



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN
QUÍMICA Y QUÍMICA INDUSTRIAL**

Ángel Fernández Blanco

DIRECTORES:

Carlos Peinador Veira

Marcos D. García Romero

Autoensamblaje de nuevos ciclofanos catiónicos

Self-assembly of new cationic cyclophanes

CENTRO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS AVANZADAS (CICA)

Período de evaluación: Octubre 2017 – Junio 2018

ABREVIATURAS SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

ADN	Ácido desoxirribonucleico	J	Constante de acoplamiento
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo	Kbar	Kilobares
CCF	Cromatografía en capa fina	mg	miligramo
CDC	Constitutional Dynamic Chemistry	MIMs	Mechanically Interlock Molecules
COFs	Covalent Organic Frameworks	min	minutos
COSY	Correlation Spectroscopy	mL	mililitro
°C	Grado Celsius	mM	milimolar
DCvC	Dynamic Covalent Chemistry	mmol	milimol
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer	ms	milisegundo
DI1	Diimina 1	MHz	Megahercio
DMF	N, N-Dimetilformamida	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
d	doblete	s	singlete
d_a	doblete ancho	s_a	singlete ancho
ESI-MS	ElectroSpray Ionization – Mass Spectrometry	S_N2	Sustitución Nucleófila Bimolecular
ET	Estado de transición	t	triplete
g	gramos	δ	Desplazamiento químico
h.	horas	Δδ	Variación del desplazamiento químico
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	ΔG	Energía libre de Gibbs
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation	τ	Tiempo de vida
		μL	microlitro

RESUMEN

La búsqueda de nuevos macrociclos que sean capaces de actuar como receptores de entidades moleculares ha sido de gran interés en el campo de la química supramolecular. En el presente trabajo se expone la síntesis de dos nuevos ciclofanos mediante el uso de la química covalente dinámica que son capaces de incorporar en sus cavidades sustratos aromáticos π -excedentes mediante interacciones de tipo no covalente. La particularidad de esta síntesis recae en la capacidad de los elementos constituyentes para alcanzar el complejo de inclusión mediante un control termodinámico. Este control se consigue a través de la formación de enlaces covalentes dinámicos del tipo imina. Por último, se estudian procesos de intercambio de contraion para liberar a los ciclofanos del sustrato y que puedan ser utilizados como receptores de otras moléculas o agregados.

ABSTRACT

Synthesis of new macrocycles capable of acting as hosts for different molecular entities have been of great interest in the field of supramolecular chemistry. The synthesis of two new cyclophanes through dynamic covalent chemistry that are able to incorporate π -excedent aromatic substrates into their cavities with non-covalent interactions is exposed in the present work. The particularity of this kind of chemistry lies in the ability of the building blocks to reach the inclusion complex under thermodynamic control. This thermodynamic control is achieved through the formation of dynamic covalent bonds of imine type. Finally, counterion exchange processes are studied to free cyclophanes from the substrate so they can be use as hosts for other molecules or aggregates.

Índice

1) INTRODUCCION	1
1.1) Química supramolecular	1
1.2) Sistemas <i>Host-Guest</i>	2
1.3) Ciclofanos catiónicos: <i>Blue Box</i>	3
1.4) Química covalente dinámica (DCvC)	5
1.5) Química dinámica de iminas	8
1.6) Aplicaciones de los receptores moleculares	10
2) OBJETIVOS	12
3) DISCUSIÓN DE RESULTADOS	14
3.1) Síntesis de los dialdehídos DAL1 y DAL2 :	14
3.2) Discusión y síntesis de DI1 frente a la DA1	16
3.3) Síntesis del macrociclo M1 ·4Br.....	19
3.3) Síntesis del macrociclo M2 ·4Br.....	26
3.4) Obtención del ciclofano libre M1 ·4Br	30
4) PARTE EXPERIMENTAL.....	34
4.1) Instrumentos y condiciones de trabajo en el laboratorio	34
4.2) Síntesis del dialdehído DAL1	34
4.3) Síntesis del dialdehído DAL2	35
4.4) Síntesis del diimino DI1	36
4.5) Síntesis de los complejos de inclusión 1-6CM1 ·4Br y 1-6CM2 ·4Br	37
4.6) Obtención de los macrociclos M1 ·4NO ₃	40

1) INTRODUCCION

1.1) Química supramolecular

La química supramolecular es la rama de la química que se encarga del estudio de sistemas constituidos por dos o más unidades moleculares que se mantienen unidas mediante interacciones no covalentes. Este tipo de interacciones pueden ser de diversos tipos, entre ellas se encuentran fuerzas de Van der Waals, enlaces de hidrógeno, interacciones π - π , $\text{CH}\cdots\pi$, interacciones electrostáticas e hidrofóbicas.¹ Debido a la baja energía de estas interacciones se establece un equilibrio entre los elementos constituyentes y la estructura supramolecular.

El origen de este campo puede remontarse a 1894 cuando el galardonado premio Nobel, H. Emil Fischer, introduce el concepto “*lock and key*” en el estudio de las interacciones enzima-sustrato. Posteriormente, ese concepto será la base del reconocimiento molecular y la química *host-guest*. Durante la década de 1980, el descubrimiento de los éteres corona (*Figura 2*), primeras moléculas con capacidad de reconocimiento molecular, por Charles J. Pedersen y el desarrollo de nuevos receptores selectivos de iones por Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn y Fritz Vögtle impulsó el desarrollo de la química supramolecular y la aparición de los primeros sistemas *host-guest* y MIMs (*Mechanically Interlock Molecules*).^[2,3] Desde 1990 hasta la actualidad este campo se ha vuelto cada vez más complejo con el desarrollo de máquinas moleculares (*Figura 1*), estructuras autoensambladas y MIMs (*Figura 2*) por parte de investigadores como J. Fraser Stoddart.⁴

¹ Biedermann, F.; Schneider, H.; *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 5216-5300.

² Ariga, K.; Kunitake, T.; *Supramolecular Chemistry – Fundamentals and Application*, s.l.: Springer, **2006**.

³ Steed, J.W.; Atwood, J.L.; *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2009**.

⁴ Bruns C.J.; Stoddart, J.F.; *The nature of the mechanical bond*, Wiley, New Jersey, **2017**.

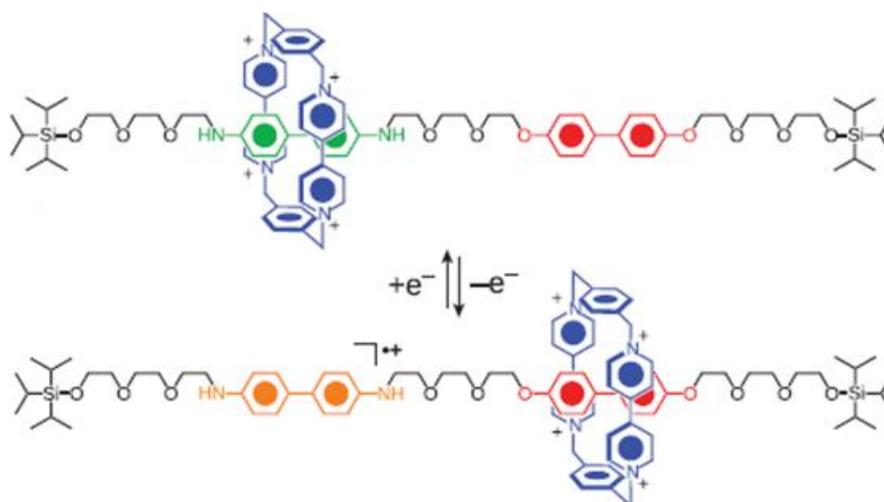


Figura 1. Primer dispositivo molecular impulsado por un estímulo redox⁴

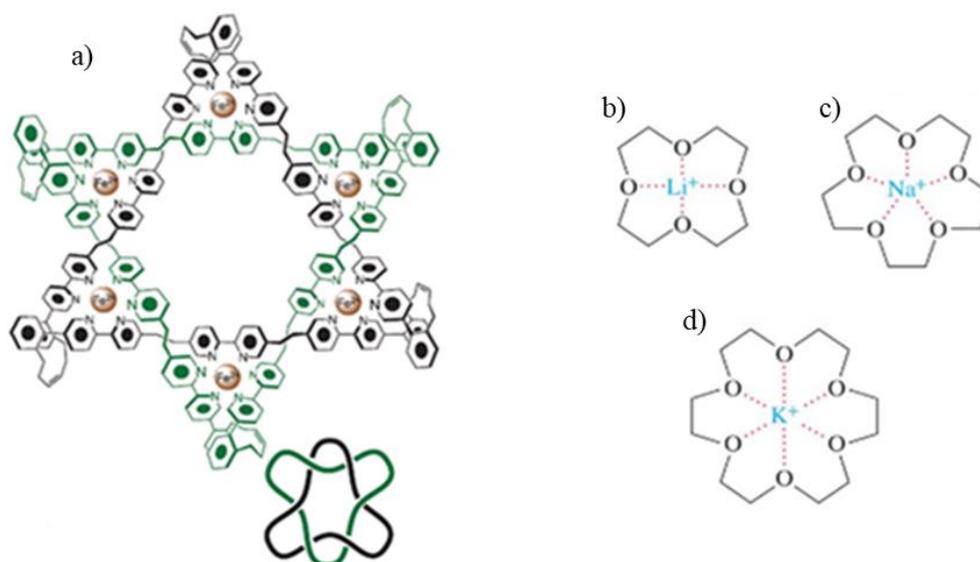
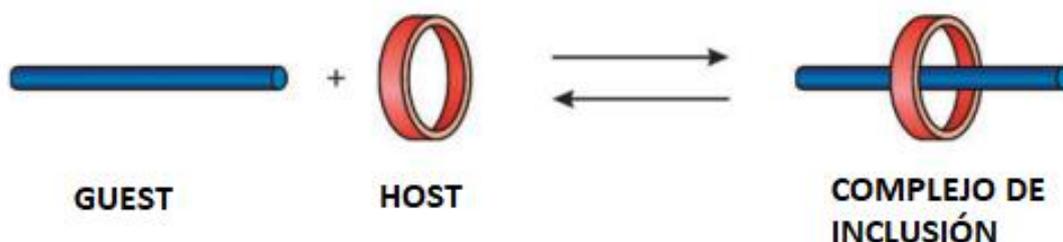


Figura 2. a) [2]Catenano triplemente enlazado⁴ y ejemplos de receptores de iones b) 12-corona-4 Li⁺ c) 15-corona-5 Na⁺ d) 18-corona-6 K⁺.

1.2) Sistemas *Host-Guest*

Hay una gran variedad de agregados moleculares que se pueden englobar dentro de la química supramolecular: membranas celulares, micelas, vesículas, hélices de ADN, catenanos, pseudorotaxanos, etc. De todas ellas, este trabajo se ha centrado en el estudio de sistemas *host-guest*. Este tipo de sistemas pueden considerarse el ejemplo más simple de supramolecula, ya que están constituidos por dos elementos, un receptor (*host*) y un sustrato adecuado (*guest*). Por lo general, el receptor es un macrociclo, enzima o agregado molecular que presenta una cavidad en cuyo interior se incorpora el sustrato que puede ser desde un catión, un anión o una molécula más compleja como una hormona o un neurotransmisor.³

Se establece entonces un equilibrio de formación de un complejo de inclusión (*Esquema 1*) en el que la asociación receptor-sustrato va a depender principalmente de factores estéricos y electrónicos, es decir, si el sustrato presenta el tamaño adecuado a la cavidad y es capaz de establecer suficientes interacciones no covalentes la formación del complejo se verá muy favorecida.



Esquema 1. Asociación receptor-sustrato para la formación de un complejo de inclusión⁵

1.3) Ciclofanos catiónicos: *Blue Box*

Un claro ejemplo de receptor macrocíclico es la llamada *Blue Box* (*Figura 3*), desarrollada por Fraser Stoddart et. *al* en 1988.⁶ Se trata de un receptor molecular tetracatiónico de forma rectangular constituido por dos unidades de 4,4'-bipiridinio, lado largo, conectadas por dos grupos para-fenileno que constituyen los lados cortos.

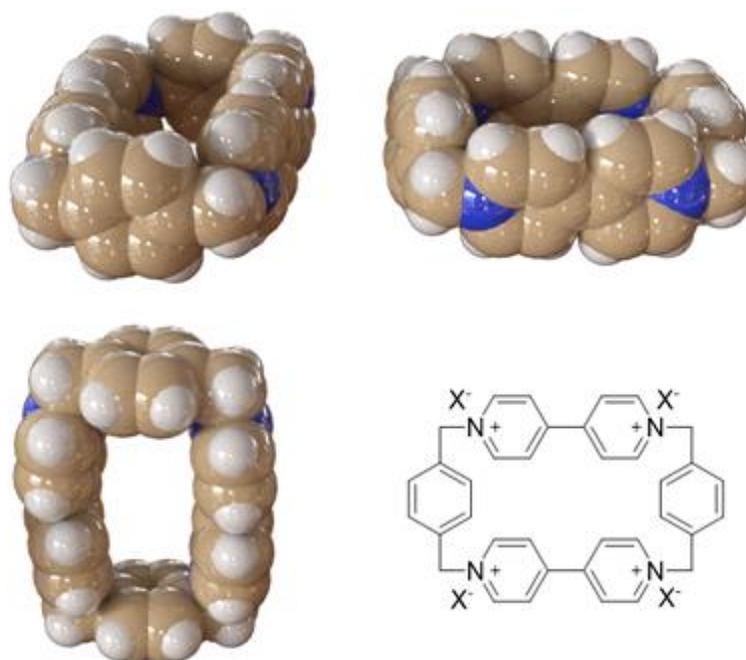


Figura 3. Representación 2D y 3D de diferentes orientaciones de la BlueBox.

⁵ Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M.; *Chem. Soc. Rev.*; **2009**, 38, 1542-1550.

⁶ Odell, B.; V. Reddington, M.; Slawin, A.M.Z.; Spencer, N., Stoddart, J. F.; Williams, D.J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1547-1550.

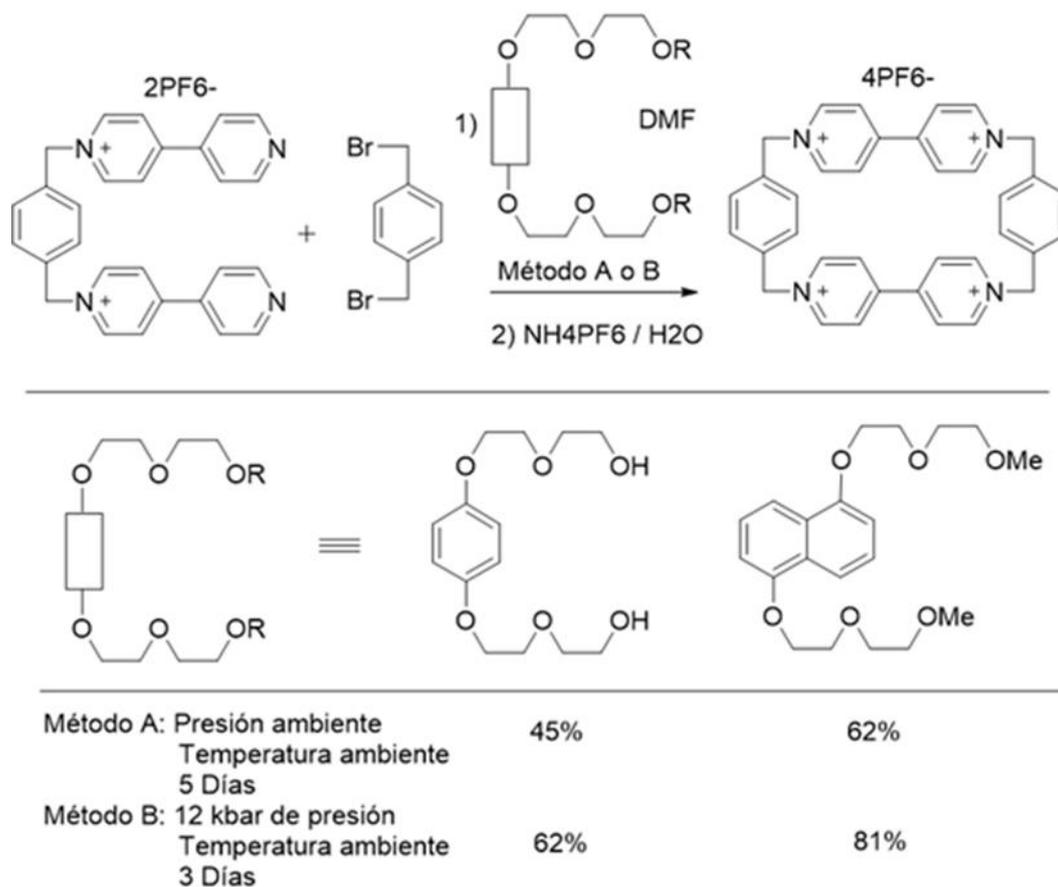
Este tipo de macrociclos presenta dos características principales que los hacen tremendamente interesantes en el campo de la química supramolecular, por un lado, el carácter aromático de los anillos que constituyen las paredes da lugar a la formación de una cavidad altamente hidrofóbica y, por otro, los enlaces covalentes que se establecen a través de los nitrógenos le otorgan las cuatro cargas positivas y retiran carga de los anillos aromáticos haciéndolos π -deficientes. Estas características hacen de la *Blue Box* un buen receptor de sustratos aromáticos π -excedentes al complejarse a través de interacciones de tipo no covalente como (i) apilamiento- π en las que el anillo aromático rico en electrones del sustrato cede densidad de carga a los anillos π -deficientes del lado largo del macrociclo (ii) interacciones $[\text{CH}\cdots\pi]$ entre un átomo de hidrógeno de un anillo aromático del sustrato y la nube π del anillo fenilénico del lado corto, (iv) interacciones electrostáticas ion-cuadrupolo (v) interacciones Van der Waals y en ciertos casos (vi) $[\text{CH}\cdots\text{O}]$ enlaces de hidrógeno entre los hidrógenos en α a los nitrógenos de la biperidina y el átomo de oxígeno de algún grupo éster o éter de los sustratos. Además, la cavidad hidrofóbica favorece la formación del complejo de inclusión en medios polares ya que el sustrato, al ser aromático, se encuentra más estabilizado dentro de la cavidad que en el seno de la disolución donde está peor solvatado. De esta forma, desde su síntesis, se ha usado como receptor de derivados de hidroquinona y resorcinol, compuestos basados en dioxinaftaleno, tetratíafulvalenos, indoles, neurotransmisores, aminoácidos aromáticos y fenilglicopiranosidos tanto en medio acuoso como orgánico.⁷

A pesar de su versatilidad, la principal desventaja de la *Blue Box* es el bajo rendimiento con la que se sintetiza. Aún con la ayuda de efecto plantilla o métodos de alta presión en disolventes orgánicos (DMF o MeCN) solo se alcanzan rendimientos moderados (*Esquema 2*). El uso de plantilla supone en muchas ocasiones un problema sintético debido a que se hace necesario eliminarla a posteriori para poder utilizar el macrociclo como receptor de otros sustratos. Sin embargo, sin plantilla, el método convencional más optimizado hasta el momento solo permite llegar hasta un 20 %, en medio orgánico y con tiempos de reacción de entre 3 a 5 días.⁸ Otra cuestión que debe tenerse en cuenta es que la mayor parte de las investigaciones se han centrado en la síntesis en medio orgánico siendo más interesante su estudio en medio acuoso, disolvente

⁷ Asakawa, M; Dehaen, W.; L'abbé, G.; Menzer, S.; Nouwen, J.; Raymo, F.M.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9591-9595.

⁸ Dale, E.J.; Vermeulen, N. A.; Jurícek, M.; Barnes, J.C.; Young, R. M.; Wasielewski, M.R.; Stoddart, J. F.; *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 262-273.

universal compatible con los principios de la química verde, barato, abundante y no tóxico.



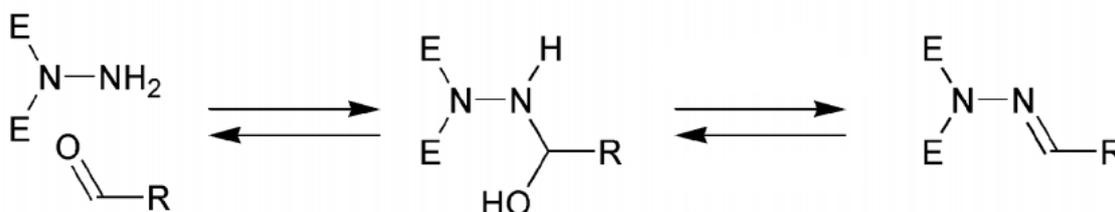
Esquema 2. Síntesis de *Blue Box*. Se representa el paso determinante de la reacción, la ciclación con ayuda de un efecto plantilla¹

Los rendimientos tan bajos en la síntesis de la *Blue Box* se deben a que la etapa determinante de la reacción, la ciclación, transcurre bajo control cinético en el que se pueden formar una gran cantidad de subproductos, oligómeros y polímeros.² Resulta de gran importancia por lo tanto desarrollar métodos que sean capaces de producir macrociclos con características análogas a la *Blue Box* y que permitan obtener altos rendimientos sin necesidad de plantilla, de forma compatible con el medio acuoso y en menores tiempos de reacción.

1.4) Química covalente dinámica (DCvC)

La química supramolecular es dinámica por naturaleza, debido a que se basa en interacciones débiles de tipo no covalente, es decir, los elementos de partida están en equilibrio con la estructura supramolecular (*Esquema 3*). Esta dinámica se da en un dominio superior al molecular, mientras que si la trasladamos al nivel molecular estamos

ante la denominada química covalente dinámica (DCvC por sus siglas en inglés). Este tipo de química se basa en la formación reversible y continua de enlaces covalentes estableciéndose un equilibrio entre los reactivos de partida y los productos. En general, los procesos de equilibrio en DCvC son más lentos que para la química supramolecular, por lo que suele ser necesario la utilización de catalizadores para ayudar al sistema a equilibrarse en una escala de tiempo razonable.



Esquema 3. Ejemplo de DCvC a través de enlaces iminas. E = grupos atrectores de electrones.

Tanto la DCvC como la química no covalente dinámica permiten el intercambio de los componentes moleculares hasta alcanzar el producto termodinámicamente más estable, algo así como una corrección de errores, por lo que ambas se engloban dentro de los denominados procesos de autoensamblaje. Se dice entonces que la DCvC transcurre bajo un control termodinámico en el que la proporción de productos finales va a depender de la estabilidad relativa de cada uno de ellos (ΔG_B frente a ΔG_C en la *Figura 4*), y no de la estabilidad relativa de los estados de transición (ΔG_B^\ddagger frente a ΔG_C^\ddagger en la *Figura 4*), como sucede en el control cinético. Por ejemplo, en la *Figura 4* si trabajamos bajo un control cinético, **A** da lugar preferentemente a **C** porque la energía de activación del proceso es menor, es decir, **C** se forma más rápido que **B**. Sin embargo, en condiciones de control termodinámico mediante DCvC, **A** está continuamente pasando de **C** a **B**, pero como **B**, es más estable que **C** la proporción de este último va a ir en aumento. De esta forma, si el equilibrio es lo suficientemente rápido y el producto deseado es el termodinámicamente más estable, los productos secundarios se reorganizarán para aumentar el rendimiento.⁹

⁹ Rowan, J. R.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 898-952.

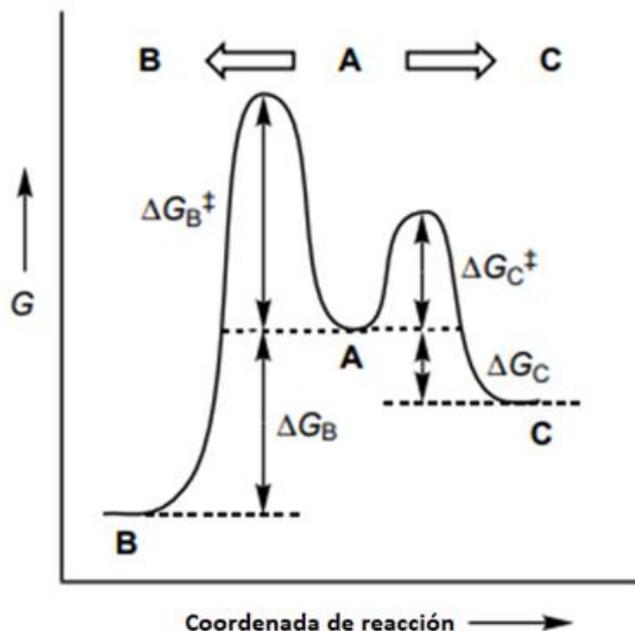
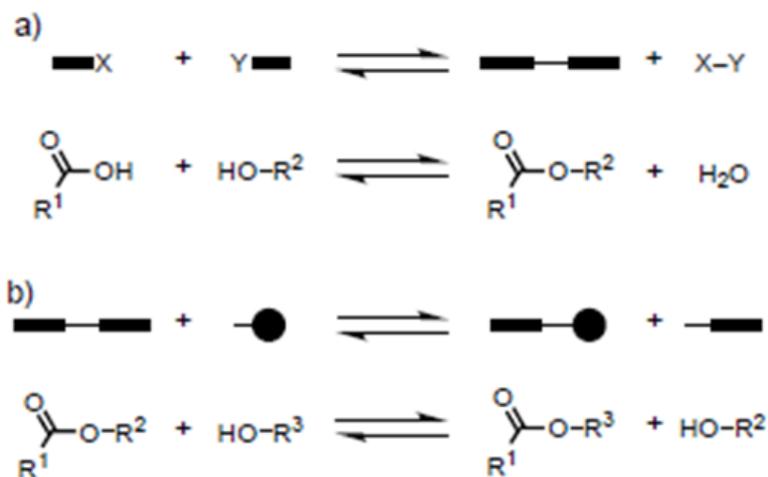


Figura 4. Perfil de energías libres de Gibbs para la transformación de A en B y C⁹

Hay que considerar una serie de factores para que una reacción se ajuste correctamente a la DCvC: (i) El tiempo de vida de los enlaces covalentes debe estar en el rango $1 \text{ ms} < \tau < 1 \text{ min}$. Los enlaces covalentes que se establecen entre los reactivos de partida deben ser lo suficientemente estables como para que se puedan aislar, y detectar las estructuras moleculares, pero que aun así permitan el establecimiento del equilibrio de disociación. (ii) Las condiciones de reacción deben ser suaves para ser compatibles con todo tipo de grupos funcionales presentes en los *building blocks*. (iii) El proceso de intercambio debe controlarse fácilmente, los métodos más usados son por control de la temperatura, pH, eliminación de catalizadores y atrapamiento cinético de las estructuras por procesos de oxidación/reducción.

Se pueden considerar dos tipos de reacciones covalentes dinámicas (*Figura 4*): (1) Reacciones en las que se forman nuevos enlaces covalentes dinámicos, y (2) reacciones de intercambio en las que uno de los componentes de un reactivo de partida se intercambia por otro componente para formar el mismo tipo de enlace. Los enlaces covalentes dinámicos que se conocen son C-C, C-N, C-O, C-S, S-S y B-O. A su vez estos se pueden clasificar en enlaces asimétricos (p.e. C=N o B-O) que requiere de combinar dos componentes diferentes y los simétricos (p.e. C=C) que permiten un autointercambio. Con todo esto, una de las novedades introducidas por la DCvC es que ha permitido llevar

las características y beneficios del autoensamblaje molecular a la síntesis de macrociclos.¹⁰

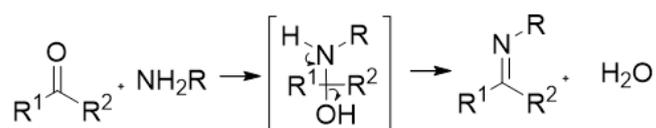


Esquema 4. Dos tipos de reacciones reversibles a) Formación/ruptura de un nuevo enlace covalente (p.e. formación de un éster) y b) reacción de intercambio directo (p.e. transesterificación)⁴

1.5) Química dinámica de iminas

La formación de un doble enlace C=N es una reacción reversible que transcurre bajo control termodinámico, se incluye por lo tanto dentro de la DCvC y permite la reorganización de los intermedios cinéticos para favorecer la formación del producto termodinámicamente más estable. Junto a las hidrazonas y las oximas, las iminas son las reacciones de química covalente dinámica más ampliamente utilizadas. Así, esta metodología ha permitido la obtención de entes de estructura compleja, como macrocíclicos 2-D, cajas moleculares 3-D o COFs entre otros.⁵

En general, se puede decir que la reacción tiene lugar por condensación entre un aldehído y una amina (*Esquema 5*), para dar lugar al producto conocido, en honor a su descubridor, como una base de Schiff de fórmula general $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{NR}^3$. Normalmente la reacción está catalizada con medio ácido para activar el carbonilo del aldehído y hacerlo más electrófilo frente al ataque de la amina.¹¹



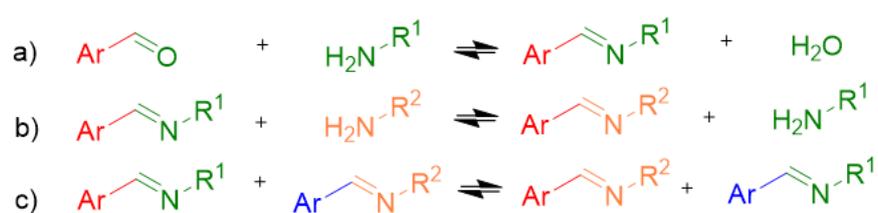
Esquema 5. Mecanismo de la reacción de formación de iminas.

¹⁰ Jin, Y.; Yu, C.; Denman, R.J.; Zhang, W.; *Chem. Soc. Rev.*; **2013**, 42, 6634-6654.

¹¹ Meyer, C.D.; Joiner, C.S.; Stoddart, J.F.; *Chem. Soc. Rev.*; **2007**, 36, 1705-1723.

Dado el carácter formalmente reversible del enlace imina, la reacción se puede dirigir en ambos sentidos, por un lado, hacia la formación de la imina al retirar el agua que se forma, si la reacción se lleva a cabo en medio orgánico se puede hacer por adición de un desecante como el MgSO_4 o mediante una destilación azeotrópica, y por otro hacia los reactivos de partida mediante la hidrólisis del enlace. Y es que los enlaces imina se caracterizan por ser muy susceptibles al ataque de disolventes nucleófilos como el agua y, por esta razón, en muchos casos se usan enlaces hidrazona, $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{NNR}^3\text{R}^4$, o acil hidrazona, $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{NNC}=\text{OR}^3$. Estos enlaces son estructuralmente similares a las iminas, pero cinéticamente más estables en presencia de agua debido a un efecto mesomérico. Este efecto consiste en que los sustituyentes del enlace imina tienden a retirar carga del enlace haciéndolo menos electrófilo. Las acil hidrazonas son las más estables debido a que presentan un grupo carbonilo que tiende a retirar mucha carga por efecto resonante, por ello se llega a considerar que son cinéticamente inertes en agua y condiciones neutras, pero en presencia de catálisis ácida presentan las mismas propiedades dinámicas que los enlaces imina.

Gracias al carácter covalente dinámico, las iminas, hidrazonas y acil hidrazonas (estas últimas en medio ácido) pueden participar en tres tipos de equilibrios (*Esquema 6*): (i) Hidrólisis – Se vuelve a obtener el aldehído y la amina de partida por adición de una molécula de agua; (ii) Intercambio – Se introduce una segunda amina o aldehído y se produce una transiminación; (iii) Metátesis – Se introduce una segunda imina y los grupos R se intercambian.



Esquema 6. Los tres tipos de reacciones de iminas a) Hidrólisis, b) Intercambio y c) Metátesis⁶

La naturaleza dinámica del enlace imina no ha sido muy explorado debido a que es conocida desde hace poco más de un siglo, sin embargo, se trata de una gran herramienta que usándola conjuntamente con métodos plantilla en química supramolecular – basados en utilizar una molécula que permita preorganizar el sistema para dar lugar a la ciclación

de un macrociclo – se puede llegar a un mejor control de la estructura y topología que nos permita conseguir nuevas estructuras supramoleculares como rotaxanos o catenanos.¹²

1.6) Aplicaciones de los receptores moleculares

- Una de las principales aplicaciones de los sistemas *host-guest* es su uso para eliminar productos tóxicos del medioambiente. Entre los ejemplos más interesantes se encuentra el uso de calix[*n*]arenos ($n = 6,8$) para complejar aminas aromáticas cancerígenas en medio acuoso (*Figura 5*) que constituyen un grupo de productos muy utilizado en numerosos procesos industriales, pesticidas, cosméticos y fármacos.¹³ Otro ejemplo es el uso de *p*-tert-butilcalix[4]areno para atrapar iones del isótopo radiactivo cesio-137.

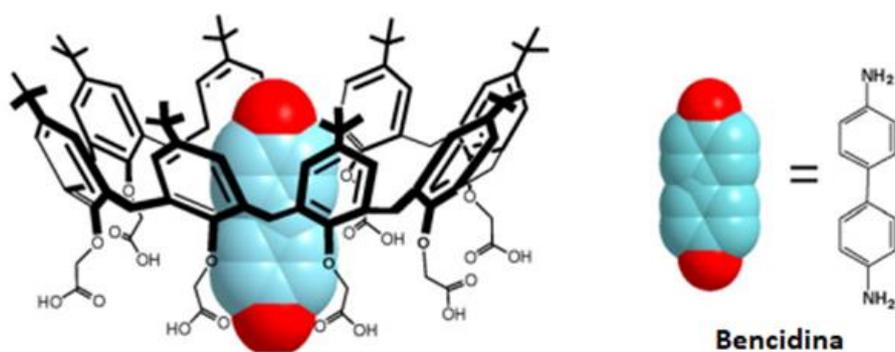


Figura 5. Complejo *host-guest* entre *t*-But[8]CH₂COOH y la bencidina¹³

- Catálisis supramolecular: Este campo experimental se basa en los sistemas enzimáticos que catalizan reacciones en la naturaleza. A diferencia de la catálisis clásica, el uso de complejos supramoleculares mediante interacciones no covalentes específicas permite una mayor velocidad y selectividad de las reacciones. Algunos ejemplos son la epoxidación sucesiva de Nolte para catalizar alquenos poliméricos mediante el uso de una porfirina de manganeso¹⁴ o el autoensamblaje quiral de una estructura supramolecular M₆L₄ (M= Pd L= ligando orgánico) para catalizar fotoadiciones [2+2] asimétricas¹⁵ (*Figura 6*). También se pueden utilizar para lo contrario, inhibir ciertas reacciones como el uso de un

¹² Belowich, M.E.; Stoddart, J.F.; *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 2003-2024.

¹³ Erdemir, S.; Bahadir, M.; Yilmaz, M.; *J. Hazard. Mater.*; **2009**, 168, 1170-1176.

¹⁴ Thordarson, P.; Bijsterveld, E.J.A.; Rowan, A.E.; Nolte, R.J.M.; *Nature*, **2003**, 424, 915-918.

¹⁵ Nishioka, Y.; Yamaguchi, T.; Kawano, M.; Fujita, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8160-8161.

receptor supramolecular autoensamblado para evitar la combustión del fósforo blanco en contacto con el aire.¹⁶

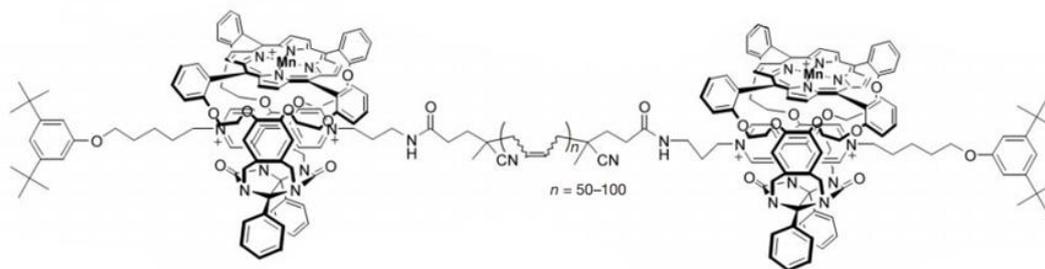


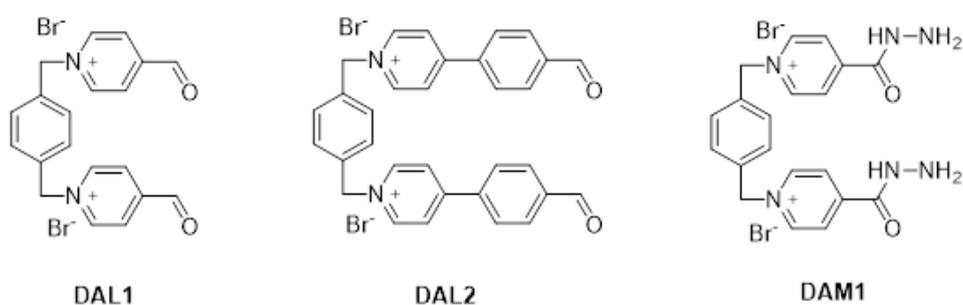
Figura 6. El manganeso cataliza la epoxidación del alqueno en presencia de un dador de oxígeno (NaOCl) y continúa avanzando por el polímero.¹⁴

¹⁶ Mal, P.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Nitschke, J.R.; *Science*, **2009**, 324, 1697-1699.

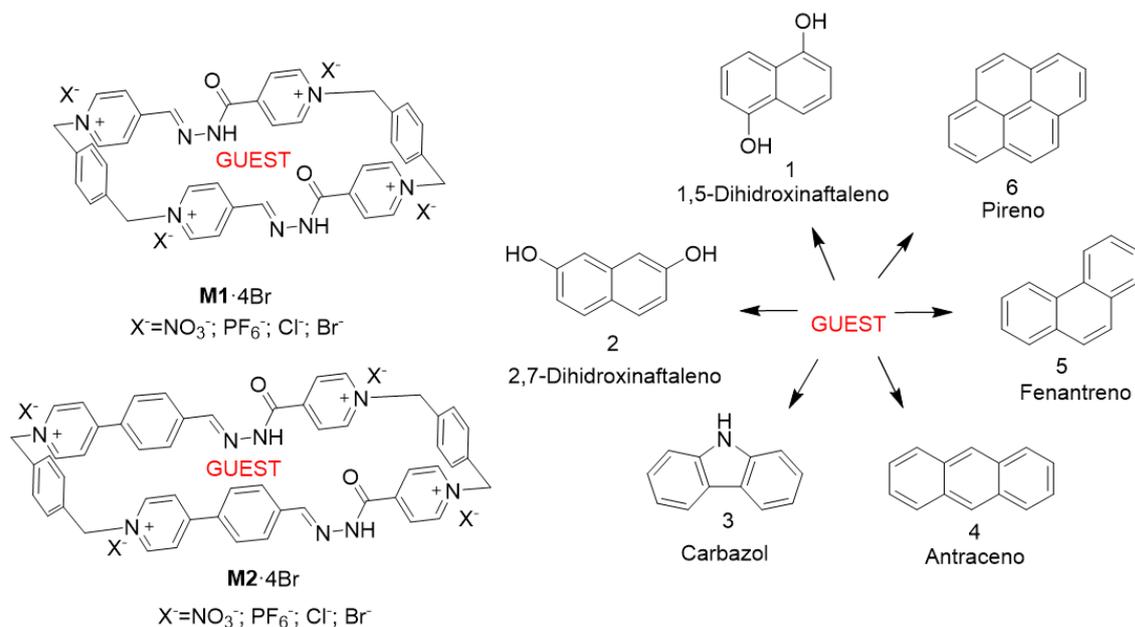
2) OBJETIVOS

En los últimos años una de las líneas de investigación del grupo QUIMOLMAT se ha centrado en la formación de potenciales receptores macrocíclicos a través del autoensamblaje de ligandos por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II). Aplicando los conocimientos adquiridos por el grupo, se ha propuesto en el presente trabajo la síntesis, bajo control termodinámico, de nuevos macrociclos que sean capaces de actuar como receptores de sustratos aromáticos. En base a esto, los objetivos planteados son:

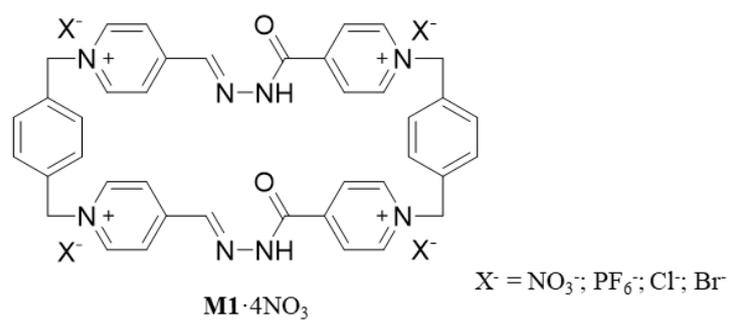
- Síntesis y caracterización de los dialdehidos **DAL1** y **DAL2** y la hidrazida **DAM1**.



- Síntesis y caracterización de los complejos de inclusión **1-6**⊂**M1**·4Br y **1-6**⊂**M2**·4Br mediante química covalente dinámica.

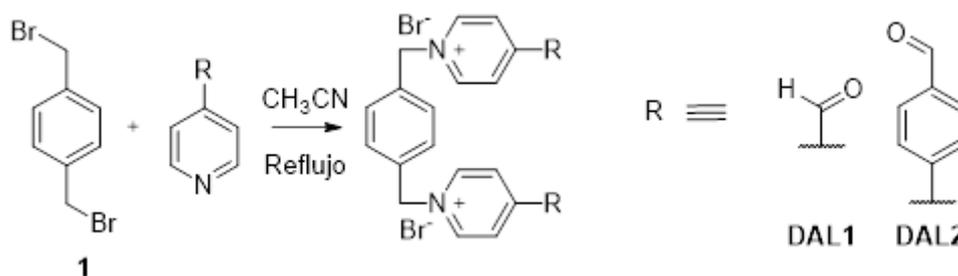


- Obtención del macrociclo libre **M1**·4Br



3) DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1) Síntesis de los dialdehídos **DAL1** y **DAL2**:



Esquema 7. Síntesis de DAL1 y DAL2

La reacción transcurre de forma similar para el **DAL1** y el **DAL2**, se trata de una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ en la que el átomo de nitrógeno del anillo de piridina del 4-piridincarboxaldehído o del 4-(4-piridil)benzaldehído ataca al dibromo *p*-xileno **1**, liberando iones bromuro como buenos grupos salientes (*Esquema 7*). El disolvente más adecuado para llevar a cabo la reacción es el acetonitrilo que permite la solubilidad total de los reactivos de partida y la purificación del producto final al precipitarlo mediante un intercambio de contraion al pasar de Br^- a PF_6^- . Ambas estructuras se corroboraron por RMN- ^1H mono y bidimensional, RMN- ^{13}C y DEPT (*Figuras 7 y 8*).

En el caso del **DAL1**, se puede observar la aparición de una señal a 6.21 ppm (*Figura 7*) que corresponde con el protón del hidrato originado al hidratarse el carbonilo.

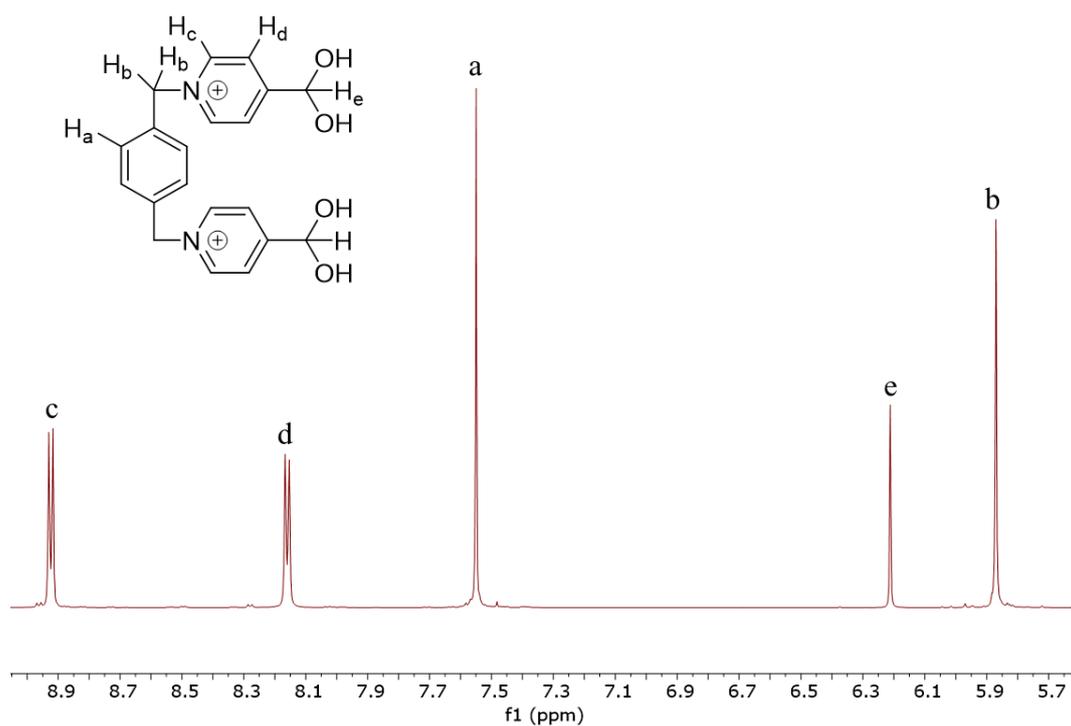


Figura 7. Espectro RMN- ^1H (D_2O , 500 MHz, 25°C) de DAL1 dihidratado.

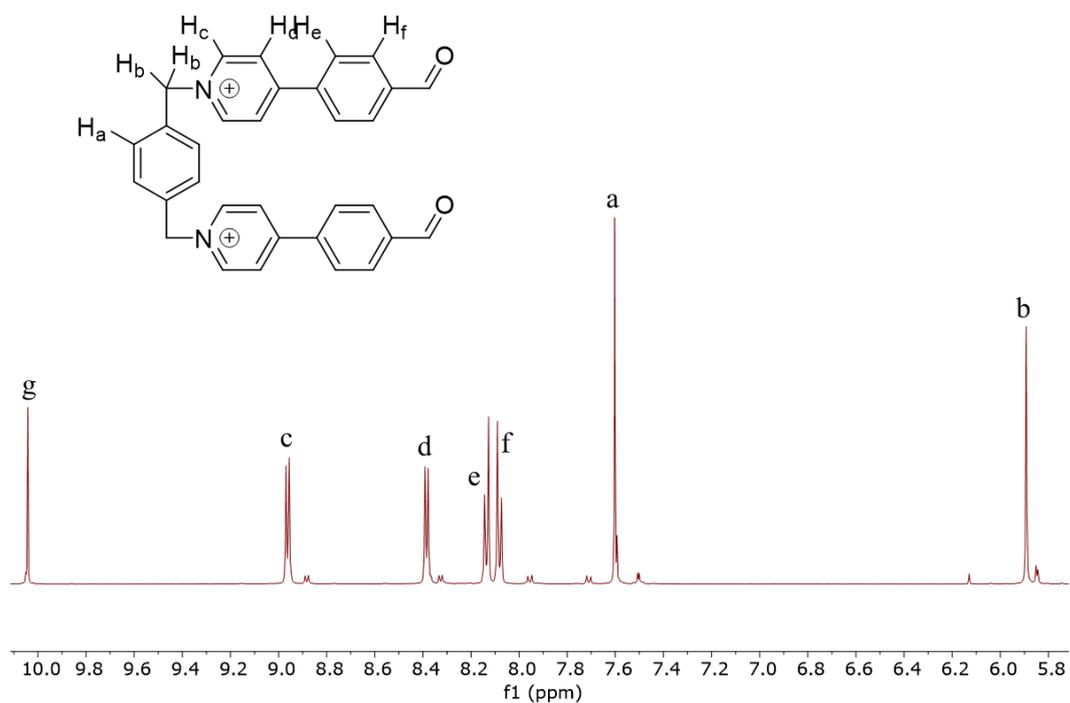
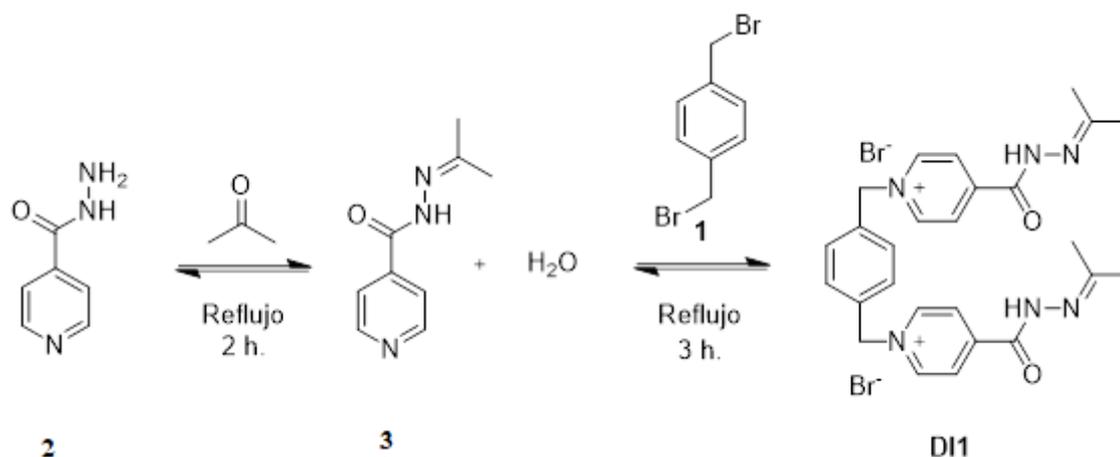


Figura 8. Espectro RMN- ^1H (D_2O , 500 MHz, 25°C) de DAL2.

3.2) Discusión y síntesis de **DI1** frente a la **DA1**

Esquema 8. Síntesis de DI1. La protección del grupo amino con la acetona permite que la piridina ataque al dibromo *p*-xileno.

La isoniazida, **2**, (*Esquema 8*) presenta tres átomos de nitrógeno con un par de electrones que pueden actuar como bases de Lewis y dar lugar a un ataque nucleófilo. De los tres, el que presenta una menor nucleofilia es el nitrógeno en α al carbonilo debido al efecto resonante que deslocaliza su par solitario. Entre los otros dos nitrógenos, el de la piridina es el menos nucleófilo debido a que el par de electrones se encuentra localizado en un orbital sp^2 más próximo al núcleo que uno sp^3 . Según esto, el nitrógeno de la amina es el más nucleófilo y el que reaccionaría en mayor medida con el dibromo *p*-xileno, **1**. Por lo tanto, es necesario proteger previamente la hidrazida, y por ello se ha sintetizado la **DI1** y no la **DA1**.

La protección de la hidrazida se suele hacer mediante *tert*-butiloxicarbonilo (Boc)¹⁷ pero en este caso el principal problema con el que nos encontramos es que se obtiene una mezcla de la hidrazida mono y di protegida. Como alternativa se decidió proteger la isoniazida formando la correspondiente acilhidrazona por reacción con acetona, permitiendo así la alquilación selectiva del anillo de piridina y no interfiriendo en el posterior proceso de autoensamblaje debido a la ya comentada labilidad de este tipo de enlaces C=N. Además, la acilhidrazona al estar en equilibrio con la correspondiente acilhidracina permite llevar a cabo reacciones directas de intercambio de aldehído con **DAL1** o **DAL2**, no haciendo falta pasos intermedios de desprotección como ocurriría con el *Boc*.

¹⁷ Xiou, X.Y.; Ngu, K.; Choa, C.; Patel, D.V.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6968

De esta forma el primer paso para la síntesis es la reacción entre la isoniazida y la acetona, en el mecanismo de la reacción el grupo NH_2 de la isoniazida ataca al carbonilo de la acetona para formar un intermedio que tras un equilibrio ácido-base se deshidrata para dar lugar a **DI1**.

La hidrazida protegida se hace reaccionar con el dibromuro de *p*-xileno que a través de un ataque nucleófilo de la piridina sobre el metileno, se liberan iones bromuro como grupos salientes y se forma el producto **DI1**. La estructura se corroboró mediante RMN- ^{13}C y RMN- ^1H mono y bidimensional (*Figura 9*).

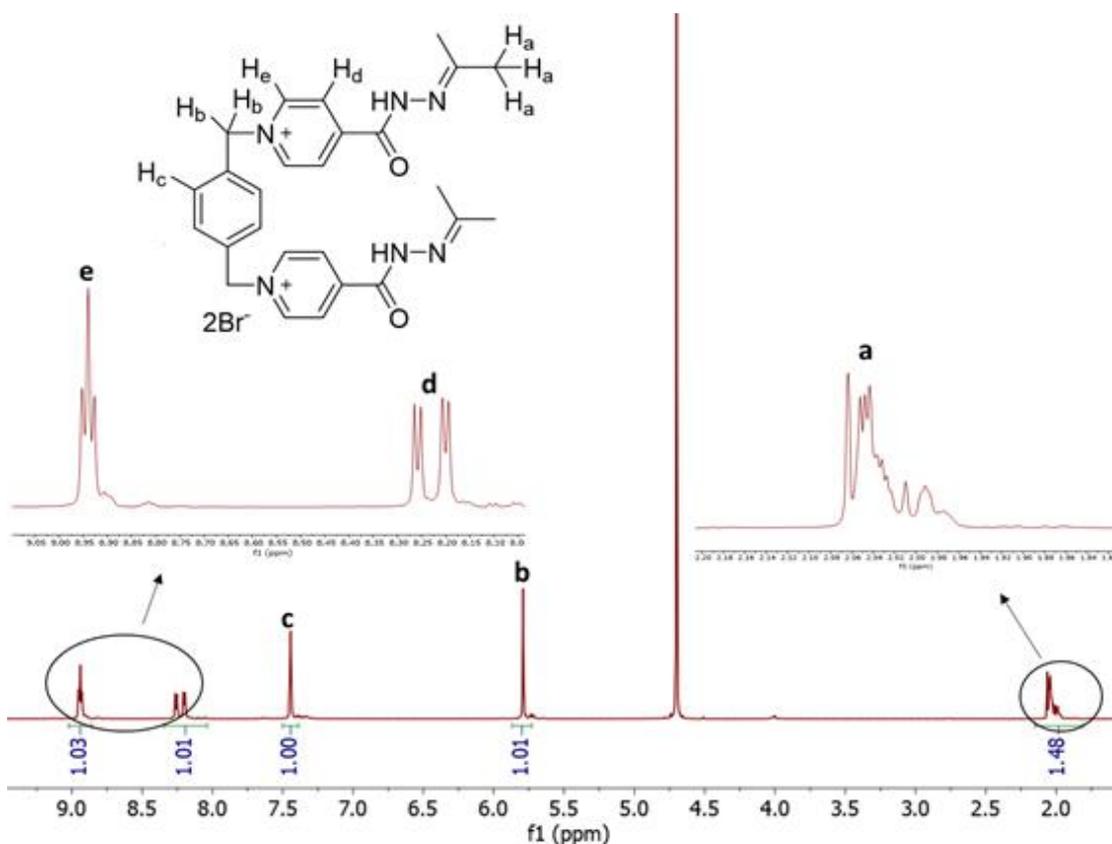


Figura 9. Espectro RMN- ^1H (D_2O , 500 MHz, 25°C) de DI1. Las señales de e y d aparecen desdobladas debido a la presencia de rotámeros.

En el RMN- ^1H se puede observar como las señales de los metilos (**a**) y la piridina (**e** y **d**) aparecen desdobladas. Se ha llegado a la conclusión de que se debe a la presencia de rotámeros¹⁸, esto es, una rotación lenta en la escala de tiempos del RMN en torno al enlace amida OC-N que hacen que los metilos y los CH de la piridina presenten entornos distintos a lo largo de la rotación. Esta apreciación se apoya en la integración de las

¹⁸ Buchs, B.; Fieber, W.; Vigouroux-Eli, F.; Sreenivasachary, N.; Lehn, J.-N.; Herrmann, A.; *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 2906-2019.

señales donde los dos dobletes juntos de **d** y **e** integran por 4H y **a** integra por 6H, ajustándose a la estructura esperada. De esta forma lo que tenemos son tres posibles rotámeros, denominados en este trabajo *anti/anti*, *anti/sin* y *sin/sin* utilizando la nomenclatura *anti* para referirse a cuando el carbonilo se sitúa en el lado opuesto a la imina y *sin* cuando está del mismo lado (*Figura 10*). De los tres rotámeros solo se observan dos en el RMN-¹H en D₂O y en una proporción 1:1 aproximadamente. Sin embargo, el RMN-¹H en DMSO muestra los tres rotámeros en una relación 1:0.8:0.4 (*Figura 11*).

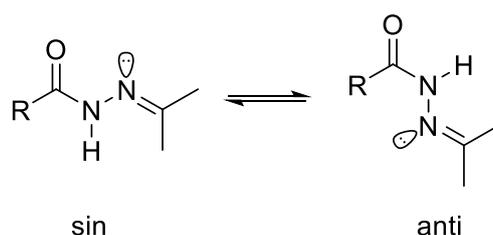


Figura 10. Disposición *sin* y *anti* del enlace CO-N

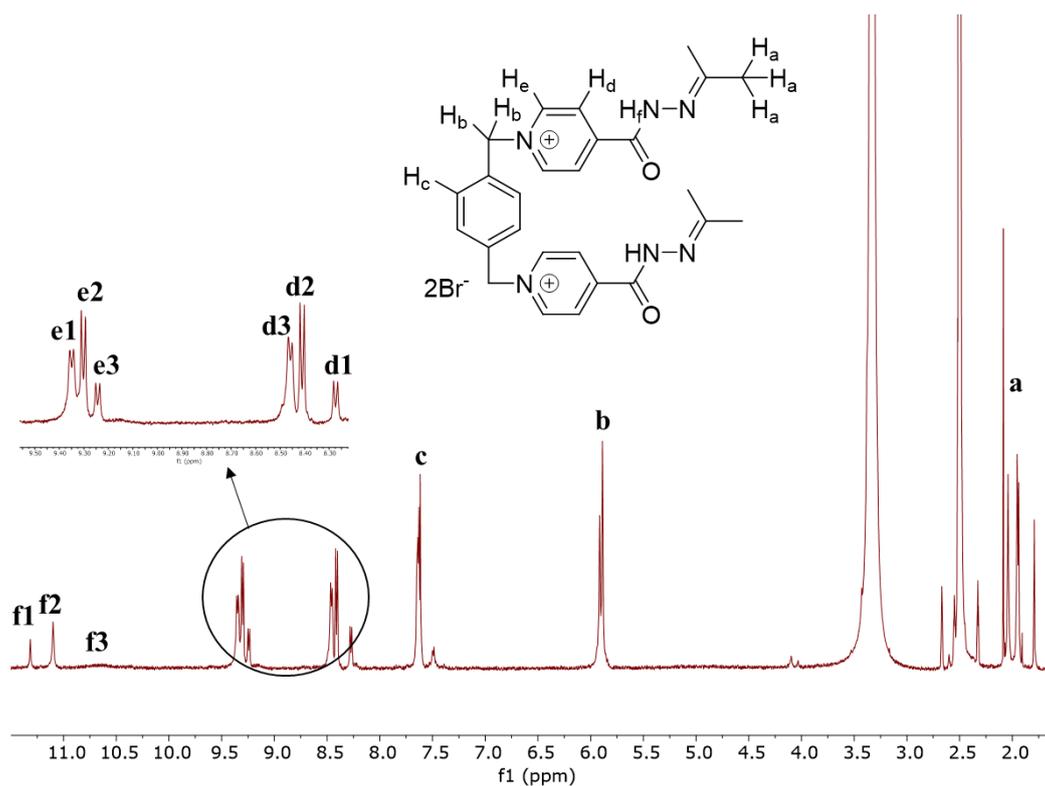


Figura 11. Espectro RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C) de la D11 en DMSO. Se pueden observar los tres rotámeros en las señales **d**, **e** y **f**.

3.3) Síntesis del macrociclo **M1**·4Br

La preparación del macrociclo **M1**·4Br⁻ se lleva a cabo utilizando la química covalente dinámica de iminas, la reacción consiste en una transiminación en la que se intercambian los grupos provenientes de la acetona del **DI1** por el dialdehído **DAL1**. Lo que se espera es que en principio pueda intercambiarse con uno de los grupos acetona y después cerrar el ciclofano desplazando el otro.

Ha de comentarse que en este tipo de procesos de autoensamblaje hay un factor entálpico que favorece la formación de los ciclofanos frente a especies oligoméricas, debido a que se establecen un mayor número de interacciones (o enlaces covalentes) por unidad molecular.¹⁹ Así, las condiciones más favorables para la síntesis son usar plantilla (efecto *template*) en medio acuoso y diluido.²⁰ El efecto plantilla o *template* consiste en utilizar un sustrato π -excedente que preorganice el sistema al establecer interacciones de apilamiento π y CH $\cdots\pi$ con las paredes aromáticas del **DAL1** y **DAL2**. En agua, las constantes de inclusión receptor-sustrato son más altas que en medio orgánico²¹ debido a que la plantilla es aromática y, por lo tanto, estar solvatada en el seno de la disolución es energéticamente más desfavorable que estar dentro de la cavidad, esto es lo que se conoce como efecto hidrofóbico. Además, en medio orgánico no se produce la hidrólisis del enlace imino y en consecuencia no se alcanza el control termodinámico en la formación del macrociclo.

Por lo tanto, al introducir la plantilla en el medio de reacción estamos introduciendo un nuevo equilibrio muy favorecido que va a desplazar el resto de los equilibrios hacia la formación del complejo de inclusión (*Esquema 9*), el producto de menor energía (control termodinámico), evitando así la formación de oligómeros. Por otro lado, el efecto de preorganización de la plantilla permite disminuir la energía de activación de la ciclación debido a que estadísticamente existe una mayor probabilidad de que los grupos reactivos se encuentren próximos.

Por último, trabajar a bajas concentraciones favorece la formación del ciclofano más pequeño frente a macrociclos de mayor tamaño debido a una ganancia entrópica al utilizar

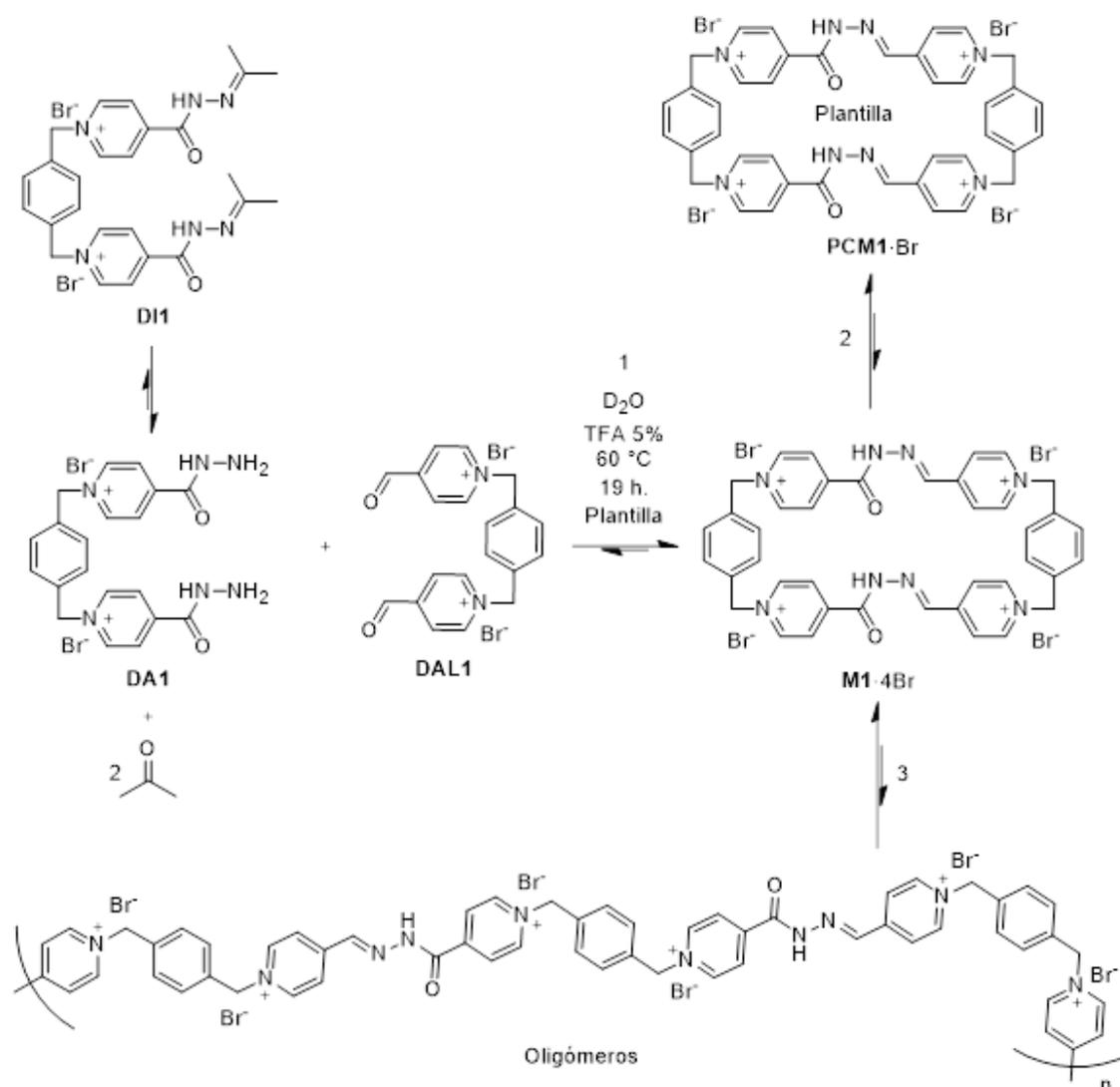
¹⁹ a) Chi, X.; Guerin, A.J.; Haycock, R.A.; Hunter, C.A.; Sarson, L.D.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2563-2565; b) Lawrence, D.S.; Jiang, T.; Levett, M; *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2229-2260.

²⁰ Wu, G.; Wang, C.-Y.; Jiao, T.; Zhu, H.; Huang, F.; Li, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 5955-5961

²¹ Blanco, V.; García, M.D.; Terenzi, A.; Pía, E.; Mato, A.F.; Peinador, C.; Quintela, J.M.; *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12373-12380.

menos *building blocks* lo que implica un menor grado de ordenación en el sistema, este es el efecto entrópico.²²

Experimentalmente la reacción ha de llevarse a cabo en medio ácido y calentando para catalizar la formación del enlace imino y poder alcanzar el control termodinámico. En contraposición, aumentar mucho la temperatura rompe las interacciones no covalentes que favorecen el efecto plantilla, por lo que hay que buscar una optimización.



Esquema 9. La síntesis del macrociclo M1-4Br da lugar a 3 equilibrios simultáneos: 1) Equilibrio de formación del macrociclo a partir de los elementos constituyentes debido a la dinámica de iminas 2) Equilibrio de inclusión del sustrato en el macrociclo 3) Equilibrio de disociación del macrociclo en componentes acíclicos oligoméricos.

²² Gómez, A.B.; Rama, T.; Domarco, O.; Neira, I.; Blanco, V.; Quintela, J.M.; García, M.D.; Peinador, C.; *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 15671-15675.

Teniendo en cuenta su forma rectangular y las dimensiones del ciclofano M1, aproximadamente tres anillos aromáticos para el lado largo y un anillo aromático para el lado corto, se han seleccionado una serie de potenciales plantillas cuyo tamaño varía desde 2 a 3 anillos aromáticos de largo, las plantillas seleccionadas son 1,5-dihidroxi-naftaleno, **1**, 2,7-dihidroxi-naftaleno, **2**, carbazol, **3**, antraceno, **4**, fenantreno, **5**, y pireno, **6** (Figura 12).

El procedimiento seguido consiste en adicionar un exceso de sustrato sobre una disolución 3 mM de los componentes en D₂O. La disolución se calienta a 60 °C durante 19 h. Tras ese tiempo se registra un espectro de RMN de ¹H y se analiza la muestra obtenida. Los resultados obtenidos han sido muy satisfactorios para el caso de **1** y **2** obteniéndose el complejo de inclusión esperado como producto prácticamente único. Con las plantillas **3**, **5** y **6** se forma como especie mayoritaria el complejo de inclusión, pero se pueden observar otras especies oligoméricas y con **4** no se pueden identificar las señales del ciclofano debido a la gran cantidad de subproductos.

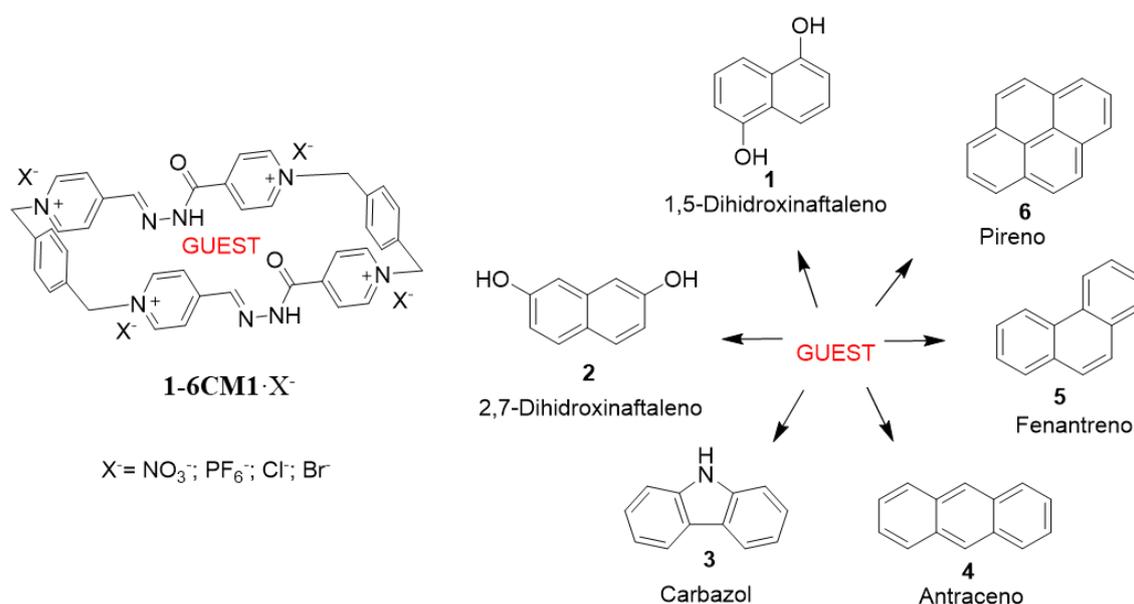


Figura 12. Plantillas usadas para la síntesis del macrociclo M1·4Br por efecto *template*

Cada uno de los ciclofanos sintetizados utilizando el efecto plantilla se ha caracterizado por RMN-¹H mono y bidimensional, RMN-¹³C y DEPT. Ha continuación se explica el proceso de asignación de las señales para el complejo de inclusión con el 1,5-dihidroxi-naftaleno, el proceso es similar para el resto.

La señal del carbonilo de la acilhidrazona es muy característica del ciclofano porque es la que aparece más desplazada en el RMN-¹³C, situada a 158.32 ppm. Tomando esta

señal como punto de partida buscamos el doblete que acopla con ella en el HMBC (*Figura 16*), este tipo de espectros nos permite correlacionar los protones con los carbonos situados a más de un enlace, normalmente hasta 3. La señal que acopla con el carbonilo (**1**) es el doblete que aparece a 8.06 ppm (*Figura 13*), que solo puede corresponder con H₄, situado en β al nitrógeno. El COSY (*Figura 14*) nos muestra los acoplamientos entre protones, dado que H₄ solo se acopla con el protón H₃ solo se observará una señal (**2**), esta es 9.13 ppm que corresponde al protón en α al nitrógeno. Como se puede observar la regla general es que los protones situados en α a los nitrógenos aparecen más desapantallados que los situados en β debido a que el nitrógeno con carga positiva tiende a retirar más carga del protón más próximo. A continuación, el HMBC nos indica que la señal de H₃ se correlaciona con el carbono a 65.05 ppm (**3**), el DEPT nos indica que es uno de los dos carbonos CH₂ que hay en el ciclofano. Usando el HSQC (*Figura 15*), que indica el acoplamiento de un protón con su propio carbono, se puede deducir que el protón que acopla con el carbono 65.05 ppm es el que resuena a 5.87 ppm (**4**), al que llamaremos H₂. Ahora, el HMBC de H₂ nos indica que se correlaciona con un carbono cuaternario a 135.89 ppm que es el del fenilo (**5**), con el de H₃ (**6**) y con un carbono CH a 130.33 (**7**) que corresponde, según el HSQC (**8**), con los protones del fenilo a los que llamaremos H₁ y que dan una señal de singulete a 7.77 ppm. Una vez asignado un lado del macrociclo se puede deducir que los únicos dos dobletes que quedan corresponden con los de la piridina del otro lado y que el más desapantallado vuelve a ser el que está en α al carbonilo y el otro el β , es decir H₆ es 7.68 ppm y H₇ es el de 8.87 ppm. Por un razonamiento análogo a como se hizo con el otro lado del ciclofano se puede deducir que H₇ se correlaciona con el carbono de H₈ que corresponde con el singulete situado a 5.72 ppm y que a su vez correlaciona con el carbono cuaternario del fenilo situado a 136.34 ppm y con el de H₉ que da un singulete a 7.75 ppm. El último protón por asignar es el de la imina que corresponde con el singulete situado a 7.31 ppm y que correlaciona en el HMBC con el carbono de H₆ (**9**) y un carbono cuaternario, el de la piridina, que corresponde con la señal a 148.21 ppm (**10**). El otro carbono cuaternario de la otra piridina corresponde con la señal a 145.27 que correlaciona con H₃ en el HMBC.

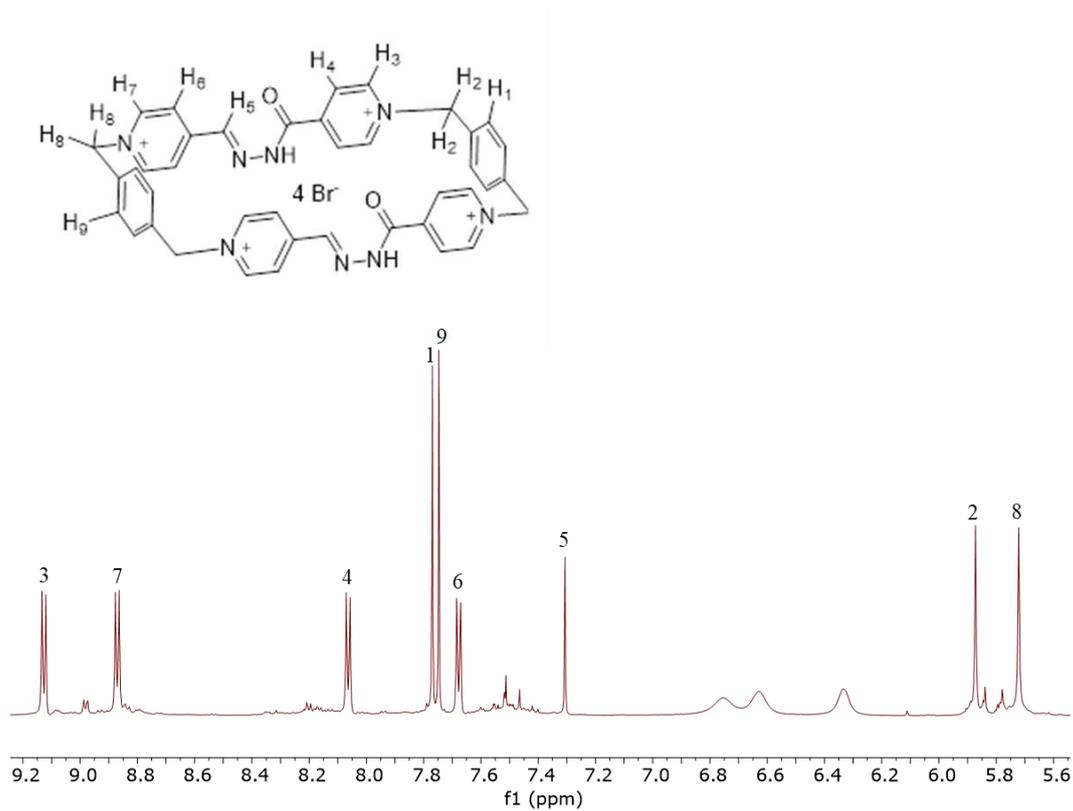


Figura 13. Espectro RMN- 1H (D₂O, 500 MHz, 25°C) del complejo de inclusión $1C:M1 \cdot 4Br$.

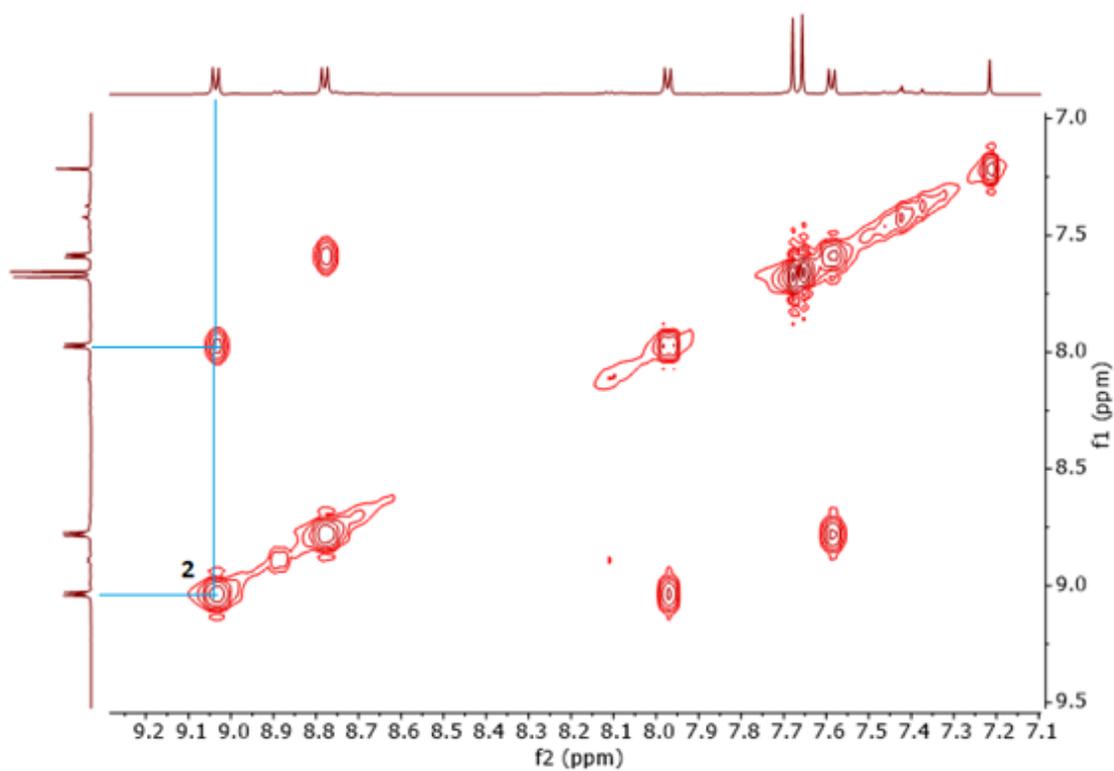


Figura 14. Espectro COSY (D₂O, 500 MHz, 25°C) del complejo de inclusión $1C:M1 \cdot Br$. Aparece marcado la correlación entre los protones H_3 y H_4 .

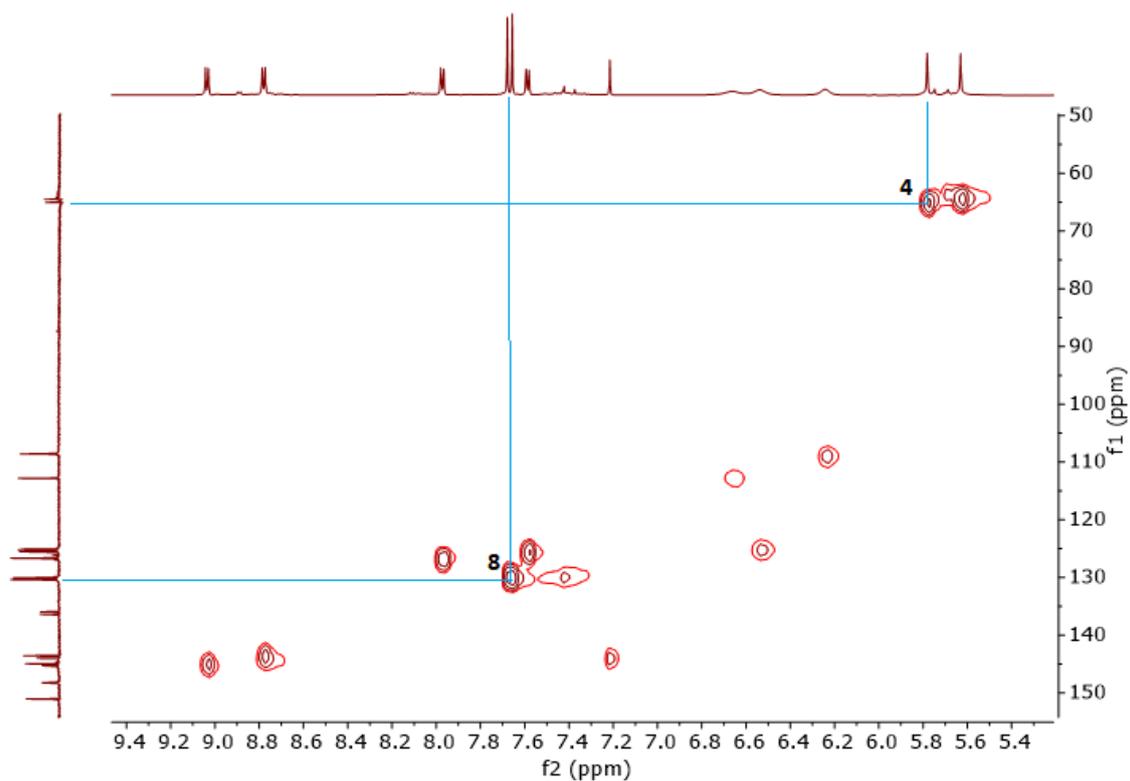


Figura 15 Espectro HSQC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del complejo de inclusión $1C-M1-Br$. Se marca el acoplamiento de H_2 con la señal del carbono a 65.05 ppm (4) y el de H_1 con el carbono a 130.33.

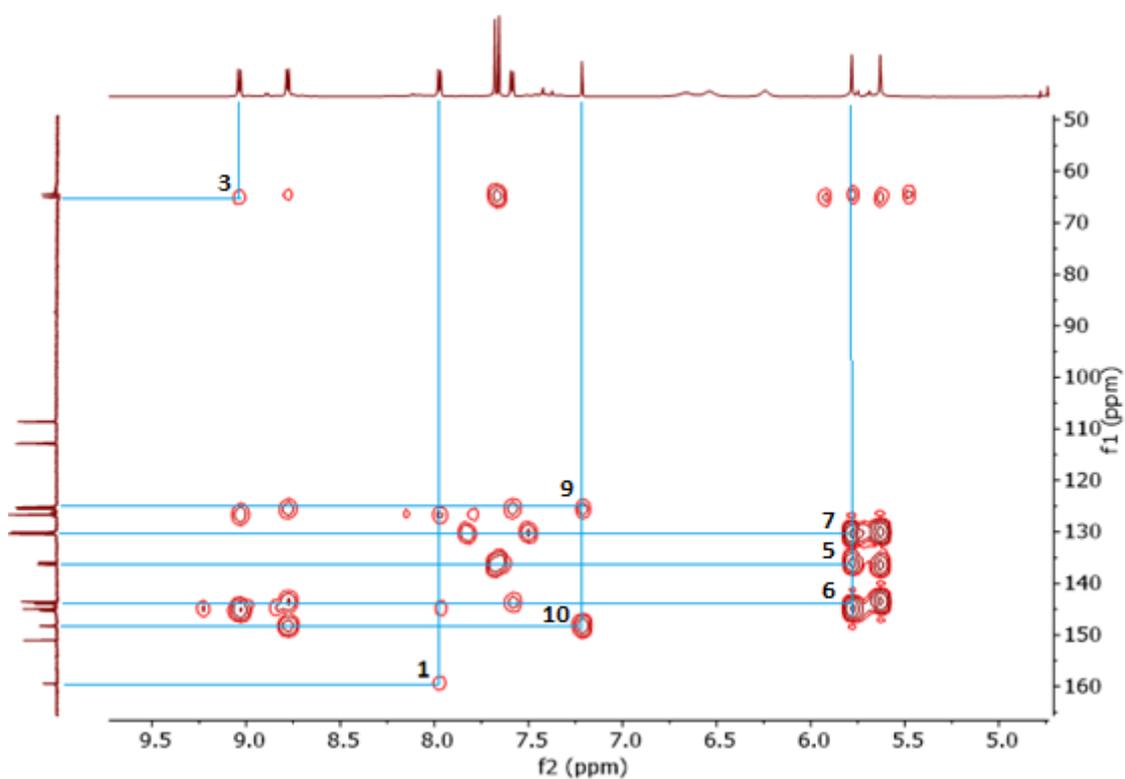


Figura 16. Espectro HMBC (D_2O , 500 MHz, 25°C) del complejo de inclusión $1C-M1-Br$. Aparecen marcados (1) H_4 acoplado con el carbonilo (3) correlación de H_3 con el carbono a 65.05 ppm (5) correlación de H_2 con el carbono 135.89 del fenilo (6) correlación de H_2 con el carbono de H_3 (7) correlación de H_2 con el carbono a 130.33 (9) correlación del protón del a imina con el de H_6 y (10) correlación de la imina con el carbono cuaternario 148.21.

Este mismo razonamiento se puede realizar para el resto de complejos de inclusión con los otros sustratos, las señales del ciclofano varían ligeramente de uno a otro debido a las características electrónicas de los sustratos pero siempre se mantienen dentro de un pequeño intervalo: H₁ [7.72-8.10] ppm; H₂ [5.75-6.03] ppm; H₃ [9.05-9.30] ppm; H₄ [7.87-8.06] ppm; H₅ [7.21-7.71] ppm; H₆ [7.59-7.88] ppm; H₇ [8.81-9.04] ppm; H₈ [5.74-5.89] ppm; H₉ [7.71-8.09] ppm. Las señales de los sustratos se muestran en la tabla 1 (Figura 17):

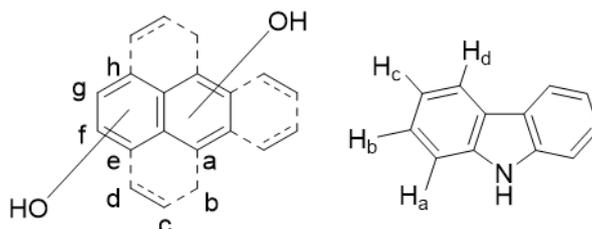


Figura 17. Asignación de las señales para los sustratos empleados.

Señal	1,5-DHN	2,7-DHN	Carbazol	Antraceno	Fenantreno	Pireno
a			6.16	8.05	8.16	
b			3.82		6.33	
c			5.20		4.36	5.05
d			7.36		6.17	6.64
e		7.08		7.12		
f	6.75/6.33	6.44		4.60		6.81
g	6.63					
h	6.75/6.33	7.08				

Tabla 1. Desplazamiento de las señales de los sustratos en los complejos de inclusión 1-6C₂M2·4Br

Los sustratos, al encontrarse dentro de la cavidad, son apantallados por los anillos aromáticos de la pared del ciclofano y las señales se desplazan de la zona aromática. Además, se puede observar como en cada sustrato hay una señal (Tabla 1: azul) que se apantalla mucho más que las otras debido, probablemente, a las interacciones CH \cdots π con

la pared corta del ciclofano. Este desplazamiento es más marcado en el caso de los sustratos más grandes (carbazol, antraceno, fenantreno y pireno) porque debido a sus dimensiones encajan mejor dentro de la cavidad, los protones están más próximos a las paredes del ciclofano y las interacciones son más intensas. Basándonos en ese desplazamiento más marcado se puede determinar, de forma aproximada, como es el modo de inclusión (*Figura 18*). El hecho de que la mayoría de las señales aparezcan en coalescencia (ensanchadas) se debe a que hay un equilibrio rápido en la escala de tiempos del RMN de entrada y salida del sustrato dentro de la cavidad y que una vez dentro goza de cierta libertad de movimiento.

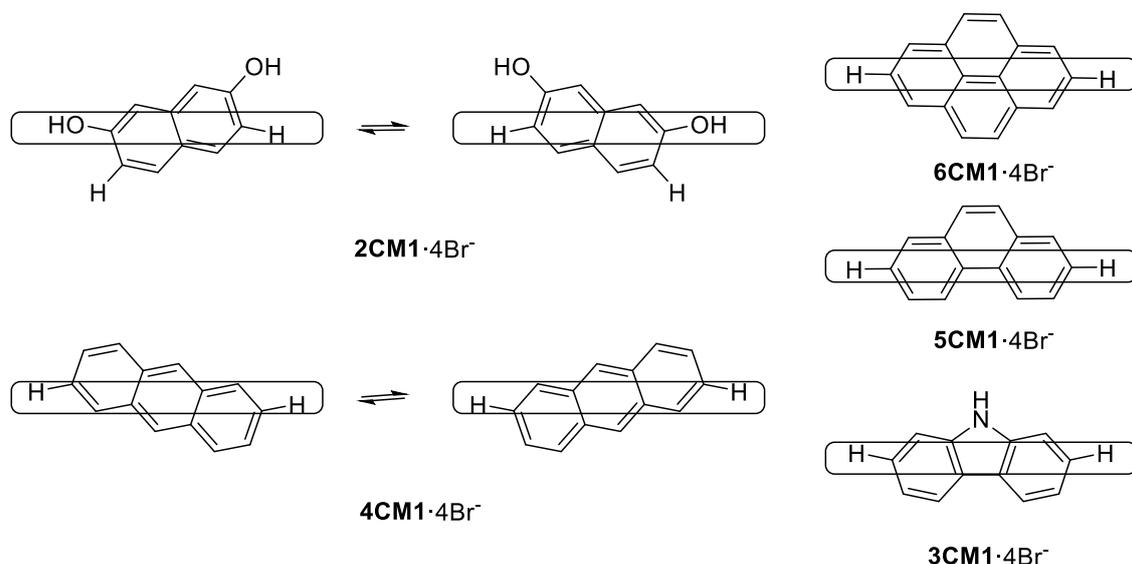


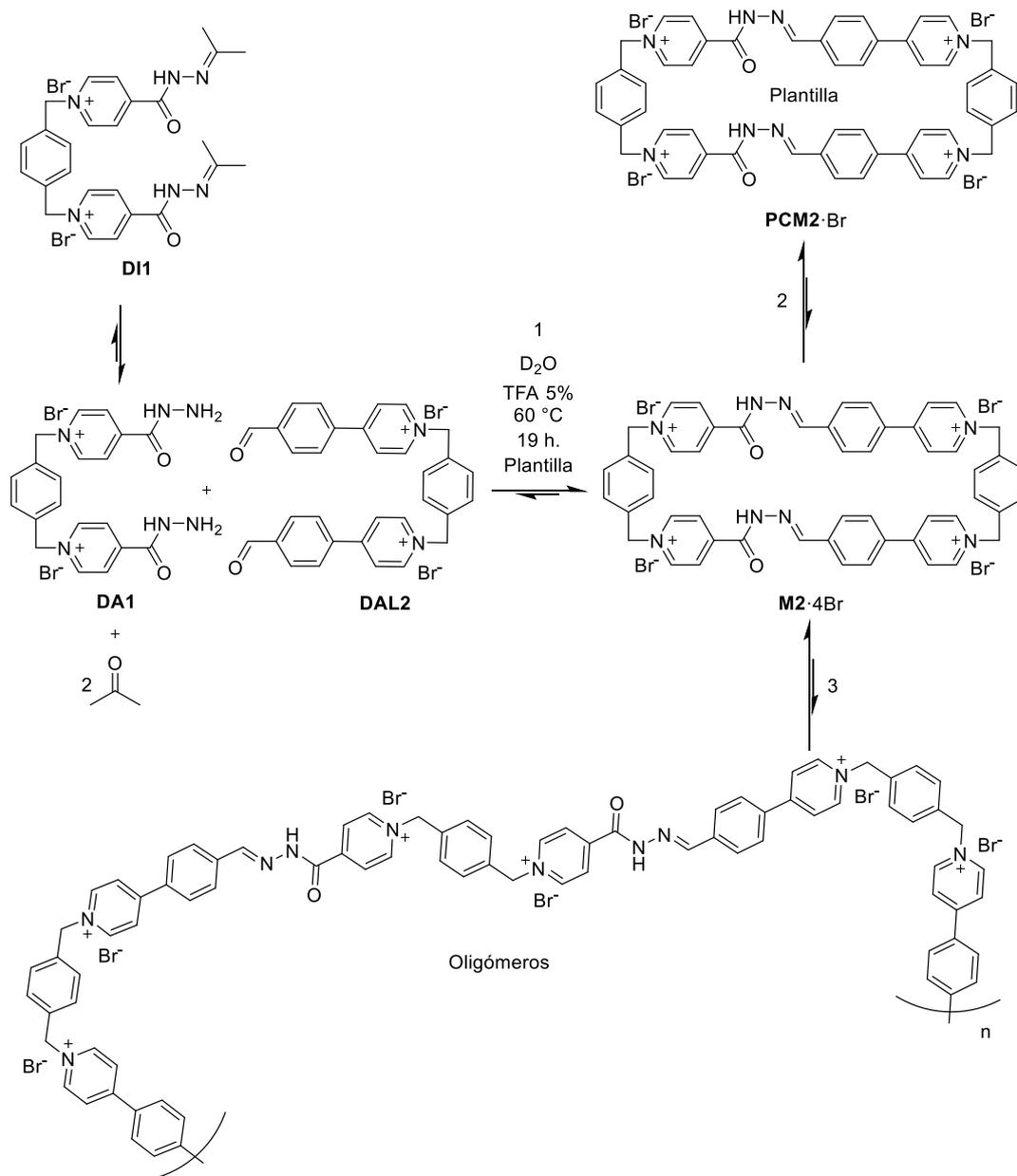
Figura 18. Modos de inclusión de los diferentes sustratos. 2) 2,7-Dihidroxi-naftaleno 3) Carbazol 4) Antraceno 5) Fenantreno 6) Pireno.

Para el caso del 1,5-dihidroxi-naftaleno y el 2,7-dihidroxi-naftaleno se puede obtener el espectro en agua del sustrato libre pero los otros sustratos no son solubles. Comparando con los espectros de los complejos de inclusión, los desplazamientos en las señales son de $\Delta\delta H_g = 0.79$ ppm para el 1,5-DHN y $\Delta\delta$ (ppm) $H_e = 0.71$ $\Delta\delta$ (ppm) $H_f = 0.59$ $\Delta\delta$ (ppm) $H_h = 0.05$ para el 2,7-DHN.

3.3) Síntesis del macrociclo $\text{M2}\cdot 4\text{Br}$

En este caso, la formación de $\text{M2}\cdot 4\text{Br}$ se lleva a cabo a través de una transiminación entre la **DI1** y el **DAL2**. Igual que ocurre con el $\text{M1}\cdot 4\text{Br}$, se espera que las condiciones más favorables para la síntesis sean usando una plantilla adecuada en medio acuoso y a bajas concentraciones para favorecer lo máximo posible la formación del macrociclo más

pequeño (*Esquema 10*). Experimentalmente el control termodinámico también se alcanza con catálisis ácida y a 60 °C.



Esquema 10. La síntesis del macrociclo **M2·4Br** da lugar a 3 equilibrios simultáneos: 1) Equilibrio de formación del macrociclo a partir de los elementos constituyentes debido a la dinámica de iminas 2) Equilibrio de inclusión del sustrato en el macrociclo 3) Equilibrio de disociación del macrociclo en oligómeros.

Las plantillas seleccionadas (*Figura 19*) son las mismas que para **M1·4Br** y, siguiendo el mismo procedimiento se han preparado los correspondientes complejos de inclusión **1-6CM2·Br** que han sido caracterizados por RMN-¹H mono y bidimensional, RMN-¹³C y DEPT.

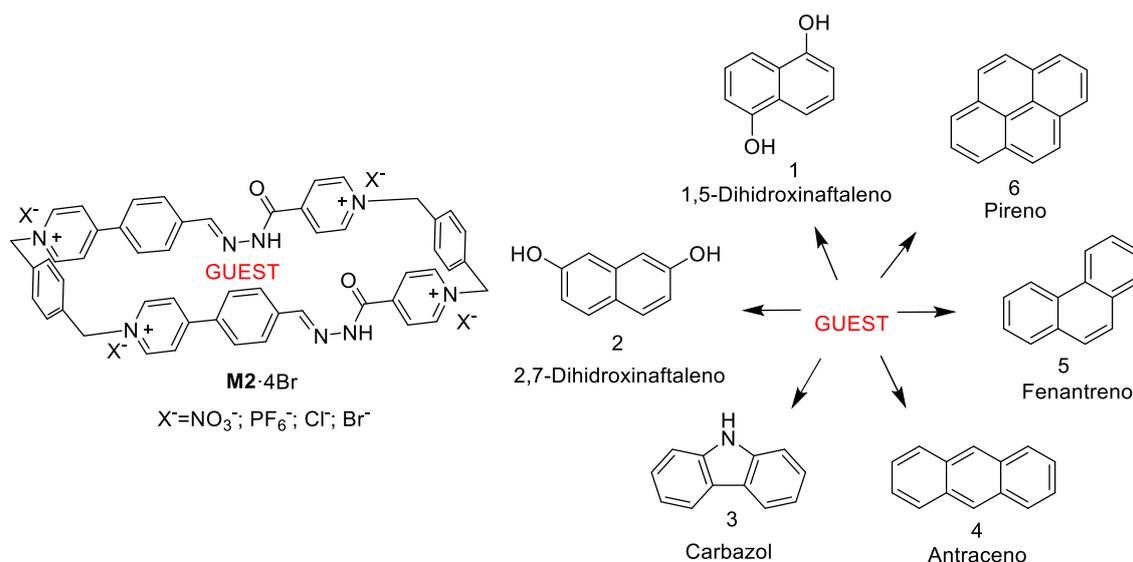


Figura 19. Plantillas usadas para la síntesis del macrociclo **M2·4Br** por efecto *template*

Si se comparan los espectros de RMN- ^{13}C obtenidos para el macrociclo **M1·4Br** con los del **M2·4Br** bajo las mismas condiciones de síntesis, se observa que excepto para el antraceno, los espectros de **M1·4Br** aparecen más limpios. Esto puede deberse al tamaño de la cavidad, mientras que **M1·4Br** presenta un lado largo de aproximadamente 3 anillos aromáticos, en **M2·4Br** la aumentamos hasta 4. Dado que todos los sustratos que se utilizaron tienen una longitud de entre 2 a 3 anillos aromáticos se van a ajustar mejor al tamaño de la cavidad de **M1·4Br** maximizando las interacciones y la preorganización del sistema. El hecho de que con el antraceno el espectro de **M1·4Br** aparezca muy impuro se debe a que el sustrato ya es demasiado grande y las interacciones repulsivas con las paredes del receptor superan a las atractivas.

Las señales se han asignado de forma análoga a como se hizo para **M1·4Br**, en la *Figura 20* se asignan a modo de ejemplo las señales para el complejo con 1,5-dihidroxi-naftaleno, **1·M2·4Br**. Para los otros complejos las señales del ciclofano varían manteniéndose en los intervalos: H_1 [7.76-7.91] ppm; H_2 [5.83-5.99] ppm; H_3 [9.03-9.24] ppm; H_4 [7.65-8.48] ppm; H_5 [7.28-8.01] ppm; H_6 [6.78-8.28] ppm; H_7 [6.99-8.92] ppm; H_8 [7.43-7.54] ppm; H_9 [8.66-8.98] ppm; H_{10} [5.65-5.83] ppm; H_{11} [7.71-7.89] ppm.

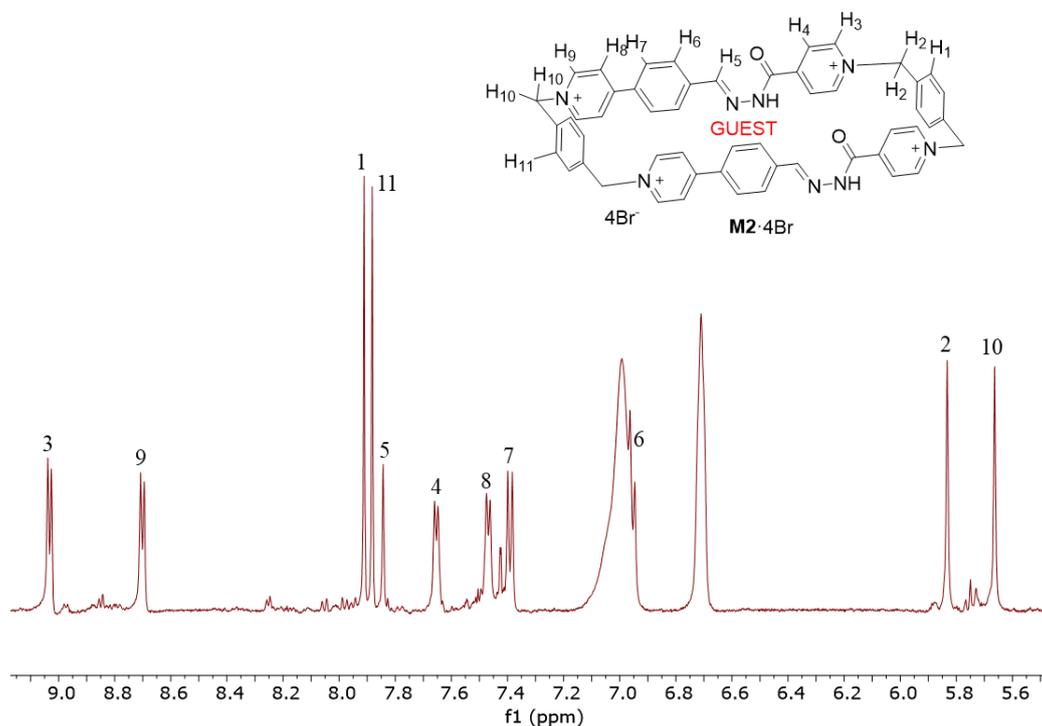


Figura 20. Espectro RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C) del complejo de inclusión 1CM2·4Br.

En este caso, debido a que los espectros de HMBC no muestran todos los acoplamientos y los de RMN-¹³C presentan una gran cantidad de impurezas no ha sido posible llegar a identificar todos los carbonos cuaternarios del ciclofano y los sustratos. En algunos casos se ha conseguido llevar a cabo la identificación de las señales para los sustratos (*Tabla 2, Figura 21*):

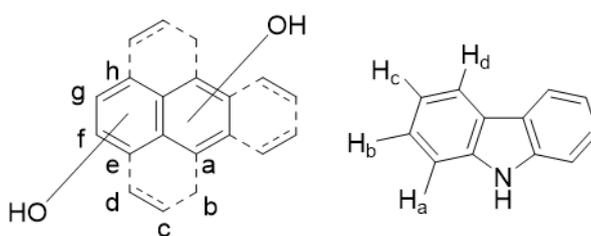


Figura 21. Asignación de las señales para los sustratos empleados

Señal	1,5-DHN	2,7-DHN	Carbazol	Antraceno	Fenantreno	Pireno
a			6.35/6.82	6.57/6.67/7.55	7.57	
b			5.86/5.90		6.73	
c			5.86/5.90		6.21	6.99
d			6.35/6.82		6.59	6.67
e		7.43		6.57/6.67/7.55		
f	6.99/6.71	6.78		6.57/6.67/7.55		6.57
g	6.99/6.71					
h	6.99/6.71	6.83				

Tabla 2. Desplazamiento de las señales de los sustratos en los complejos de inclusión **1-6C**M2·4Br

Para el 2,7-dihidroxinaftaleno el desplazamiento de las señales es de $\Delta\delta$ (ppm) $H_e = 0.36$ $\Delta\delta$ (ppm) $H_f = 0.25$ $\Delta\delta$ (ppm) $H_h = 0.30$.

3.4) Obtención del ciclofano libre **M1**·4Br

La síntesis del complejo de inclusión **2C**M1·4Br se ha conseguido escalar de forma cuantitativa hasta obtener 100-200 mg. Sin embargo, surge la necesidad de extraer el sustrato de la cavidad para poder utilizar el receptor en diversas aplicaciones. Para alcanzar este objetivo se planteó precipitar el complejo de inclusión mediante un cambio de contraion y mantener la plantilla en disolución. De esta forma, contraiones pequeños y poco polarizables como cloruros, bromuros o nitratos son fácilmente solvatados por las moléculas de agua mientras que otros de mayor tamaño y polarizables como hexafluorofosfato son difícilmente solvatados y tienden a precipitar el ciclofano en medio acuoso.²³

Sin embargo, usando esta técnica no se consigue eliminar por completo la plantilla por lo que se decide hacer una purificación por columna *flash*. Se columna el ciclofano como PF₆ en una columna de sílica usando una mezcla de disolventes (600 mL CH₃CN, 150

²³ García, M.D.; Alvariño, C.; López-Vidal, E.M.; Rama, T.; Peinador, C.; Quintela, J.M.; *Inorg. Chim. Acta.*, **2014**, *417*, 27-37.

mL MeOH, 150 H₂O y 5 gramos de NaCl) como eluyente. Los tubos que contienen las señales del ciclofano se concentran hasta sequedad y se lavan dos veces con MeOH para eliminar los restos de sales del eluyente. Las sales como el NaCl son insolubles en MeOH y el ciclofano como hexafluorofosfato es soluble. En el primer lavado se eliminan la mayor parte de las sales y en el segundo se obtiene un sólido gris cuyo RMN-¹H se muestra en la *figura 22* y un filtrado en el que se supone que está el ciclofano como hexafluorofosfato cuyo RMN-¹H se recoge en la *figura 23*. Se piensa que es sólido gris es parte del ciclofano libre que ha intercambiado los contraiones de hexafluorofosfato por cloruro durante la columna *flash*.

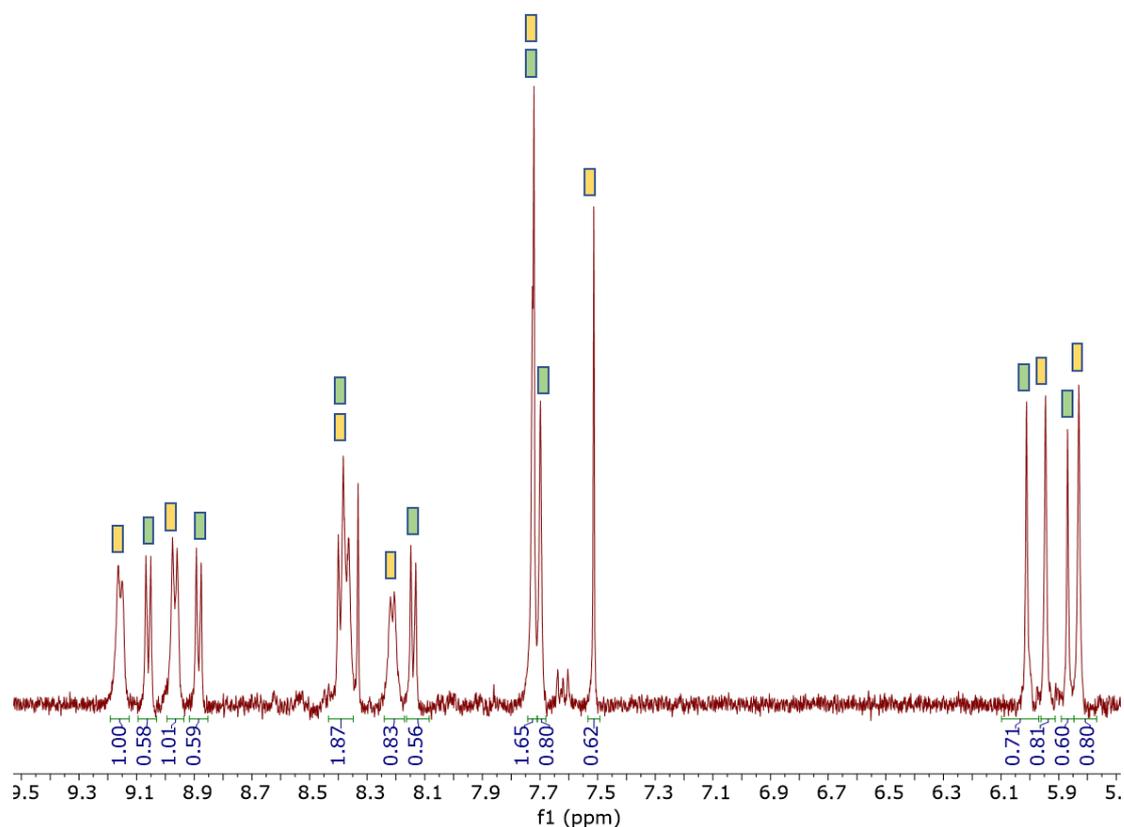


Figura 22. Espectro RMN-¹H (D₂O, 400 MHz, 25°C) del complejo 2C-M1-4Cl obtenido tras hacer una purificación por columna *flash*. La asignación de las señales es aproximada, no se ha podido corroborar con bidimensionales.

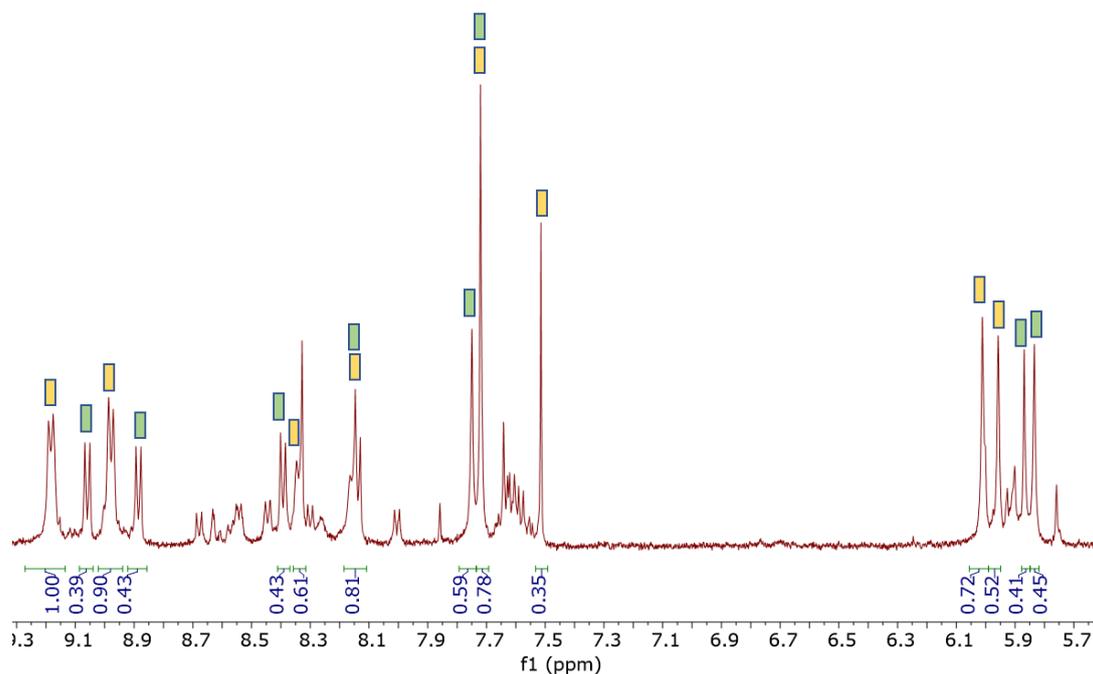


Figura 23. Espectro RMN- ^1H (D_2O , 400 MHz, 25°C) del complejo $2\text{C-M1}\cdot 4\text{PF}_6$. Aparecen dos de los posibles rotámeros del ciclofano (verde y amarillo) tras hacer una purificación por columna *flash*. La asignación de las señales es aproximada, no se ha corroborado con bidimensionales.

En el espectro del sólido gris (*Figura 22*) se pueden identificar las señales para dos de los posibles rotámeros del ciclofano (*Figura 24*), pero no las del sustrato ni la de los oligómeros. En el del filtrado (*Figura 23*) aparecen las señales de dos de los posibles rotámeros, pero tampoco están las del sustrato, la diferencia con respecto al del sólido gris es un ligero desplazamiento en la posición de algunas señales y la presencia de impurezas.

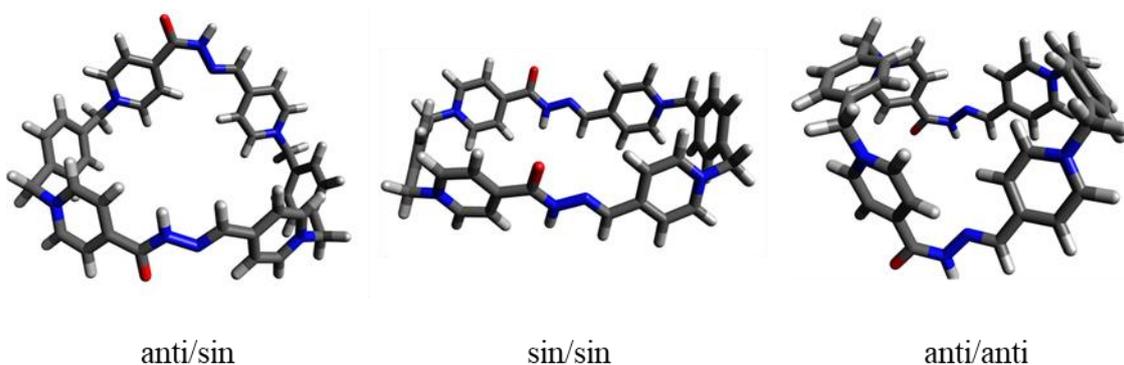


Figura 24. 3 posibles rotámeros del ciclofano M1 debido a la rotación a lo largo del enlace $\text{O}=\text{C}-\text{N}=\text{N}$.

Como conclusión, la purificación por columna ha permitido eliminar la plantilla, pero los oligómeros se mantienen en equilibrio con el ciclofano, para intentar evitar esto se ha

planteado la posibilidad de futuros experimentos que permitan bloquear cinéticamente el enlace hidrazona. Estos experimentos contemplan la posibilidad de reducir el enlace imino u oxidación de la acilhidrazona a 1,3,4-oxadiazol.

4) PARTE EXPERIMENTAL

4.1) Instrumentos y condiciones de trabajo en el laboratorio

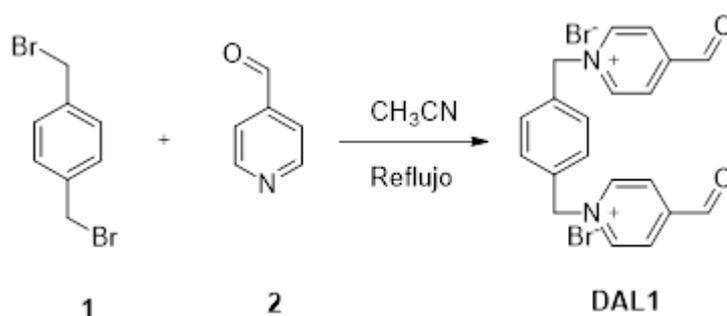
Los reactivos comerciales fueron usados sin purificaciones adicionales. El agua de calidad milli-Q se obtuvo de un aparato Direct-Q 5UV.

Los espectros de RMN-¹H mono y bidimensionales (500 o 400 MHz), RMN-¹³C y DEPT (125 o 75 MHz) fueron realizados en las instalaciones del SAI (Servicio de Apoyo a la Investigación) de la Universidad de A Coruña. Los equipos utilizados fueron un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker Avance 500. Los espectros RMN-¹H de 300 MHz fueron realizados en el CICA (Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas) en un espectrómetro Bruker Avance 300 utilizando un disolvente deuterado como *lock* y la señal residual del disolvente protonado como referencia.

Los experimentos de ESI-MS fueron realizados con un espectrómetro LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite.

Para la CCF se usaron cromatofolios de gel de sílice 60 F₂₅₄ visualizados bajo radiación UV (254 y 360 nm) o algún reactivo revelador si fuera necesario.

4.2) Síntesis del dialdehído DAL1

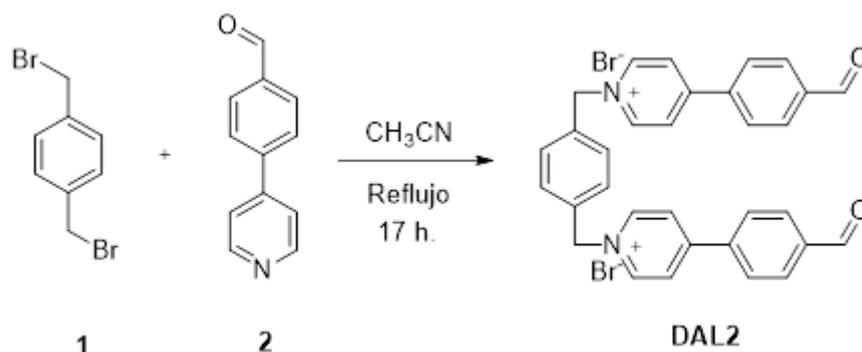


Se disuelve el dibromo p-xileno **1** (0.5504 g, 2.08 mmol) y el 4-piridincarboxaldehído **2** (0.500 μ L, 5.260 mmol) en 30 mL de acetonitrilo. Se pone a ebullición y agitación. A los 10 minutos la disolución adquiere un color rojizo y se empieza a formar un precipitado. La reacción se sigue por CCF. Tras 8 horas se filtra el precipitado, se lava con CH₃CN frío y éter. Se obtiene un sólido amarillo pálido muy higroscópico. Rendimiento del 86 %. La síntesis se ha realizado en base a la referencia 24 obteniéndose una buena concordancia con las señales de RMN-¹H y RMN-¹³C.

²⁴ Li, J.; Zhang, C.; Jiang, P.; Leng, Y.; *Catal. Commun.*, **2017**, *94*, 13-17.

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 8.83 (4H, d, *J* = 6.72 Hz), 8.07 (4H, d, *J* = 6.70 Hz), 7.46 (4H, s), 6.12 (2H, s), 5.78 (4H, s). **RMN-¹³C** (D₂O, 500 MHz, 25°C): 160.38, 144.71, 134.26, 129.98, 125.59, 87.47, 63.59. **ESI-MS** *m/z* = 191.10, *m/z* teórico = 191.09.

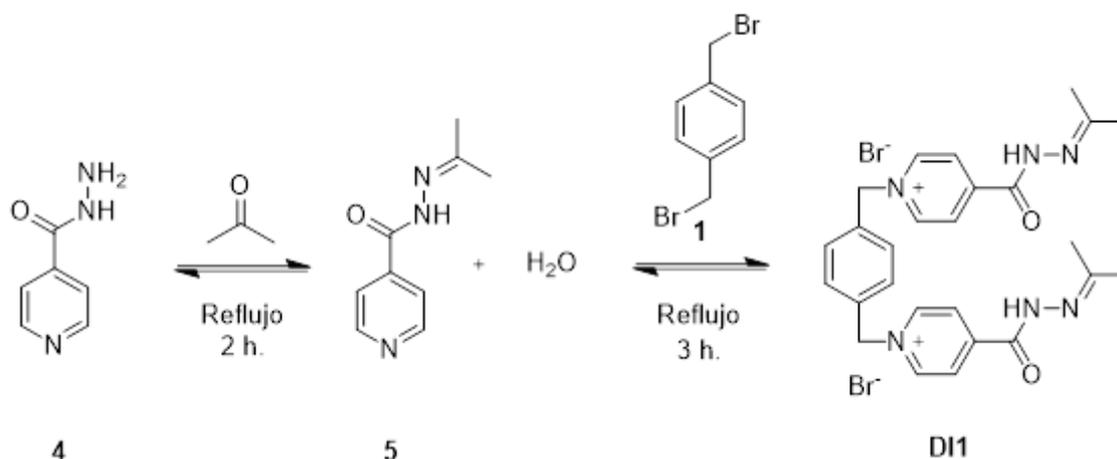
4.3) Síntesis del dialdehído DAL2



Se disuelve el dibromuro de *p*-xileno **1** (0.4650 g, 1.76 mmol) y el dialdehído **2** (0.7321 g, 3.99 mmol) en 50 mL de CH₃CN. Se mantiene a ebullición con agitación durante 18 horas, a los 10 minutos la disolución torna a un color amarillo intenso y aparece un precipitado. La reacción se sigue por CCF. Se filtra a vacío obteniéndose un sólido amarillo que se lava con CH₃CN frío y éter, se seca a vacío. Rendimiento del 82 %. La síntesis se ha realizado acorde a la referencia 25 obteniéndose una buena concordancia con las señales de RMN-¹H y RMN-¹³C.

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.96 (2H, s), 8.88 (4H, d, *J* = 6.82 Hz), 8.30 (4H, d, *J* = 6.97 Hz), 8.05 (4H, d, *J* = 8.43 Hz), 8.00 (4H, d, *J* = 8.43 Hz), 7.52 (4H, s), 5.81 (4H, s). **RMN-¹³C** (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 195.49, 155.91, 144.48, 139.59, 137.52, 134.35, 130.68, 129.88, 128.73, 126.01, 62.95. **ESI-MS** *m/z* = 235.1006, *m/z* teórico = 235.0991.

²⁵ Shen, Y.; Zhou, Q.; Zou, L.; Wang, Q.; *ChemistrySelect*, **2017**, 2, 11977-11980.

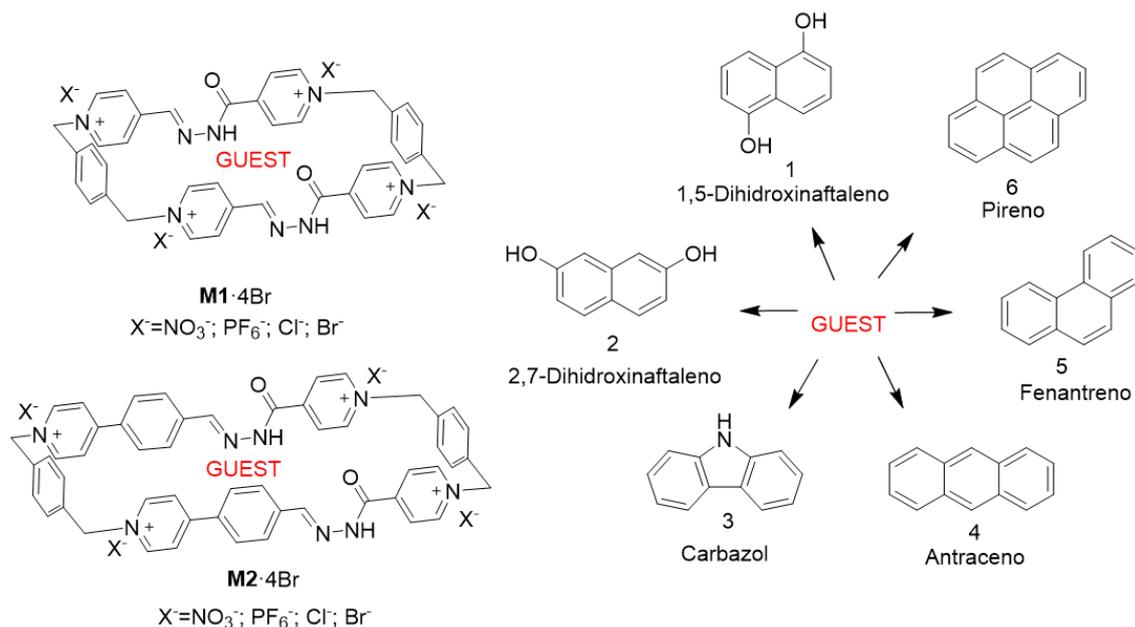
4.4) Síntesis del diimino **DI1**

Se disuelve la isoniazida **4** (1.2503 g, 9.11 mmol) en 100 mL de acetona y se mantiene a reflujo durante 2 horas. A continuación, se añade el dibromuro de p-xileno **1** (0.6002 g, 2.27 mmol) disuelto en la mínima cantidad posible de acetona y se mantiene a reflujo 3 horas más. Se filtra a vacío obteniéndose un sólido amarillo higroscópico tras lavarlo con acetona caliente. Rendimiento del 75 %.

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 8.94 (4H, d*, *J* = 6.54 Hz), 8.24 (4H, d*, *J* = 6.42 Hz), 7.44 (4H, s), 5.79 (4H, s), 2.05 (6H, s*). **RMN-¹³C** (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 171.71, 162.65, 148.21, 145.49, 138.92, 130.25, 126.49, 64.10, 29.95. **ESI-MS** *m/z* = 537.1603, *m/z* teórico = 537.1608.

*Las señales aparecen duplicadas debido a la presencia de rotámeros.

4.5) Síntesis de los complejos de inclusión **1-6CM1**·4Br y **1-6CM2**·4Br



La síntesis de los complejos de inclusión **1-6CM1**·4Br se llevó a cabo directamente en un tubo de RMN. Se prepararon las siguientes disoluciones stock: (i) 6 mM de DI1 (11.5 mg en 3.097 mL D₂O) (ii) 6 mM de DAL1 (9.1 mg en 3.172 mL de D₂O) (iii) 20 mM de TFA deuterado. En 6 tubos de RMN se añaden 600 μL de una disolución 3 mM de DI1 y DAL1 (2 mL 6 mM de DI1 con 2 mL 6 mM de DAL1). A cada uno de los tubos se le añaden 4.5 μL de TFA deuterado 20 mM y la cantidad adecuada de sustrato: Tubo 1 – 0.5206 mg de 1,5-Dihidroxi-naftaleno; Tubo 2 – 0.6782 mg de 2,7-Dihidroxi-naftaleno; Tubo 3 - 0.6752 mg de carbazol; Tubo 4 – 0.3266 mg de antraceno; Tubo 5 – 0.7500 mg de fenantreno; Tubo 6 – 0.4952 mg de pireno. Se calientan a 60°C en un baño de silicona durante 19 horas y se registra el RMN-¹H mono y bidimensional, RMN-¹³C y DEPT.

1CM1·4Br: 1,5-Dihidroxi-naftaleno

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.03 (4H, d, $J = 6.95$ Hz), 8.78 (4H, d, $J = 6.86$ Hz), 7.97 (4H, d, $J = 6.82$ Hz), 7.68 (4H, s), 7.65 (4H, s), 7.58 (4H, d, $J = 6.84$ Hz), 7.21 (2H, s), 6.66 (2H, s_a), 6.53 (2H, s_a), 6.23 (2H, s_a), 5.77 (4H, s), 5.63 (4H, s). **RMN-¹³C** (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 145.27, 144.94, 143.95, 143.56, 136.34, 135.89, 130.33, 130.08, 126.66, 125.53, 125.20, 125.09, 112.68, 108.45, 65.05, 64.47, 30.17.

2CM1·4Br: 2,7-Dihidroxi-naftaleno

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.02 (4H, d, $J = 6.84$ Hz), 8.79 (4H, d, $J = 6.89$ Hz), 7.96 (4H, d, $J = 6.73$ Hz), 7.71 (4H, d, $J = 6.73$ Hz), 7.63 (4H, s), 7.62 (4H, s),

7.35 (2H, s), 6.99 (2H, s_a), 6.35 (2H, s_a), 5.75 (4H, s), 5.61 (4H, s). **RMN-¹³C** (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 153.48, 159.08, 148.40, 144.82, 144.67, 143.83, 143.59, 136.32, 135.83, 130.27, 129.87, 129.11, 126.58, 125.51, 122.61, 115.25, 107.11, 65.20, 64.26.

3CM1·4Br: Carbazol

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.05 (4H, d, *J* = 6.57 Hz), 8.81 (4H, d, *J* = 6.84 Hz), 7.82 (4H, d, *J* = 6.30 Hz), 7.79 (4H, s), 7.77 (4H, s), 7.58 (5H, d, *J* = 6.52 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 7.92 Hz), 7.20 (2H, s_a), 6.07 (2H, d, *J* = 8.19 Hz), 5.78 (4H, s), 5.64 (4H, s), 5.11 (2H, t, *J* = 7.25 Hz) 3.73 (2H, s_a). **RMN-¹³C** (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 158.67, 148.16, 144.62, 143.87, 143.39, 138.77, 136.84, 136.48, 130.44, 130.17, 126.73, 125.83, 124.44, 121.84, 119.17, 118.25, 109.78, 65.04, 64.36.

4CM1·4Br: Antraceno

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): Sin asignar debido a la gran cantidad de impurezas.

5CM1·4Br: Fenantreno

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.19 (4H, d, *J* = 6.98 Hz), 8.94 (4H, d, *J* = 7.01 Hz), 8.07 (2H, d, *J* = 8.38 Hz), 7.94 (4H, s), 7.93 (4H, s), 7.91 (4H, d, *J* = 6.46 Hz), 7.64 (4H, d, *J* = 6.45 Hz), 7.22 (2H, s), 6.24 (2H, t, *J* = 7.30 Hz), 6.08 (2H, d, *J* = 7.91 Hz), 5.91 (4H, s), 5.78 (4H, s), 4.26 (2H, s_a). **RMN-¹³C** (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 64.46, 65.05, 122.09, 125.36, 125.75, 125.90, 126.41, 126.73, 127.29, 129.14, 130.28, 130.48, 130.61, 136.58, 136.91, 143.58, 144.79, 145.02, 148.16, 158.32.

6CM1·4Br: Pireno

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.30 (4H, d, *J* = 6.86 Hz), 9.04 (4H, d, *J* = 6.71 Hz), 8.09 (8H, s), 7.87 (4H, d_a, *J* = 5.16 Hz), 7.71 (4H, s), 7.59 (4H, d_a), 6.81 (2H, s_a), 6.64 (4H, d, *J* = 7.86 Hz), 6.03 (4H, s), 5.89 (4H, s), 5.05 (1H, t_a). **RMN-¹³C** (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 64.59, 65.17, 123.19, 124.00, 124.98, 125.65, 125.79, 126.65, 127.13, 129.94, 130.40, 130.62, 136.80, 137.10, 143.15, 143.60, 144.82, 148.15, 157.68.

Para preparar los complejos de inclusión **1-6CM2·4Br** se sigue el mismo procedimiento anteriormente descrito para los **1-6CM1·4Br**. En este caso se prepara una disolución (i) 3 mM de DAL2 (10.0 mg en 5.287 mL de D₂O) debido a la menor solubilidad (ii) 6 mM de DI1 (11.5 mg en 3.097 mL D₂O) y (iii) 20 mM de TFA deuterado. En 6 tubos de RMN se añaden 600 μL de una disolución 1.5 mM de DI1 y DAL2 (850 μL de DI1 6 mM con

850 μL D_2O y 1.700 mL de DAL2 3 mM). A cada tubo se le añaden 2.3 μL de TFA deuterado 20 mM y la cantidad adecuada de sustrato: Tubo 1 – 0.4852 mg de 1,5-Dihidroxinaftaleno; Tubo 2 – 0.4420 mg de 2,7-Dihidroxinaftaleno; Tubo 3 - 0.5896 mg de carbazol; Tubo 4 – 0.3213 mg de antraceno; Tubo 5 – 0.4586 mg de fenantreno; Tubo 6 – 0.6895 mg de pireno. Se calientan a 60°C en un baño de silicona durante 19 horas y se registra el RMN- ^1H mono y bidimensional, RMN- ^{13}C y DEPT.

1CM2·4Br: 1,5-Dihidroxinaftaleno

RMN- ^1H (D_2O , 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.03 (4H, d, $J = 6.30$ Hz), 8.70 (4H, d, $J = 6.37$ Hz), 7.91 (4H, s), 7.88 (4H, s), 7.84 (2H, s), 7.65 (4H, d, $J = 6.07$ Hz), 7.47 (4H, d, $J = 6.28$ Hz), 7.39 (4H, d, $J = 8.40$ Hz), 6.99 (20H, s), 6.95 (4H, d, $J = 8.40$ Hz), 6.71 (14H, s), 5.83 (4H, s), 5.66 (4H, s).

2CM2·4Br: 2.7-Dihidroxinaftaleno

RMN- ^1H (D_2O , 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.06 (4H, d, $J = 6.27$ Hz), 8.66 (4H, d, $J = 6.68$ Hz), 7.91 (4H, s), 7.89 (4H, s), 7.75 (4H, d, $J = 6.30$ Hz), 7.43 (48H, d, $J = 9.16$ Hz), 6.99 (4H, d, $J = 8.10$ Hz), 6.83 (17H, s), 6.78 (39H, d, $J = 8.86$ Hz), 5.84 (4H, s), 5.65 (4H, s).

3CM2·4Br: Carbazol

RMN- ^1H (D_2O , 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.15 (4H, d, $J = 6.59$ Hz), 9.12 (4H, d, $J = 6.76$ Hz), 8.88 (4H, d, $J = 6.86$ Hz), 8.82 (4H, d, $J = 6.84$ Hz), 8.38 (4H, d, $J = 6.65$ Hz), 8.22 (4H, d, $J = 6.61$ Hz), 8.01 (2H, s), 7.86 (4H, s), 7.85 (4H, d, $J = 6.15$ Hz), 7.78 (4H, s), 7.71 (6H, d, $J = 3.94$ Hz), 7.52 (4H, d, $J = 6.36$ Hz), 7.31 (6H, s_a), 6.82 (1H, d, $J = 7.87$ Hz), 6.68 (2H, s_a), 6.57 (1H, s_a), 6.35 (4H, d, $J = 6.76$ Hz), 5.92 (t), 5.92 (4H, s), 5.90 (t), 5.89 (4H, s), 5.73 (4H, s), 5.72 (3H, s). **RMN- ^{13}C** (D_2O , 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 160.32, 160.78, 145.20, 145.03, 143.60, 143.15, [128.80-130.60], 127.03, 126.82, 124.87, 123.89, 130.37, 130.48, 130.54, [135.39-135.53], [136.52-136.63], 110.53.

4CM2·4Br: Antraceno

RMN- ^1H (D_2O , 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.15 (4H, d, $J = 6.82$ Hz), 9.12 (4H, d, $J = 6.36$ Hz), 8.88 (4H, d, $J = 6.60$ Hz), 8.84 (4H, d, $J = 6.20$ Hz), 8.40 (4H, d, $J = 6.72$ Hz), 8.27 (4H, d, $J = 6.87$ Hz), 8.04 (2H, s), 7.96 (4H, d), 7.86 (4H, s), 7.70 (4H, s), 7.55 (4H, d, $J = 1.95$ Hz), 7.52 (4H, d), 6.67 (3H, s_a), 6.57 (2H, s_a), 5.92 (4H, s), 5.88 (3H, s), 5.73 (6H, s_a).

5CM2·4Br: Fenantreno

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.15 (4H, d, *J* = 6.52 Hz), 9.13 (4H, d, *J* = 6.95 Hz), 8.89 (4H, d, *J* = 6.52 Hz), 8.83 (4H, d, *J* = 6.95 Hz), 8.37 (4H, d, *J* = 6.76 Hz), 8.20 (4H, d, *J* = 5.94 Hz), 8.02 (2H, s), 7.87 (2H, s), 7.84 (4H, s), 7.78 (4H, d, *J* = 5.68 Hz), 7.76 (4H, s), 7.73 (2H, s), 7.56 (4H, d, *J* = 7.27 Hz), 7.53 (4H, d, *J* = 6.50 Hz), 7.16 (7H, s_a), 6.73 (2H, t, *J* = 7.27 Hz), 6.53 (2H, d, *J* = 6.21 Hz), 6.18 (2H, t, *J* = 8.16 Hz).
RMN-¹³C (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 160.85, 159.72, 145.58, 145.18, 145.05, 143.12, 136.61, 135.47, 130.53, 130.21, 130.20, [126.00-128.00], [127.78-128.06], [126.68-127.46], [126.15-127.31], 124.78, 65.46, 63.47.

6CM2·4Br: Pireno

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.15 (4H, d, *J* = 6.29 Hz), 8.88 (4H, d, *J* = 6.86 Hz), 8.83 (4H, d, *J* = 6.52 Hz), 8.38 (4H, d, *J* = 6.43 Hz), 8.28 (4H, d, *J* = 6.48 Hz), 8.25 (4H, d, *J* = 6.43 Hz), 7.86 (4H, s), 7.71 (4H, s), 7.53 (4H, d, *J* = 5.30 Hz), 7.53 (1H, s), 7.28 (2H, s), 6.99 (2H, d, *J* = 7.49 Hz), 6.67 (2.5H, s_a), 6.57 (0.7H, s_a), 5.92 (2H, s), 5.91 (4H, s), 5.74 (4H, s), 5.73 (4H, s). **RMN-¹³C** (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 160.85, 145.19, 143.66, 143.41, 127.04, [130.37-130.69], 130.07, [129.93-130.50], [126.94-127.17], [125.94-127.17], 123.91, 127.04, 127.09, [127.05-126.74], 124.22, 64.80, 63.80

4.6) Obtención de los macrociclos M1·4NO₃

Se disuelven 77.2 mg (0.16 mmol) de **DAL1**, 99.5 mg de **DI1** (0.16 mmol), 38,3 mg de 2,7-DHN (0.24 mmol) y 1.0 μL de TFA 20 mM en 10.7 mL de H₂O. Se calienta a 60°C durante 19 horas para obtener el complejo de inclusión **1CM1·4Br**. Se añade un exceso de KPF₆ y se deja agitando 30 minutos. Se filtra a vacío y se lava con agua y éter obteniendo un sólido marrón grisáceo. Se obtienen 165,5 mg de **1CM1·4PF₆** con un rendimiento del 83 %.

1CM1·4PF₆

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz, 25°C), δ (ppm): 8.68 (4H, d, *J* = 6.78 Hz), 8.52 (4H, d, *J* = 6.78 Hz), 8.20 (4H, d, *J* = 6.65 Hz), 8.06 (2H, s), 7.97 (4H, d, *J* = 6.72 Hz), 7.56 (4H, s), 7.54 (1.7H, d, *J* = 8.90 Hz), 7.38 (4H, s), 6.87 (1.4H, d, *J* = 2.35 Hz), 6.78 (1.7H, dd, *J*₁ = 8.78 Hz *J*₂ = 2.41 Hz), 5.76 (4H, s), 5.61 (4H, s).

Se disuelven 82.4 mg de **1CM1**·4PF₆ en la mínima cantidad posible de acetonitrilo y se le añade un exceso de TBACl. Se forma un precipitado de color marrón claro que tras filtrar a vacío y lavarlo con acetonitrilo y éter se seca para dar lugar a un sólido negro. El rendimiento es del 60 %. **ESI-MS** m/z = 268.4198, m/z teórico = 268.4195.

1CM1·4Cl

RMN-¹H (D₂O, 300 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.15 (4H, d, *J* = 6.65 Hz), 8.99 (2H, d, *J* = 6.58 Hz), 8.94 (4H, d, *J* = 6.30 Hz), 8.83 (2H, d, *J* = 6.92 Hz), 8.34 (2H, d, 6.02 Hz), 8.23 (4H, d_a, *J* = 6.02 Hz), 8.07 (2H, d), 8.04 (4H, d_a, *J* = 7.09 Hz), 7.72 (3H, s), 7.69 (3H, s), 7.67 (1H, s), 7.47 (2H, s), 6.84 (1H, d, *J* = 8.39 Hz), 6.15 (1H, s_a), 5.96 (2H, s), 5.91 (4H, s), 5.82 (2H, s), 5.78 (4H, s).

Se disuelven 82.8 mg de **1CM1**·4PF₆ en la mínima cantidad posible de acetonitrilo y se añade un exceso de TBANO₃. Se agita durante 30 minutos y se obtiene un sólido gris al filtrar a vacío que se lava con acetonitrilo y éter. El rendimiento es del 64 %.

1CM1·4NO₃

RMN-¹H (D₂O, 500 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.10 (4H, d, *J* = 6.05 Hz), 8.93 (2H, d, *J* = 6.40 Hz), 8.87 (4H, d, *J* = 6.33 Hz), 8.75 (2H, d, *J* = 5.98 Hz), 8.27 (2H, d, *J* = 6.33 Hz), 8.16 (4H, d_a), 7.99 (2H, d, *J* = 6.68 Hz), 7.95 (4H, d_a), 7.66 (4H, s), 7.62 (4H, s), 7.58 (2H, s), 7.38 (2H, s), 6.77 (0.4H, d, *J* = 8.84 Hz), 6.07 (0.4H, s_a), 5.89 (2H, s), 5.85 (3H, s), 5.75 (2H, s), 5.71 (3H, s).

1CM1·4Cl (sólido gris obtenido en la columna *flash*)

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.16 (4H, d, *J* = 5.17 Hz), 9.06 (2H, d, *J* = 6.34 Hz), 8.97 (4H, d, *J* = 5.97 Hz), 8.88 (2H, d, *J* = 6.63 Hz), 8.38 (4H, d_a), 8.38 (2H, d_a), 8.21 (4H, d, *J* = 5.54 Hz), 8.14 (2H, d, *J* = 6.99 Hz), 7.72 (5H, s), 7.70 (1H, s), 7.51 (2H, s), 6.01 (2H, s), 5.95 (3H, s), 5.87 (2H, s), 5.83 (3H, s).

1CM1·4PF₆ (Purificado por columna *flash*)

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz, 25°C), δ (ppm): 9.18 (4H, d, *J* = 6.63 Hz), 9.06 (2H, d, *J* = 6.63 Hz), 8.98 (4H, d, *J* = 6.63 Hz), 8.89 (2H, d, *J* = 6.97 Hz), 8.39 (2H, d, *J* = 6.97 Hz), 8.34 (4H, d, *J* = 6.63 Hz), 8.14 (4H, d, *J* = 6.97 Hz), 7.75 (2H, s), 7.72 (3H, s), 7.51 (1H, s), 6.01 (3H, s), 5.96 (2H, s), 5.87 (2H, s), 5.83 (2H, s).

CONCLUSIONES

El cambio sucesivo de contracción permite cambiar la solubilidad del macrociclo M1 y separarlo de la plantilla en gran medida, pero para eliminarla por completo hay que recurrir a la purificación por columna.

La DCvC es un método adecuado para la preparación de los complejos de inclusión al combinarla con el efecto plantilla.

El macrociclo M1 es capaz de actuar como receptor de sustratos π -excedentes cuyo tamaño se encuentre entre 2 y 3 anillos aromáticos, pero no para el antraceno.

El macrociclo M2 es capaz de actuar como receptor de sustratos aromáticos π -excedentes cuyo tamaño se encuentre entre 2 y 3 anillos aromáticos, incluido el antraceno.

La síntesis de los complejos de inclusión con M2 da lugar a una mayor cantidad de subproductos y rotámeros que la de M1 debido al mayor tamaño de la cavidad.

El modo de inserción de los sustratos es longitudinal en la mayoría de los casos.

Es posible aislar M1.

CONCLUSIONS

Continuous counterion exchange allows changing the solubility of the M1 macrocycle and free it from the guest to a large extent. For complete removal of the template a flash column chromatography is required.

DCvC is a suitable method for the preparation of inclusion complexes when it is combined with the template effect.

The macrocycle M1 is able to act as a host of π -excedent aromatic substrates which size is between 2 and 3 aromatic rings but not for anthracene

The macrocycle M2 is able to act as a host of π -excedent aromatic substrates which size is between 2 and 3 aromatic rings, anthracene included.

The synthesis of inclusion complexes with M2 gives more rotamers and byproducts than that of M1 because of the larger size of the cavity.

The mode of insertion of substrates is longitudinal in most cases.

It is possible to isolate M1.

