



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Química

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

*Aplicación de Compuestos de Metales de
Transición en Reconocimiento Molecular*

*Aplicación de Compostos de Metais de
Transición no Recoñecemento Molecular*

*Application of Transition Metal Compounds in
Molecular Recognition*

Directores: Dr. David Esteban Gómez
 Dr. Martín Regueiro Figueroa

JESSICA MARTÍNEZ GARCÍA

Curso: 2014/2015 – Convocatoria: Junio



Dr. **David Esteban Gómez, Profesor Titular de Universidad**, del Área de Química Inorgánica en la Facultad de Ciencias de la Universidad da Coruña, y Dr. Martín Regueiro Figueroa, **investigador doctor contratado** con cargo al proyecto de investigación estatal **CTQ2013-43423-P**.

CERTIFICAN:

Que el trabajo descrito en la presente memoria, titulado “**Aplicación de compuestos de metales de transición en reconocimiento molecular**”, fue realizado bajo su dirección por Dña. Jessica Martínez García y, una vez finalizado, autorizan su presentación como *Trabajo de Fin de Grado* para optar al Título de Graduada en Química por la Universidade da Coruña.

Y para que así conste, expiden y firman la presente certificación en A Coruña a 16 de junio de 2015.

Dr. David Esteban Gómez

Dr. Martín Regueiro Figueroa

Facultade de Ciencias

Campus da Zapateira, Rúa da Fraga nº 10, 15071, A Coruña

Agradecimientos

A mis dos tutores, al Dr. Martín Regueiro Figueroa y Dr. David Esteban Gómez por la confianza, el cariño y el apoyo que me han dado y por permitirme conocer el apasionante mundo de la investigación. Martín, muchas gracias por ayudarme y guiarme en todo momento, por traernos tu alegría al trabajo y por ser tan paciente. Como diría *un minion* en lenguaje banana: *Tank yu!*. *Tank yu* por el trato tan cercano y por hacerme sentir como una más del grupo. A David, darle las gracias por intentar buscar soluciones a los problemas, buscar alternativas y hacer posible que esto fuese adelante. A los dos, por todo lo que me habéis enseñado, por todas las horas de dedicación y esfuerzo y, por hacer posible que este trabajo saliese a flote: Gracias.

A Lara, mi compañera de clase, de laboratorio y gran amiga por todos estos años, por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles y, por todos esos momentos vividos tanto dentro como fuera de la facultad. Con todas las pequeñas anécdotas que acumulamos de todos estos años, nos da para escribir un libro. Gracias por ser tan buena compañera y amiga mi Lariña! También agradecer a Laura, que a pesar de no conocernos desde hace mucho, se ha convertido en un pilar importante en esta etapa final. Gracias a las dos, por todo el cariño que me habéis dado. Entre las tres, formamos el equipo perfecto.

También agradecer a los miembros del grupo de investigación: Marta, Isra y Rosa por su disponibilidad en los momentos de duda, y por su ayuda en el laboratorio cuando tenía dificultades. Rosa, gracias por todo el apoyo que me has dado y sobre todo por intentar tranquilizarme en los momentos más agobiantes.

A los otros grupos de investigación, gracias a todos por el ambiente tan agradable en la salita de ordenadores. Patry e Isma, el dúo perfecto con los que es imposible no reírte. Gracias por ese humor durante las 24h.

Agradecer a mi familia (mis padrinos, primas, primos, tios y abuelos) y amigos por el apoyo y la confianza en todo momento.

A mi madre por aguantarme, por apoyarme y por todo el cariño que me ha dado. Soy lo que soy gracias a ti!

Y finalmente, nombrar a mi padre, que empezó esta trayectoria conmigo pero no puedo terminarla. Simplemente darle las gracias por todo lo que me ha dado en la vida y por ser mi ejemplo a seguir.

A todos ellos muchísimas gracias.

Abreviaturas

ATR: Reflexión Total Atenuada (IR)

ciclam *cross-bridged*: 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecano

ciclen: 1,4,7,10-tetraazaciclodecano

DFT: Teoría del funcional de densidad

dmso-*d*₆: Dimetilsulfóxido deuterado

D₂O: Agua deuterada

ESI: Ionización por electrospray (espectrometría de masas)

FTIR: Transformada de Fourier (IR)

HMF: 5-hidroximetilfurfural

***I*:** fuerza iónica

IC: Índice de coordinación

IR: Infrarrojo

MOPS: Ácido 3-morfolino-propanosulfónico

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

TFA: ácido trifluoroacético

UV-vis: Ultravioleta visible

Índice

I. Resumen	1
I. Resumen.....	1
I. Abstract.....	2
II. Introducción y antecedentes	3
II.1 Química de coordinación de aniones y supramolecular	4
II.2 Estabilidad de los complejos receptor-sustrato.....	8
II.3 El enlace de hidrógeno y los ácidos fenilborónicos.....	10
II.4 La fructosa	13
III. Objetivo.....	15
IV. Parte experimental	17
IV.1 Disolventes y reactivos.....	18
IV.1.1 Disolventes empleados para la síntesis	18
IV.1.2 Disolventes empleados en espectroscopia de RMN.....	18
IV.1.3 Reactivos.....	18
IV.2. Cronograma	19
IV.3. Síntesis de los receptores L ¹ y L ² :.....	20
IV.3.1. Preparación del precursor P2:	20
IV.3.2. Obtención del receptor L ¹ :.....	21
IV.3.3. Obtención del receptor L ² :.....	23
IV.4. Síntesis de los complejos	25
IV.4.1. Complejos derivados de L ²	25
IV.5. Técnicas de caracterización	26
V. Resultados y discusiones.....	28
V.1. Síntesis y caracterización de los receptores.....	29
V.2. Estudios de interacción de los sistemas con fructosa.....	36
VI. Conclusiones.....	43
VII. Bibliografía.....	46

I. Resumen

En el presente proyecto se han preparado y caracterizado dos receptores macrocíclicos heteroditópicos, así como sus derivados metálicos de Ni^{II} y Zn^{II} . Todos los sistemas incorporan un grupo amidofenilborónico capaz de interactuar con grupos *cis*-diol presentes en azúcares. El estudio estructural en disolución acuosa realizado mediante técnicas espectroscópicas de RMN y electrónica de absorción, ha permitido realizar un seguimiento de la interacción entre el grupo fenilborónico con la D-fructosa. Se han determinado las constantes de asociación receptor:sustrato con todos los sistemas preparados y analizado el efecto que la presencia de iones de metales de la primera serie de transición (Ni^{II} y Zn^{II}) coordinados endocíclicamente puede tener sobre la capacidad del receptor a la hora de interactuar con el monosacárido.

Todo el estudio estructural ha estado apoyado en cálculos teóricos DFT que han permitido entender el comportamiento en disolución acuosa de los ligandos y sus complejos derivados, proporcionando información sobre la posible existencia de un efecto cooperativo entre los centros de enlace ácido fenilborónico y grupo amida durante el reconocimiento de la D-fructosa.

I. Resumo

No presente proxecto preparáronse e caracterizáronse dous receptores macrocíclicos heteroditópicos, así como os seus derivados de Ni^{II} e Zn^{II} . Todos os sistemas incorporan un grupo amidofenilborónico capaz de interactuar con grupos *cis*-diol presentes en azucres. O estudo estrutural en disolución acuosa realizado mediante técnicas espectroscópicas de RMN e electrónica de absorción, permitiron realizar o seguimiento da interacción entre o grupo fenilborónico coa D-fructosa. Determináronse as constantes de asociación receptor:substrato con todos os sistemas preparados e analizado o efecto que a presenza de ións de metais da primeira serie de transición (Ni^{II} y Zn^{II}) coordinados endocíclicamente pode ter sobre a capacidade do receptor a hora de interactuar co monosacárido.

Todo o estudo estrutural estivo apoiado en cálculos teóricos DFT que permitiron entender o comportamento en disolución acuosa dos ligandos e seus complexos derivados, ao proporcionar información sobre a posible existencia dun

efecto cooperativo entre os centros de enlace ácido fenilborónico e grupo amida durante o recoñecemento da D-fructosa.

I. Abstract

In this project two heteroditopic macrocyclic receptors and their metal complex with Ni^{II} and Zn^{II} have been prepared and characterized. All systems incorporate an amidephenylboronic group able to interact with the *cis*-diol groups present in sugars. A structural study in aqueous solution was performed by using NMR and electronic absorption spectroscopies, which allowed monitoring the interaction between the phenylboronic group and D-fructose. These studies provided the association constants for the recognition process for all systems. Furthermore, the coordination of Ni^{II} and Zn^{II} to the receptors has also been investigated in order to understand how complexation affects to the ability of the receptor to interact with the monosaccharide.

The structural study has been supported by theoretical DFT calculations, which provided useful insight on the behavior of the ligands and their complexes in aqueous solution. The results also provide information about a cooperative binding effect involving the phenylboronic acid and the amide group during the recognition of D-fructose.

II. Introducción y antecedentes

II.1 Química de coordinación de aniones y supramolecular

En 1913 Alfred Werner recibía el premio Nobel de Química “*en reconocimiento a sus trabajos sobre el enlace de los átomos en las moléculas, que han arrojado nueva luz sobre investigaciones anteriores y han abierto nuevos campos en la investigación, especialmente en la química inorgánica*”.^[1] Sus estudios sentaron las bases de lo que hoy se conoce como la Química de la Coordinación, ciencia que a posteriori se revelaría como una aportación fundamental para el estudio estereoquímico de compuestos orgánicos.^[2]

Según Werner se puede definir un compuesto de coordinación como “*una molécula (neutra o iónica) que contiene un átomo central, generalmente un metal, unido a un conjunto de átomos o grupos de átomos, denominados ligandos*” y se denomina **átomo dador** al átomo del ligando que se une directamente al átomo central.

Utilizando las herramientas de la época, espectroscopias de absorción o emisión electrónica y de infrarrojo, las resonancias magnética nuclear y paramagnética electrónica, o la difracción de rayos X de monocristal, propuso la existencia de dos tipos de valencia para el átomo central: la primaria, también llamada ionizable (*hauptvalenz*), y la secundaria, o no ionizable (*nebenvalenz*), que hoy en día se denominan estado de oxidación e índice de coordinación, respectivamente.^[3] Además, postuló que todo elemento tiende a satisfacer ambas valencias, lo que supone un índice de coordinación fijo o variable (número de átomos dadores unidos al átomo central) para un elemento determinado en un estado de oxidación concreto.

La tercera idea desarrollada por Werner profundiza en el concepto de valencia secundaria y define la disposición espacial que adoptan los ligandos (siguiendo la terminología propuesta por Stock en 1917)^[4] en torno al ión metálico, lo que actualmente se conoce como **poliedro de coordinación**.

En 1938 Gilbert Newton Lewis^[5] propuso una definición de ácido y base que, a diferencia de otras anteriores, como la de Arrhenius o la de Brønsted y Lowry, extiende el término “ácido” a iones metálicos. Según Lewis, una base es un dador de electrones, mientras que un ácido es un aceptor de electrones, y el producto que resulta de la reacción de un ácido y una base de Lewis se denomina aducto o complejo.^[6] De una manera simple, se puede considerar que cada átomo dador presente en un ligando dona un par de electrones a un orbital vacante del metal formando un enlace covalente coordinado.

Cinco décadas después de que Werner propusiera su modelo, base de la Química de Coordinación de iones de metales de transición, Park y Simmons descubrieron que los catapinandos bicíclicos diprotonados^[7] eran capaces de encapsular iones haluro merced al establecimiento de interacciones de enlace de hidrógeno, lo que significó el nacimiento de una nueva y prometedora área, la Química de la Coordinación de Aniones. Los trabajos de Lehn y colaboradores con macrotricclos, publicados a mediados de los años setenta,^[8] supusieron un impulso a la incipiente área, si bien no fue hasta mediados de los ochenta cuando ganó popularidad.^[9]

Al igual que en la Química de Coordinación clásica, en la Química de Coordinación de Aniones es posible definir una doble valencia: la primaria corresponde a la carga negativa del anión, y la secundaria viene dada por el número de interacciones con centros de enlace (frecuentemente enlaces de hidrógeno) que establecen el anión con el ligando. De la misma forma, la tendencia de los ligandos a disponerse simétricamente respecto al centro metálico para generar un poliedro de coordinación, se observa con bastante frecuencia para aniones, y existen también similitudes en lo que respecta a: geometrías e índices de coordinación, interacciones múltiples con los centros de enlace que posee el ligando (equivalente a la formación de anillos quelatos en coordinación clásica). Por otra parte, mientras que en la química de coordinación de Werner se define “ligando” como una base de Lewis que dona un par (o pares) de electrones al ión metálico a través de un enlace covalente dativo, en la química de coordinación de aniones se da el proceso inverso, siendo el anión el que dona un par electrónico a un átomo de hidrógeno del ligando, lo que da lugar a la formación de un enlace de hidrógeno (**Figura II.1**). Por tanto, el término “ligando” se refiere a la capacidad del receptor para actuar como ácido de Lewis, y el término “coordinación” hace referencia a la formación de enlaces de hidrógeno.

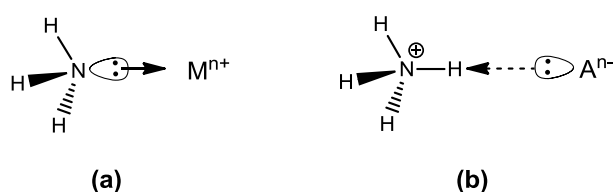


Figura II.1 Comparación entre enlace covalente dativo en la química de coordinación clásica **(a)** e interacción de enlace de hidrógeno en la química de coordinación aniónica **(b)**.

La Química de la Coordinación de Aniones entronca con la llamada **Química Supramolecular**.^[10,11] Fue Jean Marie Lehn (Premio Nobel de Química en 1987, junto con Charles J. Pedersen y Donald J. Cram, precisamente por sus estudios en esta

área) el que acuñó el término con el fin de diferenciar la química molecular (química del enlace covalente), de la química que se ocupa del estudio de entidades organizadas que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas por fuerzas intermoleculares débiles o interacciones de enlace no covalente: interacciones electrostáticas, enlace de halógeno, interacciones “ π -stacking”, fuerzas de van der Waals, efecto hidrofóbico, enlace de hidrógeno, entre las que destaca especialmente ésta última como fuerza de interacción atractiva direccional.

La Química Supramolecular tiene su origen en las ideas de Paul Ehrlich sobre los receptores, de Alfred Werner sobre la Química de la Coordinación y de Emil Fischer sobre el *reconocimiento molecular* y el *autoensamblaje*. El **reconocimiento molecular** se basa en la complementariedad entre receptor y sustrato. Su mecanismo ha sido descrito por Fisher como el principio de “*la llave y la cerradura*” para ejemplificar visualmente como las dimensiones y la forma del receptor y sustrato son un reflejo de la complementariedad entre sus formas tridimensionales. Naturalmente, estos no son los únicos factores que influyen en la selectividad del reconocimiento y la estabilidad de los aductos formados. Es necesario tener en cuenta la naturaleza de los centros de enlace presentes en las estructuras, tanto del receptor como del sustrato, así como su número y disposición espacial. El **autoensamblaje** se define como la generación espontánea de una arquitectura molecular bien definida a partir de unos fragmentos que se unen entre sí para dar una estructura más compleja. Para que esto sea posible, los fragmentos que se unen deben de complementarse perfectamente tanto en el número como en la orientación de los átomos a través de los cuales se establece la interacción, de modo que los átomos dadores coincidan frente a los aceptores sin necesidad de forzar la estructura de los fragmentos. De esta manera, la interacción entre receptor y sustrato se verá favorecida desde el punto de vista cinético y termodinámico frente a otras posibles reacciones competidoras.

Los componentes de una entidad supramolecular se denominan *sustrato* y *receptor molecular*. El término **sustrato** se refiere a cualquier catión, molécula neutra o anión de naturaleza orgánica o inorgánica con centros de enlace divergentes que puede formar complejos con receptores químicamente afines. En su momento, en la Química de Coordinación Clásica el concepto sustrato se asoció a un catión metálico que actúa como ácido de Lewis y que puede unirse a un ligando que se comporta como base de Lewis mediante un enlace covalente dativo, pero como se comentó anteriormente, en la década de los setenta el concepto se amplió y empezaron a considerarse también como sustratos tanto aniones^[12-14] como cationes moleculares^{[15-}

^{18]} o incluso moléculas neutras.^[19,20] Por su parte, se considera **receptor molecular** a una macromolécula o agregado (de origen natural o sintético) que posee posiciones o centros de enlace convergentes con los que poder establecer algún tipo de interacción múltiple con un sustrato.

A día de hoy la complejidad de los diferentes ligandos diseñados y utilizados dentro de la Química de la Coordinación dificulta establecer una posible clasificación de los mismos en función de su topología (Fritz Vögtle^[21]). Podemos decir que éstos se caracterizan por su carga y por el número de átomos dadores directamente unidos al átomo central a través de enlaces coordinados (**denticidad**), pudiendo ser aniónicos o neutros según el primer criterio y mono o polidentados según el segundo. Y atendiendo a su forma de unión al átomo central (**funcionalidad**) podrían también ser clasificados como terminales, puente o quelatantes (**Figura II.2**).

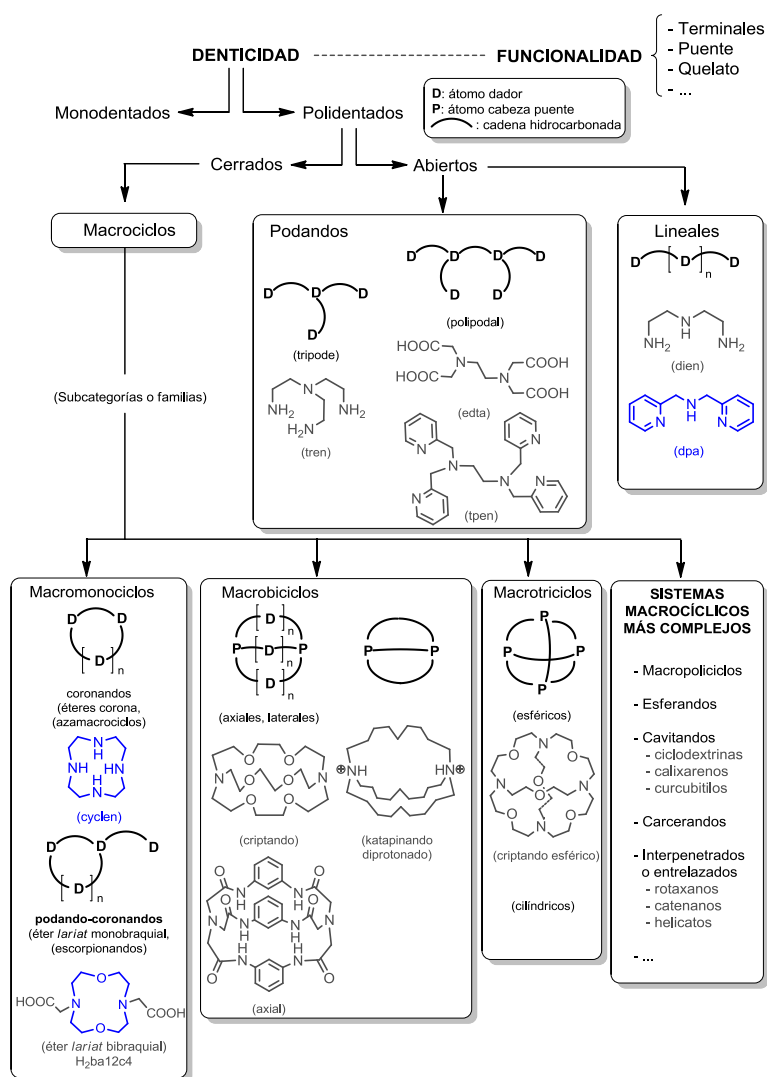


Figura II.2 Criterios de clasificación y algunos ejemplos de ligandos polidentados empleados en la Química de Coordinación en función de su estructura tridimensional.

Podemos establecer una división entre los receptores en función de su capacidad para reconocer diferentes sustratos pudiendo, por ejemplo, llegar a diseñar receptores capaces de reconocer a más de un sustrato (de forma simultánea o independiente en función de un estímulo externo). Cuando el receptor es capaz de reconocer dos sustratos de la misma naturaleza hablamos de receptores **homoditópicos**, mientras que cuando pueden reconocer dos sustratos diferentes reciben el nombre de receptores **heteroditópicos**. El empleo de estos últimos es una aproximación que han utilizado diferentes autores en el reconocimiento selectivo de sales metálicas o para promover la implicación del centro metálico en el reconocimiento de diferentes sustratos aprovechando sus propiedades coordinativas y la existencia de posiciones de coordinación vacantes en su poliedro de coordinación (**Figura II.3**).^[22,23]

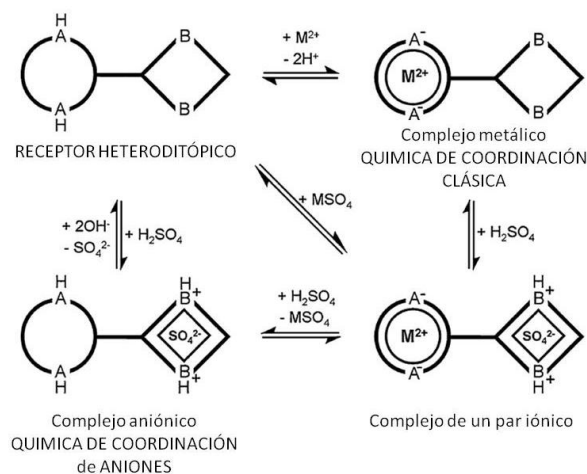


Figura II.3 Modos de actuación de un receptor heteroditópico frente a diferentes sustratos en función del pH del medio.

II.2 Estabilidad de los complejos receptor-sustrato

La fortaleza de la interacción que se establece entre receptor y sustrato depende de varios factores como:

- La complementariedad estérica y de interacción (relacionadas con la arquitectura del receptor y su mejor adaptación a la geometría del sustrato y naturaleza de los centros de enlace que este posee).
- La posible interacción con más de un sitio de enlace (multitopicidad y efecto cooperativo entre los diferentes centros de enlace en el reconocimiento de un sustrato).
- Los efectos del disolvente (competitividad del medio).

Es frecuente la introducción de centros de enlace de diferente naturaleza (multitopidad) con el fin de promover un efecto cooperativo entre las posibles interacciones electrostáticas, de enlace de hidrógeno y/o enlace covalente que puedan llegar a producirse. Esta multitopidad permite que en ocasiones los centros de enlace cooperen en el reconocimiento observándose un aumento de la selectividad que generalmente se traduce en constantes de asociación elevadas para el equilibrio que describe la formación de un complejo. En el caso de complejo de Werner, la complejación de ión metálico (ácido de Lewis), por un único ligando monodentado neutro, L (base de Lewis) para dar lugar a un complejo de estequiometría 1:1 (M:L) se puede representar mediante el equilibrio aparente en el que se ignora la presencia del disolvente :



En el caso de existir equilibrios entre especies de diferente estequiometría sería posible determinar las correspondientes constantes de asociación por etapas ($K_1, K_2 \dots K_m$) o global para cada estequiometría ($\beta_1 = K_1, \beta_2 = K_1 \cdot K_2, \beta_m = K_1 \cdot K_2 \dots K_m$) donde m es el número máximo de equilibrios que se pueden establecer entre las diferentes especies.

Estos equilibrios son trasladables a la Química de Coordinación de Aniones y Química Supramolecular, para las que es posible determinar las constantes de asociación por etapas o globales simplemente reemplazando en las expresiones la especie M^{n+} por una especie genérica S (sustrato).

La formación de los complejos puede ser monitorizada por diferentes técnicas, la más común de las cuales es la resonancia magnética nuclear, bien de protón, bien de otros núcleos: ^{13}C , ^{15}N , ^7Li , ^{23}Na , ^{113}Cd , ^{207}Pb ... Otras técnicas de estudio útiles para este propósito son las espectroscopias de absorción o emisión electrónica, la calorimetría, métodos electroquímicos y potenciométricos (pH), entre otras. Se pueden distinguir hasta treinta técnicas diferentes que nos permiten calcular las constantes de estabilidad,^[24] y cada una de ellas se adapta a las propiedades o limitaciones del sistema. Generalmente, la adición de un sustrato a la disolución de ligando afectará a alguna de sus propiedades (ópticas, electrónicas, ácido-base ...) cuya monitorización permite generar una curva de valoración que posteriormente es analizada mediante una regresión no lineal con el fin de determinar la constante de asociación que relaciona al receptor y al sustrato. En el presente Trabajo de Fin de Grado se ha empleado la **espectroscopia electrónica de absorción**, y analizado las

modificaciones que sufre el espectro de absorción de los receptores a medida que se añaden cantidades crecientes del sustrato, a fin de obtener los perfiles de valoración para cada uno de los sistemas objeto de estudio.

II.3 El enlace de hidrógeno y los ácidos fenilborónicos

Como se ha citado anteriormente, el reconocimiento de un sustrato por parte de un receptor se puede producir a través de una amplia gama de interacciones de diferente naturaleza y, entre ellas, mencionaremos aquellas presentes en los sistemas empleados en el presente trabajo asociados a la presencia de los grupos funcionales amida y ácido fenilborónico, el enlace de hidrógeno y la formación reversible de ésteres fenilborónicos con grupos *cis*-diol, respectivamente.

En un **enlace de hidrógeno** clásico $D-H\cdots A$, el grupo polarizable $D^{\delta-}-H^{\delta+}$ recibe el nombre de grupo *dador* (dador de protón, donde $D = O, N$, halógeno) mientras que el átomo electronegativo $A^{\delta-}$ recibe el nombre de grupo *aceptor* (aceptor de protón, donde $A = O, N, S$, haluros, etc). En un enlace de hidrógeno simple, el grupo *dador* interacciona con un único *aceptor*, si bien existen otras posibles combinaciones tal y como se recoge en la **(Figura II.4.)**

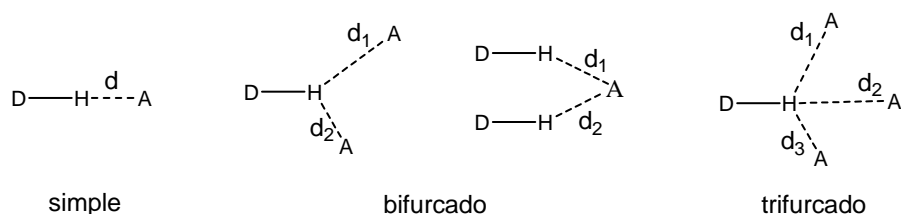


Figura II.4 Tipos de enlace de hidrógeno.

La fortaleza de un enlace de hidrógeno está directamente relacionada con el valor de la distancia de contacto ($D-H\cdots A$), d , y del ángulo ($D-H-A$), que dependen no sólo de la naturaleza de los grupos $D-H$ y A implicados, sino también de la presencia de otros enlaces de hidrógeno que interaccionen con el átomo aceptor A del sustrato o procesos competitivos con el disolvente empleado. Así podemos encontrarnos con interacciones que son tan fuertes como un enlace covalente o tan débiles como una interacción de Van der Waals ($0,2 - 40 \text{ kcal mol}^{-1}$). Según la terminología utilizada por Jeffrey^[25], el enlace de hidrógeno posee una fortaleza intermedia (o *normal*) cuando su fortaleza es equiparable a la presente entre moléculas de agua o en carbohidratos con valores de entre $4-15 \text{ kcal mol}^{-1}$. Enlaces de hidrógeno con valores superiores o

inferiores a los de este intervalo pueden ser considerados como *fuertes* o *débiles* respectivamente. Algunas de las propiedades generales de estas categorías están recogidas en la **tabla II.1**, si bien es necesario recalcar que no existen valores límite restrictivos entre las mismas.

Tabla II.1 Propiedades generales de las diferentes categorías de enlace de hidrógeno.

	Fuerte	Normal	Débil
Tipo de interacción	Prevalentemente covalente	Prevalentemente electrostática	Electrostática/dispersión
Longitud del enlace [Å] <i>H---A</i>	1,2-1,5	1,5-2,2	>2,2
Alargamiento [Å] de <i>D-H</i>	0,08-0,25	0,02-0,08	<0,02
<i>D-H</i> vs <i>H---A</i>	<i>D-H</i> ≈ <i>H---A</i>	<i>D-H</i> < <i>H---A</i>	<i>D-H</i> << <i>H---A</i>
<i>H---A</i> [Å]	2,2-2,5	2,5-3,2	>3,2
Direccionalidad	Fuerte	Media	Débil
Ángulo de enlace [°]	170-180	>130	>90
Energía del enlace [kcal mol ⁻¹]	15-40	4-15	<4
Desplazamiento de IR relativo a Δ_{VDH} [cm ⁻¹]	25%	10-25%	<10%
Desplazamiento a campo bajo ¹ H-RMN [ppm]	14-22	<14	-

Entre las diferentes técnicas utilizadas para el estudio del enlace de hidrógeno las más recurrentes son las espectroscopias de IR y RMN. La espectroscopia de IR en estado sólido permite comprobar como la formación de un enlace de hidrógeno modifica los modos vibracionales de los grupos funcionales implicados de diferentes modos. En el caso del grupo dador *D-H*, la banda de tensión se desplaza a valores de frecuencia menores respecto al valor observado en el receptor libre, observándose normalmente un aumento de la intensidad de la señal y un ensanchamiento de la banda. En la espectroscopia de RMN, sin duda el núcleo más empleado es el ¹H. En ella, la formación del enlace de hidrógeno se traduce en un desplazamiento de la señal del protón del grupo dador (*D-H*) a campo bajo (se desapantalla) como consecuencia de la disminución de la densidad electrónica entorno al protón. En ambas técnicas, el grado de desplazamiento observado puede ayudarnos a cuantificar la fortaleza del enlace de hidrógeno o dar una idea de la distancia de enlace.^[26]

Los **ácidos fenilborónicos** constituyen un fragmento altamente selectivo y direccional utilizado en el reconocimiento de monosacáridos^[27] y catecolaminas,^[28] si bien es también conocida su capacidad para interactuar con otros sustratos como ácidos dicarboxílicos,^[29] ácidos α -hidroxicarboxílicos^[30] o dioles^[31] de forma rápida y reversible formando ésteres borónicos en medio acuoso o incluso con aniones de muy diferente naturaleza como pueden ser el cianuro,^[32] fluoruro,^[33] etc.

Desde el punto de vista del reconocimiento molecular este tipo de interacción es particularmente interesante debido a que:

- Se trata de una interacción de tipo *reversible*, lo cual nos asegura que el sistema siempre evolucionará hacia la estructura termodinámicamente más estable descartando las posibles conformaciones de mayor energía.
- Es una interacción *covalente y direccional*, por lo que, además de una fuerte interacción, es de esperar, que exista una buena selectividad frente a las geometrías de diferentes sustratos.
- Su reactividad *depende del pH* del medio, siendo las cinéticas de formación del aducto más rápidas en medio básico, cuando el boro está en su forma tetraédrica.^[34]

La interacción más común es aquella en la que 1,2- y 1,3-dioles forman anillos quelatos de cinco y seis miembros, respectivamente (**Figura II.5**)

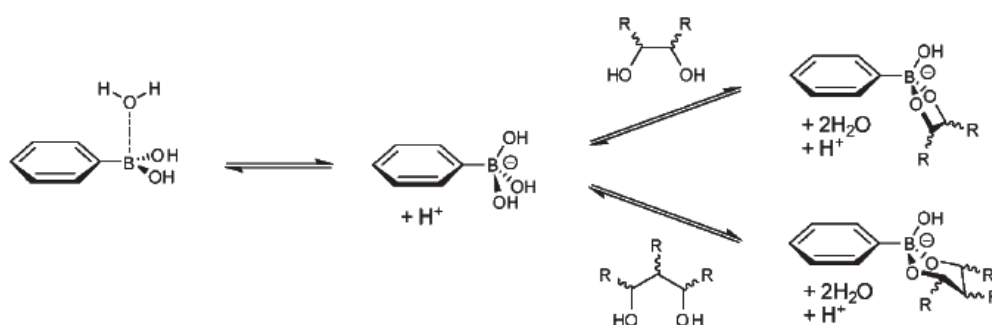


Figura II.5 Interacción del anión fenilboronato con 1,2- y 1,3- dioles para formar los aductos diol-fenilboronato con quelatos de cinco y seis miembros respectivamente.

La técnica de determinación estructural de uso más frecuente en el estudio de este tipo de interacción es la espectroscopia de RMN y entre los núclidos más utilizados en esta técnica destacar el ^1H , ^{13}C , ^{11}B y ^{19}F , si bien, la espectroscopia

electrónica de absorción es ampliamente utilizada aprovechando las variaciones en la distribución electrónica asociadas a cambios de hibridación sobre el átomo de B (sp^3 a sp^2 , y viceversa) deslocalizado sobre un grupo cromóforo presente en el esqueleto del receptor.

Desde hace años se han realizado numerosos esfuerzos en el desarrollo de sensores para azúcares que funcionen en agua y bajo condiciones fisiológicas, ya que la cuantificación de sacáridos *in vivo* constituye uno de los campos más importantes dentro del diagnóstico clínico, donde el objetivo principal es la monitorización continua y no invasiva de este tipo de sustratos como, por ejemplo, el control de los niveles de glucosa en sangre para la detección de enfermedades como la hipoglucemia o la diabetes *mellitus*.^[35,36] Muchas de las aproximaciones sintéticas incluyen la incorporación de fragmentos fenilborónicos para su interacción con los grupos *cis*-diol presentes en las moléculas de glucosa y fructosa.

II.4 La fructosa

La fructosa es el principal azúcar presente de forma natural en multitud de alimentos como fruta, hortalizas o la miel. Éste es un monosacárido que unido a la glucosa forma un disacárido denominado sacarosa, comúnmente conocida como azúcar común. En disolución acuosa, la fructosa está en un equilibrio anomérico con 4 compuestos cíclicos: con las formas α y β -furanosa y α y β -piranosa (**Figura II.6**). Se ha demostrado que la interacción entre los aniones boratos con la β -D-fructopiranososa es poco eficaz a pesar de estar en una mayor proporción, afectando así a la estabilidad del éster borónico formado. En cambio, la interacción con la β -D-fructofuranosa es mucho más fuerte debido a la disposición de los grupos *cis*-1,2-dioles, organizados de forma ideal para la formación de los ésteres borónicos. Lo mismo le sucede a la molécula de glucosa, aunque cabe destacar que la proporción de β -furanosa en este caso es de un 0.14% dando lugar a una interacción con los ácidos borónicos mucho más débil. En dmsO, las proporciones de cada tautómero varían. En este medio, la β -D-fructofuranosa está en mayor proporción que la β -D-fructopiranososa, situación contraria a la observada en medio acuoso, debido a la estabilidad adicional que proporcionan los enlaces de hidrógeno intramoleculares en conformación de β -furanosa en dmsO.^[37]

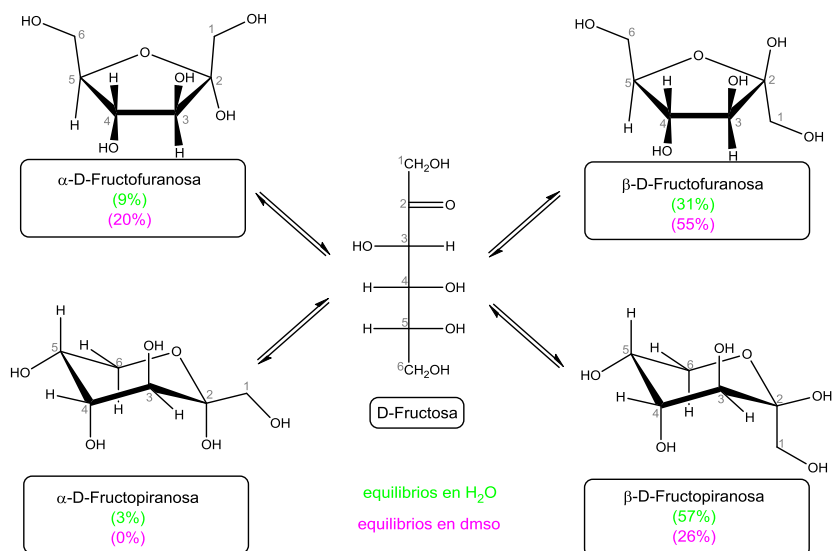
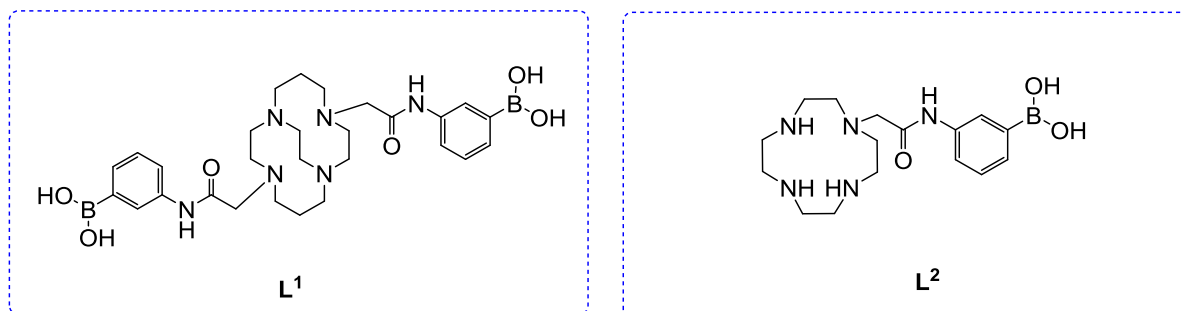


Figura II.6 Interacción del anión fenilboronato con 1,2- y 1,3- dioles para formar los aductos diol-fenilboronato con quelatos de cinco y seis miembros respectivamente.

III. Objetivo

El objetivo del presente Trabajo de Fin de Grado ha sido el de estudiar la interacción que los receptores heteroditópicos amidofenilborónicos L^1 y L^2 establecen con un monosacárido (fructosa) y analizar el efecto que la presencia de iones metales de la primera serie de transición (Zn^{II} y Ni^{II}) puede tener sobre la capacidad del receptor L^2 a la hora de interactuar con el mismo sustrato.



El trabajo puede dividirse en dos bloques:

- El primero, la síntesis y caracterización de ambos receptores y de los complejos derivados de L^2 mediante las técnicas habituales que incluyen, entre otras: análisis elemental, espectroscopia RMN (1H y ^{13}C), espectroscopia vibracional IR y espectrometría de masas (ESI).

- El segundo, el estudio de la interacción en disolución de los sistemas preparados con la fructosa. Este estudio incluye, por un lado, la determinación de las constantes de asociación en disolución acuosa de ambos receptores y de los complejos derivados de L^2 con la fructosa, y por otro, el estudio estructural en disolución de la asociación mediante espectroscopia de RMN 1H en medio acuoso y disolución en $dmsO-d_6$.

El estudio estructural en disolución estuvo apoyado en cálculos teóricos DFT a fin de proponer la especie más estable en disolución acuosa para los diferentes sistemas y proponer el modo de interacción receptor-sustrato, tanto en ausencia, como en presencia de los iones metálicos Zn^{II} y Ni^{II} (receptor L^2).

IV. Parte experimental

IV.1 Disolventes y reactivos

IV.1.1 Disolventes empleados para la síntesis

Disolventes	Casa Comercial
Acetonitrilo, 99.7% , PS	Panreac
Tetrahidrofurano seco (máx 0.0075% agua) estabilizado con ~300ppm de BHT DS-ACS	Panreac
Diclorometano, 99.8% estabilizado con 20ppm de amileno	Panreac
Ácido trifluoroacético, 99%	Sigma Aldrich
2-propanol, 99.5%	Sigma Aldrich
Cloroformo, 99.8% estabilizado con ~50 ppm de amileno, PS	Panreac
Éter dietílico, 99,7 % estabilizado con ~ 6 ppm de BHT, PS	Panreac
Ácido clorhídrico, 37%, QP	Panreac
Agua miliQ	

IV.1.2 Disolventes empleados en espectroscopia de RMN.

Disolventes	Casa Comercial
Agua deuterada, 99.9%	Euriso-top
Dimetilsulfóxido-D ₆ , 99.8%D, H ₂ O<0.02%	Euriso-top
Cloroformo deuterado, 99.9%	Euriso-top

IV.1.3 Reactivos

Reactivos	Casa Comercial
Ácido 3-aminofenilborónico monohidratado	Sigma-Aldrich
Etilenglicol, 99%, PS	Panreac
Cloruro de cloroacetilo, ≥ 99 %	Fluka analytical
Cyclam cross-bridged, 99%	CheMatech
Ioduro potásico	Panreac
Trietilamina, ≥ 99 %	Sigma-Aldrich
N, N-diisopropiletilamina, ≥ 99 %	Sigma-Aldrich
Cloruro de zinc, ≥98%	Fluka analytical
Trifluorometanosulfonato de zinc (II)	Sigma-Aldrich
Hidróxido sódico, PRS-CODEX	Panreac
MOPS, ≥99.5%	Sigma-Aldrich
D-Fructosa, 98%	Sigma-Aldrich
Cloruro de níquel (II), 98%	Sigma-Aldrich
Carbonato potásico, 99%, PRS	Panreac
Di-tert-butil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-dicarboxilato (ciclen-diboc)	Facilitado por los tutores del trabajo

IV.2. Cronograma

Febrero						
L	M	M	J	V	S	D
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	

Marzo						
L	M	M	J	V	S	D
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Abril						
L	M	M	J	V	S	D
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30			

Mayo						
L	M	M	J	V	S	D
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

Junio						
L	M	M	J	V	S	D
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

Día de inicio

Festivos

Síntesis del brazo colgante
amidofenilborónico

Síntesis de los ligandos L¹ y L²

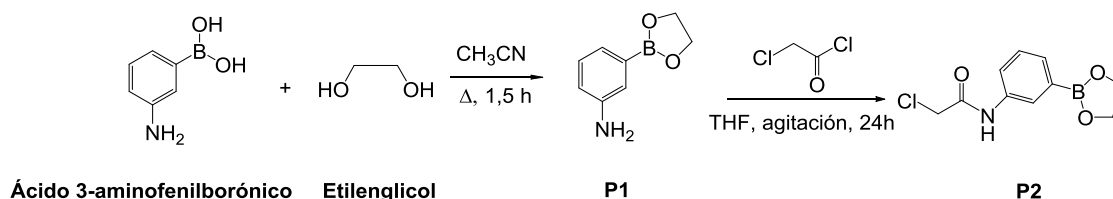
Síntesis de los complejos de derivados
de L²

Valoraciones por espectroscopia
electrónica de absorción para la
determinación del pK_a del grupo
fenilborónico de los sistemas y de las
constantes de asociación con la fructosa

Elaboración de la memoria.

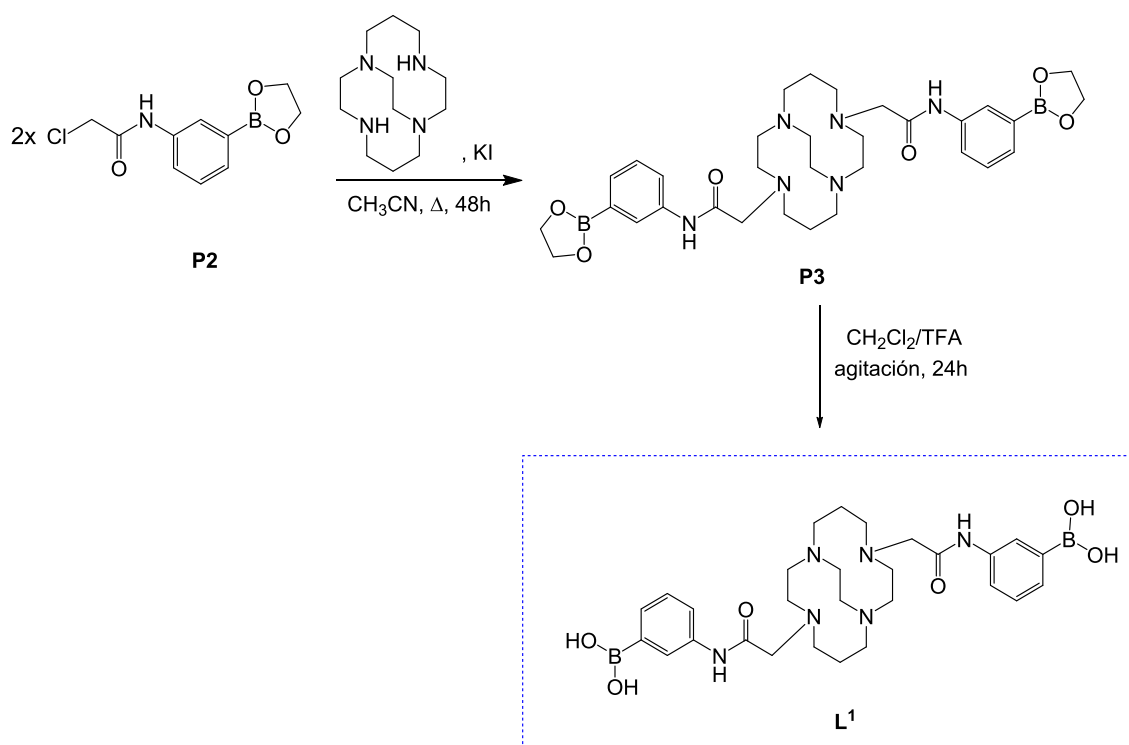
IV.3. Síntesis de los receptores L¹ y L²:

IV.3.1. Preparación del precursor P2:



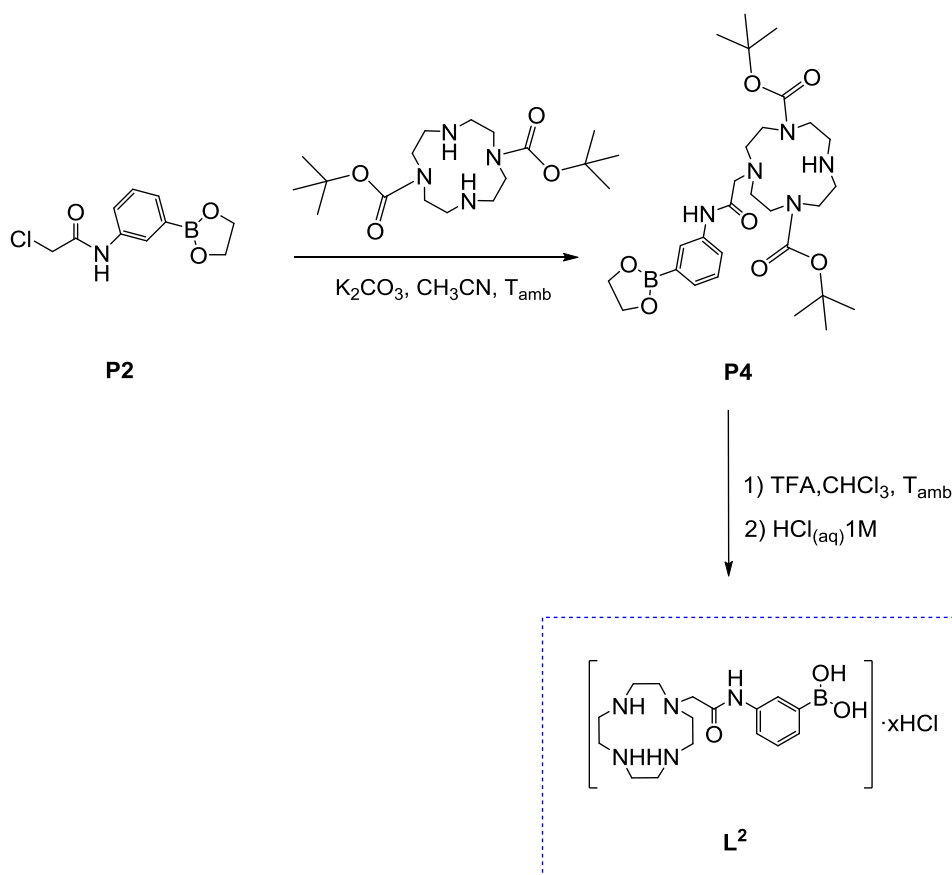
3-(1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (P1): Una disolución de ácido 3-aminofenilborónico monohidratado (1,023 g, 6,598 mmol) y etilenglicol (0,532 g, 8,578 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se calentó a reflujo y con agitación durante aproximadamente 1 hora y 20 minutos. Posteriormente, la disolución anaranjada resultante se llevó a sequedad en el rotavapor obteniéndose un sólido marrón que se secó convenientemente en la línea de vacío. **Rdto.:** 1,030 g, 96 %. **Análisis elemental:** %C: 58,56, %H: 6,31, %N: 8,50. Calculado para C₈H₁₀BNO₂: %C: 58,95, %H: 6,18, %N: 8,59. **Espectroscopia de infrarrojo** (ATR, cm⁻¹): 3444, 3361, 3215 ν(N-H), 2981, 2910 ν(C-H), 1625, 1579, 1484, 1443 ν(C=C), 1338 ν(C-BO₂), 1210 ν(O-B-O). **Espectrometría de masas** (ESI⁺, CH₃CN): *m/z* (%) = 164,09 (47.17) [C₈H₁₁BNO₂]⁺. **Espectroscopia de RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm) = 7,23-7,17 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,80 (ddd, 1H, ³J = 7,7 Hz, ⁴J = 2,6 Hz, ⁴J = 1,4 Hz), 4,35 (s, 4H), 3,49 (s, 2H). **Espectroscopia de RMN ¹³C** (125,8 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm) = 145,81, 128,94, 125,19, 121,34, 118,41, 66,05.

N-(3-(1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-cloroacetamida (P2): Sobre una disolución de cloruro de cloroacetilo (1,071 g, 9,480 mmol) en tetrahidrofurano (10mL) se añadieron, gota a gota y bajo agitación constante, una disolución de P1 (1,030 g, 6,320 mmol) en tetrahidrofurano (10mL). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente con agitación durante 24 horas, observándose la formación de un precipitado de color blanco que se redisuelve poco a poco. La disolución anaranjada resultante se llevó a sequedad en el rotavapor obteniéndose un sólido marrón que se secó en la línea de vacío. **Rdto:** 1,483 g, 98 %, . **Análisis elemental:** %C: 49,94, %H: 4,67, %N: 5,92. Calculado para C₁₀H₁₁BClNO₃: %C: 50,16, %H: 4,63, %N: 5,85. **Espectroscopia de infrarrojo** (ATR, cm⁻¹): 3272 ν(N-H), 3078-2911 ν(C-H), 1669 ν(C=O), 1331 ν(C-BO₂), 1213 ν(O-B-O), 1544 δ(N-H), 697 ν(C-Cl). **Espectrometría de masas** (ESI⁺, CH₃CN): *m/z* (%) = 236,02 (100.00) [C₈H₉BClNNaO₃]⁺, 214,04 (46.12) [C₈H₁₀BClNO₃]⁺. **Espectroscopia de RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm) = 8,26 (s_a, 1H), 7,89 (ddd, 1H, ³J = 8,2 Hz, ⁴J = 2,5 Hz, ⁴J = 1,1 Hz), 7,74 (dd, 1H, ⁴J = 2,4 Hz, ⁴J = 1,1 Hz), 7,61 (dt, 1H, ³J = 7,4 Hz, ⁴J = 1,2 Hz m), 7,39 (t, 1H, ³J = 7,7 Hz), 4,38 (s, 4H), 4,19 (s, 2H). **Espectroscopia de RMN ¹³C** (125,8 MHz, CDCl₃, 298K): δ (ppm) = 163,96, 136,44, 131,71, 128,98, 126,30, 123,46, 66,27, 43,02.

IV.3.2. Obtención del receptor L¹:

2,2'-(1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecan-4,11-diil)bis(N-(3-(1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenil)acetamida) (P₃): Se calentó a reflujo durante 30 min una disolución de ciclam *cross-bridged* (0,206 g, 0,9092 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,470 g, 3,637 mmol) en acetonitrilo (10 mL). A continuación, se añadieron, gota a gota y bajo agitación constante, una disolución de P₂ (0,457 g, 1,909 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y una cantidad catalítica de ioduro potásico. La mezcla se mantuvo a reflujo y con agitación durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente observando la aparición de abundante precipitado blanco que se filtró a vacío, se lavó con éter y se dejó secar al aire. **Rdto:** 0,451 g, 78 %. **Análisis elemental:** %C: 60,53, %H: 7,34, %N: 12,92. Calculado para C₃₂H₄₆B₂N₆O₆: %C: 60,78, %H: 7,33, %N: 13,29. **Espectroscopia de infrarrojo** (KBr, cm⁻¹): 3392 ν(N-H), 1682 ν(C=O), 1552 ν(C=C), 1378 ν(C-BO₂), 1261 ν(O-B-O). **Espectrometría de masas** (ESI⁺, CH₃OH): *m/z* (%) = 581,35 (100.00) [C₂₈H₄₃B₂N₆O₆]⁺.

Ácido (((2,2'-(1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecan-4,11-diil)bis(acetil))bis(azanediiil))bis(3,1-fenilen))diborónico (L¹): Se agitó durante 24 horas, una disolución del precursor **P3** (0,765 g, 0,5965 mmol) en 30 mL de una mezcla 1:1 (v/v) de diclorometano y ácido trifluoroacético. Transcurrido ese tiempo se evaporó la mezcla de disolventes en el rotavapor y se realizaron varios lavados con agua destilada y finalmente con éter. Por último, el sólido marrón formado se secó convenientemente en la línea de vacío. **Rdto:** 0,964 g, 62%; **Análisis Elemental.:** %C: 37,38, %H: 3,94, %N: 6,34. Calculado para C₂₈H₄₂B₂N₆O₆·6CF₃COOH·H₂O: %C: 37,46, %H: 3,93, %N: 6,55. **Espectroscopia de infrarrojo** (KBr, cm⁻¹): 3404 ν(N-H), 1681 ν(C=O), 1566 ν(C=C), 1358 ν(C-BO₂), 1205 ν(O-B-O). **Espectrometría de masas** (ESI⁺, CH₃CN): *m/z* (%I) = 581,35 (100.00) [C₂₈H₄₃B₂N₆O₆]⁺. **Espectroscopia de RMN ¹H** (300 MHz, D₂O, 298K, pD= 7): δ (ppm) = 7,60 (d, 2H, ³J = 8,1 Hz), 7,38 (d, 2H, ³J = 7,5 Hz), 7,23 (t, 2H, ³J = 7,8 Hz), 6,99 (s, 2H) la región alifática (1,5 - 4 ppm) se presenta como un conjunto de multipletes solapados que imposibilita su asignación inequívoca. **Espectroscopia de RMN ¹³C** (75,5 MHz, D₂O, 298K, pD= 7.0): δ (ppm) = 165,38, 136,38, 129,85, 128,51, 123,69, 121,12, 118,27, 114,41, 62,54, 58,55, 58,00, 56,15, 53,09, 48,26, 47,58, 19,37. El número de señales obtenidas en el espectro de RMN ¹³C es superior al esperado para una simetría C₂, lo cual nos indica la posible existencia de diferentes conformeros en equilibrio en disolución. De hecho en la región aromática del espectro de RMN ¹H se pueden apreciar las señales de una especie minoritaria.

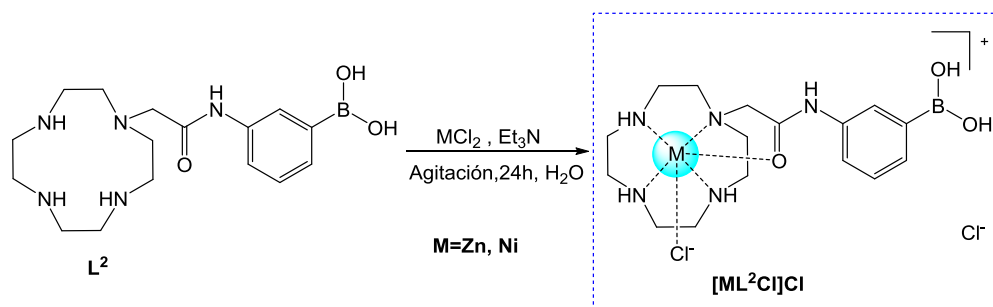
IV.3.3. Obtención del receptor L²:

Di-tert-butyl-4-(2-((3-(1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-dicarboxilato (P4): Sobre una suspensión de di-tert-butil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-dicarboxilato (2,302 g, 5,326 mmol) y de carbonato de potasio (1,472 g, 10,65 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se añadió, poco a poco y bajo constante agitación, **P2** (0,255 g, 1,065 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente y con agitación durante tres días. Tras filtrar a gravedad y eliminar el disolvente, se extrajo cinco veces con cloroformo (sendas fracciones de 50 mL cada una, y 25 mL de agua Milli-Q). A continuación se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtró a gravedad y el filtrado se llevó a sequedad en el rotavapor. Posteriormente, se purificó el aceite obtenido a través de un cartucho de alúmina neutra de 48 g, acoplado a un *CombiFlash RF-200*, utilizando como fase móvil una mezcla diclorometano-metanol del 0 al 10% (el producto eluye entre el 4 y el 10%). Tras eliminar el disolvente se obtuvo el precursor deseado, un sólido de color amarillo claro y textura espumosa que se secó en la línea de vacío. **Rdto.:** 0,396 g, 60%. **Análisis elemental:** %C: 55,83, %H: 7,50, %N: 11,38. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{BN}_5\text{O}_7 \cdot 0,5\text{CH}_2\text{Cl}_2$: %C: 55,39, %H: 7,67, %N: 11,33. **Espectrometría de masas** (ESI⁺, CH₃CN): m/z (%) = 550,34 (100.00) [$\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{BN}_5\text{O}_7$]⁺.

Hidrocloreto del ácido (3-(2-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)acetamido)fenil)borónico (L²): Se disolvió **P3** (0,396 g, 0,6405 mmol) en 10 mL de una mezcla 1:1 (v/v) de diclorometano y ácido trifluoroacético y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se concentró a sequedad en el rotavapor y se añadieron sobre el crudo 30 mL de cloroformo y 15 mL de agua Milli-Q. Tras agitar y neutralizar el ácido presente en la fase acuosa con trietilamina, se desechó la fase orgánica y se lavó la primera con otras dos fracciones de cloroformo, de 30 mL cada una. A continuación se filtró a vacío la fase acuosa y se eliminó el disolvente en un rotavapor. El residuo se disolvió en 10 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, y la disolución obtenida se llevó al ultrasonidos y a continuación se concentró a sequedad en un rotavapor. Este proceso se repitió tres veces. Sobre el sólido de color blanco resultante se añadieron 10 mL de acetonitrilo, lo que condujo a la formación de una suspensión que se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. Finalmente el sólido se filtró a vacío, se lavó con cinco fracciones de acetonitrilo, de 10 mL cada una, y con 5 mL de éter dietílico, y se secó en un desecador. **Rdto.:** 0,321 g, 97%. **Análisis elemental:** %C: 37,52, %H: 6,23, %N: 13,50. Calculado para C₁₆H₂₈BN₅O₃·4HCl·H₂O: %C: 37,45, %H: 6,68, %N: 13,65. **Espectroscopia de infrarrojo** (ATR, cm⁻¹): 3443, 3304 ν (N-H), 3002-2631 ν (C-H), 1671 ν (C=O), 1323 ν (C-BO₂), 1214 ν (O-B-O), 1556 δ (N-H). **Espectrometría de masas** (ESI⁻, H₂O): m/z (%) = 384,22 (100.00) [C₁₆H₂₈BCIN₅O₃]⁻ **Espectroscopia de RMN ¹H** (500 MHz, dms_o-d₆, 298K): δ (ppm) = 11,51-9,15 (s_a, 2H), 10,25 (s_a, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, ³J = 7,9 Hz), 7,49 (d, 1H, ³J = 7,2 Hz), 7,26 (t, 1H, ³J = 7,7 Hz), 3,52-3,11 (m, 21H). **Espectroscopia de RMN ¹³C** (125,8 MHz, dms_o-d₆, 298K): δ (ppm) = 137,86, 134,89, 129,38, 127,69, 125,51, 121,53, 53,76, 48,36, 45,33, 43,53, 42,56.

IV.4. Síntesis de los complejos

IV.4.1. Complejos derivados de L²



Se agitó durante 20 min una disolución de ligando L² (0,050 g, 0,098 mmoles) y trietilamina (0,044 g, 0,4313 mmoles) en agua destilada (5 mL). Posteriormente, se adicionaron una disolución de cloruro de zinc (II) (0,015 g, 0,1078 mmoles) o de cloruro de níquel (II) (0,013 g, 0,1008 mmol) en agua (2 mL) y se mantuvieron a temperatura ambiente y con agitación constante durante 24 horas. Finalizada la agitación, ambas disoluciones se filtraron a gravedad para eliminar la turbidez y los filtrados se llevaron a sequedad en el rotavapor obteniendo sendos sólidos que se lavaron con acetonitrilo (10 mL) y se dejaron agitando durante 24h. La suspensiones obtenidas se filtraron a vacío, se lavaron con varias porciones de acetonitrilo y finalmente con éter dietílico. Se dejaron en la línea de vacío para su total sequedad.

[ZnL²Cl]Cl: Sólido blanco. **Rdto:** 0,040 g, 84%. **Análisis Elemental.:** %C: 39,41, %H: 5,88, %N: 14,04. Calculado para C₁₆H₂₈BCl₂N₅O₃Zn: %C: 39,58, %H: 5,81, %N: 14,42.

Espectroscopia de infrarrojo (ATR, cm⁻¹): 3249 ν(N-H), 1682 ν(C=O), 1552 ν(C=C), 1378 ν(C-BO₂), 1261 ν(O-B-O) **Espectrometría de masas** (ESI⁺, CH₃OH): *m/z* (%I): 206,58 (100.00) [C₁₆H₂₈BN₅O₃Zn]²⁺, 412,15 (20.00) [C₁₆H₂₇BN₅O₃Zn]⁺.

Espectroscopia de RMN ¹H (300 MHz, dms_o-d₆, 298K): δ (ppm)= 10,29 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, ³J = 8,1 Hz), 7,48 (d, 1H, ³J = 7,3 Hz), 7,25 (t, 1H, ³J = 7,8 Hz), la región alifática (2,6 - 4,6 ppm) se presenta como un conjunto de singletes anchos parcialmente solapados que imposibilita su asignación inequívoca.

Espectroscopia de RMN ¹³C (300 MHz, dms_o-d₆, 298K): δ (ppm)= 167,53, 138,27, 129,81, 128,07, 125,91, 121,82, 55,37, 50,58, 44,88, 44,11, 43,95, 42,95.

[NiL²Cl]Cl: Sólido de color azul claro. **Rdto.:** 0,040 g, 83 %. **Análisis elemental:** %C: 39,95, %H: 5,84, %N: 14,71. Calculado para C₁₆H₂₈BCl₂N₅NiO₃: %C: 40,13, %H: 5,89, %N: 14,63. **Espectroscopia de infrarrojo** (ATR, cm⁻¹): 3219 ν(N-H), 1642 ν(C=O), 1584 ν(C=C), 1330 ν(C-BO₂). **Espectrometría de masas** (ESI⁺, CH₃OH): *m/z* (%I): 203,58 (100.00) [C₁₆H₂₈BN₅NiO₃]²⁺, 406,15 (5.60) [C₁₆H₂₇BN₅NiO₃]⁺.

IV.5. Técnicas de caracterización

- **Análisis Elemental:** Los porcentajes de carbono, nitrógeno e hidrógeno se determinaron en un analizador elemental ThermoQuest Flash 1112.
- **Espectroscopia Infrarroja:** Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro infrarrojo *Perkin-Elmer Bruker Vector 22* con un accesorio ATR de diamante modelo Golden Gate de la marca Specac, mediante la técnica de ATR o “*Attenuated Total Reflectance*” y en *FTIR Satellite Mattson* con KBr.
- **Espectrometría de Masas:** Los espectros de masas se registraron utilizando un espectrómetro *LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite*, mediante la técnica de electrospray tanto en modo positivo como en negativo.
- **Espectroscopia Electrónica:** Los espectros electrónicos de absorción en la región UV-vis se registraron a 293 K en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer Lambda 900* usando celdas de cuarzo de 1,0 cm de paso óptico. Mediante esta técnica se ha llevado a cabo la determinación del pK_a de los borónicos de los ligandos L^1 y L^2 así como de los complejos sintetizados de distintos metales $[NiL^2Cl]Cl$ y $[ZnL^2Cl]Cl$. Para ello, se han utilizado 10mL de una disolución de $5 \cdot 10^{-5}$ M de ligando ó de los correspondientes derivados con fuerza iónica constante (0,1M de KCl) cuya se ha llevado a un pH básico (entorno a 12) con pequeñas lentejas de NaOH y se ha valorado con alícuotas de HCl 1M determinando para cada una su correspondiente pH. Además se ha realizado un estudio de las interacciones de los *cis*-dioles de las moléculas de D-fructosa con la parte receptora. Para ello, se ha utilizado una disolución tamponada 0,1M de MOPS a pH=7,4 y $5 \cdot 10^{-5}$ M de ligando ó complejo sobre la que se añadieron alícuotas de una disolución 0,5 M de D-fructosa también tamponada y enrasada con la propia disolución del receptor ó derivados evitando así efectos de dilución. La disolución de D-fructosa se ha dejado reposar durante 24 horas para permitir que se alcanzase el equilibrio anomérico.

Todos los datos obtenidos han sido representados en el programa *SigmaPlot*. Los valores de pK_a del grupo fenilborónico de cada sistema se determinaron con el programa *OriginPro* mediante la regresión no lineal del perfil correspondiente de valoración ácido-base obtenido mediante técnicas espectrofotométricas. Asimismo, las constantes de asociación de cada sistema con la fructosa se determinaron a partir del ajuste de los correspondientes perfiles de valoración mediante regresión no lineal con ayuda del programa *Hyperquad2003*. El tratamiento gráfico de los resultados obtenidos a partir de los cálculos computacionales DFT fue realizado con el programa *VCSF Chimera* (versión 1.10.1)

- **Cálculos DFT:**

El estudio computacional se llevó a cabo utilizando los recursos del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA). Todos los cálculos se realizaron usando la Teoría del Funcional de Densidad (DFT), junto con el funcional de densidad híbrido de Tao, Perdew, Staroverov y Scuseria (TPSSH)^[38] y los paquetes informáticos del programa *Gaussian 09* (Revisión B.01).^[39]

Los átomos de los ligandos (C, H, N, O y B) así como los átomos metálicos (Ni^{II} y Zn^{II}) se describieron utilizando el conjunto base de valencia triple Z de Ahlrichs que incluye funciones de polarización (TZVP).^[40] Es importante destacar que en el caso de los derivados de Ni^{II}, los complejos se optimizaron en su forma de alto spin ($S = 1$) y por ello fue necesario la utilización de un modelo de capa abierta.^[41]

La naturaleza de los puntos estacionarios calculados como mínimos locales de energía, y no como estados de transición, se confirmó mediante el análisis de frecuencias (ya que los estados de transición tienen una frecuencia negativa). Las energías libres relativas de las diferentes geometrías calculadas para cada sistema incluyen las contribuciones de energía no potencial (NPE, energía de punto cero y términos térmicos) obtenidos mediante análisis de frecuencias. Se usaron los valores que asigna el programa por defecto para la rejilla de integración (75 capas radiales y 302 puntos angulares) y el criterio de convergencia del cálculo de campo autoconsistente (SCF, 10^{-8} hartree).

Los efectos del disolvente (agua) se incluyeron utilizando el modelo C-PCM, que emplea condiciones de superficie conductora en vez de dieléctrica, consiguiéndose así una herramienta de cálculo más robusta. En este modelo, la cavidad del soluto se construye como un envoltorio de esferas centradas en átomos o grupos de átomos con unos radios adecuados^[42] (en concreto, se utilizó el formalismo matemático IEFPCM^[43] tal y como está implementado en el paquete de programas *Gaussian 09*).^[44]

V. Resultados y discusiones

V.1. Síntesis y caracterización de los receptores

Los receptores **L¹** y **L²** se prepararon con un rendimiento global de 48 y 58% respectivamente, mediante un procedimiento sintético que se describe con detalle en la *Parte Experimental*.

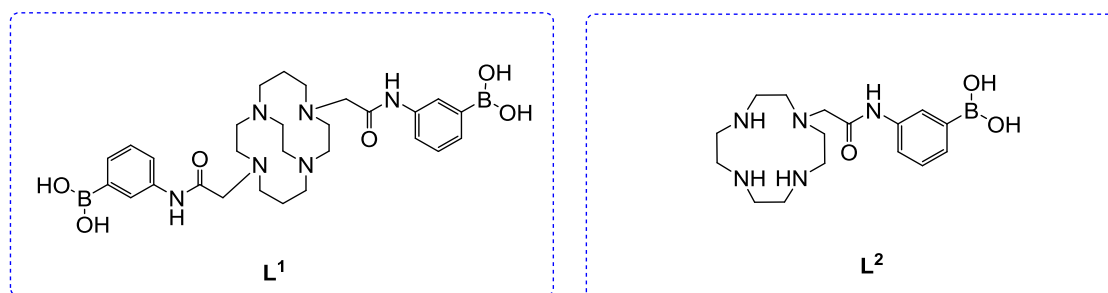


Figura V.1 Receptores **L¹** y **L²**

Los datos de análisis elemental de **L¹** y **L²** indican que los ligandos obtenidos son químicamente puros y cristalizan ajustándose a las formulas químicas **L¹·6TFA·H₂O** y **L²·4HCl·H₂O**. La presencia de las bandas de tensión características $\nu(\text{C}=\text{O})$, $\nu(\text{CN})_{\text{amida}}$ y $\nu(\text{C}-\text{BO}_2)$ en los espectros IR de estos compuestos, registrados mediante la técnica ATR, confirman en ambos casos la incorporación de las cadenas colgantes amidofenilborónicas a las plataformas macrocíclicas ciclen y ciclam *cross-bridged*.

El espectro MS-ESI⁺ en metanol de **L¹** y MS-ESI⁻ en agua de **L²** muestran señales a m/z 581,35 para m/z 384,22, correspondientemente, que se corresponden a los iones pseudomoleculares $[\text{L}^1+\text{H}]^+$ y $[\text{L}^2+\text{Cl}]^-$ con una intensidad de pico base del 100%.

Los espectros de RMN, tanto de ¹H como de ¹³C, registrados en D₂O (298 K, 300 y 75,5 MHz y pD = 7,0) para **L¹** y en dmsó-d₆ (298 K, 500 y 125,8 MHz) para **L²**, confirman que la hidrólisis de los grupos fenilborónico ha tenido lugar al no observarse las señales del grupo protector (etilenglicol) (**Figura V.2**). En ambos casos, la región aromática recoge las señales del anillo bencilo, pudiendo observarse en el caso de **L²** las señales de los grupos -NH y -OH, ausentes en el espectro de **L¹** al encontrarse estos protones en intercambio con el medio. La región alifática en ambos receptores se presenta como un conjunto de señales asignables a los grupos -NCH₂- de los macrociclos, si bien se presentan solapadas, hecho que impide la asignación inequívoca de las señales. Los espectros de RMN de ¹³C muestran 14 de las 16 señales esperadas para el receptor **L¹** y 11 de las 12 esperadas para el receptor **L²**, tal

vez por solapamiento de señales que aunque químicamente son diferentes tal vez sean magnéticamente equivalentes.

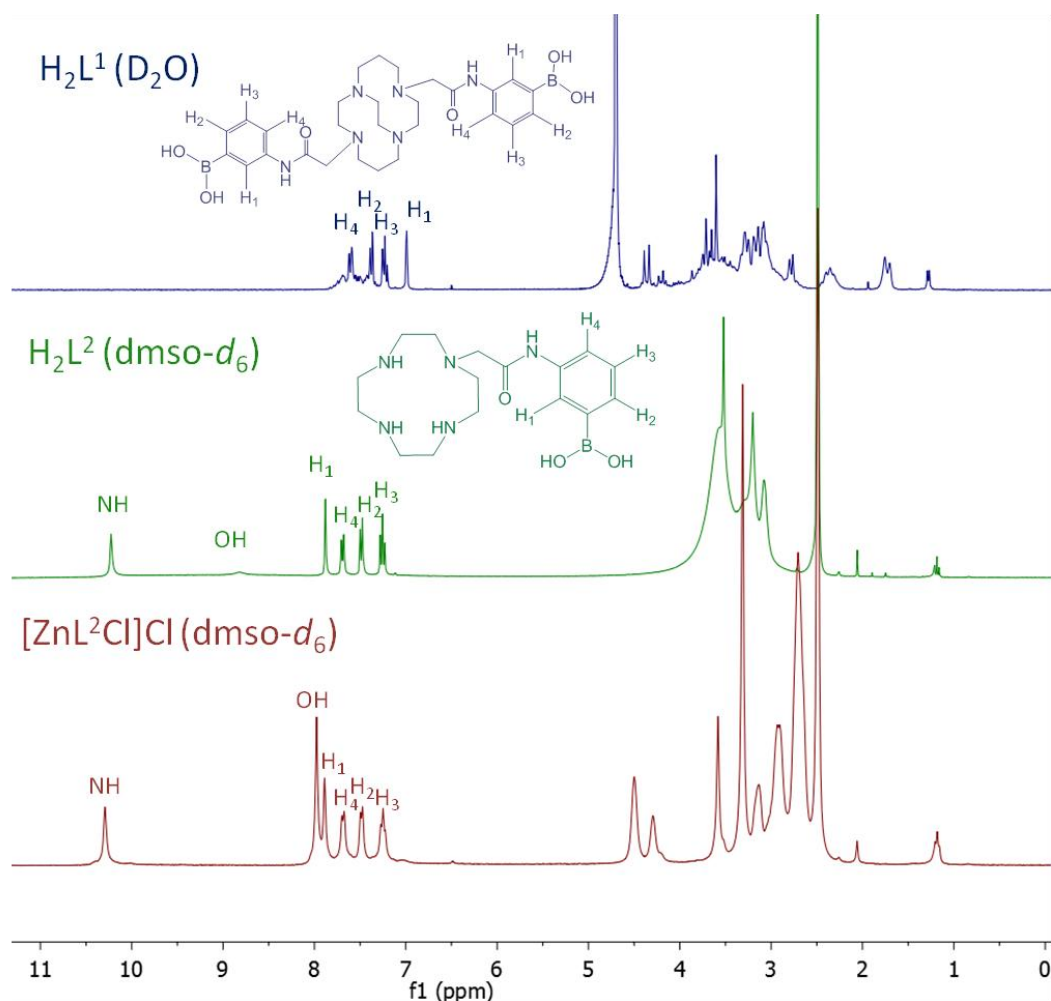


Figura V.2 Espectros de RMN de ^1H (D_2O , 298 K, 300 MHz y $\text{pD} = 7,0$) para L^1 y $\text{dmsO}-d_6$ (298 K, 500 MHz) para L^2 y $[\text{ZnL}^2\text{Cl}]\text{Cl}$.

Se aislaron los complejos de NiCl_2 y ZnCl_2 derivados del receptor L^2 como dos sólidos químicamente puros que se ajustan a las fórmulas $[\text{NiL}^2\text{Cl}]\text{Cl}$ y $[\text{ZnL}^2\text{Cl}]\text{Cl}$. Los espectros MS-ESI⁺ en metanol de los complejos muestran, en ambos casos, las señales correspondientes a los iones pseudomoleculares $[\text{ML}^2]^{2+}$ y $[\text{M}(\text{L}^2-\text{H})]^+$, con una intensidad de pico base del 100% y de superior al 5%, respectivamente, lo cual confirma la formación de los complejos. Por otro lado, las señales correspondientes a las tensiones $\nu(\text{C}=\text{O})$ y $\nu(\text{CN})_{\text{amida}}$ en los espectros de IR de los complejos se desplazan significativamente (30 cm^{-1} y 200 cm^{-1} aprox.) respecto al valor que poseen en el espectro del ligando libre, lo cual sugiere que el grupo amida se encuentra directamente implicado en la coordinación a ambos centros metálicos a través de su átomo de oxígeno.

Los valores de conductividad molar determinados en disoluciones en metanol (10^{-3} M, 25 °C) para $[\text{NiL}^2\text{Cl}]\text{Cl}$ y $[\text{ZnL}^2\text{Cl}]\text{Cl}$, 80 $\mu\text{S}/\text{cm}$ y 106 $\mu\text{S}/\text{cm}$, respectivamente, caen en el intervalo típico de los electrolitos 1:1 en este disolvente (80-115 $\mu\text{S}/\text{cm}$),^[45] lo que sugiere que, en metanol, un anión cloruro se mantiene coordinado al centro metálico.

El espectro de RMN de ^1H del complejo de Zn^{II} en $\text{dms}\text{-}d_6$ presenta cambios tanto en la forma como en la posición de las señales respecto a las observadas en el ligando libre, asociadas a la coordinación del centro metálico (**Figura V.2**). Así, en la región aromática, las señales correspondientes a los protones bencénicos se ensanchan ligeramente sin cambiar de posición, mientras que las señales de los grupos $-\text{NH}_{\text{amida}}$ y $-\text{OH}$ del grupo borónico se presentan mejor resueltas y se desplazan de su posición respecto a su valor en el ligando libre. Estos cambios se producen como consecuencia de la coordinación del grupo amida al Zn^{II} a través de su átomo de oxígeno. En la región alifática la situación es bastante diferente. Tras la coordinación, la región aparece mejor resulta, si bien las señales correspondientes a los grupos $-\text{NCH}_2-$ siguen presentándose como singletes anchos de acuerdo con equilibrios fluxionales en disolución asociados a la interconversión entre diferentes diastereoisómeros. En concreto, para este tipo de sistemas tras la coordinación a un centro metálico surgen dos fuentes de quiralidad:

- La primera asociada a las configuraciones absolutas λ o δ de los anillos quelatos^[46] de 5 miembros formados por la unión de los grupos etilendiamino de la plataforma ciclen con el metal (**Figura V.3**).

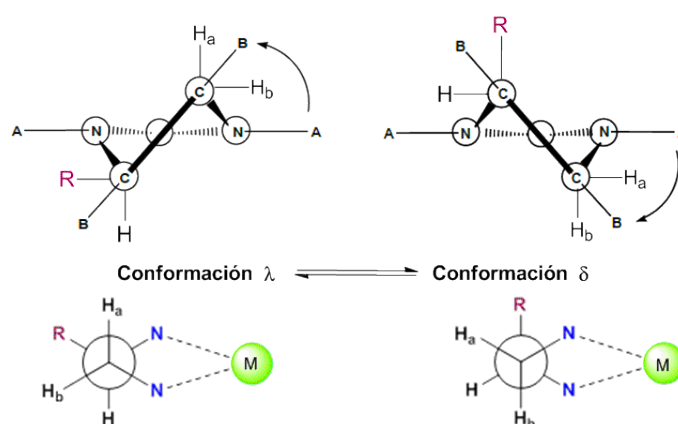


Figura V.3 Posibles conformaciones de un anillo quelato etilendiamino tras la coordinación.

- La segunda originada por la disposición de las cadenas colgantes coordinadas que da lugar a dos posibles configuraciones absolutas Λ o Δ .^[47]

La combinación de estas dos fuentes de quiralidad (introducida por la disposición de las cadenas colgantes y la conformación de la unidad macrocíclica) en los complejos derivados de la plataforma ciclen da como resultado cuatro posibles estereoisómeros que son, en realidad, dos pares de enantiómeros: $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)/\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ y $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)/\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ (**Figura V.4**).

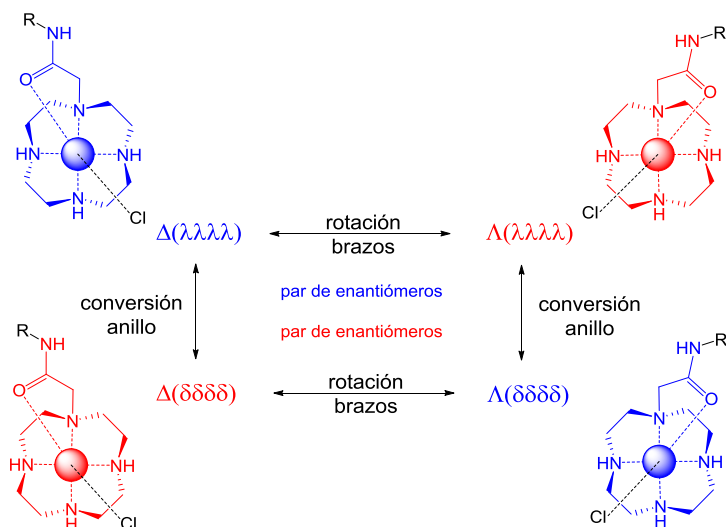


Figura V.4. Posibles estereoisómeros considerados para complejos octaédricos derivados de sistemas ciclen monosustituido.

En estos estereoisómeros, el centro metálico presentaría un IC= 6, al encontrarse coordinado a todos los dadores presentes en el receptor y completar su esfera de coordinación con un anión cloruro, tal y como sugieren los datos de conductividad molar. Los intentos de cristalización de los complejos resultaron infructuosos por lo que decidimos realizar un estudio estructural teórico apoyándonos en cálculos DFT para determinar la conformación más estable en disolución de los cationes complejos $[\text{NiL}^2\text{Cl}]^+$ y $[\text{ZnL}^2\text{Cl}]^+$. Para este estudio fueron seleccionados los diferentes pares de enantiómeros ($\Lambda(\delta\delta\delta\delta)/\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$) y ($\Delta(\delta\delta\delta\delta)/\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$). Se representa en negrita el enantiómero utilizado para realizar el cálculo de cada geometría, ya que no resulta necesario optimizar ambos isómeros ópticos al ser éstos isoenergéticos. Los cálculos muestran que la geometría más estable para ambos complejos es la ($\Delta(\delta\delta\delta\delta)/\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$) con índice de coordinación igual a 6, en la que los metales se encuentra coordinados endocíclicamente. El poliedro de coordinación alrededor de los iones centrales se puede describir como un octaedro distorsionado en el que el plano ecuatorial está constituido por los tres de los cuatro átomos de nitrógeno de la unidad

macrocíclica, N(1), N(3) y N(4) y el anión cloruro coordinado Cl(1), mientras que el N(2) del ciclen y el átomo de oxígeno del grupo amida O(1) se encuentran ocupando las posiciones axiales del octaedro (**Figura V.5**). La interacción con el anión Cl⁻ coordinado se encuentra reforzada por la formación de un enlace de hidrógeno bifurcado con los hidrógenos de los átomos amina secundaria del ciclen N(2) y N(3). La baja barrera de interconversión existente entre el par de enantiómeros ($\Delta(\delta\delta\delta\delta)/\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$), permite que en disolución estos se encuentren en un equilibrio fluxional, lo cual está de acuerdo con la forma ancha de las señales observadas en el espectro de RMN de ¹H de [ZnL²Cl]Cl.

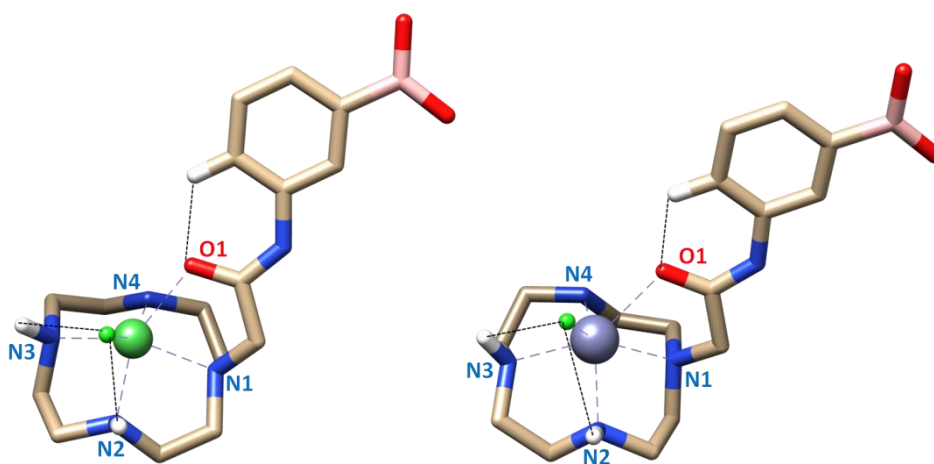


Figura V.5 Geometrías más estables obtenidas para [NiL²Cl]⁺ (izq.) y [ZnL²Cl]⁺ (dcha.) y mediante cálculos DFT. Para mayor claridad únicamente se presentan los átomos de hidrógeno implicados en interacciones de enlaces de hidrógeno.

De la misma forma, nos pareció interesante determinar cuál era la conformación más estable para ambos receptores en ausencia de cationes metálicos. Ambos sistemas son solubles en medio acuoso, y dada la elevada basicidad de las plataformas macrocíclicas presentes en su estructura es necesario considerar si los receptores pueden encontrarse protonados en medio acuoso a pH fisiológico para proponer los sistemas de partida para el estudio estructural teórico mediante cálculos DFT. Los valores de pK_a que figuran en la bibliografía para el ciclen^[48] (10,6 y 9,6) y ciclam *cross-bridged*^[49] (12,4 y 10,2), *I* = 0,1 M KCl, apuntarían en ambos casos a la existencia de dos centros ácidos, si bien en la estructura de ambos macrociclos existen cuatro átomos de nitrógeno susceptibles de protonarse. El hecho de que sólo se observe la protonación de dos de ellos, probablemente situados en *trans*, se debe a las repulsiones electrostáticas que tendrían lugar en el azamacrociclo de producirse sucesivas protonaciones.^[50] Atendiendo a esto, se realizó el correspondiente estudio estructural teórico mediante cálculos DFT, para determinar la conformación más

estable en disolución a partir de geometrías en las que dos de los cuatro átomos de nitrógeno, siempre en posiciones relativas *trans*, se encuentran protonados (**Figura V.6**).

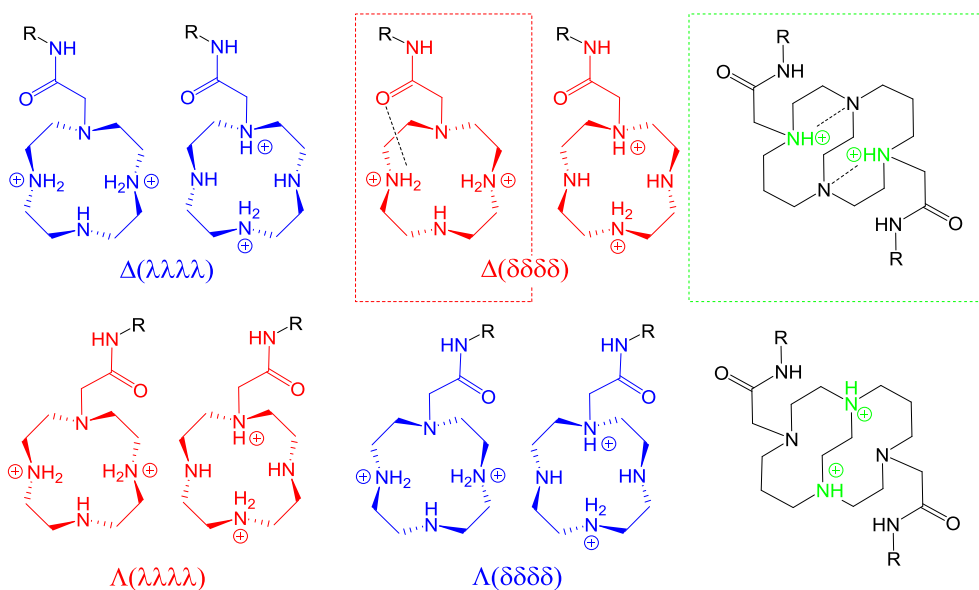


Figura V.6. Posibles estereoisómeros considerados para el cálculo mediante DFT de las conformaciones más estables de los sistemas $[\text{H}_2\text{L}^1]^{2+}$ y $[\text{H}_2\text{L}^2]^{2+}$. Se presentan enmarcadas las geometrías más estables obtenidas para cada receptor diprotonado.

Los cálculos indican que para $[\text{H}_2\text{L}^2]^{2+}$ la geometría más estable es la conformación $\Delta(\delta\delta\delta\delta)/\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, observada anteriormente para los complejos derivados de este receptor. En esta conformación, son los dos nitrógenos en *cis* al nitrógeno pivote sobre el que se enlaza el brazo que contiene el grupo borónico, los que se encontrarían protonados a pH 7, y se observa además, la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular trifurcado entre el átomo de oxígeno del grupo amida del brazo, los dos átomos de nitrógeno amina secundaria protonados y un átomo de hidrógeno del anillo aromático. En el caso de $[\text{H}_2\text{L}^1]^{2+}$, son los átomos de nitrógeno pivote sobre los que se anclan las cadenas colgantes los que se encuentran protonados e interaccionan mediante enlace de hidrógeno intramolecular con los átomos de nitrógeno del puente etilénico (*cross-bridged*) y con el átomo de oxígeno del grupo amida de la cadena colgante en *trans* (**Figura V.7**). La interacción de enlace de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno del grupo amida y uno de los átomos de hidrógenos aromáticos en posición *orto* al mismo se mantiene también para este receptor diprotonado. En ambos receptores diprotonados se modelaron únicamente las geometrías en las que el grupo ácido borónico se presentan en su forma trigonal plana al ser la forma mayoritaria en disolución a pH 7,4.

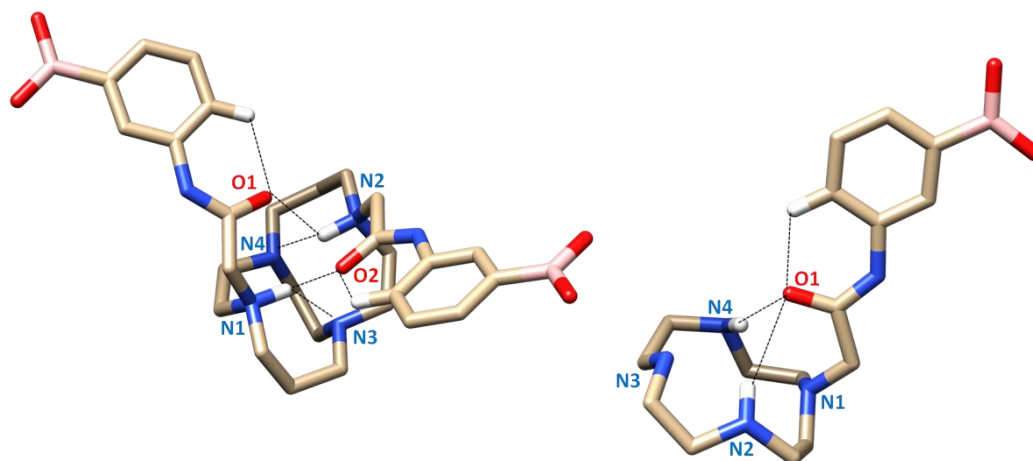


Figura V.7 Geometrías más estables obtenidas para los receptores $[H_2L^1]^+$ (izq.) y $[H_2L^2]^+$ (dcha.) mediante cálculos DFT. Para mayor claridad únicamente se presentan los átomos de hidrógeno implicados en interacciones de enlaces de hidrógeno.

V.2. Estudios de interacción de los sistemas con fructosa

Los sistemas fueron diseñados para estudiar su modo de interacción con la fructosa en medio acuoso, pero antes de realizar este estudio es necesario realizar un análisis previo de las propiedades ácido-base de los receptores y complejos derivados preparados a pH fisiológico. El ácido fenilborónico es un ácido débil con un pK_a de 8.80^[51]. Este, así como su base conjugada, el anión borato, interaccionan de forma reversible con un fragmento *cis*-diol liberando una molécula de agua al medio. En disoluciones acuosas, el ácido borónico presenta un equilibrio (K_a -ácido) entre su forma trigonal plana (hibridación sp^2) y su forma tetraédrica (hibridación sp^3). Éste es dependiente del pH, de forma que a pH inferiores a su pK_a , el grupo borónico se encontrará en su forma trigonal plana, y en presencia de un fragmento *cis*-diol se establece el correspondiente equilibrio con su éster (K_{eq} -trigonal). A pH superior al valor de su pK_a , la estructura que presenta es la tetraédrica, la cual en presencia de un fragmento *cis*-diol establece un equilibrio análogo al anterior con su éster borato tetraédrico. (K_{eq} -tetraédrico)^[52]. Cabe destacar que la formación del éster cíclico es mayor en condiciones básicas ya que la concentración de anión borato es máxima^[53] y los ésteres formados son mucho más estables que los formados con hibridación sp^2 .^[54]

En todos los casos la disminución del pH provoca variaciones de intensidad en las bandas asociadas a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del cromóforo amidofenilborónico, lo cual nos permitió obtener los perfiles de valoración en función del pH estudiado (descartando aquel superior a pH que implicaría procesos ácidos de la unidades macrocíclicas). El análisis de las curvas de valoración para los diferentes sistemas (**Figura V.8**), permitió obtener el valor de pK_a para el equilibrio entre el grupo ácido borónico de los receptores diprotonados y complejos derivados de L^2 (**Tabla V.1**).

Tabla V.1 Valores de pK_a obtenidos para los sistemas objeto de estudio.

	ác. fenilborónico	$[H_2L^1]^{2+}$	$[H_2L^2]^{2+}$	$[NiL^2Cl]^+$	$[ZnL^2Cl]^+$
pK_a	8,80	8,55	7,95	7,79	8,24

En todos los casos los valores de pK_a obtenidos son inferiores al valor de referencia del ácido fenilborónico, lo que implica una mayor acidez para este grupo funcional en los sistemas sintetizados y por lo tanto una mayor proporción de forma tetraédrica a pH fisiológico (pH 7,4). Cabe destacar que la coordinación a un ión metálico, cationes complejos $[NiL^2Cl]^+$ y $[ZnL^2Cl]^+$, aumenta la acidez respecto a la observada para el receptor libre $[H_2L^2]^{2+}$, lo cual no es de extrañar ya que, la

coordinación a través del átomo de oxígeno retira densidad electrónica del anillo aromático sobre el que se encuentran deslocalizados los grupos amida y ácido borónico, condicionando así la acidez de éste último.

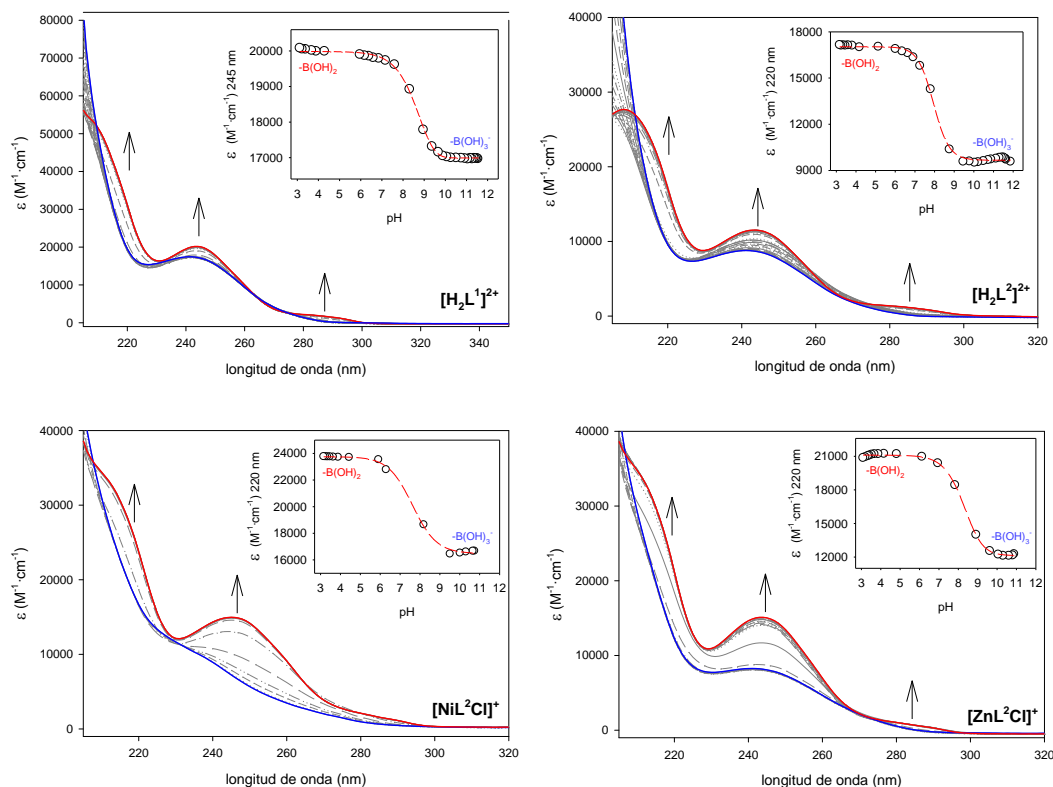
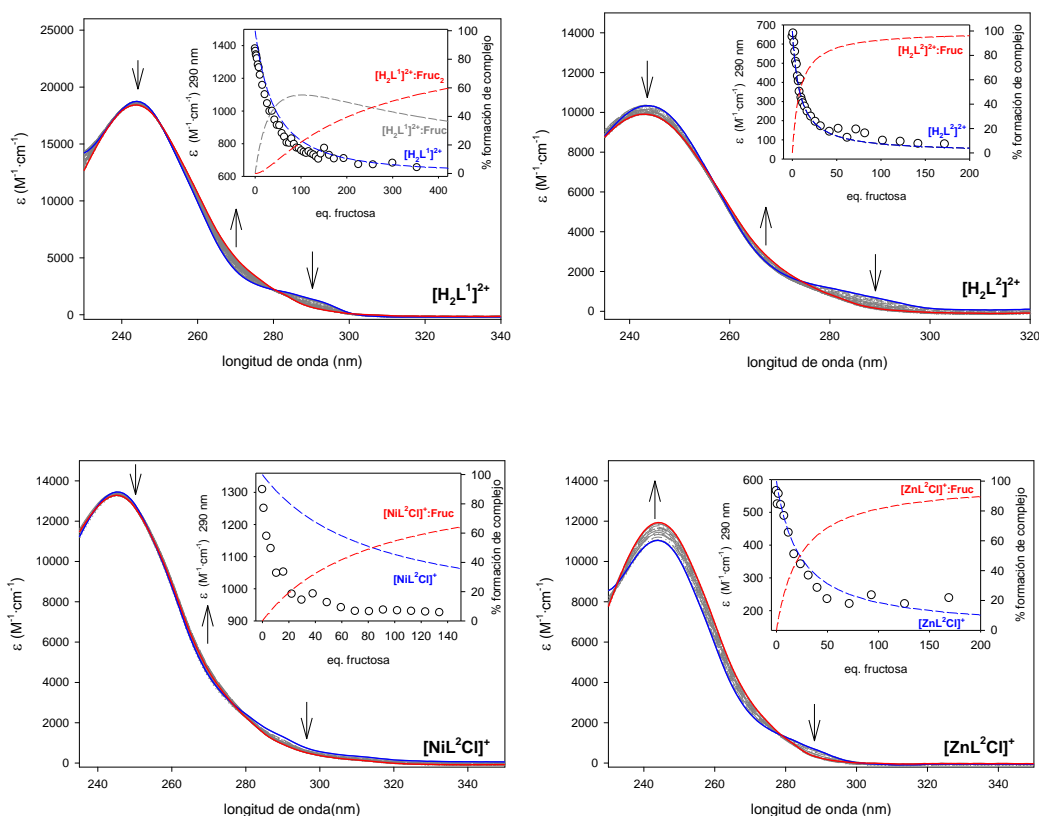


Figura V.8 Espectros recogidos durante las valoraciones espectrofotométricas en función del pH con los sistemas estudiados.

A continuación se realizaron las correspondientes valoraciones espectrofotométricas sobre disoluciones acuosas a pH 7,4 de los receptores diprotonados y complejos derivados de L^2 con fructosa. La adición del monosacárido (**Figura V.9**) provoca de nuevo variaciones espectrales asociadas a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del cromóforo amidofenilborónico como consecuencia de su interacción con los fragmentos *cis*-diol presentes en la fructosa. El análisis de los perfiles de valoración, permitió obtener el valor de las constantes de asociación de la fructosa con ambos receptores diprotonados y con los complejos de Zn^{II} y Ni^{II} derivados del receptor L^2 (**Tabla V.2**). En el caso del receptor L^2 y sus complejos derivados se puede observar que estos interaccionan con la fructosa para dar lugar a un aducto de estequiometría 1:1 (receptor:sustrato), mientras que el receptor L^1 es capaz de interaccionar con dos unidades de fructosa para formar dos especies de estequiometría 1:1 y 1:2 (receptor:sustrato) que se encontrarían en equilibrio en disolución.

Tabla V.2 Valores de constantes de asociación obtenidos para la interacción de los sistemas con fructosa medidos a 25 °C (desviación estándar).

	ác. fenilborónico	$[\text{H}_2\text{L}^1]^{2+}$	$[\text{H}_2\text{L}^2]^{2+}$	$[\text{NiL}^2\text{Cl}]^+$	$[\text{ZnL}^2\text{Cl}]^+$
$\log K_{11}$	2,20	2,71(2)	3,40(1)	2,41(5)	2,99(2)
$\log K_{12}$	-	1,93(2)	-	-	-

**Figura V.9** Espectros recogidos durante las valoraciones espectrofotométricas con fructosa para la determinación en función del pH con los sistemas estudiados.

En un principio, como ya se ha comentado antes, el pH óptimo para la interacción de los *cis*-dioles con los ácidos borónicos está por encima del pK_a de estos últimos debido a la elevada concentración de aniones borato en forma tetraédrica. Sin embargo, varios estudios han determinado que la formación del éster provoca una disminución del pK_a del ácido borónico a 2-3 unidades de pH^[55]. Esto permite que a un menor valor de pH, parte de la forma trigonal del borónico se convierta en tetraédrica, consiguiendo mayor concentración de boratos tetraédricos y consecuentemente la formación de ésteres más estables. En nuestro caso, todos los sistemas parecen interaccionar con la fructosa más fuertemente que el ácido fenilborónico (**Tabla V.2**), debido sin duda a su mayor acidez (menor pK_a), situación que contribuye aún más si

cabe a una mayor concentración de la forma tetraédrica del grupo borónico en el medio. Sin embargo, la presencia del centro metálico (Ni^{II} o Zn^{II}) parece disminuir la fortaleza de la interacción respecto a la observada para el receptor diprotonado $[\text{H}_2\text{L}^2]^{2+}$. Como se comentó anteriormente, los grupos fenilborónicos interaccionan más fuertemente con la forma β - furanosa de los azúcares presente en disolución. Dada la disposición que presentan los grupos *cis*-diol en la forma β -D-fructofuranosa, parece evidente que sólo están disponibles para la interacción con los grupos fenilborónicos aquellos denotados como fru_a (2,3-diol) y fru_b (1,2-diol) (Figura V.10).

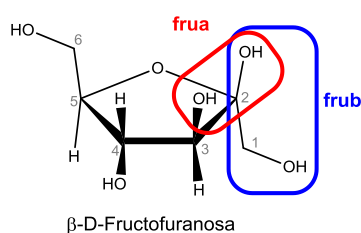


Figura V.10 Disposición de los grupos *cis*-diol en la β -D-fructosa.

Para intentar comprender el modo de interacción entre los receptores y la β -D-fructofuranosa se realizaron estudios computacionales de cálculos DFT a nivel TPSSh/TZVP a partir de las geometrías de menor energía obtenidas anteriormente para las especies $[\text{H}_2\text{L}^1]^{2+}$, $[\text{H}_2\text{L}^2]^{2+}$, $[\text{NiL}^2\text{Cl}]^+$ y $[\text{ZnL}^2\text{Cl}]^+$ (Figura V.11).

Se puede apreciar como para los receptores diprotonados la interacción con la fructosa se produce a través de la formación del correspondiente éster borónico en su forma tetraédrica, con el grupo 2,3-*cis*-diol (fru_a (2,3-diol)) y de la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos dadores de enlace de hidrógeno NH_{amida} y $\text{CH}_{\text{aromático}}$ y sendos átomos de oxígeno presentes en la estructura del monosacárido. Sin embargo, en el caso de los complejos de Ni^{II} y Zn^{II} derivados de L^2 , las geometrías más estables son aquellas en las que no se establecen las interacciones direccionales de enlace de hidrógeno con los grupos NH_{amida} y $\text{CH}_{\text{aromático}}$ y dos de los átomos de oxígeno de la fructosa. Para esta situación el fragmento amidofenilborónico se encuentra completamente coplanar, hecho que contribuye a una menor tensión estructural y disminuye la energía total del sistema. Aún con ello, la diferencia energética entre las geometrías con y sin enlaces de hidrógeno es mínima, por lo que ambas especies podrían estar en equilibrio en disolución. El hecho de que estas interacciones cooperativas de enlace de hidrógeno no se produzcan para los cationes complejos $[\text{NiL}^2\text{Cl}]^+$ y $[\text{ZnL}^2\text{Cl}]^+$ con la fructosa podría ser el motivo por el cual estos sistemas interaccionan más débilmente con la β -D-fructofuranosa, y consecuentemente, se

observe un menor valor para sus constantes de asociación con el monosacárido respecto al valor obtenido para receptor diprotonado $[\text{H}_2\text{L}^{2+}]^{2+}$ (Tabla V.2).

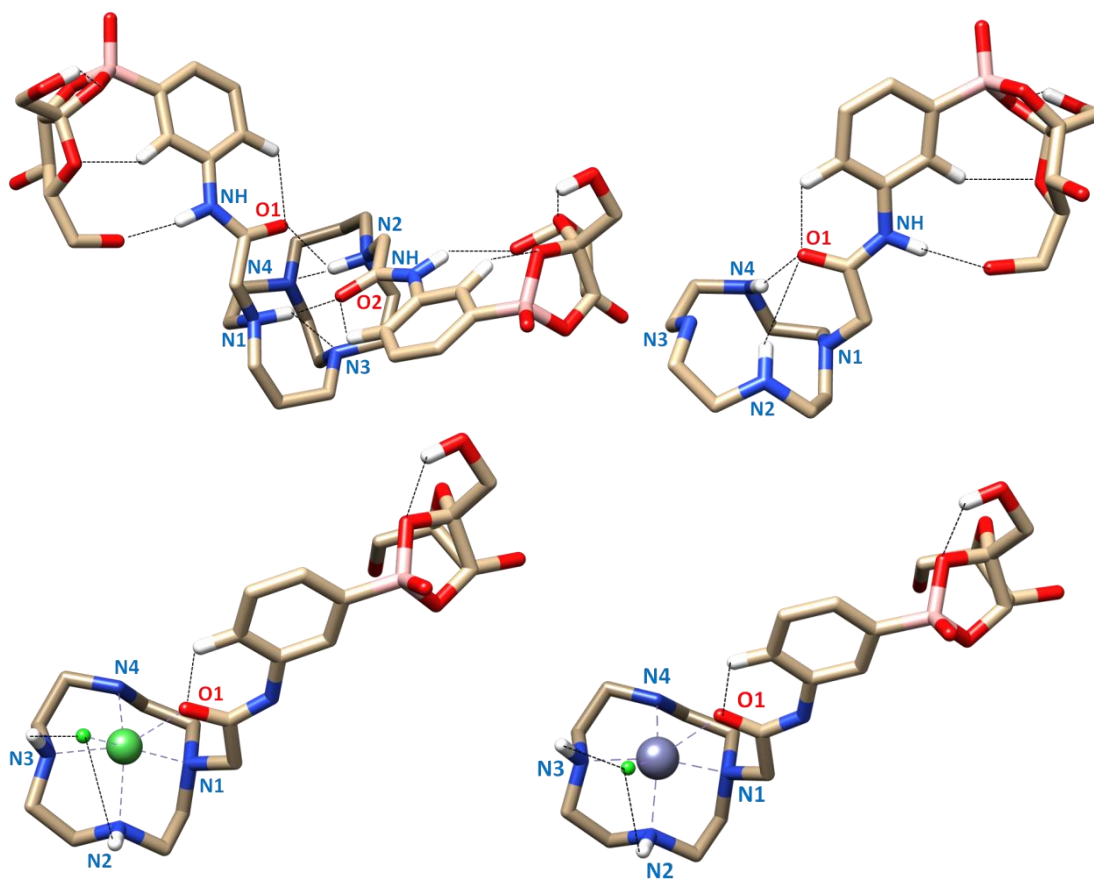


Figura V.11 Geometrías más estables para los aductos con fructosa de los receptores $[\text{H}_2\text{L}^{1+}]^+$ (superior izq.) y $[\text{H}_2\text{L}^{2+}]^{2+}$ (superior dcha.) y de los cationes complejos $[\text{NiL}^{2+}\text{Cl}]^+$ (inferior izq.) y $[\text{ZnL}^{2+}\text{Cl}]^+$ (inferior dcha.) obtenidas mediante cálculos DFT. Para mayor claridad únicamente se presentan los átomos de hidrógeno implicados en interacciones de enlaces de hidrógeno.

Este modo de interacción se puede observar experimentalmente analizando los desplazamientos de las señales en los espectros de RMN de ^1H en $\text{dms}\text{-}d_6$ del receptor diprotonado $[\text{H}_2\text{L}^{2+}]^{2+}$ y el catión complejo $[\text{ZnL}^{2+}\text{Cl}]^+$ en presencia de 8 equivalentes de fructosa (Figura V.12). Este disolvente se seleccionó para poder hacer un seguimiento de las señales de los grupos NH y -OH que no se apreciarían en D_2O al encontrarse en intercambio con este disolvente. El exceso de fructosa es necesario para desplazar el equilibrio de formación del aducto receptor:sustrato ante el pequeño valor que presentan las constantes de asociación determinadas experimentalmente.

En el análisis de la región aromática del espectro del catión complejo de Zn^{II} en presencia de fructosa, se puede apreciar que las señales se encuentran peor resueltas

respecto a las observadas en ausencia de fructosa. Sin embargo, el desdoblamiento de la señal del grupo NH_{amida} sugiere la presencia de dos especies en intercambio lento en disolución, de las cuales a la vista de la integración y posición de las señales, la especie mayoritaria (84%) es el aducto receptor:fructosa de estequiometría 1:1.

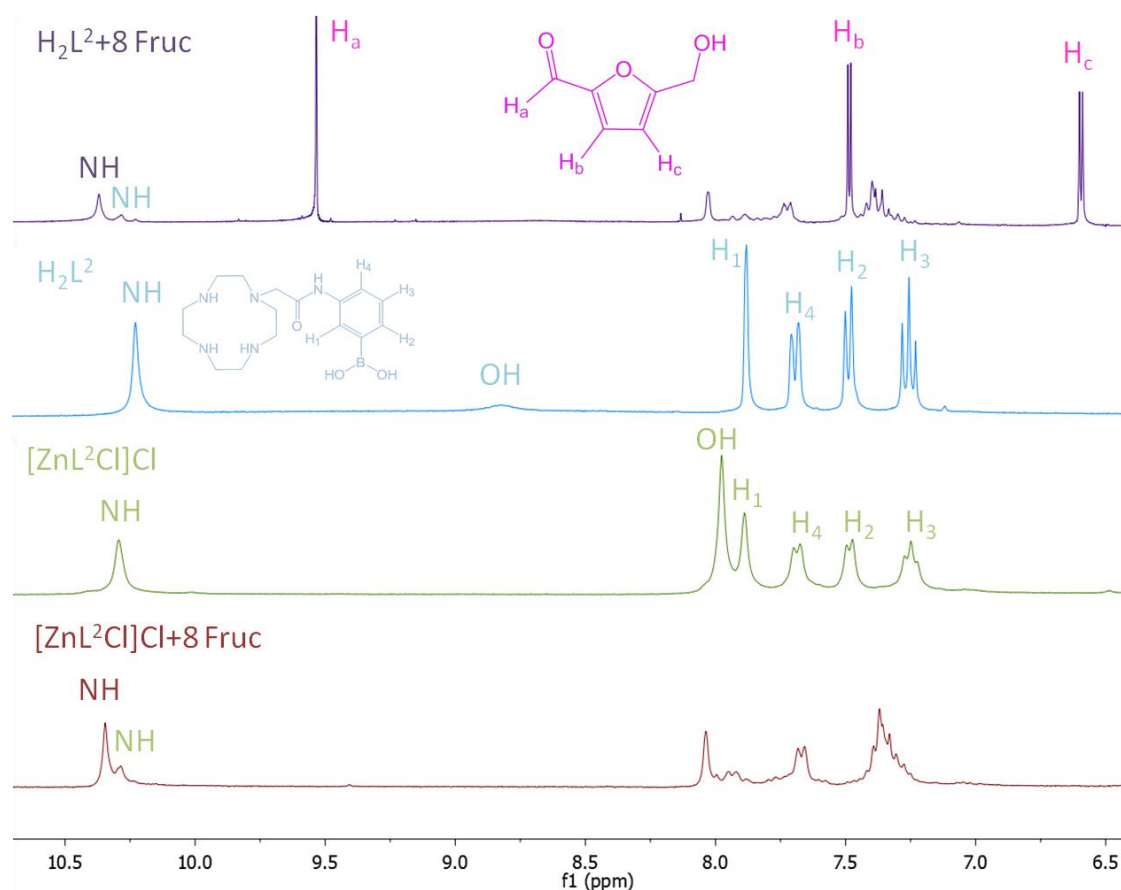


Figura V.12 Espectros de RMN de ^1H en $\text{dms}\text{-}d_6$ (298 K, 300 MHz) para L^2 y $[\text{ZnL}^2\text{Cl}]\text{Cl}$ en presencia y ausencia de 8 equivalentes de fructosa. Se representa únicamente la región aromática, zona en la que la fructosa no presenta señales.

Una situación similar se produce para el receptor diprotonado $[\text{H}_2\text{L}^2]^{2+}$, en la que el desdoblamiento de la señal del grupo NH_{amida} revela el equilibrio entre el receptor libre y el aducto 1:1 receptor:fructosa. Sin embargo, se puede apreciar también la aparición de las señales correspondientes a la degradación de la fructosa en 5-(hidroximetil)-furano-2-carbaldehído. Esta especie, también conocida como 5-hidroximetilfurfural (HMF) se suele generar como consecuencia de la deshidratación térmica de la fructosa en dmso a altas temperaturas (**Figura V.13**). En nuestro caso, parece ser que a temperatura ambiente el receptor fenilborónico es capaz de catalizar esta degradación al igual que la promueven otros ácidos de Lewis recogidos en bibliografía,^[56] apreciándose que su concentración en el medio aumenta

progresivamente con el tiempo, según confirma la integración de las señales del HMF en espectros registrados a lo largo de varios días.

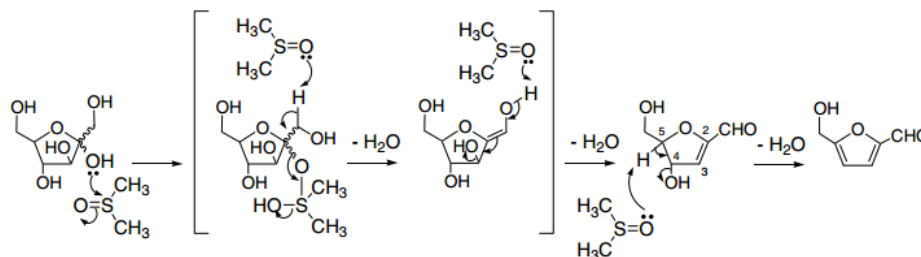
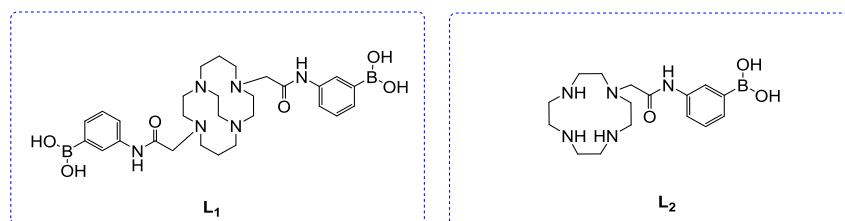


Figura V.13 Mecanismo propuesto para la degradación de la D-fructofuranosa en 5-hidroximetilfurfural (HMF) en dmsO a 150°C.

Se ha desestimado realizar el estudio estructural en disolución mediante espectroscopia de RMN ^1H para el receptor diprotonado $[\text{H}_2\text{L}^{1}]^{2+}$ debido a que la existencia de hasta tres especies en equilibrio en disolución, inferida a partir de la valoración espectrofotométrica con fructosa, complicaría mucho la interpretación del espectro al encontrarse solapadas las señales de todas de las especies (receptor diprotonado y aductos receptor:fructosa 1:1 y 1:2).

VI. Conclusiones

En el presente Trabajo de Fin de Grado se han sintetizado y caracterizado los receptores macrocíclicos L^1 y L^2 y los cloruro-complejos de Ni^{II} y Zn^{II} derivados de L^2 , así como estudiado su posible aplicación en el reconocimiento de D-fructosa.



A partir del estudio estructural en disolución realizado mediante técnicas espectroscópicas de RMN y electrónica de absorción apoyados en cálculos teóricos DFT, se puede concluir que:

- A pH fisiológico ambos receptores libres se encuentran en sus formas diprotonadas $[H_2L^1]^{2+}$ y $[H_2L^2]^{2+}$ y que los cloruro-complejos de Ni^{II} y Zn^{II} sintetizados son estables y se ajustan a las fórmulas $[NiL^2Cl]Cl$ y $[ZnL^2Cl]Cl$, cuya estructura más estable en disolución acuosa se corresponde a una mezcla de enantiómeros de geometría $(\Delta(\delta\delta\delta\delta))/\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$.

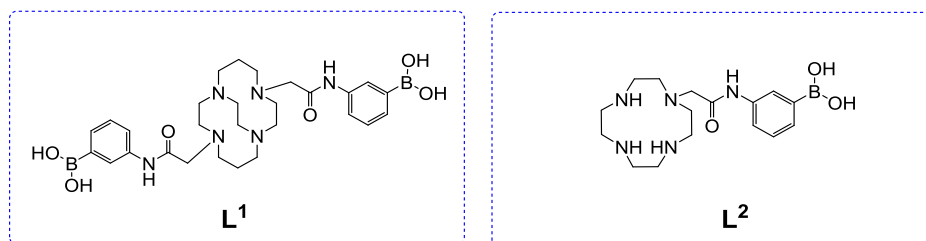
- La modificación estructural del ácido fenilborónico incorporado a las estructuras macrocíclicas (deslocalización sobre grupo amida) disminuye su valor de pK_a permitiendo una mayor concentración de forma tetraédrica de anión borato en el medio.

- La coordinación endocíclica de los iones metálicos modifica la acidez del grupo amidofenilborónico debido a la coordinación del grupo amida a los iones a través de su átomo de oxígeno.

- Todos los sistemas sintetizados interactúan con la D-fructosa formando aductos receptor:sustrato (1:1) con $[H_2L^2]^{2+}$, $[NiL^2Cl]Cl$ y $[ZnL^2Cl]Cl$ y (1:1)-(1:2) con el receptor diprotonado $[H_2L^1]^{2+}$, mediante la formación de ésteres borónicos con el fragmento *cis*-2,3-diol del tautómero β -D-fructofuranosa. Además, para los receptores diprotonados se observa la presencia adicional de enlaces de hidrógeno direccionales con átomos de oxígeno del monosacárido, que cooperan con el grupo borónico y aumentan la fortaleza de la interacción.

- Para el receptor L^2 , se pudo comprobar que la coordinación endocíclica de los cationes Ni^{II} y Zn^{II} , inhibe la degradación de la β -D-fructofuranosa a 5-hidroximetilfurfural (HMF), mientras que para el receptor diprotonado $[H_2L^2]^{2+}$, ésta se ve catalizada incluso a temperatura ambiente.

In the present project, the macrocyclic receptors L^1 and L^2 and the complexes of Ni^{II} and Zn^{II} with the latter ligand have been prepared and characterized. The possible application of these systems in the recognition of D-fructose has been also evaluated.



A structural study in solution supported by theoretical DFT calculations has been performed by using NMR and electronic absorption spectroscopies. From these studies it can be concluded that:

- At physiological pH, both free receptors are present in their diprotonated forms $[H_2L^1]^{2+}$ and $[H_2L^2]^{2+}$, while the Ni^{II} and Zn^{II} chloride complexes derived from L^2 are stable in aqueous solution, existing as $[NiL^2Cl]Cl$ and $[ZnL^2Cl]Cl$ species. The theoretical DFT calculations indicate that the most stable geometry in aqueous solution corresponds to the $\Delta(\delta\delta\delta\delta) / \Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ enantiomeric pair.

- The presence of the amide substituent of the phenylboronic acid group in the macrocyclic structures (delocalization of a amide group) decreases the pK_a value of the boronic function, which increases the concentration of borate anion in its tetrahedral shape at physiological pH.

- The endocyclic coordination of the metal ions modifies the acidity of the amidephenylboronic moiety due to the coordination of the amide group to the metal ions through its oxygen atom.

- All the synthesized systems interact with D-fructose forming host:guest (1:1) adducts with $[H_2L^2]^{2+}$, $[NiL^2Cl]Cl$ and $[ZnL^2Cl]Cl$ and (1:1) - (1:2) adducts with the diprotonated receptor $[H_2L^1]^{2+}$, by forming boronic esters with the *cis*-2,3-diol fragment of the β -D-fructofuranose tautomer. Moreover, the diprotonated receptors show additional hydrogen bond interactions with two oxygen atoms of the monosaccharide, which cooperate with the boronic group and increase the strength of the interaction.

- For receptor L^2 , it was found that the endocyclic coordination of Ni^{II} and Zn^{II} cations inhibits the degradation of β -D-fructofuranose into 5-hydroxymethylfurfural (HMF), while for the diprotonated receptor $[H_2L^2]^{2+}$ this process is catalyzed by the phenylboronic function even at room temperature.

VII. Bibliografía

- [1] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1913
- [2] Werner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 6146.
- [3] Constable, E. C.; Housecroft, C. E. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 1429.
- [4] Stock, A. *Ber.*, **1917**, *50*, 170.
- [5] a) Lewis, G. N., "Valence and the structure of atoms and molecules", Chemical Catalog Co., New York, **1923**, 141; b) Lewis, G. N., *J. Franklin Inst.*, **1938**, *226*, 293.
- [6] Miessler, G. L.; Tarr, D. A. "Inorganic Chemistry", Second Edition, Prentice Hall, **1998**, 157.
- [7] Park, C. H.; Simmons, H. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2431.
- [8] Graf, E.; Lehn, J.-M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6403.
- [9] Bowman-James, K. *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, 671.
- [10] Lehn, J.-M., *Struct. Bonding (Berlin)*, **1973**, *16*, 1.
- [11] Lehn, J.-M., *Leçon Inaugurale*, **1980**, Collège de France (Paris).
- [12] a) Vögtle, F.; Sieger, H., Muller, W. M. *Top. Curr. Chem.*, **1981**, *98*, 107; b) Vögtle, F., Weber, G., "Host Guest Complex Chemistry Macrocycles", eds. Springer, Berlin, **1985**, 319.
- [13] Bianchi, A., Bowman-James, K., García-España, E., "Supramolecular Chemistry of Anions", eds. Wiley-VCH, New York, **1997**, 461.
- [14] Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Bianchi, A.; Cecchi, M.; Escuder, B.; Fusi, V.; García-España, E.; Giorgi, C.; Luis, S. V.; Maccagni, G.; Marcelino, V.; Paoletti, P.; Valtancoli, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6807.
- [15] Lehn, J.-M., *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 871.
- [16] Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Sousa, L. R.; Timko, J. M.; Newcomb, M.; Moreau, P.; DeJong, F.; Gokel, G. W.; Hoffman, D.H.; Domeier, L. A.; Peacock, S. C.; Madan, K.; Kaplan, L., *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *43*, 327.
- [17] Prelog, V., *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 893.
- [18] Stoddart, J. F., *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, *8*, 85.
- [19] Izatt, R. M., Christensen, J. J., "Synthesis of Macrocycles", eds. John Wiley & Sons., New York, **1987**, cap. 7.
- [20] Adams, H.; Bastida, R.; de Blas, A.; Carnota, M.; Fenton, D. E.; Macías, A.; Rodríguez, A.; Rodríguez-Blas, T. *Polyhedron*, **1997**, *16*, 567.
- [21] Vögtle, F., Weber, E., "Multidentate acyclic neutral ligands and their complexation", *Angew. Chem. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 753.
- [22] a) Deetz, M. J.; Shang, M.; Smith, B. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6201; b) Mahoney, J. M.; Beatty, A. M.; Smith, B. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5847; c) Mahoney, J. M.; Nawaratna, G. U.; Beatty, A. M.; Duggan, P. J.; Smith, B. D. *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 5902; d) Mahoney, J. M.; Stucker, K. A.; Jiang, H.; Carmichael, I.; Brinkmann, N. R.; Beatty, A. M.; Noll, B. C.; Smith, B. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2922; e) Mahoney, J. M.; Beatty, A. M.; Smith, B. D. *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 7617; f) Mahoney, J. M.; Marshall, R. A.; Beatty, A. M.; Smith, B. D.; Camiolo, S.; Gale, P. A. J. *Supramol. Chem.*, **2001**, *1*, 289.
- [23] a) Tasker, P. A.; Tong, C. C.; Westra, A. N. *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 1868; b) Galbraith, S. G.; Lindoy, L. F.; Tasker, P. A.; Plieger, P. G. *Dalton Trans.*, **2006**, 1134; c) Galbraith, S. G.; Plieger, P. G.; Tasker, P. A. *Chem. Commun.*, **2002**, 2662; d) Forgan, R. S.; Davidson, J. E.; Galbraith, S. G.; Henderson, D. K.; Parsons, S.; Tasker, P. A.; White, F. J. *Chem. Commun.*, **2008**, 4049; e) Akkus, N.; Campbell, J. C.; Davidson, J.; Henderson, D. K.; Miller, H. A.; Parkin, A.; Parsons, S.; Plieger, P. G.; Swart, R. M.; Tasker, P. A.; West, L. C. *Dalton Trans.*, **2003**, 1932; f)

- Plieger, P. G.; Tasker, P. A.; Galbraith, S. G. *Dalton Trans.*, **2004**, 313; g) Coxall, R. A.; Lindoy, L. F.; Miller, H. A.; Parkin, A.; Parsons, S.; Tasker, A.; White, D. J. *Dalton Trans.*, **2003**, 55; h) Forgan, R. S.; Davidson, J. E.; Fabbiani, F. P. A.; Galbraith, S. G.; Henderson, D. K.; Moggach, S. A.; Parsons, S.; Tasker, P. A.; White, F. J. *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 1763; i) Yu-Chih Chang, J.; Parsons, S.; Plieger, P. G.; Tasker, P. A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2011**, 71, 529; j) Bates, G. W.; Davidson, J. E.; Forgan, R. S.; Gale, P. A.; Henderson, D. K.; King, M. G.; Light, M. E.; Moore, S. J.; Tasker, P. A.; Tong, C. C. *Supramol. Chem.*, **2012**, 24, 117; k) Galbraith, S. G.; Wang, Q.; Li, L.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Collinson, S. R.; Lindoy, L. F.; Plieger, P. G.; Schröder, M.; Tasker, P. A. *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 6091.
- [24] Connors, K. A. *"Binding Constants"*, Wiley, New York, **1987**.
- [25] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Truhlar, D. G., Ed.; Oxford University Press; Oxford, **1997**.
- [26] V. Bertolasi, P. Gilli, V. Ferretti, G. Gilli, *J. Chem. Soc. Perking Trans.* **1997**, 2, 945.
- [27] a) Mader H. S.; Wolbeis O. S., *Microchim. Acta*, **2008**, 162, 1; b) James T. D., *Top Curr. Chem.*, **2007**, 277, 107; c) James T. D.; Shinkai S., *Top Curr. Chem.* **2002**, 218, 159; James T. D.; Sandanayake K. R. A.; Shinkai S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35, 1911; d) James T. D., *Boronic Acids*, **2005**, 441; e) James T. D.; Phillips M.; Marcus D.; Shinkai S., Eds. *"Boronic Acids in Saccharide Recognition"*, **2006**, 174.
- [28] Secor K. E.; Glass T. E., *Org. Lett.*, **2004**, 6 (21), 3727.
- [29] a) Friedman S.; Pizer R., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6059; b) Pizer R.; Selzer R., *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 3023.
- [30] a) Kustin K.; Pizer R., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 317. b) Babcock L.; Pizer R., *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 56.
- [31] Lorand, J. P.; Edwards, J. O., *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 769.
- [32] Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D., *Dyes Pigm.* **2005**, 64, 49.
- [33] a) Parab, K.; Venkatasubbaiah; K.; Jäkle F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12879; b) Zhou, Z.; Li, F.; Yi, T.; Huang, C., *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 6633; c) Gong, W.-T.; Hiratani, K.; Oba, T.; Ito, S., *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, 61, 179; d) Reetz, Von M.; Niemeyer C. M., Harms, K., *Angew. Chem.* **1991**, 11, 103; e) Solé, S.; Gabbaï, F. P., *Chem. Commun.*, **2004**, 1284.
- [34] Ferrier, R. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1978**, 35, 31.
- [35] Daniloff, G. Y. *Diabetes Technol. Ther.* **1999**, 1, 261.
- [36] Badugu, R.; Lakowicz, J. R.; Geddes, C. D. *J. Fluoresc.* **2003**, 13, 371.
- [37] Jaseja, M.; Perlin, A. S.; Dais, P. *Magn. Reson. Chem.* **1990**, 28, 283.
- [38] Tao, J. M.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, 91, 146401.
- [39] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**.
- [40] Schaefer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 5829.

-
- [41] a) Stanton, J. F.; Gauss, J. *Adv. Chem. Phys.* **2003**, *125*, 101. b) Montoya, A.; Truong, T. N.; Sarofim, A. F. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6108.
- [42] Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3210.
- [43] Scalmani, G.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.
- [44] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.
- [45] Geary, W. J. *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, *7*, 81.
- [46] J. Ribas Gispert, "Química de la Coordinación", (Eds. Omega S.A.), **2000**, 204.
- [47] Platas, C.; Avecilla, F.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Bastida, R.; Macías, A.; Rodríguez, A.; Adams, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 1699.
- [48] a) Lima, L. M. P.; Esteban-Gómez, D.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 6916; b) Hancock, R. D.; Shaikjee, M. S.; Dobson, S. M.; Boeyens, J. C. A. *Inorg. Chem. Acta*, **1988**, *154*, 229.
- [49] Sun, X.; Wuest, M.; Weisman, G.R.; Wong, E. H.; Reed, D.P.; Boswell, C.A.; Motekaitis, R.; Martell, A.E.; Welch, M.J. Anderson, C.J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 469.
- [50] García-España, E.; Díaz, P.; Llinares, J. M.; Bianchi, A. *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, 2952.
- [51] Regueiro-Figueroa, M.; Djanashvili, K.; Esteban-Gómez, D.; Chauvin, T.; Tóth, E.; De Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.*, **2010**, *46*, 4212.
- [52] Bromba, C.; Carrie, P.; Chui, J.K.W.; Fyles, T.M. *Supramolecular Chemistry*, **2009**, *21*:1-2, 81.
- [53] Springsteen, G.; Wang, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5291.
- [54] Fujita, N.; Shinkai, S.; James, T.D. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1076.
- [55] Springsteen, G.; Wang, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5291.
- [56] Amarasekara, A. S.; Willims, L. D.; Ebede, C. C. *Carbohydrate Research*, **2008**, *343*, 3021.