrolytes (see Fig. 4 left). By contrast, no foam is observed when conventional electrolytes are used. As foaming is commonly attributed to surface active agents, and in the electrolysis experiments we observed low efficiency for  $\text{H}[1]$

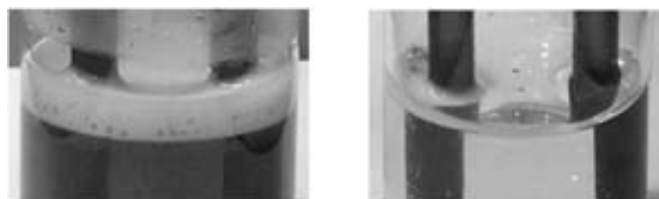


Fig. 4 Formation of a foam during the electrolysis of water in the presence of  $\text{H}[1]$  or the mixtures I–III (left) and the absence of this foam when  $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$  is used as the electrolyte (right).

and mixtures I–III, we thought that their behaviour was that of surfactants, which would reduce the free (un-aggregated) concentration of the electrolyte. These results could be considered as an experimental demonstration of the surface active property of metallocarboranes, extended also to its chlorinated derivatives.

#### Electrolysis performance of $\text{H}[\text{Cl}_x-1]$ mixtures with regard to $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$ (*p*-toluenesulfonate, PTS) and $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$ (dodecylbenzenesulfonate, DBS)

PTS and DBS have the same chemical structure,  $\text{R-Ar-SO}_3^-$ , only differing in the R group (methyl for PTS and dodecyl for DBS), which also implies a difference in their surfactant properties. DBS, unlike PTS, is a well-known anionic surfactant,<sup>11</sup> commonly used in the production of commercial washing powders. Since it forms micelles in aqueous solutions,<sup>12</sup> its mobility is expected to be reduced in water, therefore becoming a bad electrolyte for the electrolysis of water. This would turn DBS into a good reference to ascertain the behaviour of  $\text{H}[1]$  and the  $\text{H}[\text{Cl}_x-1]$  mixtures.

The  $I/V$  curves for the electrolysis performance of PTS and DBS have also been represented in Fig. 3 as plots h and i. Note that three regions appear in the plot, denoting three different behaviours between the studied electrolytes. The most efficient electrolytes are  $\text{HNO}_3$  and  $\text{HClO}_4$ , followed by  $\text{HBF}_4$  and PTS. The latter belongs to a class of molecules generally called hydrotropes<sup>13</sup> that are defined as small amphiphilic molecules that do not form well defined micelles in water. The least efficient electrolytes are the metallocarboranes and DBSA, which appear at the same region in the  $I/V$  plot through the whole range of applied voltages. Although the molecular structure of  $[1]^-$  does not display the conventional structure of a surfactant, in this work we provide the results of a macroscopic experiment proving the surfactant behaviour in aqueous solutions of  $\text{H}[1]$  and that this is due to the formation of aggregates.

#### Nature of the aggregates

Surfactants are amphiphilic compounds meaning that they contain hydrophobic tails and hydrophilic heads. Metallocarboranes lack the amphiphilic topology characteristic of surfactants. However, metallocarboranes at low and high aqueous concentrations display many characteristics of surfactants. Despite both having a similar behaviour, the type of forces

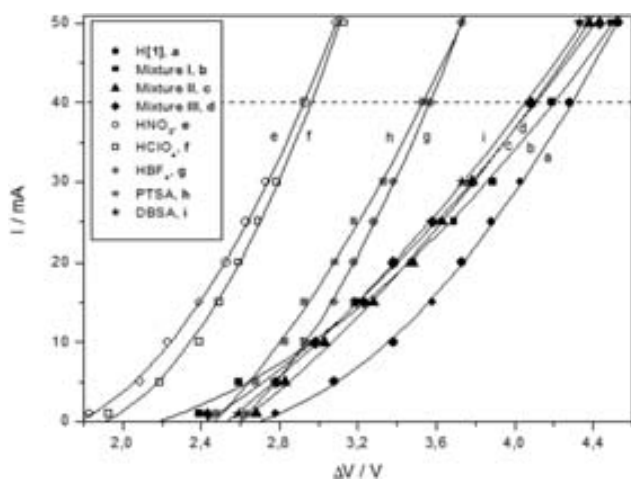


Fig. 3  $I/V$  curves of 0.1 M aqueous solutions of  $\text{H}[1]$ , mixtures I–III,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{HBF}_4$ , PTSA and DBSA.

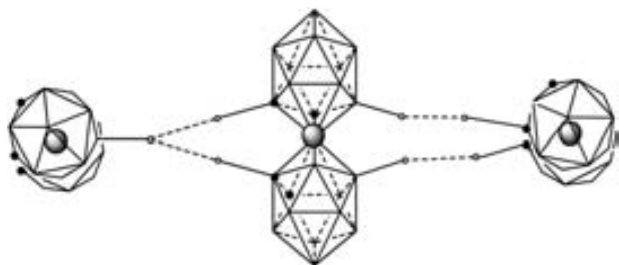


Fig. 5 Molecular chain of  $[1]^-$  stabilized by simple and double intermolecular dihydrogen bonds, shown here as dashed lines. The figure was adapted from the reported crystal structure in ref. 15.

that generate the aggregates are expected to be very different in the two cases. To get information on the interactions between adjacent parent  $[1]^-$  clusters, we have searched the structures deposited in the Cambridge Structural Database (CSD).<sup>15</sup> In this way,  $[1]^-$  has been found featuring a chain in which the metallocarborane clusters are bound one to the other through simple and double dihydrogen bonds  $B-H\cdots H-C_c$ ,<sup>15</sup> as outlined in Fig. 5. Dihydrogen bonds are also found in other structures,<sup>16</sup> some of them involving boron clusters.<sup>17</sup> Hence, the presence of both  $B-H$  and  $H-C_c$  bonds in the structure is likely to be responsible for the formation of intermolecular dihydrogen bonds that produce aggregates of  $[1]^-$  in water. The  $B-H\cdots H-C_c$  non-bonding interaction has been recently demonstrated.<sup>7</sup>

The studies reported in this work support this theory. A thorough visual inspection of Fig. 3 at the region of the metallocarboranes shows that  $H[1]$  is the worst electrolyte for water splitting, followed by mixture **I**, mixture **II** and mixture **III** being the best among them. This is in accordance with the descending order of available  $B-H$  groups for  $B-H\cdots H-C_c$  dihydrogen bonds. The lesser availability of  $B-H$  entities occurs as a result of an increasing substitution of  $B-H$  by  $B-Cl$ . Mixture **III** has a higher number of  $B-Cl$  substitutions than **II**, and the latter higher than **I** and  $[1]^-$ , in this order. This correlation fully supports the relevance of  $B-H\cdots H-C_c$  dihydrogen bonds to generate the aggregates.

All metallocarboranes studied, either  $[1]^-$  or mixtures **I-III**, have in their structures  $C_c-H$  and  $B-H$  units. To generate the  $B-H\cdots H-C_c$  non-bonding contacts it is required to have in the same cluster  $C_c-H$  and  $B-H$  units. Thus, a further experiment has been carried out in which the metallocarboranes have been compared with a non-containing  $C_c-H$  groups boron cluster, such as dodecaborane  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ . This anion is divalent and it cannot be directly compared to the monoanionic metallocarboranes. Therefore, we added to the study the divalent  $SO_4^{2-}$  anion, which is one of the most typically used anions in water electrolysis due to its high oxidation potential.

As shown in Fig. 6,  $[B_{12}H_{12}]^{2-}$  exhibits the same behaviour as the non-surfactant anion  $SO_4^{2-}$ . Comparison with a  $NaNO_3$  solution with the same ionic strength corroborates that the dodecaborane does not behave as a surfactant. The absence of foam during the electrolysis experiment, as shown in Fig. 4

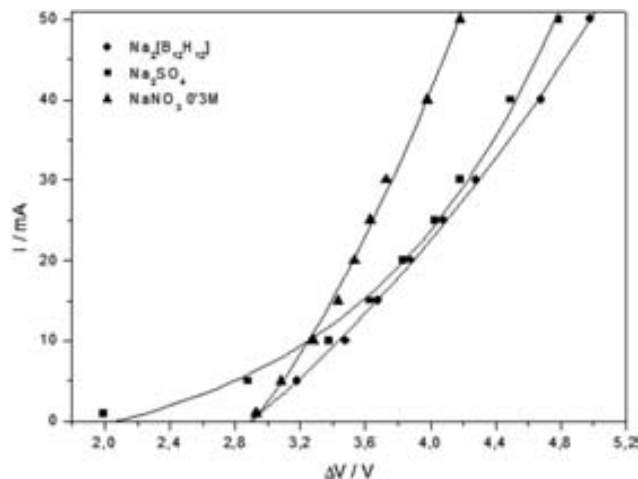


Fig. 6  $I/V$  curves of aqueous solutions of  $Na_2[B_{12}H_{12}]^{2-}$ ,  $Na_2SO_4$  and  $NaNO_3$ ; concentrations are 0.1 M but for  $NaNO_3$  that is 0.3 M.

right, supports the hypothesis that  $B-H\cdots H-C_c$  bonds are responsible for the formation of metallocarborane aggregates in water.

To further study these electrolytes in solution, electrolysis experiments have been carried out in which an organic solvent, acetonitrile, has been added to water in different ratios to observe the effect on the response of the metallocarboranes and the borane cluster. Fig. 7 shows the results of these experiments for  $H[1]$  and the non-surfactant electrolyte  $HClO_4$ .

As seen in Fig. 7,  $HClO_4$  becomes less and less efficient on increasing the ratio of acetonitrile, since more potential is needed to achieve the same intensity. In contrast,  $H[1]$  improves its performance when increasing the ratio of water-acetonitrile to 50 : 50. This may be taken as an indication of the destruction of aggregates of  $H[1]$  when adding a more compatible solvent with the metallocarborane. As a result, more

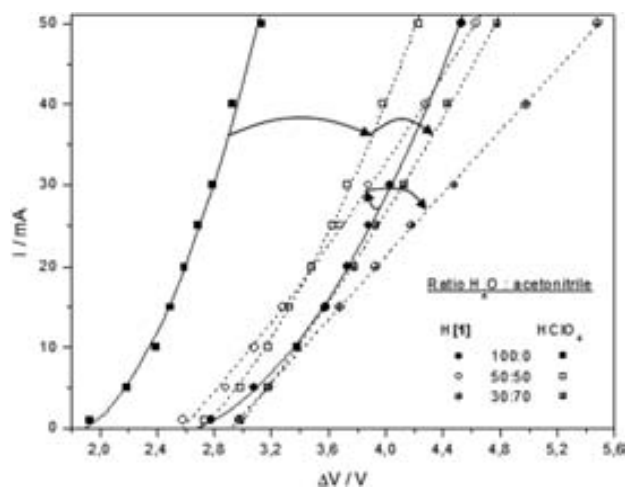


Fig. 7  $I/V$  curves of 0.1 M solutions of  $H[1]$  and  $HClO_4$  in different ratios of water-acetonitrile; the arrows indicate the movement of the curves when increasing the proportion of acetonitrile.

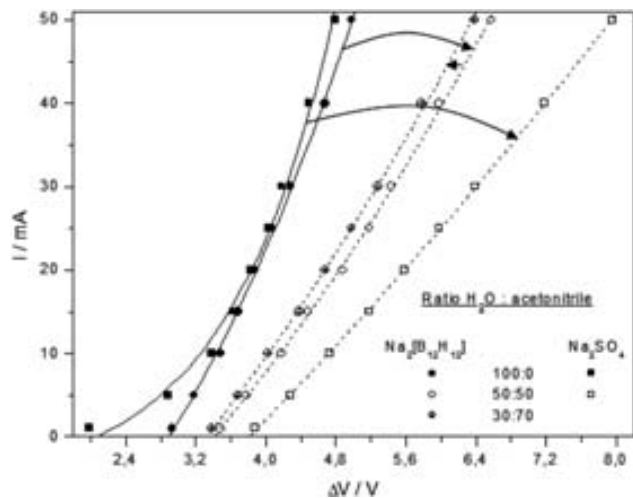


Fig. 8  $I/V$  curves of 0.1 M solutions of  $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$  and  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  in different ratios of water–acetonitrile (100/0, 50/50 and 30/70); the arrows indicate the movement of the curves when increasing the proportion of acetonitrile.

free ions are available for electrolysis and the conductivity of the solution is increased. However, when shifting from 50 : 50 to 30 : 70 the response gets worse again, most probably due to the overall decrease of the dielectric constant ( $\epsilon_{\text{water}} = 78.4$ ,  $\epsilon_{\text{acetonitrile}} = 36.2$ ), that determines the degree of dissociation of the ions. The initial improvement on the response of H[1] in contrast to  $\text{HClO}_4$  demonstrates that they behave oppositely.

The same experiment has been carried out with  $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$  and  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  as electrolytes (see Fig. 8) and, as expected for their non-surfactant properties, they behave in a similar manner to  $\text{HClO}_4$ : their performance is reduced when adding acetonitrile because they do not form aggregates in water and, therefore, no effect related to the destruction of aggregates (or variation of the electrolyte concentration) is observed. However, the response of  $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$  is better than  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  upon addition of acetonitrile, indicating more compatibility with organic solvents. This may also be the reason for the slight improvement observed in  $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$  when increasing the ratio of solvents to 30 : 70, despite the decrease in the dielectric constant. No experiment at 30 : 70 could be done with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  due to its insolubility.

In conclusion, the use of mixed solvents evidences that  $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$  does not behave as a surfactant, in opposition to  $[\mathbf{1}]^-$ , and this reinforces the well-established hypothesis that B–H...H–C<sub>c</sub> bonds are necessary to form aggregates in water.<sup>14</sup>

### NMR evidence of the formation of $[\mathbf{1}]^-$ aggregates

Further evidence of the distinct behaviour of  $[\mathbf{1}]^-$  and  $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$  can be encountered in the  $^{11}\text{B}$ -NMR and  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ -NMR in aqueous solution. NMR measurements give information on the molecules in the bulk of the solution, therefore providing information on their aggregation in one particular solvent.

As previously commented, the cluster C<sub>c</sub>–H units in  $[\mathbf{1}]^-$  are ready to generate B–H...H–C<sub>c</sub> dihydrogen bonds. When this

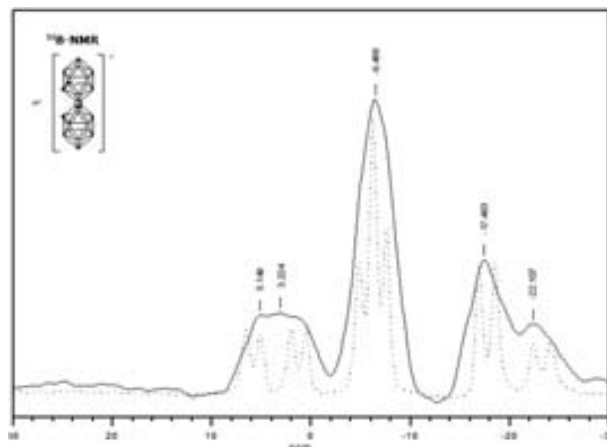


Fig. 9  $^{11}\text{B}$ -NMR spectrum of a 0.1 M solution of H[1] in water (—) and in diethyl ether (····).

moiety is surrounded by water molecules, it rearranges its internal conformation to avoid the direct contact with water molecules. Therefore, in an aqueous medium,  $[\mathbf{1}]^-$  tend to aggregate in supramolecular entities, and similarly to the surfactants, its periphery must face the water molecules. These interactions and the dimension of the aggregates prevent a facile rotation of the aggregate, and thus of the guest  $[\mathbf{1}]^-$  molecules within the H<sub>2</sub>O frame; the consequence is a widening of the  $^1\text{H}$ -NMR resonances (Fig. 9). For  $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$ , the lack of the C<sub>c</sub>–H vertex prevents the self-assembly of the molecules, easing a free rotation, and producing narrow NMR signals. The  $^{11}\text{B}$ -NMR of H[1] exhibits much wider signals in water than  $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$ . Moreover, an organic solvent would cause the destruction of the aggregates and, consequently, the existence of free monomers. Therefore, narrower signals would appear in the spectrum as is the case for a diethyl ether solution of  $[\mathbf{1}]^-$  (see Fig. 9 (····)).

## Experimental methods

### Reagents and materials

The cesium salts of some chlorinated derivatives of  $[\mathbf{1}]^-$ ,  $\text{Cs}[\text{Cl}_x\text{-}\mathbf{1}]$  were synthesised as reported.<sup>10b</sup>  $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$  was synthesized from  $\text{NaBH}_4$  (ABCR GmbH & Co. KG) and  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$  (Sigma-Aldrich) according to literature procedures.<sup>18</sup> Graphite rods, 3 mm diameter, were supplied by Sigma-Aldrich.

### Set-up for the electrolysis of water

A 40 V/5A DC power supply was used for the electrolysis experiments. The electrochemical cell contained two graphite electrodes which were connected to the power supply and that were separated 1.5 cm from each other and submerged 1.5 cm. The concentration of the electrolyte solution was 0.1 M (except when noted) and the volume was 10 mL for each experiment. The potential scan rate used was 0.1 V per 10 s starting at 1.0 V. The electrolysis was performed at room temperature with no stirring.

## Characterization

All synthesized compounds and mixtures were characterized by  $^{11}\text{B}$ -NMR and  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ -NMR. Mixtures were also analysed by MALDI-TOF mass spectroscopy.

$^{11}\text{B}$ -NMR and  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ -NMR (96.29 MHz) spectra were recorded with a Bruker ARX 300 instrument. Chemical shift values for  $^{11}\text{B}$ -NMR and  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ -NMR are referenced to external  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  and reported in units of parts per million.

Mass spectra were recorded in the negative ion mode using Bruker Biflex MALDI-TOF-MS [ $\text{N}_2$  laser;  $\lambda_{\text{exc}}$  337 nm (0.5 ns pulses); voltage ion source 20.00 kV].

## Conclusions

The sandwich metallocarborane  $[\mathbf{1}]^-$  and its chloroderivatives have been recently claimed, on the basis of computational studies, static and dynamic light scattering and neutron diffraction methods, to display surfactant/aggregation properties in water. In this work we have used the performance as electrolytes of  $[\mathbf{1}]^-$  and its chloroderivatives in the water electrolysis process to ascertain that, under such conditions, these compounds also manifest the surfactant properties. The experiments carried out fully support the sentence “although lacking the amphiphilic topology, metallocarboranes behave as anionic surfactants”. These conclusions have been drawn on the grounds of  $I/V$  curves of water splitting into  $\text{H}_2$  and  $\text{O}_2$ , in which the electrolytes have been tested at the same concentration. These curves have permitted us to map and group the different electrolytes studied. Three clearly differentiated zones have been observed: one for true electrolytes,  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{ClO}_4^-$ ; a second one for intermediate electrolytes,  $\text{BF}_4^-$  and  $p$ -toluenesulfonate (PTS); and a third one having the surfactant dodecylbenzenesulfonate (DBS),  $[\mathbf{1}]^-$  and its chloroderivatives,  $[\text{Cl}_x\text{-}\mathbf{1}]^-$ . The incorporation in the study of the chloroderivatives of  $[\mathbf{1}]^-$  has enabled us to correlate the molecular structure with aqueous performance. The three mixtures of chloroderivatives studied are differentiated from each other by the number of B–Cl functions in the framework molecule. These compounds perform better as electrolytes in accordance with the descending order of available B–H groups. The worst performing as an electrolyte is  $[\mathbf{1}]^-$ , which has the highest number of B–H bonds in the molecule. The explanation for this is the higher capacity to generate B–H $\cdots$ H–C $_c$  dihydrogen bonds in the non- or less-halogenated molecules. The formation of these dihydrogen bonds is the reason or one of the main reasons, for the self-assembling ordering observed in these compounds that have led to the unusual aqueous behaviour. To generate B–H $\cdots$ H–C $_c$  dihydrogen bonds, the presence of H–C $_c$  vertices at the carborane cluster is needed. If this assumption is correct, the absence of such units could prevent the formation of the aggregates. Thus,  $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$  was also studied: it has B–H units but lacks H–C $_c$  units. Consequently, it should not produce self-assembling motifs, as is the case. In fact,  $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$  has a behaviour in aqueous media similar to  $\text{SO}_4^{2-}$ . We expect that this surfactant behaviour of metallocarboranes can

have relevance both for molecular materials and medical applications.

## Acknowledgements

This work was supported by MICINN (CTQ2010-16237), CSIC (I3P grant to P.G.), MEC (FPU grant to M.T.) and the Generalitat de Catalunya 2009/SGR/00279. M.T. is enrolled in the PhD program of UAB. P.G. was also enrolled in it.

## Notes and references

- (a) S. H. Strauss, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 927; (b) C. A. Reed, *Acc. Chem. Res.*, 1998, **31**, 133; (c) C. A. Reed, K. C. Kim, R. D. Bolskar and L. J. Mueller, *Science*, 2000, **289**, 101; (d) I. Krossing and I. Raabe, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2066.
- (a) C. Masalles, S. Borrós, C. Viñas and F. Teixidor, *Adv. Mater.*, 2000, **12**, 1199; (b) C. Masalles, J. Llop, C. Viñas and F. Teixidor, *Adv. Mater.*, 2002, **14**, 826.
- (a) J. Plešek, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 269; (b) I. B. Sivaev and V. I. Bregadze, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1999, **64**, 783; (c) R. N. Grimes, *J. Chem. Educ.*, 2004, **81**, 658.
- G. Chevrot, R. Schurhammer and G. Wipff, *J. Phys. Chem. B*, 2006, **110**, 9488.
- P. Matějčíček, P. Cígler, K. Procházka and V. Král, *Langmuir*, 2006, **22**, 575.
- P. Bauduin, S. Prevost, P. Farràs, F. Teixidor, O. Diat and T. Zemb, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 5298.
- D. Brusselle, P. Bauduin, L. Girard, A. Zaulet, C. Viñas, F. Teixidor, I. Ly and O. Diat, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 12114.
- (a) K. Rajeshwar, R. McConnell and S. Licht, in *Solar Hydrogen Generation: Toward a Renewable Energy Future*, Springer, New York, 2008, pp. 41–64; (b) R. Kothari, D. Buddhi and R. L. Sawhney, *Renew. Sust. Energy Rev.*, 2008, **12**, 553.
- (a) M. Lundberg and P. E. M. Siegbahn, *Chem. Phys. Lett.*, 2005, **401**, 347; (b) M. D. Merrill and R. C. Dougherty, *J. Phys. Chem. C*, 2008, **112**, 3655.
- (a) P. González-Cardoso, A. I. Stoica, P. Farràs, A. Pepiol, C. Viñas and F. Teixidor, *Chem.–Eur. J.*, 2010, **16**, 6660; (b) P. Farràs, C. Viñas and F. Teixidor, *J. Organomet. Chem.*, 2013, **747**, 119; (c) N. I. Kirillova, A. S. Zhdanov, A. I. Gusev, V. N. Kirin, S. P. Knyazev and T. V. Sokolova, *Metalloorg. Khim.*, 1989, **2**, 859; (d) P. K. Hurlburt, R. L. Miller, K. D. Abney, T. M. Foreman, R. J. Butcher and Kinkead, *Inorg. Chem.*, 1995, **34**, 5215; (e) O. N. Kazheva, G. G. Aleksandrov, A. V. Kravchenko, V. A. Starodub, I. A. Lobanova, I. D. Kosenko, I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, L. I. Buravov and O. A. Dyachenko, *Crystals*, 2012, **2**, 43.

- 11 Y. S. Simanenko, A. F. Popov, E. A. Karpichev, T. M. Prokop'eva, V. A. Savelova and C. A. Bunton, *Russ. J. Org. Chem.*, 2002, **38**, 1314.
- 12 K. R. Lange, in *Surfactants: A Practical Handbook*, Hanser Gardner Publications, Cincinnati, Ohio, USA, 1999.
- 13 P. Bauduin, A. Renoncourt, A. Kopf, D. Touraud and W. Kunz, *Langmuir*, 2005, **21**, 6769.
- 14 O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, A. V. Kravchenko, V. A. Starodub, I. A. Lobanova, I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, L. V. Titov, L. I. Buravov and O. A. Dyachenko, *J. Organomet. Chem.*, 2009, **694**, 2336.
- 15 On 19 November 2013, 66 crystal structures of pristine  $[1]^-$  have been detected. Particularly for this work the structure QOLVES (M. J. Hardie and C. L. Raston, *Chem. Commun.*, 2001, 905) was chosen.
- 16 (a) R. H. Crabtree, P. E. M. Siegbahn, O. Eisenstein, A. L. Rheingold and T. F. Koetzle, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 348; (b) R. Custelcean and J. E. Jackson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 1661; (c) P. C. Singh and G. N. Patwari, *Chem. Phys. Lett.*, 2006, **419**, 265.
- 17 (a) J. G. Planas, C. Viñas, F. Teixidor, A. Comas-Vives, G. Ujaque, A. Lledós, M. E. Light and M. B. Hursthouse, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 15976; (b) J. Fanfrlík, M. Lepšík, D. Horinek, Z. Havlas and P. Hobza, *ChemPhysChem*, 2006, **7**, 1100.
- 18 (a) V. V. Volkov and I. S. Posnaya, *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Kim. Nauk.*, 1979, **4**, 88; (b) V. V. Volkov and I. S. Posnaya, *Russ. J. Inorg. Chem.*, 1979, **24**, 1571; (c) V. V. Volkov and I. S. Posnaya, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk.*, 1980, **20**, 400.





## Aggregation

## Aqueous Self-Assembly and Cation Selectivity of Cobaltabisdicarbollide Dianionic Dumbbells

Màrius Tarrés,<sup>[a]</sup> Clara Viñas,<sup>[a]</sup> Patricia González-Cardoso,<sup>[a]</sup> Mikko M. Hänninen,<sup>[b]</sup> Reijo Sillanpää,<sup>[b]</sup> Vladimír Dordovič,<sup>[c]</sup> Mariusz Uchman,<sup>[c]</sup> Francesc Teixidor,<sup>\*[a]</sup> and Pavel Matějček<sup>\*[c]</sup>

**Abstract:** The anion  $[3,3'\text{-Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$  ([COSAN]<sup>-</sup>) produces aggregates in water. These aggregates are interpreted to be the result of C–H...H–B interactions. It is possible to generate aggregates even after the incorporation of additional functional groups into the [COSAN]<sup>-</sup> units. The approach is to join two [COSAN]<sup>-</sup> anions by a linker that can adapt itself to act as a crown ether. The linker has been chosen to have six oxygen atoms, which is the ideal number for K<sup>+</sup> selectivity in crown ethers. The linker binds the alkaline metal ions with different affinities; thus showing a distinct degree of selectivity. The highest affinity is shown towards K<sup>+</sup> from a mixture containing Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup> and Cs<sup>+</sup>; this can be indicative of pseudo-crown ether performance of the dumbbell.

One interesting possibility is that the [COSAN]<sup>-</sup> anions at the two ends of the linker can act as a hook-and-loop fastener to close the ring. This facet is intriguing and deserves further consideration for possible applications. The distinct affinity towards alkaline metal ions is corroborated by solubility studies and isothermal calorimetry thermograms. Furthermore, cryoTEM micrographs, along with light scattering results, reveal the existence of small self-assemblies and compact nanostructures ranging from spheres to single-/multi-layer vesicles in aqueous solutions. The studies reported herein show that these dumbbells can have different appearances, either as molecules or aggregates, in water or lipophilic phases; this offers a distinct model as drug carriers.

## Introduction

The cobaltabisdicarbollide sandwich is a compound made of two  $[\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]^{2-}$  units that coordinate  $\text{Co}^{3+}$  in an  $\eta^5$  way to generate  $[3,3'\text{-Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$  ([COSAN]<sup>-</sup>).<sup>[1]</sup> Its properties are remarkable: it is monoanionic with a peculiar peanut shape with two globules that are responsible for characteristic physico-chemical properties;<sup>[2]</sup> it is soluble in water and/or organic solvents, depending on the cation; it is chemically and thermally stable in diverse situations;<sup>[3]</sup> it has a plethora of B–H and C–H bonds to generate many opportunities to produce hydrogen and dihydrogen bonds, which grant the anion a unique self-assembling capacity;<sup>[4]</sup> and [COSAN]<sup>-</sup> can be substituted at carbon or boron. Similar to ferrocene, with which it shares key

structural similarities, it displays rich reversible electrochemistry.<sup>[5]</sup> The anion itself was considered a weakly coordinating anion,<sup>[6]</sup> due to its low charge density,<sup>[7]</sup> which arises from its bulkiness and charge delocalisation. However, over the past few years, several researchers have shown that some metallocarboranes behave similarly to a surfactant in aqueous solutions. Wipff and co-workers, using molecular dynamics methods, reported that  $[3,3'\text{-Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$  anions, although lacking amphiphilic topology, behaved as anionic surfactants.<sup>[8]</sup> Later, some of us concluded, through a combination of static and dynamic light scattering (DLS) and microscopy methods, that [COSAN]<sup>-</sup> in aqueous solutions, organised in spherical aggregates with radii of around 100 nm in a fairly monodisperse way.<sup>[9]</sup> More recently, Bauduin et al. demonstrated by small- and wide-angle X-ray and neutron scattering that H[COSAN] formed monolayer vesicles at low concentrations in water.<sup>[2]</sup> Finally, it has been proven that minor changes in the molecular structure of [COSAN]<sup>-</sup> induce major modifications in the solution behaviour. The substitution of two B–H by two B–I units in the structure of [COSAN]<sup>-</sup> leads to a lamellae lyotropic phase in the high-concentration regime.<sup>[10]</sup> The former results provided evidence of the self-organising capacity of aqueous solutions of  $[3,3'\text{-Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$  or its highly rigid derivatives, such as  $[3,3'\text{-Co}(8\text{-I-1,2-}\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})_2]^-$ . However, these results do not provide evidence to anticipate the aqueous behaviour of metallocarborane containing molecules in which the self-organising capacity of the borane molecule is partially hampered by functionalisation.

[a] M. Tarrés, Prof. C. Viñas, P. González-Cardoso, Prof. F. Teixidor  
Institut de Ciència de Materials de Barcelona (ICMAB-CSIC)  
Campus UAB, 08193 Bellaterra (Spain)  
E-mail: teixidor@icmab.es

[b] Dr. M. M. Hänninen, Prof. R. Sillanpää  
Department of Chemistry, University of Jyväskylä  
40014 Jyväskylä (Finland)

[c] V. Dordovič, Dr. M. Uchman, Dr. P. Matějček  
Department of Physical and Macromolecular Chemistry  
Faculty of Science, Charles University  
Hlavova 2030, 128 40 Prague 2 (Czech Republic)  
E-mail: pavel.matejcek@natur.cuni.cz

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201402193>. It includes further solubility, MALDI-TOF MS, ITC and crystallographic data.

Crown ethers are good at stabilising alkaline cations: a crown ether with five oxygen atoms fits the size of  $\text{Na}^+$  better than any other alkaline metal ion, whereas the one with six oxygen atoms prefers  $\text{K}^+$  and crown ethers with four oxygen atoms are selective for  $\text{Li}^+$ .<sup>[11]</sup>

In 2003, some of us reported that a good surrounding for  $\text{Na}^+$  coordination was generated when both globules in  $[\text{COSAN}]^-$  were linked through the  $\text{C}_{\text{cluster}}$  atoms by an  $-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{S}-$  spacer.<sup>[12]</sup> Upon complexation, the oxygen atoms face inwards towards the alkaline metal, whereas the exterior of the ring is hydrophobic.

Herein, we report on the extraction capacity of alkaline ions and selectivity behaviour of aqueous solutions of linear molecules in which their two ends are occupied by  $[\text{COSAN}]^-$  entities; the linker is made of ethylene oxide repeating units similar to those in crown ethers. These molecules have been named "dumbbells". The end disposition of the  $[\text{COSAN}]^-$  entities allows the metallocarborane to make full use of its self-assembling possibilities, while still being connected to a second metallocarborane. The linker should not prevent the formation of aggregates.<sup>[13]</sup> Finally, the number of oxygen atoms in the linker was chosen to be six, but in one case was seven. Therefore, we expected that the dumbbell molecules synthesised would be best with  $\text{K}^+$ .

## Experimental Section

### Materials

The caesium salt of cobaltabisdicarbollide was purchased from Katchem, whereas anhydrous dioxane, boron trifluoride etherate, ethyl acetate, diethylene glycol,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{RbCl}$ ,  $\text{CsCl}$  and  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (grade I > 99%) were purchased from Sigma-Aldrich. Hydrochloric acid (37%) was purchased from Carlo Erba Reagents. All other solvents used were obtained from Carlo Erba SDS and purified by distillation under a nitrogen atmosphere from sodium and benzophenone as an indicator. The cationic exchanging resin used (Amberlite IR120, H form) was purchased from Acros Organics.

Cobaltabisdicarbollide dioxanate (**1**) was synthesised according to a well-established procedure,<sup>[12]</sup> starting from the commercially available caesium salt of cobaltabisdicarbollide. Compounds  $\text{Na}_2[\text{4}]$ <sup>[14]</sup> and  $\text{Na}_2[\text{5}]$ <sup>[14]</sup> were synthesised as reported (all structures are shown in Scheme 1).

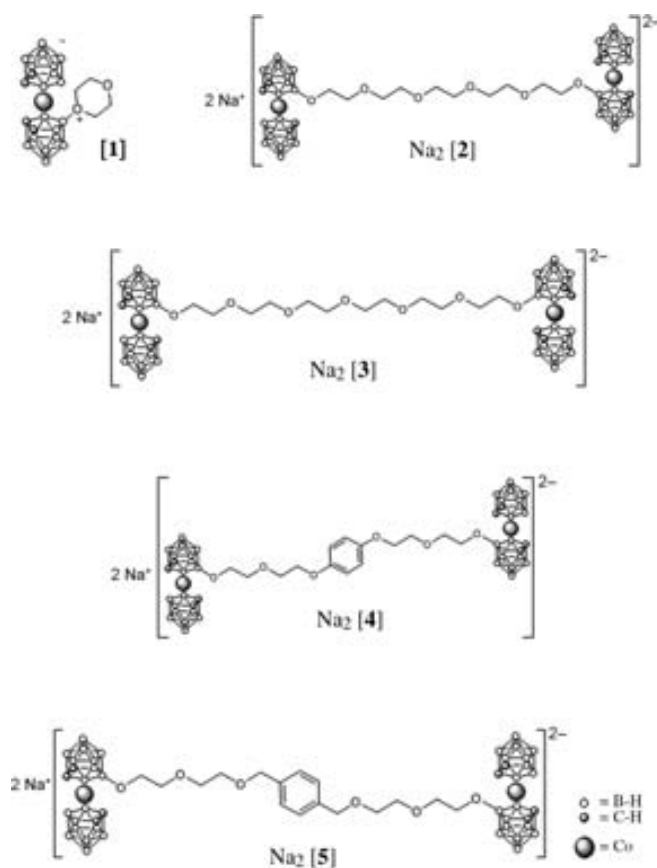
### Methods

**Elemental analysis:** Elemental analysis was performed by using a Carlo Erba EA1108 microanalyser.

**IR spectroscopy:** IR spectra ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ; ATR) were obtained on a Shimadzu FTIR-8300 spectrophotometer.

**UV/Vis spectroscopy:** UV/Vis absorption spectra were carried out with a SPECORD S600, Analytik Jena, Germany, diode-array spectrometer. The concentration of the saturated solutions was estimated from the extinction coefficient determined for sodium and lithium dumbbells,  $\epsilon(307 \text{ nm}) = 36585 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .

**NMR spectroscopy:** The  $^1\text{H}$  and  $^1\text{H}\{^{11}\text{B}\}$  (300.13 MHz),  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (75.47 MHz), and  $^{11}\text{B}$  and  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$  NMR (96.29 MHz) spectra were recorded on a Bruker ARX 300 instrument equipped with the appropriate decoupling accessories. All NMR spectra were recorded in deuterated solvents at 22 °C. The  $^{11}\text{B}$  and  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$  NMR shifts were



Scheme 1. Structures of the compounds discussed herein.

referenced to external  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , whereas the  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}\{^{11}\text{B}\}$  and  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR shifts were referenced to  $\text{SiMe}_4$ . Chemical shifts are reported in ppm downfield from reference, and all coupling constants are given in Hz.

**MALDI-TOF mass spectrometry:** Negative mode was utilised on a Bruker Biflex instrument ( $\text{N}_2$  laser;  $\lambda_{\text{exc}}$  337 nm, pulses of 0.5 ns), ion source of 20000 kV (Uis1) and 17500 kV (Uis2), without matrix. The intensity of the laser was fixed at 30%.

**Dynamic light scattering (DLS):** The light-scattering setup (ALV, Langen, Germany) consisted of a 633 nm He-Ne laser, an ALV CGS/8F goniometer, an ALV High QE APD detector and an ALV 5000/EPP multi-bit, multi-tau autocorrelator. DLS data analysis was performed by fitting the measured normalised intensity autocorrelation function,  $g_2(t) = 1 + \beta |g_1(t)|^2$ , in which  $g_1(t)$  is the electric field correlation function,  $t$  is the lag time and  $\beta$  is a factor accounting for deviation from the ideal correlation. An inverse Laplace transform of  $g_1(t)$  with the aid of a constrained regularisation algorithm (CONTIN) provides the distribution of relaxation times,  $\tau A(\tau)$ . Effective-angle- and concentration-dependent hydrodynamic radii,  $R_H(q, c)$ , were obtained from the mean values of the relaxation times,  $\tau_m(q, c)$ , of individual diffusive modes by using the Stokes-Einstein equation. To obtain true hydrodynamic radii, data were extrapolated to a zero scattering angle.

**Isothermal titration calorimetry (ITC):** ITC measurements were performed with an isothermal titration calorimeter (Nano ITC), TA Instruments, Waters LLC, New Castle, USA. The microcalorimeter consisted of reference and sample cells (24 K Gold). The sample cell was connected to a 50  $\mu\text{L}$  syringe. The syringe needle was equipped with a flattened, twisted paddle at the tip, which en-

sured continuous mixing of the solutions in the cell rotating at 250 rpm. Titrations were carried out by consecutive 2.02  $\mu\text{L}$  injections of 16 mM NaCl, LiCl and KCl from the syringe into the sample cell filled with 193  $\mu\text{L}$  of 1.0 mM  $\text{Na}_2[2]$  and  $\text{Li}_2[2]$ . A total of 20 injections were performed with intervals of 300 and 1200 s. By this method, the differential heat of mixing was determined for discrete changes of composition. The raw heat changes were analysed by means of NITPIC software<sup>[15]</sup> to obtain ITC thermograms. We carefully tuned the experimental conditions to reach the minimum of noise prior to measurements. The heat of dilution of NaCl and LiCl was subtracted from the raw signal during the construction of the thermograms.

**Transmission cryo-electron microscopy (CryoTEM):** The grids were viewed on a JEOL 2011 transmission electron microscope operating at an accelerating voltage of 200 kV. The microscope was equipped with a Gatan cryoholder and the samples were maintained at  $-177^\circ\text{C}$  during imaging. Electron micrographs were recorded with the Digital Micrograph software package under low electron dose conditions to minimise electron beam radiation. Images were recorded on a Gatan 794 MSC 600HP cooled charge-coupled device (CCD) camera.

**X-ray structure determination:** Data collection was performed with an Agilent SuperNova dual wavelength diffractometer equipped with Atlas CCD area detector by using  $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$  radiation with the CrysAlisPro program package.<sup>[16]</sup> Analytical numerical correction by using a multifaceted crystal was performed as implemented in the CrysAlisPro program.<sup>[16]</sup> The structure was solved by direct methods by using the SHELXS-97 program<sup>[17]</sup> or the SIR-97 program<sup>[18]</sup> and full-matrix least-squares refinements on  $F^2$  were performed by using the SHELXL-97 program. Figure 2 was drawn with the Diamond 3 program.<sup>[19]</sup> Heavy atoms were refined anisotropically. The rest of the CH and BH hydrogen atoms were included at calculated distances with fixed displacement parameters from their host atoms (1.2 or 1.5 times the host atom).

CCDC 970547 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

## Synthesis and characterization

**Synthesis of  $\text{Na}_2[2]$ :** Ethylene glycol (10  $\mu\text{L}$ , 0.37 mmol) was added to a stirring solution of NaH (15.2 mg, 0.78 mmol) in dry THF (5 mL) under a nitrogen atmosphere over 15 min at room temperature. Then,  $[\text{3},3'\text{-Co}(\text{8-C}_4\text{H}_8\text{O}_2\text{-1},2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})]$  (150 mg, 0.78 mmol) was added to the reaction flask, which was stirred for an additional 2.5 h at room temperature. Once finished, a final  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$  extraction was performed. The organic fraction was evaporated under vacuum and purified by preparative layer chromatography with ethyl acetate as the eluent ( $R_f=57$ ) to give  $\text{Na}_2[2]$  (159.5 mg, 72%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta=4.15$  (brs, 4H;  $\text{C}_c\text{-H}$ ), 4.11 (brs, 4H;  $\text{C}_c\text{-H}$ ), 3.80–3.60 ppm (m, 20H;  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ );  $^1\text{H}\{^1\text{B}\}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta=4.15$  (brs, 4H;  $\text{C}_c\text{-H}$ ), 4.11 (brs, 4H;  $\text{C}_c\text{-H}$ ), 3.80–3.60 (m, 20H;  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ), 2.90 (brs, 3H; B–H), 2.70 (brs, 3H; B–H), 2.04 (brs, 3H; B–H), 1.84 (brs, 2H; B–H), 1.69 (brs, 1H; B–H), 1.62 (brs, 2H; B–H), 1.54 (brs, 2H; B–H), 1.46 ppm (brs, 1H; B–H);  $^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta=25.12$  (s, 1B; B–O), 6.73 (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=125$  Hz, 1B; B–H), 1.75 (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=139$  Hz, 1B; B–H),  $-1.18$  (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=165$  Hz, 1B; B–H),  $-3.43$  (d, 2B; B–H),  $-5.87$  (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=134$  Hz, 6B; B–H), 15.96 (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=151$  Hz, 2B; B–H),  $-19.10$  (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=154$  Hz, 2B; B–H), 20.62 (d, 1B; B–H),  $-27.22$  ppm (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=144$  Hz, 1B; B–H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta=72.1$  ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 71.7 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 69.8 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ),

69.4 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 68.1 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 53.4 ( $\text{C}_c\text{-H}$ ), 46.6 ppm ( $\text{C}_c\text{-H}$ ); FTIR:  $\tilde{\nu}=3044.60$  w ( $\nu(\text{C}_c\text{-H})$ ), 2916.43 w ( $\nu(\text{C}-\text{H})$ ), 2837.60 w ( $\nu(\text{C}-\text{H})$ ), 2529.53 s ( $\nu(\text{B}-\text{H})$ ), 1699.11 w ( $\nu(\text{C}=\text{O})$ , coordinated acetone), 1200–900  $\text{cm}^{-1}$  s ( $\nu(\text{C}-\text{O})$ ); MALDI-TOF MS:  $m/z$  (%): 904.17 (100)  $[\text{M}-\text{Na}]$ ; elemental analysis calcd (%) for  $\text{Na}_2\text{C}_{18}\text{B}_{36}\text{O}_6\text{H}_{62}\text{Co}_2\cdot 1.6\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ : C 26.83, H 7.09; found, C 26.90, H 7.22.

**Synthesis of  $\text{Na}_2[3]$ :** The same procedure and amounts as those for  $\text{Na}_2[2]$  were used, but starting from diethylene glycol instead of ethylene glycol: diethylene glycol (10  $\mu\text{L}$ , 0.37 mmol), NaH (15.2 mg, 0.78 mmol), dry THF (5 mL) and  $[1]$  (150 mg, 0.78 mmol) were utilised to obtain  $\text{Na}_2[3]$  (167.6 mg; 94%).  $R_f=56$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta=4.18$  (brs, 4H;  $\text{C}_c\text{-H}$ ), 4.13 (brs, 4H;  $\text{C}_c\text{-H}$ ), 3.90–3.50 ppm (m, 24H;  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ );  $^1\text{H}\{^1\text{B}\}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta=4.18$  (brs, 4H;  $\text{C}_c\text{-H}$ ), 4.13 (brs, 4H;  $\text{C}_c\text{-H}$ ), 3.90–3.50 (m, 24H;  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ), 2.91 (brs, 3H; B–H), 2.71 (brs, 3H; B–H), 2.06 (brs, 3H; B–H), 1.86 (brs, 2H; B–H), 1.70 (brs, 1H; B–H), 1.64 (brs, 2H; B–H), 1.55 (brs, 2H; B–H), 1.46 ppm (brs, 1H; B–H);  $^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta=25.25$  (s, 1B; B–O), 6.80 (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=127$  Hz, 1B; B–H), 1.77 (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=140$  Hz, 1B; B–H),  $-1.16$  (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=152$  Hz, 1B; B–H),  $-3.43$  (d, 2B; B–H),  $-5.80$  (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=139$  Hz, 6B; B–H), 15.97 (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=151$  Hz, 2B; B–H),  $-19.05$  (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=155$  Hz, 2B; B–H), 20.75 (d, 1B; B–H),  $-27.36$  ppm (d,  $^1J(\text{B},\text{H})=108$  Hz, 1B; B–H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta=71.5$  ( $-\text{B}-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 69.1 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 68.8 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 68.8 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 68.4 ( $-\text{O}-\text{CH}_2$ ), 53.0 ( $\text{C}_c\text{-H}$ ), 46.7 ppm ( $\text{C}_c\text{-H}$ ); IR (ATR):  $\tilde{\nu}=3046.12$  w ( $\nu(\text{C}_c\text{-H})$ ), 2920.78 w ( $\nu(\text{C}-\text{H})$ ), 2873.71 w ( $\nu(\text{C}-\text{H})$ ), 2533.33 s ( $\nu(\text{B}_c\text{-H})$ ), 1685.10 s ( $\nu(\text{C}=\text{O})$ , coordinated acetone), 1200–900  $\text{cm}^{-1}$  s ( $\nu(\text{C}-\text{O})$ ); MALDI-TOF MS:  $m/z$  (%): 948.16 (100)  $[\text{M}-\text{Na}]$ ; elemental analysis calcd (%) for  $\text{Na}_2\text{C}_{20}\text{B}_{36}\text{O}_7\text{H}_{66}\text{Co}_2\cdot 1.3\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ : C 27.41, H 7.10; found, C 27.45, H 7.04. Crystals of  $\text{Na}_2[3]$  were obtained through a diffusion method at room temperature. The product was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and few drops of acetone then heptane were slowly added on top as an insoluble layer. Crystallographic data for compound  $\text{Na}_2[3]$  (acetone) is summarised in Table S1 in the Supporting Information, along with other experimental details.

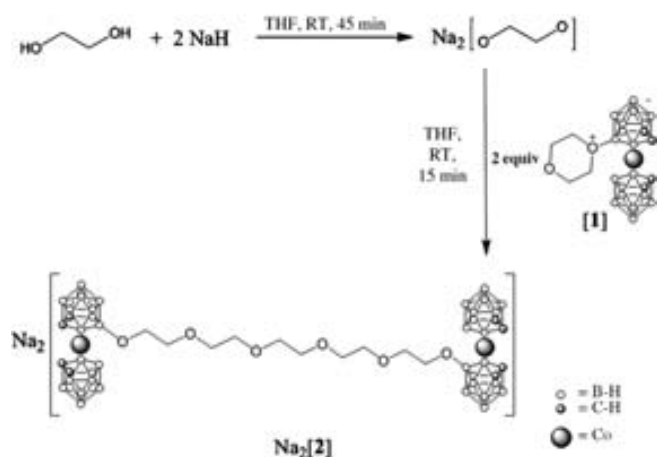
## Cation exchange: syntheses of $\text{M}_x[\text{dumbbell}]$

To obtain the desired cation for each dumbbell, different from the initial one, approximately 100 mg of starting compound  $\text{Na}_2[2]$ ,  $\text{Na}_2[3]$ ,  $\text{Na}_2[4]$  and  $\text{Na}_2[5]$  was dissolved in a minimum volume of EtOH. A saturated aqueous solution of  $[\text{NMe}_4]\text{Cl}$  was added to the solution in EtOH, leading to the complete precipitation of the dumbbell-like compound, with two  $[\text{NMe}_4]^+$  units. Then, the water-insoluble compound in a mixture of acetonitrile/water (50:50) was passed repeatedly through a cation exchanging resin, which had been loaded previously with the desired cation. The solvent was finally evaporated. The partial or complete solubilisation of the new salt in distilled water and the disappearance of the  $[\text{NMe}_4]^+$  signals in the  $^1\text{H}$  NMR spectrum indicated that complete exchange of the desired alkaline ion had been successful. Salts of  $\text{H}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  and  $[\text{NMe}_4]^+$  for each dumbbell were obtained.

The  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$  and  $\text{H}^+$  salts of cobaltabisdicarbollide were prepared from  $\text{Cs}[\text{COSAN}]$  according to an extraction procedure in diethyl ether as described.<sup>[20]</sup> The  $[\text{NMe}_4][\text{COSAN}]$  salt was prepared by precipitation of sodium cobaltabisdicarbollide  $\text{Na}[\text{COSAN}]$  with  $[\text{NMe}_4]\text{Cl}$  in water. Solubilities of  $\text{Na}[\text{COSAN}]$ ,  $\text{Li}[\text{COSAN}]$ ,  $\text{H}[\text{COSAN}]$ ,  $\text{K}[\text{COSAN}]$  and  $[\text{NMe}_4][\text{COSAN}]$  in water were determined by UV/Vis ( $\epsilon(280\text{ nm})=32012\text{ m}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ ) spectroscopy and gave the following results: 1509, 1175, 846, 747 and 0.019 mM, respectively.

## Results and Discussion

The studied dumbbells were prepared according to published methods (see the Experimental Section), except for  $\text{Na}_2[2]$  and  $\text{Na}_2[3]$ . The synthesis of  $\text{Na}_2[2]$  is outlined in Scheme 2.



Scheme 2. Synthetic route for the preparation of  $\text{Na}_2[2]$ .

### Solubility of dumbbell salts in aqueous solutions

Saturated solutions of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$  and  $[\text{NMe}_4]^+$  salts of dumbbells  $[2]^{2-}$ ,  $[3]^{2-}$ ,  $[4]^{2-}$  and  $[5]^{2-}$  in pure water, for one type of experiments, and in 0.154 M chloride of the corresponding cation (physiological saline; except for the  $[\text{NMe}_4]^+$  salt), for a second type of experiments, were prepared. The solubility,  $S$ , in mM of all samples was calculated from the absorbance at  $\lambda = 307 \text{ nm}$  (COSAN band),<sup>[21]</sup> as shown in Figure 1. Based on the dumbbell structures, the solubility product,  $K_{\text{sp}} = [\text{A}^+]^2[\text{B}^{2-}] = 4S^3$ , was calculated, in which A and B are the corresponding cations and anions, respectively (shown as  $\text{p}K_{\text{sp}} = -\log K_{\text{sp}}$  in Figure S1 in the Supporting Information). The results in this section are only given on a qualitative level, because the aim is to distinguish what kinds of interaction and parts of the dumbbell molecule control its behaviour in solution.

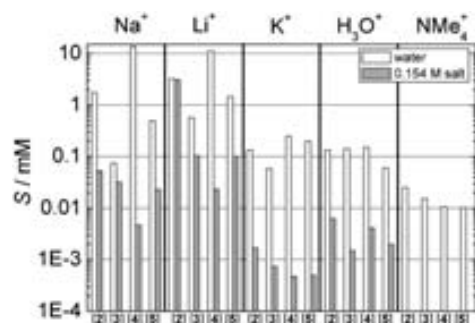


Figure 1. Solubility of the dumbbells  $[2]^{2-}$ ,  $[3]^{2-}$ ,  $[4]^{2-}$  and  $[5]^{2-}$  (structures are given in Scheme 1) with various counter ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ , and  $[\text{NMe}_4]^+$ ) in water (white columns) and in 0.154 M chloride of the corresponding cation except  $[\text{NMe}_4]\text{Cl}$  (grey columns).

A more thorough description of Figure 1 can be found in the Supporting Information; however, a brief summary is given herein. As expected,  $[\text{NMe}_4]^+$  salts are the most insoluble and have a very minor influence from the linker.  $\text{H}^+$  and surprisingly  $\text{K}^+$  dumbbells are also sparingly soluble. The impact of the linker is almost negligible for dumbbells in the acidic form. However, for potassium salts there is evidence of a dependence of the solubility on the linker; a phenomenon that is further enhanced for sodium and lithium dumbbells.<sup>[22]</sup>  $\text{Na}^+$  and  $\text{Li}^+$  dumbbells are the most soluble samples with  $\text{p}K_{\text{sp}} 8.4 \pm 2.9$  and  $7.3 \pm 1.6$ , respectively. The solubility decreases with increasing length of the polyethylene glycol (PEG) linker.

The solubility of all samples is substantially diminished in 0.154 M saline solutions of common cations, in which  $\text{K}^+$  and  $\text{H}^+$  dumbbells become almost insoluble (Figure 1). This is mainly due to the common ion effect.<sup>[23]</sup> For dumbbells in the acidic form, the solubility drops regardless of the nature of the linker in 0.154 M HCl. For potassium dumbbells, compounds with *p*-phenylene subunits in the chain ( $[4]^{2-}$  and  $[5]^{2-}$ ) are more affected by the presence of KCl than those with a purely PEG linker ( $[2]^{2-}$  and  $[3]^{2-}$ ). For sodium and lithium dumbbells, the impact of the added salt is extremely broad (between 0.03 and 99%).

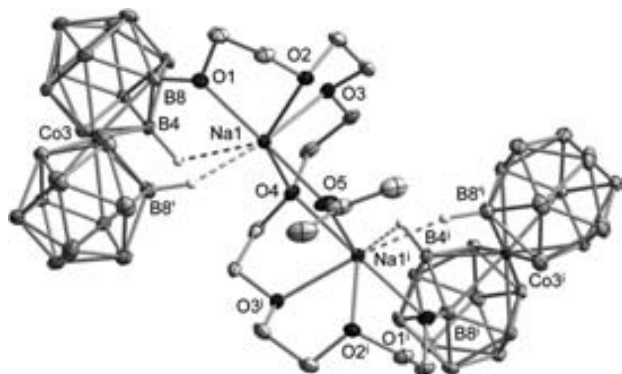
If we compare the solubility of the dumbbells with those of the parent  $[\text{COSAN}]^-$  salts in water (Figure S3 in the Supporting Information), all dumbbells are less soluble in water than the corresponding  $[\text{COSAN}]^-$  salts. The most pronounced effect was observed for the potassium salt and acid, which are otherwise very water soluble in the form of  $\text{K}[\text{COSAN}]$  and  $\text{H}[\text{COSAN}]$ . On the contrary, the decrease in the solubility of the  $[\text{NMe}_4]^+$  dumbbell is almost negligible.

The explanation of the above-described trends is closely related to the molecular structure of the molecules studied. The molecules contain the PEG chain, which is known to form a complex with several cations.<sup>[24]</sup> Although the  $[\text{COSAN}]^-$  cluster is highly hydrophobic, some of its salts are very water soluble (i.e.,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$ ). This is mainly due to the presence of a negative charge and the entropy of corresponding counter ions. If the cations are immobilised for any reason, the solubility should drop substantially. These effects are also behind the well-known aggregation of metallacarboranes in aqueous media.<sup>[2, 4a, 9, 10]</sup>

In the case of the dumbbells, the  $[\text{NMe}_4]^+$  cation is expected to interact directly with the negatively charged  $[\text{COSAN}]^-$  cluster, which results in the formation of an insoluble complex, regardless of the presence of the linker.  $\text{H}_3\text{O}^+$  interacts not only with the  $[\text{COSAN}]^-$  cluster, but also with the highly negative oxygen atom attached directly to the cluster.<sup>[25]</sup> The presence of the linker, therefore, supports the decrease in solubility, but its nature is not such an important factor for  $\text{H}^+$  and  $[\text{NMe}_4]^+$ , which is not the case for dumbbells of alkaline cations. For these cases, partial complexation of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$  and  $\text{K}^+$  ions by the PEG linker is foreseen.

To ascertain this prediction, crystals of  $\text{Na}_2[3]$  were grown. The solid-state structure of  $[\text{Na}_2(3)_2(\text{acetone})]$  contains two cobaltabisdicarbollide units linked by a 19-membered PEG chain with 7 ether oxygen atoms. Each sodium cation is surrounded

by three oxygen atoms from the PEG linker with an additional bridging acetone molecule. The structure also contains two B–H...Na interactions to fulfil the coordination sphere of each sodium cation (Figure 2; additional crystallographic data are available in the Supporting Information).



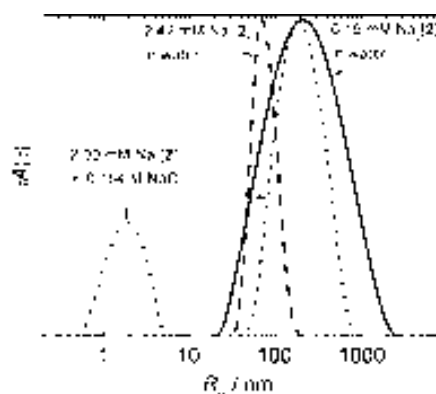
**Figure 2.** An ORTEP drawing of the crystal structure of  $[\text{Na}_2[3](\text{acetone})]$ . Thermal ellipsoids have been drawn at the 20% probability level. CH and BH hydrogen atoms that do not contribute to any weak interaction with sodium cations are omitted for clarity. Symmetry operation  $i: -x, y, 0.5-z$ .

The solubility is thus controlled by the length and chemical composition of the chain, the overall cation concentration, and the cation diameter. The affinity of  $\text{K}^+$  to the PEG chain is the highest (see the ITC and MALDI-TOF MS results below) among the studied alkaline cations, resulting in the low solubility of potassium dumbbells.

### Aggregation of dumbbells in aqueous solutions

Previous work described that one typical feature of metallacarborane solutions in water was the presence of aggregates that could be detected by light scattering.<sup>[4a,9]</sup> In our DLS study on solutions of the dumbbell compounds, we examined saturated solutions as well as the dependence of dumbbell and salt concentration. The observed trends are complex and difficult to interpret, which is typical for solutions of cobaltabisdicarbollides.<sup>[4a]</sup> It is however clear that the aggregation behaviour of the dumbbells is “metallacarborane-controlled” and that the presence of the linker has only a limited effect; this is in agreement with our previous studies on the self-assembly of  $[\text{COSAN}]^-$  and its conjugates.<sup>[4a,9,21,22]</sup> The sample and salt-concentration dependence of the hydrodynamic radius,  $R_{\text{H}}$ , of aggregates for various sodium and lithium dumbbells with sufficiently high solubility are shown in Figures S4–S7 in the Supporting Information.

To generalise the dependence from this detailed light-scattering study, we would like to show here DLS and cryoTEM results of one sample only:  $-\text{Na}_2[2]$ . All typical trends are demonstrated by the distribution of  $R_{\text{H}}$  of dumbbell aggregates in water and physiological saline solution (Figure 3). One mode corresponding to the aggregates in a saturated solution in water (2.42 mM; Figure 3, dashed line) can be seen. The mode



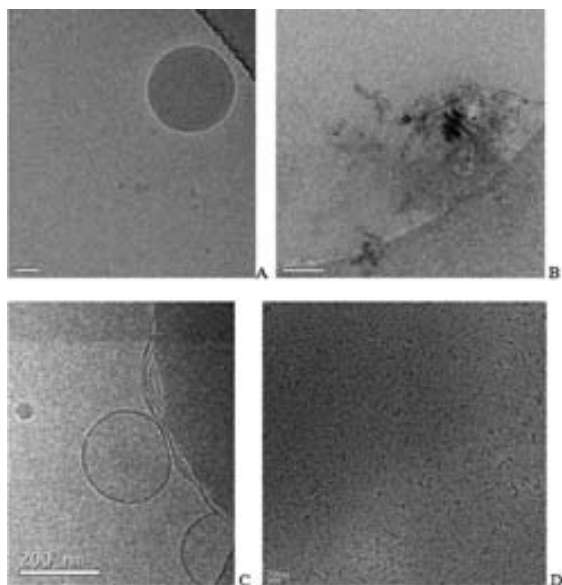
**Figure 3.** Distribution of the hydrodynamic radii,  $R_{\text{H}}$ , of  $\text{Na}_2[2]$  in water (solid and dashed lines) at various sample concentrations and in 0.154 M NaCl (dotted line) obtained by DLS.

shifts to higher radii with dilution by water (0.15 mM; Figure 3, solid line). The most striking observation is the distribution for a saturated solution in saline (Figure 3, dotted line). Two modes are observed: one is at around 200 nm (large aggregates) and the other is located at around 2 nm, which is close to the dimension of a single dumbbell molecule. This is the first time that we have observed a predominant fraction of such small nanoparticles in solutions of metallacarboranes by DLS.<sup>[4a]</sup> These small nanoparticles can be assigned to dumbbell aggregates consisting of only few molecules.

$\text{Na}_2[2]$  nanoparticles observed by DLS were visualised by cryoTEM. In a saturated solution of  $\text{Na}_2[2]$  in water (Figure 4A), there are compact spherical nanoparticles with dimensions comparable to the  $R_{\text{H}}$  distribution shown in Figure 3 (dashed line). Diluted samples in water contain large polydisperse agglomerates (Figure 4B) with evidence of lamellar structures; these findings are in agreement with our previous observations.<sup>[2,9a]</sup> The presence of salt leads to the transformation of these nanospheres into large vesicle-like objects (Figure 4C), consisting of layered dumbbell molecules<sup>[2,10]</sup> accompanied by very small particles with a worm-like shape (Figure 4D). From the cryoTEM micrographs, it is evident that the dumbbell molecules self-assemble into compact nano-objects in aqueous solutions, the structure of which could be tuned by the presence of salt.

### Cation exchange

Once the influence of the coordinated cations to the dumbbell molecule in terms of water solubility and aggregation behaviour was demonstrated, we tested the ability of particular dumbbells to exchange alkaline cations by means of MALDI-TOF MS. It is important to outline that the MALDI-TOF MS technique is used, in our hands, as a pseudo-quantitative analytical method. The samples were prepared by  $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$  (10:10 mL v/v) extraction of the dumbbell sample (10 mg), with 100 equivalents of the desired alkaline chloride (LiCl, KCl, RbCl or CsCl). After shaking the mixture for 1 min, the organic layer was analysed by MALDI-TOF MS.



**Figure 4.** CryoTEM micrographs of  $\text{Na}_2[2]$ : A) A 2.42 mM solution in water (scale bar: 50 nm); B) a 0.15 mM solution in water (scale bar: 100 nm); C) a 2.00 mM solution in 0.154 M NaCl (scale bar: 200 nm); and D) a magnification of the image shown in C (scale bar: 20 nm).

Our experience with borane anions indicates that MALDI-TOF MS is very good for the detection of monoanions, but not for dianions. The dumbbells studied herein have two negative charges that are compensated for in the salt with two alkaline cations. The incident ionising laser of the MALDI-TOF mass spectrometer ionises the molecule to produce a mononegative species that is the result of the two negative charges of the dumbbell and one positive charge from the alkaline metal. This behaviour allowed the study of the exchange ratio for each cation. The cobaltabisdicarbollides resist the intensity of the laser very well, and the spectra always appear very clearly. Only the heights in the same MALDI experiment are compared; never those from two different MALDI experiments.

Cumulative experience through the years on the analysis of incomplete reactions of cobaltabisdicarbollide and its derivatives, mainly halogenated species with other reagents, led us to observe that there was a parallel between the ratio of heights in MALDI-TOF MS and the ratio of concentrations obtained from  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy, particularly for the H-C<sub>c</sub> cobaltabisdicarbollide region, near  $\delta=4\text{--}5$  ppm. Moreover, we also demonstrated and reported the height/ratio relationship after comparing the MALDI-TOF MS and square-wave voltammetry results, which is quantitative for a mixture of chlorinated cobaltabisdicarbollide salts.<sup>[26]</sup> All these prior studies provide evidence that the height of the peaks in the same MALDI-TOF spectrum are proportional to the amount of each sample.

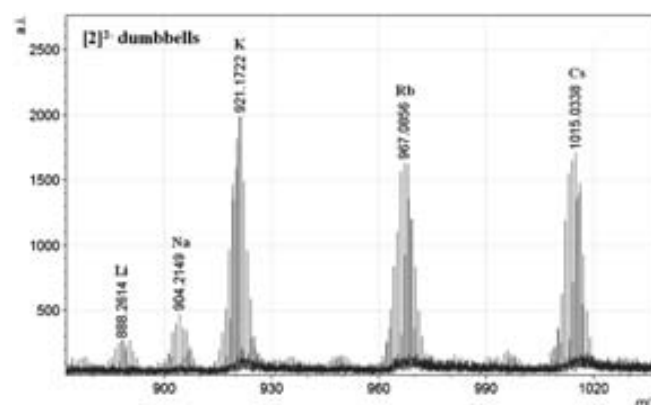
The application of MALDI-TOF MS to the extract in  $\text{Et}_2\text{O}$  led to the data shown in Figures S8–S11 in the Supporting Information. These data show that the initial alkaline cation ( $\text{Na}^+$  in all cases) can be partly exchanged for any other alkaline metal ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  and  $\text{Cs}^+$ ) when used in a 100-fold excess. Notably, there are differences in the extent of cation exchange for particular dumbbells and alkaline cations. All of the dumbbells

studied exhibit efficient exchange for  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  and  $\text{Cs}^+$ , whereas this is not the case for  $\text{Li}^+$ . When sodium and lithium cations compete for different dumbbells, without exception the dumbbells prefer to coordinate sodium, whereas for other cations ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  and  $\text{Cs}^+$ ) sodium is less favoured. The general tendency shows that larger cations are preferred to smaller ones.

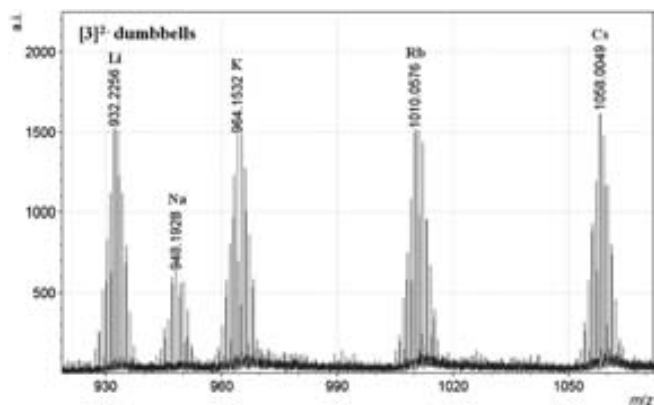
As further proof of concept that the heights of the mixtures are related to their ratio in solution, we performed further extractions tests. Instead of extracting the  $\text{Na}_2[4]$  salt only once, as in the former experiments, we did it three times, always replacing the aqueous solution of  $\text{K}^+$  salt for a new one. After three extractions, the MALDI-TOF MS results showed uniquely the  $\{\text{K}[4]\}^-$  signal, despite  $\{\text{Na}[4]\}^-$  being detectable. These experiments were also performed with the other three dumbbells. In some cases, after two contacts of 1 min each, for  $\text{Na}_2[4]$ , total exchange occurred, whereas after three contacts practically all exchange occurred for  $\text{Na}_2[2]$ , and a fourth contact would be advisable to remove the final traces of  $\text{Na}^+$  for  $\text{Na}_2[3]$  and  $\text{Na}_2[5]$ . That means that cation exchange has taken place to completion, although not in only one batch; this again supports the relationship between the ratio of heights and ratio of concentrations (Figures S12–S15 in the Supporting Information).

### Ion selectivity

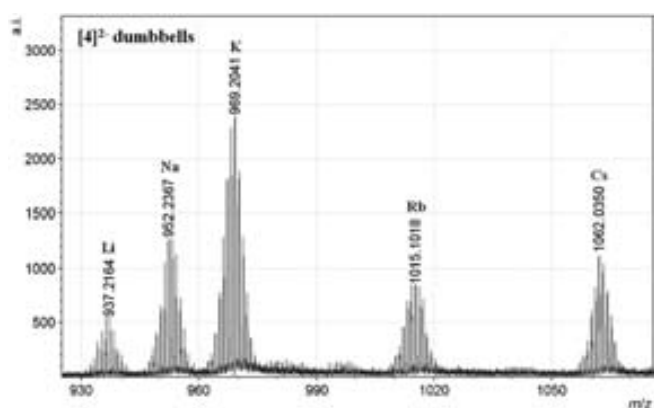
To obtain information about the ion preference tendency, we performed the extraction experiment introduced in the previous section with a solution containing five different cations ("alkaline cationic mix"), each cation was in 1000-fold excess, instead of analysing them individually. Figures 5–8 show the MALDI-TOF mass spectra after 1 min of shaking the sodium dumbbell solutions, in diethyl ether, with the aqueous alkaline cationic mix. All measurements were carried out at the same laser intensity, so as not to alter the peak proportionality within each spectrum. The ion preference strongly depends on the nature of the linker in the dumbbell molecules, which is in



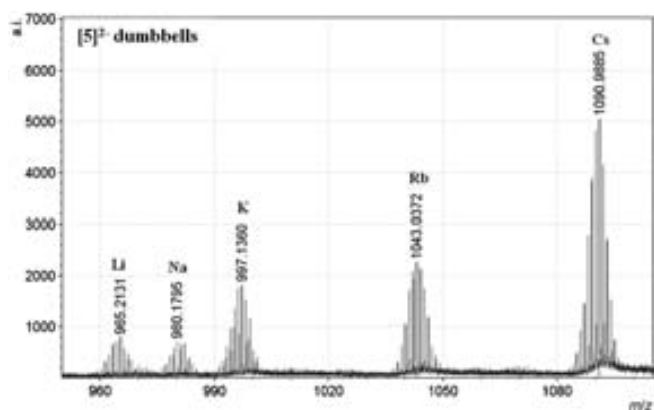
**Figure 5.** MALDI-TOF mass spectrum of  $\text{Na}_2[2]$  with the five alkaline metals obtained after shaking the sodium dumbbell in diethyl ether against an alkaline cationic soup, in which each cation was 1000 times more concentrated than the starting dumbbell.



**Figure 6.** MALDI-TOF mass spectrum of  $\text{Na}_2[3]$  with the five alkaline metals. Conditions are the same as those outlined in Figure 5.



**Figure 7.** MALDI-TOF mass spectrum of  $\text{Na}_2[4]$  with the five alkaline metals. Conditions are the same as those outlined in Figure 5.



**Figure 8.** MALDI-TOF mass spectrum of  $\text{Na}_2[5]$  with the five alkaline metals. Conditions are the same as those outlined in Figure 5.

agreement with solubility data (Figure 2 and Figure S1 in the Supporting Information). The height of each MS envelop due to the cation trapped by dumbbell molecules (relative heights in %) calculated from the abundance of the corresponding peaks in the spectrum are summarised Table 1.

**Table 1.** Relative heights of alkaline cations in the MALDI-TOF spectra of various sodium dumbbells (Figures 5–8).<sup>[a]</sup>

		Relative amplitudes [%]				
		Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Rb <sup>+</sup>	Cs <sup>+</sup>
ethylene glycol dumbbell	$\text{Na}_2[2]$	4	8	33	27	28
diethylene glycol dumbbell	$\text{Na}_2[3]$	22	10	22	22	24
<i>p</i> -dihydroxybenzene dumbbell	$\text{Na}_2[4]$	10	21	38	14	17
dihydroxy- <i>p</i> -xylene dumbbell	$\text{Na}_2[5]$	7	7	18	21	47

[a] Extracted in the water/Et<sub>2</sub>O system against the alkaline cationic mix.

From the results given in Table 1, it is possible to distinguish the following trends, depending on the dumbbell used. In the case of  $\text{Na}_2[2]$ , the lithium and sodium ions have, by far, the lowest bonding interactions with the dumbbell, appearing in less than 10%, whereas potassium seems to be the most preferred cation (33%). Surprisingly, when the  $\text{Na}_2[3]$  dumbbell was used, all heights were near 20% (except  $\text{Na}^+$ ); therefore, there is only weak cation selectivity. For  $\text{Na}_2[4]$ , lithium has the lowest affinity and potassium is favoured at almost 40%. Finally, when using  $\text{Na}_2[5]$ , lithium and sodium are again the less preferred ions (7% for each), whereas there is a strong affinity for caesium at nearly 50%.

This preference is related to the coordination number of each cation and the size of the metallocarborane-based dumbbells, which allow better coordination for larger cations than for comparatively smaller ones.

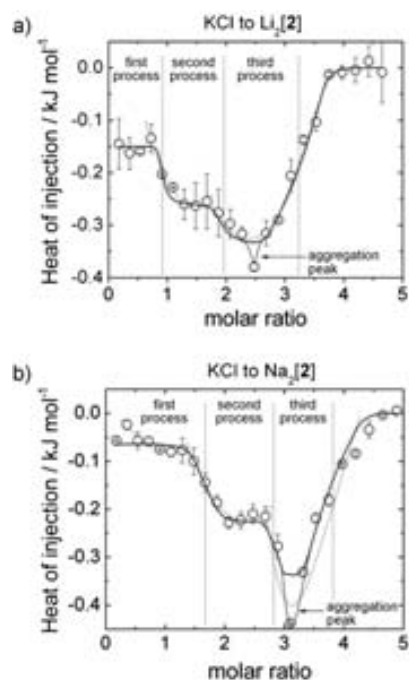
### Monitoring of cation exchange in situ

From the previous sections, it is reasonable to assume that alkaline cations are bound to the dumbbell molecules in aqueous solutions (especially within the compact nanoparticles). Furthermore, it is probable that such aggregates consist of several dumbbell molecules “glued” together by cations and through direct COSAN–COSAN interactions surrounded by a cloud of free cations. It is also clear that the cations differ in the preference to the dumbbell molecule (see the MALDI-TOF MS results). To directly prove our assumptions, we carried out ITC experiments, in which 1 mM of sodium and lithium ethylene glycol dumbbells were titrated against 16 mM NaCl, LiCl and KCl. The ion exchange of the low-affinity cations of the dumbbells by others with a higher preference is manifested by exothermic peaks in the raw ITC output (Figure S16 in the Supporting Information). This experiment allows calculation of basic thermodynamic characterisation data, such as the enthalpy of cation exchange and the corresponding stoichiometry.

The ITC curves for the exchange of  $\text{Na}^+$  and  $\text{Li}^+$  by  $\text{K}^+$  (Figure 9) demonstrate that  $\text{K}^+$  cations bind directly to the dumbbell molecule; a process that is accompanied by the release of  $\text{Na}^+$  or  $\text{Li}^+$  to the bulk solution. The curves display three sequential steps with different positions and depths, which are in the range from  $-0.1$  to  $-0.4$  kJ mol<sup>-1</sup>. Because the overall  $\Delta H$  value is fairly low, the process is probably driven by an entropy term.



It is evident that the process does not obey a simple one-site binding model.<sup>[27]</sup> The steps in the ITC curves correspond to three distinct processes (probably related to cation exchange at three binding sites) with different affinities and  $\Delta H^{\text{exchange}}$  values with respect to  $\text{K}^+$ .<sup>[28]</sup> This model describes the experimental dependences reasonably well (the solid lines in Figure 9). Nevertheless, the presence of the aggregation



**Figure 9.** ITC thermograms for 16 mM KCl titrated into 1 mM: a)  $\text{Li}_2[2]$ , and b)  $\text{Na}_2[2]$ . The black dashed lines (polynomial fits of experimental points) connecting the data are drawn only to guide the eye. The solid lines represent an attempt to model the data qualitatively by a three-site binding model according to ref. [28b]. Evidence of three processes and the so-called “aggregation peak” detected by ITC is also demonstrated within the graphs. The vertical dotted lines indicate the stoichiometry of particular processes.

peak<sup>[13a]</sup> indicates that the third process could be accompanied by a rearrangement of the dumbbell molecules. The binding sites can be assigned to the following parts of the dumbbell molecule: 1) PEG chain, 2) negatively charged parts of the free  $[\text{COSAN}]^-$  hemisphere around B8, and 3) the oxygen attached to B8. Unfortunately, it is not possible to assign the processes in Figure 9 to particular binding sites.

The stoichiometry of cation exchange is indicated by vertical lines in Figure 9, for which the relative shift in Figure 9b is probably caused by an incorrect estimation of the titrant concentration. As seen in Figure 9, the expected 2:1 stoichiometry was not observed. The deviation is still unclear for us, and it will be the aim of our future research. It is probably related to the inner structure of the dumbbell aggregates in solution, which could be different to those of the cation/anion ratio in the solid state.

## Conclusion

$[\text{COSAN}]^-$  anions are known to produce aggregations in water that can be modulated by salt concentration. We studied the capacity to generate aggregates after the incorporation of additional functional groups with the ultimate goal of producing molecular materials that self-assembled in water. The approach was to link two  $[\text{COSAN}]^-$  anions by a linker that could adapt itself to perform as a crown ether. The molecules looked like dumbbells because the bulky and compact  $[\text{COSAN}]^-$  anions were at each end of the linker. The four dumbbell-like  $[\text{COSAN}]^-$  conjugates studied differed in length and nature of the PEG linker. The linker was chosen to have six oxygen atoms in three of the four cases because it was the ideal number for  $\text{K}^+$  selectivity in crown ethers. Water/diethyl ether extractions in combination with MALDI-TOF MS experiments demonstrated that, despite the existence of the two dense  $[\text{COSAN}]^-$  anions, the linker bound to the alkaline metal ions with different affinities; thus showing a distinct degree of selectivity. The highest affinity was shown towards  $\text{K}^+$  from a mixture containing  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  and  $\text{Cs}^+$ ; this could be an indication of pseudo-crown ether performance of the dumbbell. This suggests that the  $[\text{COSAN}]^-$  anions at the two ends of the linker may perform as a hook-and-loop fastener to close the ring. This facet is intriguing and deserves further consideration for the possible applications it may have. The solubility values of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$  and  $[\text{NMe}_4]^+$  dumbbells were supportive of the extraction values and provided evidence that the dumbbells interacted with different cations unevenly. Whereas ammonium and hydroxonium dumbbells were sparingly soluble with almost no interesting trends, alkaline dumbbells offered extremely varied solution behaviour, depending on the composition of the linker and the dimensions of the alkaline cation. The ITC thermograms were also supportive of the selectivity of the dumbbells. When the  $\text{Na}^+$  and  $\text{Li}^+$  dumbbells were titrated with  $\text{K}^+$ , an exothermic process occurred. Careful study of the ITC thermograms provided evidence for three binding sites on the dumbbell molecules.

Concerning the capacity of these dumbbells to generate aggregates, cryoTEM micrographs, together with light scattering results, revealed the presence of compact nanostructures in aqueous solutions, in which the morphology could be tuned by salt concentration from spheres to single/multi-layered vesicles and small self-assemblies consisting of only several molecules.

These studies showed that these dumbbells could have different appearances, either molecules or aggregates, in water or in lipophilic domains. This is probably due to the capacity of the  $[\text{COSAN}]^-$  anions to produce multiple  $\text{C}-\text{H}\cdots\text{H}-\text{B}$  bonds, along with the PEG-type linker. These interactions permit an easy adjustment to the conditions of the aqueous medium and offer an alternative model as drug carriers that have not yet been considered.

## Acknowledgements

This work was supported by MICINN (CTQ2010-16237), CSIC (I3P grant to P.G.), MICINN (FPU grant to M.T.) and the Generalitat de Catalunya (2009/SGR/00279). M.T. and P.G. are enrolled in the PhD program of UAB. We would like to acknowledge financial support from the Grant Agency of the Academy of Sciences of the Czech Republic (IAAX00320901), the Grant Agency of the Czech Republic (P208/12/P236), and long-term Research Plans of the Ministry of Education of the Czech Republic (MSM 0021620857).

**Keywords:** aggregation · cations · ion exchange · metallacarboranes · self-assembly

- [1] a) M. F. Hawthorne, D. C. Young, T. D. Andrews, D. V. Howe, R. L. Pilling, A. D. Pitts, M. Reintjes, L. F. Warren, P. A. Wegner, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 879; b) I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 783; c) R. N. Grimes, in *Carboranes*, Academic Press, London, **2011**.
- [2] P. Bauduin, S. Prevost, P. Farràs, F. Teixidor, O. Diat, T. Zemb, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5298.
- [3] J. Plešek, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 269.
- [4] a) P. Řezáčová, P. Cígler, P. Matějček, M. Lepšík, J. Pokorná, B. Grüner, J. Konvalinka, in *Boron Science: New Technologies and Applications* (Ed.: N. S. Hosmane) CRC, New York, **2012**, pp. 41–70; b) P. Farràs, E. J. Juárez-Pérez, M. Lepsik, F. Luque, R. Núñez, F. Teixidor, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3445; c) C. Viñas, M. Tarrés, P. González-Cardoso, P. Farràs, P. Bauduin, F. Teixidor, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5062.
- [5] M. Corsini, F. Fabrizi de Biani, P. Zanello, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1351.
- [6] a) C. A. Reed, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 133; b) C. A. Reed, K.-C. Kim, R. D. Bolskar, L. J. Mueller, *Science* **2000**, *289*, 101; c) I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2066.
- [7] C. Masalles, J. Llop, C. Viñas, F. Teixidor, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 826.
- [8] G. Chevrot, R. Schurhammer, G. Wipff, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 9488.
- [9] a) P. Matějček, P. Cígler, K. Procházka, V. Král, *Langmuir* **2006**, *22*, 575; b) P. Kubát, K. Lang, P. Cígler, M. Kožisek, P. Matějček, P. Janda, Z. Zelinger, K. Procházka, V. Král, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 4539; c) P. Matějček, P. Cígler, A. B. Olejniczak, A. Andrysiak, B. Wojtczak, K. Procházka, Z. Lesnikowski, *Langmuir* **2008**, *24*, 2625.
- [10] D. Brusselle, P. Bauduin, L. Girard, A. Zaulet, C. Viñas, F. Teixidor, I. Ly, O. Diat, *Angew. Chem.* **2013**, *52*, 12114.
- [11] J. W. Steed, J. L. Atwood, in *Supramolecular Chemistry*, 2nd ed., Wiley, Chichester, **2009**.
- [12] F. Teixidor, J. Pedrajas, I. Rojo, C. Viñas, R. Kivekäs, R. Sillanpää, I. Sivaev, V. Bregadze, S. Sjöberg, *Organometallics* **2003**, *22*, 3414.
- [13] a) P. Matějček, J. Zedník, K. Ušelova, J. Pleštil, J. Fanfrlík, A. Nykänen, J. Ruokolainen, P. Hobza, K. Procházka, *Macromolecules* **2009**, *42*, 4829; b) M. Uchman, P. Cígler, B. Grüner, K. Procházka, P. Matějček, *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, *348*, 129; c) P. Matějček, J. Brus, A. Jigounov, J. Pleštil, M. Uchman, K. Procházka, M. Gradzielski, *Macromolecules* **2011**, *44*, 3847.
- [14] P. Farràs, F. Teixidor, R. Kivekäs, R. Sillanpää, C. Viñas, B. Grüner, I. Cisarova, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 9497.
- [15] S. Keller, C. Vargas, H. Y. Zhao, G. Piszczek, C. A. Brautigam, P. Schuck, *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 5066.
- [16] CrysAlisPro, **2013**, Agilent Technologies Ltd., Yarnton, England.
- [17] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *64*, 112.
- [18] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 115.
- [19] W. T. Pennington, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 1028.
- [20] J. Plešek, K. Baše, F. Mareš, F. Hanousek, B. Štibr, S. Heřmánek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *49*, 2776.
- [21] M. Uchman, P. Jurkiewicz, P. Cígler, B. Grüner, M. Hof, K. Procházka, P. Matějček, *Langmuir* **2010**, *26*, 6268.
- [22] J. Rak, B. Dejllová, H. Lampová, R. Kaplánek, P. Matějček, P. Cígler, V. Král, *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 1751.
- [23] J. Mendham, R. C. Denney, J. D. Barnes, M. J. K. Thomas, in *Vogel's Quantitative Chemical Analysis*, 6th ed., Prentice Hall, New York, **2000**.
- [24] N. R. Dhumal, S. P. Gejji, *Chem. Phys.* **2006**, *323*, 595.
- [25] J. Llop, C. Masalles, C. Viñas, F. Teixidor, R. Sillanpää, R. Kivekäs, *Dalton Trans.* **2003**, 556.
- [26] P. González-Cardoso, A.-I. Stoica, P. Farràs, A. Pepiol, C. Viñas, F. Teixidor, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6660.
- [27] a) Y. Chao, D. Fu, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 17173; b) V. Ďordovič, M. Uchman, K. Procházka, A. Zhigunov, J. Pleštil, A. Nykänen, J. Ruokolainen, P. Matějček, *Macromolecules* **2013**, *46*, 6881; c) M. Uchman, M. Gradzielski, B. Angelov, Z. Tošner, J. Oh, T. Chang, M. Stěpánek, K. Procházka, *Macromolecules* **2013**, *46*, 2172.
- [28] a) I. Herrera, M. A. Winnik, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 8659; b) V. H. Le, R. Buscaglia, J. B. Chaires, E. A. Lewis, *Anal. Biochem.* **2013**, *434*, 233.

Received: February 17, 2014

Published online on April 15, 2014



## Imaging in living cells using $\nu$ B–H Raman spectroscopy: monitoring COSAN uptake

Cite this: *Chem. Commun.*, 2014, 50, 3370

Received 20th December 2013,  
Accepted 7th February 2014

DOI: 10.1039/c3cc49658a

www.rsc.org/chemcomm

Màrius Tarrés,<sup>a</sup> Elisabetta Canetta,<sup>†b</sup> Clara Viñas,<sup>\*a</sup> Francesc Teixidor<sup>a</sup> and Adrian J. Harwood<sup>\*b</sup>

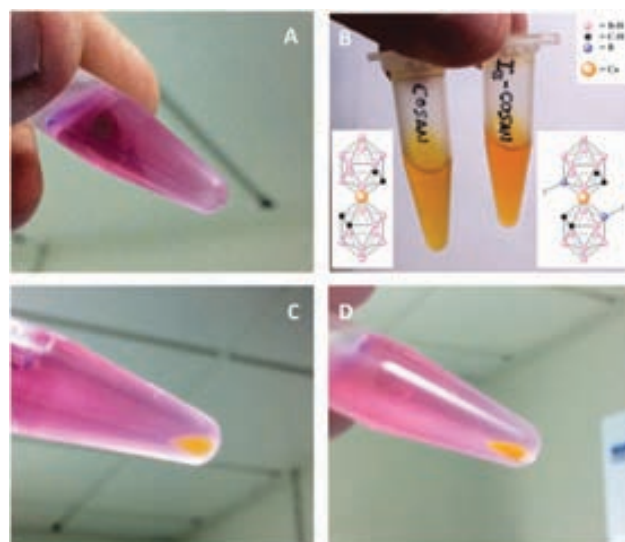
**The boron-rich cobaltabisdicarbollide (COSAN) and its 8,8'-I<sub>2</sub> derivative (I2-COSAN), both of purely inorganic nature, are shown to accumulate within living cells, where they can be detected using  $\nu$ B–H Raman microspectroscopy. This demonstrates an alternative method for cell labelling and detection.**

The inorganic, boron-based molecule cobaltabisdicarbollide,  $[3,3'\text{-Co}(1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$ , commonly known as COSAN, comprises of a cobalt atom sandwiched by two carboranyl clusters.<sup>1</sup> This structure exhibits both electrostatic interactions, *via* a dispersed negative ionic charge covering the whole molecule,<sup>2</sup> and non-bonding intermolecular interactions between its weakly polarized B–H and C–H bonds.<sup>3</sup> This duality imparts the molecular property of being simultaneously hydrophobic and hydrophilic, and makes COSAN soluble in both water and oils. The polarized lipid molecules that make up biological membranes also possess amphiphilic properties, and can assemble into membranes and vesicles formed from lipid bilayers. COSAN has also been shown to form small nano-vesicles and above a critical aggregation concentration ( $c_{\text{ac, vesicle}} \approx 0.01$  mM), begin to form micelles.<sup>4</sup> However, unlike lipid bilayer membranes, the membranes of COSAN vesicles are monolayered. Recently,  $[3,3'\text{-Co}(8\text{-I-1,2-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})_2]^-$ , I2-COSAN, has also been found to self-assemble into a lyotropic lamellar phase with sufficient curvature to create closed vesicles.<sup>5</sup> These similarities in physico-chemical properties to biological lipids suggest that COSAN molecules may be compatible with living cells, and could be used to label cells in a similar manner to lipophilic dyes. Here, we use Raman microspectroscopy to show the accumulation of COSAN and I2-COSAN in living cells.

As a first step in this work, COSAN or I2-COSAN was added directly to Dulbecco's Modified Eagle medium (DMEM) with

Human Embryonic Kidney (HEK293) cells. When the cells were concentrated by low speed centrifugation, washed and incubated in new DMEM medium, visual inspection showed accumulation of COSAN or I2-COSAN (orange in colour) within cell pellets (Fig. 1). This observation indicated that these COSAN molecules could be taken up by living cells.

Raman spectroscopy offers a useful tool for visualising COSAN uptake, as carboranyl clusters are rich in B–H bonds, which are not present in cells. Particularly conveniently, the B–H stretching frequency band at  $2570\text{ cm}^{-1}$  is at a region of the vibrational spectrum at which no other frequencies seen in organic molecules can be found.<sup>6</sup> To establish the conditions for COSAN and I2-COSAN detection, Raman spectra were acquired for COSAN in solutions at the concentration range of 2–100 mM.



**Fig. 1** (A) Untreated HEK293 cells (white dot at the bottom) in DMEM medium. (B) 25 mM solution of COSAN and I2-COSAN in PBS. (C) COSAN treated HEK293 cells after COSAN-DMEM removal, washing with DMEM medium and incubating in new DMEM medium. (D) The same as (C) but using I2-COSAN instead of COSAN.

<sup>a</sup> Institut de Ciència de Materials de Barcelona (CSIC), Campus de la U.A.B., E-08193 Bellaterra, Spain. E-mail: clara@icmab.es; Fax: +34 93 5805729

<sup>b</sup> School of Biosciences, Cardiff University, Museum Ave, Cardiff CF10 3AX, UK. E-mail: harwoodaj@cf.ac.uk

<sup>†</sup> Present address: St Mary's University, School of Sport, Health and Applied Science, Waldegrave Road, Twickenham, TW1 4SX, UK.



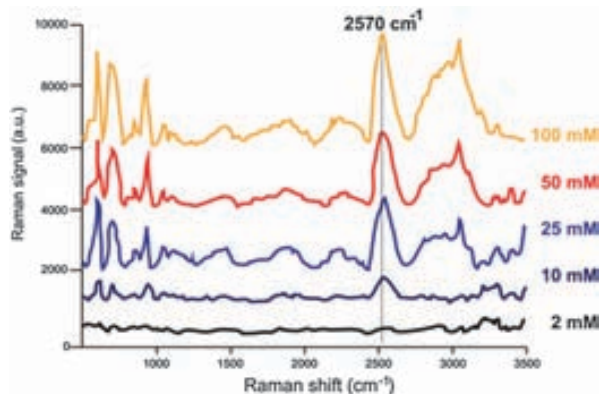


Fig. 2 Raman spectra calibration at different concentrations of I2-COSAN. The absorption at  $2570\text{ cm}^{-1}$  that corresponds to  $\nu\text{B-H}$  is detectable above 10 mM.

Both COSAN and I2-COSAN produced a distinct spectral peak at a frequency near  $2570\text{ cm}^{-1}$  (Fig. 2), which was detectable above a concentration of 10 mM.

Cells were incubated in DMEM that contained COSAN (25 mM) (or I2-COSAN) on poly-L-lysine coated glass microscope coverslips for 1 hour. Cells were then washed with Phosphate-Buffered Saline (PBS) and imaged using Raman microspectroscopy. For visualisation, cell samples were stimulated with a diode pumped solid-state (DPSS) laser operating at 532 nm and visualised with a Raman microscope system (Eclipse Ti-U, Nikon).<sup>7</sup> As a control, living HEK293 cells were analysed without COSAN (or I2-COSAN) by performing Raman imaging on the untreated cells (Fig. 3). A uniform distribution across the cell of C-H bond stretching, corresponding to an intense peak at  $2950\text{ cm}^{-1}$ , but no COSAN signal at  $2570\text{ cm}^{-1}$  was observed. In contrast, cells treated with 25 mM COSAN, or I2-COSAN, exhibited the distinctive B-H peak at  $2570\text{ cm}^{-1}$  (Fig. 4). No such strong peak was observed outside the cell (Fig. 4A) indicating a high accumulation of COSAN inside the cells.

If cells that had been treated with COSAN (Fig. 4B) or I2-COSAN were washed and then re-incubated in the absence

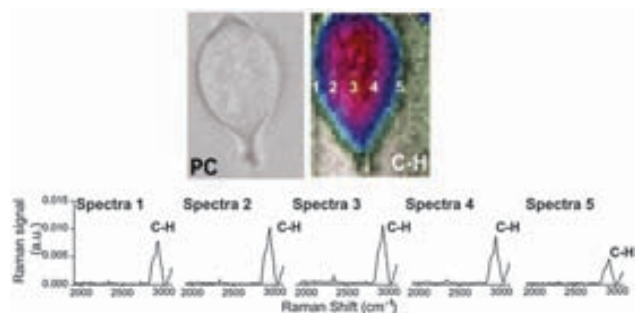


Fig. 3 Cellular imaging of COSANs untreated control HEK293. Images show phase contrast image (PC) and Raman chemical images at  $2950\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C-H}$  peak). Five Raman spectra (Spectra 1–5 below) show the spectral fingerprint of the cell at different positions across the cell. Pink zones in the C-H Raman image display high C-H content. The two weaker signals are at sites 1 and 5 at the cell, whereas the more intense are at 2–4 sites. No Raman signal at  $2570\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{B-H}$  peak) was present.

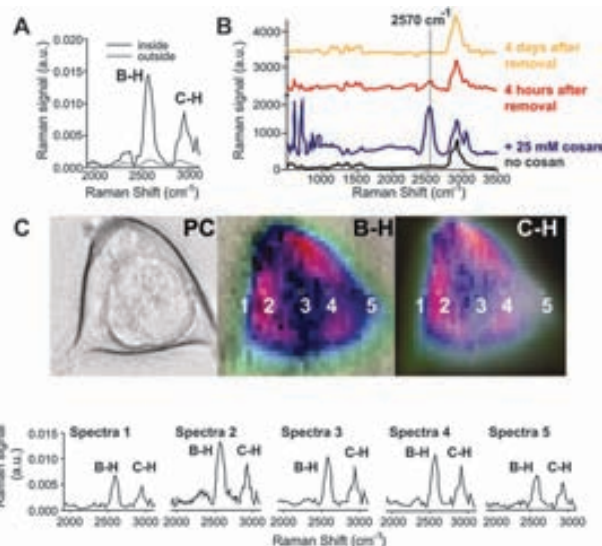


Fig. 4 (A) Comparison of spectral fingerprints of HEK293 cells treated with COSAN 25 mM for 1 hour. Spectra are normalised to the area under the  $\nu\text{C-H}$  peak. The amount of I2-COSAN (based on B-H as the reference peak) was  $\sim 85\%$  higher inside the cell (solid line) than in the external medium (dotted line). (B) Spectra were obtained both inside and outside cells and 4 hours and 4 days after COSAN had been removed, the cells washed and then replaced in fresh medium. (C) Chemical imaging of HEK293 cell treated with 25 mM COSAN. PC shows phase contrast image while B-H and C-H display Raman chemical images at  $2570\text{ cm}^{-1}$  (B-H peak) and  $2950\text{ cm}^{-1}$  (C-H peak). Pink zones in the B-H Raman image show I2-COSAN accumulation inside the cell, whereas pink zones in the C-H Raman image display high C-H content. Five Raman spectra (spectra 1–5 below) show the spectral fingerprint of the cell at different positions across the cell.

of the compounds, the  $\nu\text{B-H}$  band was still observed inside the cell, but was then gradually lost over time. Raman imaging at points across the cell showed a loss of uniformity in the C-H distribution when the cells were exposed to COSAN, the presence of COSAN within the cytoplasm and to a lesser extent in the nucleus. Although dispersed throughout the cell, there appeared to be local subcellular COSAN accumulation within the cytoplasm. The identity of these regions is currently unclear; however areas of high  $\nu\text{B-H}$  signal match the areas of high C-H content (Fig. 4C), indicating that COSAN-rich areas are associated with cell components, and are unlikely to exclude major proportions of the cytoplasm contents.

This report demonstrates a novel means of cell labelling that uses the B-H rich molecules COSAN and I2-COSAN, both of purely inorganic nature, and their direct imaging using Raman microspectroscopy. We show that COSAN and I2-COSAN readily accumulate inside cells and are retained for at least four hours post-labelling, providing the opportunity to monitor labelled cells for prolonged periods. In general, this indicates that COSANs, but perhaps also other boron cluster molecules, offer a means of cell labelling and unequivocal detection against the background of all other cellular molecules, be they proteins, lipids, DNA or other biopolymers.

In the present study, we have examined the behaviour of COSAN and I2-COSAN alone; however improvements in the



derivatization chemistry of boron clusters makes it possible to functionalize molecules of biological interest.<sup>8</sup> For example, COSAN, and other borane–heteroborane clusters can be coupled to bioactive molecules, such as antibodies and protein ligands, and these protein-conjugated heteroboranes can be targeted to specific cell types.<sup>9</sup> Given the apparent ease with which COSAN molecules enter cells, it may be possible to tag molecules of biological interest and image them within subcellular localisations.

Medicinal boron chemistry is now attracting growing research interest<sup>10</sup> and investment from the pharmaceutical industry in the quest for novel drugs to tackle cancer and infectious diseases, potentially overcoming the limitations and side effects of the current products. These observations offer a direct approach to monitor and track Boron-based drugs at the cellular level.

This work was supported by Generalitat de Catalunya 2009/SGR/00279 and Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación by CTQ2010-16237. The Raman microscopy work was supported by the EPSRC grant EP/I016260/1. M.T. thanks MICINN for an FPU grant. M.T. is enrolled in the PhD program of the UAB.

## Notes and references

- 1 R. N. Grimes, *Carboranes*, Academic Press, Burlington, MA, 2011.
- 2 C. Massalles, J. Llop, C. Viñas and F. Teixidor, *Adv. Mater.*, 2002, **14**, 826.
- 3 (a) E. J. Juárez-Pérez, R. Nuñez, C. Viñas, R. Sillanpää and F. Teixidor, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2010, 2385; (b) M. J. Hardie and C. L. Raston, *Chem. Commun.*, 2001, 905; (c) C. Viñas, M. Tarrés, P. González-Cardoso, P. Farràs, P. Bauduin and F. Teixidor, *Dalton Trans.*, DOI: 10.1039/C3DT52825A.
- 4 (a) P. Bauduin, S. Prevost, P. Farràs, F. Teixidor, O. Diat and T. Zemb, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 5298; (b) P. Matějčiček, P. Cígler, K. Procházka and V. Král, *Langmuir*, 2006, **22**, 575.
- 5 D. Brusselle, P. Bauduin, L. Girard, A. Zaulet, C. Viñas, F. Teixidor, I. Ly and O. Diat, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 12114.
- 6 L. A. Leites, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 279.
- 7 Samples were stimulated with a diode pumped solid-state (DPSS) laser operating at 532 nm and maximum power of 50 mW (Lasever) expanded through a 1:3 beam expander and reflected from a 45° dichroic beam splitter (Semrock). The Raman signal was then guided toward the spectrometer (iHR550, Horiba) equipped with a 150 lines per mm grating (spectral resolution 15 cm<sup>-1</sup>) and acquired via a spectroscopy CCD camera (Newton, Andor).
- 8 D. Olid, R. Nunez, C. Vinas and F. Teixidor, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 3318.
- 9 (a) D. M. Goldenberg, A. M. Neville, A. C. Carter, V. L. W. Go, E. D. Holyoke, K. J. Isselbacher, P. S. Schein and M. Schwartz, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1981, **101**, 239; (b) A. Kwiatkowska, M. Sobczak, B. Mikolajczyk, S. Janczak, A. B. Olejniczak, M. Sochacki, Z. J. Lesnikowski and B. Nawrot, *Bioconjugate Chem.*, 2013, **24**, 1017; (c) H. S. Ban, K. Shimizu, H. Minegishi and H. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 11870; (d) J. Capala, R. F. Barth, M. Bendayan, M. Lauzon, D. M. Adams, A. H. Soloway, R. A. Fenstermaker and J. Carlsson, *Bioconjugate Chem.*, 1996, **7**, 7.
- 10 (a) J. F. Valliant, K. J. Guenther, A. S. King, P. Morel, P. Schaffer, O. O. Sogbein and K. A. Stephenson, *Coord. Chem. Rev.*, 2002, **232**, 173; (b) I. B. Sivaev and V. V. Bregadze, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, 1433; (c) R. L. Julius, O. K. Farha, J. Chiang, L. J. Perry and M. F. Hawthorne, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007, **104**, 4808; (d) F. Issa, M. Kassiou and L. M. Rendina, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 5701; (e) M. Scholz and E. Hey-Hawkins, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 7035.





## Electroactive polymers

## Towards Multifunctional Materials Incorporating Elastomers and Reversible Redox Active Fragments

Màrius Tarrés,<sup>[a]</sup> Clara Viñas,<sup>[a]</sup> Ana M. Cioran,<sup>[a]</sup> Mikko M. Hänninen,<sup>[b]</sup> Reijo Sillanpää,<sup>[b]</sup> and Francesc Teixidor\*<sup>[a]</sup>

**Abstract:** This paper presents a novel and unique feature of metallacarboranes, consisting of the linkage of this redox electroactive site to a stretchable polymer. This is based on polyTHF, a well-known and applied material. This hybrid material has the two ends functionalized: one with the aforementioned redox molecule and the other with a terminal OH, both linked by a molecular spring. Moreover, the redox electroactive molecules can be synthesized with either cobalt (cobaltabisdicarbollide) or with iron (ferrabisdicarbollide), species whose respective  $E_{1/2}$  differs by almost 1 V.

The polymerization mechanism, fundamented on an intermediate molecular crystal structure, is explained through an unexpected cyclization process of the dioxanate derivative of the metallacarboranes with an additional THF molecule. This is achieved in the absence of any metal or external electrophile. Surface functionalization of a Pt electrode by the electropolymerization of pyrrole doped with the pristine metallacarboranes and with the polyTHF hybrid materials is reported in this paper.

## Introduction

A metallocene contains a transition metal and two co-planar cyclopentadienyl ( $Cp^-$ ) ligands, each  $\eta^5$  coordinated to the metal in a sandwich structure. The archetype of a metallocene is ferrocene,  $[FeCp_2]$ , Fc. Typically the cyclopentadienyl rings rotate with very low barriers, thus both eclipsed and staggered rotamers are found for non-substituted Cp rings. Conversely, staggered rotamers are found with substituted Cp units. Ferrocene is attractive and has raised a wide interest in molecular materials and sensors<sup>[1]</sup> because it is able, among other characteristics, to lose  $1e^-$  generating  $Fc^+$ , and reversibly getting back to Fc. Most metallocenes are neutral or cationic, and just a few are found negatively charged.<sup>[2]</sup>

Metallabisdicarbollides are also sandwich compounds in which, like in Fc, the metal is also  $\eta^5$  coordinated, but in this case to two dicarbollide moieties, that contrarily to Fc, have in their coordinating face three boron and two carbon atoms. Its redox

properties have been studied during the last decades.<sup>[3]</sup> One of the most studied metallabisdicarbollides is cobaltabisdicarbollide,  $[Co(C_2B_9H_{11})_2]$ ,  $[COSAN]^-$ .<sup>[4a]</sup> It has a high stability and a rich reversible electrochemistry, with its  $Co^{2+/1+}$ ,  $Co^{3+/2+}$  and  $Co^{4+/3+}$  couples being clearly identified. Contrary to Fc,  $[COSAN]^-$  is negatively charged in its pristine form and, opposite to Fc, it can be soluble in both water and oil depending on the counter cation. Moreover, and unlike Fc,  $[COSAN]^-$  does not rotate freely.<sup>[4b,c]</sup> The highly delocalized negative charge and the even surface distribution of B-H units in the molecule allows to produce the most overoxidation resistant polypyrrole conducting organic polymers.<sup>[5]</sup> Moreover, this sandwich-like compound has proven to be a unique framework on which the redox potential can be finely tuned in a stepwise manner.<sup>[6]</sup>  $Cs[COSAN]$  is commercially available, thermally very stable and is not comparatively expensive.

Multifunctional molecular materials are very attractive because they present interacting or co-existing functionalities, and offer interesting alternatives to inorganics due to their low cost, low weight and the possibility to modify their properties through the insertion of functional groups by chemical synthesis.<sup>[7]</sup> In this regard,  $[COSAN]^-$  is anionic, reversibly redox active, with self-assembling capabilities<sup>[8]</sup> and colored, thus appealing for multifunctional materials. We thought upon the opportunity of merging these electrochemically active metallocene-like species with elastomers in order to design a versatile molecule with great capacity for surface modification/functionalization with length/volume adjustment.<sup>[9]</sup>

[a] M. Tarrés, Prof. C. Viñas, Dr. A. M. Cioran, Prof. F. Teixidor  
Institut de Ciència de Materials de Barcelona  
Campus UAB, 08193 Bellaterra (Spain)  
E-mail: teixidor@icmab.es

[b] Dr. M. M. Hänninen, Prof. R. Sillanpää  
Department of Chemistry, University of Jyväskylä  
40014 Jyväskylä

Supporting information for this article is available on the WWW  
under <http://www.chemeurj.org/> or from the author. It includes NMR,  
ESI-MS, MALDI-TOF-MS and further crystallographic data.



## Experimental Section

### General techniques

All the reactions described in the present paper were carried out under proper Schlenk techniques in glassware equipment with a Teflon® coated magnetic stirrer and a rubber septum under a positive pressure of nitrogen. Air-sensitive reagents and solvents were transferred to the reaction vessel under positive pressure of nitrogen via syringe. Reactions were run at room temperature (20–25 °C); otherwise noted in the experimental procedure. Reported reaction temperatures refer to the external temperatures measured for the oil bath in which the reaction vessel was immersed. Solvent removal was done using a Buchi rotary evaporator equipped with a portable vacuum pump. Removal of residual solvents was accomplished by evacuation of the container for a period of 12–20 hours using a high vacuum line maintained at 0.1–1.0 Torr.

### Reagents and solvents

Caesium salt of cobaltabisdicarbollide was purchased from Katchem, while anhydrous dioxane, boron trifluoride etherate, hydrogen peroxide and ethyl acetate were purchased from Sigma-Aldrich. Cobalta<sup>[10a-c]</sup> and ferrabisdicarbollide dioxanate<sup>[10d]</sup> were synthesized according to a previously reported procedure. THF was purchased from Carlo Erba SDS and purified via distillation from sodium and benzophenone as indicator, always under nitrogen atmosphere. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using Merck 0.25 mm silica gel 60 F254. Plates were visualized in a covered chamber with ultraviolet light. Preparative layer chromatography and column chromatography was done using Carlo Erba SDS silica gel 60A, with a size particle of 35–70 µm. Experimental Details.

### Characterization equipments

Analytic techniques used in this investigation are <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H{<sup>11</sup>B}, <sup>11</sup>B, <sup>11</sup>B{<sup>1</sup>H} and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR, MALDI-TOF and ESI Mass Spectrometry, IR spectroscopy and elemental analysis. All the NMR spectra were registered with a Bruker ARX 300 WB apparatus with a decoupling device. Deuterated acetone was used as solvent for the analysis. Co-axial tubes were also used. Tetramethylsilane (TMS) was used as the reference while running <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H{<sup>11</sup>B} and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} determination, whereas boron trifluoride etherate (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) was the reference for <sup>11</sup>B and <sup>11</sup>B{<sup>1</sup>H} measurements. All spectra were recorded at room temperature (298 K). Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and coupling constants (J) in Hertz. ESI Mass Spectrometry analyses were recorded on an Esquire 6000 ESI ion Trap LC/MS (Bruker Daltonics) equipped with an electrospray ion source. The instrument was operated either in negative ESI (-) ion mode, with a direct infusion through a syringe pump at a flow rate of 4 µL/min; nitrogen was employed as both drying and nebulizing gas. Spray voltage 4.5 kV, capillary voltage ca. 40 V, drying temperature 300 °C, and heat gas flow rate 5 L/min were adjusted to ensure reasonably soft ionization. Using two octopoles, the ions were guided from the source into the ion trap for ion storage and manipulation in the presence of ca. 10–5 mbar helium as a trapping gas. For detection, the ions were ejected from the trap to an electron multiplier. For collision-induced-dissociation (CID) spectra, the ions were mass-selected in the ion trap and then kinetically accelerated within the helium gas present in the ion trap as the collision and cooling gas. MALDI-TOF Mass Spectrometry in its negative mode has been recorded in a Bruker Biflex instrument (N<sub>2</sub> laser; λ exc. 337 nm, pulses of 0.5 ns), ion source of 20000 kV (Uis1) and 17500 kV (Uis2), without matrix. IR spectra were obtained from a SHIMADZU FTIR-8300 spectrophotometer, in KBr pellets. A range from 4000 to 400 cm<sup>-1</sup> has been analyzed. Elemental analysis was done with a microanalyzer Carlo Erba SDS EA1108.

### Syntheses of metallacarborane derivatives

Molecular illustration of the below numbered compounds is displayed in Scheme 1.

**Synthesis of Na[2]:** Cobaltabisdicarbollide dioxanate, [3,3'-Co(8-C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)(1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)],<sup>[10]</sup> **1**, (50 mg, 0.12 mmol) was added to 5 mL of dry THF under nitrogen atmosphere. The mixture was refluxed for 2 days. Afterwards, the solvent was removed in a rotary evaporator. Finally, the resulting product was extracted in Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O using brine. The final material is

highly viscous. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 4.13 (s, C<sub>c</sub>-H), 3.90 (s, C<sub>c</sub>-H), 3.41 (t, -CH<sub>2</sub>-O-(polyTHF)), 1.61 (t, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(polyTHF)). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 67.29 (-CH<sub>2</sub>-O-(polyTHF)), 26.57 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(polyTHF)). ESI-MS (m/z (%)): Calculated, 860.2; Found, 859.8 (M + 6 THF + OH).

**Synthesis of Na[4]:** The same procedure as for Na[2] was done, but using ferrabisdicarbollide dioxanate, **3**, instead of **1**. Due to the paramagnetic behaviour of the sample (Fe<sup>III</sup>, d<sup>5</sup>), we have not assigned the different peaks of the NMR spectrum to each atom of the molecule. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 3.42 (s, -CH<sub>2</sub>-O-(polyTHF)), 1.61 (s, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(polyTHF)). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 70.27 (-CH<sub>2</sub>-O-(polyTHF)), 26.55 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(polyTHF)). ESI-MS (m/z (%)): Calculated, 984.6; Found, 985.0 (M + 8 THF).

**Synthesis of Na[5]:** **1** (50 mg, 0.12 mmol) was added to 5 mL of dry THF under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred for 7 days at room temperature. Afterwards, the solvent was removed in a rotary evaporator. The product was extracted in Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O using brine to break the resulting emulsion. The organic phase was further purified by a preparative layer chromatography, using pure ethyl acetate as eluent. Weight: 22.0 mg. Yield: 36%. R<sub>f</sub>: 0.75. <sup>1</sup>H{<sup>11</sup>B} NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 3.80–3.30 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-O-), 3.73 (s, 4H, C<sub>c</sub>-H), 2.77 (bs, B-H), 2.52 (bs, B-H), 2.16 (bs, B-H), 1.98 (bs, B-H), 1.7–1.1 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-), 1.51 (bs, B-H), 1.45 (bs, B-H). <sup>11</sup>B NMR (96 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 27.04 (s, 1B, B<sub>c</sub>-O-), 21.47 (s, 1B, B<sub>c</sub>-C-), -0.28 (d, <sup>1</sup>J(B,H)=139, 1B, B<sub>c</sub>-H), -4.51 (m, 5B, B<sub>c</sub>-H), -5.60 (d, 2B, B<sub>c</sub>-H), -8.55 (d, <sup>1</sup>J(B,H)=150, 2B, B<sub>c</sub>-H), -17.64 (d, <sup>1</sup>J(B,H)=170, 4B, B<sub>c</sub>-H), -19.79 (d, <sup>1</sup>J(B,H)=182, 2B, B<sub>c</sub>-H), -24.52 (d, <sup>1</sup>J(B,H)=156, 1B, B<sub>c</sub>-H), -28.41 (d, <sup>1</sup>J(B,H)=149, 1B, B<sub>c</sub>-H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 72.51 (-CH<sub>2</sub>-O-), 70.58 (-CH<sub>2</sub>-O-), 70.21 (-CH<sub>2</sub>-O-), 69.80 (-CH<sub>2</sub>-O-), 69.17 (-CH<sub>2</sub>-O-), 55.32, 48.71 (C<sub>c</sub>-H), 45.71 (C<sub>c</sub>-H), 32.93 (-CH<sub>2</sub>-), 27.65 (-CH<sub>2</sub>-), 26.54 (-CH<sub>2</sub>-B). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3041.40 (w, ν(C-H)), 2921.16 (w, ν(C-H)), 2867.48 (w, ν(C-H)), 2561.97 (s, ν(B<sub>c</sub>-H)). MALDI-TOF-MS (m/z (%)): Calculated, 504.93; Found, 484.72 (M-Na+H). Anal. calcd for NaC<sub>12</sub>B<sub>18</sub>O<sub>3</sub>H<sub>36</sub>Co · 5 C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O: C 40.77, H 8.36; Found: C 40.42, H 8.32. Crystals of Na[5] were obtained via a diffusion method at room temperature. The solid was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and a few droplets of acetone, acting as the soluble layer, and heptane was slowly added on the top, as the non-soluble layer.

**Synthesis of Na[6]:** The same procedure as for Na[5] was done, but using **3** instead of **1**. Weight: 18.1 mg. Yield: 29%. R<sub>f</sub>: 0.75. Due to the paramagnetic behaviour of the sample (Fe<sup>III</sup>, d<sup>5</sup>), it is impossible to assign the different peaks of the NMR spectrum to each atom of the molecule. <sup>1</sup>H{<sup>11</sup>B} NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 3.43 (s), 2.59 (s), 1.60 (s), 1.31 (s), 1.15 (s), 0.92 (s), -2.30 (s), -3.35 (s), -3.40 (s), -5.72 (bs), -13.27 (bs). <sup>11</sup>B NMR (96 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 112.32 (s, B<sub>c</sub>-O-), 97.26 (s, B<sub>c</sub>-C-), 44.46 (bs), 3.11 (s), 0.06 (s), -5.63 (s), -14.31 (s), -37.90 (s), -393.47 (bs), -410.17 (bs), -465.69 (bs). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, δ): 70.21 (-CH<sub>2</sub>-O-), 63.59 (-CH<sub>2</sub>-O-), 60.72 (-CH<sub>2</sub>-O-), 60.62 (-CH<sub>2</sub>-O-), 59.60 (-CH<sub>2</sub>-O-), 26.53 (-CH<sub>2</sub>-), 19.84 (-CH<sub>2</sub>-), 13.57 (-CH<sub>2</sub>-). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3033.45 (w, ν(C<sub>c</sub>-H)), 2916.80 (w, ν(C<sub>c</sub>-H)), 2868.39 (w, ν(C<sub>c</sub>-H)), 2529.91 (s, ν(B<sub>c</sub>-H)), 1093.81 (s, ν(C-O)st as), 1073.12 (s, ν(C-O)st as), 969.58 (s, ν(C-O)st sym). MALDI-TOF-MS (m/z (%)): Calculated, 501.85; Found, 481.62 (M-Na+H). Anal. Calcd. NaC<sub>12</sub>B<sub>18</sub>O<sub>3</sub>H<sub>36</sub>Fe · 1.5 C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O: C 32.18, H 7.56; Found: C 32.74, H 7.38. Crystals of Na[6] were obtained in the same way as Na[5].

### Crystallographic data

The crystallographic data (excluding structure factors) for the structures reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication no. CCDC 910883 and CCDC 910884. Copies of the data can be obtained free of charge from [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html).

### Electrochemical experiments

The electrodeposition process was done in a conventional three-electrode cell, using a Pt wire as working electrode, Ag as reference and another Pt wire as auxiliary electrode. Dry acetonitrile was used as solvent. The starting concentrations of the reagents were 0.1 M for pyrrole, 0.035 M for the doping agent and 1% (v/v) of water. The measurement was performed with a linear potential ramp versus time, up to oxidizing voltage (from -1.9 V to 1.1 V), at a scan rate of 20 mV/s. The current was measured between the working electrode and the reference electrode. Once the oxidizing potential target was reached, the polarity of the working electrode was reversed to the specified

reducing voltage. The electrochemical measurements to determine the different  $E_{1/2}$  were done with the same instruments, but using a glassy carbon electrode instead of a Pt wire as a working electrode. All potential values ( $E_{1/2}$ ) are referred to the  $Fc^+/Fc$  couple, measured under the same conditions.

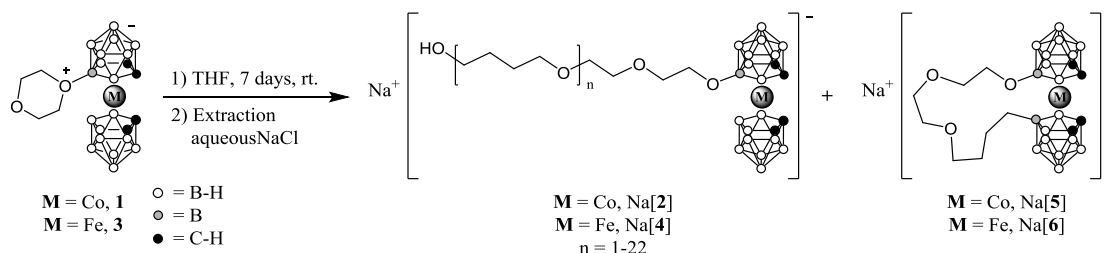
## Results and Discussion

In this work we describe the synthesis of a surface modifier<sup>[11]</sup> incorporating an electrochemically active metallabisdicarbollide at one end and an elastomer at the other end, and its application in the modification of a platinum electrode. Two metallocarboranes with different  $E_{1/2}$  have been prepared: one with cobalt, Na[2], with  $E_{1/2} = -2.08$  V and another with iron, Na[4], with  $E_{1/2} = -0.59$  V. In addition, an unexpected macrocycle with an unusual B-C bond has been generated in total absence of a metal catalyst or an external electrophile, both with Co and Fe metallocarboranes (Na[5] and Na[6], respectively) (see Scheme 1). The nature of these last two molecules is fully ascertained by X-ray structure determination, which has permitted to propose a mechanism for the formation of the macrocycle and the elastomer.

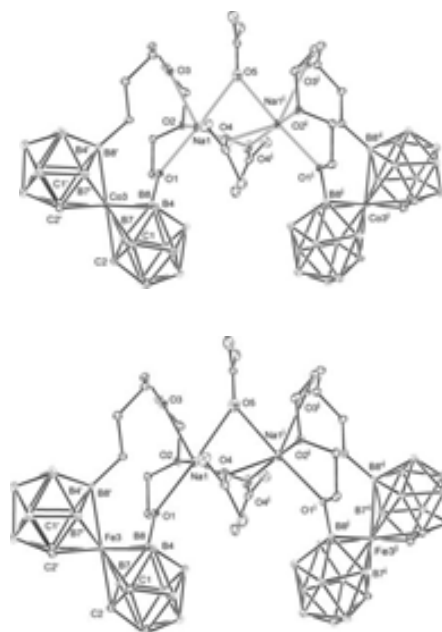
### THF reactivity

Aiming to produce new materials based on the rich electrochemical properties that metallocarboranes offer, we contemplated the well-known polyTHF polymer,<sup>[12]</sup> able to increase up to 6/7 times its length, and with many applications<sup>[13]</sup> in industry, mainly for thermoplastic and cross-linked elastomers. Because polyTHF is commonly prepared by the acid-catalyzed polymerization of tetrahydrofuran, often based on an oxonium moiety (i.e. triethyl oxonium) or alkylboron triflates,<sup>[14]</sup> it came to our minds that perhaps the zwitterionic dioxanate derivative of [COSAN]<sup>-</sup>, [3,3'-Co(8-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)(1',2'-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)], **1**, also containing an oxonium part, could be a good initiator for the reaction. Nonetheless, an unprecedented result was obtained when working at room temperature.

The stirring of **1** in THF during 7 days (due to its low kinetics) at room temperature under a nitrogen atmosphere, led to two different compounds with a retention factor ( $R_f$ ) in pure AcOEt of 0.75 and 0.10, respectively, by TLC. Following the characterization, the compound with  $R_f = 0.10$  (yield of 65%) was assigned to Na[2], namely polyTHF-Cobaltabisdicarbollide; while the species with  $R_f = 0.75$  (yield of 35%) was identified as Na[5]. The same occurred when using ferrabisdicarbollide dioxanate, **3**, as starting material. Following the same conditions, compounds Na[4], namely polyTHF-Ferrabisdicarbollide, and Na[6] were obtained (see Scheme 1).



**Scheme 1.** Reaction of **1** or **3** after stirring them in THF during 7 days at room temperature, leading to Na[2] and Na[5] or Na[4] and Na[6] (depending on the initial metallocarborane used).

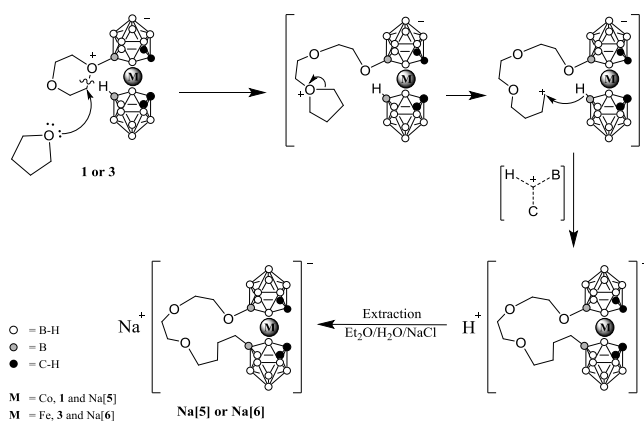


**Figure 1.** Crystal structures of Na[5] (upper image) and Na[6] (lower image). Thermal ellipsoids have been drawn at the 30% probability level and the hydrogen atoms are omitted for clarity.

These two unexpected molecules, named Na[5] in the case of **1** as starting material, and Na[6] when using **3** as starting material, displayed a new and unprecedented feature in metallocarborane chemistry: the formation of a B-C bond from a B-H one, under extremely mild conditions and in absence of any kind of metal or external electrophile. The X-ray single-crystal structures of their sodium salts were obtained. The general structure of both compounds is almost identical, as the only clear distinction is the metal cation (Co for Na[5] and Fe for Na[6]). Both structures are presented in Figure 1 (NMR, MALDI-TOF MS and crystallographic data of both compounds could be found in the S.I.). The cyclization upon B-C bond formation is clearly visible from the determined structures. The three oxygen atoms of the ether chain connecting the two dicarbollide units are coordinated to the sodium cation in both Na[5] and Na[6]. The rest of the sodium coordination sphere is occupied by three oxygen atoms from a bridging acetone molecule (coming from separation process), which binds the two metallabisdicarbollide fragments together through Na<sup>+</sup> cations, forming a dinuclear structure.

## Mechanism proposal

Recently, some compounds derived from the cobaltabisdicarbollide anion having cyclic rings with a B-C bond have been described,<sup>[15]</sup> but with no exceptions the B-C coupling has been mediated by a metal<sup>[16]</sup> or an external electrophile.<sup>[17]</sup> To explain the formation of Na[5] and Na[6], a concerted mechanism is proposed in which one THF molecule nucleophilically attacks **1** (Scheme 2), leading to the well-established dioxane ring-opening reaction<sup>[18]</sup> (this step is analogous to the polymerization process). Nevertheless, the nucleophilic attack by THF is singular as this type of ether is the only one that succeeds in the reaction (other cyclic unsaturated ethers as tetrahydropyran or dioxane failed when tested). This may be explained considering that THF is the most nucleophilic of the tested ethers. Once the intermediate molecule with the terminal THF moiety is formed, an electronic rearrangement occurs, opening the THF ring and generating a terminal carbocation. This *in-situ* generated electrophile activates the B(8')-H vertex from the second carborane semi-cage via a 3C-2e bond. A last rearrangement leads to a ring-closing reaction, forming the novel B-C bond.



**Scheme 2.** Proposed concerted mechanism for the formation of Na[5] and Na[6].

The geometrical proximity of the two participating reacting sites (O<sup>+</sup> and B-H), each one in a different dicarbollide moiety, is responsible for this two non-equivalent sites reaction. Therefore, the formation of the B-C bond in the second dicarbollide moiety is consequence of the B-O<sup>+</sup> fragment, the *in-situ* generated electrophile and the confronting B-H in the second dicarbollide unit. The absence of the latter would have precluded the B-C formation.

By revising previous mild B-C couplings, we have found some similar patterns. Having only one B-I group, a double substitution on Cs[3,3'-Co(8-I-1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>10</sub>)(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)] occurs, producing a bridging alkene,<sup>[16a]</sup> or on the same cluster, when applying Heck conditions, again a double substitution occurs.<sup>[16b]</sup> The unique disposition of the substituent on the C<sub>2</sub>B<sub>3</sub> face facilitates this cascade reaction, and evidences the uniqueness of these metallocarboranes in terms of reactivity when compared to organic substrates. Furthermore, the way of action of singly activated cobaltabisdicarbollide allows the generation of the

double substituted metallocarborane just by adequate choosing of the nucleophile.

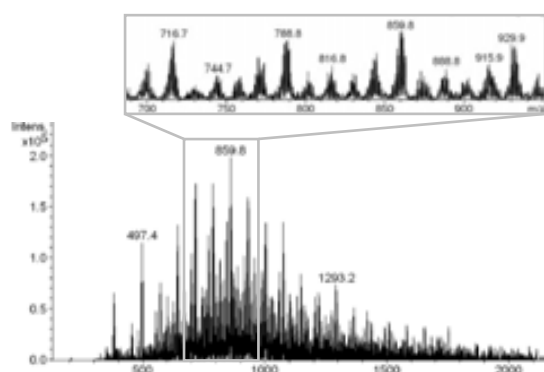
## Optimization of the polymerization process

After having observed some hints that demonstrate the formation of compounds Na[2] and Na[4], we decided to introduce several modifications in the reaction conditions to increase the yield of the desired oligomers (temperature, reaction time, addition of catalysts such as Pd(OAc)<sub>2</sub> or AlCl<sub>3</sub>, etc.). Temperature turned to be the key factor to obtain a clear and neat increase of a satisfactory reaction yield.



**Figure 2.** Highly viscous compound Na[2].

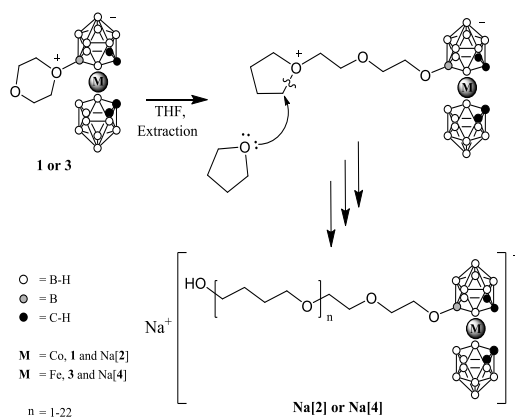
A solution of **1** in THF (0.2%, molar ratio) was refluxed for 2 days under nitrogen. Then, the solution color turned from bright orange to dark red with a considerable decrease of its fluidity (see photos in Figure 2). This new and highly viscous material corresponded to Na[2], and was characterized by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR and ESI-MS (all spectra available in the S.I.). From the <sup>1</sup>H-NMR, two prominent signals integrating the same (1:1) at 3.41 and 1.61 ppm could be seen, next to two others much smaller ones at 3.65 and 1.81 ppm (also integrating 1:1). The small peaks correspond to free THF molecules, still trapped in solution due to the very high viscosity of the material; while the large ones are assigned to polymerized THF molecules. In addition, the <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR also confirms the polymerization reaction, since the small peaks at 67.29 and 25.40 ppm are in perfect agreement with the data for free THF; while again the peaks at higher field have to correspond to the generated polyTHF chain, directly bonded to the cobaltabisdicarbollide dioxanate in Na[2]. In addition, the ESI Mass Spectrometry of this material displays a set of signals globally presenting a Gaussian shape and showing the peak with highest intensity at 859.8 Daltons, corresponding to the addition of 6 THF units (MW<sub>THF</sub> = 72.11 g/mol) plus a terminal OH unit to **1**, but also showing peaks at >2000 Daltons (>22 THF units) (see Figure 3). Each peak exhibits the typical isotopic distribution for boron-cluster compounds, which confirms that the metallocarborane is directly bonded to the polyTHF. Moreover, several other peaks are visible between each THF unit, all with the same frequency, presumably due to fragmentations of the polyTHF chain during the polymerization process. Alternatively, it may be due to the ESI-MS measuring conditions.



**Figure 3.** ESI Mass Spectrometry of the cobalt polyTHF polymer, Na[2], showing a Gaussian distribution with the most intense peak at 859.8 mass units, corresponding to the insertion of 6 THF units to **1**. The grey square is a magnification of a spectrum section.

The sequential incorporation of THF units can be interpreted as a Living Cationic Ring-Opening Polymerization (LCROP) mechanism,<sup>[19]</sup> in which the oxonium atom in **1** is the initiator of all the process. THF nucleophilically attacks the dioxane ring, producing a C-O cleavage.<sup>[18]</sup> Once this intermediate is generated, having as a distinctive feature an open dioxane ring and a closed THF ring (analogous intermediate as for the formation of Na[5] detailed initially), the reaction follows a conventional THF polymerization process, leading to the final material Na[2] characterized above (Scheme 3). The temperature increase clearly benefits the polymerization process in front of the cyclization step.

The same process happens when working with **3**. In this case, the new material, Na[4], is also formed, conferring the final product very attractive and novel electrochemical properties which will be detailed later on. As for Na[2], the ESI-MS displays a set of peaks globally showing a Gaussian distribution. In this case, the peak with the highest intensity corresponds to the insertion of 8 THF units, and peaks above 2000 Daltons are again observed (NMR and ESI-MS spectra available in the S.I.).



**Scheme 3.** Proposed mechanism. Living Cationic Ring-Opening Polymerization (LCROP) of the polyTHF polymers.

Several attempts to augment the molecular weight of the polymer by increasing the number of THF units were done by changing the metallacarborane/solvent ratio, lowering the initial

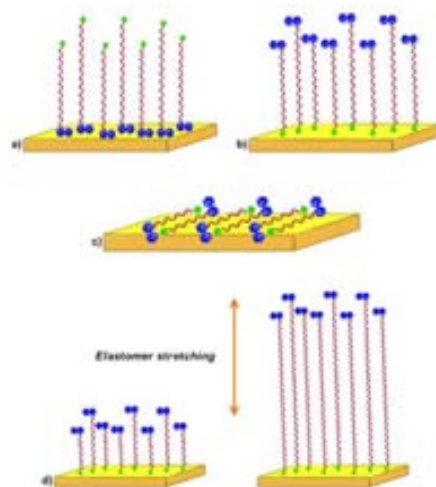
0.2% molar down to 0.1% and 0.02%, which means incrementing the ratio of the THF substrate. Table 1 displays the peak intensities (%) in the ESI-MS of the different polyTHF polymers. It is important to point out that the initial concentration of **1** and **3** has a close relation with the molecular weight of the final polymers: a rise of the amount of THF leads to a slight increase of the polymer's molecular weight.

**Table 1.** Relative intensity of the main peaks of the polyTHF polymers in the ESI-MS spectra.

Compound	% Molar	n = 4	n = 5	n = 6	n = 7	n = 8	n = 9	n = 10
<b>1</b>	0.2	87	87	100	80	67	67	43
	0.1	62	67	78	100	79	78	69
	0.02	33	58	78	100	94	81	67
<b>3</b>	0.2	57	63	74	85	100	89	67
	0.1	53	53	71	76	100	94	88

### Feasible applications

The generated oligomers, with Co and Fe respectively, with their extensible attached chain, terminal reacting group, reversible electroactive head, self-assembly capacity, lipo/hydrophilic properties and highly delocalized negative charge, are suitable for many possible applications, limited only by the imagination of the scientist. The presence of one redox electroactive end should permit to apply the electrochemical scanning microscopy technique<sup>[20]</sup> and/or the electrochemical scanning tunnelling microscopy<sup>[21]</sup> in addition to the standard AFM and STM techniques.<sup>[22]</sup> As a visual example, the molecule sought could be able to accomplish the three scenarios displayed in Figure 4a-c (not detailed in this paper). In a) the electroactive site is on the surface phase or in the bulk phase whereas the elastomer stems terminated with functional groups are ready for further derivatization; in b) the situation is reversed; and in c) the material is deposited on the surface with both ends active. In Figure 4d it is shown the envisaged stretching of the elastomer.



**Figure 4.** Proposed applications for the polyTHF metallabisdicarbollide hybrid: a) the electroactive site is bonded or adsorbed on a surface and the elastomer terminated with a functional group is free for further reactions; b) the reversed situation; c) the whole hybrid material is deposited on a surface, with its two ends free; d) stretching of the elastomer.

## Electropolymerization

In the early 2000's, our research group successfully grew polypyrrole (PPy) using Na[COSAN] as doping agent.<sup>[5a]</sup> There it was observed the use of Na[COSAN] as doping agent in conducting organic polymers, particularly PPy, that resulted in an incredible enhancement of the overoxidation capacity of the material. X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) measurements were done to confirm the homogeneity and the stoichiometry of the resulting polymer. The bulk composition of the PPy[COSAN] polymer obtained by surface analysis was  $C_{5.3}N_1B_{4.15}CO_{0.23}$ , corresponding to a Py/[COSAN]<sup>-</sup> ratio of 4.34. Moreover, the high-energy of N<sup>+</sup> shoulder is about 22% of the total N(1s) signal.<sup>[5a]</sup> Bearing in mind the prior results, further geometrical calculations confirmed this stoichiometry. The B-B diameter of the B-B longest distance in the [COSAN]<sup>-</sup> molecule is  $\approx 7.8$  Å (10.0 Å including the two hydrogens). Simple calculations performed on the unit [H-Py-Py-Py-H]<sup>2+</sup>,<sup>[23]</sup> show that the farthest two carbon atoms are separated by  $\approx 12.3$  Å, relatively close to the axial H(B)⋯(B)-H distance in [COSAN]<sup>-</sup>. A graphical display of our ideal viewing of the PPy[COSAN] layers is shown in Figure 5. From a geometrical point of view, there is a 4 to 1 proportion (4 pyrrole fragments per each [COSAN]<sup>-</sup> molecule). The before mentioned overoxidation stability of the PPy[COSAN] material<sup>[5]</sup> may be due to the unique capacity of the weakly coordinating anion [COSAN]<sup>-</sup> unit to continuously compensate the moving positive charges in the layer. The tridimensional disposition of B-H's in [COSAN]<sup>-</sup> are ideal to cover all points in space, therefore having the ability to completely compensate the cationic PPy layer.

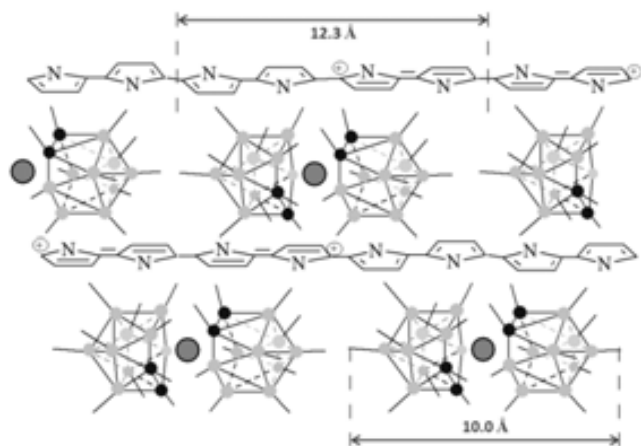


Figure 5. Graphical representation of the PPy[COSAN] polymer.

Despite the PPy[COSAN] polymer had been reported about a decade ago, the PPy[Fe(C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>], PPy[FESAN], had never been done. Its preparation now becomes appropriate taking into account the new progress made with PPy doped with electroactive anions, in which their E<sub>1/2</sub> are in between the cathodic and anodic peaks of the PPy.<sup>[6]</sup> On that basis, and considering the relevance of conducting surfaces functionalization, we considered relevant to compare the behaviour of Na[FESAN], Na[2] and Na[4] with Na[COSAN], expecting that the difference in E<sub>1/2</sub> of the electroactive species and the extensible chains in Na[2] and Na[4], would induce differences in the PPy polymer

growth and properties. First experiments were aimed to functionalize a PPy polymer deposited on a surface with the hybrid material Na[2]. The results were very revealing: on a surface in which PPy had been grown with plain Na[COSAN], new layers of PPy doped with Na[2] were deposited applying the same technique and conditions. The growth rate was, however, significantly lowered, being at least two orders of magnitude smaller than for the PPy[COSAN]. This result opened the possibility to generate easily controlled conductive surface modification. To further confirm this hypothesis, four different experiments were conducted, all of them targeted to the electrodeposition of the PPy polymer on a Pt electrode in a three-electrode cell. All experimental conditions were equal, differing only in the doping agents used: a) Na[COSAN]; b) Na[2]; c) Na[FESAN]; and d) Na[4].

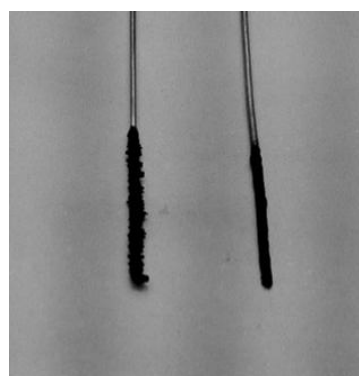
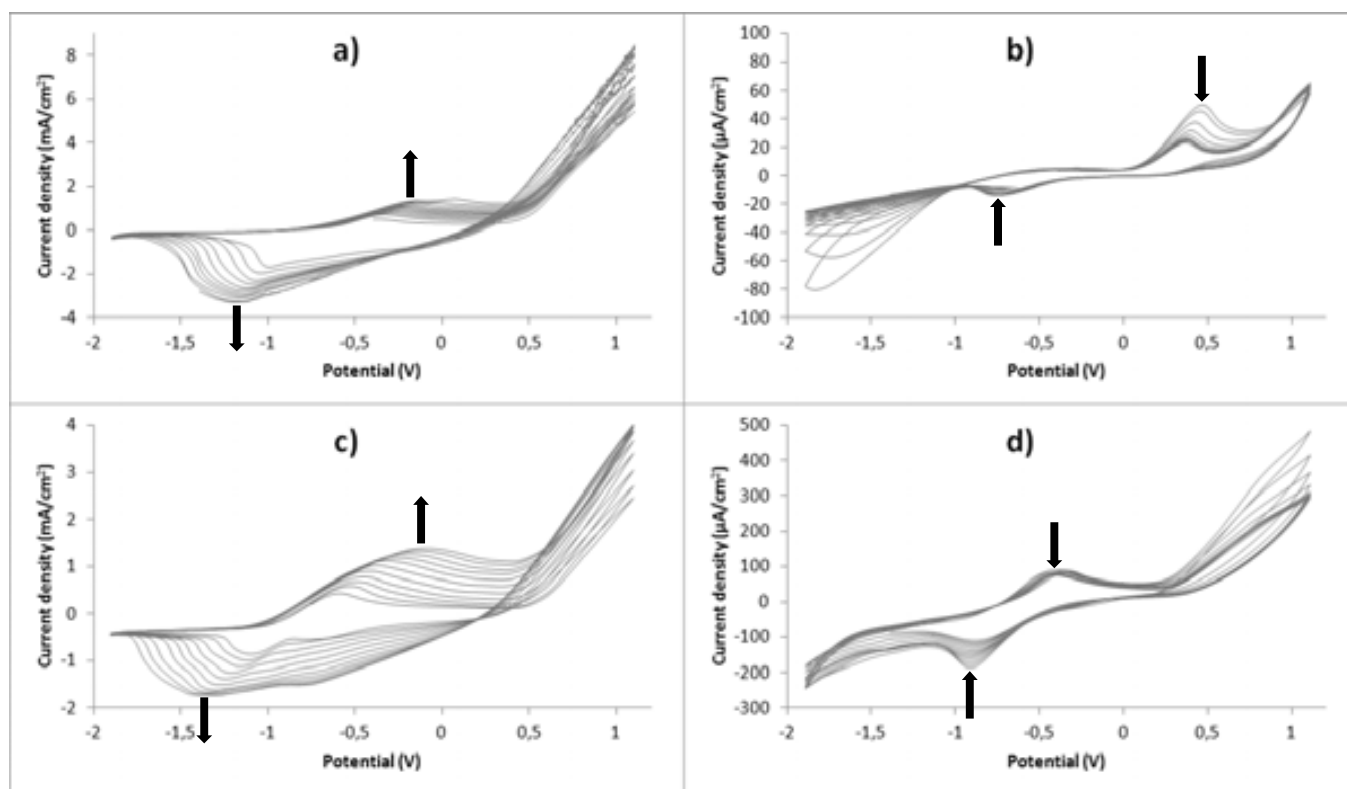


Figure 6. Pt electrodes after growing during 20 cycles PPy with Na[COSAN] (left) and with Na[2] (right) as doping agent.

The results of these experiments support the former preliminary studies: while the pristine metallacarboranes facilitate the growth of PPy, the hybrid polyTHF metallacarboranes, Na[2] and Na[4], produce much thinner layers of PPy (see photos of the coated Pt electrodes in Figure 6). The electropolymerizations were done following potential ramps similar to the cyclic voltammetry. Following each new cycle, the PPy growth for a) and c) increases in a scale of 1-2 mA/cm<sup>2</sup> (current density), whereas for b) and d) the evolution is in a scale of 1-150 μA/cm<sup>2</sup>, with the more steeply growth being in the first cycle and then decreasing to zero (Figure 7). These data confirmed that the parent metallacarboranes, Na[COSAN] and Na[FESAN], allow the PPy to grow without limits, increasing its conductivity after each cycle. However, when Na[2] or Na[4] are the doping agents, the conductivity decays dramatically until flattening up the signal. This indicates that the electrode is modified in a controlled manner with a very thin layer of the novel material and, moreover, the presence of the polyTHF units does not allow the deposition of additional layers of PPy. The preliminary conclusion is that the polyTHF fragments beam away from the surface, not allowing the deposition of new polymer layers, and so ceasing the growth of the material. To confirm this, a Pt electrode covered with a thin layer of PPy[2] was electropolymerized with a new electrolytic solution made of Py and Na[COSAN]. No PPy was detected to grow in such scenario. Therefore, it has been proven that the hybrid polyTHFs, Na[2] and Na[4], are very adequate and stable materials to modify surfaces, leaving free functionalities ready for further processing into polymers for multifunctional materials.



**Figure 7.** Cyclic voltammograms of the electrodeposition of PPy with different doping agents: a) Na[COSAN]; b) Na[2]; c) Na[FESAN]; and d) Na[4]. The arrows indicate the respective increase or decrease of the successive cyclic voltammograms.

Recently we reported that the cathodic and anodic peaks separation of PPy doped with a redox active anion is related to the proximity of the  $E_{1/2}$  from the doping redox couple to the  $E_{1/2}(\text{PPy}^+/\text{PPy})$ , which is fairly constant and near  $-0.65$  V. We confirmed this result by gradually modifying the redox potential of [COSAN]<sup>-</sup>, by binding halogen groups in its periphery to yield compounds of formula  $X_n[\text{Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11-(n-y)})(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11-y})]$ , that for simplicity are named  $X_n[\text{Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]$ , being  $X = \text{Cl}$  or  $\text{I}$ .<sup>[6]</sup> The redox potential of these halogenated species shift to more anodic positions when increasing  $n$ . Thus, in a stepwise manner,  $E_{1/2}$  approaches  $E_{1/2}(\text{Py}^+/\text{Py})$ , and the  $\Delta E_p$  (anodic/cathodic gap) gets narrowed.<sup>[6b]</sup> In this way, the  $E_{1/2}$  of [FESAN]<sup>-</sup> is  $-0.79$  V, very close to  $E_{1/2}(\text{PPy}^+/\text{PPy})$ , thus  $\Delta E_p$  (anodicPPy/cathodicPPy) is narrowed, and is consistent with the studies done on  $X_n[\text{Co}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]$ . The same occurs with PPy[4], also containing a [FESAN]<sup>-</sup> moiety, that produces very nice electropolymerization curves, also with a smaller  $\Delta E_p$  gap (of about  $0.5$  V) than for Na[COSAN].<sup>[6b]</sup> However, contrary to any other situation reported by using  $[\text{M}(\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]$  doping agent derivatives, and in agreement with the preliminary experiments indicated above, the successive electropolymerization  $I/V$  curves of the hybrid materials Na[2] and Na[4] show a decreasing intensity, consequence of the polyTHF branches (see Figure 7).

## Conclusion

A reversible redox active, metallocene type, cobalta- and ferrabisdicarbollide molecule with self-assembling capabilities has been linked to an elastomeric moiety to generate a versatile molecule with great capacity for surface modification/functionalization, along with length/volume adjustment. Following surface modification, the functional group at the end of the branch opens up the way to customize further functionalizations. One among the many possibilities is to generate nano or microchannels regulated by an applied voltage difference. In this work, the resulting hybrid polymers, polyTHF-cobaltabisdicarbollide dioxanate, Na[2], or polyTHF-ferrabisdicarbollide dioxanate, Na[4], have been used to functionalize surfaces of Pt, employing them as doping agents for polypyrrole electropolymerization. The polyTHF branch prevents an extended growth of PPy when using Na[2] or Na[4] as doping agents (the polyTHF fragments beam away from the surface, inhibiting the deposition of further polymer layers and ceasing the growth of the material). Before the current study, the redox active [FESAN]<sup>-</sup> and its derivatives, such as Na[4], had never been utilized as doping agents to grow PPy. Its  $E_{1/2}$  is very close to the  $E_{1/2}(\text{Py}^+/\text{Py})$ , producing a considerable narrowing of the  $\Delta E_p$  (anodicPPy/cathodicPPy) with regard to PPy doped with other electroactive (or not) anions, that do not satisfy the former condition. A possible pathway for the formation of the hybrid polyTHF metallocenabisdicarbollide is reported based on an end

product in which a B-C coupling occurred in absence of a metal catalyst as well as an external electrophile, at room temperature. A requirement for the process to occur is that the reactive sites have to be confronted and close to each other. This rare case of reactivity furnishes new details for a better understanding of both nature and behavior of metallacarboranes, whose substitution patterns are still fairly unknown.

## Acknowledgements

This research has been financed by MEC (CTQ 2010-16237) and Generalitat de Catalunya (2009/SGR/00279). Màrius Tarrés is enrolled in the PhD program of the UAB. M. T. and A. M. C. thank MICINN for FPU predoctoral grants.

**Keywords:** metallacarboranes • elastomer • polypyrrole • redox active • multifunctional materials

- [1] a) A. D. Ryabov, V. S. Kurova, V. N. Goral, M. D. Reshetova, J. Razumiene, R. Simkus, V. Laurinavicius, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 600; b) M. E. Plonska, A. de Bettencourt-Dias, A. L. Balch, K. Winkler, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 4122; c) N. Y. Shim, D. A. Bernards, D. J. Macaya, J. A. de Franco, M. Nikolou, R. M. Owens, G. G. Malliaras, *Sensors* **2009**, *9*, 9896.
- [2] P. Stepnickam, in *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*, John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom, **2008**.
- [3] M. Corsini, F. Fabrizi de Biani, P. Zanello, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1351.
- [4] a) I. Sivaev, V. Bregadze, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 783; b) F. Teixidor, C. Viñas, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2183; c) M. F. Hawthorne, J. I. Zink, J. M. Skelton, M. J. Bayer, C. Liu, E. Livshits, R. Baer, D. Neuhauser, *Science* **2004**, *303*, 1849.
- [5] a) C. Masalles, S. Borrós, C. Viñas, F. Teixidor, *Adv. Mat.* **2000**, *12*, 1199; b) C. Masalles, S. Borrós, C. Viñas, F. Teixidor, *Adv. Mat.* **2002**, *14*, 449.
- [6] a) P. González-Cardoso, A. I. Stoica, P. Farràs, A. Pepiol, C. Viñas, F. Teixidor, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6660; b) A. Pepiol, F. Teixidor, R. Sillanpää, M. Lupu, C. Viñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12491.
- [7] a) G. Torres-Gómez, E. M. Tejada-Rosales, P. Gómez-Romero, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3693; b) M. Knite, K. Ozols, J. Zavickis, V. Tupureina, I. Klemenoks, R. Orlovs, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2009**, *9*, 3587; c) M. J. Nunes, B. Ouyang, C. A. Sundback, N. Lang, I. Friehs, S. Mureli, I. Pomerantseva, J. McFadden, M. C. Mochel, O. Mwizerwa, P. del Nido, D. Sarkar, P. T. Masiakos, R. Langer, L. S. Ferreira, J. M. Karp, *Adv. Mat.* **2013**, *25*, 1209.
- [8] a) P. Matějčíček, P. Cígler, K. Procházka, V. Král, *Langmuir* **2006**, *22*, 575; b) C. Viñas, M. Tarrés, P. González-Cardoso, P. Farràs, P. Bauduin, F. Teixidor, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5062.
- [9] a) Y. Lee, S. Sadki, B. Tsuie, J. R. Reynolds, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2234; b) A. Calhoun, G. Holden, H. R. Kricheldorf, in *Thermoplastic Elastomers*, Hanser Gardner Publications (3rd Edition), Cincinnati, USA, **2004**; c) J. F. Morin, N. Drolet, Y. Tao, M. Leclerk, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4619.
- [10] a) J. Plešek, S. Hermanek, H. Nöth, A. Franken, in the *Ninth International Meeting on Boron Chemistry*, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg, Germany, July 14-18, **1996**, Poster 82; b) J. Plešek, S. Hermánek, A. Franken, I. Cisarová, C. Nachtigal, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 47; c) F. Teixidor, J. Pedrajas, I. Rojo, C. Viñas, R. Kivekäs, R. Sillanpää, I. Sivaev, V. Bregadze, S. Sjöberg, *Organometallics* **2003**, *22*, 3414; d) J. Plešek, B. Grüner, J. Macháček, I. Cisarová, J. Cáslavsky, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4801.
- [11] A. Winter, S. Hoepfner, G. R. Newkome, U. S. Schubert, *Adv. Mat.* **2011**, *23*, 3484.
- [12] G. Pruckmayr, P. Dreyfuss, M. P. Dreyfuss, in *Polyethers, Tetrahydrofuran and Oxetane Polymers*, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons Inc., **1996**.
- [13] a) S. H. Lim, E. J. Cha, J. Huh, C. H. Ahn, *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, *210*, 1734; b) L. M. Hall, B. J. Anderson, Z. F. Zukoski, K. S. Schweizer, *Macromolecules* **2009**, *42*, 8435.
- [14] B. J. McCarthy, T. E. Hogen-Esch, *Macromolecules* **1996**, *29*, 3035.
- [15] J. Plešek, B. Grüner, V. Sicha, V. Bohmer, I. Cisarova, *Organometallics* **2012**, *31*, 1703.
- [16] a) I. Rojo, F. Teixidor, R. Kivekäs, R. Sillanpää, C. Viñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14720; b) P. Farràs, D. Olid-Britos, C. Viñas, F. Teixidor, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *16*, 2525.
- [17] D. Olid-Britos, C. Viñas, F. Teixidor, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12936.
- [18] A. Semioshkin, I. Sivaev, V. Bregadze, *Dalton Trans.* **2008**, *8*, 977; and references therein.
- [19] A. Kajiwara, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1998**, *31*, 3489.
- [20] P. Sun, F. O. Laforge, M. V. Mirkin, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 802.
- [21] T. H. Treutler, G. Wittstock, *Electrochim. Acta* **2003**, *48*, 2923.
- [22] W. Haiss, R. J. Nichols, H. van Zalinge, S. J. Higgins, D. Bethell, D. J. Schiffrin, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 4330.
- [23] Although there is approximately one positive charge every four pyrrole units, theoretically it is more appropriate to consider that a bipolaron exists in four units, while the next four have zero charge. a) J. L. Bredas, J. C. Scott, K. Yakushi, G. B. Street, *Phys. Rev. B: Condens. Matter* **1984**, *30*, 1023; b) E. T. Kang, H. C. Ti, K. G. Neoh, T. C. Tan, *Polym. J.* **1988**, *20*, 399; c) A. Yfantis, G. Appel, D. Schmeisser, V. Yfantis, *Synth. Met.* **1999**, *106*, 187.

Received: ((will be filled in by the editorial staff))

Revised: ((will be filled in by the editorial staff))

Published online: ((will be filled in by the editorial staff))

## FULL PAPER

The linkage of a redox active fragment with a stretchable polymer (polyTHF) has been achieved. The polymerization mechanism is explained through an unexpected cyclization process, with the formation of a novel B-C bond in the absence of any metal or external electrophile. Surface functionalization of a Pt electrode by the electropolymerization of pyrrole doped with the polyTHF hybrid materials has been done.



## ■ Electroactive polymers

*M. Tarrés, C. Viñas, A. M. Cioran, M. M. Hänninen, R. Sillanpää, F. Teixidor\**

■ ■ - ■ ■

**Towards Multifunctional Materials  
Incorporating Elastomers and  
Reversible Redox Active Fragments**



