



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**Grado en Química**

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

***Enhebrando moléculas. Química supramolecular con pseudorrotaxanos.***

***Enhebrando moléculas. Química supramolecular con pseudorrotaxanos.***

***Threading molecules. Pseudorotaxanes in Supramolecular chemistry.***

**Ángel Fernández Blanco**

Director: Carlos Peinador Veira

Curso: 2016/2017 – Convocatoria: Julio



**AGRADECIMIENTOS:**

*A Carlos Peinador y Marcos García por su ayuda y consejos en la realización de este trabajo y su grupo de investigación QUIMOLMAT 5 (CICA) por el gran acogimiento y buen ambiente de trabajo que han creado. A Arturo, perteneciente a dicho grupo, por aguantarme y enseñarme a desenvolverme en el laboratorio, eres un jefe.*

*A mis amigos Alberto, Sara A., Irene y Patri, sois lo más grande que me llevo de Coruña. Javi y Oscar por aguantarme todas las mañanas y Amadeo y Sergio por todos los años apoyándonos mutuamente.*

*A Sara F., por todas las noches de Sham, sin ti habría entregado en Junio.*

*A mis padres por el gran esfuerzo que hacen, y del que soy consciente, para que pueda cumplir mi sueño. A Daniel, mi hermano, por entenderme como nadie y siempre creer en mí. A Ana, Darren y el resto de mi familia por todo lo que han hecho por mí.*

*A todos, gracias*



## ABREVIATURAS SÍMBOLOS Y ACRONÓNIMOS

<b>Å</b>	Ångström	<b>HSQC</b>	<i>Heteronuclear single quantum correlation</i>
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico	<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>A</b>	Absorbancia	<b>kJ</b>	Kilojulios
<b>COSY</b>	<i>Correlation spectroscopy</i>	<b>K<sub>a</sub></b>	Constante de asociación
<b>°C</b>	Grado Celsius	<b>K<sub>d</sub></b>	Constante de disociación
<b>DNB</b>	Dinitrobenceno	<b>k<sub>1</sub></b>	Constante de velocidad directa
<b>g</b>	Gramo	<b>k<sub>-1</sub></b>	Constante de velocidad inversa
<b>G</b>	Receptor	<b>M</b>	Molar
<b>[G]</b>	Concentración de receptor en el equilibrio	<b>mg</b>	Miligramo
<b>[G]<sub>0</sub></b>	Concentración inicial de receptor	<b>MHz</b>	Mega herzt
<b>h</b>	Hora	<b>min</b>	Minuto
<b>H</b>	Sustrato	<b>mL</b>	Mililitro
<b>[H]</b>	Concentración de sustrato en el equilibrio	<b>mM</b>	Milimolar
<b>[H]<sub>0</sub></b>	Concentración inicial de sustrato	<b>nm</b>	Nanómetro
<b>H·G</b>	Complejo receptor-sustrato	<b>PET</b>	<i>Photoinduced electron transfer</i>
<b>[H·G]</b>	Concentración de complejo en el equilibrio	<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>HBA</b>	<i>Hydrogen bond acceptor</i>	<b>R</b>	Constante de los gases ideales
<b>HBD</b>	<i>Hydrogen bond donor</i>	<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>HMBC</b>	<i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>	<b>S<sub>N</sub>Ar</b>	Sustitución nucleófila aromática
<b>HQ</b>	Hidroquinona	<b>S<sub>N</sub>2</b>	Sustitución nucleófila bimolecular

<b>T</b>	Temperatura	$\beta_{mn}$	Constante de asociación para complejo m:n receptor: sustrato
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente		
<b>TOM</b>	Teoría de orbitales moleculares		
<b>US</b>	Ultrasonidos	$\delta$	Desplazamiento químico
<b>UV-VIS</b>	Ultravioleta- Visible		
<b>V</b>	Volumen	$\Delta\delta$	Variación del desplazamiento químico
<b>Y</b>	Medida de la propiedad física		
<b>Y<sub>G</sub></b>	Propiedad física del receptor puro	$\Delta G^0$	Energía libre de Gibbs
<b>Y<sub>H</sub></b>	Propiedad física del sustrato puro	$\Delta Y$	Y-Y <sub>0</sub>
<b>Y<sub>HG</sub></b>	Propiedad física del complejo	$\epsilon$	Coefficiente de absortividad molar
<b>Y<sub>ΔHG</sub></b>	Y <sub>HG</sub> - Y <sub>H</sub>	$\lambda$	Longitud de onda
		$\mu L$	Microlitro

## RESUMEN

Este trabajo de fin de grado se centra en el estudio de sistemas supramoleculares formados a partir de ligandos derivados de 1-(4-etilpiridinil)-[4,4'-bipiridinio]. Dentro de ese estudio se recogen los procesos sintéticos, determinación estructural a partir de espectros de resonancia magnética nuclear, estabilidad en medio acuoso y reconocimiento y fortaleza de unión con diferentes sustratos.

Este tipo de ligandos, con forma de "L", ha permitido obtener metalociclos rectangulares mediante procesos de autoensamblaje asistido por centros metálicos de Pd (II). Los sustratos escogidos para estudiar su capacidad como receptores son la hidroquinona y el 2,7-dihidroxi-naftaleno cuyos anillos aromáticos  $\pi$ -excedentes los convierten en buenos candidatos para interactuar con los metalociclos,  $\pi$ -deficientes.

La interacción receptor-sustrato ha sido estudiada mediante la determinación de las constantes termodinámicas, que también han permitido confirmar del mismo modo una estequiometría 1:1.





## RESUMO

Este traballo de fin de grado céntrase no estudo de sistemas supramoleculares formados a partir de ligandos derivados de 1-(4-etilpiridinil)-[4,4'-bipiridinio]. Neste estudo recóllense os procesos sintéticos, a determinación estrutural a partir de espectros de resonancia magnética nuclear, estabilidade en medio acuoso e o recoñecemento e fortaleza de unión con diferentes substratos.

Este tipo de ligandos, con forma de "L", permitiron obter metalociclos rectangulares mediante procesos de autoensamblaxe asistido por centros metálicos de Pd (II). Os substratos escollidos para estudar a súa capacidade como receptores son a hidroquinona e o 2,7-dihidroxi-naftaleno cuxos aneis aromáticos  $\pi$ -excedentes os converten en bos candidatos para interaccionar cos metalociclos,  $\pi$ -deficientes.

A interacción receptor-substrato foi estudada mediante a determinación das constantes termodinámicas, que tamén permitiron confirmar do mesmo modo a estequiometría 1:1.



## ABSTRACT

This end-of-grade work focuses on the study of supramolecular systems formed from 1-(4-ethylpyridinyl)-[4,4'-bipyridinium] derivatives ligands. Within this study, the synthetic processes, structural determination from nuclear magnetic resonance, stability in aqueous medium and recognition and strength binding with different guests are collected.

This kind of "L" shape ligands, has allowed to obtain rectangular metallocycles by means self-assembling processes assisted by Pd (II) metallic centers. The guests chosen to study their capacity as hosts are hydroquinone and 2,7-dihydroxynaphthalene whose  $\pi$ -excedent aromatic rings make them good candidates for interacting with  $\pi$ -deficient metallocycles.

Host-guest interaction has been studied by means determination of thermodynamic constant, which has also confirm the 1:1 stoichiometric as the same way.



# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN: .....	1
1.1) Química Supramolecular .....	1
1.2) Tipos de interacciones no covalentes en química supramolecular .....	2
1.2.1) Fuerzas electrostáticas .....	2
1.2.2) Enlace de hidrógeno .....	3
1.2.3) Interacción catión- $\pi$ .....	3
1.2.4) Interacción $\pi$ - $\pi$ ( $\pi$ -stacking) .....	4
1.2.5) Fuerzas de Van der Waals .....	6
1.2.6) Efecto hidrofóbico .....	6
1.3) Autoensamblaje molecular .....	7
1.3.1) Autoensamblaje dirigido por centros metálicos Pd (II) y Pt (II).....	7
1.3) Química receptor-sustrato (Host-Guest) <sup>3</sup> .....	9
1.6) Aplicaciones .....	11
1.6.1) Dispositivos moleculares .....	11
1.6.2) Catálisis supramolecular .....	12
1.6.3) Sensores moleculares .....	12
2) Objetivos .....	13
3) Discusión de resultados .....	15
3.1) Síntesis de sal de Zincke; Sal de bipyridina .....	15
3.2) Síntesis del ligando <b>AFB1</b> ·Cl .....	16
3.3) Síntesis del ligando <b>AFB1</b> ·PF <sub>6</sub> .....	19
3.4) Síntesis del ligando <b>AFB1</b> ·NO <sub>3</sub> .....	19
3.5) Autoensamblaje del receptor metalocíclico <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> .....	22
3.6) Síntesis del complejo de inclusión <b>1</b> ⊂ <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> .....	26
3.7) Síntesis del complejo <b>2</b> ⊂ <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> .....	33
3.8) Determinación de la constantes de asociación para <b>1</b> ⊂ <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> y <b>2</b> ⊂ <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> .....	36
3.8.1) Termodinámica general de unión: .....	37
3.8.2) Isoterma de asociación .....	38
4) PARTE EXPERIMENTAL: .....	45
4.1) Instrumentos y condiciones de trabajo en el laboratorio .....	45
4.2) Síntesis del ligando cloruro de 1-(4-etilpiridinil)-[4,4'-bipyridinio] ( <b>AFB1</b> ·Cl) .....	46

4.3) Síntesis del ligando hexafluorofosfato de 1-(4-etilpiridinil)-[4,4'-bipiridinio] ( <b>AFB1</b> ·PF <sub>6</sub> ) .....	47
4.4) Síntesis del ligando nitrato de 1-(4-etilpiridinil)-[4,4'-bipiridinio] ( <b>AFB1</b> ·NO <sub>3</sub> ).....	48
4.5) Síntesis del metalociclo <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> .....	49
4.6) Síntesis del complejo de inclusión <b>1</b> ⊂ <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> .....	50
4.7) Disoluciones para determinación de la constante de inclusión del complejo <b>1</b> ⊂ <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> .....	52
4.7.1) Disoluciones para determinar la ley de Lambert-Beer:.....	52
4.7.2) Disoluciones para valoración por espectroscopía UV-VIS.....	52
4.8) Síntesis del complejo de inclusión <b>2</b> ⊂ <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> .....	54
4.9) Disoluciones para determinación de la constante de inclusión del complejo <b>2</b> ⊂ <b>M</b> ·6NO <sub>3</sub> .....	55
4.9.1) Disoluciones para determinar la ley de Lambert-Beer:.....	55
4.9.2) Disoluciones para valoración por espectroscopía UV-VIS.....	55
5) CONCLUSIONES .....	57
5. CONCLUSIÓNS .....	59
5) CONCLUSIONS .....	61

## INTRODUCCIÓN:

### 1.1) Química Supramolecular

En la actualidad, uno de los errores más comunes es intentar dividir la química en diferentes ramas pues todas ellas trabajan en un estado de sinergia y complementariedad. Prueba de ello es la química supramolecular, un campo multidisciplinario que requiere de conocimientos en química orgánica e inorgánica para el desarrollo sintético, química física para la comprensión de las propiedades e incluso biológicos y tecnológicos para el desarrollo de aplicaciones en el mundo real.<sup>1</sup>

Bajo las palabras “*la química del ensamblaje molecular y el enlace intermolecular*” el químico francés Jean-Marie Lehn, ganador del premio Nobel en el año 1987 junto a Pedersen y Cram,<sup>2</sup> se convertía en uno de los primeros científicos en reconocer y definir el concepto de química supramolecular.<sup>3</sup> Tal y como refleja esa definición, este campo de la química se basa en el desarrollo de sistemas moleculares ordenados y complejos llamados supermoléculas, en los que los elementos constituyentes se mantienen unidos de forma reversible gracias a fuerzas intermoleculares y, en ocasiones menos frecuentes, mediante enlaces covalentes.<sup>1</sup>

Este trabajo de fin de grado se centra en el estudio de la *química de reconocimiento molecular*, una categoría que hace referencia a los sistemas supramoleculares más pequeños y su interacción con un número reducido de moléculas. Su origen tiene lugar a mediados del siglo XIX, concretamente se considera que el concepto “*llave y cerradura*” propuesto por Emil Fischer en 1894 constituye el inicio de este tipo de química. Sin embargo, no sería hasta mediados de los años 60 cuando el estudio de ligandos macrocíclicos para el reconocimiento de cationes metálicos impulsó verdaderamente el desarrollo de la química supramolecular. Es en esta época cuando destaca el trabajo de Pedersen que descubrió, en 1967, las primeras moléculas con capacidad para el reconocimiento molecular, los éteres corona. En base a este descubrimiento, Donald Cram estableció un nuevo campo al que designo como *host-guest chemistry*, incorporando los ciclofanos a los trabajos anteriores.<sup>[2,3]</sup> En la actualidad el campo de la química supramolecular está en pleno desarrollo pero ya se dispone de una amplia cantidad de información sobre receptores moleculares, procesos sintéticos y afinidades con diferentes sustratos que permiten desarrollar grandes y prometedoras aplicaciones.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K.; *Supramolecular Chemistry*; Oxford University Press, **1999**.

<sup>2</sup> Ariga, K.; Kunitake, T.; *Supramolecular Chemistry- Fundamentals and Application*, s.l.: Springer, **2006**.

<sup>3</sup> Steed, J.W.; Atwood J.L.; *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2009**.

<sup>4</sup> Cragg, J.P.; *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry*, Wiley, Brighton, **2005**.

## 1.2) Tipos de interacciones no covalentes en química supramolecular

El reconocimiento molecular de un receptor con su sustrato sucede a través de varios tipos de interacciones no covalentes tanto atractivas como repulsivas.<sup>3</sup> Este tipo de fuerzas son, por lo general, bastante débiles. No obstante, al actuar de forma conjunta permiten una unión fuerte y selectiva entre los componentes del sistema.<sup>5</sup> A continuación se describen las más importantes:

### 1.2.1) Fuerzas electrostáticas

Este tipo de interacciones se basan en la atracción o repulsión coulombiana entre cargas opuestas o del mismo tipo respectivamente. Dentro de esta categoría se incluyen las *ion-ion*, *ion-dipolo* y *dipolo-dipolo* (Fig. 1)

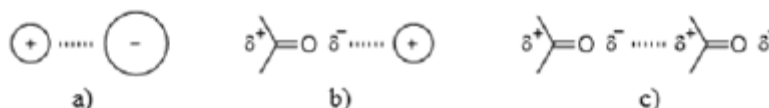


Figura 1. Interacción ion-ion (a) ion-dipolo (b) y dipolo-dipolo (c).<sup>1</sup>

Las *ion-ion* pueden presentar una fortaleza similar a la de un enlace covalente ( $100\text{-}350 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) por lo que son una herramienta muy buscada en reconocimiento molecular para conseguir uniones fuertes. En contraposición, estas interacciones son no direccionales y por lo tanto poco selectivas y difíciles de controlar en la estructura final, lo que limita su uso.<sup>1</sup> Son muy útiles en estado sólido pero en medio acuoso son contrarrestadas por los efectos de solvatación aunque también se pueden llegar a potenciar en un medio fuertemente hidrofóbico con constante dieléctrica pequeña.<sup>2</sup>

Tanto las *ion-dipolo* ( $50 - 200 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) como las *dipolo-dipolo* ( $5 - 50 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) son fuerzas direccionales donde los dipolos deben estar orientados para maximizar la interacción.<sup>3</sup> Su fortaleza es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que separa las cargas en el caso de las *ion-dipolo* e inversamente proporcional al cubo de la distancia para las *dipolo-dipolo*.<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Anslyn, E.V.; Dougherty, D.A.; *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, USA, 2006.

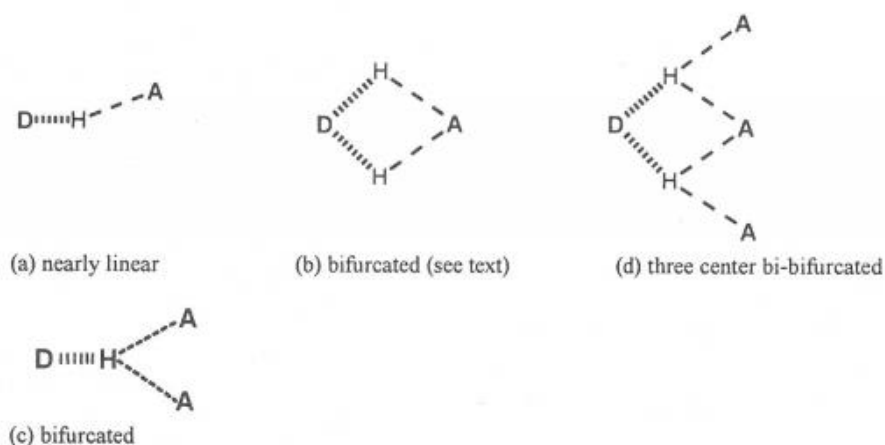


### 1.2.2) Enlace de hidrógeno <sup>6</sup>

El enlace de hidrógeno es un tipo de interacción en la que un átomo de hidrógeno, unido a un átomo muy electronegativo o que retira carga, es atraído por un dipolo de una molécula vecina. Para que el dipolo actúe como aceptor debe presentar un par de electrones sin enlazar o electrones  $\pi$  polarizables. Es por lo tanto una interacción aceptor-dador en el que intervienen átomos de hidrógeno pero que presenta claras diferencias con la transferencia de protones ácido-base.

Es un enlace direccional y fuerte ( $4-120 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) que presenta numerosas geometrías (*Fig. 2*) Tal es así que un solo enlace de hidrógeno por molécula es capaz de determinar la estructura en fase sólida o marcar una clara influencia en las propiedades físicas.

Todos estos factores hacen que desempeñe un papel fundamental en procesos de reconocimiento molecular.



*Figura 2. Tipos de enlace de hidrógeno<sup>7</sup>*

### 1.2.3) Interacción catión- $\pi$ <sup>8</sup>

Se trata de una interacción que se produce entre cationes metálicos y dobles enlaces  $C=C$ . Para metales alcalinos o alcalino-térreos la interacción es no covalente pero para el resto se considera parcialmente covalente debido a la participación de los orbitales d. Observaciones realizadas ponen de manifiesto, en base a la distancia catión-sistema  $\pi$ , que la naturaleza de esta interacción debe ser evaluada teniendo en cuenta que el catión interacciona con toda la

<sup>6</sup> Jeffery, G.A.; *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, UK, **1997**.

<sup>7</sup> Schneider, H.J.; Yatsimirsky, A.; *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester **2000**.

<sup>8</sup> Ma, J.C.; Dougherty, D.A.; *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1303-1324.

superficie electrostática potencial de la molécula (Fig. 3), desviándose del modelo de una *interacción ion-cuadrupolo*.

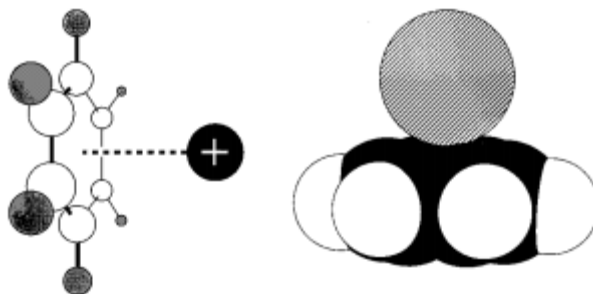


Figura 3. Interacción catión- $\pi$  esquemática<sup>1</sup>

Este tipo de interacciones juegan un papel importante en sistemas biológicos, su fortaleza oscila entre 5-80 kJ·mol<sup>-1</sup>. Del mismo modo también se pueden dar las interacciones entre un anión y un anillo aromático neutro.<sup>9</sup>

#### 1.2.4) Interacción $\pi$ - $\pi$ ( $\pi$ -stacking)<sup>10</sup>

Es un tipo de interacción débil (0-50 kJ·mol<sup>-1</sup>) que tiene lugar entre anillos aromáticos, siendo habitual que uno de ellos sea rico en electrones y el otro deficiente. Según el modelo propuesto por Sanders y Hunter la mayor contribución a la interacción proviene de componentes electrostáticas y de Van der Waals. Para separaciones mayores de 3,4 Å la contribución de Van der Waals es siempre atractiva y directamente proporcional al área de solapamiento de los sistemas  $\pi$ . Sin embargo, este tipo de fuerzas no son las que determinan la geometría de la interacción  $\pi$ - $\pi$  porque el solapamiento observado no es el máximo posible.

El modelo describe el sistema  $\pi$  como una región  $\sigma$  con carga +1 situada entre dos regiones  $\pi$  con carga  $-1/2$  cada una. Lo que determina la interacción es la atracción que tiene lugar entre la región cargada negativamente y la positiva de la molécula adyacente. De esta forma se pueden establecer dos tipos de disposiciones  $\pi$ -stacking: *cara-cara* y en forma de T o *lado-cara* (Fig. 4)

<sup>9</sup> Rosokha, Y.S.; *Angew. Chem.*, **2004**, 43, 4650.

<sup>10</sup> Hunter, C. A.; Sanders, J.K.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5525.

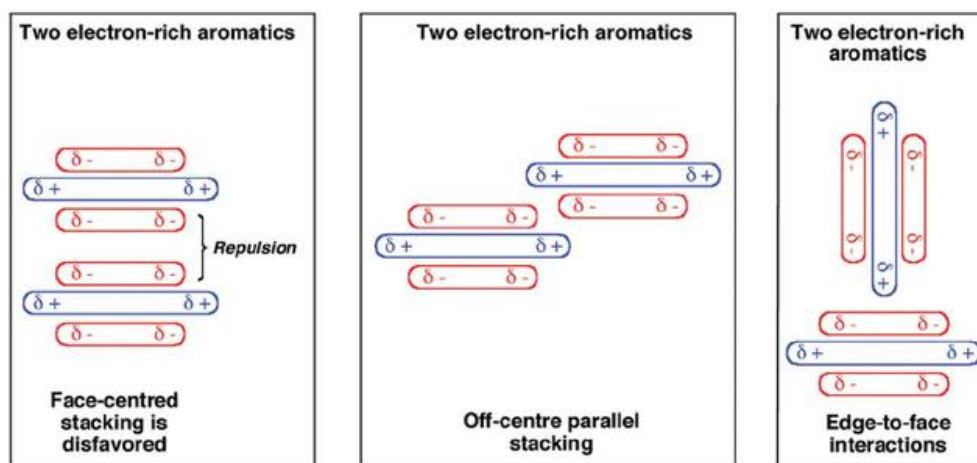


Figura 4. Modelo de Sanders y Hunter para la interacción  $\pi$ - $\pi$ . De izquierda a derecha: Interacción cara-cara; cara-cara con desplazamiento lateral; forma de T.<sup>11</sup>

La interacción en forma de T se puede considerar como un enlace de hidrógeno débil entre un átomo de hidrógeno de un anillo aromático deficiente en electrones y la nube  $\pi$  rica en electrones de otro. Esto es lo que se conoce como un enlace C-H--- $\pi$  en el que el hidrógeno que participa se sitúa sobre la zona de apantallamiento anisotrópico y los núcleos del otro anillo en la zona de desapantallamiento anisotrópico (Fig. 5)

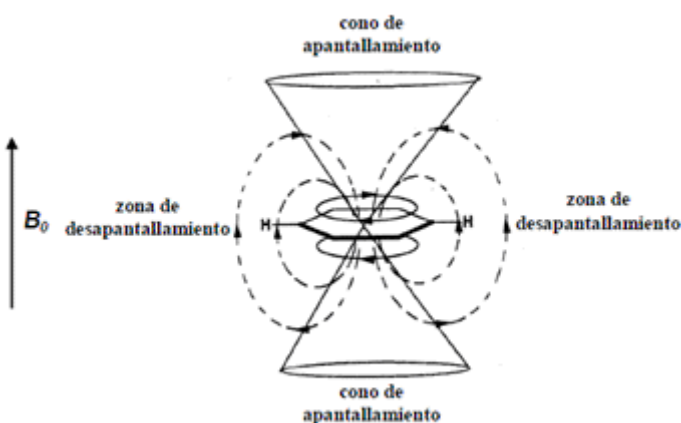


Figura 5. Efecto apantallante y desapantallante producido por la nube  $\pi$  en los sistemas aromáticos.

En la interacción *cara-cara* la repulsión entre las regiones cargadas negativamente es máxima si los dos anillos se sitúan de forma paralela. Por ello se determinó, en base a cálculos de interacciones electrostáticas entre anillos aromáticos, que la disposición más favorable es aquella en la que los anillos están situados de forma paralela pero ligeramente desplazados del centro, *cara-cara con desplazamiento lateral* (Fig. 4).

<sup>11</sup> Martínez, R. C.; Iverson, B. L.; *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 2191-2201.

### 1.2.5) Fuerzas de Van der Waals <sup>3</sup>

Se trata de un tipo de interacción débil ( $<5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) que se forma como consecuencia de la polarización de la nube electrónica de un átomo o grupo de átomos debido a la proximidad de otro átomo o molécula. Son no direccionales por lo que, igual que sucedía con las *ion-ion*, no son muy útiles para el diseño de sistemas supramoleculares. No obstante, la combinación de un gran número ellas puede suponer una importante contribución al reconocimiento molecular.<sup>2</sup>

Las *fuerzas de Van der Waals* se pueden dividir en fuerzas de *dispersión* o de *London* y términos de *intercambio-repulsión*. Las de *London* son interacciones atractivas que se deben a que las nubes electrónicas de las moléculas se encuentran en continuo movimiento, por lo que en ocasiones se pueden formar dipolos instantáneos que inducen otros dipolos en las moléculas adyacentes, es lo que se conoce como multipolos fluctuantes. Por otro lado, el *intercambio-repulsion* hace referencia a una componente de repulsión a corta distancia. Esta última disminuye con la distancia de forma mucho más drástica que las de *London*.

También se incluyen dentro de esta categoría a las interacciones atractivas *dipolo permanente – dipolo inducido*.

### 1.2.6) Efecto hidrofóbico <sup>12</sup>

Al contrario de lo que se pueda pensar, los efectos hidrofóbicos no son un tipo de fuerza, generalmente se relacionan con la repulsión que ejercen ciertas moléculas frente a disolventes polares. Los efectos hidrofóbicos son muy importantes en la interacción receptor-sustrato en medio acuoso.

Este tipo de interacciones presentan dos componentes energéticas, entrópica y entálpica. La componente entálpica se basa en que la mayoría de las cavidades de los receptores supramoleculares son hidrofóbicas, por lo que las pocas moléculas de agua (disolvente polar) que se encuentren dentro, estarán interaccionando débilmente con las paredes aumentando la energía y desestabilizando la estructura. Al introducirse el sustrato dentro de la cavidad se desplazan las moléculas de disolvente hacia el seno de la disolución donde pueden interaccionar libremente con otras moléculas de disolvente estabilizándose. El factor entrópico se debe a que el receptor y el sustrato por separado ocupan dos “posiciones” en el seno de la disolución, pero al combinarse para formar el complejo producen una menor alteración de la estructura del disolvente y por lo tanto una ganancia de entropía (disminución de la energía libre total). Sin embargo, el factor entrópico es bastante complicado

---

<sup>12</sup> Smithrud, D.B.; Pure Appl. Chem., **1990**, 62, 2227-2236.

de evaluar ya que la inserción del sustrato en el receptor implica, al fin y al cabo, un cierto orden. Así, para sistemas pequeños se puede considerar una variación de entropía favorable, no siendo tan claro para otros más complejos.

### 1.3) Autoensamblaje molecular<sup>13</sup>

A lo largo de la historia se han ido estableciendo diferentes definiciones de autoensamblaje, una de las que más repercusión ha tenido es la debida a Lehn que lo describe como “*la evolución hacia el espacio de confinamiento a través de la conexión espontanea de unos pocos componentes, resultando en la formación de entidades discretas tanto a nivel molecular, covalente, como supramolecular, no covalente*”. Dicho de otra forma, estrictamente se trata del proceso por el cual un sistema supramolecular se forma espontáneamente al mezclar los elementos que lo constituyen en las proporciones correctas y bajo ciertas condiciones de reacción (pH, temperatura...). La formación del producto final es reversible formándose la estructura con menor energía termodinámica del sistema. Uno de los ejemplos más conocidos de autoensamblaje es el proceso de formación de la doble hélice de ADN por formación de enlaces de hidrógeno entre bases complementarias.<sup>3</sup>

El autoensamblaje permite sintetizar estructuras moleculares que eran muy difíciles de preparar por las técnicas tradicionales de formación y ruptura de enlaces. De esta forma se pueden llegar a diseñar superestructuras complejas a partir de subunidades sencillas diseñadas adecuadamente.<sup>1</sup> Estas subunidades deben presentar, codificada en su estructura, la información precisa acerca de cómo deben ensamblarse para obtener únicamente el producto deseado.

#### 1.3.1) Autoensamblaje dirigido por centros metálicos Pd (II) y Pt (II)

La estrategia consiste en el uso de complejos metálicos de transición plano cuadrados que presentan cuatro posiciones de coordinación, habitualmente dos de ellas protegidas con ligandos inertes y las otras dos con ligandos lábiles. Los ligandos puente de la estructura supramolecular se coordinan al centro metálico por desplazamiento de los ligandos lábiles estableciendo el equilibrio termodinámico (*Fig. 6*).<sup>14</sup>

---

<sup>13</sup> Gibb, C.L.D.; Gibb, B.C.; *J. Supramol. Chem.*, **2001**, 1, 39-52.

<sup>14</sup> Fujita, M.; Ogura, K.; *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, 148, 249-264.

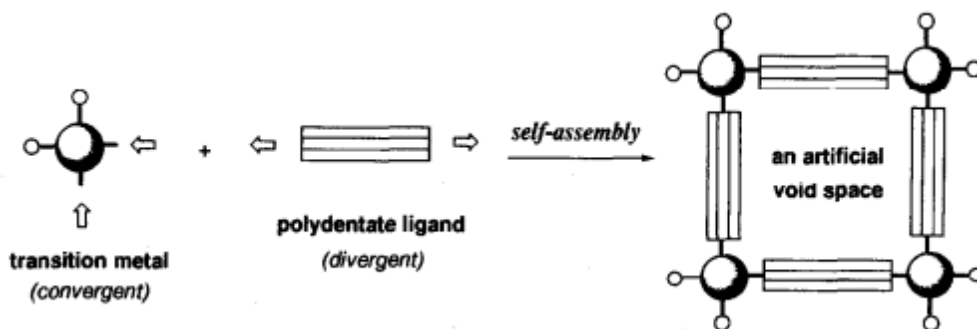


Figura 6. Esquema del proceso de autoensamblaje dirigido por centros metálicos.<sup>14</sup>

De forma general, el estado de oxidación para el paladio y el platino es +2 aunque también se han encontrado casos de  $\text{Pt}^{+4}$ . Su geometría de coordinación preferente es plano cuadrada por lo que, según la TOM (*teoría de orbitales moleculares*), se establece el siguiente diagrama de energía (Fig. 7)

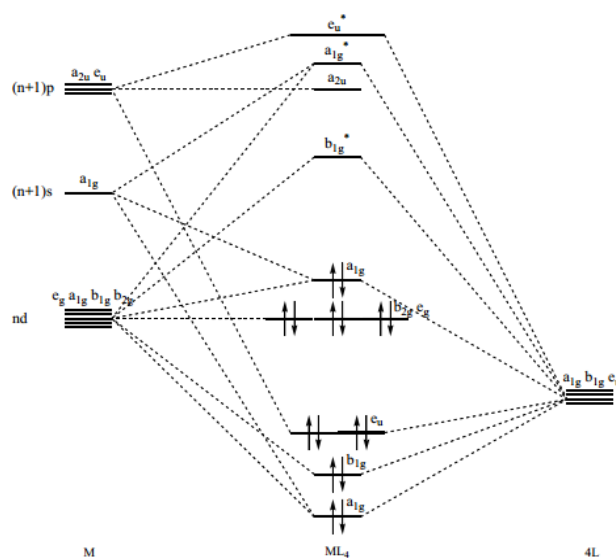


Figura 7. Diagrama de energía simplificado para los orbitales de complejos plano-cuadrados según la TOM.

Al descender en el grupo, la diferencia de energía entre los orbitales ocupados y desocupados aumenta, haciendo que el Pd presente una mayor labilidad que el platino. En este trabajo se han utilizado únicamente centros metálicos de Pd (II), su gran labilidad permite establecer el autoensamblaje en condiciones suaves de reacción y llevar a cabo procesos de autocorrección de forma que siempre se va a obtener la especie termodinámicamente más estable. Otros investigadores han llevado a cabo estos procesos aprovechando las características de los

complejos de Pt (II)<sup>15</sup>, que a temperatura ambiente muestran claramente propiedades inertes pero que al aumentarla se pueden llegar a alcanzar condiciones de control termodinámico.

### 1.3) Química receptor-sustrato (Host-Guest) <sup>3</sup>

La formación de un complejo o supramolécula se produce como consecuencia de un enlace no covalente entre una molécula a la que llamaremos receptor (“host”) y otra conocida como sustrato (“guest”). Por lo general, el receptor es un agregado de moléculas como una enzima o un compuesto cíclico que presenta una cavidad. El sustrato puede ser desde un catión, un anion o hasta moléculas más complejas como hormonas, neurotransmisores u otros compuestos sintetizados.

Mientras que el receptor presenta zonas de unión *convergentes* (átomos que actúan como bases de Lewis, HBD...) los sustratos poseen uniones *divergentes* (HBA, cationes metálicos que actúan como ácidos de Lewis...). A pesar de que la mayoría de los receptores que se conocen son orgánicos, recientes estudios han demostrado que también existen compuestos inorgánicos tales como zeolitas o polioxovanadatos que desarrollan funciones muy similares.

En función del tipo de relación que se establece entre sustrato y receptor se pueden distinguir, de forma general, dos tipos de compuestos *host-guest*. Aquellos cuyo receptor presenta una cavidad intramolecular, es decir, forma parte de su estructura tanto en estado sólido como en disolución. Este tipo de compuestos se denominan en inglés como *cavitands*. Por otro lado se encuentran los *clatratos* donde la cavidad es básicamente el espacio situado entre dos o más moléculas de receptor (extramolecular) de forma que solo es relevante en estado sólido (*Fig. 8*).

---

<sup>15</sup> Chas, M.; Abella, D.; Blanco, V.; Pía, E.; Blanco, G.; Fernández, A.; Platas, C. I.; Peinador, C.; Quintela J. M.; *Chem. – Eur. J.*, **2007**, 13, 8572-8582.

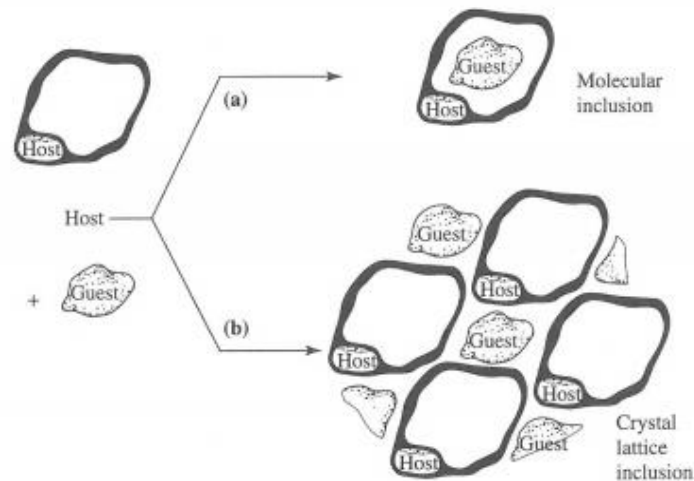


Figura 8. Representación esquemática cavitant y clatratos <sup>3</sup>

La química receptor-sustrato se basa en 3 conceptos históricos <sup>16</sup>

- *Las moléculas no actúan si no se reconocen*, este fue el modo en el que Paul Ehrlich incorporó el concepto de receptor biológico en 1906.
- La unión los dos elementos debe ser selectiva. Emil Fischer en 1894 describió este concepto con su teoría “*lock and key*” según la cual el receptor debe presentar una forma geométrica complementaria al sustrato (Fig. 9)
- La unión debe implicar una interacción atractiva o afinidad mutua entre receptor y sustrato. Se trata de una generalización de la teoría de coordinación propuesta por Alfred Werner en 1893.

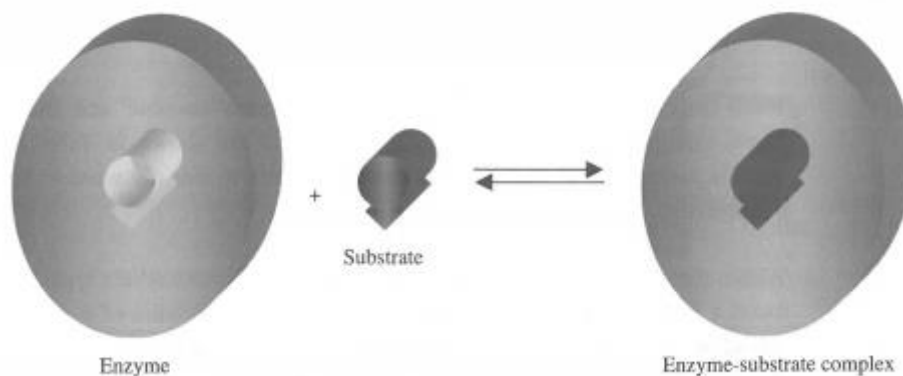


Figura 9. Complementariedad geométrica receptor-sustrato <sup>3</sup>

<sup>16</sup> Behr, J.P.; *The Lock and Key Principle. The state of the Art-100 years on*, Wiley, Chichester, **1994**.

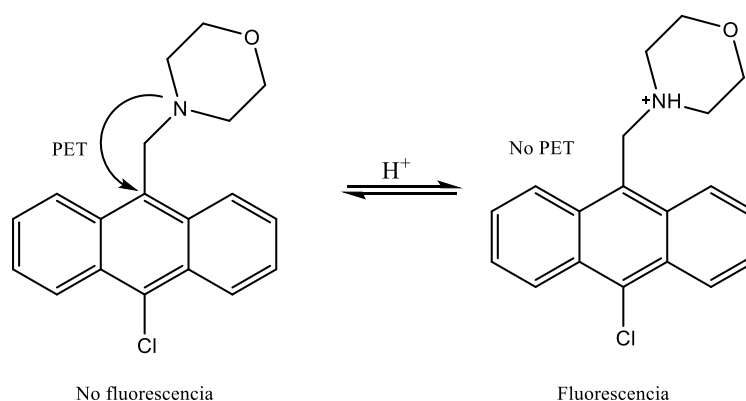


## 1.6) Aplicaciones <sup>[1,2]</sup>

A continuación se expondrá de manera muy breve algunas de las actuales y futuras aplicaciones de sistemas supramoleculares:

### 1.6.1) Dispositivos moleculares

El término dispositivo molecular surge por primera vez en el año 1970 y hace referencia a las moléculas o sistemas moleculares que son capaces de llevar a cabo una respuesta, ya sea mecánica o físico-química, en base a un estímulo externo. El desarrollo de estas máquinas a escala nanométrica permitiría desarrollar dispositivos más eficientes energéticamente y de un menor tamaño. Las principales aplicaciones en este campo son: supramoléculas conductoras de electrones capaces de actuar como interruptores eléctricos (*switches*), supramoléculas que respondan a la luz (máquinas moleculares fotónicas), supramoléculas que permitan procesar información y realizar cálculos (ordenadores moleculares) y supramoléculas que puedan rotar, moverse o atrapar otras moléculas objetivo (máquinas moleculares). Los interruptores moleculares desarrollados por A.P. de Silva y colaboradores<sup>17</sup> son uno de los muchos ejemplos que están actualmente en desarrollo (*Esq. 1*). En ausencia de protones la molécula de antraceno no es fluorescente debido a una transferencia electrónica fotoinducida (PET) desde la amina a los anillos aromáticos. Cuando hay protones en el medio la amina se protona impidiendo el PET, la molécula pasa a ser fluorescente.



*Esquema 1. Equilibrio ácido-base de la molécula de antraceno <sup>1</sup>*

<sup>17</sup> de Silva, A.P.; Gunaratne, N.H.Q.; McCoy, C.P.; *Nature*, **1993**, 364, 42-44.

### 1.6.2) Catálisis supramolecular

La catálisis supramolecular se ha investigado desde diferentes puntos de vista. Diseñar receptores que permitan orientar los grupos funcionales más reactivos y lábiles de un sustrato (*Fig. 10*), estabilizar el estado de transición o incluso llevar a cabo reacciones dentro de las cavidades del sistema supramolecular, son solo algunos de los ejemplos más interesantes.

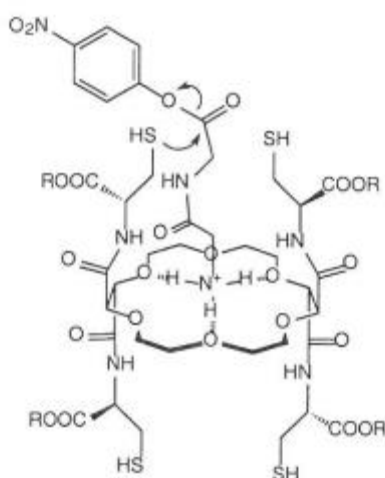


Figura 10. Sustitución quiral catalizada por éter corona <sup>1</sup>

### 1.6.3) Sensores moleculares

Para que un receptor pueda ser usado como sensor debe ser capaz de indicar mediante algún cambio físico la presencia y concentración de un sustrato de forma selectiva. Se pueden seguir dos estrategias para el diseño de sensores, crear un material modificado con el receptor, p.e. un electrodo, o hacer que la unión receptor-sustrato provoque un cambio en un grupo funcional próximo alterando sus propiedades electroquímicas o espectroscópicas (*Fig. 11*).

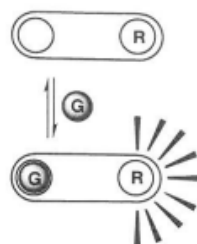


Figura 11 Sensor molecular con grupo funcional (R) alterado por la unión del sustrato (G).<sup>1</sup>

## 2) Objetivos

El campo de la química supramolecular se está actualizando continuamente con la búsqueda de nuevos receptores que sean capaces de desempeñar una gran variedad de funciones, ya sean biológicas, químicas o tecnológicas. Uno de los métodos más utilizados para su síntesis es el autoensamblaje dirigido por centros metálicos usando como *building blocks* ligandos de fácil obtención.

Siguiendo la línea de trabajo del grupo de investigación QUIMOLMAT 5 (CICA) basada en la síntesis y estudio de metalociclos mediante autoensamblaje dirigido por centros metálicos a partir de ligandos derivados de la 4,4'-bipiridina y 2,7-diazapireno entre otros, se han planteado los siguientes objetivos para este trabajo de fin de grado:

- i) Obtención del ligando 1-(4-etilpiridinil)-[4,4'-bipiridinio] como sus sales de cloruro, hexafluorofosfato y nitrato (**AFB1**·Cl, **AFB1**·PF<sub>6</sub> y **AFB1**·NO<sub>3</sub>) (Fig. 12).

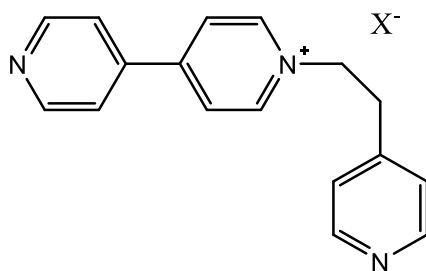


Figura 12. Ligando **AFB1** con diferentes contraíones

- ii) Síntesis y caracterización del metalociclo **M**·6NO<sub>3</sub> mediante autoensamblaje de ligandos **AFB1**·NO<sub>3</sub> dirigido por centros metálicos de Pd (II) (Fig. 13)

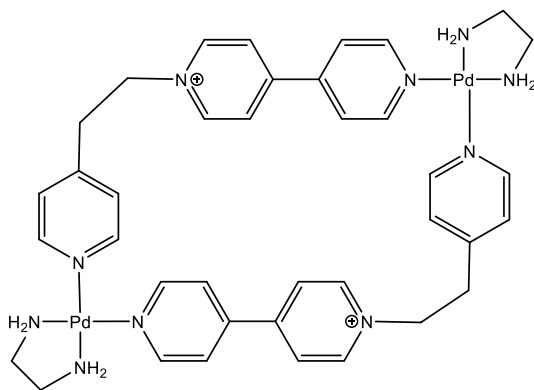


Figura 13. Metalocilo  $M \cdot 6NO_3$

- iii) Síntesis y caracterización del complejo de inclusión  $1 \subset M \cdot 6NO_3$  por reacción directa entre el metalociclo  $M \cdot 6NO_3$  y los sustratos 2,7-dihidroxinaftaleno (**1**) (Fig. 14) e hidroquinona (**2**) (Fig. 15).

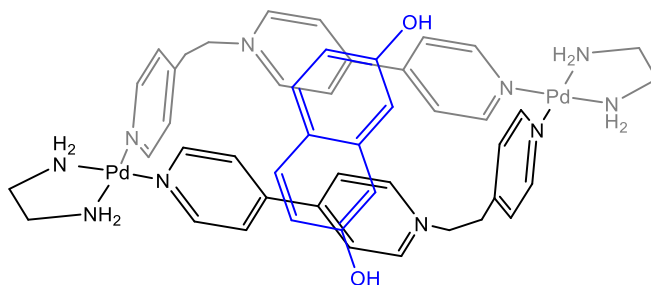


Figura 14. Complejo de inclusión  $1 \subset M \cdot 6NO_3$

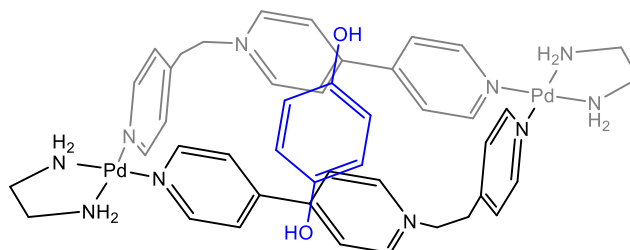


Figura 15. Complejo de inclusión  $2 \subset M \cdot 6NO_3$

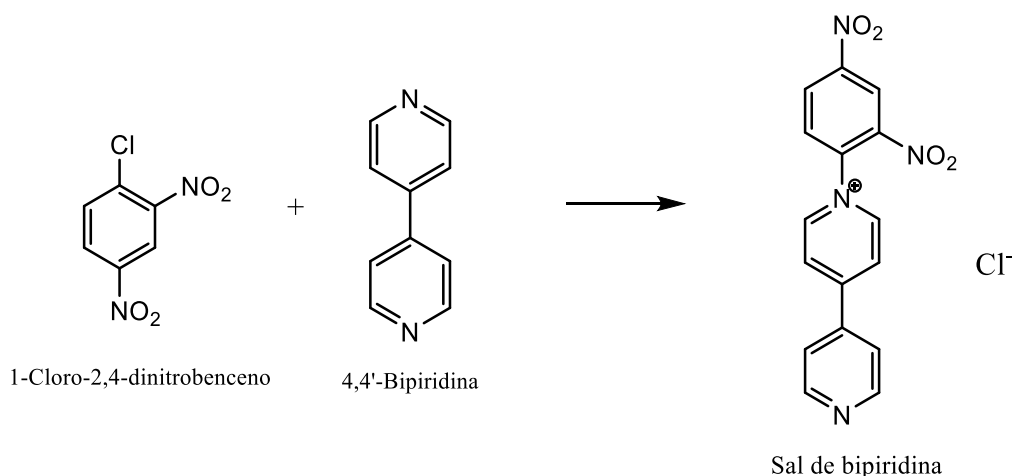
- iv) Determinación de las constantes de asociación de los complejos de inclusión  $1 \subset M \cdot 6NO_3$  y  $2 \subset M \cdot 6NO_3$  mediante métodos de espectroscopía UV-VIS.

### 3) Discusión de resultados

#### 3.1) Síntesis de sal de Zincke; Sal de biperidina <sup>18</sup>

La ruta sintética propuesta para la preparación de los ligandos objetivo implica la reacción de Zincke entre la 4-(2-aminoetil)piridina y una sal activada de 4,4'-bipiridinio como etapa clave de la síntesis. Para llevar a cabo la reacción de Zincke es necesario preparar la sal activada, también conocida como sal de Zincke.

El mecanismo general (*Esq. 2*) por el que transcurre la preparación de dicha sal activada implica un ataque nucleófilo ( $S_NAr$ ) por parte de la biperidina sobre un halogenuro de arilo que actúa como electrófilo. En nuestro caso particular se parte de los reactivos comerciales 4,4'-biperidina (nucleófilo) y el 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno (electrófilo). Nótese que para que la reacción transcurra de manera efectiva es necesario que el anillo aromático se encuentre fuertemente activado hacia la  $S_NAr$  o usar condiciones drásticas de reacción. Este requisito se debe a que las reacciones de sustitución nucleófila están muy desfavorecidas debido a que la elevada densidad electrónica del anillo impide el ataque del nucleófilo. Para que el ataque sea favorable se deben situar grupos desactivantes en posiciones *orto* y *para* a un buen grupo saliente, en este caso los grupos nitro son los que retiran la carga permitiendo la salida del cloro con facilidad.

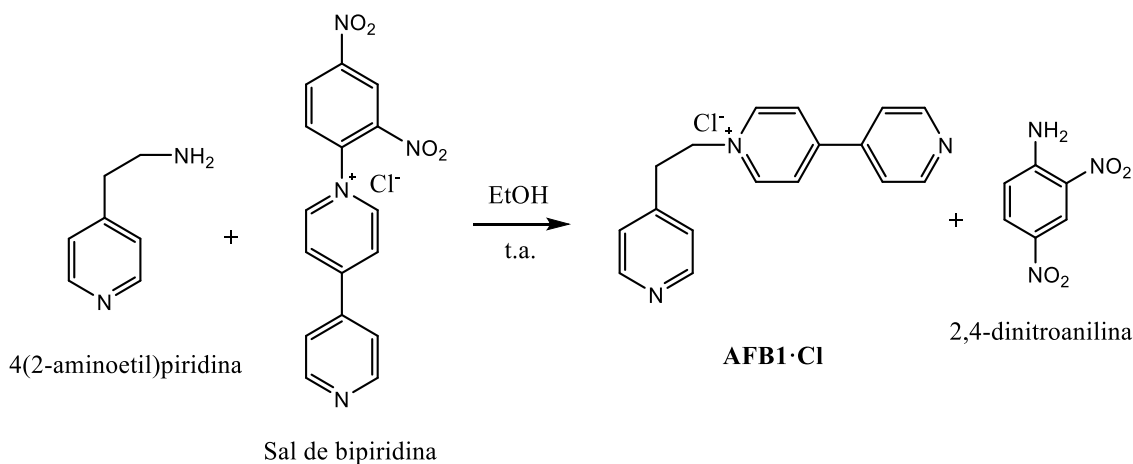


*Esquema 2. Reacción global para la síntesis de la sal de Zincke.*

<sup>18</sup> Bongard, D.; Möller, M.; Nagaraja Rao, S.; Cor, D.; Walder, L.; *Helv. Chim. Acta*, **2005**, 88, 3200-3209.

### 3.2) Síntesis del ligando **AFB1·Cl**

La reacción utilizada para la síntesis de este tipo de ligandos se conoce como reacción de Zincke (*Esq. 3*). Esta reacción permite llevar a cabo la síntesis de sales de N-arilpiridinio de manera eficiente que no pueden ser preparadas de forma directa con piridina.



*Esquema 3. Reacción global de Zincke. Síntesis de **AFB1·Cl**.*

El mecanismo de la reacción (*Esq. 6*) se puede incluir dentro de lo que se conoce como reacciones ANRORC (**A**dición del **N**ucleófilo, **R**ing **O**pening and **R**ing **C**losure). En base a este tipo de mecanismos la reacción de Zincke se puede dividir en tres pasos: (i) Adición del nucleófilo y apertura del anillo (ii) interconversión cis-trans (iii) cierre del anillo.<sup>19</sup>

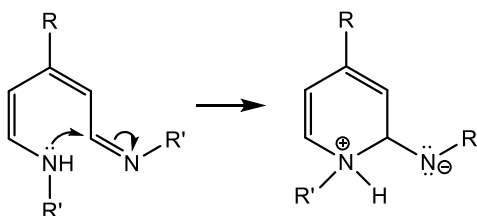
En primer lugar el ion piridinio de la sal de biperidina sufre una adición nucleófila por parte de la 4(2-aminoetil)piridina que tras una transferencia de protones conduce a la apertura del anillo de piridina. Tras un equilibrio acido-base se produce una segunda adición de 4(2-aminoetil)piridina que desplaza el dinitrobenzeno (DNB) originando como subproducto principal la 2,4-dinitroanilina que deberá ser eliminada en un proceso de purificación posterior.

El producto obtenido es conocido como una sal de König. Las estructuras *trans* en su forma iónica y desprotonada se encuentran en equilibrio, aunque en exceso de 4-(2-aminoetil)piridina está más desplazado hacia la desprotonada.<sup>19</sup> La barrera energética de interconversión entre la forma *cis* y *trans* es muy pequeña y los pasos de desprotonación y protonación son muy rápidos por lo que no es probable que esta sea la etapa lenta.<sup>20</sup>

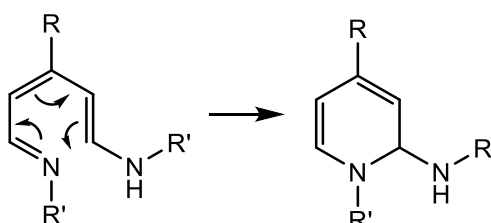
<sup>19</sup> Cheng, W.-C.; Kurth, M.J.; *Org. Prep. Proc. Int.*, **2002**, 34, 585-608.

<sup>20</sup> Marvell, Elliot N.; Caple, G.; Shahidi, I.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5641-5645

El cierre del anillo de piridina puede tener lugar por dos procesos, una adición nucleófila intramolecular de la amina sobre el carbono electrófilo de la imina (*Esq. 4*) o un cierre electrocíclico (*Esq. 5*).

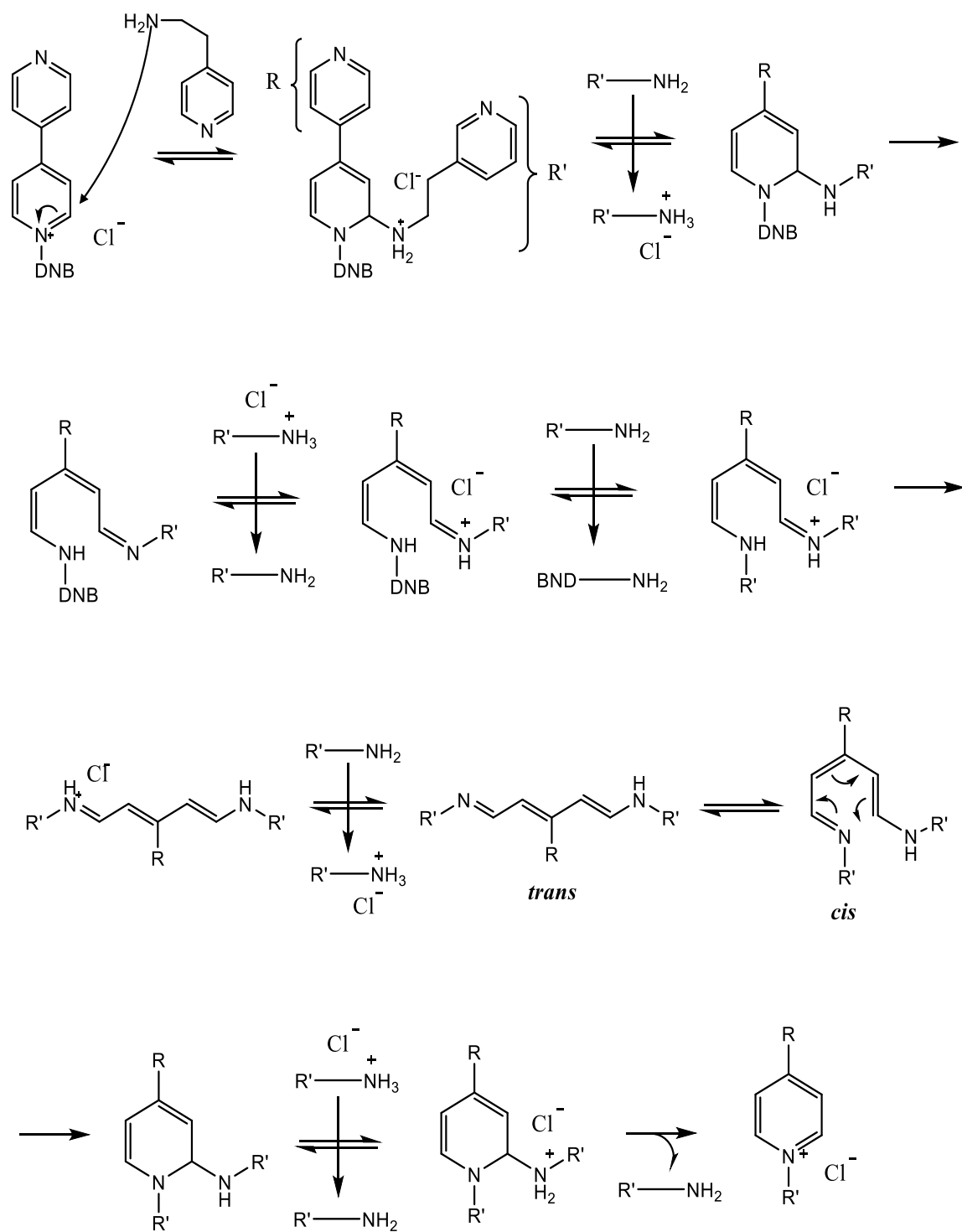


*Esquema 4. Cierre de anillo por adición nucleófila.*



*Esquema 5. Electrociclación del anillo aromático.*

La diferencia reside en que con la adición nucleófila se pasa de un compuesto neutro a uno dipolar y con el cierre electrocíclico se sigue obteniendo una estructura neutra. Estudios realizados cambiando el disolvente y adicionando sales al medio permiten determinar, en base al cambio en la velocidad de reacción y la magnitud de la entropía de activación, que el mecanismo transcurre a través de una reacción electrocíclica, siendo esta la etapa lenta y determinante.<sup>20</sup>

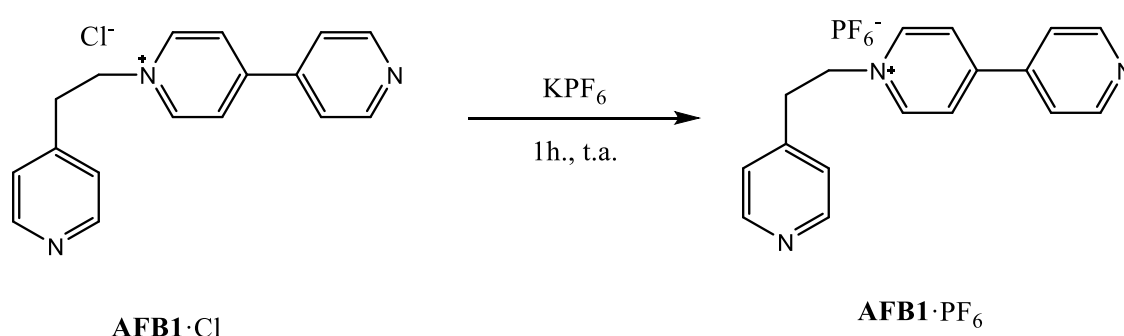


Esquema 6. Mecanismo de la reacción de Zincke



### 3.3) Síntesis del ligando **AFB1**·PF<sub>6</sub>

Estos procesos de intercambio de contraion nos permite modificar la solubilidad del ligando. De esta forma, aniones de pequeño tamaño como haluros o nitratos presentan la carga más localizada, por lo que son poco polarizables y se solvantan fácilmente haciendo que el ligando sea soluble en agua. Por el contrario, aniones de mayor tamaño y por lo tanto más polarizables se solvatan peor limitando la solubilidad a disolventes orgánicos, este sería el caso del anión hexafluorofosfato (*Esq. 7*).<sup>21</sup> Así, la sal de hexafluorofosfato de **AFB1** se obtuvo por precipitación de una disolución acuosa de **AFB1**·Cl tras la adición de un exceso de KPF<sub>6</sub>.

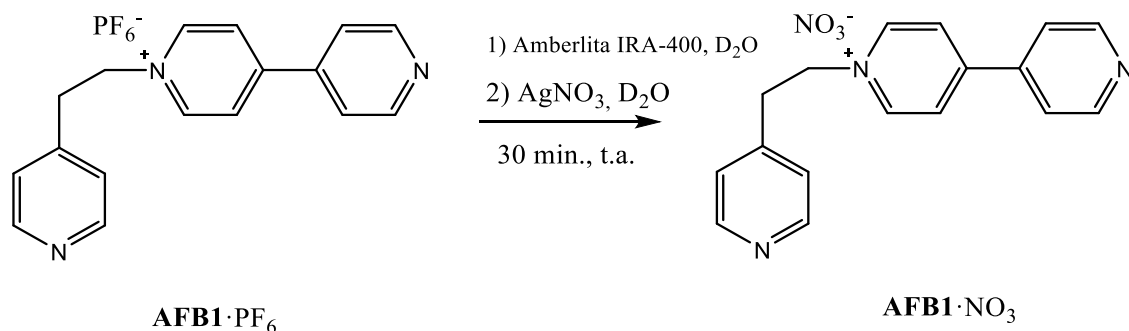


*Esquema 7. Reacción de intercambio de anión. Síntesis de **AFB1**·PF<sub>6</sub>.*

### 3.4) Síntesis del ligando **AFB1**·NO<sub>3</sub>

La síntesis de este ligando parte de realizar un primer cambio de contraion de hexafluorofosfato (**AFB1**·PF<sub>6</sub>) a cloruro (**AFB1**·Cl). Para ello se utiliza una resina de intercambio iónico Amberlita IRA-400 que presenta aniones cloruro, al mezclar el ligando **AFB1**·PF<sub>6</sub> con la resina en agua se produce espontáneamente el cambio de anión porque la resina presenta una mayor afinidad por el hexafluorofosfato. Al hacer el cambio el ligando **AFB1**·Cl pasa a ser soluble en agua permitiendo eliminar posibles impurezas. A continuación se filtra a vacío para separar la resina y la disolución se trata con un equivalente de AgNO<sub>3</sub> (*Esq. 8*) que desplaza de forma espontánea el cloruro como contraion al formarse el AgCl, muy insoluble en agua y que se elimina por filtración.

<sup>21</sup> D. García, M.; Alvariño, C.; López-Vidal, E. M.; Rama, T.; Peinador, C.; Quintela, J.M.; *Inorg. Chim. Acta*, **2014**, 417, 27-37.



*Esquema 8. Reacción de intercambio de anión. Síntesis de **AFB1**·NO<sub>3</sub>.*

El producto obtenido se caracteriza por RMN de H<sup>1</sup> y C<sup>13</sup> y bidimensionales donde se incluyen los experimentos de COSY, HSQC y HMBC.

El ligando (*Fig. 16*) presenta 8 resonancias en el espectro de RMN-H<sup>1</sup> (*Fig. 17*). Los grupos metileno dan tripletes, apareciendo a campo más bajo el más próximo al nitrógeno con carga positiva. Las otras 6 señales son dobletes y pertenecen a protones aromáticos que aparecen en el intervalo de 6.5-8.5 ppm. La señal a 4.79 pertenece al agua parcialmente deuterada usada como disolvente.

En el RMN-C<sup>13</sup> (*Fig. 18*) sucede lo mismo que para los protones, se observan 11 señales de las cuales 3 pertenecen a carbonos cuaternarios.

La asignación completa de las señales se hace en base a la información aportada por los espectros bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC) en combinación con los espectros de resonancia magnética RMN-H<sup>1</sup> y RMN-C<sup>13</sup>. Se puede observar que los protones en posición α a los nitrógenos aparecen más desplazados que los β, siendo el que está en α al nitrógeno con carga positiva el que resuena a mayor frecuencia. Esto se debe al carácter electronegativo del nitrógeno, que retira carga del anillo aromático haciendo que los protones más próximos a ellos sufran una mayor pérdida de densidad electrónica, lo que se traduce en un mayor desapantallamiento y desplazamiento a frecuencias más altas. El nitrógeno que soporta la carga positiva tiende a retirar

con mayor fuerza la carga del anillo aromático para intentar compensar esa deficiencia y por ello  $H_e$  aparece más desplazado.

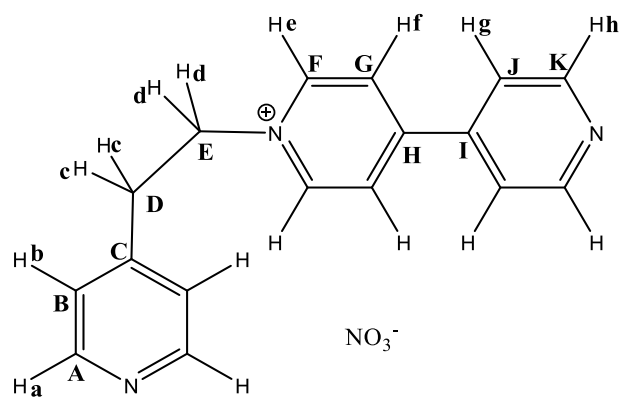


Figura 16. Asignación de señales para el ligando **AFB1-NO<sub>3</sub>**

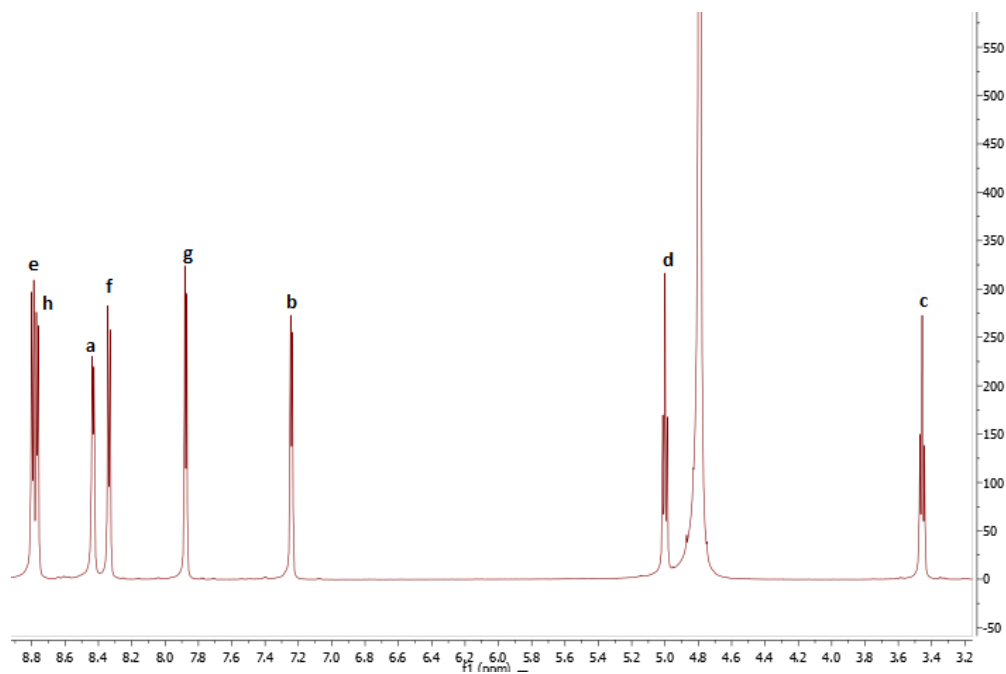


Figura 17. RMN- $H^1$  ( $D_2O$ , 500 MHz, 25 °C) del ligando **AFB1-NO<sub>3</sub>**

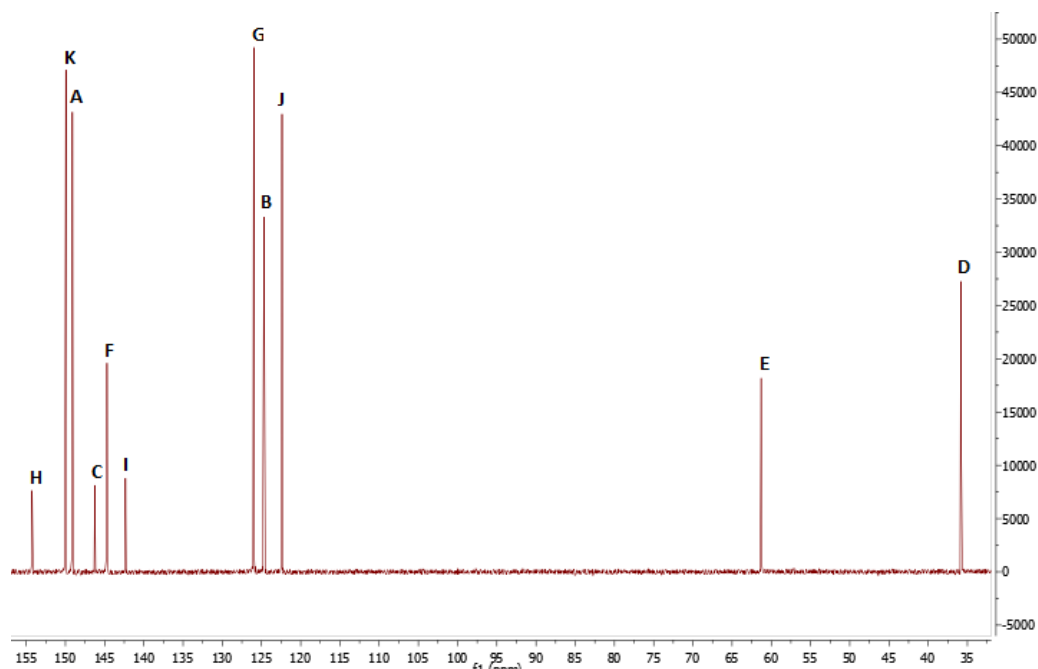


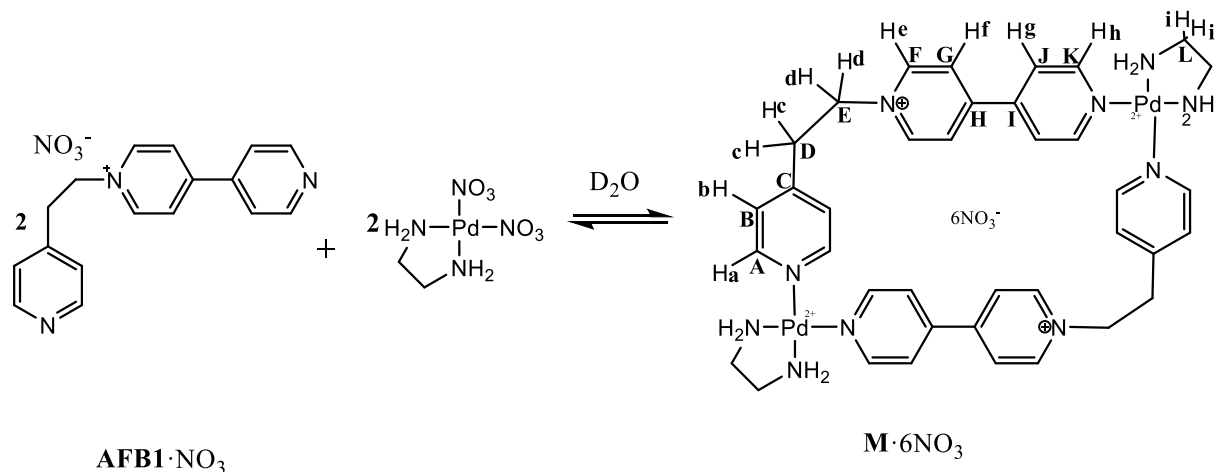
Figura 18. RMN- $C^{13}$  ( $D_2O$ , 125 MHz, 25 °C) del ligando **AFB1**· $NO_3$

Los experimentos de HMBC permiten ver la correlación de los protones con los carbonos situados a dos enlaces (en ocasiones a uno también) pero en este caso destaca que de forma inusual los protones  $H_g$  y  $H_f$  se acoplan a los carbonos cuaternarios situados en posiciones  $\beta$ ,  $C_I$  y  $C_H$  respectivamente, a tres enlaces. Este hecho se debe, posiblemente, a que los acoplamientos entre núcleos dependen del ángulo diedro que se forman entre ellos por lo que debido a la posición espacial de los protones respecto a los carbonos se puede dar ese acoplamiento inusual.

### 3.5) Autoensamblaje del receptor metalocíclico **M**· $6NO_3$

Para llevar a cabo el ensamblaje se usa el complejo planoc cuadrado de  $Pd^{II}$  que presenta dos posiciones lábiles con ligandos nitrato en posición *cis*, las otras dos posiciones están protegidas por un ligando bidentado de etilendiamina. Se forman enlaces piridina-paladio de forma reversible debido a su gran carácter lábil, obteniéndose un equilibrio entre el metalociclo y sus elementos constituyentes, que se desplazará hacia el metalociclo rectangular, la especie termodinámicamente más estable.<sup>21</sup>

La adición de 1 equivalente de  $(en)Pd(NO_3)_2$  a una disolución 20 mM **AFB1**· $NO_3$  en óxido de deuterio condujo a la formación del metalociclo dinuclear **M**· $6NO_3$ . La reacción (*Esq. 9*) transcurre de forma espontánea a temperatura ambiente debido a la labilidad de los enlaces Pd-N. En base a la estequiometría de la reacción se obtiene el metalociclo a una concentración de 10 mM.



Esquema 9. Reacción global de autoensamblaje de  $\text{M} \cdot 6\text{NO}_3$ .

La elucidación estructural se realiza en base a la información aportada por la espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $\text{H}^1$  y  $\text{C}^{13}$  en combinación con los espectros bidimensionales COSY, HMBC y HSQC. Tal y como cabría esperar para la disolución estequiométrica 1:1, en el espectro de RMN- $\text{H}^1$  (Fig. 19b) se pueden observar 8 señales, dos de los metilenos y el resto debido a los hidrógenos aromáticos del ligando. Debido a la simetría del metalociclo, la integración de las señales es el doble que en el caso del ligando libre.

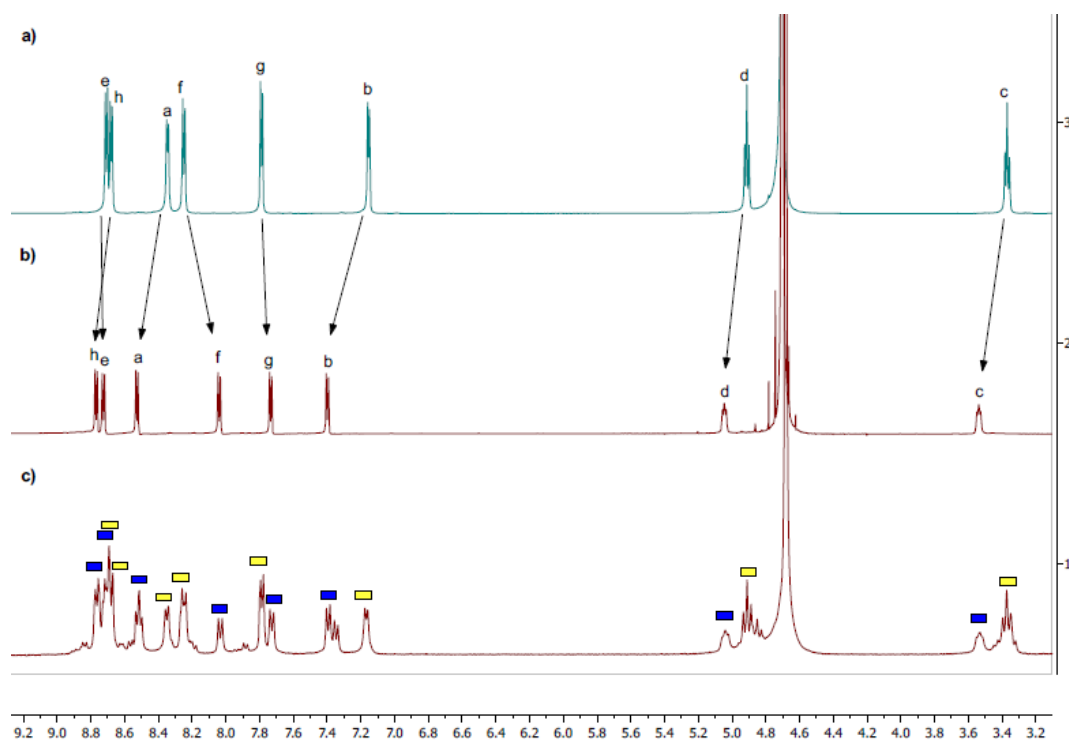


Figura 19. Espectros RMN- $\text{H}^1$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz, 25 °C) de: a) ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$ , b) Metalociclo  $\text{M} \cdot 6\text{NO}_3$  (1:1) c) Ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$  con 0.5 equivalentes de complejo de Pd (II). Leyenda: Amarillo: señales del ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$ , azul: señales del metalociclo  $\text{M} \cdot 6\text{NO}_3$ .

En este caso los protones  $H_a$ ,  $H_b$  y  $H_h$  se desplazan a campo bajo mientras que los  $H_g$ ,  $H_f$ ,  $H_e$ ,  $H_d$  y  $H_c$  lo hacen a campo alto. Este comportamiento se debe a dos efectos contrapuestos, por un lado los anillos de piridina ceden cierta densidad electrónica al enlazarse al centro metálico, disminuyendo su densidad electrónica. Como consecuencia, los protones más próximos a los nitrógenos ( $H_a$  y  $H_h$ ) sufren un efecto desapantallante más intenso y se desplazan a ppm mayores. Por otro lado, la rotación a lo largo del eje N-N de las bipyridinas hace que los protones de las mismas se encuentren entrando y saliendo continuamente de la cavidad hidrofóbica, cuando están dentro sufren el efecto apantallante por parte de los anillos aromáticos de la bipyridina (zona de apantallamiento anisotrópico) situada en el lado opuesto del metalociclo, desplazándose a campo alto. Este efecto es muy acusado en los protones situados en las posiciones 3 y 3', estos son  $H_f$  y  $H_g$ . Al final los dos efectos repercuten en todos los protones del metalociclo pero en función de la posición del protón uno de los efectos será más acusado determinando que se desplace a campo alto o bajo. De esta forma el protón  $H_b$  también sufre el efecto apantallante al entrar y salir de la cavidad causado por la piridina del lado opuesto, sin embargo, la distancia que los separa es mayor que para el caso de las bipyridinas por lo que será más acusado el efecto de pérdida de carga causado por la unión al centro metálico, resultando en un efecto neto desapantallante. El efecto sobre  $H_c$  y  $H_d$  debe estar relacionado con el cambio en los ángulos de enlace provocados por el "cierre" del metalociclo que hace cambiar ligeramente su entorno químico.

El espectro de RMN- $C^{13}$  (Fig. 20) sigue presentando 11 señales. También aparecen las señales de protón y carbono de la etilendiamina a 2.86 y 4.64 ppm respectivamente.

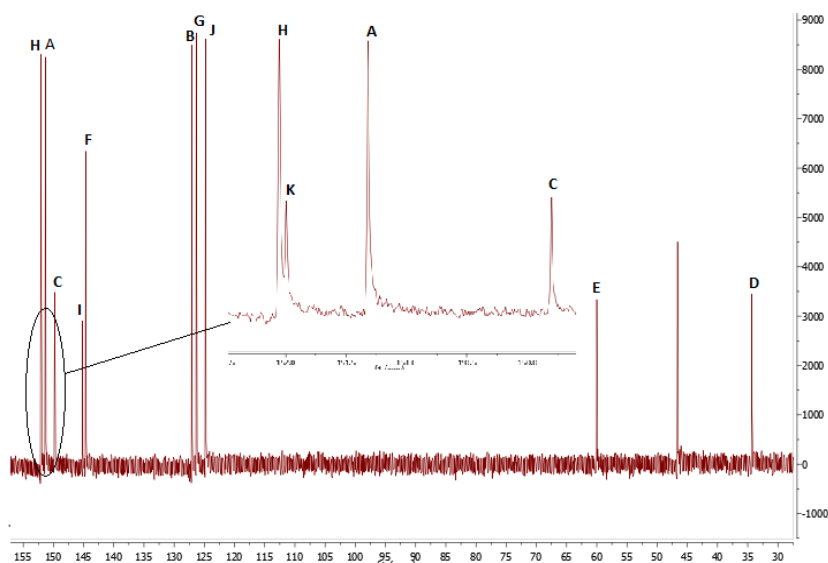


Figura 20. RMN- $C^{13}$  ( $D_2O$ , 125 MHz, 25 °C) metalociclo  $M \cdot 6NO_3$

La formación del metalociclo a partir de una disolución 1:1 de ligando y centro metálico (*Esq. 9*) es un equilibrio que se encuentra muy desplazado hacia el metalociclo, ya que la formación de los cuatro nuevos enlaces de coordinación es muy favorable. Ahora bien, para poder determinar si se trata de un equilibrio rápido o lento en la escala de tiempos de la RMN se debe hacer un experimento en el que se prepare una disolución de metalociclo con exceso de ligando. De esta forma, si el espectro de RMN de  $H^1$  muestra un equilibrio lento significa que está totalmente desplazado hacia la formación del metalociclo, mientras que si es rápido las resonancias observadas son el promedio de todas las especies implicadas en el equilibrio.

Para ello se mezcla directamente en el tubo de RMN- $H^1$  0.4 mL de la disolución 20 mM de ligando **AFB1**·NO<sub>3</sub> con 0.2 mL de complejo de Pd (II) 20 mM. De esta forma se añaden 2 equivalentes de ligando.

El RMN- $H^1$  de la disolución con exceso de ligando (*Fig. 19c*) muestra señales que corresponden con el ligando libre **AFB1**·NO<sub>3</sub> y otras con el metalociclo **M**·6NO<sub>3</sub>, pero también se puede llegar a observar alguna señal de lo que parece ser un tercer compuesto. La presencia de las señales pertenecientes al ligando libre hace indicar que estamos ante un equilibrio lento en la escala de tiempo de RMN- $H^1$ , es decir, los ligandos que constituyen los metalociclos se están intercambiando continuamente con los que están libres y en exceso en la disolución, pero este intercambio es lo suficientemente lento como para que se puedan observar las señales del metalociclo y los ligandos libres por separado.

El hecho de que aparezcan señales que no podemos identificar muestra la posibilidad de que exista un rango de concentraciones en las que el metalociclo sea la especie más estable pero que por encima o por debajo es posible que lo sean otras especies. Por lo tanto, en este caso, la labilidad de los enlaces piridina-Pd que nos permitía obtener el metalociclo bajo condiciones suaves de reacción, jugaría un papel contraproducente.<sup>21</sup> Para poder determinar ese intervalo de concentraciones de trabajo en el que se forma únicamente el compuesto deseado, es decir, el metalociclo rectangular **M**·NO<sub>3</sub> se realizaron RMN- $H^1$  de disoluciones 1:1 (Metalociclo: ligando) a diferentes concentraciones (*Fig. 21*). Las concentraciones, referidas al metalociclo, son de 5.00, 2.50, 1.25, 0.37 y 0.19 mM.

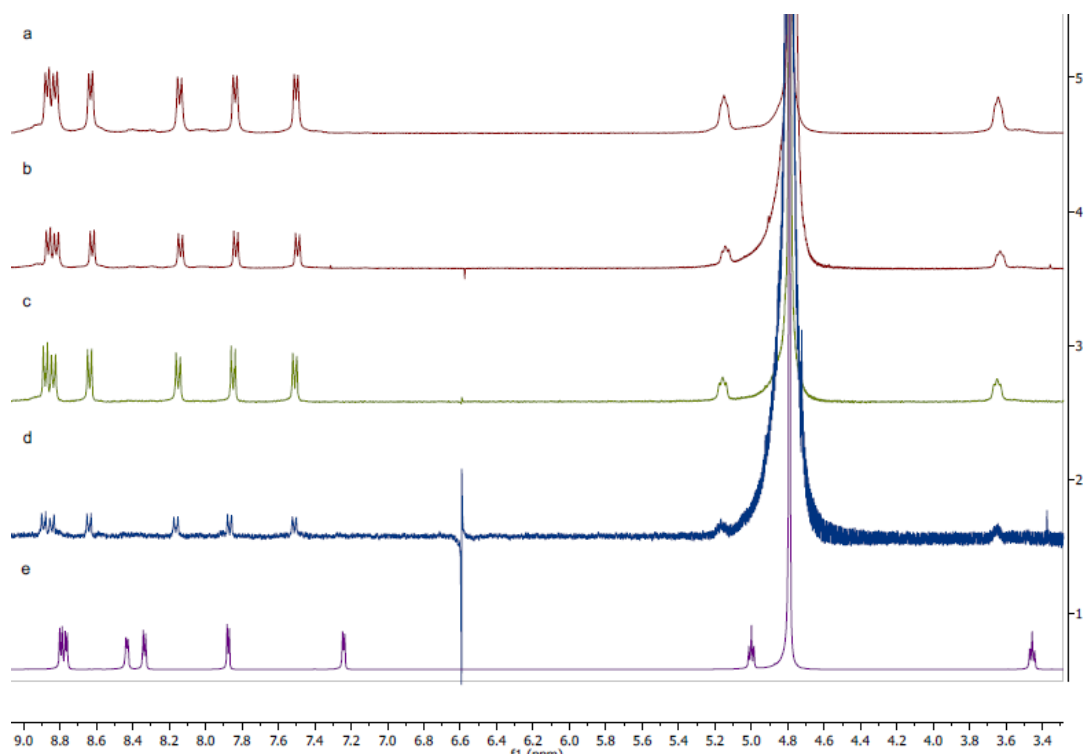


Figura 21. Espectros de RMN- $H^1$  ( $D_2O$ , 500 MHz, 25 °C) para el metalociclo  $M \cdot 6NO_3$  con concentraciones de: **a)** 5.00 mM, **b)** 2.50 mM, **c)** 1.25 mM, **d)** 0.19 mM, **e)** Ligando  $AFB1 \cdot NO_3$  libre.

En el intervalo de concentraciones seleccionadas no se observa una alteración significativa en las señales. Por lo tanto entre 10 mM y 0.2 mM se puede afirmar la formación exclusiva del metalociclo rectangular.

### 3.6) Síntesis del complejo de inclusión $1 \subset M \cdot 6NO_3$

El sustrato que se introduce en la cavidad del metalociclo es el compuesto comercial 2,7-dihidroxinaftaleno, (**1**). Su estructura está constituida por dos anillos aromáticos con sustituyentes hidroxilo en posiciones 2 y 7 (Fig. 22) que por efecto resonante aumentan la densidad electrónica en el sistema  $\pi$ . Estas características electrónicas, junto con sus dimensiones, lo convierten en un candidato ideal para insertarse en la cavidad del metalociclo estableciendo intensas bandas de transferencia de carga, sustrato rico en electrones  $\pi$  y metalociclo deficiente. Adicionalmente, los grupos OH pueden actuar como HBA estabilizando la estructura al interactuar con protones presentes en el metalociclo.<sup>15</sup>



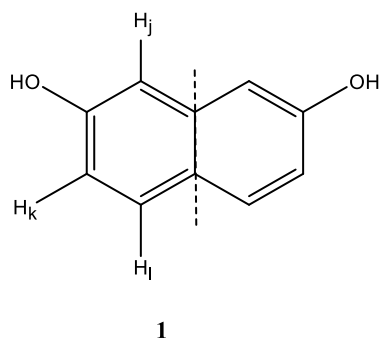


Figura 22. Sustrato (1) 2,7-dihidroxinaftaleno

El RMN- $H^1$  de **1** (Fig. 23) muestra tres señales, dos dobletes, uno con  $J$  grande y otro pequeña y un doble doblete. Los grupos hidroxilo no se observan en  $D_2O$  debido a que los H ácidos se intercambian por átomos de deuterio. El doble doblete pertenece a  $H_k$ , que muestra un acoplamiento en *orto* con  $H_l$  y en *meta* con  $H_j$  siendo mayor la  $J$  en *orto* que en *meta*. El doblete con  $J$  pequeño pertenece a  $H_j$ , se forma por acoplamiento con  $H_k$  situado en posición *meta*. Por último, el doblete con una  $J$  grande corresponde con  $H_l$  debido al acoplamiento con  $H_k$ , situado en posición *orto*, pues los acoplamientos en *para* no suelen observarse. El hecho de que solo muestre 3 señales se debe a que la molécula tiene un plano de simetría haciendo que los H de los dos anillos presenten entornos químicos equivalentes.

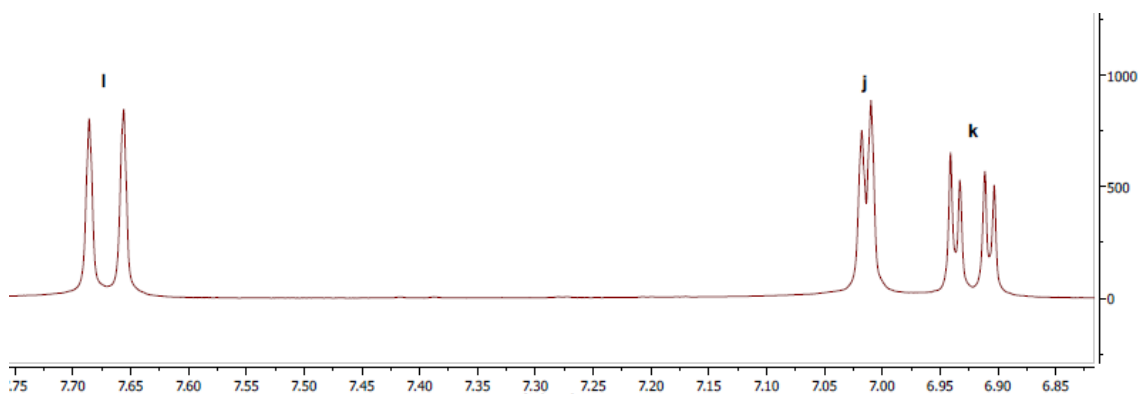


Figura 23. RMN- $H^1$  parcial ( $D_2O$ , 500 MHz, 25 °C) 2,7-dihidroxinaftaleno, **1**.

A partir de una disolución de sustrato **1** y otra de metalociclo **M**· $6NO_3$  por reacción directa a temperatura ambiente (Esq. 10) se preparan tres disoluciones de complejo de inclusión: defecto de sustrato, exceso de sustrato y con estequiometría 1:1 (Metalociclo: sustrato). Inicialmente, la disolución de **1** es incolora y la de **M**· $6NO_3$  muestra su color anaranjado característico pero en el momento de la mezcla se produce un cambio de color a un tono más rojizo. Esto se debe a que cuando el sustrato se introduce en el metalociclo surge una nueva



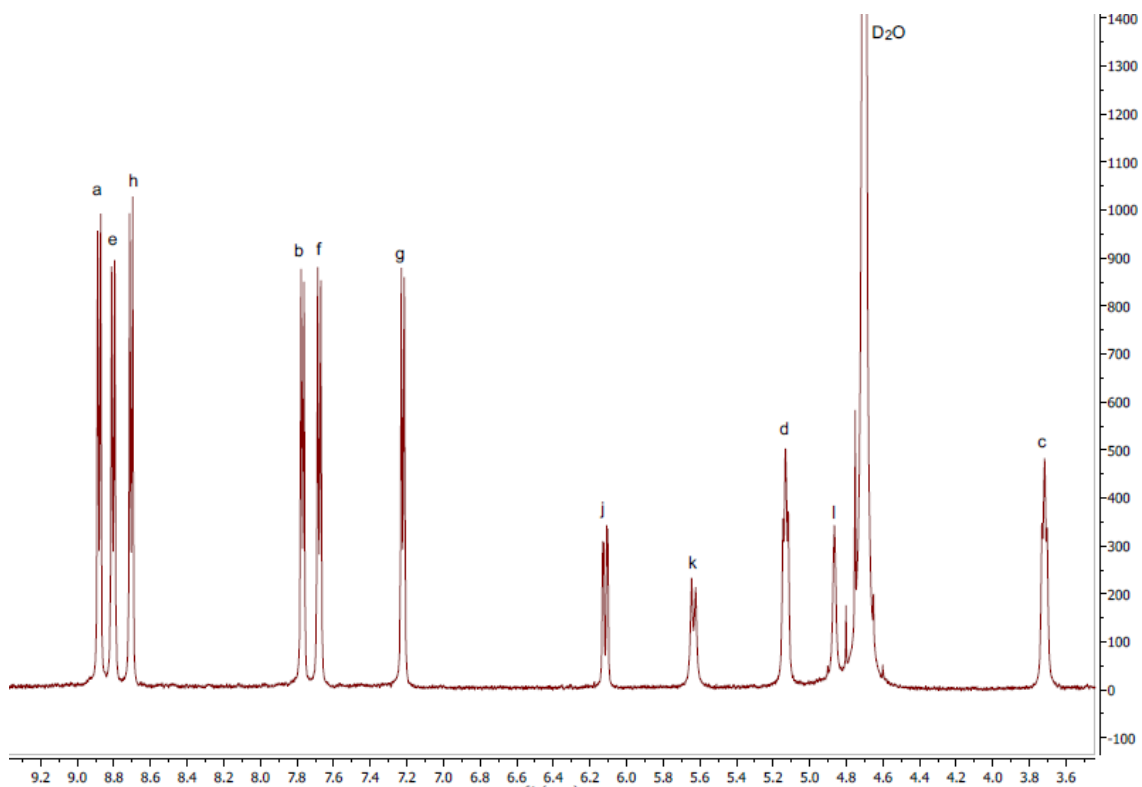


Figura 25. RMN- $H^1$  ( $D_2O$ , 500 MHz, 25 °C) complejo de inclusión  $1cM \cdot 6NO_3$ .

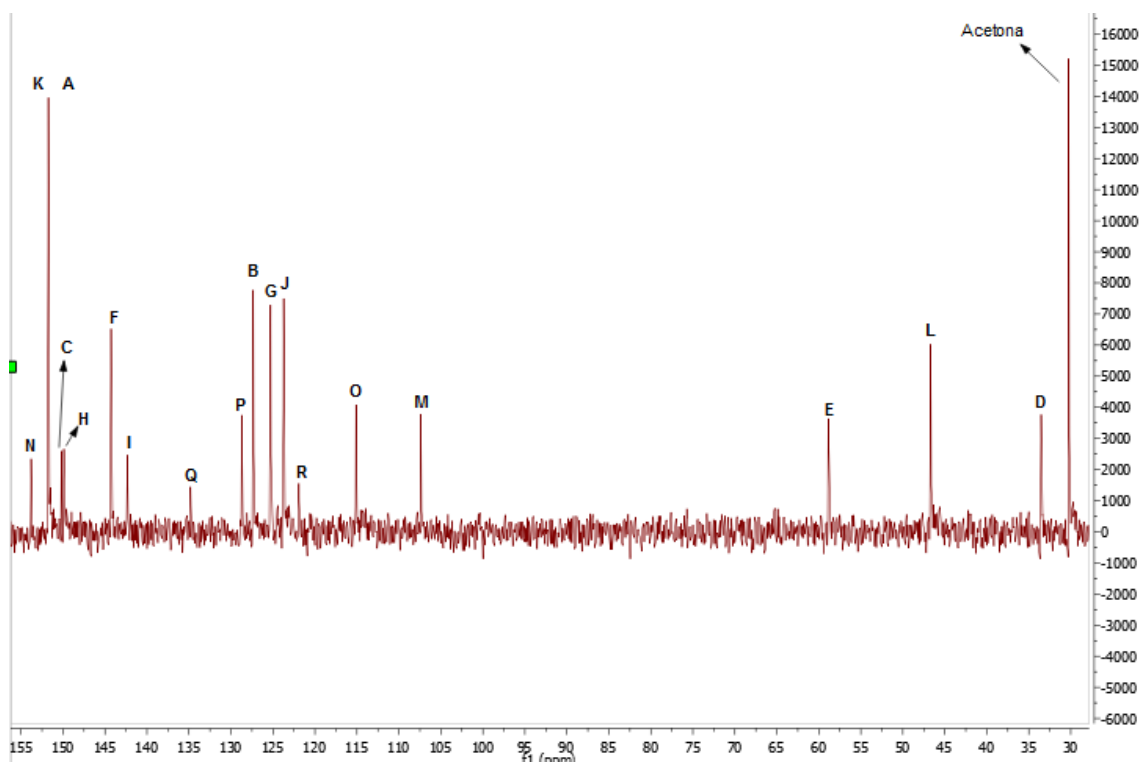


Figura 26. RMN- $C^{13}$  ( $D_2O$ , 125 MHz, 25 °C) complejo de inclusión  $1cM \cdot 6NO_3$ .

Al hacer la mezcla sustrato – metalociclo, las señales para los protones de **1** se desplazan a campo alto (Fig. 28c/ 28e) como consecuencia del apantallamiento

ejercido por el metalociclo, indicando que **1** se ha introducido en la cavidad. Este desplazamiento se debe, además, a la aparición de interacciones CH-- $\pi$  entre los protones del sustrato y los anillos de piridina del lado corto del metalociclo, orientados de forma perpendicular. Las nubes  $\pi$  electrónicas hacen aumentar la densidad electrónica en torno a esos protones de **1**, produciendo un efecto apantallante (zona de apantallamiento anisotrópico), que resulta en el desplazamiento a campo alto ( $\Delta\delta_{Hk}=0.8$  ppm,  $\Delta\delta_{Hi}=2.1$  ppm,  $\Delta\delta_{Hj}=2.2$  ppm). Del mismo modo, los protones de los anillos de piridina que participan en esa interacción CH-- $\pi$  se desplazan a campo bajo (Fig. 28a/28c) debido a la pérdida de densidad electrónica en la nube  $\pi$  ( $\Delta\delta_{Hb}=0.35$  ppm y  $\Delta\delta_{Ha}=0.35$  ppm).<sup>15</sup>

Ahora bien, el sustrato puede presentar distintos modos de inserción, en la (Fig. 27) se representan todos los casos posibles. Siguiendo la nomenclatura utilizada en la bibliografía<sup>22</sup>, dado un vector definido por la mayor distancia situada entre dos enlaces de carbono en el sustrato, los modos de inserción se clasifican en *longitudinal*, cuando el vector se sitúa sobre el plano ecuatorial del metalociclo, *transversal* si se sitúa ortogonal al mismo plano e *inclinado* si se sitúa en una posición intermedia entre ambos casos.

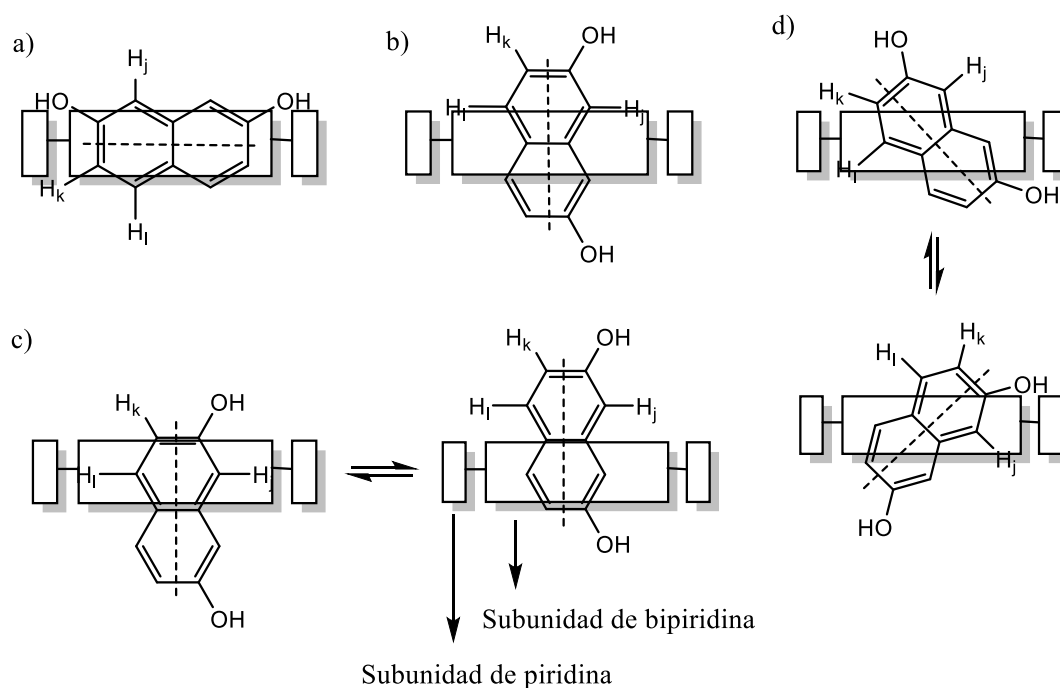


Figura 27. Modos de inclusión del **1-M-6NO3**; longitudinales (a), transversales (c y b) e inclinados (d)

Mientras que las variaciones en el desplazamiento químico respecto a las especies libres ( $\Delta\delta$ ) es más o menos similar en el caso de los protones de las piridinas para el sustrato son más pronunciados, el mayor desplazamiento de  $H_j$

<sup>22</sup> López Vidal, E.M.; *Receptores metalociclos de Pd (II) y Pt (II) en medio acuoso. Aplicaciones en química receptor-sustrato y catálisis*. Tesis doctoral. A Coruña, **2016**.

y  $H_i$  indica que presentan una mejor orientación que  $H_k$  respecto a las piridinas (*Fig. 28a/ 28c/ 28e*). En base a esto se puede descartar el modo de inserción longitudinal (*Fig. 27a*) ya que  $H_j$  y  $H_i$  quedarían fuera de la cavidad del metalociclo y no establecerían la interacción C-H-- $\pi$  de forma efectiva. Si estuviéramos ante un modo de inserción inclinado (*Fig. 27d*) los protones  $H_k$ ,  $H_j$  y  $H_i$  presentarían en promedio el mismo  $\Delta\delta$  aproximadamente, dado que no es así se descarta este modo. Por lo tanto el sustrato se introduce de forma transversal observando los mayores desplazamientos para  $H_i$  y  $H_j$ , pero debe hacerlo de la forma (**c**) (*Fig. 27c*) para que las interacciones sean máximas.

Las señales del metalociclo se desplazan a campo alto o campo bajo debido a la influencia provocada por la inclusión del sustrato. Una posible explicación se debe a que  $H_f$ ,  $H_g$  y  $H_h$  se apantallan desplazándose a campo alto debido a que el sustrato cede carga a los anillos de bipyridina por medio de interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre el anillo de naftaleno, electrón donante, y la bipyridina, electrón aceptora. Por otra parte  $H_a$ ,  $H_b$  y en menor medida,  $H_d$  y  $H_c$ , se encuentran en la zona de desapantallamiento anisotrópico de los anillos aromáticos del sustrato que resulta en el desplazamiento a campo bajo. Por último  $H_e$  muestra un desplazamiento muy pequeño y no es significativo.

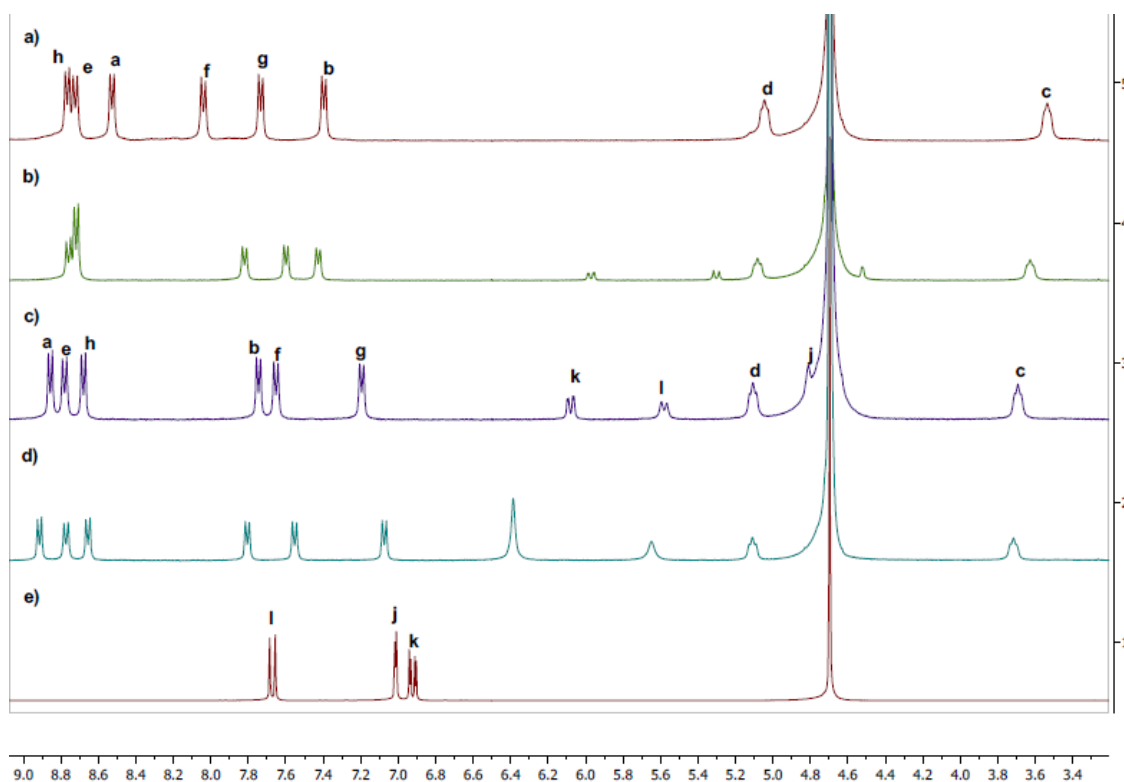


Figura 28. Espectros parciales RMN- $H^1$  ( $D_2O$ , 500 MHz, 25 °C) de: a) Metalociclo libre  $M \cdot 6NO_3$ , b)  $M \cdot 6NO_3$  y 0.5 equivalentes de **1**, c)  $M \cdot 6NO_3$  y 1 equivalente de **1**, d)  $M \cdot 6NO_3$  y 2 equivalentes de **1**, e) Sustrato libre **1**.

Cuando el sustrato está en defecto respecto al metalociclo (*Fig. 28b*) se puede observar como las señales de **1** se desplazan totalmente a campo alto debido a que una mayor proporción del sustrato se encuentra complejado. Sin embargo, las señales de **M·6NO<sub>3</sub>** solo sufren un ligero desplazamiento ya que no todo el receptor se encuentra interaccionando con el sustrato, es por lo tanto, una situación intermedia entre las señales del complejo **1** **M·6NO<sub>3</sub>** y las de **M·6NO<sub>3</sub>** libre. Dado que solo se obtiene un único juego de señales, es decir, no se observan las señales para el metalociclo **M·6NO<sub>3</sub>** o el sustrato libre **2**, se trata de un equilibrio rápido en la escala de tiempo de RMN-H<sup>1</sup> para la entrada y salida del sustrato en la cavidad. Esto pone de manifiesto que los complejos supramoleculares son sistemas dinámicos que se están formando y rompiendo continuamente, debido a que las interacciones que mantienen unidas al receptor y sustrato son débiles. El caso contrario se puede observar con otros complejos de inclusión bastante similares (p.e. con 1,5-dihidroxinaftaleno) donde un equilibrio lento hace que se puedan llegar a observar las señales de complejo de inclusión, sustrato y metalociclo libre dando lugar al desdoblamiento de las señales. <sup>[15,22]</sup> Aunque también se podría llegar a observar ese desdoblamiento si se realiza el RMN-H<sup>1</sup> a bajas temperaturas donde el equilibrio se vuelve más lento.

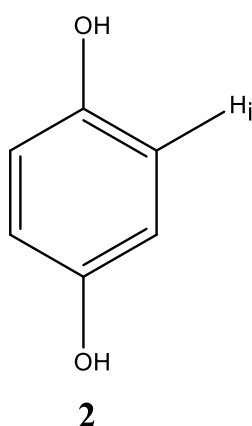
En el caso del RMN-H<sup>1</sup> de la mezcla estequiométrica 1:1 (*Fig. 28c*) de sustrato y metalociclo se obtiene un promedio de las señales del equilibrio (*Esq. 10*).

Para el exceso de sustrato (*Fig. 28d*) se pueden observar como las señales del metalociclo se encuentran aún más desplazadas respecto a cuándo está libre (*Fig. 28a*), y las señales para el sustrato se ensanchan e incluso desaparece alguna. Esto se debe a que todo el metalociclo se encuentra en equilibrio con el sustrato y a mayores tenemos sustrato libre que puede interaccionar con las paredes externas del complejo. Al final, como en los otros casos, lo que se observa es un promedio de las señales para el sustrato libre y complejado, por ello no aparecen con el mismo desplazamiento que cuando está el sustrato libre (*Fig. 28e*) e incluso se da una situación de coalescencia donde las señales se ensanchan.

Como conclusión, al ir aumentando la concentración de sustrato las señales del metalociclo se desvían más de la situación en la que se encuentra libre y se aproximan a la del complejo de inclusión, mientras que las del sustrato pasan de estar muy apantalladas cuando su concentración es baja a ir pareciéndose cada vez más a las del sustrato libre, concentraciones altas. Por otra parte cuando los sustratos se introducen en las cavidades hidrofóbicas suelen presentar desplazamientos a campo alto apareciendo en torno a 2-3 ppm, el hecho de que aparezcan sobre los 5-6 ppm (*Fig. 28c*) ya nos podía dar una primera idea de que se trata de un equilibrio rápido en el que observaríamos el promedio de las señales del sustrato dentro (~2-3 ppm) y el sustrato libre (~6-7 ppm), confirmándolo al realizar el experimento con el exceso de sustrato.

### 3.7) Síntesis del complejo $2 \subset M \cdot 6NO_3$

El sustrato escogido para este complejo de inclusión es la hidroquinona, **2**. La estructura de (**2**) (*Fig. 29*) está constituida por un anillo aromático que presenta dos grupos hidroxilo en posiciones 1 y 4 que, del mismo modo a como sucedía con el 2,7-dihidroxi-naftaleno, hacen aumentar la densidad electrónica del sistema aromático permitiendo establecer la aparición de una banda de transferencia de carga con el metalociclo. En ocasiones, incluso se podría llegar a establecer alguna interacción por enlace de hidrógeno C-H...O que estabilizaría la estructura final. Su estructura, dimensiones y relativamente buena solubilidad en agua la convierten en una buena molécula sustrato para un receptor de estas características.



*Figura 29. Estructura de la hidroquinona.*

La asignación de las señales se realiza en base a un RMN- $H^1$  (*Fig. 32e*) en el que se observan únicamente una señal debido a que **2** presenta dos planos de simetría perpendiculares que hacen que todos los protones aromáticos presenten el mismo entorno químico. Al realizar el espectro en  $D_2O$  los protones ácidos de los grupos hidroxilo se intercambian por átomos de deuterio y su señal no se llega a observar.

Para el estudio del complejo se preparan tres disoluciones, una con estequiometría 1:1 (metalociclo  $M \cdot NO_3$ : sustrato **2**) de concentración 2.5 mM, una con defecto de sustrato (2 equivalentes de metalociclo) y otra con exceso de sustrato (2 equivalentes). La asignación de las señales (*Fig. 30*) se lleva a cabo en base a la información aportada por los espectros de resonancia magnética nuclear de  $H^1$  y  $C^{13}$  junto con los bidimensionales COSY, HMBC y HSQC realizados sobre la disolución que presenta exceso de sustrato.

El RMN- $H^1$  del complejo de inclusión (*Fig. 32b*), en comparación con el del metalociclo libre, muestra un claro desplazamiento de señales, lo que nos hace pensar que el sustrato se ha introducido en la cavidad. Estos desplazamientos siguen el mismo patrón que para el complejo con el sustrato **1**. De esta forma,

se puede observar como la señal para los protones aromáticos de **2** se apantalla ( $\Delta\delta_{H_i}=0.53$  ppm) debido a que se sitúa en la zona de apantallamiento anisotrópico de los anillos aromáticos del metalociclo. Una primera deducción que sacamos de este hecho es que la HQ se introduce en la cavidad de forma que los grupos hidroxilo quedan por fuera ya que de no ser así la interacción CH— $\pi$  no sería posible. Esta disposición con los hidroxilos por fuera es la más favorable ya que permite evitar los impedimentos estéricos que se generarían si se situasen en el interior.

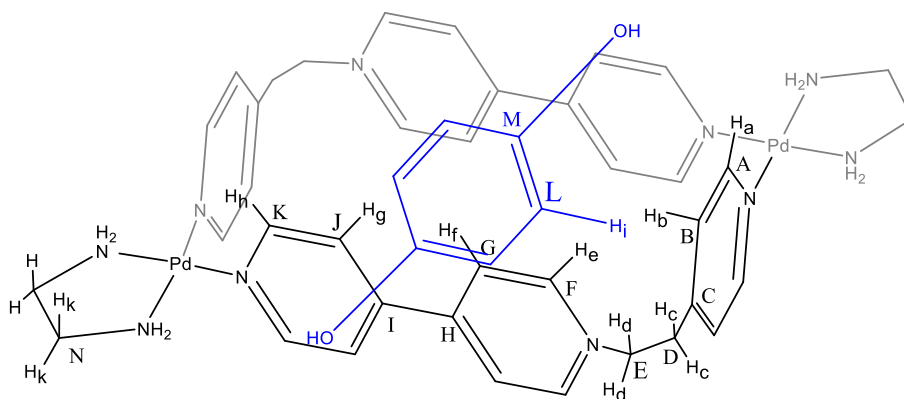


Figura 30. Complejo de inclusión **2C**·**M**·6NO<sub>3</sub>.

Es de destacar como los protones de la piridina H<sub>b</sub> y H<sub>a</sub> se desplazan ( $\Delta\delta_{H_b}=0.13$  ppm  $\Delta\delta_{H_a}=0.11$  ppm) a campo bajo debido a que **2** se sitúa estableciendo con ellos el enlace CH— $\pi$ . Del mismo modo los protones H<sub>f</sub> y H<sub>g</sub> situados en el puente de la bipyridina se desplazan ( $\Delta\delta_{H_f}=0.10$  ppm  $\Delta\delta_{H_g}=0.15$  ppm) a campo alto debido a que el sustrato, rico en electrones, cede carga a los anillos aromáticos, deficientes en carga, estableciendo una interacción  $\pi$  stacking.

Se concluye que la HQ entra de la forma en la que se indica en la Fig. 30, aunque, gracias a sus dimensiones, se encuentra rotando parcialmente para intercambiar los H aromáticos en la posición del CH— $\pi$ , obteniendo una única señal.

Los protones H<sub>e</sub> y H<sub>h</sub> se ven poco afectados por la inserción de **2** debido a que se encuentran más alejados de la zona de máximo apantallamiento (parte central del lado largo de las bipyridinas).

El RMN-C<sup>13</sup> (Fig. 31) muestra, como cabría esperar, 14 señales de las cuales hay 4 carbonos cuaternarios, 3 de la piridina y bipyridina del metalociclo (C<sub>c</sub>, C<sub>H</sub>, C<sub>I</sub>) y otro de **2** (C<sub>M</sub>). Los mayores desplazamientos se producen como siempre en los carbonos en alfa a los nitrógenos que retiran carga desapantallándolos.



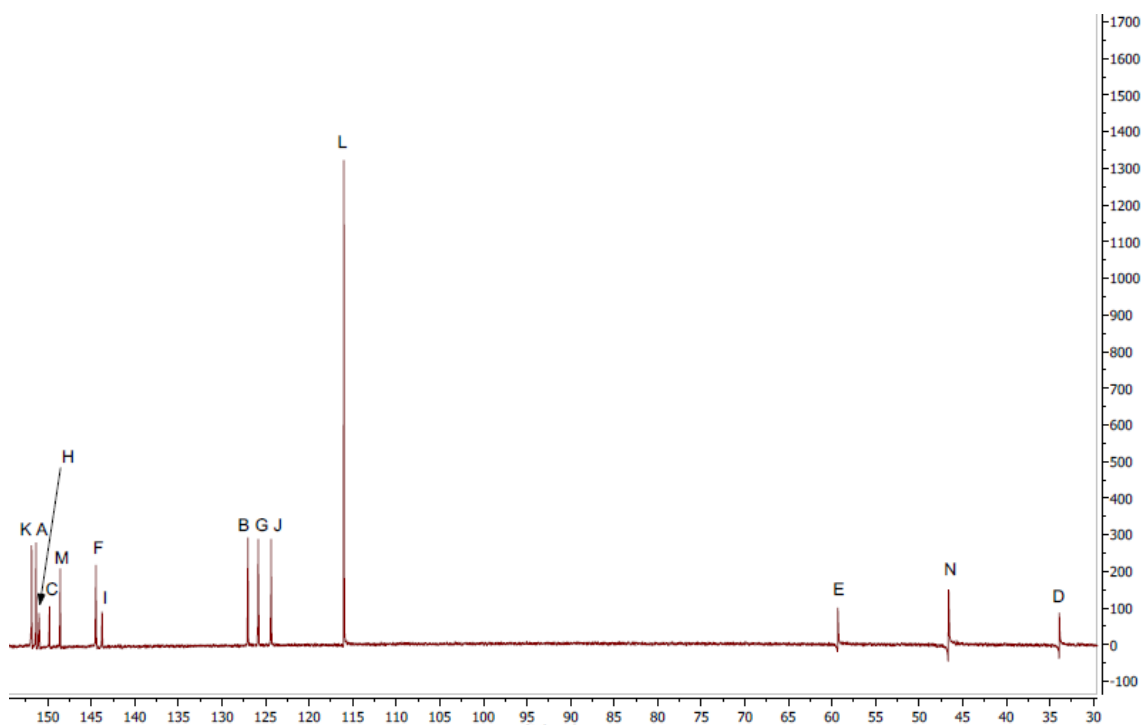


Figura 31. RMC- $\text{C}^{13}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz, 25 °C) del complejo de inclusión  $2\text{C}\cdot\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$

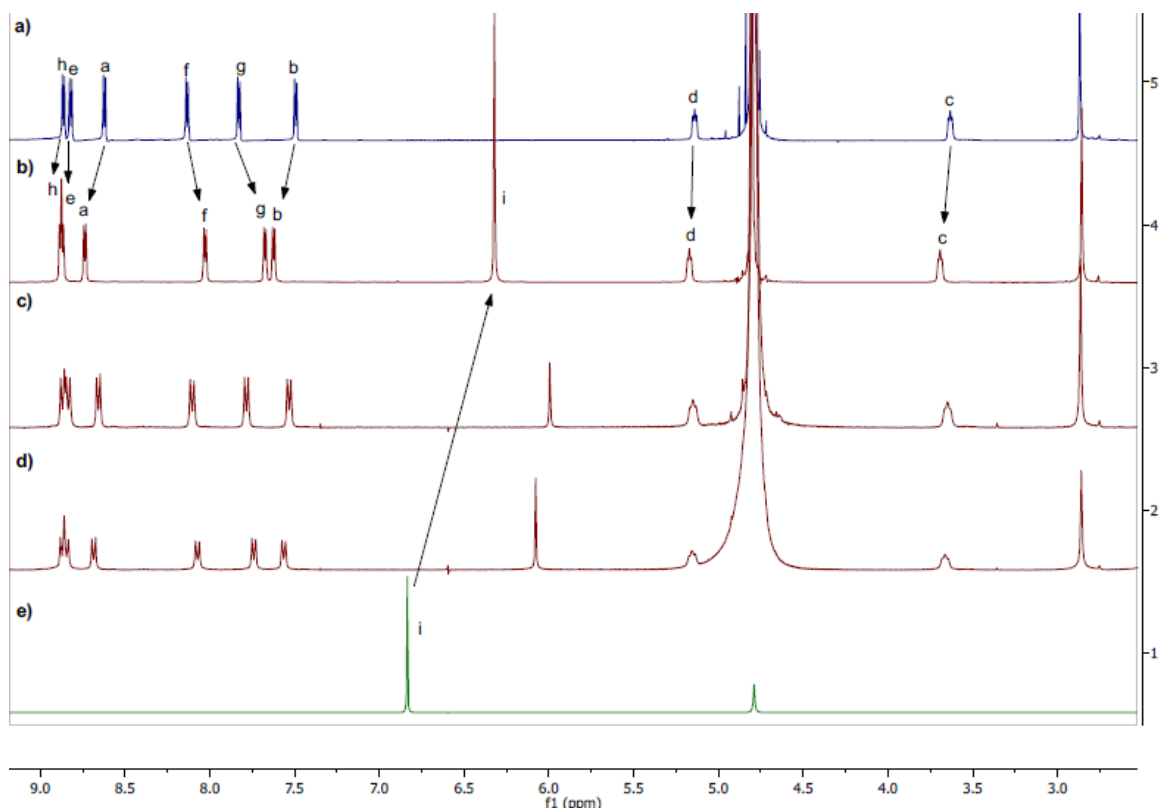


Figura 32. Espectros RMN- $\text{H}^1$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz, 25 °C) para: **a)** Metalociclo  $\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$  libre, **b)** Complejo de inclusión  $2\text{C}\cdot\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$  con exceso de dos equivalentes de **2**, **c)** Complejo de inclusión  $2\text{C}\cdot\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$  con exceso de 2 equivalentes de metalociclo  $\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$ , **d)** Complejo de inclusión  $2\text{C}\cdot\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$  en estequiometría 1:1 **e)** Hidroquinona libre, **2**.

Por otra parte, el experimento con exceso de sustrato (*Fig. 32b*) permite determinar que se establece un equilibrio rápido en la escala de tiempo de RMN- $H^1$  debido que aparece un único juego de señales, es decir, no se observan las señales del sustrato o del metalociclo libre. Esas señales que aparecen son un promedio de las del ligando y metalociclo libre junto con las del complejo de inclusión formado.

Al comparar los RMN- $H^1$  de las tres disoluciones preparadas (*Fig. 32b/ 32c/ 32d*) se observa que:

- 1- Con defecto de sustrato las señales del metalociclo se parecen a las del metalociclo libre pues hay muy poco complejo formado y las señales del sustrato se apantallan mucho debido a que hay muy poca cantidad y se encuentra dentro del metalociclo.
- 2- Con exceso de sustrato la mayor parte del metalociclo ya se encuentra formando el complejo por lo que las señales se diferencian mucho más de cuando está libre. De forma contraria, la señal del sustrato se parece a cuando está libre porque hay un exceso y no todo forma el complejo, quedando libre.

### 3.8) Determinación de la constantes de asociación para $1 \subset M \cdot 6NO_3$ y $2 \subset M \cdot 6NO_3$ [5, 23]

Como se ha mencionado anteriormente, los procesos de autoensamblaje requieren unas condiciones de control termodinámico, por lo tanto, el producto final de mínima energía se encuentra en equilibrio químico con otras especies. En consecuencia, una completa caracterización del sistema supramolecular requiere el estudio pormenorizado de los parámetros cinéticos y termodinámicos de dicho equilibrio. Existen una gran variedad de métodos que permiten determinar constantes de asociación, los dos más usados en el ámbito de la química supramolecular son los basados en la espectroscopia UV-VIS y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Para que el proceso funcione correctamente es necesario que se forme un nuevo pico de absorción tras la formación del complejo receptor-sustrato. También es necesario conocer previamente la estequiometría del complejo para poder manejar los datos, lo más habitual es hacer una suposición inicial y comprobar si se ajusta a la correspondiente isoterma de unión (binding isotherm).<sup>4</sup>

---

<sup>23</sup> Thordarson, P.; *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1305-1323.

### 3.8.1) Termodinámica general de unión:

Usando como notación para el sustrato (H) y para el receptor (G), se puede expresar el equilibrio con el complejo 1:1 receptor-sustrato según la **Ec. 1**, la constante de asociación como **Ec. 2**, la de disociación según **Ec. 3** y la energía libre de Gibbs de la reacción como **Ec. 4**.



$$K_a = \frac{[H \cdot G]}{[H][G]} \quad (2)$$

$$K_d = \frac{[H][G]}{[H \cdot G]} \quad (3)$$

$$\Delta G^0 = -RT \ln(K_a) \quad (4)$$

Esa constante termodinámica de asociación también se puede relacionar con términos cinéticos del sistema, de esta forma  $K_a = k_1/k_{-1}$  siendo  $k_1$  y  $k_{-1}$  las constantes de velocidad directa e inversa del equilibrio de interés. Midiendo estas constantes se puede calcular directamente el valor de  $K_a$ , pero estos métodos cinéticos no serán tratados en este trabajo.

Bajo ciertas condiciones experimentales, incluso cuando la reacción es exergónica, las especies libres H y G pueden predominar en el equilibrio frente al complejo H·G. Este hecho se puede justificar con un simple análisis matemático. Para comprobarlo se pueden expresar las concentraciones de la **Ec. 2** en moles por volumen total según la **Ec. 5**. Dado que el volumen es el mismo para todos, se puede simplificar quedando un término V en el numerador. Si ahora aumentamos V (diluimos) cambiando las condiciones del medio, el producto  $n_H \cdot n_G$  debe aumentar en mayor medida que  $n_{H \cdot G}$  para mantener el término constante.

$$K_a = \frac{\left(\frac{n_{H \cdot G}}{V}\right)}{\left(\frac{n_H}{V}\right)\left(\frac{n_G}{V}\right)} = \frac{V n_{H \cdot G}}{n_H n_G} \quad (5)$$

Esto mismo se puede justificar mediante un análisis termodinámico. Dado que la entropía de una disolución es mayor cuando los solutos están presentes en un mayor volumen, diluir es una forma de estabilización. Sin embargo, la entropía de una disolución de H, G y H·G aumenta más rápidamente cuando hay H y G libre, porque en ese caso habría dos especies que estabilizan entrópicamente frente a una, H·G.

Las **Ec. 2** y **Ec. 3** describen un equilibrio de estequiometría 1:1, esa misma ecuación se puede expresar de forma general para cualquier sistema como describe la **Ec. 6**.

$$\beta_{mn} = \frac{[H_m G_n]}{[H]^m [G]^n} \quad (6)$$

### 3.8.2) Isoterma de asociación

Para determinar experimentalmente una constante de unión se llevan a cabo valoraciones en las que se mantiene constante la concentración del receptor y se varía la del sustrato. Por diferentes métodos, en este caso espectroscopía UV-VIS, se mide un cambio físico que se produzca durante la valoración y ese cambio se ajusta a una función de sustrato añadido. La curva obtenida es la denominada isoterma de asociación.

De esta forma, una isoterma de asociación se define como el cambio que se produce en la concentración de uno de los componentes en función de la concentración de otro a temperatura constante. La ecuación que describe de forma general una isoterma de unión para un sistema 1:1 se puede obtener por combinación del balance de masas  $[H]_0 = [H] + [H \cdot G]$  con la **Ec. 2**, llegando a la relación expresada en la **Ec. 7**.

$$[H \cdot G] = \frac{[H]_0 K_a [G]}{1 + K_a [G]} \quad (7)$$

Siendo  $[H]_0$  la concentración inicial de sustrato y  $[H]$  la concentración de sustrato libre una vez alcanzado el equilibrio. A partir de la **Ec. 7** y tomando datos de las concentraciones de H·G en función de diferentes concentraciones de G libre se puede calcular  $K_a$ .

Ahora bien, el problema que se nos plantea en este caso es el cálculo de  $[G]$  y  $[H \cdot G]$  que no puede ser medido experimentalmente debido a que la mayoría de los sistemas supramoleculares muestran un equilibrio rápido, solo en aquellos casos en los que el equilibrio es verdaderamente lento en la escala de tiempo de RMN se pueden obtener las concentraciones por integración de picos. Para resolver este problema se busca obtener una expresión que relacione  $[G]$  con  $[G]_0$  y lo mismo para H·G, en ambos casos se obtiene una ecuación cuadrática que presenta  $K_a$  como única incógnita:

- [G]: Combinando el balance de masas  $[G]_0 = [G] + [H \cdot G]$  con la **Ec. 7** y reorganizando términos llegamos a la **Ec. 8** que solo presenta una única solución real relevante, **Ec. 9**<sup>24 25</sup>

$$\frac{[G]^0}{K_a} + ([H]_0 - [G]_0 + \frac{1}{K_a})[G] - \frac{[G]_0}{K_a} = 0 \quad (8)$$

$$[G] = \frac{1}{2}([G]_0 - [H]_0 - \frac{1}{K_a}) - \sqrt{([G]_0 - [H]_0 - \frac{1}{K_a})^2 + 4 \frac{G_0}{K_a}} \quad (9)$$

- [HG]: Despejando [H] y [G] de los balances de materia  $[G]_0 = [G] + [H \cdot G]$  y  $[H]_0 = [H] + [H \cdot G]$ , sustituyendo en la **Ec. 2** y reorganizando términos se obtiene la **Ec. 10** que presenta como solución la **Ec. 11**<sup>26</sup>

$$[HG]^2 - [HG] \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - [H]_0 [G]_0 = 0 \quad (10)$$

$$[HG] = \frac{1}{2} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a})^2 + 4[H]_0[G]_0} \quad (11)$$

Ahora que ya disponemos de un modo de calcular las concentraciones hemos de buscar una relación entre el cambio físico que medimos y las mismas. La propiedad que se mide (Y) puede expresarse como la suma de los componentes individuales en función de la concentración según la **Ec. 12**.

$$Y = Y_H[H] + Y_G[G] + Y_{HG}[HG] \quad (12)$$

Combinando la **Ec. 12** con los balances de materia para [H] y [G] y considerando que al inicio de la valoración, en ausencia de receptor,  $Y_0 = Y_0[H]_0$  se puede llegar hasta la **Ec. 13**

<sup>24</sup> Connors, K.A.; *Binding Constants*, Wiley, New York, **1987**

<sup>25</sup> Connors, K.A., Atwood, J.L.; Davies, E.D.; MacNicol, D.D.; Vögtle, F.; *Compr. Supramol. Chem.*, Oxford, **1996**, 3, 205-241.

<sup>26</sup> Tsukube, H.; Furuta, H.; Odani, A.; Takeda, Y.; Kudo, Y.; Inoue, Y.; Liu, Y.; Sakamoto, H.; Kimura, K.; *Compr. Supramol. Chem.* Oxford, **1996**, 8, 425-482

$$\Delta Y = Y_{\Delta HG}[HG] \quad (13)$$

Para el caso concreto de UV-VIS quedaría de la forma **Ec. 14**

$$\Delta A_{obs} = \varepsilon_{\Delta HG}[HG] \quad (14)$$

Al combinar las ecuaciones **11** y **13** llegamos hasta una expresión que presenta dos parámetros conocidos ( $[H]_0$  y  $[G]_0$ ) y dos desconocidos ( $K_a$  y  $Y_{\Delta HG}$ ). Experimentalmente estos parámetros se calculan por regresión no lineal de los datos obtenidos. Para ello se usan programas informáticos que, mediante métodos iterativos partiendo de un valor arbitrario para  $K_a$  y  $Y_{\Delta HG}$  cambian esos valores hasta obtener un buen ajuste de los datos experimentales con la ecuación **13**.

Estas ecuaciones presentadas por Thordarson son las empleadas en la página *supramolecular.org* que ha sido utilizada para determinar las constantes de unión de este trabajo.

La cuantificación por métodos espectroscópicos se basa en el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer. Se debe comprobar dicha la ley para la banda de transferencia de carga del complejo de inclusión, es decir, para absorbancias menores de 1, la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de la especie que absorbe (**Ec. 15**).<sup>23</sup>

$$A = \varepsilon l C \quad (15)$$

Siendo  $A$  la absorbancia,  $l$  la longitud del camino óptico atravesado por la luz en el medio medido en cm,  $\varepsilon$  el coeficiente de absortividad molar y  $C$  la concentración de la especie absorbente en M.

Para el complejo **1**  $\subset$  **M**·6NO<sub>3</sub> se preparan disoluciones en un rango de concentraciones entre 1 mM y 0.1 mM y para **2**  $\subset$  **M**·6NO<sub>3</sub> entre 2 y 0.5 mM y se realiza el espectro de absorción de cada una entre 325-600 nm (*Fig. 33* y *Fig. 34*).

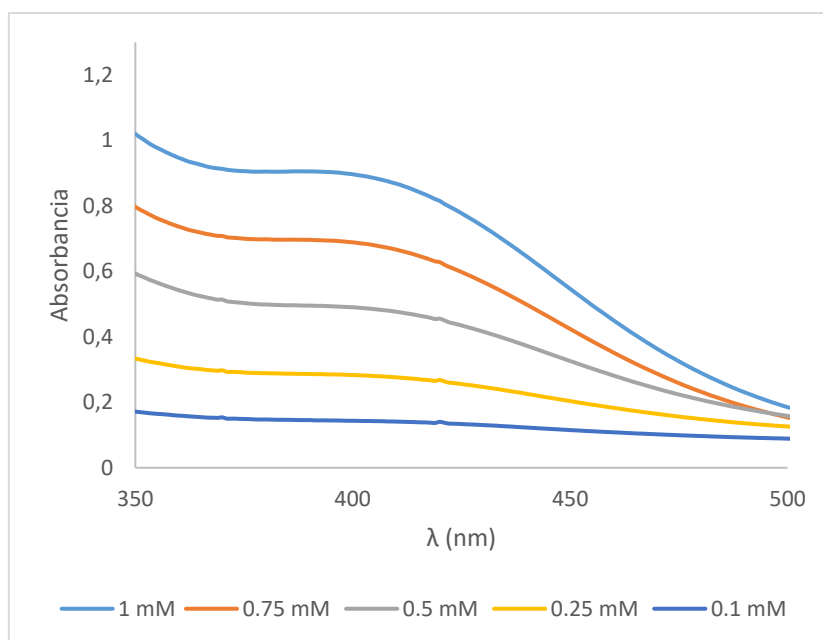


Figura 33. Espectros parciales de absorción UVI-VIS para distintas concentraciones de **1C-M-6NO<sub>3</sub>**

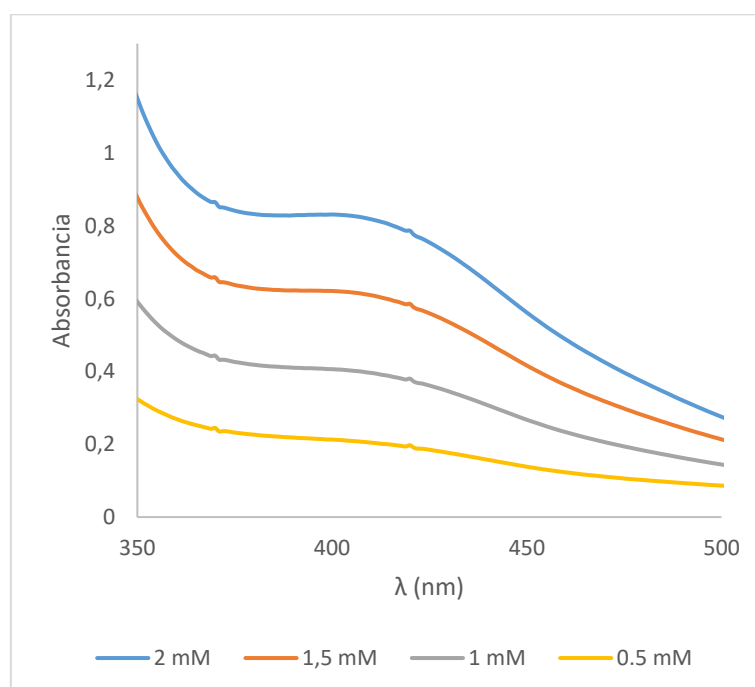
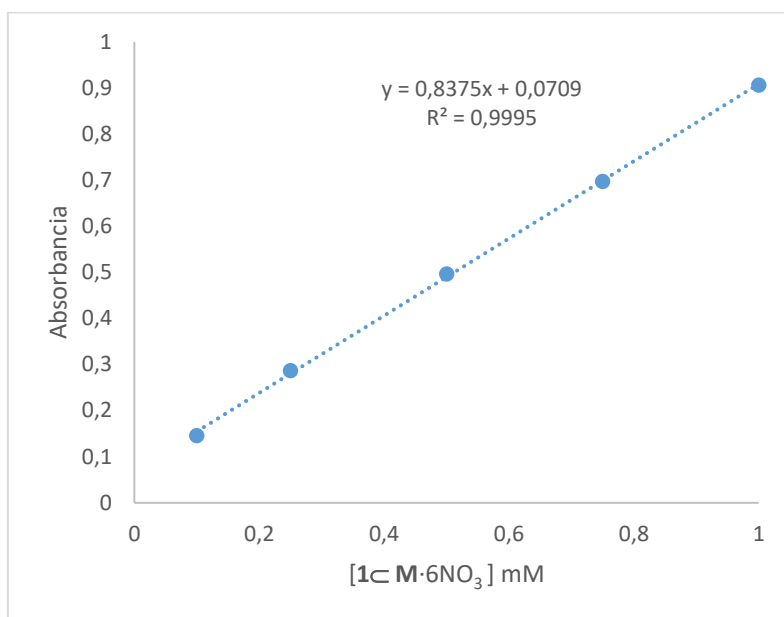


Figura 34. Espectros parciales de absorción UV-VIS para distintas concentraciones de **2C-M-6NO<sub>3</sub>**

La banda de transferencia de carga entre el sustrato rico en electrones y el receptor deficiente en electrones aparece en torno a 404 nm, en ese punto no se observan bandas pertenecientes al sustrato o el metalociclo libre por lo que es una banda ideal para determinar la constante de asociación. Se cumple que las absorbancias en ese punto son menos de 1 por lo que representando la

absorbancia a esa  $\lambda$  frente la concentración se obtiene la *gráfica 1* y *gráfica 2* para los complejos **1**  $\text{C} \cdot \text{M} \cdot 6\text{NO}_3$  y **2**  $\text{C} \cdot \text{M} \cdot 6\text{NO}_3$ , respectivamente.



Gráfica 1. Representación de la ley de Lambert-Beer. Absorbancia vs [1C·M·6NO<sub>3</sub>].

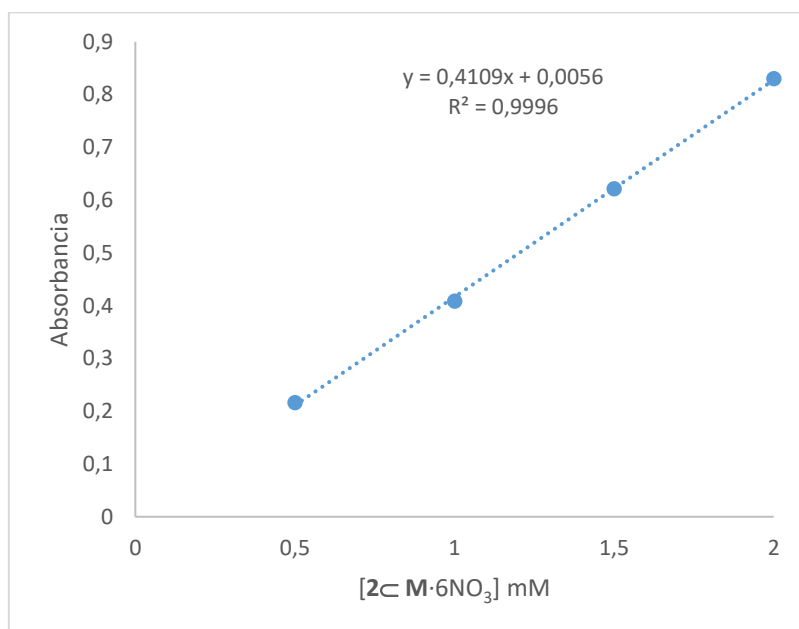


Figura 35. Representación de la ley de Lambert-Beer. Absorbancia vs [2C·M·6NO<sub>3</sub>].



Por debajo de 1, la absorbancia de la banda de transferencia varía de forma lineal respecto a la concentración, a pesar de que no se obtiene una ordenada en el origen igual a cero, el error es mínimo y se decide tomar como aceptable, afirmando el cumplimiento de Lambert-Beer.

Una vez comprobada la ley de Lambert-Beer se realiza la valoración, para ello sobre una disolución de metalociclo  $M \cdot 6NO_3$  a baja concentración (0.5 mM) se van realizando adiciones de otra disolución de metalociclo a 0.5 mM y sustrato (10 mM), 20 veces más concentrado. De esta forma, a cada adición la concentración de metalociclo permanece constante mientras que la de sustrato aumenta. Se registran los espectros UV-VIS entre 350-500 nm. Para obtener las isotermas (Fig. 36 y 37) los datos obtenidos se introducen en el programa Bindfit<sup>27</sup> que usa las ecuaciones propuestas por Thordarson descritas en la parte experimental usando el método de optimización Nelder-Mead.

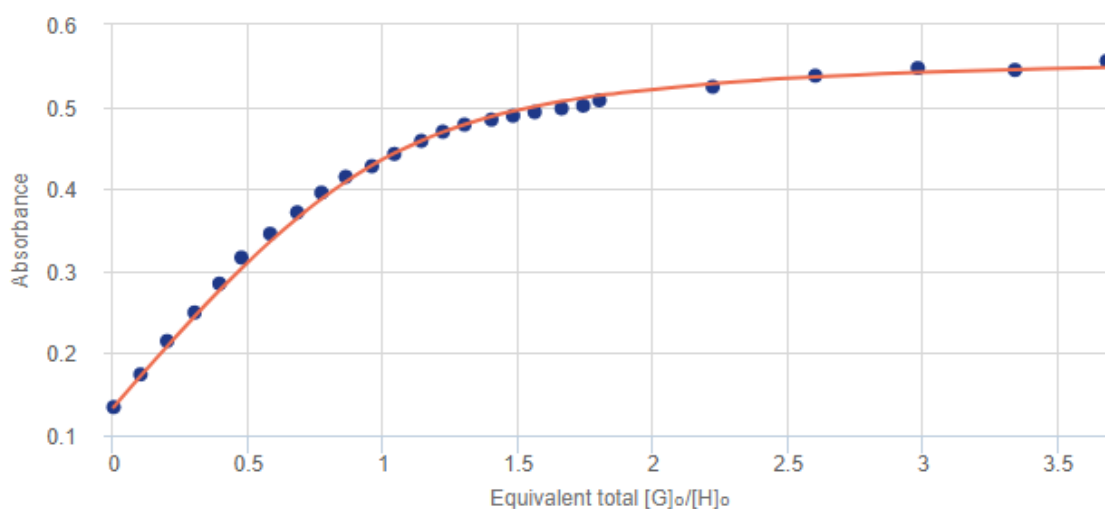


Figura 36. Isoterma de unión complejo  $1 \subset M \cdot 6NO_3$

<sup>27</sup> <http://app.supramolecular.org/bindfit/>

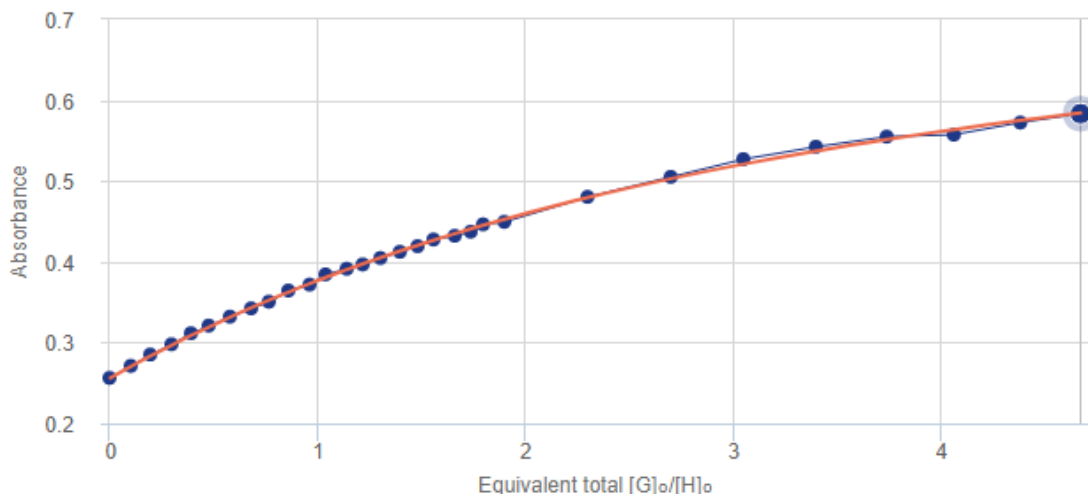


Figura 37. Isoterma de unión complejo  $2c \cdot 6NO_3$

Las constantes de asociación obtenidas por el ajuste son  $K_a = 15085.25 \pm 1.13 \text{ M}^{-1}$  para el complejo  $1c \cdot 6NO_3$  y  $K_a = 356.89 \pm 0.21 \text{ M}^{-1}$  para  $2c \cdot 6NO_3$ .

Como se puede observar los datos se ajustan correctamente al de un sistema 1:1 en ambos casos, siendo mayor la constante de unión para el 2,7-dihidroxi-naftaleno, esto se debe a que presenta una mayor densidad electrónica  $\pi$  que la HQ al presentar dos anillos aromáticos. Una mayor densidad permite establecer interacciones  $\pi$ - $\pi$  más fuertes con el metalociclo lo que justifica los valores experimentales.

Las isotermas son funciones sigmoideas, el punto asintótico se conoce como **punto de saturación** y se cumple que  $[H \cdot G] \approx [H]_0$ . Significa que a altas concentraciones de  $G_0$ , la mayor parte de H se encuentra como H·G, está saturado con G. El complejo  $1c \cdot 6NO_3$  alcanza antes el punto de saturación, es decir, se precisa de menos cantidad de sustrato.

## 4) PARTE EXPERIMENTAL:

### 4.1) Instrumentos y condiciones de trabajo en el laboratorio

Los reactivos comerciales fueron usados sin purificaciones adicionales. El agua de calidad milli-Q fue obtenida mediante un aparato Direct-Q 5UV.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$  así como los bidimensionales utilizados para la caracterización estructural de los compuestos sintetizados fueron realizados en el SAI (Servicio de Apoyo a la Investigación) de la UDC (Universidade da Coruña). Los equipos utilizados fueron un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker Avance 500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$  con criosonda dual para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para experimentos de alta intensidad y sonda inversa BBI para baja temperatura), Bruker Avance 300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) utilizando un disolvente deuterado como "lock" y la señal del disolvente protonado residual como referencia.

Los experimentos de espectrometría de masas fueron realizados en un espectrómetro LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite para ESI.

Para la cromatografía en capa fina se usaron cromatofolios de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> visualizados bajo radiación UV (254 y 360) o algún reactivo revelador si fuera necesario.

Para la realización de los espectros de UV-VIS se utilizó un Spectrophotometer V-650 JASCO. Los parámetros seleccionados para la realización de los mismos son: **UV/VIS bandwidth:** 0.5 nm; **Scan Speed:** 400 nm/min; **Intervalo:** 1nm; **Cubetas de vidrio** con anchura de 10 mm.

## 4.2) Síntesis del ligando cloruro de 1-(4-etilpiridinil)-[4,4'-bipiridinio] (AFB1·Cl)

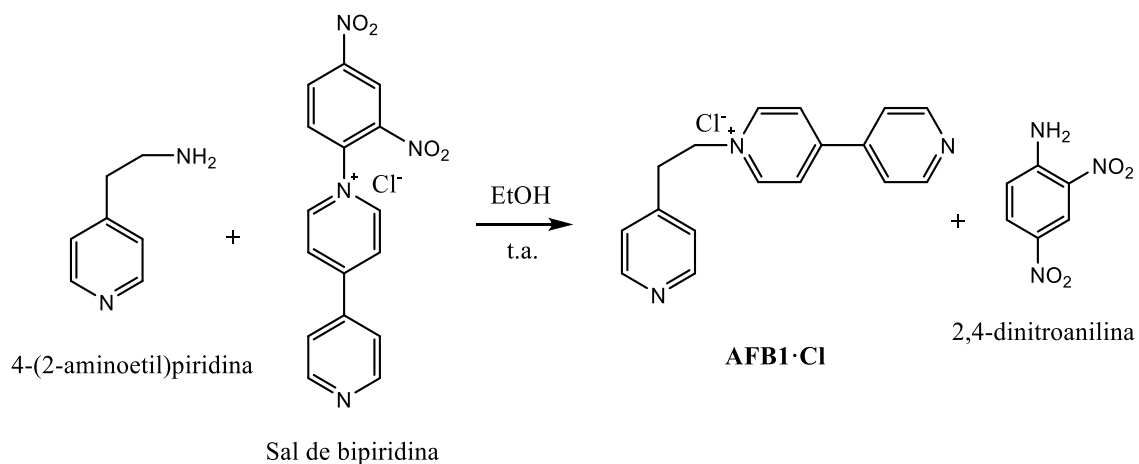


Figura 38. Reacción global de Zincke. Síntesis de **AFB1·Cl**

Sobre una disolución de la sal de biperidina (0.2363 g, 0.6587 mmol) en etanol (1.8 mL) se añaden 4-(2-aminoetil)piridina (96  $\mu$ L al 97 %, 0.8045 mmol) y se mantiene en agitación durante 15 minutos. El seguimiento de la reacción se realiza mediante cromatografía en capa fina. Tras 15 minutos, en la capa fina no se observa la presencia de sal de biperidina, que es el reactivo limitante.

El disolvente se evapora a presión reducida obteniéndose un sólido verde oscuro. Por último se lleva a cabo una etapa de purificación para separar las posibles impurezas (amina en exceso y 2,4-dinitroanilina). El sólido se redisuelve en agua (1.4 mL) y se lava con AcOEt (3x15 mL). Tras evaporar el disolvente, el sólido obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

### 4.3) Síntesis del ligando hexafluorofosfato de 1-(4-etilpiridinil)-[4,4'-bipiridinio] (**AFB1**·PF<sub>6</sub>)

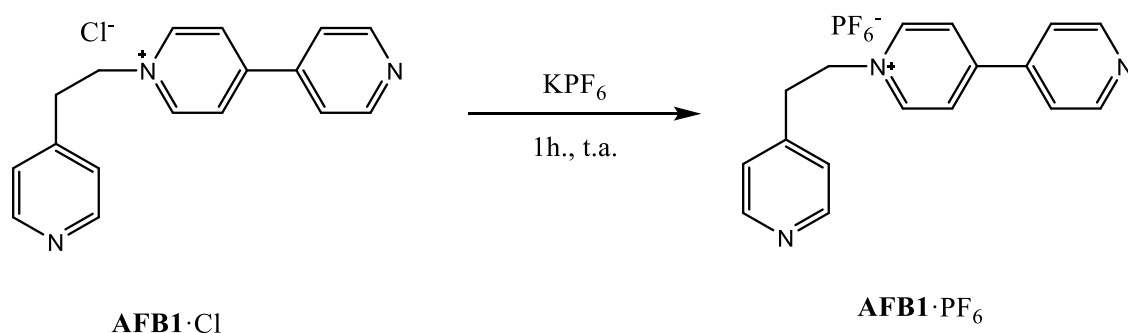


Figura 39. Reacción de intercambio de anión. Síntesis de **AFB1**·PF<sub>6</sub>

Para llevar a cabo este intercambio se redisuelve el ligando **AFB1**·Cl (0.2736 g, 0.9188 mmol) en la mínima cantidad posible de agua milli-Q. A continuación se añade un exceso de KPF<sub>6</sub>, inmediatamente se observa la formación de un precipitado amarillento. Se mantiene en agitación durante una hora y se filtra a vacío obteniéndose un sólido marrón. Por último se traspasa el producto a un vial y se seca a vacío obteniéndose 0.1755 g (0.4309 mmol) de ligando **AFB1**·PF<sub>6</sub> con un rendimiento del 64%. El ligando como sal de hexafluorofosfato fue caracterizado por espectrometría de masas. MS (ESI): Masa calculada para [**AFB1**·PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 262.1339, masa encontrada [**AFB1**·PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 262.1203.

#### 4.4) Síntesis del ligando nitrato de 1-(4-etilpiridinil)-[4,4'-bipiridinio] (**AFB1**·NO<sub>3</sub>)

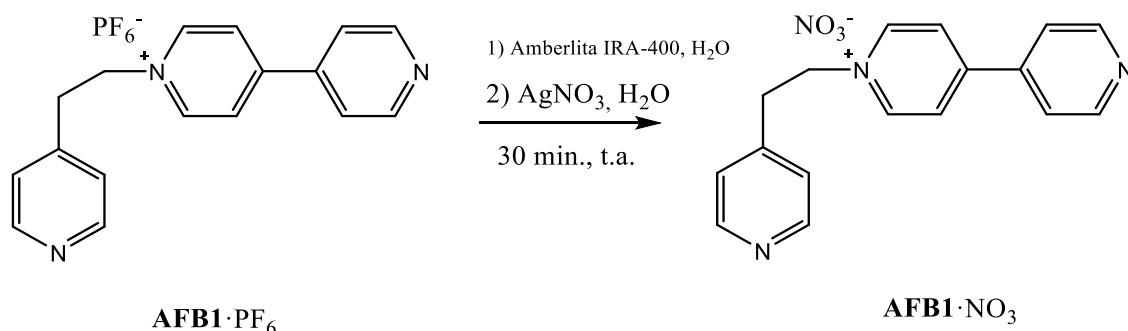


Figura 40. Reacción de intercambio de anión. Síntesis de **AFB**·NO<sub>3</sub>

El ligando **AFB1**·PF<sub>6</sub> (0.1755 g, 0.4309 mmol) se suspende en la mínima cantidad posible de agua milli-Q (2 mL) y se añade un exceso de resina de intercambio iónico Amberlita-IRA 400 manteniéndose la mezcla en agitación durante 8 horas. Transcurrido ese tiempo se filtra a vacío y al filtrado se le añade un equivalente de nitrato de plata. Se deja en agitación durante 24 horas observando la aparición de un precipitado blanco, AgCl, que se elimina mediante filtración a vacío con Celite®. El filtrado se lleva a sequedad en el rotavapor obteniendo 0.1382 g (0.4261 mmol) de un sólido de color amarillo pálido, **AFB1**·NO<sub>3</sub>. El rendimiento de la reacción ha sido del 79 %.

**RMN-H<sup>1</sup>** (D<sub>2</sub>O, 500 MHz, 25 °C), δ (ppm): 8.79 (2H, d, *J* = 6.68 Hz), 8.77 (2H, d, *J* = 6.06 Hz), 8.43 (2H, d, *J* = 5.55 Hz), 8.34 (2H, d, *J* = 6.68 Hz), 7.88 (2H, d, *J* = 6.17 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 5.66 Hz), 5.00 (2H, t, *J* = 13.52 Hz), 3.46 (2H, t, *J* = 13.60 Hz).

#### 4.5) Síntesis del metalociclo $M \cdot 6NO_3$

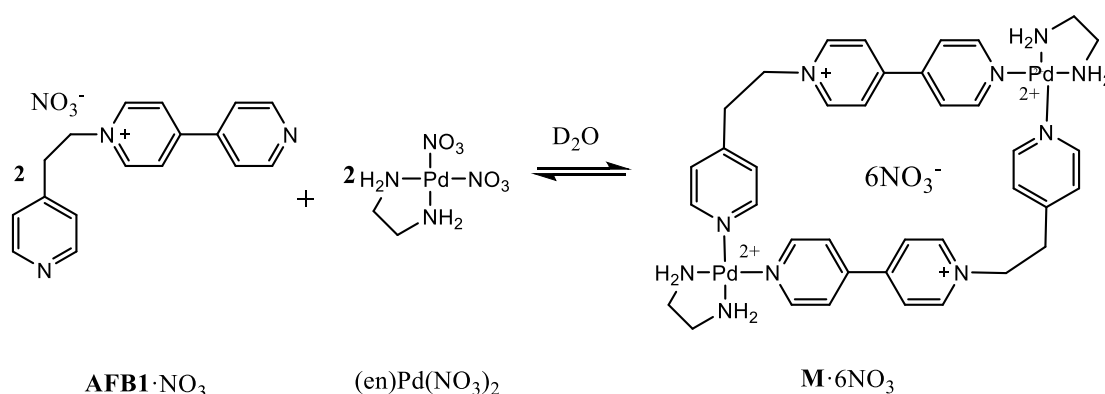


Figura 41. Reacción de autoensamblaje del metalociclo  $M \cdot 6NO_3$

Para llevar a cabo el proceso de autoensamblaje se prepara una disolución de complejo de Pd (II)  $(\text{en})\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$  20 mM disolviendo 10.6 mg (0.03649 mmol) en 1.8 mL de  $\text{D}_2\text{O}$ . Del mismo modo se prepara otra disolución de ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$  20 mM disolviendo 9.7 mg (0.02991 mmol) en 1.5 mL de  $\text{D}_2\text{O}$ .

Se prepararon un total de 5 disoluciones de metalociclo (directamente en un tubo de RMN- $^1\text{H}$ ), una con exceso de ligando y otras 4 de estequiometría 1:1 a diferentes concentraciones:

- (i) Exceso de ligando: 0.4 mL de ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$  20 mM se mezclan con 0.2 mL de complejo de Pd (II) 20 mM.
- (ii) 5 mM (1:1): Se mezclan 0.3 mL de ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$  con 0.3 mL de complejo de Pd (II) 20 mM.
- (iii) 2.5 mM (1:1): Se mezclan 0.150 mL de ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$  con 0.150 mL de complejo de Pd (II) 20 mM y se completa con 0.3 mL de  $\text{D}_2\text{O}$ .
- (iv) 1.25 mM (1:1): Se mezclan 0.075 mL de ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$  con 0.075 mL de complejo de Pd (II) 20 mM y se completa con 0.45 mL de  $\text{D}_2\text{O}$ .
- (v) 0.19 mM (1:1): Se mezclan 225  $\mu\text{L}$  de ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$  con 225  $\mu\text{L}$  de complejo de Pd (II) 20 mM y se completa con 150  $\mu\text{L}$  de  $\text{D}_2\text{O}$ .

Las disoluciones son de color anaranjado.

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz, 25 °C),  $\delta$  (ppm): 8.86 (4H, d,  $J = 6.60$  Hz), 8.81 (4H, d,  $J = 6.83$  Hz), 8.61 (4H, d,  $J = 6.50$  Hz), 8.13 (4H, d,  $J = 6.58$  Hz), 7.82 (4H, d,  $J = 6.51$  Hz), 7.49 (4H, d,  $J = 6.42$  Hz), 5.13 (4H, t,  $J = 11.67$  Hz), 3.63 (4H, t,  $J = 11.46$  Hz)

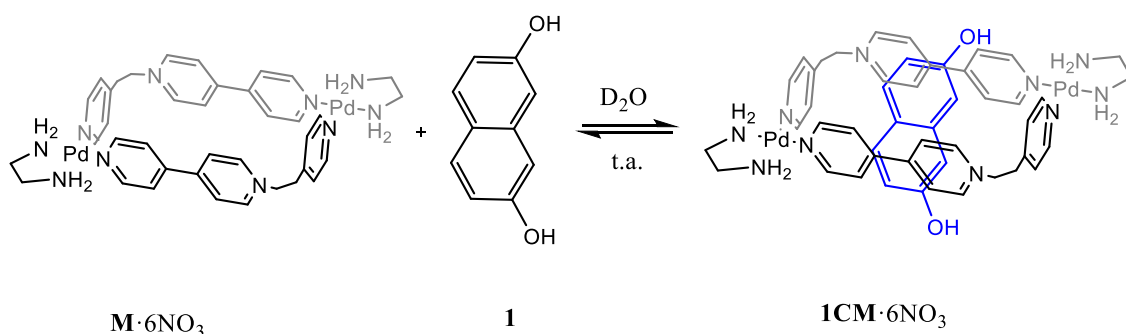
4.6) Síntesis del complejo de inclusión  $1 \subset M \cdot 6NO_3$ 

Figura 42. Reacción de formación del complejo de inclusión  $1 \subset M \cdot 6NO_3$

Se prepara una disolución de 2,7-dihidroxi-naftaleno al 98% (**1**) de concentración 30 mM, para ello se disuelven 16,8 mg (0.1049 mmol) en 3.43 mL de D<sub>2</sub>O y se diluye a 10 mM tomando 0,5 mL y llevándolos a 1,5 mL. Es necesario que todo el sustrato quede perfectamente disuelto, para ello se facilita la disolución mediante un baño de US y calentando. Disolución incolora.

**RMN-H<sup>1</sup>** (D<sub>2</sub>O, 500 MHz, 25 °C),  $\delta$  (ppm): 7.67 (2H, d,  $J=8.95$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J=2.37$  Hz), 6.92 (2H, dd,  $J$  (grande) = 8.92 Hz,  $J$  (pequeño) = 2.46 Hz).

A continuación se prepara una disolución stock de metalociclo **M**·6NO<sub>3</sub> 5 mM a partir de disoluciones de ligando **AFB1**·NO<sub>3</sub> y complejo de paladio 20 mM:

- (i) Stock de ligando **AFB1**·NO<sub>3</sub> 20 mM: Se pesan 10.4 mg (0.03207 mmol) de ligando **AFB1**·NO<sub>3</sub> y se disuelven en 1.65 mL de D<sub>2</sub>O
- (ii) Stock complejo de Pd (II): Se pesan 17.3 mg (0.05955 mmol) de complejo de Pd (II) (Pd(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>en) y se disuelven en 2.98 mL de D<sub>2</sub>O

Para preparar la disolución stock de metalociclo con estequiometría 1:1 simplemente se mezcla 1 mL de la disolución (i) con 1 mL de la disolución (ii). Disolución anaranjada.

A partir de las disoluciones de sustrato y metalociclo se prepararon 3 disoluciones de complejo de inclusión  $1 \subset M \cdot 6NO_3$ :

- (iii) Defecto de sustrato: Directamente en un tubo de RMN-H<sup>1</sup> se mezclan 0.075 mL de disolución de sustrato **1** 10 mM + 0.3 mL de metalociclo **M**·6NO<sub>3</sub> 5 mM + 0.225 mL D<sub>2</sub>O
- (iv) Exceso de sustrato: Directamente en un tubo de RMN-H<sup>1</sup> se mezclan 0.3 mL de disolución de sustrato **1** 10 mM + 0.3 mL de metalociclo **M**·6NO<sub>3</sub> 5 mM
- (v) Estequiometría 1:1 (metalociclo: sustrato): Directamente en un tubo de RMN-H<sup>1</sup> se mezclan 0.150 mL de disolución de sustrato **1** 10 mM + 0.3 mL de metalociclo **M**·6NO<sub>3</sub> 5 mM + 0.150 mL D<sub>2</sub>O.



Las disoluciones son de un tono más rojizo que la de metalociclo.

**RMN- $H^1$**  ( $D_2O$ , 500 MHz, 25 °C),  $\delta$  (ppm): 8.88 (4H, d,  $J = 6.63$  Hz), 8.80 (4H, d,  $J = 6.87$  Hz), 8.70 (4H, d,  $J = 6.75$  Hz), 7.77 (4H, d,  $J = 6.57$  Hz), 7.68 (4H, d,  $J = 6.81$  Hz), 7.22 (4H, d,  $J = 6.74$  Hz), 6.12 (2H, dd,  $J$  (*grande*) = 8.83 Hz,  $J$  (*pequeña*) = 2.21 Hz), 5.63 (2H, d,  $J = 8.86$  Hz), 5.13 (4H, t,  $J = 11.60$  Hz), 4.86 (2H, s), 3.72 (4H, t,  $J = 11.25$  Hz).

#### 4.7) Disoluciones para determinación de la constante de inclusión del complejo $1\subset \mathbf{M}\cdot 6\text{NO}_3$

Se prepararon dos juegos de disoluciones, uno para comprobar el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer y otro para realizar la valoración por espectroscopía UV-VIS:

##### 4.7.1) Disoluciones para determinar la ley de Lambert-Beer:

A partir de disoluciones stock de metalociclo  $\mathbf{M}\cdot 6\text{NO}_3$  5 mM y sustrato 30 mM preparadas según la descripción del apartado 4.6 se prepararon, directamente sobre una cubeta de vidrio para UV-VIS, las siguientes disoluciones de complejo de inclusión  $1\subset \mathbf{M}\cdot 6\text{NO}_3$ :

- (i) 1 mM: 400  $\mu\text{L}$  de disolución de metalociclo  $\mathbf{M}\cdot 6\text{NO}_3$  5 mM + 67.7  $\mu\text{L}$  de disolución de sustrato 30 mM + 1.53 mL de agua milli-Q.
- (ii) 0.75 mM: 1.13 mL de disolución (i) + 0.375 mL de agua milli-Q
- (iii) 0.50 mM: 1.00 mL de disolución (ii) + 0.500 mL de agua milli-Q
- (iv) 0.25 mM: 0.75 mL de disolución (iii) + 0.750 mL de agua milli-Q
- (v) 0.10 mM: 0.60 mL de disolución (iv) + 0.900 mL de agua milli-Q

##### 4.7.2) Disoluciones para valoración por espectroscopía UV-VIS

Para la valoración se irán realizando sucesivas adiciones de una disolución de metalociclo que presenta sustrato 20 veces más diluido sobre una disolución 0.5 mM de metalociclo:

- (i) Disolución de metalociclo (0.5 mM) con sustrato 20 veces más concentrado (10 mM): Se mezclan 0.2 mL de la disolución de  $\mathbf{M}\cdot 6\text{NO}_3$  5 mM preparada en la etapa 4.7.1 y se mezclan con 0.67 mL de una disolución 30 mM de sustrato (2,7-dihidroxinaftaleno). Se completa con 1.13 mL de agua milli-Q.
- (ii) Disolución de partida de metalociclo (0.5 mM): Se diluyen 0.2 mL de la disolución de  $\mathbf{M}\cdot 6\text{NO}_3$  5 mM preparada en la etapa 4.7.1 con 1.8 mL de agua milli-Q.

La *tabla 1* muestra la concentración de sustrato que se iba obteniendo tras cada adición de la disolución (i).

V (μL) adicionado de disolución (ii)	[2,7-dihidroxi-naftaleno]/ mM
10	0
10	0,05
10	0,10
10	0,15
10	0,20
10	0,24
10	0,29
10	0,34
10	0,39
10	0,43
10	0,48
10	0,52
10	0,57
10	0,61
10	0,65
10	0,70
10	0,74
10	0,78
10	0,83
10	0,87
10	0,90
50	1,11
50	1,30
50	1,49
50	1,67
50	1,84

*Tabla 1. [2,7-dihidroxi-naftaleno] preparadas para la valoración por UV-VIS.*

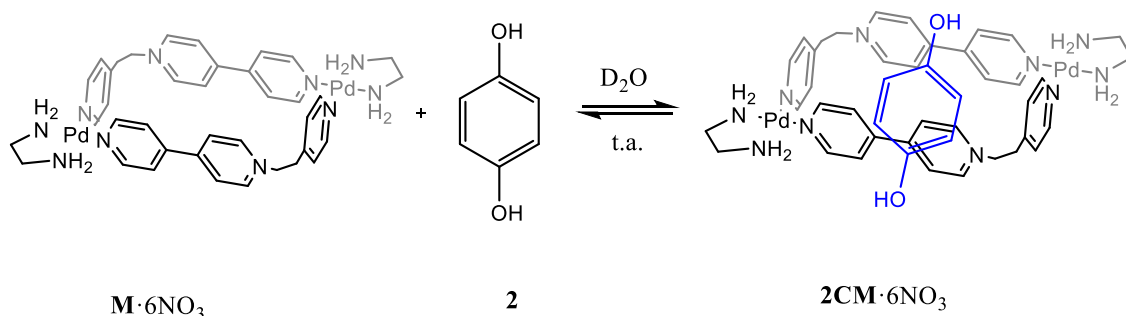
4.8) Síntesis del complejo de inclusión  $2 \subset M \cdot 6NO_3$ 

Figura 43. Reacción de formación del complejo de inclusión  $2 \subset M \cdot 6NO_3$ .

Para la síntesis del complejo de inclusión  $2 \subset M \cdot 6NO_3$  se deben preparar las siguientes disoluciones:

- (i) Disolución stock de sustrato 2 (hidroquinona) 10 mM: Se pesan 32.7 mg (0.2970 mmol) de hidroquinona >99% y se disuelven en 2.97 mL de  $D_2O$  (someter a baño de US y calentar). A continuación se toman 0.2 mL de esa disolución y se diluyen con 1.8 mL de  $D_2O$ .

**RMN- $H^1$**  ( $D_2O$ , 500 MHz, 25 °C),  $\delta$  (ppm): 6.74 (4H, s)

- (ii) Disolución stock de metalociclo 5 mM: Para ello se prepara una disolución 20 mM de ligando **AFB1**· $NO_3$  disolviendo 10.5 mg (0.03237 mmol) de ligando en 1.6 mL de  $D_2O$ . Se toma 1 mL de dicha disolución y se mezcla a temperatura ambiente con 1 mL de disolución de complejo de Pd (II) 20 mM (disolución (ii) preparada en el apartado 4.6).

Se preparan entonces 3 disoluciones de complejo de inclusión  $2 \subset M \cdot 6NO_3$ :

- (iii) Exceso de hidroquinona: Directamente sobre un tubo de RMN- $H^1$  se mezclan 0.3 mL de (ii) con 0.3 mL de disolución (i)
- (iv) Exceso de metalociclo: Directamente sobre un tubo de RMN- $H^1$  se mezclan 0.3 mL de (ii) con 0.075 mL de disolución (i) y se completa con 0.225 mL de  $D_2O$ .
- (v) Estequiometría 1:1 (metalociclo: sustrato): Directamente sobre un tubo de RMN- $H^1$  se mezclan 0.3 mL de (ii) con 0.150 mL de disolución (i). La concentración de complejo de inclusión en este caso es de 2.5 mM.

**RMN- $H^1$**  ( $D_2O$ , 500 MHz, 25 °C),  $\delta$  (ppm): 8.87 (4H, d,  $J = 5.96$  Hz), 8.85 (4H, d,  $J = 6.27$  Hz), 8.72 (4H, d,  $J = 6.31$  Hz), 8.01 (4H, d,  $J = 6.50$  Hz), 7.66 (4H, d,  $J = 6.35$  Hz), 7.61 (4H, d,  $J = 6.35$  Hz), 6.30 (4H, s), 5.16 (4H, t,  $J = 11.37$  Hz), 3.68 (4H, t,  $J = 11.02$  Hz).

#### 4.9) Disoluciones para determinación de la constante de inclusión del complejo $2\text{C} \cdot \text{M} \cdot 6\text{NO}_3$

Del mismo modo que para el complejo de inclusión  $1\text{C} \cdot \text{M} \cdot 6\text{NO}_3$  se preparan dos series de disoluciones, una para comprobar el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer y otra para realizar la valoración por espectroscopía UV-VIS:

##### 4.9.1) Disoluciones para determinar la ley de Lambert-Beer:

Se necesitaron dos disoluciones stock de HQ 30 mM que se prepararon disolviendo 10.8 mg (0.09808 mmol) y 12.0 mg (0.1090 mmol) de HQ en 3.27 mL y 3.63 mL de agua milli-Q respectivamente (someter a baño de US y calentar). Usando estas disoluciones junto con la de metalociclo 5 mM preparada en el apartado 4.8 (disolución (ii)) se prepararon, directamente en una cubeta de vidrio de UV-VIS, las siguientes disoluciones de complejo de inclusión  $2\text{C} \cdot \text{M} \cdot 6\text{NO}_3$ :

- (i) 2 mM: Se mezclan 0.8 mL de disolución 5 mM de metalociclo con 0.13 mL de disolución 30 mM de HQ y se completa con 1.067 mL de agua milli-Q.
- (ii) 1.5 mM: Se mezclan 0.6 mL de disolución 5 mM de metalociclo con 0.10 mL de disolución 30 mM de HQ y se completa con 1.3 mL de agua milli-Q.
- (iii) 1 mM: Se mezclan 0.4 mL de disolución 5 mM de metalociclo con 0.067 mL de disolución 30 mM de HQ y se completa con 1.53 mL de agua milli-Q.
- (iv) 0.5 mM: Se mezclan 0.2 mL de disolución 5 mM de metalociclo con 0.033 mL de disolución 30 mM de HQ y se completa con 1.77 mL de agua milli-Q.

##### 4.9.2) Disoluciones para valoración por espectroscopía UV-VIS

En este caso la valoración se llevó a cabo por duplicado, para ello se prepararon las siguientes disoluciones:

- (v) Stock 30 mM de HQ: Se pesan 11.2 mg (0.1017 mmol) de HQ y se disuelven en 3.39 mL de agua milli-Q con ayuda de un baño de US y calentando.
- (vi) Stock ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$  20 mM: Disolver 16.2 mg (0.04995 mmol) de ligando  $\text{AFB1} \cdot \text{NO}_3$  en 2.50 mL de  $\text{D}_2\text{O}$ .
- (vii) Stock complejo de Pd (II) ( $\text{Pd}(\text{NO}_2)_2\text{en}$ ) 20 mM: Disolver 16.6 mg (0.05714 mmol) de complejo de Pd (II) en 2.86 mL de  $\text{D}_2\text{O}$ .
- (viii) Stock metalociclo 5 mM: Mezclar 1 mL de (vi) con 1 mL de (vii).
- (ix) Stock de metalociclo 1 mM + HQ 20 mM (sustrato 20 veces más concentrado): Mezclar 0.4 mL de la disolución (viii) con 1.3 mL de disolución (v).
- (x) Disolución 1 mM de metalociclo: Se diluyen 0.4 mL de la disolución (viii) con 1.6 mL de agua milli-Q

La primera medida de UV-VIS se realiza sobre la disolución (x) que solo contiene metalociclo. Sucesivamente se irán adicionando pequeños volúmenes de la disolución (ix) para ir aumentando la concentración de HQ pero manteniendo constante la de metalociclo. La tabla 2 y muestra las concentraciones de HQ que se han ido obteniendo tras cada adición.

V (µL) adicionado de disolución (ix)	[Hidroquinona] / mM
10	0,00
10	0,10
10	0,20
10	0,30
10	0,39
10	0,48
10	0,58
10	0,68
10	0,77
10	0,86
10	0,96
10	1,04
10	1,14
10	1,22
10	1,30
10	1,40
10	1,48
10	1,56
10	1,66
10	1,74
10	1,80
10	1,90
50	2,30
50	2,70
50	3,05
50	3,40
50	3,74
50	4,06

*Tabla 2. [Hidroquinona] preparadas para la valoración por UV-VIS.*

## 5) CONCLUSIONES

- Se ha sintetizado con éxito el ligando **AFB1**-NO<sub>3</sub> a partir de la 4,4'-bipiridina y la 4-(2-aminoetil) piridina mediante la reacción de Zincke. A partir del mismo se ha podido llevar a cabo un intercambio de contraion que ha demostrado como se modifica la solubilidad en medio acuoso y orgánico.
- Usando dichos ligandos con forma de L se ha sintetizado el metalociclo rectangular, el más estable termodinámicamente, mediante un autoensamblaje asistido por centros metálicos de Pd (II). Se ha demostrado que la formación del metalociclo es un equilibrio lento en la escala de tiempo del RMN-H<sup>1</sup>. El estudio de su estabilidad en medio acuoso determinó que en el rango de concentraciones de 10 a 0.2 mM es la única especie formada.
- El estudio del metalociclo como receptor determinó que sustratos ricos en electrones  $\pi$  son capaces de interactuar con el interior de la cavidad,  $\pi$ -deficiente, por medio de diferentes interacciones no covalentes. Los sustratos escogidos por sus características electrónicas y dimensiones son la hidroquinona y el 2,7-dihidroxinaftaleno.
- Los espectros de RMN-H<sup>1</sup> realizados sobre disoluciones de los complejos con exceso de sustrato muestran que para los dos sustratos tiene lugar un equilibrio rápido en la escala de tiempo del RMN-H<sup>1</sup>.
- Todas las estructuras sintetizadas fueron correctamente elucidadas en base a espectros de RMN-H<sup>1</sup>, RMN-C<sup>13</sup>, COSY, HMBC y HSQC, permitiendo, además, determinar el modo de inserción de los sustratos en la cavidad.
- La valoración por métodos de espectroscopia UV-VIS determinó que la hidroquinona interactúa de forma más débil que el 2,7-dihidroxinaftaleno con el metalociclo.









## 5. CONCLUSIONES

- Sintetizouse con éxito o ligando **AFB1:NO<sub>3</sub>** a partir da 4,4'-bipiridina e a 4-(2-aminoetil) piridina mediante a reacción de Zincke. A partir do mesmo puidose levar a cabo un intercambio de contraion que demostrou como se modifica a solubilidade en medio acuoso e orgánico.
- Usando ditos ligandos con forma de L sintetizouse o metalociclo rectangular, o máis estabel termodinamicamente, mediante un autoensamblaxe asistido por centros metálicos de Pd (II). Demostrouse que a formación do metalociclo é un equilibrio lento na escala de tempo do RMN-H<sup>1</sup>. O estudo da súa estabilidade en medio acuoso determinou que no rango de concentracións de 10 a 0.2 mM é a única especie formada.
- O estudo do metalociclo como receptor amosou que substratos ricos en electróns π son capaces de interaccionar co interior da cavidade, π-deficiente, por medio de diferentes interaccións non covalentes. Os substratos escollidos polas súas características electrónicas e dimensións son a hidroquinona e o 2,7-dihidroxinaftaleno.
- Os espectros de RMN-H<sup>1</sup> realizados sobre disolucións dos complexos con exceso de substrato permitiron determinar que para os dous substratos ten lugar un equilibrio rápido na escala de tempo de RMN-H<sup>1</sup>.
- Todas as estruturas sintetizadas foron correctamente elucidadas en base a espectros de RMN-H<sup>1</sup>, RMN-C<sup>13</sup>, COSY, HMBC y HSQC, permitindo, ademáis, determinar o modo de inserción dos substratos na cavidade.
- A valoración por métodos de espectroscopía UV-VIS determinou que a hidroquinona interacciona de forma máis débil que o 2,7-dihidroxinaftaleno co metalociclo.



## 5) CONCLUSIONS

- Ligand **AFB1**·NO<sub>3</sub> has been successfully synthesized by Zincke reaction between 4,4'-bipyridinium and 4-(2-aminoethyl) pyridine. From the same it has been possible to carry out a counterion exchange which has shown how the solubility is modified in aqueous and organic medium.
- Using such L shape ligands the most stable thermodynamically rectangular metallocycle has been synthesized by Pd (II) metal center self-assembly. Metallocycle formation has been shown to be a slow equilibrium on RMN-H<sup>1</sup> timescale and stability studies in aqueous medium determine that it is the only species formed in the range concentrations from 10 to 0.2 mM.
- The study of metallocycle as receptor determines that rich π-electrons guests are able to interact with the inside π-deficient cavity through non covalent interactions. Guests chosen by their electronic properties and dimensions are hydroquinone and 2,7-dihydroxynaphthalene.
- RMN-H<sup>1</sup> spectra performed on the complexes solutions with excess of guest shown that both of the guests has a fast equilibrium in the timescale of RMN-H<sup>1</sup>.
- All synthesized structures were correctly elucidated on the basis of H<sup>1</sup>-RMN, C<sup>13</sup>-RMN, COSY, HMBC and HSQC spectra, further allowing to determine the insertion mode of the substrates into the cavity.
- Titration methods of UV-VIS spectroscopy determine that hydroquinone interacts weaker than 2,7-dihydroxynaphthalene with the metallocycle.

