



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



Universidade de Vigo

Máster Universitario en Investigación Química y Química Industrial

Universidad de A Coruña

Autor

David Tuimil Seoane

Título

**“Obtención de ligandos basados en 4,4'-
bipiridinio, y su posterior autoensamblaje
dirigido por Pd (II)”**

Tutores

Carlos Peinador Veira

Marcos D. García Romero

Trabajo de Fin de Máster realizado en el centro de investigaciones científicas avanzadas (CICA) para la obtención del máster en Investigación Química y Química Industrial

Julio 2017

Trabajo de Fin de Máster realizado en el centro de investigaciones científicas avanzadas (CICA) para la obtención del máster en Investigación Química y Química Industrial

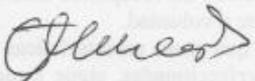
Julio 2017

Dr. MARCOS DANIEL GARCÍA ROMERO, Profesor Contratado Doctor, y Dr. CARLOS PEINADOR VEIRA, Profesor Titular de Universidad, pertenecientes ambos al Departamento de Química de la Universidad de A Coruña

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Obtención de ligandos basados en 4,4'-bipiridinio, y su posterior autoensamblaje dirigido por Pd (II)”, ha sido realizado bajo su dirección por D. DAVID TUIMIL SEOANE en los laboratorios del Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) de la Universidad de A Coruña y, una vez realizado autoriza su presentación como *TRABAJO FIN DE MÁSTER* encuadrado en el MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN QUÍMICA Y QUÍMICA INDUSTRIAL

Y para que así conste, firman la presente en A Coruña, a 6 de Julio de 2017.



Marcos D. García Romero.



Carlos Peinador Veira

Agradecimientos

Me complace agradecer a varias personas, así como a las entidades que me han albergado, la ayuda que me han proporcionado en la realización de este trabajo de fin de grado.

En primer lugar, me gustaría agradecer a los profesores, Carlos Peinador Veira y a Marcos D. García Romero por dirigirme este Trabajo de Fin de Máster, y permitirme la incorporación en su grupo de investigación, así como por su colaboración, sus consejos, su ayuda, su paciencia, y también por ayudarme en cualquier problema que se me presentara durante el trascurso del trabajo.

También quisiera agradecer a mis compañeros, Arturo Blanco Gómez, Iago Neira García, Olaya Domarco Álvarez y Tamara Rama García, por haberme ayudado en que cualquier cosa que necesitase, por los consejos que me dieron, por su paciencia y también por haberme ayudado a trabajar en el laboratorio.

También quiero agradecer a todo el profesorado del máster y mis compañeros, por hacer posible este máster.

Por último, agradecer a mi familia y mis amigos por el apoyo que me brindaron.

Muchísimas gracias por todo

Abreviaturas y Símbolos

Å Amstrongs (10^{-10} m)	m multiplete/ metro
ADN ácido desoxirribonucleico	mg miligramo
°C grado centígrado	MHz megahercio
c concentración	mL mililitro
Calc. calculado	mm milímetro
col. colaboradores	mM milimolar
COSY COrrrelationSpectroscopy	mmol milimol
d doblete	MS Mass Spectrometry
D coeficiente de difusión	m/z relación masa/carga
d_{ap} doblete aparente	nm nanómetro
δ desplazamiento químico (RMN)	ORTEP Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
Δ ebullición	ppm partes por millón (RMN)
Δδ variación en el desplazamiento químico	r radio
DFT Density Functional Theory (teoría del funcional de densidad)	RMN Resonancia Magnética Nuclear
en etilendiamina	s singulete
equiv. equivalente	s_{an} singulete ancho
ESI Electro Spray Ionization (ionización por electrospray)	s_{ap} singulete aparente
GHz gigahercios	t. a. temperatura ambiente
HMBC HeteronuclearMultipleBond Correlation	T temperatura
HRMS High Resolution Mass Spectrometry	TBA TetraButilAmonio
HSQC Heteronuclear Single Quantum Correlation	UV-vis espectroscopía ultravioleta-visible
Hz hercio	v volumen
J constante de acoplamiento	
kJ kilojulio	

RESUMEN

'''

Este trabajo se centra, en la obtención y el diseño de ligandos basados en un esqueleto 4,4'-bipiridinio, donde uno de los nitrógenos, mediante autoensamblaje, se coordina a un centro metálico de Pd(II) y/o Pt(II). El empleo de ligandos con forma de L, derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio, conduce al autoensamblaje de metalociclos rectangulares. La síntesis de los ligandos, se ha realizado a partir de sales de bipy que actúan como precursores mediante una reacción de Zincke. La solubilidad de estos ligandos en medio acuoso o orgánico, se ha variado en función del contraión, siendo los ligandos con PF₆ solubles en medio orgánico, y los ligandos con NO₃ solubles en medio acuoso. Los metalociclos, formados por autoensamblaje de estos ligandos a centros metálicos, poseen propiedades π -deficientes y una cavidad hidrofóbica de tamaño ajustable. Esta cavidad hidrofóbica se emplea para la formación de diversos complejos de inclusión con una variedad de sustratos como el 1,5-dihidroxinaftaleno o el 2,7-dihidroxinaftaleno. Las técnicas de RMN, permiten conocer el modo de inserción de los diferentes sustratos en la cavidad hidrofóbica, ya que esta inserción está condicionada por interacciones [C-H $\cdots\pi$] entre los anillos de piridina del metalociclo y los hidrógenos del sustrato aromático empleado. La formación de complejos de inclusión, conlleva a un cambio de color que se aprecia a simple vista, este cambio de color se estudia por espectroscopía de UV para determinar la constante de asociación (K_a).

RESUMO

“

“Este traballo céntrase, na obtención e no deseño de ligandos baseados nun esqueleto 4,4'-bipiridinio, onde un dos nitróxenos, mediante autoensamblaxe, coordinase a un centro metálico de Pd(II) e/ou Pt(II); onde o emprego de ligandos con forma de L, derivados de N-monoalquil-4,4'-bipiridinio, conducen a un autoensamblaxe de metalociclos rectangulares. A síntesis dos ligandos, realizouse a partir de sales de bipy que actúan como precursores mediante unha reacción de Zincke. A solubilidade de estos ligandos en medio acuoso ou orgánico, variouse en función do contraión, sendo os ligandos con PF₆ solubles en medio orgánico, e os ligandos con NO₃ solubles en medio acuoso. Os metalociclos, formados por autoensamblaxe de estos ligandos a centros metálicos, poseen propiedades π-deficientes e unha cavidade hidrofóbica de tamaño axustable. Esta cavidade hidrofóbica emprégase para a formación de diversos complexos de inclusión con unha variedade de sustratos como o 1,5-dihidroxi-naftaleno ou o 2,7-dihidroxi-naftaleno. As técnicas de RMN, permiten coñecer o modo de inserción dos diferentes sustratos na cavidade hidrofóbica, xa que esta inserción está condicionada por interaccións [C-H...π] entre os aneis de piridina do metalociclo e os hidróxenos do sustrato aromático empregado. A formación de complexos de inclusión, conleva a un cambio de cor que se aprecia a simple vista, este cambio de cor estúdase por espectroscopía de UV para determinar a constante de asociación (K_a).

SUMMARY

'''

This work focuses on obtaining and designing ligands based on a 4,4'-bipyridinium skeleton, where one of the nitrogens, through self-assembly, is coordinated to a metal center of Pd (II) and / or Pt (II); Where the use of L-shaped ligands, *N*-monoalkyl-4,4'-bipyridinium derivatives, leads to a self-assembly of rectangular metallocycles. The synthesis of the ligands has been made from bipy salts which act as precursors by a Zincke reaction. The solubility of these ligands in aqueous or organic medium has been varied as a function of the counterion, with PF₆ ligands soluble in organic medium, and ligands with NO₃ soluble in aqueous medium. Metallocycles, formed by self-assembly of these ligands to metal centers, have π -deficient properties and a hydrophobic cavity of adjustable size. This hydrophobic cavity is employed for the formation of various inclusion complexes with a variety of substrates such as 1,5-dihydroxynaphthalene or 2,7-dihydroxynaphthalene. NMR techniques allow to know the insertion mode of the different substrates in the hydrophobic cavity, since this insertion is conditioned by [C-H $\cdots\pi$] interactions between the pyridine rings of the metallocycle and the hydrogens of the aromatic substrate used. The formation of inclusion complexes leads to a color change that can be seen with the naked eye. This color change is studied by UV spectroscopy to determine the association constant (K_a).

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Química supramolecular.....	1
1.2. Autoensamblaje.....	1
1.3. Química metalosupramolecular: autoensamblaje dirigido por centros metálicos.....	2
1.4. Autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II), y ligandos derivados de piridina..	6
1.5. Resultados previos. Autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos de Pd(II)/Pt(II) y ligandos derivados de N-monoalquil-4,4'-bipiridinio.....	12
2. OBJETIVOS	17
3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	18
3.1. Síntesis de ligandos.....	18
3.2. Autoensamblaje dirigido por (en)Pd(ONO ₂) ₂ en medio acuoso de 2·2NO ₃ y 3·2NO ₃	21
3.3. Formación de complejos de inclusión entre los metalociclos Pd ₂ L ₂ y los sustratos 2,7- /1,5-DHN.....	28
4. PARTE EXPERIMENTAL	35
4.1. Parte general.....	35
4.2. Síntesis de ligandos monoalquilados.....	36
4.3. Autoensamblaje del igandos.....	42
4.4. Síntesis de complejos de inclusión.....	44
5. CONCLUSIONES	46

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Química Supramolecular.

Se puede decir que la química supramolecular establece sus inicios hace más de cien años con los trabajos de Emil Fisher sobre reconocimiento molecular en biología. Aun así, el verdadero desarrollo de la disciplina comienza a finales de la década de los 60 y principios de la década de los 70, de la mano de J. Pedersen y J. M. Lehn, con el descubrimiento de los coronandos y criptandos como receptores moleculares.^{1,2}

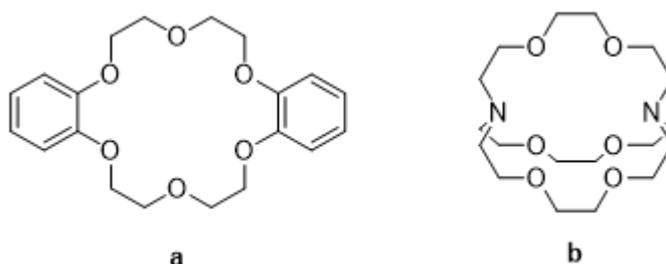


Figura 1: a) Primer éter corona descubierto por Pedersen, b) [2.2.2.]criptando obtenido por Lehn.

Debido a la elevada complejidad estructural de las supramoléculas, así como a las interesantes propiedades fisicoquímicas que presentan, la química supramolecular ha despertado un gran interés no solo entre los químicos sintéticos, si no entre aquellos interesados en el estudio de las propiedades y la potencial aplicabilidad de los sistemas supramoleculares, en campos como los del reconocimiento y señalización de moléculas de interés biomédico o ambiental, en el desarrollo de nuevos materiales, etc. Así, la disciplina se convierte en campo de enorme interdisciplinariedad, superando de este modo las diversas fronteras divisorias de la química.

1.2. Autoensamblaje.

El premio Nobel francés J. M. Lehn ha definido el autoensamblaje como “*la evolución hacia el confinamiento espacial a través de la interacción espontánea de unos pocos o varios componentes, resultando en la formación de entidades discretas o extensas a un nivel molecular (covalente), o supramolecular (no covalente)*”.³ Esta definición, marca la diferencia entre ensamblaje molecular y supramolecular, donde en este último se producen interacciones no covalentes durante el proceso. Además,

¹ a) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017. b) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495.

² Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2889.

³ Lehn, J. M. Eds. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1996**.

INTRODUCCIÓN

de implicar interacciones débiles, el autoensamblaje supramolecular es ubicuo en la naturaleza (Figura 2); pudiendo observarse, por ejemplo, en la formación de la doble hélice del ADN, en el plegamiento de las proteínas, o en la formación de la bicapa lipídica.

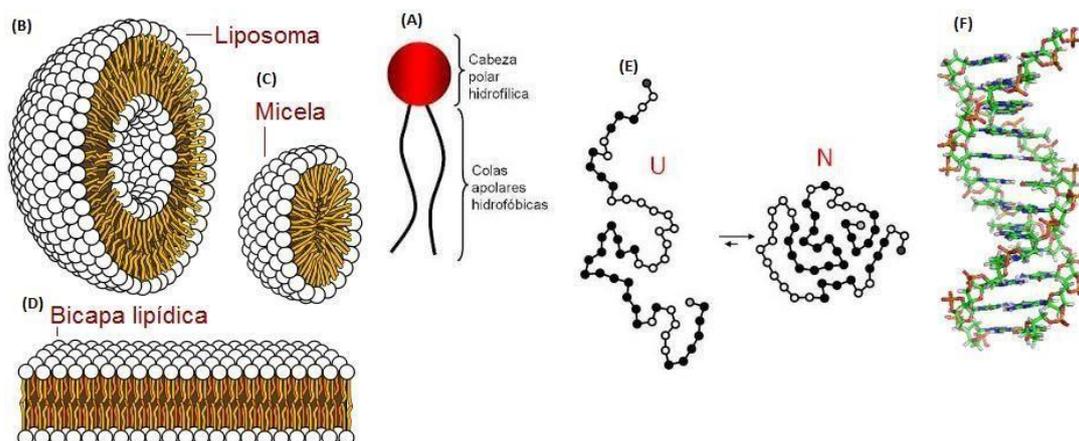


Figura 2: (A) Representación de una molécula de fosfolípido, (B) Liposoma, (C) Micela, (D) Bicapa lipídica, (E) Representación del plegamiento de una proteína, (F) Ácido Desoxirribonucleico (ADN).

Estas estructuras supramoleculares autoensambladas destacan tanto por su interés biológico,⁴ como por su potencial en desarrollo de sistemas abióticos que puedan ser utilizados en campos como, por ejemplo la electrónica,⁵ catalísis,⁶ desarrollo de sensores,⁷ etc.

Sintéticamente, al centrarse en el uso de interacciones energéticamente débiles bajo control termodinámico, el autoensamblaje supramolecular es una metodología más sencilla, eficiente y económica que la síntesis covalente clásica para la creación de estructuras de tamaño y forma comparable.⁸

1.3. Química metalosupramolecular: autoensamblaje dirigido por centros metálicos.

⁴ a) Serpell, C. J.; Edwardson, T. G. W.; Chidchob, P.; Carneiro, K. M. M.; Sleiman, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15767. b) Hamblin, G. D.; Rahbani, J. F.; Sleiman, H. F. *Nat. Comm.* **2015**, *6*, 7065. c) Peng, H. q.; Niu, L-Y.; Chen, Y-Z.; Wu, L-Z.; Tung, C-H.; Yang, Q-Z. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7502.

⁵ Puigmartí-Luís, J.; Minoia, A.; Uji-i, H.; Roviera, C.; Cornil, J.; De Feyter, S.; Lazzaroni, R.; Amabilino, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12602. b) Wessendorf, F.; Grimm, B.; Guldi, D. M.; Hirsch, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10786.

⁶ Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734.

⁷ a) You, L.; Zha, D.; Anslyn, E. V. *J. Chem. Rev.* **2015**, *115*, 784. b) Wu, J.; Kwon, B.; Liu, W.; Anslyn, E. V.; Wang, P.; Kim, J. S. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7893.

⁸ a) Lehn, J. M. *Science*. **2002**, *295*, 2400. b) Lehn, J. M. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *322*, 1. c) Lehn, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2836. d) Lehn, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3276.

INTRODUCCIÓN

Una subdisciplina dentro de la química supramolecular es el autoensamblaje dirigido por enlaces de coordinación, en la que se basa este trabajo. Así, en este caso, la estructura final de la supramolécula es controlada por las características de los metales y ligandos utilizados.

Un ejemplo característico de una supramolécula autoensamblada formada por enlaces de coordinación, es el descrito por el grupo de investigación de Verkade en 1983⁹ y que puede visualizarse en la Figura 3. Aquí, la mezcla de una bifosfina como ligando puente $P(OCH_2)_3P$, con carbonilos de Cr, Mo o W, da lugar a metalociclos tetranucleares. La combinación de un complejo metálico y un ligando lineal con dos átomos de fósforo puente, permite obtener diferentes metalociclos cuadrados. La especie intermedia monomérica puede ser aislada, y permitir la construcción de cuadrados homo y heteronucleares.¹⁰

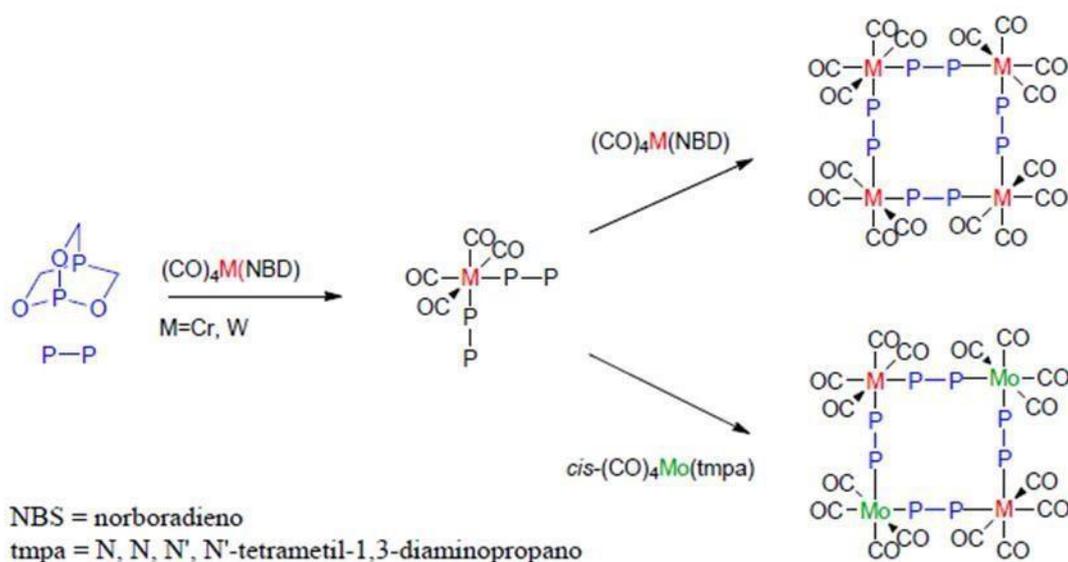


Figura 3: Uno de los primeros ejemplos de autoensamblaje dirigido por centros metálicos, estudiado por el grupo de investigación de Verkade.

A principios de la década de los 90, de la mano de Fujita y Stang, se explotó la direccionalidad de los metales de transición y ligandos orgánicos rígidos, cuando empezaron a aprovechar las oportunidades que ofrecían el Pd(II) y el Pt(II) en el diseño de cuadrados supramoleculares.^{11,12}

⁹Stricklen, P.; Verkade, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2494.

¹⁰Kim, Y.; Verkade, J. G. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *669*, 32.

¹¹Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645.

¹²Stang, P. J.; Cao, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981.

INTRODUCCIÓN

Años más tarde, los grupos de Stang,¹³ Raymond,¹⁴ Fujita,¹⁵ Mirkin¹⁶ o Cotton,¹⁷ crearon nuevas metodologías para el diseño de polígonos, prismas y poliedros.

En general, podemos decir que el éxito de esta metodología radica en la diversidad estructural de los ligandos que se pueden utilizar, en la diversidad geométrica de los centros metálicos, así como la variación de la labilidad cinética del enlace de coordinación, donde la energía de enlace, está comprendida entre la energía de un enlace covalente y la de interacciones no covalentes mucho más débiles. Además, también se debe indicar que, a causa de las restricciones geométricas de los centros metálicos y ligandos empleados, los complejos supramoleculares muestran una gran rigidez conformacional que produce una mayor estabilidad del complejo y una elevada pre-organización.

Existen dos factores estructurales que afectan en mayor medida a la supramolécula obtenida del autoensamblaje dirigido por centros metálicos, que serán la forma y el tamaño de los componentes de partida. Así, en la Figura 4 se recogen los parámetros geométricos que se deben tener en cuenta para el autoensamblaje de polígonos supramoleculares triángulos, cuadrados, rectángulos, pentágonos o hexágonos.¹⁸

¹³ a) Li, S. S.; Northrop, B. H.; Yuan, Q. H.; Wan, L. J.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *42*, 249. b) Northrop, B. H.; Yanga, H. B.; Stang, P. J. *Chem. Commun.* **2008**, 5896. c) Leininger, S.; Olenyuk, B.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853.

¹⁴ a) Fiedler, D.; Leung, D. H.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 349. b) Pluth, M. D.; Raymond, K. N. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161. c) Pluth, M. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1650.

¹⁵ a) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369. b) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418.

¹⁶ a) Gianneschi, N. C.; Masar, M. S.; Mirkin, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 825. b) Oliveri, C. G.; Ulmann, P. A.; Wiester, M. J.; Mirkin, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1618.

¹⁷ a) Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 759. b) Cotton, F. A.; Lin, C.; Murillo, C. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 4810.

¹⁸ a) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810. b) Bunzen, J.; Iwasa, J.; Bonakdarzadeh, P.; Numata, E.; Rissanen, K.; Sato, S.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3161.

INTRODUCCIÓN

		Donors					
		0°	60°	90°	109°	120°	180°
Acceptors	0°						
	60°						
	90°						
	109°						
	120°						
	180°						

Figura 4: Tabla en la que se representan los parámetros geométricos a considerar para el autoensamblaje dirigido por centros metálicos de estructuras en 2D a partir de ligandos bidentados (Donors) y complejos metálicos (Acceptors).

Esta metodología también se puede emplear para la preparación de estructuras 3D (Figura 5), lo que conlleva el uso de dadores/aceptores con más de dos puentes de conexión por componente, dando lugar de esta forma a geometrías no planares. Empleando estas unidades, se han preparado diversas metalocajas poligonales, como tetraedros, tetraedros truncados, cuadrados dobles, cubos, cubo-octaedros, dodecaedros, bipirámides trigonales, prismas trigonales y adamantanoides.¹⁹

		Tritopic Subunit			
		60°	90°	109°	120°
Ditopic Subunit	90°		 trigonal bipyramid	 double square	 truncated tetrahedron
	109°	 trigonal bipyramid		 adamantanoid	 cuboctahedron
	180°	 tetrahedron	 cube	 dodecahedron	

Figura 5: Representación de autoensamblaje dirigido por centros metálicos para la construcción de estructuras 3D a partir de ligandos tridentados (Tritopic Subunit), y los complejos metálicos (Ditopic Subunit).

¹⁹Cook, T. R.; Zheng, Y. R.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 734.

INTRODUCCIÓN

Existen una gran variedad de estructuras cristalinas que muestran la validez de la estrategia empleada (Figura 6), donde se tiene en cuenta la geometría de sus componentes de partida. En este contexto, el trabajo aquí expuesto se centrará principalmente en aquellos que empleen ligandos derivados de N-monoalquil-4,4'-bipiridinio como especies dadoras, y centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) como aceptores.

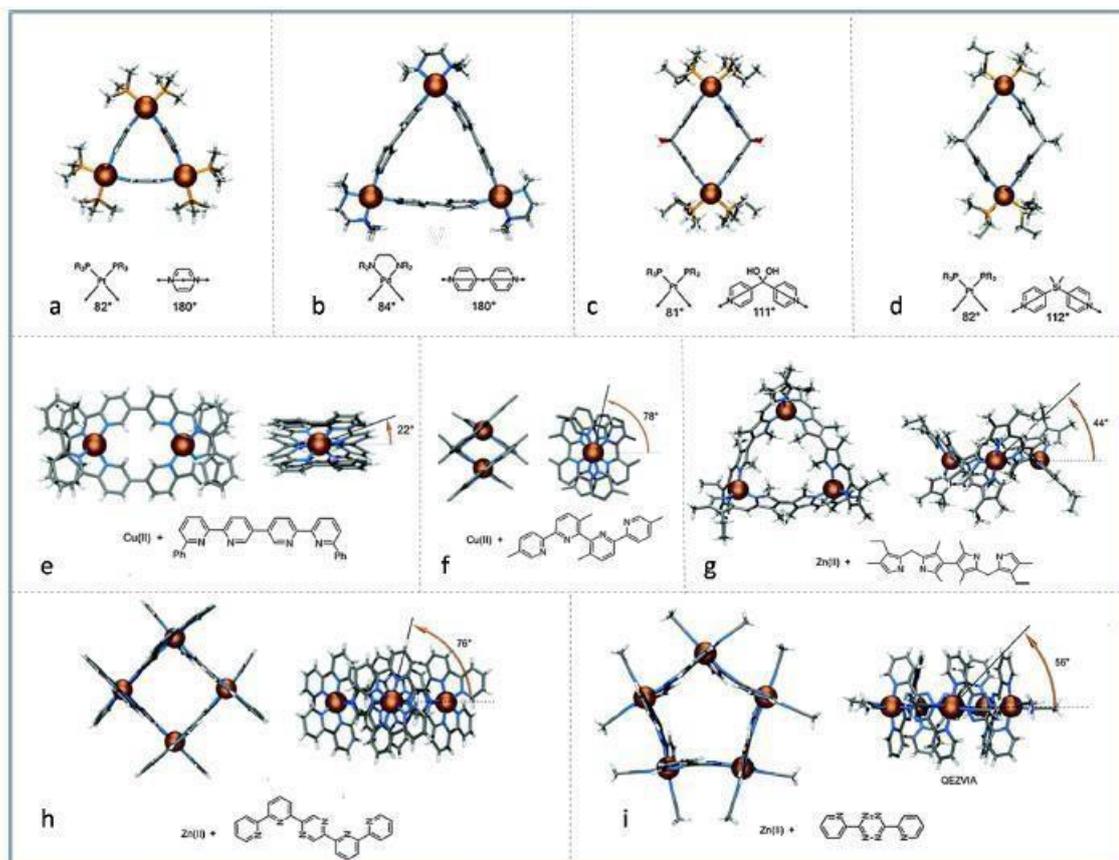


Figura 6: Ejemplo de estructuras cristalinas de: a) y b) triángulo molecular, c) y d) Romboides moleculares, e) Hexágono molecular, f) Cuadrado molecular, g) Triángulo molecular, h) Cuadrado molecular, i) Pentágono molecular.

1.4. Autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II), y ligandos derivados de piridina.

Una de las estrategias que más se han empleado dentro del autoensamblaje dirigido por centros metálicos, hace uso de centros plano cuadrados de Pd(II) y Pt(II) en conjunción con ligandos piridínicos. Así, el paladio, el platino y el níquel son elementos de transición que se encuentran en el grupo 10 de la tabla periódica, con estado de oxidación más común +2, a partir de los cuales se obtienen compuestos de coordinación estables frente al agua y el aire, presentando además geometrías

INTRODUCCIÓN

planocuatras, excepto el Ni(II). Es de destacar que la coordinación con el níquel(II) es muy lábil, por lo que no se utiliza en este tipo de síntesis. Por otro lado el Pd(II) y el Pt(II), ofrecen una menor labilidad con respecto al Ni(II), lo que da lugar a complejos más estables. Sin embargo, a pesar de que el Pd(II) y el Pt(II), tienen una semejanza química de coordinación, presentan una notable diferencia basada en la labilidad del enlace de coordinación.

Así, se define un compuesto cinéticamente lábil, como aquel que experimenta rápidamente reacciones de intercambio de ligandos en disolución; porque de no ser así, el complejo sería inerte. En los complejos inertes, existe una energía de activación alta para reaccionar, mientras que en los complejos lábiles, como la energía de activación es mucho menor, se alcanza más rápidamente el estado de transición.

Los complejos de Pd(II)/Pt(II) que más se utilizan en el autoensamblaje, son aquellos que presentan grupos quelatos en dos posiciones *cis*- (Por ejemplo: etilendiamina, fosfinas y sus derivados). Así, el grupo protector quelatante bloquea estas posiciones de coordinación, dejando las otras dos posiciones *cis*- disponibles para ligandos que son poco coordinantes y por lo tanto fácilmente desplazables. Esta estrategia favorece la formación de ángulos próximos a 90°, para la síntesis de estructuras que no son fácilmente accesibles mediante la química covalente.

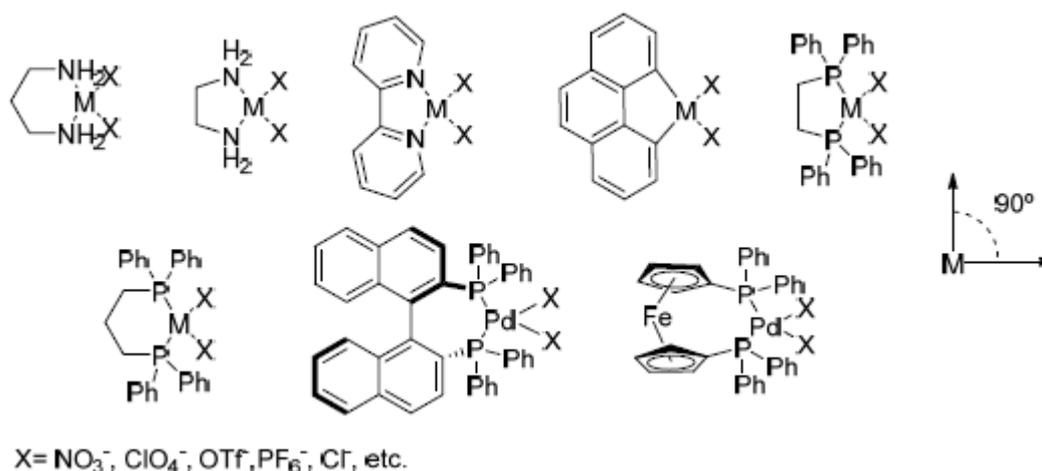


Figura 7: Representación de algunos de los complejos metálicos de Pd(II) y Pt(II), para la obtención de estructuras supramoleculares, con ángulos de enlace próximos a 90°.

INTRODUCCIÓN

En conjunción con estos centros metálicos, los ligandos que más se emplean en esta síntesis, son los ligandos derivados de la piridina, que actúan como ligandos puente, contribuyendo de este modo en la forma y el tamaño de la unidad ensamblada.

Este tipo de complejos de coordinación supramolecular, fueron sintetizados por primera vez por Fujita y colaboradores en la década de los 90, siendo el primer ejemplo reportado de la formación de un tetrámero cíclico, formado por cuatro ligandos bidentados lineales (4,4'-bipiridina) y cuatro complejos *cis*-Pd. Esta estructura presenta una cavidad para capaz de complejar ciertos sustratos aromáticos.²⁰ Por otro lado, Stang y sus colaboradores, llevaron a cabo el mismo trabajo, pero emplearon fosfinas en vez de la etilendiamina como ligandos bloqueantes de dos posiciones *cis*-, permitiendo así la síntesis de este tipo de metalociclos en medio orgánico.²¹

Las cavidades que poseen estas estructuras, se han empleado para la encapsulación de sustratos, que se han utilizado en sensores, catálisis y estudios biológicos. A continuación se muestran algunas ejemplos de las propiedades inherentes a estas estructuras supramoleculares.

1.4.1. Propiedades redox.

De la misma forma en la que se han empleado numerosos ligandos con propiedades redox en la fabricación de nuevos MOFs,²² campo que está altamente relacionado con el del autoensamblaje dirigido por centros metálicos de estructuras 2D y 3D discretas, Sallé y colaboradores han diseñado metalociclos con propiedades redox (Figura 8).²³

²⁰Fujita, M.; Yazaki, J.; Ogura, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5589.

²¹Stang, P. J.; Cao, D. H.; Saito, S.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6273.

²²a) Williams, I. D. *Nat Chemistry* **2014**, *6*, 953. b) Öhrström, L. *Crystals* **2015**, *5*, 154. c) Yin, Z.; Zhou, Y. L.; Zeng, M. H.; Kurmoo, M. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 5258.

²³Bivaud, S.; Goeb, S.; Croue, V.; Dron, P. I.; Allain, M.; Salle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10018.

INTRODUCCIÓN

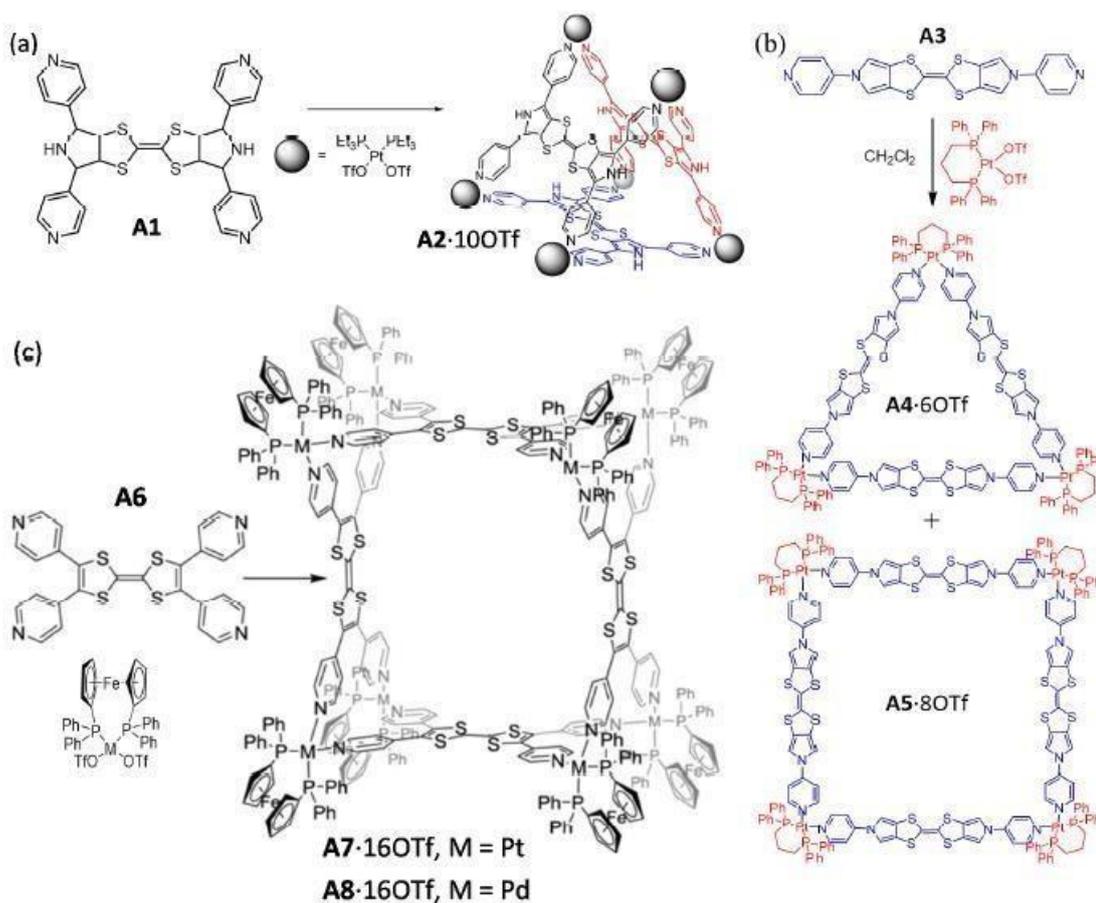


Figura 8: Representación de algunos ejemplos metalociclos con propiedades redox. a) Prisma trigonal formado por tres ligandos TJPTTF y un complejo metálico de Pt(II). b) Autoensamblado de triángulo y cuadrado molecular formado por ligandos BPTTF (Bis(pirrolo)tetratiafulvaleno) y $(dppp)Pt$. c) Sistema metalocíclico mixto, con propiedades redox derivadas tanto del complejo metálico como de los ligandos.

1.4.2. Propiedades fotofísicas

La introducción de grupos cromóforos y fluoróforos resulta interesante en el autoensamblaje, ya que por sí solos, estos grupos poseen propiedades fotofísicas, que cuando se ensamblan pueden conservar o modificar las propiedades de la supramolécula autoensamblada. En la mayoría de los casos, las propiedades que reflejan los metalociclos, dependen en gran medida de los componentes de partida empleados en su obtención. Para determinar las propiedades fotofísicas es necesario una serie de investigaciones teóricas y experimentales, para así determinar la estructura electrónica y relacionarla con los efectos de absorción y emisión.

INTRODUCCIÓN

En este contexto, Han y Stang, estudiaron estas propiedades con centros metálicos de Pt.²⁴ Se ha observado, que el Pt disminuye las propiedades de emisión de los ligandos empleados al formar parte de los consiguientes metalociclos (Figura 9).

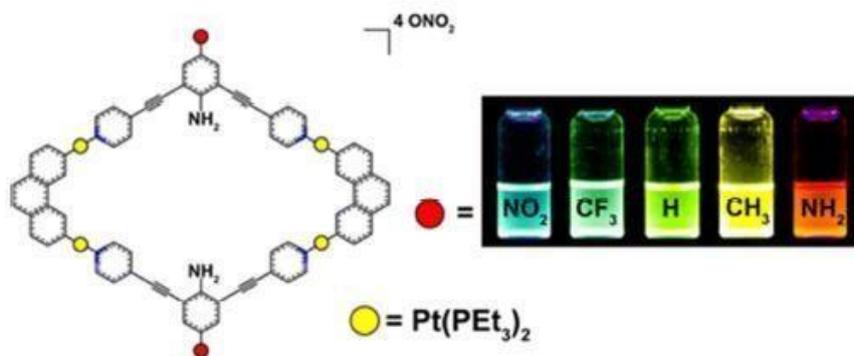


Figura 9: A la izquierda metalociclo romboédrico con absorción y emisión modulable mediante modificación del grupo en *para*- a la amina que está presente en el ligando. A la derecha se muestra el cambio de color de la emisión desde longitudes de onda bajas (como azul, grupo -NO₂), hasta longitudes de onda altas (como el naranja, grupo -NH₂).

1.4.3. Sensores supramoleculares

Las estructuras supramoleculares autoensambladas a través de centros metálicos, pueden interactuar con un analito desencadenando una respuesta óptica, dando lugar a sensores moleculares. Por ejemplo, el grupo de investigación dirigido por Mukherjee han diseñado un prisma tetragonal, constituido por un ligando con vectores de coordinación paralelos unidos a través de una unidad de pireno, que presenta cuatro platinos.²⁵ Las unidades de pireno proporcionan propiedades emisivas al metalociclo.

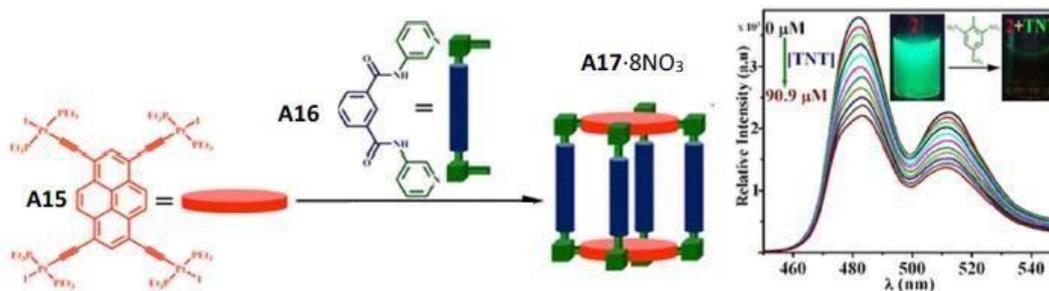


Figura 10: A la izquierda, esquema del ensamblaje del prisma tetragonal molecular, y a la derecha representación gráfica con la banda de emisión y su correspondiente disminución de la intensidad con la adición de alícuotas de TNT.

²⁴ a) Chen, J. S.; Zhao, G. J.; Cook, T. R.; Sun, X. F.; Yang, S. Q.; Zhang, M. X.; Han, K. L.; Stang, P. J. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 9911. b) Chen, J. S.; Zhao, G. J.; Cook, T. R.; Han, K. L.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6694.

²⁵ Shanmugaraju, S.; Jadhay, H.; Patil, Y. P.; Mukherjee, P. S. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 13072.

INTRODUCCIÓN

1.4.4. Catalizadores.

Debido a que muchos de los sistemas metalocíclicos autoensamblados a través de centros metálicos presentan cavidades, éstos han sido frecuentemente explorados como catalizadores de transformaciones químicas que se pueden generar en el interior de estas estructuras, recordando a las enzimas.²⁶

Así, por ejemplo, Mukherjee y colaboradores han aprovechado la cavidad hidrofóbica de metalociclos, generada durante el autoensamblaje, para llevar a cabo reacciones de condensación Knoevenagel de 1-pirenocarboxilaldehído y otros aldehídos sustituidos.²⁷

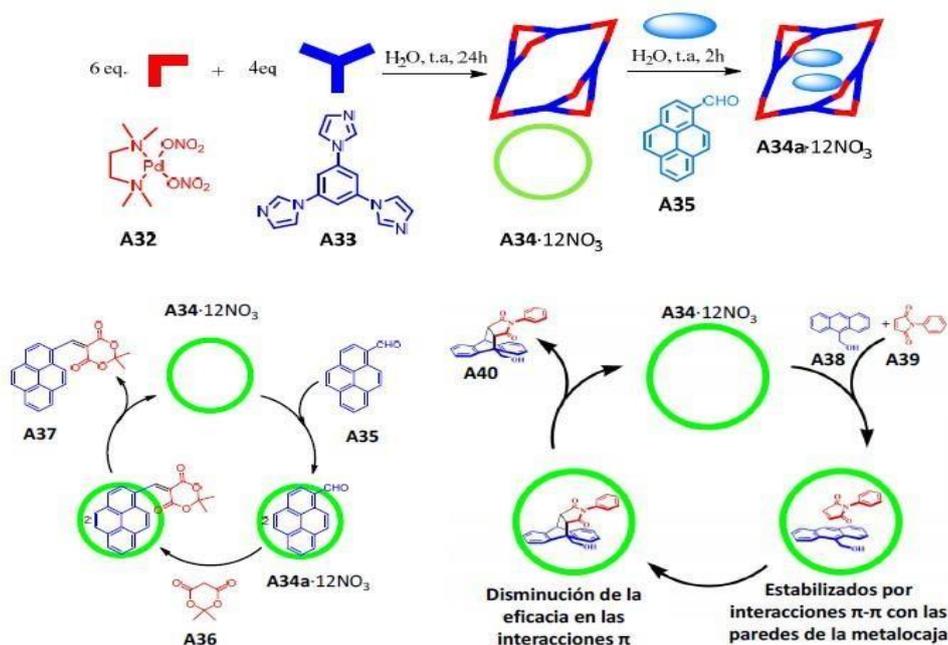


Figura 11: arriba puede visualizarse el esquema de autoensamblaje para la caja **A35** y formación del complejo de inclusión **A35a**. Abajo aparecen los ciclos catalíticos de reacciones de Knoevenagel (izquierda) y Diels Alder (derecha).

1.4.5. Interés Biológico

Es de destacar que algunas propiedades inherentes de los SCCs resultan de gran interés para diversas aplicaciones biológicas.²⁸ Así, algunas de sus potenciales aplicaciones son, por un lado, su capacidad como receptores moleculares que inspiran

²⁶Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; Van Leeuwen, P. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734.

²⁷Samanta, D.; Mukherjee, S.; Patil, Y. P.; Mukherjee, P. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12322.

²⁸a) Cook, T. R.; Vajpayee, V.; Lee, M. H.; Stang, P. J.; Chi, K. W. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2464. b) Ahmad, N.; Younus, H. A.; Chughtai, A. H.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 9.

INTRODUCCIÓN

diseños para procesos de transporte biológico. Por otro lado, las cavidades nanométricas que se originan durante el autoensamblaje permiten comportamientos de adsorción celular mejorada permitiendo, de este modo, explotar los efectos EPR (Enhanced Permeability and Retention).²⁹

Por último lugar, su tamaño ajustable y la naturaleza modulable del autoensamblaje dirigido por enlaces de coordinación, ha permitido la construcción de arquitecturas diseñadas cuidadosamente que pueden interactuar con dianas biológicamente específicas de manera electrostática.

A modo de ejemplo, en el año 2011, el grupo de investigación de Crowley demostró que la metalocaja Pd₂L₄, tenía la capacidad de encapsular dos moléculas de cisplatino en el interior de su cavidad hidrofóbica.³⁰

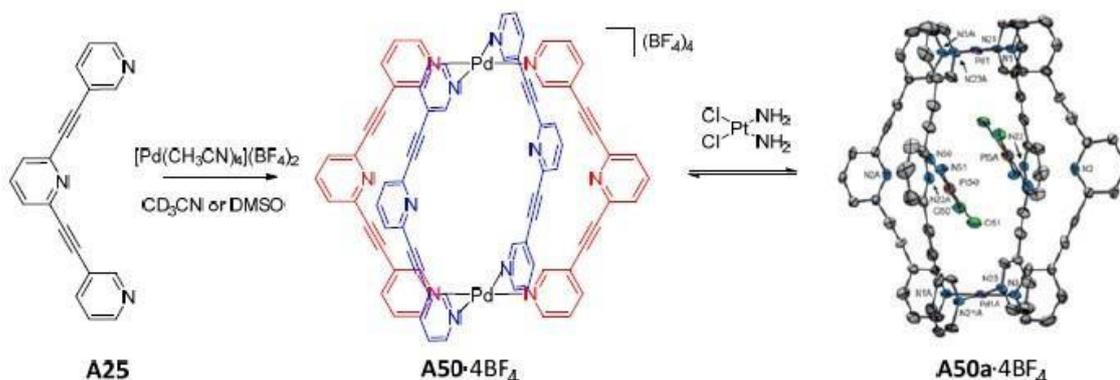


Figura 12: Esquema de autoensamblaje para la caja Pd₂L₄ (A50), capaz de encapsular dos moléculas de Cisplatino. A la derecha se puede ver la estructura cristalina del complejo de inclusión (A50a). Los átomos de H han sido omitidos por claridad.

1.5. Resultados previos. Autoensamblaje supramoleculardirigidopor centros metálicos de Pd(II)/Pt(II) y ligandos derivados de N-monoalquil-4,4'-bipiridinio.

Como se ha visto a lo largo de la presente introducción, la combinación de ligandos nitrogenados de tipo piridínico con complejos metálicos de Pd(II) y/o Pt(II), ha demostrado ser una herramienta útil para obtener eficientemente estructuras de tipo metalocíclico. Así, los ligandos derivados de la 4,4'-bipiridina, han sido empleados

²⁹ a) Maeda, H. *Adv. EnzymeRegul.* **2001**, *41*, 189. b) Maeda, H.; Bharate, G. Y.; Daruwalla J. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71*, 409.

³⁰ Lewis, J. E. M.; Gavey, E. L.; Cameron, S. A.; Crowley, J. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 778.

INTRODUCCIÓN

profusamente en la síntesis de estructuras tanto 2D como 3D(Figura 13).³¹ Sin embargo, el bajo poder aceptor de este tipo de ligandos, limita la contribución en interacciones π -aceptor/ π -dador, que lideran muchas de las interacciones receptor-sustrato, siendo la base de muchas de las aplicaciones de estos sistemas.³²

En relación con esto, se ha de mencionar que Stoddart y colaboradores han desarrollado toda una serie de receptores cíclicos orgánicos basados en derivados de N,N'-dialquil-4,4'-bipiridinio (viológenos) como unidades estructurales. Esta estrategia tiene como ventaja el alto carácter π -deficiente de los receptores formados permitiendo sintetizar fácilmente los consiguientes complejos de inclusión, catenanos o rotaxanos.³³ Como inconveniente se ha de resaltar que los receptores se preparan, en la mayoría de los casos, bajo control cinético, lo que resulta en rendimientos pobres y síntesis complicadas.

Teniendo en cuenta estos precedentes, el grupo de investigación en el que se ha desarrollado el presente trabajo, ha seguido una estrategia intermedia a las planteadas, que se caracteriza por el empleo de ligandos monoalquilados π -deficientes derivados de 4,4'-bipiridinio, que presentan al menos dos nitrógenos piridínicos libres para la coordinación a un centro metálico de Pd(II)/Pt(II)(Figura 13). Se permite, de esta forma, el control termodinámico en el autoensamblaje de los receptores, así como el diseño y obtención de estructuras supramoleculares con alta eficiencia. Es de gran importancia que de este modo, el enlace de coordinación aumenta más el carácter π -aceptor del sistema bipiridínico, favoreciendo la formación de complejos receptor-sustrato.³⁴

³¹ a) Sawada, T.; Yoshizawa, M.; Sato, S.; Fujita, M.; *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 53. b) Wang, M.; Zheng, Y. R.; Ghosh, K.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6282. c) Northrop, B. H.; Zheng, Y. R.; Chi, K. W.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1554.

³² a) Amabilino, D. B.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725. b) Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643.

³³ Fang, L.; Olson, M. A.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 17.

³⁴ García, M. D.; Alvaríño, C.; López-Vidal, E. M.; Rama, T.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Inorg. Chim. Acta.* **2014**, *417*, 27.

INTRODUCCIÓN

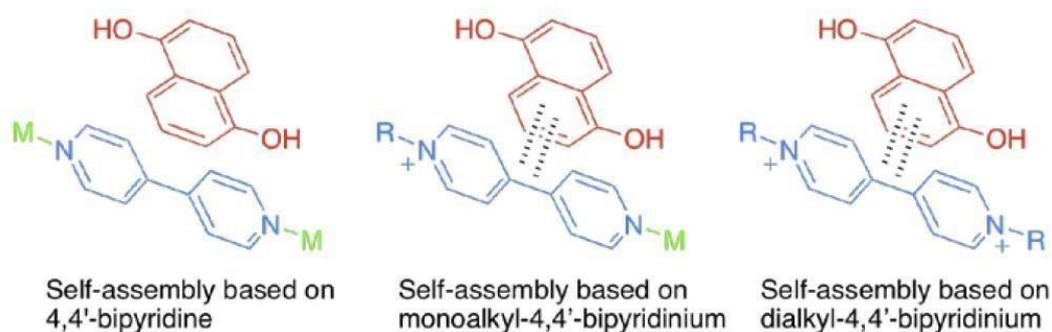


Figura 13: Estrategias para la formación de receptores moleculares desarrolladas por: Fujita y col. (izquierda); Quintela, Peinador y col. (centro); Stoddart y col. (derecha).

Así, la estrategia de autoensamblaje dirigida por centros metálicos de Pd(II)/Pt(II) y ligandos derivados de sales de 4,4'-bipiridinio alquiladas, permite la obtención de especies metalocíclicas mono y dinucleares de una forma eficiente, pudiéndose modular los tamaños de estos receptores mediante un adecuado diseño de los ligandos empleados.³⁵

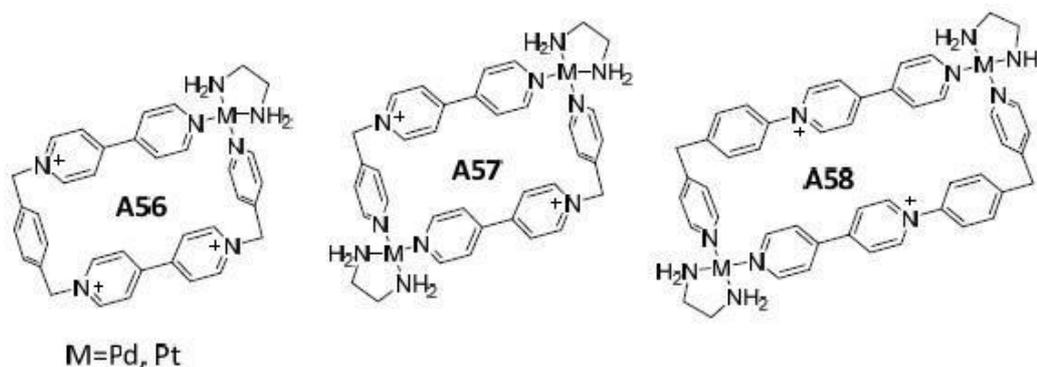


Figura 14: Ejemplos de metalociclos preparados por nuestro grupo de investigación, obtenidos por autoensamblaje de ligandos con un esqueleto de 4,4'-bipiridinio dirigido por centros metálicos.

En el caso del autoensamblaje dirigido por Pd(II), la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, donde el ligando y el complejo de Pd en la cantidad estequiométrica correspondiente, dan lugar a la obtención de la supramolécula, donde el equilibrio está desplazado hacia la formación del metalociclo, siendo la especie más estable termodinámicamente. Cabe destacar que la solubilidad del ligando puede ser modulada mediante intercambio de los contraiones del receptor catiónico.

³⁵ a) Chas, M.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3119. b) Chas, M.; Abella, D.; Blanco, V.; Pía, E.; Blanco, G.; Fernández, A.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *17*, 8572. c) Peinador, C.; Pía, E.; Blanco, V.; García, M. D.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1380.

INTRODUCCIÓN

Como se ha comentado anteriormente, la labilidad de los enlaces de coordinación entre la piridina y el centro metálico de Pd, debe ser adecuada para la obtención de las estructuras correspondientes bajo control termodinámico y en condiciones suaves. Pero, en algunos casos, esta labilidad puede ser una desventaja, dando lugar a una baja estabilidad de las estructuras obtenidas, haciéndolas dependientes de la concentración. Por otro lado el enlace de coordinación entre el ligando y el centro metálico de Pt(II), es normalmente inerte a temperatura ambiente, por lo que la especie resultante no depende de la concentración. En base a esta menor labilidad del enlace de coordinación, es necesario un aumento de temperatura en el proceso de ensamblaje. Esta modulación en la labilidad del enlace de coordinación en función de la temperatura, se conoce como “*molecular lock*” y ha sido desarrollada y empleada profusamente por Fujita y colaboradores.³⁶

En base a las interesantes propiedades π -deficientes de las cavidades hidrofóbicas obtenidas en estas estructuras supramoleculares, se ha estudiado extensivamente la capacidad de los metalociclos formados como receptores moleculares en medio acuoso, a través de la formación de los correspondientes complejos de inclusión con sustratos aromáticos complementarios en forma y características electrónicas. La formación de estos agregados puede seguirse por espectroscopía de RMN, donde se observan desplazamientos de las señales del metalociclo y el sustrato por efecto de la complejación. Además, estos compuestos de inclusión están asociados a un cambio de color en su formación, que puede ser estudiado por espectroscopía de UV-vis, aprovechando la formación de la banda de transferencia de carga relacionada con la formación de interacciones π - π entre el receptor y el sustrato aromático.

Dentro del contexto del uso de los metalociclos formados como receptores de sustancias de interés, ha de destacarse que los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs), son sustratos excelentes para los receptores diseñados. Estos compuestos aromáticos son conocidos por ser perjudiciales para la salud así como persistentes contaminantes en el medioambiente. De ahí nace el gran interés en la encapsulación y extracción de este tipo de compuestos tóxicos. En nuestro grupo de investigación, se ha demostrado la alta capacidad de estos metalociclos para formar complejos con

³⁶Fujita, M.; Ibukuro, F.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4175.

INTRODUCCIÓN

PAHs tanto en medio acuoso como orgánico, además siendo selectivos en base a su relación con el tamaño del metalociclo-sustrato.³⁷

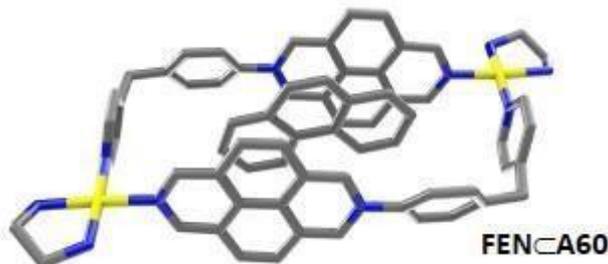


Figura 15: Representación de la estructura de un complejo de inclusión formado por un metalociclo dinuclear y una molécula de fenantreno en el interior de su cavidad hidrofóbica.

Los estudios por espectroscopía UV-vis y difracción de rayos x, mostraron estequiometrías 1:1 y 1:2 con diversos PAHs y derivados polihidroxilados de estos como sustratos π -excedentes. Así, por ejemplo, la estructura cristalina obtenida empleando un receptor de medidas adecuadas e hidroquinona como sustrato, muestra un apilamiento de los cuatro sistemas aromáticos mediante interacciones de apilamiento- π (Figuras 15 y16).

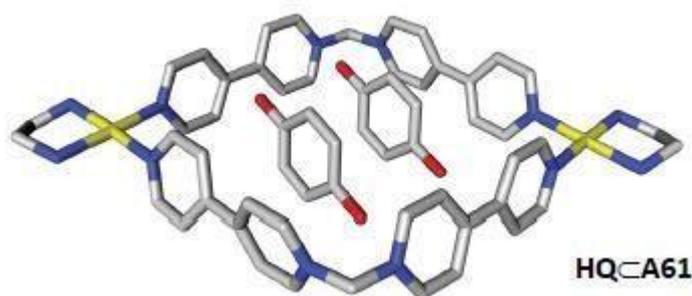


Figura 16: Representación de una estructura cristalina, en la que se observan las interacciones tipo [C-H... π].

En general, la espectroscopía de RMN de ^1H , muestra desplazamientos a campo alto característicos para las señales de las bipyridinas y ligeros desplazamientos a campo bajo para las señales de los grupos fenilpiridina, lo que sugiere que los sustratos aromáticos se disponen paralelos a las unidades de bipyridina, estableciendo interacciones π - π con ellas y descartando la disposición perpendicular.

³⁷ a) Blanco, V.; García, M. D.; Terenzi, A.; Pia, E.; Fernández-Mato, A.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12373. b) Alvarino, C.; Pia, E.; García, M. D.; Blanco, V.; Fernández, A.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15329.

OBJETIVOS

OBJECTIVOS

2. OBJETIVOS

Según lo expuesto en la introducción de esta memoria, el autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II), se ha establecido como una potente herramienta para la síntesis de receptores moleculares con un amplio potencial aplicativo. En este contexto, se plantea en el presente trabajo la síntesis de ligandos simétricos basados en *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio, el estudio de su autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II) en medio acuoso y el potencial de los metalociclos así obtenidos como receptores de sustancias aromáticas. De esta forma, se plantean los siguientes objetivos concretos:

1. Obtención, usando reacciones de Zincke como etapa clave, de los ligandos simétricos basados en una estructura de (bis)-*N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio 2^{2+} y 3^{2+} . Dichos ligandos pueden considerarse homólogos del ligando 1^{2+} previamente estudiado por el grupo de investigación (**Figura 17**).

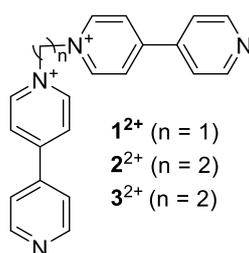


Figura 17

2. La presencia de grupos etileno y propileno en la estructura de los ligandos 2^{2+} y 3^{2+} les confieren libertad conformacional, pudiendo en principio adoptar distintas geometrías, lineal o angular, en su ensamblaje con centros metálicos de Pd(II). Se propone como objetivo analizar si dicha libertad conformacional en los ligandos se traduce en diversas especies metalocíclicas discretas en el ensamblaje.

3. Aprovechando la cavidad interna de los metalociclos, se propone realizar la síntesis y estudio de los complejos de inclusión con el sustrato modelo 2,7-dihidroxinaftaleno. Estos agregados serán caracterizados mediante técnicas de RMN y sus constantes de asociación estimadas mediante valoraciones UV-Vis.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

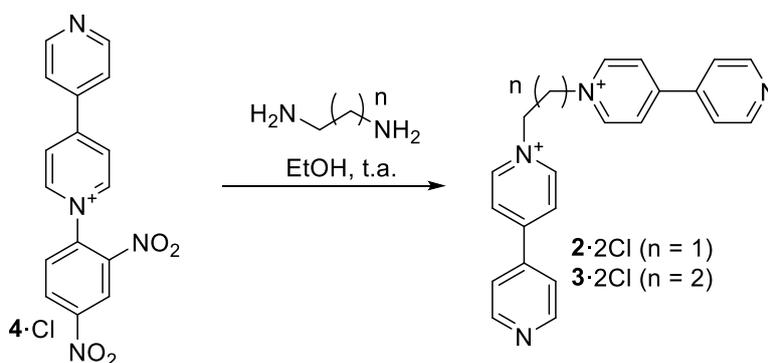
3. Discusión de resultados.

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

- I. Síntesis y caracterización de los ligandos **2**·2NO₃ y **3**·2NO₃.
- II. Obtención y caracterización mediante RMN de las especies resultantes del autoensamblaje en medio acuoso de **2**·2NO₃ y **3**·2NO₃ dirigido por el centro metálico de Pd(II) (en)Pd(ONO₂)₂. Se tratará de establecer aquí si la libertad conformacional de los ligandos preparados influye en la formación de más de una especie metalocíclica.
- III. Estudio de la capacidad de los metalociclos preparados como receptores moleculares de sustratos aromáticos, a través de la síntesis y caracterización por RMN de los consiguientes complejos de inclusión con el sustrato modelo 2,7-DHN, así como la estimación de las correspondientes constantes de asociación mediante valoraciones UV-Vis.

3.1. Síntesis de ligandos.

Basándonos en la experiencia desarrollada por el grupo de investigación en la preparación de ligandos bidentados derivados de estructuras de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio/2,7-diazapirenio,³⁸ a través del uso de la reacción de Zincke como etapa clave,³⁹ en el presente trabajo se plantea el empleo de dicha reacción para la obtención de los ligandos objetivo **2**·2Cl y **3**·2Cl (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis mediante reacción de Zincke de los ligandos **2**·2Cl y **3**·2Cl usados en el presente trabajo.

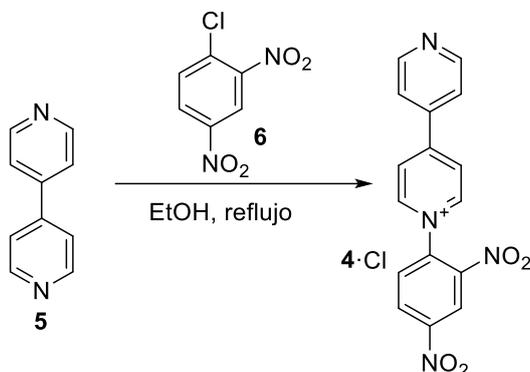
Según lo descrito en el Esquema 1, los ligandos **2**·2Cl y **3**·2Cl se obtendrían mediante reacción de Zincke entre el precursor común cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-[4,4'-

³⁸ (a) Rama, T.; Alvariño, C.; Domarco, O.; Platas-Iglesias, C.; Blanco, V.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2290. (b) Domarco, O.; Neira, I.; Rama, T.; Blanco, A.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3592.

³⁹ Zincke, T. H.; Weisspfenning, G. *Justus Leibigs Ann. Chem.* **1913**, *396*, 103.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

bipiridin]-1-ilo (**4·Cl**), y etano-1,2-diamina o propano-1,3-diamina. Si bien la sal de biperidinio **4·Cl** no es comercial, puede prepararse en buenos rendimientos y en escala de gramos, mediante la consiguiente reacción de sustitución nucleófila aromática entre 4,4'-bipiridina (**5**) y 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (**6**), (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del precursor **4·Cl** mediante sustitución nucleófila aromática.

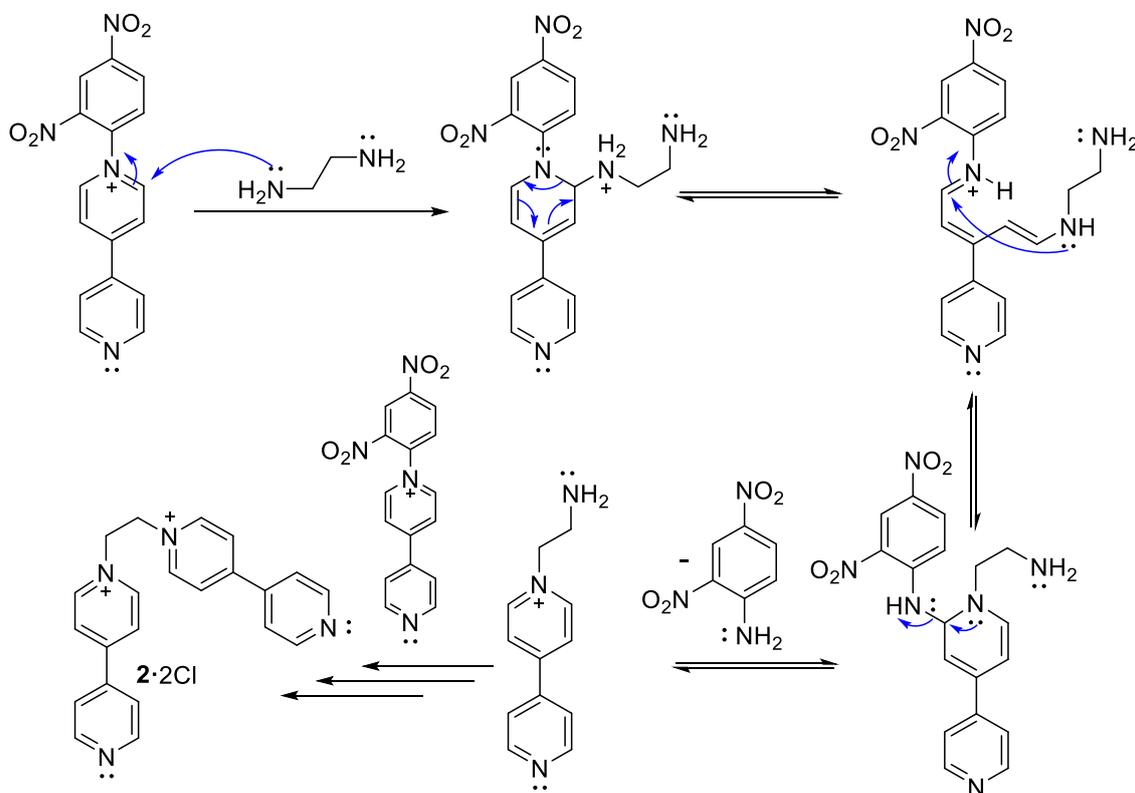
Así, el calentamiento a ebullición en EtOH de una mezcla de equimolar de **5** y **6** permitió la obtención de 7.432 gramos del precursor con un rendimiento del 81%, el cual precipita en el medio de reacción virtualmente puro y es usado sin mayor purificación en las subsiguientes reacciones de preparación de los ligandos objetivo **2·2Cl** y **3·2Cl**. La identidad de **4·Cl** se comprobó mediante la realización de un espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto en D_2O , que muestra señales en buen acuerdo con las previamente reportadas para el compuesto.⁴⁰

Una vez obtenido el precursor **4·Cl**, se llevó a cabo la síntesis de los ligandos finales **2·2Cl** y **3·2Cl** mediante reacción de Zincke con la consiguiente diamina a t.a. en EtOH, según lo previamente planteado en el Esquema 1. Según lo reportado en la bibliografía,⁴⁰ la sal de Zincke **4·Cl** obtenida de la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, tiene tendencia a sufrir un ataque nucleófilo, por ejemplo de aminas, debido a la activación del anillo piridínico por la presencia del grupo 2,4-dinitrobenzeno. Esta reacción ocurre a través de un mecanismo ANRORC (Addition of the Nucleophile Ring Opening, and Ring Closure, ver Esquema 3), en la que tiene lugar con la apertura y cierre del anillo de piridina. De este modo, la amina actúa como un nucleófilo, dando lugar a su apertura. En las etapas posteriores, se produce el cierre del anillo, con la consiguiente eliminación de la 2,4-dinitroanilina como subproducto y la posterior regeneración del anillo de piridina.

⁴⁰ W. C. Cheng, M. Kurth, *J. Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, *34*, 585.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

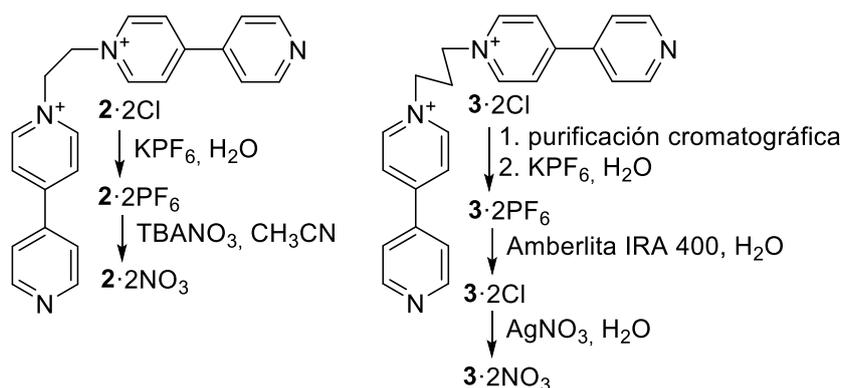
Como se muestra en la propuesta mecanística del Esquema 3, en el caso de reacción con una diamina, se espera que la reacción de ésta con dos equivalentes de **4-Cl** produzca el ligando correspondiente, el cual no revierte al material de partida debido a la menor nucleofilia de la 2,4-dinitroanilina formada como subproducto de la reacción.



Esquema 3. Propuesta mecanística para la formación del ligando **2·2Cl** mediante un mecanismo ANRORC.

Así, en la práctica los ligandos objetivo **2²⁺** y **3²⁺** fueron obtenidos como dicloruros a través del proceso descrito. Para evitar la interferencia de estos aniones cloruro en los posteriores procesos de autoensamblaje, y ante la necesidad de modular la solubilidad de los compuestos en medio orgánico o acuoso, dichas sales fueron sometidas a las reacciones de metátesis iónica especificadas en el Esquema 4.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 4. Reacciones de intercambio iónico para los cationes 2^{2+} y 3^{2+} .

Mientras que $2 \cdot 2\text{Cl}$ fue obtenido virtualmente puro y posteriormente transformado en $2 \cdot 2\text{NO}_3$ para su uso en medio acuoso, en el caso del catión 3^{2+} el proceso fue más elaborado. Así, el bruto obtenido de la reacción de Zincke se encontraba impuro, por lo que fue sometido a una purificación mediante cromatografía en columna utilizando “*magic mixture*” como eluyente (mezcla 12:3:3 de acetonitrilo/metanol/disolución de NaCl al 98%). Las fracciones que contenían producto fueron evaporadas a sequedad y el exceso de NaCl, eliminado mediante disolución de la sal orgánica en EtOH. Una vez eliminado el disolvente, el sólido así obtenido fue redisolto en la mínima cantidad de agua y se le añadió un exceso de KPF₆ sólido, obteniendo así la sal $3 \cdot 2\text{PF}_6$. En este caso, la transformación de ésta en la correspondiente sal de nitrato no pudo ser realizada directamente, realizándose en primer lugar la transformación a $3 \cdot 2\text{Cl}$, mediante tratamiento con la resina intercambiadora de iones Amberlita IRA 400 y, posteriormente a $3 \cdot 2\text{NO}_3$ por reacción con AgNO₃ en medio acuoso. Según lo explicado, los ligandos $2 \cdot 2\text{NO}_3$ y $3 \cdot 2\text{NO}_3$ fueron obtenidos desde el precursor común $4 \cdot \text{Cl}$ con rendimientos del 90 y 91%, respectivamente.

Los ligandos 2^{2+} y 3^{2+} fueron caracterizados mediante ^1H y ^{13}C RMN como sus sales de nitrato y hexafluorofosfato, con desplazamientos químicos en buen acuerdo con las estructuras esperadas. Adicionalmente, en el caso de $2 \cdot 2\text{PF}_6$ y $3 \cdot 2\text{PF}_6$, estas sales fueron caracterizadas mediante espectrometría de masas de alta resolución ESI-MS, hallándose los picos para los iones $[2+\text{PF}_6]^+$ calculado: 170.08 y encontrado: 170.0843 y $[3+\text{PF}_6]^+$ calculado: 177.09 y encontrado: 177.0893.

3.2. Autoensamblaje dirigido por $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ en medio acuoso de $2 \cdot 2\text{NO}_3$ y $3 \cdot 2\text{NO}_3$.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.2.1. Consideraciones generales.

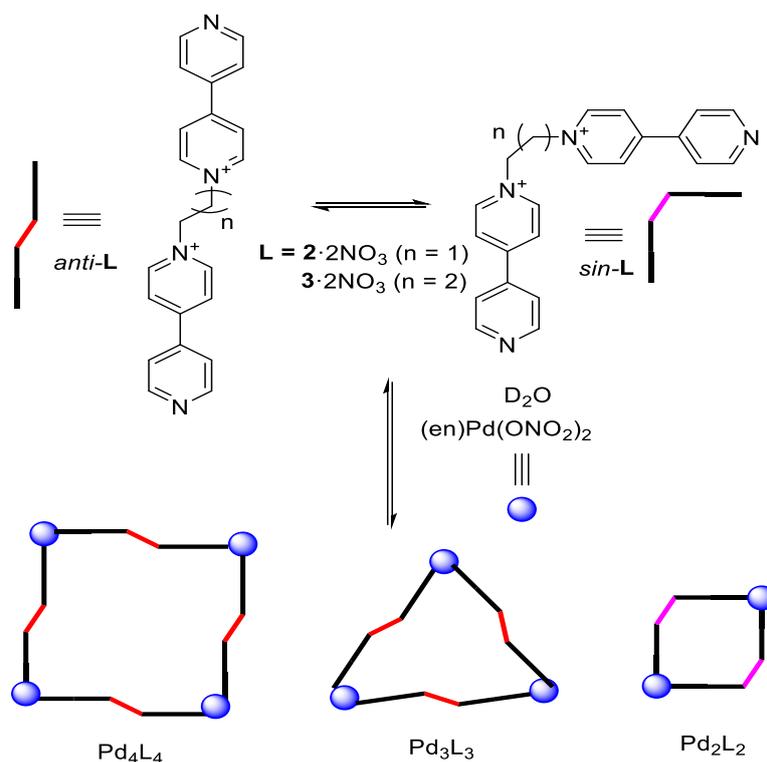
En lo que se refiere al uso prospectivo de los ligandos $2 \cdot 2\text{NO}_3$ y $3 \cdot 2\text{NO}_3$ en el contexto del autoensamblaje dirigido por el centro metálico $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ en medio acuoso, deben hacerse una serie de consideraciones iniciales.

Por una parte la estructura de los ligandos es simétrica, con dos unidades de 4,4'-bipiridina unidas entre sí a través de puentes etileno o propileno. Así, la monoalquilación de dos de las piridinas en el ligando asegura un carácter π -deficiente de estos compuestos, mientras que los otros dos átomos de nitrógeno piridínicos quedan disponibles para su coordinación al centro metálico de Pd(II). Así, estos hechos permiten predecir que el autoensamblaje de estos ligandos bidentados con el centro metálico plano-cuadrado $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$, resultará potencialmente en metalociclos con cavidades deficientes en electrones, adecuados, *a priori*, para la complejación de sustratos aromáticos π -excedentes.

Además de estos hechos, debe tenerse en consideración que la libertad conformacional asociada a los puentes metileno y etileno presentes en 2^{2+} y 3^{2+} , hace que estos ligandos puedan comportarse en los procesos de autoensamblaje como lineales (conformación *anti-L*) o angulares (*sin-L*).

Según todo lo expuesto anteriormente, y como se muestra en el Esquema 4, el autoensamblaje en torno a $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ puede producir potencialmente especies discretas de tipo cuadrada Pd_2L_2 (en el caso de *sin-L*), o triángulos Pd_3L_3 y cuadrados Pd_4L_4 (en el caso de *anti-L*).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 5. Potenciales estructuras Pd_nL_n resultado del autoensamblaje en medio acuoso de los ligandos $2 \cdot 2NO_3$ y $3 \cdot 2NO_3$ con el centro metálico $(en)Pd(ONO_2)_2$.

Por último, el centro metálico utilizado $(en)Pd(ONO_2)_2$ presenta dos posiciones *cis*-lábilas con ligandos nitrato fácilmente desplazables, y las otras dos posiciones *cis*-bloqueadas mediante un quelato con etilendiamina. Es bien sabido que los enlaces de coordinación $Pd-N(\text{piridina})$ son normalmente lábiles cinéticamente a temperatura ambiente, lo que hace que los procesos de ensamblaje con el centro metálico escogido ocurran bajo control termodinámico a temperatura ambiente. Por ello, resulta importante resaltar que las especies formadas en estos procesos dependerán de aquellos factores que puedan afectar al equilibrio (temperatura, concentración de componentes, disolvente). Por lo tanto, es de esperar que a altas concentraciones de los componentes, el sistema pueda equilibrarse hacia la formación de especies oligoméricas, las cuales maximizan el número de uniones metal-ligando. A medida que se disminuye la concentración de los componentes, los factores entrópicos cobran mayor fuerza, favoreciéndose la formación de las especies discretas discutidas anteriormente. De entre éstas, la dilución, y por tanto el factor entrópico, favorecerá

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

aquellas especies que utilicen un menor número de componentes en su constitución, por lo que será de esperar que a bajas concentraciones de los componentes: $[Pd_2L_2] > [Pd_3L_3] > [Pd_4L_4]$. Si se sigue aumentando la dilución del sistema, llegará un momento que los factores entrópicos y la complejación competitiva de moléculas de disolvente pesen tanto que los componentes prefieran permanecer libres antes que formando enlaces de coordinación.

3.2.2. Autoensamblaje dirigido por (en)Pd(ONO₂)₂ en medio acuoso de 2·2NO₃.

Según lo explicado en el apartado 3.2.1., el autoensamblaje de los ligandos 2·2NO₃ y 3·2NO₃ con (en)Pd(ONO₂)₂ en medio acuoso, será estudiado a temperatura ambiente y en función de la concentración de los componentes. Se tratará de determinar si dicho proceso lleva consigo la formación o no de especies discretas y si es así, como la concentración afecta a estas.

De esta forma, para el estudio del ensamblaje en medio acuoso de 2·2NO₃ con (en)Pd(ONO₂)₂, se prepararon mezclas equimolares de ligando y centro metálico en óxido de deuterio en el rango de concentraciones 20-0.67 mM, y dichas mezclas fueron monitorizadas mediante ¹H-RMN a temperatura ambiente (Figura 18). Según lo mostrado, el autoensamblaje de los componentes produce en el rango de concentraciones estudiado un único juego de señales mayoritario para el ligando, distinto al de éste no complejoado y que, como se verá, se encuentra en buen acuerdo con la formación de la especie de Pd₂2₂. Además, se puede ver que únicamente en el espectro a 0.67 mM empiezan a aparecer señales de muy baja intensidad correspondientes al ligando libre.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

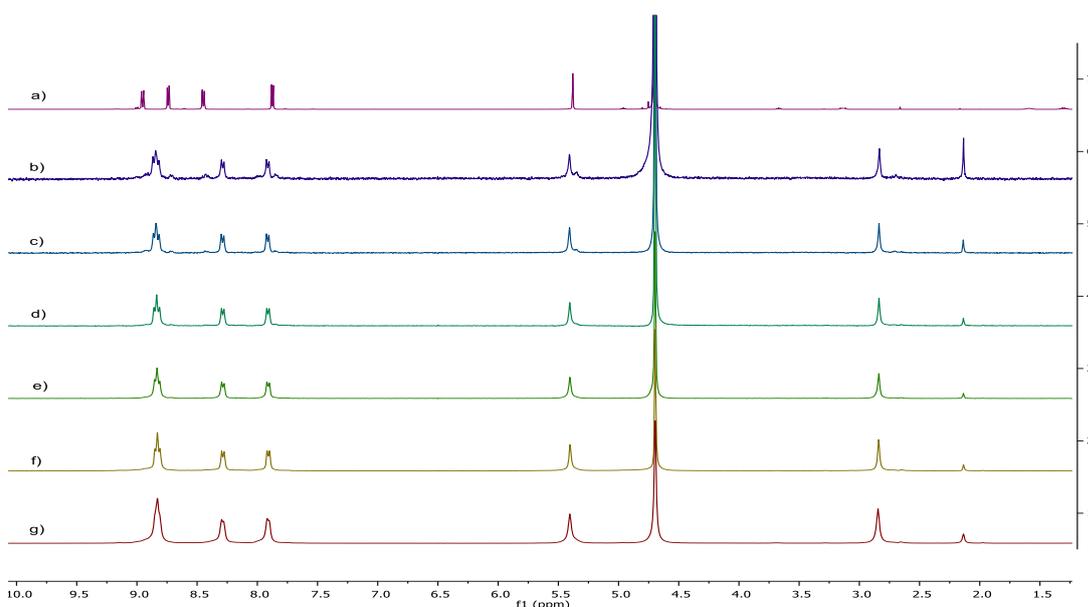


Figura 18: ^1H RMN parcial (D_2O , 500 MHz de: a) $2 \cdot 2\text{NO}_3$, y mezclas equimolares de $2 \cdot 2\text{NO}_3$ y $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ a concentraciones: b) 0.67 mM, c) 1.25 mM d) 2.5 mM; e) 5 mM; f) 10 mM y g) 20 mM.

Con la ayuda de espectros de RMN, mono y bidimensionales, se pudieron establecer los desplazamientos relativos de las señales de la especie $\text{Pd}_2\mathbf{2}$ formada (a 10 mM de componentes), con respecto al ligando $2 \cdot 2\text{NO}_3$ libre (Figura 19). Así, se observa que se produce un desplazamiento a campo bajo de los protones Ha y Hb, de los hidrógenos en α a los nitrógenos de las unidades de piridina no alquiladas, efecto provocado por la coordinación del ligando al centro metálico. Por otra parte, como resultado de la formación de una cavidad hidrofóbica, debe tenerse en cuenta un efecto de apantallamiento en los protones piridínicos en β debido a la formación de una cavidad hidrofóbica.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

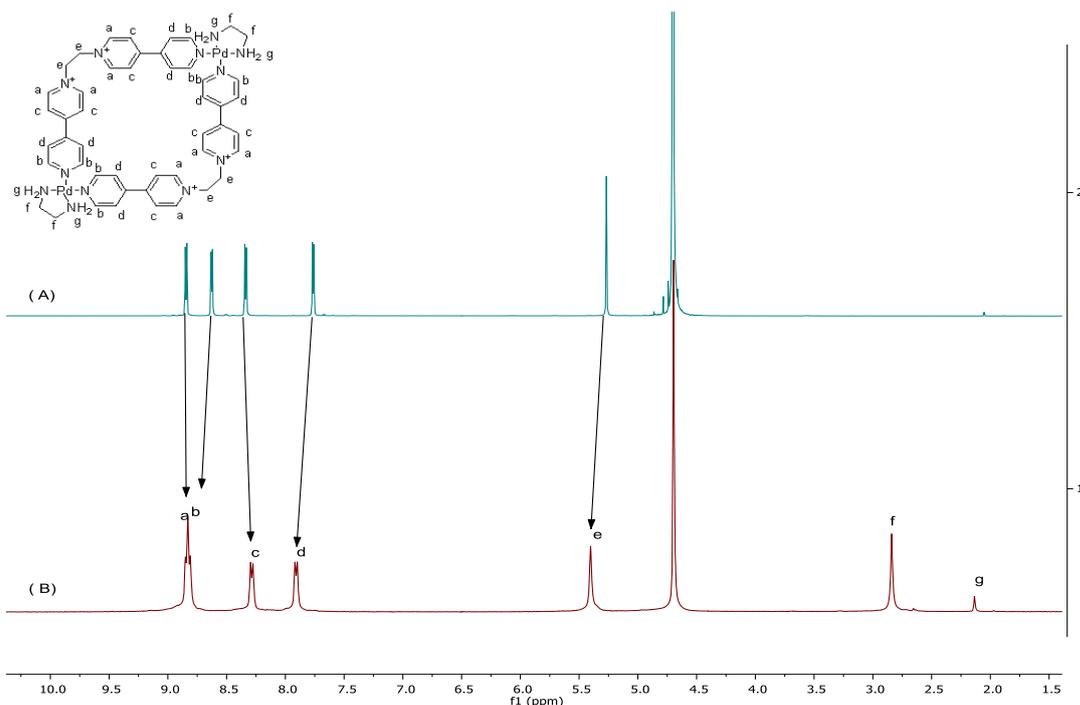


Figura 19. Comparación entre el espectro de $2 \cdot 2\text{NO}_3$ (A) y de la especie $\text{Pd}_2\mathbf{2}$ a 10 mM de componentes (B).

Por lo tanto, según lo mostrado experimentalmente para el autoensamblaje del ligando $2 \cdot 2\text{NO}_3$ en torno al centro metálico $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ en medio acuoso, este produce únicamente una especie discreta en el intervalo de concentraciones estudiado, especie en buen acuerdo por sus datos espectroscópicos con el metalociclo $\text{Pd}_2\mathbf{2}$.

3.2.3. Autoensamblaje dirigido por $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ en medio acuoso de $3 \cdot 2\text{NO}_3$.

De la misma forma que para el autoensamblaje del ligando $2 \cdot 2\text{NO}_3$ con $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$, para el estudio del ensamblaje en medio acuoso de $3 \cdot 2\text{NO}_3$ con $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$, se prepararon mezclas equimolares de ligando y centro metálico en óxido de deuterio en el rango de concentraciones 10-0.67 mM, y dichas mezclas fueron monitorizadas mediante ^1H -RMN a temperatura ambiente (Figura 19). Según lo mostrado, el autoensamblaje de los componentes produce en el rango de concentraciones estudiado un único juego de señales mayoritario para el ligando, distinto al de éste no complejoado y que, como se verá, se encuentra en buen acuerdo con la formación de la especie de $\text{Pd}_2\mathbf{3}$. Además, se puede ver que únicamente en el espectro a 0.67 mM empiezan a aparecer señales de muy baja intensidad correspondientes al ligando libre.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

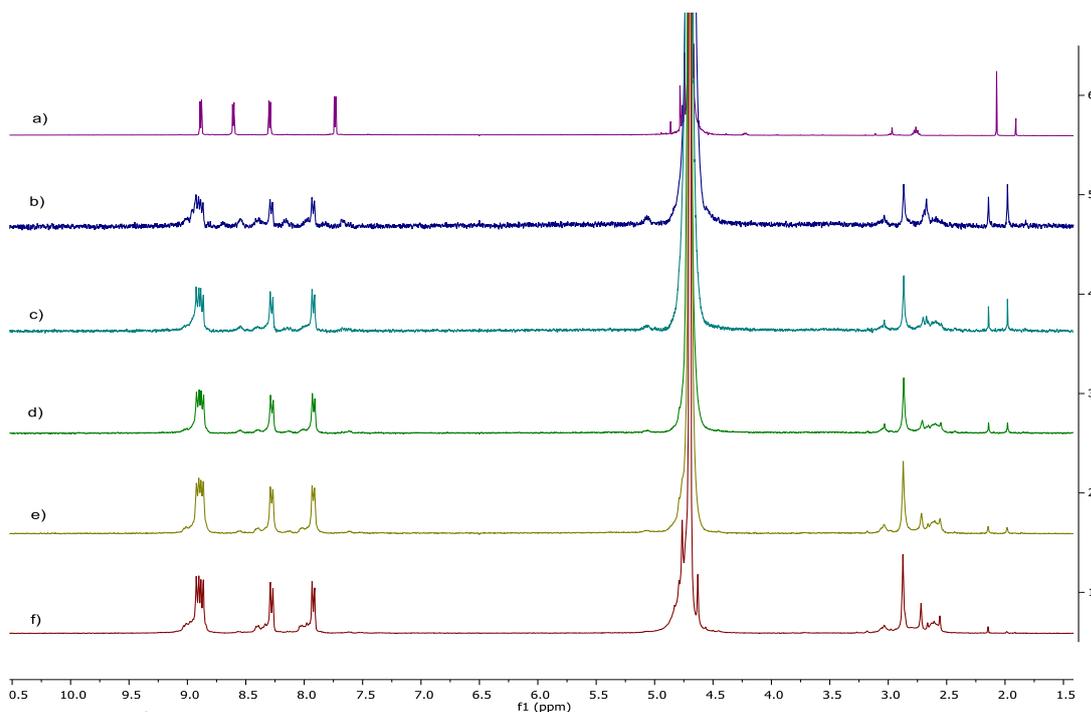


Figura 20: ^1H RMN parcial (D_2O , 500 MHz) de: a) $3 \cdot 2\text{NO}_3$, y mezclas equimolares de $3 \cdot 2\text{NO}_3$ y (en) $\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ a concentraciones: b) 0.67 mM, c) 1.25 mM, d) 2.5 mM, e) 5 mM y f) 10 mM.

Como se puede observar en los espectros de RMN (Figura 20), la dilución de la muestra conlleva a la reducción de la intensidad de los picos y no a una variación en la posición de las señales, lo que significa que se obtiene una única especie en dilución en equilibrio lento en la escala de tiempos de RMN. A continuación se compara con el espectro de resonancia magnética nuclear del ligando libre con el del metalociclo formado (Figura 21).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

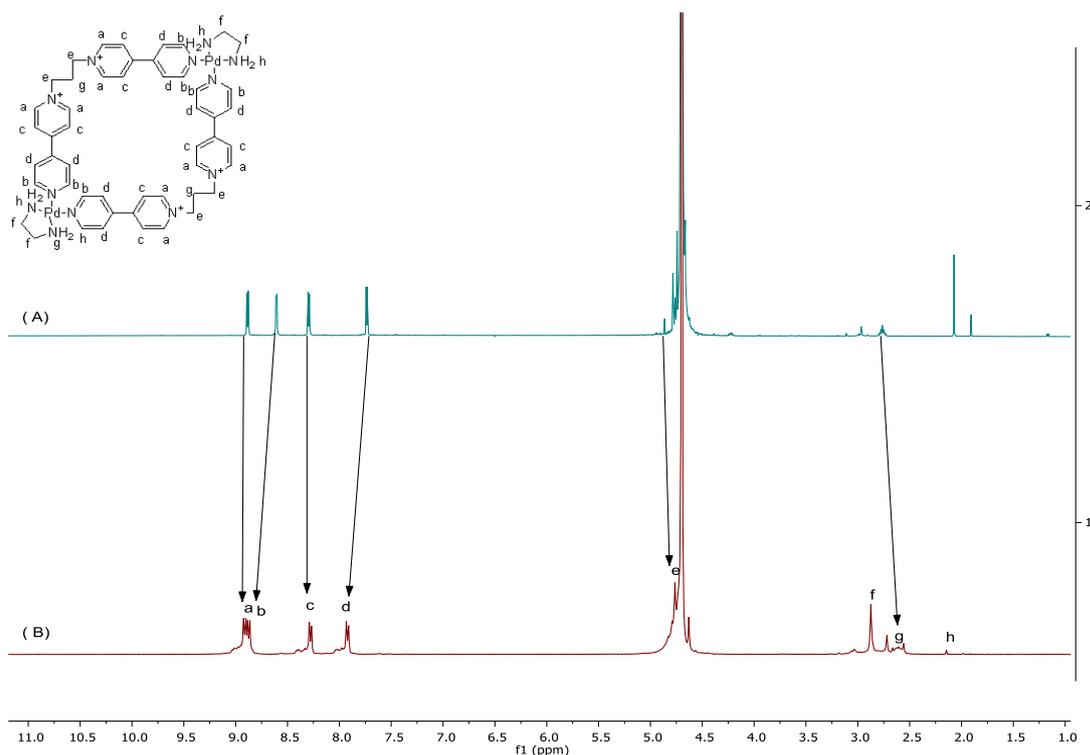


Figura 20: Comparación entre el espectro de $3 \cdot 2\text{NO}_3$ (A) y de la especie $\text{Pd}_2\mathbf{3}_2$ a 10 mM de componentes (B).

Tras la comparación del ligando libre $3 \cdot 2\text{NO}_3$ con la especie formada, caracterizada estructuralmente a través de experimentos de ¹³C, DEPT 135, COSY, HSQC y HMBC, se puede apreciar que los desplazamientos químicos relativos están en buen acuerdo con la formación de la especie $\text{Pd}_2\mathbf{3}_2$, con un desplazamiento a campo bajo de los protones Ha y Hb correspondientes a los hidrógenos en posición α a los nitrógenos de las unidades piridinas libres para la coordinación al centro metálico, señalando que se produce un enlace covalente dativo. Los protones piridínicos en posición β experimentan un apantallamiento debido a la formación de una cavidad hidrofóbica en el interior del metalociclo.

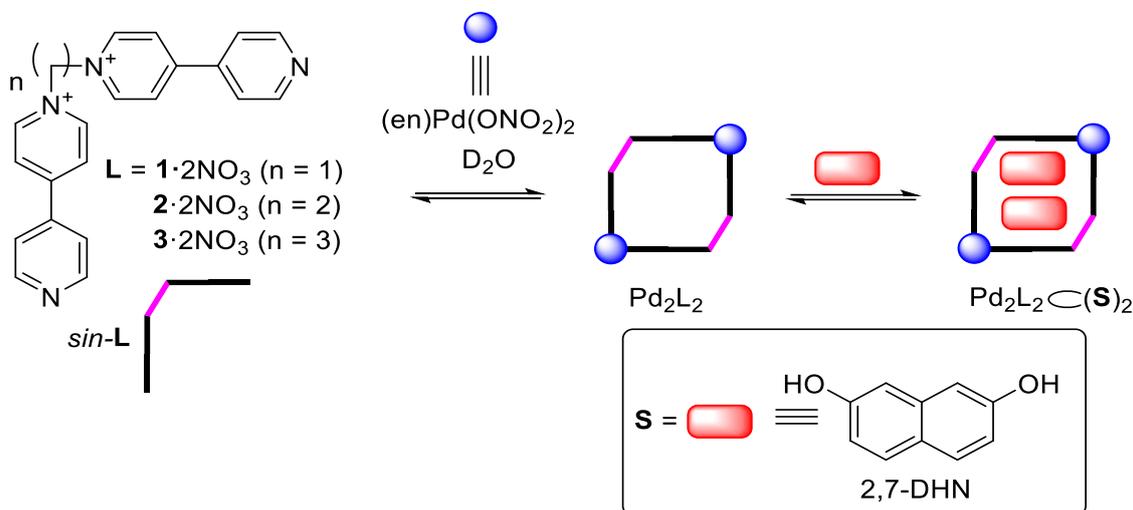
Del mismo modo que para $2 \cdot 2\text{NO}_3$, el autoensamblaje de $3 \cdot 2\text{NO}_3$ en torno al centro metálico $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ en medio acuoso, produce únicamente una única especie discreta en el intervalo de concentraciones estudiado, especie en buen acuerdo por sus datos espectroscópicos con el metalociclo $\text{Pd}_2\mathbf{3}_2$.

3.3. Formación de complejos de inclusión entre los metalociclos Pd_2L_2 y los sustratos 2,7.DHN/1.5-DHN.

3.3.1. Consideraciones generales.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se ha visto en las secciones anteriores, los ligandos $2 \cdot 2\text{NO}_3$ y $3 \cdot \text{NO}_3$ autoensamblan en medio acuoso en torno al centro metálico $(\text{en})\text{Pd}(\text{ONO}_2)_2$ para dar lugar a los metalociclos cuadrados dinucleares $\text{Pd}_2\mathbf{2}$ y $\text{Pd}_2\mathbf{3}$ (Esquema 6), que pueden considerarse homólogos del metalociclo previamente reportado $\text{Pd}_2\mathbf{1}$ ⁴¹



Esquema 6: Formación de complejos de inclusión en medio acuoso entre los metalociclos $\text{Pd}_2\mathbf{L}_2$ ($L = 1^{2+}$, 2^{2+} y 3^{2+}) y los sustratos $S = 1,5\text{-DHN}$ o $2,7\text{-DHN}$.

Según lo reportado para $\text{Pd}_2\mathbf{1}$, este metalociclo se comporta como un receptor adecuado para la complejación de derivados de fenileno y naftaleno π -excedentes, debido a las dimensiones de su cavidad cuadrada hidrófoba, que permite la formación de complejos de inclusión de estequiometría receptor:sustrato 1:2. Así, sería de esperar un comportamiento similar como receptores en medio acuoso para $\text{Pd}_2\mathbf{2}$ y $\text{Pd}_2\mathbf{3}$.

Así, en la práctica, con el fin de estudiar el potencial de los metalociclos preparados para la complejación en medio acuoso de sustancias aromáticas, se procedió a la preparación y caracterización mediante RMN de los correspondientes complejos de inclusión de éstos con el sustrato modelo 2,7-dihidroxi-naftaleno (2,7-DHN, **Esquema 6**). El 2,7-DHN es un producto comercial, que presenta un carácter dador π marcado por la presencia de dos átomos de oxígeno unidos directamente a la estructura aromática, que lo convierte en un sustrato adecuado para los procesos de reconocimiento molecular estudiados en este trabajo. Además, el compuesto 2,7-DHN

⁴¹ Blanco, V.; Chas, M.; Abella, D.; Pía, E.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela J. M.; *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 409.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

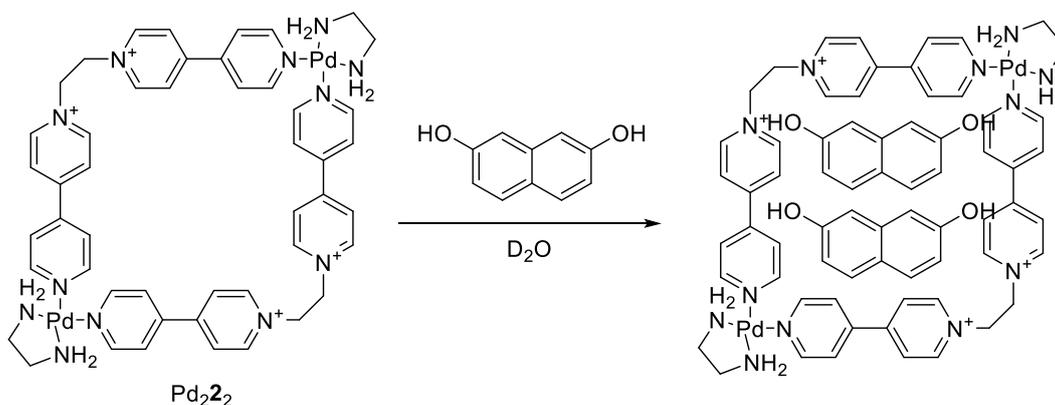
es lo suficientemente soluble en medio acuoso como para permitir la determinación de las constantes de asociación con los metalociclos preparados mediante valoraciones UV-Vis.

Por último, indicar que en este tipo de agregados, las interacciones más relevantes son las interacciones hidrofóbicas y las interacciones π - π .

- Las interacciones hidrofóbicas son las de mayor contribución en la estabilización del sistema debido a que, en presencia del metalociclo, el sustrato (con un elevado carácter hidrofóbico que le confieren sus dos anillos aromáticos) tiende a introducirse en el interior de la cavidad.
- Las interacciones π - π también son importantes, tanto las de tipo *cara-cara* como las de *forma de T*, que contribuyen a la estabilización de los complejos y determinan en la orientación del sustrato en la cavidad.

3.3.2. Complejo de inclusión entre el metalociclo Pd₂2₂ y 2,7-DHN.

Con el fin de emplear el metalociclo Pd₂2₂ como receptor de sustratos aromáticos, se lleva a cabo el proceso de complejación del 2,7-DHN con éste (Esquema 7).



Esquema 7: formación del complejo de inclusión con el sustrato 2,7-DHN.

Así, en la práctica a una disolución del metalociclo 5 mM, concentración a la que el metalociclo dinuclear ensambla correctamente, se le añaden alícuotas de una disolución 40 mM de sustrato 2,7-DHN. La adición de 150 μ L de sustrato (2equiv), muestra señales en buen acuerdo con la formación del correspondiente complejo de inclusión de estequiometría 1:2 (Figura 22). Así, la asignación de las señales del complejo de inclusión mediante la realización de espectros de RMN, mono

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

y bidimensionales, permite el estudio de los movimientos de las señales de receptor y sustrato solos o cuando forman el agregado supramolecular. Así, se puede observar como el singulete correspondiente a los hidrógenos aromáticos del sustrato aparece muy desplazado a campo alto, señal inequívoca de su introducción en la cavidad del metalociclo. Además de apantallamiento propio de la inserción de la cavidad hidrofóbica, la geometría del complejo de inclusión favorece la formación de enlaces de hidrógeno entre los protones aromáticos del sustrato y las nubes π de los anillos aromáticos del metalociclo, lo que provoca que el efecto apantallante de estos núcleos sea más acusado. El notable desplazamiento a campo bajo de las señales del anillo piridinico y fenilénico, es también consecuencia de la inclusión del sustrato en la cavidad hidrofóbica, debido a que se encuentra en el plano desapantallante de las corrientes del anillo del sustrato. El resto de señales de metalociclo sufre ligeros desplazamientos, debido al apantallamiento o desapantallamiento generado por la molécula de sustrato.

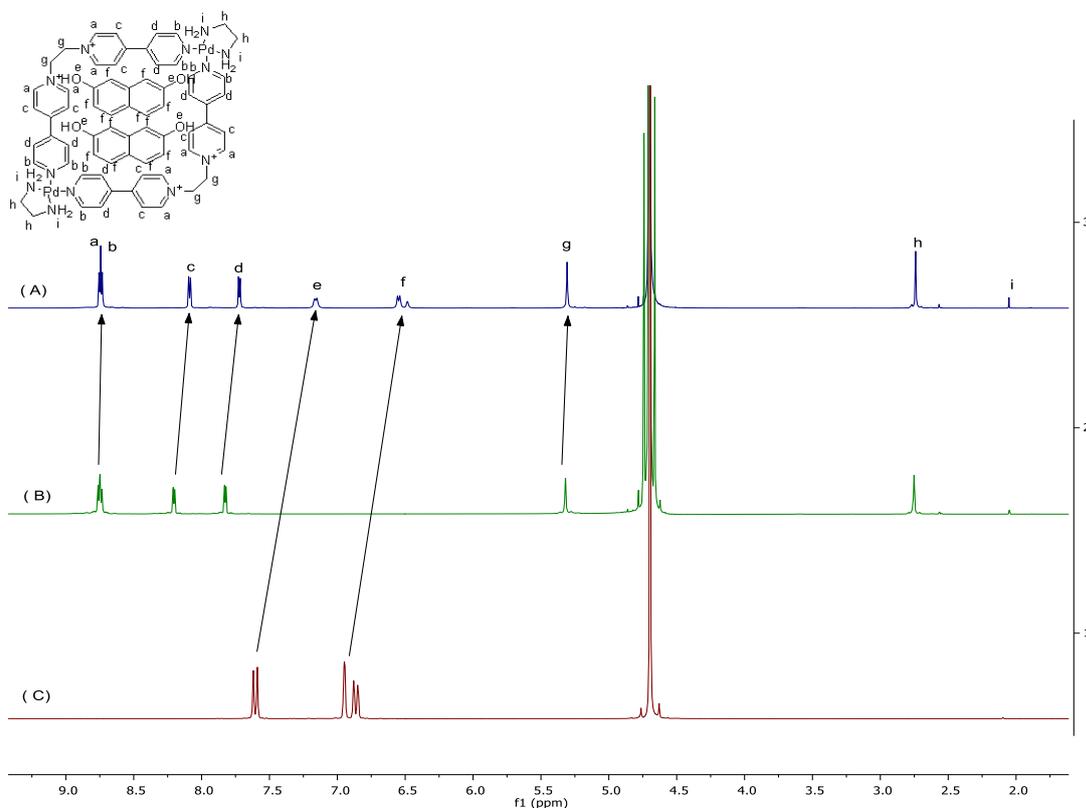


Figura 22: Comparación de los espectros complejo de inclusión (A), el metalociclo Pd₂2₂ a 10 mM (B), plantilla 2,7-dihidroxinaftaleno (C).

Finalmente se añaden sobre la disolución 1:2 de receptor: sustrato otros 75 μ L de sustrato (1 eq.). La presencia de exceso de sustrato no altera el número de especies

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

que aparecen en el espectro de RMN, lo que confirma una situación de equilibrio rápido en la escala de tiempos de la técnica.

El metalociclo Pd₂2₂ tiene un área de cavidad de aproximadamente 7.3 x 7.3 Å², ideal para la inclusión de dos moléculas de 2,7-DHN. Por tanto, cabría esperar que el complejo de inclusión formado presente estequiometría 1:2.

Cuando se realiza la adición de dos equivalentes de 2,7-DHN a una disolución 5 mM de Pd₂2₂ que presenta color amarillo pálido, esta se vuelve de color anaranjada. Esto se traduce en una banda de transferencia de carga en el visible entre $\lambda = 398$ y 500 nm con un máximo en $\lambda_{\text{max}} = 420$ nm. Aprovechando este hecho, la constante de asociación y la estequiometría del complejo de inclusión formado se determinaron mediante una valoración UV-Vis, utilizando el método de Thordarson para el ajuste de los datos experimentales.⁴² Así, en el programa de ajuste *bindfit*,⁴² se introduce la concentración de metalociclo, que permanece constante, junto con la concentración variable de sustrato que se va adicionando en la cubeta, y la absorbancia para cada concentración a distintas longitudes de onda.

En este caso, de la valoración realizada se obtienen datos en buen acuerdo con la formación de un complejo de estequiometría 1:2 (Pd₂2₂⊂(2,7-DHN)₂), con unas constantes de asociación de $K_{11}(0 \rightarrow \infty) = 2186.66 \text{ M}^{-1}$ y $K_{12}(0 \rightarrow \infty) = 628.90 \text{ M}^{-1}$.

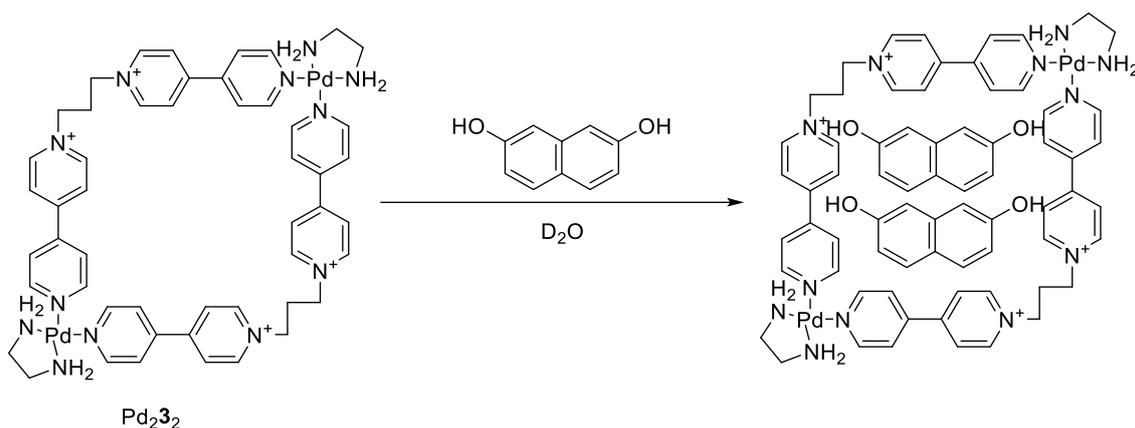
3.3.3. Complejo de inclusión entre el metalociclo Pd₂3₂ y 2,7-DHN.

Se lleva a cabo también el proceso de complejación del metalociclo Pd₂3₂ con el sustrato aromático 2,7-DHN (Esquema 8).

⁴²Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1305.

⁴² Disponible gratuitamente en la dirección web: <http://app.supramolecular.org/bindfit/>

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



Esquema 8: formación del complejo de inclusión con el sustrato 2,7-DHN.

Para ello se emplea una disolución del metalociclo 5 mM, concentración a la que el metalociclo dinuclear ensambla correctamente, y se le añaden alícuotas de una disolución 40 mM de sustrato 2,7-DHN. Tras la adición de 150 μ L de sustrato (2equiv), se observan las señales correspondientes con la formación del complejo de inclusión de estequiometría 1:2 (Figura 23) La caracterización del complejo de inclusión mediante la realización de espectros de RMN, mono y bidimensionales, permite el estudio de los movimientos de las señales de receptor y sustrato tanto solos como cuando forman el agregado supramolecular. Se puede apreciar como el singlete correspondiente a los hidrógenos aromáticos del sustrato aparece muy desplazado a campo alto, señal inequívoca de su introducción en la cavidad del metalociclo. Además de apantallamiento propio de la inserción de la cavidad hidrofóbica, la geometría del complejo de inclusión favorece la formación de enlaces de hidrógeno entre los protones aromáticos de la plantilla y las nubes π de los anillos aromáticos del metalociclo colocados verticalmente al sustrato, lo que provoca que el efecto apantallante de estos núcleos sea más acusado. El desplazamiento provocado a campo bajo de las señales del anillo piridinico y fenilénico, es también consecuencia directa de la inserción del sustrato en la cavidad hidrofóbica, ya que se encuentra en el plano desapantallante de las corrientes del anillo del sustrato. El resto de las señales de metalociclo sufren pequeños desplazamientos, debido al apantallamiento o desapantallamiento provocado por la inserción de la molécula de sustrato.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

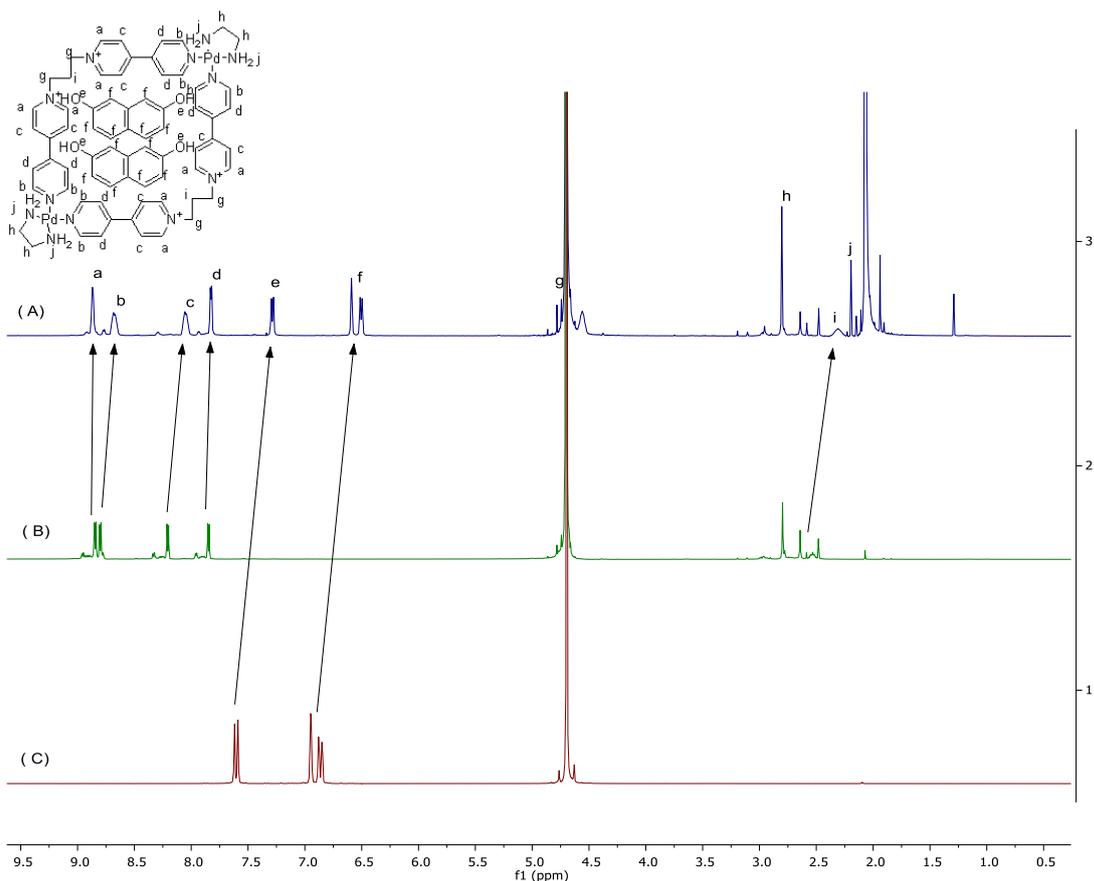


Figura 23: Comparación de los espectros el complejo e inclusión (A), metalociclo Pd₂3₂ a 10 mM (B), plantilla 2,7-dihidroxinaftaleno (C).

Finalmente se añaden sobre la disolución 1:2 de receptor: sustrato otros 75 μ L de sustrato (1 eq.). La presencia de exceso de sustrato no altera el número de especies que aparecen en el espectro de RMN, lo que confirma una situación de equilibrio rápido en la escala de tiempos de la técnica.

El metalociclo Pd₂3₂ posee un área de cavidad de aproximadamente 7.3 x 7.3 Å², tamaño ideal para la inclusión de dos moléculas de 2,7-DHN. En base a esto, el complejo de inclusión formado presenta estequiometría 1:2.

PARTE EXPERIMENTAL.

PARTE EXPERIMENTAL

4. Parte experimental.

4.1. General

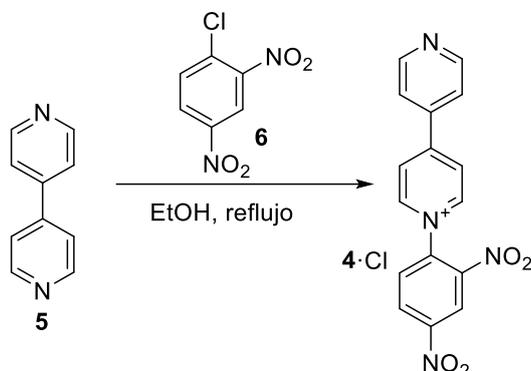
Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, salvo que se indique lo contrario. Los disolventes empleados estaban disponibles comercialmente, excepto “*Magic Mixture*” que se preparó a partir de 150 mL de agua-milliQ, 5 g de NaCl, 600 mL de acetonitrilo y 150 mL de metanol. Algunos de los disolventes comerciales empleados fueron, el etanol y el agua Milli-Q obtenida con un equipo Millipore Gradient A10. Para aquellos casos, en los que ha sido necesaria la agitación con energía de ultrasonidos se ha empleado un aparato de ultrasonidos Branson 2510. Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron a presión (flash) con gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh), y para las cromatografías en capa fina se emplearon cromatofolios de gel de sílice Merk 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ visualizados bajo radiación UV (254 y 360 nm).

Los espectros de RMN, se realizaron en los Servicios de Apoyo á Investigación (SAI) de la Universidade da Coruña, y se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 500 (500 MHz para ¹H, y 125 MHz para ¹³C con crisonda dual para ¹H y ¹³C para experimentos de alta sensibilidad) y en el Centro de Investigacións Científicas Avanzadas (CICA) de la Universidade da Coruña, y se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz para ¹H, y 75 MHz para ¹³C), se emplearon disolventes deuterados como CD₃CN para los ligandos en PF₆, D₂O para los ligandos en NO₃, para los metalociclos obtenidos en medio acuoso y los complejos de inclusión realizados en medio acuoso, Acetona deuterada para complejos de platino. Los desplazamientos químicos δ están expresados en ppm, y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hercios (Hz). Los espectros de masas se realizaron en el SAI en un espectrómetro AppliedBiosystems QSTAR elite con analizador híbrido LC-Q-q-TOF para ESI de baja y alta resolución.

PARTE EXPERIMENTAL

4.2. Síntesis de ligandos monoalquilados.

4.2.1. Síntesis de la sal de cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo(4-Cl)

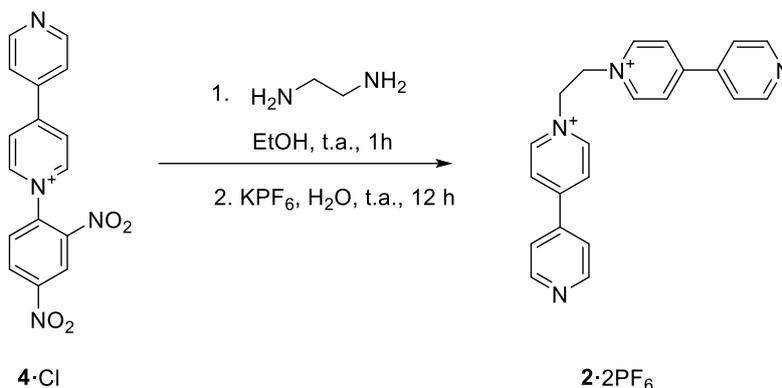


Sobre una disolución de 4,4'-bipiridina (**5**) (4 g, 25,6 mmol) en etanol (40 mL) en un matraz de fondo redondo de 100 mL, provisto de barra agitadora, se añade el 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (5,18 g, 25,6 mmol). La disolución es de color amarillo. A continuación se calienta 24 h a ebullición y con agitación. Se observa que la reacción adquiere un color marrón. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina, empleando "Magic Mixture" como eluyente. Una vez finalizada la reacción, se añade 100 mL de éter dietílico dando lugar a la precipitación del producto. Se filtra a vacío y se realizan 2 lavados con porciones de 25 mL de acetato de etilo. El producto **4-Cl** es un polvo de color ocre que se obtiene en un rendimiento del 81%.

RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ 8.05 (d, $J=6.5$ Hz, 1H); 8.28 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 8.7 (d, $J=7.0$ Hz, 2H); 8.86 (d, $J=6.3$ Hz, 2H); 8.95 (dd, $J=8.6, 2.5$ Hz, 1H); 9.26 (d, $J=6.6$ Hz, 2H); 9.41 (d, $J=2.5$ Hz, 2H).

PARTE EXPERIMENTAL

4.2.2. Síntesis de 2·2PF₆ mediante la reacción de Zincke.



En un matraz de reacción se disuelve la sal de cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-[4,4'-bipiridin]-1-io (**4·Cl**) (1g, 2,786 mmol) en etanol (40 mL), y posteriormente se añade etano-1,2-diamina (98 μ L, 1,466 mmol). Se deja reaccionar 1h a temperatura ambiente y con agitación, siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción el crudo se concentra bajo presión reducida y se redisuelve en 40 mL de agua Milli-Q. A continuación se realiza una extracción líquido-líquido, donde se lava la fase acuosa (3x20 mL acetato de etilo) para eliminar la dinitroanilina. A continuación se añaden KPF₆ en exceso a la fase acuosa de color naranja. El precipitado formado se filtra a vacío lavando con 5 mL de agua. El sólido **2·2PF₆** es de color marrón, y se obtiene en un rendimiento de 60%.

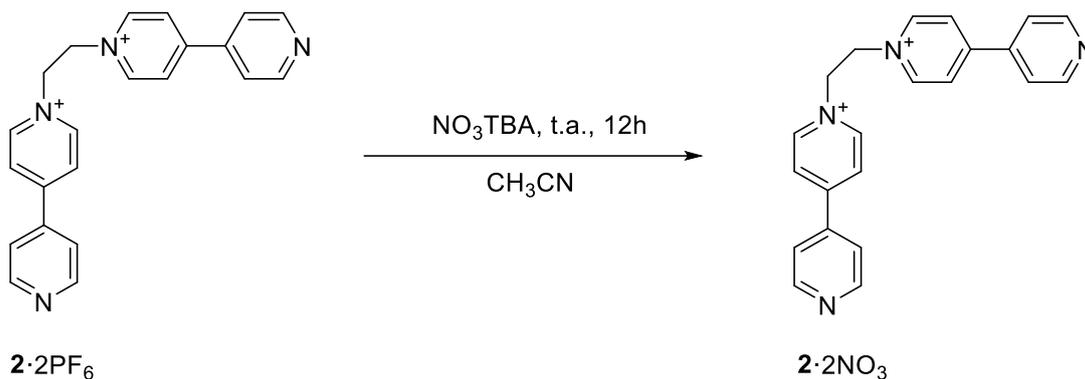
RMN-¹H (500 MHz, CD₃NO₂): δ 5.52 (s, 4H); 7.88-7.89 (d, $J=6.2$ Hz, 4H); 8.55-8.56 (d, $J=7.0$ Hz, 4H); 8.89-8.9 (d, $J=6.1$ Hz, 4H); 8.96-8.98 (d, $J=7.0$ Hz, 4H).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃NO₂): δ 59.86 (2xCH₂); 121.65 (4xCH); 126.92 (4xCH); 140.85 (2xC); 145.17 (4xCH); 151.27 (4xCH); 156.40 (2xC).

HR-ESI-MS (m/z): [M+PF₆]⁺: 170.0843.

PARTE EXPERIMENTAL

4.2.3. Obtención del ligandos 2·2NO₃



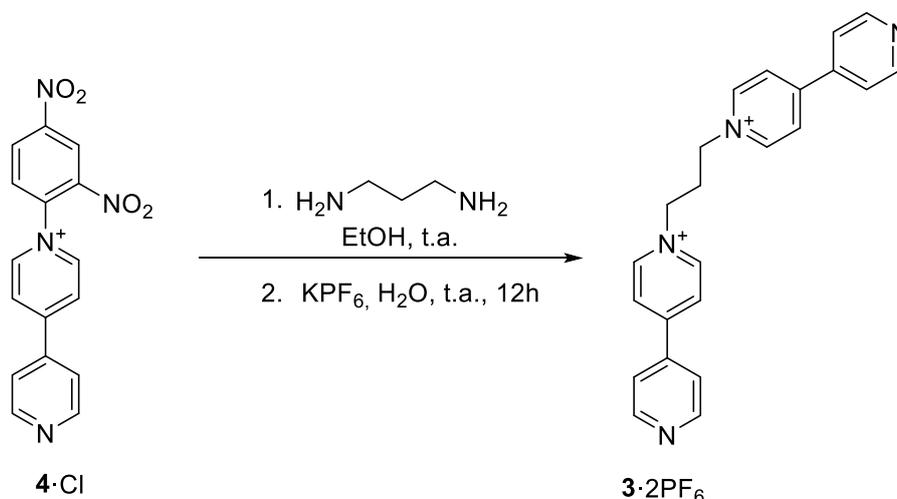
El ligando **2** como sal de hexafluorofosfato, **2·2PF₆** (518 mg, 0,8217 mmol) se disuelve en 60 mL de acetonitrilo, se añade NO₃TBA (625 mg, 2,054 mmol) y se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a vacío lavando con 20 mL de acetonitrilo. El sólido es de color marrón claro, y se obtuvo con un 90% de rendimiento.

RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ 5.36 (s, 4H); 7.86-7.87 (d, $J=6.3$ Hz, 4H); 8.42-8.45 (d, $J=7.0$ Hz, 4H); 8.72-8.74 (d, $J=6.3$ Hz, 4H); 8.93-8.95 (d, $J=7.0$ Hz, 4H).

RMN-¹³C (125 MHz, D₂O): δ 59.86 (2xCH₂); 121.65 (4xCH); 126.92 (4xCH); 140.85 (2xC); 145.17 (4xCH); 151.27 (4xCH); 156.40 (2xC).

PARTE EXPERIMENTAL

4.2.4. Síntesis del ligando 3·2PF₆



A una disolución de la sal cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-[4,4'-bipiridin]-1-io (4·Cl) (500 mg, 1,3929 mmol) en etanol (30 mL) se añade propano-1,3-diamina (62 μ L, 0,733 mmol) y se deja agitando 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción adquiere un color marrón oscuro, y se sigue por cromatografía en capa fina, empleando como eluyente "magic mixture". Una vez finalizada la reacción se concentra a sequedad, y se redisuelve el crudo en 30 mL de agua. Se realizan 3 extracciones líquido-líquido con 20 mL de acetato de etilo. A continuación se añade un exceso de KPF₆ a la fase acuosa de color naranja. El sólido formado se filtra a vacío lavando con porciones de 40 mL de agua. Posteriormente se realiza una purificación mediante cromatografía en columna con "magic mixture" como eluyente (mezcla 12:3:3 de acetonitrilo/metanol/disolución de NaCl al 98%), obteniéndose el ligando sin impurezas; finalmente se concentra. Los cristales son de color marrón y se obtuvieron en un rendimiento del 25 %.

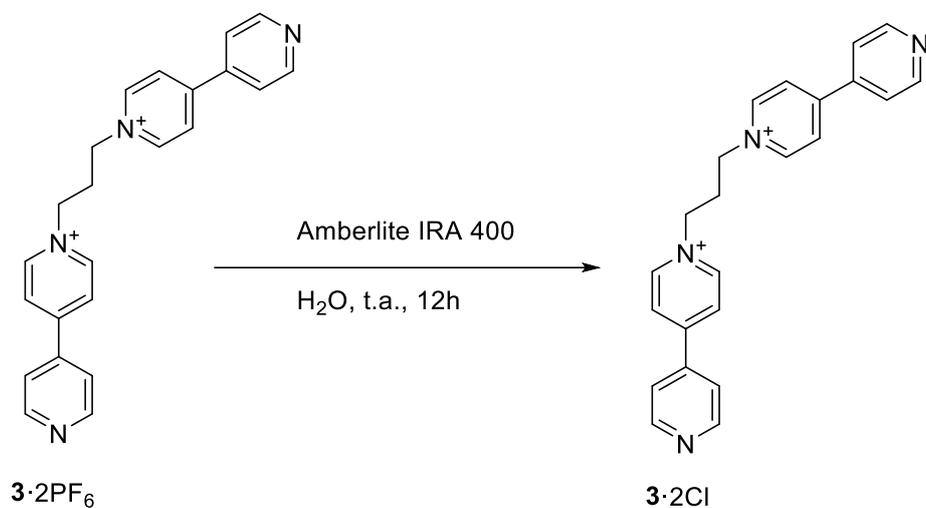
RMN-¹H (500 MHz, CD₃CN): δ 2.7 (s, 2H); 4.69 (s, 4H); 7.82-7.84 (d, $J=6.2$ Hz, 4H); 8.39-8.40 (d, $J=7.0$ Hz, 4H); 8.79-8.81(d, $J=7.0$ Hz, 4H); 8.89-8.9 (d, $J=6.2$ Hz, 4H).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃CN): δ 31.48 (CH₂); 57.4 (2xCH₂); 121.62 (4xCH); 126.13 (4xCH); 141.05 (2xC); 144.87 (4xCH); 151.05 (4xCH); 156.40 (2xC).

HR-ESI-MS (m/z): [M+PF₆]⁺: 177.0893.

PARTE EXPERIMENTAL

4.2.5. Síntesis de ligando 3·2Cl

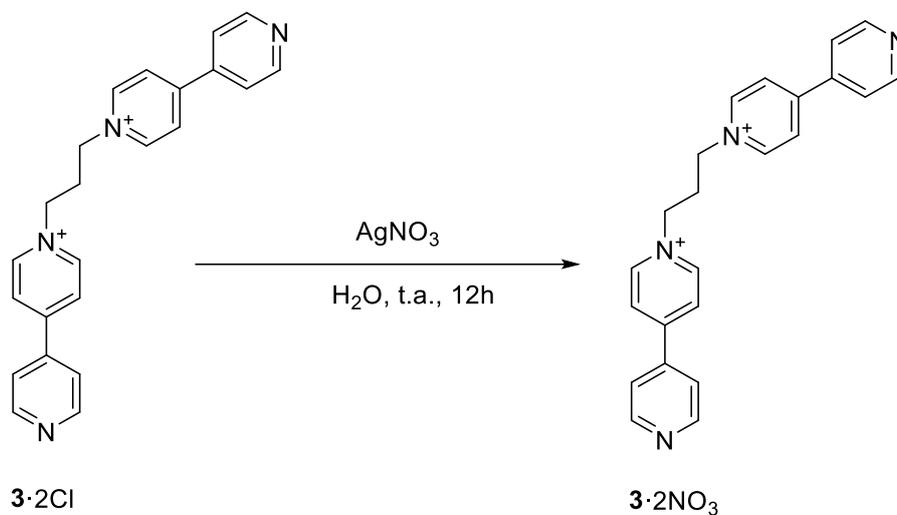


El ligando **3** como sal de hexafluorofosfato, **3·2PF₆** (40 mg, 0,8217 mmol) se disuelve en 12 mL de agua Milli-Q, y se añade Amberlite™ (800 mg, 2,054 mmol) y se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a vacío sobre celita lavando con 10 mL de agua. El filtrado de color amarillo se concentra a sequedad. El sólido es de color amarillo y se obtuvieron 34 mg (77 %).

RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ 2.87 (p, *J*=7.6 Hz, 2H); 4.82-4.95 (m, 4H); 7.75-8.0 (m, 4H); 8.40 (d, *J*=6.7 Hz, 4H); 8.65-8.80 (m, 4H); 8.98 (d, *J*=6.8 Hz, 4H).

PARTE EXPERIMENTAL

4.2.6. Síntesis de ligando 3·2NO₃



El ligando **3** como sal de cloro, **3·2Cl** (34 mg, 0,0799 mmol) se disuelve en 24 mL de agua Milli-Q, y se añade AgNO_3 (27,15 mg, 0,1598 mmol) y se agita a temperatura ambiente con el matraz cubierto de papel de aluminio. La mezcla de reacción se filtra a vacío sobre celita lavando con 10 mL de agua. El filtrado de color amarillo se concentra a sequedad. El sólido es de color marrón y se obtuvo en un rendimiento de 91%.

RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ 2.7 (t, $J=7.62$, 2H); 4.86 (s, 4H); 7.71-7.76 (m, 4H), 8.28-8.31 (m, 4H); 8.59-8.63 (m, 4H); 8.86-8.91 (m, 4H).

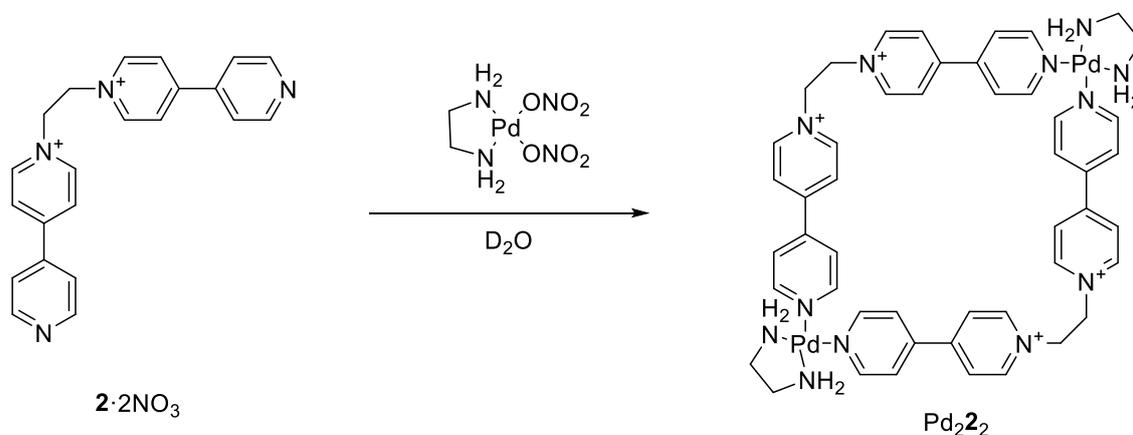
RMN-¹³C (500 MHz, D₂O): δ 31.41 (CH₂); 57.86 (2xCH₂); 122.32 (4xCH); 126.28 (4xCH); 142.14 (4xCH); 144.85 (4xCH); 149.88 (2xC), 154.43 (2xC).

PARTE EXPERIMENTAL

4.3. Autoensamblaje de metalociclos

4.3.1. Autoensamblaje de metalociclos del ligando $L2 \cdot 2NO_3$

4.3.2. Metalociclos Pd_32_2 con autoensamblaje dirigido por $Pd(II)$



A partir de una disolución stock de $2 \cdot 2NO_3$ (37,15 mg, 40 mM) y otra disolución stock de $(en)Pd(ONO_2)_2$ (17,43 mg, 40 mM) se prepara un tubo de RMN, donde se disuelve el ligando $2 \cdot 2NO_3$ (300 μ L) y el $(en)Pd(ONO_2)_2$ (300 μ L), obteniéndose el metalociclo en 20 mM de componente. A continuación se lleva a cabo las diluciones a diferentes concentraciones de componente, 10 mM, 5 mM, 2,5 mM, 1,25 mM y 0,67 mM a partir de la de 20 mM de componente preparada inicialmente, y posteriormente se lleva a cabo la caracterización mediante espectroscopía RMN de la dilución a 10mM.

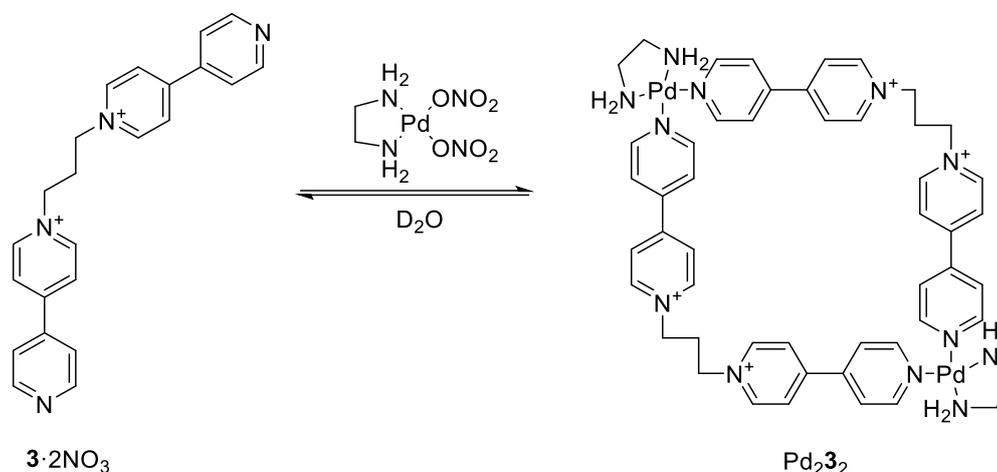
RMN- 1H (500 MHz, D_2O): δ 2.05 (m, 8H); 2.73-2.75 (d, $J=6.2$ Hz, 8H); 5.52-5.55 (m, 8H); 7.82-7.84 (dt, $J=5.1, 1.8$ Hz, 8H); 8.19-8.22 (m, 8H); 8.74-8.75 (m, 16H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, D_2O): δ 46.68 (4x CH_2); 60.46 (2x CH_2); 125.17 (8xCH); 127.28 (8xCH); 145.20 (8xCH); 152.20 (8xCH); 153.42 (8xC).

PARTE EXPERIMENTAL

4.3.3. Autoensamblaje de metalociclos del ligando $L3 \cdot 2NO_3$

4.4.4. Metalociclo con autoensamblaje dirigido por Pd(II)



A partir de una disolución stock de $3 \cdot 2NO_3$ (14,28 mg, 20 mM) y otra disolución stock de $(en)Pd(ONO_2)_2$ (8,71 mg, 20 mM) se prepara un tubo de RMN, donde se disuelve el ligando $3 \cdot 2NO_3$ (300 μ L) y el complejo de $(en)Pd(ONO_2)_2$ (300 μ L) obteniéndose el metalociclo de 10 mM de componente. A continuación se lleva a cabo las diluciones a diferentes concentraciones de componente, 5 mM, 2,5 mM, 1,25 mM y 0,67 mM a partir de la de 10 mM de componente preparada inicialmente, y a continuación se caracteriza mediante espectroscopía RMN la dilución a 10mM de componente.

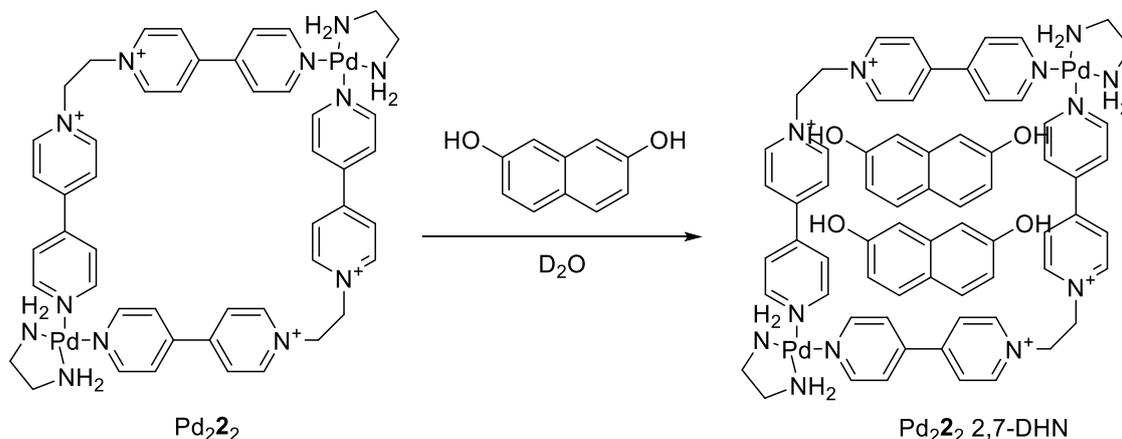
RMN- 1H (500 MHz, D_2O): δ 2.07 (s, 8H); 2.54 (s, 4H); 2.64 (s, 8H); 2.8 (m, 8H); 7.83-7.86 (m, 8H); 8.19-8.23 (m, 8H); 8.78-8.82 (m, 8H); 8.85-8.86 (d, $J=6.8$ Hz, 8H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, D_2O): δ 32.85 (2x CH_2); 46.71 (4x CH_2); 57.86 (4x CH_2); 125.04 (8xCH); 126.43 (8xCH); 145.12 (8xCH); 151.77 (8xCH); 152.06 (4xC); 152.35 (4xC).

PARTE EXPERIMENTAL

4.4. Síntesis de los complejos de inclusión

4.4.1. Complejo de inclusión del metalociclo de Pd₂2 y el sustrato aromático 2,7-dihidroxi-naftaleno



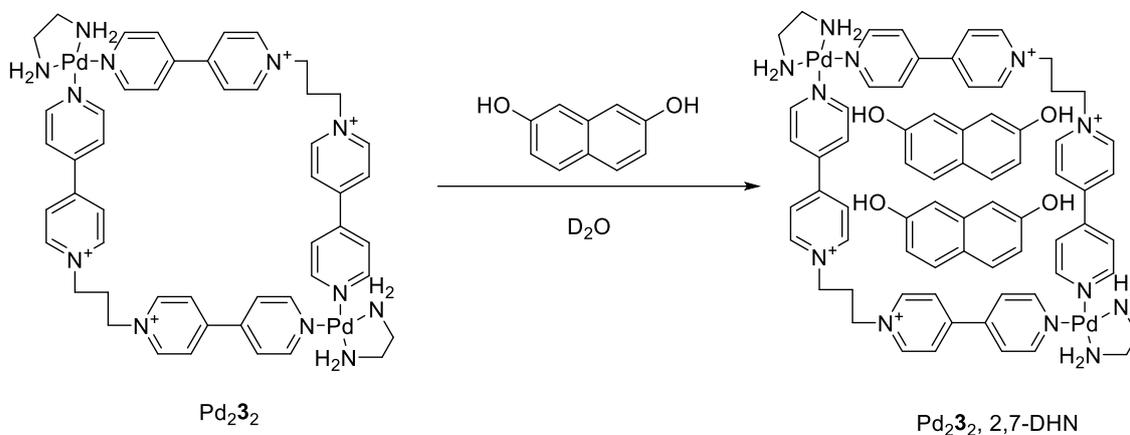
A partir de una disolución de Pd₂2 de 20 mM de componente, se prepara un tubo de RMN con una dilución de Pd₂2 de 10 mM de componente, y a continuación se añade el sustrato aromático 2,7-dihidroxi-naftaleno (0,96 mg, 40 mM), y se caracteriza mediante espectroscopía RMN mono y bidimensional.

RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ 2.05 (m, 8H); 2.54 (d, *J*=6.2 Hz, 8H); 5.52-5.55 (m, 8H); 6.46-6.59 (m, 12H); 7.14-7.17 (d, *J*=8.9 Hz, 4H); 7.71-7.73 (dt, *J*=5.4, 1.1 Hz, 8H); 8.06-8.12 (m, 8H); 8.70-8.79 (m, 16H).

RMN-¹³C (125 MHz, D₂O): δ 46.68 (4xCH₂); 60.20 (4xCH₂); 107.43 (4xCH); 115.02 (4xCH); 123.15(4xC); 124.99 (8xCH); 127.03 (8xCH); 129.36 (2xCH); 135.29 (4xC); 144.64 (2xCH); 145.06 (8xCH); 152.15 (8xCH); 152.94 (4xC); 153.70 (4xC).

PARTE EXPERIMENTAL

4.4.2. Complejo de inclusión del metalociclo Pd₃3₂ y el sustrato aromático 2,7-dihidroxinaftaleno



A partir de una disolución de Pd₂3₂ de 20 mM de componente, se prepara un tubo de RMN con una dilución de Pd₂3₂ de 10 mM de componente, y a continuación se añade el sustrato aromático 2,7-dihidroxinaftaleno (0,48 mg, 40 mM), y se caracteriza mediante espectroscopía RMN mono y bidimensional.

RMN-¹H (500 MHz, D₂O): δ 2.07 (s, 8H); 2.54 (s, 4H); 2.64 (s, 8H); 2.8 (m, 8H); 6.49-6.51 (dd, *J*=8.8 Hz, 2.7 Hz, 4H); 6.58-6.59 (d, *J*=2.8 Hz, 8H); 7.27-7.29 (d, *J*=8.9 Hz, 4H); 7.82-7.83 (m, 8H); 8.04-8.05 (d, *J*=9.6 Hz, 8H); 8.66-8.69 (d, *J*=10.3 Hz, 8H); 8.85-8.88 (ddt, *J*=6.8, 3.8, 2.0 Hz, 8H).

RMN-¹³C (125 MHz, D₂O): δ 31.62 (2xCH₂); 46.66 (4xCH₂); 57.86 (4xCH₂); 107.47 (4xCH); 115.06 (4xCH); 123.24 (4xC); 124.95 (16xCH); 126.43 (8xCH); 128.43 (8xCH); 144.79 (4xCH); 152.10 (8xC); 153.79 (4xC).

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En vista al estudio realizado a lo largo de este trabajo de fin de máster, se puede concluir:

1. Se ha diseñado una nueva ruta sintética para la obtención de ligandos derivados de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio que poseen dos nitrógenos libres para la coordinación, siendo la reacción de Zincke la etapa determinante en su síntesis.
2. A partir de esta nueva ruta sintética se han obtenido los ligandos **2** y **3** en buenos rendimientos, tal y como se ha descrito anteriormente en la bibliografía.
3. Se ha llevado a cabo el autoensamblaje dirigido por los centros metálicos de Pt(II) y Pd(II) en medio acuoso, de los ligandos **2**·2NO₃ y **3**·2NO₃, obteniéndose los metalociclos correspondientes Pd₂**2**₂ y Pd₂**3**₂.
4. Con el fin de estudiar la utilidad de los metalociclos de Pd(II) preparados como receptores moleculares, se han preparado los correspondientes complejos de inclusión con el 2,7-dihidroxi-naftaleno. Dichos complejos basan su estabilidad en interacciones intermoleculares de tipo $\pi-\pi$ y en el efecto hidrofóbico.

CONCLUSIÓNS

En vista ao estudo realizado ó longo de este traballo de fin de máster, pódese concluir:

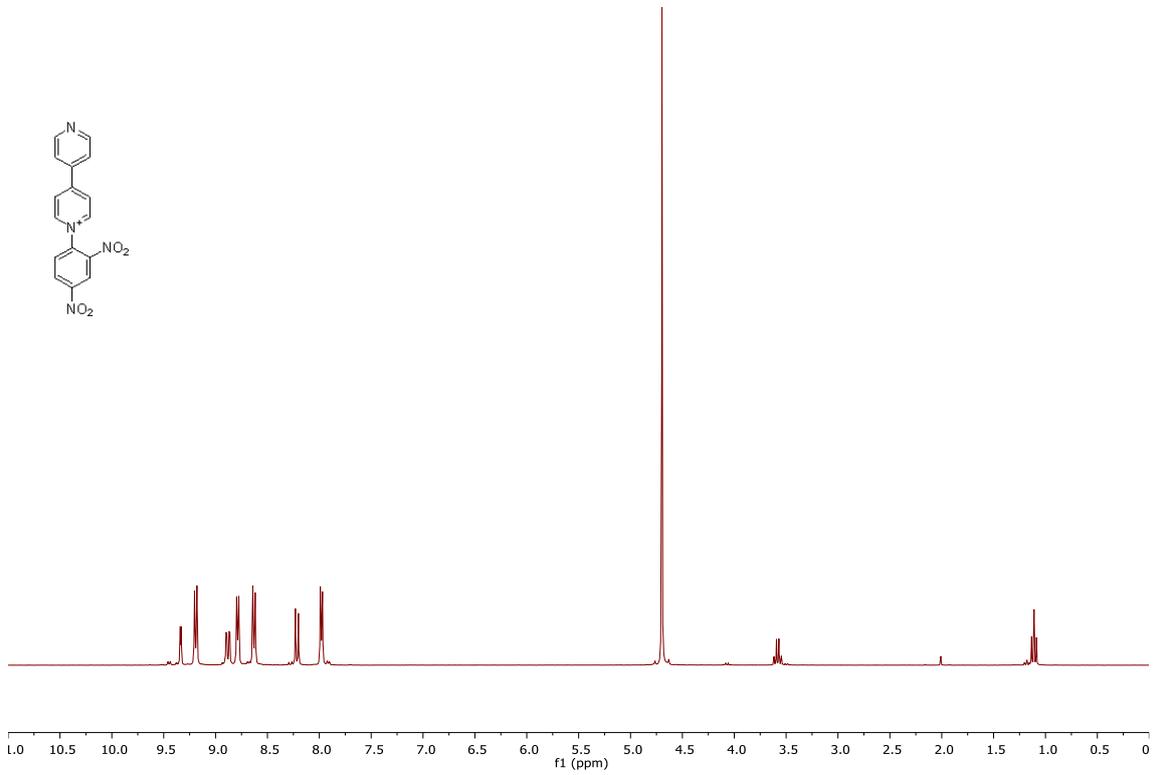
1. Foi deseñado unha nova ruta sintética para a obtención de ligandos derivados de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio que poseen dous nitróxenos libres para a coordinación, sendo a reacción de Zincke a etapa determinante na súa síntesis.
2. A partir de esta nova ruta sintética obtíveronse os ligandos **2** e **3** en bos rendementos, tal e como se describiu anteriormente na bibliografía.
3. Lévouse a cabo o autoensamblaxe dirixido polos centros metálicos de Pt(II) e Pd(II) en medio acuoso, dos ligandos **2**·2NO₃ e **3**·2NO₃, obténdose os metalociclos correspondentes Pd₂**2**₂ y Pd₂**3**₂.
4. Co fin de estudar a utilidade de os metalociclos de Pd(II) preparados como receptores moleculares, preparáronse os correspondentes complexos de inclusión có 2,7-dihidroxi-naftaleno. Ditós complexos basan a súa estabilidade en interaccións intermoleculares de tipo $\pi-\pi$ e no efecto hidrofóbico.

SUMMARY

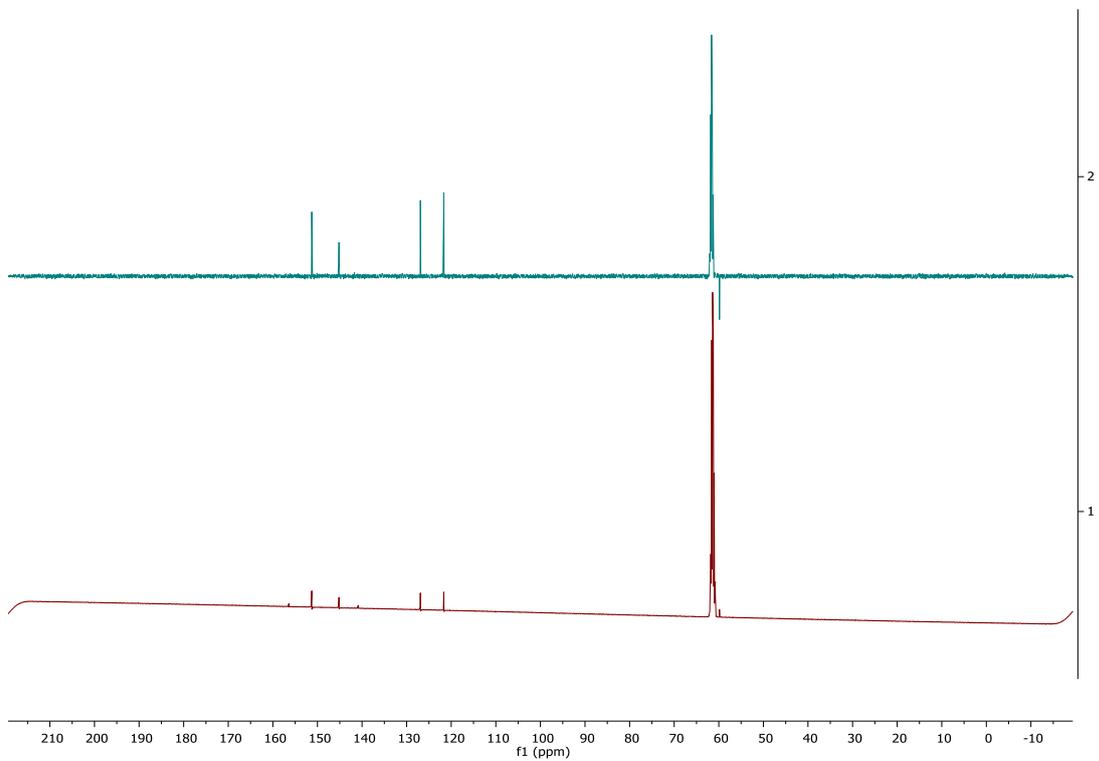
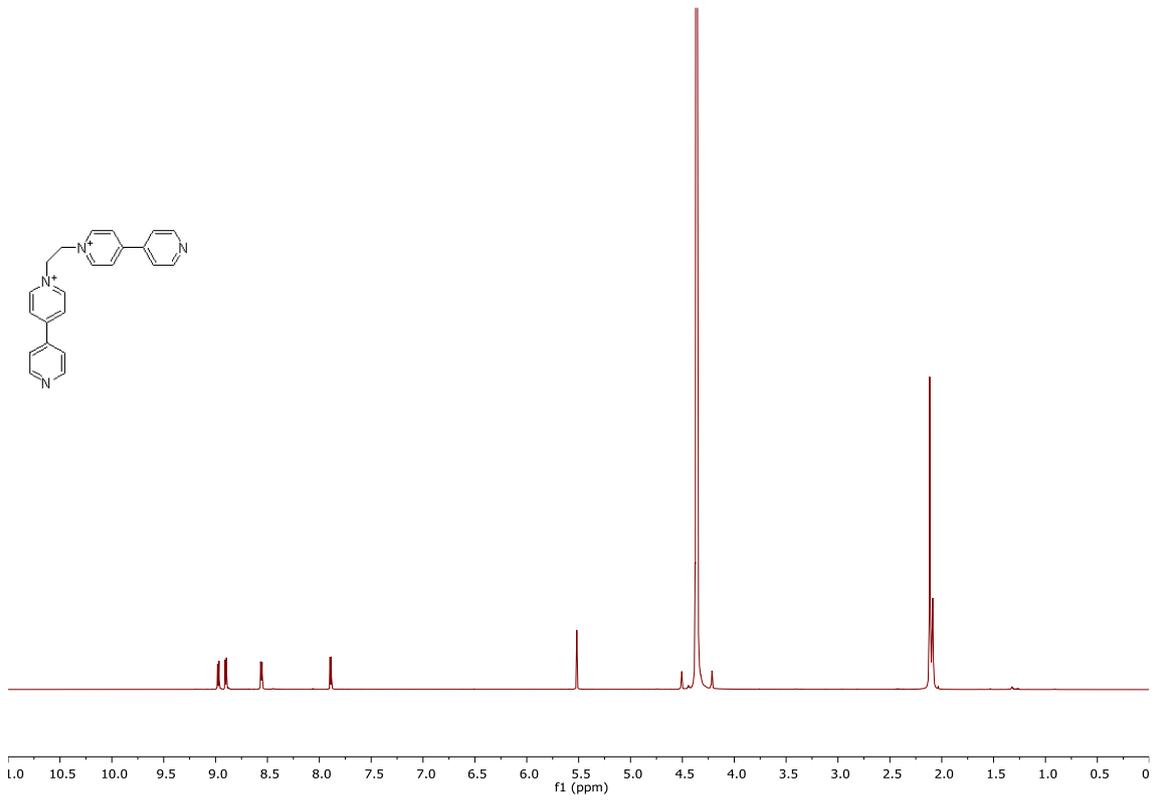
In view of the study carried out throughout this master's degree project, one can conclude:

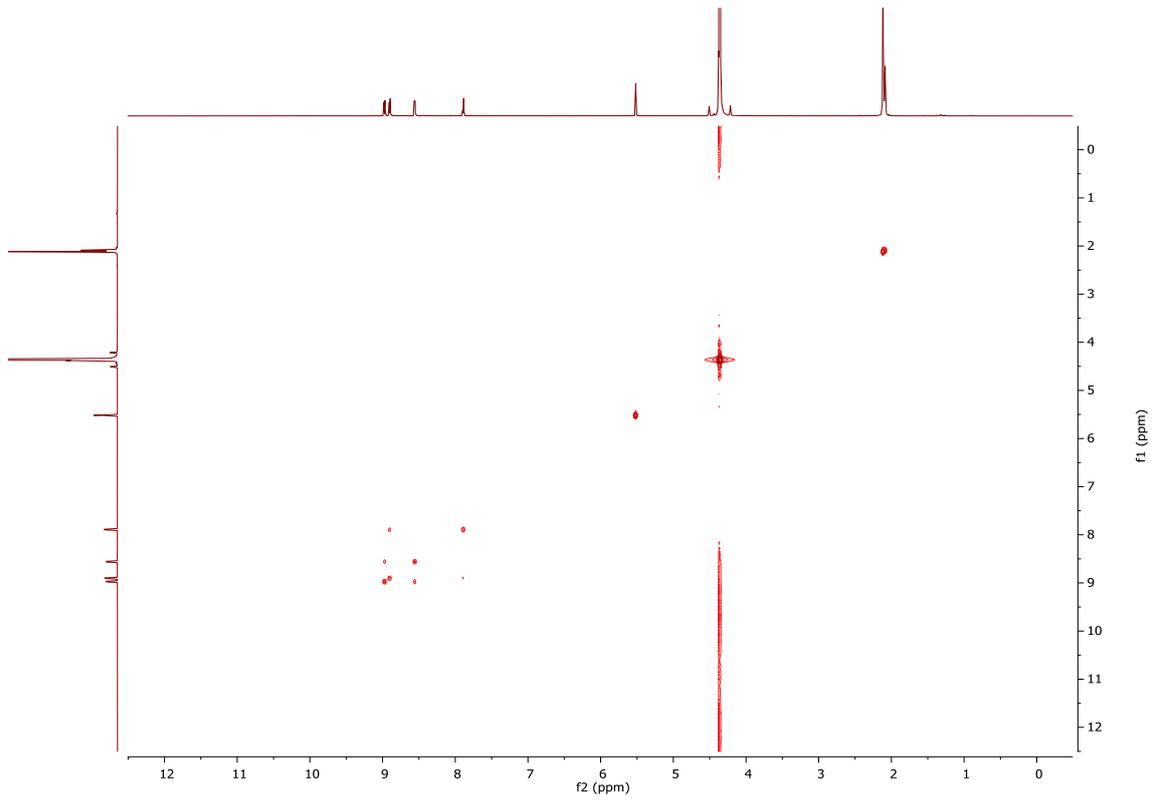
1. A new synthetic route has been designed to obtain ligands derived from N, N'-dialkyl-4,4'-bipyridinium which have two free nitrogens for coordination, the Zincke reaction being the determining step in their synthesis.
2. From this novel synthetic route ligands **2** and **3** have been obtained in good yields, as previously described in the literature.
3. The self-assembly conducted by the Pt (II) and Pd (II) metal centers in aqueous medium of the ligands **2**·2NO₃ and **3**·2NO₃ has been carried out, obtaining the corresponding metallocycles Pd₂**2**₂ and Pd₂**3**₂.
4. In order to study the utility of Pd (II) metallocycles prepared as molecular receptors, the corresponding inclusion complexes have been prepared with 2,7-dihydroxynaphthalene. Such complexes base their stability on π - π type intermolecular interactions and on the hydrophobic effect.

ANEXO

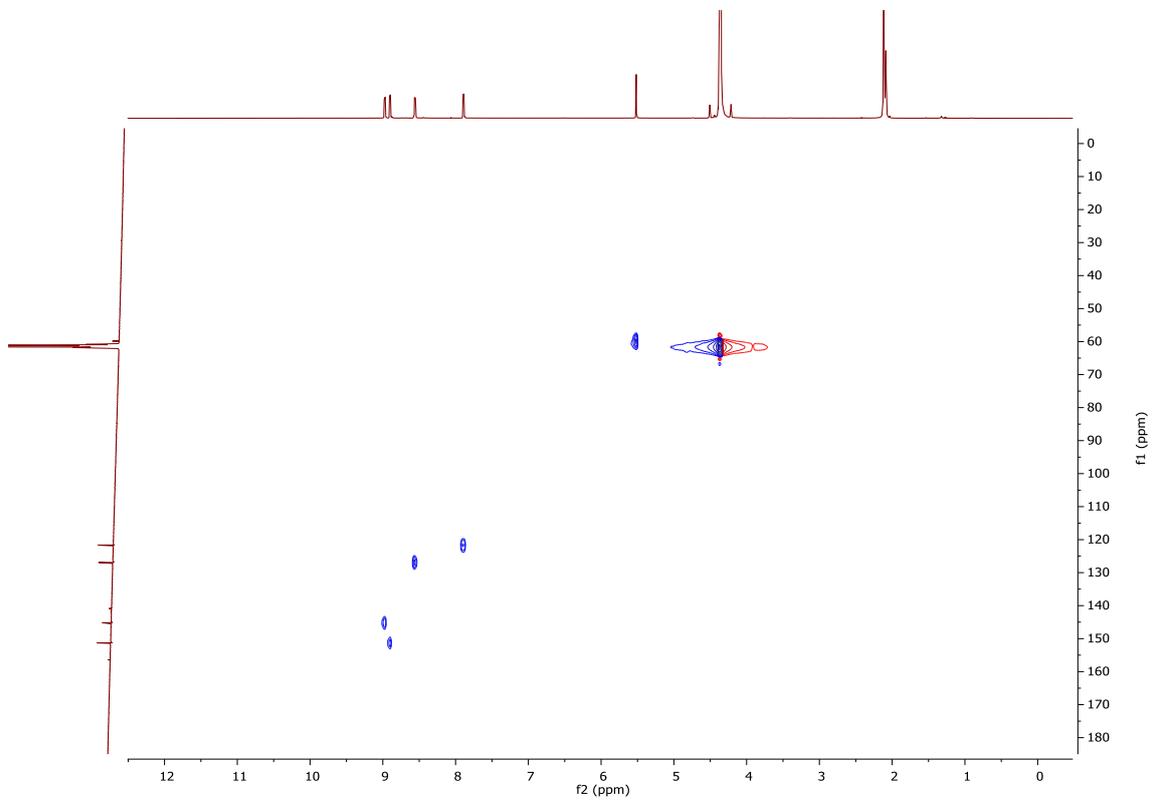


Espectro 1: espectro RMN de ¹H de 4·Cl (500 MHz, D₂O)

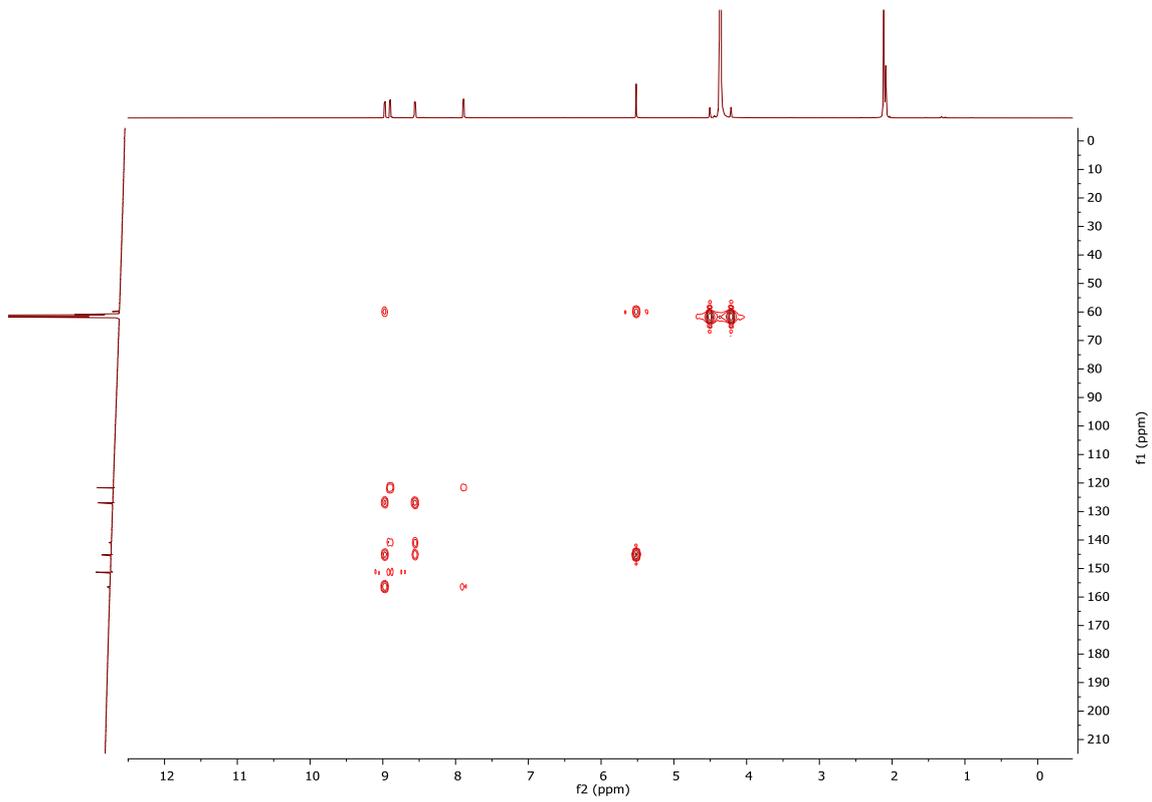




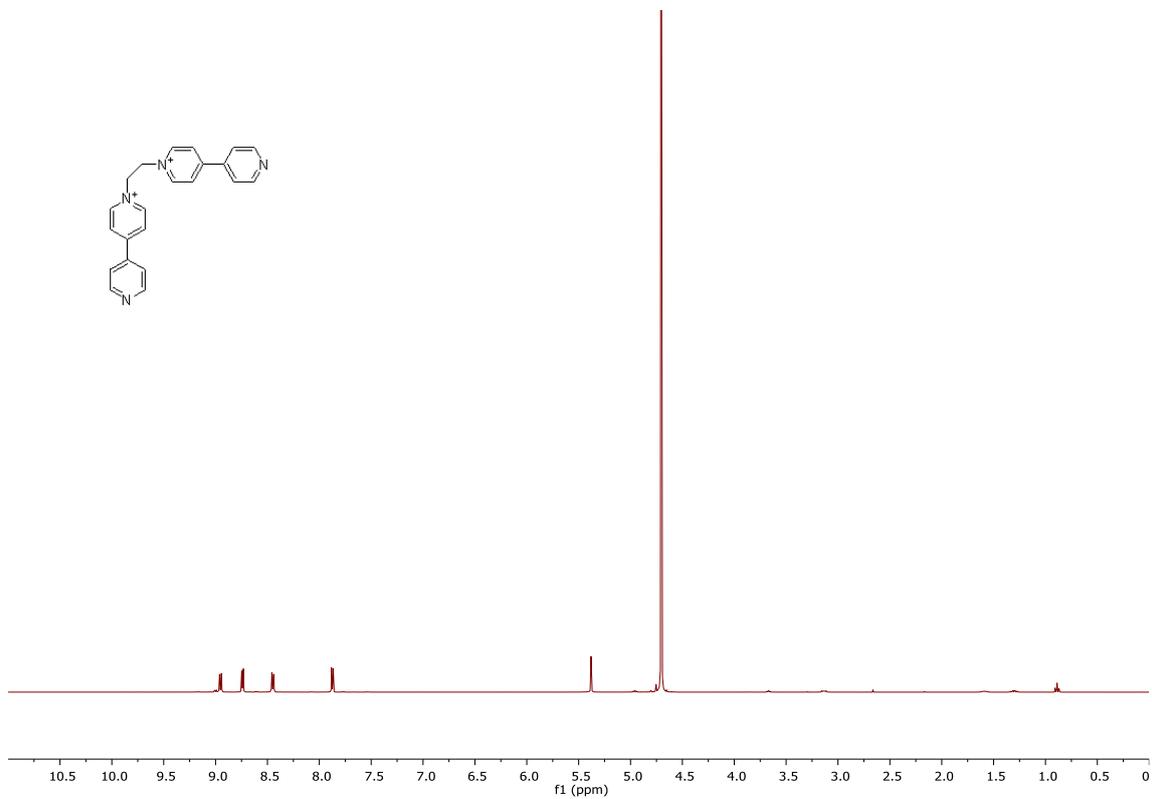
Espectro 4: espectro COSY de $2 \cdot 2PF_6$ (500 MHz, CD_3NO_2)



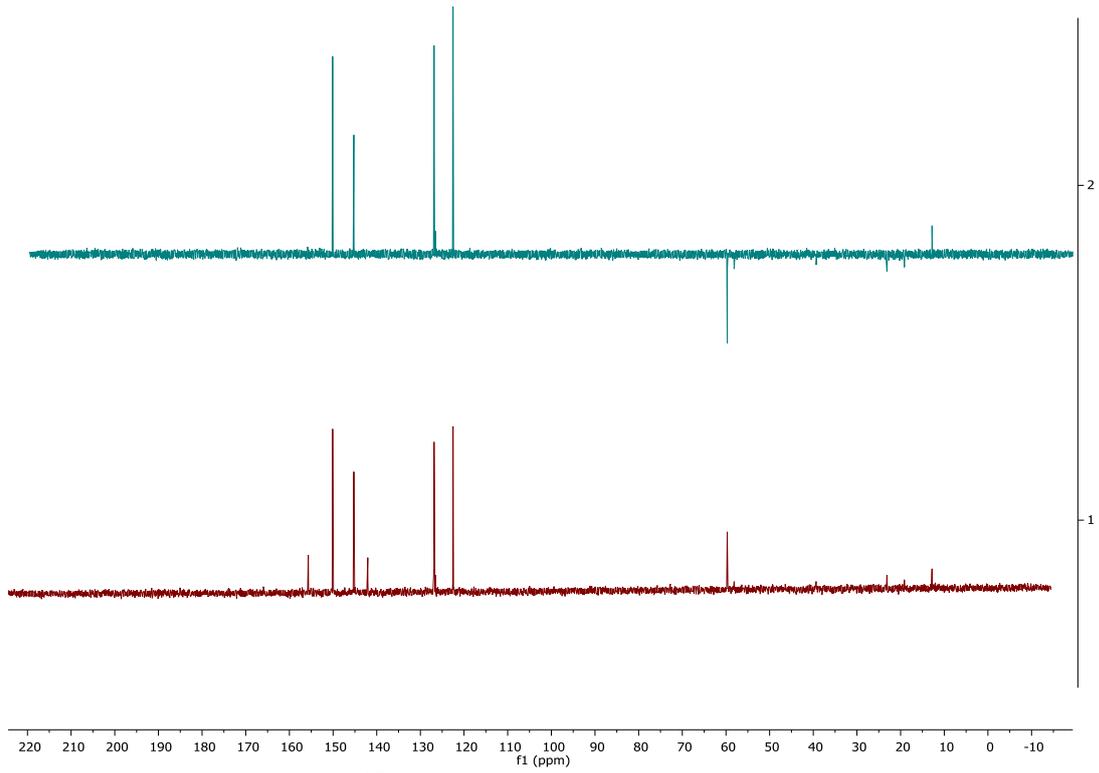
Espectro 5: espectro HSQC de $2 \cdot 2PF_6$ (500 MHz, CD_3NO_2)



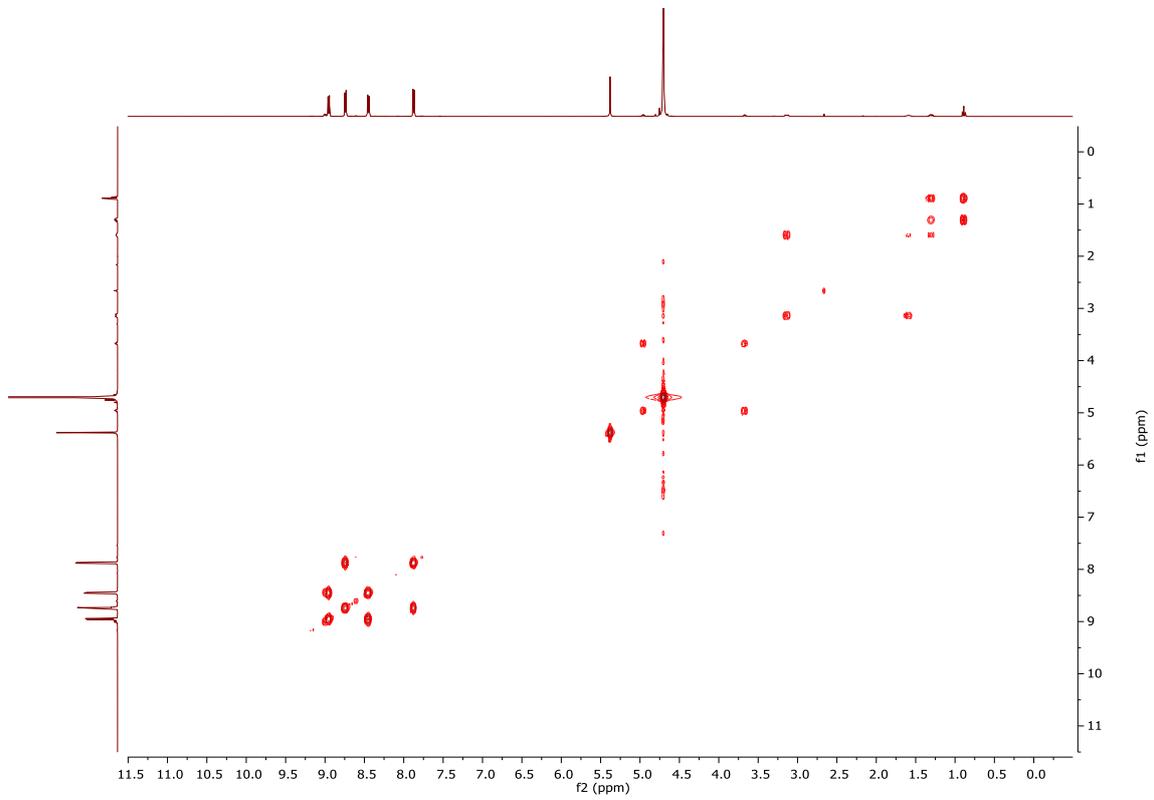
Espectro 6: espectro HMBC de **2·2PF₆** (500 MHz, CD₃NO₂)



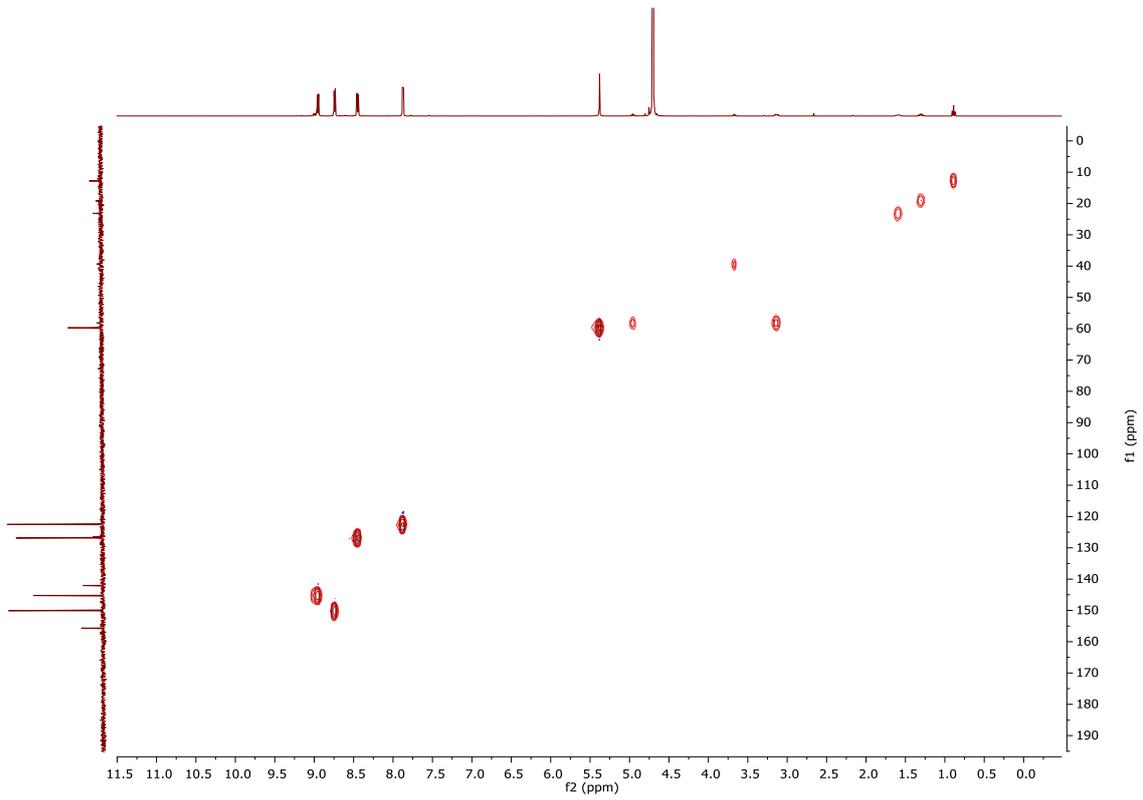
Espectro 7: espectro RMN de ¹H de **2·2NO₃** (500 MHz, D₂O)



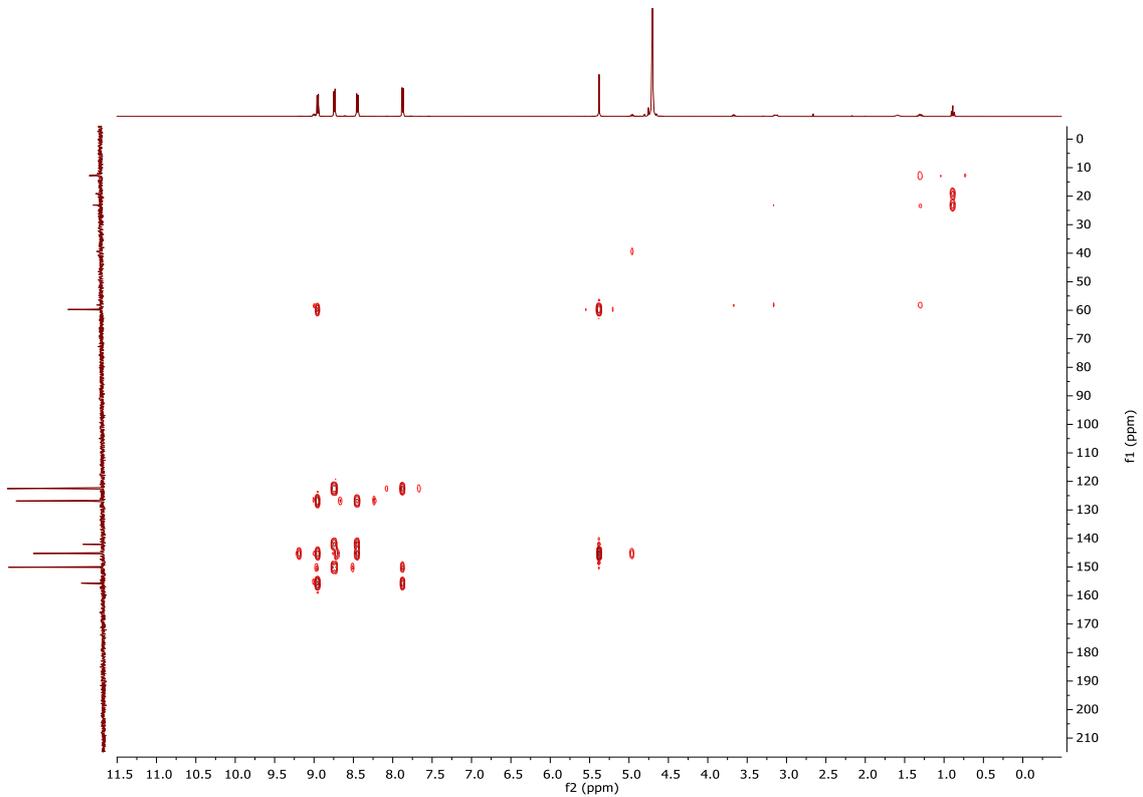
Espectro 8: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de 2-NO_3 (500 MHz, D_2O)



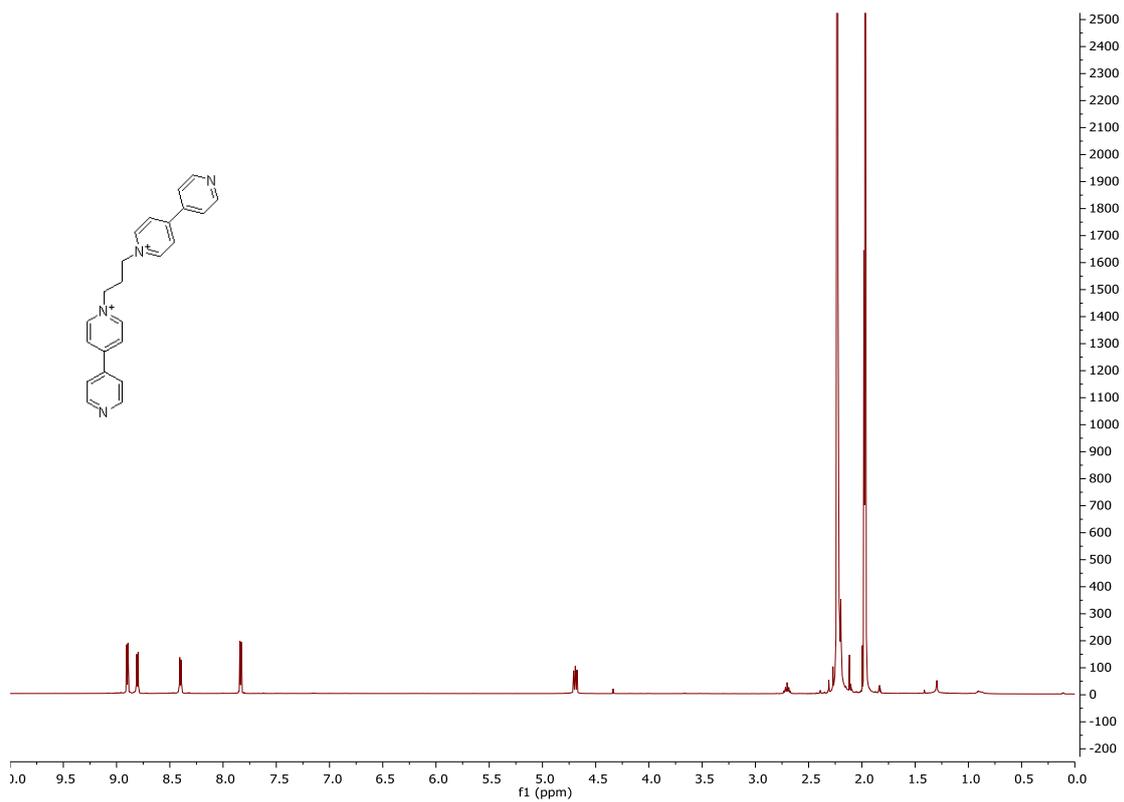
Espectro 9: espectro COSY de 2-NO_3 (500 MHz, D_2O)



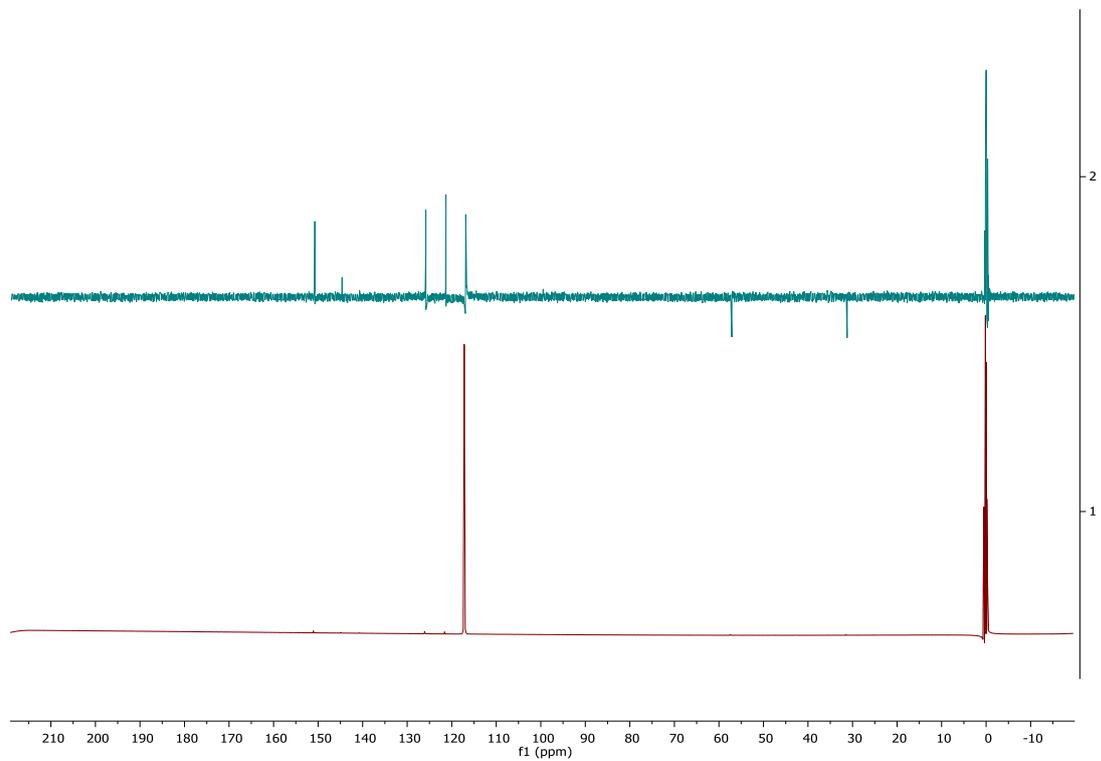
Espectro 10: espectro HSQC de 2·2NO₃ (500 MHz, D₂O)



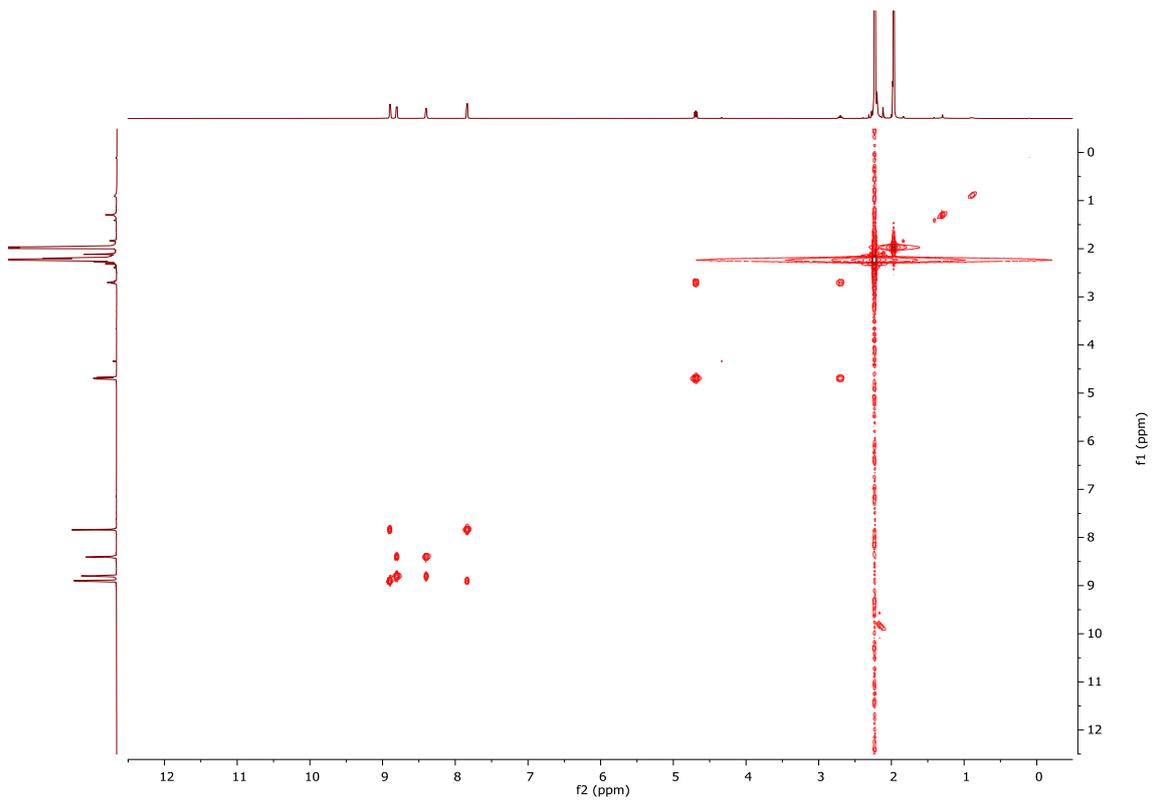
Espectro 11: espectro HMBC de 2·2NO₃ (500 MHz, D₂O)



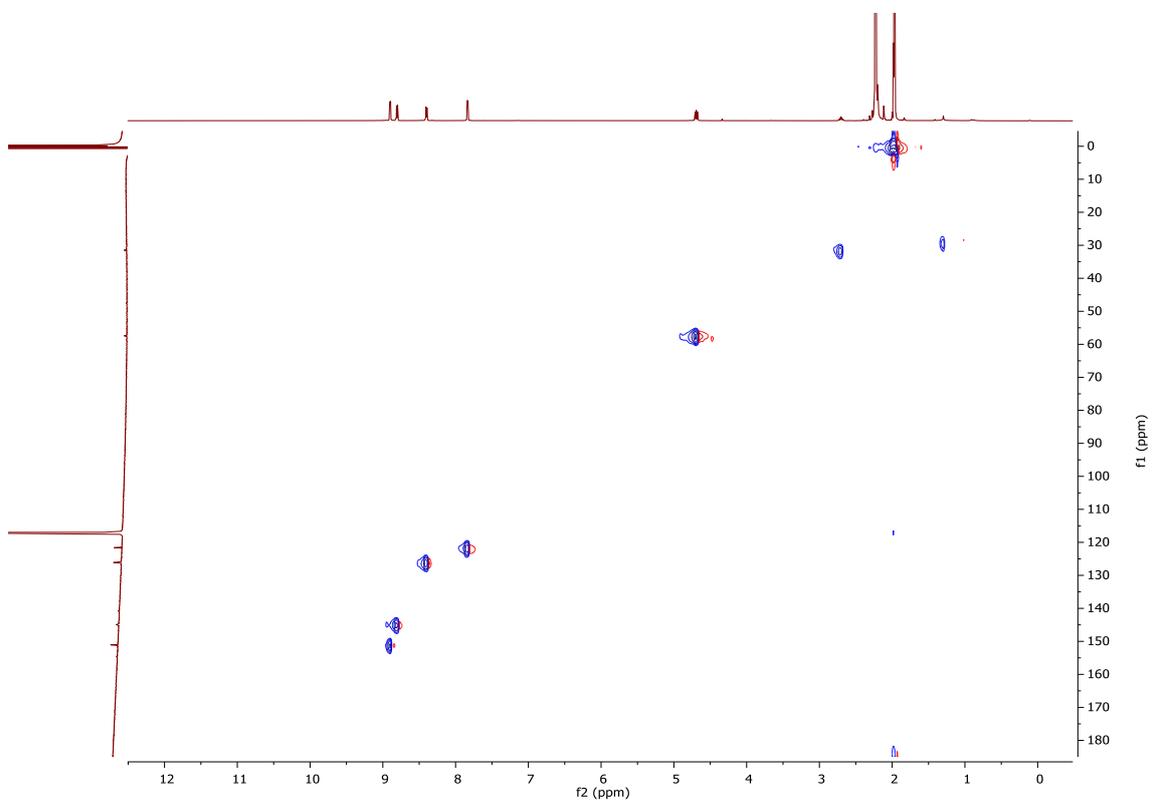
Espectro 12: espectro RMN de 1H de $3 \cdot 2PF_6$ (500 MHz, CD_3CN)



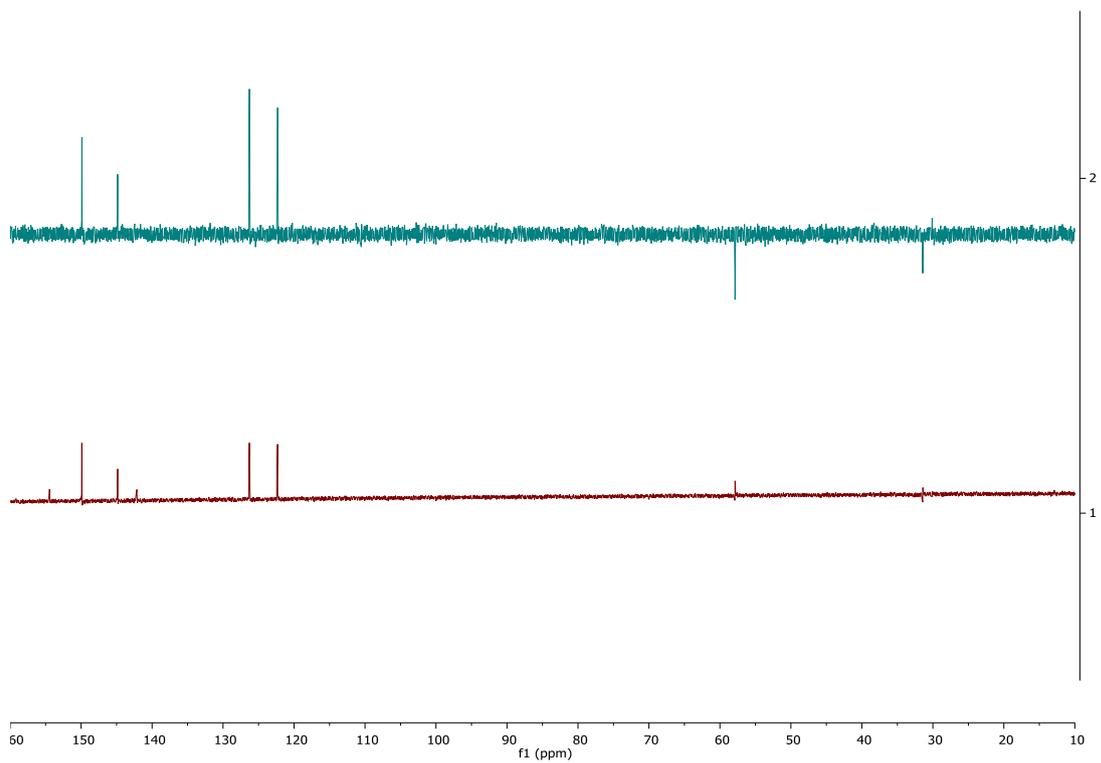
Espectro 13: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de $3 \cdot 2PF_6$ (500 MHz, CD_3CN)



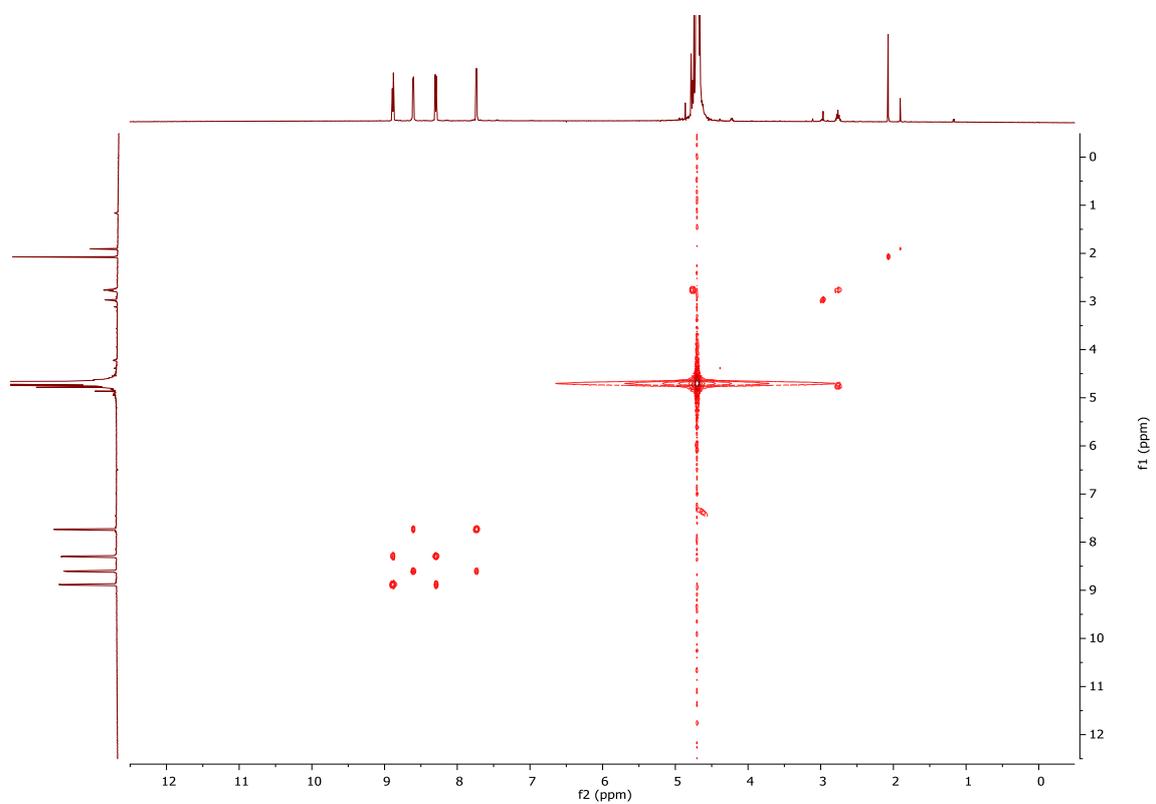
Espectro 14: espectro COSY de 3-2PF₆ (500 MHz, CD₃CN)



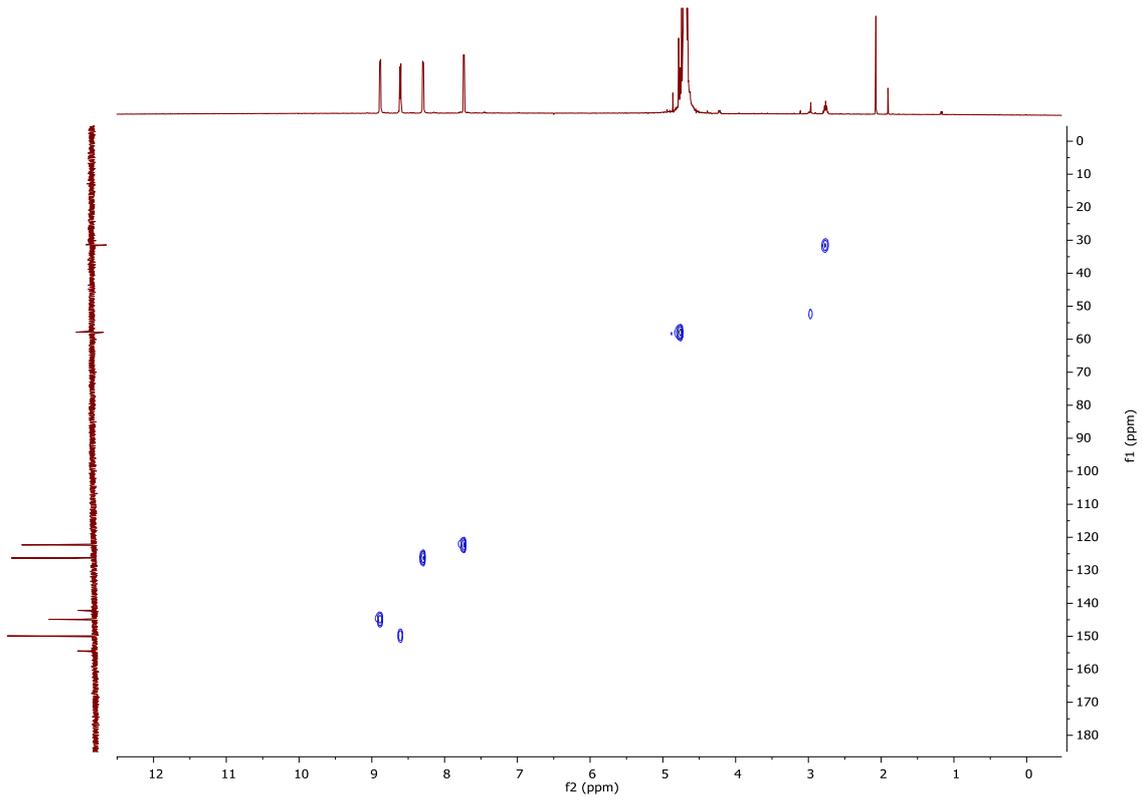
Espectro 15: espectro HSQC de 2-2PF₆ (500 MHz, CD₃CN)



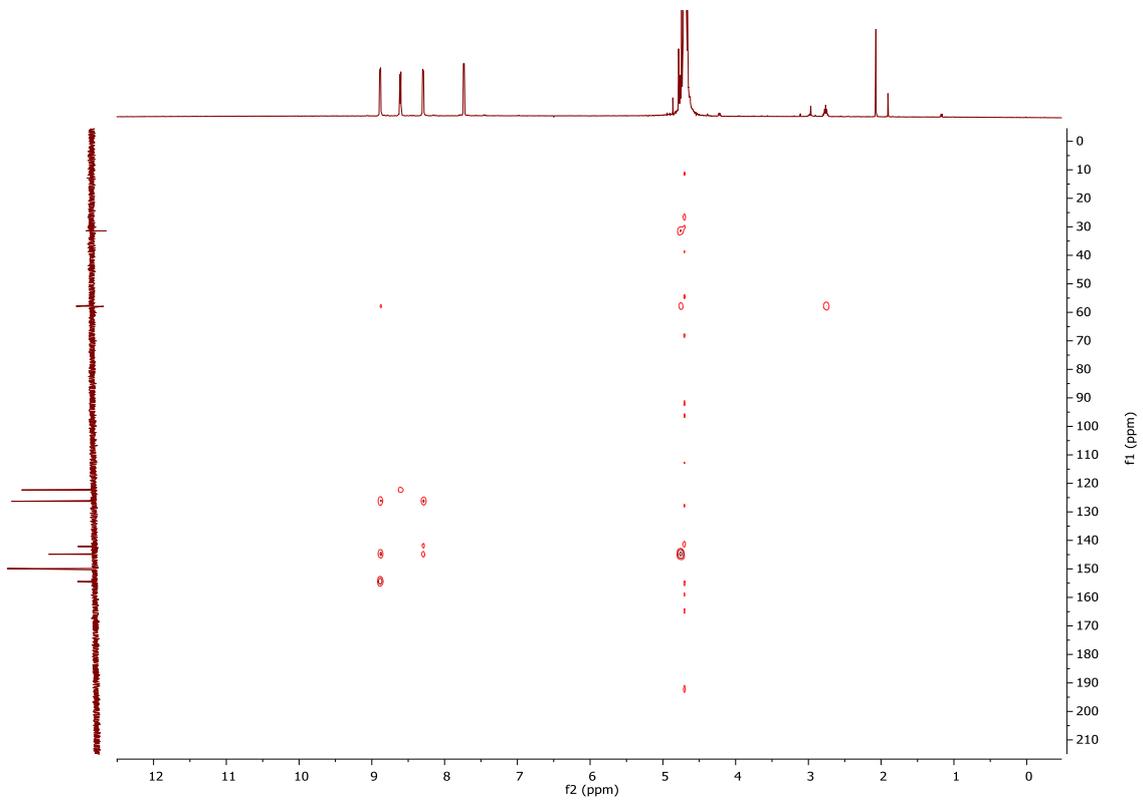
Espectro 18: espectro RMN de ¹³C y DEPT de 3·2NO₃ (500 MHz, D₂O)



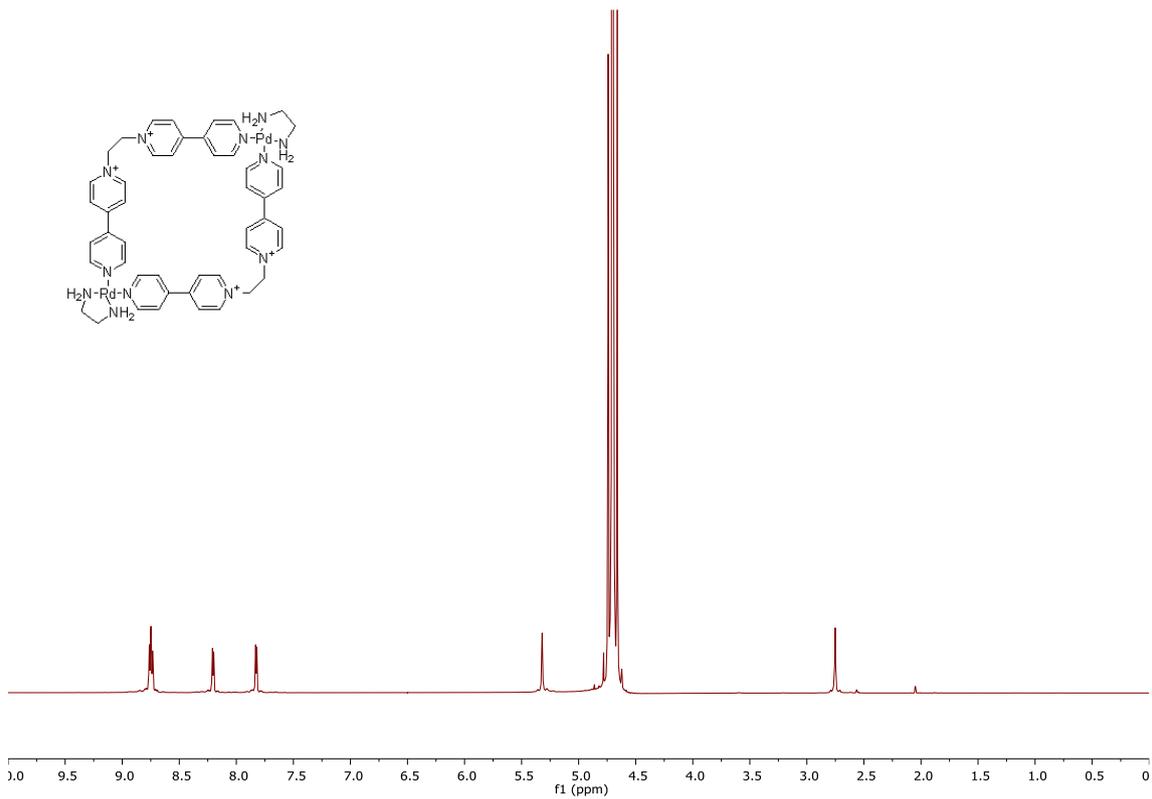
Espectro 19: espectro COSY de 3·2NO₃ (500 MHz, D₂O)



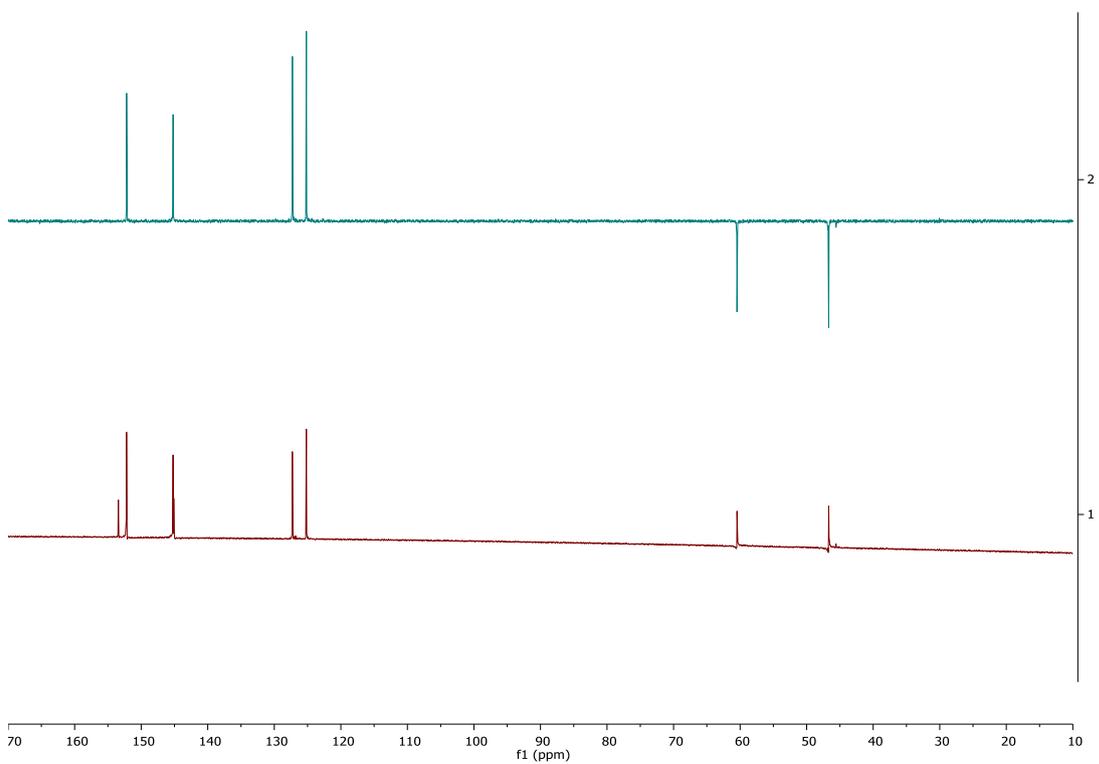
Espectro 20: espectro HSQC de 2·2NO₃ (500 MHz, D₂O)



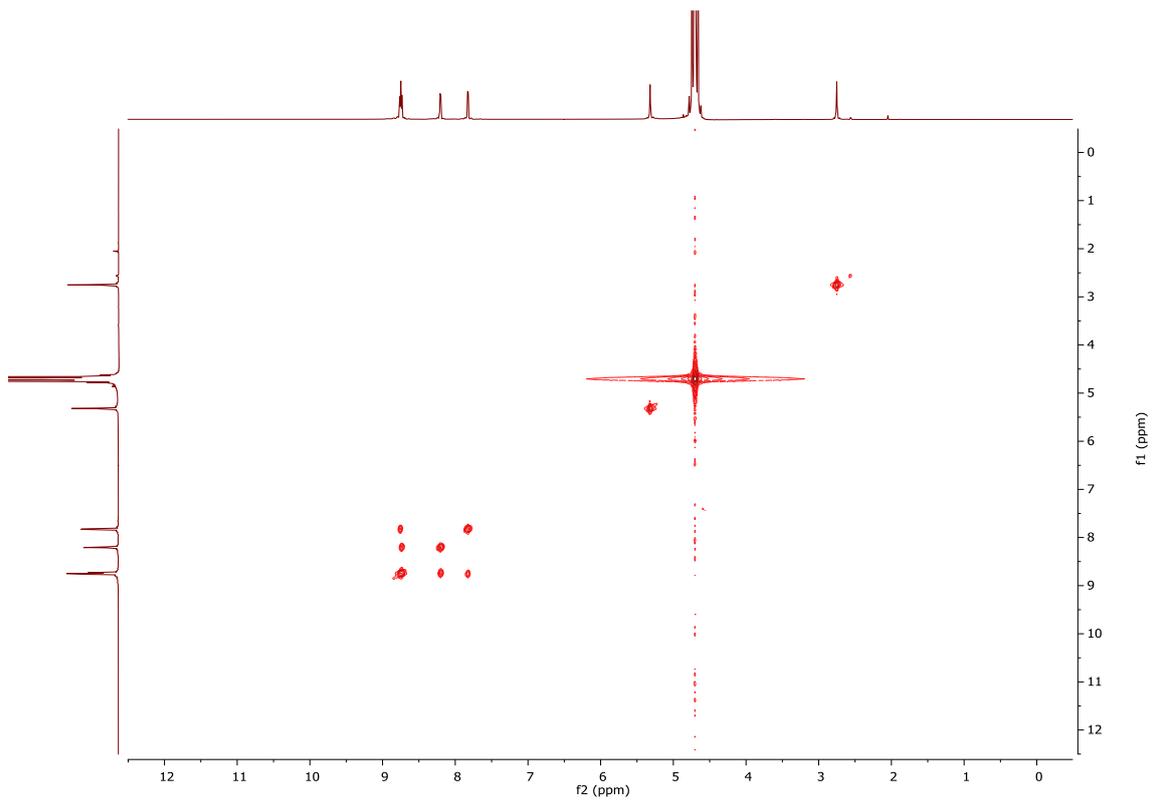
Espectro 21: espectro HMBC de 3·2NO₃ (500 MHz, D₂O)



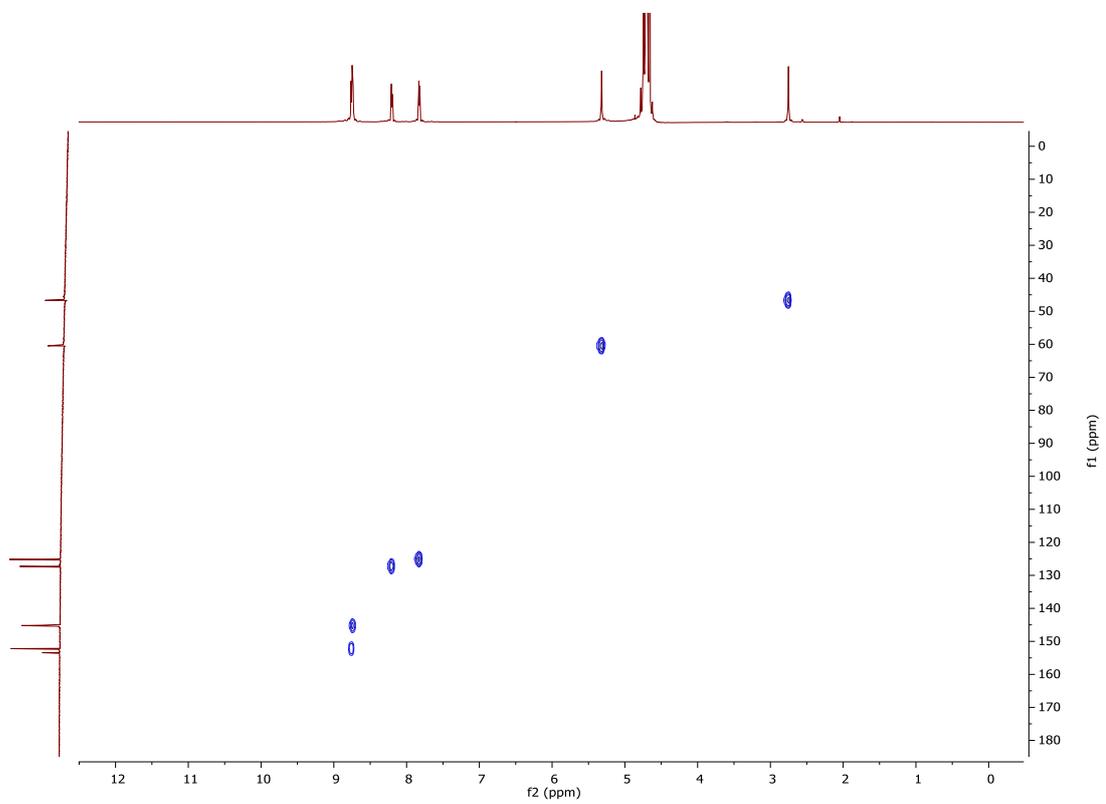
Espectro 22: espectro RMN de ^1H de $\text{Pd}_2\mathbf{2}_2$ (500 MHz, D_2O)



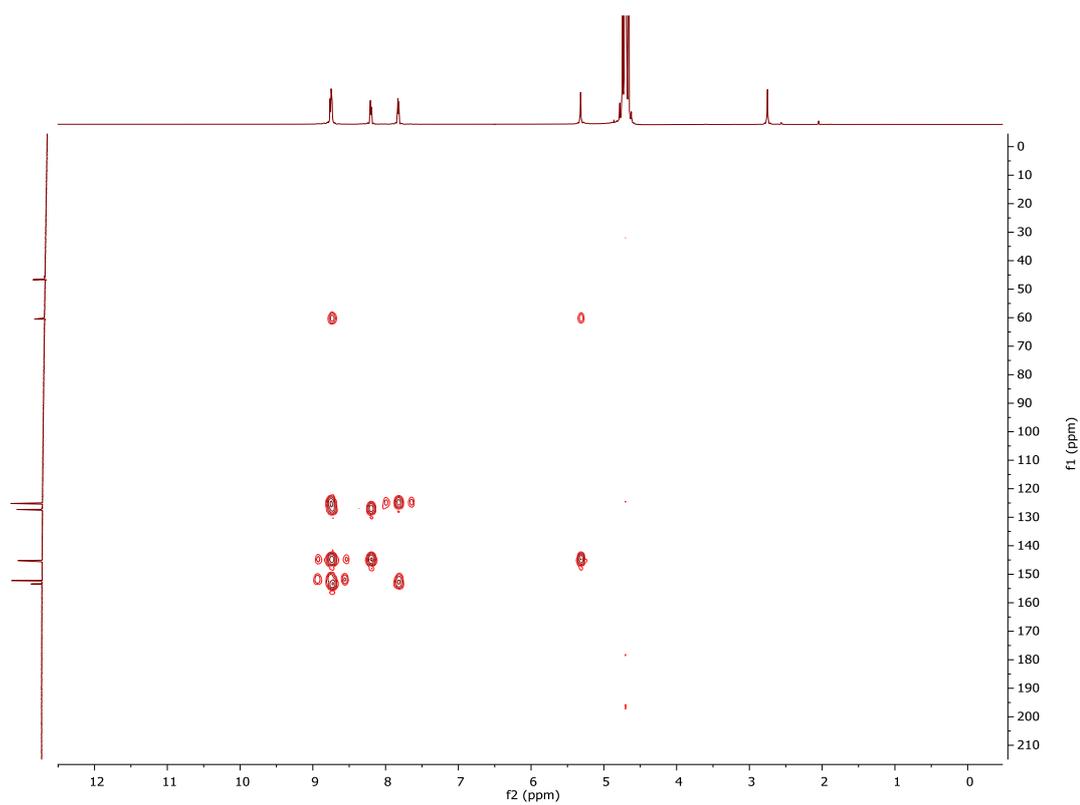
Espectro 23: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de $\text{Pd}_2\mathbf{2}_2$ (500 MHz, D_2O)



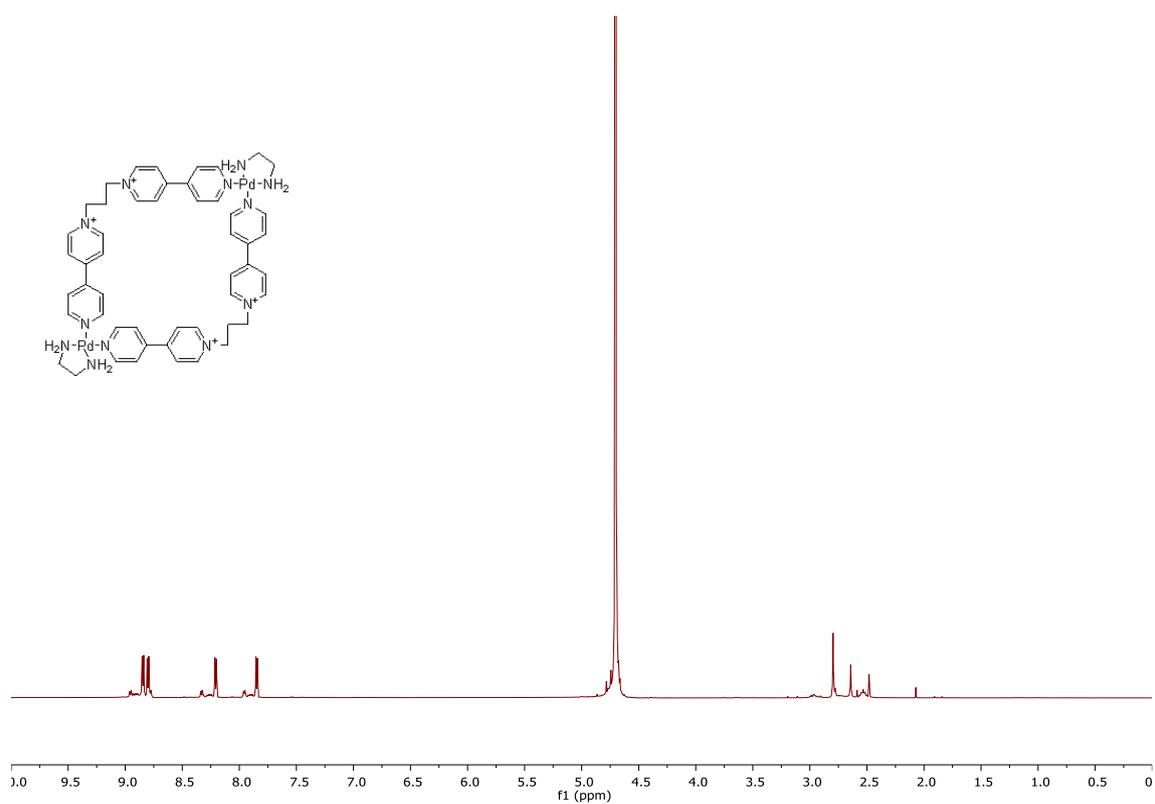
Espectro 24: espectro COSY de $\text{Pd}_2\mathbf{2}_2$ (500 MHz, D_2O)



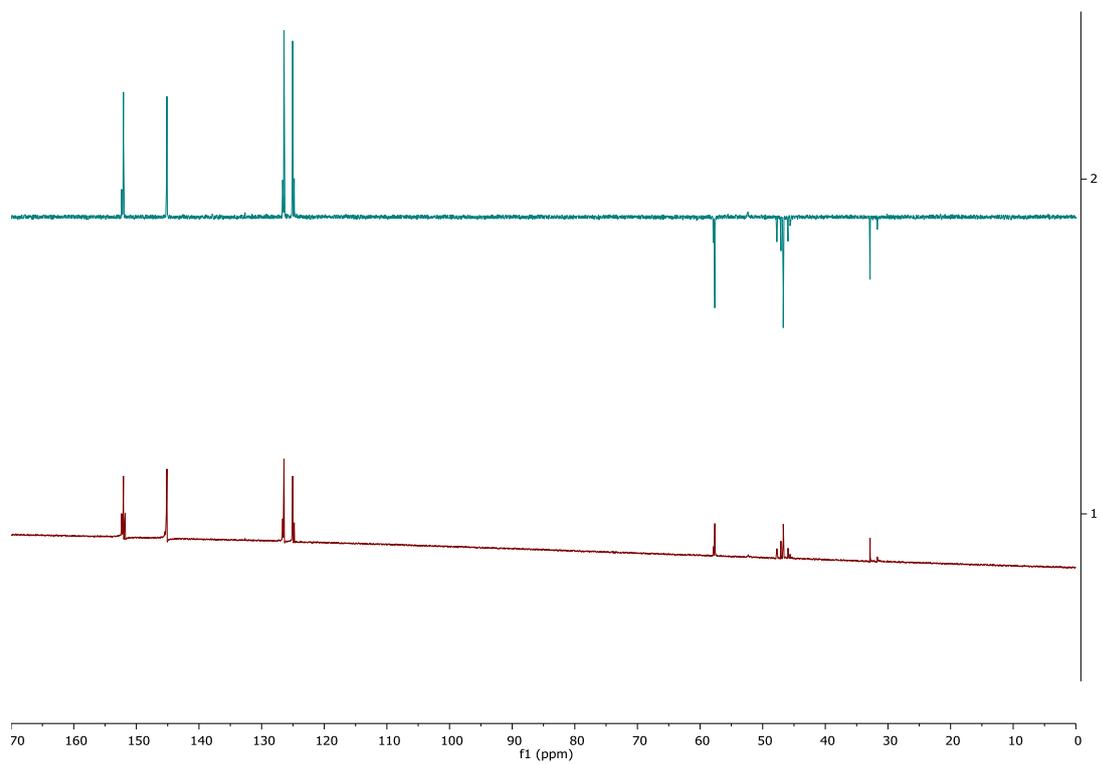
Espectro 25: espectro HSQC de $\text{Pd}_2\mathbf{2}_2$ (500 MHz, D_2O)



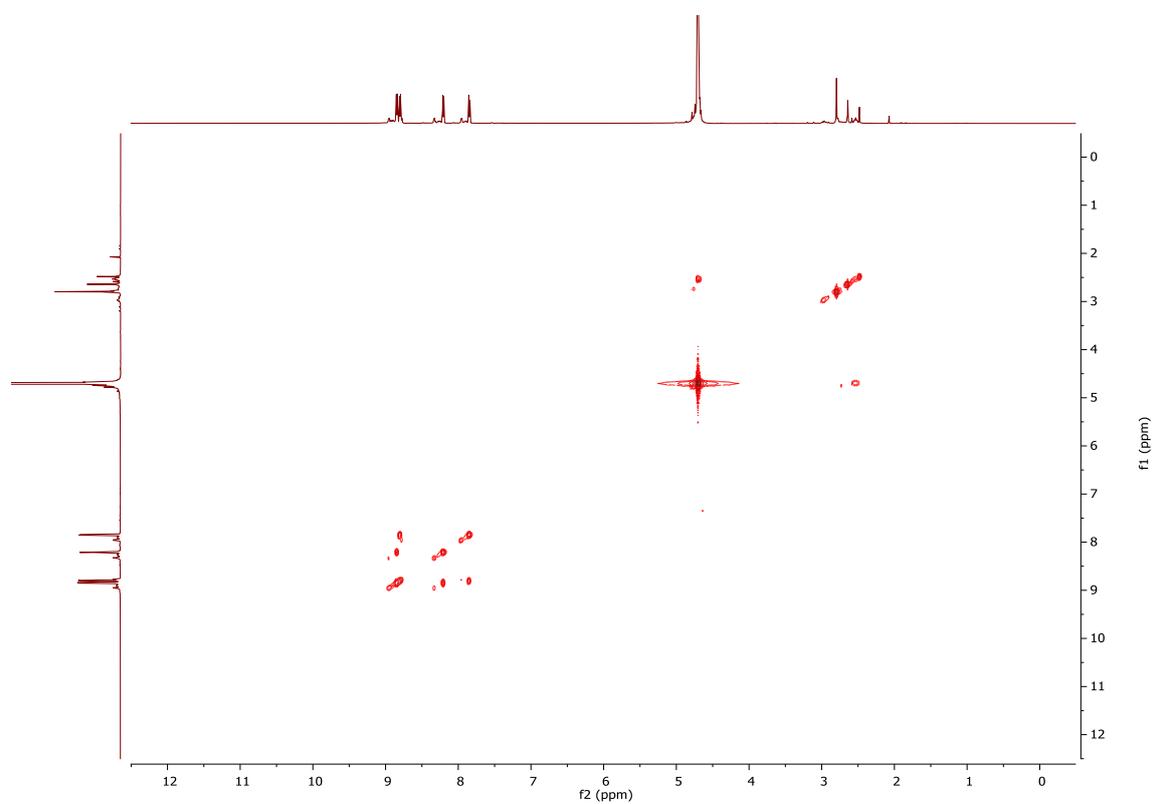
Espectro 26: espectro HMBC de Pd₂2₂ (500 MHz, D₂O)



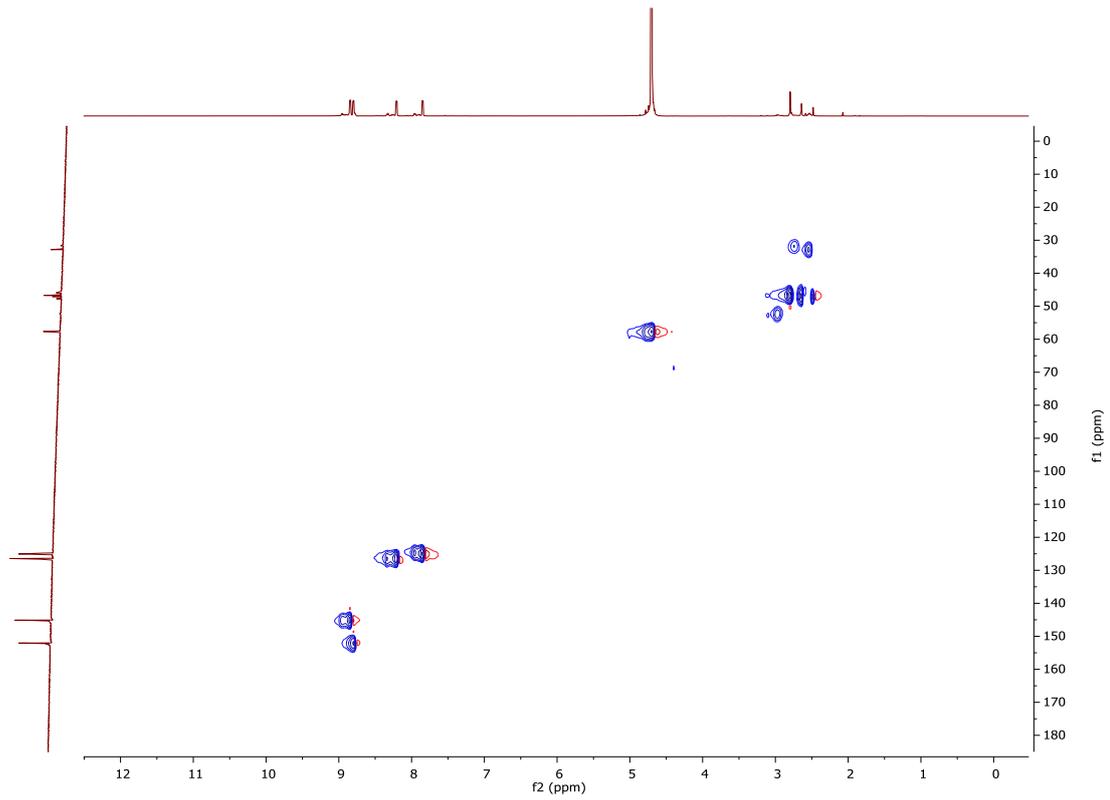
Espectro 27: espectro RMN de ¹H de Pd₂3₂ (500 MHz, D₂O)



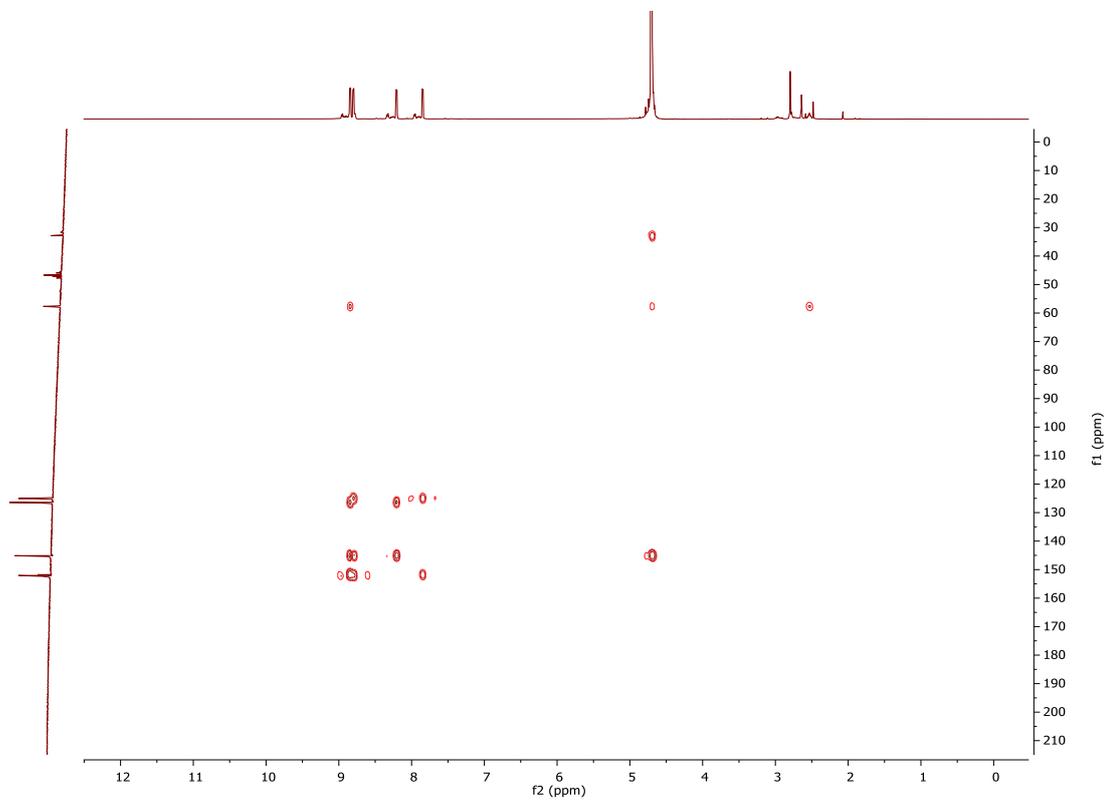
Espectro 28: espectro RMN de ^{13}C y DEPT de $\text{Pd}_2\mathbf{3}_2$ (500 MHz, D_2O)



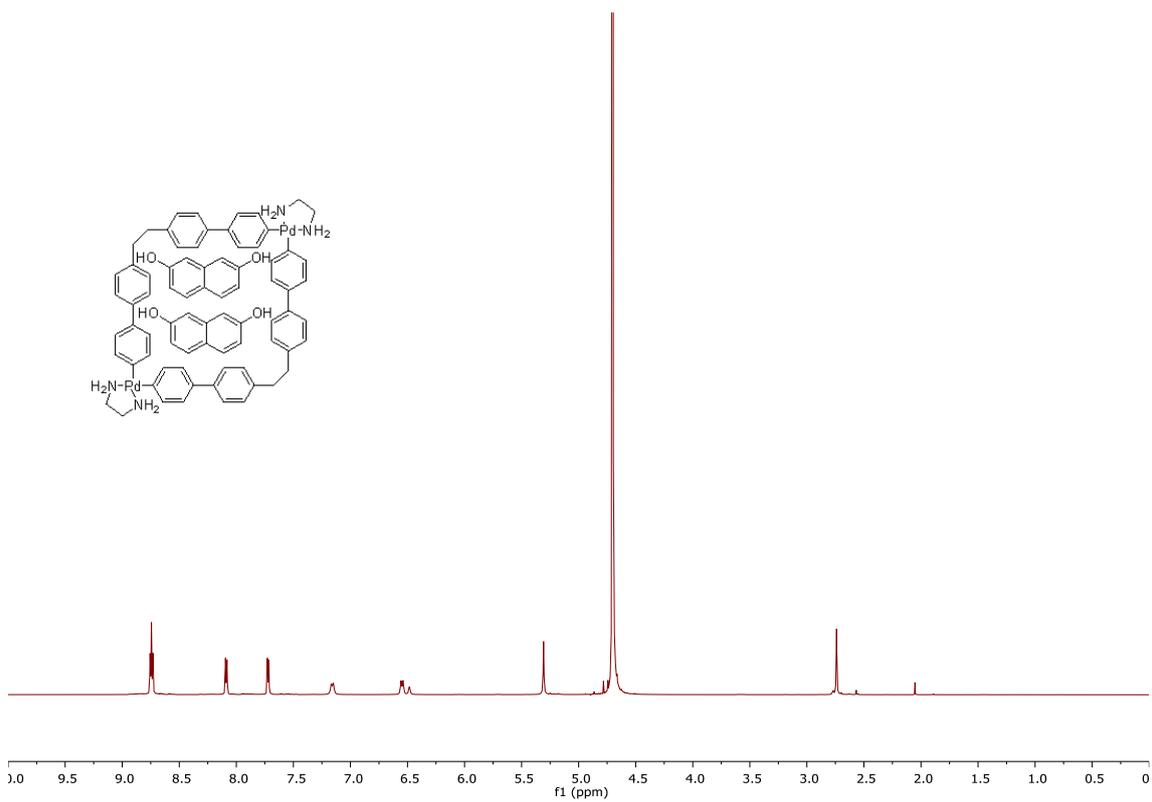
Espectro 29: espectro COSY de $\text{Pd}_2\mathbf{3}_2$ (500 MHz, D_2O)



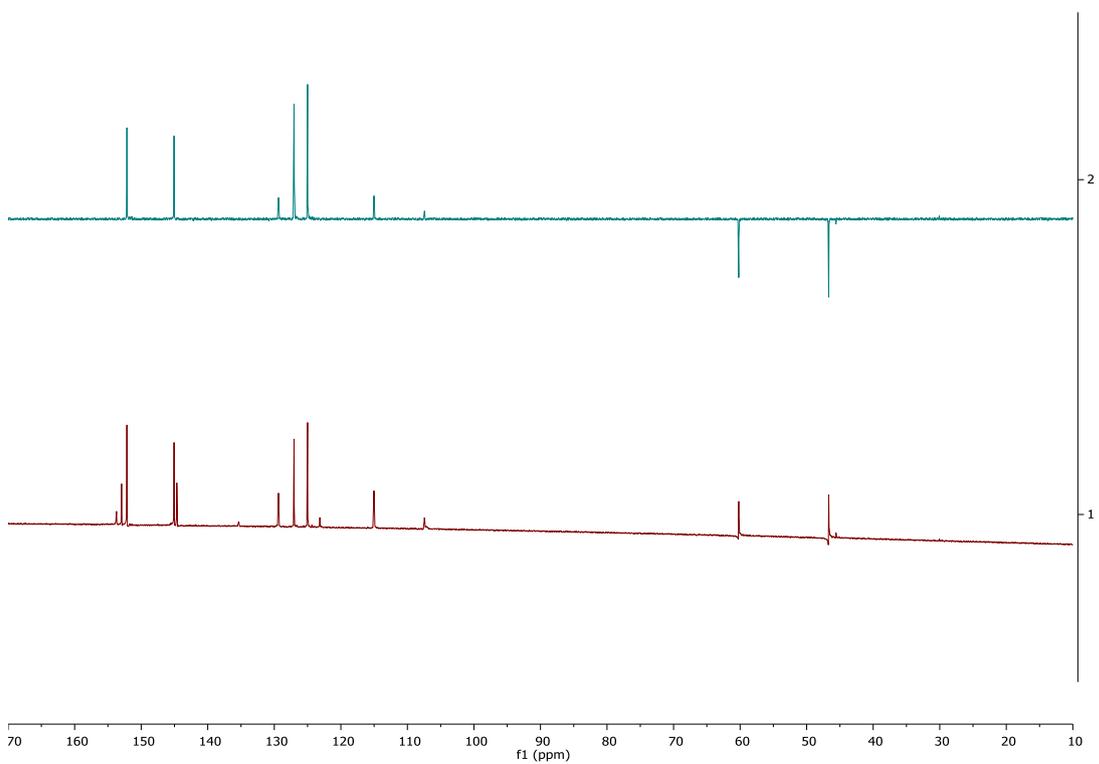
Espectro 30: espectro HSQC de Pd₂3₂ (500 MHz, D₂O)



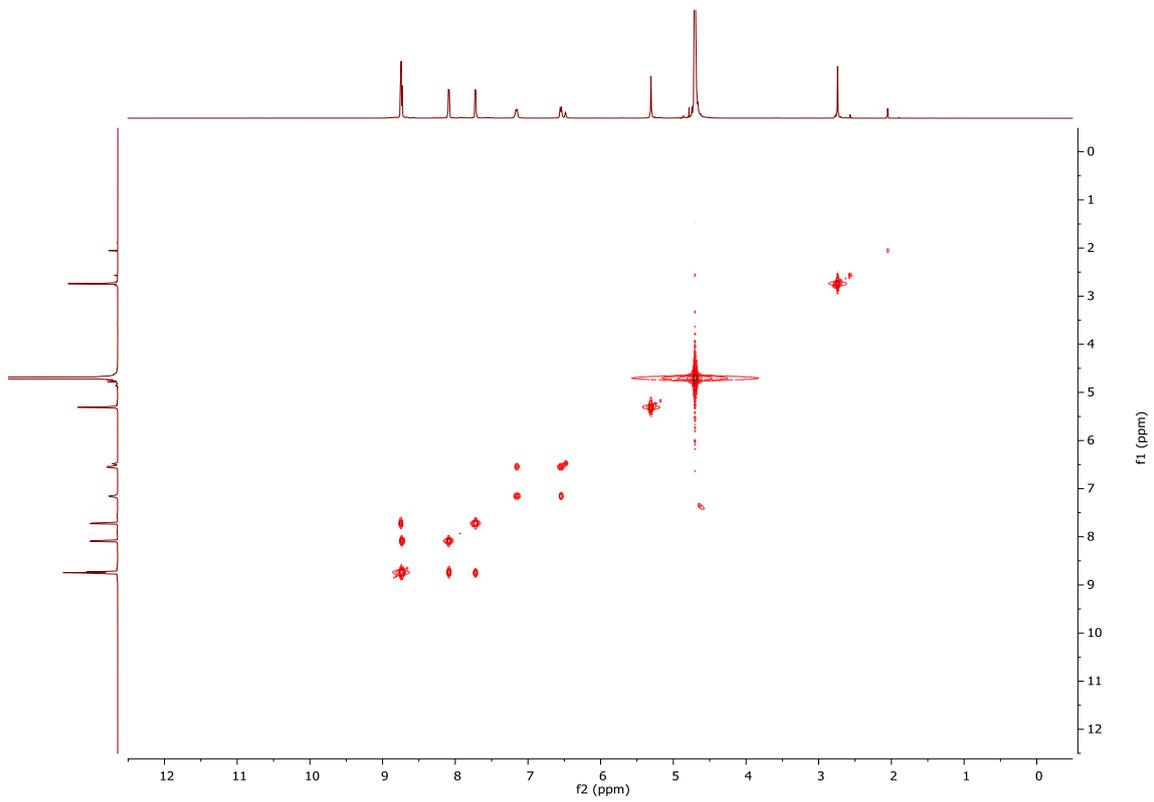
Espectro 31: espectro HMBC de Pd₂3₂ (500 MHz, D₂O)



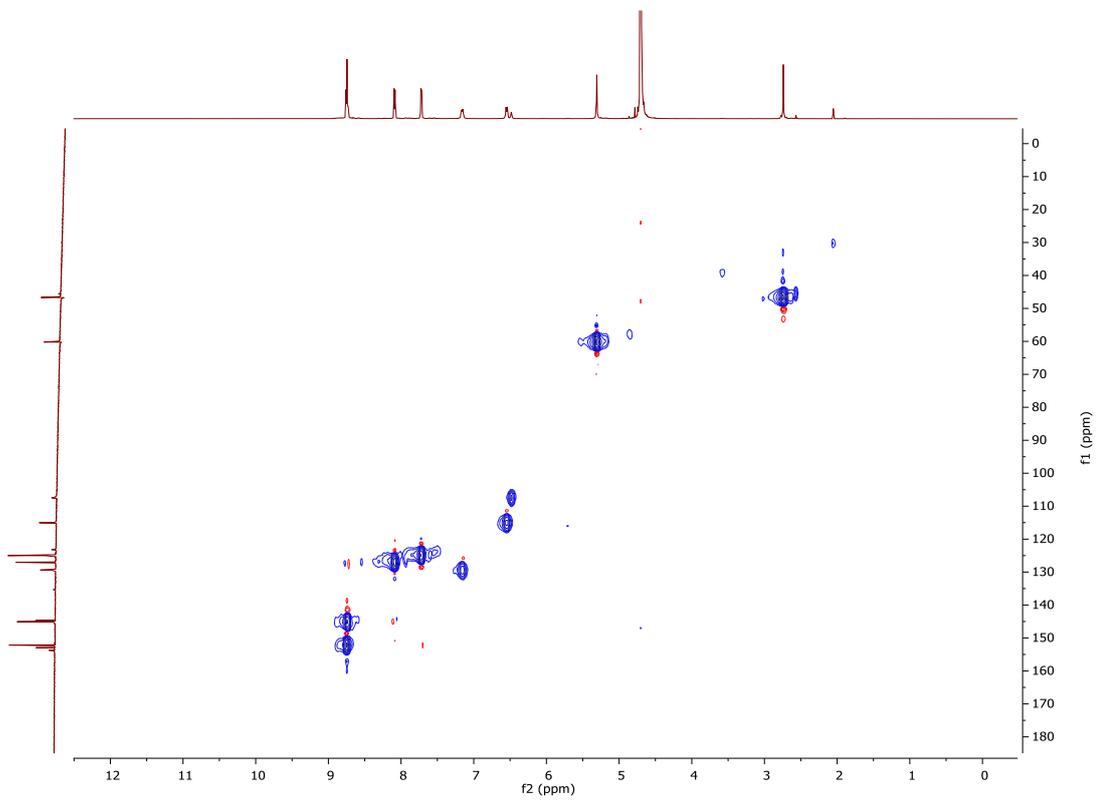
Espectro 32: espectro RMN de ¹H de complejo de inclusión de Pd₂2₂ (500 MHz, D₂O)



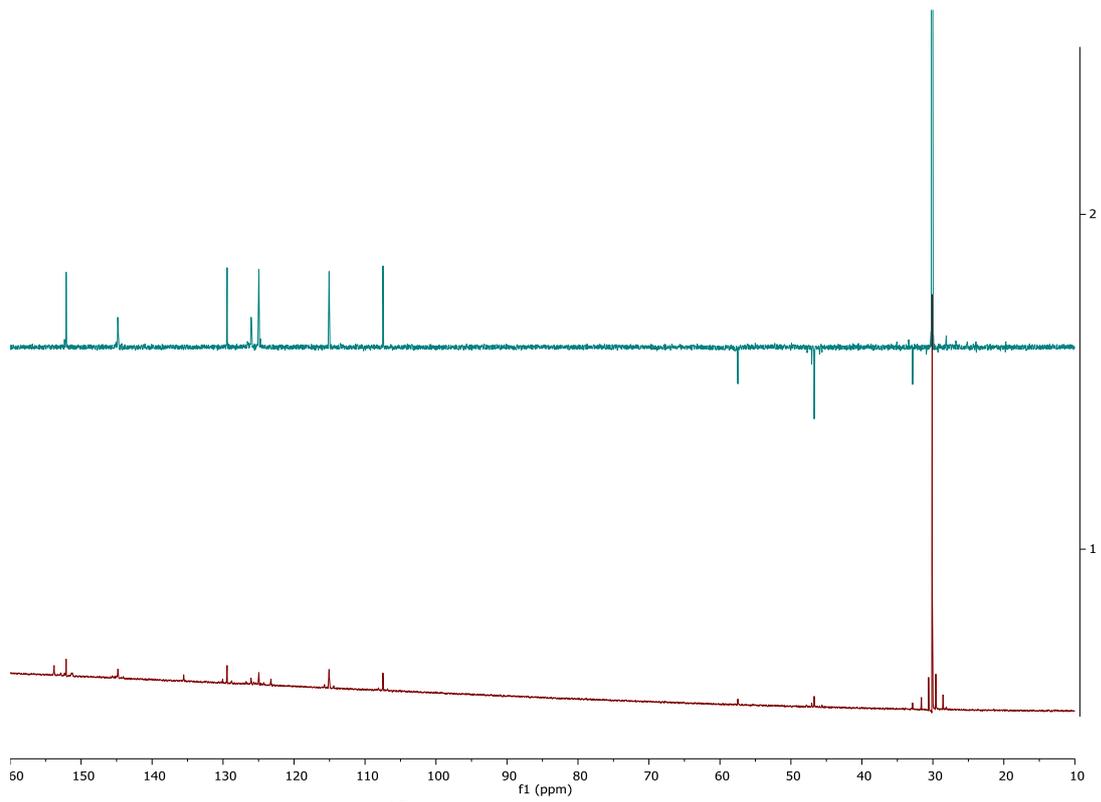
Espectro 33: espectro RMN de ¹³C y DEPT de complejo de inclusión de Pd₂2₂ (500 MHz, D₂O)



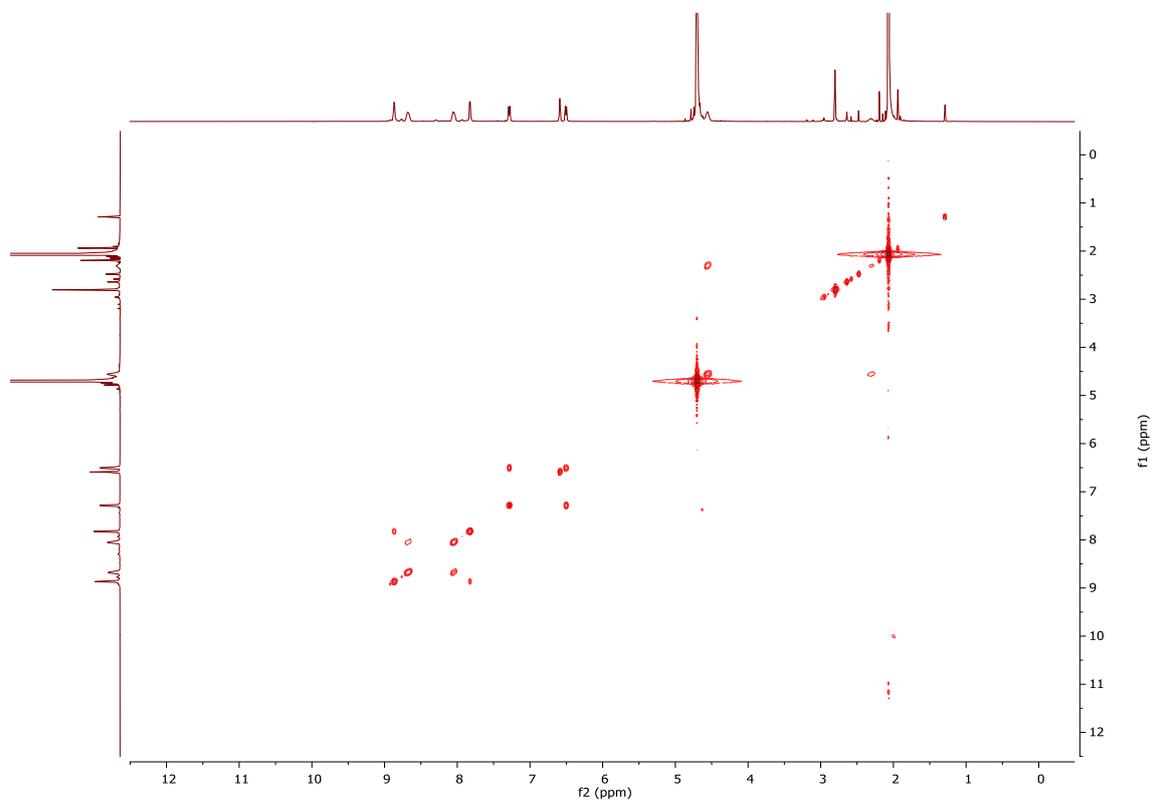
Espectro 34: espectro COSY del complejo de inclusión de Pd₂2₂ (500 MHz, D₂O)



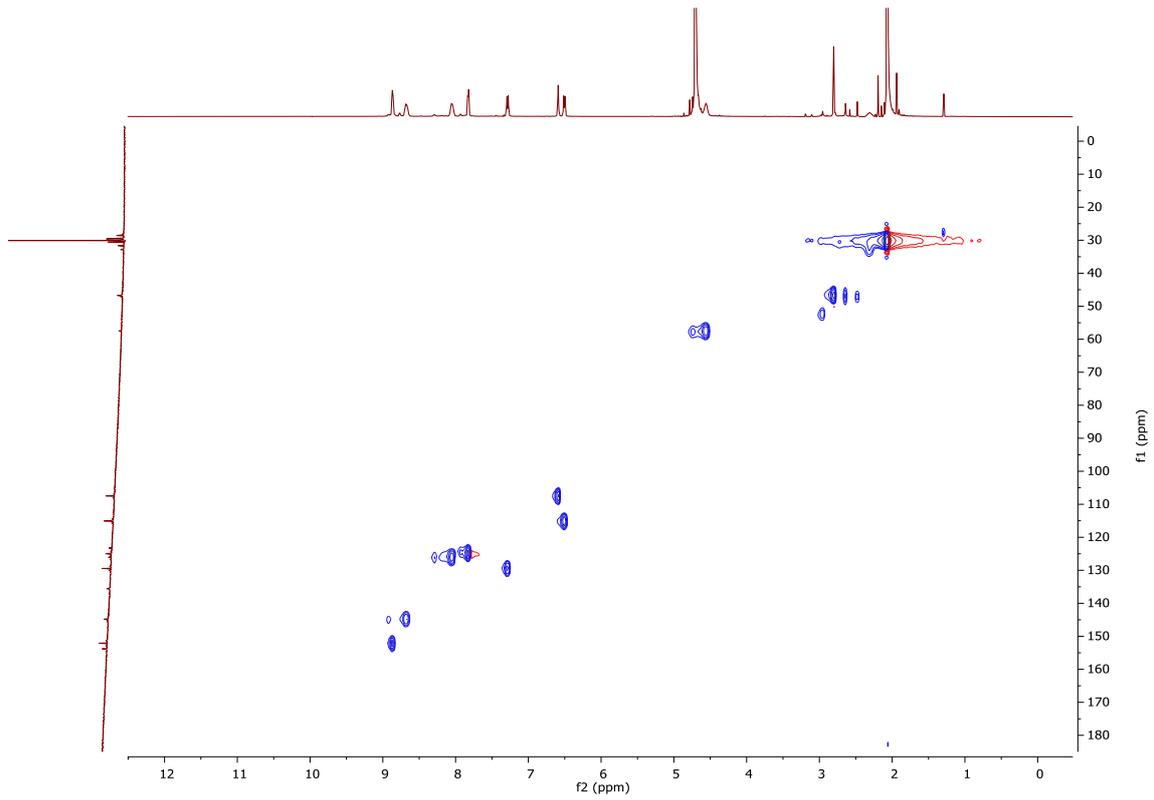
Espectro 35: espectro HSQC del complejo de inclusión Pd₂2₂ (500 MHz, D₂O)



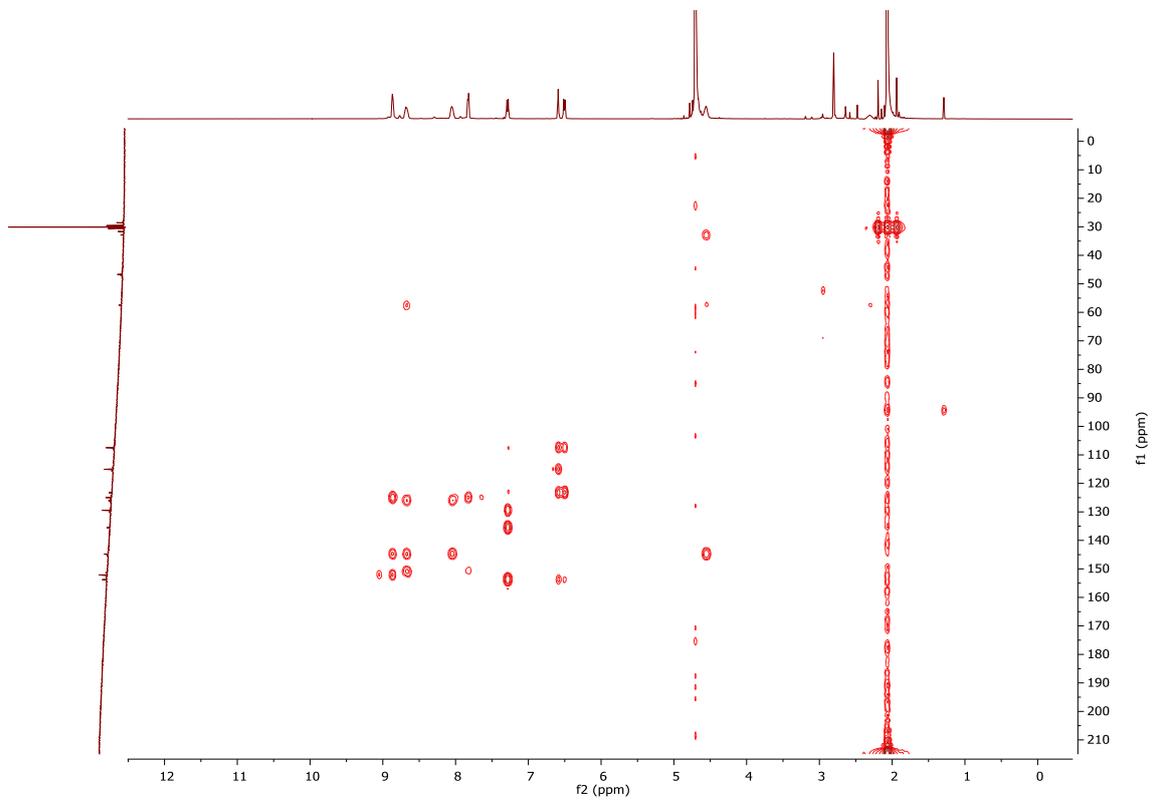
Espectro 38: espectro RMN de ^{13}C y DEPT del complejo de inclusión de $\text{Pd}_2\mathbf{3}_2$ (500 MHz, D_2O)



Espectro 39: espectro COSY del complejo de inclusión de $\text{Pd}_2\mathbf{3}_2$ (500 MHz, D_2O)



Espectro 40: espectro HSQC del complejo de inclusión de Pd₂3₂ (500 MHz, D₂O)



Espectro 41: espectro HMBC del complejo de inclusión Pd₂3₂ (500 MHz, D₂O)