



UNIVERSIDADE DA CORUÑA
FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Química

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

AUTOENSAMBLAJE DE NANOCONTENEDORES
MEDIANTE QUÍMICA COVALENTE DINÁMICA

AUTOENSAMBLAJE DE NANOCONTENEDORES
MEDIANTE QUÍMICA COVALENTE DINÁMICA

NANOCONTAINER SELF-ASSEMBLY BY
COVALENT DYNAMIC CHEMISTRY

Directores: Marcos D. García Romero y Carlos Peinador Veira

LETICIA IGLESIAS MEDÍN

Curso: 2018/2019 - Convocatoria: Junio



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE CIENCIAS

El Dr. MARCOS DANIEL GARCÍA ROMERO y el Dr. CARLOS PEINADOR VEIRA, profesores del departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña,

INFORMAN

Que el trabajo titulado “Autoensamblaje de nanocontenedores mediante química covalente dinámica”, presentado por Dña. LETICIA IGLESIAS MEDÍN para optar al Grado en Química, ha sido realizado bajo su dirección en los laboratorios del grupo QuiMolMat del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA).

AUTORIZAN

Su presentación en la Universidade da Coruña.

Y para que así conste firma la presente en A Coruña, a 20 de junio de 2019.

Fdo. Dr. Marcos D. García Romero

Fdo. Dr. Carlos Peinador Veira

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría hacer un especial agradecimiento a mis directores el Dr. Marcos D. García Romero y el Dr. Carlos Peinador Veira por toda su ayuda, orientación y disponibilidad a la hora de realizar este trabajo.

De la misma manera, gracias a todos los integrantes del grupo de investigación QuiMolMat 5 por todo lo que me han enseñado durante estos últimos meses. Gracias Iago, por tu ayuda y tus reflexiones en mis inicios en este grupo. Gracias Lili, por todos tus consejos y que el día a día en el laboratorio fuera más ameno. Gracias Arturo, por tu infinita ayuda especialmente en lo referente a los espectros.

También quería agradecer a todos mis compañeros de grado al igual que a mis compañeros de movilidad todos los momentos que compartimos en la universidad y fuera de esta.

Finalmente, agradecer a mis amigos y familia el apoyo diario que me han brindado en todos estos años ayudándome a crecer personal y académicamente.

A todos ellos, gracias.

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

COSY *Correlation Spectroscopy*

δ Desplazamiento químico

DCvC *Dynamic Covalent Chemistry*

DEPT *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*

d doblete

Δ ebullición

ESI-MS *ElectroSpray Ionization – Mass Spectrometry*

°C Grado Celsius

g gramos

h. horas

HMBC *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HSQC *Heteronuclear Single Quantum Correlation*

TBAI ioduro de tetra-*n*-butilamonio

J Constante de acoplamiento

MHz Megahercio

μL microlitro

mL mililitro

mg miligramo

mmol milimol

mM milimolar

m multiplete

PAHs *Polycyclic aromatic hydrocarbons*

ppm partes por millón

¹H-RMN Resonancia Magnética Nuclear de Protón

¹³C-RMN Resonancia Magnética Nuclear de Carbono

s singulete

S_N2 Sustitución Nucleófila Bimolecular

1D unidimensional

2D bidimensional

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	10
<i>RESUMO</i>	11
<i>ABSTRACT</i>	12
1. INTRODUCCIÓN	14
1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	14
1.2. QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO	15
1.3. QUÍMICA COVALENTE DINÁMICA (DCvC).....	16
1.4. QUÍMICA COVALENTE DE IMINAS.....	18
1.5. ANTECEDENTES	19
2. OBJETIVOS.....	22
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	24
3.1. SÍNTESIS DE DH1	24
3.2. SÍNTESIS DE DA1 y DA2	29
3.3. SÍNTESIS DE DC1	29
3.4. SÍNTESIS DE M1	30
3.5. SÍNTESIS DE M2	34
3.6. SÍNTESIS DE M3.....	37
4. PARTE EXPERIMENTAL	39
4.1. INSTRUMENTOS Y CONDICIONES DE TRABAJO EN EL LABORATORIO	39
4.2. SÍNTESIS DE COMPONENTES	40
4.2.1. SÍNTESIS DE DH1	40
4.2.2. SÍNTESIS DE DA1	41
4.2.3. SÍNTESIS DE DA2	41
4.2.4. SÍNTESIS DE DC1	42
4.3. SÍNTESIS DE LOS MACROCÍCLOS	43

4.3.1. SÍNTESIS M1	43
4.3.2. SÍNTESIS M2	44
<i>CONCLUSIONES</i>	46
<i>CONCLUSIÓNS</i>	47
<i>CONCLUSIONS</i>	48
<i>ANEXOS</i>	49

RESUMEN

En los últimos años, la química supramolecular ha tenido un gran auge que se refleja en el interés de la comunidad científica por el estudio de nuevos receptores moleculares con importantes aplicaciones en la biotecnología, la nanociencia o catálisis.

Este trabajo de fin de grado se centra en la síntesis de nuevos ciclofanos multicatiónicos, con una estructura parecida a la *Blue Box*. Por lo tanto, su estructura rectangular consta de dos lados π deficientes unidos mediante dos puentes de *p*-xileno, originando una cavidad hidrofóbica que puede interactuar con compuestos π excedentes mediante fuerzas intermoleculares, dando lugar a un complejo de inclusión.

Para ello se llevará a cabo la síntesis de diferentes “*building blocks*” o componentes complementarios entre sí que bajo un estricto control termodinámico formarán mediante un enlace covalente imínico el receptor. Esta es un manera sencilla y eficiente de sintetizar receptores moleculares para sustratos aromáticos π excedentes de pequeño tamaño entre los cuales podemos incluir gran parte de los PAHs.

Palabras clave: química supramolecular, química receptor-sustrato, *Blue box*, química covalente dinámica, enlace imínico.

RESUMO

Nos últimos anos, a química supramolecular tivo un gran auxe que se reflexa nun interese da comunidade científica polo estudo de novos receptores moleculares con importantes aplicacións na biotecnoloxía, na nanociencia ou en catálisis.

Este traballo de fin de grao céntrase na síntese de novos ciclofanos multicatiónicos, cunha estrutura parecida á *Blue Box*. Polo tanto, a súa estrutura rectangular consta de dous lados π deficientes unidos mediante dúas pontes de *p*-xileno, orixinando unha cavidade hidrofóbica que pode interaccionar con compostos π excedentes mediante forzas intermoleculares, dando lugar a un complexo de inclusión.

Para iso levarase a cabo a síntese de diferentes “*building blocks*” ou compoñentes complementarios entre si que baixo un estrito control termodinámico formarán mediante un enlace covalente imínico o receptor. Esta é un maneira sinxela e eficiente de sintetizar receptores moleculares para substratos aromáticos π excedentes de pequeno tamaño entre os cales podemos incluír gran parte dos PAHs.

Palabras clave: química supramolecular, química receptor-substrato, *Blue box*, química covalente dinámica, enlace imínico.

ABSTRACT

In the last years, supramolecular chemistry has had a significant boom that is reflected in the interest of the scientific community for the study of new molecular receptors with important applications in biotechnology, nanoscience or catalysis.

This end-of-degree project is focused on the synthesis of new polycationic cyclophanes, with a similar structure to the Blue box one. Therefore, its rectangular structure consists of two π deficient sides bonded by two *p*-xylene units, creating a hydrophobic cavity that can interact with π electron-rich compounds by intermolecular forces, giving rise to an inclusion complex.

For this purpose, the synthesis of the different "*building blocks*" or complementary components, that will be carried out under a strict thermodynamic control, will form the receptor through an imine covalent bond. This is a simple and efficient way to synthesize molecular receptors for π electron-rich compounds of small size, among which we can include a large part of the PAHs.

Key words: supramolecular chemistry, receptor-substrate chemistry, *blue box*, dynamic covalent chemistry, imine bond.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química supramolecular fue definida inicialmente por el galardonado Premio Nobel de Química, Jean-Marie Lehn, como “*la química más allá de las moléculas*”, entendiendo una supramolécula como “*una entidad compleja resultado de la asociación de dos o más especies químicas mediante fuerzas intermoleculares*”.¹ Estas fuerzas son relativamente débiles puesto que a diferencia de la química molecular son no covalentes. En función de los grupos funcionales y la naturaleza de la supramolécula se pueden dar enlaces de hidrógeno, fuerzas electrostáticas, interacciones ion-dipolo, dipolo-dipolo o de van der Waals, interacciones π - π o hidrofóbicas.²

A finales del siglo XIX se asentaron los primeros conceptos de este nuevo campo de la química. Johannes Diderik van der Waals, en 1873, fue el primer científico en considerar el tamaño de las moléculas y su repercusión en las fuerzas intermoleculares. Posteriormente, en el año 1893, Alfred Werner postuló la teoría de la coordinación. Y en el año siguiente, el científico Emil Fischer propuso el modelo “*lock and key*” debido a su trabajo con enzimas y substratos, estos se comportaban como un sistema de llave y cerradura. De esta manera, surgió el concepto del reconocimiento molecular.

Además, uno de los descubrimientos que más importancia tuvo en este campo fue la obtención de éteres cíclicos, descubiertos como un subproducto de reacción, por Charles Pedersen. En la actualidad estos compuestos se denominan éteres corona debido a su estructura en forma de corona. Donald Cram siguió investigando la línea de Pedersen³ y fue así como recibieron el Nobel de Química junto con Jean-Marie Lehn en el año 1987 por el desarrollo de los esferandos y criptandos, respectivamente.

La química supramolecular ha tenido un gran auge en los últimos 50 años, con aplicaciones en campos muy diversos como la catálisis o la tecnología biomédica. Esta es la razón por la que ya son seis los prestigiosos científicos galardonados con el Premio

¹ Lehn, J.-M. Towards Complex Matter: Supramolecular Chemistry and Self-Organization. *Eur. Rev.* **2009**, 17 (2), 263–280.

² a) Ariga, K.; Kunitake, T.; *Supramolecular Chemistry — Fundamentals and Applications*; Springer **2006**.
b) Biedermann, F.; Schneider, H. J. Experimental Binding Energies in Supramolecular Complexes. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (9), 5216–5300.

³ Pedersen, C. J. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (26), 7017–7036.

Nobel de Química en este ámbito. Jean-Pierre Sauvage, J. Fraser Stoddart, y Bernard Feringa, se suman a los tres mencionados anteriormente, gracias a sus trabajos en “*el diseño y síntesis de máquinas moleculares*” por los que recibieron el Premio Nobel de Química en 2016.

1.2. QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO

Como bien mencionamos anteriormente, los orígenes del reconocimiento molecular se remontan al modelo de Fischer de “*lock and key*”, con el que postula que una enzima actúa como receptor molecular de un sustrato interaccionando mutuamente de forma muy selectiva.

Las supramoléculas están formadas por dos o más entidades moleculares formando una única unidad estructural. Todas ellas están formadas al menos por un componente *host* (receptor) y otro *guest* (sustrato). Para lograr el complejo receptor-sustrato ambos tienen que presentar sitios de interacción complementarios. El receptor es una molécula de gran tamaño que presenta una cavidad y posee sitios de unión convergentes (por ejemplo, dadores de enlace de hidrógeno); por lo contrario, el sustrato es una molécula de menos tamaño que se introduce en la cavidad del receptor y cuenta con sitios de unión divergentes (como, por ejemplo, aceptores de enlace de hidrógeno).⁴

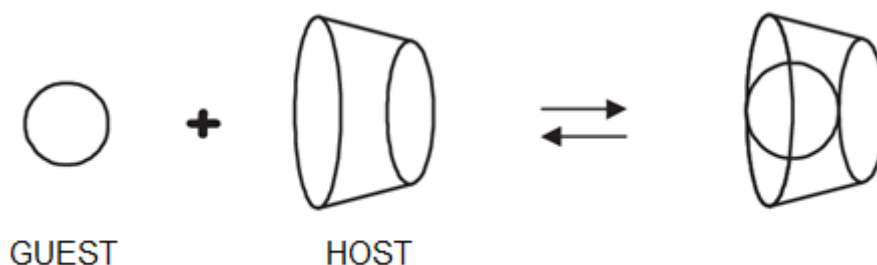


Ilustración 1. Esquema de la química receptor-sustrato

Un ejemplo muy simple lo constituyen los éteres corona que funcionan como receptor de cationes metálicos considerados sustratos. Sin embargo, existen otros sistemas de mayor complejidad que actúan como receptores moleculares; como, por ejemplo, los calixarenos, pilarenos, ciclodextrinas o cucurbiturilos (Ilustración 2).

⁴ Kyba, E. P.; Helgeson, R. C.; Madan, K.; Gokel, G. W.; Tarnowski, T. L.; Moore, S. S.; Cram, D. J. Host-Guest Complexation. 1. Concept and Illustration. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (8), 2564–2571.

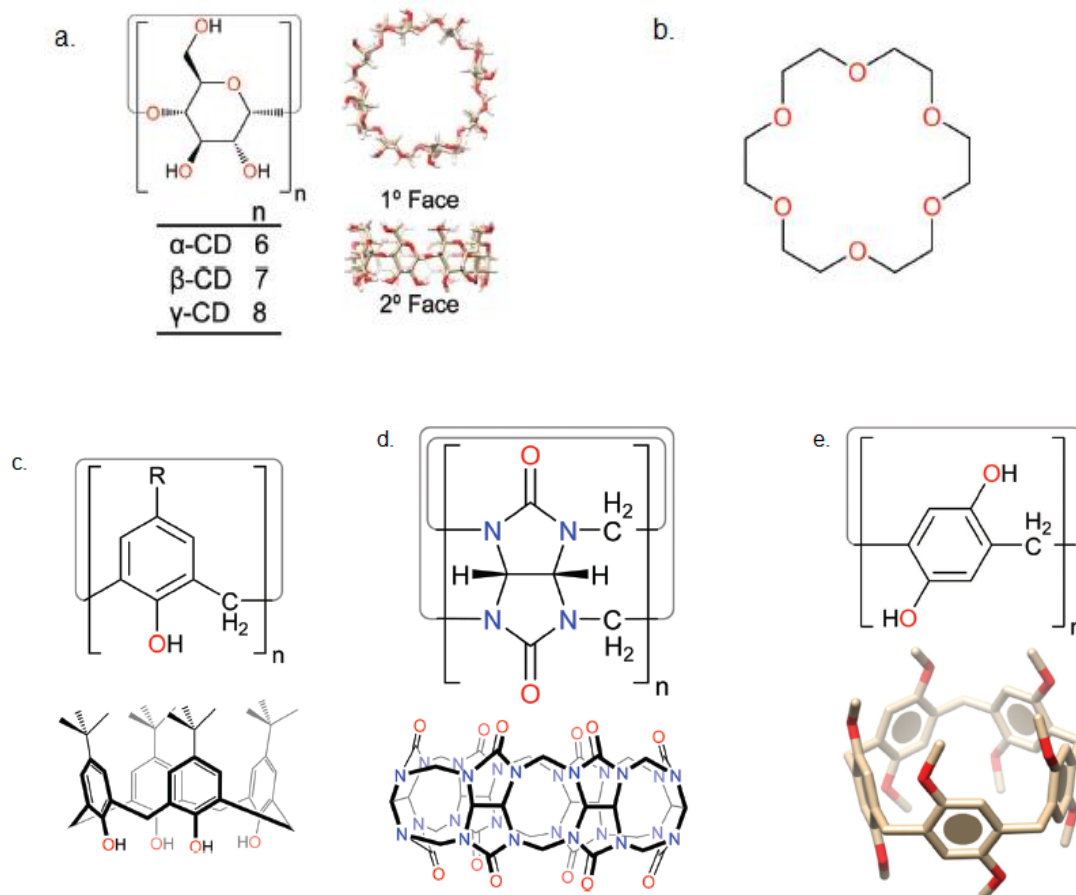


Ilustración 2. Representación de la estructura de diversos receptores moleculares: a. ciclodextrinas, b. éteres corona, c. calixarenos, d. cucurbiturilos y e. pilarenos⁵

1.3. QUÍMICA COVALENTE DINÁMICA (DCvC)

La química supramolecular es una disciplina dinámica por naturaleza que se basa en la formación de especies moleculares complejas mediante fuerzas no covalentes relativamente débiles. Estas nuevas especies se originan bajo el control termodinámico de la reacción, por lo que esta es reversible. Con el objetivo de superar la falta de estabilidad de algunas supramoléculas en disolución que complica su estudio y su utilización en algunas aplicaciones, surge una nueva disciplina: la química covalente dinámica.⁶

⁵ Liu, Z.; Nalluri, S. K. M.; Stoddart, J. F. Surveying Macrocyclic Chemistry: From Flexible Crown Ethers to Rigid Cyclophanes. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46 (9), 2459–2478.

⁶ Jin, Y.; Wang, Q.; Taynton, P.; Zhang, W. Dynamic Covalent Chemistry Approaches toward Macrocycles, Molecular Cages, and Polymers. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47 (5), 1575–1586.

La química covalente dinámica (DCvC, por sus siglas en inglés) combina, por lo tanto, la naturaleza dinámica del sistema y la formación de enlaces covalentes reversibles, llevando así la química supramolecular al dominio molecular.

Dado que la DCvC transcurre bajo control termodinámico permite que un sistema de componentes (“*building blocks*”) y/o constituyentes (productos) evolucione hacia el compuesto más estable termodinámicamente. Este proceso posibilita que los productos intermedios se sometan a una “corrección de errores” para que los no óptimos favorecidos por otras condiciones, como las cinéticas, se reciclen para formar el producto termodinámico más estable.

En esta nueva disciplina se engloban dos tipos de reacciones (Ilustración 3). En primer lugar, las reacciones de formación y/o ruptura de un enlace que da lugar a un producto resultado de una reacción de condensación y a la pérdida de una pequeña molécula. Un buen ejemplo lo constituye la formación de un éster mediante la reacción de un ácido carboxílico y un alcohol en la que se pierde 1 equivalente de agua. Por otra parte, se encuentran las reacciones de intercambio en las que tanto los reactivos como el producto final presentan el mismo tipo de enlace, como ocurre en el caso de las transesterificaciones. Otros ejemplos muy comunes y en potencial crecimiento son la formación de acetales, anhídridos borazaaromáticos, ésteres de borato, disulfuros, hidrazonas, iminas, oximas y olefinas (metátesis).⁷

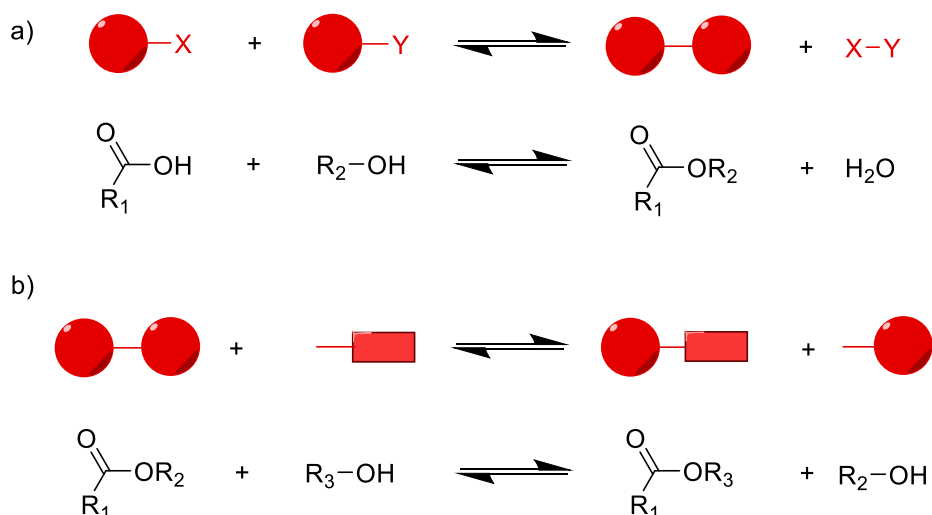


Ilustración 3. Reacciones que engloba la DCvC: a) Formación y ruptura de un enlace (formación de un éster) y b) Reacción de intercambio (transesterificación)

⁷ Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Dynamic Covalent Chemistry*; Wiley **2002**; Vol. 41.

En las dos últimas décadas, la DCvC ha sido una herramienta importante para la síntesis orgánica, el desarrollo de nuevos materiales, el descubrimiento de nuevos fármacos y la biotecnología.

1.4. QUÍMICA COVALENTE DE IMINAS

Una de las reacciones más ampliamente usadas dentro de la química covalente dinámica es la formación de un enlace imínico.⁸

Una imina es un grupo funcional orgánico análogo al grupo carbonilo que contiene un doble enlace entre un carbono y un nitrógeno: $RR'C=NR''$, donde los tres radicales pueden ser un hidrógeno o cualquier otro grupo orgánico. En el caso en el que R'' sea cualquier sustituyente a excepción del hidrógeno, el compuesto resultante es conocido como una base de Schiff.⁹

Las iminas son el resultado de la condensación de un aldehído o cetona y una amina primaria (Ilustración 4). Esta reacción está catalizada por ácidos, dado que de esta manera se produce la protonación del grupo carbonilo aumentando el carácter electrófilo de este. Esto permite la adición nucleófila de la amina y la posterior eliminación de agua conduce al enlace imínico deseado.

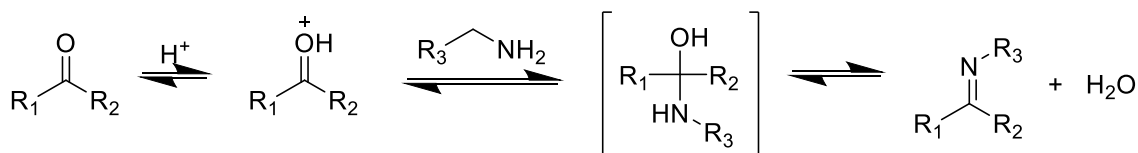


Ilustración 4. Mecanismo de la formación de una imina

Esta reacción es reversible, por lo que se puede desplazar el equilibrio hacia la formación de los productos o de los reactivos variando las condiciones. La formación de la imina se ve favorecida por la eliminación de agua del medio,¹⁰ que se puede realizar con una destilación azeotrópica como la planteada inicialmente por el científico Hugo Schiff, mediante el uso de agentes deshidratantes. También se ve favorecido el

⁸ Jin, Y. *Dynamic Covalent Chemistry*; **2017**.

⁹ Da Silva, C. M.; Da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; De Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; De Fátima, Â. Schiff Bases: A Short Review of Their Antimicrobial Activities. *J. Adv. Res.* **2011**, 2 (1), 1–8.

¹⁰ Cleiton, M.; Daniel, L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; Resende, M. A. De; Martins, C. V. B. Schiff Bases: A Short Review of Their Antimicrobial Activities. **2011**, 1–8.

equilibrio con el uso de nuevas tecnologías como la irradiación de microondas o de ultrasonidos.

En este trabajo se sintetizarán ciclofanos mediante enlaces imínicos entre una hidrazida (acilhidrazina)¹¹ y un grupo carbonilo, ya sea un aldehído o una cetona. El resultado de esta reacción es una acilhidrazona que presenta una especial estabilidad del doble enlace entre el carbono y el nitrógeno frente a la hidrólisis. Por lo que estos enlaces tienen un gran interés en el campo de la química puesto que son fáciles de sintetizar y son altamente estables. En cuanto a sus propiedades estructurales cabe destacar que las iminas al igual que los dobles enlaces presentan isomería *E/Z*.

1.5. ANTECEDENTES

En los últimos años, una de las líneas de investigación del grupo QuiMolMat ha estado enfocada en la síntesis de receptores moleculares similares a la *Blue box* utilizando procesos de autoensamblaje dirigido por centros metálicos.

La *Blue box*¹² (Ilustración 5) es uno de los ciclofanos más conocidos dentro de la química supramolecular y fue desarrollado por el grupo de J. Fraser Stoddart. Es un ciclofano multicatiónico rígido formado por dos unidades de bipyridina conectadas por dos puentes de *p*-xileno. Su síntesis implica dos reacciones consecutivas de sustitución nucleófila bimolecular. Para favorecer la formación del macrociclo frente a los diferentes oligómeros y subproductos se utilizó TBAI como catalizador, además de trabajar a temperaturas elevadas y a concentraciones relativamente bajas. La *Blue box* presenta una estructura rígida con una cavidad π deficiente siendo un buen receptor molecular para moléculas π -excedentes con un tamaño similar al 1,5-dihidroxi-naftaleno.

¹¹ Van Dijken, D. J.; Kovaříček, P.; Ihrig, S. P.; Hecht, S. Acylhydrazones as Widely Tunable Photoswitches. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (47), 14982–14991.

¹² a) Dale, E. J.; Vermeulen, N. A.; Juríček, M.; Barnes, J. C.; Young, R. M.; Wasielewski, M. R.; Stoddart, J. F. Supramolecular Explorations: Exhibiting the Extent of Extended Cationic Cyclophanes. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (2), 262–273. b) Barnes, J. C.; Juríček, M.; Vermeulen, N. A.; Dale, E. J.; Stoddart, J. F. Synthesis of ExnBox Cyclophanes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (23), 11962–11969.

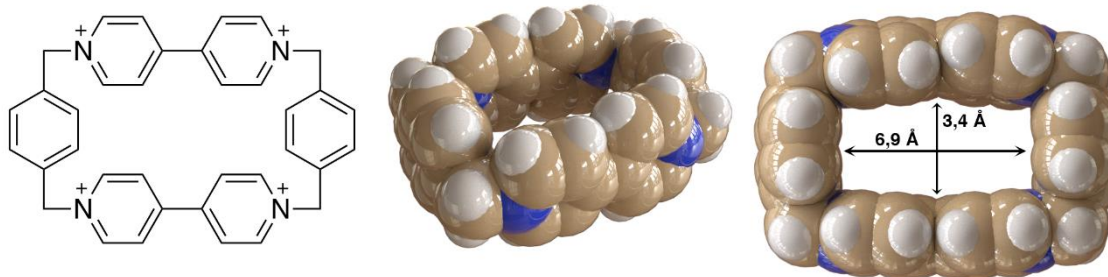


Ilustración 5. Representación en 2-D y en 3-D de la Blue box

Los complejos de inclusión de la *Blue box* con los diferentes hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs) están estabilizados, en medio orgánico, por las siguientes fuerzas intermoleculares no covalentes: interacciones de apilamiento π excedentes- π deficientes, interacciones electrostáticas ion-cuadrupolo, interacciones $\text{CH}\cdots\pi$ y fuerzas de van der Waals.

Recientemente, en este grupo se sintetizó un análogo de este receptor molecular, la *White box* (Ilustración 6) haciendo uso de la química covalente dinámica. Al igual que la *Blue box* es un ciclofano que presenta cuatro cargas positivas y posee una cavidad π -deficiente debido a la carga que retiran los nitrógenos piridínicos. Es un buen receptor de sustratos π -excedentes, formando un complejo receptor-sustrato en medio acuoso estabilizado por el efecto hidrofóbico.

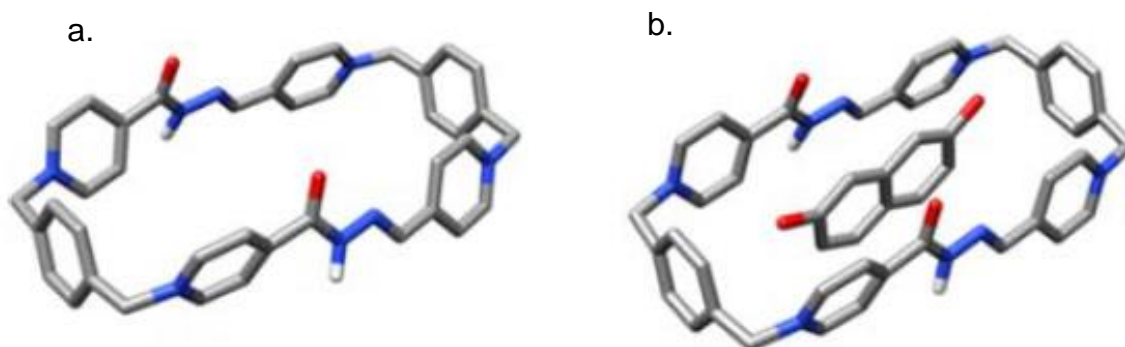


Ilustración 6. Representación en 3-D de la estructura de: a. la White box y b. el complejo de inclusión formado por la White box y el 2,7-dihidroxinaftaleno

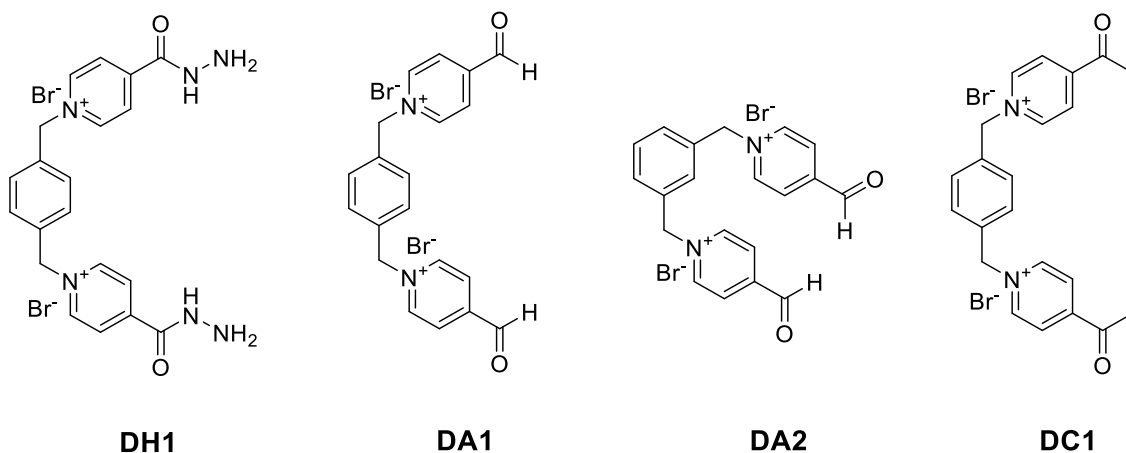
La diferencia entre ambos ciclofanos radica en el método empleado para su síntesis. En la *White box*¹³ los “*building blocks*” complementarios se conectan mediante un enlace imínico reversible y robusto. Esto permite establecer un control termodinámico de la reacción y de esta manera se evita el control cinético y los bajos rendimientos que lleva aparejada la síntesis de la *Blue box*. Esta estrategia sintética presenta claras ventajas frente al autoensamblaje dirigido por metales y frente a la preparación de la *Blue box* con control cinético.

¹³ Blanco-Gómez, A.; Fernández-Blanco, Á.; Blanco, V.; Rodríguez, J.; Peinador, C.; García, M. D. Thinking Outside the “Blue Box”: Induced Fit within a Unique Self-Assembled Polycationic Cyclophane. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (9), 3959–3964.

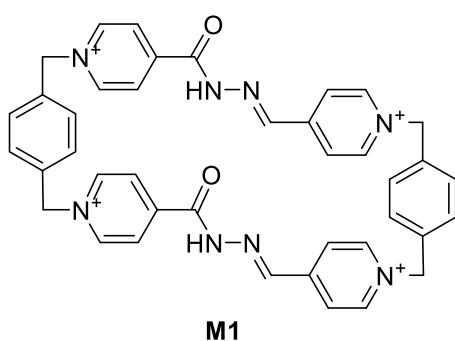
2. OBJETIVOS

Este trabajo de fin de grado está enfocado en la síntesis de macrociclos (*White box* y un análogo) siguiendo las directrices de la química covalente dinámica y utilizando la reversibilidad de la formación de acilhidrazonas a partir de hidrazidas y compuestos carbonílicos. Por lo tanto, los objetivos propuestos para este trabajo son:

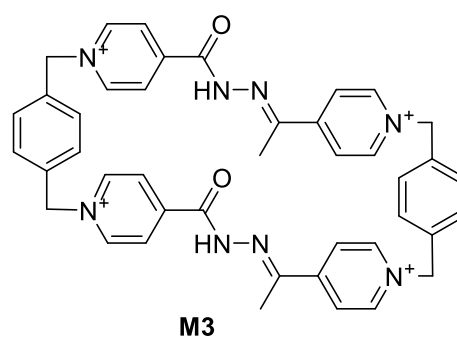
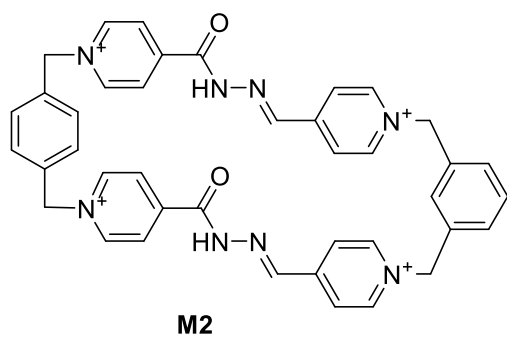
- La síntesis y caracterización de los “*building blocks*” la diacilhidrazida **DH1**, los dialdehidos **DA1** y **DA2** y la dicetona **DC1**. Todos ellos se prepararán a partir de las correspondientes piridinas y de los bis(bromometil)bencenos mediante reacciones de sustitución.



- La síntesis y caracterización estructural de la *White box* (**M1**) en medio acuoso y orgánico. Su obtención se llevará a cabo en las condiciones descritas en la bibliografía para asegurarse de alcanzar condiciones de control termodinámico.

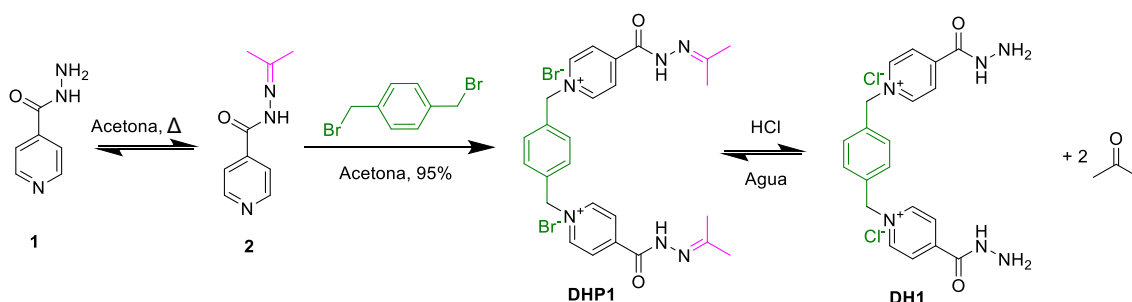


- La síntesis y caracterización estructural de dos análogos de la *White box* (**M2** y **M3**) en medio acuoso y orgánico. Se propone la obtención de dos nuevos análogos del ciclofano **M1** utilizando una estrategia y condiciones de reacción similares.



3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1. SÍNTESIS DE DH1



La obtención del compuesto **DH1**, comienza con la protección del grupo NH_2 de la isonicotinohidrazida (**1**). Esta molécula cuenta con tres nitrógenos que pueden llevar a cabo la posterior sustitución nucleófila. El menos reactivo es el nitrógeno en α al grupo carbonilo y el más reactivo es el del grupo amino, de ahí su protección. Existen numerosos grupos protectores útiles para la síntesis de **DH1**. En este caso, se usará la acetona, que conduce a la acilhidrazona (**2**). Esta elección presenta una serie de ventajas. En primer lugar, nos permite una protección selectiva, reaccionando solo con el nitrógeno que se necesita proteger. Por otra parte, es un grupo lábil y sensible al medio ácido, por lo que su desprotección es bastante sencilla. Aunque, como se verá más adelante no es necesaria para la posterior síntesis de los macrociclos.

A continuación, se hace reaccionar la acilhidrazona (**2**) con el 1,4-bis(bromometil)benceno, mediante una reacción de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, donde el nitrógeno de la piridina actúa como nucleófilo y el carbono bencílico como electrófilo eliminando bromuros como grupo saliente, los cuales quedan de contraión en la molécula.

Finalmente, para regenerar el grupo amino, se acidifica el medio de reacción y de esta manera se favorece la hidrólisis de la imina hacia la amina y el carbonilo, obteniendo **DH1** y acetona.

La estructura se caracterizó usando las técnicas de resonancia magnética nuclear ^1H , ^{13}C mono y bidimensional y la espectrometría de masas.

En el espectro de ^1H -RMN (Ilustración 7) se observan tres señales aromáticas, dos de ellas son dobletes y la tercera un singulete. Por esta multiplicidad se deduce que el singulete se corresponde con los cuatro hidrógenos del anillo fenileno, ya que la molécula es simétrica y los dobletes se deben a los hidrógenos de las piridinas. Estos son fácilmente asignables debido a su desplazamiento químico. El doblete que presenta

un mayor desplazamiento químico pertenece a los hidrógenos en α al nitrógeno de la piridina. Este nitrógeno está cargado positivamente por lo que retira densidad electrónica de los carbonos e hidrógenos en α , y así esta señal aparece más desapantallada. Además, en la parte alifática aparece un singulete muy desapantallado, que se debe a los grupos metilénicos que al igual que en el caso de los hidrógenos aromáticos en α al nitrógeno, presentan una menor densidad electrónica que provoca un desapantallamiento mayor de lo habitual en este tipo de protones.

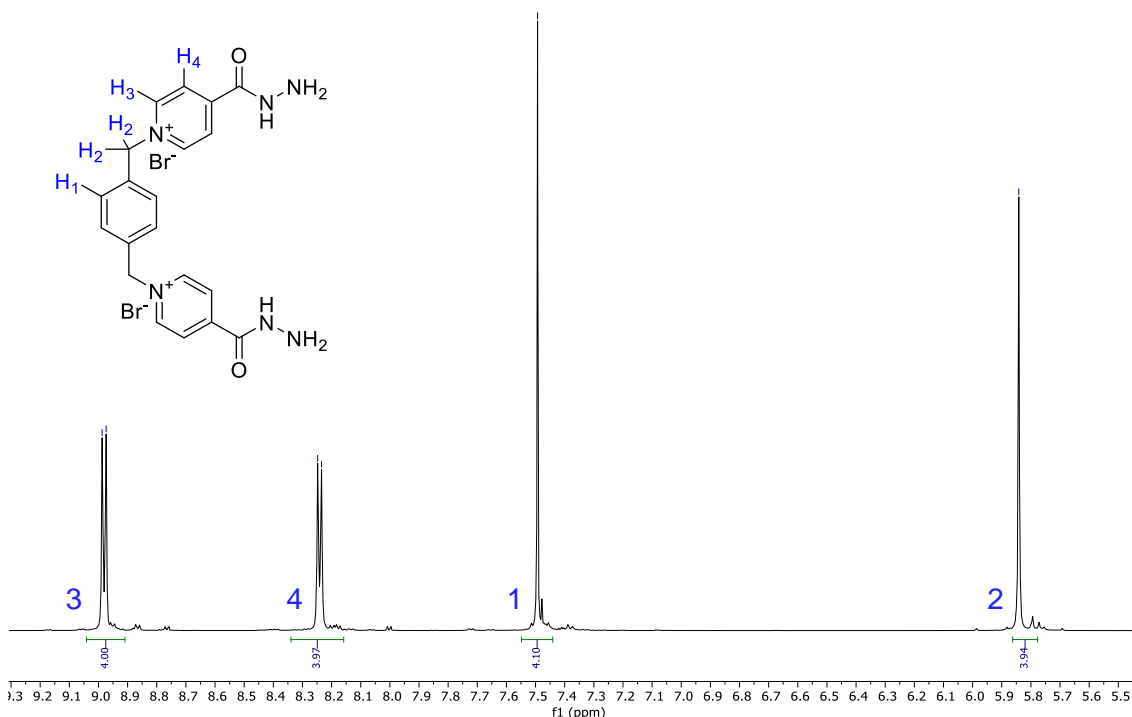


Ilustración 7. Espectro ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **DH1**

Para corroborar la asignación de las señales, se puede usar el espectro bidimensional COSY, que nos proporciona información acerca de la correlación de los protones acoplados escalaramente. Como se puede observar en la Ilustración 8, aparecen señales en toda la diagonal que se corresponde con los protones acoplados consigo mismos por lo que esta información no es relevante, puesto que es la misma que la del ^1H -RMN monodimensional. Además, el espectro es simétrico, esto es si H_a está acoplado con H_b , H_b también lo estará con H_a . Por lo tanto, tan solo las señales que quedan fuera de la diagonal y por encima (o debajo) de esta son significativas. En nuestro caso, solo existe correlación con los protones H_3 y H_4 , que son los α y β de la piridina separados a un enlace.

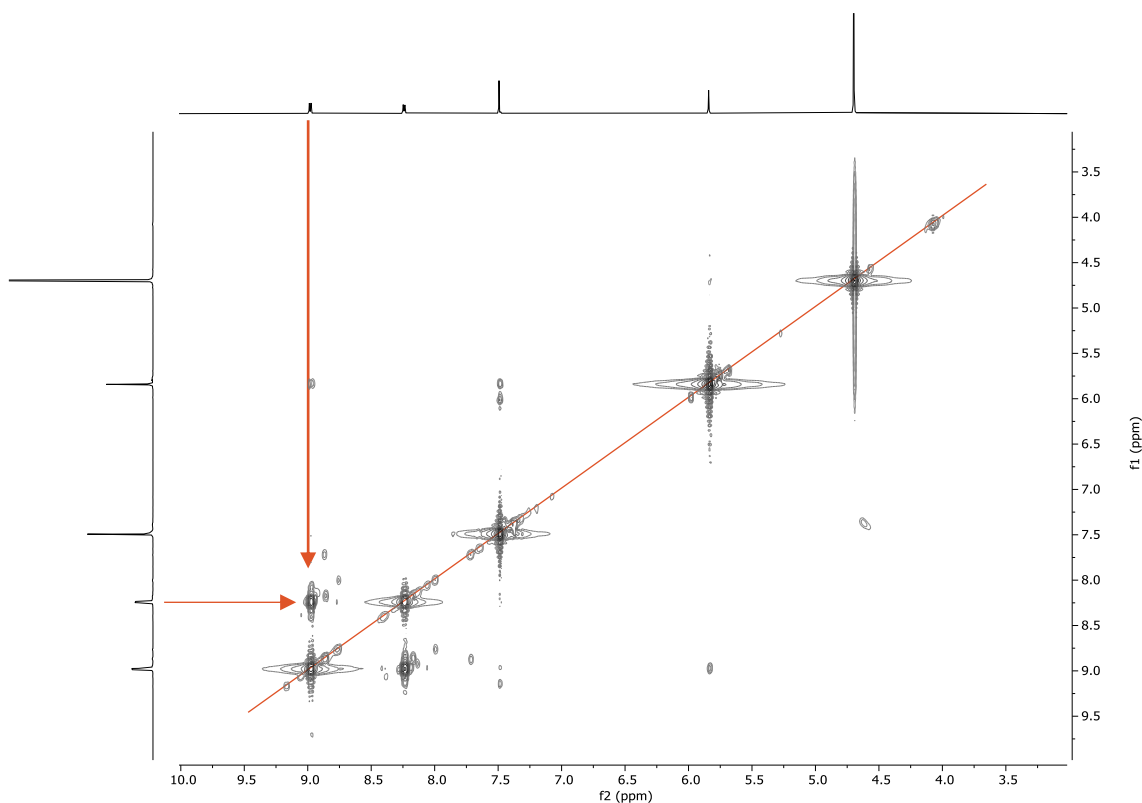


Ilustración 8. Espectro COSY (D_2O , 500 MHz, 25°C) del DH1

En el ^{13}C -RMN (Ilustración 9) se observan siete señales, de las cuales una se corresponde con el grupo carbonilo ($\delta = 164$ ppm), cinco son aromáticas y una es alifática. Para la asignación de estas señales se emplea también el espectro DEPT, que nos indica el tipo de carbono (primario, secundario, terciario o cuaternario).

La señal 7 de mayor desplazamiento químico se debe al grupo carbonilo. El oxígeno del grupo carbonilo retira carga del carbono al que está acoplado provocando una pérdida de densidad electrónica y un elevado desapantallamiento de la señal. Dentro de las señales aromáticas la de mayor desplazamiento 6 es la del carbono cuaternario en posición α al grupo carbonilo, ya que este también se ve afectado por la retirada de carga de dicho grupo. La siguiente señal más desapantallada 4 se corresponde con el carbono en posición α al nitrógeno de la piridina por el efecto inductivo explicado anteriormente. La señal 2 es la del carbono cuaternario del grupo fenileno. Las otras dos señales (1 y 5) son las de la posición β de la piridina y los carbonos terciarios del grupo fenileno que no se podrían diferenciar en un espectro monodimensional debido a su similitud en el desplazamiento químico. Por último, la señal 3 es alifática y se corresponde con los grupos metileno y también aparece especialmente desapantallada debido a que el nitrógeno que tiene en posición α retira carga por efecto inductivo.

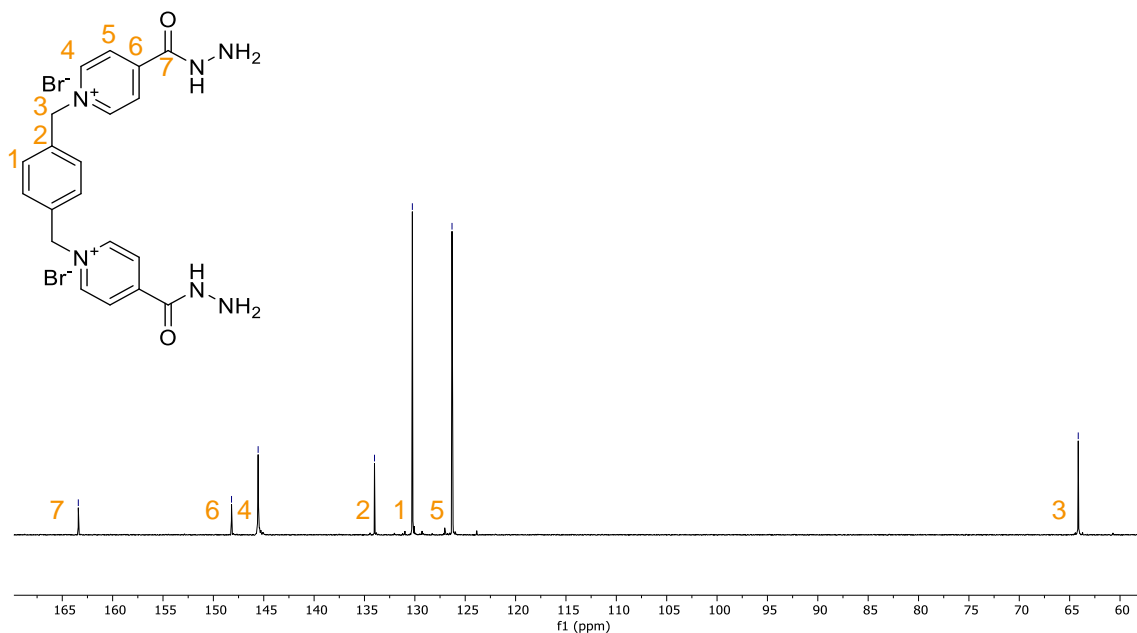


Ilustración 9. Espectro ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz, 25°C) del DH1

La diferenciación de los dos carbonos aromáticos que faltan por asignar se puede hacer mediante el análisis bidimensional HSQC (Ilustración 10), que nos proporciona información acerca de la correlación entre los carbonos y los hidrógenos separados a un enlace. De esta manera, vemos que concuerdan las señales alifáticas (1), además de las α al nitrógeno de la piridina (4). También nos permite asignar claramente las señales de los carbonos e hidrógenos en posición β al nitrógeno de la piridina (3) y las pertenecientes al grupo fenileno (2).

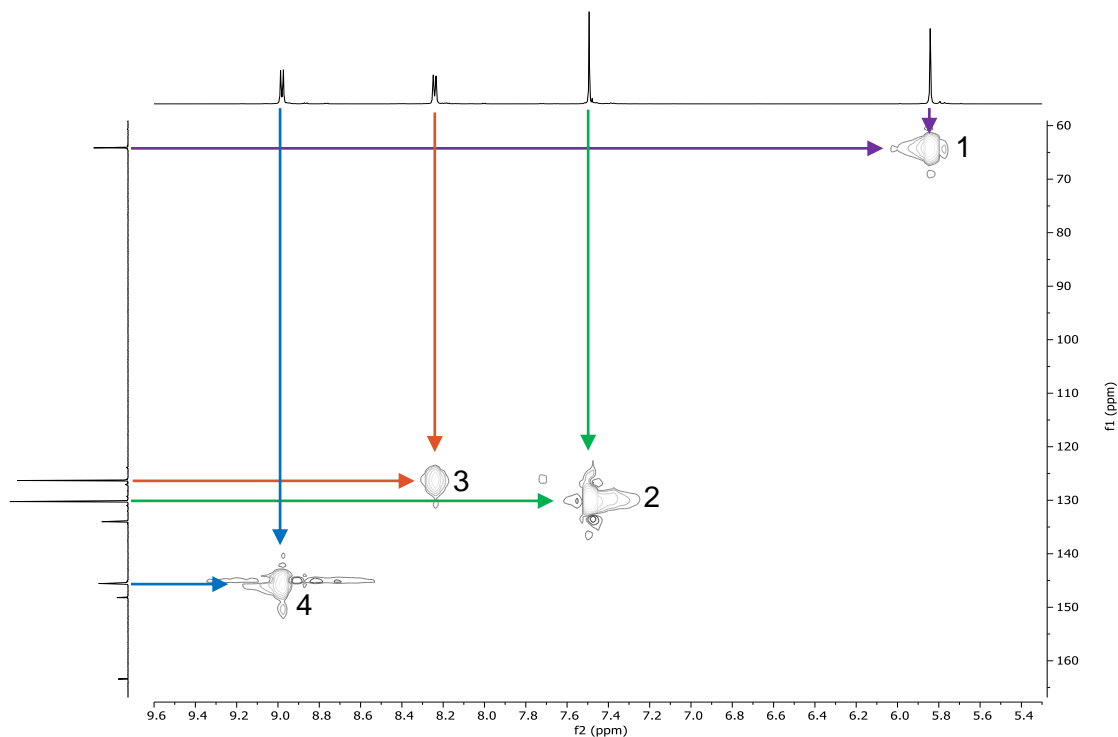


Ilustración 10. Espectro HSQC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del DH1

De manera similar, el espectro HMBC (Ilustración 11) también nos facilita la asignación de las señales, aunque este espectro bidimensional es algo más complejo, ya que nos proporciona información acerca de la correlación entre los hidrógenos y los carbonos separados a una distancia de tres enlaces. Por ejemplo, seleccionando los protones aromáticos en α al nitrógeno se puede observar que interactúan con los carbonos alifáticos (1) y con los tres tipos de carbonos aromáticos de la piridina (2, 3 y 4). Esto concuerda con la asignación previa que hemos hecho, ya que como se puede observar en su estructura, efectivamente, estos cuatro carbonos son los únicos que se encuentran a como máximo tres enlaces de dichos hidrógenos. De la misma manera, se comprobará que los hidrógenos en β al nitrógeno de la piridina, están correlacionados con el carbono en β (5) y en α (6) de la piridina y con el del grupo carbonilo (7). Los hidrógenos del grupo fenileno están separados a tres enlaces de los protones alifáticos (8) y a dos enlaces del carbono cuaternario del fenileno (9). Y, por último, podemos observar que los hidrógenos alifáticos están acoplados con los carbonos en α de la piridina (12) y con los carbonos del grupo fenileno (10 y 11).

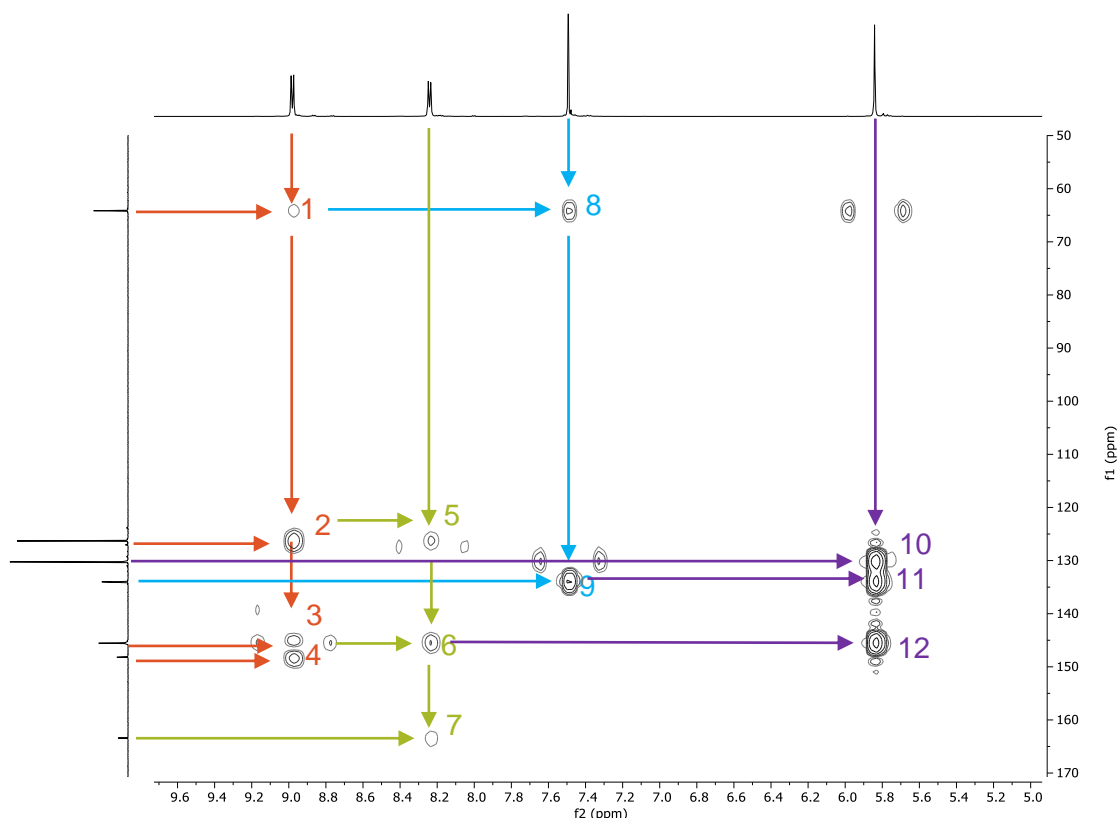
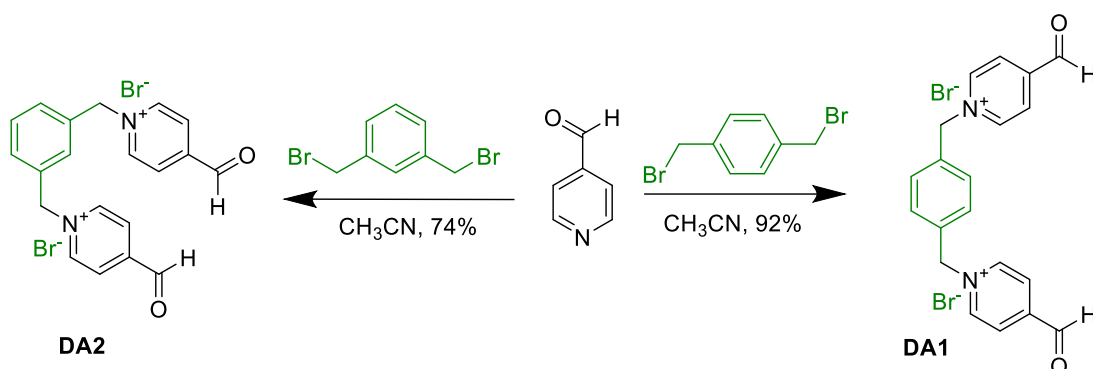


Ilustración 11. Espectro HMBC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **DH1**

El compuesto **DH1** también se caracterizó por espectrometría de masas. Los picos de relación masa/carga encontrados fueron los siguientes: $[DHP1-Br]^+ = 537.16$, $[DHP1-2Br]^{2+} = 229.12$, siendo los teóricos $[DHP1-Br]^+ = 537.16$, $[DHP1-2Br]^{2+} = 229.12$

3.2. SÍNTESIS DE DA1 y DA2

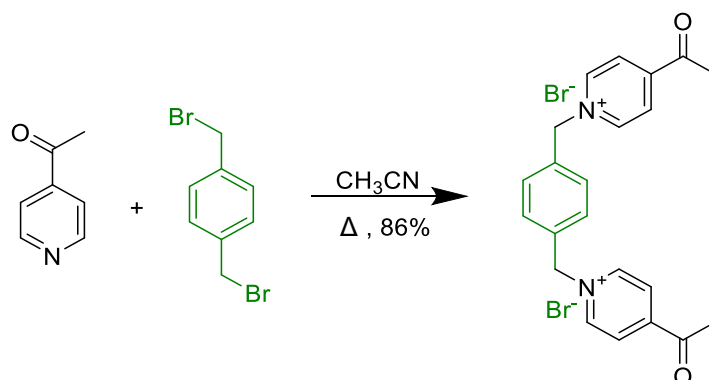


Esta reacción transcurre de la misma manera para **DA1** que para **DA2**. Es una reacción de sustitución nucleófila bimolecular en la que el nitrógeno de la piridina ataca al CH_2 bencílico, siendo el Br^- el grupo saliente. Igual que en el caso anterior los aniones quedan como contraiones en la molécula catiónica formada.

Ambos compuestos fueron caracterizados usando las técnicas de ^1H y ^{13}C mono y bidimensional y la espectrometría de masas.

La única diferencia que presentan ambos compuestos en sus respectivos espectros de ^1H -RMN es la señal de los fenilenos. En el caso de **DA1**, los cuatro hidrógenos son equivalentes por lo que la señal correspondiente es un singulete que integra por los cuatros. Por el contrario, en el compuesto **DA2** hay tres tipos de hidrógenos, que se traducen en el espectro de ^1H en un singulete, un doblete y un triplete. Sin embargo, debido a la similitud en los desplazamientos químicos estas señales aparecen solapadas en un multiplete. Un patrón de señales similar se observa en los espectros de ^{13}C -RMN.

3.3. SÍNTESIS DE DC1



Debido a la similitud en la reactividad química de los aldehídos y las cetonas, podemos sintetizar **DC1** utilizando las condiciones empleadas para **DA1** y **DA2**. La molécula sintetizada es el resultado de la reacción de sustitución nucleófila entre el nitrógeno de la piridina y el carbono electrófilo del dibromuro obteniéndose con un 86 % de rendimiento.

Del mismo modo que en los casos anteriores, **DC1** fue caracterizada usando las técnicas de ^1H y ^{13}C de RMN mono y bidimensional y la espectrometría de masas (véase parte experimental). En este caso, el disolvente empleado fue el DMSO- d_6 , ya que en D_2O se establece un equilibrio entre la cetona y el hidrato, apareciendo ambas especies en los espectros complicando su caracterización.

3.4. SÍNTESIS DE M1

Antes de proceder a la síntesis del macrociclo, comprobamos si **DA1** y **DH1** interaccionan con el 2,7-dihidroxinaftaleno (2,7-DHN), mediante las fuerzas intermoleculares propias de las supramoléculas.

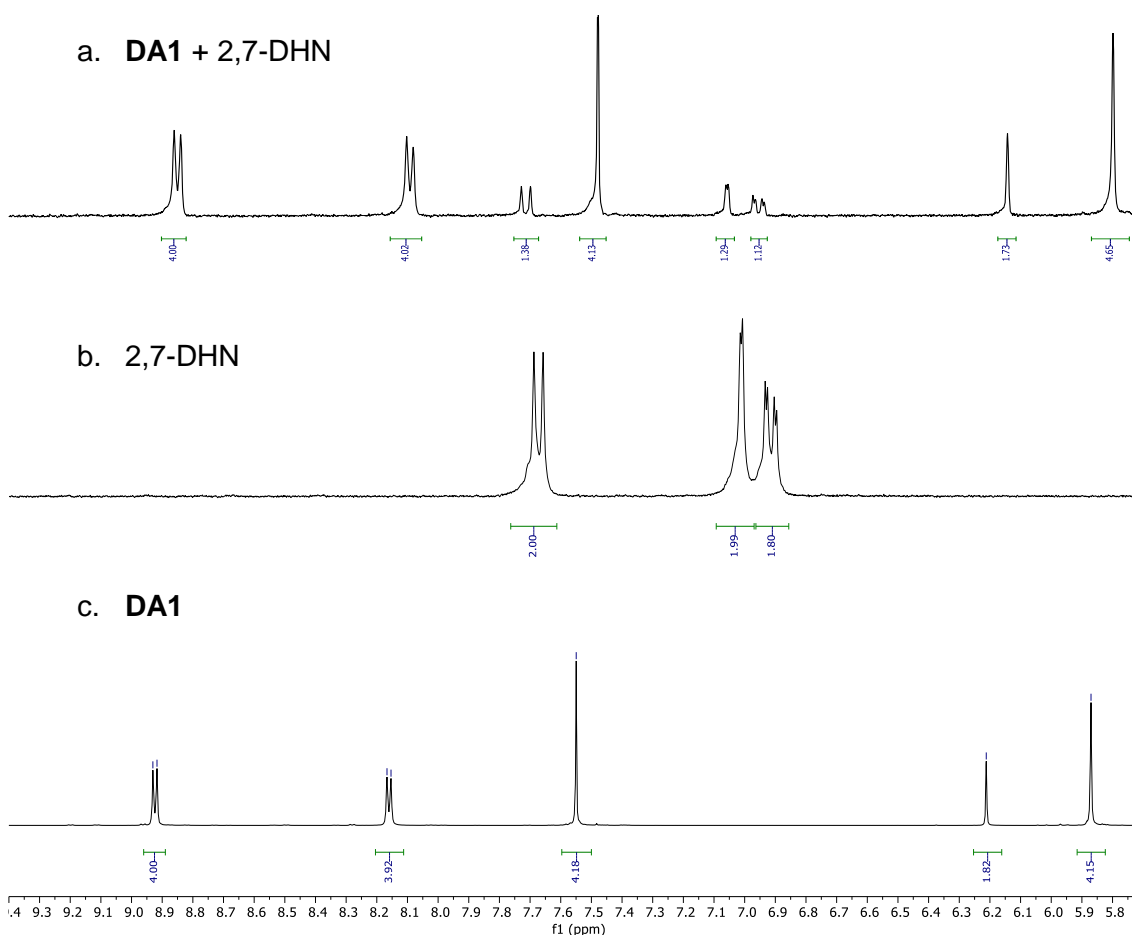


Ilustración 12. Solapamiento de ^1H -RMN: a. mezcla estequiométrica de **DA1** y 2,7-DHN 1.5 mM (D_2O , 300MHz 25°C), b. 2,7-DHN (D_2O , 300MHz 25°C), c. **DA1** (D_2O , 500MHz 25°C)

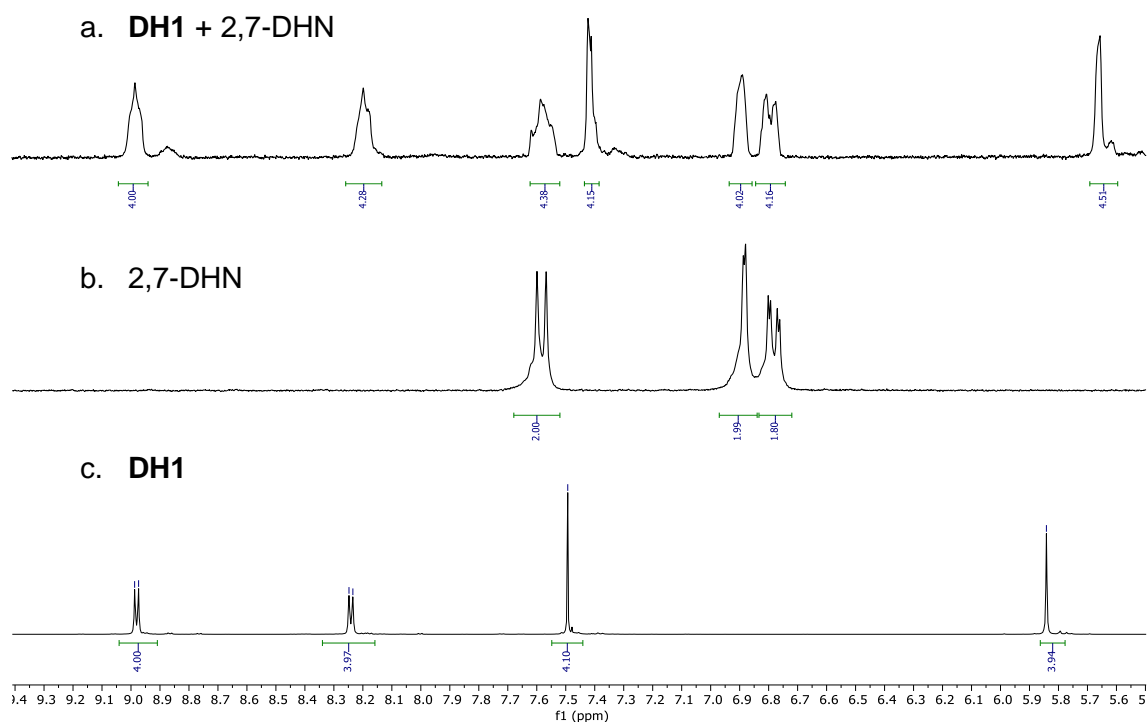
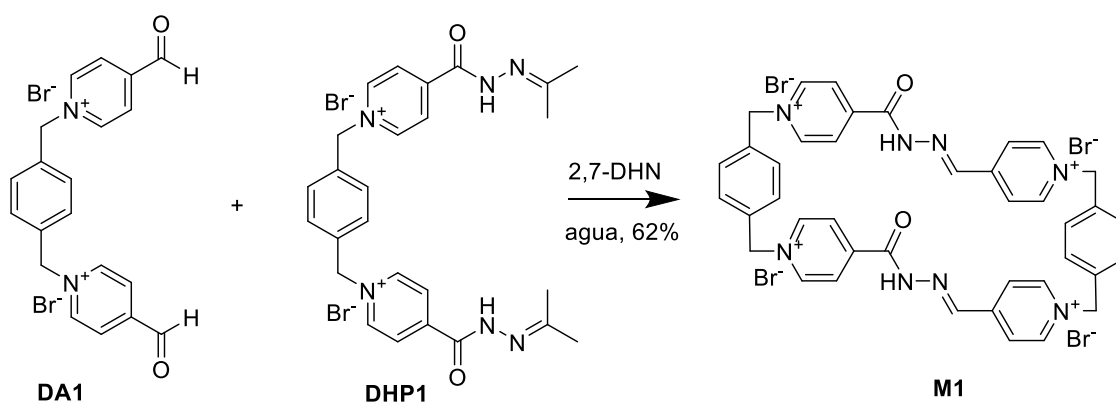


Ilustración 13. Solapamiento de ^1H -RMN: a. mezcla estequiométrica de **DH1** y 2,7-DHN 1.5 mM (D_2O , 300MHz 25°C), b. 2,7-DHN (D_2O , 300MHz 25°C), c. **DH1** (D_2O , 500MHz 25°C)

Comparando los tres espectros de la Ilustración 12 se puede decir que estas dos especies interaccionan mediante fuerzas intermoleculares, ya que se pueden observar que las señales del **DA1** aparecen más apantalladas mientras que las del 2,7-DHN se desapantallan un poco. Del mismo modo, también se puede afirmar que **DH1** interacciona con la plantilla (Ilustración 13). Estas fuerzas son interacciones $\pi\cdots\pi$, $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$, y las más importantes y relevantes, las interacciones hidrofóbicas.



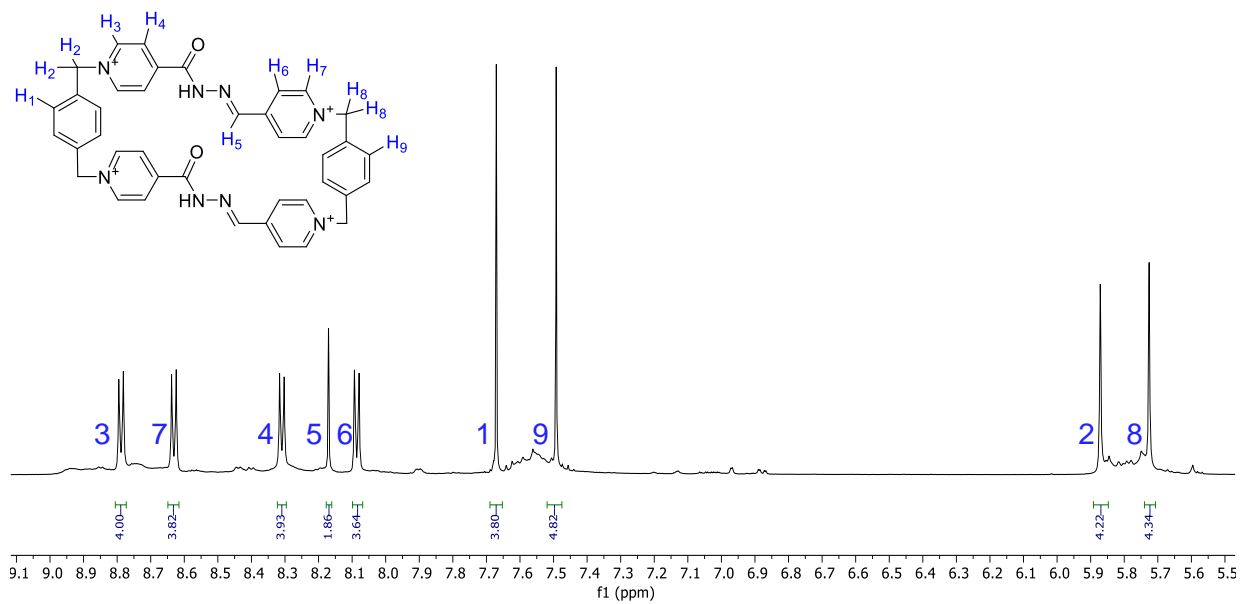
La reacción que tiene lugar es una transiminación. Primero, se desprotege **DHP1** debido al medio ácido en el que se está trabajando. Seguidamente, se forma el enlace imínico, el nitrógeno se adiciona al grupo carbonilo y se elimina agua. Por último, tiene lugar la misma reacción por la cual la molécula cicla al macrociclo. Esta formación está

favorecida por el efecto plantilla, la presencia de un exceso del sustrato 2,7-dihidroxinaftaleno para que preorganice los componentes y favorezca la formación del macrociclo frente a los diferentes oligómeros.

Esta reacción se llevó a cabo bajo diferentes condiciones para buscar su optimización. Un parámetro a considerar fue la temperatura trabajando alrededor de los 80 °C y sobre 60 °C concluyendo la temperatura óptima de la reacción está en torno a los 60°C. Además, la reacción se llevó a cabo con diferentes cantidades de 2,7-DHN (1 equivalente, 1.5 equivalentes y 3 equivalentes) y la formación del macrociclo se ve favorecida por un gran exceso de plantilla. Por último, también se trabajó con diferentes ácidos y en una proporción diferente, llegando a la conclusión de que la cantidad de ácido deberá de ser catalítica entre un 10 y un 20%, ya que un exceso de este provoca la protonación del nitrógeno de **DHP1** y pierde así su carácter nucleófilo imprescindible para la formación de la imina.

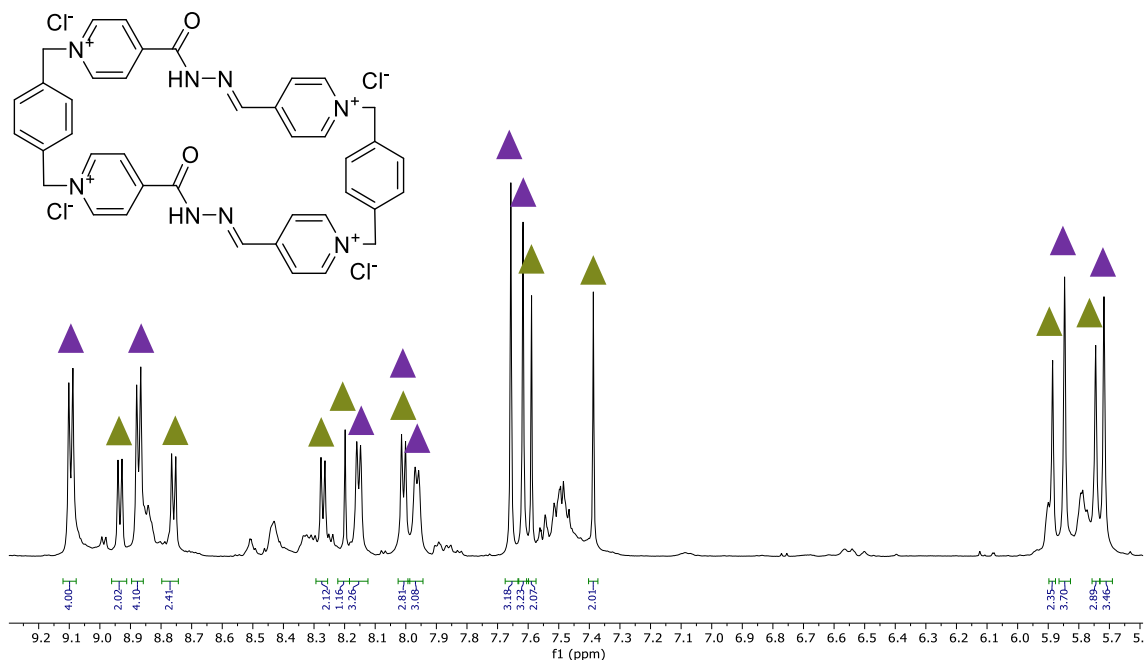
Posteriormente, se realizó el cambio de contraión de bromuro a hexafluorofosfato. Debido a la diferencia de solubilidad de ambas especies en medio acuoso, se puede hacer el intercambio empleando una sal. Añadiendo un exceso de KPF_6 a una disolución acuosa de **M1**, inmediatamente se observa un precipitado correspondiente a la sal de hexafluorofosfato del macrociclo. La plantilla se elimina fácilmente lavando el precipitado con acetato de etilo.

El estudio de la caracterización se llevó a cabo mediante las técnicas de 1H y ^{13}C de resonancia magnética nuclear mono y bidimensional y espectrometría de masas. En este caso, la asignación es más compleja y es imprescindible el uso de los espectros bidimensionales. En primer lugar, se identifica el carbono del grupo carbonilo y sirviéndonos del espectro HMBC, se asignan las señales H_3 y H_4 , las que nos permitan identificar H_2 y H_1 y sus respectivos carbonos. Además, en este macrociclo el hidrógeno imínico también es muy característico y mediante los espectros bidimensionales nos permite asignar los hidrógenos H_6 y H_7 de la piridina y por consiguiente los hidrógenos H_8 y H_9 y sus carbonos.



Para su estudio en medio acuoso $\text{M1}\cdot 4\text{PF}_6$ fue transformado en $\text{M1}\cdot 4\text{Cl}$ utilizando una resina intercambiadora de iones.

El macrociclo $\text{M1}\cdot 4\text{Cl}$ se caracterizó en medio acuoso mediante de ^1H y ^{13}C RMN mono y bidimensional.



En el espectro $^1\text{H-RMN}$ (Ilustración 15) se puede observar al menos dos especies químicas, esto se debe a que la acilhidrazona presenta teóricamente cuatro posibles estructuras. Por una parte, tenemos el enlace C=N , que presenta dos isómeros geométricos, el *E*- y el *Z*-. Por otro lado, tenemos el enlace de la amida OC-N , en torno al cual la rotación está restringida dando lugar a dos conformémeros *sin*- y *anti*-. En base a la bibliografía, sabemos que los isómeros $Z_{\text{C=N}}$ no son estables por impedimentos estéricos, por lo tanto, puede descartarse. Pero si se apreciará el isómero $E_{\text{C=N}}$ con las conformaciones *sin*- y *anti*- del enlace OC-N , que derivarán en tres conformémeros del ciclofano: *sin*-/*sin*-, *sin*-/*anti*- y *anti*-/*anti*-.

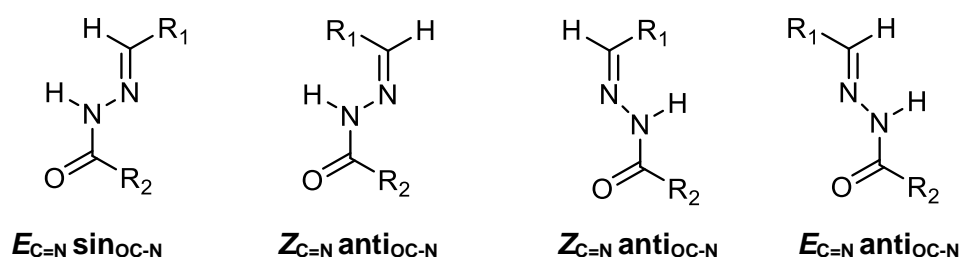
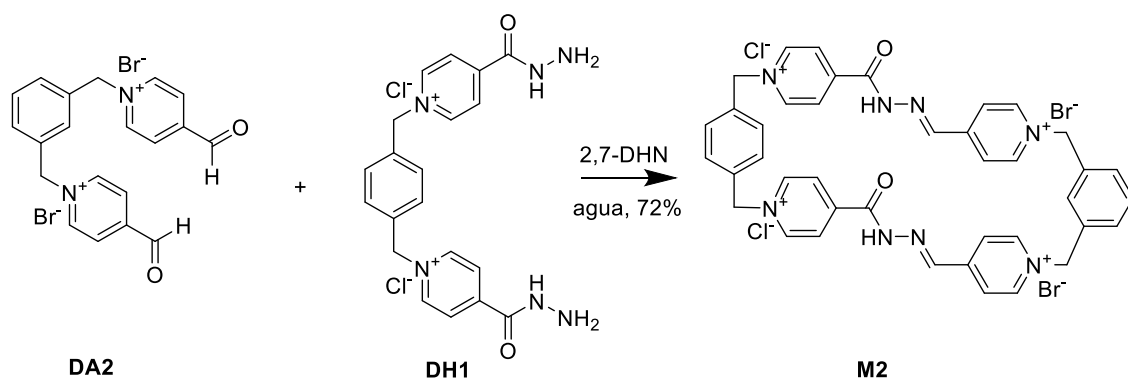


Ilustración 16. Las cuatro posibles estructuras de la acilhidrazona

La asignación de estas señales en el espectro 1D de $^1\text{H-RMN}$ (Ilustración 15) es compleja, por lo que nos apoyamos de la integración de las señales y de los espectros bidimensionales para la distinción de los conformémeros. En este espectro se pueden identificar los conformémeros *sin*-/*sin*- y *anti*-/*anti*- debido a su simetría.

3.5. SÍNTESIS DE M2

Del mismo modo que para el macrociclo anterior, es necesario comprobar si **DA2** presenta interacción con el sustrato mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Al igual que los componentes de la *White box* estas señales también se desapantallan. Esto quiere decir que **DA2** interacciona con la plantilla mediante fuerzas no covalentes. Estas fuerzas son las mismas que la de *White box*, es decir, de tipo $\pi \cdots \pi$, $\text{C-H} \cdots \pi$ e hidrofóbicas, este se debe a la similitud entre ambos compuestos.



Esta reacción transcurre de la misma manera que la de formación de **M1** con la única diferencia de que el reactivo de partida **DH1** estaba previamente desprotegido. Por lo tanto, el primer paso es la adición nucleófila seguida de la eliminación de H_2O que da lugar a la formación del enlace imínico. La presencia de la plantilla en el medio de reacción favorece la formación selectiva del macrociclo e impide la formación de diferentes especies oligoméricas.

Esta reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que **M1**, esto es, se hizo reaccionar una cantidad estequiométrica de **DA2** y **DH1** junto con tres equivalentes de plantilla a $60\text{ }^\circ\text{C}$. Posteriormente, se realizó el cambio de contraión de bromuro a hexafluorofosfato. Adicionando al medio de reacción KPF_6 se provoca la precipitación de macrociclo con el PF_6^- como contraión (**M2** $\cdot 4\text{PF}_6$).

Al igual que para el resto de los compuestos se llevó a cabo su caracterización mediante las técnicas de ^1H y ^{13}C mono y bidimensional de resonancia magnética nuclear y por espectrometría de masas.

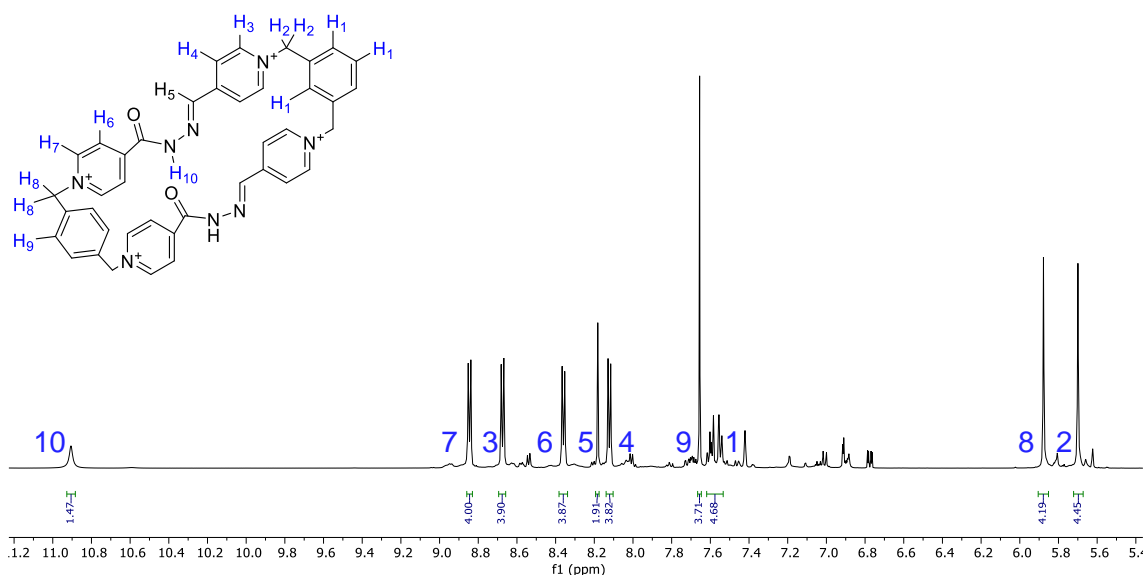


Ilustración 17. Espectro ^1H -RMN (CD_3CN , 500 MHz, 25°C) de **M2** $\cdot 4\text{PF}_6$

Además, igual que para **M1**, se volvió a intercambiar el contraión a cloruro. En este caso, se añadió un exceso de Bu_4NCl a una disolución de **M2**· 4PF_6 en acetonitrilo e instantáneamente se observó un precipitado de **M2**· 4Cl .

El nuevo ciclofano se caracterizó mediante las técnicas de ^1H y ^{13}C mono y bidimensional de RMN.

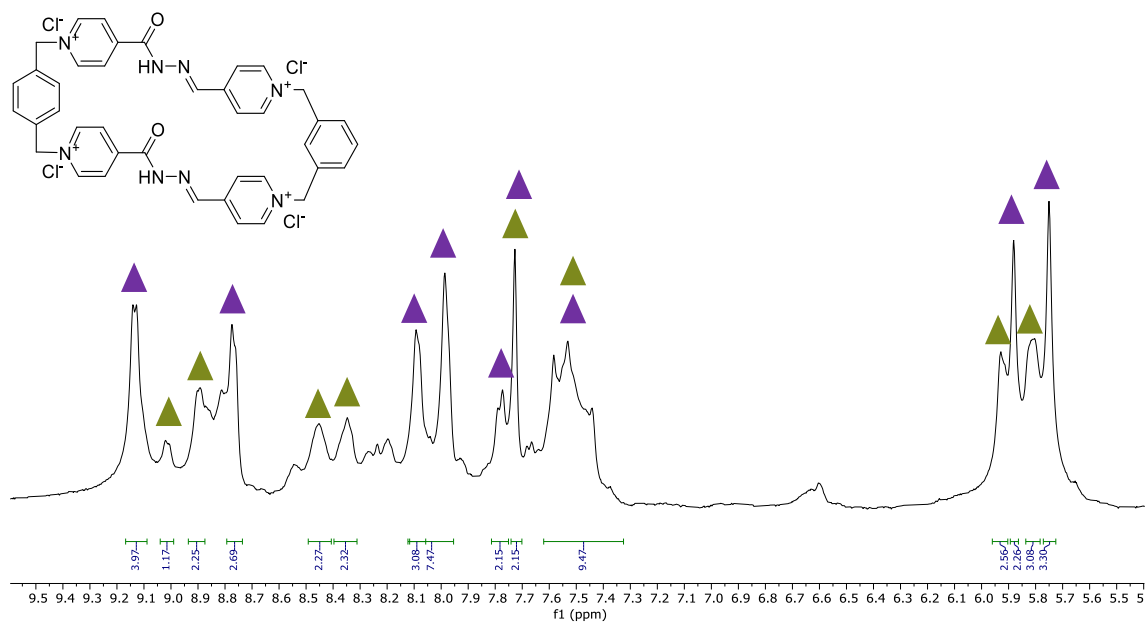


Ilustración 18. Espectro ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz, 25°C) de **M2**· 4Cl , donde ▲ representa el conformero anti-/anti- y ▲ representa el conformero sin-/sin-

Al igual que en el caso de **M1**, el ciclofano en medio acuoso presenta rotámeros, por lo que podemos ver en el espectro tres especies químicas debidas a los tres conformeros. Sin embargo, tan sólo es posible asignar dos de ellos.

Por último, se estudió la formación del complejo de inclusión de **M2**· 4Cl con 2,7-dihidroxinaftaleno. Para ello se prepararon dos disoluciones stock 1.5 mM, una de ellas de **M2**· 4Cl y la otra de 2,7-DHN. En un tubo de RMN se añade el **M2**· 4Cl y un exceso de 2,7-DHN (2 equivalentes), la disolución se sonica durante unos cinco minutos y se registra el espectro de ^1H -RMN.

Al añadir el 2,7-DHN se observa el mismo espectro una especie mayoritaria. Al compararlo con el espectro ^1H -RMN del macrociclo libre (Ilustración 19) se ve un ligero apantallamiento de las señales, lo cual se puede corresponder con el complejo de inclusión. Sin embargo, se necesitan posteriores estudios para comprobar que la especie mayoritaria es el complejo de inclusión.

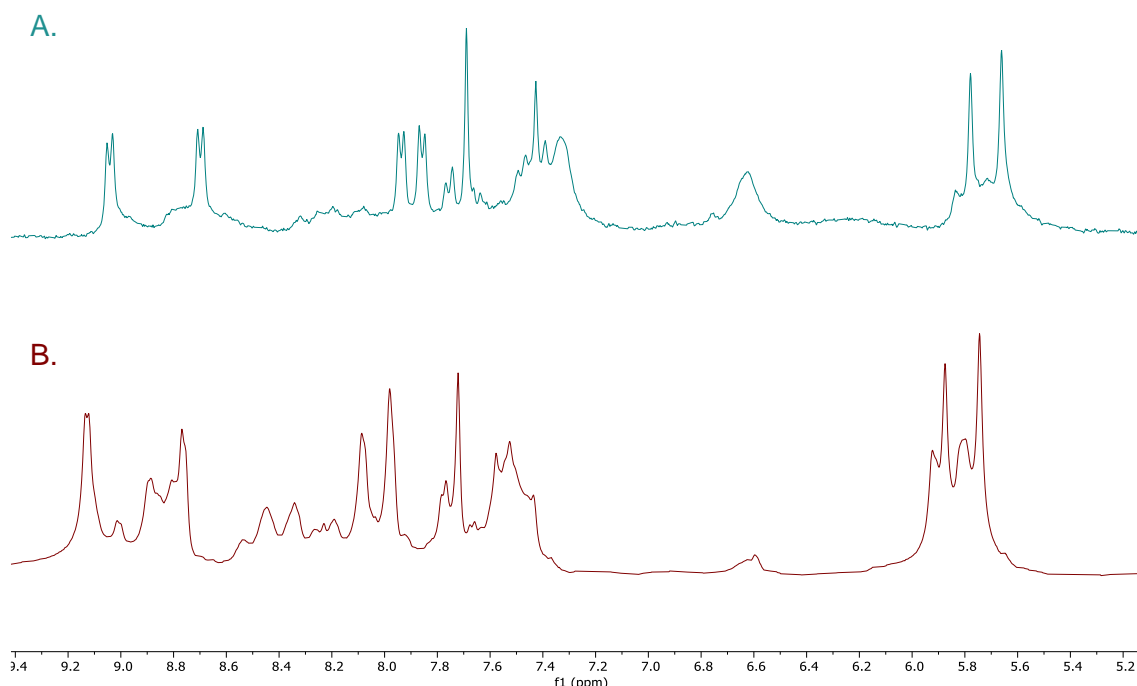
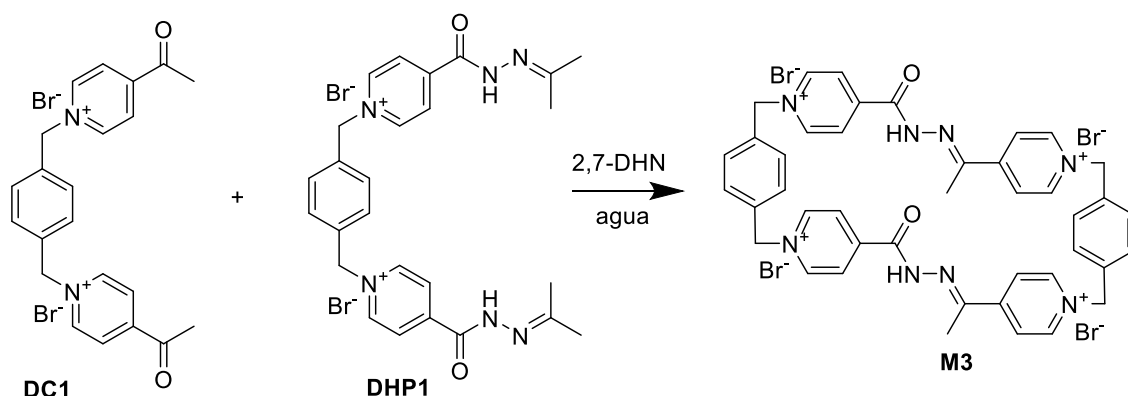


Ilustración 19. Solapamiento de los espectros $^1\text{H-RMN}$ (D_2O , 300 MHz, 25°C): A. $\text{M}_2\cdot 4\text{Cl}$ con un exceso de 2,7-DHN y B. $\text{M}_2\cdot 4\text{Cl}$ sin 2,7-DHN

3.6. SÍNTESIS DE M3

En primer lugar, estudiamos por $^1\text{H-RMN}$ la posibilidad de unas interacciones intermoleculares no covalentes de **DC1** con el sustrato. Y, al igual que en los casos anteriores **DC1** interacciona con el 2,7-DHN y esto se traduce en el espectro en un apantallamiento de las señales de **DC1** y un desapantallamiento de las señales del sustrato.



Como bien se mencionó anteriormente la química del grupo carbonilo de las cetonas es muy similar a la del grupo carbonilo de los aldehídos, por lo que en un principio cabe esperar que la reacción de transaminación transcurre bajo las mismas condiciones. Para

ello se hicieron reaccionar los compuestos **DC1** y **DHP1** en una cantidad estequiométrica junto con un equivalente de la plantilla 2,7-DHN. La disolución se calentó a 80°C y se siguió diariamente mediante ¹H-RMN.

Desafortunadamente, el seguimiento por RMN no mostró la formación de **M3**. Se ve que hay una interacción entre ambos reactivos de partida y la plantilla, por lo que en un primer momento sí que es de esperar que el compuesto se forme. Sin embargo, tras varios días, en el espectro tan solo aparecen las señales de los reactivos de partida que, con el paso del tiempo, se deuteran paulatinamente.

Con el fin de obtener **M3** será necesario optimizar las condiciones de reacción variando parámetros como la temperatura, pH, concentración y plantilla.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. INSTRUMENTOS Y CONDICIONES DE TRABAJO EN EL LABORATORIO

Todos los reactivos y disolventes empleados en este trabajo son comerciales y no han sido purificados adicionalmente. Además, el agua empleada de calidad mili-Q fue obtenida mediante un aparato Direct-Q 5UV.

En los casos que fue necesario seguir la reacción mediante cromatografía en capa fina se han utilizado cromatofolios de gel de sílice Merck 60 F254. Además, el eluyente empleado fue "Magic Mixture" (12:3:3:3 CH₃CN/MeOH/H₂O/NaCl) y el revelador fue la radiación ultravioleta con longitudes de onda de 254 y 360 nm.

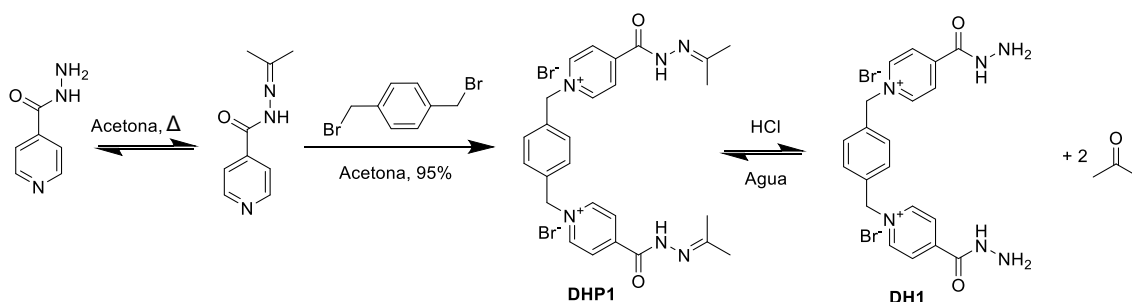
En los casos que fue necesaria una agitación asistida con energía de ultrasonidos, se empleó un equipo de ultrasonidos Branson 2510.

Los espectros de RMN de alta resolución (500 MHz) se realizaron en el SAI (Servicios de Apoyo á Investigación) en un espectrofotómetro Bruker Avance 500 con una frecuencia de 500 MHz para los experimentos de ¹H y 125 MHz para los de ¹³C. Los espectros de baja resolución se realizaron en las instalaciones del CICA (Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas) en un espectrofotómetro Bruker Avance 300. Los espectros realizados fueron ¹H-RMN con una frecuencia de 300 MHz. Para la preparación de las muestras se empleó D₂O, DMSO y CD₃CN, se utilizó como *lock* el disolvente deuterado y como referencia la señal del disolvente protonado residual.

Los experimentos de espectrometría de masas se realizaron en el SAI, en un espectrómetro LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite para ESI de alta y baja resolución.

4.2. SÍNTESIS DE COMPONENTES

4.2.1. SÍNTESIS DE DH1



Se disuelve la hidrazida del ácido 4-piridincarboxílico (1.03 g, 7.3 mmol) en 60 ml de acetona y se calientan a 60 °C durante una hora. Posteriormente, se añade el α,α' -dibromo-*p*-xileno (0.54 g, 1.8 mmol) y la disolución adquiere un color amarillo claro. Tras toda la noche a ebullición la disolución sigue de color amarillo y se observa la formación de un precipitado blanco. A continuación, el precipitado se filtra al vacío, se lava con acetona caliente (4 x 20 mL) y se seca con etiléter (3 x 15 mL).

El producto **DHP1** obtenido es un polvo de color amarillo (1.07 g, 95 %).

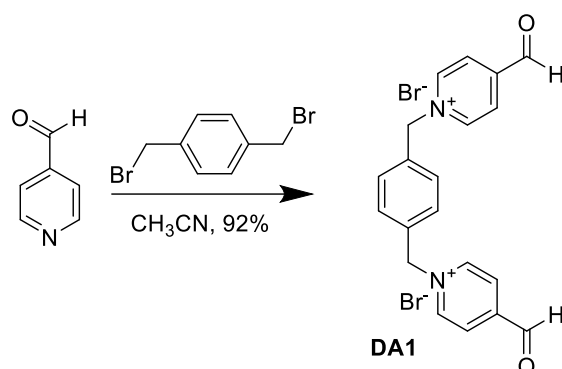
Para desproteger el compuesto (0.39 g), se disuelven en 30 mL de agua y 1 mL de HCl y la disolución amarilla transparente se pone a reflujo durante unas tres horas. Finalmente, se evapora el disolvente en el rotavapor.

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 8.98 (4H, d, $J = 6.87$ Hz), 8.24 (4H, d, $J = 6.71$ Hz), 7.49 (4H, s), 5.84 (4H, s)

RMN-¹³C (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 163.41 (C), 148.20 (C), 145.36 (CH), 134.01 (C), 130.25 (CH), 126.31 (CH), 64.15 (CH₂)

ESI-MS m/z: [DHP1-Br]⁺ = 537.16, [DHP1-2Br]²⁺ = 229.12

4.2.2. SÍNTESIS DE DA1



Se disuelve el 4-piridincarboxaldehído (0.79 g, 6.3 mmol) y el α,α' -dibromo-*p*-xileno (0.55 g, 2.1 mmol) en acetonitrilo y se deja a ebullición toda la noche. Al día siguiente se observa un precipitado que se filtra y se lava con acetonitrilo caliente (3 x 15 mL) y con dietiléter (3 x 15 mL).

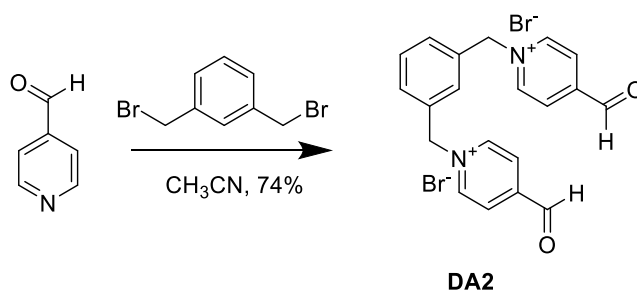
El sólido resultante (0.92 g, rendimiento del 92 %) es un polvo de color amarillo claro.

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25 °C), δ (ppm): 8.92 (4H, d, $J = 6.71$ Hz), 8.16 (4H, d, $J = 6.56$ Hz), 7.55 (4H, s), 6.21 (2H, s), 5.87 (4H, s)

RMN-¹³C (D₂O, 500 MHz, 25 °C): 160.38 (C), 144.71 (CH), 134.26 (C), 129.98 (CH), 125.59 (CH), 87.47 (CH), 63.59 (CH₂)

ESI-MS m/z: [DA1-Br]⁺ = 537.16

4.2.3. SÍNTESIS DE DA2



A una disolución de α,α' -dibromo-*m*-xileno (1.02 g, 3.88 mmol) en 45 ml de acetonitrilo se añade el 4-piridilcarboxialdehído (1220 μ L, 12.94 mmol). La disolución se agita y calienta a ebullición 12h.. A los pocos minutos la disolución toma un color amarillo

anaranjado. El precipitado se filtra a vacío, se lava con acetonitrilo caliente (5 x 20 mL) y con dietiléter.

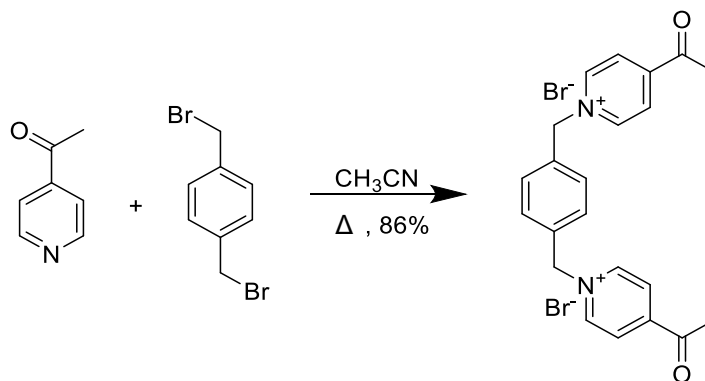
El producto final (1.37 g, rendimiento del 74 %) es un sólido de color amarillo amarronado.

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 8.82 (4H, d, *J* = 6.97 Hz), 8.07 (4H, d, *J* = 6.69Hz), 7.47 (4H, m), 6.13 (2H, s), 5.78 (4H, s)

RMN-¹³C (D₂O, 500 MHz, 25°C): 160.44 (C), 144.69 (CH), 133.94 (C), 130.74 (CH), 130.37 (CH), 129.39 (CH), 125.59 (CH), 87.47 (CH), 63.64 (CH₂)

ESI-MS m/z: [DA2-Br]⁺ = 461.11, [DA2-2Br]²⁺ = 191.10

4.2.4. SÍNTESIS DE DC1



Se disuelve el α,α' -dibromo-*p*-xileno (0.78 g, 2.97 mmol) en 60 ml de acetonitrilo, se añade 4-acetilpiridina (910 μ L, 8.92 mmol) y se pone a reflujo con agitación durante 16 horas. Al inicio la disolución toma un color amarillo claro. Se filtra el precipitado a vacío y se lava con acetonitrilo frío (4 x 15 mL) y con dietiléter (3 x 15 mL).

El producto final es un sólido en polvo de color beige (1.39 g, rendimientos del 86 %).

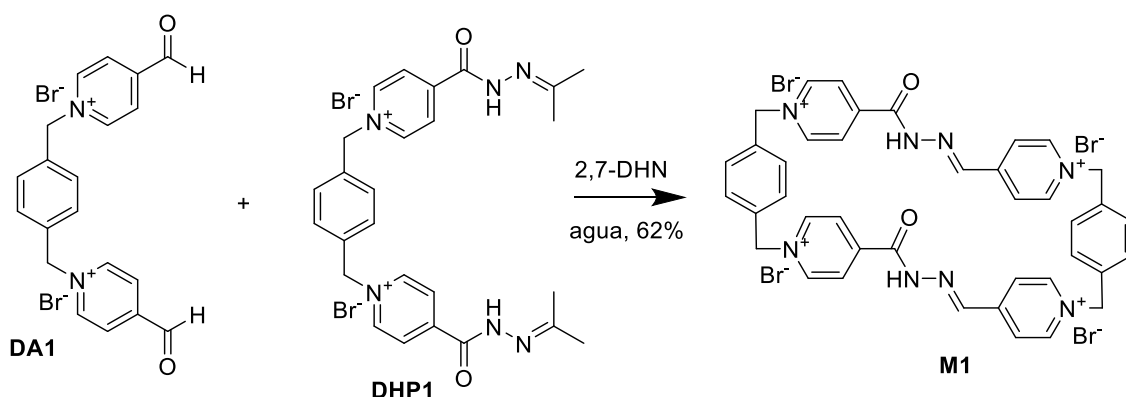
RMN-¹H (DMSO, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.43 (4H, d, *J* = 6.77Hz), 8.50 (4H, d, *J* = 6.73 Hz), 7.65 (4H, s), 5.97 (4H, s), 2.71 (6H, s)

RMN-¹³C (DMSO, 500 MHz, 25°C): 206.84 (C), 195.34 (C), 148.79 (C), 146.26 (CH), 135.25 (C), 129.65 (CH), 126.33 (CH), 62.72 (CH₂), 27.34 (CH₃)

ESI-MS m/z: [DC1-Br]⁺ = 489.14, [DC1-2Br]²⁺ = 205.11

4.3. SÍNTESIS DE LOS MACROCÍCLOS

4.3.1. SÍNTESIS M1



Se disuelve **DHP1** (116.8 mg, 0.2171 mmol), **DA1** (98.5 mg, 0.2140 mmol) y el 2,7-DHN (108.3 mg, 0.6769 mmol) en 125 mL de agua. Se le añade 1 μL de TFA y se calienta a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 12 h. Tras enfriar, a la disolución de color naranja se le añade un exceso de KPF_6 y se agita toda la noche. Se observa un precipitado de color naranja que se filtra a vacío y se lava con agua (2 x 50 mL), con acetato de etilo (2 x 50 mL) y con diclorometano (1 x 50 mL).

El producto final (162.8 mg; rendimiento 62 %) es un aceite de color amarronado.

RMN- ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$), δ (ppm): 8.79 (4H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.63 (4H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.31 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.17 (2H, s), 8.09 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.67 (4H, s), 7.49 (4H, s)

RMN- ^{13}C (CD_3CN , 500 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$): 164.35 (C), 149.30 (C), 148.50 (C), 144.51 (CH), 139.48 (CH), 134.24 (C), 132.78 (C), 131.45 (CH), 129.66 (CH), 128.06 (CH), 125.15 (CH), 63.61 (CH_2), 63.16 (CH_2)

ESI-MS m/z: $[\text{M1-PF}_6]^+ = 1095.21$, $[\text{M1-H-2PF}_6]^+ = 949.21$, $[\text{M1-2H-3PF}_6]^+ = 803.25$, $[\text{M1-2PF}_6]^{2+} = 475.11$, $[\text{M1-H-3PF}_6]^{2+} = 402.13$, $[\text{M1-2H-4PF}_6]^{2+} = 329.14$

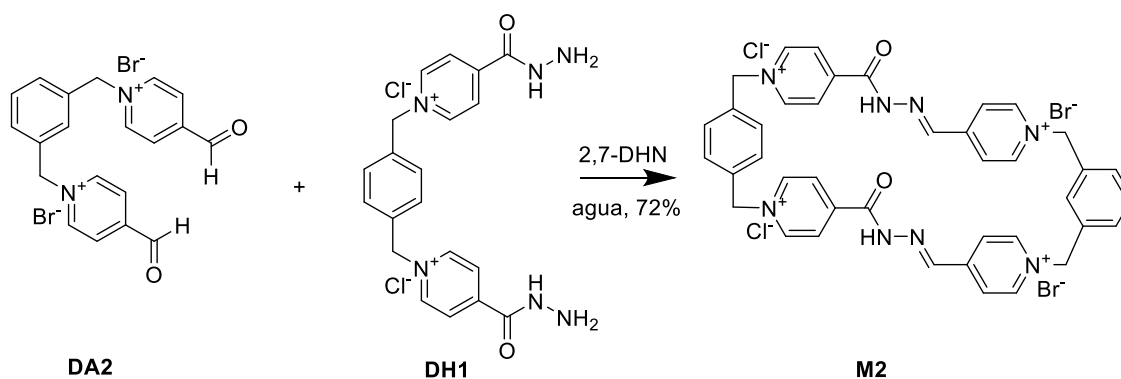
A continuación, se intercambian los contraiones PF_6^- por Cl^- con amberlita. Para ello, se deja agitando el compuesto toda la noche con 2.33 g de resina y 30 mL de agua. Tras toda la noche, se filtra sobre Celite[®] y se obtiene un producto aceitoso de color marrón.

RMN- ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$), δ (ppm): 9.09 (4H, d*, $J = 6.7$ Hz), 8.93 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.87 (4H, d*, $J = 6.7$ Hz), 8.76 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.27 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.15 (3H, d*, $J = 6.3$ Hz), 8.01 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.96 (3H, d*, $J = 5.8$ Hz), 7.66 (3H,

s*), 7.62 (3H, s*), 7.59 (2H, s), 7.39 (2H, s), 5.89 (2H, s), 5.85 (4H, s*), 5.74 (3H, s), 5.72 (3H, s*)

RMN-¹³C (D₂O, 500 MHz, 25°C): 167.04 (C), 160.51 (C), 148.67(C), 145.20(CH), 144.52 (CH), 144.78 (C), 144.15 (C), 142.09(C), 136.01 (CH), 135.71 (CH), 134.46 (CH), 133.70 (C), 130.90 (C), 130.42 (C), 130.13 (C), 128.30 (C), 126.99 (C), 125.35(C), 65.08 (CH₂), 64.46 (CH₂), 64.22 (CH₂), 63.60 (CH₂)

4.3.2. SÍNTESIS M2



Se disuelve **DH1** (218.3 mg, 0.4871 mmol), **DA2** (192.72 mg, 0.4187 mmol) y el 2,7-DHN (231 mg, 1.4438 mmol) en 289 mL de agua. Se le añade 6.6 μL de TFA y se calienta a 60 °C toda la noche. La reacción se sigue por ¹H-RMN y tras 24h a la disolución de color naranja se le añade un exceso de KPF₆ y se agita toda la noche. Se observa un precipitado de color marrón amarillento, se filtra a vacío y se lava con agua (4 x 50 mL), con acetato de etilo (3 x 50 mL) y se seca con dietiléter (2 x 50 mL).

El producto formado (267 mg; rendimiento del 72 %) es un polvo de color marrón.

RMN-¹H (CD₃CN, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 8.79 (4H, d, $J = 6.69$ Hz), 8.63 (4H, d, $J = 6.92$ Hz), 8.31 (4H, d, $J = 6.69$ Hz), 8.17 (2H, s), 8.09 (4H, d, $J = 6.92$ Hz) 7.67 (4H, s), 7.49 (4H, s)

RMN-¹³C (CD₃CN, 500 MHz, 25°C): 164.28 (C), 149.21 (C), 148.44 (C), 144.70(CH), 144.48 (CH), 140.11 (CH), 133.84 (C), 132.87(C), 130.84 (CH), 130.27 (CH), 128.13(CH), 129.61 (CH), 125.17 (CH), 117.18 (CH), 63.62 (CH₂), 63.11 (CH₂)

ESI-MS m/z: [**M2**-PF₆]⁺ = 1095.20, [**M2**-H-2PF₆]⁺ = 949.22, [**M2**-2PF₆]²⁺ = 475.12

A continuación, se intercambian los contraiones PF₆⁻ por Cl⁻. Se disuelve el compuesto como PF₆⁻ en la mínima cantidad posible de acetonitrilo y se añade un exceso de Bu₄NCl

y se deja sobre media hora con agitación. Se filtra a vacío y se lava con acetonitrilo (2 x 50 mL) y con acetato de etilo (2 x 50 mL) y se seca con dietiléter (2 x 20 mL).

El producto formado (170.7 mg, rendimiento del 99 %) es un polvo de color marrón.

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.13* (4H, s), 9.02 (2H, s), 8.90 (2H, s), 8.79* (3H, s), 8.45 (2H, s), 9.35 (2H, s), 8.09* (3H, s), 7.99* (7H, s), 7.79* (2H, s), 7.73* (2H, s), 7.53* (9H, s), 5.93 (3H, s), 5.88* (2H, s), 5.82 (3H, s), 5.75* (3H, s)

RMN-¹³C (D₂O, 500 MHz, 25°C): 162.143(C), 159.67(C), 154.39 (C), 149.42(C), 148.95 (C), 145.75(CH), 145.21 (CH), 145.02 (CH), 144.82 (CH), 144.66 (CH), 144.35 (CH), 135.90 (C), 134.28 (C), 132.07 (C), 130.61 (CH), 130.30 (CH), 130.05 (CH), 129.02 (CH), 128.31 (CH), 126.92 (CH), 126.87 (CH), 126.61 (CH), 125.68 (CH), 125.64 (CH), 125.36 (CH), 124.81 (CH), 122.41 (CH), 65.03 (CH₂), 64.29 (CH₂), 63.79 (CH₂), 63.66 (CH₂)

CONCLUSIONES

En base a los objetivos y resultados de este trabajo se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- La síntesis de los componentes complementarios: la diacilhidrazida **DH1**, los dialdehidos **DA1** y **DA2** y la dicetona **DC1** se ha llevado a cabo de una forma sencilla y eficiente, obteniendo rendimientos bastante altos comprendidos entre un 74 y un 95 %.
- La optimización de las condiciones de reacción de **M1** desencadenaron en la obtención del macrociclo bajo un control termodinámico y con un rendimiento bastante similar al ya reportado.
- Las mismas condiciones termodinámicas permitieron la síntesis de **M2** y su posterior caracterización en medio orgánico y en medio acuoso. El rendimiento de esta reacción es de un 72 %, por lo que se deberían de optimizar sus condiciones de reacción.
- El **M3** no se pudo sintetizar bajo el control termodinámico de la química covalente dinámica. Por lo que es necesario variar diferentes parámetros como la temperatura, el pH, el ácido o la concentración con el fin de favorecer su formación.

CONCLUSIONES

En base aos obxectivos e resultados deste traballo pódense establecer as seguintes conclusións:

- A síntese dos compoñentes complementarios: a diacilhidrazida **DH1**, os dialdehidos **DA1** e **DA2** e a dicetona **DC1** levouse a cabo dunha forma sinxela e eficiente, obtendo rendementos bastante altos comprendidos entre un 74 e un 95 %.
- A optimización das condicións de reacción de **M1** desencadearon na obtención do macrociclo baixo un control termodinámico e cun rendimento bastante similar ao xa reportado.
- As mesmas condicións termodinámicas permitiron a síntese de **M2** e a súa posterior caracterización no medio orgánico e no medio acuoso. O rendimento desta reacción é dun 72 %, polo que se deberían de optimizar as súas condicións de reacción.
- O **M3** non se puido sintetizar baixo o control termodinámico da química covalente dinámica. Polo que é necesario variar diferentes parámetros como a temperatura, o pH, o ácido ou a concentración co fin de favorecer a súa formación.

CONCLUSIONS

Based on the objectives and results of this work, the following conclusions can be made:

- The synthesis of the complementary components: the diacylhydrazide **DH1**, the dialdehydes **DA1** and **DA2** and the diketone **DC1** has been carried out in a simple and efficient way, obtaining quite high yields between 74 and 95%.
- The optimization of reaction conditions of **M1** was triggered in obtaining macrocycle under thermodynamic control and with a performance quite similar to that already reported.
- The same thermodynamic conditions allowed the synthesis of **M2** and its subsequent characterization in the organic medium and in the aqueous medium. The yield of this reaction is 72 % and it can be optimized.
- **M3** could not be synthesized under the thermodynamic control of dynamic covalent chemistry. Therefore, it is necessary the variation of different parameters like the temperature, pH, acid or concentration in order to favour its formation.

ANEXOS

- Compuesto DA1

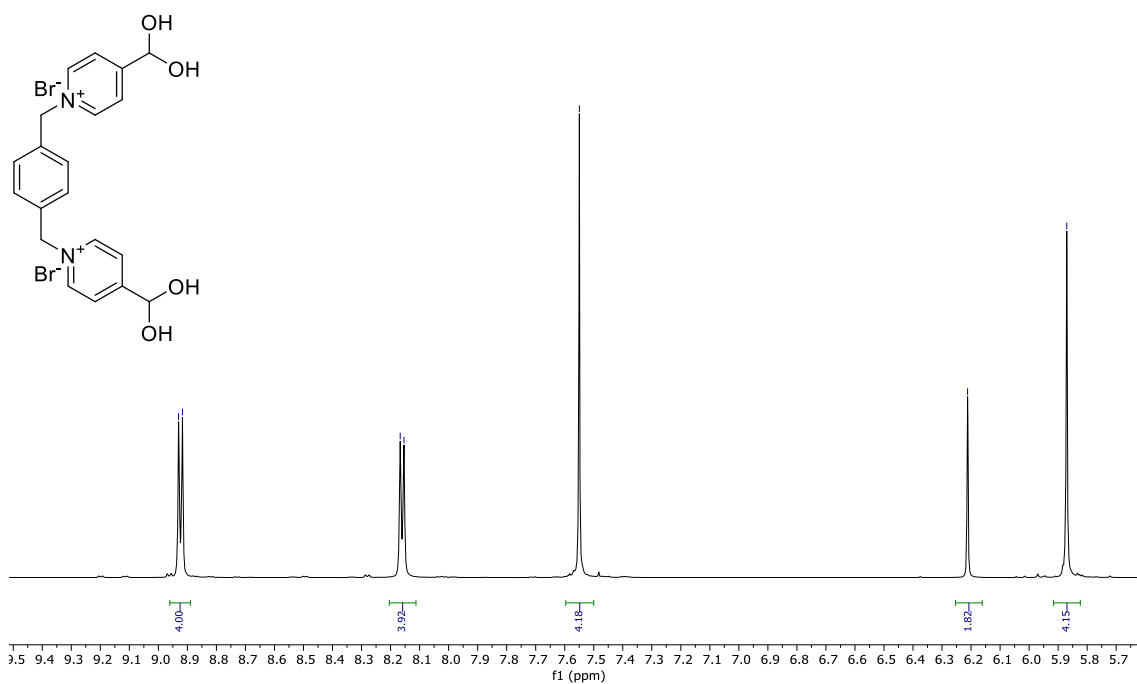


Ilustración 20. Espectro ¹H-RMN (D₂O, 500 MHz, 25°C) del DA1

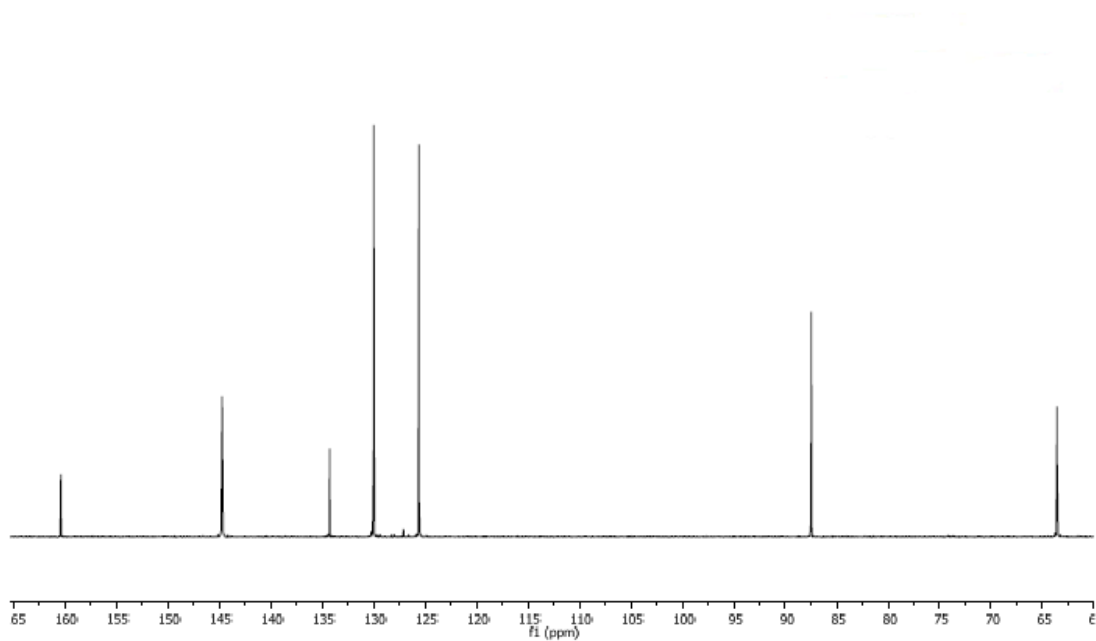


Ilustración 21. Espectro ¹³C-RMN (D₂O, 500 MHz, 25°C) del DA1

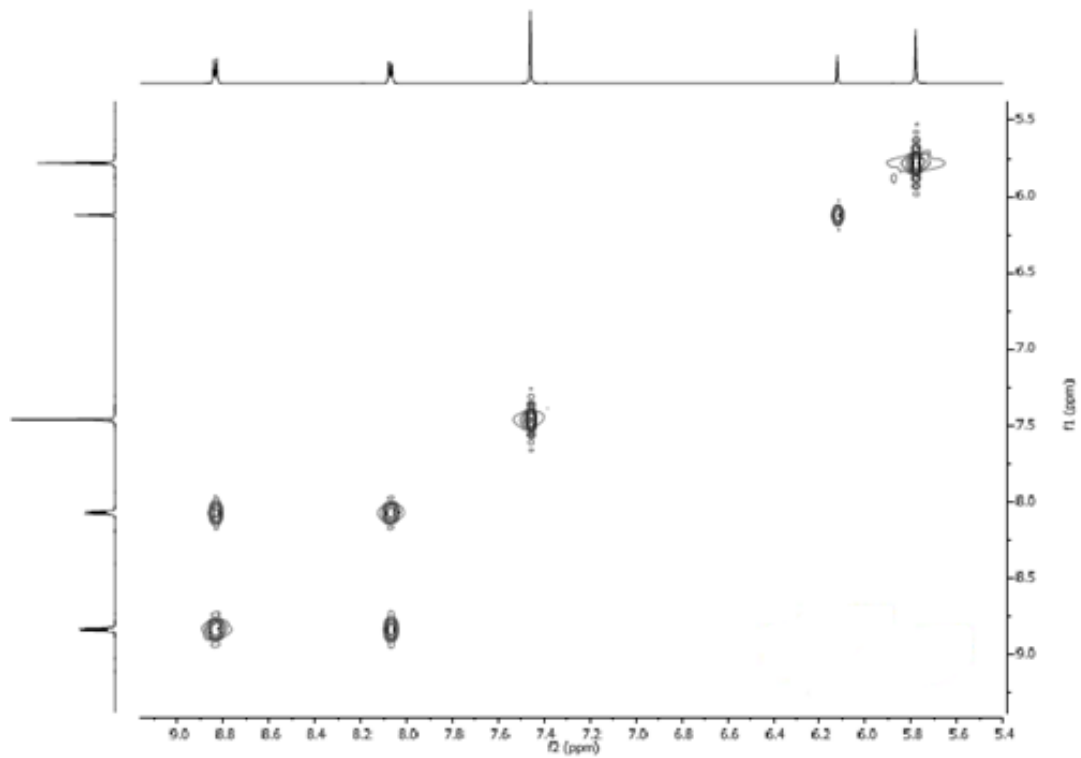


Ilustración 22. Espectro COSY (D_2O , 500 MHz, 25°C) del DA1

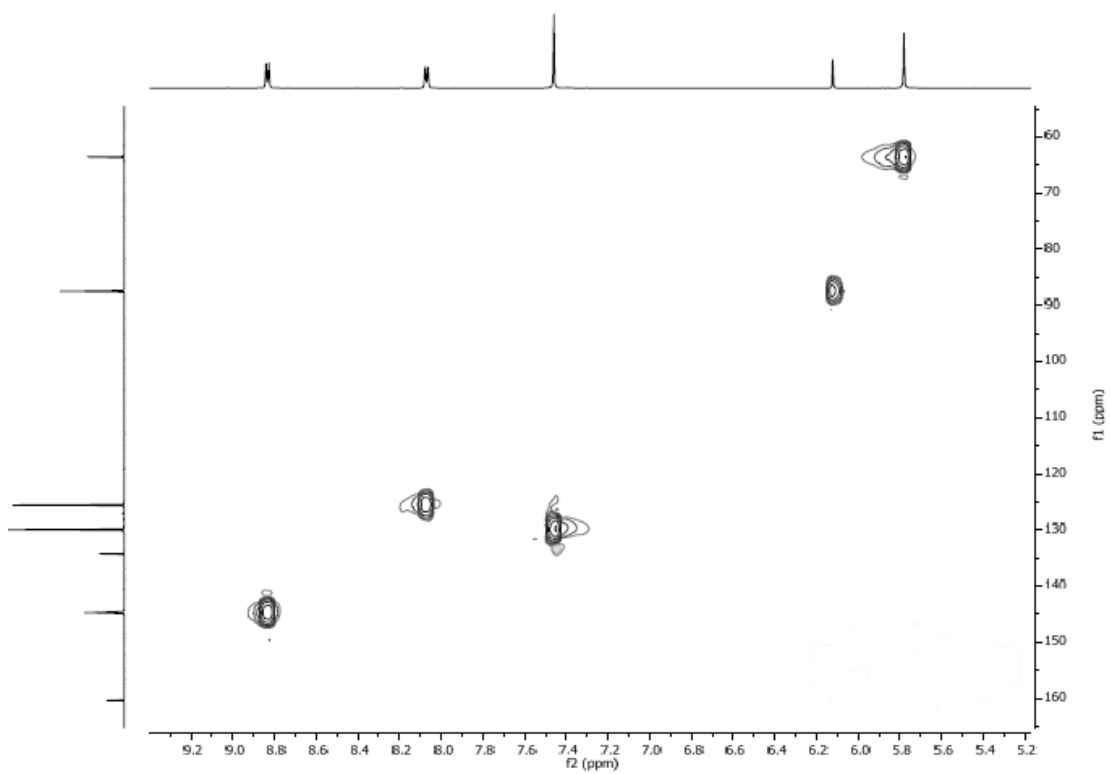


Ilustración 23. Espectro HSQC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del DA1

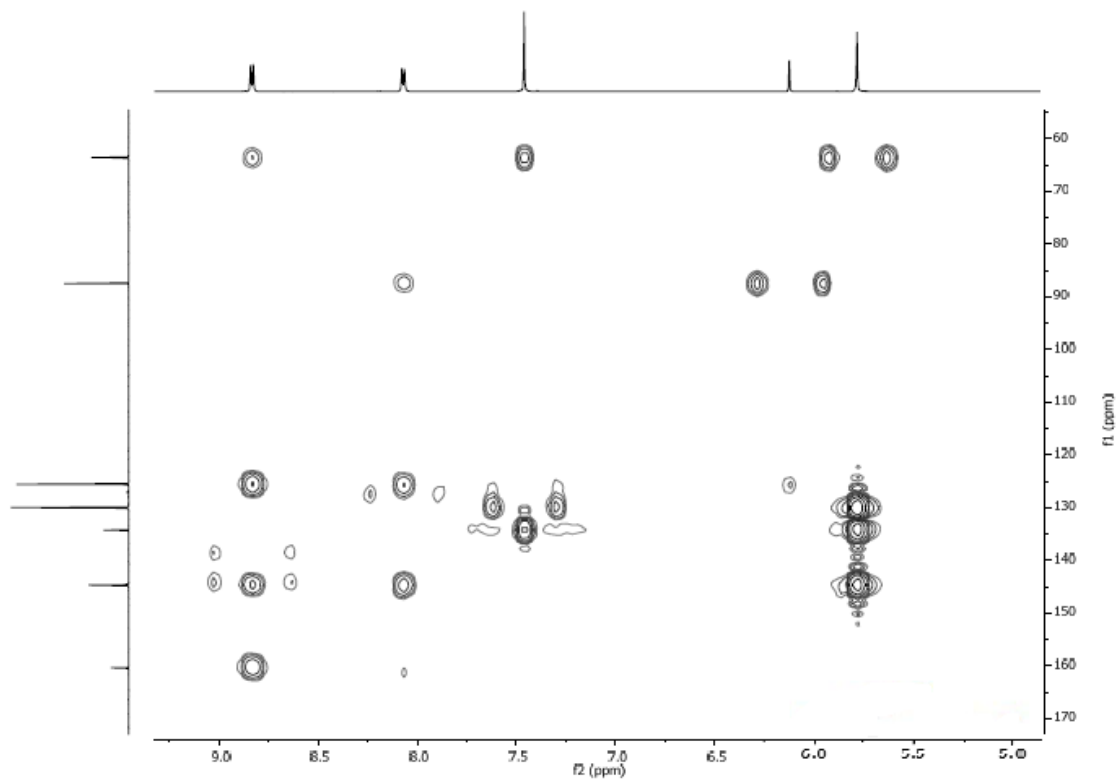


Ilustración 24. Espectro HMBC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **DA1**

- Compuesto de **DA2**

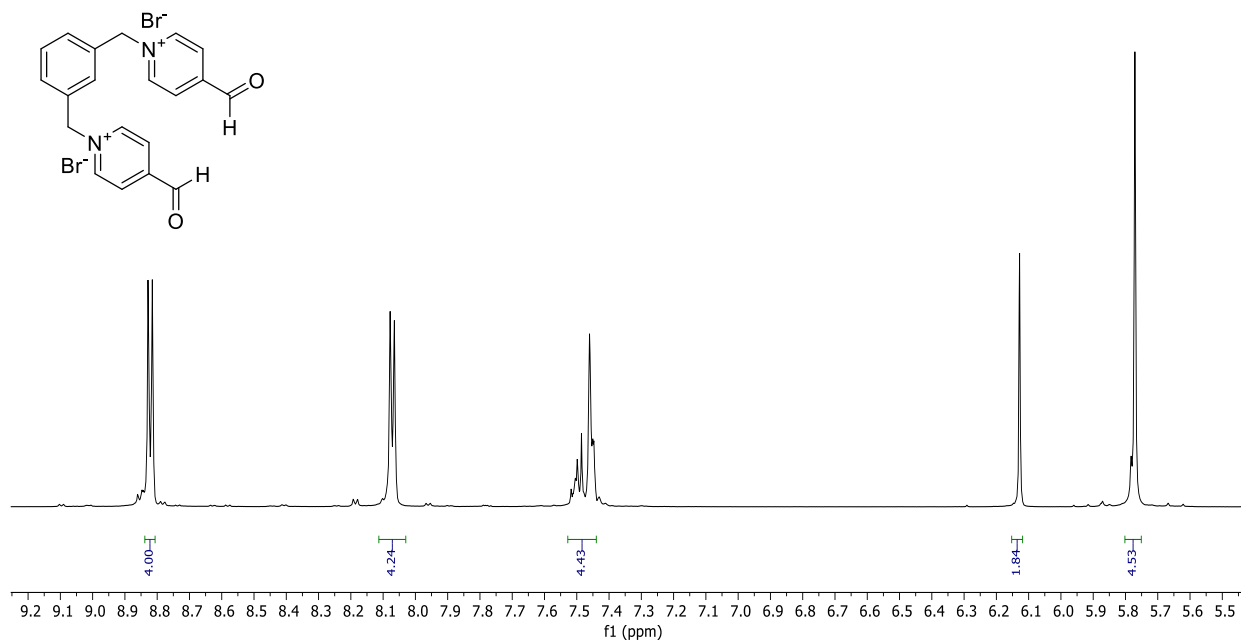


Ilustración 25. Espectro 1H -RMN (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **DA2**

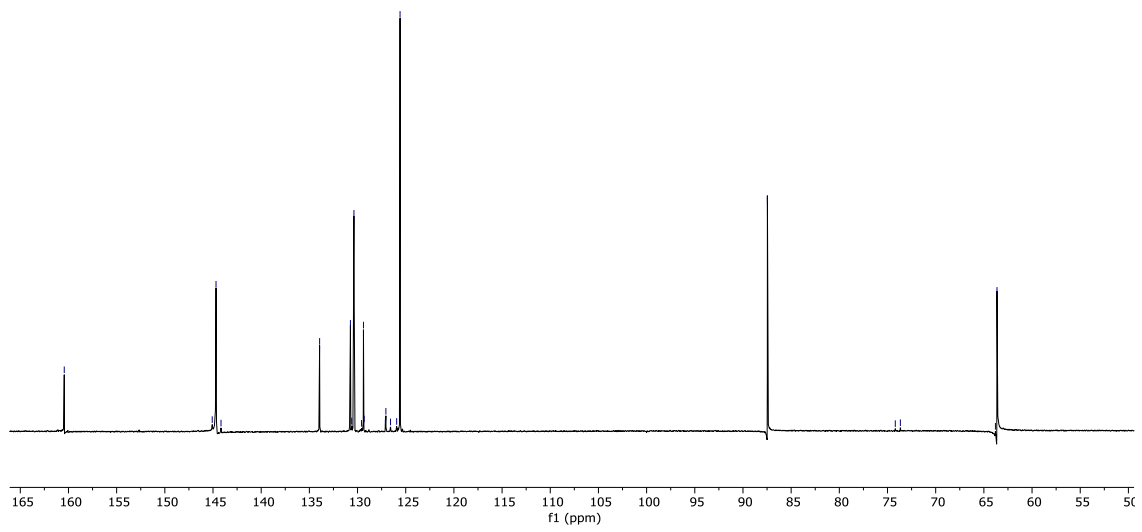


Ilustración 26. Espectro ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **DA2**

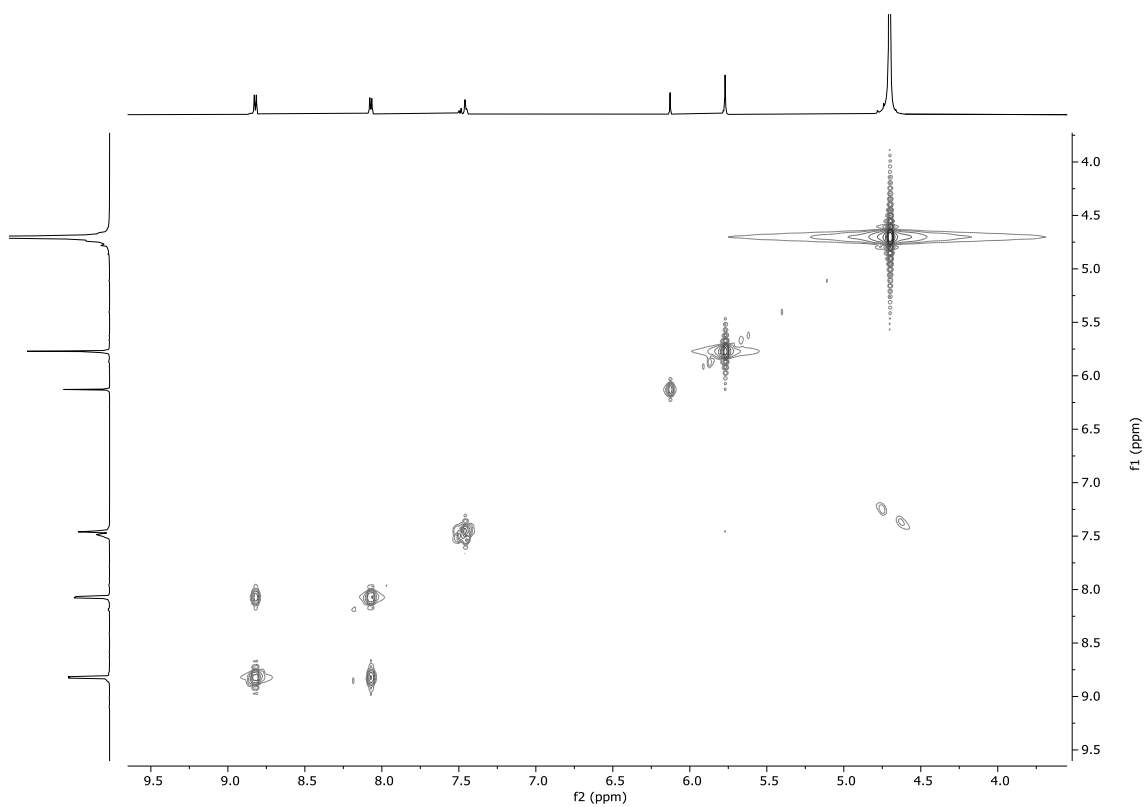


Ilustración 27. Espectro COSY (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **DA2**

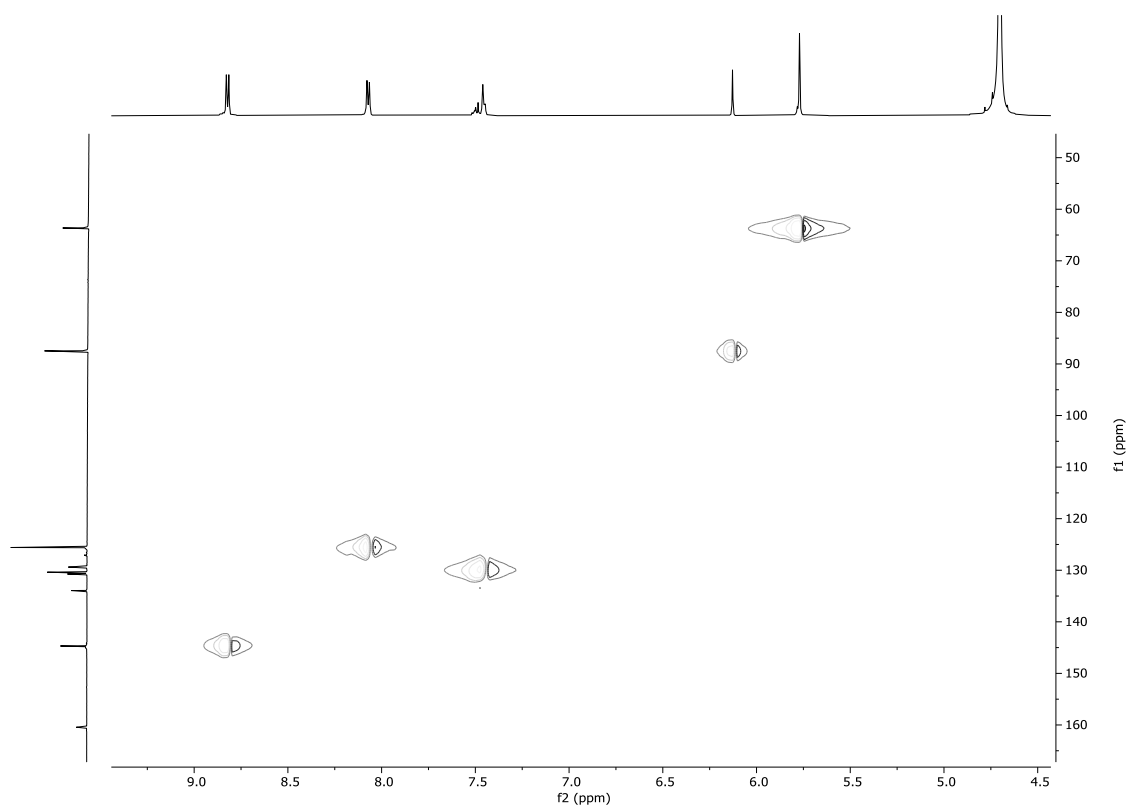


Ilustración 28. Espectro HSQC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **DA2**

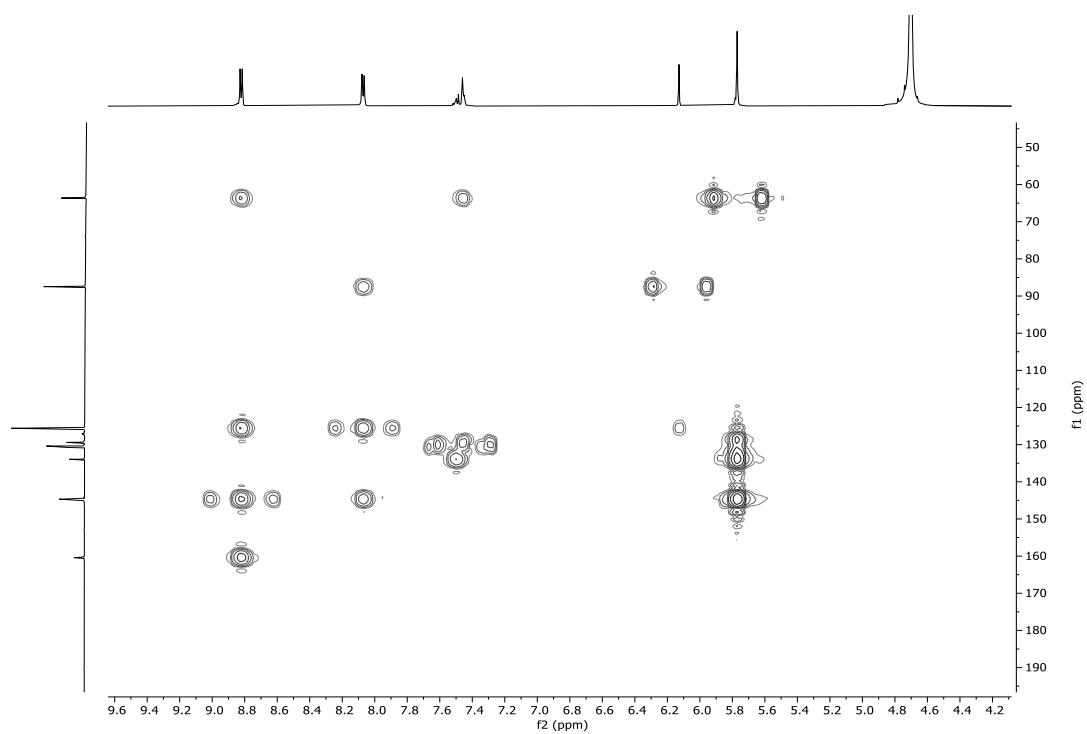


Ilustración 29. Espectro HMBC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **DA2**

- Compuesto **DC1**

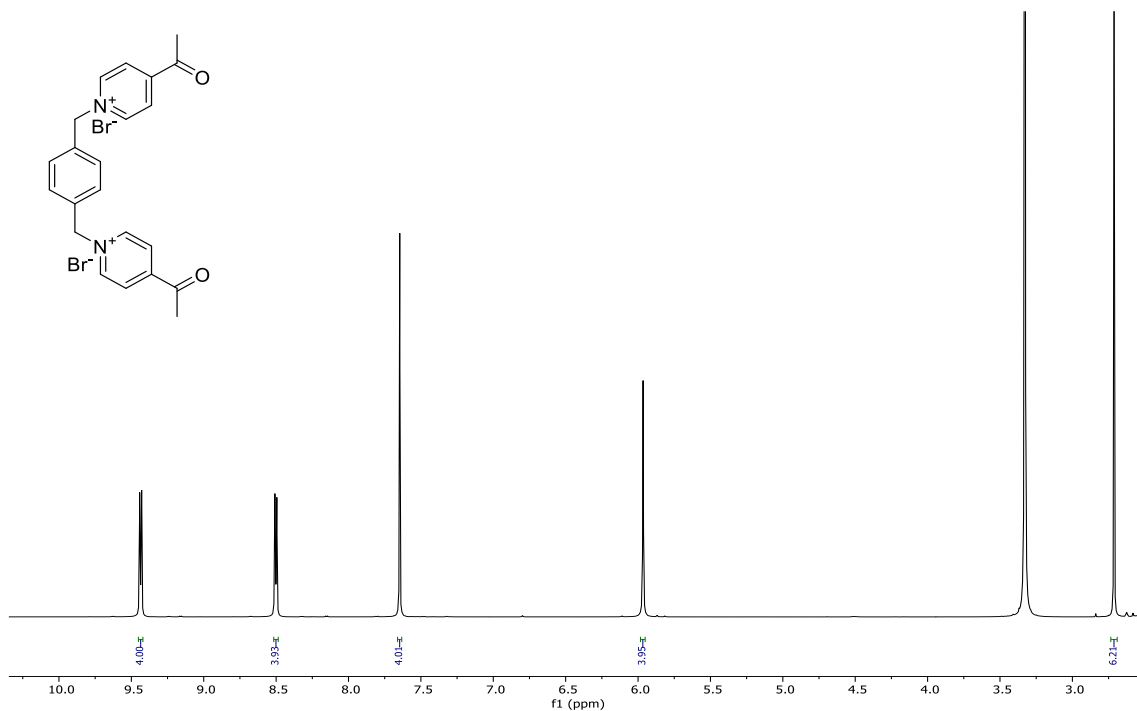


Ilustración 30. Espectro ¹H-RMN (DMSO, 500 MHz, 25°C) del **DC1**

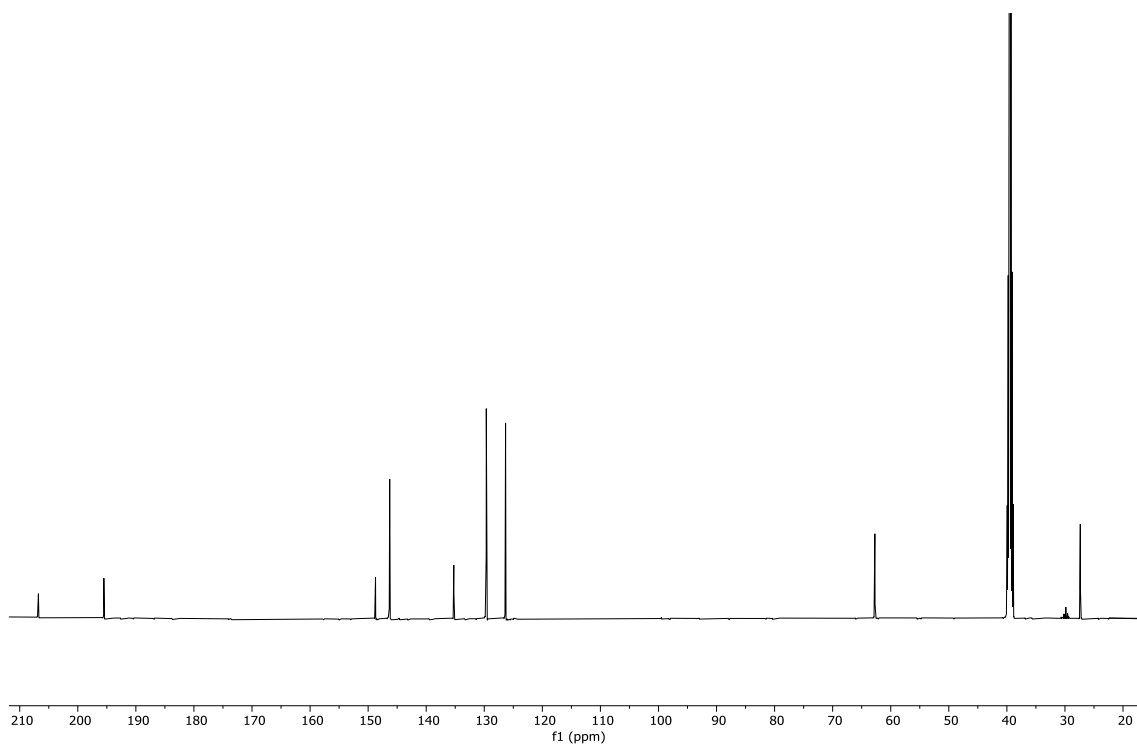


Ilustración 31. Espectro ¹³C-RMN (DMSO, 500 MHz, 25°C) del **DC1**

- Compuesto **M1**·4PF₆

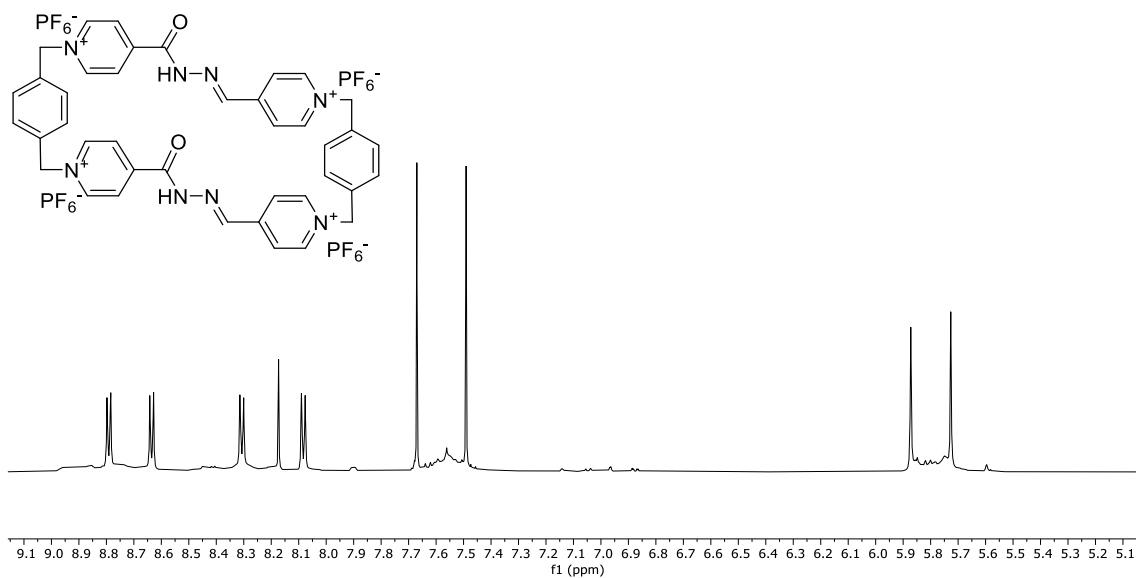


Ilustración 32. Espectro ¹H-RMN (CD₃CN, 500 MHz, 25°C) del **M1**·4PF₆

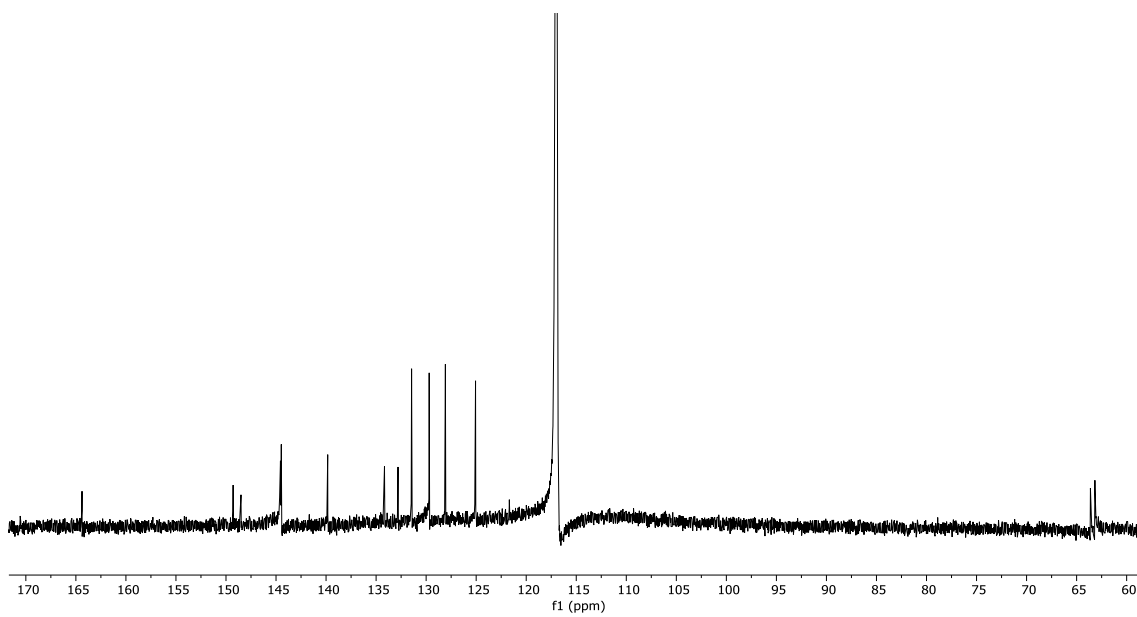


Ilustración 33. Espectro ¹³C-RMN (CD₃CN, 500 MHz, 25°C) del **M1**·4PF₆

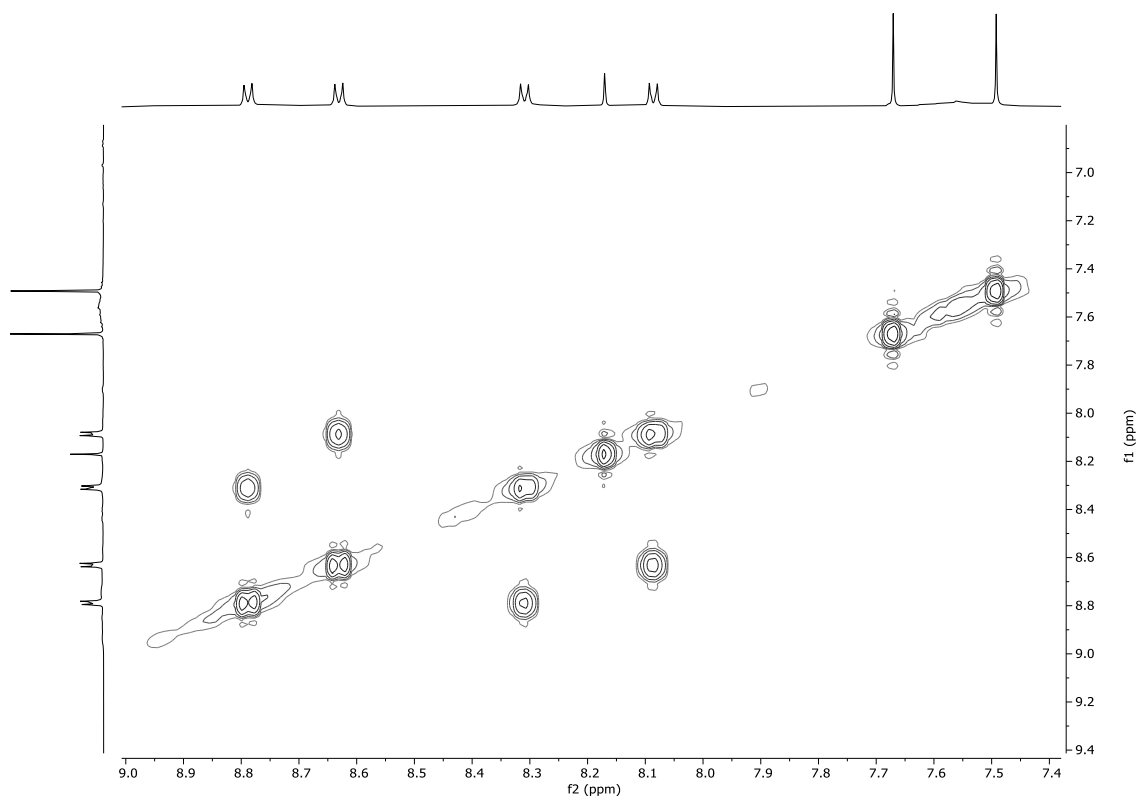


Ilustración 34. Espectro COSY (CD_3CN , 500 MHz, 25°C) del $\text{M1}\cdot 4\text{PF}_6$

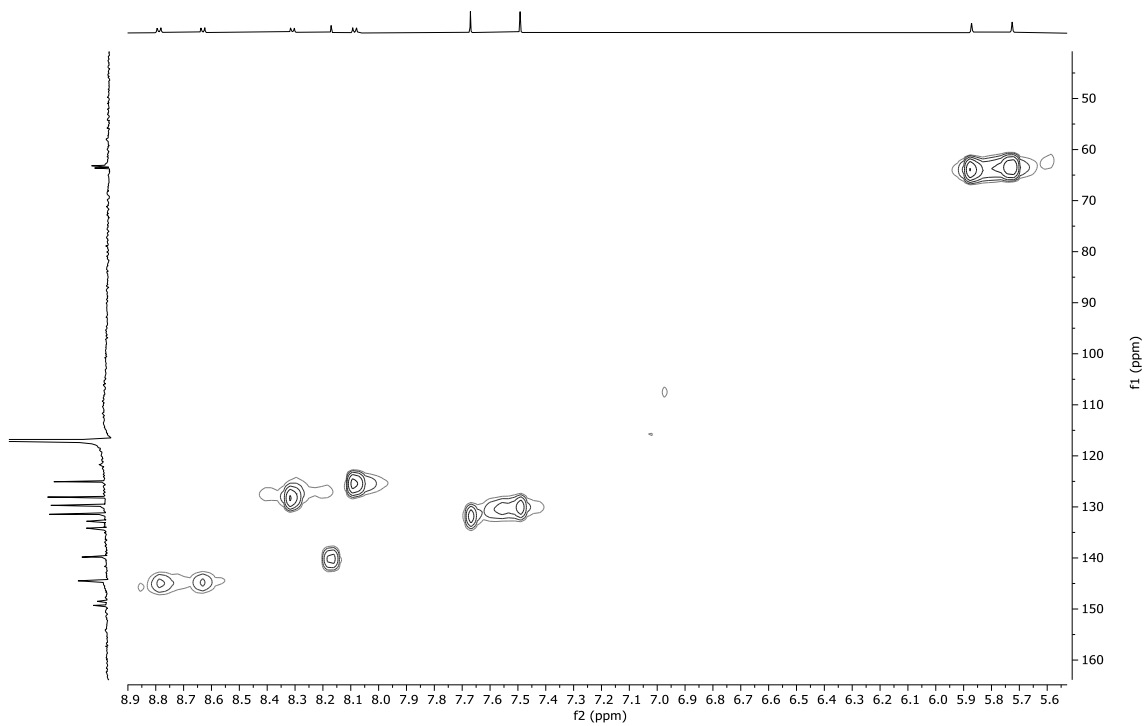


Ilustración 35. Espectro HSQC (CD_3CN , 500 MHz, 25°C) del $\text{M1}\cdot 4\text{PF}_6$

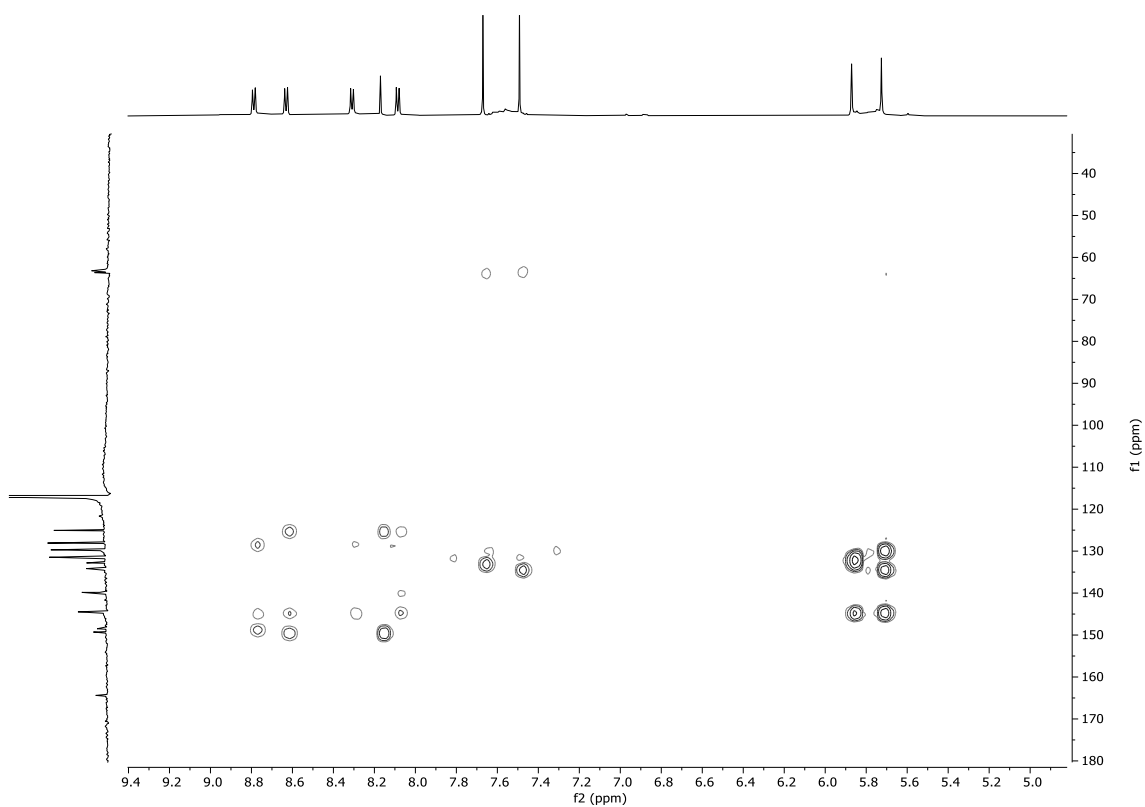


Ilustración 36. Espectro HMBC (CD_3CN , 500 MHz, 25°C) del $\text{M1}\cdot 4\text{PF}_6$

- Compuesto $\text{M1}\cdot 4\text{Cl}$

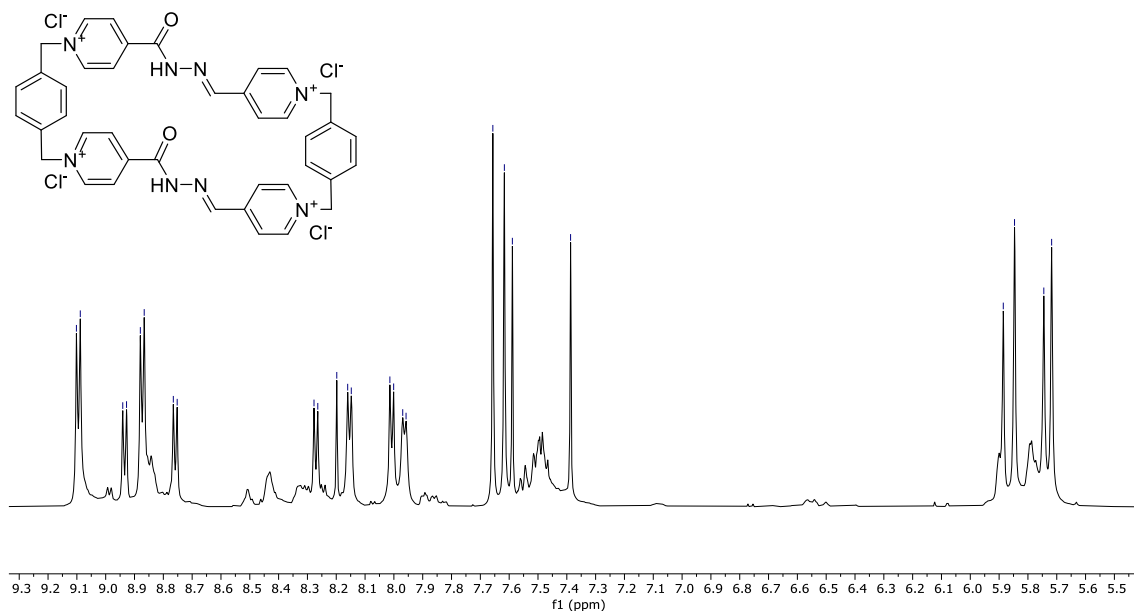


Ilustración 37. Espectro ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz, 25°C) del $\text{M1}\cdot 4\text{Cl}$



Ilustración 38. Espectro ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz, 25°C) del $\text{M1}\cdot 4\text{Cl}$

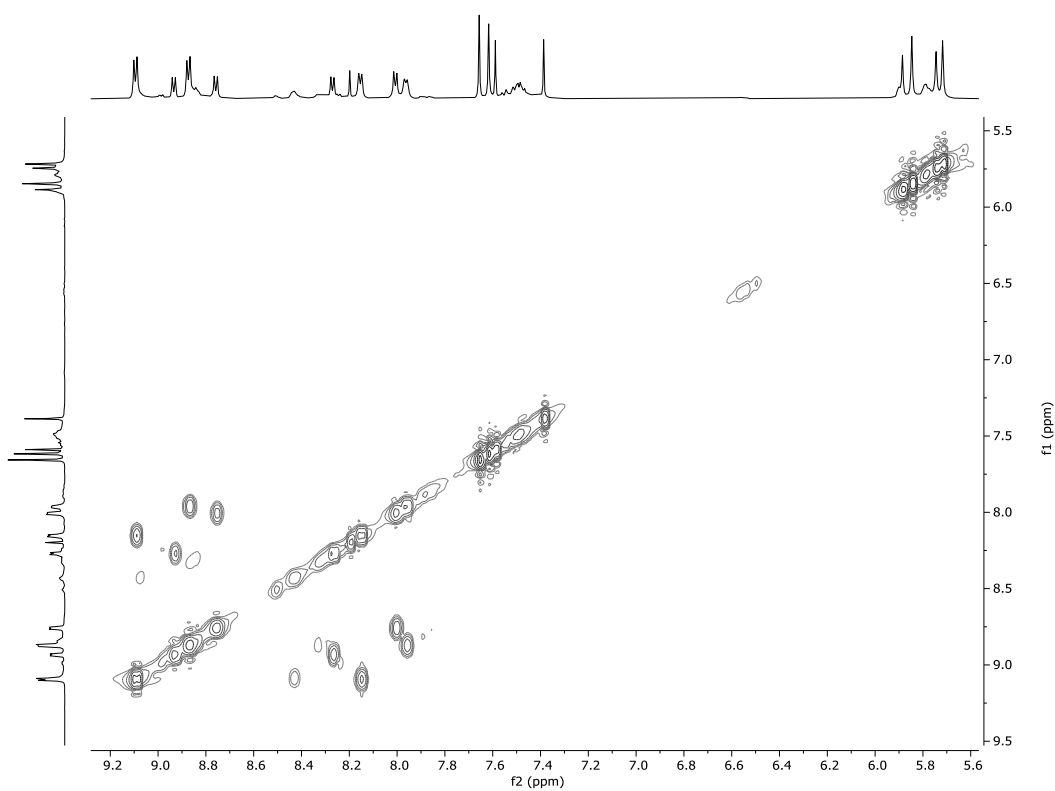


Ilustración 39. Espectro COSY (D_2O , 500 MHz, 25°C) del $\text{M1}\cdot 4\text{Cl}$

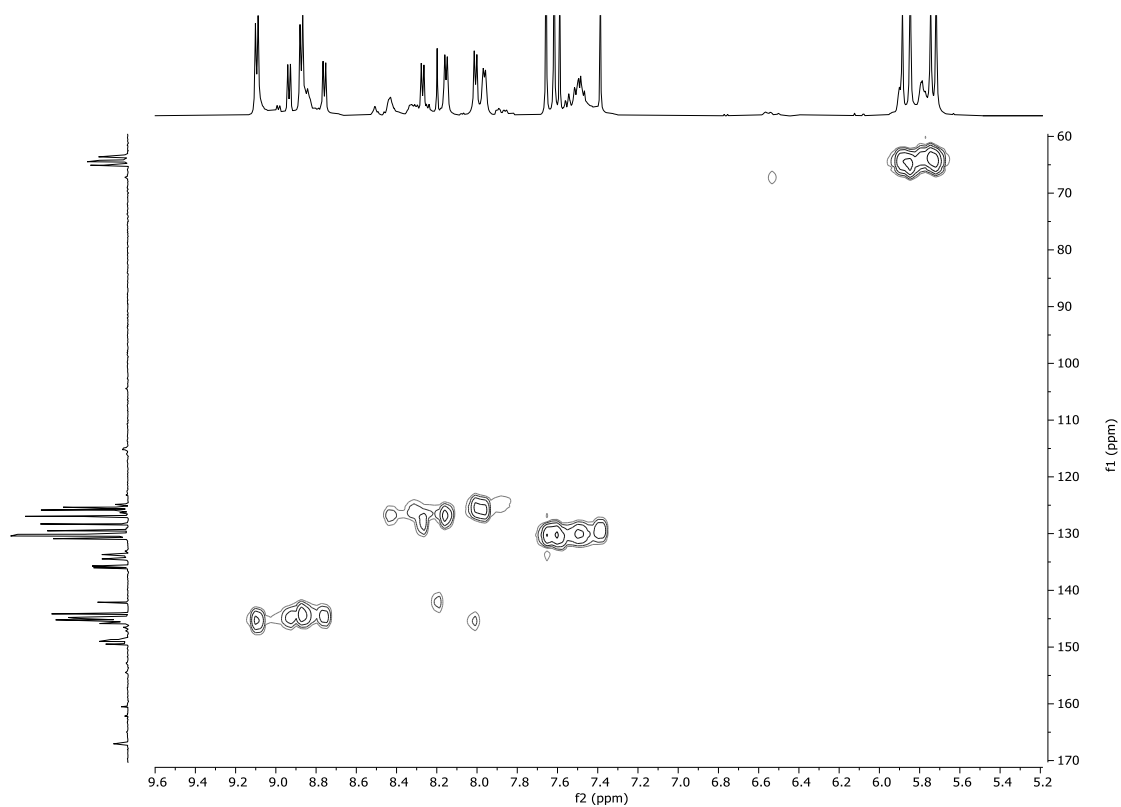


Ilustración 38. Espectro HSQC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **M1·4Cl**

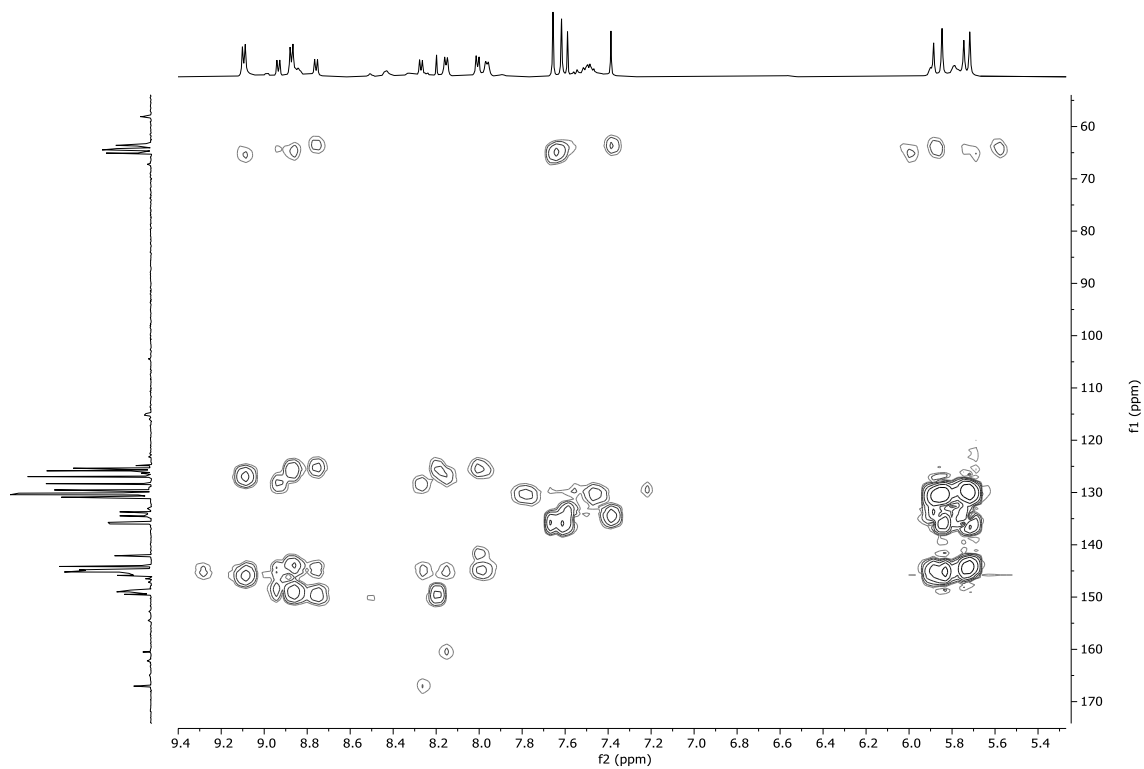


Ilustración 39. Espectro HMBC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **M1·4Cl**

- Compuesto **M2**·4PF₆

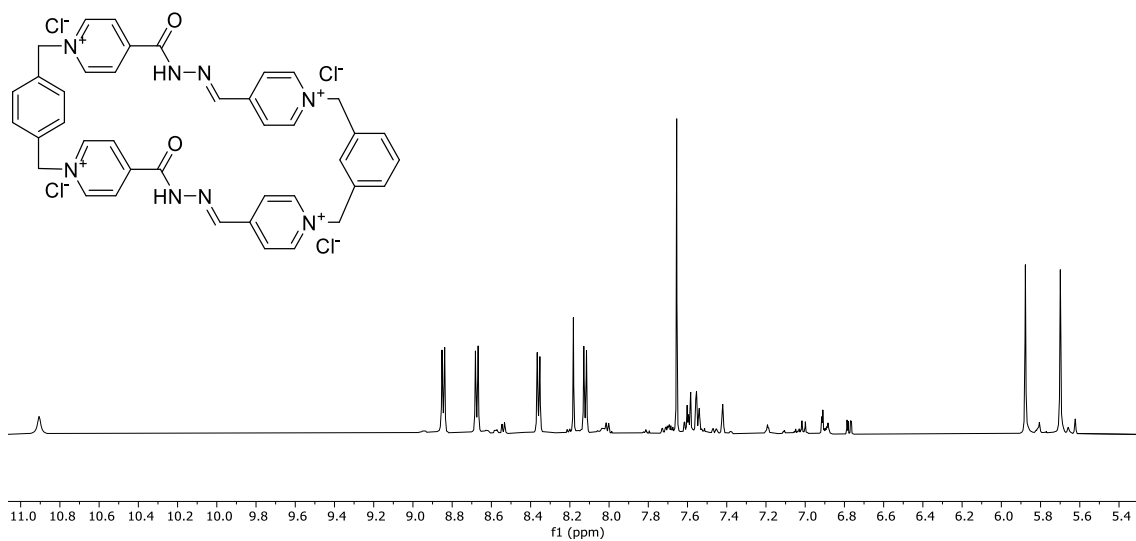


Ilustración 40. Espectro ¹H-RMN (CD₃CN, 500 MHz, 25°C) del **M2**·4PF₆

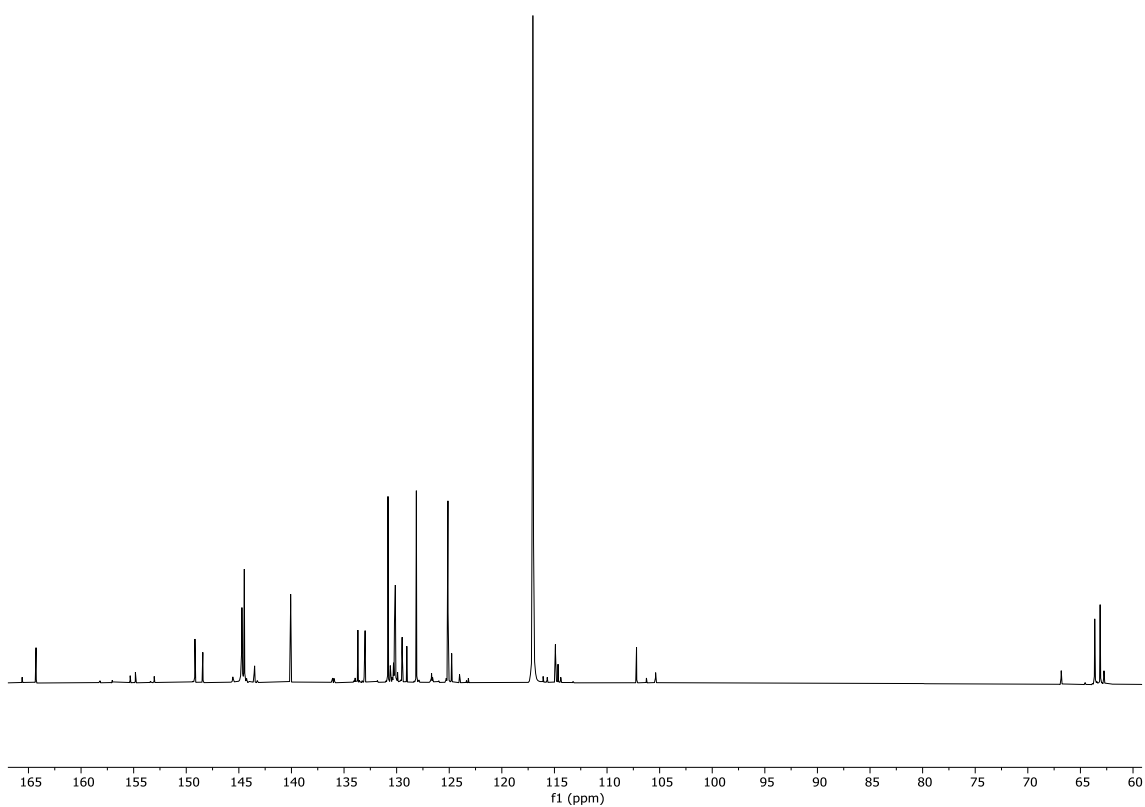


Ilustración 41. Espectro ¹³C-RMN (CD₃CN, 500 MHz, 25°C) del **M2**·4PF₆

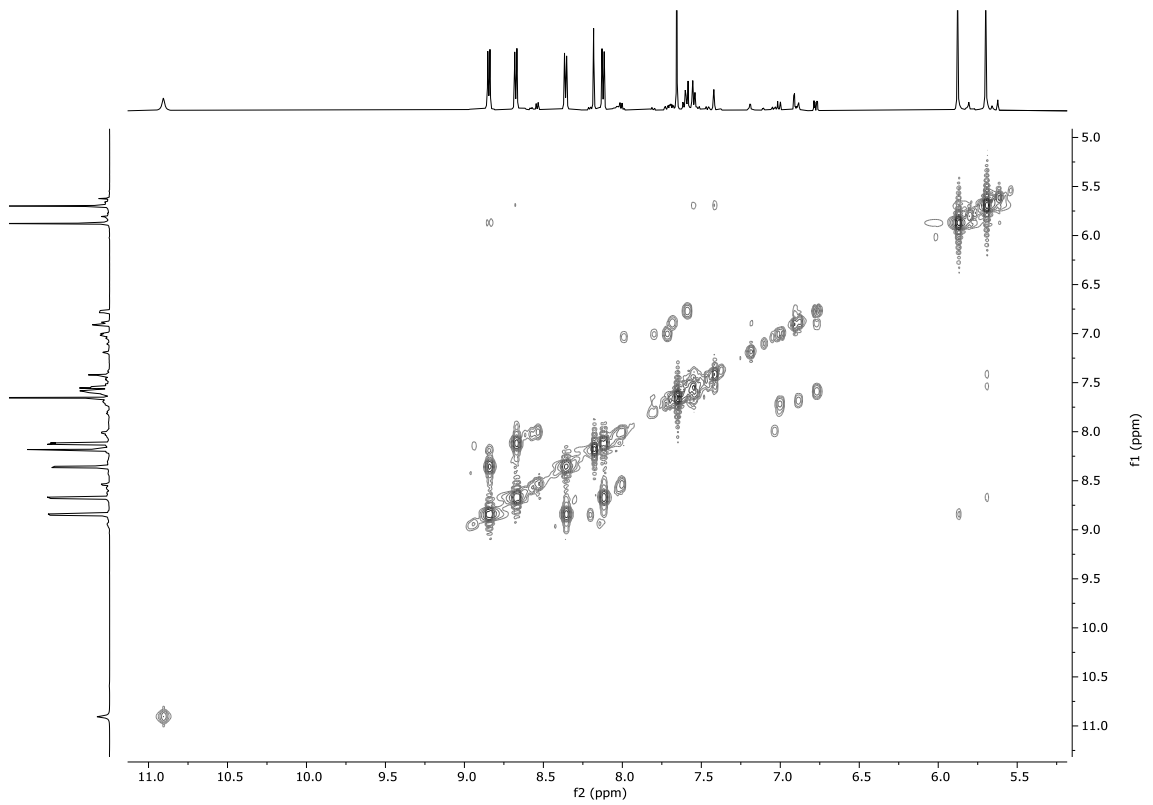


Ilustración 42. Espectro COSY (CD_3CN , 500 MHz, 25°C) del $M2 \cdot 4PF_6$

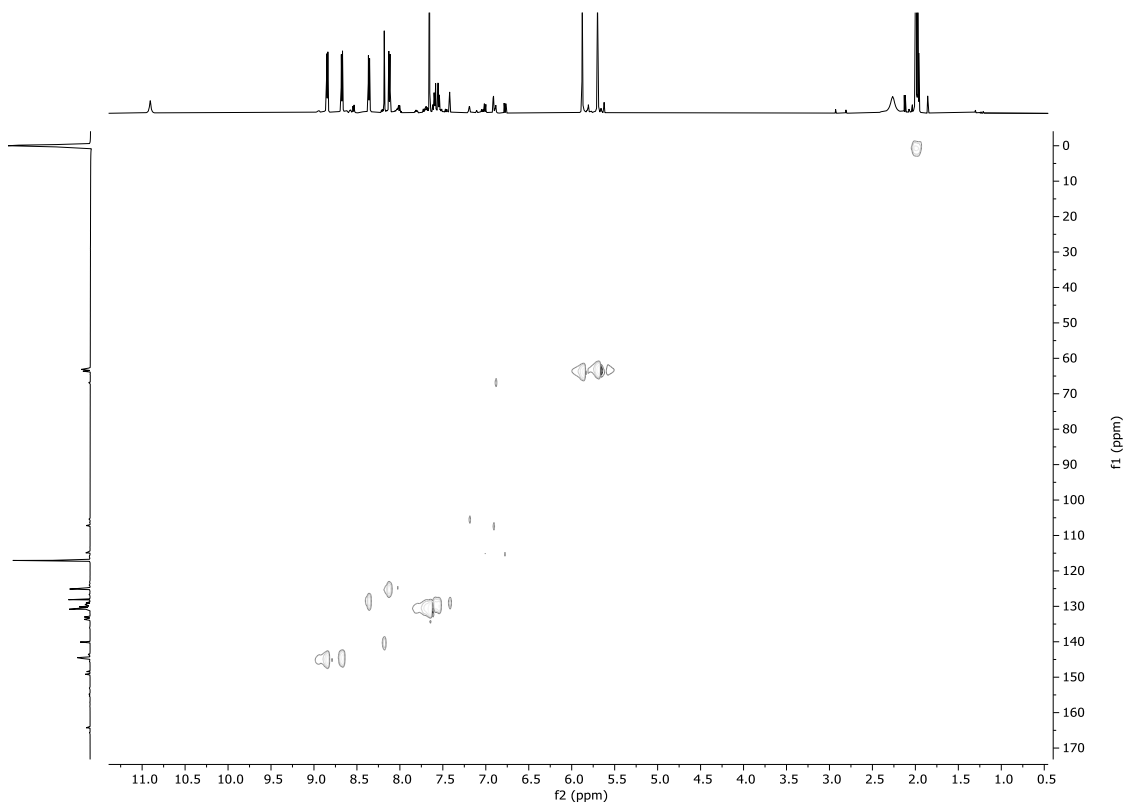


Ilustración 43. Espectro HSQC (CD_3CN , 500 MHz, 25°C) del $M2 \cdot 4PF_6$

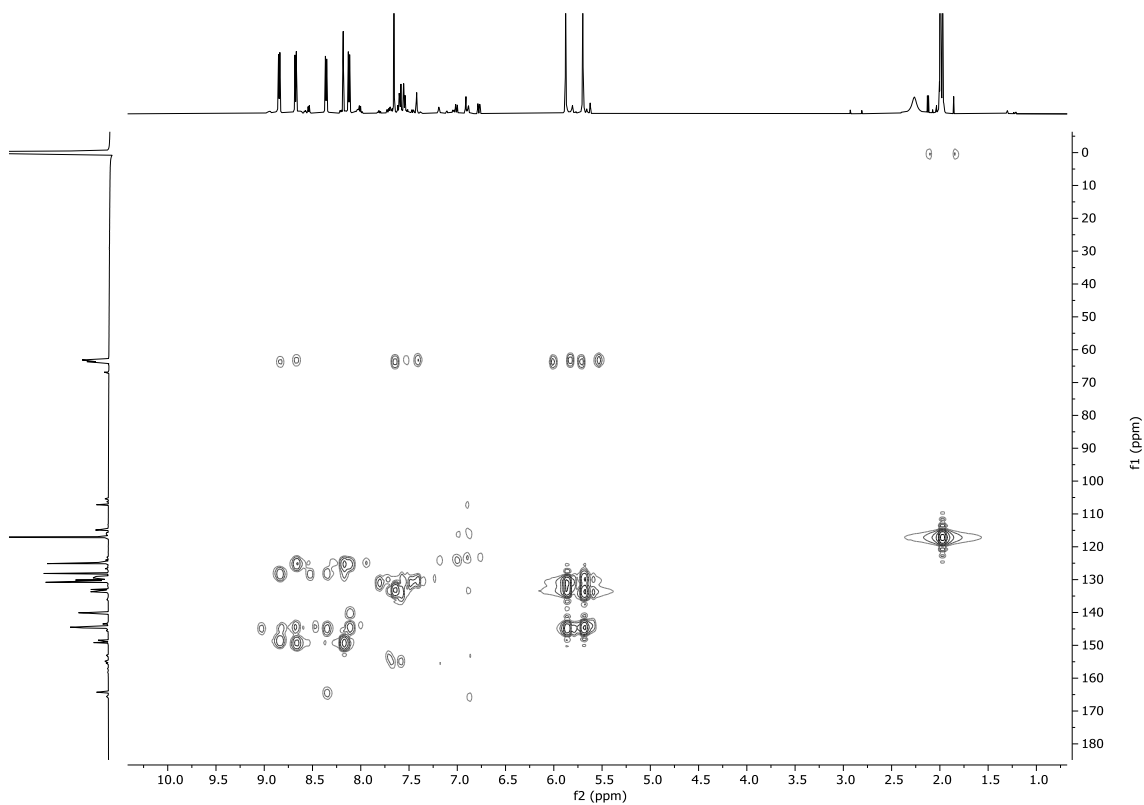


Ilustración 44. Espectro HMBC (CD_3CN , 500 MHz, 25°C) del **M2·4PF₆**

- Compuesto **M2·4Cl**

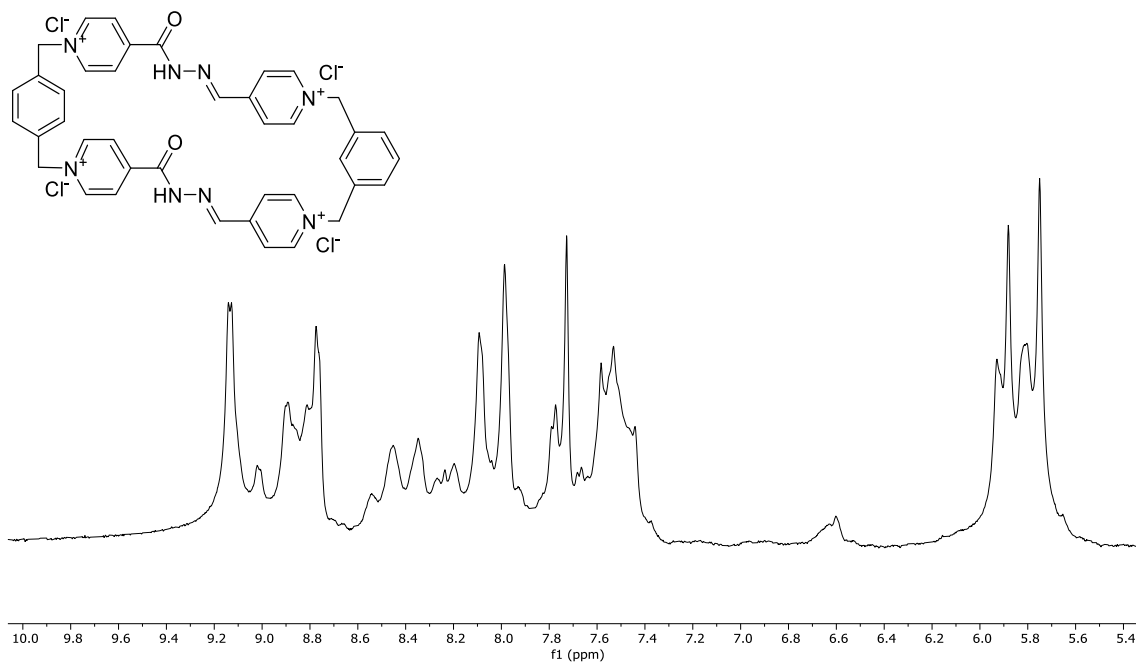


Ilustración 45. Espectro ^1H -RMN (D_2O , 500 MHz, 25°C) del **M2·4Cl**

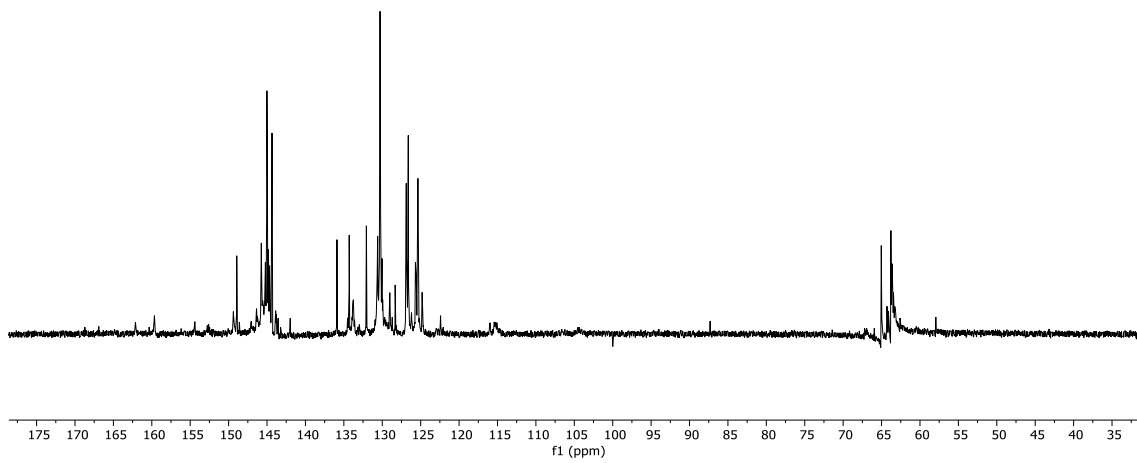


Ilustración 46. Espectro ^{13}C -RMN (D_2O , 500 MHz, 25°C) del $\text{M2}\cdot 4\text{Cl}$

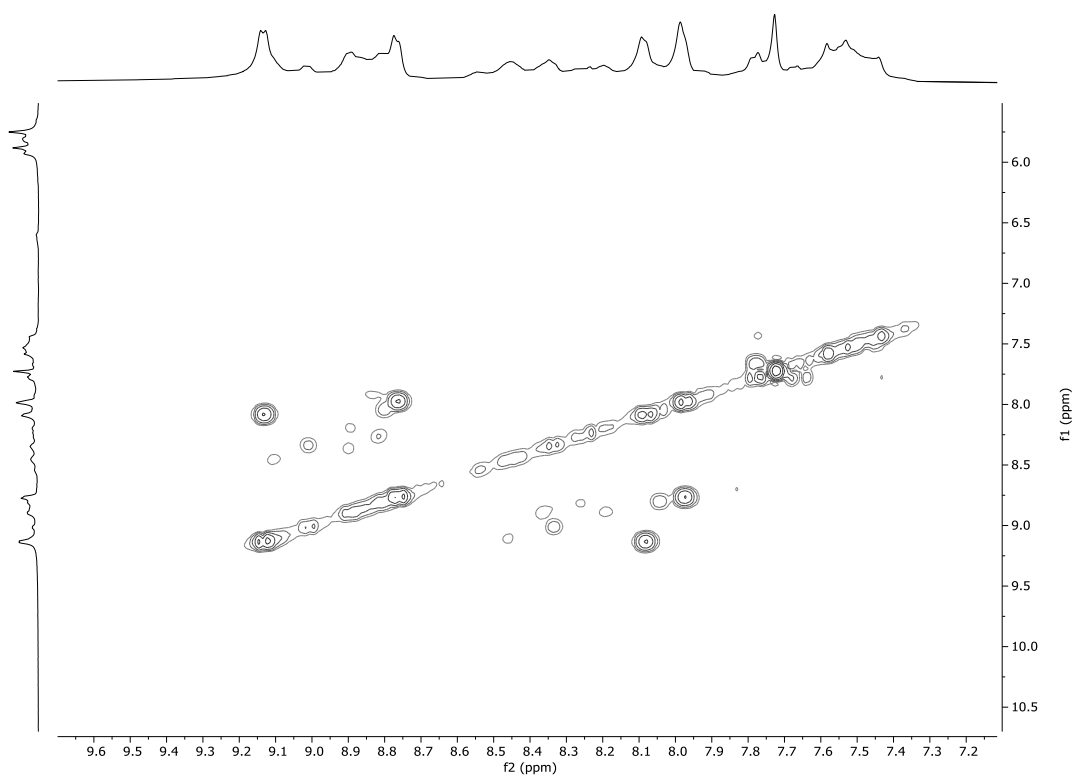


Ilustración 47. Espectro COSY (D_2O , 500 MHz, 25°C) del $\text{M2}\cdot 4\text{Cl}$

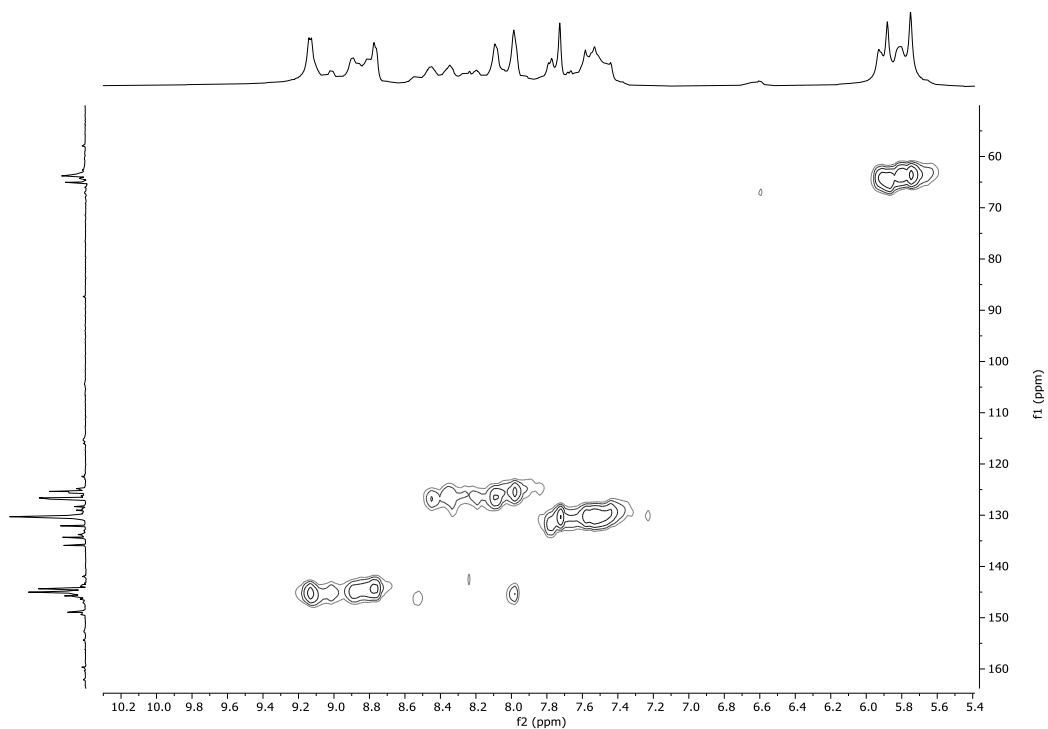


Ilustración 48. Espectro HSQC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del $M2 \cdot 4Cl$

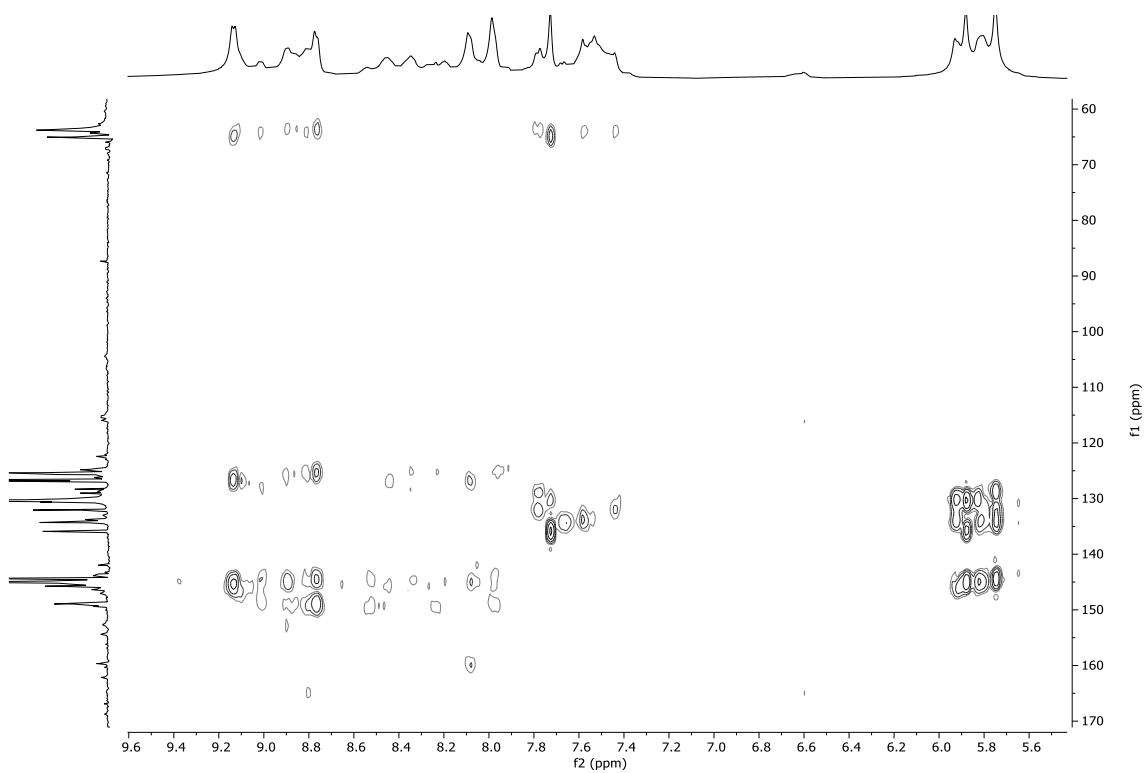


Ilustración 49. Espectro HMBC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del $M2 \cdot 4Cl$

