

Tesis doctoral

Química receptor-sustrato y procesos de autoclasificación basados en metalociclos funcionalizados



Tamara Rama García
A Coruña 2017



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Química Receptor-Sustrato y procesos de
autoclasificación basados en Metalociclos Funcionalizados.

Autor/a: Tamara Rama García

Tesis doctoral UDC / 2017

Director/a: Carlos Peinador Veira
Marcos Daniel García Romero

Programa de doctorado en Química Ambiental y Fundamental.



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Programa de doutoramento en Química Ambiental e Fundamental

Los Dres. D. CARLOS PEINADOR VEIRA, Profesor Titular de Universidad y D. MARCOS DANIEL GARCÍA ROMERO, Profesor asociado, pertenecientes al Departamento de Química de la Universidad de A Coruña,

INFORMAN

Que el trabajo titulado “*Química receptor-sustrato y procesos de autoclasificación basados en metalociclos funcionalizados*”, presentado por Dña. TAMARA RAMA GARCÍA para optar al Grado de Doctora en Química, con Mención Internacional, ha sido realizado bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química y en el CICA (centro de investigaciones científicas avanzadas) de la Universidad de A Coruña y

AUTORIZAN

Su presentación.

Y para que así conste, firman la presente en A Coruña, a de de 2017.

Fdo. D. Carlos Peinador Veira

Fdo. D. Marcos D. García Romero



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Programa de doutoramento en Química Ambiental e Fundamental

Acta de tesis

El tribunal, nombrado por el Excmo. Sr. Rector de la Universidad de A Coruña para calificar la tesis doctoral titulada “*Química receptor-sustrato y procesos de autoclasificación basados en metalociclos funcionalizados*”, dirigida por los Dres. D. Carlos Peinador Veira y D. Marcos Daniel García Romero, y presentada por Dña. Tamara Rama García y constituido en el día de la fecha por los miembros que suscriben la presente Acta, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por la calificación de:

En A Coruña, a de de 2017.

El presidente,

El secretario,

El vocal,

Fdo.:.....

Fdo.:.....

Fdo.:.....

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento al profesor José María Quintela López y a mis directores de tesis, Dr. Carlos Peinador Veira y Dr. Marcos Daniel García Romero por su apoyo y confianza a lo largo de la realización de esta tesis.

Al Dr. Carlos Platas Iglesias por los cálculos computacionales realizados para una parte de este trabajo.

Al Dr. Francisco Fernández Trillo por permitirme realizar una estancia de Investigación en su grupo en la Universidad de Birmingham, y a mis compañeros de Birmingham por su buena acogida.

Al SAI (servicio de apoyo a la investigación) en especial a la unidad de Espectroscopia Molecular.

A la Xunta de Galicia (becas de ayuda a la etapa predoctoral) y al Ministerio de Ciencias, Educación, Cultura y Deporte (becas de formación del profesorado universitario, programa FPU y becas para la realización de una estancia de investigación en centros extranjeros) por la financiación recibida a lo largo de la realización de la tesis doctoral.

Me gustaría agradecer a todos mis compañeros de QUIMOLMAT. A Eva y a Cris por haberme ayudado en mis inicios en el laboratorio. Y, especialmente a Olaya, Iago y Arturo por las risas, las canciones, los congresos y todos los buenos momentos en el laboratorio. Sin vosotros los últimos años de doctorado no serían lo mismo. Se que va a ser difícil volver a encontrar unos compañeros tan buenos como vosotros.

A mis niñas, mis mejores amigas de siempre, porque me acompañan y apoyan en cada etapa.

A mi familia, en especial a mis padres que siempre se han esforzado por darnos todo tanto a mi hermano como a mí. Porque siempre me han apoyado y han hecho posible el haber llegado hasta aquí.

A Jaco, por sus ánimos día a día, por su apoyo y por aguantarme tanto en los buenos como en los malos momentos. Gracias por estar en mi vida.

Resumen

Esta memoria se divide en tres partes diferenciadas, y comienza por el estudio de un metalociclo de Pd (II) dinuclear, derivado de 2,7-diazapirenio, como receptor de sustratos aromáticos en medio acuoso. La formación de los complejos de inclusión está favorecida por el establecimiento de interacciones π - π , C-H $\cdots\pi$ y efecto hidrofóbico. Los agregados obtenidos se han caracterizado mediante técnicas de RMN, mono y bidimensional, y difracción de Rayos X de monocristal. Se han estudiado también los parámetros termodinámicos y cinéticos del proceso de complejación.

La segunda parte del trabajo se centra en la obtención de nuevos ligandos derivados de 4,4'-bipiridinio/2,7-diazapirenio con funcionalización diversa. El autoensamblaje de estos ligandos con centros metálicos de Pd (II) y Pt (II), conduce a una amplia gama de metalociclos funcionalizados, donde los grupos introducidos en los ligandos no interfieren en el proceso de autoensamblaje. Se estudia también, la capacidad de estos nuevos metalociclos funcionalizados como receptores de sustratos aromáticos en medio acuoso.

Por último, se presenta el diseño de sistemas supramoleculares que conducen a la formación de pseudo[1]rotaxanos en medio acuoso, mediante el ensamblaje de diferentes ligandos complementarios, en forma y tamaño, con centros metálicos de Pd (II) y Pt (II). Los pseudo[1]rotaxanos obtenidos, resultan de un proceso de autoclasificación social integrativo, donde la formación de estas especies supone una ganancia entálpica y entrópica del sistema.

Resumo

Esta memoria divídese en tres partes diferenciadas, e comeza pola explotación dun metalociclo de Pd (II) dinuclear, derivado de 2,7-diazapirenio, como receptor de substratos aromáticos en medio acuoso. A formación dos complexos de inclusión está favorecida polo establecemento de interaccións π - π , C-H $\cdots\pi$ e polo efecto hidrofóbico. Os agregados obtidos foron caracterizados mediante técnicas de RMN, mono e bidimensional, así como difracción de Raios X de monocristal. Estudáronse tamén os parámetros termodinámicos e cinéticos do proceso de complexación.

A segunda parte do traballo céntrase na obtención de novos ligandos derivados de 4,4'-bipiridinio/2,7-diazapirenio con diversa funcionalización. A autoensamblaxe de estes ligandos con centros metálicos de Pd (II) e Pt (II), conduce a unha ampla gama de metalociclos funcionalizados, onde os grupos introducidos nos ligandos non interfíren no proceso de autoensamblaxe. Estudouse tamén, a capacidade destes novos metalociclos funcionalizados como receptores de substratos aromáticos en medio acuoso.

Por último, preséntase o deseño de sistemas supramoleculares que conducen á formación de pseudo[1]rotaxanos en medio acuoso, mediante a ensamblaxe de diferentes ligandos complementarios, en forma e tamaño, e centros metálicos de Pd (II) e Pt (II). Os pseudo[1]rotaxanos obtidos, resultan dun proceso de autoclasificación social integrativo, onde a formación destas especies supón unha ganancia entálpica e entrópica do sistema.

Abstract

This dissertation is divided in three parts. In the first part, we have studied the ability of a 2,7-diazapyrenium-based Pd (II) dinuclear metallacycle to complex aromatic guests in aqueous media. These inclusion complexes are favoured by π - π and C-H $\cdots\pi$ interactions as well as by the hydrophobic effect. All of these aggregates were characterized by 1D and 2D NMR and single crystal X-ray crystallography. Furthermore, the thermodynamic and kinetic parameters of the host-guest complexation have been also explored.

The second part of this work is focused on the synthesis of new 4,4'-bipyridinium/2,7-diazapyrenium-based ligands owning several different functional groups. Self-assembly of these ligands with Pd (II) and Pt (II) metal centers, resulted in a series of a new functionalized metallacycles. The groups posed into the ligands do not interfere in the self-assembly processes. The ability of these new functionalized metallacycles to complex aromatic guests in water has been also studied.

Finally, we have explored the synthesis of supramolecular systems designed to produce pseudo[1]rotaxanes in aqueous media. These supramolecules were obtained by assembly of ternary mixtures of complementary ligands and Pd (II) and Pt (II) centers. The pseudo[1]rotaxanes are the result of integrative social self-sorting, where, the formation of the species increases the enthalpic and entropic gain of the system.

CONTENIDO.

1	Introducción	31
1.1	La química Supramolecular. Definición, orígenes y evolución.	31
1.2	Autoensamblaje Supramolecular.....	32
1.3	Autoensamblaje dirigido por centros metálicos.	35
1.4	Autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).	37
1.4.1	<i>Complejos metálicos de Pd (II) y Pt (II) en procesos de autoensamblaje supramolecular.</i>	38
1.5	Procesos de autoclasificación. Definición y clasificación. Sistemas autoclasificados mediante autoensamblaje dirigido por centros metálicos.....	44
1.6	Aplicaciones de los metalociclos obtenidos mediante ensamblaje dirigido por centros metálicos.	47
1.7	Antecedentes.	50
2	Objetivos.	59
3	Discusión de resultados.	61
3.1	Estudio del metalociclo de Pd (II), M1 -6NO ₃ , como receptor de sustratos aromáticos en medio acuoso. Cálculo de constantes termodinámicas y cinéticas.	61
3.1.1	<i>Estudio de la capacidad de M1-6NO₃ como receptor de compuestos aromáticos en medio acuoso mediante RMN.</i>	62
3.1.2	<i>Constantes termodinámicas obtenidas mediante técnicas UV-Vis.</i>	73
3.1.3	<i>Constantes cinéticas obtenidas mediante experimentos de inversión-recuperación selectiva.</i>	76
3.2	Autoensamblaje de metalociclos de tipo M ₂ L ₂ a partir de ligandos racémicos funcionalizados.	79
3.2.1	<i>Introducción.</i>	79
3.2.2	<i>Síntesis de aminas de tipo (±)-A1</i>	80
3.2.3	<i>Síntesis de aminas de tipo (±)-A2</i>	81
3.2.4	<i>Síntesis de ligandos funcionalizados derivados de aminas de tipo (±)-A1 y (±)-A2</i>	82
3.2.5	<i>Autoensamblaje de ligandos funcionalizados con Pd/Pt (II).</i>	84
3.2.6	<i>Estudio de los metalociclos funcionalizados como receptores de sustratos aromáticos en medio acuoso.</i>	96
3.2.7	<i>Post-funcionalización de los ligandos con grupo funcional -N₃ mediante cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos catalizada por cobre.</i>	106
3.3	Síntesis Supramolecular Quimioselectiva. Obtención de supramoléculas con topología de pseudo[1]rotaxano.	110
3.3.1	<i>Introducción.</i>	110
3.3.2	<i>Estudios previos.</i>	113

3.3.3	<i>Autoensamblaje de (\pm)-L13·NO₃, (\pm)-L14·NO₃ y (\pm)-L15·NO₃ con centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).</i>	115
3.3.4	<i>Síntesis supramolecular de estructuras con topología de pseudo[1]rotaxano</i>	128
4	Conclusiones.	151
5	Parte Experimental.	157
5.1	Complejos de inclusión derivados de M1 ·6NO ₃ .	158
5.1.1	<i>Síntesis y caracterización de los complejos derivados de los sustratos 2 a 4 y M1·6NO₃</i>	158
5.1.2	<i>Síntesis y caracterización de los complejos derivados de los sustratos 5 a 8 y M1·6NO₃</i>	162
5.1.3	<i>Síntesis y caracterización de los complejos de inclusión derivados de los sustratos 9 a 11 y M1·6NO₃</i>	163
5.1.4	<i>Constantes termodinámicas calculadas por UV-Vis.</i>	164
5.1.5	<i>Constantes cinéticas calculadas mediante inversión recuperación selectiva.</i>	172
5.1.6	<i>Datos cristalográficos para el complejo 4b⊂M1·6NO₃</i>	176
5.2	Ligandos y metalociclos M ₂ L ₂ funcionalizados.	178
5.2.1	<i>Síntesis y caracterización de las aminas de tipo (\pm)-A1.</i>	178
5.2.2	<i>Síntesis y caracterización de las aminas de tipo (\pm)-A2.</i>	179
5.2.3	<i>Síntesis y caracterización de ligandos Funcionalizados (\pm)-L2-L10.</i>	180
5.2.4	<i>Síntesis y caracterización de los metalociclos M2-M10·6NO₃</i>	185
5.2.5	<i>Síntesis y caracterización de los complejos de inclusión derivados de los metalociclos M2-M10·6NO₃</i>	187
5.2.6	<i>Cálculos computacionales llevados a cabo para M2·6NO₃</i>	195
5.2.7	<i>Post-funcionalización de los ligandos con grupo funcional -N₃ mediante cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre.</i>	196
5.3	Obtención de Supramoléculas con topología de pseudo[1]rotaxano.	201
5.3.1	<i>Autoensamblaje de los ligandos (\pm)-L13-L15·NO₃ con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).</i>	201
5.3.2	<i>Ensamblaje de los ligandos (\pm)-L13-L15·NO₃ con ligandos complementarios y centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) para obtener pseudo[1]rotaxanos.</i>	205

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Movimiento de un rotaxano controlado por estímulos externos desarrollado por Stoddart. ⁸	32
Figura 2. Formación de una estructura supramolecular mediante el uso de enlaces de hidrógeno.....	33
Figura 3. Formación de una cápsula supramolecular mediante enlaces covalentes reversibles de tipo imina. ¹⁴	34
Figura 4. Pseudorotaxanos desarrollados por Stoddart. ²²	35
Figura 5. Primer ejemplo de macrociclo obtenido por el grupo de Verkade. ²³	36
Figura 6. Estrategia para la obtención de estructuras 2D y 3D.....	37
Figura 7. Diagrama de orbitales moleculares para un complejo planoc cuadrado con simetría D _{4h}	38
Figura 8. a) Estructura del primer metalociclo reportado por Fujita. b) Estructura cristalina del mismo, en la que se puede apreciar la cavidad central.....	38
Figura 9. Ejemplos de triángulos y rectángulos ensamblados con centros metálicos de Pt (II).	40
Figura 10. a) Tetraedro obtenido por el grupo de Fujita y b) tetraedro obtenido por el grupo de Stang	41
Figura 11. Cubo Supramolecular ensamblado por el grupo de Fujita.....	41
Figura 12. Octaedro diseñado por Müller y colaboradores.....	42
Figura 13. Cubooctaedro diseñado por Stang et al.	42
Figura 14. Representación de la estrategia “Molecular Lock”. ⁵⁴	43
Figura 15. [2]catenano obtenido por Fujita y colaboradores mediante la estrategia de “Molecular Lock”. ⁵⁵	43
Figura 16. Ejemplos de a) nudo de Salomón y b) doble “trefoil knot”	44
Figura 17. Representación esquemática de los distintos procesos de autoclasificación.	45
Figura 18. Combinación de la estrategia de autoclasificación social integrativa y ensamblaje dirigido por centros metálicos para la formación de una caja molecular cúbica.....	47
Figura 19. Ejemplo de un metalociclo con propiedades fotoluminiscentes. ^{68c}	47
Figura 20. Ejemplos de metalociclos quirales a través de diferentes estrategias: a) usando un centro metálico que presenta quiralidad, b) usando ligandos orgánicos quirales.....	49
Figura 21. Reacción de Diels-Alder catalizada por la cápsula desarrollada por el grupo de Fujita. ⁸¹	49
Figura 22. Ejemplos de algunos ligandos y metalociclos sintetizados por el grupo de investigación.	51
Figura 23. Metalociclo A y HAPs empleados en el estudio de complejación. En el metalociclo A , M se refiere a Pd (II) o Pt (II).....	52
Figura 24. Estructuras cristalinas de complejos de inclusión 1:2 con hidroquinona y 1,5-dihidroxinaftaleno.	53

Figura 25. Ejemplos [n]catenanos autoensamblados mediante interacciones dador-aceptor obtenidos por el grupo de investigación en el que se ha realizado la presente tesis.	54
Figura 26. Autoensamblaje de los [2]catenanos de Pd (II) o Pt (II) bajo control cinético en el paso de “clipping”. ⁹⁴	55
Figura 27. Ejemplo de sistema dinámico implicando una molécula mecánicamente entrelazada obtenido por el grupo de investigación. ⁹⁵	55
Figura 28. Metalociclos de Pt (II) estudiados en la interacción con <i>G4</i> . ⁹⁹	56
Figura 29. Metalociclo M1	59
Figura 30. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales de: a) L1 ·NO ₃ (5 mM) y b) M1 ·6NO ₃ (L1 ·NO ₃ 5 mM y 1 5 mM).	63
Figura 31. Espectros de ¹³ C-RMN (125 MHz, D ₂ O) parciales de: a) L1 ·NO ₃ (5 mM) y b) M1 ·6NO ₃ (L1 ·NO ₃ 5 mM y 1 5 mM).	64
Figura 32. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales de a) 2a (5mM), b) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de 2a , c) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) y 10 equivalentes de 2a , y d) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM).	65
Figura 33. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales de a) 4a (2.5 mM), b) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) y 2 equivalentes de 4a , c) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) y 1 equivalente de 4a , d) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de 4a , y e) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM). En d) los círculos azules indican las señales que se corresponden con el metalociclo libre, mientras que las flechas indican las nuevas señales de la parte metalocíclica que se corresponden con el complejo de inclusión.	66
Figura 34. Modo de inserción inclinado para los sustratos derivados de 1,5-dihidroxi-naftaleno (4a-c). Se muestran en colores diferentes la cara superior e inferior del metalociclo M1 ·6NO ₃ debido a la pérdida de simetría que provoca la entrada del sustrato en el interior de la cavidad.67	
Figura 35. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales para: a) 4a (2.5 mM), b) L1 ·NO ₃ (2.5 mM) con 1 equivalente de 4a , c) L1 ·NO ₃ (2.5 mM).	67
Figura 36. Estructura de Rayos X del complejo de inclusión 4b ⊂ M1 ·6NO ₃ , donde se muestran: a) en líneas azules los enlaces de hidrógeno trifurcados entre el hidroxilo terminal de la cadena de poliéter e hidrógenos del metalociclo y b) en líneas discontinuas verdes las interacciones C-H···π entre los hidrógenos H4 y H8 y los anillos de piridina.	68
Figura 37. Representación del apilamiento π extendido a lo largo del eje cristalográfico b. 68	
Figura 38. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales de: a) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) con 1.5 equivalentes de 4e , b) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) y, c) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) con 1.5 equivalentes de 2b . Las señales de ambos sustratos en exceso se muestran con círculos rosas mientras que las que se corresponden con el sustrato en el interior de la cavidad, se indican con círculos azules.	69
Figura 39. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales de: a) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM), b) 5 ⊂ M1 ·6NO ₃ (2.5 mM), c) 6 ⊂ M1 ·6NO ₃ (2.5 mM), d) 7 ⊂ M1 ·6NO ₃ (2.5 mM), y e) 8 ⊂ M1 ·6NO ₃ (2.5 mM). Las señales para cada sustrato en el interior de la cavidad se indican con círculos rosas.	70
Figura 40. Modos de inserción de los sustratos 6-8 en la cavidad de M1 ·6NO ₃	71
Figura 41. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales de: a) 10 (2.5 mM) b) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) con exceso de 10 , c) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) con 1 equivalente de 10 , d) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) con 0.5 equivalentes de 10 , y e) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM).	71

- Figura 42.** Espectro UV-Vis. entre 380 y 580 nm: en azul, se muestra el espectro obtenido para el complejo **4c**-**M1**·6NO₃ a una concentración de 2.5 mM; en verde, el espectro obtenido a 2.5 mM para **4c**; y en rojo a 2.5 mM de **M1**·6NO₃. 73
- Figura 43.** Diagrama de Job obtenido para el complejo **2a**-**M1**·6NO₃. 74
- Figura 44.** Espectro de absorción UV-Vis en la región de la BTC obtenido en medio acuoso para cada punto de la valoración de **M1**·6NO₃ con el sustrato **4c**, y perfil de la valoración. 75
- Figura 45.** El intercambio entre la señal del sustrato fuera de la cavidad, estrella azul, y dentro de la cavidad, estrella roja, se observa en el experimento de inversión recuperación selectiva. El tiempo de mezcla, d2, se aumenta desde el espectro 1 al 25. 78
- Figura 46.** Inversión recuperación selectiva para el complejo **2b**-**M1**·6NO₃, a) señal del sustrato **2b** fuera de la cavidad del metalociclo invertida selectivamente, y b) señal del sustrato **2b** dentro de la cavidad. 78
- Figura 47.** a) Espectro de ¹H-RMN parcial y b) espectro de ¹³C-RMN parcial (500 y 125 MHz respectivamente en D₂O) para el ligando (±)-**L4**·NO₃. Con una estrella se marca la señal de protón y de carbono para el grupo metínico, característico de estos ligandos. 83
- Figura 48.** Espectros parciales de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) arriba, y RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O) abajo, del ligando (±)-**L3**·NO₃ (espectros a) y del metalociclo **M3**·6NO₃ (espectros b). Se indican mediante flechas las variaciones en los desplazamientos químicos de los mismos núcleos en ambas especies. Se muestra también una ampliación de la señal del protón Hc para **M3**·6NO₃. 87
- Figura 49.** Espectros parciales de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) de disoluciones equimolares de (±)-**L3**·NO₃ y **1** a diferentes concentraciones: a) 10 mM, b) 5 mM, c) 2.5 mM, d) 1.25 mM, e) 0.625 mM y f) 0.312 mM. Los círculos azules indican las señales que se corresponden con el ligando libre. 88
- Figura 50.** Espectros parciales de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O, arriba), y RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O, abajo), de (±)-**L4**·NO₃ (espectros a) y **M4**·6NO₃ (espectros b). Se indican mediante flechas las variaciones en los desplazamientos químicos de los mismos núcleos en ambas especies. Se muestra en detalle en el espectro de ¹H-RMN, la señal desdoblada para Hf. 90
- Figura 51.** Espectros parciales de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) arriba, y RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O) abajo, del ligando (±)-**L7**·NO₃ (espectros a) y **M7**·6NO₃ (espectros b). Se indican mediante flechas las variaciones en los desplazamientos químicos de los mismos núcleos en ambas especies. 92
- Figura 52.** Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) parciales para **M7**·6NO₃ a diferentes concentraciones de (±)-**L7**·NO₃ y **1**: a) 10 mM, b) 5 mM, c) 2.5 mM, d) 0.625 mM, e) 0.312 mM y f) 0.15 mM. Los círculos azules indican las señales que se corresponden con ligando libre... 93
- Figura 53.** Espectros parciales de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) arriba, y RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O) abajo, del ligando (±)-**L9**·NO₃ (espectros a) y **M9**·6NO₃ (espectros b). Se indican mediante flechas las variaciones en los desplazamientos químicos de los mismos núcleos en ambas especies. Se muestra en detalle el espectro ampliado de ¹H-RMN de las señales correspondiente a Ha, He, Hf y Hh. 95
- Figura 54.** Espectros de ¹H-RMN parciales (500 MHz, D₂O) para **M9**·6NO₃ a diferentes concentraciones de (±)-**L9**·NO₃ y complejo de Pd (II) **1**: a) 5 mM, b) 2.5 mM, c) 1.25 mM, d) 0.625 mM, e) 0.312 mM y f) 0.15 mM. Los círculos azules indican las señales correspondientes a ligando libre. 96

- Figura 55.** Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) **4d** (2.5 mM), b) **M3**· 6NO_3 (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **4d**, c) **M3**· 6NO_3 (2.5 mM) y 1 equivalente de **4d** y d) **M3**· 6NO_3 (2.5 mM). 97
- Figura 56.** Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) **2a** (5 mM), b) **M4**· 6NO_3 (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **2a**, c) **M4**· 6NO_3 (2.5 mM) y 1 equivalente de **2a**, d) **M4**· 6NO_3 (2.5 mM) y 1.5 equivalentes de **2a**, e) **M4**· 6NO_3 (2.5 mM) y 4 equivalentes en exceso de **2a**, se señala con un círculo azul la señal de **2a** complejado, y f) **M4**· 6NO_3 (2.5 mM). 99
- Figura 57.** Espectro de ^1H -RMN parcial (500 MHz, D_2O) para las señales Hb y Hc de **2a**·**M4**· 6NO_3 después de la adición de un exceso de 4 equivalentes de **2a**. 99
- Figura 58.** Representación de los equilibrios que se pueden presentar en disolución para la complejación de hidroquinona, **2a**, a) tras la adición de 0.5 equivalentes de **2a** y b) después de la adición de un exceso de **2a**. 100
- Figura 59.** Representación de las diferentes conformaciones de los sustratos derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno (**4a-c**) en la cavidad de los metalociclos **M4**· 6NO_3 o **M5**· 6NO_3 100
- Figura 60.** Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) **4a** (2.5 mM), b) **M4**· 6NO_3 (2.5 mM) y 2 equivalentes de **4a**, los círculos rosas se corresponden con las señales del sustrato fuera de la cavidad c) **M4**· 6NO_3 (2.5 mM) y 1 equivalente de **4a**, d) **M4**· 6NO_3 (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **4a**, los círculos azules se corresponden con las señales de **M4**· 6NO_3 libre, y e) **M4**· 6NO_3 (2.5 mM). 101
- Figura 61.** Espectro de ^1H -RMN parcial (500 MHz, D_2O) para **M4**· 6NO_3 (2.5 mM) con un equivalente de **4c**. 102
- Figura 62.** Espectros de ^1H -RMN parcial (500 MHz, D_2O) de: a) **4d** (2.5 mM), b) **M7**· 6NO_3 (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **4d**, c) **M7**· 6NO_3 (2.5 mM) y 1 equivalente de **4d**, y d) **M7**· 6NO_3 (2.5 mM). 103
- Figura 63.** Espectros de ^1H -RMN parciales en D_2O para: a) **4a** (2.5 mM), b) **M9**· 6NO_3 (2.5 mM) y 1 equivalente de **4a**, c) **M9**· 6NO_3 (2.5 mM). 105
- Figura 64.** Ampliación del espectro de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) mostrando la señal Hf para **4a**·**M9**· 6NO_3 105
- Figura 65.** Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de: a) **28**, b) (\pm)-**L14**· NO_3 , c) (\pm)-**L15**· NO_3 , d) **27** y e) (\pm)-**L13**· NO_3 . Se muestra con flechas el desplazamiento de las señales de 1,4-dioxifenileno y 1,5-dioxonaftaleno para los compuestos **27** y **28**, respectivamente, y los ligandos (\pm)-**L13**· NO_3 , (\pm)-**L14**· NO_3 y (\pm)-**L15**· NO_3 . En el espectro c) aparecen las señales de la unidad de 1,5-dioxonaftaleno para (\pm)-**L15**· NO_3 encuadradas para enfatizar su desplazamiento con respecto a **28** y a (\pm)-**L14**· NO_3 109
- Figura 66.** Espectros de absorción UV-Vis. en disolución acuosa para cada uno de los ligandos recogidos a una concentración de 2.5 mM. El código de colores es el siguiente, azul, (\pm)-**L13**· NO_3 , naranja, (\pm)-**L14**· NO_3 y gris, (\pm)-**L15**· NO_3 110
- Figura 67.** Espectros de ^1H -RMN parcial en D_2O para: a) **31**, b) **31** con 1 equivalente de **1**, c) **31** con un equivalente de **29**, d) **31** con 1 equivalente de **1** y 2 equivalentes de **L16**· NO_3 , e) **M11**· 6NO_3 , y f) **L16**· NO_3 . Con círculos rosas se marcan las señales que se corresponden con ligando libre y con círculos azules aquellas que se corresponden con el complejo de inclusión. 114
- Figura 68.** Espectros de ^1H -RMN parciales (CD_3NO_2 , 500 MHz) para: a) **31**, b) **31** con un equivalente de **32**, c) **31** con un equivalente de **32** tras la adición de 1.5 equivalentes de **L16**· PF_6 , 114

d) **M11**·6PF₆ y e) **L16**·PF₆. Con círculos rosas se marcan las señales que se corresponden con ligando libre y con círculos azules aquellas que se corresponden con el complejo de inclusión. 115

Figura 69. Representación de todas las posibilidades de autoensamblaje que se pueden presentar. En este caso para el metalociclo **S3** formado a partir del ligando (±)-**L15**·NO₃ y un centro metálico (**1** o **29**). 116

Figura 70. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) parciales de: a) **S1a**·6NO₃ ((±)-**L13**·NO₃ 5 mM y **1** 5 mM), b) (±)-**L13**·NO₃ 5 mM. 117

Figura 71. Detalle del espectro HSQC (500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C, D₂O) para **S1a**·6NO₃. 118

Figura 72. Posibles especies resultado del autoensamblaje, a) formación de un metalociclo rectangular capaz de complejar las unidades de 1,4-dioxofenileno o 1,5-dioxonaftaleno, b) formación de polímeros supramoleculares, donde estas unidades son complejadas por cavidades metalocíclicas vecinas. 119

Figura 73. a) Espectro de absorción UV-Vis para **S1a**·6NO₃ registrado a diferentes concentraciones, y b) correlación lineal entre concentración de **S1a**·6NO₃ y absorbancia a 430 nm. 119

Figura 74. Espectros de ¹H-RMN parciales (500 MHz, D₂O) de: a) **L16**·NO₃ 2.5 mM, b) **M11a**·6NO₃ 2.5 mM y c) **M11b**·6NO₃ 2.5 mM. 120

Figura 75. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) parciales de: a) **S1a**·6NO₃ (5 mM (±)-**L13**·NO₃ y 5 mM **1**), b) **S1b**·6NO₃ (5 mM (±)-**L13**·NO₃ y 5 mM **29**). 121

Figura 76. HR-ESI-MS obtenido para **S1b**·6PF₆. El espectro fue recogido en un intervalo de m/z entre 1200 y 1500. El pico en color rojo se corresponde con la distribución isotópica calculada para el fragmento [**S1b**-2PF₆]²⁺ y en azul, la experimental. 122

Figura 77. a) Espectros de absorción UV-Vis a diferentes concentraciones para **S2a**·6NO₃ y b) correlación lineal entre absorbancia y concentración para este compuesto a 470 nm. 123

Figura 78. Espectros de ¹H-RMN parciales (500 MHz, D₂O) obtenidos a 80°C, a) (±)-**L14**·NO₃ 5 mM y b) **S2a**·6NO₃ ((±)-**L14**·NO₃ 5 mM y **1** 5mM). 124

Figura 79. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) parciales: abajo, (±)-**L15**·NO₃ 2.5 mM, en el medio, (±)-**L15**·NO₃ 2.5 mM con un equivalente de **1**, y arriba, **4c**-**M1**·6NO₃ ([**M1**·6NO₃] 2.5 mM con dos equivalentes de **4c**). 125

Figura 80. Espectro COSY (500 MHz, D₂O) para **S3**·6NO₃. Se indican en verde los cruces para las señales Hb y Hc del 2,7-diazapirenio, en azul, las señales para el 1,5-dioxonaftaleno fuera de la cavidad, en rosa, las señales de 1,5-dioxonaftaleno dentro de la cavidad, y en rojo, las señales Hg y Hf del anillo de piridina. 126

Figura 81. Detalle del espectro de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) para **S3**·6NO₃, para las señales H4, H8 de la unidad de 1,5-dioxonaftaleno. 127

Figura 82. Se representa en diferentes colores cada uno de los ligandos (±)-**L15**·NO₃ que forman **S3**·6NO₃, y a su vez la cara superior e inferior de la supramolécula, diferentes debido a la pérdida de simetría provocada por la entrada del sustrato en la cavidad del metalociclo. 127

Figura 83. a) Espectros de absorción UV-Vis de **S3**·6NO₃ a diferentes concentraciones, y b) correlación lineal entre absorbancia y concentración de **S3**·6NO₃ a 470 nm. 128

Figura 84. Representación de las posibles especies que se podrían formar a partir del ensamblaje de ligandos de tipo L, y ligandos de tipo (\pm)-L con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).	129
Figura 85. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de: a) (\pm)- L13 · NO_3 (2.5 mM), b) S4a · 6NO_3 (2.5 mM) y c) L16 · NO_3 (2.5 mM).	131
Figura 86. Experimento DOSY (500 MHz, D_2O) para S4a · 6NO_3 (2.5 mM).	131
Figura 87. a) Espectros de absorción UV-Vis. para S4a · 6NO_3 y, b) correlación lineal entre concentración y absorbancia para S4a · 6NO_3 en el máximo de la BTC.	132
Figura 88. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de, a) M11a · 6NO_3 (2.5 mM), b) (\pm)- L13 · NO_3 (2.5 mM), c) L16 · NO_3 (2.5 mM), d) S4a · 6NO_3 (2.5 mM), y e) M11a · 6NO_3 (2.5 mM) con 0.5 equivalentes de (\pm)- L13 · NO_3 . En e) las señales de cada especie están marcadas con círculos del color del espectro de la especie libre.	132
Figura 89. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de: a) S4a · 6NO_3 (2.5 mM) y b) S4b · 6NO_3 (2.5 mM).	133
Figura 90. HR-ESI-MS obtenido para S4b · 6PF_6 . El espectro fue recogido en un intervalo de m/z entre 950 y 1250. El pico en color rojo se corresponde con la distribución isotópica calculada para el fragmento [S4b - 2PF_6] $^{2+}$ y en azul, la experimental.	134
Figura 91. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de: a) (\pm)- L13 · NO_3 (2.5 mM), b) S5a · 6NO_3 (2.5 mM), y c) L1 · NO_3 (2.5 mM).	135
Figura 92. Detalle del espectro de HSQC (500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C , D_2O) de S5a · 6NO_3 para las señales del anillo de 1,4-dioxofenileno que se encuentran en el interior de la cavidad.	136
Figura 93. Experimento DOSY (500 MHz, D_2O) para S5a · 6NO_3 2.5 mM.	136
Figura 94. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de: a) M1 · 6NO_3 (2.5 mM), b) (\pm)- L13 · NO_3 (2.5 mM), c) L1 · NO_3 (2.5 mM), d) S5a · 6NO_3 (2.5 mM), e) M11 · 6NO_3 (2.5 mM) después de la adición de 0.5 equivalentes de (\pm)- L13 · NO_3 . Los círculos rosas indican las señales que se corresponden con S5a · 6NO_3 mientras que los círculos naranjas se corresponden con las señales de L1 · NO_3 .	137
Figura 95. HR-ESI-MS obtenido para S5b · 6PF_6 . El espectro fue recogido en un intervalo de m/z entre 950 y 1250. El pico en color rojo se corresponde con la distribución isotópica calculada para el fragmento [S5b - 2PF_6] $^{2+}$ y en azul, la experimental.	138
Figura 96. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) S4a · 6NO_3 (1.25 mM), b) L1 · NO_3 2.5 mM, c) S5a · 6NO_3 (2.5 mM), d) L16 · NO_3 (2.5 mM) y, e) S4a · 6NO_3 (1.25 mM) con 0.5 equivalentes de L1 · NO_3 . El código de colores es el siguiente: azul, S4a · 6NO_3 , verde, L1 · NO_3 , naranja, S5a · 6NO_3 y rosa, L16 · NO_3 .	139
Figura 97. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) M12 · 8NO_3 (5 mM), b) S4a · 6NO_3 (2.5 mM), c) S5a · 6NO_3 (2.5 mM), y d) L1 · NO_3 (1.25 mM), (\pm)- L13 · NO_3 (2.5 mM), L16 · NO_3 (1.25 mM), L17 · 2NO_3 (2.5 mM) y 1 (7.5 mM). El código de colores es el siguiente: azul, M12 · 8NO_3 , verde, S4a · 6NO_3 y rosa, S5a · 6NO_3 .	140
Figura 98. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de: a) (\pm)- L14 · NO_3 (2.5 mM), b) S6a · 6NO_3 (2.5 mM) y c) L16 · NO_3 (2.5 mM).	141
Figura 99. Detalle del espectro COSY obtenido a 60°C (500 MHz, D_2O) de S6a · 6NO_3 ...	142

Figura 100. Espectros de ¹ H-RMN parciales (500 MHz, D ₂ O a 60 °C) de: a) S6a ·6NO ₃ (2.5 mM) y b) S6b ·6NO ₃ (2.5 mM).	143
Figura 101. HR-ESI-MS de S6b ·6PF ₆ para el fragmento [S6b -2PF ₆] ²⁺	144
Figura 102. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O a 60 °C) de: a) M11a ·6NO ₃ (2.5 mM), b) (±)- L14 ·NO ₃ (2.5 mM), c) S6a ·6NO ₃ (2.5 mM), d) L16 ·NO ₃ (2.5 mM) y e) M11a ·6NO ₃ (2.5 mM) con 0.5 equivalentes de (±)- L14 ·NO ₃ . El código de colores es el siguiente: en círculos rosas, S6a ·6NO ₃ y en naranja, L16 ·NO ₃	145
Figura 103. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales para: a) L1 ·NO ₃ (2.5 mM), b) (±)- L15 ·NO ₃ y L1 ·NO ₃ (1.25 mM de cada uno de los ligandos) y c) (±)- L15 ·NO ₃ (2.5 mM).	146
Figura 104. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales de: a) S7 ·6NO ₃ (1.25 mM), y b) S3 ·6NO ₃ (1.25 mM).	147
Figura 105. Espectro COSY (500 MHz, D ₂ O) para S7 ·6NO ₃ . Con color azul se indican los singuletes que provienen del 2,7-diazapirenio de cada uno de los ligandos, en color verde, las señales de la piridina de cada uno de los ligandos, en rojo, los dobletes del 2,7-diazapirenio de cada uno de los ligandos y, por último, en naranja, las señales del anillo de 1,5-dioxonaftaleno.	148
Figura 106. Espectro de ¹ H-RMN parcial en D ₂ O para los protones H4, H8 del anillo de 1,5-dioxonaftaleno en el interior de la cavidad de S7 ·6NO ₃	149
Figura 107. Espectros de ¹ H-RMN (500 MHz, D ₂ O) parciales para: a) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM), b) (±)- L15 ·NO ₃ (2.5 mM), c) M1 ·6NO ₃ (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de (±)- L15 ·NO ₃ , d) L1 ·NO ₃ (2.5 mM) y e) S7 ·6NO ₃ (1.25 mM).	150

ÍNDICE DE TABLAS.

- Tabla 1.** Desplazamientos químicos para los complejos de inclusión **2-11**⊂**M1**·6NO₃ en comparación con los de **M1**·6NO₃. Para los complejos de inclusión con sustratos solubles en agua los desplazamientos químicos se calculan después de la adición de exceso de sustrato, mientras que para los sustratos insolubles en agua (**5**, **6**, **7**, y **8**) los desplazamientos químicos son referidos a un equivalente de sustrato respecto a metalociclo..... 73
- Tabla 2.** Constantes de asociación, K_a, obtenidas para los complejos de inclusión entre los sustratos **2b**, **4c**, **4e** y **9** con el metalociclo **M1**·6NO₃..... 75
- Tabla 3.** Condiciones de reacción para la obtención de los ligandos (±)-**L2**·NO₃, (±)-**L3**·NO₃, (±)-**L4**·NO₃ y (±)-**L5**·NO₃. El rendimiento a se refiere a la reacción de Zincke y el rendimiento b al cambio de contraión desde el ligando como cloruro hasta nitrato. 82
- Tabla 4.** Condiciones de reacción para la obtención de los ligandos (±)-**L6-L10**·NO₃. a) El rendimiento se refiere a la reacción de Zincke y b) al del cambio de contraión desde el ligando como cloruro hasta nitrato..... 84
- Tabla 5.** Variación de los desplazamientos químicos de las señales de los metalociclos **M2**·6NO₃ y **M3**·6NO₃, en comparación con las de los ligandos (±)-**L2**·NO₃ y (±)-**L3**·NO₃..... 87
- Tabla 6.** Variación de los desplazamientos químicos de las señales de los metalociclos **M4**·6NO₃ y **M5**·6NO₃, en comparación con las de los ligandos (±)-**L4**·NO₃ y (±)-**L5**·NO₃..... 90
- Tabla 7.** Variación en los desplazamientos químicos de las señales de los metalociclos **M6a**·6NO₃, **M7**·6NO₃ y **M8**·6NO₃, en comparación con las de los ligandos (±)-**L6-L8**·NO₃.. 92
- Tabla 8.** Variación de los desplazamientos químicos de las señales de los metalociclos **M9**·6NO₃ y **M10**·6NO₃, en comparación con las de los ligandos (±)-**L9**·NO₃ y (±)-**L10**·NO₃. 95
- Tabla 9.** Variación en los desplazamientos químicos de las señales de ¹H para los complejos de inclusión, **4d**⊂**M3**·6NO₃, **4d**⊂**M2**·6NO₃ y **4a**⊂**M2**·6NO₃, calculados para un equivalente de sustrato. 98
- Tabla 10.** Variación de los desplazamientos químicos de las señales de ¹H para los complejos de inclusión **4a**⊂**M6**·6NO₃, **4d**⊂**M6**·6NO₃, **4d**⊂**M7**·6NO₃ y **4d**⊂**M8**·6NO₃. 104
- Tabla 11.** Desplazamientos químicos de las señales de ¹H para los complejos de inclusión, **4a**⊂**M9**·6NO₃, **4d**⊂**M9**·6NO₃ y **4d**⊂**M10**·6NO₃. 105
- Tabla 12.** Condiciones experimentales estudiadas para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre (±)-**L3**·NO₃ y el alcohol propargílico en H₂O. *: los rendimientos se calculan mediante ¹H-RMN del crudo de reacción mediante la integración relativa de señales de **L3:L11**..... 107
- Tabla 13.** Desplazamientos químicos de los carbonos a 60 °C para las especies **S6a**·6NO₃ y **S6b**·6NO₃..... 143

ÍNDICE DE ESQUEMAS.

Esquema 1. Autoensamblaje de un metalociclo de Pd (II) y ligandos piridínicos en disolvente orgánico.....	39
Esquema 2. Representación esquemática de los procesos de autoclasificación social de tipo I y tipo II.....	46
Esquema 3. Catálisis de la reacción entre azida sódica y distintos nitrobenenos halogenados usando como catalizador un metalociclo dinuclear de Pt (II). ⁹⁷	56
Esquema 4. Autoensamblaje de los ligandos funcionalizados en forma de “L” con el centro metálico de Pd (II).....	59
Esquema 5. Diseño sintético para la obtención de supramoléculas con topología de pseudo[1]rotaxano, S*.....	60
Esquema 6. Representación del autoensamblaje de los complejos de inclusión entre M1 ·6NO ₃ y los diferentes sustratos aromáticos representados con un rectángulo de color verde. Se muestran todos los sustratos estudiados.....	62
Esquema 7. Autoensamblaje de L1 ·NO ₃ con el centro metálico de Pd (II) (1) en medio acuoso a temperatura ambiente.	63
Esquema 8. Inversión recuperación selectiva aplicada a la rotación del enlace amida. ¹⁰⁹	76
Esquema 9. Síntesis planteada para el desarrollo de metalociclos de tipo M que presentan exofuncionalización, a partir de reacción de Zincke entre las sales 12/13 y aminas de tipo (±)- A1 y (±)- A2	80
Esquema 10. Ruta sintética para la obtención de las aminas de tipo (±)- A1	80
Esquema 11. Ruta sintética para la obtención de las aminas de tipo (±)- A2	81
Esquema 12. Síntesis de los ligandos derivados de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio, obtenidos mediante reacción de Zincke entre 12 ·Cl o 13 ·Cl y las aminas de tipo (±)- A1	82
Esquema 13. Síntesis de los ligandos derivados de aminas de tipo (±)- A2 mediante reacción de Zincke.....	84
Esquema 14. Proceso de autoensamblaje de los ligandos funcionalizados con el centro metálico de Pd (II) y representación de los dos posibles estereoisómeros metalocíclicos.....	85
Esquema 15. Autoensamblaje de los ligandos (±)- L2 ·NO ₃ y (±)- L3 ·NO ₃ con el centro metálico de Pd (II), 1 , en medio acuoso para dar las especies metalocíclicas M2 ·6NO ₃ y M3 ·6NO ₃	86
Esquema 16. Autoensamblaje de los ligandos (±)- L4 ·NO ₃ y (±)- L5 ·NO ₃ con el centro metálico de Pd (II) en medio acuoso para obtener los metalociclos M4 ·6NO ₃ y M5 ·6NO ₃	89
Esquema 17. Autoensamblaje de los ligandos (±)- L6 ·NO ₃ , (±)- L7 ·NO ₃ y (±)- L8 ·NO ₃ con los centros metálicos de Pd (II) , 1 , o Pt (II), 26 , en medio acuoso para obtener los metalociclos M6a , b ·6NO ₃ , M7 ·6NO ₃ y M8 ·6NO ₃	91
Esquema 18. Autoensamblaje de los ligandos (±)- L9 ·NO ₃ y (±)- L10 ·NO ₃ con el centro metálico de Pd (II) en medio acuoso para obtener los metalociclos M9 ·6NO ₃ y M10 ·6NO ₃	94
Esquema 19. Formación de complejos de inclusión en medio acuoso con los metalociclos M2 ·6NO ₃ y M3 ·6NO ₃ y los sustratos 4a y 4d	97

Esquema 20. Formación de complejos de inclusión en medio acuoso de los metalociclos M4 ·6NO ₃ y M5 ·6NO ₃ con diferentes sustratos aromáticos.....	98
Esquema 21. Formación de complejos de inclusión en medio acuoso de los metalociclos M6a ·6NO ₃ , M7 ·6NO ₃ y M8 ·6NO ₃ con los sustratos 4a y 4d	103
Esquema 22. Formación de complejos de inclusión en medio acuoso de los metalociclos M9 ·6NO ₃ y M10 ·6NO ₃ con los sustratos 4a y 4d	104
Esquema 23. Estrategia sintética para la obtención de ligandos y metalociclos funcionalizados mediante el uso de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos catalizada por Cu (I).....	107
Esquema 24. Síntesis de (±)- L13 ·NO ₃ , (±)- L14 ·NO ₃ y (±)- L15 ·NO ₃ . Agua/etanol, CuSO ₄ 0.05 equivalentes, ácido ascórbico 0.1 equivalentes, 27 o 28 2 equivalentes, y 1 equivalente de ligando ((±)- L3 ·NO ₃ o (±)- L5 ·NO ₃), microondas, 150 °C, 150 minutos.	108
Esquema 25. Diseño sintético empleado en la obtención de especies con topología de pseudo[1]rotaxano S*.....	111
Esquema 26. Síntesis del compuesto 31 con un conector similar al que une las unidades de 1,4-dioxofenileno y 1,5-dioxonaftaleno en los ligandos (±)- L13-15 ·NO ₃	113
Esquema 27. Diseño del estudio de la interacción del compuesto 31 con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II), 1 , 29 y 32	113
Esquema 28. Ensamblaje de (±)- L13 ·NO ₃ con los centros metálicos 1 o 29 para dar las especies S1a,b ·6NO ₃ . Se muestra solo uno de todos los posibles conformeros en disolución.	116
Esquema 29. Autoensamblaje de L16 ·NO ₃ con los centros metálicos de Pd (II), 1 , y Pt (II), 29	120
Esquema 30. Ensamblaje de (±)- L14 ·NO ₃ con los centros metálicos 1 y 29 para obtener las especies S2a,b ·6NO ₃ . Se muestra uno de todos los posibles conformeros que pueden surgir en disolución.	122
Esquema 31. Autoensamblaje de (±)- L15 ·NO ₃ con el centro metálico 1 para obtener la especie S3 ·6NO ₃ . Se representa solo uno de todos los posibles conformeros en disolución. ...	124
Esquema 32. Ensamblaje de (±)- L13 ·NO ₃ , L16 ·NO ₃ y los centros metálicos de Pd (II), 1 , y Pt (II), 29 . Se representan los posibles conformeros en disolución.....	130
Esquema 33. Ensamblaje de L1 ·NO ₃ , (±)- L13 ·NO ₃ y los centros metálicos 1 y 29 en medio acuoso. Se representa solo uno de los posibles conformeros.	134
Esquema 34. Experimento de ensamblaje de cuatro ligandos diferentes con el centro metálico de Pd (II).	139
Esquema 35. Ensamblaje de los ligandos (±)- L14 ·NO ₃ , L16 ·NO ₃ y los centros metálicos 1 o 29 . Se muestran los posibles conformeros en disolución.	140
Esquema 36. Experimento de desplazamiento de L16 ·NO ₃ del homometalociclo M11a ·6NO ₃ por el ligando (±)- L14 ·NO ₃ para formar la estructura de pseudo[1]rotaxano S6a ·6NO ₃	144
Esquema 37. Representación del ensamblaje entre (±)- L15 ·NO ₃ , L1 ·NO ₃ y el centro metálico de Pd (II) 1 . Se representa uno de los cuatro posibles conformeros en disolución.	145
Esquema 38. Desplazamiento de un ligando L1 ·NO ₃ del metalociclo M1 ·6NO ₃ por el ligando (±)- L15 ·NO ₃ para formar S7 ·6NO ₃	149

Abreviaturas, símbolos y acrónimos

1D unidimensional	λ longitud de onda
2D bidimensional	m multiplete
3D tridimensional	M molar
Å Amstrongs (10^{-10} m)	mg miligramo
ADN ácido desoxirribonucleico	MHz megahercio
ANT antraceno	mL mililitro
BAP benzo[a]pireno	mM milimolar
°C grado centígrado	mmol milimol
COSY Correlation Spectroscopy	MS Mass Spectrometry
d doblete	MW microondas
d_{ap} doblete aparente	m/z relación masa/carga
δ desplazamiento químico (RMN)	NAP naftaleno
Δ ebullición	ORTEP Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
Δδ variación en el desplazamiento Químico (RMN)	OTf triflato
DFT Density Functional Theory (teoría del funcional de densidad)	PHE fenantreno
en etilendiamina	ppm partes por millón (RMN)
equiv. equivalente	PYR pireno
ESI Electro Spray Ionization (ionización por electrospray)	RMN Resonancia Magnética Nuclear
HAP hidrocarburo aromático policíclico	s singulete
HMBC Heteronuclear Multiple Bond Correlation	s_{an} singulete ancho
HRMS High Resolution Mass Spectrometry	s_{ap} singulete aparente
HSQC Heteronuclear Single Quantum Correlation	t triplete
Hz hercio	t. a. temperatura ambiente
J constante de acoplamiento	t_{ap} triplete aparente
kJ kilojulio	TRI trifenileno
L ligando	T temperatura
	V volumen
	\angle ángulos
	\angle_p ángulos entre planos

1 Introducción.

1.1 La química Supramolecular. Definición, orígenes y evolución.

La Química Supramolecular fue definida inicialmente por Jean-Marie Lehn como la “Química más allá de la molécula”, refiriéndose a entidades organizadas a través de la asociación de dos o más especies mediante interacciones intermoleculares.¹

Si bien es una de las áreas de la química que ha experimentado un mayor crecimiento e interés en los últimos tiempos, debido a su carácter multidisciplinar, los primeros trabajos se remontan 100 años atrás, con los estudios de Emil Fisher en reconocimiento biomolecular. Sin embargo, los orígenes de la Química Supramolecular como disciplina pueden establecerse a finales de los años sesenta y principios de los setenta, con los trabajos de Charles J. Pedersen y Jean-Marie Lehn sobre coronandos y criptandos,² respectivamente, a los que le siguen los trabajos realizados por los grupos de Curtis, Bush y Jäger en el desarrollo de estructuras macrocíclicas como receptores de cationes metálicos.³ En este contexto, también resultan clave los trabajos de Donald J. Cram en el desarrollo de la química receptor-sustrato.⁴ Como resultado de los trabajos seminales, Cram, Pedersen y Lehn recibieron el Premio Nobel de química en 1987, por “el desarrollo y uso de moléculas que presentan interacciones con alta selectividad dependientes de la estructura.”⁵

Desde entonces, la Química Supramolecular ha seguido desarrollándose con fuerza, lo que ha impulsado la síntesis de un gran número de estructuras funcionales de escala nanométrica. Hoy en día, esta disciplina no entiende de fronteras, moviéndose entre diversas áreas de la química, la física o la biología.

El gran desarrollo y potencial aplicabilidad de las ideas de la Química Supramolecular, ha llevado a que en el año 2016 el Premio Nobel de química se otorgase a los profesores Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart y Bernard L. Feringa, por “el diseño y síntesis de máquinas moleculares.” Así, la academia sueca reconoce su investigación en diferentes campos con una sintonía común centrada en el ensamblaje y reconocimiento molecular, síntesis de estructuras con nuevas topologías, desarrollo de sistemas funcionales con diversas aplicaciones o el desarrollo y síntesis de máquinas moleculares con movimientos controlados mediante estímulos externos.

Se puede decir que los tres autores han contribuido y contribuyen activamente en el desarrollo de la Química Supramolecular. Así, en 1983, Jean-Pierre Sauvage consiguió la primera síntesis dirigida de un [2]catenano,⁶ consistente en dos anillos moleculares mecánicamente entrelazados que pueden moverse libremente sin separarse el uno del otro. En 1991, Sir J. Fraser Stoddart desarrolló el primer rotaxano, cuyo anillo es capaz de trasladarse a lo largo del eje molecular mediante la aplicación de un estímulo externo.⁷ Los avances en el desarrollo de máquinas moleculares basadas en rotaxanos tienen importantes aplicaciones, como por ejemplo en la construcción de músculos artificiales (Figura 1).⁸

¹ Lehn, J.-M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 4763.

² a) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017. b) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495.

³ a) Curtis, N. F.; House, D. A. *Chem. Ind.* **1961**, 1708. b) Thompson, M. D.; Busch, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3651.

⁴ a) Cram, D. J.; Cram, J. M. *Science* **1974**, *183*, 803. b) Timko, J. M.; Helgeson, R. C.; Newcomb, M.; Gokel, G. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7097.

⁵ a) Lehn, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89. b) Cram, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009. c) Pedersen, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021.

⁶ a) Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J. P.; Kintzinger, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095. b) Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J.-P. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795. c) Sauvage, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 319. d) Sauvage, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 611.

⁷ Spencer, N.; Stoddart, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131.

⁸ Bruns, C. J.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2186.

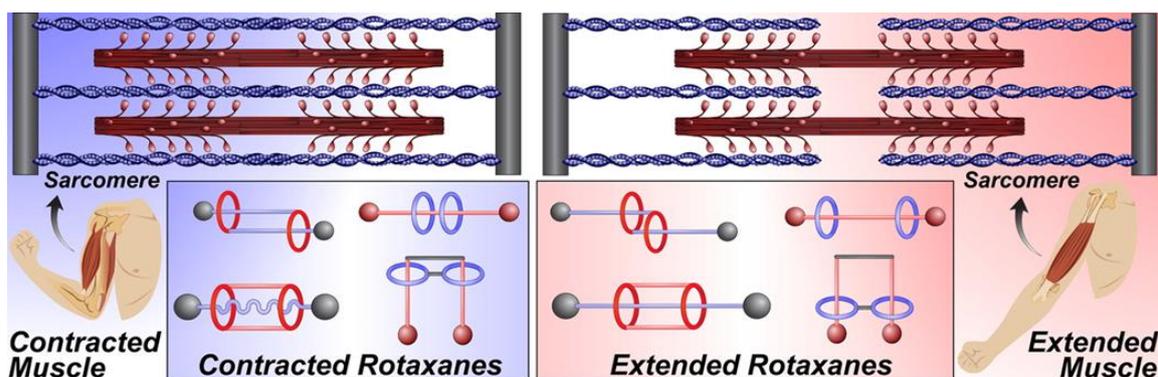


Figura 1. Movimiento de un rotaxano controlado por estímulos externos desarrollado por Stoddart.⁸

Por último, Bernard L. Feringa desarrolló en 1999 el primer motor molecular que mantiene un giro unidireccional constante que es activado mediante aplicación de luz.⁹ Hoy en día su investigación sigue muy centrada en mejorar y desarrollar este tipo de máquinas moleculares.¹⁰

En resumen, se puede decir que la Química Supramolecular es una joven disciplina científica en continuo desarrollo, despertando el interés tanto de aquellos que estudian la estructura y funcionalidad de la materia, como de investigadores interesados en el diseño de nuevos materiales o sistemas químicos funcionales, evolucionado de esta forma desde los estudios más fundamentales hasta el desarrollo de materia funcional compleja.

1.2 Autoensamblaje Supramolecular.

El término autoensamblaje,¹¹ definido por Jean-Marie Lehn como “la evolución hacia el confinamiento espacial a través de la interconexión espontánea de unos pocos o varios componentes resulta en la formación de entidades discretas o extensas a un nivel molecular o supramolecular.” De esta forma, a partir de pequeñas unidades, empleando interacciones intermoleculares y bajo condiciones de control termodinámico, es posible la preparación de supramoléculas de elevada complejidad.

Así, siguiendo esta estrategia, se pueden sintetizar estructuras de elevada masa molecular y topología compleja, lo que por otra parte resulta muy difícil desde el punto de vista de la Química Molecular, que, aunque ha permitido la síntesis de moléculas extremadamente intrincadas como el taxol, basa fundamentalmente su estrategia en la formación y ruptura de enlaces covalentes bajo control cinético.

De esta forma, en contraposición a la Química Molecular, el autoensamblaje se basa en la interacción de distintos componentes complementarios, ya sea en forma, tamaño o propiedades electrónicas. Así, la interacción entre componentes se produce en procesos bajo condiciones de equilibrio, y por tanto el sistema evolucionará resultando en la especie de mínima energía. El sistema permanecerá inalterado hasta que se produzca un cambio en las condiciones del equilibrio, como puede ser un cambio en la concentración inicial de los componentes, la temperatura o la aplicación de un estímulo externo, lo que puede conducir al sistema inicial a la especie termodinámicamente más estable en las nuevas condiciones de equilibrio. Este hecho, permite que los sistemas autoensamblados puedan autorrepararse de forma análoga a lo que ocurre en los sistemas biológicos.

⁹ Koumura, N.; Zijlstra, R. W. J.; Van Delden, R. A.; Harade, N.; Feringa, B. L. *Nature*. **1999**, *401*, 152.

¹⁰ a) Faulkner, A.; Van Leeuwen, T.; Feringa, B. L.; Wezenberg, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13597. b) Van Leeuwen, T.; Jasper, P.; Roke, D.; Wezenberg, S. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1402.

¹¹ a) Lehn, J.-M. *Comprehensive supramolecular chemistry* Ed.; Pergamon: New York, 1996. b) Balzani, V.; DeCola, L. *Supramolecular Chemistry*; Kluwer Academic Publishers: Netherlands, 1992. (c) Vögtle, F. *Supramolecular Chemistry*; Wiley: New York, 1991.

En la naturaleza se encuentran prominentes ejemplos de autoensamblaje supramolecular como la doble hélice de ADN,¹² la asociación de proteínas,¹³ la formación de componentes celulares como los ribosomas, etc., los cuales son “construidos” a partir de componentes individuales que se ensamblan a través de miles de interacciones intermoleculares para dar lugar a estructuras sumamente complejas.

Podemos decir entonces que las interacciones intermoleculares son la base de los procesos de autoensamblaje supramolecular, tanto en sistemas biológicos como sintéticos. Por lo tanto, es importante conocer los distintos tipos de interacciones para diseñar sistemas artificiales de elevada eficiencia y selectividad. Las interacciones intermoleculares reversibles utilizadas en el autoensamblaje supramolecular se pueden dividir en no covalentes y en covalentes dinámicas,¹⁴ basadas estas últimas en la utilización de enlaces covalentes donde la formación de los productos es un proceso en equilibrio. Como ya se ha comentado, y como conviene enfatizar, el uso de este tipo de interacciones involucra no solo la posibilidad de síntesis bajo control termodinámico, sino también la implementación de la autocorrección de errores en los procesos.

Dentro de las interacciones intermoleculares no covalentes se encuentran diferentes tipos que se pueden clasificar en función de su fuerza, direccionalidad y distancia o ángulo de enlace.¹⁵

Podemos, por ejemplo, hablar de interacciones electrostáticas, que se basan en la atracción o repulsión coulombiana entre cargas. Dentro de este grupo se encuentran las interacciones ion-ion, no direccionales y las, ion-dipolo y dipolo-dipolo, que sí son direccionales ya que el dipolo tiene que orientarse en una determinada dirección. Estas interacciones son la base de actuación de muchos receptores para cationes y aniones.² Un caso particular, y sumamente importante, de las interacciones dipolo-dipolo es el enlace de hidrógeno.¹⁶ La direccionalidad de este tipo de enlace y su fortaleza (4-120 KJ mol⁻¹) la hacen muy útil en química supramolecular (Figura 2). Las Fuerzas de Van der Waals¹⁷ también son un caso especial de interacciones dipolo inducido-dipolo inducido. Al ser fuerzas no direccionales y de baja intensidad son poco útiles en la construcción de agregados moleculares, pero contribuyen con otras fuerzas en la estabilización global del agregado.

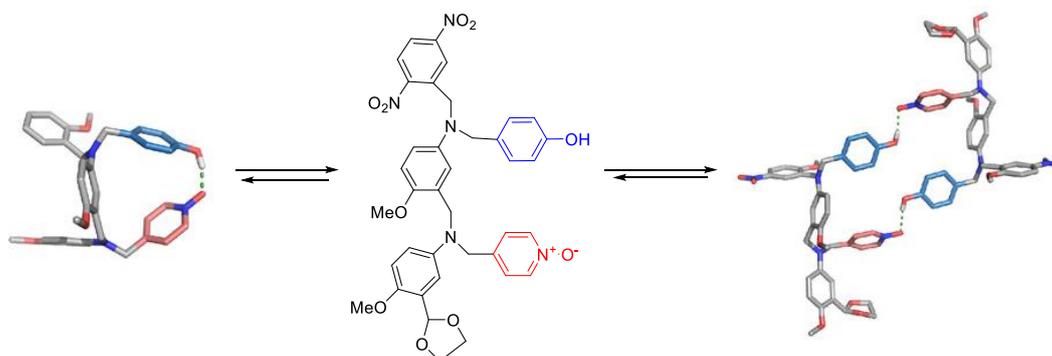


Figura 2. Formación de una estructura supramolecular mediante el uso de enlaces de hidrógeno.¹⁸

¹² Watson, J. D.; Crick, F. H. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1953**, *18*, 123.

¹³ Creighton, T. E. *Proteins: Structures and Molecular Properties*; Freeman: New York, 1984; Cap. 4.

¹⁴ Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898.

¹⁵ a) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, 1995. b) Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K. *Supramolecular Chemistry*; Oxford, 1999.

¹⁶ a) Kazuo, M.; Hironobu, K.; Koichiso, Y.; Junichi, N. *Jpn. Kokui Tokyo Koho* **1979**, *79*, 588. b) Whitesides, G. M.; Simanek, E. E.; Mathias, J. P.; Seto, C. T.; Chin, D. N.; Mammen, M.; Gordon, D. M. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 37.

¹⁷ Matsuno, T.; Sato, S.; Yokoyama, A.; Kamata, S.; Isobe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15339.

¹⁸ Villanueva-Núñez, D.; Iadevaia, G.; Stross, A. E.; Jinks, M. A.; Swain, J. A.; Hunter, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6654.

Otro grupo importante dentro de las interacciones no covalentes lo constituyen las interacciones π - π , siendo de especial relevancia las que se producen entre anillos π -deficientes y π -excedentes. Estas interacciones han sido muy bien racionalizadas mediante el modelo desarrollado por Hunter y Sanders.¹⁹

Debido a las conocidas particularidades del agua como disolvente, en medio acuoso la mayoría de interacciones no covalentes anteriormente comentadas pierden gran parte de su eficacia, pasando a depender, la asociación de moléculas apolares en medio acuoso, de las denominadas interacciones hidrofóbicas. Así, las moléculas de agua en el interior de una cavidad hidrofóbica son desplazadas con la entrada de un sustrato. Este desplazamiento produce un incremento favorable de la entropía y de la entalpía, debido a que los enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua en el interior de la cavidad no son tan efectivos como los que se establecen fuera de la cavidad.²⁰

La naturaleza de los enlaces covalentes reversibles que se están empleando en el campo de la química supramolecular empieza a ser muy variada (Figura 3),¹⁴ pero, sin duda, la estrategia más productiva en esta dirección consiste en la utilización de enlaces covalentes dativos en procesos de autoensamblaje dirigidos por centros metálicos.

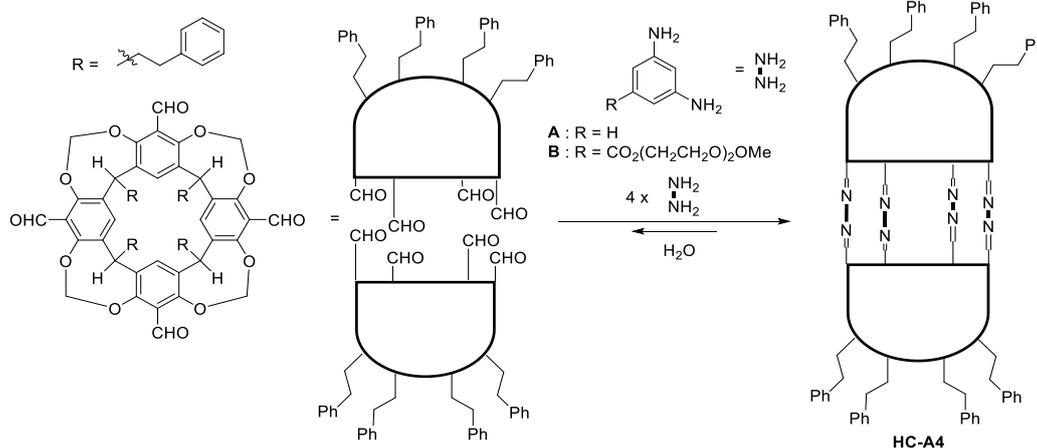


Figura 3. Formación de una cápsula supramolecular mediante enlaces covalentes reversibles de tipo imina.¹⁴

La principal ventaja del autoensamblaje ya se ha comentado, y es la capacidad de estos sistemas para autorrepararse. Otra de las grandes ventajas es que, a partir de unos pocos componentes de partida, se pueden lograr de una forma muy eficaz estructuras de gran tamaño y complejidad. Estas nuevas estructuras autoensambladas son muy interesantes en cuanto a sus aplicaciones (electrónicas, fotónicas, magnéticas, catalíticas, etc.), ya que pueden poseer propiedades de las que carecen las unidades que las forman.

Los primeros ejemplos de autoensamblaje se basan en interacciones mediante enlaces de hidrógeno,²¹ pero a partir de ahí surgieron más ejemplos de autoensamblaje donde se emplean otro tipo de interacciones intermoleculares como, por ejemplo, los primeros trabajos sobre

¹⁹ Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.

²⁰ Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J. *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 521.

²¹ a) Hamilton, A. D. *Comprehensive supramolecular chemistry*; Lehn, J.-M., Ed.; Pergamon: New York, 1996; vol. 9; cap. 18. b) Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382. c) Etter, M. C.; Urbaničzyk-Lipkowska, Z.; Jahn, D. A.; Frye, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5871. d) Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120.

catenanos y rotaxanos desarrollados por Stoddart (Figura 4), basados fundamentalmente en interacciones π - π .²²

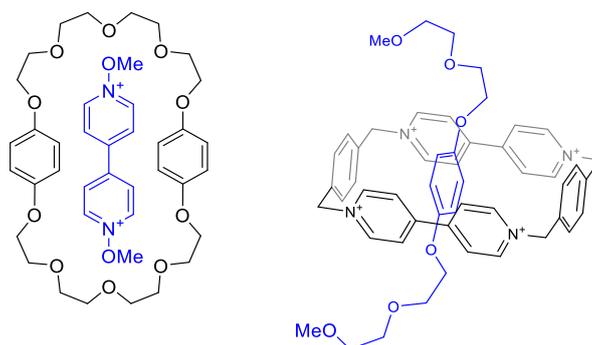


Figura 4. Pseudorotaxanos desarrollados por Stoddart.²²

Hoy en día, el autoensamblaje dirigido por centros metálicos es una estrategia que permite un fácil control sobre el diseño de estructuras en dos y tres dimensiones. Debido a la importancia de este tipo de interacción y teniendo en cuenta que los resultados presentados en esta memoria se basan en esta estrategia de síntesis, en el siguiente apartado se comentarán en detalle tanto sus fundamentos como sus características.

1.3 Autoensamblaje dirigido por centros metálicos.

Los complejos de coordinación metálicos son muy utilizados, en combinación con ligandos orgánicos, para generar estructuras supramoleculares mediante la formación de enlaces de coordinación, siendo una de las áreas más exploradas en Química Supramolecular en los últimos treinta años.

Un ejemplo pionero de macrociclo formado por enlaces de coordinación, fue el obtenido por el grupo de Verkade en 1983,²³ donde mezclando una bisfosfina como ligando puente con Cr, Mo o W, obtuvieron anillos tetranucleares (Figura 5). A partir de la década de los 90, Fujita²⁴ y Stang²⁵ ofrecieron ejemplos de diseño de cuadrados supramoleculares con Pd (II) y Pt (II). En las dos siguientes décadas se desarrollaron varias metodologías para el diseño de polígonos, poliedros y prismas, llevados a cabo, entre otros, por los grupos de Stang,²⁶ Raymond,²⁷ o Fujita.²⁸ A partir de los cuadrados llegaron ideas para generar triángulos,²⁹ rectángulos,³⁰ y polígonos de mayor tamaño,³¹ además de extenderse el diseño a estructuras en 3D, como tetraedros,³² o cubos.³³

²² Gillard, R. E.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1933.

²³ Stricklen, P.; Verkade, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2494.

²⁴ Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645.

²⁵ Stang, P. J.; Cao, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981.

²⁶ Li, S.-S.; Northrop, B. H.; Yuan, Q.-H.; Wan, L.-J.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *42*, 249.

²⁷ Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1650.

²⁸ a) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418. b) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369.

²⁹ Zangrando, E.; Casanova, M.; Alessio, E. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 4979.

³⁰ a) Wurthner, F.; You, C.-C.; Saha-Moller, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 133. b) Thanasekaran, P.; Liao, R.-T.; Liu, Y.-H.; Rajendran, T.; Rajagopal, S.; Lu, K.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1085.

³¹ a) Stang, P. J.; Persky, N. E.; Manna, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4777. b) Leininger, S.; Schmitz, M.; Stang, P. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1921.

³² a) Saalfrank, R. W.; Stark, A.; Bremer, M.; Hummel, H.-U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 311. b) Beissel, T.; Powers, R. E.; Raymond, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1084. c) Ward, M. D. *Chem. Commun.* **2009**, *30*, 4487.

³³ a) Roche, S.; Haslam, C.; Heath, S. L.; Thomas, J. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1681. b) Lang, J.-P.; Xu, Q.-F.; Chen, Z.-N.; Abrahams, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12682.

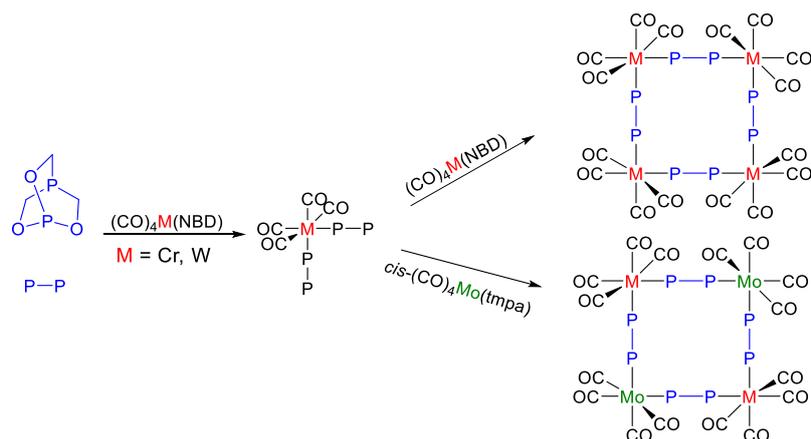


Figura 5. Primer ejemplo de macrociclo obtenido por el grupo de Verkade.²³

Los procesos de autoensamblaje dirigidos por enlaces covalentes dativos ofrecen importantes ventajas debido a las características de los iones metálicos. Los cationes metálicos más utilizados en la química supramolecular son los metales de transición de los últimos grupos y de los grupos principales. Estos elementos tienen frecuentemente una geometría específica en su esfera de coordinación y, de esta forma, se puede controlar y predecir de forma eficaz la geometría de la molécula. Por otro lado, el uso de complejos planocuadrados u octaédricos como vértices de estructuras macrocíclicas ofrece el acceso a ángulos de 90° , no disponibles en la química del carbono o de cualquier otro elemento del bloque p.³⁴

Otra importante propiedad de las interacciones metal-ligando es el distinto grado de labilidad que pueden poseer (velocidad relativa al intercambio de ligandos), proporcionando un intervalo de estabilidades cinéticas que permite la obtención de productos cinéticos o termodinámicos en función del centro metálico elegido y las condiciones de reacción. Además, el producto final de estos procesos de ensamblaje puede presentar interesantes propiedades asociadas al centro metálico como magnetismo,³⁵ actividad redox,³⁶ luminiscencia,³⁷ etc. Así, los mencionados metales pueden ensamblarse con varios ligandos rígidos o flexibles, dando lugar a diferentes estructuras.

La estrategia más habitual dentro del ensamblaje dirigido por centros metálicos se basa en el uso de enlaces direccionales, que combinan diversos elementos estructurales para formar el agregado final. Esta estrategia emplea unidades dadoras yceptoras complementarias, donde las unidades dadoras generalmente son ligandos orgánicos con dos o más puntos de enlace orientados entre sí entre 0° y 180° ; y las unidades receptoras son centros metálicos con posiciones de coordinación disponibles. Mediante el empleo de esta estrategia se pueden obtener numerosas estructuras en 2D (Figura 6a), mientras que el empleo de unidades lineales y angulares con más de dos puntos de enlace permiten la obtención de estructuras 3D (Figura 6b) como pirámides, prismas y cubos.

³⁴ Jones, C. J. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 289.

³⁵ a) Padilla, J.; Gatteschi, D.; Chaudhuri, P. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 260, 217. b) Pardo, E.; Ruíz-García, R.; Lloret, F.; Julve, M.; Cano, J.; Pasán, J.; Ruíz-Pérez, C.; Filali, Y.; Chamoreau, L.-M.; Journaux, Y. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 4504. c) Ni, Z. H.; Tao, J.; Werndofer, W.; Cui, A.-L.; Kou, H.-Z. *Dalton Trans.* **2009**, 2788. d) Palacios, M. A.; Rodríguez-Diéguez, A.; Sironi, A.; Herrera, J. M.; Mota, A. J.; Cano, J.; Colacio, E. *Dalton Trans.* **2009**, 8538. e) Colacio, E.; Palacios, M. A.; Rodríguez-Diéguez, A.; Mota, A. J.; Herrera, J. M.; Choquesillo-Lazarte, D.; Clérac, R. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 1826.

³⁶ a) Maquillan, F. S.; Chen, H.; Hamor, T. A.; Jones, C. J. *Polyhedron* **1996**, 15, 3909. b) Dinolfo, P. H.; Hupp, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16814. c) Dinolfo, P. H.; Williams, M. E.; Stern, C. L.; Hupp, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12989. d) Dinolfo, P. H.; Coropceanu, V.; Brédas, J.-L.; Hupp, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12592.

³⁷ a) Slone, R. V.; Yoon, D. I.; Calhoun, R. M.; Hupp, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11813. b) Lin, R.; Yip, J. H. K. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 4423. c) Cooke, M. W.; Chartrand, D.; Hanan, G. B. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 903.

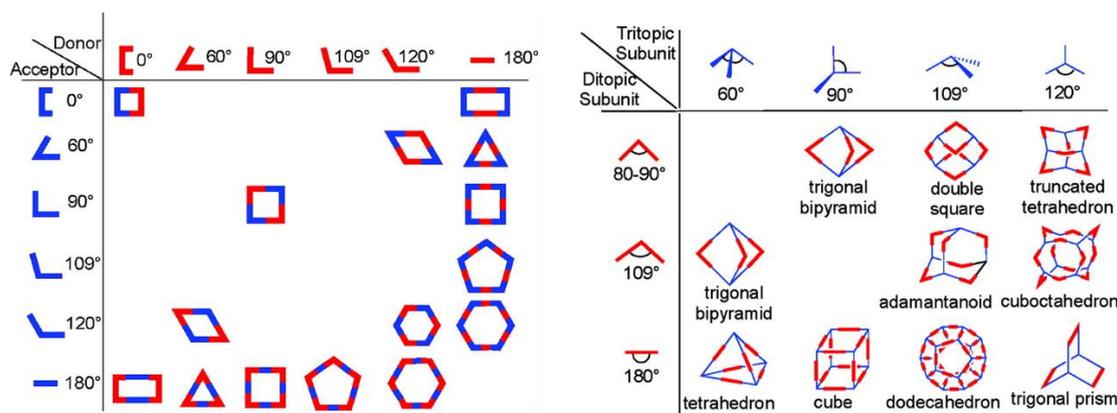


Figura 6. Estrategia para la obtención de estructuras 2D y 3D.³⁸

Los procesos de autoensamblaje dirigidos por centros metálicos han permitido también la síntesis de nudos moleculares menos habituales como: *trefoil knot*,³⁹ el *pentafoil knot*,⁴⁰ el *nudo de Borromeo*⁴¹ o la *Estrella de David*.⁴⁰

1.4 Autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).

El autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) constituye la estrategia sintética de las estructuras preparadas en esta memoria, por lo que se procederá a discutir en detalle sus características.

En el grupo diez de la tabla periódica se encuentran el níquel, paladio y platino. En los compuestos de coordinación de estos metales el estado de oxidación que presentan generalmente suele ser +2, obteniéndose complejos planocuatros para el Pd (II) y el Pt (II), y tetraédricos para el Ni (II). En particular, resultan muy atractivos el Pd (II) y el Pt (II),⁴² ya que presentan compuestos de coordinación muy estables al aire y al agua, y enlaces de coordinación con una labilidad de moderada a baja (frente a los complejos de Ni (II) que son muy lábiles).

El diagrama de energía originado mediante la Teoría de Orbitales Moleculares (TOM) explica por qué los cationes de los metales de transición con configuración d^8 tienen tendencia a formar complejos planocuatros. Este tipo de complejos presenta cuatro orbitales moleculares enlazantes ocupados, de carácter similar a los ligandos, ya que cada ligando contribuye con un par de electrones. En el centro del diagrama aparecen otros cuatro orbitales moleculares, tres no enlazantes ($b2g$ y eg) y uno ligeramente antienlazante ($a1g$). Para realizar este diagrama sólo se tienen en cuenta los enlaces σ y no se tienen en cuenta las interacciones π , por tanto, la energía de estos orbitales puede variar dependiendo de cada sistema. A continuación, se encuentra el primer orbital antienlazante ($b1g^*$), de energía superior a los cuatro orbitales centrales. La adición de un ligando supone que el par de electrones pasa a este orbital, lo que explica que se requiera una energía de activación alta, debido a lo cual este enlace es relativamente inerte (Figura 7).

³⁸ Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810.

³⁹ Barin, G.; Forgan, R. S.; Stoddart, J. F. *Proc. R. Soc. A.* **2012**, *468*, 2849.

⁴⁰ Ayme, J. F.; Beves, J. E.; Campbell, C. J.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1700.

⁴¹ Schalley, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4399.

⁴² Fujita, M.; Ogura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1471.

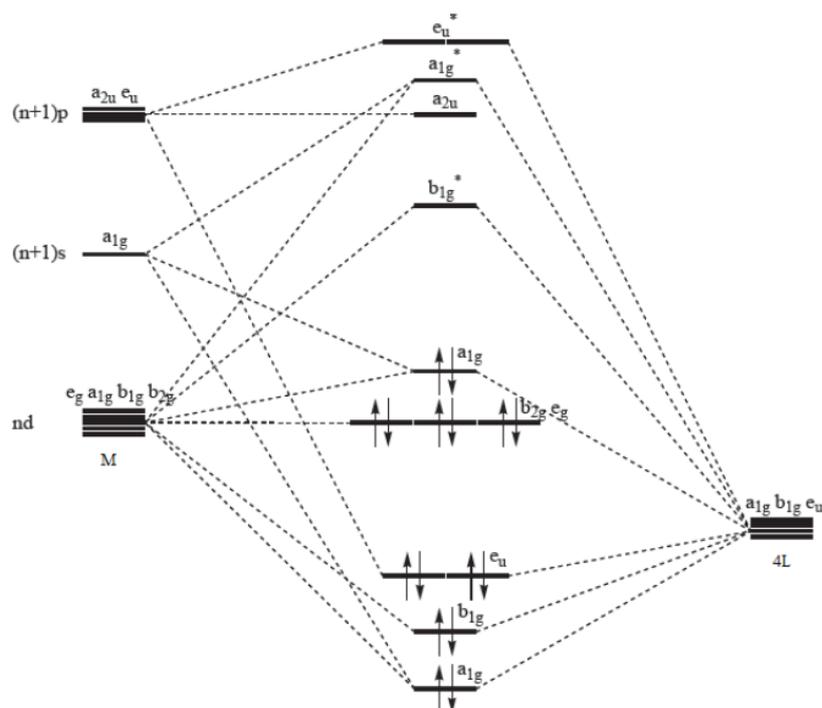


Figura 7. Diagrama de orbitales moleculares para un complejo planocuadrado con simetría D_{4h} .

A medida que se baja en el grupo, la energía entre los orbitales ocupados y los desocupados aumenta, lo que explica el orden de Ni (II) > Pd (II) > Pt (II) en referencia a su labilidad.

1.4.1 Complejos metálicos de Pd (II) y Pt (II) en procesos de autoensamblaje supramolecular.

Los complejos de Pd (II) y Pt (II) son muy utilizados en combinación con ligandos piridínicos y constituye uno de los sistemas más estudiados de toda la química supramolecular. De este modo, los complejos metálicos de Pd (II) y Pt (II) más utilizados son aquellos que presentan un ligando quelatante en posición *cis*, de forma que se mantienen las otras dos posiciones *cis* coordinadas por ligandos fácilmente desplazables. Con esta estrategia están disponibles ángulos de enlace próximos a 90° , difícilmente accesibles mediante química covalente.

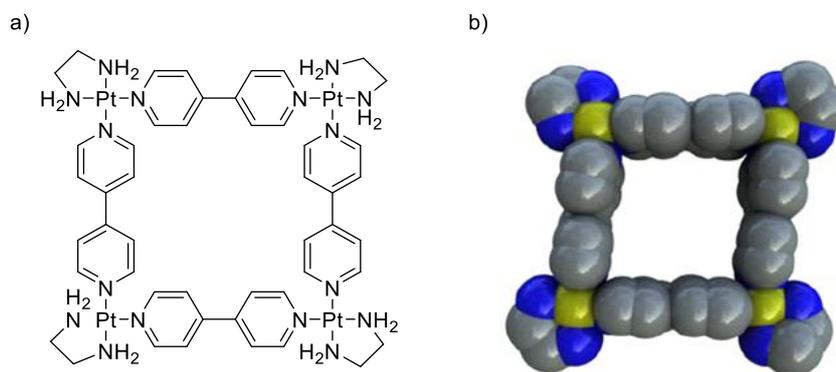
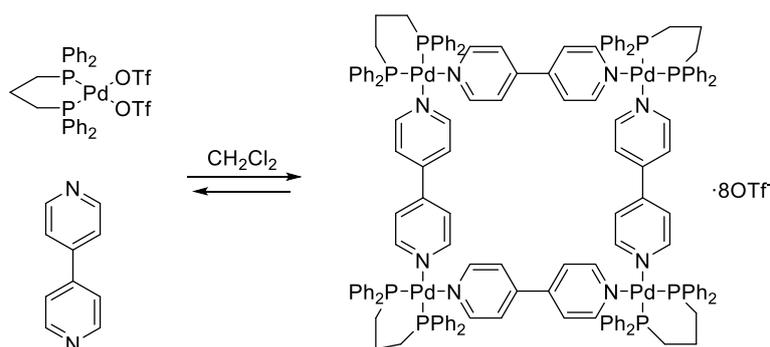


Figura 8. a) Estructura del primer metalociclo reportado por Fujita. b) Estructura cristalina del mismo, en la que se puede apreciar la cavidad central.

Los primeros ejemplos de estructuras ensambladas con Pd (II) datan de 1990 y 1991, cuando Fujita *et al.* publican la formación de tetrámeros cíclicos mediante la reacción de un ligando puente no quelatante (4,4'-bipiridina) y un complejo de Pd (II) con dos posiciones *cis* lábiles (Figura 8). El ligando 4,4'-bipiridina presenta sus átomos dadores separados 180° mientras que el

centro metálico de Pd (II) tiene dos posiciones de coordinación disponibles separadas 90°. La combinación de este ligando con el centro metálico genera una estructura en forma de cuadrado en donde sus esquinas están formadas por el complejo metálico. En el proceso de ensamblaje el centro metálico conserva su ligando quelatante, mientras que los ligandos lábiles de las otras dos posiciones *cis* son fácilmente desplazables por la 4,4'-bipiridina. Resulta interesante resaltar que los metalociclos resultantes presentan una cavidad idónea para complejar compuestos orgánicos aromáticos en medio acuoso.^{24,43}

En general, la mayoría de los metalociclos y metalocajas obtenidos en procesos de autoensamblaje se caracterizan por poseer un elevado número de cargas, debidas al uso de ligandos neutros o catiónicos con iones metálicos oxidados. Esto afecta a su solubilidad y a su capacidad para actuar como receptores de diferentes compuestos.



Esquema 1. Autoensamblaje de un metalociclo de Pd (II) y ligandos piridínicos en disolvente orgánico.

Posteriormente a los seminales trabajos de Fujita, Stang *et al.* obtuvieron una estructura muy similar en disolvente orgánico (CH_2Cl_2), utilizando complejos de paladio y platino con fosfinas como ligandos cinéticamente inertes, y trifatos como ligandos desplazables (Esquema 1). Este hecho confiere a las estructuras obtenidas una elevada solubilidad en disolventes orgánicos como acetona, diclorometano, acetonitrilo e incluso metanol, pero los hace insolubles en agua. Estos trabajos, que se pueden considerar como complementarios a los trabajos del profesor Fujita, ponen de manifiesto la versatilidad de los procesos de autoensamblaje de ligandos piridínicos y centros metálicos de Pd (II) y Pt (II), al no estar restringidos al medio acuoso.^{25,44}

Además de cuadrados moleculares, también se encuentran ejemplos de triángulos (Figura 9, a y b)⁴⁵ y rectángulos moleculares ensamblados con centros metálicos de Pd (II) y Pt (II). El diseño y síntesis de rectángulos moleculares es muy interesante debido a sus propiedades. Sin embargo, a pesar de su simple topología, la síntesis de rectángulos moleculares no es sencilla. En los últimos años, varios grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en la preparación de rectángulos autoensamblados mediante diversas estrategias. Stang *et al.* hacen uso de un clip molecular de platino que mediante el ensamblaje con ligandos ditópicos conduce a la formación del rectángulo que se muestra en la Figura 9, c.⁴⁶

⁴³ Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5589.

⁴⁴ Stang, P. J.; Cao, D. H.; Saito, S.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6273.

⁴⁵ a) Kryshchenko, Y. K.; Seidel, S. R.; Arif, A. M.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5193. b) Qin, Z.; Jennings, M. C.; Puddephatt, R. J. *Chem. Commun.* **2001**, 2676. c) Qin, Z.; Jennings, M. C.; Puddephatt, R. J. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 1956.

⁴⁶ Kuehl, C. J.; Huang, S. D.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9634.

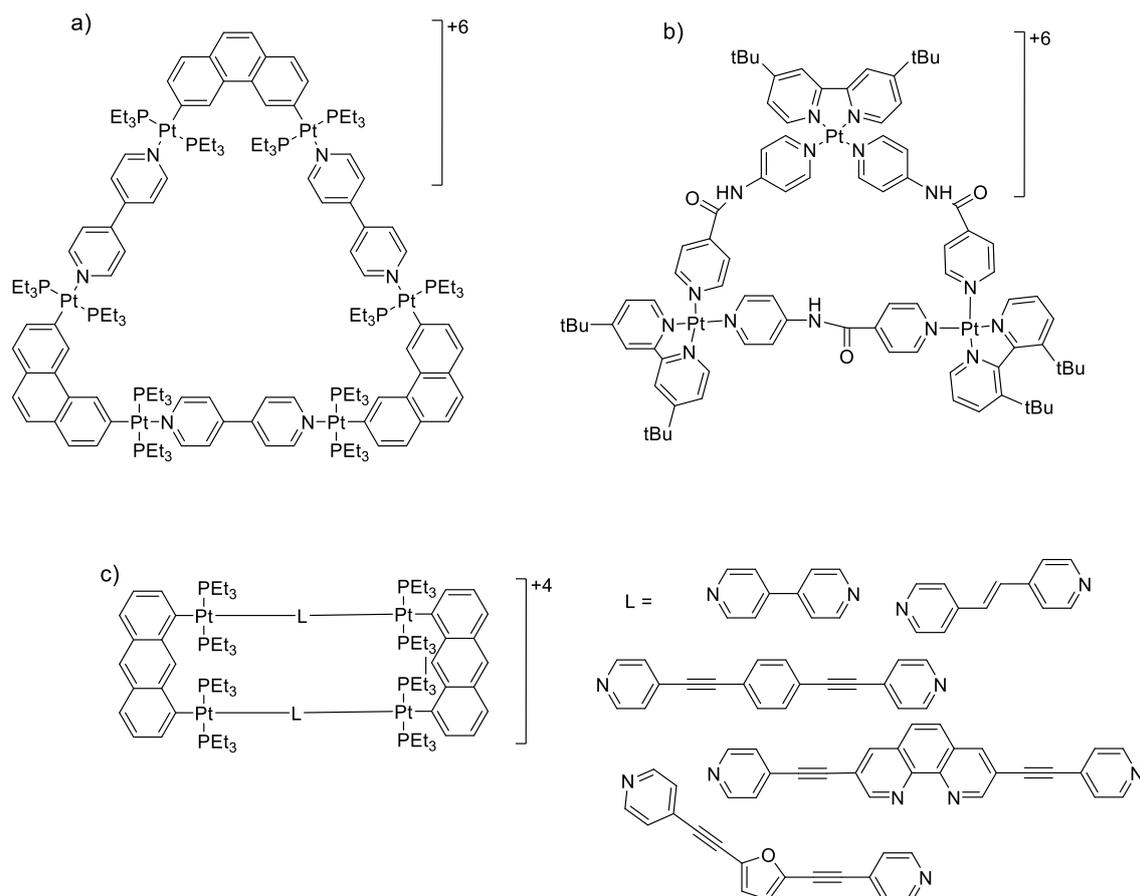


Figura 9. Ejemplos de triángulos y rectángulos ensamblados con centros metálicos de Pt (II).

El uso del autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) también permite la fácil preparación bajo control termodinámico de estructuras 3D y moléculas mecánicamente entrelazadas.

En la última década se han diseñado estrategias para la preparación de estructuras 3D de alta simetría, como los tetraedros, octaedros, cubos, dodecaedros e icosaedros. La primera síntesis de un tetraedro truncado fue publicada por Fujita *et al.* en 1995 (Figura 10, a)⁴⁷ haciendo uso de la estrategia de “*molecular panelling*”. A este trabajo le siguen los presentados por Stang *et al.* que diseñaron un tetraedro truncado mediante el ensamblaje de una subunidad tritópica plana de 120° con una subunidad ditópica de 90° (centro metálico de Pd (II) o Pt (II)) para formar las esquinas del tetraedro (Figura 10, b).⁴⁸

⁴⁷ Kusukawa, T.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13576.

⁴⁸ Leininger, S.; Fan, J.; Schmitz, M.; Stang, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2000**, *97*, 1380.

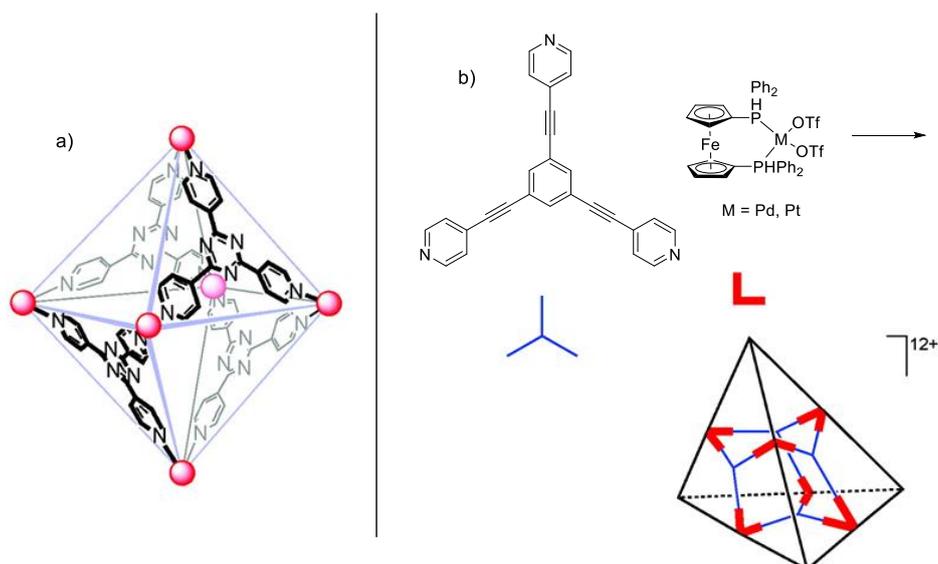


Figura 10. a) Tetraedro obtenido por el grupo de Fujita y b) tetraedro obtenido por el grupo de Stang.

Seguindo estas estrategias, Fujita *et al.* describen la síntesis de una estructura supramolecular cúbica (M₆L₁₂) combinando conectores ditópicos de 90° con centros metálicos de Pd (II) como aceptores tetratópicos (Figura 11).⁴⁹

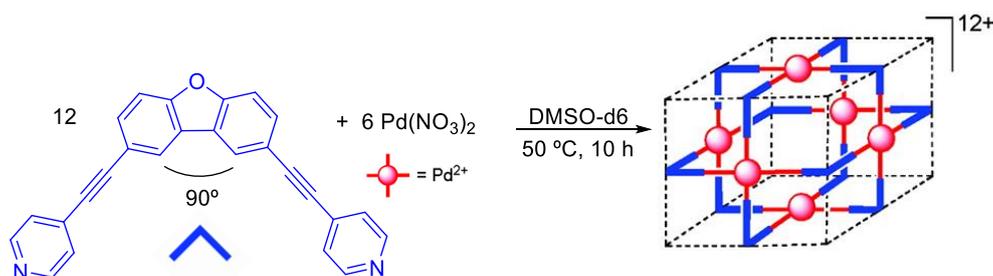


Figura 11. Cubo Supramolecular ensamblado por el grupo de Fujita.

La síntesis de octaedros supramoleculares mediante autoensamblaje con centros metálicos es compleja. Algunos ejemplos de este tipo de estructuras son los octaedros diseñados por Shionoya *et al.* a partir de una serie de iones divalentes de metales de transición unidos a ligandos ditópicos.⁵⁰ Otro ejemplo lo presenta el grupo de Müller y colaboradores que consiguen el ensamblaje de un octaedro mediante una reacción en un solo paso entre el PdCl₂, Et₄NCl, 5,5'-dietilbarbiturato sódico y trietilamina, en acetonitrilo a temperatura ambiente (Figura 12).⁵¹

⁴⁹ Suzuki, K.; Tominaga, M.; Kawano, M.; Fujita, M. *Chem. Commun.* **2009**, 1638.

⁵⁰ Hiraoka, S.; Harano, K.; Shiro, M.; Ozawa, Y.; Yasuda, N.; Toriumi, K.; Shionoya, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6488.

⁵¹ Müller, I. M.; Spillmann, S.; Franck, H.; Pietschnig, R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2207.

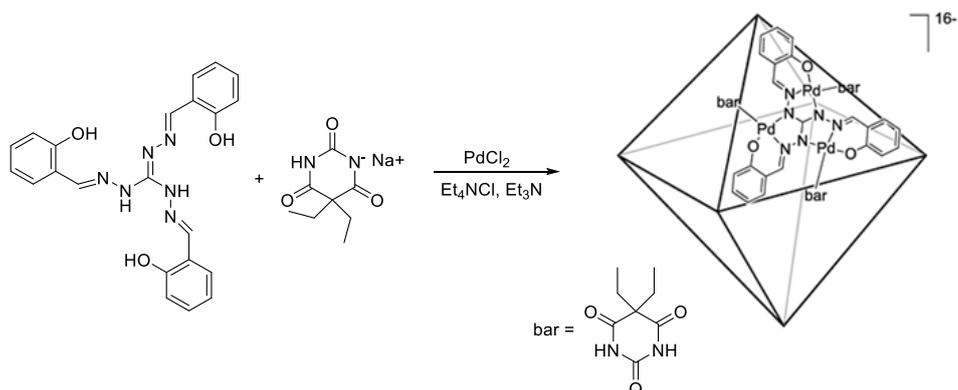


Figura 12. Octaedro diseñado por el grupo de Müller.

Es muy interesante la estructura desarrollada por el grupo de Stang de un cubooctaedro⁵² (poliedro que combina caras triangulares y cuadradas), ya que se encuentran muy pocos ejemplos de este tipo de estructuras en la literatura (Figura 13). Además de los ejemplos aquí citados, se encuentran ejemplos en la bibliografía de ensamblados moleculares con forma de bipirámide trigonal,^{53 y 54} así como de prismas triangulares⁵⁵ y prismas tetragonales.⁵⁶

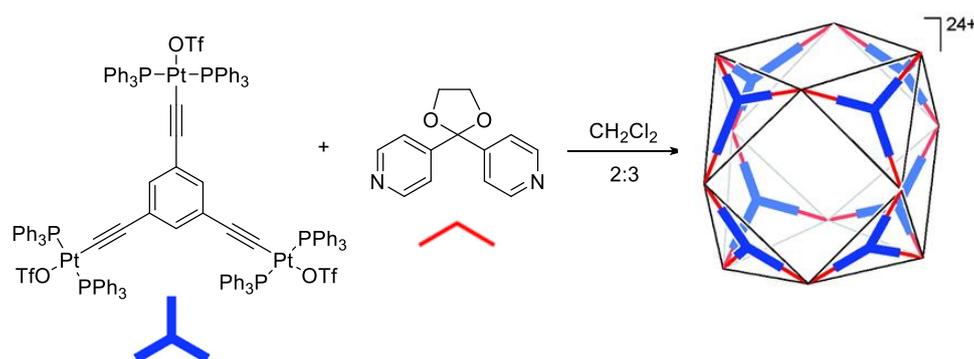


Figura 13. Cubooctaedro diseñado por Stang *et al.*

Las moléculas mecánicamente entrelazadas son ampliamente estudiadas en Química Supramolecular debido al potencial que presentan en la construcción de maquinaria molecular.

Dentro de las moléculas mecánicamente entrelazadas se encuentran los [n]catenanos, rotaxanos y pseudorotaxanos, y los nudos moleculares.

Un [n]catenano es un agregado molecular formado por dos anillos enlazados de forma mecánica, mientras que un rotaxano se compone de un componente lineal y otro cíclico enlazados entre sí, también, de forma mecánica. Por último, los nudos moleculares son análogos a los nudos macroscópicos y se definen matemáticamente como curvas cerradas sin intersecciones en un espacio tridimensional.

Como ya se ha comentado en el primer punto de la introducción, el químico francés Jean-Pierre Sauvage fue el primero en obtener un [2]catenano de forma eficiente, usando Cu (I) como

⁵² Olenyuk, B.; Whiteford, J. A.; Fechtenkotter, A.; Stang, P. J. *Nature* **1999**, 398, 796.

⁵³ Fujita, M.; Nagao, S.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1649.

⁵⁴ Radhakrishnan, U.; Schweiger, M.; Stang, P. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3141.

⁵⁵ a) Kumazawa, K.; Biradha, K.; Kusakawa, T.; Okano, T.; Fujita, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 3909. b) Kuehl, C. J.; Yamamoto, T.; Seidel, S. R.; Stang, P. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 913.

⁵⁶ Barbour, L. J.; Orr, G. W.; Atwood, J. L. *Nature* **1998**, 393, 671.

plantilla.⁶ De esta forma, se abrió un amplio campo para la síntesis de catenanos y rotaxanos con rendimientos favorables.

Puesto que las estructuras supramoleculares que se están comentando en este apartado están formadas por centros metálicos de Pd (II) o Pt (II), cabe destacar la diferencia de labilidad entre los enlaces N-Pd y N-Pt. El enlace de coordinación N-Pd es lábil a temperatura ambiente, permitiendo llevar a cabo el proceso sintético en condiciones suaves bajo control termodinámico, y se adapta a los cambios surgidos en el medio que alteran el equilibrio. Sin embargo, el enlace N-Pt es inerte a temperatura ambiente, siendo necesarias condiciones de reacción más extremas para llevar a cabo el autoensamblaje, como tiempos de reacción más prolongados y temperaturas altas. Así, se puede conseguir labilizar bajo ciertas condiciones el enlace N-Pt, y alcanzar condiciones de control termodinámico. Debido al doble comportamiento observado en la labilidad del enlace N-Pt, surge una estrategia conocida como “*Molecular Lock*”,⁵⁷ muy utilizada en la síntesis y caracterización de estructuras ensambladas con centros metálicos de Pt, y que ha sido desarrollada por el grupo del profesor Fujita (Figura 14).

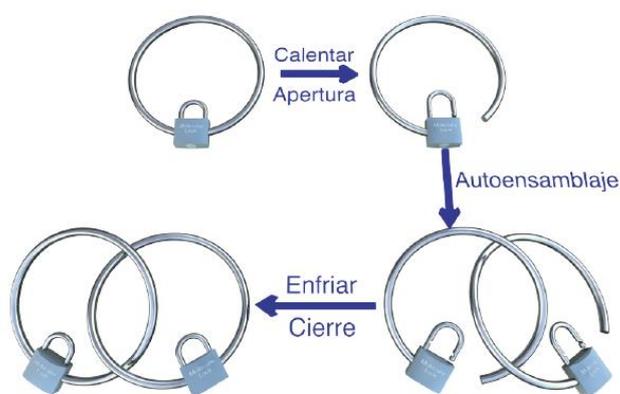


Figura 14. Representación de la estrategia “*Molecular Lock*”.⁵⁷

La mencionada estrategia se fundamenta en el hecho de que los enlaces metal-ligando que son cinéticamente inertes pueden labilizarse tras la aplicación de un estímulo externo, lo que se conoce como *labilización temporal*. De esta forma, después de la aplicación del estímulo el enlace metal-ligando se vuelve lábil y conduce al ensamblaje de la estructura termodinámicamente más estable. Tras dejar de aplicar este estímulo, el enlace se vuelve de nuevo inerte bloqueando la estructura obtenida, lo que permite su aislamiento y caracterización.

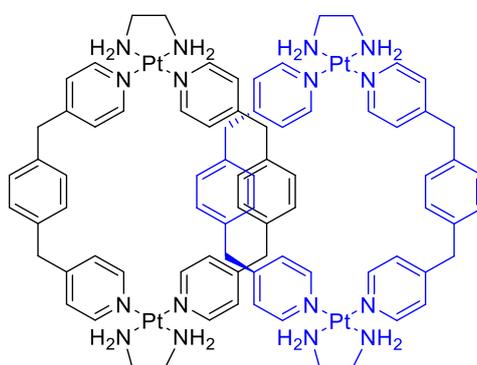


Figura 15. [2]catenano obtenido por Fujita *et al.* mediante la estrategia de “*Molecular Lock*”.⁵⁸

⁵⁷ a) Fujita, M. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 53. b) Yu, S. Y.; Huang, H.; Liu, H. B.; Chen, Z. N.; Zhang, R. B.; Fujita, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 686.

Fujita *et al.* utilizaron inicialmente esta estrategia para la obtención de un [2]catenano de platino (Figura 15).⁵⁸ En este caso, el enlace N-Pt se labiliza calentando a elevadas temperaturas y en presencia de nitrato sódico, lo que permite obtener la especie de control termodinámico. Cuando el sistema se enfría a temperatura ambiente, y se elimina la sal, el enlace se vuelve inerte y la especie ensamblada se mantiene a temperatura ambiente.

Además del aumento de temperatura, existen otros métodos de *labilización temporal*,⁵⁹ como molienda a temperatura ambiente, o mediante irradiación de luz ultravioleta.

La síntesis de moléculas mecánicamente entrelazadas a través del ensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd (II) y Pt (II), ha permitido obtener estructuras con topologías muy interesantes. Así, se han obtenido además de los ya comentados catenanos y rotaxanos, de los cuales existe una amplia variedad, nudos moleculares menos habituales como un doble “*trefoil knot*”,⁶⁰ o el *nudo de Salomón* (Figura 16).⁶¹

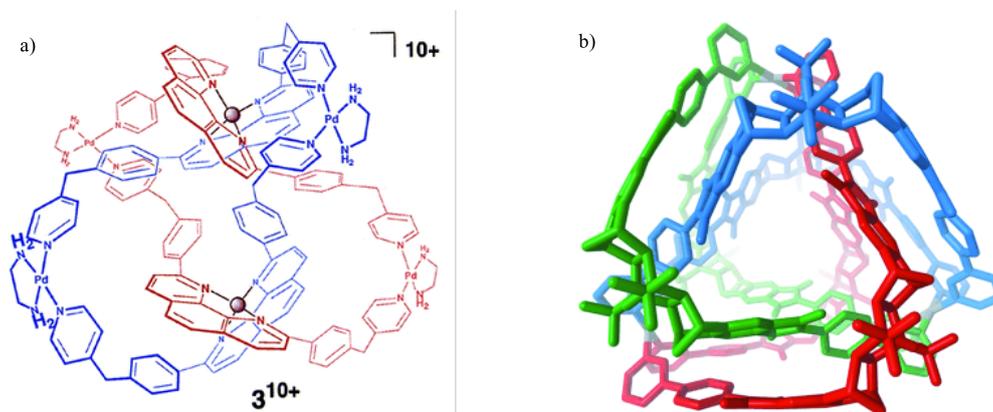


Figura 16. Ejemplos de a) *nudo de Salomón* y b) doble “*trefoil knot*”.

1.5 Procesos de autclasificación. Definición y clasificación. Sistemas autclasificados mediante autoensamblaje dirigido por centros metálicos.

Los procesos biológicos que sustentan la vida en nuestro planeta son capaces de funcionar bajo condiciones extremas, donde las diferentes biomoléculas, requeridas para llevar a cabo funciones selectivas, tienen que convivir con multitud de agentes que compiten por el mismo objetivo. Este alto grado de selectividad depende de las instrucciones moleculares que se encuentran en la estructura química de las especies que interactúan (forma y tamaño, complementariedad de enlaces de hidrógeno, efectos estéricos, interacciones metal-ligando, procesos de transferencia de carga). Además, a partir de un limitado número de otros bloques de construcción (azúcares, aminoácidos, lípidos, etc. ...), la naturaleza es capaz de crear polímeros de diversa estructura y funcionalidad, capaces de ensamblar a estructuras tremendamente complejas como la célula y, en definitiva, todas las formas de vida conocidas.

Por otra parte, los sistemas artificiales de ensamblaje han sido estudiados generalmente de una manera aislada. Aun así, el avance en las técnicas analíticas ha permitido que hoy en día estos procesos se estudien en mezcla multicomponente, tratando de indagar en el por qué unas

⁵⁸ M. Fujita, F. Ibukuro, K. Yamaguchi, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4175.

⁵⁹ a) Orita, A.; Jiang, L.; Nakano, T.; Ma, N.; Otera, J. *Chem. Commun.* **2002**, 1362. b) Yamashita, K. I.; Kawano, M.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1850.

⁶⁰ Engelhard, D. M.; Sabrina, F.; Groho, K.; John, M.; Clever, G. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4747.

⁶¹ Ibukuro, F.; Fujita, M.; Yamaguchi, M.; Sauvage, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11014.

moléculas se ignoran o se reconocen dentro de una mezcla compleja para formar agregados moleculares.⁶²

En este contexto, el término autoclasificación (*self-sorting*), ha sido definido por Isaacs⁶³ como “*the ability to efficiently distinguish between self and nonself*”, sin traducción sencilla al castellano, pero que se podría adecuar al fenómeno químico por el cual una sustancia es capaz de distinguir eficientemente entre sí misma y el resto de elementos de una mezcla multicomponente. Estos sistemas se pueden dividir en aquellos bajo control termodinámico o cinético, en función de si los sistemas establecen un equilibrio termodinámico o no. De esta forma, Isaacs *et al.* describen estos procesos en función de si el reconocimiento se produce entre moléculas diferentes, lo que se conoce como *autoclasificación social*, o si se produce entre una molécula consigo misma, lo que se conoce como *autoclasificación narcisista*.⁶⁴ Recientemente, Schalley *et al.*,⁶⁵ han hecho una clasificación más pormenorizada de los procesos sociales, distinguiendo entre *autoclasificación social integrativa y no integrativa*. Así, en los procesos integrativos, los componentes de la mezcla se unen entre sí para formar una única especie, mientras que en los procesos no integrativos se obtiene más de un producto final. En la Figura 17 se muestra de una forma visual la división de los distintos procesos de autoclasificación.

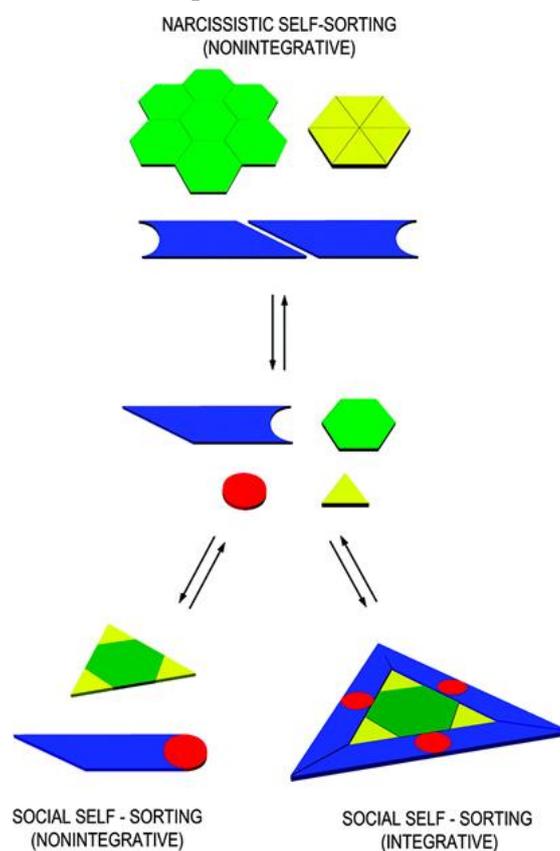


Figura 17. Representación esquemática de los distintos procesos de autoclasificación.⁶⁶

Hoy en día, la mayoría de las estructuras ensambladas mediante la química supramolecular son altamente simétricas, ya que los procesos sintéticos se producen por repetición de los mismos

⁶² a) Corbett, P. T.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8858. b) Ludlow, R. F.; Otto, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 101. c) Peyralans, J. J. P.; Otto, S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 705. d) Nitschke, J. R. *Nature* **2009**, *462*, 736. e) Wagner, N.; Ashkenasy, G. J. *Chem. Phys.* **2009**, *16907*, 1.

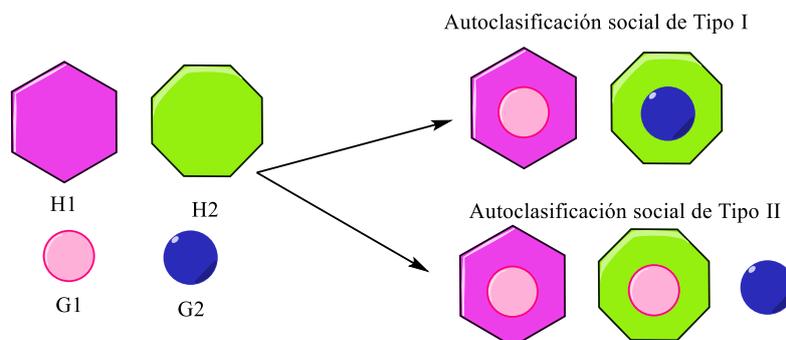
⁶³ a) Wu, A. X.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4831. b) Mukhopadhyay, P.; Wu, A. X.; Isaacs, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6157.

⁶⁴ Sinha, N.; Tan, T. T. Y.; Peris, E.; Hahn, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7393.

⁶⁵ Jiang, W.; Winkler, H. D. F.; Schalley, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13852.

⁶⁶ Safont-Sempere, M. M.; Fernández, G.; Würthner, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784.

componentes (autoensamblaje), lo que limita la diversidad y versatilidad de estos agregados. El reto está, por tanto, en el diseño de supramoléculas formadas por un gran número de diferentes componentes que interaccionen de forma ortogonal, a través de la estrategia de *autoclasificación social integrativa*.⁶⁷ Así, estos procesos pueden ocurrir bajo diferentes circunstancias:^{63b} cuando un receptor H1 reconoce al sustrato G1 frente a G2 y el receptor H2 al sustrato G2 frente a G1, nos encontramos ante un caso de *autoclasificación social de tipo I*, mientras que, si ambos receptores tienen preferencia por el mismo sustrato, se conoce como *autoclasificación social de tipo II* (Esquema 2).



Esquema 2. Representación esquemática de los procesos de *autoclasificación social de tipo I y tipo II*.

Resulta muy interesante combinar la estrategia de *autoclasificación social integrativa* con el ensamblaje dirigido por centros metálicos para el diseño de supramoléculas con una arquitectura bien definida.

Como ya se ha comentado a lo largo de esta introducción, el ensamblaje dirigido por centros metálicos ofrece numerosas ventajas debidas a que estos elementos presentan una geometría específica en su esfera de coordinación, diferente grado de labilidad en el enlace metal-ligando y al hecho de que los centros metálicos pueden poseer interesantes propiedades para diversas aplicaciones.

Nitschke *et al.* hacen uso de esta combinación de estrategias para obtener una caja cúbica molecular a partir de un elegante diseño e inteligente elección de los subcomponentes. Para ello, utilizan dos centros metálicos, uno de Fe (II) y otro de Pt (II). La unión de estos dos centros metálicos se produce a través del componente integrativo que se muestra en la Figura 18.⁶⁸

⁶⁷ Corbin, P. S.; Lawless, L. J.; Li, Z. T.; Ma, Y. G.; Witmer, M. J.; Zimmerman, S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 5099.

⁶⁸ Smulders, M. M. J.; A. Jiménez, A.; Nitschke, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6681.

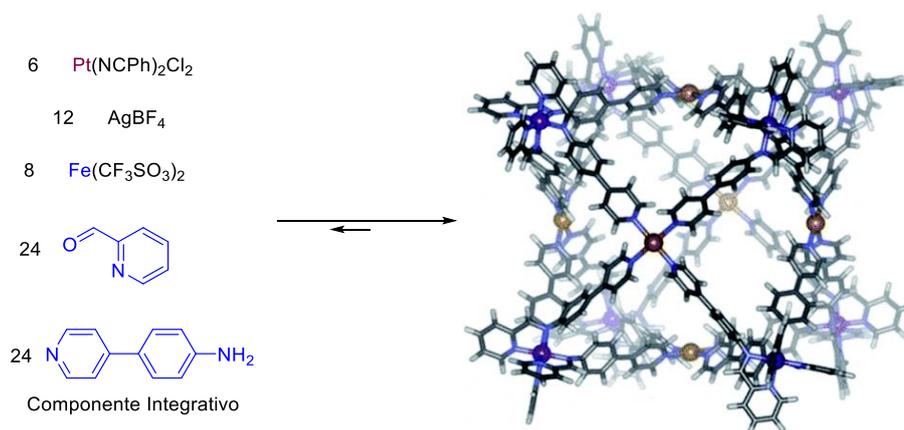


Figura 18. Combinación de la estrategia de *autoclasiación social integrativa* y ensamblaje dirigido por centros metálicos para la formación de una caja molecular cúbica.

1.6 Aplicaciones de los metalociclos obtenidos mediante ensamblaje dirigido por centros metálicos.

La síntesis de nuevos metalociclos funcionalizados es un importante reto dentro de la química supramolecular actual, debido a su potencial aplicabilidad en reconocimiento y señalización (bio)molecular, al desarrollo de nuevos materiales o a su implementación en nanomaquinaria.

Así, además de la flexibilidad en el diseño y la modularidad en cuanto a la integración de interacciones no-covalentes asociada al uso de ligandos orgánicos, estos metalociclos contienen centros metálicos que los pueden dotar de interesantes propiedades adicionales. Por ejemplo, los metales de transición son generalmente más sensibles y receptivos a estímulos foto- y electroquímicos, lo que abre un nuevo campo en el desarrollo de dispositivos moleculares y sensores electroquímicos⁶⁹ o fotoluminiscentes (Figura 19).⁷⁰

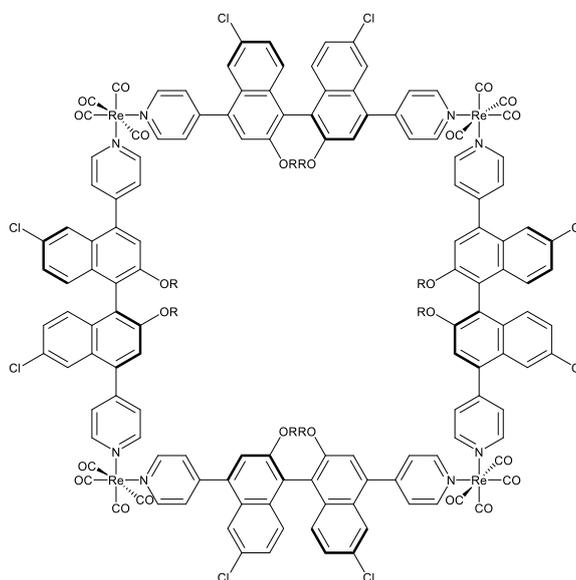


Figura 19. Ejemplo de un metalociclo con propiedades fotoluminiscentes.^{70c}

⁶⁹ a) Würthner, F.; Sautter, A. *Chem. Commun.*, **2000**, 445. b) Würthner, F.; Sautter, A.; Schmid, D.; Weber, P. J. A. *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 894.

⁷⁰ a) Sun, S.-S.; Lees, A. J.: *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 230, 171. b) Slone, R. V.; Hupp, J. T.; Stern, C. L.; Albrecht-Schmitt, T. E. *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 4096. c) Lee, S. J.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4554.

Los metalociclos generalmente presentan cavidades capaces de introducir moléculas en su interior, lo que les convierte en potenciales receptores en procesos de reconocimiento molecular. Así, estos presentan ciertas ventajas en comparación con los receptores orgánicos clásicos debido a que los tamaños y características estereoelectrónicas de las cavidades generadas en estas supramoléculas, pueden controlarse mediante una adecuada elección de ligandos y centros metálicos.

El primer ejemplo que demostró que los metalociclos presentaban capacidad para acomodar sustratos en su interior, se debe a la investigación llevada a cabo por Marverick *et al.* en 1986, donde estudiaron la complejación de diferentes sustratos, entre ellos 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), con un metalociclo dinuclear de Cu (II).⁷¹ Siguiendo esta línea de investigación se encuentran los primeros trabajos de Fujita y Stang, que demostraron que los cuadrados moleculares tienen una cavidad fácilmente accesible y un gran potencial como receptores de moléculas orgánicas. Así, se encontraron metalociclos dinucleares de Pd (II), con unidades flexibles y π -deficientes, que exhiben selectividad y gran afinidad por moléculas orgánicas ricas electrónicamente.⁷² Se ha estudiado la capacidad para albergar moléculas en su interior de metalociclos autoensamblados a partir de diversos centros metálicos, como, por ejemplo, Zn (II),⁷³ Ru (II),⁷⁴ Pd (II),⁷⁵ Pt (II),⁷² etc., que mostraron su capacidad para formar complejos de inclusión con sustratos aromáticos como derivados bencénicos, naftalénicos o antracénicos.⁷⁶ En la mayoría de los casos, el reconocimiento molecular es debido a interacciones π - π entre los anillos aromáticos del metalociclo receptor y los de la molécula huésped, pero, en algunos casos pueden estar presentes otras interacciones como enlaces de coordinación metal-ligando, o enlaces metal-metal.

Los receptores metalocíclicos suelen ser simétricos debido a la repetición de los mismos componentes para formar la estructura final. Sin embargo, el diseño de metalociclos quirales es muy importante para proporcionar sistemas con características biomiméticas. Existen, al menos, cinco formas de introducir quiralidad en los metalociclos,⁷⁷ que consisten en: 1) usar un centro metálico que contenga componentes quirales,⁷⁸ 2) usar un complejo octaédrico quiral,⁷⁹ 3) usar ligandos ópticamente activos,⁸⁰ 4) formación de hélices debido a la utilización de ligandos diaza que carecen de simetría de rotación alrededor de su eje de enlace y 5) combinación de las anteriores (Figura 26).

⁷¹ Maverick, A. W.; Buckingham, S. C.; Yao, Q.; Bradbury, J. R.; Stanley, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7430.

⁷² Fujita, M.; Nagao, S.; Iida, M.; Ogata, K.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1574.

⁷³ Houghton, M. A.; Bilyk, A.; Harding, M. M.; Turner, P.; Hambley, T. W. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 2725.

⁷⁴ Xu, D.; Hong, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1826.

⁷⁵ a) Whiteford, J. A.; Lu, C. V.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2524. b) Stang, P. J.; Chen, K.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8793.

⁷⁶ Müller, C.; Whiteford, J. A.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9827.

⁷⁷ a) Rajendran, T.; Manimaran, B.; Liao, R.-T.; Lin, R.-J.; Thanasekaran, P.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Liu, Y. H.; Chang, I.-J.; Rajagopal, S.; Lu, K.-L. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6388. b) Su, C.-Y.; Cai, Y.-P.; Chen, C.-L.; Smith, D.; Kaim, W.; zur Loye, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8595.

⁷⁸ Olenyuk, B.; Whiteford, J. A.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8221.

⁷⁹ Zhang, Y.; Wang, S.; Enright, G. D.; Breeze, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9398.

⁸⁰ Lee, S. J.; Hu, A.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12948.

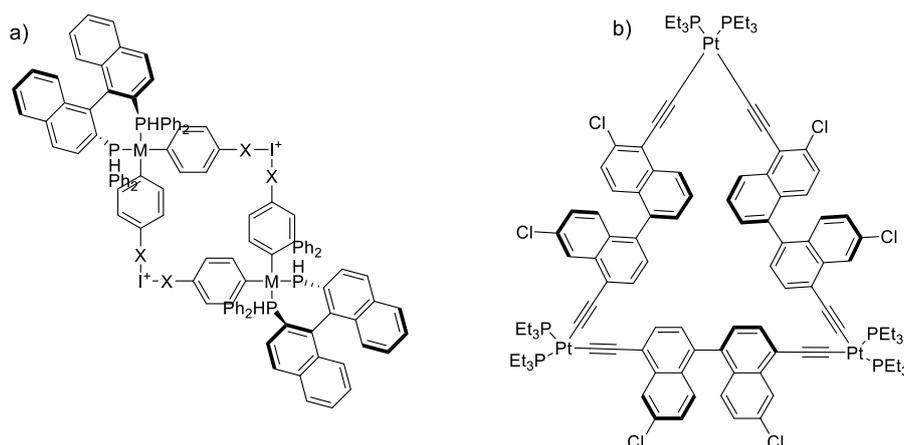


Figura 20. Ejemplos de metalociclos quirales a través de diferentes estrategias: a) usando un centro metálico que presenta quiralidad, b) usando ligandos orgánicos quirales.

Basándose en el reconocimiento molecular, los metalociclos tienen aplicación dentro del campo de la catálisis. La actividad catalítica se puede obtener de dos formas, una de ellas se basa en la síntesis de supramoléculas que contengan un centro catalítico,⁸¹ y la otra, en el uso de la cavidad para mimetizar el sitio activo de un enzima. Como ejemplo de metalociclo con actividad catalítica, se puede citar la cápsula de Pd (II) desarrollada por Fujita, supraestructura capaz de acelerar la fotodimerización de olefinas,⁸² reacciones de Diels-Alder entre antracenos y maleimidias (Figura 21),⁸³ o la oxidación de alcanos.⁸⁴

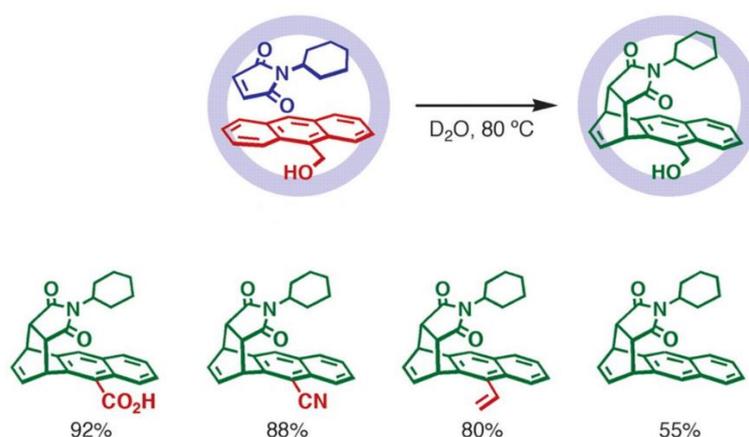


Figura 21. Reacción de Diels-Alder catalizada por la cápsula desarrollada por el grupo de Fujita.⁸³

Además de su potencial uso como receptores, sensores o en el campo de la catálisis, actualmente existe un gran interés en el desarrollo de contenedores moleculares capaces de encapsular moléculas reactivas o intermedios de reacción,⁸⁵ ya que el particular ambiente químico generado en la cavidad puede estabilizar moléculas reactivas e intermedios de reacción inestables, de la disolución, haciendo posible su detección y caracterización.

⁸¹ a) Leung, D.H.; Fiedler, D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 963. b) Leung, D. H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2746. c) Wang, Z. J.; Brown, C. J.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7358. d) Kohyama, Y.; Murase, T.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2966. e) Ito, H.; Kusakawa, T.; Fujita, M. *Chem. Lett.* **2000**, 598.

⁸² Yoshizawa, M.; Takeyama, Y.; Kusakawa, T.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1347.

⁸³ Yoshizawa, M.; Tamura, M.; Fujita, M. *Science* **2006**, *312*, 251.

⁸⁴ Yoshizawa, M.; Miyagi, S.; Kawano, M.; Ishiguro, K.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9172.

⁸⁵ a) Cram, D. J. *Nature* **1992**, *356*, 29. b) Jasat, A.; Sherman, J. C. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931. c) Purse, B. W.; Rebek, J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 10777. d) Warmuth, R.; Yoon, J. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95.

Por último, debe enfatizarse que la capacidad de los metalociclos como receptores moleculares también les confiere un enorme interés para aplicaciones biológicas,⁸⁶ como puede ser el diseño de procesos de transporte biológico. Además, el autoensamblaje dirigido por centros metálicos permite diseñar de manera racional estructuras que pueden interactuar con dianas biológicas específicas. Así, por ejemplo, Crowley *et al.*, han publicado la capacidad de una metalocaja para encapsular dos moléculas de cisplatino en su interior,⁸⁷ y, a finales de 2011, Stang y Chi describieron la acción de metalociclos de paladio y platino sobre el ADN superenrollado.⁸⁸

1.7 Antecedentes.

El autoensamblaje dirigido por centros metálicos en combinación con ligandos piridínicos se ha convertido en una estrategia sintética muy útil para la obtención de metalociclos y moléculas mecánicamente entrelazadas. El grupo de investigación en el que se ha realizado la presente tesis ha empleado esta estrategia en los últimos años para la obtención de metalociclos mono y dinucleares de Pd (II) y Pt (II).

Así, los ligandos empleados para la obtención de los metalociclos son derivados de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio, en forma de "L" o de "G" (Figura 22). Los ligandos en forma de "L" pueden ser sintetizados, de una forma eficiente mediante reacción de Zincke con las respectivas sales de 4,4-bipiridinio o 2,7-diazapirenio y la amina correspondiente o, como alternativa, a partir de reacciones de alquilación con 4-bromometilpiridina o derivados. La síntesis de los ligandos en forma de "G" consta de varias etapas, y ha sido recientemente optimizada por el grupo mejorándose el rendimiento y la pureza de estos ligandos.⁸⁹

⁸⁶ a) Cook, T. R.; Vajpayee, V.; Lee, M. H.; Stang, P. J.; Chi, K. W. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2464. b) Ahmad, N.; Younus, H. A.; Chughtai, A. H.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 9.

⁸⁷ Lewis, J. E. M.; Gavey, E. L.; Cameron, S. A.; Crowley, J. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 778.

⁸⁸ Mishra, A.; Ravikumar, S.; Hong, S. H.; Kim, H.; Vajpayee, V.; Lee, H.; Ahn, B.; Wang, M.; Stang, P. J.; Chi, K. W. *Organometallics* **2011**, *30*, 6343.

⁸⁹ Domarco, O.; Neira, I.; Rama, T.; Blanco-Gómez, A.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3592.

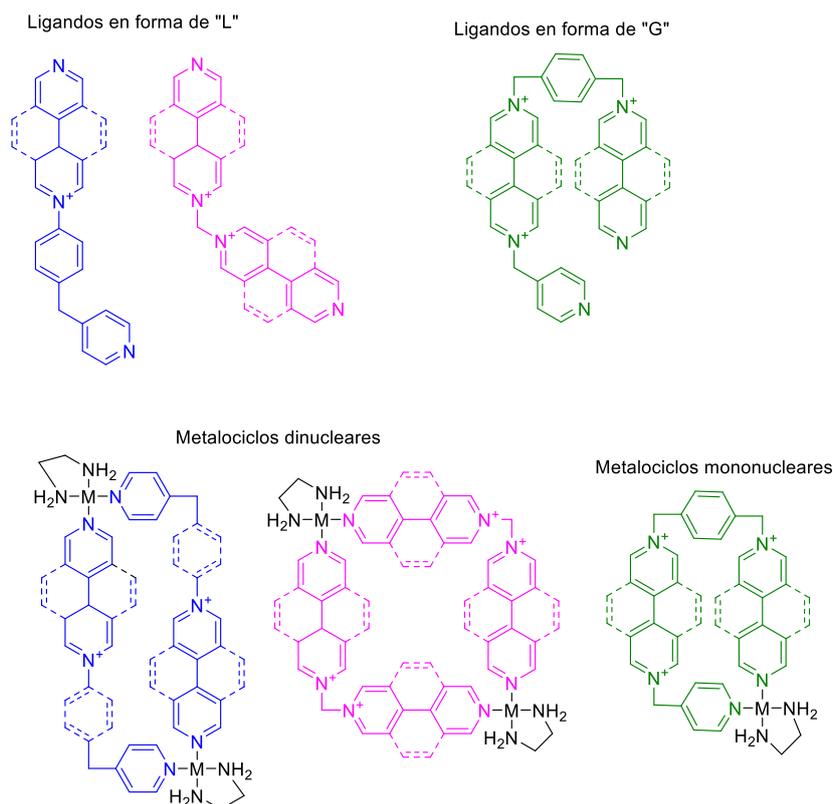


Figura 22. Ejemplos de algunos ligandos y metalociclos sintetizados por el grupo de investigación.

El autoensamblaje de los ligandos ditópicos mencionados con centros metálicos de Pd (II) y Pt (II), conduce a la obtención de estructuras metalocíclicas como las que se muestran en la Figura 22. Estas estructuras presentan forma de cuadrados o rectángulos, y todas ellas tienen en común una cavidad π -deficiente que es adecuada para la complejación de sustratos aromáticos π -excedentes, mediante interacciones π - π . El ensamblaje de estos ligandos con Pd (II) se lleva a cabo a temperatura ambiente, y el proceso de autoensamblaje se produce de una manera instantánea en las proporciones estequiométricas de ligando y centro metálico. Así, los metalociclos se muestran como la especie termodinámicamente más estable en un intervalo de concentraciones relativamente amplio. Además, la capacidad de modular la solubilidad de los ligandos y metalociclos resultantes en función de la naturaleza del contraión, permite la posibilidad de realizar el ensamblaje tanto en medio acuoso como orgánico. Las estructuras ensambladas pueden ser caracterizadas mediante técnicas de RMN mono y bidimensional, pero se dificulta su caracterización mediante otro tipo de técnicas como la espectrometría de masas.

Debido a la ya comentada inercia del enlace N-Pt, la síntesis de los metalociclos análogos de platino conllevaba inicialmente elevados tiempos de reacción y condiciones de reacción más extremas, como elevadas temperaturas. Para solventar esta desventaja, el grupo de investigación ha descrito la síntesis de metalociclos de platino mediante síntesis asistida por energía de microondas.⁹⁰ De esta forma, se pueden obtener los análogos de platino de una forma sencilla disminuyendo considerablemente los tiempos de reacción desde días a solo unas pocas horas.

Las cavidades π -deficientes de los metalociclos sintetizados por el grupo de investigación son idóneas, como ya se ha comentado, para interactuar con sustratos aromáticos ricos en electrones, con dimensiones adecuadas al tamaño de las cavidades. Como ejemplo se muestra en

⁹⁰ López-vidal, E. M.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 580.

la Figura 23,⁹¹ el metalociclo **A** al cual forma complejos de inclusión 1:1 con diferentes hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) en medio acuoso. El tamaño de la cavidad es óptimo para el establecimiento de interacciones π - π con este tipo de sustratos, además del factor hidrofóbico que conduce a la inserción de los sustratos insolubles en agua hacia el interior de la cavidad. Cuando los sustratos se introducen en el interior de los receptores se produce un cambio de color en la disolución del metalociclo, efecto debido al establecimiento de una banda de transferencia de carga en la región visible del espectro electromagnético, provocada por la interacción entre las unidades π -deficientes de los ligandos y los sustratos π -excedentes, lo que permite el estudio de estos agregados mediante espectroscopia ultravioleta-visible.

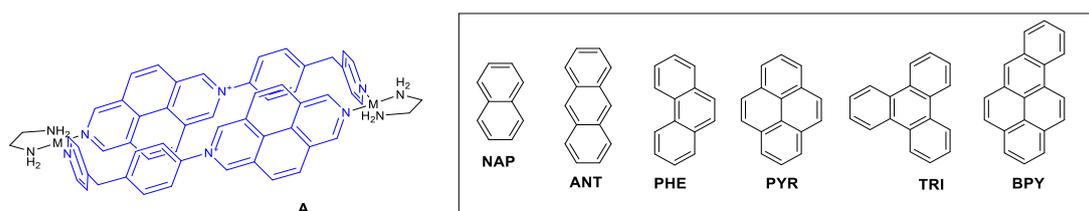


Figura 23. Metalociclo **A** y HAPs empleados en el estudio de complejación. En el metalociclo **A**, M se refiere a Pd (II) o Pt (II).

Además, el metalociclo **A** es capaz de extraer selectivamente los HAPs desde una fase orgánica hacia una fase acuosa. Los resultados obtenidos muestran que hay una buena correlación entre el valor de las constantes de asociación en medio acuoso calculadas con cada uno de los HAPs, y los porcentajes de cada uno de los compuestos extraídos. La caracterización de cada uno de los complejos de inclusión se realizó por técnicas de RMN, así como mediante difracción de rayos X de monocristal para los complejos de inclusión 1:1 entre el metalociclo **A** y los sustratos trifenileno, pireno y fenantreno.

El proceso de complejación puede ser controlado de forma reversible, estimulando la entrada y salida del sustrato de la cavidad del metalociclo mediante diferentes estímulos. En la Figura 24, se muestra un metalociclo sintetizado por nuestro grupo de investigación capaz de complejar dos unidades de hidroquinona o 1,5-dihidroxinaftaleno en medio acuoso.⁹² El proceso de inclusión de hidroquinona o 1,5-dihidroxinaftaleno se puede controlar químicamente mediante oxidación/reducción del sustrato. Después de la adición de nitrato de cerio y amonio a una disolución acuosa de los complejos de inclusión, la señal de los sustratos complejados desaparece del espectro de RMN de ^1H , apareciendo una nueva señal de las correspondientes quinonas y metalociclo libre. El proceso se puede invertir añadiendo borohidruro de sodio, la correspondiente benzoquinona se reduce y se forman de nuevo los complejos de inclusión. En la Figura 24, se puede observar que para el complejo de inclusión con el 1,5-dihidroxinaftaleno, además de interacciones π - π , existen interacciones estabilizantes CH- π entre los anillos de 4,4-bipiridina y los protones situados en *para* del 1,5-dihidroxinaftaleno.

⁹¹ Blanco, V.; García, M. D.; Terenzi, A.; Pía, E.; Fernández-Mato, A.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12373.

⁹² Blanco, V.; Chas, M.; Abella, D.; Pía, E.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2008**, *3*, 409.

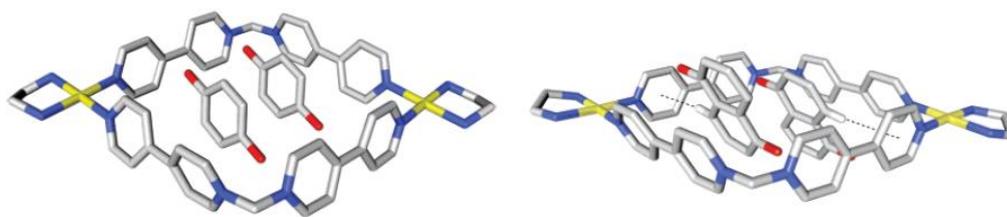


Figura 24. Estructuras cristalinas de complejos de inclusión 1:2 con hidroquinona y 1,5-dihidroxi-naftaleno.

Además de su uso como receptores, el grupo de investigación en el que se ha realizado la presente tesis ha estudiado el potencial de los metalociclos como bloques de construcción en el ensamblaje de moléculas mecánicamente entrelazadas, haciendo uso de interacciones π - π entre sistemas aromáticos complementarios electrónicamente. De esta forma se han obtenido diferentes [n]catenanos (Figura 25)⁹³ y un nudo de salomón.⁹⁴

⁹³ a) Rama, T.; López-Vidal, E. M.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9482. b) Alvariño, C.; Terenzi, A.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11992. c) Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2407. d) Blanco, V.; Chas, M.; Abella, D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13978. e) Chas, M.; Blanco, V.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 675. f) Chas, M.; Pia, E.; Toba, R.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6117.

⁹⁴ Peinador, C.; Blanco, V.; Quintela, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 920.

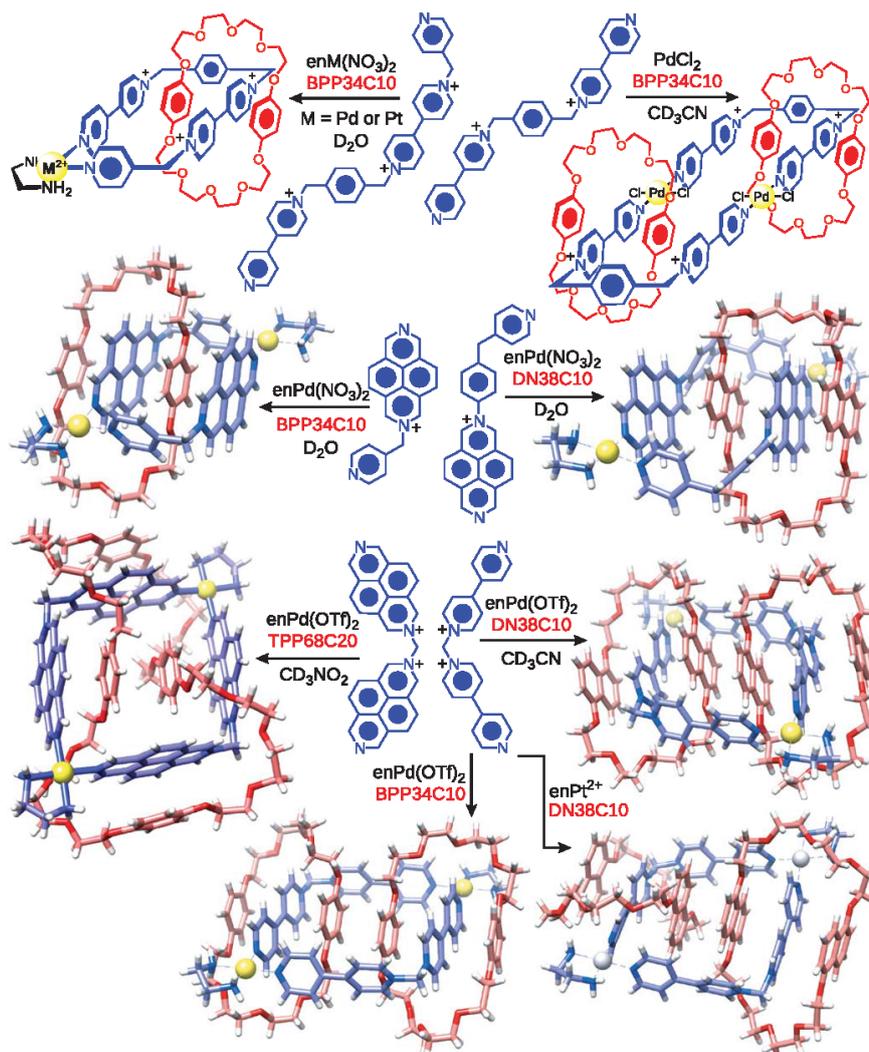


Figura 25. Ejemplos [n]catenanos autoensamblados mediante interacciones dador-aceptor obtenidos por el grupo de investigación en el que se ha realizado la presente tesis.⁹⁵

Un caso particular de [2]catenano obtenido en el grupo de investigación es el que se muestra en la Figura 26.⁹⁶ Este ejemplo es muy interesante ya que, al contrario que el resto de casos publicados por el grupo, el catenano trinuclear de Pt (II) solo puede ser preparado evadiendo el control termodinámico. De esta manera, una vez que se forma el pseudorotaxano entre el metalociclo y el componente lineal el proceso de ciclación con Pt (II) se lleva a cabo bajo control cinético y se forma el [2]catenano como especie mayoritaria. Sin embargo, el [2]catenano no puede ser obtenido como especie mayoritaria bajo control termodinámico, mostrando que un adecuado diseño sintético puede ser de gran ayuda cuando el autoensamblaje “falla”.

⁹⁵ Carson J. Bruns, J. Fraser Stoddart. The nature of the mechanical bond. From molecules to machines. Editorial Willey. 2017.

⁹⁶ López-Vidal, E. M.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2259.

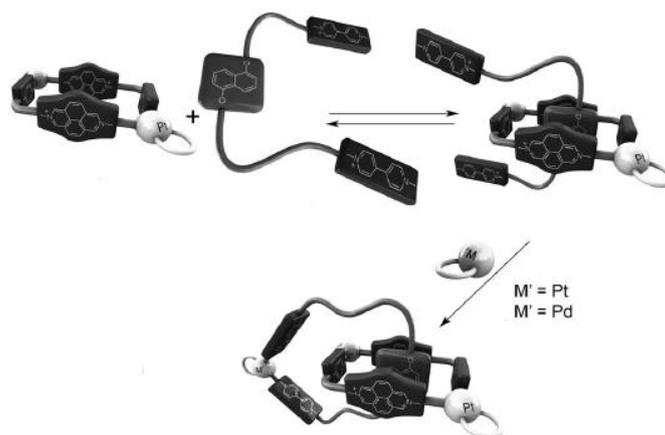


Figura 26. Autoensamblaje de los [2]catenanos de Pd (II) o Pt (II) bajo control cinético en el paso de “clipping”.⁹⁶

Enlazando con la síntesis de moléculas mecánicamente entrelazadas, ha de resaltarse que uno de los principales objetivos de la Química Supramolecular es conseguir sistemas dinámicos autoensamblados, donde la especiación del sistema pueda controlarse mediante estímulos externos. Siguiendo la línea de investigación de nuestro grupo, se ha desarrollado un sistema dinámico donde el ensamblaje del ligando que se muestra en la Figura 27, conduce a la formación del metalociclo o de la estructura de anillo dentro de anillo en función de la polaridad del medio, la dilución y la temperatura.⁹⁷

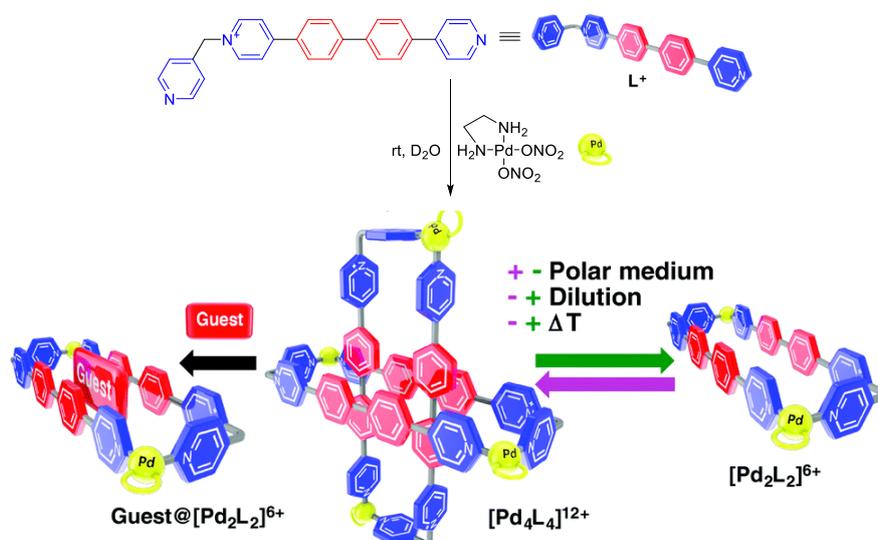


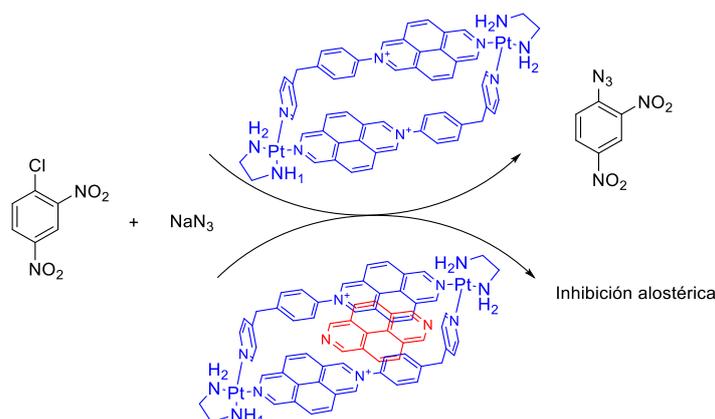
Figura 27. Ejemplo de sistema dinámico implicando una molécula mecánicamente entrelazada obtenido por el grupo de investigación.⁹⁷

El aumento de polaridad del medio de reacción empuja el ensamblaje hacia la formación del anillo dentro de anillo, ya que se consigue una mejor solvatación de las unidades de bifenilo presentes en el ligando. Sin embargo, las disoluciones diluidas y el incremento de la temperatura favorecen la formación del metalociclo. Además, si a una disolución acuosa en la que se obtiene el anillo dentro de anillo se añade un sustrato con capacidad para incluirse en la cavidad del metalociclo, el anillo dentro de anillo se desensambla y se forma el correspondiente complejo de

⁹⁷ Alvariano, C.; Platas-Iglesias, C.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 11611.

inclusión entre el metalociclo y el sustrato añadido (Figura 27). Estos complejos de anillo dentro de anillo son muy interesantes porque son precursores para la formación de anillos de Borromeo.⁹⁸

Aprovechando las propiedades que ofrecen las cavidades generadas por los metalociclos, se decidió estudiar su potencial en el campo de la catálisis. Así, uno de los metalociclos diseñados por el grupo fue explorado como catalizador de la reacción de sustitución nucleófila aromática entre azida sódica y distintos nitrobenenos halogenados.⁹⁹ Se observó que este metalociclo incrementa la constante de velocidad de la reacción de generación de fenilazidas tres órdenes de magnitud y que, además, la adición de pireno actúa inhibiendo la catálisis (Esquema 3).



Esquema 3. Catálisis de la reacción entre azida sódica y distintos nitrobenenos halogenados usando como catalizador un metalociclo dinuclear de Pt (II).⁹⁹

Este mismo metalociclo fue empleado, en colaboración con el grupo del profesor Hannon, en el estudio de interacción con el ADN.¹⁰⁰ En este caso, se demostró que la supramolécula es capaz de unirse al ADN, con una constante de asociación dos órdenes de magnitud mayor que el ligando libre ($7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ y $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ respectivamente). Los ensayos con PCR mostraron que el metalociclo interfiere en la expresión del ADN *in vitro*, al contrario que el ligando de partida. El metalociclo presentó actividad citotóxica en cuatro líneas celulares de cáncer humano, con valores de IC₅₀ que oscilaron entre 3.1 y 19.2 μM , mostrando niveles de eficacia comparables al cisplatino, pero un espectro de actividad diferente.

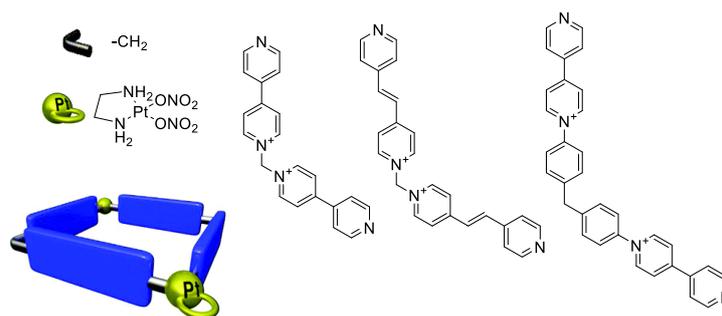


Figura 28. Metalociclos de Pt (II) estudiados en la interacción con G4.¹⁰¹

Siguiendo esta línea de investigación, se ha estudiado la interacción de algunos de los metalociclos de Pt (II) diseñados por el grupo de investigación (Figura 28) con *G-quadruplexes*

⁹⁸ a) Sun, J. L.; Frasconi, M.; Liu, Z. C.; Barnes, J. C.; Wang, Y. P.; Chen, D. Y.; Stern, C. L.; Stoddart, J. F. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1432. b) Klosterman, J. K.; Veliks, J.; Frantz, D. K.; Yasui, Y.; Loepfe, M.; Zysman-Colman, E.; Linden, A.; Siegel, J. S. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 661.

⁹⁹ López-Vidal, E. M.; Fernández-Mato, A.; García, M. D.; Pérez-Lorenzo, M.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 1265.

¹⁰⁰ Terenzi, A.; Ducani, C.; Blanco, V.; Zerkankova, L.; Westendorf, A. F.; Peinador, C.; Quintela, J. M.; Bednarski, P.J.; Barone, G.; Hannon M. *J. Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 10983.

(G4), objetivos interesantes en el desarrollo de anticancerígenos ya que los G4 se sobreexpresan en telómeros y oncogenes. Se ha comprobado que es posible controlar la unión a los G4 y el efecto *in vitro* sobre células cancerosas con los metalociclos de Pt (II) de acuerdo con su tamaño y forma.¹⁰¹

¹⁰¹ Domarco, O.; Lötsch, D.; Schreiber, J.; Dinhof, C.; Van Schoonhoven, S.; García, M. D.; Peinador, C.; Keppler, B. K.; Berger, W.; Terenzi, A. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 329.

2 Objetivos.

El grupo de investigación en el que se ha realizado la presente tesis doctoral centra su investigación en los últimos años, en el autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) de ligandos basados en sales de 4,4-bipiridinio/2,7-diazapirenio.

Esta estrategia, como ya se ha comentado en el apartado de antecedentes de la introducción, ha demostrado ser muy útil para la obtención de metalociclos dinucleares, receptores adecuados para compuestos aromáticos π -excedentes.

Siguiendo esta línea de investigación, los objetivos planteados en esta memoria son los siguientes:

1. Estudio de la capacidad del metalociclo **M1** (Figura 29) como receptor de diversos sustratos aromáticos en medio acuoso. Este objetivo persigue, por un lado, la caracterización estructural de los nuevos complejos de inclusión formados mediante técnicas de RMN mono y bidimensional, y, por otro lado, el estudio de los parámetros termodinámicos y cinéticos del proceso de complejación.

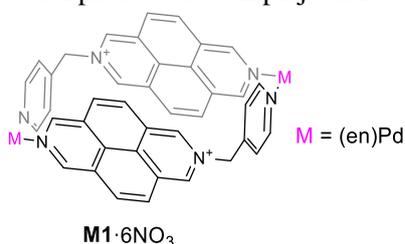
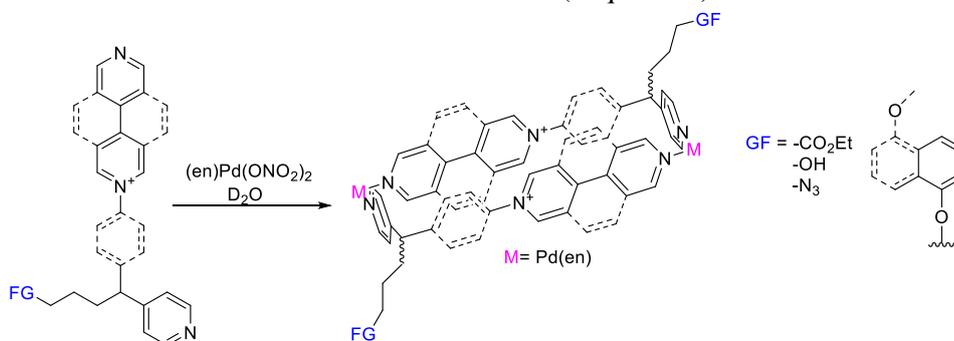


Figura 29. Metalociclo **M1**.

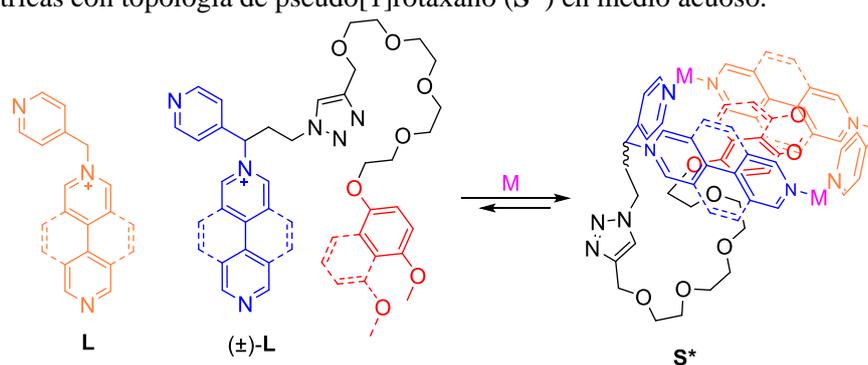
2. El segundo propósito de esta memoria consiste en el diseño y síntesis de nuevos receptores moleculares que contengan diversos grupos funcionales. Con este objetivo se pretende conseguir receptores moleculares con varios puntos de reconocimiento molecular que incrementen la selectividad en los procesos de complejación. Este punto se puede subdividir en tres fines concretos: el primero consiste en el diseño y síntesis de ligandos en forma de “L” basados en sales de 4,4-bipiridinio/2,7-diazapirenio que presenten diferentes grupos funcionales. A continuación, se estudiará el autoensamblaje de estos ligandos con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) para comprobar que los grupos funcionales introducidos en los ligandos no interfieren en el autoensamblaje. Por último, se evaluará la capacidad de los nuevos metalociclos funcionalizados como receptores de diferentes sustratos aromáticos en medio acuoso (Esquema 4).



Esquema 4. Autoensamblaje de los ligandos funcionalizados en forma de “L” con el centro metálico de Pd (II).

3. El último objetivo de la Tesis se basa en la síntesis supramolecular de estructuras con topología de pseudo[1]rotaxano, mediante el diseño de un sistema supramolecular basado

por un lado en la estrategia del autoensamblaje dirigido por centros metálicos, y por otro lado en procesos de autoclasificación social integrativos. La mayoría de las estructuras ensambladas mediante la química supramolecular son altamente simétricas, ya que los procesos sintéticos se producen por repetición de los mismos componentes lo que limita la diversidad y versatilidad de estos agregados. El reto está, por tanto, en el diseño de supramoléculas formadas por un gran número de diferentes componentes que interaccionen de forma ortogonal, a través de la estrategia de autoclasificación social integrativa. Por tanto, en este punto se estudiará el ensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd/Pt (II) de mezclas de ligandos diferentes, **L** y (\pm) -**L**, aunque complementarios en forma y tamaño, que conducen a la formación de supramoléculas no simétricas con topología de pseudo[1]rotaxano (**S***) en medio acuoso.



Esquema 5. Diseño sintético para la obtención de supramoléculas con topología de pseudo[1]rotaxano, **S***.

3 Discusión de resultados.

3.1 Estudio del metalociclo de Pd (II), $M1 \cdot 6NO_3$, como receptor de sustratos aromáticos en medio acuoso. Cálculo de constantes termodinámicas y cinéticas.

Uno de los principales objetivos de la química supramolecular es el desarrollo de receptores moleculares capaces de unirse, de forma eficiente y selectiva, a diferentes sustratos en medio acuoso.¹⁰² Dichos compuestos han mostrado su gran potencial no solo en la complejación de sustancias de interés o en el desarrollo de supramoléculas con topología compleja,¹⁰³ sino también en el desarrollo de sistemas funcionales receptor-sustrato, con aplicaciones en la liberación controlada de fármacos,¹⁰⁴ la complejación y detección óptica de biomoléculas¹⁰⁵ o en el campo de la catálisis supramolecular.¹⁰⁶

El grupo de investigación en el que se ha desarrollado la presente tesis, centra parte de su investigación en el uso del autoensamblaje dirigido por centros metálicos, como herramienta para la síntesis de nuevos metalociclos de Pd/Pt (II) capaces de complejar sustratos aromáticos en medio acuoso.^{89 a 101} Esta estrategia permite controlar tanto la forma como el tamaño de los receptores en función de una correcta elección de ligandos y centros metálicos, así como, modular el carácter π -deficiente de las cavidades de los receptores obtenidos, mediante el uso de ligandos derivados de 4,4'-bipiridina o 2,7-diazapireno mono o dialquilados.

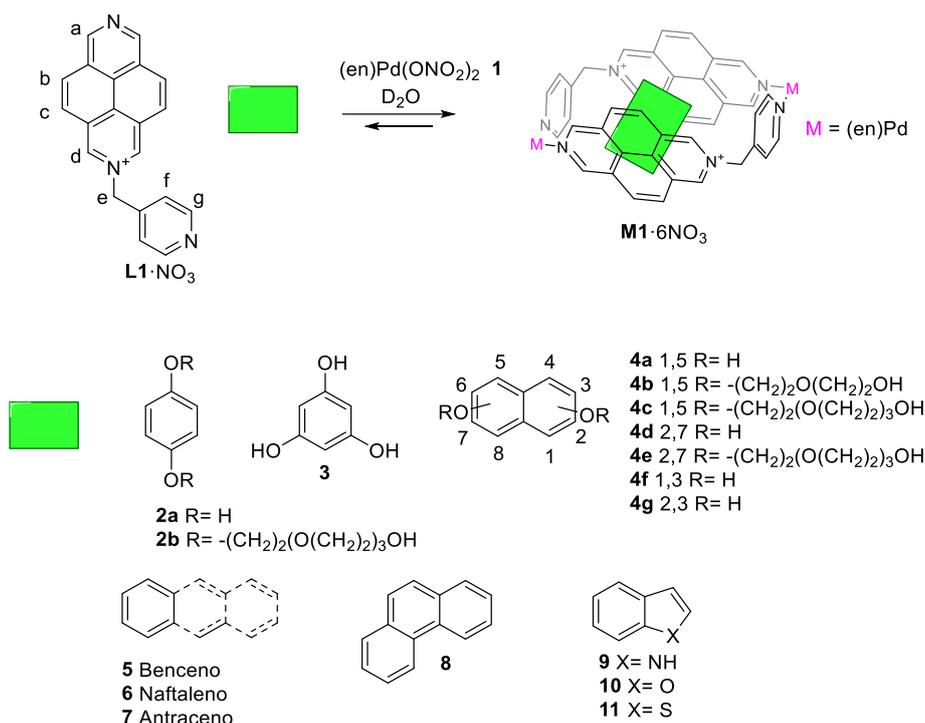
¹⁰² a) Schrader, T.; Hamilton, A. D. *Functional Synthetic Receptors*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. b) Ariga, K.; Kunitake, T. *Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications*, Springer, Berlin, **2005**. c) Oshovsky, G. V.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2366; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2418. d) Kubik, S.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3648; e) Kataev, E. A.; Miller, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 137.

¹⁰³ a) Sauvage, J. P.; Dietrich-Buchecker, C. *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots, A Journey Through the World of Molecular Topology*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**. b) Fang, L.; Olson, M. A.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 17. c) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369. d) Fang, L.; Basu, S.; Sue, C. H.; Fahrenbach, A. C.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 396. e) Fujita, M.; Ibukuro, F.; Hagihara, H.; Ogura, K. *Nature* **1994**, *367*, 720. f) Au-Yeung, H. Y.; Pantos, G. D.; Sanders, J. K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5331; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5459.

¹⁰⁴ a) Ma, D.; Hettiarachchi, G.; Nguyen, D.; Zhang, B.; Wittenberg, J. B.; Zavalij, P. Y.; Briken, V.; Isaacs, L. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 503.

¹⁰⁵ a) Ramaiah, D.; Neelakandan, P. P.; Nair, A. K.; Avirah, R. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4158. b) Ward, M. D.; Raithby, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1619.

¹⁰⁶ Teresa Albelda, M.; Frás, J. C.; García-España, E.; Schneider, H. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3859.



Esquema 6. Representación del autoensamblaje de los complejos de inclusión entre **M1·6NO₃** y los diferentes sustratos aromáticos representados con un rectángulo de color verde. Se muestran todos los sustratos estudiados.

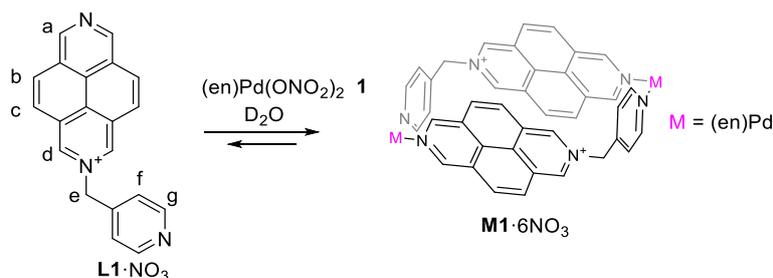
En este capítulo se describirá el autoensamblaje del metalociclo **M1·6NO₃**, previamente publicado por el grupo⁹⁶ y que ha sido utilizado profusamente a lo largo de esta tesis con diversos propósitos. A partir de este punto, se analizará en profundidad la capacidad de dicho receptor para la formación de complejos de inclusión en medio acuoso con un amplio grupo de sustratos aromáticos (Esquema 6): compuestos aromáticos polihidroxisados (**2-4**), hidrocarburos aromáticos policíclicos (**5-8**) y heterociclos aromáticos (**9-11**), centrándonos no sólo en su caracterización estructural sino en diversos aspectos termodinámicos y cinéticos asociados a estos procesos.

Ha de especificarse que la cavidad del metalociclo **M1·6NO₃** es de, aproximadamente, 3.5 Å de ancho y 7.5 Å de longitud, un tamaño ideal para formar agregados supramoleculares con compuestos aromáticos a través del establecimiento de interacciones π - π y fuerzas hidrofóbicas receptor-sustrato. Además, su longitud es ideal para la formación de complejos con estequiometría 1:1 con compuestos aromáticos policíclicos de las dimensiones del naftaleno.

3.1.1 Estudio de la capacidad de **M1·6NO₃** como receptor de compuestos aromáticos en medio acuoso mediante RMN.

3.1.1.1 Autoensamblaje del metalociclo **M1·6NO₃** en medio acuoso.

El autoensamblaje del ligando **L1·NO₃** con el centro metálico planocuadrado de Pd (II) (**1**) en medio acuoso y a temperatura ambiente, conduce a la formación de la estructura metalocíclica **M1·6NO₃**, de forma instantánea, siendo la especie metalocíclica la más estable termodinámicamente (Esquema 7).



Esquema 7. Autoensamblaje de **L1**·NO₃ con el centro metálico de Pd (II) (**1**) en medio acuoso a temperatura ambiente.

Tras la adición de un equivalente de **1** a una disolución 5 mM de **L1**·NO₃ en medio acuoso se observan cambios inmediatos en los espectros de RMN de ¹H y ¹³C. Así, al comparar los espectros de RMN de ¹H para **L1**·NO₃ y **M1**·6NO₃, se encuentra que las señales de los protones situados en α a los nitrógenos que coordinan al paladio se desplazan a campo bajo debido a la transferencia de carga desde el anillo hacia el metal (*Ha*, *Hf*, *Hg*). El resto de las señales (*Hb*, *Hc*, *Hd*) se apantallan, desplazándose a campo alto, ya que la rotación de los anillos alrededor del eje largo Pd-CH₂ provoca que estos núcleos se encuentren durante un tiempo en el interior de la cavidad del metalociclo (Figura 30). Este mismo comportamiento en el movimiento de las señales se encuentra al comparar los espectros de RMN de ¹³C para **L1**·NO₃ y **M1**·6NO₃ (Figura 31). El desplazamiento de las señales es el esperado para la formación de la estructura metalocíclica.

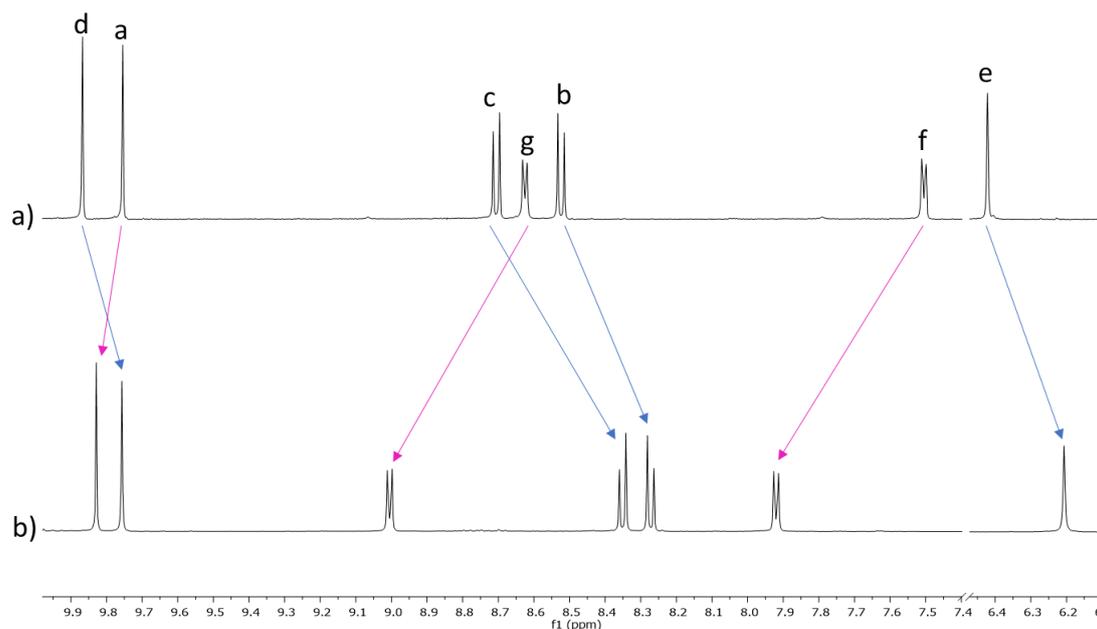


Figura 30. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) parciales de: a) **L1**·NO₃ (5 mM) y b) **M1**·6NO₃ (**L1**·NO₃ 5 mM y 15 mM).

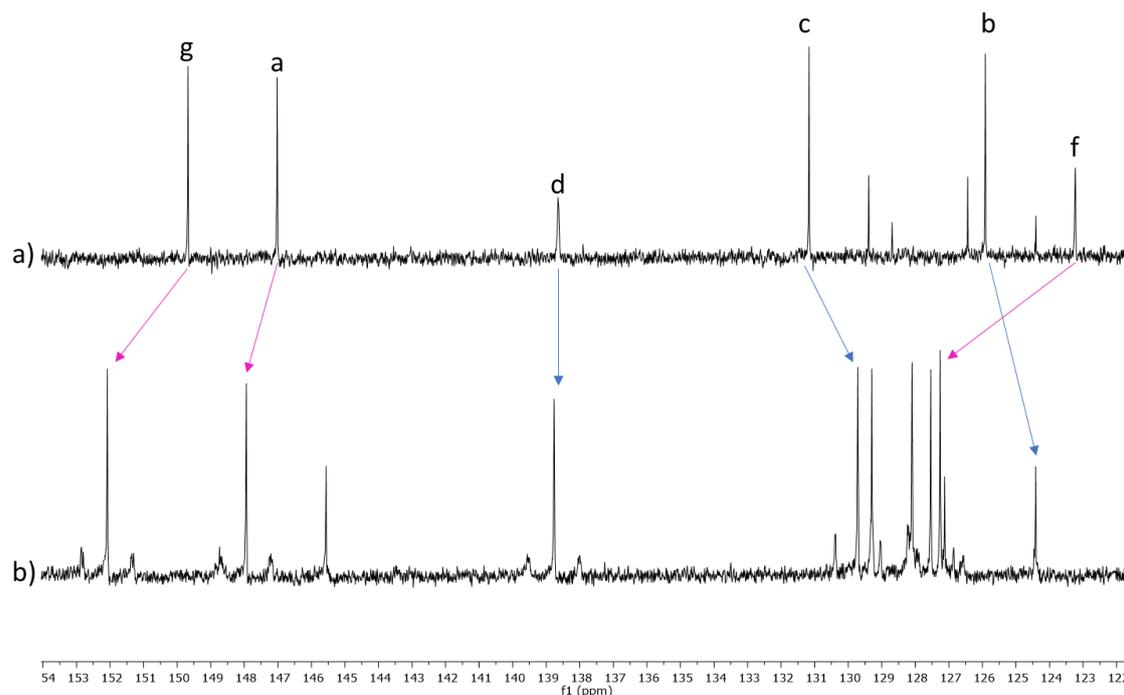


Figura 31. Espectros de ^{13}C -RMN (125 MHz, D_2O) parciales de: a) $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ (5 mM) y b) $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ ($\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ 5 mM y 15 mM).

La asignación de las señales de $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ se ha realizado mediante técnicas de RMN mono y bidimensional. Además, se ha estudiado mediante ^1H -RMN el intervalo de concentraciones en los que la especie metalocíclica es la especie mayoritaria en medio acuoso. La especiación del sistema en el intervalo de concentraciones estudiado (20-0.31 mM) no se ve demasiado afectada, siendo $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ la especie mayoritaria incluso a bajas concentraciones (0.31 mM), mientras que a concentraciones elevadas (20 mM) empiezan a aparecer especies oligoméricas.

3.1.1.2 Complejos de inclusión derivados del metalociclo $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ y los sustratos 2-4.

Se ha estudiado el proceso de complejación del metalociclo $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ con los compuestos aromáticos polihidroxilados 2-4 en medio acuoso y a temperatura ambiente (t.a.), mostrando los espectros de RMN mono y bidimensionales un buen acuerdo con la formación de los correspondientes complejos de inclusión, que se encuentran en equilibrio rápido o lento, en la escala de tiempo de RMN, en función de la naturaleza del sustrato.

Así, la adición de 0.5 equivalentes de hidroquinona, **2a**, a t.a., a una disolución acuosa de $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$, provoca un cambio en la coloración de la disolución del metalociclo desde amarillo tenue a amarillo intenso, debido al establecimiento de interacciones π entre la cavidad de $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ y el anillo aromático del sustrato **2a** rico en electrones. El espectro de ^1H -RMN de esta disolución muestra cambios con respecto al espectro de ^1H -RMN obtenido para $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$. Así, en el espectro b) de la Figura 32, se observa un cambio en el desplazamiento químico para las señales de la parte metalocíclica, mientras que la señal para el sustrato **2a** se encuentra en coalescencia, no observándose en el espectro. Solo se observa un único juego de señales para la parte metalocíclica, lo que indica que el equilibrio de entrada y salida del huésped en la cavidad es rápido en la escala de tiempo de RMN, siendo las señales de la parte metalocíclica un promedio entre las señales del metalociclo libre y complejado. Sólo cuando se añade un exceso del sustrato, se observa claramente la señal del mismo complejado (Figura 32, c), que se apantalla debido a la transferencia de carga que se produce entre el sustrato y la cavidad de $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$. Los compuestos **3**, **4d**, **4f** y **4g** muestran un comportamiento similar con $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$, ya que en estos casos el

equilibrio es rápido en la escala de tiempo de RMN, y las señales de los sustratos se encuentran en coalescencia, no observándose por RMN hasta que se añade un exceso del huésped.

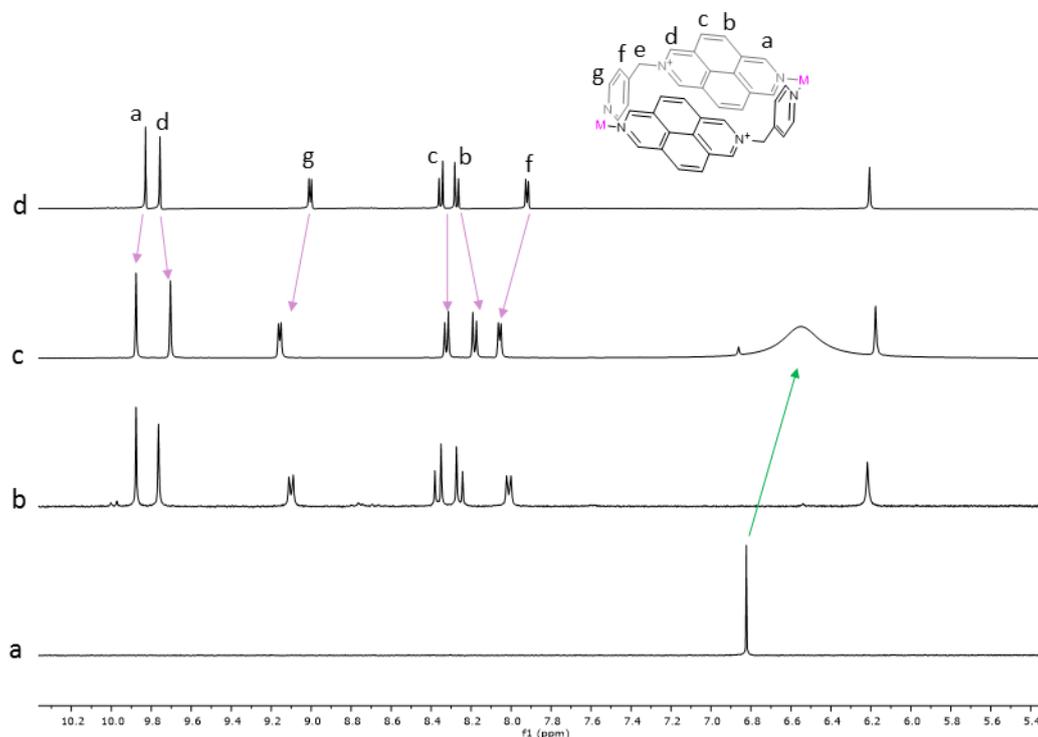


Figura 32. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de a) **2a** (5mM), b) **M1**· 6NO_3 (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **2a**, c) **M1**· 6NO_3 (2.5 mM) y 10 equivalentes de **2a**, y d) **M1**· 6NO_3 (2.5 mM).

En contraposición, la adición de 0.5 equivalentes de los derivados de 1,5-dihidroxi-naftaleno, **4a-c** a una disolución acuosa de **M1**· 6NO_3 , provoca la aparición de dos juegos de señales en el espectro de ^1H -RMN, uno correspondiente al metalociclo complejoado y otro para el no complejoado (Figura 33, espectro d para el sustrato **4a**). Las señales del sustrato no se encuentran en coalescencia, observándose claramente su desplazamiento hacia campo alto, lo que indica la inserción del compuesto en la cavidad del metalociclo. Como el equilibrio de complejación es lento en la escala de tiempo de RMN, es posible obtener la estequiometría del agregado mediante integración relativa de señales del sustrato frente a las del receptor, confirmándose una estequiometría 1:1. Además, la adición de sustrato provoca un cambio de color en la disolución del metalociclo que se vuelve de color naranja rojizo, debido al establecimiento de interacciones π - π .

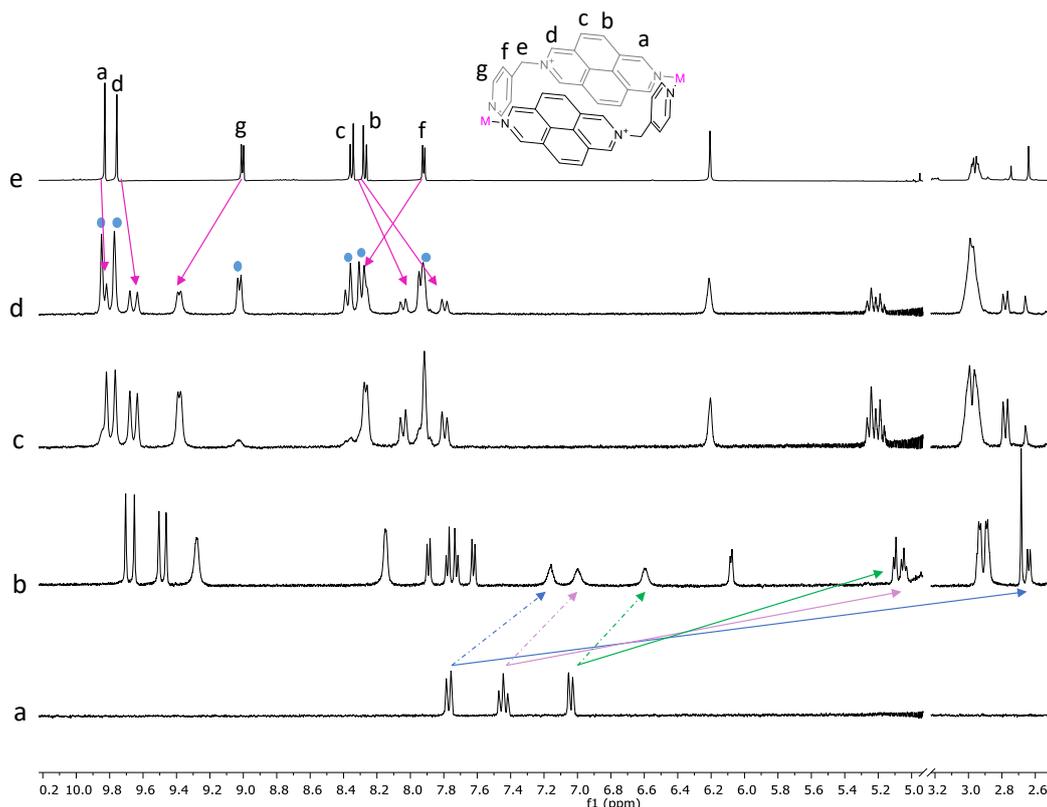


Figura 33. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de a) **4a** (2.5 mM), b) **M1**· 6NO_3 (2.5 mM) y 2 equivalentes de **4a**, c) **M1**· 6NO_3 (2.5 mM) y 1 equivalente de **4a**, d) **M1**· 6NO_3 (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **4a**, y e) **M1**· 6NO_3 (2.5 mM). En d) los círculos azules indican las señales que se corresponden con el metalociclo libre, mientras que las flechas indican las nuevas señales de la parte metalocíclica que se corresponden con el complejo de inclusión.

En cuanto al desplazamiento de las señales de la parte metalocíclica en **4a**·**M1**· 6NO_3 , se observa el apantallamiento de las señales del anillo de 2,7-diazapirenio (señales H_a - d) debido al establecimiento de interacciones π - π con el sustrato, mientras que las señales del anillo de piridina se desapantallan en gran medida ($\Delta\delta = 0.26$ y 0.22 ppm para H_g y H_f , respectivamente), lo que indica claramente el establecimiento de interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ entre los protones del sustrato H_4 y H_8 (Figura 34), y los anillos de piridina perpendiculares. Asimismo, el desplazamiento químico de las señales del sustrato proporciona información acerca del modo de inserción en el interior de la cavidad del metalociclo. En este caso, los protones del sustrato más apantallados se corresponden con los protones en las posiciones H_4 y H_8 , que se encuentran orientados hacia los anillos de piridina del metalociclo, mientras que los protones menos apantallados son los de las posiciones H_6 y H_2 , dispuestos hacia el exterior de la cavidad. Por lo tanto, se puede definir el modo de inserción del metalociclo como un modo de inserción inclinado, como se muestra en la Figura 34.

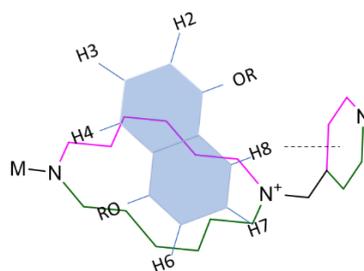


Figura 34. Modo de inserción inclinado para los sustratos derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno (**4a-c**). Se muestran en colores diferentes la cara superior e inferior del metalociclo **M1**·6NO₃ debido a la pérdida de simetría que provoca la entrada del sustrato en el interior de la cavidad.

En la Figura 33b, se observa el desdoblamiento de todas las señales de la parte metalocíclica, que se corresponden con las del receptor formando parte del complejo **4a**·**M1**·6NO₃, ya que no coinciden con las señales para el metalociclo libre. Este desdoblamiento se debe a que, cuando el sustrato se introduce en la cavidad de **M1**·6NO₃, se rompe la simetría C_{2h} del metalociclo impidiendo la rotación de los anillos de 2,7-diazapirenio y piridina en torno a los ejes Pd-CH₂. De esta forma, el plano superior e inferior del metalociclo en el complejo **4a**·**M1**·6NO₃ dejan de ser químicamente equivalentes, presentando un entorno químico diferente debido a la simetría S_2 del agregado (Figura 34).

Curiosamente, cuando se añade un exceso de sustrato **4a** a una disolución de metalociclo (Figura 33b), se observan señales del sustrato libre ligeramente apantalladas. Este hecho podría deberse a que el sustrato fuera de la cavidad establece interacciones π - π con las paredes externas de 2,7-diazapirenio. Sin embargo, esta interacción es mucho más débil que la que se establece con el sustrato en el interior de la cavidad, no observándose en disoluciones diluidas. Esta interacción también se observa en disoluciones equimolares de **L1**·6NO₃ y 1,5-dihidroxinaftaleno, **4a** (Figura 35).

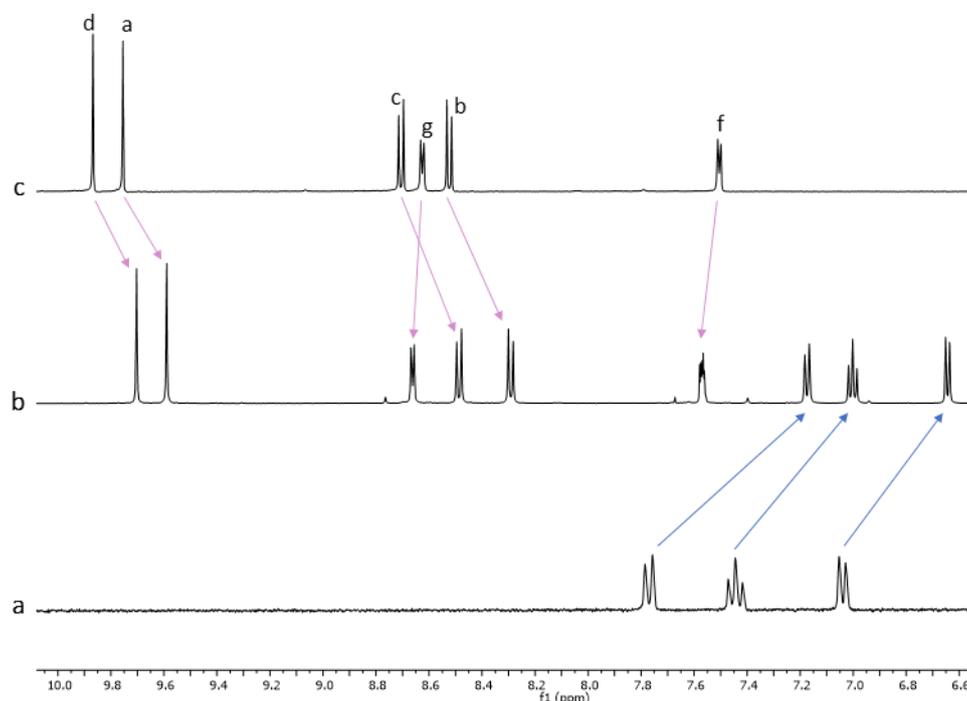


Figura 35. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) parciales para: a) **4a** (2.5 mM), b) **L1**·NO₃ (2.5 mM) con 1 equivalente de **4a**, c) **L1**·NO₃ (2.5 mM).

Afortunadamente, se obtuvieron cristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal, para el complejo $4b \subset M1 \cdot 6NO_3$, a partir de una disolución de $M1 \cdot 6NO_3$ (5 mM) y $4b$ (6 mM) en nitrato de sodio (1 M). En estas condiciones el complejo de inclusión cristaliza en el sistema triclinico (grupo espacial $P-1$). La estructura cristalina permite corroborar la formación del metalociclo en disolución y complementa la caracterización realizada mediante RMN. El metalociclo presenta una estructura en forma de rectángulo distorsionado, formado por dos ligandos y dos centros metálicos de Pd (II). Las distancias de enlace Pd-N son de 2.04 Å, que son las típicas para este tipo de enlaces.^{75b}

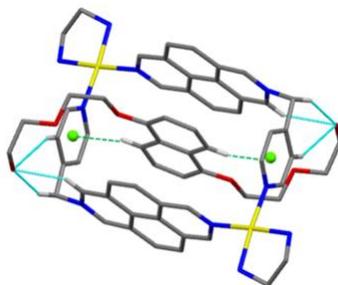


Figura 36. Estructura de Rayos X del complejo de inclusión $4b \subset M1 \cdot 6NO_3$, donde se muestran: a) en líneas azules los enlaces de hidrógeno trifurcados entre el hidroxilo terminal de la cadena de poliéter e hidrógenos del metalociclo y b) en líneas discontinuas verdes las interacciones C-H... π entre los hidrógenos $H4$ y $H8$ y los anillos de piridina.

En estado sólido el metalociclo muestra una cavidad con unas dimensiones efectivas¹⁰⁷ de 7.26 Å de largo y 3.36 Å de ancho, próximas a las estimadas, adecuadas para la inclusión de sustratos naftalénicos. El modo de inserción inclinado, deducido a partir del desplazamiento químico de las señales de $4a-c$ en disolución, se confirma en la estructura cristalina, que muestra los hidrógenos $H4$ y $H8$, interaccionando con los anillos de piridina (distancia $d_{(H-\pi)} = 2.73$ Å, ángulo $\angle(C-H \cdots \pi) = 150^\circ$). La distancia entre los planos aromáticos del sustrato y de las unidades de 2,7-diazapirenio, es de 3.43 Å, óptima para el establecimiento de interacciones $\pi-\pi$ (Figura 36). Además, las cadenas de poliéter se encuentran dispuestas hacia el exterior de la estructura metalocíclica, con el oxígeno del grupo hidroxilo terminal estableciendo un enlace de hidrógeno trifurcado con hidrógenos del metalociclo (Figura 36).

En cuanto al empaquetamiento cristalino, destaca que el apilamiento π se extiende en el exterior de la cavidad, debido al establecimiento de interacciones entre moléculas del sustrato externas no complejadas y las subunidades de 2,7-diazapirenio del metalociclo, que se encuentran a la vez complejando moléculas del sustrato en su interior, repitiéndose la secuencia a lo largo del eje cristalográfico b (Figura 37).

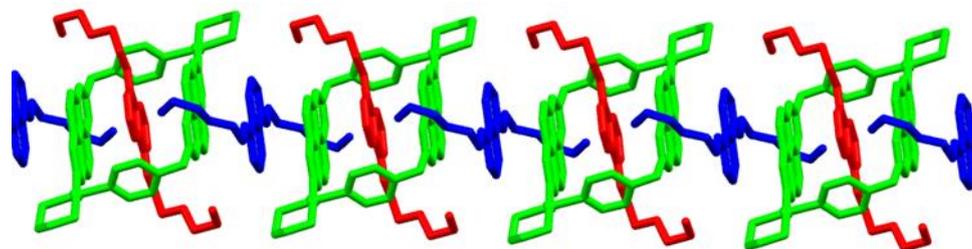


Figura 37. Representación del apilamiento π extendido a lo largo del eje cristalográfico b .

¹⁰⁷ Las distancias efectivas se calculan de la siguiente manera: el ancho del metalociclo se calcula como la distancia entre los centroides de las unidades de 2,7-diazapirenio, restándole dos veces el radio de Van der Waals del carbono. Para calcular el largo del metalociclo, se mide la distancia entre los centroides de los anillos de piridina, y se resta de nuevo dos veces el radio de Van der Waals del carbono. En el caso del naftaleno se mide la distancia entre los hidrógenos, y se suma dos veces el radio de Van der Waals del hidrógeno.

El hecho de introducir cadenas de poliéter en los sustratos **2b** y **4e**, produce un cambio en la cinética del equilibrio de complejación, ya que los complejos de inclusión **2a**⊂**M1**·6NO₃ y **4d**⊂**M1**·6NO₃, se encuentran en equilibrio rápido en la escala de tiempo de RMN, mientras que los complejos **2b**⊂**M1**·6NO₃ y **4e**⊂**M1**·6NO₃, se encuentran en equilibrio lento. En la Figura 38, se muestran los espectros de ¹H-RMN para estos complejos. En el caso del sustrato **2b**, no se observa el comentado desdoblamiento de las señales asociado a la ruptura de la simetría del metalociclo, mientras que para **4e** se produce dicho desdoblamiento.

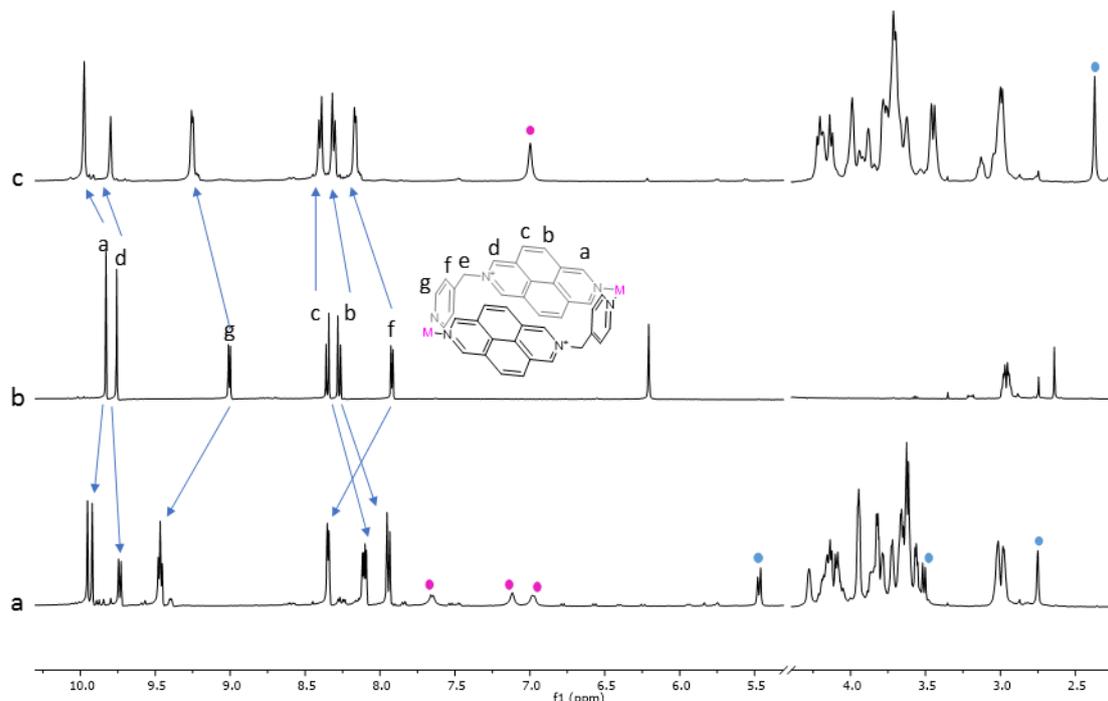


Figura 38. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) parciales de: a) **M1**·6NO₃ (2.5 mM) con 1.5 equivalentes de **4e**, b) **M1**·6NO₃ (2.5 mM) y, c) **M1**·6NO₃ (2.5 mM) con 1.5 equivalentes de **2b**. Las señales de ambos sustratos en exceso se muestran con círculos rosas mientras que las que se corresponden con el sustrato en el interior de la cavidad, se indican con círculos azules.

Como en el caso del complejo **4a**⊂**M1**·6NO₃, el desplazamiento químico de las señales del sustrato **4e** en el interior de la cavidad del metalociclo permite deducir su modo de inserción dentro de la cavidad. Al igual que los derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno (**4a-c**), el sustrato **4e** se dispone de un modo inclinado, estableciéndose enlaces C-H···π, entre los protones *H1* y *H5* (Esquema 6), que son los que sufren un mayor apantallamiento. Además, el hecho de que se establezca equilibrio lento para los complejos **4e** y **2b**, permite obtener la estequiometría de los complejos mediante la integración relativa de señales de sustrato y de receptor, obteniéndose una relación 1:1, tanto para sustratos con un anillo aromático, **2b**, como con dos anillos, **4e**.

3.1.1.3 Complejos de inclusión derivados del metalociclo **M1**·6NO₃ y los sustratos **5-8**.

Como continuación al trabajo planteado con el metalociclo **M1**·6NO₃ como receptor, se estudiaron los complejos de inclusión entre éste y diferentes hidrocarburos aromáticos mono y policíclicos, desde el benceno (**5**), formado por un único anillo aromático, hasta el antraceno (**7**) y fenantreno (**8**) formados por tres anillos aromáticos. La complejación de estos sustratos se llevó a cabo en medio acuoso, pero a diferencia de los sustratos **2-4**, ha de especificarse que los sustratos **5-8** son totalmente insolubles en agua, con lo que el modo de preparación de los complejos de inclusión consistió en añadir una cantidad del sustrato en exceso a una disolución acuosa de **M1**·6NO₃ (2.5 mM), y aplicar energía de ultrasonidos hasta observar un cambio de coloración en la disolución de **M1**·6NO₃, característico de la transferencia de carga entre receptor y sustrato.

A continuación, las disoluciones así preparadas en D_2O a t.a. se analizaron mediante 1H -RMN, observándose con todos los sustratos cambios con respecto al espectro de $M1 \cdot 6NO_3$. Las señales de los sustratos se muestran claramente apantalladas lo que indica la inserción del sustrato en la cavidad del metalociclo (Figura 39). En cuanto a las señales de la parte metalocíclica, se observa el apantallamiento de las señales para el sistema de 2,7-diazapirenio, mientras que las señales del anillo de piridina se desapantallan debido al establecimiento de enlaces $C-H \cdots \pi$, con alguno de los protones del sustrato. Debido a la mencionada insolubilidad de los sustratos y a la aparición de señales ensanchadas para éstos, la estequiometría de los complejos de inclusión no pudo ser corroborada mediante RMN, si bien el tamaño de la cavidad del metalociclo hace pensar que los agregados formados deberían tener una estequiometría 1:1.

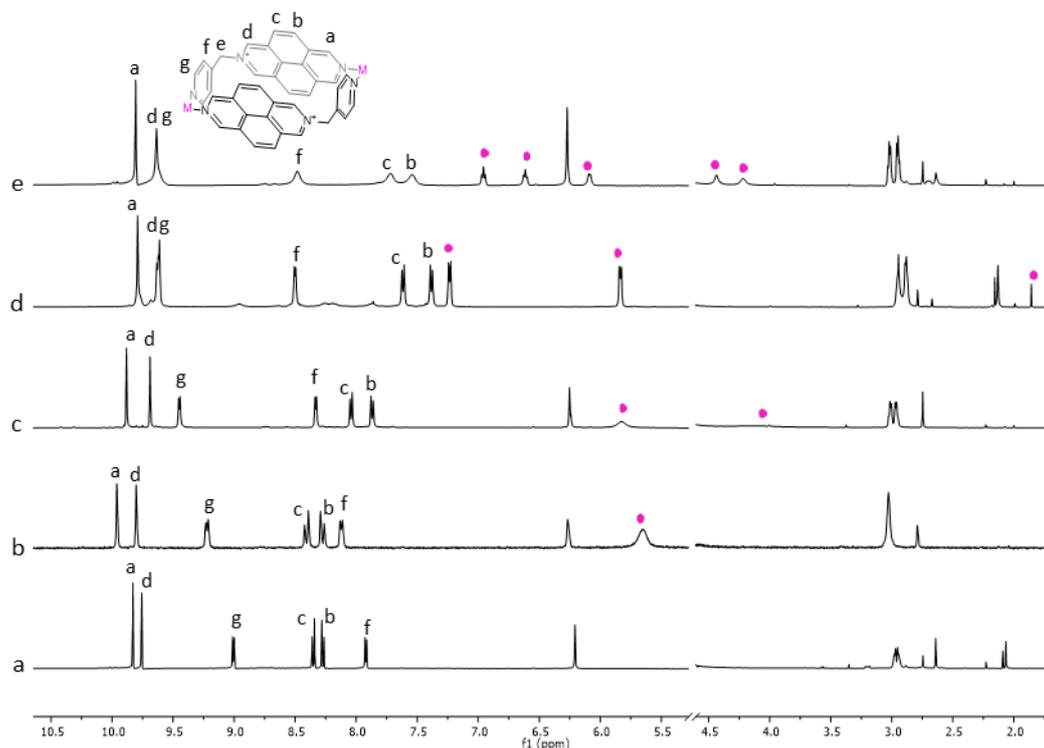


Figura 39. Espectros de 1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) $M1 \cdot 6NO_3$ (2.5 mM), b) $5 \subset M1 \cdot 6NO_3$ (2.5 mM), c) $6 \subset M1 \cdot 6NO_3$ (2.5 mM), d) $7 \subset M1 \cdot 6NO_3$ (2.5 mM), y e) $8 \subset M1 \cdot 6NO_3$ (2.5 mM). Las señales para cada sustrato en el interior de la cavidad se indican con círculos rosas.

El análisis de los desplazamientos químicos de las señales de los distintos sustratos en el interior de la cavidad del metalociclo, permitió deducir los modos de inserción de éstos dentro de la cavidad. Así, para el naftaleno (**6**), las señales se encuentran muy ensanchadas, pero, se observa que una de las señales se encuentra más apantallada que la otra. Si este sustrato se dispusiera de una forma longitudinal en la cavidad del metalociclo, la longitud de la cavidad de $M1 \cdot 6NO_3$ debería ser de 9.40 Å, muy alejado del valor calculado, por lo que no es posible que el sustrato se coloque de una forma totalmente horizontal. Sin embargo, en un modo de inserción inclinado, como el descrito para los sustratos derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno, se maximizarían las interacciones mediante enlace $C-H \cdots \pi$ (Figura 40). En el caso del antraceno (**7**), tampoco es posible un modo de inserción horizontal en el interior de la cavidad de $M1 \cdot 6NO_3$, y teniendo en cuenta que los protones que más se apantallan para este sustrato son los protones $H1$, el modo de inserción debería ser inclinado (Figura 40). En cuanto al fenantreno (**8**), el modo de inserción en la cavidad también debería de ser ligeramente inclinado para establecer enlaces $C-H \cdots \pi$ entre los protones $H1$ y $H5$ y los anillos de piridina (Figura 40), ya que, por el tamaño de la cavidad de $M1 \cdot 6NO_3$, no es posible que se disponga de modo horizontal.

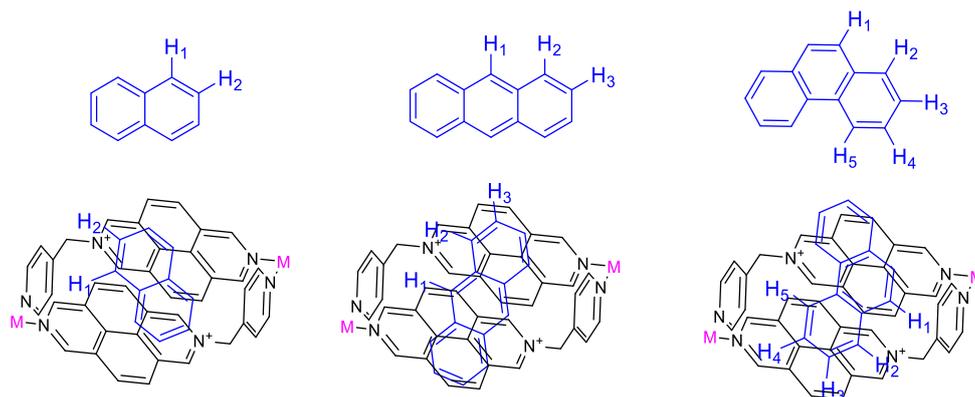


Figura 40. Modos de inserción de los sustratos **6-8** en la cavidad de **M1·6NO₃**.

3.1.1.4 Complejos de inclusión derivados del metalociclo **M1·6NO₃** y los sustratos **9-11**.

Después de evaluar la capacidad de **M1·6NO₃** como receptor de los sustratos **2-8**, se decidió estudiar la complejación de compuestos aromáticos heterocíclicos, **9** a **11**, moléculas π -excedentes que presentan un tamaño adecuado para interactuar con la cavidad de **M1·6NO₃**. El proceso de complejación se llevó a cabo en medio acuoso a t.a. y tras aplicar energía de ultrasonidos durante 30 min en presencia del metalociclo **M1·6NO₃**. Estos complejos de inclusión se encuentran en equilibrio rápido en la escala de tiempo de RMN, ya que, como se puede ver en el espectro de la Figura 41 d, tras la adición de 0.5 equivalentes de **10** a una disolución acuosa de **M1·6NO₃**, se observa un único juego de señales para la parte metalocíclica, al igual que cuando hay exceso de sustrato, Figura 41 b. Las señales de estos sustratos, al igual que sucede con los sustratos **2a**, **3**, **4d**, **4f** y **4g**, se encuentran en coalescencia.

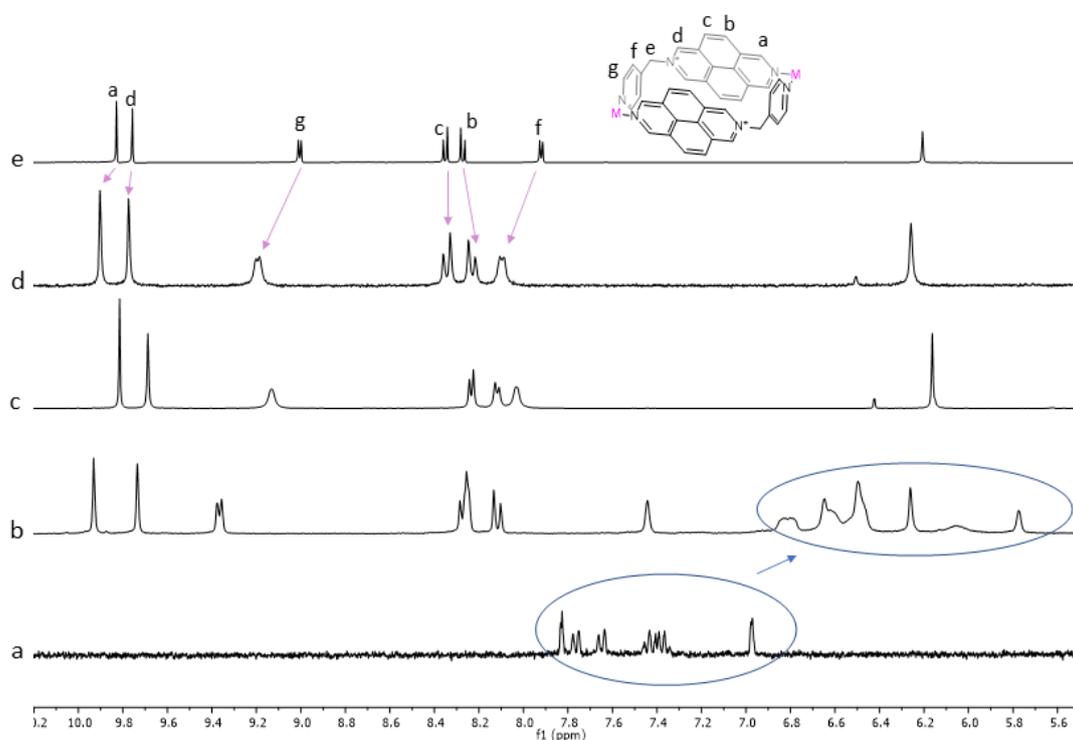


Figura 41. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) **10** (2.5 mM) b) **M1·6NO₃** (2.5 mM) con exceso de **10**, c) **M1·6NO₃** (2.5 mM) con 1 equivalente de **10**, d) **M1·6NO₃** (2.5 mM) con 0.5 equivalentes de **10**, y e) **M1·6NO₃** (2.5 mM).

Como resumen, se puede decir que, con todos los sustratos estudiados, el metalociclo **M1·6NO₃** forma complejos de inclusión en medio acuoso a t.a. Para todos los sustratos se observa

un cambio de color en la disolución del metalociclo debido al establecimiento de una banda de transferencia de carga entre la cavidad π -deficiente del receptor y los sustratos π -excedentes. En todos los casos las señales para la parte metalocíclica sufren un desplazamiento químico similar, observándose el apantallamiento de las señales del anillo de 2,7-diazapirenio, por las interacciones π - π , y el desapantallamiento de las señales del anillo de piridina, ya que se establecen enlaces C-H $\cdots\pi$ entre estos anillos y alguno de los protones de los sustratos. El desplazamiento químico de las señales de los sustratos permite establecer el modo de inserción en la cavidad del metalociclo, siendo para todos los casos un modo de inserción inclinado.

Los desplazamientos químicos más acusados, tanto para la parte metalocíclica como para las señales del sustrato, se encuentran para los complejos de inclusión **4a**, **4b**, **4c** \subset **M1**·6NO₃, ya que, para estos sustratos se maximizan las interacciones π - π y C-H $\cdots\pi$. La disposición de los grupos hidroxilo o de las cadenas de poliéter en posición 1,5-, permite que los protones que se encuentran en *para* se puedan aproximar de una manera eficiente hacia los anillos de piridina perpendiculares de **M1**·6NO₃. Además, cuando hay exceso del sustrato se observan interacciones entre las paredes de 2,7-diazapirenio y el sustrato por fuera de la cavidad. Los cristales obtenidos para el complejo **4b** \subset **M1**·6NO₃, corroboran los resultados obtenidos por RMN mono y bidimensional.

En la Tabla 1, se recogen, a modo de resumen, los desplazamientos químicos observados para la parte metalocíclica con cada uno de los sustratos estudiados.

Sustrato	Ha	Hb	Hc	Hd	Hf	Hg
2a	0.07	-0.06	-0.01	-0.03	0.16	0.18
2b	0.15	0.03	0.05	0.05	0.25	0.25
3	0.04	-0.07	-0.02	-0.04	0.13	0.14
4a	-0.14 -0.20	-0.51 -0.57	-0.48 -0.75	-0.26 -0.31	0.22	0.26
4b	-0.13 0.05	-0.22 -0.25	-0.28 -0.67	0.04 -0.35	0.48	0.49
4c	0.04 -0.07	-0.21 -0.54	-0.18 -0.27	0.05 0.27	0.46	0.52
4d	-0.08	-0.6	-0.44	-0.35	0.25	0.33
4e	0.43 0.08	-0.33	-0.26	-0.01 -0.03	0.44	0.46
4f	-0.18	-0.50	-0.58	-0.46	0.17	0.24
4g	-0.13	-0.68	-0.49	-0.54	0.19	0.3
5	0.11	-0.02	0.03	0.02	0.18	0.20
6	0.07	-0.35	-0.27	-0.05	0.40	0.44
7	-0.06	-0.91	-0.75	-0.14	0.56	0.59
8	-0.01	-0.69	-0.60	-0.1	0.57	0.62
9	-0.04	-0.39	-0.28	-0.27	0.30	0.35

10	0.08	-0.17	-0.12	-0.03	0.33	0.34
11	0.08	-0.27	-0.20	-0.02	0.38	0.39

Tabla 1. Desplazamientos químicos para los complejos de inclusión **2-11**⊂**M1**·6NO₃ en comparación con los de **M1**·6NO₃. Para los complejos de inclusión con sustratos solubles en agua los desplazamientos químicos se calculan después de la adición de exceso de sustrato, mientras que para los sustratos insolubles en agua (**5**, **6**, **7**, y **8**) los desplazamientos químicos son referidos a un equivalente de sustrato respecto a metalociclo.

A continuación, se analizarán las constantes termodinámicas y cinéticas obtenidas para algunos de los complejos de inclusión con el metalociclo **M1**·6NO₃.

3.1.2 Constantes termodinámicas obtenidas mediante técnicas UV-Vis.

La adición de los sustratos **2** a **11** a una disolución acuosa del metalociclo **M1**·6NO₃ conlleva un cambio de color desde amarillo claro a naranja rojizo, asociado a la aparición de una banda de transferencia de carga (BTC) en la región visible del espectro electromagnético. Esta banda surge debido al establecimiento de interacciones π - π entre la cavidad del metalociclo y los sustratos aromáticos.

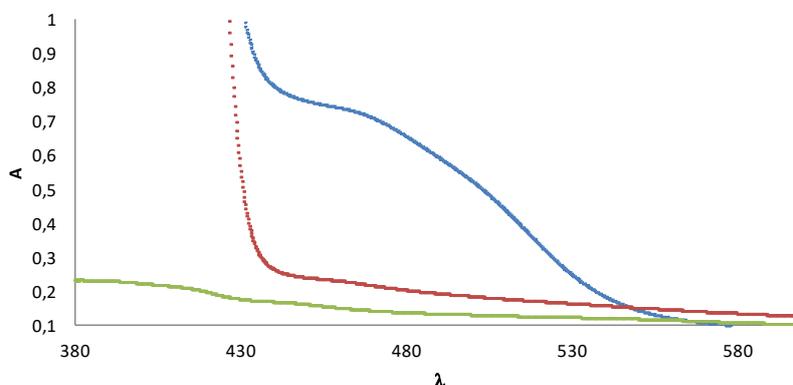


Figura 42. Espectro UV-Vis. entre 380 y 580 nm: en azul, se muestra el espectro obtenido para el complejo **4c**⊂**M1**·6NO₃ a una concentración de 2.5 mM; en verde, el espectro obtenido a 2.5 mM para **4c**; y en rojo a 2.5 mM de **M1**·6NO₃.

La BTC se encuentra, para los complejos de inclusión estudiados, centrada entre $\lambda = 420$ - 480 nm. En la Figura 42, se muestra la BTC para el complejo **4c**⊂**M1**·6NO₃ con un máximo de absorción a 460 nm. El establecimiento de una BTC, asociada a la formación del complejo de inclusión, es importante para el estudio del proceso de complejación mediante técnicas UV-Vis, ya que la intensidad de la BTC será proporcional a la concentración de complejo de inclusión según la ley de Beer. De esta forma se pueden calcular parámetros muy interesantes como la constante de asociación para el proceso de complejación, y la estequiometría del agregado.¹⁰⁸

Como ya se ha indicado, mediante el estudio de los complejos de inclusión llevado a cabo por RMN, es posible deducir la estequiometría para aquellos complejos que se encuentran en equilibrio lento en la escala de tiempo de esta técnica, pero no se puede determinar en situaciones próximas a la coalescencia. Aunque las dimensiones de la cavidad de **M1**·6NO₃ son adecuadas para la inclusión de un único sustrato, no se puede descartar que se produzcan interacciones entre

¹⁰⁸ Algunas referencias, a) Morokuma, K.; *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 294. b) Claverie, P. *Intermolecular Interactions: From Diatomics to Biopolymers*; Pullman, B., Ed.; Wiley: Chichester, **1978**. c) Raymo, F. M.; Houk, K. N.; Stoddart, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6523. e) Venturi, M.; Dumas, S.; Balzani, V.; Cao, J.; Stoddart, J. F. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1032.

el sustrato y las caras externas del metalociclo, como se observa por RMN para el complejo $4a \subset M1 \cdot 6NO_3$ con exceso de **4a** en disolución (Figura 33).

De esta forma, mediante la utilización del método de Job,¹⁰⁹ se determinó la estequiometría de los complejos de inclusión entre **2a**, **3**, **4c**, **4e**, **4f**, **9** y $M1 \cdot 6NO_3$. En este método se mide la absorbancia de disoluciones con diferentes fracciones molares, x , de sustrato y metalociclo. Una vez medida cada una de las disoluciones, se representa el diagrama de Job, absorbancia frente a fracción molar, x , de una de las especies, y a partir del máximo del diagrama se obtiene la estequiometría del agregado. Los diagramas de Job obtenidos con cada uno de los sustratos indicados muestran máximos a una fracción molar de 0,5, lo que indica una estequiometría 1:1, como cabe esperar por las dimensiones de la cavidad de $M1 \cdot 6NO_3$. En la Figura 43, se muestra como ejemplo el diagrama de Job obtenido para $2a \subset M1 \cdot 6NO_3$.

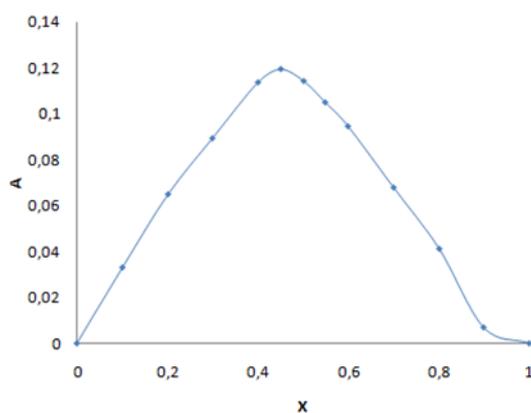


Figura 43. Diagrama de Job obtenido para el complejo $2a \subset M1 \cdot 6NO_3$.

Por otra parte, las constantes de asociación, K_a , para los complejos de inclusión entre los sustratos **2b**, **4c**, **4e**, y **9** con $M1 \cdot 6NO_3$ se determinaron mediante una valoración UV-Vis. El procedimiento consiste en la adición de alícuotas de una disolución de metalociclo $M1 \cdot 6NO_3$ a una determinada concentración, y con exceso de sustrato, a otra disolución de $M1 \cdot 6NO_3$ de igual concentración y volumen conocido. De esta forma, al registrarse el espectro UV-Vis, tras la adición de cada alícuota de sustrato, se observa el aumento de la BTC debido a la formación del complejo de inclusión (Figura 44). La variación de la absorbancia en el máximo de la BTC, en función de la concentración de sustrato añadido, proporciona un perfil de valoración que permite calcular la constante de asociación (Figura 44).

¹⁰⁹ Connors, K. A. *Binding Constants*; Wiley: New York, 1987.

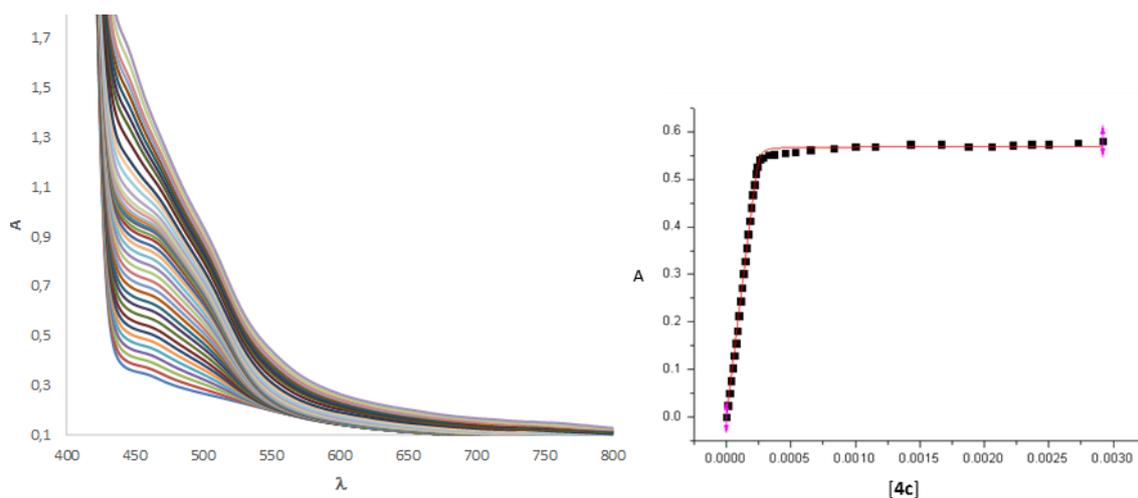


Figura 44. Espectro de absorción UV-Vis en la región de la BTC obtenido en medio acuoso para cada punto de la valoración de **M1**·6NO₃ con el sustrato **4c**, y perfil de la valoración.

Los perfiles de valoración obtenidos para todos los complejos estudiados se ajustan a una isoterma 1:1,¹¹⁰ lo que concuerda con la estequiometría calculada tanto por RMN como por el método de Job.

En la Tabla 2 se muestran los valores de las K_a determinadas para cada uno de los complejos de inclusión. Los, relativamente, altos valores de estas constantes pueden atribuirse a factores hidrofóbicos y al buen ajuste del sustrato en el interior de la cavidad del metalociclo. El mayor valor de la constante de asociación se obtiene para **4c**⊂**M1**·6NO₃ ya que, con este sustrato, se maximizan tanto las interacciones π - π como los enlaces C-H $\cdots\pi$ con los protones en *para*, a las cadenas de poliéter del sustrato, y los anillos de piridina del metalociclo. En el caso del isómero **4e**, con una superficie aromática similar para establecer interacciones π - π , su habilidad para establecer enlaces C-H $\cdots\pi$ es menor debido, probablemente, al impedimento que producen las cadenas de poliéter en posiciones 2,7-, resultando por tanto en un menor valor de la constante. Para el indol (**9**), la K_a es comparable a la de **4e**⊂**M1**·6NO₃, ya que ambos sustratos tienen una superficie aromática similar. Por último, el sustrato **2b** presenta el menor valor de K_a , debido a que su superficie aromática es también la menor de entre los sustratos estudiados.

Sustrato	K_a (M ⁻¹)	R ²
2b	$6.95 \times 10^3 \pm 6.91 \times 10^2$	0.97981
4c	$1.35 \times 10^6 \pm 4.71 \times 10^5$	0.99841
4e	$8.11 \times 10^4 \pm 1.30 \times 10^4$	0.99181
9	$2.32 \times 10^4 \pm 1.38 \times 10^4$	0.99647

Tabla 2. Constantes de asociación, K_a , obtenidas para los complejos de inclusión entre los sustratos **2b**, **4c**, **4e** y **9** con el metalociclo **M1**·6NO₃.

Aunque por RMN se observa para el complejo **4c**⊂**M1**·6NO₃ interacción entre el exceso de sustrato y la pared exterior del metalociclo, el perfil de la valoración obtenido no se ajusta a una isoterma 1:2, y si a una 1:1. Así, esta interacción que daría lugar a aductos 1:2 o 1:3, se observa únicamente en disoluciones concentradas de **M1**·6NO₃ (5-2.5 mM), mientras que este efecto

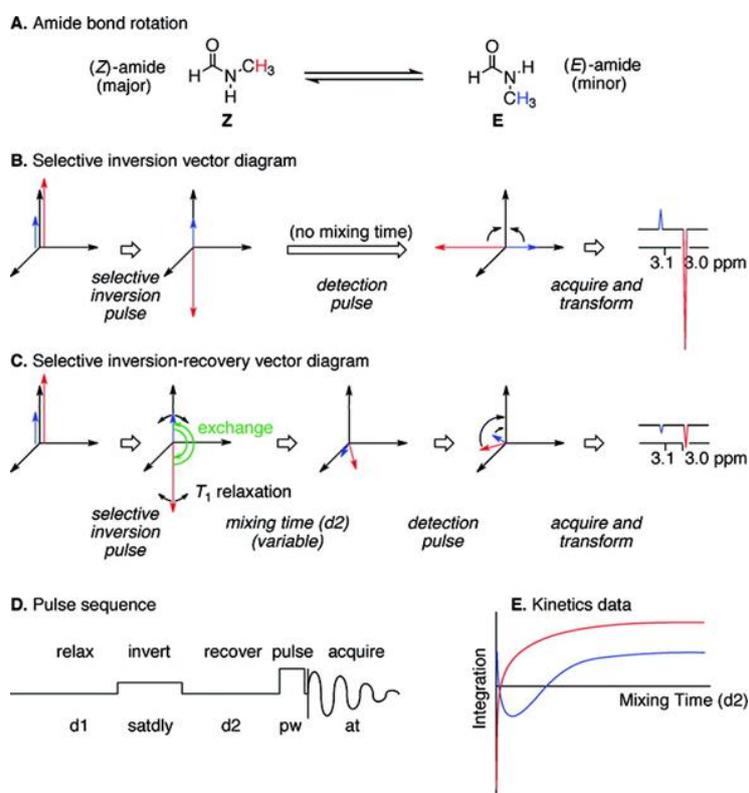
¹¹⁰ Thodarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305.

disminuye en disoluciones diluidas (próximas a las concentraciones de trabajo, 0.5 mM de **M1**-6NO₃, establecidas para realizar la valoración por UV-Vis).

3.1.3 Constantes cinéticas obtenidas mediante experimentos de inversión-recuperación selectiva.

Los experimentos de inversión-recuperación selectiva, o procesos de transferencia de magnetización, son experimentos de RMN en donde una señal de un protón que se encuentra en equilibrio se irradia selectivamente.¹¹¹ Mientras la señal selectivamente irradiada se relaja durante un determinado tiempo, lo que se conoce como tiempo de mezcla, *d2*, el proceso de equilibrio convierte esta señal en otra con un desplazamiento químico diferente. Adquirir espectros de RMN de ¹H o de ¹³C, con diferentes tiempos de mezcla, permite extraer los *T1* (tiempo de relajación longitudinal), que están involucrados en las constantes de velocidad y en el equilibrio químico. Así, si un núcleo *x* se intercambia entre dos sitios A y B en un sistema en equilibrio químico, cualquier perturbación en el núcleo *x*, se transfiere de A hacia B debido a dicho proceso dinámico.

La transferencia de magnetización requiere excitación selectiva de una frecuencia sin perturbar a los núcleos vecinos. En 1976, Bodenhausen, Freeman y Morris, diseñaron la secuencia de pulsos “DANTE”, específica para la excitación selectiva aplicada al estudio del equilibrio químico.¹¹² Desde entonces, los experimentos de inversión recuperación selectiva 1D o 2D, han sido muy utilizados para estudiar reacciones en equilibrio lento. El análisis de datos y la extracción de las constantes de velocidad, se puede realizar fácilmente empleando el programa CIFIT, creado por Bain y colaboradores.¹¹³



Esquema 8. Inversión recuperación selectiva aplicada a la rotación del enlace amida.¹¹¹

¹¹¹ Williams, T. J.; Kershaw, A. D.; Vincent, L.; Wu, X. *J. Chem. Educ.* **2011**, *88*, 665, y las referencias que se citan en ella.

¹¹² a) Bodenhausen, G.; Freeman, R.; Morris, G. A. *J. Magn. Reson.* **1976**, *23*, 171. b) Morris, G. A.; Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1978**, *29*, 433.

¹¹³ Bain, A. D.; Cramer, J. A. *J. Magn. Reson.* **1996**, *118 A*, 21.

Como ejemplo, se muestra en el Esquema 8 el experimento desarrollado para el equilibrio de intercambio de la *N*-metilformamida en sus formas (*E*)- y (*Z*)-. En el Esquema 8B, se puede ver el diagrama para una secuencia de pulsos de una inversión-recuperación selectiva sin tiempo de mezcla. El primer pulso de la secuencia es un pulso blando de 180° en resonancia con el protón marcado en rojo en A. Si no hay tiempo de mezcla, un segundo pulso duro provoca la rotación de todos los núcleos 90°, preparando la adquisición. Si después del pulso de 180° se deja un tiempo de mezcla ($d_2 > 0$) entonces, antes del pulso de 90°, tienen lugar dos procesos. El primero es el proceso de equilibrio que intercambia los núcleos rojo y azul durante el tiempo que dura el pulso de 180° y, el segundo, se debe a que todos los núcleos están sometidos a procesos de relajación. Así, si el experimento se repite con diferentes valores de d_2 , se puede obtener la curva como la que se muestra en el Esquema 8E, donde el eje *x* es el tiempo de mezcla d_2 y el eje *y* son los valores de integración de cada una de las señales.

De esta forma, se han calculado las constantes de velocidad de intercambio para los complejos **2b**, **4a**, **4c** \subset **M1**·6NO₃, que se encuentran en equilibrio lento en la escala de tiempo de RMN. Estos experimentos se han llevado a cabo invirtiendo selectivamente alguna de las señales de los sustratos que se encuentran en equilibrio entre el interior y el exterior del metalociclo. Se han recogido así diferentes espectros en los que el tiempo de mezcla d_2 varía entre 0.001 y 40 s. Los datos se han analizado con el programa CIFIT, para obtener cada una de las curvas en las que se representa el tiempo de mezcla frente a la integración de la señal del sustrato fuera y dentro de la cavidad del metalociclo. El experimento se llevó a cabo en un equipo de RMN Bruker Avance de 500 MHz, y fue necesario crear y optimizar la secuencia de pulsos para la inversión recuperación selectiva (*ver parte experimental*).

Para los complejos **2b**, **4a**, **4c** \subset **M1**·6NO₃, se irradiaron selectivamente los siguientes protones del sustrato libre: **2b** $H_2/H_3 = 6.91$ ppm, **4a** $H_4/H_8 = 7.54$ ppm, y **4b** $H_4/H_8 = 7.12$ ppm; y se observó el efecto que se produce en la señal del mismo protón pero cuando el sustrato se encuentra dentro de la cavidad del metalociclo: **2b** $H_2/H_3 = 2.37$ ppm, **4a** $H_4/H_8 = 2.78$ ppm, y **4b** $H_4/H_8 = 1.98$ ppm; como se muestra en la Figura 45 para el complejo **2b** \subset **M1**·6NO₃, la señal del protón H_2/H_3 libre se invierte selectivamente y se observa el efecto de transferencia de la magnetización en la señal a 2.37 ppm debida a H_2/H_3 cuando **2b** está complejado.

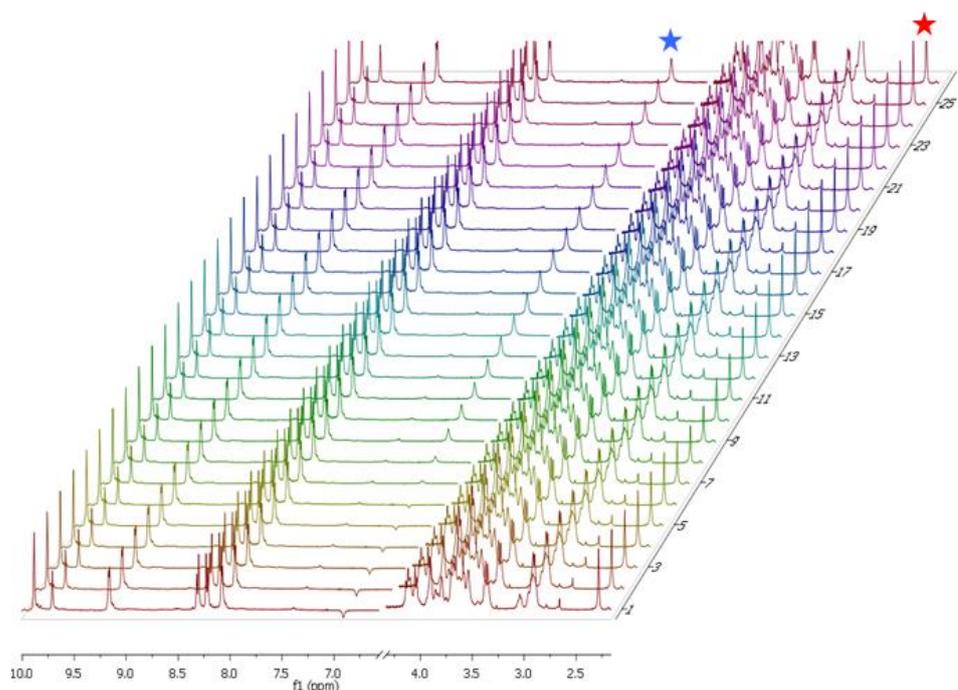


Figura 45. El intercambio entre la señal del sustrato fuera de la cavidad, estrella azul, y dentro de la cavidad, estrella roja, se observa en el experimento de inversión recuperación selectiva. El tiempo de mezcla, d2, se aumenta desde el espectro 1 al 25.

Como ejemplo, la representación de los tiempos de mezcla frente a los valores de integración para las señales de los sustratos dentro y fuera de la cavidad del metalociclo, proporciona las curvas que se muestran en la Figura 46 para el complejo $2b \subset M1 \cdot 6NO_3$. Estos datos fueron analizados con el programa CIFIT, obteniéndose la constante de velocidad de intercambio para cada uno de los complejos: $2b \subset M1 \cdot 6NO_3$ $8.7 \pm 0.07 \text{ s}^{-1}$; $4a \subset M1 \cdot 6NO_3$ $7.6 \pm 1.5 \text{ s}^{-1}$ y $4b \subset M1 \cdot 6NO_3$ $0.3 \pm 0.03 \text{ s}^{-1}$. El valor de las constantes de intercambio obtenidas concuerda con lo esperado. Así, el intercambio más rápido se produce para el complejo $2b \subset M1 \cdot 6NO_3$ ya que el sustrato **2b** se compone de un único anillo aromático y la entrada y salida de la cavidad está menos impedida. Para los complejos con los sustratos **4a** y **4b**, el proceso es más lento que para el sustrato **2b**, ya que estos sustratos están formados por dos anillos aromáticos en vez de uno. Además, las cadenas presentes en el sustrato **4b** todavía impiden más la entrada y la salida dentro de la cavidad del metalociclo, obteniéndose para este complejo de inclusión la constante de intercambio más lenta.

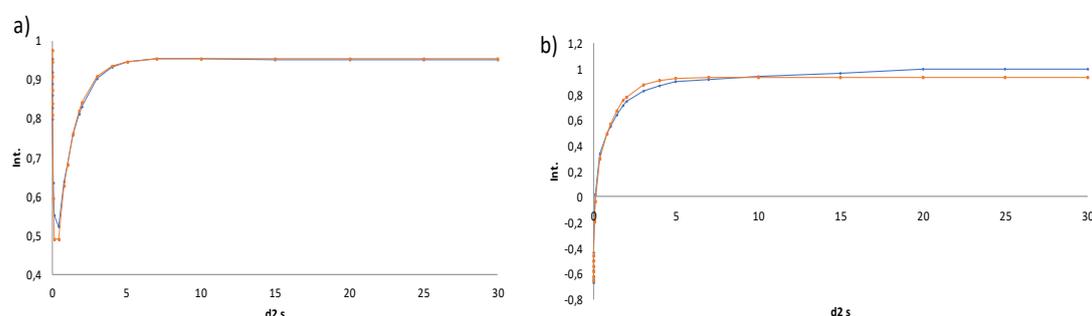


Figura 46. Inversión recuperación selectiva para el complejo $2b \subset M1 \cdot 6NO_3$, a) señal del sustrato **2b** fuera de la cavidad del metalociclo invertida selectivamente, y b) señal del sustrato **2b** dentro de la cavidad.

3.2 Autoensamblaje de metalociclos de tipo M_2L_2 a partir de ligandos racémicos funcionalizados.

3.2.1 Introducción.

En los últimos años, el ensamblaje dirigido por centros metálicos¹¹⁴ se ha establecido como una herramienta muy útil para la preparación de metalociclos y metalocajas,¹¹⁵ los cuales pueden ser usados como receptores moleculares. De esta forma, la topología de estas estructuras se puede controlar fácilmente mediante una adecuada elección de ligandos y centros metálicos, permitiendo la creación de supramoléculas con diferentes formas y tamaños, y que además han demostrado su potencial en diversas aplicaciones como electroquímica,¹¹⁶ biomedicina¹¹⁷ o ciencia de materiales.¹¹⁸

Sin embargo, la síntesis de nuevas estructuras metalocíclicas que presenten diversos grupos funcionales es todavía un importante reto,¹¹⁹ sobre todo porque el hecho de utilizar ligandos altamente funcionalizados puede interferir en los procesos de autoensamblaje al presentar, latentemente, diferentes puntos de coordinación. Aun así, dicha funcionalización es altamente atractiva al aumentar los usos potenciales de estos receptores, como ya se ha comprobado en el desarrollo de polímeros supramoleculares,¹²⁰ metalohidrogeles,¹²¹ o nanoporos de transmembrana.¹²²

El grupo de investigación en el que se ha desarrollado esta tesis, centra gran parte de su investigación en los últimos años en el desarrollo de nuevos metalociclos y sus posibles aplicaciones en diferentes campos, a partir de ligandos en forma de “L” basados en sales de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio, y centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).^{89 a 101} Siguiendo esta línea de investigación, se planteó la síntesis de una nueva serie de metalociclos *exo*-funcionalizados, que permita la futura *pre*- y *post*-modificación de estas estructuras (Esquema 9).

¹¹⁴ a) Stang, P. J.; Olenyuk, B. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 502. b) Fujita, M. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 417. c) Caulder, D. L.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.*, **1999**, *32*, 975. d) Seidel, S. Russell; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 952. e) Northrop, B. H.; Zheng, Y.-R.; Chi, K.-W.; Stang, P. J.; *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1554.

¹¹⁵ a) Seidel, S. R.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972. b) Cook, T. R.; Zheng, Y. R.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 734. c) Mishra, A.; Kang, S. C.; Chi, K.-W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 5222. d) Mukherjee, S.; Mukherjee, P. S.; *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2239. e) Cook, T. R.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7001.

¹¹⁶ Croué, V.; Goeb, S.; Sallé, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7275.

¹¹⁷ Therrien, B. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *319*, 35.

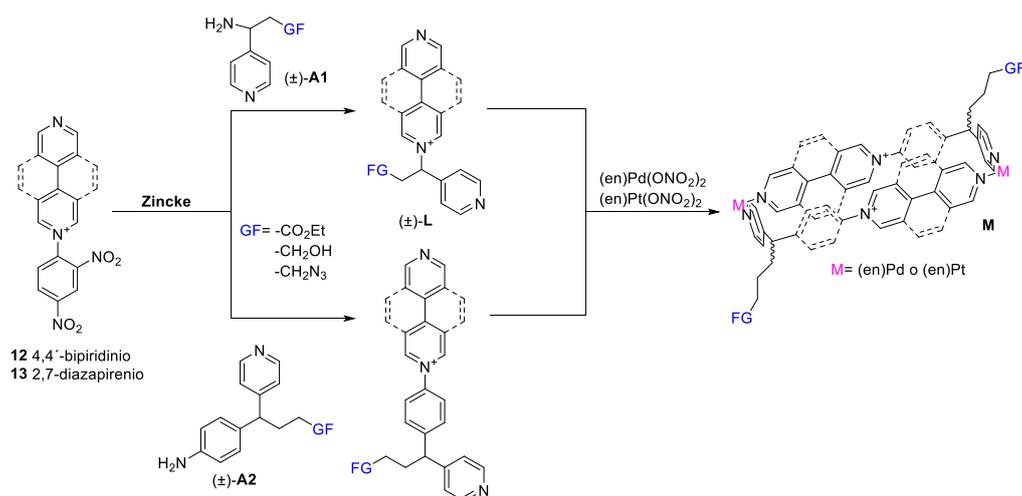
¹¹⁸ Ge, D.; Geng, H.; Wang, J.; Zheng, J.; Pan, Y.; Cao, X.; Gu, H. *Nanoscale* **2014**, *6*, 9689.

¹¹⁹ Northrop, B. H.; Yang, H.-B.; Stang, P. J. *Chem. Commun.* **2008**, 5896.

¹²⁰ a) Yan, X.; Li, S.; Pollock, J. B.; Cook, T. R.; Chen, J.; Zhang, Y.; Ji, X.; Yu, Y.; Huang, F.; Stang, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, *110*, 15585. b) Zhou, Z.; Yan, X.; Cook, T. R.; Saha, M. L.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 806.

¹²¹ Yan, X.; Li, S.; Cook, T. R.; Ji, X.; Yao, Y.; Pollock, J. B.; Shi, Y.; Yu, G.; Li, J.; Huang, F.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14036.

¹²² Boccalon, M.; Ingo, E.; Tecilla, P. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20310.

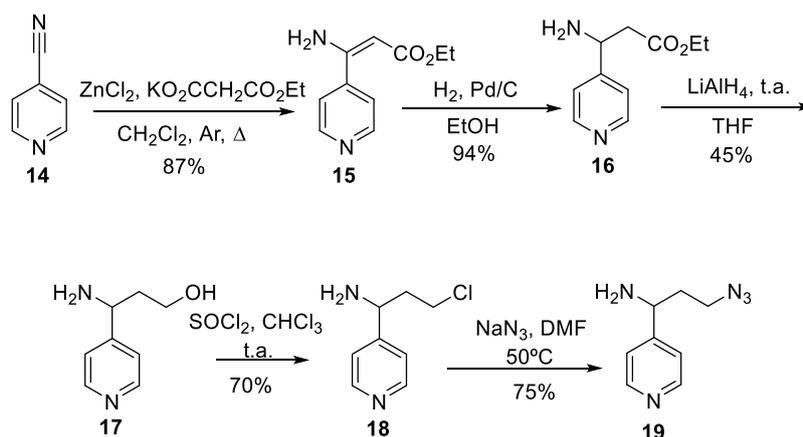


Esquema 9. Síntesis planteada para el desarrollo de metalociclos de tipo **M** que presentan *exo*-funcionalización, a partir de reacción de Zincke entre las sales **12/13** y aminas de tipo (\pm) -**A1** y (\pm) -**A2**.

La síntesis planteada, tiene como etapa clave la reacción de Zincke¹²³ entre las sales **12** o **13** con aminas racémicas de tipo (\pm) -**A**, lo que permitiría la obtención de ligandos de tipo (\pm) -**L** (Esquema 9), derivados de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio con diferentes longitudes. Además, la inclusión de grupos funcionales en el carbono *sp*³, introduce quiralidad en las estructuras autoensambladas, lo que potencialmente abre las puertas hacia procesos de reconocimiento molecular estereoselectivos.

En este contexto, en el presente capítulo se discutirá la optimización de la síntesis de las aminas de tipo (\pm) -**A1** y (\pm) -**A2**, la obtención de los ligandos funcionalizados mediante reacción de Zincke entre estas aminas y las sales **12** o **13**, y el ensamblaje de los nuevos ligandos así obtenidos hacia una nueva serie de metalociclos funcionalizados. Además, se comprobará el potencial de estos nuevos metalociclos como receptores de sustratos aromáticos en disolución acuosa.

3.2.2 Síntesis de aminas de tipo (\pm) -**A1**.



Esquema 10. Ruta sintética para la obtención de las aminas de tipo (\pm) -**A1**.

En el Esquema 10, se muestra la ruta sintética optimizada para la obtención de los intermedios (\pm) -**A1**. Estas aminas fueron sintetizadas a partir de isonicotinonitrilo (**14**), usando el protocolo establecido por Fülöp *et al.*, para la síntesis del compuesto **16**.¹²⁴ Así, se obtiene el compuesto

¹²³ a) Zincke, Th.; Heuser, G.; Möller, W *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 330, 361. b) Becher, J. *Synthesis* **1980**, 589. c) Cheng, W.-C.; Kurth, M. J. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34, 587.

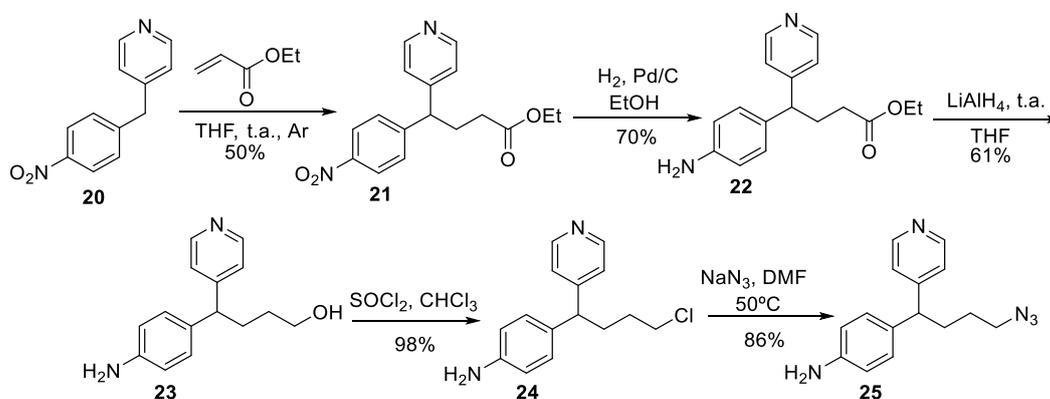
¹²⁴ Tasnádi, G.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1771.

deseado mediante descarboxilación de Blaise, seguida de hidrogenación catalizada por paladio/carbono. La reducción del grupo éster de **16** con LiAlH_4 , en THF seco y bajo atmósfera de argón, conduce a la obtención del alcohol **17**, que se puede transformar en **18** mediante tratamiento con cloruro de tionilo. A continuación, la reacción de sustitución nucleófila $\text{S}_{\text{N}}2$ del cloruro así obtenido con azida sódica en *N,N*-dimetilformamida, resulta en el compuesto **19** con un aceptable rendimiento global del 19%. Cada uno de los compuestos obtenidos, fue convenientemente caracterizado mediante RMN de ^1H y ^{13}C y espectrometría de masas.

Ha de destacarse que, en potencia, el intermedio **18** podría utilizarse en el futuro para la introducción de otros grupos funcionales, además de la azida, mediante sustitución nucleófila. En la presente tesis, se centraron los esfuerzos sintéticos en la posterior derivatización de dicho grupo azida a través de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con alquinos, que se discutirán más adelante en esta memoria.

3.2.3 Síntesis de aminas de tipo (\pm)-A2.

Al igual que para las aminas de tipo (\pm)-A1, se desarrolló una ruta sintética similar para la obtención de las aminas de tipo (\pm)-A2, como se muestra en el Esquema 11.



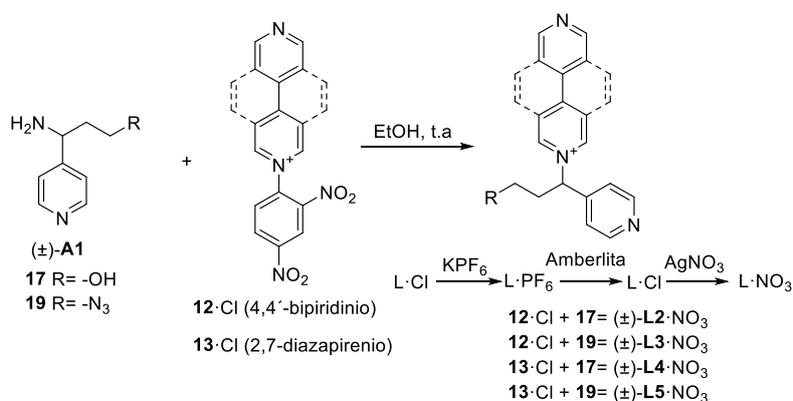
Esquema 11. Ruta sintética para la obtención de las aminas de tipo (\pm)-A2.

La ruta sintética propuesta comienza con la adición de Michael de 4-nitrobenzilpiridina (**20**), usando acrilato de etilo como aceptor e hidruro de sodio como base para dar el compuesto **21**.¹²⁵ A continuación, se realiza la hidrogenación catalítica del grupo nitro para obtener el compuesto racémico **22**. De forma análoga a lo descrito para las aminas de tipo (\pm)-A1, la reducción del grupo éster con LiAlH_4 , transformación del grupo hidroxilo en cloruro y desplazamiento nucleófilo de éste con azida sódica, conduce a la obtención del compuesto **25** con un aceptable rendimiento global del 18%.

¹²⁵ Vera, S.; Liu, Y.; Marigo, M.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Synlett*, **2011**, 2011, 489.

3.2.4 Síntesis de ligandos funcionalizados derivados de aminas de tipo (\pm)-A1 y (\pm)-A2.

3.2.4.1 Ligandos funcionalizados derivados de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio y aminas de tipo (\pm)-A1.



Esquema 12. Síntesis de los ligandos derivados de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio, obtenidos mediante reacción de Zincke entre **12·Cl** o **13·Cl** y las aminas de tipo (\pm)-A1.

La síntesis de los ligandos funcionalizados, derivados de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio, se lleva a cabo mediante reacción de Zincke (*ver parte experimental*) entre la sal **12·Cl** o **13·Cl**, y las aminas de tipo (\pm)-A1 que poseen como grupo funcional un grupo alcohol, **17**, o azida, **19**, obteniéndose los ligandos en forma de "L", (\pm)-**L2·NO₃**, (\pm)-**L3·NO₃**, (\pm)-**L4·NO₃** y (\pm)-**L5·NO₃**, respectivamente, como se muestra en el Esquema 12. Estos ligandos presentan funcionalización en posición α al nitrógeno cuaternario, y se obtienen como mezclas racémicas.

La reacción de Zincke se realiza en la mínima cantidad de etanol necesaria para que se solubilizan los reactivos a t.a., y es necesario un pequeño exceso de las aminas **17** y **19** para que se complete la reacción, de acuerdo con la naturaleza reversible del mecanismo propuesto para la reacción de Zincke de apertura y cierre de anillo, ANRORC.¹²⁶ La reacción se completa al cabo de dos horas, para (\pm)-**L2·NO₃** y después de 3 horas para (\pm)-**L3·NO₃**, mientras que para los ligandos derivados de 2,7-diazapirenio, (\pm)-**L4·NO₃** y (\pm)-**L5·NO₃**, son necesarias 12 horas de reacción (Tabla 3).

(\pm)-A1	(\pm)-L	Condiciones de reacción	Rendimiento ^a	Rendimiento ^b
17	(\pm)- L2·NO₃	1.5 equiv. 17 , 2 h, t.a.	70	43
19	(\pm)- L3·NO₃	1.4 equiv. 19 , 3 h, t.a.	64	29
17	(\pm)- L4·NO₃	1.5 equiv. 17 , 12 h, t.a.	70	80
19	(\pm)- L5·NO₃	1.4 equiv. 19 , 12 h, t.a.	68	50

Tabla 3. Condiciones de reacción para la obtención de los ligandos (\pm)-**L2·NO₃**, (\pm)-**L3·NO₃**, (\pm)-**L4·NO₃** y (\pm)-**L5·NO₃**. El rendimiento *a* se refiere a la reacción de Zincke y el rendimiento *b* al cambio de contraión desde el ligando como cloruro hasta nitrato.

La posibilidad de modular el contraión presente en los ligandos permite trabajar tanto en medio acuoso (Cl^- o NO_3^-) como en medio orgánico (PF_6^-). Cuando se trabaja en medio acuoso se prefiere como contraión el nitrato, ya que posee un menor carácter coordinante que el cloruro y no

¹²⁶ Van der Plas, H. C. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 462.

interfiere con el ligando en la coordinación a centros metálicos. Los rendimientos de las correspondientes reacciones de metátesis para los ligandos descritos se encuentran en la Tabla 3.

Los ligandos (\pm)-**L2**·NO₃, (\pm)-**L3**·NO₃, (\pm)-**L4**·NO₃ y (\pm)-**L5**·NO₃, han sido caracterizados mediante RMN, mono y bidimensional, y espectrometría de masas de baja y alta resolución. Todos los espectros de ¹H-RMN muestran, además de las señales características de las unidades de 4,4'-bipiridinio, 2,7-diazapirenio o piridina, un doble doblete entre 6.2 y 6.4 ppm, correspondiente al grupo metínico que conecta los grupos aromáticos. Por otra parte, en el espectro de ¹³C-RMN, los carbonos correspondientes a este grupo -CH resuenan entre 72.31 y 70.80 ppm (Figura 47).

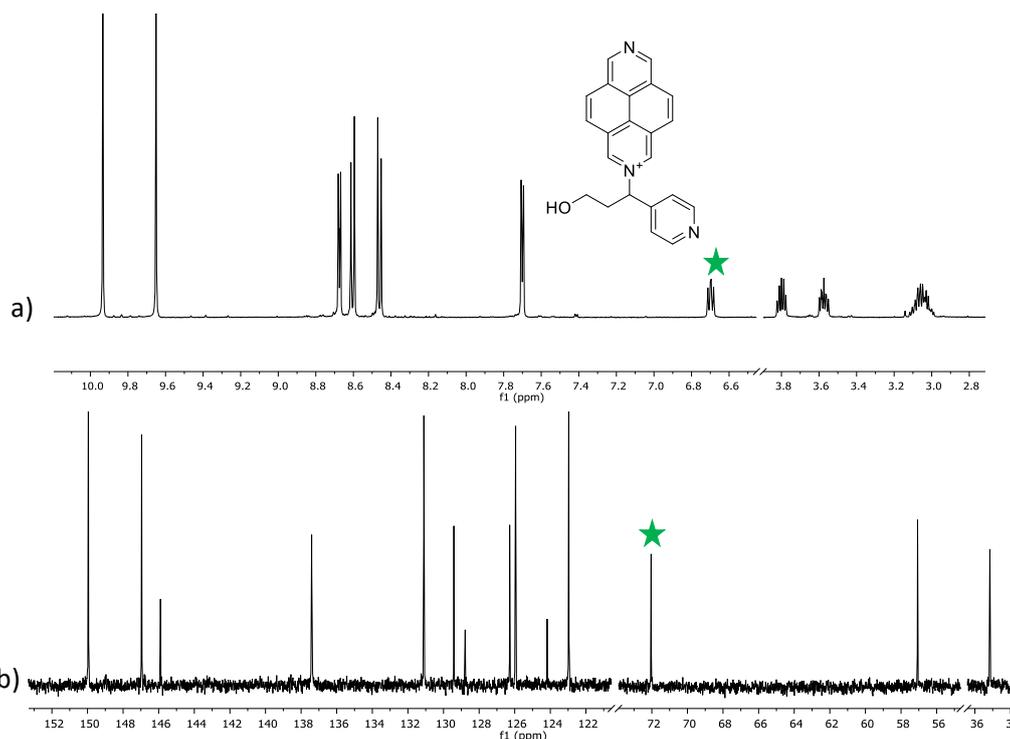
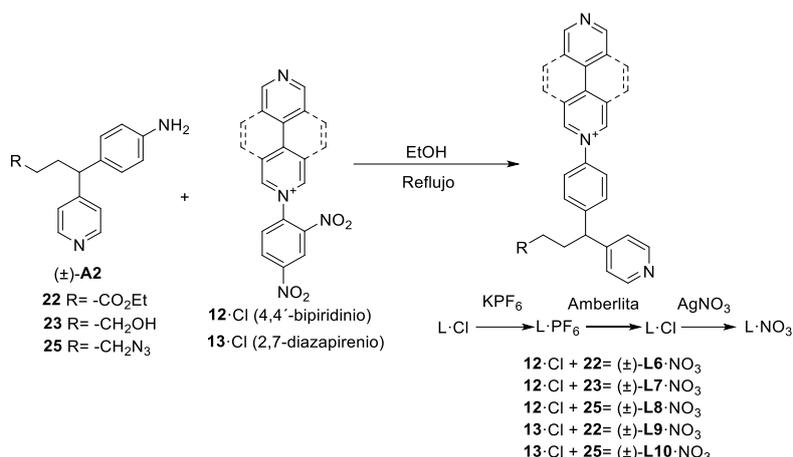


Figura 47. a) Espectro de ¹H-RMN parcial y b) espectro de ¹³C-RMN parcial (500 y 125 MHz respectivamente en D₂O) para el ligando (\pm)-**L4**·NO₃. Con una estrella se marca la señal de protón y de carbono para el grupo metínico, característico de estos ligandos.

3.2.4.2 Ligandos funcionalizados derivados de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio y aminas de tipo (\pm)-**A2**.

Los ligandos derivados de las aminas de tipo (\pm)-**A2**, también se sintetizaron mediante reacción de Zincke entre las sales **12**·Cl o **13**·Cl y, en este caso, las aminas **22**, **23** o **25**, para dar los respectivos ligandos (\pm)-**L6**·NO₃, (\pm)-**L7**·NO₃, (\pm)-**L8**·NO₃, (\pm)-**L9**·NO₃ y (\pm)-**L10**·NO₃ (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis de los ligandos derivados de aminas de tipo $(\pm)\text{-A2}$ mediante reacción de Zincke.

Debido al menor carácter nucleófilo de las aminas de tipo $(\pm)\text{-A2}$, en comparación con las de tipo $(\pm)\text{-A1}$, son necesarias condiciones más energéticas y tiempos de reacción mayores para obtener estos ligandos (Tabla 4).

$(\pm)\text{-A1}$	$(\pm)\text{-L}$	Condiciones de reacción	Rendimiento ^a	Rendimiento ^b
22	$(\pm)\text{-L6}\cdot\text{NO}_3$	1.3 equiv. 22 , 3 h, reflujo	78	69
23	$(\pm)\text{-L7}\cdot\text{NO}_3$	1.3 equiv. 23 , 3 h, reflujo	80	57
25	$(\pm)\text{-L8}\cdot\text{NO}_3$	1.3 equiv. 25 , 3 h, reflujo	81	54
22	$(\pm)\text{-L9}\cdot\text{NO}_3$	1.3 equiv. 22 , 24 h, reflujo	56	78
25	$(\pm)\text{-L10}\cdot\text{NO}_3$	1.3 equiv. 25 , 24 h, reflujo	72	74

Tabla 4. Condiciones de reacción para la obtención de los ligandos $(\pm)\text{-L6-L10}\cdot\text{NO}_3$. *a*) El rendimiento se refiere a la reacción de Zincke y *b*) al del cambio de contraíón desde el ligando como cloruro hasta nitrato.

De nuevo, se obtienen ligandos racémicos en forma de “L” derivados de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio, en este caso, de mayor longitud que los derivados de las aminas de tipo $(\pm)\text{-A1}$, y que presentan en posición α al nitrógeno cargado diferentes grupos funcionales, éster, alcohol y azida.

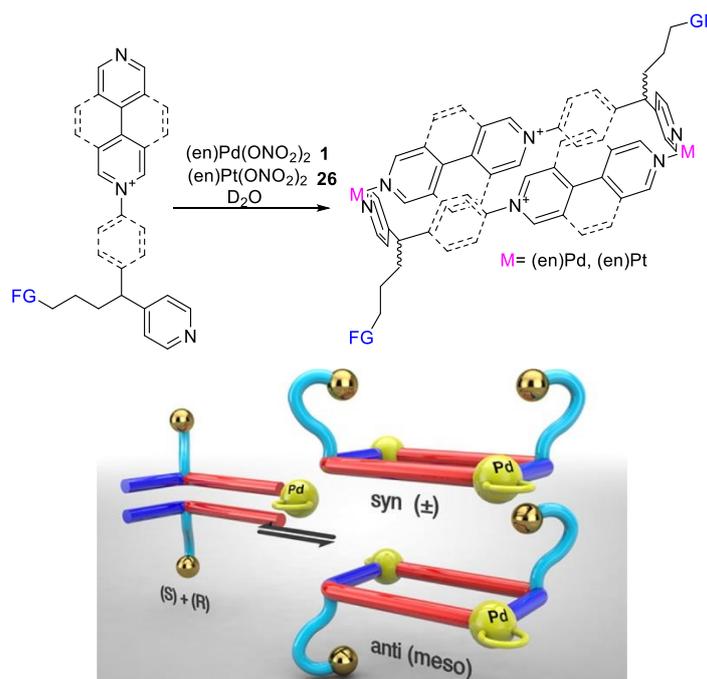
Los ligandos $(\pm)\text{-L6-L10}\cdot\text{NO}_3$ se caracterizaron mediante técnicas de RMN, mono y bidimensional, así como espectrometría de masas de baja y alta resolución. En el espectro de RMN de ¹H para cada uno de estos ligandos se observan, al igual que para los ligandos obtenidos con las aminas de tipo $(\pm)\text{-A1}$, señales que se corresponden con las unidades de 4,4'-bipiridinio, 2,7-diazapirenio y piridina, y un doble doblete en torno a 4.5 ppm del grupo metínico que conecta los grupos aromáticos. El carbono correspondiente a este grupo también se observa en el espectro de RMN de ¹³C, y se encuentra sobre 70 ppm.

3.2.5 Autoensamblaje de ligandos funcionalizados con Pd/Pt (II).

Como se ha visto en el apartado 3.2.4, la reacción de Zincke entre las sales **12·Cl** o **13·Cl** y las diferentes aminas de tipo $(\pm)\text{-A1}$ y $(\pm)\text{-A2}$, permite obtener una gama de ligandos funcionalizados en el carbono que conforma el ángulo de la “L”. Esta metodología sintética permite regular el carácter π -deficiente de los ligandos, mediante la introducción de una pared de 4,4'-bipiridinio o

2,7-diazapirenio, así como la longitud de los mismos en función de si derivan de aminas de tipo (\pm) -A1 o (\pm) -A2. Además, el hecho de obtener ligandos en forma de “L” con una cadena lateral en un carbono de hibridación sp^3 , abre la puerta a la introducción de quiralidad en las supramoléculas derivadas.

En el presente apartado, se discutirá el autoensamblaje de los ligandos funcionalizados con los centros metálicos de Pd (II), $(en)Pd(ONO_2)_2$ (**1**), y Pt (II) $(en)Pt(ONO_2)_2$ (**26**), para evaluar su capacidad de formar especies metalocíclicas dinucleares en disolución acuosa (Esquema 14), y comprobar si los grupos funcionales introducidos en los ligandos presentan interferencia en el proceso de formación de estas especies metalocíclicas rectangulares.

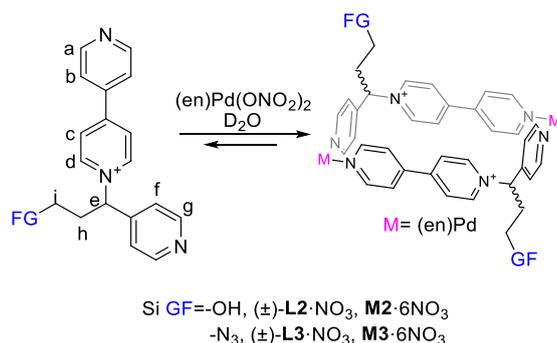


Esquema 14. Proceso de autoensamblaje de los ligandos funcionalizados con el centro metálico de Pd (II) y representación de los dos posibles estereoisómeros metalocíclicos.

El autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd (II) es un proceso en equilibrio, que puede verse afectado por alteraciones en las condiciones experimentales, como puede ser un cambio en las concentraciones iniciales de los componentes. Por tanto, para cada ligando se estudió el intervalo de concentraciones en el cual dicho proceso conduce a la especie metalocíclica como especie mayoritaria.

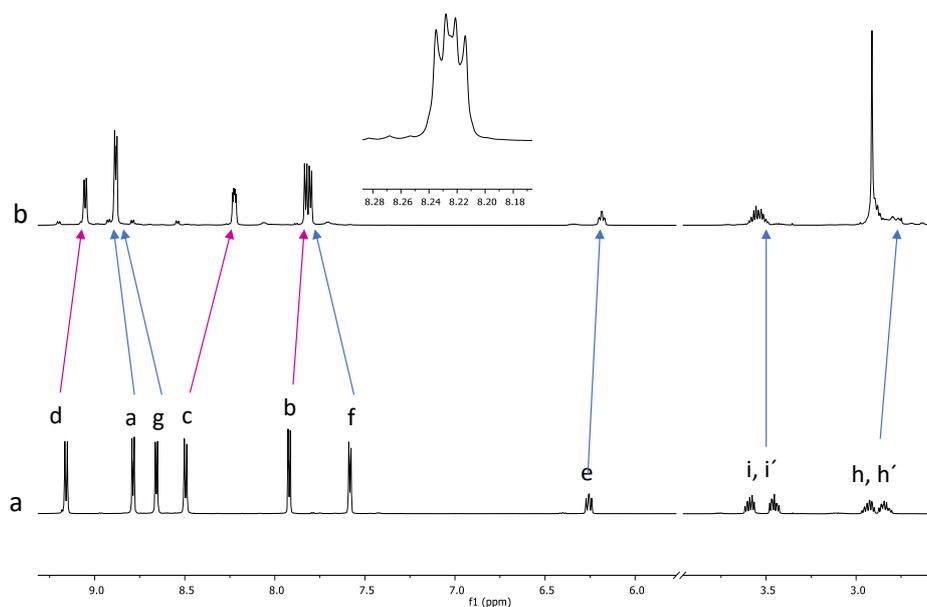
Por otra parte, es importante recalcar que, debido a la naturaleza racémica de los ligandos funcionalizados, el ensamblaje conducirá a la formación de dos diastereoisómeros en disolución (*syn* y *anti*, Esquema 14), en función de si el proceso se produce entre dos ligandos con la misma configuración absoluta o no. Así, el diastereoisómero *anti* resultado del autoensamblaje de los ligandos con configuración opuesta es aquiral (forma *meso*), ya que presenta un centro de inversión. En contraposición, el diastereoisómero *syn* es quiral, presentando dos enantiómeros (*RR* y *SS*).

3.2.5.1 Autoensamblaje de los ligandos funcionalizados derivados de 4,4'-bipiridinio y aminas de tipo (\pm)-**L1**, (\pm)-**L2**·NO₃ y (\pm)-**L3**·NO₃.



Esquema 15. Autoensamblaje de los ligandos (\pm)-**L2**·NO₃ y (\pm)-**L3**·NO₃ con el centro metálico de Pd (II), **1**, en medio acuoso para dar las especies metalocíclicas **M2**·6NO₃ y **M3**·6NO₃.

El autoensamblaje de los ligandos (\pm)-**L2**·NO₃ y (\pm)-**L3**·NO₃ (10 mM) en medio acuoso y a t.a., con un equivalente de complejo metálico **1**, conduce de manera instantánea a la formación de las especies metalocíclicas **M2**·6NO₃ y **M3**·6NO₃ respectivamente (Esquema 15). Este proceso se sigue mediante RMN de ¹H y ¹³C. En la Figura 48, se muestra, como ejemplo, el movimiento de las señales de ¹H y ¹³C observado para (\pm)-**L3**·NO₃ después de la adición de un equivalente de complejo metálico.



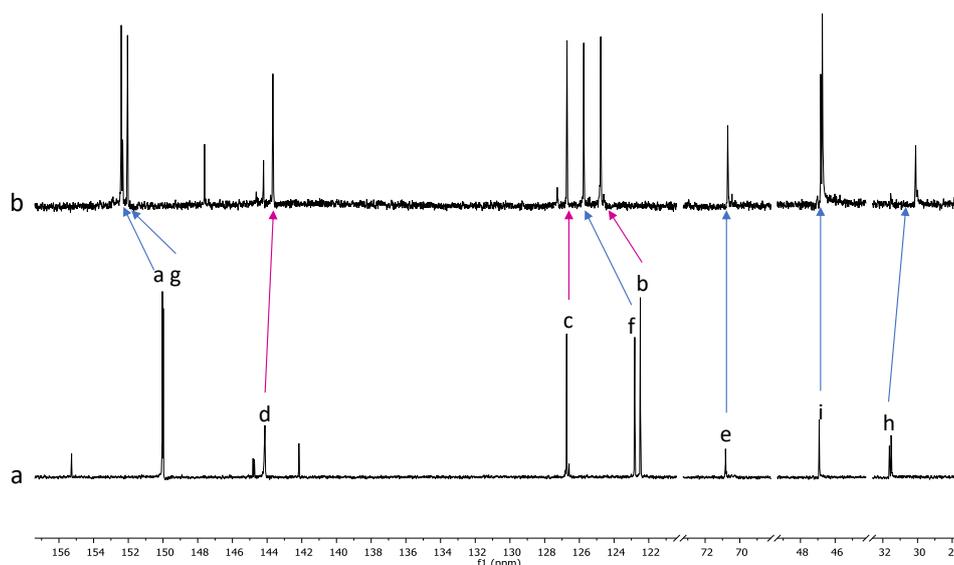


Figura 48. Espectros parciales de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) arriba, y RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O) abajo, del ligando $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$ (espectros a) y del metalociclo $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$ (espectros b). Se indican mediante flechas las variaciones en los desplazamientos químicos de los mismos núcleos en ambas especies. Se muestra también una ampliación de la señal del protón H_c para $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$.

Como es característico en estos sistemas, los núcleos que se encuentran próximos a los nitrógenos que coordinan al Pd (II), H_a , H_f y H_g (para la asignación, ver Esquema 15) se desapantallan debido a la formación del enlace de coordinación. El resto de las señales, H_b , H_c y H_d , se apantallan, desplazándose a campo alto, ya que estos núcleos se encuentran durante un determinado tiempo orientados hacia el interior de la cavidad del receptor, como consecuencia de la rotación de la unidad de 4,4'-bipiridinio a lo largo del eje Pd-CH. Los desplazamientos que se muestran en la Figura 48 para el ligando $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$, son similares a los observados para $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$ tras la adición de un equivalente de **1** (Tabla 5), y el análisis de los experimentos de RMN, mono y bidimensionales, están en buen acuerdo con la formación de especies metalocíclicas del tipo L_2Pd_2 bajo condiciones de control termodinámico.

		$\Delta\delta$ (ppm)					
$(\pm)\text{-L}$	M	H_a	H_b	H_c	H_d	H_f	H_g
$(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$	$\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$	0.11	-0.09	-0.27	-0.09	0.22	0.2
$(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$	$\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$	0.1	-0.09	-0.27	-0.09	0.22	0.22

Tabla 5. Variación de los desplazamientos químicos de las señales de los metalociclos $\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$, en comparación con las de los ligandos $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$.

Como ya se ha comentado, el uso de una mezcla racémica de los ligandos para el autoensamblaje conlleva la formación de dos diastereoisómeros en disolución, el *sin* y el *anti*. El proceso de autoensamblaje es un proceso dinámico, por lo que dichos isómeros se pueden obtener mediante la reorganización de los constituyentes y, por tanto, la población de ambos en disolución dependerá de su energía relativa. Para calcular la energía de cada uno de los isómeros se realizaron cálculos DFT en disolución acuosa, usando un nivel de cálculo M06/6-31g (d, p), para los metalociclos *sin* y *anti*- $\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$. Los cálculos concluyeron que la diferencia de energía entre ambos isómeros es de 0.106 KJ/mol, con lo que las poblaciones de ambos deberían de ser prácticamente iguales en disolución a t.a.. Mediante RMN no se diferencian los dos isómeros, ya que, sus entornos químicos son muy similares. Únicamente en el caso de la señal para el núcleo

Hc, tanto para el espectro de ^1H -RMN de $\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$ como para $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$ (Figura 48), se observan dos dobletes solapados, que podrían indicar la presencia de los dos diastereoisómeros.

Debido a la naturaleza dinámica del proceso de autoensamblaje, el equilibrio puede verse alterado por cambios en las condiciones experimentales. Para ver el efecto que produce en el autoensamblaje un cambio en las concentraciones iniciales de los componentes, se llevó a cabo un estudio de la dilución para la formación de los metalociclos $\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$ en un intervalo de concentraciones entre 10 y 0.312 mM de ligando y complejo metálico **1**. Se comprobó que la especie metalocíclica es la especie mayoritaria a todas las concentraciones ensayadas, observándose únicamente señales correspondientes a los ligandos libres a la más baja de las concentraciones (Figura 49f, para $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$). El hecho de que se observe tanto el metalociclo como el ligando en disolución indica que la formación y ruptura del enlace de coordinación con el paladio es un proceso lento en relación con la escala de tiempo de RMN.

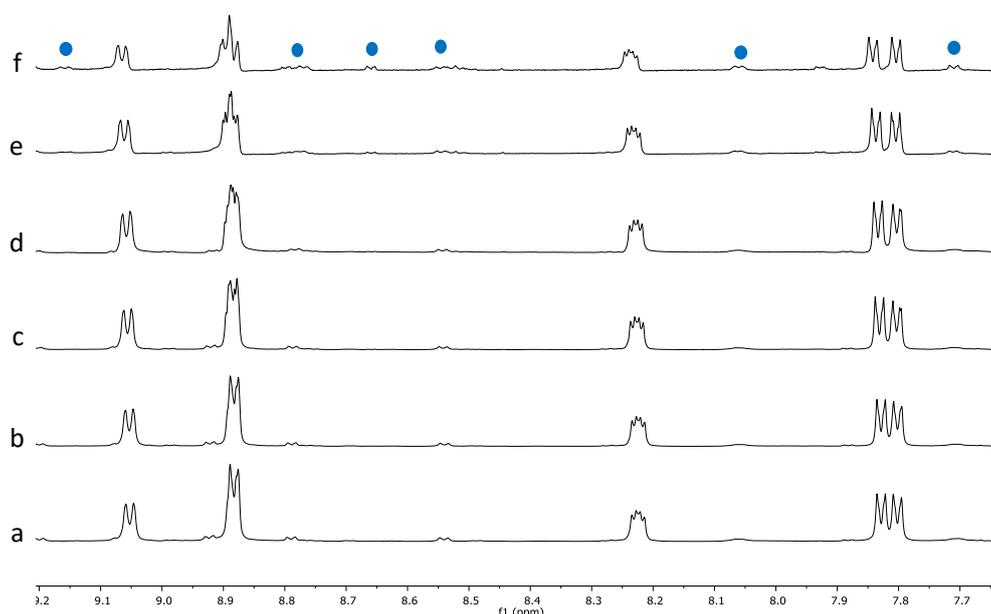
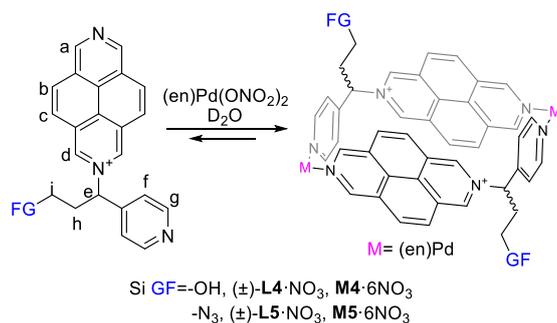


Figura 49. Espectros parciales de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) de disoluciones equimolares de $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$ y **1** a diferentes concentraciones: a) 10 mM, b) 5 mM, c) 2.5 mM, d) 1.25 mM, e) 0.625 mM y f) 0.312 mM. Los círculos azules indican las señales que se corresponden con el ligando libre.

Los desplazamientos químicos observados para los metalociclos $\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$ en disolución acuosa, y el intervalo de concentraciones donde la especie metalocíclica es la especie mayoritaria, son similares a los encontrados en el estudio del ligando de 4,4'-bipiridinio análogo sin funcionalizar que forma con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) especies de tipo L_2M_2 .¹²⁷ Estos hechos confirman que los grupos funcionales que se han introducido en los ligandos no interfieren de manera significativa en el proceso de autoensamblaje con los centros metálicos.

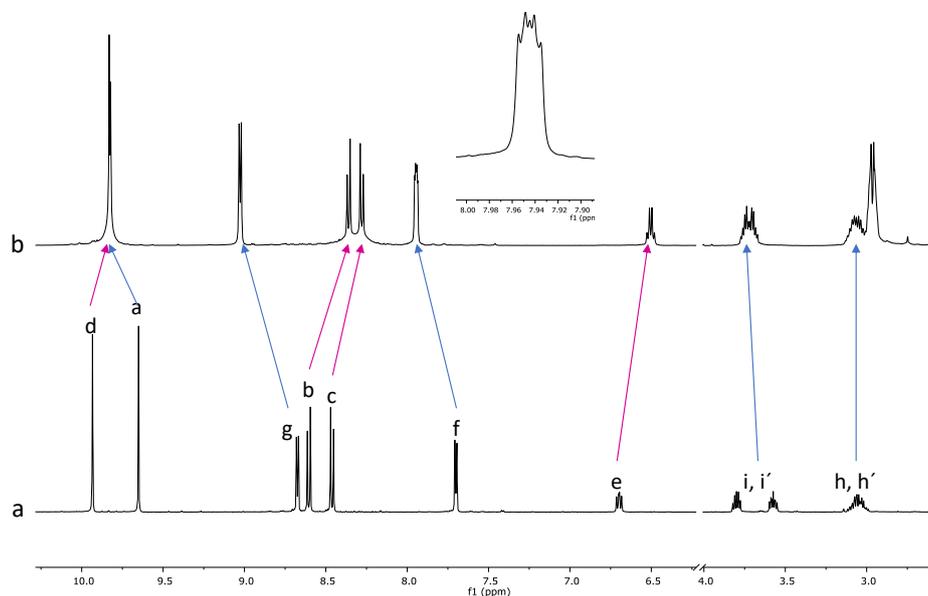
¹²⁷ a) Peinador, C.; Blanco, V.; García, M. D.; Quintela, J. M. PdII and PtII Metal-Directed Self-Assembly of Supramolecular Structures Based on N-Monoalkyl-4,4'-Bipyridinium Derivatives. In *Molecular Self-Assembly: Advances and Applications*; Li, A. D. Q., Ed.; Pan Stanford Publishing: Singapore, 2012; p 351.

3.2.5.2 Autoensamblaje de los ligandos funcionalizados derivados de 2,7-diazapirenio y aminas de tipo (\pm)-**L1**, (\pm)-**L4**·NO₃ y (\pm)-**L5**·NO₃.



Esquema 16. Autoensamblaje de los ligandos (\pm)-**L4**·NO₃ y (\pm)-**L5**·NO₃ con el centro metálico de Pd (II) en medio acuoso para obtener los metalociclos **M4**·6NO₃ y **M5**·6NO₃.

Se ha estudiado el autoensamblaje de los ligandos (\pm)-**L4**·NO₃ y (\pm)-**L5**·NO₃, derivados de 2,7-diazapirenio y de aminas de tipo (\pm)-**L1**, con un equivalente de **1** en medio acuoso y a t.a. (Esquema 16). Los cambios observados en los desplazamientos químicos de las señales de ¹H y ¹³C, tras la adición de una cantidad estequiométrica de complejo metálico a una disolución de (\pm)-**L4**·NO₃ o (\pm)-**L5**·NO₃ en D₂O (5 mM), concuerdan con los esperados para la formación de especies metalocíclicas de tipo L₂Pd₂. Así, las señales próximas a los nitrógenos coordinados al paladio se desplazan hacia campo bajo, mientras que el resto de las señales se apantallan debido a la formación de la cavidad π -deficiente del metalociclo (Figura 50 y Tabla 6). Al igual que sucede con el ensamblaje de los ligandos (\pm)-**L2**·NO₃ y (\pm)-**L3**·NO₃, la única evidencia de la formación de los dos diastereoisómeros *sin* y *anti* es el desdoblamiento observado en la señal de *Hf* (ver inserción en Figura 50, arriba).



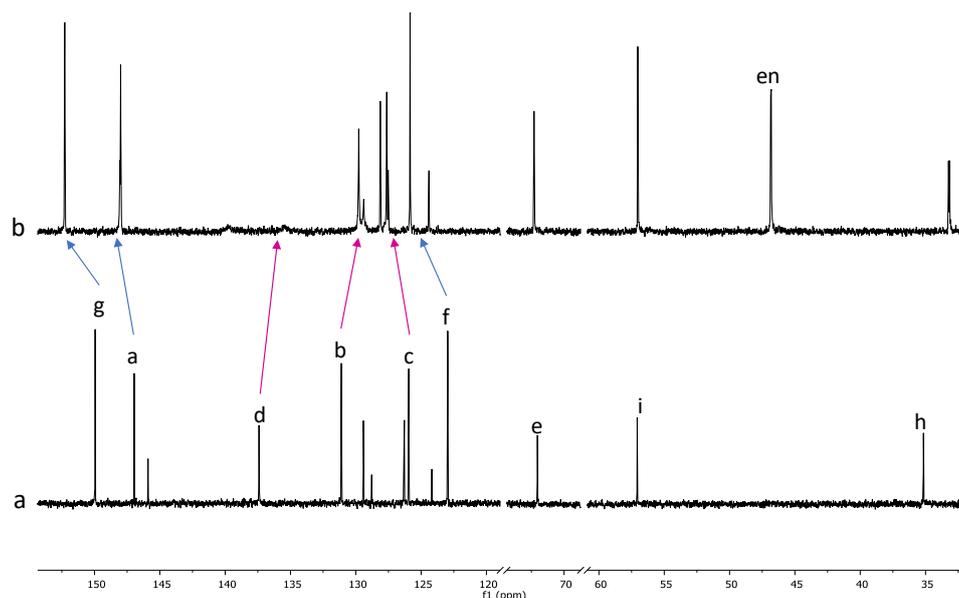


Figura 50. Espectros parciales de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O , arriba), y RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O , abajo), de $(\pm)\text{-L4}\cdot\text{NO}_3$ (espectros a) y $\text{M4}\cdot 6\text{NO}_3$ (espectros b). Se indican mediante flechas las variaciones en los desplazamientos químicos de los mismos núcleos en ambas especies. Se muestra en detalle en el espectro de ^1H -RMN, la señal desdoblada para *Hf*.

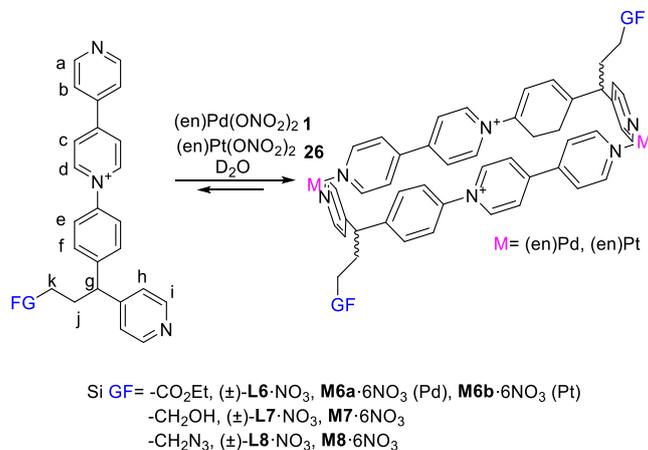
$\Delta\delta$ (ppm)							
$(\pm)\text{-L}$	M	Ha	Hb	Hc	Hd	Hf	Hg
$(\pm)\text{-L4}\cdot\text{NO}_3$	$\text{M4}\cdot 6\text{NO}_3$	0.19	-0.24	-0.18	-0.11	0.24	0.35
$(\pm)\text{-L5}\cdot\text{NO}_3$	$\text{M5}\cdot 6\text{NO}_3$	0.16	-0.27	-0.19	-0.11	0.24	0.36

Tabla 6. Variación de los desplazamientos químicos de las señales de los metalociclos $\text{M4}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M5}\cdot 6\text{NO}_3$, en comparación con las de los ligandos $(\pm)\text{-L4}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L5}\cdot\text{NO}_3$.

Como es habitual en estos casos, se ha estudiado el intervalo de concentraciones en el que el autoensamblaje de los ligandos $(\pm)\text{-L4}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L5}\cdot\text{NO}_3$, con el complejo metálico **1**, conduce a la formación de las especies metalocíclicas, $\text{M4}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M5}\cdot 6\text{NO}_3$, de forma mayoritaria. Así, el estudio de dilución por ^1H -RMN, establece que en el intervalo entre 5 y 0.1 mM, la especie metalocíclica es la mayoritaria. En este caso, no se observa la aparición de señales correspondientes al ligando libre, incluso a muy bajas concentraciones de ligando. El desplazamiento químico de las señales de los ligandos, el análisis de los experimentos de RMN (mono y bidimensional), y el intervalo de concentraciones en donde el metalociclo es la especie mayoritaria, son similares a la especie análoga sin funcionalizar que se ha discutido en la sección 3.1.1.1, lo que indica, al igual que para los ligandos $(\pm)\text{-L2}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$, que los grupos funcionales presentes en estos ligandos no interfieren con el proceso de autoensamblaje.

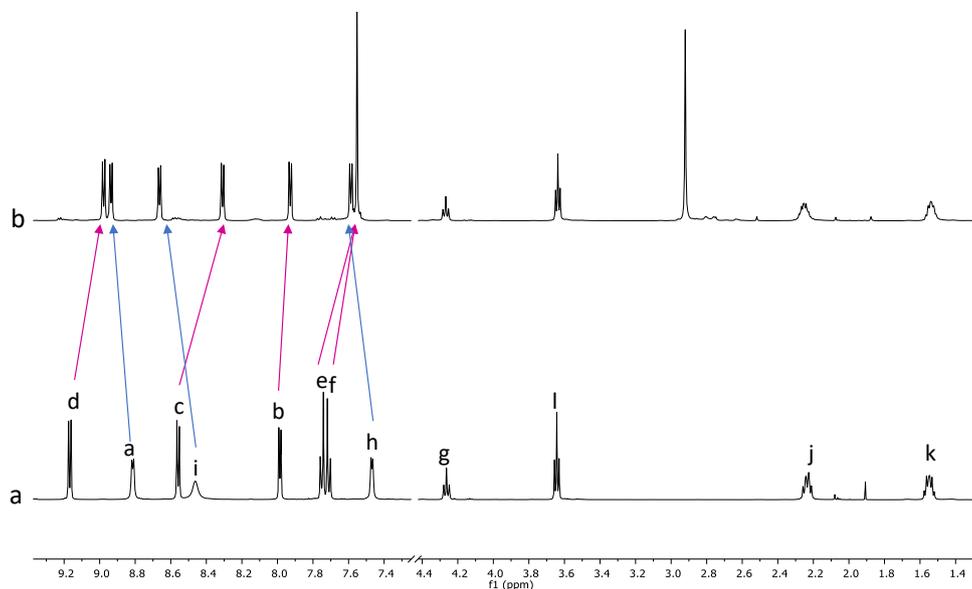
3.2.5.3 Autoensamblaje de los ligandos derivados de 4,4'-bipiridinio y aminas de tipo (\pm)-**A2**, (\pm)-**L6**·NO₃, (\pm)-**L7**·NO₃ y (\pm)-**L8**·NO₃.

El autoensamblaje de los ligandos (\pm)-**L6**·NO₃, (\pm)-**L7**·NO₃ y (\pm)-**L8**·NO₃, en medio acuoso y a t.a., con un equivalente de **1**, conduce a la formación de las especies metalocíclicas **M6a**, **b**·6NO₃, **M7**·6NO₃ y **M8**·6NO₃, bajo control termodinámico (Esquema 17).



Esquema 17. Autoensamblaje de los ligandos (\pm)-**L6**·NO₃, (\pm)-**L7**·NO₃ y (\pm)-**L8**·NO₃ con los centros metálicos de Pd (II), **1**, o Pt (II), **26**, en medio acuoso para obtener los metalociclos **M6a**, **b**·6NO₃, **M7**·6NO₃ y **M8**·6NO₃.

De la misma forma que lo mostrado para (\pm)-(**L2-L5**)·NO₃ (secciones 3.2.5.1 y 3.2.5.2), los desplazamientos de las señales de ¹H y ¹³C para los ligandos (\pm)-(**L6-L8**)·NO₃, después de la adición del complejo metálico **1** (Figura 51 y Tabla 7) y el análisis de los experimentos de RMN (mono y bidimensional), concuerdan con la formación de las especies metalocíclicas esperadas a una concentración de componentes 10 mM en D₂O a t.a..



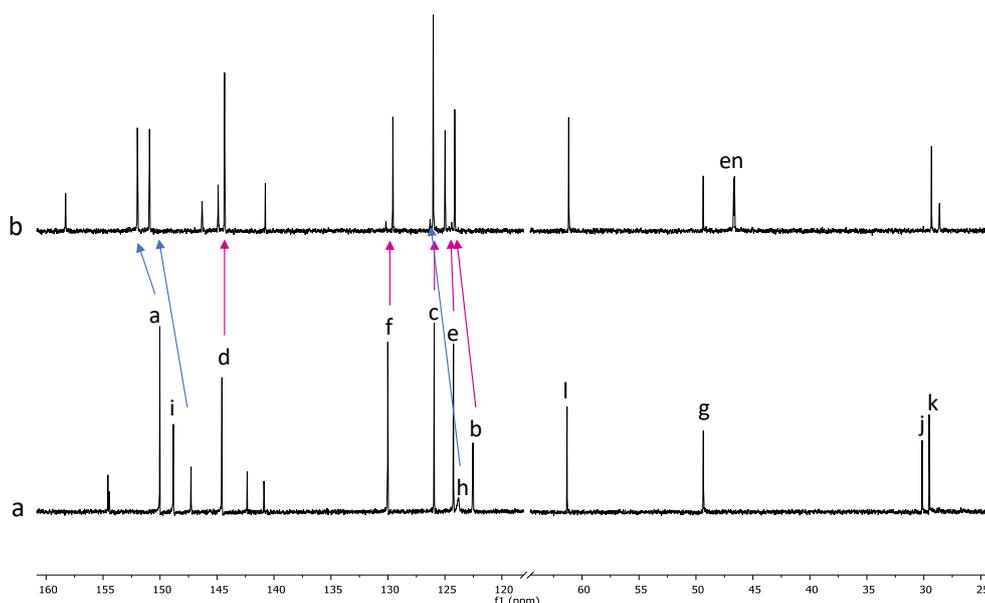


Figura 51. Espectros parciales de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) arriba, y RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O) abajo, del ligando $(\pm)\text{-L7}\cdot\text{NO}_3$ (espectros a) y $\text{M7}\cdot 6\text{NO}_3$ (espectros b). Se indican mediante flechas las variaciones en los desplazamientos químicos de los mismos núcleos en ambas especies.

$\Delta\delta$ (ppm)									
$(\pm)\text{-L}$	M	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hh	Hi
$(\pm)\text{-L6}\cdot\text{NO}_3$	$\text{M6a}\cdot 6\text{NO}_3$	0.13	-0.07	-0.15	-0.19	-0.21	-0.14	0.14	0.12
$(\pm)\text{-L7}\cdot\text{NO}_3$	$\text{M7}\cdot 6\text{NO}_3$	0.12	-0.06	-0.16	-0.19	-0.2	-0.16	0.11	0.1
$(\pm)\text{-L8}\cdot\text{NO}_3$	$\text{M8}\cdot 6\text{NO}_3$	0.13	-0.06	-0.15	-0.19	-0.2	-0.16	0.12	0.11

Tabla 7. Variación en los desplazamientos químicos de las señales de los metalociclos $\text{M6a}\cdot 6\text{NO}_3$, $\text{M7}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M8}\cdot 6\text{NO}_3$, en comparación con las de los ligandos $(\pm)\text{-L6-L8}\cdot\text{NO}_3$.

Las especies metalocíclicas, $\text{M6a}\cdot 6\text{NO}_3$, $\text{M7}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M8}\cdot 6\text{NO}_3$, son las especies mayoritarias en el intervalo de autoensamblaje definido entre 10-0.1 mM de los componentes. En el último punto de la dilución que se muestra en la Figura 52 f, para el caso particular de $\text{M7}\cdot 6\text{NO}_3$ se observa que, a concentraciones bajas de $(\pm)\text{-L7}\cdot\text{NO}_3$ y complejo metálico **1**, aparecen señales correspondientes a los componentes libres.

El desplazamiento de las señales de los ligandos en comparación con las especies metalocíclicas, así como el rango de concentraciones donde la especie metalocíclica es la especie mayoritaria, son similares a los encontrados para la especie análoga sin funcionalizar.⁹¹

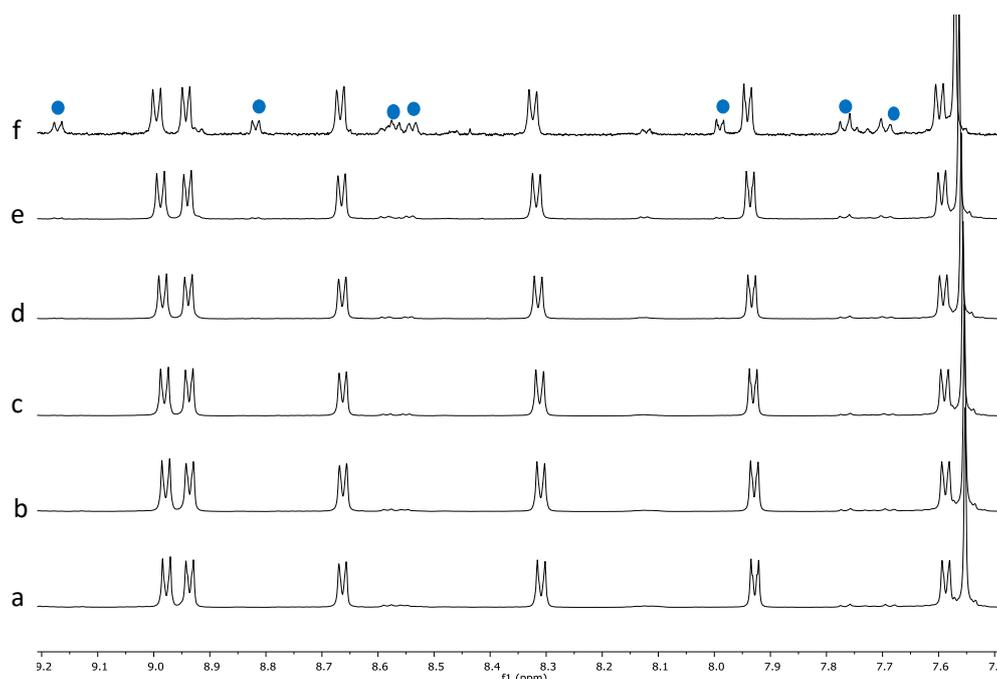
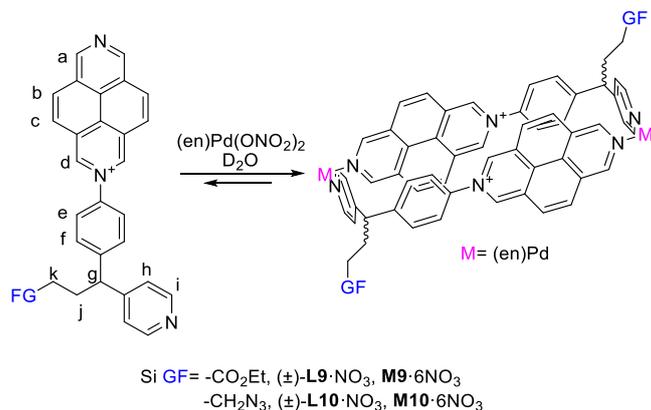


Figura 52. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales para $\text{M7}\cdot 6\text{NO}_3$ a diferentes concentraciones de $(\pm)\text{-L7}\cdot\text{NO}_3$ y **1**: a) 10 mM, b) 5 mM, c) 2.5 mM, d) 0.625 mM, e) 0.312 mM y f) 0.15 mM. Los círculos azules indican las señales que se corresponden con ligando libre.

Aunque el autoensamblaje de los ligandos funcionalizados con el complejo metálico de Pd (II) **1**, conduce a la formación de especies metalocíclicas análogas a las obtenidas con los ligandos sin funcionalizar, con el fin de obtener una caracterización estructural más completa mediante espectrometría de masas, se sintetizó el análogo de platino $\text{M6b}\cdot 6\text{NO}_3$, siguiendo la metodología descrita por el grupo.⁹⁰ Como se ha comentado en la introducción, los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) conducen, tras el autoensamblaje, a la formación de especies metalocíclicas análogas, con diferente labilidad del enlace Pd-N y Pt-N, lo que hace que para el platino sea necesario realizar el proceso a alta temperatura, para poder labilizar el enlace y trabajar en condiciones de control termodinámico. El hecho de que el enlace Pt-N sea inerte a t.a., permite aislar las especies metalocíclicas, y caracterizarlas por espectrometría de masas.

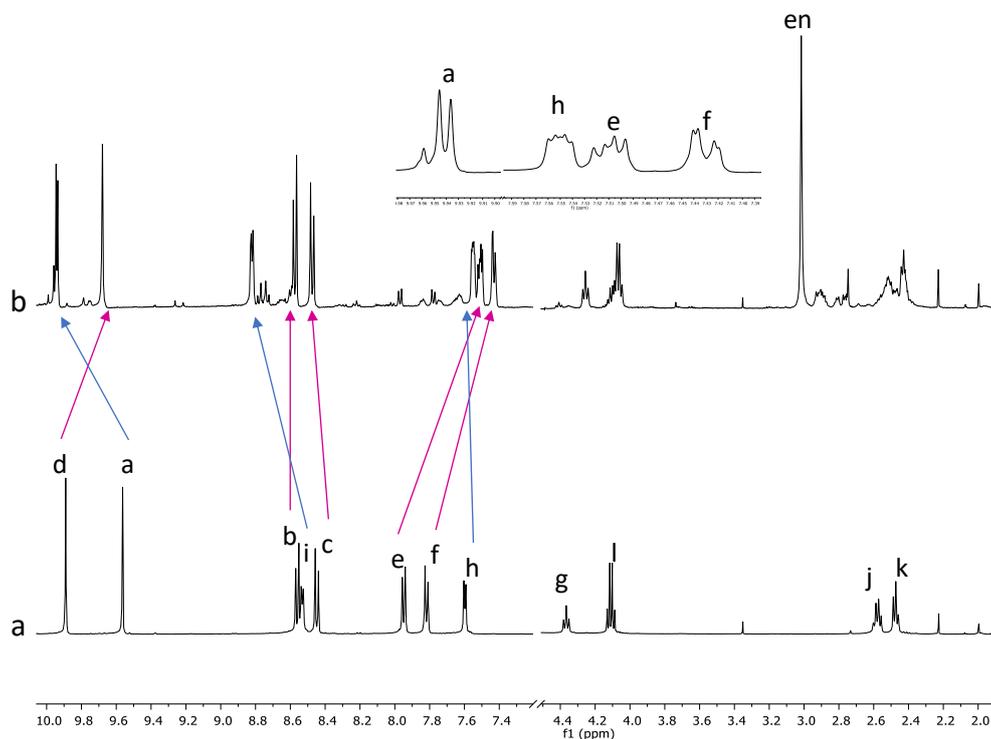
Así, el autoensamblaje de la especie $\text{M6b}\cdot 6\text{NO}_3$ se llevó a cabo con cantidades equimolares de $(\pm)\text{-L6}\cdot\text{NO}_3$ y $(\text{en})\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ (**26**), en el rango de concentraciones definido para el ensamblaje con el complejo de Pd (II) (**1**), en medio acuoso y con irradiación de microondas a 150°C durante 3 horas. De esta forma, se obtuvieron los espectros de masas de alta resolución para la especie metalocíclica $\text{M6b}\cdot 6\text{PF}_6$, que muestran picos que se corresponden con sucesivas pérdidas de iones hexafluorofosfato: $[\text{M}-2\text{PF}_6]^{2+}$ 969.1651, $[\text{M}-3\text{PF}_6\text{-H}]^{2+}$ 896.1784, $[\text{M}-4\text{PF}_6\text{-2H}]^{2+}$ 823.1913, $[\text{M}-4\text{PF}_6\text{-H}]^{3+}$ 549.1322 y $[\text{M}-2\text{PF}_6\text{-2H}]^{3+}$ 500.4754.

3.2.5.4 Autoensamblaje de los ligandos derivados de 2,7-diazapirenio y aminas de tipo (\pm)-A2, (\pm)-L9·NO₃ y (\pm)-L10·NO₃.



Esquema 18. Autoensamblaje de los ligandos (\pm)-L9·NO₃ y (\pm)-L10·NO₃ con el centro metálico de Pd (II) en medio acuoso para obtener los metalociclos M9·6NO₃ y M10·6NO₃.

Los metalociclos M9·6NO₃ y M10·6NO₃, se obtuvieron mediante el autoensamblaje de los ligandos (\pm)-L9·NO₃ y (\pm)-L10·NO₃ con un equivalente del complejo metálico de Pd (II) 1. El autoensamblaje se llevó a cabo a t.a. y en medio acuoso (Esquema 18). Los desplazamientos de las señales de ¹H y ¹³C de los ligandos, tras la adición de un equivalente del centro metálico de Pd (II), concuerdan con la formación de especies metalocíclicas de tipo L₂Pd₂ (Figura 53 y Tabla 8).



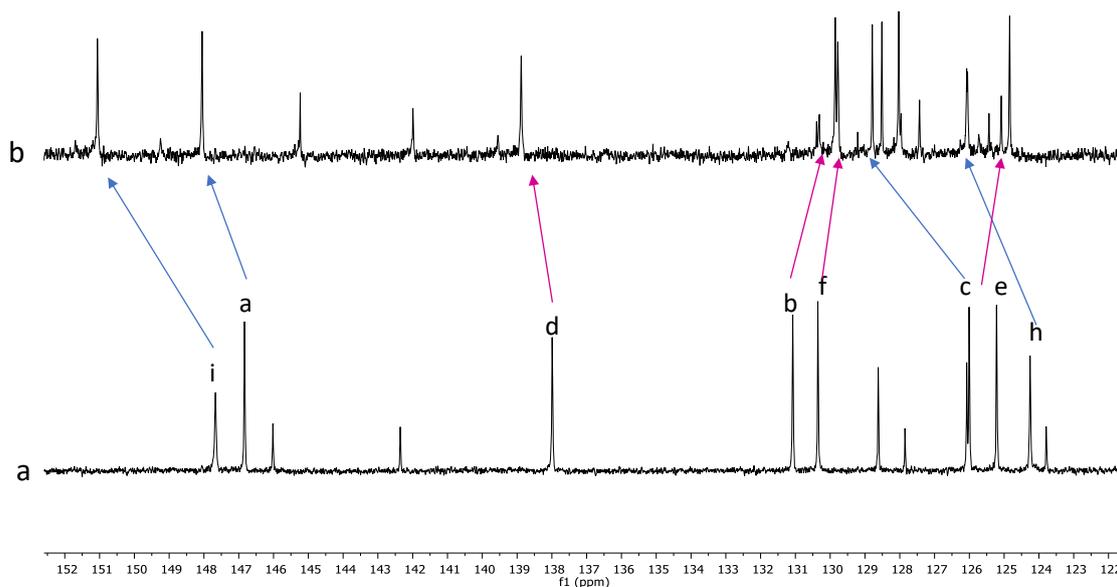


Figura 53. Espectros parciales de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) arriba, y RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O) abajo, del ligando $(\pm)\text{-L9}\cdot\text{NO}_3$ (espectros a) y $\text{M9}\cdot 6\text{NO}_3$ (espectros b). Se indican mediante flechas las variaciones en los desplazamientos químicos de los mismos núcleos en ambas especies. Se muestra en detalle el espectro ampliado de ^1H -RMN de las señales correspondiente a *Ha*, *He*, *Hf* y *Hh*.

$\Delta\delta$ (ppm)									
$(\pm)\text{-L}$	M	<i>Ha</i>	<i>Hb</i>	<i>Hc</i>	<i>Hd</i>	<i>He</i>	<i>Hf</i>	<i>Hh</i>	<i>Hi</i>
$(\pm)\text{-L9}\cdot\text{NO}_3$	M9 $\cdot 6\text{NO}_3$	0.38	0.01	0.03	-0.22	-0.44	-0.38	-0.04	0.29
$(\pm)\text{-L10}\cdot\text{NO}_3$	M10 $\cdot 6\text{NO}_3$	0.31	-0.05	-0.02	-0.23	-0.45	-0.38	0.04	0.33

Tabla 8. Variación de los desplazamientos químicos de las señales de los metalociclos $\text{M9}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M10}\cdot 6\text{NO}_3$, en comparación con las de los ligandos $(\pm)\text{-L9}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L10}\cdot\text{NO}_3$.

Para los metalociclos $\text{M9}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M10}\cdot 6\text{NO}_3$ se observa que, asociado a la presencia de diastereoisómeros en disolución, existe un desdoblamiento más complejo en las señales de ^1H -RMN que para el resto de los metalociclos descritos en los apartados anteriores. Así, la señal *Ha*, aparece como dos singuletes prácticamente al mismo desplazamiento y de igual intensidad, y en las señales *He-f* y *Hh*, se observan dos dobletes solapados en cada una de ellas, lo que sugiere la presencia de los diastereoisómeros *sin* y *anti* en una relación aproximadamente 1:1.

En este caso, el intervalo de concentraciones, donde las especies metalocíclicas se observan como la especie mayoritaria, se encuentra entre 5 y 0.1 mM de cada uno de los ligandos y el centro metálico **1** (Figura 54).

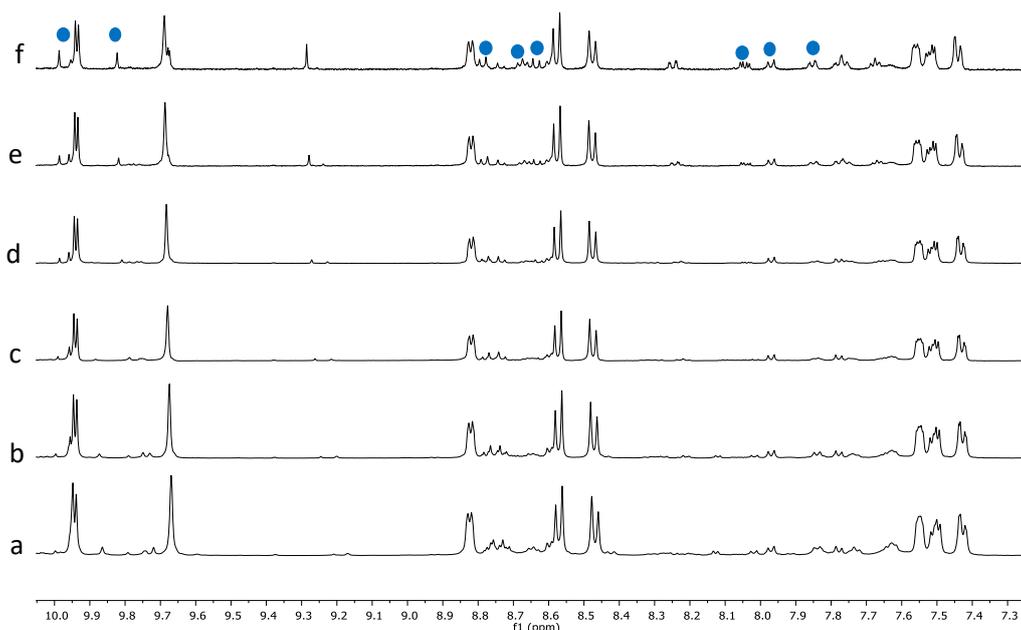


Figura 54. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) para $\text{M9}\cdot 6\text{NO}_3$ a diferentes concentraciones de $(\pm)\text{-L9}\cdot\text{NO}_3$ y complejo de Pd (II) **1**: a) 5 mM, b) 2.5 mM, c) 1.25 mM, d) 0.625 mM, e) 0.312 mM y f) 0.15 mM. Los círculos azules indican las señales correspondientes a ligando libre.

3.2.6 Estudio de los metalociclos funcionalizados como receptores de sustratos aromáticos en medio acuoso.

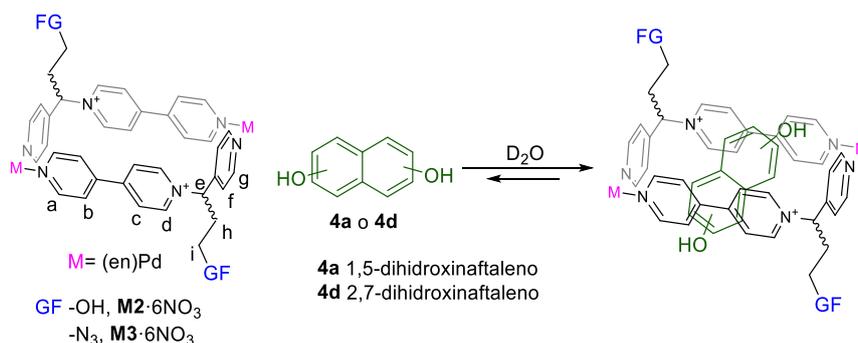
Según lo expuesto en la sección 3.2.5, se ha desarrollado el autoensamblaje de una amplia gama de metalociclos funcionalizados, en los cuales el grupo funcional instalado en los ligandos no interfiere en la formación de la correspondiente supramolécula. Como se ha comentado, dichas supramoléculas poseen una cavidad π -deficiente, lo que las convierte en potenciales receptores, capaces de interactuar con sustratos aromáticos π -excedentes mediante interacciones π - π . Además, en medio acuoso se favorece la inclusión de este tipo de sustratos en la cavidad hidrofóbica del metalociclo, ya que éstos generalmente son poco solubles en medio acuoso.

Los metalociclos funcionalizados son receptores potencialmente muy interesantes ya que, además de las interacciones π - π que se pueden establecer entre sus cavidades y los sustratos aromáticos, los grupos funcionales presentes podrían aumentar la selectividad de los procesos de reconocimiento molecular. De esta forma, simplemente cambiando el grupo funcional presente en el metalociclo, se podrían obtener metalociclos capaces de reconocer selectivamente diferentes compuestos mediante interacciones receptor-sustrato complementarias.

En el presente apartado, se estudiará la formación de complejos de inclusión de los metalociclos discutidos en este capítulo con diferentes sustratos aromáticos derivados de naftaleno.

3.2.6.1 Complejos de inclusión derivados de los metalociclos $\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$.

Se ha estudiado la formación de complejos de inclusión, en medio acuoso a t.a., para los metalociclos $\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$ con los sustratos 1,5- y 2,7-dihidroxinaftaleno, **4a** y **4d** respectivamente, (Esquema 19). La adición del sustrato a una disolución acuosa de los metalociclos provoca un cambio de color, de amarillo a naranja claro, asociado al establecimiento de una banda de transferencia de carga entre las cavidades π -deficientes de los metalociclos, $\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$, con los diferentes sustratos π -excedentes.



Esquema 19. Formación de complejos de inclusión en medio acuoso con los metalociclos **M2**·6NO₃ y **M3**·6NO₃ y los sustratos **4a** y **4d**.

Para el complejo de inclusión **4d**–**M3**·6NO₃, además del cambio de color que se detecta al adicionar el sustrato a una disolución acuosa de metalociclo, también se observan cambios en los espectros de ¹H-RMN, al comparar las señales de metalociclo y complejo de inclusión. En la Figura 55b, se observa que, después de la adición de medio equivalente de **4d**, se obtiene un único juego de señales para la parte metalocíclica, lo que indica que el equilibrio de complejación es rápido en la escala de tiempo de RMN. Debido a este hecho, no es posible establecer la estequiometría del complejo. Sin embargo, la cavidad de este metalociclo es similar a la de su análogo sin funcionalizar, el cual forma complejos de inclusión con sustratos de tipo naftalénico con estequiometría 1:1.¹²⁷

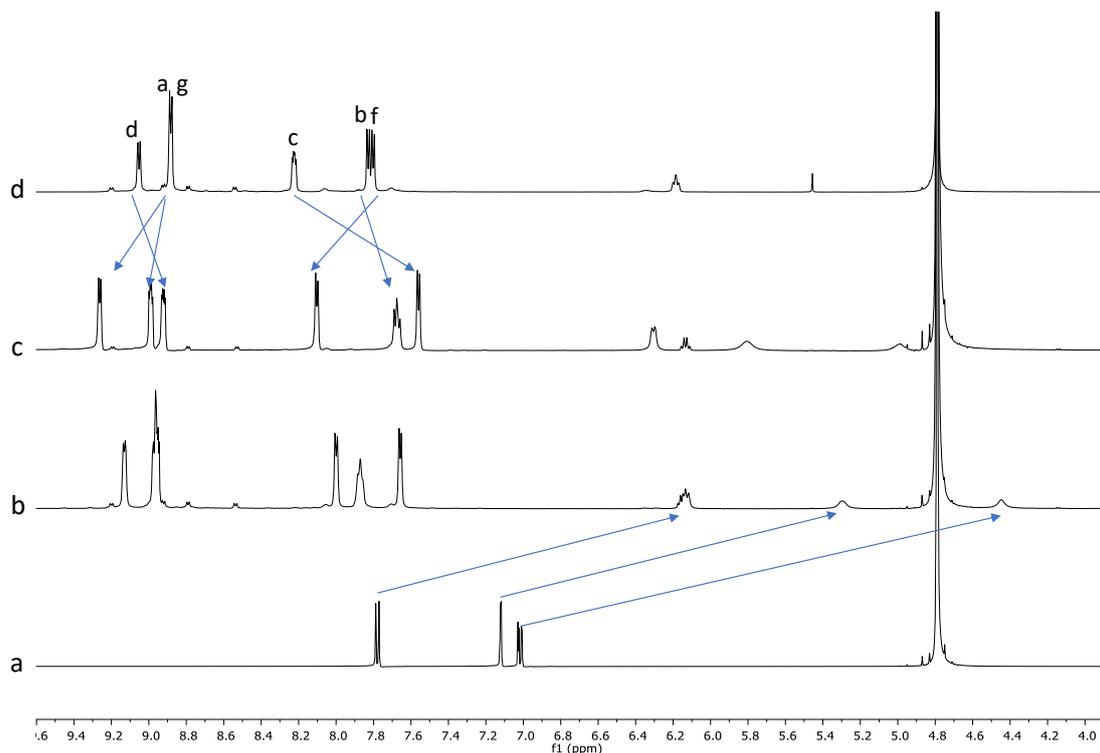


Figura 55. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) parciales de: a) **4d** (2.5 mM), b) **M3**·6NO₃ (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **4d**, c) **M3**·6NO₃ (2.5 mM) y 1 equivalente de **4d** y d) **M3**·6NO₃ (2.5 mM).

La entrada del sustrato en la cavidad de **M3**·6NO₃ provoca el apantallamiento de las señales de los núcleos en posiciones *H_b*, *H_c* y *H_d* de la parte metalocíclica, así como el apantallamiento de todas las señales de **4d**, debido al establecimiento de interacciones π-π (Figura 84 y Tabla 9).

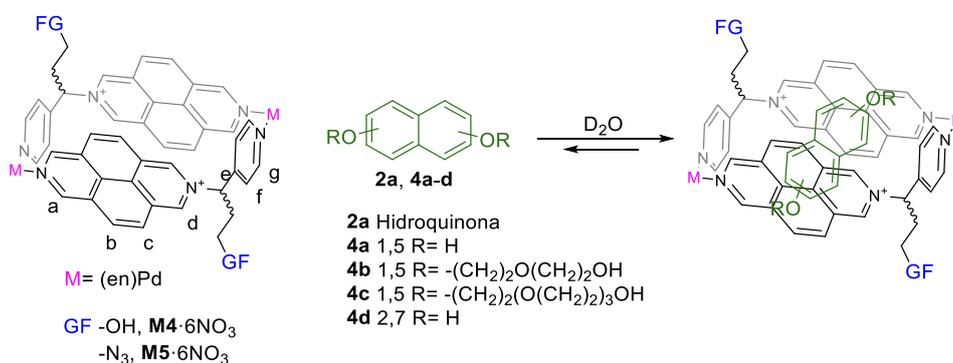
$\Delta\delta$ (ppm)						
	Ha	Hb	Hc	Hd	Hf	Hg
4d ⊂ M3 ·6NO ₃	0.11	-0.26	-0.54	-0.13	0.3	0.38
4d ⊂ M2 ·6NO ₃	0.1	-0.33	-0.65	-0.16	0.33	0.41
4a ⊂ M2 ·6NO ₃	-0.02	-0.58	-0.75	-0.15	0.36	0.41

Tabla 9. Variación en los desplazamientos químicos de las señales de ¹H para los complejos de inclusión, **4d**⊂**M3**·6NO₃, **4d**⊂**M2**·6NO₃ y **4a**⊂**M2**·6NO₃, calculados para un equivalente de sustrato.

Los otros dos complejos de inclusión preparados, derivados del metalociclo **M2**·6NO₃ y los sustratos **4a** y **4d**, se encuentran también en equilibrio rápido respecto al equilibrio de complejación y para todos ellos se observan desplazamientos para las señales de protón muy similares (Tabla 9).

Como se ha comentado, el autoensamblaje de los metalociclos conlleva la formación de dos diastereoisómeros en disolución, *sin* y *anti*, con ambos metalociclos pudiendo formar complejos de inclusión con los sustratos aromáticos. Sin embargo, no se observa claramente la presencia de diferentes complejos isoméricos en disolución mediante RMN, ya que al igual que los metalociclos, los complejos de inclusión pueden tener energías y entornos químicos para sus núcleos muy similares.

3.2.6.2 Complejos de inclusión derivados de los metalociclos **M4**·6NO₃ y **M5**·6NO₃.



Esquema 20. Formación de complejos de inclusión en medio acuoso de los metalociclos **M4**·6NO₃ y **M5**·6NO₃ con diferentes sustratos aromáticos.

Los metalociclos **M4**·6NO₃ y **M5**·6NO₃ tienen cavidades análogas al metalociclo derivado de 2,7-diazapirenio **M1**·6NO₃, discutido en el apartado 3.1, por lo que sería de esperar un comportamiento muy similar a éste en la formación de complejos de inclusión. Así, por ejemplo, la adición de **2a** a una disolución acuosa de **M4**·6NO₃, produce cambios muy interesantes en las señales de la parte metalocíclica (Figura 56), además de producirse un cambio de color, desde amarillo claro a amarillo intenso, asociado al establecimiento de interacciones π - π .

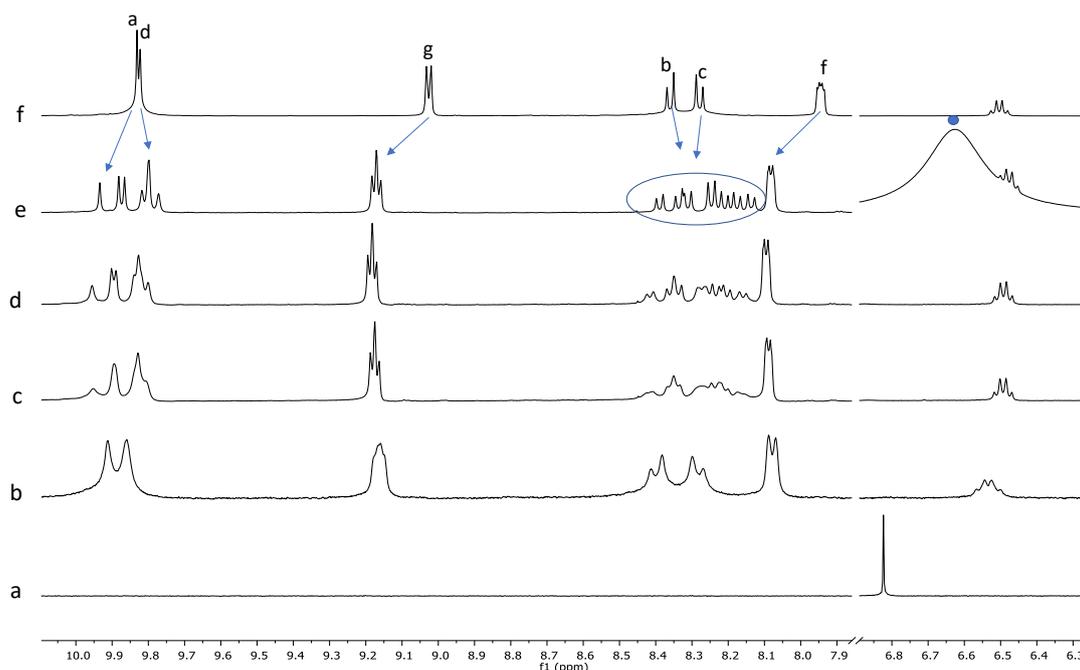


Figura 56. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) **2a** (5 mM), b) **M4·6NO₃** (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **2a**, c) **M4·6NO₃** (2.5 mM) y 1 equivalente de **2a**, d) **M4·6NO₃** (2.5 mM) y 1.5 equivalentes de **2a**, e) **M4·6NO₃** (2.5 mM) y 4 equivalentes en exceso de **2a**, se señala con un círculo azul la señal de **2a** complejado, y f) **M4·6NO₃** (2.5 mM).

La adición de 0.5 equivalentes de **2a** a una disolución acuosa de **M4·6NO₃** (Figura 56b), conlleva a la aparición de un único juego para las señales del metalociclo, cuyos desplazamientos químicos son diferentes a los observados para **M4·6NO₃** libre. En este caso, la señal del anillo de hidroquinona se encuentra en coalescencia, al igual que sucede para su análogo **M1·6NO₃** después de la adición de 0.5 equivalentes del sustrato. Esto parece indicar que el equilibrio de complejación es rápido en la escala de tiempo de RMN, ya que solo se observa un juego de señales para la parte metalocíclica, que es el promedio entre el metalociclo complejado y libre. Sin embargo, después de la adición de un equivalente de sustrato, se observa que las señales del metalociclo empiezan a desdoblarse, siendo este efecto todavía más claro tras la adición de un exceso de 4 equivalentes de **2a** (Figura 56c y 56e). Así, se observan claramente ocho dobletes que se corresponden con las señales *Hb* y *Hc* (Figura 57).

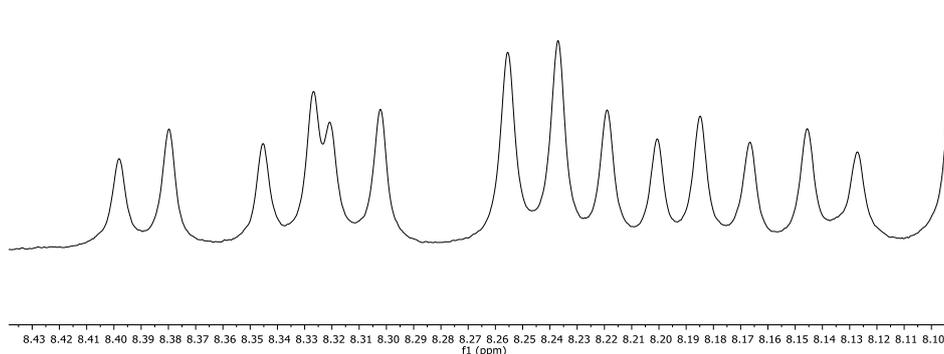


Figura 57. Espectro de ^1H -RMN parcial (500 MHz, D_2O) para las señales *Hb* y *Hc* de **2a·M4·6NO₃** después de la adición de un exceso de 4 equivalentes de **2a**.

Para poder analizar este efecto de desdoblamiento de las señales de la parte metalocíclica, es necesario considerar las situaciones que se muestran en la Figura 58, así como el hecho de que el uso de ligandos racémicos para el autoensamblaje conlleva la formación de dos diastereoisómeros *sin/anti* de energía muy similar en disolución.

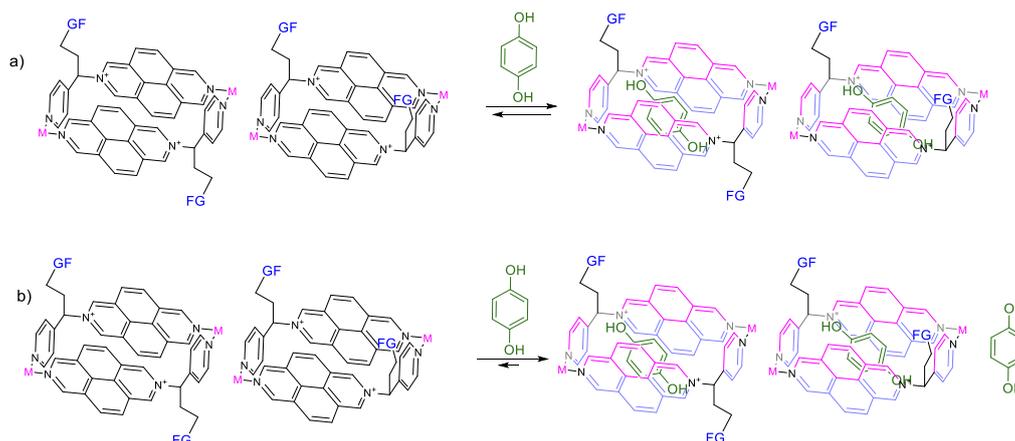


Figura 58. Representación de los equilibrios que se pueden presentar en disolución para la complejación de hidroquinona, **2a**, a) tras la adición de 0.5 equivalentes de **2a** y b) después de la adición de un exceso de **2a**.

Cuando **2a** se introduce en la cavidad de los metalociclos *sin* y *anti*, bloquea la rotación de las paredes de 2,7-diazapirenio a lo largo del eje Pd-CH. Esto provoca que los núcleos situados por encima y por debajo del plano ecuatorial del metalociclo (el que incluye las cuatro esquinas) tengan un entorno químico diferente, dejando de ser equivalentes y provocando el desdoblamiento observado en la Figura 56e. Para cada uno de los metalociclos surgen así 4 singuletes y 4 dobletes de la unidad de 2,7-diazapirenio, y 4 dobletes del anillo de piridina (2 dobletes α y 2 dobletes β).

El equilibrio de complejación de **2a** es rápido en la escala de tiempo de RMN, por lo que la adición de un defecto de sustrato a una disolución de **M4**·6NO₃, hace que las señales que se observan en el espectro de RMN de ¹H sean un promedio entre las señales para los metalociclos *sin* y *anti* libres y complejados (Figura 58a). Por otra parte, la adición de un exceso de hidroquinona desplaza el equilibrio hacia los complejos de inclusión, siendo la concentración de los metalociclos libres en disolución muy pequeña (Figura 58b). En este caso, la señal promedio será similar a los complejos de inclusión y, además, aunque el equilibrio de complejación del sustrato es rápido en la escala de tiempo de RMN, el equilibrio de interconversión entre los dos diastereoisómeros es un proceso de equilibrio lento, ya que implica desensamblar y ensamblar de nuevo al correspondiente metalociclo.

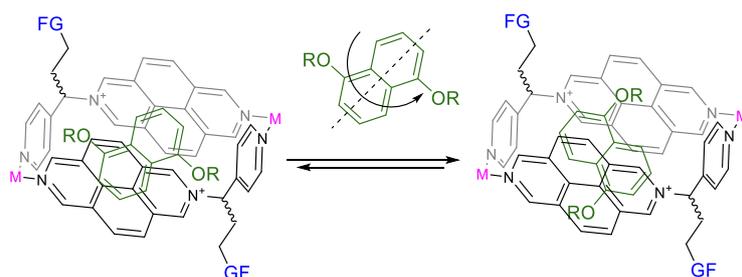


Figura 59. Representación de las diferentes conformaciones de los sustratos derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno (**4a-c**) en la cavidad de los metalociclos **M4**·6NO₃ o **M5**·6NO₃.

En contraposición a la situación de equilibrio rápido para los complejos descritos hasta este punto, la adición de 0.5 equivalentes de los sustratos **4a-c** a una disolución acuosa de **M4**·6NO₃ o **M5**·6NO₃, muestra espectros de ¹H-RMN donde se observa la aparición de dos juegos de señales para la parte metalocíclica, lo que indica en estos casos una situación de equilibrio lento en la escala de tiempo de RMN (ver por ejemplo Figura 60 d para **4a**·**M4**·6NO₃). Esto permite deducir la estequiometría mediante integración relativa de las señales del sustrato con respecto a las del metalociclo, confirmando una estequiometría 1:1 receptor:sustrato.

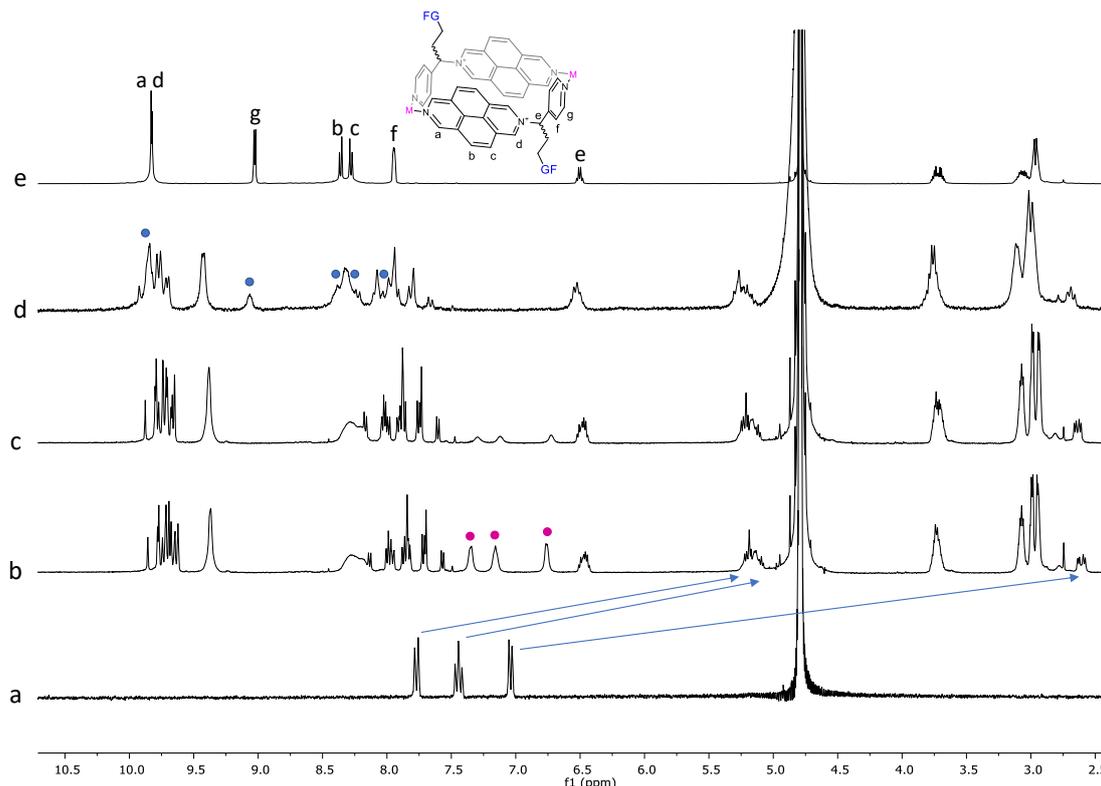


Figura 60. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) **4a** (2.5 mM), b) **M4·6NO₃** (2.5 mM) y 2 equivalentes de **4a**, los círculos rosas se corresponden con las señales del sustrato fuera de la cavidad c) **M4·6NO₃** (2.5 mM) y 1 equivalente de **4a**, d) **M4·6NO₃** (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **4a**, los círculos azules se corresponden con las señales de **M4·6NO₃** libre, y e) **M4·6NO₃** (2.5 mM).

Después de la adición de un equivalente de sustrato **4a-c**, se observa en todos los casos el desdoblamiento de todas las señales de la parte metalocíclica (ver por ejemplo Figura 60b y 60c para **4a**·**M4·6NO₃**). Dicho efecto es mayor que el encontrado para el complejo de inclusión con el sustrato **2a**. Al igual que lo discutido para este complejo de inclusión, la entrada del sustrato en las cavidades de los metalociclos *sin* y *anti* impide la rotación del 2,7-diazapireno, por lo que la cara superior e inferior de ambos metalociclos dejan de ser equivalentes. En el caso particular de los sustratos **4a-c** que se encuentran en una situación de equilibrio lento, en el complejo de inclusión formado con el metalociclo *sin*, al impedirse la rotación, no solo la cara superior e inferior del metalociclo dejan de ser equivalentes si no que cada uno de los ligandos es diferente entre sí. Estos sustratos provocan una pérdida de simetría adicional en los metalociclos ya que pueden disponerse de dos formas diferentes dentro de la cavidad. En el caso del metalociclo *sin* (Figura 59), las dos orientaciones posibles del naftaleno conducen al mismo complejo de inclusión, simplemente girado 180°. En cuanto al metalociclo *anti* surgen dos complejos de inclusión diferentes en función de la orientación del naftaleno dentro de la cavidad del metalociclo, ya que ambos complejos de inclusión no son superponibles (Figura 59). De nuevo, la entrada del sustrato impide la rotación de la unidad de 2,7-diazapireno y del anillo de piridina por lo que la cara superior e inferior del metalociclo dejan de ser equivalentes, pero, a diferencia de lo que ocurre para el complejo de inclusión con el metalociclo *sin*, cada uno de los ligandos que forman el receptor siguen siendo equivalentes. Esto implica que para el complejo de inclusión con el metalociclo *sin*, todos los núcleos del receptor son no equivalentes, obteniéndose 8 singuletes y 8 dobletes para el 2,7-diazapireno y 8 dobletes para el anillo de piridina. En cada uno de los complejos de inclusión con el metalociclo *anti*, los núcleos de la cara inferior y superior del metalociclo tampoco son equivalentes, por lo que para cada uno de ellos se obtienen 4 singuletes y 4 dobletes para el 2,7-diazapireno y 4 dobletes para el anillo de piridina. Como

resultado de todo lo explicado, para los complejos de inclusión con los sustratos **4a-c**, se obtienen 16 singuletes y 16 dobletes derivados del anillo de 2,7-diazapirenio, y 16 dobletes derivados del anillo de piridina.

Este interesante efecto de desdoblamiento de las señales se observa también para los complejos de inclusión con 2,7-dihidroxinaftaleno, **4d**·**M4**·6NO₃ y **4d**·**M5**·6NO₃. La entrada del sustrato bloquea la rotación de la unidad de 2,7-diazapirenio de los metalociclos *sin* y *anti*, por lo que ambas caras se vuelven diferentes. Además, a diferencia de lo que sucede con **2a**, el sustrato se puede disponer de dos formas diferentes dentro de la cavidad de los metalociclos *sin* y *anti* como ocurre con los derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno. Sin embargo, ya que el equilibrio de complejación del sustrato **4d** es rápido en la escala de tiempo de RMN, ambas paredes se igualan para el metalociclo *sin* y también se igualan los dos complejos de inclusión con el metalociclo *anti*, por lo que en el espectro de ¹H-RMN para una disolución acuosa de **M4**·6NO₃ o **M5**·6NO₃ con exceso de **4d** se observa un desdoblamiento de las señales similar a cuando se añade exceso de **2a**.

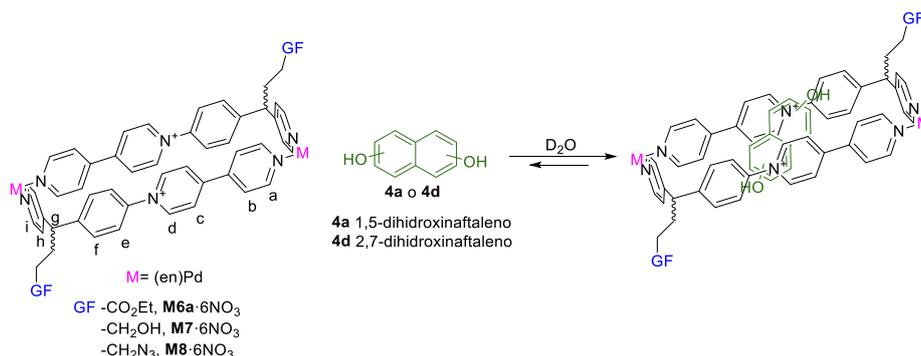
En lo que se refiere a los sustratos **4a-c**, cuando hay exceso (ver por ejemplo Figura 60b para **4a**·**M4**·6NO₃), como el proceso de complejación se encuentra en equilibrio lento, se observan las señales del sustrato que se encuentra tanto en el interior como fuera de la cavidad (círculos rosas para las señales del sustrato fuera de la cavidad y flechas azules para el sustrato en el interior de la cavidad, Figura 60b). Las señales del sustrato fuera de la cavidad se encuentran ligeramente apantalladas, ya que, al igual que sucede con el metalociclo **M1**·6NO₃, es probable que se produzcan interacciones π-π entre el sustrato por fuera de la cavidad y las paredes externas de 2,7-diazapirenio en el complejo **4a**·**M4**·6NO₃.

Asumiendo un modo de inserción inclinado para los derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno, los protones de **4a** que se encuentran más apantallados son los de las posiciones *H4* y *H8* ($\Delta\delta = -4.44$ ppm), ya que éstos establecen enlaces C-H···π con los anillos de piridina de **M4**·6NO₃. Para los complejos de inclusión preparados con los sustratos **4a-c** además de observarse el desdoblamiento para las señales de la parte metalocíclica, también se encuentra el desdoblamiento de las señales del sustrato dentro de la cavidad. Esto se debe a que en el complejo de inclusión con el metalociclo *sin*, todos los protones de **4a-c** son diferentes mientras que para el metalociclo *anti* solo aparecen tres protones diferentes, haciéndose iguales *H4/H8*, *H2/H6* y *H3/H7*. A modo de ejemplo, se muestra en la Figura 61, el desdoblamiento de las señales de **4c** para **4c**·**M4**·6NO₃.



Figura 61. Espectro de ¹H-RMN parcial (500 MHz, D₂O) para **M4**·6NO₃ (2.5 mM) con un equivalente de **4c**.

3.2.6.3 Complejos de inclusión derivados de los metalociclos **M6a·6NO₃**, **M7·6NO₃** y **M8·6NO₃**.



Esquema 21. Formación de complejos de inclusión en medio acuoso de los metalociclos **M6a·6NO₃**, **M7·6NO₃** y **M8·6NO₃** con los sustratos **4a** y **4d**.

La adición de los sustratos **4a** y **4d** a una disolución acuosa de los metalociclos **M6a·6NO₃**, **M7·6NO₃** o **M8·6NO₃**, conlleva cambios en los espectros de ¹H-RMN de los metalociclos, así como, un cambio de color desde amarillo a anaranjado debido al establecimiento de una banda de transferencia de carga asociada al establecimiento de interacciones π-π.

Como ejemplo, se muestran los espectros de ¹H-RMN obtenidos después de la adición de 0.5 y 1 equivalentes de **4d** sobre una disolución acuosa del metalociclo **M7·6NO₃** (Figura 62b y 62c, respectivamente). Al añadir 0,5 equivalentes del sustrato, se observa solo un juego de señales para la parte metalocíclica ya que, en este caso, el equilibrio de complejación es rápido en la escala de tiempo de RMN.

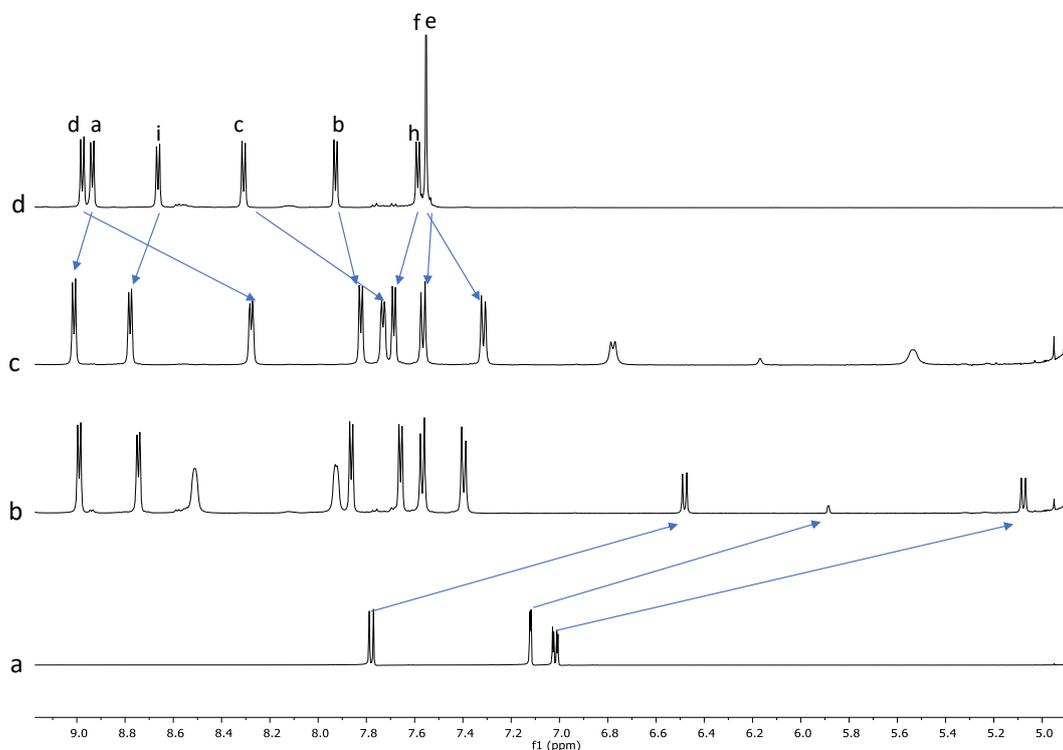


Figura 62. Espectros de ¹H-RMN parcial (500 MHz, D₂O) de: a) **4d** (2.5 mM), b) **M7·6NO₃** (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de **4d**, c) **M7·6NO₃** (2.5 mM) y 1 equivalente de **4d**, y d) **M7·6NO₃** (2.5 mM).

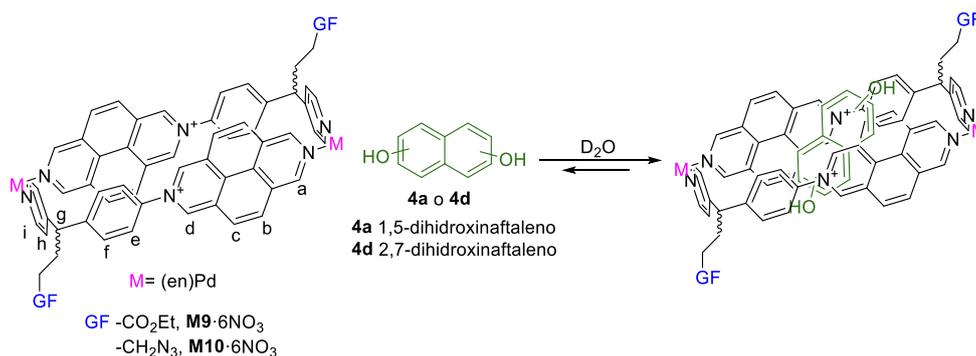
El resto de los metalociclos análogos (**M6a·6NO₃** y **M8·6NO₃**), forman complejos de inclusión en medio acuoso con los sustratos **4a** y **4d**, y al igual que sucede con el ejemplo

mostrado en la Figura 62 para la formación de $4d \subset M7 \cdot 6NO_3$, se encuentran en equilibrio rápido respecto al equilibrio de complejación. Para todos los complejos de inclusión estudiados con estos metalociclos, se observa un desplazamiento químico de las señales muy similar, produciéndose el apantallamiento de las señales correspondientes a los núcleos en posiciones *Hd*, *Hc*, *Hb*, *Hf* y *He*, y el desapantallamiento de aquellos en posiciones *Ha*, *Hi* y *Hh* (Tabla 10).

	$\Delta\delta$ (ppm)							
	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hh	Hi
$4a \subset M6 \cdot 6NO_3$	0.05	-0.11	-0.6	-0.12	-0.25	0	0.12	0.15
$4d \subset M6 \cdot 6NO_3$	0.08	-0.1	-0.57	-0.69	-0.23	0	0.1	0.12
$4d \subset M7 \cdot 6NO_3$	0.08	-0.11	-0.58	-0.7	-0.27	0	0.1	0.12
$4d \subset M8 \cdot 6NO_3$	0.06	-0.12	-0.59	-0.64	-0.25	0	0.12	0.14

Tabla 10. Variación de los desplazamientos químicos de las señales de 1H para los complejos de inclusión $4a \subset M6 \cdot 6NO_3$, $4d \subset M6 \cdot 6NO_3$, $4d \subset M7 \cdot 6NO_3$ y $4d \subset M8 \cdot 6NO_3$.

3.2.6.4 Complejos de inclusión derivados de los metalociclos $M9 \cdot 6NO_3$ y $M10 \cdot 6NO_3$.



Esquema 22. Formación de complejos de inclusión en medio acuoso de los metalociclos $M9 \cdot 6NO_3$ y $M10 \cdot 6NO_3$ con los sustratos $4a$ y $4d$.

Del mismo modo que el resto de metalociclos funcionalizados descritos hasta el momento, $M9 \cdot 6NO_3$ y $M10 \cdot 6NO_3$ forman complejos de inclusión en medio acuoso con los sustratos $4a$ y $4d$. Al igual que lo descrito en los apartados anteriores, la adición del sustrato a una disolución de los metalociclos provoca un cambio de color de amarillo a naranja, y cambios en los espectros de 1H -RMN de los metalociclos. En la Figura 63, se muestran como ejemplo los espectros de 1H -RMN obtenidos para la formación del complejo de inclusión $4a \subset M9 \cdot 6NO_3$ que se encuentra en equilibrio rápido respecto a la complejación del sustrato. El resto de los complejos de inclusión derivados de los metalociclos $M9 \cdot 6NO_3$ y $M10 \cdot 6NO_3$ se encuentran también en equilibrio rápido, y los desplazamientos de las señales de la parte metalocíclica son muy similares (Tabla 11).

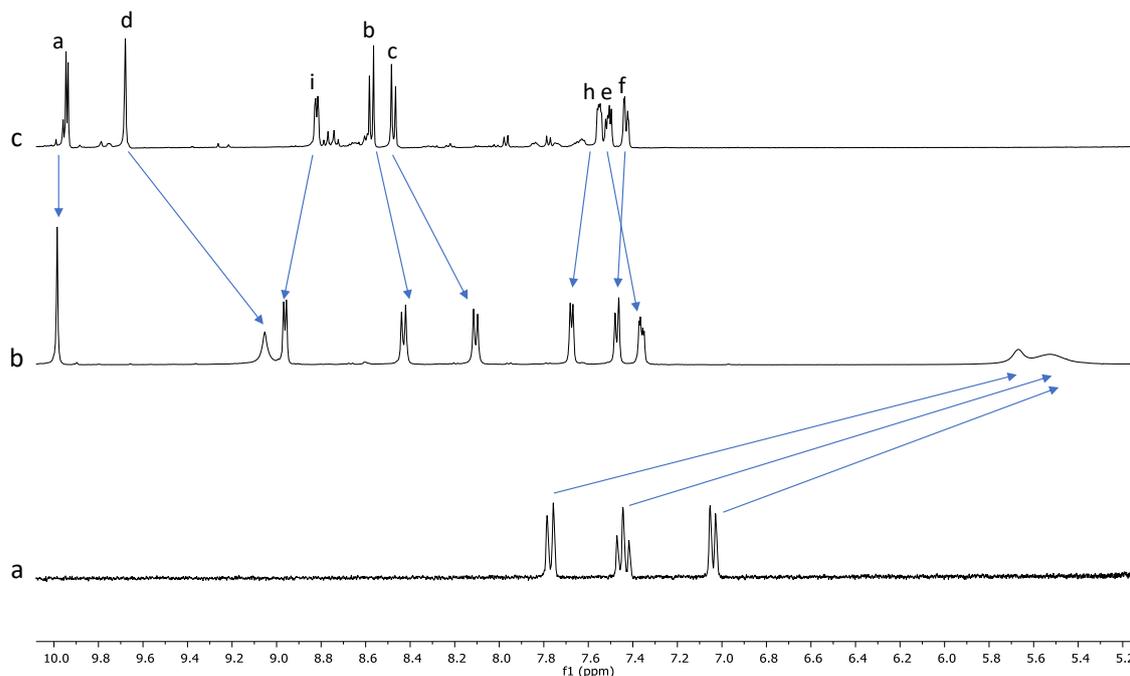


Figura 63. Espectros de ^1H -RMN parciales en D_2O para: a) **4a** (2.5 mM), b) **M9·6NO₃** (2.5 mM) y 1 equivalente de **4a**, c) **M9·6NO₃** (2.5 mM).

$\Delta\delta$ (ppm)								
	Ha	Hb	Hc	Hd	He	Hf	Hh	Hi
4a ⊂ M9·6NO₃	0.03	-0.15	-0.37	-0.63	-0.15	0.03	0.12	0.14
4d ⊂ M9·6NO₃	0.09	-0.04	-0.27	-0.54	-0.06	-0.04	0.08	0.11
4d ⊂ M10·6NO₃	0.06	-0.08	-0.32	-0.62	-0.15	0.03	0.16	0.09

Tabla 11. Desplazamientos químicos de las señales de ^1H para los complejos de inclusión, **4a**⊂**M9·6NO₃**, **4d**⊂**M9·6NO₃** y **4d**⊂**M10·6NO₃**.

Para este grupo de complejos de inclusión, aunque no se observa la presencia de diferentes complejos derivados de los posibles isómeros *sin/anti* en disolución, sí que se observa el desdoblamiento de uno de los dobletes del grupo fenileno (*Hf*, Figura 64), apuntando indicios de la presencia de más de un isómero en disolución.

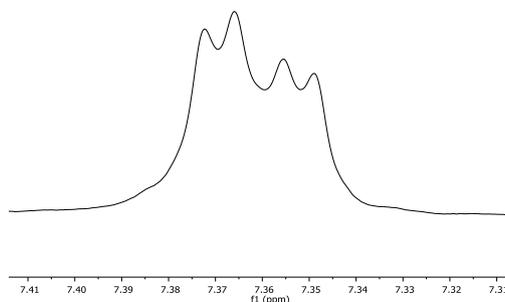


Figura 64. Ampliación del espectro de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) mostrando la señal *Hf* para **4a**⊂**M9·6NO₃**.

A modo de resumen, los nuevos metalociclos funcionalizados han demostrado ser buenos receptores de sustancias aromáticas en medio acuoso los cuales han podido ser convenientemente analizados mediante técnicas de RMN. Como ya se ha comentado en la introducción de este apartado, el hecho de incluir grupos funcionales en los metalociclos ofrece una gran oportunidad para crear metalociclos con nuevos puntos de reconocimiento que sean selectivos para un grupo de sustratos, lo que supone un gran reto en el diseño de receptores moleculares.

3.2.7 Post-funcionalización de los ligandos con grupo funcional $-N_3$ mediante cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos catalizada por cobre.

Debido a su fácil derivatización, probablemente el grupo funcional más interesante introducido en los ligandos descritos en esta memoria es el grupo azida, que puede ser fácilmente transformado en diferentes triazoles mediante cicloadición 1,3-dipolar con alquinos.¹²⁸

En este contexto, la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos se ha establecido como una reacción prototipo de la “química click”,¹²⁹ filosofía introducida por el profesor B. Sharpless en 2001. Esta reacción fue descrita por Huisguen en 1960, y es una de las rutas más eficaces en la síntesis de 1,2,3-triazoles.¹³⁰ Estas reacciones generalmente necesitan tiempos de reacción prolongados y altas temperaturas, debido a la estabilidad cinética de los grupos azida y alquino, obteniéndose así, en una proporción casi equimolar, los regioisómeros 1,4 y 1,5. Sin embargo, el descubrimiento del proceso catalizado por sales de cobre (I), disminuye los tiempos de reacción a t.a., produciéndose además únicamente el regioisómero 1,4.¹³¹

Siguiendo esta línea de investigación, Sharpless, Fokin y colaboradores, descubrieron que la reacción de cicloadición entre alquinos y azidas se podía llevar a cabo en medio acuoso empleando sulfato de cobre pentahidratado como fuente de cobre y ascorbato de sodio como reductor, catalizándose así la reacción entre alquinos terminales y azidas.¹³²

Esta reacción ha sido ampliamente usada para la obtención de supramoléculas con diferentes topologías, así como, para la post-funcionalización de diversos compuestos,¹³³ debido a la suavidad de sus condiciones experimentales, a su alta regioselectividad y a la gran tolerancia hacia otros grupos funcionales presentes.

Debido a las ventajas que ofrece la cicloadición entre alquinos y azidas, se planteó aumentar el grado de funcionalización de los ligandos $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L5}\cdot\text{NO}_3$, que presentan un grupo azida (Esquema 23).

¹²⁸ David, D.; Finn, M. G.; Sharpless, B. K.; Fokin, V. V.; Hawker, C. J. *An. Quím.* **2008**, *104*, 173.

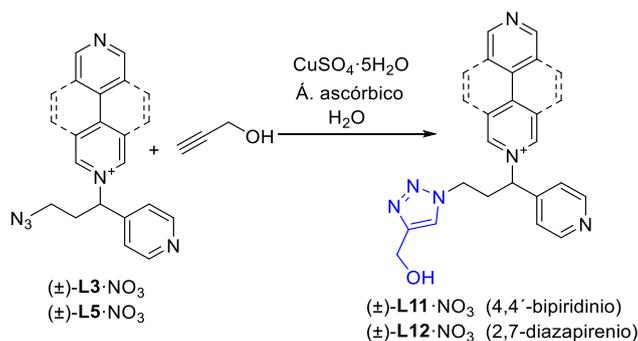
¹²⁹ Kolb, H. C.; Finn, M. G. and Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

¹³⁰ Huisguen, R. *1,3-Dipolar cycloaddition-introduction, survey, mechanism*, vol. 1, (Ed. A. Pawda), Wiley, **1984**, 1-176.

¹³¹ Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.

¹³² Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, B. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.

¹³³ a) Boyle, M. M.; Gassensmith, J. J.; Whatley, C. A.; Forgan, R. S.; Snaldone, A. R.; Hartlieb, K. J.; Blacburn, A. K.; Sauvage, J. P.; Stoddart, J. F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10312-10323. b) Fahrenbach, A. C.; Stoddart, J. F. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 2660-2669.



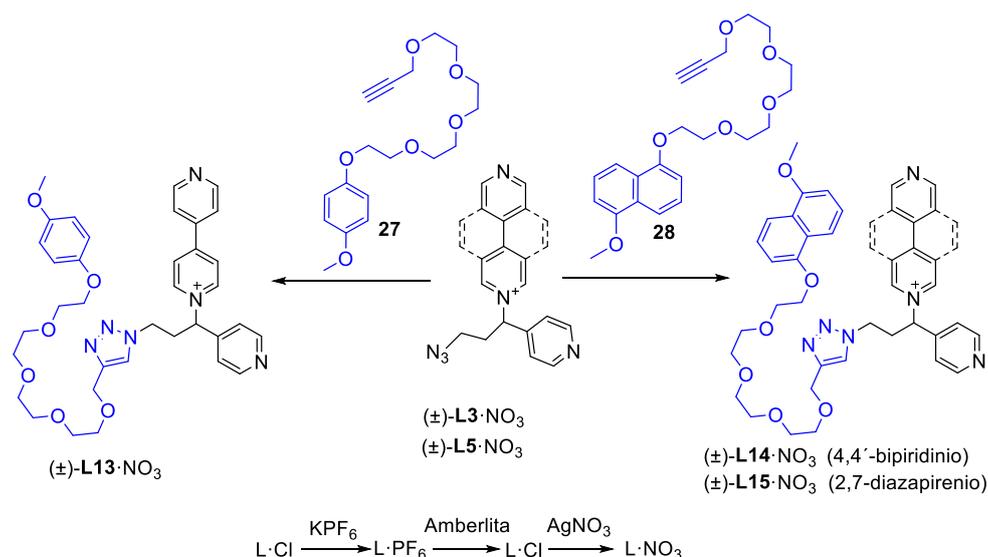
Esquema 23. Estrategia sintética para la obtención de ligandos y metalociclos funcionalizados mediante el uso de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos catalizada por Cu (I).

La reacción de cicloadición se llevó a cabo en primera instancia empleando sulfato de cobre pentahidratado y ácido ascórbico, ya que como se ha comentado, bajo estas condiciones es posible trabajar en medio acuoso. Las primeras pruebas se realizaron con los ligandos $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L5}\cdot\text{NO}_3$, usando como alquino el alcohol propargílico, compuesto comercial y soluble en medio acuoso. Así, para la puesta a punto de la reacción se estudiaron las diferentes condiciones que se muestran en la Tabla 12, resultando las mejores aquellas que implican el calentamiento por irradiación de microondas (MW).

[mM] $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$	[mM] $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$	[M] $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	[M]Ascórbico	Condiciones	Rendimiento*
5	5	5% molar	10% molar	72 h, t.a.	100:0
5	5	5% molar	10% molar	12 h, 80°C	100:0
100	100	5% molar	10% molar	2 h, t. a	100:0
100	100	5% molar	10% molar	24 h, 50°C	80:20
100	100	5% molar	10% molar	24 h, 80°C	70:30
5	5	5% molar	10% molar	2.5 h, 150°C (MW)	0:100

Tabla 12. Condiciones experimentales estudiadas para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$ y el alcohol propargílico en H_2O . *: los rendimientos se calculan mediante $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción mediante la integración relativa de señales de **L3:L11**.

Una vez optimizadas las condiciones de síntesis para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, se decidió llevar a cabo la síntesis de los ligandos que se muestran en el Esquema 24 que, como se verá más adelante en esta memoria, serán utilizados para la síntesis supramolecular de moléculas con topología de pseudo[1]rotaxano.



Esquema 24. Síntesis de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, $(\pm)\text{-L14}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$. Agua/etanol, CuSO_4 0.05 equivalentes, ácido ascórbico 0.1 equivalentes, **27** o **28** 2 equivalentes, y 1 equivalente de ligando $(\pm)\text{-L3}\cdot\text{NO}_3$ o $(\pm)\text{-L5}\cdot\text{NO}_3$, microondas, 150 °C, 150 minutos.

De esta manera, mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos, catalizada por cobre en medio acuoso, entre los ligandos $(\pm)\text{-L3}$ o $(\pm)\text{-L5}$ (con contraión Cl^- o NO_3^-) y el alquino correspondiente (**27** o **28**), previamente sintetizados en el laboratorio,¹³⁴ se obtienen los ligandos $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, $(\pm)\text{-L14}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$ con rendimientos aceptables (*ver parte experimental para mayor detalle*). Estos ligandos han sido caracterizados mediante técnicas de RMN, mono y bidimensional, así como por espectrometría de masas de baja y alta resolución. Ha de aclararse que, debido a la baja solubilidad en agua de los alquinos utilizados como dipolarófilos, en estas reacciones se utilizó la mínima cantidad de EtOH como cosolvente.

Resulta importante resaltar que las subunidades de 1,4-dioxofenileno o 1,5-dioxonaftaleno, presentes en los ligandos, pueden establecer interacciones $\pi\text{-}\pi$ con las paredes de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio π -deficientes también presentes en los mismos. Así, al comparar el espectro de ^1H -RMN en D_2O para el ligando $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ y el compuesto **27**, se observa que las señales aromáticas del 1,4-dioxofenileno en **27** se desplazan desde 7.01 ppm a 6.74 ppm en $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ (Figura 65e). En el caso de $(\pm)\text{-L14}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$ (Figura 65b y 65c), se observa un mayor desplazamiento de las señales de la unidad de 1,5-dioxonaftaleno. Este desplazamiento es mucho mayor en $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$, que contiene un sistema de 2,7-diazapirenio. Las señales de 1,5-dioxonaftaleno para el compuesto **28**, que se encuentran entre 8.00 y 7.00 ppm, aparecen en el espectro de ^1H -RMN de $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$ entre 6.00 y 5.50 ppm.

¹³⁴ La síntesis y caracterización de los compuestos **27** y **28** se describe en la parte experimental.

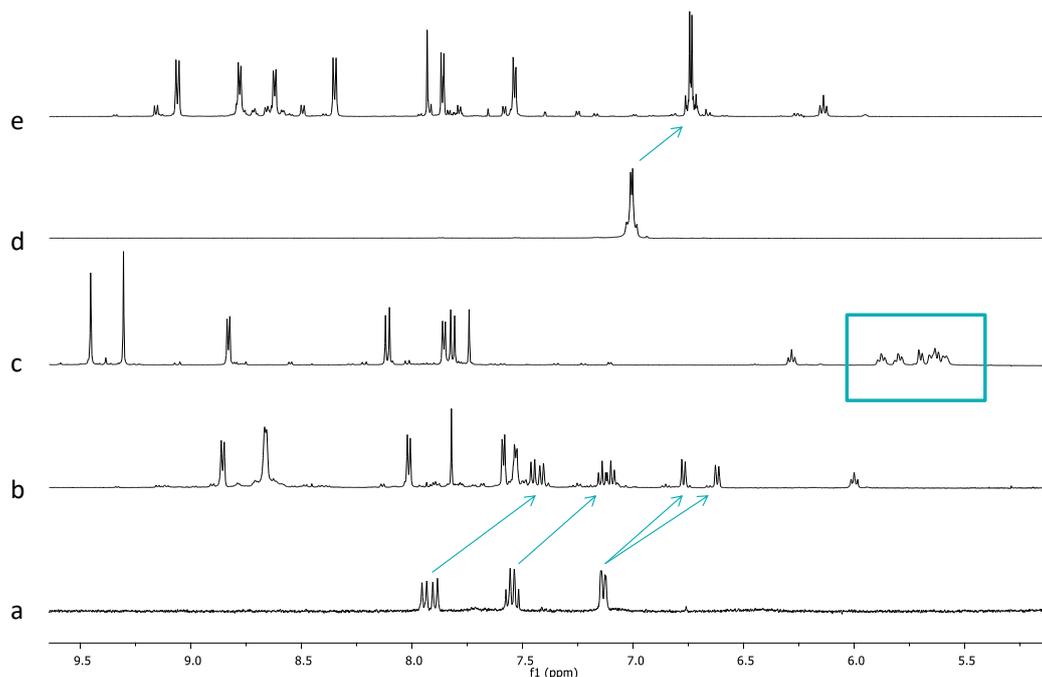


Figura 65. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de: a) **28**, b) (\pm) -**L14**· NO_3 , c) (\pm) -**L15**· NO_3 , d) **27** y e) (\pm) -**L13**· NO_3 . Se muestra con flechas el desplazamiento de las señales de 1,4-dioxofenileno y 1,5-dioxonaftaleno para los compuestos **27** y **28**, respectivamente, y los ligandos (\pm) -**L13**· NO_3 , (\pm) -**L14**· NO_3 y (\pm) -**L15**· NO_3 . En el espectro c) aparecen las señales de la unidad de 1,5-dioxonaftaleno para (\pm) -**L15**· NO_3 encuadradas para enfatizar su desplazamiento con respecto a **28** y a (\pm) -**L14**· NO_3 .

Además, los ligandos (\pm) -**L13**· NO_3 , (\pm) -**L14**· NO_3 y (\pm) -**L15**· NO_3 , presentan color en disolución acuosa, como consecuencia de la aparición de una banda de transferencia de carga, producida entre las subunidades aromáticas π -excedentes y las paredes π -deficientes de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio de los ligandos. En la Figura 66, se muestran los espectros de absorción UV-Vis. recogidos para cada uno de los ligandos entre $\lambda = 200$ y 800 nm, en medio acuoso, a una concentración de 2.5 mM. La disolución acuosa de (\pm) -**L13**· NO_3 , presenta un color amarillo muy tenue y en su espectro de absorción se intuye la presencia de una banda de transferencia de carga con $\lambda_{\text{max}} = 400$ nm. Las disoluciones acuosas de (\pm) -**L14**· NO_3 y (\pm) -**L15**· NO_3 presentan un color amarillo más intenso, y en sus espectros de absorción se pueden apreciar bandas de transferencia de carga con $\lambda_{\text{max}} = 406$ y 450 nm, respectivamente. En todos los casos, la banda de transferencia de carga se encuentra parcialmente solapada por otras bandas de absorción presentes en estos ligandos.

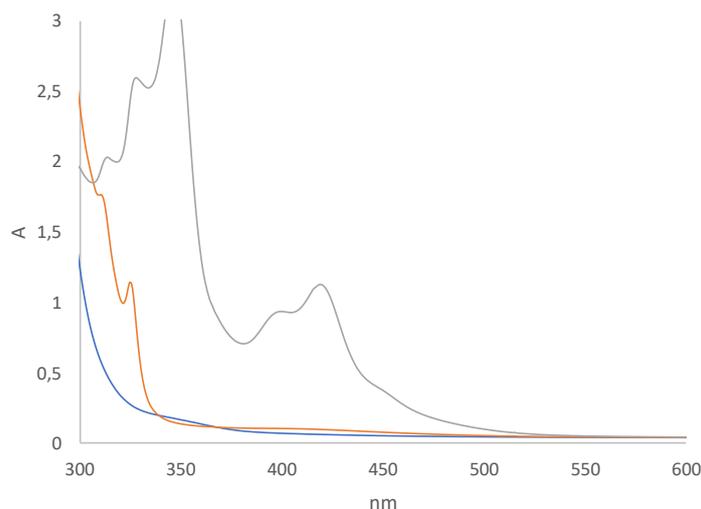


Figura 66. Espectros de absorción UV-Vis. en disolución acuosa para cada uno de los ligandos recogidos a una concentración de 2.5 mM. El código de colores es el siguiente, azul, (\pm)-L13·NO₃, naranja, (\pm)-L14·NO₃ y gris, (\pm)-L15·NO₃.

3.3 Síntesis Supramolecular Quimioselectiva. Obtención de supramoléculas con topología de pseudo[1]rotaxano.

3.3.1 Introducción.

La síntesis supramolecular permite, a partir del uso de componentes relativamente sencillos, y el empleo de interacciones intermoleculares, la preparación de agregados de elevada complejidad. El proceso de autoensamblaje es clave en la síntesis supramolecular, ya que, es el proceso mediante el cual dos o más moléculas complementarias se reconocen e interaccionan entre si bajo control termodinámico. Estos procesos ofrecen grandes ventajas en la síntesis de supramoléculas, ya que el sistema tiende a la formación de la especie más estable termodinámicamente y puede autorrepararse, reduciendo así los errores estructurales en el producto final.¹

La síntesis supramolecular se rige por interacciones intermoleculares que se pueden dividir en direccionales y no direccionales.¹³⁵ Las fuerzas direccionales, como el enlace de hidrógeno¹³⁶ o metal-ligando,¹³⁷ se consideran esenciales para lograr especificidad y guiar las interacciones de las especies con un control de la geometría. Sin embargo, las fuerzas no direccionales, consideradas como interacciones secundarias (fuerzas de van der Waals o efecto hidrofóbico),¹³⁸ pueden jugar un papel fundamental en la formación del agregado deseado. Este hecho es especialmente significativo en medio acuoso, donde la ganancia entálpica asociada a estas interacciones puede cambiar la selectividad de los procesos de reconocimiento molecular.

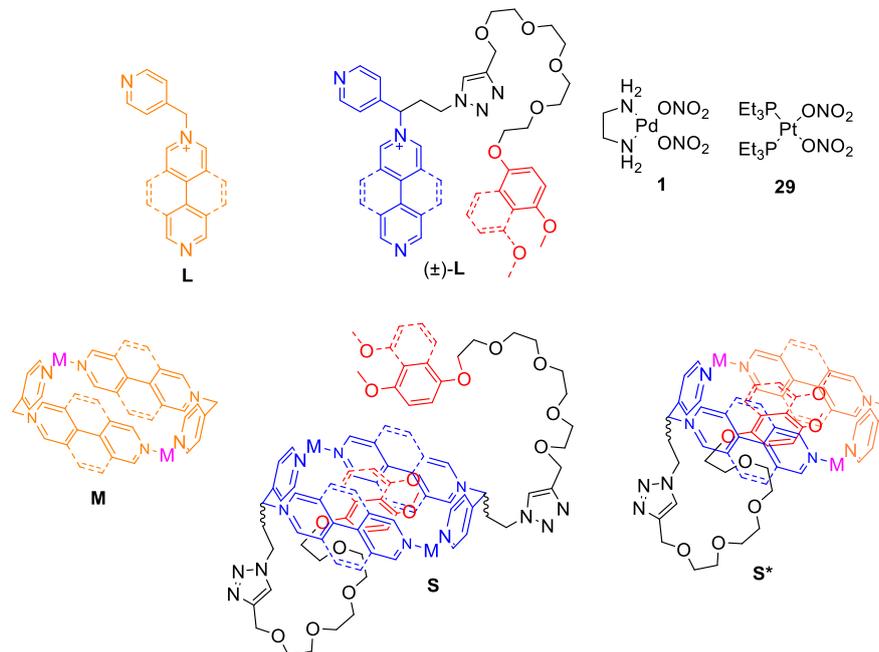
¹³⁵ Isobe, H.; Hitosugui, S.; Yamasaki, T.; Lizuca, R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1293.

¹³⁶ a) Jolliffe, K. A.; Timmerman, P.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 933. b) Cai, M.; Shi, X.; Sidorov, V.; Fabris, D.; Lam, Y.-F.; Davis, J. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 661. c) Corbin, P. S.; Lawless, L. J.; Li, Z.; Ma, Y.; Witmer, M. J.; Zimmerman, S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 5099. d) Ma, Y.; Kolotuchin, S. V.; Zimmerman, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13757. e) Wu, A.; Chakraborty, A.; Fettinger, J. C.; Flowers, R. A., II.; Isaacs, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4028.

¹³⁷ a) Kramer, R.; Lehn, J.-M.; Marquis-Rigault, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 5394. b) Caulder, D. L.; Raymond, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1440. c) Enemark, E. J.; Stack, T. D. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 932. d) Stiller, R.; Lehn, J. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 977. e) Taylor, P. N.; Anderson, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11538. f) Albrecht, M.; Schneider, M.; Röttele, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 557. g) Kondo, T.; Oyama, K.-I.; Yoshida, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 894.

¹³⁸ a) Bilgicüer, B.; Xing, X.; Kumar, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11815. b) Schnarr, N. A.; Kennan, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 667.

Hoy en día, una de las estrategias más efectivas para lograr supramoléculas de arquitecturas bien definidas y complejas, se basa en el autoensamblaje dirigido por centros metálicos combinado con el uso de interacciones no direccionales.⁶⁸



Esquema 25. Diseño sintético empleado en la obtención de especies con topología de pseudo[1]rotaxano **S***.

En este contexto, los sistemas que presentamos en este capítulo se componen de diferentes ligandos en forma de “L”, que contienen unidades de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio complementarios en forma y tamaño, representados como ligandos de tipo **L** y (\pm) -**L** en el Esquema 25. Como se ha mostrado a lo largo de la presente memoria, este tipo de ligandos autoensamblan en torno a centros metálicos de Pd y Pt (II), para dar lugar a metalociclos rectangulares con cavidades π -deficientes, que demuestran ser en muchos casos excelentes receptores en medio acuoso de compuestos aromáticos π -excedentes, mediante interacciones π - π , C-H $\cdots\pi$ y fuerzas hidrofóbicas.^{89 a 101}

En base a estos precedentes, y al desarrollo de ligandos funcionalizados presentado en este trabajo, se planteó la preparación de supramoléculas con topología de pseudo[1]rotaxano (**S***) a través de procesos de autoclasificación social integrativos. Para ello, se diseñaron los ligandos de tipo (\pm) -**L** (Esquema 25), de forma que contengan una unidad de 1,4-dioxofenileno o de 1,5-dioxonaftaleno, π -excedente, capaz de interactuar con las paredes de los ligandos π -deficientes. La elección del conector en (\pm) -**L** permite incrementar la solubilidad en medio acuoso de los ligandos, y no interfiere, *a priori*, en el autoensamblaje de éstos con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II). Así, como se muestra en el Esquema 25, el sistema está diseñado para que, haciendo uso de fuerzas direccionales (coordinación a centros metálicos) y no direccionales (efecto hidrofóbico), el ensamblaje multicomponente de **L**, (\pm) -**L** y los centros metálicos de Pd (II) o Pt (II), conduzca a la obtención de las especies de tipo **S***. *A priori*, dicha especie estaría favorecida frente a las especies metalocíclicas **M** y **S** en medio acuoso debido a factores entálpicos. En **S*** se maximizan todas las interacciones entre la subunidad π -excedente del ligando y la cavidad de la estructura metalocíclica formada (interacciones π - π y C-H $\cdots\pi$ e hidrofóbicas), produciéndose un aumento de la componente entálpica y optimizándose el número de interacciones estabilizantes por componente. Por el contrario, en las especies **M** y **S** solo es posible la inclusión de la mitad de las unidades de 1,4-dioxofenileno o 1,5-dioxonaftaleno por cavidad formada, quedando la otra mitad expuesta al medio acuoso. La especie **S*** presenta topología de pseudo[1]rotaxano en la

cual el brazo puede entrar y salir de la cavidad del metalociclo. En el caso de que este movimiento pueda estar controlado por estímulos externos, haría de estas estructuras potenciales candidatos para la construcción de máquinas moleculares.¹³⁹

En cuanto a la elección de los centros metálicos utilizados en esta parte del trabajo de tesis, ha de recordarse en primer lugar que el uso de centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) permite modular la labilidad del enlace M-N. Así, la utilización de Pt (II), en contraposición a Pd (II), da lugar a especies que pueden ser aisladas y caracterizadas exhaustivamente mediante espectrometría de masas. Aunque el grupo de investigación en el que se ha realizado la presente tesis lleva a cabo, normalmente, el ensamblaje de sus ligandos con (en)Pt(ONO₂)₂ (**26**) mediante síntesis asistida por energía de microondas,⁹⁰ dicho método implica el calentamiento del sistema a altas temperaturas para conseguir la labilización de los enlaces Pt-N. Con el fin de evitar dicho calentamiento en la síntesis de los pseudo[1]rotaxanos dinucleares de platino, **S***, en el presente trabajo se decidió utilizar el centro metálico (PEt₃)₂Pt(ONO₂)₂ (**29**) (*ver parte experimental*), complejo que permite trabajar en medio acuoso a t.a. bajo control termodinámico, pero con una inercia del enlace Pt-N suficiente como para permitir la caracterización estructural de estos compuestos mediante espectrometría de masas (MS). Así, *a grosso modo*, el complejo **29** puede considerarse análogo a **1**, ya que ambos poseen dos posiciones de coordinación *cis* bloqueadas y otras dos posiciones, con iones nitrato, fácilmente desplazables por ligandos nitrogenados. De esta manera, el resultado del autoensamblaje con estos dos complejos metálicos conllevaría potencialmente la misma especiación en similares condiciones de trabajo.

De esta forma, en el presente trabajo se plantea el ensamblaje de las especies **S*** de paladio y platino con topología de pseudo[1]rotaxano en medio acuoso, su estudio mediante RMN en disolución, así como la caracterización de los análogos de platino mediante MS. En este contexto, la caracterización de especies supramoleculares mediante MS es a menudo complicada, debido sobre todo a que las interacciones que forman estas especies son energéticamente débiles. Por ello, resulta difícil ionizar la muestra sin fragmentar por completo la estructura, incluso con técnicas suaves como MALDI o FAB. Según lo reportado en la bibliografía, y en base también a la experiencia del grupo de investigación, para especies ensambladas mediante coordinación N-Pt como las aquí discutidas, se encuentran buenos resultados mediante técnicas de ionización con electrospray (ESI).¹⁴⁰ Los parámetros cruciales para conseguir los iones moleculares con buena intensidad, son el disolvente usado para la formación del spray, el voltaje y temperatura de ionización, y el flujo del gas nebulizador. En cuanto al disolvente, mezclas de metanol y agua no suelen producir el ion molecular, y tampoco se obtienen buenos resultados con acetonitrilo o diclorometano. La acetona produce los resultados más satisfactorios, al alcanzarse un buen compromiso entre un disolvente polar que ayuda a disociar los pares iónicos durante el proceso de nebulización, y un disolvente no polar, que permite que los iones se desolvaten fácilmente debido a una baja tensión superficial y altas presiones de vapor. Además, es muy importante que el voltaje de ionización se reduzca lo máximo posible desde los valores estándar del equipo para prevenir la fragmentación, así como trabajar a t.a. para llevar a cabo la ionización usando flujos de gas nebulizador bajos. Si los metalociclos formados son altamente cargados y están unidos débilmente a los contraiones, la ionización produce el ion molecular por sucesivas pérdidas de los contraiones. Para las especies que se discuten en este capítulo, la caracterización por espectrometría de masas se ha llevado a cabo mediante ESI-MS y se han optimizado las condiciones experimentales para obtener los iones moleculares en un buen rendimiento.

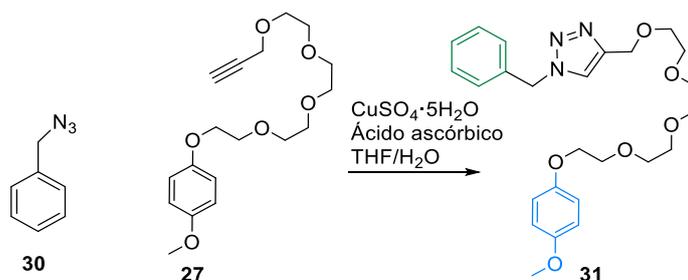
¹³⁹ a) Liu, Y.; Amar, H. F.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9150. b) Liu, Y.; Amar, H. F.; Moskowicz, R. M.; Stoddart, J. F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 369.

¹⁴⁰ Schalley, C. A.; Müller, T.; Linnarte, P.; Witt, M.; Schäfer, M.; Lützen, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3538.

Según lo expuesto en esta introducción, y con el fin de organizar los resultados obtenidos en el autoensamblaje de los pseudo[1]rotaxanos de tipo S^* , se discutirán en primer lugar los experimentos realizados para establecer qué elementos estructurales de los ligandos utilizados L y $(\pm)\text{-}L$ interaccionan con los centros metálicos 1 y 29 (piridinas, triazoles, cadenas de polietilenglicol). A continuación, se mostrarán los resultados para el autoensamblaje de los ligandos de tipo L o $(\pm)\text{-}L$ con los centros metálicos escogidos, 1 y 29 , para terminar con la discusión de los procesos de ensamblaje multicomponente de ligandos de tipo L y $(\pm)\text{-}L$ con los centros metálicos de Pd (II) o Pt (II).

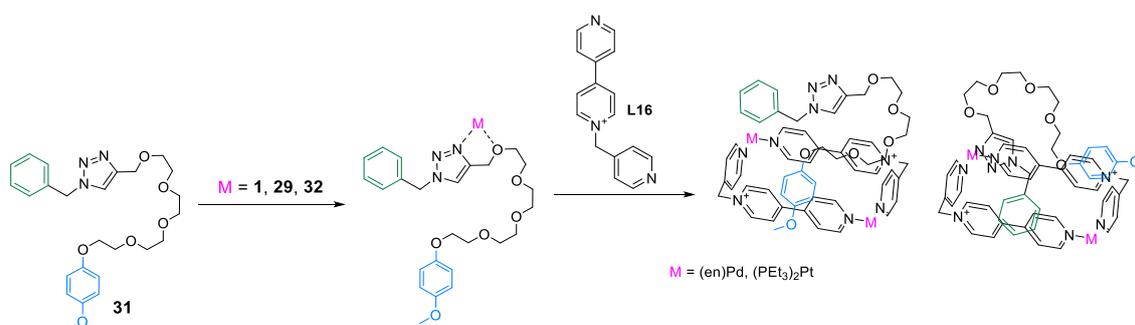
3.3.2 Estudios previos.

Los ligandos de tipo $(\pm)\text{-}L$, $(\pm)\text{-}L13\cdot\text{NO}_3$, $(\pm)\text{-}L14\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-}L15\cdot\text{NO}_3$, contienen una unidad de 1,4-dioxofenileno o 1,5-dioxonaftaleno π -excedente, conectada a la estructura del ligando mediante un conector formado por un grupo triazol y una cadena de polietilenglicol. Tratando de anticipar potenciales problemas en la síntesis de los pseudo[1]rotaxanos, S^* , y para comprobar que los conectores escogidos no presentan ninguna interferencia en el autoensamblaje de estos ligandos con centros metálicos de Pd (II) o Pt (II), se ha sintetizado el compuesto modelo 31 (Esquema 26). Este compuesto presenta similitud con los ligandos estudiados, ya que contiene una cadena de tetraetilenglicol unida por un lado a través de un grupo triazol a una unidad arilo, y por otro lado a una unidad de 1,4-dioxofenileno.



Esquema 26. Síntesis del compuesto 31 con un conector similar al que une las unidades de 1,4-dioxofenileno y 1,5-dioxonaftaleno en los ligandos $(\pm)\text{-}L13\text{-}15\cdot\text{NO}_3$.

Para estudiar el efecto del conector en el ensamblaje de los ligandos presentados en este capítulo con centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) se llevó a cabo el estudio propuesto en el Esquema 27. De esta forma, se estudió la interacción entre el compuesto 31 y los centros metálicos que posteriormente serán usados para la síntesis de los pseudo[1]rotaxanos: $(en)\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ 1 , $(\text{PEt}_3)_2\text{Pt}(\text{ONO}_2)_2$ 29 en medio acuoso y $(\text{PEt}_3)_2\text{Pt}(\text{OTf})_2$ 32 en medio orgánico. A continuación, y como se muestra en el Esquema 27, se añade el ligando $L16\cdot\text{NO}_3$ o $L16\cdot\text{PF}_6$ a estas mezclas, analizando de esta forma si el compuesto 31 (y por ende el conector), podrían interferir en la formación del correspondiente metalociclo y del complejo de inclusión.



Esquema 27. Diseño del estudio de la interacción del compuesto 31 con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II), 1 , 29 y 32 .

En medio acuoso se observa mediante ^1H -RMN la interacción entre el compuesto **31** y cada uno de los centros metálicos, **1** y **29** (Figura 67b y 67c). En ambos casos se produce el desdoblamiento de la señal del protón del triazol, que se encuentra a 8.03 ppm para **31**, y se desplaza a 8.27 y 8.32 ppm en el caso de la adición de **1**, y hasta 8.40, 8.59 ppm para **29**. También se observan dos señales para el metileno que se encuentra entre el grupo arilo y el triazol, y aunque de forma menos clara, también dos juegos de señales para los anillos de 1,4-dioxofenileno y fenilo. A pesar de que se produzca esta interacción entre **31** con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II), cuando sobre la mezcla equimolar de **31** y **1** se añade un exceso de **L16**·NO₃ (Figura 67d), se observa la desaparición de la especie inicialmente formada, para dar lugar a un espectro de ^1H -RMN en buen acuerdo con la formación del complejo de inclusión **31**⊂**M11**·6NO₃ y exceso de ligando **L16**·NO₃.

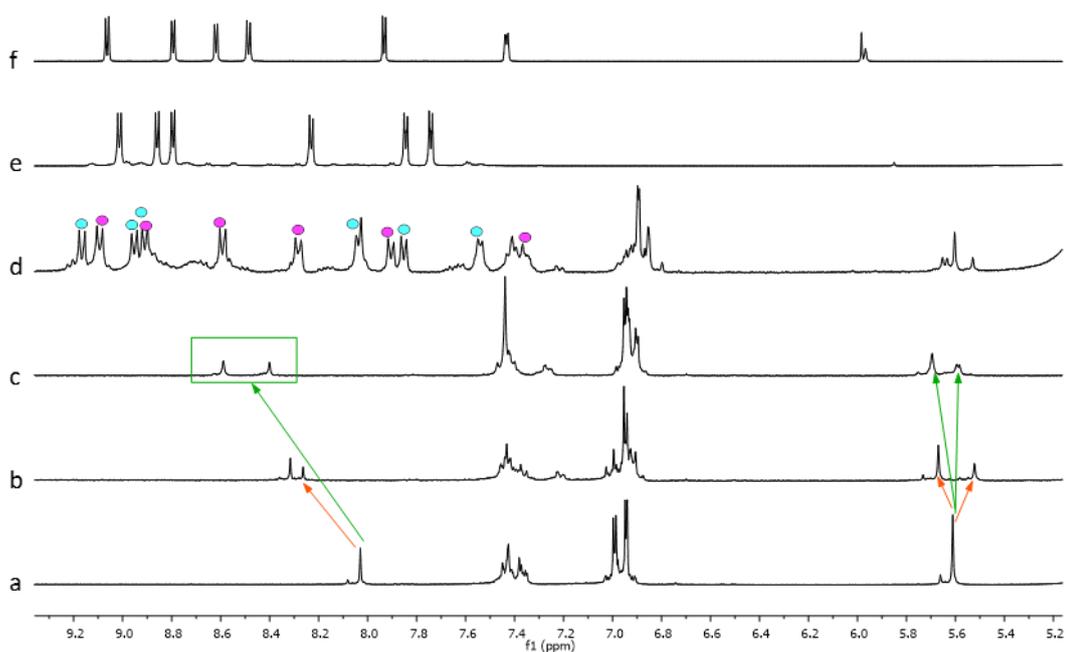


Figura 67. Espectros de ^1H -RMN parcial en D₂O para: a) **31**, b) **31** con 1 equivalente de **1**, c) **31** con un equivalente de **29**, d) **31** con 1 equivalente de **1** y 2 equivalentes de **L16**·NO₃, e) **M11**·6NO₃, y f) **L16**·NO₃. Con círculos rosas se marcan las señales que se corresponden con ligando libre y con círculos azules aquellas que se corresponden con el complejo de inclusión.

En medio orgánico sucede algo muy similar a lo encontrado en agua (Figura 68). De nuevo se observa interacción entre **31** y **32**, pero sin que en esta ocasión se produzca desdoblamiento en las señales del compuesto **31**. Así, para una mezcla equimolar de **31** y el centro metálico de Pt (II) **32** en nitrometano deuterado, la señal de ^1H -RMN del triazol se desplaza en este caso desde 7.81 a 8.41 ppm, y la señal del CH₂N de 5.59 a 5.74 ppm. Como en medio acuoso, tras la adición de un pequeño exceso de **L16**·PF₆ (Figura 68d), se observa el exceso de ligando libre y señales en buen acuerdo con la formación de **31**⊂**M11**·6PF₆, si bien en este caso la interacción en medio orgánico es mucho más débil que en medio acuoso, con lo que apenas se observan cambios en los desplazamientos para **M11**·6PF₆.

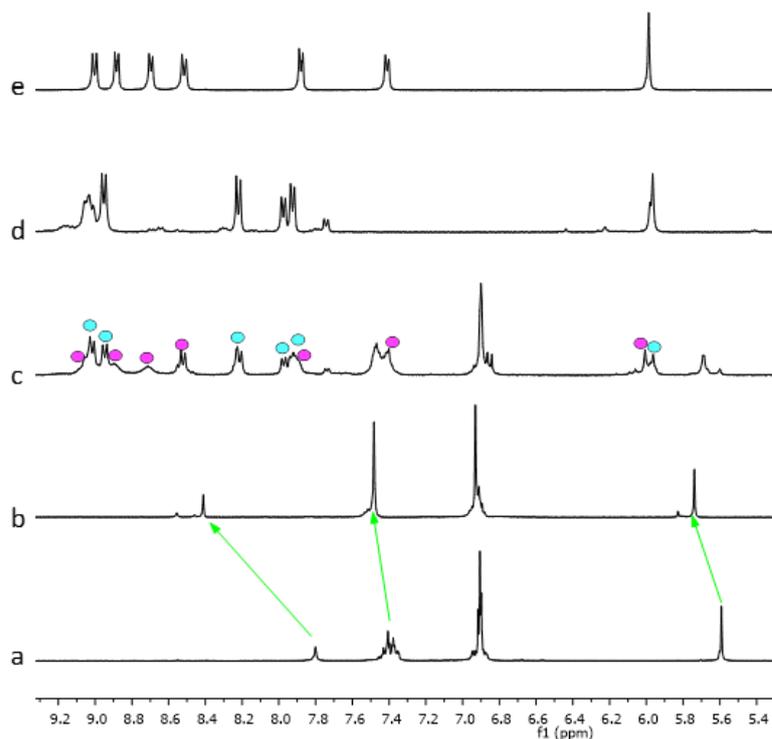


Figura 68. Espectros de ^1H -RMN parciales (CD_3NO_2 , 500 MHz) para: a) **31**, b) **31** con un equivalente de **32**, c) **31** con un equivalente de **32** tras la adición de 1.5 equivalentes de **L16**· PF_6 , d) **M11**· 6PF_6 y e) **L16**· PF_6 . Con círculos rosas se marcan las señales que se corresponden con ligando libre y con círculos azules aquellas que se corresponden con el complejo de inclusión.

De esta forma se demuestra que, aunque sí se produce interacción entre **31** y los centros metálicos, esta interacción no interfiere en el proceso de autoensamblaje del ligando **L16**, análogo a los ligandos que se estudian en este capítulo. En otras palabras, en presencia de una cantidad estequiométrica de los centros metálicos, estos son utilizados preferentemente para el ensamblaje de los metalociclos a través de los ligandos piridínicos.

3.3.3 Autoensamblaje de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, $(\pm)\text{-L14}\cdot\text{NO}_3$ y $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$ con centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).

Con el fin de poder analizar con mayor facilidad los resultados del ensamblaje multicomponente entre los ligandos de tipo **L**, $(\pm)\text{-L}$ y los correspondientes centros metálicos, en primer lugar, se ha estudiado independientemente el autoensamblaje en medio acuoso de cada uno de éstos con los centros metálicos **1** y **29**.

Como ya se ha discutido en el apartado 3.2, el uso de ligandos racémicos para el autoensamblaje (como sería el caso de los ligandos de tipo $(\pm)\text{-L}$), proporciona una mezcla de estereoisómeros en disolución. Debido a la naturaleza dinámica de los procesos de coordinación, la interconversión entre los diastereoisómeros *sin* y *anti* se puede lograr fácilmente mediante la reorganización de sus constituyentes, lo que resultaría en diferentes poblaciones de las especies en disolución en base a sus energías relativas. Para los metalociclos discutidos en el apartado 3.2, los cálculos DFT concluyeron que los diastereoisómeros presentan energías similares, resultando en poblaciones parecidas de ambos en disolución con entornos químicos muy similares y, por ello, son prácticamente indistinguibles mediante técnicas de RMN. En este contexto de la caracterización estructural mediante RMN de las supramoléculas obtenidas, ha de tenerse en cuenta que la característica principal de los ligandos $(\pm)\text{-L}$ descritos en este capítulo, es el hecho de contener una unidad de 1,4-dioxofenileno o 1,5-dioxonaftaleno, que puede ser complejada por

la cavidad resultante de los procesos de autoensamblaje dando lugar a distintos conformémeros. Así, por un lado, surgen dos tipos de conformaciones para cada uno de los metalociclos *sin/anti* como resultado de que, en la introducción de la unidad aromática en la cavidad, el conector puede disponerse por el plano superior (*up*) o inferior (*down*) del metalociclo. Por otro lado, en el caso de la utilización de los ligandos que poseen subunidades de 1,5-dioxonaftaleno, aparecen dos conformaciones adicionales (*endo* y *exo*), como consecuencia del sentido de la introducción del anillo aromático del conector en la cavidad del receptor (Figura 69).

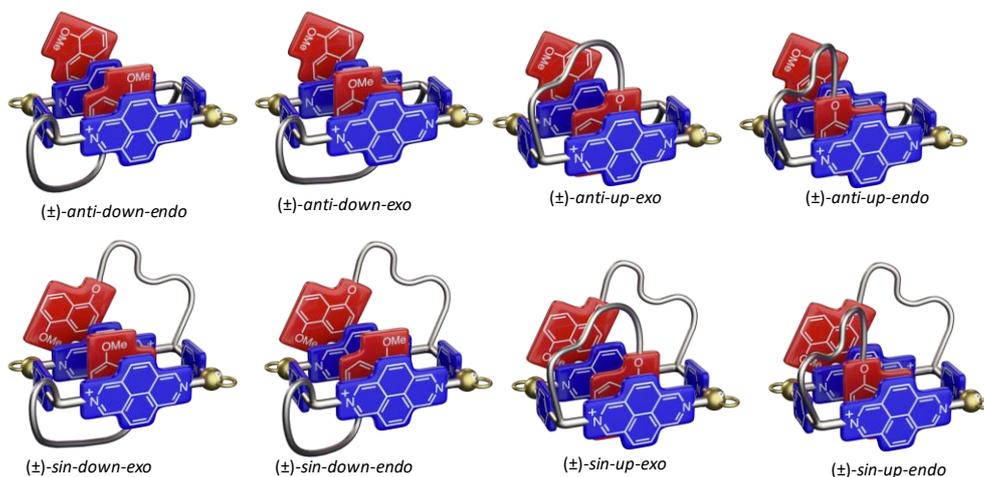
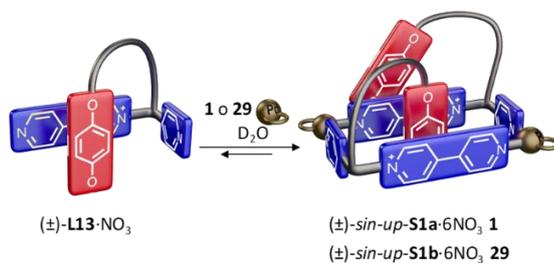


Figura 69. Representación de todas las posibilidades de autoensamblaje que se pueden presentar. En este caso para el metalociclo **S3** formado a partir del ligando (±)-**L15**·NO₃ y un centro metálico (**1** o **29**).

3.3.3.1 Ensamblaje de (±)-**L13**·NO₃ con (en)Pd(ONO₂)₂ **1** y (PEt₃)₂Pt(ONO₂)₂ **29**.



Esquema 28. Ensamblaje de (±)-**L13**·NO₃ con los centros metálicos **1** o **29** para dar las especies **S1a,b**·6NO₃. Se muestra solo uno de todos los posibles conformémeros en disolución.

El ensamblaje del ligando (±)-**L13**·NO₃ con un equivalente de **1** en medio acuoso a t.a. produce cambios en el espectro de ¹H-RMN (Figura 70). A diferencia del autoensamblaje de otros ligandos análogos en forma de “L” con el complejo de Pd (II), (±)-**L13**·NO₃ presenta una unidad de 1,4-dioxofenileno que provoca que, el autoensamblaje dirigido por los centros metálicos, pueda dar lugar a un autocomplejo de inclusión con una de las unidades de 1,4-dioxofenileno presentes en el ligando. Es importante señalar que la mitad de las unidades no estarán formando complejo de inclusión. Es decir, un 50% de las unidades se encontrarán en el interior de la cavidad del metalociclo mientras que el otro 50% estarán expuestas al medio acuoso.

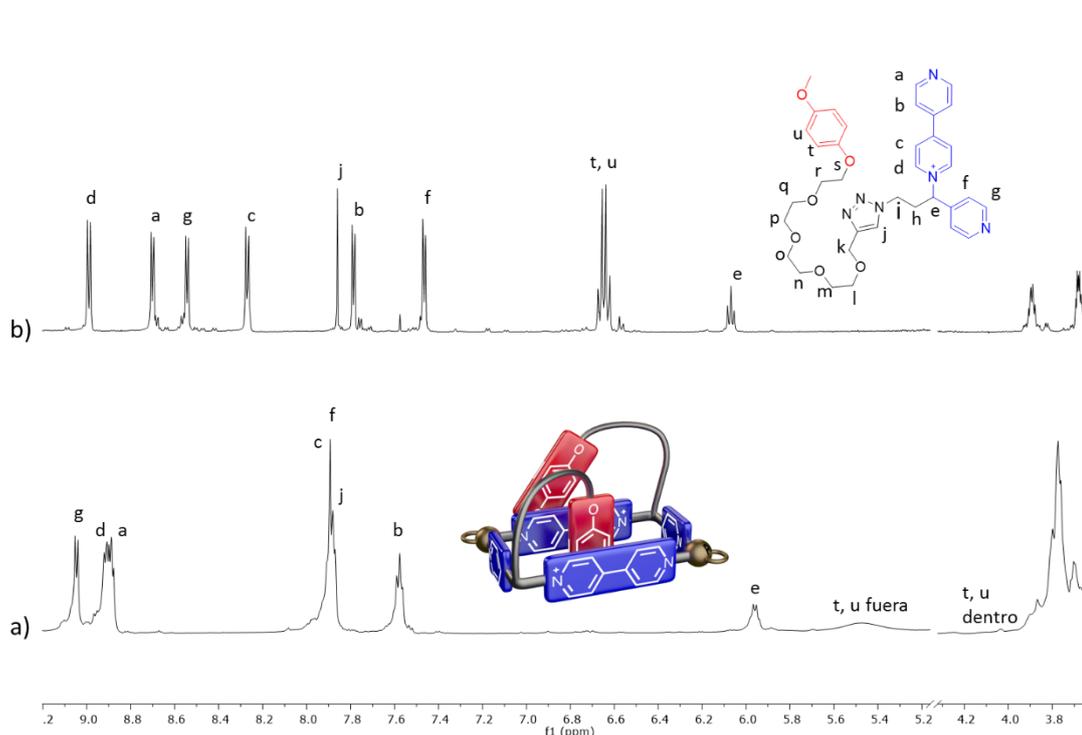


Figura 70. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) $\text{S1a}\cdot 6\text{NO}_3$ ($(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ 5 mM y $\mathbf{1}$ 5 mM), b) $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ (5 mM).

Cómo ya se ha indicado previamente, debido al uso de una mezcla racémica de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ para llevar a cabo el autoensamblaje, potencialmente se podrían observar por RMN en disolución diversos conforméromos (Figura 69). Así, si dos ligandos con la misma configuración absoluta se ensamblan con el centro metálico, se obtiene el diastereoisómero *sin*, que puede introducir el anillo de 1,4-dioxofenileno desde arriba (*up*), o abajo (*down*), respecto al plano ecuatorial del metalociclo definido por las cuatro esquinas. Estas dos conformaciones *sin* tienen sus correspondientes enantiómeros. Si los ligandos $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ que se ensamblan tienen diferente configuración absoluta, se obtiene en ese caso el diastereoisómero *anti*, que de nuevo puede introducir uno de los anillos de 1,4-dioxofenileno en la cavidad por el plano superior o inferior del metalociclo produciendo los conforméromos *anti-up* y *anti-down*. Las dos conformaciones *anti* tienen también sus correspondientes enantiómeros. Por tanto, el brazo introduce un elemento de quiralidad, y crece el número de conforméromos que se podrían observar por RMN en disolución si se compara con los metalociclos discutidos en el apartado 3.2. De todos modos, resulta importante recalcar que es de esperar para estos conforméromos un entorno químico y energías muy similares, lo que dificultaría su distinción mediante técnicas de RMN.

En la práctica, al comparar el espectro de ^1H -RMN en D_2O para $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ (5 mM) tras la adición de un equivalente de complejo de Pd (II) $\mathbf{1}$ (5 mM) (Figura 70, a), se observan dos juegos de señales para la unidad de 1,4-dioxofenileno. Una señal ancha a 5.56 ppm, asignable a la subunidad fuera del receptor, y otra señal ancha no muy intensa a 4.15 ppm, que se corresponde con la unidad de 1,4-dioxofenileno en el interior de la cavidad. El experimento HSQC para esta muestra permite confirmar la asignación (Figura 71), comprobándose las correspondientes correlaciones ^1H - ^{13}C . Así, para la especie $\text{S1a}\cdot 6\text{NO}_3$ la señal del anillo de 1,4-dioxofenileno fuera de la cavidad se correlaciona con un carbono de baja intensidad y ancho a 114.06 ppm y la que se encuentra dentro de la cavidad con otro carbono, también de baja intensidad y ancho, a 113.20 ppm.

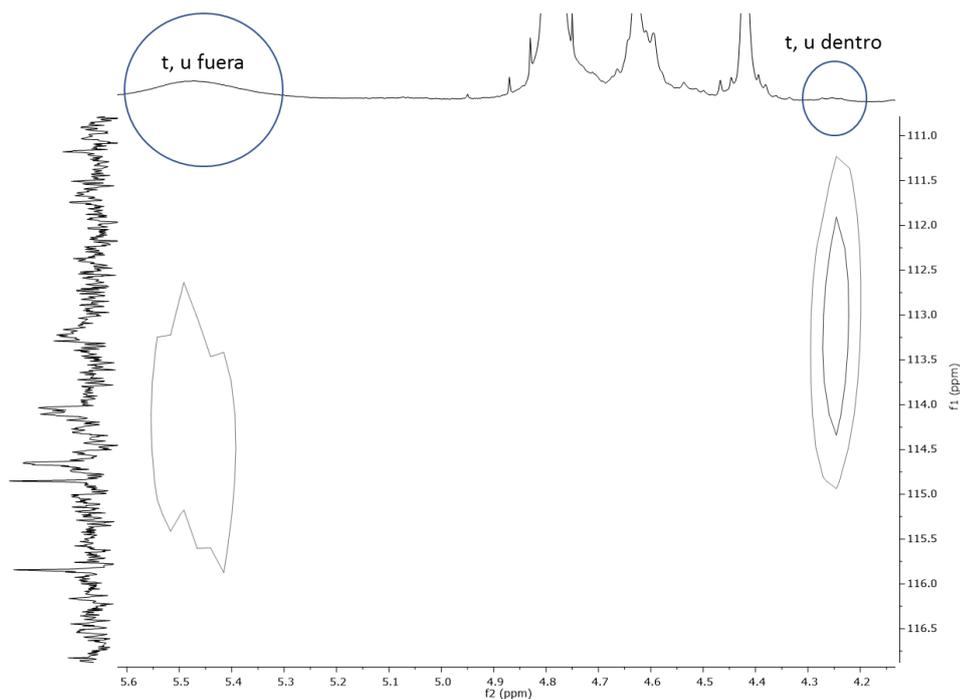


Figura 71. Detalle del espectro HSQC (500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C , D_2O) para $\text{S1a}\cdot 6\text{NO}_3$.

En lo que se refiere al resto de señales para el complejo de autoinclusión, los desplazamientos relativos de las señales de $\text{S1a}\cdot 6\text{NO}_3$, en comparación con $(\pm)\text{-L13}\cdot \text{NO}_3$, están en buen acuerdo con la formación de esta especie. Así, los protones *Ha*, *Hg* y *Hf* se desplazan hacia campo bajo debido a la coordinación con el centro metálico, mientras que *Hb*, *Hc* y *Hd*, se desplazan hacia campo alto por la formación de la cavidad y el establecimiento de interacciones π - π con la unidad de 1,4-dioxofenileno.

Debido a que el autoensamblaje de $(\pm)\text{-L13}\cdot \text{NO}_3$ con el complejo de Pd (II) **1** se encuentra en equilibrio a t.a., éste puede ser alterado por cambios en las condiciones experimentales, como, por ejemplo, un cambio en la concentración o en la temperatura del sistema. Además, como ya se ha comentado, los ligandos descritos en este capítulo poseen la peculiaridad de contener unidades aromáticas que pueden ser autocomplejadas por las cavidades que se generan en el autoensamblaje con los centros metálicos. Estos dos hechos hacen que, dependiendo de las condiciones experimentales en las que se realice el autoensamblaje, éste puede dar lugar a especies metalocíclicas discretas (Figura 72a), o bien a oligómeros en los que las unidades de 1,4-dioxofenileno o 1,5-dioxonaftaleno son complejadas por las cavidades de metalociclos vecinos (Figura 72b). La formación de especies oligoméricas en disolución es altamente dependiente de la concentración, siendo generalmente más favorables a altas concentraciones al compensarse así el balance de entalpía/entropía del sistema. Por ello, con el fin de elucidar cómo afectan las condiciones de temperatura y concentración de componentes al equilibrio, se ha estudiado el autoensamblaje en función de la concentración de los componentes iniciales (*ver parte experimental*), y se han hecho experimentos de ^1H -RMN a temperatura variable (*ver parte experimental*). En ambos casos, la especiación del sistema en el intervalo de concentraciones y temperatura estudiados (5-0.156 mM y 25-80°C), muestra que no se están formando especies oligoméricas, y que $\text{S1a}\cdot 6\text{NO}_3$ es la especie mayoritaria incluso a bajas concentraciones de los componentes (0.156 mM) y a altas temperaturas (80°C).

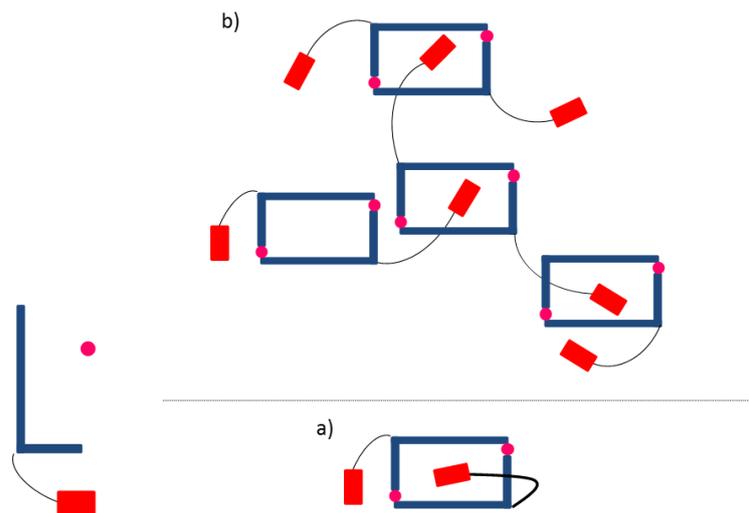


Figura 72. Posibles especies resultado del autoensamblaje, a) formación de un metalociclo rectangular capaz de complejar las unidades de 1,4-dioxofenileno o 1,5-dioxonaftaleno, b) formación de polímeros supramoleculares, donde estas unidades son complejadas por cavidades metalocíclicas vecinas.

Otro hecho que confirma la formación del autocomplejo de inclusión es que, cuando se añade un equivalente de complejo de Pd (II), **1**, a una disolución acuosa de (\pm) -**L13**·NO₃, se aprecia un cambio de color de amarillo claro a amarillo más intenso. El cambio de color es atribuible a la transferencia de carga, producida desde el anillo de 1,4-dioxofenileno π -excedente a la cavidad del metalociclo **S1a**·6NO₃ π -deficiente. El espectro de absorción para **S1a**·6NO₃, medido a t.a. entre $\lambda = 800$ y 200 nm, muestra una banda de absorción en la zona visible no muy intensa, con un máximo de absorción a $\lambda_{\text{max}} = 430$ nm (Figura 73). El registro del espectro de UV-Vis a diferentes concentraciones, muestra una dependencia lineal entre la concentración y la absorbancia para esta especie en el intervalo de 2.5-0.078 mM, lo que sugiere la presencia de un equilibrio unimolecular y la ausencia de otro tipo de equilibrios de mayor orden, que implicarían la formación de oligómeros supramoleculares o polímeros.¹⁴¹

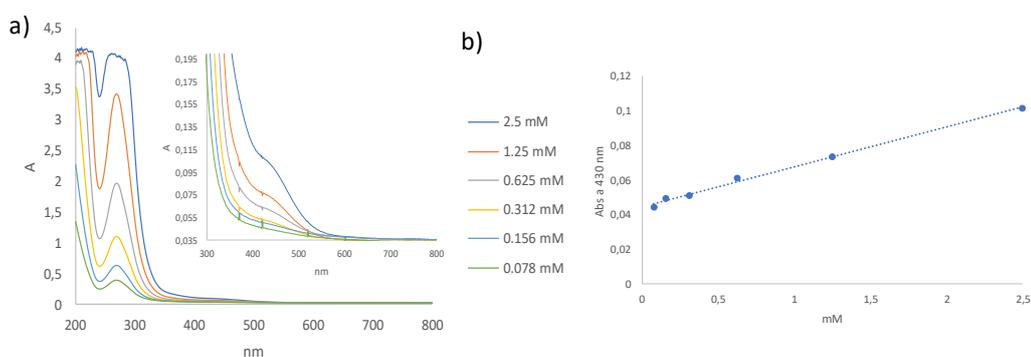
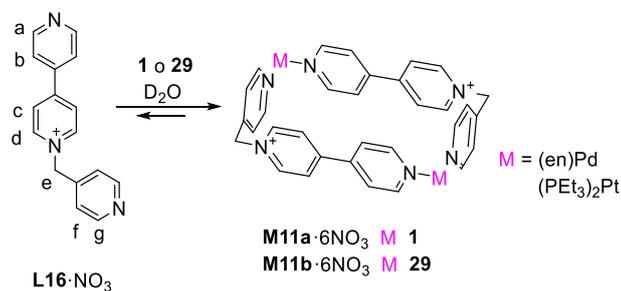


Figura 73. a) Espectro de absorción UV-Vis para **S1a**·6NO₃ registrado a diferentes concentraciones, y b) correlación lineal entre concentración de **S1a**·6NO₃ y absorbancia a 430 nm.

Para poder realizar una caracterización estructural más profunda de las especies formadas mediante espectrometría de masas, se llevó a cabo el ensamblaje de (\pm) -**L13**·NO₃ con el centro metálico de Pt (II), **29**. Previamente, y con el fin de comprobar el comportamiento de los centros metálicos (en)Pd(ONO₂)₂, **1**, y (PEt₃)₂Pt(ONO₂)₂, **29**, con un modelo más sencillo, se compararon mediante RMN los resultados obtenidos para el autoensamblaje del ligando no funcionalizado **L16**·NO₃ con cada uno de estos centros metálicos. De este modo, la comparación de los espectros de ¹H-RMN obtenidos del ensamblaje en D₂O (Figura 74), muestra en ambos casos situaciones

¹⁴¹ Liu, Y.; Flood, A. H.; Moskowitz, R. M.; Stoddart, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 369.

análogas. Así, el movimiento de las señales del ligando **L16**·NO₃, tras la adición de un equivalente de complejo metálico, está en buen acuerdo con la formación de una cavidad metalocíclica, observándose que las señales de los núcleos *Ha*, *Hg* y *Hf* se desplazan hacia campo bajo, mientras que *Hb*, *Hc*, y *Hd*, se desplazan hacia campo alto. Al comparar los metalociclos resultantes **M11a**·6NO₃ (resultado del ensamblaje con el centro metálico **1**) y **M11b**·6NO₃ (resultado del ensamblaje con el centro metálico **29**), se observa que las señales para **M11b**·6NO₃ se encuentran desplazadas hacia campo bajo. Además, las señales que se encuentran en α a los nitrógenos que coordinan al platino, *Ha* y *Hg*, son anchas y se encuentran solapadas. También se observa que, para **M11b**·6NO₃, se produce el solapamiento de las señales *Hb* y *Hf* y aparecen como si fuese un único doblete. Si bien hay ligeras diferencias, ambos espectros son muy similares en los desplazamientos químicos de las señales de los metalociclos con respecto al ligando **L16**·NO₃, lo que confirma la posibilidad de utilizar ambos centros metálicos para el autoensamblaje de las estructuras propuestas a t.a. bajo control termodinámico.



Esquema 29. Autoensamblaje de **L16**·NO₃ con los centros metálicos de Pd (II), **1**, y Pt (II), **29**.

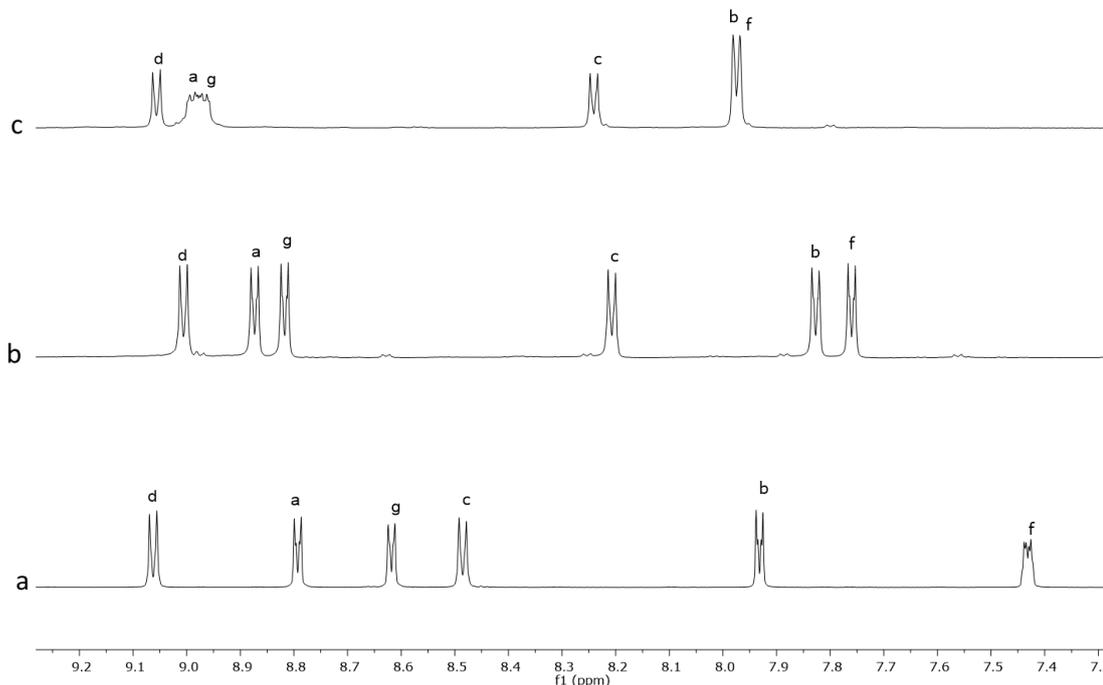


Figura 74. Espectros de ¹H-RMN parciales (500 MHz, D₂O) de: a) **L16**·NO₃ (2.5 mM), b) **M11a**·6NO₃ (2.5 mM) y c) **M11b**·6NO₃ (2.5 mM).

Centrándonos ya en el autoensamblaje de (±)-**L13**·NO₃ con el centro metálico **29**, éste se realizó en medio acuoso a t.a., en las mismas condiciones que el autoensamblaje con el centro metálico **1**. El espectro de ¹H-RMN obtenido muestra cambios respecto a (±)-**L13**·NO₃, y grandes similitudes con el espectro resultante del autoensamblaje de este ligando con el centro metálico **1** (Figura 75).

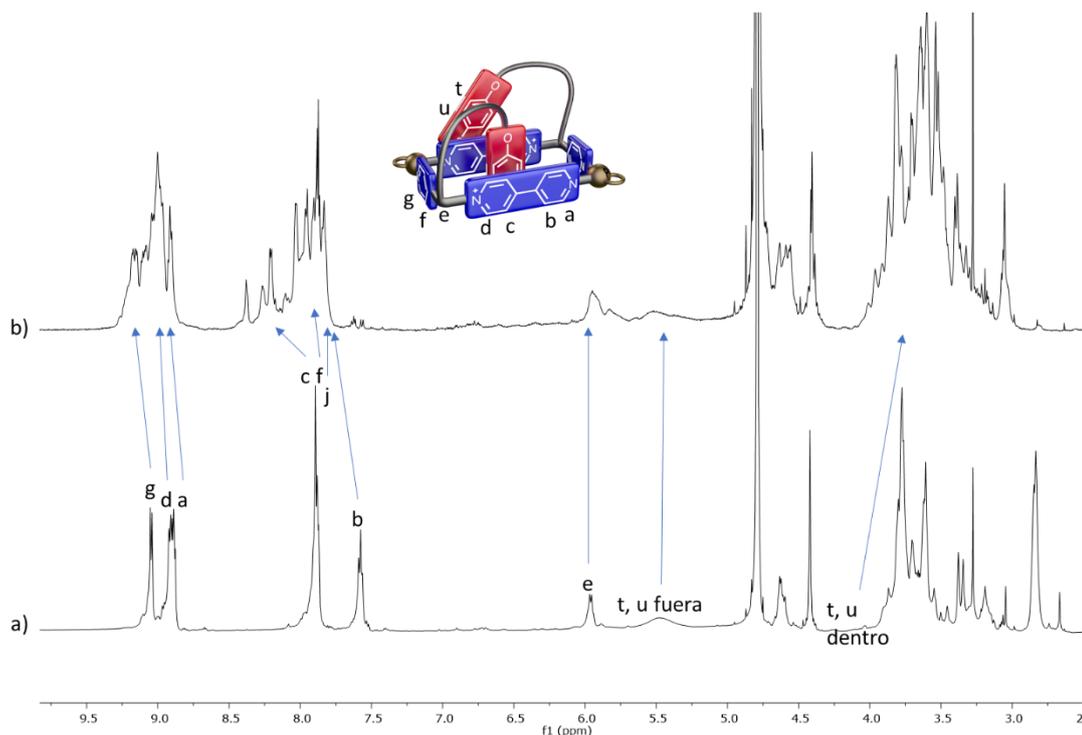


Figura 75. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) $\text{S1a}\cdot 6\text{NO}_3$ (5 mM (\pm)- $\text{L13}\cdot\text{NO}_3$ y 5 mM **1**), b) $\text{S1b}\cdot 6\text{NO}_3$ (5 mM (\pm)- $\text{L13}\cdot\text{NO}_3$ y 5 mM **29**).

Se observa así que las señales de los protones que se encuentran próximos a los nitrógenos que coordinan al platino, *Ha* y *Hb*, son anchas, como sucede en el caso de $\text{M11b}\cdot 6\text{NO}_3$. El desplazamiento de las señales respecto a (\pm)- $\text{L13}\cdot\text{NO}_3$, y el hecho de que de nuevo se encuentran dos juegos de señales para el anillo de 1,4-dioxofenileno, que se corresponden al anillo fuera y dentro de la cavidad, sugiere que se ha formado la especie metalocíclica $\text{S1b}\cdot 6\text{NO}_3$. El desplazamiento de las señales de protón es muy similar si se compara con la especie $\text{S1a}\cdot 6\text{NO}_3$. Además, al analizar el espectro HSQC para la especie $\text{S1b}\cdot 6\text{NO}_3$, se encuentra que las señales que se indican como *Ha* y *Hg* en el espectro de la Figura 75b, correlacionan con una señal de carbono ancha en torno a 150 ppm. Estas señales son anchas, lo que podría deberse a que se encuentran en α a los nitrógenos que coordinan al centro metálico de Pt. La señal *Hd* se correlaciona con un carbono a 143 ppm y el resto de las señales, *Hb*, *Hc*, *Hf*, y *Hj*, con carbonos entre 130-120 ppm, aunque debido a que estas señales están solapadas unas con otras, y sus respectivos carbonos tienen desplazamientos químicos similares, resulta complejo poder asignar cada señal a su carbono. Los desplazamientos de carbono asociados a estas señales de ^1H son análogos a los de la especie $\text{S1a}\cdot 6\text{NO}_3$. Se encuentran también los carbonos que se corresponden con las señales de ^1H del anillo de 1,4-dioxofenileno fuera de la cavidad, 114.43 ppm, y dentro de la cavidad, 113.70 ppm.

Una vez comprobada la analogía entre el resultado del autoensamblaje con los centros de Pd (II) y Pt (II), se procedió al estudio mediante ESI-MS del análogo de platino. Para ello, y con el fin de minimizar la fragmentación, se procedió a la obtención de $\text{S1b}\cdot 6\text{PF}_6$, a través de una reacción de metátesis iónica. Para ello, a partir de una disolución acuosa de $\text{S1b}\cdot 6\text{NO}_3$ y añadiendo un exceso de KPF_6 , la muestra así precipitada es aislada y redisuelta en acetona para obtener el espectro de masas. Se obtienen de esta manera un pico de alta resolución para $\text{S1b}\cdot 6\text{PF}_6$ (Figura 76) que se corresponde con el fragmento $[\text{S1b}\cdot 2\text{PF}_6]^{2+}$ m/z , experimental, 1376.4909 y calculado 1376.3994.

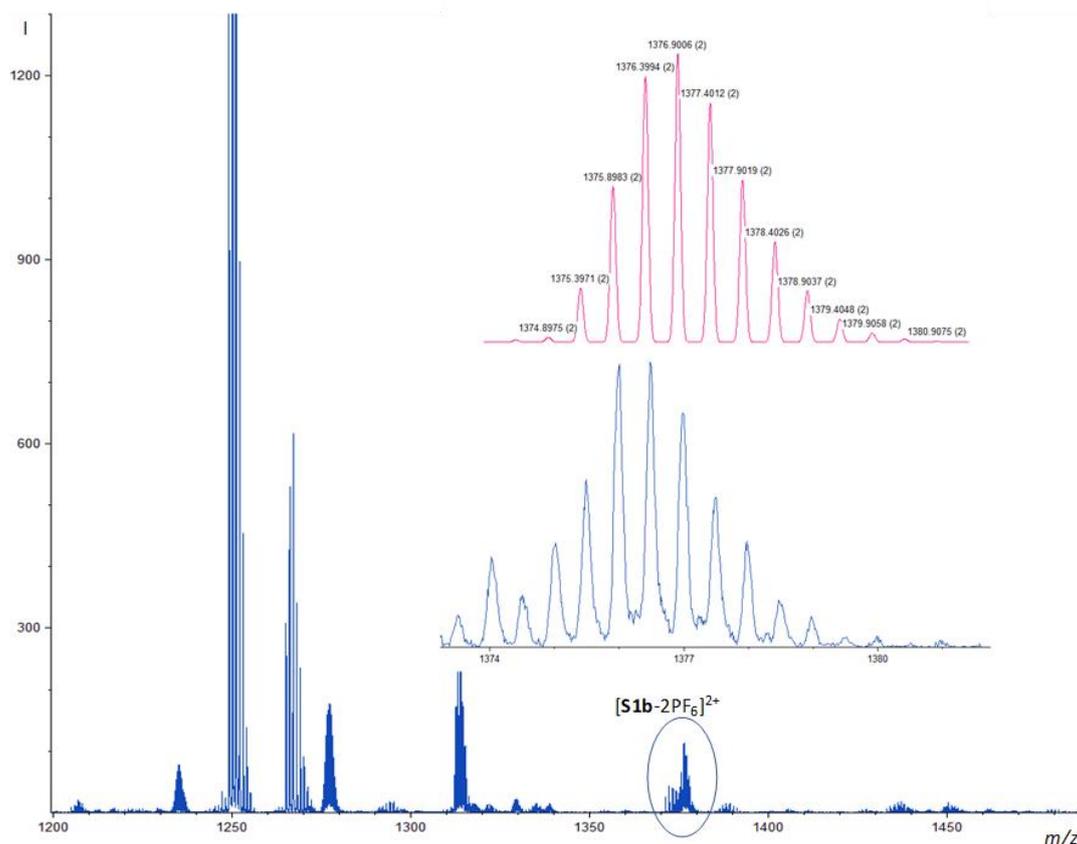
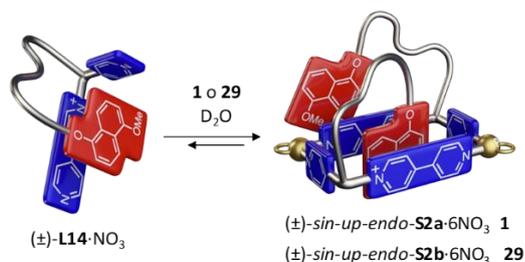


Figura 76. HR-ESI-MS obtenido para **S1b**·6PF₆. El espectro fue recogido en un intervalo de *m/z* entre 1200 y 1500. El pico en color rojo se corresponde con la distribución isotópica calculada para el fragmento [S1b-2PF₆]²⁺ y en azul, la experimental.

3.3.3.2 Ensamblaje de (±)-**L14**·NO₃ con (en)Pd(ONO₂)₂ **1** y (PEt₃)₂Pt(ONO₂)₂ **29**.



Esquema 30. Ensamblaje de (±)-**L14**·NO₃ con los centros metálicos **1** y **29** para obtener las especies **S2a,b**·6NO₃. Se muestra uno de todos los posibles conformeros que pueden surgir en disolución.

El ensamblaje de (±)-**L14**·NO₃ con un equivalente de **1** en medio acuoso se lleva a cabo a t.a. bajo control termodinámico. El espectro de ¹H-RMN obtenido a t.a. para esta mezcla muestra señales anchas, lo que parece indicar una situación próxima a la coalescencia para el equilibrio de complejación de las unidades de 1,5-dioxonaftaleno por la cavidad de **S2a**·6NO₃.

De igual manera que sucede en el ensamblaje del ligando (±)-**L13**·NO₃, el ensamblaje de (±)-**L14**·NO₃ se realiza con una mezcla racémica del ligando y, por tanto, surgen dos diastereoisómeros (*sin* y *anti*) y dos conformaciones posibles (*up* y *down*) para cada uno de ellos. Además, en este caso, debido a la diferente simetría del grupo naftalénico aparecen dos conformaciones adicionales (*endo* y *exo*) para cada conformero *up* o *down*. La conformación *endo*, sitúa el protón *H4* del naftaleno hacia el lado corto del rectángulo del que nace el brazo que

inserta el naftaleno en la cavidad. Por otra parte, en el confómero *exo*, *H4* apunta hacia el lado corto opuesto (Esquema 30 y Figura 69).

El ensanchamiento observado en las señales de ^1H -RMN, atribuido a una situación de coalescencia del equilibrio de complejación, podría estar indicando la presencia de especies oligoméricas en disolución como las que se mostraron anteriormente en la Figura 72. Para descartar esta situación, se llevó a cabo un estudio de la especiación del sistema en función de la concentración. Este estudio de dilución se llevó a cabo por RMN de ^1H , y no revela cambios significativos en las señales indicando que el ensanchamiento de las señales se debe a procesos dinámicos en disolución.

Al igual que el ligando (\pm)-**L13**·NO₃, la especiación del sistema se ha estudiado también por espectroscopia de absorción UV-Vis., ya que se observa instantáneamente un cambio de color en la disolución del ligando (\pm)-**L14**·NO₃ de amarillo a naranja tras la adición de un equivalente de Pd (II). En este caso, la correspondiente banda de transferencia de carga se extiende entre $\lambda = 350$ -600 nm con un máximo de absorción en $\lambda_{\text{max}} = 470$ nm. La correlación lineal entre concentración de (\pm)-**L14**·NO₃ y absorbancia en el intervalo comprendido entre 2.5-0.078 mM, indica la presencia de un equilibrio unimolecular y la ausencia de equilibrios de mayor orden que indicarían la presencia de especies oligoméricas en disolución (Figura 77).

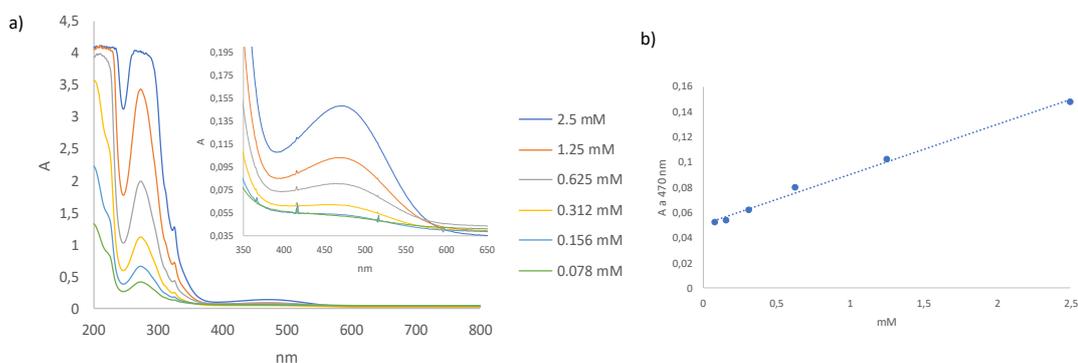


Figura 77. a) Espectros de absorción UV-Vis a diferentes concentraciones para **S2a**·6NO₃ y b) correlación lineal entre absorbancia y concentración para este compuesto a 470 nm.

Con el objetivo de desplazar el equilibrio hacia una situación de equilibrio rápido o lento, y salir de la situación de coalescencia que produce el ensanchamiento de las señales en el espectro de ^1H -RMN para la especie **S2a**·6NO₃, se llevaron a cabo experimentos de ^1H RMN a temperatura variable, desde t.a. hasta 80°C (*ver parte experimental*). Así, al aumentar la temperatura, el equilibrio avanza hacia una situación de equilibrio rápido, en la escala de tiempo de RMN, con las señales mucho más definidas al aumentar la temperatura. Por ejemplo, a 80°C se observan siete señales bien definidas en la zona aromática, aunque todavía se pueden ver señales anchas entre 7.5 y 7 ppm, que se corresponden con el anillo de 1,5-dioxonaftaleno, que se encuentran aún en una situación cercana a la coalescencia. Si se compara el espectro de ^1H -RMN obtenido a 80°C para **S2a**·6NO₃, con el espectro de ^1H -RMN para (\pm)-**L14**·NO₃ también a esa temperatura, no se observa la presencia de ligando libre (Figura 78).

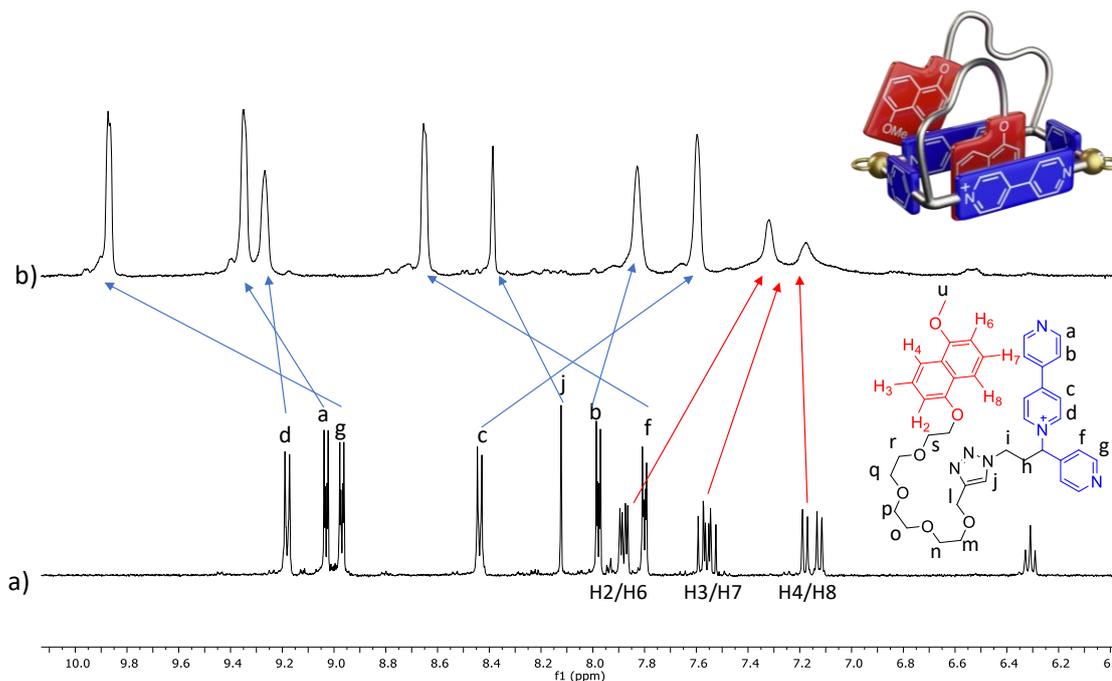
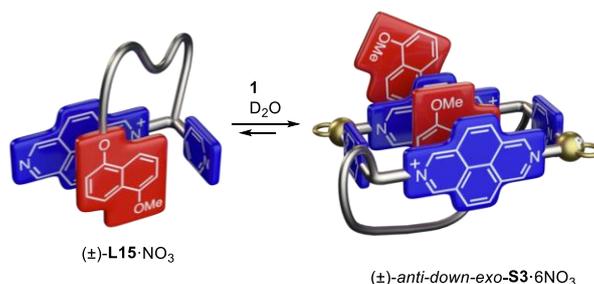


Figura 78. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) obtenidos a 80°C , a) $(\pm)\text{-L14}\cdot\text{NO}_3$ (5 mM) y b) $\text{S2a}\cdot 6\text{NO}_3$ ($(\pm)\text{-L14}\cdot\text{NO}_3$ 5 mM y **1** 5 mM).

En lo que se refiere al desplazamiento químico de las señales para $\text{S2a}\cdot 6\text{NO}_3$, en comparación con las de $(\pm)\text{-L14}\cdot\text{NO}_3$, están en buen acuerdo con la formación de la especie metalocíclica. Además, aunque las señales para el 1,5-dioxonaftaleno se encuentran en coalescencia, se observa que están apantalladas con respecto a $(\pm)\text{-L14}\cdot\text{NO}_3$, lo que indica que se encuentran en el interior de la cavidad del metalociclo. Por otro lado, las señales de los protones H_a , H_g y H_f se desapantallan considerablemente como consecuencia de la coordinación al metal y a las interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ con el anillo de 1,5-dioxonaftaleno. Además, los protones H_d , H_b y H_c se apantallan por efecto de la cavidad y por la inserción del anillo.

El proceso de autoensamblaje para $(\pm)\text{-L14}\cdot\text{NO}_3$, también se llevó a cabo en medio acuoso con el centro metálico de Pt (II), **29**, a.t.a. para obtener la especie análoga $\text{S2b}\cdot 6\text{NO}_3$, que puede ser caracterizada mediante ESI-MS. Se encuentran similitudes entre los espectros de ^1H -RMN para $\text{S2a}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{S2b}\cdot 6\text{NO}_3$ tanto a.t.a. como a 80° y, al igual que para $\text{S1b}\cdot 6\text{NO}_3$, se obtienen espectros de masas de alta resolución mediante ESI-MS para $\text{S2b}\cdot 6\text{PF}_6$ en acetona para los fragmentos: $[\text{S2b}\cdot 2\text{PF}_6]^{2+}$ m/z , 1427.4212 con un error de -2.0426 ppm, para la pérdida de dos iones hexafluorofosfato y, $[\text{S2b}\cdot 3\text{PF}_6]^{3+}$ m/z , 903.2925 con un error de -4.052 ppm, para la pérdida de tres iones hexafluorofosfato.

3.3.3.3 Ensamblaje de $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$ con $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ **1**.



Esquema 31. Autoensamblaje de $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$ con el centro metálico **1** para obtener la especie $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$. Se representa solo uno de todos los posibles conformeros en disolución.

En primer lugar, se estudió el proceso de autoensamblaje para una mezcla racémica de (\pm) -**L15**·NO₃ en medio acuoso a t.a. con el centro metálico **1** (Esquema 31). En dicho esquema, se muestra solo uno de todos los posibles conformeros que se pueden formar en disolución, análogos a los ya discutidos en la Figura 69.

Antes de analizar en profundidad el ¹H-RMN resultado del autoensamblaje de (\pm) -**L15**·NO₃ con Pd (II), es necesario recordar algunos aspectos discutidos en el apartado 3.1. En dicho apartado, se discuten en profundidad los complejos de inclusión, en medio acuoso, de sustratos derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno (**4a-c**) con el metalociclo **M1**·6NO₃, un receptor con cavidad análoga a la que se formaría debido al autoensamblaje de (\pm) -**L15**·NO₃. Esta cavidad, contiene unidades de 2,7-diazapirenio altamente π -deficientes, lo que provoca el apantallamiento de las señales del sustrato que se inserta en la cavidad, debido al establecimiento de fuertes interacciones π - π . Además, el modo de inserción de los sustratos derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno en este tipo de cavidades como la de **M1**·6NO₃, es el idóneo para el establecimiento de enlaces C-H... π . Estas interacciones estabilizantes se producen entre los protones del sustrato que se encuentran en posición *para*, y los anillos de piridina de la parte metalocíclica. En consecuencia, estos protones sufren un intenso apantallamiento, observándose señales del sustrato a un desplazamiento químico entre 2-1.5 ppm. En estas situaciones, cuando el sustrato se introduce en la cavidad del metalociclo se establece un equilibrio de complejación lento en la escala de tiempo de RMN, observándose el desdoblamiento de las señales de la parte metalocíclica, debido a la pérdida de simetría que provoca la entrada del sustrato en la cavidad. Además, dicha inserción impide la libre rotación de los anillos de 2,7-diazapirenio y piridina en torno al enlace Pd-CH₂. La constante de asociación para el complejo **4c**⊂**M1**·6NO₃ en medio acuoso es del orden de 10⁶ M⁻¹, lo que confirma la gran interacción entre la cavidad de **M1**·6NO₃ y los sustratos derivados de 1,5-dihidroxinaftaleno.

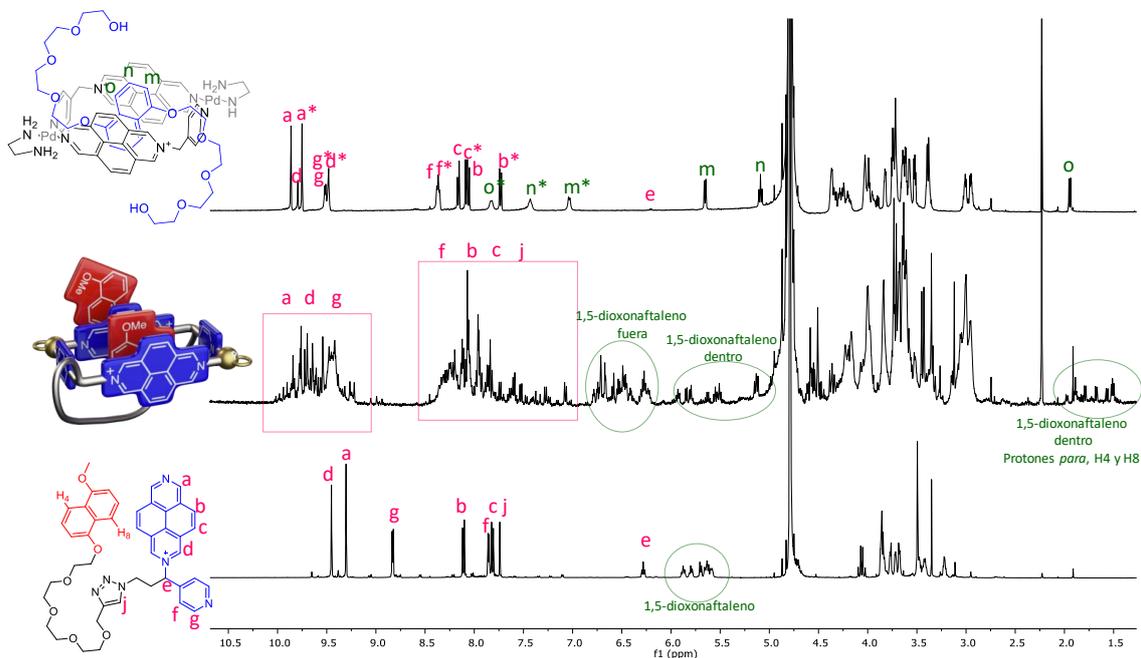


Figura 79. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O) parciales: abajo, (\pm) -**L15**·NO₃ (2.5 mM), en el medio, (\pm) -**L15**·NO₃ (2.5 mM) con un equivalente de **1**, y arriba, **4c**⊂**M1**·6NO₃ ([**M1**·6NO₃] 2.5 mM con dos equivalentes de **4c**).

En el caso particular de una mezcla 1:1 de (\pm) -**L15**·NO₃ y **1** en medio acuoso, el espectro de protón resultante muestra la aparición de un gran número de señales con respecto al ligando (\pm) -**L15**·NO₃ libre. Si se compara este espectro (Figura 79, medio), con el de **4c**⊂**M1**·6NO₃ con

exceso de sustrato (Figura 79, superior), se puede establecer la gran similitud entre el complejo de inclusión ya descrito y el autocomplejo de inclusión ahora preparado, encontrándose señales en las mismas zonas del espectro. Así, para el espectro de $4c\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$, en la zona entre 10 y 9 ppm, se encuentran las señales *Ha* y *Hd*, de la unidad de 2,7-diazapirenio, y *Hg*, del anillo de piridina. Entre 8.5 y 7 ppm, las señales *Hb* y *Hc* del anillo de 2,7-diazapirenio, y *Hf*, del anillo de piridina. Las señales que se corresponden al exceso de sustrato se encuentran entre 8 y 7 ppm, mientras que las señales del sustrato que se encuentra en el interior de la cavidad aparecen entre 5.65-5.09 ppm. Además, los protones del sustrato en *para* a las cadenas de poliéter se encuentran a 1.95 ppm, debido al establecimiento de las mencionadas interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ entre estos protones y los anillos de piridina.

Al analizar el espectro COSY de $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$ (Figura 80), se encuentra que, los desplazamientos en las señales son similares a los de $4c\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$. Así, de dicho experimento se deducen una serie de hechos. En primer lugar, entre 10 y 9 ppm aparecen un conjunto de singuletes solapados que se corresponden con las señales *Ha* y *Hd* de la unidad de 2,7-diazapirenio, y a 9.23 ppm una señal ancha acoplada a otra señal ancha en la zona entre 8 y 7.5 ppm, que se corresponden con los protones *Hg* y *Hf* de la piridina, respectivamente (Figura 80, cruces rojos). Además, en la zona entre 8 y 7.5 ppm, también aparece otro conjunto de señales acopladas entre sí y que se corresponden a los protones *Hb* y *Hc* del 2,7-diazapirenio (Figura 80, cruces verdes). Entre 6.88 y 6.11 aparecen un grupo de señales que también se encuentran acopladas entre sí y se corresponden con el anillo de 1,5-dioxonaftaleno situado fuera de la cavidad (Figura 80, cruces azules). Por último, las señales del sustrato que se encuentran en el interior de la cavidad aparecen entre 5 y 6 ppm, con los protones *H4* y *H8*, entre 2 y 1.4 ppm debido al establecimiento de enlaces $\text{C-H}\cdots\pi$ con los anillos de piridina (Figura 80, cruces rosas).

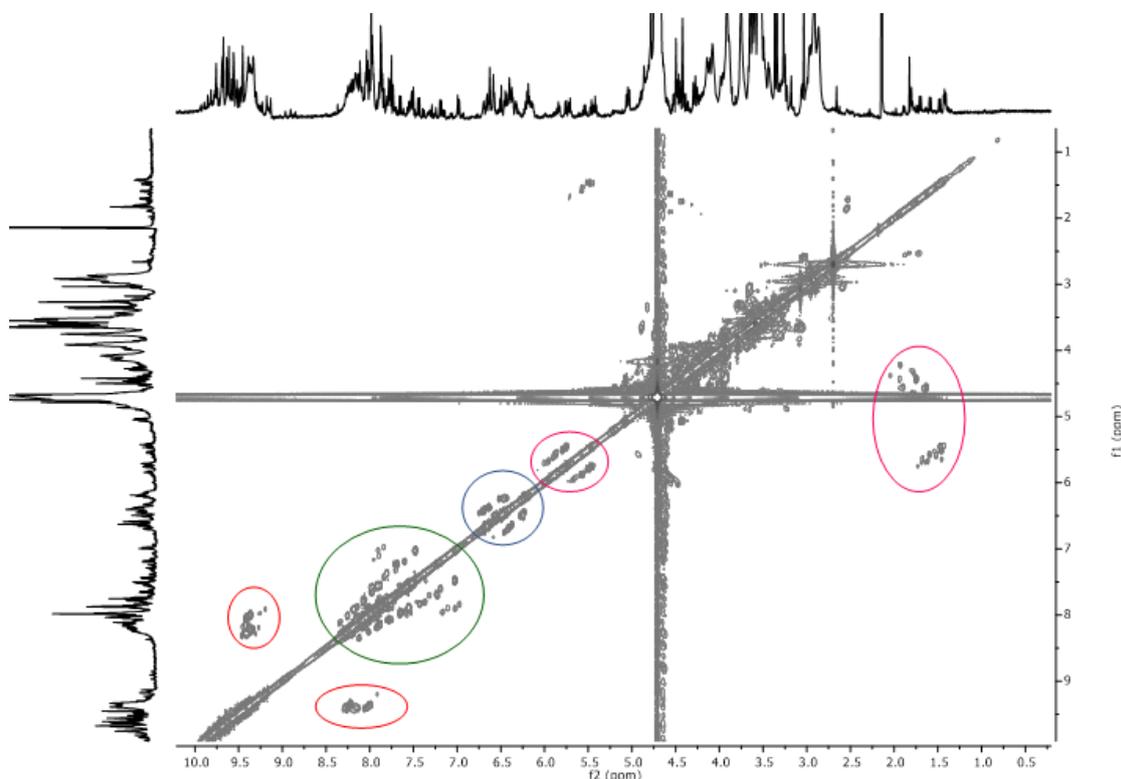


Figura 80. Espectro COSY (500 MHz, D_2O) para $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$. Se indican en verde los cruces para las señales *Hb* y *Hc* del 2,7-diazapirenio, en azul, las señales para el 1,5-dioxonaftaleno fuera de la cavidad, en rosa, las señales de 1,5-dioxonaftaleno dentro de la cavidad, y en rojo, las señales *Hg* y *Hf* del anillo de piridina.

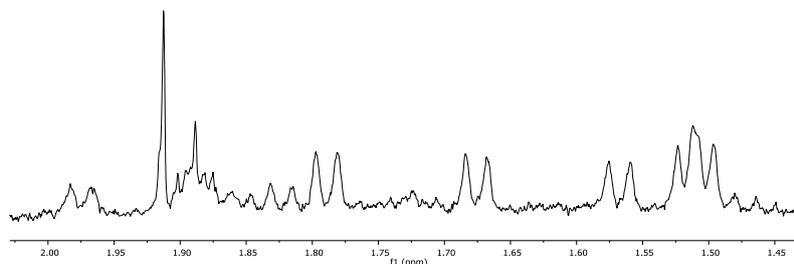


Figura 81. Detalle del espectro de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) para $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$, para las señales $H4$, $H8$ de la unidad de 1,5-dioxonaftaleno.

Al analizar detenidamente el espectro de ^1H -RMN para $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$ (Figura 81), se puede ver en la zona entre 2 y 1.4 ppm varios grupos de señales para los protones $H4$ y $H8$ del anillo de 1,5-dioxonaftaleno, lo que indica diferentes especies que contienen dichas unidades aromáticas en el interior de la cavidad del metalociclo. En la Figura 69, se mostraron todos los conformeros derivados del autoensamblaje y, teniendo en cuenta que el equilibrio de complejación de las unidades de 1,5-dioxonaftaleno es lento en la escala de tiempo de RMN y que la constante de asociación entre la cavidad de 2,7-diazapirenio y el anillo de 1,5-dioxonaftaleno es elevada, el equilibrio estará casi completamente desplazado a la formación del autocomplejo de inclusión para $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$. Si consideramos que los conformeros son muy similares unos a otros en términos de energía y entorno químico, el desplazamiento químico de sus señales será muy parecido. Además, hay que tener en cuenta que se produce el desdoblamiento de todas las señales para cada uno de ellos, ya que, al introducir la unidad de 1,5-dioxonaftaleno en la cavidad de $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$ se produce la ya mencionada pérdida de simetría del mismo. Además, se debe tener en cuenta que uno de los ligandos (\pm)- $\text{L15}\cdot\text{NO}_3$ introduce a través del brazo la unidad de 1,5-dioxonaftaleno en la cavidad y el otro ligando (\pm)- $\text{L15}\cdot\text{NO}_3$ no, por lo que cada uno de los ligandos que forman la cavidad de $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$ son diferentes. Teniendo todos estos hechos en cuenta, en cada una de las posibles conformaciones cada ligando del metalociclo es diferente entre sí y, en cada una de ellas, la cara superior e inferior también son distintas debido a la pérdida de simetría provocada por la inserción del sustrato (Figura 82). Esto provoca que todos los protones de la parte metalocíclica de todos los diastereoisómeros y conformeros sean químicamente diferentes, resultando en la obtención de un espectro de ^1H -RMN muy complejo, pero en buen acuerdo, según lo explicado con la formación del autocomplejo de inclusión $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$.

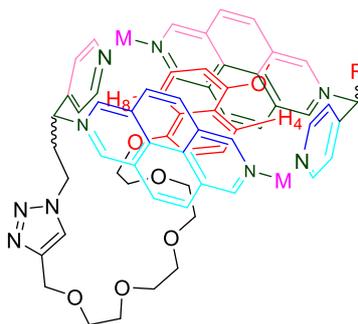


Figura 82. Se representa en diferentes colores cada uno de los ligandos (\pm)- $\text{L15}\cdot\text{NO}_3$ que forman $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$, y a su vez la cara superior e inferior de la supramolécula, diferentes debido a la pérdida de simetría provocada por la entrada del sustrato en la cavidad del metalociclo.

Para $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$, se estudió tanto por ^1H -RMN como por espectroscopia UV-Vis. el efecto de la concentración de componentes en el autoensamblaje, tratando de descartar la formación de especies oligoméricas en disolución. La dilución monitorizada por ^1H -RMN muestra la misma especiación en todos los puntos de la dilución, reforzándose la idea de la formación de especies discretas. Además, al igual que para los ligandos (\pm)- $\text{L13}\cdot\text{NO}_3$ y (\pm)- $\text{L14}\cdot\text{NO}_3$, al añadir un

equivalente de Pd (II) a una disolución acuosa de (\pm)-**L15**·NO₃, se produce un cambio de color de amarillo a rojo debido al establecimiento de la consiguiente banda de transferencia de carga. Esta banda se encuentra localizada entre $\lambda = 420$ y 600 nm, con $\lambda_{\text{max}} = 470$ nm (Figura 83). La correlación lineal, entre concentración y absorbancia para cada punto de la dilución, indica el establecimiento de un equilibrio unimolecular, descartando así la presencia de equilibrios de mayor orden que implicarían la formación de especies oligoméricas.

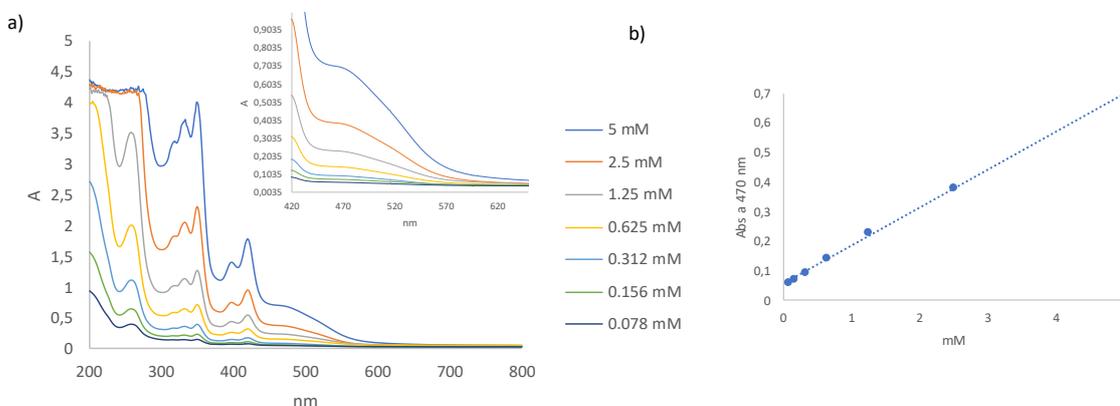


Figura 83. a) Espectros de absorción UV-Vis de **S3**·6NO₃ a diferentes concentraciones, y b) correlación lineal entre absorbancia y concentración de **S3**·6NO₃ a 470 nm.

3.3.4 Síntesis supramolecular de estructuras con topología de pseudo[1]rotaxano.

Una vez que se ha analizado con detenimiento el autoensamblaje de los ligandos (\pm)-**L13**·NO₃ con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) en medio acuoso, se procederá ahora a discutir la síntesis de supramoléculas con topología de pseudo[1]rotaxano de tipo **S*** (Figura 84), ensambladas a partir de uno de los ligandos funcionalizados de tipo (\pm)-**L**, uno de sus ligandos no funcionalizados complementario en forma y tamaño, **L**, y el correspondiente centro metálico de Pd (II) o Pt (II).

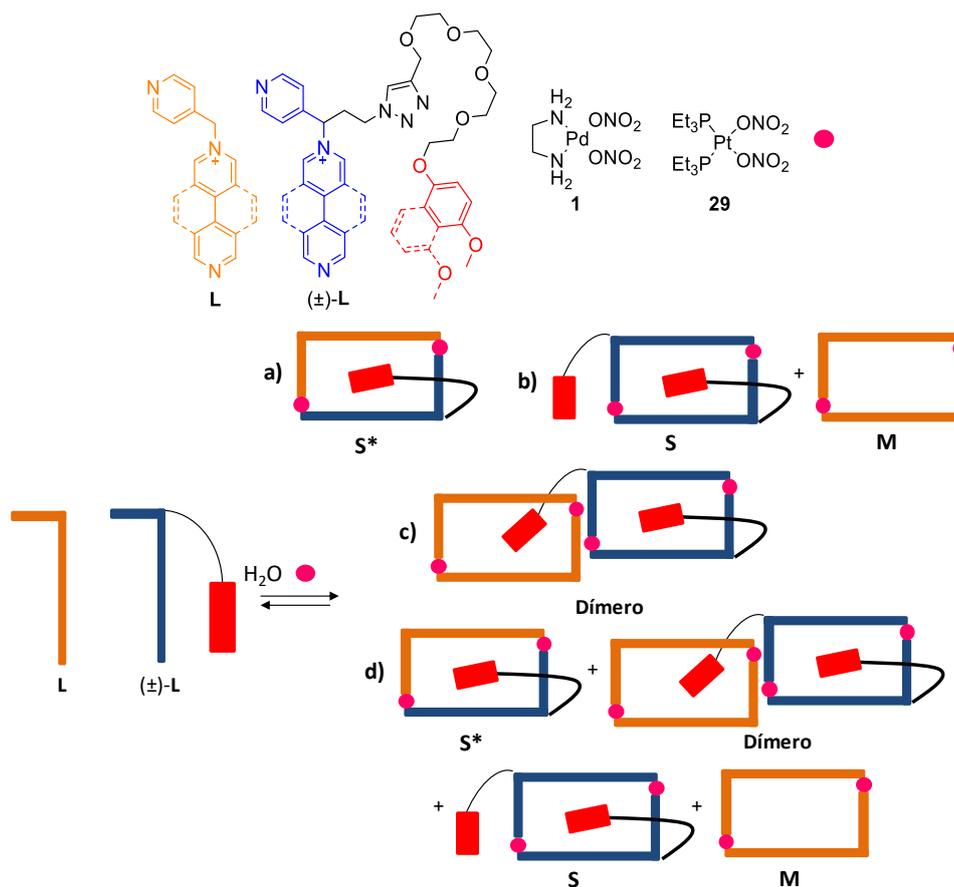


Figura 84. Representación de las posibles especies que se podrían formar a partir del ensamblaje de ligandos de tipo **L**, y ligandos de tipo **(±)-L** con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).

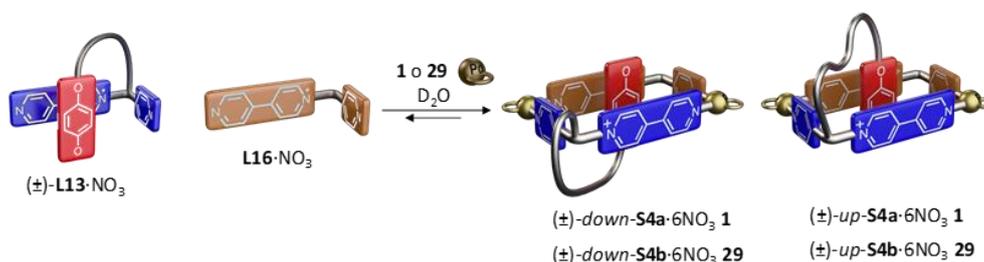
El autoensamblaje en medio acuoso de los ligandos (**L** y **(±)-L**), y los centros metálicos (**1** o **29**), en una relación estequiométrica 1:1:2 (**L**:(**±)-L**:2(**1** o **29**)) puede conducir, *a priori*, a cualquiera de las situaciones representadas en la Figura 84. El diseño de los componentes y las condiciones experimentales (disolvente acuoso, t.a.), hace pensar que el sistema evolucionará hacia la situación a), formación de la estructura de tipo **S***, por las siguientes razones:

1. **Contribución entálpica.** Ha de tenerse en cuenta que el sistema favorecerá en principio una situación donde se formen todos los posibles enlaces Metal-ligando. Una vez saturadas todas las posiciones de coordinación, lo que ocurre en las cuatro situaciones planteadas en la Figura 84, el sistema evolucionará hacia aquella situación en donde se optimicen las interacciones C-H... π , π - π y, sobre todo, las fuerzas hidrofóbicas, que favorecerán la inclusión de la unidad aromática en la cavidad. Es evidente que la formación de **S*** (situación a) y la estructura dimérica de la situación c) disponen todos los sustratos en el interior del metalociclo, optimizando, por tanto, la componente entálpica.

2. **Contribución Entrópica.** La entropía desfavorecerá aquellas situaciones que utilicen un mayor número de componentes para dar una especie discreta. Así, la formación de la estructura dimérica representada en la situación c) estaría desfavorecida, ya que requiere la confluencia de ocho componentes para ensamblar una estructura, mientras que el sistema a) con esos ocho componentes conduce a dos estructuras de tipo **S***.

3.3.4.1 Ensamblaje de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ con $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ o $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ y centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).

3.3.4.1.1 Ensamblaje de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ y $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).



Esquema 32. Ensamblaje de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ y los centros metálicos de Pd (II), $\mathbf{1}$, y Pt (II), $\mathbf{29}$. Se representan los posibles conformeros en disolución.

Según lo mostrado en el Esquema 32, en el presente apartado se discutirá la capacidad del ligando $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, de tipo $(\pm)\text{-L}$, para la formación de pseudo[1]rotaxanos mediante su ensamblaje, dirigido por centros metálicos, con el ligando complementario no funcionalizado $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$. Para simplificar el análisis, además de los resultados ya discutidos para el autoensamblaje de cada uno de estos ligandos con los centros de Pd (II) y Pt (II) utilizados, se comprobó si se produce interacción en disolución entre los ligandos $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ y $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$, registrando el espectro de ^1H -RMN de una mezcla equimolar de los mismos en D_2O a temperatura ambiente, y que mostró la falta de interacción de los dos compuestos en ausencia de los centros metálicos.

Una vez hechas estas consideraciones iniciales, se procedió al ensamblaje multicomponente de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ y $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ dirigido por el centro metálico $\mathbf{1}$, en una proporción 1:1:2 respectivamente, en medio acuoso y a t.a. Como se ha explicado en la introducción (apartado 3.3.1), el diseño del sistema conduciría a la obtención de la especie metalocíclica $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$, con topología de pseudo[1]rotaxano (S^*). En el Esquema 32, se muestran las dos posibles conformaciones (*up/down*) para $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$, en la que, para cada una de ellas, se representa solo uno de los dos enantiómeros posibles. Como ya se ha explicado, las dos conformaciones se pueden interconvertir mediante rotación de enlaces sencillos. Los protones análogos en ambos conformeros tendrán un entorno químico muy similar y serán difícilmente distinguibles por RMN.

Así, el espectro de ^1H -RMN obtenido de una disolución de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ (2.5 mM) y $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ (2.5 mM) en presencia del centro metálico $\mathbf{1}$ (5 mM), muestra la formación de una nueva especie mayoritaria en disolución, diferente a los metalociclos $\text{S1a}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{M11a}\cdot 6\text{NO}_3$, y a los ligandos $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ y $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ (Figura 85). Los espectros de RMN, mono y bidimensionales, y los desplazamientos químicos de las señales de $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ respecto a cada uno de los ligandos (Figura 85), están en buen acuerdo con la formación de la especie con topología de pseudo[1]rotaxano, que integra a cada uno de los componentes del sistema, y que inserta en el interior de su cavidad el anillo de 1,4-dioxofenileno, cuyas señales se encuentran a 4.23 y 4.05 ppm. Se observa para ambos ligandos el apantallamiento de las señales *Hb*, *Hc* y *Hd* debido a la formación de la cavidad y al establecimiento de interacciones π con la unidad de 1,4-dioxofenileno; y el desapantallamiento de las señales de los núcleos *Ha*, *Hf* y *Hg* debido, por un lado, a la coordinación al centro metálico y, por otro, al establecimiento de enlaces $\text{C-H}\cdots\pi$ entre los protones de 1,4-dioxofenileno y los anillos de piridina.

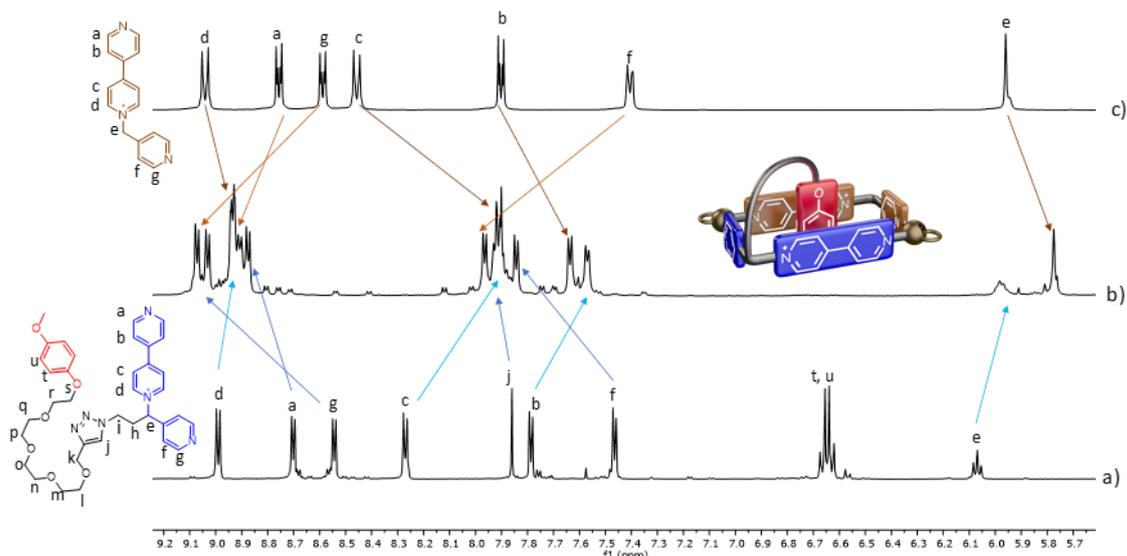


Figura 85. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de: a) $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ (2.5 mM), b) $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM) y c) $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ (2.5 mM).

Para comprobar que el ensamblaje da lugar a una única especie, se llevó a cabo un experimento DOSY a t.a., que corrobora que todas las señales en el espectro de ^1H -RMN de $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ difunden por igual, correspondiéndose por lo tanto a una única especie (Figura 86). Además, los experimentos de dilución y temperatura variable (*ver parte experimental*) llevados a cabo por ^1H -RMN, muestran que $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ es la especie mayoritaria en un intervalo de ensamblaje entre 2.5 y 0.078 mM de cada uno de los ligandos, y en un intervalo de temperatura entre 25 y 80°C. Finalmente, y también con el fin de demostrar la formación de una única especie discreta, se comprobó que existe una correlación lineal entre concentración de componentes y absorbancia en el máximo de la banda de transferencia de carga centrada a $\lambda_{\text{max}} = 445 \text{ nm}$, asociada al proceso de inclusión del grupo 1,4-dioxofenileno de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ en la cavidad de la especie $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ (Figura 87).

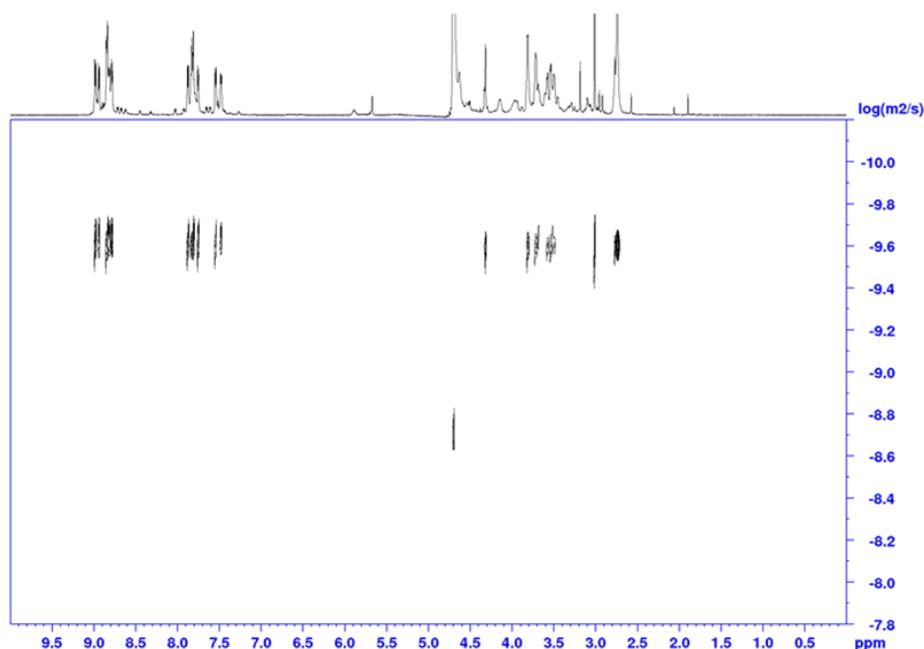


Figura 86. Experimento DOSY (500 MHz, D_2O) para $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM).

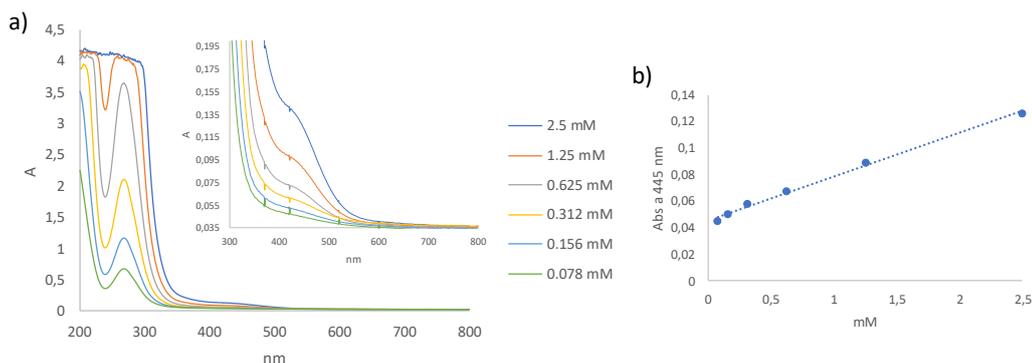


Figura 87. a) Espectros de absorción UV-Vis. para **S4a·6NO₃** y, b) correlación lineal entre concentración y absorbancia para **S4a·6NO₃** en el máximo de la BTC.

Si **S4a·6NO₃** es la especie más estable termodinámicamente, esto quiere decir que un sistema en el que se encuentren los tres componentes, (\pm)-**L13·NO₃**, **L16·NO₃** y Pd (II), evolucionará para formar la especie **S4a·6NO₃**, independientemente de las condiciones iniciales. Para comprobarlo, se llevó a cabo el siguiente experimento, en el que a una disolución de **M11a·6NO₃** (Figura 88a) en D₂O, se le añadieron 0.5 equivalentes de (\pm)-**L13·NO₃** (Figura 88b), observándose la formación de la especie **S4a·6NO₃** y **L16·NO₃** libre (Figura 88e). Es decir, **M11a·6NO₃** se desensambla en presencia de (\pm)-**L13·NO₃** para formar **S4a·6NO₃** liberándose **L16·NO₃**. Esto demuestra que **S4a·6NO₃** es la especie más estable termodinámicamente, ya que hay una ganancia entálpica del sistema debido a la formación del pseudo[1]rotaxano, asociada a la maximización de las interacciones π - π y al efecto hidrofóbico que conduce a las unidades de 1,4-dioxofenileno a introducirse en el interior de la cavidad de **S4a·6NO₃**.

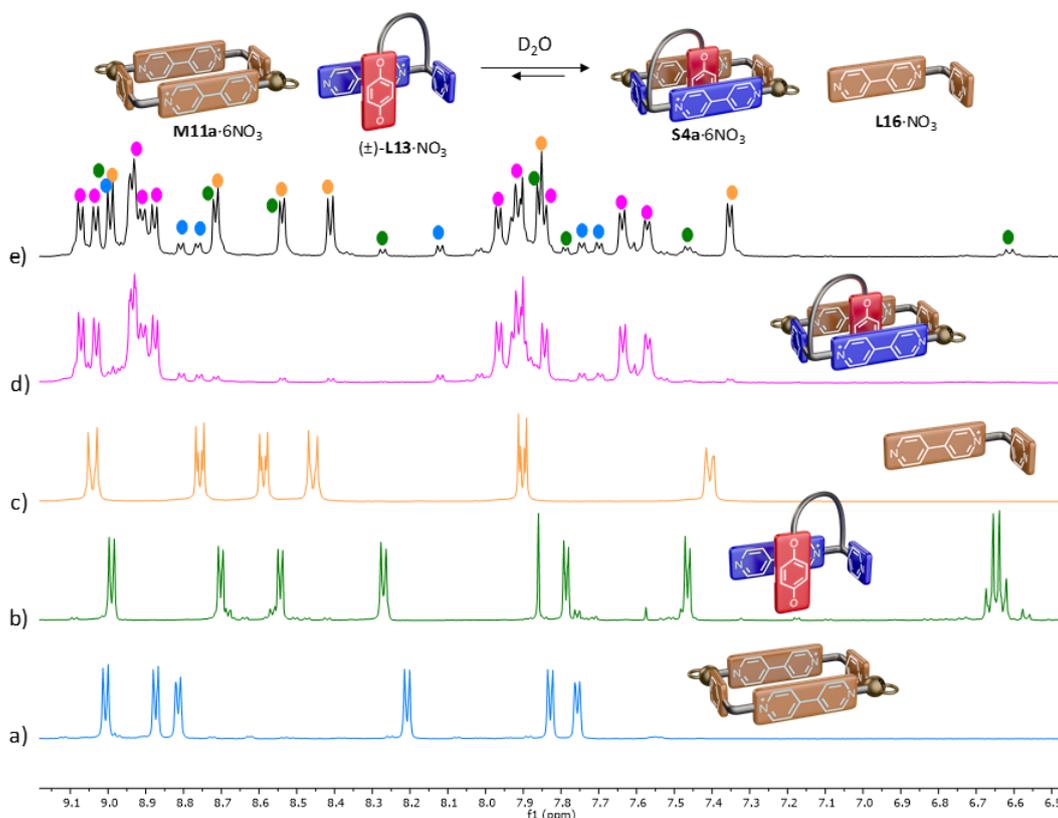


Figura 88. Espectros de ¹H-RMN parciales (500 MHz, D₂O) de, a) **M11a·6NO₃** (2.5 mM), b) (\pm)-**L13·NO₃** (2.5 mM), c) **L16·NO₃** (2.5 mM), d) **S4a·6NO₃** (2.5 mM), y e) **M11a·6NO₃** (2.5 mM) con 0.5 equivalentes de (\pm)-**L13·NO₃**. En e) las señales de cada especie están marcadas con círculos del color del espectro de la especie libre.

En el espectro de la Figura 88e, se observa cada una de las especies implicadas en el equilibrio que se muestra en la Figura 88. De la integración relativa de las señales se puede concluir que $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ es capaz de desplazar el 99% del ligando $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ del homometalociclo $\text{M11a}\cdot 6\text{NO}_3$ para formar la especie con topología de pseudo[1]rotaxano $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$.

Debido a la labilidad del enlace N-Pd, no es posible caracterizar $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ mediante espectrometría de masas. Por ello, se preparó en las mismas condiciones la especie análoga $\text{S4b}\cdot 6\text{NO}_3$ a partir de una mezcla en proporción 1:1:2 de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ y el complejo de Pt (II) **29**. De nuevo, se obtiene una especie en disolución diferente a $\text{M11b}\cdot 6\text{NO}_3$ y a $\text{S1b}\cdot 6\text{NO}_3$, y muy similar a $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ (Figura 89).

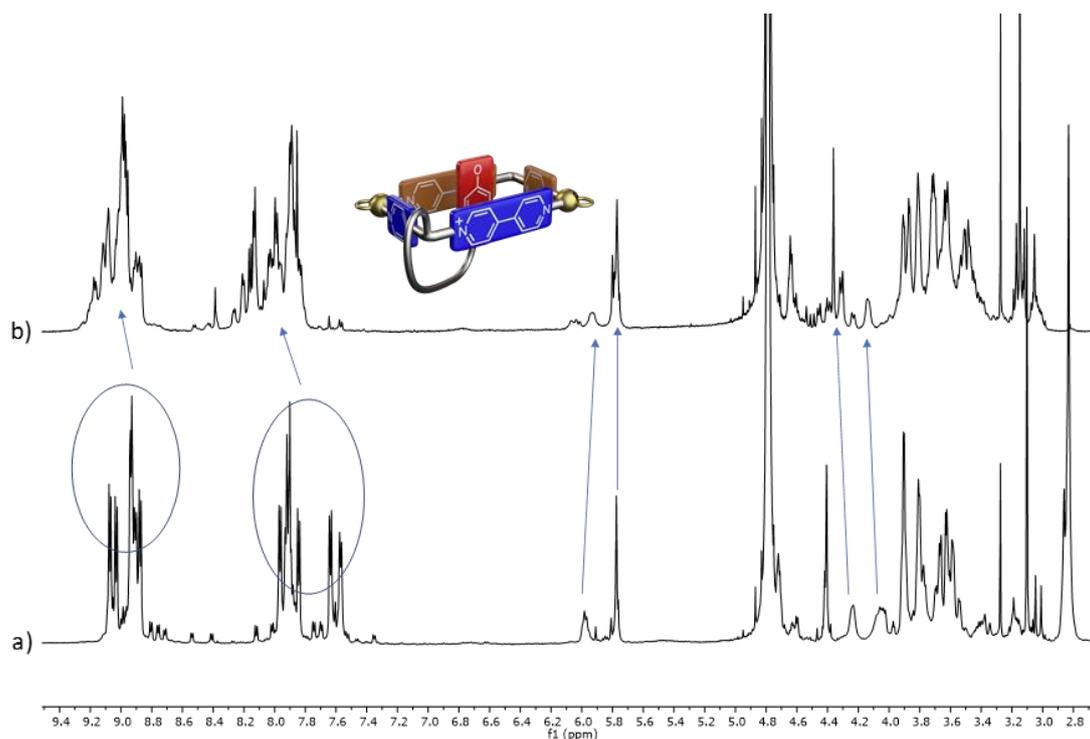


Figura 89. Espectros de ^1H -RMN parciales (500 MHz, D_2O) de: a) $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM) y b) $\text{S4b}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM).

El análisis del espectro HSQC para $\text{S4b}\cdot 6\text{NO}_3$, muestra que las señales a 9.4 y 8.8 ppm correlacionan con carbonos CH entre 152.16 y 146.4 ppm, respectivamente. Estos desplazamientos son los típicos de los carbonos para las señales H_a , H_d y H_g , y son los mismos que se encuentran para estas señales en la especie $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$. De igual forma, las señales entre 8.4 y 7.6 ppm, se correlacionan con carbonos entre 130 y 124 ppm y, aunque debido al solapamiento no se puede asignar cada señal con su carbono, estos son los desplazamientos típicos para las señales H_b , H_c , H_f , y H_j , y son los mismos que se encuentran para $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$. Por lo tanto, se puede decir que se obtienen las mismas correlaciones protón-carbono para $\text{S4a,b}\cdot 6\text{NO}_3$.

El ensanchamiento de las señales de $\text{S4b}\cdot 6\text{NO}_3$ que se encuentran en α al nitrógeno que coordina al Pt (II) (señales H_a y H_g), y el solapamiento de la señal H_f con las señales H_b , H_c y H_j , es un efecto que ya se ha observado para $\text{M11b}\cdot 6\text{NO}_3$ y para $\text{S1b}\cdot 6\text{NO}_3$.

El análisis de los experimentos de RMN, mono y bidimensional, para $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{S4b}\cdot 6\text{NO}_3$, indican que se han formado especies análogas al llevar a cabo el ensamblaje en medio acuoso entre $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ y los centros metálicos de Pd (II), **1**, y Pt (II), **29**. Una vez establecida esta analogía, la espectrometría de masas (ESI), llevada a cabo sobre una muestra de $\text{S4b}\cdot 6\text{PF}_6$, mostró picos correspondientes a pérdidas de aniones hexafluorofosfato: m/z [$\text{S4b}\cdot 2\text{PF}_6$] $^{2+}$ experimental, 1172.6963 y calculado, 1172.6964 (Figura 90).

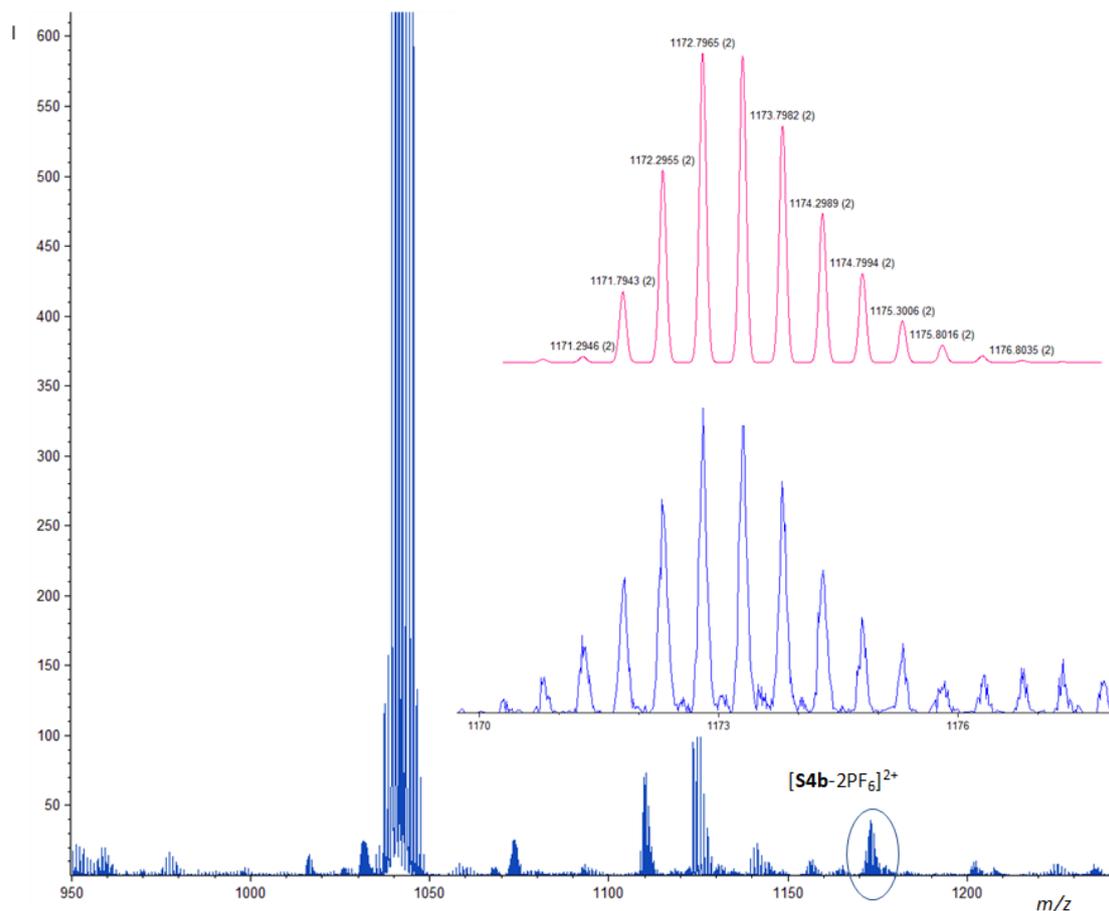
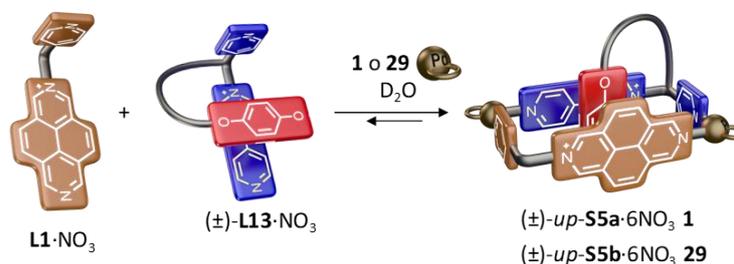


Figura 90. HR-ESI-MS obtenido para **S4b**·6PF₆. El espectro fue recogido en un intervalo de *m/z* entre 950 y 1250. El pico en color rojo se corresponde con la distribución isotópica calculada para el fragmento [S4b-2PF₆]²⁺ y en azul, la experimental.

3.3.4.1.2 Ensamblaje de (±)-**L13**·NO₃ y **L1**·NO₃ con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).

Siguiendo con el análisis de la capacidad de (±)-**L13**·NO₃ para formar especies de tipo **S***, se estudió el ensamblaje dirigido por centros metálicos de dicho ligando con su análogo en forma y tamaño **L1**·NO₃ (Esquema 33), que se diferencia del anteriormente utilizado **L16**·NO₃ por la presencia de una unidad de 2,7-dizapirenio, con más superficie para el establecimiento de interacciones π-π.



Esquema 33. Ensamblaje de **L1**·NO₃, (±)-**L13**·NO₃ y los centros metálicos **1** y **29** en medio acuoso. Se representa solo uno de los posibles confórmers.

Así, el ensamblaje, en D₂O a t.a., de ambos ligandos con el centro metálico **1**, en una proporción 1:1:2, a t.a., conduce a la formación de una nueva especie (Figura 91). En este caso, se puede observar que las señales de los protones que provienen de **L1**·NO₃ se desdoblan, mientras que las que proceden de (±)-**L13**·NO₃ no lo hacen. Esto puede ser debido a que la

inserción de la unidad de 1,4-dioxofenileno en la cavidad de **S5a**·6NO₃ impide la libre rotación del sistema de 2,7-dizapirenio a lo largo del eje Pd-CH₂, haciendo no equivalentes los núcleos situados por encima y por debajo del plano ecuatorial del metalociclo. De la misma forma, dicha inserción no impide la libre rotación del sistema de 4,4'-bipiridinio lo largo del eje Pd-CH, ya que para este anillo los núcleos de la cara superior e inferior siguen siendo equivalentes.

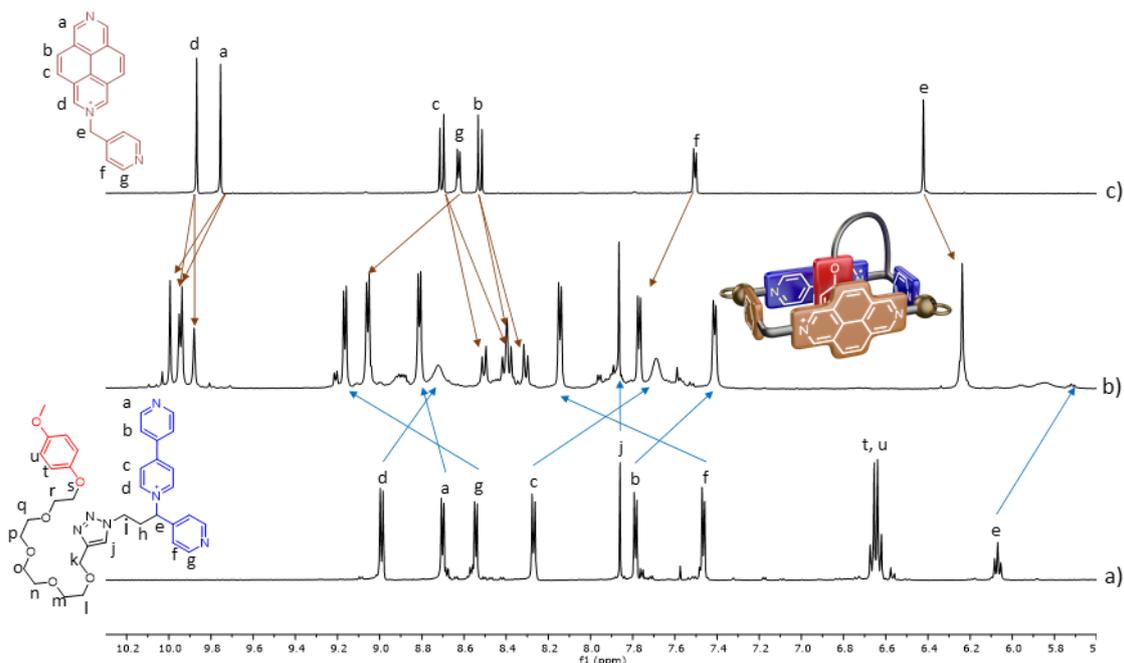


Figura 91. Espectros de ¹H-RMN parciales (500 MHz, D₂O) de: a) (±)-**L13**·NO₃ (2.5 mM), b) **S5a**·6NO₃ (2.5 mM), y c) **L1**·NO₃ (2.5 mM).

El desplazamiento químico de ambos ligandos tras la adición del centro metálico (Figura 91), es el esperado para la formación de la especie **S5a**·6NO₃, ya que para ambos ligandos los núcleos próximos al nitrógeno que coordina al metal, *Ha*, *Hg*, y *Hf*, se desapantallan, mientras que los núcleos *Hb*, *Hc* y *Hd*, se apantallan, debido a la formación de la cavidad y al establecimiento de interacciones π-π. Además, los núcleos *Hg* y *Hf* del anillo de piridina sufren un mayor desplazamiento, ya que se establecen enlaces C-H···π entre éstos y los protones del anillo de 1,4-dioxofenileno.

En este caso, las señales para el anillo de 1,4-dioxofenileno no se observan con claridad en el espectro de ¹H-RMN de **S5a**·6NO₃, pero pueden encontrarse analizando el espectro HSQC. Este experimento muestra señales a 4.19 y 4.01 ppm que correlacionan con un carbono a 113.22 ppm, y protones a 3.19 y 3.15 ppm que lo hacen con un carbono a 111.40 ppm (Figura 92). Una vez asignadas, el desplazamiento químico de las señales de 1,4-dioxofenileno indica que este anillo se encuentra en el interior de la cavidad de **S5a**·6NO₃.

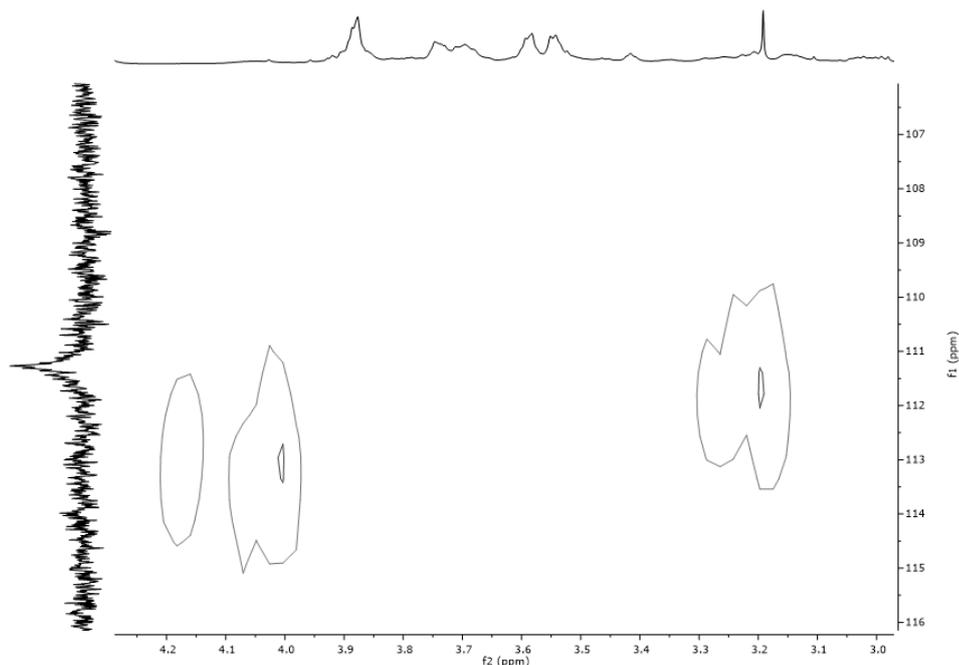


Figura 92. Detalle del espectro de HSQC (500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C , D_2O) de $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$ para las señales del anillo de 1,4-dioxofenileno que se encuentran en el interior de la cavidad.

El experimento DOSY registrado a una muestra de $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$ en D_2O muestra como las señales de los tres componentes difunden a la misma velocidad y por lo tanto formando, presumiblemente, parte de una misma especie (Figura 93).

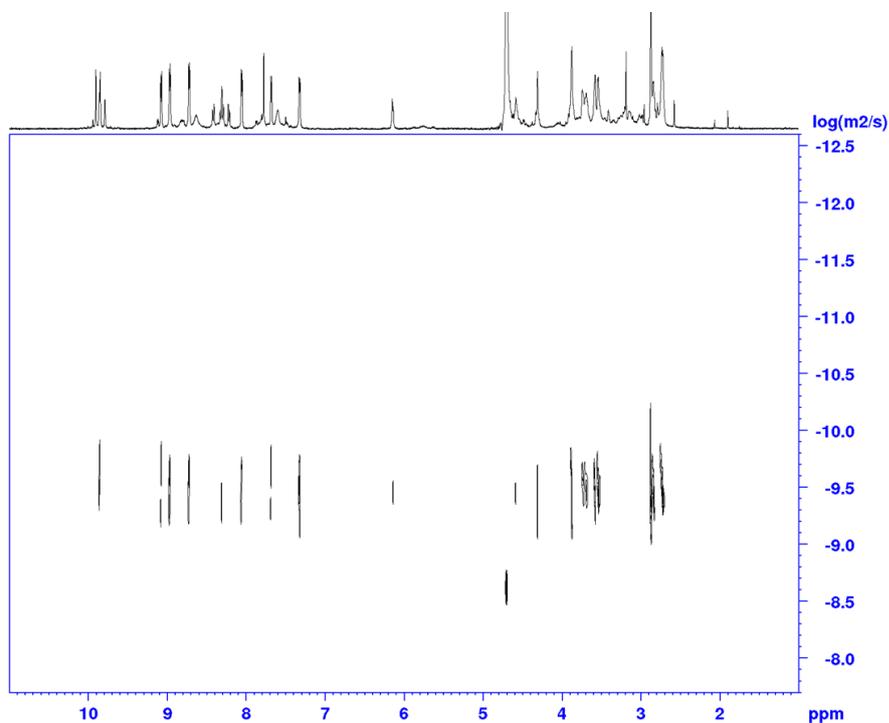


Figura 93. Experimento DOSY (500 MHz, D_2O) para $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM).

Para confirmar que $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$ es la especie termodinámicamente más estable, se realiza una prueba similar a la que se llevó a cabo con $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$. De esta forma, a una disolución acuosa de $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ se le añaden 0.5 equivalentes de $(\pm)\text{-L13}\cdot \text{NO}_3$, observándose el intercambio de uno de

los ligandos de **M1**·6NO₃ por (±)-**L13**·NO₃ y la consiguiente formación de **S5a**·6NO₃ (Figura 94e).

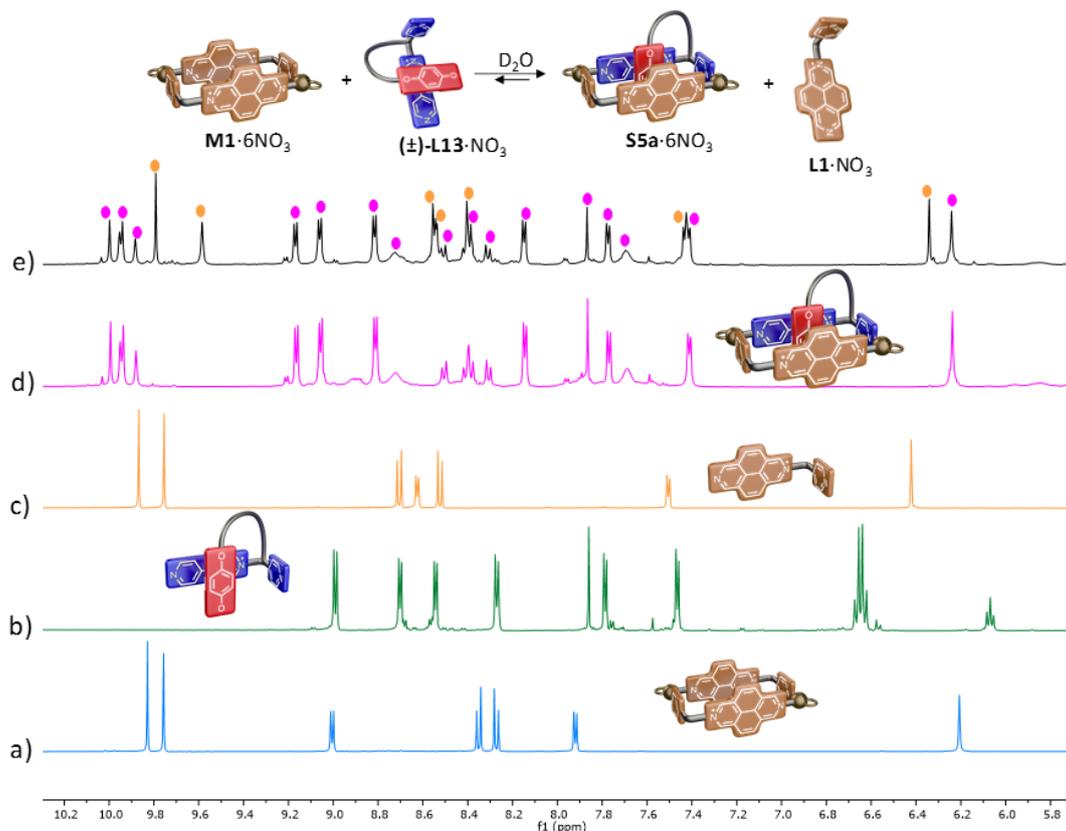


Figura 94. Espectros de ¹H-RMN parciales (500 MHz, D₂O) de: a) **M1**·6NO₃ (2.5 mM), b) (±)-**L13**·NO₃ (2.5 mM), c) **L1**·NO₃ (2.5 mM), d) **S5a**·6NO₃ (2.5 mM), e) **M1**·6NO₃ (2.5 mM) después de la adición de 0.5 equivalentes de (±)-**L13**·NO₃. Los círculos rosas indican las señales que se corresponden con **S5a**·6NO₃ mientras que los círculos naranjas se corresponden con las señales de **L1**·NO₃.

En este caso no se detecta mediante RMN la presencia de la especie **M1**·6NO₃ en disolución ya que el equilibrio está desplazado hacia la derecha (formación de **S5a**·6NO₃) debido a la mayor intensidad de las interacciones π-π e hidrofóbicas.

La especie análoga de Pt (II) **S5b**·6NO₃, se ensambló en las mismas condiciones empleadas para **S5a**·6NO₃ empleando el centro metálico **29**. La especie obtenida es similar en sus espectros de RMN a **S5a**·6NO₃, aunque en este caso se observa también el desdoblamiento de todas las señales para el ligando (±)-**L13**·NO₃, y no solo para **L1**·NO₃. De esta forma, del análisis de los experimentos de RMN para **S5a**·6NO₃ y **S5b**·6NO₃, puede concluirse que estas especies son análogas.

La espectrometría de masas (ESI), llevada a cabo sobre una muestra de **S5b**·6PF₆, mostró picos correspondientes a pérdidas de aniones hexafluorofosfato: *m/z* [**S5b**-2PF₆]²⁺ experimental, 1196.7903 y calculado, 1196.7903 (Figura 95).

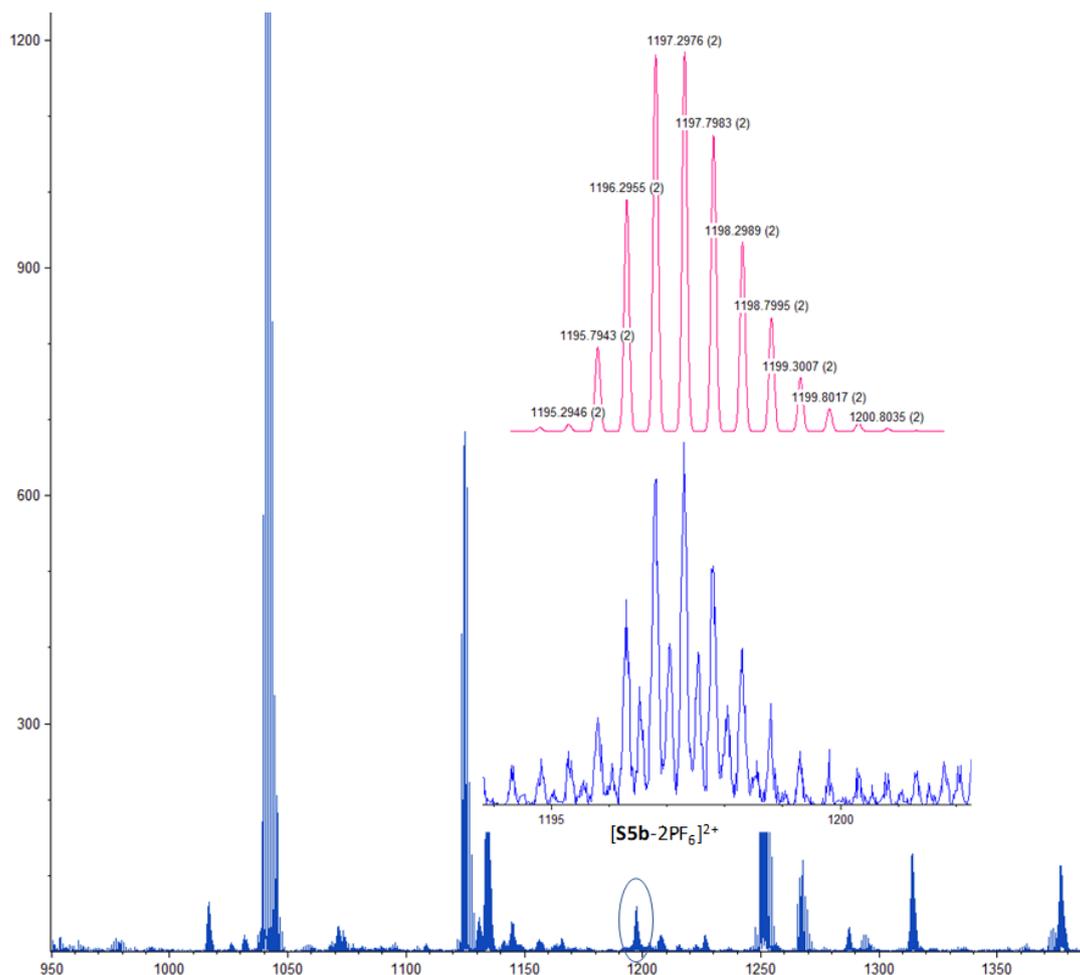


Figura 95. HR-ESI-MS obtenido para **S5b**·6PF₆. El espectro fue recogido en un intervalo de m/z entre 950 y 1250. El pico en color rojo se corresponde con la distribución isotópica calculada para el fragmento $[S5b-2PF_6]^{2+}$ y en azul, la experimental.

Una vez estudiado el ensamblaje de (\pm) -**L13**·NO₃ con los ligandos análogos de 4,4'-bipiridinio, **L16**·NO₃, y 2,7-diazapirenio, **L1**·NO₃, que conduce a la formación de las especies **S4a,b**·6NO₃ y **S5a,b**·6NO₃, se decidió llevar a cabo un experimento de competición entre los ligandos **L1**·NO₃ y **L16**·NO₃ por el ligando (\pm) -**L13**·NO₃. El experimento consiste en lo siguiente: teniendo en cuenta el mayor carácter π -aceptor de la unidad de 2,7-diazapirenio presente en **L1**·NO₃, se comprobó si **L1**·NO₃ es capaz de desplazar al ligando **L16**·NO₃ de la estructura **S4a**·6NO₃. Para ello, a una disolución acuosa 1.25 mM de **S4a**·6NO₃ se le añadieron 0.5 equivalentes de **L1**·NO₃. El espectro de ¹H-RMN para la mezcla muestra las cuatro especies implicadas en el equilibrio y de la integración relativa de sus señales es posible concluir que **L1**·NO₃ es capaz de desplazar el 61% del ligando **L16**·NO₃ de **S4a**·6NO₃ para formar la especie **S5a**·6NO₃ (Figura 96). Este resultado muestra claramente la selectividad y robustez del sistema de autoclasificación diseñado, obteniéndose la especie con topología de pseudo[1]rotaxano en la que se asegura la mayor complementariedad dador-aceptor.

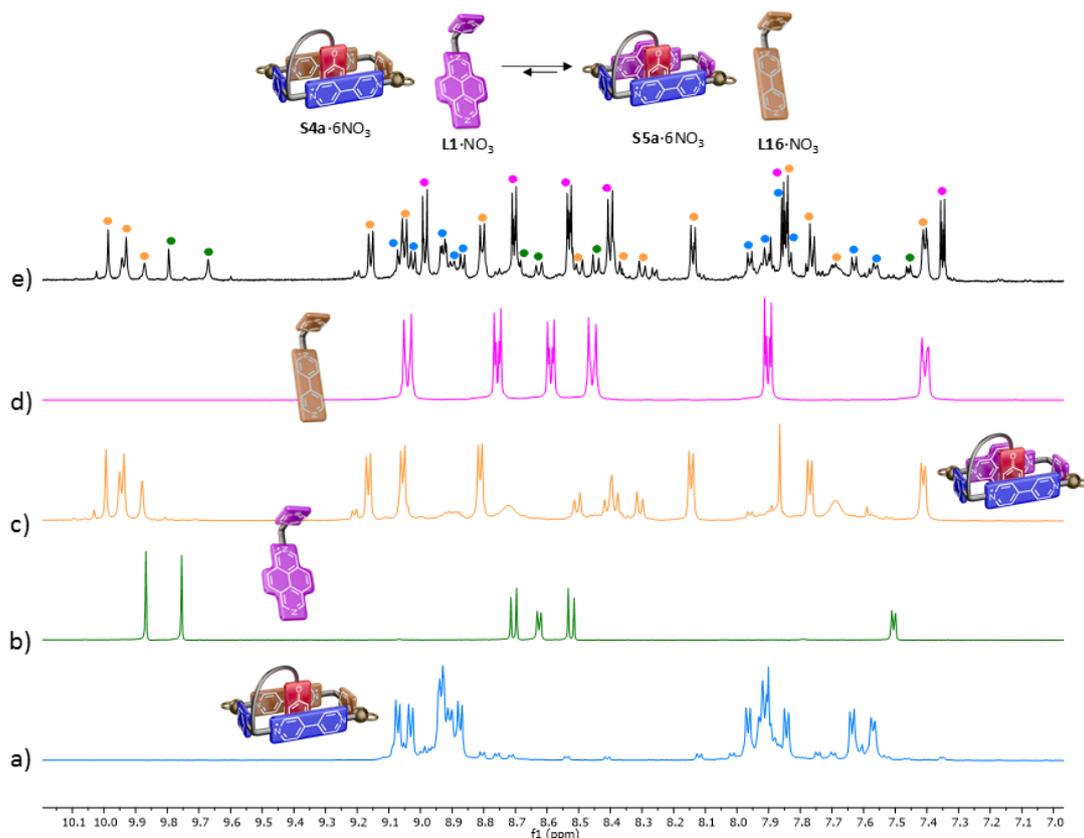
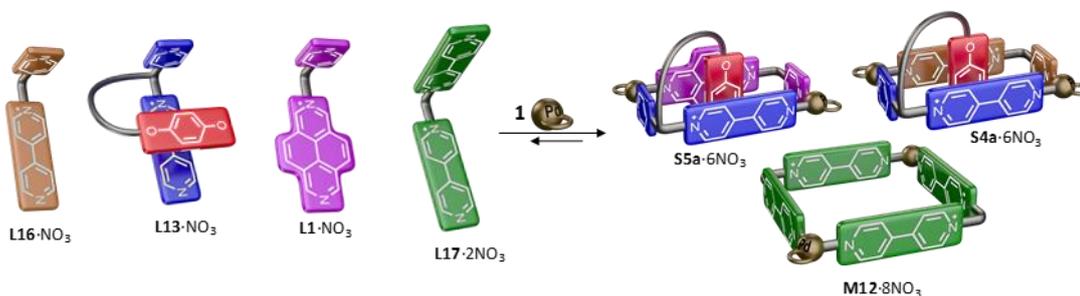


Figura 96. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ (1.25 mM), b) $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ 2.5 mM, c) $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM), d) $\text{L16}\cdot \text{NO}_3$ (2.5 mM) y, e) $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ (1.25 mM) con 0.5 equivalentes de $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$. El código de colores es el siguiente: azul, $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$, verde, $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$, naranja, $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$ y rosa, $\text{L16}\cdot \text{NO}_3$.

Como experimento final, y para demostrar la selectividad y versatilidad del sistema diseñado, se procedió a evaluar el ensamblaje de cuatro ligandos diferentes ($(\pm)\text{-L13}\cdot \text{NO}_3$, $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$, $\text{L16}\cdot \text{NO}_3$ y $\text{L17}\cdot \text{NO}_3$) en presencia del centro metálico de Pd (II), **1** (Esquema 34). Tal y como se esperaba, el ^1H -RMN de una mezcla 1:2:1:2:6 ($\text{L1}:\text{L13}:\text{L16}:\text{L17}:\mathbf{1}$), muestra como el sistema evoluciona hacia la producción de las especies con topología de pseudo[1]rotaxano, $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$, y al homometalociclo $\text{M12}\cdot 8\text{NO}_3$ (Figura 97).



Esquema 34. Experimento de ensamblaje de cuatro ligandos diferentes con el centro metálico de Pd (II).

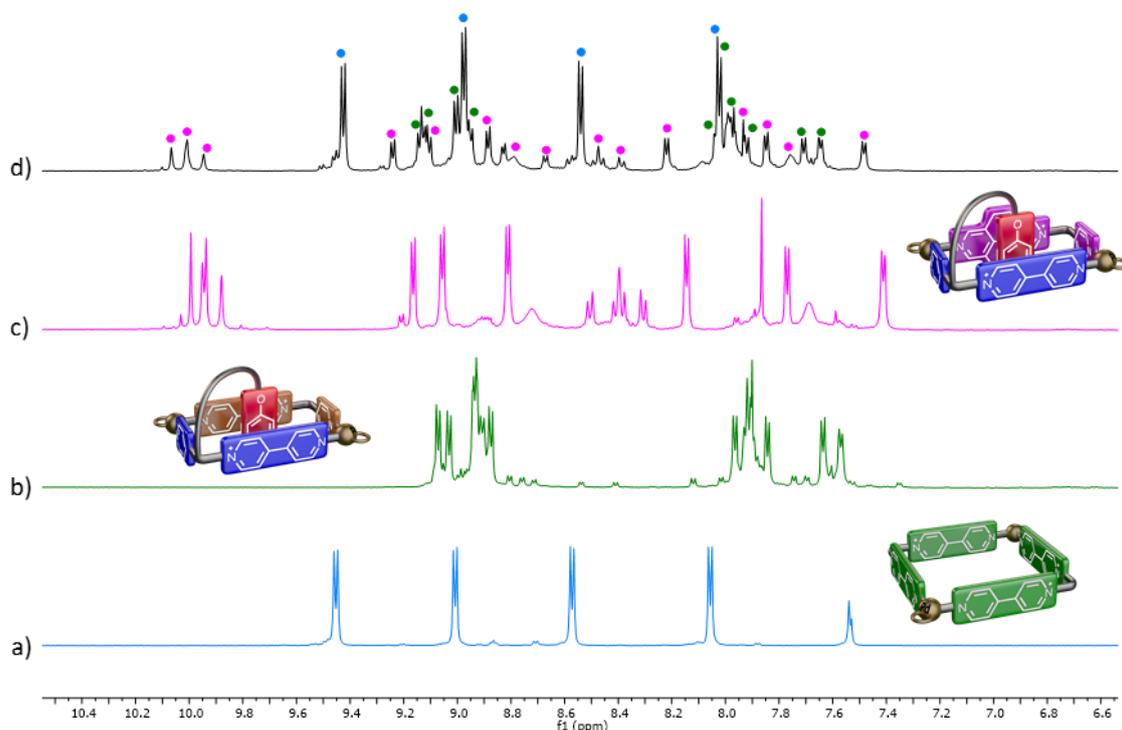
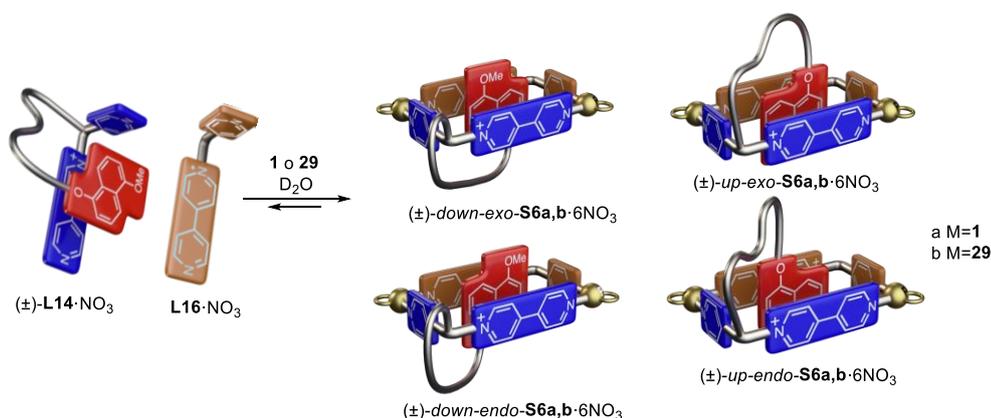


Figura 97. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) $\text{M12}\cdot 8\text{NO}_3$ (5 mM), b) $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM), c) $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM), y d) $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ (1.25 mM), $(\pm)\text{-L13}\cdot \text{NO}_3$ (2.5 mM), $\text{L16}\cdot \text{NO}_3$ (1.25 mM), $\text{L17}\cdot 2\text{NO}_3$ (2.5 mM) y **1** (7.5 mM). El código de colores es el siguiente: azul, $\text{M12}\cdot 8\text{NO}_3$, verde, $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ y rosa, $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$.

Se obtiene simultáneamente un proceso de autoclasificación social integrativa para los ligandos **L1**, **L16** y **L13**, basado en la optimización de las interacciones receptor-sustrato; y un proceso de autoclasificación narcisista para **L17**, basado en que no es complementario en tamaño y forma con los otros tres ligandos.

3.3.4.2 Ensamblaje de $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$ con $\text{L16}\cdot \text{NO}_3$ dirigido por centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).



Esquema 35. Ensamblaje de los ligandos $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$, $\text{L16}\cdot \text{NO}_3$ y los centros metálicos **1** o **29**. Se muestran los posibles conformeros en disolución.

La mayor hidrofobicidad y superficie aromática hacen que los derivados de 1,5-dioxonaftaleno presenten unas constantes de asociación superiores a sus análogos de 1,4-dioxofenileno. Su mayor tamaño permite una mayor complementariedad con cavidades formadas por ligandos con dos

anillos aromáticos de largo, al optimizarse las distancias para el establecimiento de interacciones C-H $\cdots\pi$. En base a esto, se ha estudiado el ensamblaje dirigido por centros metálicos del ligando análogo a (\pm)-**L13**·NO₃ que contiene una unidad de 1,5-dioxonaftaleno, (\pm)-**L14**·NO₃ (Esquema 35). A diferencia de lo que sucede en el ensamblaje con (\pm)-**L13**·NO₃, la presencia de la unidad de 1,5-dioxonaftaleno provoca que haya un mayor número de posibles conformaciones estables en disolución. Así, para una misma configuración absoluta, el brazo puede colocarse por la cara superior o inferior de **S6a,b**·6NO₃ y, además, el anillo de 1,5-dioxonaftaleno presenta dos modos de inserción en la cavidad, *endo* o *exo*, como ya se ha explicado para la especie **S2a,b**·6NO₃. Por tanto, existe la posibilidad de cuatro potenciales conforméromos en disolución. Como ya se ha comentado repetidamente, todas las conformaciones pueden interconvertirse fácilmente, pero pueden no diferenciarse en disolución, ya que todas ellas presentan en principio entornos químicos muy similares. Al igual que para (\pm)-**L13**·NO₃, y previamente al ensamblaje del pseudo[1]rotaxano, se comprobó la existencia de algún tipo de interacción entre (\pm)-**L14**·NO₃ y **L16**·NO₃ en medio acuoso en ausencia del centro metálico, resultando dichos experimentos negativos.

Tras estas consideraciones iniciales, el espectro de ¹H-RMN, en D₂O a t.a., de una disolución de (\pm)-**L14**·NO₃ 2.5 mM, **L16**·NO₃ 2.5 mM y **1** 5 mM, en una relación 1:1:2, mostró señales anchas indicativas de un proceso dinámico próximo a una situación de coalescencia. Las señales del espectro se definen mucho más a 60 °C, lo que permitió deducir la existencia de una única nueva especie en disolución, diferente de los posibles metalociclos homoméricos **M11**·6NO₃ y **S2a**·6NO₃, y en buen acuerdo con la formación de **S6a**·6NO₃ (Figura 98). A esta temperatura, los equilibrios de interconversión entre los cuatro conforméromos son rápidos en la escala de tiempo de RMN, por lo que las señales se encuentran promediadas.

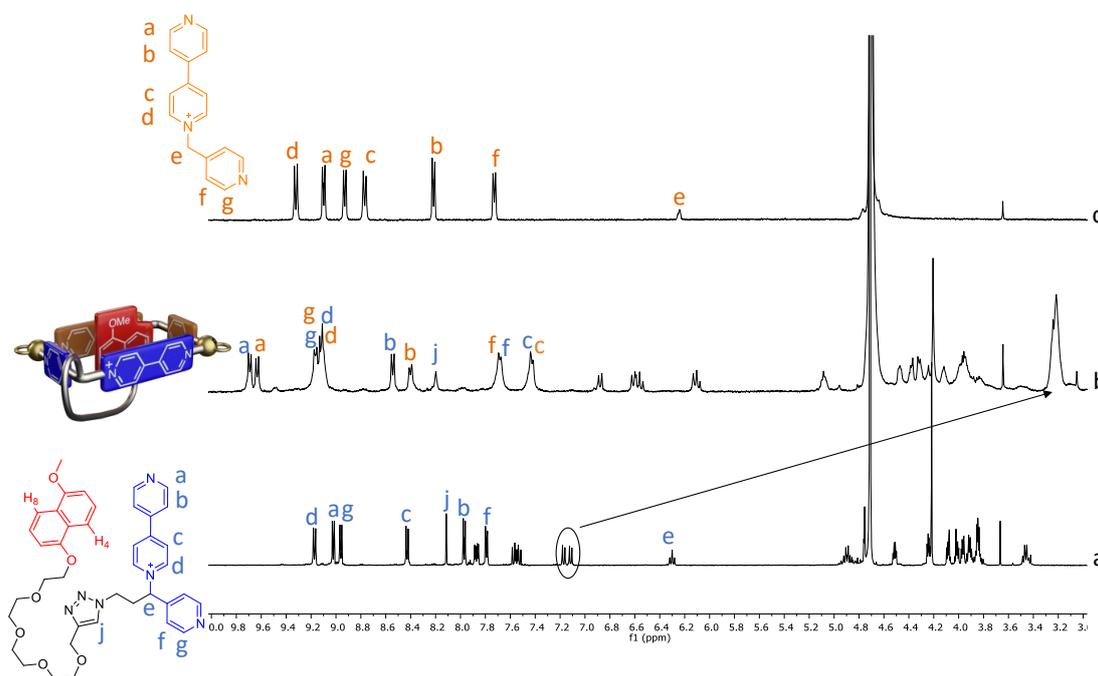


Figura 98. Espectros de ¹H-RMN parciales (500 MHz, D₂O) de: a) (\pm)-**L14**·NO₃ (2.5 mM), b) **S6a**·6NO₃ (2.5 mM) y c) **L16**·NO₃ (2.5 mM).

Debido a que el sistema se encuentra en equilibrio rápido, se detecta un único juego de señales para el 1,5-dioxonaftaleno que se encuentra incluido en la cavidad del pseudo[1]rotaxano formado, observándose señales entre 6.00 y 7.00 ppm, y dos de ellas significativamente apantalladas a 3.20 ppm (*H4/H8*), debido al establecimiento de enlaces C-H $\cdots\pi$ con los anillos de piridina de **S6a**·6NO₃. Como se puede ver en el espectro COSY a 60 °C (Figura 99), aunque los

protones $H4/H8$ no se pueden ver al encontrarse solapados con la señal de la etilendiamina del complejo de Pd (II), si se observa su correlación con los protones $H2/H6$ y $H3/H7$, lo cual indica su existencia.

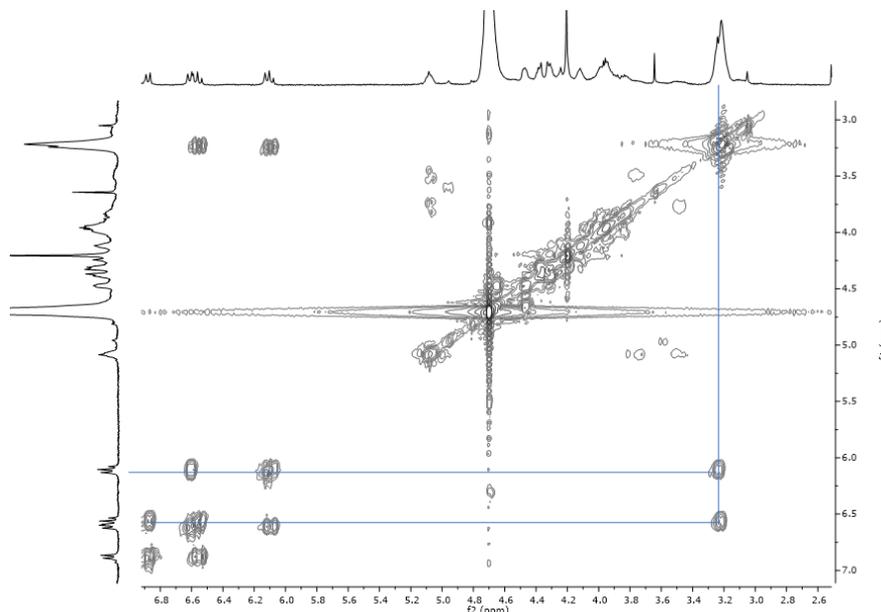


Figura 99. Detalle del espectro COSY obtenido a 60°C (500 MHz, D₂O) de **S6a**·6NO₃.

El análisis de los experimentos de RMN, mono y bidimensional, concuerdan con la formación de la especie **S6a**·6NO₃, pero, para asegurar que todos los componentes del sistema se encuentran en una única especie, se llevó a cabo un experimento DOSY a 60 °C en el que se puede ver también como todas las señales difunden por igual (*ver parte experimental*). Adicionalmente, el estudio de dilución monitorizado por RMN, muestra como **S6a**·6NO₃ es la especie mayoritaria en un intervalo de concentraciones entre 2.5 y 0.078 mM, descartándose así la presencia de oligómeros en disolución. Este estudio de la dilución se llevó a cabo también por espectroscopia de absorción UV-vis., en el mismo intervalo de concentraciones que para RMN, y siguiendo la banda de transferencia de carga a $\lambda_{\max} = 465$ nm propia del autocomplejo de inclusión. La correlación lineal entre concentración y absorbancia indica que se establece un equilibrio unimolecular, y no equilibrios de mayor orden que implicarían la formación de oligómeros.

Con el fin de caracterizar la especie formada mediante MS, se procedió a la preparación del análogo de platino **S6b**·6NO₃, el cual mostró espectros de RMN similares a **S6a**·6NO₃ (Figura 100). Así, en el espectro de ¹H-RMN para **S6b**·6NO₃ obtenido a 60 °C, se observan con claridad todas las señales del anillo de 1,5-dioxonaftaleno, incluyendo aquellas para $H4/H8$ a 3.29 y 3.24 ppm que se encontraban solapadas con las del grupo etilendiamina para **S6a**·6NO₃. Adicionalmente, se observa el ensanchamiento de las señales en α a los nitrógenos que coordinan al Pt, H_a y H_g , como ya se ha observado para las otras especies de platino discutidas en esta sección. Los desplazamientos para las señales del anillo de 1,5-dioxonaftaleno también son muy similares en las dos especies.

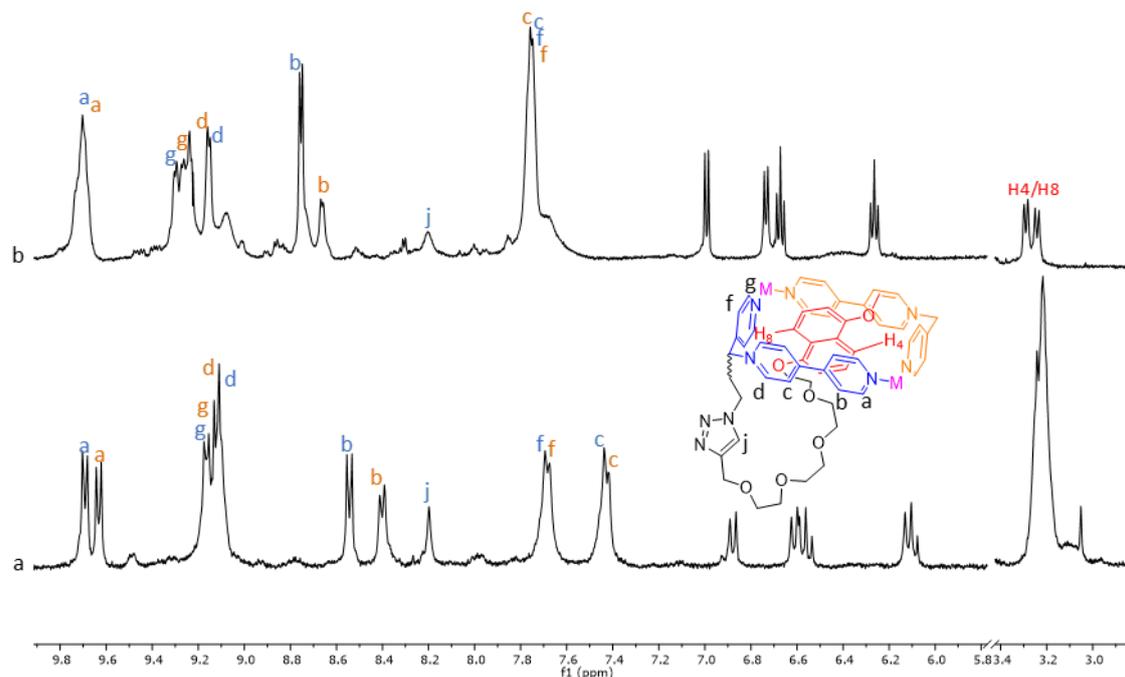


Figura 100. Espectros de ¹H-RMN parciales (500 MHz, D₂O a 60 °C) de: a) **S6a**·6NO₃ (2.5 mM) y b) **S6b**·6NO₃ (2.5 mM).

El análisis de los espectros de HSQC para **S6a**·6NO₃ y **S6b**·6NO₃ permite también observar unos desplazamientos de carbono muy similares para las dos especies (Tabla 13).

	Ca	Cb	Cc	Cd	Cf	Cg	Cj	CH ₂ /H ₆	CH ₃ /H ₇	CH ₄ /H ₈
S6a ·6NO ₃	153.70	128.34	124.09	144.30	125.06	152.74	125.33	105.53	127.10	110.17
	153.53	127.12				152.13		104.12		109.31
S6b ·6NO ₃	152.47	129.94	125.19	144.03	125.19	151.23	124.63	106.14	127.56	110.26
		130.07						104.75	127.51	109.66

Tabla 13. Desplazamientos químicos de los carbonos a 60 °C para las especies **S6a**·6NO₃ y **S6b**·6NO₃.

De igual forma que para otras especies de platino discutidas con anterioridad, fue posible obtener espectros de masas de alta resolución mediante ESI-MS para **S6b**·6PF₆, mostrando en este caso un pico a m/z [**S6b**-2PF₆]²⁺ calculado: 1199.3137 encontrado: 1199.3135 (Figura 101).

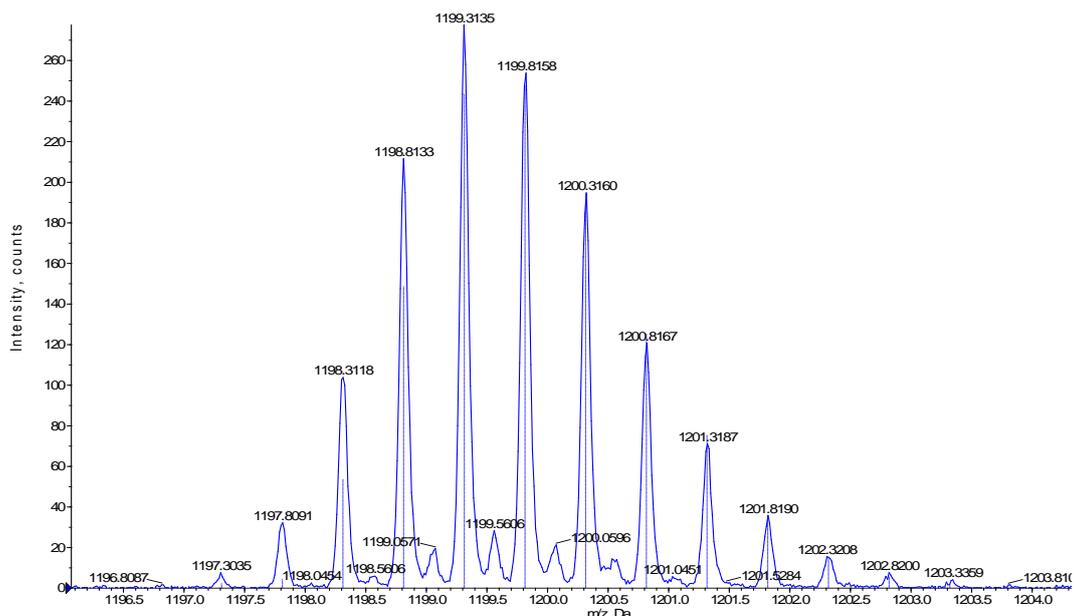
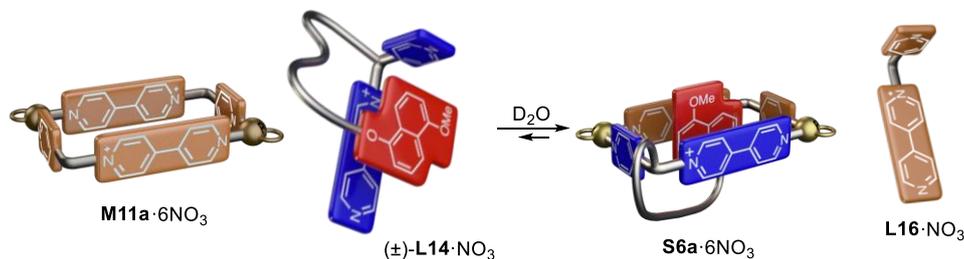


Figura 101. HR-ESI-MS de **S6b·6PF₆** para el fragmento **[S6b-2PF₆]²⁺**.

Por último, se realizó el experimento de desplazamiento de ligandos (Esquema 36) análogo al ya descrito para **S4a·6NO₃** y **S5a·6NO₃** (Figura 88 y Figura 94 respectivamente). En este caso, la adición de 0.5 equivalentes de (±)-**L14·NO₃** a una disolución de **M11a·6NO₃** conduce a la sustitución de uno de los ligandos de **M11a·6NO₃** por un ligando (±)-**L14·NO₃** y la consiguiente formación de **S6a·6NO₃** y **L16·NO₃** libre (Figura 102), demostrando de nuevo que **S6a·6NO₃** es la especie más estable termodinámicamente.



Esquema 36. Experimento de desplazamiento de **L16·NO₃** del homometalociclo **M11a·6NO₃** por el ligando (±)-**L14·NO₃** para formar la estructura de pseudo[1]rotaxano **S6a·6NO₃**.

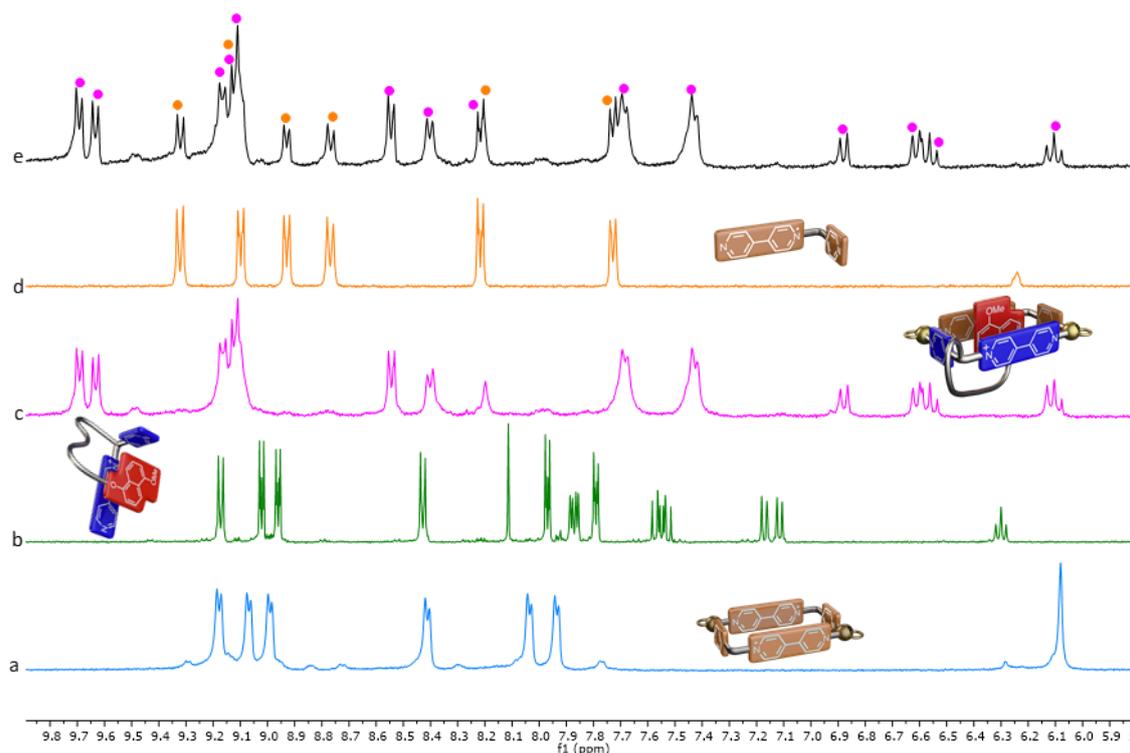


Figura 102. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O a $60\text{ }^\circ\text{C}$) de: a) $\text{M11a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM), b) $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$ (2.5 mM), c) $\text{S6a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM), d) $\text{L16}\cdot \text{NO}_3$ (2.5 mM) y e) $\text{M11a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM) con 0.5 equivalentes de $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$. El código de colores es el siguiente: en círculos rosas, $\text{S6a}\cdot 6\text{NO}_3$ y en naranja, $\text{L16}\cdot \text{NO}_3$.

3.3.4.3 Ensamblaje de $(\pm)\text{-L15}\cdot \text{NO}_3$ y $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ guiado por el centro metálico de Pd (II).

Siguiendo con el trabajo asociado a la consecución de una ruta sintética versátil y robusta para la síntesis de pseudo[1]rotaxanos de tipo S^* , en el presente apartado se presenta el ensamblaje de $(\pm)\text{-L15}\cdot \text{NO}_3$, análogo de 2,7-diazapirenio de $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$, con el ligando complementario $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ y el centro metálico de Pd (II) **1** (Esquema 37). La presencia de dos unidades de 2,7-diazapirenio en la estructura final del pseudo[1]rotaxano, además de la potencial autocomplejación de la unidad de 1,5-dioxonaftaleno, debería conducir a una situación de equilibrio lento en la escala de tiempo de RMN, situación que podría aumentar la información estructural obtenida para este tipo de supramoléculas. Del mismo modo que lo discutido para $\text{S6a,b}\cdot 6\text{NO}_3$ (Esquema 35), se debe considerar la posibilidad de hasta cuatro conformaciones estables en disolución para $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$.



Esquema 37. Representación del ensamblaje entre $(\pm)\text{-L15}\cdot \text{NO}_3$, $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ y el centro metálico de Pd (II) **1**. Se representa uno de los cuatro posibles conformeros en disolución.

Antes de describir el resultado del ensamblaje de $(\pm)\text{-L15}\cdot \text{NO}_3$ y $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ con el centro metálico **1**, se comprobó la existencia o no de interacción entre los ligandos en disolución (Figura 103).

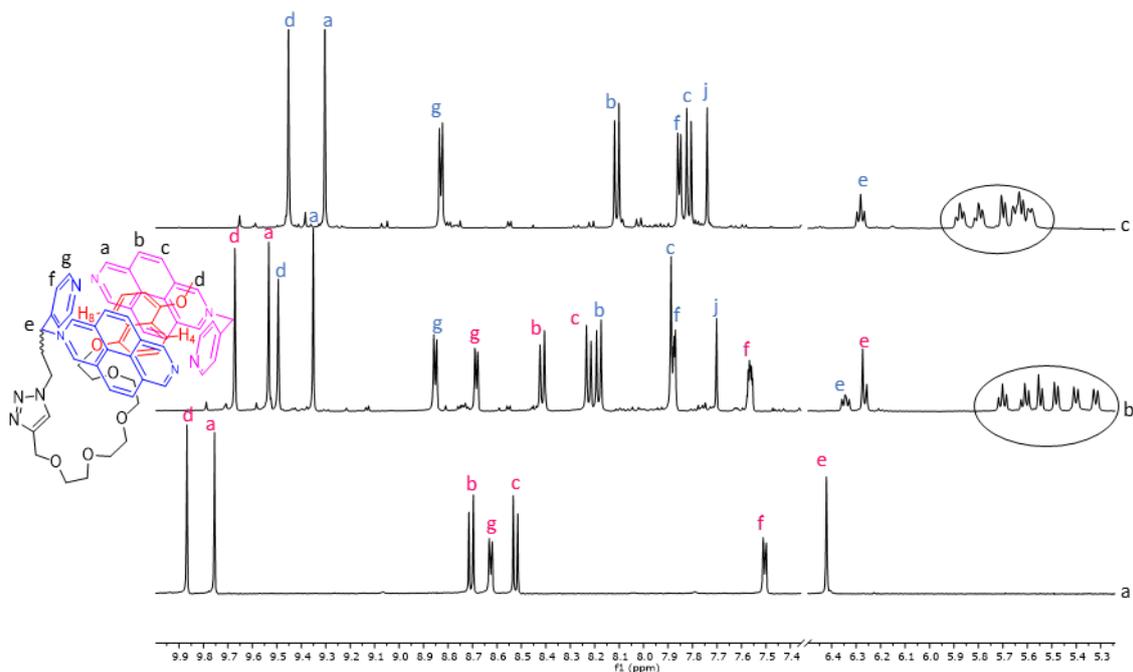


Figura 103. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales para: a) $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ (2.5 mM), b) $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$ y $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ (1.25 mM de cada uno de los ligandos) y c) $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$ (2.5 mM).

Sorprendentemente, y a diferencia de lo que sucede con los otros ligandos, en este caso sí hay interacción entre $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$ y $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ en medio acuoso. Los desplazamientos en las señales de ambos ligandos parecen indicar la reorganización de ambos en torno al anillo de 1,5-dioxonaftaleno. Así, en el espectro de la Figura 103b, se puede observar el apantallamiento de todas las señales de 1,5-dioxonaftaleno debido a la interacción que se produce entre esta unidad y las paredes de 2,7-diazapirenio de los ligandos. Así, incluso en ausencia de enlaces de coordinación, los protones de las unidades de 2,7-diazapirenio se apantallan como consecuencia del establecimiento de interacciones $\pi\text{-}\pi$ con la unidad de 1,5-dioxonaftaleno, y los protones de las piridinas se desplazan a campo bajo debido al establecimiento de interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ con los protones H_4 y H_8 de la subunidad de 1,5-dioxonaftaleno.

Una vez comprobada la interacción entre los ligandos, se estudió el ensamblaje de estos ligandos con el centro metálico de Pd (II) **1** (Esquema 37). El ensamblaje, en D_2O a t.a., entre $(\pm)\text{-L15}\cdot\text{NO}_3$, $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ y **1** en una proporción 1:1:2, respectivamente, da lugar en este caso a una nueva especie diferente a los ligandos, así como de los metalociclos $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$. El espectro de ^1H -RMN obtenido para $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$ (Figura 104a), resulta muy complejo, aunque similar al descrito en la sección 3.3.3.3 para $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$. Así, en este caso no se observa el juego de señales entre 7 y 6.35 ppm para la unidad de 1,5-dioxonaftaleno fuera de la cavidad, que sí aparece en el espectro de la especie homomérica $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$ (Figura 104b).

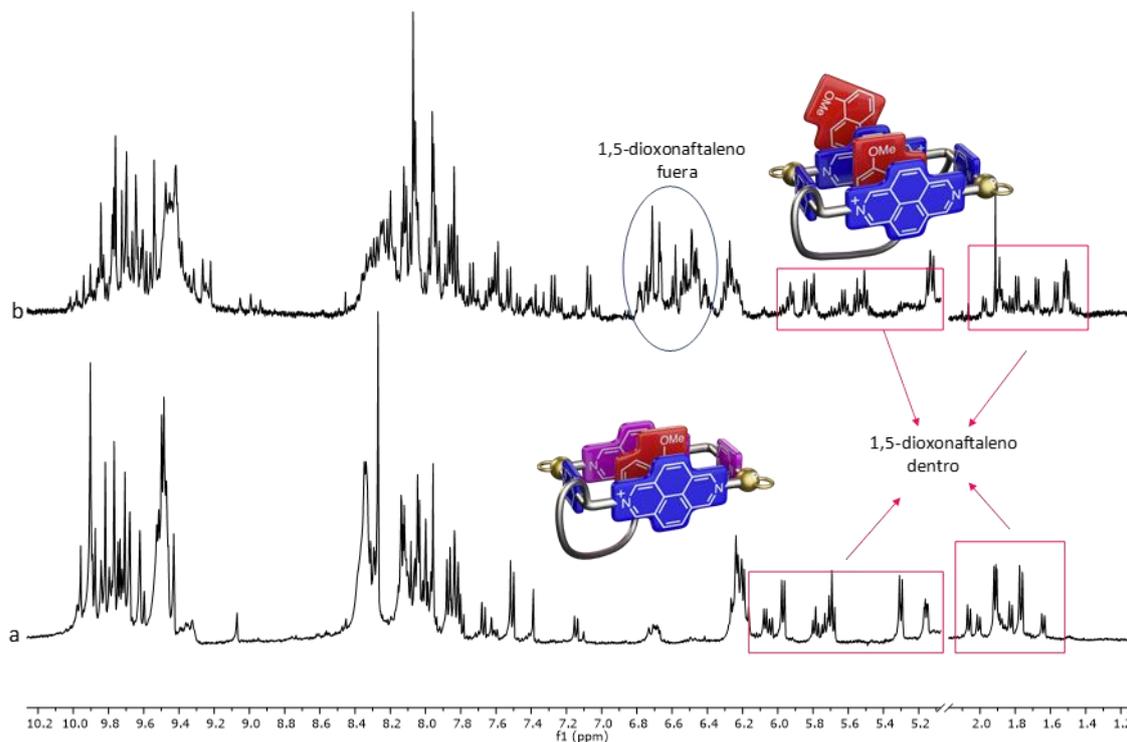


Figura 104. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales de: a) $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$ (1.25 mM), y b) $\text{S3}\cdot 6\text{NO}_3$ (1.25 mM).

Del análisis del espectro COSY (Figura 105) para $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$ se puede extraer información valiosa. Así, entre 10-9.6 ppm se encuentran un grupo de singuletes que se corresponden con los protones H_a y H_d (cuadro azul) de $(\pm)\text{-L15}\cdot \text{NO}_3$ y $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ en el pseudo[1]rotaxano. Entre 9.6-9.30 ppm, aparece otro conjunto de señales que correlacionan con otro grupo entre 8.48-8.11 ppm, y que se corresponderían con los protones H_g y H_f (círculos verdes), respectivamente, que provienen de cada uno de los ligandos que forman $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$. Los dobletes del 2,7-diazapirenio de cada uno de los ligandos, se encuentran entre 8.11-7 ppm (cuadro rojo). Por último, entre 6.35-5.22 ppm y 2.15-1.57 se encuentran las señales para el anillo de 1,5-dioxonaftaleno que se encuentra en el interior de la cavidad de $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$, siendo los más apantallados los protones H_4 y H_8 (círculos naranjas) que interactúan mediante enlace $\text{C-H}\cdots\pi$ con los anillos de piridina de cada uno de los ligandos.

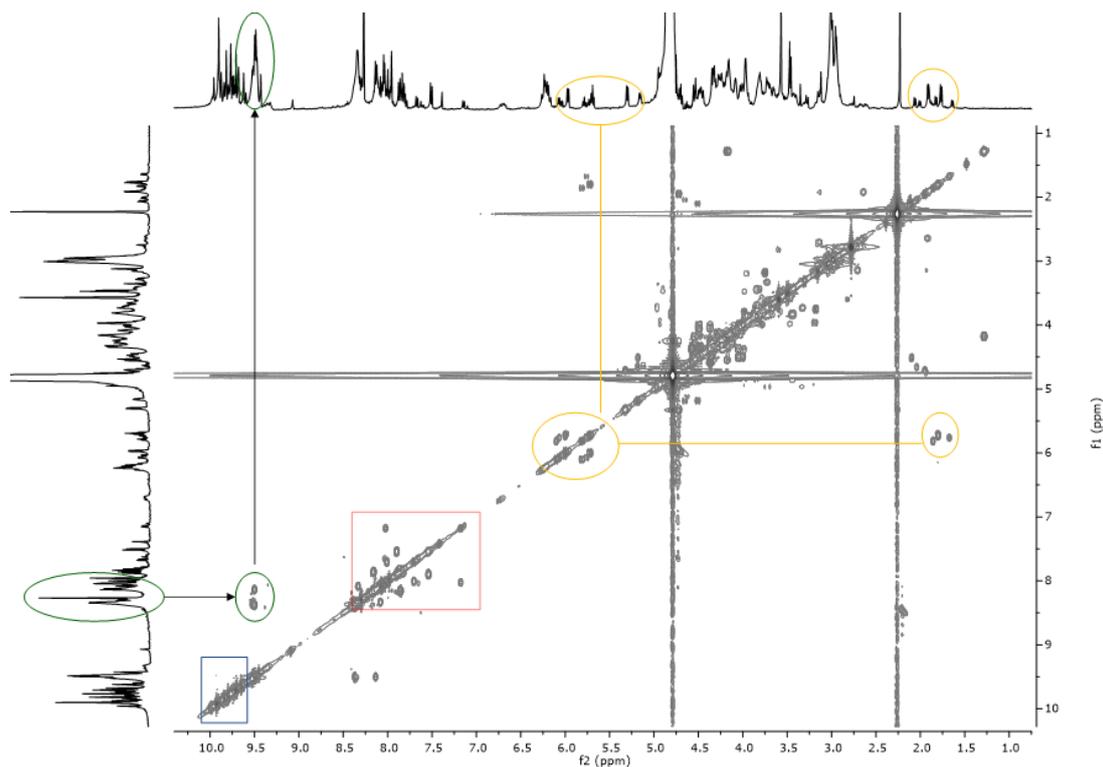


Figura 105. Espectro COSY (500 MHz, D₂O) para **S7·6NO₃**. Con color azul se indican los singletes que provienen del 2,7-diazapirenio de cada uno de los ligandos, en color verde, las señales de la piridina de cada uno de los ligandos, en rojo, los dobletes del 2,7-diazapirenio de cada uno de los ligandos y, por último, en naranja, las señales del anillo de 1,5-dioxonaftaleno.

La gran complejidad del espectro de ¹H-RMN de protón de **S7·6NO₃** está sin duda relacionada con un equilibrio lento en la escala de tiempo de RMN, que interconvierte los cuatro posibles conformeros en disolución. Así, en la zona del espectro entre 1.68-2.10 ppm (Figura 106), se observan seis dobletes para los protones de 1,5-dioxonaftaleno, *H4* y *H8*, en el interior de la cavidad, que se corresponden con al menos tres especies diferentes. Además, como la constante de asociación entre este tipo de cavidades y sustratos derivados de 1,5-dihidroxi-naftaleno es elevada, el equilibrio está desplazado hacia la inclusión del anillo naftalénico. Como resultado, mediante RMN se observan diferentes conformeros en disolución en diferente relación unos de otros, lo que indica diferencias energéticas entre ellos. Además, como ya se ha comentado en el apartado 3.1, la entrada de un sustrato derivado de 1,5-dihidroxi-naftaleno en la cavidad provoca la pérdida de simetría en el plano ecuatorial del metalociclo, por lo que todos los protones de todos los conformeros de la supramolécula **S7·6NO₃** se hacen químicamente diferentes. Como resultado, para cada uno de los potenciales conformeros de **S7·6NO₃** hay 46 protones no equivalentes lo que, unido al hecho de que todos presentan un entorno químico muy similar, resulta en el complejo espectro mostrado en la Figura 104.

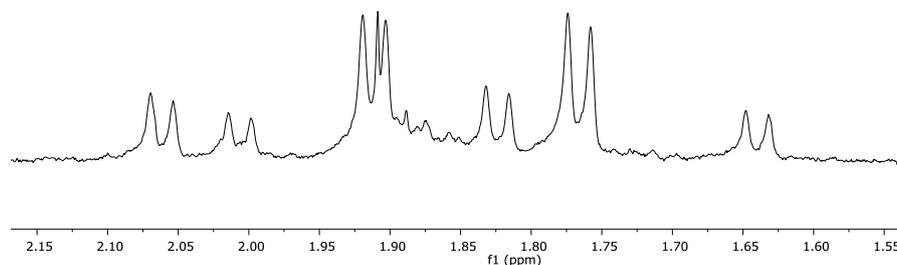
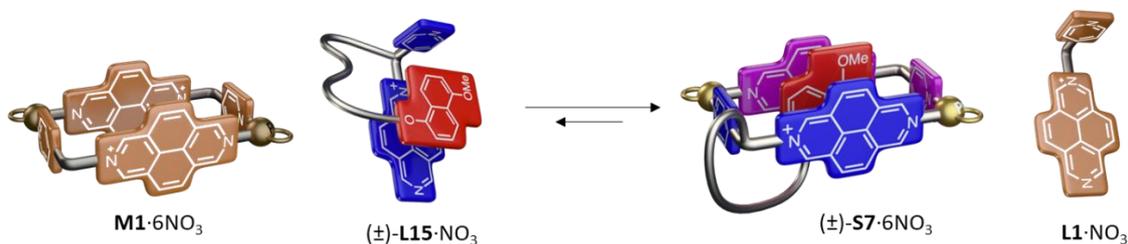


Figura 106. Espectro de ^1H -RMN parcial en D_2O para los protones H_4 , H_8 del anillo de 1,5-dioxonaftaleno en el interior de la cavidad de $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$.

Como es habitual, se estudió el efecto de la dilución de los componentes iniciales tanto por RMN como por espectroscopia de absorción UV-Vis. De estos experimentos se concluye que $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$ es la especie más estable entre 5 y 0.078 mM de cada uno de los ligandos y que no existen equilibrios de mayor orden que impliquen la formación de oligómeros en disolución ya que, existe una correlación lineal entre concentración y absorbancia para $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$ en el máximo de la banda de transferencia de carga a $\lambda_{\text{max}} = 470$ nm. Además, se comprueba que el desdoblamiento de las señales y la relación de integrales de las diferentes conformaciones se mantiene en todos los puntos de la dilución, observándose siempre la misma proporción en los tres juegos de dobletes para los protones H_4 y H_8 del anillo de 1,5-dioxonaftaleno.

Por último, para comprobar que $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$ es la especie termodinámicamente más estable independientemente de las condiciones de partida, se llevó a cabo un sencillo experimento de desplazamiento en el que sobre una disolución de $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ se añadieron 0.5 equivalentes de $(\pm)\text{-L15}\cdot \text{NO}_3$, observándose la formación de $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$ y $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ libre (Figura 107 y Esquema 38).



Esquema 38. Desplazamiento de un ligando $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ del metalociclo $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ por el ligando $(\pm)\text{-L15}\cdot \text{NO}_3$ para formar $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$.

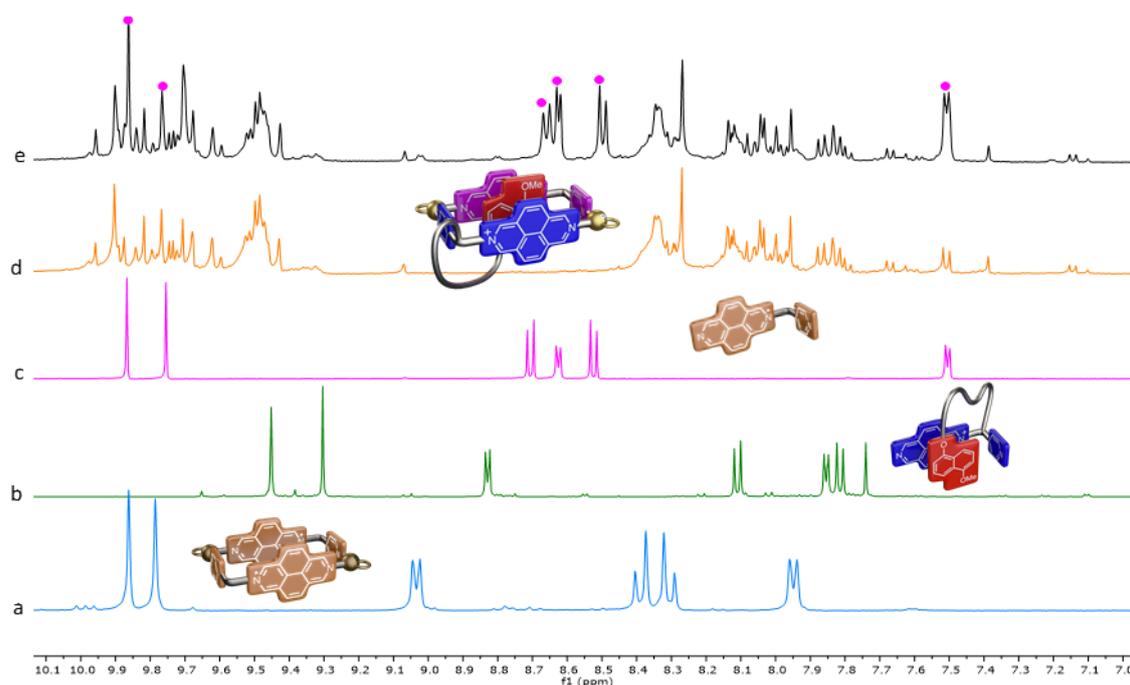


Figura 107. Espectros de ^1H -RMN (500 MHz, D_2O) parciales para: a) $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM), b) $(\pm)\text{-L15}\cdot \text{NO}_3$ (2.5 mM), c) $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM) y 0.5 equivalentes de $(\pm)\text{-L15}\cdot \text{NO}_3$, d) $\text{L1}\cdot \text{NO}_3$ (2.5 mM) y e) $\text{S7}\cdot 6\text{NO}_3$ (1.25 mM).

Se ha diseñado un sistema supramolecular multicomponente, que permite, a partir de elementos sencillos y haciendo uso del ensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd (II) y Pt (II), obtener estructuras complejas con topología de pseudo[1]rotaxano, mediante un proceso de autoclasificación social integrativo. El proceso de autoclasificación se fundamenta en la complementariedad de los ligandos derivados de 4,4'-bipiridinio/2,7-diazapirenio, así como, por la maximización de las interacciones $\pi\text{-}\pi$, $\text{C-H}\cdots\pi$ y el efecto hidrofóbico. Se ha demostrado no solo la síntesis de pseudo[1]rotaxanos, si no también, la selectividad y la versatilidad del proceso. Este hecho se pone de manifiesto en el ensamblaje de cuatro ligandos diferentes (**L1**, **L13**, **L16** y **L17**) con el centro metálico de Pd (II), obteniéndose al mismo tiempo, un proceso de autoclasificación social integrativo y narcisista. Esto demuestra que un cuidadoso diseño de un sistema supramolecular puede conducir de forma ortogonal a diferentes procesos de autoclasificación.

4 Conclusiones.

1. Se han estudiado los complejos de inclusión entre el receptor **M1** y diferentes sustratos aromáticos (**2-11**) en medio acuoso. Todos ellos han sido caracterizados mediante técnicas de RMN mono y bidimensional. La formación de los complejos de inclusión se debe al establecimiento de interacciones π - π entre las paredes del metalociclo π -deficientes y los sustratos aromáticos π -excedentes, interacciones C-H $\cdots\pi$, y al factor hidrofóbico en medio acuoso que conduce a la inclusión de los sustratos aromáticos en la cavidad de **M1**.

Los complejos de inclusión con los sustratos **2b**, **4a-c** y **4e**, se encuentran en equilibrio lento en la escala de tiempo de RMN lo que permite deducir la estequiometría del agregado mediante RMN, obteniéndose una estequiometría 1:1. El resto de los sustratos estudiados se encuentran en equilibrio rápido en la escala de tiempo de RMN por lo que no se puede deducir su estequiometría mediante esta técnica. Aunque la estequiometría deducida por RMN para los complejos de inclusión con los sustratos **4a-c** es 1:1, se observa interacción por ^1H -RMN entre las paredes de **M1** y el sustrato en exceso, por fuera de la cavidad en disoluciones de **M1** concentradas (5-2.5 mM). Además, el desplazamiento relativo de las señales de los sustratos en el interior de la cavidad de **M1** permite deducir el modo de inserción del sustrato, encontrándose para todos los sustratos un modo de inserción inclinado.

El estudio mediante difracción de Rayos X de monocristal para el complejo **4b** \subset **M1** \cdot 6NO₃ confirma los resultados obtenidos en disolución.

Se han estudiado los parámetros termodinámicos y cinéticos del proceso de complejación. Así, se ha comprobado la estequiometría por el método de Job para los complejos de inclusión con los sustratos **2a**, **3**, **4c**, **4e**, **4f** y **9**, obteniéndose al igual que por RMN, una estequiometría 1:1. También se han calculado las constantes de asociación para los complejos de inclusión con los sustratos **2b**, **4c**, **4e** y **9**, obteniéndose la mayor constante de asociación para el sustrato **4c** ya que, para este sustrato se maximizan tanto las interacciones π - π , como las C-H $\cdots\pi$.

Además de los parámetros termodinámicos, se han calculado las constantes cinéticas para los complejos de inclusión con los sustratos **2b**, **4a-b**, mediante experimentos de RMN de inversión recuperación selectiva. Se obtiene la mayor constante de velocidad para el sustrato **4b** ya que presenta dos anillos aromáticos y cadenas de poliéter que hacen más lento el proceso de entrada y salida de la cavidad de **M1**.

2. Se han sintetizado los ligandos funcionalizados **L2-L10** mediante reacción de Zincke entre las sales de 4,4'-bipiridinio/2,7-diazapirenio, **12** o **13**, y diferentes aminas de tipo (\pm)-**A1** o (\pm)-**A2**. Los ligandos **L2-L10** tienen forma de "L", contienen paredes de 4,4'-bipiridinio/2,7-diazapirenio, presentan diferentes grupos funcionales en posición α y se obtienen como una mezcla racémica del enantiómero *R* y *S*. Estas sales orgánicas son solubles en medio orgánico o acuoso en función del contraión y se han caracterizado mediante técnicas de RMN mono y bidimensional y espectrometría de masas.

Para la síntesis de estos ligandos ha sido necesario optimizar la ruta sintética para la obtención de las aminas de tipo (\pm)-**A1** y (\pm)-**A2**.

Se ha llevado a cabo el autoensamblaje de los ligandos **L2-L10** con los centros metálicos de Pd (II), **1**, y Pt (II), **26**, en medio acuoso a temperatura ambiente, para obtener los metalociclos **M2-M10**, comprobando que los nuevos grupos funcionales introducidos en los ligandos no afectan al proceso de autoensamblaje. Estos metalociclos se han caracterizado por técnicas de RMN mono y bidimensional y espectrometría de masas.

El hecho de utilizar ligandos racémicos en el autoensamblaje conlleva la formación de dos posibles estereoisómeros en disolución el *sin* y el *anti*. Los cálculos computacionales llevados a cabo para el metalociclo **M2** concluyen que ambos estereoisómeros tienen energías y entornos químicos muy similares. En los espectros de ¹H-RMN obtenidos para cada uno de los metalociclos no se aprecia claramente la existencia de dos diastereoisómeros en disolución, pero si se encuentra para cada uno de ellos alguna señal desdoblada que puede estar indicando la presencia de los metalociclos *sin* y *anti* en disolución.

Se han preparado complejos de inclusión entre los metalociclos **M2-M10** con diferentes sustratos aromáticos (**2a**, **4a-d**) en medio acuoso. Estos complejos son similares a los obtenidos con los metalociclos análogos sin funcionalizar. Sin embargo, en el caso de los complejos de inclusión con los sustratos **M4** y **M5** con los sustratos **4a-d** se observa un desdoblamiento mucho mayor en las señales de la parte metalocíclica en comparación con el análogo **M1**, ocasionado por la presencia de dos diastereoisómeros en disolución. Los complejos de inclusión se han caracterizado mediante técnicas de RMN mono y bidimensional.

A partir de los ligandos **L3** y **L5**, que presentan un grupo funcional azida, se ha estudiado la postfuncionalización de estos ligandos a partir de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos. La optimización de la reacción se llevó a cabo usando como alquino el alcohol propargílico, obteniéndose los ligandos **L11** y **L12**, y comprobando que las mejores condiciones de síntesis se consiguen mediante calentamiento por energía de microondas. A partir de esta metodología sintética se han obtenido los ligandos **L13**, **L14** y **L15** en los que se han incluido unidades de 1,4-dioxofenileno o 1,5-dioxonaftaleno capaces de interactuar con las paredes de 4,4'-bipiridinio/2,7-diazapirenio de los ligandos.

3. Se ha estudiado el ensamblaje de los ligandos **L13-L15** con los centros metálicos de Pd (II), **1**, y Pt (II), **29**, en medio acuoso a temperatura ambiente. Los nuevos metalociclos obtenidos, **S1**, **S2** y **S3**, son diferentes a los estudiados en los capítulos 1 y 2, ya que pueden autocomplejar las unidades de 1,4-dioxofenileno o 1,5-dioxonaftaleno que contienen los propios ligandos. Estos metalociclos han sido caracterizados por técnicas de RMN mono y bidimensional, espectrometría de masas y espectroscopia de absorción UV-Vis.

De nuevo el hecho de utilizar una mezcla racémica de los ligandos para el autoensamblaje conlleva la obtención de dos diastereoisómeros en disolución, *sin* y *anti*. Sin embargo, también hay que considerar la posibilidad de diferentes conformeros en disolución por la posición del conector respecto al plano del metalociclo, *up* y *down*, y por la orientación del sustrato dentro de la cavidad del metalociclo, *endo* y *exo*.

Por último, se ha desarrollado un sistema supramolecular que permite la obtención de pseudo[1]rotaxanos en medio acuoso, a partir del autoensamblaje de mezclas ternarias de los ligandos **L13-L15** con sus ligandos análogos, **L1** y **L16**, dirigido por los centros metálicos **1** o **29**. A partir de esta estrategia se han obtenido los pseudo[1]rotaxanos **S4**, **S5**, **S6** y **S7**. Estas especies están favorecidas en medio acuoso frente a **S1**, **S2** y **S3**, y a los homometalociclos **M1** y **M11**, ya que en ellas se maximizan las interacciones receptor-sustrato por metalociclo lo que maximiza la contribución entálpica, así como, se maximiza la entropía del sistema.

El diseño sintético planteado para la obtención de pseudo[1]rotaxanos es un ejemplo de un proceso de autoclasificación social integrativo en medio acuoso en el que todos los componentes del sistema se integran en una única especie.

En la obtención de los pseudo[1]rotaxanos, además del autoensamblaje dirigido por los centros metálicos, el factor hidrofóbico desempeña un importante papel, ya que, aunque

no es una interacción direccional, conduce a la inclusión de todas las unidades aromáticas hacia el interior de las cavidades de **S4-S7**.

Todos ellos han sido caracterizados mediante técnicas de RMN mono y bidimensional, espectrometría de masas y espectroscopia de absorción UV-Vis.

Se ha demostrado que las especies **S4-S7** son las especies termodinámicamente más estables a partir de diferentes experimentos de competición.

Además, el ensamblaje de una mezcla 2:1:1:2:6 de los ligandos **L13, L1, L16, L17** y el centro metálico **1**, conduce simultáneamente a un proceso de autclasificación social integrativo, que conlleva a la formación de las especies **S4** y **S5**, y a un proceso de autclasificación narcisista con la obtención del metalociclo **M12**, en medio acuoso.

Conclusions.

1. A series of inclusion complexes, between host **M1** and different aromatic guests in aqueous media, have been studied and characterized by 1D and 2D NMR. These host-guest aggregates are favoured by π - π and C-H $\cdots\pi$ interactions, as well as by the hydrophobic effect.

Inclusion complexes between **M1** and substrates **2b, 4a-c** and **4e**, are in slow exchange at room temperature on the NMR timescale. In these cases, the 1:1 stoichiometry of the supramolecules could be assessed, by relative integration of the signals assigned to the guest and the host within the complex. Conversely, for substrates **2a, 4d, 4f, 4g** and **5-11**, the complexation processes were found to be fast on the NMR timescale, being not possible to assess the stoichiometry of the aggregate by NMR. Additionally, in most of the cases, the insertion mode of the guests within the inclusion complexes could be determined by NMR. For concentrated solutions (5-2.5 mM) of inclusion complexes **M1-4a-c**, NMR experiments suggest further interaction of the aggregate with excess of substrate located outside the cavity.

Crystals of the inclusion complex of **4b** and **M1**, suitable for the single-crystal X-ray crystallography, were obtained. The solid-state structure for the supramolecules was in good agreement with the NMR results obtained in aqueous media.

Thermodynamic and kinetic parameters for the inclusion complexes have been studied. The binding constants calculated for those are in good agreement with previously reported results, with larger values of K_a for aromatic guests able to optimize the aromatic overlapping with the host, as well as with the ability of the substrate to maximize C-H $\cdots\pi$ interactions.

The slow-exchange rate on the ^1H -NMR timescale for complexes between **2b, 4a** and **4b** with **M1**, could be quantified by determining the values of the exchange rate constants, by using ^1H -NMR selective inversion recovery method.

2. A series of new 4,4'-bipyridinium/2,7-diazapyrenium-based ligands, owning several different functional groups, have been prepared by Zincke reaction between type (\pm)-**A1-A2** amines, and salts **12** and **13**. These ligands (**L2-L10**), were obtained as racemic mixtures and were characterized by 1D and 2D NMR techniques as well as mass spectrometry.

Self-assembly of these ligands with Pd(II) and Pt(II) metal centres, resulted in a series of a new functionalized metallacycles (**M2-M10**). The functional groups posed into the ligands were found to not interfere in the self-assembly processes. The obtained metallacycles were characterized by 1D and 2D NMR.

The use of the racemic ligands for the self-assembly processes resulted on two different *syn* and *anti* isomers. DFT calculations in aqueous solution for **M2**, supported these isomers as minimum-energy conformations.

The ability of the new functionalized metallacycles obtained to complex aromatic guests in water has been studied. The inclusion complexes are favoured by π - π and C-H $\cdots\pi$ interactions, as well of the hydrophobic effect.

Post-functionalization of the azide group into **L3** and **L5** ligands, was explored by copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions between azides and terminal alkynes. Ligands **L13-L15**, bearing π -excedent dioxophenyl/dioxonaphthalene moieties, attached to the bipyridinium/diazapyrenium ditopic ligands through a non-interfering linker, have been prepared using this methodology.

3. Self-assembly of ligands **L13-L15** with the Pd (II) complex **1** and its Pt (II) analogue **29** in aqueous media at room temperature, provided the self-inclusion complexes **S1**, **S2** and **S3**. These new supramolecules have been characterized by 1D and 2D NMR, mass spectrometry and UV-Vis. Spectroscopy.

Again, the use of racemic ligands for the self-assembly process renders two different *syn* and *anti* stereoisomers. Nevertheless, in this case, two new conformations arise, *up/down*, depending on the linker passing, or not, through the plane defined by the four corners of the metallacycle. Moreover, the orientation of the dioxonaphthalene moiety on the receptor produces the *endo* and *exo* conformation.

The self-assembly of ternary mixtures of **L13-L15** with complementary ligands **L1/L16** and metal centres **1/29** has been explored. These ternary mixtures produce pseudo[1]rotaxanes, **S4-S7**. These species are favoured, in aqueous media, over the homometallacycles, **S1-S3**, due to the enthalpic gain produced by the maximization of the number of host-guest interaction per metallacycle on **S4-S7**, π - π and C-H $\cdots\pi$ interactions and the hydrophobic effect. Pseudo[1]rotaxanes, **S4-S7**, are the result of integrative social self-sorting process.

Competitive experiments in aqueous media have demonstrated that **S4-S7** are the most stable products of the reactions, a fact that would imply that any system including the ternary mixtures should evolve to assemble the corresponding pseudo[1]rotaxanes independently of the starting conditions. **S4-S7** were characterized by 1D and 2D NMR, mass spectrometry and UV-Vis. Spectroscopy.

Finally, a mixture of four ligands (**L1**, **L13**, **L16**, **L17**) and metal centre **1**, shows how this type of supramolecular reactions can simultaneously produce the integrative social self-sorting of **L1**, **L13** and **L16** into **S4a** and **S5a**, and the narcissistic self-sorting of **L17** into **M12**.

Publicaciones.

Complexation and Catenation in Aqueous Media using a self-assembled Pd (II) metallacycle receptor. Tamara Rama García, Eva María López Vidal, Marcos Daniel García Romero, Carlos Peinador Veira, José María Quintela López. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9482.

Self-assembly of Pd₂L₂ Metallacycles Owing Diversely Functionalized Racemic Ligands. Tamara Rama García, Cristina Alvariño Bouza, Olaya Domarco, Carlos Platas-Iglesias, Víctor Blanco, Marcos Daniel García, Carlos Peinador y José María Quintela López. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2290.

Integrative Self-Sorting of Bipyridinium/Diazapyrenium-Based Ligands Into Pseudo[1]rotaxanes. Tamara Rama, Arturo Blanco, Iago Neira, Olaya Domarco, Marcos Daniel

García Romero, José María Quintela López, Carlos Peinador. *Chem. Eur. J.* **2017**, DOI: 10.1002/chem.201704540.

Complexation of aromatic compounds with self-assembled Pd (II) and Pt (II) metallacycles. Marcos Daniel García Romero, Cristina Alvariño Bouza, Eva María López Vidal, Tamara Rama García, Carlos Peinador Veira, José María Quintela López. *Inorganic Chimica Acta.* **2014**, *417*, 27.

Guest-induced stereoselective self-assembly of quinoline-containing Pd (II) and Pt (II) metallacycles. Víctor Blanco, Dolores Abella, Tamara Rama, Cristina alvariño, Marcos D. García, Carlos Peinador, José M. Quintela. *RSC Advances.* **2016**, *6*, 80181.

Synthesis of non-symmetric viologin-containing ditopic ligands and their Pd (II)/Pt (II)-directed self-assembly. Olaya Domarco, Iago Neira, Tamara Rama, Arturo Blanco-Gómez, Marcos D. García, Carlos Peinador, José M. Quintela. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3594.

Estancias de Investigación.

Profesor Francisco Fernández Trillo. School of Chemistry. University of Birmingham (UK), (01/05/2016-31/07/2016).

Asistencia y participación en congresos.

10th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (10-ISMSC), Palais des Congrès Place de Bordeaux, Estrasburgo, Francia, 28 junio al 2 de julio de 2015. Comunicación póster: *Complexation in aqueous media using a self-assembled Pd (II) metallacycle receptor. Catenation in aqueous media using a self-assembled Pd (II) metallacycle receptor. Self-assembly of Pd (II)/ Pt (II) metallacyclic receptors owning isomeric anthracene subunits. An adaptative [4]pseudorotaxane-based system.*

XXXV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química. A Coruña, España, 19-23 de julio de 2015. Comunicación póster: *Síntesis de metalociclos de Pd (II) y Pt (II) Funcionalizados. Nueva estrategia sintética para la obtención de metalociclos mononucleares funcionalizados de Pd (II) y Pt (II). Modulación de la fluorescencia en estado sólido en 7-aril-4-feni-1,8-naftiridinas. Nueva estrategia para la obtención de ligandos piridínicos y su autoensamblaje mediante centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).*

12 th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (ISMSC) in conjunction with ISACS: Challenges in Organic Materials & Supramolecular Chemistry. Cambridge, UK, del 2 al 6 de julio. Comunicación poster: *Pt II-boxes bind G4 motifs and influence gene expression in cancer cells. Synthesis and self-assembly of non-symmetric viologen-containing ditopic ligands. Integrative Self-sorting of Bipyridinium/Diazapyrenium-Based ligands into Scorpionand-Shaped Supramolecules. Amplification of a metallacyclic receptor out of a dynamic combinatory library.*

5 Parte Experimental.

Todos los reactivos comerciales han sido usados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes empleados han sido purificados según los procedimientos publicados.¹⁴²

Durante todo este trabajo se ha usado agua desionizada, obtenida con un equipo Millipore Gradient A 10. Para la cromatografía en capa fina se han usado cromatofolios de gel de sílice Merk 60 HF₂₅₄₊₃₆₀ visualizados bajo radiación UV (254 y 360 nm). Las purificaciones mediante 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 han realizado utilizando espectrómetros Bruker Avance 500, de 500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C, con criosonda dual para ¹H y ¹³C para experimentos de alta sensibilidad, y Bruker Avance 300, de 300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C, utilizando un disolvente deuterado como “lock” y la señal del disolvente protonado residual como referencia.

Los coeficientes de difusión en los experimentos DOSY en D₂O fueron referenciados usando el valor de $1.92 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ para la señal de DHO en D₂O a 298 K.¹⁴³

Los espectros de UV-Vis han sido obtenidos con un espectrofotómetro Jasco V-650.

En la realización de los espectros de masas se ha usado un equipo Applied Biosystems QSTAR Elite con analizador híbrido LC-Q-q-TOF para ESI de baja y alta resolución.

Las medidas de difracción de rayos-X se han realizado con un difractómetro Bruker X8 ApexII, con tubo de molibdeno, fuente de foco fino y monocromador de grafito. Las estructuras han sido resueltas por métodos directos y refinadas utilizando el método de mínimos cuadrados de matriz completa frente a F2 (SHELX-9775 integrado en la suite WINGX). Los átomos de H (excepto los de moléculas de disolventes) fueron colocados en posiciones ideales con $U_{\text{eg}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eg}}(\text{C})$.

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 o 30 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 los casos que ha sido necesaria la agitación con energía de ultrasonidos se ha utilizado un equipo de ultrasonidos Branson 2510.

El complejo de Pd (II) **1**,¹⁴⁴ los complejos de Pt (II) ((en)Pt(ONO₂)₂ **26**¹⁴⁵ y (PEt₃)₂Pt(ONO₂)₂ **29**,¹⁴⁶ el cloruro de N-(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio, **12**,¹⁴⁷ el cloruro de N-(2,4-dinitrofenil)-2,7-diazapireno, **13**,¹⁴⁸ **L1**·NO₃,⁹⁶ **L16**·NO₃,¹²⁷ **L17**·2NO₃,⁹⁴ **M1**·6NO₃,⁹⁶ **M11**·6NO₃,¹²⁷

¹⁴² Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, **1998**.

¹⁴³ Megyes, T.; Jude, H.; Grósz, T.; Bakó, I.; Radnai, T.; Tárkányi, G.; Pálkás, G.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10731.

¹⁴⁴ Drew, H. D. K.; Pinkard, F. W.; Preston, G. H.; Wardlaw, W. J. *Chem. Soc.* **1932**, 1895.

¹⁴⁵ a) M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *Chem. Lett.* **1991**, 1031. b) L. V. Popov, N. N. Zheligovskaya, A. M. Grevtsev, E. A. Kharina, V. I. Spitsyn, *Seriya Khimicheskaya* **1977**, *7*, 1677.

¹⁴⁶ C. J. Kuehl, F. M. Tabellion, A. M. Arif, P. J. Stang, *Organometallics* **2001**, *20*, 1956.

¹⁴⁷ D. Bongard, M. Möller, S. Nagaraja Rao, D. Corr, L. Walder, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3200.

¹⁴⁸ Lehn, J.-M.; Blacker, J.; Jazwinski, J.; Eur. Pat. Appl. EP 244320A119871104, **1987**.

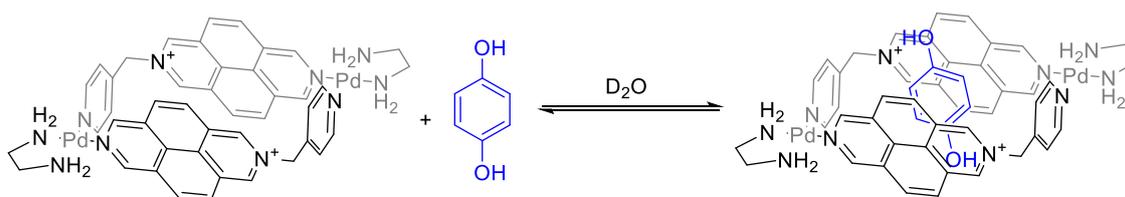
M12·8NO₃,⁹⁴ y los sustratos **2b**,¹⁴⁹ **4b**,¹⁵⁰ **4c**¹⁵¹ y **4e**¹⁵² han sido sintetizados de acuerdo a los procedimientos descritos en la bibliografía, y todos han sido caracterizados mediante RMN.

5.1 Complejos de inclusión derivados de **M1**·6NO₃.

5.1.1 Síntesis y caracterización de los complejos derivados de los sustratos **2 a 4** y **M1**·6NO₃.

Los complejos de inclusión derivados de **M1**·6NO₃ con los sustratos **2 a 4** en medio acuoso, se preparan a partir de una disolución patrón en D₂O de **M1**·6NO₃ 5 mM (8 mL, 14.33 mg de **L1**·NO₃ y 23.2 mg de **1**) y disoluciones patrón de cada uno de los sustratos **2-4** 5 mM en D₂O (se preparan 2 mL de disolución 5 mM añadiendo la cantidad de sustrato necesaria para tener la concentración deseada). De esta forma para preparar un tubo de RMN de 0.6 mL a una concentración 2.5 mM de **M1**·6NO₃ con 0.5 equivalentes de sustrato se añaden los siguientes volúmenes de cada una de las disoluciones patrón preparadas: 0.3 mL de **M1**·6NO₃ 5 mM, 0.15 mL de las disoluciones de los sustratos **2-4** 5 mM y 0.15 mL de D₂O. Para un tubo de RMN de 0.6 mL con 1 equivalente de sustrato: 0.3 mL de **M1**·6NO₃ 5 mM y 0.3 mL de las disoluciones de los sustratos **2-4** 5 mM. Para preparar los tubos de RMN con exceso de sustrato se parte de los tubos de RMN preparados con 1 equivalente de sustrato, se pesa la cantidad necesaria de sustrato **2 a 4** y se añade al tubo de RMN.

5.1.1.1 Complejo **2a**⊂**M1**·6NO₃.



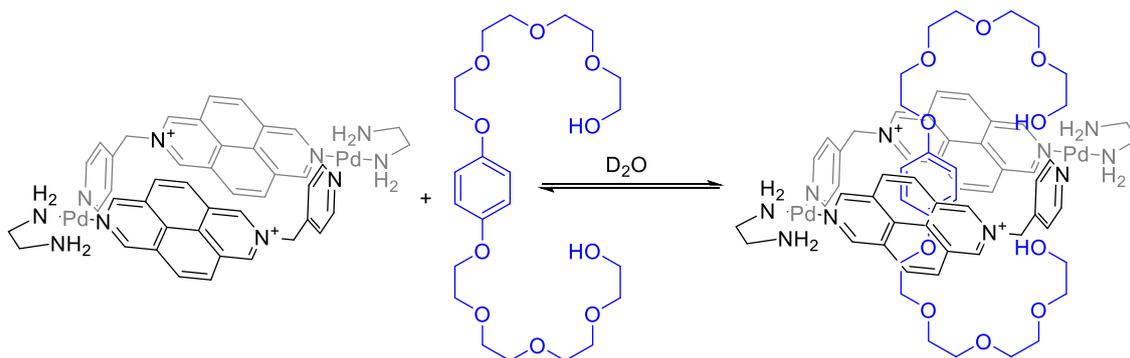
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.88 (s, 4H), 9.70 (s, 4H), 9.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 8.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 4H), 8.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 6.55 (s, 10H), 6.18 (s, 4H); 2.98 (d, *J* = 4 Hz, 8H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 152.4 (CH), 148.5 (C), 147.9 (CH), 145.8 (C), 138.2 (CH), 129.7 (CH), 129 (C), 127.8 (C), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (C), 124.3 (C), 116 (CH), 63.9 (CH₂), 46.9 (CH₂), 46.8 (CH₂) ppm.

¹⁴⁹ Anelli, P. L.; Ashton, P. R.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Delgado, M.; Gandolfi, M. T.; Goodnow, T. T.; Kaifer, A. E.; Philp, D.; Pietraszkiewicz, M.; Prodi, L.; Reddington, M. V.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Vicent, C.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 193.

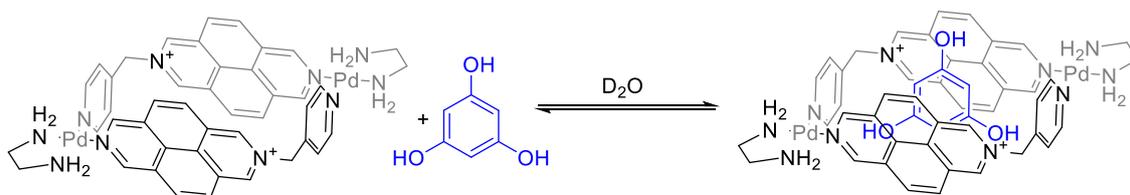
¹⁵⁰ Amabiblini, D. B.; Ashton, P. R.; Brown, G. R.; Córdova, E.; Godínez, L. A.; Hayes, W.; Kaifer, A. E.; Philip, D.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Tolley, M. S.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117.

¹⁵¹ Ashton, P. R.; Huff, J.; Menzer, S.; Parsons, I. W.; Preece, J. A.; Stoddart, J. F.; Tolley, M. S.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 31.

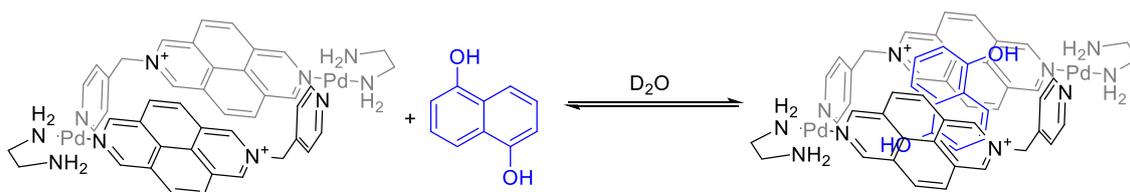
¹⁵² *Receptores metalocíclicos de Pd (II) y Pt (II) en medio acuoso. Aplicaciones en química receptor-sustrato y catálisis.* Tesis doctoral presentada por Eva María López Vidal, Universidad de A Coruña, **2016**.

5.1.1.2 Complejo **2b**MI·6NO₃.

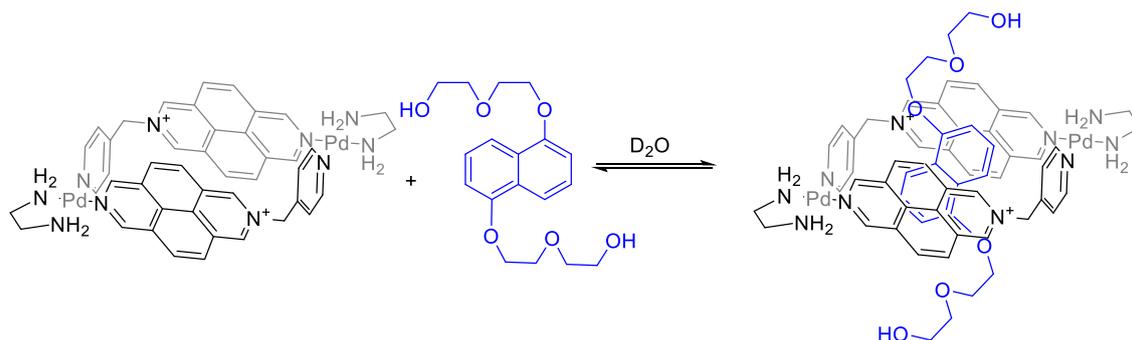
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.97 (s, 4H), 9.80 (s, 4H), 9.25 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 8.40 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 8.31 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 8.17 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 4.22-4.12 (m, 8H), 3.99 (m, 4H), 3.79-3.61 (m, 12H), 3.46-3.44 (m, 8H), 3.00-2.98 (m, 8H), 2.37 (s, 4H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 152.6 (CH), 148.0 (CH), 147.0 (C), 145.9 (C), 138.7 (CH), 129.9 (CH), 128.9 (C), 128.8 (C), 127.7 (2CH), 126.2 (C), 124.1 (C), 109.5 (CH), 71.7 (CH₂), 71.5 (CH₂), 70.3 (2CH₂), 70.0 (CH₂), 69.4 (CH₂), 65.9 (CH₂), 60.3 (CH₂), 60.0 (CH₂), 46.9 (2CH₂) ppm.

5.1.1.3 Complejo **3**MI·6NO₃.

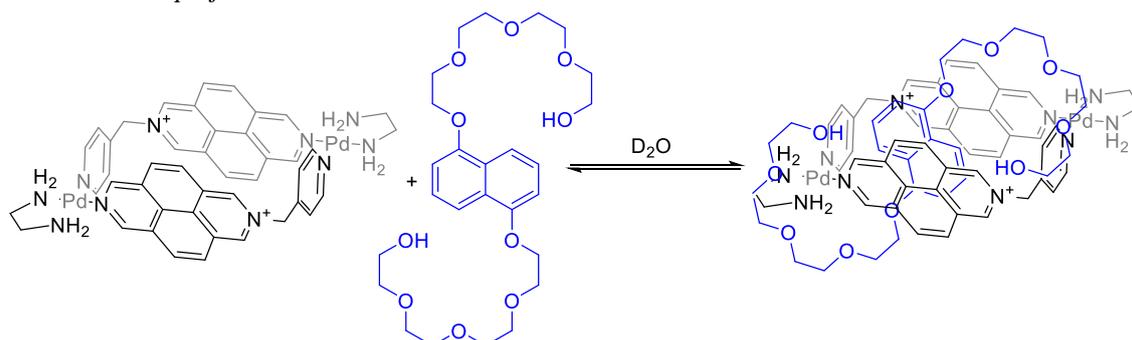
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.89 (s, 4H), 9.73 (s, 4H), 9.16 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 8.35 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 8.23 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 8.07 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 6.21 (s, 4H), 5.91 (s, 9H), 3.01 (s, 8H) ppm.

5.1.1.4 Complejo **4a**MI·6NO₃.

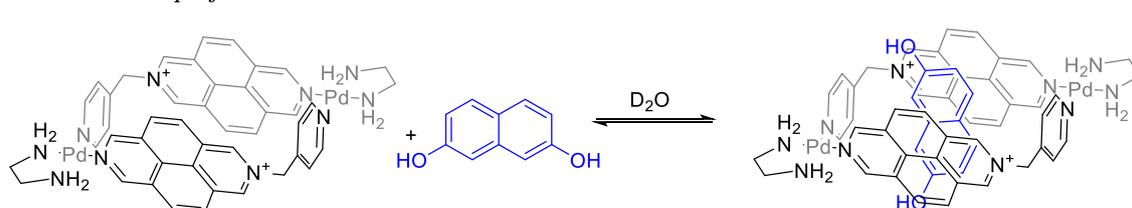
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.82 (s, 2H), 9.77 (s, 2H), 9.68 (s, 2H), 9.64 (s, 2H), 9.38 (2d_{ap}, 4H), 8.27 (2d_{ap}, 4H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.91 (2d_{ap}, 4H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.20 (s_{an}, 4H), 5.24 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.19 (t, J = 8, 6.67 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 14.1 Hz, 8H), 2.78 (d, J = 8 Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 152.1 (2CH), 148.8 (C), 147.5 (2CH), 145.7 (C), 137.9 (CH), 137.5 (CH), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (C), 127.6 (C), 127.4 (2CH), 127.2 (C), 126.2 (CH), 124.9 (C), 123.4 (CH), 122.7 (C), 120.6 (C), 108.3 (CH), 106.5 (CH), 63.9 (CH₂), 46.8 (CH₂) ppm.

5.1.1.5 Complejo **4b**MI-6NO₃.

¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.93 (s, 2H), 9.88 (s, 2H), 9.75 (s, 2H), 9.52 (s, 2H), 9.50 (2d_{ap}, 4H), 8.39 (2d_{ap}, 4H), 8.06-8.18 (m, 6H), 7.76 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.09 (t, *J* = 8.2, 6.7Hz, 2H), 4.30 (s, 6H), 4.25 (s, 6H), 4.01 (s, 4H), 2.99 (d, *J* = 15.8 Hz, 8H), 1.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 153.6 (CH), 152.9 (CH), 149.6 (C), 148.1 (CH), 147.6 (CH), 145.8 (C), 138.2 (2CH), 128.7 (CH), 128.4 (C), 128.3 (2CH), 127.9 (CH), 127.6 (C), 127.4 (C), 127.2 (C), 126.9 (CH), 125 (C), 123.9 (CH), 122.6 (C), 120.6 (C), 105.4 (CH), 104.6 (CH), 72.9 (CH₂), 69.7 (CH₂), 67.5 (CH₂), 61.5 (CH₂), 62.2 (CH₂), 46.9 (CH₂) ppm.

5.1.1.6 Complejo **4c**MI-6NO₃.

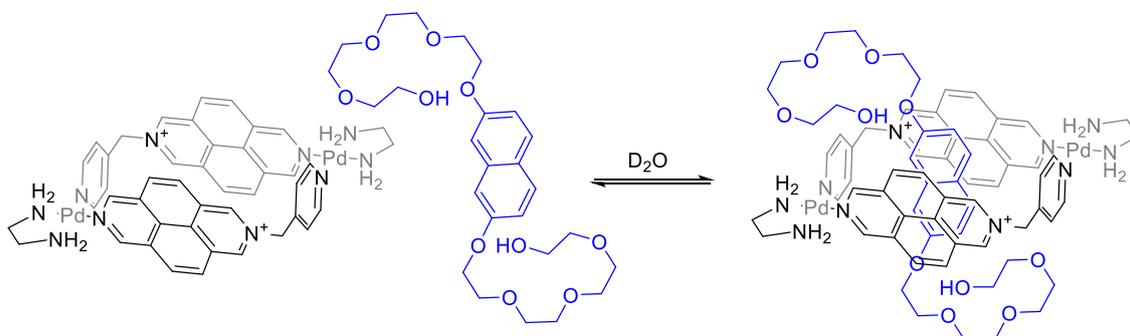
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.78 (s, 2H), 9.73 (s, 2H), 9.67 (s, 2H), 9.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 9.40 (m, 4H), 8.28 (d_{ap}, 4H), 8.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.14 (s, 4H), 5.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.01 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.31-4.08 (m, 12H), 3.97-3.80 (m, 8H), 3.66-3.64 (m, 4H), 3.31-3.27 (m, 8H), 2.94-2.84 (m, 8H), 1.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 153.6 (CH), 152.7 (CH), 149.4 (C), 148.1 (CH), 147.4 (CH), 145.8 (C), 138.4 (CH), 138.1 (CH), 130.4 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (2CH, C), 127.9 (CH), 127.5 (C), 127.1 (2C), 127.0 (CH), 124.9 (C), 123.8 (CH), 122.5 (C), 120.5 (C), 105.4 (CH), 104.6 (CH), 71.4 (CH₂), 70.6 (CH₂), 70.3 (CH₂), 70.0 (CH₂), 69.6 (CH₂), 69.2 (CH₂), 67.3 (CH₂), 64.0 (CH₂), 59.8 (CH₂), 46.8 (CH₂), 46.9 (CH₂) ppm.

5.1.1.7 Complejo **4d**MI-6NO₃.

¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.41 (s, 4H), 9.77 (s, 4H), 9.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 8.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 7.69 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 7.52 (s, 12H), 6.78 (s,

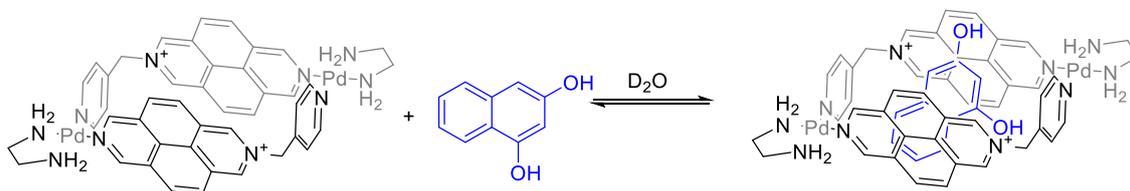
24H), 3.02 (s, 8H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 153.1 (C), 153 (CH), 143.4 (CH), 137.2 (CH), 129.5 (CH), 129 (CH), 128.5 (C), 127.6 (CH), 127.4 (C), 126.4 (CH), 125.2 (C), 122.5 (C), 115.3 (CH), 107.5 (CH), 47 (CH₂), 46.9 (CH₂) ppm.

5.1.1.8 Complejo **4e**-MI-6NO₃.



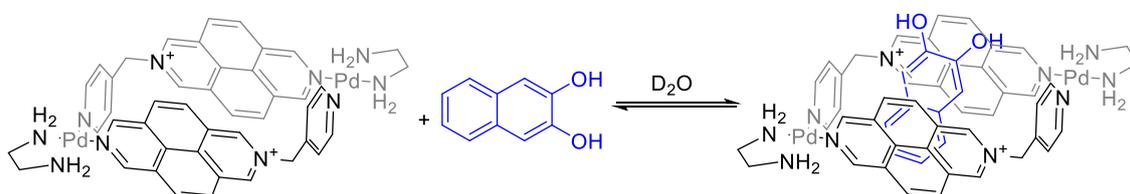
$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.96 (s, 2H), 9.92 (s, 2H), 9.76 (s, 2H), 9.74 (s, 2H), 9.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 8.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 8.12-8.10 (m, 4H), 7.95 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 5.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.22-4.05 (m, 12H), 3.95-3.93 (m, 4H), 3.83-3.81 (m, 8H), 3.63-3.60 (m, 8H), 3.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.03-2.97 (m, 8H), 2.76 (s, 2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 154.5 (C), 153.2 (CH), 153.1 (CH), 147.8 (2CH), 147.1 (C), 146.7 (C), 138.1 (2CH), 131.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (C), 128.9 (C), 128.8 (C), 128.6 (C), 128.0 (CH), 127.7 (C), 127.6 (2CH), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 125.2 (C), 123.1 (2C), 119.7 (C), 112.5 (CH), 103.9 (CH), 71.7 (CH₂), 70.3 (CH₂), 70.0 (CH₂), 69.9 (CH₂), 69.5 (CH₂), 69.3 (CH₂), 67.0 (CH₂), 63.7 (CH₂), 60.2 (CH₂), 47.0 (CH₂) ppm.

5.1.1.9 Complejo **4f**-MI-6NO₃.



$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.67 (s, 4H), 9.31 (s, 4H), 9.26 (s, 4H), 8.11 (s, 4H), 7.78 (s, 4H), 7.47 (s, 4H), 7.35 (s, 5H), 7.22 (s, 5H), 6.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H), 2.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 8H) ppm.

5.1.1.10 Complejo **4g**-MI-6NO₃.

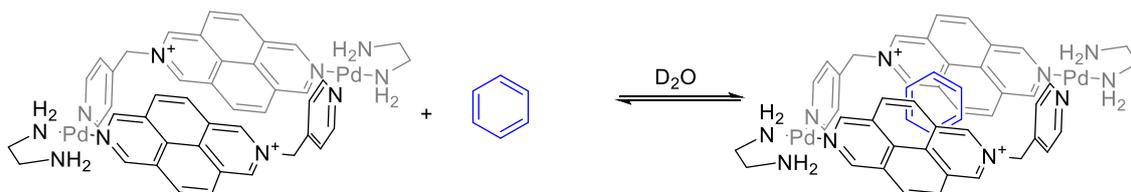


$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.72 (s, 4H), 9.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 9.23 (s, 4H), 8.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 7.61 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 7.10 (s, 16H), 3.02 (s, 8H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 153 (CH), 147.3 (CH), 146.4 (C), 144.7 (C), 136.9 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (C), 127.6 (CH), 127.2 (C), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 123.8 (CH), 122.4 (C), 109.7 (C), 47 (CH₂), 46.9 (CH₂) ppm.

5.1.2 Síntesis y caracterización de los complejos derivados de los sustratos **5** a **8** y $\text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$.

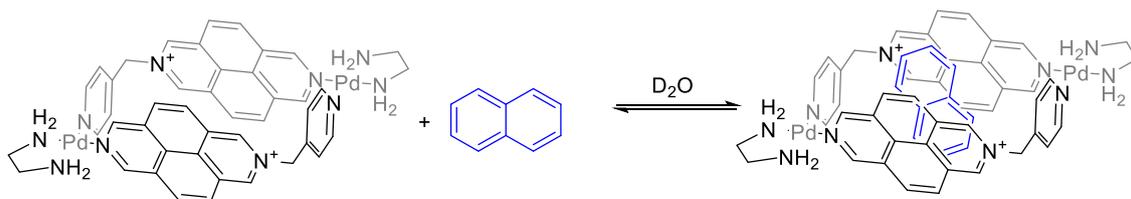
La preparación de los complejos de inclusión derivados de los sustratos **5** a **8** con el metalociclo $\text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$, se han llevado a cabo añadiendo un exceso del sustrato sólido a una disolución 5 mM en D_2O del metalociclo (preparada como se ha explicado anteriormente). Después de aplicar energía de ultrasonidos hasta que se observa un cambio de color en la disolución del metalociclo se filtra el exceso de sustrato para analizar por RMN cada uno de los complejos de inclusión.

5.1.2.1 Complejo **5** $\text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$.



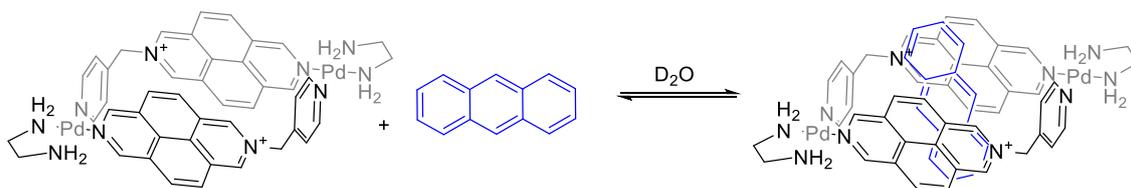
$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.96 (s, 4H), 9.80 (s, 4H), 9.22 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H), 8.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 8.12 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H), 6.27 (s, 4H), 5.65 (s, 6H), 3.03 (s, 8H) ppm.

5.1.2.2 Complejo **6** $\text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$.

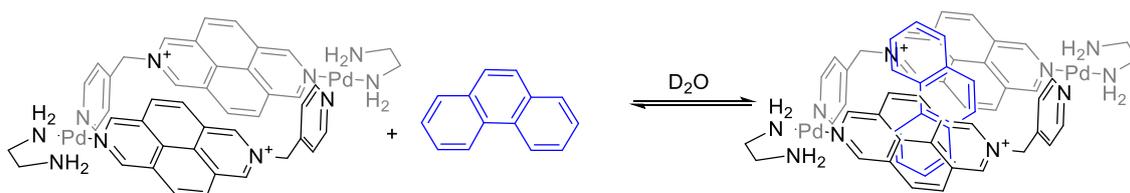


$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.92 (s, 4H), 9.73 (s, 4H), 9.45 (s, 4H), 8.35 (s, 4H), 8.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 4H), 7.95 (d, $J = 9.3$ Hz, 4H), 6.29 (s, 4H), 5.74 (s, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 8H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 153 (CH), 147.7 (CH), 147 (C), 146.9 (C), 138 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (C), 127.7 (C), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (C), 124.4 (CH), 123.1 (C), 63.9 (CH_2), 47 (CH_2), 46.9 (CH_2) ppm.

5.1.2.3 Complejo **7** $\text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$.



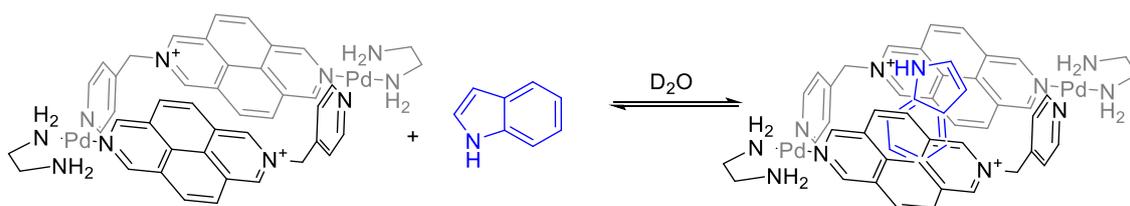
$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.79 (s, 4H), 9.66-9.58 (m, 8H), 8.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 7.23 (dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz, 4H), 5.84 (dd, $J = 6.2, 3.1$ Hz, 4H), 2.99-2.85 (m, 8H), 2.13 (s, 2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 153.2 (CH), 147.5 (C), 147.3 (CH), 137.3 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (C), 127.8 (CH), 127.4 (C), 127.1 (C), 126.9 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 123.8 (C), 121.9 (C), 119.5 (CH), 46.8 (CH_2) ppm.

5.1.2.4 Complejo $8 \subset \text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$.

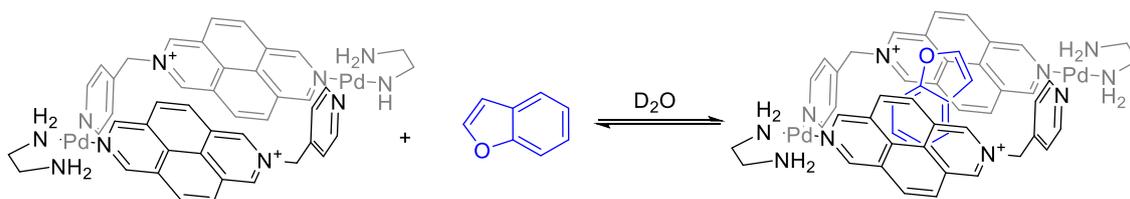
$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.81 (s, 4H), 9.64 (s, 8H), 8.48 (s, 4H), 7.72 (s, 4H), 7.54 (s, 4H), 6.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.27 (s, 4H), 6.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.99 (dt, $J = 11.4, 5.1$ Hz, 8H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 153.46 (CH), 147 (C), 146.8 (CH), 138.1 (C), 138 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (C), 126.7 (C), 128.3 (CH), 128.2 (C), 128.1 (CH), 127.6 (C), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 125.2 (C), 123.7 (CH), 117.7 (CH), 64 (CH_2), 47 (CH_2), 46.9 (CH_2) ppm.

5.1.3 Síntesis y caracterización de los complejos de inclusión derivados de los sustratos **9 a 11** y $\text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$.

La preparación de estos complejos es similar a la de los complejos de inclusión con los sustratos **2 a 4** y $\text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$. Se parte de nuevo de una disolución de $\text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$ 5 mM y de disoluciones de los sustratos **9 a 11** 5 mM en D_2O .

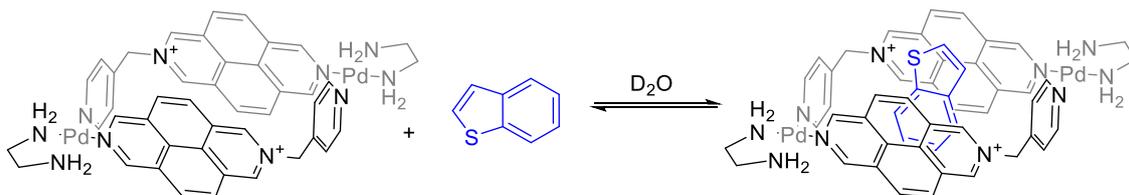
5.1.3.1 Complejo $9 \subset \text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.80 (s, 4H), 9.50 (s, 4H), 9.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 8.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 4H), 8.09 (d, $J = 9.3$ Hz, 4H), 7.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 7.24 (s, 20H), 7.03 (s, 9H), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 20H), 6.15 (s, 4H), 3.04 (s, 8H) ppm.

5.1.3.2 Complejo $10 \subset \text{MI} \cdot 6\text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.93 (s, 4H), 9.74 (s, 4H), 9.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 8.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 6H), 8.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 7.44 (s, 2H), 6.57 (s, 2H), 6.26 (s, 4H), 6.05 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.02 (s, 8H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 152.4 (CH), 148 (CH), 145.8 (C), 138.6 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (C), 127.9 (C), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (C), 124.2 (C), 64 (CH_2), 46.9 (CH_2), 46.8 (CH_2) ppm.

5.1.3.3 Complejo $11 \subset \mathbf{M1} \cdot 6\mathbf{NO}_3$.



$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.93 (s, 4H), 9.76 (s, 4H), 9.41 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 8.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 8.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.29 (s, 4H), 5.93 (s, 1H); 5.59 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.02 (s, 8H) ppm.

5.1.4 Constantes termodinámicas calculadas por UV-Vis.

5.1.4.1 Diagramas de Job obtenidos para los complejos **2a**, **3**, **4c**, **4e**, **4f**, **9** $\subset \mathbf{M1} \cdot 6\mathbf{NO}_3$.

Para obtener los diagramas de Job con cada uno de los sustratos se preparan 1.2 mL de una disolución de $\mathbf{M1} \cdot 6\mathbf{NO}_3$ 2 mM en H_2O a partir de una disolución de metalociclo 5 mM en D_2O . Para ello se toman 0.48 mL de la disolución de metalociclo 5 mM y se añaden 0.72 mL de H_2O para llevar el volumen a 1.2 mL. Se preparan también disoluciones 2 mM en 1.2 mL de H_2O de cada uno de los sustratos (**2a**, **3**, **4c**, **4e**, **4f** y **9**) a partir de las disoluciones patrón de cada uno de ellos a 5 mM en D_2O , de igual forma que para el metalociclo.

A continuación, se mide la absorbancia de disoluciones con diferente fracción molar de sustrato y metalociclo añadiendo en la cubeta de 200 μl los volúmenes que se muestran en la Tabla E 1.

X Sustrato	V (μl) sustrato	V (μl) $\mathbf{M1} \cdot 6\mathbf{NO}_3$
1	200	0
0.9	180	20
0.8	160	40
0.7	140	60
0.6	120	80
0.5	100	100
0.4	80	120
0.3	60	140
0.2	40	160
0.1	20	180
0	0	200

Tabla E 1. Volúmenes de sustrato y de metalociclo necesarios para la preparación de las cubetas con diferente fracción molar de sustrato y de metalociclo.

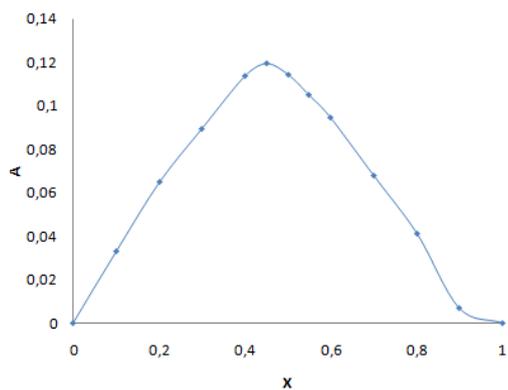


Figura E 1. Diagrama de Job (440 nm) para $2a\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$.

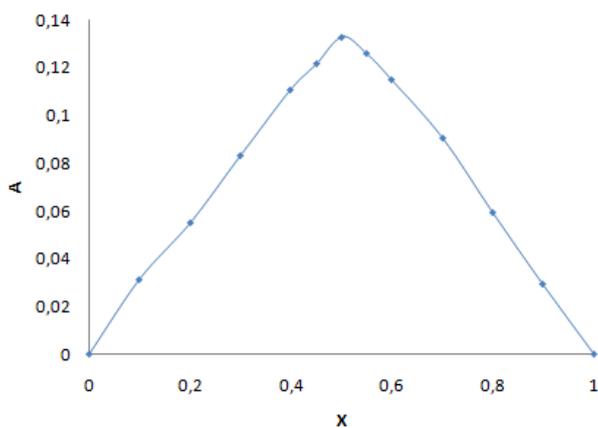


Figura E 2. Diagrama de Job (440 nm) para $3c\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$.

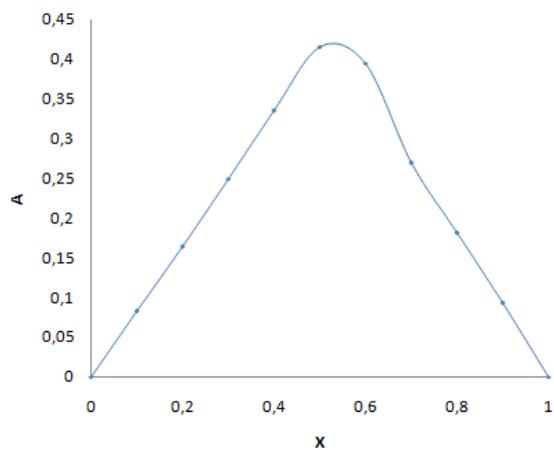


Figura E 3. Diagrama de Job (440 nm) para $4c\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$.

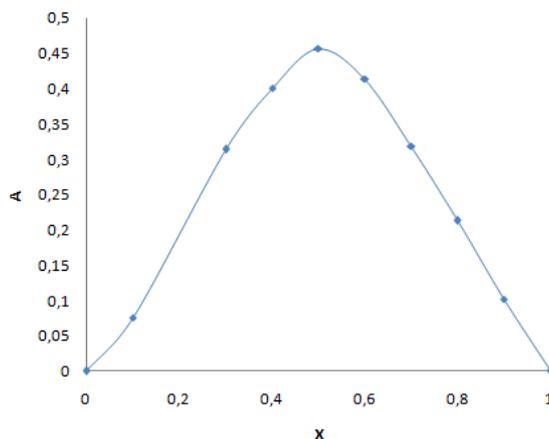


Figura E 4. Diagrama de Job (440 nm) para $4e\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$.

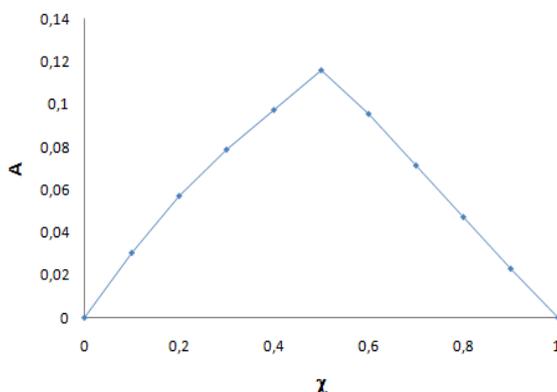


Figura E 5. Diagrama de Job (440 nm) para $4f\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$.

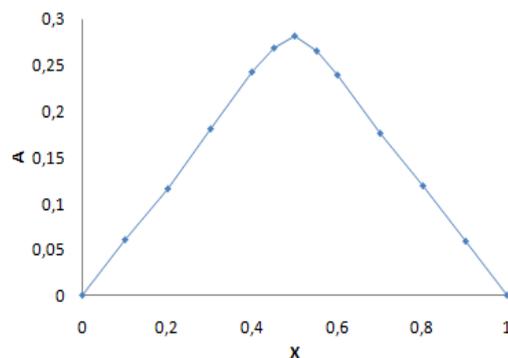


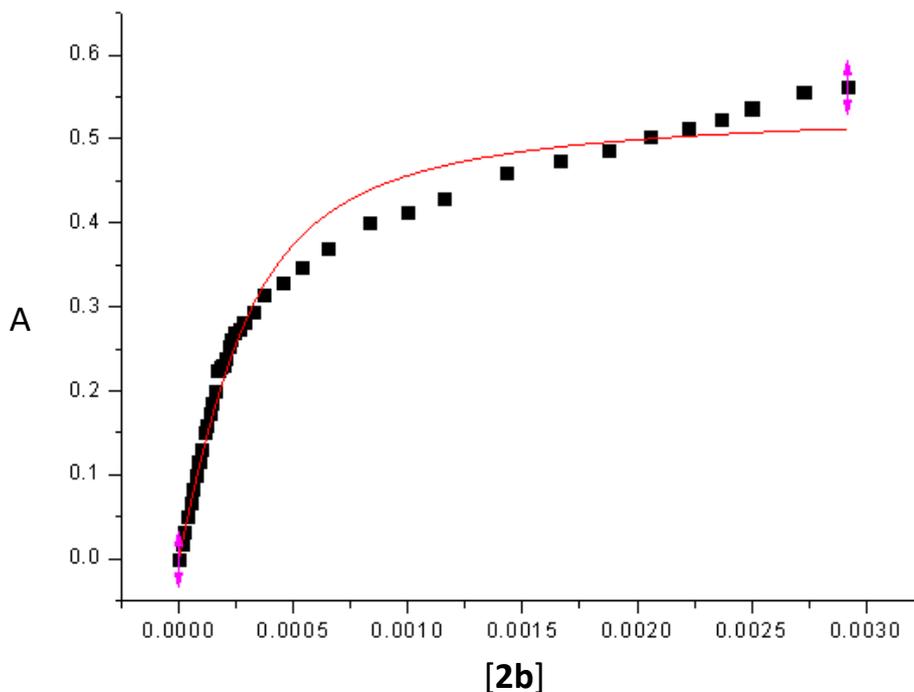
Figura E 6. Diagrama de Job (440 nm) para $9\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$.

5.1.4.2 Constantes de asociación para los complejos $2b$, $4c$, $4e$, $9\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$.

Se preparan 2 mL de una disolución 0.25 mM de $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ en agua (se toman 0.1 mL de la disolución de metalociclo 5 mM y se añaden 1.9 mL de H_2O), *disolución 1*, y 3 mL de una disolución 0.25 mM de $\text{M1}\cdot 6\text{NO}_3$ y 5 mM de sustrato $2b$ a 9 (esta disolución se prepara añadiendo 0.15 mL de la disolución 5 mM de metalociclo, 2.85 mL de H_2O y la cantidad necesaria de sustrato para alcanzar la concentración deseada), *disolución 2*. Se añaden alícuotas de la *disolución 2* (5 μl inicialmente, después 10, 20, 40, 60, 100 y finalmente 400 μl) a 2 mL de la *disolución 1*. El espectro de absorción se recoge después de la adición de cada alícuota. Las constantes de asociación fueron determinadas mediante un ajuste no lineal de las curvas de valoración,

representando la absorbancia, A, en el máximo de la banda de transferencia de carga, frente a la concentración de sustrato (**2b** a **9**). Todas las curvas de valoración se ajustan a una isoterma 1:1.

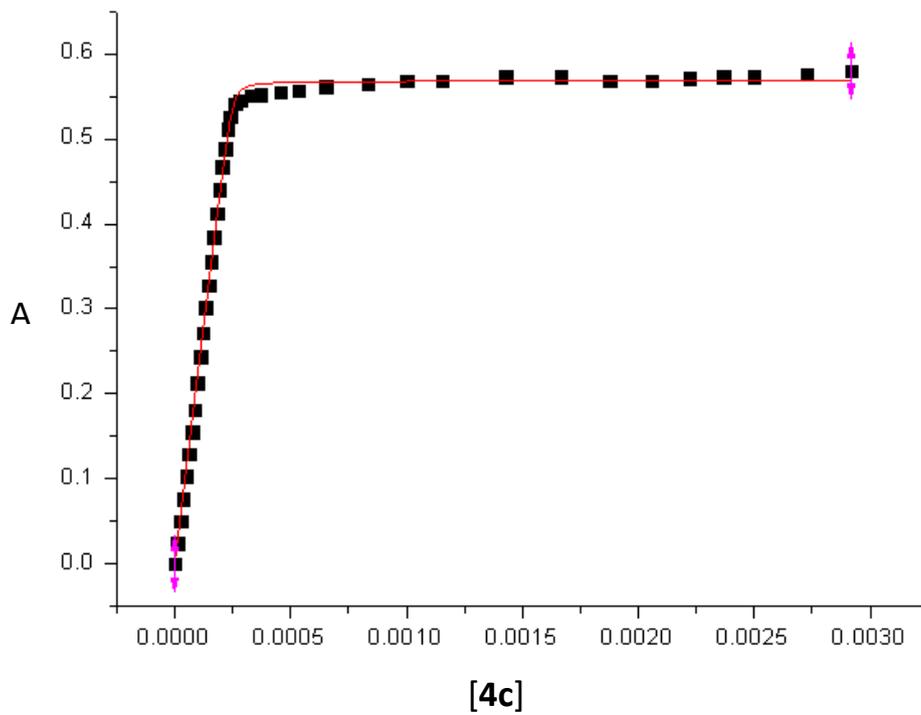
5.1.4.2.1 **2b**⊂**M1**·6NO₃



V L	[2b] total (M)	A 440 nm
0	0	0
0.000005	1.24688E-05	0.016683
0.00001	2.48756E-05	0.032504
0.000015	3.72208E-05	0.050278
0.00002	4.9505E-05	0.066016
0.000025	6.17284E-05	0.082357
0.00003	7.38916E-05	0.099194
0.000035	8.59951E-05	0.116757
0.00004	9.80392E-05	0.131032
0.000045	0.000110024	0.150481
0.00005	0.000121951	0.158291
0.000055	0.00013382	0.172594
0.00006	0.000145631	0.186409
0.000065	0.000157385	0.199274
0.00007	0.000169082	0.223549
0.000075	0.000180723	0.22865
0.00008	0.000192308	0.230706
0.000085	0.000203837	0.239322
0.00009	0.000215311	0.252304

0.000095	0.00022673	0.261326
0.0001	0.000238095	0.269251
0.00011	0.000260664	0.273075
0.00012	0.000283019	0.281426
0.00014	0.000327103	0.294035
0.00016	0.00037037	0.314648
0.0002	0.000454545	0.328982
0.00024	0.000535714	0.347123
0.0003	0.000652174	0.368983
0.0004	0.000833333	0.400916
0.0005	0.001	0.41201
0.0006	0.001153846	0.429208
0.0008	0.001428571	0.459736
0.001	0.001666667	0.474873
0.0012	0.001875	0.485992
0.0014	0.002058824	0.503064
0.0016	0.002222222	0.512652
0.0018	0.002368421	0.523221
0.002	0.0025	0.536846
0.0024	0.002727273	0.556158
0.0028	0.002916667	0.561606

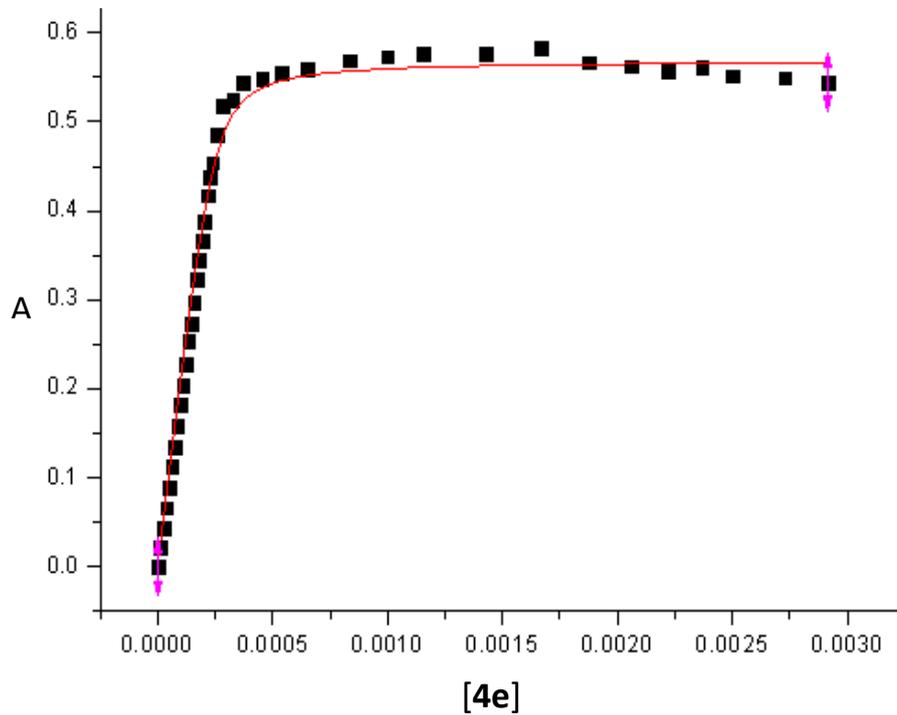
5.1.4.2.2 $4c \subset M1 \cdot 6NO_3$



V L	[4c] total (M)	A 460 nm
0	0	0

0.000005	1.24688E-05	0.024558274
0.00001	2.48756E-05	0.050532174
0.000015	3.72208E-05	0.07621762
0.00002	4.9505E-05	0.103155535
0.000025	6.17284E-05	0.12903584
0.00003	7.38916E-05	0.154842458
0.000035	8.59951E-05	0.181490314
0.00004	9.80392E-05	0.213023333
0.000045	0.000110024	0.24423744
0.00005	0.000121951	0.271872561
0.000055	0.00013382	0.301582623
0.00006	0.000145631	0.328093553
0.000065	0.000157385	0.355825281
0.00007	0.000169082	0.384979734
0.000075	0.000180723	0.412601843
0.00008	0.000192308	0.440950538
0.000085	0.000203837	0.467466751
0.00009	0.000215311	0.488415411
0.000095	0.00022673	0.511903453
0.0001	0.000238095	0.52613881
0.00011	0.000260664	0.541548199
0.00012	0.000283019	0.545797057
0.00014	0.000327103	0.550911131
0.00016	0.00037037	0.552537037
0.0002	0.000454545	0.555329091
0.00024	0.000535714	0.556996071
0.0003	0.000652174	0.561829261
0.0004	0.000833333	0.565029333
0.0005	0.001	0.5680418
0.0006	0.001153846	0.568560231
0.0008	0.001428571	0.573313857
0.001	0.001666667	0.573721667
0.0012	0.001875	0.56809725
0.0014	0.002058824	0.568021
0.0016	0.002222222	0.571753222
0.0018	0.002368421	0.573531526
0.002	0.0025	0.573104
0.0024	0.002727273	0.576305545
0.0028	0.002916667	0.580385167

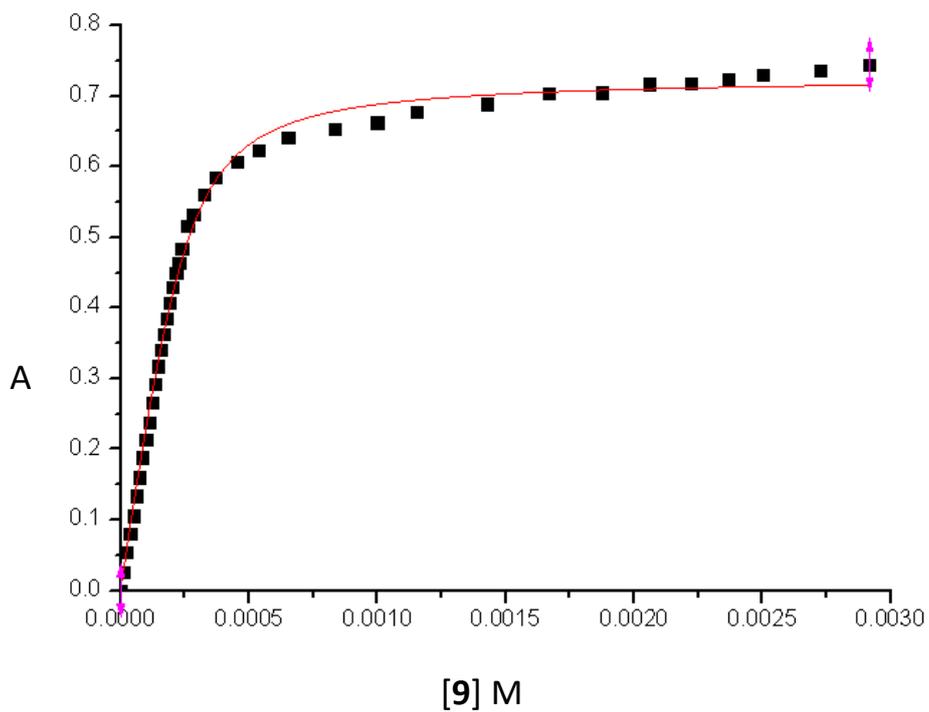
5.1.4.2.3 4e-M1·6NO₃



V L	[4d] total (M)	A 440 nm
0	0	0
0.000005	1.24688E-05	0.021753439
0.00001	2.48756E-05	0.043484716
0.000015	3.72208E-05	0.066253774
0.00002	4.9505E-05	0.089539554
0.000025	6.17284E-05	0.112733
0.00003	7.38916E-05	0.134490054
0.000035	8.59951E-05	0.158412661
0.00004	9.80392E-05	0.182619765
0.000045	0.000110024	0.203561311
0.00005	0.000121951	0.228465244
0.000055	0.00013382	0.253665511
0.00006	0.000145631	0.273978058
0.000065	0.000157385	0.297316833
0.00007	0.000169082	0.323973783
0.000075	0.000180723	0.344945855
0.00008	0.000192308	0.367153
0.000085	0.000203837	0.388860165
0.00009	0.000215311	0.417454301
0.000095	0.00022673	0.437607358
0.0001	0.000238095	0.454602286
0.00011	0.000260664	0.485590559
0.00012	0.000283019	0.517725736

0.00014	0.000327103	0.52468529
0.00016	0.00037037	0.544278
0.0002	0.000454545	0.548701636
0.00024	0.000535714	0.554555143
0.0003	0.000652174	0.560149304
0.0004	0.000833333	0.569158
0.0005	0.001	0.573798
0.0006	0.001153846	0.577028
0.0008	0.001428571	0.576903714
0.001	0.001666667	0.583418
0.0012	0.001875	0.567053
0.0014	0.002058824	0.562705059
0.0016	0.002222222	0.557618
0.0018	0.002368421	0.560994316
0.002	0.0025	0.552188
0.0024	0.002727273	0.549709818
0.0028	0.002916667	0.544728

5.1.4.2.4 $9\text{-M1}\cdot 6\text{NO}_3$



V L	[9] total (M)	A 440 nm
0	0	0
0.000005	1.24688E-05	0.025872
0.00001	2.48756E-05	0.054028
0.000015	3.72208E-05	0.080985

0.00002	4.9505E-05	0.105555
0.000025	6.17284E-05	0.134041
0.00003	7.38916E-05	0.160058
0.000035	8.59951E-05	0.188312
0.00004	9.80392E-05	0.213259
0.000045	0.000110024	0.238615
0.00005	0.000121951	0.266303
0.000055	0.00013382	0.292819
0.00006	0.000145631	0.317791
0.000065	0.000157385	0.340455
0.00007	0.000169082	0.363357
0.000075	0.000180723	0.385547
0.00008	0.000192308	0.407054
0.000085	0.000203837	0.430503
0.00009	0.000215311	0.449209
0.000095	0.00022673	0.464554
0.0001	0.000238095	0.484489
0.00011	0.000260664	0.516949
0.00012	0.000283019	0.533499
0.00014	0.000327103	0.561219
0.00016	0.00037037	0.584339
0.0002	0.000454545	0.607049
0.00024	0.000535714	0.623359
0.0003	0.000652174	0.641759
0.0004	0.000833333	0.653439
0.0005	0.001	0.662789
0.0006	0.001153846	0.677879
0.0008	0.001428571	0.689239
0.001	0.001666667	0.704079
0.0012	0.001875	0.705469
0.0014	0.002058824	0.717239
0.0016	0.002222222	0.717919
0.0018	0.002368421	0.724059
0.002	0.0025	0.730949
0.0024	0.002727273	0.735889
0.0028	0.002916667	0.744789

5.1.5 Constantes cinéticas calculadas mediante inversión recuperación selectiva.

Se prepararon los complejos de inclusión **2b**, **4a**, **4b** \subset **M1**·6NO₃ con exceso de sustrato, siguiendo el procedimiento experimental explicado en el apartado 5.1.1. Para estos experimentos se recogieron 32 espectros con un tiempo de espera, d_2 , entre el pulso selectivo y la adquisición del espectro, entre 0.001 y 40 s. La transferencia de la magnetización se ajusta con el programa CIFIT para obtener las constantes de velocidad.

```

Ze
d1
P12:Sp1:f1:ph1
Vd
4μ p1:f1
P1:ph2
Go = 2 ph31
d11 wr ≠ 0 if ≠ 0 ivd
Lo to 1 times td1
exit
DS=4 NS=8*N
ph1=0 2
ph2=0 0 2 2 1 1 3 3
ph31=0 0 2 2 1 1 3 3
    
```

Tabla E 2. Parámetros de adquisición optimizados para llevar a cabo el experimento de inversión recuperación selectiva.

5.1.5.1 $2b \subset MI \cdot 6NO_3$.

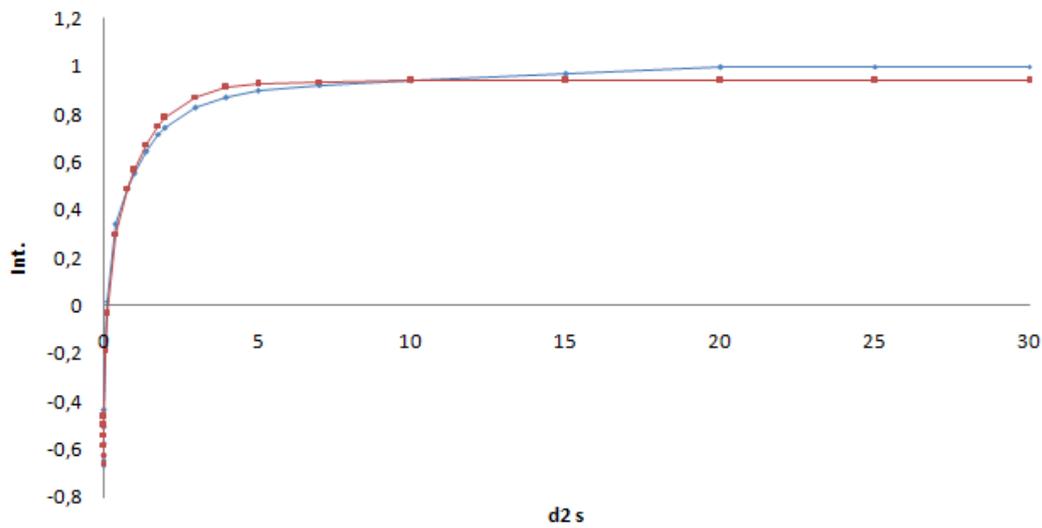


Figura E 7. Inversión recuperación para los protones $H2/H3$ a 6.91 ppm de **2b**. En rojo los datos calculados y en azul los experimentales.

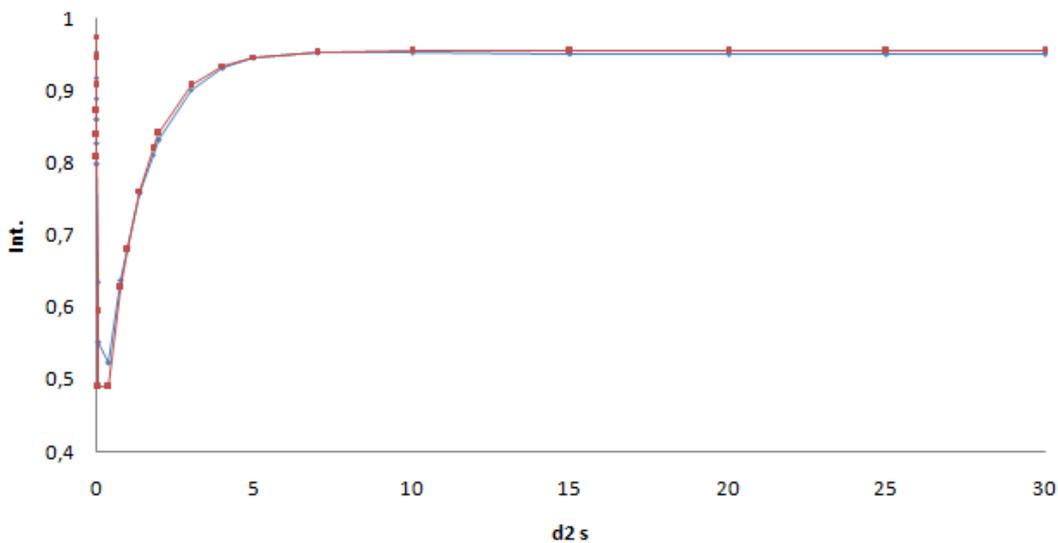


Figura E 8. Inversión recuperación para los protones $H2/H3$ a 2.37 ppm de **2b**. En rojo los datos calculados y en azul los experimentales.

5.1.5.2 $4a \subset MI \cdot 6NO_3$.

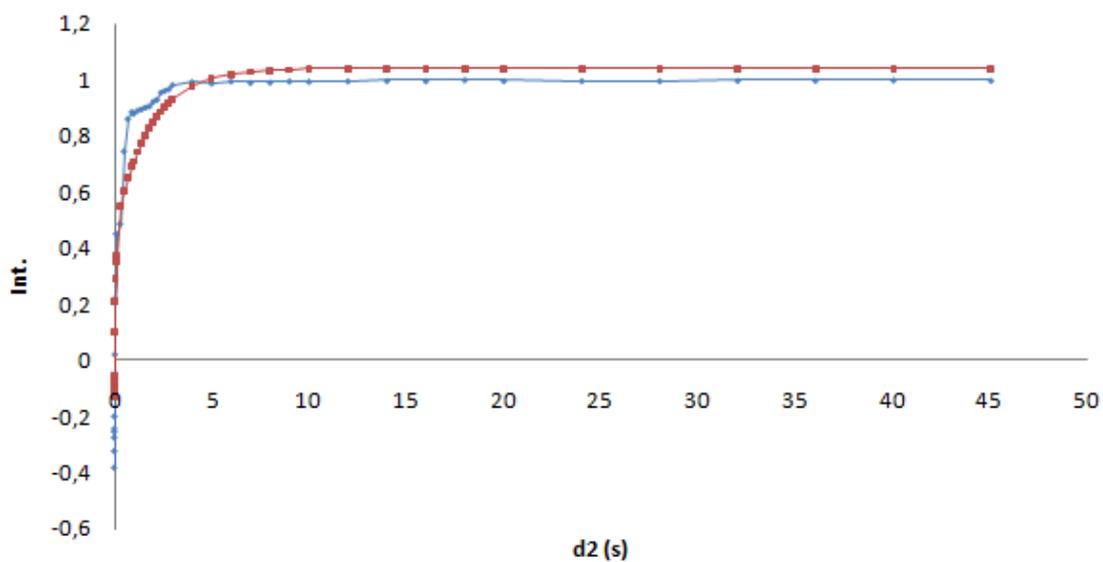


Figura E 9. Inversión recuperación para los protones $H4/H8$ a 7.54 ppm de **4a**. En rojo los datos calculados y en azul los experimentales.

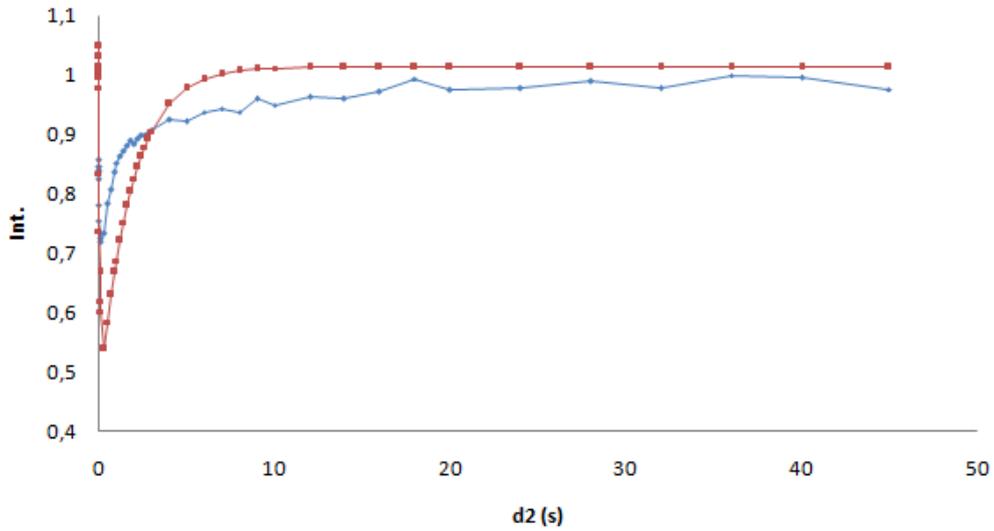


Figura E 10. Inversión recuperación para los protones $H4/H8$ a 2.78 ppm de **4a**. En rojo los datos calculados y en azul los experimentales.

5.1.5.3 $4b \subset MI \cdot 6NO_3$.

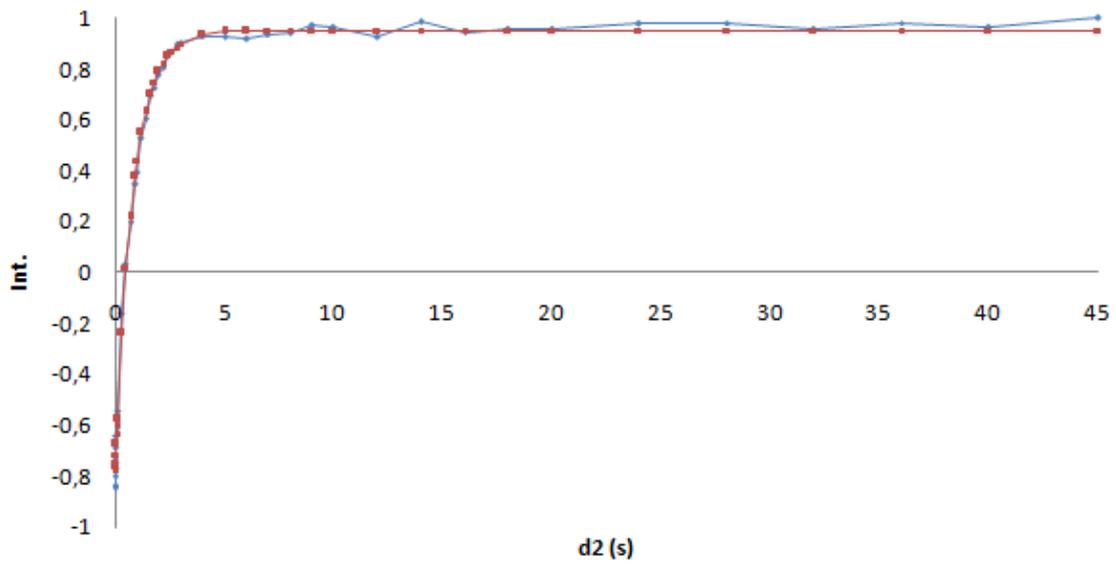


Figura E 11. Inversión recuperación para los protones $H4/H8$ a 7.116 ppm de **4b**. En rojo los datos calculados y en azul los experimentales.

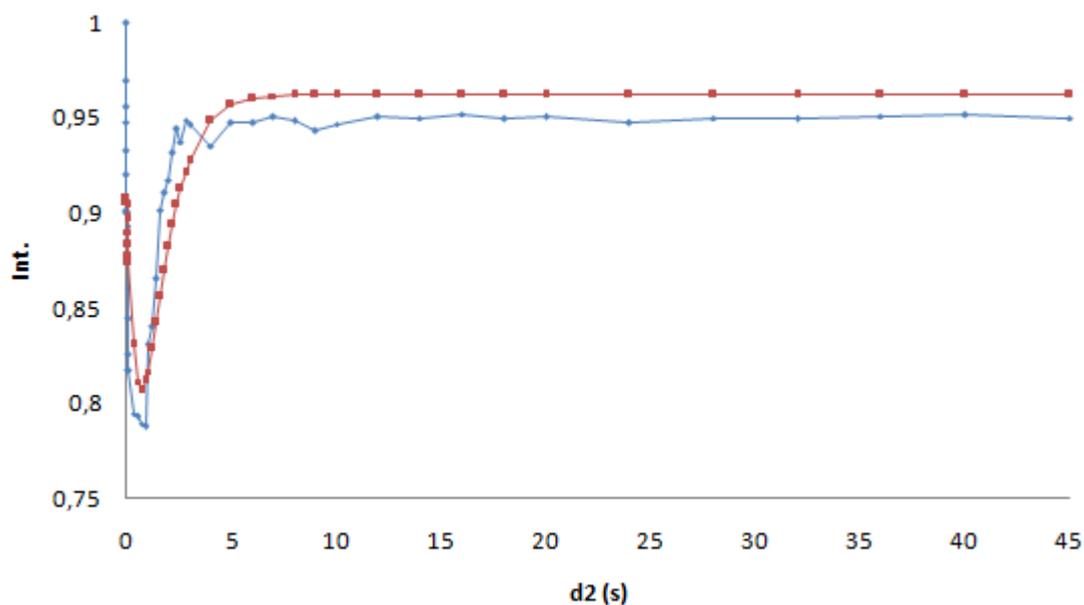


Figura E 12. Inversión recuperación para los protones $H4/H8$ a 1.98 ppm de **4b**. En rojo los datos calculados y en azul los experimentales.

5.1.6 Datos cristalográficos para el complejo $4b \subset M1 \cdot 6NO_3$.

Cristales en forma de finas agujas de color naranja, válidos para su estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal, pueden ser obtenidos si a 1 mL de disolución 5 mM de $M1 \cdot 6NO_3$ se añaden 2 mg de **4b** (0.006 mmol) y $NaNO_3$ (84.9 mg, 1 mmol).

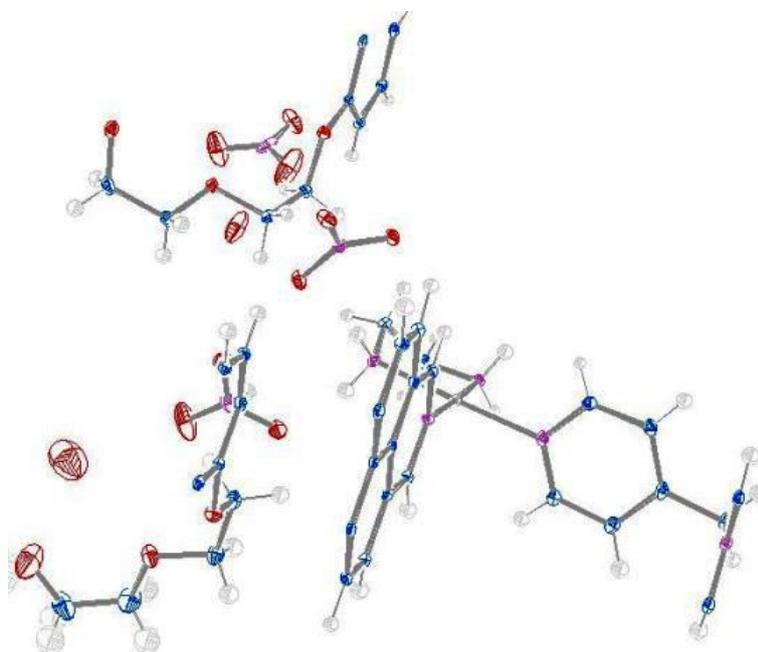


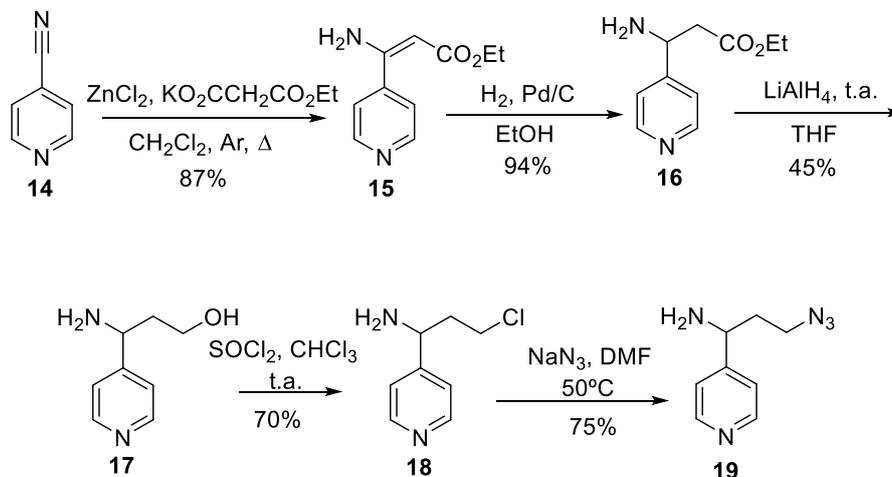
Figura E 13. Diagrama ORTEP (elipsoides 50% de probabilidad) para la mínima unidad asimétrica en $4b \subset M1 \cdot 6NO_3$ (P-I). Esquema de color: C, azul; Pd, gris oscuro; H, gris claro; O, granate; N, magenta.

Fórmula empírica	$C_{31} H_{34} N_8 O_{12} Pd$
Peso molecular	817.06
Temperatura	100(2) K
Sistema cristalino/grupo espacial	Triclínico/ <i>P-1</i>
Parámetros celdilla unidad	$a = 11.516(5) \text{ \AA}$, $b = 13.683(5) \text{ \AA}$, $c = 15.153(5) \text{ \AA}$; $\alpha = 112.412(5)^\circ$, $\beta = 96.695(5)^\circ$, $\gamma = 98.719(5)^\circ$.
Volumen	$2141.8(14) \text{ \AA}^3$
Z	2
Densidad (calculada)	1.267 Mg/m^3
Coefficiente de absorción	0.493 mm^{-1}
F(000)	836
Tamaño del cristal	$0.05 \times 0.17 \times 0.50 \text{ mm}^3$
Forma y color cristal	Placa naranja
Intervalo de θ para la toma de datos	1.48 a 26.02°
Intervalo de los índices	$-14 \leq h \leq 14$, $-16 \leq k \leq 15$, $0 \leq l \leq 18$
Reflexiones tomadas/independientes/	8398/ 8398 [R(int) = 0,0000]
% de reflexiones medidas frente a las teóricas para $\theta = 27,02^\circ$	99.3 %
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados sobre F^2
Datos / restricciones / parámetros	8398 / 0 / 755
Calidad del método de ajuste (GOF)	1.038
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0415$, $wR2 = 0.1077$
Índices R (para todos los datos)	$R1 = 0.0466$, $wR2 = 0.1119$
Máxima y mínimo de picos diferenciales	2.022 y $-1.606 \text{ e-}\text{\AA}^{-3}$

Tabla E 3. Datos cristalográficos y del refinado de la estructura de **4b** \subset **M1** \cdot 6NO₃.

5.2 Ligandos y metalociclos M₂L₂ funcionalizados.

5.2.1 Síntesis y caracterización de las aminas de tipo (±)-A1.



5.2.1.1 Síntesis del compuesto **16**.

(±)-3-amino-3-(piridin-4-il)propanoato de etilo **16**: Se añade paladio/carbono (1.5 g, 1% w/w) a una disolución desgasificada del compuesto *Z*-aminoéster **15** (4.5 mmol, 0.865 g) en etanol (30 mL). La mezcla se hidrogena a presión atmosférica a temperatura ambiente durante 24 h. La disolución se filtra a vacío para eliminar el exceso de catalizador y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (SiO₂, 9:1 acetato:metanol). Para dar **16** como un aceite amarillo (94%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz, 298 K) δ 8.57 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.41 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.74–2.54 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS. Calculado [M + H]⁺: *m/z* 195.1128. Experimental: *m/z* 195.1146.

5.2.1.2 Síntesis del compuesto **17**.

(±)-3-Amino-3-(4-piridil)-1-propanol **17**: El compuesto **16** (2.5 mmol, 0.49 g) se disuelve en 30 mL de THF seco y se añade gota a gota a una suspensión de LiAlH₄ en THF seco (5 mL) bajo atmósfera de argón. La suspensión se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Pasado ese tiempo, se añade una mezcla de agua/hielo y se agita durante unas horas. La suspensión resultante se filtra a vacío y el sólido se lava sucesivas veces con metanol. Finalmente, el disolvente se elimina a vacío, para dar un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía flash (SiO₂, 1:1 acetato:metanol) con un rendimiento del 45%. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz, 298 K) δ 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) ppm. ESI-MS. Calculado [M + H]⁺: *m/z* 153.1022. Encontrado: *m/z* 153.1031.

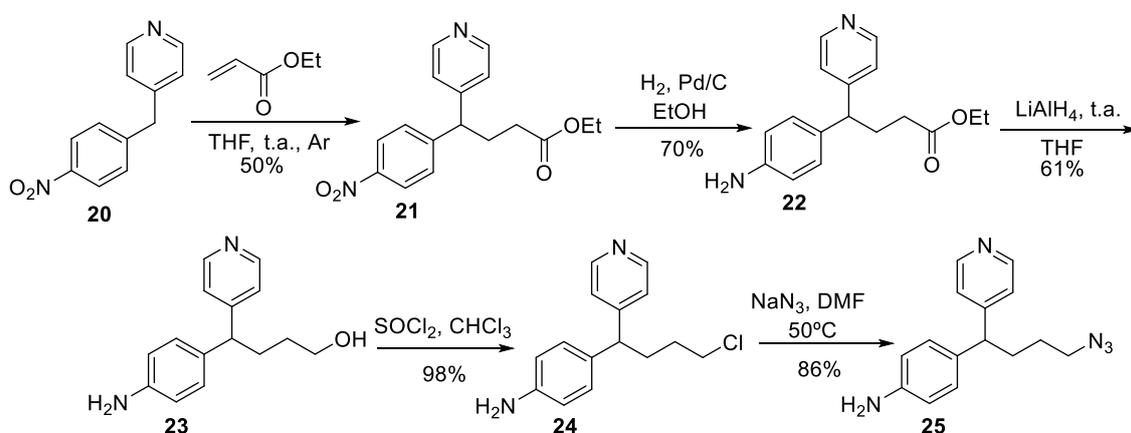
5.2.1.3 Síntesis del compuesto **19**.

(±)-3-Azido-1-(piridin-4-il)propan-1-amina **19**: El compuesto **17** (380 mg, 2.49 mmol) se disuelve en la mínima cantidad de cloroformo y la disolución se enfría a 0°C en un baño de hielo. A continuación, se añaden gota a gota durante 15 min 10 equivalentes de cloruro de tionilo, y la reacción se monitoriza por TLC. Una vez completada la reacción se añade agua (15 mL) y una disolución de KOH al 50% hasta ajustar el pH sobre 8-9. Se separan la fase orgánica de la fase acuosa y la fase acuosa se extrae con cloroformo (2 x 30 mL). El disolvente se elimina por evaporación a vacío y se obtiene **18**, un aceite marrón oscuro, 70%. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz, 298 K) δ 8.68 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.70–3.62

(m, 1H), 3.53–3.38 (m, 1H), 2.16–2.04 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 298 K) δ 159.55 (CH), 122.38 (CH), 51.97 (CH), 40.15 (CH_2), 38.02 (CH_2) ppm.

El compuesto **18** (265.9 mg, 1.55 mmol) se disuelve en la mínima cantidad de DMF y se añaden 5 equivalentes de azida sódica. Se calienta a 50°C durante toda la noche. Una vez completa la reacción se añaden 10 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (4 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinan, se seca con sulfato de magnesio anhidro, y se elimina el disolvente a vacío, para dar **19**, un aceite marrón, 75%. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 298 K) δ 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) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 298K) δ 154.47 (C), 150.29 (CH), 121.68 (CH), 52.78 (CH), 48.53 (CH_2), 37.89 (CH_2) ppm. ESI-MS. Calculado $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 178.1090. Experimental: m/z 178.1092.

5.2.2 Síntesis y caracterización de las aminas de tipo (\pm)-A2.



5.2.2.1 Síntesis del compuesto **22**.

(\pm)-4-(4-Aminofenil)-4-(piridin-4-il)butanoato de etilo **22**: El compuesto **21** se sintetiza de acuerdo con el protocolo establecido en la bibliografía, y los datos experimentales concuerdan con los publicados. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 298 K) δ 8.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.18–3.96 (m, 3H), 2.48–2.34 (m, 2H), 2.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 298 K) δ 172.49 (C), 151.12 (C), 150.34 (CH), 149.73 (C), 146.98 (C), 128.76 (CH), 124.07 (CH), 123.00 (CH), 60.68 (CH_2), 49.46 (CH), 32.01 (CH_2), 29.53 (CH_2), 14.18 (CH_3) ppm. ESI-MS. Calculado $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 315.1339. Experimental: m/z 315.1353.

El compuesto **21** (277.3 mg, 0.882 mmol) se disuelve en 20 mL de etanol y se desgasifica para añadir paladio/carbono (100 mg, 5% w/w). La mezcla se hidrogena a presión atmosférica durante 24 h. La suspensión se filtra a vacío para eliminar el catalizador y el disolvente se elimina mediante evaporación a vacío. El aceite amarillo resultante se purifica mediante cromatografía flash (SiO_2 , 8:2 Acetato:hexano), para dar el compuesto **22** con un 70% de rendimiento. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 298 K) δ 8.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.35–2.28 (m, 2H), 2.28–2.22 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 298 K) δ 173.36 (C), 155.10 (C), 149.26 (CH), 145.55 (C), 131.77 (CH), 128.96 (CH), 123.42 (CH), 115.58 (CH), 60.62 (CH_2), 49.19 (CH), 32.63 (CH_2), 30.08 (CH_2), 14.34 (CH_3) ppm. ESI-MS. Calculado $[\text{M} + \text{H}]^+$: m/z 285.1597. Experimental: m/z 285.1605.

5.2.2.2 Síntesis del compuesto **23**.

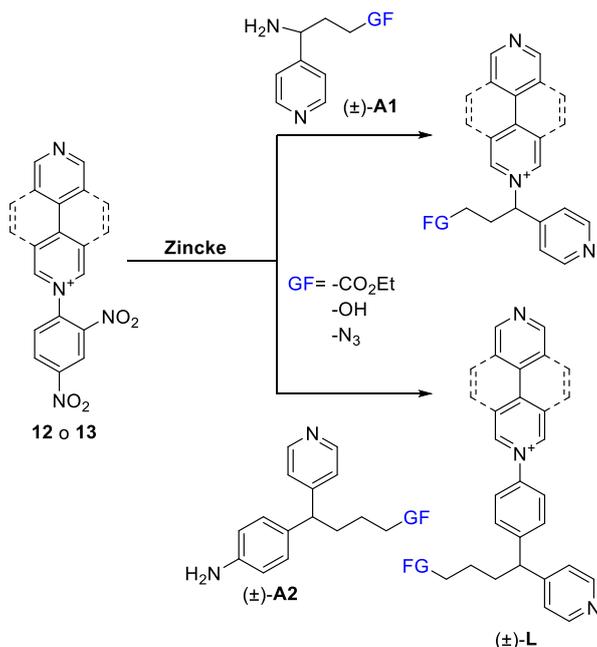
(±)-4-(4-Aminofenil)-4-(piridin-4-il)butan-1-ol **23**: Una disolución de **22** (306.5 mg, 1.08 mmol) en THF seco (40 mL), se añade gota a gota a una suspensión de LiAlH₄ (2 equivalentes) en THF seco (10 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de Argón. Cuando la reacción se ha completado se añade una mezcla de agua/hielo y se agita durante unas horas. La suspensión resultante se filtra a vacío, se elimina el disolvente mediante evaporación a vacío y se purifica mediante cromatografía flash (SiO₂, 9:1 acetato:metanol) para dar un aceite amarillo con un 61% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz, 298 K) δ 8.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz, 298 K) δ 154.85 (C), 149.96 (CH), 145.37 (C), 133.12 (C), 128.92 (CH), 123.38 (CH), 115.61 (CH), 62.75 (CH₂), 49.89 (CH), 31.42 (CH₂), 31.21 (CH₂) ppm. ESI-MS. Calculado [M + H]⁺: *m/z* 243.1491. Experimental: *m/z* 243.1501.

5.2.2.3 Síntesis del compuesto **25**.

(±)-4-[4-Azido-1-(piridin-4-il)butil]anilina **25**: El compuesto **24** se sintetiza de igual forma que el compuesto **18**, para dar un aceite marrón con un 98% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz, 298 K) δ 8.49 (s, 2H), 7.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19–2.10 (m, 2H), 1.79–1.67 (m, 2H) ppm.

La síntesis de **25** también se realiza de igual manera que **19**, para obtener un aceite marrón con un rendimiento del 86%. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz, 298 K) δ 8.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 15.8 y 7.8 Hz, 2H), 1.62–1.48 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz, 298 K) δ 154.38 (C), 150.07 (CH), 145.34 (C), 132.62 (C), 128.85 (CH), 123.17 (CH), 115.58 (CH), 51.44 (CH₂), 49.68 (CH), 32.25 (CH₂), 27.45 (CH₂) ppm. ESI-MS. Calculado [M + H]⁺: *m/z* 268.1556. Experimental: *m/z* 268.1556.

5.2.3 Síntesis y caracterización de ligandos Funcionalizados (±)-L2-L10.



Procedimiento sintético general para la obtención de los ligandos (\pm)-L2-L10: La sal de 4,4'-bipiridinio **12** (0.8 mmol, 287 mg) o la sal de 2,7-diazapireno **13** (0.8 mmol, 325 mg), se disuelve en la mínima cantidad de etanol y se añade la correspondiente amina (\pm)-**A1** o (\pm)-**A2**, en las condiciones que se muestran en la Tabla E 4. Una vez que se ha completado la reacción, que se monitoriza mediante TLC, se elimina el disolvente mediante evaporación a vacío. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash (SiO_2 , "Magic Mixture") para dar (\pm)-**L2-L10**·Cl. A continuación, el producto obtenido de la columna se disuelve en la mínima cantidad de etanol y se filtra a vacío para eliminar el exceso de cloruro sódico que proviene del eluyente.

(\pm)- A1	(\pm)- L	Condiciones de reacción	Rendimiento ^a	Rendimiento ^b
17	(\pm)- L2 ·NO ₃	1.5 equiv, 2 h, T ^a amb.	70	43
19	(\pm)- L3 ·NO ₃	1.4 equiv, 3 h, T ^a amb.	64	29
17	(\pm)- L4 ·NO ₃	1.5 equiv, 12 h, T ^a amb.	70	80
19	(\pm)- L5 ·NO ₃	1.4 equiv, 12 h, T ^a amb.	68	50
22	(\pm)- L6 ·NO ₃	1.3 equiv, 3 h, reflujo	78	69
23	(\pm)- L7 ·NO ₃	1.3 equiv, 3 h, reflujo	80	57
25	(\pm)- L8 ·NO ₃	1.3 equiv, 3 h, reflujo	81	54
22	(\pm)- L9 ·NO ₃	1.3 equiv, 24 h, reflujo	56	78
25	(\pm)- L10 ·NO ₃	1.3 equiv, 24 h, reflujo	72	74

Tabla E 4. Condiciones de síntesis para los ligandos funcionalizados (\pm)-**L2-L10**. El rendimiento *a* se refiere a la reacción de Zincke y el rendimiento *b* al cambio de contraíón desde el ligando como cloruro hasta nitrato.

Los siguientes pasos consisten en realizar los cambios de contraíón: Los ligandos como sales de cloruro se disuelven en la mínima cantidad de agua y se añade un exceso de KPF₆ hasta que no se observa la formación de más precipitado. Se agita durante unas horas y se filtra a vacío. El sólido se lava con agua y se redissuelve en acetonitrilo. El disolvente se elimina mediante evaporación a vacío para dar (\pm)-**L2-L10**·PF₆. Los ligandos como sales de hexafluorofosfato se suspenden en agua y se añade un exceso de Amberlita. Se agita a temperatura ambiente hasta que se observa que se disuelven en agua. Se filtra a vacío sobre Celita para eliminar el exceso de resina y el agua se elimina mediante evaporación a vacío para dar (\pm)-**L2-L10**·Cl. El último paso, consiste en disolver los ligandos como sales de cloruro en la mínima cantidad de agua y añadir 1 equivalente de nitrato de plata. La mezcla se agita a temperatura ambiente 24 h protegida de la luz con papel de aluminio. Se filtra a vacío sobre Celita y el disolvente se elimina mediante evaporación a vacío. De esta forma se obtienen (\pm)-**L2-L10**·NO₃, aptos para realizar el ensamblaje en medio acuoso, ya que el contraíón nitrato tiene un carácter menos coordinante que el cloruro.

5.2.3.1 (\pm)-**L2**.

(\pm)-**L2**·NO₃: Sólido marrón claro higroscópico. ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 8.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 8.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 8.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.83

(d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.19 (dd, $J = 9.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 11.6, 6.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J = 11.9, 7.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.82–2.63 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 155.10 (C), 150.07 (CH), 149.80 (CH), 145.28 (C), 144.22 (CH), 142.23 (C), 126.59 (CH), 122.83 (CH), 122.47 (CH), 70.57 (CH), 56.99 (CH_2), 34.63 (CH_2) ppm.

(\pm)-**L2**· PF_6 : Sólido marrón. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 298 K) δ 8.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.72 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.17 (dd, $J = 9.3, 6.0$ Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.79–2.59 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz, 298 K) δ 155.19 (C), 151.10 (CH), 150.83 (CH), 144.72 (C), 144.26 (CH), 141.12 (C), 126.51 (CH), 122.60 (CH), 121.76 (CH), 70.80 (CH), 56.79 (CH_2), 34.96 (CH_2) ppm. ESI-MS. Calculado [$\text{L} - \text{PF}_6$] $^+$: m/z 292.1444. Experimental: m/z 292.1443. Análisis elemental calculado $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_3\text{OP}$: C, 49.44; H, 4.15; N, 9.61. Experimental: C, 49.30; H, 4.01; N, 9.73.

5.2.3.2 (\pm)-**L3**.

(\pm)-**L3**· NO_3 : Sólido amarillo higroscópico. $^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.79 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.59–7.51 (m, 2H), 6.26 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.63–3.55 (m, 1H), 3.50–3.40 (m, 1H), 2.97–2.89 (m, 1H), 2.88–2.79 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 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_2), 31.63 (CH_2), 31.50 (CH_2) ppm.

(\pm)-**L3**· PF_6 : Sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) δ 8.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.70 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.00 (dd, $J = 8.9$ – 6.5 Hz, 1H), 3.58–3.47 (m, 1H), 3.47–3.33 (m, 1H), 2.83–2.65 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (CD_3CN , 125 MHz, 298 K) δ 156.49 (C), 152.20 (CH), 151.98 (CH), 145.14 (CH), 144.56 (C), 141.86 (C), 127.76 (CH), 123.38 (CH), 122.86 (CH), 71.93 (CH), 47.96 (CH_2), 32.85 (CH_2) ppm. ESI-MS. Calculado [$\text{L} - \text{PF}_6$] $^+$: m/z 317.1509. Experimental: m/z 317.1518. Análisis elemental, calculado $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_6\text{P}$: C, 46.76; H, 3.71; N, 18.18. Experimental: C, 46.63; H, 3.84; N, 18.11.

5.2.3.3 (\pm)-**L4**.

(\pm)-**L4**· NO_3 : Sólido beige higroscópico. $^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.93 (s, 2H), 9.65 (s, 2H), 8.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.78–6.60 (m, 1H), 3.82–3.78 (m, 1H), 3.60–3.55 (m, 1H), 3.12–2.99 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 149.95 (CH), 146.96 (CH), 145.90 (C), 137.41 (CH), 131.11 (CH), 129.42 (C), 128.78 (C), 126.28 (C), 125.95 (CH), 124.18 (C), 122.97 (CH), 72.04 (CH), 57.07 (CH_2), 35.16 (CH_2) ppm.

(\pm)-**L4**· PF_6 : Sólido beige. $^1\text{H RMN}$ (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) δ 9.86 (s, 2H), 9.72 (s, 2H), 8.71 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.53 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.73–3.64 (m, 1H), 3.45–3.35 (m, 1H), 2.91–2.84 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (CD_3CN , 125 MHz, 298 K) δ 151.82 (CH), 149.31 (CH), 145.79 (C), 138.59 (CH), 132.25 (CH), 130.40 (C), 130.27 (C), 126.95 (CH), 125.04 (C), 123.65 (CH), 73.35 (CH), 57.87 (CH_2), 36.57 (CH_2) ppm. ESI-MS. Calculado [$\text{M} - \text{PF}_6$] $^+$: m/z 340.1444. Experimental: m/z 340.1452. Análisis elemental calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_3\text{OP}$: C, 54.44; H, 3.74; N, 8.66. Experimental: C, 54.18; H, 3.86; N, 8.35.

5.2.3.4 (\pm)-**L5**.

(\pm)-**L5**· NO_3 : Sólido beige higroscópico. $^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.95 (s, 2H), 9.66 (s, 2H), 8.68 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 8.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J =$

5.3 Hz, 2H), 6.68 (dd, $J = 9$, 6.4 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 5.12 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 150.03 (CH), 147.01 (CH), 145.47 (C), 137.28 (CH), 131.21 (CH), 129.50 (C), 128.80 (C), 126.26 (C), 125.92 (CH), 124.10 (C), 122.90 (CH), 72.32 (CH), 47.05 (CH_2), 32.09 (CH_2) ppm.

(\pm)-**L5**·PF₆: Sólido beige. ^1H RMN (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) δ 9.87 (s, 2H), 9.71 (s, 2H), 8.725 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.40 (dd, $J = 8.6$ – 6.8 Hz, 1H), 3.54 (dt, $J = 13.0$ – 6.2 Hz, 1H), 3.40 (dt, $J = 13.1$ – 6.5 Hz, 1H), 3.06–2.94 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (CD_3CN , 125 MHz, 298 K) δ 151.92 (CH), 149.38 (CH), 145.07 (C), 138.33 (CH), 132.39 (CH), 130.59 (C), 130.36 (C), 129.97 (CH), 126.94 (C), 124.95 (C), 123.56 (CH), 73.56 (CH), 48.04 (CH_2), 33.42 (CH_2) ppm. ESI-MS. Calculado [$\text{L} - \text{PF}_6$]⁺: m/z 365.1509. Experimental: m/z 365.1508. Análisis elemental calculado C₂₂H₁₇F₆N₆P: C, 51.77; H, 3.36; N, 16.47. Experimental: C, 51.45; H, 3.00; N, 16.40.

5.2.3.5 (\pm)-**L6**.

(\pm)-**L6**·NO₃: Sólido amarillo claro higroscópico. ^1H RMN (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.52 (dd, $J = 15.5$, 8.3 Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 174.94 (C), 154.62 (C), 153.62 (C), 150.02 (CH), 148.88 (CH), 146.37 (C), 144.56 (CH), 142.32 (C), 141.06 (C), 130.07 (CH), 125.95 (CH), 124.32 (CH), 123.74 (CH), 122.52 (CH), 61.74 (CH_2), 48.97 (CH), 32.31 (CH_2), 28.81 (CH_2), 13.20 (CH_3) ppm.

(\pm)-**L6**·PF₆: Sólido amarillo claro. ^1H RMN (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) δ 9.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.90 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 4H), 7.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.43 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CD_3CN , 125 MHz, 298 K) δ 172.52 (C), 154.92 (C), 152.26 (C), 151.25 (CH), 150.03 (CH), 147.17 (C), 144.83 (CH), 140.98 (C), 129.91 (CH), 125.95 (CH), 124.75 (CH), 123.17 (CH), 121.91 (CH), 60.23 (CH_2), 48.99 (CH), 31.90 (CH_2), 29.33 (CH_2), 13.53 (CH_3) ppm. ESI-MS. Calculado [$\text{L} - \text{PF}_6$]⁺: m/z 424.2020. Experimental: m/z 424.2019.

5.2.3.6 (\pm)-**L7**.

(\pm)-**L7**·NO₃: Sólido amarillo claro higroscópico. ^1H RMN (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.23 (dd, $J = 15.7$, 8.0 Hz, 2H), 1.55 (dt, $J = 13.4$, 6.5 Hz, 2H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 154.60 (C), 154.49 (C), 150.05 (CH), 148.85 (CH), 147.29 (C), 144.62 (CH), 142.36 (C), 140.89 (C), 130.05 (CH), 125.94 (CH), 124.26 (CH), 122.55 (CH), 61.35 (CH_2), 49.35 (CH), 30.15 (CH_2), 29.51 (CH_2) ppm.

(\pm)-**L7**·PF₆: Sólido amarillo claro. ^1H RMN (CD_3CN , 500 MHz, 298 K) δ 8.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.69–7.66 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.24–2.15 (m, 2H), 1.52–1.39 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (CD_3CN , 125 MHz, 298 K) δ 155.89 (C), 154.55 (C), 152.30 (CH), 150.68 (CH), 149.01 (C), 145.85 (CH), 141.94 (C), 130.91 (CH), 126.96 (CH), 125.65 (CH), 124.33 (CH), 122.94 (CH), 62.06 (CH_2), 50.69 (CH), 31.72 (CH_2), 31.60 (CH_2) ppm. ESI-MS. Calculado [$\text{L} - \text{PF}_6$]⁺: m/z 382.1913. Experimental: m/z 382.1919.

5.2.3.7 (\pm)-**L8**.

(\pm)-**L8**·NO₃: Sólido amarillo claro higroscópico. ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.28 (dd, $J = 15.7, 7.9$ Hz, 2H), 1.61 (dq, $J = 12.9, 6.5$ Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 154.60 (C), 154.30 (C), 150.03 (CH), 148.89 (CH), 147.10 (C), 144.61 (CH), 142.39 (C), 140.95 (C), 130.02 (CH), 125.96 (CH), 124.32 (CH), 123.76 (CH), 122.54 (CH), 50.83 (CH₂), 49.22 (CH), 30.94 (CH₂), 26.34 (CH₂) ppm.

(\pm)-**L8**·PF₆: Sólido amarillo claro. ¹H RMN (CD₃CN, 500 MHz, 298 K) δ 8.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.88 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.70–7.65 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.27–2.18 (m, 2H), 1.62–1.48 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (CD₃CN, 125 MHz, 298 K) δ 155.95 (C), 153.76 (C), 152.28 (CH), 150.98 (CH), 148.66 (C), 145.86 (CH), 141.96 (C), 141.90 (C), 130.84 (CH), 126.95 (CH), 125.72 (CH), 124.17 (CH), 122.92 (CH), 51.81 (CH₂), 50.43 (CH), 32.28 (CH₂), 21.84 (CH₂) ppm. ESI-MS. Calculado [L – PF₆]⁺: m/z 407.1978. Experimental: m/z 407.1981.

5.2.3.8 (\pm)-**L9**.

(\pm)-**L9**·NO₃: Sólido amarillo higroscópico. ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.89 (s, 2H), 9.56 (s, 2H), 8.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 175.90 (C), 155.34 (C), 147.68 (CH), 146.85 (CH), 146.01 (C), 142.37 (C), 138.01 (CH), 131.10 (CH), 130.36 (CH), 128.63 (C), 127.86 (C), 126.08 (C), 126.01 (CH), 125.22 (CH), 124.26 (CH), 123.79 (C), 61.87 (CH₂), 49.17 (CH), 32.32 (CH₂), 28.89 (CH₂), 13.22 (CH₃) ppm.

(\pm)-**L9**·PF₆: Sólido amarillo. ¹H RMN (CD₃CN, 500 MHz, 298 K) δ 9.92 (s, 2H), 9.79 (s, 2H), 9.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.59–2.50 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. ¹³C RMN (CD₃CN, 125 MHz, 298 K) δ 173.14 (C), 149.45 (CH), 145.31 (C), 144.15 (C), 143.10 (CH), 139.28 (CH), 132.67 (CH), 131.50 (CH), 130.04 (C), 129.81 (C), 127.65 (CH), 127.05 (C), 126.90 (CH), 125.06 (C), 61.43 (CH₂), 50.38 (CH), 32.49 (CH₂), 30.16 (CH₂), 14.51 (CH₃) ppm. ESI-MS. Calculado [L – PF₆]⁺: m/z 472.2019. Experimental: m/z 472.2023. Análisis elemental calculado C₃₁H₂₆F₆N₃O₂P: C, 60.29; H, 4.24; N, 6.80. Experimental: C, 60.16; H, 4.20; N, 6.57.

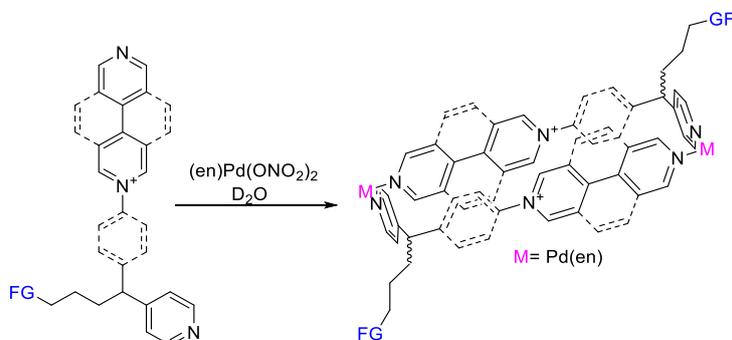
5.2.3.9 (\pm)-**L10**.

(\pm)-**L10**·NO₃: Sólido amarillo higroscópico. ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ : 9.90 (s, 2H), 9.63 (s, 2H), 8.61 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.52–8.46 (m, 4H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.32 (dd, $J = 15.6, 7.9$ Hz, 2H), 1.72–1.60 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 154.52 (C), 148.78 (CH), 147.01 (C), 146.91 (CH), 142.35 (C), 138.06 (CH), 131.11 (CH), 130.22 (CH), 128.71 (C), 126.21 (C), 126.06 (CH), 125.13 (CH), 124.01 (C), 123.83 (CH), 50.87 (CH₂), 49.28 (CH), 31.01 (CH₂), 26.39 (CH₂) ppm.

(\pm)-**L10**·PF₆: Sólido amarillo. ¹H RMN (CD₃CN, 500 MHz, 298 K) δ 9.91 (s, 2H), 9.89 (s, 2H), 8.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.64 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.47–3.41 (m, 2H), 2.43–2.35 (m, 2H), 1.75–1.65 (m,

2H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (CD_3CN , 125 MHz, 298 K) δ 149.85 (CH), 148.04 (C), 144.32 (C), 139.33 (CH), 133.06 (CH), 131.70 (CH), 130.59 (C), 130.36 (C), 127.56 (C), 127.32 (CH), 126.95 (CH), 125.92 (CH), 125.51 (C), 52.32 (CH_2), 51.37 (CH), 32.80 (CH_2), 28.21 (CH_2) ppm. ESI-MS. Calculado $[\text{L} - \text{PF}_6]^+$: m/z 455.1978. Experimental: m/z 455.1985. Análisis elemental calculado $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_6\text{P}$: C, 58.00; H, 3.86; N, 14.00. Experimental: C, 58.06; H, 4.01; N, 14.92.

5.2.4 Síntesis y caracterización de los metalociclos $\text{M2-M10}\cdot 6\text{NO}_3$.



Procedimiento sintético general para la obtención de los metalociclos funcionalizados: Sobre una disolución de $(\pm)\text{-L2-L10}\cdot\text{NO}_3$ en D_2O (4 mL, 10 mM), se añade 1 equivalente de $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ **1** (0.04 mmol, 11.6 mg), para obtener una concentración final de ambos componentes entre 10-0.1 mM. Los metalociclos obtenidos no se aíslan de la disolución acuosa.

5.2.4.1 $\text{M2}\cdot 6\text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 8.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 8.86–8.75 (m, 8H), 8.18–8.09 (m, 4H), 7.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 6.12 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 3.68–3.52 (m, 7H), 2.82 (s, 8H), 2.82–2.64 (m, 4H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 152.30 (CH), 152.158 (C), 152.02 (CH), 148.05 (C), 144.28 (C), 143.69 (CH), 126.59 (CH), 125.78 (CH), 124.75 (CH), 70.52 (CH), 56.93 (CH_2), 46.74 (CH_2), 33.11 (CH_2) ppm.

5.2.4.2 $\text{M3}\cdot 6\text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H), 8.92–8.86 (m, 8H), 8.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 7.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 7.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 6.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.62–3.47 (m, 4H), 2.97–2.84 (m, 12H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 152.41 (CH), 152.33 (C), 152.05 (CH), 147.61 (C), 144.22–144.20 (C), 143.67 (CH), 126.72 (CH), 125.75 (CH), 124.77 (CH), 70.67 (CH), 46.84 (CH_2), 46.74 (CH_2), 30.12 (CH_2) ppm.

5.2.4.3 $\text{M4}\cdot 6\text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.38 (d_{ap} , 8H), 9.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 8.36 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.97–7.92 (m, 4H), 6.50 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.14–3.01 (m, 4H), 3.00–2.92 (m, 8H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 152.28 (CH), 148.09 (C), 147.99 (CH), 129.78 (CH), 129.40 (C), 128.12 (C), 127.64 (CH), 127.53–127.50 (C), 125.85 (CH), 124.42–124.40 (C), 72.32 (CH), 57.05 (CH_2), 46.86–46.81 (CH_2), 33.24 (CH_2), 22.18 (CH_2) ppm.

5.2.4.4 $\text{M5}\cdot 6\text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.83 (d_{ap} , 8H), 9.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 8.37 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 8.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.99–7.91 (m, 4H), 6.49 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.62 (dt, $J = 12.4$, 7.5 Hz, 2H), 3.54 (dt, $J = 13.6$, 7.6 Hz, 2H), 3.16 (dt, $J = 14.9$, 7.6 Hz, 2H), 3.08 (dt, $J = 13.8$, 6.7 Hz, 2H), 3.02–2.90 (m, 8H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 152.35 (CH), 148.05 (CH),

147.67–147.62 (C), 129.86 (CH), 129.48 (C), 128.13 (C), 127.65 (CH), 127.57–127.55 (C), 125.79 (CH), 124.40–124.37 (C), 72.50 (CH), 46.96 (CH₂), 46.87–46.82 (CH₂), 30.20 (CH₂), 30.14 (CH₂) ppm.

5.2.4.5 **M6a**·6NO₃.

¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 8.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 8.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 8.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 8.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.55 (s, 8H), 4.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.92 (s, 8H), 2.58–2.47 (m, 4H), 2.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 175.68 (C), 157.49 (C), 151.99 (CH), 151.04 (CH), 145.40 (C), 144.89 (C), 144.34 (CH), 140.94 (C), 129.67 (CH), 126.03 (CH), 125.95 (CH), 124.98 (CH), 124.21 (CH), 61.79 (CH₂), 48.94 (CH), 46.66 (CH₂), 32.09 (CH₂), 27.32 (CH₂), 13.19 (CH₃) ppm.

5.2.4.6 **M6b**·6NO₃.

Una suspensión de **L6**·NO₃ (3.2 mg, 0.006 mmol) y (en)Pt(ONO₂)₂, **26** (5 mg, 0.006 mmol) en agua, se calienta a 150°C durante 3 horas en el microondas. Después de eliminar el disolvente mediante evaporación a vacío, se obtiene **M6b**·6NO₃ como un sólido (7.8 mg, 95%). ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 8.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 8.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 8.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 8.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 7.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.57 (s, 8H), 4.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.85 (s, 8H), 2.55–2.46 (m, 4H), 2.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 175.68 (C), 157.44 (C), 152.83 (CH), 151.78 (CH), 144.93 (C), 144.63 (C), 144.37 (CH), 140.96 (C), 129.69 (CH), 126.27 (CH), 125.98 (CH), 125.41 (CH), 124.23 (CH), 61.80 (CH₂), 48.90 (CH), 47.43 (CH₂), 32.09 (CH₂), 27.38 (CH₂), 13.19 (CH₃) ppm. ESI-MS. Calculado [M – 2PF₆]²⁺: *m/z* 969.1638. Experimental: *m/z* 969.1651. Calculado [M – 3PF₆ – H]²⁺: *m/z* 896.1778. Experimental: *m/z* 896.1784. Calculado [M – 4PF₆ – 2H]²⁺: *m/z* 823.1918. Experimental: *m/z* 823.1913. Calculado [M – 4PF₆ – H]³⁺: *m/z* 549.1303. Experimental: *m/z* 549.1322. Calculado [M – 5PF₆ – 2H]³⁺: *m/z* 500.4729. Experimental: *m/z* 500.4754.

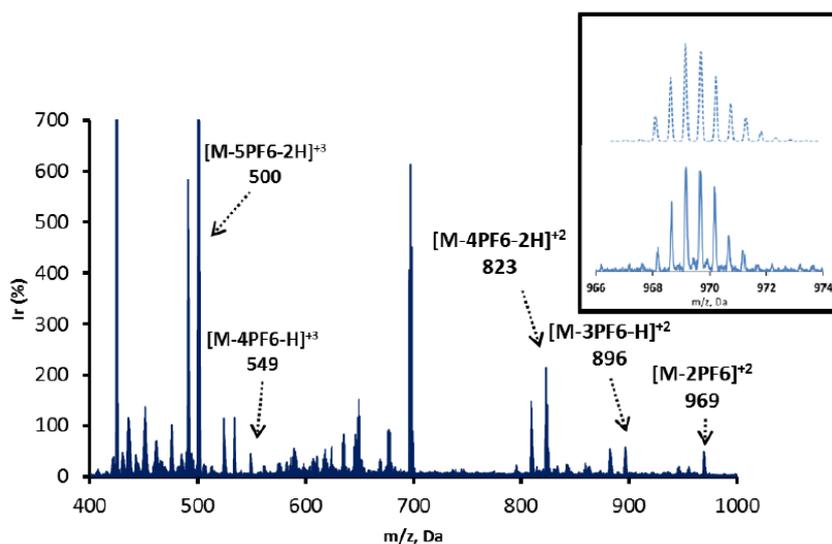


Figura E 14. Espectro de ESI-MS para **M6b**·6PF₆.

5.2.4.7 **M7**·6NO₃.

¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 8.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 8.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 8.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 8.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 7.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 7.55

(s, 8H), 4.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.92 (s, 8H), 2.34–2.16 (m, 4H), 1.61–1.46 (m, 4H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 158.31 (C), 152.01 (CH), 151.96 (C), 150.95 (CH), 146.32 (C), 144.92 (C), 144.53 (CH), 140.78 (C), 129.58 (CH), 126.03 (CH), 126.01 (CH), 124.99 (CH), 124.16 (CH), 61.18 (CH_2), 49.36 (CH), 46.70–46.62 (CH_2), 29.33 (CH_2), 28.65 (CH_2), 28.61 (CH_2) ppm.

5.2.4.8 **M8**·6NO₃.

^1H RMN (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 8.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 8.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 8.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 8.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 7.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 7.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H), 7.56 (s, 8H), 4.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.92 (s, 8H), 2.35–2.24 (m, 4H), 1.65–1.55 (m, 4H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 158.15 (C), 152.01 (CH), 151.00 (CH), 146.15 (C), 144.93 (C), 144.37 (CH), 140.83 (C), 129.58 (CH), 126.71 (C), 126.05 (CH), 120.01 (CH), 125.01 (CH), 124.21 (CH), 50.70 (CH_2), 49.24 (CH), 46.69–46.63 (CH_2), 29.43 (CH_2), 29.39 (CH_2), 26.17 (CH_2) ppm.

5.2.4.9 **M9**·6NO₃.

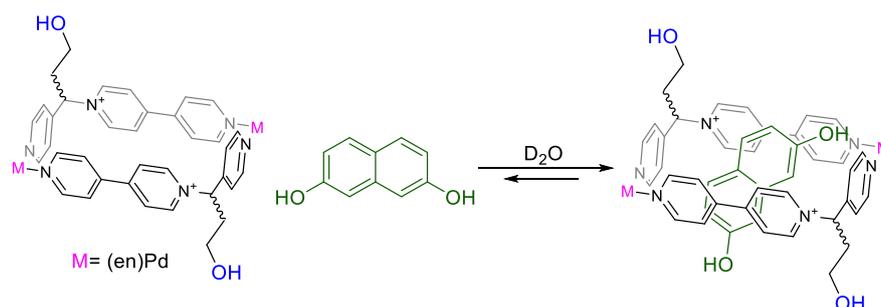
^1H RMN (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.94 (s, 4H), 9.68 (s, 4H), 8.82 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H), 8.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 8.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.57–7.54 (m, 4H), 7.52–7.50 (m, 4H), 7.44–7.40 (m, 4H), 4.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.95–2.86 (m, 2H), 2.83–2.72 (m, 2H), 2.60–2.46 (m, 4H), 2.47–2.37 (m, 8H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 175.69 (C), 157.52 (C), 151.06 (CH), 148.10 (CH), 145.27 (C), 142.01 (C), 138.90 (CH), 129.87 (CH), 129.79 (CH), 128.81 (C), 128.54 (C), 128.05 (CH), 127.44 (C), 126.09 (CH), 126.06 (CH), 125.09 (C), 124.85 (CH), 61.82 (CH_2), 48.73–48.68 (CH), 46.87–46.80 (CH_2), 32.04 (CH_2), 27.33 (CH_2), 27.27 (CH_2), 13.19 (CH_3) ppm.

5.2.4.10 **M10**·6NO₃.

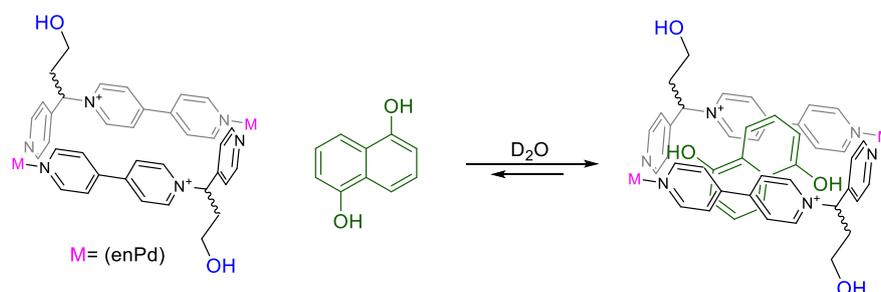
^1H RMN (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.94 (s, 4H), 9.66 (s, 4H), 8.81 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 8.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 8.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 7.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 4.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 3.02 (s, 8H), 2.31–2.54 (m, 4H), 1.66–1.53 (m, 4H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 158.14 (C), 151.01 (CH), 148.09 (CH), 145.97 (C), 141.84 (C), 138.85 (CH), 129.84 (CH), 129.68 (CH), 128.77 (C), 128.51 (C), 128.01 (CH), 127.39 (C), 126.13 (CH), 125.04 (C), 124.77 (CH), 50.71 (CH_2), 49.04–49.00 (CH), 46.86–46.78 (CH_2), 29.38 (CH_2), 29.33 (CH_2), 26.14 (CH_2) ppm.

5.2.5 Síntesis y caracterización de los complejos de inclusión derivados de los metalociclos **M2-M10**·6NO₃.

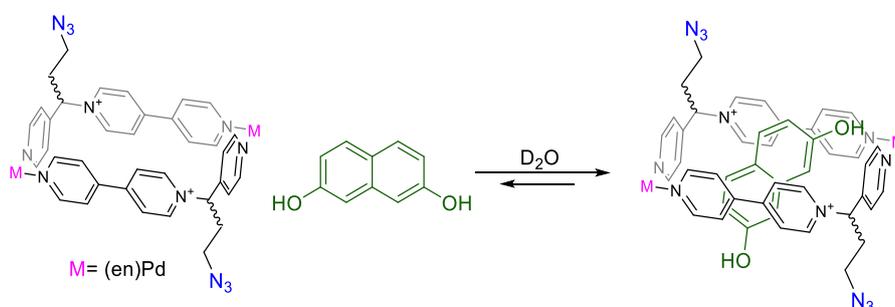
Los complejos de inclusión derivados de **M2-M10**·6NO₃ con diferentes sustratos aromáticos **2a-4e**, se preparan a partir de disoluciones patrón de **M2-M10**·6NO₃ (5 mM) en D_2O y cada uno de los sustratos (5 mM) en D_2O . Una vez preparadas las disoluciones patrón, se preparan los complejos de inclusión en la proporción adecuada. Este método de preparación es similar al explicado en el apartado 5.1.1.

5.2.5.1 **4d**-M2·6NO₃.

¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 4H), 9.02 – 8.96 (m, 4H), 8.92 – 8.86 (m, 4H), 8.13 (d, *J* = 2.9 Hz, 4H), 7.62 – 7.54 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 6.25 – 6.03 (m, 4H), 5.48 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.70 – 3.53 (m, 4H), 2.95 – 2.88 (m, 8H), 2.85 – 2.69 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 153.75 (C), 153.22 (CH), 151.95 (CH), 149.46 (C), 148.60 (C), 142.98 (CH), 142.11 (C), 142.06 (C), 134.50 (C), 128.55 (CH), 126.36 (CH), 125.24 (CH), 124.17 (CH), 121.48 (C), 115.03 (CH), 107.13 (CH), 70.75-70.71 (CH), 56.92 (CH₂), 46.85 (CH₂), 33.16-33.06 (CH₂) ppm.

5.2.5.2 **4a**-M2·6NO₃.

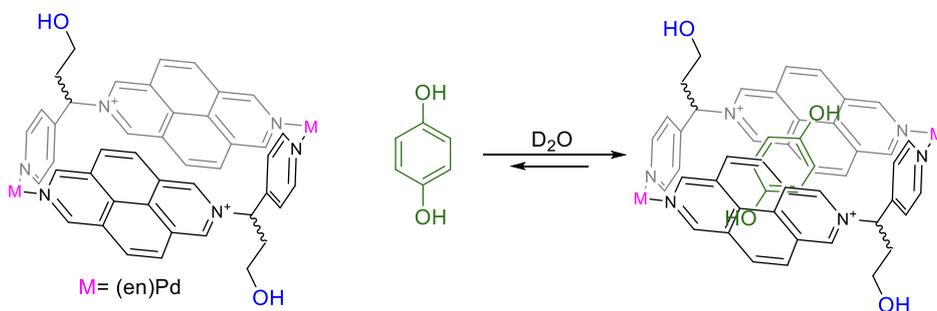
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 8.92 – 8.86 (m, 4H), 8.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 8.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 7.51 – 7.44 (m, 4H), 7.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 6.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.21 – 6.05 (m, 4H), 3.73 – 3.58 (m, 4H), 2.95 – 2.85 (m, 8H), 2.86 – 2.79 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 153.05 (CH), 151.63 (CH), 150.13 (C), 148.99 (C), 148.53 (C), 147.98 (C), 147.87 (C), 144.66 (CH), 141.13 (C), 141.06 (C), 125.78 (CH), 124.96 (CH), 124.11 (C), 123.67 (CH), 109.80 (CH), 107.66 (CH), 70.82 (CH), 56.96 (CH₂), 46.73 (CH₂), 32.75-32.76 (CH₂) ppm.

5.2.5.3 **4d**-M3·6NO₃.

¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.26 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 9.01 – 8.95-8.90 (m, 4H), 8.92 (m, 4H), 8.10 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 7.71 – 7.64 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 6.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.13 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.62 – 3.35 (m, 4H), 2.96-2.89 (m, 8H), 2.89-2.81 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 153.85 (C), 153.15 (CH), 151.97

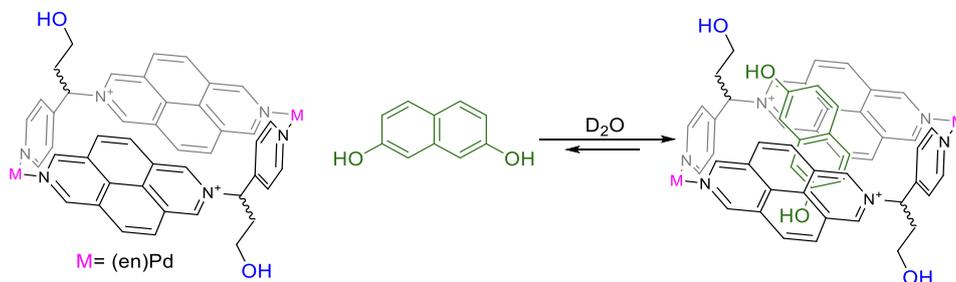
(CH), 149.95 (C), 148.08 (C), 148.01 (C), 143.02 (CH), 142.33 (C), 142.08 (C), 128.66 (CH), 126.21 (CH), 125.51 (CH), 124.25 (CH), 115.11 (CH), 107.20 (CH), 70.84 (CH), 46.81 (CH₂), 46.79 (CH₂), 46.75 (CH₂), 36.04 (CH₂), 29.07 (CH₂) ppm.

5.2.5.4 2a-M4-6NO₃.

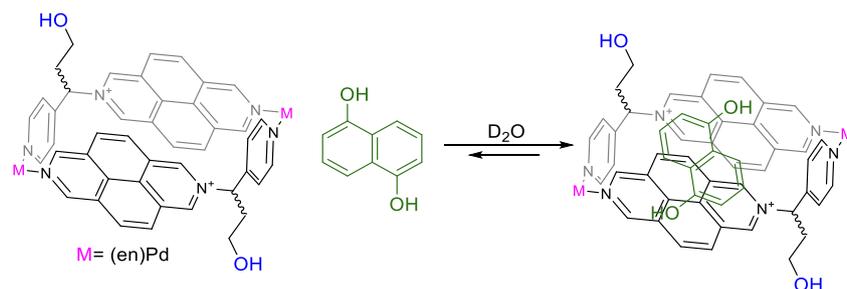


¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.85 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.09 (t_{ap}, J = 6.2 Hz, 4H), 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.97 (m, 4H), 6.46 (s, 12H), 3.69 – 3.48 (m, 4H), 3.02 – 2.94 (m, 4H), 2.93 – 2.87 (m, 8H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125MHz, 298 K) δ 152.28 (CH), 148.62 (C), 148.02 (CH), 147.97 (CH), 147.92 (CH), 147.88 (CH), 139.42 (CH), 139.27 (CH), 134.85 (CH), 134.73 (CH), 129.87 (CH), 129.75 (CH), 129.60 (CH), 129.39 (C), 128.82 (C), 127.87 (C), 127.83 (C), 127.74 (C), 127.70 (C), 127.41 (CH), 127.37 (CH), 126.69 (C), 126.66 (C), 126.64 (C), 126.04–125.84 (4CH), 116.02 (CH), 72.36 (CH), 57.03 (CH₂), 46.89 (CH₂), 46.87 (CH₂), 45.72 (CH₂), 33.47 (CH₂), 33.37 (CH₂) ppm.

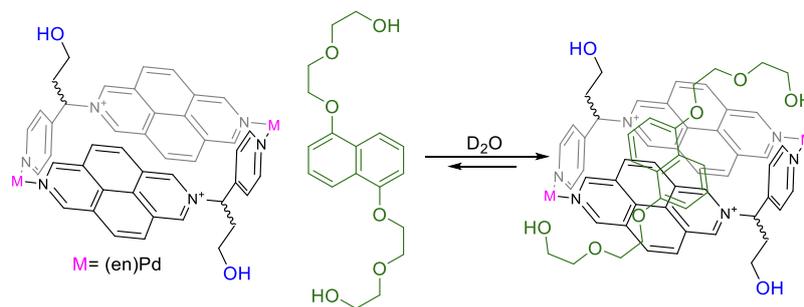
5.2.5.5 4d-M4-6NO₃.



¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.78 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.35 – 9.30 (m, 4H), 8.22 – 8.18 (m, 4H), 8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 8H), 6.62 (s, 4H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.55 (m, 4H), 3.07 – 2.96 (m, 4H), 2.95 – 2.83 (m, 8H) ppm.

5.2.5.6 **4a** \square **M4**·6NO₃.

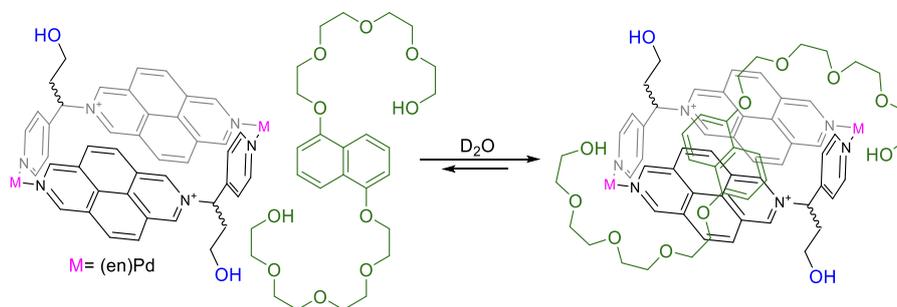
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.86 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.77 (s, 2H), 9.74 (s, 2H), 9.72 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.69 (s, 2H), 9.66 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.43-9.33 (s, 6H), 8.27 (s, 9H), 8.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.98 – 7.94 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.16 (s, 4H), 6.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 6.53 – 6.41 (m, 4H), 5.26 – 5.06 (m, 8H), 3.79 – 3.66 (m, 8H), 3.12 – 3.03 (m, 8H), 3.03 – 2.96 (m, 16H), 2.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K, obtenido del análisis del espectro HSQC) δ 153.00 (CH), 147.90 (CH), 147.65 (CH), 147.58 (CH), 138.97 (CH), 138.81 (CH), 138.47 (CH), 134.64 (CH), 134.48 (CH), 128.79 (CH), 128.65 (CH), 128.43 (CH), 127.67 (CH), 127.29 (CH), 124.68 (CH), 123.38 (CH), 108.37 (CH), 108.25 (CH), 106.81 (CH), 72.15 (CH), 56.84 (CH₂), 46.92 (CH₂), 46.83 (CH₂), 32.88 (CH₂) ppm.

5.2.5.7 **4b** \square **M4**·6NO₃.

¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.92 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.85 (s, 2H), 9.77 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.66 (s, 2H), 9.57 (s, 1H), 9.55 – 9.42 (m, 9H), 8.40 – 8.33 (m, 3H), 8.34 – 8.24 (m, 6H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 5H), 7.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 10H), 7.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 10H), 6.94 (s, 10H), 5.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.06 – 4.90 (m, 6H), 4.32 – 4.13 (m, 48H), 3.99 – 3.94 (m, 32H), 3.72 (s, 12H), 3.66 – 3.54 (m, 24H), 3.08 – 2.82 (m, 12H), 1.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.84 (t_{ap}, *J* = 8.6 Hz, 2H, se corresponde con dos dobletes solapados), 1.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 156.83 (C), 153.91 (CH), 153.56 (CH), 153.33 (CH), 152.93 (CH), 149.68 (C), 149.63 (C), 149.57 (C), 148.50 (C), 148.46 (C), 148.25 (CH), 148.11 (C), 148.02 (CH), 147.58 (C), 147.86 (CH), 147.64 (CH), 147.52 (CH), 130.60 (CH), 130.55 (CH), 130.50 (CH), 130.46 (CH), 130.09 (CH), 129.32 (CH), 129.02 (CH), 128.97 (C), 128.90 (CH), 128.72 (CH), 128.58 (CH), 128.34 (CH), 128.20 (C), 128.02 (CH), 127.89 (CH), 127.82 (CH), 127.24 (CH), 127.59 (C), 127.48 (C), 127.34 (C), 127.27 (C), 127.22 (C), 127.16 (CH), 127.02 (C), 127.00 (C), 126.82 (CH), 126.77 (CH), 126.00 (C), 125.74 (CH), 125.30 (C), 124.72 (CH), 124.64 (CH), 124.59 (CH), 123.93 (CH), 123.76 (CH), 122.51 (C), 122.46 (C), 122.41 (C), 122.33 (C), 120.57 (C), 120.52 (C), 119.89 (CH), 119.70 (CH), 114.20 (CH), 106.99 (CH), 105.54 (CH), 105.43 (CH), 104.80 (CH), 104.58 (CH), 104.49 (CH), 73.14 (CH), 73.10 (CH), 72.97 (CH), 71.98 (CH₂), 71.72

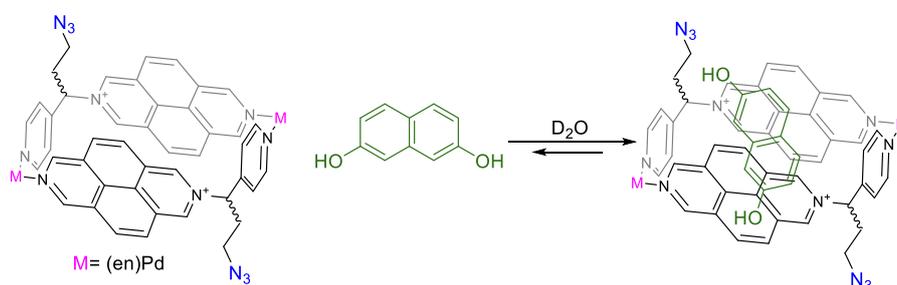
(CH₂), 71.55 (CH₂), 69.64 (CH₂), 69.26 (CH₂), 68.74 (CH₂), 68.22 (CH₂), 67.92 (CH₂), 62.58 (CH₂), 61.49 (CH₂), 61.37 (CH₂), 60.42 (CH₂), 60.40 (CH₂), 60.34 (CH₂), 56.92 (CH₂), 46.98 (CH₂), 32.53 (CH₂) ppm.

5.2.5.8 4c-M4·6NO₃.



¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.46 – 9.39 (m, 3H), 8.41 – 8.33 (m, 3H), 8.32 – 8.23 (m, 3H), 8.21 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.19 – 8.16 (m, 2H), 8.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 2H), 8.02 – 7.96 (m, 3H), 7.92 – 7.89 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.46 – 6.34 (m, 6H), 5.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.57 (t_{ap}, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 2H), 4.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.34 – 4.05 (m, 24H), 4.03–3.74 (m, 32H), 3.69 – 3.62 (m, 40H), 3.36–3.23 (m, 12H), 3.04 – 2.81 (m, 36H), 1.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 153.95 (CH), 152.92 (CH), 149.69 (C), 148.32 (CH), 148.12 (CH), 148.04 (CH), 147.95 (CH), 147.81 (CH), 147.41 (CH), 139.35 (CH), 130.66 (CH), 130.48 (CH), 129.19 (CH), 128.80 (CH), 128.75 (CH), 128.66 (CH), 128.28 (CH), 128.15 (CH), 127.92 (CH), 127.56 (CH), 127.29 (CH), 127.19 (CH), 127.04 (CH), 125.38 (C), 124.66 (C), 124.01 (CH), 123.81 (CH), 122.52 (C), 122.44 (C), 120.62 (C), 120.59 (C), 120.56 (C), 120.53 (C), 105.70 (CH), 105.61 (CH), 104.93 (CH), 104.68 (CH), 104.64 (CH), 104.57 (CH), 72.51 (CH), 71.66 (CH₂), 71.49 (CH₂), 70.68 (CH₂), 70.62 (CH₂), 70.25 (CH₂), 70.22 (CH₂), 70.01 (CH₂), 69.90 (CH₂), 69.64 (CH₂), 69.59 (CH₂), 69.56 (CH₂), 69.50 (CH₂), 69.46 (CH₂), 69.43 (CH₂), 69.34 (CH₂), 69.31 (CH₂), 67.48 (CH₂), 67.40 (CH₂), 60.32 (CH₂), 59.98 (CH₂), 57.00 (CH₂), 56.83 (CH₂), 47.00 (CH₂), 32.73 (CH₂) ppm.

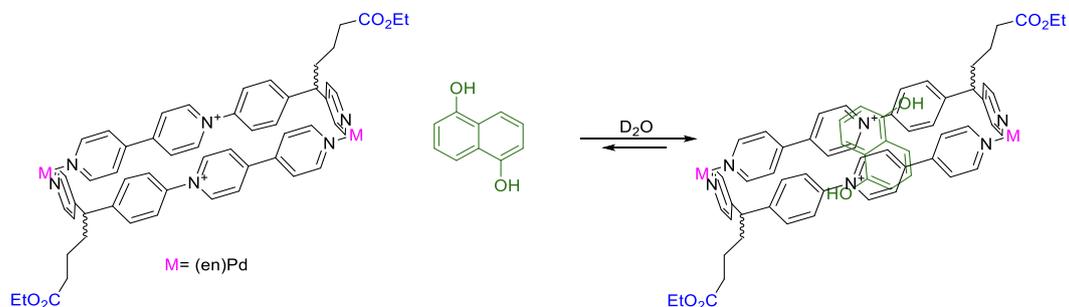
5.2.5.9 4d-M5·6NO₃.



¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.91 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.77 (s, 2H), 9.75 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.47 – 9.42 (m, 4H), 8.33 – 8.29 (m, 4H), 8.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 4H), 6.77 (s, 8H), 6.54 – 6.45 (m, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 4H), 3.19 – 3.08 (m, 4H), 3.04 – 2.94 (m, 8H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 153.31 (CH), 147.75 (CH), 147.59 (CH), 138.82 (CH),

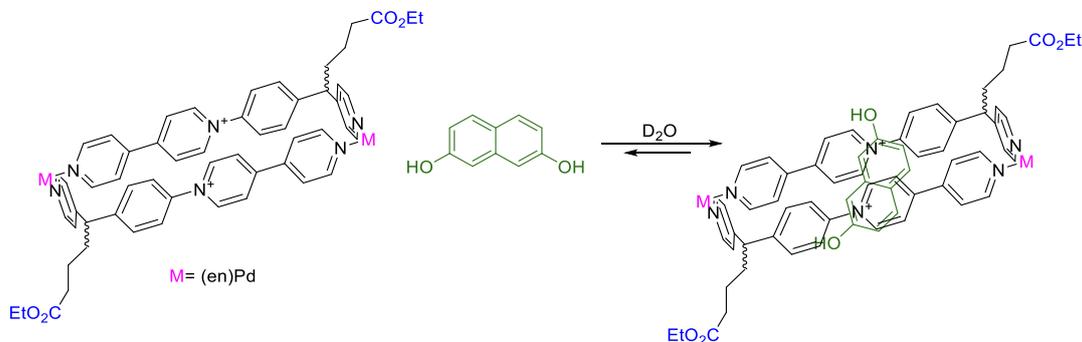
134.18 (CH), 129.64 (CH), 129.42 (CH), 129.32 (CH), 129.25 (C), 129.08 (CH), 128.79 (C), 128.70 (C), 127.79 (C), 127.70 (C), 127.65 (C), 127.59 (C), 126.97 (CH), 126.77 (CH), 126.63 (CH), 126.49 (CH), 125.40 (C), 125.38 (C), 122.88 (C), 115.02 (CH), 72.51 (CH), 72.45 (CH), 61.68 (CH₂), 48.81 (CH₂), 46.96 (CH₂), 46.91 (CH₂), 30.33 (CH₂) ppm.

5.2.5.10 **4a**-M6·6NO₃.

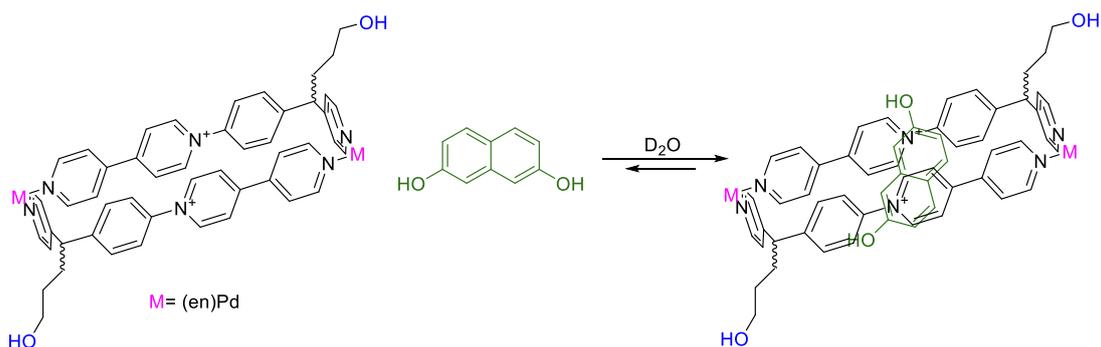


¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 8.99 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 8.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 8.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H), 7.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 8H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.76 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.97 – 2.89 (m, 4H), 2.62 – 2.48 (m, 8H), 2.48 – 2.35 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 175.66 (C), 158.07 (C), 152.06 (CH), 151.12 (CH), 150.85 (C), 146.46 (C), 145.63 (C), 143.42 (C), 142.15 (CH), 139.62 (C), 129.66 (CH), 126.07 (CH), 125.19 (CH), 124.47-124.45 (CH), 123.55 (CH), 112.73 (CH), 108.73 (CH), 61.79 (CH₂), 48.82 (CH), 46.73-46.66 (CH₂), 32.04 (CH₂), 27.30 (CH₂), 27.22 (CH₂), 13.17 (CH₃) ppm.

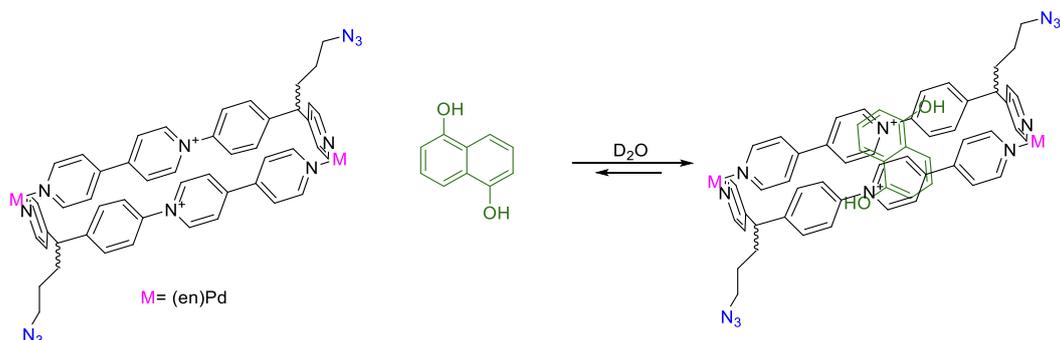
5.2.5.11 **4d**-M6·6NO₃.



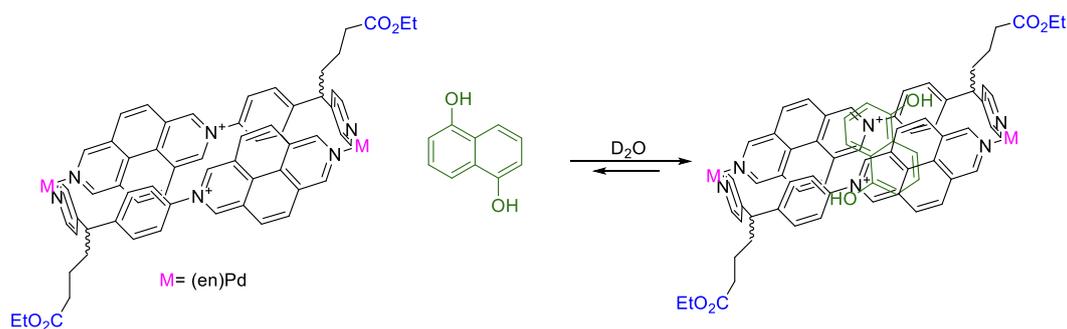
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 8.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 8.34 – 8.27 (m, 4H), 7.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.78 – 7.72 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.36 – 7.29 (m, 8H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 5.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.92 (s, 8H), 2.65 – 2.46 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 4H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 175.68 (C), 157.72 (C), 154.02 (C), 152.10 (CH), 151.09 (CH), 149.64 (C), 145.37 (C), 145.35 (C), 143.48 (C), 142.26 (CH), 139.78 (C), 129.74 (CH), 128.80 (CH), 126.10 (CH), 124.60 (CH), 124.54 (CH), 123.50 (CH), 121.93 (C), 115.10 (CH), 106.65 (CH), 61.76 (CH₂), 48.94 (CH), 46.70 (CH₂), 46.64 (CH₂), 32.04 (CH₂), 27.34 (CH₂), 27.23 (CH₂), 13.17 (CH₃) ppm.

5.2.5.12 **4d**-M7-6NO₃.

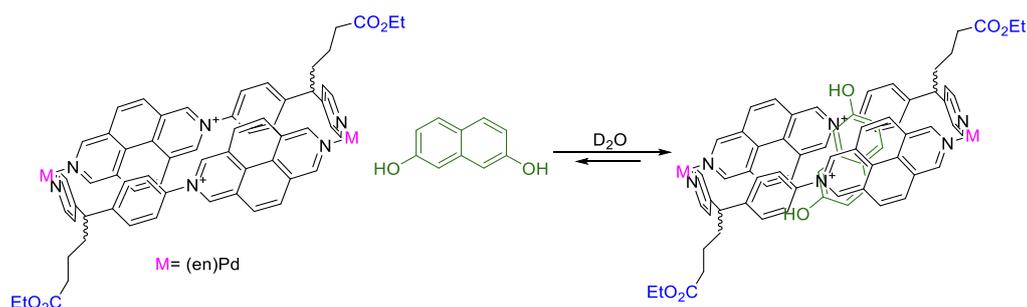
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 8.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 8.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.73 (d, *J* = 5.0 Hz, 4H), 7.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.17 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.92 (s, 8H), 2.33 – 2.19 (m, 4H), 1.60 – 1.45 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 158.51 (C), 153.97 (C), 152.08 (CH), 150.98 (CH), 149.55 (C), 146.29 (C), 146.26 (C), 143.50 (C), 142.23 (CH), 139.61 (C), 134.88 (C), 129.64 (CH), 128.83 (CH), 126.17 (CH), 124.58 (CH), 124.51 (CH), 123.40 (CH), 122.05 (C), 115.10 (CH), 106.67 (CH), 61.16 (CH₂), 49.37 (CH), 46.71 (CH₂), 46.62 (CH₂), 29.30 (CH₂), 28.64 (CH₂), 58.51 (CH₂) ppm.

5.2.5.13 **4a**-M8-6NO₃.

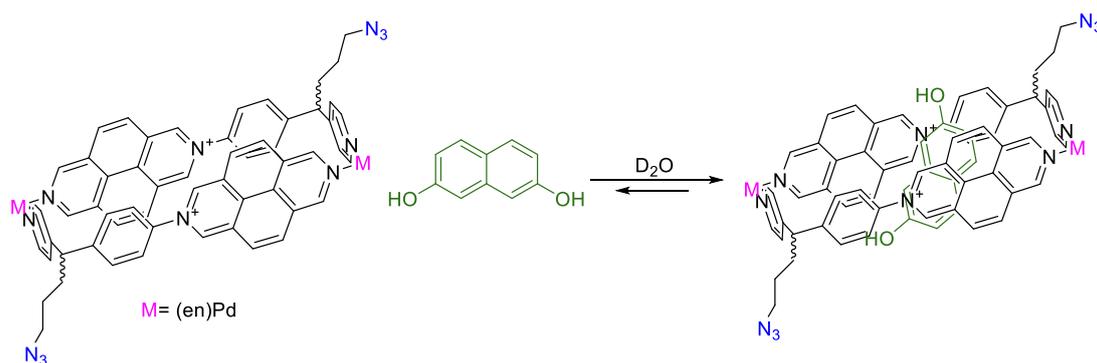
¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 8.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 8.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 7.81 (d, *J* = 7 Hz, 8H), 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, H), 7.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 6.53 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.93 (s, 8H), 2.37 – 2.25 (m, 4H), 1.66 – 1.54 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 158.66 (C), 152.06 (CH), 151.05 (CH), 150.74 (C), 149.47 (C), 146.38 (C), 146.35 (C), 143.48 (C), 142.18 (CH), 139.53 (C), 129.55 (CH), 126.23 (CH), 126.13 (CH), 125.05 (CH), 124.47 (CH), 123.53 (CH), 112.58 (CH), 108.59 (CH), 50.72 (CH₂), 49.13 (CH), 46.72 (CH₂), 46.64 (CH₂), 29.38 (CH₂), 29.28 (CH₂), 26.14 (CH₂) ppm.

5.2.5.14 **4a** $\text{M9} \cdot 6\text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.98 (s, 4H), 9.05 (s, 4H), 8.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 8.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 8.11 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 7.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 4H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.36 (dd, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 4H), 5.76 (s, 4H), 4.31 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 8H), 2.64 – 2.50 (m, 4H), 2.50 – 2.40 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 175.69 (C), 158.12 (C), 151.12 (CH), 174.91 (CH), 145.53 (C), 145.45 (C), 140.65 (C), 136.82 (CH), 129.81 (CH), 129.48 (CH), 128.12 (C), 127.96 (C), 127.88 (CH), 126.18 (CH), 125.99 (C), 124.37 (CH), 124.23 (C), 111.95 (CH), 107.83 (CH), 61.78 (CH_2), 48.64 (CH), 46.89 (CH_2), 46.81 (CH_2), 45.72 (CH_2), 32.05 (CH_2), 27.02 (CH_2) ppm.

5.2.5.15 **4d** $\text{M9} \cdot 6\text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.93 (s, 4H), 9.00 (s, 4H), 8.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 8.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 8.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 4H), 7.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.26 (dd, $J = 8.6, 3.4$ Hz, 4H), 6.65-5.89 (las señales del sustrato se encuentran en coalescencia y se observan como singuletes muy anchos), 4.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.93 (s, 8H), 2.56 – 2.37 (m, 4H), 2.39 – 2.27 (m, 4H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 175.66 (C), 157.92 (C), 153.25 (C), 150.99 (CH), 148.06 (CH), 145.34 (C), 140.40 (C), 136.55 (CH), 134.44 (C), 129.83 (CH), 129.62 (CH), 128.52 (CH), 128.13 (C), 127.96 (C), 127.92 (CH), 126.16 (CH), 124.53 (C), 124.19 (CH), 114.39 (CH), 106.45 (CH), 61.77 (CH_2), 48.57 (CH), 46.87 (CH_2), 46.81 (CH_2), 32.04 (CH_2), 27.00 (CH_2) ppm.

5.2.5.16 **4d-M10-6NO₃**.

¹H RMN (*D*₂O, 500 MHz, 298 K) δ 10.00 (s, 4H), 9.04 (s, 4H), 8.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H), 8.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 8.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 7.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 6.65 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 3.02 (s, 8H), 2.34 – 2.26 (m, 4H), 1.71 – 1.57 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (*D*₂O, 125 MHz, 298 K) δ 158.93 (C), 153.15 (C), 150.99 (CH), 148.01 (CH), 146.05 (C), 146.00 (C), 136.39 (CH), 129.68 (CH), 129.56 (CH), 128.41 (CH), 128.06 (C), 127.89 (CH), 126.21 (CH), 125.93 (C), 124.44 (C), 124.10 (CH), 114.28 (CH), 106.34 (CH), 50.73 (CH₂), 48.92 (CH), 46.88 (CH₂), 46.79 (CH₂), 29.05 (CH₂), 26.12 (CH₂) ppm.

5.2.6 **Cálculos computacionales llevados a cabo para M2-6NO₃**.

Los estudios computacionales se llevaron a cabo utilizando los recursos del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA). Todos los cálculos se realizaron usando los paquetes informáticos del programa Gaussian 03 (Revisión C.01)¹⁵³ con el funcional de densidad M06,¹⁵⁴ que pertenece al grupo de los funcionales híbridos que utilizan la Aproximación del Gradiente Generalizado, e incluyen la dependencia de la densidad de energía cinética.

Las optimizaciones de las estructuras se realizaron en disolución acuosa sin ningún tipo de restricción geométrica. Debido a que no existe un buen conjunto base que describa explícitamente todos los electrones para el Pd, en estos cálculos se empleó el potencial efectivo de core (ECP) LanL2DZ y su conjunto base asociado para este metal.¹⁵⁵ El ECP LanL2DZ incluye los 18 electrones más internos en el *core*, tratando explícitamente los 18 electrones más externos. El empleo de ECP tiene la ventaja de que reduce el coste computacional del cálculo, y además se tienen en cuenta hasta cierto punto los efectos relativistas, que se supone son importantes a partir del cuarto período de la tabla periódica. Los átomos de C, H, N y O se describieron utilizando el conjunto base estándar 6-31G (d, p).¹⁵⁶ Las geometrías iniciales se construyeron utilizando el programa GaussView¹⁵⁷ y distancias y ángulos de enlace estándar. Los puntos estacionarios

¹⁵³ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, Jr. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

¹⁵⁴ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

¹⁵⁵ Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.

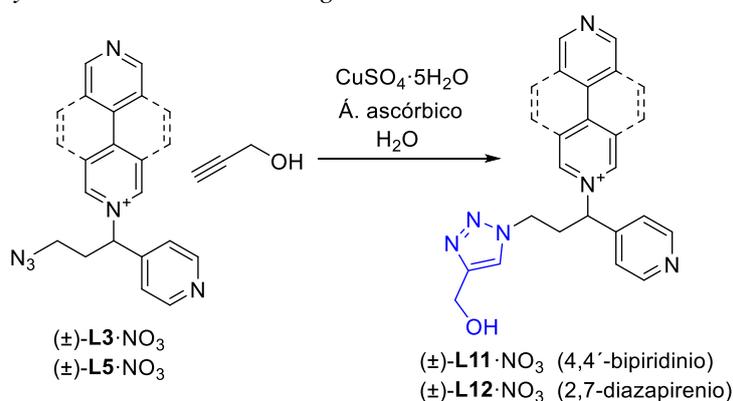
¹⁵⁶ Foresman, J. B.; Frisch, A. E.; *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd ed.; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA (1996).

encontrados en las curvas de energía potencial como resultado de la optimización de las geometrías han sido caracterizados mediante análisis de frecuencias para confirmar que corresponden a mínimos de energía y no a estados de transición. Las energías libres de Gibbs relativas de los diferentes isómeros se calcularon utilizando el mismo esquema computacional, e incluyen las correcciones térmicas y de punto cero obtenidas mediante el análisis de frecuencias.

Los efectos del disolvente se tuvieron en cuenta utilizando el modelo del continuo polarizado de Tomasi (PCM), en el que la cavidad que ocupa el soluto se describe mediante una serie de esferas de radio apropiado centradas en átomos o grupos de átomos. En particular se utilizó el formalismo de ecuación integral, tal y como se encuentra implementado en Gaussian 09.¹⁵⁷

5.2.7 Post-funcionalización de los ligandos con grupo funcional $-N_3$ mediante cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre.

5.2.7.1 Síntesis y caracterización de los ligandos $L11-L12 \cdot NO_3$.



La síntesis de los ligandos $(\pm)\text{-L11-L12} \cdot \text{NO}_3$ se lleva a cabo en un vial de microondas en donde se añade $(\pm)\text{-L3} \cdot \text{NO}_3$ (0.01 mmol, 3.8 mg) o $(\pm)\text{-L5} \cdot \text{NO}_3$ (0.01 mmol, 4.3 mg), alcohol propargílico (0.01 mmol, 1 μl), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.05 equivalentes, 5 μl de una disolución acuosa 100 mM de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: 20 mL, 2 mmol, 499 mg), ácido ascórbico (0.1 equivalentes, 10 μl de una disolución acuosa de ácido ascórbico 100 mM: 20 mL, 2 mmol, 352 mg) y 2 mL de H_2O . La mezcla se calienta en el microondas a 150°C durante 150 min, para obtener $(\pm)\text{-L11-L12} \cdot \text{NO}_3$.

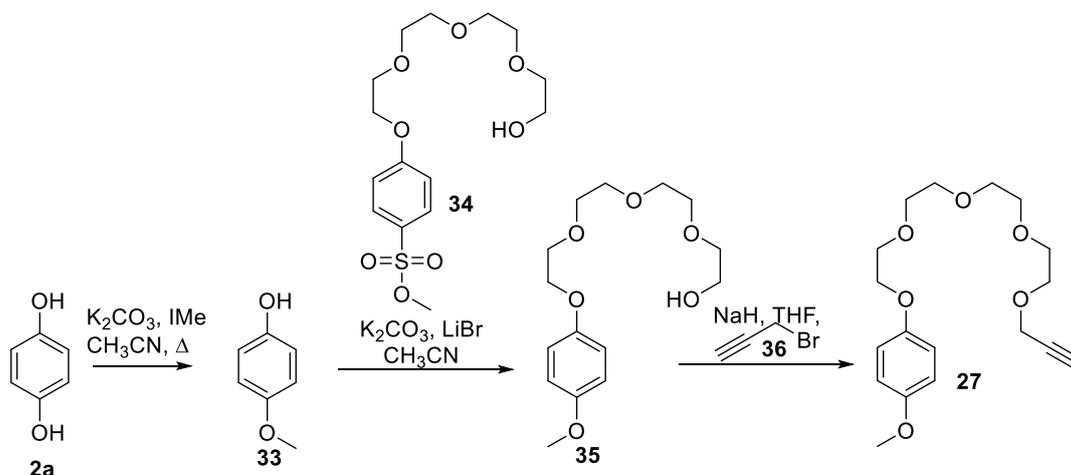
5.2.7.1.1 $(\pm)\text{-L11} \cdot \text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 6.20 – 6.13 (m, 1H), 4.75 – 4.65 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.34 – 3.25 (m, 2H) ppm. ESI-MS m/z para $[\text{L-NO}_3]^+$ calculado: 373.1771 encontrado: 373.1785.

5.2.7.1.2 $(\pm)\text{-L12} \cdot \text{NO}_3$.

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.82 (s, 2H), 9.56 (s, 2H), 8.71 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 8.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 6.67 – 6.60 (m, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 2H) ppm. ESI-MS m/z para $[\text{L-NO}_3]^+$ calculado: 427.1771 encontrado: 427.1780.

¹⁵⁷ Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.

5.2.7.2 Síntesis y caracterización de los compuestos **27**, **28**, **30** y **31**.5.2.7.2.1 Síntesis y caracterización del compuesto **27**.

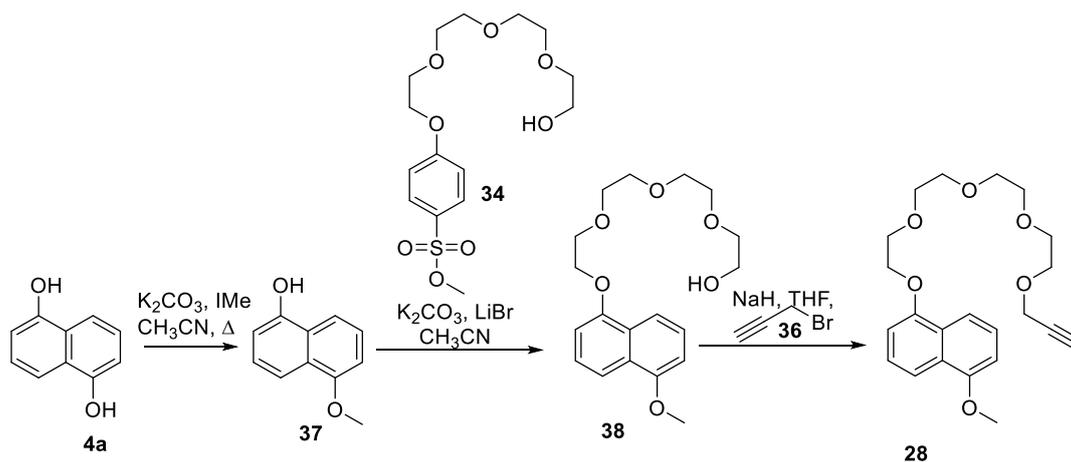
Paso 1: Síntesis del precursor 33. En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se añade **2a** (2 g, 18.1 mmol) y se disuelve en 50 mL de acetonitrilo. Se añade K_2CO_3 (2.7 g, 19.8 mmol) y se agita hasta que la disolución se vuelve de color anaranjado. Por último, se añade IMe (1.3 mL, 18.1 mmol) y se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón. La evolución de la reacción se monitoriza mediante TLC (eluyente acetato:hexano 2:8) hasta que se completa y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente mediante evaporación a vacío y se añaden 50 mL de cloroformo sobre el residuo negrozco obtenido. Se filtra a vacío sobre celita y se lava la celita con cloroformo hasta que no se arrastra más producto. Se obtiene un filtrado naranja que se concentra en el rotavapor para eliminar parte del disolvente. A continuación, el filtrado se lava con $NaHCO_3$ (2 x 50 mL), y la fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro. Se elimina el disolvente en el rotavapor hasta que se obtiene un aceite rojizo que se purifica mediante cromatografía por columna flash (SiO_2 , acetato:hexano 2:8) para obtener un sólido naranja **33** con un 50% de rendimiento. 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz, 298 K) δ 6.81 – 6.74 (m, 4H), 3.77 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz, 298 K) δ : 153.75 (C), 149.45 (C), 116.03 (CH), 114.84 (CH), 55.80 (CH_3) ppm.

Paso 2: Síntesis del precursor 35. En un matraz de fondo redondo de 250 mL se añade **34**¹⁵¹ (1.8 g, 5.19 mmol), K_2CO_3 (3.7 g), LiBr (195.9 mg) y 100 mL de acetonitrilo. La mezcla se desgasifica, se añade **33** (645 mg, 5.19 mmol) y se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón. La reacción se monitoriza mediante TLC (eluyente acetato:hexano 1:1) hasta que se completa. Una vez finalizada la reacción, se filtra a vacío y se elimina el disolvente del filtrado en el rotavapor. Se obtiene un aceite rojizo que se redissuelve en 50 mL de diclorometano y se lava con agua (2 x 20 mL), NaCl (2 x 20 mL) y NaOH al 10% (2 x 20 mL). La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro y se concentra en el rotavapor para obtener un aceite amarillo, **35**, con un 70% de rendimiento. 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz, 298 K) δ 6.87 – 6.78 (m, 4H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 – 3.63 (m, 10H), 3.62-3.56 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz, 298 K) δ 153.93 (C), 152.87 (C), 115.63 (CH), 114.58 (CH), 72.52 (CH_2), 70.76 (CH_2), 70.65 (CH_2), 70.58 (CH_2), 70.33 (CH_2), 69.86 (CH_2), 68.09 (CH_2), 61.75 (CH_2), 55.70 (CH_3) ppm. ESI-MS: Calculado $[M + H]^+$ 301.1645. Experimental: 301.1643.

Paso 3: Síntesis del compuesto 27. Se disuelve **35** (1.4496 g, 1 equivalente) en 50 mL de THF. Se enfría en baño de hielo y se añaden poco a poco 2 equivalentes de NaH. Después de agitar unos minutos, se añaden 2 equivalentes de **36** y se retira el baño de hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Se elimina el disolvente en el rotavapor y se obtiene un aceite de color oscuro. Se añaden 40 mL de agua y 40 mL de CH_2Cl_2 y se separan ambas fases.

La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl y con NaHCO₃ y se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor para obtener el **27** como un aceite marrón con un 80% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz, 298 K) δ 6.88 – 6.77 (m, 4H), 4.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.09 – 4.06 (m, 2H), 3.85 – 3.81 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 – 3.63 (m, 12H), 2.42 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz, 298 K) δ 153.90 (C), 152.93 (C), 115.64 (CH), 114.58 (CH), 74.49 (CH), 70.80 (CH₂), 70.64 (CH₂), 70.62 (CH₂), 70.41 (CH₂), 69.86 (CH₂), 69.12 (CH₂), 68.11 (CH₂), 61.78 (CH₂), 58.40 (CH₂), 55.71 (CH₃) ppm. ESI-MS: Calculado [M + H]⁺ 361.1621. Experimental: 361.1623.

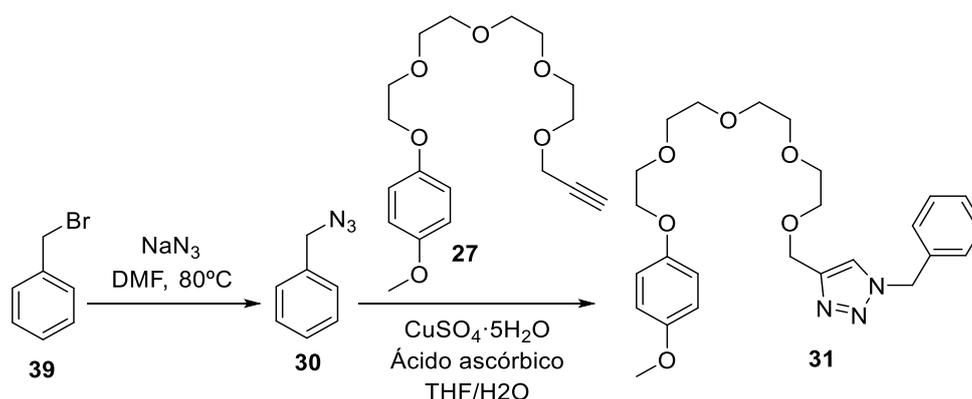
5.2.7.2.2 Síntesis y caracterización del compuesto **28**.



Paso 1: Síntesis del precursor 37. El compuesto **37** se ha sintetizado de acuerdo con la bibliografía.^{150 y 151}

Paso 2: Síntesis del precursor 38. El compuesto **38** se ha sintetizado de acuerdo con la bibliografía.^{150 y 151}

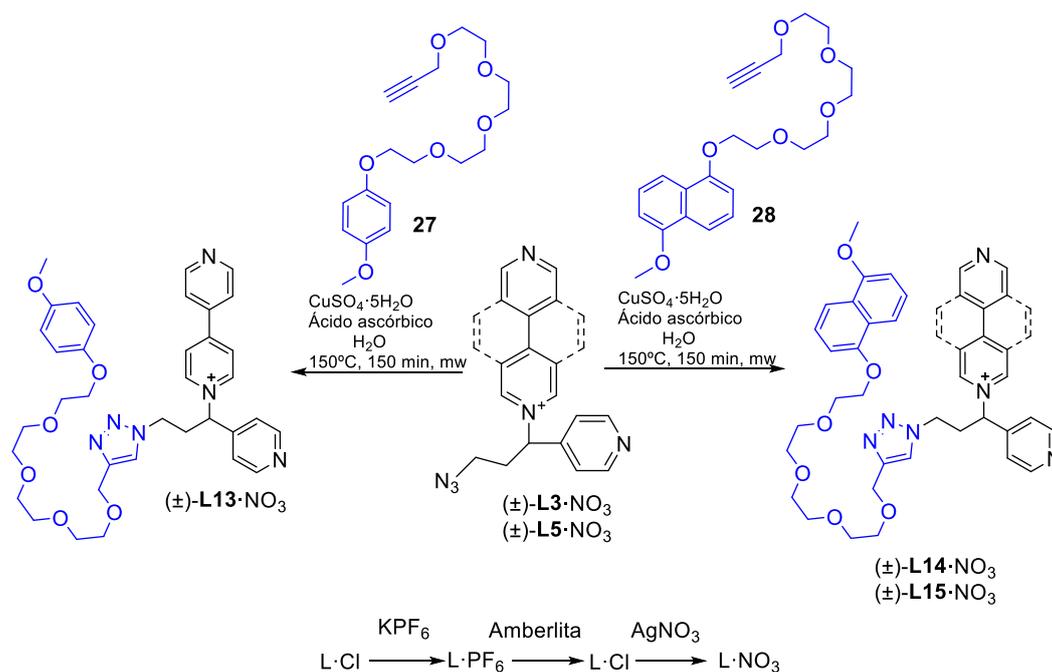
Paso 3: Síntesis del compuesto 28. El compuesto **38** (997.8 mg, 2.84 mmol) se disuelve en 50 mL de THF y se enfría en un baño de hielo. Se añade NaH (61.5 mg, 4.27 mmol). Se agita durante unos minutos y se añaden 2 equivalentes de **36**. La reacción se monitoriza mediante TLC (acetato de etilo como eluyente). Cuando la reacción se completa, se elimina el disolvente en el rotavapor hasta que se obtiene un aceite naranja/marrón. Este aceite se redisuelve en 40 mL de diclorometano y la fase orgánica se lava con agua (40 ml), NaCl (40 mL) y NaHCO₃ (40 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, y se elimina el disolvente en el rotavapor para obtener **28** como un aceite anaranjado con un 86% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 298 K) δ 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 3.72 – 3.56 (m, 12H), 2.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 298 K) δ 155.21 (C), 154.36 (C), 126.70 (C), 125.12 (CH), 114.46 (CH), 114.36 (CH), 105.75 (CH), 105.73 (CH), 104.52 (CH), 74.50 (CH), 72.50 (CH₂), 70.99 (CH₂), 70.64 (CH₂), 70.40 (CH₂), 69.84 (CH₂), 69.12 (CH₂), 67.95 (CH₂), 61.74 (CH₂), 58.39 (CH₂), 55.53 (CH₃) ppm. ESI-MS: Calculado [M + H]⁺ 389.1958. Experimental: 389.1952.

5.2.7.2.3 Síntesis y caracterización de los compuestos **30** y **31**.

Paso 1: Síntesis del precursor 30. El compuesto **30** ha sido sintetizado de acuerdo con la bibliografía.¹⁵⁸

Paso 2: Síntesis del compuesto 31. El compuesto **30** (200 mg, 1.50 mmol) y el **27** (463 mg, 1.37 mmol) se disuelven en 4 mL de THF. El ácido ascórbico (0.4 equivalentes, 106 mg) y el $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.1 equivalentes, 37 mg) se disuelven en 1 mL de H₂O y se añaden a la disolución de THF. Se agita hasta que aparece un poco de precipitado blanquecino. En ese momento se corta la reacción y se elimina el disolvente en el rotavapor. Se redissuelve el residuo blanquecino en 40 mL de acetato y se lava con agua (40 mL) y una disolución acuosa saturada de K_2CO_3 (40 mL) y NaCl (40 mL). La fase orgánica se seca con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente en el rotavapor para obtener un aceite amarillo, **31**, con un 85% de rendimiento. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 6.91 – 6.80 (m, 4H), 5.52 (s, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 3.84–3.80 (m, 4H), 3.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.77 – 3.60 (m, 12H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 298 K) δ 153.95 (C), 152.91 (C), 134.87 (C), 129.08 (CH), 128.74 (CH), 128.14 (CH), 115.66 (CH), 114.61 (CH), 72.54 (CH₂), 70.78 (CH₂), 70.66 (CH₂), 70.60 (CH₂), 70.54 (CH₂), 70.51 (CH₂), 70.33 (CH₂), 69.87 (CH₂), 69.77 (CH₂), 68.11 (CH₂), 64.74 (CH₂), 61.76 (CH₂), 55.71 (CH₃) ppm. ESI-MS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado: 472.2442. Experimental: 472.2438.

¹⁵⁸ Tona, V.; Maryasin, B.; de la Torre, A.; Sprachmann, J.; González, L.; Maulide, N. *Org. Lett.* **2017**, 2662.

5.2.7.3 Síntesis y caracterización de los ligandos (\pm)-**L13-L15**·NO₃.

Procedimiento sintético general para la obtención de los ligandos (\pm)-L13-L15**·NO₃:** En un vial de microondas se añade 1 equivalente de (\pm)-**L3**·Cl (0.3 mmol, 105.8 mg) o de (\pm)-**L5**·Cl (0.3 mmol, 120.3 mg), 2 equivalentes de **27** (0.6 mmol, 203 mg) o **28** (0.6 mmol, 233.1 mg), 0.05 equivalentes de CuSO₄·5H₂O (0.015, 3.7 mg), 0.1 equivalentes de ácido ascórbico (0.03, 5.3 mg) 14 mL de H₂O y 1 mL de EtOH. La mezcla se calienta a 150°C durante 150 min en el microondas. Cuando la reacción se completa, se obtiene una disolución color marrón que se filtra sobre celita para eliminar algunas partículas que quedan en suspensión. El filtrado se concentra en el rotavapor y se purifica por columna sobre gel de sílice usando “Magic Mixture” (150 mL de H₂O, 150 mL de MeOH, 600 mL de CH₃CN y 5 g de NaCl) como eluyente. Las fracciones obtenidas de la columna se concentran en el rotavapor a sequedad, se lavan con EtOH para eliminar el exceso de NaCl proveniente del eluyente, se filtran a vacío y se elimina el disolvente en el rotavapor para obtener (\pm)-**L13-L15**·Cl con unos rendimientos de 40, 45 y 35% respectivamente. A continuación, se realizan los siguientes cambios de contraión: (\pm)-**L13-L15**·Cl se disuelve en la mínima cantidad de H₂O y se precipita añadiendo un exceso de KPF₆. Se agita hasta que no se observa la formación de más precipitado, se filtra a vacío y el precipitado se redisuelve en CH₃CN. Se elimina el disolvente a vacío para obtener (\pm)-**L13-L15**·PF₆. Este compuesto se suspende en agua y se añade un exceso de Amberlita hasta que se observa que todo está disuelto (aproximadamente 12 h). Se filtra a vacío sobre celita, se concentra el filtrado en el rotavapor y se obtiene (\pm)-**L13-L15**·Cl. Finalmente, se redisuelve (\pm)-**L13-L15**·Cl en agua, se añaden 2 equivalentes de AgNO₃ y se protege de la luz con papel de aluminio para agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtra sobre Celita y el filtrado se concentra en el rotavapor para obtener (\pm)-**L13-L15**·NO₃ con un rendimiento de 73, 30 y 25% respectivamente.

(\pm)-**L13**·NO₃: ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 8.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.93 (s, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 4H), 6.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 2H), 4.51 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.80 – 3.53 (m, 21H), 3.32 – 3.23 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 154.98 (C), 153.23 (C), 152.05 (C), 150.07 (CH), 150.05 (CH), 144.40 (C), 143.72 (CH), 141.73 (C), 126.63 (CH), 124.89 (CH), 122.56 (CH), 122.43 (CH), 115.85 (CH), 114.86 (CH), 71.53 (CH), 69.70 (CH₂), 69.63

(CH₂), 69.60 (CH₂), 69.48 (CH₂), 69.15 (CH₂), 69.02 (CH₂), 67.78 (CH₂), 62.89 (CH₂), 55.66 (CH₃), 47.06 (CH₂), 46.93 (CH₂), 32.27 (CH₂), 32.18 (CH₂) ppm ESI-MS m/z para [L-PF₆]⁺ calculado: 655.3249 encontrado: 655.6233.

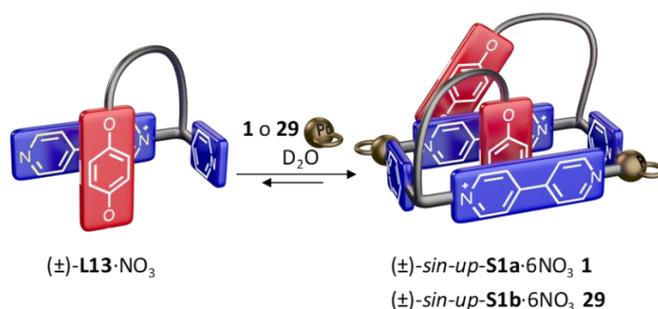
(±)-**L14**·NO₃: ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.66 (2dobletes solapados, 4H), 8.01 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.43 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 5H), 3.77-3.52 (m, 18H), 3.18-3.11 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 154.31 (C), 154.20 (C), 153.39 (C), 150.18 (CH), 149.87 (CH), 144.43 (C), 144.40 (C), 143.21 (CH), 140.83 (C), 126.10 (CH), 125.81 (CH), 125.72 (C), 125.68 (CH), 124.72 (CH), 122.56 (CH), 122.06 (CH), 113.96 (CH), 113.69 (CH), 106.35 (CH), 105.36 (CH), 71.55 (CH), 70.01 (CH₂), 69.75 (CH₂), 69.71 (CH₂), 69.48 (CH₂), 69.15 (CH₂), 67.66 (CH₂), 62.87 (CH₂), 55.49 (CH₃), 47.05 (CH₂), 32.10 (CH₂), 32.00 (CH₂) ppm. ESI-MS m/z para [M-PF₆]⁺ calculado: 705.3395 encontrado: 705.3408.

(±)-**L15**·NO₃: ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.45 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 8.83 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 – 4.63 (m, 2H), 4.08 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.92 – 3.61 (m, 14H), 3.49 (s, 3H), 3.49 – 3.46 (m, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 3.25 – 3.19 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 152.30 (C), 152.58 (C), 150.35 (CH), 146.57 (CH), 144.75 (C), 144.40 (C), 135.16 (CH), 130.82 (CH), 128.23 (2C), 126.24 (C), 125.35 (C), 124.79 (CH), 124.22 (CH), 123.74 (CH), 123.20 (C), 122.99 (CH), 122.15 (C), 111.57 (CH), 111.36 (CH), 104.26 (CH), 103.51 (CH), 73.19 (CH), 70.32 (CH₂), 69.94 (CH₂), 69.92 (CH₂), 69.79 (CH₂), 69.41 (CH₂), 69.23 (CH₂), 69.19 (CH₂), 66.90 (CH₂), 62.90 (CH₂), 54.63 (CH₃), 47.28 (CH₂), 32.33 (CH₂) ppm. ESI-MS m/z para [M-PF₆]⁺ calculado: 753.3395 encontrado: 753.3386.

5.3 Obtención de Supramoléculas con topología de pseudo[1]rotaxano.

5.3.1 Autoensamblaje de los ligandos (±)-**L13**-**L15**·NO₃ con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).

5.3.1.1 Autoensamblaje de (±)-**L13**·NO₃ con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).



S1a·6NO₃: Se prepara una disolución en D₂O 10 mM de (±)-**L13**·NO₃ (2 mL, 0.02 mmol, 14.3 mg) y otra en D₂O 20 mM de **1** (2 mL, 0.04 mmol, 11.6 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.3 mL de la disolución patrón 10 mM de (±)-**L13**·NO₃, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **1** y 0.15 mL de D₂O. La concentración en el tubo de RMN de **L13**·NO₃ y de **1** es de 5 mM.

S1b·6NO₃: Se prepara una disolución en D₂O 10 mM de (±)-**L13**·NO₃ (2 mL, 0.02 mmol, 14.3 mg) y otra en D₂O 20 mM de **29** (2 mL, 0.04 mmol, 22.2 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.3 mL de la disolución patrón 10 mM de (±)-**L13**·NO₃, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **29** y 0.15 mL de D₂O. La concentración en el tubo de RMN de **L13**·NO₃ y de **29** es de 5 mM.

S1a·6NO₃: ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.05 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 8.93 – 8.84 (m, 8H), 7.94 – 7.82 (m, 9H), 7.62 – 7.52 (m, 4H), 6.00 – 5.89 (m, 2H), 5.47 (s, 4H), 4.70 – 4.55 (m, 4H), 4.42 (s, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.96 – 3.45 (m, 30H), 3.43 – 3.29 (m, 4H), 3.28 (s, 6H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.83 (s, 8H). ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 152.77 (CH), 151.93 (CH), 151.01 (C), 149.88 (C), 147.40 (C), 144.27 (C), 144.23 (C), 142.84 (CH), 141.84 (C), 141.76 (C), 152.53 (CH), 125.50 (CH), 125.42 (CH), 125.36 (CH), 125.13 (CH), 125.08 (CH), 123.93 (CH), 123.88 (CH), 114.52 (CH), 113.93 (CH), 71.14 (CH), 69.74 (CH₂), 69.71 (CH₂), 69.52 (CH₂), 69.41 (CH₂), 69.39 (CH₂), 69.36 (CH₂), 69.34 (CH₂), 69.27 (CH₂), 69.24 (CH₂), 68.98 (CH₂), 67.05 (CH₂), 62.87 (CH₂), 54.81 (CH₃), 46.75 (CH₂), 46.72 (CH₂), 30.84 (CH₂) ppm.

S1b·6NO₃: ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.25 – 8.81 (m, 12H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.07 – 7.74 (m, 10H), 5.94 (s, 2H), 5.51 (s, 4H), 4.68 – 4.52 (m, 4H), 4.47 – 4.33 (m, 4H), 4.04 – 3.34 (m, 32H), 3.27 (s, 6H), 3.10 – 2.99 (m, 4H), 2.13 – 1.86 (m, 6H), 1.85 – 1.70 (m, 24H), 1.61 (s, 4H), 1.26 – 1.05 (m, 47H), 1.05 – 0.82 (m, 7H). ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ análisis del HSQC: 151.94 (CH), 151.49 (CH), 151.04 (CH), 150.36 (CH), 149.83 (CH), 143.40 (CH), 143.11 (CH), 129.87 (CH), 125.52 (CH), 125.12 (CH), 122.70 (CH), 114.53 (CH), 113.88 (CH), 113.63 (CH), 69.63 (CH₂), 69.48 (CH₂), 69.37 (CH₂), 69.23 (CH₂), 68.12 (CH₂), 62.87 (CH₂), 55.83 (CH₂), 55.16 (CH₃), 46.39 (CH₂), 31.37 (CH₂), 14.09 (CH₂), 7.35 (CH₃) ppm. ESI-MS m/z [(±)-**S1b**-2PF₆]²⁺ experimental: 1376.4909 y calculado: 1376.3992.

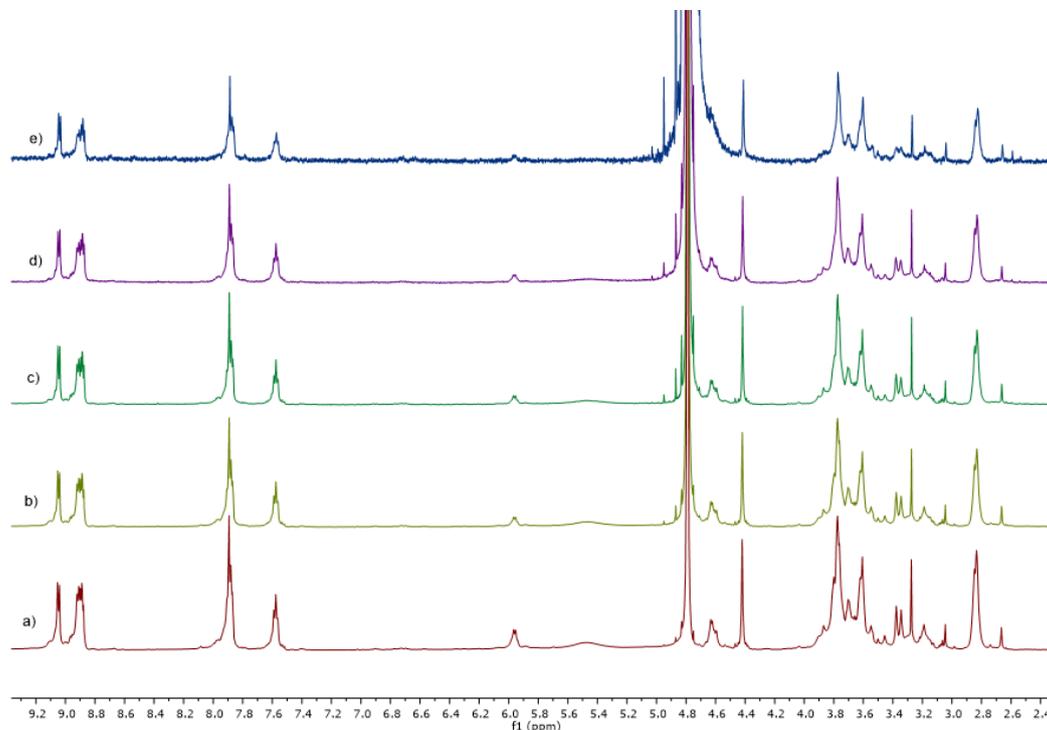


Figura E 15. Espectros de ¹H-RMN (500 MHz, D₂O, 298 K) para a) 5 mM (±)-**L13**·NO₃ y 5 mM de **1**, b) 2.5 mM (±)-**L13**·NO₃ y 2.5 mM de **1**, c) 1.25 mM (±)-**L13**·NO₃ y 1.25 mM **1**, d) 0.625 mM (±)-**L13**·NO₃ y 0.625 mM **1**, e) 0.325 mM (±)-**L13**·NO₃ y 0.325 mM **1**.

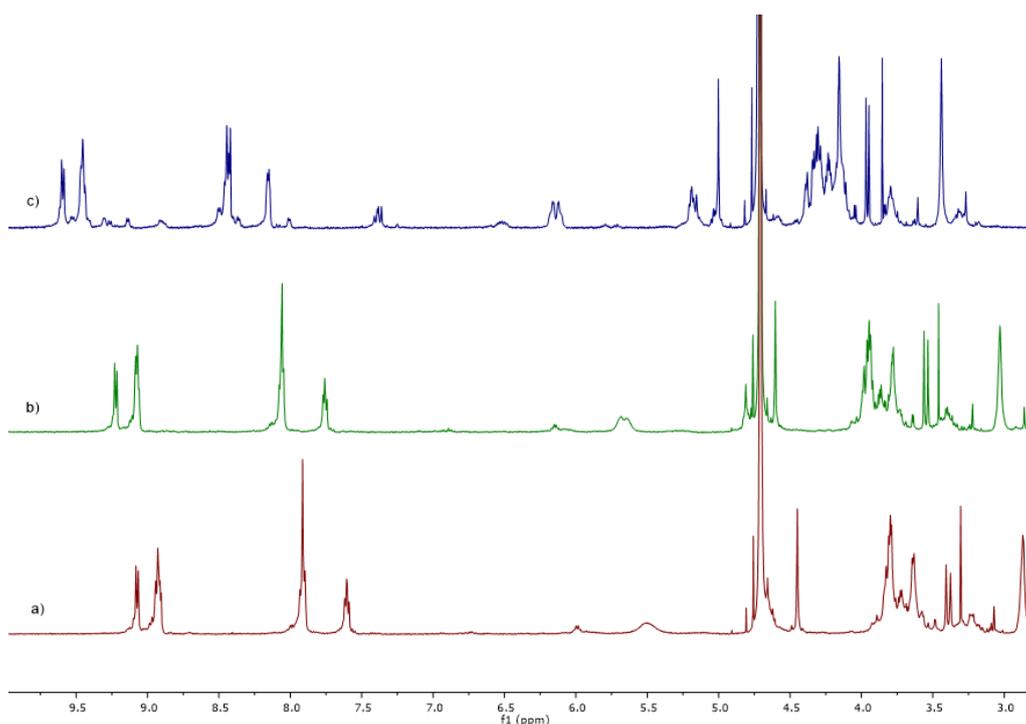
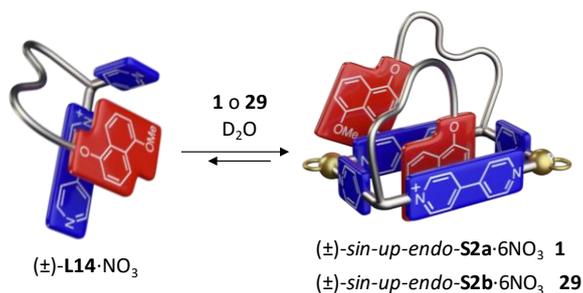


Figura E 16. Espectros de ^1H -RMN (400 MHz, D_2O) para $(\pm)\text{-S1a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM $(\pm)\text{-L13}\cdot \text{NO}_3$ y 2.5 mM **1**) a) 25°C, b) 40°C y c) 80°C.

5.3.1.2 Autoensamblaje de $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$ con los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).



S2a·6NO₃: Se prepara una disolución en D_2O 10 mM de $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$ (2 mL, 0.02 mmol, 15.4 mg) y otra en D_2O 20 mM de **1** (2 mL, 0.04 mmol, 11.6 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.3 mL de la disolución patrón 10 mM de $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **1** y 0.15 mL de D_2O . La concentración en el tubo de RMN de $\text{L14}\cdot \text{NO}_3$ y de **1** es de 5 mM.

S2b·6NO₃: Se prepara una disolución en D_2O 10 mM de $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$ (2 mL, 0.02 mmol, 15.4 mg) y otra en D_2O 20 mM de **29** (2 mL, 0.04 mmol, 22.2 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.3 mL de la disolución patrón 10 mM de $(\pm)\text{-L14}\cdot \text{NO}_3$, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **29** y 0.15 mL de D_2O . La concentración en el tubo de RMN de $\text{L14}\cdot \text{NO}_3$ y de **29** es de 5 mM.

S2a·6NO₃: $^1\text{H RMN}$ (D_2O , 400 MHz, 353 K) δ 9.87 (s, 4H), 9.35 (s, 4H), 9.27 (s, 4H), 8.65 (s, 4H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.59 (s, 4H), 7.32 (s, 6H), 7.17 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.97 (s, 4H), 4.47-4.40 (m, 6H), 4.37 (s, 4H), 4.30 (s, 3H), 4.22 (s, 5H), 4.15 (s, 8H), 3.90 – 3.85 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 10H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 100 MHz, 353 K) δ análisis del HSQC: 154.44 (CH), 152.96 (CH), 143.17 (CH), 127.12 (CH), 127.07 (CH), 125.62 (CH), 125.44 (CH), 124.46 (CH),

107.24 (CH), 106.26 (CH), 70.71 (CH₂), 70.59 (CH₂), 70.41 (CH₂), 70.29 (CH₂), 70.16 (CH₂), 68.83 (CH₂), 63.74 (CH₂), 56.16 (CH₃), 47.74 (CH₂), 47.34 (CH₂), 31.47 (CH₂), 31.36 (CH₂) ppm.

S2b·6NO₃: ESI-MS *m/z* para [M-2PF₆]²⁺ calculado: 1427.4212 encontrado: 1427.4183 [M-3PF₆]³⁺ calculado: 903.2925. Encontrado: 903.2885.

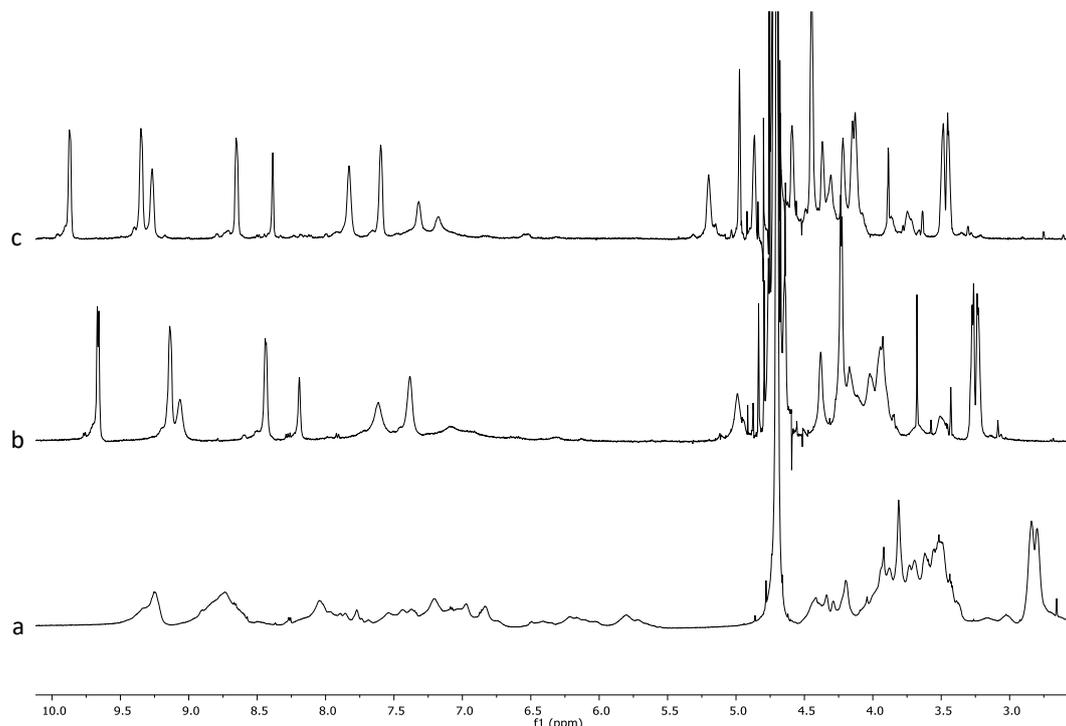
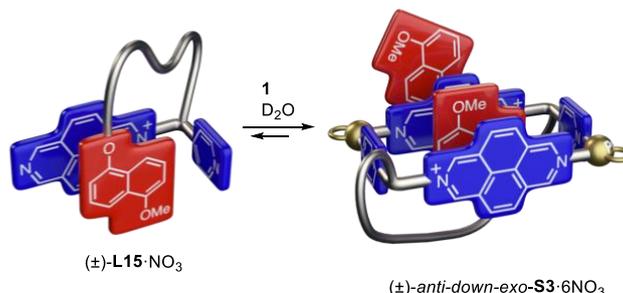


Figura E 17. Espectros de ¹H-RMN (400 MHz, D₂O) para (±)-**S2a**·6NO₃ (2.5 mM (±)-**L14**·NO₃ y 2.5 mM **1**) a: a) 25°C, b) 60°C y c) 80°C.

5.3.1.3 Autoensamblaje de (±)-**L15**·NO₃ con el centro metálico de Pd (II).



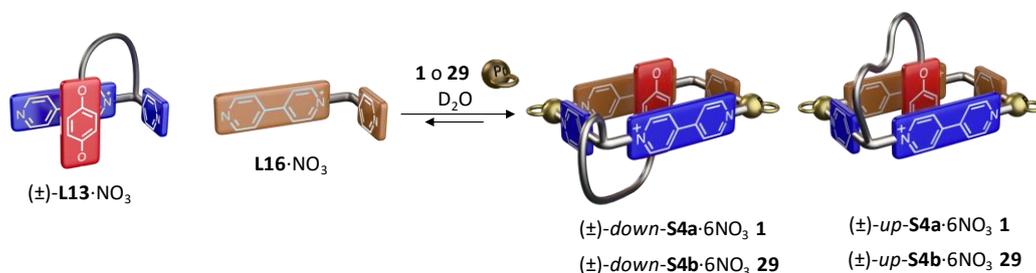
S3·6NO₃: Se prepara una disolución en D₂O 5 mM de (±)-**L15**·NO₃ (3 mL, 0.015 mmol, 12.2 mg) y otra en D₂O 20 mM de **1** (2 mL, 0.04 mmol, 11.6 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.3 mL de la disolución patrón 5 mM de (±)-**L15**·NO₃, 0.075 mL de la disolución patrón 20 mM de **1** y 0.225 mL de D₂O. La concentración en el tubo de RMN de **L15**·NO₃ y de **1** es de 2.5 mM.

S3·6NO₃: ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 10.03 – 9.18 (m, 1H), 8.41 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.02H), 7.28 (d, *J* = 9.2 Hz, 0.02H), 7.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.02H), 6.82 – 6.19 (m, 0.46H), 5.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.02H), 5.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.02H), 5.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.02H), 5.64 – 5.59 (m, 0.03H), 5.59 – 5.47 (m, 0.03H), 5.16 – 5.10 (m, 0.04H), 4.64 – 4.41 (m, 25H), 4.40 – 4.11 (m, 0.32H), 4.10 – 3.92 (m, 0.40H), 3.88 – 3.78 (m, 0.25H), 3.78 – 3.48 (m, 1H), 3.48 – 3.22 (m, 0.34H), 3.19 – 2.89 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.02H), 1.91 – 1.86 (m, 0.05H), 1.82 (d, *J* =

8.1 Hz, 0.02H), 1.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.03H), 1.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.03H), 1.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.03H), 1.53 – 1.48 (m, 0.06H) ppm.

5.3.2 Ensamblaje de los ligandos (\pm)-L13-L15-NO₃ con ligandos complementarios y centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) para obtener pseudo[1]rotaxanos.

5.3.2.1 Ensamblaje de (\pm)-L13-NO₃, L16-NO₃ y los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).



S4a·6NO₃: Se prepara una disolución en D₂O 10 mM de (\pm)-L13-NO₃ (2 mL, 0.02 mmol, 14.3 mg), otra en D₂O 20 mM de L16-NO₃ (2 mL, 0.04 mmol, 12.4 mg) y otra en D₂O 20 mM de **1** (2 mL, 0.04 mmol, 11.6 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.15 mL de la disolución patrón 10 mM de (\pm)-L13-NO₃, 0.075 mL de la disolución patrón 20 mM de L16-NO₃, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **1**, y 0.225 mL de D₂O. La concentración en el tubo de RMN de (\pm)-L13-NO₃ y de L16-NO₃ es de 2.5 mM y la concentración de **1** es de 5 mM.

S4b·6NO₃: Se prepara una disolución en D₂O 10 mM de (\pm)-L13-NO₃ (2 mL, 0.02 mmol, 14.3 mg), otra en D₂O 20 mM de L16-NO₃ (2 mL, 0.04 mmol, 12.4 mg) y otra en D₂O 20 mM de **29** (2 mL, 0.04 mmol, 22.2 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.15 mL de la disolución patrón 10 mM de (\pm)-L13-NO₃, 0.075 mL de la disolución patrón 20 mM de L16-NO₃, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **29**, y 0.225 mL de D₂O. La concentración en el tubo de RMN de (\pm)-L13-NO₃ y de L16-NO₃ es de 2.5 mM y la concentración de **29** es de 5 mM.

S4a·6NO₃: ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 9.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.96 – 8.93 (m, 4H), 8.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.96 – 7.88 (m, 5H), 7.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.99 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.76 – 4.68 (m, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 – 4.02 (m, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 4H), 3.86 – 3.75 (m, 6H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.65 – 3.52 (m, 4H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 3.11 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 152.78 (CH), 152.57 (CH), 151.97 (CH), 151.88 (CH), 150.72 (C), 150.00 (C), 149.92 (C), 146.96 (C), 147.47 (C), 145.79 (C), 145.74 (C), 144.27 (CH), 144.24 (CH), 142.33 (C), 141.76 (C), 127.37 (2CH), 125.42 (2CH), 125.26 (CH), 123.95 (2CH), 113.08 (2CH), 71.42 (CH), 69.93 (CH₂), 69.65 (CH₂), 69.61 (CH₂), 69.39 (CH₂), 69.14 (CH₂), 69.05 (CH₂), 66.34 (CH₂), 62.99 (CH₂), 62.26 (CH₂), 54.06 (CH₃), 47.17 (CH₂), 46.74 (CH₂), 46.67 (CH₂), 30.99 (CH₂) ppm.

S4b·6NO₃: ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.23 – 8.77 (m, 12H), 8.43 – 7.69 (m, 13H), 6.10 – 5.97 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.86 – 5.65 (m, 2H), 4.68 – 4.58 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 4H), 3.56 – 3.35 (m, 4H), 3.22 – 3.09 (m, 6H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.12 – 1.87 (m, 6H), 1.87 – 1.65 (m, 27H), 1.65 – 1.47 (m, 2H), 1.30 – 1.02 (m, 50H), 1.02 – 0.86 (m, 4H). ¹³C RMN (D₂O, 125 MHz, 298 K) δ 125.15 (CH), 151.72 (CH), 151.63 (CH), 151.18 (CH), 151.02 (CH), 150.73 (C), 150.51 (C), 148.83 (C), 148.30 (C), 148.14 (C), 146.19 (C), 144.86 (C), 144.42 (CH), 143.16 (C), 142.60 (C), 129.81 (CH), 129.29 (CH), 129.21 (CH), 125.97 (CH), 125.60 (CH), 125.43 (CH), 125.32 (CH), 125.21 (CH), 125.17 (CH), 124.78 (CH), 113.70 (CH), 113.63 (CH), 69.91 (CH₂), 69.83 (CH₂), 69.73 (CH₂), 69.62 (CH₂), 69.53 (CH₂), 69.40 (CH₂),

69.33 (CH₂), 69.24 (CH₂), 69.02 (CH₂), 68.98 (CH₂), 62.76 (CH₂), 54.28 (CH₃), 46.96 (CH₂)
31.05 (CH₂), 14.40 (CH₂), 14.10 (CH₂), 7.16 (CH₃) ppm. ESI-MS m/z para [M-2PF₆]²⁺ calculado:
1172.7963 encontrado: 1172.7964.

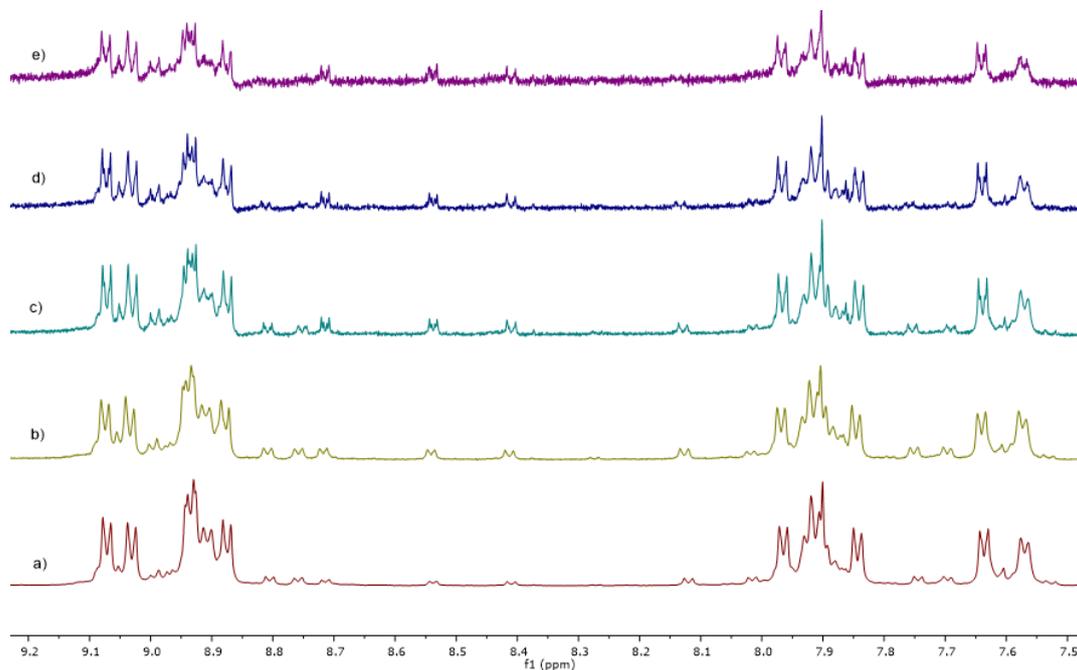


Figura E 18. Espectros de ¹H-NMR (500 MHz, D₂O) parciales de: a) 2.5 mM (±)-**L13**·NO₃, 2.5 mM **L16**·NO₃ y 5 mM **1**, b) 1.25 mM (±)-**L13**·NO₃, 1.25 mM **L16**·NO₃ y 2.5 mM de **1**, c) 0.625 mM (±)-**L13**·NO₃, 0.625 mM **L16**·NO₃ y 1.25 mM **1**, d) 0.312 mM (±)-**L13**·NO₃, 0.312 mM **L16**·NO₃ y 0.625 mM **1**, e) 0.156 mM (±)-**L13**·NO₃, 0.156 mM **L16**·NO₃ y 0.325 mM **1**, f) 0.078 mM (±)-**L13**·NO₃, 0.078 mM **L16**·NO₃ y 0.156 mM **1**.

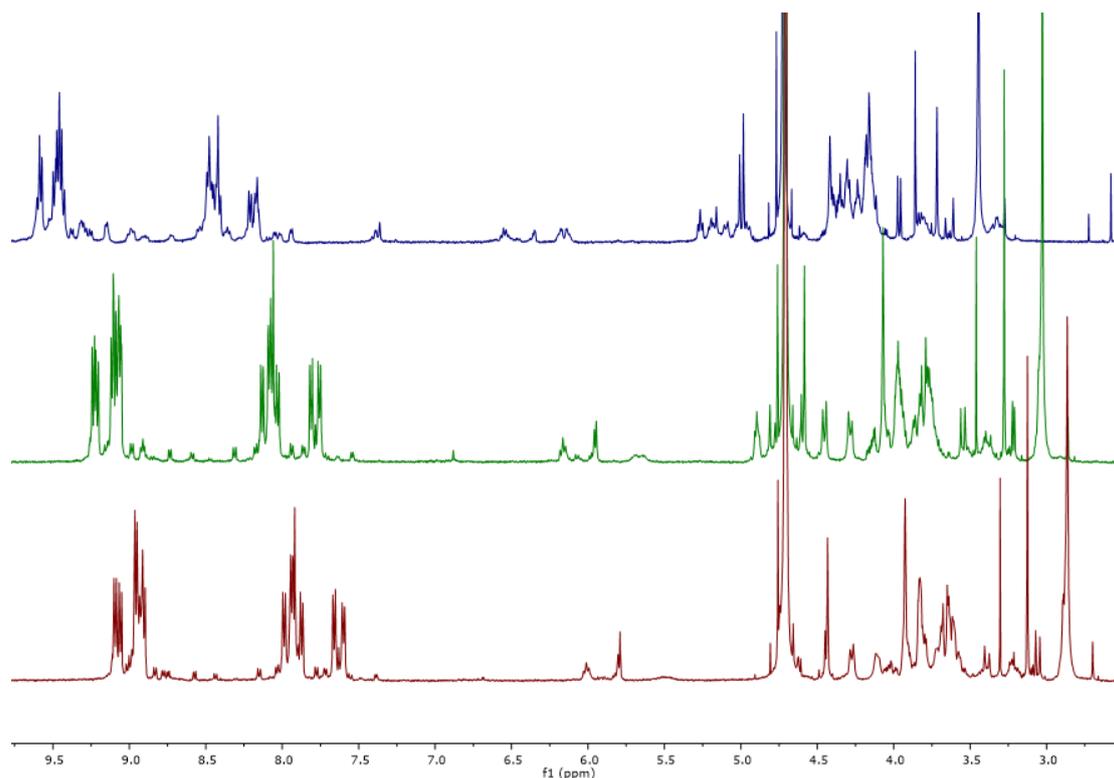
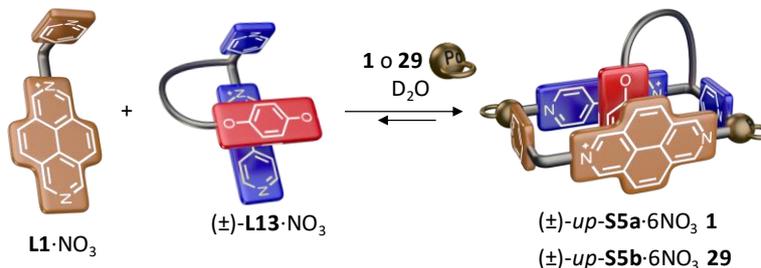


Figura E 19. Espectros de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) de $\text{S4a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, 2.5 mM $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ y 5 mM de **1**) a diferentes temperaturas: a) 25°C, b) 40°C y c) 80°C.

5.3.2.2 Ensamblaje de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ y los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).



S5a·6NO₃: Se prepara una disolución en D_2O 10 mM de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ (2 mL, 0.02 mmol, 14.3 mg), otra en D_2O 10 mM de $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ (2 mL, 0.02 mmol, 7.2 mg) y otra en D_2O 20 mM de **1** (2 mL, 0.04 mmol, 11.6 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.15 mL de la disolución patrón 10 mM de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **1**, y 0.15 mL de D_2O . La concentración en el tubo de RMN de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ y de $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ es de 2.5 mM y la concentración de **1** es de 5 mM.

S5b·6NO₃: Se prepara una disolución en D_2O 10 mM de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ (2 mL, 0.02 mmol, 14.3 mg), otra en D_2O 10 mM de $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ (2 mL, 0.02 mmol, 7.2 mg) y otra en D_2O 20 mM de **29** (2 mL, 0.04 mmol, 22.2 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.15 mL de la disolución patrón 10 mM de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **29**, y 0.15 mL de D_2O . La concentración en el tubo de RMN de $(\pm)\text{-L13}\cdot\text{NO}_3$ y de $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ es de 2.5 mM y la concentración de **29** es de 5 mM.

S5a·6NO₃: $^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 9.91 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.73 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.64 (s, 2H), 8.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.32 (tap, $J = 10.3$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.64 (t,

$J = 7.6$ Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 2H), 4.31 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 4H), 3.63 – 3.48 (m, 6H), 3.19 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 7H), 2.78 – 2.64 (m, 8H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 152.74 (CH), 152.54 (CH), 151.76 (CH), 149.49 (C), 149.11 (C), 148.41 (CH), 148.22 (C), 147.32 (C), 146.04 (C), 141.40 (C), 138.64 (CH), 138.52 (CH), 130.28 (CH), 130.15 (CH), 129.20 (CH), 129.15 (CH), 127.82 (CH), 127.45 (2CH), 126.39 (C), 125.39 (CH), 125.08 (CH), 124.44 (C), 123.68 (CH), 111.26 (CH), 70.21 (CH_2), 69.73 (CH_2), 69.63 (CH_2), 69.42 (CH_2), 69.34 (CH_2), 69.05 (CH_2), 68.94 (CH_2), 65.92 (CH_2), 63.97 (CH_2), 62.97 (CH_2), 53.74 (CH_3), 46.90 (CH_2), 46.64 (CH_2), 30.82 (CH_2) ppm.

S5b·6 NO_3 : $^1\text{H RMN}$ (D_2O , 500 MHz, 298 K) δ 10.08 – 9.98 (m, 4H), 9.95 (s, 1H), 9.40 – 9.18 (m, 2H), 9.17 – 9.04 (m, 2H), 9.03 – 8.86 (m, 4H), 8.60 – 8.30 (m, 6H), 8.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.04 – 7.91 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 – 7.55 (m, 4H), 6.25 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.05 – 3.75 (m, 8H), 3.74 – 3.56 (m, 9H), 3.56 – 3.31 (m, 8H), 3.11 – 2.92 (m, 6H), 2.01 – 1.57 (m, 44H), 1.36 – 0.97 (m, 80H) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 125 MHz, 298 K) δ 154.67 (CH), 154.27 (CH), 154.09 (CH), 153.58 (CH), 153.33 (CH), 152.54 (CH), 151.34 (C), 150.95 (C), 150.70 (C), 150.49 (C), 149.28 (CH), 148.93 (C), 147.38 (C), 144.62 (C), 141.73 (CH), 141.61 (CH), 133.72 (C), 133.01 (CH), 132.61 (CH), 132.42 (CH), 132.37 (CH), 132.04 (CH), 131.90 (CH), 131.85 (CH), 131.80 (CH), 131.72 (C), 130.83 (CH), 130.74 (CH), 128.51 (CH), 128.21 (CH), 127.99 (CH), 127.80 (C), 127.55 (CH), 127.45 (CH), 127.19 (CH), 125.34 (CH), 125.10 (CH), 124.96 (CH), 124.50 (CH), 123.79 (CH), 114.21 (CH), 72.39 (CH_2), 72.30 (CH_2), 72.19 (CH_2), 72.03 (CH_2), 71.72 (CH_2), 71.23 (CH_2), 69.05 (CH_2), 65.24 (CH_2), 56.45 (CH_3), 33.31 (CH_2), 16.91 (CH_2), 16.60 (CH_2), 9.69 (CH_3), 9.64 (CH_3) ppm. ESI-MS m/z para $[\text{M}-2\text{PF}_6]^{2+}$ calculado: 1196.7964 encontrado: 1196.7903.

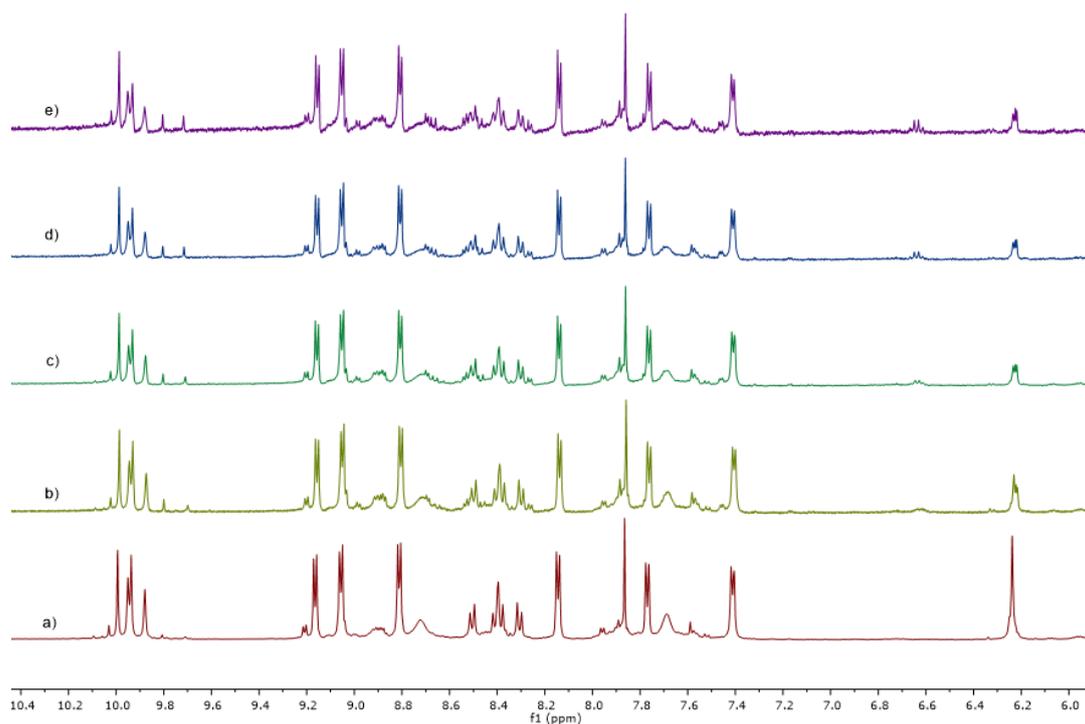


Figura E 20. Espectros de $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) parciales de: a) 2.5 mM (\pm)-**L13**· NO_3 , 2.5 mM **L1**· NO_3 y 5 mM **1**, b) 1.25 mM (\pm)-**L13**· NO_3 , 1.25 mM **L1**· NO_3 y 2.5 mM de **1**, c) 0.625 mM (\pm)-**L13**· NO_3 , 0.625 mM **L1**· NO_3 y 1.25 mM de **1**, d) 0.312 mM (\pm)-**L13**· NO_3 , 0.312 mM **L1**· NO_3 y 0.625 mM de **1**, e) 0.156 mM (\pm)-**L13**· NO_3 , 0.156 mM **L1**· NO_3 y 0.325 mM de **1**.

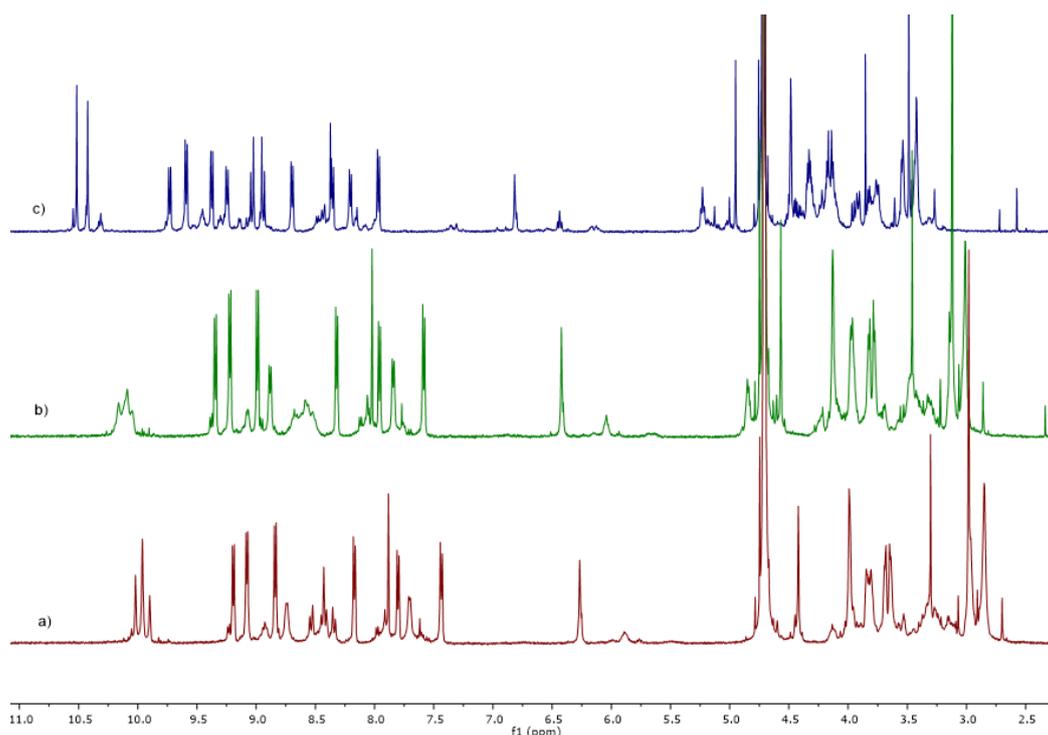
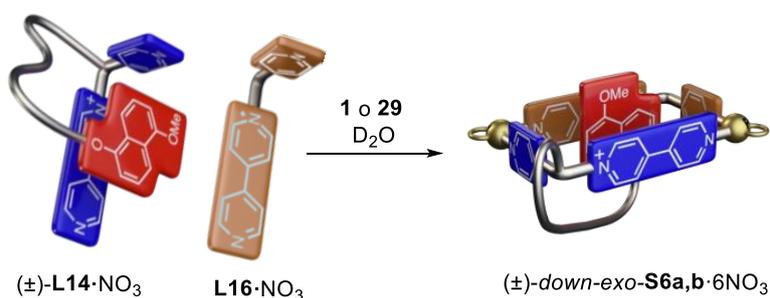


Figura E 21. Espectros de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) para $\text{S5a}\cdot 6\text{NO}_3$ (2.5 mM (\pm)- $\text{L13}\cdot\text{NO}_3$, 2.5 mM $\text{L1}\cdot\text{NO}_3$ y 5 mM **1**) a diferentes temperaturas: a) 25°C, b) 40°C y c) 80°C.

5.3.2.3 Ensamblaje de (\pm)- $\text{L14}\cdot\text{NO}_3$, $\text{L16}\cdot\text{NO}_3$ y los centros metálicos de Pd (II) y Pt (II).



S6a·6NO₃: Se prepara una disolución en D₂O 10 mM de (\pm)-**L14**·NO₃ (2 mL, 0.02 mmol, 15.4 mg), otra en D₂O 20 mM de **L16**·NO₃ (2 mL, 0.04 mmol, 12.4 mg) y otra en D₂O 20 mM de **1** (2 mL, 0.04 mmol, 11.6 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.15 mL de la disolución patrón 10 mM de (\pm)-**L14**·NO₃, 0.075 mL de la disolución patrón 20 mM de **L16**·NO₃, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **1**, y 0.225 mL de D₂O. La concentración en el tubo de RMN de (\pm)-**L14**·NO₃ y de **L16**·NO₃ es de 2.5 mM y la concentración de **1** es de 5 mM.

S6b·6NO₃: Se prepara una disolución en D₂O 10 mM de (\pm)-**L14**·NO₃ (2 mL, 0.02 mmol, 15.4 mg), otra en D₂O 20 mM de **L16**·NO₃ (2 mL, 0.04 mmol, 12.4 mg) y otra en D₂O 20 mM de **29** (2 mL, 0.04 mmol, 22.2 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.15 mL de la disolución patrón 10 mM de (\pm)-**L14**·NO₃, 0.075 mL de la disolución patrón 20 mM de **L16**·NO₃, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **29**, y 0.225 mL de D₂O. La concentración en el tubo de RMN de (\pm)-**L14**·NO₃ y de **L16**·NO₃ es de 2.5 mM y la concentración de **29** es de 5 mM.

S6a·6NO₃: $^1\text{H RMN}$ (D_2O , 400 MHz, 333 K) δ 9.69 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 9.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 9.20 – 9.05 (m, 8H), 8.54 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 7.43 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64 – 6.50 (m, 2H), 6.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.42-4.35 (s, 2H), 4.35-4.28 (s, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.12

(s, 2H), 4.05 – 3.83 (m, 8H), 3.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 10H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 100 MHz, 333 K) análisis de HSQC, δ 154.20 (CH), 154.06 (CH), 152.81 (CH), 152.47 (CH), 144.38 (CH), 128.71 (CH), 127.58 (CH), 127.31 (CH), 126.59 (CH), 125.55 (CH), 125.21 (CH), 124.25 (CH), 110.10 (CH), 105.88 (CH), 104.47 (CH), 70.53 (CH_2), 70.35 (CH_2), 70.21 (CH_2), 70.17 (CH_2), 68.03 (CH_2), 63.87 (CH_2), 62.80 (CH_2), 55.68 (CH_3), 47.82 (CH_2), 47.45 (CH_2) ppm.

S6b·6NO₃: ^1H RMN (D_2O , 400 MHz, 333 K) δ 9.69 (s, 4H), 9.32 – 9.19 (m, 4H), 9.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 9.07 (s, 2H), 8.74 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.68 – 8.58 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.88–7.53 (s, 8H), 6.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.56–4.45 (s, 2H), 4.44–4.33 (s, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.22–4.17 (s, 2H), 4.11–4.05 (s, 2H), 4.00–3.93 (s, 2H), 3.90–3.71 (s, 4H), 3.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 13H), 2.15 – 1.99 (m, 13H), 1.70 – 1.53 (m, 27H), 1.57 – 1.40 (m, 27H) ppm. ^{13}C RMN (D_2O , 100 MHz, 333 K) análisis de HSQC, δ 152.49 (CH), 151.28 (CH), 144.22 (CH), 142.62 (CH), 130.16 (CH), 130.12 (CH), 127.75 (CH), 127.65 (CH), 126.62 (CH), 125.23 (CH), 125.17 (CH), 124.66 (CH), 110.32 (CH), 109.56 (CH), 106.06 (CH), 104.54 (CH), 70.70 (CH_2), 70.40 (CH_2), 70.15 (CH_2), 70.13 (CH_2), 69.93 (CH_2), 69.73 (CH_2), 68.92 (CH_2), 68.84 (CH_2), 63.61 (CH_2), 55.66 (CH_3), 47.41 (CH_2), 15.48 (CH_2), 15.16 (CH_2), 8.44 (CH_3) ppm. ESI-MS m/z para $[\text{M}-2\text{PF}_6]^{2+}$ calculado: 1199.3137 encontrado: 1199.3135.

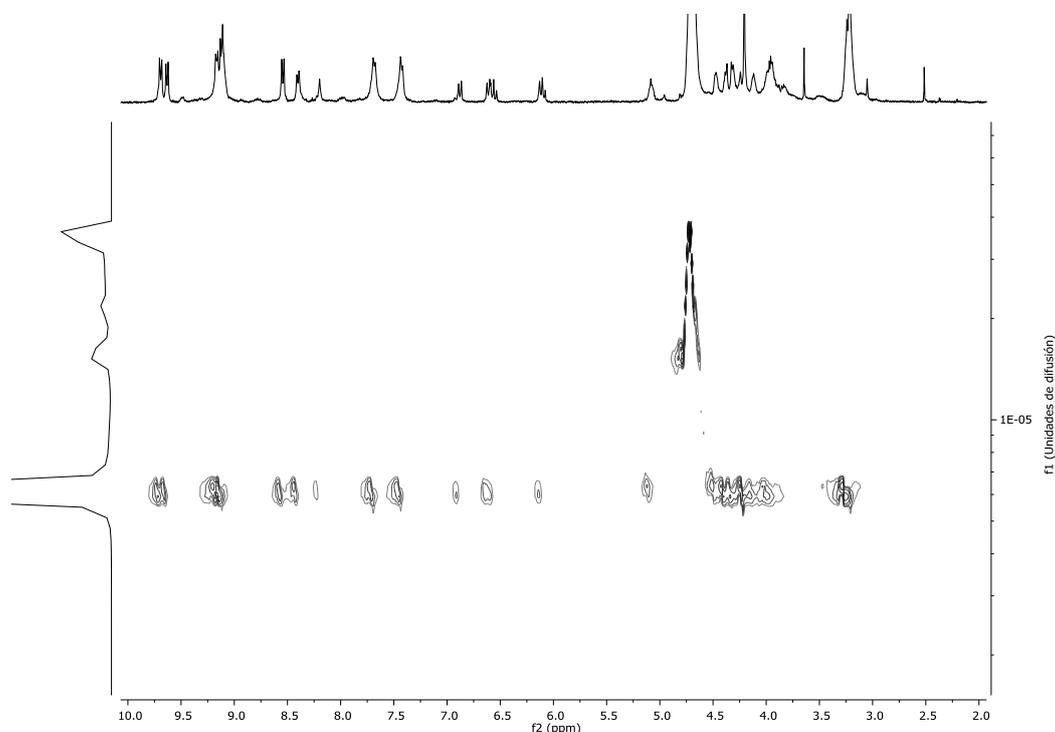
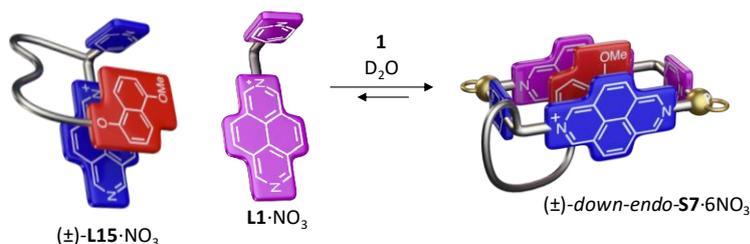


Figura E 22. Experimento DOSY (500 MHz, D_2O , 333 K) de **S6a**·6NO₃.

5.3.2.4 Ensamblaje de (\pm)-**L15**·NO₃, **L1**·NO₃ y el centro metálico de Pd (II).



S7·6NO₃: Se prepara una disolución en D₂O 5 mM de (±)-**L15**·NO₃ (3 mL, 0.015 mmol, 12.2 mg), otra en D₂O 10 mM de **L1**·NO₃ (2 mL, 0.02 mmol, 7.2 mg) y otra en D₂O 20 mM de **29** (2 mL, 0.04 mmol, 11.6 mg). A continuación, se prepara un tubo de RMN con 0.3 mL de la disolución patrón 5 mM de (±)-**L15**·NO₃, 0.150 mL de la disolución patrón 10 mM de **L1**·NO₃, 0.15 mL de la disolución patrón 20 mM de **29**. La concentración en el tubo de RMN de (±)-**L15**·NO₃ y de **L1**·NO₃ es de 2.5 mM y la concentración de **29** es de 5 mM.

S7·6NO₃: ¹H RMN (D₂O, 500 MHz, 298 K) δ 9.96 (s, 1H), 9.90 (s, 4H), 9.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.82 (s, 2H), 9.79 (s, 1H), 9.77 (s, 3H), 9.74 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.71 (s, 2H), 9.68 (s, 2H), 9.62 (s, 2H), 9.60 (s, 1H), 9.57-9.45 (m, 17H), 9.43 (s, 2H), 8.39 – 8.28 (m, 14H), 8.27 (s, 4H), 8.17 – 7.93 (m, 22H), 7.90 – 7.77 (m, 7H), 7.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.28 – 6.15 (m, 12H), 6.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.77 – 5.66 (m, 2H), 5.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.58 – 4.42 (m, 12H), 4.39 – 3.89 (m, 60H), 3.87 – 3.23 (m, 34H), 3.07 – 2.89 (m, 38H), 2.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.93 – 1.89 (m, 2H), 1.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) ppm.

