

1. INTRODUCCIÓN

1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.

La Química Supramolecular es la disciplina dentro de la Química que se encarga de estudiar el autoensamblaje supramolecular. Es un área multidisciplinar que ha experimentado gran auge en las últimas dos décadas. Su principal propulsor, Jean-Marie Lehn, ganador del premio Nobel en 1987, fue el primero en definirla como “la Química más allá de la molécula” en referencia a las entidades organizadas que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas mediante interacciones intermoleculares.¹ A partir de los descubrimientos en 1987, la Química Supramolecular se extendió a múltiples disciplinas y campos como la química de la coordinación, química física, bioquímica, ciencia de los materiales o nanotecnología.² El proceso mediante el cual se produce dicha asociación se denomina autoensamblaje supramolecular.

Coloquialmente, se utilizan otras expresiones para referirse a la Química Supramolecular, como “la química del enlace no covalente” o “la química del ensamblaje molecular y las fuerzas intermoleculares”. De cualquier modo, todas las expresiones mencionan el carácter no covalente de las interacciones que se establecen para dar lugar a las estructuras supramoleculares. De acuerdo con Jean-Marie, las estructuras supramoleculares son entidades complejas formadas por la asociación de dos o más especies enlazadas a través de fuerzas débiles.³

1.2. INTERACCIONES INTERMOLECULARES.

Las interacciones intermoleculares son de vital importancia para el diseño y la comprensión de procesos de autoensamblaje supramolecular, tanto en sistemas sintéticos como biológicos, y también en procesos de reconocimiento molecular. Por tanto, es muy importante conocer los distintos tipos de interacciones no covalentes y sus propiedades para el diseño de sistemas artificiales con elevada eficiencia y selectividad.

Los distintos tipos de interacciones no covalentes se clasifican teniendo en cuenta su direccionalidad, su fuerza y distancia o ángulo de enlace.¹ A continuación, se comentan las características principales de los tipos más importantes de fuerzas no covalentes.

¹ Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, **1995**.

² Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*; New York Marcel Dekker, **2004**.

³ Beer, P.D.; Gale, P.A.; Smith, D. K. *Supramolecular Chemistry*; Oxford, **1999**.

1.2.1. INTERACCIONES ELECTROSTÁTICAS.⁴

Las interacciones electrostáticas se pueden clasificar en interacciones ion-ion, ion-dipolo y dipolo-dipolo, basadas en la atracción o repulsión coulombiana entre cargas opuestas (Figura 1). Las interacciones ion-ion son no-direccionales, por lo que resultan poco útiles en procesos de autoensamblaje al no ser fácil el control de la estructura final. Mientras que en las interacciones ion-dipolo y dipolo-dipolo sí lo son, situándose el dipolo perfectamente alineado para una óptima eficiencia del enlace. La gran fuerza de las interacciones electrostáticas ha hecho que sea una herramienta muy importante en química supramolecular para conseguir uniones fuertes.

Estas interacciones electrostáticas son la base de actuación de muchos receptores para cationes (éteres corona, criptandos y esferandos) y aniones (macrobiciclos de poliamonio protonados o alquilados).³

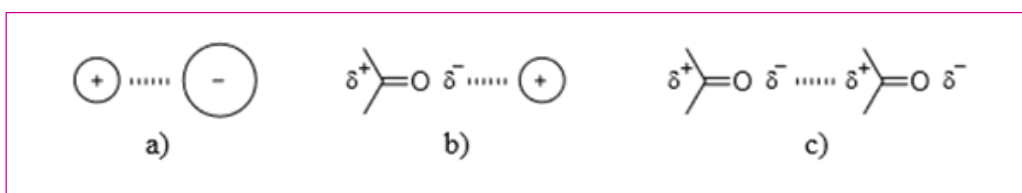


Figura 1. Tipos de interacciones electrostáticas: a) ion-ión. b) ion-dipolo. c) dipolo-dipolo.

1.2.2. ENLACE DE HIDRÓGENO.⁵

El enlace de hidrógeno puede considerarse como un tipo particular de interacción dipolo-dipolo. Se trata de una interacción atractiva entre un dador de enlace de hidrógeno y un aceptor de enlace de hidrógeno (base de Lewis). Los dadores de hidrógeno normalmente se encuentran en átomos de hidrógeno unidos a átomos electronegativos, como son el oxígeno o el nitrógeno. Los aceptores de hidrógeno normalmente son grupos que poseen un par de electrones no compartido.

La direccionalidad de este tipo de enlace y su fortaleza (4-120 kJ·mol⁻¹) lo hacen muy útil en química supramolecular. La fortaleza depende tanto del átomo electronegativo al que está unido el hidrógeno como de la geometría de la interacción (Figura 2).

⁴ Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, USA, 2006, 162.

⁵ Jeffery, G. A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1997.

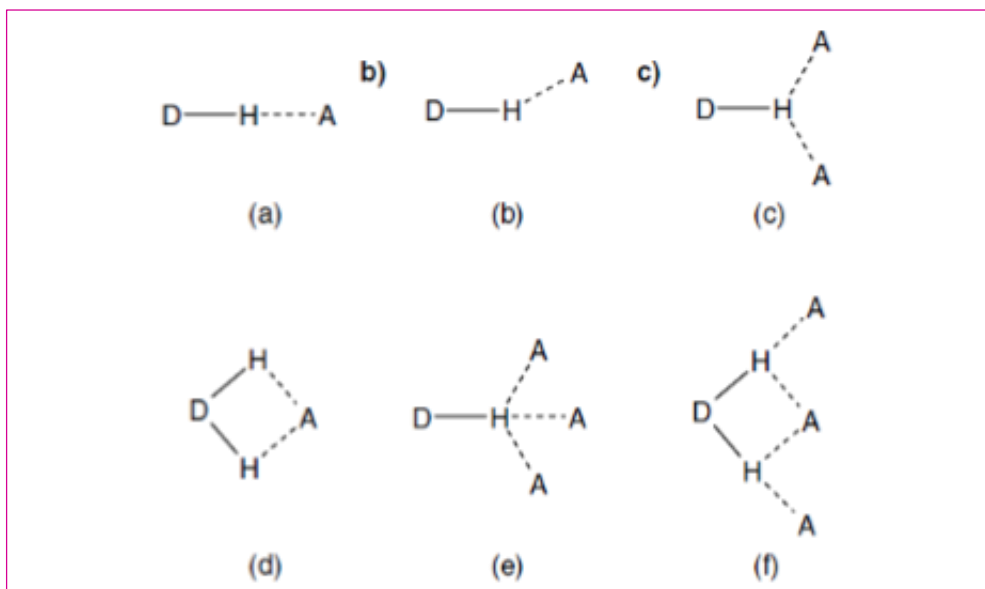


Figura 2. Tipos de geometrías en la formación de enlaces de hidrógeno: (a) lineal; (b) girado; (c) bifurcado en el dador; (d) bifurcado en el aceptor; (e) trifurcado; (f) bifurcado en dos centros.

Esta interacción está presente en muchos sistemas biológicos, como la doble hélice de ADN.⁶ En la Figura 3 se representa un ejemplo de autoensamblaje a partir de los componentes artificiales y guiado por enlaces de hidrógeno.

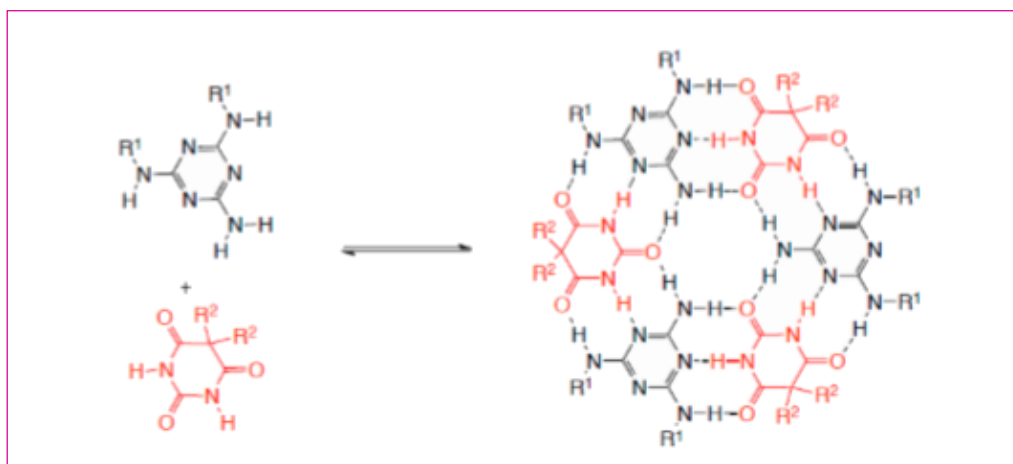


Figura 3. Ejemplo de autoensamblaje supramolecular mediante enlaces de hidrógenos.⁷

⁶ Watson, J. D.; Crick, F. H. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1953**, *18*, 123.

⁷ Diedierich, F.; Stang, P.; Tykwinsky, R. R. *Modern Supramolecular Chemistry. Strategies for Macrocyclic Synthesis*; Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.

1.2.3. INTERACCIONES π -CATION.⁸

Presentan una fortaleza entre 5 y 80 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y se producen entre un catión y un sistema aromático, principalmente mediante fuerzas electrostáticas. Esta interacción se produce, por ejemplo, entre el ion K^+ y el benceno, surgiendo fuerzas electrostáticas entre el K^+ y la nube π del benceno (Figura 4).

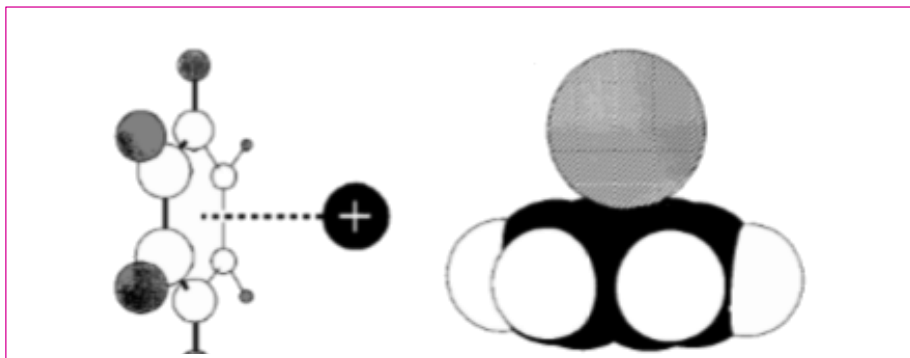


Figura 4. Interacción entre el catión potasio y una molécula de benceno.

No se puede incluir el caso del ferroceno puesto que es una interacción entre orbitales, más fuerte que una interacción π -catión.⁹

1.2.4. INTERACCIONES π -ANIÓN.

La diferencia de carga entre el anillo aromático neutro y el anión, posibilita la existencia de una atracción electrostática. Por ejemplo, Kochi y colaboradores¹⁰ han demostrado la formación de complejos de transferencia de carga entre aniones y una gran variedad de compuestos deficientes en carga.

1.2.5. INTERACCIONES π - π

Las interacciones π - π son interacciones débiles que tienen lugar entre dos sistemas π , generalmente uno π deficiente y otro π excedente. Estas interacciones son combinación de fuerzas electrostáticas, efectos hidrofóbicos, dipolo-dipolo o transferencia de carga entre un dador y un aceptor de electrones, fuerzas repulsivas entre las nubes o efectos solvatofóbicos.

⁸ Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303.

⁹ Elschenbroich, C. *Organometallics: A Concise Introduction*, 3rd Edn, VCH, Weinheim, Germany, **2006**.

¹⁰ Rosokha, Y. S.; Lindeman, S. V.; Rosokha, S. V., Kochi, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4650.

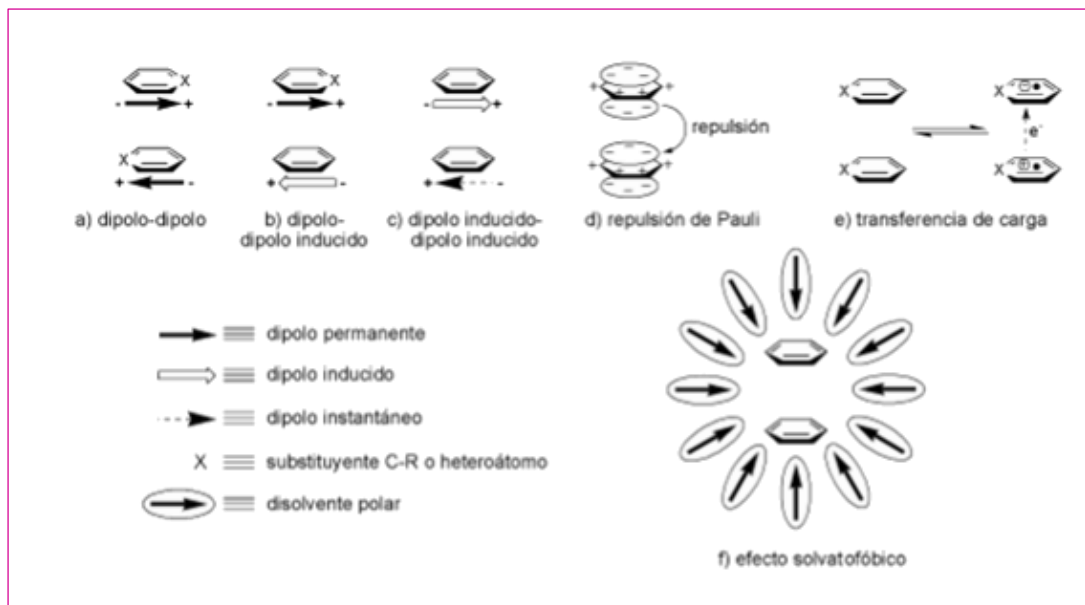


Figura 5. Diferentes tipos de fuerzas que dan lugar a las interacciones π - π .

En la asociación entre dos anillos aromáticos pueden darse dos disposiciones (dos tipos de interacciones π), las cuales se muestran en la Figura 5A.

- I. Interacción cara-cara (*face to face*). Los anillos aromáticos se encuentran situados de manera paralela, aunque habitualmente estos no suelen encontrarse alineados perfectamente sino que se encuentran ligeramente desplazados uno con respecto al otro.
- II. Disposición en forma de T. Los anillos aromáticos se encuentran situados de forma perpendicular creando una geometría en forma de T.

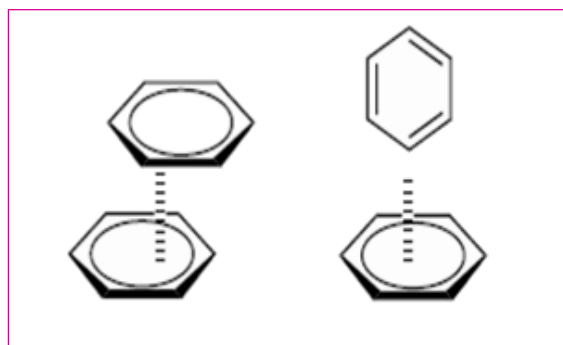


Figura 5A. Conformación cara-cara y cara-lado.

Para explicar estos dos posibles modos de interacción, en 1990, Hunter y Sanders¹¹ plantean un modelo para comprender este tipo de interacciones π - π de apilamiento molecular basado en fuerzas electrostáticas y de Van der Waals. El modelo considera de manera independiente el sistema σ y el sistema π del anillo aromático que queda formado por tres capas: una central constituida por el esqueleto σ y con carga $+1$, y dos capas con carga $-1/2$ para el sistema π (Figura 6).

Mediante este sencillo modelo es posible justificar las interacciones atractivas cara-cara, con desplazamiento lateral, y en "T", así como la repulsión de la interacción cara-cara, sin desplazamiento lateral.

De acuerdo a lo anterior se puede llegar a las siguientes conclusiones:

- I. La repulsión π - π es predominante en disposiciones cara-cara alineadas.
- II. La atracción π - σ es predominante en interacciones de tipo T.
- III. La interacción π - σ es mayoritaria en apilamientos entre anillos desplazados.

Las interacciones "cara-cara" son más fuertes en sistemas π -deficientes, ya que presentan una menor densidad de carga y se reduce la repulsión entre nubes π próximas. De especial importancia es la interacción entre anillos π deficientes- π excedentes, que suelen dar interacciones relativamente fuertes que aumentan la estabilidad de estos sistemas.

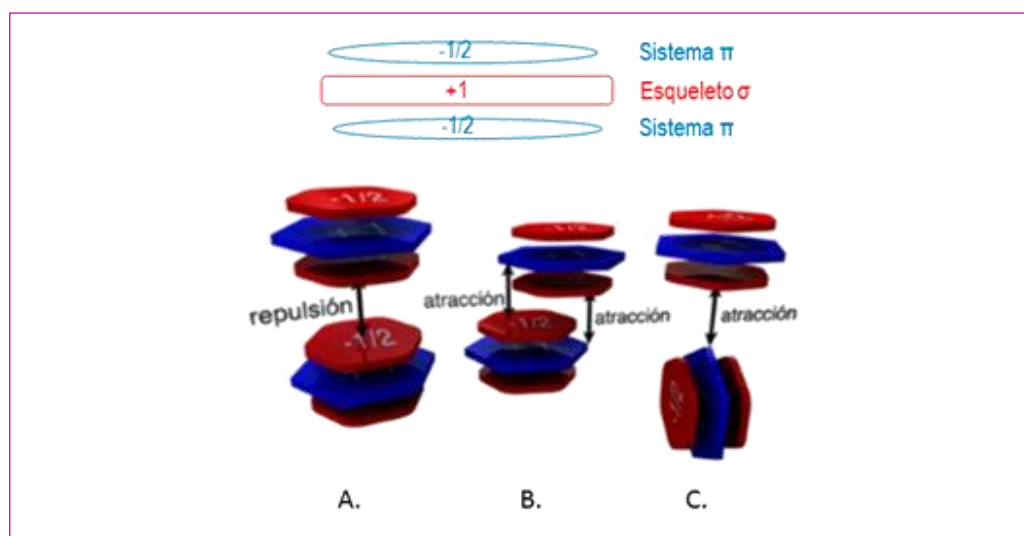


Figura 6. Representación esquemática del modelo de Sanders y Hunter.

¹¹ Hunter, C.A; Sanders, J. K. M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525.

1.2.6. FUERZAS DE VAN DER WAALS.

Se producen debido a la polarización de una nube electrónica por efecto de la proximidad de otro núcleo que causa una interacción electrostática débil. Este tipo de interacción entre moléculas electrónicamente neutras disminuye de manera brusca con la distancia. Es una interacción dipolo-dipolo entre dipolos inducidos de moléculas adyacentes. Incluye las fuerzas de dispersión de London, dipolo instantáneo-dipolo inducido y las fuerzas de Debye, dipolo permanente-dipolo inducido. Esta interacción es poco útil para el diseño de estructuras supramoleculares, debido a que es no direccional y poco intensa ($5 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Aun así, debido a su marcado carácter cooperativo contribuye a la formación de complejos de inclusión, agregados supramoleculares en los cuales una molécula orgánica se introduce en la cavidad hidrofóbica de un receptor.

1.2.7. EFECTO HIDROFÓBICO.¹²

Este tipo de interacción presenta un papel muy importante en la Química Supramolecular. Por ejemplo, resulta clave en la asociación de ciclofanos y ciclodextrinas con moléculas orgánicas, o también en sistemas biológicos, como por ejemplo en la creación y mantenimiento de estructuras proteicas o en el mantenimiento de la bicapa fosfolipídica. Cuando una molécula apolar se encuentra en un medio polar, por ejemplo acuoso, las moléculas de disolvente alrededor del sustrato apolar se encuentran formando una estructura rígida que interacciona débilmente con el sustrato, siendo favorable la exclusión de esos grupos o moléculas apolares del seno de la disolución polar. Este hecho se conoce como efecto hidrofóbico y presenta dos componentes energéticos: entálpica y entrópica (Figura 7). Si el sustrato apolar se introduce en el interior de la cavidad hidrofóbica de un receptor que también se encuentre en la disolución polar, se liberan las moléculas de agua alrededor del sustrato y las que se encuentran ocupando la cavidad del receptor. Estas moléculas de agua interaccionan débilmente tanto con el sustrato como en el interior de la cavidad, pero interaccionan fuertemente con el medio acuoso a través de enlaces de hidrógeno, lo que eventualmente aumenta la entalpía del sistema. Además, al liberarse las moléculas de agua se produce un aumento de la entropía del sistema.

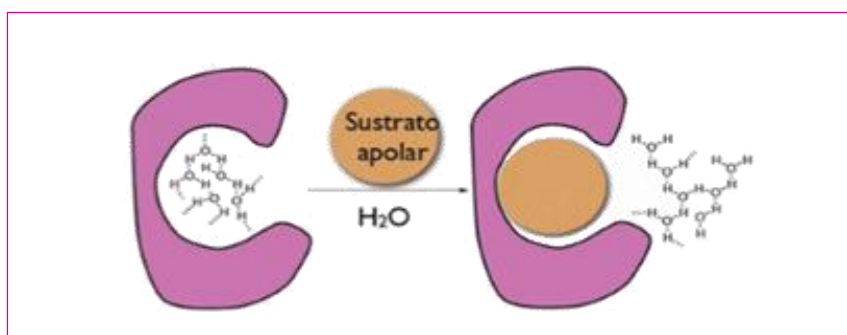


Figura 7. Interacciones hidrofóbicas.

¹² Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J. *J. Phys. Chem.* **2002**, 106, 521.

1.3. LA QUÍMICA DEL RECONOCIMIENTO MOLECULAR.

La química del reconocimiento molecular o la química sustrato-receptor implica el reconocimiento entre al menos dos entidades moleculares. Quizás, el ejemplo más sencillo de agregado supramolecular, se corresponde con aquel en el que dos moléculas, un receptor y un sustrato, se reconocen e interaccionan entre sí para formar una entidad supramolecular receptor-huésped. El receptor (*“host”*) y el sustrato (*“guest”*), deben ser complementarios en sus sitios de unión, es decir aquellas regiones que pueden participar en algún tipo de interacción enlazante. Estos compuestos se conocen como complejos de inclusión. El receptor (*“host”*), es una molécula orgánica o ion que presenta sitios de enlace complementarios (átomos dadores que se comportan como bases de Lewis, dadores de enlace de hidrógeno, etc...) para el sustrato (*“guest”*), un compuesto orgánico, un ion o una unión entre un ligando y un metal (catión metálico que se comporta como ácido de Lewis, aceptor de enlace de hidrógeno, etc...).

Un ejemplo muy común de receptor biológico son las enzimas, que presentan centros activos como zona de anclaje de sustratos o los receptores macrocíclicos de iones.

1.4. AUTOENSAMBLAJE SUPRAMOLECULAR

El otro gran hito de la Química Supramolecular es el autoensamblaje como medio de obtención de estructuras complejas. Se define como la asociación espontánea y reversible de moléculas o iones para formar complejos supramoleculares mayores de acuerdo a la información intrínseca contenida en las propias moléculas.¹³

En la segunda mitad del siglo XX es cuando surge este nuevo concepto por Jean-M. Lehn, definiendo el autoensamblaje como “la evolución hacia el confinamiento espacial a través de la interconexión espontánea de unos pocos o varios componentes resultando en la formación de entidades discretas o extensas a un nivel molecular (covalente) o supramolecular (no covalente).¹⁴ Esta definición introduce la diferenciación entre autoensamblaje molecular y supramolecular, entendiéndose por este último el que implica interacciones no covalentes en el proceso, ya sean enlaces de hidrógeno, enlaces de coordinación, etc.

El autoensamblaje supramolecular, objeto de estudio en este proyecto, constituye una importante estrategia de síntesis que permite la obtención de estructuras de masas superiores a 1000 uma, lo cual constituye un reto para la química molecular. Además, presenta importantes ventajas frente a la química molecular:

¹³ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; Eds. Wiley: Chichester; UK, 2009.

¹⁴ Lehn, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89.

- I. Eficiencia: Se pueden obtener grandes estructuras con mayor eficiencia mediante el autoensamblaje de subunidades que mediante síntesis convencional.
- II. Economía de la información: Utilizando solo una o pocas subunidades repetidas para construir una estructura grande se reduce la cantidad de información necesaria.
- III. Autocorrección: El uso de enlaces relativamente débiles permite corregir imperfecciones durante el proceso de ensamblaje.

En la naturaleza se observan ejemplos de autoensamblaje supramolecular desde el principio de la vida como es el caso de la doble hélice de ADN, que se mantiene unida a través de interacciones débiles.

1.5. ROTAXANOS Y PSEUDORROTAXANOS.

El término "rotaxano" deriva de las palabras latinas "rueda" y "eje", describe un compuesto que consiste en una especie lineal (a veces llamado "guest" (huésped)) insertada en una especie cíclica (a veces llamada "host" (receptor)) y estabilizada por fuerzas no covalentes. El componente lineal suele presentar unos grupos voluminosos en sus extremos que impiden el proceso de desenhebrado. Las estructuras en las que la molécula lineal puede escaparse del macrociclo son conocidos como pseudorrotaxanos.

"Pseudo" significa falso, por lo que "pseudorrotaxano" significa falso rotaxano, ya que en los extremos no tiene grupos voluminosos, permitiendo el equilibrio entre las tres especies. A veces, un pseudorrotaxano con un solo grupo voluminoso se llama semirrotaxano.¹⁵ Los pseudorrotaxanos son precursores necesarios para la formación de catenanos y rotaxanos.

La composición química de un catenano o un rotaxano es idéntica a la composición de los dos o más componentes que lo forman, sin embargo, el ensartado de uno de los componentes a través del otro tiene consecuencias importantes para las propiedades físicas y químicas del compuesto resultante.

Las bolas grises representan grupos voluminosos.

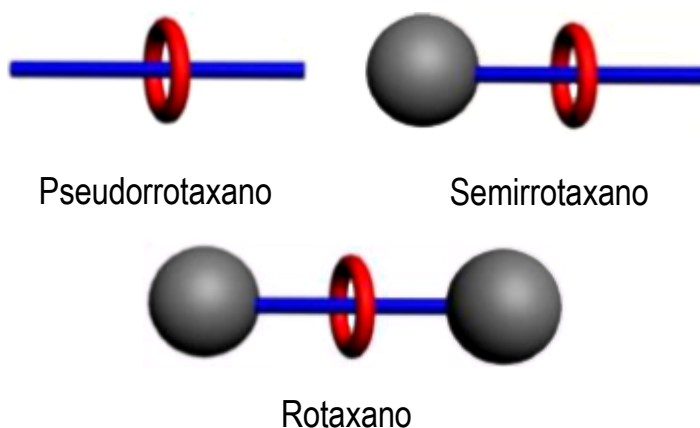


Figura 8. Representaciones de Pseudorrotaxano, Semirrotaxano y Rotaxano.

¹⁵ Min Xue[†], Yong Yang[‡], Xiaodong Chi[†], Xuzhou Yan[†], and Feihe Huang[†].; *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 7398–7501.

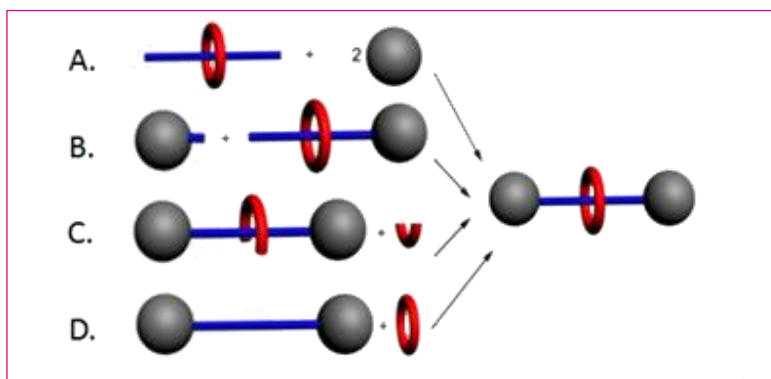


Figura 9. Metodologías sintéticas en la preparación de Rotaxanos.

Cuatro tipos de mecanismos típicos para la construcción de rotaxanos se muestran en la Figura 9. La figura 9A muestra el método de “*capping*” (tapado), en el que el ciclofano rodea la molécula lineal para formar un pseudorrotaxano, con posterior taponamiento evitando que se desenheben para formar el rotaxano. La Figura 9B muestra el método de “*snapping*” (bloqueo). La Figura 9C esquematiza la metodología de “*clipping*” (cerramiento), en el cuál el ciclofano se forma sobre la molécula lineal bloqueada. El método de “*slipping*” (deslizamiento), consiste en paso forzado del componente lineal bloqueado a través del ciclofano (Figura 9D).

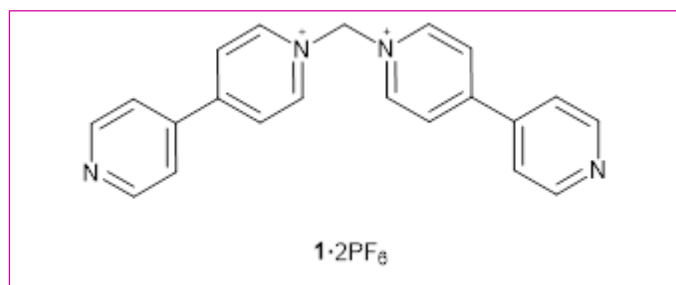
2. OBJETIVOS

El autoensamblaje es una herramienta muy útil que permite obtener nuevas estructuras moleculares, imposibles de obtener mediante la química covalente tradicional. Así, se pueden obtener estructuras de gran tamaño o complejidad de forma sencilla, partiendo en numerosas ocasiones de unidades muy sencillas.

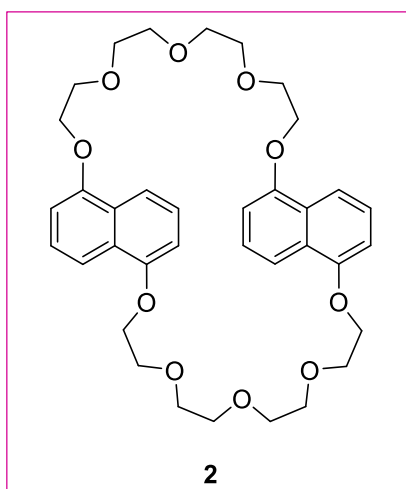
Siguiendo una de las principales vías de investigación desarrollada por el grupo de investigación QOSBIOS, este trabajo se centra en la obtención de pseudorrotaxanos mediante autoensamblaje molecular.

En este contexto, los objetivos de este trabajo de fin de grado han sido:

- I. Obtención del ligando $1 \cdot 2PF_6$ (sal de hexafluorofosfato de 1,1'-metiliditi-4,4'-bipiridin-1-io) a partir de la 4,4'-bipiridina. Tratamiento de la 4,4'-bipiridina con dibromometano en acetonitrilo. Posterior cambio de contraión con exceso de KPF_6 .



- II. Obtención del ciclofano 1,5-DN-[38]-corona-10, mediante el último método descrito en la bibliografía.¹⁷



- III. Obtención, mediante autoensamblaje supramolecular de 3 pseudorrotaxanos del ligando $1 \cdot 2PF_6$ con los ciclofanos DN38C10 (**2**), 18C6 (**3**) y DB24C8 (**4**) (Figura 10).

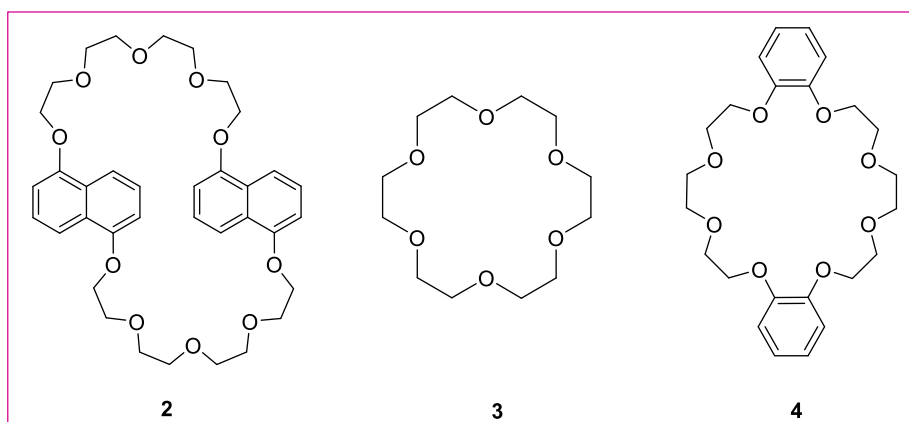


Figura 10. Ciclofanos utilizados en el autoensamblaje de pseudorrotaxanos. Los ciclofanos **3** y **4** son comerciales.

- IV. Estudio de las interacciones entre el ligando $1 \cdot 2PF_6$ con los ciclofanos DN38C10 (**2**), 18C6 (**3**) y DB24C8 (**4**) (Figura 10).
- V. Determinación de la estequiometría de la reacción entre el ligando $1 \cdot 2PF_6$ con el ciclofano DB24C8 (**4**).
- VI. Cálculo de la constante de asociación mediante el método UV-Vis del pseudorrotaxano formado $1(\mathbf{4}) \cdot 2PF_6$.

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este trabajo se centra en la síntesis y caracterización de un ligando derivado de la 4,4'-bipiridina, y su autoensamblaje con tres ciclofanos, para formar dichos pseudorrotaxanos.

3.1. SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DEL LIGANDO 1·2PF₆.

En esta primera parte se describe la síntesis y elucidación estructural del ligando derivado de la 4,4'-bipiridina.

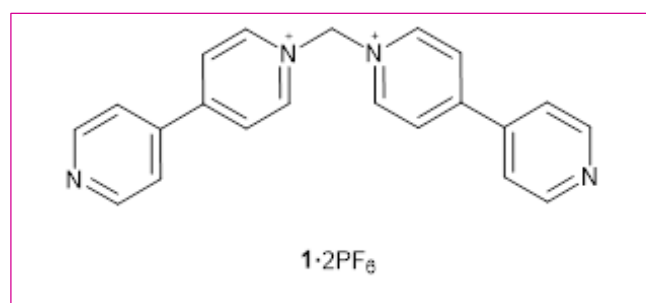
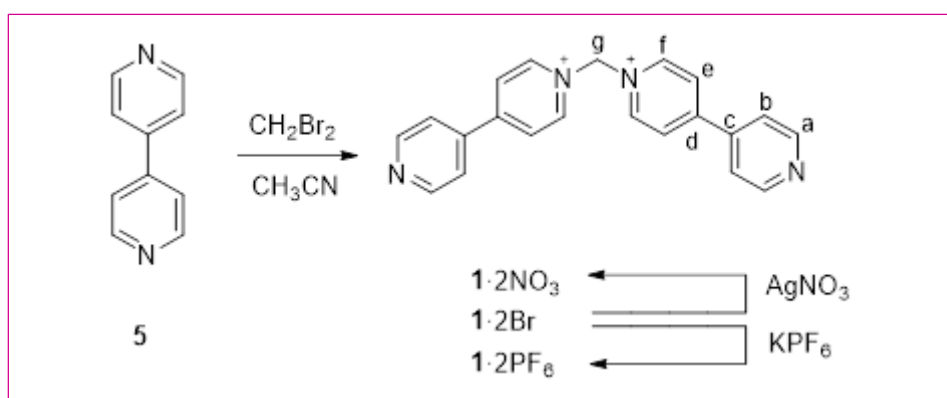


Figura 11. Ligando derivado de la 4,4'-bipiridina.

La sustitución nucleófila de los átomos de bromo del dibromometano con 4,4'-bipiridina conduce a la formación del ligando dicationico 1·2Br como sal de bromuro.¹⁶ El cambio de contraión se realiza fácilmente por adición en exceso de KPF₆, obteniéndose la correspondiente sal de hexafluorofosfato (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del ligando 1 y cambio de contraión.

¹⁶ Munavalli, S.; Poziomek, E. J.; Landis, W.G. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1883.

El cambio de contraión a PF_6^- facilita el trabajo con el ligando en disolventes orgánicos, así el ligando $1 \cdot 2\text{PF}_6$ es soluble en acetonitrilo, acetona, nitrometano y otros disolventes orgánicos polares, mientras que las sales de bromuro o nitrato son solubles en agua. Por tanto, para el estudio de las interacciones del ligando con los ciclofanos en disolvente orgánico, se usará la sal de hexafluorofosfato.

El ligando $1 \cdot 2\text{PF}_6$, se caracterizó mediante RMN (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC y HMBC) y espectrometría de masas ($1 \cdot 2\text{PF}_6$). Con esta última técnica, se observa el pico que corresponden a la pérdida de un anión hexafluorofosfato a $m/z = 471,1$ [$\text{M}-\text{PF}_6$] $^+$, de acuerdo con el valor calculado de manera teórica a $m/z = 471,3$. Por otro lado, debido a la fragmentación del ligando $1 \cdot 2\text{PF}_6$, se observan dos picos a $m/z = 171,1$ que corresponde a la unidad de 4,4'-bipiridina monometilada y a $m/z = 157,1$ que corresponde a la unidad de 4,4'-bipiridina protonada.

En el espectro de ^1H RMN de $1 \cdot 2\text{PF}_6$ en CD_3CN (Figura 12), se observan cuatro señales aromáticas, así como la señal del grupo metileno, que se encuentra muy desapantallada debido a su cercanía a los átomos de nitrógeno cargados positivamente.

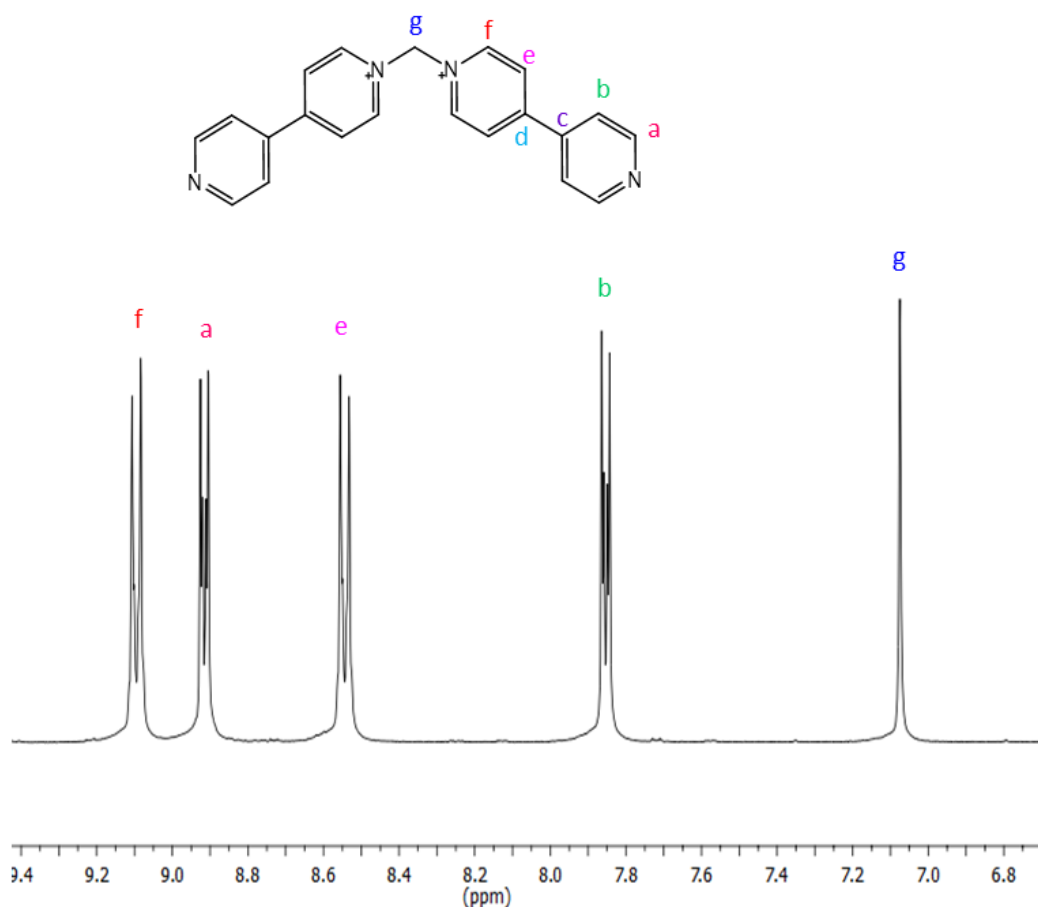


Figura 12. Espectro parcial de ^1H RMN (CD_3CN , 500 MHz) del ligando $1 \cdot 2\text{PF}_6$.

A continuación, se analizarán en detalle los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ RMN del ligando, correlacionándolo con los espectros bidimensionales, con la intención de asignar cada una de sus señales de forma inequívoca.

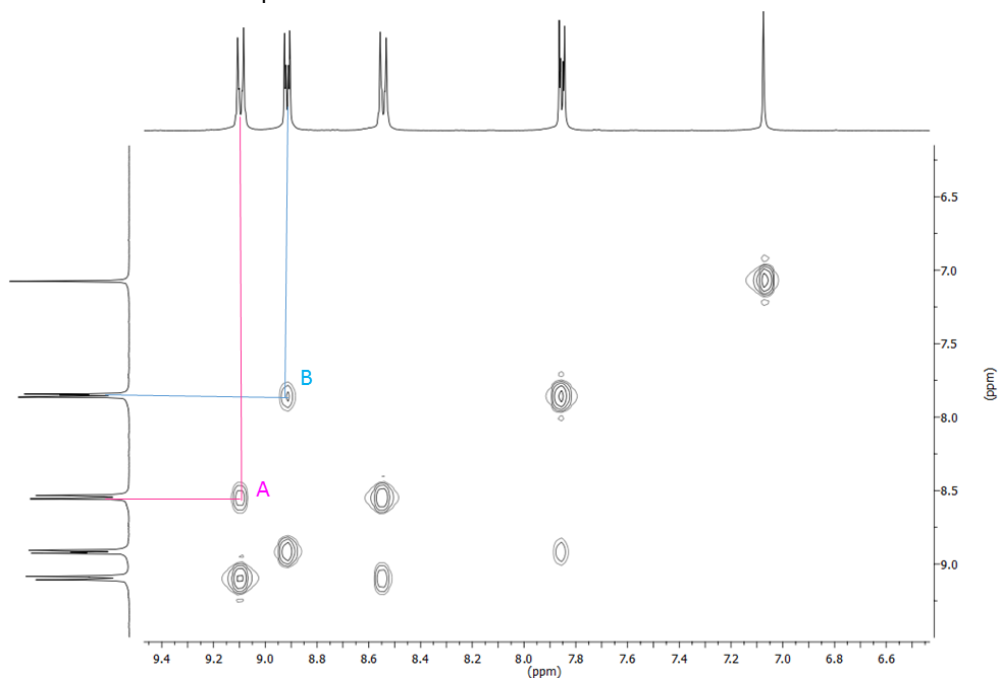


Figura 13. COSY del ligando $1 \cdot 2\text{PF}_6$.

A través del COSY (Figura 13), se pueden relacionar protones acoplados escalarmente. En este caso la señal del protón Ha correlaciona con el Hb (cruce A en el COSY) y la señal del protón Hf correlaciona con el He (cruce B, numeración en la Figura 13).

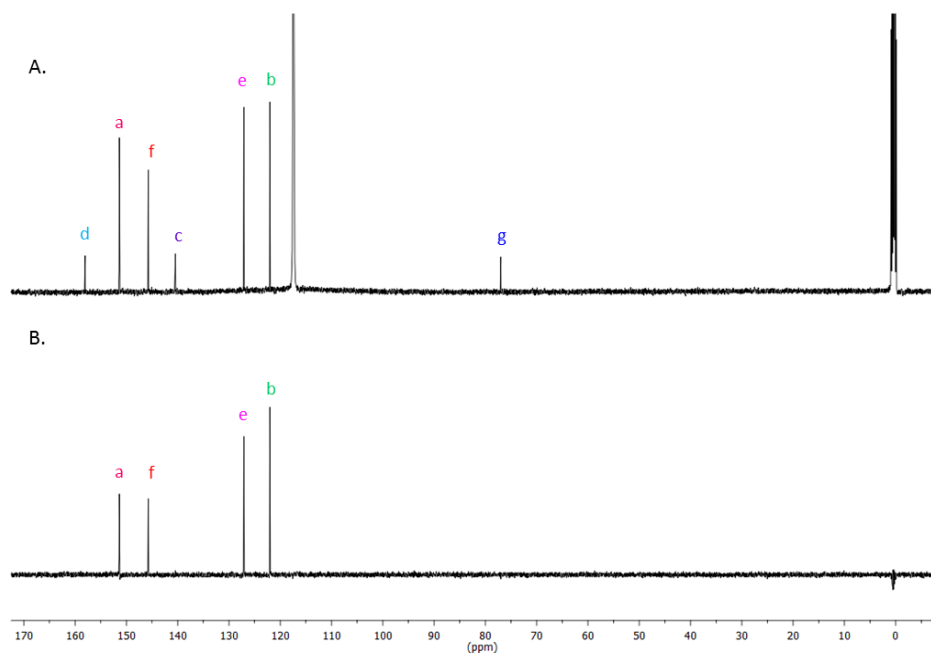


Figura 14. A.) Espectro de ^{13}C (CD_3CN , 125 MHz). B.) DEPT (CD_3CN , 125 MHz). Se muestra la asignación de cada uno de los carbonos.

Mediante comparación del ^{13}C con el DEPT (Figura 14) se pueden distinguir los carbonos de tipo terciario (CH) de los secundarios (CH_2), al encontrarse en diferente fase en el DEPT, y los carbonos cuaternarios (C), que no aparecen en el DEPT.

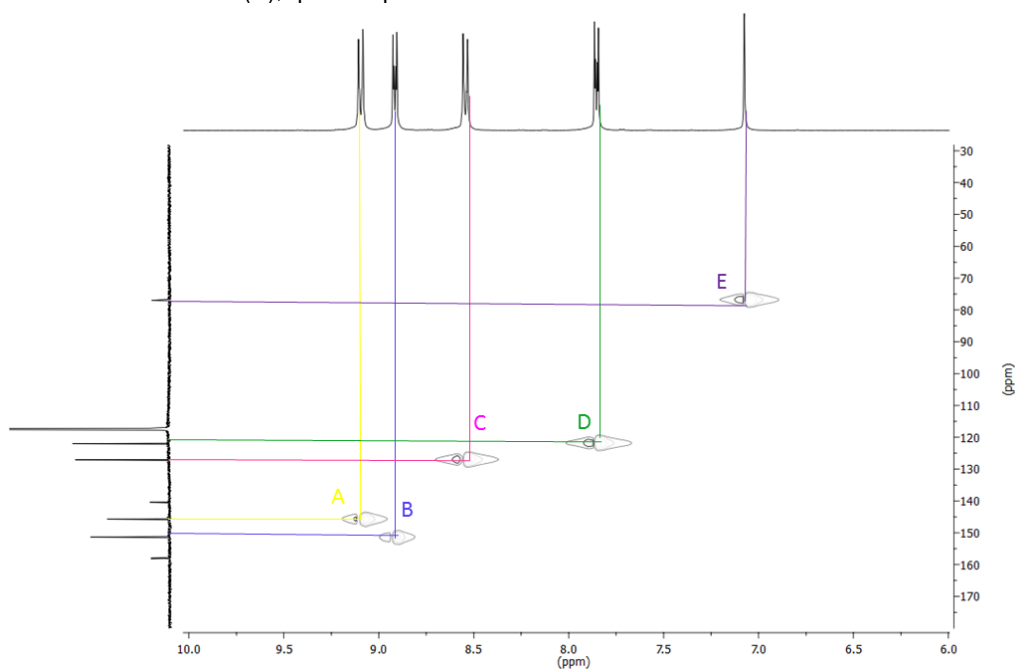


Figura 15. HSQC del ligando $1 \cdot 2\text{PF}_6$.

En el experimento HSQC (Figura 15) se relacionan carbonos y protones unidos directamente. El único CH_2 que hay en el ligando $1 \cdot 2\text{PF}_6$ se encuentra unido a la señal Hg (cruce E en la Figura 15).

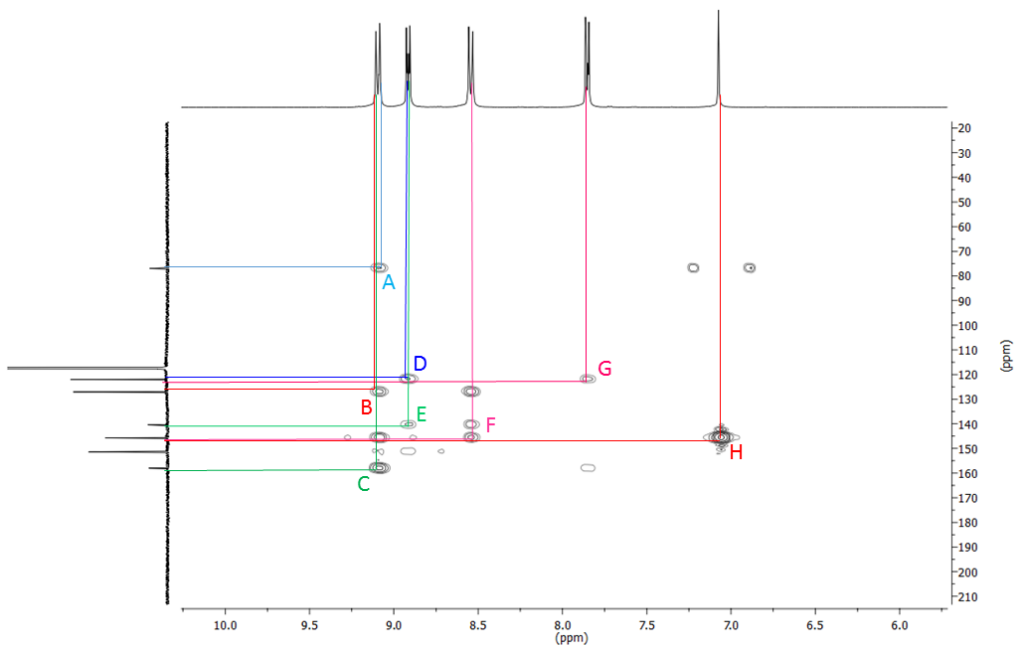


Figura 16. HMBC para el ligando $1 \cdot 2\text{PF}_6$.

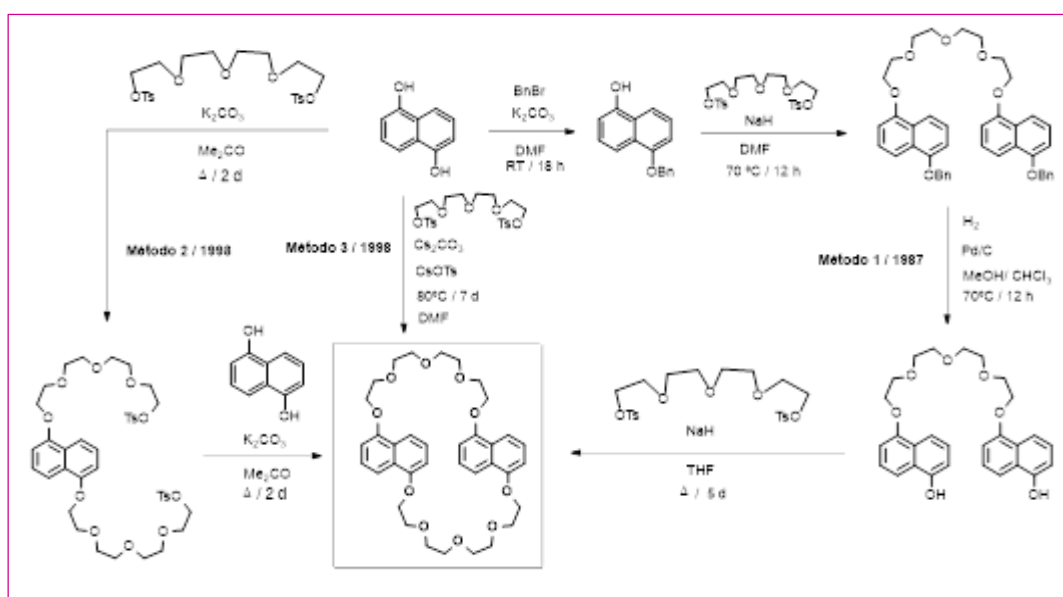
En el HMBC (Figura 16) se pueden relacionar carbonos y protones que interactúan a más de un enlace. Así, los protones Hf se correlacionan con los carbonos secundarios Cg, Ce, y con el carbono cuaternario Cd (cruces A, B y C, respectivamente, en Figura 16). El Ha correlaciona a más de un enlace con el carbono Cc (cruce E en la Figura 16) y con el Cb a un enlace (cruce D en la Figura 16). El He correlaciona con el Cf (cruce F en la Figura 16). El Hg correlaciona con el Cf (cruce H).

3.2. SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DEL CICLOFANO DN38C10.

Se describe la caracterización del ciclofano sintetizado en el laboratorio, siguiendo un método que ya estaba escrito en la bibliografía.¹⁷

Los tres métodos para la preparación de DN38C10 descritos hasta la fecha se detallan en el Esquema 2.

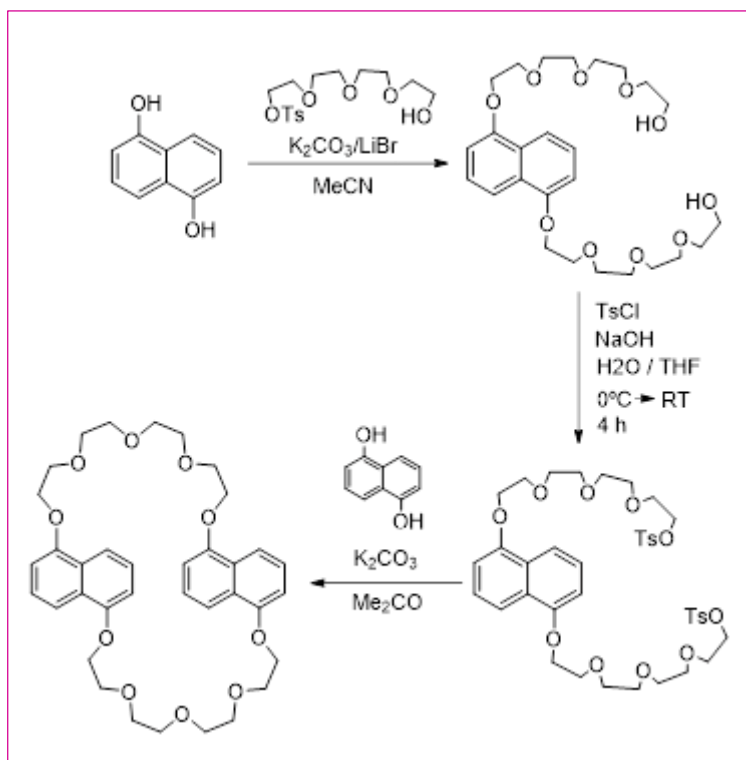
Los tres métodos (Métodos 1-3 en el Esquema 2) tienen limitaciones significativas. El Método 1 tiene muchos pasos laboriosos, por lo que tiene un rendimiento global muy bajo, mientras que los métodos 2 y 3 presentan un gasto económico elevado debido a las etapas de purificación.



Esquema 2. Diferentes rutas sintéticas para la preparación del ciclofano DN38C10 (2).

¹⁷ Carson J. Bruns, Subhadeep Basu, J. Fraser Stoddart. *Tetrahedron Letters*. **2010**, 51, 983-986.

En 2009 surge un método alternativo en la preparación de DN38C10, (Esquema 3). No sólo ofrece una mejora sobre todos los otros métodos anteriores (Métodos 1-3) en términos de rendimiento global, sino que también ofrece la ventaja de ser mucho más sencillo desde el punto de vista experimental. Se logra un buen equilibrio entre las etapas de purificación laboriosas requeridas en los Métodos 2 y 3, y las etapas de bajo rendimiento que caracterizan el método 1. Por lo tanto, se procedió a la preparación del compuesto **2** mediante esa ruta sintética.



Esquema 3. Síntesis del ciclofano DN38C10 (**2**) mediante el Método 4.

El primer paso en la nueva síntesis consiste en la reacción de 1,5-dihidroxi-naftaleno con exactamente 2,0 equiv. de **7** en MeCN con una cantidad catalítica de LiBr. El segundo paso en el método 4 es la tosilación del diol obtenido en la etapa anterior en THF/H₂O con NaOH como base, utilizando 2,2 equiv. para dar el ditosilato. Este paso también se puede realizar sin purificación por cromatografía para obtener un producto que es suficientemente puro para utilizarse en la siguiente etapa. La última etapa consiste la macrociclación del ditosilato con 1,5-dihidroxi-naftaleno que transcurre en acetona y medio básico para producir el macrociclo **2**.

3.3. ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DEL LIGANDO 1·2PF₆ Y LOS CICLOFANOS 2, 3 y 4.

La estrategia empleada para realizar el autoensamblaje se basa en el enhebramiento de los éteres corona DN38C10 (**2**) 18C6 (**3**) y DB24C8 (**4**) (Figura 17) con el ligando 1·2PF₆.

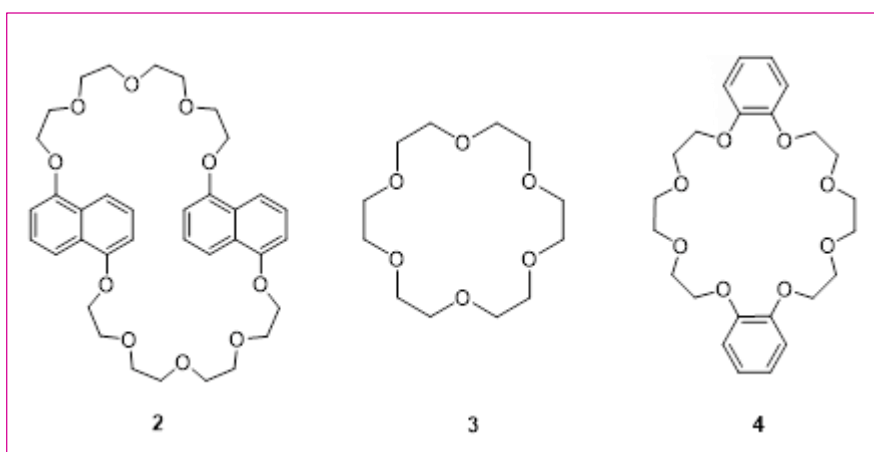


Figura 17. Ciclofanos utilizados en la preparación de pseudorrotaxanos.

Se describen a continuación los resultados de la interacción entre el ligando 1·2PF₆ y cada uno de los ciclofanos **2**, **3** y **4**.

3.3.1. ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DE LIGANDO 1·2PF₆ Y EL CICLOFANO 4.

El espectro de RMN de ¹H de una disolución 10 mM de 1·2PF₆ y DB24C8 (**4**) en CD₃CN muestra una mezcla de tres especies (pseudorrotaxano, ligando y ciclofano libres), como resultado de la existencia de un equilibrio lento en la escala de tiempos de resonancia magnética nuclear.

La adición de un exceso del 40% (1,4 equiv.) del ciclofano **4** permite desplazar el equilibrio hacia la formación del pseudorrotaxano, tal y como se observa en el espectro de RMN.

En el espectro de RMN de ¹H destaca el ensanchamiento de las señales característico del establecimiento de un proceso dinámico. Además llama la atención el pronunciado desapantallamiento ($\Delta\delta_{\text{Hg}} = 0,35$ ppm; $\Delta\delta_{\text{Hf}} = 0,45$ ppm) que sufren los protones Hg y Hf (la nomenclatura se define en el esquema 1). Esto se debe, probablemente, a que el DB24C8 se dispone en torno al grupo metileno del ligando 1·2PF₆ lo que permite el establecimiento de enlaces de H (interacciones [C-H...O]) entre los oxígenos de la cadena de poliéter y los Hg y Hf. Se observa, además, el apantallamiento del resto de las señales aromáticas (incluidas las del ciclofano) como consecuencia de interacciones π - π entre ambos componentes.

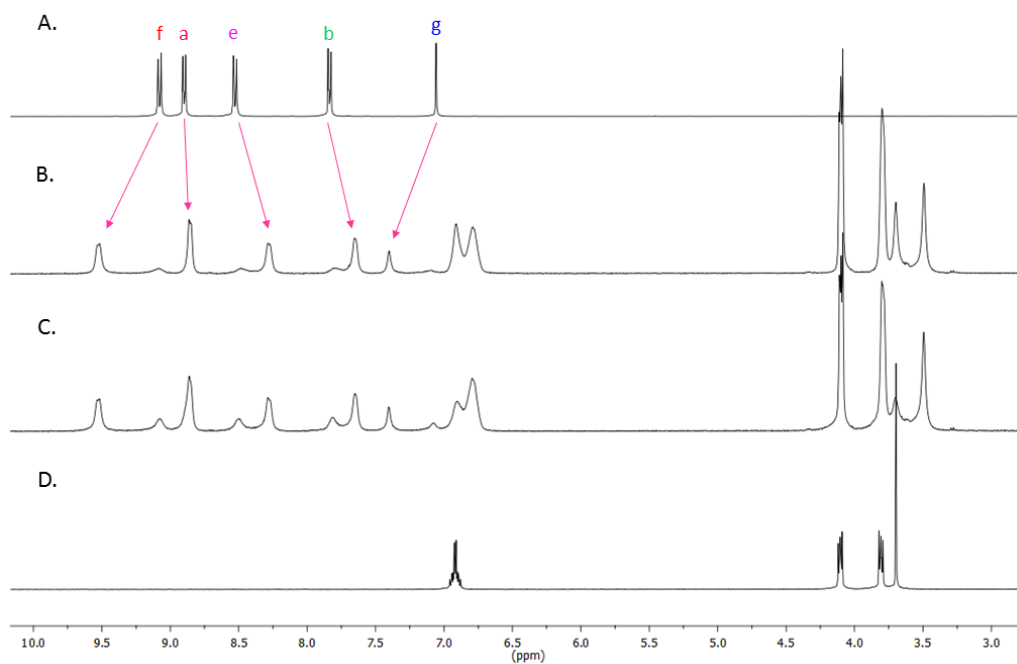


Figura 18. Espectro de ¹HRMN (CD₃CN, 300 MHz) de: A.) Ligando 1·2PF₆. B.) Pseudorrotaxano 1(4)·2PF₆ (40% de exceso de 4). C.) Pseudorrotaxano 1(4)·2PF₆ (mezcla equimolar). D.) Ciclofano DB24C8 4.

3.3.2. ESTUDIO DE LA INTERACCION DE LIGANDO 1·2PF₆ Y EL CICLOFANO 3.

Por el contrario, el espectro de RMN de ¹H de una disolución 10 mM de 1·2PF₆ y 18C6 (**3**) en CD₃CN muestra una mezcla de dos especies (ligando y ciclofano libres). Basándose en las señales obtenidas, se observa como el ligando 1·2PF₆ no interacciona con el ciclofano **3**, debido, probablemente, al pequeño tamaño de este y a la ausencia de interacciones π-π con el ligando.

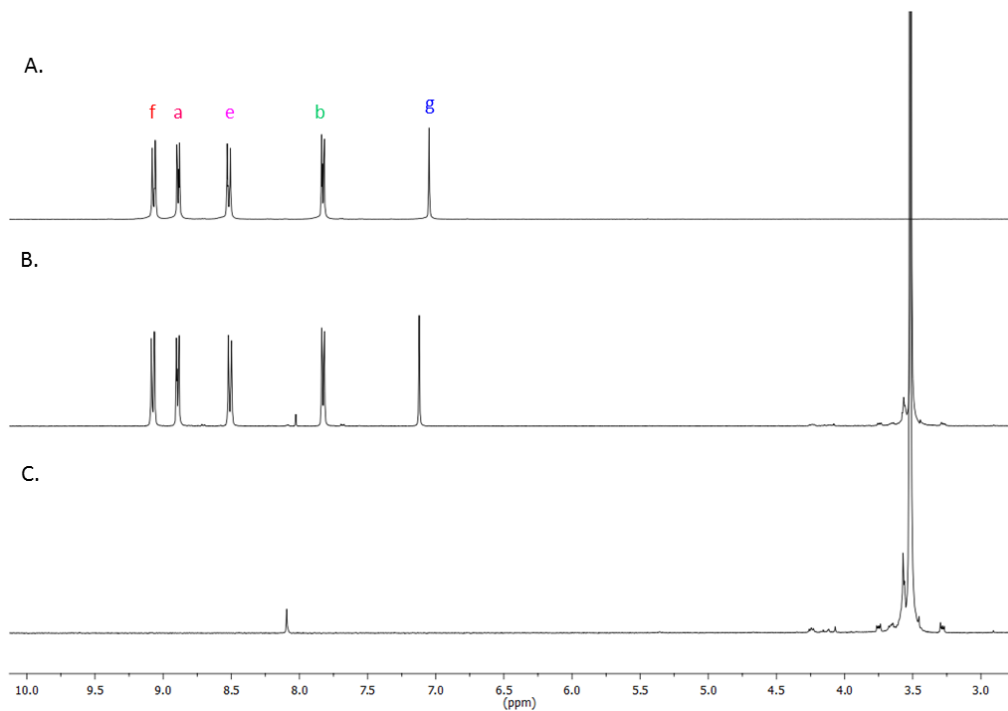


Figura 19. Espectro de ¹H RMN (CD₃CN, 300 MHz) de: A.) Ligando 1·2PF₆. B.) Disolución equimolar de ligando 1·2PF₆ y ciclofano **3**. C.) Ciclofano 18C6 (**3**).

3.3.3. ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DE LIGANDO 1·2PF₆ Y EL CICLOFANO 2.

A simple vista, en el espectro de RMN de ¹H de una disolución 10 mM de 1·2PF₆ y DN38C10 (**2**) en CD₃CN muestra, aparentemente, una mezcla de dos especies (ligando y ciclofano libres). Sin embargo, por la bibliografía ya escrita¹⁸ sabemos que se ha comprobado la formación del pseudorrotaxano por espectroscopía UV-vis.

Se observa un apantallamiento débil ($\Delta\delta_{\text{He}} = -0,05$ ppm; $\Delta\delta_{\text{Hb}} = -0,05$ ppm) que sufren los protones He y Hb (la nomenclatura se define en el esquema 1) así como alguno de los protones aromáticos del ciclofano. Estos apantallamientos pueden deberse al establecimiento de interacciones π - π entre ligando y ciclofano. La debilidad de la interacción entre ambos componentes en este caso puede deberse a que el ciclofano **2** tiene un tamaño muy grande, por lo que es más flexible, haciendo que la velocidad del equilibrio sea rápida en la escala de tiempos de RMN y las señales se promedien con la consecuente disminución de los cambios en los desplazamientos químicos.

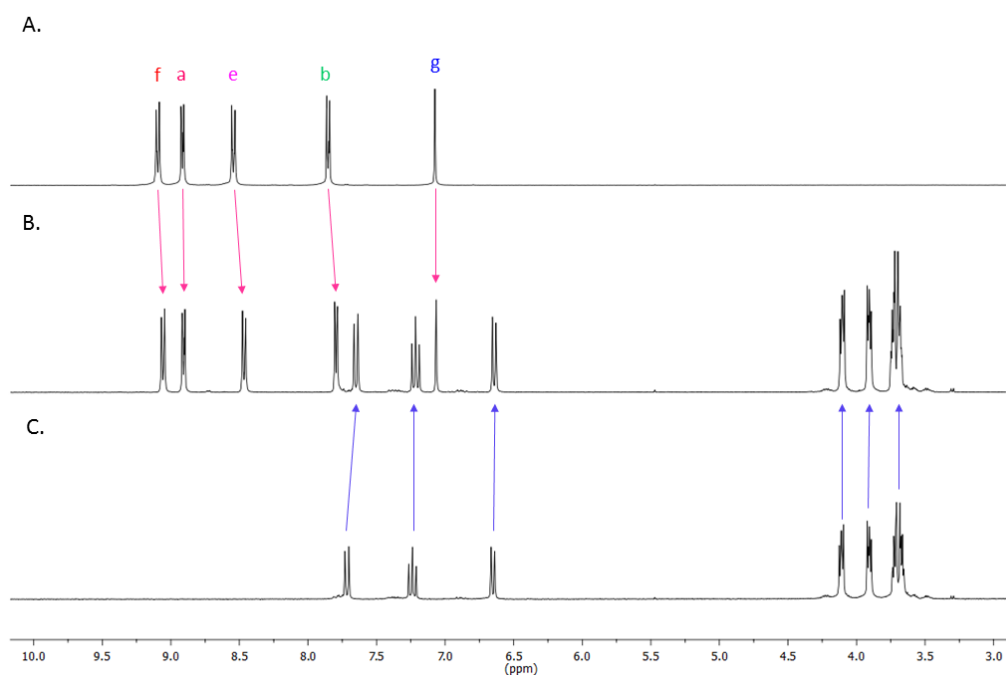


Figura 20. Espectro de ¹H RMN (CD₃CN, 300 MHz) de: A.) Ligando 1·2PF₆. B.) Disolución equimolar de ligando 1·2PF₆ y DN38C10 **2**. C.) Ciclofano DN38C10 **2**.

¹⁸ Blanco, V.; Chas, M.; Abella, D.; Peinador, C.; Quintela, J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13978-13986

3.4. DETERMINACION DE LA ESTEQUIOMETRIA.

Para comprobar la estequiometría de la reacción entre el ligando $1 \cdot 2PF_6$ y el ciclofano **4**, se lleva a cabo el método de las variaciones continuas, método de Job. Para ello se realizan 11 experimentos, cada uno con una fracción molar de ciclofano diferente.

A la vista de los resultados del diagrama se confirma que la estequiometría es 1:1 al situarse el máximo de la representación a $\chi = 0,5$ de ciclofano.

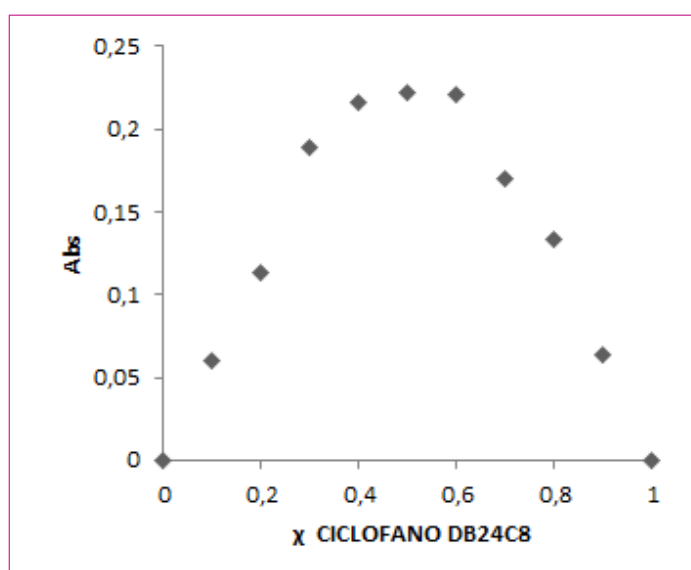


Figura 21. Diagrama de Job para determinar la estequiometría del pseudorrotaxano formado por el ligando $1 \cdot 2PF_6$ y el ciclofano **4**.

3.5. CÁLCULO DE LA CONSTANTE DE ASOCIACIÓN.

La disolución equimolar entre el ligando **1**·2PF₆ y el poliéter cíclico DB24C8 (**4**), presenta color amarillo; lo que indica la presencia de una banda de transferencia de carga intermolecular asociada a la existencia de interacciones π, con su máximo a 400 nm.

Aunque estas interacciones de transferencia de carga contribuyen muy poco a la estabilidad del agregado, esta banda asociada es muy útil ya que va a permitir la determinación de la constante de equilibrio mediante espectroscopia UV-Vis.¹⁹

En consecuencia, mediante el método de valoración UV-Vis se determinaron las constantes de asociación en acetonitrilo entre el ligando **1**·2PF₆ y el ciclofano DB24C8 **4**, obteniéndose el valor de $K_a = 1134 \pm 35 \text{ M}^{-1}$.

A continuación se intentó demostrar la influencia del disolvente en la fortaleza de las interacciones electrostáticas, especialmente en el enlace de hidrogeno, dado que en la formación del pseudorrotaxano éstas juegan un papel muy importante. Por ello, se realizaron tres valoraciones en disolventes con diferente polaridad: acetonitrilo, acetonitrilo/diclorometano y acetonitrilo/metanol con el fin de estudiar su influencia sobre la formación del pseudorrotaxano.

¹⁹ (a) Strong, R. L. *Intermolecular Forces*; Pullman, B., Ed.; D. Reidel: Dordrecht, 1981. (b) Morokuma, K. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 294. (c) Claverie, P. *Intermolecular Interactions: From Diatomics to Biopolymers*; Pullman, B., Ed.; Wiley: Chichester, 1978.

3.5.1. VALORACIÓN DEL LIGANDO $1 \cdot 2PF_6$ CON EL CICLOFANO DB24C8 (4) EN ACETONITRILLO.

Se prepara una disolución 1 mM de $1 \cdot 2PF_6$ en ACN (2 mL) y otra disolución del ciclofano 4 12 mM y ligando $1 \cdot 2PF_6$ 1 mM en ACN (3 mL). Se registra el espectro tras cada una de las adiciones de la disolución conjunta sobre la disolución del ligando obteniéndose 32 datos. Tras el ajuste de los datos, el valor obtenido de la constante de asociación fue $K_a = 1134 \pm 35 M^{-1}$.

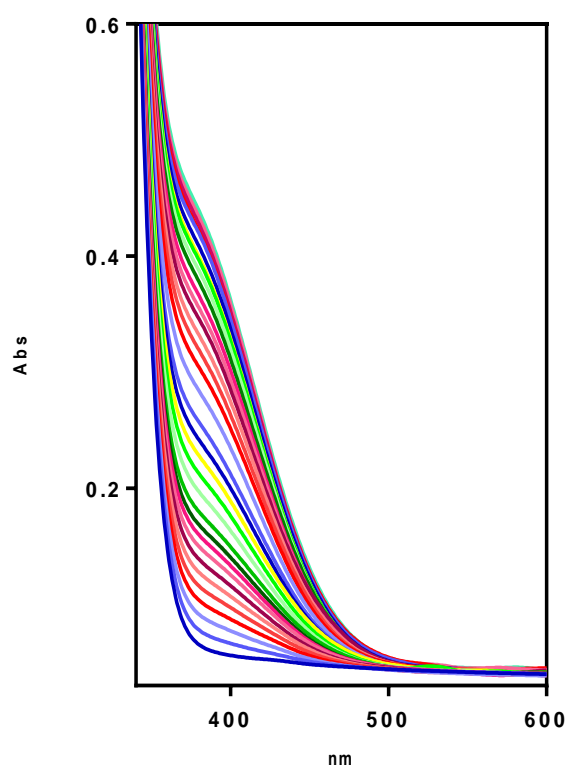


Figura 22. Representación de la banda de transferencia de carga en ACN para $1(4) \cdot 2PF_6$.

3.5.2. VALORACIÓN DEL LIGANDO $1 \cdot 2PF_6$ CON EL CICLOFANO DB24C8 (**4**) EN ACN/CH_2Cl_2 .

Se prepara una disolución 1 mM de $1 \cdot 2PF_6$ en ACN/CH_2Cl_2 (1:1) (2 mL) y otra disolución del ciclofano **4** 12 mM y ligando $1 \cdot 2PF_6$ 1 mM en ACN/CH_2Cl_2 (1:1) (3 mL). Se registra el espectro tras cada una de las adiciones de la disolución conjunta sobre la disolución del ligando obteniendo 32 datos. Tras el ajuste de los datos, el valor obtenido de la constante de asociación fue $K_a = 1317 \pm 333 M^{-1}$.

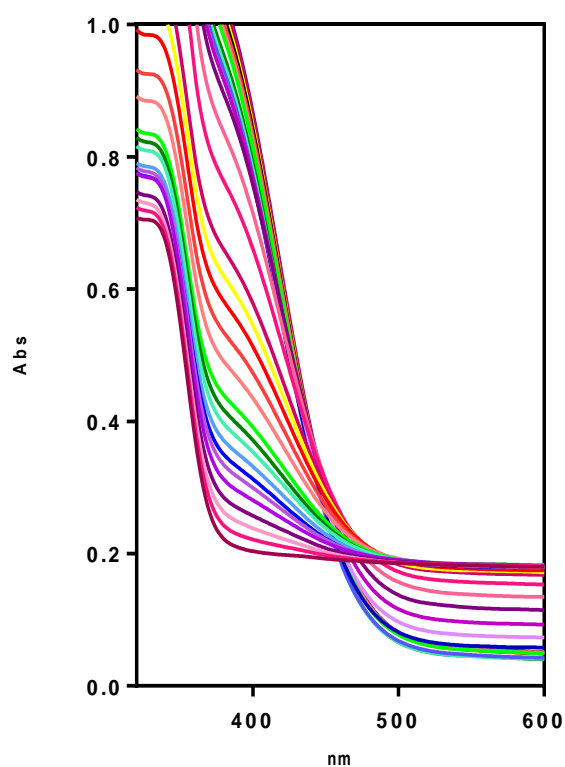


Figura 23. Representación de la banda de transferencia de carga en ACN/CH_2Cl_2 para $1(4) \cdot 2PF_6$.

3.5.3. VALORACIÓN DEL LIGANDO 1·2PF₆ CON EL CICLOFANO DB24C8 (4) EN ACN / MeOH.

Se prepara una disolución 1 mM de 1·2PF₆ en ACN/MeOH (50:1) (2 mL) y otra disolución del ciclofano 4 12 mM y ligando 1·2PF₆ 1 mM en ACN/ MeOH (50:1) (3 mL). Se registra el espectro tras cada una de las adiciones de la disolución conjunta sobre la disolución del ligando obteniendo 32 datos. Tras el ajuste de los datos, el valor obtenido de la constante de asociación fue $K_a = 1143 \pm 59 \text{ M}^{-1}$.

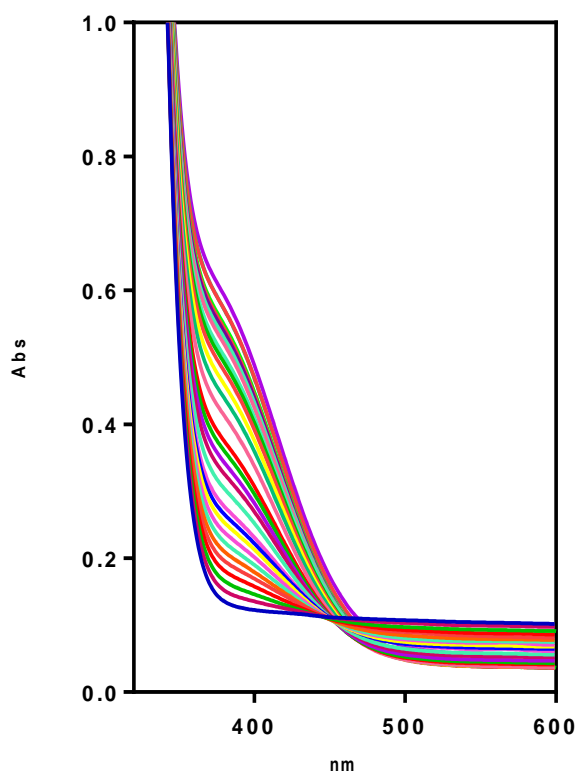


Figura 24. Representación de la banda de transferencia de carga en ACN/MeOH para 1(4)·2PF₆.

Como puede apreciarse, se obtienen valores del mismo orden de magnitud para los tres disolventes, siendo ligeramente mayor la constante en ACN/CH₂Cl₂. Esto es lo esperado, ya que este disolvente es el más apolar, es decir, el que menos interfiere en los enlaces de hidrógeno entre el ciclofano 4 y el ligando 1·2PF₆.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. CONDICIONES GENERALES DE TRABAJO EN EL LABORATORIO

Los reactivos comerciales fueron utilizados sin purificaciones adicionales. El agua, de calidad milli-Q, fue obtenida mediante un aparato Millipore Gradient A 10.

Los disolventes utilizados fueron purificados de acuerdo con los procedimientos publicados.²⁰

Para la cromatografía en capa fina se usaron cromatofolios de gel de sílice Merk 60 HF254+366 visualizados bajo radiación UV (254 y 360 nm). Para la cromatografía en columna a presión (flash) se utilizó gel de sílice Merk 60 (230-400 mesh).

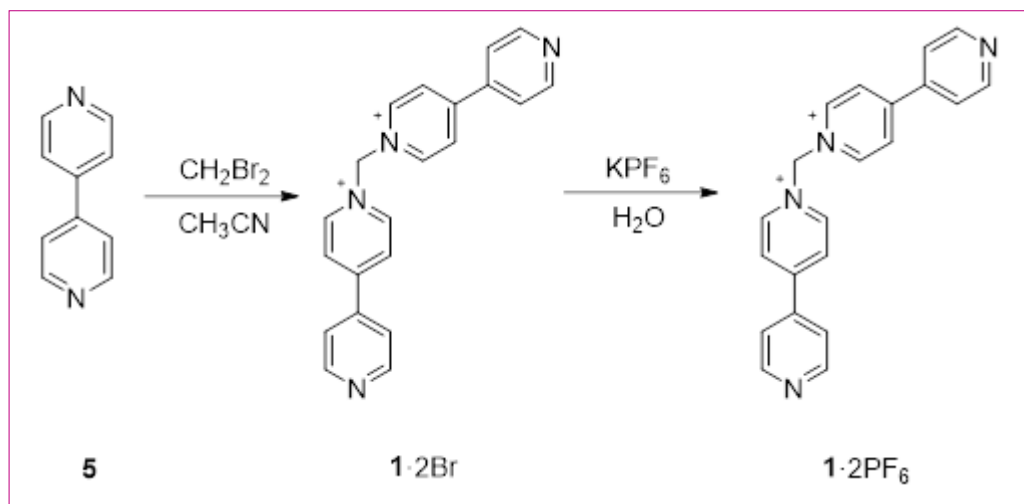
Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros Bruker Avance 500 (500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C con criosonda dual para ^1H y ^{13}C para experimentos de alta sensibilidad y sonda inversa BBI para experimentos a baja temperatura) y Bruker Avance 300 (300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C) y empleando D_2O y CD_3CN como disolventes deuterados.

Para la espectrometría de masas se usó el aparato Fison VG-Quattro para FAB de baja resolución (matriz tioglicerol y bombardeo con átomos de cesio, 20 eV).

Los espectros de UV-Vis fueron obtenidos con un espectrómetro Jasco V-650.

²⁰ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1998.

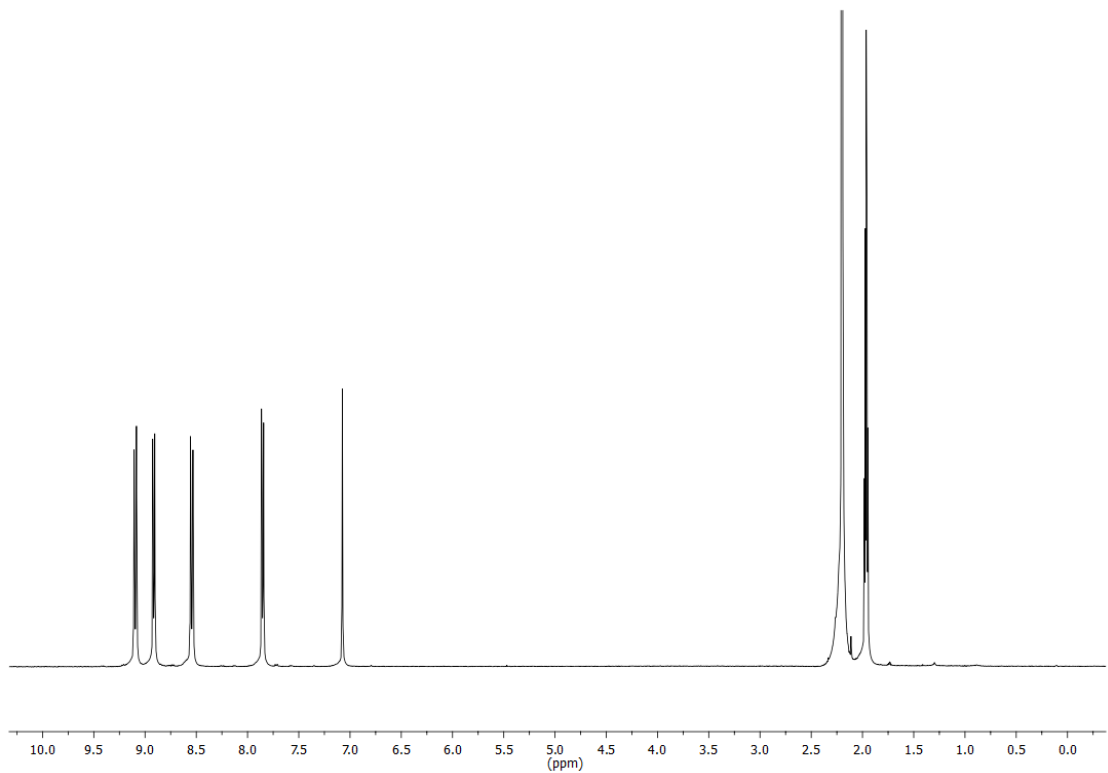
4.2. SÍNTESIS DE LA SAL DE HEXAFLUOROFOSFATO DE 1,1'-METILIDENTI-4,4'-BIPIRIDINA-1-IO (1·2PF₆).



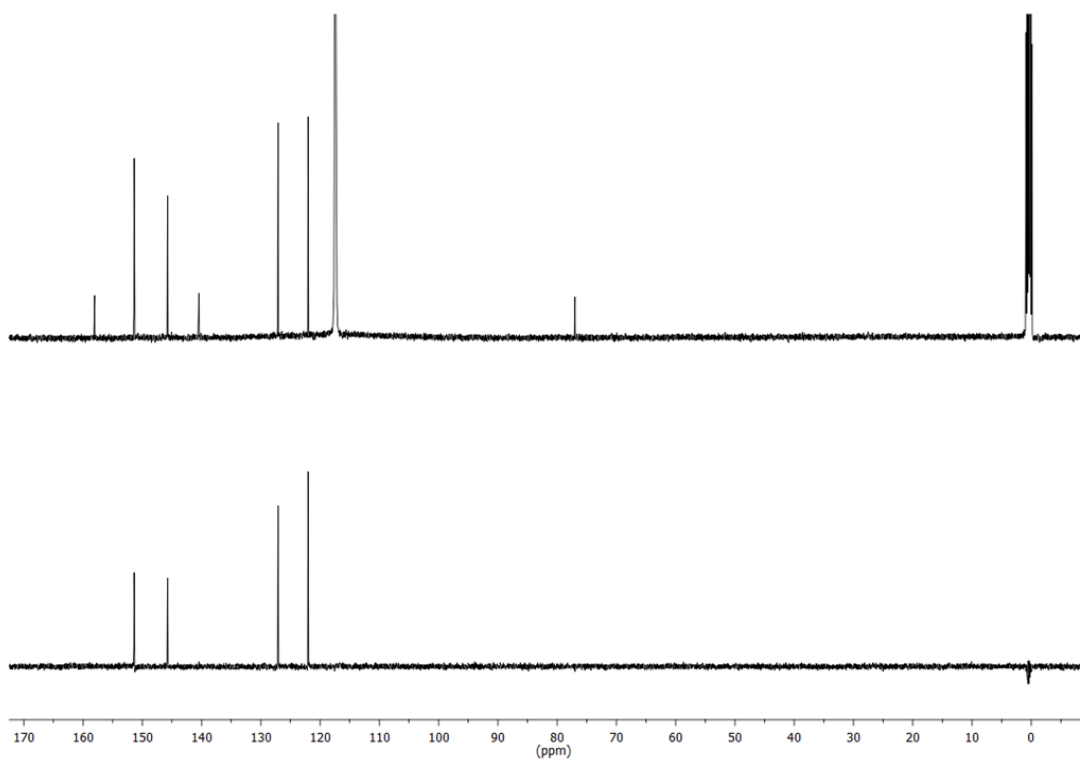
Una disolución de 4,4'-bipiridina (**5**) (4.45 g, 28.5 mmol) y CH_2Br_2 (2.0 mL, 28.5 mmol) en CH_3CN (40 mL) se calienta a ebullición durante 96 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el precipitado amarillo se filtra y se lava con CH_3CN y éter dietílico (Et_2O) para obtener 1·2Br (5.36 g, 38.7%), que se puede usar en la siguiente etapa sin necesidad de mayor purificación.

El cambio de contraión a hexafluorofosfato se realiza disolviendo 1·2Br (sólido grisáceo) en H_2O Milli-Q (33.65 mL) y precipitándolo mediante adición de un exceso de KPF_6 . Se deja a agitación toda la noche. Se forma un precipitado de color blanco que se lava con agua y se seca a vacío, para obtener 1·2PF₆ (6.17 g, 12.68 mmol, 90%).

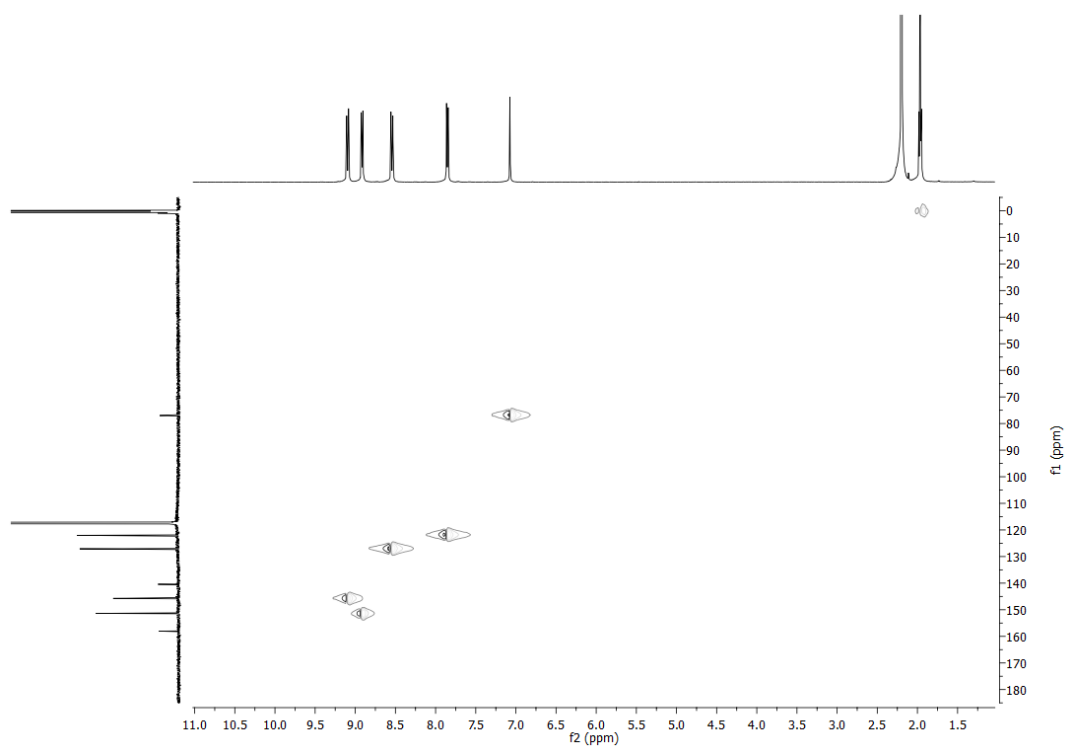
Pf (°C): 242-245 (desc.) *RMN de ¹H* (500 MHz, CD_3CN) δ : 7.08 (2H, s); 7.97 (4H, d, $J = 6.4$ Hz); 8.54 (4H, d, $J = 7.0$ Hz); 8.91 (4H, d, $J = 6.4$ Hz); 9.10 (4H, d, $J = 7.0$ Hz); *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD_3CN) δ : 77.9 (CH₂); 122.9 (CH); 128.0 (CH); 141.3 (C); 146.6 (CH); 152.3 (CH); 158.9 (C). *EMFAB* (tioglicerol) (m/z): 471.1 [M-PF_6^-]⁺.



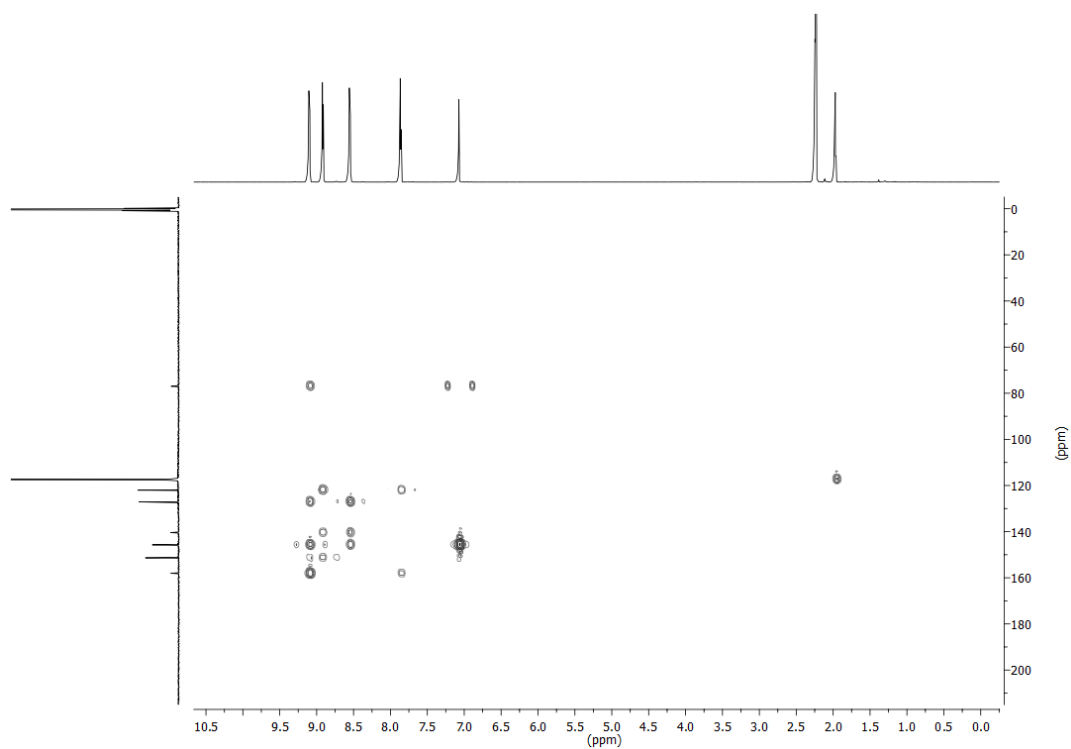
Espectro de RMN de ^1H (CD_3CN , 500 MHz) de $1 \cdot 2\text{PF}_6$.



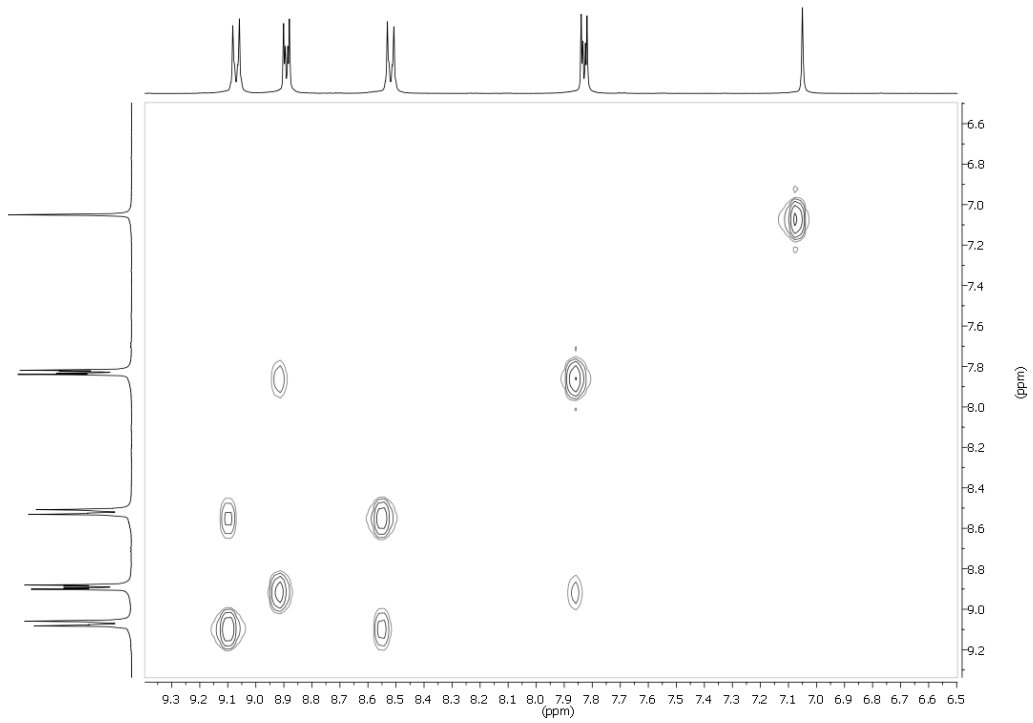
Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3CN , 125 MHz) de $1 \cdot 2\text{PF}_6$.



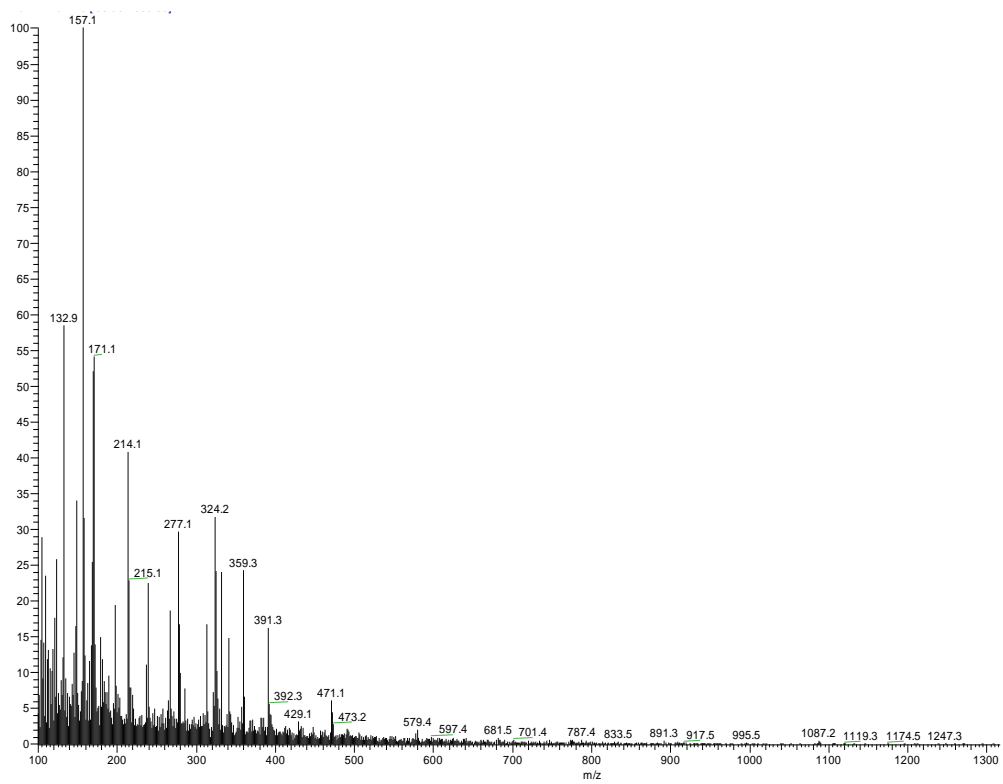
Espectro HSQC (CD_3CN , 500 y 125 MHz para ^1H y ^{13}C) de $1 \cdot 2\text{PF}_6$.



Espectro HMBC (CD_3CN , 500 y 125 MHz para ^1H y ^{13}C) de $1 \cdot 2\text{PF}_6$.



Espectro COSY (CD_3CN , 500 MHz) de $1 \cdot 2\text{PF}_6$.

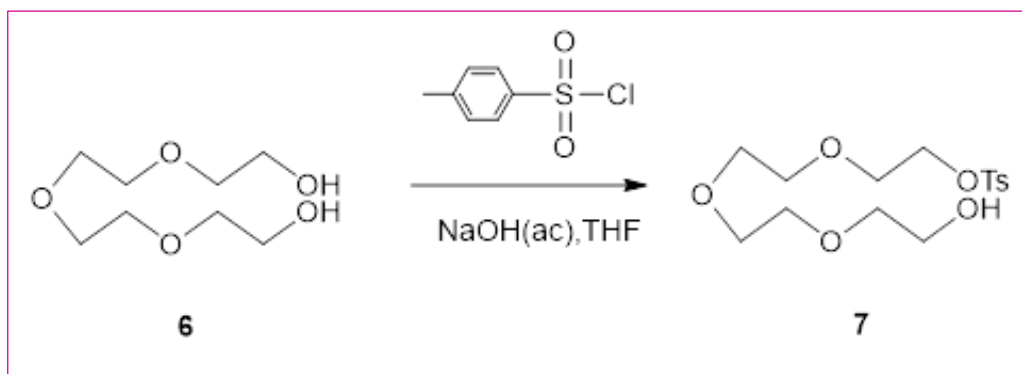


Espectro de masas de baja resolución de $1 \cdot 2\text{PF}_6$.

4.3. SÍNTESIS DEL CICLOFANO DN38C10.

4.3.1. SÍNTESIS DEL MONOTOSILATO DE TETRAETILENGLICOL.

(Posterior utilización en la síntesis del ciclofano DN38C10).



A una mezcla de tetraetilenglicol (89,89 g, 0,4628 mol) y THF (15 mL) se añade una disolución de NaOH acuosa 4,56 M (15 mL). La mezcla se vuelve de color amarillo. La mezcla se enfría a 0 °C. Posteriormente, se añade lentamente una disolución de cloruro de p-toluensulfonilo (8,48 g, 0,0445 mol) en THF (50 mL) sobre la mezcla, durante 2 horas, con agitación continua.

Después de agitar a 0°C durante 2 horas, la mezcla se vierte en agua-hielo (aproximadamente 250 mL). Se deja la mezcla agitando durante toda la noche.

Elaboración de la reacción.

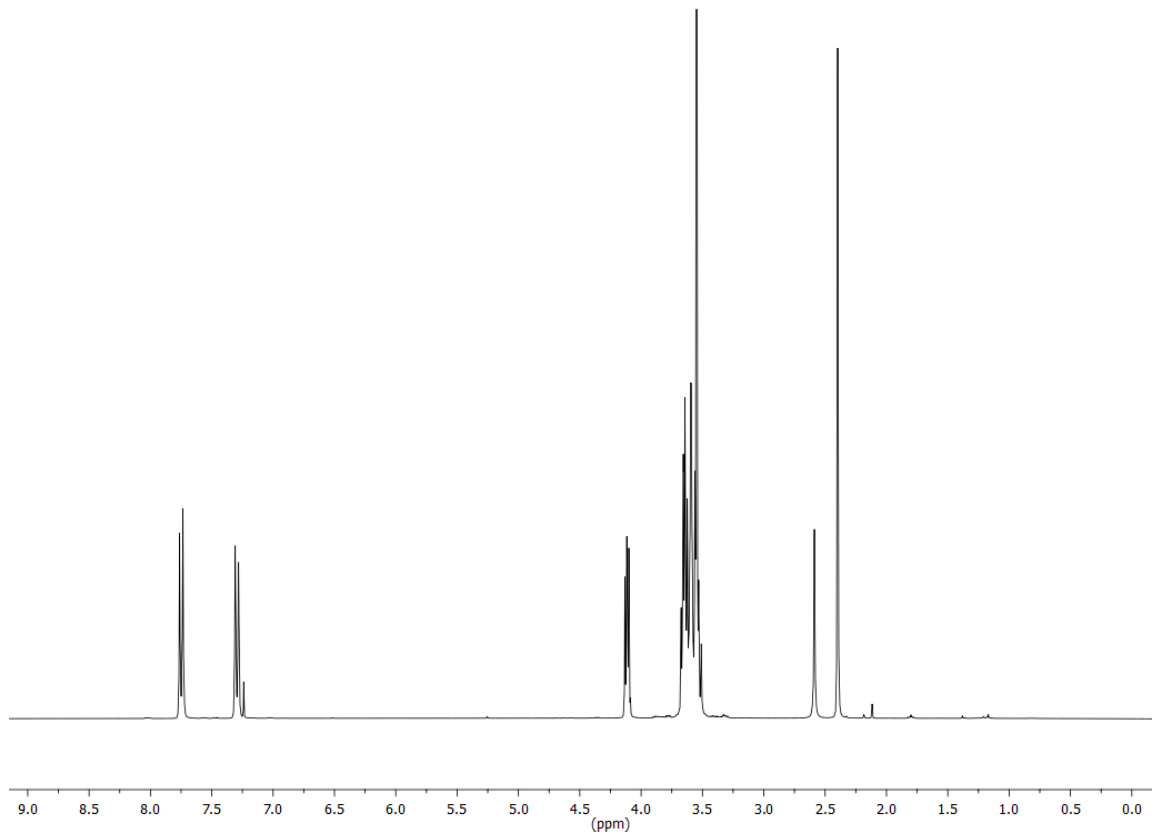
Se separa la fase orgánica (THF) extrayendo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3×100 mL). Se juntan las fases orgánicas (CH_2Cl_2) y se lavan con H_2O Milli-Q (2×50 mL).

Se seca la fase orgánica con MgSO_4 anhidro. Se filtra a gravedad. Se lleva a rotavapor concentrando a sequedad para dar 7 (11,72 g, 75,6%).

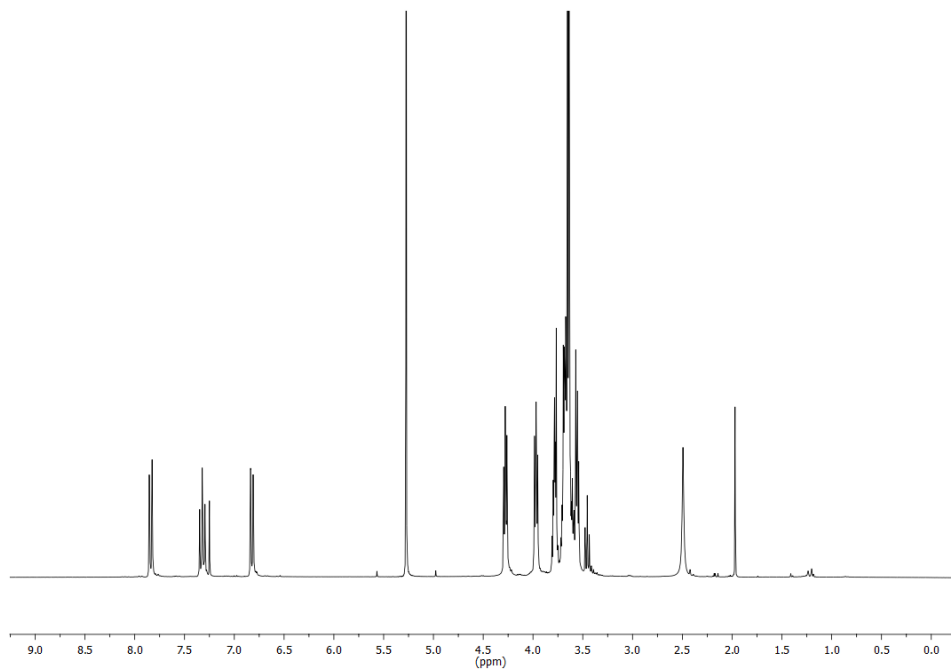
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (3H, s); 3,59 (14H, m); 4,12 (2H, m); 7,30 (2H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,75 (2H, d, $J = 8,3$ Hz, 8,5 Hz).

Los datos de RMN son coincidentes con los publicados en la bibliografía.²¹

²¹ Shirude, P. S.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 24, 5207-5215.

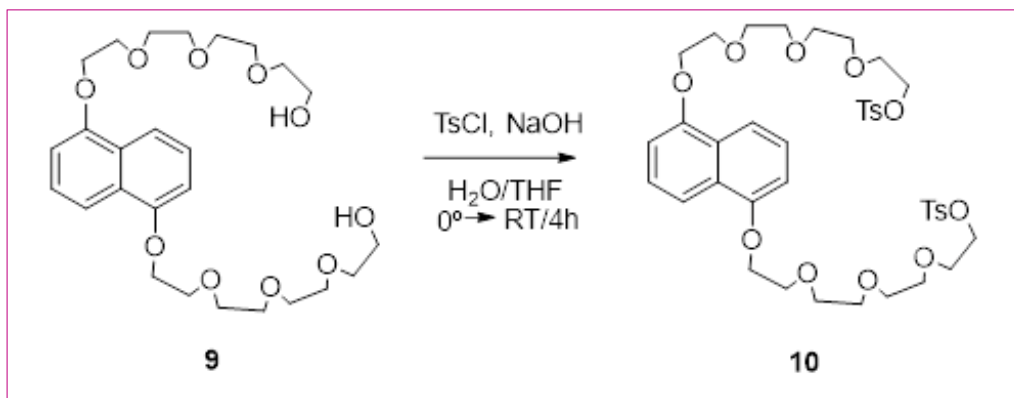


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del monosilato de tetraetilenglicol (7).



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **9**.

4.3.3. SÍNTESIS DEL COMPUESTO 10.



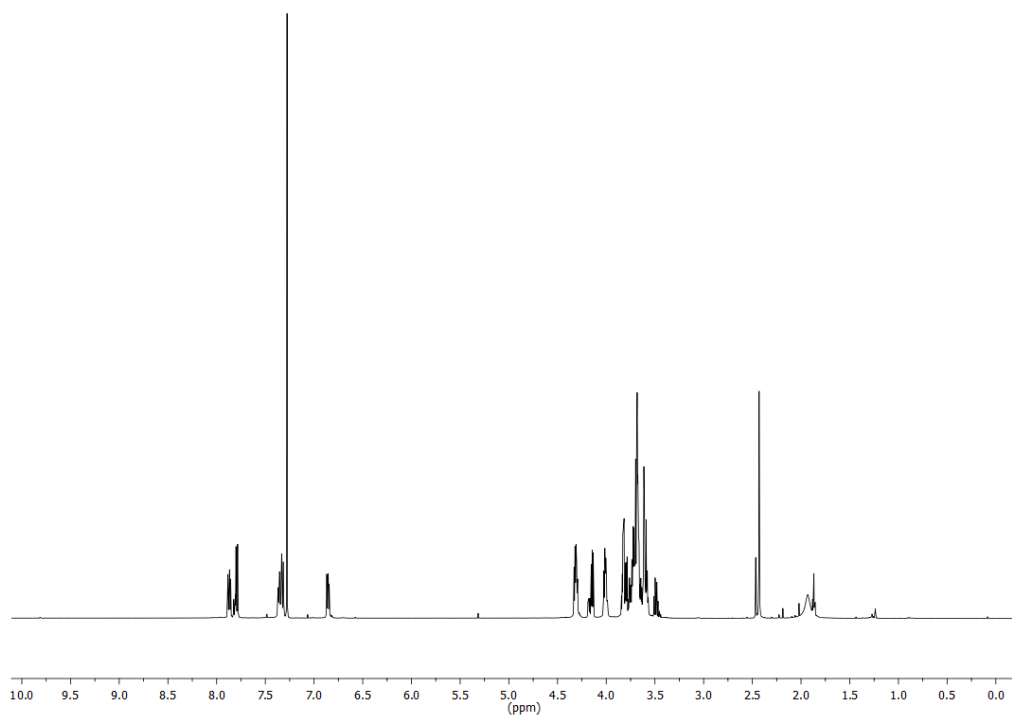
En un balón de 250 mL que contiene el compuesto **9** se añaden 13 mL de THF. Se añade una disolución de NaOH (1,58 g, 12 mL). Se enfría la disolución a 0°C.

Por otro lado se prepara una disolución de CITs (5,507 g, 28,89 mmol) en THF (40 mL). Esta se adiciona lentamente sobre la primera mezcla. Se añade durante más de 1 hora, dejándose toda la noche a agitación a 0°C. A continuación se vierte la mezcla de reacción sobre una mezcla agua-hielo (100 mL). Se extrae la fase orgánica y la fase acuosa se extrae 3 veces con 100 mL de CHCl₃. Se juntan las fases orgánicas, se seca con MgSO₄ y se concentra a sequedad en el rotavapor.

Se observa en el espectro de ¹H-RMN que el producto no está puro, por lo que se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol/hexano (9:1). Las fracciones conteniendo el producto puro se concentran a sequedad en el rotavapor para dar el compuesto el compuesto **10** (1.05 g, 10%) , aceite de color amarillo.

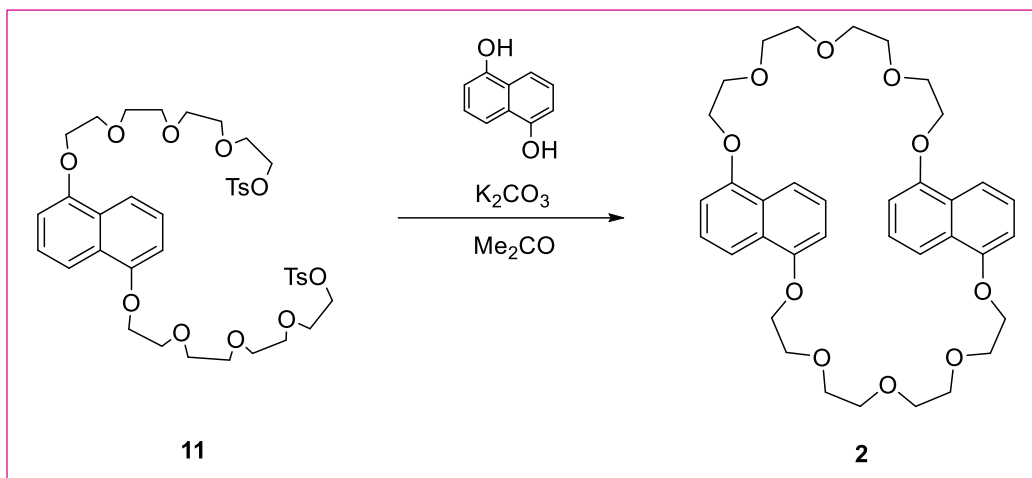
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,38 (6H, s); 3,66 (10H, m); 3,97 (2H, m); 4,11 (2H, m); 4,28 (2H, m); 6,81 (2H, m); 7,31 (8H, m), 7,75 (2H, m), 7,81 (2H, m).

Los datos de RMN son coincidentes con los publicados en la bibliografía.²²



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **10**.

4.3.4. PASO FINAL EN LA SÍNTESIS DEL CICLOFANO DN38C10.



En un balón de dos bocas de 500 mL se introducen 7.0429 g de K_2CO_3 junto con 200 mL de acetona seca. Por otro lado, en un embudo de presión compensada se introducen 823 mg de **11** y 160.5 mg de 1,5-dihidroxinaftaleno (**5**) disueltos en 50 mL de acetona seca. Se calienta a reflujo en un baño de silicona y se comienzan a adicionar lentamente los reactivos sobre el balón. Tras la adición el calentamiento se mantiene durante 70 horas..

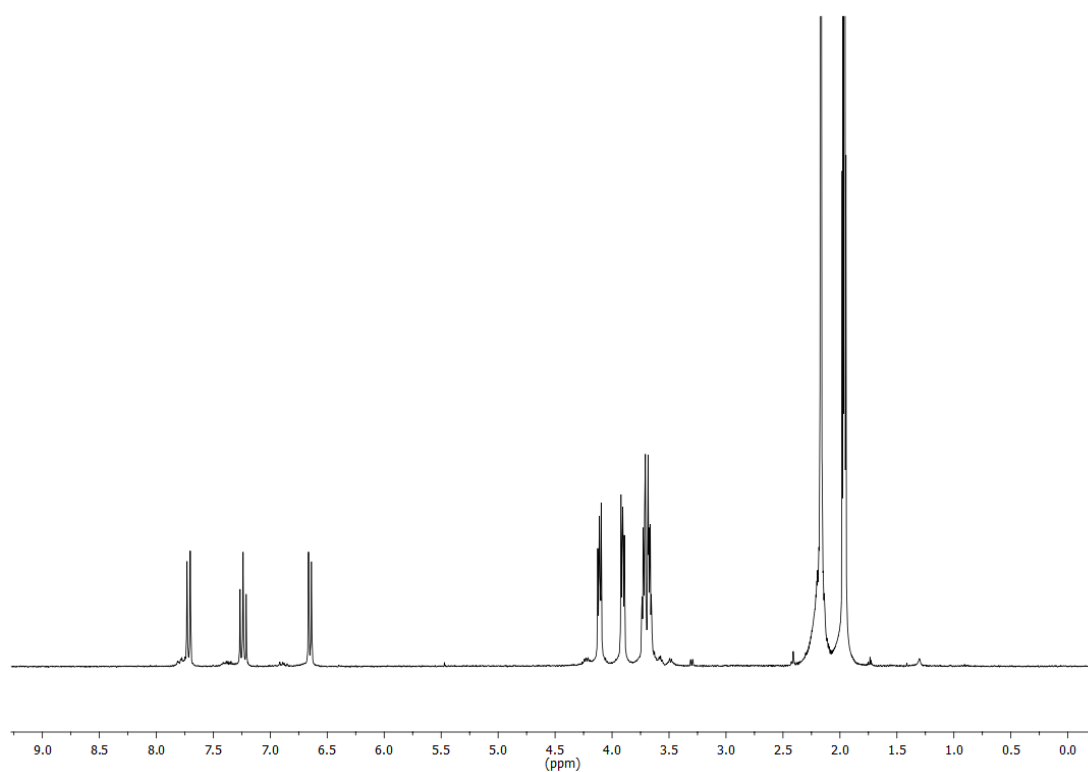
Elaboración.

Una vez enfriada la disolución se filtra el sólido y se lava con 100 mL de acetona y posteriormente con 70 mL de CH_3Cl . El sólido se vierte sobre una mezcla $H_2O/CHCl_3$ de 100 mL. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con 2×70 mL de $CHCl_3$. Las fases orgánicas se juntan con el filtrado y se concentra a sequedad.

Se observa en el espectro de 1H -RMN que el producto no está puro, por lo que se purifica mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (9,75:0,5). Las fracciones que contienen el producto puro se concentran a sequedad en el rotavapor para dar el compuesto **2** (0,1 g, 15%).

RMN de 1H (500 MHz, CD_3CN) δ : 3,61 – 3,66 (8H, m); 3,67 – 3,72 (8H, m); 3,85 – 3,91 (8H, m); 4,05 – 4,11 (8H, m); 6,63 (4H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,21 (4H, t, $J = 8,0$ Hz); 7,69 (4H, d, $J = 8,4$ Hz).

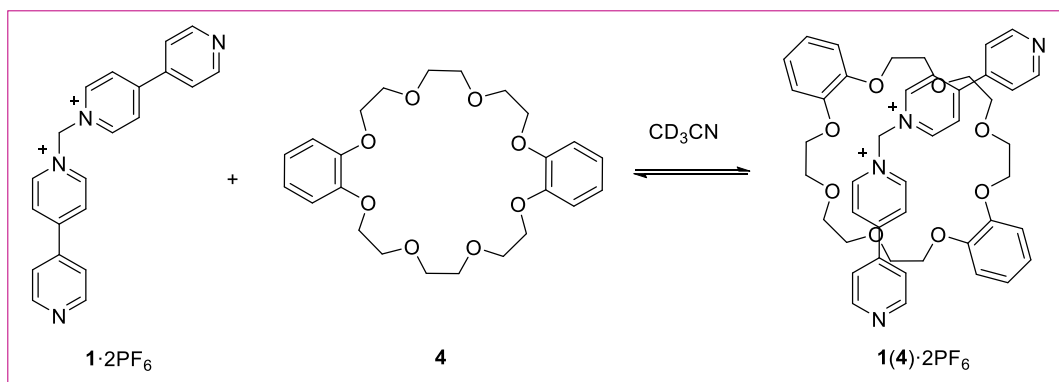
Los datos de RMN son coincidentes con los publicados en la bibliografía.²²



Espectro de RMN de ^1H (CD_3CN , 500 MHz) del ciclofano DN38C10 (**2**).

4.4. SÍNTESIS DE PSEUDORROTAXANOS.

4.4.1. SÍNTESIS DEL PSEUDORROTAXANO 1(4)·2PF₆.



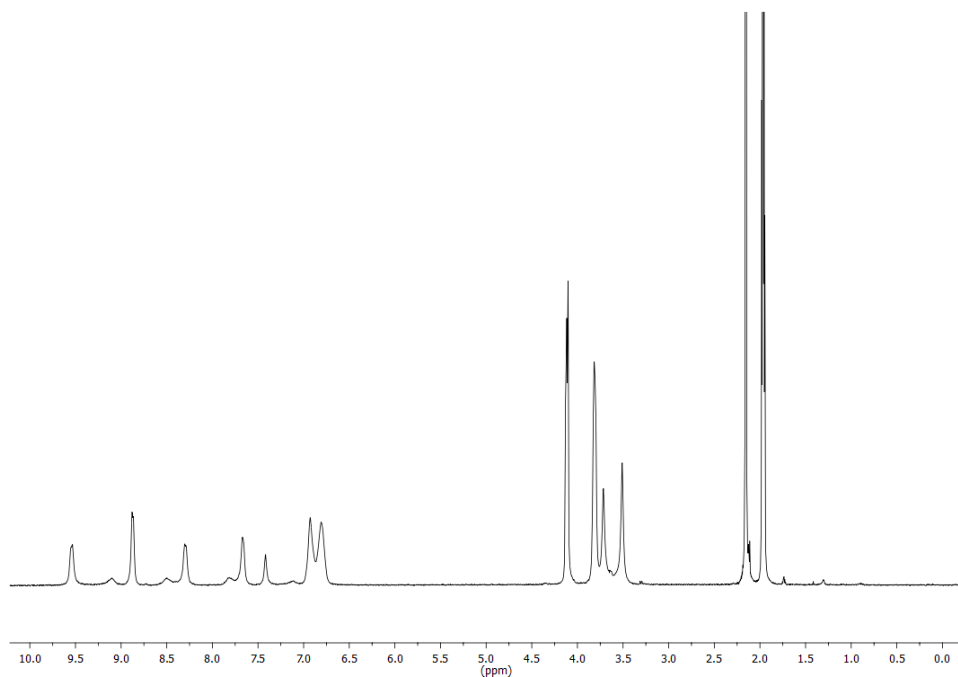
Se preparan dos disoluciones patrón:

Disolución patrón 1 de 1·2PF₆: 6,2 mg de 1·2PF₆ (0,01 mmol) en CD₃CN (1,0 ml).

Disolución patrón 2 del ciclofano 4: 4,5 mg de 4 (0,01 mmol) en CD₃CN (1,0 ml).

Se prepara la muestra con 0,5 ml de la disolución patrón 1 + 0,5 ml de la disolución patrón 2.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ: 3,46 – 3,81 (24H, m); 4,04 – 4,13 (12H, m); 6,85 (4H, s); 6,87 (8H, s), 7,40 (2H, s); 7,56 (4H, s); 8,28 (4H, s); 8,86 (4H, s); 9,52 (4H, s).



Espectro de RMN de ¹H (CD₃CN, 500 MHz) del pseudorotaxano 1(4)·2PF₆.

4.4.2. SÍNTESIS DEL PSEUDORROTAXANO 1(3)·2PF₆.

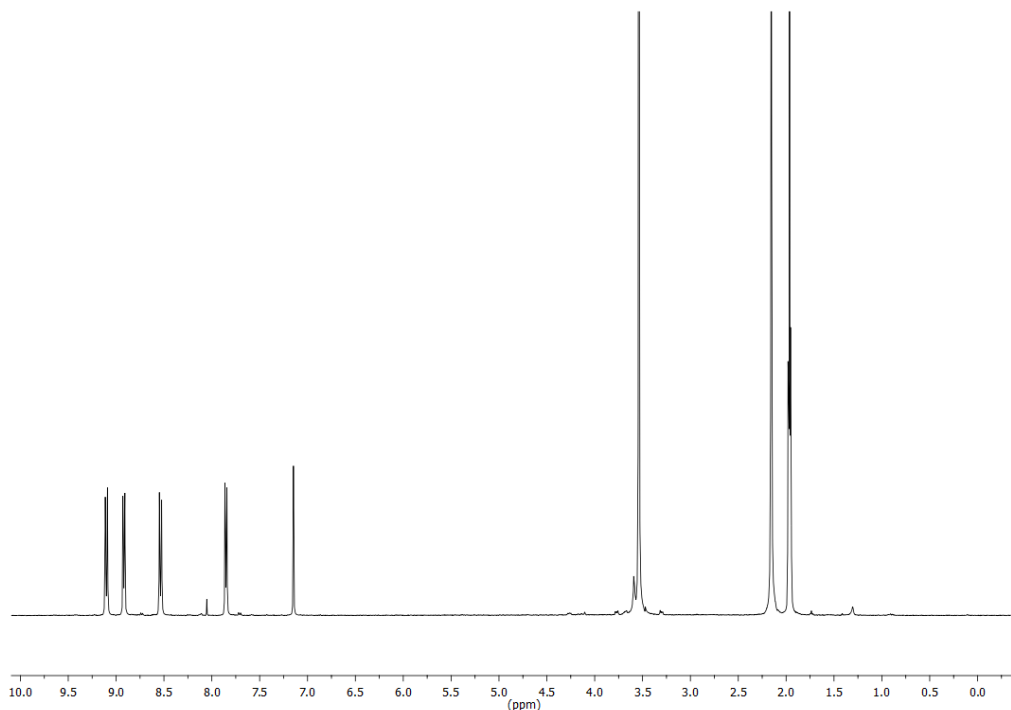
Se preparan dos disoluciones patrón:

Disolución patrón 1 de 1·2PF₆: 6,2 mg de 1·2PF₆ (0,01 mmol) en CD₃CN (1,0 ml).

Disolución patrón 2 del ciclofano 3: 3,5 mg de 3 (1,32·10⁻² mmol) en CD₃CN (1,35 ml).

Se prepara un tubo con 0,3 ml de la disolución patrón 1 + 0,3 ml de la disolución patrón 2.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ: 3,51 (24H, s); 7,10 (2H, s); 7,97 (4H, d, J = 6,4 Hz); 8,54 (4H, d, J = 7,0 Hz); 8,91 (4H, d, J = 6,4 Hz); 9,10 (4H, d, J = 7,0 Hz).



Espectro de RMN de ¹H (CD₃CN, 500 MHz) del pseudorrotaxano 1·(3)2PF₆.

4.4.3. SÍNTESIS DEL PSEUDORROTAXANO 1(2)·2PF₆.

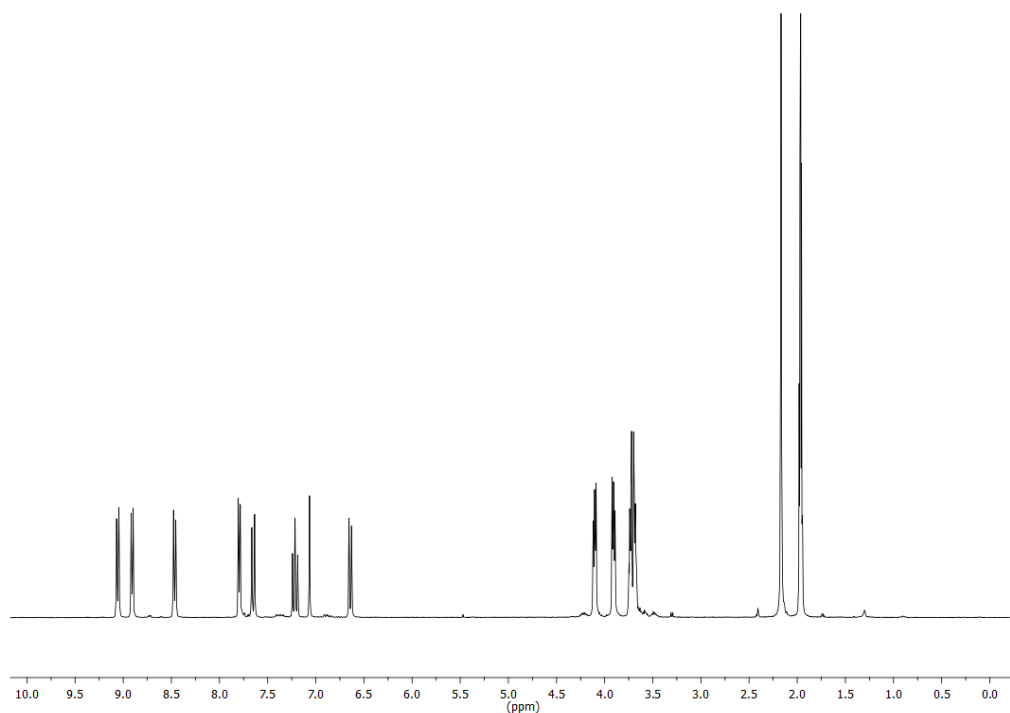
Se preparan dos disoluciones patrón:

Disolución una disolución patrón 1 de 1·2PF₆: 6,2 mg de 1·2PF₆ (0,01 mmol) en CD₃CN (1,0 ml).

Disolución una disolución patrón 2 del ciclofano 2: 6,36 mg (0,01 mmol) en CD₃CN (1,0 ml).

Se prepara un tubo con 0,5 ml de la disolución patrón 1 + 0,5 ml de la disolución patrón 2.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ: 3,61 – 3,66 (8H, m); 3,67 – 3,72 (8H, m); 3,85 – 3,91 (8H, m); 4,05 – 4,11 (8H, m); 6,62 (4H, d, J = 7,7 Hz); 7,04 (2H, s); 7,19 (4H, t, J = 16,1 Hz); 7,62 (4H, d, J = 8,4 Hz); 7,77 (4H, d, J = 6,2 Hz); 8,44 (4H, d, J = 7,0 Hz); 8,88 (4H, d, 6,2 Hz); 9,03 (4H, d, 7,0 Hz).



Espectro de RMN de ¹H (CD₃CN, 500 MHz) del pseudorrotaxano 1·(2)2PF₆.

4.5. DETERMINACIÓN DE LA ESTEQUIOMETRÍA.

4.5.1. MEDIDA DE LA BANDA DE TRANSFERENCIA DE CARGA.

Para las medidas de UV-Vis se introducen los siguientes parámetros en el software que controla el espectrofotómetro de ultravioleta-visible:

- ❖ Rango de medida: 200-800 nm
- ❖ Velocidad de medida: 400 nm/min
- ❖ Barrido: 0,2 nm

Se mide la línea base empleando en la cubeta de referencia de cuarzo en acetonitrilo (5 ml) y a continuación se realizan las medidas. Realizadas las medidas se localiza la banda de transferencia de carga entre 300 y 600 nm con el máximo en 400 nm.

4.5.2. PREPARACIÓN DE LAS DISOLUCIONES.

Se preparó por separado una disolución de ligando $1 \cdot 2PF_6$ (14,8 mg, $2,40 \cdot 10^{-2}$ mmol) (2 mM) en el disolvente correspondiente y otra de ciclofano DB24C8 (**4**) (10,7 mg, $2,4 \cdot 10^{-3}$ mmol) (2 mM) en el disolvente correspondiente.

Para la determinación de la estequiometría se emplean las disoluciones de ligando y ciclofano DB24C8 (**4**) preparadas anteriormente de manera que se preparan 11 medidas representadas en la tabla inferior.

χ Ciclofano	Volumen Ciclofano (mL)	Volumen Ligando (mL)
1,0	2,0	0,0
0,9	1,8	0,2
0,8	1,6	0,4
0,7	1,4	0,6
0,6	1,2	0,8
0,5	1,0	1,0
0,4	0,8	1,2
0,3	0,6	1,4
0,2	0,4	1,6
0,1	0,2	1,8
0,0	0,0	2,0

4.6. DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE ASOCIACIÓN (K_a) ENTRE 1·2PF₆ Y DB24C8 (4) MEDIANTE UV/VIS.

Se introducen en el software que controla el espectrofotómetro los mismos parámetros que en el apartado anterior y se emplea la misma referencia y las mismas cubetas de medida y referencia.

Se determina la constante de asociación en tres disolventes, para intentar determinar la dependencia de la polaridad.

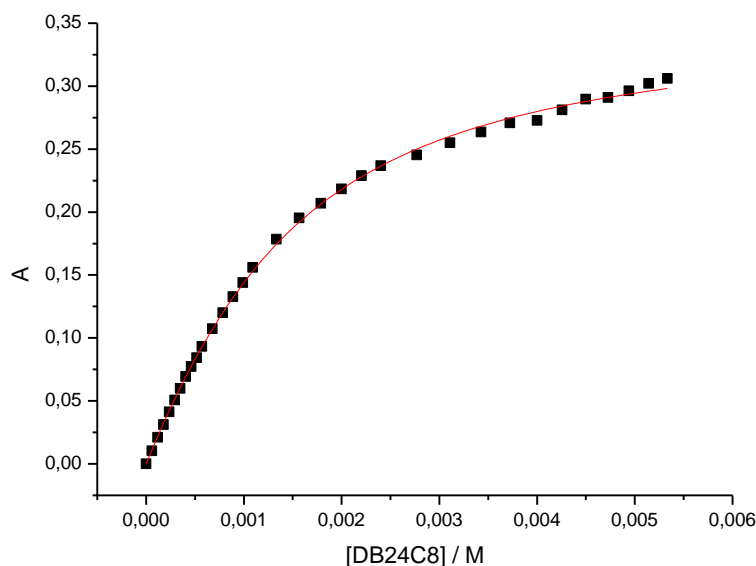
4.6.1. DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE ASOCIACIÓN EN ACETONITRILLO.

Se preparó por separado una disolución 1 mM de ligando 1·2PF₆ en acetonitrilo (2 mL) y otra disolución de DB24C8 12 mM y ligando 1·2PF₆ 1 mM en acetonitrilo (3 mL). A continuación, se fueron añadiendo alícuotas de disolución conjunta de ciclofano y ligando (inicialmente 10 μ L, luego 20 μ L; 50 μ L y, finalmente 100 μ L) sobre la disolución de ligando (2 mL), registrándose el espectro tras cada una de las adiciones, para obtener un total de 32 datos. La constante de asociación se determinó mediante ajuste no-lineal por mínimos cuadrados de la curva de valoración obtenida por representación de la absorbancia corregida en el máximo de la banda de transferencia de carga asociada al pseudorrotaxano frente a la concentración de ciclofano **4**. La curva de valoración presenta un ajuste muy bueno a la expresión de una Isoterma de asociación 1:1 ($R = 0,99905$).

Temperatura: 298 K

$\lambda_{m\acute{a}x} = 400 \text{ nm}$

$K_a = 1134 \pm 35 \text{ M}^{-1}$



A	[DB24C8]/M	Volumen Total añadido (μL)	A	[DB24C8]/M	Volumen Total añadido (μL)
0,010285	0,000060	10	0,195225	0,001565	300
0,021177	0,000119	20	0,206995	0,001787	350
0,031165	0,000177	30	0,218293	0,002000	400
0,041179	0,000235	40	0,228858	0,002204	450
0,050812	0,000293	50	0,236837	0,002400	500
0,059997	0,000350	60	0,245293	0,002769	600
0,069421	0,000406	70	0,254985	0,003111	700
0,077186	0,000462	80	0,263438	0,003429	800
0,084376	0,000517	90	0,270814	0,003724	900
0,093360	0,000571	100	0,272754	0,004000	1000
0,107246	0,000679	120	0,281125	0,004258	1100
0,120055	0,000785	140	0,289616	0,004500	1200
0,132842	0,000889	160	0,291077	0,004727	1300
0,143928	0,000991	180	0,296242	0,004941	1400
0,156025	0,001091	200	0,302148	0,005143	1500
0,178458	0,001333	250	0,306150	0,005333	1600

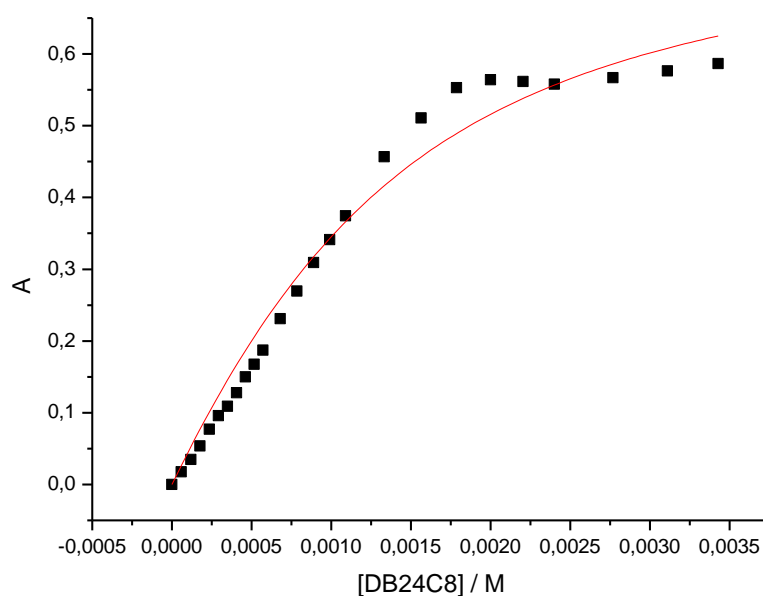
3.6.2. DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE ASOCIACIÓN EN ACETONITRILLO / DICLOROMETANO.

Se preparó por separado una disolución 1mM de ligando 1·2PF₆ en acetonitrilo/diclorometano (1:1) (2 mL) y otra disolución de DB24C8 12 mM y ligando 1·2PF₆ 1 mM en acetonitrilo/diclorometano (1:1) (3 mL). A continuación, se fueron añadiendo alícuotas de disolución conjunta de ciclofano y ligando (inicialmente 10 µL, luego 20 µL; 50 µL y, finalmente 100 µL) sobre la disolución de ligando (2 mL), registrándose el espectro tras cada una de las adiciones, para obtener un total de 32 datos. La constante de asociación se determinó mediante ajuste no-lineal por mínimos cuadrados de la curva de valoración obtenida por representación de la absorbancia corregida en el máximo de la banda de transferencia de carga asociada al pseudorrotaxano frente a la concentración de ciclofano **4**. La curva de valoración presenta un ajuste bueno a la expresión de una Isoterma de asociación 1:1 ($R = 0,97604$).

Temperatura: 298 K

$\lambda_{m\acute{a}x} = 400 \text{ nm}$

$K_a = 1317 \pm 333 \text{ M}^{-1}$



A	[DB24C8]/M	Volumen Total añadido (μL)	A	[DB24C8]/M	Volumen Total añadido (μL)
0,012952	0,000060	10	0,184499	0,001091	200
0,023605	0,000119	20	0,214854	0,001333	250
0,035395	0,000177	30	0,236808	0,001565	300
0,046938	0,000235	40	0,252750	0,001787	350
0,056638	0,000293	50	0,269199	0,002000	400
0,067419	0,000350	60	0,279548	0,002204	450
0,078769	0,000406	70	0,287327	0,002400	500
0,090213	0,000462	80	0,301722	0,002769	600
0,099540	0,000517	90	0,309406	0,003111	700
0,108427	0,000571	100	0,316933	0,003429	800
0,129411	0,000679	120	0,320924	0,003724	900
0,146644	0,000785	140	0,325592	0,004000	1000
0,159383	0,000889	160	0,346925	0,004258	1100
0,173090	0,000991	180	0,345983	0,004500	1200

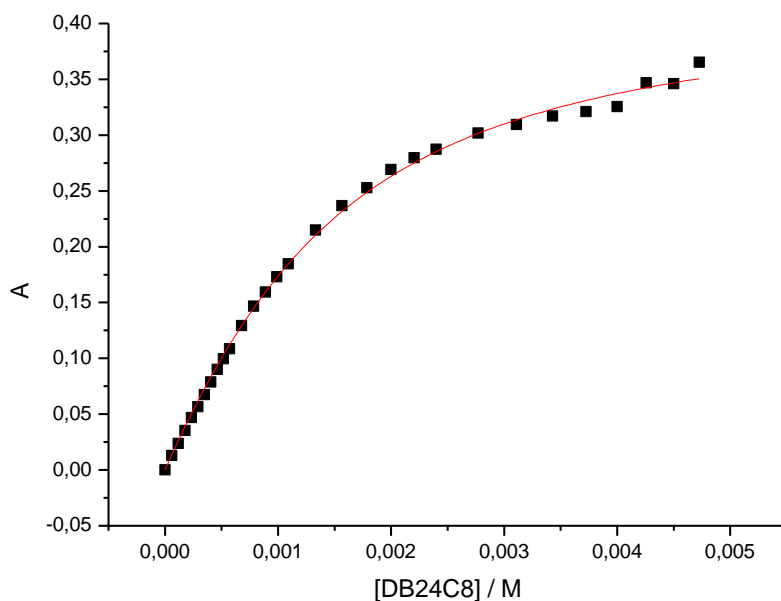
3.6.3. DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE ASOCIACIÓN EN ACETONITRILLO / METANOL.

Se preparó por separado una disolución 1mM de ligando 1·2PF₆ en acetonitrilo/metanol (50:1) (2 mL) y otra disolución de DB24C8 12 mM y ligando 1·2PF₆ 1 mM en acetonitrilo/metanol (50:1) (3 mL). A continuación, se fueron añadiendo alícuotas de disolución conjunta de ciclofano y ligando (inicialmente 10 µL, luego 20 µL; 50 µL y, finalmente 100 µL) sobre la disolución de ligando (2 mL), registrándose el espectro tras cada una de las adiciones, para obtener un total de 32 datos. La constante de asociación se determinó mediante ajuste no-lineal por mínimos cuadrados de la curva de valoración obtenida por representación de la absorbancia corregida en el máximo de la banda de transferencia de carga asociada al pseudorrotaxano frente a la concentración de ciclofano **4**. La curva de valoración presenta un ajuste muy bueno a la expresión de una Isoterma de asociación 1:1 (R = 0,97604).

Temperatura: 298 K

$\lambda_{m\acute{a}x.} = 400 \text{ nm}$

$K_a = 1143 \pm 59 \text{ M}^{-1}$



A	[DB24C8]/M	Volumen Total añadido (μL)	A	[DB24C8]/M	Volumen Total añadido (μL)
0,017572	0,000060	10	0,510774	0,001565	300
0,034626	0,000119	20	0,553128	0,001787	350
0,053463	0,000177	30	0,564122	0,002000	400
0,077018	0,000235	40	0,561652	0,002204	450
0,095673	0,000293	50	0,557975	0,002400	500
0,108877	0,000350	60	0,567018	0,002769	600
0,127652	0,000406	70	0,576315	0,003111	700
0,149833	0,000462	80	0,586362	0,003429	800
0,167190	0,000517	90	0,610167	0,003724	900
0,187286	0,000571	100	0,619126	0,004000	1000
0,231169	0,000679	120	0,628647	0,004258	1100
0,269433	0,000785	140	0,636915	0,004500	1200
0,309225	0,000889	160	0,643304	0,004727	1300
0,341328	0,000991	180	0,650788	0,004941	1400
0,374423	0,001091	200	0,654991	0,005143	1500
0,456832	0,001333	250	0,662171	0,005333	1600

5. CONCLUSIONES

En cuanto al trabajo desarrollado en el proyecto:

- I. Se preparó un ligando derivado de la 4,4'-bipiridina, la sal de hexafluorofosfato de 1,1'-metiliden-4,4'-bipiridin-1-io ($1 \cdot 2PF_6$).
- II. Se preparó el ciclofano DN38C10, mediante el método más actual, el cual permite obtenerlo de forma más rápida y pura que los hasta el momento escritos.
- III. Se han preparado mediante autoensamblaje dos pseudorrotaxanos con la intención de estudiar las interacciones entre el ligando $1 \cdot 2PF_6$ con los diversos ciclofanos **2**, **3** y **4**.
- IV. El ligando y el ciclofano sintetizado se han caracterizado mediante resonancia magnética nuclear, como también los posibles pseudorrotaxanos obtenidos.

Se ha estudiado el pseudorrotaxano $1 \cdot (4)2PF_6$ mediante medidas en el espectrofotómetro de radiación UV-VIS determinando la estequiometría de la reacción que resulta 1:1. También, se determinó el valor de la constante de asociación en acetonitrilo, $K_a = 1134 \pm 35 M^{-1}$.

En cuanto a las competencias adquiridas en la realización del proyecto:

- I. Manejo de los programas de elucidación estructural, y capacidad de interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear mono y bidimensional.
- II. Manejo de las hojas de cálculo (Excel y origin) y hojas de texto (Word).
- III. Manejo del espectrómetro Jasco V-650 empleado para realizar medidas de radiación UV-Vis.
- IV. Capacidad de realizar búsquedas bibliográficas y publicaciones científicas.
- V. Ampliación de los conocimientos acerca de las interacciones intermoleculares y adquisición de conocimientos acerca de la química supramolecular y la investigación realizada en el grupo de investigación QOSBIOS.
- VI. Aprendizaje de técnicas avanzadas de síntesis orgánica en el laboratorio.

Regarding the developed work in the project:

- I. A derivative ligand of 4,4'-bipyridine, the hexafluorophosphate's salt of 1,1'-methyldiene-4,4'-bipyridine-1-yl ($1 \cdot 2PF_6$) was prepared.
- II. The cyclophane DN38C10 was prepared through the newest method, which allows to obtain it in the fastest and purest way written so far.
- III. Two pseudotaxanes were prepared through molecular assembly processes in order to study the interactions between the $1 \cdot 2PF_6$ ligand and the diverse **2**, **3** and **4** cyclophanes.
- IV. The ligand and the synthesized cyclophane were typified by nuclear magnetic resonance, as well as the possible obtained pseudorotaxanes.

The $1 \cdot (4)2PF_6$ pseudorotaxano was studied by measurements on the UV-VIS spectrophotometer, determining the reaction's stoichiometry that results 1:1. In addition, the value of the association constant $K_a = 1134 \pm 35 M^{-1}$ was determined. en acetonitrile.

About the skills acquired during the realization of the project:

- I. Management of structural elucidation programs, and the interpretation skills of spectrums of magnetic nuclear resonance.
- II. Management of Calculus sheets (Excel y origin) and essay papers (Word).
- III. Management of the spectrophotometer Jasco V-650 used to perform measurements of UUVIS radiation.
- IV. Capability to do bibliographic researches and scientific publications.
- V. Extension of the knowledge about intermolecular interactions and acquisition knowledge about supramolecular chemistry and the investigation performed in the investigation group.
- VI. Learning of advanced techniques of organic synthesis in the lab.

En canto ao traballo desenrolado no proxecto:

- I. Preparouse un ligando derivado da 4,4'-bipiridina, o sal de hexafluorofosfato de 1,1'-metiliden-4,4'-bipiridin-1-ío ($1 \cdot 2PF_6$).
- II. Preparouse o ciclofano DN38C10, mediante o método máis actual, o cal permite obtelo de forma máis rápida e pura que os ata o momento escritos.
- III. Preparáronse mediante autoensamblaxe dous pseudorrotaxanos coa intención de estudialas interaccións entre o ligando $1 \cdot 2PF_6$ cos diversos ciclofanos **2,3** e **4**.
- IV. O ligando e o ciclofano sintetizado caracterízanse mediante resonancia magnética nuclear, como tamén os posibles pseudorrotaxanos obtidos.

Estudiouse o pseudorrotaxano $1 \cdot (4)2PF_6$ mediante medidas no espectrofotómetro de radiación UV-VIS determinando a estequiometría da reacción que resulta 1:1. Tamén se determinou o valor da constante de asociación en acetonitrilo $K_a = 1134 \pm 35 M^{-1}$

En canto as competencias adquiridas na realización do proxecto:

- I. Manexo dos programas de elucidación estrutural(Mestrenova), e capacidade de interpretación de espectros de resonancia magnética nuclear mono e bidimensionais.
- II. Manexo das follas de cálculo (Excel e origin) e das follas de texto (word).
- III. Manexo do espectrómetro Jasco V-650 empregado para realizar medidas de radiación UV-VIS.
- IV. Capacidade para realizar búsquedas bibliográficas e publicacións científicas.
- V. Ampliación dos coñecementos a acerca das interaccións intermoleculares e adquisición de coñecementos novos a cerca da química supramolecular e as investigación levadas a cabo no grupo de investigación QOSBIOS.
- VI. Aprendizaxe de técnicas avanzadas de síntese no laboratorio.