



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**FACULTAD DE CIENCIAS**

## **Grado en Química**

HÍBRIDOS VIOLÓGENO-AMINOÁCIDO: SÍNTESIS Y  
QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO.

VIOLOGEN-AMINO ACID HYBRIDS: SYNTHESIS AND  
RECEPTOR-SUBSTRATE CHEMISTRY.

HÍBRIDOS VIOLÓXENO-AMINOÁCIDO: SÍNTESE E  
QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO.

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

**Directores: Carlos Peinador Veira y Marcos Daniel  
García Romero**

**Liliana Inés Barravecchia Prado**

**Curso: 2017/2018 – Convocatoria: julio**



## **Agradecimientos**

A mis tutores, Dr. Marcos D. García Romero y Dr. Carlos Peinador Veira, por la gran ayuda en la realización de este trabajo y a su grupo de investigación *QUIMOLMAT 5*. De la misma forma, gracias a Arturo, perteneciente a dicho grupo, por su increíble paciencia y amabilidad.

A mis compañeros del Grado, en especial a Ana, por ser mi compañera incondicional en esta gran etapa.

A mis amigos y familia, por su apoyo y ayuda.



## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

<b>δ</b> desplazamiento químico	<b>M</b> molaridad
<b>C</b> grado centígrado	<b>m</b> multiplete
<b>[ ]</b> concentración	<b>mL</b> mililitro
<b><sup>1</sup>H RMN</b> resonancia magnética de protón	<b>HRMS</b> <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
<b><sup>13</sup>C RMN</b> resonancia magnética de carbono	<b>HSQC</b> <i>heteronuclear single quantum correlation</i>
<b>1D</b> unidimensional	<b>g</b> gramo
<b>2D</b> bidimensional	<b>HMBC</b> <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
<b>Å</b> ångström ( $10^{-10}$ m)	<b>ESI</b> <i>electrospray ionization</i>
<b>ADN</b> ácido desoxirribonucleico	<b>T</b> temperatura
<b>COSY</b> <i>correlation spectroscopy</i>	<b>t</b> triplete
<b>Hz</b> hercio	<b>s</b> singulete
<b>J</b> constante de acoplamiento	<b>RMN</b> resonancia magnética nuclear
<b>kJ</b> kilojulio	
<b>d</b> doblete	
<b>dd</b> doble doblete	
<b>mmol</b> milimol	
<b>MS</b> espectrometría de masas	
<b>m/z</b> relación de masa carga	
<b>μL</b> microlitro	
<b>ppm</b> partes por millón	

# INDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Química supramolecular.....	2
1.2. Química receptor-sustrato.....	3
1.3. Química receptor-sustrato entre CB[8] y viológenos.....	5
1.4. Incorporación de derivados de viológeno a péptidos. Antecedentes.....	7
2. Objetivos.....	10
3. Discusión de resultados.....	11
3.1. Estrategia sintética.....	11
3.2. Síntesis del aminoácido 1a.....	12
3.3. Síntesis de los aminoácidos 1b-e.....	19
3.3.1. Síntesis del aminoácido 1b-c <sup>2+</sup> .....	19
3.3.2. Síntesis de los aminoácidos 1d-e.....	25
4. Parte experimental.....	27
4.1. General:.....	27
4.2. Síntesis de cloruro de 1-(4-carboxibenzil)-[4,4'-bipiridin]-1-io (3·Cl).....	28
4.3. Síntesis de hidrobromuro de bromuro de 1-(2-amonioetil)-[4,4'-bipiridin]-1-io (4·2Br).....	29
4.4. Síntesis de tert-butil (2-aminoetil)carbamato (6).....	30
4.5. Síntesis de cloruro de 1-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)-[4,4'-bipiridin]-1-io (7·Cl). 31	
4.6. Síntesis de cloruro de 1-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)-1'-(4-carboxibenzil)-[4,4'-bipiridin]-1,1'-diio (1b·2Cl).....	32
4.7. Síntesis del aminoácido 11·ClBr.....	33
4.8. Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil tert-butyl etano-1,2-diildicarbamate (8). .....	34

4.9.	Síntesis de (9H-fluoren-9-yl)methyl (2-aminoethyl)carbamate (9). .....	35
4.10.	Síntesis de cloruro de 1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil- [4,4'-bipiridin]-1-io (10·Cl) .....	36

# RESUMEN

Este trabajo de fin de grado se centra en la síntesis de nuevos aminoácidos portadores de estructuras de tipo viológeno, es decir, derivados dialquilados de 4,4'-bipiridina, para su posterior utilización en la síntesis en fase sólida de péptidos. Para ello se llevaron a cabo dos estrategias sintéticas distintas.

En primer lugar, se utilizó una estrategia que implica la dialquilación sucesiva de la 4,4'-bipiridina, comprobándose la dificultad que presenta la obtención de dichos compuestos debido a las interferencias entre los grupos amino y ácido no protegidos. Seguidamente, se efectuó una nueva estrategia sintética, realizándose en primer lugar la reacción de Zincke entre una diamina monoprottegida como Boc o Fmoc y una sal activada de 4,4'-bipiridinio, seguida de una segunda etapa de alquilación del derivado obtenido. La caracterización de los compuestos se llevó a cabo por RMN (mono y/o bidimensional) y por espectrometría de masas.

**Palabras clave:** química supramolecular, autoensamblaje, química receptor-sustrato, viológenos, aminoácidos.

# RESUMO

Este traballo fin de grado centrase na síntese de novos aminoácidos portadores de estruturas de tipo violóxeno, é dicir, derivados dialquilados de 4,4'-bipiridina, para a súa posterior utilización na síntese en fase sólida de péptidos. Para isto leváronse a cabo dúas estratexias sintéticas distintas.

En primeiro lugar, utilizouse unha estratexia que implica a dialquilación sucesiva de 4,4'-bipiridina, comprobándose a dificultade que presenta a obtención de estes compostos debido ás interferencias entre os grupos amino e ácido non protexidos. Seguidamente, efectuase unha nova estratexia sintética, realizándose en primeiro lugar a reacción de Zincke entre unha diamina monoprotexida como Boc ou Fmoc e unha sal activada de 4,4'-bipiridinio, seguida de unha segunda etapa de alquilación do derivado obtido. A caracterización estrutural dos compostos realizouse mediante RMN (mono y/o bidimensional) e espectrometría de masas.

**Palabras chave:** química supramolecular, autoensamblaxe, química receptor-sustrato, violóxenos, aminoácidos.

# ABSTRACT

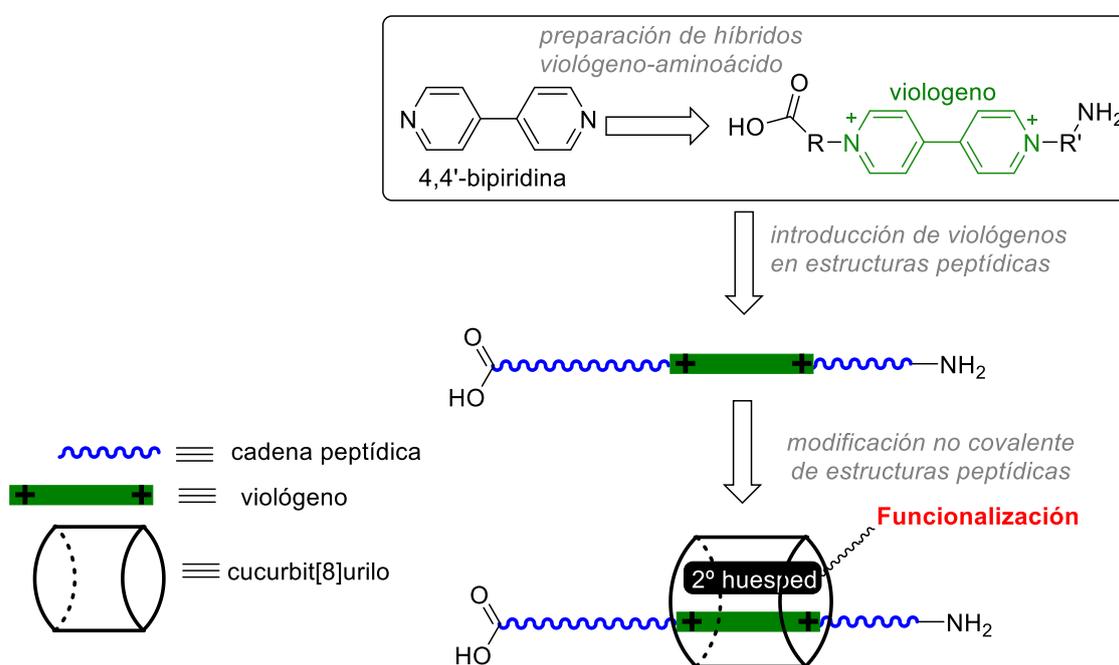
This end-of-degree work focuses on the synthesis of new amino acids containing a viologen scaffold on their structures, that is, dialkylated 4,4'-bipyridinium derivatives, for their later use in the solid phase synthesis of peptides. With this goal in mind, two different synthetic strategies were carried out.

In the first place, a first strategy was employed that implies two successive alkylations on the 4,4'-bipyridine, verifying the difficulty of obtaining this type of compounds due to the interferences of the unprotected amino and acid groups. A new synthetic strategy was then carried out, using in first place a Zincke reaction between an appropriate diamine monoproteinated with Boc or Fmoc groups, and an activated 4,4'-bipyridinium salt, followed by a second alkylation step on the obtained derivative. The characterization of the obtained compounds was carried out by NMR (mono and/or two-dimensional) and by mass spectrometry, when necessary.

**Keywords:** supramolecular chemistry, self-assembly, host-guest chemistry, viologens, amino acids.

# 1. Introducción.

El trabajo fin de grado aquí presentado se centra dentro del campo de la química supramolecular, donde recoge la síntesis de híbridos de viológeno-aminoácido como huéspedes moleculares, y se encuentra englobado dentro de un proyecto de investigación del grupo Quimolmat. Dicho proyecto tiene como objetivo la incorporación de estos aminoácidos dentro de estructuras peptídicas, y la modulación de las propiedades de los consiguientes péptidos modificados mediante química receptor-sustrato con el receptor molecular cucurbit[8]urilo (**Esquema 1**).



**Esquema 1.** Contextualización del trabajo fin de grado

Teniendo en consideración este contexto, en la introducción del presente trabajo recogerá diversos aspectos relacionados con la química supramolecular, y en particular con la química receptor-sustrato entre viológenos (sales con estructura de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio) y el cucurbit[8]urilo como receptor molecular. Asimismo, se recogerá brevemente los antecedentes en la síntesis de híbridos péptido-viológeno.

## 1.1. Química supramolecular

La química supramolecular es un campo multidisciplinar, del que se pueden establecer sus orígenes tan temprano como hace más de 100 años, período en el que se afianza el concepto de *llave-cerradura* propuesto por Emil Fischer para explicar la interacción entre enzimas y sustratos. De todas formas, el nacimiento formal de esta rama de la química puede centrarse de una forma más exacta a finales de la década de los 60 y principios de los 70, con los diferentes trabajos sobre receptores moleculares llevados a cabo por J. Pedersen, J. M. Lehn y D. Cram, ganadores del premio Nobel de química en el año 1987.<sup>1</sup>

Fue uno de estos autores, Jean-Marie Lehn, quien definió la química supramolecular como “*la química más allá de la molécula*” refiriéndose a “*entidades organizadas de gran complejidad que resultan de la asociación de especies químicas unidas mediante diversas fuerzas intermoleculares*”.<sup>2</sup> Dichas fuerzas intermoleculares (fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno, enlaces de coordinación a centros metálicos, interacciones  $\pi$ - $\pi$ , interacciones electrostáticas, fuerzas hidrofóbicas, etc), juegan un papel muy importante en los procesos de reconocimiento molecular. Ese proceso mediante el cual dos o más moléculas interactúan mediante fuerzas intermoleculares débiles para formar una entidad mayor, se denomina autoensamblaje molecular, y es un concepto central dentro de la química supramolecular.

Ha de especificarse que los procesos de reconocimiento molecular se asocian a los complejos host-guest supramoleculares, donde una molécula de mayor tamaño (receptor o host) interactúa con un ente de menor tamaño (sustrato o guest), dando lugar a un agregado receptor-sustrato, mientras que los procesos de autoensamblaje molecular se refieren a la asociación de una o más especies, originando agregados supramoleculares jerárquicamente organizados de diversas topologías, composición y propiedades.<sup>3</sup>

Este tipo de procesos de autoensamblaje pueden observarse a menudo en la naturaleza, uno de los ejemplos más conocidos es la formación de la doble hélice con hebras complementarias del ADN por formación de enlaces de hidrógeno entre bases complementarias (**Figura 1**).<sup>4</sup>

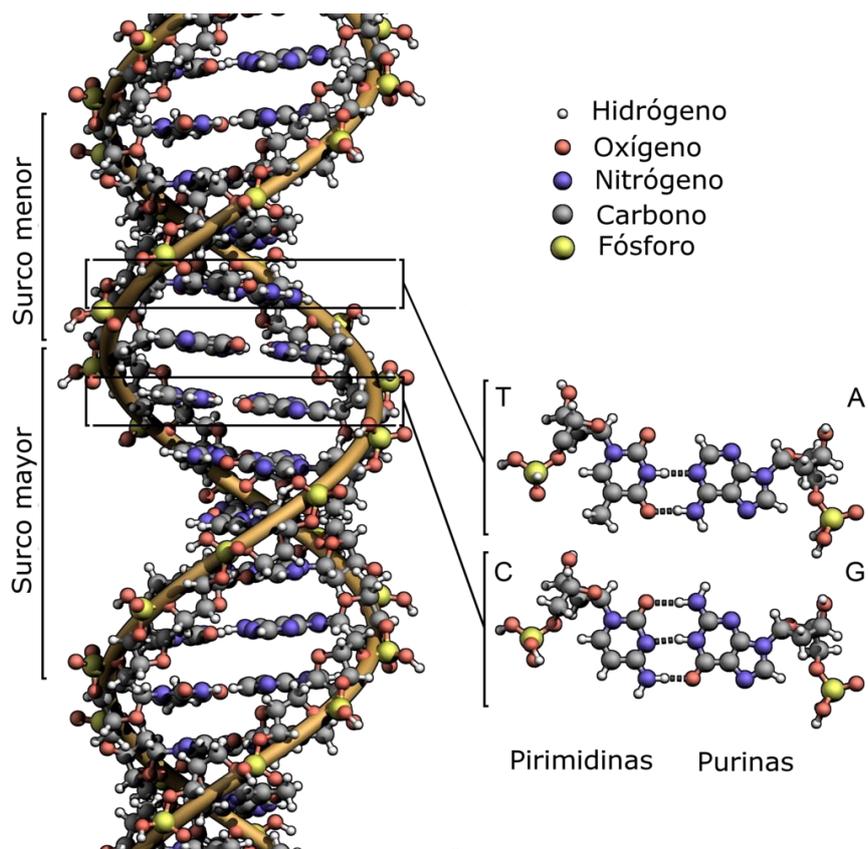
---

<sup>1</sup> Ariga, K.; Kunitake, T.; *Supramolecular Chemistry- Fundamentals and Application*, s.l.: Springer, **2006**.

<sup>2</sup> Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*, VCH: Weinheim, **1995**.

<sup>3</sup> Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; Eds. Wiley: Chichester; UK, **2009**.

<sup>4</sup> Creighton, T. E. *Proteins: Structures and Molecular Properties*; Freeman: New York, **1984**, 4.

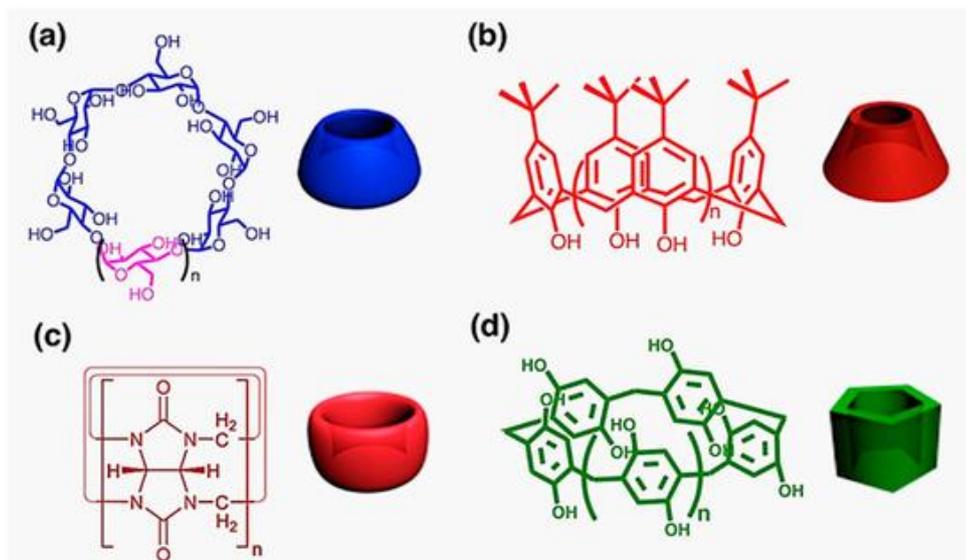


**Figura 1.** Estructura de la doble hélice del ADN, autoensamblada a partir de dos hebras complementarias para formar una estructura binaria de alta especificidad.

## 1.2. Química receptor-sustrato.

Como se ha comentado con anterioridad, el caso conceptualmente más sencillo dentro de las formaciones supramoleculares, y que puede considerarse un caso particular de autoensamblaje, es aquel que ocurre entre dos entidades moleculares. Como consecuencia de interacciones intermoleculares débiles, a las que tradicionalmente se les denomina “no covalente”, entre una molécula que actúa como receptor que compleja a la otra, el sustrato, se forma un complejo receptor-sustrato.

Existen numerosos tipos de compuestos cuyo diseño les confiere la capacidad de actuar como receptores de sustratos, pudiendo destacar entre ellos moléculas puramente orgánicas como las ciclodextrinas, calixarenos, cucurbiturilos o pilarenos (**Figura 2**).



**Figura 2.** Representación esquemática de algunos receptores moleculares orgánicos (a) ciclodextrina; (b) calix[n]areno, b) cucurbit[n]urilo; c) pilarenos.<sup>5</sup>

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos de glucosa con unión  $\alpha(1,4)$ , que contienen una superficie exterior hidrofílica y una cavidad interior hidrofóbica, lo que les permite que se puedan incluir en su interior sustratos apolares, solubilizándolos así en medios polares. Son muy importantes, entre otras, sus aplicaciones en catálisis, ciencia de materiales, biomedicina, etc.<sup>6</sup>

Los calixarenos son macrociclos orgánicos que contienen grupos fenólicos unidos por puentes de metileno, formando una cavidad hidrofóbica con un “borde inferior” polar y un borde superior no polar.<sup>7</sup> Constituyen una familia de receptores capaces de formar complejos con una gran variedad de sustratos (cationes metálicos, aniones o moléculas neutras). Esta versatilidad se basa en su fácil funcionalización y en la variedad de tamaño del receptor, que abarca desde los calix[4]arenos a los calix[8]arenos e incluso tamaños mayores. La complejación de cationes suele tener lugar en el “borde inferior” formado por los cuatro grupos OR, mientras que los sustratos neutros suelen situarse en la cavidad formada por los anillos aromáticos.

Otro grupo importante de receptores orgánicos son los pilarenos,<sup>8</sup> formados por unidades de hidroquinona conectadas por puentes metileno entre las posiciones 2 y 5, y que están siendo fruto de una gran actividad investigadora por la particularidad de sus estructuras, una química receptor-sustrato muy controlable y una alta flexibilidad en su funcionalización.

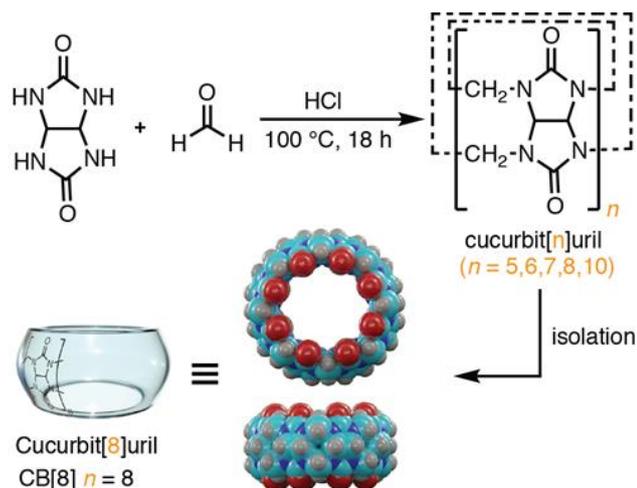
<sup>5</sup> Imagen sacada de la publicación: Lou, X.-Y.; Song, N.; Yang, Y.-W.; *Molecules*, **2017**, *22*, 1640.

<sup>6</sup> Del Valle, E.M.M. *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033.

<sup>7</sup> Sansone, F.; Baldini, L.; Casnati, A.; Ungaro, R. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2715.

<sup>8</sup> Sathiyajith, C.; Shaikh, R.R.; Han, Q.; Zhang, Y.; Meguellati, K.; Yang, Y.W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 677.

Por último, los cucurbit[n]urilos (CB[n]s) son receptores moleculares en forma de calabaza, y que químicamente se pueden considerar como oligómeros cíclicos de  $n$  unidades de glicolurilo (**Esquema 2**).<sup>9</sup> Los cucurbit[n]urilos se caracterizan por presentar una cavidad interna hidrofóbica y un exterior más hidrofílico, con varios portales que contienen grupos carbonilo ricos en electrones. Debido a estas características, los CB[n]s son excelentes receptores de una gran cantidad de sustratos orgánicos e inorgánicos.<sup>10</sup>



**Esquema 2.** Síntesis y aislamiento y representación esquemática de cucurbit[n]urilos (CB[n],  $n = 5-8, 10$ ).

En el contexto del uso prospectivo de los compuestos orgánicos preparados en este trabajo, son especialmente relevantes los complejos formados entre el cucurbit[8]urilo (CB[8]) y las sales derivadas de 4,4'-bipiridinio (viológenos),<sup>11</sup> por lo que su química receptor-sustrato se abordará en el siguiente apartado de esta introducción.

### 1.3. Química receptor-sustrato entre CB[8] y viológenos.

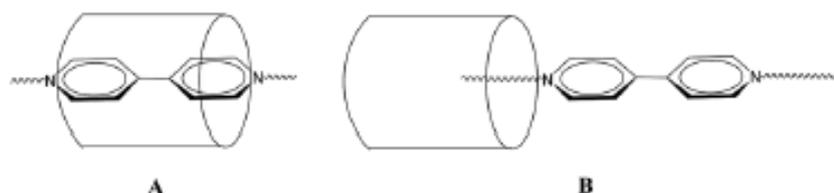
En general, para todos los cucurbiturilos, las zonas de alta densidad situadas en los portales de los anillos de carbonilo proporcionan sitios de unión para interacciones no covalentes, especialmente interacciones ión-dipolo y enlaces de hidrógeno. Por otro lado, la cavidad hidrofóbica interna, genera un entorno favorable para almacenar grupos hidrófobos en medio acuoso. Por ello, sustratos anfífilos como los derivados de viológeno presentan unas características óptimas como huéspedes de este tipo de receptores, ya que los cationes del piridinio pueden desarrollar interacciones ión-dipolo favorables con los anillos de carbonilo y su superficie aromática “escondese” dentro

<sup>9</sup> Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844.

<sup>10</sup> Barrow, S. J.; Kaser, S.; Rowland, M. J.; del Barrio, J.; Scherman, O. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320.

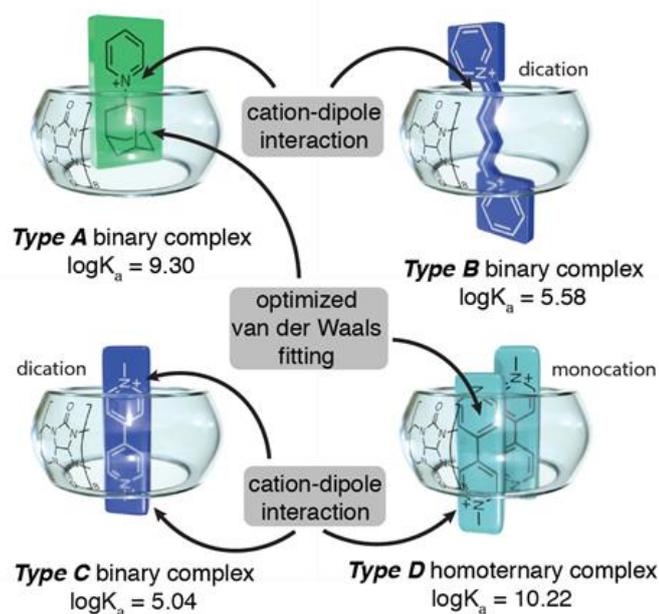
<sup>11</sup> Pazos, E.; Novo, P.; Peinador, C.; Kaifer, A. E.; García, M. D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, doi.org/10.1002/anie.201806575.

del receptor medio acuoso.<sup>12</sup> Así, podríamos distinguir dos tipos de estructuras (**Figura 3**): En A, denominado complejo de inclusión, se forma un complejo de tipo pseudorotaxano en el cual el núcleo del viológeno está incluido en el huésped (CB[n]), y estaría favorecida cuando los sustituyentes en los nitrógenos son cortos. En B, estructura de tipo complejo de exclusión, ésta es adoptada cuando la sal presenta sustituyentes más grandes, y el núcleo aromático del viológeno no se encontraría dentro del huésped.



**Figura 3:** (A) estructura tipo complejo de inclusión; (B) complejo de exclusión.<sup>13</sup>

En el caso del CB[8], a las particularidades comunes a todos los cucurbiturilos ya comentadas se le suma el gran tamaño de su cavidad, unos 493 Å<sup>3</sup> (unas 1.7 veces el tamaño de la de su homólogo inferior CB[7]). La suma de estos factores hacen que el CB[8] pueda formar una elevada variedad de tipos de complejos con sustancias catiónicas o neutras, siendo el primer miembro de la familia de los cucurbiturilos capaz de formar complejos 1:2 con sustratos apropiados (**Figura 4**).<sup>11</sup>

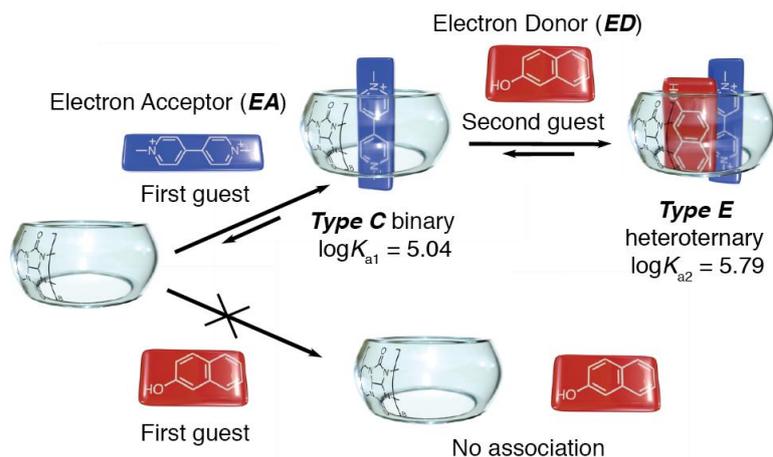


**Figura 4:** Distintos tipos de inclusión binarios y homoternarios para el CB[8].<sup>11</sup>

<sup>12</sup> Song, Y.; Huang, X.; Hua, H.; Wang, Q. *Dyes and pigments*. **2017**, *137*, 229-235.

<sup>13</sup> Gao, Z.; Bai, D.; Chen, L.; Tao, Z.; Xiao, X.; Prior, T. J.; Redshaw, C. *RSC Advances*. **2017**, *7*, 461-467.

En el caso de los complejos de inclusión entre el CB[8] y derivados de viológeno estos son especialmente interesantes, ya que inicialmente se puede formar un complejo binario de tipo C, pero la adición de un segundo huésped con características adecuadas (en esencia un sustrato aromático ricos en electrones), da lugar a la formación de un nuevo complejo de tipo E, donde las interacciones de transferencia de carga entre el viológeno y el sustrato aromático producen una gran estabilización (Figura 5).

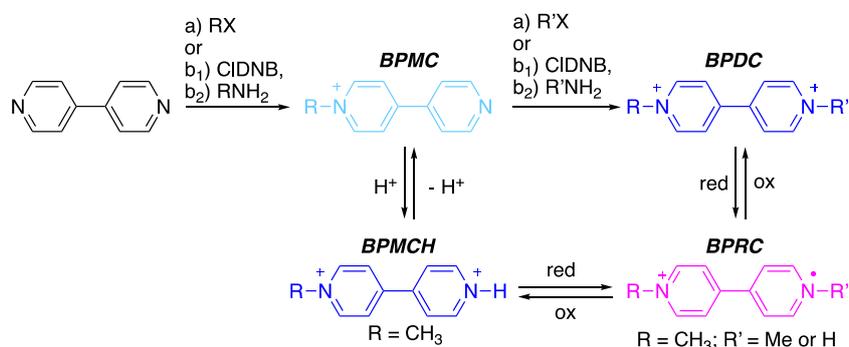


**Figura 5:** Formación de un complejo de inclusión heteroternario entre el CB[8], un viológeno y un segundo huésped adecuado.<sup>11</sup>

## 1.4. Incorporación de derivados de viológeno a péptidos.

### Antecedentes.

Los viológenos son compuestos derivados del 4,4-bipiridinio, concretamente compuestos N,N'-disustituídos, tal y como se muestra en la Figura 4. Todos ellos se caracterizan por poseer en su estructura anillos piridínicos  $\pi$ -deficientes con dos nitrógenos alquilados.<sup>14</sup>



**Esquema 3:** Estructura, síntesis y comportamiento red-ox de los viológenos.

<sup>14</sup> Orimoto, Y.; Ishimoto, K.; Aoki, Y. *Journal of Physical Chemistry*. **2018**, 122, 4546-4556.

Aunque se conocen desde hace décadas, los viológenos han atraído mucha atención en los últimos tiempos debido a sus excelentes propiedades electroquímicas. Pueden experimentar una reducción reversible de un electrón para producir un catión radical y dos electrones para formar el quinoide neutro.<sup>15</sup> Así, entre otras aplicaciones, los viológenos han sido ampliamente empleados como materiales electrocromicos, al cambiar de color como resultado de la oxidación o reducción cuando se aplica un potencial eléctrico apropiado

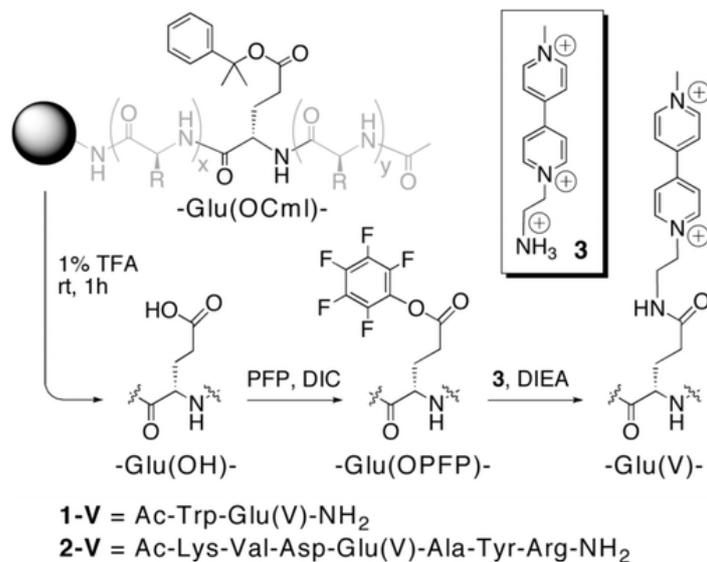
En lo que se refiere a su síntesis, y tal como muestra en el **Esquema 3**, esta puede abordarse de dos formas generales, bien a través de alquilaciones o por reacción de derivados activados de bipyridinio con aminas (reacción de Zincke).

El acoplamiento de los derivados de viológenos a péptidos mediante de síntesis en fase sólida ha sido reportada en la bibliografía con anterioridad, si bien esta metodología está únicamente enfocada a la introducción de la sal orgánica en un grupo lateral de un resto de ácido glutámico (**Esquema 4**).<sup>16</sup> Así, según lo mostrado en el esquema podemos distinguir cinco pasos para la síntesis de este tipo de conjugados péptido-viológeno: 1) síntesis de la secuencia peptídica deseada e introducción de un residuo de ácido glutámico protegido como un éster, en cada sitio deseado para el grupo viológeno y acetilación de la amina *N*-terminal; 2) desprotección selectiva del éster en disolución ácida, mientras aún está en la resina; 3) activación del ácido carboxílico al éster de pentafluorofenilo; 4) acoplamiento de un aminoalquil-viológeno a los residuos de ácido glutámico activados y 5) división del conjugado del soporte sólido y purificación por HPLC.<sup>15</sup>

---

<sup>15</sup> Reczek, J. J.; Rebolini, E.; Urbach, A. R. *Journal of Organic Chemistry*. **2010**, *75*, 2111-2114.

<sup>16</sup> Jain, V.; Khiterer, M.; Montazami, R.; Yochum, H. M.; Shea, K. J.; Heflin, J. R. *ACS App. Mat. Interf.* **2009**, *83*.



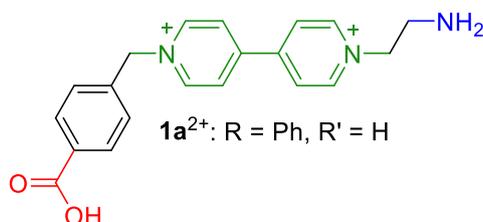
**Esquema 4:** Esquema sintético para la introducción de viológenos en estructuras peptídicas a través de la modificación de la cadena lateral de un ácido glutámico.

Por todo lo planteado en esta introducción, se hace muy deseable el establecimiento de nuevas metodologías sintéticas que permitan flexibilizar la síntesis de conjugados viológeno-péptido mediante fase sólida, a través de la preparación de derivados de aminoácido portadores del esqueleto de 4,4'-bipiridinio.

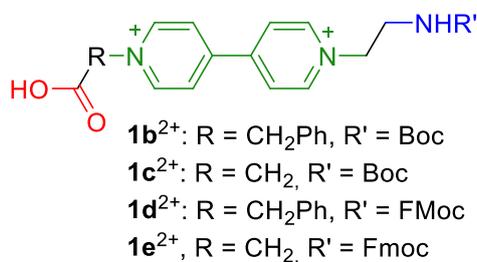
## 2. Objetivos

Según lo expuesto en la introducción, la utilización de derivados de viológeno en combinación con cucurbit[8]urilo como receptores moleculares, constituye una estrategia muy interesante para la preparación de interruptores supramoleculares, sistemas químicos dependientes de estímulos donde las propiedades redox del viológeno permiten el control reversible de la agregación de múltiples bloques de construcción. En este contexto, y dentro de un proyecto más extenso enfocado a la modificación supramolecular de la agregación peptídica, en el presente trabajo fin de grado se proponen como objetivos:

1. Síntesis mediante dialquilación de 4,4'-bipiridina de un híbrido viológeno-aminoácido desprotegido estructura **1a<sup>2+</sup>**.



2. Síntesis mediante metodologías sintéticas bien establecidas de híbridos viológeno-aminoácido protegidos en el grupo amino **1b-e<sup>2+</sup>**.

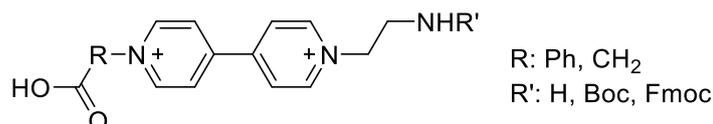


3. Caracterización estructural de los compuestos obtenidos mediante RMN mono y bidimensional, y espectrometría de masas.

## 3. Discusión de resultados

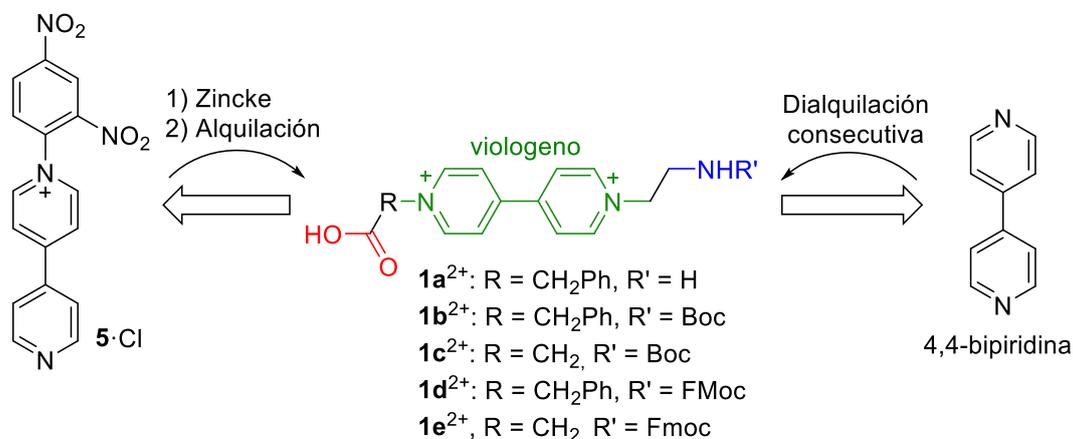
### 3.1. Estrategia sintética

En este apartado se describirá el diseño, la síntesis y la posterior caracterización de nuevos aminoácidos basados en estructuras de tipo viológeno (*N,N*-dialquil-4,4'-bipiridina, **Figura 6**).



**Figura 6:** Esqueleto de los aminoácidos objetivo.

De acuerdo con lo descrito en la bibliografía y lo mostrado en el **Esquema 5**,<sup>17</sup> la síntesis de derivados asimétricos de viológeno puede llevarse a cabo de acuerdo con dos estrategias distintas: a) realización de dos alquilaciones sucesivas sobre la 4,4'-bipiridina y, b) reacción de Zincke,<sup>18</sup> entre una amina y una sal activada de 4,4'-bipiridinio, seguida de una segunda alquilación del derivado obtenido.



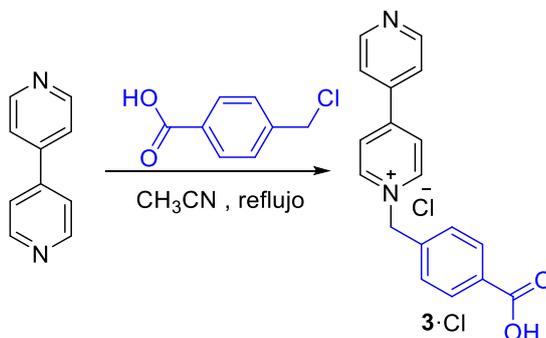
**Esquema 5:** Esquema retrosintético conducente a los aminoácidos objetivo **1a-c**.

<sup>17</sup> Domarco, O.; Neira, I.; Rama, T.; Blanco-Gómez, A.; García, M. D.; Peinador, C.; Quintela, J. M.; *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 3594.

<sup>18</sup> Zincke, Th. *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1903**, *330*, 361.

### 3.2. Síntesis del aminoácido 1a

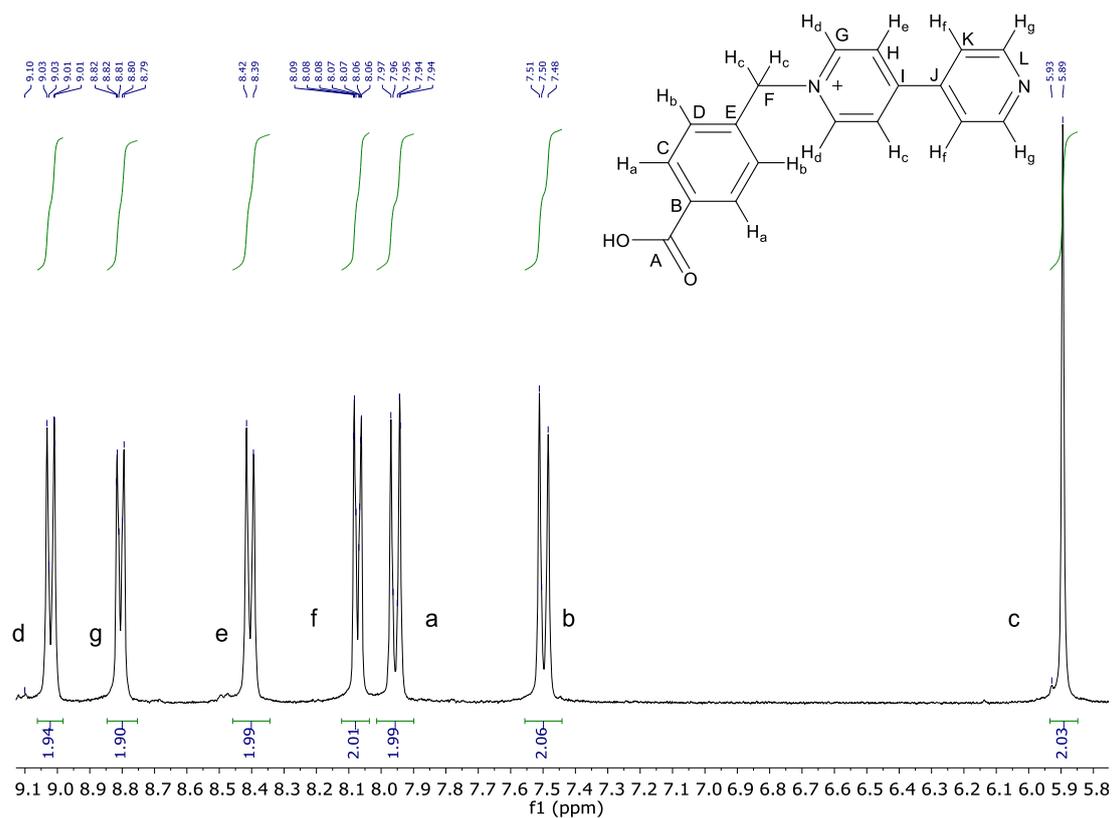
Con el fin de explorar la preparación de las moléculas objetivo mediante dialquilación (**Esquema 5**), se procedió en primer lugar a la obtención de los derivados monoalquilados portadores de grupo ácido (**3·Cl**) o amino (**4·Br**). Así, para la obtención del compuesto **3·Cl** se llevó a cabo la reacción que se muestra en el **Esquema 6**.



**Esquema 6:** Síntesis del compuesto **3·Cl**.

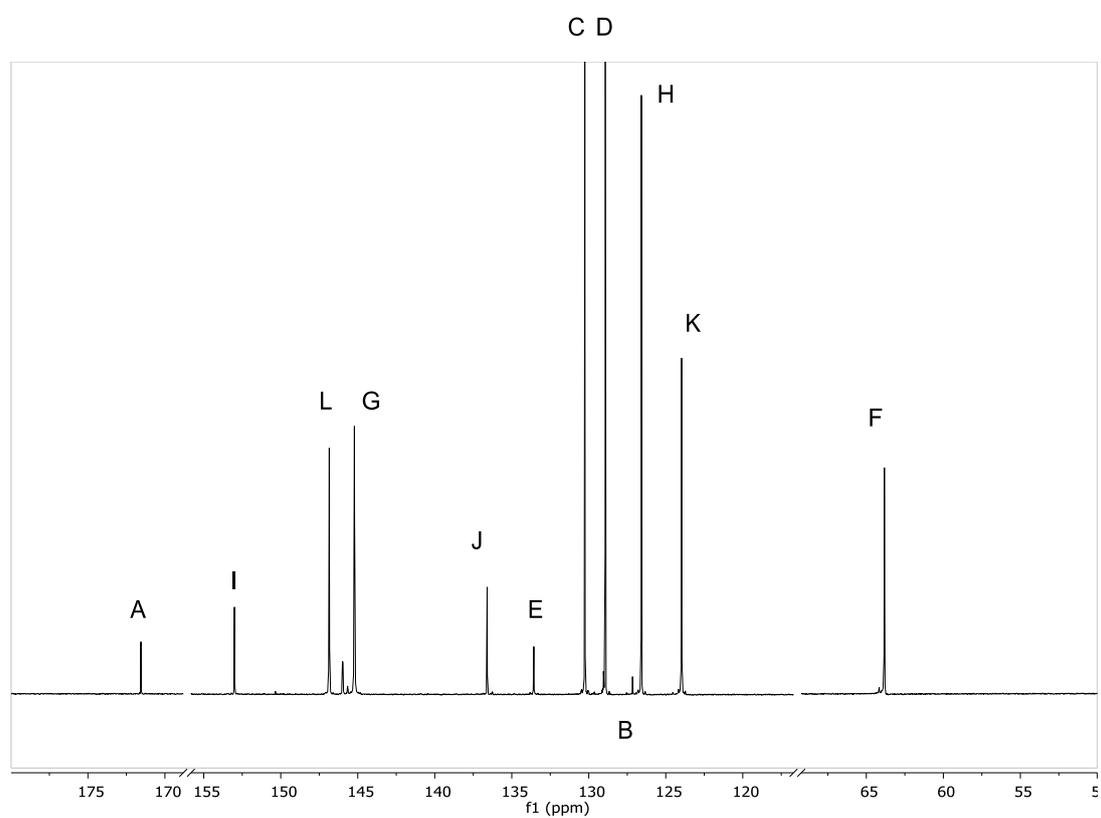
El mecanismo por el cual tiene lugar implica un ataque nucleófilo ( $S_N2$ ) por parte de la 4,4'-bipiridina (nucleófilo) y el ácido 4,4'-clorometilbenzoico (electrófilo), ambos compuestos comerciales. Así, calentando a reflujo en CH<sub>3</sub>CN, se obtiene el compuesto **3·Cl** como un sólido blanco que precipita del medio de reacción, virtualmente puro, con un rendimiento del 85 %. El producto obtenido se caracteriza por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC).

Así, en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H (**Figura 7**), se observan 7 señales, seis dobletes que pertenecen a protones aromáticos que aparecen en el intervalo 6.5-8.5 ppm, donde la señal con el mayor desplazamiento se corresponde con los dos protones equivalentes en posición  $\alpha$  al nitrógeno cargado, el cual retira carga del anillo haciendo que los protones más próximos sufran una pérdida de densidad electrónica, que se traduce en un mayor desapantallamiento. Las dos siguientes señales corresponden a los cuatro protones aromáticos del grupo fenilo. La señal con el menor desplazamiento se corresponde con los cuatro protones equivalentes en la posición  $\beta$  al nitrógeno. Por último, se observa el singulete que pertenece al grupo metileno. Además, el análisis mediante HR-ESI-MS del compuesto muestra el pico correspondiente al ion molecular a 291.1139, confirmando la obtención del compuesto **3·Cl**.



**Figura 7.** Espectro parcial de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz, 25°C) del compuesto 3-Cl.

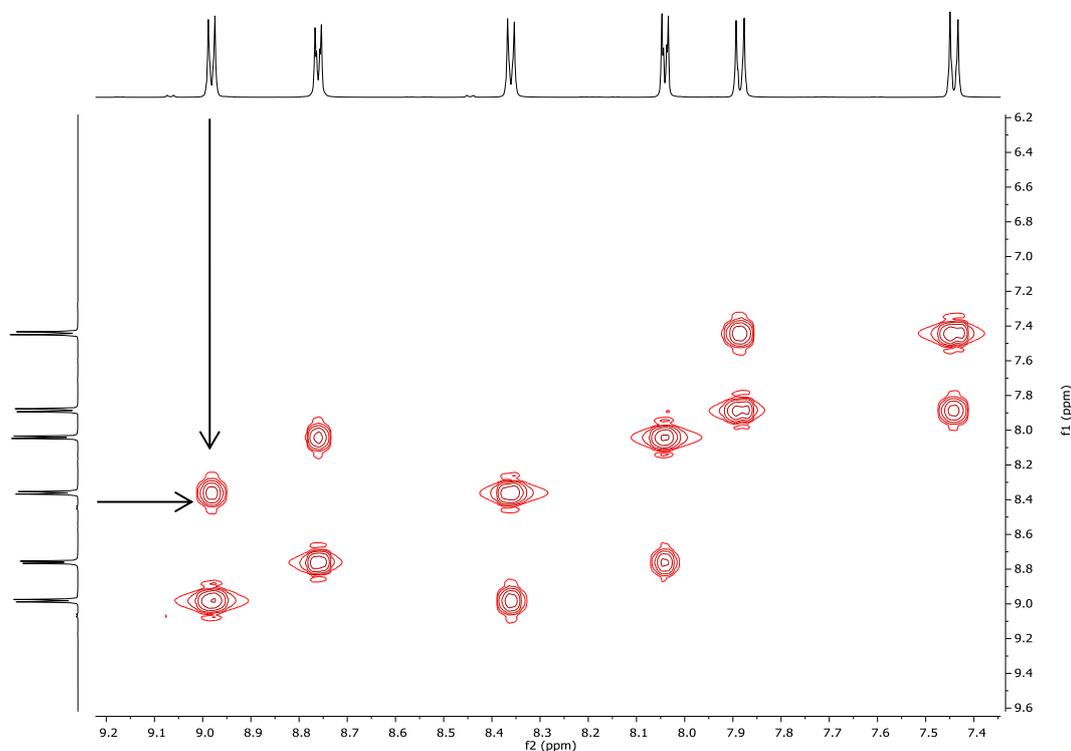
En el espectro de RMN- $\text{C}^{13}$  (**Figura 8**) ocurre lo mismo que para los protones, se observan 12 señales, de las cuales 3 pertenecen a carbonos cuaternarios.



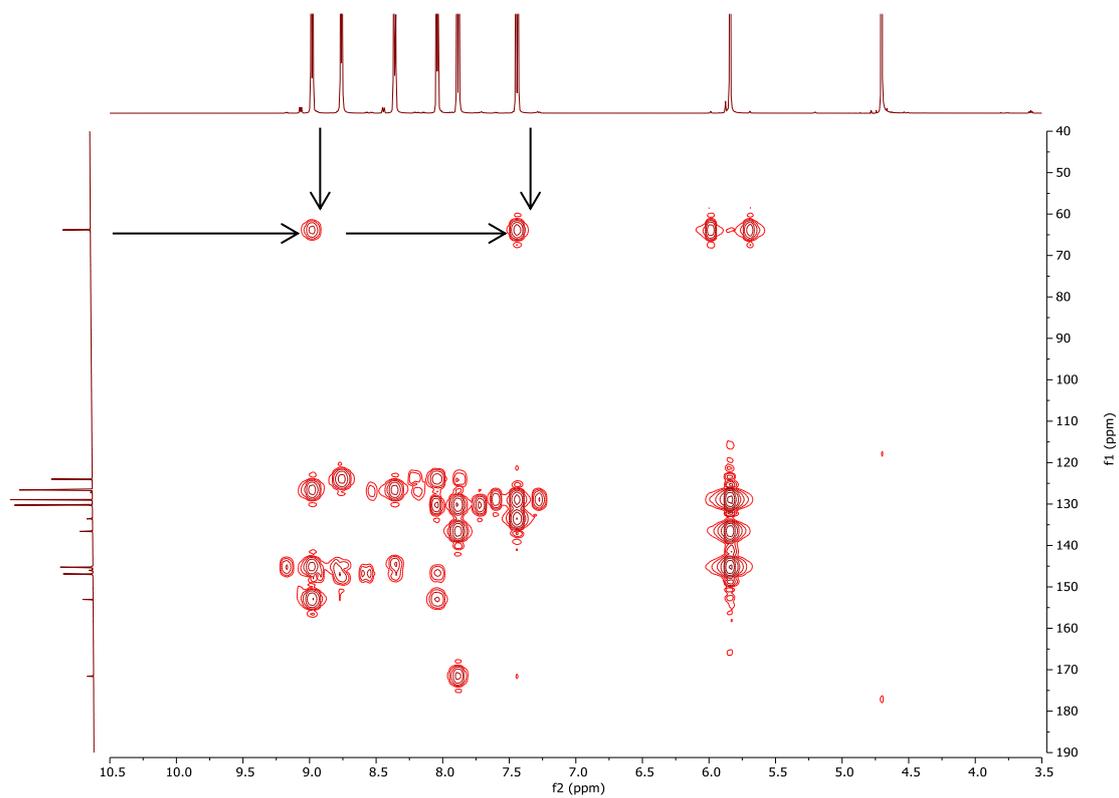
**Figura 8:** Espectro parcial de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 3-Cl.

La asignación completa de la estructura se corrobora mediante la información aportada por los espectros bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC). El COSY nos permite ver la correlación entre los protones separados por un enlace, de tal manera que las manchas en diagonal corresponden al mismo hidrógeno y las manchas fuera de la diagonal corresponden a las correlaciones entre hidrógenos diferentes. El HSQC nos permite ver la correlación de los protones con los carbonos situados a un enlace y el HMBC la correlación de los protones con los carbonos situados a tres enlaces

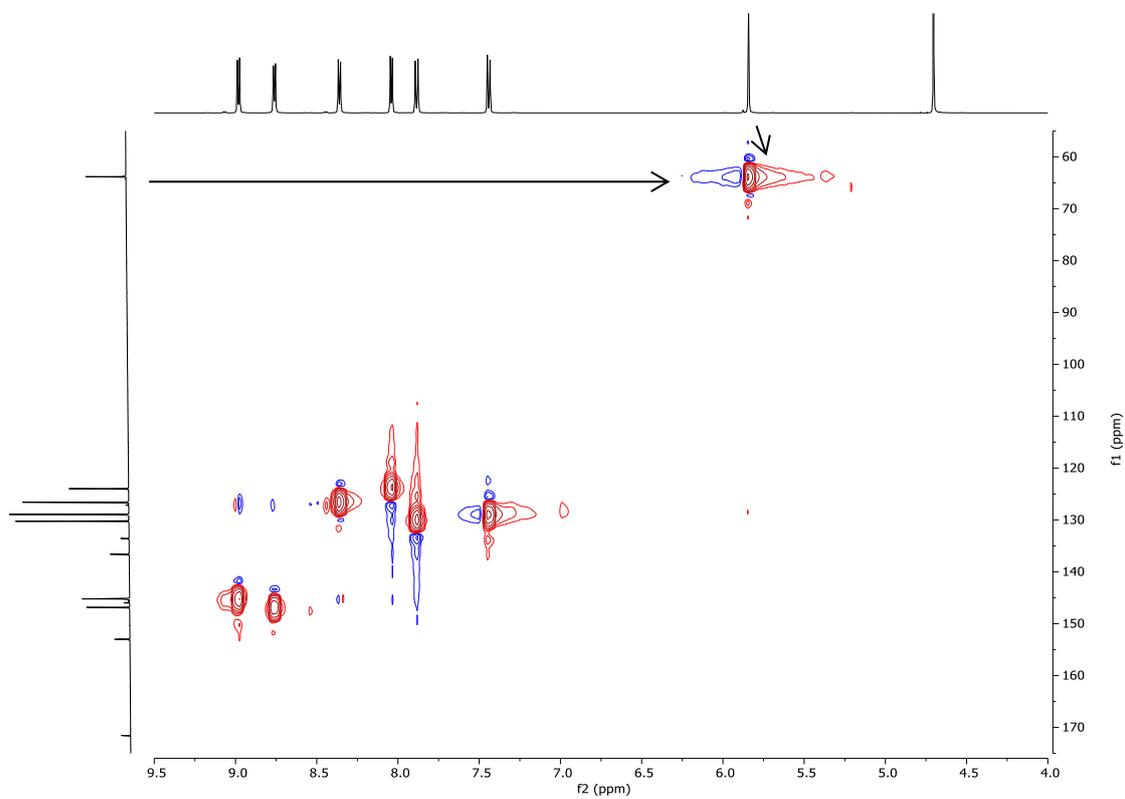
La señal que se puede asignar sin observar los espectros bidimensionales es el singlete perteneciente a los protones del grupo metileno,  $H_c$ . Según el experimento HSQC (**Figura 11**) hay un acoplamiento entre este protón y la última señal del RMN- $^{13}C$ , que pertenecerá al  $C_F$ . Así, observando el experimento HMBC (**Figura 10**) se puede ver como la señal perteneciente al  $C_F$  se correlaciona con la primera señal del protón. Esto quiere decir que los protones situados a tres enlaces,  $H_d$ , corresponden a esta señal. El COSY (**Figura 9**) nos muestra el acoplamiento entre los protones  $H_d$ , y los pertenecientes a la tercera señal, en este caso, los  $H_e$ . Por otra parte, los  $H_d$  se acoplan, en el HSQC con la cuarta señal del carbono,  $C_G$  y en el HMBC con la segunda señal del carbono,  $C_H$ . De la misma forma, se pueden asignar las señales de los carbonos aromáticos restantes,  $C_K$  y  $C_L$ .



**Figura 9:** Experimento COSY realizado para el compuesto **3-Cl**.

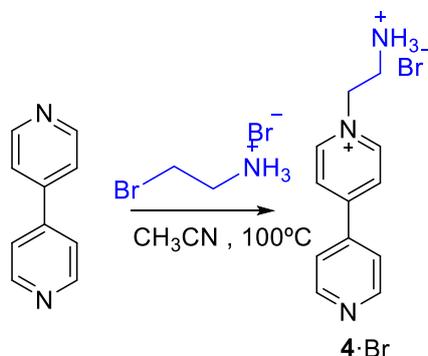


*Figura 10: Experimento HMBC realizado para el compuesto 3-Cl.*



*Figura 11: Experimento HSQC realizado para el compuesto 3-Cl.*

La síntesis del derivado monoalquilado **4·Br** se lleva a cabo de forma similar, mediante reacción de 4,4-bipiridina con el bromuro de bromoetilamonio, tal y como se muestra en el **Esquema 7**.



*Esquema 7: Síntesis del compuesto 4·Br.*

Así, calentando a ebullición en CH<sub>3</sub>CN, se obtiene el compuesto **4·Br** como un sólido marrón que precipita en el medio de reacción en un 64 % de rendimiento. El producto obtenido se caracteriza por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC).

Se observan 6 señales en el espectro de <sup>1</sup>H RMN (**Figura 12**). Cuatro señales son dobletes que pertenecen a los protones aromáticos. Las dos señales restantes son dos tripletes correspondientes a los grupos metileno. Además, el análisis mediante HR-ESI-MS del compuesto muestra el pico correspondiente al ion molecular a 200.1190, confirmando la obtención del compuesto **4·Br**.

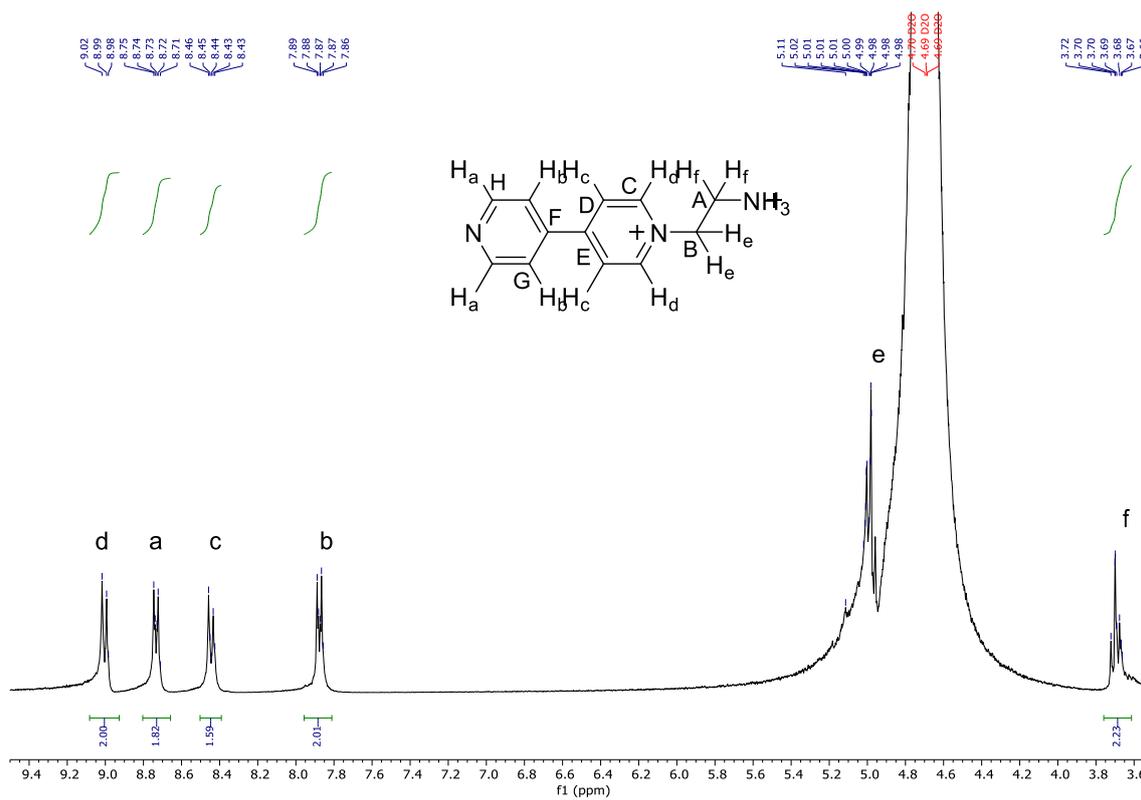


Figura 12: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz, 25°C) del compuesto 4-Br.

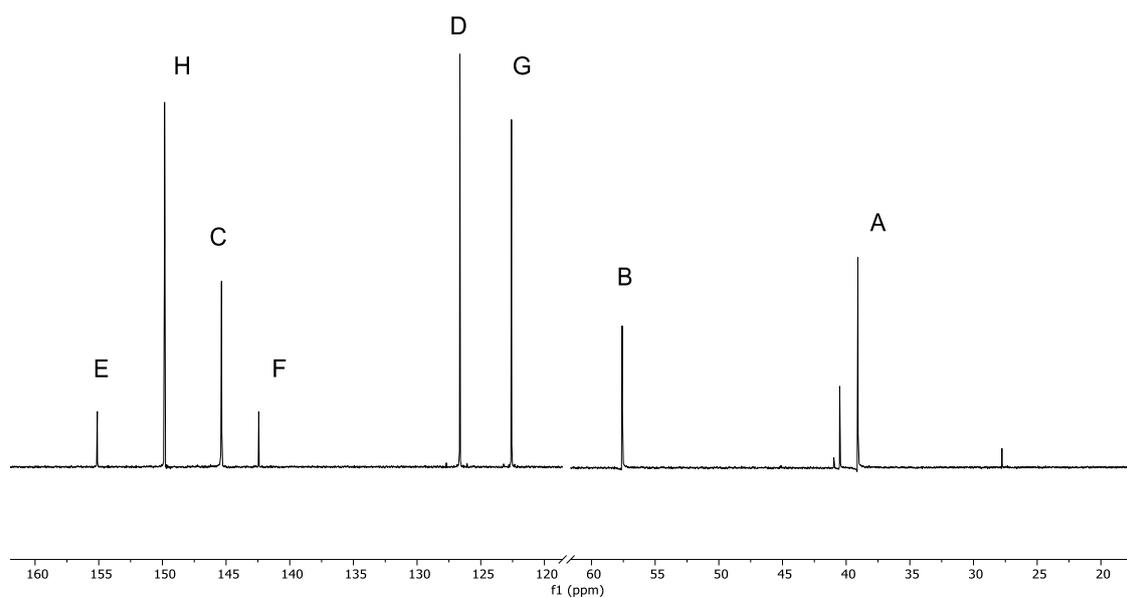
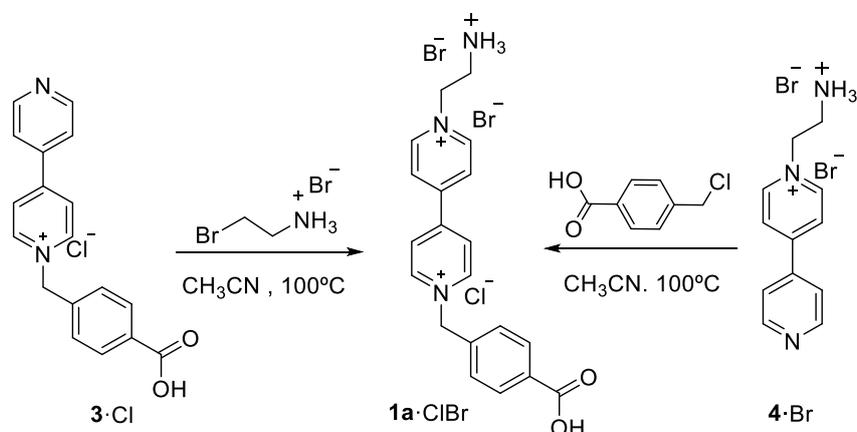


Figura 13: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto 4-Br.

Siguiendo con la ruta sintética planteada, y tal y como se muestra en el Esquema 4, se procede a comprobar si la segunda etapa de alquilación, bien de **3-Cl** o **4-Br** puede conducir a la obtención del compuesto objetivo **1a-ClBr**.

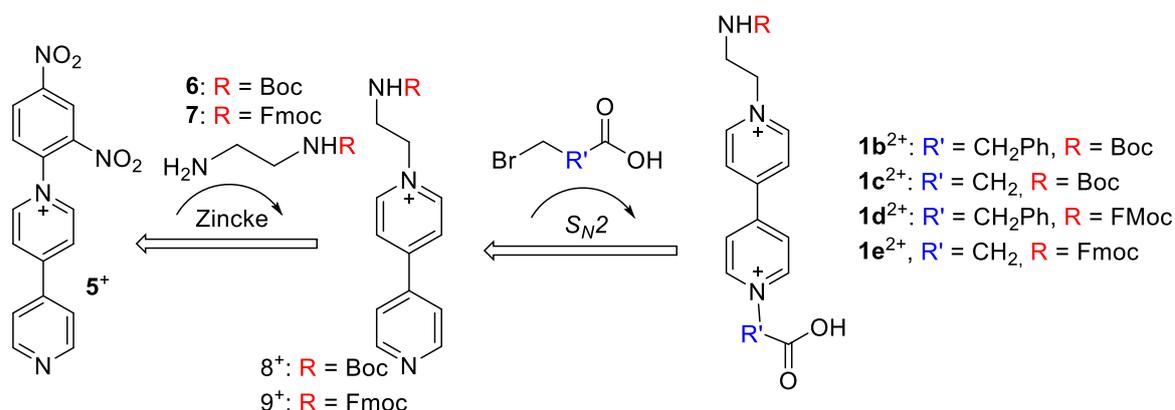


**Esquema 8:** Ruta sintética para la obtención del ligando **1a-ClBr**.

Desafortunadamente, ninguna de las dos alquilaciones condujo al compuesto objetivo en las condiciones utilizadas, probablemente como consecuencia de la interferencia de los grupos amino y ácido. Por ello, se planteó como alternativa la utilización de la segunda ruta sintética, esto es, la introducción del grupo amino protegido convenientemente mediante reacción de una diamina protegida como Boc o Fmoc, seguida de una segunda etapa de alquilación.

La protección del grupo amino no solo se realiza para evitar interferencias en la segunda etapa de alquilación, sino además como resultado de la conveniencia de bloquear el grupo amino para la utilización en el futuro de los aminoácidos protegidos para la síntesis en fase sólida de péptidos, a través de reacciones de acoplamiento entre un precursor peptídico anclado a un soporte sólido (resina) y con el grupo amino terminal desprotegido, el cual se hace reaccionar con el derivado de aminoácido con el grupo ácido libre y el amino convenientemente protegido.

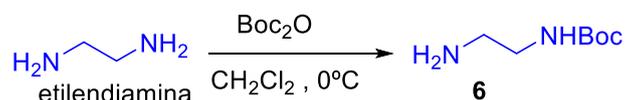
### 3.3. Síntesis de los aminoácidos 1b-e.



**Esquema 8:** Ruta sintética para la obtención de los ligandos 1b-e

Según lo mostrado en el **Esquema 8**, la primera etapa para la obtención de ambos ligandos consiste en la protección de la etilendiamina, a continuación, la etapa clave de la síntesis, la reacción de Zincke <sup>18</sup>, entre los compuestos **6** y **7** con la sal de bipyridina. Por último, tiene lugar una sustitución nucleófila entre los compuestos **8** y **9** con el ácido 4,4-clorometilbenzoico.

#### 3.3.1. Síntesis del aminoácido 1b-c<sup>2+</sup>



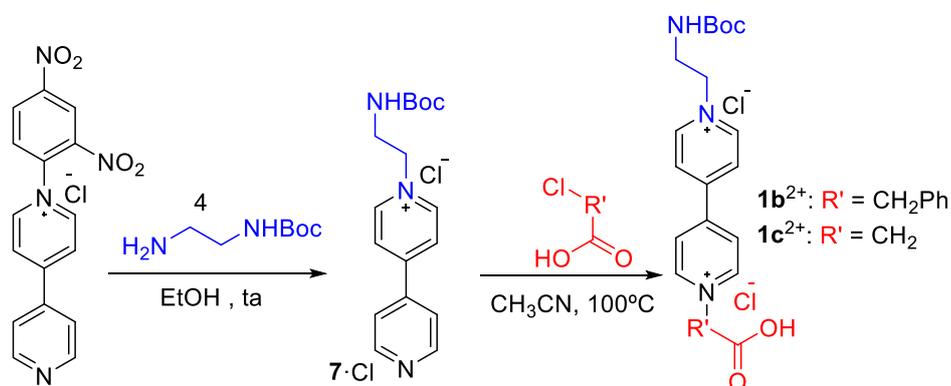
**Esquema 9:** Síntesis del compuesto **6**.

Tal y como se muestra en el **Esquema 9**, en la primera etapa, se procedió a la monoprotección de la etilendiamina como *tert*-butoxicabamato, según las condiciones establecidas en la bibliografía <sup>19</sup>. De esta forma, se hace reaccionar la etilendiamina con di-*tert*-butil carbonato en diclorometano a 0 °C, obteniéndose el compuesto deseado **6** como un sólido blanco con un rendimiento del 85%. El compuesto se caracteriza por RMN <sup>1</sup>H, mostrando datos espectroscópicos coincidentes con los descritos en la bibliografía.

A continuación, tiene lugar una de las etapas clave para la síntesis del ligando **1b-c** (**Esquema 10**), la reacción de Zincke que tendrá lugar entre el grupo de la amina libre del compuesto **6** como nucleófilo, y el derivado activado de 4,4'-bipyridina **5-Cl** como electrófilo. Esta reacción permite llevar a cabo la síntesis de sales de *N*-

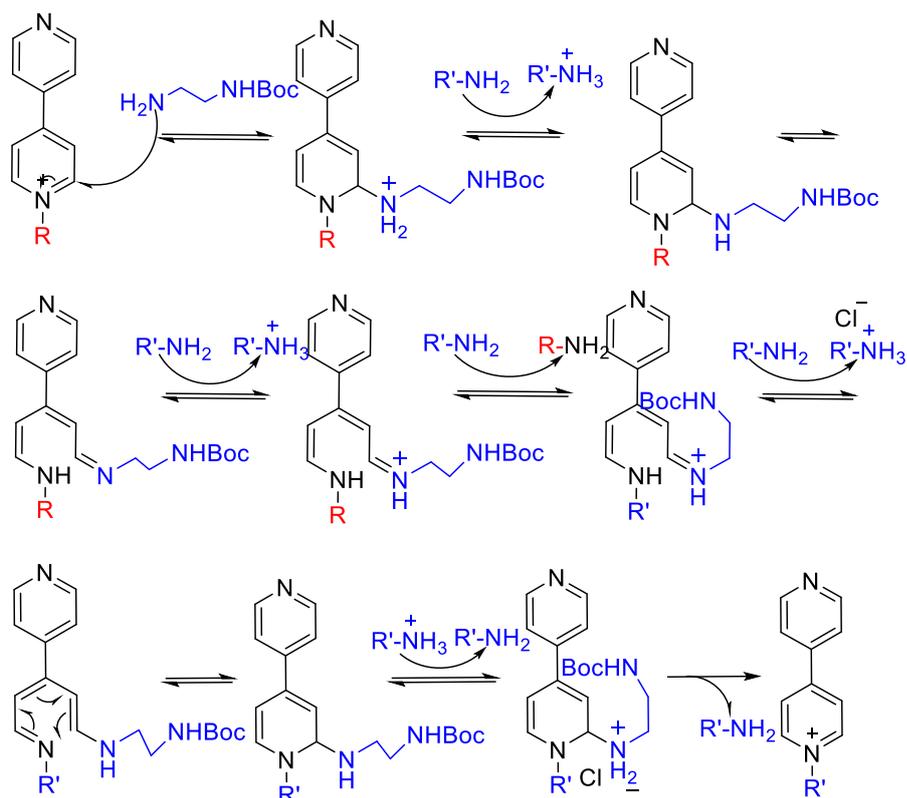
<sup>19</sup> Wu, G.; Zeng, F.; Yu, C.; Wu, S.; Li, W. *J. Mater. Chem. B*. **2014**, 2, 8528.

alquil/arilpiridinio de manera eficiente que no pueden ser preparadas de forma directa mediante la alquilación de la correspondiente piridina.



*Esquema 10: Síntesis propuesta para 1b-c.*

El mecanismo de la reacción de Zincke (**Esquema 11**) implica un ataque nucleófilo por parte de una amina primaria (etilendiamina) sobre la sal de biperidina que tras una transferencia de protones produce la apertura del anillo de piridina. Seguidamente, tras un equilibrio ácido-base, se produce un segundo ataque nucleófilo de la amina primaria que desplaza el grupo dinitrobenceno, originándose como subproducto principal la 2,4-dinitroanilina.

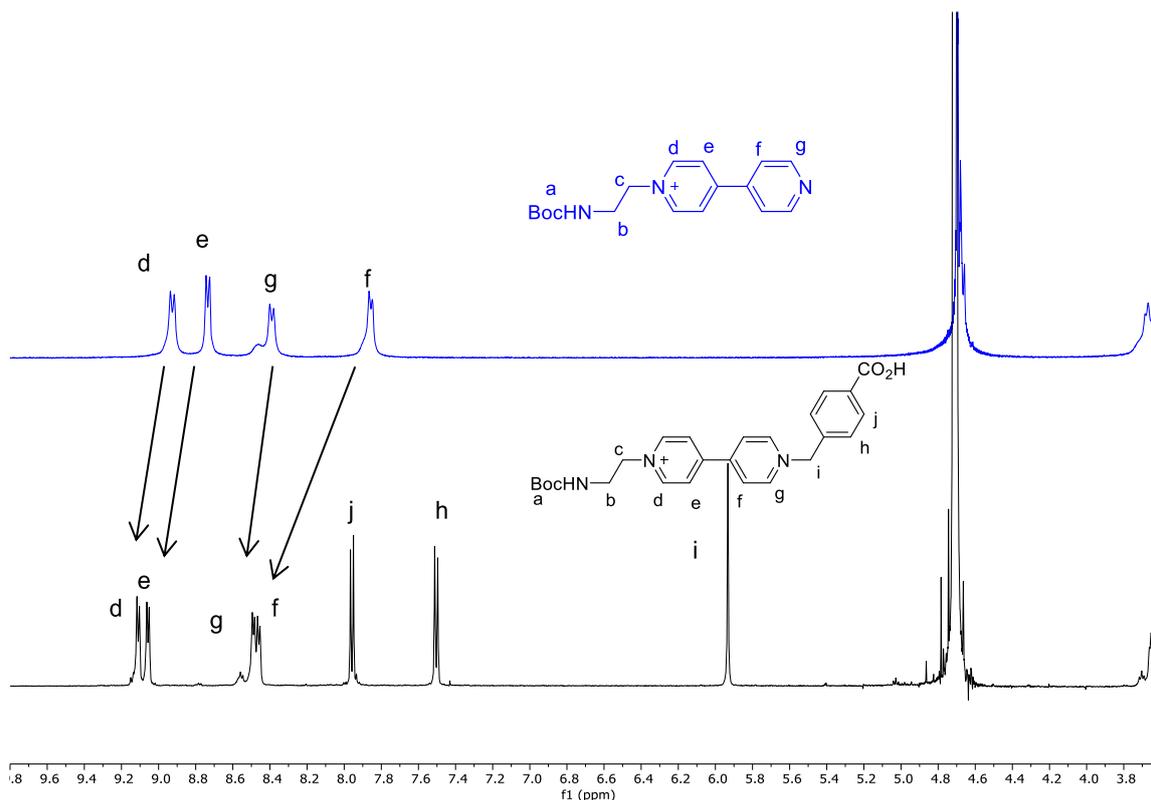


Esquema 11: Mecanismo de la reacción de Zincke.

Como resultado de la reacción de Zincke y posterior purificación, se obtiene el compuesto **7-Cl** como un aceite amarillento con un 50 % de rendimiento. El producto obtenido se caracteriza por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC).

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observan 7 señales, cuatro dobletes que pertenecen a protones aromáticos en el intervalo 6.5-8.5 ppm, con la señal con el mayor desplazamiento correspondiéndose a los protones equivalentes en posición  $\alpha$  al nitrógeno con carga positiva. Las otras tres señales características son: dos tripletes de los grupos metileno, apareciendo a campo más bajo el más próximo al nitrógeno, y un singulete que pertenece al grupo *tert*-butilo.

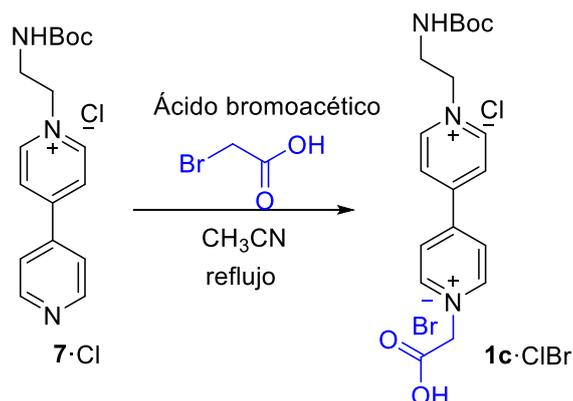
Por último, tendrá lugar la sustitución nucleófila entre el compuesto **7-Cl** y el ácido 4,4-clorometilbenzoico se lleva a cabo en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a reflujo. Tras 24 horas de reacción, se obtiene el compuesto **1b-2Cl** como un sólido marrón que precipita del medio de reacción con un rendimiento del 40%. Este se caracteriza por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC) y HR-ESI-MS.



**Figura 14:** Espectros parciales solapados de RMN- $^1\text{H}$  de (a) compuesto **7-Cl** y (b) compuesto **1b-2Cl**.

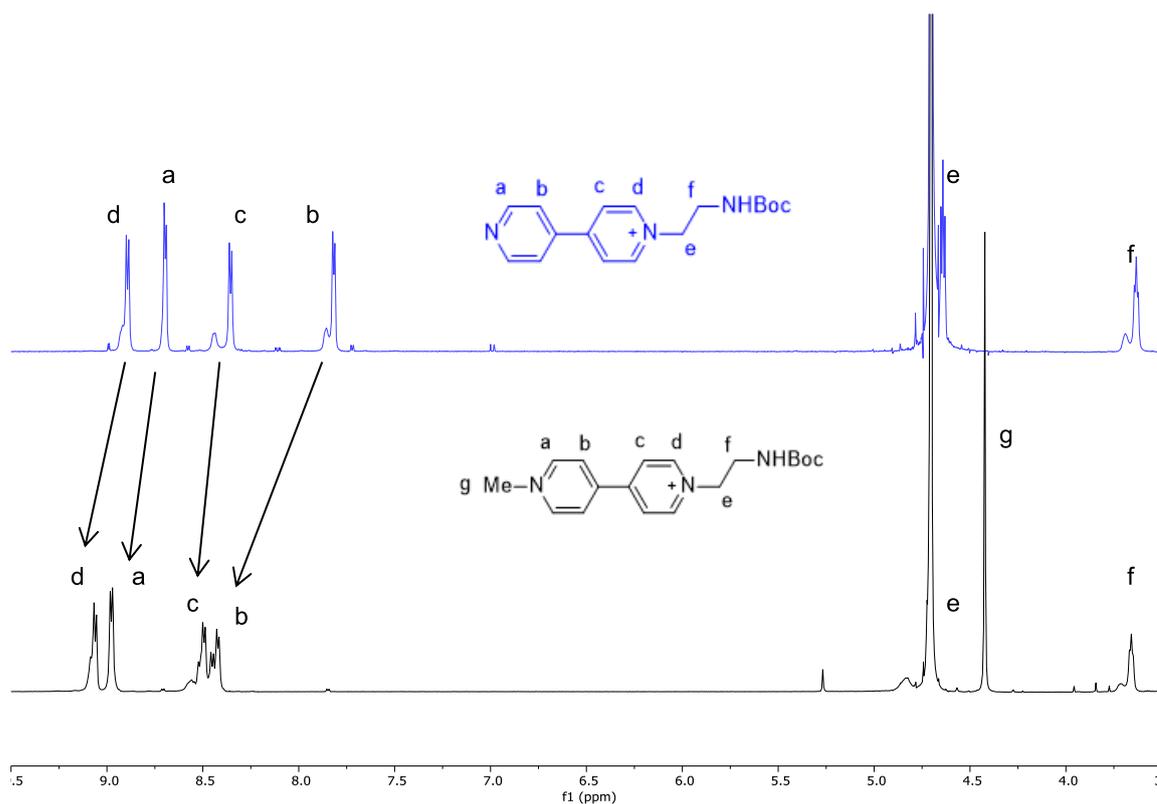
En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observan 10 señales, con los cuatro dobletes que se veían en el espectro del compuesto precursor (**7-Cl**) aparecen más desapantallados (**Figura 14**). Las seis señales restantes son: dos dobletes que corresponden a los cuatro protones aromáticos del grupo fenilo, dos tripletes que pertenecen a los grupos metileno de la amina, un doblete perteneciente al grupo metileno del ácido y por último, un singulete que corresponde a los 9 protones del grupo *tert*-butilo. Además, el análisis mediante HR-ESI-MS del compuesto muestra el pico correspondiente al ion molecular a 434.2071, lo que confirma la obtención del compuesto deseado.

En el caso del derivado de aminoácido objetivo **1c**, se procedió a la alquilación del derivado de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio **7-Cl**, en este caso con ácido bromoacético en acetonitrilo a ebullición según lo indicado en el **Esquema 12**.



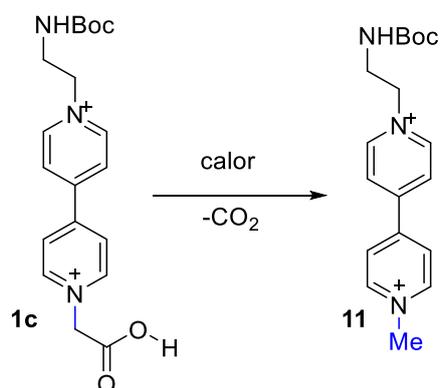
**Esquema 12:** Ruta sintética para la obtención del ligando **1c·ClBr**.

Tras 24 horas de reacción, un abundante precipitado aparece de la mezcla de reacción, que se filtra, se lava y se le realiza un espectro de RMN  $^1\text{H}$ . En dicho experimento se observan 8 señales en el espectro, lo cual podría estar en buen acuerdo con la formación del compuesto esperado. Así, aparecen cuatro dobletes para los protones aromáticos que aparecen en el intervalo 6.5-8.5 ppm, la señal con el mayor desplazamiento se corresponde con los dos protones equivalentes en posición  $\alpha$  al nitrógeno con carga positiva. Las otras cuatro señales son, dos tripletes que corresponden a los grupos metileno, apareciendo a campo más bajo el más próximo al nitrógeno, un singulete que pertenece al grupo *tert*-butilo e integra por 9 y por último, un singulete situado a 4.45 ppm que integra por 3. Este singulete nos indica que la formación del ligando **7·ClBr** no ha tenido lugar, ya que debería aparecer más desapantallado e integrar por 2 protones.



**Figura 15:** Espectros parciales solapados de RMN-<sup>1</sup>H de (a) compuesto 7·Cl y (b) compuesto 11·ClBr.

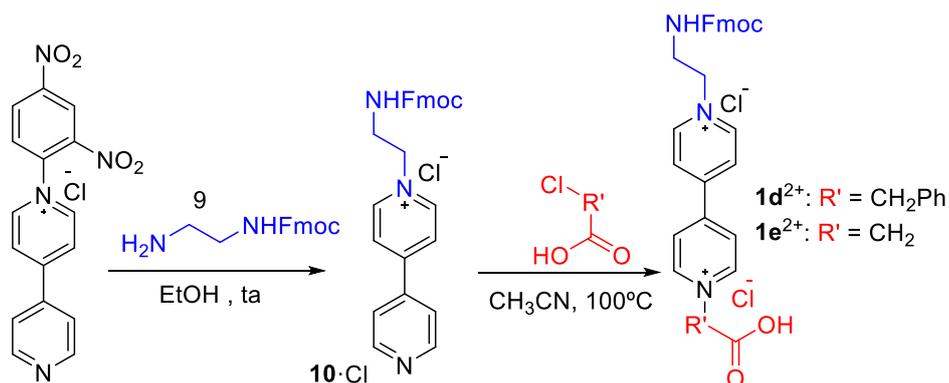
En realidad, la reacción que ha tenido lugar sería la mostrada en el **Esquema 13**, donde como resultado de realizar la sustitución nucleófila a ebullición, tiene lugar una descarboxilación del grupo ácido unido a la biperidina, desprendiéndose CO<sub>2</sub> y quedando la correspondiente piridina metilada.



**Esquema 13:** Descarboxilación del compuesto 1c·ClBr.

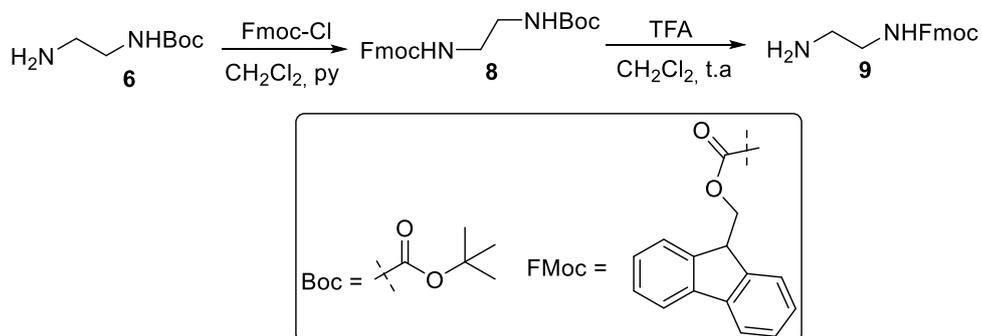
### 3.3.2. Síntesis de los aminoácidos 1d-e.

La síntesis de los compuestos objetivo **1d-e**, se plantea mediante una ruta sintética análoga a la representada anteriormente para **1b-c** (**Esquema 14**), si bien los problemas planteados en la alquilación con ácido bromoacético, conduciendo al producto descarboxilado, hicieron que finalmente nos planteásemos únicamente la preparación del derivado **1d**.



**Esquema 14:** Síntesis propuesta para **1d-e**.

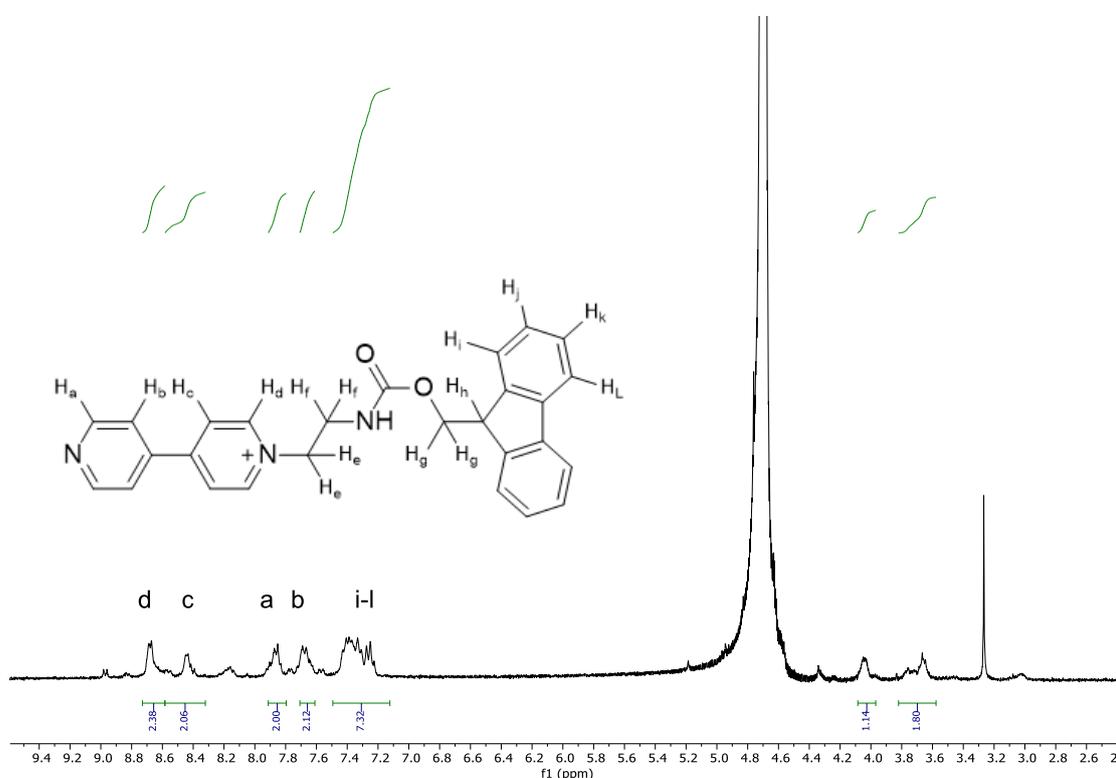
Así, en este caso, con el fin de obtener la correspondiente diamina monoprottegida como Fmoc-derivado según las condiciones establecidas en la bibliografía (**Esquema 9**),<sup>19</sup> se hace reaccionar el compuesto **6** con el cloruro de fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc-Cl) en diclorometano, obteniéndose el compuesto **8** como un sólido blanco con un 73 % de rendimiento. A continuación, se desprotege el grupo Boc con TFA en diclorometano, dando lugar al compuesto deseado con un 57 % de rendimiento (**Esquema 15**).



**Esquema 15:** Síntesis de la amina monoprottegida **9**.

Siguiendo la metodología planteada, el compuesto **9** se somete directamente a la reacción de Zincke con el derivado de 4,4'-bipiridina activado **5**, en EtOH y a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto **10-Cl** como un aceite y con un rendimiento de un 20%. Se caracteriza por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtenido (**Figura 16**) para el crudo de reacción se observan 12 señales. Cuatro dobletes pertenecientes a los protones aromáticos de la bipiridina, tal y como se comentó anteriormente. Cuatro triplete que corresponden a los grupos metileno y cuatro dobletes que pertenecen a los protones aromáticos de grupo protector.



**Figura 16:** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **10-Cl**.

El bajo rendimiento con el que se obtuvo el precursor **10-Cl**, ha provocado que no se haya podido realizar la segunda alquilación con el ácido 4-bromometilbenzoico, si bien, y en base a los resultados obtenidos en este trabajo, se plantea asequible desde el punto de vista sintético.

## 4. Parte experimental

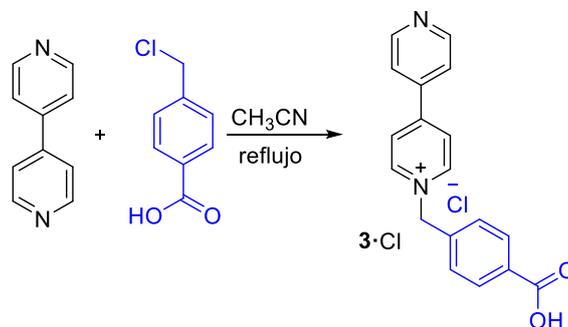
### 4.1. General:

Se han utilizado reactivos comerciales sin ninguna purificación adicional. El agua empleada, de calidad mili-Q, fue obtenida mediante un aparato Millipore Gradient A1.

El seguimiento de las reacciones de síntesis se ha realizado mediante cromatografía en capa fina, haciendo uso de cromatofolios de gel de sílice Merck 60 F254 y radiación ultravioleta (254 y 360 nm) como revelador. En la cromatografía en columna a presión se empleó gel de sílice Merck 60(230-400 mesh).

La caracterización mediante RMN se realizó con los espectrómetros Bruker Avance 500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$  con criosonda dual para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en experimentos de alta sensibilidad y sonda inversa BBI en experimentos a baja temperatura), y Bruker Avance 300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Para la preparación de las muestras a analizar, se han empleado agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ) y cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y se utilizó como referencia la señal del disolvente protonado residual. Los análisis por EM se realizaron en el SAI (Servizos de Apoio á Investigación) de la Universidade da Coruña, empleando el espectrómetro LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite para ES de alta y baja resolución. Los espectros de UV-Vis fueron registrados mediante un espectrómetro monohaz Perkin Elmer Lambda 900.

## 4.2. Síntesis de cloruro de 1-(4-carboxibenzil)-[4,4'-bipiridin]-1-io (3·Cl)



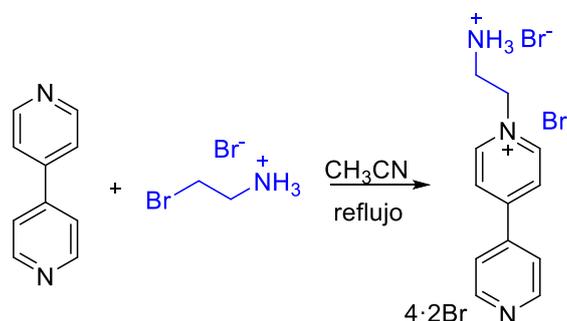
Sobre una disolución de 4,4-bipiridina (355 mg, 2.27 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (25 mL) se añade ácido 4,4-clorometilbenzoico (248 mg, 1.46 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. El seguimiento de la reacción se lleva a cabo por cromatografía en capa fina. Tras 2 horas de reacción se empieza a formar un precipitado blanco. Una vez completada la reacción se filtra a vacío, lavando el sólido obtenido con acetonitrilo. El compuesto **3·Cl** se obtiene como un sólido blanco (405 mg, rendimiento = 85%), que se empleó en la siguiente reacción sin mayor purificación.

**RMN-H<sup>1</sup>** (D<sub>2</sub>O, 500 Hz, 25°C),  $\delta$  (ppm): 9.02 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 8.81 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 8.41 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 8.07 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 7.95 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H).

**RMN-C<sup>13</sup>** (D<sub>2</sub>O, 125 MHz, 25°C),  $\delta$  (ppm): 171.41 (C), 152.92 (C), 146.83 (CH), 145.16 (CH), 136.61 (C), 133.51 (C), 130.23 (CH), 128.90 (CH), 127.23 (C), 126.55 (CH), 124.04 (CH), 63.84 (CH<sub>2</sub>).

**HR-ESI-MS** (m/z) calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 291.1139; encontrado 291.1100.

### 4.3. Síntesis de hidrobromuro de bromuro de 1-(2-amonioetil)-[4,4'-bipiridin]-1-io (4·2Br).



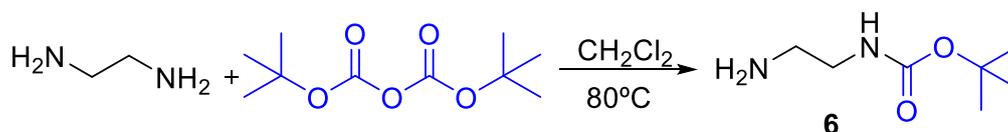
Se disuelve 4,4-bipiridina (330 mg, 2.11 mmol) en 25 mL de CH<sub>3</sub>CN, y sobre esta disolución se añade el bromuro de 2-bromoetilamonio (300 mg, 1.48 mmol). Se calienta la mezcla a durante 24 horas. Una vez transcurrida la reacción se filtra a vacío, lavando el sólido con acetonitrilo. Se obtiene el compuesto **4·2Br** como un sólido marrón (322 mg, rendimiento = 64%), que se empleó para la siguiente reacción sin mayor purificación.

**RMN-H<sup>1</sup>** (D<sub>2</sub>O, 500 Hz, 25°C), δ (ppm): 9.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 8.74 (d, 2H), 8.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.88 (d, 2H), 4.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H).

**RMN-C<sup>13</sup>** (D<sub>2</sub>O, 125 MHz, 25°C), δ (ppm): 155.08 (C), 149.68 (CH), 145.24 (CH), 142.28 (C), 126.65 (CH), 122.45 (CH), 57.51 (CH<sub>2</sub>), 38.92 (CH<sub>2</sub>).

**HR-ESI-MS** (*m/z*) calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 200.1190; encontrado 200.1182.

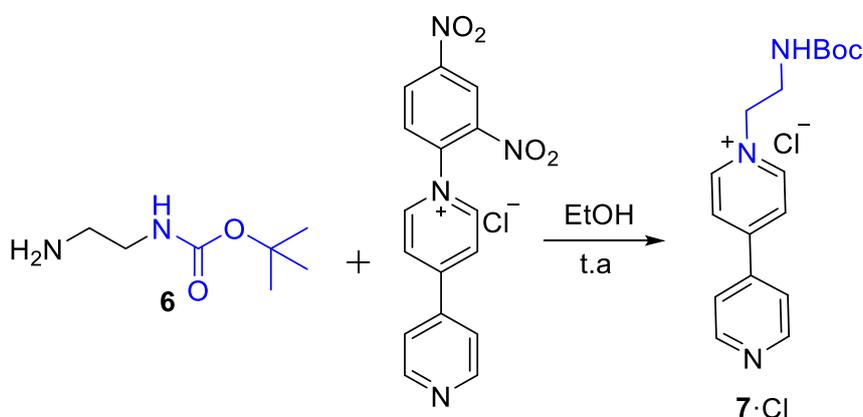
#### 4.4. Síntesis de *tert*-butil (2-aminoetil)carbamato (**6**).



La reacción se lleva a cabo según las condiciones establecidas en la bibliografía. **Error! Marcador no definido.**<sup>19</sup> Se disuelve la etilendiamina (4.2 mL, 62.45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y se agita en un baño de hielo/NaCl 3:1 durante 15 minutos. A continuación se añade gota a gota una disolución de Boc<sub>2</sub>O (126.1 mg, 5.78 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). Tras transcurrir 24 horas de reacción se filtra a vacío, lavando el sólido obtenido con diclorometano. Se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo se redissuelve en 20 mL de una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se extrae con diclorometano (3x20 mL) y se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>. Se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto **6** como un precipitado blanco (828.8 mg, rendimiento = 89 %). Datos espectroscópicos coincidentes con los descritos en la bibliografía.<sup>19</sup>

**RMN-H<sup>1</sup>** (CDCl<sub>3</sub>, 300 Hz, 25°C), δ (ppm): 3.14 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 1.42 (s, 9H).

#### 4.5. Síntesis de cloruro de 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo (7·Cl).



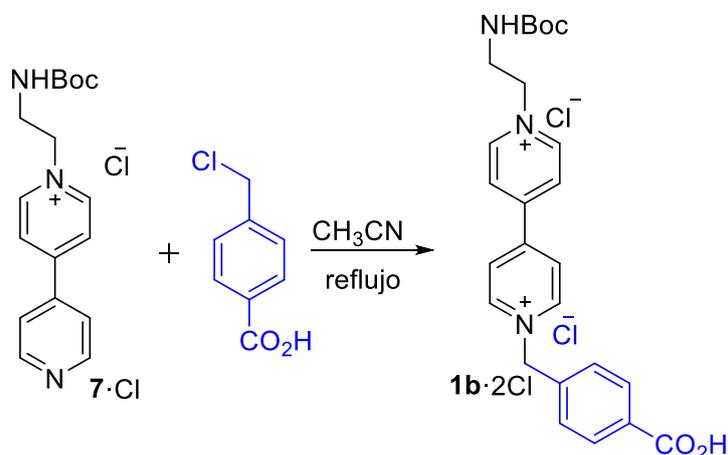
Sobre una disolución de cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo (1.17 g, 3.26 mmol) en etanol (5 mL), se añade una disolución del compuesto **6** (783 mg, 4.89 mmol), en la mínima cantidad de etanol (2 mL). La mezcla se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente durante 15 minutos, dándose por terminada al observar la desaparición del reactivo limitante mediante cromatografía en capa fina, empleando "Magic Mixture" como eluyente (12:3:3:3 CH<sub>3</sub>CN/MeOH/H<sub>2</sub>O/NaCl).

El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se redisuelve en la mínima cantidad de agua y la fase acuosa se lava con AcOEt (3 x 10 mL). La purificación del sólido obtenido, tras concentrar la fase acuosa a sequedad, se llevó a cabo por cromatografía en columna empleando "Magic Mixture" (mezcla 12:3:3:3 CH<sub>3</sub>CN/MeOH/H<sub>2</sub>O/NaCl) como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida, obteniéndose el compuesto **7·Cl** como un aceite marrón (544 mg, rendimiento = 50 %).

**RMN-H<sup>1</sup>** (D<sub>2</sub>O, 300 Hz, 25°C), δ (ppm): 8.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.69 (t, 2H), 3.64 (t, 2H) 1.16 (s, 9H).

**RMN-C<sup>13</sup>** (D<sub>2</sub>O, 125 MHz, 25°C), δ (ppm): 157.32 (C), 152.18 (C), 150.08 (CH), 145.39 (CH), 142.02 (C), 126.16 (CH), 122.24 (CH), 81.01 (C), 61.40 (CH<sub>2</sub>), 40.42 (CH<sub>2</sub>), 27.29 (CH<sub>3</sub>).

#### 4.6. Síntesis de cloruro de 1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1'-(4-carboxibenzil)-[4,4'-bipiridin]-1,1'-diio (**1b**·2Cl).



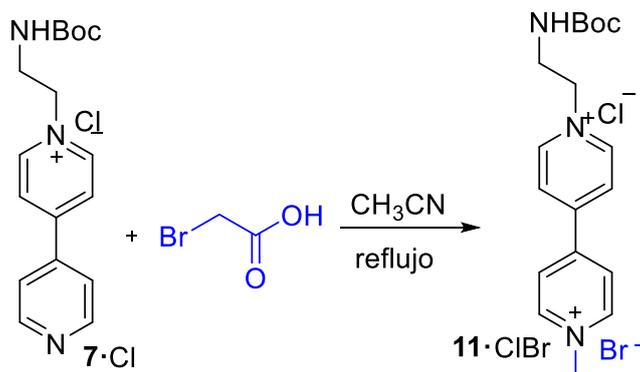
Sobre una disolución de **7**·Cl (157.9 mg, 0.47 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 mL), se añade ácido 4,4-clorometilbenzoico (166 mg, 0.98 mmol). La mezcla se deja a reflujo con agitación durante 48 horas. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina empleando como eluyente “Magic Mixture” (12:3:3:3 CH<sub>3</sub>CN/MeOH/H<sub>2</sub>O/NaCl) hasta la completa desaparición del reactivo limitante. Tras completarse la reacción, el sólido obtenido se filtra a vacío y se lava con acetonitrilo y éter. Se obtiene así el compuesto **1b**·2Cl como un sólido marrón (96.2 mg, rendimiento = 40 %).

**RMN-H<sup>1</sup>** (D<sub>2</sub>O, 500 Hz, 25°C), δ (ppm): 9.11 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 9.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.70 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 1.16 (s, 9H).

**RMN-C<sup>13</sup>** (D<sub>2</sub>O, 125 MHz, 25°C), δ (ppm): 171.63 (C), 157.31 (C), 150.33 (C), 146.08 (CH), 145.81 (CH), 136.27 (C), 130.29 (CH), 129.13 (CH), 127.15 (C), 126.85 (CH), 81.28 (C), 62.29 (CH<sub>2</sub>), 64.27 (CH<sub>2</sub>), 40.36 (CH<sub>2</sub>), 27.07 (CH<sub>3</sub>).

**HR-ESI-MS** (m/z) calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 434.2071; encontrado 434.2069

#### 4.7. Síntesis del aminoácido 11·ClBr

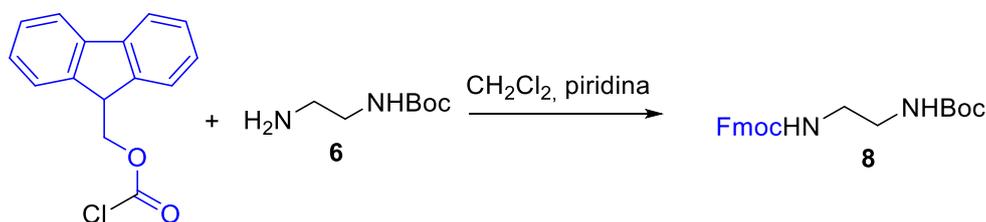


Sobre una disolución de 7·Cl (272.0 mg, 0.81 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (1 mL), se añade ácido bromoacético (253.2 g, 0.76 mmol). La mezcla se deja reaccionando a reflujo durante 15 horas. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Tras completarse la reacción se filtra a vacío, lavando con acetonitrilo y éter. Se obtiene el compuesto 11·ClBr como un sólido marrón claro (230.3 mg, rendimiento = 60 %).

**RMN-H<sup>1</sup>** (D<sub>2</sub>O, 500 Hz, 25°C), δ (ppm): 9.08 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 9.00 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.52 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.63 (t, 2H), 4.44 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 1.19 (s, 9H).

**RMN-C<sup>13</sup>** (D<sub>2</sub>O, 125 MHz, 25°C), δ (ppm): 157.69 (C), 150.49 (C), 149.6 (C), 146.38 (CH), 145.71 (CH), 126.81 (CH), 126.60 (CH), 81.30 (C), 62.28 (CH<sub>2</sub>), 48.34 (CH<sub>3</sub>), 40.53 (CH<sub>2</sub>), 27.31 (CH<sub>3</sub>).

#### 4.8. Síntesis de (9H-fluoren-9-il)metil tert-butyl etano-1,2-diildicarbamate (8).

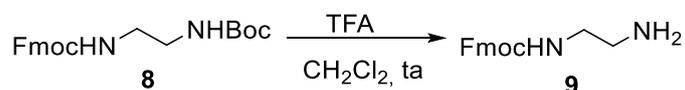


La reacción tuvo lugar según las condiciones establecidas en la bibliografía.<sup>19</sup> Se disuelve el compuesto **6** (828.8 mg, 5.18 mmol) y se agita durante 30 min bajo N<sub>2</sub>. Se añade sobre esa disolución Fmoc-Cl (1621.8 mg, 6.21 mmol) y piridina (420 µL) y se agita durante 2 horas. El seguimiento de la reacción tiene lugar mediante cromatografía en capa fina, empleando como eluyente AcOEt/MeOH 9:1. Tras completarse la reacción se evapora el disolvente a presión reducida.

Se purificó mediante cromatografía en columna empleando AcOEt/hexano 1:1 como eluyente. Se obtuvo el compuesto **8** como un sólido blanco (1438.2 mg, rendimiento = 73 %). Datos espectroscópicos coincidentes con los descritos en la bibliografía.<sup>19</sup>

**RMN-H<sup>1</sup>** (CDCl<sub>3</sub>, 300 Hz, 25°C), δ (ppm): 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.26-7.42 (m, 4H), 4.41 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 4H), 1.45 (s, 9H).

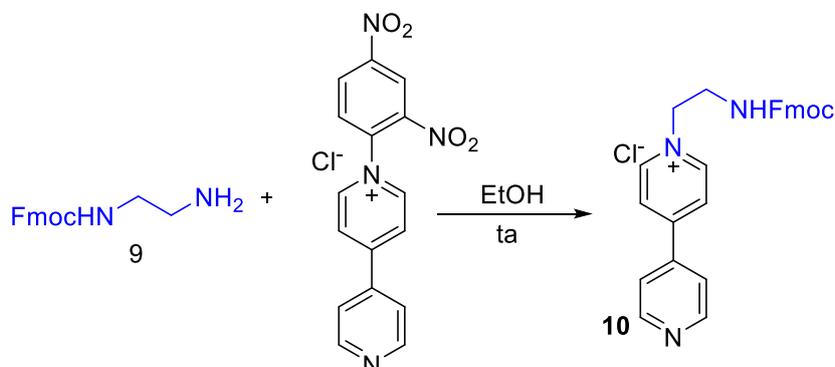
#### 4.9. Síntesis de (9H-fluoren-9-yl)methyl (2-aminoethyl)carbamate (9).



La reacción tuvo lugar según las condiciones establecidas en la bibliografía.<sup>19</sup> Sobre una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) y TFA (10 mL) se añade el compuesto **8** (440.5 mg, 1.15 mmol) y se agita durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo se redisuelve en agua (20 mL) en un baño de hielo. Se añade poco a poco una disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  hasta  $\text{pH} = 9.5$ . Se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x100 mL). La fase orgánica se lava con agua observándose la formación de un precipitado y se seca con  $\text{MgSO}_4$ . Se concentra a sequedad obteniéndose el compuesto **9** como un sólido blanco (388.8 mg, rendimiento = 88 %). Datos espectroscópicos coincidentes con los descritos en la bibliografía.

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 Hz, 25°C),  $\delta$  (ppm): 7.89 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.32-7.52 (m, 4H), 4.41 (d, 2H), 4.23 (t, 1H), 3.20 (t, 2H), 2.73 (t, 2H).

#### 4.10. Síntesis de cloruro de 1-(2-(((9H-fluoren-9- il)metoxi)carbonil)amino)etil)-[4,4'-bipiridin]-1-ilo (10-Cl)



Sobre una disolución de sal de biperidina (240 mg, 0.67 mmol) en etanol (10 mL), se añade el compuesto **9** (389 mg, 1.38 mmol) disuelto en la mínima cantidad de etanol. Se mantiene la mezcla obtenida en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. El seguimiento de la reacción se lleva a cabo mediante cromatografía en capa fina, empleando como eluyente “Magic Mixture” (mezcla 12:3:3:3 CH<sub>3</sub>CN/MeOH/H<sub>2</sub>O/NaCl) Una vez completada la reacción, el disolvente se evapora a presión reducida. Se redisuelve el crudo en agua (mínima cantidad) y se lava con AcOEt (3x10 mL). Tras concentrar a sequedad la fase acuosa, el crudo resultante se purifica mediante cromatografía en columna empleando “Magic Mixture” (mezcla 12:3:3:3 CH<sub>3</sub>CN/MeOH/H<sub>2</sub>O/disolución NaOH al 98 %) como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se concentran a presión reducida, obteniéndose el compuesto **10-Cl** como un aceite marrón oscuro (61,4 mg, 20 %).

**RMN-H<sup>1</sup>** (D<sub>2</sub>O, 500 Hz, 25°C), δ (ppm): 8.68 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.44 –7.30 (m, 6H), 7.27 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 3.54 (t, 1H), 3.23 (t, 2H).

## CONCLUSIONES

### Respecto al trabajo realizado en este proyecto:

1. Se ha intentado la síntesis de un derivado de *N,N*-dialquil-4,4'-bipiridinio (viológeno), con grupos ácido y amino desprotegidos, mediante reacciones de alquilación sucesiva sobre 4,4'-bipiridina. Si bien la primera reacción de alquilación transcurre sin problema, la interferencia de los grupos amino y ácido no protegidos en la segunda impide la formación del compuesto esperado..
2. La utilización de una estrategia alternativa, consistente en una primera reacción de Zincke entre un derivado monoactivado de 4,4'-bipiridina y una diamina convenientemente monoprottegida ocurre sin problema, abriendo las puertas para la introducción del grupo ácido a través de una segunda reacción de alquilación. Esta estrategia permitió la obtención de uno de los derivados de aminoácido objetivo, encontrándose diversos problemas para la preparación de los otros tres compuestos objetivo.
3. La caracterización estructural mediante técnicas de RMN mono y bidimensional, así como espectrometría de masas, permitió la asignación estructural de los compuestos obtenidos en este trabajo.

### Respecto a las competencias adquiridas en el desarrollo de este proyecto:

1. Manejo del programa de elucidación estructural MestreNova.
2. Capacidad de búsqueda bibliográfica.
3. Interpretación de espectros de RMN de protón, carbonos y bidimensionales.
4. Aprendizaje de nuevos conceptos de química supramolecular y nuevas técnicas de síntesis.

## CONCLUSIONES

### Respecto ó traballo realizado neste proxecto:

1. En este traballo intentouse a síntese de un derivado de N,N'-dialquil-4,4'-bipiridinio (violóxeno), portador de grupos ácido e amino desprotexidos, mediante reaccións de alquilación sucesiva sobre 4,4'-bipiridina. Si ben a primeira reacción de alquilación transcorre sen problema, a interferencia dos grupos amino e ácido non protexidos na segunda impide a formación do composto esperado.
2. A utilización dunha estratexia alternativa, consistente nunha primeira reacción de Zincke entre un derivado monoactivado de 4,4'-bipiridina e unha diamina convenientemente monoprotexida ocorre sin problema, abrindo as portas para a introducción do grupo ácido a través dunha segunda reacción del alquilación. Esta estratexia permitiu a obtención de un dos derivados de aminoácido obxectivo, encontrándose diversos problemas para a preparación dos outros tres compostos plantexados.
3. A caracterización estrutural mediante técnicas de RMN mono e bidimensional, así como espectrometría de masas , permitiu a asignación estrutural dos compostos obtidos neste traballo.

### Respecto ás competencias adquiridas no proxecto:

1. Manexo do programa de elucidación estrutural MestreNova.
2. Capacidade de búsqueda bibliográfica.
3. Interpretación de espectros de RMN de protón, carbono e bidimensionales.
4. Aprendizaxe de novos conceptos de química supramolecular e novas técnicas de síntese.

## CONCLUSIONS

### Regarding the work done in this project:

1. In the work presented herein, the synthesis of a new *N,N*-dialkyl-4,4'-bipyridinium derivative (viologen), owning acid and amino groups on both ends of the heterocycle, by using successive alkylation steps. Whilst the first alkylation occurs without problems, interferences of the non-protected amino and acid groups on the second hampered the obtention of the targeted molecule.
2. An alternative strategy was intended, consisting on a Zincke reaction as the first step with an *N*-activated 4,4'-bipyridine derivative and an appropriately monoprotected diamine, an strategy that opened the door for the introduction of the acid moiety on the viologen through a second alkylation step. This methodology allowed the synthesis of one of the targeted viologen-amino acid hybrids, even though some problems were found for the synthesis of the other three planned compounds.
3. The structural characterization of the compounds obtained throughout this work was successfully achieved, by using NMR techniques as well as mass spectrometry.

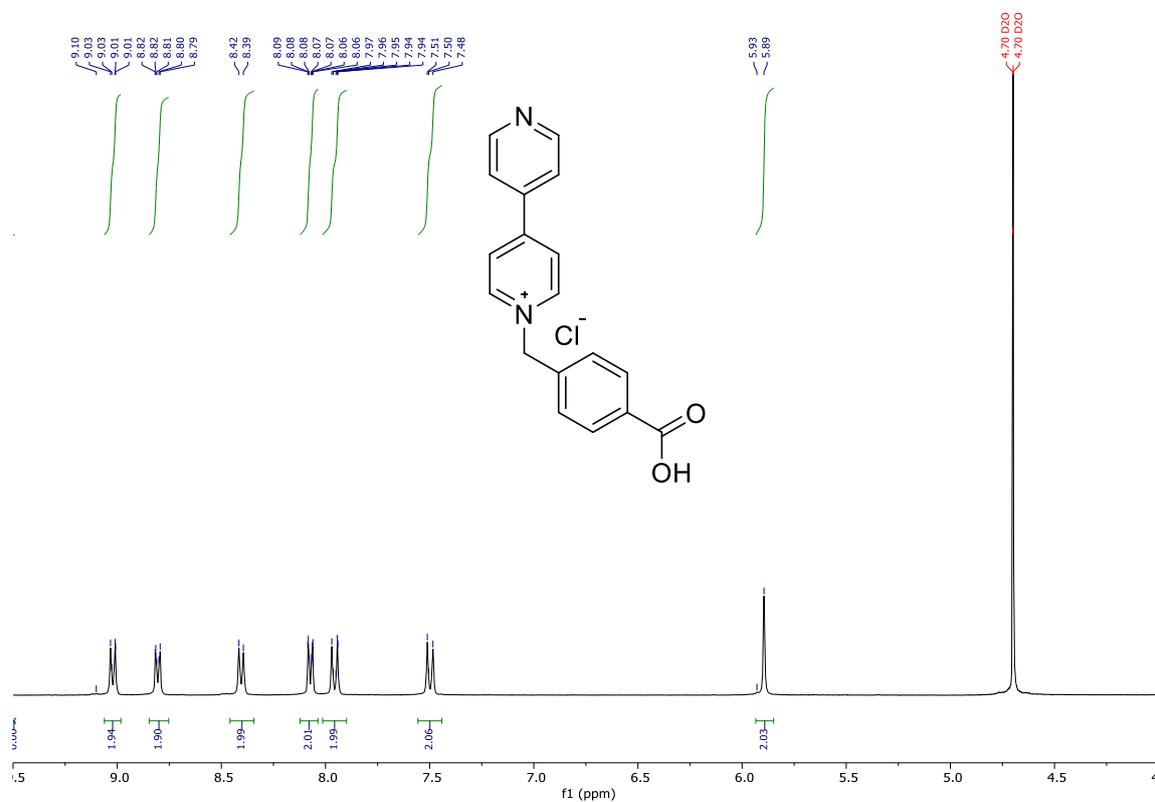
### Regarding the competences acquired in the development of this project:

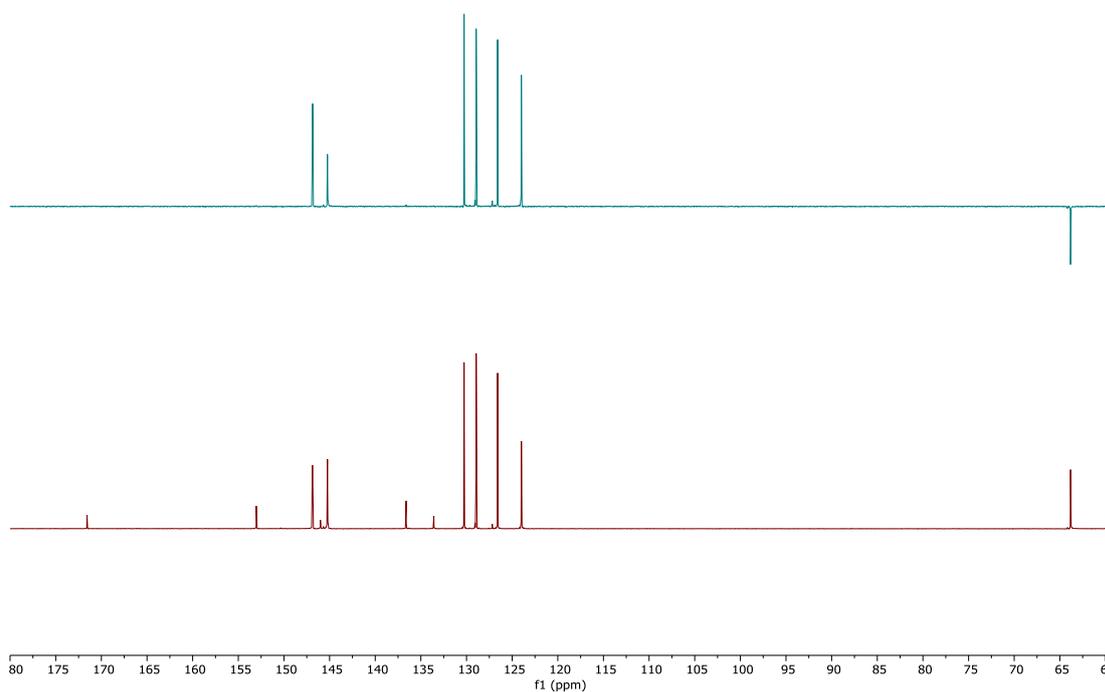
1. Management of the MestreNova structural elucidation program.
2. Bibliographic search capacity.
3. Interpretation of proton, carbon and two-dimensional NMR spectra.
4. Learning new knowledge of supramolecular chemistry and new synthetic techniques.



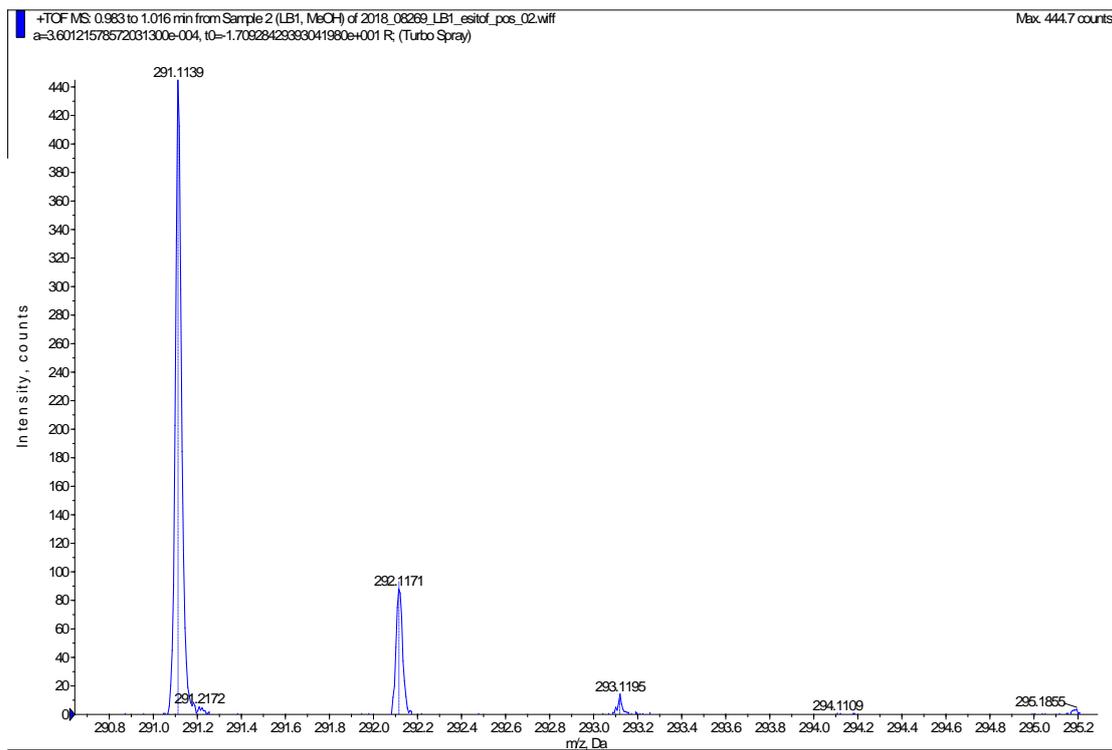
## ANEXO

## • Compuesto 3-Cl

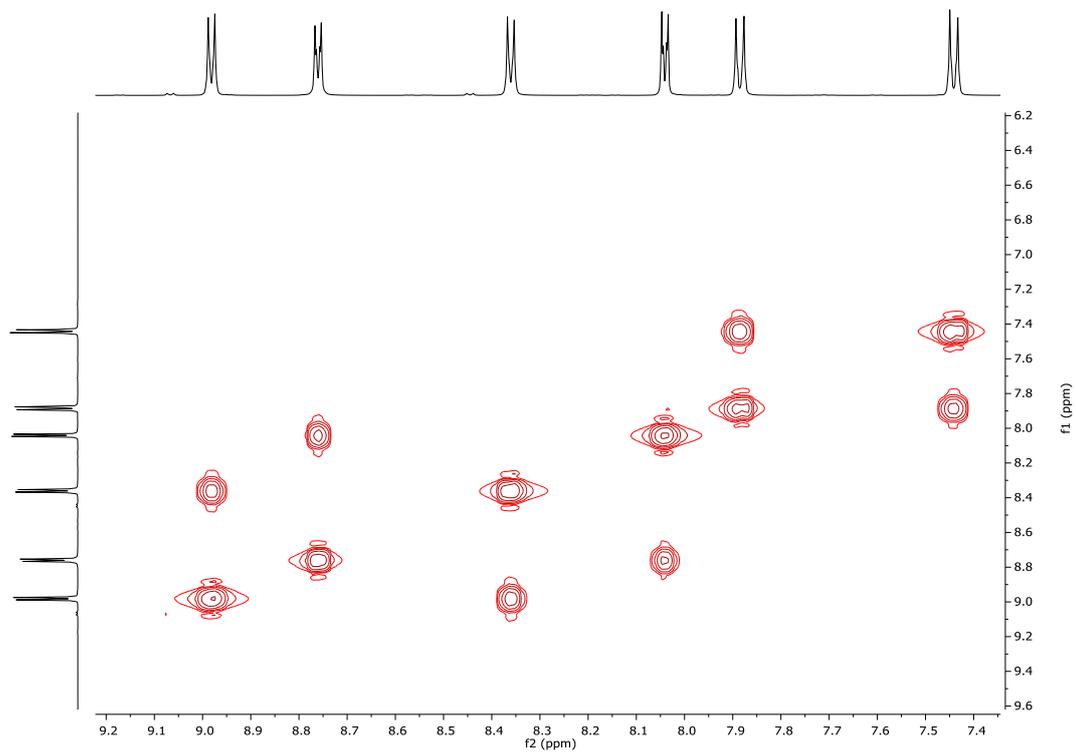
Ilustración 1: Espectro RMN- $\text{H}^1$  del compuesto 3-Cl



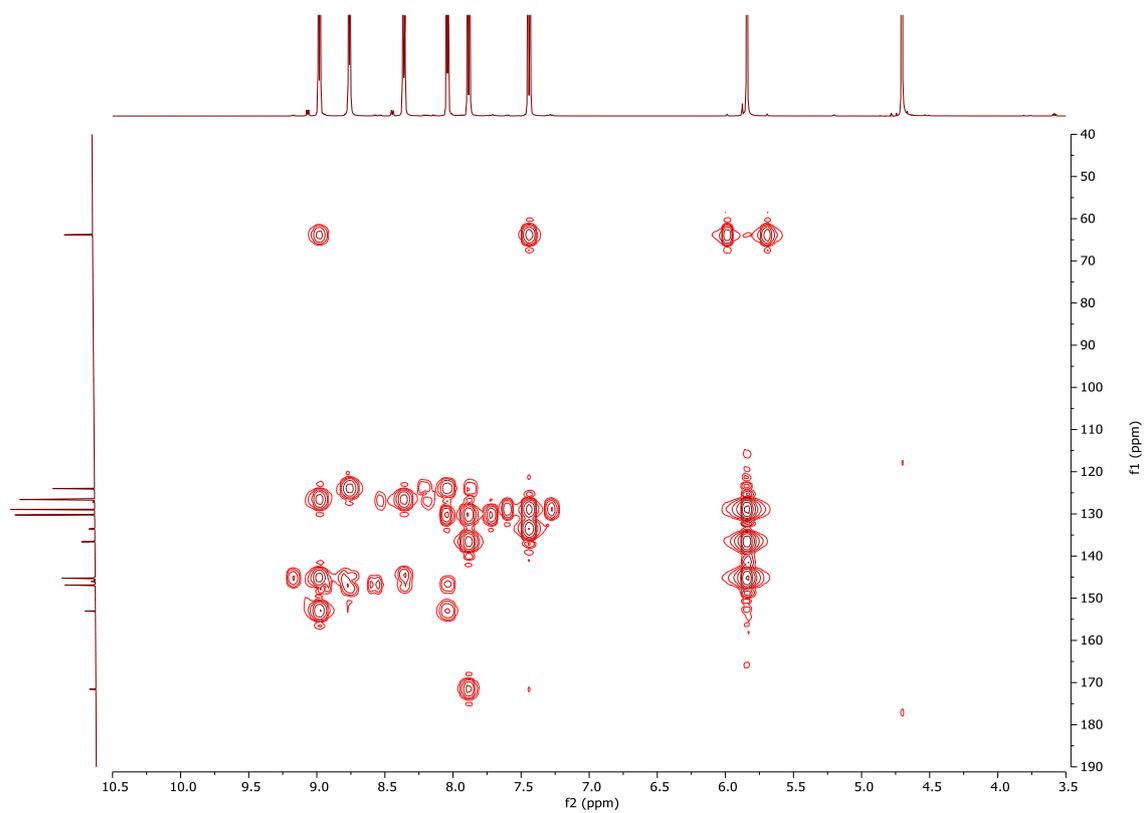
**Ilustración 2:** Espectro de RMN-C<sup>13</sup> (abajo) y DEPT (arriba) del compuesto **3-CI**.



**Ilustración 3:** Espectro de HR-ESI-MS del compuesto **3-CI**



**Ilustración 4:** Experimento COSY realizado para el compuesto 3-Cl.



**Ilustración 5:** Experimento HMBC realizado para el compuesto 3-Cl.

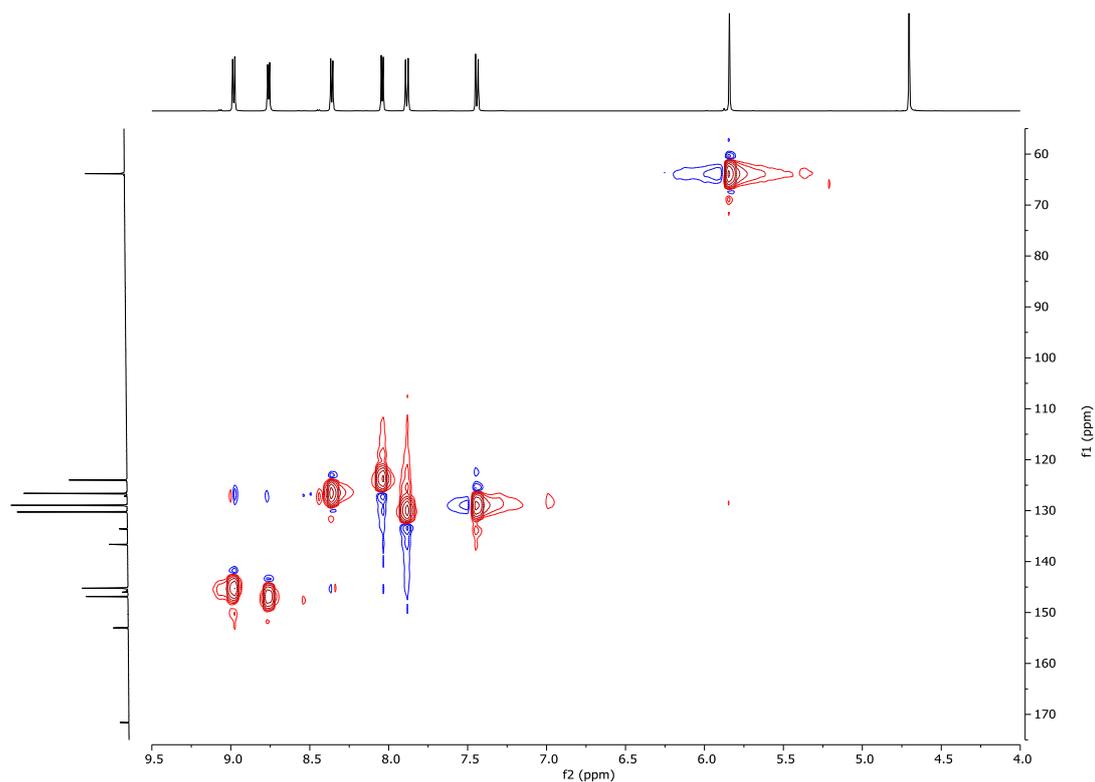


Ilustración 6: Experimento HSQC realizado para el compuesto 3-Cl.

- Compuesto 3-2Br

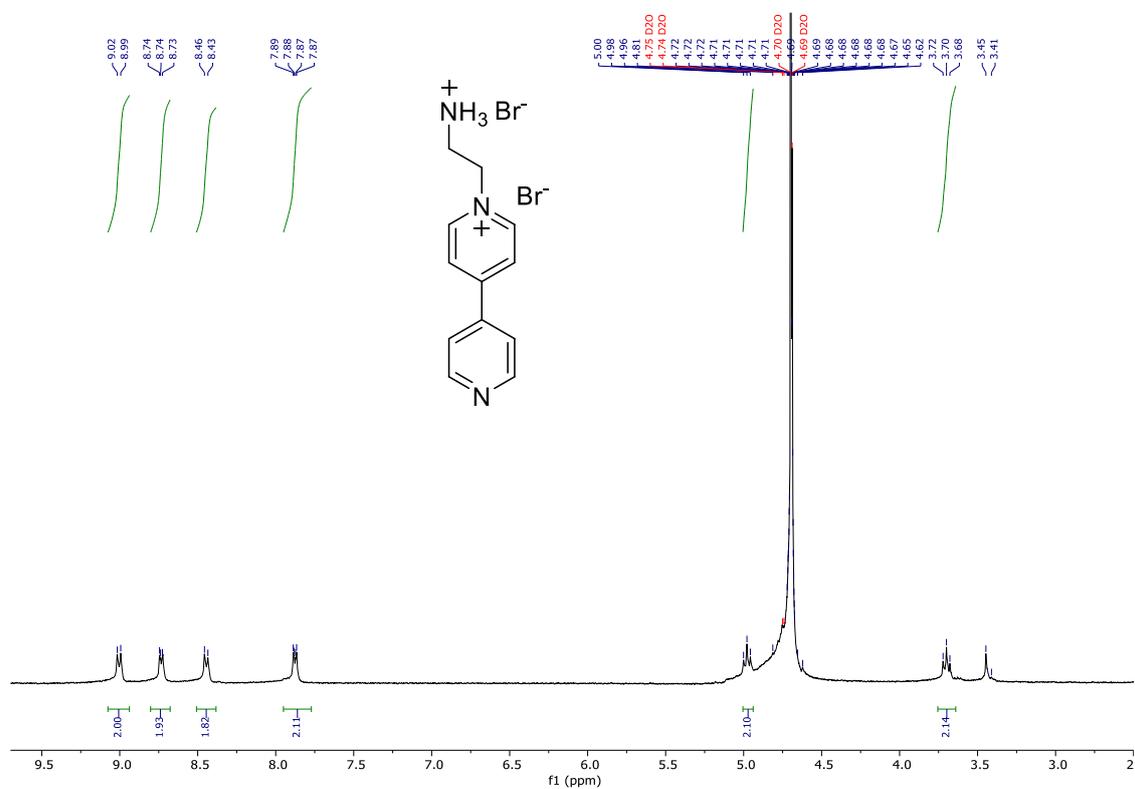
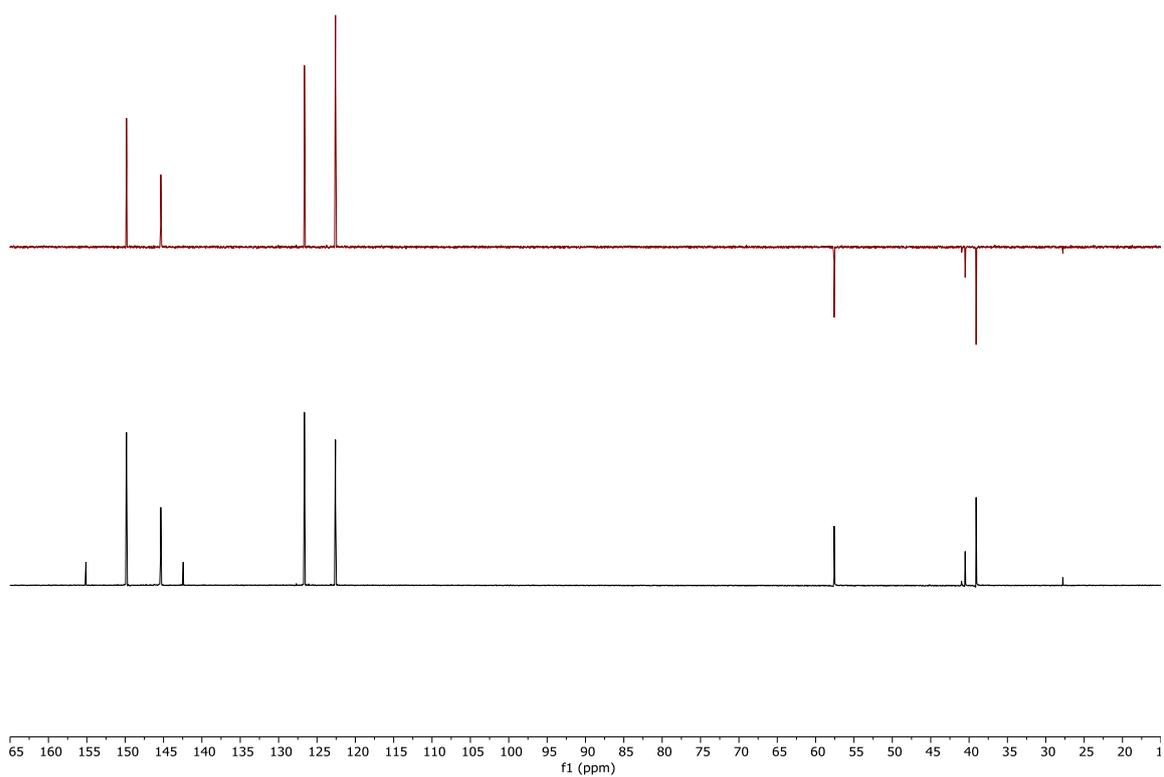
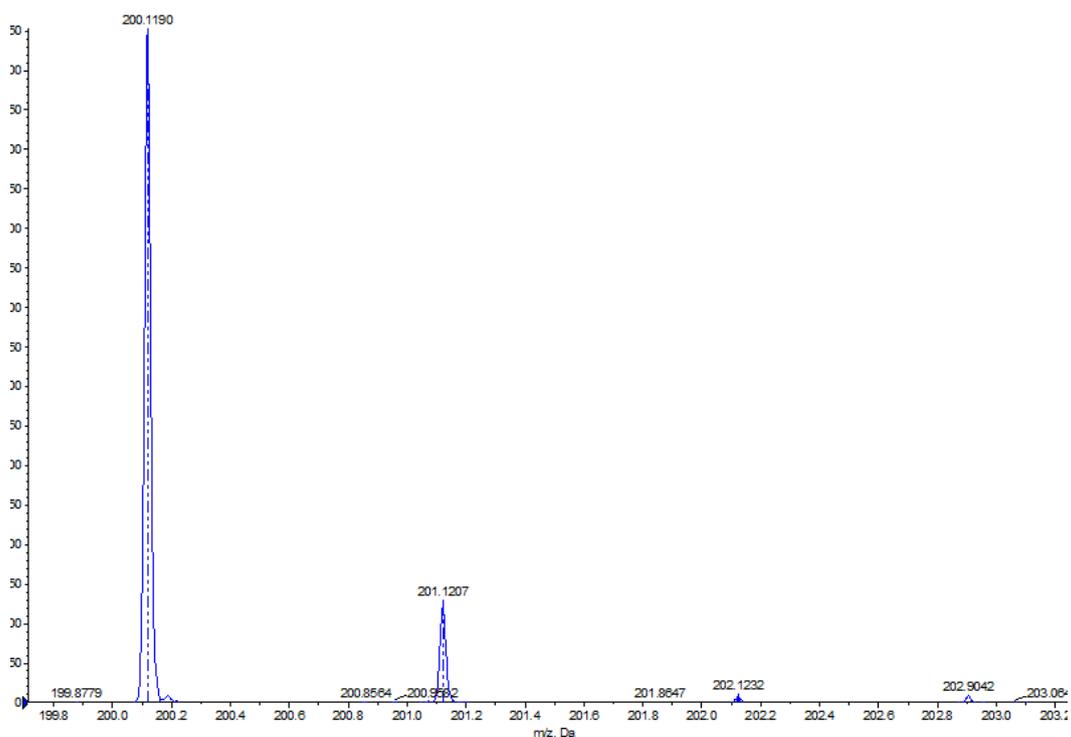


Ilustración 7: Espectro de RMN- $H^1$  del compuesto 4-Br



**Ilustración 8:** Espectro de RMN- $C^{13}$  (abajo) y DEPT (arriba) del compuesto **4-Br**.

MS: 1.066 to 1.116 min from Sample 3 (LB3, MeOH) of 2018\_08270\_LB3\_esitol\_pos\_02.wiff Max: 2614.3  
 80121514541303100e-004, t0=-1.70417947413663630e+001 R, (Turbo Spray)



**Ilustración 9:** Espectro de HR-ESI-MS del compuesto **4-Br**

- Compuesto 7-Cl

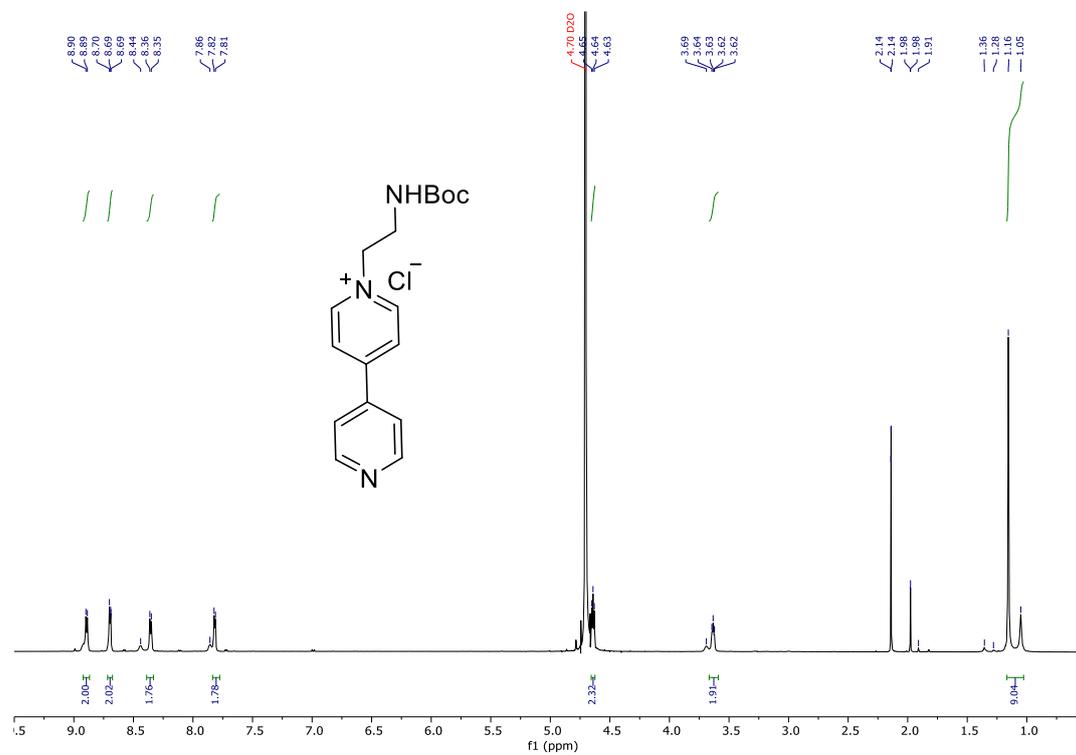


Ilustración 10: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto 7-Cl

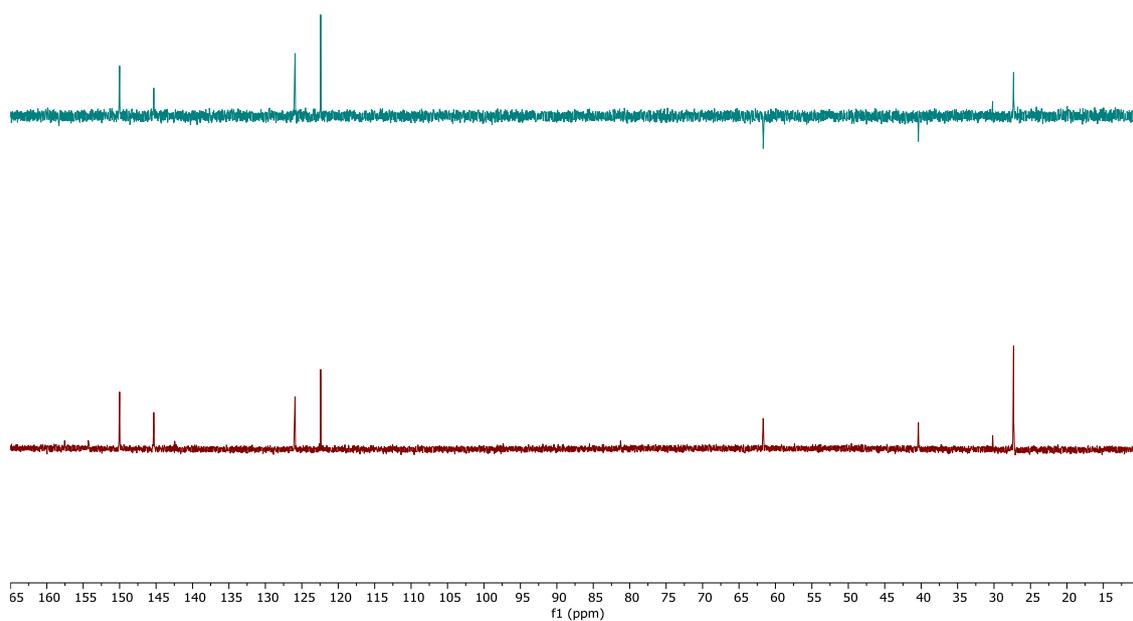
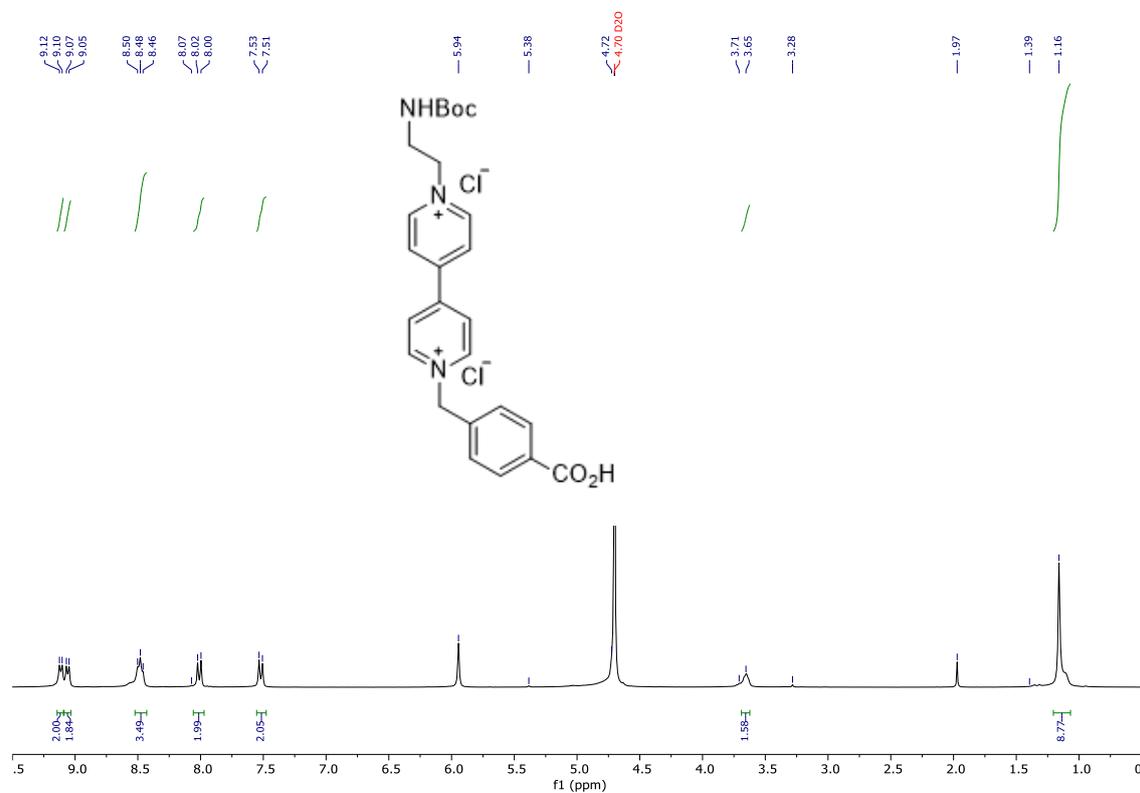
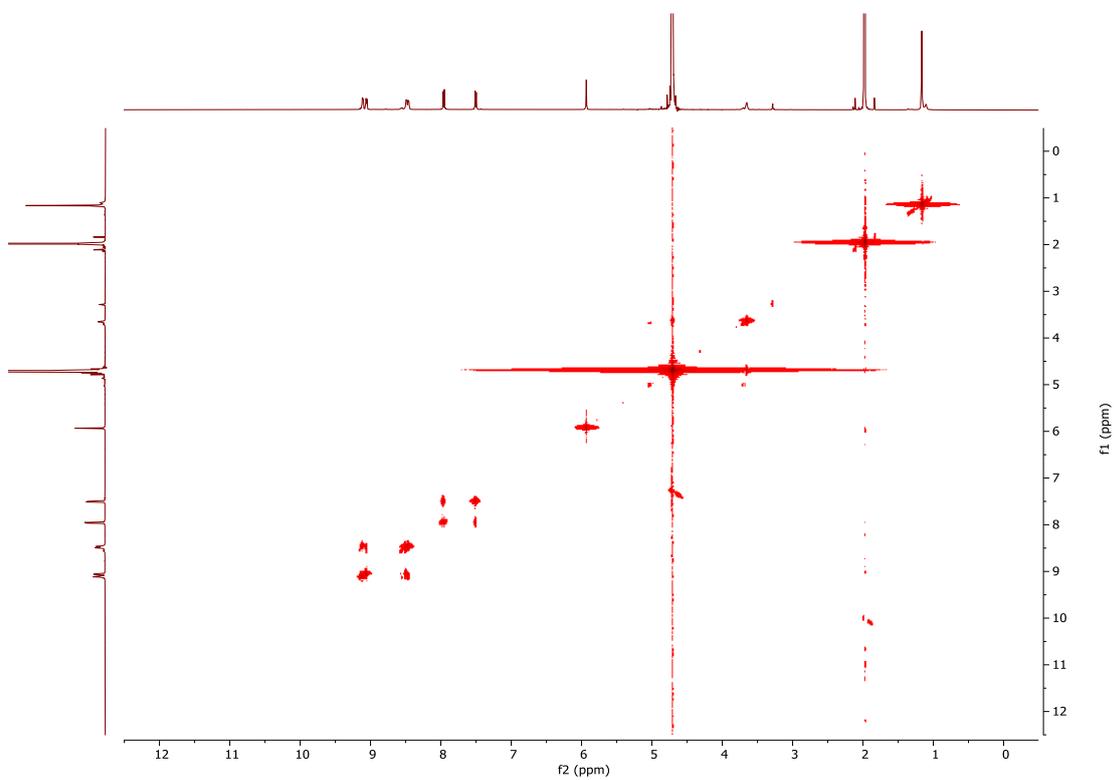


Ilustración 11: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (abajo) y DEPT (arriba) del compuesto 7-Cl.

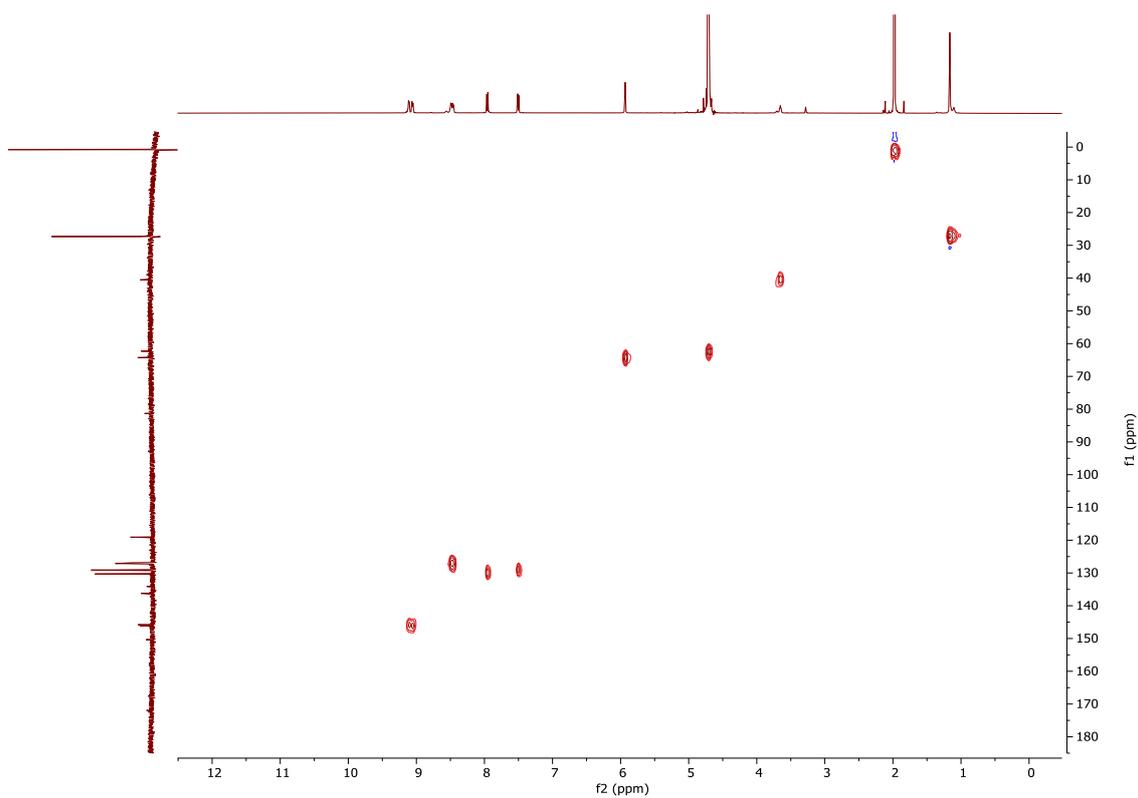
- Compuesto **1b-2Cl**



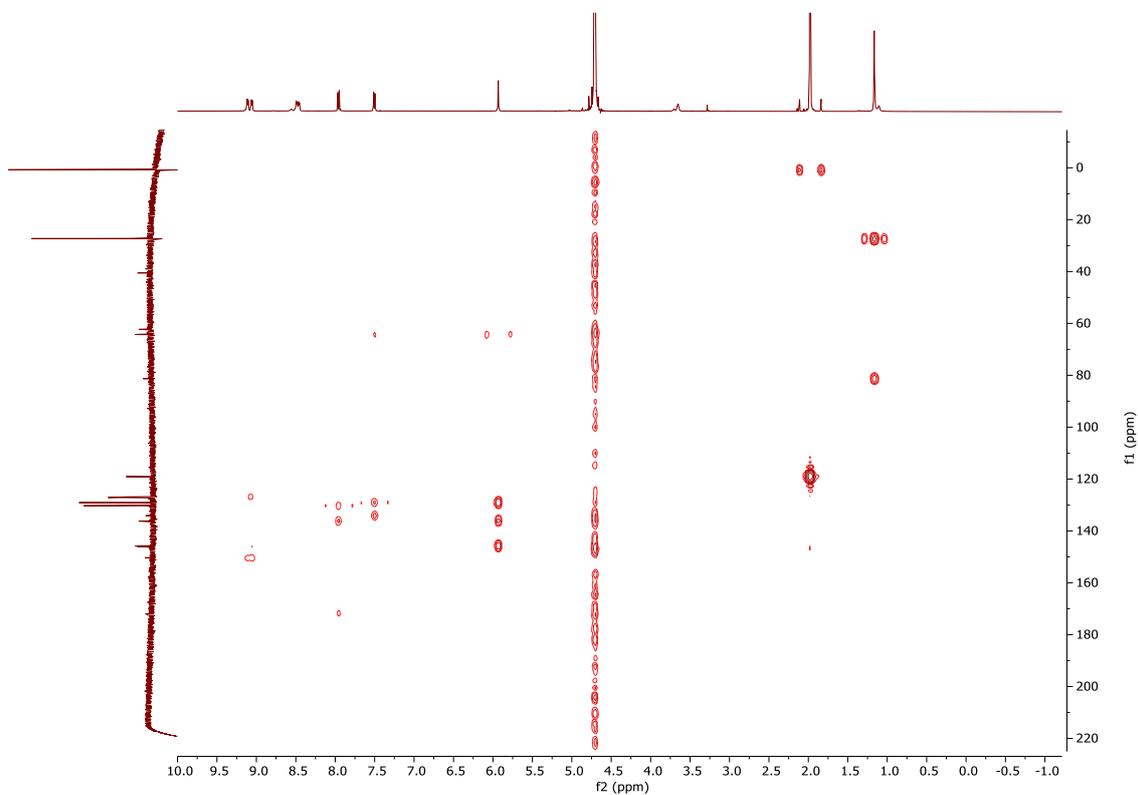
*Ilustración 12: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 1b-2Cl*



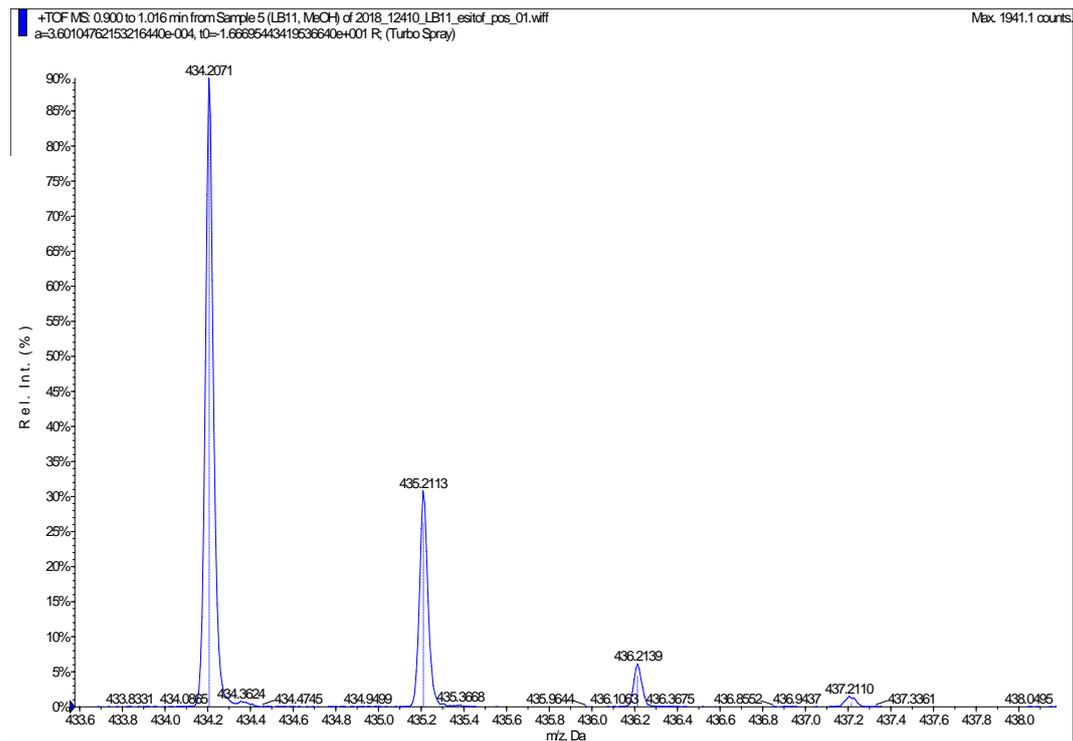
*Ilustración 13: Experimento COSY realizado para el compuesto 1b-2Cl.*



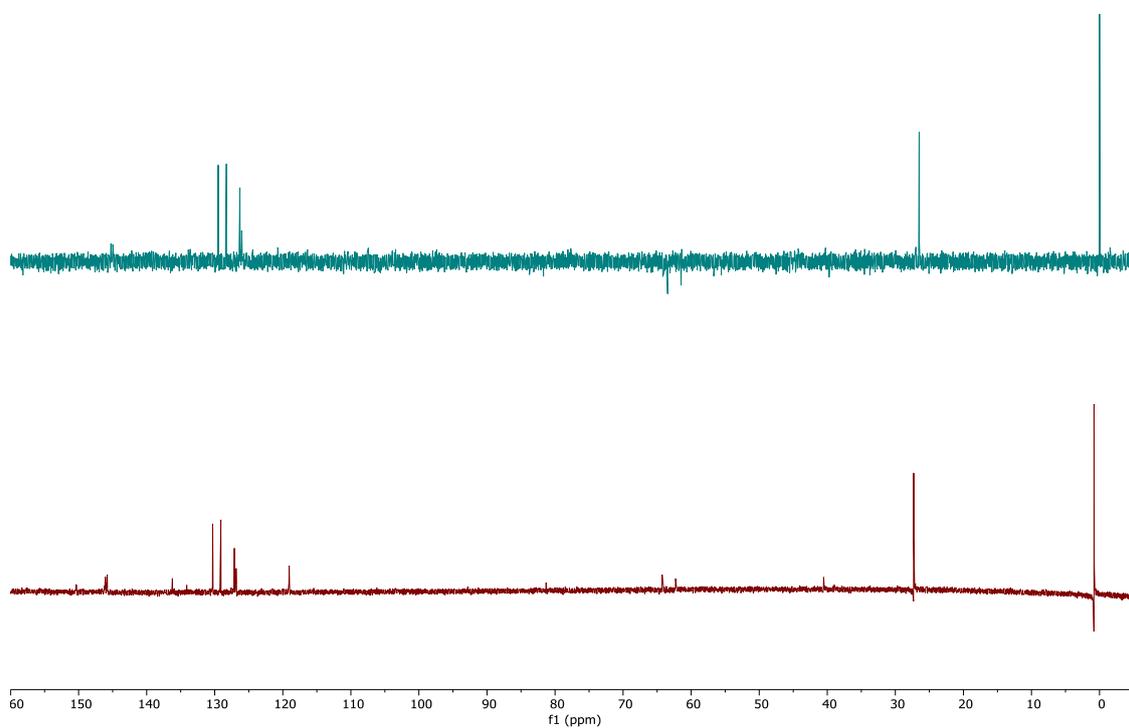
*Ilustración 14: Experimento HMBC realizado para el compuesto 1b·2Cl.*



*Ilustración 15: Experimento HSQC realizado para el compuesto 1b·2Cl.*



**Ilustración 16:** Espectro de HR-ESI-MS del compuesto **1b-2Cl**



**Ilustración 17:** Espectro de RMN- $C^{13}$  (abajo) y DEPT (arriba) del compuesto **1b-2Cl**

- Compuesto 11-CIBr

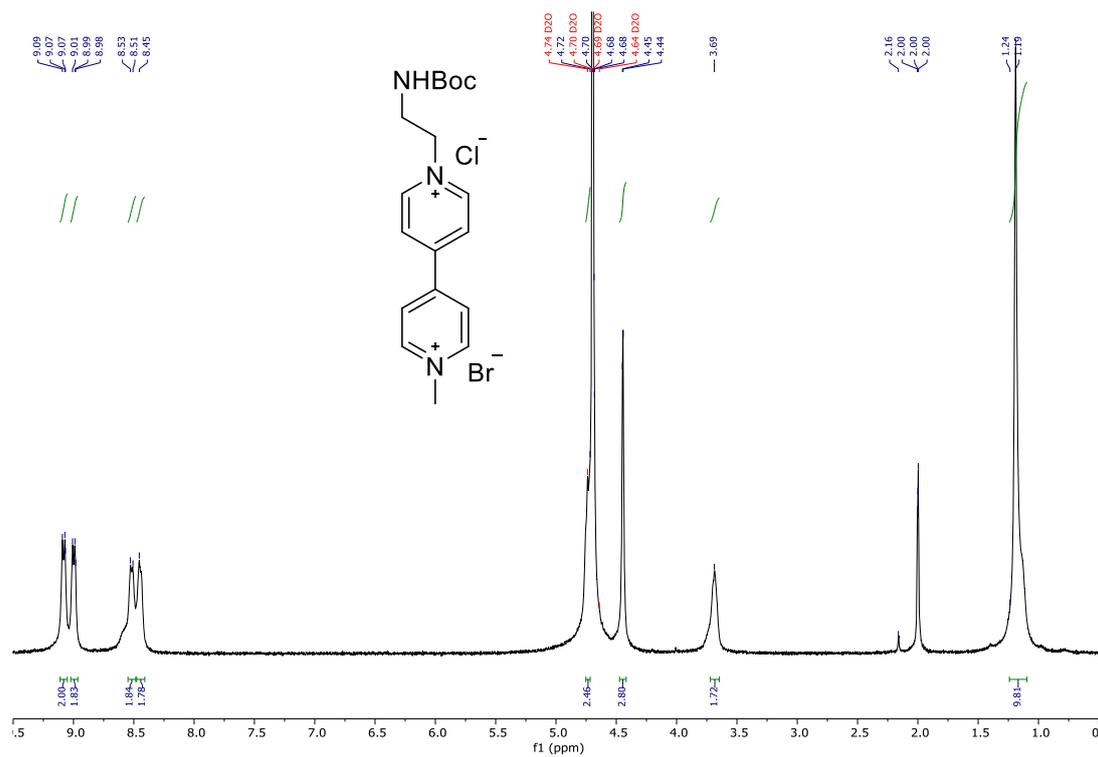


Ilustración 18: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto 11-CIBr

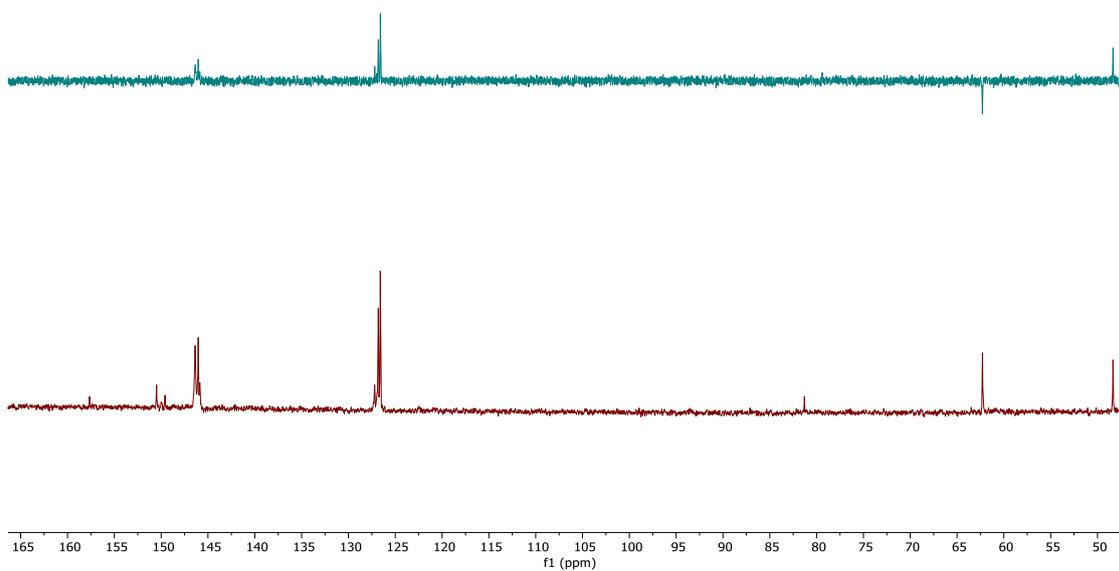
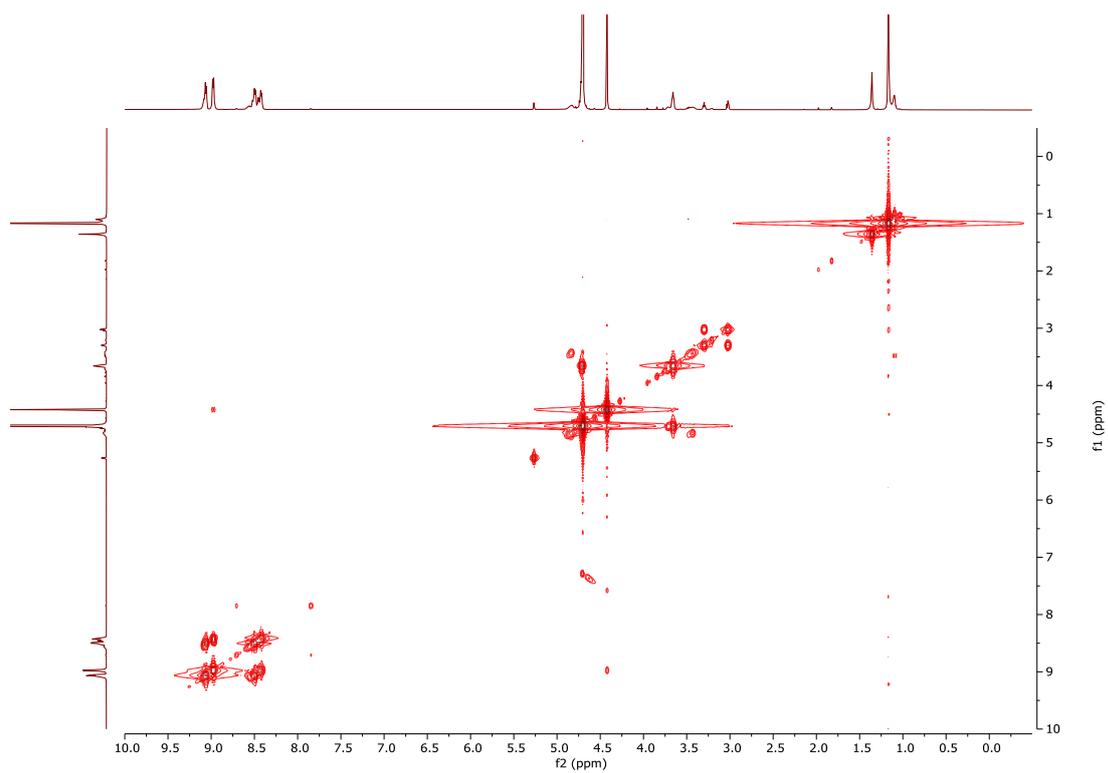
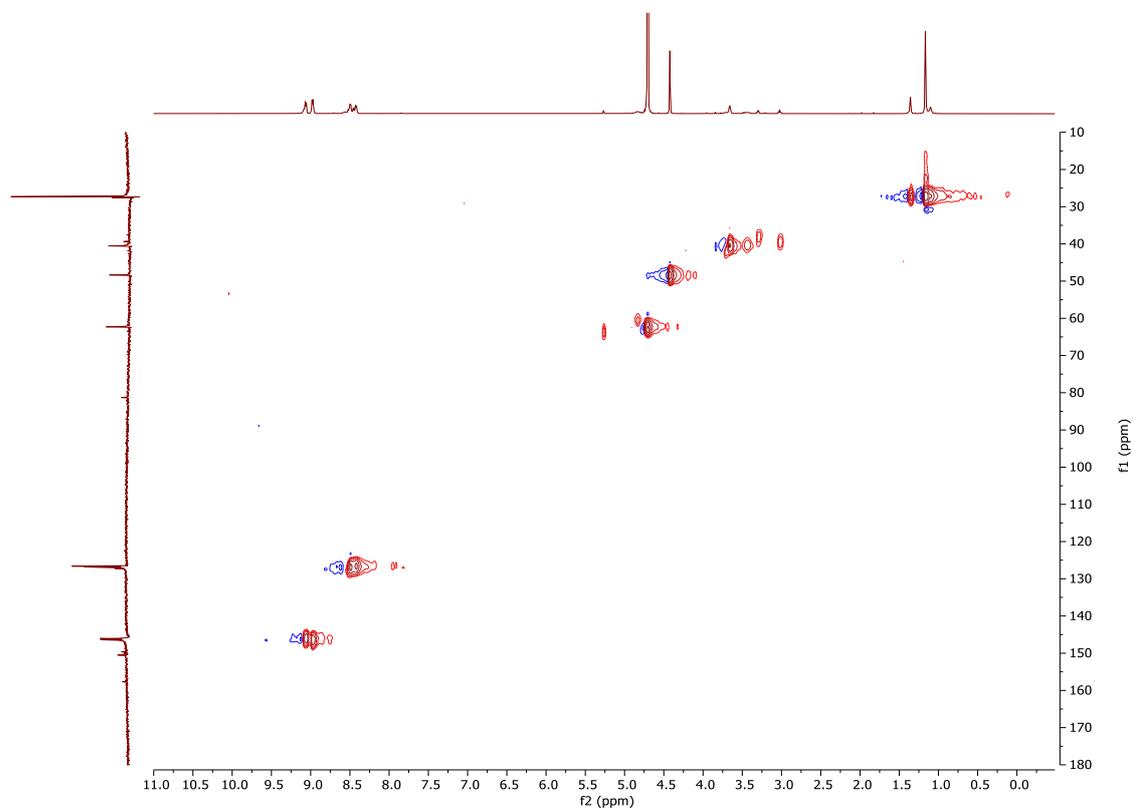


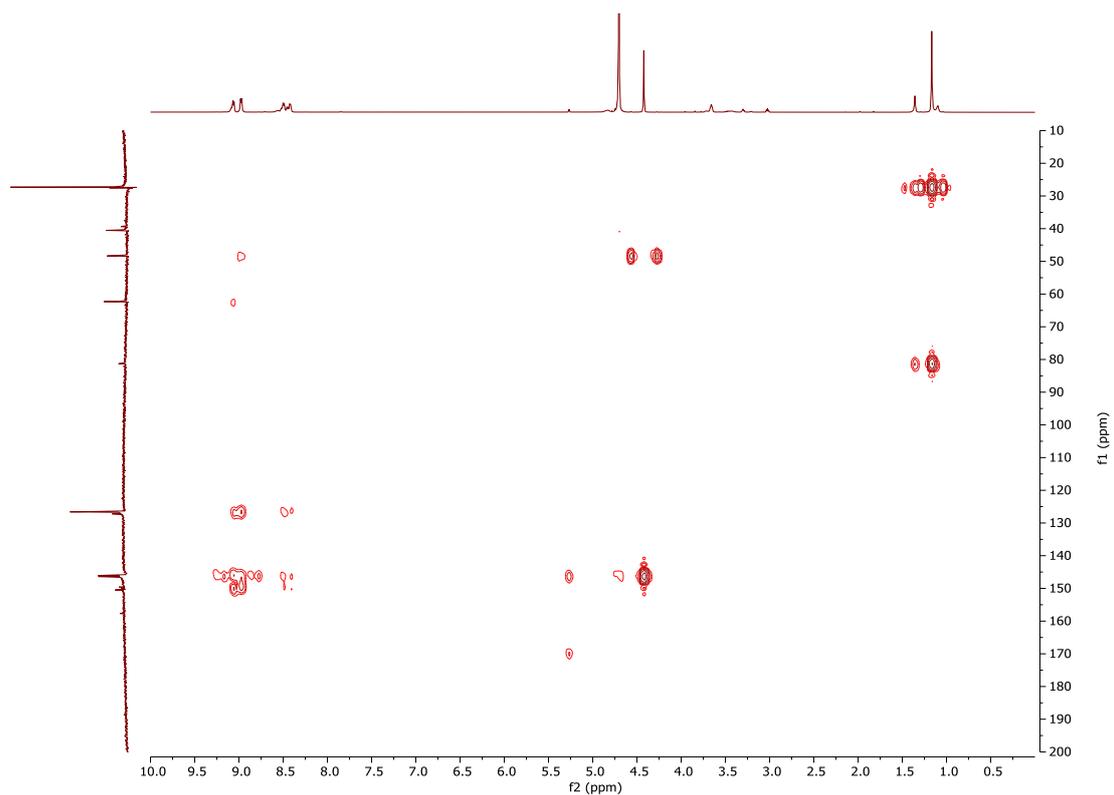
Ilustración 19: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (abajo) y DEPT (arriba) del compuesto 11-CIBr.



*Ilustración 20: Experimento COSY realizado para el compuesto 11-CIBr.*

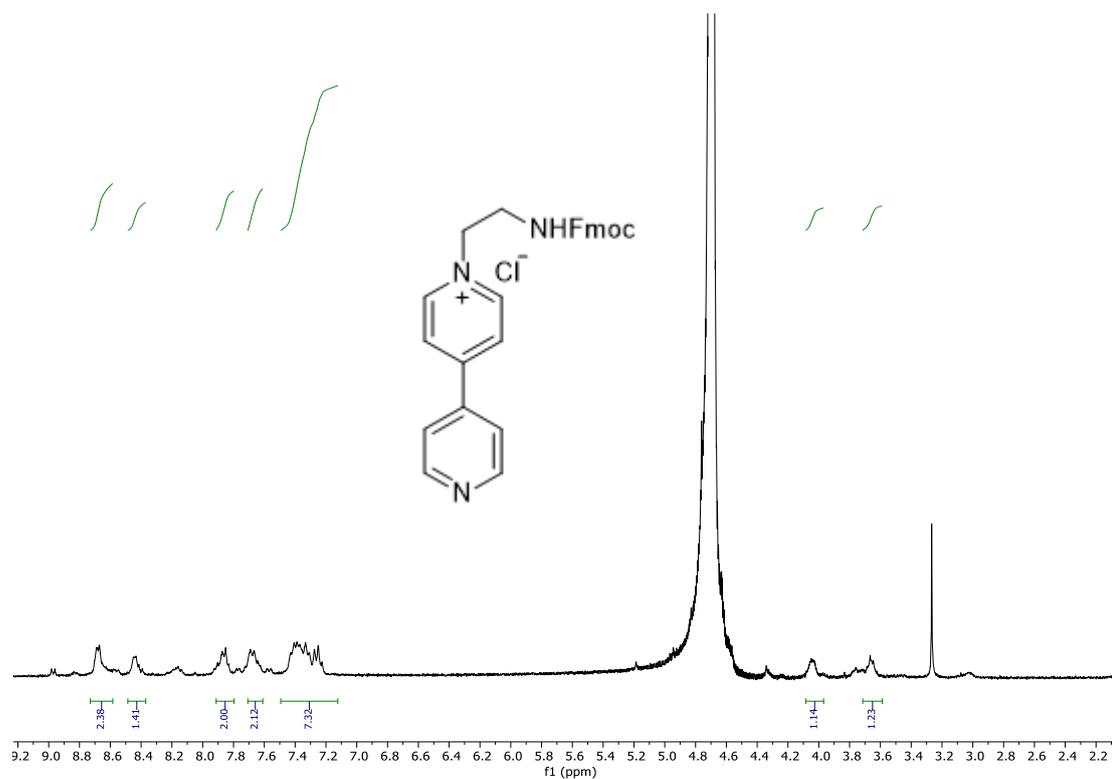


*Ilustración 21: Experimento HMBC realizado para el compuesto 11-CIBr.*



**Ilustración 22:** Experimento HSQC realizado para el compuesto **11·ClBr**.

- Compuesto **10·Cl**



**Ilustración 23:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **10·Cl**.

