



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

Grao en Química

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Nanocontenedores orgánicos (III): preparación de ciclofanos exo-funcionalizados mediante química covalente dinámica de hidrazonas.

Nanocontenedores orgánicos (III): preparación de ciclofanos exo-funcionalizados mediante química covalente dinámica de hidrazonas.

Organic Nanocontainers (III): synthesis of exo-functionalized cyclophanes by hidrazone-based dynamic covalent chemistry.

Lara Fernández Gómez

**Curso: 2020- 2021. Convocatoria:
Enero**

Director 1: Marcos D. García Romero

Director 2 :Carlos Peinador Veira




Firmado digitalmente
por PEINADOR VEIRA
CARLOS - 32749756X
Fecha: 2021.01.04
18:33:13 +01'00'

Firmado por FERNANDEZ
GOMEZ LARA
34286119L el día
04/01/2021 con un
certificado emitido

AGRADECIMENTOS

En primeiro lugar quero dar as gracias aos meus titores o Dr. Marcos D. García Romero e o Dr. Carlos Peinador Veira, por darme a posibilidade de levar a cabo o meu traballo nun proxecto con tanta vida e interese como este, e tamén pola súa dispoñibilidade sempre que o precisei, en especial nos tempos que nos rodean.

Ademais tamén quero agradecer os integrantes deste proxecto por axudarme en todo momento, tanto a Iago coma a Pablo e en especial a Lili pola súa paciencia e entrega a todas horas, por achegarme un pouco mais ao mundo da investigación. Para finalizar quero dar as gracias aos meus compañeiros de carreira e por suposto aos meus país, pilar fundamental en todo momento, polo esforzo que realizan día a día por min e por botarme una man en todo o que podían, así coma os meus avós que non poden ser mais especias e esenciais.

-  Consulta bibliográfica
-  Traballo experimental
-  Preparación da memoria

| Xaneiro 2020 | | | | | | |
|--------------|--------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Luns | Martes | Mércores | Xoves | Venres | Sábado | Domingo |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
| 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |
| 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | | |

| Febreiro 2020 | | | | | | |
|---------------|--------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Luns | Martes | Mércores | Xoves | Venres | Sábado | Domingo |
| | | | | | 1 | 2 |
| 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
| 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | |

| Marzo 2020 | | | | | | |
|------------|--------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Luns | Martes | Mércores | Xoves | Venres | Sábado | Domingo |
| | | | | | | 1 |
| 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 |
| 30 | 31 | | | | | |

| Xullo 2020 | | | | | | |
|------------|--------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Luns | Martes | Mércores | Xoves | Venres | Sábado | Domingo |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
| 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |
| 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | | |

| Agosto 2020 | | | | | | |
|-------------|--------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Luns | Martes | Mércores | Xoves | Venres | Sábado | Domingo |
| | | | | | 1 | 2 |
| 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 |
| 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| 31 | | | | | | |

| Setembro 2020 | | | | | | |
|---------------|--------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Luns | Martes | Mércores | Xoves | Venres | Sábado | Domingo |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| 28 | 29 | 30 | | | | |

| Decembro 2020 | | | | | | |
|---------------|--------|----------|-------|--------|--------|---------|
| Luns | Martes | Mércores | Xoves | Venres | Sábado | Domingo |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| 28 | 29 | 30 | 31 | | | |

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS

CDC *Constitutional Dynamic Chemistry*
(Química dinámica constitucional)

COSY *Correlation Spectroscopy*
(Espectroscopia de correlación)

d doblete

DCvC *Dynamic Covalent Chemistry*
(Química Covalente Dinámica)

dd doblete

DEPT *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*

DMF *N,N*-dimetilformamida

eq Numero de equivalentes

g gramos

HMBC *Heteronuclear Multiple Bond Correlation* (Correlación Heteronuclear de Enlace Múltiple)

HPLC *Hight Performance Liquid Chromatography* (Cromatografía Líquida de Alta Eficacia)

HSQC *Heteronuclear Single Quantum Correlation* (Correlación Heteronuclear dun único Cuanto)

J constante de acoplamento

m multiplete

MHz Megahercio

mL mililitro

NOESY *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy* (Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser)

q cuadruplete

RMN-¹³C Resonancia Magnética Nuclear de carbono

RMN-¹H Resonancia Magnética Nuclear de protón

s singulete

S_N2 Reacción de sustitución nucleófila bimolecular

t triplete

TFA *Trifluoroacetic acid* (ácido trifluoroacetico)

δ Desplazamento químico

ΔG Variación na Enerxía libre de Gibbs

RESUMO

No campo da química supramolecular esta sendo de grande interese a síntese de macrociclos (caixas) que sexan π -deficientes no interior da súa cavidade, así como que esta sexa hidrofóbica, para albergar substratos π -excedentes (aromáticos) no seu interior. Este conxunto receptor-substrato estase volvendo moi relevante en ramas como a biolóxica ou sanitaria.

O presente traballo, ao abeiro da química covalente dinámica e tomando como referencia a *Blue Box* ciclofano multicatiónico ríxido formado por dúas unidades de biperidina, conectadas por dúas pontes de *p*-xileno, pretende crear un análogo hidrazona deste, a *Red Box* funcionalizada.

Para comezar sintetízanse os diferentes *building blocks* que o conforman para finalmente formar o macrociclo completo, debido a formación de dous enlaces hidrazona, sintetizando así o elemento que se desexa pero con unha cadea libre con altas posibilidades de reacción. Para controlar que todo o proceso se leva a cabo dunha maneira mais ou menos satisfactoria realízanse diferentes espectros mono e bidimensionais, tanto do produto final como dos diferentes elementos que o compoñen.

PALABRAS CHAVE

Química supramolecular, química receptor-substrato, *Red Box*, química covalente dinámica, macrociclo.

RESUMEN

En el campo de la química supramolecular, es de gran interés sintetizar macrociclos (cajas) que sean π -deficientes dentro de su cavidad, así como que sean hidrófobos, para albergar sustratos (aromáticos) π -excedentes en su interior. Este conjunto receptor-sustrato se está volviendo muy relevante en ramas como la biológica o la sanitaria.

El presente trabajo, bajo el amparo de la química covalente dinámica y tomando como referencia el ciclofano multicatiónico *Blue Box* formado por dos unidades de bipyridina, unidas por dos puentes de p-xileno, tiene como objetivo crear un análogo hidrazona de esta, la *Red Box* funcionalizada.

En un primer momento se sintetizan los diferentes *building blocks* que lo componen para finalmente formar el macrociclo completo, debido a la formación de dos enlaces hidrazona, sintetizando así el elemento deseado, pero con una cadena libre con altas posibilidades de reacción. Para controlar que todo el proceso se lleve a cabo de forma más o menos satisfactoria, se elaboran diferentes espectros mono y bidimensionales, tanto del producto final como de los diferentes elementos que lo componen.

PALABRAS CLAVE

Química supramolecular, química receptor-sustrato, *Red Box*, química covalente dinámica, macrociclo.

ABSTRACT

Within the field of supramolecular chemistry, it is of great interest to synthesize macrocycles (boxes) owning a π -deficient hydrophobic cavity able to host aromatic substrates inside them. This receptor-substrate chemistry is becoming very relevant in branches such as biological or sanitary.

The present work, under the umbrella of dynamic covalent chemistry and taking as reference the Blue Box multicationic cyclophane formed by two bipyridine units joined by two *p*-xylene bridges, aims to create a hydrazone analogue of this, the functionalized Red Box.

Firstly, the different building blocks that compose it are synthesized to finally form the complete macro cycle, due to the formation of two hydrazone links, thus synthesizing the desired element, but with a free chain with high reaction possibilities. In order to control that the whole process is carried out in a more or less satisfactory way, different mono and bidimensional spectra are elaborated, both of the final product and of the different elements that compose it.

KEY WORDS

Supramolecular chemistry, receptor-substrate chemistry, Red Box, dynamic covalent chemistry, macrocycle.

ÍNDICE

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1. | QUÍMICA SUPRAMOLECULAR | 1 |
| 1.2. | QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO..... | 3 |
| 1.3. | QUÍMICA COVALENTE DINÁMICA | 3 |
| 1.4. | QUÍMICA COVALENTE DINÁMICA DE IMINAS | 5 |
| 1.5. | ANTECEDENTES | 7 |
| 2. | OBXETIVOS..... | 9 |
| 3. | RESULTADOS E DISCUSIÓN | 10 |
| 3.1. | SÍNTESE E CARACTERIZACIÓN DOS COMPOÑENTES | 10 |
| 3.1.1. | Síntese do dialdehido (P1)..... | 10 |
| 3.1.2. | Síntese da hidrazinpiridina (P2) | 15 |
| 3.1.3. | Síntese da hidrazona (P3) | 15 |
| 3.2. | Ensamblaxe e caracterización do macrociclo..... | 16 |
| 4. | PARTE EXPERIMENTAL | 21 |
| 4.1. | PROCEDEMENTOS XERAIS | 21 |
| 4.2. | SÍNTESE DOS COMPOÑENTES | 22 |
| 4.2.1. | Síntese do dialdehido (P1)..... | 22 |
| 4.2.2. | Síntese da hidrazinpiridina (P2) | 23 |
| 4.2.3. | Síntese da hidrazona (P3) | 24 |
| 4.3. | SÍNTESE DO MACROCICLO | 25 |
| 5. | CONCLUSIÓNS | 27 |
| 6. | ANEXOS | 29 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

Moitos dos cativos que hoxe en día son mozos xogaron ou incluso xogan con pezas de LEGO®, ese xogo que todos temos na mente de encaixar pezas de distintos tamaños ou formas para facer diferentes construcións que a nosa mente imaxinaba, tales como torres, castelos, muros ou incluso caixas. Deixando na nosa mente este último tipo de construción podemos explicar dunha maneira sinxela, a relación da Química Supramolecular con elementos da vida cotiá. Así, pódese dicir que esta disciplina usa fragmentos moleculares como bloques de construción, utilizándoos como pezas para a construción de entidades mais complexas unidas coa cola das forzas de interacción intermoleculares febles.

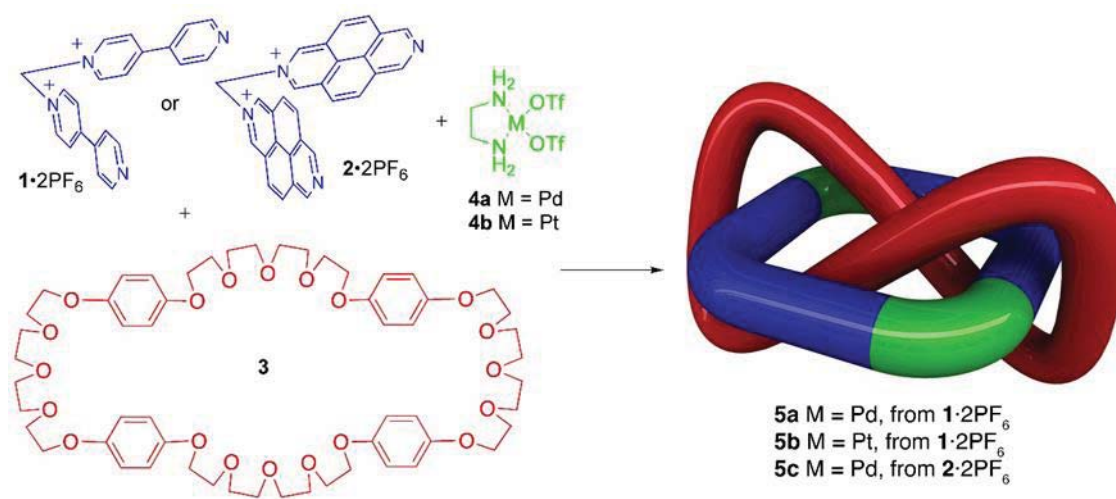


Ilustración 1. Exemplo de química supramolecular sintética, na que o uso de bloques de construción adecuados dan lugar mediante autoensamblaxe a unha especie máis complexa, en este caso un nó de Salomón.¹

Sen embargo unha definición mais técnica da disciplina foi proporcionada por Jean Marie Lehn (Premio Nobel de Química), no ano 1978 definíndoa como "química das ensamblaxes moleculares e do enlace intermolecular". Tamén acuñou este termo como a "química alén das moléculas", entendendo a supramolécula como unha "entidade complexa e organizada que resulta da asociación de dúas ou máis especies químicas mediante forzas intermoleculares"²(Ilustración 1)

¹ Peinador, C.; Blanco, V.; Quintela, J. M. A New Doubly Interlocked [2] Catenane. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 920-921

² Lehn, J. M. Towards Complex Matter: Supramolecular Chemistry and Self-Organization. *Proc Natl. Acad. Sci. U S A.* **2002**; *99*, 4763-4768.

Como se comentou, estas supramoléculas atópanse unidas mediante forzas intermoleculares como "cola supramolecular", sendo as mais comúns os enlaces de hidróxeno, as forzas de Van der Waals, as interaccións π - π e C-H $\cdots\pi$, ou o efecto hidrofóbico.³ Estas forzas presentan un carácter máis débil que as covalentes clásicas, e pódense considerar informalmente como "non covalentes", pero a pesar de que todas presentan dende o punto de vista técnico un maior ou menor grao de carácter covalente e de que en moitas ocasións se conseguen unións moi fortes, xa que ditas forzas soen actuar en moitos casos de forma simultánea e/ou cooperativa. Debido a debilidade individual destas forzas, este tipo de química pódese considerar unha química dinámica e reversible na que os agregados supramoleculares se encontran nunha situación de equilibrio termodinámico cos seus constituíntes.

Dende un punto de vista histórico, en torno ao ano 1890 Emil Fisher propuxo o principio do "lock and key" para o mecanismo de recoñecemento encimático, que serviu como precedente para que nos anos 50 se comezaran a coñecer os primeiros produtos macrocíclicos naturais capaces de recoñecer a outras especies. Sen embargo, o primeiro feito relevante para a definición moderna da química supramolecular foi a obtención de éteres cíclicos, os chamados hoxe en día éteres coroa, obtidos por primeira vez como un subproduto dunha reacción, por Pedersen. Seguindo esta liña de investigación foi cando no ano 1987 Jean-Marie Lehn, Charles J. Pedersen e Donald J. Cram recibiron o Premio Nobel "*polo desenvolvemento e emprego de moléculas de interacción de alta selectividade*".⁴ Esta química mantense en auxe dende o seu comezo debido as súas múltiples aplicacións que foron atopadas como por exemplo na biomedicina. Vendo todas as vantaxes que este campo parecía poder ter seguiron as pesquisas e foi no ano 2016 cando se volveu a galardoar, nesta ocasión a James Fraser Stoddart, Ben Feringa e Jean-Pierre Sauvage co Premio Nobel "*polo deseño e síntese das máquinas moleculares*", como por exemplo catenanos ou rotaxanos.

³ Biedermann, F.; Schneider, H. J. Experimental Binding Energies in Supramolecular Complexes. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5216-5300

⁴ Ariga, K.; Kunitake, T.; Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Application, s.l.; Springer, **2006**.

1.2. QUÍMICA RECEPTOR-SUSTRATO

Anteriormente citouse o principio "lock and key" do modelo de Fischer, que exactamente quere dicir pechadura e chave, para que unha chave abra unha pechadura, esta ten que encaixar perfectamente en tamaño e forma coa outra.

Usando esta simple analoxía, podemos describir a química receptor-substrato como aquela na que dúas especies interaccionan: unha de maior tamaño denominada receptor (*host*) que presenta un sitio de unión, normalmente unha cavidade, na que se pode introducir unha especie máis pequena denominada substrato (*guest*)(*Ilustración 2*). Unha vez que se produce esta interacción entre o *host* e o *guest* fórmase o que se chama complexo de inclusión como podemos observar na ilustración seguinte.⁵ Este proceso ten lugar xa que o receptor conta con sitios de unión converxente, e o substrato sitios de unión diverxente experimentando así unha forza atractiva.

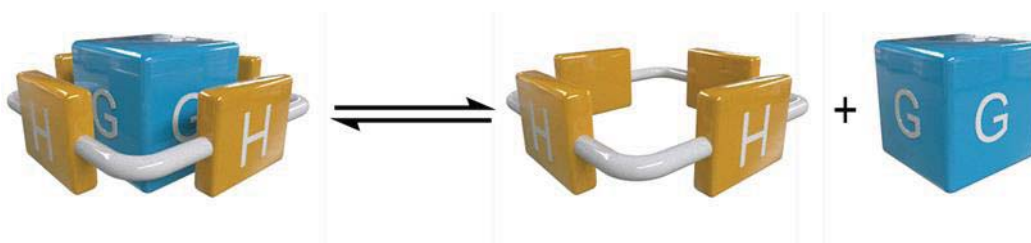


Ilustración 2. Representación da química receptor-substrato.

1.3. QUÍMICA COVALENTE DINÁMICA

Con anterioridade dicíase que a química supramolecular é dinámica de por si, xa que se centra en interaccións febles de tipo non covalente, isto implica a posibilidade de formación e ruptura reversible de enlaces, que polo tanto están rexidos baixo control termodinámico. Este tipo de control é importante dende o punto de vista da eficiencia sintética, xa que permite que o proceso sexa reversible e se produza unha autocorrección de produtos non desexados, os cales evolucionan ata un mínimo enerxético.

A principal diferenza que se acha entre control termodinámico e control cinético radica en que no primeiro deles a proporción de produtos finais dependerá da estabilidade relativa de cada un deles e non da estabilidade dos estados de transición, como sucede no control cinético. Para velo de maneira exemplificada acódesse a *Ilustración 3* na cal nos procesos de control cinético a proporción dos produtos finais B e C depende da estabilidade relativa dos estados de transición que levan dende A ata

⁵ Steed, J. W.; Atwood, J. L.; *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2009**.

cada un deles, nos procesos baixo control termodinámico sen embargo a estabilidade está controlada pola estabilidade relativa de B e C.

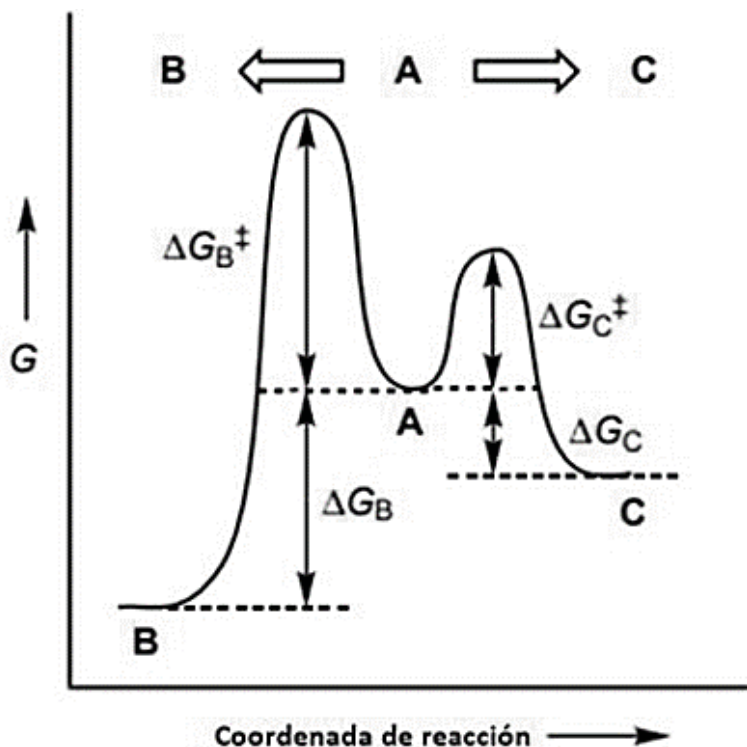


Ilustración 3. Perfil de enerxías libres de Gibbs para a transformación de A en B ou C

De esta forma, o tipo de unións intermoleculares que permiten ter un control termodinámico non están restrinxidas ás interaccións non covalentes mencionadas no anterior apartado, senón que poden incluír enlaces covalentes clásicos sempre e cando cumpran unha serie de condicións. Así nace o concepto de química covalente dinámica (DCvC), como aquela na que:

- O tempo de vida dos enlaces covalentes ten que estar entre 1 ms e 1 min, a duración debe ser esta para afianzar que a estabilidade é suficiente para illar e detectar as estruturas moleculares formadas.
- As condicións de reacción deben ser suaves para ser compatibles con todo tipo de grupos funcionais que poidan conter os *building blocks*.
- O proceso de intercambio entre compoñentes debe controlarse de maneira sinxela, os métodos mais empregados son por pH, temperatura, eliminación de catalizadores e atrapamento cinético das estruturas por procesos redox.⁶

⁶ Jin, Y.; Yu, C.; Denman, R. J.; Zhang, W. Recent Advances in Dynamic Covalent Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6634-6654.

Estas reaccións covalentes dinámicas poden clasificarse en dous tipos: 1) reaccións nas que se forman novos enlaces covalentes dinámicos e 2) reaccións de intercambio onde o enlace covalente reversible e do mesmo tipo nos reactivos de partida ca nos produtos.

Os enlaces covalentes dinámicos máis habituais son do tipo C-C, C-N, C-O, C-S, S-S ou B-O. Facendo unha subclasificación atópanse enlaces asimétricos, aqueles que resultan da combinación de dous compoñentes distintos, e os simétricos que permiten o autointercambio.

1.4. QUÍMICA COVALENTE DINÁMICA DE IMINAS

Os compostos con estrutura xeral $RR'C=NR''$ sofren para a súa formación unha condensación dunha amina primaria cun grupo carbonilo, dando lugar a un enlace imínico, unha imina. Esta reacción é unha das máis empregadas dentro da química covalente dinámica. A reacción foi descuberta por Hugo Schiff, e é por iso que, hoxe en día moitas iminas reciben o nome común de "bases de Schiff".⁷ Ao igual que os enlaces dobres, as iminas presentan isomería *E/Z*.

A reacción de formación do enlace C=N está catalizada por ácidos que fan ao carbonilo máis electrófilo, implica a liberación de H₂O e levase a cabo normalmente por quecemento a refluxo dos reactivos de partida⁸, como podemos observar na *Ilustración 4*. Un dos principios polos que se engloba dentro das reaccións da química covalente é porque se trata dunha reacción normalmente reversible, polo que se pode desprazar o equilibrio cara os reactivos ou cara os produtos variando as condicións coas que se traballe. Por exemplo se eliminamos auga do medio ou usamos axentes deshidratantes inclinamos o equilibrio cara a formación de imina. Pola contra se engadimos auga, o que ten lugar é a hidrólise da imina, producíndose o desprazamento do equilibrio en sentido contrario ao caso exposto anteriormente.

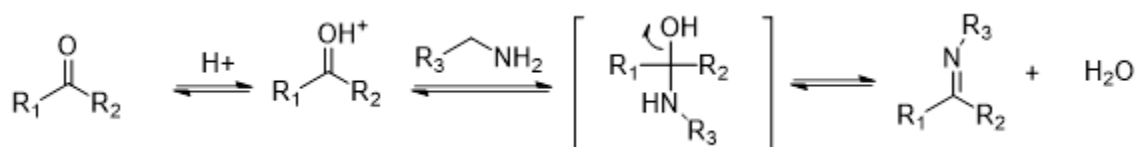


Ilustración 4. Mecanismo da reacción de formación de iminas

⁷ Da Silva, C. M.; Da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; De Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; De Fátima, Á. Schiff Bases: A Short Review of Their Antimicrobial Activities. *J. Adv. Res.* **2011**, 2, 1-8

⁸ Meyer, C. D.; Joiner, C. S.; Stoddart, J. F. Template-Directed Synthesis Employing Reversible Imine Bond Formation. *Chem. Soc. Rev.*; **2007**, 36, 1705-1723.

Hai unha serie de reaccións típicas que implican a formación reversible de enlaces imina: a formación e hidrólise do enlace, citada anteriormente, o intercambio no cal se introduce unha segunda amina ou aldehido e prodúcese unha transiminación e a metáteses na cal introdúcese unha segunda imina e os grupos R intercámbianse.

Xustamente por estas reaccións que ocorren tipicamente cas iminas téntase buscar análogos mais estables como as hidrazonas e acil hidrazonas, ($RR'C=NNR''R'''$ e $RR'C=NNR''C=OR'''$, respectivamente) que teñen moito menor carácter electrófilo no carbonilo debido ao efecto mesomérico do heteroátomo.

En particular, neste traballo preténdese a síntese de macrociclos imínicos mediante unha condensación [2+2] de aldehidos e hidracinas adecuados, e que se apoia inicialmente na natureza dinámica do enlace imina aínda que, como veremos, o resultado final é un proceso que ocorre anormalmente baixo control cinético en auga.

1.5. ANTECEDENTES

Centrándose un pouco na química levada a cabo polo grupo de investigación que me permitiu desenvolver este traballo (QUIMOLMAT), dito grupo ten realizado gran parte da súa investigación na última década na preparación de compostos macrocíclicos análogos á denominada *Blue Box*.⁹ O primeiro en levar a cabo a síntese deste receptor molecular foi Fraser Stoddart no 1988.¹⁰ A *Blue Box* que podemos ver na *Ilustración 5*, ciclobis(paraquat-*p*-fenileno), é un ciclofano multicationico rixido formado por dúas unidades de bipyridina conectadas por dúas pontes de *p*-xileno, creando así unha especie de caixa alongada cunha cavidade interior π -deficiente sendo así un bo receptor molecular para moléculas π -excedentes.¹¹ A cavidade interior debido ao carácter aromático dos aneis que constitúen as paredes é hidrofóbica, polo que favorece a formación de complexos de inclusión en medios polares, xa que o substrato, ao ser aromático, atopase mais estabilizado dentro da cavidade que na propia disolución, onde estaría peor solvatado.

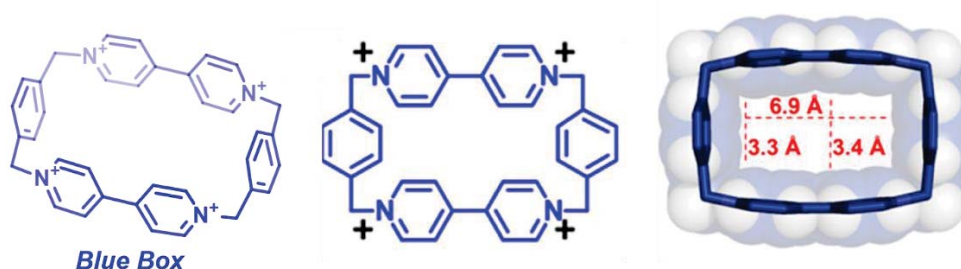


Ilustración 5. Varias representacións do ciclofano Blue Box

Estas propiedades fan que este macrociclo e os seus análogos sexan de grande interese como receptor molecular tanto en medio acuoso como orgánico, de substancias aromáticas de interese ambiental ou biomédico, como por exemplo os coñecidos contaminantes hidrocarburos aromáticos policíclicos (*Ilustración 6*). O principal problema na síntese deste tipo de ciclofanos é o seu baixo rendemento que e debido a etapa determinante da reacción, a ciclación, a pesar de poder ser sintetizada coa axuda dun padrón. Coñecendo de antemán todas estas características, e albiscando grandes posibilidades para este tipo de macrociclos o grupo QUIMOLMAT comezou a afondar

⁹ Neira, I.; Blanco-Gomez, A.; Quintela, J. M.; García, M. D.; Peinador, C. Dissecting the "Blue Box": Self-Assembly Strategies for the Construction of Multipurpose Polycationic Cyclophanes. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2336-2346.

¹⁰ Barnes, J. C.; Juriček, M.; Vermeulen, N. A.; Dale, E. J.; Stoddart, J. F. Synthesis of ExBox Cyclophanes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11962-11969.

¹¹ Dale, E. J.; Vermeulen, N. A.; Juriček, M.; Barnes, J. C.; Young, R. M.; Wasielewski, M. R.; Stoddart, J. F. Supramolecular Explorations: Exhibiting the Extent of Extended Cationic Cyclophanes. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 262-273.

no estudo de análogos desta *Blue Box* procurando obter uns mellores rendementos incluso en medio acuoso.

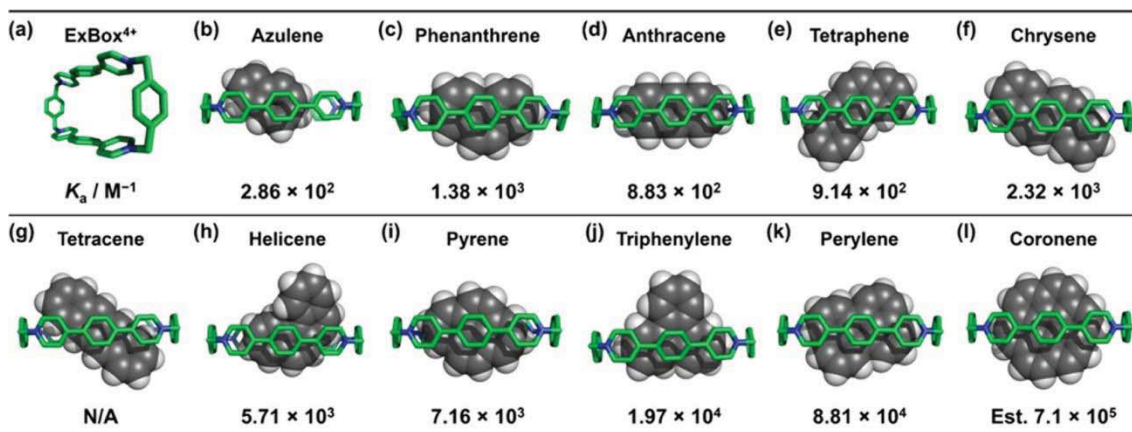


Ilustración 6. Estructuras cristalinas de un análogo extendido da *Blue Box* (ExBox⁴⁺) capaz de complexar diversos hidrocarburos aromáticos policíclicos.¹¹

Debido a estas investigacións este grupo conseguiu obter a chamada *White Box*,¹² unha acil hidrazona da anterior, facendo uso da xa descrita química covalente dinámica (Ilustración 7). A *White Box* consta de catro cargas positivas cunha cavidade π -deficiente, polo que é un bo receptor de substratos aromáticos (π -excedentes) formando un complexo receptor-substrato estabilizado principalmente polo efecto hidrofóbico. A principal diferenza entre ambos é o método de síntese, no caso do último a conexión realizase mediante un enlace imínico. Co que se descobre que a eliminación dos carbonilos favorece a capacidade de complexar. Dando lugar a liña de investigación na que se centra este traballo, a *Red Box*,¹³ un análogo hidrazona da *Blue Box*, que podemos observar tamén na *Ilustración 7*.

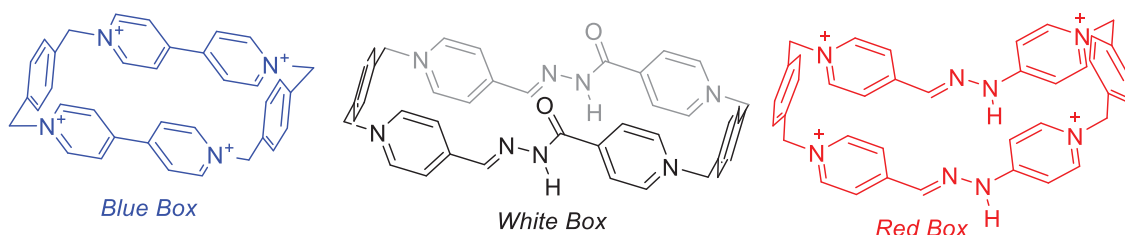


Ilustración 7. Estructuras dos ciclofanos *White* e *Red box* comparadas coas do seu modelo *Blue Box*.⁹

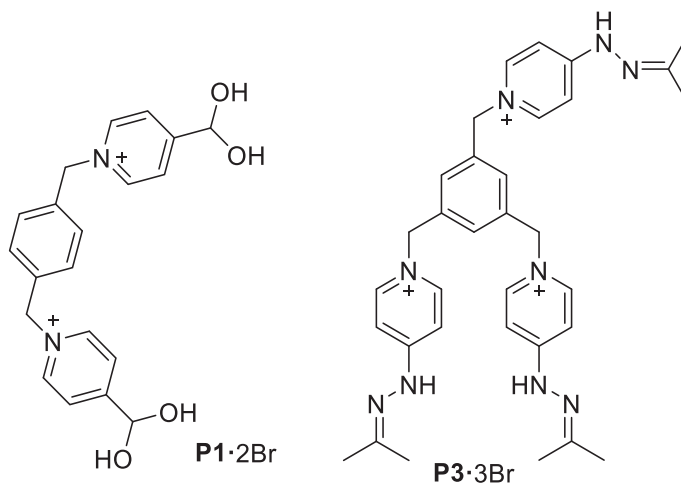
¹² Blanco-Gómez, A.; Fernández- Blanco, Á.; Blanco, V.; Rodríguez, J.; Peinador, C.; García, M.D. Thinking outside the "Blue Box": Induced Fit within a Unique Self-Assembled Polycationic Cyclophane. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3959-3964.

¹³ Blanco-Gómez, A.; Neira, I.; Barriada, J. L.; Melle-Franco, M.; Peinador, C.; García, M. D. Thinking outside the "Blue Box": from molecular to supramolecular pH-responsiveness. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10680-10686.

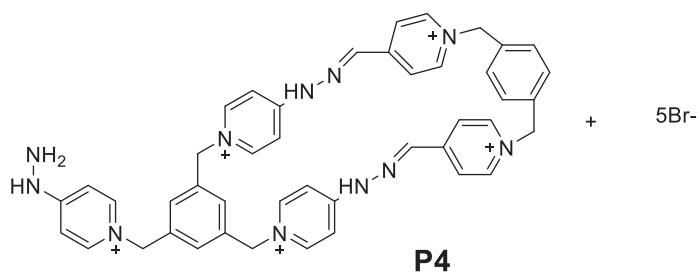
2. OBXETIVOS

O presente traballo, baseándose nas directrices da química supramolecular e tomando como base a liña de investigación do grupo QUIMOLMAT citado anteriormente, sobre a Red Box, ten como obxectivos:

- Síntese dos *building blocks* dialdehído **P1** e trihidrazona **P3**, partindo de compostos comerciais.



- Síntese do macrociclo *Red Box* funcionalizado **P4** a partir dos *building blocks*.

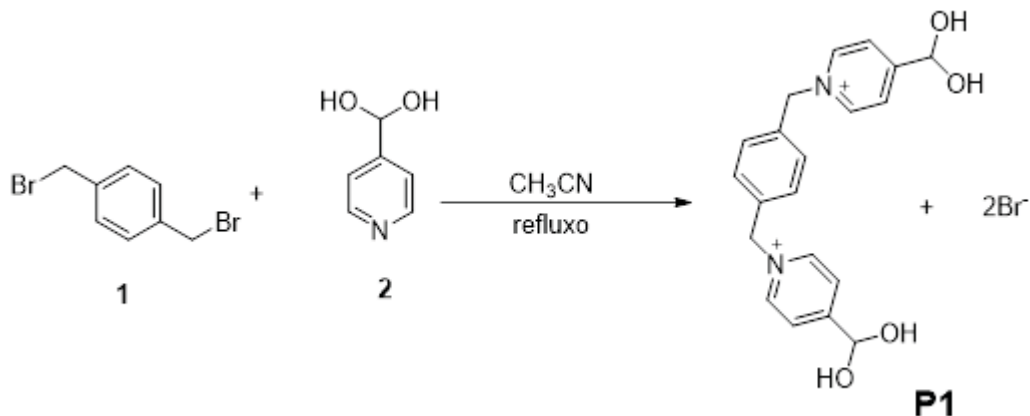


- Caracterización estrutural de todos os compostos sintetizados mediante RMN mono e bidimensional.
- Purificación do macrociclo funcionalizado mediante HPLC.

3. RESULTADOS E DISCUSIÓN

3.1. SÍNTESE E CARACTERIZACIÓN DOS COMPOÑENTES

3.1.1. Síntese do dialdehído (P1)



Unha das partes principais do macrociclo (*building block*), o dialdehído **P1** sintetízase a través dunha reacción de substitución nucleófila bimolecular (S_N2), na cal o nitróxeno do 4-piridincarboxialdehído (2) ataca ao CH₂ bencílico, sendo o Br o grupo saínte. Estes bromuros quedan como contraíóns na molécula final **P1**.

Este composto caracterizouse empregando as técnicas de ¹H e ¹³C mono e bidimensional.

Para empezar tense que aclarar que a molécula **P1** ademais de ser simétrica, pode atoparse de dúas formas, hidratada ou non hidratada. Ao disolvela en auga deuterada (D₂O) fórmase o hidrato, debido á alta reactividade do grupo carbonilo, provocada pola deslocalización de carga ao anel pirídínico. No espectro que se mostra a continuación (*Ilustración 8*) de ¹H obsérvanse tres sinais aromáticos e dous alifáticos. Estas dúas últimas sinais son singuletes, pero poden diferenciarse facilmente polo seu desprazamento químico e polo valor das súas integrais. O sinal de 5.87 ppm corresponde, por ser o de menos desprazamento, aos hidróxenos H₁ dos carbonos bencílicos. O outro singulete a 6.21 ppm pertence ao protón H₂ que aparece ao hidratarse o carbonilo do aldehído.

En canto aos tres sinais aromáticos seguindo por orde de desprazamento químico atopámonos con un singulete a 7.55 ppm que podemos asignar aos catro hidróxenos do anel de fenileno, os outros dous que ambos son dobretes deben ser dos aneis de piridinio. O primeiro dos dobretes que aparece a 8.16 ppm aparentemente é igual que o seguinte que aparece a 8.92 ppm a diferenza radica na maior ou menor

proximidade que presenten os hidróxenos co nitróxeno do ciclo. Este nitróxeno ten carga positiva, polo que ten tendencia a retirar densidade electrónica tanto aos hidróxenos como aos carbonos próximos. Esta tendencia provoca un desapantallamento dos sinais, polo que podemos deducir que o dobrete de maior desprazamento corresponde aos protóns en α ao nitróxeno e o menor os de β .

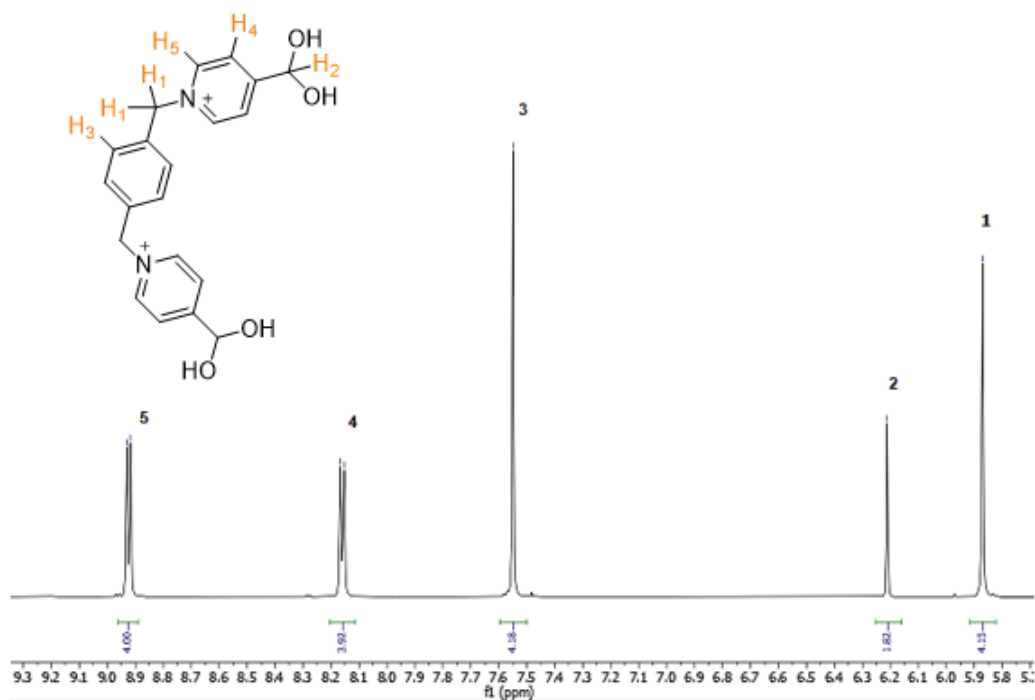


Ilustración 7. Espectro de ^1H -RMN (D_2O , 500MHz, 25°C) do dialdehído P1

Para asegurar a asignación que se fixo dos sinais de protón pódese apoiar no espectro bidimensional COSY (Ilustración 9) que se encarga de mostrar as correlacións existentes entre ^1H - ^1H polos acoplamentos dos spins, como se ve aparecen sinais en toda a diagonal que se traza, pero esta información non é de importancia xa que é a mesma que nos proporciona o ^1H -RMN posto que se debe aos protóns acoplados consigo mesmo.

Se se fixa a atención nos sinais que están fora desta diagonal, confirmase que os hidróxenos H_5 e H_4 están acoplados entre si, os protóns en α e β do anel de piridinio, que se atopan separados por tres enlaces, como nos indican as frechas que unen as correlacións entre protóns.

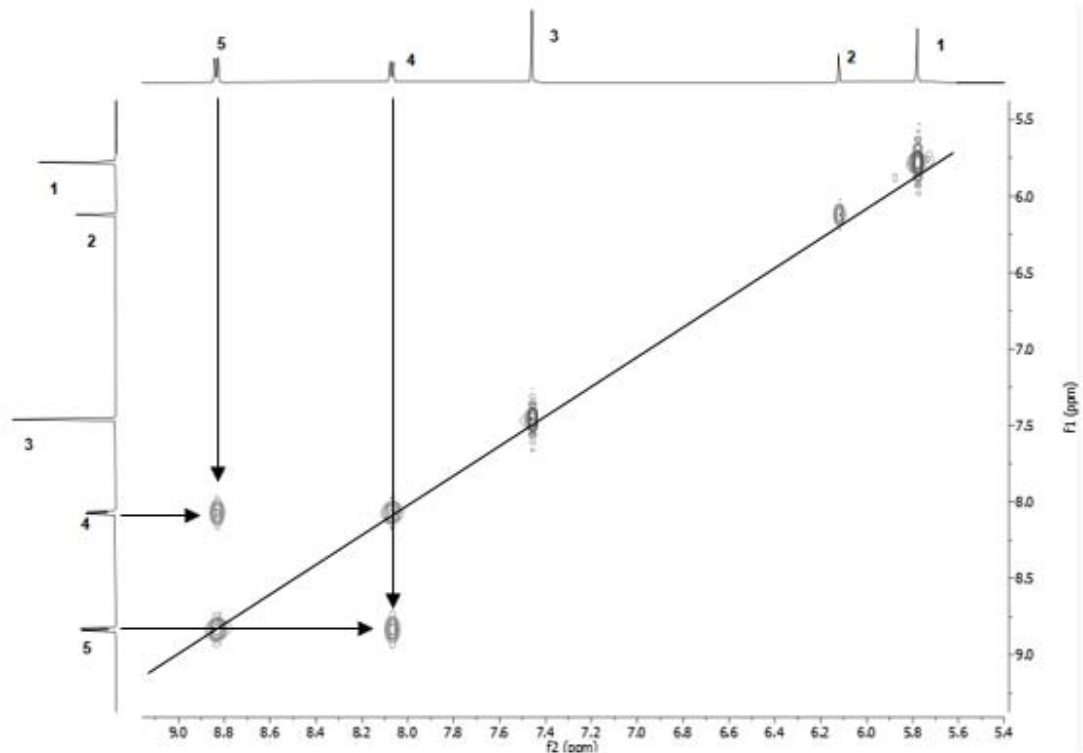


Ilustración 8. Espectro COSY (D_2O , 500MHz, 25°C) do dialdehido P1

Deixando a un lado os protóns contase tamén co espectro de ^{13}C -RMN no que se achán sete sinais que en correspondencia co de 1H son dous sinais alifáticos e cinco aromáticos. Igual que antes a asignación dos sinais se apoiaba no espectro bidimensional, neste caso apoiase no DEPT (*ver Anexos*), que indica o tipo de carbono para cada sinal (primario, secundario, terciario ou cuaternario).

O único sinal dun carbono secundario é o correspondente a 63 ppm, un dos alifáticos, polo que se asigna ao grupo metileno C_1 . Por descarte o outro alifático C_2 ten que ser o carbono terciario que pertencía ao carbonilo hidratado. Dos cinco sinais restantes, aromáticos todos, dous deles correspóndense con carbonos cuaternarios (C_5 e C_7) e os outros tres con terciarios (C_4 , C_6 e C_3). Na *Ilustración 10* podemos ver como quedaría a asignación final da molécula cos sinais numerados.

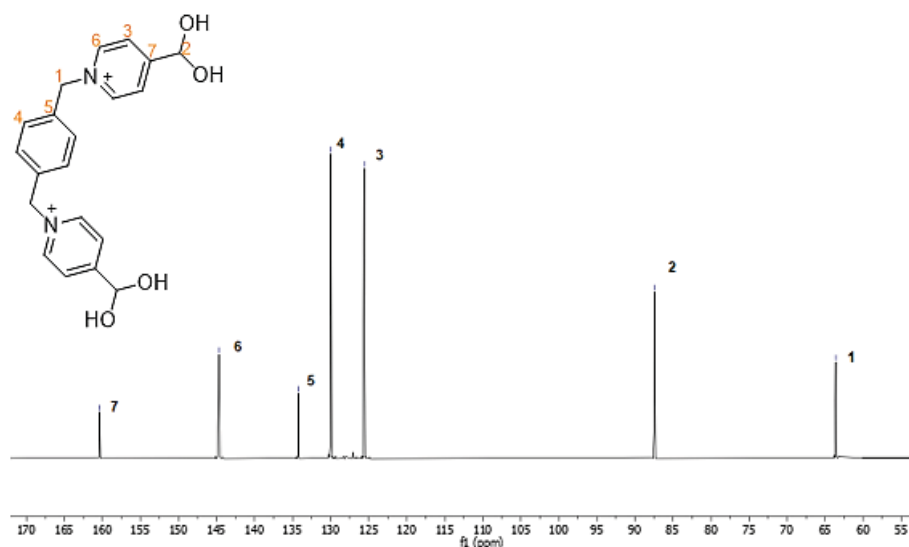


Ilustración 9. Espectro ^{13}C -RMN (D_2O , 500MHz, 25°C) do dialdehido P1

Para os carbonos contase con outra ferramenta a empregar para facilitar a asignación dos núcleos, o espectro bidimensional HSQC (Ilustración 11), que indica as relacións entre carbonos e hidróxenos unidos directamente. Para empezar, a través das correlacións “A” e “B” confírmase a conexión entre $\text{C}_1\text{-H}_1$ e $\text{C}_2\text{-H}_2$, respectivamente. A correlación “E” axuda a identificar o carbono en α do anel de piridinio C_6 e a correlación “D” o carbono en β ao C_3 . Isto correspondese coa dedución aportada para o ^1H xa que tamén se ven afectados polo nitróxeno, e dicir, o mais próximo ao nitróxeno mostra un

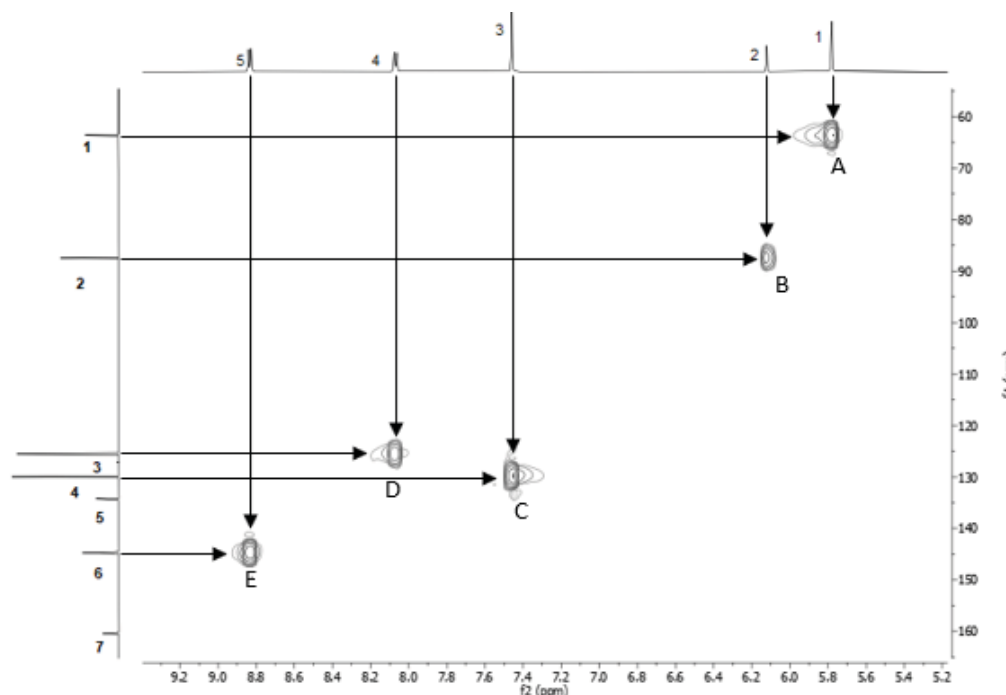


Ilustración 10. Espectro HSQC (D_2O , 500 e 126MHz, 25°C) do dialdehido P1

maior desprazamento. A última correlación “C” indica que o último carbono terciario e o do anel de fenileno C₄.

Os carbonos cuaternarios non aparecen no HSQC, polo que hai utilizar outro tipo de espectro bidimensional, o HMBC (*Ilustración 12*), o cal mostra tamén as correlacións entre os dous núcleos distintos, ¹H e ¹³C, pero neste caso a dous ou mais enlaces de distancia. As frechas azuis que se observan relacionan os protóns que se atopan no eixe horizontal cos carbonos sinalados por frechas negras que se achán no eixe vertical. A correlación “A” no espectro axuda a recoñecer o carbono C₇ do anel de piridinio, que como se ve correlaciona cos hidróxenos en α do mesmo H₅, e as correlación “B” e “C” sinalan o carbono C₅ como o do anel de fenileno que esta en relación cos hidróxenos H₃ e H₁. A pesar de que este espectro nos axuda moito cos carbonos cuaternarios, tamén o fai co resto indicándonos que todas as asignacións anteriores son correctas.

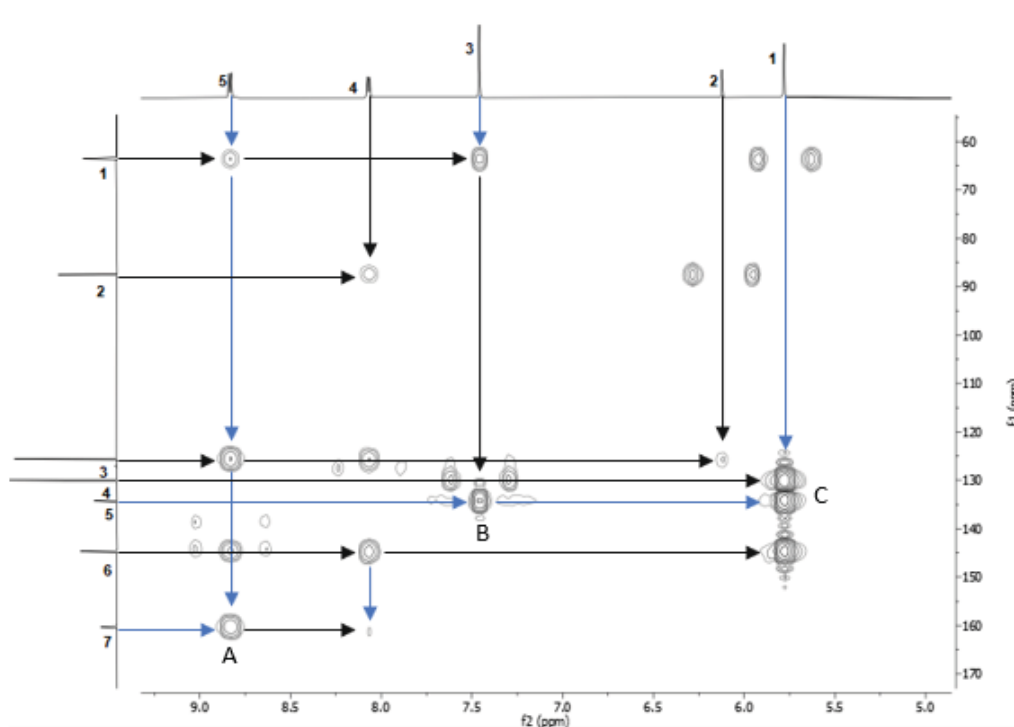


Ilustración 11. Espectro HMBC (D₂O, 500 e 126MHz, 25°C) do dialdehido P1

Así, coa análise da información recollida dos espectros de RMN, puido facerse a asignación completa dos núcleos do compoñente **P1**. Este mesmo tipo de dedución aplicouse ao resto de moléculas recollidas no presente traballo.

3.1.2. Síntese da hidrazinopiridina (**P2**)

A hidrazinopiridina é un dos intermedios (intermedio P2), necesarios para a formación da trihidrazona que posteriormente forma o ciclofano. É aquel que posteriormente se protexe e reacciona co tribromuro. Como se tomou dun compañeiro polo laborioso da súa síntese non se caracterizou. A reacción que ten lugar é unha substitución nucleófila aromática, primeiramente o nucleófilo (a hidrazina neste caso) ataca ao anel aromático e posteriormente prodúcese a perda do ión haloxenuro como grupo saínte, ocupando o nucleófilo o seu lugar.

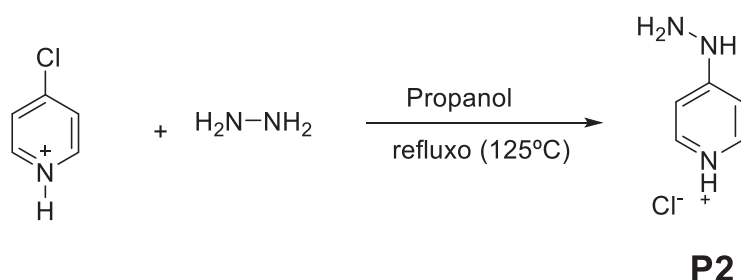


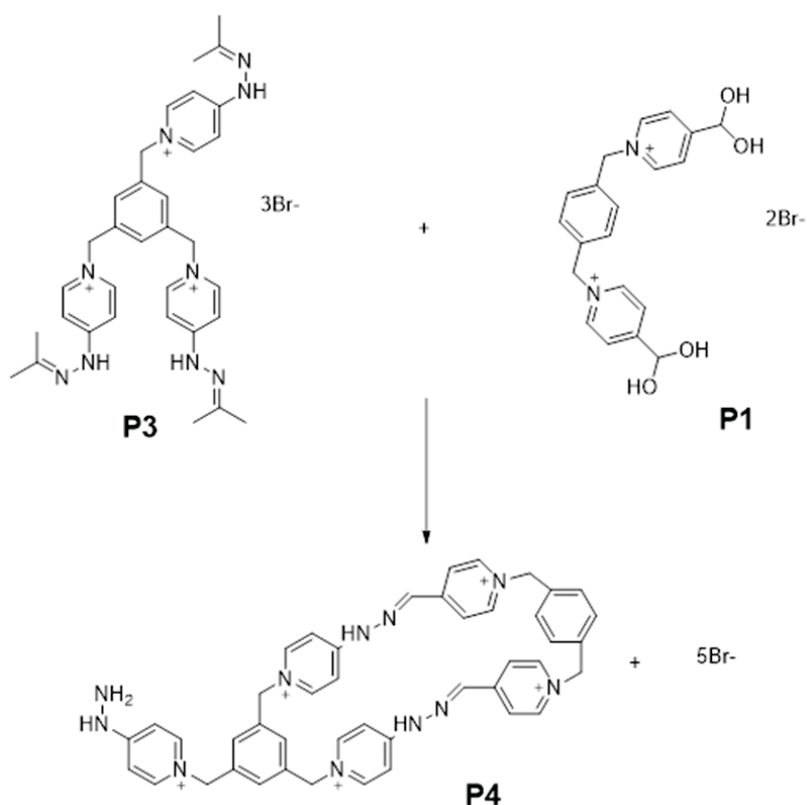
Ilustración 12. Espectro HMBC (D_2O , 500 e 126MHz, 25°C) do aldehído P1

3.1.3. Síntese da hidrazona (**P3**)

Para sintetizar a trihidrazona **P3** pártese de 4-hidrazinopiridina (intermedio 1), o que se pretende e facela reaccionar co tribromuro polos nitróxenos da piridina e non polos da cadea lateral, xa que todos posúen un par de electróns que podería dar lugar ao posterior ataque nucleófilo, protexemos o do grupo amino que sería o mais nucleófilo para que reaccione polo que se desexa. O outro nitróxeno que queda na cadea lateral ten pouca nucleofilia debido a deslocalización da carga por resonancia. Para que teña lugar esa protección óptase por empregar acetona, que é selectivo, relativamente barato e o enlace que forma é relativamente lábil.

O mecanismo polo cal se leva a cabo consiste nun ataque do NH_2 a acetona dando lugar a hidrazona (intermedio 2). Unha vez que temos ese nitróxeno reactivo protexido prodúcese unha reacción de substitución bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) na que o nitróxeno de interese ataca ao carbono electrófilo do 1,3,5-tris(bromometil)benceno, o grupo saínte sería o bromuro que queda de contraíón na molécula final, **P3**. A caracterización deste produto ao igual que o anterior debería levarse a cabo empregando as técnicas de RMN- $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ mono e bidimensionais. Debido á situación da pandemia, dita caracterización exhaustiva non se realizou, comprobándose unicamente de forma cualitativa que o ^1H -RMN do produto de reacción obtido se correspondía co esperado.

3.2. ENSAMBLAXE E CARACTERIZACIÓN DO MACROCICLO



Como expresamos ao principio do presente traballo a preparación do macrociclo funcionalizado, neste caso, réxese polas normas da DCvC de iminas. Para iso os elementos de partida reaccionan entre si, formando dous novos enlaces hidrazona, mediante unha transiminación, dando lugar ao ciclofano como especie favorecida. O macrociclo que se forma é a especie cíclica de menor tamaño, estando favorecida en condicións de alta dilución, todo iso, levase a cabo en medio acuoso e catálise ácida. Fórmase a *Red Box*, pero como se enlaza ca trihidrazona por un dos lados curtos queda libre un grupo piridinilhidracina con moitas posibilidades de reacción, sintetizando así unha *Red Box* funcionalizada.

Primeiramente obtense a caixa con bromuro como contraión, para poder obter unha mellor caracterización o que se fai e cambiar o contraión para empezar a Cl e posteriormente a PF₆ engadindo KPF₆. Debido a diferente solubilidade que ten o macrociclo dependendo do contraión que o acompañe e moi fácil a súa separación, no caso do **P4**·5PF₆ empregase auga para a filtración e lavado e para o **P4**·5Cl usase acetonitrilo que permite a total disolución do primeiro produto.

Este experimento desenrolase sen padrón, xa que sábese de antemán que a *Red Box* é o produto principal da reacción en medio acuoso, pero controlada

cinéticamente. A única modificación que se fai a esa reacción xa coñecida e engadir unha cantidade superior de ácido, para asegurar a desprotección do grupo hidracina extra do macrociclo. A pesar da formación dos novos enlaces hidrazona o que realmente fortalece este enlace son as posibles formas resoantes que se dan no macrociclo, pola deslocalización das cargas.

Tendo o macrociclo con dous contraíóns distintos a caracterización levarase a cabo no de Cl en medio acuoso (D_2O), aínda que os resultados son moi similares nos dous casos. Para empezar contase cos espectros de RMN- $^1H/^{13}C$. A interpretación dos datos complicase bastante con respecto os outros *building blocks*, polo que neste caso e de vital importancia contar con todos os espectros bidimensionais. Aínda que outra axuda esencial e que xa temos os elementos de partida caracterizados.

Empezando co espectro de RMN- 1H (*Ilustración 13*) vese que conta con 15 sinais, que van dende 5.3 ppm ata 8.7 ppm, polo que se empezamos a analizar pola lado de menor desprazamento atopamos tres sinais propias de núcleos alifáticos, que corresponden cos hidróxenos metilénicos dos extremos da estrutura e do extremo libre (H_{14} , H_6 , H_3). Por outra banda os sinais aromáticos, propios do anel de piridinio que provén da trihidrazona, son catro singuletes anchos de pouca intensidade (H_7, H_8 , H_9 , H_{10}), os hidróxenos en α e en β a este anel propios do dialdehido, identifícase con dous dobretes (H_{12}, H_{13}). O hidróxeno da característico da imina correspondese con un singulete a 8.26 ppm (H_{11}), outros dos singuletes que nos faltan por observar son os dos protóns dos aneis fenilénicos (H_4 , H_5 , H_{15}).

Se só tiveramos a *Red Box* sen ser funcionalizada, poderíamos rematar aquí o análise, pero tendo en conta a cadea libre vemos que os protóns do anel de piridinio desta aparecen como dous dobretes pouco intensos (H_1 , H_2). Outra diferenza sería que no caso dos núcleos alifáticos só aparecerían dous sinais, xa que un deles correspondese co extremo libre da cadea libre, así como no caso dos aneis fenilénicos que as sinais serían menos das que agora observamos. Úsase a verde para aqueles

sinais que proveñen do dialdehido e a laranxa para aqueles que proveñen da trihidrazona.

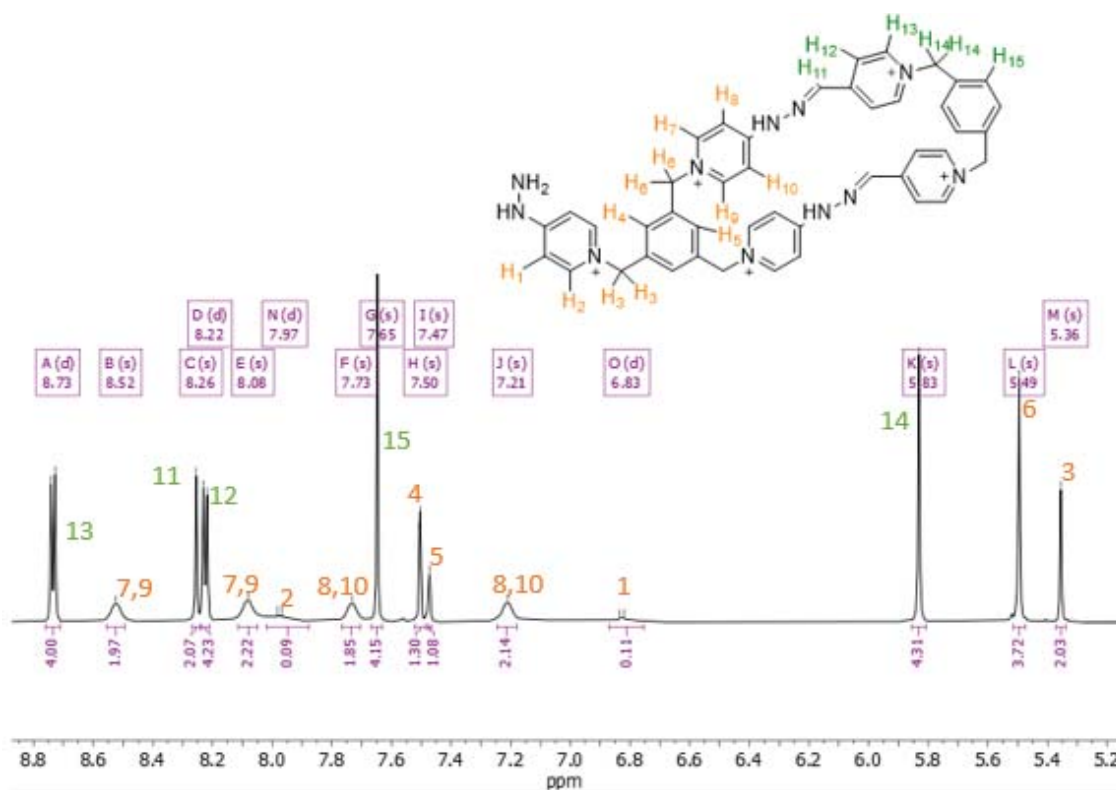


Ilustración 13. Espectro de ^1H -RMN (D_2O , 500MHz, 25°C) do macrociclo funcionalizado (P4)

Os espectros bidimensionais son de gran axuda sobretodo en casos complicados como este, por exemplo o NOESY (Ilustración 14) mostra acoplamentos entre protóns a través do espazo. Polo que vemos picos de cruce debidos a núcleos en intercambio químico como poden ser os protóns non equivalentes do piridinio de **P3**. As frechas de cor negra que vemos sinalan os cruces para os protóns non equivalentes.

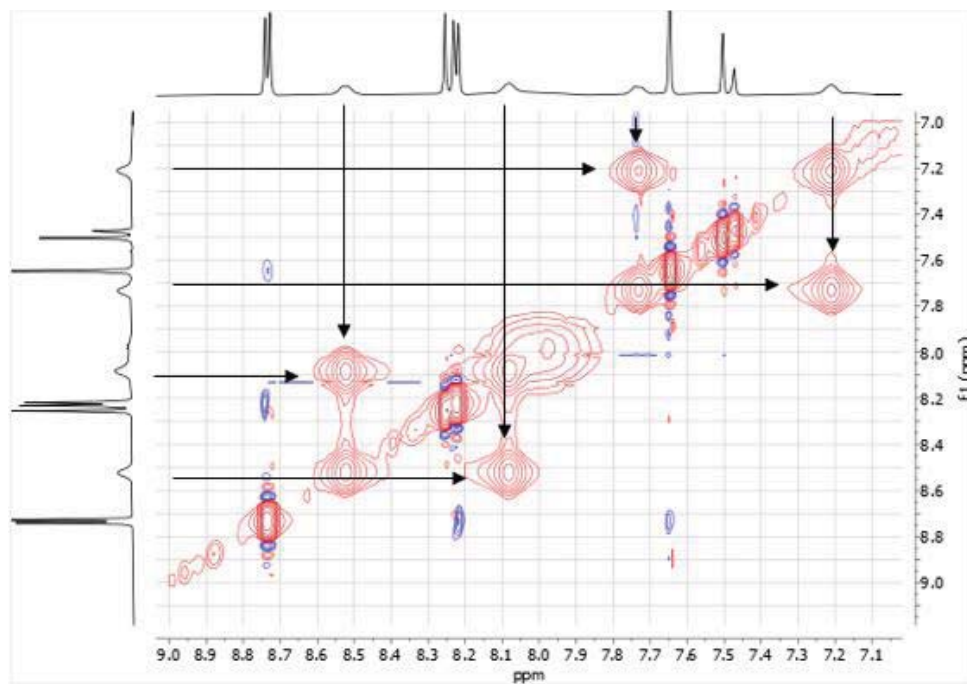


Ilustración 14. Espectro NOESY (D_2O , 500MHz, 25°C) do macrociclo funcionalizado (P4)

O RMN- ^{13}C (Ilustración 15) conta con un sinal característico do carbono imínico entorno a 140 ppm, así como os sinais de carbonos terciarios de pouca intensidade que se corresponden cos propios do anel de piridinio da hidrazona.

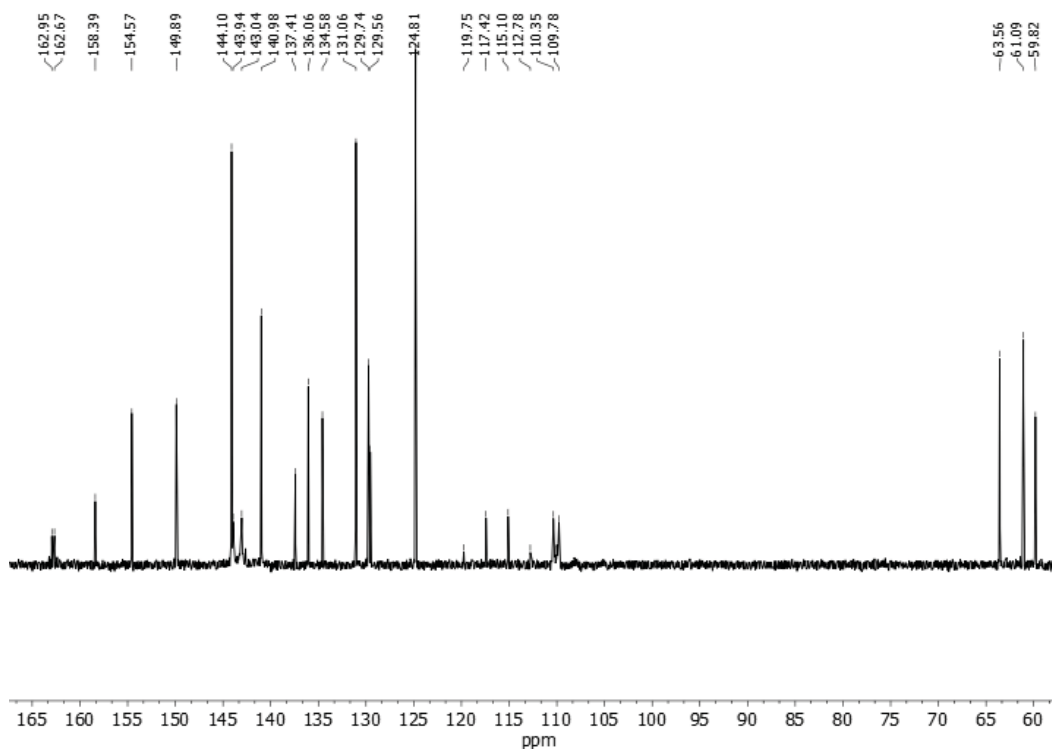


Ilustración 15. Espectro de ^{13}C -RMN (D_2O , 126MHz, 25°C) do macrociclo funcionalizado (P4)

O resto de espectros de maior complexidade de análise poden observarse no apartado de *anexos*, así unindo todos estes análises podemos concluir que si se formou o ciclofano desexado.

O macrociclo funcionalizado que presenta unha estrutura de caixa alongada, cuxos lados maiores están formados por unidades π -deficientes, que o fan ter as grandes características de albergar substratos aromáticos na cavidade electrónicamente adecuada, ademais de ser hidrofóbica. Estas propiedades fan deste macrociclo un gran punto de inicio cara moitas posibles liñas de investigación.

O principal problema deste macrociclo e que non se obtén co grado de pureza desexable, por iso é de gran utilidade coñecer a técnica que se usa para purificalo que é HPLC semipreparativo en fase reversa. Unha porción do macrociclo funcionalizado obtido engadirlle un ácido para protoalo e evitar a aparición de diferentes picos da mesma molécula pero na súa forma básica, para obter o cromatograma o mais claro posible axustasen os tempos de retención así como a cantidade de eluínte necesario dependendo da polaridade do composto e da columna. O rendemento final unha vez realizada esta etapa e moi baixo 28%, pero obtense o composto moi puro.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. PROCEDIMENTOS XERAIS

Todos os reactivos e disolventes empregados durante o proceso experimental son comerciais e non son sometidos a ningunha purificación antes do seu uso, agás a 4-hidrazinpiridina que por ser moi laborioso o seu método de obtención tomase unha xa preparada por un compañeiro. A auga de calidade mili-Q foi obtida mediante o *Millipore Gradiente A10*. Para disolver ben algún dos reactivos ou produtos usase un equipo *Branson 2510* para a axitación asistida por enerxía de ultrasóns.

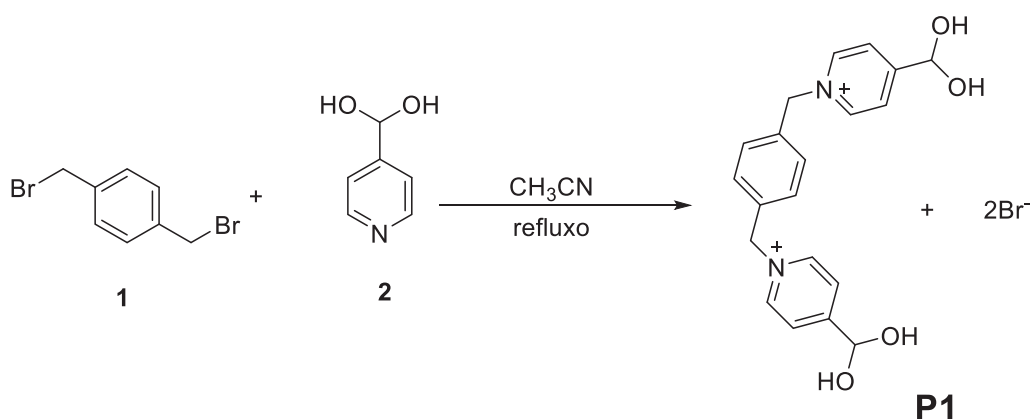
Para levar un seguimento en algunhas reaccións empregase a cromatografía en capa fina (CCF), úsanse cromatofolios de xel de sílice Merck 60 F254 e radiación ultravioleta con lonxitudes de onda de 254 e 360 nm para o seu revelado. Ademais, o eluínte empregado foi "Magic" unha mestura con elevada polaridade (600ml CH₃CN/ 150 mL CH₃OH/ 150 mL H₂O/ 5 g NaCl).

Os espectros de RMN de alta resolución leváronse a cabo no SAI (Servicios de Apoio á Investigación) nun espectrofotómetro Bruker Avance 500 (500 MHz para ¹H e 125 MHz para ¹³C) e os de mais baixa resolución obtivéronse no CICA (Centro de Investigacións Científico Avanzadas) nun espectrofotómetro Bruker Avance 300 (300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C). As mostras a analizar foron preparadas en D₂O, DMSO e CD₃CN e tomouse como referencia o sinal residual do disolvente protonado.

Para levar a cabo a purificación por HPLC en fase reversa empregouse un Jasco LC-4000 Series (bomba PU-4180) conectado a un detector UV (UV-4075). Cunha columna Aeris da marca Phenomenex (Aeris 5 μm PEPTIDE XB-C18 100, tamaño 250x10mm).

4.2. SÍNTESE DOS COMPOÑENTES

4.2.1. Síntese do dialdehído (**P1**)

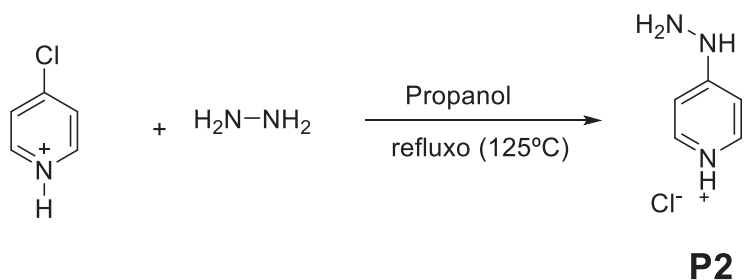


Empezase disolvendo 0,515 g de α,α' -dibromo-p-xileno (1.94mmol, 1 eq.) en 30 mL de acetonitrilo. Engádese en dúas veces un total de 0.879 mL de 4-piridincarboxialdehído (5.82 mmol, 3 eq.),ponse a refluxo e axitación (90°C). Pouco a pouco observase que se forma un precipitado amarelo alaranxado. Séguese a reacción por cromatografía en capa fina ata observar que se consume por completo o reactivo limitante (α,α' -dibromo-p-xileno). Ao día seguinte e sabendo que a reacción xa finalizou comezase coa elaboración do produto. O sólido filtrase ao baleiro e lavase con acetonitrilo quente (3x15ml) e finalmente con éter para secalo un pouco, conseguindo así o produto final **P1**, po amarelo claro (0,702 g, rendemento do 70%).

RMN-¹H(500MHz, D_2O) δ (ppm): 8.93(4H,d,J=6,67Hz), 8.16(4H,d,J=6,67Hz), 7.55(4H,s), 6.20(2H,s), 5.87(4H,s).

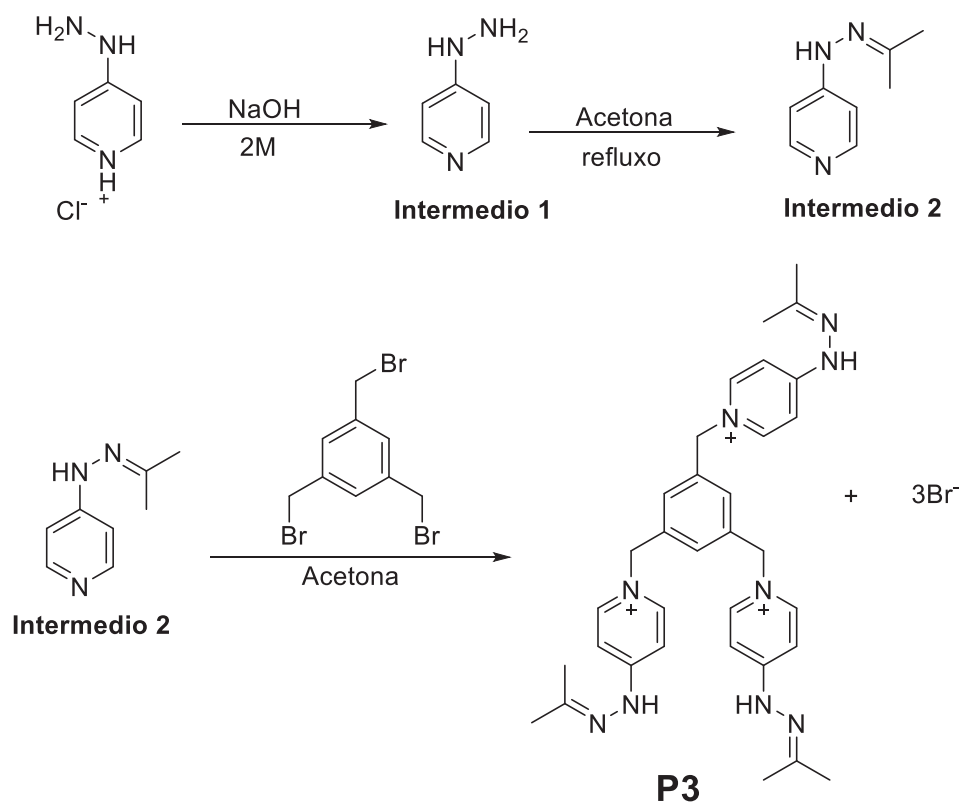
RMN-¹³C(126MHz, D_2O) δ (ppm): 160.37(C), 144.13(CH), 134.23 (C), 129.78(CH), 125.52(CH), 87.77(CH), 63.52(CH_2).

4.2.2. Síntese da hidrazinpiridina (**P2**)



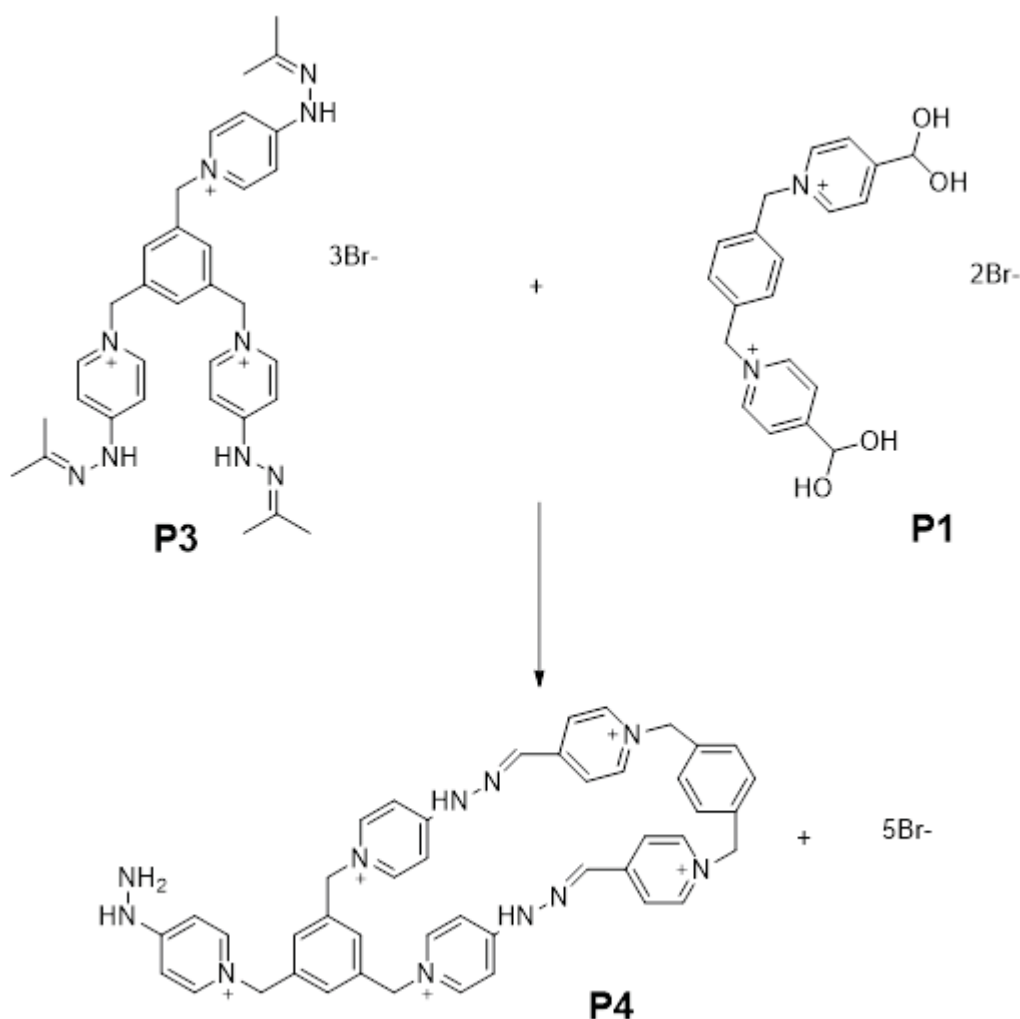
Como o seu método de obtención é un proceso moi laborioso, levaríase a cabo engadindo 42 mL de propanol, 16 mL da hidrazina e 2,54 g de 4-cloropiridina e deixándoos a refluxo e con axitación (como se pode observar na reacción indicada). Tómanse 2,66 g de 4-hidrazinpiridina dun compañeiro pero protonada con HCl, que debemos eliminar. Para elo engádense 50 mL de NaOH (2M) con axitación 30 min, pasado ese tempo introdúcese (para separar por decantación líquido-líquido) 50 mL de AcOET, tras 8 lavados conséguese una fase orgánica amarela que secamos con MgSO₄ e levamos a sequidade no rotavapor, quedando un líquido viscoso avermellado. Obtéñense 1,05 g de **P2** desprotonado (intermedio 1).

4.2.3. Síntese da hidrazona (P3)



Unha vez que se obtén o **P2** desprotonado engádese acetona en exceso a refluxo (60°C) durante 3 horas, chegando así ao intermedio 2. Engádese neste momento o 1,2,3-tris(bromometil)benceno, 0,698 g formándose rapidamente unha pasta rosada que se mantén a refluxo e axitación con 40 mL mais de acetona, a mesma temperatura que antes. Tras 24 horas filtrase en quente, lavando con acetona e secase con éter. Traspasase a un vial e deixase secar 1 día na bomba de baleiro, obténdose así o **P3**, po rosado (1,43 g, 92% de rendemento).

4.3. SÍNTESE DO MACROCICLO



Tómanse 0,40 g da hidrazona **P3** mais 0,25 g do dialdehído **P1** sobre 90 mL de auga MilliQ, formándose unha disolución amarela. Hai que ter especial coidado coas cantidades para que a reacción se leve a cabo estequiometricamente, polo que se comproba cun RMN. Unha vez axustado engadese 3,7 μ L de TFA e mantense a refluxo e axitación 24 horas (60°C). Collese unha alicuota para RMN e unha vez realizado engadese 3,04 g de KPF₆ e axitamos 30 min aínda que xa se observa un precipitado de inmediato. Lavase con auga e éter aínda que pola dificultade de manexo redísolvese un pouco en acetonitrilo que posteriormente se elimina no rotavapor. Conséguese 0,71 g dun sólido avermellado de **P4** con PF₆ de contraíón, cun rendemento do 90%.

Ao día seguinte engádense 0,68 g de Bu₄NCl e mantense en axitación 30 min. Filtrase arrastrando con acetonitrilo, co menor volume posible, e posteriormente arrastrase a un vial e deixase secar na bomba de baleiro. Este proceso simplemente se leva a cabo para cambiar o contraíón, co que se realizan os espectros como xa se citou anteriormente.

Unha vez que se obtén o produto desexado (caixa clorada) procédese a purificala mediante HPLC. Tómase unha alícuota do P4 de aproximadamente 50 mg e para obter unha purificación máis exacta e fácil de extraer, antes de nada, engádese 0,1% de TFA. Esta pequena cantidade de TFA engádese para protoar ben o produto e así intentar minimizar a aparición de distintos picos da mesma molécula, pero o mellor en distintos estados de protoación.

Os disolventes que vamos empregar (CH_3CN e H_2O milli-Q) tamén teñen engadido 1% de TFA. Cando xa se engade o ácido procedese a filtrar o produto antes da purificación e divídese o total en varios eppendorfs pequenos dos que se vai inxectando a cantidade que se considera adecuada tras ir facendo probas. Nesas probas o que se fai e variar o gradiente de eluínates para conseguir tempos de retención non moi altos con picos ben resoltos ou o mellor resoltos posibles. Xógase coa cantidade de acetonitrilo xa que é o mais afin a nosa columna.

No noso caso aparecen tres sinais diferenciadas polo que recollemos en cada unha delas e posteriormente analízanse por RMN e espectro de masas, para comprobar se todas son o noso produto de interese. Como xa se obtiveron uns resultados adecuados de RMN sen purificar non se chegan a elaborar estes espectros, polo que só se realiza a purificación para coñecer a técnica que se emprega.

RMN- ^1H (500MHz, D_2O) δ (ppm): 8.73 (4H,d,J=6.62Hz), 8.52 (2H,s ancho), 8.26 (2H,s), 8.22 (4H,d,J=6.49), 8.08 (2H,s ancho), 7.97(2H,d,J=7.60), 7.73 (2H,s ancho), 7.65 (4H,s), 7.50 (2H,s), 7.47 (1H,s), 7.21 (2H, s ancho), 6.83 (2H,d, J=7.61 Hz), 5.83 (4H,s), 5.49 (4H,s), 5.36 (2H, s).

5. CONCLUSIÓNS

Tendo en conta os obxectivos fixados no presente traballo, como conclusión final pódese dicir que estes foron alcanzados dunha maneira exitosa xa que:

1. Sintetizáronse os *building blocks* dunha maneira simple e eficaz, conseguindo rendementos bastante elevados dun 70% aproximadamente.
2. Sintetizouse o macrociclo a partir dos *building blocks* correctamente e con un rendemento elevado, grazas aos enlaces covalentes de tipo hidrazona que se formaron baixo control cinético.
3. A caracterización de todas as especies por RMN- $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ mono e bidimensional asegurou que se obtiveron os produtos desexados.
4. Empregouse a técnica de purificación de HPLC de maneira adecuada para o produto de interese.

CONCLUSIONES

Considerando los objetivos planteados en el presente trabajo, como conclusión final se puede decir que estos se han logrado de manera exitosa ya que:

1. Los *building blocks* se sintetizaron de una manera simple y eficiente, logrando rendimientos bastante altos de aproximadamente el 70%.
2. El macrociclo se sintetizó a partir de los *building blocks* correctamente y con un alto rendimiento, gracias a los enlaces covalentes de tipo hidrazona que se formaron bajo control cinético.
3. La caracterización de todas las especies por RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ mono y bidimensional aseguró la obtención de los productos deseados.
4. La técnica de purificación por HPLC se utilizó de forma apropiada para el producto de interés.

CONCLUSIONS

Considering the objectives set out in this work, as a final conclusion it can be said that these have been successfully achieved since:

1. The building blocks were synthesized in a simple and efficient way, achieving quite high yields of approximately 70%.

2. The macrocycle was synthesized from the building blocks correctly and with a high yield, thanks to the hydrazone-type covalent bonds that were formed under kinetic control.

3. The characterization of all the species by $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ mono and two dimensional NMR ensured that the desired products were obtained.

4. The HPLC purification technique was used appropriately for the product of interest.

6. ANEXOS

Dialdehido (P1)

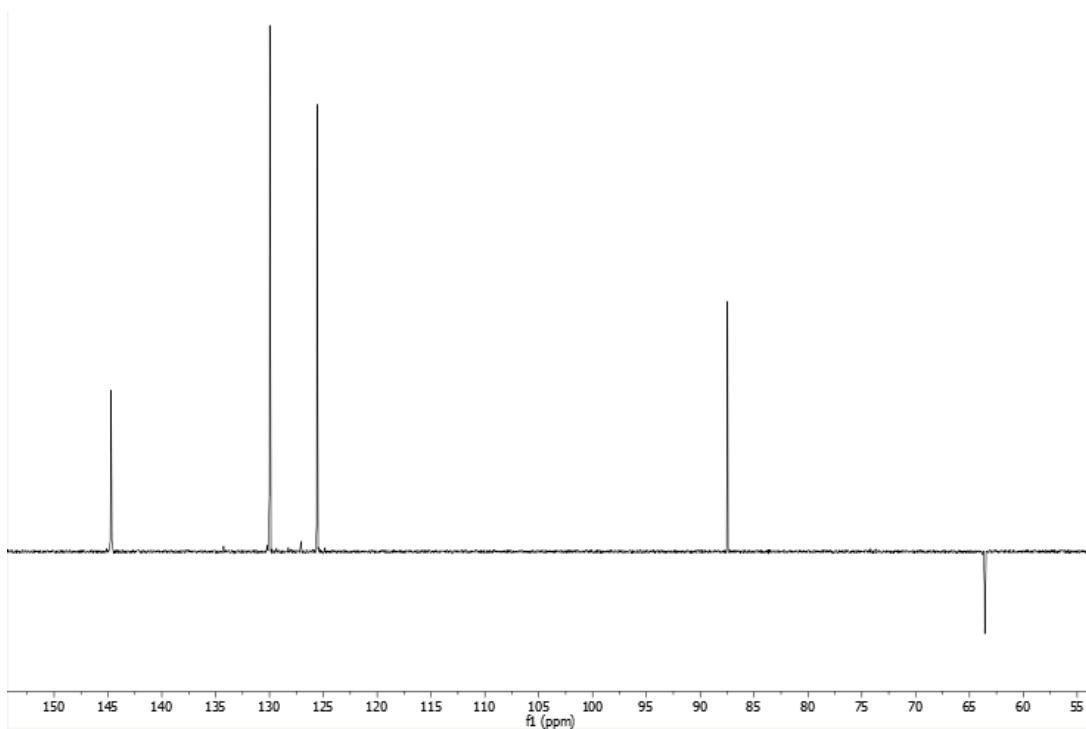


Ilustración 16. Espectro DEPT (D_2O , 126MHz, 25°C) do dialdehido (P1)

Macrociclo funcionalizado (P4)

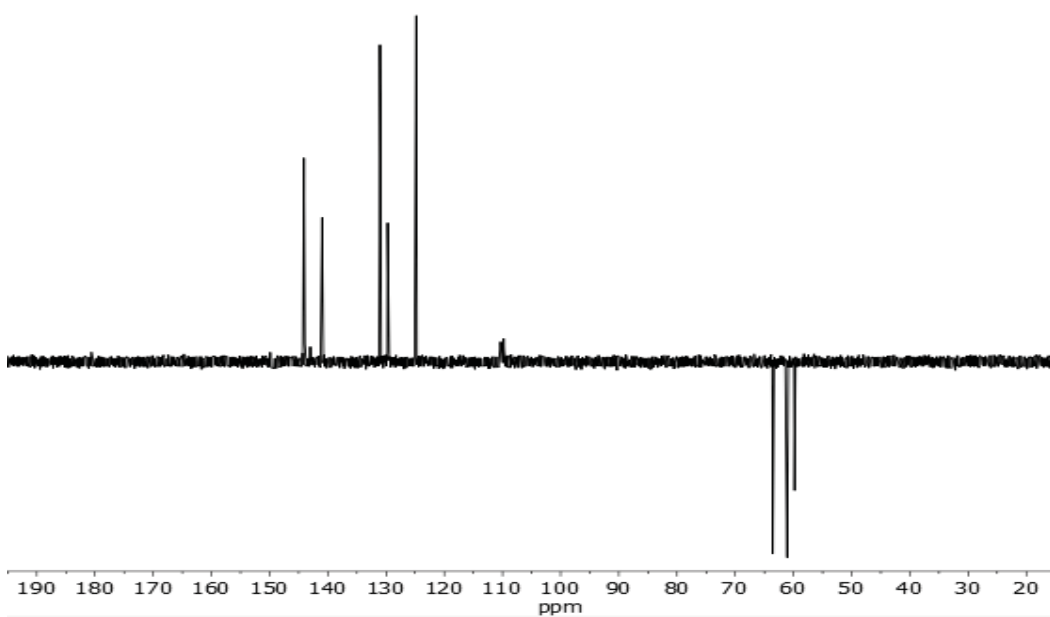


Ilustración 17. Espectro DEPT (D_2O , 126MHz, 25°C) do macrociclo funcionalizado (P4)

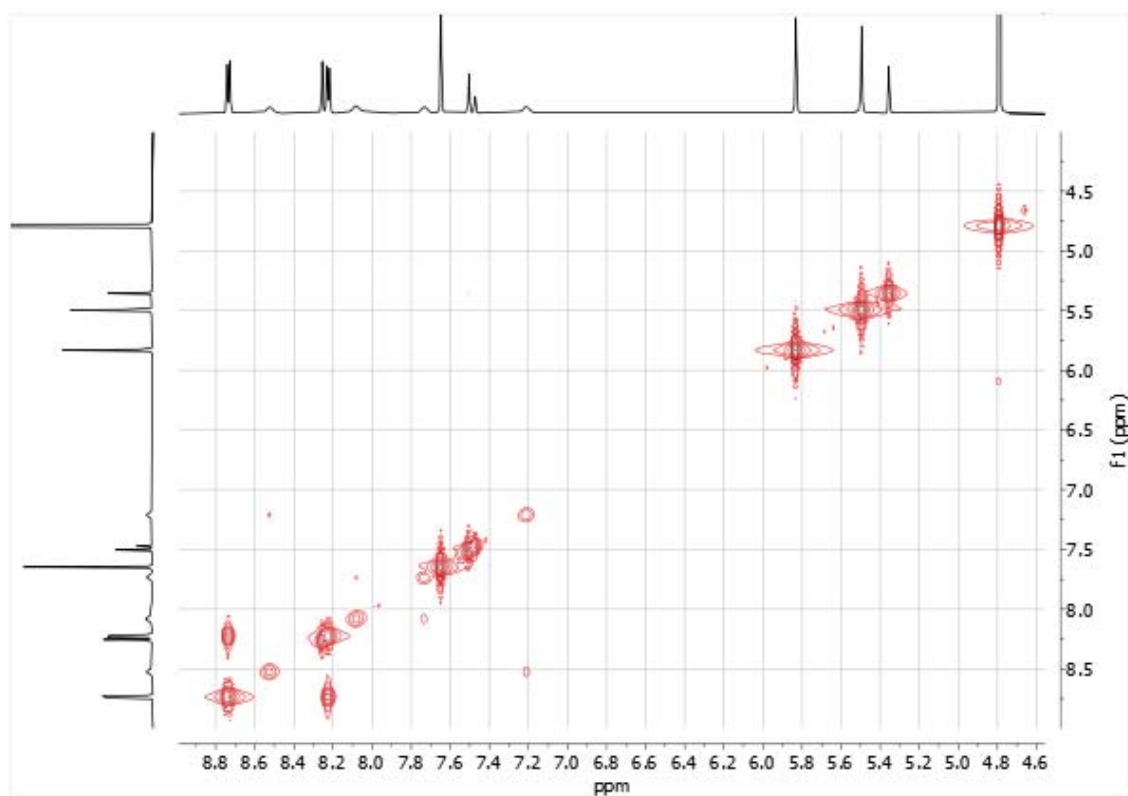


Ilustración 18. Espectro COSY (D_2O , 500MHz, 25°C) do macrociclo funcionalizado (P4)

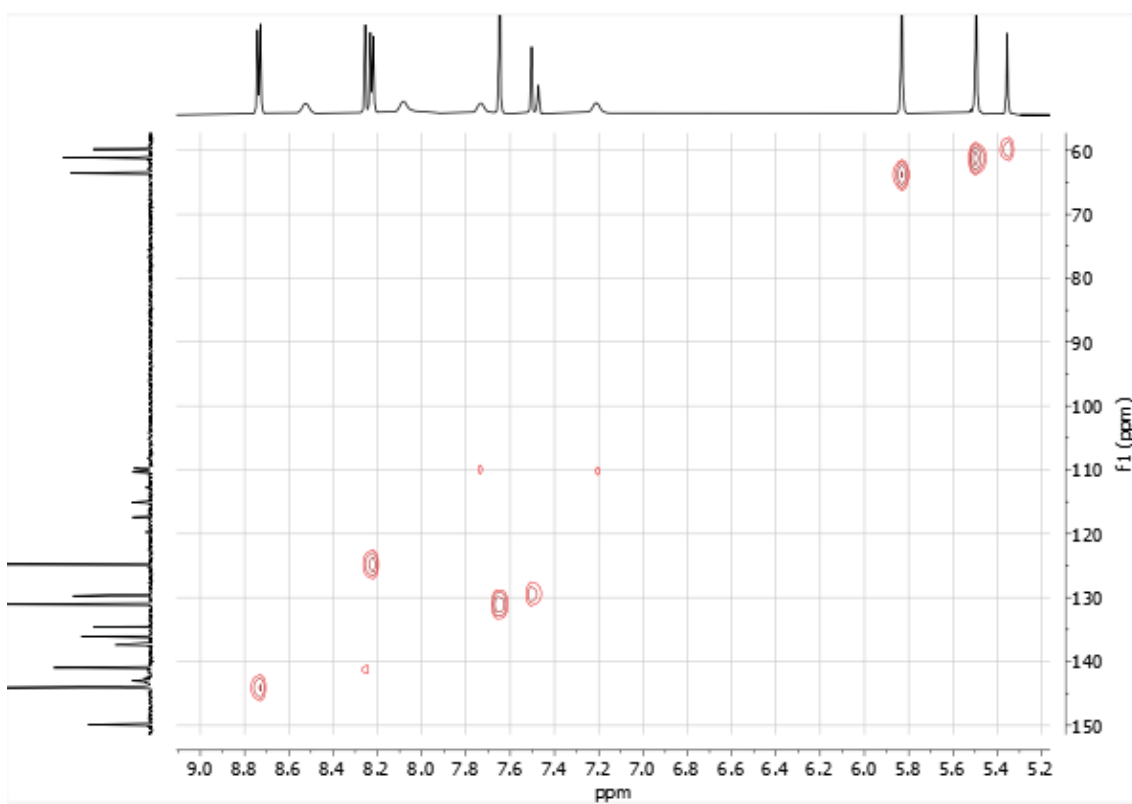


Ilustración 19. Espectro HSQC (D_2O , 500 e 126MHz, 25°C) do macrociclo funcionalizado (P4)

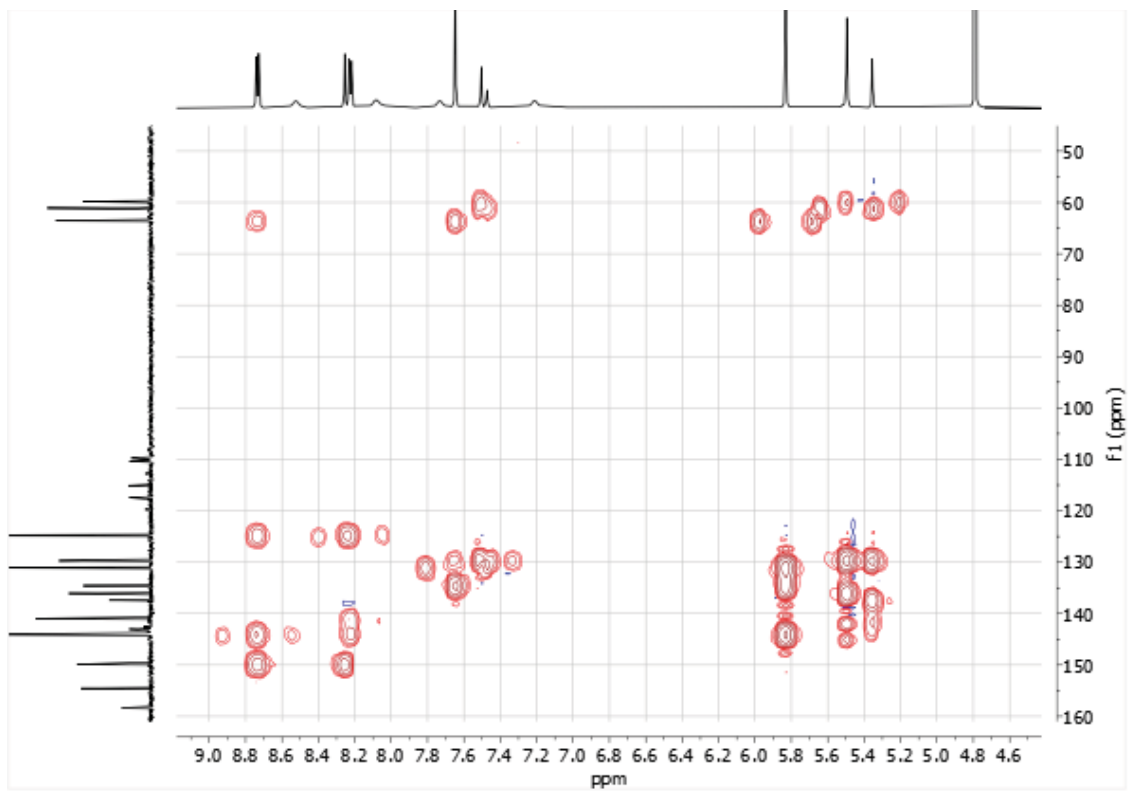


Ilustración 20. Espectro HMBC (D_2O , 500 e 126MHz, 25°C) do macrociclo funcionalizado (P4)