



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**MÁSTER EN INVESTIGACIÓN QUÍMICA Y QUÍMICA INDUSTRIAL**

**Memoria del trabajo de fin de máster**

*"Auto-clasificación dirigida por centros metálicos de ligandos  
basados en bipyridinio funcionalizados"*

*"Metal-directed self-sorting of functionalized bipyridinium-based  
ligands"*

*"Auto-clasificación dirixida por centros metalicos de ligandos  
baseados en bipyridinio funcionalizados"*

**DIRECTORES: Carlos Peinador Veira**

**Marcos Daniel García Romero**

**ARTURO BLANCO GÓMEZ**

**Convocatoria: Julio**

**Curso: 2015/2016**





**Dr. CARLOS PEINADOR VEIRA y Dr. MARCOS D. GRACÍA ROMERO**,  
Profesores Titulares de Universidad, pertenecientes al Departamento de Química  
Fundamental (Área de Química Orgánica) de la Facultad de Ciencias de la Universidade  
da Coruña,

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo descrito en la presente memoria, titulado **“Auto-clasificación  
dirigida por centros metálicos de ligandos basados en bipyridinio funcionalizados”**,  
fue realizado bajo su dirección por **D. ARTURO BLANCO GÓMEZ** en los  
laboratorios de QUIMOLMAT 5 del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas.

Considerando que constituye un *Trabajo Fin de Máster*, autorizan su presentación  
dentro del Máster Universitario en Investigación Química y Química Industrial.

Y para que así conste, y surta los efectos oportunos, firman el presente certificado  
en A Coruña a 30 de junio de 2016.

Carlos Peinador Veira

Marcos D. García Romero



## ABREVIATURAS

<b><math>\delta</math></b> : desplazamiento químico	<b>HSQC</b> : heteronuclear single quantum correlation
<b>1,5-DHN</b> : 1,5-dihidroxi-naftaleno	<b>Hz</b> : hercios
<b>°C</b> : grados Celsius	<b>J</b> : constante de acoplamiento
<b>COSY</b> : correlation spectroscopy	<b><math>\text{kJmol}^{-1}</math></b> : kilojulios por mol
<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b> : resonancia magnética nuclear de carbono 13.	<b>m</b> : multiplete.
<b>d</b> : doblete	<b>M</b> : concentración molar
<b>dd</b> : doble doblete	<b><math>\text{MH}^+</math></b> : ion molecular ionizado
<b>ddd</b> : doble doblete	<b>MHz</b> : megahercios
<b>DEPT-135</b> : Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer	<b>mL</b> : mililitros
<b>DNPBP·Cl</b> : cloruro de <i>N</i> -(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio	<b>mM</b> : concentración milimolar
<b>dt</b> : doble triplete	<b>mmol</b> : milimol
<b>ddt</b> : doble doble triplete	<b><math>[\text{M-PF}_6]^+</math></b> : ion molecular ionizado con pérdida de un ion hexafluorofosfato
<b>dt</b> : doble triple triplete	<b><math>m/z</math></b> : relación masa carga
<b>EM</b> : espectrometría de masas	<b><math>P/p</math></b> : relación masa soluto/masa disolución
<b>ESI</b> : electro spray ionization	<b>ppm</b> : partes por millón (RMN)
<b>g</b> : gramos	<b>q</b> : cuadruplete
<b>h</b> : horas	<b>s</b> : singulete
<b>HMBC</b> : heteronuclear multiple bond correlation	<b>t</b> : triplete
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b> : resonancia magnética nuclear de protón.	<b>ta</b> : temperatura ambiente
	<b>TEG</b> : tetraetilenglicol

**THF:** tetrahidrofurano

**TsCl:** cloruro de tosilo

**UV:** ultravioleta

**W:** watio

## ÍNDICE.

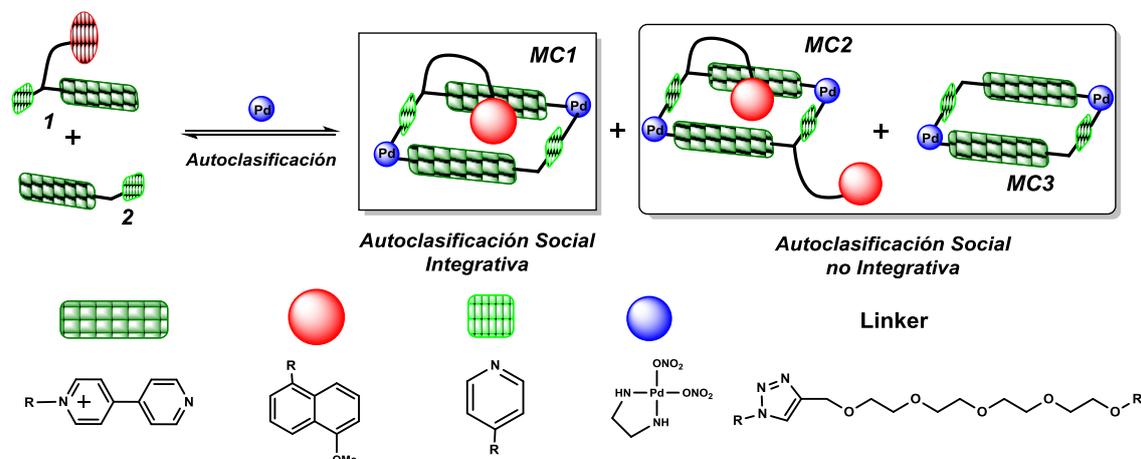
<b>Resumen</b> .....	9
<b>Abstract</b> .....	10
<b>Resumo</b> .....	11
<b>1. Introducción</b> .....	13
1.1. ¿Qué es la química supramolecular?.....	15
1.2. Autoensamblaje molecular. ....	15
1.3. Las interacciones intermoleculares que rigen la Química Supramolecular. ....	16
1.3.1. <i>Interacciones electrostáticas.</i> .....	17
1.3.2. <i>Enlaces de hidrógeno.</i> .....	17
1.3.3. <i>Interacciones <math>\pi</math>-<math>\pi</math>.</i> .....	18
1.3.4. <i>Fuerzas de Van der Waals</i> .....	19
1.3.5. <i>Efecto hidrofóbico.</i> .....	19
1.4. Autoensamblaje dirigido por centros metálicos.....	19
1.5. Química del receptor-sustrato (Host-Guest). ....	20
1.6. Autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II). ....	21
1.7. Procesos de autoclasificación supramolecular (Self-sorting). ....	23
1.8. Antecedentes. ....	25
<b>2. Objetivos</b> .....	29
<b>3. Discusión de resultados</b> .....	33
3.1. Síntesis y caracterización del ligando ( $\pm$ )- <b>L2</b> ·NO <sub>3</sub> . ....	35
3.1.1. <i>Síntesis del precursor aminoazida (<math>\pm</math>)-6.</i> ....	35
3.1.2. <i>Síntesis y caracterización del ligando (<math>\pm</math>)-L1·NO<sub>3</sub>.</i> ....	36
3.1.3. <i>Síntesis del "linker" para ligando (<math>\pm</math>)-L2·NO<sub>3</sub>.</i> ....	39

3.1.4.	<i>Síntesis y caracterización del ligando (<math>\pm</math>)-L2·NO<sub>3</sub>.</i>	40
3.2.	Estudio de la autclasificación social integrativa en mezcla multicomponente.	42
<b>4.</b>	<b>Parte experimental</b>	<b>49</b>
4.1.	General.	51
4.2.	Síntesis de aminas racémicas precursoras.	52
4.2.1.	<i>Síntesis de (Z)-3-amino-3-(4-piridil)acrilato de etilo (2).</i>	52
4.2.2.	<i>Síntesis de (<math>\pm</math>)-3-amino-3-(4-piridil)propanoato de etilo (<math>\pm</math>)-3.</i>	53
4.2.3.	<i>Síntesis de (<math>\pm</math>)-3-amino-3-(4-piridil)-1-propanol (<math>\pm</math>)-4.</i>	54
4.2.4.	<i>Síntesis de (<math>\pm</math>)-3-cloro-1-(4-piridil)-1-propanamina (<math>\pm</math>)-5.</i>	55
4.2.5.	<i>Síntesis de (<math>\pm</math>)-3-azido-1-(4-piridil)-1-propanamina (<math>\pm</math>)-6.</i>	56
4.3.	Síntesis "linker" para el ligando ( $\pm$ )-L2·NO <sub>3</sub> .	57
4.3.1.	<i>Síntesis de p-toluensulfonato de tetraetilenglicol (7).</i>	57
4.3.2.	<i>Síntesis de 5-metoxi-1-naftol (8).</i>	58
4.3.3.	<i>Síntesis de 2-(2-(2-(2-((5-metoxinaftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol (9).</i>	59
4.3.4.	<i>Síntesis de 1-((5-metoxinaftalen-1-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxapentadeca-14-ino(10).</i>	60
4.4.	Síntesis del ligando ( $\pm$ )-L1·NO <sub>3</sub> .	61
4.5.	Síntesis del ligando ( $\pm$ )-L2·NO <sub>3</sub> .	65
4.6.	Ensamblaje metalociclo MC1·6NO <sub>3</sub> .	68
4.7.	Ensamblaje del metalociclo MC2·6NO <sub>3</sub> .	69
4.8.	Ensamblaje del metalociclo MC3·6NO <sub>3</sub> .	70
	<b>Conclusiones</b>	<b>73</b>

# RESUMEN

Dentro del campo de la química supramolecular, el concepto de *autoclasificación* puede definirse como un fenómeno de reconocimiento selectivo en una mezcla heterogénea de múltiples componentes que hacen uso de los diversos tipos de interacciones no covalentes (enlaces de hidrógeno, interacciones metal-ligando, efectos hidrofóbicos o interacciones  $\pi$ - $\pi$ ). Estos fenómenos son comunes en la gran mayoría de los procesos biológicos, tales como el reconocimiento selectivo de las bases heterocíclicas dentro del ADN.

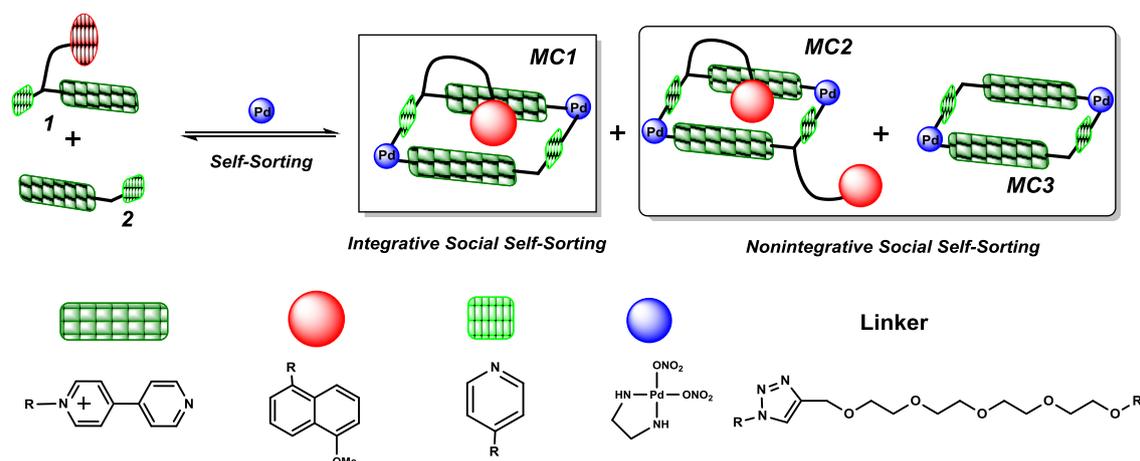
En este contexto, la investigación que se presenta en este documento se ha centrado en el desarrollo de un sistema de tres componentes, constituido por dos ligandos basados en el *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio (**1** y **2**) y un centro metálico de Pd (II), capaces de exhibir un comportamiento de *autoclasificación social integrativa*. Debido a la presencia de unidades aromáticas dadora (dioxonaftaleno) y aceptora (bipiridinio) dentro de la estructura del ligando funcionalizado **1**, el autoensamblaje dirigido por Pd(II) con el ligando no funcionalizado **2** resultaría en el complejo de inclusión **MC1** como la principal especie, a pesar de los diferentes resultados posibles del proceso (es decir, especies oligoméricas y tres metalociclos diferentes **MC2** y **MC3**). Este autoensamblaje selectivo resultaría de la maximización de todas las fuerzas no covalentes que participan en el proceso (metal-ligando,  $\pi$ - $\pi$  y las interacciones hidrofóbicas).



# ABSTRACT

Within the field of supramolecular chemistry, the concept of *self sorting* can be defined as a selective recognition phenomena in multicomponent heterogeneous mixtures that makes use of the diverse types of non-covalent interactions (hydrogen bonds, metal-ligand interactions, solvophobic effects or  $\pi$ - $\pi$  stacking). This phenomena is common of the vast majority of biological processes, such as the selective recognition of the heterocyclic bases within DNA.

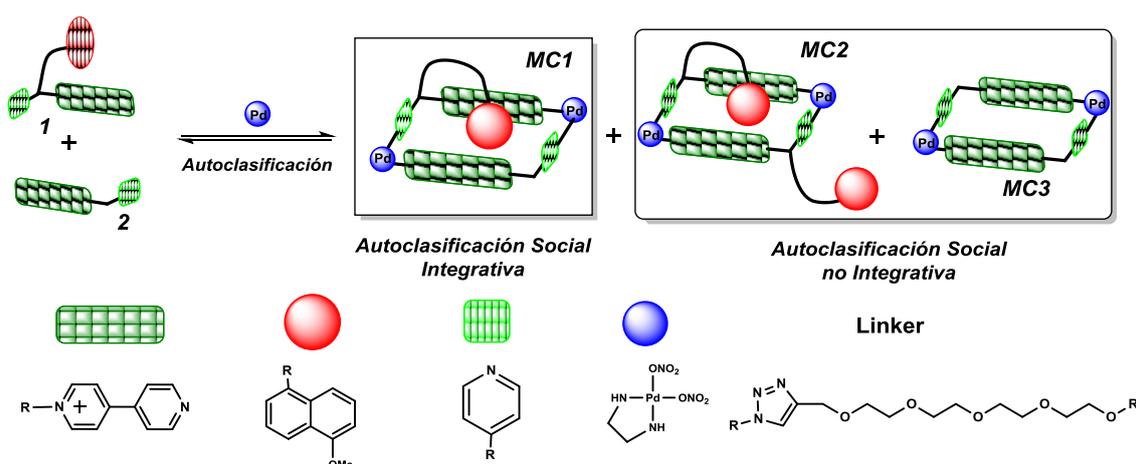
In this context, the research shown herein has focused on the development of a three component system, constructed by two *N*-monoalkyl-4,4'-bipyridinium-based ligands (**1** and **2**) and Pd(II) metal center, able to exhibit a *integrative social self-sorting* behavior. Due to the presence of donor (dioxonaphthalene) an acceptor (bipyridinium) aromatic units within the structure of the functionalized ligand **1**, its Pd(II)-directed self-assembly with the non-functionalized ligand **2** would result into the inclusion complex **MC1** as the main species despite of the different potential outcomes of the process (i.e. oligomeric species and three different metallocycles **MC2** and **MC3**). This selective self-assembly would result of the maximization of all the non-covalent forces involved in the process (metal-ligand,  $\pi$ - $\pi$  and hydrophobic interactions).



# RESUMO

Dentro do campo da química supramolecular, o concepto de *autoclasificación* pódese definir como un fenómeno de recoñecemento selectivo nunha mestura heteroxénea de múltiples compoñentes que fan uso dos diversos tipos de interaccións non covalentes (enlaces de hidróxeno, interaccións metal-ligando, efectos hidrofóbicos ou interaccións  $\pi$ - $\pi$ ). Estes fenómenos son comúns na gran maioría dos procesos biolóxicos, tales como o recoñecemento selectivo das bases heterocíclicas dentro do ADN.

Neste contexto, a investigación que se presenta neste documento centrouse no desenvolvemento dun sistema de tres compoñentes, constituído por dous ligandos baseados no *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio (**1** e **2**) e un centro metálico de Pd (II), capaces de exhibir un comportamento de *autoclasificación social integrativa*. Debido á presenza de unha unidade aromática dadora (dioxonaftaleno) e outra aceptora (bipiridinio) dentro da estrutura do ligando funcionalizado **1**, o autoensamblaxe dirixido por Pd(II) co ligando non funcionalizado **2** resultaría no complexo de inclusión **MC1** como a principal especie, malia os diferentes resultados posibles do proceso (é dicir, especies oligoméricas e tres metalociclos diferentes **MC2** e **MC3**). Este autoensamblaxe selectivo resultaría da maximización de todas as forzas non covalentes que participan no proceso (metal-ligando,  $\pi$ - $\pi$  e as interaccións hidrofóbicas).





# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1. ¿Qué es la química supramolecular?

Fue Jean-Marie Lehn en 1978 quién definió a esta disciplina como "la química más allá de la molécula",<sup>1</sup> haciendo alusión a las entidades supramoleculares organizadas que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas mediante interacciones intermoleculares de magnitud variable. Aunque habría que remontarse cien años atrás hasta los estudios de Emil Fischer sobre los reconocimientos moleculares en biología, donde ya se conocían compuestos supramoleculares. No es hasta finales de la década de los sesenta cuando empieza el verdadero desarrollo de la química supramolecular con los trabajos realizados por Charles J. Pedersen y Jean-Marie Lehn sobre coronandos<sup>2</sup> y criptandos,<sup>3</sup> respectivamente, o la preparación de ciclofanos macrocíclicos, esferandos y coronandos por Donald J. Cram (**Figura 1**).<sup>4</sup>

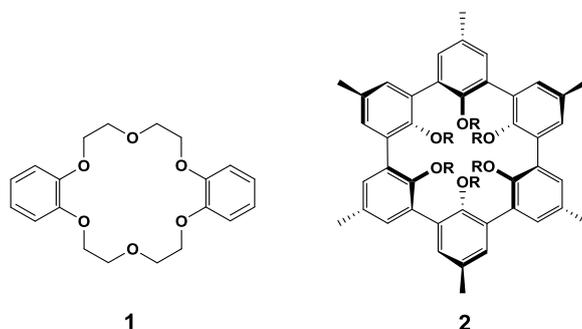


Figura 1. Ejemplo de un coronando (1) y de un esferando (2).

Hoy en día, la química supramolecular es una disciplina moderna y un campo de investigación interdisciplinar, pudiendo ver integradas áreas como la biología, la física y la química. Tanto el desarrollo sintético por parte de los químicos de nuevas estructuras complejas, como el estudio funcional de biomoléculas, o el avance en nuevos materiales, la química supramolecular ofrece posibilidades ilimitadas, pudiendo ir más allá de las fronteras divisorias de la química.

## 1.2. Autoensamblaje molecular.

En el apartado anterior, se explicó que los procesos a través de los cuales se obtiene sistemas supramoleculares eran mediante interacciones entre varias moléculas.

<sup>1</sup> Lehn, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99* (8), 4763–4768.

<sup>2</sup> Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10* (34), 2889–2892.

<sup>3</sup> Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (26), 7017–7036.

<sup>4</sup> (a) Cram, D. J.; Cram, J. M. *Science*. **1974**, *183* (4127), 803–809. (b) Newcomb, M.; Moore, S. S.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (19), 6405–6410.

Por ello, una de las áreas de estudio más activas en la Química Supramolecular son los procesos de autoensamblaje molecular.

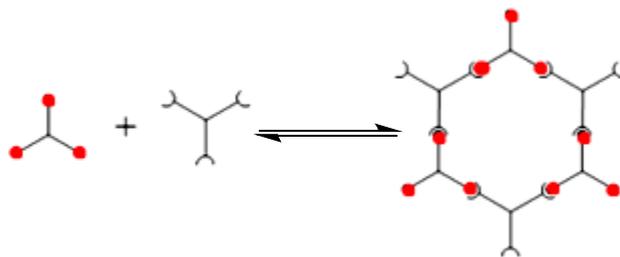


Figura 2. Representación esquemática de un proceso de autoensamblaje.

En estos procesos, todos los constituyentes moleculares que participan en el autoensamblaje deben de ser complementarios (**Figura 2**) en cuanto a tamaño, forma, simetría y propiedades electrónicas, para así, llegar a un proceso de reconocimiento y asociación evitando barreras cinéticas. De esta manera, la evolución hacia el sistema supramolecular será reversible, obteniéndose la estructura termodinámicamente más estable. Debido a esto, una característica muy importante es la capacidad de los sistemas autoensamblados para autorrepararse, reduciendo así los errores estructurales en el producto final como ocurre en muchos procesos biológicos.

Por ello, la síntesis de estructuras supramoleculares a través del autoensamblaje ofrece numerosas ventajas. Entre ellas, nos encontramos con que es un proceso económico, por el cual, a partir de una o pocas unidades se puede construir estructuras complejas, reduciéndose el coste sintético. Además, no se requiere síntesis covalente ya que el autoensamblaje se lleva a cabo a través de interacciones débiles. Por último, al ser un proceso dinámico, cabe la posibilidad de controlarlo mediante estímulos externos.

### 1.3. Las interacciones intermoleculares que rigen la Química Supramolecular.

Como se ha comentado anteriormente, las interacciones que estabilizan estos sistemas son interacciones débiles con un marcado carácter no covalente, lo que facilita los procesos de autocorrección y la obtención del sistema termodinámicamente más estable. Aunque la formación de enlaces covalentes transcurre generalmente mediante control cinético, en los últimos años se ha desarrollado el autoensamblaje covalente o química covalente dinámica aprovechando ciertas reacciones que transcurren bajo

condiciones de control termodinámico. A continuación se explicarán brevemente los tipos de interacciones más importantes que gobiernan la Química Supramolecular.

### 1.3.1. Interacciones electrostáticas.<sup>5</sup>

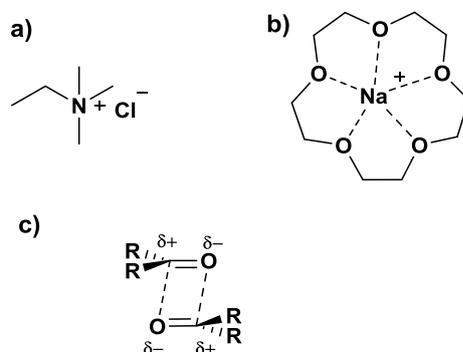


Figura 3. Ejemplos de interacciones ion-ion (a), ion-dipolo (b) y dipolo-dipolo (c).

Las interacciones electrostáticas se pueden clasificar en ion-ion ( $100\text{-}350\text{ kJmol}^{-1}$ ), ion-dipolo ( $50\text{-}200\text{ kJmol}^{-1}$ ) y dipolo-dipolo ( $5\text{-}50\text{ kJmol}^{-1}$ ) (**Figura 3**). Todas ellas se basan en las interacciones coulombianas entre cargas. Las de tipo ion-ion no son muy funcionales dentro de la Química Supramolecular debido a que no son direccionales, mientras que las de tipo ion-dipolo o dipolo-dipolo requieren tener el momento dipolar perfectamente alineado. Estas últimas son la base de muchos receptores de cationes (éteres corona, criptandos y esferandos) y aniones (macrobiciclos de poliamonio protonado o alquilado).<sup>6</sup>

### 1.3.2. Enlaces de hidrógeno.<sup>7</sup>

Se podrían describir como una fuerte interacción electrostática de tipo dipolo-dipolo. Esta interacción se produce entre un átomo electronegativo (por ejemplo nitrógeno, oxígeno o flúor) y un átomo de hidrógeno unido covalentemente a un átomo electronegativo. La alta direccionalidad de este tipo de interacción y su fortaleza ( $4\text{-}120\text{ kJmol}^{-1}$ ) lo hacen muy útil en la Química Supramolecular.

<sup>5</sup> Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; 2006; Vol. 69.

<sup>6</sup> Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; 2009.

<sup>7</sup> Jeffrey, G. A. *J. Chem. Educ.* **1999**, 76 (6), 759.

### 1.3.3. Interacciones $\pi$ - $\pi$ .

Este tipo de interacciones surgen entre dos sistemas  $\pi$ , y resultan de la combinación de fuerzas electrostáticas, efectos hidrofóbicos, dipolo-dipolo y transferencia de carga ente un dador y aun aceptor de electrones.

Los anillos implicados en las interacciones  $\pi$ - $\pi$  pueden adoptar dos disposiciones: cara-cara (en este caso los anillos no suelen encontrarse perfectamente alineados, sino que se encuentran ligeramente desplazados uno con respecto al otro), o cara-lado con disposición en T. Esta última geometría se observa frecuentemente donde un enlace C-H de un sistema aromático apunta perpendicularmente al centro del plano aromático de otro. Esta interacción se conoce también como interacción CH- $\pi$ .<sup>8</sup>

Para explicar estos dos posibles modos de interacción, Sanders y Hunter,<sup>9</sup> proponen un sencillo modelo basado en la competencia de fuerzas electrostáticas y de Van der Waals. En este modelo se considera el esqueleto  $\sigma$  cargado positivamente (+1) en medio de dos nubes  $\pi$  cargadas negativamente (cada una -1/2). Así, se justifican las interacciones atractivas cara-cara con desplazamiento lateral y en T, y la repulsión cara-cara si no hay desplazamiento lateral (**Figura 4**).

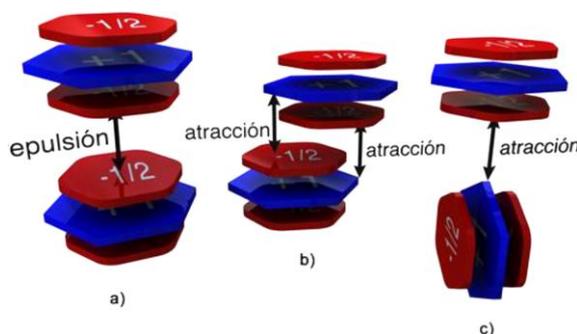


Figura 4. Modelo de interacciones propuesto por Sanders y Hunter para explicar las interacciones entre sistemas  $\pi$ . a) Interacción repulsiva cara-cara. b) Interacción cara-cara atractiva. c) Interacción cara-lado atractiva.<sup>9</sup>

Las interacciones cara-cara son más efectivas cuando existe una deficiencia en la densidad de carga del sistema  $\pi$  ya que las fuerzas repulsivas entre estos sistemas se ven mermada. Dicha disminución de densidad de carga en el sistema  $\pi$  puede ser provocada por la presencia en los anillos aromáticos de átomos que contribuyan menos al mencionado sistema  $\pi$ , como es el caso de los átomos de nitrógeno. Esta característica

<sup>8</sup> (a) Tsuzuki, S.; Fujii, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (19), 2584–2594. (b) Plevin, M. J.; Bryce, D. L.; Boisbouvier, J. *Nat. Chem.* **2010**, *2* (6), 466–471. (c) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. *In Methods in stereochemical analysis*; **1998**; p 217.

<sup>9</sup> Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (14), 5525–5534.

se acentúa si además los átomos de nitrógeno se coordinan a un metal o están alquilados.

#### 1.3.4. *Fuerzas de Van der Waals.*

Este tipo de fuerzas de baja energía ( $5 \text{ kJmol}^{-1}$ ) son debidas a interacciones entre dipolos inducidos. Surgen cuando la nube electrónica de un átomo o molécula polariza a otro sistema electrónico al acercarse. Disminuye rápidamente con la distancia al ser inversamente proporcional a  $r^6$ . Aunque son muy débiles y no presentan direccionalidad, es una fuerza que coopera con otras interacciones en la estabilización de sistemas supramoleculares.

#### 1.3.5. *Efecto hidrofóbico.*

El efecto hidrofóbico generalmente se relaciona con la exclusión de un disolvente polar, generalmente agua, de una partícula grande o de aquellas débilmente solvatadas. Las moléculas de agua son atraídas fuertemente entre sí dando como resultado una aglomeración natural de otras especies. Los efectos hidrofóbicos son de crucial importancia en la unión en medio acuoso de sustratos orgánicos con receptores como las ciclodextrinas.<sup>10</sup>

### **1.4. Autoensamblaje dirigido por centros metálicos.**

Hasta ahora se ha explicado que los sistemas supramoleculares se forman a través de interacciones débiles y a ser posible direccionales. Pero es cierto que estos tipos de enlaces no son muy estables, sobre todo en disolución. Por ello, se empezó a prestar especial atención a los complejos de los metales de transición para guiar el autoensamblaje de moléculas orgánicas a través de enlaces de coordinación de una forma más eficiente y poder llegar a obtener estructuras más complejas.

El autoensamblaje dirigido por centros metálicos tiene varias ventajas. La primera de ellas es el grado de direccionalidad que presentan los enlaces de coordinación metal-ligando y la posibilidad de controlar la geometría de la supramolécula haciendo uso de los distintos tipos de complejos metálicos, como son los planocuadrados, tetraédricos, octaédricos, etc., que proporcionan ángulos que la química del carbono o de otros

---

<sup>10</sup> Brocos, P.; Díaz-Vergara, N.; Banquy, X.; Pérez-Casas, S.; Costas, M.; Piñeiro, Á. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114* (39), 12455–12467.

elementos del grupo  $p$  no facilitan.<sup>11</sup> También, el grado de fortaleza que presentan los enlaces de coordinación ( $40\text{-}120\text{ kJmol}^{-1}$ ) hace que los sistemas supramoleculares tengan distinta estabilidad cinética y termodinámica dependiendo de los ligandos empleados. Además, dependiendo del metal de transición que se utilice, se puede jugar con sus propiedades intrínsecas como su magnetismo, propiedades Redox, etc.

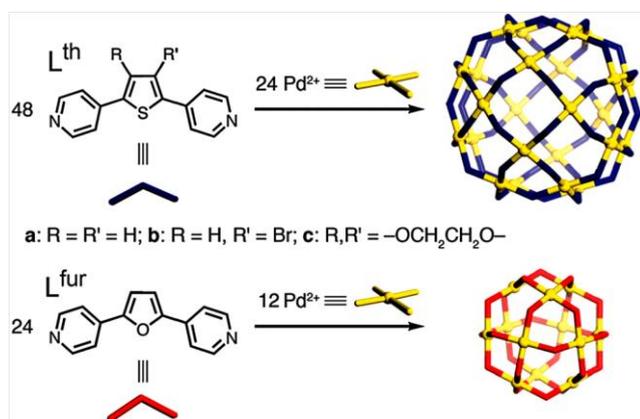


Figura 5. Ejemplo de metaloestructuras autoensambladas con diferentes geometrías.<sup>12</sup>

Dos de los pioneros en trabajar con centros metálicos para el autoensamblaje fueron Fujita<sup>13</sup> y Stang<sup>14</sup> a principios de los años 90, preparando cuadrados supramoleculares a partir de complejos planocuadrados de Pd(II) y Pt(II). A partir de entonces comenzó un desarrollo vertiginoso de diversas metodologías para el diseño de polígonos, poliedros y prismas (**Figura 5**), llevadas a cabo por los grupos de Stang,<sup>15</sup> Raymond,<sup>16</sup> Fujita,<sup>17</sup> Mirkin<sup>18</sup> y Cotton.<sup>19</sup>

### 1.5. Química del receptor-sustrato (Host-Guest).

La química receptor-sustrato es un tipo particular de reconocimiento molecular donde se forma un complejo. De forma general, la química del receptor-sustrato se

<sup>11</sup> Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), 6810–6918.

<sup>12</sup> Ward, M. D.; Raithby, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 1619–1636.

<sup>13</sup> Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112* (14), 5645–5647.

<sup>14</sup> Stang, P. J.; Cao, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (11), 4981–4982.

<sup>15</sup> (a) Leininger, S.; Olenyuk, B.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (3), 853–907. (b) Li, S. S.; Northrop, B. H.; Yuan, Q. H.; Wan, L. J.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (2), 249–259.

<sup>16</sup> (a) Pluth, M. D.; Raymond, K. N. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36* (2), 161–171. (b) Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (10), 1650–1659.

<sup>17</sup> (a) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48* (19), 3418–3438. (b) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38* (4), 369–378.

<sup>18</sup> (a) Oliveri, C. G.; Ulmann, P. A.; Wiester, M. J.; Mirkin, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (12), 1618–1629. (b) Nathan C. Gianneschi; Martin S. Masar III; and Chad A. Mirkin. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38* (11), 825–837.

<sup>19</sup> (a) Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (10), 759–771. (b) Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99* (8), 4810–4813.

puede ver como la unión de una molécula (receptor) a través de interacciones no covalentes a otra molécula de menor tamaño (sustrato) generando un complejo supramolecular. El receptor suele ser una gran molécula o agregado, como pueden ser los enzimas, que presentan una cavidad central que contiene puntos *convergentes* de unión (átomos dadores tipo bases de Lewis, enlaces de hidrógeno dadores, etc.). Mientras que el sustrato suele ser un ion o una molécula, como una feromona, que posee puntos de unión *divergentes* (aceptor de enlace de hidrógeno, átomos aceptores tipo ácidos de Lewis, etc.).

Los sustratos suelen ser moléculas más sencillas y abundantes que los receptores. Éstos últimos pueden ser diseñados y sintetizados, aunque también existen receptores de origen natural. La mayor parte de los receptores naturales son copolímeros de  $\alpha$ -aminoácidos, de ácido fosfórico y nucleótidos, de glucosa como las ciclodextrinas, o de sideróforos.<sup>20</sup>

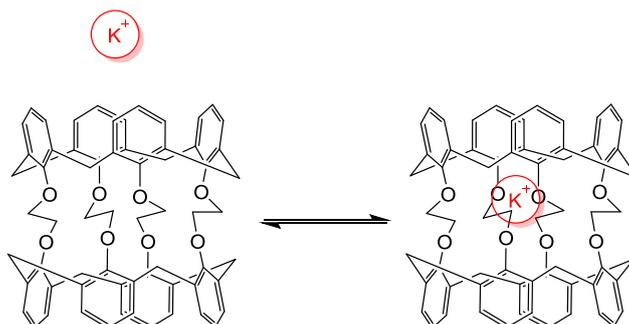


Figura 6. Esquema de una bomba de potasio sintética a partir de calix[4]tubo.<sup>21</sup>

En el caso receptores moleculares sintéticos, estos se pueden ser específicos para iones, cationes, moléculas neutras ó pudiendo reconocer varios sustratos de diferente naturaleza. Por ejemplo, podemos tener receptores de cationes como son los éteres corona,<sup>22</sup> o los calixarenos (**Figura 6**).<sup>21</sup>

### 1.6. Autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II).

Los complejos de Pd(II) y Pt(II) han demostrado ser especialmente útiles en el autoensamblaje de ligandos con un átomo de nitrógeno dador.

<sup>20</sup> Connors, K. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (5), 1325–1357.

<sup>21</sup> Matthews, S. E.; Schmitt, P.; Felix, V.; Drew, M. G.; Beer, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (7), 1341–1353.

<sup>22</sup> Gokel, G. W.; Barbour, L. J.; Ferdani, R.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35 (10), 878–886.

El enlace de coordinación Pd(II)-N es lábil, permitiendo llevar a cabo el autoensamblaje en condiciones suaves, alcanzando un equilibrio entre todas las especies posibles que conduce a la estructura más estable termodinámicamente.

Por el contrario, algunos enlaces Pt(II)-N son cinéticamente inertes a temperatura ambiente, sin embargo, al aumentar la temperatura se logra vencer esta inercia alcanzando el control termodinámico. Este doble comportamiento es la base de la estrategia conocida como “candado molecular” (**Figura 7**), que ha sido utilizada en la síntesis de estructuras con complejos de platino.<sup>23</sup> En contraste, las estructuras de paladio muestran una dependencia con la concentración y problemas de caracterización, que no presentan las especies análogas de platino.

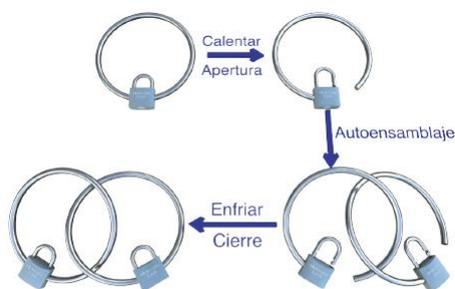
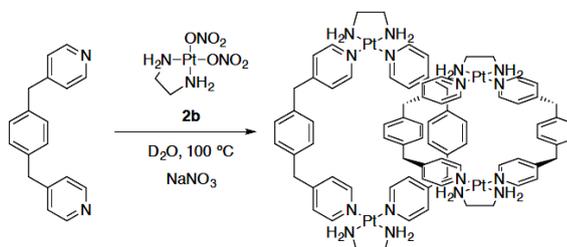


Figura 7. Representación esquemática del "candado molecular" propuesto por Fujita.<sup>23(a)</sup>

Como ejemplo de esta aproximación, el grupo de Fujita obtuvo un [2]catenano calentado una disolución del ligando y  $(en)Pt(NO_3)_2$  en presencia de  $NaNO_3$  para labilizar el enlace piridina-Pt(II), alcanzando condiciones de control termodinámico y permitiendo el autoensamblaje del catenano. Finalmente, al enfriar la inercia cinética del enlace N-Pt(II) aumenta permitiendo el aislamiento de la estructura, atrapada en una forma cinéticamente estable (**Esquema 1**).<sup>23(c)</sup>



Esquema 1. Síntesis de un [2]-catenano realizado por el grupo de Fujita.<sup>23(c)</sup>

<sup>23</sup> (a) Fujita, M. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32 (1), 53–61. (b) Kumazawa, K.; Biradha, K.; Kusukawa, T.; Okano, T.; Fujita, M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2003**, 42 (33), 3909–3913. (c) Fujita, M.; Ibukuro, F.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (14), 4175–4176.

### 1.7. Procesos de autoclasificación supramolecular (Self-sorting).

El proceso de autoclasificación fue definido por Isaacs y col. como un fenómeno de reconocimiento específico en mezclas multicomponentes.<sup>24</sup> Este tipo de autoensamblaje particular en mezclas complejas es muy común observarlo en la naturaleza, como es el caso de la formación de heterodímeros compuestos por dos proteínas diferentes, que requieren la auto-discriminación entre iguales y el reconocimiento simultaneo de unidades complementarias. Y como no mencionar las pequeñas moléculas de la vida (azúcares, aminoácidos y ácidos grasos) que son capaces de llevar a cabo uno de los procesos más eficiente y complejo conocido de la naturaleza, la célula.<sup>25</sup>

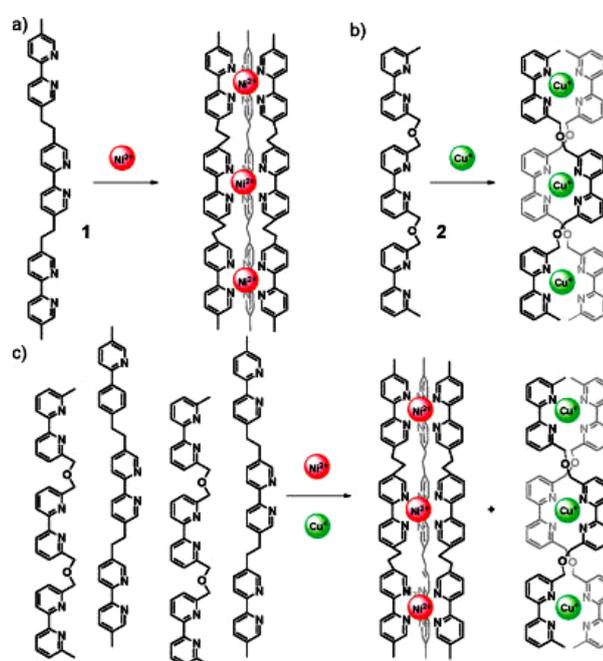


Figura 8. Ejemplo del estudio de autoensamblaje en mezclas complejas llevado a cabo por Lehn. a) Autoensamblaje de un ligando tris-bipiridínico (1) en presencia de Ni(II). b) Autoensamblaje de un ligando tris-bipiridínico (2) en presencia de Cu(I). c) Autoensamblaje en mezcla de ligando (1), (2), Cu(I) y Ni(II).

Pero fue con Lehn y col. cuando se estudió el autoensamblaje de componentes moleculares sintéticos en mezclas complejas.<sup>26</sup> Pudieron ver que si se mezclaban dos ligandos tris-bipiridínicos (1 y 2 en **Figura 8**) en presencia de Ni(II) y Cu(I), solo se formaban dos especies que se correspondían con las previamente estudiadas por separado (**Figura 8, c**). Esta singular observación fue la que originó el término de

<sup>24</sup> Wu, A.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (16), 4831–4835.

<sup>25</sup> (a) Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; In, P. W. *Biochemistry and Molecular Biology Education*; 2015. (b) Lodish, H.; Berk, A.; Matsudaira, P.; Kaiser, C. A.; Krieger, M.; Scott, M. P.; Zipursky, L.; Darnell, J. *Molecular Cell Biology*; 2004.

<sup>26</sup> Kramer, R.; Lehn, J. M.; Marquis-Rigault, A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90* (12), 5394–5398.

*autorreconocimiento*, que posteriormente evolucionó a *autoclasificación*,<sup>24</sup> como se mencionó al inicio de este apartado.

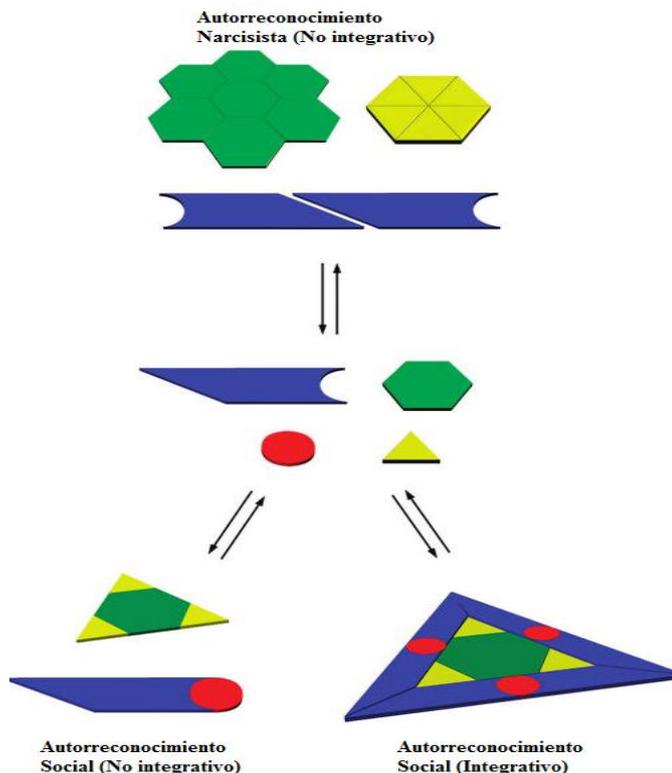


Figura 9. Representación esquemática de los procesos de *autoclasificación narcisista no integrativa* (imagen superior), *autoclasificación social no integrativa* (imagen inferior izquierda) y *autoclasificación social integrativa* (imagen inferior derecha) en mezclas multicomponentes.<sup>27</sup>

Los sistemas *autoclasificados* son divididos a su vez en sistemas *integrativos* y *no integrativos*.<sup>28</sup> En los sistemas *no integrativos*, los elementos de la mezcla se combinan para formar más de un complejo (**Figura 9**, parte superior e inferior izquierda) mientras que en los sistemas *integrativos* todas las especies presentes en la mezcla están integrados en un complejo global (**Figura 9**, parte inferior derecha). Mientras que en los sistemas *no integrativos* pueden evolucionar a conjuntos *sociales* o *narcisistas*, los *integrativos* requieren la socialización de todos los elementos presentes de la mezcla, siendo un caso particular de *autoclasificación social*.

Un ejemplo de *autoclasificación social integrativa* fue llevado a cabo por el grupo de investigación de Huang.<sup>29</sup> Consiguieron obtener un polímero supramolecular haciendo uso de la química receptor sustrato entre el monómero **1** y **2** (**Figura 10**). En

<sup>27</sup> Safont-sempere, M. M.; Fern, G.; Frank, W. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784–5814.

<sup>28</sup> Jiang, W.; Winkler, H. D. F.; Schalley, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (42), 13852–13853.

<sup>29</sup> Wang, F.; Han, C.; He, C.; Zhou, Q.; Zhang, J.; Wang, C.; Li, N.; Huang, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (34), 11254–11255.

este ejemplo, cada monómero presenta dos subunidades bien definidas. El monómero **1** se caracteriza por presentar una subunidad dibenzo-24-corona-8 que presentará una interacción ion-dipolo con la subunidad dibenzometilamonio del monómero **2**. Y por otro lado, **2** presenta un *bis*(parafenileno)-34-corona-10 que genera una interacción específica con la subunidad *paraquat* del monómero **1**. De esta manera se consigue un reconocimiento específico entre los dos monómeros llegando a obtener un polímero autoclasificado de baja densidad.

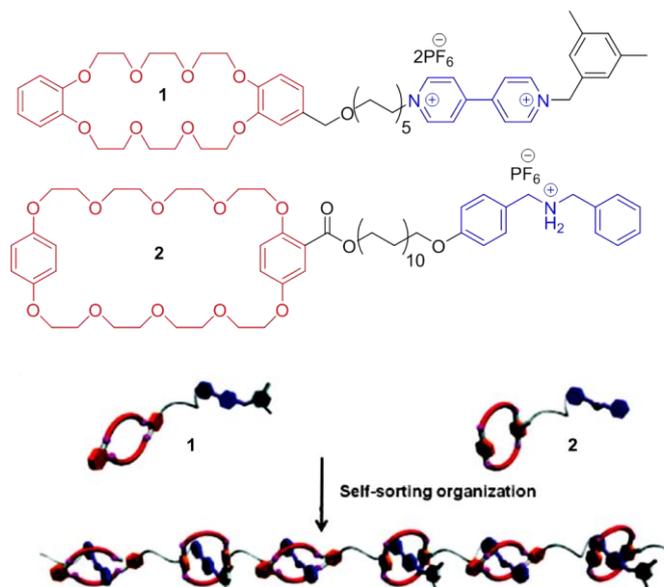


Figura 10. Sistema de *autoclasificación social integrativa* llevado a cabo por el grupo de Huang.<sup>29</sup>

En general, los procesos de *autoclasificación* son dirigidos por los mismos tipos de interacciones intermoleculares que rigen cualquier proceso de reconocimiento molecular explicadas en el apartado **1.3**, y por lo tanto, los factores que determinan estos eventos de reconocimiento comprometerán la fidelidad de los procesos de *autoclasificación*.

### 1.8. Antecedentes.

El grupo de investigación donde se ha realizado este trabajo ha centrado en los últimos años su investigación en el ensamblaje de estructuras metalocíclicas ensambladas a partir de complejos planocuatros de Pd(II) y Pt(II) y ligandos piridínicos. Estos metalociclos se caracterizan por obtenerse a partir de control termodinámico y presentar una cavidad  $\pi$ -deficiente.

Para ello, se diseñaron ligandos derivados de la 4,4'-bipiridina que presentan uno o dos átomos de nitrógenos alquilados, lo que le confiere al sistema aromático un mayor carácter  $\pi$ -deficiente (**Figura 11**). Además, estos ligandos presenta al menos dos nitrógenos libres para poder coordinarse a los centros metálicos.

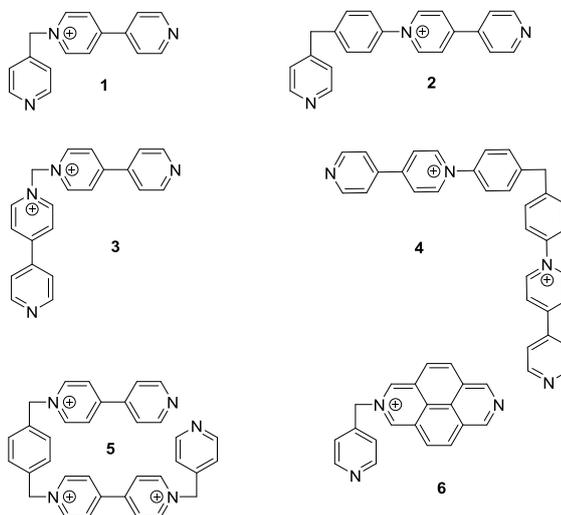


Figura 11. Ejemplo de algunos de los ligandos basados en la 4,4'-bipiridina sintetizados por el grupo.

En lo que se refiere al autoensamblaje de estos ligandos, el grupo de investigación se ha centrado en la utilización de complejos metálicos de Pd(II) y Pt(II). Como ya se ha dispuesto en el apartado **1.6**, la labilidad de los enlaces de coordinación entre la piridina y el centro metálico de Pd, puede ser adecuada para obtener estructuras deseadas bajo control termodinámico y condiciones suaves. Simplemente mezclando, a temperatura ambiente, el correspondiente ligando y el complejo en la cantidad estequiométrica requerida, proporciona inmediatamente la formación del autoensamblado supramolecular. Aquí, el equilibrio está completamente desplazado hacia la formación del metalociclo que es la especie termodinámicamente más estable. Además la solubilidad de los ligandos, y por ende la de los metalociclos ensamblados puede ser controlada por intercambio de contraiones. Por el contrario, con los complejos de Pt(II), debido a la inercia del enlace con el nitrógeno, el grupo desarrolló una estrategia sintética para obtener los metalociclos a través de calentamiento asistido por microondas, lo que supuso una disminución considerable en el autoensamblado con este metal.<sup>30</sup> La ventaja que presenta dirigir el autoensamblaje con centros de Pt(II) es poder llevar a cabo la caracterización de estos sistemas mediante espectrometría de masas.

<sup>30</sup> López-Vidal, E. M.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (2), 580–583.

Aprovechando las propiedades  $\pi$ -deficientes de la cavidad generada en estas estructuras, se han realizado estudios de complejación con sustratos de características y dimensiones complementarias. Se pudo ver que estos metalociclos son ideales receptores de moléculas aromáticas, como la hidroquinona o 1,5-Bis[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]naftaleno (**Figura 12**) haciendo uso de las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y CH- $\pi$ .

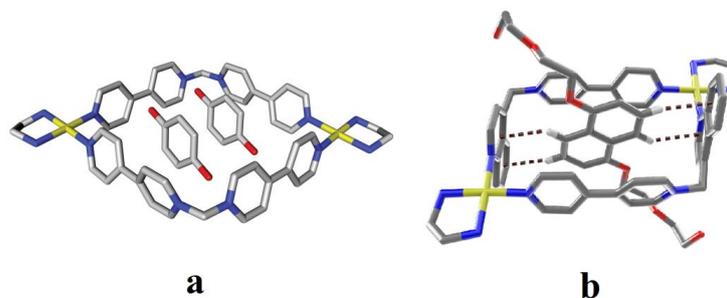


Figura 12. Ejemplos de un complejo de inclusión de un metalociclo con dos sustratos de hidroquinona (a) y otro complejo de inclusión de un metalociclo con un sustrato de 1,5-Bis[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]naftaleno (b).

Los últimos trabajos realizados por el grupo están relacionados con el desarrollo de una nueva ruta sintética de ligandos racémicos exo-funcionalizados, derivados de la 4,4'-bipiridina y el autoensamblaje de sus correspondientes metalociclos de Pd(II) (**Figura 13**).<sup>31</sup>

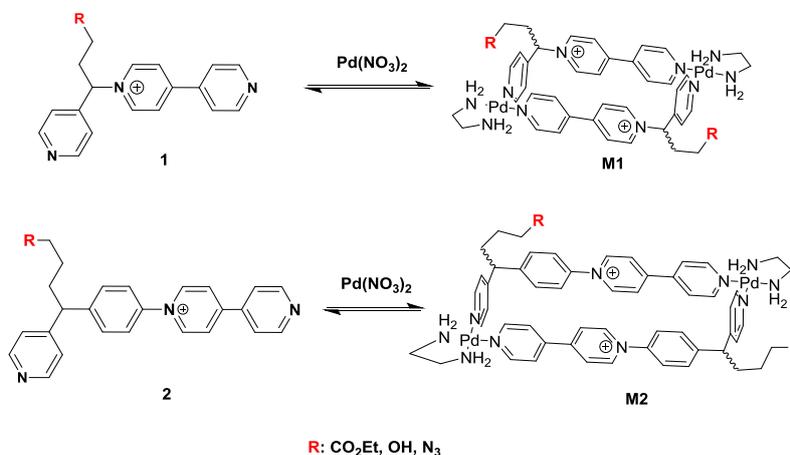


Figura 13. Ejemplo de los ligandos exo-funcionalizados y su autoensamblaje dirigido por Pd(II) preparados por el grupo de investigación.<sup>31</sup>

Debido a la funcionalización realizada en el carbono  $sp^3$  de los ligandos **1** y **2** abre la puerta a la síntesis de metalociclos autoensamblados quirales. Además, la introducción de una azida, alcohol y éster en los ligandos, demostró que no interferían en la capacidad del autoensamblaje de los ligandos en metalociclos Pd<sub>2</sub>L<sub>2</sub>.

<sup>31</sup> Rama, T.; Alvaríño, C.; Domarco, O.; Platas-Iglesias, C.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Inorg. Chem.* **2016**, 55 (5), 2290–2298.

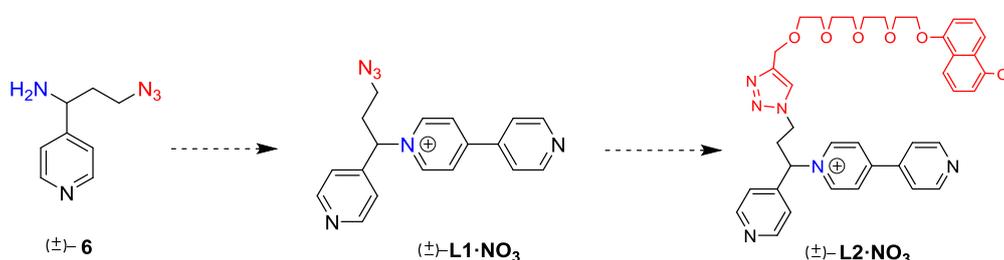


## **2. OBJETIVOS**



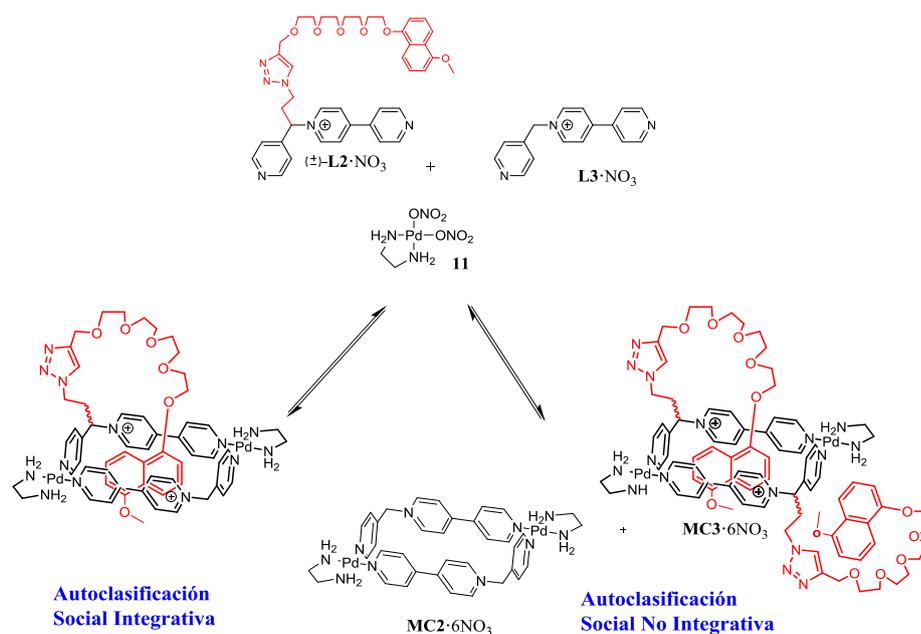
Siguiendo las últimas líneas de trabajo del grupo de investigación en el desarrollo de nuevos ligandos exo-funcionalizados y su autoensamblaje con centros metálicos, en este trabajo se presentan los siguientes objetivos:

- Síntesis y caracterización de un nuevo ligando exo-funcionalizado, siguiendo la ruta sintética desarrollada por el grupo, la cual consta de tres etapas sintéticas (**Esquema 2**). Primero la síntesis de un precursor aminoazida ( $\pm$ )-**6** a partir de 4-cianopiridina y a través de 5 pasos sintéticos. Segundo, la síntesis del ligando precursor ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub> a través de la reacción de Zincke. Tercero, síntesis del ligando ( $\pm$ )-**L2**·NO<sub>3</sub> a través de la reacción de Huisgen.



Esquema 2. Esquema de las tres especies a preparar.

- Estudio de un proceso de *autoclasificación* en mezcla multicomponente, del ligando ( $\pm$ )-**L2**·NO<sub>3</sub>, de un ligando homólogo sin funcionalizar **L3**·NO<sub>3</sub> y un complejo plano cuadrado de Pd(II) (**Esquema 3**).



Esquema 3. Sistemas de autoclasificación en mezcla multicomponente



### **3. DISCUSIÓN DE** **RESULTADOS**

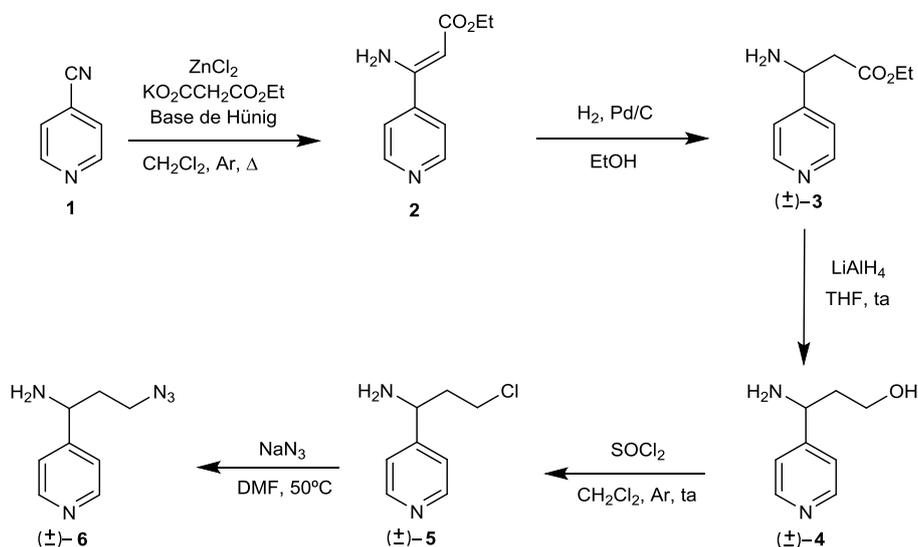


El presente trabajo está dividido en dos partes, una primera parte centrada en la síntesis y caracterización de un ligando de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio funcionalizado con un grupo naftalénico como dador de carga. La segunda parte se centrará en el estudio del autoensamblaje dirigido por Pd(II) de este ligando funcionalizado en presencia de un ligando homólogo sin funcionalizar, y obtener un *sistema autoclasificado social* que integre todos los componentes de la mezcla, haciendo uso del efecto cooperativo de las interacciones intermoleculares.

### 3.1. Síntesis y caracterización del ligando ( $\pm$ )-L2·NO<sub>3</sub>.

En este primer punto se describirá la síntesis del ligando ( $\pm$ )-L2·NO<sub>3</sub>, para el cual se requirió una primera síntesis de 5 etapas para la preparación del precursor aminoazida ( $\pm$ )-6, otra etapa sintética a través de la reacción de Zincke para obtener el esqueleto bipiridínico del ligando ( $\pm$ )-L1·NO<sub>3</sub> y por último la unión del sustrato dador de carga, a través de un *linker* formado por una cadena de polietilenglicol, al ligando funcionalizado con azida haciendo uso de la reacción de Huisge catalizada por cobre.

#### 3.1.1. Síntesis del precursor aminoazida ( $\pm$ )-6.



Esquema 4. Esquema sintético para la preparación del precursor aminoazida ( $\pm$ )-6.

Como se puede ver en el **Esquema 4**, para la obtención de la aminoazida ( $\pm$ )-6 se partió de 4-cianopiridina y se hizo reaccionar con malonato potásico a través de la

reacción de Blaise<sup>32</sup>, obteniéndose el precursor **2** con configuración *Z*. A partir de la hidrogenación del doble enlace del precursor **2** con H<sub>2(g)</sub> y catalizada por Pd/C,<sup>33</sup> se obtiene una mezcla racémica de (±)-**3**. Tras la reducción del éster con AlLiH<sub>4</sub>, dos sustitución nucleófilas de un alcohol por un cloro y el cloro por una azida, se llega al precursor aminoazida (±)-**6**, con un rendimiento global del 13 %, que se empleará para la formación del esqueleto base del ligando, como se verá en la siguiente sección.

La caracterización de cada compuesto se llevó a cabo mediante <sup>1</sup>H-RMN y espectrometría de masas de baja y alta resolución. Así por ejemplo, se observa el pico de ion molecular del compuesto (±)-**6** [MH]<sup>+</sup> a *m/z* = 178.1086, de acuerdo con el valor calculado *m/z* = 178.1087.

Los resultados obtenidos mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN para cada precursor, son consistentes con la estructura esperada. Todos los productos presentan dos dobletes aromáticos entre 8.7-7.2 ppm, que corresponden a los 4 hidrógenos de la piridina. Por otro lado, en el espectro del compuesto **2** se aprecia la señal del hidrógeno del doble enlace como un singulete a 5.02 ppm. Otra señal característica que se puede observar en todos los compuestos racémicos es el triplete que sale entre 4.40-4.07 ppm, que se corresponde al hidrógeno en  $\alpha$  al grupo amino.

### 3.1.2. Síntesis y caracterización del ligando (±)-**L1**·NO<sub>3</sub>.

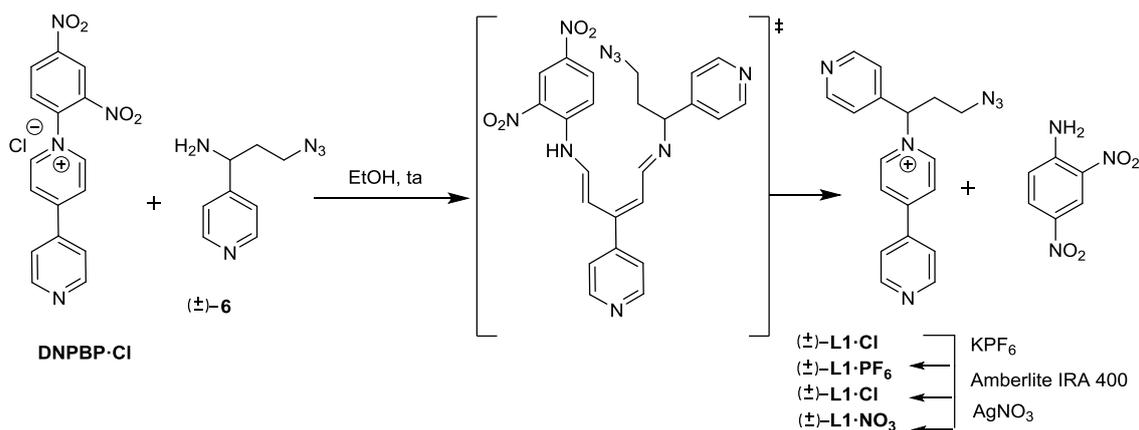
El ligando (±)-**L1**·NO<sub>3</sub> presenta una estructura angular conformada por un lado largo de 4,4'-bipiridina, con uno de los nitrógenos alquilado que le aporta un mayor carácter  $\pi$ -deficiente, y un lado corto piridínico. En el carbono *sp*<sup>3</sup> en  $\alpha$  al nitrógeno cargado, el ligando está funcionalizado con un grupo azida a través de una cadena alquílica.

Para preparar el ligando se hizo reaccionar el cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio (**DNPBP**·Cl) con el precursor aminoazida (±)-**6**, a través de la reacción de Zincke (**Esquema 5**).<sup>34</sup> La sal de Zincke (**DNPBP**·Cl) es muy susceptible al ataque nucleófilo debido a la activación del anillo piridínico por la presencia del grupo 2,4-dinitrobenceno como atractor de electrones.

<sup>32</sup> Jae, H. L.; Bo, S. C.; Jay, H. C.; Hee, B. L.; Yoon, J. Y.; Lee, J.; Shin, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (26), 10261–10263.

<sup>33</sup> Tasnádi, G.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, 20 (15), 1771–1777.

<sup>34</sup> Zincke, T. H. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1903**, 330, 361-374.



Esquema 5. Esquema sintético de la reacción de Zincke para la obtención del ligando  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{NO}_3$ , presentándose el intermedio de reacción con la apertura del anillo piridínico.

Esta reacción transcurre a través de la apertura y cierre del anillo de piridina activado.<sup>35</sup> Así, la aminoazida  $(\pm)\text{-6}$ , actúa como nucleófilo, provocando su apertura. En la siguiente etapa, se produce el cierre de anillo, la eliminación de 2,4-dinitroanilina como subproducto y la formación del ligando  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{NO}_3$ .

Los cambios de contraíón posibilitan el trabajo con el ligando tanto en disolventes orgánicos como en agua. Así, el ligando  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{PF}_6$  es soluble en acetonitrilo, acetona y en general, en disolventes orgánicos polares. Por otra parte,  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{NO}_3$  y  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{Cl}$  son solubles en agua, prefiriéndose como contraíón de trabajo en los procesos de autoensamblaje con derivados de Pd(II) en medio acuoso el nitrato, debido a que presenta un menor carácter complejante que el cloruro.

La caracterización se llevó a cabo mediante espectroscopía de RMN y 2D-RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135, COSY, HSQC y HMBC) y espectrometría de masas de baja y alta resolución. En esta última técnica se pudo detectar el pico del ion molecular  $[\text{M}\cdot\text{PF}_6]^+$  a  $m/z = 317.1518$ , de acuerdo con el valor calculado  $m/z = 317.1509$ .

A través de todas las técnicas de RMN se pudo identificar las señales de todos los hidrógenos y carbonos del ligando. Como se indica en la **Figura 14**, se distinguen claramente las seis señales de los hidrógenos aromáticos en la región comprendida entre  $\delta = 9.2\text{-}7.5$  ppm. Las señales situadas a campo bajo (*e*, *j* y *a*) se corresponden a los hidrógenos en  $\alpha$  al átomo de nitrógeno, debido al desapantallamiento que les induce el heteroátomo.

<sup>35</sup> Cheng, W. C.; Kurth, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34 (6), 585–608.

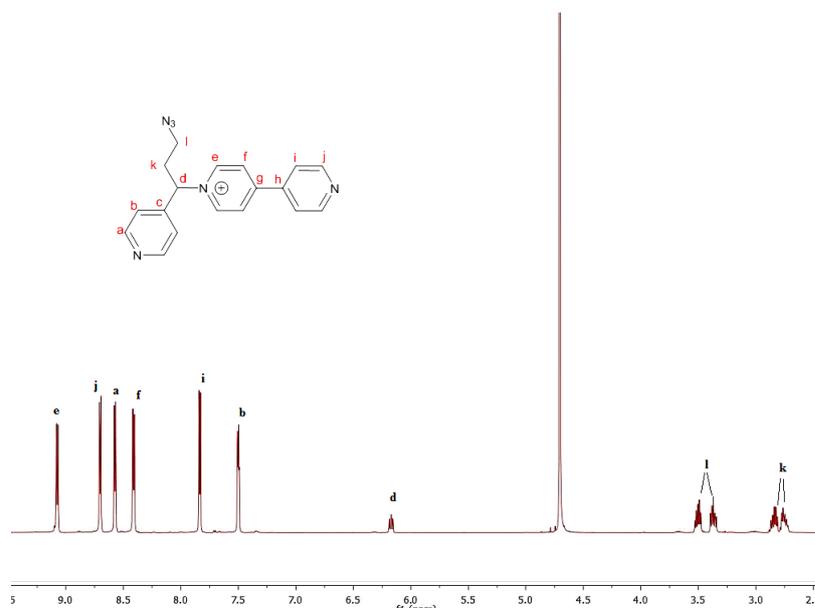


Figura 14. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) del ligando (±)-L1·NO<sub>3</sub>.

Identificar estas señales es de vital importancia a la hora de realizar el estudio del autoensamblaje de los ligandos, ya que estas son las que nos darán mucha información de la estructura que se forma en función del desplazamiento químico de estas señales.

Para identificar los carbonos se comparó el <sup>13</sup>C y DEPT-135 (**Figura 15**), pudiéndose distinguir claramente los 3 carbonos cuaternarios que desaparecen del el DEPT-135, los 7 carbonos primarios que se mantienen en fase tanto en el <sup>13</sup>C-RMN y DEPT-135 y los 2 carbonos secundarios que aparecen invertidos en el DEPT-135. La asignación final de todos los protones y carbonos se completó con la ayuda de experimentos HSQC y HMBC.

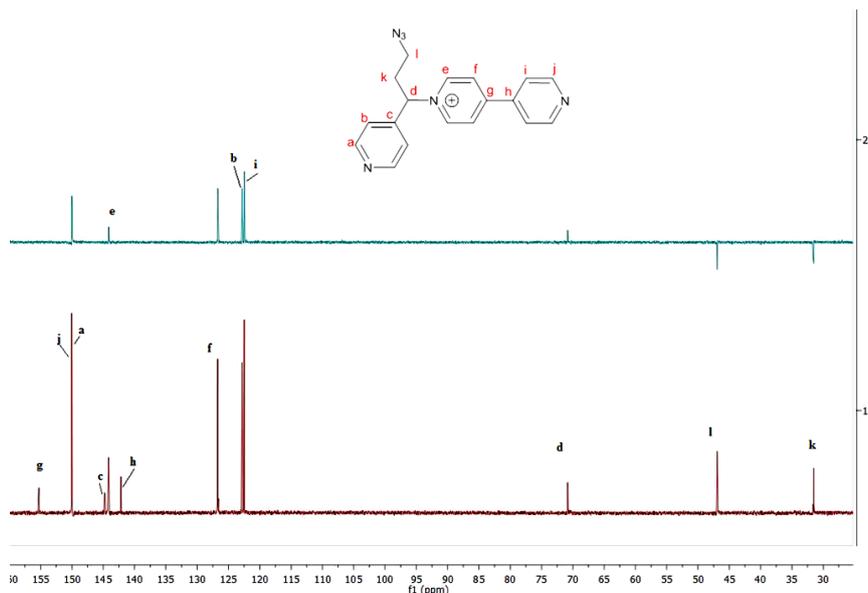
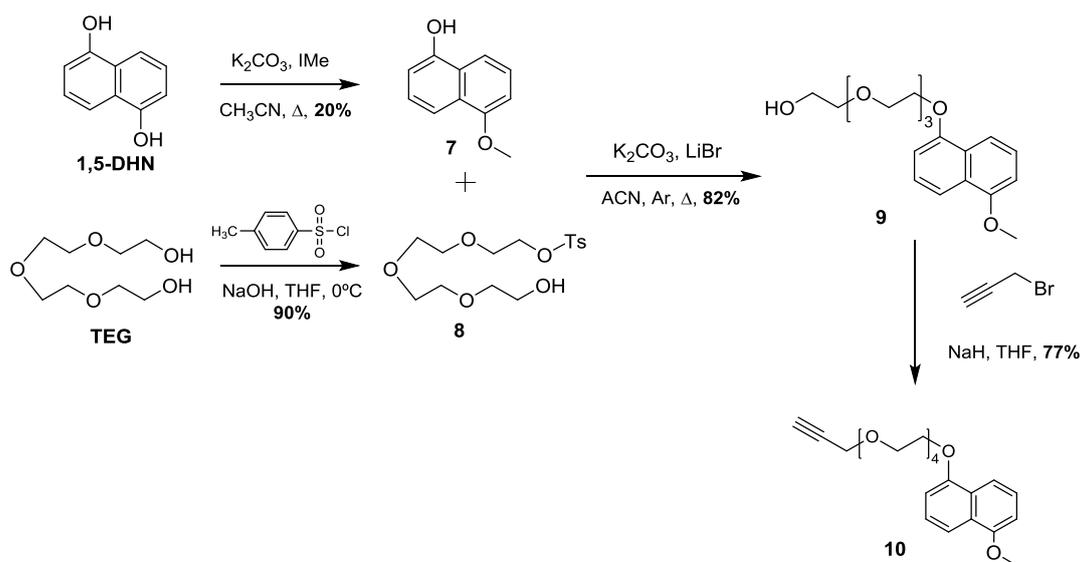


Figura 15. Espectros apilados de  $^{13}\text{C}$ -RMN (espectro inferior) y DEPT-135 (espectro superior).

### 3.1.3. Síntesis del "linker" para ligando $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$ .



Esquema 6. Esquema sintético para la preparación del alquino **10**.

Tras la obtención del ligando  $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ , se procedió a preparar el alquino **10** (Esquema 6) que proporcionará el grupo naftilo tras una conexión a  $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ .

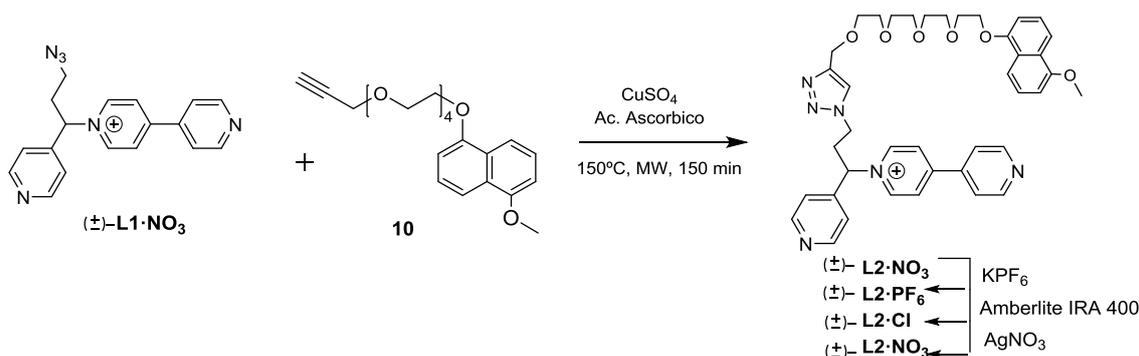
Para la obtención de **10**, primero se realizó la monometilación al 1,5-dihidroxinaftaleno (**1,5-DHN**) con yoduro de metilo en medio básico y por otro lado se monotosiló el tetraetilenglicol (**TEG**) con cloruro de tosilo para dar **8**. Lo siguiente fue preparar el precursor **9** a partir del 5-metoxi-1-naftol (**7**) y el *p*-toluensulfonato de tetraetilenglicol (**8**), a través de una sustitución nucleófila  $S_N2$ , actuando el compuesto **7**

como nucleófilo y el **8** como electrófilo, actuando el grupo *p*-toluensulfonato como buen grupo saliente. Por último, una nueva reacción de sustitución con bromuro de propargilo, proporcionó finalmente el alquino **10**.

### 3.1.4. Síntesis y caracterización del ligando ( $\pm$ )-L2·NO<sub>3</sub>.

El siguiente propósito de este trabajo consistió en funcionalizar el ligando ( $\pm$ )-L1·NO<sub>3</sub> con un grupo aromático. Para ello se ha recurrido al uso de la cicloadición 1,3-dipolar catalizada con Cu(I) de azidas orgánicas con alquinos terminales, que ha sido explotada en la funcionalización de muchas moléculas orgánicas y, aunque en menor medida, en la funcionalización de ligandos empleados en la obtención de metalosupramoléculas.<sup>36</sup> El hecho de que no se haya empleado mucho este tipo de química para funcionalizar los ligandos que se emplean en el autoensamblaje dirigido por centros metálicos es debido a que los nitrógenos de los 1,2,3-triazoles pueden actuar como dadores de carga e interferir en el autoensamblaje.<sup>37</sup>

Además, al introducir en el ligando un grupo aromático se conseguirá un sistema con una zona  $\pi$ -deficiente centrada en el esqueleto 4,4'-bipiridinio, y otra zona  $\pi$ -excedente centrada en el grupo naftalénico. La conexión entre el ligando y el grupo aromático está formada por una cadena de polietilenglicol y un anillo de 1,2,3-triazol disustituido, producto de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar.



Esquema 7. Esquema sintético para la preparación del ligando ( $\pm$ )-L2·NO<sub>3</sub>.

Para llevar a cabo la síntesis, se mezcló en agua 1 equivalente del ligando azida ( $\pm$ )-L1·NO<sub>3</sub>, 1 equivalente del alquino terminal con el sustituyente aromático **10**

<sup>36</sup> (a) Lewis, J. E. M.; McAdam, C. J.; Gardiner, M. G.; Crowley, J. D. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (33), 3398–3400. (b) Lewis, J. E. M.; Elliott, A. B. S.; McAdam, C. J.; Gordon, K. C.; Crowley, J. D. *Chem. Sci.* **2014**, 5 (5), 1833–1843.

<sup>37</sup> Crowley, J. D.; McMorran, D. A. In *Click Triazoles*; Košmrlj, J., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2012; pp 31–83.

disuelto en etanol, una cantidad catalítica de sulfato de cobre y 0.1 equivalentes de ácido ascórbico. La reacción se llevó a cabo mediante calentamiento asistido por microondas, programándose una temperatura de 150 °C durante 150 minutos. Para purificar el compuesto y eliminar el contenido en cobre, se realizaron los mismos cambios de contraíón que al ligando ( $\pm$ )-L1·NO<sub>3</sub>. El rendimiento de la reacción tras la etapa de purificación fue del 30 %. El ligando puede obtenerse como sal de nitrato, cloruro o hexafluorofosfato.

Para la caracterización del ligando se recurrió a la RMN y a la espectrometría de masas de baja y alta resolución como en el caso del ligando ( $\pm$ )-L1·NO<sub>3</sub>. Los datos del espectro de masas están en buen acuerdo con la estructura propuesta, pudiéndose apreciar el pico del ion molecular [ $\text{M-PF}_6$ ]<sup>+</sup> a  $m/z = 705.3408$ , siendo para el teórico  $m/z = 705.3395$ .

Los resultados obtenidos a través RMN son concordantes con la estructura del ligando ( $\pm$ )-L2·NO<sub>3</sub>. Por un lado, en <sup>1</sup>H-RMN se observan todas las señales de los hidrógenos aromáticos del ligando, integrando todas ellas correctamente. Las señales de los hidrógenos en  $\alpha$  a los nitrógenos siguen resonando a campo bajo. Entre 7.4-6.4 ppm se detectan también las 6 señales de los hidrógenos del grupo naftalénico (**Figura 16**).

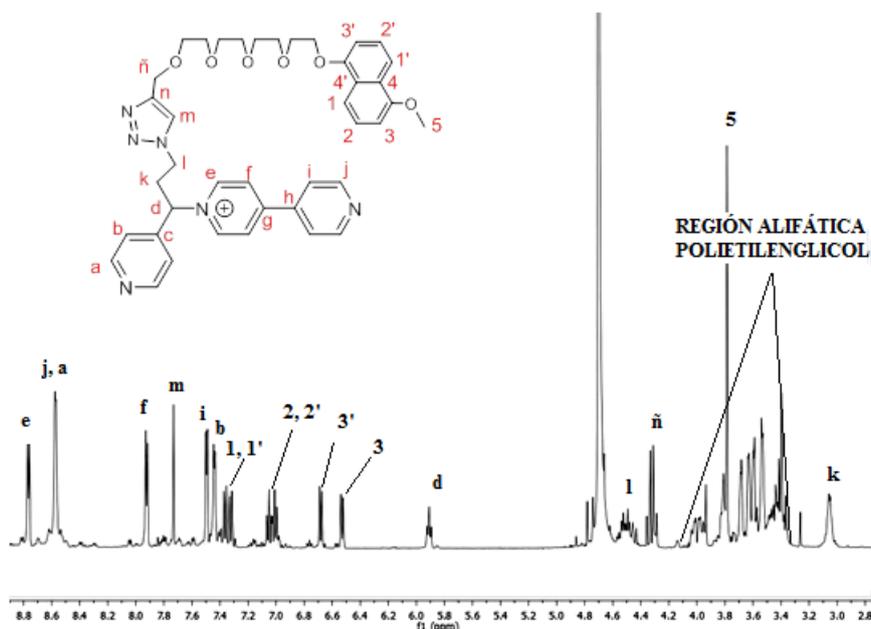


Figura 16. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) del ligando ( $\pm$ )-L2·NO<sub>3</sub>.

También se identificaron los carbonos del ligando comparando el espectro de <sup>13</sup>C y DEPT-135 (**Figura 17**), viéndose claramente los 21 carbonos cuaternarios y primarios

de la región aromática (155-105 ppm), y algunos de los carbonos terciarios, secundarios y primarios de la región alifática (75-30 ppm). La asignación final de todos los protones y carbonos se completó con la ayuda de experimentos HSQC y HMBC.

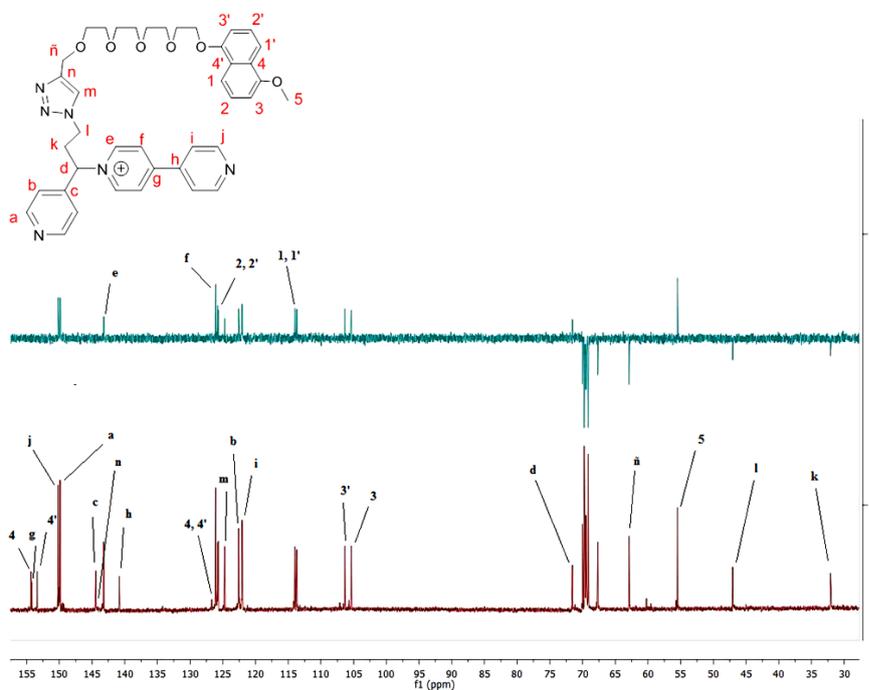
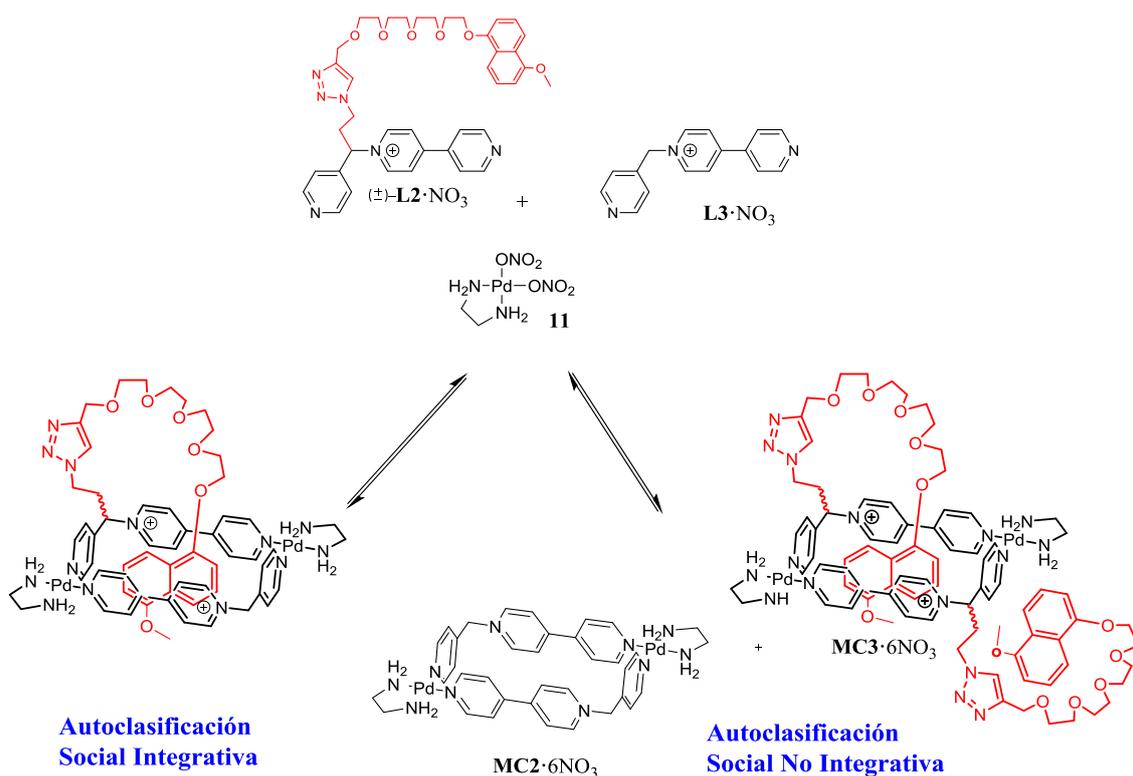


Figura 17. Espectros apilados de  $^{13}\text{C}$ -RMN (espectro inferior) y DEPT-135 (espectro superior) del ligando  $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$ .

### 3.2. Estudio de la autoclasiación social integrativa en mezcla multicomponente.

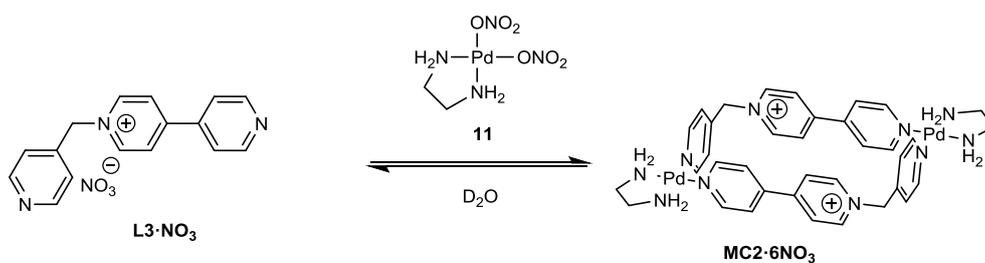
Como ya se ha comentado anteriormente, los ligandos bidentados con esqueleto basado en la *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio forman metaloestructuras de geometría cuadrada al ensamblarse con complejos de Pd(II). Estos sistemas se caracterizan por poseer una cavidad  $\pi$ -deficiente e hidrofóbica formada por los grupos bipiridínicos, ideal para actuar como receptora de sustratos aromáticos, que a mayores, originan interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$  cuando se introduce un sustrato aromático  $\pi$  excedente en la cavidad. Además, la formación del enlace de coordinación entre el nitrógeno de la piridina y el Pd(II) aumenta el carácter  $\pi$ -deficiente del sistema de 4,4'-bipiridinio.

Con estas premisas, el último objetivo de este trabajo consistió en el estudio del autoensamblaje del ligando funcionalizado con el grupo naftilo  $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$  en presencia de un ligando homólogo sin funcionalizar y un complejo planocuadrado de Pd(II) en agua.



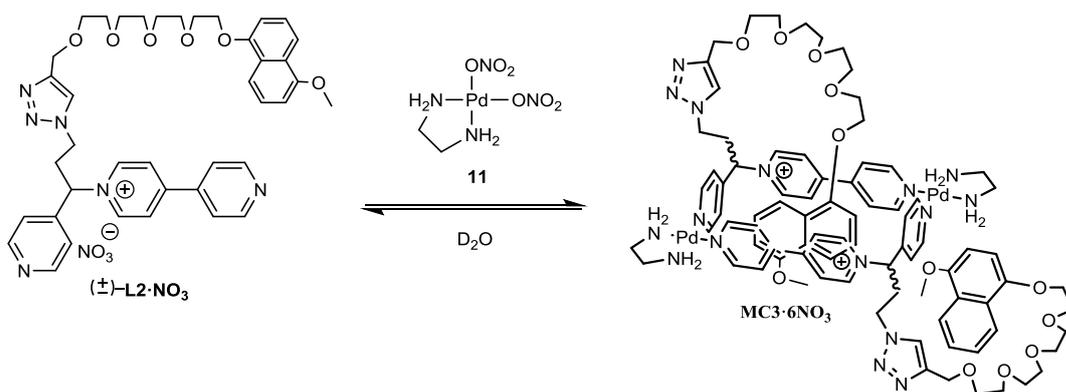
Esquema 8. Esquema representativo de los distintos sistemas autoclasificados que se pueden originar a partir de la mezcla multicomponente de los dos ligandos en presencia del complejo de Pd(II).

Antes de llevar a cabo el autoensamblaje, se plantearon los posibles sistemas que se podrían originar al mezclar los dos ligandos  $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$  y  $\text{L3}\cdot\text{NO}_3$  en presencia del centro metálico de Pd(II) en una relación estequiométrica 1:1:2. Esta mezcla puede evolucionar hacia dos situaciones distintas. Por un lado, un sistema de *autoclasificación social no integrativa* formado por metalociclos homotópicos,  $\text{MC2}\cdot 6\text{NO}_3$  y  $\text{MC3}\cdot 6\text{NO}_3$  (**Esquema 8**). Por otro lado, el autoensamblaje podría evolucionar hacia un sistema de *autoclasificación social integrativa*, el cual integraría todos los componentes de la mezcla en un único metalociclo heterotópico,  $\text{MC1}\cdot 6\text{NO}_3$  (**Esquema 8**). Por lo tanto, se procedió a estudiar los metalociclos homotópicos con el fin de confirmar o descartar la formación de estas estructuras en el sistema con los tres componentes.



Esquema 9. Autoensamblaje en  $\text{D}_2\text{O}$  del metalociclo  $\text{MC2}\cdot 6\text{NO}_3$ .

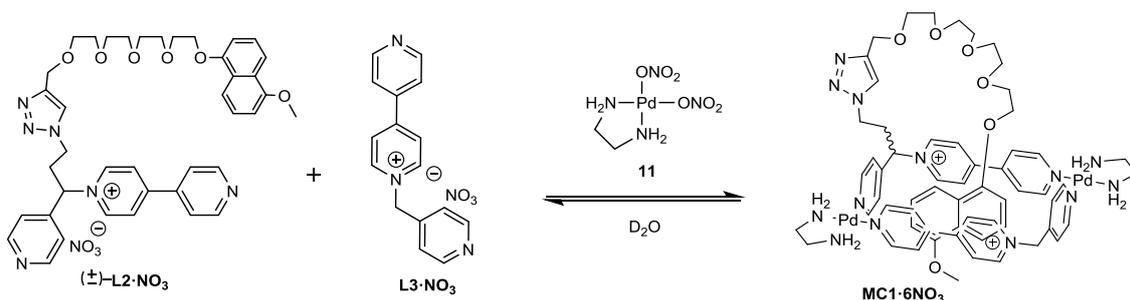
El metalociclo **MC2**·6NO<sub>3</sub>, que ya fue preparado previamente por el grupo de investigación, fue ensamblado en las siguientes condiciones.<sup>38</sup> Se preparó una disolución equimolar de **L3**·NO<sub>3</sub> (3.3 mM) y (en)Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en D<sub>2</sub>O (**Esquema 9**). Los resultados obtenidos por RMN de <sup>1</sup>H confirmaron el ensamblaje de el metalociclo, pudiéndose observar las 6 señales características de los 24 hidrógenos aromáticos del metalociclo.



Esquema 10. Autoensamblaje en D<sub>2</sub>O del metalociclo **MC3**·6NO<sub>3</sub>.

De igual manera, el metalociclo **MC3**·6NO<sub>3</sub> se ensambló preparando una disolución equimolar de (±)-**L2**·NO<sub>3</sub> (2.5 mM) y **11** en D<sub>2</sub>O (**Esquema 10**). Los resultados obtenidos por <sup>1</sup>H-RMN a 60 °C muestran varias señales anchas que podrían indicar que el ensamblaje de **MC3**·6NO<sub>3</sub> se encuentra en una situación de coalescencia ó que se originan compuestos oligoméricos.

Una vez estudiados los metalociclos homotópicos, se realizó el estudio del autoensamblaje del metalociclo heterotópico **MC1**·6NO<sub>3</sub>.



Esquema 11. Autoensamblaje en D<sub>2</sub>O del metalociclo **MC1**·6NO<sub>3</sub>.

Para el autoensamblaje del metalociclo **MC1**·6NO<sub>3</sub> (**Esquema 11**) se mezcló, en óxido de deuterio y a temperatura ambiente, un equivalente del ligando (±)-**L2**·NO<sub>3</sub> (2.5

<sup>38</sup> Chas, M.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (18), 3119–3122.

mM), un equivalente del ligando **L3**·NO<sub>3</sub> (2.5 mM) y dos equivalentes del complejo planocuadrado de (en)Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mM).

Los resultados obtenidos en <sup>1</sup>H-RMN al mezclar los dos ligandos y el complejo de Pd(II) a temperatura ambiente muestran un conjunto de señales anchas, indicativo de una situación de equilibrio en coalescencia, es decir, el equilibrio hacia la formación del metalociclo **MC1**·6NO<sub>3</sub> se encuentra entre una situación de autoensamblaje rápido y lento respecto a la escala de tiempos de la RMN (**Figura 18**). Al aumentar la temperatura a 60 °C, se observa un espectro con señales bien definidas. Marcadas por estrellas azules, entre 9.7-9.1 ppm, aparecen las señales de los 12 hidrógenos en α al nitrógeno y entre 8.5 y 7.4 ppm el resto de señales de los 12 hidrógenos del metalociclo (**Figura 18**). Todas ellas sufren desplazamientos a campo bajo debido a la formación de los enlaces de coordinación entre los nitrógenos piridínicos libres del ligando y las interacciones π-π.

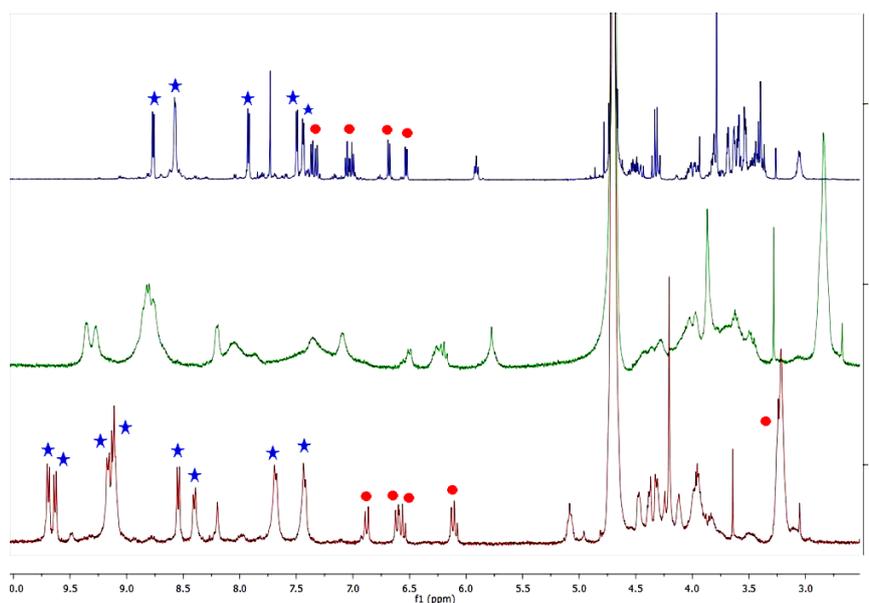


Figura 18. Comparativa del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del ligando (±)-L2·NO<sub>3</sub> (espectro superior azul), del metalociclo **MC1**·6NO<sub>3</sub> a temperatura ambiente (espectro intermedio verde) y del metalociclo **MC1**·6NO<sub>3</sub> a 60 °C (espectro inferior rojo). Se representan con estrellas azules las señales de los hidrógenos aromáticos del metalociclo y ligando, y en círculos rojos las señales de los hidrógenos del grupo naftalénico.

También se observa un desplazamiento a campo alto de las señales de los hidrógenos del naftaleno, marcadas por círculos rojos en la **Figura 18**, indicativo de un apantallamiento debido a la inclusión del grupo naftilo dentro de la cavidad del metalociclo. Es especialmente intenso el apantallamiento de dos de los hidrógenos del naftaleno que resuenan a 3.25 ppm. Esto nos podría indicar una interacción tipo CH-π entre el anillo aromático de la piridina del lado corto del metalociclo y estos dos

hidrógenos el naftaleno, una situación ya observada en otros complejos de inclusión similares preparados por el grupo de investigación.<sup>38</sup>

También se comprobó que ninguno de los metalociclos homotópicos se forman en la mezcla multicomponente. Como se puede apreciar en los espectros apilados de los 3 metalociclos en la **Figura 19**, las señales de **MC2·6NO<sub>3</sub>** y **MC3·6NO<sub>3</sub>** no coinciden con las del metalociclo **MC1·6NO<sub>3</sub>** obtenido a partir de la mezcla compleja de tres componentes.

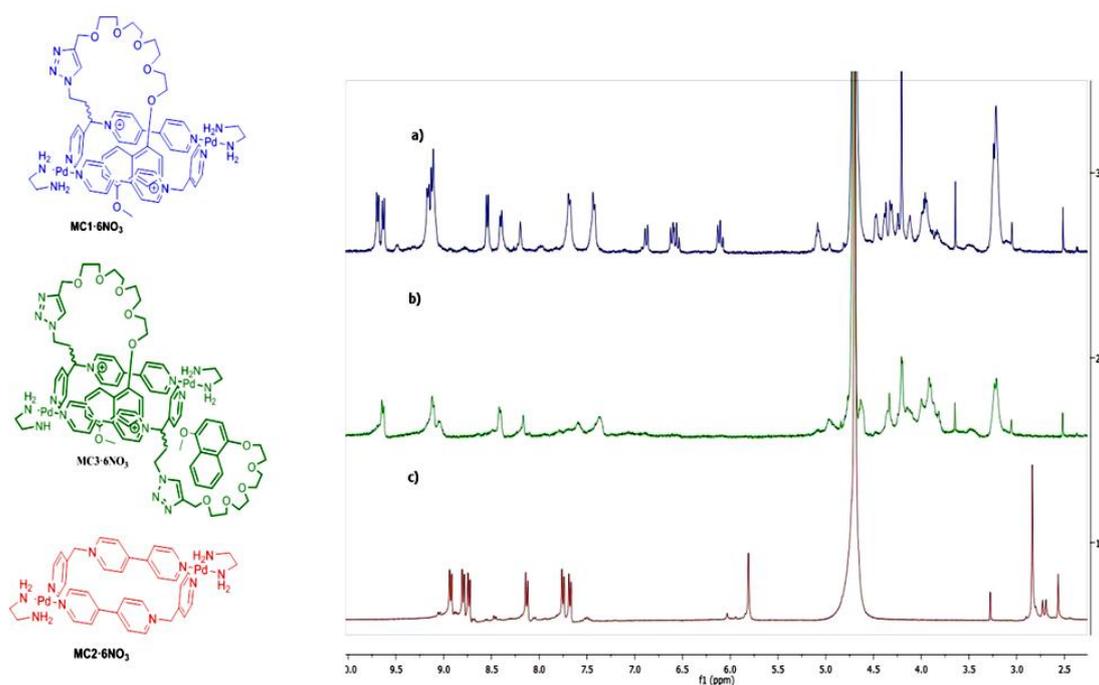


Figura 19. Comparación entre los espectros de <sup>1</sup>H-RMN del metalociclo **MC1·6NO<sub>3</sub>** (espectro superior azul), el metalociclo **MC3·6NO<sub>3</sub>** (espectro intermedio verde) y el metalociclo **MC2·6NO<sub>3</sub>** (espectro inferior rojo).

A la vista de estos resultados, el autoensamblaje parece evolucionar hacia el sistema de *autoclasificación social integrativa* **MC1·6NO<sub>3</sub>**. Si se observa la estructura del metalociclo **MC3·6NO<sub>3</sub>**, siempre quedaría uno de los dos grupos aromáticos fuera de la cavidad del metalociclo en un medio polar, situación muy poco favorable. Por el contrario, el sistema **MC1·6NO<sub>3</sub>** quedaría totalmente estabilizado de forma cooperativa por la inclusión del sustrato aromático dentro de la cavidad hidrofóbica del metalociclo, por la interacción tipo  $\pi$ - $\pi$  entre las paredes del metalociclo y el anillo aromático del grupo naftilo y por interacciones tipo CH- $\pi$  entre los hidrógenos del naftaleno y el anillo aromático del la piridina del lado corto del metalociclo.

Establecida la obtención de un proceso de *autoclasificación social integrativa*, lo siguiente que se estudió fue la estabilidad que presentaba el sistema **MC1·6NO<sub>3</sub>** al

dirigir el autoensamblaje en presencia de un exceso del ligando sin funcionalizar **L3**·NO<sub>3</sub>. Para ello se mezcló el ligando (±)-**L2**·NO<sub>3</sub> (1.43 mM), el ligando **L3**·NO<sub>3</sub> (2.86 mM) y dos equivalentes de **11** (2.86 mM).

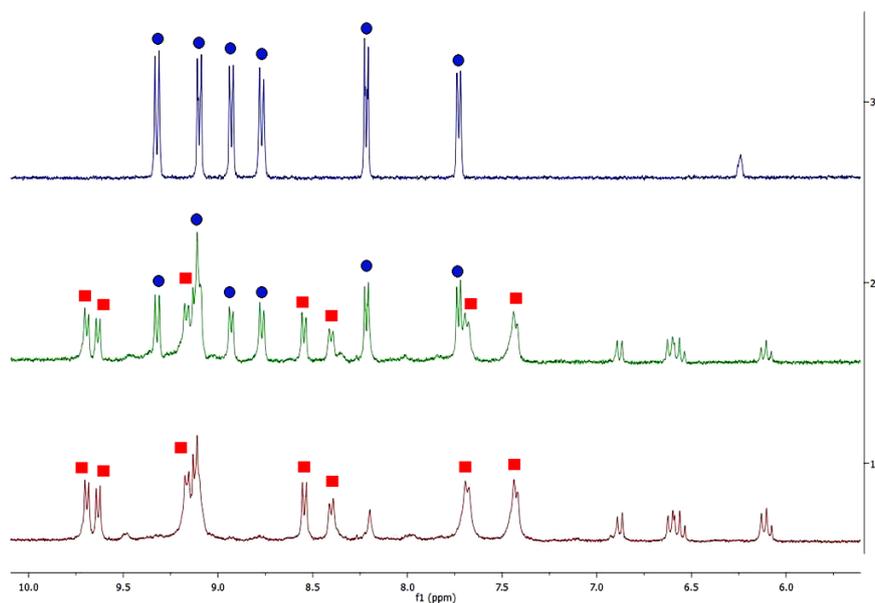


Figura 20. Comparación del espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligando libre L3·NO<sub>3</sub> (espectro superior azul), del autoensamblaje del ligando (±)-L2·NO<sub>3</sub> con un exceso de 0.5 eq de ligando L3·NO<sub>3</sub> (espectro intermedio verde) y espectro del metalociclo MC1·6NO<sub>3</sub> (espectro inferior rojo). Marcadas con cuadrados rojos se encuentran las señales aromáticas de MC1·6NO<sub>3</sub> y marcadas con círculos azules las señales del ligando L3·NO<sub>3</sub> libre.

Como se puede ver en los resultados obtenidos por RMN de <sup>1</sup>H a 60 °C, (**Figura 20**), el exceso de ligando **L3**·NO<sub>3</sub> no interfiere en la formación del metalociclo **MC1**·6NO<sub>3</sub>, apreciándose claramente las señales del ligando libre, marcadas por círculos azules, y las señales del metalociclo, marcadas por cuadrados rojos.



## **4. PARTE EXPERIMENTAL**



#### 4.1. General.

El complejo metálico de Pd(II) **11**<sup>39</sup> y el ligando **L3**·NO<sub>3</sub><sup>40</sup> fueron preparados de acuerdo a los procedimientos sintéticos descritos en la bibliografía.

Todos los reactivos utilizados en las reacciones fueron empleados comerciales y sin purificar, a excepción del cloruro de tionilo y algún disolvente, que tuvieron que ser purificado por métodos publicados. Se ha trabajado con agua de calidad Milli-Q obtenida con un equipo Millipore Gradient A10. Las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina, usando cromatofólios de gel de sílice Merk 60 HF<sub>254+360</sub> y visualizados bajo luz UV (254 y 360 nm). Las purificaciones de los productos de reacción a través de cromatografía en columna se han realizado a presión (flash), utilizando para ello gel de sílice Merk 60 (230-400 mesh).

Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros Bruker Avance 500 (500 MHz para <sup>1</sup>H y 125 MHz para <sup>13</sup>C), Bruker Avance 300 (300 MHz para <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>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-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite para ESI de alta y baja resolución.

Las reacciones llevadas a cabo bajo energía de microondas fueron realizadas en un reactor Anton Paar Monowave 300 operando a 2455 MHz en un vial sellado de 6 mL provisto de agitación. El sistema emplea potencias de 0-850 W. Las muestras se irradiaron con la potencia apropiada para alcanzar la temperatura de 150 °C utilizando el modo de calentamiento “as fast as possible” .

Para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) se preparó disoluciones *stock* de los compuestos **10** (100 mM), (±)-**L1**·NO<sub>3</sub> (40 mM), ácido ascórbico (100 mM) y sulfato de cobre (87 mM). Para el ensamblaje de los metalociclos se prepararon disoluciones *stock* del ligando (±)-**L2**·NO<sub>3</sub> (10 mM), del ligando **L3**·NO<sub>3</sub> (10 mM) y del complejo de (en)Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **11** (10 mM).

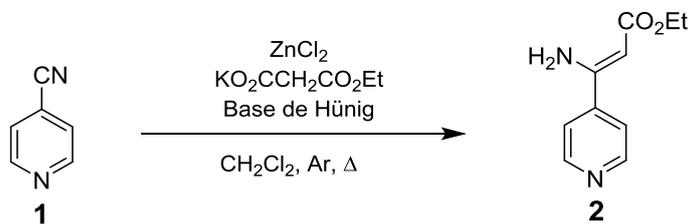
---

<sup>39</sup> Drew, H. D. K.; Pinkard, F. W.; Preston, G. H.; Wardlaw, W. *J. Chem. Soc.* **1932**, No. 0, 1895–1909.

<sup>40</sup> Chas, M.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (18), 3119–3122.

## 4.2. Síntesis de aminas racémicas precursoras.

### 4.2.1. Síntesis de (Z)-3-amino-3-(4-piridil)acrilato de etilo (**2**).



Esquema 12. Síntesis del precursor aminoacrilato **2**.

Una disolución de (**1**) (19.2 mmol, 2.0 g), ZnCl<sub>2</sub> (9.6 mmol, 1.31 g), etil malonato potásico (28.8 mmol, 4.9 g) y *N,N'*-diisopropiletilamina (1.9 mmol, 0.332 mL) en 25 mL de diclorometano se calienta a ebullición bajo atmosfera de Ar durante 20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se lava (6×10 mL) con una disolución concentrada de NH<sub>4</sub>Cl. Finalmente, la fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se obtiene (**2**) (3.2 g, 85%) como un aceite de color ámbar.

Los datos espectroscópicos son coincidentes con los publicados. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.74 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

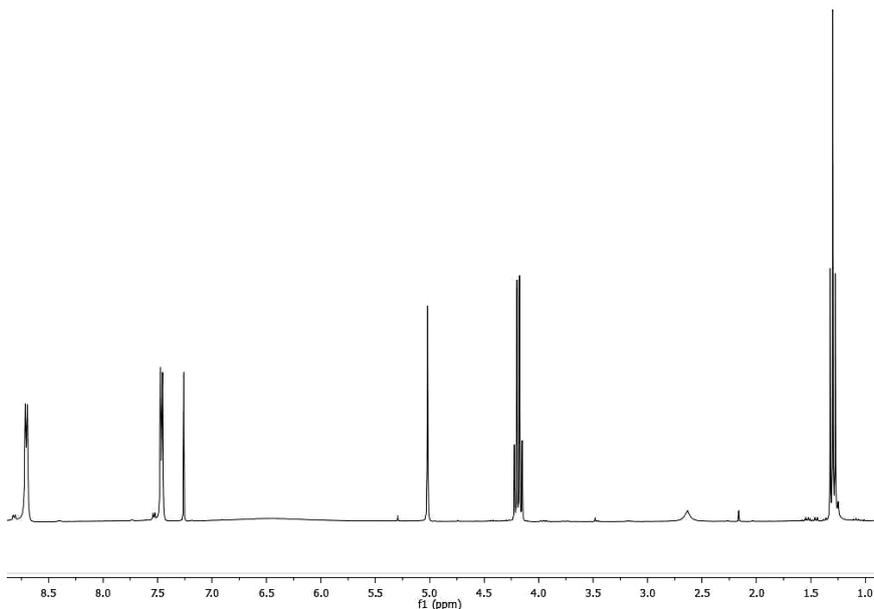
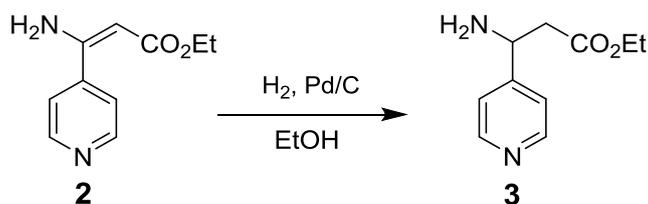


Figura 21. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del precursor **2**.

#### 4.2.2. Síntesis de ( $\pm$ )-3-amino-3-(4-piridil)propanoato de etilo ( $\pm$ )-3.



Esquema 13. Síntesis del precursor aminoéster ( $\pm$ )-3.

A una disolución de (**2**) (16.7 mmol, 3.2 g) en etanol (50 mL), se añade el catalizador de paladio/carbono (3.5 g, 1% P/P). La mezcla se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de H<sub>2</sub> a presión atmosférica durante 24. Tras finalizar la reacción, el crudo de reacción se filtra a vacío sobre Celite<sup>®</sup>. El filtrado se purifica por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>; 9:1 AcOEt:MeOH). Las fracciones que contienen producto se combinan y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite de color ámbar, ( $\pm$ )-**3** (1.8 g, 56%).

Los datos espectroscópicos son coincidentes con los publicados. **<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.57 (dd,  $J = 4.5, 1.5$  Hz, 2H), 7.31 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 4.41 (dd,  $J = 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). **EM (ESI,  $m/z$ ):** 195.1146 [MH]<sup>+</sup>.

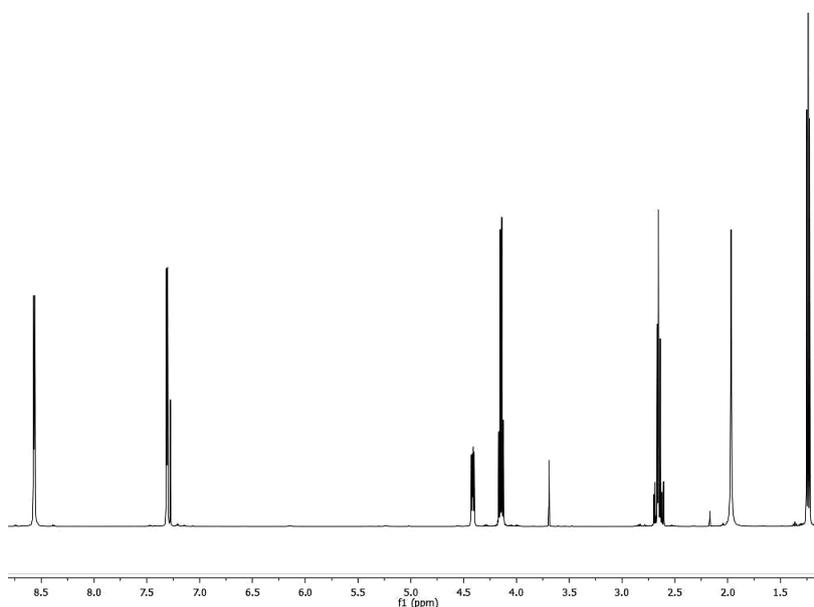
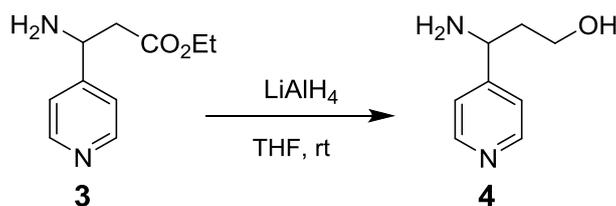


Figura 22. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del precursor ( $\pm$ )-3.

#### 4.2.3. Síntesis de ( $\pm$ )-3-amino-3-(4-piridil)-1-propanol ( $\pm$ )-4.



Esquema 14. Síntesis del precursor aminoalcohol ( $\pm$ )-4

A una suspensión en 10 mL de THF de  $\text{LiAlH}_4$  (15 mmol, 0.57 g) a 5 °C, se le añaden 10 mL de una disolución del  $\beta$ -aminoéster ( $\pm$ )-3 en THF (5 mmol, 0.97 g) bajo atmósfera de Ar. Se continúa la agitación vigorosamente durante 20 h a temperatura ambiente. Cuando el material de partida ( $\pm$ )-3 se ha consumido (CCF), se añade una mezcla de THF/hielo hasta que no se observa desprendimiento de gases. Se filtra la suspensión a vacío y se somete el filtrado a cromatografía flash [ $\text{SiO}_2$ ; 1:1 (AcOEt:MeOH)]. Las fracciones conteniendo el producto se juntan y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite de color amarillo, ( $\pm$ )-4 (0.42 g, 57%).

Los datos espectroscópicos son coincidentes con los publicados.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 4.16 (dd,  $J = 8.3, 4.7$  Hz, 1H), 3.85–3.76 (m, 2H), 1.96–1.81 (m, 2H). EM (ESI,  $m/z$ ): 153.1031  $[\text{MH}]^+$ .

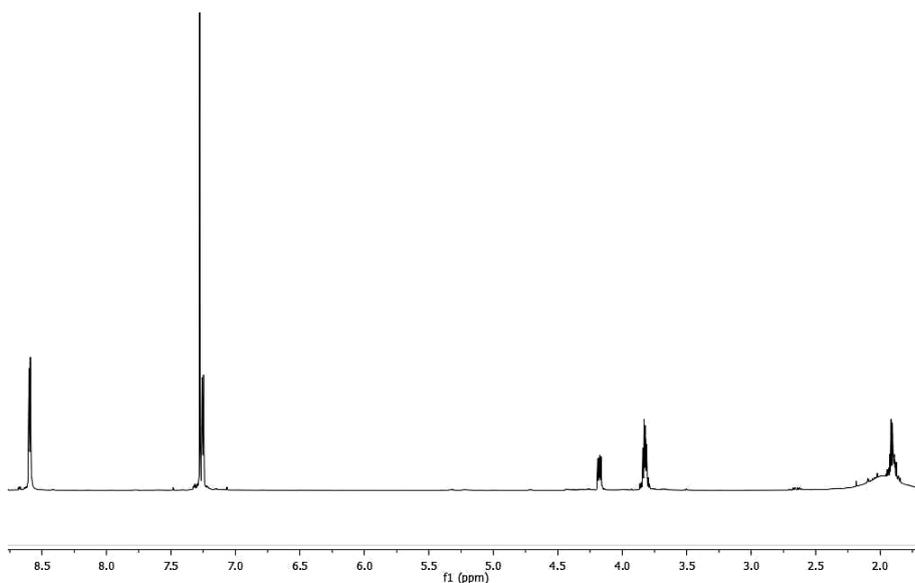
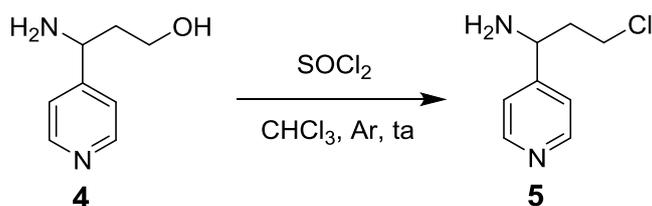


Figura 23. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del precursor ( $\pm$ )-4.

#### 4.2.4. Síntesis de ( $\pm$ )-3-cloro-1-(4-piridil)-1-propanamina ( $\pm$ )-5.



Esquema 15. Síntesis del precursor aminocloro ( $\pm$ )-5.

A una disolución de aminoalcohol ( $\pm$ )-4 (1.63 mmol, 0.25g) en la mínima cantidad de cloroformo seco, enfriado a 5 °C, se le añade lentamente (15 min) cloruro de tionilo previamente destilado (4.9 mmol, 0.34 mL). Se continúa la agitación a temperatura ambiente y bajo atmosfera de Ar durante 2 h. Finalizada la reacción, se añade agua (15 mL) y se ajusta el pH de la reacción a 8 con una disolución de KOH al 50%. Se extrae el producto con CHCl<sub>3</sub> (5×15 mL). La fase orgánica se concentra a vacío obteniéndose un aceite de color amarillo, ( $\pm$ )-5 (0.23 g, 82%).

Los datos espectroscópicos son coincidentes con los publicados. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  8.58 (dd,  $J = 4.5, 1.6$  Hz, 2H), 7.28 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 2H), 4.19 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.66 (dt,  $J = 11.2, 6.6$  Hz, 1H), 3.47 (dt,  $J = 11.2, 6.3$  Hz, 1H), 2.08 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H). EM (ESI,  $m/z$ ): 171.0683 [MH]<sup>+</sup>.

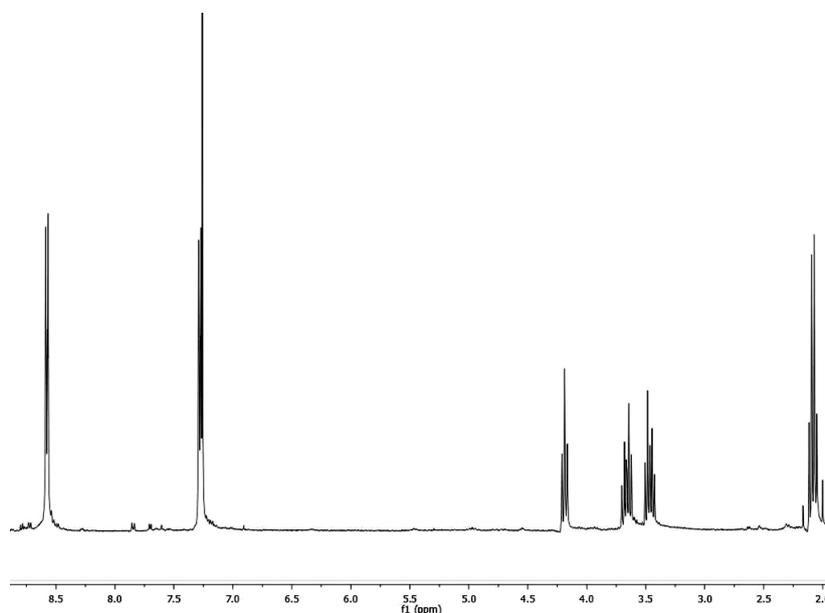
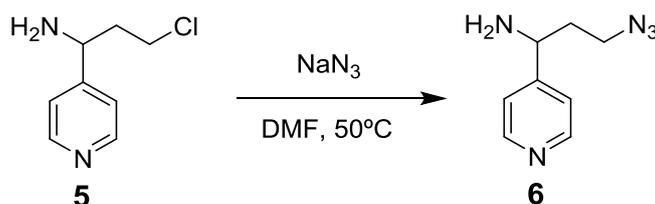


Figura 24. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del precursor ( $\pm$ )-5.

#### 4.2.5. Síntesis de ( $\pm$ )-3-azido-1-(4-piridil)-1-propanamina ( $\pm$ )-6.



Esquema 16. Síntesis del precursor ( $\pm$ )-6.

A una disolución del derivado clorado ( $\pm$ )-5 en la mínima cantidad de DMF (1.35 mmol, 0.23 g) se añade azida sódica (6.74 mmol, 0.44 g). Se calienta a 50°C durante 15 h con agitación. Tras finalizar la reacción, se añaden 20 mL de agua y 25 mL de AcOEt. La fase acuosa se extrae con AcOEt (5×25 mL). La fase orgánica con el compuesto se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite de color marrón ( $\pm$ )-6 (0.129 g, 60%).

Los datos espectroscópicos son coincidentes con los publicados. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  8.57 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 4.05 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.47–3.38 (m, 1H), 3.33–3.24 (m, 1H), 1.94–1.85 (m, 2H). **EM (ESI,  $m/z$ ):** 178.1086 [MH]<sup>+</sup>.

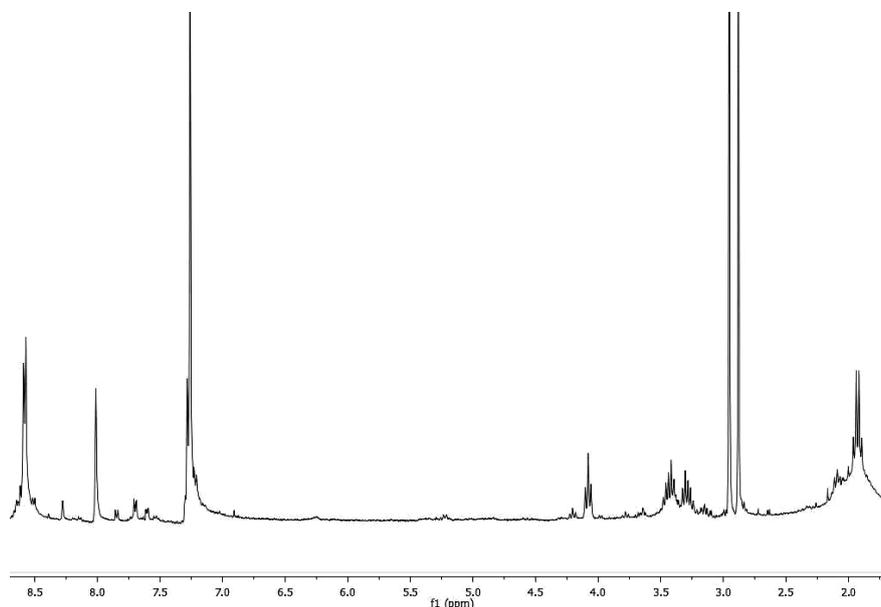
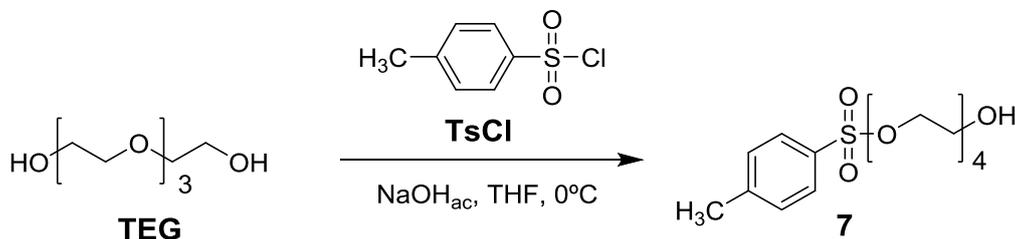


Figura 25. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del precursor ( $\pm$ )-6.

### 4.3. Síntesis "linker" para el ligando ( $\pm$ )-L2·NO<sub>3</sub>.

#### 4.3.1. Síntesis de *p*-toluensulfonato de tetraetilenglicol (7).



Esquema 17. Síntesis de *p*-toluensulfonato de tetraetilenglicol.

A una disolución de tetraetilenglicol (0.37 mol, 71.3 g) en THF (15 mL), enfriada a 5 °C, se le añade poco a poco 15 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico (3.7 M). Tras dejar agitando 5 min la disolución, se añaden poco a poco una disolución de cloruro de tosilo (0.03 mol, 6.72 g) en THF (50 mL). Se continúa la agitación a 5 °C durante 2 h. Finalizada la reacción, se vierte el crudo de reacción sobre 200 mL de agua/hielo. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3×20 mL). Se lava la fase orgánica con agua (2×20 mL), se seca con sulfato de magnesio y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite transparente de color amarillo (7) (2.9 g, 89%).

Los datos espectroscópicos son coincidentes con los publicados. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.16 – 4.11 (m, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 4H), 3.64 – 3.60 (m, 4H), 3.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.42 (s, 3H).

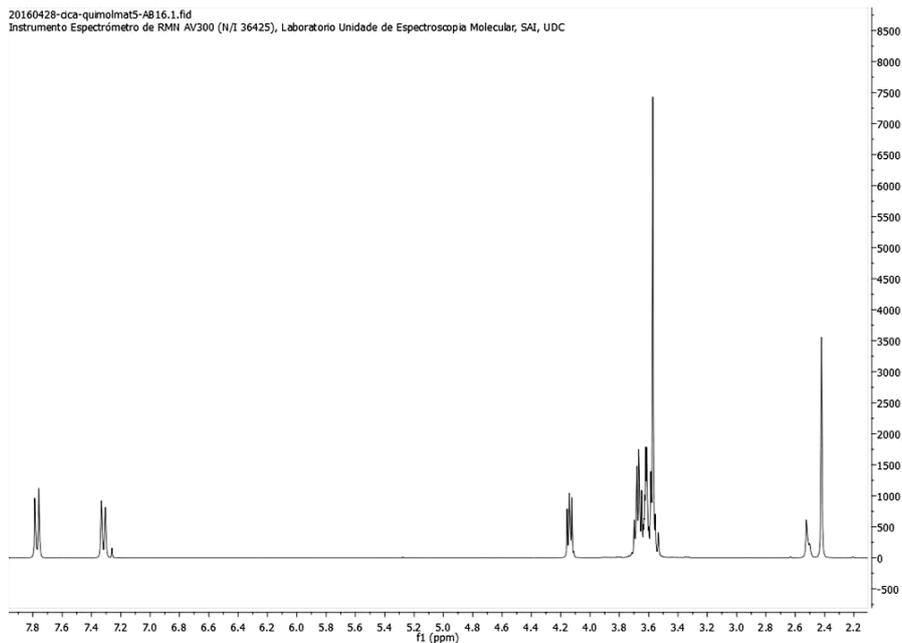
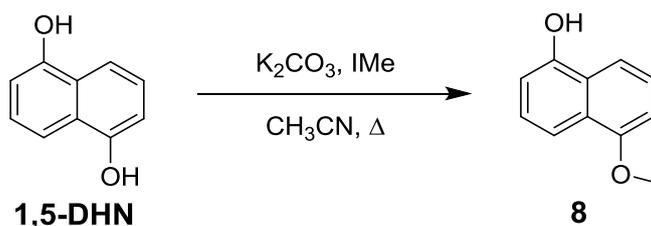


Figura 26. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de *p*-toluensulfonato de tetraetilenglicol.

#### 4.3.2. Síntesis de 5-metoxi-1-naftol (**8**).



Esquema 18. Síntesis de 5-metoxi-1-naftol.

Una disolución de 1,5-dihidroxi-naftaleno (18.7 mmol, 3 g), carbonato potásico (20.4 mmol, 2.8 g) y yoduro de metilo (18.7 mmol, 2.7 g) en 75 mL de acetonitrilo se calienta a ebullición bajo atmósfera de Ar durante 24 h. Tras finalizar la reacción, se concentra el crudo obteniéndose un sólido amarillo, que es purificado mediante cromatografía flash [ $\text{SiO}_2$ ; 1:9 (AcOEt:Hex)]. Las fracciones con producto se combinan y se evaporan a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo claro (**8**) (0.18 g, 5%).

Los datos espectroscópicos son coincidentes con los publicados.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (dt,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.73 (dt,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.5, 7.7$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.5, 7.5$  Hz, 1H), 6.85 (ddd,  $J = 7.6, 1.7, 0.9$  Hz, 2H), 4.00 (s, 3H).

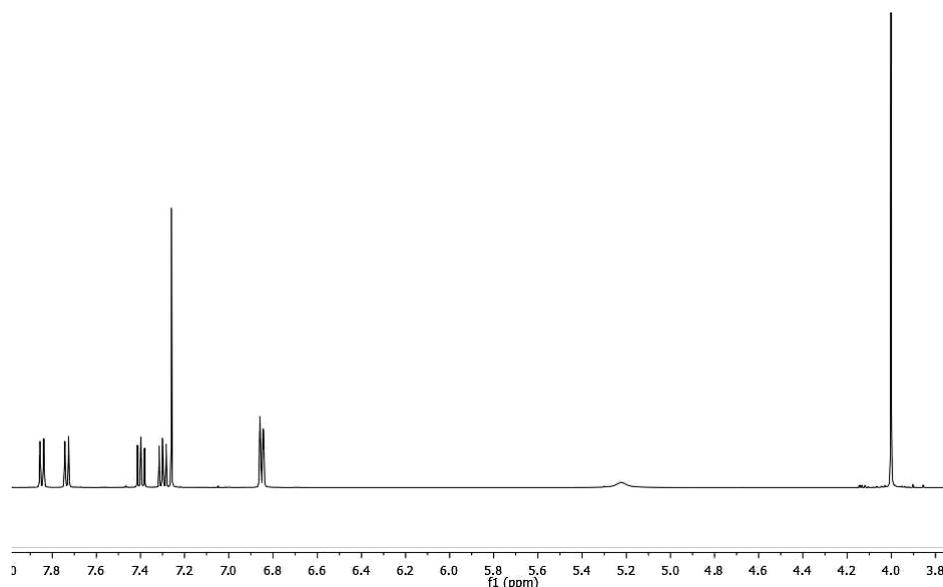
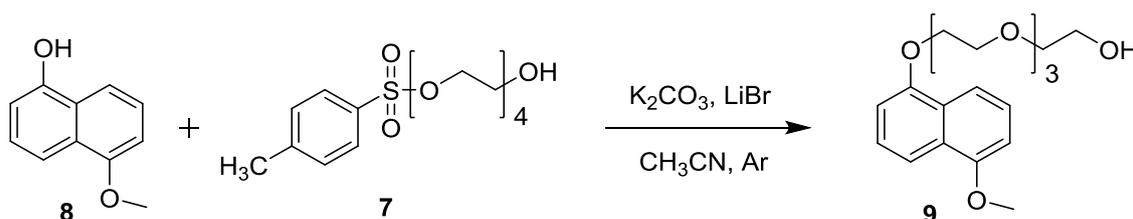


Figura 27. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 5-metoxi-1-naftol.

#### 4.3.3. Síntesis de 2-(2-(2-(2-((5-metoxinaftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol (**9**).



Esquema 19. Síntesis de 2-(2-(2-(2-((5-metoxinaftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol.

Una disolución de (**8**) (1.02 mmol, 0.18 g), (**7**) (1.02 mmol, 0.35 g), bromuro de litio (0.5 mmol, 0.045 g) y carbonato potásico (7.5 mmol, 1.03 g) en 15 mL de acetonitrilo se calienta a ebullición bajo atmósfera de Ar durante 24 h. Tras finalizar la reacción, se filtra a vacío y se concentra el filtrado. El residuo de color amarillo se disuelve en 50 mL de diclorometano y se lava con 20 mL de agua, 20 mL de  $\text{NaCl}_{(c)}$  y 20 mL de NaOH (10%), secando finalmente la fase orgánica con sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo (**9**) (0.29 g, 82 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (ddt,  $J = 10.4, 8.5, 1.0$  Hz, 2H), 7.36 (ddd,  $J = 8.5, 7.7, 6.6$  Hz, 2H), 6.85 (ddd,  $J = 7.6, 4.6, 0.9$  Hz, 2H), 4.32 – 4.29 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.83 – 3.80 (m, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 4H), 3.67 (dt,  $J = 4.5, 3.1, 1.6$  Hz, 4H), 3.60 – 3.58 (m, 2H). EM (ESI,  $m/z$ ): 351.1795  $[\text{MH}]^+$ .

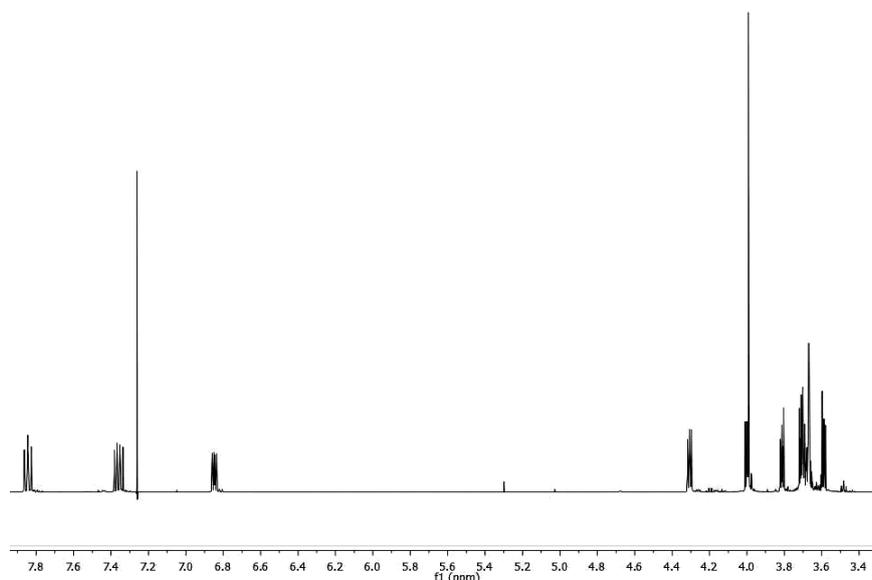
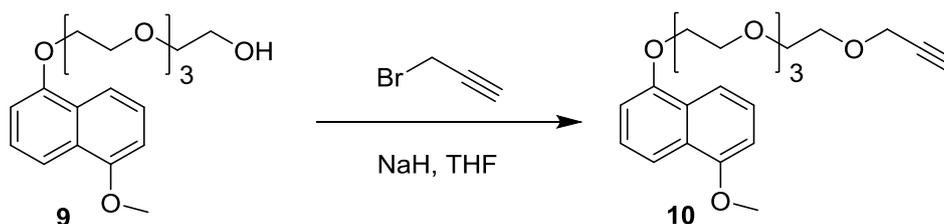


Figura 28. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2-(2-(2-(2-((5-metoxinaftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol.

#### 4.3.4. Síntesis de 1-((5-metoxinaftalen-1-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxapentadeca-14-ino(**10**).



Esquema 20. Síntesis de 1-((5-metoxinaftalen-1-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxapentadeca-14-ino.

A una disolución de **9** (0.84 mmol, 0.29 g) enfriada a 5 °C en THF (15 mL), se le añade hidruro sódico (1.25 mmol, 0.05 g). Se agita hasta que se deja de observar desprendimiento de  $\text{H}_{2(\text{g})}$ . A continuación, se añade bromuro de propargilo (1.25 mmol, 0.115 mL) y continúa la agitación a 5 °C durante 5 min y finalmente a temperatura ambiente 24 h. Tras finalizar la reacción, se concentra el crudo a presión reducida. Sobre el residuo se añaden 15 mL de agua y 20 mL de diclorometano. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2×20 mL). Se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón (**10**) (0.26, 80 %).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 4.18 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 4.02 – 3.94 (m, 4H), 3.84 – 3.78 (m, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 11H), 2.42 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H). EM (ESI,  $m/z$ ): 389.1952 ( $\text{MH}^+$ )

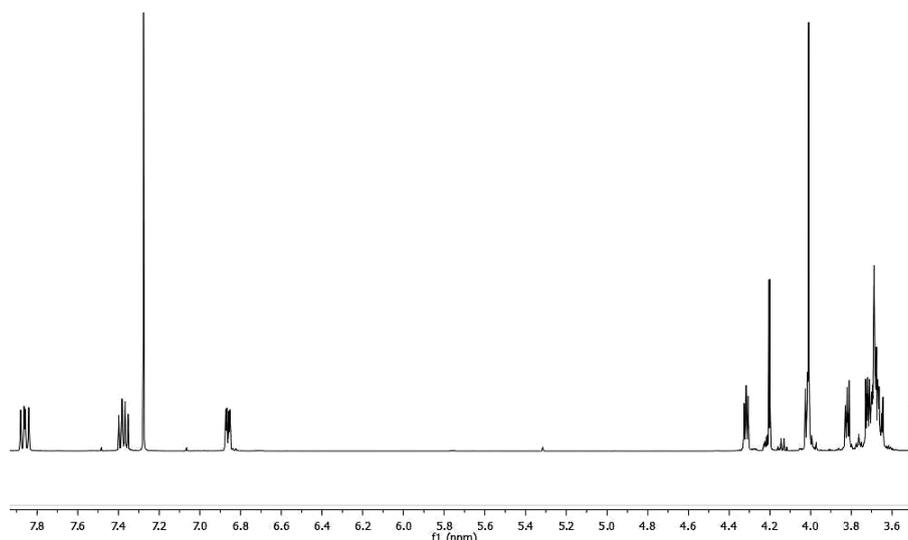
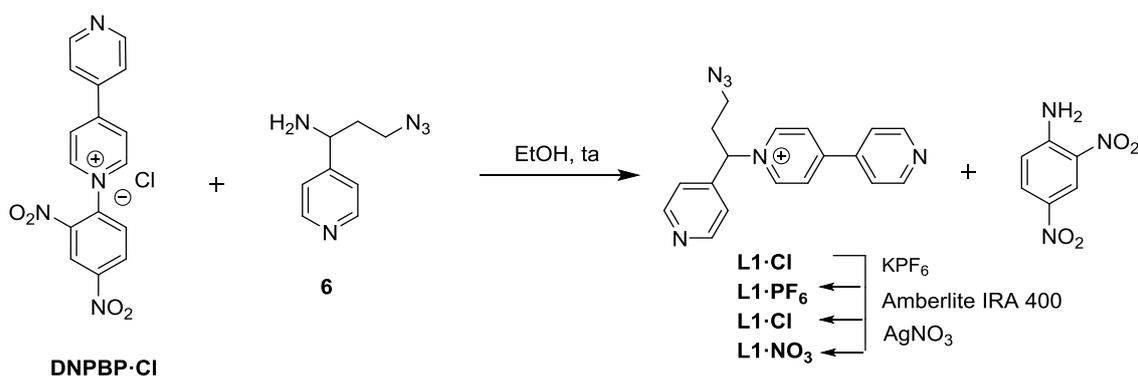


Figura 29. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 1-((5-metoxinaftalen-1-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxapentadeca-14-ino.

#### 4.4. Síntesis del ligando $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{NO}_3$ .



Esquema 21. Síntesis del ligando  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{NO}_3$ .

A una disolución de cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio (DNPBP·Cl) en etanol (10 mL), se le añade **6** (0.75 mmol, 0.13 g) y se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Finalizada la reacción, seguida a través de CCF, se añaden 20 mL de agua y se lava con AcOEt (3×30 mL). La fase acuosa se concentra y se purifica a través de columna [ $\text{SiO}_2$ ; 4:1:1 ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaCl}_{(\text{ac})}$  0.6M/ MeOH)]. Las fracciones que contienen el ligando se juntan y se concentran obteniéndose un sólido higroscópico de color naranja,  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{Cl}$  (0.14 g, 53 %).

A una disolución de  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{Cl}$  (0.37 mmol, 0.14 g) en la mínima cantidad de agua, se le añade  $\text{KPF}_6$  hasta que se observe la precipitación de todo el  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{PF}_6$ . El precipitado se filtra a vacío y se lava con EtOH, obteniéndose  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{PF}_6$  (0.12 g, 89 %). A continuación, se suspende la sal de exafluorofosfato en agua con 1.25 g de resina

de intercambio iónico Amberlite CG-400 y se agita 24 h. a temperatura ambiente. La resina se elimina por filtración a vacío y el filtrado es concentrado a vacío, obteniéndose la correspondiente ligando como sal de cloruro ( $\pm$ )-**L1**·Cl (0.11 g, 96 %). Por último, el ligando se disuelve en agua y se añade un equivalente de AgNO<sub>3</sub>. Se agita 12 h. a temperatura ambiente con exclusión de la luz. Finalmente la mezcla se filtra para eliminar el AgCl precipitado y el filtrado se concentra, obteniéndose el ligando como sal de nitrato ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub> (0.1 g, 89 %).

**<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz):**  $\delta$  9.16 (2H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 8.79 (2H, d,  $J$  = 6.2 Hz), 8.66 (2H, d,  $J$  = 6.2 Hz), 8.50 (2H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 7.92 (2H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 7.59–7.51 (2H, m), 6.26 (1H, dd,  $J$  = 8.6 and 6.7 Hz), 3.63–3.55 (1H, m), 3.50–3.40 (1H, m), 2.97–2.89 (1H, m), 2.88–2.79 (1H, m). **<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 125 MHz):**  $\delta$  155.27 (C), 150.03 (CH), 149.90 (CH), 144.80 (C), 144.14 (CH), 142.18 (C), 126.74 (CH), 122.81 (CH), 122.48 (CH), 70.85 (CH), 46.92 (CH<sub>2</sub>), 31.63 (CH<sub>2</sub>). **EM (ESI,  $m/z$ ):** 317.1518 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

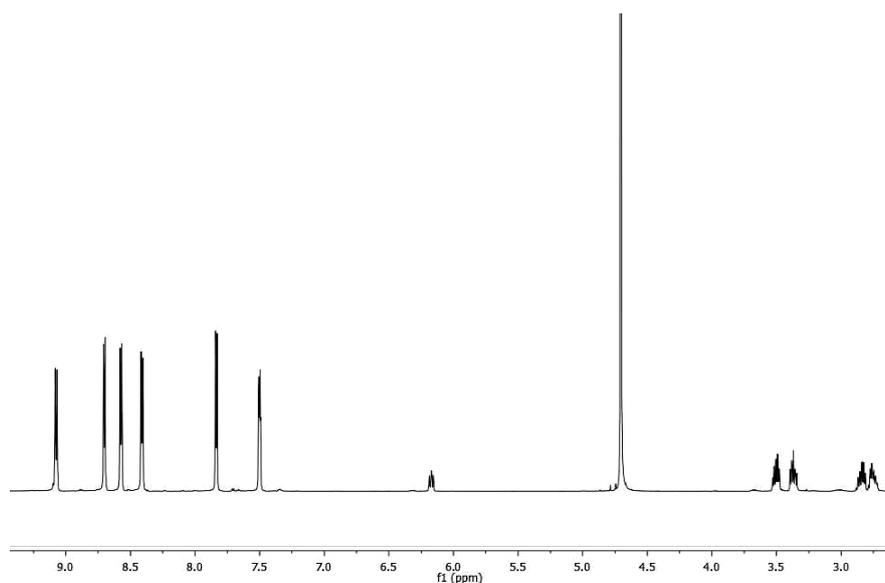


Figura 30. Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) del ligando ( $\pm$ )-L1·NO<sub>3</sub>.

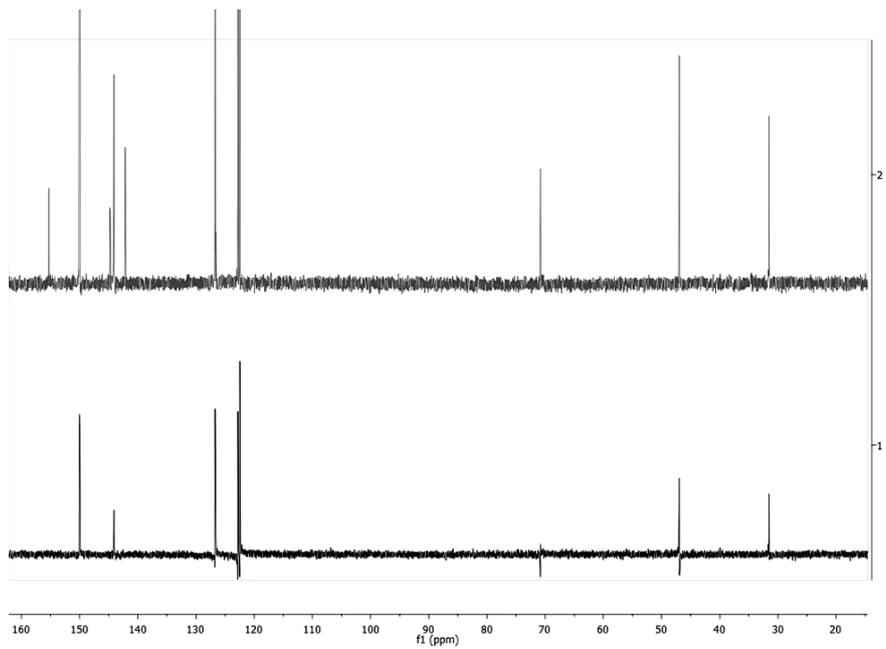


Figura 31. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (superior) y DEPT-135 (inferior) del ligando  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{NO}_3$ .

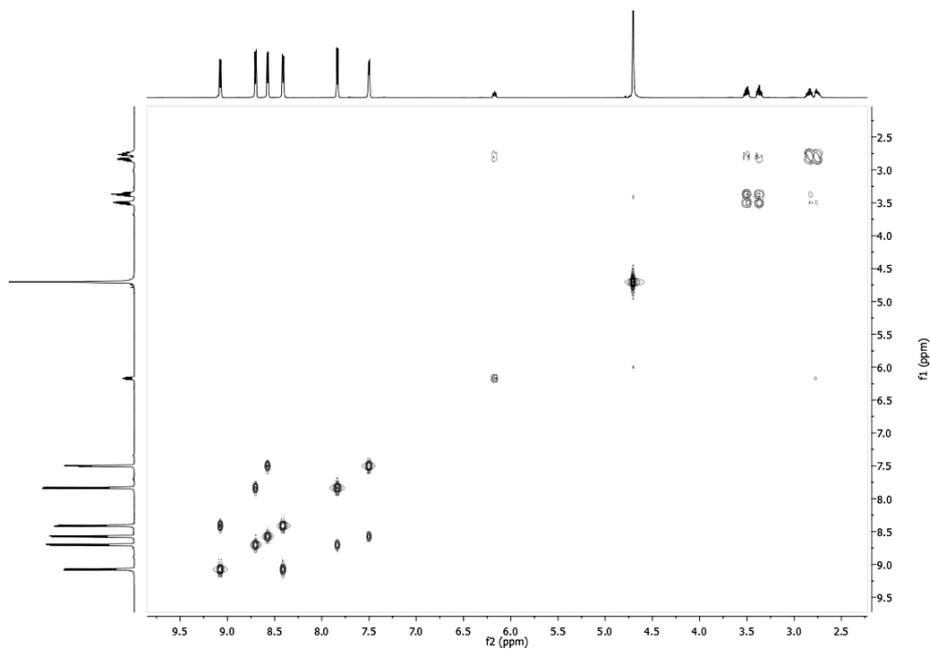


Figura 32. Experimento COSY del ligando  $(\pm)\text{-L1}\cdot\text{NO}_3$ .

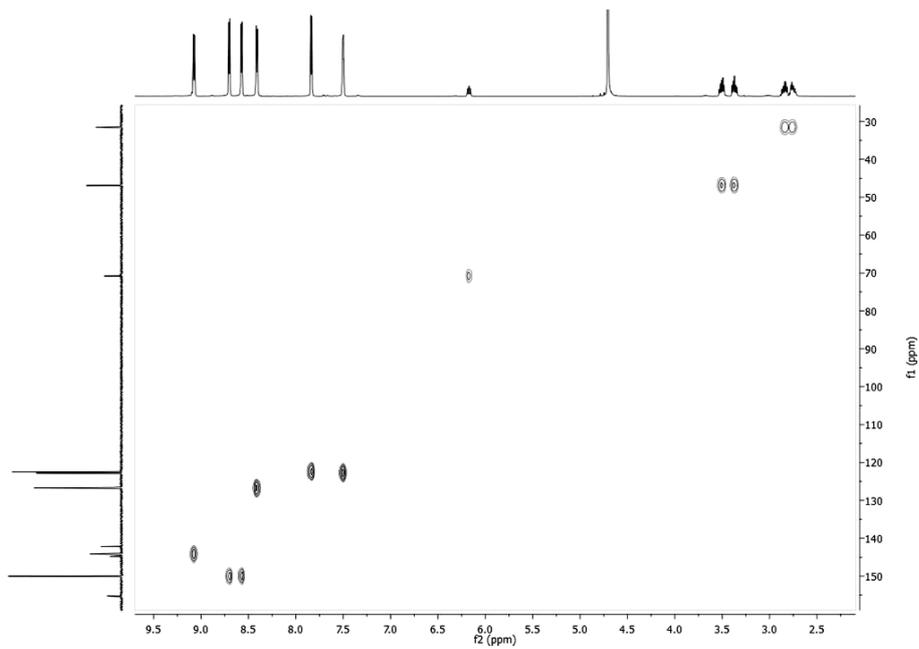


Figura 33. Experimento HSQC del ligando (±)-L1·NO<sub>3</sub>.

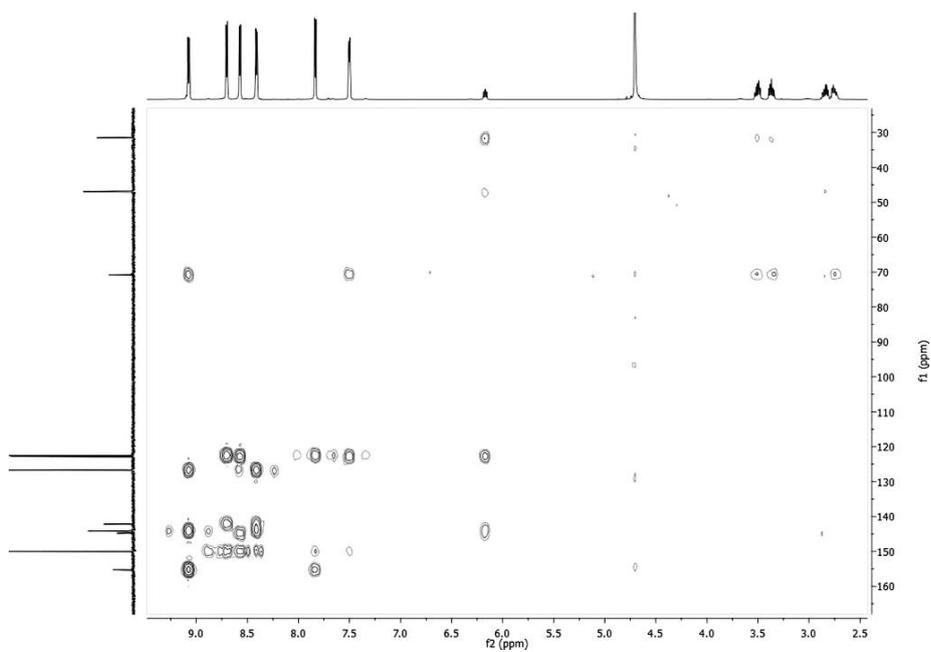
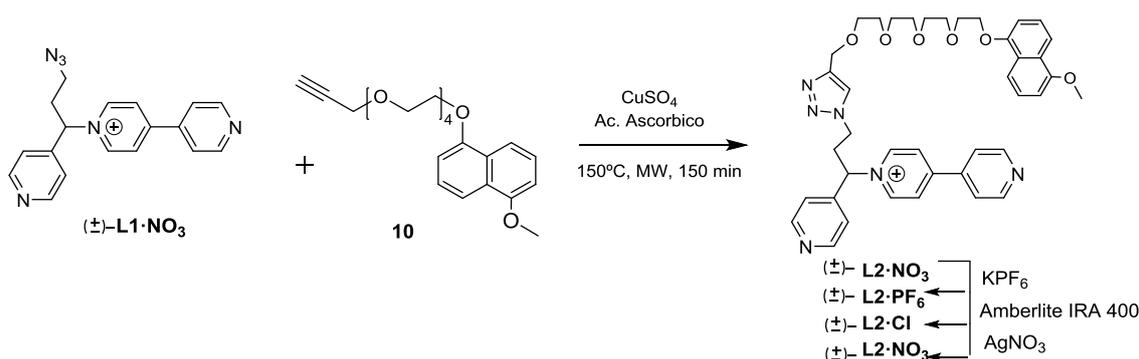


Figura 34. Experimento HMBC del ligando (±)-L1·NO<sub>3</sub>.

#### 4.5. Síntesis del ligando (±)-L2·NO<sub>3</sub>.



Esquema 22. Síntesis del ligando (±)-L2·NO<sub>3</sub>.

Una disolución de (±)-L1·NO<sub>3</sub> (28.4 mg, 0.075 mmol), de **10** (29.1 mg, 0.075 mmol), de ácido ascórbico (1.3 mg, 0.0075 mmol) y sulfato de cobre (0.6 g, 3.75 mmol) se hace reaccionar mediante calentamiento asistido por microondas, a una temperatura de 150°C con agitación durante 150 min. Tras finalizar la reacción, se purifica (±)-L2·NO<sub>3</sub> realizando los mismos cambios de contraíón que se le realizó al ligando (±)-L1·NO<sub>3</sub> (15.6 mg, 28 %).

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O)**  $\delta$  8.76 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 8.57 (d,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 7.92 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.57 – 4.45 (m, 2H), 4.32 (q,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.84 – 3.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (dd,  $J = 6.7, 2.9$  Hz, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 2H), 3.60 (dd,  $J = 5.5, 2.9$  Hz, 2H), 3.53 (dd,  $J = 6.1, 2.2$  Hz, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O)**  $\delta$  154.31 (C), 154.19 (C), 153.38 (C), 150.18 (CH), 149.87 (CH), 144.42 (C), 144.32 (C), 143.20 (CH), 140.83 (C), 126.09 (CH), 125.81 (CH), 125.72 (C), 125.68 (CH), 125.66 (C), 124.71 (CH), 122.56 (CH), 122.05 (CH), 113.96 (CH), 113.68 (CH), 106.34 (CH), 105.36 (CH), 71.55 (CH), 70.01 (CH<sub>2</sub>), 69.74 (CH<sub>2</sub>), 69.71 (CH<sub>2</sub>), 69.48 (CH<sub>2</sub>), 69.15 (CH<sub>2</sub>), 67.65 (CH<sub>2</sub>), 62.87 (CH<sub>2</sub>), 55.49 (CH<sub>3</sub>), 47.05 (CH<sub>2</sub>), 32.09 (CH<sub>2</sub>). **EM (ESI,  $m/z$ ):** 705.3408 [M-PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>.

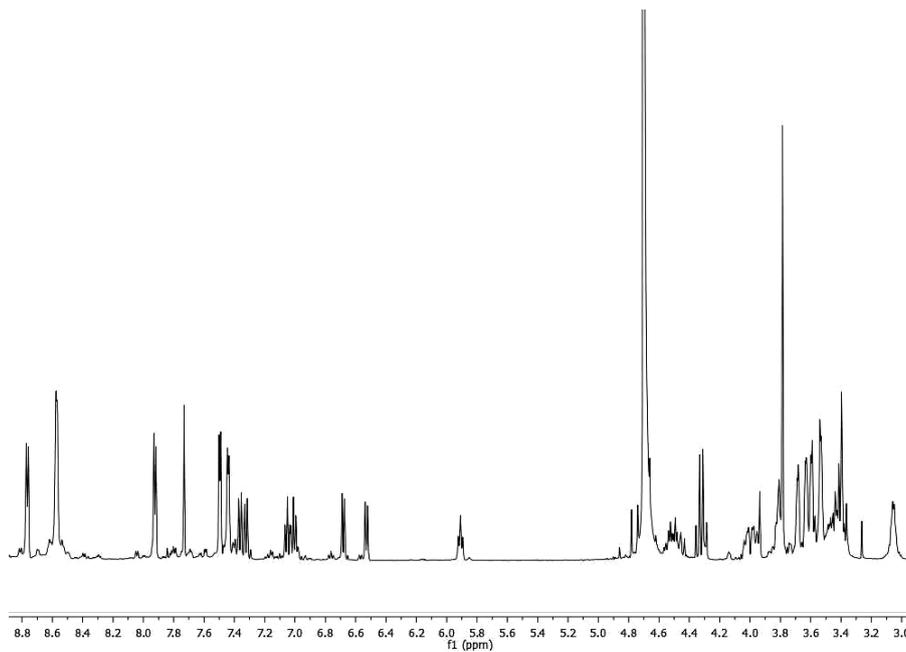


Figura 35. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del ligando  $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$ .

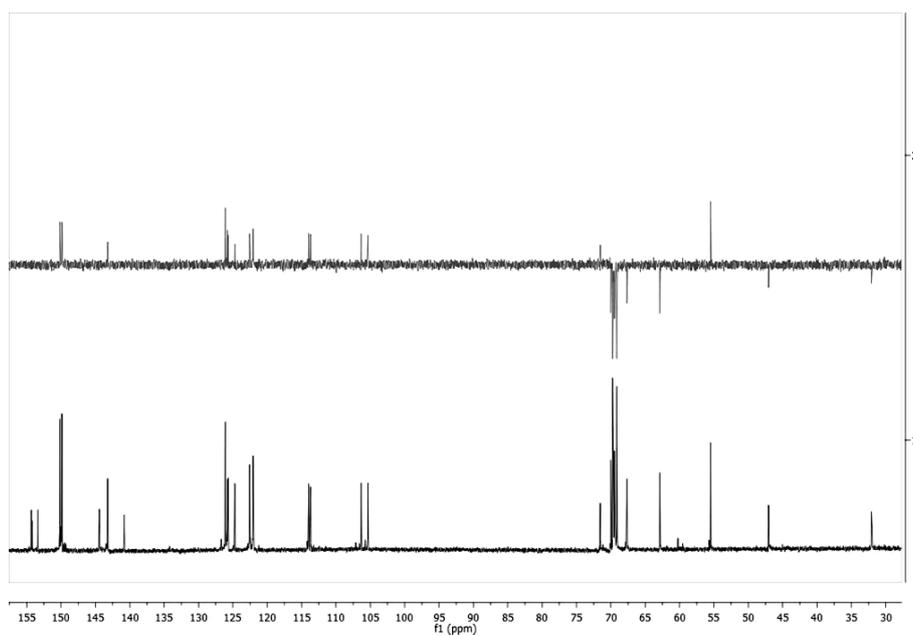


Figura 36. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (inferior) y DEPT-135 (superior) del ligando  $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$ .

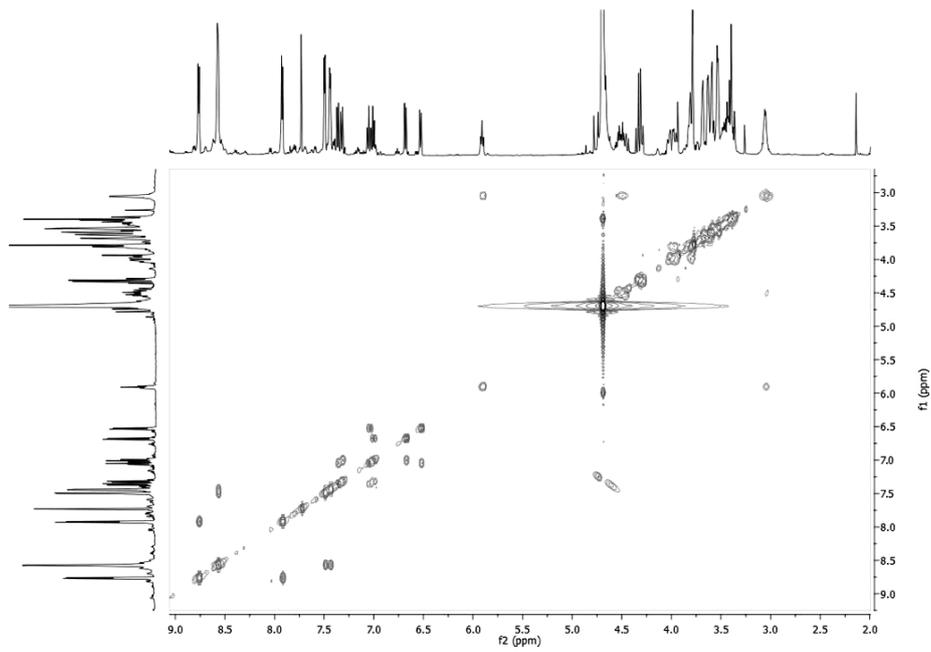


Figura 37. Experimento COSY del ligando (±)-L2·NO<sub>3</sub>.

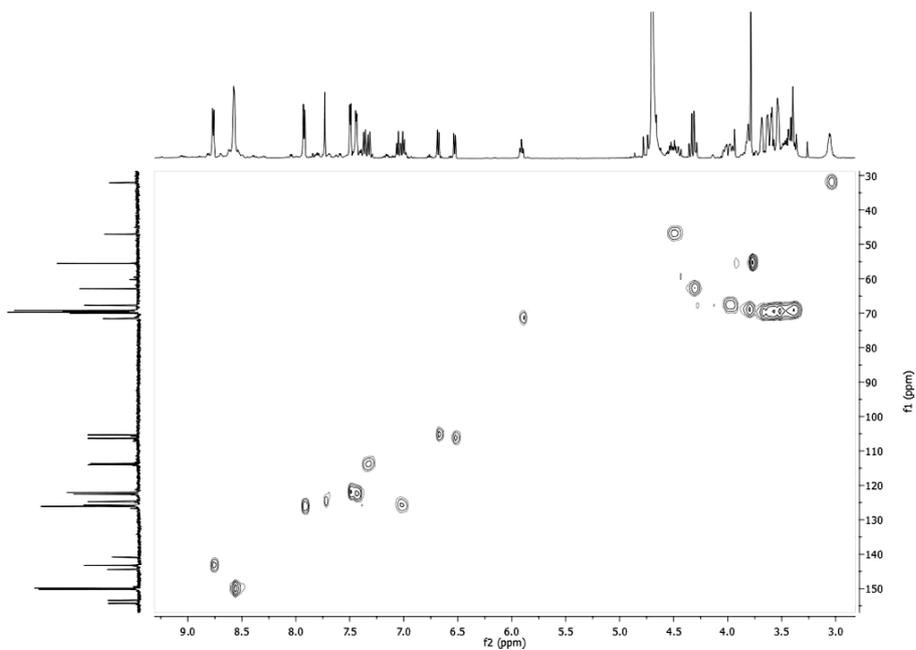


Figura 38. Experimento HSQC del ligando (±)-L2·NO<sub>3</sub>.

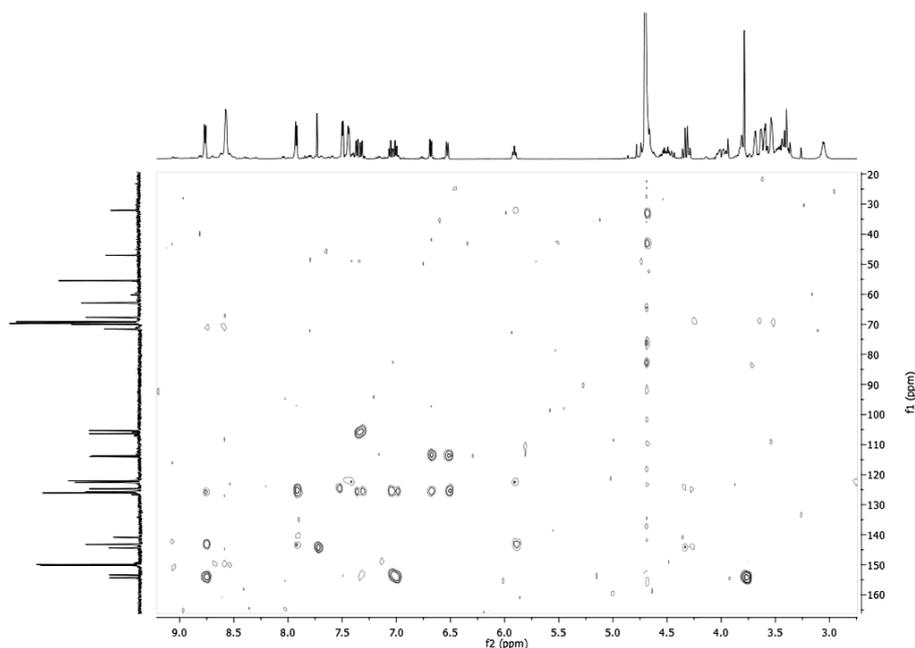
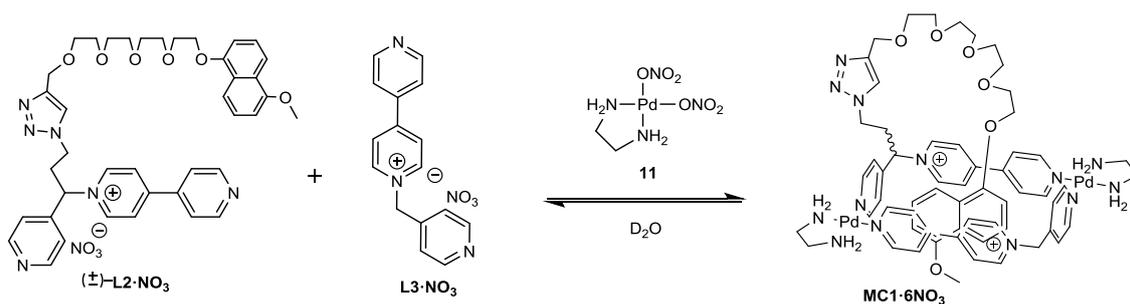


Figura 39. Experimento HMBC del ligando (±)-L2·NO<sub>3</sub>.

#### 4.6. Ensamblaje metalociclo MC1·6NO<sub>3</sub>.



Esquema 23. Autoensamblaje del metalociclo MC1·6NO<sub>3</sub>.

A una disolución de **11** (0.87 mg, 0.0003 mmol) en agua deuterada (0.6 mL) se añade el ligando (±)-L2·NO<sub>3</sub> (1.15 mg, 0.00015 mmol) y el ligando L3·NO<sub>3</sub> (0.46 mg, 0.00015 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 9.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 9.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 9.14 (dd, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 8H), 8.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 8.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 7.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 6.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.50 – 4.45 (m, 2H), 4.41 – 4.36 (m, 2H), 4.34 – 4.29 (m, 2H), 4.26 – 4.23 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.15 – 4.09 (m, 2H), 4.02 – 3.81 (m, 6H), 3.28 – 3.16 (m, 10H).

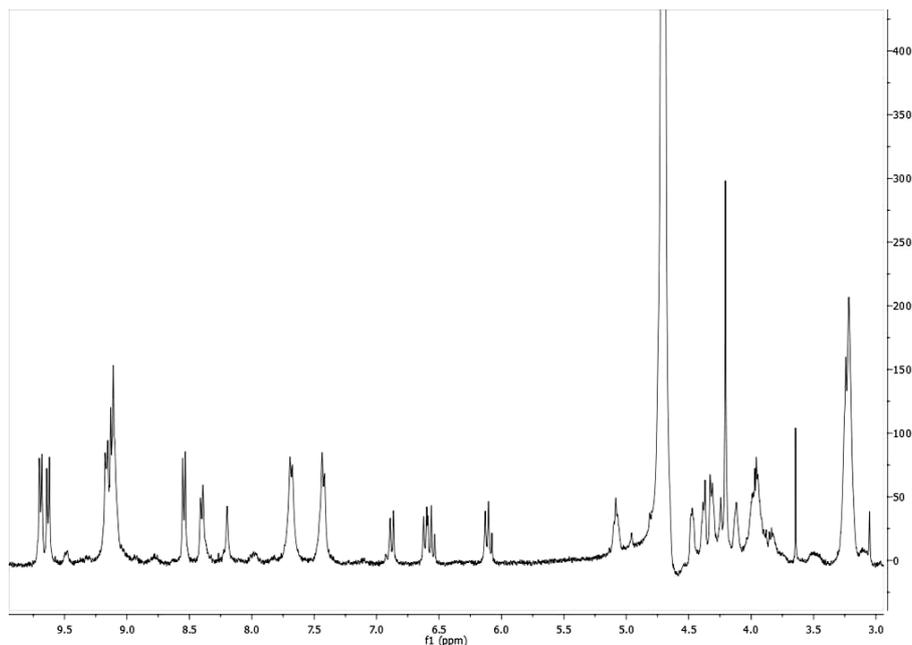
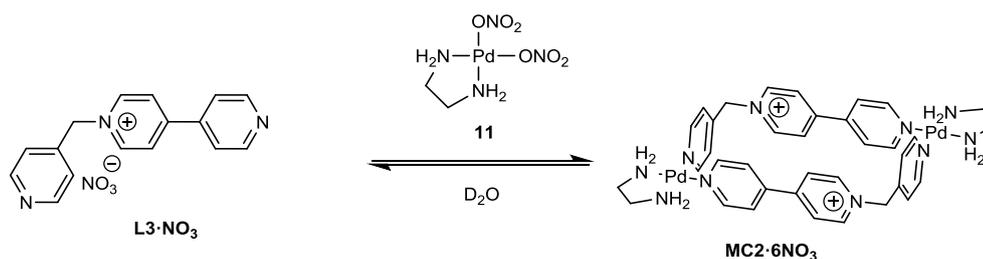


Figura 40. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  del metalociclo  $\text{MC1}\cdot 6\text{NO}_3$ .

#### 4.7. Ensamblaje del metalociclo $\text{MC2}\cdot 6\text{NO}_3$ .



Esquema 24. Autoensamblaje del metalociclo  $\text{MC2}\cdot 6\text{NO}_3$ .

A una disolución de **11** (0.58 mg, 0.0002 mmol) en  $\text{D}_2\text{O}$  (0.6 mL) se le añade el ligando  $\text{L3}\cdot\text{NO}_3$  (0.62 mg, 0.0002 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 8.78 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 8.72 (d,  $J = 6.0$  Hz, 4H), 8.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 7.74 (d,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 7.67 (d,  $J = 6.3$  Hz, 4H), 5.79 (d,  $J = 6.6$  Hz, 4H), 2.82 (s, 8H).

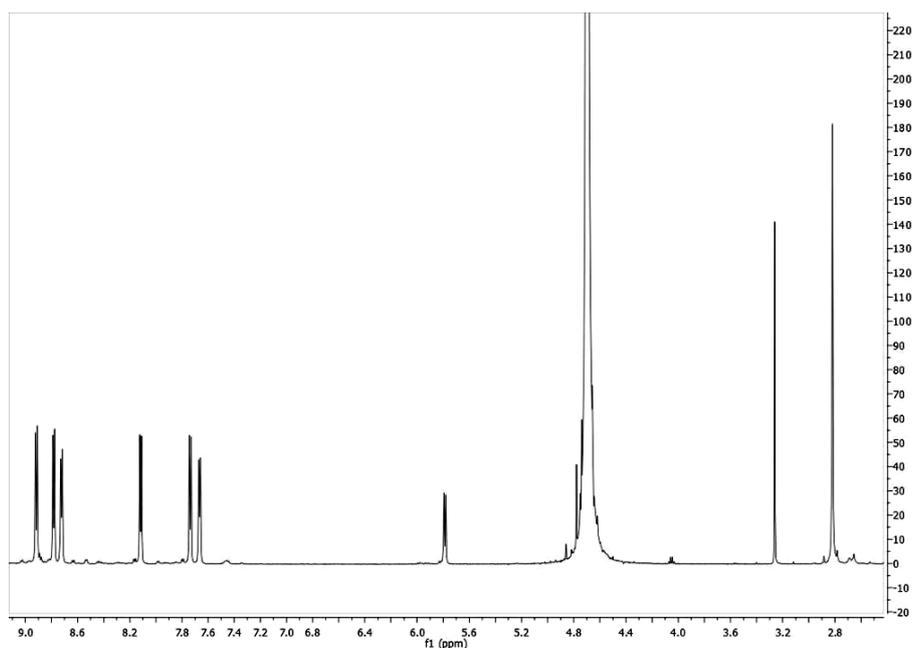
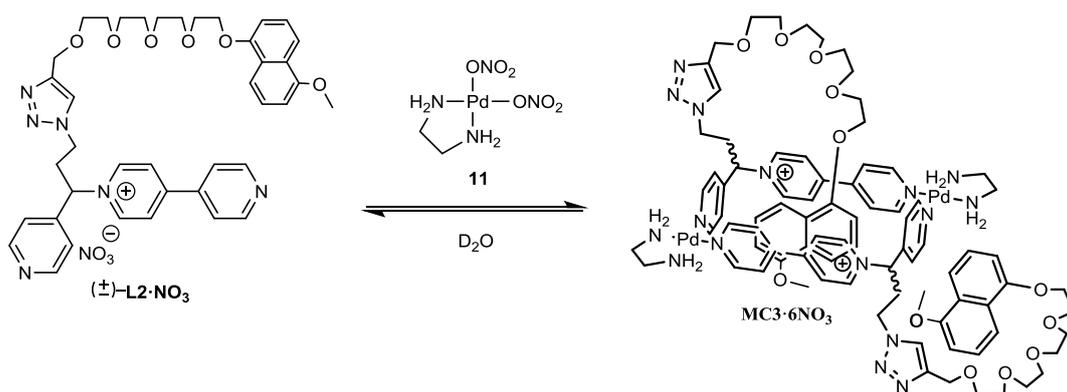


Figura 41. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del metalociclo  $\text{MC2}\cdot 6\text{NO}_3$ .

#### 4.8. Ensamblaje del metalociclo $\text{MC3}\cdot 6\text{NO}_3$ .



Esquema 25. Autoensamblaje del metalociclo  $\text{MC3}\cdot 6\text{NO}_3$ .

A una disolución de **11** (0.44 mg, 0.00015 mmol) en agua deuterada (0.6 mL) se le añade el ligando  $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$  (1.15 mg, 0.00015 mmol).

Los resultados espectroscópicos no son concluyentes con el metalociclo  $\text{MC3}\cdot 6\text{NO}_3$ .

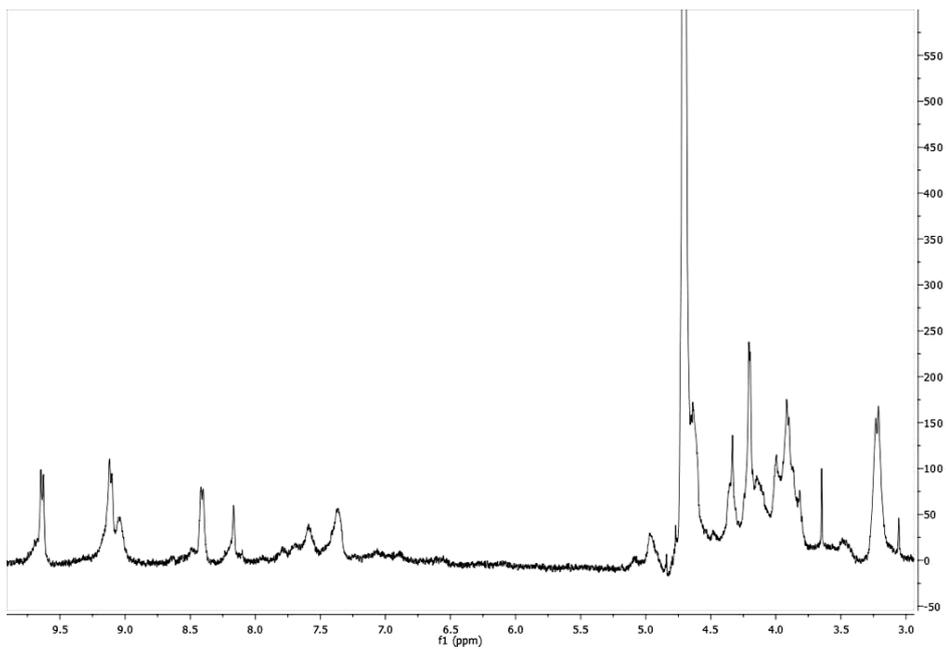


Figura 42. Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) a 60 °C del metalociclo MC3·6NO



# **CONCLUSIONES**



- Se ha preparado y caracterizado un ligando basado en la *N*-monoalquil-4,4'-bipiridina *exo*-funcionalizado con un grupo azida ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub>. La síntesis de este ligando fue llevada a cabo mediante la reacción de Zincke de forma eficiente entre el precursor aminoazida ( $\pm$ )-**6** y la sal de cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio.
- Se ha preparado y caracterizado, a partir de ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub>, un nuevo ligando *exo*-funcionalizado con un grupo naftilo. Este ligando se destaca por presentar una región  $\pi$ -deficiente, centrada en el esqueleto 4,4'-bipiridínico y otra región  $\pi$ -excedente centrada en el anillo aromático naftilo. Se obtuvo de forma eficiente a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el grupo azida del ligando ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub> y un alquino terminal del *linker* **10**.
- Se obtuvo un sistema de *autoclasificación social integrativa* a partir de una mezcla compleja del ligando funcionalizado con el grupo naftilo, ( $\pm$ )-**L2**·NO<sub>3</sub>, su homólogo sin funcionalizar, **L3**·NO<sub>3</sub>, y el complejo metálico (en)Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, **11**. Se observó una elevada especificidad en el reconocimiento de los dos ligandos, evolucionando el autoensamblaje a un sistema que integra los tres componentes de la mezcla. Se consideró que este sistema de *autoclasificación* estaba estabilizado por interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$ , por interacciones tipo CH- $\pi$  y por el efecto hidrofóbico de la cavidad.

- A ligand based on *N*-monoalkyl-4,4'-bipyridine, *exo*-functionalized with an alkylazide group ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub> it has been prepared and characterized. The synthesis of this ligand was carried out efficiently by the Zincke reaction between the aminoazide precursor ( $\pm$ )-**6** and *N*-(2,4-dinitrophenyl)-4,4'-bipyridinium salt.
- Using ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub> as starting material, a new ligand *exo*-functionalized with a naphthyl group has been prepared and characterized. This ligand is notable for its  $\pi$ -deficient region centered on 4,4'-bipyridinium framework, and other electron-rich region centered on the naphthyl aromatic ring. This ligand was efficiently obtained by 1,3-dipolar cycloaddition between the azide group within ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub> and the terminal alkyne unit of the linker **10**.
- A *integrative social self-sorting* system was obtained from a complex mixture of functionalized ligand with naphthyl group, ( $\pm$ )-**L2**·NO<sub>3</sub>, its unfunctionalized counterpart ligand, **L3**·NO<sub>3</sub>, and the metal complex (en)Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, **11**. A high specificity on the recognition between the two ligands is observed, self-assembling to a system that integrates the three components of the mixture. It is considered that this self-classification system was stabilized by  $\pi$ - $\pi$  interactions, CH- $\pi$  interactions and the hydrophobic effect of the cavity.

- Sintetizouse e caracterizouse un ligando baseado na *N*-monoalquil-4,4'-bipiridina *exo*-funcionalizado cun grupo azida ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub>. A síntese deste ligando foi levada a cabo de forma eficiente mediante a reacción de Zincke entre o precursor aminoazida ( $\pm$ )-**6** e a sal de cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio.
- Sintetizouse e caracterizouse, a partir de ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub>, un novo ligando *exo*-funcionalizado cun grupo naftilo. Este ligando destaca por presentar unha rexión  $\pi$ -deficiente, centrada no esqueleto 4,4'-bipiridínico e outra rexión  $\pi$ -excedente centrada no anel aromático naftilo. Este obtívose de forma eficiente a través da reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre o grupo azida do ligando ( $\pm$ )-**L1**·NO<sub>3</sub> e o alquino terminal do *linker* **10**.
- Obtívose un sistema de *autoclasificación social integrativa* a partir dunha mestura complexa do ligando funcionalizado co grupo naftilo, ( $\pm$ )-**L2**·NO<sub>3</sub>, o seu ligando homólogo sen funcionalizar, **L3**·NO<sub>3</sub>, y o complexo metálico (en)Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, **11**. Observouse unha elevada especificidade no recoñecemento dos dous ligandos, evolucionando o autoensamblaxe a un sistema que integra os tres compoñentes da mestura. Considerouse que este sistema de *autoclasificación* estaría estabilizado por interaccións tipo  $\pi$ - $\pi$ , CH- $\pi$  e polo efecto hidrofóbico da cavidade.