



FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Química

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

**NANOCONTENEDORES
MOLECULARES DE SUSTRATOS DE
INTERÉS BIOLÓGICO O
MEDIOAMBIENTAL**

*NANOCONTEDORES MOLECULARES DE SUSTRATOS
DE INTERÉSE BIOLÓXICO OU MEDIOAMBIENTAL*

*MOLECULAR NANOCONTAINER FOR SUSTRATES OF
POTENCIAL BIOLOGICAL OR ENVIRONMENTAL
INTEREST*

Director: José María Quintela López

TAMARA VÁZQUEZ ZAS

Curso 2015/2016 – Convocatoria: Junio

FACULTADE DE CIENCIAS

Campus da Zapateira, s/n.

E-15071 A Coruña (España)

Tel: 981 167 000

Fax: 981 167 065

José M. Quintela, profesor del departamento de Química Fundamental de la universidad da Coruña,

CERTIFICA:

Que el trabajo “Nanocontenedores moleculares de interés biológico o medioambiental” que presenta Dña. Tamara Vázquez Zas, ha sido realizado bajo su supervisión en los laboratorios de Química Orgánica del departamento de Química Fundamental, Facultad de ciencias de la Universidade da Coruña.

Agradecimientos

Quisiera expresar mi agradecimiento a mi director de trabajo de fin de grado, Dr. José M. Quintela, por hacer posible su realización.

A los profesores Dr. Carlos Peinador y Dr. Marcos Daniel García por la dedicación, paciencia y ayuda durante todo el trabajo.

A todos los compañeros del grupo de investigación Olaya Domarco, Eva M. López, Cristina Alvariño por ayudarme, especialmente a Tamara Rama por poder contar con ella para cualquier duda durante la realización de las prácticas.

Al SAI (Servizo de Apoio á investigación) de la Universidad de A Coruña por la realización de todos los análisis.

A mis compañeros de Grado, por los buenos momentos vividos.

A mi familia por el cariño, paciencia y todos los sacrificios que hicieron para que pudiera estudiar la carrera.

Gracias a todos

Abreviaturas

Å Amstrongs (10^{-10} m)

ADN ácido desoxirribonucleico

m/z relación masa/carga

°C grado centígrado

ppm partes por millón (RMN)

COSY COrrelación SpectroscopY

RMN Resonancia Magnética Nuclear

d doblete

s singulete

δ desplazamiento químico

u.m.a unidad de masa atómica

$\Delta\delta$ variación en el desplazamiento químico

en etilendiamina

HMBC High Resolution Mass Spectrometry

HSQC Heteronuclear Single Quantum Correlation

Hz hercio

J constante de acoplamiento

m multiplete

mg miligramo

MHz megahercio

mL mililitro

mM milimolar

MS-ESI Mass Spectrometry-Electrospray ionization.

Tabla de contenido

Introducción	5
Interacciones no covalentes	6
Procesos de autoensamblaje	9
Química receptor-sustrato	13
Antecedentes del grupo de investigación	14
Objetivo	18
Discusión de resultados.....	21
Síntesis de ligandos	21
Autoensamblaje de metalociclos	29
Complejos de inclusión	33
Parte Experimental	38
Condiciones generales.....	38
Practica 1: Estudio del ligando L1	39
Práctica 2: Estudio del ligando L2	44
Práctica 3: Síntesis del ligando L3, ensamblaje y complejos de inclusión.	48
Conclusiones	52
Espectros.....	55

Resumen

RESUMEN

El autoensamblaje de los ligandos preparados (**L1**, **L2** y **L3**) con centros metálicos de geometría plano-cuadrada de Pd (II) y Pt (II) en medio acuoso conduce a la formación de metalociclos de forma cuadrangular.

Estos metalociclos presentan una cavidad que los faculta como receptores moleculares de sistemas aromáticos. A continuación se estudió el proceso de complejación de los metalociclos con hidroquinona, 2,7-dihidroxi-naftaleno y 1,5-dihidroxi-naftaleno. Los estudios de RMN mostraron la formación de los complejos de inclusión entre el metalociclo **M3** y los sustratos mencionados. Probablemente, las fuerzas hidrofóbicas y las interacciones π - π son las responsables de la formación de los complejos de inclusión.

RESUMO

O autoensamblaxe dos ligandos preparados con centros metálicos de xeometría plano-cuadrada de Pd (II) e Pt (II) en medio acuoso conduce á formación de metalociclos de forma cuadrangular.

Estos metalociclos presentan unha cavidade que os faculta como receptores moleculares de sistemas aromáticos. A continuación estúdiouse o proceso de complexación dos metalociclos con hidroquinona, 2,7-dihidroxi-naftaleno e 1,5-dihidroxi-naftaleno. Os estudos de RMN mostraron a formación dos complexos de inclusión entre o metalociclo **M3** e os sustratos mencionados. Probablemente, as forzas hidrofóbicas e as interaccións π - π son as responsables da formación dos complexos de inclusión.

SUMMARY

Self-assembly of ligands prepared with metal square planar geometry centers of Pd (II) and Pt (II) in aqueous medium leads to formation of quadrangular metallocycles.

These metallocycles have a cavity that enables receptors as molecular aromatic systems. After this, the process of complexation metallocycles hydroquinone, 2,7-dihydroxynaphtalene and 1,5-dihydroxynaphtalene was studied. NMR studies showed the formation of inclusion complexes between metallocycle **M3** and substrates. Probably hydrophobic forces and π - π interactions are responsible for the formation of inclusion complexes.

Introducción

La química supramolecular fue definida por Jean Marie Lehn en 1978 como “el estudio más allá de la química molecular, basada en el enlace covalente, donde el objetivo es llegar a controlar enlaces intermoleculares”.¹

Hoy en día esta disciplina ha sido ampliada y engloba la organización de entidades de gran complejidad, que resulta de la interacción de dos o más especies químicas, mediante fuerzas no covalentes como el enlace de hidrógeno, interacciones π , etc. En la formación de estas entidades están implicados dos principios fundamentales: el reconocimiento molecular (o complejos de inclusión) y el autoensamblaje.

Por una parte se habla de reconocimiento molecular cuando una o más especies químicas son identificadas selectivamente por un receptor adecuado mediante enlaces no covalentes. Este mecanismo es de gran relevancia, formando parte de procesos indispensables en la naturaleza, como la doble hélice del ADN, y para la investigación del aislamiento o la formación de reacciones específicas que no podría llevarse a cabo en el medio en el que están. Las interacciones receptor-sustrato forman parte de dicho reconocimiento molecular.

Por otra parte, el autoensamblaje es el proceso de asociación espontánea de varias subunidades moleculares mediante enlaces covalentes (entidades moleculares) o enlaces no covalentes (entidades supramoleculares), para formar estructuras de mayor tamaño o supramoleculares.

La posibilidad de formar estructuras moleculares con forma de contenedor permite incluir moléculas de menor tamaño en su interior, como derivados de HAPs², facilitando su eliminación del medio. Además de su utilidad como receptores moleculares, estos sistemas presentan gran variedad de propiedades físicas y químicas (electrónicas³, fotoquímicas⁴, magnéticas⁵...) siendo de gran importancia para el avance en múltiples campos, como la ciencia de los materiales, biología o nanotecnología.

¹ J. M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1988**, 27, 89

² C. Alvarino, E. Pía, M. D. García, V. Blanco, A. Fernández, C. Peinador, and J. M. Quintela; *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15329

³ F. Wessendorf; B. Grimm; D. M. Guldi; A. Hirsch. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10786.

⁴ M. J. Ahrens; L. E. Sinks; B. Rybtchinski; W. Liu; B. A. Jones. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8284.

⁵ M. J. E. Resendiz; J. C. Noveron; H. Disteldorf; S. Fischer; P. Stang. *J. Org. Lett.* **2004**, 6, 651.

Interacciones no covalentes

Como se ha comentado anteriormente, las interacciones no covalentes, o intermoleculares, son la base de los procesos de autoensamblaje supramolecular, por lo que es de gran relevancia recordar las diferentes interacciones que engloba:

➤ Interacciones electrostáticas (350-100KJ/mol):

Están basadas en la atracción o repulsión entre cargas. Dentro de estas interacciones están las direccionadas (dipolo-ion, dipolo-dipolo) y las no direccionadas (ion-ion).

➤ Enlace de hidrógeno (120-4KJ/mol)

Son enlaces constituidos por un hidrógeno unido a un átomo electronegativo que sufre una interacción dipolo-dipolo con otro átomo electronegativo. Esta interacción, al ser no covalente y direccionable ha sido usada profusamente en la construcción de entidades supramoleculares.

➤ Interacciones π - π (<50 KJ/mol)

Son interacciones atractivas entre sistemas aromáticos. Son especialmente intensas entre un anillo rico en electrones y otro deficiente en electrones.

Las interacciones π - π siempre son consecuencia de otras fuerzas: fuerzas atractivas tipo dipolo-dipolo, fuerzas electrostáticas repulsivas, efectos solvatofóbicos o transferencia de carga entre un dador y un aceptor de electrones (*Figura 1*).

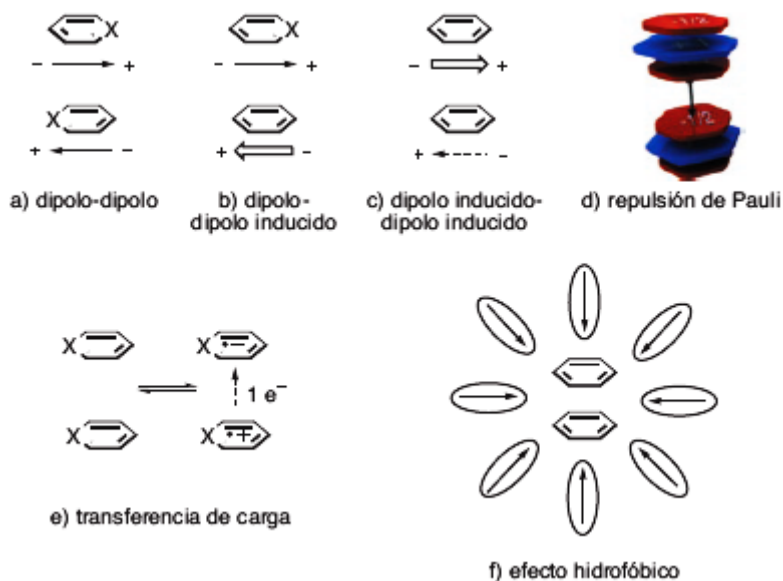


Figura 1: Tipos de fuerzas que dan lugar a las interacciones π - π en grupos aromáticos

La interacción π - π puede darse “cara a cara” (los planos aromáticos se desplazan ligeramente para disminuir las interacciones repulsivas) o con disposición en forma de “T”. Estas posiciones son comparadas a nivel energético en el modelo desarrollado por Sanders y Hunter⁶ basado en las interacciones electrostáticas y fuerzas de Van der Waals (Figura 2).

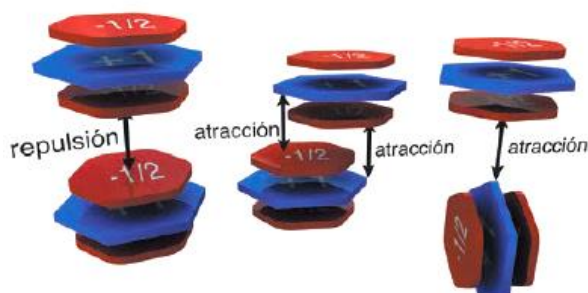


Figura 2: Interacciones entre los anillos aromáticos según el modelo de Sanders. De izquierda a derecha: disposición cara-cara, cara-cara con desplazamiento lateral y disposición en T

Así, en el modelo de Sanders se distinguen 3 capas en un sistema aromático: una capa central formada por enlaces σ (carga +1) y dos capas independientes formadas por enlaces π (carga -1/2).

⁶ C. A. Hunter; J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525.

Las interacciones “cara-cara” son más fuertes en sistemas π deficientes, ya que presentan una menor densidad de carga y se reduce la repulsión entre las nubes π próximas. Una interacción interesante es la formada por anillos π deficientes y π excedentes, debido a que son interacciones más fuertes, lo que aumenta la estabilidad del sistema. Una forma de disminuir la densidad de carga en el sistema π de un anillo aromático es la presencia de un átomo electronegativo, y si, además, dicho átomo electronegativo está unido a un metal, el carácter π deficiente del sistema aromático aumentará⁷.

Las interacciones en T establecen enlaces hidrógeno entre la nube π de un anillo aromático y un hidrógeno de otro, situados perpendicularmente. Este tipo de interacciones se les denomina enlace $[C-H \cdots \pi]$ ⁸.

➤ Fuerzas de Van der Waals (~5KJ/mol)

Son interacciones dipolo inducido-dipolo inducido producidas por la polarización de una nube electrónica al aproximarse otro núcleo. Se trata de interacciones débiles y no direccionales.

➤ Efecto hidrofóbico

Es el fenómeno responsable de la asociación de moléculas apolares en medios polares. Esta asociación va acompañada, generalmente, por un aumento de la entropía del sistema y por una entalpía favorable debido a los enlaces de hidrógeno más eficientes que se establecen entre moléculas de disolvente cuando el agregado apolar se forma.

⁷ C.J Janiak, *Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3885

⁸ Algunas referencias sobre este tipo de interacción: a) M. Nishio; M. Hirota; Y. Umezawa, *The CH/ π Interaction (Evidence, Nature and consequences)*; Ed. Wiley-VCH: New York, **1998**. b) Y. Umezawa; S. Tsuboyama; K. Honda; J. Uzawa; M. Nishio, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1998**, *71*, 1207. c) M.J. Calhorda, *Chem. Commun*, **2000**, 801. d) G.R. Desiraju; T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond*; Oxford Science Publ.; **1999**

Procesos de autoensamblaje

Lehn definió el autoensamblaje como “la evolución hacia el confinamiento espacial a través de la interacción espontánea de unos pocos o varios componentes, resultando en la formación de entidades discretas o extensas a un nivel molecular (enlaces covalentes), o supramolecular (enlaces no covalentes)”⁹...

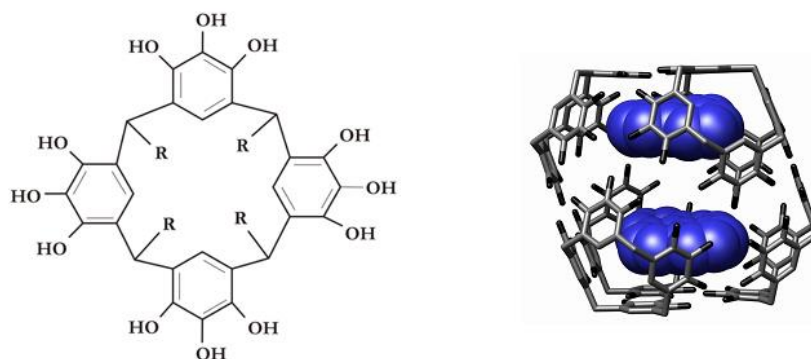


Figura 3 A la izquierda, esquema de una molécula de pirogalol[4]areno, macrociclo que contiene cuatro unidades de pirogalol y 4 sustituyentes R; a la derecha sistema supramolecular a partir de 4 moléculas de 2,8,14,20-tetrametil pirogalol[4]areno que construyen una cápsula en la que se incluye dos moléculas de pireno¹⁰¹¹¹²

De este modo, se entiende por autoensamblaje supramolecular el proceso por el cual dos o más moléculas interaccionan, bajo control termodinámico, dando lugar a una entidad supramolecular estable de mayor tamaño.

Un beneficio del autoensamblaje es que permite construir unidades de gran tamaño (moléculas mayores de 1000 u.m.a.) usando unas pocas subunidades mediante reacciones de alta eficiencia. Por otro lado, el uso de enlaces débiles permite la autocorrección durante el proceso de autoensamblaje.

Es importante destacar el gran interés biológico que conlleva la comprensión y control de los procesos del ensamblaje molecular, dado que están presentes en la formación de muchas estructuras como los ribosomas, mitocondrias, y en numerosos procesos biológicos como el transporte, formación de membranas, catálisis, etc.

⁹ Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, **1995**.

¹⁰ S. J. Dalgarno; S. A. Tucker; D. B. Bassil; J. L. Alwood. *Science*, **2005**,309, 2037.

¹¹ R.A. Cazar; F. J. Torres. *Univ. Sci.* **2014**, 19.

¹² C. H. Zambrano; C. A. Manzano; A. A. Saltos; E. E. Dueno; M. Zeller. *Avan.* **2010**, A25

Procesos de autoensamblaje dirigidos por centros metálicos.

En las últimas décadas se ha extendido el uso del enlace de coordinación en procesos de autoensamblaje debido a las siguientes razones:

-Son interacciones muy direccionales: Los iones metálicos, al tener una geometría específica en su esfera de coordinación, forman sistemas con ángulos concretos que dependerán de las características del ion metálico. Además de la naturaleza del metal, si se tiene en cuenta el tamaño y ángulo del ligando da lugar a múltiples posibilidades en la estructura supramolecular, tanto en 2D como 3D, como se puede observar en la

Figura 4:

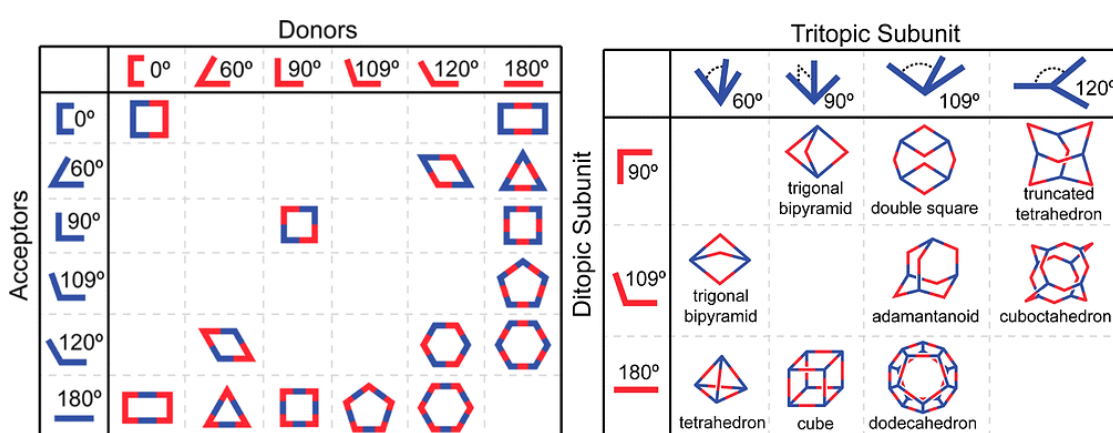


Figura 4: Tabla de posibles estructuras para el autoensamblaje molecular (2D y 3D) en función de la geometría de los componentes del autoensamblaje ¹³

-El enlace formado presenta una fortaleza variable, dependiendo de los ligandos y metales empleados.

-Creación de enlaces metal-ligando termodinámicamente fuertes, pero con diferentes grados de labilidad. Esto proporciona en la química supramolecular un amplio intervalo de estabilidades, lo que permite la obtención de productos cinéticos o termodinámicos según el centro metálico elegido y las condiciones de reacción. La labilidad es crítica para el autoensamblaje, puesto que la formación reversible de enlaces permite introducir correcciones en el sistema para alcanzar el producto termodinámicamente más estable.

-Los metales presentan propiedades físicas importantes, como magnetismo, actividad redox, luminiscencia... que les confieren multitud de usos en diversos ámbitos de la

¹³T.R. Cook; Y. R. Zheng; P.J. Stang. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 734.

ciencia. Un ejemplo de esto es el uso de estos sistemas metalocíclicos como sensores químicos, dispositivos fotoionicos (Re (I), Ru (II) y Os (II))¹⁴.

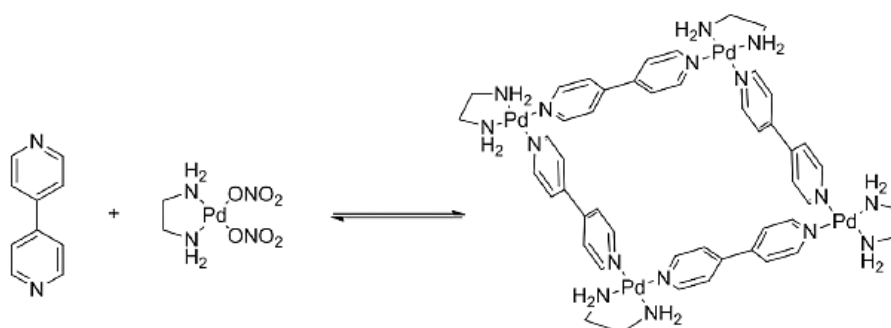
Autoensamblaje de complejos Pt (II) y Pd (II) con biperidina

Tanto el Pd como el Pt presentan estado de oxidación +2 (Pt e.o.: +2, +4), con ocho electrones en los orbitales d. Los complejos formados por estos iones son estables tanto en aire como en agua. Referente a su geometría de coordinación, tanto el Pt como el Pd presentan geometría plano-cuadrada con ángulos de enlace próximos a 90°, posibilitando la formación de estructuras cuadrangulares.

Un compuesto es cinéticamente lábil cuando sufre reacciones de intercambio de ligandos rápidamente en disolución. Dicho esto los enlaces de coordinación de ambos metales son de labilidad moderada a baja (siendo el enlace Pd el más lábil de los dos) favoreciendo la autocorrección.

El Ni, que pertenece al mismo grupo en la tabla periódica, no se tiene en cuenta en estos estudios ya que presenta una elevada labilidad, lo que complica su caracterización estructural.

El enlace M-N (M=Pd o Pt) constituye uno de los sistemas más estudiados de toda la química metalo-supramolecular. Los primeros en estudiar dicha coordinación fueron Fujita y sus colaboradores en 1990-1991, formando la unión del ligando 4,4'-biperidina con un complejo de Pd (II) que presenta un grupo etilendiamina que bloquea dos posiciones en cis, dejando las otras dos disposiciones susceptibles al ensamblaje (*Esquema 1*). En agua, la cavidad de dicho complejo presenta propiedades hidrofóbicas, pudiéndose acomplejar compuestos orgánico aromáticos en su interior¹⁵.



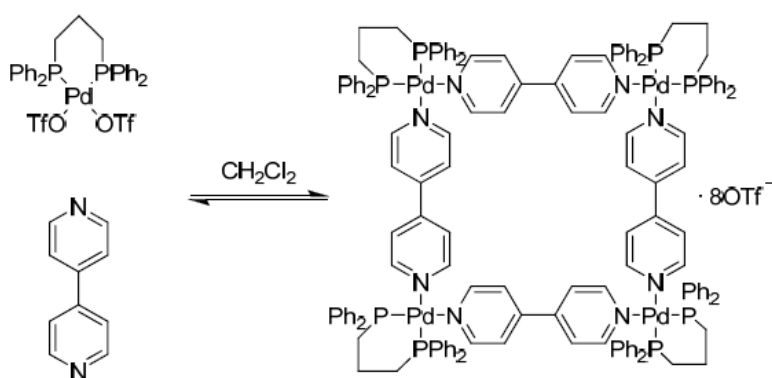
Esquema 1: Estructura del metalociclo sintetizado por Fujita.

¹⁴ S. Sun; A. J. Lees. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 230, 171

¹⁵ M. Fujita; J. Yazaki; K. Ogura. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5645.

La labilidad del enlace N-Pd permite la formación del producto de control termodinámico en condiciones suaves, estableciéndose un equilibrio entre productos y reactivos. Otra característica favorable de este enlace es su capacidad de adaptarse a los cambios surgidos en el medio. Por el contrario algunos enlaces Pt-N son cinéticamente inertes a temperatura ambiente, pero controlando las condiciones de reacción esta tendencia puede ser superada para alcanzar el control termodinámico¹⁶.

Posteriormente, Stang y colaboradores obtuvieron una estructura muy similar en disolvente orgánico (CH₂Cl₂), utilizando complejos de paladio y platino con fosfinas como ligandos cinéticamente inertes y triflatos como ligandos desplazables (*Esquema 2*). Este hecho confiere a las estructuras obtenidas una elevada solubilidad en disolventes orgánicos como acetona, diclorometano, acetonitrilo e incluso metanol, pero los hace insolubles en agua.



Esquema 2: Autoensamblaje de un metalociclo de Pd (II) y ligandos piridinio¹⁷.

La utilización de complejos de geometría plano-cuadrada de Pd (II) y Pt (II) con dos posiciones en cis lábiles en combinación con ligandos bidentados de nitrógeno en procesos de autoensamblaje ha conducido a la preparación de numerosas estructuras supramoleculares, tanto 2D como 3D. En el *Esquema 2* se representa un ejemplo clásico de este tipo de autoensamblaje.

Por lo general, los metalociclos están siempre favorecidos termodinámica frente a otras especies como oligómeros lineales, debido a que, en los primeros, hay un mayor número de interacciones por componente. También es importante tener en

¹⁶ E. M. López-Vidal; V. Blanco; M. D. García; C. Peinador; J. M. Quintela. *Org Lett.* **2012**, *14*, 580

¹⁷ a) P. J. Stang; D. H. Cao. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981. b) P. J. Stang; D. H. Cao; S. Saito; A.M. Arif, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6273.

cuenta que el tamaño del macrociclo está controlado entrópicamente. De este modo, los metalociclos, compuestos con menos componentes, están favorecidos frente a los grandes por razones entrópicas.

No obstante cuando la ciclación esté desfavorecida por algún motivo, se obtienen oligómeros como productos termodinámicos¹⁸.

Química receptor-sustrato

Es la parte de la química supramolecular que estudia la interacción entre una molécula, generalmente de gran tamaño, que posee átomos que se comportan como bases de Lewis, o dadores en algún enlace intermolecular (enlace de hidrógeno...) y otra molécula que actúa como ácido de Lewis o aceptor de enlace para formar una estructura supramolecular receptor-sustrato. Estas estructuras se conocen como complejos de inclusión, y su formación depende directamente del tamaño de la complementariedad entre receptor y sustrato.

Un ejemplo de receptores son los cucurbiturilos (oligómeros cíclicos del glicolurilo $C_4H_2N_4O_2$) que se basan en la presencia de una cavidad hidrofóbica y un exterior más hidrofílico que los hace solubles en agua. Los cucurbiturilos forman complejos de inclusión con diferentes sustratos como, por ejemplo, derivados de 4,4'-bipiridina (Figura 5)

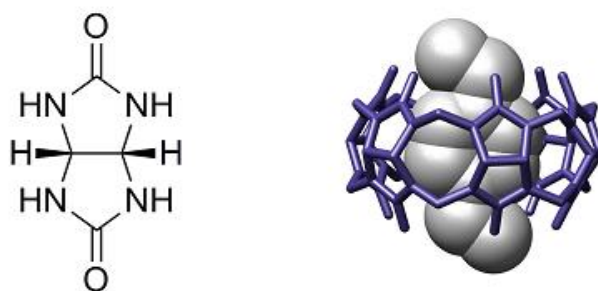


Figura 5: A la izquierda estructura del glicolurilo y a la derecha complejo de inclusión de un cucurbiturilo [6]¹⁹

Los receptores acostumbran ser moléculas de elevada a moderada complejidad, pudiendo ser de origen natural (proteínas, azúcares...) o sintético, mientras que los

¹⁸ M. Chas; D. Abella; V. Blanco; E. Pía; G. Blanco; A. Fernández; C. Platas-Iglesias; C. Peinador; J. M. Quintela. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8574

¹⁹ W. A. Freeman; W. L. Mock. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7367- 7368

sustratos son moléculas de pequeño tamaño, más sencillas y abundantes que los receptores.

Una cualidad importante en estos sistemas es que algunos de ellos tienen la posibilidad de capturar más de una molécula dentro del receptor y así, poder reaccionar dentro del sistema supramolecular, optimizando las reacciones y teniendo la posibilidad de variar la regio y estereoselectividad²⁰ del producto formado debido a interacciones intermoleculares o catalizando la propia reacción.

Antecedentes del grupo de investigación

A continuación se expone un breve resumen de los resultados científicos obtenidos por el grupo de investigación en el que se enmarca el presente trabajo.

Los estudios de la formación de estructuras supramoleculares están centrados en el diseño y la obtención de nuevos nanocontenedores mediante el ensamblaje con ligandos derivados de 4,4'-bipiridina monoalquilada dirigidos por complejos de Pd (II) y Pt (II) (*Figura 6*).

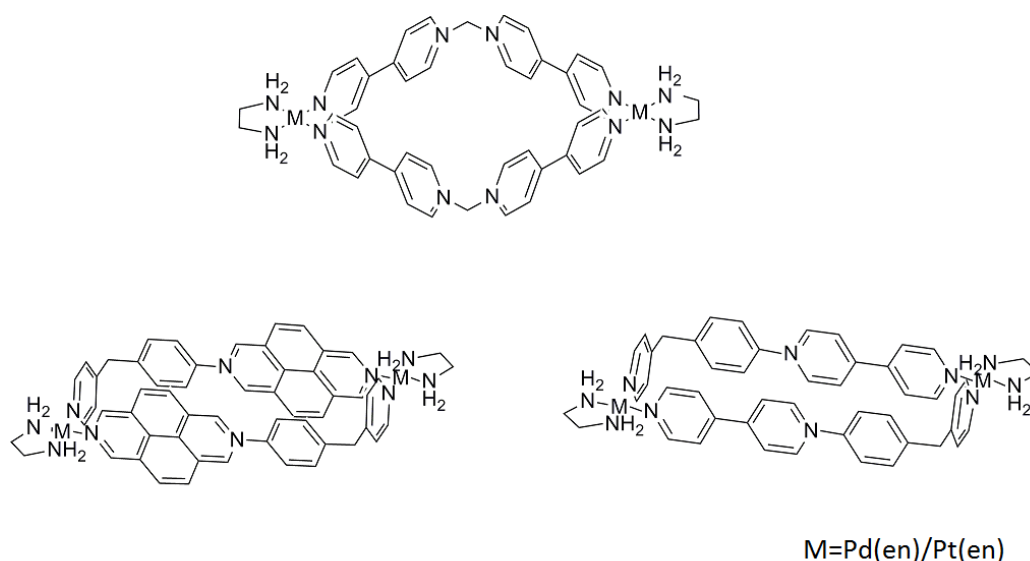


Figura 6: Algunos nanocontenedores sintetizados por el grupo de investigación²¹

Estos metalociclos surgen del autoensamblaje de ligandos derivados de 4,4'-bipiridinio o 2,7-diazapirenio y los complejos metálicos (en)Pd(NO₃⁻)₂ o (en)Pt(NO₃⁻)₂. El proceso

²⁰ T. Kusakawa; T. Okano; M. Fujita. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 284

²¹ M. D. García, C. Alvario, E. M. López-Vidal, T. Rama, C. Peinador, J. M. Quintela. *Inorg Chim Acta*, **2014**, 417, 30

puede realizarse en medio acuoso u orgánico. Se han preparado multitud de metalociclos con diferentes formas y tamaños, sin embargo, todos ellos presentan una cavidad susceptible de ser ocupada por un sustrato aromático para formar complejos de inclusión (*Figura 7 y Figura 9*).

Las interacciones no covalentes que favorecen la inclusión del sustrato en la cavidad del metalociclo son las fuerzas hidrofóbicas y las interacciones π - π entre las “paredes” del metalociclo y el sistema aromático incluido en la cavidad.



Figura 7: Nanocontenedor sintetizado por el grupo de investigación que actúa como receptor de hidroquinona con estequiometría 1:1²²

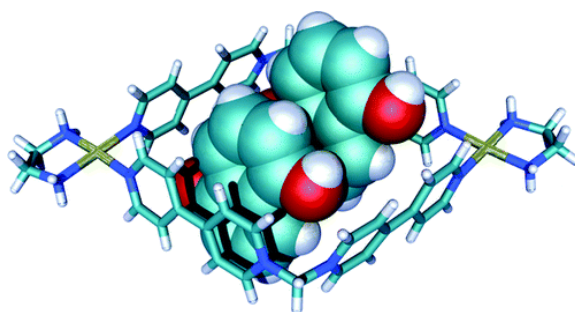


Figura 8: Complejo de inclusión de estequiometría 2:1 con hidroxinaftaleno²³

²² D. Abella; V. Blanco; E. Pía; M. Chas; C. Platas Iglesias; C. Peinador; J. M. Quintela *Chem. Commun.* **2008**, 2880

²³ V. Blanco; M. Chas; D. Abella; E. Pía; C. Platas-Iglesias; C. Peinador; J. M. Quintela. *Org Lett*, **2008**, *10*, 409

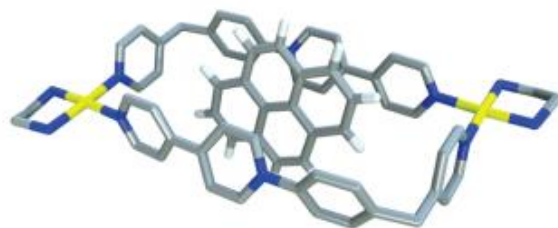


Figura 9: Complejo de inclusión con pireno como sustrato, formado por el grupo de investigación²⁴

En estas investigaciones se han buscado sustratos aromáticos con carácter π -excedente y con un tamaño adecuado a la cavidad de dichos receptores. Por tanto, a medida que aumenta el tamaño de la cavidad también aumenta el tamaño del sustrato. En lo referente a la posición del sustrato en la cavidad, se deduce una inserción de modo que los grupos aromáticos interaccionen cara-cara lo que lleva a una transferencia electrónica π - π entre los anillos π -excedentes del huésped y los anillos π -deficientes del grupo receptor. Por otro lado los anillos de piridina del metalociclo que se encuentren en posición perpendicular al sustrato establecen una interacción [C-H $\cdots\pi$] con un hidrógeno del sustrato. Como beneficio secundario, estas interacciones atractivas producen una mayor estabilización del complejo de inclusión formado.

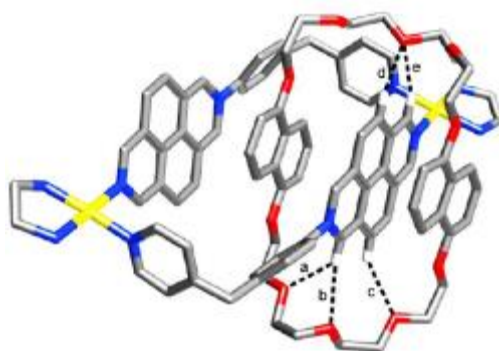


Figura 10: Interacciones de π -stacking y enlaces de hidrógeno en [2]catenano²⁵.

La formación de complejos de inclusión no es la única posibilidad de estos sistemas. Variando ligeramente la estructura del sustrato es posible obtener estructuras de tipo catenano en la que los macrociclos se encuentran entrelazados (Figura 10).

²⁴ C. Peinador; E. Pía; V. Blanco; M. D. García; J. M. Quintela *Org Lett*, **2010**, *12*, 1382

²⁵ C. Albariño; A. Terenzi; M. D. García; V. Blanco; C. Peinador; J. M. Quintela. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 11992

El uso en especial de metales Pd (II) y Pt (II) para el autoensamblaje es debido, principalmente a su geometría plano-cuadrada, favoreciendo la formación del metalociclo de forma rectangular. La reacción entre ligandos piridina y Pd (II) es una reacción rápida y transcurre a temperatura ambiente debido a la labilidad del enlace N-Pd.

No obstante dicha labilidad puede ser una desventaja si las estructuras obtenidas son de baja estabilidad. En este caso, el uso de un metal de carácter más inerte, como el Pt (II) puede ayudar a estabilizar el metalociclo, facilitando su aislamiento y posibilitando una caracterización precisa. Para poder ensamblar ligandos con este metal es necesaria la transmisión de calor para alcanzar las condiciones de control termodinámico. También es importante destacar que en estudios anteriores han sido demostrados la estabilidad de estos metalociclos tanto a la exposición al aire como a la luz²⁶.

²⁶ Victor Blanco Suárez; *Autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd (II) y Pt (II) de receptores metalocíclicos, sus complejos de inclusión y [3] catenanos*. **2010**, 39

Objetivo

El objetivo de este trabajo se centrará en cuatro puntos clave:

- Síntesis y caracterización estructural de tres ligandos de nitrógeno bidentados basados en sales de 4,4'-bipiridinio (**L1-L3**)

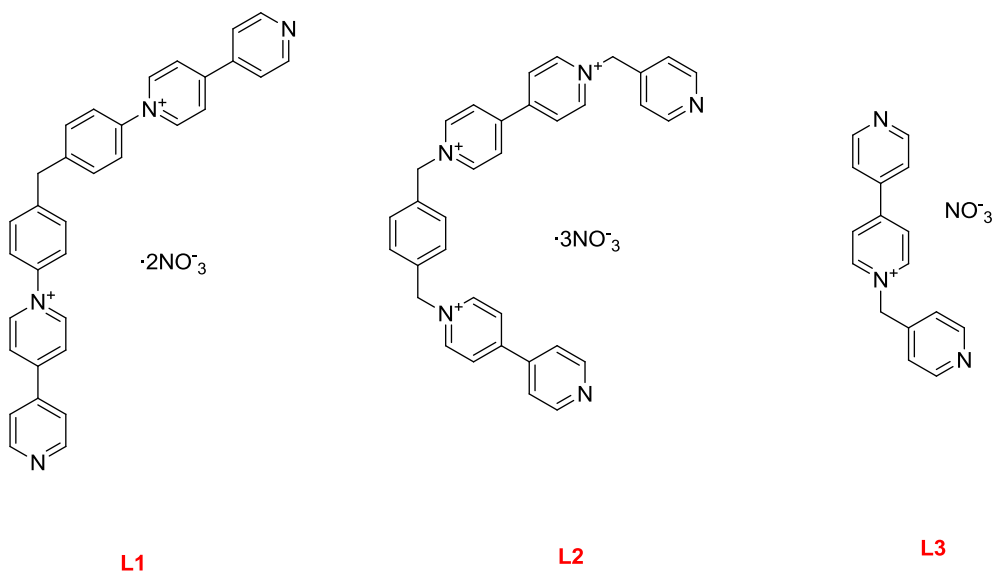
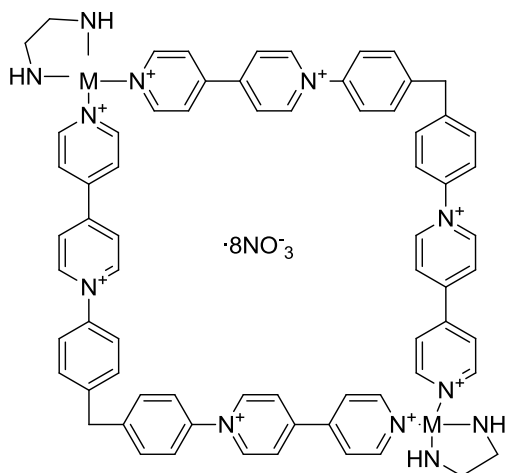
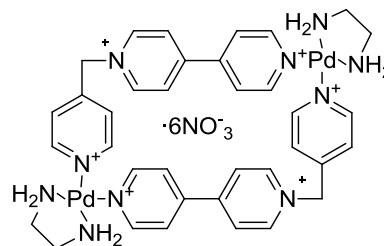


Figura 11: Estructura de los ligandos del trabajo.

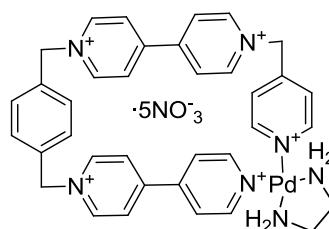
- Estudio del autoensamblaje (concentración necesaria de reactivos, condiciones de reacción en función del complejo metálico...) de los ligandos anteriores con complejos de paladio o platino de geometría plano-cuadrada que conduce a la formación de los correspondientes metalociclos.



M1



M2



M3

M (a)= Pd(en)
(b)= Pt(en)

Figura 12: Metalociclos propuestos para el trabajo.

- Estudio de los complejos de inclusión formados por los metalociclos preparados y una selección de compuestos aromáticos.

En este trabajo se utilizarán tres tipos de sustratos: hidroquinona, 2,7-hidroxinaftaleno y 1,5-hidroxinaftaleno. Estos sistemas aromáticos son ricos en electrones debido a la presencia del grupo hidroxilo unidos directamente al anillo aromático, aumentando su carácter dador π y mejorando la interacción entre sistemas π -deficientes.

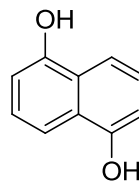
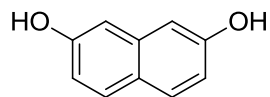
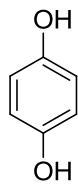


Figura 13: Sustratos empleados para este trabajo: hidroquinona, 2,7-hidroxinaftaleno y 1,5-hidroxinaftaleno.

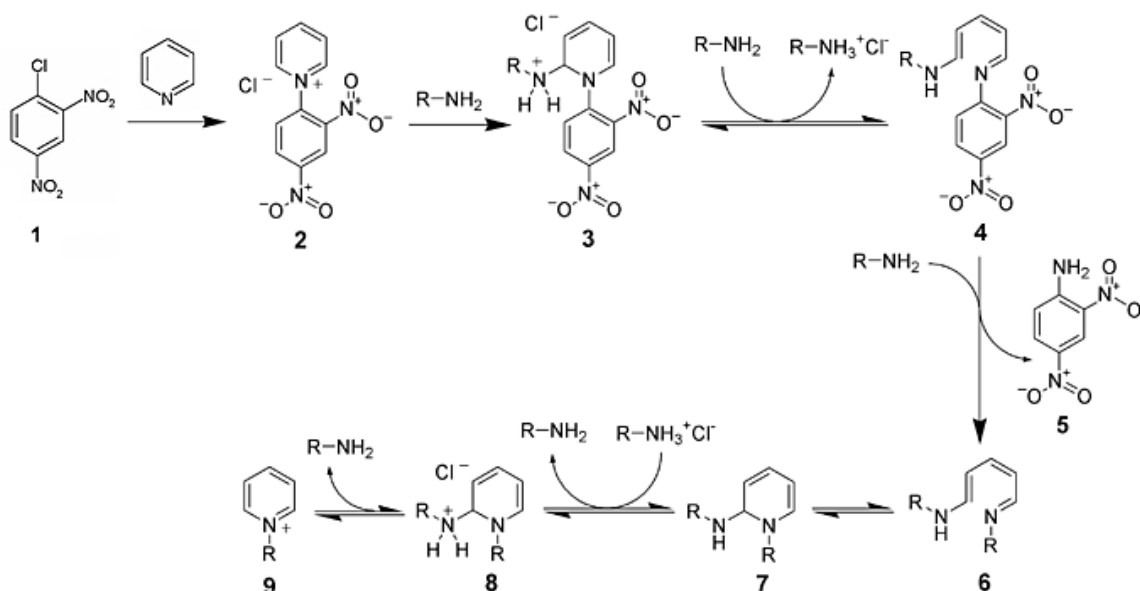
Discusión de resultados

En el trabajo realizado se estudiarán la formación de tres metalociclos diferentes (**M1**, **M2** y **M3**), por técnicas de RMN ^1H , ^{13}C mono y bidimensionales que confirmarán su formación. Una vez avanzado en la síntesis de los metalociclos se estudiará la posibilidad de formar complejos de inclusión con **M3**.

Síntesis de ligandos

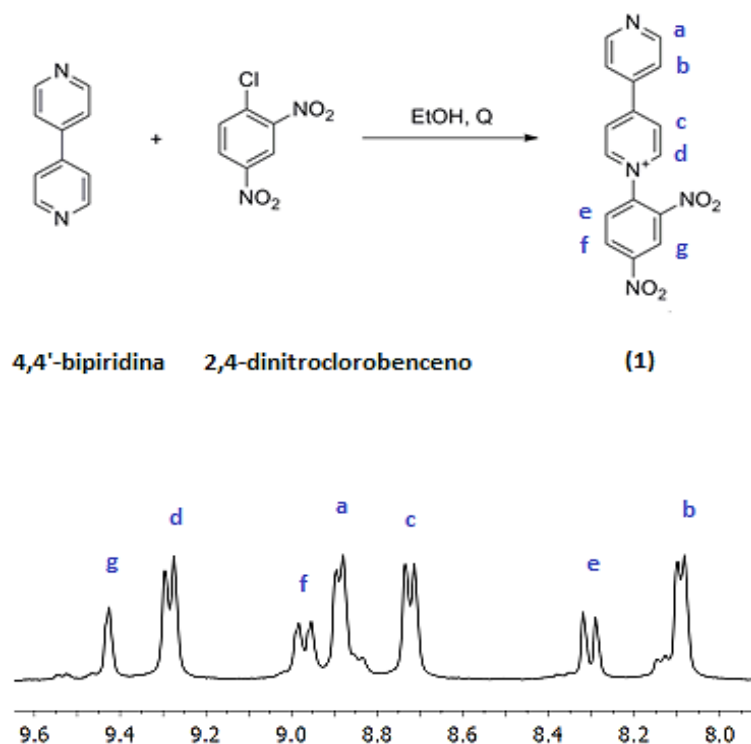
Para favorecer la inclusión de grupos aromáticos en el metalociclo es importante que haya una interacción π -aceptor π -donador entre receptor y huésped. El ligando 4,4'-bipiridina es poco π -aceptora y limita el uso para la interacción π -aceptor π -donador, no obstante, si dicho ligando se alquila adquiere un mayor carácter π deficiente. Además, si el segundo átomo de nitrógeno se coordina a un metal este carácter deficiente se ve incrementado.

Los ligandos preparados han sido sintetizados mediante la reacción de Zincke, una reacción basada en la formación de sales de piridinio activadas a través de una reacción entre 2,4-dinitro-clorofenilpiridina y una amina primaria mediante la apertura del grupo piridinico (*Esquema 3*):



Esquema 3: Mecanismo de la reacción de Zincke

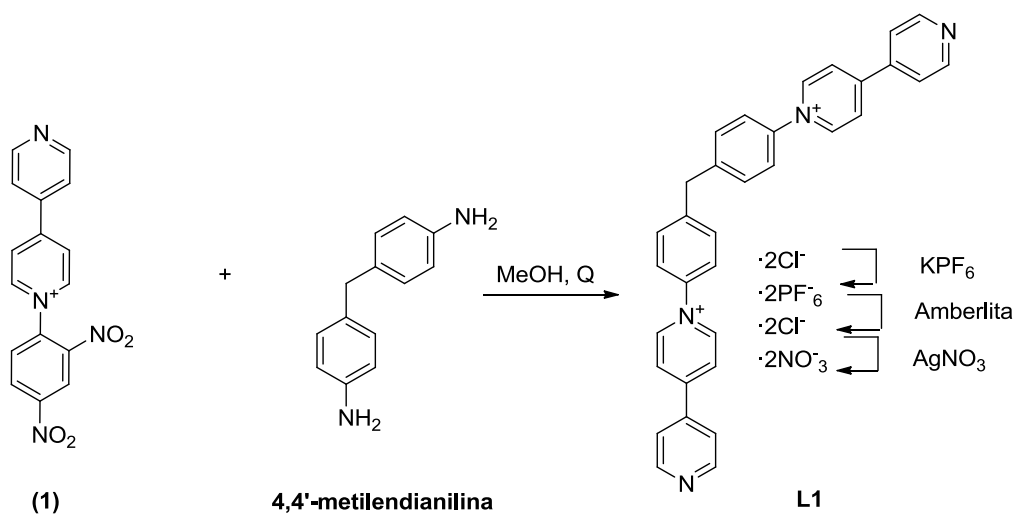
Los tres ligandos se sintetizan a partir de cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio, sintetizado a través de una reacción de sustitución entre 4,4'-bipiridina y 1,2,4-clorodinitrobenzocloruro (ambos reactivos comerciales). Después de su purificación se analiza el producto por RMN de ^1H en D_2O . Las señales muestran la formación del producto esperado (*Esquema 4*), obteniéndose siete resonancias entre 8 y 9,5 ppm: seis dobletes y un singlete correspondientes a la sal de bipiridina formada (**1**).



Esquema 4: Síntesis del componente (1) mediante una reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ y ampliación del espectro de RMN ^1H (300MHz, D_2O)

Una vez formado dicho reactivo se procede a la síntesis de los ligandos **L1-L3**.

Síntesis del ligando L1



Esquema 5: Formación del ligando L1 mediante reacción de Zincke.

La reacción de Zincke entre la sal (1) y la 4,4'-metilendiamina conduce al ligando L1(PF₆⁻)₂ con un 35% de rendimiento. Una vez sintetizado y purificado se procede a la caracterización por RMN ¹H y ¹³C (Figura 14). Se observa la formación del ligando deseado, obteniéndose, para el RMN de ¹H seis dobletes, correspondientes a las señales de los anillos aromáticos, observándose un apantallamiento debido a la ausencia del anillo dinitro, y un singulete en 4,37 correspondiente a los hidrógenos del carbono sp³. Estas señales han sido confirmadas por las técnicas de determinación estructural 2D COSY, que proporciona información acerca de los acoplamientos entre hidrógenos vecinos, HSQC, que proporciona una relación directa entre el enlace C-H, y por último, la técnica HMBC que relaciona un hidrógeno con los carbonos a dos y tres enlaces de distancia.

La caracterización estructural de $L1(NO_3)_2$ se completó con la espectrometría de masas (ESI) que mostró dos picos a $m/z=540$ y $m/z= 239$ correspondientes a la pérdida de uno y dos aniones NO_3^- , respectivamente.

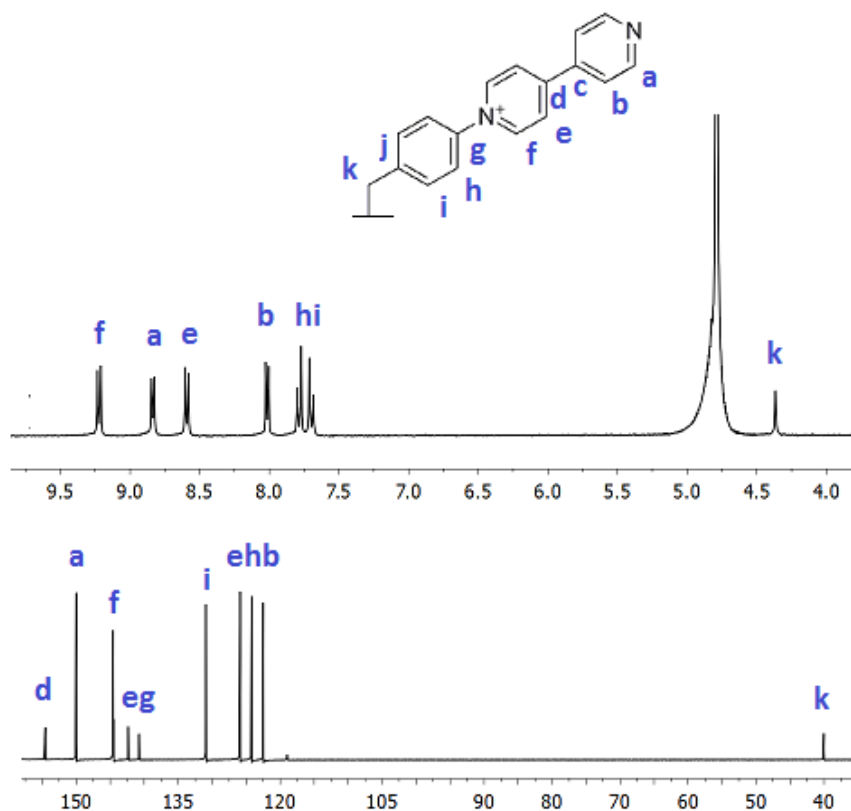


Figura 14: Caracterización **L1**: arriba RMN (300 MHz, D_2O) 1H y abajo RMN (125 MHz, D_2O) ^{13}C

Una vez sintetizado el compuesto se busca un contraion que haga que el ligando sea soluble en agua y favorezca la coordinación de metales. En este caso se probará con NO_3^- . El ion de partida Cl^- es más coordinante que el NO_3^- y puede competir con los ligandos piridinios en la coordinación al Pd o Pt.

El proceso se hace mediante el cambio del contraion de partida a PF_6^- (soluble en disolventes orgánicos polares como CH_3CN) para poder eliminar los iones solubles en agua, de PF_6^- a Cl^- , y de este a NO_3^- . Una manera más rápida de hacer el paso de contraion sería pasar directamente del ion PF_6^- a NO_3^- mediante nitrato de tetrametilamonio, pero se ha comprobado anteriormente por el grupo de investigación que este paso da rendimientos muy bajos. Finalizado cada paso se comprueba la obtención de estos contraiones por RMN 1H , observando ligeros desplazamientos en

las señales en función del tipo de disolvente utilizado y la electronegatividad del contraion (*Figura 15*).

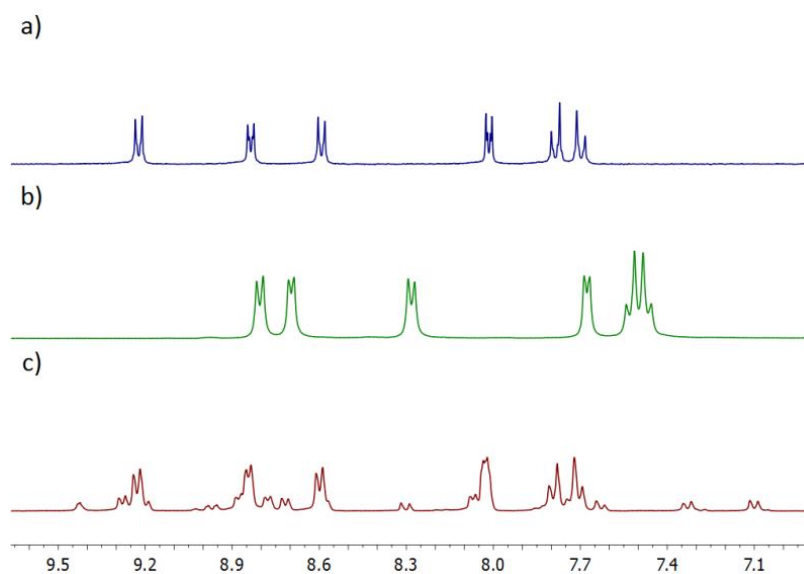
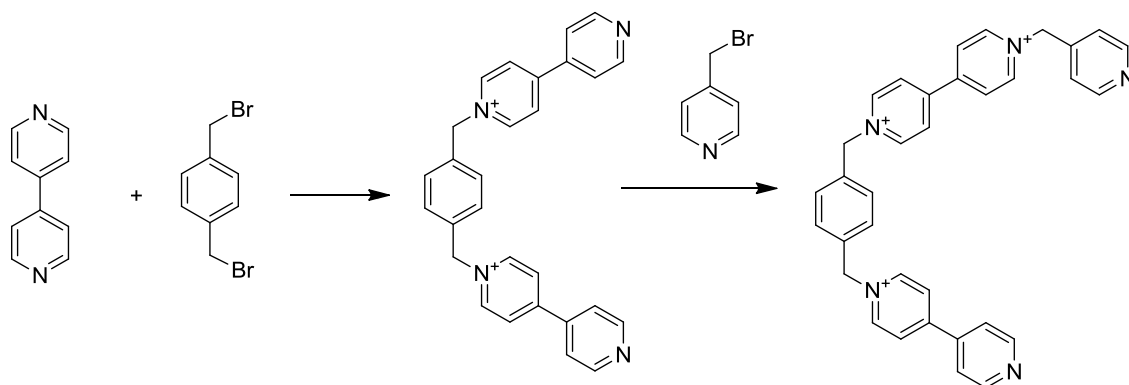


Figura 15: RMN ^1H (300 MHz) cambios de contraion a) NO_3^- (D_2O); b) PF_6^- (CD_3CN); c) Cl^- (D_2O)

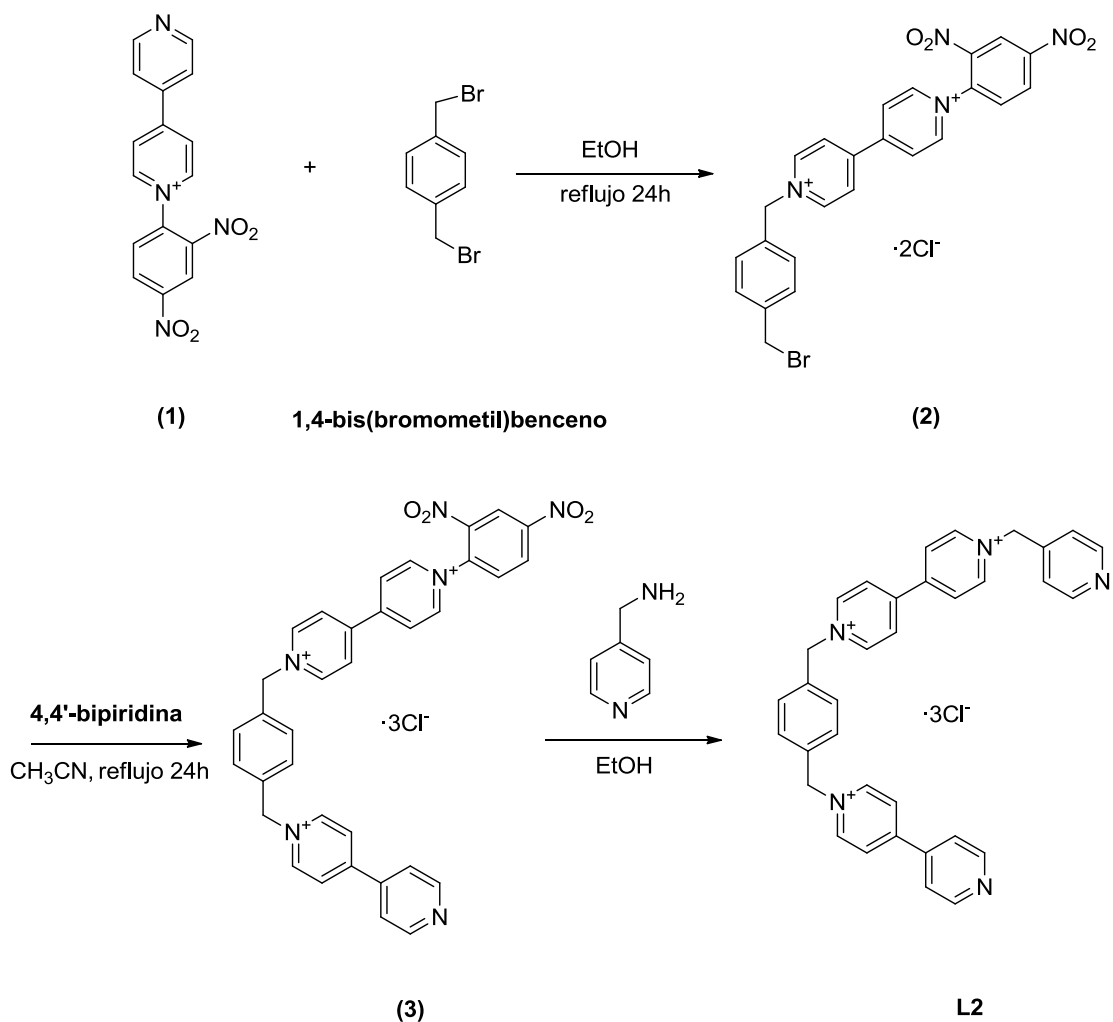
Síntesis del ligando L2



Esquema 6: Primera reacción propuesta para la síntesis del ligando L2

La síntesis del ligando **L2** ha sido previamente descrita utilizando una ruta sintética que no hace uso de la reacción de Zincke. Mediante esta ruta, dos equivalentes de 4,4'-bipiridina reaccionan con 1,4-bis(bromometil)benzo formando un precursor que reacciona posteriormente con bromometilpiridina (*Esquema 6*). No obstante, estudios realizados por el equipo de investigación han demostrado que este procedimiento tiene rendimientos muy bajos, especialmente en la etapa de alquilación con

bromometilpiridina. Probablemente este bajo rendimiento está relacionado con reacciones de autocondensación de la 4-bromometilpiridina. Por lo tanto, se propone otra ruta sintética (*Esquema 7*) en la que intervienen más etapas pero que está dando lugar a mejores rendimientos.



Esquema 7: Síntesis del ligando L2

La reacción de sustitución nucleófila sobre uno de los carbonos bencílicos e 1,4-bis(brometil)benceno conduce a la bipiridina dialquilada **2** con un 43% de rendimiento.

El producto **2** se caracteriza por RMN de ^1H observándose las señales esperadas (Figura 16)

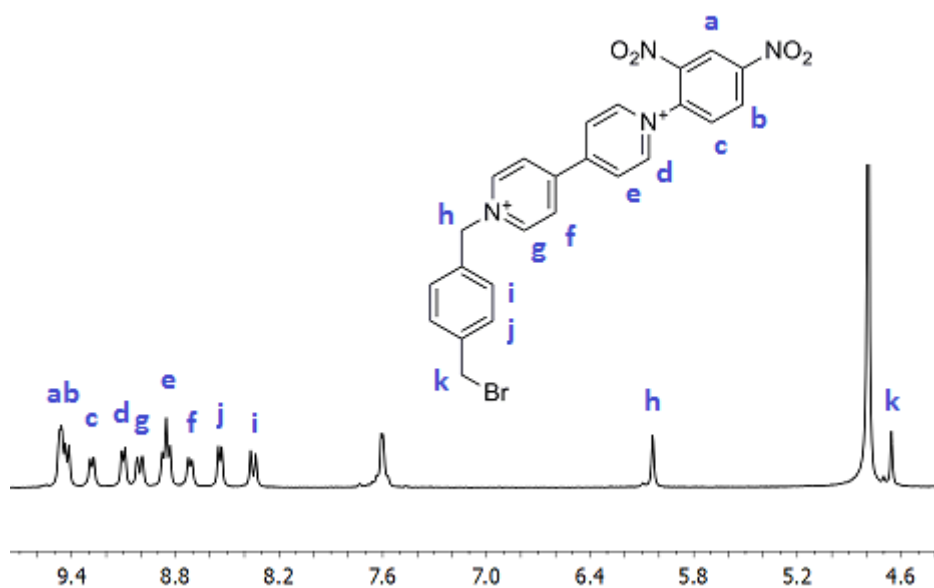


Figura 16: RMN ^1H (300 MHz, D_2O) del compuesto **2**

La segunda etapa consiste en la sustitución nucleófila del segundo bromo en posición bencílica con 4,4'-bipiridina como nucleófilo. En el espectro de RMN de protón observamos un aumento en las señales del producto (Figura 17), lo que indica la posible formación del precursor.

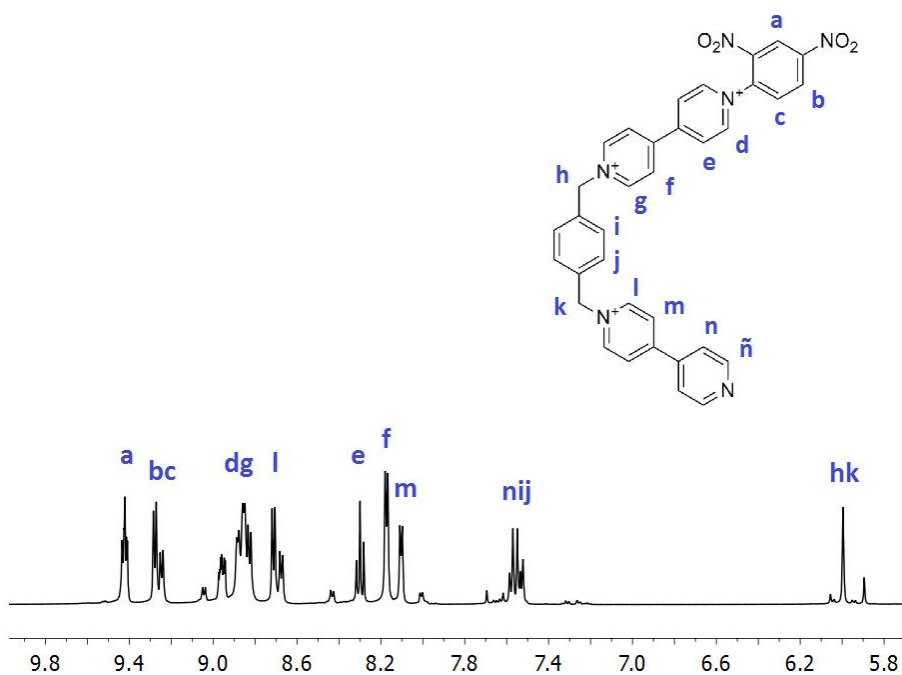


Figura 17: RMN ^1H (300MHz, D_2O) del compuesto **3**.

Para terminar la preparación del ligando **L2**, se realizó la reacción de Zincke entre el derivado **2** y la 4-aminometilpiridina (*Esquema 7*). El espectro de RMN de ^1H del producto obtenido se compara con un patrón sintetizado por el equipo de investigación confirmando que no se formó el ligando **L2** (*Figura 18*). De esta reacción se deduce que el ligando sufrió algún tipo de descomposición debido al tiempo transcurrido y el exceso de calor aplicado.

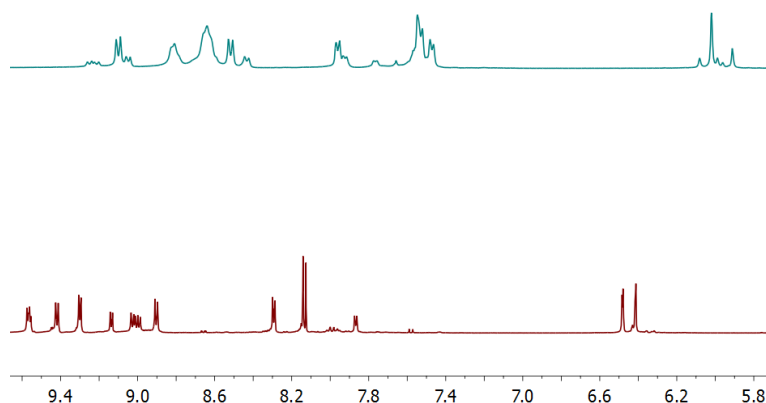
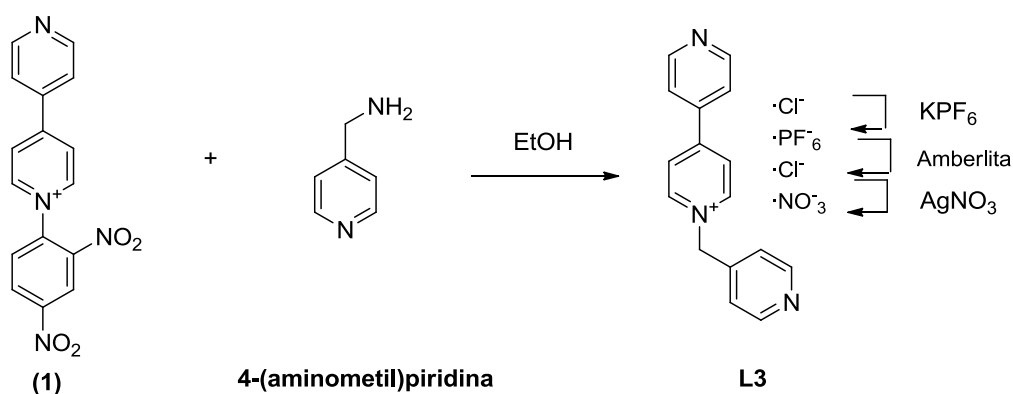


Figura 18: Comparación RMN ^1H (300MHz, D_2O): arriba ligando **L2** y abajo ligando sintetizado por el grupo de investigación.

Síntesis del ligando L3



Esquema 8: Síntesis del ligando **L3**

Una vez realizada la reacción de Zincke entre el compuesto **1** con picolamina y los cambios de contraion (mismos pasos que los mencionados para el ligando **L1**) se obtiene el ligando **L3** con un 73% de rendimiento. Las señales de RMN ^1H se corresponden a las encontradas en la bibliografía¹⁸, observándose seis dobletes en zona aromática y un singulete a 6 ppm correspondiente a los hidrógenos del Csp³. El

espectro de RMN de ^{13}C también es coincidente y compatible con la estructura propuesta. Así, se distinguen nueve resonancias de carbonos aromáticos y un pico a 63 ppm correspondiente al CH_2 .

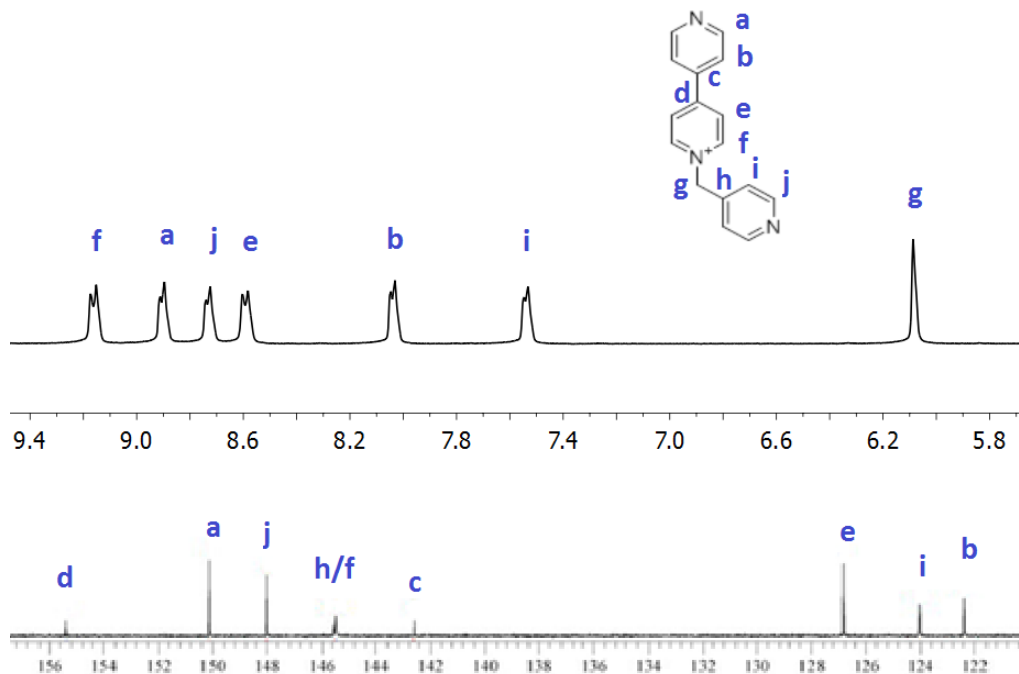
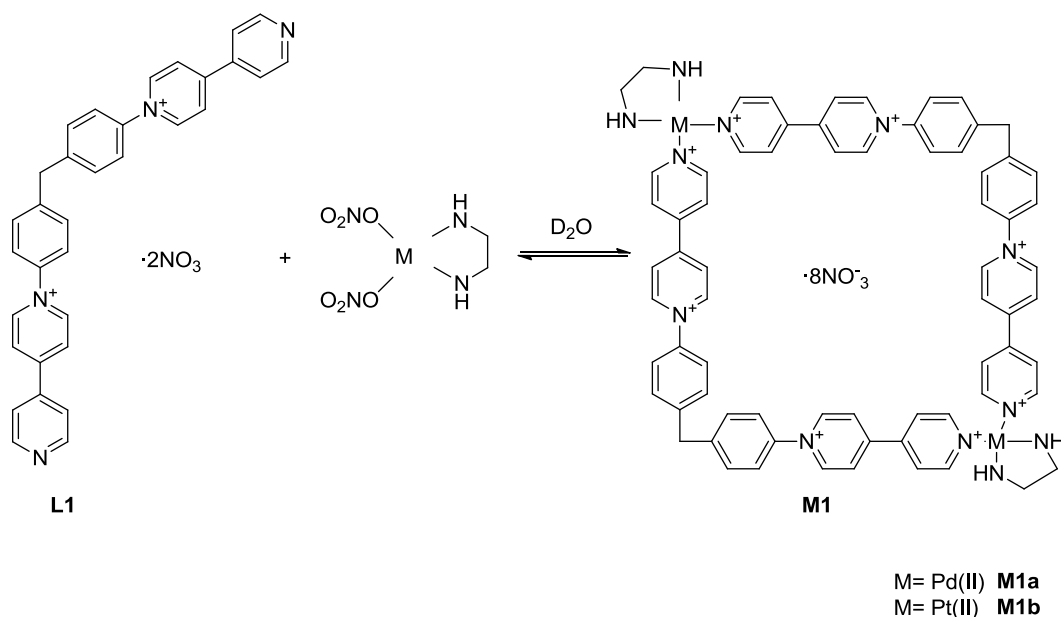


Figura 19: RMN ^1H (300MHz, D_2O) y abajo RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O) del ligando L3NO_3^-

Autoensamblaje de metalociclos

Tras confirmar la obtención de los ligandos L1 y L3 se procede al ensamblaje con complejos de paladio y platino. Los complejos con los que se probará en ensamblaje serán unidades de paladio o platino unidos a dos grupos nitrato en posición cis y un grupo quelatante etilendiamina. De este modo se pretende que el ligando orgánico intercambie posiciones con los ligandos nitrato quedando el grupo etilendiamina al tratarse de un ligando más inerte.

Metalociclo M1a y M1b

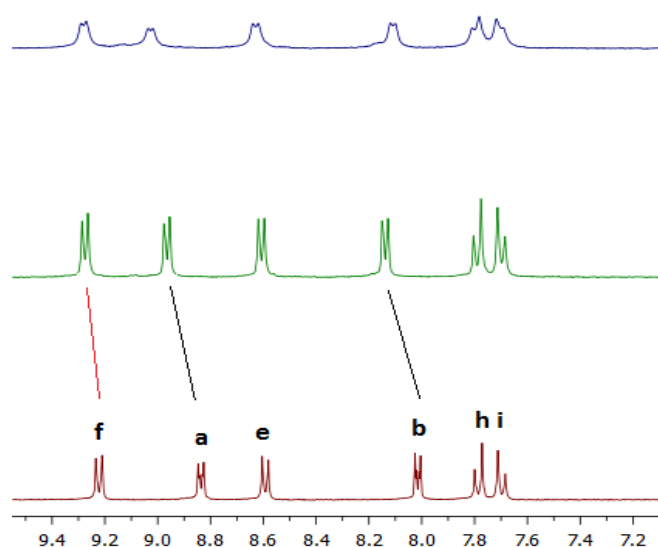


Esquema 9: Reacciones de ensamblaje del ligando **L1**.

Para el ligando **L1** se prueba el ensamblaje con los complejos de paladio y platino. En esta reacción se mezclan **L1NO₃** con el complejo Pd(en)(NO₃)₂ en proporción 1:1. Como se comentó anteriormente, la exactitud en las concentraciones de los reactivos será decisiva para la formación del metalociclo. Se hace una prueba con las concentraciones indicadas en la bibliografía, 10 mM para los reactivos. El estudio por RMN ¹H de la disolución apoya la formación del metalociclo dinuclear, especialmente cuando se comparan los desplazamientos químicos del metalociclo con respecto a los del ligando libre.

Los mayores desplazamientos se observan en los núcleos del anillo de piridina enlazada al paladio, a causa de la transferencia de carga del anillo hacia dicho centro metálico, disminuyendo la densidad de carga del anillo. Esto se traduce en los espectros a unos cambios de estos carbonos y, en menor medida a los protones, hacia campo bajo. También se puede observar que los protones de la parte central del ligando se ven afectadas en menor medida por el enlace C-Pd, pudiéndose apreciar un ligero desapantallamiento de las señales f y e (*Figura 20*). Por otro lado, solo se aprecia un conjunto de señales, lo que indica que la velocidad del equilibrio a temperatura ambiente es rápida respecto a la escala de tiempos de la resonancia magnética nuclear.

A continuación se probó el ensamblaje con el complejo de platino $\text{Pt}(\text{en})(\text{NO}_3)_2$ utilizándose las mismas concentraciones que las vistas para los complejos de paladio. En este caso se requiere calor para alcanzar las condiciones de control termodinámico. Con el fin de acortar los tiempos de reacción y obtener mejores rendimientos se utilizó la metodología de irradiación por microondas que ha dado magníficos resultados en este tipo de autoensamblaje¹⁶. La diferencia entre los desplazamientos químicos de las señales de los espectros de ensamblaje con Pt (II) y con el de Pd (II) no es muy importante, apreciándose un ligero desplazamiento de las señales a, e y f hacia campo bajo en el espectro del Pt (II) (*Figura 20*).



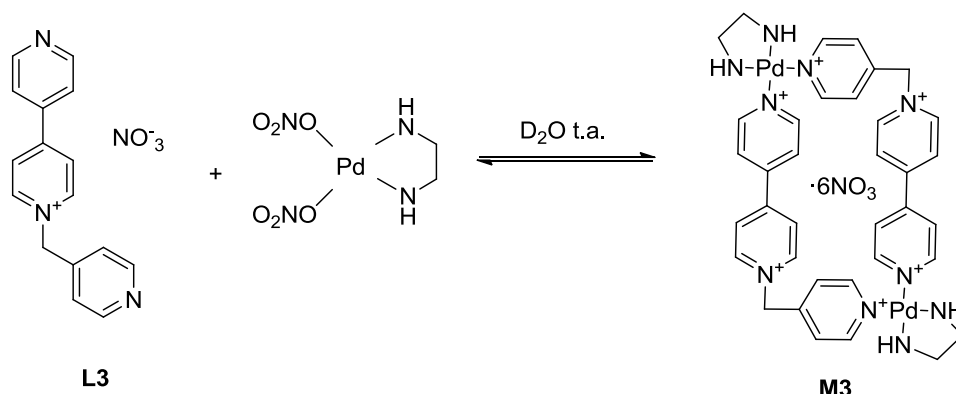
*Figura 20: RMN ^1H (300 MHz, D_2O) de arriba a abajo: metalociclo **M1b** 5mM; metalociclo **M1a** 5mM; ligando **L1***

Las señales h, i y k no parecen verse afectadas por el ensamblaje.

La identidad de las señales se confirmó por técnicas de análisis bidimensional (COSY, HMBC y HSQC).

Una muestra de **M1b** se pasó a PF_6^- . Su espectro de masas (ESI, modo positivo) da señales a $m/z=730$, $m/z=512$, $m/z=379$, $m/z=292$ correspondientes a la pérdida de 3, 4, 5 y 6 PF_6^- en el metalociclo.

Metalociclo M3



Esquema 10: Reacción de ensamblaje de **M3**

A continuación se ensambla el ligando **L3** con $\text{Pd(en)(NO}_3)_2$ en las mismas condiciones que **L1** y se analiza por RMN ^1H (Figura 21). Por un lado, las señales correspondientes a la piridina varían de la misma forma que vista anteriormente con el metalociclo **M1a** y **M1b** pero las señales del ligando más alejadas del enlace al metal sufren un apantallamiento. Esto es debido a la rotación de los anillos sobre el eje que une los nitrógenos de la bipyridina, que sitúa temporalmente estos hidrógenos en el interior de la cavidad y se ven apantallados por los sistemas π que forman la cavidad.

Esta interacción también se vería afectada en los grupos piridinius enlazados al metal, así como en el caso del ligando **L1**. No obstante, en el caso de los grupos enlazados al metal, el apantallamiento se ve contrarrestado por el desapantallamiento que produce la unión a dicho metal. Por otro lado, no observamos esto en el ligando **L1**, esto puede ser debido a que la cavidad es de mayor tamaño por lo que la distancia entre los ligandos será mayor, reduciendo la importancia del apantallamiento producido por las rotaciones del ligando vecino frente al desapantallamiento producido por la formación del metalociclo.

Algo que también diferencia el espectro de este metalociclo comparado con el anterior formado es que puede apreciarse la formación de productos secundarios, pudiendo atribuirse a la tensión angular que tiene que soportar el carbono sp^3 para formar un ángulo de 90° , mayor que en **M1a** debido al menor tamaño de este.

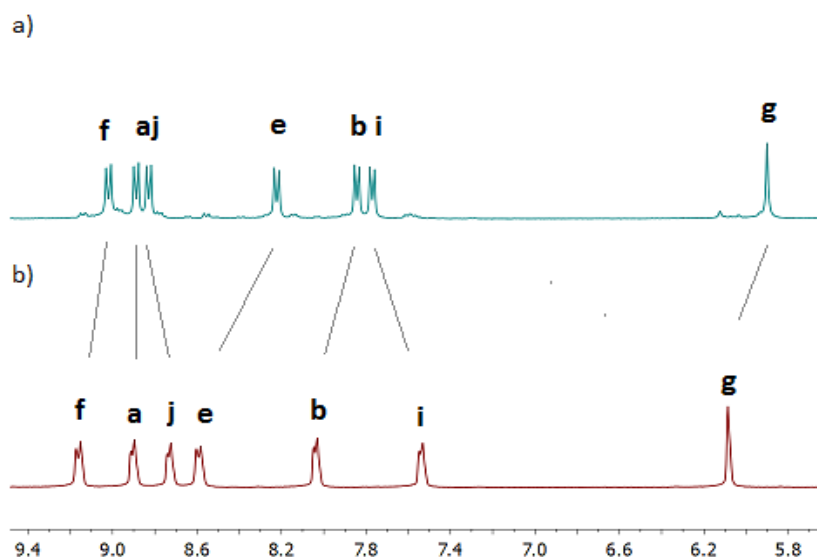


Figura 21: Desplazamiento de las señales de RMN ^1H (300 MHz, D_2O): a) Metalociclo **M3** 5mM (mezcla L3NO_3^- 10mM y (**a**) 10mM); b) Ligando L3NO_3^-

El estudio de los cambios en las señales de este nanocontenedor se ha realizado mediante RMN de ^1H , ^{13}C y espectros bidimensionales.

Complejos de inclusión

Para el estudio de los complejos de inclusión se trabaja con el metalociclo **M3**, probando la inserción de derivados aromáticos como hidroquinona, 2,7-dihidroxinaftaleno y 1,5-dihidroxinaftaleno.

Es necesario tener en cuenta el tamaño de la cavidad, en nuestro caso el metalociclo estudiado para la inserción de sustratos (**M3**) presenta una cavidad con unas dimensiones idóneas para la inclusión de compuestos aromáticos ($\sim 3\text{-}7 \text{ \AA}$) (Figura 22), el uso de otros receptores a partir de 4,4'-bipiridina con otras dimensiones no resulta tan efectivo (como el caso de **L1**). Esto es debido a que los compuestos aromáticos presentan un espesor de $\sim 3,4 \text{ \AA}$ ²⁷, por lo que un metalociclo más estrecho no podría dar lugar a una inclusión pero un metalociclo de mayor tamaño no obtendría interacciones tan eficientes debido a la distancia que los separa.

²⁷ (a) C. A. Hunter; J. K. M. Sanders. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525. (b) C. G. Claessens; J. F. Stoddart. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 254

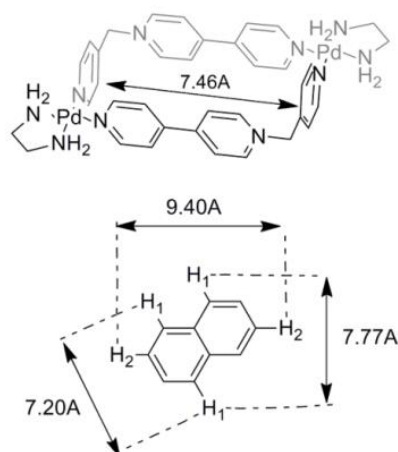


Figura 22 Arriba, tamaño de la cavidad del nanocontenedor **M3**²⁸, abajo, tamaño de naftaleno para las distintas disposiciones posibles

- **Hidroquinona:**

La adición de un equivalente de hidroquinona a una disolución del metalociclo **M3** (5mM) en D₂O produce un cambio de color de amarillo a naranja intenso, esta coloración es debida a la banda de transferencia de carga asociada a interacciones π-π entre receptor y sustrato.

El espectro de RMN de ¹H de la disolución aporta información sobre la formación del complejo de inclusión. A bajas temperaturas se observarían varias señales para los protones de la hidroquinona en función de la distancia dentro de la cavidad. No obstante, a causa de que se trabaja a temperatura ambiente la molécula rota, observándose solo una señal correspondiente al promedio de todas las señales de la hidroquinona.

En el espectro de RMN de ¹H se observa un ligero desapantallamiento en los grupos piridinio que están perpendicularmente a la hidroquinona, como consecuencia de una interacción [CH···π]. Las bipyridinas que están en posición cara-cara con la hidroquinona presentan un apantallamiento de las señales de protón, lo que confirma la inserción de la hidroquinona en la cavidad. Así mismo, la señal de los protones aromáticos de la hidroquinona se encuentra apantallada ($\Delta\delta=0,75\text{ppm}$) también como consecuencia de la inserción.

²⁸ M. Chas; C. Platas- Iglesias; C. Peinador; J. M. Quintela *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3119.

El hecho de que se observe un único conjunto de señales para el receptor y el sustrato nos indica que la velocidad de equilibrio en esas condiciones es rápida respecto a la escala de tiempos de RMN. Por lo tanto las señales detectadas son el promedio de las tres especies implicadas en el equilibrio: receptor, sustrato y complejo de inclusión.

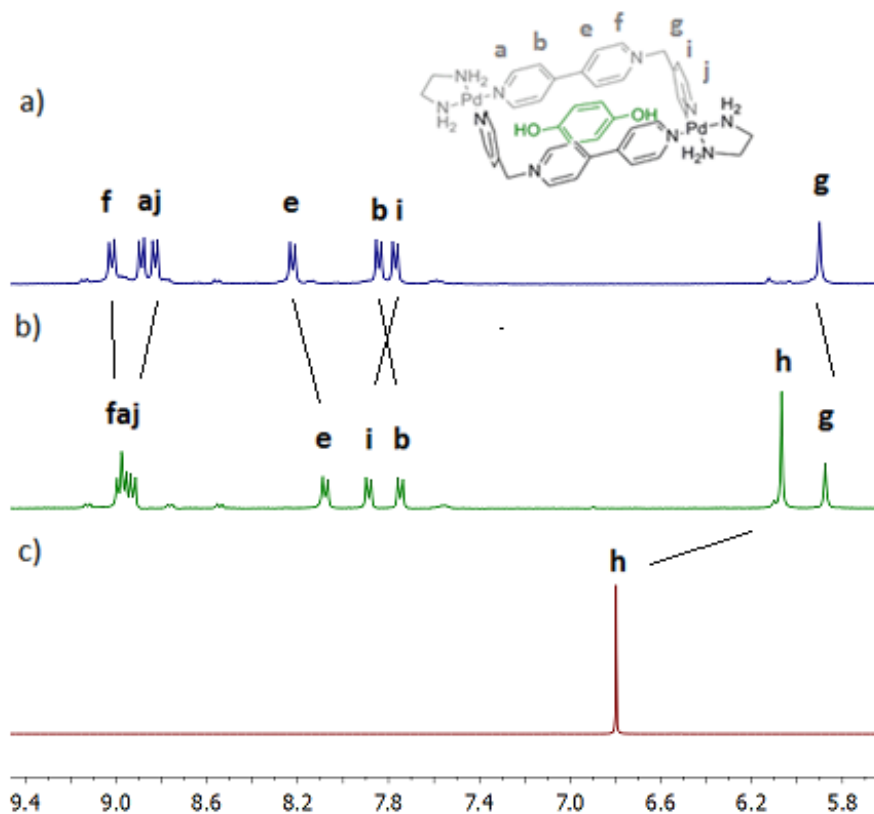


Figura 23: RMN ^1H (300 MHz, D_2O) a) **M3** 5mM; b) mezcla de **M3** (5mM) y complejo **HQ** (5mM); c) **HQ**

- **2,7-hidroxinaftaleno:**

De manera similar al citado con la hidroquinona, la adición de 2,7-hidroxinaftaleno en una disolución de **M3** (5mM) en D_2O produce un cambio de color al momento de añadir el sustrato.

El espectro de RMN de ^1H muestra claros indicios de la formación del complejo de inclusión. Las tres señales aromáticas del sustrato se encuentran muy apantalladas ($\Delta\delta = 1,7$ ppm, H_1 , $\Delta\delta = 0,8$ ppm, H_2 , $\Delta\delta = 1,4$ ppm, H_3) (ver Figura 25).

Como en el caso anterior, las resonancias de los protones aromáticos situados en los lados largos del rectángulo se apantallan ($\text{H}_{a,b,e,f}$) como consecuencia de las interacciones π - π con el sustrato y los del lado corto ($\text{H}_{i,j}$) se desapantallan debido a

las interacciones [C-H... π]. Estos enlaces provocan un desapantallamiento de los núcleos del anillo que acepta el hidrógeno (*Figura 24*). En cambio, los H que participan en estas interacciones se encuentran apantallados debido a que se sitúan por encima o por debajo del plano del anillo aromático, dentro de la zona de apantallamiento anisotrópico²⁹.

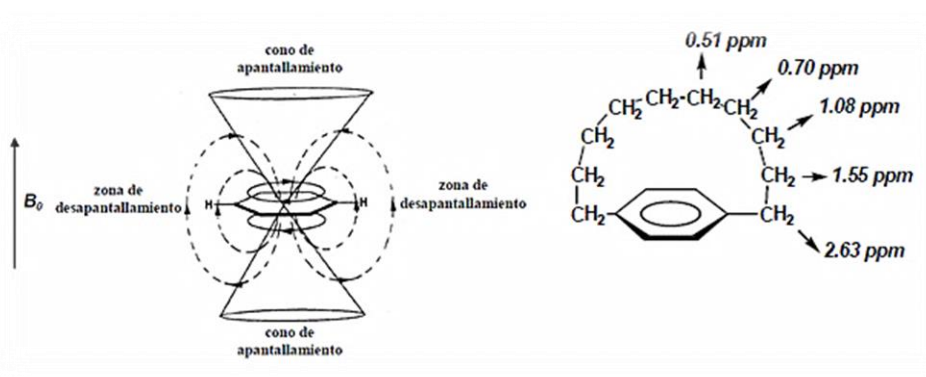
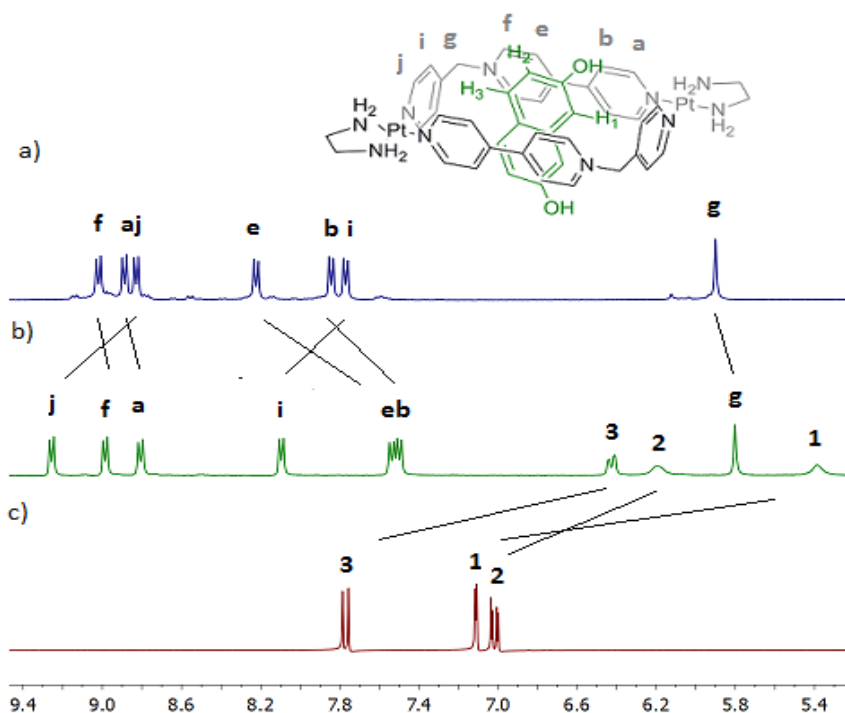


Figura 24: Zonas de apantallamiento y desapantallamiento anisotrópico.

Estas variaciones son más pronunciadas que en el caso de la hidroquinona y, probablemente, provocados por la mayor superficie π del sustrato naftalénico.

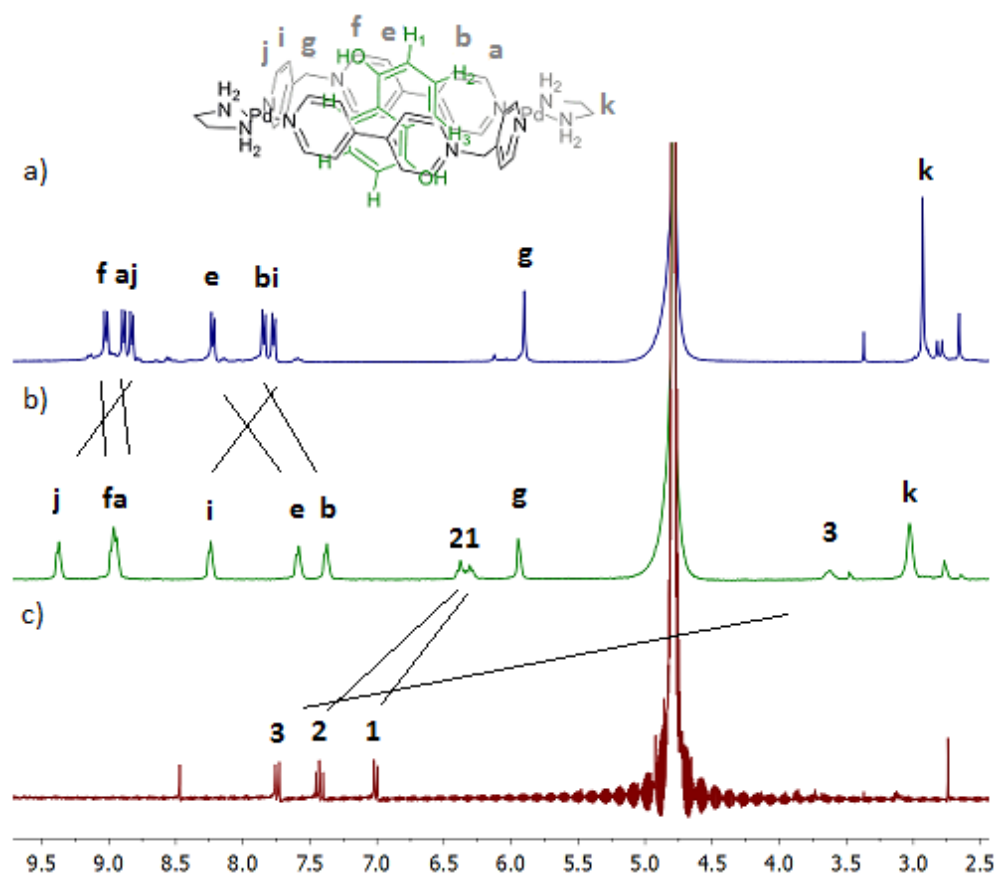


*Figura 25: RMN ¹H (300 MHz, D₂O): a) metalociclo **M3** 5mM; b) mezcla **M3** 5mM y **2,7HN** 5mM; c) **2,7dihidroxi-naftaleno**.*

²⁹ V. Blanco; *Autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) de receptores metalocíclicos, sus complejos de inclusión y [3] catenanos*. (tesis doctoral). **2010**, 39

- **1,5-hidroxinaftaleno:**

La adición de un equivalente de 1,5-dihidroxinaftaleno a una disolución de **M3** (5mM) en D₂O produce cambios en el espectro de RMN de ¹H compatibles con la formación del complejo de inclusión. Los desplazamientos de las señales siguen el mismo patrón que el descrito en el caso del 2,7-dihidroxinaftaleno. Sin embargo, es de destacar el intenso apantallamiento del protón H₃ (*Figura 25*). Este efecto está provocado por el establecimiento de la interacción [C-H...π] entre dicho hidrógeno y el anillo de piridina del lado corto del rectángulo molecular. La distancia H₃-H₃ (7,7Å) en el 1,5-dihidroxinaftaleno es la ideal para establecer estas interacciones en el interior de la cavidad de este metalociclo (7,5Å) (*Figura 22*).



*Figura 26: RMN ¹H (300 MHz, D₂O): a) **M3** 5mM; b) mezcla **M3** 5mM y **1,5NH** 5mM; c) **1,5NH**.*

Parte Experimental

Condiciones generales

Los disolventes y reactivos comerciales se utilizaron sin ninguna purificación adicional.

Los complejos de Pd[(en)(NO₃)₂] y Pt[(en)(NO₃)₂] ya estaban preparados en el laboratorio.

El agua, de calidad mili-Q, fue obtenida mediante un equipo Milipore Gradient A10.

Para la cromatografía en capa fina se usaron cromatofolios de gel de sílice Merk 60 HF₂₅₄₊₃₆₀ visualizados bajo radiación UV a 254 y 360 nm.

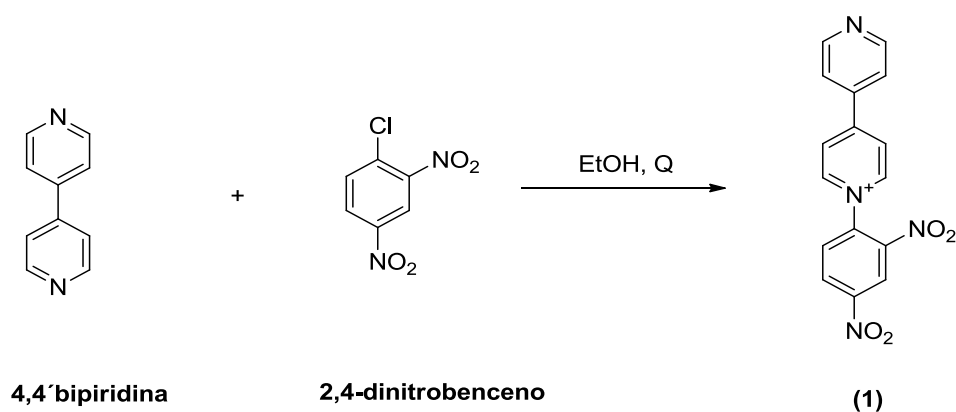
Para la cromatografía en columna a presión (flash) se usó gel de sílice Merk 60 (230-400mesh).

Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros Bruker Avance 300 (300Hz para ¹H y 125 MHz para ¹³C) y empleando D₂O y CD₃CN como disolventes deuterados en el Servicio de Apoyo á Investigación da Universidade da Coruña (SAI).

La reacción por calentamiento en el microondas se realizó en un reactor Anton Parr Monoware 300. La temperatura de la mezcla se monitorizó mediante un sensor IR.

Practica 1: Estudio del ligando L1

Síntesis de sal de biperidina



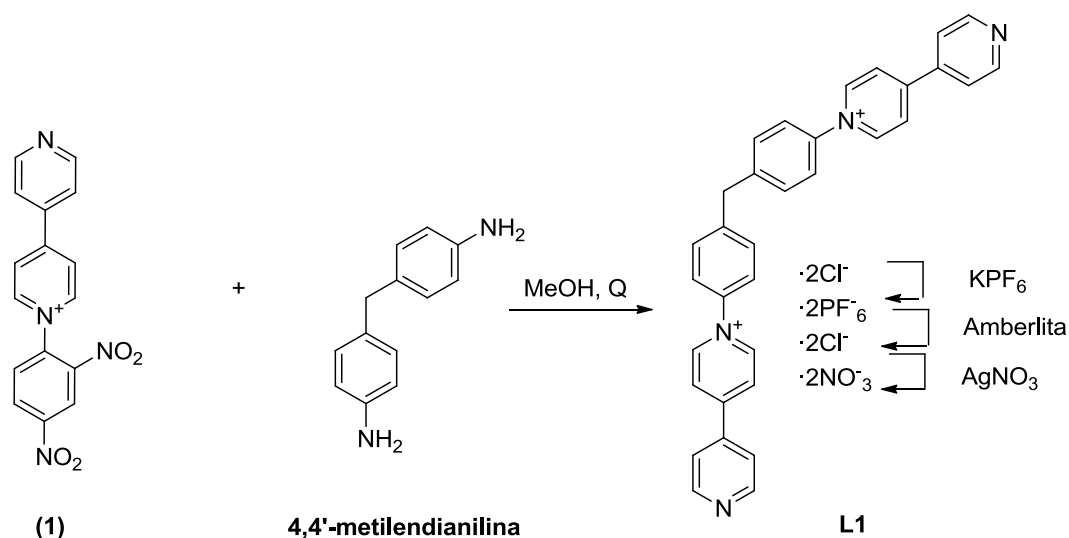
Esquema 11: Reacción de formación de la sal de biperidina.

Se calienta a reflujo una mezcla de 4,4'-bipiridina (2,0044 g, 0,01258 mol) y 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (2,5927 g, 0,01254 mol) en 50 mL de etanol durante 48h. La reacción se sigue con cromatografía en capa fina de una mezcla de EtOH-AcOEt (1:1). La disolución cambia de color de amarillo a negro.

Una vez finalizada la reacción se concentra bajo presión reducida hasta la mitad del volumen y se filtra a vacío lavándose con fracciones de éter (3· 15 mL). Se obtiene un sólido de color marrón **(1)** (2,68 g, 60%).

[1] RMN de ^1H (300MHz, D_2O): δ 9.43 (1H, s), 9.29 (2H, d, $J= 6.4$ Hz), 8.97 (1H, d, $J= 8.8\text{Hz}$), 8.89 (2H, d, $J= 4.6$ Hz), 8.72 (2H, d, $J= 6.4$ Hz), 8.31 (1H, d, $J= 8.7$ Hz), 8.09 (2H, d, $J= 4.8\text{Hz}$)

Síntesis del ligando L1



Esquema 12: Formación del ligando **L1NO₃**

Síntesis del ligando L1PF₆

Se calienta a reflujo en atmósfera de argón una mezcla de la sal de bipyridina **1** (2,6830 g, 0,00748 mol) y 4,4'-metilendianilina (0,684 g, 0,00345 mol) en 27 mL de MeOH seco durante 5h, siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. Transcurrida la reacción se añaden 25 mL de H₂O miliQ, la disolución cambia a marrón claro y se aprecia la formación de un precipitado amarillo. Se filtra a vacío, realizándose lavados con agua. El filtrado, de color naranja rojizo, se concentra a baja presión. Se realiza una purificación por cromatografía en columna con acetona, NH₄Cl y metanol (5:4:1) como eluyente. Se sigue la separación por cromatografía en capa fina y se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se disuelve en la mínima cantidad de agua y se añade KPF₆ hasta que la aparición de un precipitado. Se mantiene en agitación magnética durante 24 h. Se filtra a vacío y se lava con fracciones de agua miliQ (3-50 mL). Se obtiene un sólido marrón **L1PF₆** (1,0119 g, 35%).

[**L1·Cl**] RMN de ¹H (300MHz, CD₃CN): δ 9.23 (4H, d, J= 6.4 Hz), 8.84 (4H, d, J=4.8 Hz), 8.60 (4H, d, J= 6.4 Hz), 8.03 (4H, d, J= 3.9 Hz), 7.79 (4H, d, J= 8.2 Hz), 7.71 (4H, d, J= 8.0 Hz), 4.37 (2H, s)

[**L1·PF₆⁻**] RMN de ¹H (300MHz, CD₃CN): δ 9.00 (4H, d, J= 6.7 Hz), 8.90 (4H, d, J=5.7 Hz), 8.48 (4H, d, J= 6.6Hz), 7.88 (4H, d, J= 5.7 Hz), 7.73 (4H, d, J= 8.5 Hz), 7.67(4H, d, J= 8.5 Hz), 4.33 (2H, s).

Síntesis del ligando L1NO₃⁻

Se disuelve **L1PF6** (0,5002 g, 6,51·10⁻⁴ moles) en 78 mL de agua, se añade Amberlita (5,0620 g) y se agita magnéticamente durante 72 h.

Se filtra a vacío con Celita, lavándose con porciones de agua. Posteriormente se concentra hasta sequedad a presión reducida. Se obtiene un sólido marrón claro **L1Cl**. Se disuelve todo el sólido en 289 mL de H₂O mL y se añade AgNO₃ (0,3369 g, 1,98·10⁻³ moles). Se deja agitando en ausencia de luz durante 24 h.

Se filtra a vacío dos veces con Celita y en ausencia de luz. Se concentra a presión reducida. Se obtiene un sólido de color beige **L1NO3** (0,4158 g, 70%)

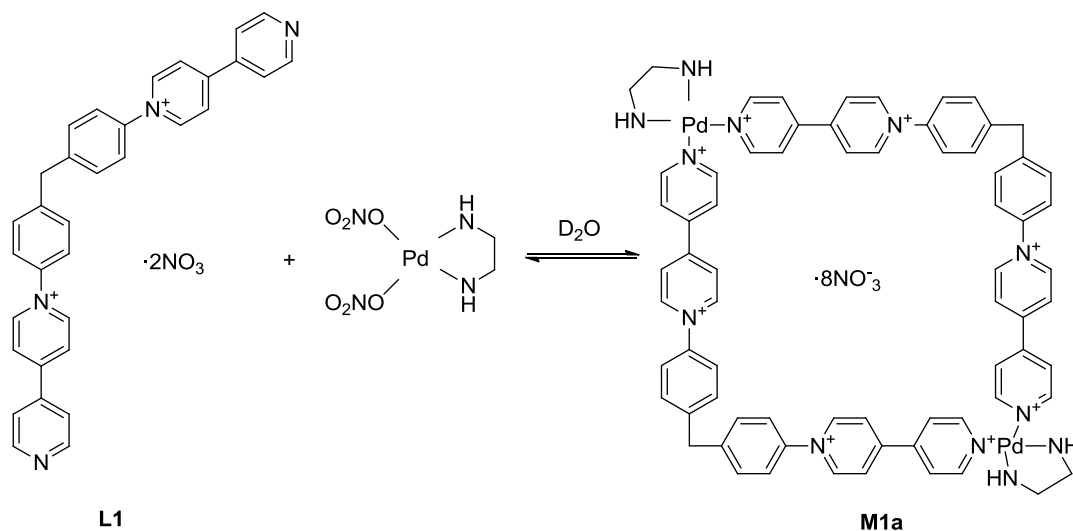
[**L1NO₃**] RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 9,22 (4H, d, J = 6.7 Hz), 8,84 (4H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8,59(4H, d, J = 7.0 Hz), 8,01(4H, dd, J = 4.4, 1.4Hz), 7,79(4H, d, J = 8.7 Hz), 7,70 (4H, d, J = 8.1Hz), 4,37(2H, s)

[**L1NO₃**] RMN ¹³C (125MHz, D₂O) δ 154.5 (C), 150.0 (CH), 144.6 (CH), 144.5 (C), 142.4 (C), 140.8 (C), 130.9 (CH), 125.9 (CH), 124.2 (CH), 122.5 (CH), 40.1 (CH₂)

[**L1NO₃**] MS-ESI (m/z): 540.2 [L1-NO₃]⁺, 239.1 [L1-2NO₃]²⁺.

Ensamblaje del ligando L1

Ensamblaje del ligando L1 con complejos de Pd



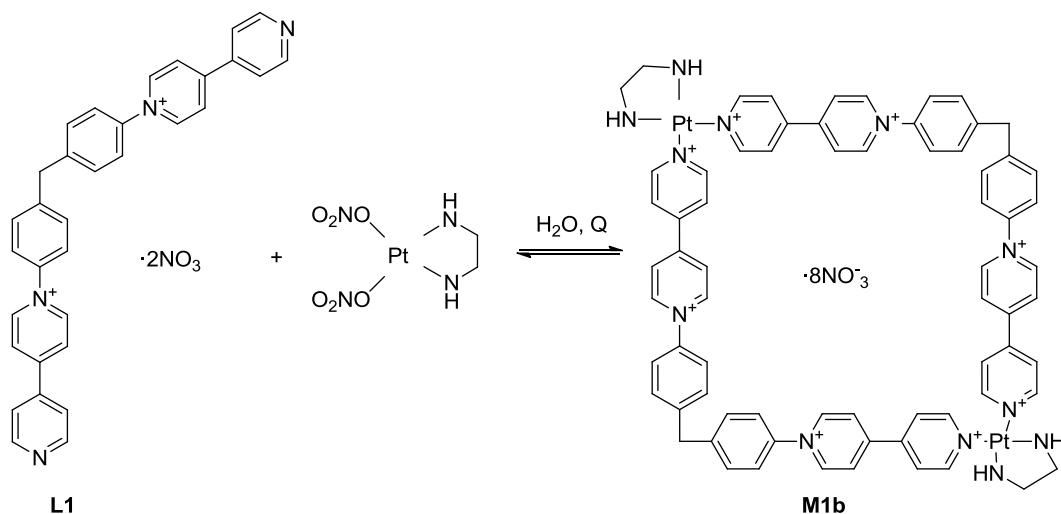
Esquema 13: Ensamblaje de L1 con un complejo de Pd

Una disolución del ligando **L1NO₃** (12,2 mg, $20 \cdot 10^{-6}$ mol) y el complejo de paladio (5,8 mg, $20 \cdot 10^{-6}$ mol) en 2 mL de D_2O se agita con ayuda de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 3 minutos. La disolución cambia a un color beige, formándose el metalociclo **M1a**.

[M1a] RMN ^1H (300MHz, D_2O): δ 9.28 (8H, d, $J=6.9$ Hz), 8.97 (8H, d, $J=6.7$ Hz), 8.61 (8H, d, $J=6.9$ Hz), 8.14 (8H, d, $J=6.7$ Hz), 7.79 (8H, d, $J=8.6$ Hz), 7.70 (8H, d, $J=8.6$ Hz), 4.37 (4H, s).

[M1a] RMN ^{13}C (125 Hz, D_2O): δ 152.13 (C), 152.11(CH), 145.52 (C), 145.07 (C), 144.79 (CH), 140.50 (C), 130.90 (CH), 126.22 (CH), 125.27 (CH), 124.10 (CH).

Ensamblaje del ligando L1 con complejos de Pt



Esquema 14: Ensamblaje del ligando L1 con complejo de Pt (II)

Se calienta la mezcla del ligando **L1** (12,1 g, $20 \cdot 10^{-6}$ mol) y el complejo de platino (6,5 g, $20 \cdot 10^{-6}$ mol) disuelto en 2 mL de H_2O en el reactor de microondas a 150°C durante 3 h a 55 rpm. La disolución cambia de color a amarillo grisáceo. Se concentra a presión reducida obteniéndose un sólido verde y negro, metalociclo **M1b** (0.0190 g, 77%).

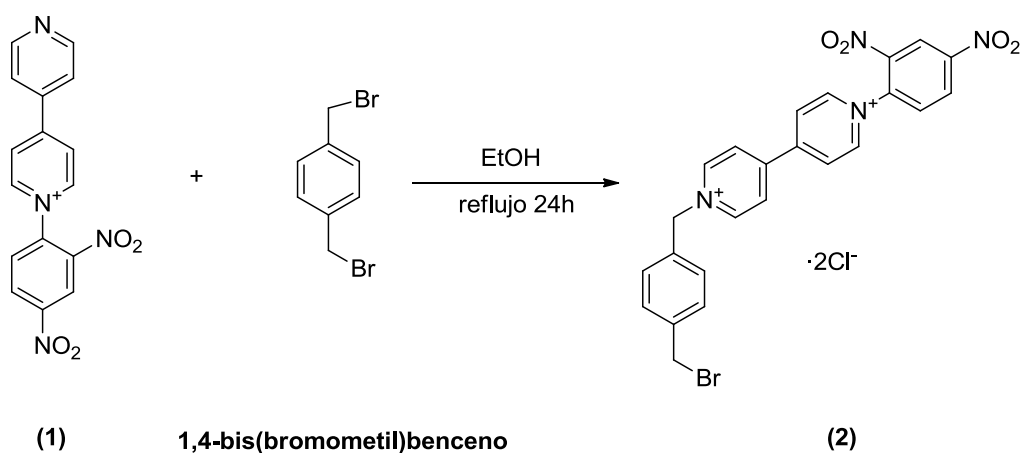
[M1b] RMN de ^1H (300MHz, D_2O): δ 9.27 (8H, d, $J=6.3$ Hz), 9.04 (8H, d, $J=6.1$ Hz), 8.63 (8H, d, $J=6.3$ Hz), 8.12 (8H, d, $J=6.5$ Hz), 7.75 (16H, d, $J=19.4$ Hz), 4.37 (4H, s).

[M1b] RMN ^{13}C (125 Hz, D_2O): δ 152.94 (CH), 152.02 (C), 145.31 (C), 145.02 (CH), 144.79 (C), 140.49 (C), 130.91 (CH), 126.04 (CH), 125.76 (CH), 124.10 (CH).

[M1b] MS-ESI (m/z): 730 $[\text{M1b-3PF}_6^-]^{+3}$, 512 $[\text{M1b-4PF}_6^-]^{+4}$, 379 $[\text{M1b-5PF}_6^-]^{+5}$, 292 $[\text{M1b-6PF}_6^-]^{+6}$

Práctica 2: Estudio del ligando L2

Síntesis del precursor L2



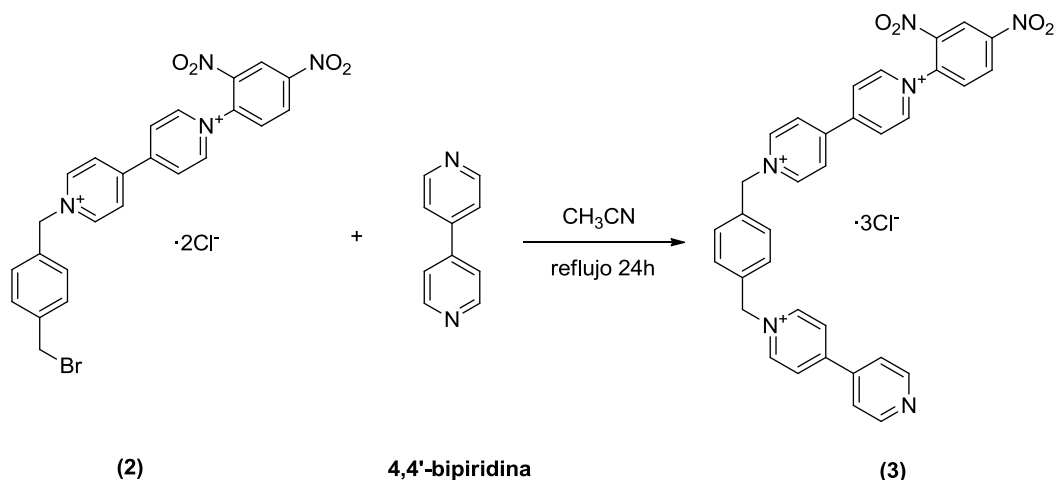
Esquema 15: Reacción de sustitución de 4,4'-bipiridina

Se añade la sal de 4,4'-bipiridina (1,0050 g, $2,79 \cdot 10^{-3}$ mol) y el p-dibromometilxileno en un 10% de exceso (7,3692 g, $2,79 \cdot 10^{-2}$ mol) en un matraz de fondo redondo de 500 mL. Se disuelve en 167 mL de EtOH. La disolución es de color naranja. Se calienta a reflujo con agitación durante 24 h, hasta la formación de un precipitado.

Se filtra a vacío lavando el sólido con fracciones de EtOH y posteriormente con éter. Se realiza una cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de 5 g de NaCl, 150 mL de H_2O , 150 mL de MeOH, 600 mL de CH_3CN y comparándose con un patrón. Se obtiene un sólido amarillo, (2) (0,6864 g, 43%).

$\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, D_2O): δ 9.47(1H, d, $J=2.5$ Hz); 9.45 (1H, m); 9.31 (1H, m); 9.11(2H, d, $J=5.6$ Hz); 9.01 (2H, d, $J=8.6$ Hz); 8.86 (2H, m); 8.72 (2H, d, $J=4.3$ Hz); 8.54 (2H, dd, $J=5.9, 3.9$ Hz); 8.35 (2H, dd, $J=8.8, 4.0$ Hz); 7.60 (2H, s); 6.40 (2H, s)

Formación del ligando L2



Esquema 16: Reacción de sustitución nucleófila (S_NAr)

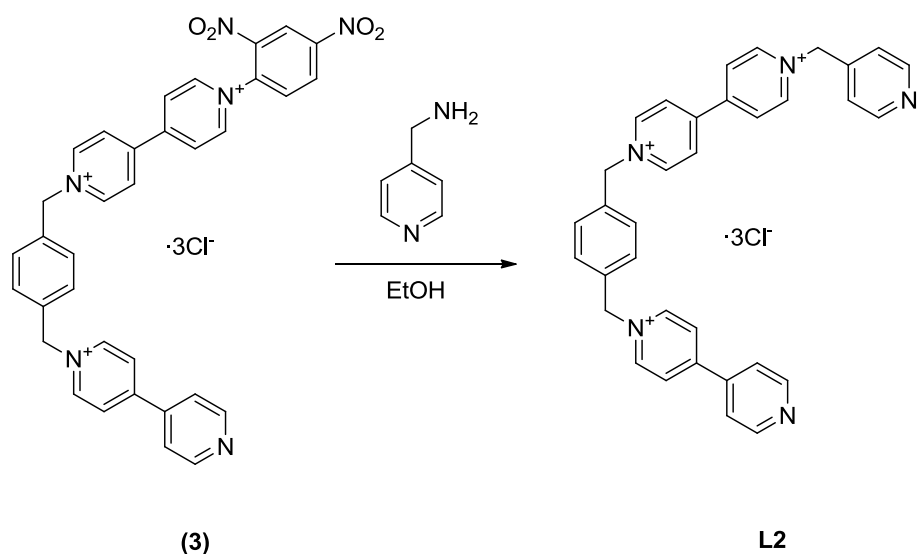
Se añaden **(2)** (345,5 mg, $5,98 \cdot 10^{-4}$ mol) y un exceso del 20% de 4,4'-bipiridina (126,9 mg, $8,13 \cdot 10^{-4}$ mol) en un matraz de fondo redondo de 250 mL. Se disuelve en 69 mL de acetonitrilo. Se agita en un baño de ultrasonidos y posteriormente se deja a reflujo durante 24 h.

Se deja agitar a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida hasta sequedad.

Se añade 115 mL de tolueno (disuelve la piridina) y se filtra a vacío, comprobando la composición del filtrado por cromatografía en capa fina, y descartándolo posteriormente. El sólido obtenido se lava con fracciones de agua MiliQ, formando un filtrado anaranjado. Se descarta el sólido y se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtiene **(3)** (0,3150 g, 79%). Se disuelve una pequeña parte en metanol para realizar una cromatografía en capa fina con Magic Mixture y comparar con un patrón. Presencia de impurezas.

[3] RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 9.44(1H, m); 9.28(1H, d, $J=6.80$ Hz); 9.25 (1H, d, $J=6.69$ Hz); 8.90(4H, m); 8.71(2H, d, $J=6.8$ Hz); 8,67 (2H, d, $J=6.70$ Hz); 8,30(2H, d, $J=6.86$ Hz); 8.17 (2H, d, $J=6.20$ Hz); 8.10 (2H, d, $J=5.97$ Hz); 7.56 (4H, m); 6.00 (2H, s)

Síntesis del ligando L2: Reacción de Zincke



Esquema 17: Formación de **L2** mediante una reacción de Zincke.

Se disuelve todo el sólido **(3)** obtenido en EtOH en un matraz de fondo redondo de 100 mL y se añade 55 μ L de 4-aminometilpiridina. La disolución cambia a un color marrón intenso. Se deja reaccionando con agitación magnética durante 30 minutos, siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. Se añade más 4-aminometilpiridina, y continúa en agitación hasta completar la reacción.

Como la reacción no transcurre como debería se concentra hasta 20 mL y se deja agitando 30 minutos, realizando otra cromatografía en capa fina.

Se realiza una decantación lavando con acetato de etilo (2·30 mL) y 50 mL de agua para eliminar sales e impurezas retenidas. Se analiza la composición de la fase orgánica y acuosa por cromatografía en capa fina. La fase orgánica se trasvasa a un matraz de fondo redondo de 100 mL y se concentra a presión reducida. Se obtiene un sólido verde y negro, **L2** (0,2994 g, 109%).

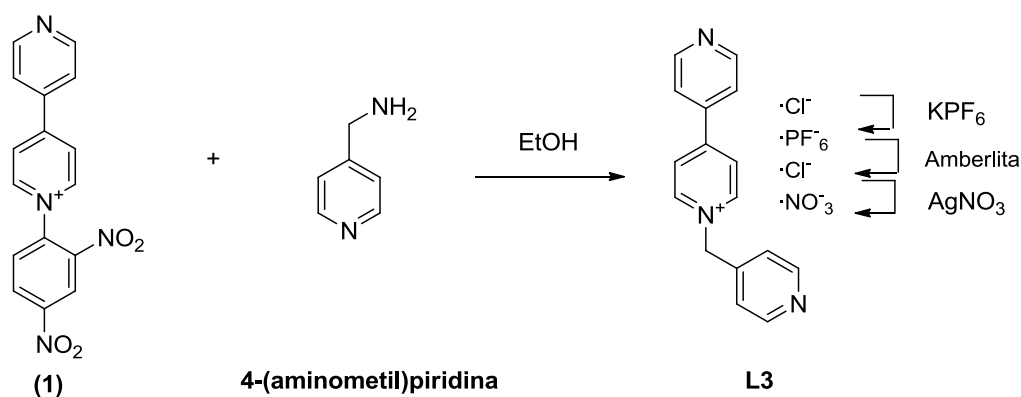
Posteriormente se compara con un patrón de **L2** por cromatografía en capa fina, presencia de impurezas. Se realiza una separación por cromatografía en columna con Magic Mixture. Se recoge dos fracciones que pueden ser **L2**. Se concentran una muestra de cada fracción, se lavan con etanol y se filtran a vacío. Posteriormente se analizan por RMN: **L2T14** y **L2T34**. No se obtiene el producto deseado. Se da por concluido el estudio de este ligando.

[L2T14]RMN de 1H (300MHz, D₂O): δ 9.29 (2H, d, $J=6.7$ Hz); 8.97 (2H, s); 8.83 (2H, s); 8.70 (2H, d, $J=6.7$ Hz); 8.14 (2H, d, $J=5.4$ Hz); 7.68 (2H, d, $J=5.0$ Hz); 6.22 (2H, s)

[L2T34] RMN de 1H (300MHz, D₂O): δ 9.50 (2H, d, $J=6.7$ Hz); 9.46 (2H, d, $J=6.7$ Hz); 8.91 (4H, d, $J=6.6$ Hz); 8.87 (2H, d, $J=6.7$ Hz); 7.86 (2H, d, $J=8.81$ Hz); 7.80 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 6.35 (2H, s); 6.26 (2H, s); 3.36 (3H, s); 2.37 (5H, s)

Práctica 3: Síntesis del ligando L3, ensamblaje y complejos de inclusión.

Síntesis del ligando L3



Esquema 18: Síntesis de L3 mediante una reacción de Zincke

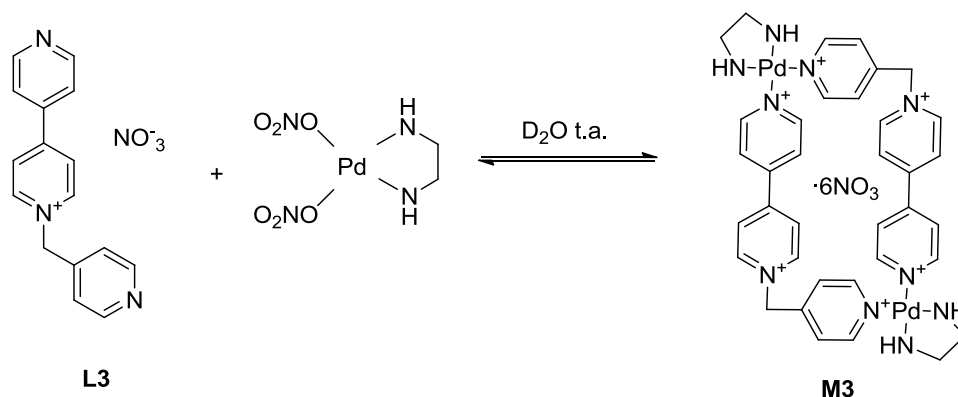
Se disuelve **(1)** (1,0644 g, $2,97 \cdot 10^{-3}$ mol) en 80 mL de etanol en un matraz de fondo redondo de 100 mL, agitando con un baño de ultrasonidos. Posteriormente se añade 452 μL de 4-aminometilpiridina ($4,46 \cdot 10^{-3}$ mol), apreciándose un cambio de color en la disolución de rojo a negro. Se deja 30 minutos agitando siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina con la mezcla utilizada anteriormente como eluyente.

Una vez terminada la reacción se concentra hasta sequedad a presión reducida obteniéndose un sólido marrón claro.

Se redisuelve en 50 mL de agua. Se transfiere a un embudo de decantación y se añade 40 mL de agua miliQ, lavándose con acetato de etilo (3-20 mL). La composición de ambas fases se sigue por cromatografía en capa fina. Se recoge la fase acuosa (de color naranja) concentrándose hasta sequedad a presión reducida. Se realiza los cambios de ion mencionados en la práctica 1. **L3NO3** (0,3401 g, 76%).

[L3NO3]RMN de ¹H (300MHz, D₂O): δ 9.16 (d, 2H), 8.90 (d, 2H), 8.73 (d, 2H), 8.59 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 6.09 (s, 2H).

Ensamblaje de L3 con complejo de Pd

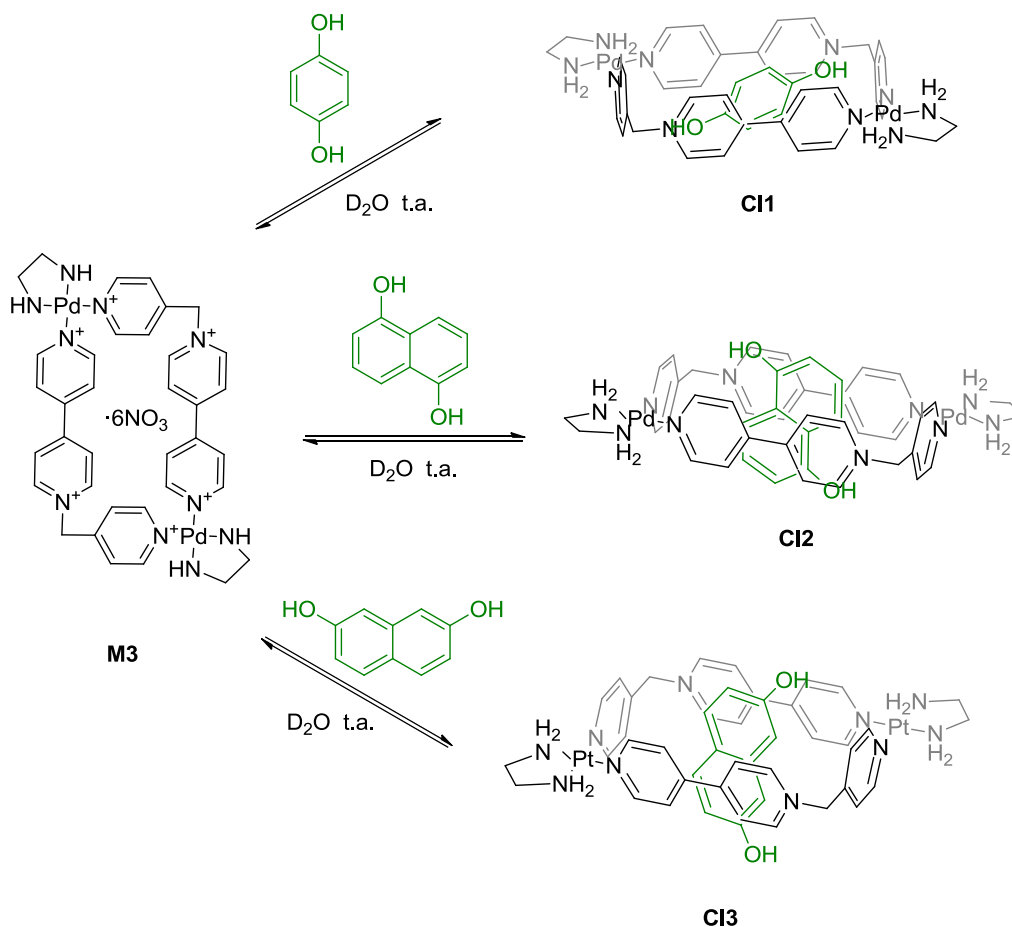


Esquema 19: Ensamblaje de L3 con Pd (II)

Se añade **L3NO₃** (6,2 mg, $2 \cdot 10^{-5}$ moles) y $\text{Pd}(\text{en})(\text{ONO}_2)_2$ (5,8 mg, $2 \cdot 10^{-5}$ moles) en un vial y se disuelven en 2 mL de D_2O . Se agitan con ultrasonidos durante 1 minuto apreciándose un cambio de color a amarillo verdoso. Se obtiene el metalociclo **M3**.

[M3] RMN de ^1H (300MHz, D_2O): δ 9.02 (d, 2H), 8.89 (d, 2H), 8.83 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 5.90 (s, 2H)

Complejos de inclusión



Esquema 20: Complejos de inclusión en el metalociclo **M3**

Adición de hidroquinona

Se prepara una disolución de hidroquinona 10 mM en D₂O (3 mg de hidroquinona en 5,45 mL de D₂O) en un vial de vidrio.

Se añade 0,3 mL de esta disolución ($1,5 \cdot 10^{-6}$ moles) y 0,3 mL de metalociclo **M3** ($1,5 \cdot 10^{-6}$ moles). La disolución cambia de color a naranja intenso. Se obtiene el complejo de inclusión **C11**.

[**C11**] RMN de ¹H (300Hz, D₂O): δ 9.02 (6H, m); 8.08 (2H, d, J=6.9 Hz); 7.89 (2H, d, J=6.6 Hz); 7.75 (2H, d, J=6.8 Hz); 6.07 (3H, s); 5.88 (2H, s); 2.93 (4H, s)

Adición de 2,7-hidroxinaftaleno

Se prepara una disolución de 2,7-hidroxinaftaleno 10mM en D₂O (1,5 g de 2,7-hidroxinaftaleno en 1,874 mL de D₂O) en un vial de vidrio, agitando 1 minuto con ultrasonidos.

Se añade 0,3 mL de esta disolución ($1,5 \cdot 10^{-6}$ moles) y 0,3mL de metalociclo **M3** ($1,5 \cdot 10^{-6}$ moles). La disolución cambia de color a amarillo anaranjado. Se obtiene el complejo de inclusión **CI2**.

[CI2] RMN de ¹H (300 Hz, D₂O): δ 9.26 (2H, d, J=6.5 Hz); 8.99 (2H, d, J=6.6 Hz); 8.81 (2H, d, J= 6.7 Hz); 8.10 (2H, d, J=6.5Hz); 7.54 (2H, d, J=6.7 Hz); 7.50 (2H, d, J= 6.6 Hz); 6.42 (2H, d, J= 8.8 Hz); 6.20 (1H, s); 5.80 (2H, s); 5.39 (1H, s); 2.91 (4H, s).

Adición de 1,5-hidroxinaftaleno

Se prepara una disolución de 1,5-hidroxinaftaleno 10mM (1,2 mg de 1,5-hidroxinaftaleno en 1,498 mL de D₂O) en un vial de vidrio.

Se añaden 0,3 mL de esta disolución ($1,5 \cdot 10^{-6}$ moles) y 0,3 mL de metalociclo **M3** ($1,5 \cdot 10^{-6}$ moles). La disolución cambia a un color rojo anaranjado. Se obtiene el complejo de inclusión **CI3**.

[CI3] RMN de ¹H (300 Hz, D₂O): δ 9.38 (2H, d, J=5.0 Hz); 9.01 (4H, m); 8.25 (2H, d, J=4.8 Hz); 7.59 (2H, d, J=5.9Hz); 7.38 (2H, d, J= 5.4Hz); 6.39 (1H, d, J=7.0 Hz); 6.30 (1H, d, J=7.2 Hz); 5.95 (2H, s); 3.62 (1H, s)

Conclusiones

CONCLUSIONES

Se han sintetizado dos ligandos orgánicos a partir de 4,4'-bipirina mediante reacciones de Zincke y se ha realizado procesos de autoensamblaje con complejos de Pd (II) y Pt (II) teniendo en cuenta las condiciones en la bibliografía, obteniéndose desplazamientos que coinciden con las opciones propuestas para el ensamblaje.

Por otro lado se han realizado estudios de inclusión con el metalociclo **M3**, confirmando su uso como nanocontenedor de moléculas aromáticas con grupos hidroxilo atendiendo al tamaño y a las características electrónicas.

Competencias adquiridas en este trabajo:

- Búsqueda de información con bases de datos: Scifinder, Dialnet, Google Scholar, ResearchGate, ACS publications, etc.
- Introducción a la química supramolecular. Repaso de las diferentes interacciones intermoleculares.
- Familiarización en la síntesis de nanocontenedores moleculares mediante reacciones de Zincke y formación de complejos de inclusión en el trabajo de laboratorio.
- Lectura e interpretación de nuevas técnicas de caracterización como análisis bidimensional HMBC, HSQC y COSY y otras vistas anteriormente (RMN ^1H , ^{13}C , cromatografía y masas).
- Uso de programas específicos de arquitectura y análisis molecular (ChemBioDraw), interpretación de espectros (MestreNova), así como el programa básico Word.

CONCLUSIONS

Sintetizáronse dous dos ligandos orgánicos a partir de 4,4'-bipiridina mediante reaccións de Zincke e realizáronse procesos de autoensamblaxe con complexos de Pd (II) e Pt (II) tendo en conta as condicións reflexadas na bibliografía, obténdose desprazamentos que coinciden coas opcións propostas para o ensamblaxe.

Por outro lado realizáronse estudos de inclusión co metalociclo **M3**, confirmando o uso como nanocontedor de moléculas aromáticas con grupos hidroxilo atendendo ao tamaño e as características electrónicas.

Competencias adquiridas no traballo:

- Búsqueda de información con bases de datos: Scifinder, Dialnet, Google Scholar, ResearchGate, ACS publications, etc.
- Introducción á química supramolecular. Repaso das diferentes interaccións que ocorren entre moléculas.
- Familiarización na síntese de nanocontedores mediante reaccións de Zincke e formación de complexos de inclusión no laboratorio.
- Lectura e interpretación de novos métodos de caracterización como HSQC, HMBC e COSY, e tamén métodos vistos como RMN ^1H , ^{13}C , cromatografía en capa fina e masas.
- Uso de programas específicos de arquitectura e análise molecular (ChemBioDraw), interpretación de espectros (MestreNova), e programa básico Word

CONCLUSIONS

Two 4,4'-bipyridine organic ligands were synthesized by Zincke reactions. Then self-assembly processes were made with Pt (II) or Pt (II) complexes with the terms given in the bibliography, obtaining the displacements that match with the proposed options for assembly.

On the other hand, inclusion studies were made with **M3**, confirming the use as nanocontainer of aromatic molecules with OH groups depending on the size and electronic features.

Skills acquired in this work:

- Search for information in databases (Scifinder, Dialnet, Google Scholar, ResearchGate, ACS publications...)
- Introduction to Supramolecular chemistry. Review of different intermolecular interactions.
- Familiarity with synthesis of molecular nanocontainers by Zincke reactions and inclusion complexes in laboratory work.
- Reading and interpretation of new techniques of characterization such as bidimensional analyse HMBS, HSQC and COSY, and other techniques seen before (NMR ^1H , ^{13}C , chromatography and MS-ESI).
- Use of specific programs of architecture and molecular analysis (ChemDraw), interpretation of spectra (MestreNova) as well as the basic Word program.

Espectros

➤ Ligando $L1NO_3^-$

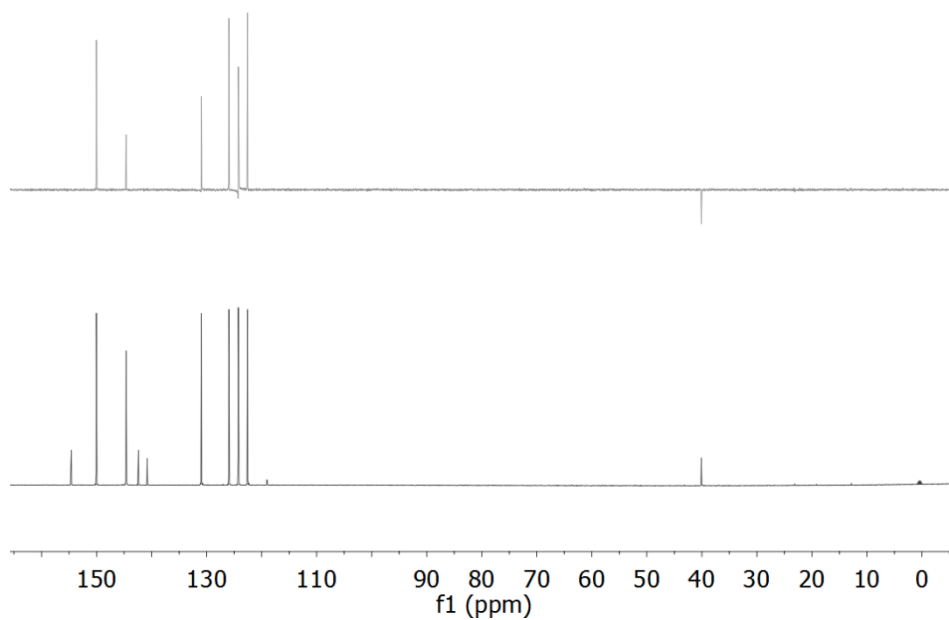


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C y DEPT (125 MHz, D_2O)

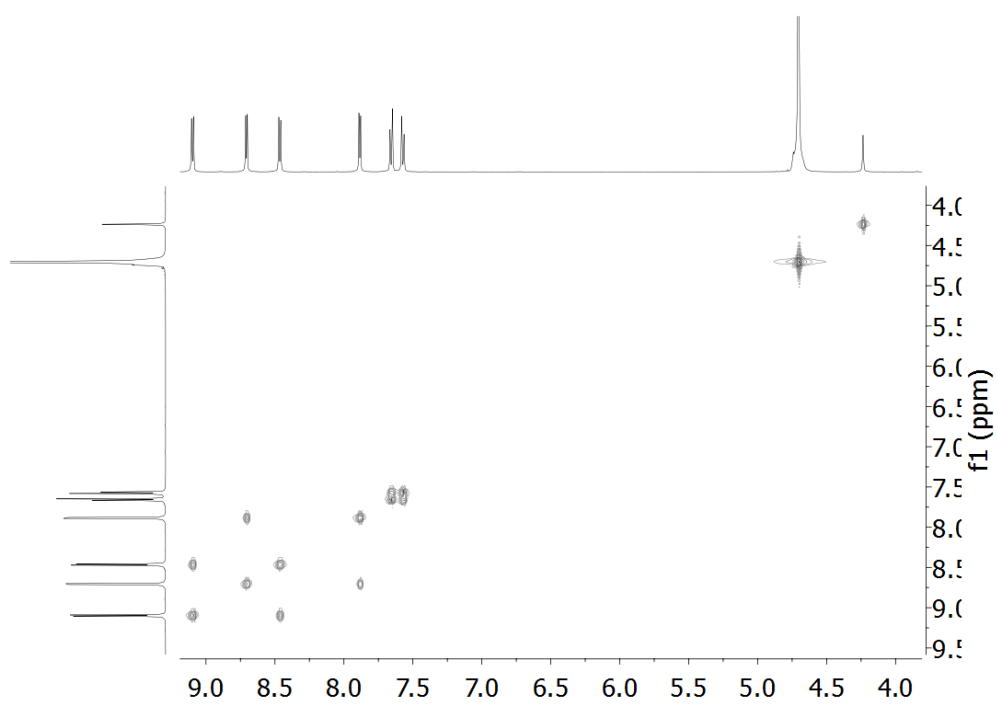


Figura 28: Espectro COSY (500MHz, D_2O) de L1.

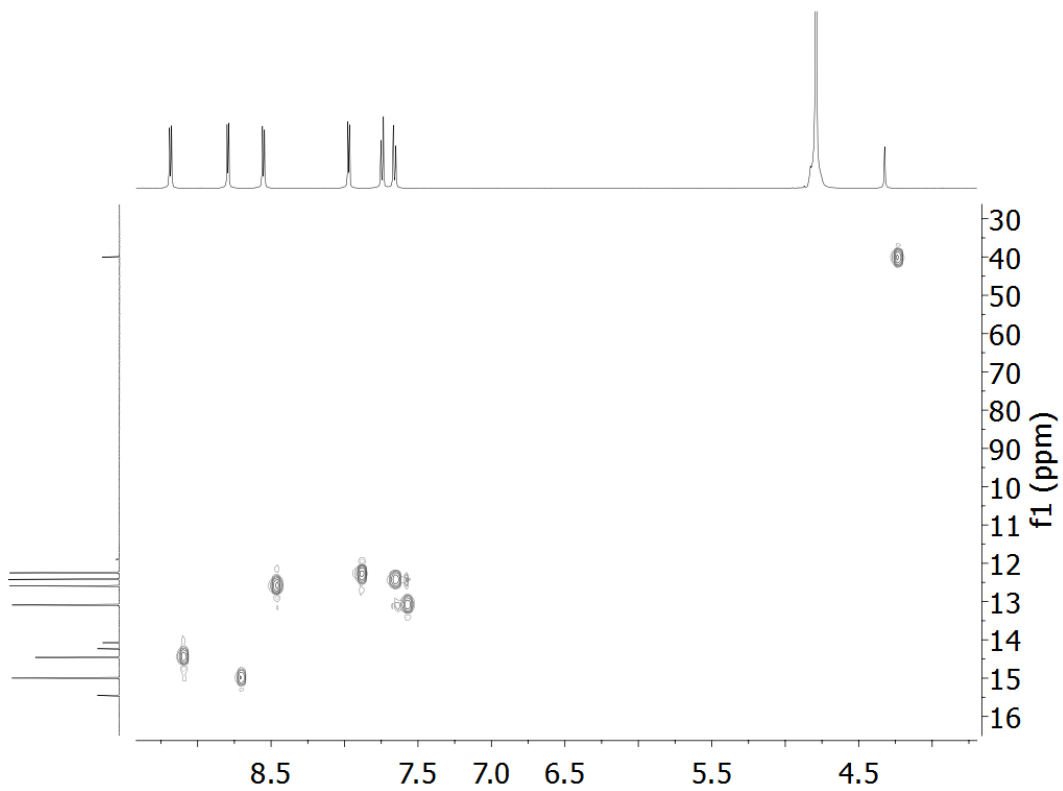


Figura 29: Espectro HSQC L1.

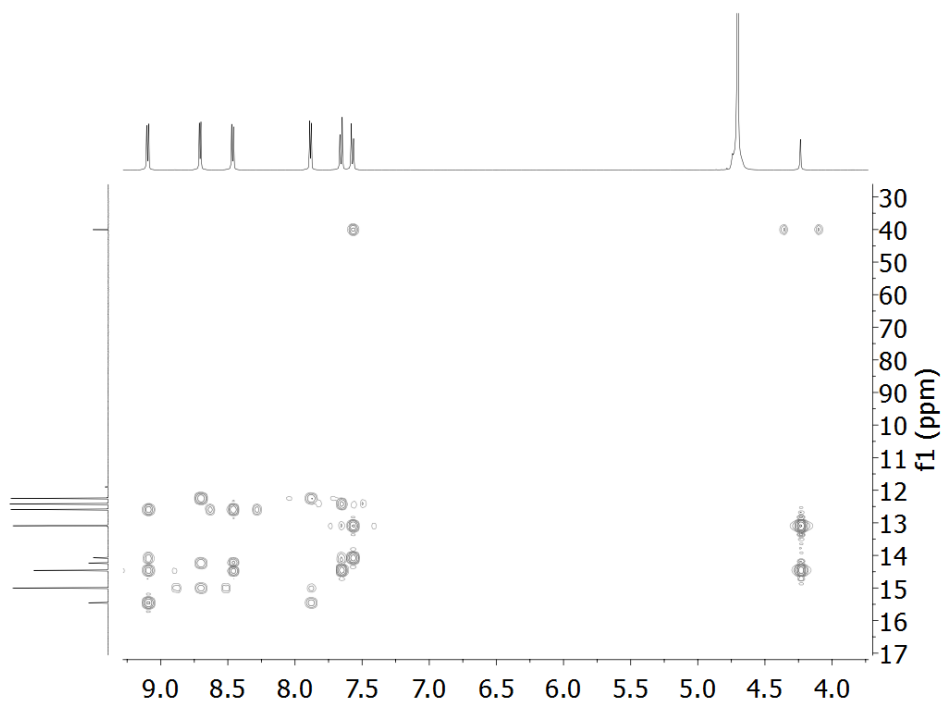


Figura 30: Espectro HMBC L1

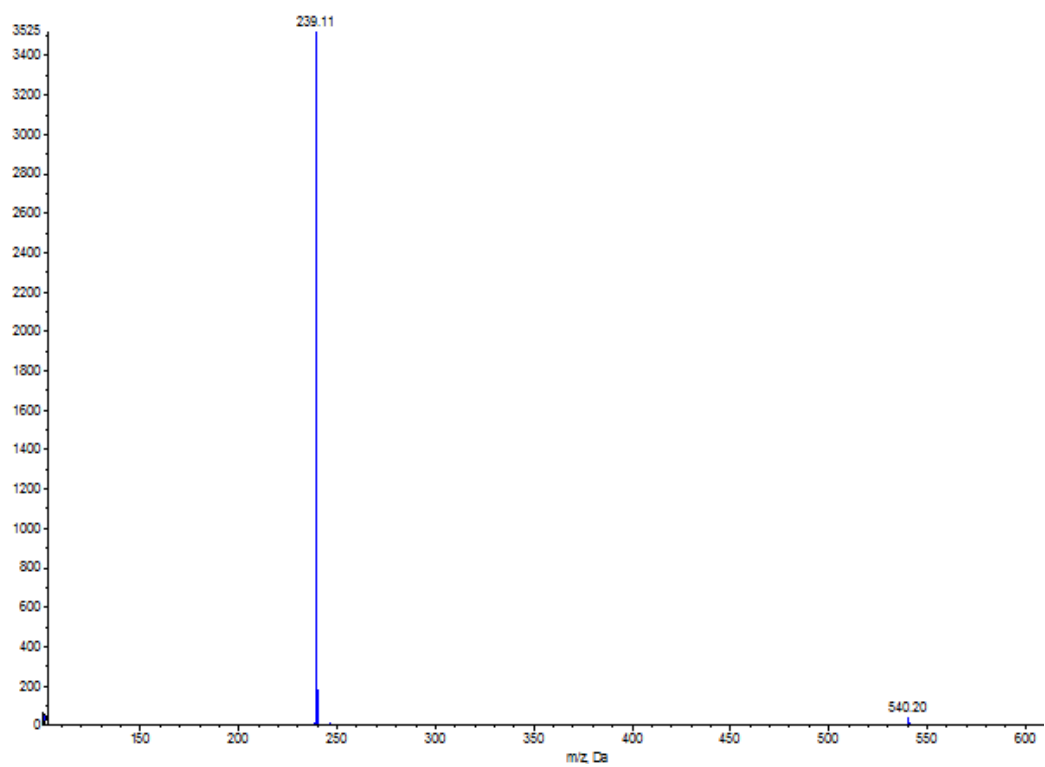


Figura 31: Espectro de masas de **L1**

➤ **Metalociclo M1a**

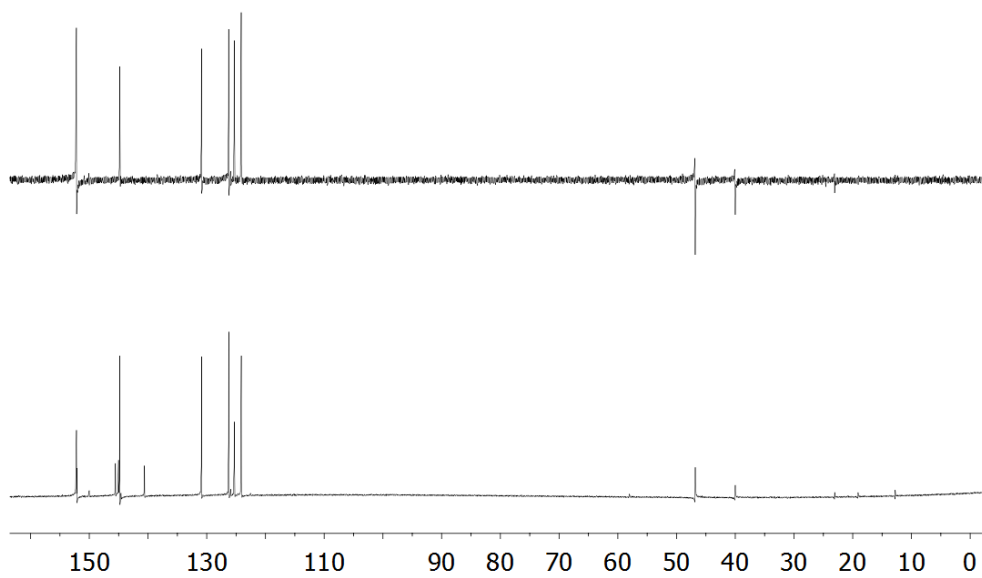


Figura 32: Espectro RMN ^{13}C y DEPT (125 MHz, D_2O) de **M1a**.

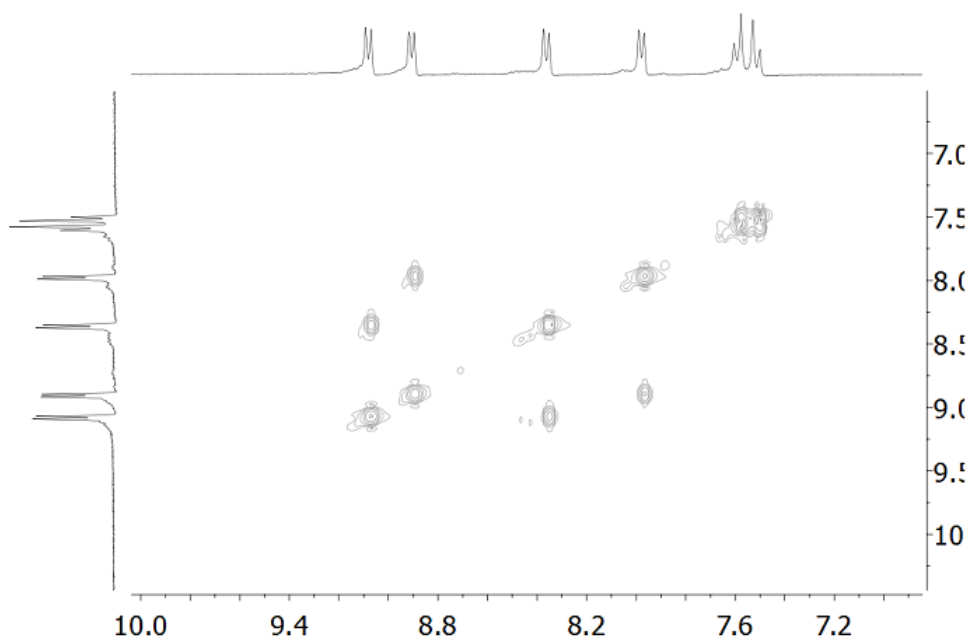


Figura 33: Espectro COSY de **M1a**.

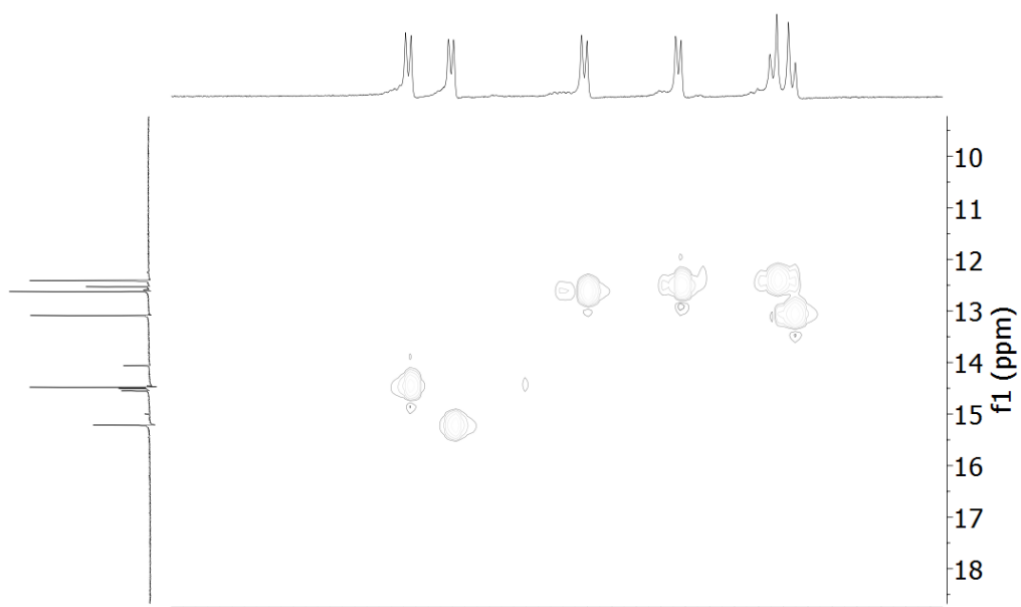


Figura 34: Espectro HSQC de **M1a**.

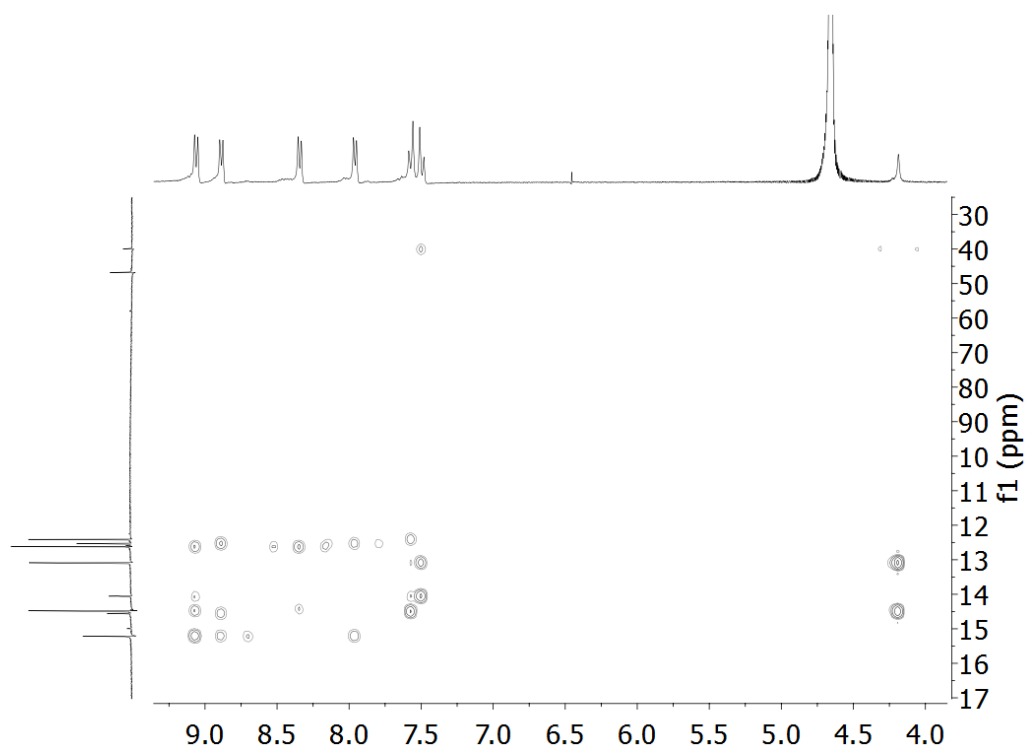


Figura 35: Espectro HMBC **M1a**.

➤ Metalociclo **M1b**

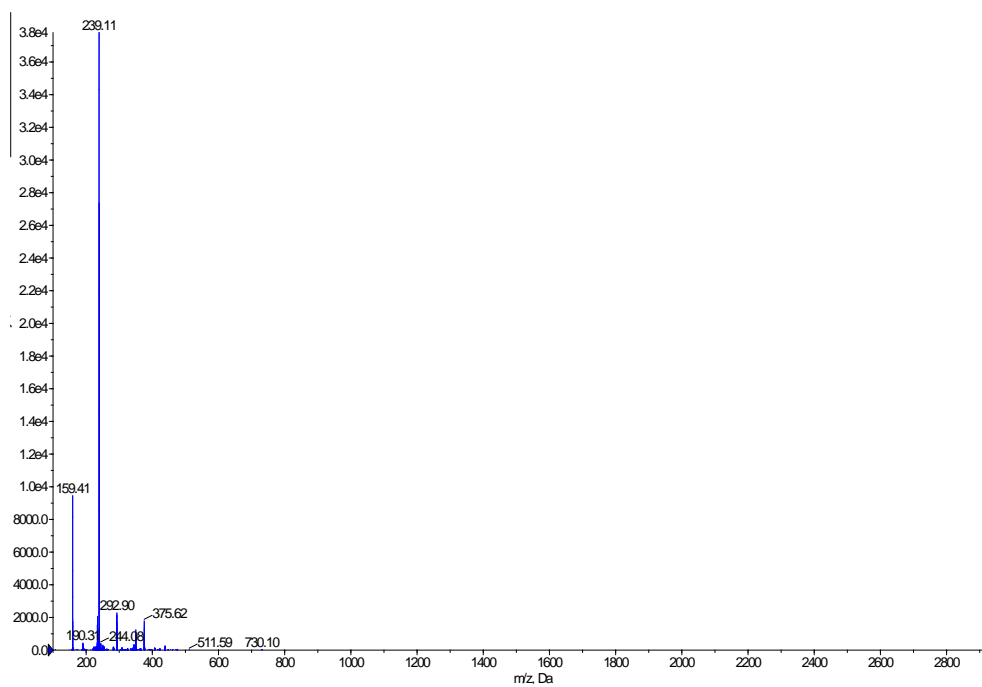


Figura 36: Espectro de masas de **M1b**

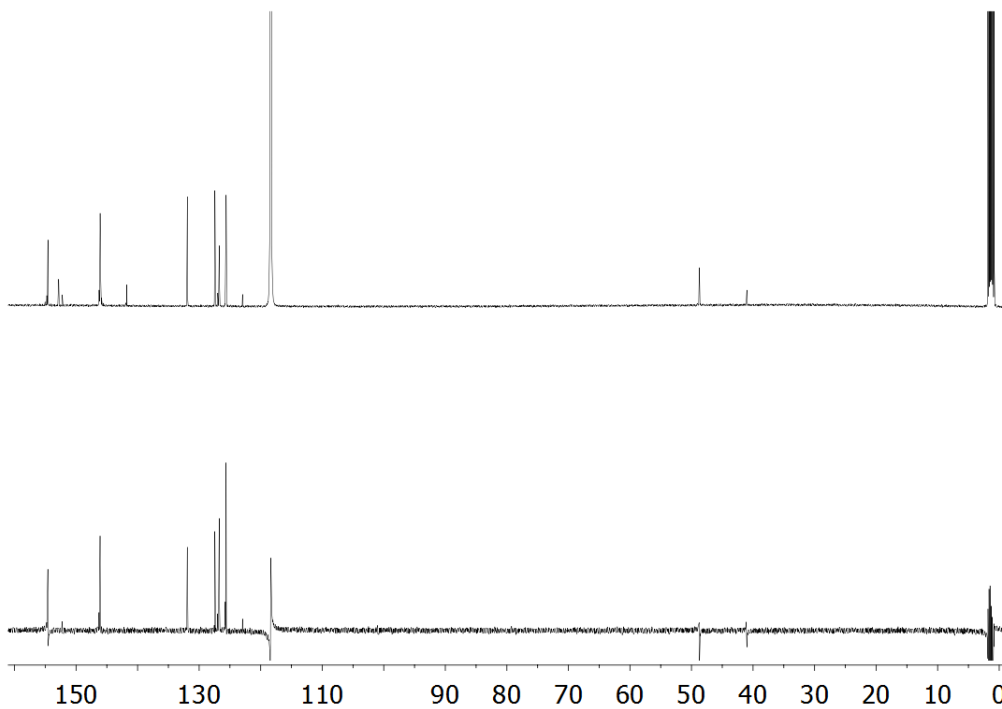


Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O) de **M1b**.

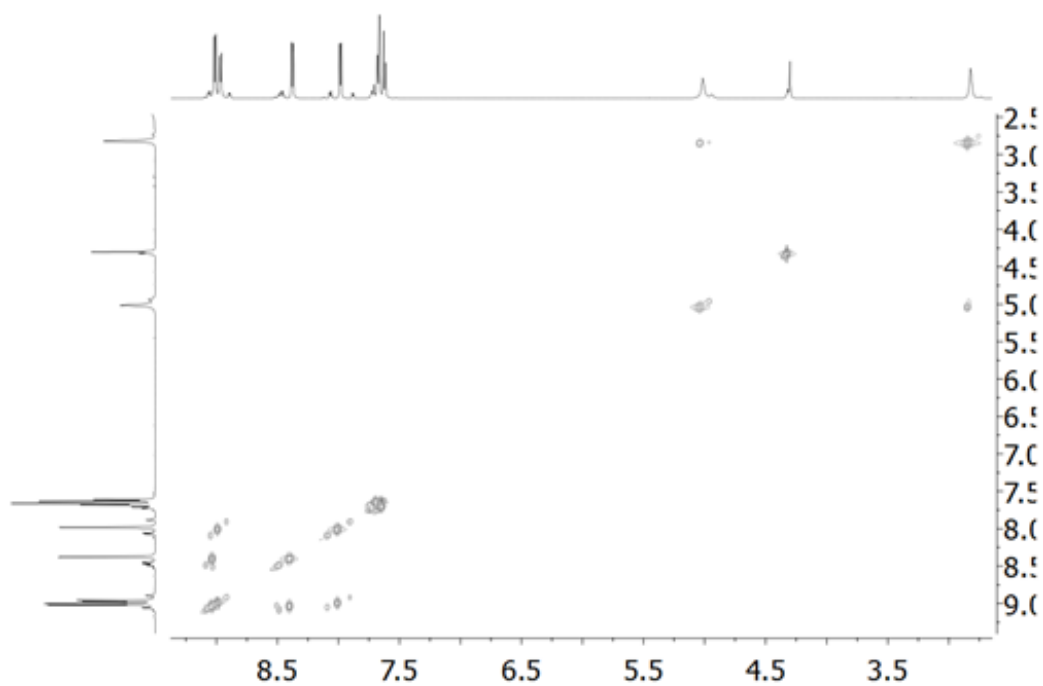


Figura 38: Espectro COSY de **M1b**.