

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL

Nanocontenedores moleculares de sustratos de interés biológico y medioambiental (II).

Director: José María Quintela López

Memoria presentada por Adrián Pérez López.

A Coruña, Junio de 2016.

Dr. José María Quintela López, profesor catedrático de la Universidade da Coruña,

CERTIFICA:

Que el trabajo “Nanocontenedores moleculares de sustratos de interés biológico y medioambiental (II)”, ha sido realizado bajo su dirección por Adrián Pérez López en los laboratorios del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas.

Considerando que constituye Trabajo de Fin de Grado, autoriza su presentación en la Universidade da Coruña.

Para que conste, firma la presente en A Coruña a de Junio de 2016.

Fdo.: Dr. José María Quintela López

Agradecimientos

A los profesores José María Quintela y Marcos D. García por el seguimiento, supervisión y orientación continua en la elaboración del proyecto de fin de grado, así como por su disponibilidad en todo momento para resolver las dudas que fuesen surgiendo en el desarrollo de la realización del proyecto y por sus valiosos consejos.

A los miembros del grupo de investigación y compañeros de laboratorio Tamara Rama, Eva M. López, Iago Neira y Arturo Blanco por su fantástica acogida. En especial a Olaya Domarco por ayudarme en el día a día, ser una fantástica profesora e introducirme en el maravilloso mundo de los espectros bidimensionales.

A mis compañeros de grado por los momentos vividos a lo largo de los últimos años.

Al personal del Servicios de Apoio á Investigación (SAI) de la Universidade da Coruña por su colaboración en la realización de espectros de resonancia magnética nuclear y masas.

A mis amigos por estar siempre en los momentos en los que lo he necesitado. En especial a Edith Nieves por regalarme esta fantástica portada.

A mis padres por su apoyo incondicional, por darme su confianza y cariño.

A todos ellos muchas gracias.

Abreviaturas, símbolos y acrónimos

°C grado centígrado

ADN ácido desoxirribonucleico

KJ Kilojulio

¹³C-RMN Resonancia Magnética de Carbono

¹H-RMN Resonancia Magnética de Protón

δ desplazamiento químico

COSY correlación espectroscópica

HSQC Heteronuclear Singular Quantum Correlation

HMBC Heteronuclear Multiple Bond Correlation

Hz herzios

MHz Megaherzios

g gramo

mg miligramo

mL mililitro

μL microlitro

uma unidad de masa atómica

J constante de acoplamiento

s singlete

d doblete

t triplete

q cuartete

m multiplete

ppm partes por millón

mmol milimol

mM milimolar

nm nanómetro

UV ultravioleta-visible

DEPT Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

T temperatura

h horas

ESI Electro Spray Ionization

ÍNDICE

Abreviaturas, símbolos y acrónimos

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

RESUMO

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Química supramolecular	1
1.1.1. Interacciones intermoleculares (o no covalentes)	1
1.1.1.1. Interacciones electrostáticas	1
1.1.1.2. Enlaces de hidrógeno	2
1.1.1.3. Interacciones π - π	3
1.1.1.4. Fuerzas de Van de Waals	4
1.1.1.5. Efecto hidrofóbico	4
1.1.2. Química receptor-sustrato	4
1.1.3. Autoensamblaje de estructuras supramoleculares	5
1.2. Autoensamblaje con centros metálicos	6
1.2.1. Metalociclos autoensamblados mediante complejos de Pt(II) y Pd(II), y ligandos piridínicos	7
1.3. Autoensamblaje de metalociclos con ligandos <i>N</i> -monoalquil/aryl-4,4'-bipiridinio/2,7-diazapireno y derivados	8
1.3.1. Autoensamblaje de metalociclos con ligandos <i>N</i> -monoalquil/aryl-4,4'-bipiridinio/2,7-diazapireno funcionalizados	9
1.4. Autoensamblaje de complejos de inclusión dirigido por metales con ligandos derivados de <i>N</i> -monoaryl-4,4'-bipiridinio	11
2. OBJETIVOS	13
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	17
3.1. Funcionalización y elaboración del ligando (\pm)-L-NO ₃	17
3.1.1. Obtención de la amina funcionalizada (\pm)-6 como precursor para la reacción de Zincke	17
3.1.2. Obtención de la sal de bipiridinio 9-Cl como precursor de la reacción de Zincke	21
3.1.3. Obtención del ligando funcionalizado (\pm)-L-NO ₃ a través de la reacción de Zincke	23
3.2. Autoensamblaje del metalociclo compuesto por el ligando (\pm)-L-NO ₃ y dirigido por Pd(II)	26
3.3. Formación del complejo de inclusión entre (\pm)-M-6NO ₃ y 2,7-dihidroxi-naftaleno	29
4. PARTE EXPERIMENTAL	35
4.1. General	35
4.2. Síntesis del ligando	35
4.2.1. Reacción de Michael para la formación de 4-(4-nitrofenil)-4-(piridin-4-il)butanoato de etilo (\pm)-2	35
4.2.2. Reducción del grupo nitro para la obtención de 4-(4-aminofenil)-4-(piridin-4-il)butanoato de etilo (\pm)-3	37
4.2.3. Reducción del grupo éster para la obtención del 4-(4-aminofenil)-4-(piridin-4-il)butan-ol (\pm)-4	38
4.2.4. Sustitución del grupo hidroxilo por cloruro para la obtención del 4-(4-cloro-1-(piridin-4-il)butil)anilina (\pm)-5	39
4.2.5. Formación de la azida 4-(4-azido-1-(piridin-4-il)butil)anilina (\pm)-6	40
4.2.6. Formación del cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo 9-Cl	41
4.2.7. Reacción de Zincke para la obtención del ligando (\pm)-L-NO ₃	42
4.3. Formación del metalociclo (\pm)-M-6NO ₃	47
4.4. Formación del complejo de inclusión (\pm)-M-6NO ₃ \subset 2,7-DHN	50
5. CONCLUSIONES	55
CONCLUSIONS	
CONCLUSIÓNS	

RESUMEN

En el trabajo que se presenta a continuación, se ha estudiado la síntesis y la elucidación estructural de un ligando funcionalizado derivado de la *N*-monoaril-4,4'-bipiridinio, así como el proceso de autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II) en metalociclos dinucleares Pd₂L₂. También se ha estudiado la capacidad de los metalociclofanos para actuar como idóneos receptores de compuestos aromáticos.

En primer lugar, se lleva a cabo la síntesis y funcionalización del ligando *N*-monoaril-4,4'-bipiridinio en 4 pasos usando 4-(4-nitrobenzil)piridina como reactivo de partida y la reacción de Zincke como paso clave. El ligado obtenido fue usado como sal de nitrato en el proceso de autoensamblaje dirigido por Pd(II), dando lugar a un metalociclo de tipo Pd₂L₂, usando (en)Pd(ONO₂)₂ como centro metálico. Finalmente, se estudia la capacidad del metalociclo para actuar como receptor de sustratos aromáticos mediante la preparación de un complejo de inclusión con 2,7-dihidroxinaftaleno como sustrato.

Se ha utilizado resonancia magnética y espectrometría de masas para la elucidación estructural de los intermedios sintéticos hasta el ligando que se busca. Por otra parte, los RMN 1D y 2D, permitieron obtener información estructural del ligando y de los procesos de autoensamblaje del metalociclo y del complejo de inclusión.

SUMMARY

In the work presented herein, the synthesis and structural elucidation of a functionalised derivative of a *N*-monoaryl-4,4'-bipyridinium ligands has been studied, as well as its Pd(II)-directed self-assembly into a dinuclear Pd₂L₂ metallocycle. The ability of the metallocyclophane to act as a suitable receptor for aromatic compounds has been also qualitatively studied.

First, the preparation of the functionalised *N*-monoaryl-4,4'-bipyridinium ligand was achieved in five steps by using 4-(4-nitrobenzyl)pyridine as starting material and a Zincke reaction as the key step. The obtained ligand was used as its nitrate salt for its Pd(II)-directed self-assembly into a Pd₂L₂ species, using (en)Pd(ONO₂)₂ as the metal center. Finally, the metallocycle's capability as receptor for aromatic substrates has been studied, by preparation of an inclusion complex with 2,7-dihydroxynaphthalene as model substrate.

Nuclear magnetic resonance and mass spectrometry has been used in order to elucidate the structure of the synthetic intermediates leading to the targeted ligand. On the other hand, 1D and 2D NMR experiments allowed us to obtain structural information of the self-assembly processes leading to the metallocycle and inclusion complex.

RESUMO

No traballo que se presenta a continuación, estudouse a síntese e elucidación estrutural de un ligando funcionalizado derivado do *N*-monoaril-4,4'-bipiridinio, así como o proceso de autoensamblaxe dirixido por centros metálicos de Pd(II) en metalociclos dinucleares Pd₂L₂. Tamén se estudou a capacidade dos metalociclofanos para actuar como idóneos receptores de compostos aromáticos.

En primeiro lugar, lévase a cabo a síntese e funcionalización do ligando *N*-monoaril-4,4'-bipiridinio en 4 pasos usando 4-(4-nitrobenzil)piridina como reactivo de partida e a reacción de Zincke como paso clave. O ligando obtido usouse como sal de nitrato no proceso de autoensamblaxe dirixido por Pd(II), dando lugar a un metalociclo de tipo Pd₂L₂, usando (en)Pd(ONO₂)₂ como centro metálico. Finalmente, estúdase a capacidade do metalociclo para actuar como receptor de sustratos aromáticos mediante a preparación de un complexo de inclusión con 2,7-dihidroxinaftaleno como sustrato.

Utilizouse resonancia magnética e espectrometría de masas para a elucidación estrutural dos intermedios sintéticos ata o ligando que se busca. Por outra parte, os RMN 1D e 2D, permitiron obter información estrutural do ligando e dos procesos de autoensamblaxe de metalociclos e de complexos de inclusión.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Química supramolecular

El origen de la química supramolecular se remonta a hace más de un siglo, cuando Emil Fisher comenzó a estudiar el reconocimiento molecular en biología. Sin embargo, no es hasta finales de la década de los 60, principios de los 70 cuando empieza el verdadero desarrollo en la química supramolecular, con el descubrimiento de los coronandos y criptandos por C.J. Pedersen y J.M Lehn, respectivamente. Cabe destacar también, el trabajo pionero de D.J. Cram en la química receptor–sustrato con esferandos y cavitandos.

El Dr. Jean-Marie Lehn, ganador del premio Nobel de química en 1987 junto a Pedersen y Cram por “el desarrollo y uso de moléculas con interacciones específicas de estructura de alta selectividad”, definió esta disciplina como la “la química más allá de la molécula”,¹ en referencia a las entidades que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas mediante fuerzas intermoleculares. El proceso mediante el cual dos o más moléculas interactúan para formar una entidad superior se denomina autoensamblaje supramolecular.

1.1.1. Interacciones intermoleculares (o no covalentes)

Es de vital importancia enumerar y definir las interacciones intermoleculares ya que son las que rigen el autoensamblaje supramolecular, y ayudarán a comprender cómo y por qué se forman estas estructuras.

A continuación se presentan algunas de las interacciones no covalentes más relevantes que aparecen en las entidades supramoleculares en general, atendiendo a características como su fuerza, direccionalidad, y distancia o ángulo de enlace.²

1.1.1.1. Interacciones electrostáticas

Se producen entre partículas (átomos o moléculas) cargadas eléctricamente, iones, o con diferenciación en la distribución de su densidad de carga, dipolos. Pueden ser no direccionales como es el caso de las interacciones ion-ion, y direccionales, ion-dipolo y dipolo-dipolo (estas últimas son las más débiles y se denominan también fuerzas de Van der Waals), ya que deben orientarse en una determinada dirección para maximizar la

¹ Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; Eds. Wiley: Chichester; UK, 2009.

² Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K. *Supramolecular Chemistry*; Oxford, 1999.

intensidad de la interacción (**Ilustración 1**). Están basadas en la atracción o repulsión coulombiana entre cargas. La gran fortaleza de este tipo de interacciones es el fundamento de la actuación de muchos receptores para iones.

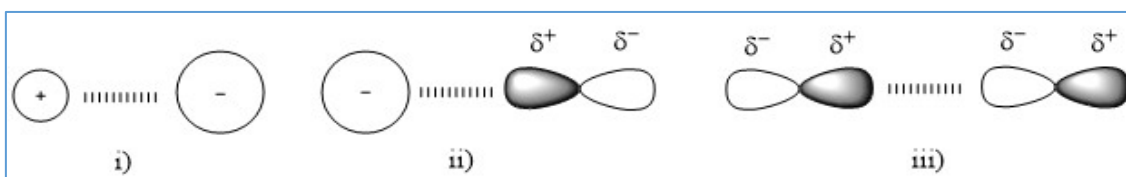


Ilustración 1. Interacciones electrostáticas; i) ion-ion ii) ion-dipolo iii) dipolo-dipolo.

1.1.1.2. Enlaces de hidrógeno

Se produce cuando un átomo de hidrógeno que se encuentra unido covalentemente a un átomo electronegativo, interacciona de forma no covalente con un átomo electronegativo de otra molécula. Este tipo de interacciones pueden ser consideradas como un caso particular de interacción dipolo-dipolo, siendo el enlace de hidrógeno un vínculo de mayor fuerza debido a que, el dipolo que se crea, tiene un momento dipolar elevado por la naturaleza del átomo de hidrógeno. La direccionalidad y fortaleza (4-120 kJ mol⁻¹) de este tipo de interacción la hacen muy útil en química supramolecular. Aparecen en la naturaleza siendo requisito indispensable en la estructura de doble hélice del ADN y para obtener sistemas artificiales complejos, como por ejemplo, la roseta hexagonal (**Ilustración 2**).³

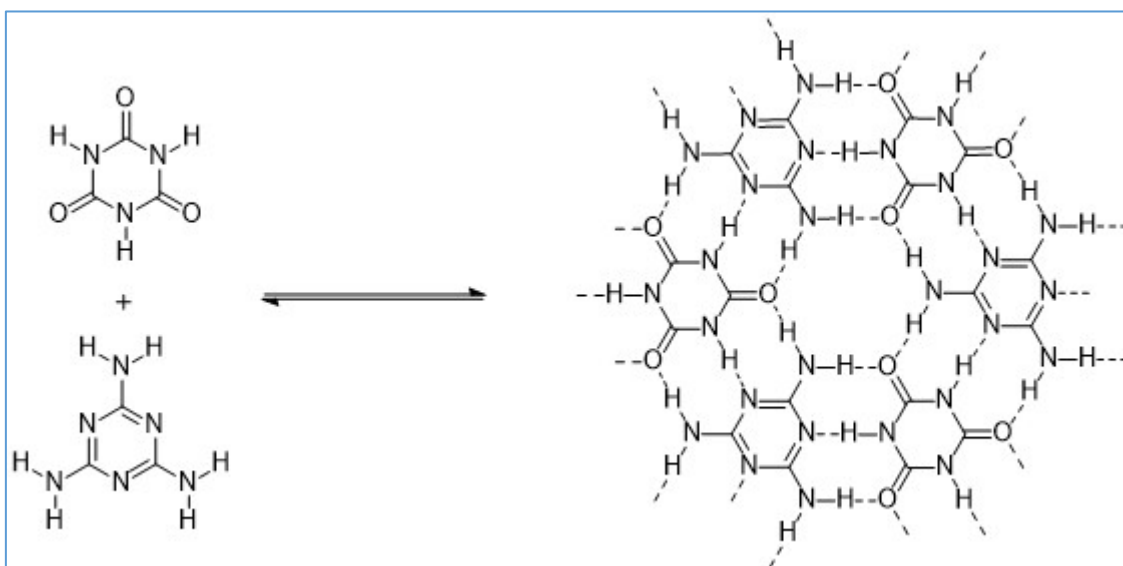


Ilustración 2. Autoensamblaje de la roseta hexagonal mediante enlaces de hidrógeno.

³ Whitesides, G. M.; Simanek, E. E.; Mathias, J. P.; Seto, C. T.; Chin, D. N.; Mammen, M.; Gordon, D. M. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 37.

1.1.1.3. Interacciones π - π

Se denominan interacciones π - π al conjunto de interacciones dipolo-dipolo inducido (dipolo-dipolo si hay presencia de heteroátomos en los anillos), fuerzas electrostáticas repulsivas entre nubes electrónicas, efectos solvatofóbicos y transferencia de carga entre un dador y un aceptor de electrones aromáticos. Estas interacciones pueden ser atractivas (direccionales o no direccionales) o repulsivas, dependiendo de la orientación de las moléculas.

Dentro de las interacciones de atracción se diferencian dos tipos:

- Con geometría en forma de "T": Se establece un enlace de hidrógeno entre el sistema π del anillo aromático y uno de los hidrógenos del otro anillo. Se denomina enlace [C-H... π].⁴
- Interacciones cara-cara: (face to face): Los sistemas π de los dos anillos se sitúan uno en frente del otro. Pueden ser interacciones cara-cara o cara-cara con desplazamiento.

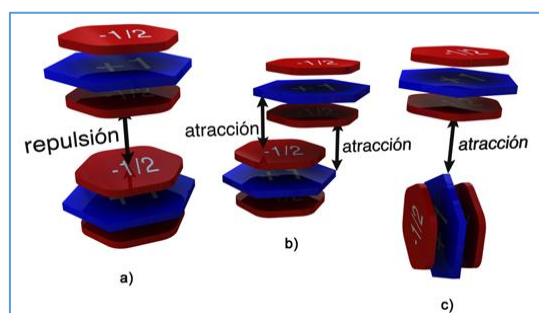


Ilustración 3. Interacciones π - π : a) cara-cara b) cara-cara con desplazamiento lateral c) orientación "T".

Este tipo de interacciones han sido estudiadas y desarrolladas por el modelo del Dr. Jeremy K. M. Sanders y el Dr. Christopher A. Hunter de la Universidad de Cambridge en 1990.⁵ El modelo considera de forma independiente el sistema σ del sistema π del anillo aromático, que queda formado por tres capas: Una central constituida por el orbital σ con carga relativa +1, y dos capas formadas por el sistema π con carga -1/2 cada una de ellas.

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

⁴ Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. *The CH/ π Interaction (Evidence, Nature and Consequences)*; Wiley-VCH: New York, 1998.

⁵ Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J.Am.Chem.Soc.*, **1990**, 112, 5525.

característica se acentúa si además los átomos de nitrógeno se coordinan a un metal o están alquilados.⁶

1.1.1.4. Fuerzas de Van de Waals

Son el conjunto de fuerzas electrostáticas que se establecen entre:

- Dipolos permanentes.
- Dipolo permanente y dipolo inducido.
- Dipolos inducidos (Fuerzas de London). Los dipolos inducidos surgen por la proximidad de otro dipolo ya sea instantáneo, o inducido por las fluctuaciones propias de la nube electrónica de cada átomo o molécula.

Este tipo de fuerzas de interacción, están altamente condicionadas a la distancia entre partículas (r^6). No son especialmente importantes en la elaboración de sistemas supramoleculares, aunque por otra parte contribuyen a su estabilización.

1.1.1.5. Efecto hidrofóbico

Es la fuerza principal en el proceso de autoensamblaje que ocurre con sustratos y huéspedes, ambos hidrofóbicos en disolución acuosa. Las moléculas de agua que ocupan el interior de la cavidad son desplazadas por el sustrato hidrofóbico que ocupan su lugar.

1.1.2. Química receptor-sustrato

La química receptor-sustrato es un tipo particular de reconocimiento molecular. El ejemplo más sencillo es aquel en el que una entidad molecular, receptor, forma un complejo de inclusión con otra entidad molecular que se denomina sustrato. Normalmente el receptor suele ser una molécula más grande que posee puntos de posible interacción intermolecular (no covalente¹) con el sustrato.

A continuación se presentan algunos ejemplos de compuestos que pueden actuar de receptores de sustratos muy diversos.

Las ciclodextrinas por ejemplo (**Ilustración 4**), son oligosacáridos cíclicos que forman una cavidad hidrófoba capaz de incluir en su interior sustratos apolares. Su parte exterior por el contrario es hidrofílica, lo que las hace solubles en medio acuoso. Son por tanto

⁶ Janiak, C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **2000**, 3885.

capaces de solubilizar sustancias apolares en medios polares, lo que los hace útiles en el estudio de procesos catalíticos.

Los calixarenos constituyen una familia de receptores capaces de complejar diversos tipos de sustratos (cationes metálicos, aniones o moléculas neutras) debido a lo fácil que resulta su funcionalización cambiando su tamaño, que abarca desde el calix[4]areno hasta el calix[8]areno.

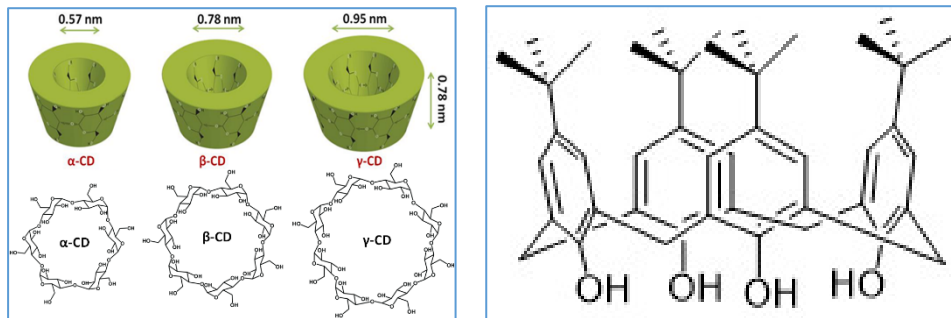


Ilustración 4. Ciclodextrinas. Calix[4]areno.

1.1.3. Autoensamblaje de estructuras supramoleculares

La síntesis de moléculas se encarga de la formación, mediante enlaces covalentes, de todo tipo de estructuras. Ejemplo de ello es la síntesis de enrevesadas moléculas, como por ejemplo la brevetoxina.⁷ A pesar del conocimiento y la precisión adquiridos hasta el momento en la síntesis de este tipo de estructuras, la dificultad intrínseca que entraña su elaboración invita a pensar que el autoensamblaje es una de las herramientas más eficaces para la creación de nuevas y complejas estructuras.

De la observación de estructuras naturales que hacen uso de este tipo de ensamblaje, como por ejemplo la estructura de doble hélice de ADN o las estructuras de proteínas,⁸ nació a mediados del siglo XX este nuevo concepto. El Dr. Jean-Marie Lehn la definió como “la evolución hacia el confinamiento espacial a través de la interconexión espontánea de unos pocos o varios componentes resultando en la formación de entidades discretas o extensas a un nivel molecular (covalentes) o supramoleculares (no covalentes)”.⁹

⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2079. (b) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723. (c) Nicolaou, K. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 589.

⁸ Creighton, T. E. *Proteins: Structures and Molecular Properties*; Freeman: New York, 1984; Cap. 4.

⁹ Lehn, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *29*, 1304

La característica fundamental del autoensamblaje es que ocurre bajo estricto control termodinámico. Así, algunas ventajas que hacen del autoensamblaje de estructuras supramoleculares una herramienta útil son:

- Economía en la información: Con subunidades pequeñas repetidas se pueden llegar a formar estructuras grandes.
- Eficiencia: Los rendimientos en procesos de autoensamblaje son mucho mayores que reacciones de síntesis convencionales.
- Autocorrección: La naturaleza reversible de las interacciones intermoleculares permite la corrección en el proceso de autoensamblaje.

1.2. Autoensamblaje con centros metálicos

En la década de los 80 y 90, se introducen metales de transición a las estructuras supramoleculares, dando lugar a un nuevo campo de trabajo.¹⁰

La inclusión de metales de transición a estructuras de tipo ciclopentálico da lugar a los metalociclos, que poseen las siguientes características:

- La geometría específica de las esferas de coordinación de los metales de transición, ofrece la posibilidad de controlar la geometría de la molécula. Utilizando complejos plano-cuadrados u octaédricos como vértices de estructuras, permite ángulos de 90°, que en la química del carbono o de cualquier otro elemento ligero del bloque *p* no permite.¹¹
- Los diferentes grados de fortaleza que se dan en el enlace metal-ligando permite un amplio intervalo de estabilidades cinéticas dependiendo del centro metálico que se utilice.
- La introducción de un metal, concede a los metalociclos características propias de este tipo de elementos, por lo que se puede jugar con magnetismo, actividad red-ox, etc...

A lo que a ligandos se refiere, estos deben de tener átomos dadores de electrones que permitan la unión con el centro metálico aceptor. El diseño y estructura de los ligandos, junto con la geometría de los centros metálicos, determinan la topología del metalociclo.

¹⁰ (a) Ogino, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1303. (b) Dietrich- Buechecker, C.; Sauvage, J. P.; Kintzinger, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095. (c) Maverick, A. W.; Klavetter, F. E. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4129. (d) Lehn, J.-M.; Rigault, A.; Siegel, J.; Harrowfield, J.; Chevrier, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1987**, *84*, 2565.

¹¹ Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 6810.

1.2.1. Metalociclos autoensamblados mediante complejos de Pt(II) y Pd(II), y ligandos piridínicos

La utilización de ligandos piridínicos con los metales Pt(II) y Pd(II) es uno de los sistemas más estudiados en química metalosupramolecular. En 1990 el profesor Fujita documenta la primera síntesis de este tipo de compuestos (**Ilustración 5**).¹²

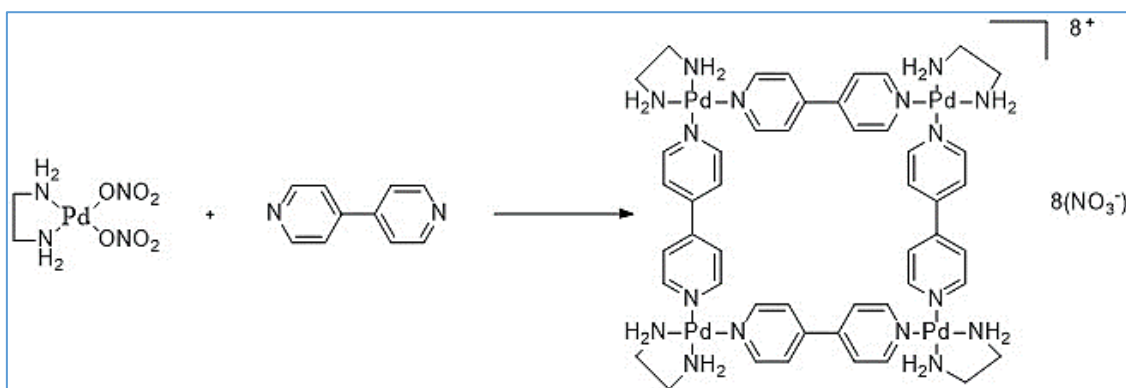


Ilustración 5. Estructura del primer metalociclo documentado de Pd(II) obtenido por el profesor Fujita.

La estructura obtenida por el profesor Fujita, parte de un complejo plano-cuadrado de Pd(II) con dos posiciones *cis* lábiles ocupadas por dos ligandos nitrato, y otras dos posiciones *cis* inertes ocupadas por ligandos etilendiamina. En el metalociclo obtenido, las bipyridinas desplazan a los ligandos nitro, formando una cavidad hidrófoba.

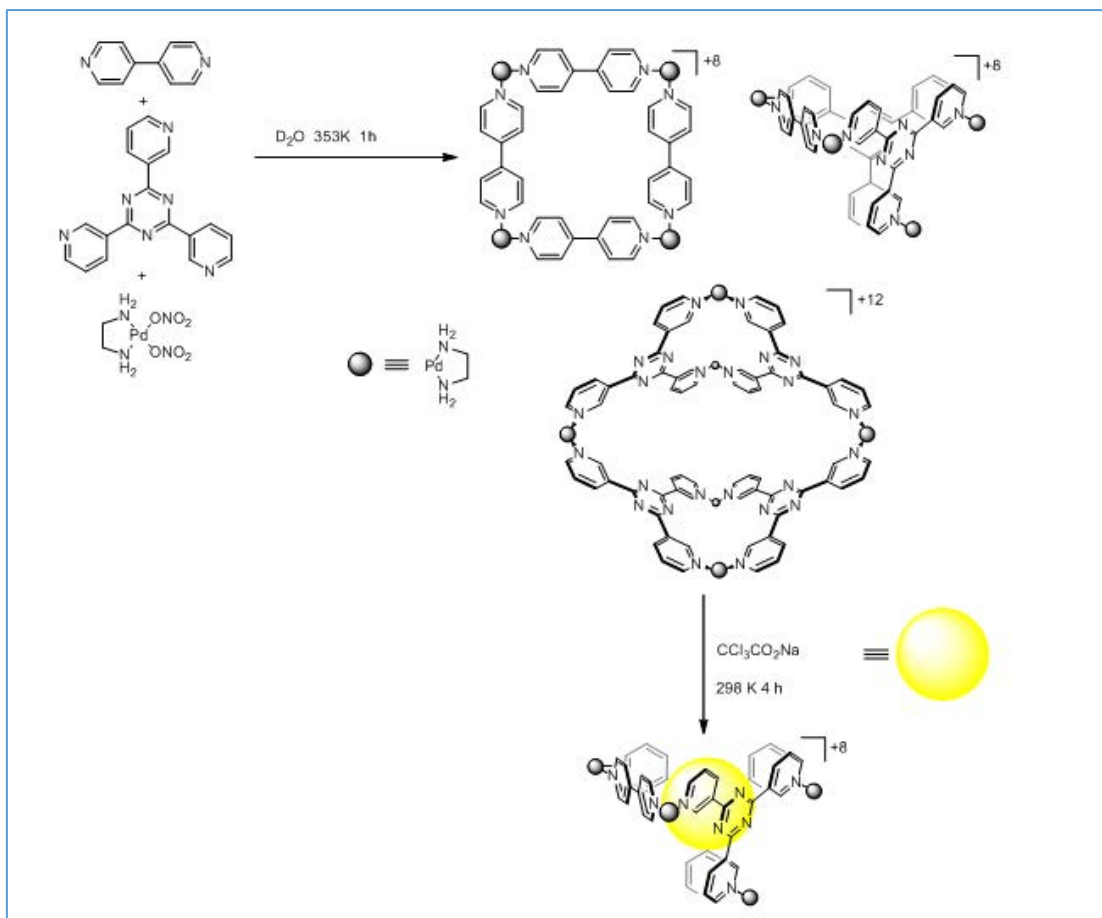
La amplia diversidad estructural de ligandos derivados de piridinas, la geometría de orbitales del metal y la modulación de la intensidad de enlace metal-ligando, permiten un amplio abanico de posibilidades en la síntesis de metalociclos.

Como se ha mencionado anteriormente, la labilidad de los enlaces metal-ligando confiere a este tipo de estructuras la posibilidad de adaptarse a cambios en el medio, estableciéndose un equilibrio que conduce a la estructura termodinámicamente más estable. Un ejemplo de reordenamiento es el que se muestra en el **Esquema 1**.

En algunos casos la labilidad de los metalociclos de Pd(II), que supone una ventaja, puede llegar a ser un problema, dependiendo de las condiciones de concentración en las que se encuentren las estructuras. El uso de metales más inertes, como es el caso

¹² Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5645.

del Pt(II), da lugar a metalociclos más estables, aunque la síntesis de estos requiere unas condiciones más agresivas y por lo tanto son más difíciles de obtener.



Esquema 1. Reordenamiento de un sistema por adición de otro elemento al medio.

1.3. Autoensamblaje de metalociclos con ligandos *N*-monoalquil/aril-4,4'-bipiridinio/2,7-diazapireno y derivados

En el apartado anterior, se han comentado algunas de las ventajas que supone el uso del enlace de coordinación en la formación de estructuras supramoleculares. Algunos de los ejemplos vistos hasta el momento, como el primer metalociclo documentado (**Ilustración 5**), hacen uso del ligando 4,4'-bipiridina para construir su “caja”. Sin embargo, su pobre carácter π -aceptor supone una desventaja a la hora de actuar como receptor de sustratos para formar complejos de inclusión.

Una opción que se presenta y en la que trabaja este grupo de investigación, es la obtención de metalociclos con ligandos derivados del *N*-monoalquil/aril-4,4'-bipiridina/2,7-diazapireno.¹³

¹³ Chas, M.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3119.

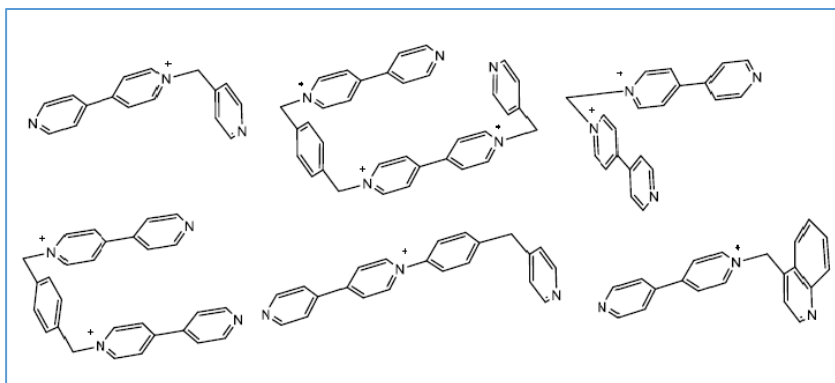


Ilustración 6. Ejemplos de ligandos derivados de la *N*-monoalquil/aril-4,4'-bipiridina.

Como se observa en los ligandos de la **Ilustración 6**, algunos de los átomos de nitrógeno están alquilados. Esto provoca una menor contribución del propio átomo de nitrógeno al sistema π . El efecto más inmediato, es una menor densidad de carga en el sistema π del anillo aromático.

Por otro lado, los átomos de nitrógeno libres serán los encargados de formar enlaces de coordinación con el metal, lo que provoca un efecto similar a la alquilación, disminuyendo la densidad electrónica en el ligando.

Estos dos efectos, alquilación del nitrógeno de la piridina y enlace de coordinación, provocan que los metalociclos que contengan ligandos *N*-monoalquil/aril-4,4'-bipiridina/2,7-diazapireno o derivados tengan un marcado carácter π -deficiente, lo que los hace buenos receptores de sustratos aromáticos π -dadores.

El proceso de autoensamblaje a centros metálicos de Pd(II) se produce al instante a temperatura ambiente. Por el contrario los metalociclos con enlace de coordinación a Pt(II) forman una mezcla de reacción, resultado del control cinético, por ser el enlace Pt(II)-N inerte a temperatura ambiente. Esta inercia cinética puede vencerse calentando el sistema, estableciéndose control termodinámico en el proceso y obteniéndose estructuras coordinadas similares a las conseguidas con Pd(II).

1.3.1. Autoensamblaje de metalociclos con ligandos *N*-monoalquil/aril-4,4'-bipiridinio/2,7-diazapireno funcionalizados

La gran variedad de ligandos derivados de la piridina, ha dado lugar a un amplio abanico de posibilidades en cuanto a elaboración de metalociclos de diferentes tamaños y geometrías en 2 y 3 dimensiones.

Las posibilidades de generar nuevas estructuras que mejoren el proceso de autoensamblaje de complejos de coordinación, se amplían debido a la funcionalización de los ligandos. Añadiendo a los ligandos nuevas estructuras de reconocimiento, se generan nuevos puntos de interacción entre el sustrato y el huésped, proporcionando al metalociclo¹⁴ una mayor selectividad en el reconocimiento de sustratos, lo que los hace útiles en campos como la biomedicina (Ilustración 7).

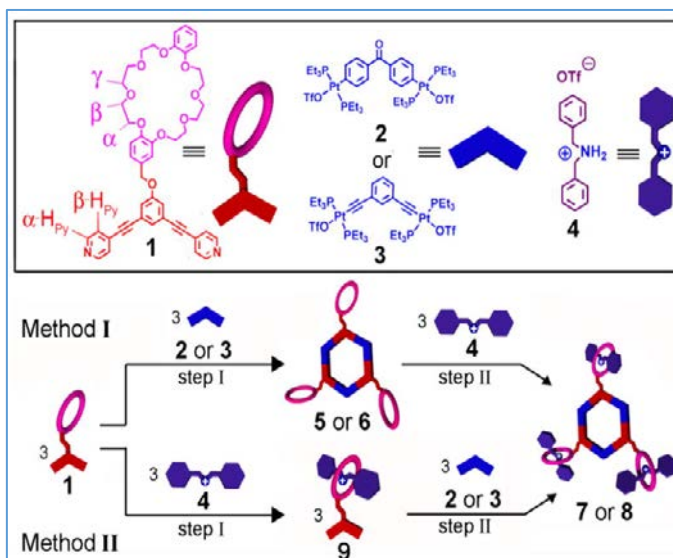


Ilustración 7. Ejemplo de autoensamblaje de metalociclos de Pt(II) con ligandos funcionalizados.

La elaboración de metalociclos Pd₂L₂, utilizando como ligando el *N*-monoalquil/aryl-4,4'-bipiridinio/2,7-diazapireno, ofrece la posibilidad de funcionalizar la posición del carbono en α al nitrógeno cuaternario.

El procedimiento sintético que se ha utilizado para obtener estos ligandos, pasa por la reacción de Zincke¹⁵ entre sales de dinitrobenzopiridina o dinitrofenildiazapireno con aminas quirales, dando por lo tanto lugar a la mezcla racémica de metalociclos (Ilustración 8).

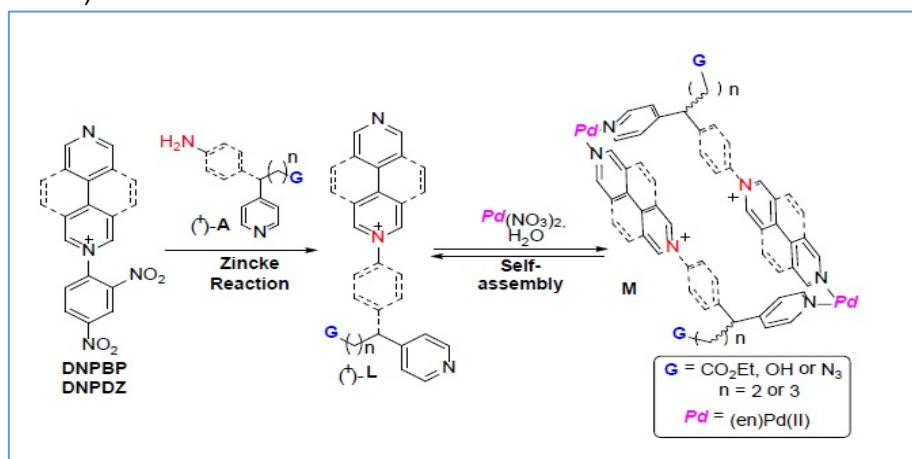


Ilustración 8. Paso 1: Obtención del ligando a través de la reacción de Zincke. Paso 2: Autoensamblaje del metalociclo.

¹⁴ Yang, H.-B.; Hawkrige, A. M.; Huang, S. D.; Das, N.; Bunge, S. D.; Muddiman, D. C.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2120.

¹⁵ (a) Zincke, Th.; Heuser, G.; Möller, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 330, 361. (b) Becher, J. *Synthesis* **1980**, 589. (c) Cheng, W.-C. Kurth, M. J. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34, 587.

La utilización de sales de dinitrofenilpiridina (DNPNP) o dinitrofenildiazapireno (DNPDZ) permite modificar el carácter π -deficiente de los ligandos y por lo tanto de los metalociclos, mientras que el uso de diferentes anilinas y benzoanilinas permite obtener estructuras de diferentes tamaños.¹⁶

1.4. Autoensamblaje de complejos de inclusión dirigido por metales con ligandos derivados de *N*-monoaril-4,4'-bipiridinio

El carácter π -deficiente de la bipiridina potenciado por la alquilación y formación de enlaces de coordinación con metales, hace que este tipo de estructuras sean idóneas para actuar como receptores de sustratos π -excedentes, como es el caso del naftaleno y derivados.

El seguimiento del proceso de autoensamblaje, se realiza de forma sencilla a través de RMN. Observando los desplazamientos que provoca la inclusión del sustrato en la "caja", se puede determinar tanto si el complejo de inclusión se ha formado, como la posición del sustrato dentro del metalociclo.

Algunos de los desplazamientos esperados para los protones que formen parte del complejo de inclusión son los siguientes:

- Apantallamiento de los hidrógenos de los anillos aromáticos con interacciones π - π entre receptor y sustrato.
- Apantallamiento de protones del sustrato que formen interacciones [C-H... π] con anillos aromáticos del metalociclo.

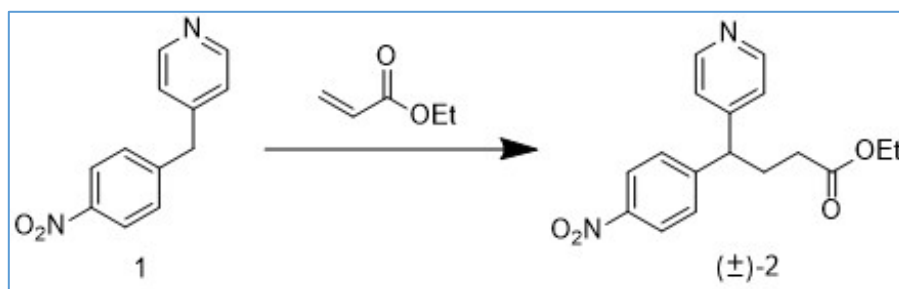
¹⁶ Rama T.; Alvariño C.; Domarco O.; Platas-Iglesias C.; Blanco V.; García M. D.; Peinador C.; Quintela J. M. *Inorganic Chemistry* **2016**, *55*, 2290.

2. OBJETIVOS

En base a las características explicadas en la introducción, la obtención de estructuras supramoleculares autoensambladas por enlaces de coordinación, abre la puerta a la elaboración de estructuras con topologías y funciones muy variadas. Si a esto se añade la funcionalización de los ligandos para mejorar el reconocimiento molecular, se podrán crear estructuras cada vez más complejas y selectivas.

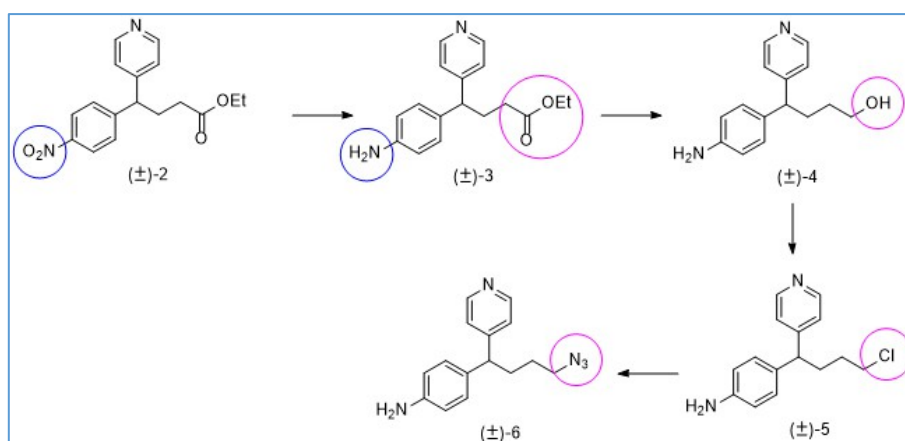
Siguiendo la línea de investigación del grupo QUIMOLMAT, los objetivos que pretende este trabajo de fin de grado son los siguientes:

- i. Obtención del ligando derivado de *N*-monaril-4,4'-bipiridinio (\pm)-L-NO₃ en cuatro fases:
 - a. Obtención del producto (\pm)-2, tratando nitrobencilpiridina con etanoato de etilo a través de la reacción de Michael.



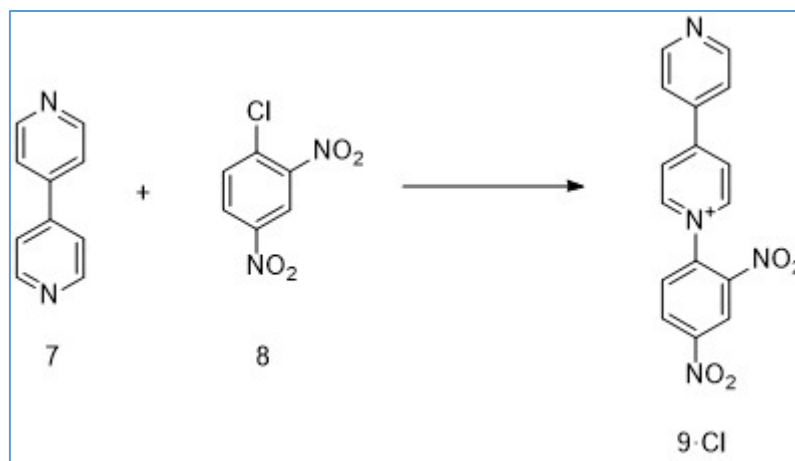
Esquema 2. Reacción de Michael.

- b. Elaboración del producto de la reacción de Michael hasta llegar a la azida (\pm)-6.



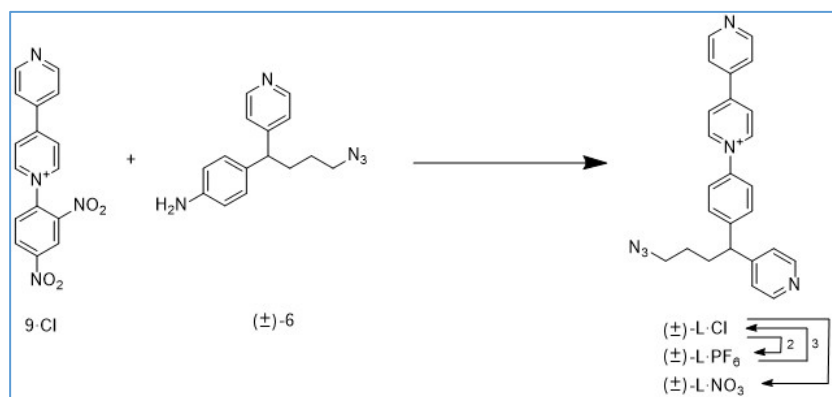
Esquema 3. Ruta sintética para la obtención de la azida.

- c. Por otra parte se sintetiza la sal de bipiridinio **9-Cl**, resultado del tratamiento de 4,4'-bipiridina con 1-cloro-2,4-dinitrobenzene.



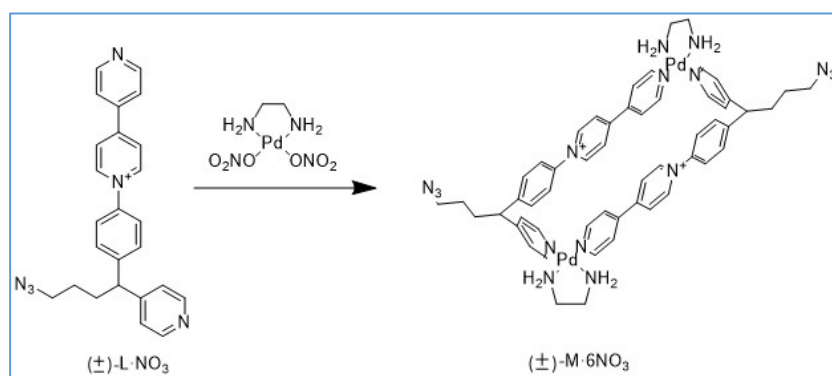
Esquema 4. Obtención de la sal de bipyridinio **9-Cl**.

- d. Obtención del ligando (\pm) -**L-NO₃**, funcionalizado en α al fenilo, a través de la reacción de Zincke, tratando la amina obtenida en el apartado b), con la sal de bipyridinio obtenida en el apartado c).



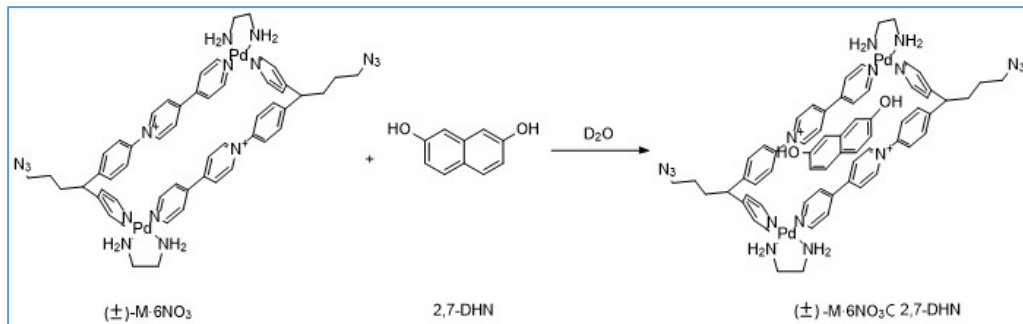
Esquema 5. Reacción de Zincke para la obtención del ligando (\pm) -**L-NO₃**.

- ii. Obtención del metalociclo (\pm) -**M-6NO₃**. Autoensamblaje de los ligando (\pm) -**L-NO₃** dirigido por centros metálicos de Pd(II):



Esquema 6. Autoensamblaje del metalociclo (\pm) -**M-6NO₃**.

- iii. Autoensamblaje de un complejo de inclusión utilizando como receptor **(±)-M-6NO₃** y sustrato 2,7-dihidroxinaftaleno.



Esquema 7. Autoensamblaje del complejo de inclusión **(±)-M-6NO₃ · 2,7-DHN**.

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La discusión de resultados del trabajo se estructura en tres bloques diferenciados:

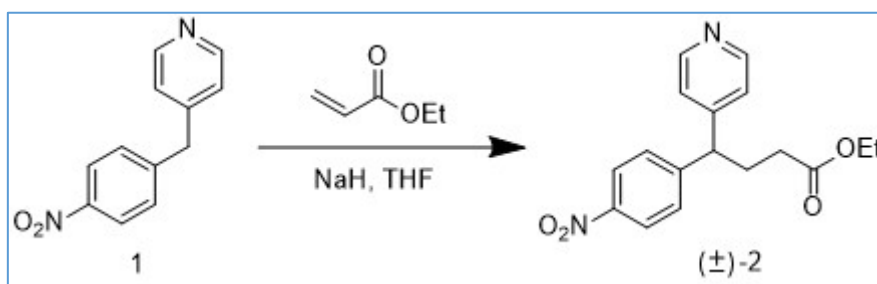
1. Obtención del ligando $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$ funcionalizado derivado de *N*-monoaril-4,4'-bipiridinio.
2. Obtención de metalociclos de Pd(II) y Pt(II) a partir de los ligandos funcionalizados elaborados.
3. Estudio de la capacidad del metalociclo obtenido para actuar como receptor de 2,7-dihidroxi-naftaleno.

3.1. Funcionalización y elaboración del ligando $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$

A continuación se describe la elaboración y caracterización de los productos necesarios para la síntesis del ligando $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$ que se busca estudiar.

3.1.1. Obtención de la amina funcionalizada $(\pm)\text{-6}$ como precursor para la reacción de Zincke

En la primera etapa se prepara la amina funcionalizada que posteriormente se utilizará en la reacción de Zincke por obtener el ligando. Se parte de *p*-nitrobencilpiridina, a través de una reacción de Michael con etanoato de etilo:



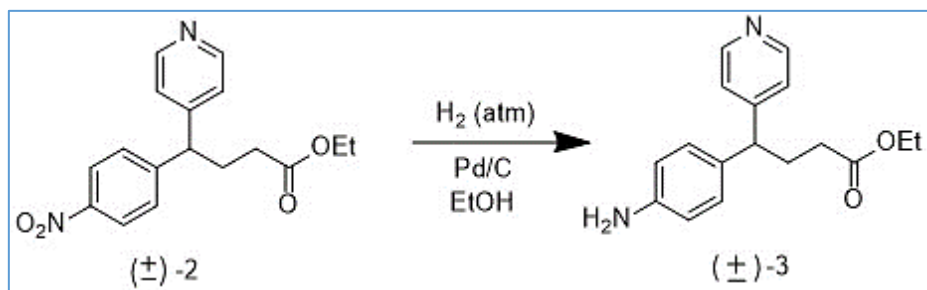
Esquema 8. Reacción de Michael para la funcionalización del ligando.

El mecanismo de reacción comienza con la eliminación del protón en α a los dos anillos aromáticos. Esto es posible debido a que el hidrógeno se encuentra próximo a dos anillos π deficientes, provocando que sea suficientemente ácido como para ser abstraído utilizando como base hidruro de sodio. A continuación se produce el ataque nucleófilo del carboanión al compuesto α,β -insaturado.

La caracterización del producto $(\pm)\text{-2}$ se lleva a cabo mediante resonancia magnética nuclear. En el espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) a temperatura ambiente que se

muestra en la **Ilustración 9**, se observan las 4 señales correspondientes a los anillos aromáticos de piridina y benceno (entre 7 y 8,7 ppm). Se observan también señales correspondientes a los 10 protones no aromáticos (entre 1 y 4,2 ppm). Se concluye por lo tanto que efectivamente se ha obtenido el producto **(±)-2**.

Se somete el producto **(±)-2** a una hidrogenación catalítica para la obtención de la amina correspondiente:



Esquema 9. Reducción del grupo nitro.

De nuevo se caracteriza el producto resultante mediante RMN de ^1H . Se observan en el espectro del producto **(±)-3** una serie de cambios con respecto al espectro **(±)-2** que indican que se ha producido la reducción.

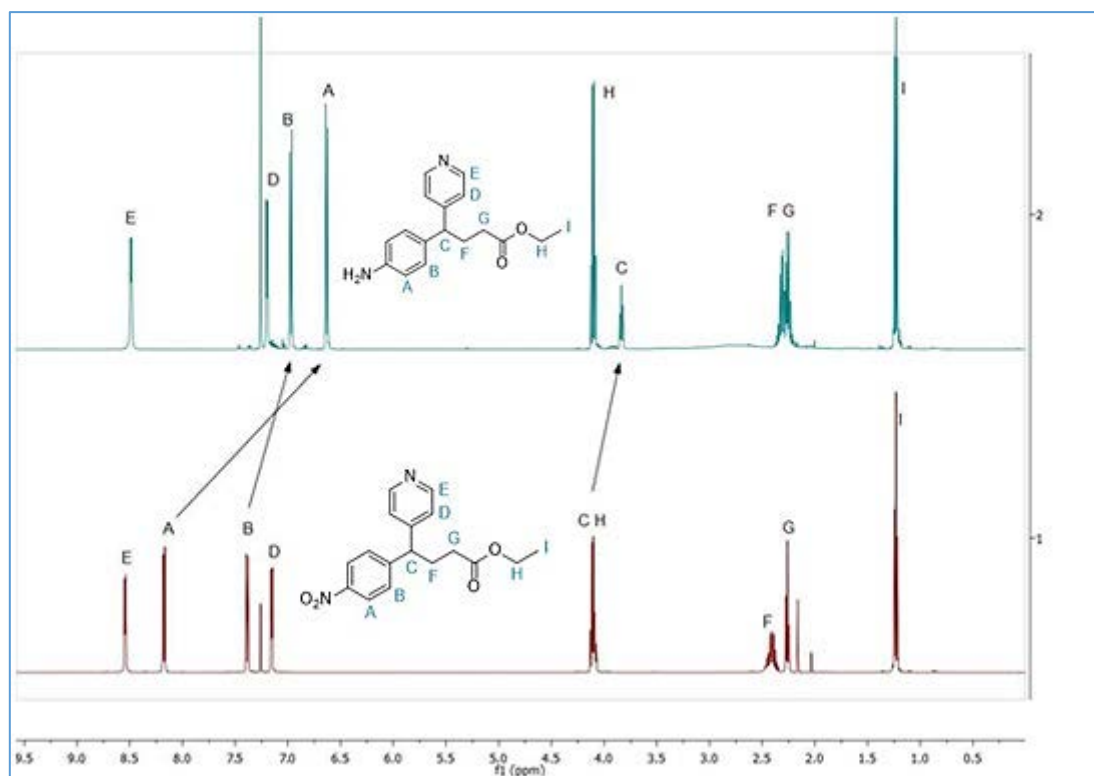


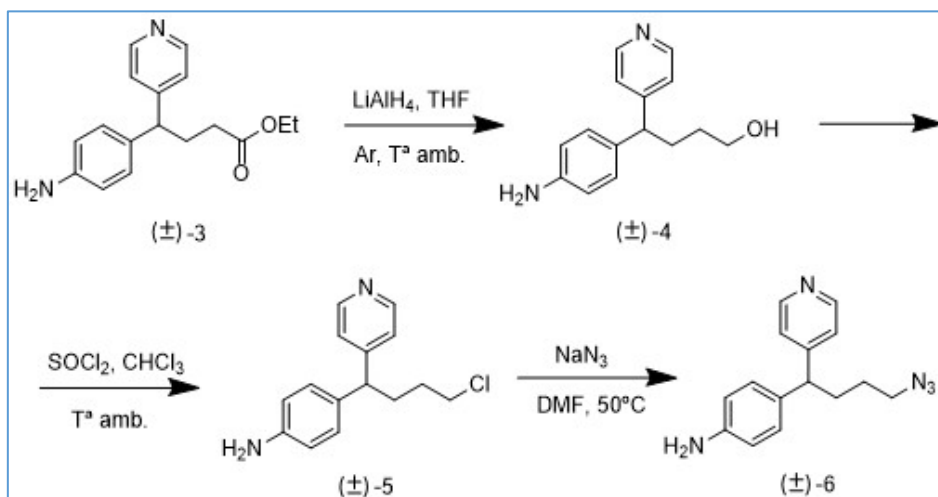
Ilustración 9. Comparación de los espectros de RMN de ^1H de: 1) **(±)-2**; 2) **(±)-3**.

Como se observa en la **Ilustración 9** las señales correspondientes a los protones del benceno son las más afectadas. El grupo nitro retira carga de la nube electrónica del sistema aromático, lo que provoca un desapantallamiento de los protones cercanos al

grupo funcional ($\Delta\delta_A = -1,54$ ppm; $\Delta\delta_B = -0,41$ ppm). Como se aprecia, este efecto es más marcado en los protones **A** que en los **B**. Sin embargo, el grupo amino aporta densidad de carga al sistema. Los átomos de hidrógeno ceden carga al nitrógeno, lo que le permite contribuir al sistema de resonancia aromático, provocando un desplazamiento a campo alto de la señal correspondiente a los protones en *orto* a la amina.

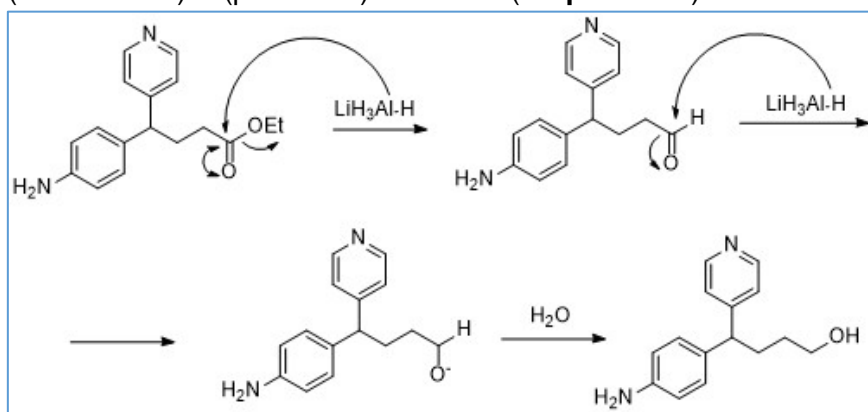
Por otro lado también se observa el desdoblamiento de las señales **C** y **H**. El entorno químico del protón correspondiente a la señal **H** no varía, por lo que su señal no cambia de posición. Sin embargo, si se ve afectada la señal **C** ($\Delta\delta_C = -0,27$ ppm) corresponde al protón situado en el sistema de resonancia que se establece entre los dos anillos aromáticos. La contribución del grupo amino al sistema aromático desplaza la señal de **C** a campo alto.

A continuación se elaboran una serie de reacciones que tienen como fin llegar del grupo éster, al grupo azida.



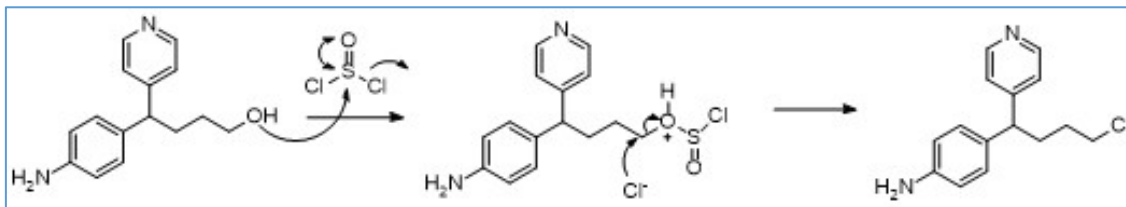
Esquema 10. Serie de reacciones para llegar desde el éster (±)-3, a la azida (±)-6.

La ruta sintética comienza con una reducción del grupo éster del etil-4-(4-aminofenil)-4-(piridin-4-il)butanoato por medio de la reacción con el hidruro de litio y aluminio para obtener 4-(4-aminofenil)-4-(piridin-4-il)butan-1-ol (**Esquema 11**).



Esquema 11. Mecanismo de reacción de la reducción del grupo éster.

A continuación se sustituye el grupo hidroxilo por cloruro a través de la reacción con cloruro de tionilo. El oxígeno del grupo hidroxilo ataca al azufre del tionilo desplazando un cloruro, que posteriormente efectúa un ataque nucleófilo S_N2 para obtener 4-(4-cloro-1-(piridin-4-il)butil)anilina (**Esquema 12**).



Esquema 12. Mecanismo de reacción de la sustitución del hidroxilo por el cloruro.

En último lugar, se obtiene la 4-(4-azido-1-(piridin-4-il)butil)anilina por reacción con azida sódica. La azida actúa como nucleófilo desplazando el cloruro siguiendo un mecanismo de reacción S_N2 .

El proceso se ha monitorizado mediante resonancia magnética nuclear, asegurándose de que los desplazamientos químicos son iguales a los descritos con anterioridad.

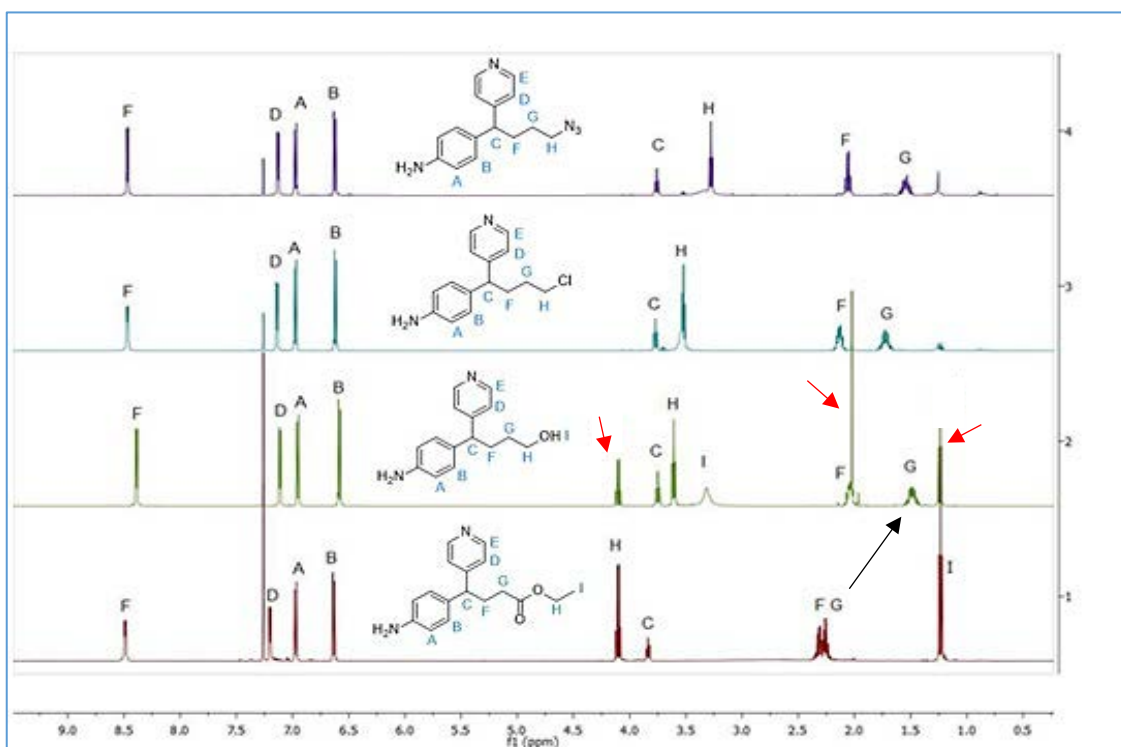


Ilustración 10. Comparación de espectros desde el éster (\pm)-3 hasta la azida (\pm)-6.

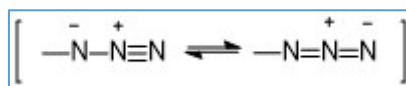
Como se puede observar, las señales de los protones correspondientes a los anillos aromáticos no cambian apenas su posición en los 4 espectros que se muestran en la **Ilustración 10**. Los cambios se aprecian en la zona de protones no aromáticos.

Señalar el producto (\pm)-4 ha sido purificado en columna utilizando como eluyente AcOEt/MeOH 9:1. Las señales indicadas con flechas rojas (δ 4,10 ppm, q, 2H; δ 2,02

ppm, s, 3H; δ 1,23 ppm, t, 3H) en la **Ilustración 10**, son correspondientes al acetato de etilo presente en el producto debido a un mal secado.

El desplazamiento más acusado se observa en los protones **G** ($\Delta\delta_{\text{C}} = -1,17$ ppm) en el paso del éster al alcohol. Estos pasan de estar al lado de un carbono carbonílico (grupo desapantallante), a estar al lado de un carbono secundario, el resultado es un desplazamiento a campo alto e dicha señal.

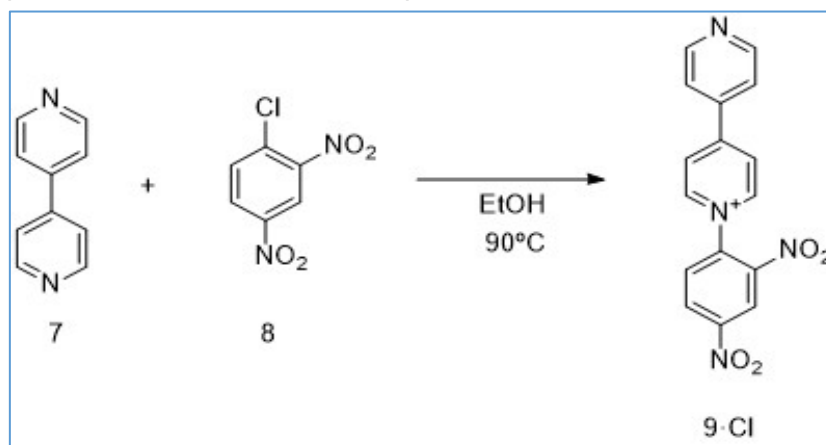
Los espectros correspondientes a los productos **(±)-4** a **(±)-6**, no muestran cambios notables. La señal más afectada es la correspondiente a los protones **H**, que son los más cercanos al grupo funcional que se modifica. El desplazamiento a campo alto de dicha señal, se produce por las diferentes características de los grupos funcionales que se introducen. Así pues el grupo hidroxilo es un grupo muy electronegativo y con una elevada capacidad para atraer la nube electrónica, provocando un desapantallamiento mayor del que pueda provocar el cloruro, siendo este un átomo electronegativo, pero de mayor tamaño y por lo tanto, con menor capacidad para retirar carga. Lo mismo ocurre entre cloruro y la azida. Siendo el nitrógeno un átomo electronegativo y pequeño y con gran capacidad de atracción de la nube electrónica, se encuentra formando parte del grupo funcional azida con dos formas resonantes (**Esquema 13**) que estabilizan la carga, lo que provoca que su efecto desapantallante sea menor que el del cloruro.



Esquema 13. Formas resonantes de la azida.

3.1.2. Obtención de la sal de biperidinio **9·Cl** como precursor de la reacción de Zincke

El segundo y último precursor para la reacción de Zincke es la sal de biperidinio. Se obtendrá a partir del tratamiento de 4,4'-biperidina con 1-cloro-2,4-dinitrobenceno:



Esquema 14. Obtención de la sal de biperidinio **9·Cl**.

El mecanismo transcurre a través de una sustitución nucleófila aromática. La sustitución está favorecida por el carácter desactivante de los sustituyente nitro en orto y para.

El producto de reacción **9-Cl** se caracteriza mediante resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas. El RMN (**Ilustración 11**) muestra las señales correspondientes a protones de grupos aromáticos (8,0-9,5 ppm). Estos desplazamientos a campo bajo son producidos por los nitrógenos dentro de los anillos aromáticos, así como por los grupos nitro del benceno, que desapantallan a los protones próximos.

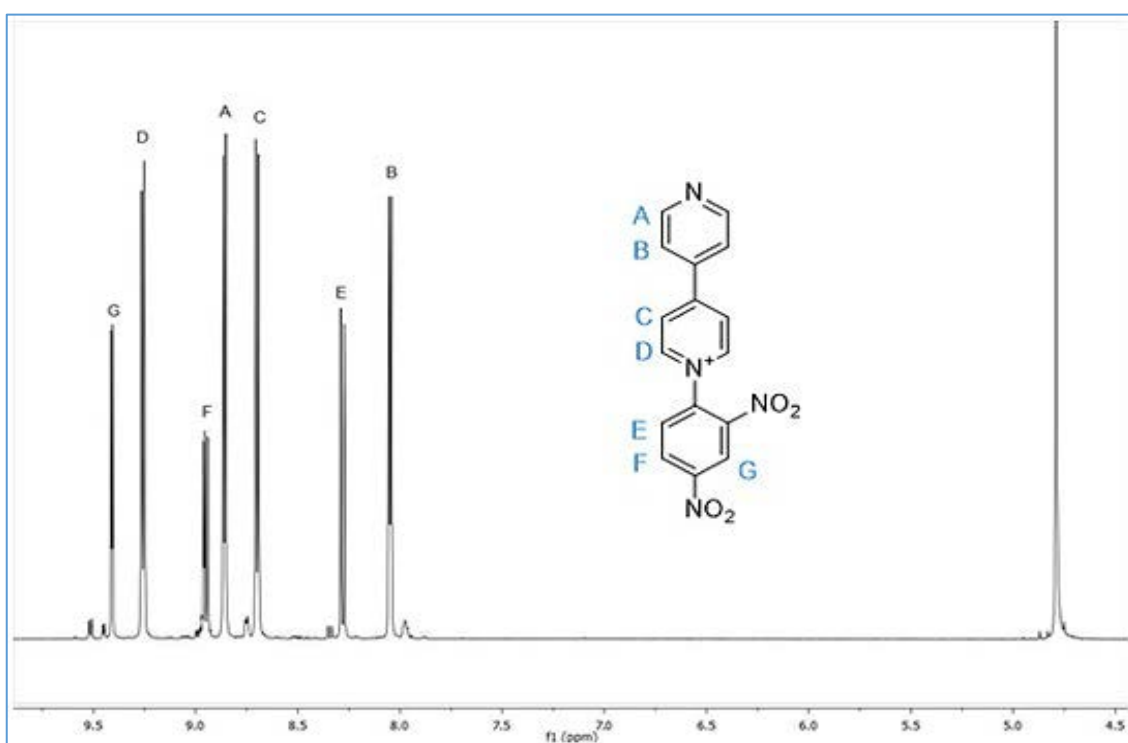


Ilustración 11. RMN de ^1H de la sal de biperidinio **9-Cl**.

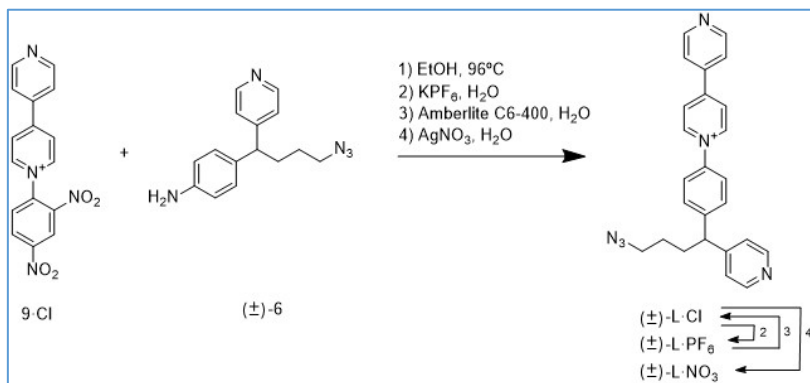
La señal más desapantallada **G** (9,42 ppm) corresponde al protón situado entre los dos grupos nitro, seguido por los dos protones **D** (9,25 ppm), que ocupan la posición más próxima al nitrógeno con carga positiva. La posición tan desplazada a campo bajo de las señales correspondientes a estos dos protones, nos indica que la sal se ha formado.

Por otra parte, el espectro de masas muestra la señal correspondiente al ion molecular, lo que nos confirma la formación de la sal de biperidinio.

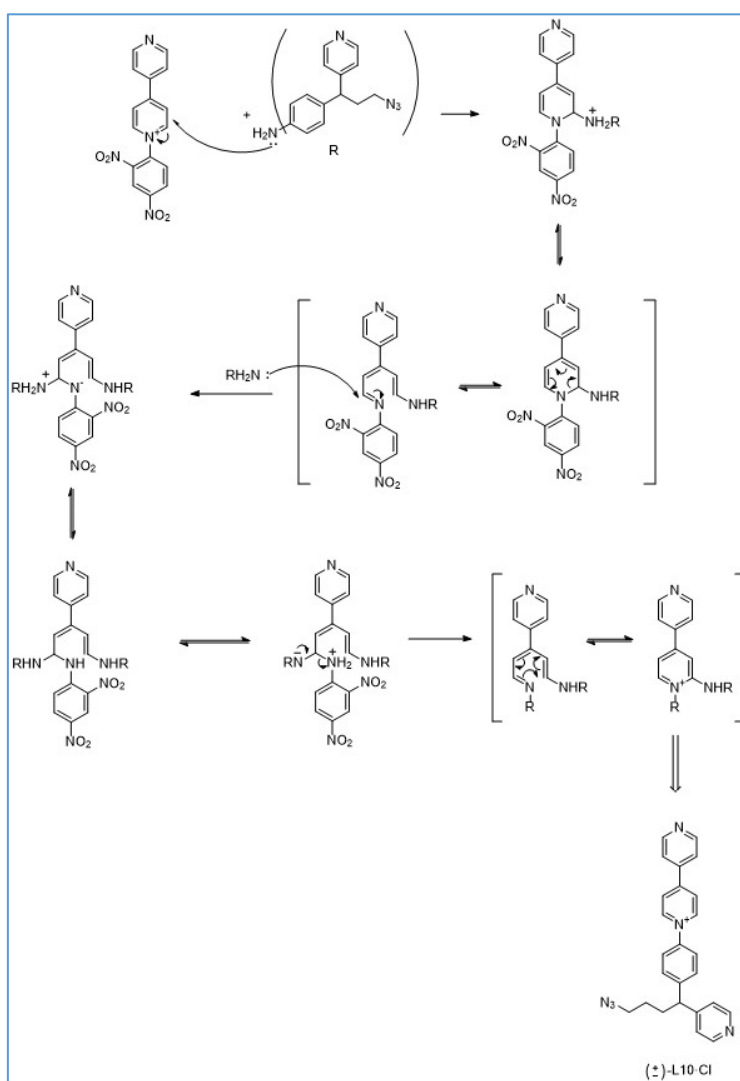
EMAR ESI: catión $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4]^+$ es 323,0780 m/z, la obtenida 323,0674 m/z.

3.1.3. Obtención del ligando funcionalizado (\pm)-L-NO₃ a través de la reacción de Zincke

Una vez sintetizados los precursores **9-Cl** y (\pm)-**6** para la reacción de Zincke, se procede a la elaboración del ligando funcionalizado:



Esquema 16. Ruta sintética para la formación del ligando y posteriores cambios de contraión.



Esquema 15. Mecanismo de la reacción de Zincke.

La reacción de Zincke¹⁵ comienza con un ataque nucleófilo del nitrógeno de la amina, al carbono en posición *orto* al nitrógeno con carga positiva de la biperidina. Dicha carga positiva facilita el ataque a esta posición. Seguidamente se establece un equilibrio entre formas resonantes, provocando la apertura del anillo piridínico. A continuación se produce la sustitución del benceno por la amina funcionalizada, y por último, se cierra el anillo aromático.

En primera instancia se obtiene el ligando **(±)-L-Cl** impurificado con la 2,4-dinitroanilina como producto secundario. Se procede al cambio de contraión Cl⁻ por PF₆⁻ y lavado con agua. **(±)-L-PF₆** será soluble en disolvente orgánico.

El proceso de autoensamblaje se realiza en medio acuoso, por lo que se cambia de nuevo el contraión de **(±)-L-PF₆** mediante una reacción con amberlita, resina sintética intercambiadora de iones. Se obtiene de nuevo el ligando **(±)-L-Cl**.

Por último se añade una disolución de nitrato de plata, lo que provoca la precipitación del cloruro de plata y la obtención de **(±)-L-NO₃**. Se prefiere tener nitrato como contraión para el posterior autoensamblaje con los metales, debido a que el ion nitrato forma enlaces de coordinación más lábiles con los centros metálicos que los cloruros, lo que facilita el posterior autoensamblaje, eliminando por tanto los cloruros del medio, se evita que coordinen con el metal.

En cuanto a la caracterización, se lleva a cabo a través de resonancia magnética nuclear tanto de protón como de carbono, con ayuda de espectros bidimensionales COSY, HSQC y HMBC:

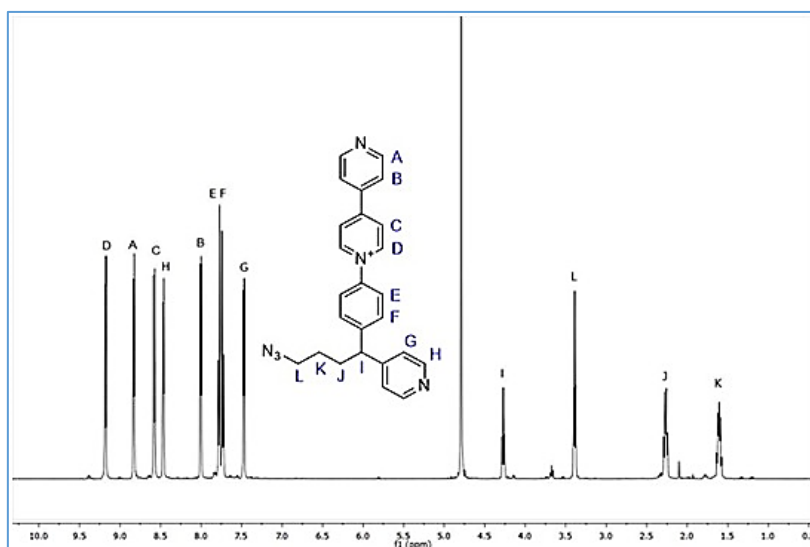


Ilustración 12. Asignación de señales de protón para el ligando **(±)-L-NO₃**.

La asignación de señales, tanto de protón como de carbono, se ha realizado mediante espectros bidimensionales. El COSY establece la relación de acoplamiento entre

protones vecinos. El HSQC muestra los acoplamientos entre carbonos e hidrógenos a un enlace y el HMBC establece el acoplamiento entre carbonos e hidrógenos a 2 y 3 enlaces de distancia. Mediante estas tres técnicas espectroscópicas, y con ayuda del ^{13}C DEPT, que permite la identificación del tipo de carbono al que corresponde cada señal, se puede establecer las relaciones adecuadas para la elucidación de la estructura.

Se observan 8 señales pertenecientes a los hidrógenos aromáticos. En general todas las señales aromáticas se ven desplazadas a campo bajo debido al efecto provocado por la inserción de nitrógenos en los anillos aromáticos. Los protones que más notan este efecto son los más cercanos a los nitrógenos. El efecto se acentúa para los hidrógenos situados en la piridina en la que el nitrógeno tiene carga positiva, siendo la señal del hidrógeno **D** la más deslaza a campo bajo.

En cuanto a las señales pertenecientes a la parte alifática de la estructura, se observa que la señal más desplazada pertenece al hidrógeno en posición **I**, provocado por el carácter desapantallante de los anillos aromáticos, que tiran de la nube electrónica.

Para la caracterización también se ha hecho un análisis ^{13}C DEPT para la identificación de carbonos.

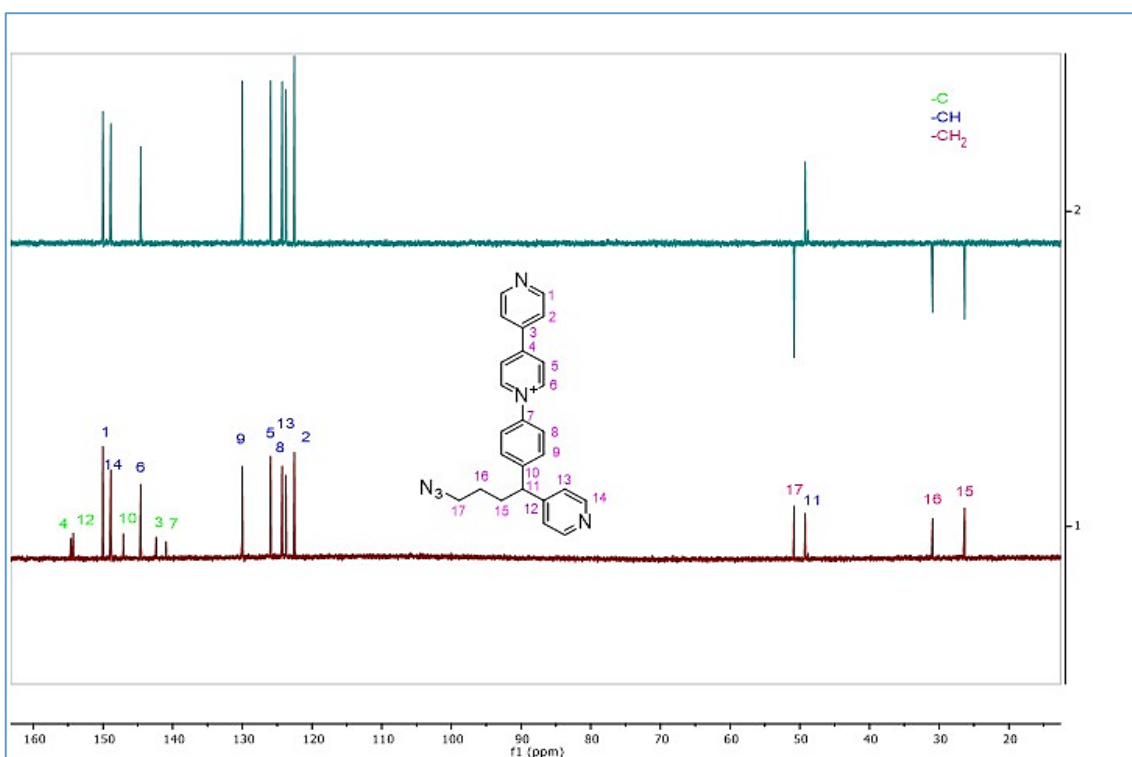


Ilustración 13. Identificación de carbonos por comparación de RMN ^{13}C y DEPT. 1) RMN ^{13}C . 2) DEPT.

Como se observa en la asignación de señales de carbonos de la **Ilustración 13**, la distribución responde al comportamiento esperado. Los carbonos a un enlace de

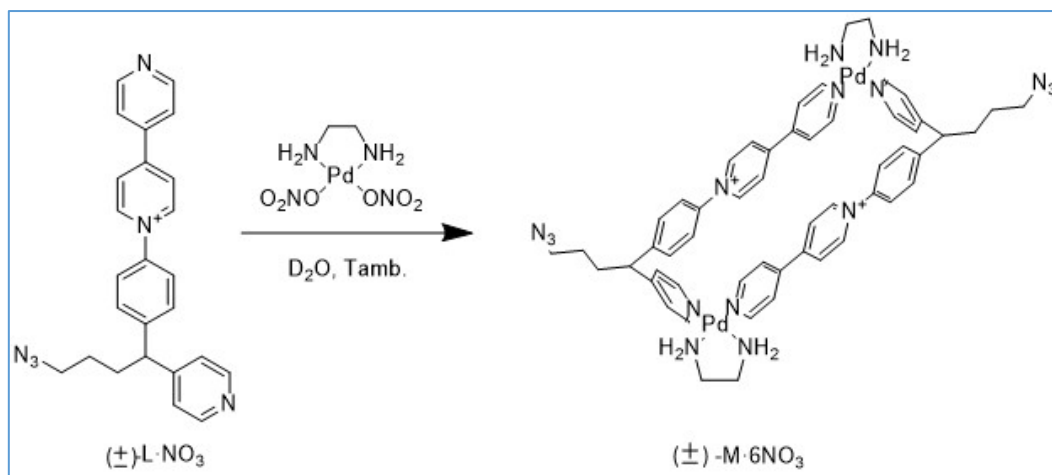
distancia de los nitrógenos de las piridinas, se encuentran desplazados a campo bajo debido al efecto desapantallante provocado por el heteroátomo. Sin embargo los carbonos cuaternarios presentan un comportamiento diferente al de lo esperado en algunos casos. Sería lógico pensar que tanto en carbono **3** y **7**, sobre todo este último, se situasen a campo más bajo del que se encuentran. Nótese que son los carbonos que se unen al anillo de piridina con mayor deficiencia de carga al tener el nitrógeno carga positiva. Esto provoca que el solapamiento de orbitales en esta zona del ligando sea menos eficiente, lo que implica que el efecto desapantallante de la piridina sobre los átomos a los que está unido sea menor.

Por otro lado se ha realizado una espectrometría de masas ESI de alta resolución para confirmar la formación del ligando.

EMAR (ESI) de $[(\pm)\text{-L}\cdot\text{PF}_6]^+$ es de 407,1978 m/z, siendo 407,1981 m/z la encontrada.

3.2. Autoensamblaje del metalociclo compuesto por el ligando $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$ y dirigido por Pd(II)

El complejo $(\text{En})\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ no es comercial, pero su preparación es estándar.



Esquema 17. Autoensamblaje del metalociclo $(\pm)\text{-M}\cdot 6\text{NO}_3$.

Al añadir 1 equivalente del complejo a la disolución 20 mM del ligando $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$ en D_2O a temperatura ambiente, se observan desplazamientos de señales con respecto al espectro correspondiente al ligando libre.

La caracterización del metalociclo se hace a través de espectrometría de protón y carbono mono y bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC).

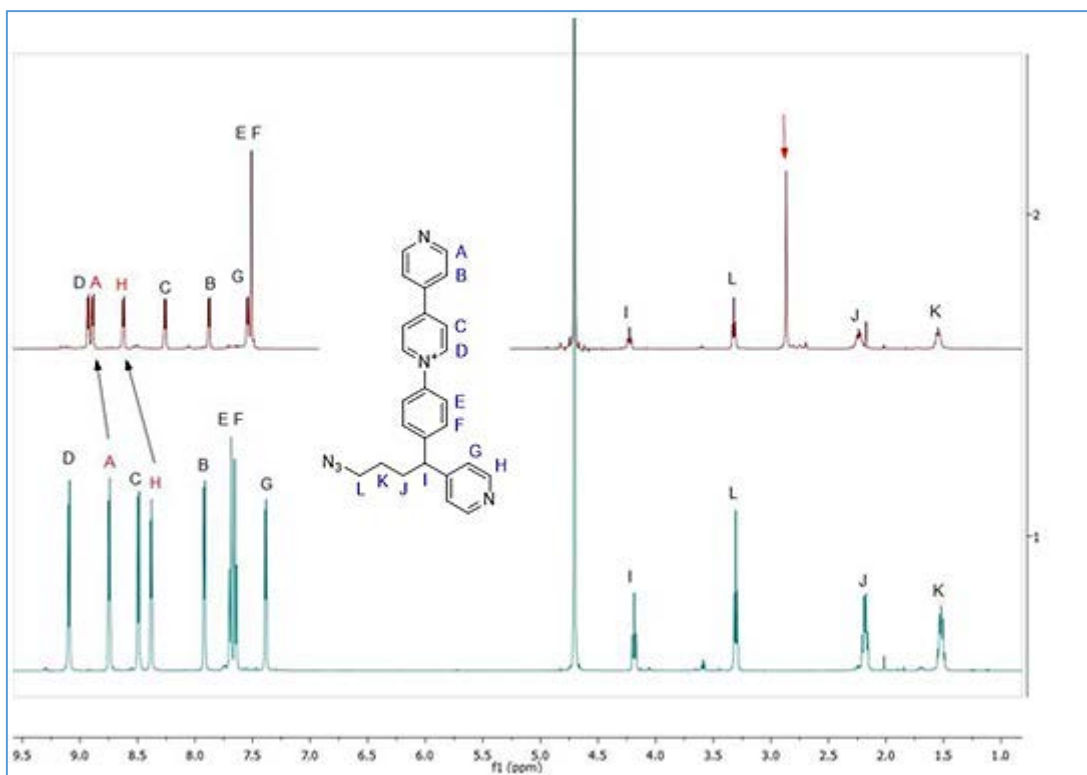


Ilustración 14. Desplazamiento de señales provocados por la formación de enlaces de coordinación entre las piridinas y Pd(II). 1) Espectro correspondiente al ligando. 2) Espectro correspondiente al metalociclo.

Estudios cinéticos del equilibrio de formación del metalociclo, indican que el proceso ocurre a través de un equilibrio lento en la escala de tiempos de RMN. Sería de esperar por lo tanto, que el espectro de RMN mostrara dos juegos de señales, el ligando libre y el ligando formando el metalociclo. Como se muestra en la **Ilustración 14**, tan solo se observa un juego de señales bien definidas pertenecientes a una sola especie que, a través de una serie de pruebas analíticas se demostrará que pertenecen al metalociclo. La ausencia de señales correspondientes al ligando libre, se debe a que el equilibrio de la reacción, está altamente desplazado a la formación del metalociclo. Teniendo en cuenta que la estequiometría de la disolución es 1:1, se deduce que la cantidad de ligando que no forma parte de los metalociclos es lo suficientemente pequeña como para que no aparezcan las señales en el espectro.

En cuanto a la elucidación estructural del metalociclo, la formación de enlaces de coordinación entre los nitrógenos de las piridinas y el Pd(II), provocan una disminución de densidad electrónica en el sistema aromático. Por lo tanto, es de esperar que todas las señales de los protones aromáticos sufrieran el efecto del desapantallamiento, y por consiguiente, un desplazamiento a campo bajo. Se espera también que este efecto se

acentúe en las señales de los protones más cercanos a los nitrógenos que forman enlace de coordinación con el metal. Como se observa en la **Ilustración 15**, esto es lo que ocurre para los protones **A**, **H** y **G** ($\Delta\delta_A = 0,14$ ppm; $\Delta\delta_H = 0,24$ ppm; $\Delta\delta_G = 0,16$ ppm). Sin embargo, el resto de protones experimentan un desplazamiento a campo alto, al contrario de lo que se podría pensar. Este comportamiento se explica por la interacción que se crea entre los protones de los anillos de uno de los lados de la “caja” con el sistema π de los anillos del lado opuesto. La cavidad que se genera es lo suficientemente estrecha como para que, cuando los ciclos roten, los protones se acerquen al sistema π y dichas interacciones se produzcan. Estas interacciones producen un efecto apantallante, lo que desplaza las señales a campo alto. En el caso del protón **G**, la distancia entre los ciclos que forman el lado ancho de la “caja” es lo suficientemente grande como para que protones y sistema π no interactúen, por lo que el efecto que predomina en este caso, es el desapantallamiento provocado por la disminución de carga en el anillo aromático a causa de la formación del enlace de coordinación entre el metal y el ligando.

La señal indicada con flecha roja en la **Ilustración 14**, corresponde a los hidrógenos de las etilendiaminas coordinadas al metal.

Por otra parte se compara el espectro de carbono del ligando libre con el ensamblado.

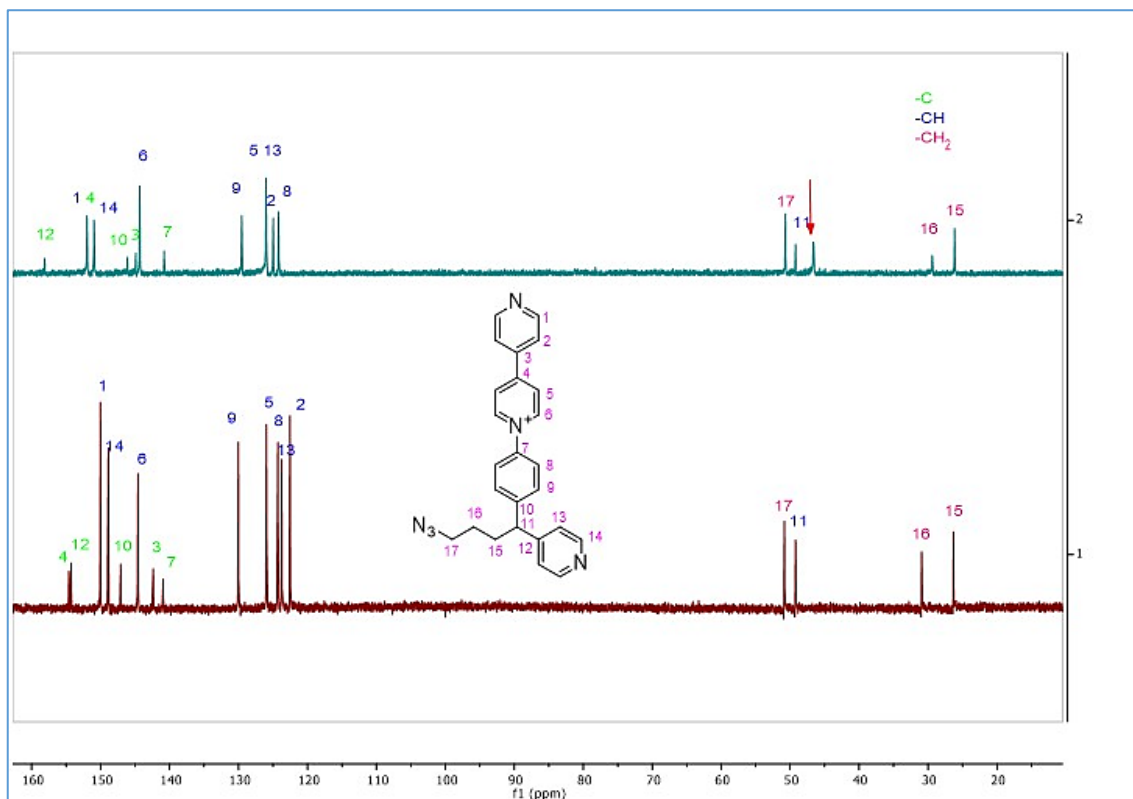


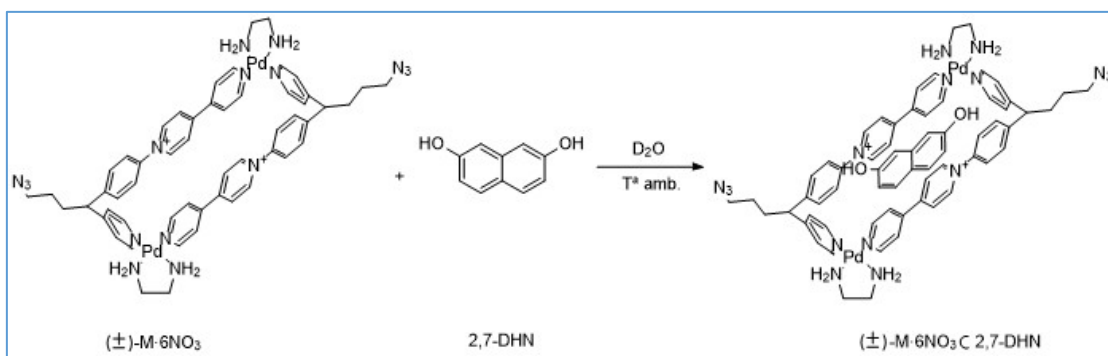
Ilustración 15. Comparación de los RMN ^{13}C del ligando libre con el metalociclo. 1) Ligando libre. 2) Metalociclo.

Como se puede observar, la formación del complejo no modifica significativamente los desplazamientos de los carbonos. Sin embargo, si se observa la aparición de una nueva señal en el espectro de carbono del metalociclo que corresponde a los carbonos del ligando etilendiamina. La señal aparece indicada en la **Ilustración 15** con una flecha roja.

3.3. Formación del complejo de inclusión entre (\pm) -M-6NO₃ y 2,7-dihidroxi-naftaleno

Como se ha mencionado en la introducción, los metalociclos preparados con ligandos π -deficientes, resultando idóneos para actuar como receptores en procesos de inclusión molecular de sustratos π -excedentes.

En este trabajo se ha estudiado la formación de un complejo de inclusión donde el receptor es el metalociclo (\pm) -M-6NO₃, y el sustrato 2,7-dihidroxi-naftaleno.



Esquema 18. Formación del complejo de inclusión (\pm) -M-6NO₃ C 2,7-DHN.

A una disolución 5 mM de (\pm) -M-6NO₃ en D₂O a t.a. se añade una disolución 5 mM de 2,7-DHN en D₂O a t.a., de forma que la estequiometría de la reacción sea 1:1. Al instante se observa un cambio de color en la disolución, producido por la transferencia de carga que se establece entre el sistema π del sustrato y el sistema π del metalociclo.

Se procede a la elucidación estructural del complejo mediante resonancia magnética de núcleos de protón y carbono, mono y bidimensionales. A través de estos análisis se podrá conocer la posición del sustrato dentro del metalociclo.

Estudios cinéticos del equilibrio de formación del complejo, indican que el proceso ocurre a través de un equilibrio rápido en la escala de tiempo de RMN. Por lo tanto las

señales que aparecen en el espectro 3 de la **Ilustración 16** son el promedio de las señales del metalociclo y sustrato libres, y el complejo de inclusión.

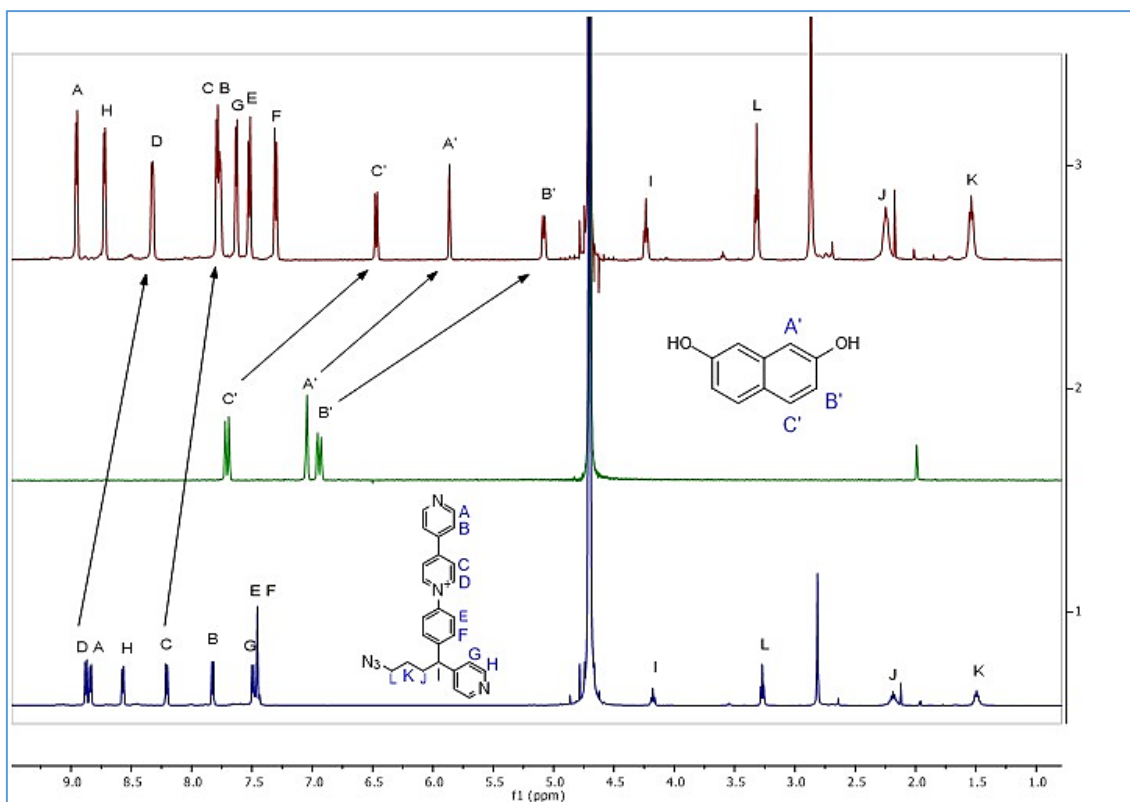


Ilustración 16. RMN ^1H de: 1) Metalociclo. 2) 2,7-dihidroxi-naftaleno. 3) Complejo de inclusión.

Por medio de las interacciones que se han descrito en la introducción, se podrá elucidar la posición del 2,7-DHN dentro del metalociclo. Para ello se deben identificar las señales, tanto del metalociclo como del sustrato, correspondientes a aquellos protones que sufren una mayor interacción al formar el complejo de inclusión.

Como se observa en la **Ilustración 16**, los protones que sufren un mayor desplazamiento son las correspondientes a los protones del 2,7-DHN. Se puede apreciar que todas ellas sufren un desplazamiento notable a campo alto como cabría esperar ($\Delta\delta_{\text{C}}=-1,24$ ppm; $\Delta\delta_{\text{A}}=-1,18$ ppm; $\Delta\delta_{\text{B}}=-1,85$ ppm). Este desplazamiento es provocado por la interacción que se produce entre los sistemas π del sustrato y del metalociclo. Se aprecia también que los protones más apantallados del sustrato, son los **B'**, lo que indica que dichos protones interaccionan formando enlaces de hidrógeno $[\text{C}-\text{H}\cdots\pi]^4$ con el sistema π de la piridina del lado estrecho de la “caja”. Esta interacción es también responsable del desplazamiento que sufren las señales **H** y **G** a campo alto ($\Delta\delta_{\text{G}}=0,12$ ppm; $\Delta\delta_{\text{H}}=0,15$ ppm), ya que el sistema π de la piridina donde se sitúan estos

dos protones, cede carga al hidrógeno del sustrato provocando el desapantallamiento de **H** y **G**.

Por otro lado, los protones **D** y **C** sufren un desplazamiento a campo alto ($\Delta\delta_D = -0,55$ ppm; $\Delta\delta_C = -0,42$ ppm), producido por las interacciones π - π que se establecen entre el metalociclo y el sustrato.

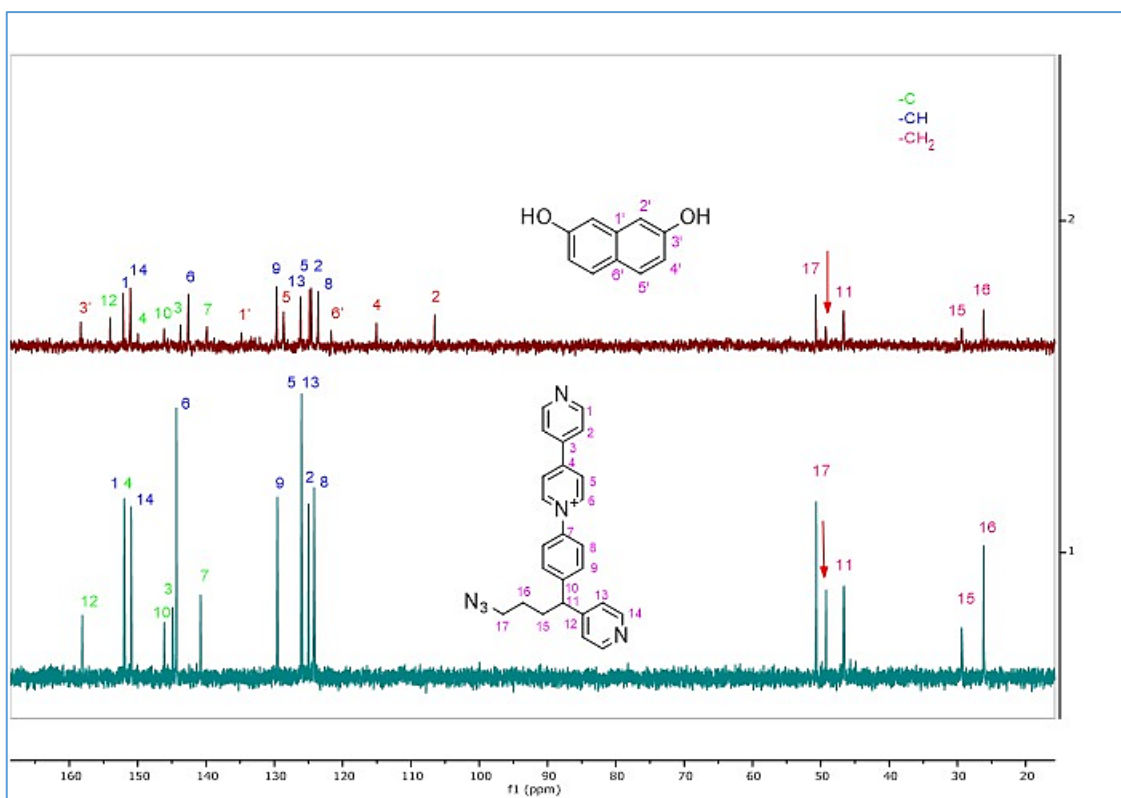


Ilustración 17. 1) RMN de ^{13}C del metalociclo. 2) RMN de ^{13}C del complejo de inclusión.

El espectro de carbono (**Ilustración 17**) facilita menos información que el de protón, ya que los carbonos se ven menos afectados por las interacciones que gobiernan el proceso de inclusión.

De todos modos, se observa que las señales **5** y **6** sufren un desplazamiento a campo alto ($\Delta\delta_6 = -1,8$ ppm; $\Delta\delta_5 = -1,3$ ppm). Este comportamiento concuerda con el descrito para los protones **C** y **D**. La interacción que se produce entre los sistemas π del sustrato y el metalociclo en esta posición, provoca un apantallamiento de los carbonos dando lugar al desplazamiento observado.

Con todos los datos que proporcionan los espectros analizados, se proponen las siguientes estructuras para los complejos de inclusión obtenidos:

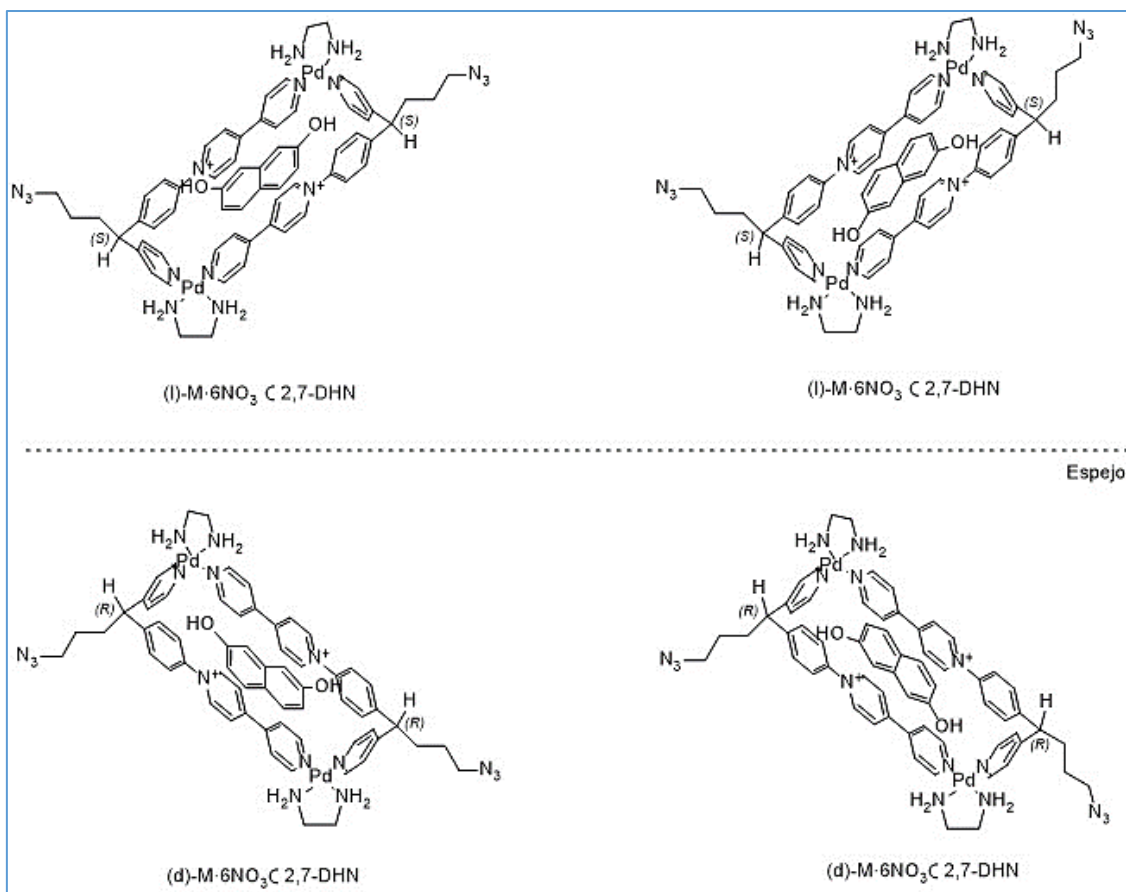


Ilustración 18. Posición del sustrato en el par de enantiómeros del metalociclo.

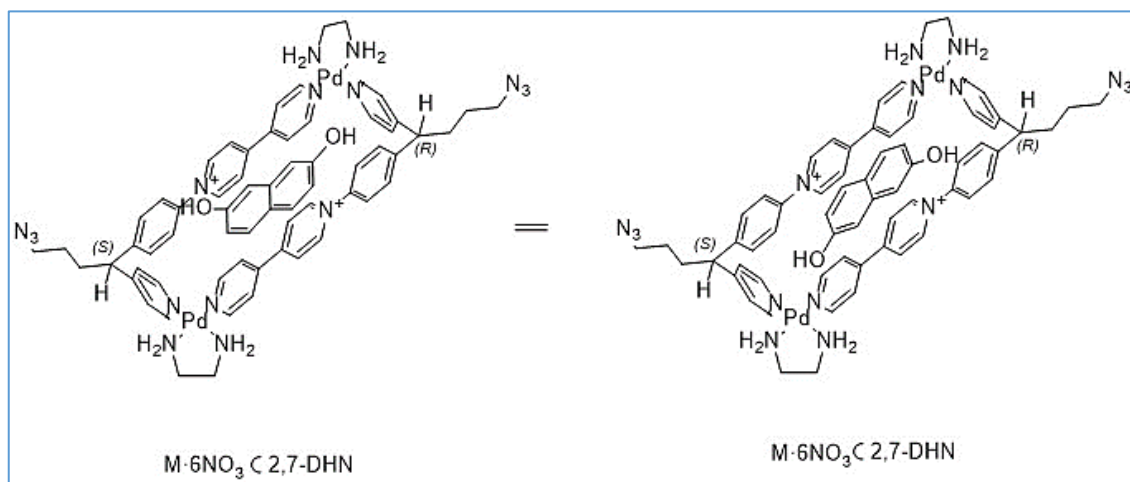


Ilustración 19. Posición del sustrato en el diastereoisómero meso del metalociclo.

Como se observa en la **Ilustración 18** e **Ilustración 19** existen 5 posibles configuraciones del complejo de inclusión atendiendo a la estereoquímica de los metalociclos y la colocación del 2,7-DHN dentro de la cavidad.

En la **Ilustración 18**, se muestran las configuraciones *dextrógiro* y *levógiro* del metalociclo. Cada una de ellas da lugar a dos posicionamientos diferentes del complejo

de inclusión ya que el entorno químico de los grupos hidroxilo del 2,7-DHN es diferente según su orientación.

En la **Ilustración 19**, se muestra el diastereoisómero de **(l)-M-6NO₃** y **(d)-M-6NO₃**. Se trata de un compuesto meso por tener imagen especular superponible. En este caso, la orientación del 2,7-DNH no introduce ninguna diferencia en la estructura ya que en los dos casos el entorno químico de los hidroxilos es la misma, por lo tanto el complejo meso solo da lugar a una posible configuración.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. General

Los reactivos comerciales que se han utilizado para la síntesis de los compuestos que se presentan a continuación no han sido purificados. El agua, de calidad mili Q, fue obtenida mediante un aparato Milipore Gradient A10. Los disolventes utilizados fueron purificados, de acuerdo a los procedimientos publicados, en los casos necesarios.

Para los análisis rutinarios de cromatografía de capa fina, se han empleado cromatofolios de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄. Para la visualización de las manchas provocadas por los componentes de las disoluciones se ha utilizado una lámpara ultravioleta (UV) de 254 y 360 nm.

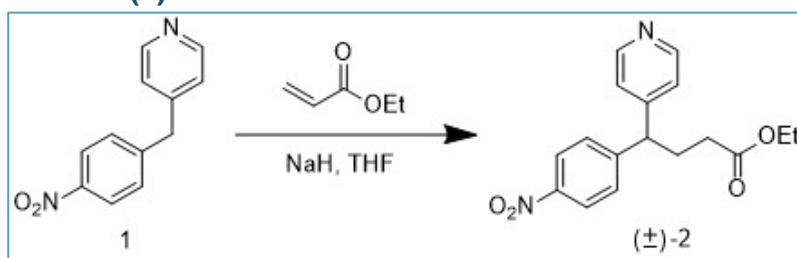
La purificación en columna a presión se empleó gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh).

Los análisis por resonancia magnética nuclear, COSY, HMBC, HSQC y DEPT se llevaron a cabo en el Servicio de Apoyo á Investigación da Universidade de A Coruña (SAI). Los equipos empleados para el análisis fueron los espectrometros Buker Avanced 500 (500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C con criosonda dual para ¹H y ¹³C con experimentos de alta sensibilidad y sonda inversa BBI en experimentos a alta temperatura). Como disolventes para la preparación de las muestras se utilizó agua deuterada (D₂O) y cloroformo deuterado (CDCl₃). Se utiliza la señal de disolvente protonado residual como referencia. Los desplazamientos químicos se muestran en ppm y los acoplamientos en Hercios.

El equipo utilizado para la espectrometría de masas fue el espectrómetro LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite para ES de alta y baja resolución acoplado a ESI.

4.2. Síntesis del ligando

4.2.1. Reacción de Michael para la formación de 4-(4-nitrofenil)-4-(piridin-4-il)butanoato de etilo (±)-2



Esquema 19. Reacción de Michael.

Las características de los reactivos que se utilizan, exigen que tanto el disolvente como la atmósfera de reacción estén secos. A una disolución de nitroencilpiridina (2,00 g, 0,47 M) se añade hidruro de sodio (246,9 mg) en THF seco (20 mL). A esta suspensión se le adiciona otra disolución de etanoato de etilo (3,0 mL, 1,40 M) en THF y se agita en un baño de hielo hasta que se completa la adición. Una vez se ha añadido la disolución de etanoato de etilo se deja reaccionando a temperatura ambiente durante 24 horas. El transcurso de la reacción se monitoriza mediante CCF utilizando como eluyente AcOEt/Hexano (8:2).

Se quenchea la reacción con una disolución de NH_4Cl y se purifica el producto (\pm)-**2** a través de una columna cromatográfica (SiO_2 , AcOEt/Hexano 8:2). El producto es obtenido como un aceite incoloro con un rendimiento del 25%.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.56 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 7.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 4.17 – 4.06 (m, 3H); 2.43 (m, 2H); 2.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H); 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

EMAR (ESI): m/z calculada 315.1339, encontrada 215.1353.

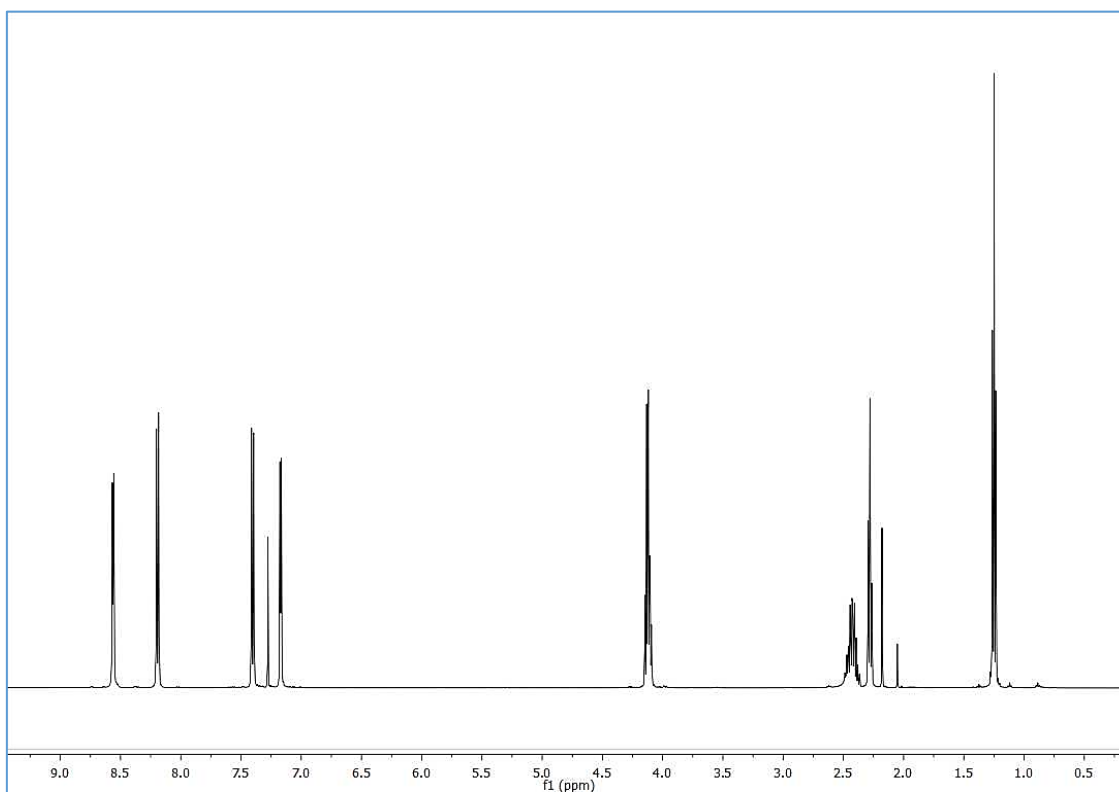
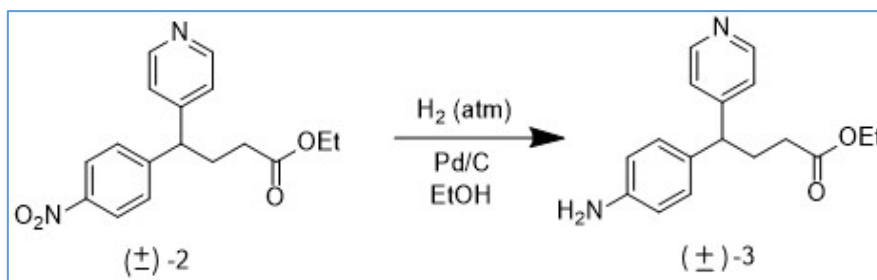


Ilustración 20. RMN ^1H del producto (\pm)-**2**.

4.2.2. Reducción del grupo nitro para la obtención de 4-(4-aminofenil)-4-(piridin-4-il)butanoato de etilo (\pm)-3



Esquema 20. Hidrogenación catalítica del grupo nitro.

Se prepara una disolución de (\pm)-3 (0.67 g, 0,04 M) en EtOH. Se purga el matraz con 3 ciclos de vacío y argón. Se añade el catalizador (Pd/C 5%) al matraz de reacción (0,1253 g). Se coloca un globo de hidrógeno dejando reaccionar 24 horas. Se filtra el producto de reacción a vacío protegiendo la placa con celita. El avance de la reacción se monitoriza mediante cromatografía en capa fina con eluyente AcOEt/Hexano (9:1), obteniéndose un producto que seco es un sólido blanco que en disolución se torna amarillo. El rendimiento de la reacción alcanza el 92%.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 7.2 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); 3.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

EMAR (ESI): m/z calculado 285.1597, encontrado 285.1605.

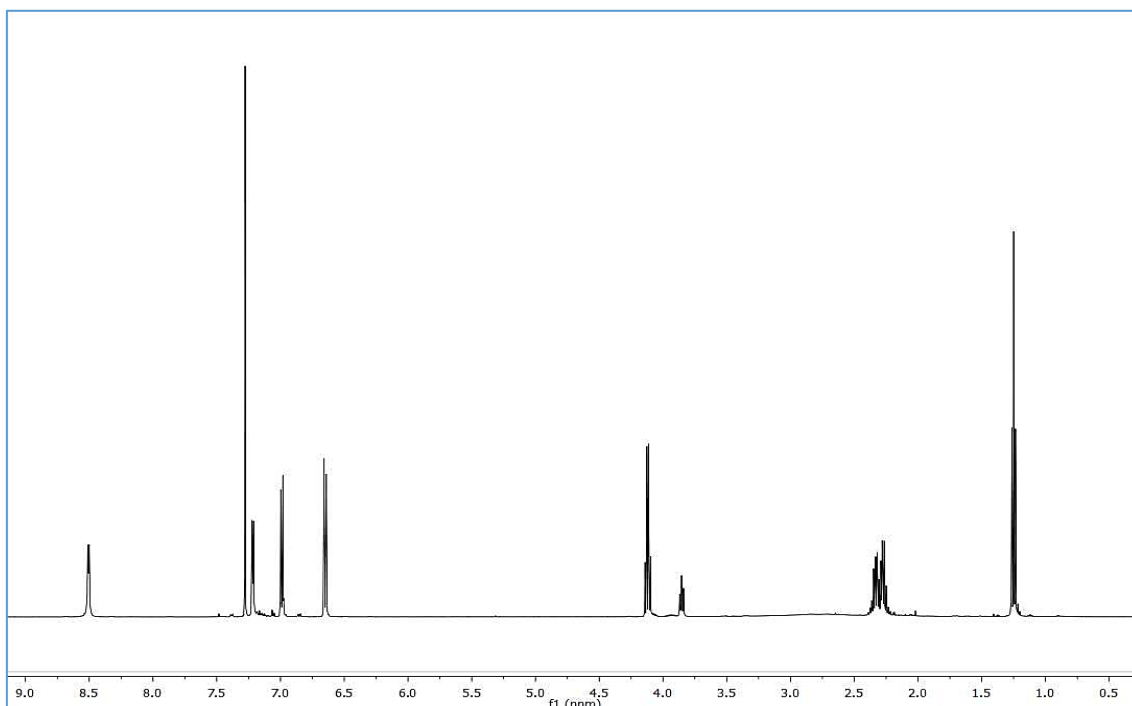
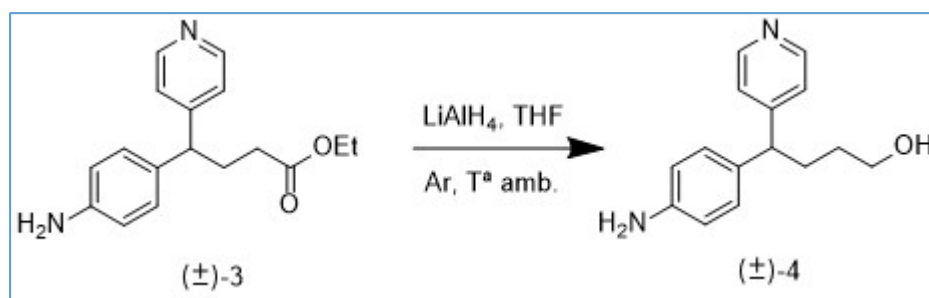


Ilustración 21. RMN ^1H del producto (\pm)-3.

4.2.3. Reducción del grupo éster para la obtención del 4-(4-aminofenil)-4-(piridin-4-il)butan-ol (\pm)-4

Esquema 21. Reducción del grupo éster a alcohol.

Para la reducción del grupo éster es necesario que disolvente y atmósfera de reacción estén secos. Una vez purgado el sistema, se prepara una suspensión de LiAlH_4 (10,0 mL, 391,6 mM) en THF seco dejando la corriente de argón. En un embudo de presión compensada se introduce (\pm)-3 (35,0 mL, 55,8 mM) disueltos en THF seco. Se sumerge el matraz de reacción en un baño de hielo y se añade el contenido del embudo gota a gota. Una vez se ha añadido todo el contenido del embudo se deja reaccionando 24 h a temperatura ambiente. Pasadas las 24 h se observa que la mezcla de reacción ha adquirido un todo verdoso. Se quenchéa la reacción con 25 mL de una mezcla de hielo y THF. Al final del proceso se observa la creación de un precipitado blanco y una disolución amarilla. El producto de reacción se filtra lavando el sólido dos veces con 20 mL de MeOH. Se sigue el proceso de lavado a través de CCF utilizando como eluyente AcOEt/Hexano (9:1) para comprobar que no todo está disuelto en el filtrado. Se lleva el producto a sequedad en rotavapor y se procede a purificar en columna cromatográfica (Si_2O , AcOEt/MeOH 9:1). El producto obtenido es un sólido blando con un rendimiento del 70%.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H); 7.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H); 3.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 3.62 (td, $J = 6.4, 0.7$ Hz, 2H); 3.33 (s, 1H); 2.12 – 2.00 (m, 3H); 1.61 – 1.42 (m, 2H); 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H).

EMAR (ESI): m/z calculada 243.1491, encontrada 243.1501.

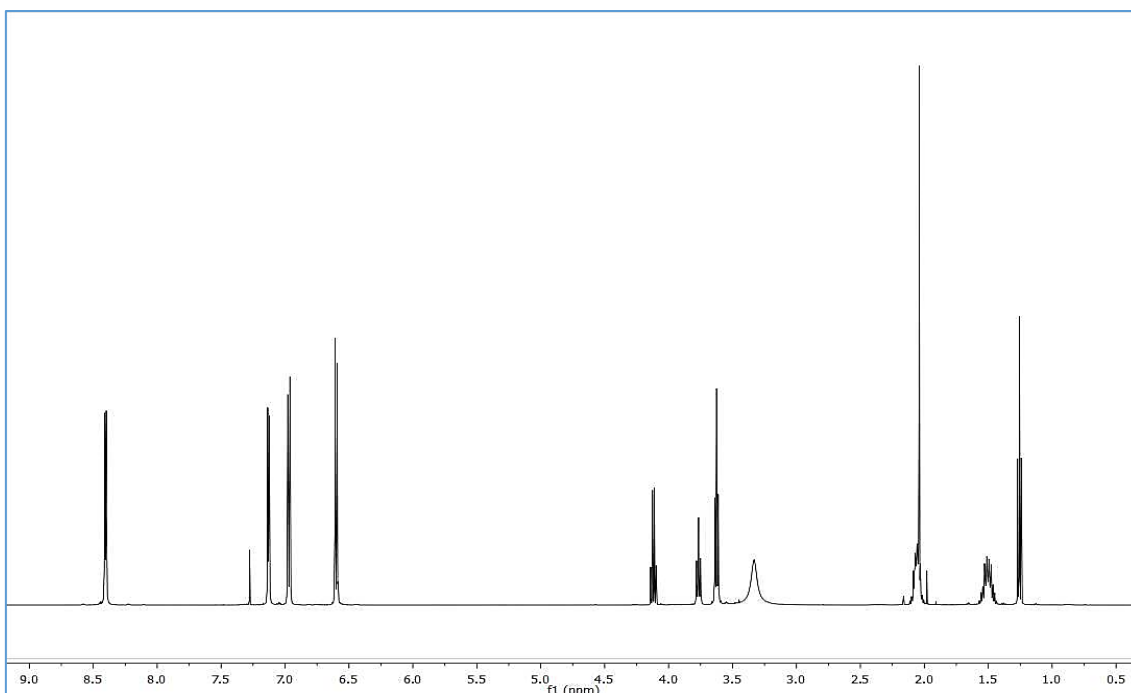
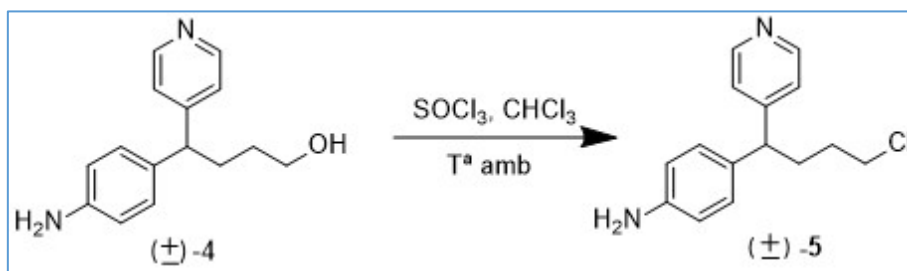


Ilustración 22. RMN de ^1H del producto (\pm)-4.

4.2.4. Sustitución del grupo hidroxilo por cloruro para la obtención del 4-(4-cloro-1-(piridin-4-il)butil)anilina (\pm)-5



Esquema 22. Sustitución nucleófila del hidroxilo por cloruro.

Se disuelven 333,5 mg de (\pm)-4 en la mínima cantidad de CHCl_3 . Se sumerge el matraz de reacción en un baño de hielo y se añade cloruro de tionilo (0,941 mL) gota a gota. Se observa la formación de precipitado naranja al instante. Una vez se ha añadido todo el cloruro de tionilo se retira el baño de hielo y se deja agitando 24 h. Se neutraliza la disolución añadiendo una disolución de KOH al 50%. Se observa la formación de precipitado. Se monitoriza la reacción mediante una CCF con eluyente AcOEt/MeOH (9:1). Se procede a hacer dos lavados con 20 mL de agua y posteriormente una extracción de la fase acuosa con 20 mL de CHCl_3 . Se seca el producto obteniéndose un rendimiento del 81%.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 7.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 3.77 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); 3.52 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); 2.21 – 2.06 (m, 2H); 1.82 – 1.62 (m, 2H).

EMAR (ESI): m/z calculada 231.1153, encontrada 231.1162.

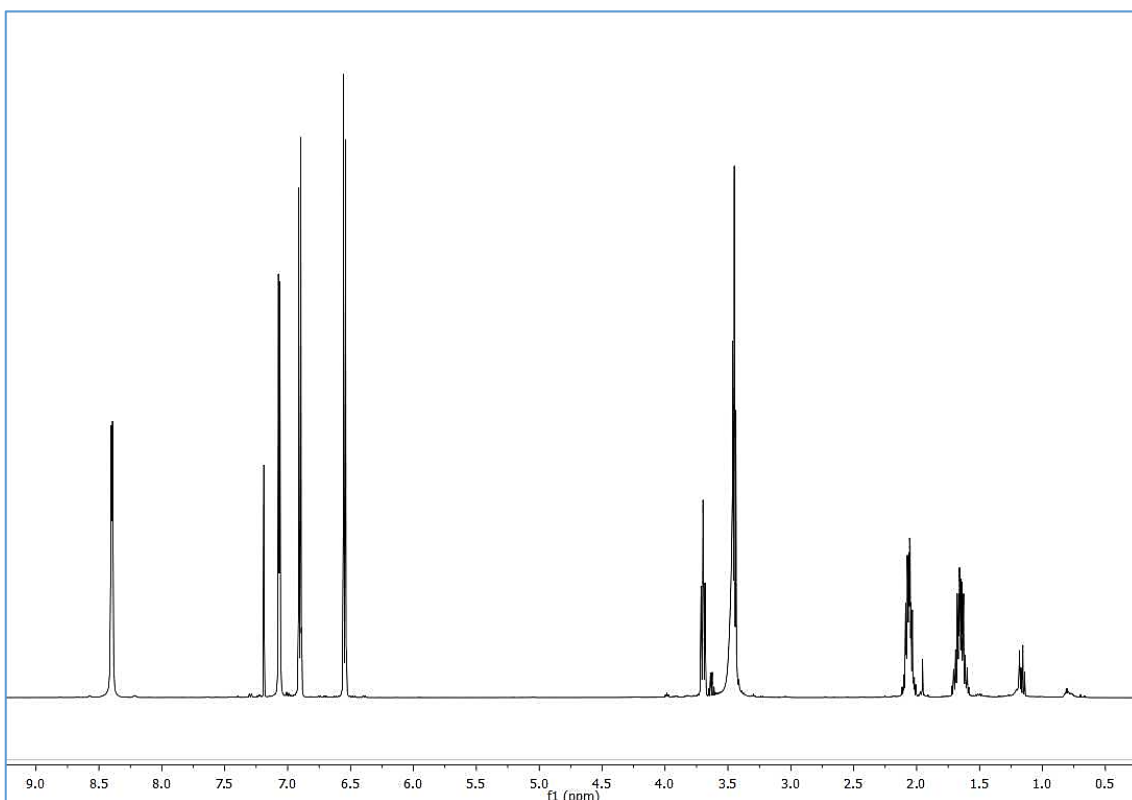
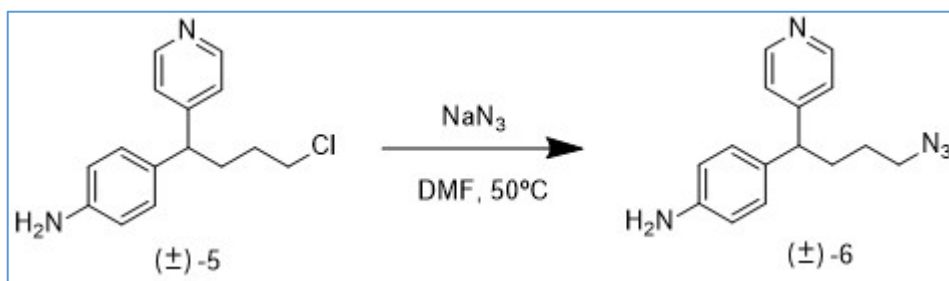


Ilustración 23. RMN ^1H del producto (\pm)-5.

4.2.5. Formación de la azida 4-(4-azido-1-(piridin-4-il)butil)anilina (\pm)-6



Esquema 23. Sustitución nucleófila del cloruro por la azida.

Se disuelven 288,3 mg de (\pm)-5 en la mínima cantidad de DHF seco. Se añaden 359,8 mg de azida de sodio y se deja reaccionando a 50°C con agitación 24 h. Al crudo de reacción se le añaden 15 mL de agua y se extrae 5 veces con porciones de 30 mL de acetato de etilo. Se obtiene un aceite ámbar con un rendimiento del 59%.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 7.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 3.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 3.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H); 2.06 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1.63 – 1.46 (m, 2H).

EMAR (ESI): m/z calculada 268.1556, encontrada 268.1569.

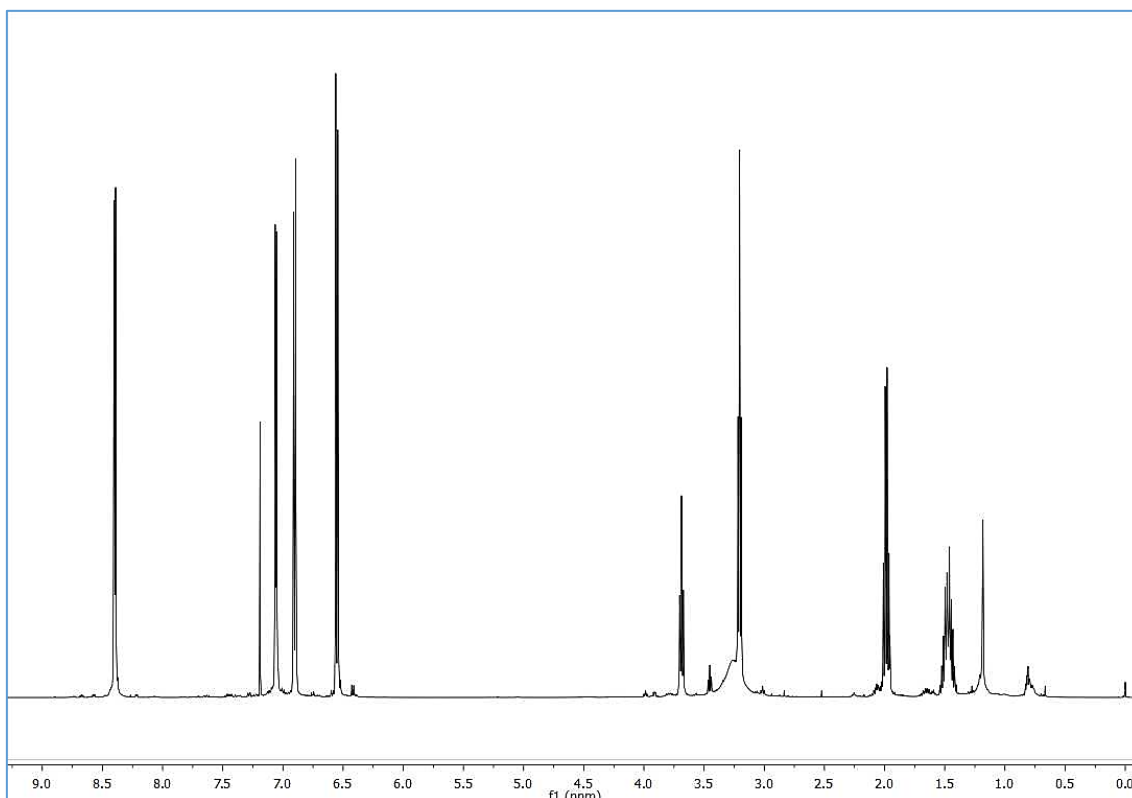
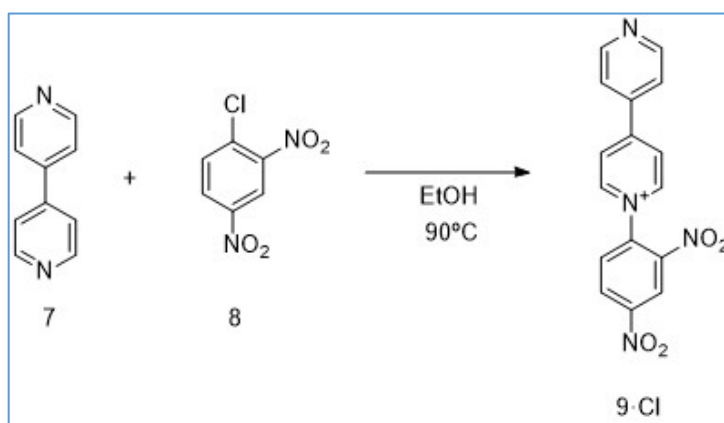


Ilustración 24. RMN ^1H del producto (\pm)-6.

4.2.6. Formación del cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo **9-Cl**



Esquema 24. Sustitución nucleófila aromática. Obtención de sal de bipyridinio.

Se añaden al matraz de reacción 4,4-bipiridina (2,00 g) y 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno (2,60 g). Posteriormente se añaden 25 mL de EtOH obteniéndose una disolución equimolar (0,52 M). Se observa que la reacción adquiere color amarillo. Se deja a reflujo a 90°C con agitación 24 h. A medida que la reacción avanza la disolución se oscurece hasta adquirir un tono marrón. Se monitoriza la reacción mediante CCF utilizando como eluyente MeOH.

Se añaden 60 mL de éter al matraz de reacción provocando la precipitación del producto y se filtra a vacío. Se realizan 2 lavados con porciones de 10 y 30 mL de acetato de etilo. El producto final es un polvo marrón. Se obtiene un rendimiento del 69%.

RMN de ^1H (500 MHz, D_2O): δ 9.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H); 9.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H); 8.95 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 2H); 8.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 8.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H); 8.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 8.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H).

EMAR (ESI): m/z calculado 323.0780, encontrado 323.0674.

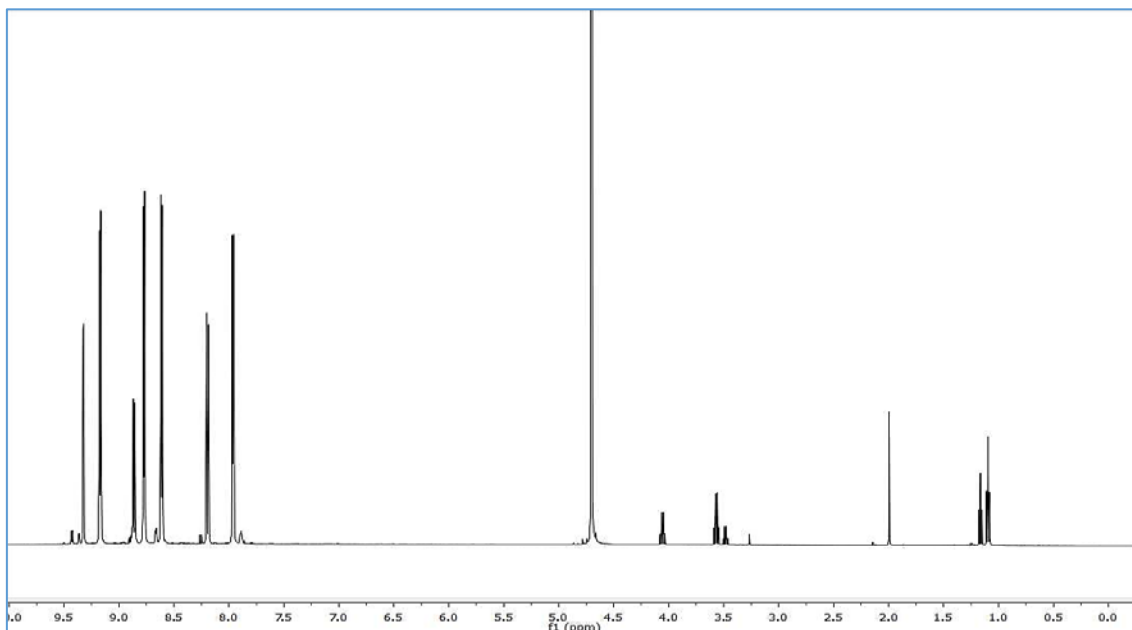
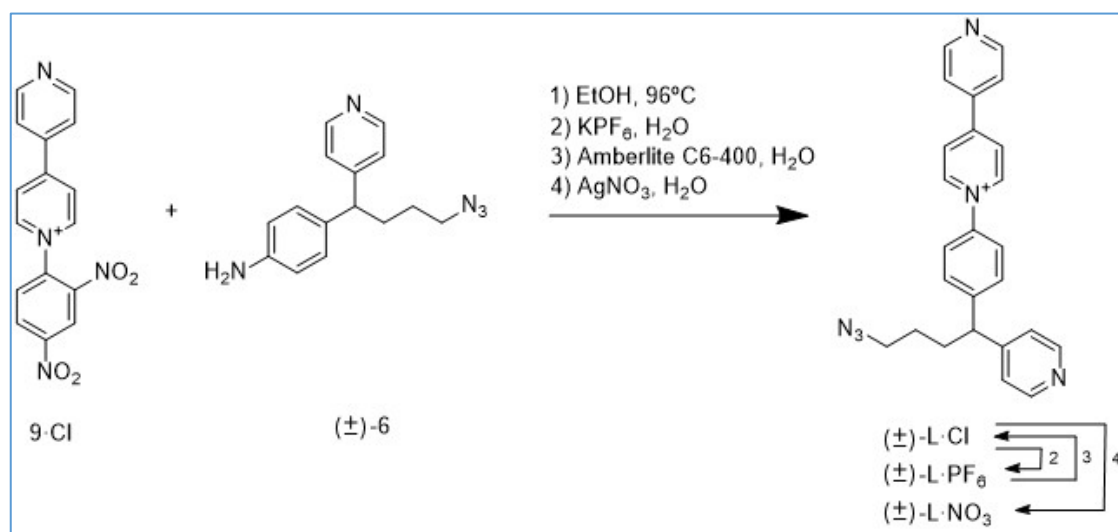


Ilustración 25. RMN ^1H del producto **9-Cl**.

4.2.7. Reacción de Zincke para la obtención del ligando $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$



Esquema 25. Reacción de Zincke y posteriores cambios de contraión para la purificación y preparación del producto.

A una disolución de **(±)-6** (10,00 mL, 0,30 M) se le añade **9-Cl** (74,42 mg) y se pone a reflujo a 96 °C durante 24 h. Se monitoriza la reacción mediante CCF con eluyente NaCl (0,57 M)/metanol/acetonitrilo (1:1:4). Una vez se forma el ligando **(±)-L-Cl**, se procede a realizar los diferentes cambios de contraíón para su caracterización en diferentes disolventes y para su posterior utilización en la formación del metalociclo. El rendimiento obtenido para la reacción de Zincke es del 84%.

Se concentra la disolución de **(±)-L-Cl** hasta la mínima cantidad de agua en la que se puede disolver. A continuación se añade KPF_6 en exceso y se observa la formación de precipitado. Se deja agitando a temperatura ambiente 24 h. Se filtra el producto obtenido (aceite ámbar) lavando con agua para eliminar las posibles sales de KPF_6 y KCl. Por último se redissuelve el producto **(±)-L-PF₆**. El rendimiento obtenido es del 60%.

A continuación se cambia de nuevo el contraíón a Cl^- utilizando amberlita como resina intercambiadora. Para 76,8 mg de **(±)-L-PF₆** se han utilizado 800 mg de amberlita en 11,0 mL de agua. Se prepara la mezcla de reacción y se deja agitando a temperatura ambiente 24 h. Se filtra el crudo de reacción a vacío protegiendo la placa filtrante con celita. El rendimiento obtenido es del 75%.

Por último se procede al cambio del contraíón cloruro por nitrato. Para 35,2 mg de **(±)-L-Cl** se utilizan 13,5 g de AgNO_3 en 12,0 mL de agua mili Q siendo 1:1 la estequiometría de reacción para evitar que quede sal de nitrato en el medio. Se filtra el producto a vacío protegiendo la placa con celita. El rendimiento de la reacción es del 90%. El rendimiento de la reacción de Zincke y posteriores cambios de contraíón es del 34%.

RMN de ^1H (500 MHz, D_2O): δ 9.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); 8.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 8.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); 8.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 8.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 7.74 (m, 4H); 7.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); 4.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H); 3.39 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H); 2.27 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H); 1.61 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (126 MHz, D_2O) δ 154.60 (1C); 154.29 (1C); 150.03 (2CH); 148.88 (2CH); 147.09 (C); 144.59 (2CH); 142.37 (1C); 140.94 (1C); 130.01 (2CH); 125.95 (2CH); 124.29 (2CH); 123.73 (2CH); 122.53 (2CH); 50.92 (CH_2); 49.27 (CH); 30.92 (CH_2); 26.38 (CH_2).

La m/z calculada para $[(\pm)\text{-L}\cdot\text{PF}_6]^+$ es de 407.1978, encontrada 407.1981.

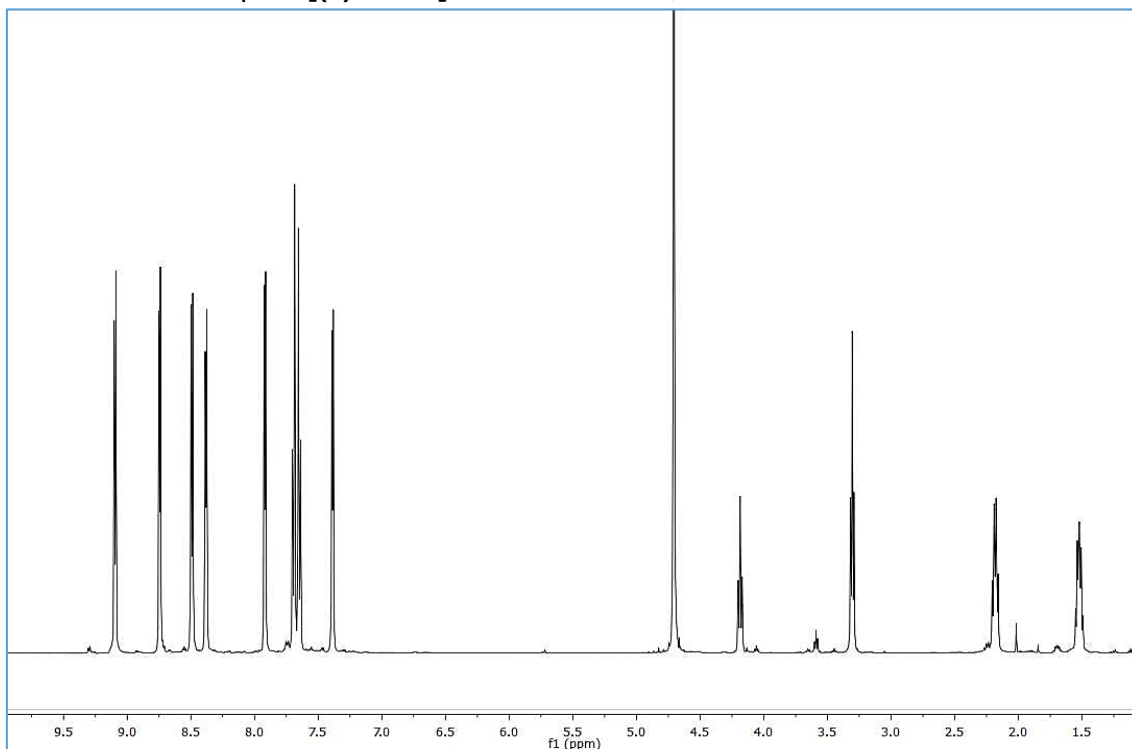


Ilustración 26. RMN ^1H del producto $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$.

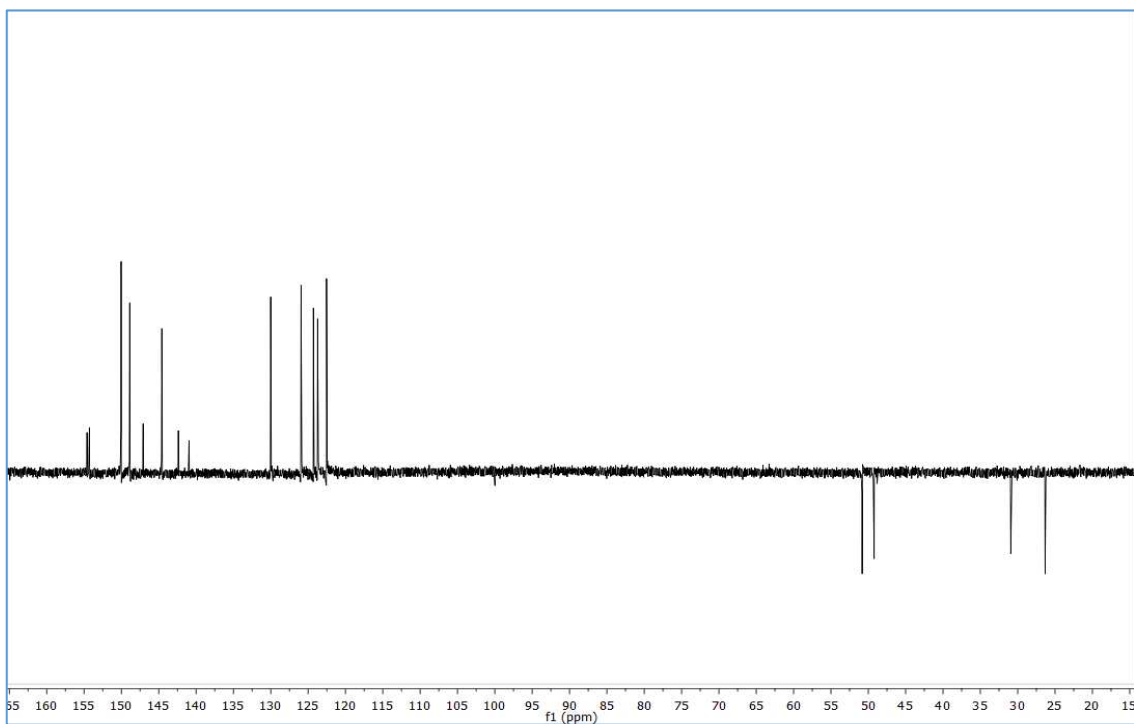


Ilustración 27. RMN ^{13}C del producto $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$.

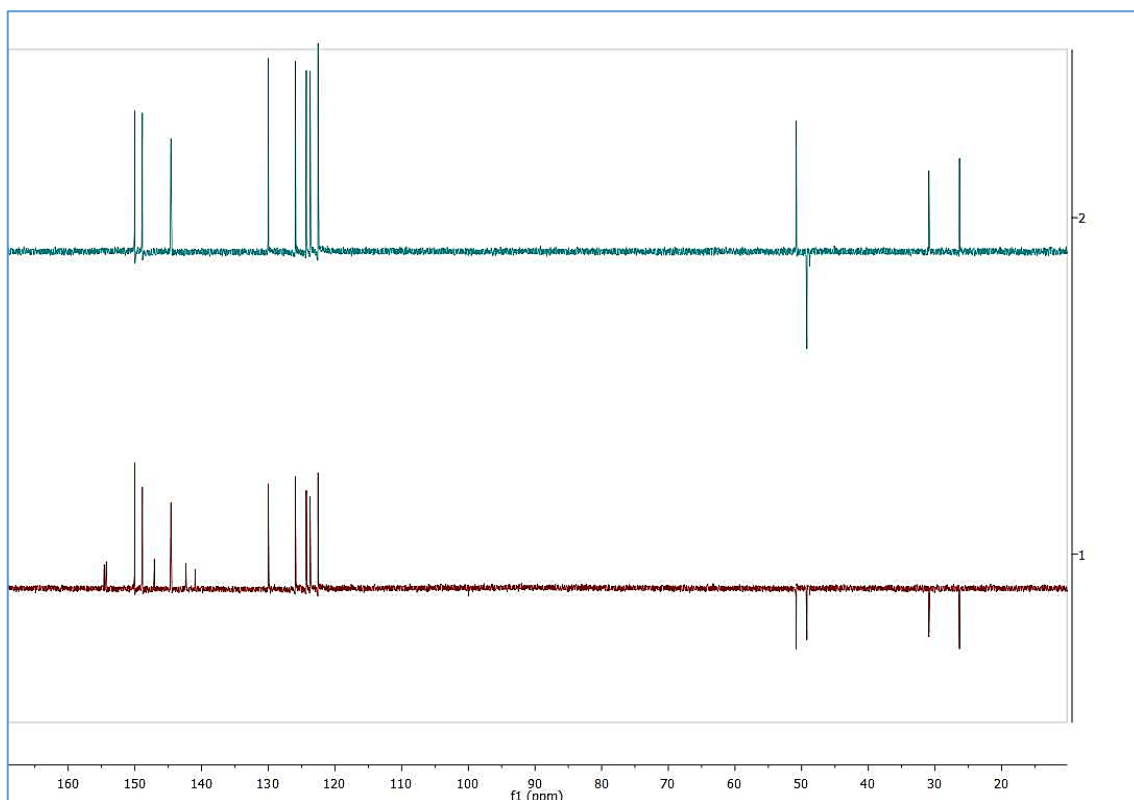


Ilustración 28. 1) RMN ^{13}C del producto $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$. 2) DEPT del producto $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$.

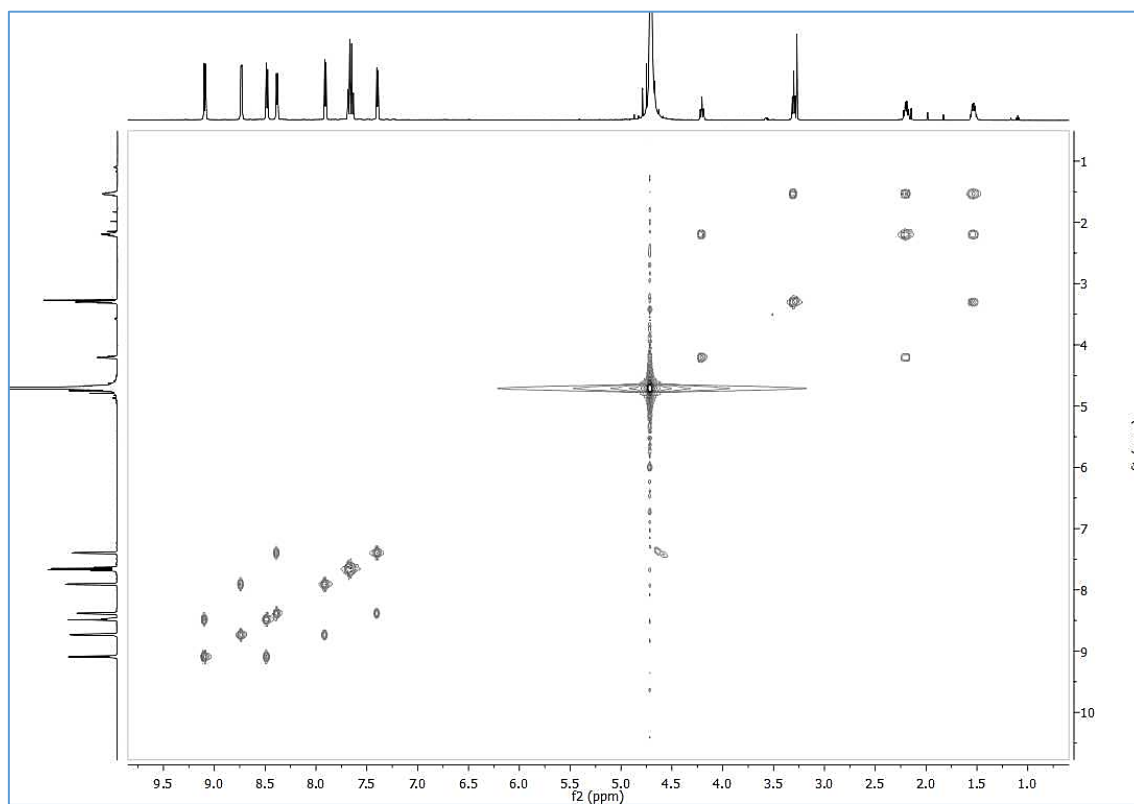


Ilustración 29. COSY del producto $(\pm)\text{-L}\cdot\text{NO}_3$.

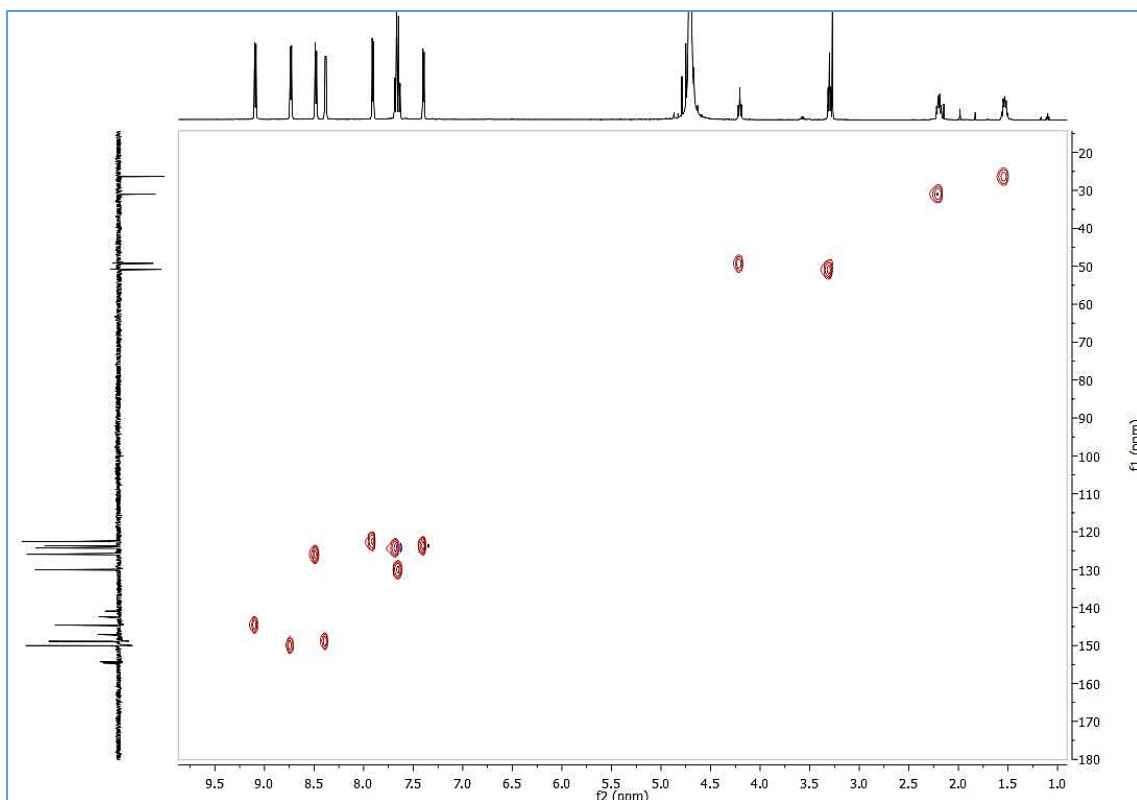


Ilustración 30. HSQC del producto (±)-L-NO₃.

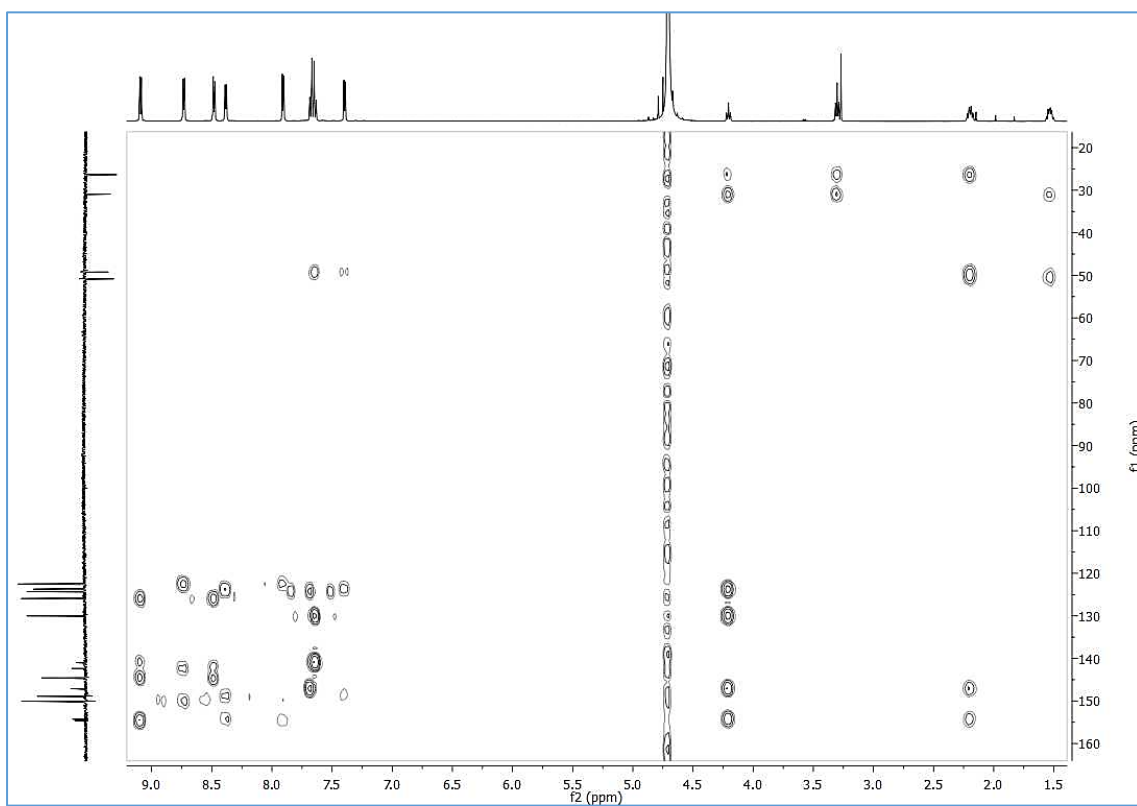
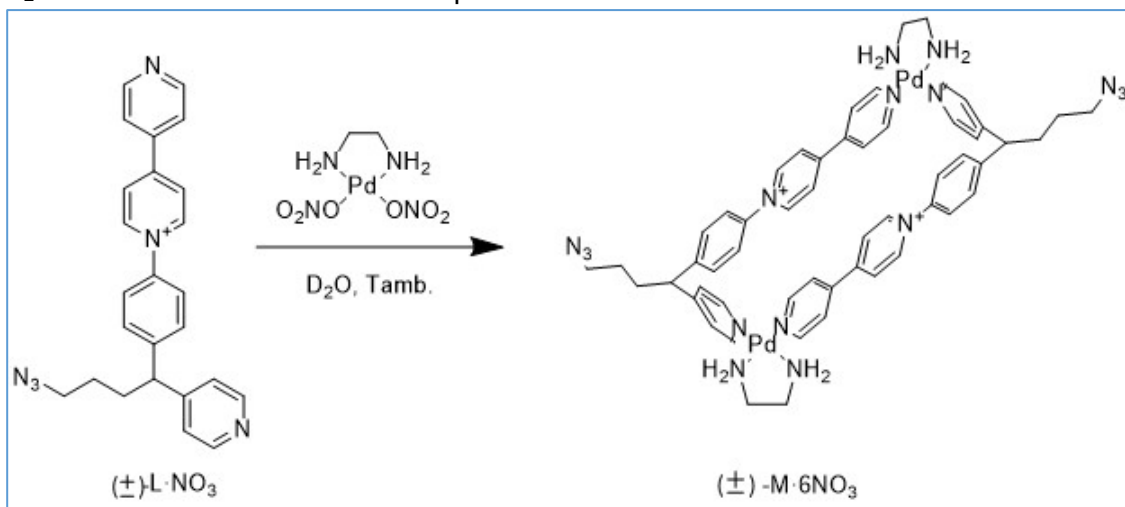


Ilustración 31. HMBC del producto (±)-L-NO₃.

4.3. Formación del metalociclo (\pm)-M-6NO₃

En un vial se añade (\pm)-L-NO₃ (2,5 mL, 10,0 mM) y (en)Pd(NO₃)₂ (2,5 mL, 10,0 mM) en D₂O. Inmediatamente se observa que la disolución se torna amarilla.



Esquema 26. Proceso de autoensamblaje de los metalociclos a los centros metálicos de Pd(II).

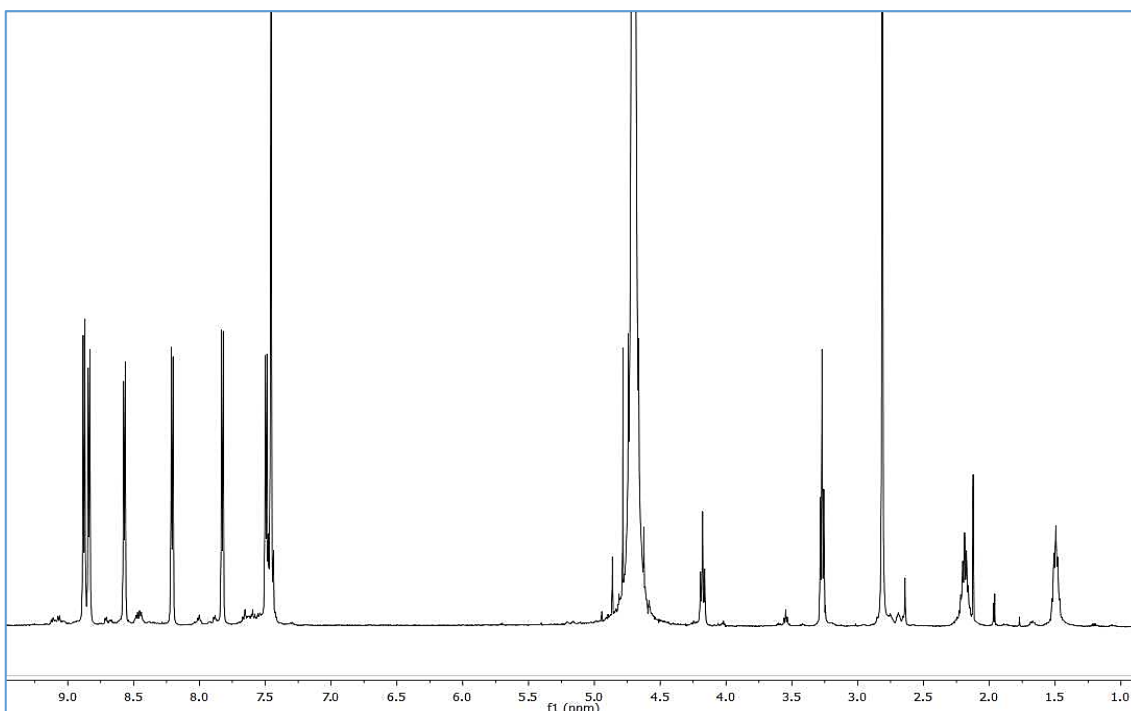


Ilustración 32. RMN ¹H del metalociclo (\pm)-M-6NO₃.

RMN de ¹H (500 MHz, D₂O): δ 8.88 (d, J = 7.1 Hz, 4H); 8.84 (d, J = 6.9 Hz, 4H); 8.57 (d, J = 6.4 Hz, 4H); 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 4H); 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 4H); 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 4H); 7.46 (m, 8H); 4.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H); 3.27 (t, J = 6.6 Hz, 4H); 2.19 (m, 4H); 1.50 (m, 4H).

RMN de ¹³C (126 MHz, D₂O): δ 158.10 (2C); 151.97 (4CH); 151.93 (2C); 150.95 (4CH); 146.11 (2C); 144.89 (2C); 144.33 (4CH); 140.79 (2C); 129.54 (4CH); 126.02 (4CH);

125.97 (4CH); 124.98 (4CH); 124.18 (4CH); 50.67 (2CH₂); 49.21 (2CH); 46.66 (4CH₂); 29.39 (2CH₂); 26.15 (2CH₂).

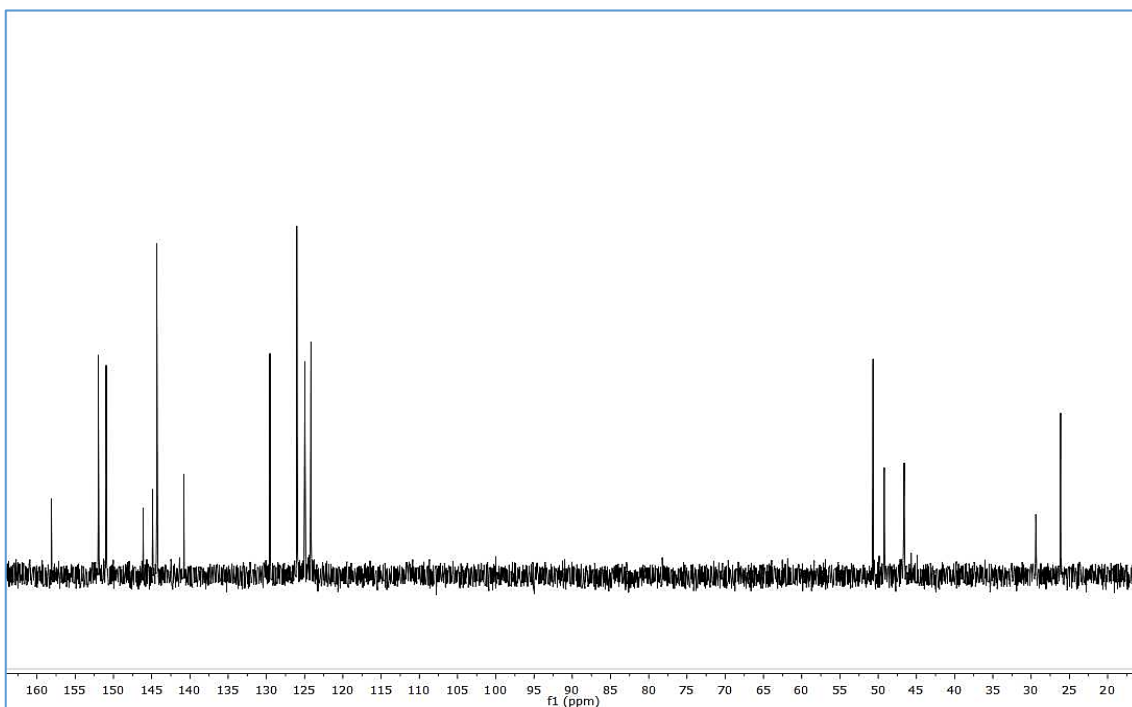


Ilustración 33. RMN ¹³C del metalociclo (±)-M-6NO₃.

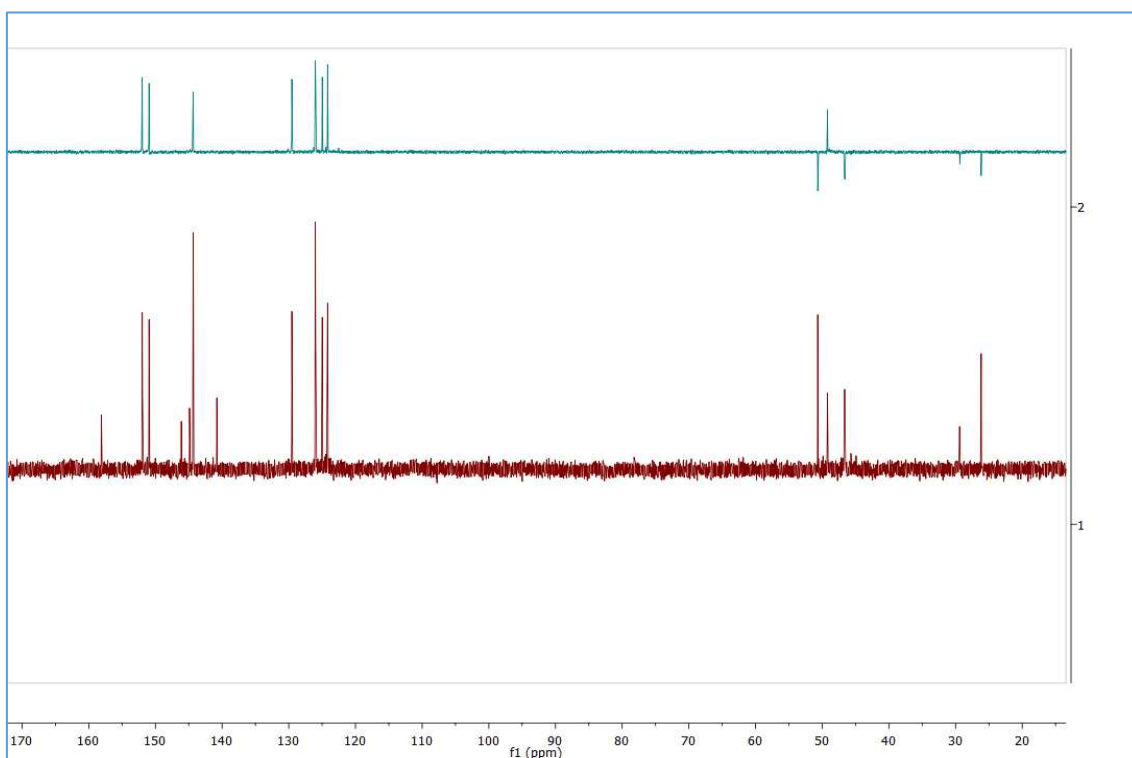


Ilustración 34. 1) RMN ¹³C del metalociclo (±)-M-6NO₃. 2) DEPT del metalociclo (±)-M-6NO₃.

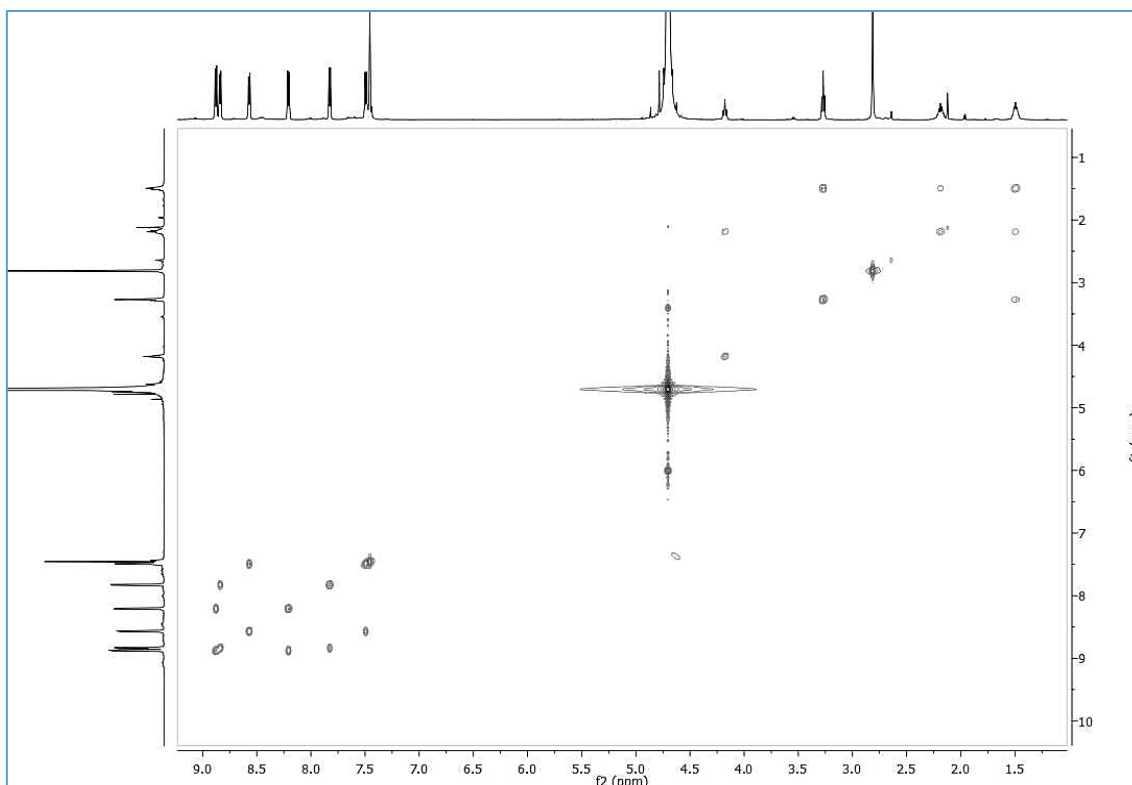


Ilustración 35. COSY del metalociclo (\pm)-*M*-6NO₃.

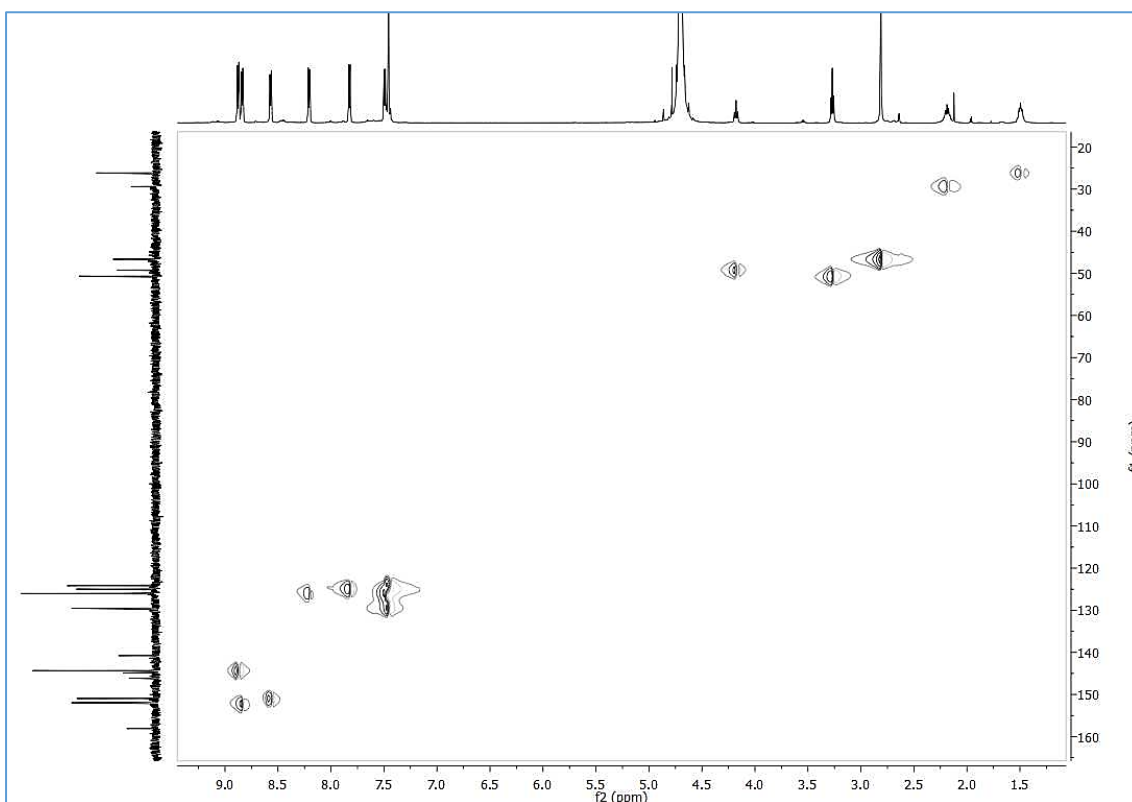


Ilustración 36. HSQC del metalociclo (\pm)-*M*-6NO₃.

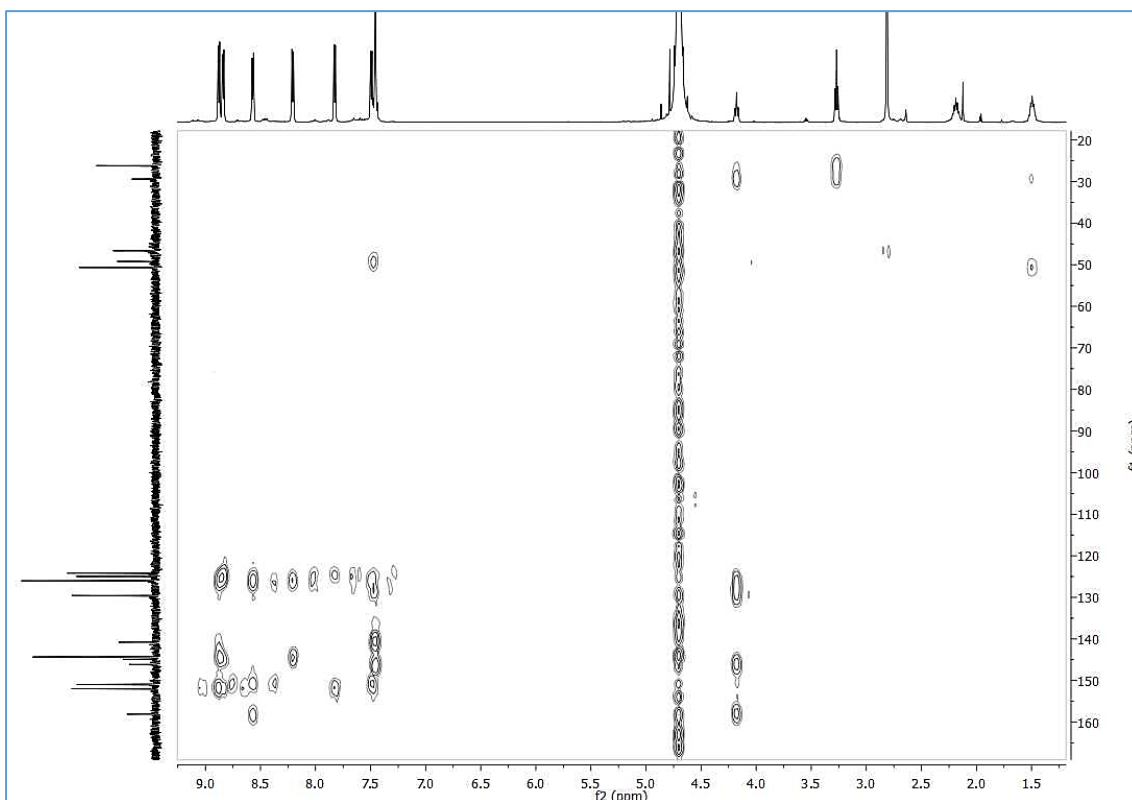
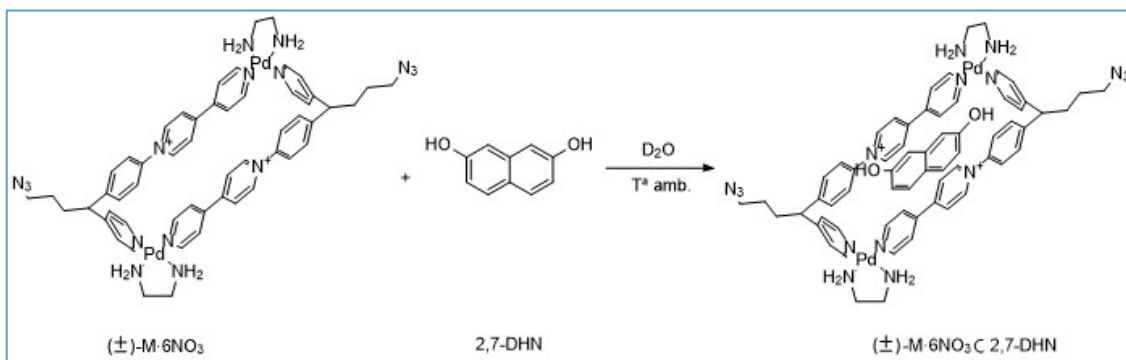


Ilustración 37. HMBC del metalociclo (\pm) -M-6NO₃.

4.4. Formación del complejo de inclusión (\pm) -M-6NO₃ \subset 2,7-DHN

En un tubo de RMN se añade (\pm) -M-6NO₃ (300 μ L, 5 mM) y una disolución de 2,7-dihidroxinaftaleno (300 μ L, 5 mM) en D₂O. Inmediatamente se observa que el color amarillo característico del metalociclo se intensifica.



Esquema 27. Introducción del 2,7-dihidroxinaftaleno en el metalociclo (\pm) -M-6NO₃. Formación del complejo de inclusión.

RMN de ^1H (500 MHz, D_2O): δ 8.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H); 8.72 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H); 8.33 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H); 7.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H); 7.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H); 7.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H); 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H); 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H); 6.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 5.86 (s, 2H); 5.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 4.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 3.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H); 2.25 (m, 4H); 1.54 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, D_2O): δ 158.34 (2C); 154.04 (2C); 152.13 (4CH); 151.07 (4CH); 150.12 (2C); 146.05 (2C); 143.73 (2C); 142.58 (4CH); 139.85 (4CH); 134.88 (1C); 129.66 (4CH); 128.65 (2CH); 126.16 (4CH); 124.84 (4CH); 124.63 (4CH); 123.59 (4CH); 121.70 (1C); 115.05 (2CH); 106.51 (2CH); 50.74 (2CH₂); 49.28 (2CH); 46.67 (4CH₂); 29.37 (2CH₂); 26.18 (2CH₂).

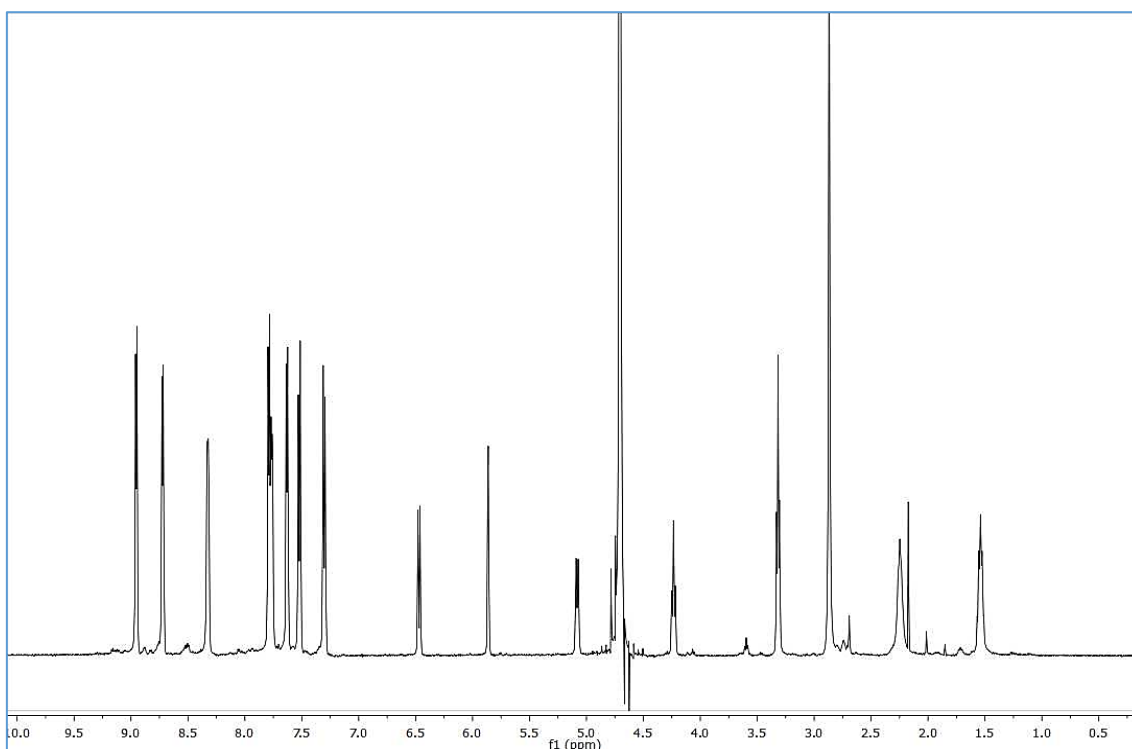


Ilustración 38. RMN ^1H del complejo de inclusión (\pm)- $\text{M} \cdot 6\text{NO}_3 \text{ C } 2,7\text{-DHN}$.

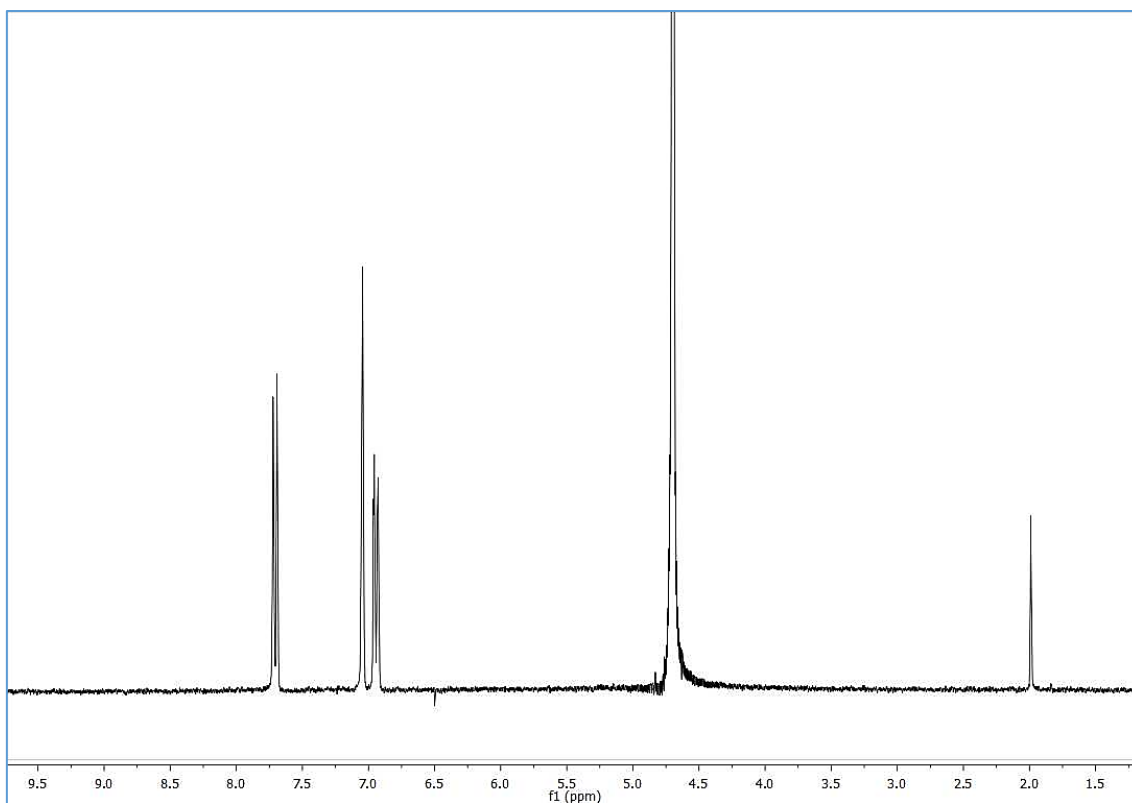


Ilustración 39. RMN ^1H de 2,7-dihidroxi-naftaleno.

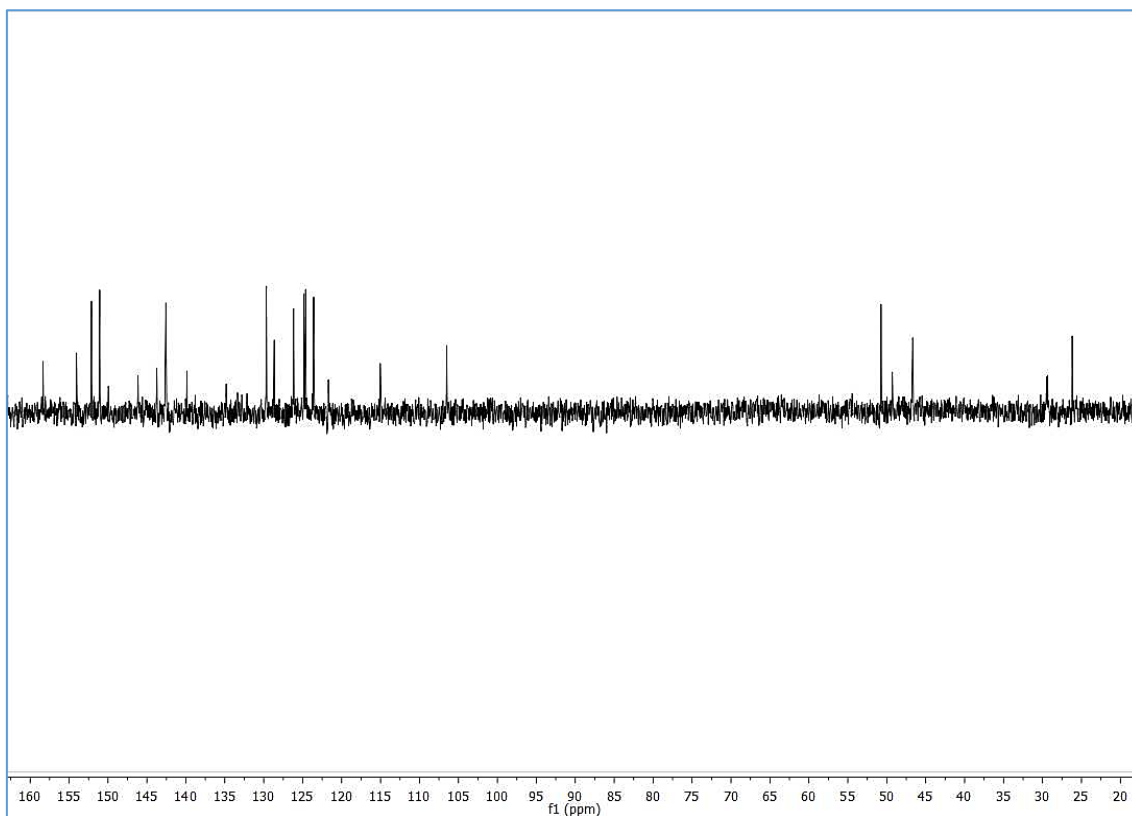


Ilustración 40. RMN ^{13}C del complejo de inclusión $(\pm)\text{-M-6NO}_3$ \subset 2,7-DHN.

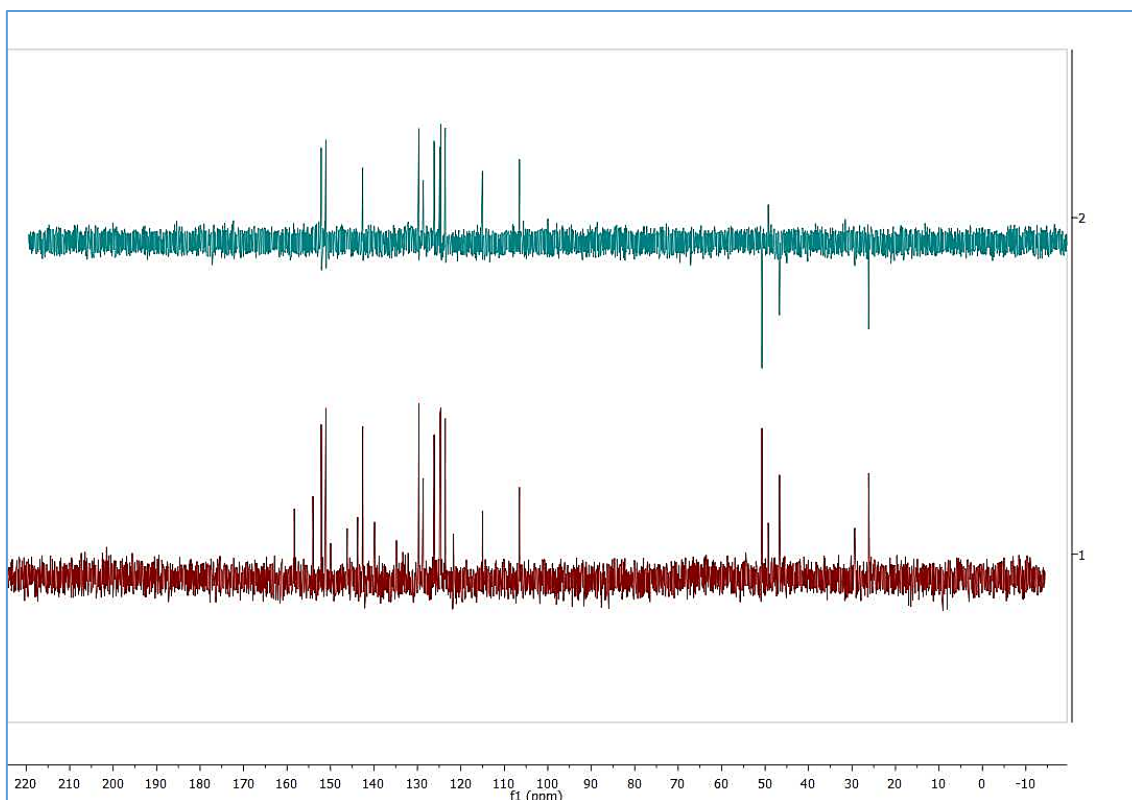


Ilustración 41. 1) RMN ^{13}C del complejo de inclusión $(\pm)\text{-M}\cdot 6\text{NO}_3 \text{ C } 2,7\text{-DHN}$. 2) ^{13}C DEPT del complejo de inclusión $(\pm)\text{-M}\cdot 6\text{NO}_3 \text{ C } 2,7\text{-DHN}$.

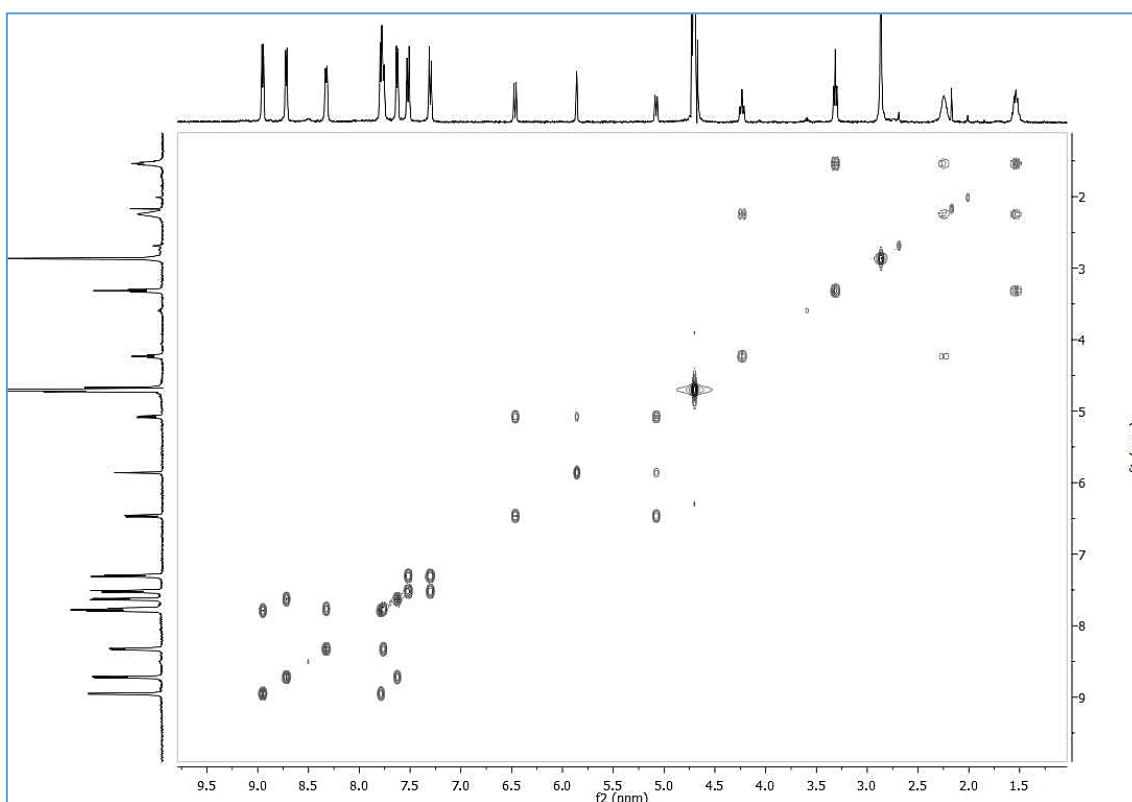


Ilustración 42. COSY del complejo de inclusión $(\pm)\text{-M}\cdot 6\text{NO}_3 \text{ C } 2,7\text{-DHN}$.

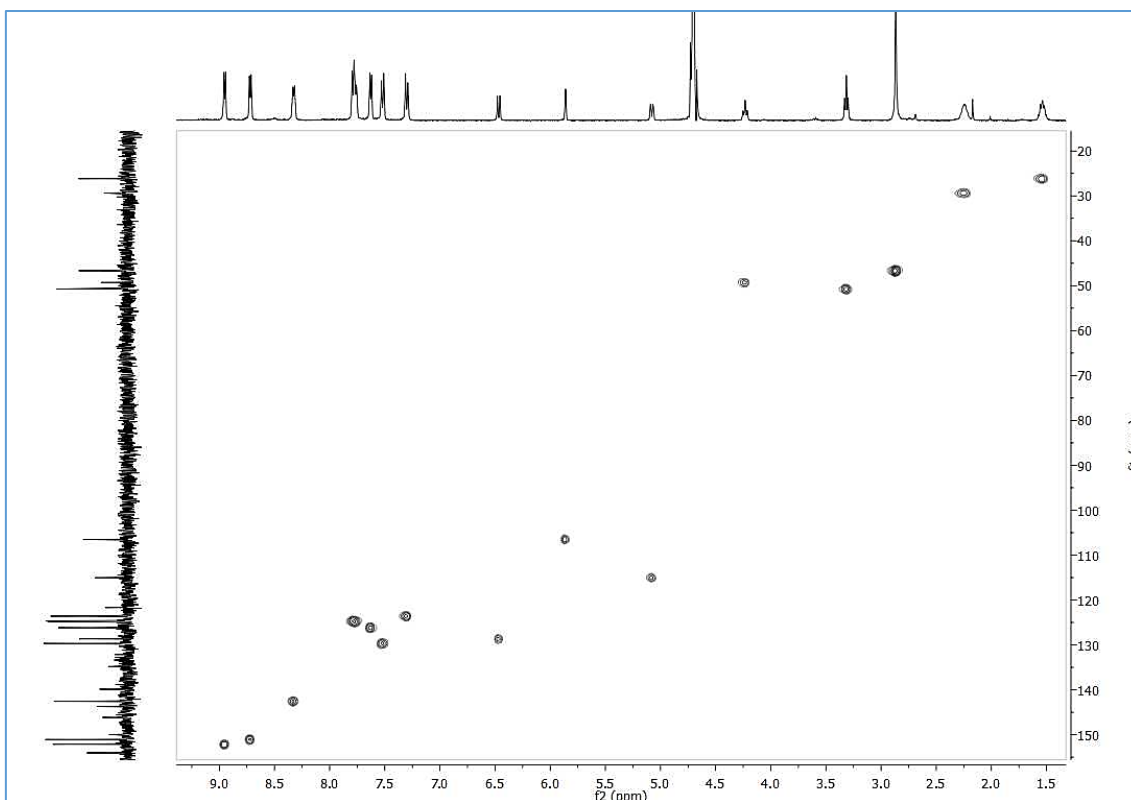


Ilustración 43. HSQC del complejo de inclusión $(\pm)\text{-M}\cdot 6\text{NO}_3 \cdot \text{C 2,7-DHN}$.

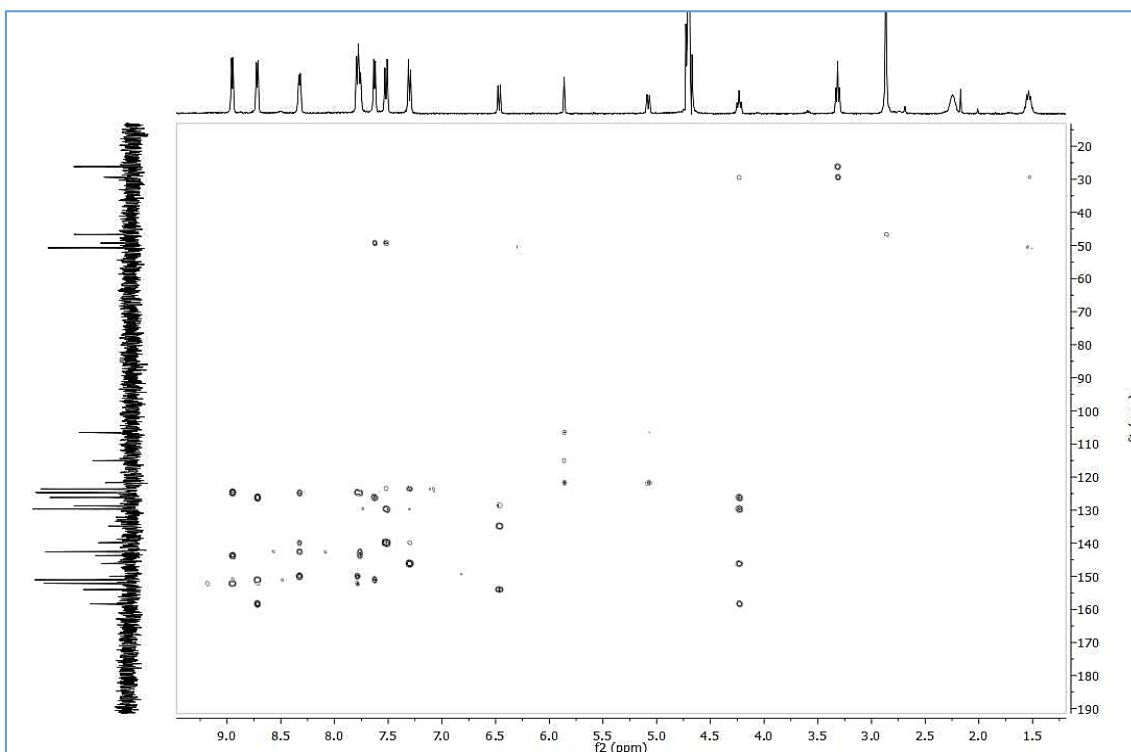


Ilustración 44. HMBC del complejo de inclusión $(\pm)\text{-M}\cdot 6\text{NO}_3 \cdot \text{C 2,7-DHN}$.

5. CONCLUSIONES

En cuanto al trabajo desarrollado en el proyecto:

- I. Se ha obtenido un ligando del tipo *N*-monoaril-4,4'-bipiridinio funcionalizado en α al fenilo a través de la reacción de Zincke entre una sal de dinitrobenzilpiridinio y la 4-(4-azido-1-(piridin-4-il)butil)anilina.
- II. Se prepara mediante autoensamblaje un metalociclo de tipo L_2M_2 , utilizando como metal Pd(II). El tamaño y el carácter π -deficiente de estos metalociclos, los hacen idóneos para actuar como receptor de sustratos aromáticos con carácter π -excedentes.
- III. Se ha utilizado el metalociclo preparado para estudiar su capacidad para actuar como receptor del sustrato 2,7-dihidroxi-naftaleno. Las técnicas de RMN 1D y 2D confirman la inserción del sustrato dentro de la cavidad hidrofóbica generada por el metalociclo.

En cuanto a competencias desarrolladas:

- I. Manejo de programas de elucidación estructural (Mestre Nova, Top Spin).
- II. Extenso trabajo en el análisis de RMN de carbono y protón, tanto mono como bidimensional (COSY, HSQC, HMBC).
- III. Interpretación de espectros de masas ESI de alta y baja resolución.
- IV. Manejo de programas de edición de texto (Microsoft Word).
- V. Capacidad de búsqueda bibliográfica.
- VI. Adquisición de nuevos conocimientos concernientes a las interacciones intermoleculares y química supramolecular.
- VII. Uso de técnicas avanzadas en síntesis orgánica.

CONCLUSIONS

Regarding the work developed in the project:

- I. A derivate ligand from *N*-monoaryl-4,4'-bipyridinium, functionalised in α position to the phenyl, was obtained by Zincke reaction between a dinitrobenzilpyirinium salt and 4-(4-azido-1-(pyridin-4-yl)butyl)aniline.
- II. A L_2M_2 metallocycle was prepared by self-assembly using Pd(II) as metal center. The size and π -deficient character of the supramolecule make it suitable to act as receptor of aromatic electron-rich substrates.
- III. The ability of the metallocycle to act as receptor of aromatic substrates was explored by using 2,7-dihydroxynaphtalene as substrate. 1D and 2D NMR techniques allowed to confirm the insertion of the substrate within the hydrophobic cavity generated by the metallocycle.

Concerning the skills acquired:

- I. Management of structural elucidation software.
- II. Extensive work on the analysis of the proton and carbon NMR experiments, including mono and bi-dimensional spectra (COSY, HSQC, HMBC).
- III. Interpretation of low and high resolution ESI mass spectrometry spectra.
- IV. Management of essay papers (Microsoft Word).
- V. Capability for bibliographic research.
- VI. Acquisition of new knowledge concerning intermolecular interactions and supramolecular chemistry.
- VII. Use of advanced techniques in organic synthesis.

CONCLUSIÓNS

En canto ó traballo desenrolado no proxecto:

- I. Obtívose un ligando do tipo *N*-monoaril-4,4'-bipiridinio funcionalizado en α o grupo fenilo a través da reacción de Zincke entre unha sal de dinitrobencilpiridina e 4-(4-azido-1-(piridin-4-il)butil)anilina.
- II. Preparouse mediante auto-ensamblaxe un metalociclo do tipo L_2M_2 , utilizando como metal Pd(II). O tamaño e carácter π -deficiente de estes metalociclos, fannos idóneos como receptores de sustratos aromáticos con carácter π -excedente.
- III. Utilizouse o metalociclo preparado para estudar a súa capacidade para actuar como receptor do sustrato 2,7-dihidroxi-naftaleno. As técnicas de RMN 1D e 2D confirman a inserción do sustrato dentro da cavidade hidrófoba xerada polo metalociclo.

En canto a competencias desenroladas:

- I. Manexo de programas de elucidación estrutural (Mestre Nova, Top Spin).
- II. Extenso traballo no análise de RMN de carbono e protón, tanto mono como bidimensional (COSY, HSQC, HMBC).
- III. Interpretación de espectros de masas ESI de alta e baixa resolución.
- IV. Manexo de programas de edición de software (Microsoft Word).
- V. Capacidade de busca bibliográfica.
- VI. Adquisición de novos coñecementos relativos a interaccións intermoleculares e química supramolecular.
- VII. Uso de técnicas avanzadas en síntese orgánica.