



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

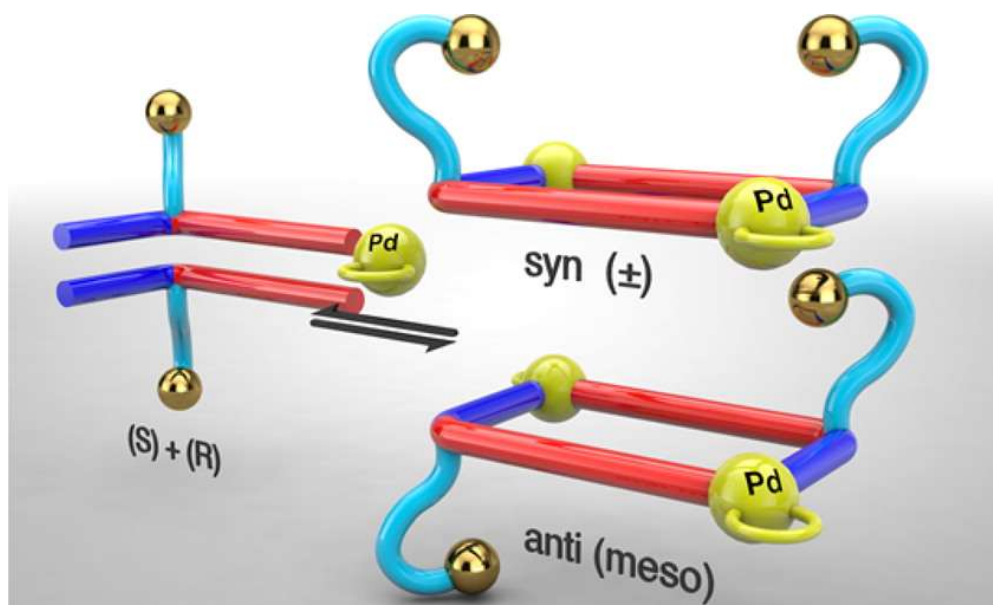
Grado en Química

Memoria del trabajo de fin de grado

Nanocontenedores moleculares funcionalizados

Nanocontenedores moleculares funcionalizados

Functionalized molecular nanocontainers



Director: Marcos Daniel García Romero

SORAYA GALMÁN GRAÍÑO

Curso: 2015 / 2016 – Convocatoria: Julio



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Dr. MARCOS DANIEL GARCÍA ROMERO, Profesor Contratado Doctor, perteneciente al Departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña

INFORMA

Que el trabajo titulado “Nanocontenedores moleculares funcionalizados”, presentado por Dña. SORAYA GALMÁN GRAÍÑO para optar al Grado en Química, ha sido realizado bajo su dirección en los laboratorios del grupo QUIMOLMAT del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA).

AUTORIZA

Su presentación en la Universidade da Coruña.

Y para que así conste firma la presente en A Coruña, a 21 de Julio de 2016.

Fdo. Dr. Marcos D. García Romero

Agradecimientos:

En primer lugar al Dr. Marcos Daniel García Romero, por guiarme y aconsejarme a lo largo de la elaboración de este trabajo, así como por su confianza depositada en mí, su disponibilidad en todo momento, su apoyo y su paciencia (que no fue poca).

Al Dr. Carlos Peinador Veira, por sus recomendaciones y valiosos “cursos exprés”.

A Tamara Rama, por ser mi compañera en este viaje y por facilitarme el camino en estos primeros pasos en el mundo de la investigación.

A Olaya, Eva, Iago y Arturo tanto por su inmejorable acogida al grupo, como por sus pequeños trucos y consejos.

A mis padrinos de promoción, David y Mariajo: por su disponibilidad y preocupación, por su ayuda constante y por hacerme sentir arropada como si fuera uno de sus polluelos. Muchas gracias.

Al profesor Arturo Santaballa, por hacer posible y facilitar mi estancia en Padova.

A mi familia, por enseñarme a no rendirme ante las dificultades y por confiar en mí, incluso en momentos en los que ni yo misma lo hacía.

Por último, a mi más bonita pesadilla; a ti, con esa habilidad tan especial que tienes de desquiciarme quiero repetirte que GRACIAS por enseñarme a no dejar de sonreír, por estar siempre ahí aplaudiendo mis éxitos y levantándote conmigo en mis tropezones.

Gracias a todos.

SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

$\Delta\delta$ variación en el desplazamiento químico	HR MS <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
δ desplazamiento químico	HSQC <i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
% tanto por ciento	Hz hercio
°C grado centígrado	J constante de acoplamiento
[] concentración	kJ kilojulio
¹H RMN Resonancia Magnética Nuclear de protón	M molaridad
¹³C RMN Resonancia Magnética Nuclear de carbono	m multiplete
1D unidimensional	mL mililitro
2D bidimensional	mmol milimol
Å ångström (10^{-10} m)	MS <i>Mass Spectrometry</i>
ADN ácido desoxirribonucleico	m/z relación de masa carga
COSY <i>CO</i> relation <i>Spectroscopy</i>	µL microlitro
CCF cromatografía en capa fina	ppm partes por millón
d doblete	RMN Resonancia Magnética Nuclear
dd doble doblete	s singlete
ESI <i>ElectroSpray Ionization</i>	s_a singlete ancho
g gramo	s_{ap} singlete aparente
HMBC <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>	T temperatura
	t triplete

RESUMEN

En este proyecto de fin de grado se presenta la síntesis de un ligando funcionalizado, así como su posterior autoensamblaje molecular junto a centros metálicos de Pd(II), dando lugar el correspondiente metalociclo.

El tipo de ligando empleado es una sal orgánica derivada de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio. Esta familia de ligandos presenta forma de "L", por lo que conducen al ensamblaje de metalociclos rectangulares. En este trabajo se buscó la funcionalización de uno de los ligandos empleados tradicionalmente por el grupo de investigación, a través de la introducción de un grupo funcional azida, que permite la obtención de metalociclos funcionalizados e incluso la modificación posterior al autoensamblaje.

También se ha estudiado el comportamiento como receptor en medio acuoso del metalociclo, mediante la síntesis de un complejo de inclusión. La formación de estas supramoléculas es resultado del reconocimiento molecular entre el sustrato y la cavidad hidrofóbica del metalociclo, favorecido por el carácter π excedente del sustrato y el carácter π deficiente del metalociclo (acentuado por la *N*-alquilación de los anillos de piridina).

Todos los compuestos preparados han sido caracterizados mediante técnicas de resonancia magnética nuclear.

RESUMO

Neste proxecto de fin de grado preséntase a síntese de ligandos funcionalizados, así como a súa posterior autoensamblaxe molecular xunto a centros metálicos de Pd(II), formando o correspondente metalociclo.

O ligando utilizado é unha sal orgánica derivada de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio. Esta familia de ligandos presenta forma de "L", polo que conducen ao ensamblaxe de metalociclos rectangulares. Neste traballo buscou a funcionalización dun dos ligandos tradicionalmente empregados polo grupo de investigación, a través da introdución dun grupo funcional azida, que permite a obtención de metalociclos funcionalizados e incluso a modificación posterior ao autoensamblaxe.

Tamén se estudou o comportamento como receptor en medio acuoso do metalociclo obtido, mediante a síntese dun complexo de inclusión. A formación destas supramoléculas é resultado do recoñecemento molecular entre o substrato e a cavidade hidrofóbica do metalociclo, favorecido polo carácter π -excedente do substrato e o carácter π -aceptor do metalociclo (acentuado pola *N*-alquilación dos aneis de piridina).

Todos os compostos preparados foron caracterizados mediante técnicas de resonancia magnética nuclear.

ABSTRACT

The aim of this Grade Project is the synthesis of a functionalized ligand as well as its subsequent molecular self-assembly with metal centers of Pd(II), in order to form the corresponding metallocycle.

The ligand used herein is an organic salt derived from *N*-monoalkyl-4,4'-bipyridine. This class of ligands presents an "L-shaped" structure, leading to the self-assembly of rectangular metallocycles. In the present work, the main objective was the functionalization of one of the ligands traditionally used by the research group, by introduction of an azide group, and the further self-assembly of this compound into a metallocycle, in a synthetic process that would potentially allow for the functionalization of the supramolecule pre and post the self-assembly.

It has also been studied the behaviour of the metallocycle as a molecular receptor in aqueous medium. The formation of the host-guest aggregates is the result of molecular recognition between the substrate (π -excedent) and the hydrophobic cavity of the metallocycle (π -deficient).

All the compounds prepared, were characterized by nuclear magnetic resonance.

Índice General

1. Introducción	1
1.1 Química Supramolecular	1
1.1.1 Interacciones electroestáticas	2
1.1.2 Enlace de hidrógeno	3
1.1.3 Interacciones $\pi - \pi$	3
1.1.4 Fuerzas de Van der Waals	5
1.1.5 Efecto hidrofóbico	5
1.2 Química receptor-sustrato	7
1.3 Autoensamblaje Supramolecular	8
1.4 Procesos de autoensamblaje dirigidos por enlaces de coordinación	10
1.5 Estructuras de carácter supramolecular autoensambladas de Pd (II) y ligandos piridínicos	12
1.5.1 Autoensamblaje dirigido por Pd (II)	12
1.5.2 Autoensamblaje de ligandos derivados de <i>N</i> -monoalquil-4,4'-bipiridinio	13
1.6 Aplicaciones de la Química Supramolecular	14
1.6.1 Aplicaciones de los metalociclos	14
2. Objetivos	17
3. Discusión de resultados	21
3.1 Estudio de la síntesis y elucidación estructural de los precursores	22
3.1.1 Precursor funcionalizado (\pm)-SG6	22
3.1.2 Sal activada de 4,4'-bipiridinio	25
3.2 Estudio de la síntesis y elucidación estructural del ligando (\pm)-SG7	26
3.3 Estudio de formación y elucidación estructural del metalociclo M-6NO₃ en medio acuoso	30
3.4 Química receptor-sustrato: complejos de inclusión	36
4. Procedimientos experimentales	43
4.1 Condiciones de trabajo generales en el laboratorio	43
4.2 Formación del precursor funcionalizado	44
4.2.1 Síntesis de (Z)-3-amino-3-(piridin-4-il)acrilato de etilo ((Z)- SG1)	44
4.2.2 Síntesis de (\pm)-propanoato de etil-3-amino-3-(piridin-4-ilo) ((\pm)- SG3)	45
4.2.3 Síntesis de (\pm)-3-amino-3-(piridin-4-il)propan-1-ol ((\pm)- SG4)	46
4.2.4 Síntesis de (\pm)-3-cloro-1-(piridin-4-il)propan-1-amina ((\pm)- SG5)	47
4.2.5 Síntesis de (\pm)-3-azido-1-(piridin-4-il)propan-1-amina (\pm)- SG6)	48
4.3 Formación de cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo (SG2)	49

4.4	Formación del ligando (±)-SG7	50
4.4.1	Síntesis de cloruro de 1-(azido-1-(piridin-4-il)propil)-[4,4'-bipiridin]-1-ol: (±)- SG7·Cl)	50
4.4.2	Cambio de contraión: hexafluorofosfato de 1-(3-azido-1-(piridin-4-il)propil)-[4,4'-bipiridin]-1-ol ((±)- SG7·PF₆).....	51
4.4.3	Síntesis de nitrato de 1-(3-azido-1-(piridin-4-il)propil)-[4,4'-bipiridin]-1-ol ((±)- SG7·NO₃).....	52
4.5	Formación del metalociclo funcionalizado: ensamblaje con Pd(II)	53
4.6	Formación del complejo de inclusión con 2,7-DHN	54
5.	Conclusiones	57
6.	Apéndices	63
	(Z)-SG1.....	63
	(±)-SG3.....	64
	(±)-SG4.....	65
	(±)-SG5.....	66
	(±)-SG6.....	67
	SG2.....	68
	(±)-SG7·Cl.....	69
	(±)-SG7·NO ₃	70
	(±)-SG7·PF ₆	73
	M·6NO ₃ (5 mM)	76
	Complejo de inclusión M·6NO ₃ ⊂2,7-DHN (1:1).....	79

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La Química Supramolecular se puede definir como la disciplina encargada del estudio de sistemas químicos complejos, resultado de la interacción de dos o más subunidades moleculares unidas mediante fuerzas intermoleculares débiles. Esta disciplina está estrechamente ligada al estudio del reconocimiento molecular y el autoensamblaje.

Sus orígenes se remontan a finales del siglo XIX con el modelo *llave-cerradura* postulado por Fisher, pero históricamente no se considera su nacimiento hasta los años 60 con el desarrollo de macrociclos como receptores de cationes metálicos (**Fig. 1**).¹

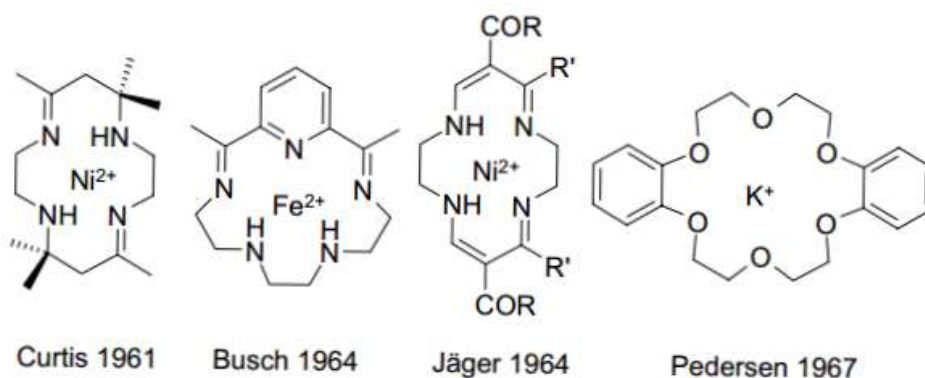


Fig. 1. Ejemplos de ligandos macrocíclicos para la complejación de cationes metálicos.²

Su principal propulsor, el premio nobel francés Jean Marie Lehn, definió la Química Supramolecular como la “química más allá de la molécula”.³ A partir de esta, surgieron nuevas expresiones intentando definir la disciplina como: “química del enlace no covalente”, “química de las interacciones intermoleculares” o “química lego”. De cualquier modo, todas se refieren al estudio de especies que se mantienen unidas por interacciones intermoleculares, de naturaleza reversible, entre dos o más moléculas. Dichas especies son conocidas como “supramoléculas”.⁴

Dentro de la Química Supramolecular, dos de los campos de estudio más importantes, y que se encuentran fuertemente interrelacionados, son: la química *receptor-sustrato* y el *autoensamblaje*. Según la definición establecida, los enlaces que se forman son interacciones intermoleculares (atractivas y repulsivas) que presentan un carácter más débil que las covalentes clásicas, pero que pueden conseguir

¹ Pedersen, C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 7017.

² Steed, J. W., Atwood J. L.; *Supramolecular Chemistry*, Wiley: Chichester, **2009**.

³ Lehn, J.-M., *Supramolecular Chemistry*, VCH: Weinheim, **1995**.

⁴ a) Beer, P. D.; Gale, P. A.; Smith, D. K., *Supramolecular Chemistry*; Oxford, **1999**. b) Peinador, C.; Quintela, J. M.; Blanco, V.; García M. D., *Molecular Self Assembly: Advances and Applications*; Pan Stanford: Singapore, **2012**, Capítulo 11.

uniones muy fuertes si el número de interacciones es suficientemente grande. Este fenómeno es conocido como efecto cooperativo (**Fig. 2**).⁵

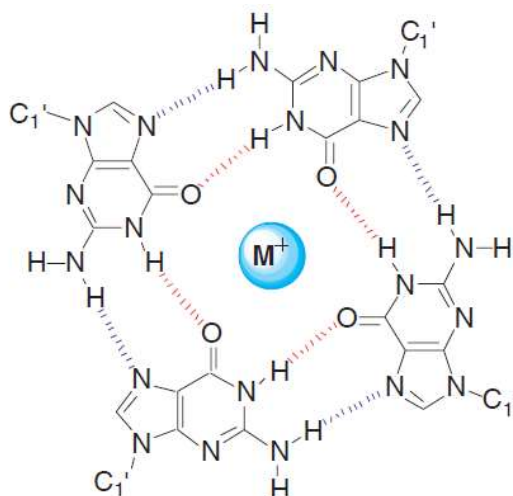


Fig. 2. Asociación por enlaces de hidrógeno de cuatro guaninas con la estabilización adicional por interacción con el catión metálico.⁶

Los distintos tipos de interacciones no covalentes se clasifican teniendo en cuenta su direccionalidad, fuerza, distancia o ángulo de enlace.³ A continuación se hará una breve exposición de algunas de las más importantes.

1.1.1 Interacciones electroestáticas⁷

Las interacciones electroestáticas se basan en la atracción o repulsión coulombiana entre cargas. Se pueden clasificar en: interacciones *ión-ión*, *ión-dipolo* y *dipolo-dipolo*.

El primer grupo es el que presenta mayor fortaleza de enlace llegando a ser equiparable con las fuerzas covalentes, sin embargo, no resultan de gran utilidad puesto que, al tratarse de fuerzas no direccionales, no resulta fácil controlar la estructura final del agregado resultante de la interacción. Además, estas interacciones sólo son relevantes en estado sólido, viéndose claramente mitigadas en disolución por efectos de solvatación.

En cuanto a las interacciones *ión-dipolo* y *dipolo-dipolo*, ambas se caracterizan por ser fuerzas de enlace direccionales. De este modo, el dipolo debe estar perfectamente alineado para así maximizar la intensidad de la interacción.

⁵ Schneider, H.-J.; Yatsimirsky, A., *Principles and methods in supramolecular chemistry*, Wiley: Chichester, 2000.

⁶ Lorente, A., Fernández M., *An. Quím.*, 2008, 104, 280.

⁷ Anslyn, E. V., Dougherty, D.A., *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, USA, 2006, 162.

1.1.2 Enlace de hidrógeno ⁸

El enlace de hidrógeno se considera un tipo especial de interacción dipolo-dipolo, de tal modo que un átomo de hidrógeno unido a un átomo dador **D**, (C, N, O...), es atraído por un dipolo vecino que incluye átomo aceptor **A** (**Fig. 3**).

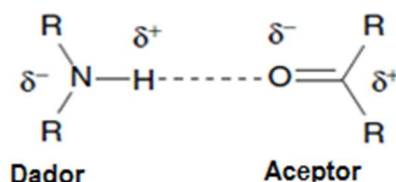


Fig. 3. Grupo carbonilo actuando como aceptor de enlace de hidrógeno de parte de una amina secundaria.⁸

Este tipo de interacción se describe a veces como “*la llave maestra en Química Supramolecular*”,¹ debido a su direccionalidad y su fortaleza de enlace relativamente fuerte. Esta última oscila entre 4 y 120 $\frac{kJ}{mol}$, según el tipo de átomo electronegativo al que está unido el hidrógeno y de la geometría que adopte la interacción.

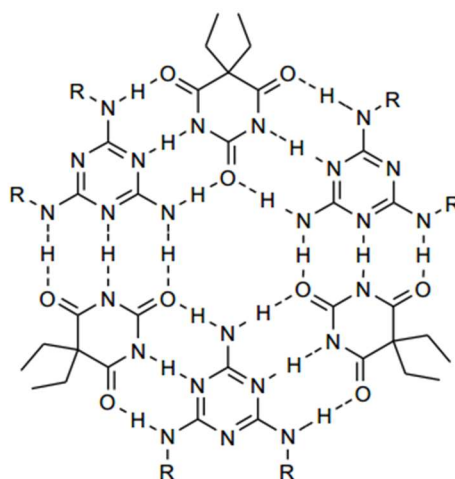


Fig. 4. Formación de “Roseta” reportada por Whitesides y colaboradores, mediante enlaces de hidrógeno.⁹

1.1.3 Interacciones $\pi - \pi$ ¹⁰

También conocidas como interacciones π -Stacking. Se refieren al conjunto de fuerzas no covalentes (direccionales) que tienen lugar entre dos sistemas π , habitualmente entre uno π deficiente y otro π excedente.

⁸ Jeffery, G.A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1997.

⁹ Seto, C.T.; Whitesides, G. M.; J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 916.

¹⁰ Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C.J., J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2001, 651.

Son el resultado de una combinación de fuerzas como por ejemplo: efectos hidrofóbicos, interacciones dipolo inducido-dipolo inducido, fuerzas dipolo-dipolo (en el caso de anillos heteroaromáticos) y transferencia de carga entre un dador y un aceptor de electrones.

Presenta dos disposiciones muy características: *cara-cara* (anillos paralelos) y *lado-cara* (en forma de T) (Fig. 5).

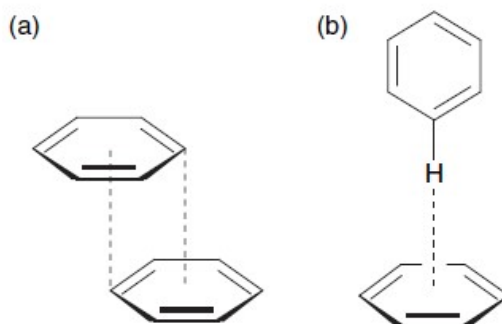


Fig. 5. Los dos tipos de interacciones π - π : a) cara-cara; b) cara-lado.¹⁰

Ambas se explican según el modelo de Sanders y Hunter¹⁰ (Fig. 6), basado en fuerzas electrostáticas y de Van der Waals. En este, se consideran independientes el esqueleto σ y las interacciones π , estando el primero cargado positivamente (como +1) y las últimas cargadas negativamente (como $-\frac{1}{2}$).

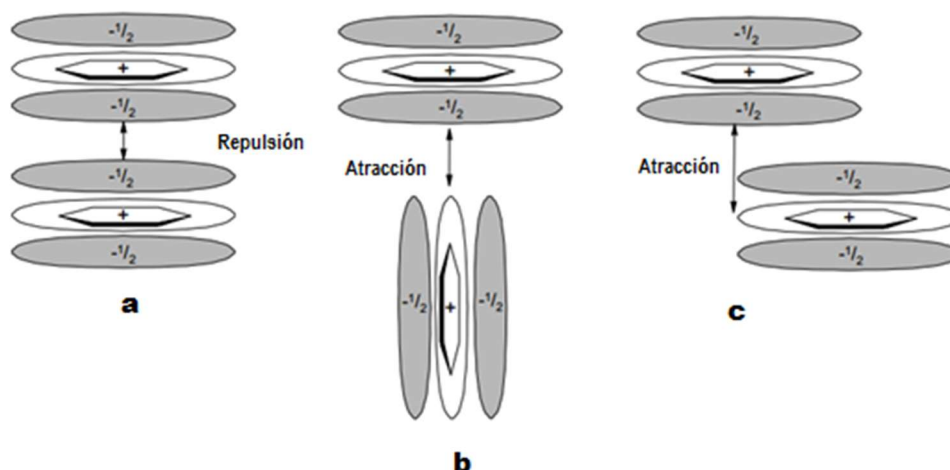


Fig. 6. Tipos de disposiciones entre dos anillos aromáticos que interaccionan y fuerzas atractivas y repulsivas presentes: a) Cara-cara; b) Disposición en "T"; c) Cara-cara con desplazamiento lateral.²

Así, se demuestra que cuando los sistemas están apilados se repelen, pero que, cuando están ligeramente desfasados aparece una interacción atractiva de una nube π con el esqueleto σ de la otra.

En estructuras π deficientes las interacciones *cara-cara* suelen ser más fuertes, puesto que la nube pobre electrónicamente reduce la repulsión entre nubes π próximas. Un caso particular es la interacción

entre sistemas π deficientes – π excedentes, acentuando todavía más esa fortaleza de enlace y con ella la estabilidad global del sistema.

En cuanto a las interacciones con forma de T, se explican como un enlace de hidrógeno débil entre átomos de hidrógeno de un anillo aromático π deficiente con una nube aromática π excedente.

Por último, indicar que estas interacciones entre anillos aromáticos han sido utilizadas en muchas síntesis para la obtención de sistemas huésped-receptor.¹¹

1.1.4 Fuerzas de Van der Waals ¹²

Este tipo de fuerzas tienen lugar entre moléculas neutras y son causadas por la polarización de la nube electrónica de un átomo debido a la proximidad de otro núcleo, provocando así una interacción electrostática débil cuya intensidad disminuye con la distancia.

En cuanto a la fortaleza de enlace, éste depende de la polarizabilidad de la molécula: cuanto más polarizables sean las especies, mayor será la fuerza del enlace.

Son interacciones no direccionales y de baja intensidad, por lo que no son de vital importancia para el diseño de complejos supramoleculares autoensamblados. Sin embargo, contribuyen con otras fuerzas a la estabilización global del complejo (efecto cooperativo).⁵

1.1.5 Efecto hidrofóbico ¹³

El efecto hidrofóbico surge de las interacciones producidas en un medio polar (generalmente agua) para excluir a moléculas no polares, haciendo que estas últimas tiendan a asociarse formando una estructura rígida y favoreciendo su exclusión.

La importancia de este tipo de fuerzas ha sido demostrada en la formación de complejos huésped-receptor. Así, las constantes de asociación de los complejos de inclusión en acetonitrilo y metanol son generalmente mucho menores que en medio acuoso.

Esto se debe a que las moléculas huésped desplazan con facilidad a las moléculas polares del interior de las cavidades hidrofóbicas de los receptores, para así poder establecer interacciones de mayor fortaleza con los sustratos apolares (**Fig. 7**).

¹¹ Claessens, C. G.; Stoddart, J. F., *J. Phys. Org. Chem.*, **1997**, *10*, 254.

¹² a) Atwood, J. L., *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Marcel Dekker: New York, **2004**. b) Schneider, H.-J; *Van der Waals forces*, Marcel Dekker: New York, **2004**.

¹³ Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J., *J. Phys. Chem.*, **2002**, *106*, 521.

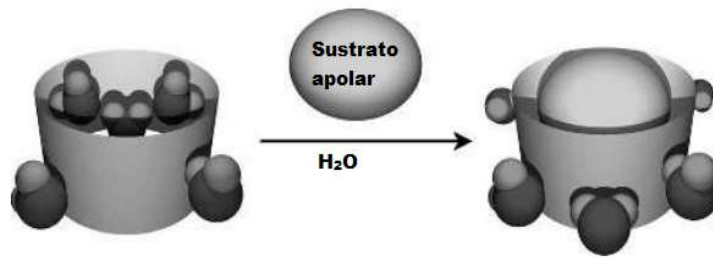


Fig. 7. Sustrato apolar desplaza a moléculas de H₂O de la cavidad hidrofóbica de la molécula que actúa como receptor.

Un aumento favorable de la entropía y de la entalpía del sistema es el resultado obtenido de este tipo de fuerzas: entrópicamente es más favorable la expulsión de moléculas polares de la cavidad y, entálpicamente la energía del sistema disminuye cuando las moléculas de agua son expulsadas de dicha cavidad, para así poder interactuar exclusivamente con el resto de moléculas polares de la disolución (**Fig. 8**).

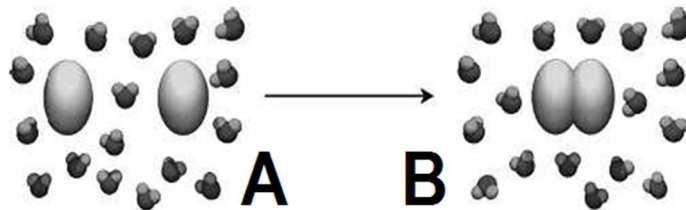


Fig. 8. A) Dos moléculas apolares se introducen en el seno de una disolución acuosa formando cada una un hueco. B) Dicho sistema evoluciona hacia otro de menor energía: la formación de un hueco es más estable que la formación de dos.¹³

1.2 QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO

Como ya se ha mencionado anteriormente, la Química Supramolecular incluye algún tipo de enlace no covalente. El ejemplo más sencillo de un agregado supramolecular es el que corresponde a la unión de dos moléculas, donde la molécula de mayor tamaño (receptor) es capaz de reconocer de manera selectiva y “encerrar” a la más pequeña (sustrato).² Ambas experimentan una fuerza atractiva, por lo que cuando se forma la supramolécula (en este caso conocida como complejo de inclusión) se libera una energía libre de enlace estabilizante (**Fig. 9**).

De acuerdo con el modelo clásico de *llave-cerradura*, la complementariedad es el factor clave en estos procesos: se necesita que receptor y sustrato sean geométrica y electrónicamente complementarios en los sitios de unión, estableciendo así la base del reconocimiento molecular.³

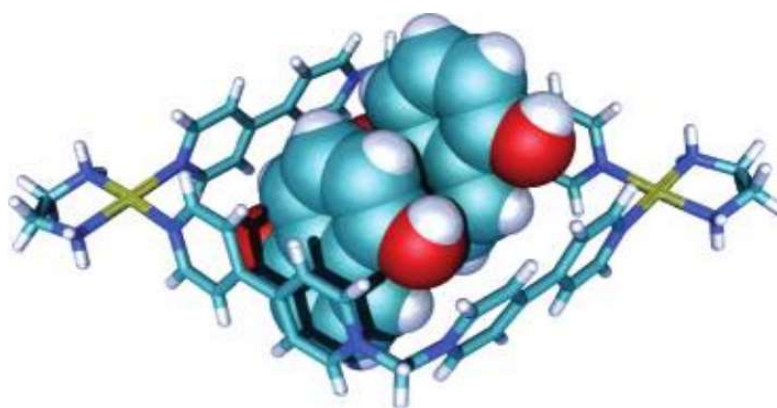


Fig. 9. Estructura de rayos-X de un complejo de inclusión.¹⁴

En este trabajo se han sintetizado metalociclos, que actúan como receptores artificiales, mediante autoensamblaje dirigido por centros metálicos.

¹⁴ Blanco, V.; Chas, M.; Abella, D.; Pía, E.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 409.

1.3 AUTOENSAMBLAJE SUPRAMOLECULAR ¹⁵

El autoensamblaje constituye una herramienta altamente eficaz para la síntesis de estructuras complejas, puesto que implica la autoorganización de varios componentes moleculares sencillos para formar arquitecturas complejas bien definidas bajo estricto control termodinámico (**Fig. 10**).

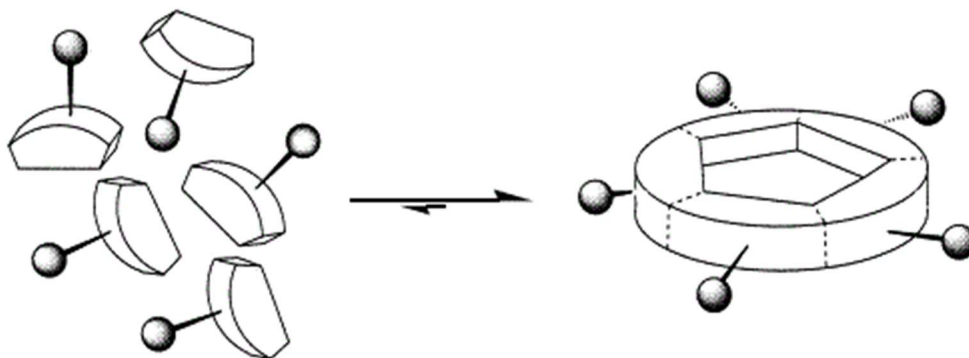


Fig. 10. Esquema de un proceso de autoensamblaje.^{15b}

Fue descrito por primera vez en 1990 por Gibb como “la interacción no covalente de dos o más subunidades moleculares para formar un agregado, cuyas nuevas propiedades y estructura están determinadas por la naturaleza y la posición de sus componentes”.^{15b}

Para que se produzca un proceso de autoensamblaje supramolecular, los *bloques de construcción* deben cumplir una serie de requisitos:

- I. Deben contener toda la información necesaria en cuanto a tamaño, forma y simetría en los puntos de unión para que se produzca el proceso de reconocimiento molecular. Al igual que ocurría en los complejos de inclusión, los componentes moleculares deben ser complementarios entre sí.
- II. Deben asociarse de manera reversible, sin barreras cinéticas.
- III. Deben ser móviles (esta condición se cumple al trabajar con moléculas en disolución).

Estos procesos de autoensamblaje son espontáneos y reversibles, lo que se traduce en la formación del producto más estable según las condiciones de reacción. Así, el autoensamblaje permite el acceso a arquitecturas de grandes dimensiones, muchas veces inaccesibles mediante síntesis covalente tradicional.

El ejemplo más característico de estos sistemas en la naturaleza lo encontramos en la doble hélice de ADN,¹⁶ en la cuál, dos hebras de ácidos desoxirribonucleicos complementarias se reconocen y se enlazan mediante interacciones de hidrógeno y π - π , para formar el producto ensamblado termodinámicamente más estable (**Fig. 11**).

¹⁵ a) Gibb, C. L. D.; Gibb, B.C., *Journal of Supramolecular Chemistry*, **2001**, *1*, 39. b) Tecilla, P.; Dixon, R. P.; Slobodkin, G.; Alavi, D. S.; Waldeck, D. H.; Hamilton, A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9408.

¹⁶ Watson J. D.; Crick F. H.; *Nature*, **1953**, *171*, 737.

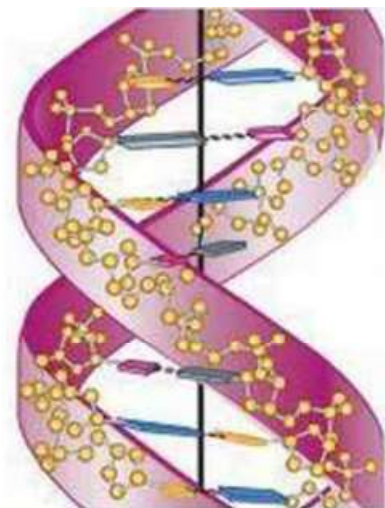


Fig. 11. Conformación de ADN-B, presente en condiciones acuosas de baja concentración salina.¹⁷

Como vemos, los procesos de autoensamblaje son una herramienta esencial tanto para la síntesis de sistemas biológicos como para comprender el funcionamiento de los mismos. Las principales ventajas que ofrece en este campo son aplicables al resto de la Química Supramolecular:

- I. Economía en la información: puesto que a partir de subunidades repetidas puedes formar la supramolécula partiendo de menos información.
- II. Síntesis más eficientes.
- III. Gracias a la reversibilidad del proceso y al uso de enlaces relativamente débiles permite rechazar y corregir estructuras defectuosas, autorreparándose y de este modo llevar, única y exclusivamente, a la formación del producto más estable (siempre que las condiciones del medio se mantengan constantes).

Se clasifican según el tipo de interacciones empleadas en la estrategia sintética.

¹⁷ Klug W. S.; Cummings M. R.; Spencer C. A., *Conceptos de Genética*, Pearson: Madrid, 2006.

1.4 PROCESOS DE AUTOENSAMBLAJE DIRIGIDOS POR ENLACES DE COORDINACIÓN

Las interacciones metal-ligando son de las más usadas en los procesos sintéticos de autoensamblaje, puesto que permiten la obtención de arquitecturas de gran tamaño bien definidas. Esto es gracias a la alta direccionalidad del enlace y el carácter predecible de la esfera de coordinación del metal-ligando.

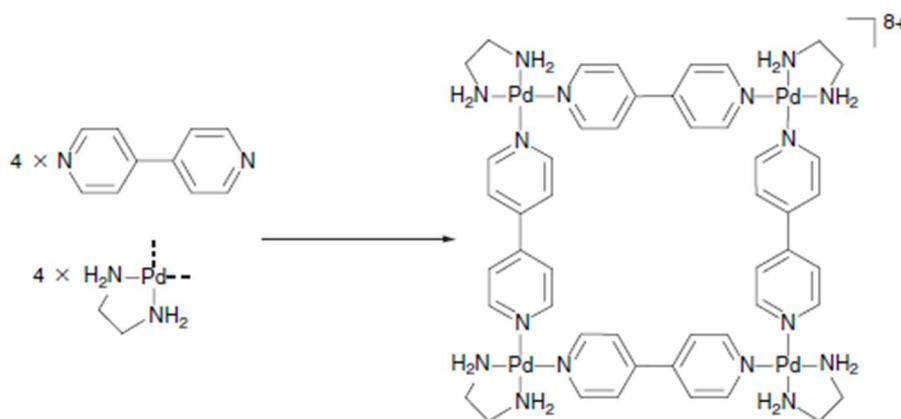


Fig. 12. Ejemplo del cuadrado supramolecular desarrollado por Fujita en los años 90.¹⁸

Las principales ventajas a destacar son:

- I. Los iones metálicos forman complejos con diferentes números de coordinación y presentan diferentes geometrías dependiendo del tamaño, carga y estructura electrónica del catión metálico central. Como resultado, provoca que las interacciones con los ligandos orgánicos sean muy direccionales, permitiendo así el control de la geometría de la supramolécula resultante.
- II. Presentan una fortaleza de enlace elevada desde el punto de vista termodinámico (su energía de enlace se encuentra entre el de las interacciones intermoleculares débiles y el enlace covalente), sin embargo, presenta diferentes grados de labilidad cinética según el tipo de enlace metal-ligando. Debido a las limitaciones impuestas por cada centro metálico y ligando, los metalociclos formados son rígidos, lo que produce una elevada pre-organización y conlleva a una mayor estabilidad del complejo.
- III. Según el centro metálico utilizado, el producto final presentará propiedades específicas del complejo de coordinación (electrónicas, redox, magnéticas...). Asimismo, también la elección del ligando permite modular las propiedades de las supramoléculas.

Por otro lado, es necesario trabajar con ligandos que posean sitios de enlace que permitan el reconocimiento y la unión a centros metálicos.

Los metalociclos resultantes son de especial interés por generar cavidades de dimensiones adecuadas para la complejación de sustratos, por lo que desde la síntesis de los primeros metalociclos (obra de

¹⁸ Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5645.

Verdake y colaboradores)¹⁹ se han preparado una gran variedad de diferentes formas y tamaños como rectángulos, triángulos o cubos.

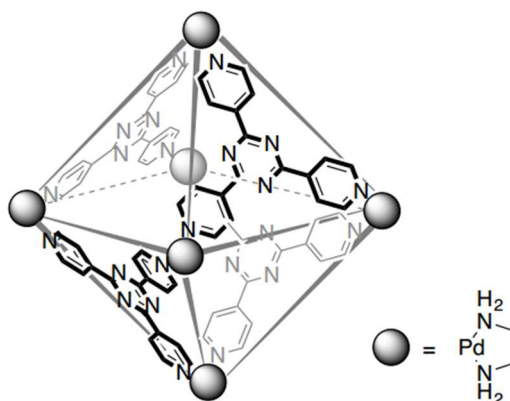


Fig. 13. Ejemplo de metalocaja octaédrica sintetizada por el grupo de investigación QUIMOLMAT.

Es habitual sintetizar complejos de coordinación a partir de metales como Pd (II) y Pt (II) tetracoordinados que muestran una geometría planocuadrada;³ creando así ángulos de enlace de 90° con dichos ligandos orgánicos lineales, que la química orgánica tradicional no es capaz de formar.

Estos metalociclos autoensamblados mediante enlaces de coordinación actúan como excelentes receptores moleculares. Para ello, se busca la síntesis de los metalociclos que presenten unidades π -aceptoras, permitiendo así el reconocimiento de sustratos aromáticos con propiedades π -dadoras, gracias al establecimiento de interacciones π - π (**Fig. 5**).

¹⁹ Stricklen P.M.; Volcko E.J.; Verkade J.G., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2494.

1.5 ESTRUCTURAS DE CARÁCTER SUPRAMOLECULAR AUTOENSAMBLADAS DE Pd (II) Y LIGANDOS PIRIDÍNICOS

La utilización de compuestos de coordinación derivados de Pd (II) y Pt (II) y ligandos nitrogenados presenta una gran importancia en la síntesis de metalociclos. Este trabajo se centrará en el estudio de metalociclos de Pd (II).

El tipo de complejo más utilizado de Pd (II) es el que presenta dos posiciones de coordinación *cis*-bloqueadas (como por ejemplo un grupo quelante), dejando así las otras dos posiciones en *cis*-libres para ligandos poco coordinantes (ligandos débiles como nitratos o triflato) que se puedan desplazar fácilmente con ligandos electrónicamente ricos.

1.5.1 Autoensamblaje dirigido por Pd (II)

El paladio (junto al níquel y al platino) se encuentra en el grupo 10 de la tabla periódica con 8 electrones en los orbitales d de valencia. En el estado de oxidación +2 suelen dar complejos muy estables en aire y en disolución acuosa, además, presentan un carácter marcado por la geometría plano cuadrada (a excepción del níquel).

La teoría de orbitales moleculares (TOM), aplicada a compuestos de coordinación con geometría planocuadrada y cuatro ligandos, prevé el diagrama de la **Fig. 14**:

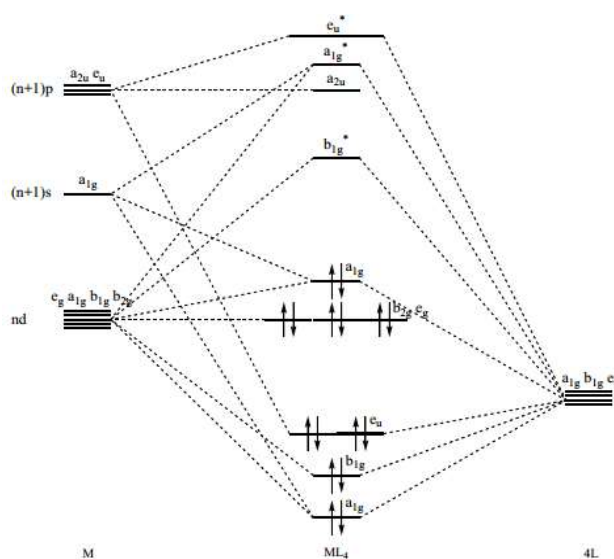


Fig. 14. TOM para complejos planocuadrados simplificado (se obvian las interacciones π).

La diferencia de energía entre los orbitales ocupados (siendo los cuatro de menor energía de carácter enlazante, los tres siguientes de no enlace y el último ligeramente antienlazante a_{1g}) y el primer orbital desocupado b_{1g}^* (de carácter antienlazante) aumenta significativamente al descender en el grupo, lo que explica que el Pt (II) sea el que presente el carácter más inerte y que el Ni (II) sea demasiado lábil para que resulte de utilidad en este contexto.

1.5.2 Autoensamblaje de ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio ^{4b}

Los ligandos derivados de la 4,4'-bipiridina no presentan un carácter π -aceptor excesivo, limitando así su participación en las interacciones π -Stacking para la formación de complejos de inclusión (actuando como sustrato moléculas con estructuras aromáticas). Por ello, se prefiere la *N*-alquilación de un anillo de piridina (bajo control cinético)^{4b} para así poder utilizar un ligando basado en la *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio. De esta manera, asegura el carácter π deficiente del metalociclo final, mientras que a su vez, permite mantener el carácter bidentando por el cuál los otros dos nitrógenos continúan libres para su coordinación con el centro metálico (**Fig. 15**).

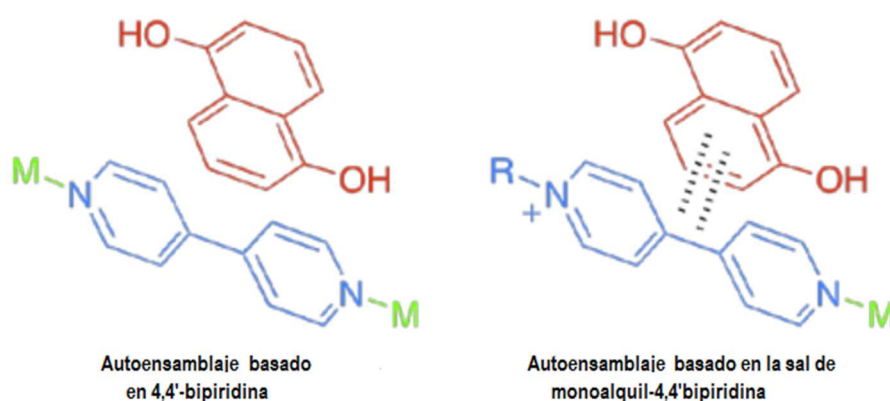


Fig. 15. Comparación de reconocimiento molecular entre 4,4'-bipiridina y uno de sus derivados.^{4b}

A mayores de estos requerimientos, el metalociclo sintetizado en este trabajo presentará una cavidad de aproximadamente 7.0 Å de largo, permitiendo de esta manera maximizar las interacciones π - π (**Fig. 16**).

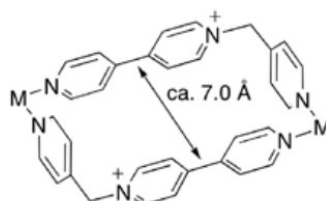


Fig. 16. Ejemplo de metalociclo rectangular derivado de la 4,4'-bipiridina (modelo 2x1).^{4b}

1.6 APLICACIONES DE LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

En las últimas décadas se ha experimentado en la Química Supramolecular un gran desarrollo debido, en parte, a su carácter multidisciplinar (atrayendo tanto a químicos, como a físicos, biólogos, etc) y a la amplia variedad de aplicaciones en base a este.

Hay muchos ejemplos como pueden ser: creación de nuevos sensores (las supramoléculas son capaces de interaccionar con un determinado analito generando una respuesta óptica), síntesis de nuevos tipos de materiales, química verde (como puede ser la extracción del medio acuoso de compuestos contaminantes como lo son la familia de HAPs), catálisis (pueden acelerar reacciones imitando la actuación de las enzimas en sistemas biológicos) o siendo la base de nuevos medicamentos (los farmacóforos, refiriéndose a estos como el fragmento estructural de los medicamentos que interaccionan con la diana farmacológica generando una respuesta biológica a nivel molecular, necesitan interaccionar con dianas específicas que deben reconocer...).

1.6.1 Aplicaciones de los metalociclos

Como se ha comentado en el **apartado 1.6**, la principal impulsora de la Química Supramolecular es la gran variedad de aplicaciones que se están desarrollando en torno a esta, incentivada por su síntesis sencilla mediante autoensamblaje.

La mayor parte de las estructuras autoensambladas descritas en la bibliografía son estructuras supramoleculares no funcionalizadas y, dado el interés de diseñar nuevas estructuras con ciertas propiedades, se busca aumentar la funcionalidad de estas añadiendo nuevos sustituyentes (tanto antes como después del autoensamblaje del metalociclo).²⁰

Dos de las opciones que se presenta para lograrlo son:

-Al insertar en los macrociclos convencionales (totalmente orgánicos) metales de transición, estas supramoléculas se vuelven más sensibles a estímulos fotoquímicos y electroquímicos.

-La incorporación de componentes orgánicos con ciertas propiedades fisicoquímicas al ligando, o incluso coordinados al metal, permite interactuar dando lugar a un mayor nivel de funcionalización.²¹

Un ejemplo sería el metalociclo *exo*-funcionalizado sintetizado en este trabajo: la adición de la cadena funcionalizada permite, entre otras, una mejora en los procesos de reconocimiento molecular. A mayores de las propiedades intrínsecas del nuevo componente añadido, también permite la introducción de la actividad óptica en el metalociclo gracias a la formación de un carbono quiral.

²⁰ Rama, T.; Alvariño, C.; Domarco, O.; Platas-Iglesias, C.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M., *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, 2290.

²¹ Würthner, F.; You, C.-C.; Saha-Möller, C. R., *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 133.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

La síntesis de nuevos receptores moleculares mediante autoensamblaje es una de las líneas de estudio del grupo de investigación QUIMOLMAT. Esta herramienta resulta de gran utilidad sintética, puesto que permite la preparación de estructuras complejas de gran tamaño difícilmente obtenibles mediante la química covalente clásica, basada en la formación de enlaces covalentes bajo control cinético.

Gran parte del trabajo realizado por el grupo, se basa en obtención de metalociclos mediante autoensamblaje de ligandos derivados de sales de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio con centros metálicos de Pd(II) y Pt(II). A la vista de nuevos campos de aplicación emergentes, se busca la funcionalización de dichos metalociclos para poder modular sus propiedades y ampliar así sus aplicaciones.

Así, los objetivos de este trabajo de fin de grado han sido:

- I. Obtención y caracterización estructural del precursor (\pm)-3-azido-1-(piridin-4-il)propan-1-amina ((\pm)-**SG6**) mediante una serie de reacciones consecutivas partiendo de 4-cianopiridina comercial.

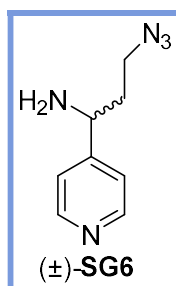


Fig. 17. Precursor (\pm)-SG6.

- II. Síntesis y caracterización estructural del ligando funcionalizado nitrato de 1-(3-azido-1-(piridin-4-il)propil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo ((\pm)-**SG7**·NO₃), a partir de la reacción de Zincke entre (\pm)-**SG6** y cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo.

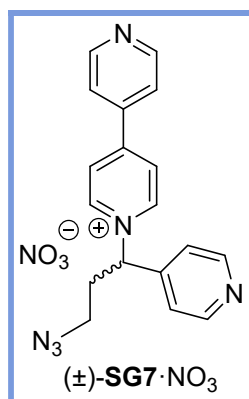


Fig. 18. Ligando funcionalizado (\pm)-SG7·NO₃.

- III. Obtención y caracterización estructural del metalociclo $M \cdot 6NO_3$ mediante autoensamblaje del ligando $(\pm)\text{-SG7} \cdot NO_3$ dirigido por un centro metálico de Pd(II).

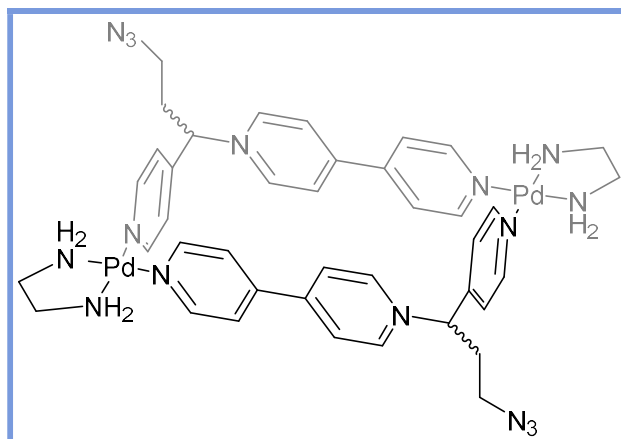


Fig. 19. Metalociclo $M \cdot 6NO_3$.

- IV. Síntesis del complejo de inclusión del metalociclo $M \cdot 6NO_3$ con 2,7-dihidroxinaftaleno (2,7-DHN).

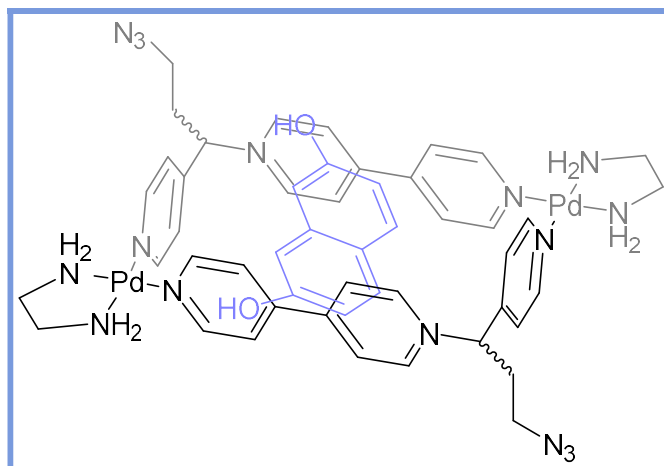


Fig. 20. Complejo de inclusión $M \cdot 6NO_3 \subset 2,7\text{-DHN}$.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

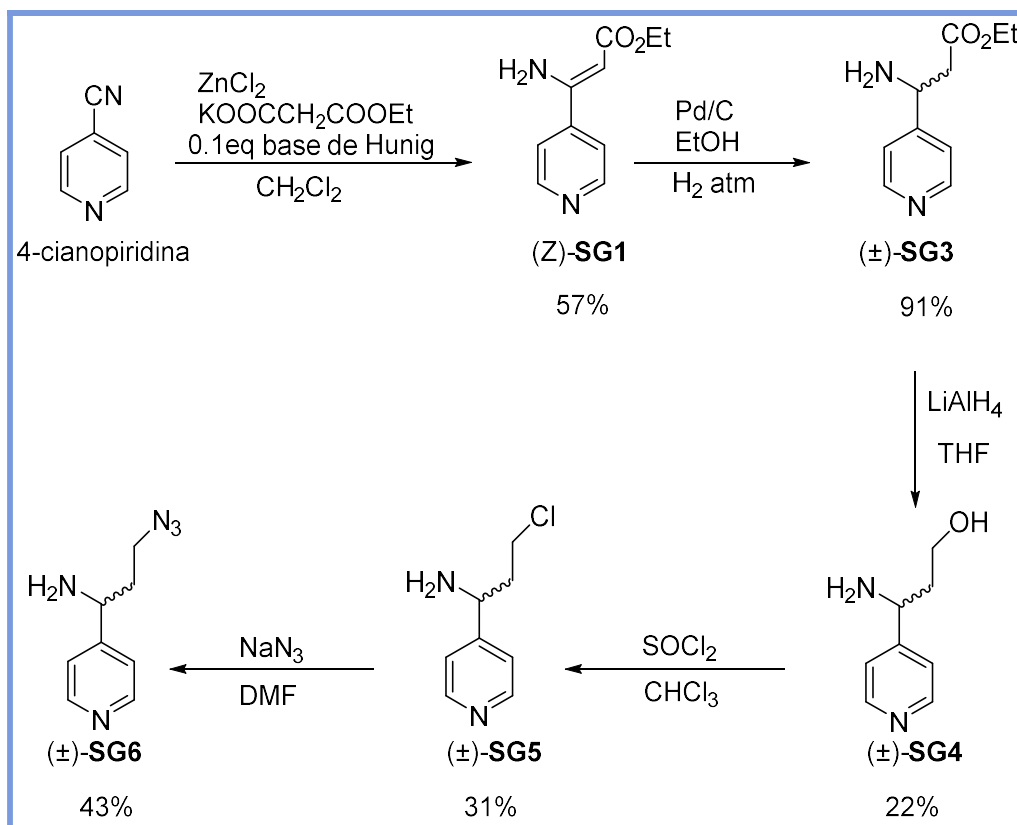
Según lo establecido en los objetivos, la discusión de resultados de este proyecto se dividirá en los siguientes bloques:

- I. Estudio de la síntesis y caracterización de los precursores del ligando (\pm)-**SG7**·NO₃.
- II. Estudio de la síntesis y caracterización del ligando (\pm)-**SG7**·NO₃.
- III. Estudio de la obtención y caracterización del metalociclo **M**·6NO₃ en medio acuoso mediante autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II).
- IV. Estudio de la capacidad del metalociclo **M**·6NO₃ como receptor molecular de sustratos aromáticos.

3.1 ESTUDIO DE LA SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS PRECURSORES

3.1.1 Precursor funcionalizado (\pm)-SG6²⁰

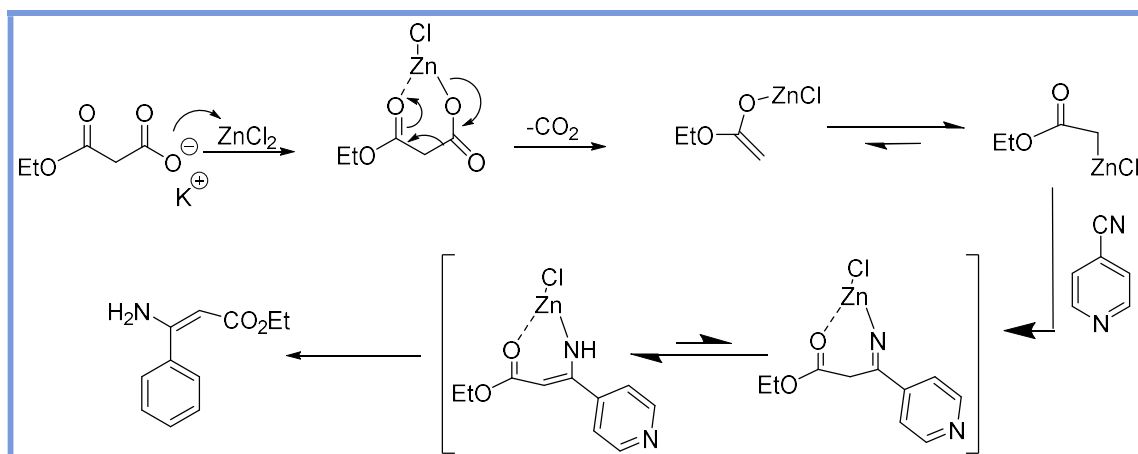
A partir del producto comercial 4-cianopiridina, se ha preparado un precursor lineal funcionalizado ((\pm)-SG6), mediante la siguiente serie de reacciones:



Esquema 1. Esquema de reacciones encadenadas para la obtención de (\pm)-SG6.

El primer producto de la secuencia, (Z)-SG1, fue preparado a través una reacción de Blaise descarboxilativa.²² La síntesis de Blaise se empezó a utilizar en síntesis orgánica hace un siglo como reacción clave para la formación de β -cetoésteres y β -aminoacrilatos a través del reactivo de Reformatsky. En este trabajo se sintetizó un β -aminoacrilato a partir de un compuesto de nitrilo que reacciona con malonato de etilo potásico formando un β -aminoacrilato. Esta reacción se ve muy favorecida por la formación de un enolato muy estable de Zn y, una vez formado este, se produce la adición nucleófila como se muestra en el **Esquema 2**:

²² Lee, J. H.; Choi, B. S., Chang J. H., Lee, H. B., Yoon, J.-Y., J. Org. Chem., **2007**, 72, 10261.



Esquema 2. Mecanismo de formación de (Z)-SG1 mediante reacción de Blaise.

La reacción se debe realizar bajo condiciones de atmósfera inerte para evitar que la presencia de agua interfiera, disminuyendo la velocidad de reacción. En la elaboración se realizan lavados con una disolución saturada de NH_4Cl para eliminar restos de sales y el crudo de reacción se purifica en columna a presión para eliminar los restos de la *N,N*-diisopropiletilamina.

En segundo lugar, sobre la enamina obtenida, se realiza una reducción catalizada por Pd/C (5%) bajo atmósfera de H_2 . Una vez finalizada la reacción (monitorizada por CCF), el crudo de reacción es filtrado para eliminar el catalizador, obteniéndose el aminoéster ((±)-SG3) puro con un buen rendimiento.

La siguiente etapa es la reducción del grupo éster al correspondiente aminoalcohol por tratamiento con LiAlH_4 . La reacción se debe llevar a cabo bajo condiciones estrictas de atmósfera inerte, para evitar la descomposición del reductor. En mi caso particular, esta reacción presenta un rendimiento muy bajo, quedando restos del material de partida ((±)-SG3) sin reaccionar que se deben eliminar en su elaboración: la mezcla de reacción se *quenchea* para eliminar el exceso de LiAlH_4 con hielo y THF, precipitando diferentes hidróxidos de litio y aluminio (este proceso se debe realizar a 0°C puesto que se trata de una reacción muy exotérmica). La mayor parte de los hidróxidos se eliminan mediante filtración; el filtrado obtenido se somete a una cromatografía en columna en la que los hidróxidos restantes quedan retenidos en el gel de sílice y además se consigue eliminar el exceso de ((±)-SG3).

El aminoalcohol obtenido ((±)-SG4) en presencia de SOCl_2 , da lugar a la formación del cloruro ((±)-SG5). La reacción se lleva a cabo en un baño de agua-hielo, puesto que es una reacción muy exotérmica. Previa a la elaboración se debe neutralizar el medio de reacción debido a la formación de ácido clorhídrico como subproducto según la reacción: $\text{H}_2\text{O} + \text{SOCl}_2 \rightarrow 2 \text{HCl} + \text{SO}_2$.

A continuación, se llevó a cabo una sustitución nucleófila en la que se intercambiaba un grupo cloruro por un grupo azida, para finalmente obtener la aminoazida ((±)-SG6). Cabe destacar que es la única reacción en la que no se distingue mediante capa fina si quedan restos del reactivo inicial, puesto que ((±)-SG5) y ((±)-SG6) presentan el mismo tiempo de retención (las CCF fueron realizadas en diferentes mezclas de metanol/acetato).

Todos los compuestos fueron caracterizados por espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear, confirmando las estructuras propuestas sin interferencias de subproductos o restos de reactivos. (Véase **apartado 6**).

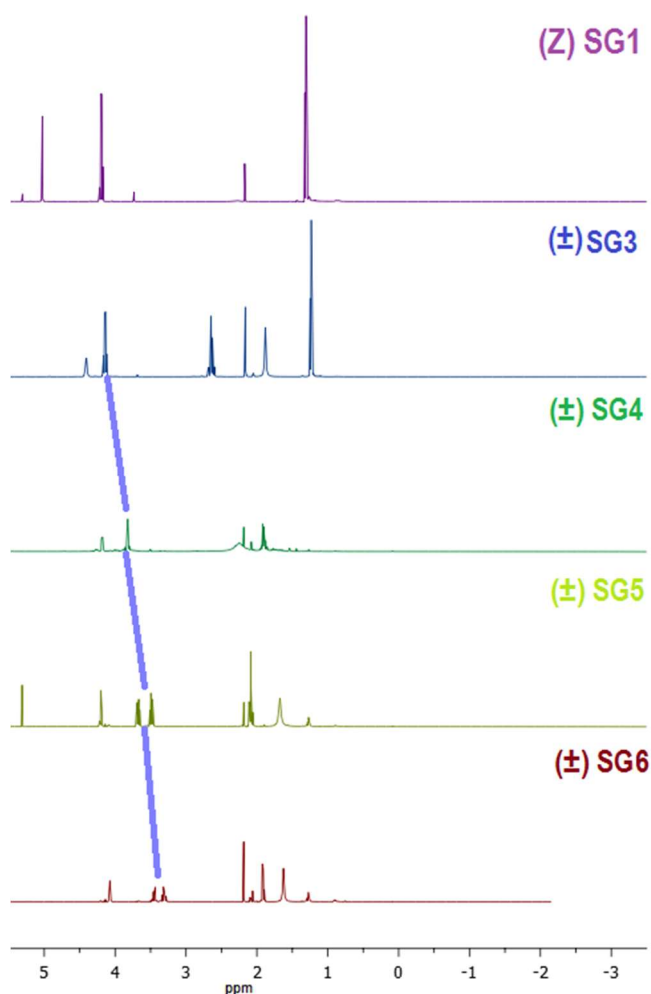
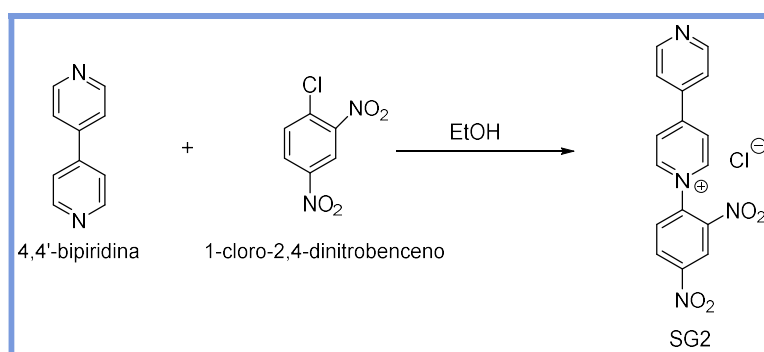


Fig. 21. Espectros parciales de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) de (Z)-SG1, (±)-SG3, (±)-SG4, (±)-SG5, (±)-SG6.

Cabe destacar que a partir de la reacción de reducción del doble enlace, donde los dos carbonos que lo forman cambian su hibridación de sp² a sp³ apareciendo un carbono quiral; este hecho puede provocar el desdoblamiento diferente al esperado en los grupos CH₂ contiguos que se convierten en diasterotópicos.

La adición de estos grupos funcionales es lo que permite la funcionalización *exo*- del futuro metalociclo, dotándolo potencialmente de nuevos centros de reconocimiento molecular en el correspondiente receptor. Esta modulación de la supramolécula objetivo se realiza antes del autoensamblaje en el caso del metalociclo sintetizado en este trabajo, pero también se podría continuar modificando una vez formada la superestructura mediante reacciones conocidas como *reacciones de Huisgen* entre azidas y alquinos.

3.1.2 Sal activada de 4,4'-bipiridinio



Esquema 3. Síntesis de la sal de Zincke.

La sal de Zincke (o sal de 4,4'-bipiridinio) se forma a partir de los reactivos comerciales 4,4'-bipiridina y 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática (S_NAr).²³ Esta reacción es muy favorable, por el ataque nucleófilo al anillo fenilénico activado por la presencia de grupos muy desactivantes ($-\text{NO}_2$) en posiciones *orto* y *para* respecto a un grupo saliente ($-\text{Cl}$), que se verá desplazado por un buen nucleófilo (4,4'-bipiridina). La caracterización de esta sal **SG2** se lleva a cabo mediante resonancia magnética nuclear, coincidiendo los datos espectroscópicos con los anteriormente descritos. Así, en el espectro de ^1H RMN (véase **Fig. 22**) se distinguen perfectamente los cuatro dobletes aromáticos correspondientes a bipiridina y las otras tres señales, un singlete y dos dobletes, correspondientes al anillo bencílico unido a esta. Destacan las dos señales con desplazamientos más elevados (9.34 ppm y 9.19 ppm), correspondientes a los H en α a ambos grupos $-\text{NO}_2$ y $-\text{N}^+$ respectivamente. Estos dos grupos disminuyen considerablemente la densidad electrónica sobre los CH analizados, desapantallándolos.

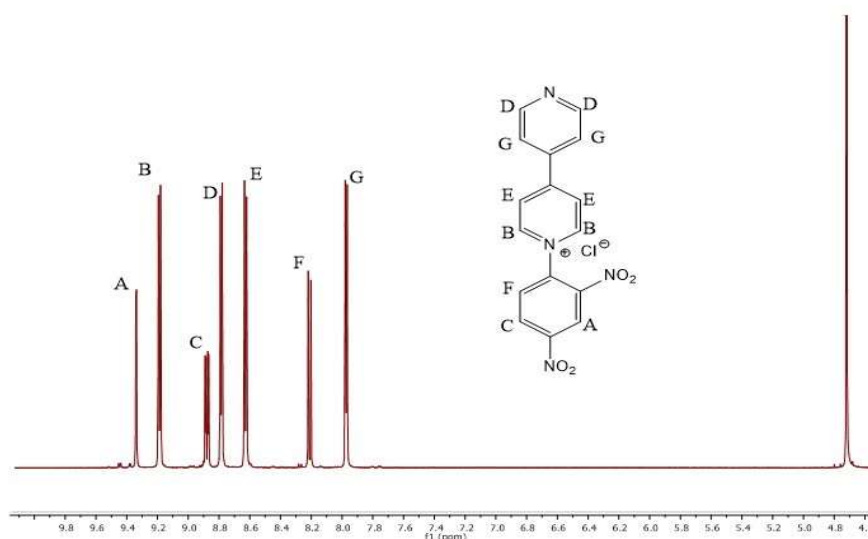
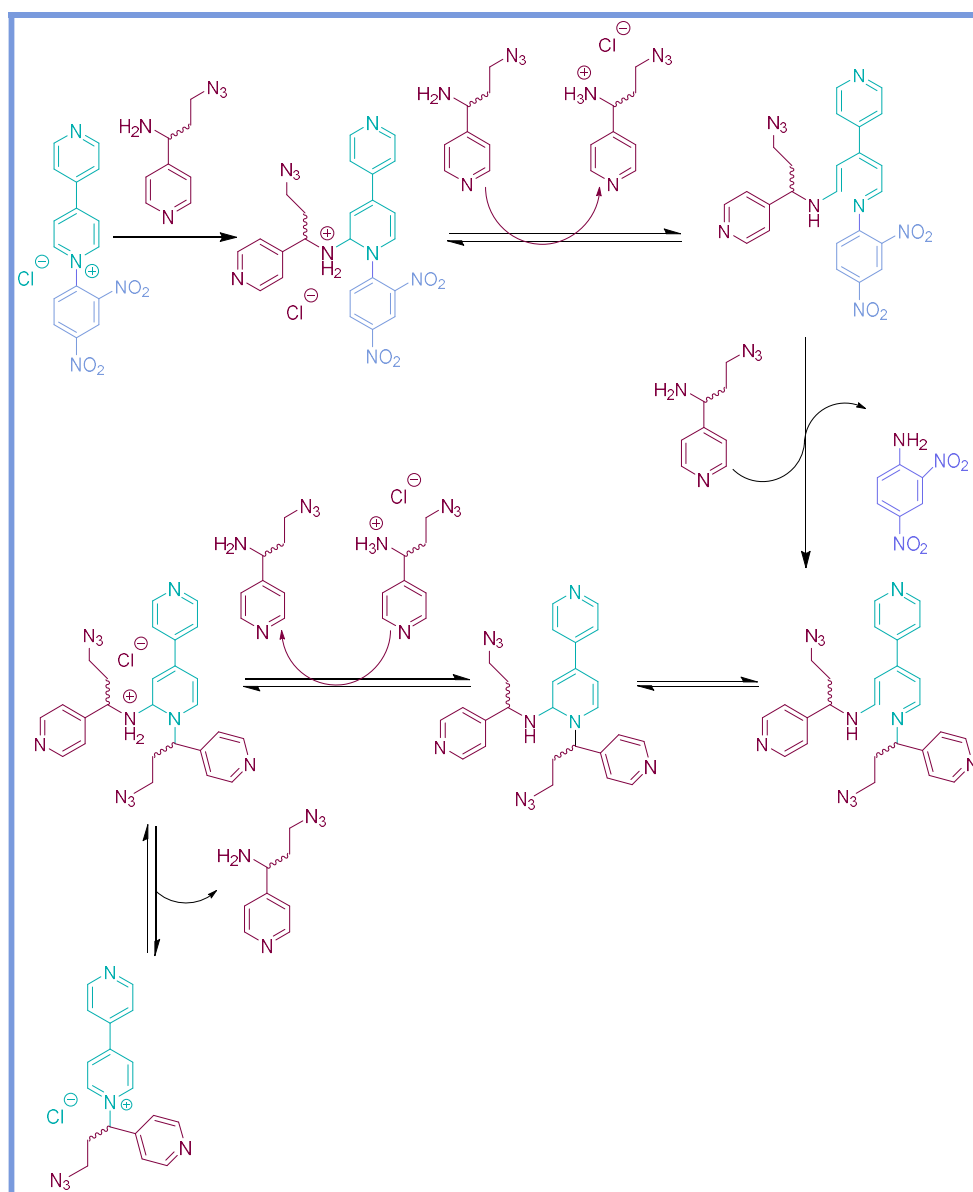


Fig. 22. Espectro ^1H RMN (D_2O , 500 MHz) de SG2.

²³ Bongard D.; Möller M.; Nagaraja Rao S.; Cor D., Walder L., *Helv. Chim. Acta*, **2005**, *88*, 3200.

3.2 ESTUDIO DE LA SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DEL LIGANDO (±)-SG7

El ligando (±)-**SG7**·Cl es preparado mediante reacción de Zincke²⁴ entre la aminoazida precursora (±)-**SG7** y la sal activada de 4,4'-bipiridinio **SG2**. Esta transcurre mediante un mecanismo de apertura y cierre del anillo piridínico conocido como mecanismo *ANRORC* (*Addition of the Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure*),²⁵ en el cuál la amina actuará como nucleófila provocando la apertura del anillo de piridina. Acto seguido se produce la regeneración del anillo de piridina y se elimina la 2,4-dinitroanilina como subproducto. Debido a que (±)-**SG6** es más nucleófila que la 2,4-dinitroanilina, la reacción tiene lugar obteniéndose una nueva sal de piridinio.



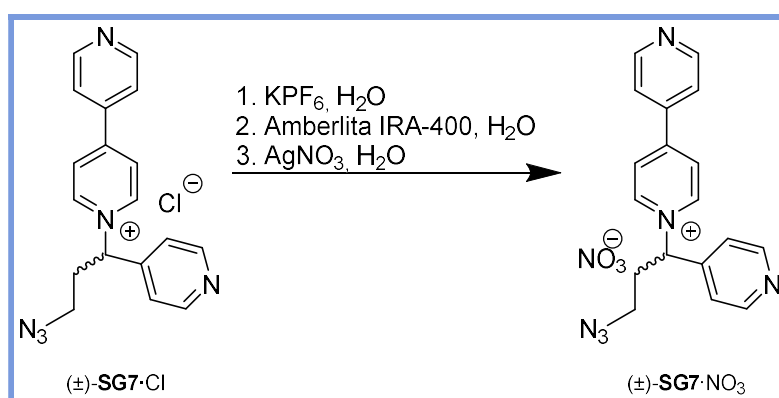
Esquema 4. Mecanismo de formación del ligando (±)-SG7·Cl mediante la reacción de Zincke.

²⁴ Cheng, W. C.; Kurth, M. J., *Org. Prep. Proced. Int.*, **2002**, 34, 585.

²⁵ Zincke Th., *Justus Liebigs. Ann. Chem.*, **1903**, 330, 361.

La solubilidad del ligando obtenido se puede controlar mediante intercambio aniónico: las sales de hexafluorofosfato del ligando son solubles en acetonitrilo, acetona y otros disolventes orgánicos polares mientras que las sales de cloruro y nitrato son solubles en agua y metanol. Además, la utilización de nitratos y hexafluorofosfatos, contraiones poco coordinantes, garantiza la no interferencia de los aniones en el proceso de autoensamblaje. Así, estos procesos se pueden realizar tanto en medios acuosos como en orgánicos según la elección de los contraiones y del complejo metálico: simplemente mezclando una cantidad estequiométrica de ligando (en)Pd(NO₃)₂ en agua o (en)Pd(OTf)₂ en CH₃CN o CH₃NO₂.

Tras la reacción, el ligando (±)-SG7 se obtiene como sal de cloruro y restos de otras sales, ambas solubles en medio acuoso. Para obtener el ligando puro como sal de nitrato, se usa una estrategia (ver **Esquema 5**) basada en diferentes reacciones de metátesis tal que:



Esquema 5. Cambios de contraión del ligando (±)-SG7-Cl a (±)-SG7-NO₃.

- i. Se trata el ligando con un exceso de KPF₆, donde se fuerza el cambio de contraión a PF₆ haciendo que precipite como (±)-SG7·PF₆, puesto que la nueva sal es insoluble en medio acuoso y de esta manera se eliminan el resto de sales o impurezas que sí son solubles en agua.
- ii. Una vez filtrado, se vuelve a realizar el cambio de contraión de nuevo a cloruro, pero esta vez mediante una resina de intercambio iónico Amberlite™ IRA-402.
- iii. Se filtra el precipitado y se realiza un último cambio de contraión mediante la adición de un equivalente de AgNO₃. La metátesis está favorecida por la precipitación de AgCl muy poco soluble en agua.

De esta manera se obtiene en disolución acuosa (±)-SG7·NO₃ listo (previo filtrado) para la reacción de autoensamblaje del metalociclo de Pd(II) en medio acuoso.

El ligando sintetizado presenta una estructura angular, en la que una unidad piridínica se une mediante un C sp³ a una sal de 4,4'-bipiridinio. Se trata de un ligando nitrogenado bidentado que contiene un sistema aromático π deficiente: en él, un átomo de nitrógeno se encuentra alquilado generando una carga positiva y convirtiéndolo en un mejor aceptor π, mientras que los N restantes siguen libres para su coordinación con el metal. De esta manera, una vez realizado el proceso de autoensamblaje con el metal, todos los nitrógenos de la molécula se encuentran cuaternizados, bien al encontrarse alquilados o bien con la

intervención de su par de electrones en el enlace de coordinación con el metal, dejando al anillo con una gran deficiencia de carga. Así, se acentúa el carácter aceptor del ligando, presentando con él las propiedades idóneas para reconocer y asociarse con sustratos aromáticos π dadores ricos en electrones.

El ligando, como sal de hexafluorofosfato y como sal de nitrato, fue caracterizado mediante técnicas de espectrometría de masas de baja y alta resolución, así como mediante espectroscopía de RMN tanto mono como bidimensional (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC Y HMBC), con el fin de asignar las señales de éste de forma inequívoca. Todas las señales coinciden con la estructura propuesta y con los datos experimentales publicados en la bibliografía.²⁰

En ^1H RMN, tanto de la sal de PF_6^- como de NO_3^- , se distinguen seis dobletes correspondientes a los sistemas aromáticos entre 9.17 y 7.43 ppm. Destaca el desplazamiento a campo bajo de las señales correspondientes a los protones en α al nitrógeno de las piridinas, siendo el más desapantallado el situado en α a la piridina con carga positiva.

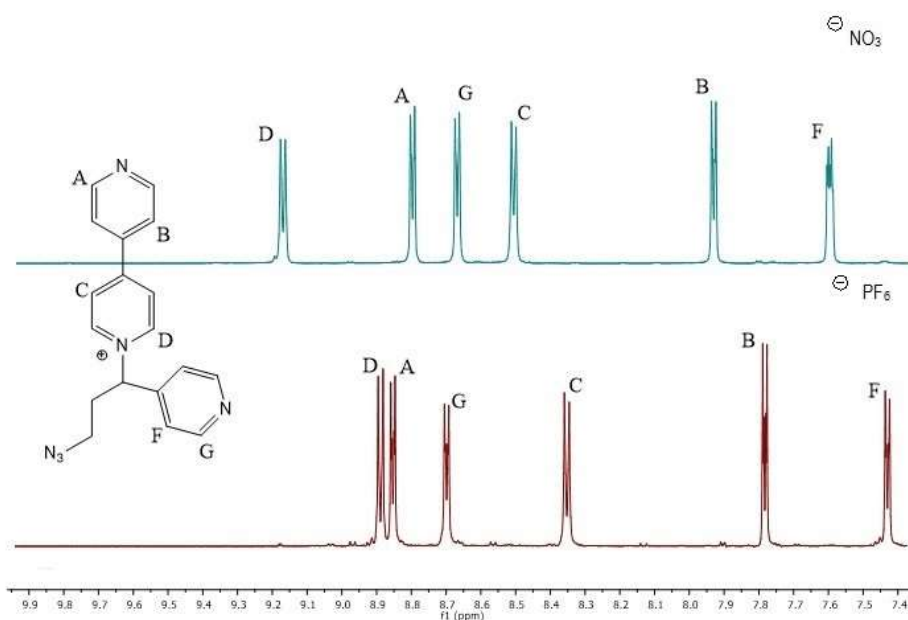


Fig. 23. Espectros parciales de ^1H RMN (D_2O , 500 MHz) para $(\pm)\text{-SG7}\cdot\text{NO}_3$ (espectro superior) y ^1H RMN (CD_3CN , 500 MHz) de $(\pm)\text{-SG7}\cdot\text{PF}_6$ (espectro inferior).

La señal del CH del carbono quiral también es característica, pues al encontrarse próximo al N cuaternizado aumenta su desapantallamiento hasta un valor de 6 ppm. Lo mismo sucede con el grupo metileno contiguo a dicho CH, pero al estar más alejado del N con la carga positiva este efecto no se verá tan acentuado y por lo tanto su $\Delta\delta$ es menor. Del mismo modo, esta diferencia es apreciable en ^{13}C RMN, cuya señal del C_{quiral} se desplaza a campo bajo hasta la zona de 70 ppm.

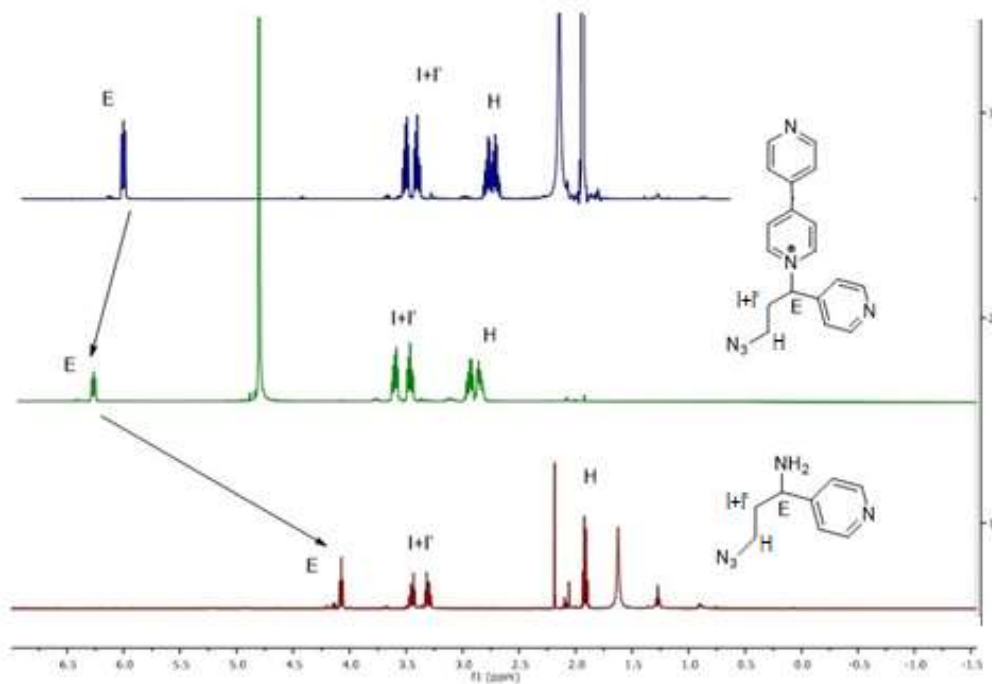
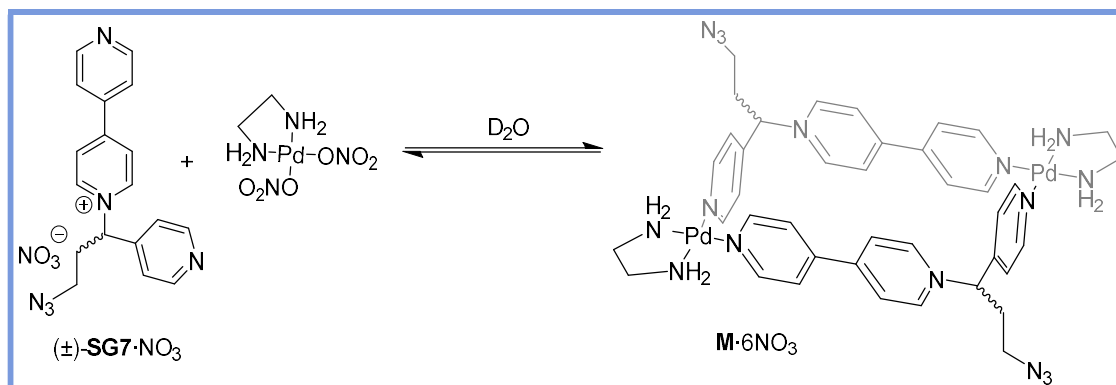


Fig. 24. Espectros parciales de ^1H RNM (CD_3CN , 500 MHz) para $(\pm)\text{-SG7}\cdot\text{PF}_6$ (3), ^1H RNM (D_2O , 500 MHz) para $(\pm)\text{-SG7}\cdot\text{NO}_3$ (2) y ^1H RNM (500 MHz, CDCl_3) $(\pm)\text{-SG6}$ (1).

3.3 ESTUDIO DE FORMACIÓN Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DEL METALOCICLO $M \cdot 6NO_3$ EN MEDIO ACUOSO

La adición a temperatura ambiente de un equivalente del complejo de $(en)Pd(NO_3)_2$ a una disolución del ligando $(\pm)\text{-SG7} \cdot NO_3$ (10 mM) en D_2O , conlleva a la formación de una nueva especie debido a la coordinación del metal al ligando. El equilibrio propuesto es el siguiente:



Esquema 6. Obtención del metalociclo de paladio funcionalizado $M \cdot 6NO_3$.

En 1H RMN no aparecen ninguna señal nueva respecto al ligando libre (a excepción de los protones correspondientes a la etilendiamina), sin embargo, algunas de ellas aparecen solapadas debido a cambios en los desplazamientos. Estos cambios afectan especialmente a las señales aromáticas. A campo bajo se desplazan las señales correspondientes a los protones A, G y F; a campo alto se modifican las señales D, C y B.

Es decir, todas las señales aromáticas se apantallarían respecto a las del ligando libre debido a la formación de la cavidad hidrofóbica π deficiente, desplazándose de esta manera a campo alto; debido a la rotación del anillo sobre el eje que une los dos átomos de nitrógeno de la bipyridina, que implica que sus protones estén parte del tiempo dentro y fuera de la cavidad, y por tanto, apantallados por el resto de anillos que forman dicha cavidad. Este efecto se ve contrarrestado en los núcleos que sienten más el efecto desapantallante, bien debido a la transferencia de carga desde el anillo piridínico hacia el centro metálico, o bien debido a la proximidad del N^+ , disminuyendo de esta manera la carga del anillo piridínico y provocando que los núcleos se desplacen a campo bajo. El desplazamiento de H_A no es tan acusado como el de H_G puesto que, al formar parte de la estructura resonante del lado largo, se ve afectado en menor medida por la coordinación al metal. En el caso de H_B ocurre lo mismo, viéndose ligeramente más afectado por el efecto apantallante de la formación de la cavidad hidrofóbica.

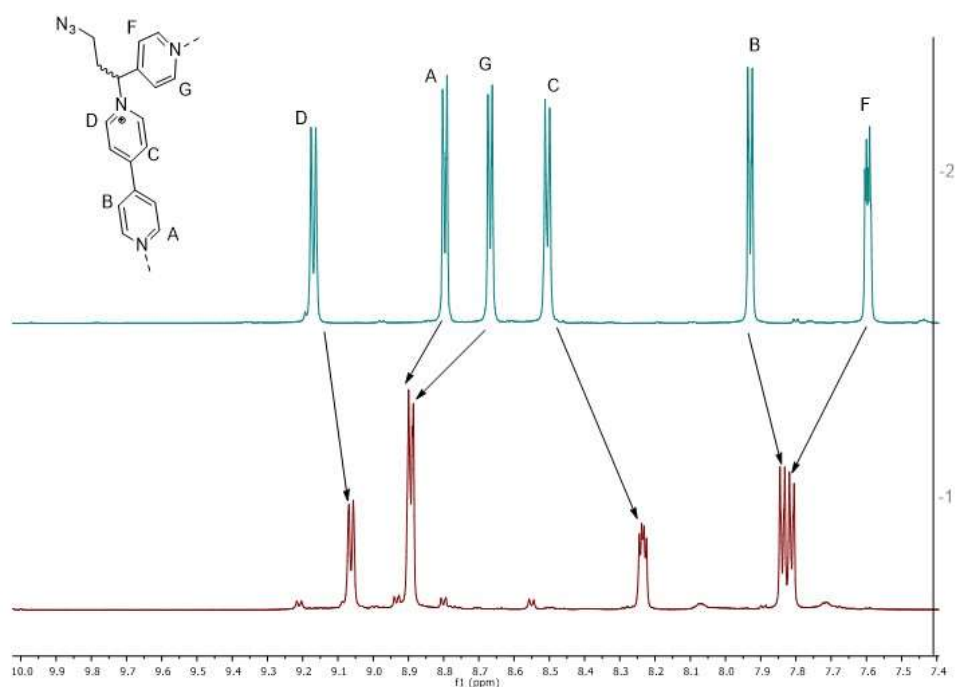


Fig. 25. Parcial del espectro de ^1H RMN (D_2O , 500 MHz) para (\pm) -SG7·NO₃ (2) y para el metalociclo autoensamblado M·6NO₃ (1).

En cuanto a las señales no aromáticas, no se observan grandes cambios respecto al ligando libre, a excepción del grupo CH que se desplaza a campo alto al contraerse el ángulo N-CH-C de los 109,5° propios de la hibridación tetraédrica, a un valor más cercano a los 90° en el rectángulo molecular formado.

Los núcleos en ^{13}C RMN presentan el mismo comportamiento. De igual manera, los núcleos más desapantallados serán aquellos más próximos al metal, mientras que a medida que los núcleos se alejan se apantallan como consecuencia de su situación en la parte interna de la cavidad del metalociclo contrarrestando dicho efecto desapantallante; sin embargo, a mayor proximidad al núcleo de nitrógeno cargado positivamente vuelven a sufrir un efecto desapantallante, pero en este caso provocado por un motivo distinto.

La asignación de las señales correspondientes ha sido posible con la ayuda de experimentos de RMN 2D, incluidos en el **apartado 6**.

Cabe destacar en este sentido el cambio de señal de H_C: actuando como ligando libre aparece como un doblete, pero una vez formado el metalociclo se convierte en dos dobletes de igual intensidad:

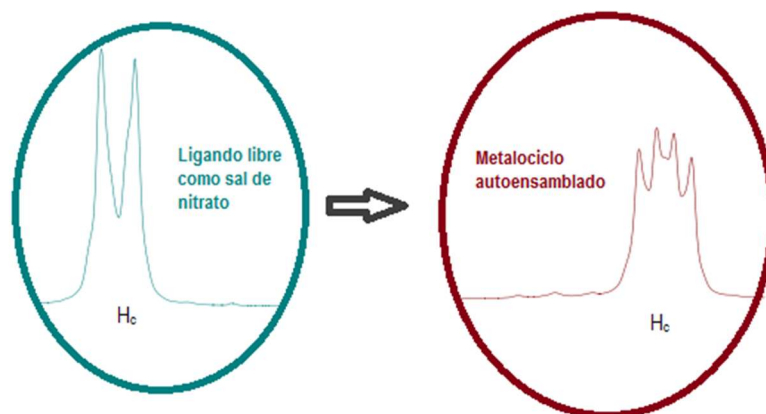
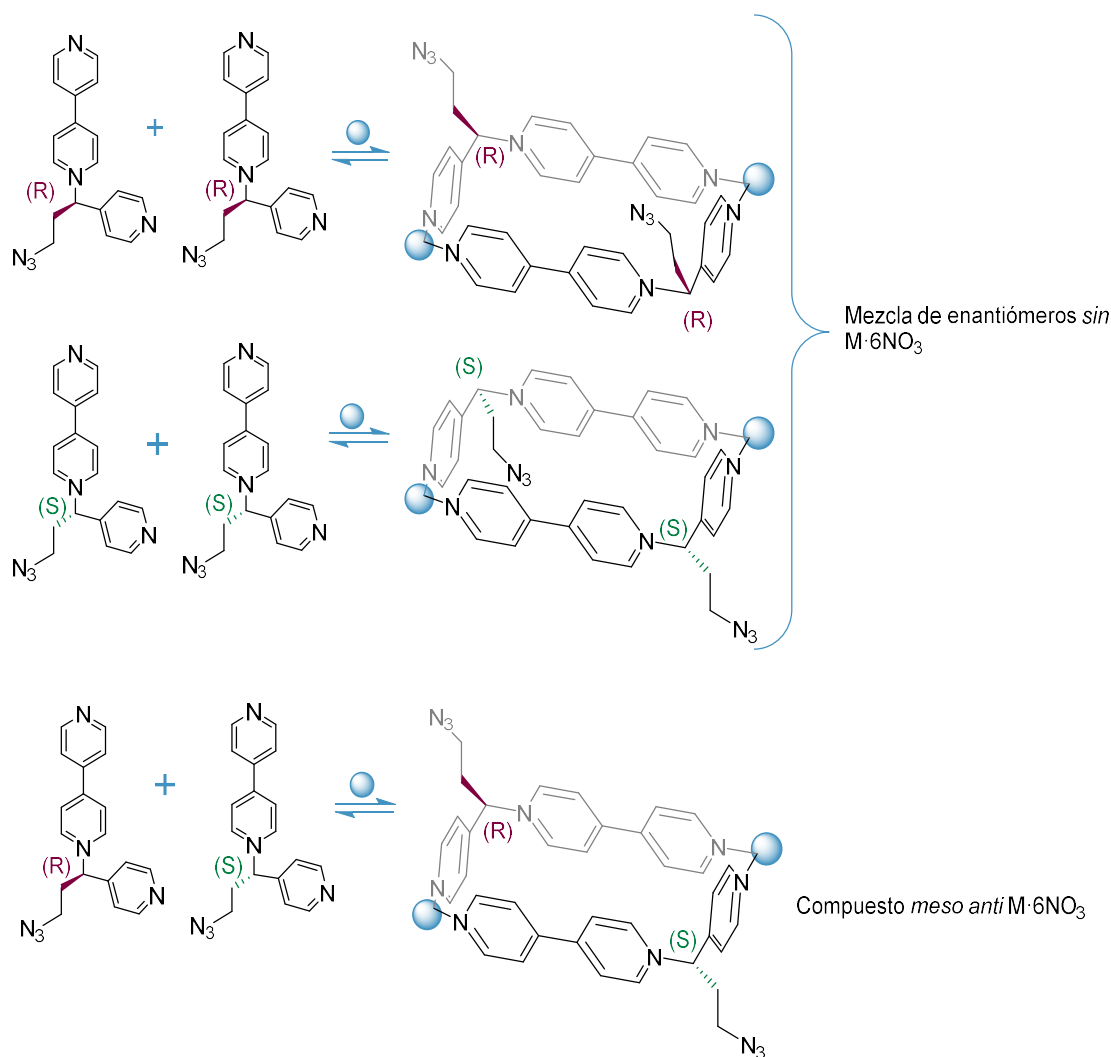


Fig. 26. Cambio en la señal de ^1H RMN (D_2O , 500 MHz) correspondiente al protones H_c entre $(\pm)\text{-SG7}$ y $\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$.

Este efecto se atribuye a la presencia de isómeros del metalociclo en disolución con entornos casi idénticos. Ha de especificarse aquí que el ligando precursor $(\pm)\text{-SG7}\cdot\text{NO}_3$, obtenido como mezcla racémica, da como resultado que los metalociclos autoensamblados presenten estereoisomería, de tal manera que:

- Si los dos ligandos implicados presentan distinta configuración en su centro quiral (S y R o R y S), el metalociclo autoensamblado resulta aquiral con los grupos azida en disposición *anti*, es decir, conducen a la formación del compuesto *meso anti*.
- Si el proceso de autoensamblaje se produce entre ligandos con la misma configuración de su centro quiral (R y R o S y S), se obtiene el metalociclo como un par de enantiómeros con los grupos azida dispuestos en *sin*, es decir, conducen a la formación del par de enantiómeros *sin* (S, S o R, R).



Esquema 7. Estereoquímica obtenida para $M \cdot 6NO_3$.

Debido a la labilidad del enlace Pd-N, el equilibrio entre las especies se alcanza de forma instantánea a temperatura ambiente, desplazándose siempre hacia la especie termodinámicamente más favorable (en este caso se obtiene el metalociclo propuesto). En los espectros de RMN obtenidos se distingue una única especie y se puede afirmar que las unidades de ligando que la forman son equivalentes, puesto que el número de señales indica que la especie posee un grado de simetría elevado.

También está demostrado que en procesos de autoensamblaje, la formación de compuestos cíclicos se ve más favorecida entálpicamente puesto que en estos, el número de interacciones energéticamente favorables es mayor que en la formación de oligómeros lineales.²⁶ Asimismo, es bien sabido que los ciclos pequeños se ven favorecidos entrópicamente en su formación frente a otros de mayor tamaño.²⁷

Para corroborar la formación de la estructura metalocíclica propuesta, se realizaron ensayos de autoensamblaje a diferentes concentraciones. Precisamente por tratarse de un proceso en equilibrio, éste

²⁶ Lawrence, D. S.; Jiang, T.; Levett, M., *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2229.

²⁷ Pinalli, R; Cristini, V.; Sottilli, V.; Geremia, S; Campagnolo, M.; Caneschi, A.; Dalcanale E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6516.

puede alterarse debido a cambios en las condiciones experimentales, como por ejemplo variaciones en las concentraciones, polaridad o temperatura. De este modo, en caso de existir un equilibrio entre especies, éste se vería alterado por la dilución, haciendo que el equilibrio se desplace a favor de la formación de la especie de menor tamaño.

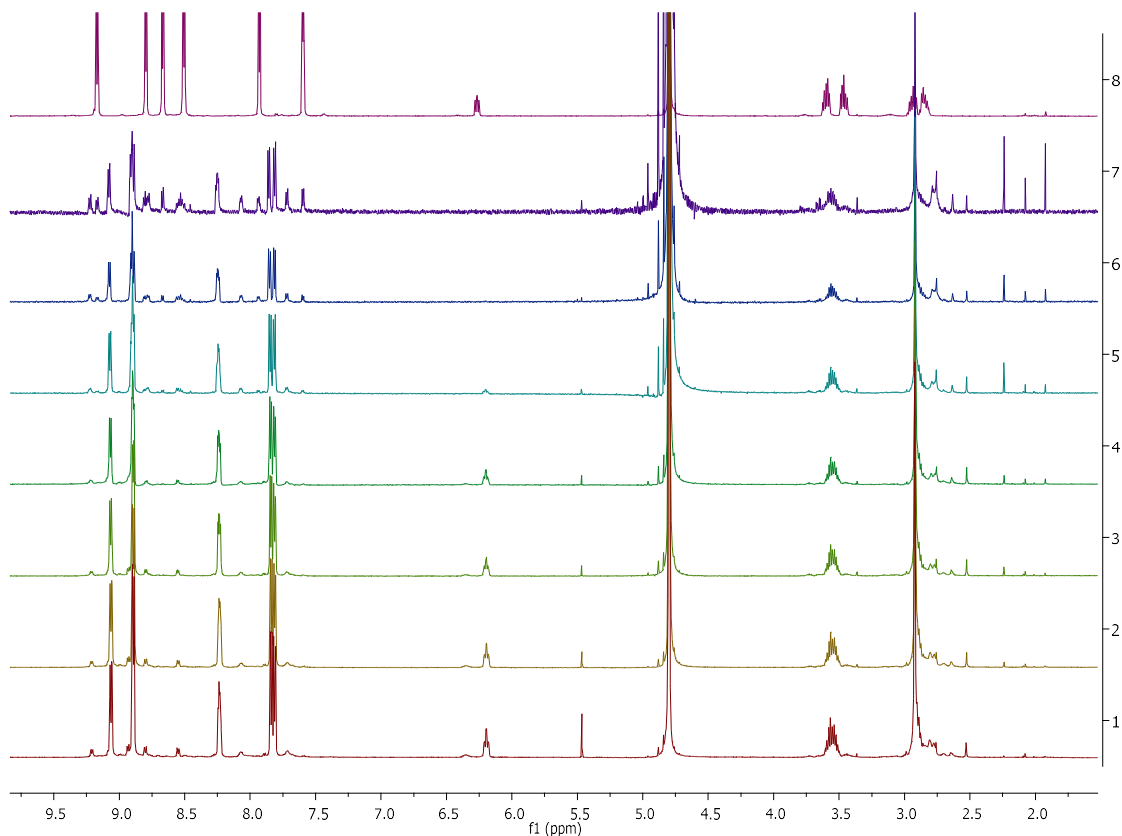


Fig. 27. Espectros parciales de ^1H RMN (D_2O , 500 MHz) de una disolución de $\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$ a diferentes concentraciones: 1) 5.000 mM, 2) 2.500 mM, 3) 1.250 mM 4) 0.625 mM 5) 0.312 mM 6) 0.156 mM 7) 0.078 mM y 8) ligando libre como sal de nitrato (\pm)-SG7·NO₃.

Los resultados, expuestos en la **Fig. 27** muestran la existencia de una especie mayoritaria al trabajar en un rango de concentraciones comprendidas entre 5.000 mM y 0.078 mM. A 5 mM se observan otras señales de menor intensidad que se corresponden a la formación de oligómeros, que van desapareciendo al ir diluyendo hasta una concentración de 0.625 mM; a diluciones menores se pueden distinguir las mismas señales a pesar de que la presencia de los oligómeros sea casi inexistente, esto sucede por estar trabajando en el límite de sensibilidad del aparato de RMN. A partir de una concentración de 0.156 mM el metalociclo se empieza a disociar observándose las señales correspondientes al ligando libre.

Así, se confirma que el metalociclo posee una estructura rectangular, siendo la especie cíclica formada por el menor número de componentes iniciales, cuya disociación da lugar inmediatamente al ligando libre y no a otra estructura autoensamblada más pequeña.

Puesto que la reacción tiene lugar con estequiometría 1:1 y que la constante de equilibrio termodinámica favorece la formación del metalociclo, sólo se distingue un juego de señales (predominante) de $M \cdot 6NO_3$ impidiendo distinguir si la reacción transcurre a través de un equilibrio rápido o lento en la escala de tiempos de RMN.

La clave de que el proceso de autoensamblaje se produzca a temperatura ambiente de forma efectiva e instantánea se debe a la labilidad del enlace de coordinación, convirtiéndolo en la herramienta ideal para el estudio de este tipo de reacciones. Aun así, presenta desventajas: esa misma labilidad es la que provoca la obtención de estructuras frágiles y difíciles de caracterizar por espectrometría de masas. De estas sólo podemos confirmar su existencia en disolución, no pudiendo ser aisladas.

3.4 QUÍMICA RECEPTOR SUSTRATO: COMPLEJOS DE INCLUSIÓN

Como se venía comentando en apartados anteriores, $M \cdot 6NO_3$ actúa como receptor ideal para sustratos aromáticos en complejos de inclusión molecular, debido a la cavidad hidrofóbica con un marcado carácter aceptor π (favorecido por la presencia del nitrógeno alquilado) que forman en su interior.

Se ha estudiado la interacción del metalociclo con un equivalente de 2,7-DHN. Se trata de un producto comercial, el cuál presenta un carácter π -dador acentuado por la presencia de dos átomos de oxígeno unidos directamente a la estructura aromática, que lo convierte en el sustrato idóneo para los procesos de reconocimiento molecular. Por otra parte el tamaño de la cavidad del metalociclo permite la inclusión de un equivalente de sustrato dando lugar a complejos de inclusión con estequiometría 1:1.

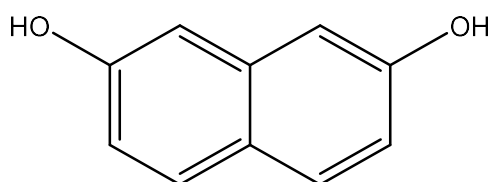


Fig. 28. Estructura del sustrato 2,7-DHN.

Al adicionar un equivalente de **2,7-DHN** a una disolución de $M \cdot 6NO_3$ que presenta color amarillo pálido, esta se vuelve de color amarillo intenso, probablemente debido a la transferencia de carga que conlleva el establecimiento de interacciones entre el sistema π excedente del sustrato y el sistema π deficiente del metalociclo.²⁸

Las interacciones predominantes en este tipo de complejos son las interacciones hidrofóbicas y las interacciones π - π . Las interacciones hidrofóbicas probablemente sean las que mayor contribución aporten a la estabilización del sistema puesto que, en presencia del metalociclo, el sustrato (debido al carácter hidrofóbico que le confieren sus dos anillos aromáticos) tiende a introducirse en el interior de la cavidad. Sin embargo, no por ello las interacciones π - π son menos importantes; de hecho, las interacciones en forma de T [$C-H \cdots \pi$] son clave en los procesos de reconocimiento molecular y determinantes en el modo de inserción del sustrato en la cavidad.

Una vez introducido el sustrato en la cavidad, la mayoría de los núcleos sufren desplazamientos a campo alto en RMN, hecho que evidencia el establecimiento de una fuerte interacción entre el sustrato y metalociclo. Así:

Destaca el mayor desplazamiento de H_1 debido al establecimiento de interacciones [$C-H \cdots \pi$] entre este y los anillos de piridina perpendiculares a él; este tipo de interacciones implica el desplazamiento a campo alto del H implicado (en este caso H_1) y a campo bajo los núcleos del anillo que actúan como aceptores.

²⁸ Ballardini, R.; Balzani, V.; Gandolfi, M. T.; Prodi, L.; Venturi, M.; Philp, D.; Ricketts, H. G.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1301.

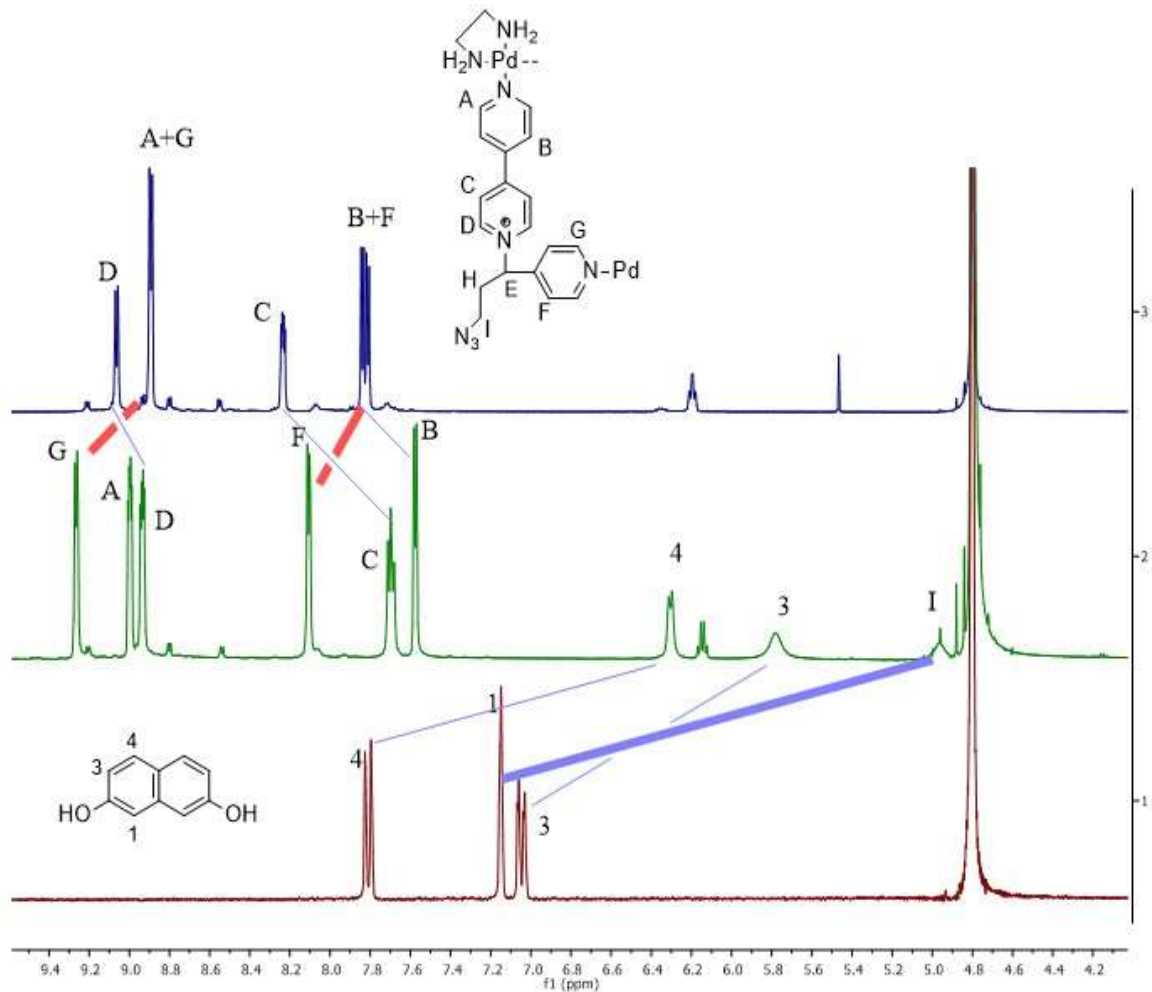


Fig. 29. Espectro parcial de ^1H RMN (D_2O , 500 MHz) para: 1) 2,7-DHN; 2) $\text{M}\cdot 6\text{NO}_3\text{-}2,7\text{-DHN}$; 3) $\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$.

Según el modo de inserción, es decir, de la orientación que adquiera el sustrato en la cavidad, se verán afectados unos protones u otros. A modo de resumen, a continuación se explican los diferentes modos de inserción:

- A. Se conoce como modo de inserción longitudinal aquel en el que el vector definido por la distancia más larga entre los hidrógenos del sustrato se sitúa en el plano ecuatorial de la cavidad del metalociclo.
- B. Se habla de modo de inserción transversal cuando dicho vector se encuentra en el plano ortogonal.
- C. Cualquier situación intermedia entre ambas se conoce como modo de inserción inclinado.

Centrándonos en nuestro caso concreto, veíamos que los hidrógenos afectados en las interacciones $[\text{C}-\text{H}\cdots\pi]$ eran H_1 , respecto al sustrato, y H_G y H_F respecto al metalociclo. Esto indica que los hidrógenos H_1 están enfrentados perpendicularmente al anillo del brazo corto del metalociclo como se muestra en la **Fig. 30**.

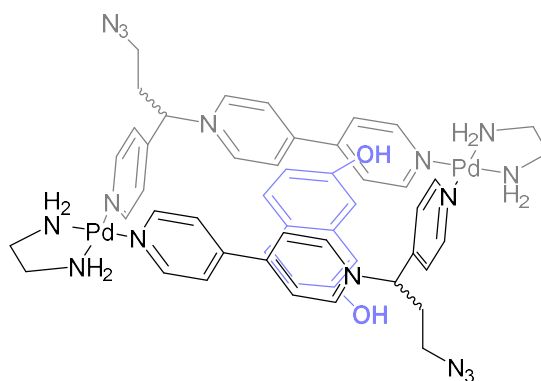


Fig. 30. Complejo de inclusión $M \cdot 6NO_3 \subset 2,7\text{-DHN}$ insertado en la cavidad en modo ortogonal.

Por tanto, se concluye que el sustrato debe colocarse de manera ortogonal para maximizar las interacciones $[C-H \cdots \pi]$ y a la vez para minimizar el impedimento estérico que ocasionarían los grupos hidroxilo, quedando estos orientados hacia el exterior de la cavidad.

La inserción del sustrato en la cavidad implica una pérdida de simetría, puesto que impide la libre rotación de los anillos de bipyridina, provocando de esta manera un desdoblamiento en las señales.

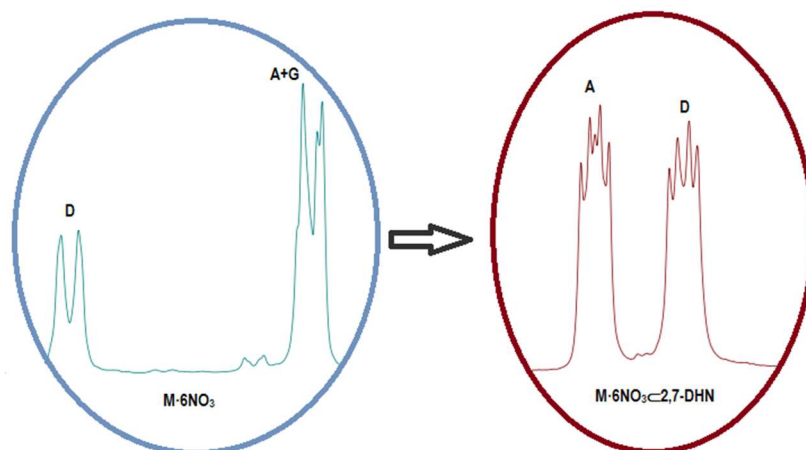


Fig. 31. Desdoblamiento de las señales H_D y H_A .

Puesto que para una estequiometría 1:1 receptor-sustrato es difícil determinar si se trata de un equilibrio rápido o lento en la escala de tiempos de RMN, se realizó un ensayo con defecto de sustrato (2,7-DHN). En este apareció un único juego de señales, lo que indica que se establece un equilibrio rápido (siempre referido a escala de tiempos de RMN) para la entrada y salida de la cavidad del sustrato. Se concluye que el conjunto de señales obtenido es un promedio de las señales del metalociclo libre y en forma de complejo de inclusión (ver **Fig. 32**).

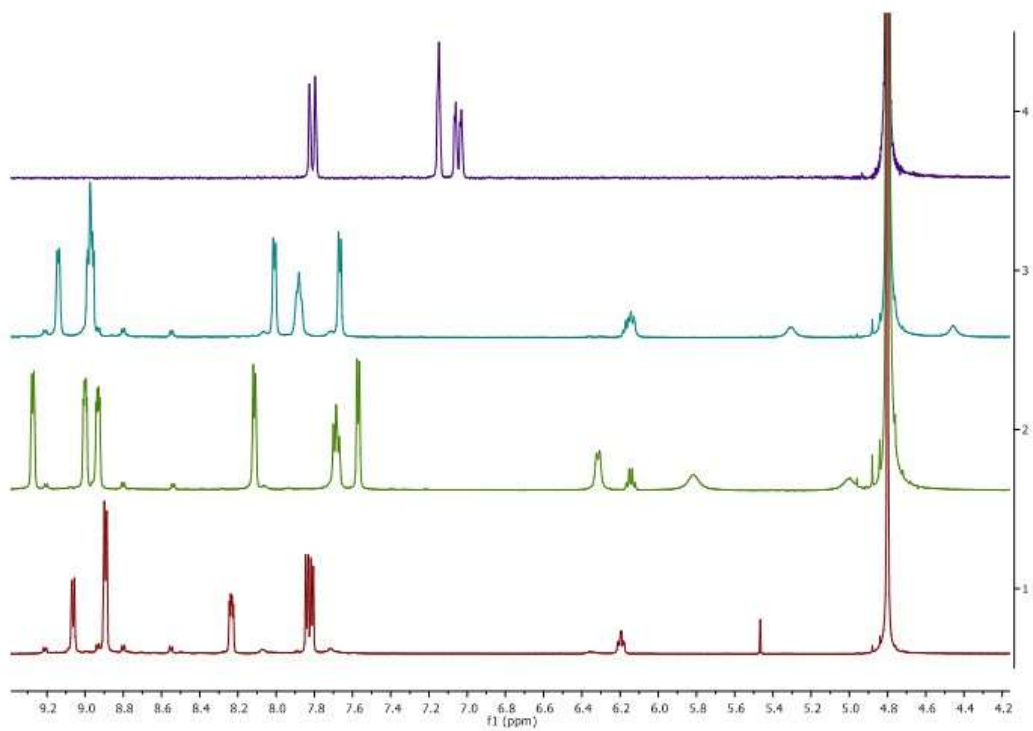


Fig. 32. Espectro parcial de ^1H RMN (D_2O , 500 MHz) para: 1) $\text{M}\cdot 6\text{NO}_3$; 2) $\text{M}\cdot 6\text{NO}_3\cdot 2,7\text{-DHN}$; 3) $\text{M}\cdot 6\text{NO}_3\cdot 2,7\text{-DHN}$ con defecto de sustrato; 4) $2,7\text{-DHN}$.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

4. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

4.1 CONDICIONES DE TRABAJO GENERALES EN EL LABORATORIO

Los reactivos comerciales fueron utilizados sin ninguna purificación adicional. Los disolventes empleados fueron purificados, en los casos necesarios, de acuerdo con los procedimientos publicados.²⁹ El agua utilizada, de calidad milli-Q, fue dispensada por un aparato Direct-Q 5UV.

La mayoría de reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina, para la cual se utilizaron cromatofolios de gel de sílice Merck F₂₅₄ visualizados bajo radiación UV (254 y 360 nm). En la cromatografía en columna a presión (flash) se utilizó gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh).

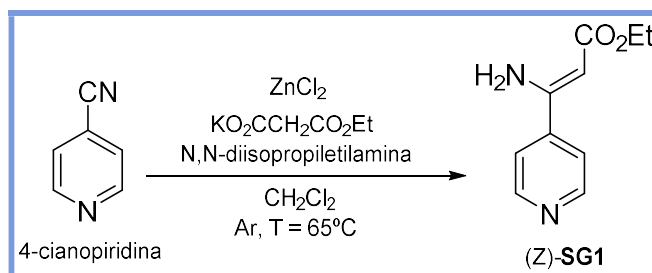
Las pruebas para la caracterización de los compuestos sintetizados se realizaron en el SAI (Servicios de Apoyo á Investigación) de la UDC (Universidade da Coruña). Los espectros de RMN se registraron en los espectrómetros Bruker Avance 500 (500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C, con criosonda dual para ¹H y ¹³C en experimentos de alta sensibilidad y sonda inversa BBI para experimentos a baja temperatura) y Bruker Avance 300 (300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C). Como disolventes para la preparación de muestras se utilizó: cloroformo deuterado (CDCl₃), agua deuterada (D₂O) y acetonitrilo deuterado (CD₃CN).

Para la espectrometría de masas se utilizó un espectrómetro LC-Q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite para ESI de alta y baja resolución.

²⁹ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: New York, 1998.

4.2 FORMACIÓN DEL PRECURSOR FUNCIONALIZADO

4.2.1 Síntesis de (Z)-3-amino-3-(piridin-4-il)acrilato de etilo ((Z)-SG1)



Esquema 8. Síntesis de (Z)-SG1

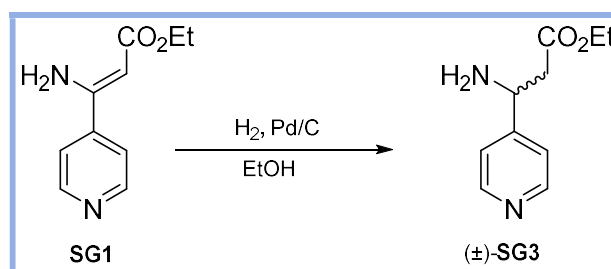
A una disolución formada por 2.02 g (19.4 mmol) de 4-ciano-piridina disueltos en 30 mL de CH₂Cl₂, se añade KO₂CCH₂CO₂Et (4.90g, 28.8 mmol), ZnCl₂ (1.30 g, 9.6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0.340 mL, 2.0 mmol). La suspensión resultante se mantiene a reflujo durante 72 horas. Todo el proceso se realiza bajo corriente de argón, en condiciones de atmósfera inerte.

Se obtiene así una pasta de color amarillo intenso que se redisuelve en 30 mL de CH₂Cl₂. Esta nueva disolución se lava con otra de NH₄Cl saturada (1x20mL y 6x10mL).

La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra en el rotavapor hasta obtener un aceite de color marrón que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; eluyente acetato/hexano 1:1) para obtener **SG1** (2.16 g, 57%) como un sólido blanco cristalino.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 8.70 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 5.03 (s, 1H), 4.19 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 1.31 (3H, t, *J* = 7.1 Hz).

4.2.2 Síntesis de (±)-propanoato de etil-3-amino-3-(piridin-4-ilo) ((±)-SG3)

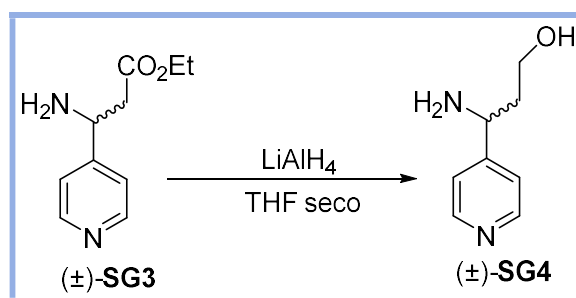


Esquema 9. Síntesis de (±)-SG3

Se disuelve **SG1** (2.16 g, 11.2 mmol) en 50 mL de EtOH. Esta disolución de color amarillo claro se desgasifica con argón y se mantiene bajo atmósfera de este gas. A continuación se añade al balón de reacción 2.41 g (1.1 mmol) de Pd/C (5%). La suspensión negra así obtenida se vuelve a desgasificar durante 10 minutos y a continuación se deja bajo atmósfera de H₂ durante 22 horas.

Una vez concluida la reacción, esta se filtra a vacío sobre una capa de Celite® y el filtrado se concentra a sequedad en el rotavapor hasta obtener (±)-**SG3** (1.98 g, 91%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 8.56 (2H, d, J = 4.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 4.6 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 8.4 y 5.1 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.67–2.62 (2H, m), 1.23 (3H, t, J = 7.1 Hz).

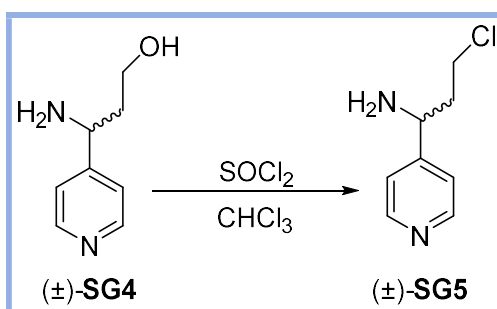
4.2.3 Síntesis de (\pm)-3-amino-3-(piridin-4-il)propan-1-ol ((\pm)-**SG4**)Esquema 10. Síntesis de (\pm)-**SG4**

Sobre una suspensión de LiAlH_4 (1.17 g, 30.8 mmol) en THF seco (10 mL) se deja goteando una disolución formada por (\pm)-**SG3** (1.97 g, 10.2 mmol) en THF seco (50 mL). Todo el proceso transcurre bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 21 horas.

Una vez concluida la reacción, esta se *quenchea* en un baño de agua-hielo mediante la adición de THF acuoso. La suspensión grisácea resultante se deja agitando durante 5 horas, cambiando su color a blanco. La suspensión se filtra a vacío y el filtrado se lava con metanol (2x20mL). Una vez llevado este último a sequedad, se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 ; eluyente acetato/metanol 1:1). De este proceso se obtiene como resultado (\pm)-**SG4**, un sólido de color ligeramente anaranjado (0.35 g, 22%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 8.59 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 6.9$ Hz), 3.84–3.76 (2H, m), 2.34–2.18 (3H, s_a), 1.96–1.84 (2H, m).

4.2.4 Síntesis de (±)-3-cloro-1-(piridin-4-il)propan-1-amina ((±)-SG5)

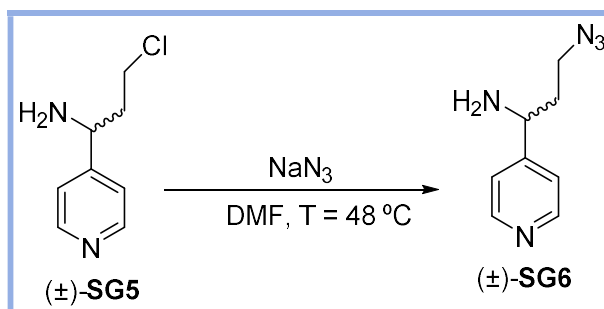


Esquema 11. Síntesis de (±)-SG5

Una disolución de (±)-SG4 (0.35g, 2.3 mmol) en la mínima cantidad de CHCl₃ es enfriada en un baño de agua-hielo durante 5 minutos. A continuación, se añade gota a gota SOCl₂ (1.690 mL, 23.0 mmol), se observa como la disolución va adquiriendo un color anaranjado y empieza a precipitar un sólido de color amarillo. Una vez transcurridos 20 minutos desde la adición de la primera gota se retira el baño de agua-hielo y se deja bajo agitación 16 horas, durante las cuáles se observa como la disolución se va oscureciendo.

Una vez concluida la reacción, esta se neutraliza con una disolución de KOH al 50%, se procede a la extracción del producto deseado con CHCl₃ (1x20mL) y se lava con el mismo disolvente (4x20mL). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ anhidro, se filtra a gravedad y se evapora el disolvente en el rotavapor obteniendo (±)-SG5 (0.13 g, 31%) como un sólido de color parduzco.

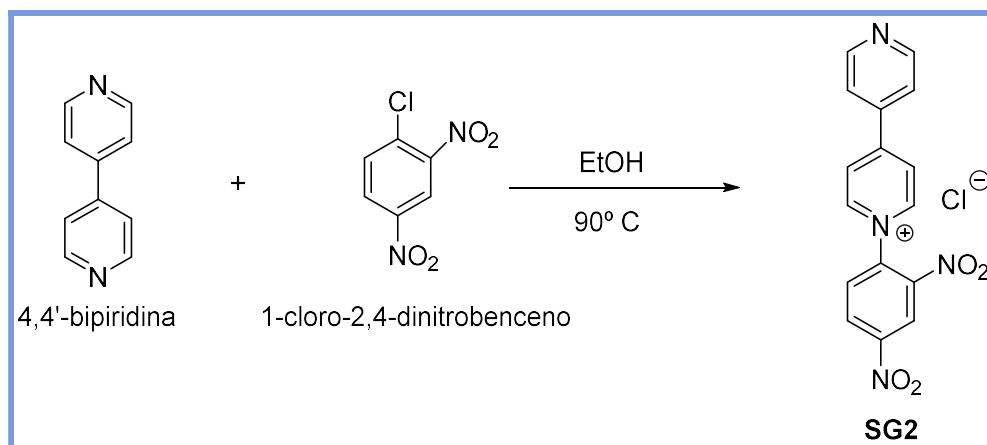
¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 8.59 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 4.6 Hz), 4.20 (1H, t, J = 6.9 Hz), 3.71 –3.64 (1H, m), 3.51 –3.45 (1H, m), 2.12 –2.05 (2H, m).

4.2.5 Síntesis de (\pm)-3-azido-1-(piridin-4-il)propan-1-amina (\pm)-SG6)Esquema 12. Síntesis de \pm SG6

Se añaden 0.30 g de NaN_3 a una disolución de (\pm)-SG5 (0.12 g, 7.1 mmol) en la mínima cantidad de DMF anhidra. La disolución resultante se deja bajo agitación a 48°C durante 16 horas. Una vez acabada la reacción, esta se deja enfriar a temperatura ambiente antes de añadir 30 mL de agua milliQ. A continuación se extrae con acetato (5x20 mL). Se seca la fase orgánica con MgSO_4 anhidro, se filtra a gravedad y se evapora el disolvente en el rotavapor obteniendo (\pm)-SG6 (54.4 mg, 43%) como un sólido de color café.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 8.59 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.07 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.49 – 3.41 (1H, m), 3.35 – 3.27 (1H, m), 1.95 – 1.87 (2H, m).

4.3 FORMACIÓN DE CLORURO DE 1-(2,4-DINITROFENIL)-[4,4'-BIPIRIDIN]-IO (SG2)



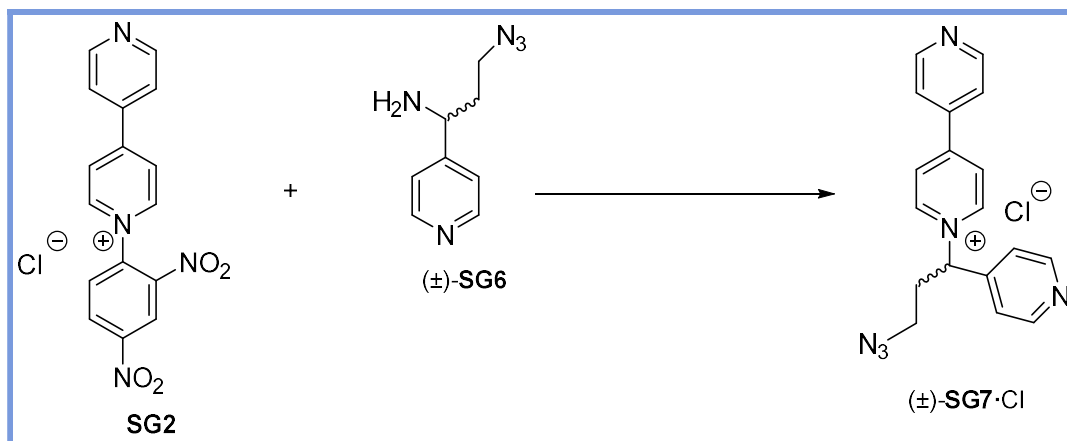
Esquema 13. Síntesis de SG2

Una mezcla de 4,4'-bipiridina (4.01 g, 25.7 mmol), 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (5.13 g, 25.3 mmol) y etanol (100 mL) se deja a reflujo durante 24 horas. La mezcla inicial cambia de un color anaranjado a una disolución color café. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se deja enfriar y se concentra hasta que el producto quede disuelto en la mínima cantidad de disolvente. Esta disolución se transfiere a un balón con éter (120 mL) donde comienza a precipitar un sólido de color marrón. Se continúa añadiendo éter (en total se añaden 350 mL) hasta que se observa que deja de precipitar. La suspensión resultante se deja bajo agitación durante 20 minutos y a continuación se filtra a vacío y se lava con acetato (2x40 mL), obteniéndose así **SG2** (4.61 g, 50%) como un sólido de color arena.

¹H RMN (D₂O, 500 MHz), δ (ppm): 9.34 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.19 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 8.79 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.63 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (2H, d, J = 6.3 Hz).

4.4 FORMACIÓN DEL LIGANDO (±)-SG7

4.4.1 Síntesis de cloruro de 1-(azido-1-(piridin-4-il)propil)-[4,4'-bipiridin]-1-ol: (±)-SG7·Cl



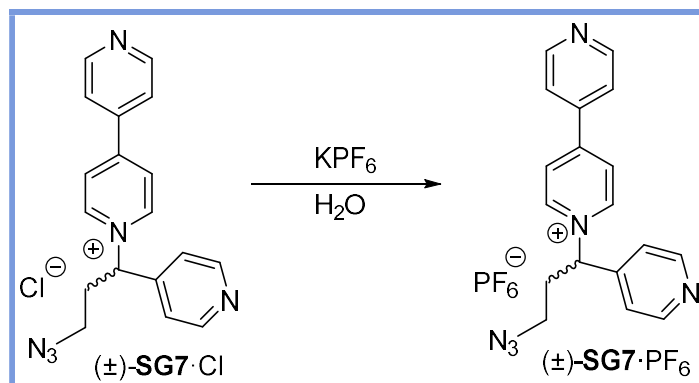
Esquema 14. Síntesis de (±)-SG7·Cl.

A una disolución de **SG6** (54.4 mg, 0.3 mmol en etanol) se adiciona la sal de bipyridina (79.9 mg, 0.22 mmol de **SG2**) y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Una vez acabada la reacción, se añade a la mezcla 25 mL de agua y se realizan 2 extracciones con acetato (1x20mL y 1x10mL).

La fase acuosa se concentra a sequedad en el rotavapor y el residuo sólido se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, eluyente "magic mixture") para obtener un sólido cristalino de color marrón claro formado por (±)-**SG7·Cl** y sales. Este se disuelve en la mínima cantidad de EtOH haciendo precipitar la mayor parte de las sales. Se filtra a vacío y se evapora el disolvente obteniendo el producto como un sólido de color amarillo claro (41.1 mg, 53%).

¹H RMN (D₂O, 500 MHz), δ (ppm): 9.09 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.72 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.59 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.43 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.85 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.19 (1H, dd, J = 8.7, 6.7 Hz), 3.57 – 3.46 (1H, m), 3.43 – 3.35 (1H, m), 2.92 – 2.82 (1H, m), 2.82 – 2.72 (1H, m).

4.4.2 Cambio de contraión: hexafluorofosfato de 1-(3-azido-1-(piridin-4-il)propil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo ((±)-**SG7**·PF₆)



Esquema 15. Obtención de ((±)-SG7·PF₆).

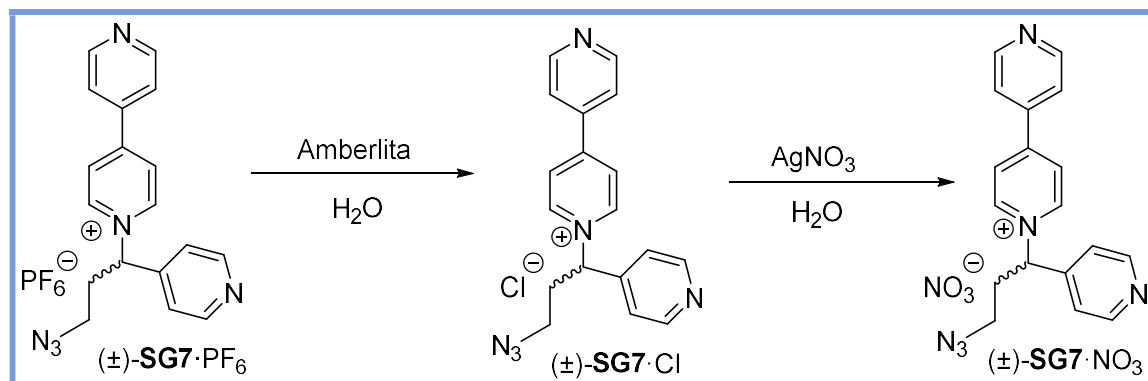
Se disuelve el sólido anterior (41.1 mg, 0.1 mmol) en la mínima cantidad de agua milliQ, se añade una punta de espátula de hexafluorofosfato potásico y se deja bajo agitación mientras precipita un sólido de color marrón. Transcurridas 24 horas se filtra dicho sólido a vacío y se lava con agua milliQ (2x10mL) obteniendo así ((±)-**SG7**·PF₆) como un sólido de color amarillo claro (49.9 mg, 90%).

¹H RMN (CD₃CN, 500 MHz), δ (ppm): 8.89 (2H, d, J = 7.1 Hz), 8.85 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.70 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.35 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.78 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.43 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.00 (1H, dd, J = 8.7, 6.6 Hz), 3.54 – 3.46 (1H, m).

¹³C RMN (CD₃CN, 125 MHz), δ (ppm): 156.27 (C), 152.17 (CH), 151.96 (CH), 145.14 (CH), 144.88 (C), 141.51 (C), 127.74 (CH), 123.32 (CH), 122.82 (CH), 71.91 (CH), 47.92 (CH₂), 32.80 (CH₂).

Espectrometría de masas (ESI⁺): Calculado para [(±)-**SG7**]⁺: m/z: 317.1509. Encontrado: m/z: 317.1518.

4.4.3 Síntesis de nitrato de 1-(3-azido-1-(piridin-4-il)propil)-[4,4'-bipiridin]-1-io ((±)-**SG7**·NO₃)



Esquema 16. Obtención de (±)-**SG7**·NO₃

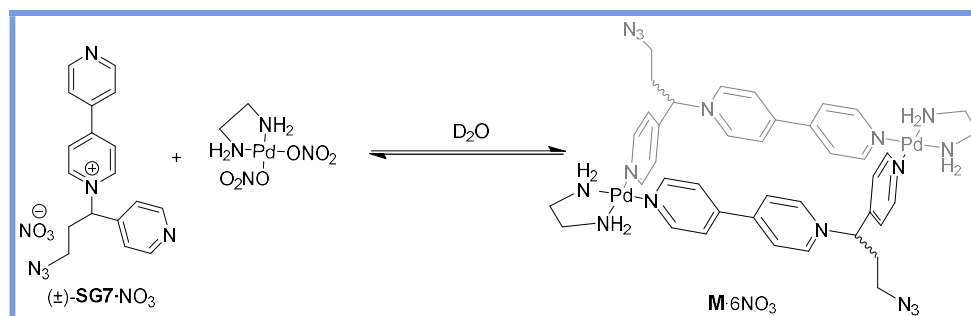
Se suspende (±)- **SG7**·PF₆ (49.9 mg, 0.1 mmol) en la mínima cantidad de agua milliQ. A dicha suspensión se añade un exceso de Amberlite IRA 400 y se deja bajo agitación 15 horas mientras se produce el intercambio aniónico. El residuo sólido se filtra a vacío, y el filtrado se rota a sequedad y se seca a alto vacío hasta peso constante.

El sólido resultante se disuelve en la mínima cantidad de agua milliQ y se añade 1 equivalente de AgNO₃. La disolución se vuelve a dejar bajo agitación (en este caso con el balón cubierto con papel de aluminio) mientras se produce el intercambio aniónico. Transcurridas 24 horas se observa la aparición de un abundante precipitado correspondiente a AgCl, el cual se elimina mediante filtración a vacío sobre Celite® (con la placa cubierta con papel de aluminio). El filtrado se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniendo así (±)-**SG7**·NO₃ (35.9 mg, 86 %) como un sólido de color amarillo.

¹H RMN (D₂O, 500 MHz), δ (ppm): 9.17 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.80 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.67 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.51 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.62 – 7.57 (2H, m), 6.26 (2H, dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz), 3.64 – 3.53 (1H, m), 3.53 – 3.42 (1H, m), 2.99 – 2.89 (1H, m), 2.89 – 2.80 (1H, m).

¹³C RMN (D₂O, 125 MHz), δ (ppm): 156.57 (C), 152.23 (CH), 152.05 (CH), 145.21 (CH), 144.64 (C), 141.97 (C), 127.76 (CH), 123.48 (CH), 122.99 (CH), 71.98 (CH), 48.00 (CH₂), 32.88 (CH₂).

4.5 FORMACIÓN DEL METALOCICLO FUNCIONALIZADO: ENSAMBLAJE DE M·6NO₃ CON Pd (II)



Esquema 17. Obtención del metalociclo de paladio funcionalizado M·6NO₃.

Se realizan estudios del ensamblaje del metalociclo a diferentes concentraciones; para ello se disponen dos disoluciones stock 10.000 mM de:

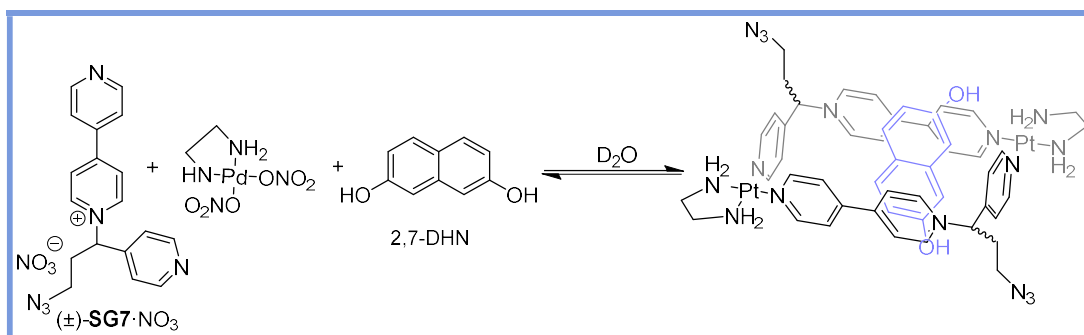
- Ligando (±)-SG7·NO₃ (18.9 mg, 5·10⁻⁵ mmol) en D₂O (5mL)
- Complejo metálico de Pd(II) (14.5 mg, 5·10⁻⁵ mmol) en D₂O (5 mL)

Se prepara un primer tubo con 0.3 mL de cada una de las disolución Stock, lo cual resultaría en una concentración 5 mM del metalociclo, y a partir de este se irán tomando alícuotas que, a su vez, se irán diluyendo progresivamente con D₂O.

¹H RMN (5 mM, D₂O, 500 MHz), δ (ppm): 9.06 (4H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.92 –8.86 (8H, m), 8.22 (4H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.84 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.81 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.20 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.62 –3.47 (4H, m), 2.99 –2.84 (12H, m).

¹³C RMN (D₂O, 125 MHz), δ (ppm): 152.39 (CH), 152.32 (C), 152.03 (CH), 147.62 (C), 144.20 (C), 143.67 (CH), 126.70 (CH), 125.74 (CH), 124.76 (CH), 70.68 (CH), 46.85 (CH₂), 46.76 (CH₂), 30.10 (CH₂).

4.6 FORMACIÓN DEL COMPLEJO DE INCLUSIÓN CON 2,7-DHN



Esquema 18. Formación del complejo de inclusión utilizando como sustrato 2,7-dihidroxinaftaleno.

Se realizan estudios del complejo de inclusión a diferentes concentraciones. Así, se prepara un primer tubo con una disolución del metalociclo (0.6 mL, 5 mM) en D_2O al que se le irán añadiendo 0.5 equivalentes de 2,7-DHN (0.24 mg) en cada estudio. En total se realizan dos estudios, de tal manera que para el primer experimento se realizará en presencia de defecto de sustrato y para el segundo no habrá ni exceso ni defecto de ninguno de los reactivos de partida.

Al añadir 2,7-DHN la disolución inicialmente de color amarillo pálido se torna de color amarillo intenso.

1H RMN (D_2O , 500 MHz), δ (ppm): 9.27 (4H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.06 – 8.97 (4H, m), 8.97 – 8.87 (4H, m), 8.11 (4H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.77-7.64 (4H, m), 7.58 (4H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.15 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 5.78 (2H, s_{ap}), 4.96 (2H, s_{ap}), 3.60 – 3.41 (4H, m), 3.05 – 2.58 (12 H, m).

^{13}C RMN (D_2O , 125 MHz), δ (ppm): 153.87 (C), 153.18 (CH), 151.98 (CH), 149.96 (C), 148.09 (C), 143.01 (CH), 142.32 (C), 128.61 (CH), 127.25 (C), 126.22 (CH), 125.49 (CH), 124.25 (CH), 121.74 (C), 115.11 (CH), 107.16 (CH), 70.77 (CH), 46.76 (CH_2), 30.09 (CH_2).

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

En el presente trabajo de fin de grado se ha conseguido sintetizar un metalociclo funcionalizado y se ha estudiado su comportamiento en disolución acuosa. Dentro de todo el proceso se puede destacar:

I. Se ha sintetizado con éxito una amina precursora funcionalizada mediante síntesis covalente tradicional a través de una serie de reacciones sucesivas.

II. A partir de la sal derivada de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio junto a la amina precursora funcionalizada, se prepara el ligando a través de la reacción de Zincke. El ligando presenta forma de "L", donde en este caso el lado largo está formado por dos unidades piridínicas y el lado corto una única unidad piridínica.

III. Mediante autoensamblaje se obtiene un metalociclo de tipo L_2M_2 . Para ello se utiliza un complejo planocuadrado de Pd (II) y el ligando como sal de nitrato, facilitando su ensamblaje en medio acuoso. El hecho de que se parta de una mezcla racémica del ligando, conlleva a la formación de una mezcla de estereoisómeros del metalociclo resultante, teoría que se confirma mediante ensayos de RMN.

IV. Puesto que el metalociclo presenta las características adecuadas (tanto por tamaño como por su acentuado carácter π -deficiente) para actuar como receptores de sustratos aromáticos ricos en electrones, se estudia su comportamiento en medio acuoso para la formación de complejos de inclusión. Concretamente se estudia la inserción de una molécula de sustrato 2,7-DHN en la cavidad hidrofóbica generada por el metalociclo. La formación de este complejo de inclusión se corrobora mediante técnicas de RMN 1D y 2D.

V. Todos los compuestos preparados fueron verificados mediante técnicas de RMN 1D y 2D, tanto por obtener señales que coinciden con las estructuras propuestas, como por coincidir con los datos publicados previamente en la bibliografía. Los ensayos de RMN no sólo proporcionaron información estructural, en este caso también aportaron información sobre la estequiometría y los modos de inserción en los complejos de inclusión.

CONCLUSIONES

No presente traballo de fin de grado conseguiuase sintetizar un metalociclo funcionalizado e estudouse o seu comportamento en disolución acuosa. Pódese destacar:

I. Sintetizouse con éxito unha amina precursora funcionalizada mediante síntese covalente tradicional a través dunha serie de reaccións sucesivas.

II. A partir da sal derivada de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio xunto a amina precursora funcionalizada, prepárase o ligando a través da reacción de Zincke. O ligando presenta forma de "L", onde neste caso o lado longo está formado por dúas unidades piridínicas e o corto por unha única unidade piridínica.

III. Mediante autoensamblaxe obtense un metalociclo do tipo L_2M_2 , utilizando como reactivos un complexo planocadrado de Pd(II) e o ligando como sal de nitrato (facilitando o seu ensamblaxe en medio acuoso). O feito de partir dunha mezcla racémica do ligando, leva consigo á formación dunha mestura de estereoisómeros do metalociclo resultante, teoría que se confirma mediante ensaios de RMN.

IV. Xa que o metalociclo presenta as características adecuadas (tanto por tamaño como polo seu carácter π -deficiente) para actuar como receptores de substratos aromáticos π -excedentes, estudouse o seu comportamento en medio acuoso para a formación de complexos de inclusión. Concretamente estudiase a inserción dunha molécula de substrato 2,7-DHN na cavidade hidrofóbica xerada polo metalociclo. A formación deste complexo de inclusión confirmase mediante técnicas de RMN 1D e 2D.

V. Todos os compostos preparados foron verificados mediante técnicas de RMN 1D e 2D, tanto por obter sinais coincidentes coas estruturas propostas como por coincidir cos datos publicados previamente na bibliografía. Os ensaios de RMN non só proporcionan información estrutural, neste caso tamén aportan información sobre a estequiometría e os modos de inserción nos complexos de inclusión.

CONCLUSIONS

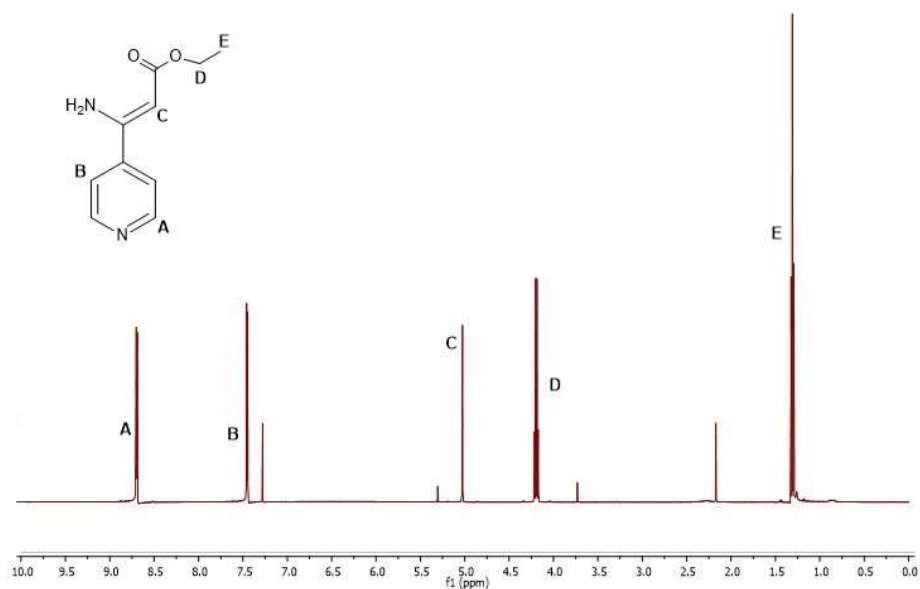
On the present Grade Project, we have been able to synthesize a functionalized metallocycle and to study its behaviour in aqueous medium.

- I. A functionalized amine precursor has been successfully synthesized through traditional covalent synthesis using a series of consecutive reactions.
- II. The ligand is prepared from the salt of *N*-monoalquil-4,4'-bipyridine and the functionalized amine precursor by using the Zincke reaction. The ligand presents an "L-shape", with the long side consisting of two pyridine units and the short side of only one pyridine unit.
- III. A L_2M_2 metallocycle is obtained through self-assembly, using as reagents a Pd (II) square metal center and the ligand as a nitrate salt, which ease the assembly in aqueous medium. As the synthesis is conducted using a racemic ligand mixture, the process leads to the formation of a mixture of stereoisomers for the resulting metallocycle. This theory is confirmed by the NMR assays.
- IV. The obtained metallocycle presents the right characteristics (both in terms of size and π -deficient character) for acting as receptors of π -exceeding aromatic compounds. Specifically, it has been studied the insertion of a 2,7-DHN molecule into the hydrophobic cavity produced by the metallocycle. The formation of this inclusion compound is corroborated by 1D and 2D NMR techniques.
- V. All the compounds have been checked by 1D and 2D NMR techniques, in order to obtain signals matching those proposed for the targeted structures, as well as be on agreement with the previous spectroscopical data published in the literature. The stoichiometry information and mode of insertion in the inclusion compounds have also been obtained by NMR.

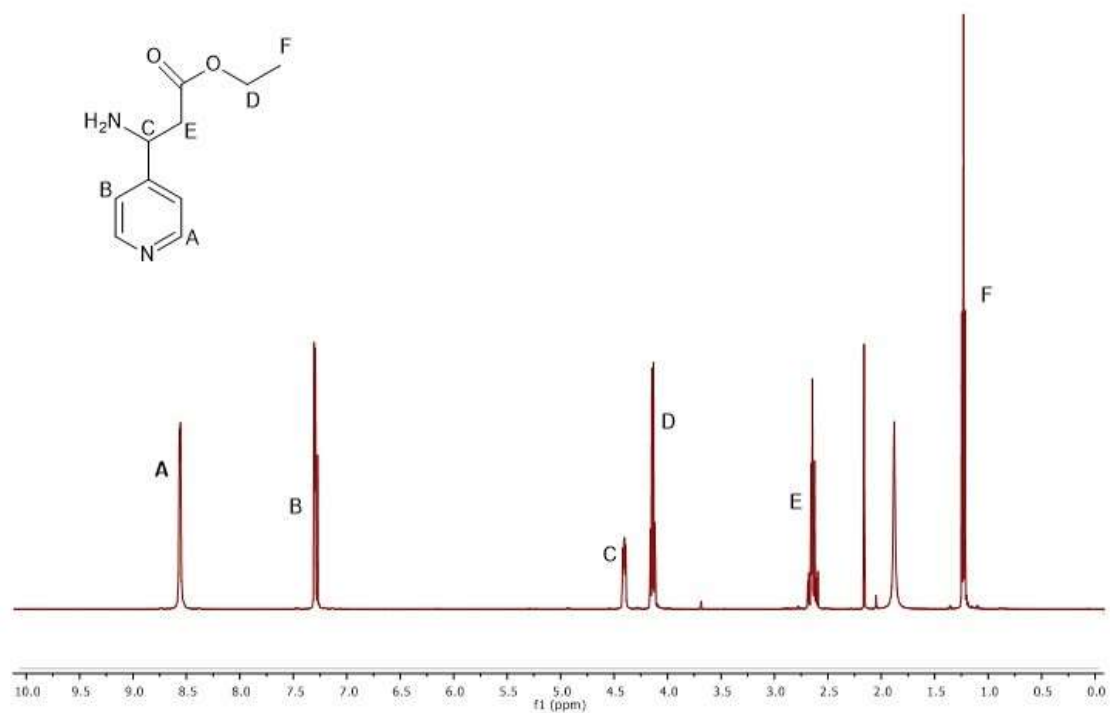
APÉNDICES

6. APÉNDICES

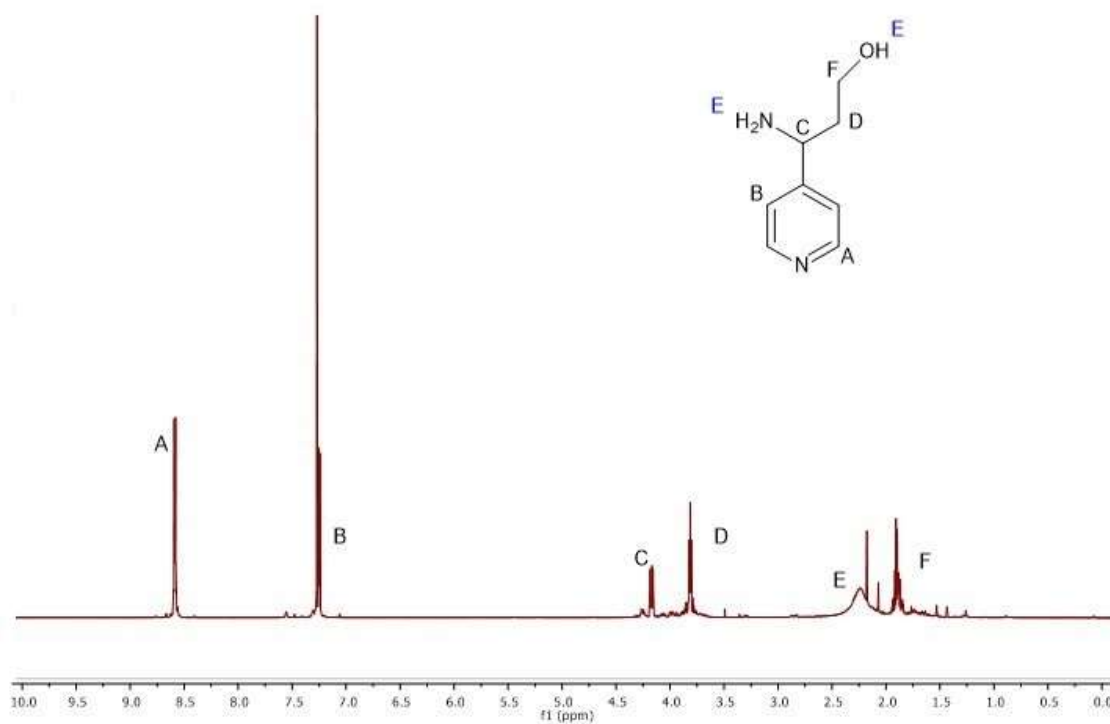
(Z)-SG1



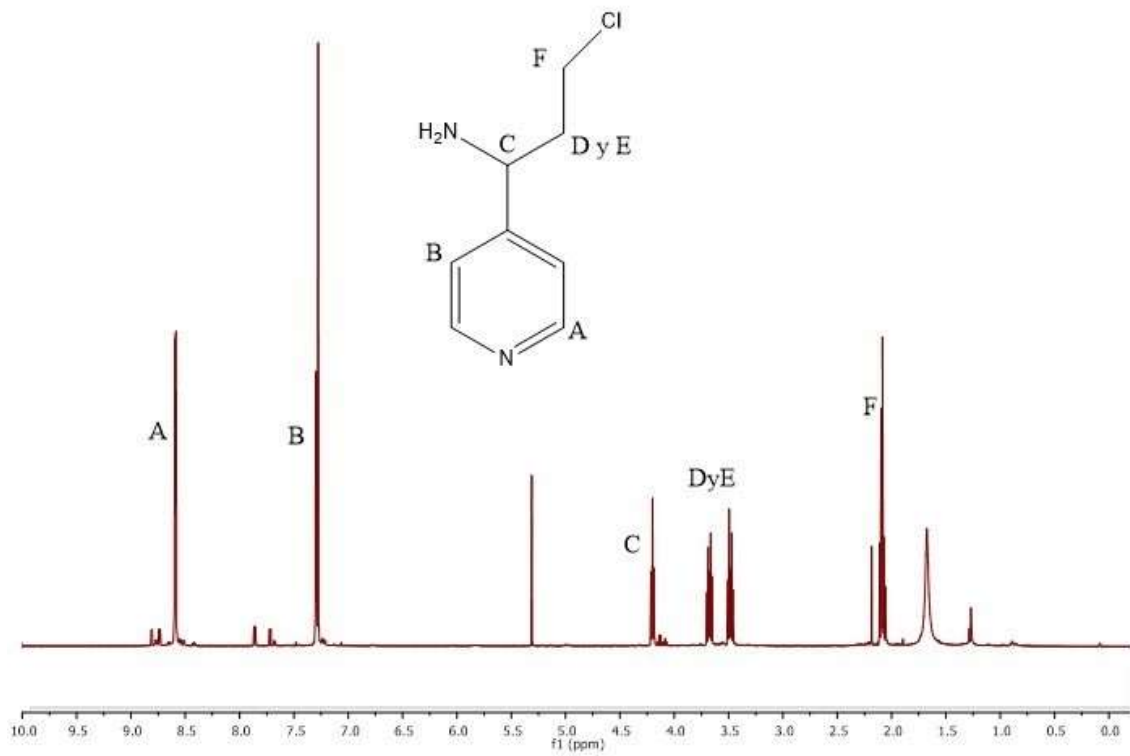
Espectro 1. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) de (Z)-SG1.

(±)-SG3

Espectro 2. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz).

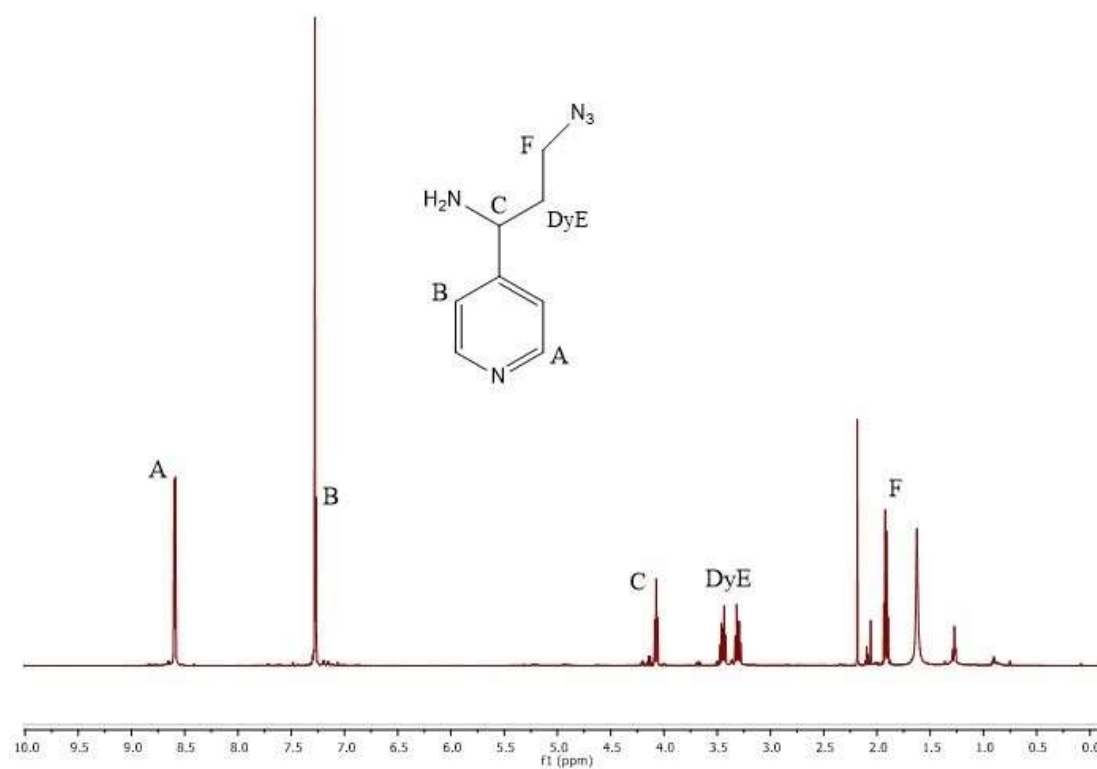
(±)-SG4

Espectro 3. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz).

(±)-SG5

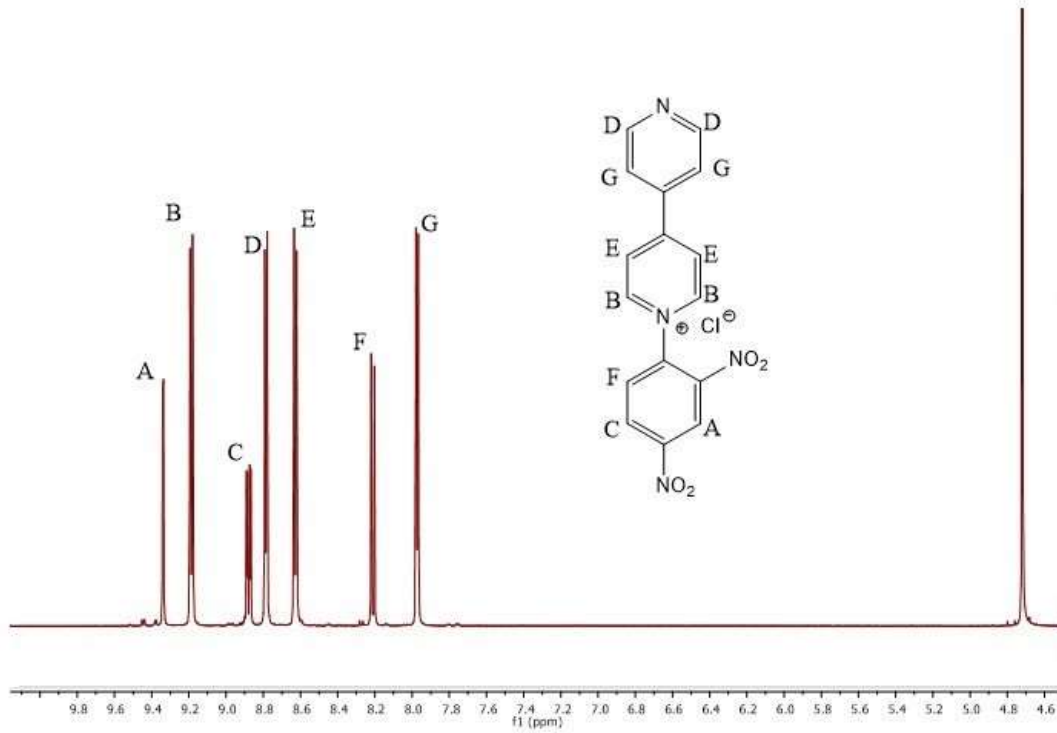
Espectro 4. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz).

(±)-SG6



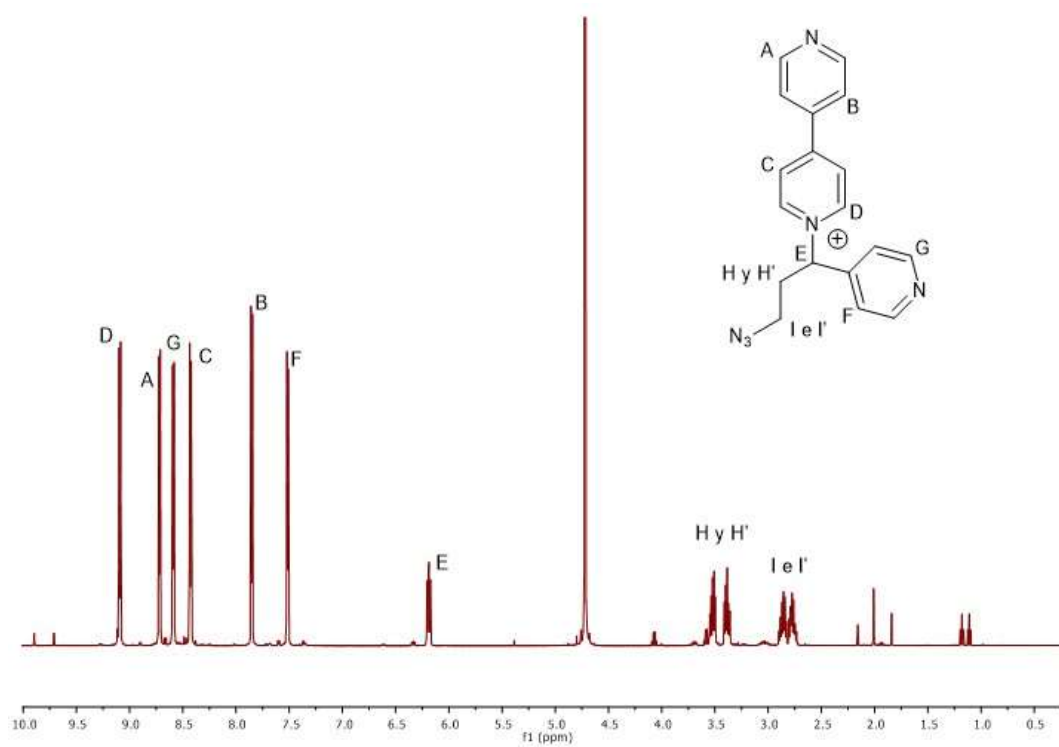
Espectro 5. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz).

SG2

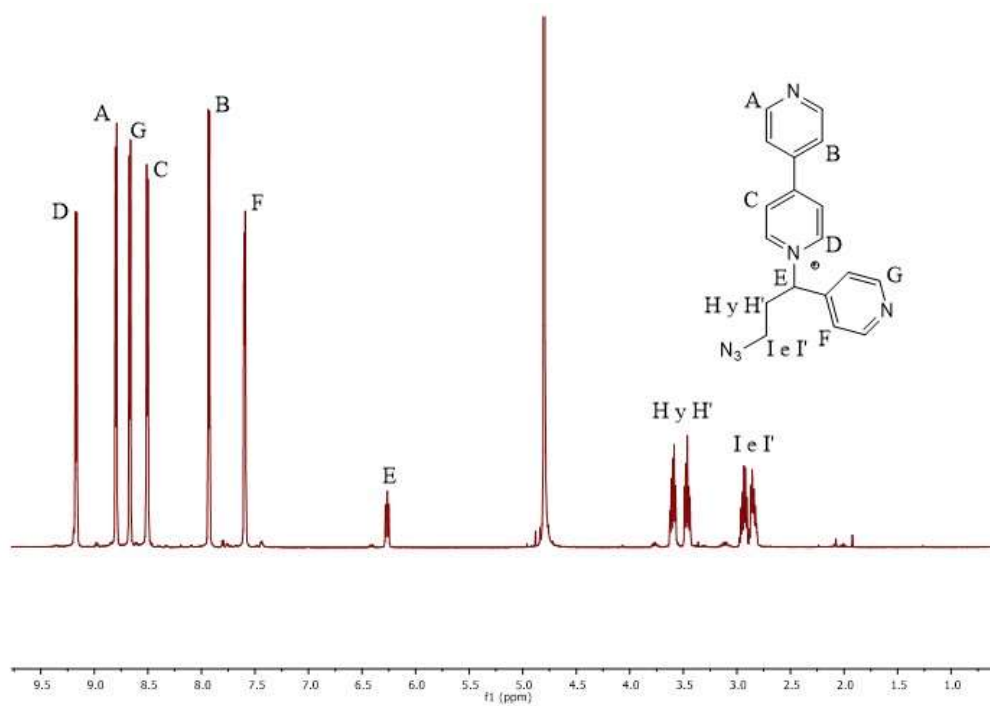
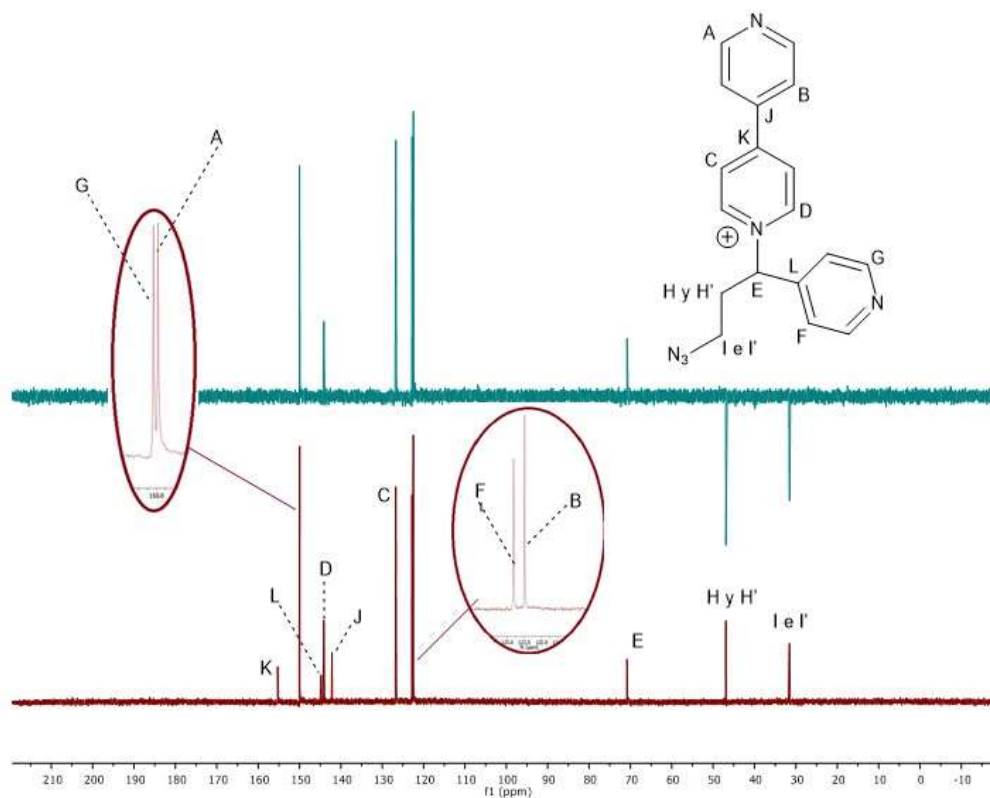


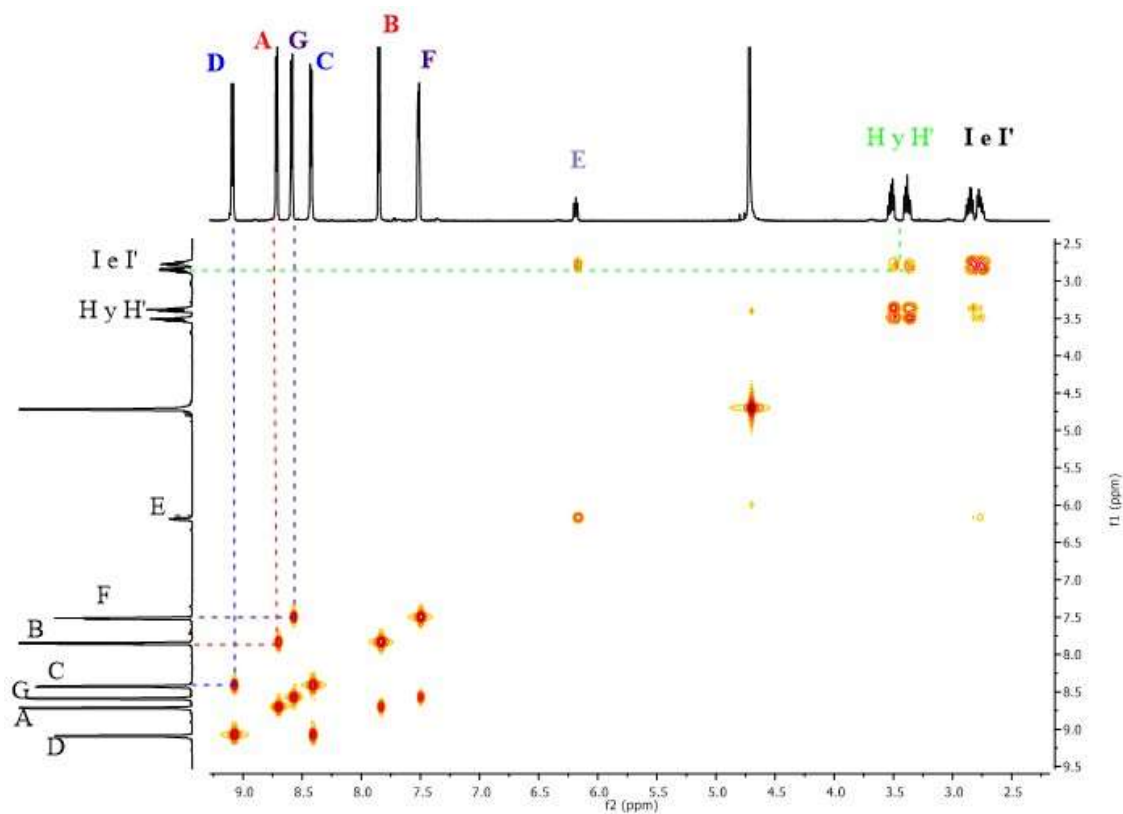
Espectro 6. ^1H RMN (H_2O , 500 MHz).

(±)-SG7·Cl

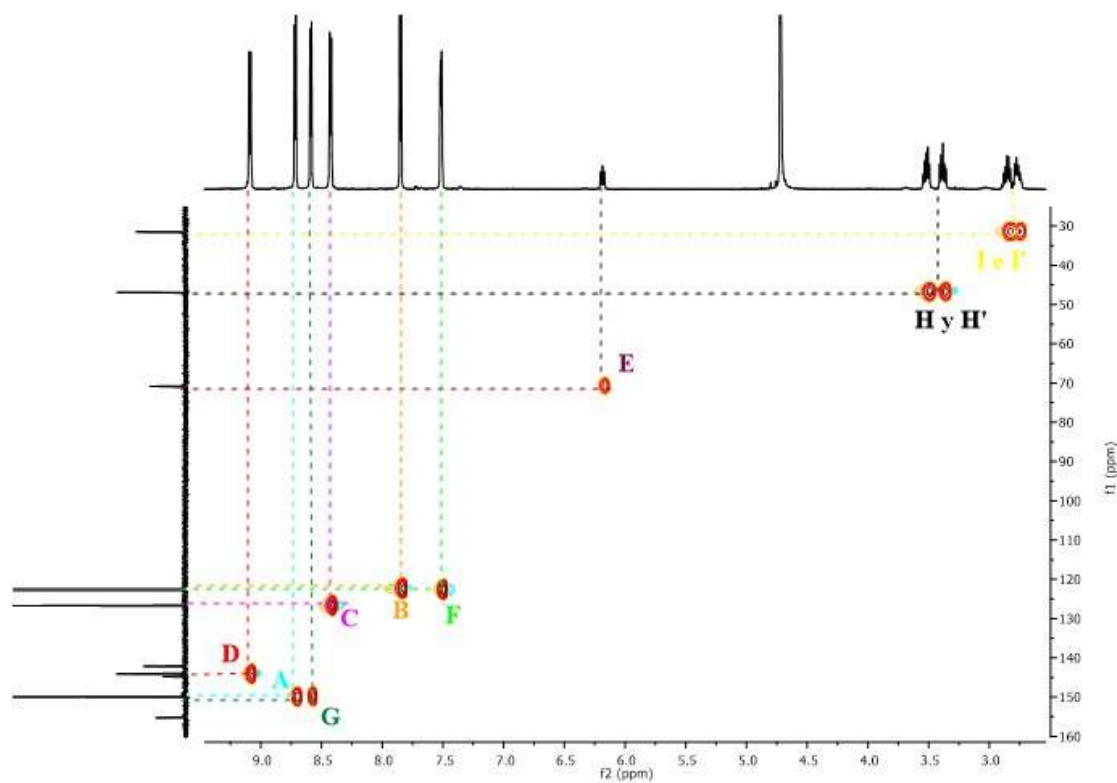


Espectro 7. ^1H RMN (D_2O , 500 MHz).

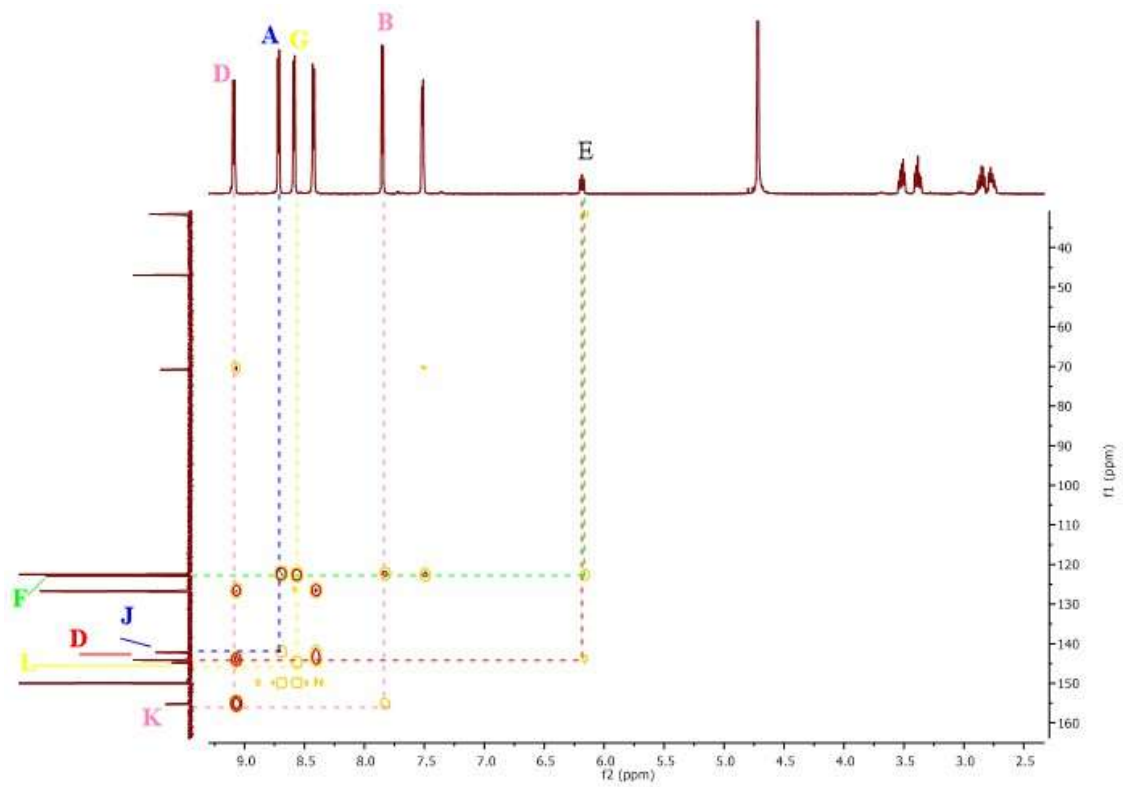
(\pm) -SG7·NO₃Espectro 8. ¹H RMN (D₂O, 500 MHz).Espectro 9. ¹³C y DEPT RMN (D₂O, 125 MHz).



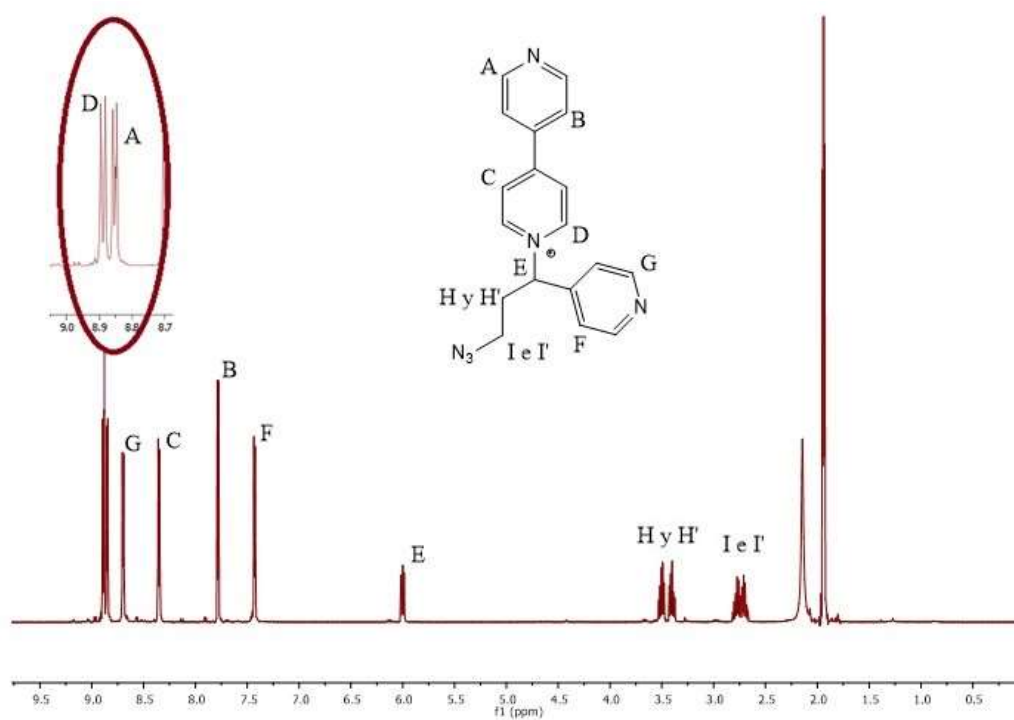
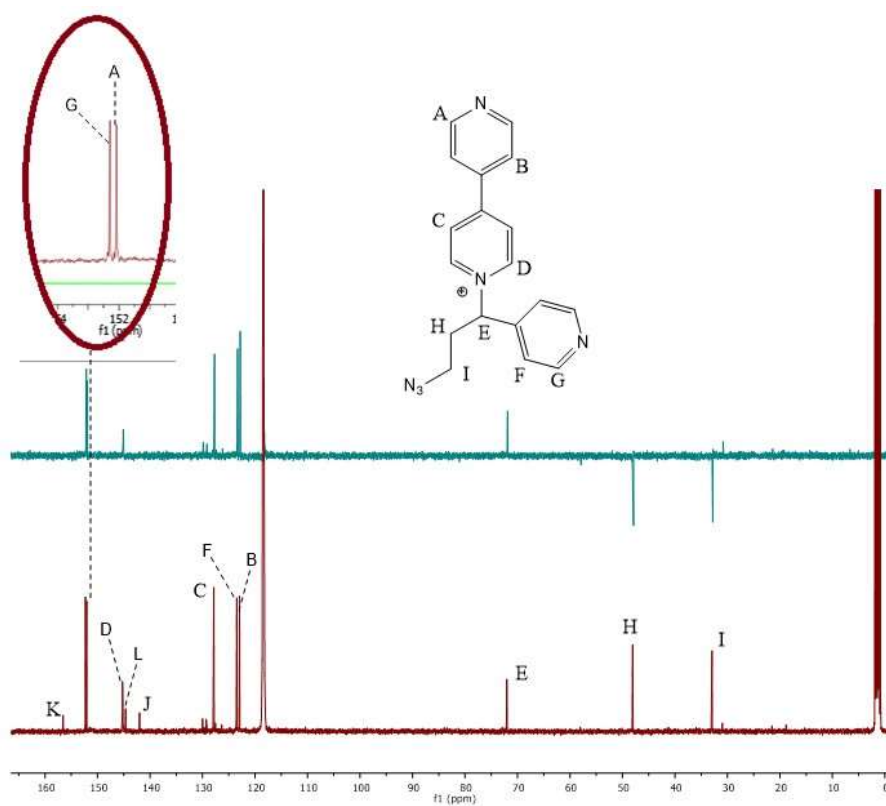
Espectro 10. COSY (D₂O, 500 MHz).

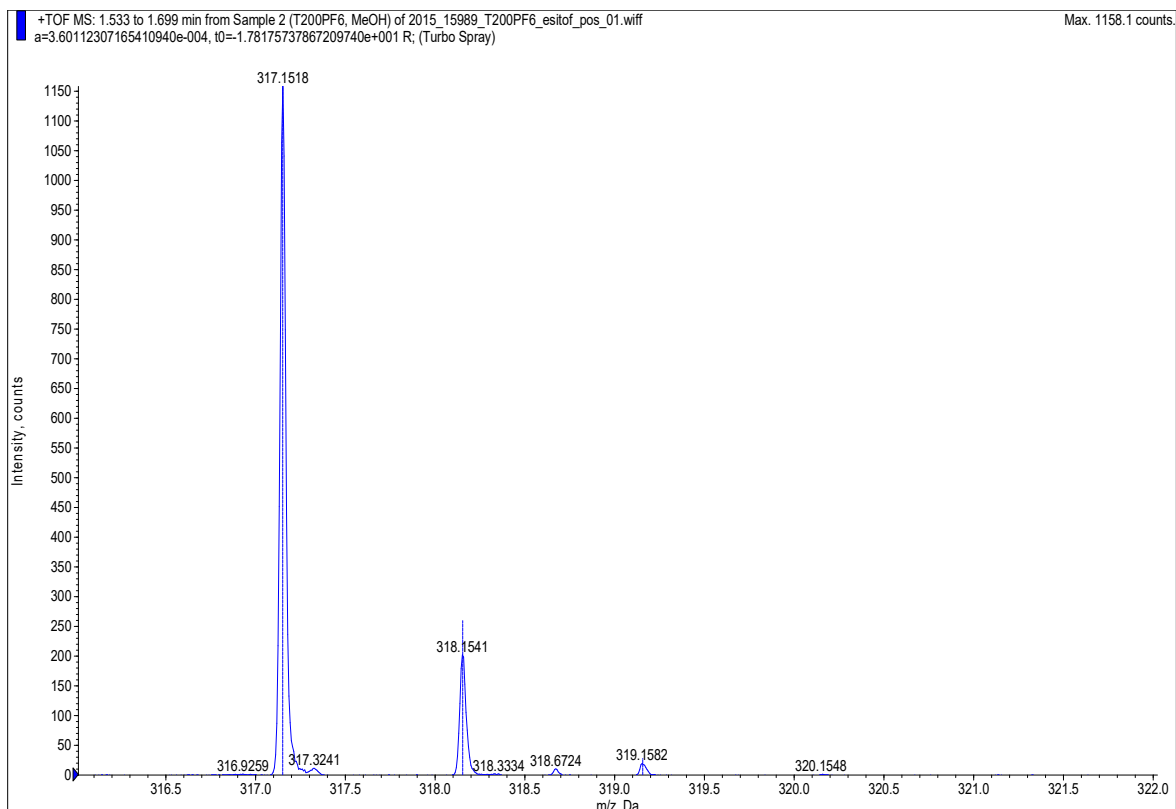
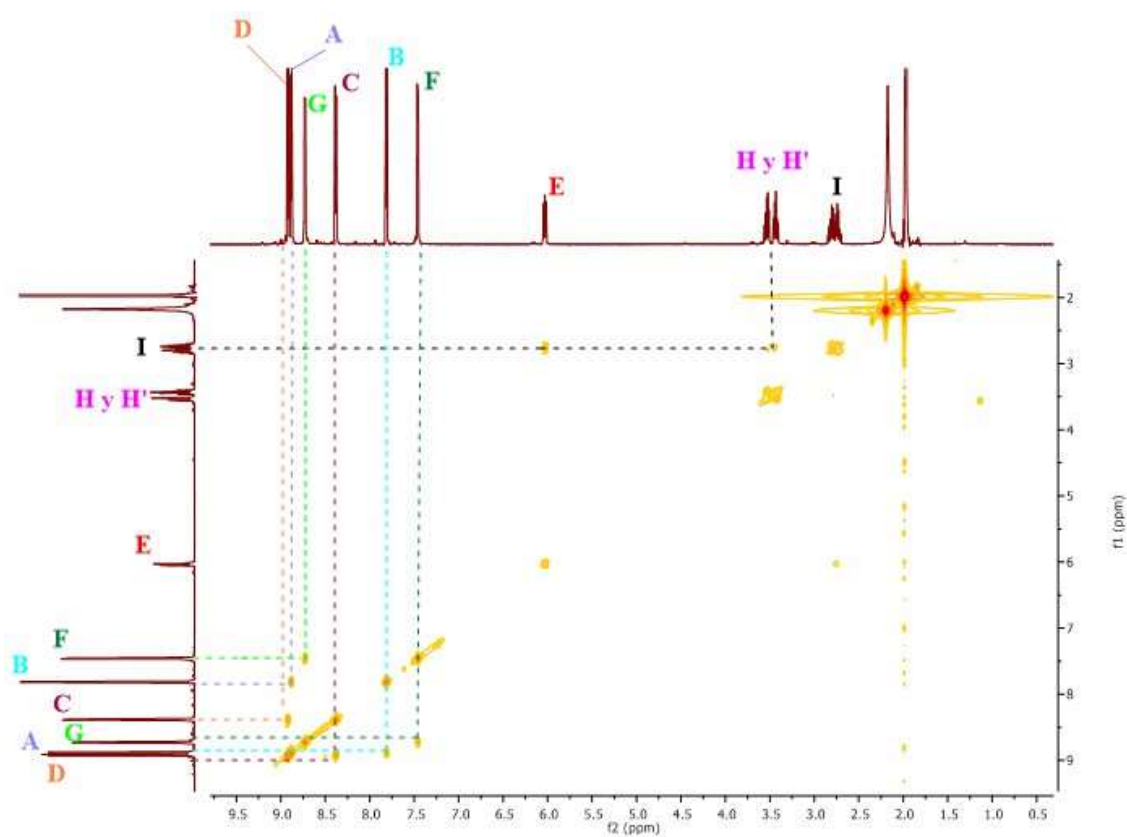


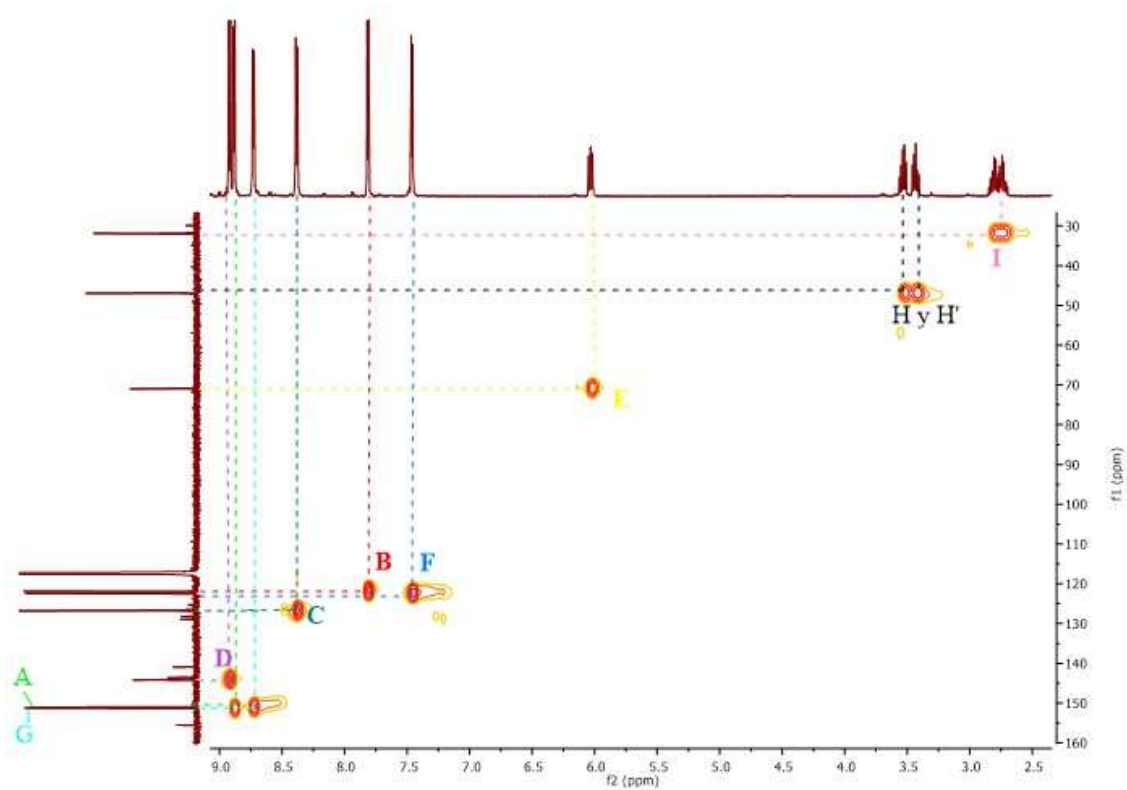
Espectro 11. HSQC (D₂O, 500 y 125 MHz).



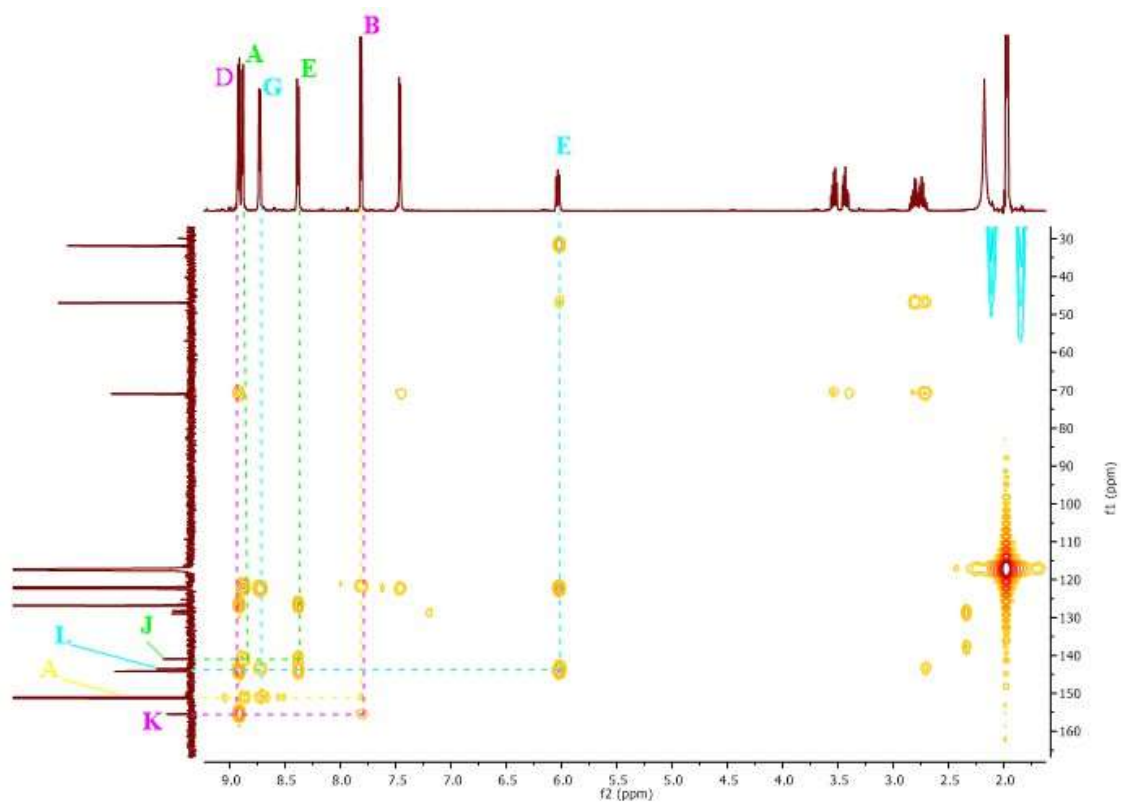
Espectro 12. HMBC (D₂O, 500 y 125 MHz).

(±)-SG7·PF₆**Espectro 13. ¹H RMN (CD₃CN, 500 MHz).****Espectro 14. ¹³C y DEPT RMN (CD₃CN, 125 MHz).**

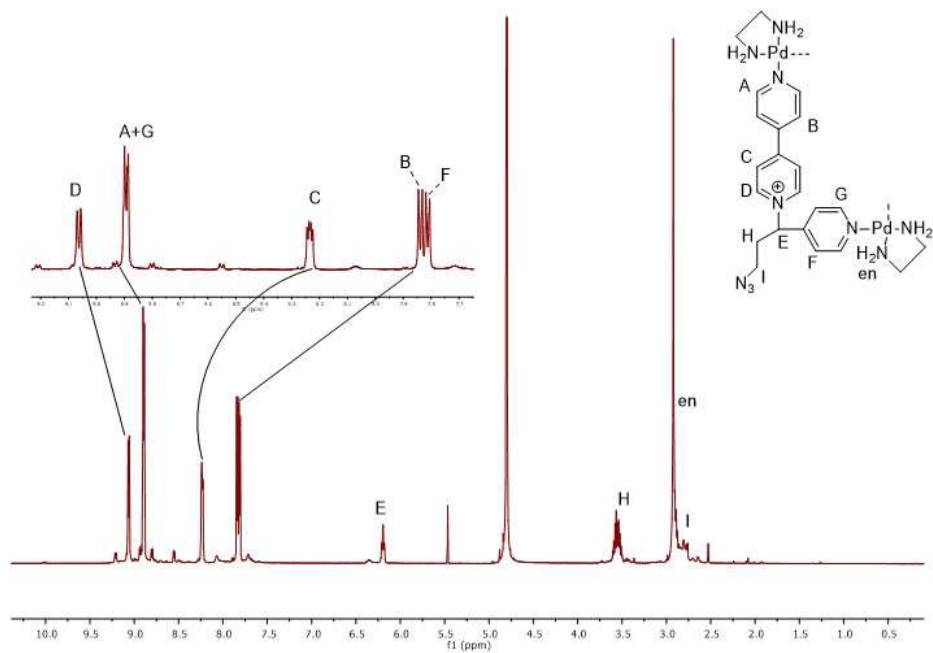
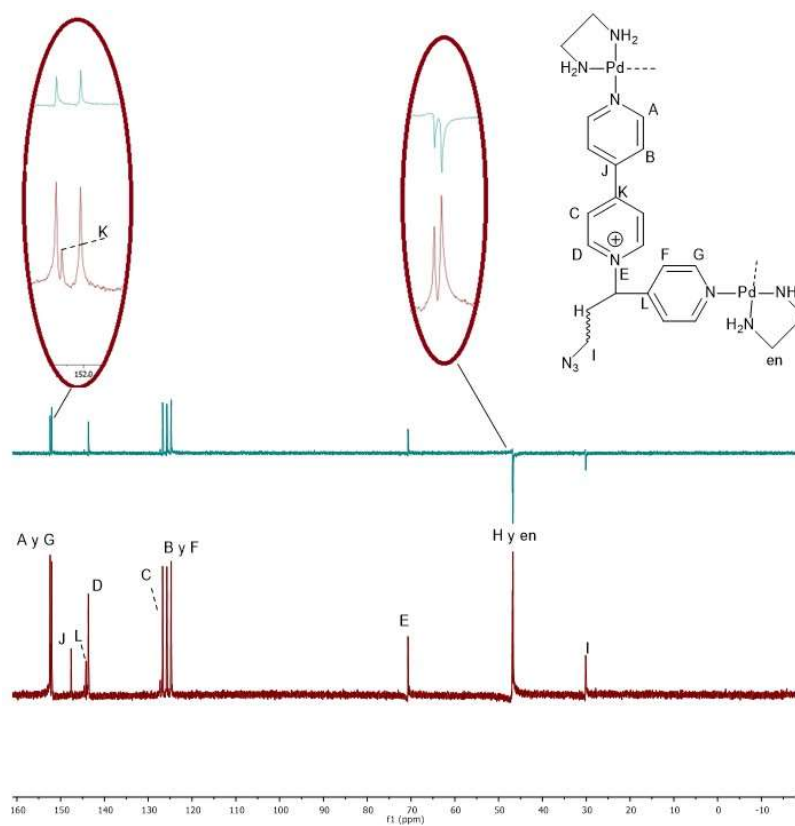
Espectro 15. ESI⁺ de alta resoluciónEspectro 16. COSY (CD₃CN, 500 MHz).

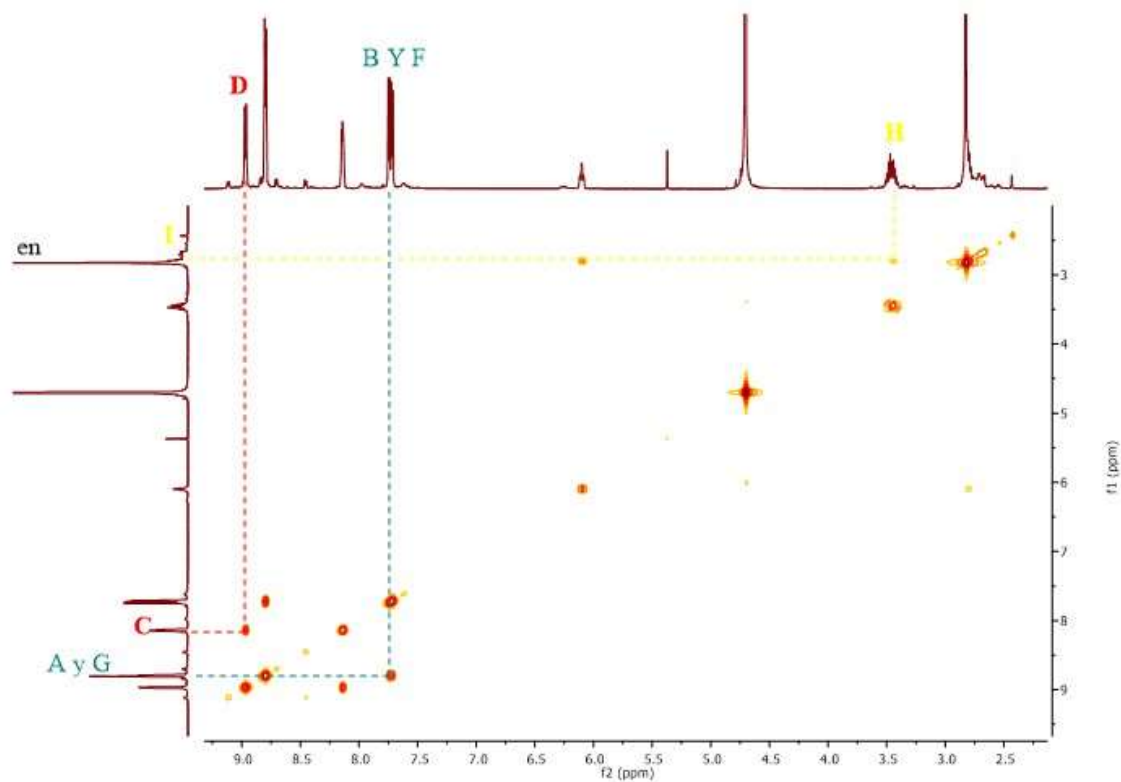


Espectro 17. HSQC (CD_3CN , 500 y 125 MHz).

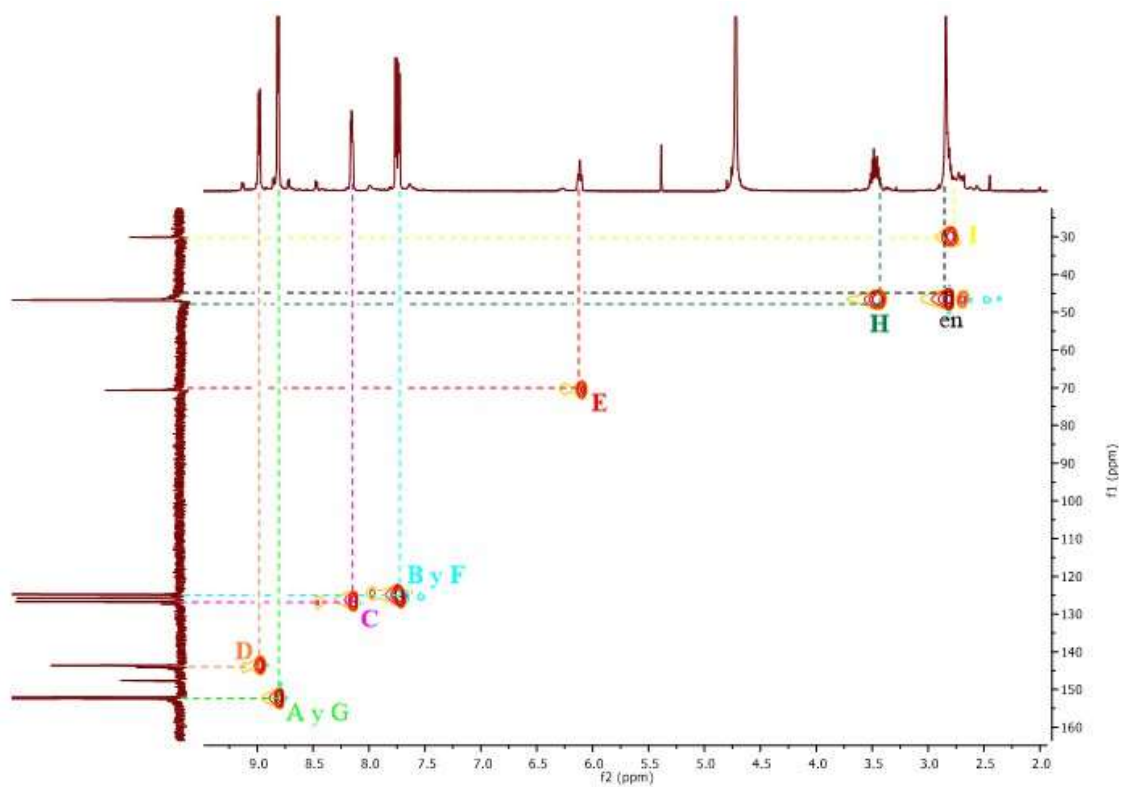


Espectro 18. HMBC (CD_3CN , 500 y 125 MHz).

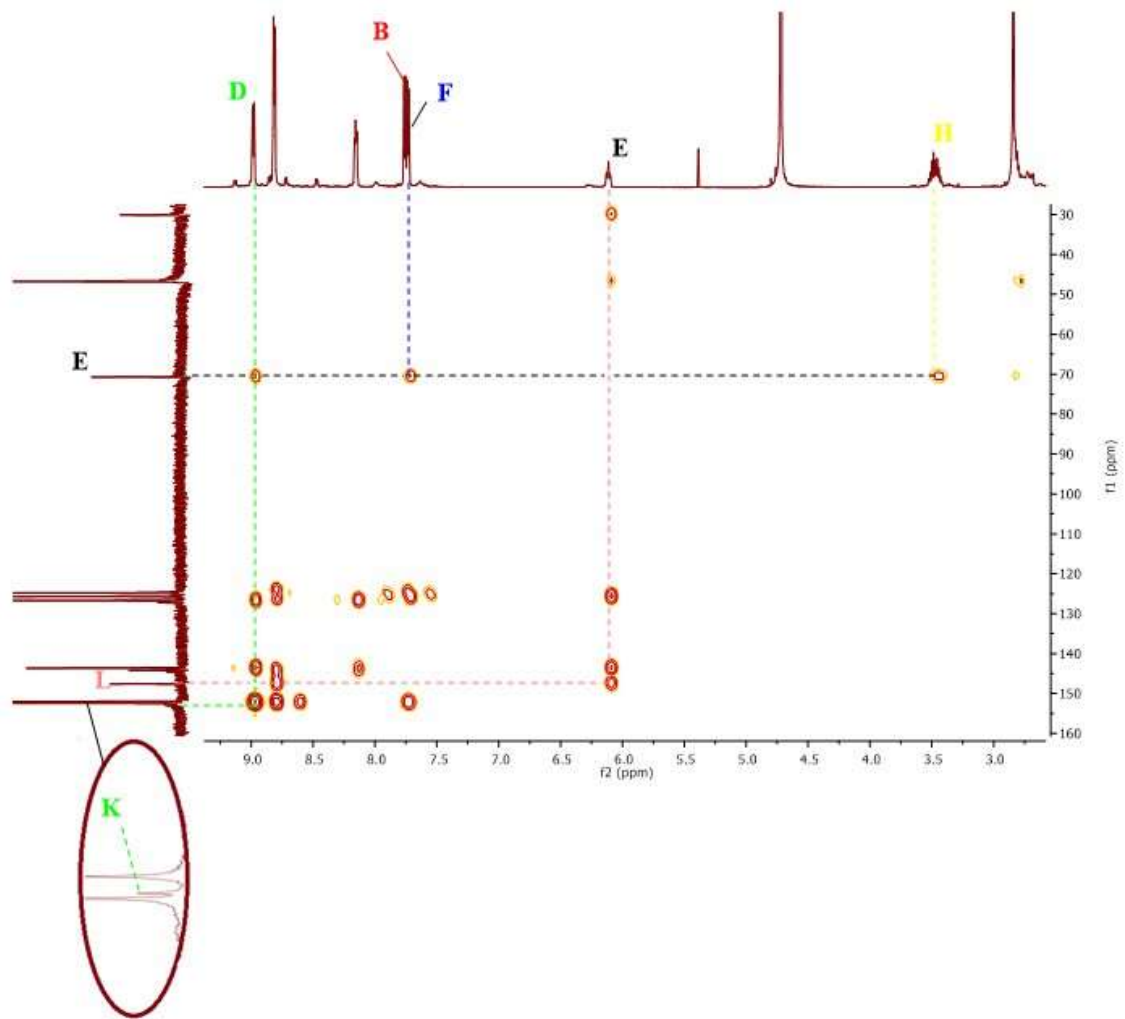
M-6NO₃ (5 mM)Espectro 19. ¹H RMN (D₂O, 500 MHz).Espectro 20. ¹³C y DEPT RMN (D₂O, 125 MHz).



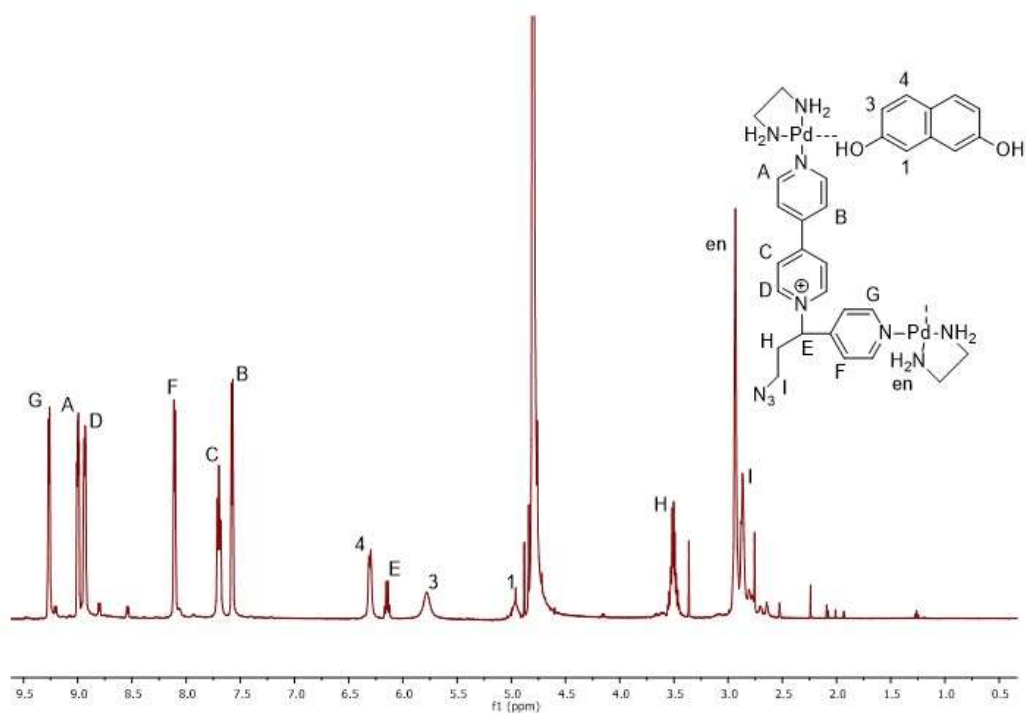
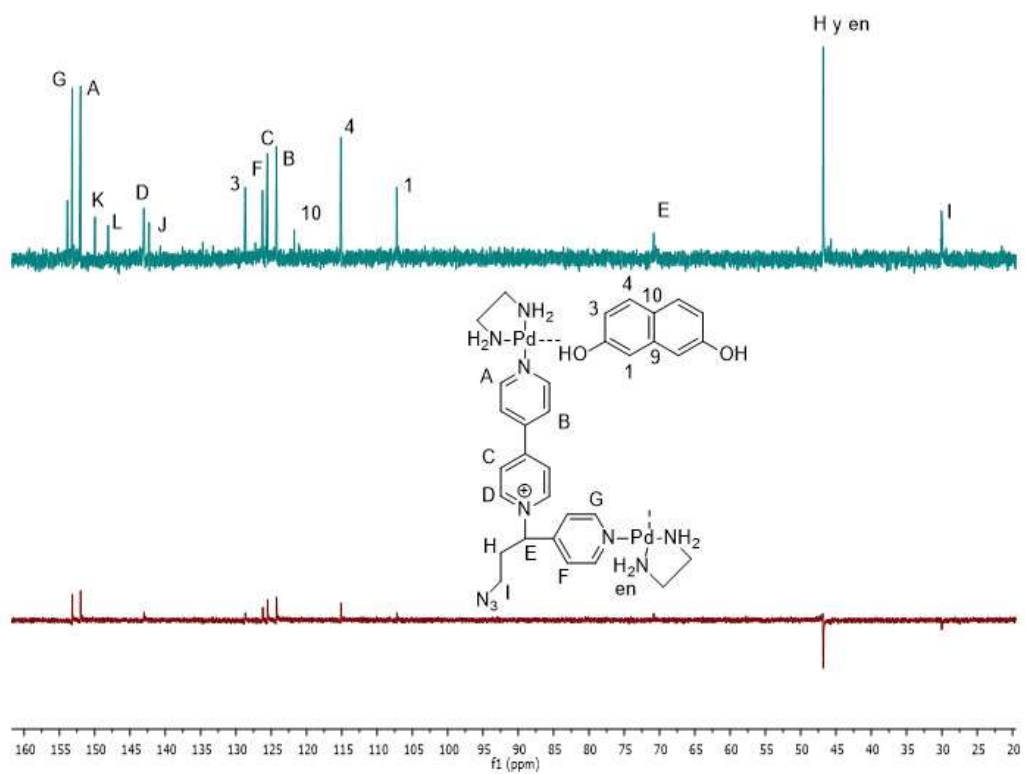
Espectro 21. COSY (D₂O, 500 MHz).

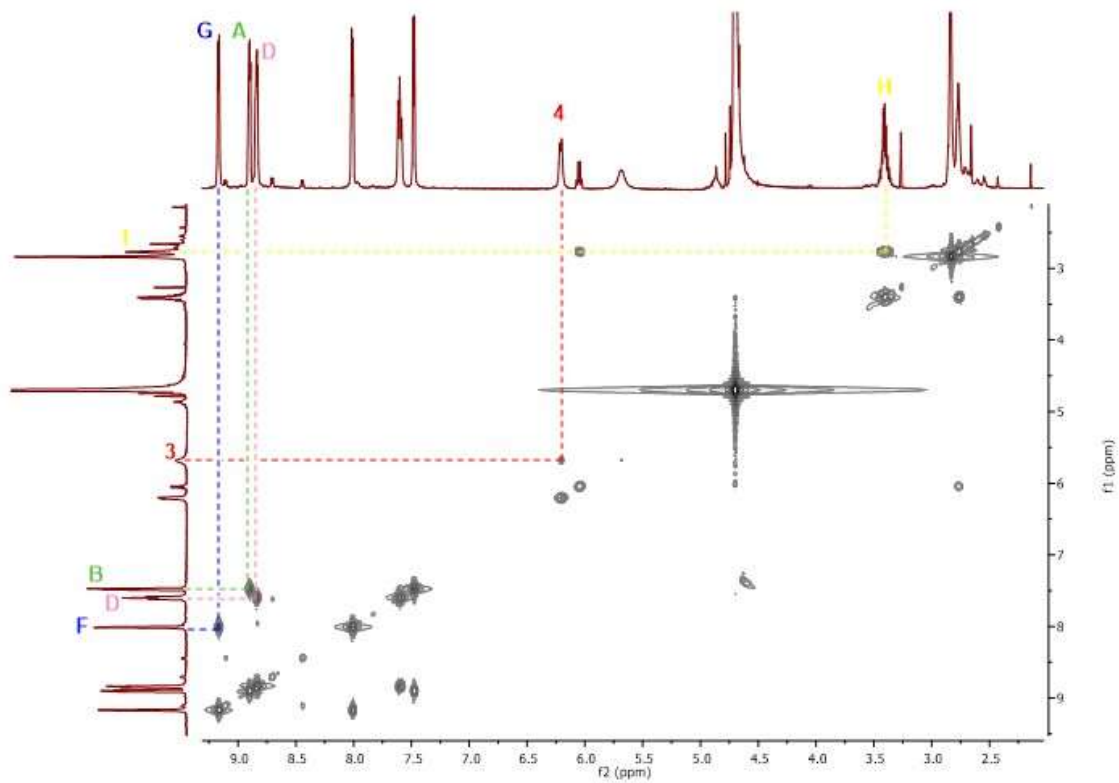


Espectro 22. HSQC (D₂O, 500 y 125 MHz).

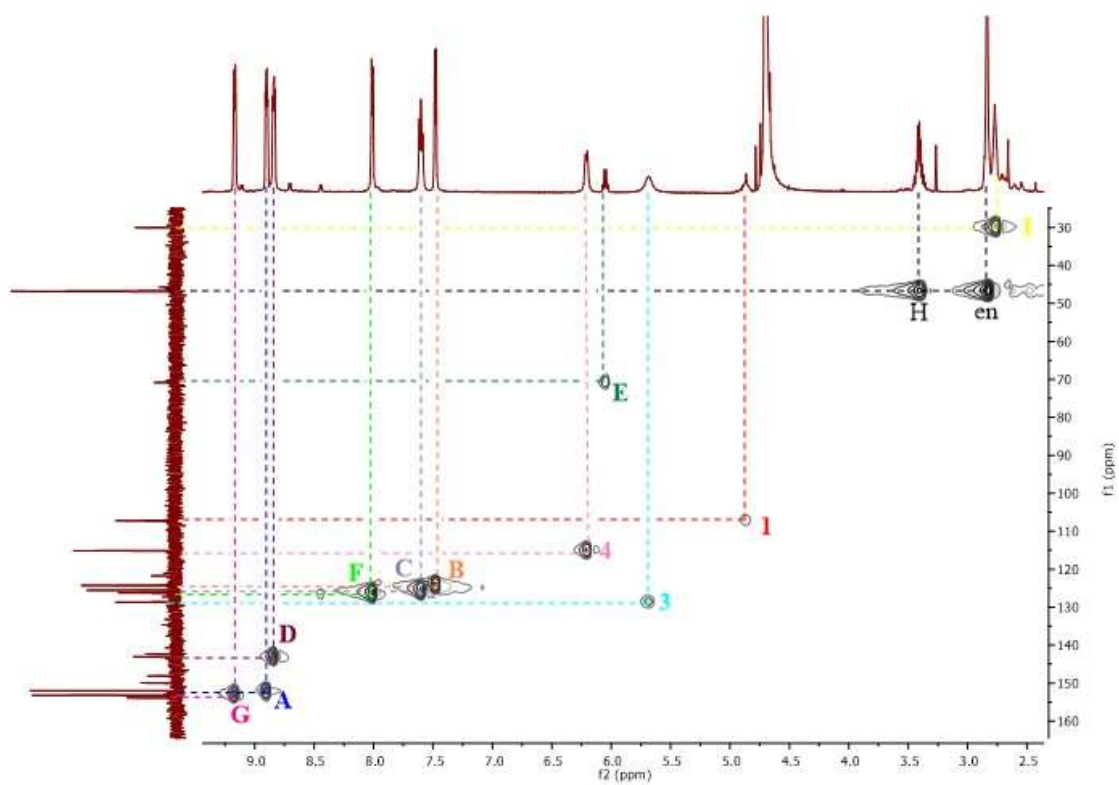


Espectro 23. HMBC (D₂O, 500 y 125 MHz).

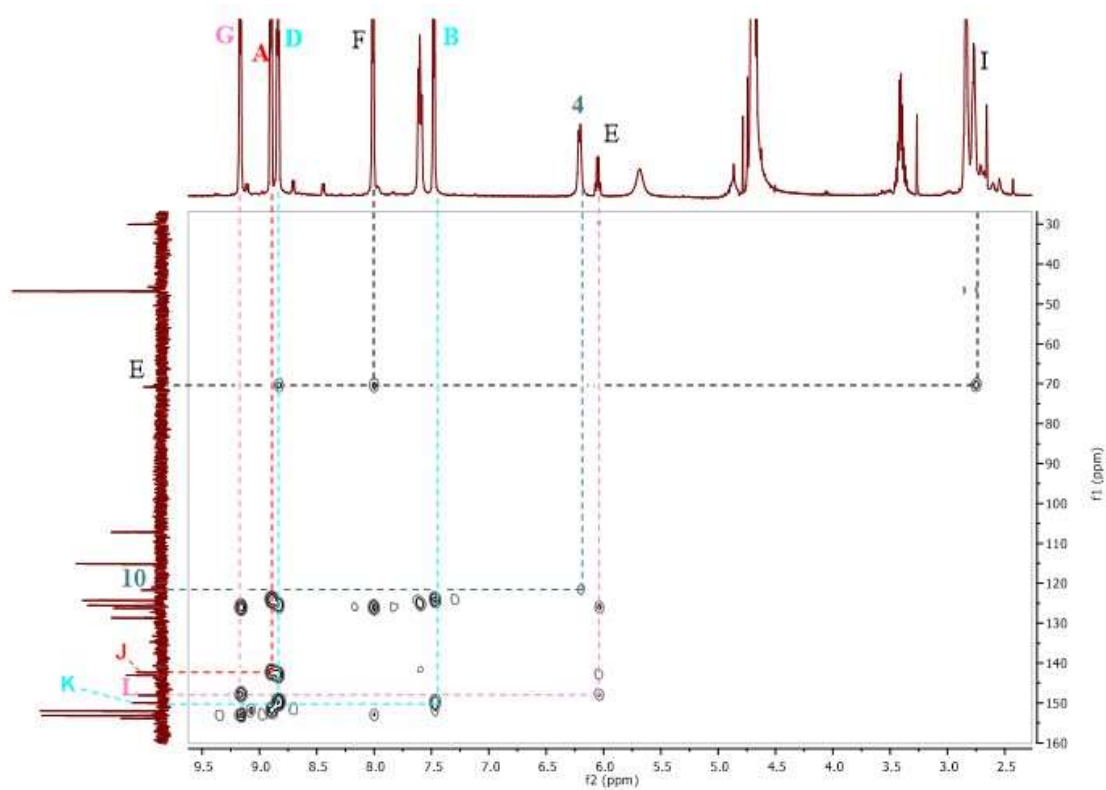
Complejo de inclusión M·6NO₃·2,7-DHN (1:1)Espectro 24. ¹H RMN (500 MHz, D₂O).Espectro 25. ¹³C y DEPT RMN (D₂O, 125 MHz).



Espectro 26. COSY (D₂O, 500 MHz).



Espectro 27. HSQC (D₂O, 500 y 125 MHz).



Espectro 28. HMBC (D₂O, 500 y 125 MHz).