

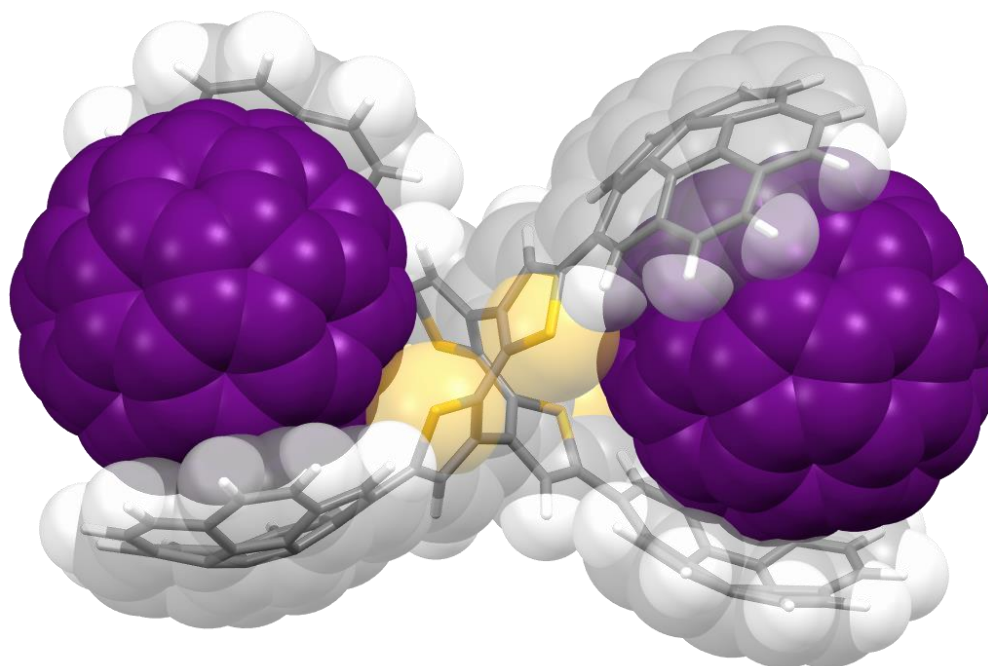


Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en química sintética e industrial

Ciclooctatetraatieno como núcleo central de nuevas pinzas moleculares: Síntesis, estudio conformacional y fotofísico



Autor:

Raúl Gutiérrez Fradejas

Tutores:

Dr. Celedonio Manuel Álvarez González

Dra. Adriana Sacristán Martín

Índice

Índice.....	1
Abreviaturas	2
En el texto.....	2
En los espectros RMN.....	2
Resumen.....	3
Abstract	3
Introducción	4
Química supramolecular	4
Alótropos de carbono.....	5
Macrociclos conjugados	13
COTh como receptor molecular.....	22
Objetivos	23
Discusión	24
Síntesis del núcleo central COTh.....	24
Estudios computacionales preliminares.....	30
Síntesis de pinzas moleculares basadas en núcleos de COTh.....	33
Estudios luminiscencia	41
Estudios Anfitrión-Huésped.....	47
Estudios computacionales conformacionales.....	54
Conclusiones.....	59
Parte Experimental	60
Metodología aplicada.....	60
Métodos de purificación	60
Métodos de caracterización	60
Esquema sintético.....	62
Procedimiento de síntesis	63
Espectros RMN y HR-MS	70
Estructuras de Rayos-X y datos cristalográficos.....	77
Estudios de fotoquímicos y fluorescencia	78
Estudios AIE	79
Experimentos de dilución.....	80
Medidas de constantes de asociación.....	81
Energías cálculos computacionales.....	85
Bibliografía.....	86

Abreviaturas

En el texto

COT	Ciclooctatetraeno	AIE	Emisión inducida por agregación
COT_h	Ciclooctatetratiofeno	NBS	N-bromosuccinimida
HPA	Hidrocarburo policíclico aromático	LDA	Diisopropilamida de litio
ADN	Ácido desoxirribonucleico	DCM	Diclorometano
C60	Fullereno C60	TMS	Trimetil silano
C70	Fullereno C70	DFT	Teoría del funcional de la densidad
CDTh	Ciclododecahexatiofeno		

En los espectros RMN

s	Singulete	ppm	Partes por millón
d	Doblete	¹H	Espectro de Protón
t	Triplete	¹³C{¹H}	Espectro de Carbono desacoplado de Protón
J	Constante de acoplamiento	Hz	Hercios

Resumen

Este trabajo presenta la síntesis y caracterización de nuevas pinzas moleculares capaces de establecer interacciones supramoleculares con fullerenos, basadas en un núcleo central de ciclooctatetraatrafeno (COT_h) debido a las interesantes características que poseen este tipo de macrociclos conjugados.

Se introducirá variabilidad estructural en estas moléculas gracias al uso de diferentes hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA) planos y no planos y a la aplicación de diferentes metodologías sintéticas (acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura y Sonogashira) a la hora de formar las mismas.

Con el fin de evaluar las propiedades de estas moléculas se han realizado estudios de las propiedades fotofísicas, un análisis conformacional computacional de las pinzas y aductos supramoleculares formados y experimentos preliminares respecto a la asociación de fullerenos, así como la medida de las constantes de asociación en alguno de los casos.

Abstract

In this work, the synthesis and characterization of a family of new molecular tweezers with the ability to establish supramolecular interaction with fullerenes based on central cyclooctatetraatrafene (COT_h) core, due to the interesting properties of this conjugated macrocycle, is presented.

Structural variability was introduced thanks to the use of different planar and non-planar polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and due to different synthetic methodologies (Suzuki-Miyaura and Sonogashira cross-coupling).

In order to evaluate the properties of these molecules, studies of the photophysical properties of the tweezers, a computational conformational study of the molecular tweezers as well as their supramolecular complexes and preliminary studies of supramolecular interactions just as association constants measurement have been carried out.

Introducción

Química supramolecular

Desde los inicios de la química, diferentes campos de esta ciencia se han encargado de la creación de nuevas metodologías con el objetivo de formar estructuras moleculares unidas mediante enlaces covalentes. Con el paso de los años otros campos se han ido desarrollando, como es el caso de aquel que se encarga del estudio de interacciones diferentes al enlace covalente (“química más allá de la molécula”),¹ encontrándonos con la química supramolecular. Esta rama de la ciencia nace y se desarrolla inspirada en la naturaleza, debido a la enorme variedad de estructuras basadas en interacciones no covalentes, caracterizadas por formarse con gran precisión, como ocurre en el autoensamblaje por puentes de hidrógeno de la doble hélice del ADN.

De esta forma, se puede definir la química supramolecular como la rama de la ciencia encargada del estudio de aquellas especies que se encuentran unidas y organizadas mediante fuerzas intermoleculares no covalentes, como los enlaces de hidrogeno, fuerzas de Van Der Waals, interacciones electrostáticas o interacciones π (“ π stacking” en inglés) las cuales, como se verá más adelante, tomarán un papel principal en el trabajo que aquí se presenta.

Comenzando en el año 1894, con E. Fischer y su estudio de las interacciones enzima-sustrato² (apreciándose los principios del concepto “anfitrión-huésped”), la química supramolecular se ha ido desarrollando cada vez con mayor velocidad. Décadas más tarde se consiguieron grandes avances en esta materia, como pueden ser los éteres corona de Charles J. Pedersen,³ pero no es hasta el año 1987 cuando esta modalidad toma importancia realmente, entregándose el premio Nobel de Química a D. Cram, J. M. Lehn y F. Vögtle por sus trabajos en química supramolecular de tipo anfitrión-huésped (“*Host-Guest chemistry*” en inglés).

Estos grandes avances hicieron que esta materia alcanzase una gran popularidad en el ámbito científico, logrando así que las fronteras de su conocimiento y estudio se ampliaran, encontrándonos en la actualidad con que esta rama de la ciencia abarca una gran cantidad de campos de estudio muy diversos entre sí. Desde maquinas moleculares que operan de forma autónoma, hasta sensores de diagnóstico médicos, hoy en día, la química supramolecular se ha convertido en una excelente herramienta que está demostrando ser capaz de plantear soluciones muy interesantes en cuanto a la innovación se refiere.

¹ Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*; VCH, 1995.

² Fischer, E. Einfluss Der Configuration Auf Die Wirkung Der Enzyme. *Mitteilungen* **1894**, 27 (3), 2985–2993.

³ Pedersen, C. J.; Stewart, D. G.; Waddan, D. Y.; Borrow, E. T.; Patent, B.; Down, J. L.; Lewis, J.; Moore, B.; Wilkinson, G. W.; Chem, J. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc* **1967**, 2 (11), 7.

Por estos motivos, el trabajo que aquí se presenta se encuentra plenamente sumergido en el campo de la química supramolecular, centrado en dos temas que gozan de una gran importancia en la actualidad; los nanoalótopos de carbono y los macrociclos conjugados, los cuales se entrelazan para proponer una serie de ideas innovadoras en ambos ámbitos.

Por lo tanto, esta introducción se encontrará dividida en tres partes; las dos primeras se centrarán en los alótopos de carbono y los macrociclos conjugados, abordando las características de este tipo de compuestos y sus posibles aplicaciones, para finalmente unificar estas dos familias, y las aplicaciones que se proponen, en la tercera parte.

Alótopos de carbono

Una de las características que convierte al carbono en un elemento único es su capacidad para coordinarse con otros átomos análogos en diversos estados de hibridación. Por este motivo, las diferentes estructuras, o alótopos, que puede tomar el carbono presentan una amplia variabilidad en sus propiedades, desde las más conocidas; como el grafito o el diamante, hasta las no tan comunes; como los fullerenos o los nanotubos de carbono.

Los avances en el campo de los alótopos de carbono son relativamente recientes, siendo en el año 1985⁴ cuando se encontró la primera muestra de fullerenos, o en el año 1991,⁵ cuando se produjo la aparición de los nanotubos de carbono. Más recientemente, en el año 2004, se produjo una gran revolución en este campo con la aparición del grafeno.⁶ Estos avances atrajeron la atención de toda la comunidad científica, pudiéndose encontrar una amplia bibliografía sobre cada uno de ellos.

Los alótopos de carbono pueden ser clasificados según su dimensionalidad (Figura 1), encontrándonos con estructuras 0D (fullerenos), 1D (nanotubos de carbono), 2D (grafeno) o 3D (cristales de Mackay o grafito).⁷

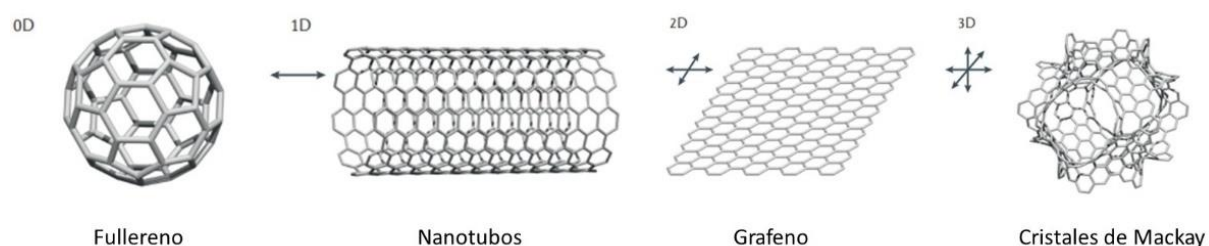


Figura 1: Clasificación de los alótopos de carbono según su dimensionalidad.

⁴Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. C60: Buckminsterfullerene. *Nature* **1985**, *318*, 162.

⁵Iijima, S. Helical Microtubes of Graphitic Carbon. *Nature* **1991**, *354*, 56.

⁶Novoselov, K. S.; Geim, A. K.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Zhang, Y.; Dubonos, S. V.; Grigorieva, I. V.; Firsov, A. A. Electric Field in Atomically Thin Carbon Films. *Science* (80). **2004**, *306* (5696), 666–669.

⁷Segawa, Y.; Ito, H.; Itami, K. Structurally Uniform and Atomically Precise Carbon Nanostructures. *Nat. Rev. Mater.* **2016**, *1*, 15002.

Todos estos compuestos, a pesar de encontrarse ordenados formando una red de átomos de carbono hexagonal, tienen propiedades que les hace muy diferentes entre sí. Sin embargo, entre ellos también existen grandes similitudes, ya que estas estructuras comparten la hibridación sp^2 de todos sus átomos confiriendo a la estructura de una gran deslocalización electrónica, otorgando propiedades comunes a los diferentes materiales como puede ser la conductividad eléctrica.

Una vez realizada una visión global de los diferentes alótopos de carbono que se pueden encontrar, se puede centrar la atención en los protagonistas del presente trabajo, los fullerenos (Figura 2).

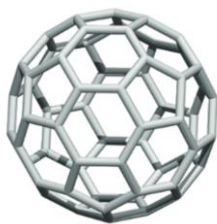


Figura 2: Estructura del fullereno C_{60} .

Se denomina fullerenos a aquellas estructuras de carbono con hibridación sp^2 que se organizan en forma de esfera, formados por un número variable de hexágonos (C_n , siendo $20+2n$ el número de átomos de carbono) y por un número fijo de pentágonos (12). Estos últimos son los causantes de que la estructura presente curvatura y pueda cerrarse en forma de esfera, debido a que la hibridación de los átomos no es puramente sp^2 , sino que adquieren una hibridación intermedia sp^2-sp^3 (Figura 3).⁸

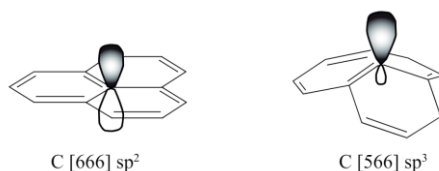


Figura 3: Comparativa entre una estructura formada por 3 hexágonos (izq) y entre una formada por 2 hexágonos y un pentágono (dcha).

A pesar de que existen diferentes tipos de fullerenos, cada uno caracterizado por un número de átomos de carbono, el más conocido es aquel que está formado por 60 átomos de carbono (C_{60}). El resto de los fullerenos se descubrieron con posterioridad, pudiendo contener un número mayor o menor de carbonos, como el C_{70} o el C_{24} . Los fullerenos comparten con el resto de nanoalótopos de carbono una serie de características, entre ellas, se pueden destacar su capacidad para actuar como un gran aceptor electrónico. Estas características hacen que los estudios existentes se encuentren en el campo de las células fotovoltaicas o de los cristales superconductores.⁹

⁸ Alegret, N.; Poblet, A. M.; Smalley, R.; Curl, R.; Heath, H. K. J. Sinfonía de Fullerenos: La Magia de La Encapsulación Investigación Química. *An. Quím.* **2014**, *110* (2), 121–130.

⁹ Collavini, S.; Delgado, J. L. Fullerenes: The Stars of Photovoltaics. *Sustainable Energy and Fuels*. Royal Society of Chemistry **2018**, 2480–2493.

Sin embargo, uno de los grandes inconvenientes que presentan es su baja solubilidad en disolventes comunes, siendo el tolueno (2.8 mg/mL para el fullereno C₆₀)¹⁰ su principal disolvente. Este hecho hace que se hayan buscado diferentes formas para lograr que estas moléculas sean solubles en una mayor variedad de disolventes, entre las que se pueden destacar la adición de grupos funcionales al fullereno, o la encapsulación supramolecular de los mismos. Estas últimas, las encapsulaciones moleculares, están basadas en el concepto anfitrión-huésped o *host-guest*, en la que intervienen dos tipos de moléculas, una molécula anfitriona que es capaz de incorporar en su estructura a una segunda molécula huésped a través de la formación de enlaces no covalentes. Como ya se ha comentado con anterioridad, las interacciones que serán estudiadas son las de tipo π , las cuales se producirán entre los fullerenos e hidrocarburos policíclicos aromáticos.

Interacciones supramoleculares entre hidrocarburos policíclicos aromáticos y fullerenos

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA) son compuestos formados únicamente por carbono e hidrogeno, dispuestos en forma de anillos bencénicos. Dentro de esta familia de compuestos se pueden encontrar una gran variedad de estructuras, desde las más simples como el naftaleno, hasta otras más complejas como el coroneno, pudiendo encontrar muchas de ellas presentes en la naturaleza, debido a la combustión incompleta de materia orgánica.¹¹ Aunque la clasificación de este tipo de compuestos normalmente se realiza en función de su estabilidad,¹² se pueden mencionar principalmente dos grupos; los planos y los no planos. Existen multitud de ejemplos dentro de estos dos grupos, siendo destacable para este trabajo el pireno en el grupo de los planos, y el coranuleno en los no planos (Figura 4).

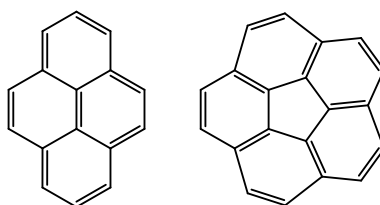


Figura 4: Estructuras de los hidrocarburos policíclicos aromáticos pireno (izq) y coranuleno (dcha).

Desde el descubrimiento del pireno en 1837,¹³ este hidrocarburo ha sido objeto de una gran investigación. Esta molécula tiene una estructura basada en cuatro anillos de benceno fusionados, dando lugar a una geometría plana. Por otro lado, el descubrimiento del coranuleno es mucho más reciente, encontrando su primera mención en el año 1965.¹⁴ Este tipo de hidrocarburo policíclico

¹⁰ Ruoff, R. S.; Tse, D. S.; Malhotra, R.; Lorents, D. C. Solubility of C₆₀ in a Variety of Solvents. *J. Phys. Chem.* **1993**, 3379–3383.

¹¹ *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*; Hayakawa, K., Ed.; Springer Singapore, 2018.

¹² Rieger, R.; Müllen, K. Forever Young: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons as Model Cases for Structural and Optical Studies. *Journal of Physical Organic Chemistry.* **2010**, pp 315–325.

¹³ Laurent, A. Founder of Modern Organic Chemistry. **1953**, 4, 85–114.

¹⁴ G. Lawton; G. Richard; Wayne, B. E. Dibenzo[ghi,mno]fluoranthene. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88 (2), 380–381.

aromático no plano es también denominado por el término “*buckybowl*”¹⁵ o fragmento de fullereno, debido a que su estructura, al igual que la de los fullerenos, está formado por anillos hexagonales, unidos entre si a un anillo central pentagonal que otorga a esta molécula una estructura no plana, como puede observarse en la siguiente Figura 5.

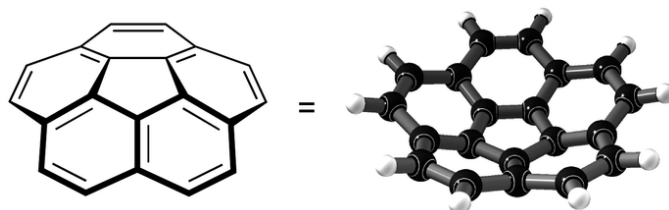


Figura 5: Estructura tridimensional del coranuleno.

Gracias a la cristalografía de rayos X se puede observar que el coranuleno posee una profundidad de 0.87 Å. Esta curvatura confiere a la molécula de una propiedad que no poseen los HPA planos, como es la existencia de dos caras diferenciadas en la molécula, una cóncava y otra convexa. La existencia de estas caras está asociada a un comportamiento dinámico de la molécula, permitiendo a la misma realizar una interconversión a través de un estado en el que el coranuleno tendrá una estructura plana, superando una barrera de energía de 10.2 kcal/mol (Figura 6).¹⁶

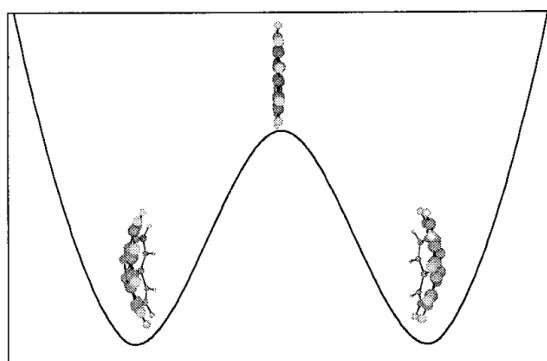


Figura 6: Diagrama energético de la inversión del coranuleno.

Y es esta propiedad, la existencia de dos caras bien diferenciadas, la que hace al coranuleno una molécula que goza de gran popularidad en el campo de las interacciones moleculares con fullerenos, ya que la estructura en forma de cuenco hace que su asociación a fullerenos a través de la formación de interacciones π este muy favorecida.

Las interacciones π se basan en la interacción entre los orbitales tipo π (aromáticos) de dos sistemas moleculares, produciéndose una estabilización en ellos debido a la polarización en esta nube

¹⁵ Rabideau, P. W.; Sygula, A. Buckybowls: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons Related to the Buckminsterfullerene Surface. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29 (5), 235–242.

¹⁶ Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; Grube, G. H.; Siegel, J. S. Structure/energy Correlation of Bowl Depth and Inversion Barrier in Corannulene Derivatives: Combined Experimental and Quantum Mechanical Analysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (4), 517–525.

de densidad electrónica. Existen diferentes tipos de formas en las que estas interacciones se pueden producir, dependiendo de la riqueza o deficiencia electrónica de los sistemas involucrados.¹⁷

Una vez vistos ambos hidrocarburos, y a pesar de que presentan geometrías muy diferentes entre sí, se ha comprobado que los dos son susceptibles de formar interacciones no covalentes con alótropos de carbono, debido a la presencia de una superficie aromática en ambas moléculas.

En el caso del pireno se han estudiado ampliamente sus interacciones con alótropos de carbono. Debido a la conformación plana que presenta esta molécula, las interacciones con aquellos alótropos que presenten una estructura similar estarán muy favorecidas, como es el caso del grafeno o con grafito.^{18,19} Sin embargo, no solo son capaces de realizar interacciones con este tipo de alótropos de carbono, sino que también se pueden encontrar ejemplos de pinzas moleculares capaces de interactuar con fullerenos.^{20,21}

Por otro lado, se ha observado como el coranuleno presenta una geometría perfecta para captar fullerenos, pero al contrario de lo que podría parecer, las interacciones entre una sola unidad de coranuleno y fullereno no se han observado en disolución. De esta forma surgen las pinzas moleculares, que gracias a su geometría y a la presencia de varias unidades de fullereno son capaces de formar aductos en disolución.

Pinzas moleculares de fullerenos

Como se ha visto, la formación de aductos anfitrión-huésped a partir de las interacciones entre fullereno y coranuleno es muy favorable. De esta forma, se puede encontrar en la bibliografía diversas pinzas moleculares que varían principalmente en dos aspectos; el núcleo central que las compone y el número de HPA que contienen.

El primer ejemplo de pinza molecular basada en el coranuleno se data en el año 2007 de la mano de Sygula.²² Este grupo de investigación propuso un receptor molecular con dos unidades de coranuleno, unidas entre sí por un núcleo central de dibenzociclooctano (Figura 7).

El comportamiento de esta primera pinza molecular fue determinado mediante valoraciones por RMN, pudiendo corroborar una estequiometría 1:1 en la recepción de fullerenos en disolución.

¹⁷ Martínez, C. R.; Iverson, B. L. Rethinking the Term “ π -Stacking.” *Chem. Sci.* **2012**, *3* (7), 2191–2201.

¹⁸ Su, Q.; Pang, S.; Aljani, V.; Li, C.; Feng, X.; Müllen, K. Composites of Craphene with Large Aromatic Molecules. *Adv. Mater.* **2009**, *21* (31), 3191–3195.

¹⁹ Zhang, Y.; Liu, C.; Shi, W.; Wang, Z.; Dai, L.; Zhang, X. Direct Measurements of the Interaction between Pyrene and Graphite in Aqueous Media by Single Molecule Force Spectroscopy: Understanding the π - π Interactions. *Langmuir* **2007**, *23* (15), 7911–7915.

²⁰ Park, M.; Hong, K. I.; Kang, M.; Kim, T. W.; Lee, H.; Jang, W. D.; Jeong, K. U. Hierarchical Hybrid Nanostructures Constructed by Fullerene and Molecular Tweezer. *ACS Nano* **2019**, *13* (5), 6101–6112.

²¹ Ferrero, S.; Barbero, H.; Miguel, D.; García-Rodríguez, R.; Álvarez, C. M. Dual-Tweezer Behavior of an Octapodal Pyrene Porphyrin-Based System as a Host for Fullerenes. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (10), 6183–6190.

²² Sygula, A.; Fronczek, F. R.; Sygula, R.; Rabideau, P. W.; Olmstead, M. M. A Double Concave Hydrocarbon Buckycatcher. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (13), 3842–3843.

Este resultado hizo que el mismo grupo de investigación prosiguiese con el estudio de este tipo de moléculas, obteniendo a lo largo de los años diferentes receptores moleculares. Uno de estos se trataba de un receptor molecular basado en dos fullerenos unidos por un núcleo central de norbornadieno.²³ El resultado obtenido para este receptor fue diferente al obtenido anteriormente, pudiendo observar un aducto supramolecular con una estequiometría 2:1 en la que dos pinzas interaccionan con una única molécula de fullereno.

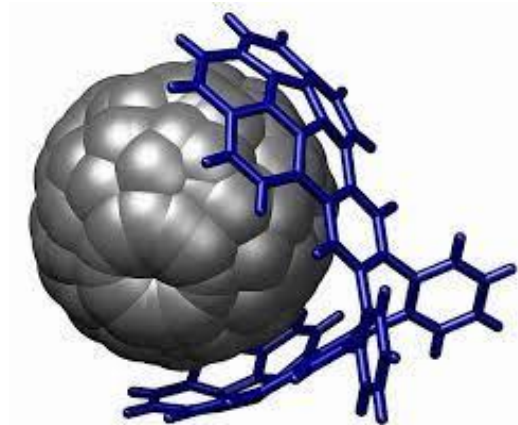


Figura 7: Pinza molecular basada en un núcleo de dibenzociclooctano.

En nuestro grupo de investigación se desarrollaron pinzas moleculares con dos unidades de coranuleno basadas en complejos de platino,²⁴ cuya geometría plano-cuadrada con los HPA en disposición *cis*, resultó en una disposición espacial idónea para lograr este tipo de interacciones (Figura 8).

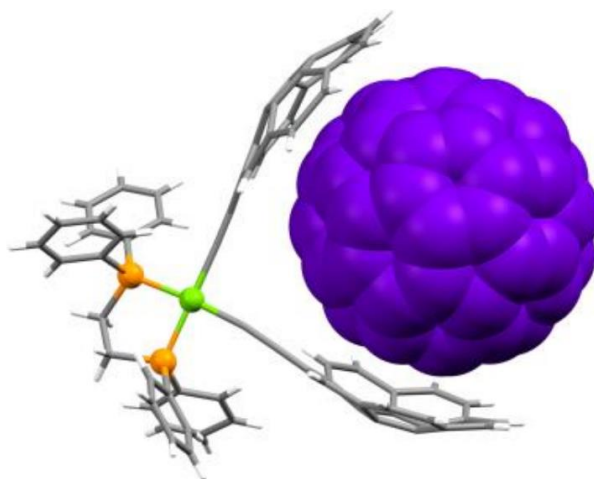


Figura 8: Pinza molecular con un núcleo central formado por un complejo de Pt.

²³ Yanney, M.; Fronczek, F. R.; Sygula, A. A 2:1 Receptor/C 60 Complex as a Nanosized Universal Joint. *Angew. Chemie* **2015**, *127* (38), 11305–11308.

²⁴ Álvarez, C. M.; García-Escudero, L. A.; García-Rodríguez, R.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D.; Rayón, V. M. Enhanced Association for C70 over C60 with a Metal Complex with Corannulene Derivate Ligands. *Dalt. Trans.* **2014**, *43* (42), 15693–15696.

Después del éxito obtenido en la creación de estos sistemas, el grupo de investigación continuó desarrollando pinzas moleculares con dos unidades de coranuleno. Entre ellos es destacable la formación de una serie de receptores con la capacidad de conmutar su unión a fullerenos.²⁵ Recientemente se han producido avances en este ámbito, con la introducción de un receptor molecular basado en un núcleo de bipyridina (Figura 9)²⁶ En este caso, la modulación de su capacidad para actuar como pinzas moleculares mediante un estímulo químico. La capacidad de moléculas de tipo bipyridina de actuar como ligando, formando complejos de coordinación con Cu (I) logró modificar la conformación de la bipyridina, permitiendo alternar entre su conformación *syn* o *anti* mediante la formación competitiva de otro tipo de complejos de Cu (I) $[Cu(dppe)_2]BF_4$ y así modular su afinidad por los fullerenos y por lo tanto su actividad como receptor molecular.

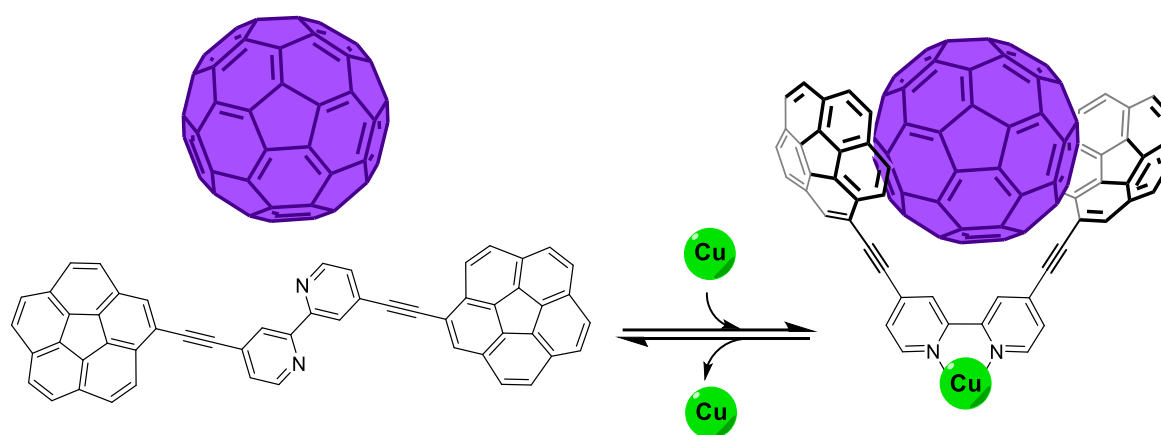


Figura 9: Pinza molecular conmutable basada en un núcleo de de bipyridina.

La variación del núcleo central no es el único aspecto que se puede cambiar en cuanto a la formación de pinzas moleculares, ya que, como se ha comentado anteriormente, otra de las variaciones que ha sido ampliamente estudiada es el número de HPAs que contiene la pinza. De esta forma surgieron una serie de pinzas moleculares que contenían tres miembros de coranuleno, con la idea de obtener receptores moleculares que ofreciesen mejores resultados que aquellas pinzas con un número menor de miembros poliaromáticos. Estos receptores se sintetizaron a partir de azidas mediante metodología click,²⁷ obteniendo así un núcleo central que se une a tres triazoles, cada uno de ellos con una unidad de coranuleno, sin conseguir unas mejores constantes de asociación con fullerenos.

²⁵ Barbero, H.; Ferrero, S.; Álvarez-Miguel, L.; Gómez-Iglesias, P.; Miguel, D.; Álvarez, C. M. Affinity Modulation of Photoresponsive Hosts for Fullerenes: Light-Gated Corannulene Tweezers. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (88), 12964–12967.

²⁶ Sacristán-Martín, A.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Miguel, D.; García-Rodríguez, R.; Álvarez, C. M. ON/OFF Metal-Triggered Molecular Tweezers for Fullerene Recognition. *Chem. Commun.* **2021**, 57 (84), 11013–11016.

²⁷ Álvarez, C. M.; Aullón, G.; Barbero, H.; García-Escudero, L. A.; Martínez-Pérez, C.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D. Assembling Nonplanar Polyaromatic Units by Click Chemistry. Study of Multicorannulene Systems as Host for Fullerenes. *Org. Lett.* **2015**, 17 (11), 2578–2581.

Por este motivo surgió el interés en un nuevo tipo de pinzas moleculares, basadas en un núcleo central de porfirina y cuatro u ocho unidades de coranuleno, siendo interesantes por las propias porfirinas, debido a la capacidad de estas de producir interacciones con los fullerenos. De esta forma, se obtuvieron diferentes moléculas, con cuatro unidades de coranuleno sustituidos en la posición meta del anillo bencénico,²⁸ o con ocho unidades (Figura 10).²⁹

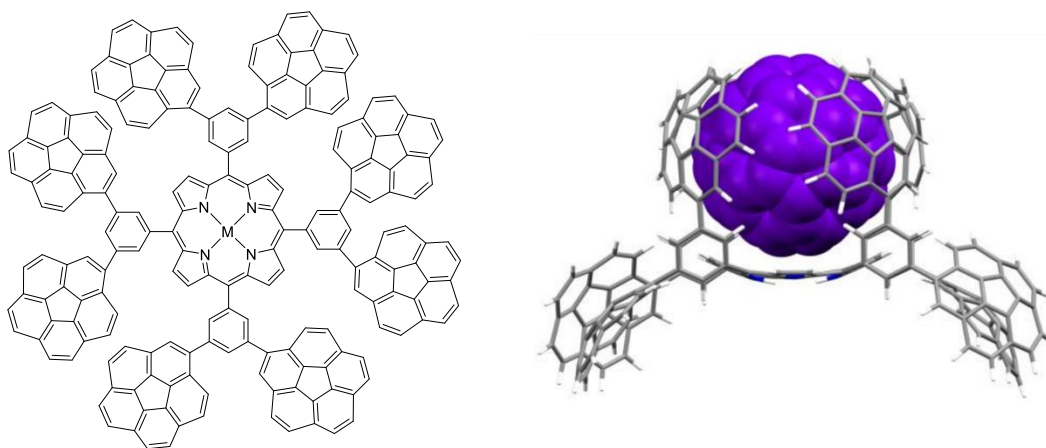


Figura 10: Pinzas moleculares basadas en núcleos de porfirina con 8 miembros de coranuleno.

Como conclusión general se observó que, en la interacción entre el fullereno y la pinza molecular, el núcleo de porfirina actuó activamente aumentando dicha afinidad y por ello, el incremento de las constantes de asociación en este estudio se debía al efecto sinérgico de ambos fragmentos (porfirina y coranuleno) y no exclusivamente a la adición de mayor un mayor número de coranulenos a la estructura.

²⁸ Álvarez, C. M.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Miguel, D. Synergistic Effect of Tetraaryl Porphyrins Containing Corannulene and Other Polycyclic Aromatic Fragments as Hosts for Fullerenes. Impact of C60 in a Statistically Distributed Mixture of Atropisomers. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (14), 6081–6086.

²⁹ Ferrero, S.; Barbero, H.; Miguel, D.; García-Rodríguez, R.; Álvarez, C. M. Octapodal Corannulene Porphyrin-Based Assemblies: Allosteric Behavior in Fullerene Hosting. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (7), 4918–4926.

Macrociclos conjugados

Uno de los campos más importantes englobados por la química supramolecular es el de las macromoléculas compuestas por sistemas π extendidos de forma cíclica o no cíclica.^{30,31} El estudio de este tipo de moléculas ha atraído un gran interés, ya que parecen ser la puerta de entrada a una serie de nuevos compuestos con propiedades muy interesantes desde el punto de vista estructural, electrónico y óptico.³²

Este tipo de estructuras se pueden encontrar en diferentes niveles de dimensionalidad, encontrándonos así las 1D (oligómeros y polímeros), las 2D (HPA) y por último las 3D (macrociclos π conjugados), los cuales, tanto en el pasado como en la actualidad se han desarrollado para abordar una serie de objetivos muy concretos.³³

En primer lugar, la síntesis de macrociclos conjugados ha servido de gran utilidad para la investigación, en relación con la conjugación de esos mismos sistemas, evaluando las reglas de aromaticidad propuestas por Huckel, Moebi y Baird.³⁴ De esta forma, podemos encontrar una gran variedad de macrociclos dependiendo de si su corriente anular es diatrópica (aromáticos) o paratrópica (antiaromáticos). A pesar de esto, ambos tipos de compuestos presentan propiedades muy interesantes desde el punto de vista fotofísico, debido a su conjugación y gran tamaño. Además, este tipo de compuestos son muchas veces considerados sistemas π extendidos “infinitos”, lo cual hace que los mismos hayan sido estudiados para comprobar la conjugación en sistemas tres dimensionales.

Por último, este tipo de compuestos ha servido de gran utilidad para la formación de nuevos sistemas, como son los motores moleculares, interruptores o sensores, debido principalmente a sus propiedades electrónicas y ópticas, sin olvidar su estabilidad y no deformabilidad.

Desde los primeros estudios realizados hace más de 60 años, se han desarrollado una gran variedad de macrociclos conjugados, compuestos por diferentes fragmentos que los categorizan en diferentes familias, como los acetilenos, bencenos, piridinas, o tiofenos. Debido a esto, el término macrociclo es bastante ambiguo, y no se adapta a una única definición, ya que podemos encontrar una gran variedad de familias de compuestos, como son los anulenos, las porfirinas, los oligotiofenos, los fenilenos cíclicos, etc. A continuación, se abordarán dos de estas familias, los anulenos y los

³⁰ Hoeben, F. J. M.; Jonkheijm, P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. About Supramolecular Assemblies of π -Conjugated Systems. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (4), 1491–1546.

³¹ Iyoda, M. Giant Conjugated Macrocycles: Synthesis and Applications. **2012**.

³² Ball, M.; Zhang, B.; Zhong, Y.; Fowler, B.; Xiao, S.; Ng, F.; Steigerwald, M.; Nuckolls, C. Conjugated Macrocycles in Organic Electronics. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (4), 1068–1078.

³³ Iyoda, M.; Yamakawa, J.; Rahman, M. J. Conjugated Macrocycles: Concepts and Applications. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (45), 10522–10553.

³⁴ Nakagawa, M. *The Chemistry of Nonbenzenoid Aromatic Compounds-II*; **1975**.

oligotiofenos, debido a que este tipo de compuestos poseen unas características y aplicaciones muy interesantes.

Anulenos

Esta familia de macrociclos es bien conocida desde la época de los 60, cuando se comenzó a desarrollar de la mano de Nakagawa, Sondheimer y Stabb,³⁵ entre otros muchos, cuyas investigaciones se veían atraídas por la aromaticidad de estos compuestos. Desde entonces, este tipo de química ha continuado gozando de una gran popularidad produciéndose grandes avances en la síntesis de estos compuestos en los últimos años, gracias a las reacciones de acoplamiento cruzado, lo que facilita enormemente su síntesis.

Definidos por primera vez por F. Sondheimer,³⁶ los [n]anulenos son hidrocarburos monocíclicos compuestos por enlaces sencillos y dobles de forma alternada, de manera que el termino [n] se corresponde con el número de carbonos sp^2 que se encuentran de forma contigua. De esta forma, el anuleno más sencillo que podemos encontrar, debido a que su valor de n será el más bajo, y que no presentará en su estructura acetilenos o bencénicos, será el [8]Anuleno (COT), el cual se puede observar en la siguiente Figura 11.

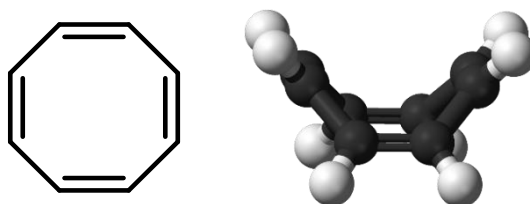


Figura 11: Estructura tridimensional del [8]Anuleno.

Desde su descubrimiento, este compuesto ha estado íntimamente relacionado con el benceno, debido a la búsqueda de propiedades electrónicas similares entre ambos. De esta forma se pudo observar cómo, en oposición a la aromaticidad del benceno, el COT presentaba una estructura no aromática ($4n$ electrones). La característica que hace especial a este compuesto es que posee una estructura no plana alternada en forma de bote, lo cual produce que la conjugación entre sus dobles enlaces no sea tan efectiva como en otros anulenos. Otro aspecto importante que caracteriza a esta molécula es su interconversión entre las dos estructuras tipo bote que posee,³⁷ produciéndose una inversión de su estructura a través de un COT plano, cuyo valor de barrera de inversión se ha calculado entre 10-13 kcal/mol, por lo que se produce de forma constante a temperatura ambiente en disolución.

³⁵ Spitler, E. L.; Johnson, C. A.; Haley, M. M. Renaissance of Annulene Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (12), 5344–5386.

³⁶ Sondheimer, F.; Wolovsky, R. Unsaturated Macrocyclic Compounds. XXI. The Synthesis of a Series of Fully Conjugated Macrocyclic Polyene-polyynes (Dehydro-Annulenes) from 1,5-Hexadiyne. *Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (10), 5765.

³⁷ Tokizaki, C.; Yoshida, T.; Takayanagi, T. Quantum Transition State Dynamics of the Cyclooctatetraene Unimolecular Reaction on Ab Initio Potential Energy Surfaces. *Chem. Phys.* **2016**, *469–470*, 97–104.

Los oligotiofenos funcionalizados son unos de los materiales π conjugados que más se han desarrollado a lo largo de las últimas décadas con el objetivo aplicar sus propiedades en el campo de la electrónica.³⁸ A pesar de que existen una gran cantidad de materiales que pueden cumplir este objetivo, el avance en esta familia de compuestos se ha debido principalmente a dos motivos, el primero de ellos es que la química que rodea al tiofeno ha sido ampliamente estudiada, y se conoce perfectamente como modificar y funcionalizar esta molécula. Y el segundo, es que este tipo de compuestos presenta unas propiedades excelentes tanto desde el punto de vista físico como químico, ya que se trata de moléculas estables con destacables propiedades ópticas, electrónicas, redox o incluso de autoensamblaje. Además, la presencia del átomo de azufre también influye significativamente, debido a que su polarizabilidad conlleva una estabilización de la conjugación electrónica en estas moléculas, y consecuentemente un aumento del transporte de carga de esta.

El estudio de este tipo de compuestos comenzó de la mano de los oligotiofenos lineales (Figura 12a), logrando una gran cantidad de avances en el campo de los conductores y semiconductores,³⁹ aunque a lo largo de los últimos años esto ha cambiado existiendo un gran número de estudios relativos a los tiofenos no lineales. En concreto, este trabajo se centrará en el estudio de los oligotiofenos macrocíclicos (Figura 12b).

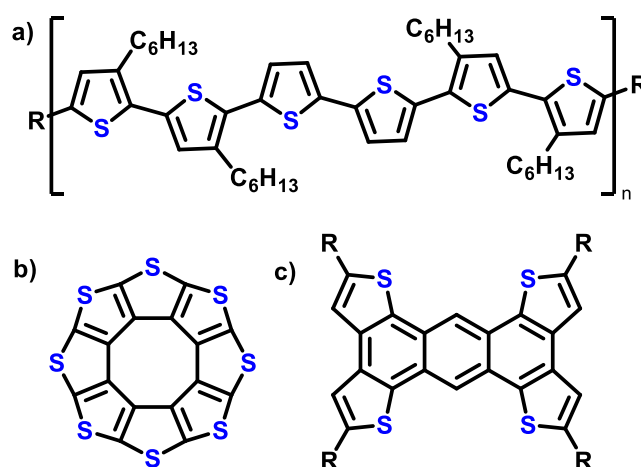


Figura 12: Ejemplos de a) Oligotiofenos lineales, b) Oligotiofenos macrocíclicos y c) Oligotiofenos fusionados.

Los oligotiofenos macrocíclicos surgen con el objetivo de solucionar ciertos problemas que poseen los oligotiofenos lineales ya que en muchas ocasiones, las propiedades deseadas en ciertos tiofenos poliméricos, sobre todo en aquellos con una longitud corta, se pierden debido a

³⁸ Mishra, A.; Ma, C. Q.; Bäuerle, P. Functional Oligothiophenes: Molecular Design for Multidimensional Nanoarchitectures and Their Applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (3), 1141–1176.

³⁹ Very, W.; Carrier, H. An All-Organic “Soft” Thin Film Transistor With Very High Carrier Mobility. *Adv. Mater.* **1990**, *2* (12), 592–594.

perturbaciones producidas al final de esta cadena.⁴⁰ Por este motivo se busca adaptar este concepto a una estructura macrocíclica, con conjugación π infinita, sin finales que puedan producir perturbaciones, y además que se mantengan las características de la estabilidad de los polímeros.

Ciclooctatetratiofeno (COTh)

Hasta el momento, se ha visto como los macrociclos presentan una serie de características muy interesantes, que hacen que la síntesis de estos compuestos sea un tema ampliamente estudiado. Concretamente se han estudiado las características y propiedades de los anulenos y oligotiofenos, observando como ambas familias se encuentran bien diferenciadas entre sí por las particularidades de sus estructuras.

A pesar de esto, este hecho no se cumple para todos los tipos de estructuras, encontrando algunas en las que ambas familias se encuentran fusionadas, obteniendo así compuestos que presentarán unas propiedades mixtas.

Uno de estos casos especiales se puede encontrar en el ciclooctatetratiofeno (COTh) o en el ciclododecahexatiofeno (CDTh), encontrando en ellos las características típicas de los oligotiofenos y de los anulenos al mismo tiempo (Figura 13). En ambos casos se puede observar cómo estos compuestos son oligotiofenos macrocíclicos, formados por cuatro o seis unidades de tiofeno, que al unirse forman un anillo central anulénico, el [8]anuleno o el [12]anuleno respectivamente.

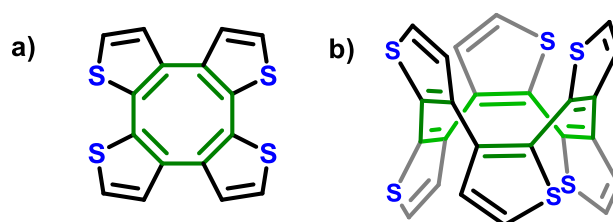


Figura 13: Estructuras de a) Ciclooctatetratiofeno (COTh) y b) Ciclododecahexatiofeno (CDTh).

La unión de estas familias, asociada a unas interesantes propiedades, hacen que este trabajo se encuentre centrado en el COTh. A pesar de haber tratado este compuesto en singular, el termino COTh hace referencia a una serie de isómeros estructurales, como puede observarse a continuación (Figura 14).

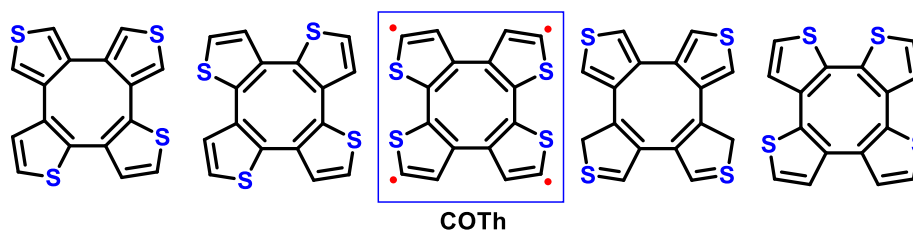


Figura 14: Isómeros estructurales del COTh, con la posición alfa marcada en rojo.

⁴⁰ Bauerle, P.; Müllen, K.; Wegner, G. *Electronic Materials: The Oligomer Approach: Sulfur-Containing Oligomers*; 1998.

La existencia de todos estos isómeros hace que haya que diferenciarlos entre sí, por lo que, de ahora en adelante, el término COTh será referido únicamente al isómero que se encuentra recuadrado.

Todos los isómeros han mostrado un gran potencial en multitud de aplicaciones, como pueden ser los interruptores moleculares,⁴¹ transistores,⁴² o incluso pinzas moleculares. Todas estas aplicaciones son posibles gracias a una de las características más interesantes que poseen este tipo de núcleos, la funcionalización en alfa de los tiofenos (destacada con un punto rojo en la Figura 14). En cuanto a la síntesis de este tipo de compuestos, esta no ha sufrido grandes variaciones desde su descubrimiento, aunque se pueden encontrar ciertas variaciones introducidas con el objetivo de aumentar su rendimiento (Figura 15).

La primera síntesis de este tipo de compuestos nace de la mano de Kauffmann, quien sintetizó el compuesto COTh a partir de las dos rutas sintéticas **a)** y **b)**, de la Figura 15, las cuales se basan en acoplamiento de tipo Ullmann a partir de dos dibromo-ditiofenos que presentan isomería estructural entre sí, logrando unos rendimientos muy bajos. De una manera muy similar Iyoda no consiguió aumentar de forma muy significativa estos rendimientos, a pesar del uso de organozincicos en la misma⁴³ (Figura 15c).

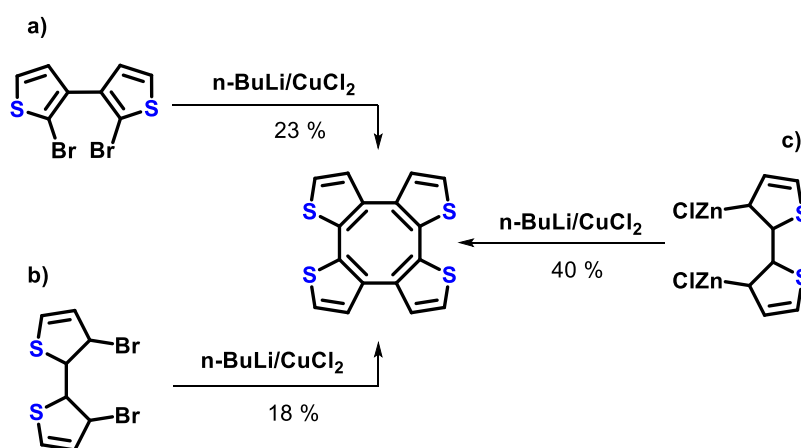


Figura 15: Rutas propuestas por a) y b) Kauffman y c) Iyoda.

El desarrollo más significativo se produjo por parte del grupo de Hua Wuang⁴⁴ (Figura 16), resolviendo los dos problemas principales que hacían que esta síntesis tuviera bajos rendimientos: la baja solubilidad de los compuestos, y la posición alfa no funcionalizada de los ditiofenos, capaz de

⁴¹ Marsella, M. J.; Reid, R. J.; Estassi, S.; Wang, L. S. Tetra[2,3-Thienylene]: A Building Block for Single-Molecule Electromechanical Actuators. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (42), 12507–12510.

⁴² Nishinaga, T.; Kunugi, Y. Antiaromatic Planar Cyclooctatetraene: A Strategy for Developing Ambipolar Semiconductors for Field Effect Transistors. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (47), 47–50.

⁴³ Iyoda, M. New Syntheses of Tricyclic Thiophenes and Cyclic Tetrathiophenes Using Transition-Metal-Catalyzed Cyclization. *Heterocycles* **2000**, *52* (2), 761–774.

⁴⁴ Zhao, C.; Xu, L.; Wang, Y.; Li, C.; Wang, H. Recent Progress in the Synthesis and Application of Saddle-Shaped Cyclooctatetrathiophenes and Their Derivatives. *Chinese J. Chem.* **2015**, *33* (1), 71–78.

sufrir reacciones secundarias.

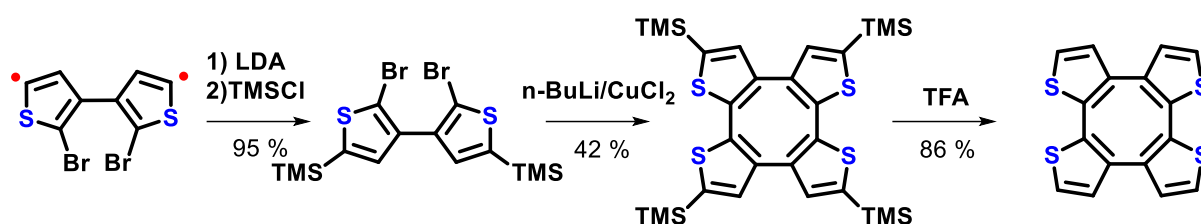


Figura 16: Ruta propuesta por H. Wuang et al.

Esta mejora se basa en una protección con TMS de las dos posiciones alfa del ditiopheno, realizando de igual manera que las anteriores un acoplamiento de tipo Ullman, para posteriormente realizar una desprotección del TMS, consiguiendo así aumentar el rendimiento de la reacción de ciclación hasta un 42%.

Propiedades del COTh

Como se ha visto anteriormente, la unión de dos familias de macrociclos, como son los anúlenos y oligotiofenos, conlleva a que las moléculas formadas a partir de los mismos posean una serie de propiedades muy interesantes. El caso del COTh no es una excepción, encontrando una gran serie de características intrínsecas al mismo además de las ya mencionadas, entre las que se pueden destacar tres, muy relacionadas entre sí, como son la quiralidad y fluxionalidad, su planaridad, y sus propiedades fotofísicas.

Una de las características más llamativas que posee esta molécula está relacionada con la conformación espacial de la misma. Observando la estructura tridimensional de esta (Figura 17), se aprecia con claridad la existencia de dos partes cóncavas en la misma, emulando la forma de una silla de montar.

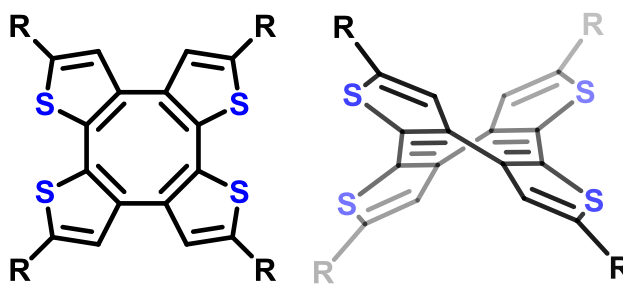


Figura 17: Estructura del COTh, mostrando su disposición espacial.

Esta conformación espacial, junto con la disposición asimétrica que toman los cuatro tiofenos con respecto al anillo anulénico, hacen que esta molécula sea quiral, existiendo dos enantiómeros posibles (Figura 18):

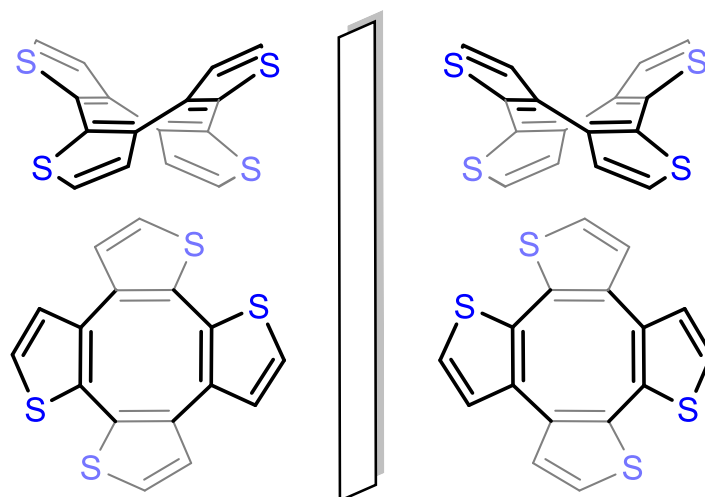


Figura 18: Disposición espacial de los dos enantiómeros COTh.

Esta característica se encuentra íntimamente relacionada con un concepto que ya ha sido observado cuando se trataron los macrociclos conjugados, como es la fluxionalidad del [8]Anuleno. Anteriormente se ha visto como este anuleno es capaz de realizar una interconversión entre las dos estructuras espaciales tipo bote que puede poseer, por lo que el COTh, al contener este mismo anillo en la estructura, también poseerá esta propiedad.

Por este motivo ambas características se encuentran conectadas entre sí, ya que cuando al producirse la interconversión, se produce un cambio en la estereoisomería del compuesto (Figura 19):

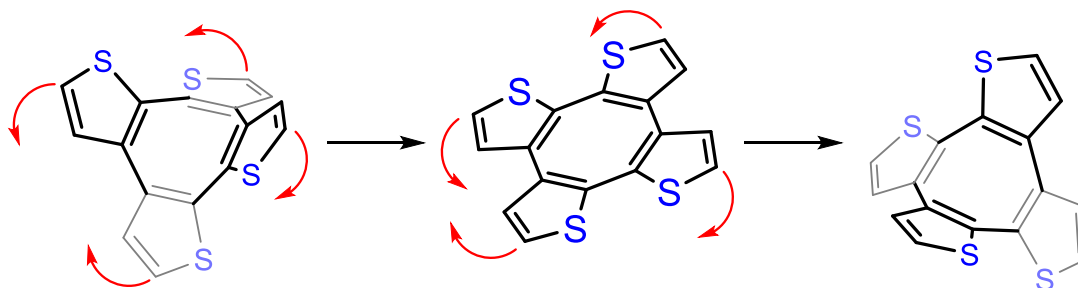


Figura 19: Esquema de interconversión entre enantiómeros.

Por lo tanto, debido a la existencia del núcleo central anulénico, y a la posición que toman los azufres de los tiofenos, el COTh es un compuesto que se presenta como una mezcla racémica, cuyos enantiómeros son capaces de interconvertirse entre sí a temperatura ambiente en disolución.

Esta característica tan llamativa ha supuesto que sea un fenómeno ampliamente estudiado. El grupo de Itoh observó cómo, una vez realizada una resolución quiral del derivado **COTh-Me**, este racemizaba en disolución nuevamente a una temperatura de 40 °C, debido a la baja barrera de potencial existente entre los enantiómeros y el estado plano (21-22 kcal/mol) (Figura 20).⁴⁵

⁴⁵ Ueda, M.; Jorner, K.; Sung, Y. M.; Mori, T.; Xiao, Q.; Kim, D.; Ottosson, H.; Aida, T.; Itoh, Y. Energetics of Baird Aromaticity Supported by Inversion of Photoexcited Chiral [4n]annulene Derivatives. *Nat. Commun.* **2017**, 8 (1).

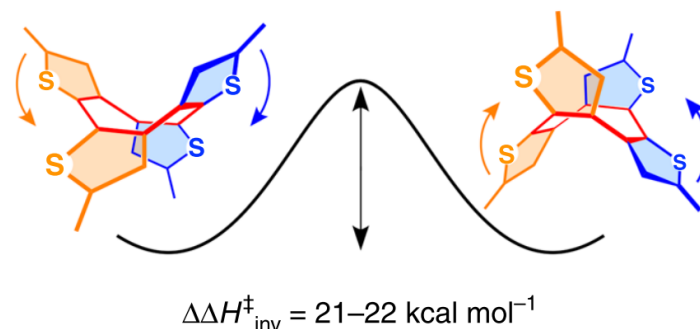


Figura 20: Diagrama energético de la inversión del COTh-Me.

Otra característica llamativa de este proceso se da en el estado de transición, debido a que este se corresponde con un compuesto plano no quiral. Esta planaridad no se produce únicamente cuando se da la inversión del anillo, sino que también puede ser alcanzada de forma química. Existen diferentes investigaciones sobre cómo la no aromaticidad del COTh puede sufrir cambios a través de un proceso redox.⁴⁶ En ellas, se ha demostrado que la reducción del anillo anulénico del COTh es capaz de aromatizarlo, presentando así los típicos $4n+2$ electrones de los sistemas tipo Huckel, produciéndose por lo tanto una planarización del COTh (Figura 21). Este tipo de mecanismos han sido estudiados debido a que plantean la posibilidad de formar interruptores electromecánicos, capaces de producir energía mecánica a través de energía eléctrica.⁴⁷

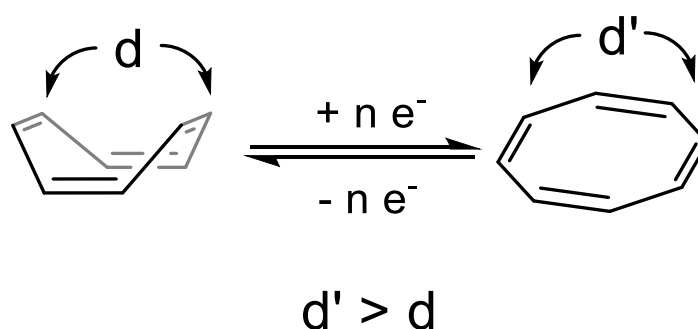


Figura 21: Diagrama de planarización del [8]Anuleno a través de reducción del anillo.

Por último, el COTh posee unas propiedades fotofísicas muy interesantes, ampliamente relacionadas también con este fenómeno dinámico. En concreto, se pueden encontrar diferentes ejemplos en el campo de la luminiscencia debido a la aparición del término emisión inducida por agregación (“AIE” según sus siglas inglesas)⁴⁸ (Figura 22). Este fenómeno puede ser definido como el proceso a través del que un compuesto que no presenta emisión en disolución, comienza a hacerlo

⁴⁶ Marsella, M. J. Classic Annulenes, Nonclassical Applications. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35 (11), 944–951.

⁴⁷ Marsella, M. J.; Reid, R. J.; Estassi, S.; Wang, L. S. Tetra[2,3-Thienylene]: A Building Block for Single-Molecule Electromechanical Actuators. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (42), 12507–12510.

⁴⁸ Mei, J.; Leung, N. L. C.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. Aggregation-Induced Emission: Together We Shine, United We Soar! *Chem. Rev.* **2015**, 115 (21), 11718–11940.

cuando se encuentra en un estado agregado. Este hecho se produce por diversos factores, siendo todos ellos diversos tipos de restricciones producidas por la agregación; como son la libre rotación o vibración de las moléculas.

A pesar de que la principal aplicación que se menciona cuando se habla de AIE es en el campo de la optoelectrónica, los compuestos con características AIE han demostrado una versatilidad en su aplicabilidad, como en el campo de los sensores biológicos, cristales líquidos o en el ámbito de las fotovoltaicas. En este sentido, el núcleo COTh ha sido ampliamente estudiado por sus propiedades AIE, encontrando una gran cantidad de referencias al respecto en la bibliografía.⁴⁹

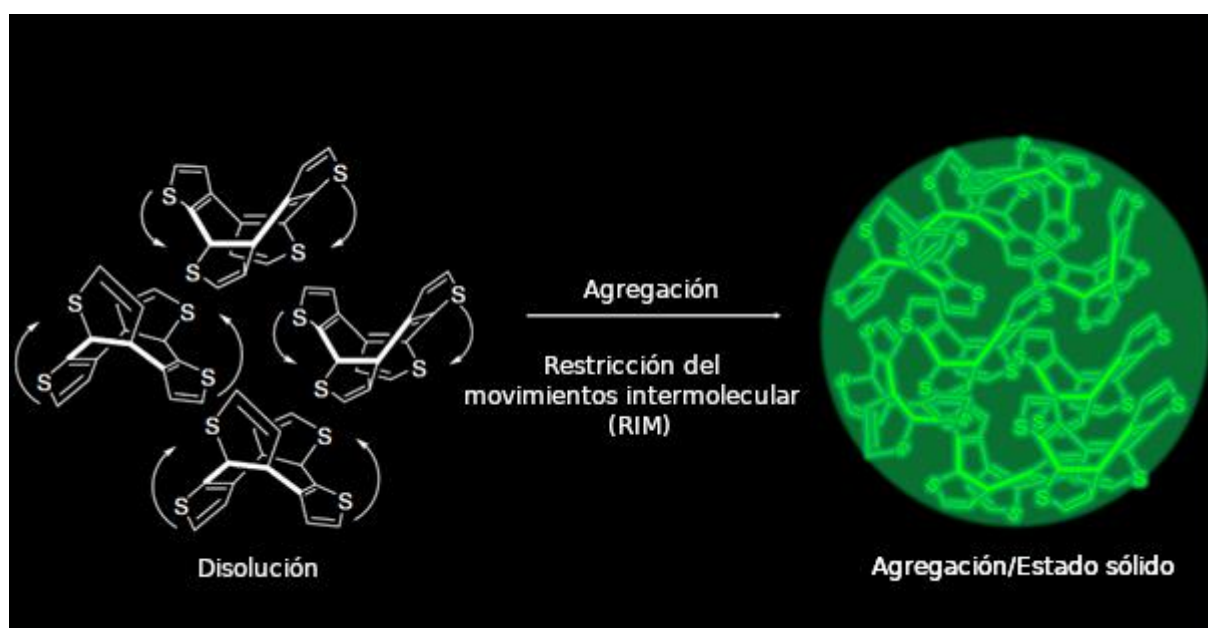


Figura 22: Fenómeno de emisión inducida por agregación en COTh.⁵⁰

⁴⁹ Ji, Z.; Zhao, C.; Zhang, C.; Wang, Z.; Ma, Z.; Xu, L.; Wang, H. Synthesis and AIE Properties of Benzene Fused Cyclooctatrathiophenes. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2023**, *436* (1), 114362.

⁵⁰ Zhao, Z.; Zheng, X.; Du, L.; Xiong, Y.; He, W.; Gao, X.; Li, C.; Liu, Y.; Xu, B.; Zhang, J.; Song, F.; Yu, Y.; Zhao, X.; Cai, Y.; He, X.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Huang, X.; Phillips, D. L.; Wang, H.; Tang, B. Z. Non-Aromatic Annulene-Based Aggregation-Induced Emission System via Aromaticity Reversal Process. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (2952).

COTh como receptor molecular

Hasta este momento, dentro del marco de la química supramolecular, se han introducido dos conceptos muy importantes. En primer lugar, se ha estudiado como los nanoalótropos de carbono poseen características muy interesantes, tanto desde el punto de vista estructural como electrónico, y como la formación de aductos supramoleculares es una herramienta ampliamente utilizada con el fin de aprovechar estas propiedades. Por otro lado, se ha introducido el concepto de los macrociclos, observando como dos de sus familias, los anúlenos y oligotiofenos, poseen unas características muy atrayentes. Además de esto se ha observado como estas dos familias se entrelazan para formar compuestos como el COTh, el cual posee propiedades muy particulares.

Por estos motivos este trabajo plantea la unión de ambos conceptos, gracias a la formación de aductos supramoleculares con fullerenos, a partir de la unión de hidrocarburos policíclicos aromáticos a un núcleo central macrocíclico, como es el COTh.

Como se ha mencionado anteriormente, la posible funcionalización en la posición alfa de los tiofenos ha sido ampliamente explotada del COTh, por lo tanto, en este trabajo se plantea el uso de esta posición con el fin de sintetizar una serie de pinzas moleculares capaces de albergar fullerenos en su interior (Figura 23).

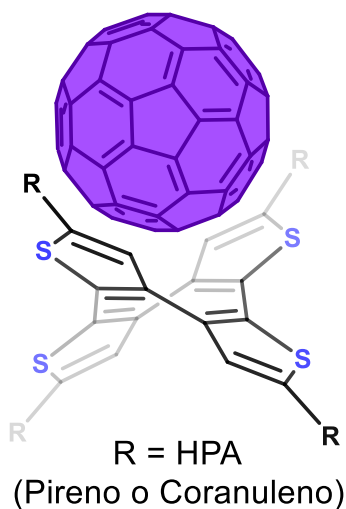


Figura 23: Posible disposición espacial de dos fullerenos C_{60} alrededor de un núcleo COTh.

Como se puede observar en la Figura 23, la funcionalización de estas posiciones alfa, unida a la orientación espacial idónea de las mismas, hacen que este tipo de núcleos presenten las características ideales para albergar fullerenos en su interior. Además de esto, también se plantea la posibilidad de que el propio COTh sea capaz de producir interacciones con fullerenos, sin necesidad de la adición de HPA, debido a la forma cóncava del núcleo central. Estas características, unidas a las interesantes propiedades que presenta el núcleo COTh hacen que la posible formación de aductos supramoleculares sea muy prometedora, ya que no solo se podrían solucionar los problemas derivados del fullereno, sino que estos podrían ser potenciados por el mismo núcleo.

Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo se centra en la obtención de nuevas moléculas basadas en núcleos centrales de COTh que sean capaces de actuar como receptores moleculares de fullerenos.

Para lograr este objetivo, se plantean una serie de objetivos específicos:

- Síntesis del núcleo central de ciclooctatetrafenol, realizando una optimización de esta.
- Síntesis y caracterización de las pinzas moleculares a partir de diferentes metodologías de acoplamiento cruzado.
- Estudio de las propiedades fotofísicas de las diferentes pinzas moleculares sintetizadas.
- Estudios preliminares y medidas de las constantes de asociación de las pinzas moleculares con fullerenos.

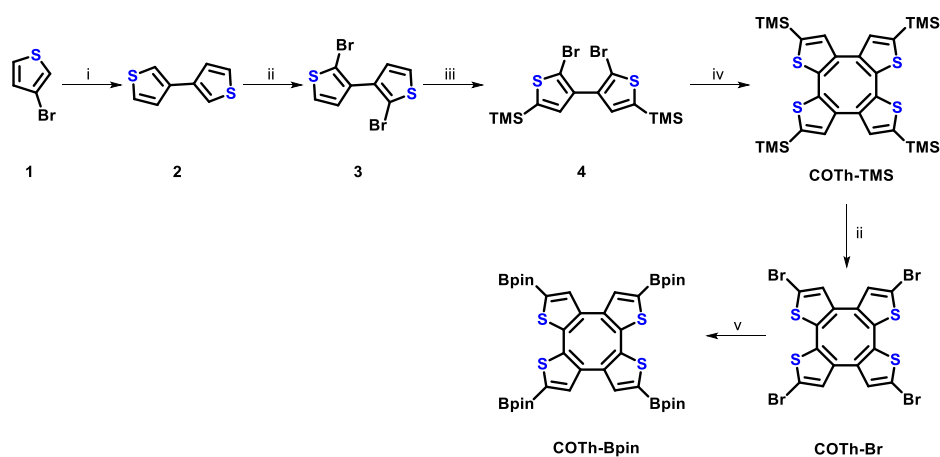
Discusión de resultados

El objetivo principal que se persigue en este trabajo es el diseño de nuevos compuestos que sean capaces de actuar como pinzas moleculares de fullerenos. Para ello, el proceso de síntesis de estos estará dividido en varias etapas bien diferenciadas entre sí, cumpliendo cada una de ellas un objetivo en concreto. Además, a lo largo de esta síntesis se realizarán una serie de estudios, tanto de forma computacional como de las propiedades que presentan estos compuestos, con el objetivo de elucidar las características y propiedades de los mismos.

Síntesis del núcleo central COTh

Este trabajo plantea la funcionalización de núcleos de tipo COTh para la formación de pinzas moleculares, por lo que el primer paso, debido al alto coste de este tipo de compuestos, será la síntesis de estos núcleos. Anteriormente se han tratado los diversos procesos sintéticos que se han seguido a lo largo de los años con el objetivo principal de obtener moléculas de COTh, viendo como el avance más significativo se produjo de manos de Wuang et al.⁵¹

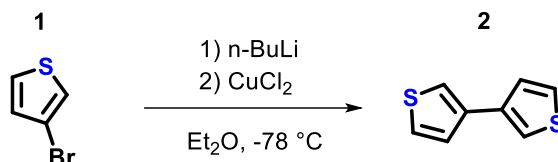
A pesar de esto, diversos artículos han tratado de mejorar estas reacciones, planteando metodologías o caminos sintéticos diferentes. Por eso mismo, en este trabajo se plantea seguir una ruta sintética típica, planteada por diversos grupos de investigación, la cual parte del “monómero” 3-bromotiofeno (**1**), para después de una serie de pasos, lograr el “tetrámero” **COTh-Br**, el cual servirá de intermedio para la obtención del tetrámero **COTh-Bpin**, como para la obtención de las diferentes pinzas moleculares. Esta ruta, a pesar de haber sido ampliamente estudiada, ha sido optimizada en este trabajo en ciertos pasos. A continuación, se puede observar la misma de manera simplificada (Esquema 1).



Esquema 1: Ruta sintética para la obtención de los compuestos **2**, **3**, **4**, **COTh-TMS**, **COTh-Br** y **COTh-Bpin**. Reactivos y condiciones: (i) Et_2O , $n\text{-BuLi}$, CuCl_2 , -78°C ; (ii) $\text{CHCl}_3/\text{HOAc}$, NBS; (iii) Et_2O , LDA, Me_3SiCl , -78°C ; (iv) THF, $n\text{-BuLi}$, CuCl_2 , -78°C ; (v) $\text{CHCl}_3/\text{HOAc}$, NBS; (vi) THF, $n\text{-BuLi}$, 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, -78°C .

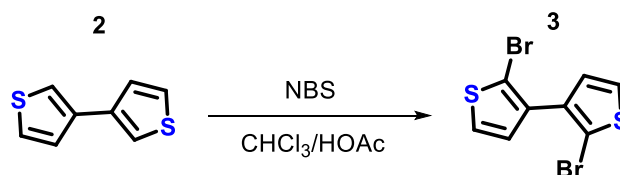
⁵¹ Zhao, C.; Xu, L.; Wang, Y.; Li, C.; Wang, H. Recent Progress in the Synthesis and Application of Saddle-Shaped Cyclooctatetrathiophenes and Their Derivatives. *Chinese J. Chem.* **2015**, *33* (1), 71–78.

Partiendo de esta idea, el primer paso será la síntesis del compuesto **2** o 2,2'-bitiofeno, el cual puede ser obtenido a partir del compuesto de partida **1** o 3-bromotiofeno (Esquema 2). Esta reacción de acoplamiento se basa en una reacción de tipo Ullmann. Este tipo de reacción se basa en un acoplamiento catalizado por cobre, los cuales se conocen desde el año 1901, permitiendo el acoplamiento entre dos haluros de arilo, basando su mecanismo en la formación de un compuesto organocúprico, a partir de uno de los haluros.



Esquema 2: Esquema sintético para la obtención del compuesto **2** a partir de **1**.

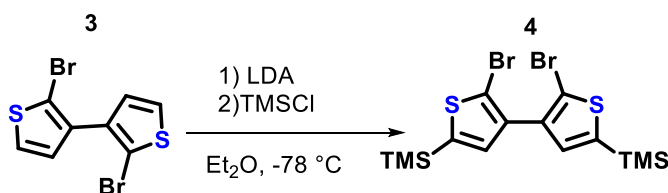
Una vez obtenido el compuesto 2,2'-bitiofeno (**2**), los siguientes pasos a seguir se centraron en la obtención de un derivado de este con la capacidad de sufrir una nueva reacción de Ullmann para formar el anillo central de COTh. Para ello, el primer paso fue la obtención del bitiofeno dihalogenado, el cual pudo ser fácilmente sintetizado a partir de una bromación radicalaria (Esquema 3), empleando NBS en medio acético, que actuó como iniciador de la reacción.



Esquema 3: Esquema sintético para la obtención del compuesto **3** a partir de **2**.

Como se ha visto anteriormente, las síntesis clásicas utilizaban este tipo de compuestos para formar el COTh, a partir de otra reacción de Ullmann. Por diferentes motivos se ha observado que el uso de este procedimiento era ineficaz, debido a los bajos rendimientos obtenidos, a las reacciones secundarias que se producían, y a la inestabilidad que presentaba este compuesto dihalogenado.

Por este motivo, el siguiente paso a seguir constó de una protección de la posición alfa del bitiofeno, logrando así una mayor reactividad, menos reacciones secundarias, y un compuesto más estable con el que poder trabajar. Para ello, de una forma rápida después de realizar la anterior bromación, se realizó la protección de esta posición gracias al uso de LDA como base, desprotonando estas posiciones, que son capaces de producir una sustitución en el cloruro de trimetil silano (Esquema 4).



Esquema 4: Esquema sintético para la obtención del compuesto **4** a partir de **3**.

De esta forma se consiguió el compuesto **4** que presenta una forma estable, y que además sirvió como base en la formación del núcleo de COTh, el cual se obtuvo en elevados rendimientos gracias a la protección de estas posiciones reactivas.

Un aspecto clave hasta el momento es que, a pesar de que la bibliografía existente indicaba la necesidad de purificación por columna cromatográfica después de cada uno de los pasos realizados hasta el momento, en nuestro caso se optimizó este proceso de purificación. Después de cada uno de los pasos se realizó una purificación por precipitación (disolviendo el compuesto en la menor cantidad de DCM posible, y precipitado con n-hexano), seguida de lavados con n-hexano y aislamiento del sólido por centrifugación.

De esta forma, se pudo obtener un compuesto de elevada pureza (Figura 24), sin la necesidad de aplicar técnicas adicionales de purificación, como puede apreciarse en el siguiente espectro, en el cual se observan con claridad las dos únicas señales de este compuesto, una debida al TMS y otra debida a la señal del tiofeno.

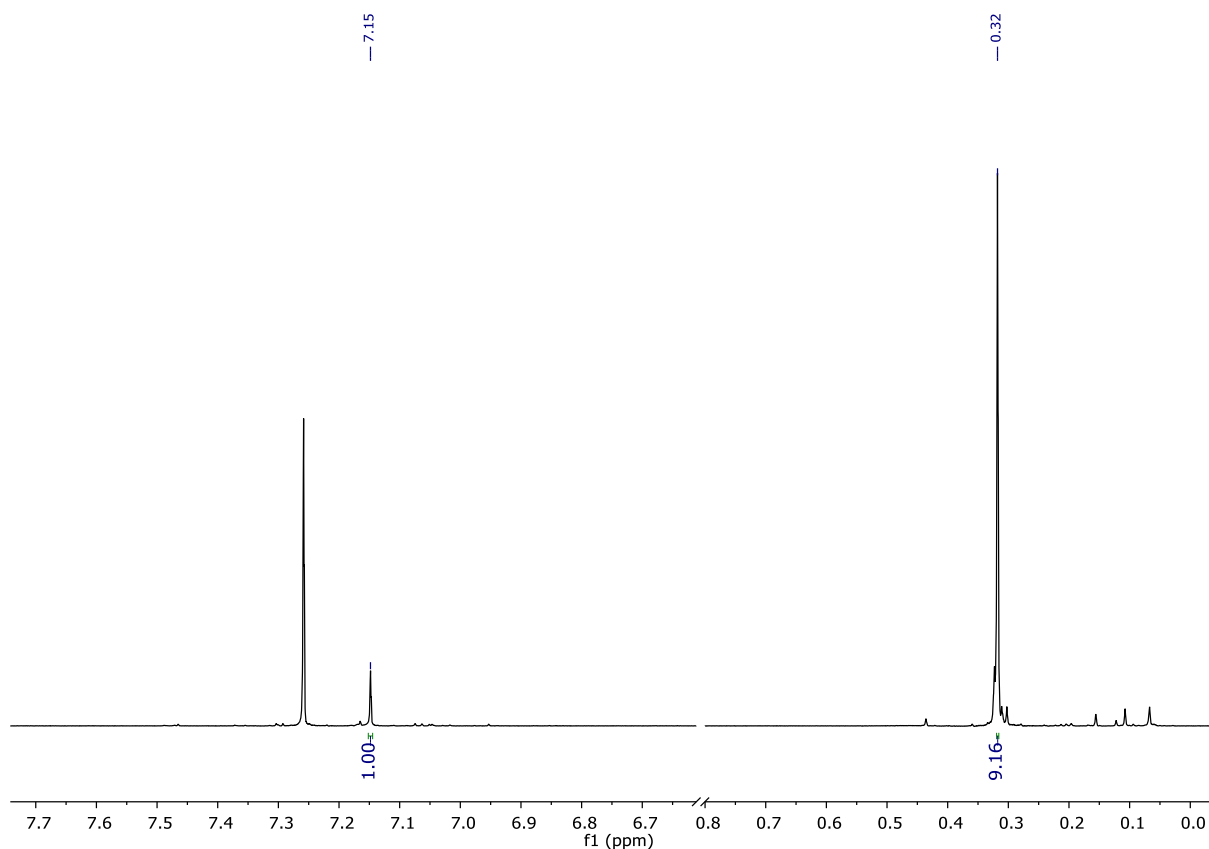
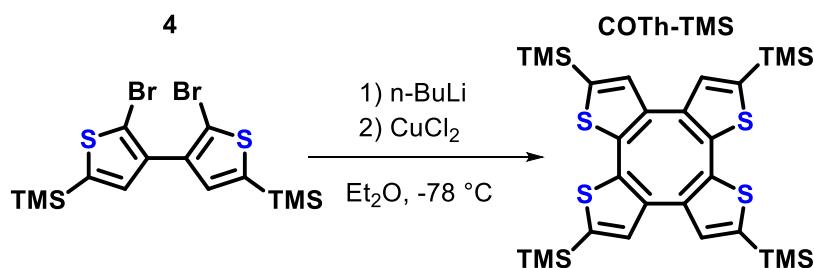


Figura 24: Espectro ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **4**.

El siguiente paso de esta ruta sintética se centró en la ciclación del compuesto **4**, para la obtención del compuesto **COTh-TMS** (Esquema 5), nuevamente a partir de la utilización de una reacción de tipo Ullmann, con unas condiciones idénticas a las utilizadas anteriormente. Esta reacción fue el paso más limitante de la síntesis debido a que anteriormente se utilizaba este acoplamiento de Ullmann con el objetivo de realizar un homo-acoplamiento entre 2 restos arílicos, mientras que se trata

de una reacción de ciclación. Este tipo de reacciones tiene asociado un gran problema, y es que son muy sensibles a la formación de subproductos, como pueden ser ciclos de mayor tamaño (el ya mencionado **CDTh**) o formar compuestos en forma de cadena no cicladas.

Por este motivo, uno de los aspectos más importantes de esta reacción es la concentración a la que se realiza la misma, por lo que, a mayor dilución, menor posibilidad de formar macrociclos de mayor tamaño u oligómeros.



Esquema 5: Esquema sintético para la obtención del compuesto **COTh-TMS** a partir de **4**.

Si se observa el espectro ^1H RMN del compuesto obtenido (Figura 25), se puede apreciar como en este caso la reacción no resultó en un único producto como en los casos anteriores:

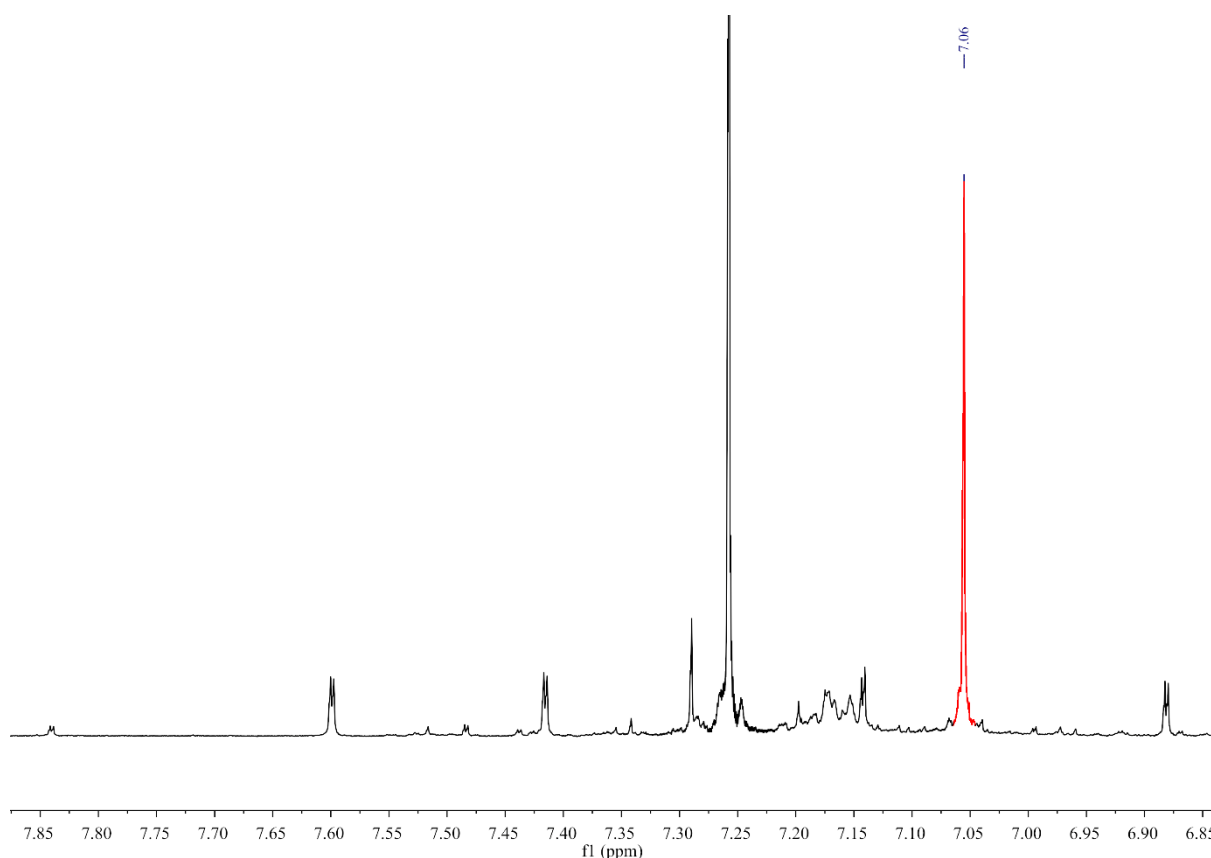
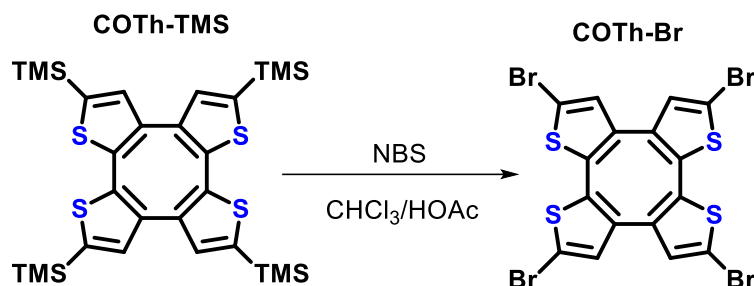


Figura 25: Espectro ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) obtenido del crudo de reacción del compuesto **COTh-TMS**, mostrando su singlete correspondiente en color rojo.

En este caso, a pesar de apreciarse como el compuesto mayoritario sigue siendo un único singlete, correspondiente al protón del COTh, se pueden observar diversas impurezas, derivadas de

productos de hidrogenación o de acoplamiento parcial. Por ese mismo motivo, fue necesario la purificación mediante columna cromatográfica para obtener el compuesto puro.

Una vez obtenido el compuesto el siguiente paso se centró en la formación del derivado halogenado correspondiente (Esquema 6). El uso de medio ácido en esta reacción cumple dos funciones; la primera de ellos es la desprotección del grupo TMS del ciclo, y la segunda actuar como catalizador radicalario del NBS, lo que permite obtener el compuesto **COTh-Br** en un solo paso.



Esquema 6: Esquema sintético para la obtención del compuesto **COTh-Br** a partir de **COTh-TMS**.

Nuevamente, a pesar de que las reacciones encontradas en la bibliografía relativas a la síntesis de este ciclo indicaban una nueva purificación por columna, se consiguió aplicar el método de precipitación con éxito, obteniendo así un sólido blanco, altamente insoluble, correspondiente al compuesto **COTh-Br** puro.

Afortunadamente se consiguió obtener un cristal de este válido para la difracción de rayos x de monocristal (Figura 26). Este compuesto cristalizó usando evaporación lenta de una disolución saturada de tolueno como técnica, cocrystalizando junto con una molécula de este disolvente.

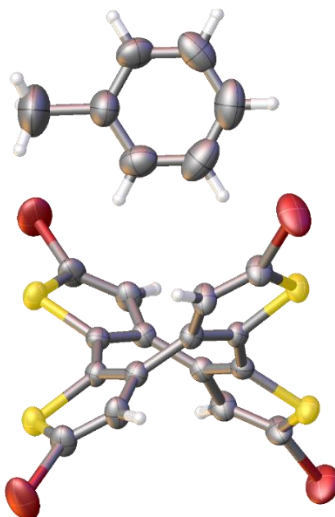
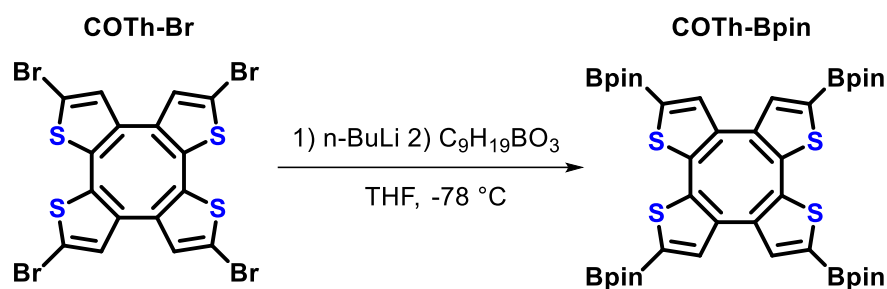


Figura 26: Estructura de Rayos-X obtenida del compuesto **COTh-Br**.

Este compuesto fue de gran importancia a la hora de sintetizar las diferentes pinzas moleculares planteadas. A pesar de ello, se planteó la formación del derivado borónico **COTh-Bpin**, el cual fue capaz de introducir diversidad en las reacciones que se expondrán más adelante, lo cual permitió realizar una mayor optimización de la síntesis planteada.

La formación de ésteres borónicos se realiza de forma general utilizando una reacción de borilación de tipo Miyaura,⁵² procedimiento que ha sido ampliamente utilizado en este grupo de investigación. Este tipo de reacción permite la creación de ésteres borónicos a partir de haluros de arilo o vinilo, a partir del uso de bis(pinacolato)diboro en una reacción de acoplamiento cruzado, catalizada por paladio.

En este trabajo, como alternativa a esta catálisis, se planteó la formación del éster borónico a partir de la reacción entre un compuesto organolítico y un éster borónico (Esquema 7), como es el Bpin-OⁱPr (2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano).⁵³



Esquema 7: Esquema sintético para la obtención del compuesto *COTh-Bpin* a partir de *COTh-Br*.

La purificación se llevó a cabo mediante una precipitación, obteniendo de esta forma un compuesto que pudo ser caracterizado por RMN (gracias al uso de técnicas directas e indirectas, para aquellos carbonos cuaternarios que no pudieron ser observados) y mediante espectrometría de masas de alta resolución.

⁵² Sacristán-Martín, A.; Miguel, D.; Barbero, H.; Álvarez, C. M. Self-Resetting Bistable Redox Molecular Machines for Fullerene Recognition. *Org. Lett.* **2022**, 24 (32), 5879–5883.

⁵³ Sacristán-Martín, A.; Miguel, D.; Diez-varga, A.; Barbero, H.; Álvarez, C. M. From Induced-Fit Assemblies to Ternary Inclusion Complexes with Fullerenes in Corannulene-Based Molecular Tweezers. *J. Org. Chem.* **2022**, 87 (24), 16691–16706.

Estudios computacionales preliminares

Como se ha podido apreciar en la introducción, el procedimiento habitual para la síntesis de pinzas moleculares es la funcionalización de un núcleo central con diferentes hidrocarburos policíclicos aromáticos, por lo que, una vez se realizó la síntesis del núcleo central de COTh, el siguiente paso lógico fue la funcionalización de este.

Antes de esto, se propuso el estudio computacional de las posibles pinzas moleculares (Figura 27), con el objetivo de realizar un estudio preliminar de las mismas y su capacidad de formar aductos supramoleculares con fullerenos.

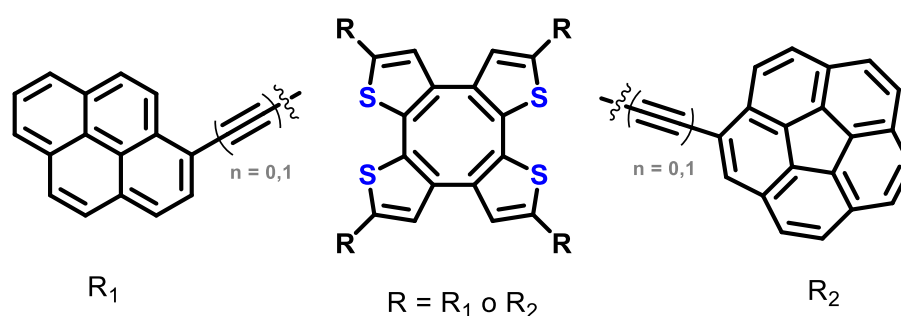


Figura 27: Estructura de las 4 pinzas moleculares planteadas en este trabajo.

Este trabajo se planteó la síntesis de cuatro pinzas moleculares diferentes, a partir de la funcionalización del núcleo COTh con dos tipos diferentes de HPAs, como son el pireno y el coranuleno. Este es un procedimiento habitual seguido en el grupo de investigación, cumpliendo ambos tipos de pinzas con diferentes fines por las características intrínsecas de cada uno de ellos.

Como ya se ha explicado en la introducción, la principal diferencia que existe entre ambos tipos de moléculas es la estructura tridimensional de las mismas, ya que el pireno es un HPA de tipo plano, mientras que el coranuleno es de tipo no plano, lo cual hace que el segundo tenga una estructura idónea para realizar interacciones con fullerenos. A pesar de esto, la gran desventaja que plantea la funcionalización con coranuleno es el propio HPA, debido a que la síntesis de este tipo de compuestos es larga y tediosa. Por este motivo, en primer lugar, se plantea la funcionalización con pireno para después extrapolar estos resultados hacia el HPA no plano sin realizar una gran cantidad de pruebas en el mismo.

Por otro lado, además de la funcionalización de núcleo central con este tipo de HPA, también se plantea introducir en estas moléculas variabilidad estructural en cuanto a la forma en la que los HPA se enlazan al núcleo central. Para ello, se llevó a cabo el uso de diferentes tipos de reacciones de acoplamiento cruzado, como son las de tipo Suzuki-Miyaura y las de tipo Sonogashira. Mientras que el acoplamiento de tipo Suzuki-Miyaura permite la creación de enlaces C(sp²)-C(sp²), la reacción de tipo Sonogashira permite la creación de enlaces C(sp²)-C(sp). Este hecho provoca que los ligandos presenten diferente la distancia entre el núcleo y el HPA pudiendo modular la capacidad de ambas moléculas para

albergar fullerenos en su interior, permitiendo así la posibilidad de estudiar cual será la geometría óptima para formar aductos supramoleculares.

Por lo tanto, a continuación, se expone el estudio computacional de la estructura de estas pinzas, y de los aductos supramoleculares que son capaces de formar con fullereno C_{60} , con el objetivo de mostrar si la formación de los aductos es plausible, o si las mismas no presentan la geometría adecuada.

En este sentido, los métodos computacionales utilizados deben proporcionar buenos resultados y en un tiempo corto, además de ser aplicables a todo tipo de sistemas, y esto, no puede ser obtenido a partir de todos los métodos que existen, a pesar de que algunos como el DFT estén al alcance de todo el público general. Por este motivo, en muchas ocasiones, con el objetivo de encontrar esta relación entre robustez del cálculo y tiempo empleado, se plantea el uso de una jerarquía de métodos, con diferentes niveles de sofisticación. De esta forma, se consigue realizar un cribado, a un nivel de cálculo bajo, para posteriormente utilizar los resultados obtenidos a un mayor nivel de cálculo.

Siguiendo este principio, en este trabajo se planteó la utilización de un modelo computacional semiempírico, como es el GFN2-xTB,⁵⁴ para posteriormente realizar una mayor optimización de estas estructuras por métodos DFT más exactos. Este tipo de métodos (GFNn-xTB ($n = 0, 1, 2$)) se usan como herramientas a la hora de realizar optimizaciones de geometría, frecuencias de vibración o interacciones no covalentes (de ahí el termino GFN).

Utilizando este método se llevó a cabo la optimización de las estructuras correspondientes a las cuatro pinzas moleculares planteadas, lo cual fue usado como base para realizar la optimización de la estructura cuando estas pinzas forman aductos supramoleculares con fullereno C_{60} .

Para el caso de las pinzas moleculares funcionalizadas a partir de metodología Suzuki Miyaura (Figura 28) se puede observar cómo la estructura de ambas pinzas moleculares, tanto de pireno como de coranuleno, son capaces de realizar interacciones con fullerenos, en este caso con solo uno de ellos, a pesar de que las mismas están concebidas para ser aceptores de tipo 1:2 (una molécula anfitriona y dos huéspedes). En este sentido se decidió realizar una optimización de las estructuras a partir de una estequiometría 1:1, aunque esta no sea la idónea, para posteriormente, una vez realizadas las diferentes valoraciones de los compuestos, optimizar las estructuras con la estequiometría adecuada.

⁵⁴ Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. GFN2-xTB: An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15* (3), 1652–1671.

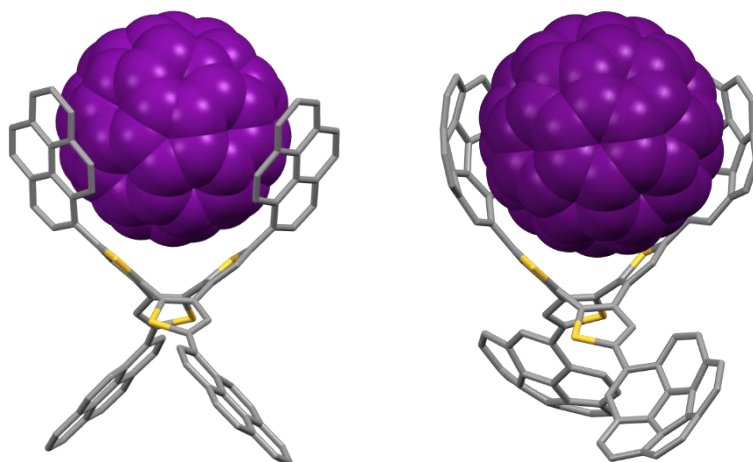


Figura 28: Estructuras optimizadas para los compuestos $C_{60}@COTh-Pyr$ y $C_{60}@COTh-Cora$ a partir del método GFN2-xTB.

Por otro lado, en las estructuras optimizadas para las pinzas moleculares sintetizadas a partir de metodología Sonogashira (Figura 29) se observa como ambas cumplen los requisitos geométricos para realizar este tipo de interacciones, por lo que las cuatro moléculas planteadas en este trabajo parecen idóneas para los objetivos planteados.

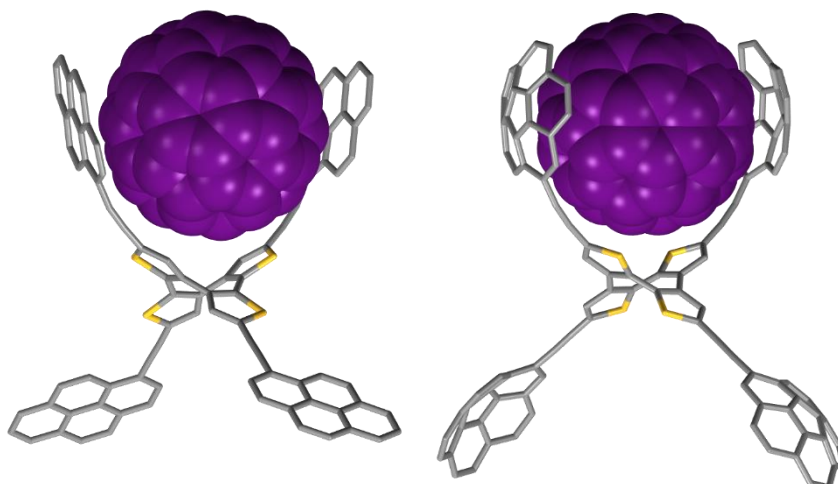
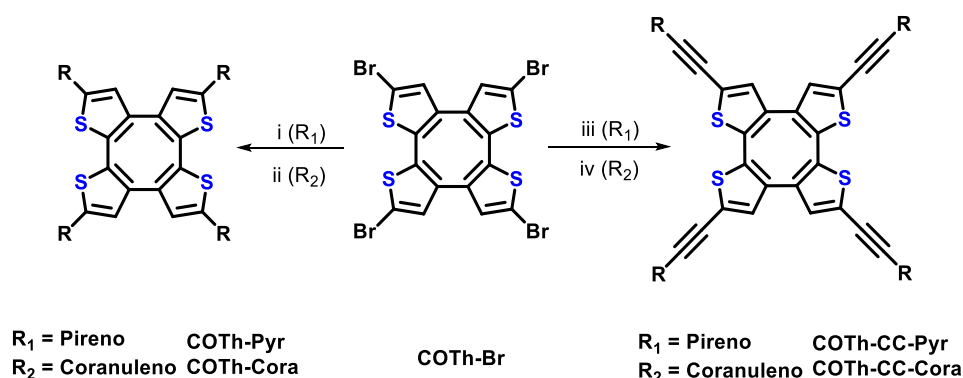


Figura 29: Estructuras optimizadas para los compuestos $C_{60}@COTh-CCPyr$ y $C_{60}@COTh-CCCor$ a partir del método GFN2-xTB.

Síntesis de pinzas moleculares basadas en núcleos de COTh

Una vez realizado un estudio computacional preliminar y observado como las diferentes pinzas moleculares planteadas sí que presentan la geometría espacial deseada, el siguiente paso a seguir fue la síntesis de las mismas.

Como se ha mencionado anteriormente, la funcionalización de los núcleos centrales de COTh se plantea a partir de dos metodologías diferentes, como son el acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura, y el acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira. A continuación, se presenta el esquema sintético (Esquema 8) simplificado que permite observar las diferentes metodologías planteadas para llevar a cabo esta síntesis.



Esquema 8: Ruta sintética para la obtención de los compuestos **COTh-Pyr**, **COTh-Cora**, **COTh-CC-Pyr** y **COTh-CC-Cora**.
Reactivos y condiciones: (i) Bpin-Cora, [PdCl₂(dppf)], tBuONa, tolueno, MW, 130 °C; (ii) Bpin-Pireno, [PdCl₂(dppf)], tBuONa, tolueno, MW, 130 °C; (iii) Br-Pireno, [PdCl₂(dppf)], tBuONa, tolueno, MW, 130 °C; (iv) Etinilpireno, [PdCl₂(dppf)], TBAF, 70 °C; (v) Etinilcora, [PdCl₂(dppf)], TBAF, 70 °C.

Síntesis a partir de metodología Suzuki-Miyaura.

En primer lugar, se propuso la síntesis de pinzas moleculares a partir del núcleo central COTh, en el que la unión de los HPA se realiza mediante un acoplamiento cruzado C-C de Suzuki-Miyaura, en el que intervienen un haluro de arilo y un organoborano, utilizando un catalizador de paladio. El procedimiento sintético que se siguió con este acoplamiento se basó principalmente en dos aspectos.

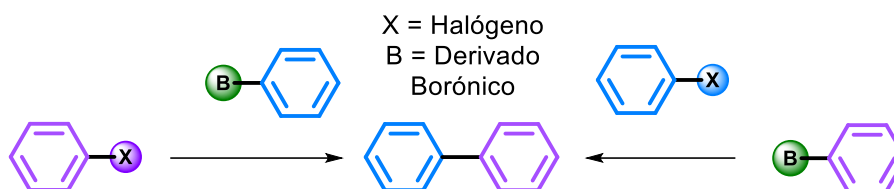
El primero de ellos es que a pesar de los continuos avances producidos en la síntesis del coranuleno, siendo la versión más reciente y utilizada la propuesta por Siegel,⁵⁵ este sigue siendo un proceso largo y costoso.

Por lo que, a pesar de que en la actualidad esta síntesis haya sido ampliamente estudiada y mejorada, el uso del coranuleno en los primeros pasos de una síntesis que no ha sido aun optimizada, es contraproducente. Por ese motivo, el primer aspecto que se va a tener en cuenta en esta síntesis en la funcionalización del núcleo central con pireno, consiguiendo así dos hechos; la síntesis de pinzas moleculares con HPA planos, que, a pesar de no presentar la geometría idónea, podrían presentar

⁵⁵ Butterfield, A. M.; Gilomen, B.; Siegel, J. S. Kilogram-Scale Production of Corannulene. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (4), Kilogram-Scale Production of Corannulene.

interacciones supramoleculares con fullerenos, y el estudio y optimización de las reacciones con un producto de partida mucho menos costoso.

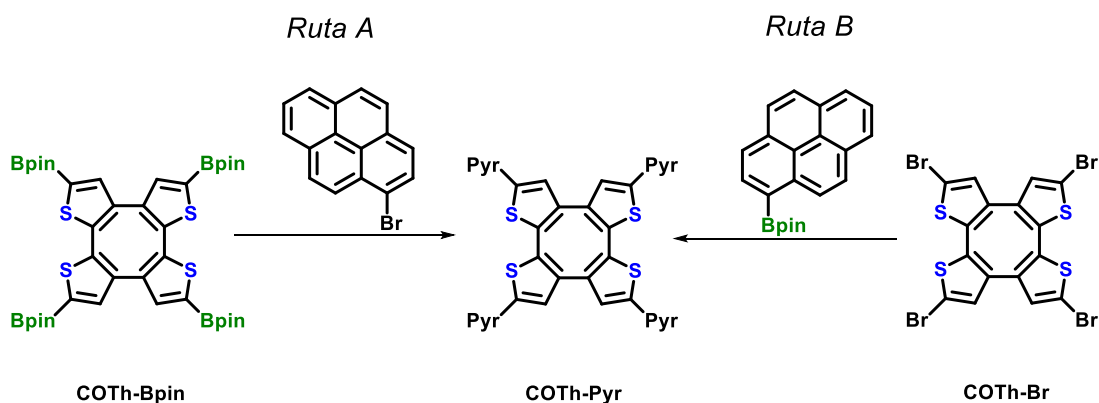
La formación de enlaces C-C mediante acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura se pueden producir de dos maneras diferentes, dependiendo del lugar donde se encuentre el resto borónico y el resto halogenado (Esquema 9).



Esquema 9: Dos posibilidades para realizar el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.

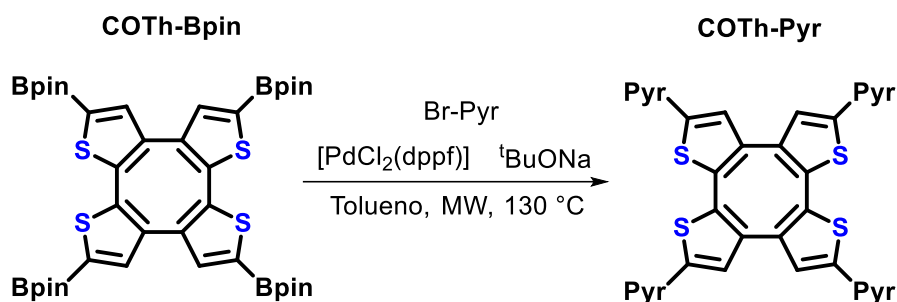
Este hecho no tiene relevancia en multitud de ocasiones, pero en este caso tomará una gran importancia, debido a que la obtención del resto borónico se produce a partir del halogenuro correspondiente. Debido a que la costosa síntesis del coranuleno, la formación del compuesto del derivado borónico requerirá un paso más en su síntesis, lo cual no es lo óptimo.

Por este motivo, se plantea realizar un estudio de reactividad a partir del pireno, utilizando el mismo en su forma borónica y en su forma halogenada (Esquema 10), con el objetivo de extraer la información necesaria para extrapolar sus resultados a la síntesis de pinzas moleculares funcionalizadas con coranuleno.



Esquema 10: Rutas A y B propuestas para la formación del compuesto **COTH-Pyr**.

Debido a lo explicado anteriormente, la síntesis óptima para la obtención de pinzas moleculares a partir de metodología Suzuki sería aquella que necesite realizar un menor número de pasos en la síntesis del derivado coranulénico necesario, es decir, aquella en la que se utilice **Br-Cora** y el derivado borónico sea el núcleo central. Por este motivo, en primer lugar, se plantea la ruta A, el cual pretende realizar la síntesis del compuesto **COTH-Pyr** a partir de los compuestos **COTH-Bpin** y **Br-Pyr** (Esquema 11). Para ello se plantea una reacción de tipo Suzuki, catalizada por $[PdCl_2(dppf)]$ y usando $tBuONa$ como base, realizando la misma a $130\text{ }^{\circ}C$ en un reactor de MW bajo atmósfera inerte.



Esquema 11: Ruta A para la obtención del compuesto **COTh-Pyr** a partir de **COTh-Bpin**.

El producto obtenido en esta reacción debería presentar un espectro bastante sencillo, debido a que en el mismo solo estarían presentes las señales debidas a los cuatro pirenos equivalentes, y además el singlete correspondiente al núcleo central del COTh (Figura 30).

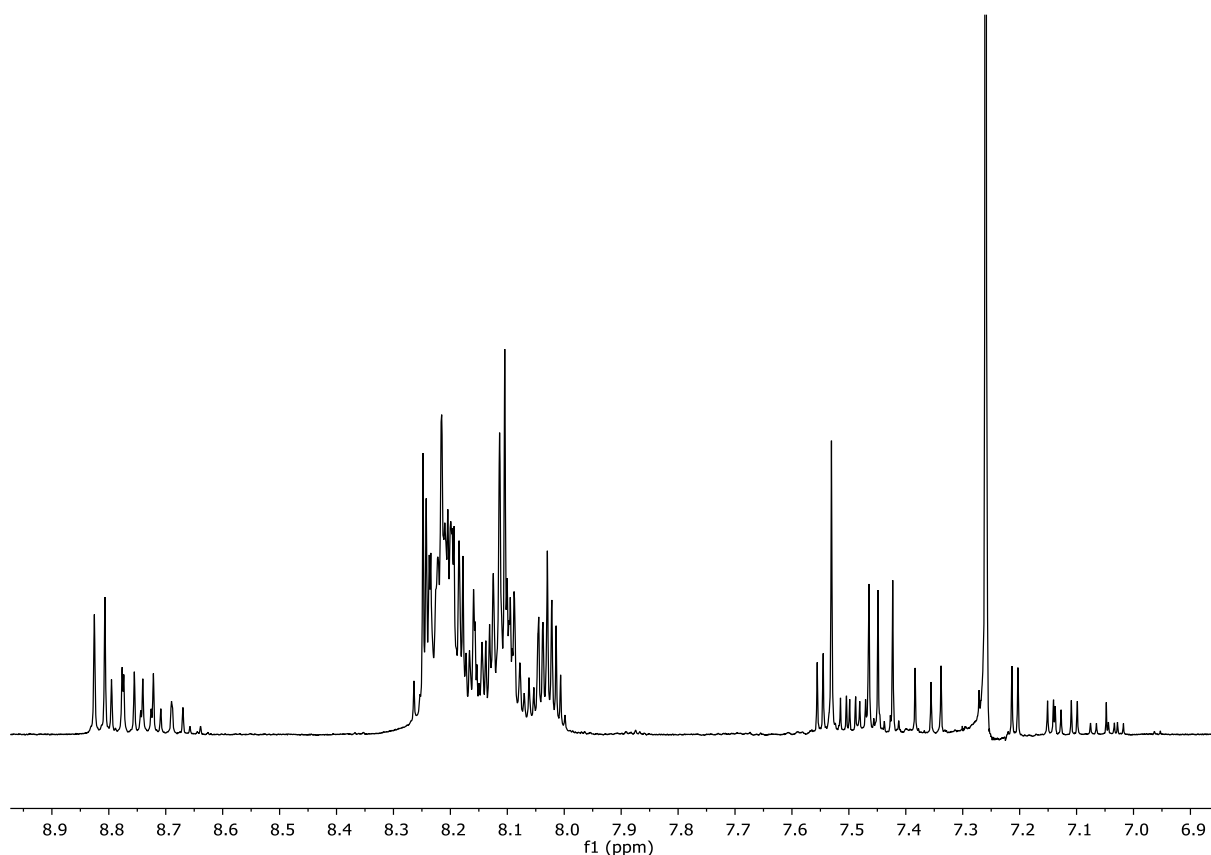
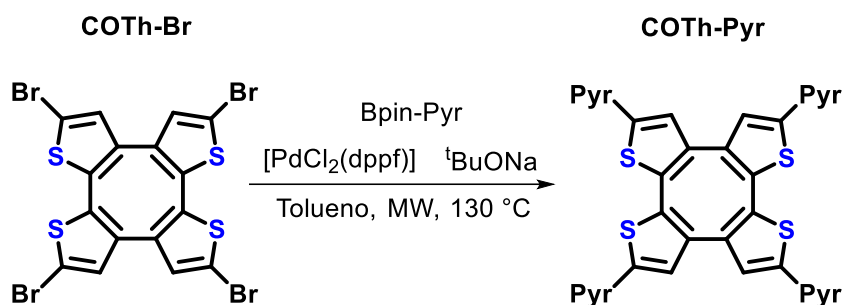


Figura 30: Espectro ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) obtenido a partir del método 1.

En este, se puede observar múltiples productos de reacción, probablemente subproductos derivados de reacciones incompletas en las que no se hayan producido los cuatro acoplamientos para cada núcleo. Esto se observa con bastante claridad en la zona de alto campo del espectro, debido a que en la misma debería aparecer el singlete correspondiente al núcleo del COTh, y, sin embargo, se observan diferentes especies, ya que un acoplamiento incompleto conlleva una inequivalencia química de la molécula proporcionando múltiples señales en esta zona.

El otro procedimiento posible, siguiendo la ruta B, se realiza a partir del uso del compuesto **COTh-Br** y **Bpin-Pyr** (Esquema 12). Para ello, el primer paso será la formación del derivado borónico de pireno, y posterior acoplamiento con el núcleo **COTh-Br**.



Esquema 12: Ruta B para la obtención del compuesto **COTh-Pyr** a partir de **COTh-Br**.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos mediante el método 1, estos pueden ser comparados con el método 2 (Figura 31):

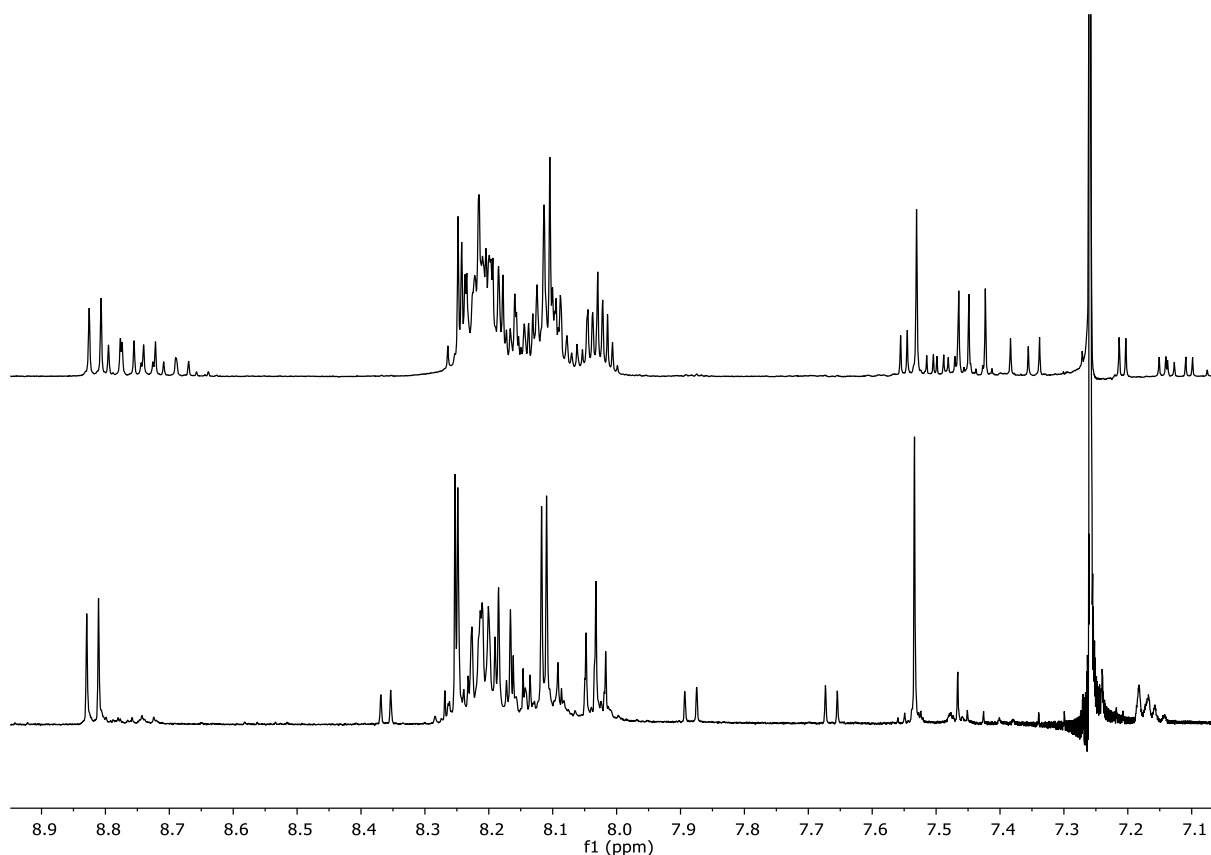
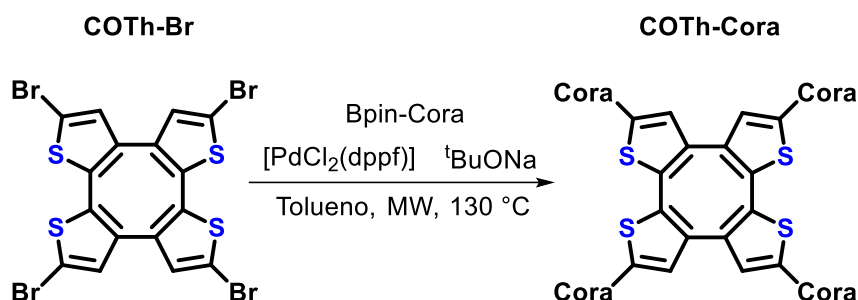


Figura 31: Comparativa de los espectros $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, *Cloroformo-d*) obtenido a partir del método 1 y 2.

Comparando ambos espectros se aprecia como se obtuvo un compuesto mayoritario, que presenta ciertas impurezas. La purificación de este compuesto fue posible gracias al uso de cromatografía en gel de sílice, utilizando hexano como eluyente, lo cual permitió obtener el compuesto **COTh-Pyr** de forma pura.

Posteriormente se llevó a cabo la síntesis del compuesto **COTh-Cora** siguiendo las condiciones que resultaron más efectivas, las obtenidas a partir del método 2. Por lo tanto, el primer paso para esta

funcionalización es nuevamente la síntesis del derivado borónico del coranuleno, a partir del bromuro correspondiente. Una vez fue obtenido este derivado, se siguieron las mismas condiciones utilizadas en el método 2 (Esquema 13):



Esquema 13: Esquema sintético para la obtención del compuesto **COTh-Cora** a partir de **COTh-Br**.

Este compuesto fue purificado siguiendo el mismo procedimiento. Si se observa el espectro ¹H RMN del compuesto puro obtenido (Figura 32):

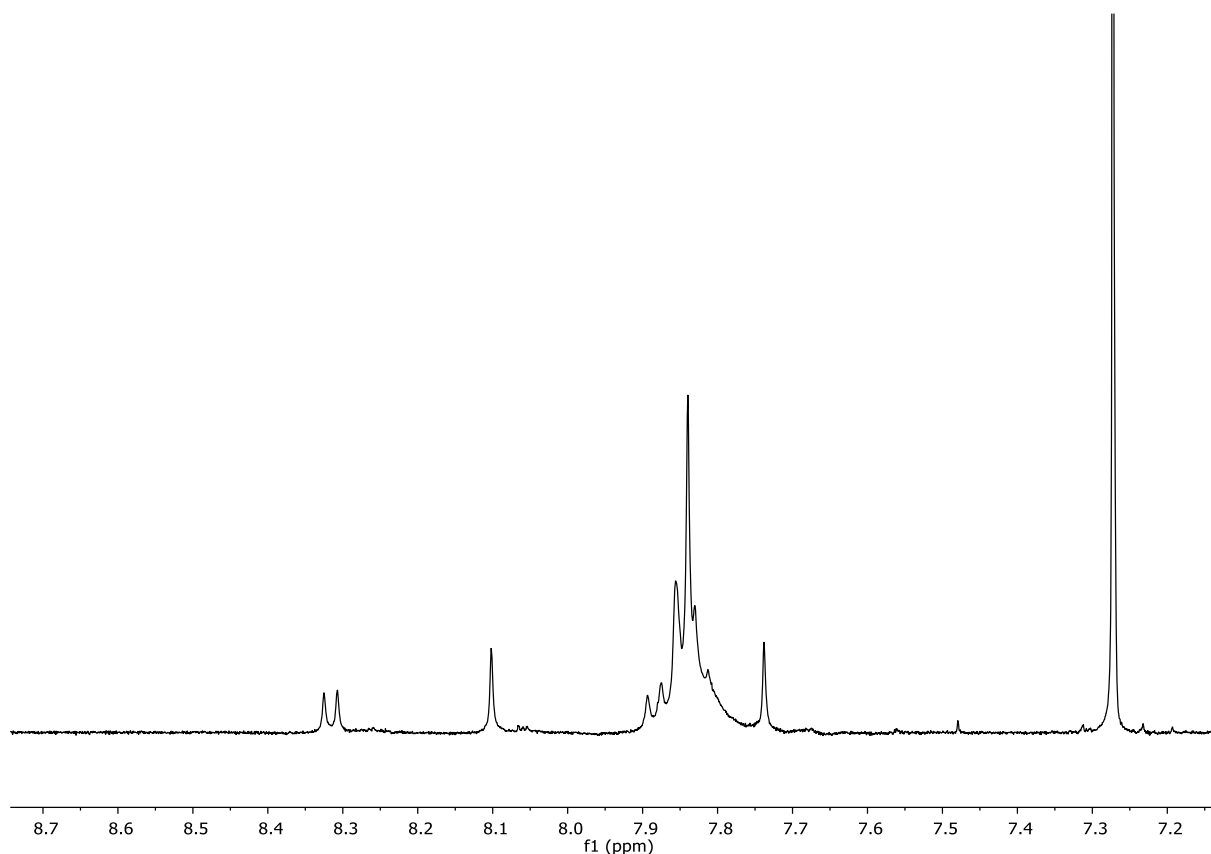


Figura 32: Espectro ¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-d) obtenido del compuesto **COTh-Br**.

En él se puede observar cierta anchura en las señales de protón. Este tipo de fenómenos suele producirse cuando existen fenómenos de agregación o apilamiento entre las moléculas, producidos por interacciones π entre las mismas. Los fenómenos de apilamiento han sido ampliamente estudiados en los núcleos de COTh, observando sus aplicaciones en ámbitos donde este tipo de interacciones son importantes, como son los cristales líquidos (Figura 33).

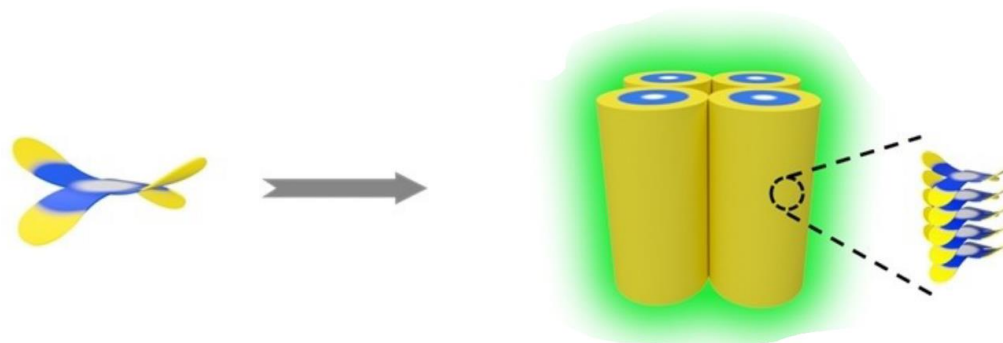


Figura 33: Esquema de apilamiento de los núcleos COTh en forma de columnas.⁵⁶

Este se produce principalmente por la forma no plana que posee la molécula, la cual favorece el apilamiento de estas, formando columnas, como puede apreciarse en la imagen anterior. Además de la forma intrínseca a los núcleos de COTh, la introducción de hidrocarburos policíclicos aromáticos podría producir un mayor apilamiento, debido a que entre los mismos también puede producirse este fenómeno de π stacking. Existen diferentes factores que afectan a este tipo de fenómenos, como son la temperatura y la concentración. En este caso, se optó por realizar una variación de la concentración de los compuestos, observando un afinamiento en las señales de RMN al disminuir la concentración y por lo tanto rompiendo la agregación entre moléculas (Figura 34).

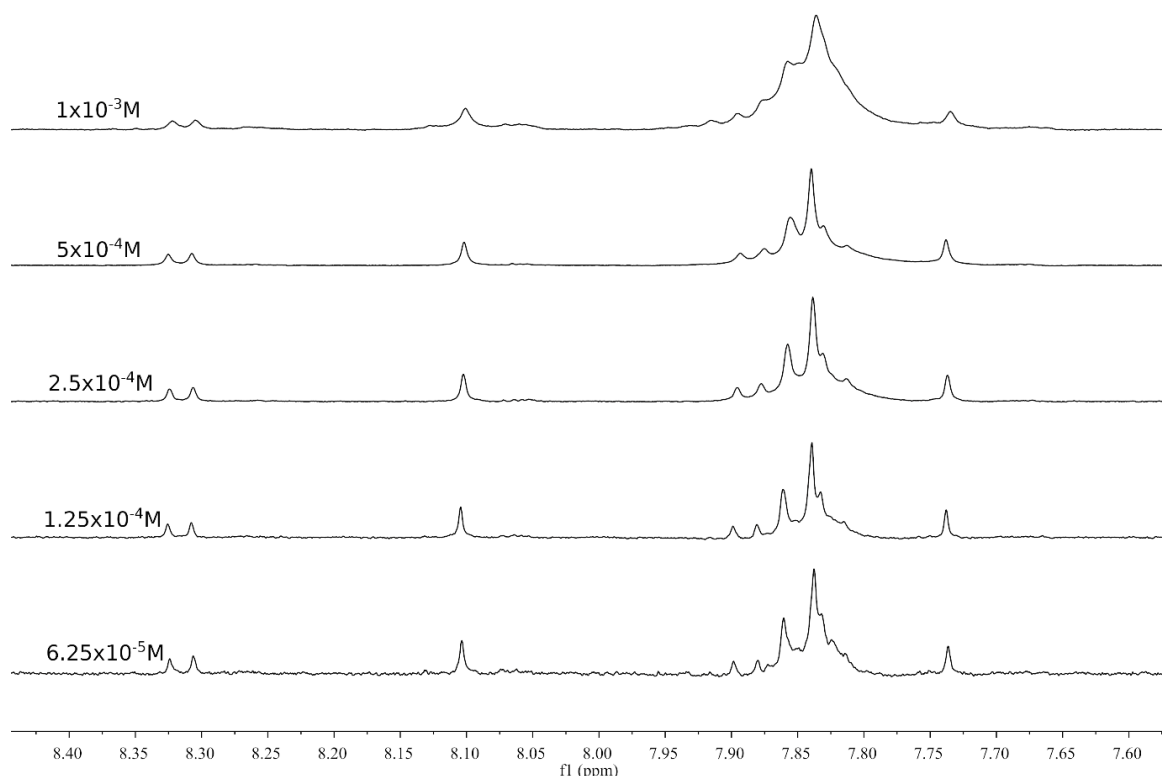


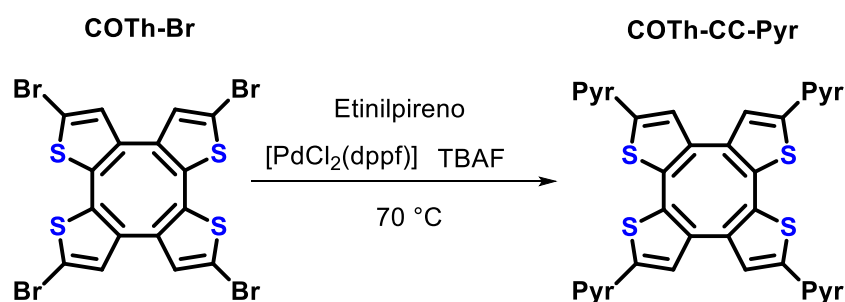
Figura 34: Espectro apilado de ^1H RMN ampliado (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto COTh-Cora a diferentes concentraciones, desde 1×10^{-3} M hasta 6.25×10^{-5} M.

⁵⁶ Yu, Z.; Bisoyi, H. K.; Chen, X.; Nie, Z.; Wang, M.; Yang, H. An Artificial Light-Harvesting System with Controllable Efficiency Enabled by an Annulene-Based Anisotropic Fluid *Angew Chem Int Ed* **2022**, *61* (16).

Síntesis a partir de metodología Sonogashira

Por otro lado, la síntesis de los compuestos **COTh-CCPyr** y **COTh-CCCor** se basa en un acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira.^{57,58} En este tipo de reacciones, catalizadas por paladio, se produce el acoplamiento entre un haluro de arilo y un acetileno. Nuevamente, existen diferentes variantes a la hora de realizar esta reacción, con relación a lo mencionado anteriormente, ya que cualquiera de los dos grupos puede contener el resto acetilénico o el resto halogenado. Debido a los resultados obtenidos en el caso de la metodología Suzuki, se decidió que el HPA contuviese el resto acetilénico, y usar el núcleo central como su derivado halogenado **COTh-Br** (Esquema 14).

Este tipo de reacciones utilizan una base que elimina el protón acetilénico para que este fragmento se introduzca en el ciclo catalítico. En nuestro caso se utilizó $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ como catalizador y TBAF como base⁵⁹ aunque su uso predominante sea como desprotector de grupos sililo.⁶⁰ La reacción que se llevó a cabo, para el caso del pireno, sigue el siguiente esquema sintético:



Esquema 14: Esquema sintético para la obtención del compuesto **COTh-CCPyr** a partir de **COTh-Br**

La purificación de este compuesto se realizó en dos etapas. En primer lugar, se realizó una precipitación del compuesto con etanol y posteriormente se realizó una cromatografía en columna, consiguiendo de esta forma el compuesto **COTh-CCPyr** de forma pura.

Nuevamente se observaron fenómenos de agregación provocados por el apilamiento de las moléculas, obteniendo espectros con señales anchas y poco definidas, por lo que se decidió realizar experimentos de dilución para clarificar a que concentración se producían estos (Figura 35).

⁵⁷ onogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, No. 50, 4467–4470.

⁵⁸ Sonogashira, K. Mini Account Development of Pd-Cu Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Acetylenes with Sp²-Carbon Halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46–49.

⁵⁹ Liang, Y.; Xie, Y. X.; Li, J. H. Modified Palladium-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling Reactions under Copper-, Amine-, and Solvent-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (1), 379–381.

⁶⁰ Cosford, N. D. P.; Roppe, J.; Tehrani, L.; Schweiger, E. J.; Seiders, T. J.; Chaudary, A.; Rao, S.; Varney, M. A. [3H]-Methoxymethyl-MTEP and [3H]-Methoxy-PEPy: Potent and Selective Radioligands for the Metabotropic Glutamate Subtype 5 (mGlu5) Receptor. *Bioorg Med Chem Lett.* **2003**, 3 (3), 351–354.

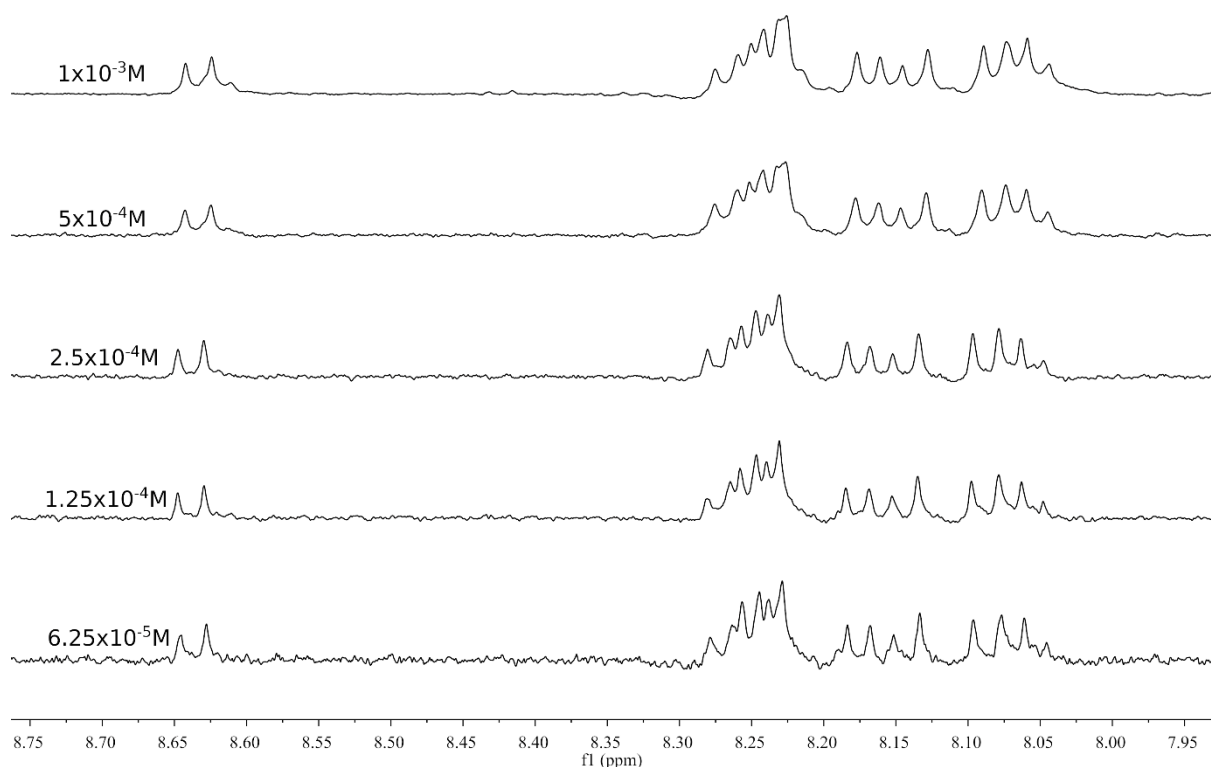
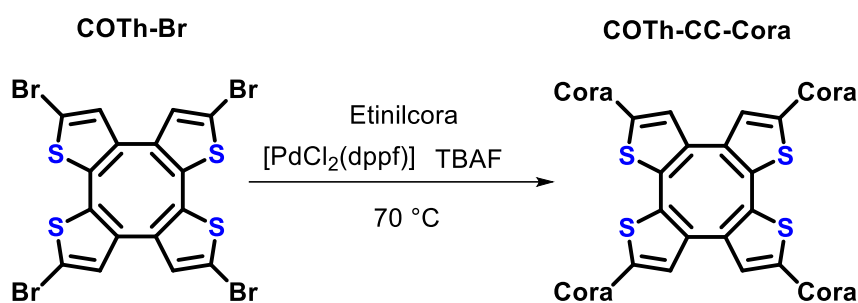


Figura 35: Espectro apilado de ^1H RMN ampliado (500 MHz, Cloroformo- d) del compuesto **COTh-CCPy** a diferentes concentraciones, desde 1×10^{-3} M hasta 6.25×10^{-5} M.

Al igual que en el caso del compuesto **COTh-Cora**, el compuesto **COTh-CCPy** cesaba su apilamiento al disminuir su concentración, siendo esto apreciable a partir de $1.25 \cdot 10^{-4}$ M. De esta forma se comprobó la pureza de este compuesto, que pudo ser caracterizado gracias al uso de espectrometría de masas y RMN.

La sencilla purificación del compuesto **COTh-CCPy** hizo que, a pesar de que esta reacción se Sonogashira se pudiese realizar de diferentes maneras como en el caso de la Suzuki, se prosiguiese en la síntesis del compuesto **COTh-CC-Cora** siguiendo el mismo procedimiento (Esquema 15).



Esquema 15: Esquema sintético para la obtención del compuesto **COTh-CC-Cora** a partir de **COTh-Br**

Los resultados obtenidos para esta reacción fueron comparables a los obtenidos con pireno, lo que permitió obtener el compuesto **COTh-CC-Cora** de forma pura fácilmente.

Estudios luminiscencia

Una vez realizada la síntesis de las diferentes pinzas moleculares planteadas, los siguientes pasos se centraron en el estudio de las propiedades fotofísicas de las mismas. Para ello, en este trabajo se presentan los resultados de los estudios realizados a partir de las dos pinzas funcionalizadas con pireno.

Los compuestos formados por un núcleo de COTh funcionalizado con diversos grupos aromáticos presentan propiedades muy interesantes desde el punto de vista fotoquímico. Por este motivo se realizaron diversos estudios centrado la atención en la emisión de estos compuestos cuando se encuentran en un estado de agregación, ya que se observó una emisión característica en estado sólido al irradiarlos con una fuente de luz UV (365 nm) (Figura 36).

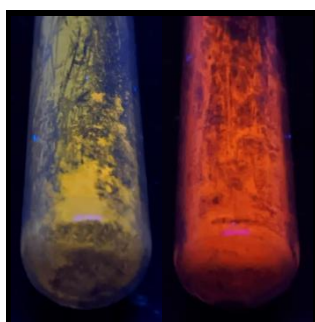


Figura 36: Emisión de los compuestos *COTh-Cora* (izq) y *COTh-CCCor* (dcha) bajo la irradiación de luz UV (XX nm).

Por lo tanto, este apartado tiene como fin el estudio de las diferencias y semejanzas que puedan existir entre las propiedades emisivas de estos compuestos, observando como varían las mismas en disolución, sólido y estado de agregación.

En primer lugar, se realizó un estudio de absorción en disolución (CHCl_3 , 10^{-5} M) de los compuestos *COTh-Pyr* y *COTh-CCPyr*, obteniendo los siguientes espectros absorción (Figura 37):

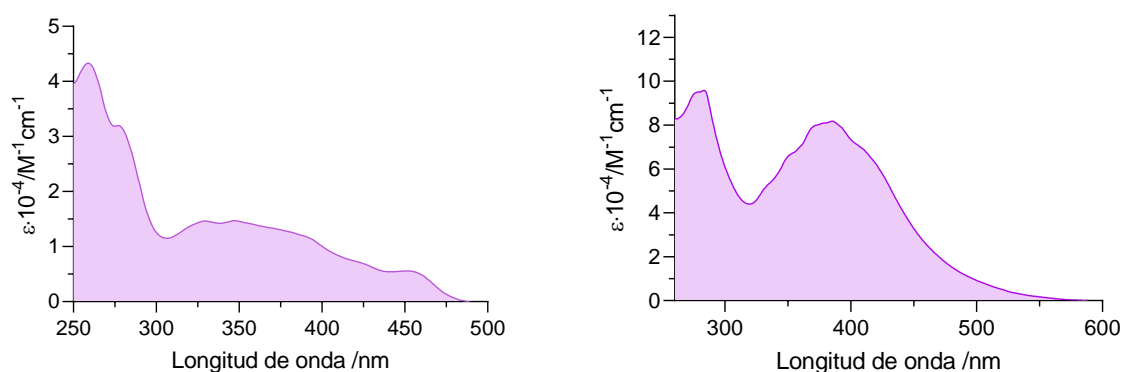


Figura 37: Espectro UV-Vis del compuesto *COTh-Pyr* (10^{-5} M) en CHCl_3 (izq) y espectro UV-Vis del compuesto *COTh-CCPyr* (10^{-5} M) en CHCl_3 (dcha).

Ambos casos son muy similares, y en ellos se pueden observar bandas de absorción a una mayor energía en torno a 275 nm, producidas por las transiciones $\pi-\pi^*$. Por otro lado, se pueden

apreciar bandas de absorción a menor energía, siendo estas más intensas para el caso del compuesto **COTh-CCPyr**, pero presentando ambos absorción en la zona visible hasta los 475 nm.

Posteriormente se realizaron medidas de la emisión de estos compuestos, tanto en disolución, como en estado sólido, observando diferencias en los compuestos (Figura 38):

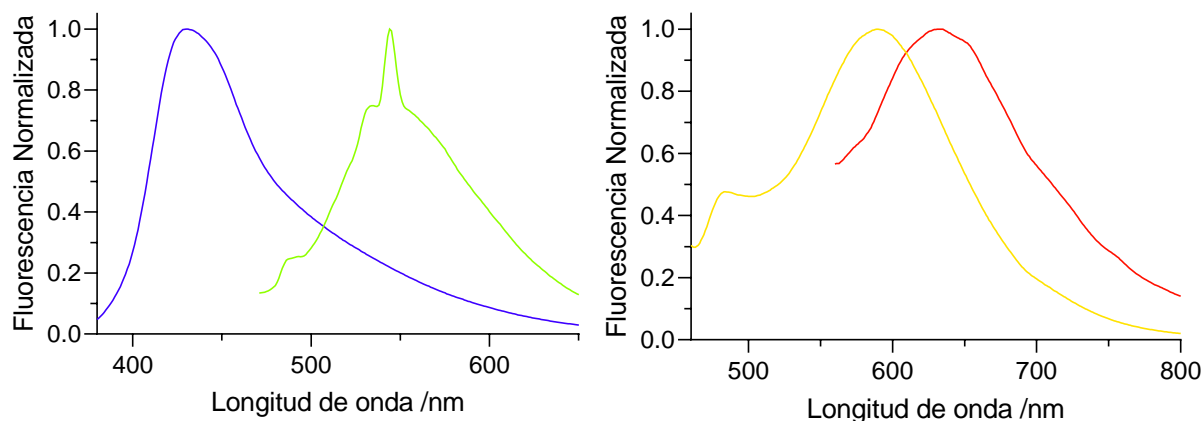


Figura 38: Espectro normalizado de emisión (azul, $\lambda_{exc} = 348$ nm) del compuesto **COTh-Pyr** en $CHCl_3$ ($10^{-5}M$) y espectro normalizado emisión (verde, $\lambda_{exc} = 399$ nm) del compuesto **COTh-Pyr** en sólido. Espectro normalizado de emisión (amarillo, $\lambda_{exc} = 424$ nm) del compuesto **COTh-CCPyr** en sólido (izq) emisión (rojo, $\lambda_{exc} = 480$ nm) del compuesto **COTh-CCPyr** en $CHCl_3$ ($10^{-5}M$) (dcha).

Los resultados obtenidos en este caso fueron muy diferentes. Para el caso del compuesto **COTh-Pyr** la emisión que presentaba en disolución era muy débil y con un tozo azulado, la cual cambiaba drásticamente a un tono verdoso en estado sólido. Por otra parte, el compuesto **COTh-CCPyr** presentaba una intensa emisión amarilla en disolución, cuyo tono se volvía rojizo en estado sólido. En la Figura 39 puede apreciarse la emisión en el compuesto **COTh-Pyr** cambia drásticamente, mientras que la emisión en el compuesto **COTh-CCPyr** cambia ligeramente. Conocidas las características AIE de este tipo de compuestos, el cambio en la emisión del compuesto **COTh-Pyr** puede ser debida a que, cuando este se encuentra en disolución, no presenta una emisión de forma intrínseca, sino que lo hace debido a los grupos con los que ha sido funcionalizado, mientras que si presenta esta emisión intrínseca cuando se encuentra en estado sólido.

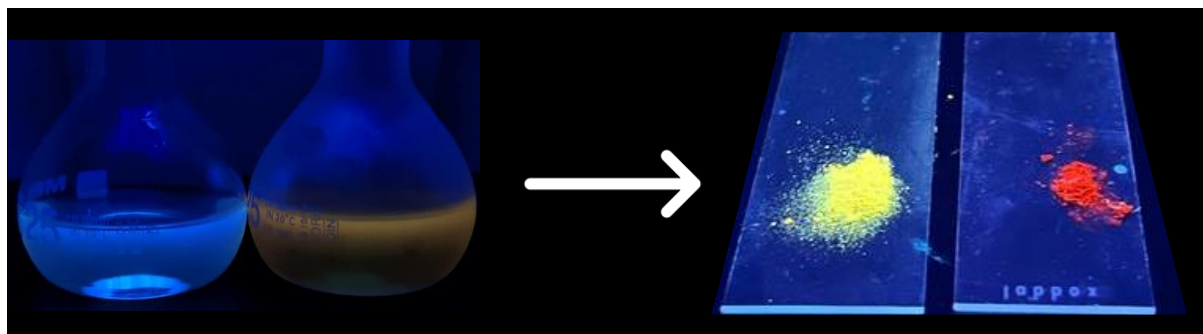


Figura 39: Comparativa de la emisión de los compuestos **COTh-Pyr** y **COTh-CCPyr** irradiados bajo luz UV (365 nm) en disolución ($CHCl_3$, $10^{-5}M$) (izq) y en sólido (dcha).

Una vez se estudiaron las propiedades emisivas de estos compuestos, nos centramos en el estudio de las posibles propiedades AIE de estos compuestos, debido a que existen diferentes estudios AIE de compuestos que contienen núcleos COTh en la bibliografía.⁶¹

La emisión inducida por agregación (AIE) se define como el cambio en la emisión de un compuesto cuando este se encuentra en disolución (no emisivo) a cuando este se encuentra en estado de agregación (emisivo), lo cual se cumple para el compuesto **COTh-Pyr**.

Este tipo de experimentos se basa en la preparación de diferentes disoluciones, compuestas por diferentes proporciones de un disolvente en el que el compuesto es soluble, y un disolvente en el que no lo es, manteniendo la misma concentración en todas ellas, obligando así a las moléculas que se encuentran en disolución a entrar en un estado de agregación. Los disolventes más comunes utilizados en este tipo de experimentos son THF como buen disolvente y H₂O como mal disolvente, aunque existen diferentes referencias que indican que cualquier par de disolventes miscibles que cumplan los requisitos de solubilidad lograrán este objetivo.

Para poder realizar este experimento se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

Se realizó una disolución de cada uno de los compuestos en diferentes proporciones de THF previamente destilado y H₂O logrando completar un rango de proporciones de THF:H₂O (desde 100:0 hasta 10:90). De esta forma se obtuvieron diferentes disoluciones de los compuestos **COTh-Pyr** y **COTh-CCPyr**, cada una de ellas con una proporción diferente de THF:H₂O.

En primer lugar, se realizaron las medidas de emisión correspondientes a las disoluciones del compuesto **COTh-Pyr** utilizando una longitud de onda de excitación de 380 nm para todas las disoluciones, se obtuvieron los siguientes resultados (Figura 40):

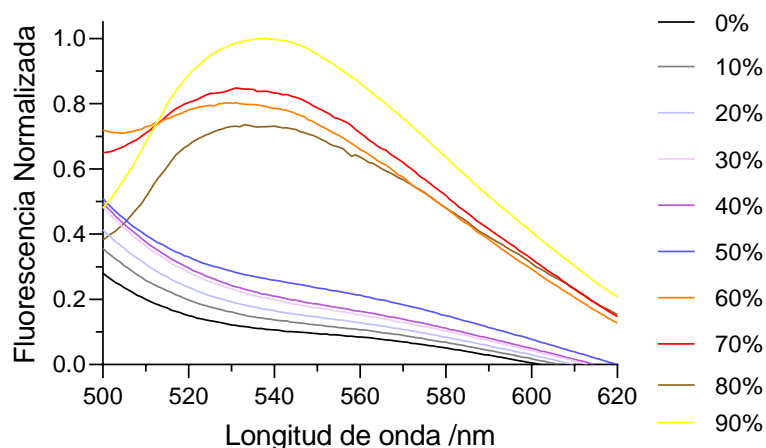


Figura 40: Espectros de emisión normalizada apilados ($\lambda_{exc} = 380$ nm) de las diferentes disoluciones del compuesto **COTh-Pyr** con diferentes proporciones de THF:H₂O.

⁶¹ Yang, Y.; Gu, Y.; Ma, Z.; Zhang, Y.; Xu, W.; Xu, L.; Wang, K.; Zou, B.; Wang, H. Aggregation-Induced Emission and Pressure-Dependent Fluorescence of Aryl Cyclooctatetrathiophenes. *Dye. Pigment.* **2021**, *184*.

En la gráfica de emisión anterior se puede observar que, a medida que aumenta la proporción de agua, también lo hace la emisión que estas disoluciones presentan, observando un máximo cuando esta proporción es del 90% de agua, además de un claro salto en la emisión de los compuestos a partir del 60% de agua (**Error! Reference source not found.**). La disolución adquiere un intenso tono amarillo con longitud de onda máxima en torno a 540 nm, dato que se corresponde con la emisión obtenida en estado sólido.



Figura 41: Imágenes correspondientes a las disoluciones realizadas para los estudios AIE del compuesto **COTh-Pyr**, comenzando por un vial únicamente con THF, seguido de las disoluciones, desde 0% de agua hasta 90% de agua (365 nm).

Este resultado concuerda con el fenómeno AIE que se ha propuesto para esta molécula, el cual puede ser explicado atendiendo al fenómeno RIM (restricción de los movimientos intermoleculares)⁶² (Figura 42).

FÉNOMENO RIM

Vibraciones causantes del efecto RIV

Rotaciones causantes del efecto RIR

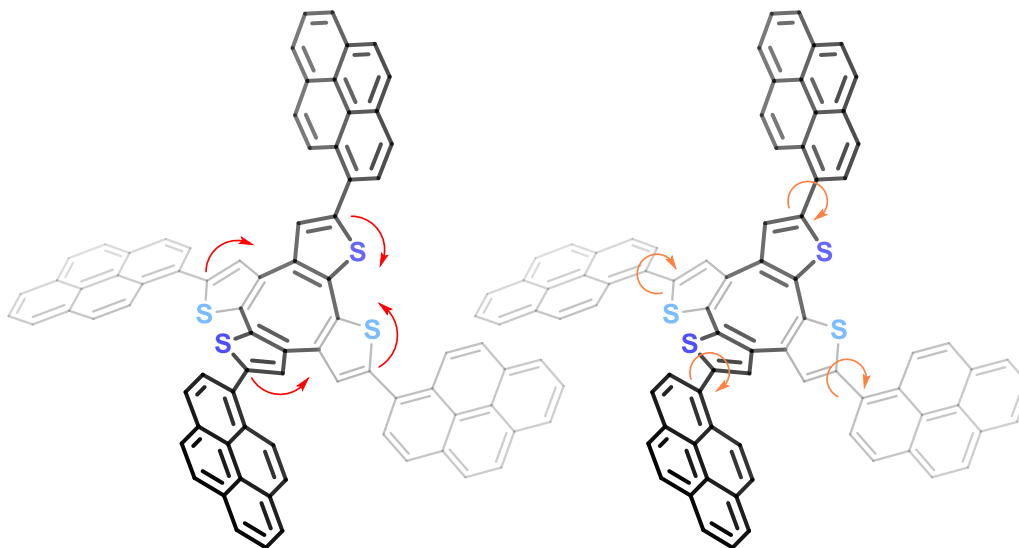


Figura 42: Comparativa de los procesos causantes del fenómeno

⁶² Zhao, Z.; Zheng, X.; Du, L.; Xiong, Y.; He, W.; Gao, X.; Li, C.; Liu, Y.; Xu, B.; Zhang, J.; Song, F.; Yu, Y.; Zhao, X.; Cai, Y.; He, X.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Huang, X.; Phillips, D. L.; Wang, H.; Tang, B. Z. Non-Aromatic Annulene-Based Aggregation-Induced Emission System via Aromaticity Reversal Process. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (2952).

El nombre RIM engloba los dos fenómenos que son causantes de producir la AIE en todos los tipos de moléculas, los cuales pueden producirse de forma conjunta en molécula que presentan un núcleo central con vibraciones, unidos a grupos que pueden rotar libremente.

Por un lado, se describe el concepto RIV (restricción de las vibraciones intermoleculares), en este caso las moléculas compuestas por núcleos COT se encuentran en disolución produciendo una inversión de su anillo de forma continua, produciendo disipación de la energía del estado excitado de forma no radiativa. En cambio, cuando este tipo de moléculas se encuentra en estado de agregación, la inversión se encuentra frenada, debido a los impedimentos estéricos entre las diferentes moléculas, o al empaquetamiento que pueden sufrir estas moléculas, por lo que la energía del estado excitado se disipa de forma radiativa.

Por otro lado, se define el fenómeno RIR (restricción de las rotaciones intermoleculares). En este tipo de moléculas, los diferentes grupos pinero se encuentran unidos al núcleo central de COTh mediante enlaces simples, y cuando estas moléculas se encuentran en disolución los sustituyentes del núcleo pueden girar libremente, lo que sirve como vía no radiativa para la desintegración de los excitones. En los agregados, estas rotaciones se suprimen debido a la restricción física y, de este modo, se bloquea la vía no radiativa, mientras que se abre el canal radiativo, produciendo así un aumento en la emisión de los compuestos.

Estos dos hechos pueden explicar con bastante claridad el fenómeno estudiado, por lo que, se decidió realizar el mismo estudio para el compuesto **COTh-CCPyr**, cuya grafica de emisión obtenida a partir de una excitación continua de 476 nm puede ser observada a continuación (Figura 43):

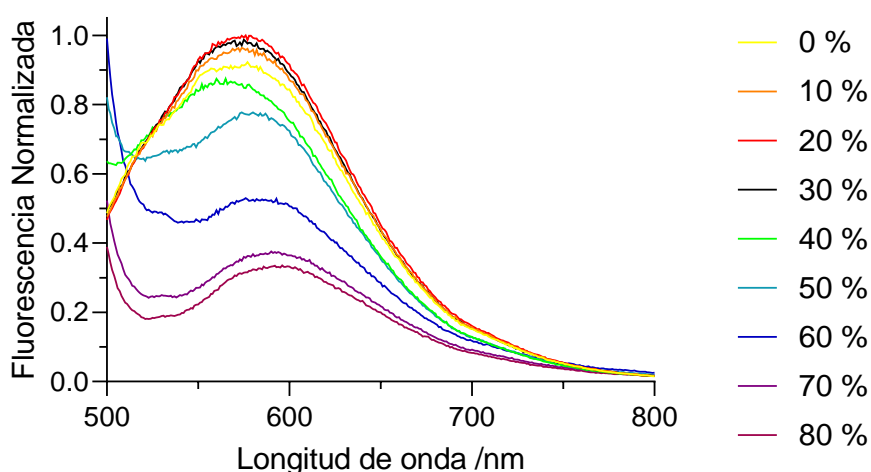


Figura 43: Espectros de emisión normalizada apilados ($\lambda_{exc} = 476 \text{ nm}$) de las diferentes disoluciones del compuesto **COTh-CCPyr** con diferentes proporciones de THF:H₂O.

Los resultados obtenidos no presentan la misma tendencia que los anteriores y en este caso, se puede observar como la emisión presenta un máximo cuando la proporción de agua es del 20%. Esto puede ser visualizado de igual manera en las fotos obtenidas de las diferentes disoluciones (**Error!**

Reference source not found.), en las que se puede apreciar cómo, desde un inicio, este compuesto presentaba emisión en disolución, hecho que va en contraposición de los principios del fenómeno AIE.

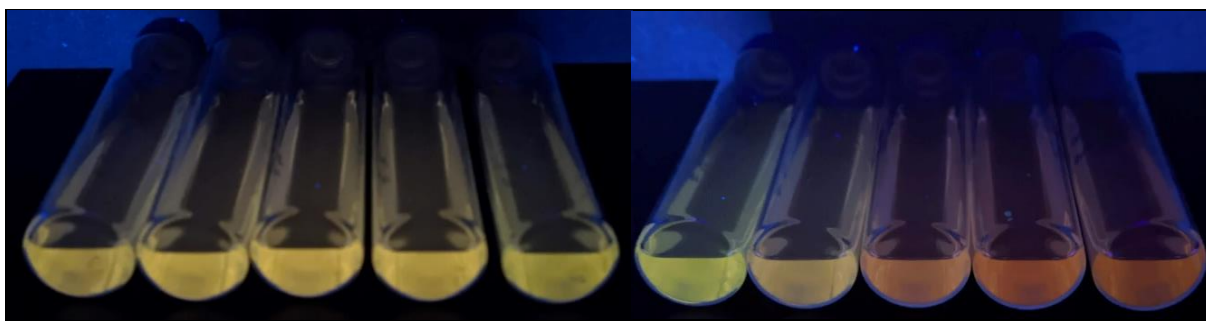


Figura 44: Imágenes de las diferentes disoluciones del estudio AIE del compuesto **COTh-CCPyr**, desde 0% de agua, hasta 90% de agua (365 nm).

Por lo tanto, viendo los resultados obtenidos, el compuesto **COTh-CCPyr** parece no presentar los mismos resultados de AIE que su análogo **COTh-Pyr**.

Los resultados obtenidos para ambos estudios pueden ser visualizados de una mejor manera en las siguientes graficas (Figura 45). En ellas se puede observar con claridad como en el compuesto **COTh-Pyr** la emisión aumenta a medida que se añade una mayor proporción de agua, lo que concuerda con el fenómeno AIE. Por otro lado, en la gráfica correspondiente al compuesto **COTh-CCPyr**, se puede observar con claridad como la emisión de este disminuye.

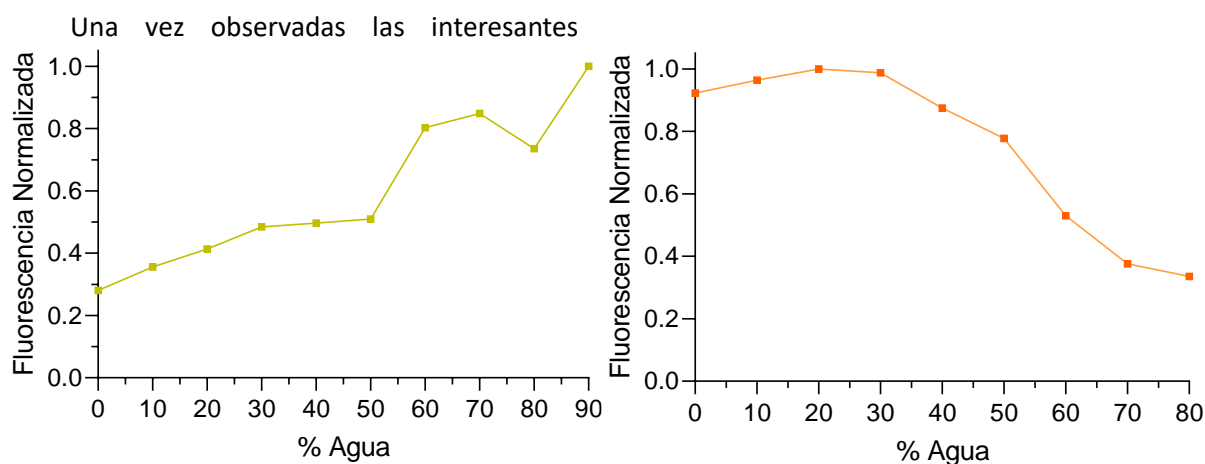


Figura 45: Comparativa de la emisión normalizada de los compuestos **COTh-Pyr** (izq) y **COTh-CCPyr** (dcha) frente a la proporción de agua de cada disolución.

características de este tipo de compuestos, el estudio completo sobre el resto de propiedades de los compuestos **COTh-Cora** y **COTh-CCCor** se llevará a cabo en un futuro.

Estudios Anfitrión-Huésped

Una vez realizados los diferentes experimentos fotofísicos de los compuestos sintetizados, se plantea el estudio del objetivo para el cual estas han sido sintetizadas, su habilidad de actuar como pinzas moleculares de fullerenos.

Existen diferentes técnicas, todas ellas ampliamente utilizadas, que se emplean con el objetivo de observar de forma cualitativa y cuantitativa la formación de aductos anfitrión-huésped. Entre todas estas técnicas se pueden destacar algunas como las realizadas por RMN, fluorescencia, ultravioleta-visible o calorimetría. La aplicación de estas técnicas se basa en todos los casos en la observación, ya sea de forma cualitativa o cuantitativa, de la variación de los diferentes parámetros físicos medidos.

Por este motivo, para el caso de la fluorescencia se realiza una medición de la emisión de los compuestos antes y después de formar el aducto supramolecular. De igual manera, las mediciones por RMN se basan en la medida de la variación de los desplazamientos químicos cuando estos aductos son formados. Este fenómeno se produce por un cambio en el entorno químico de ciertos protones al formar un aducto supramolecular, en este caso cuando el fullereno se introduce en la cavidad de la pinza, lo que conlleva una variación en el desplazamiento químico de aquellos protones que se vean afectados. Este tipo de experimentos se realiza de forma habitual en dos fases; la primera de ellas consiste en una prevaloración de estas moléculas para determinar su capacidad como aceptores de fullerenos, la cual consiste en la medida por RMN de las pinzas antes y después de añadir un exceso de 10 equivalentes del huésped, y comparar la variación o no del desplazamiento químico de estas señales. Si se observa diferencia en el desplazamiento de las señales en las prevaloraciones, la segunda fase, consiste en el cálculo cuantitativo de la constante de asociación.

Por lo tanto, en primer lugar, se realizaron las prevaloraciones de las pinzas moleculares funcionalizadas con pireno con ambos fullerenos de interés (C_{60} y C_{70}) (Figura 46 y Figura 47):

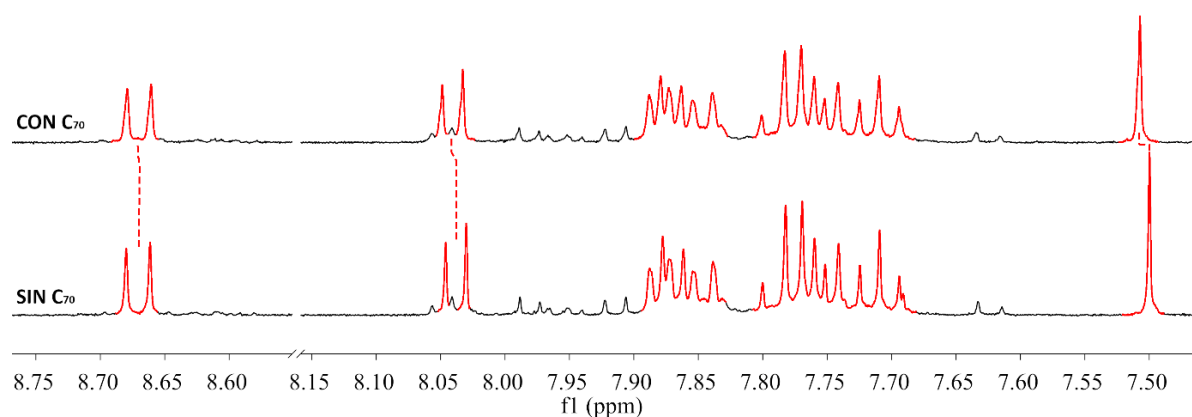


Figura 46: Espectros apilados (500 MHz, Cloroformo-d) de la prevaloración realizada al compuesto **COTh-Pyr**, antes y después de añadirle 10 eq de fullereno C_{70} .

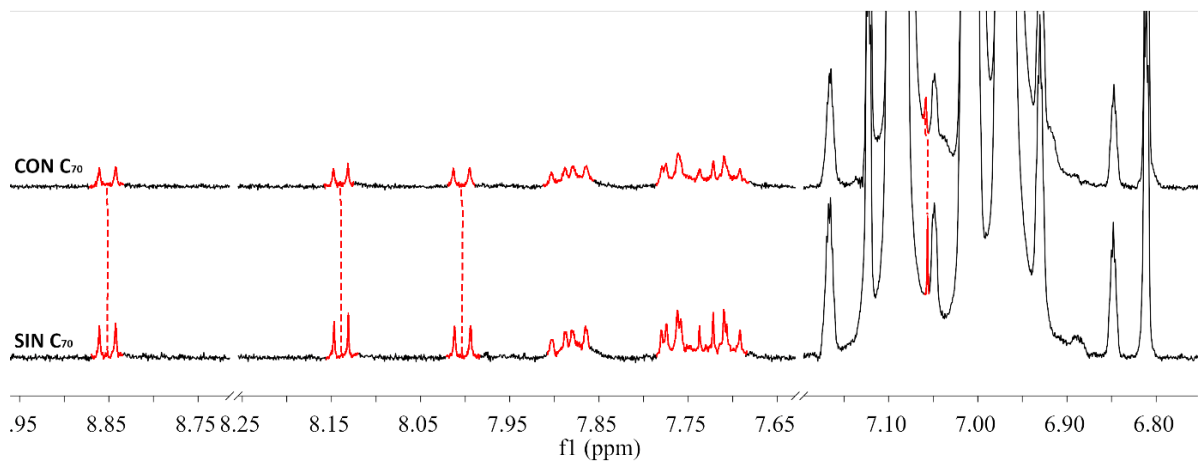


Figura 47: Espectros apilados (500 MHz, Cloroformo-d) de la prevaloracion realizada al compuesto **COTh-CCPyr**, antes y despues de añadirle 10 eq de fullereno C₇₀.

En ellos se puede apreciar cómo no se producen grandes desplazamientos en las señales de los compuestos, siendo los más característicos los producidos en el singlete correspondiente al núcleo de COTh de las moléculas, y no a las señales de los pirenos. Este hecho se basa en dos motivos:

El primero de ellos, como se ha comentado anteriormente, es que los receptores que son funcionalizados con pireno no presentan grandes capacidades como receptores moleculares. En este caso la interacción observada puede deberse posiblemente a la forma cóncava que posee el núcleo de COTh, lo que puede ayudar a esta recepción molecular.

En segundo lugar, dado que los cambios en los desplazamientos químicos de las señales se deben a la presencia del fullereno cambiando su entorno químico, aquellas señales, como las del pireno, que no se encuentren en la posición que ocupa el fullereno en el aducto, estos desplazamientos son mucho menores, lo que hace que el protón más desplazado sea el singlete anteriormente mencionado.

Posteriormente se realizaron los mismos experimentos para los receptores funcionalizados con coranuleno, cuyo espectro puede apreciarse en la Figura 48.

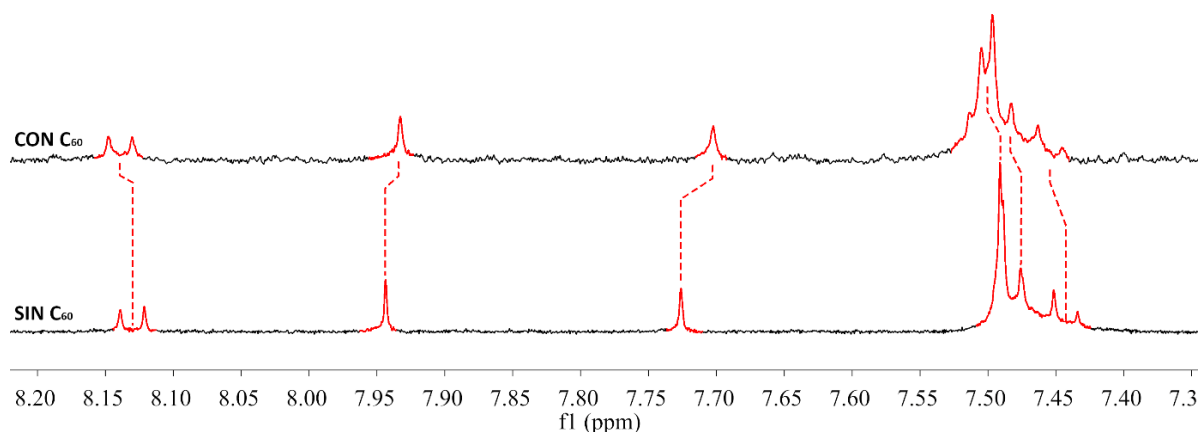


Figura 48: Espectros apilados (500 MHz, Cloroformo-d) de la prevaloracion realizada al compuesto **COTh-Cora**, antes y despues de añadirle 10 eq de fullereno C₆₀.

En este caso se produce un desplazamiento en las señales más notable, debido a que en este caso los dos factores que influyen en la formación del aducto son favorables, el efecto sinérgico producido por el núcleo de COTh y la forma cóncava de los HPA.

El siguiente paso se centró en la valoración cuantitativa de las constantes de asociación. Durante este trabajo se realizaron únicamente las valoraciones correspondientes para el compuesto **COTh-Pyr**. Para ello, se siguió el siguiente procedimiento:

Se disolvió el compuesto **COTh-Pyr** (10^{-4} M) en tolueno deuterado y se transfirió un volumen conocido a un tubo de RMN (0.5 ml). La valoración se llevó a cabo inyectando porciones conocidas de una disolución madre de C_{60} (10^{-3} M) en tolueno deuterado para cubrir una amplia gama de equivalentes. Se siguió el mismo protocolo para el C_{70} . Se registró un espectro 1H RMN a temperatura ambiente después de cada adición. Siguiendo este procedimiento, se obtuvieron los espectros RMN que pueden apreciarse en la siguiente Figura 49 para la valoración realizada con fullereno C_{60} .

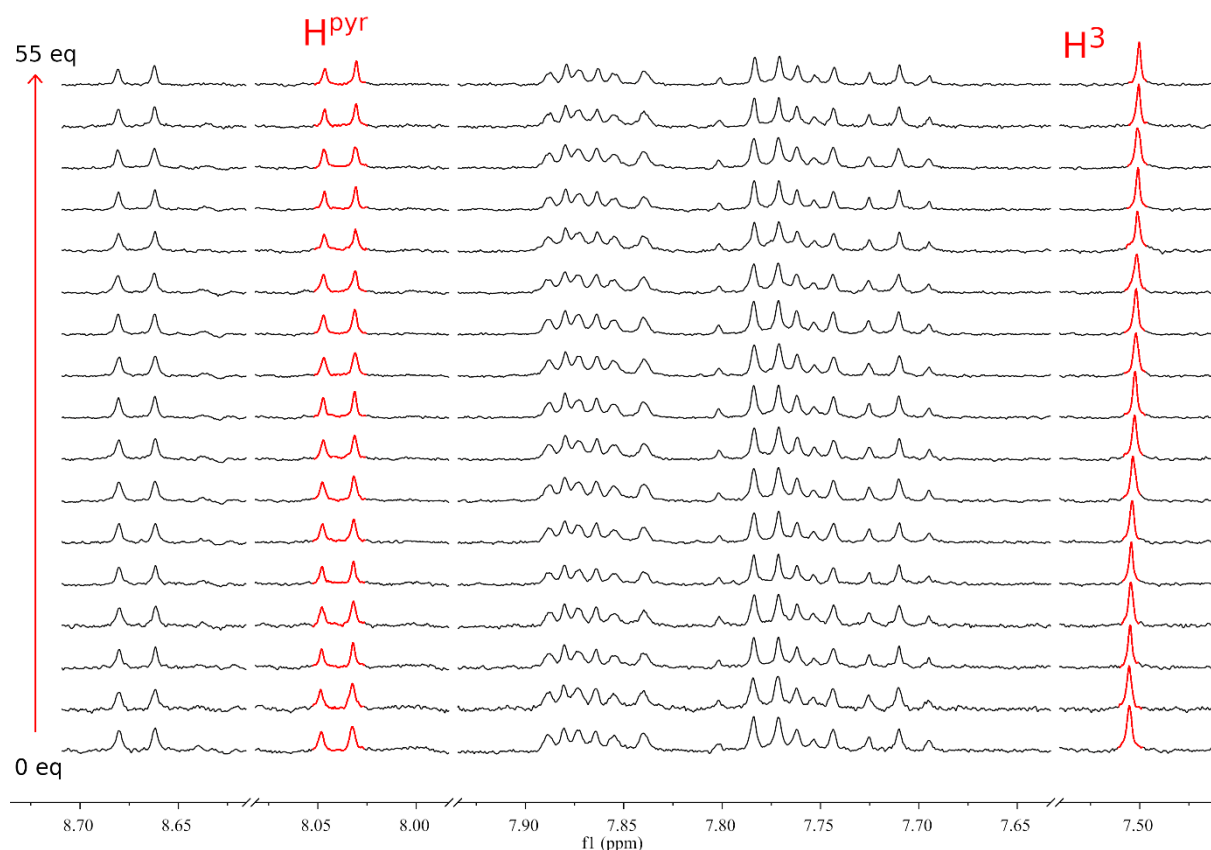
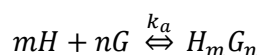


Figura 49: Espectro 1H RMN apilado (500 MHz, tolueno d_3) de la valoración del compuesto **COTh-Pyr** con una concentración variable de C_{60} .

A partir de estos espectros se realizará el análisis anteriormente mencionado, para lo cual se han seleccionado las señales que se observan en rojo.

A continuación, para realizar el tratamiento de los datos ha de tenerse en cuenta el equilibrio de estudio siendo la reacción típica de formación de un aducto supramolecular la siguiente forma:



La forma más simple que puede tomar esta ecuación se dará para un equilibrio 1:1, en el que $m = n = 1$. Si además en esta ecuación se considera $[H]$ como la concentración de anfitrión, $[G]$ como la concentración de huésped y $[HG]$ como la concentración de aducto supramolecular formado, se puede calcular el valor de la constante de asociación a partir de:

$$K_a = \frac{[HG]}{[H][G]}$$

En la mayoría de los experimentos dentro del ámbito de la química supramolecular, no es posible medir las concentraciones de estas tres especies, lo que imposibilita el cálculo de la constante de asociación. Por este motivo, el cálculo de la constante pasa por los experimentos de valoración mencionados anteriormente, centrándonos en las valoraciones por RMN. Este tipo de experimentos considera constante la cantidad del anfitrión, realizando variaciones en la del huésped (de manera habitual). Durante este experimento, se realizan medidas de los cambios físicos del sistema (desplazamiento químico), representando los mismos en función de los equivalentes de huésped añadidos al anfitrión ($[G]/[H]$), obteniendo de esta manera una gráfica típica de "isoterma de unión".

Teniendo esto en cuenta, sea cual sea el modelo o la técnica utilizada para calcular la constante, el cambio físico de la señal medida (Y) puede ser descrito por los cambios individuales de todas las especies involucradas en el proceso:

$$Y = Y_H[H] + Y_G[G] + Y_{HG}[HG]$$

Además, después de una serie de operaciones, se puede estimar el valor de la concentración del aducto formado, a partir de los valores iniciales del anfitrión y del huésped de la siguiente manera:

$$[HG] = \frac{1}{2} \left([G_0] + [H_0] + \frac{1}{K_a} \right)^2 - \sqrt{\left([G_0] + [H_0] + \frac{1}{K_a} \right)^2 + 4[G_0][H_0]}$$

A partir de esta ecuación, y realizando una serie de suposiciones se puede simplificar la ecuación vista anteriormente, para expresar el cambio en la constante física como:

$$\Delta Y = Y_{\Delta HG} \left(\frac{[HG]}{[H]_0} \right)$$

Que expresada en función de los cambios en los desplazamientos químicos en la valoración por RMN:

$$\Delta \delta = \delta_{\Delta HG} \left(\frac{[HG]}{[H]_0} \right)$$

Si todas estas ecuaciones se llevan a la práctica, es posible expresar los cambios en una valoración en función de dos valores conocidos, como son las concentraciones iniciales de anfitrión y huésped, y de dos valores desconocidos, como son cambios físicos producidos por la variación del aducto supramolecular ($\delta_{\Delta HG}$) y la constante de asociación (K_a), los cuales pueden ser obtenidos

gracias a la realización de una regresión no lineal de los datos obtenidos experimentalmente.⁶³ Este tipo de regresiones, en la práctica, se realizan gracias a algoritmos (www.supramolecular.org), que son capaces de realizar suposiciones de estos valores desconocidos. A partir de estas suposiciones, se pueden calcular los valores conocidos obtenidos en la práctica y realizar una comparación con los mismos, variando estos parámetros hasta obtener una concordancia entre ellos.

Hasta este momento, para realizar la explicación de cómo se obtiene el valor de la constante de asociación se ha tenido en cuenta un equilibrio 1:1, pero si se tiene en cuenta la naturaleza de los compuestos sintetizados, también habrá que tener en cuenta un equilibrio de tipo 1:2, cuyas ecuaciones pueden ser observadas en la parte experimental de este trabajo.

Si se aplican estos principios a los datos obtenidos en nuestros experimentos, se pueden obtener las siguientes graficas (Figura 50):

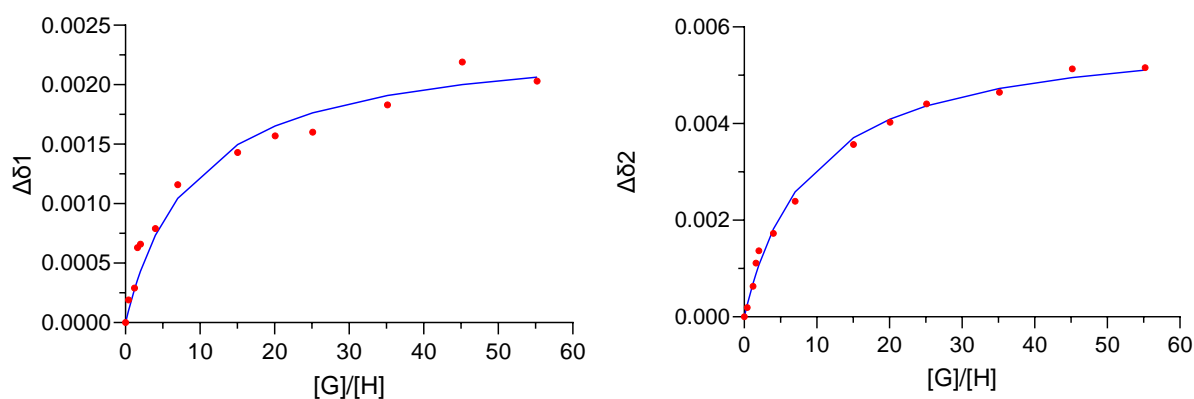


Figura 50: Regresiones no lineales de los protones seleccionados para la valoración de *COTh-Pyr* con C_{60} (izq H^{pyr} , dcha H^3).

En ellas, se puede apreciar la representación de los valores obtenidos (rojo) de variación de desplazamiento frente a la variación de equivalentes añadidos, en comparación con los datos obtenidos mediante regresión no lineal (azul). De igual manera, se realizó esta misma valoración, pero usando fullereno C_{70} , cuyos espectros y datos pueden ser encontrados en la parte experimental de este trabajo.

Estos datos y regresiones (Tabla 1 y Tabla 2) permiten por lo tanto obtener los valores de las constantes de asociación de las valoraciones realizadas, para ambos tipos de fullerenos y para los diferentes tipos de equilibrios que se pueden obtener. A partir de los mismos se analizó para cuál de los dos tipos de fullereno se presenta una mayor afinidad, y a qué tipo de equilibrio se corresponden estos aductos.

En primer lugar, se planteó un análisis del tipo de equilibrio que siguen los aductos supramoleculares formados. Uno de los factores que se pueden tener en cuenta para realizar este análisis es el factor Cov_{fit} de los datos obtenidos (Tabla 1 y Tabla 2).

⁶³ Thordarson, P. *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials: Binding Constants and Their Measurement*; 2012.

Modelo	K_1	K_2	Cov_{fit}
1 : 1	$(1.08 \pm 0.02) \times 10^2$		
1 : 2 completo	$(3.01 \pm 1.63) \times 10^4$	$(-3.41 \pm 0.12) \times 10^2$	1.79
1 : 2 aditivo	$(1.61 \pm 0.20) \times 10^2$	$(0.22 \pm 0.85) \times 10^2$	1.00
1 : 2 no cooperativo	$(3.05 \pm 0.08) \times 10^2$	0.76×10^2	1.08
1 : 2 estadístico	$(2.41 \pm 0.06) \times 10^2$	0.60×10^2	1.00

Tabla 1: Valores de las constantes de asociacion obtenidos a partir de los diferentes equilibrios 1:1 y 1:2, y valores Cov_{fit} correspondientes, obtenidas para la valoracion con C_{60} .

Modelo	K_1	K_2	Cov_{fit}
1 : 1	$(6.78 \pm 0.16) \times 10^2$		
1 : 2 completo	$(3.58 \pm 0.20) \times 10^2$	$(-8.59 \pm 1.44) \times 10^4$	1.00
1 : 2 aditivo	$(4.96 \pm 0.37) \times 10^2$	$(-0.52 \pm 0.43) \times 10^2$	1.00
1 : 2 no cooperativo	$(7.98 \pm 0.21) \times 10^2$	1.99×10^2	1.00
1 : 2 estadístico	$(1.61 \pm 0.04) \times 10^3$	4.03×10^2	1.00

Tabla 2: Valores de las constantes de asociacion obtenidos a partir de los diferentes equilibrios 1:1 y 1:2, y valores Cov_{fit} correspondientes, obtenidas para la valoracion con C_{70} .

La covarianza puede ser definida como el dato numérico que indica el grado de variación entre dos variables, es decir, que indica si estas son dependientes o son aleatorias. Gracias al uso de esta regresión no lineal somos capaces de obtener los factores de covarianza de diferentes modelos, como puede observarse en las tablas anteriores. Para poder decidir si un modelo más complejo (equilibrio 1:2) se ajusta más que un modelo más sencillo (equilibrio 1:1) se usa el factor Cov_{fit} que puede ser calculado a partir de la división del factor de covarianza del modelo complejo entre el del modelo sencillo.⁶⁴ De esta forma, si se obtienen mayores 3 o 5 veces mayores (es decir, la covarianza del modelo más sencillo es más pequeña, es mejor) se puede afirmar que este modelo ajusta mejor los datos que el modelo más simple.

Esta comparativa se realizará entre el modelo más sencillo (estequiometría 1:1) y los modelos más complejos de estequiometría 1:2. Estos diferentes modelos pueden apreciarse en las tablas anteriores, existiendo diferencias entre ellos en cuanto a las suposiciones que realizan para calcular las constantes.

En el caso de este trabajo se puede observar cómo ninguno de estos modelos el factor de covarianza es mayor que 3 y por lo tanto se determinó que el modelo más probable es el correspondiente a la estequiometría 1:1.

De esta forma, para la valoración del compuesto **COTh-Pyr** con ambos tipos de fullerenos se obtuvieron constantes de asociación de magnitud 10^2 M^{-1} . Este es un hecho bastante destacable, debido a lo que se ha visto hasta el momento: las pinzas moleculares que poseen pirenos en su

⁶⁴ Thordarson, P.; Unsw, W. Determining Association Constants from Titration Experiments in Supramolecular Chemistry W. **2011**, 6, 1305–1323.

estructura en lugar de coranulenos no suelen presentar constantes de asociación altas, debido a la forma plana y no cóncava de estos. El hecho de que se obtengan estos valores da idea de la importancia del núcleo de COTh haciendo que las pinzas sintetizadas a partir de él tengan una disposición espacial idónea para su fin.

Otro hecho destacable está relacionado con los valores de las constantes, debido a que se puede observar cómo, para el caso en el que el huésped es fullereno C_{70} su valor es mucho mayor que cuando es fullereno C_{60} (6 veces mayor). Este hecho puede ser debido a la estructura de ambos fullerenos, ya que existen diferencias estructurales entre ambos, que afectan a la capacidad de interactuar con los HPA.

Una vez visualizados los prometedores resultados obtenidos para el compuesto **COTh-Pyr**, en un futuro se plantea realizar un análisis completo del resto de receptores moleculares.

Estudios computacionales conformacionales

Por último, una vez realizada la síntesis de las diferentes pinzas moleculares planteadas, y estudiado su comportamiento tanto fotofísico, como desde el punto de vista de formación de aductos supramoleculares, este apartado presenta un estudio conformacional de las posibles estructuras obtenidas de forma computacional, con el objetivo de realizar un estudio de la estabilidad y de las características de estas.

Este estudio se basa en las observaciones realizadas a la hora de obtener esos primeros cálculos preliminares. En ellos se pudo observar cómo existían más posibilidades en la forma en la que los aductos supramoleculares podían formarse, existiendo más geometrías espaciales posibles que las que se habían planteado en un inicio. La forma de silla de montar del núcleo COTh parecía indicar que la única estructura posible sería a partir de la introducción de los fullerenos en estas posiciones, pero esto no era así. En la Figura 51 se puede observar la estructura optimizada del compuesto COTh-Cora cuando esta forma un aducto supramolecular con un solo fullereno. En este caso, se aprecia como este se introduce en la cavidad mencionada anteriormente, ya que esta es la estructura más lógica que se puede plantear.

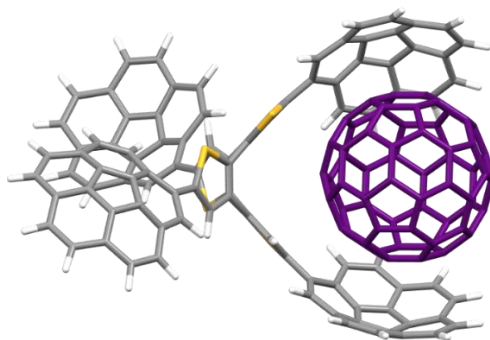


Figura 51: Estructura tridimensional optimizada del aducto formado entre COTh-Cora y el fullereno C₆₀, versión 1 (V1).

Por otro lado, este tipo de núcleo posee la flexibilidad suficiente como para ofrecer otras posibles geometrías a la hora de la formación de aductos. En la Figura 52 se puede observar la estructura optimizada de un aducto de COTh-Cora nuevamente, pero esta vez el fullereno se adapta a una de las posiciones laterales del núcleo, enfrentándose a los dos protones del COTh.

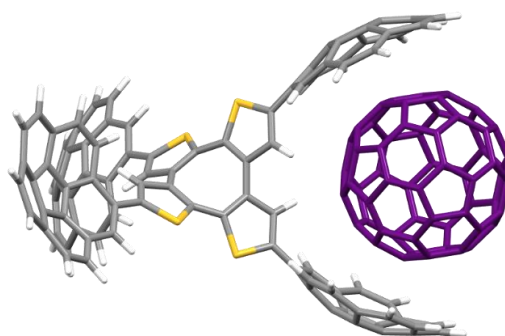


Figura 52: Estructura tridimensional optimizada del aducto formado entre COTh-Cora y el fullereno C₆₀, versión 2 (V2).

Por último, en la Figura 53 se puede observar una última estructura optimizada de un aducto COTh-Cora, en la que el fullereno se puede adaptar a la otra posición lateral del núcleo, en este caso enfrentándose a los azufres del COTh.

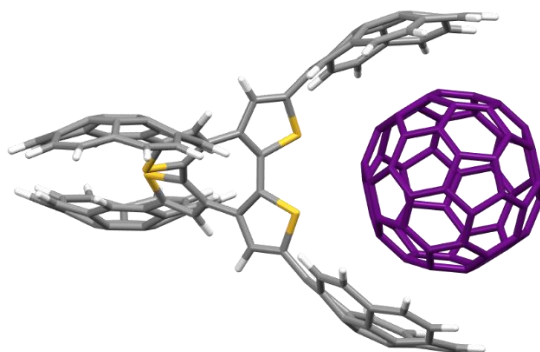


Figura 53: Estructura tridimensional optimizada del aducto formado entre COTh-Cora y el fullereno C_{60} , versión 3 (V3).

Otro aspecto que se tomará en cuenta a la hora de buscar la estructura más estable de estos aductos se basa en la disposición espacial que pueden adoptar los coranulenos del anfitrión, como puede observarse en la Figura 54, en la que ambos pueden encontrarse de forma eclipsada o alternada, según la posición del hidrogeno marcado en rojo.

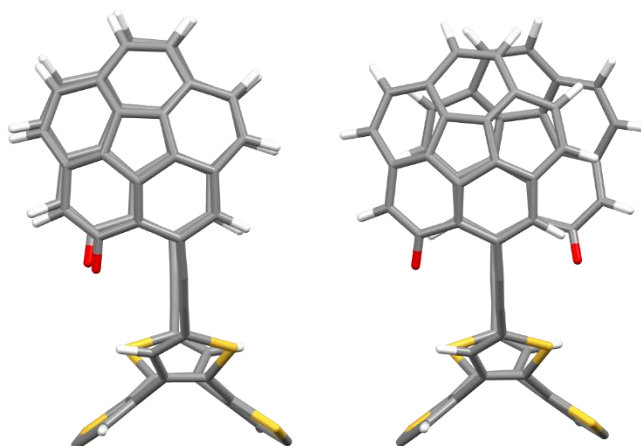
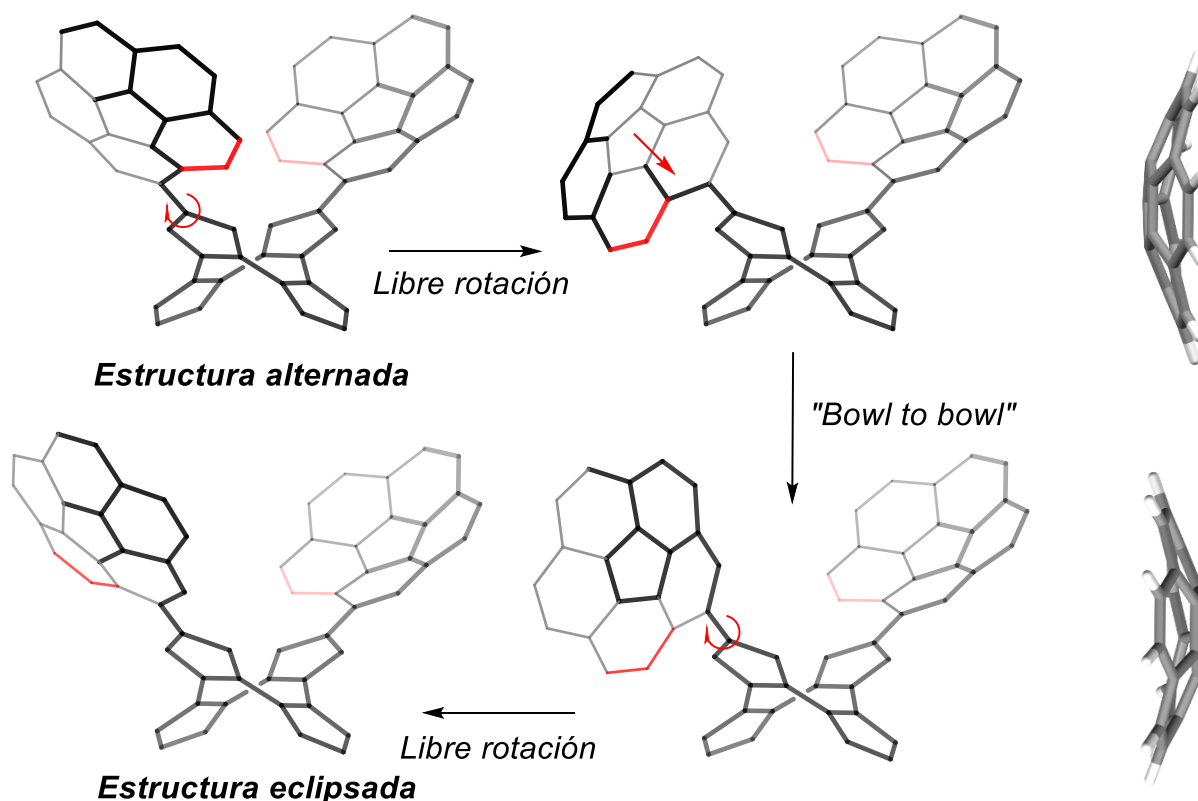


Figura 54: Posibles conformaciones espaciales tomadas por los coranulenos, a la izquierda eclipsados y a la derecha alternados.

Esta diferente disposición se produce debido a dos aspectos, el libre giro que posee el enlace C-C entre el COTh y el coranuleno, y a la fluxionalidad (“bowl to bowl”) que posee este último, permitiendo así que ambas posiciones, eclipsado o alternado, sean posibles a la hora de formar aductos supramoleculares, como puede apreciarse en la Figura 55.



Además, teniendo en cuenta que las moléculas sintetizadas presentan cuatro unidades

Figura 55: Proceso de transformación de una estructura con las unidades coronulenicadas alternadas a eclipsadas.

poliaromáticas y por lo tanto dos posiciones capaces de producir interacciones supramoleculares, nuevamente existirán tres opciones en la que los HPA se encontrarán: eclipsada-eclipsada (v1), alternada-alternada (v2) y eclipsada alternada (v3).

Para realizar este estudio se tomó en cuenta los resultados obtenidos hasta el momento, ya que a pesar de que se ha planteado una estequiometría 1:2 en la formación de aductos, solo ha sido posible observar la 1:1. Este hecho radica en que de nuevo exista otra variable para tener en cuenta, debido a que cuando dos de las unidades de coronuleno se encuentran sin realizar interacciones supramoleculares, estas se podrán encontrar con la parte cóncava en dirección del aducto, o al contrario (rotado).

De esta forma, teniendo todas las variables en cuenta, se realizó una optimización de las diferentes estructuras, obteniendo así una serie de datos que servirán para validar cuál de las estructuras posibles será la más estable.

A continuación se presenta un análisis de las diferentes energías obtenidas para los aductos, los cuales presentan una numeración del tipo v_nV_m , en la que n representa la disposición espacial que ocupan los HPA (1 = eclipsados, 2 = eclipsado y alternado, 3 = alternados), y m representa la posición que ocupa el fullereno, siguiendo la numeración de las Figura 51Figura 52Figura 53.

Para el caso de los aductos supramoleculares del tipo $C_{60}@COTh-CCPyr$, los datos obtenidos fueron los siguientes (Tabla 3):

Estructura	E_{XTB} (a.u)	ΔE (kcal/mol)
COTh-CCPyrv1V1	-350.4138272	0.098908453
COTh-CCPyrv1V2	-350.4081699	3.648918556
COTh-CCPyrv1V3	-350.4035164	6.569044983
COTh-CCPyrv2V1	-350.4134554	0.332226487
COTh-CCPyrv2V2	-350.4060001	5.010453008
COTh-CCPyrv2V3	-350.4051014	5.574447545
COTh-CCPyrv3V1	-350.4132163	0.482259282
COTh-CCPyrv3V1-2	-350.4139848	0
COTh-CCPyrv3V2	-350.4079326	3.797790303
COTh-CCPyrv3V3	-350.4036368	6.493452905

Tabla 3: Energías obtenidas para los aductos $C_{60}@COTh-CCPyr$.

Gracias a estos datos se obtiene que la estructura más estable se corresponde con aquella en ambas unidades de pireno se encuentren alternadas, y la posición ocupada por el fullereno será la más intuitiva (en la parte cóncava del COTh, Figura 56).

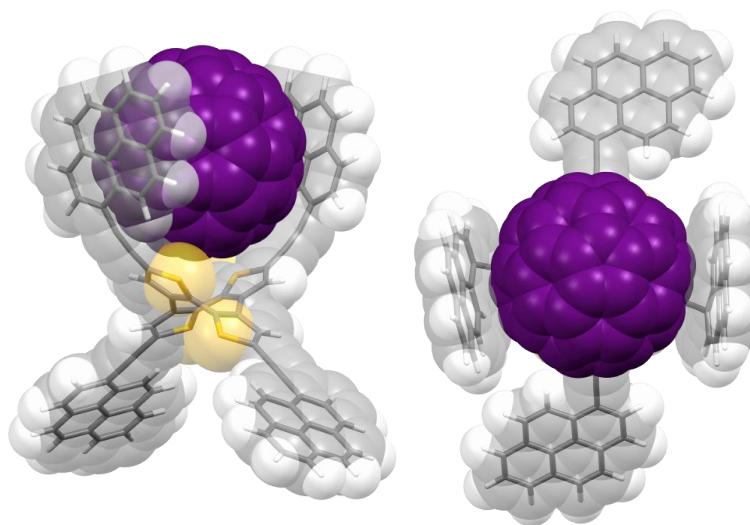


Figura 56: Estructura optimizada más estable para el aducto $C_{60}@COTh-CCPyr$.

De igual manera se realizó la optimización correspondiente al resto de aductos supramoleculares formados, cuyos datos se encuentran reflejados en la parte experimental.

Un aspecto destacable encontrado durante la optimización de estas estructuras fue la diferente disposición espacial que ocupa el fullereno a la hora de formar los aductos. Se encontraron diferencias entre aquellos receptores moleculares que fueron sintetizados por diferentes metodologías de acoplamiento cruzado, observando como la posición que ocupan los HPA para formar el aducto correspondiente es diferente entre ellos (Figura 57).

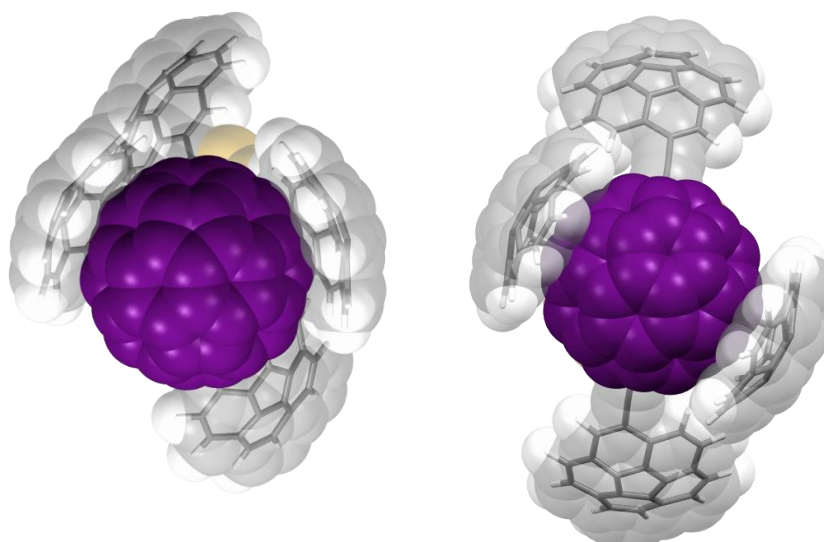


Figura 57: Disposición espacial de los aductos supramoleculares $C_{60}@COTh-Cora$ (izq) y $C_{60}@COTh-CCCor$ a (dcha).

En ella se presentan las diferencias existentes entre los aductos $C_{60}@COTh-Cora$ (izq) y $C_{60}@COTh-CC-Cora$ (dcha) debido a que la posición que ocupan las unidades de coranuleno al formar el aducto correspondiente no es exactamente la misma. Para el caso del compuesto $C_{60}@COTh-Cora$ esta posición se encontrará de forma no lineal, dando lugar a una forma de cuenco, mientras que para el caso del compuesto $C_{60}@COTh-CCCor$ a, ambos HPA se encuentran de forma completamente lineal. Estas diferencias se deben a la libertad otorgada por una mayor distancia núcleo-HPA.

Conclusiones

En relación con los objetivos planteados al comienzo de este trabajo:

1. Se ha logrado la síntesis del compuesto **COTh** que ha servido como núcleo central de los diversos receptores moleculares planteados en este trabajo. Esta se ha conseguido a partir de metodologías sintéticas ya conocidas, realizando una optimización de las diferentes etapas.
2. Se ha logrado la síntesis de cuatro receptores moleculares diferentes a partir del uso de diferentes HPA y de diferentes metodologías de acoplamiento cruzado, realizando una caracterización de estos mediante diferentes técnicas.
3. Se ha realizado un estudio fotofísico de los compuestos **COTh-Pyr** y **COTh-CCPyr** en diferentes estados de agregación, observando como el compuesto **COTh-Pyr** presenta propiedades AIE.
4. Se ha realizado un estudio sobre la capacidad de establecer interacciones supramoleculares con fullerenos de todos los receptores moleculares de manera cualitativa y de manera cuantitativa para el compuesto **COTh-Pyr**, determinando que la geometría que presentan es idónea para actuar como receptores moleculares.
5. Se ha realizado un estudio preliminar computacional, con el objetivo de identificar la estabilidad de los diferentes conformeros que se pueden formar a la hora de formar aductos supramoleculares.

Parte Experimental

Metodología aplicada

Los reactivos iniciales (**1**) fueron obtenidos de fuentes comerciales y utilizados sin necesidad de purificación previa.

Todos los disolventes fueron adquiridos de fuentes comerciales, y algunos de ellos (CHCl₃, DCM, Hexano y AcOEt) fueron purificados mediante destilación. Además, para aquellos usos en los que era necesario, los disolventes fueron secados mediante el uso de zeolitas por métodos convencionales, para asegurar la ausencia de agua en el medio de reacción.⁶⁵

Todas las reacciones, excepto aquellas en las que se indica lo contrario, fueron realizadas bajo atmósfera inerte (N₂), mediante metodología Schlenck convencional. Las reacciones en microondas fueron realizadas en un reactor Anton Paar Monowave 300, utilizando viales G10 (para un volumen de 10 mL) o G30 (para un volumen de 30 mL) con diferentes condiciones de presión y temperatura.

Métodos de purificación

A lo largo del presente trabajo se utilizaron diferentes métodos para la purificación de los compuestos obtenidos. La purificación por cromatografía en columna es el método que más se ha utilizado, empleando como fase estacionaria gel de sílice con tamaño de partícula 40 – 63 μm y 230 – 400 de tamaño de poro. Se utilizó cromatografía en capa fina, usando placas recubiertas con gel de sílice F254 con un espesor de 0.20 mm, para el seguimiento de la cromatografía en columna. Además, se utilizaron técnicas de extracción sólido-líquido para la purificación de compuestos, como pueden ser los lavados para eliminación de impurezas, además de utilizar extracciones líquido-líquido y filtración con uso de tierra de diatomeas.

Métodos de caracterización

A continuación, se comentan las diferentes técnicas empleadas para la caracterización de los compuestos obtenidos, cuyos equipos instrumentales, en algunos casos, se encuentran ubicados en las instalaciones del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid (LTI).

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros RMN obtenidos a lo largo de este trabajo fueron adquiridos en equipos Agilent 400 MR (400 MHz) y dos Agilent DD2 500 MHz (uno de ellos equipado con sonda fría) empleando disolventes deuterados comerciales sin purificación previa. Estos equipos se usaron para la obtención de espectros monodimensionales ¹H y ¹³C{¹H}, y bidimensionales ¹H-¹H gDQFCOSY, ¹H-¹³C gc2HMBC, ¹H-¹³C bsgHMBC, ¹H-¹³C gc2HSQC, ¹H-¹³C bsgHSQCAD, ¹H-¹H ROESYAD y ¹H-¹H NOESY.

⁶⁵ Williams, D. B. G.; Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (24), 8351–8354.

En todos los casos se indica el desplazamiento químico δ en partes por millón (ppm), y las constantes de acoplamiento J en hercios Hz, con la multiplicidad indicada según el caso (s = singulete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete y m = multiplete).

Espectroscopia de Masas

Los análisis de las muestras por espectrometría de masas fueron adquiridos por el servicio de Espectrometría de masas del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid (L.T.I., www.laboratoriotecnicasinstrumentales.es). Se usó un equipo MALDI-TOF Bruker Autoflex Speed (N2 laser (337 nm, pulse energy 100 μ J, 1 ns), Voltaje de aceleración 19 kV, Reflector en Modo Positivo).

Absorción UV-Visible y fluorescencia

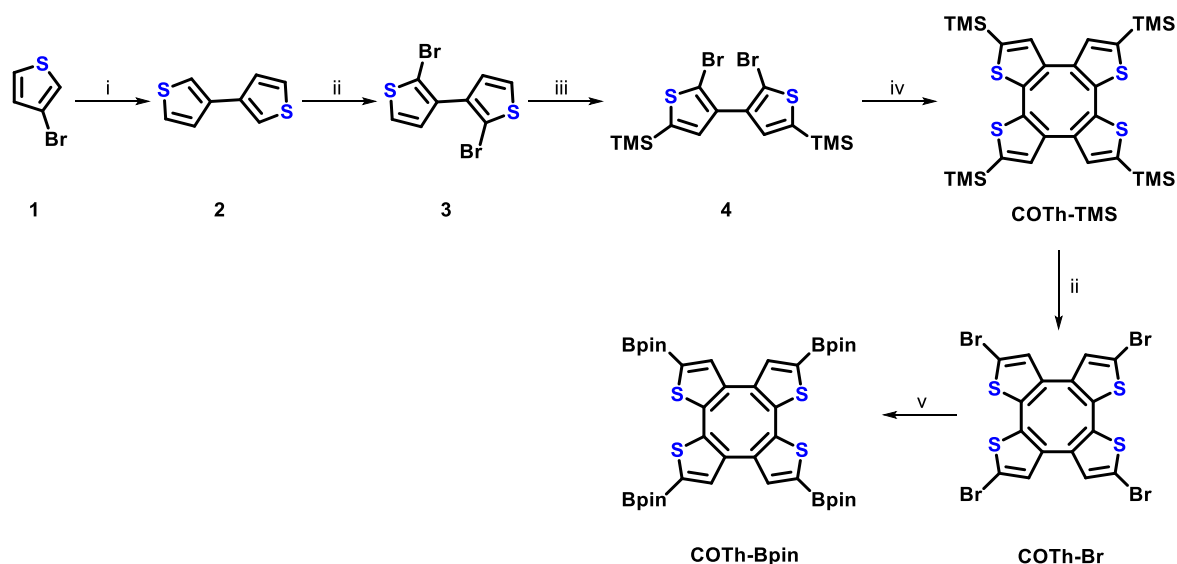
Los espectros de absorción UV-Visible fueron adquiridos con un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 265. Los espectros de fluorescencia fueron adquiridos con un equipo Cary Eclipse Fluorescence usando cubetas de cuarzo de 1.0 cm de espesor en el disolvente indicado en cada caso.

Rayos X

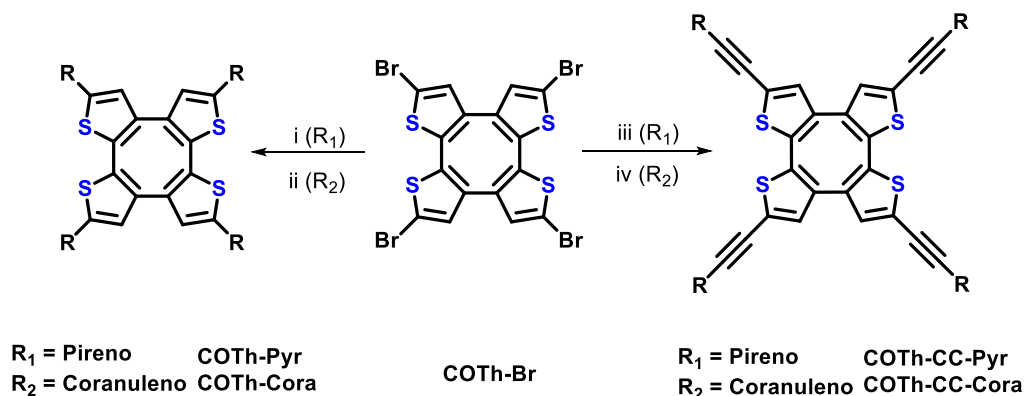
El análisis de los monocristales obtenidos se ha realizado en un difractómetro Oxford Diffraction Supernova equipado con un detector de área Atlas CCD y un goniómetro con geometría kappa de cuatro círculos. Se utilizó fuente de radiación de microfoco de molibdeno con monocromador de óptica multicapa. La integración, escalado y correcciones empíricas de absorción se llevaron a cabo con el paquete informático CrysAlisPro.

Esquema sintético

La estrategia propuesta para la síntesis de los compuestos objetivo se encuentra dividida en 2 partes principales; la primera de ellas consiste en la síntesis de los compuestos intermedios **COTh-Br** y **COTh-Bpin** a partir del producto de partida **1** (2-bromotiofeno), que servirán para realizar la síntesis de los compuestos finales expuestos en la segunda parte, **COTh-Pyr**, **COTh-CCPyr**, **COTh-Cora** y **COTh-CCCora**.



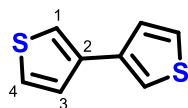
Esquema 16: Ruta sintética para la obtención de los compuestos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **COTh-Br** y **COTh-Bpin**. Reactivos y condiciones: (i) Et_2O , $n\text{-BuLi}$, CuCl_2 , -78°C ; (ii) $\text{CHCl}_3/\text{HOAc}$, NBS ; (iii) Et_2O , LDA , Me_3SiCl , -78°C ; (iv) THF , $n\text{-BuLi}$, CuCl_2 , -78°C ; (v) THF , $n\text{-BuLi}$, 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, -78°C .



Esquema 17: Ruta sintética para la obtención de los compuestos **COTh-Pyr**, **COTh-Cora**, **COTh-CCPyr** y **COTh-CCCora**. Reactivos y condiciones: (i) Bpin-Pyr , $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, $t\text{BuONa}$, tolueno, 130°C ; (ii) Bpin-Cora , $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, $t\text{BuONa}$, tolueno, 130°C ; (iii) Etilpireno , $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, TBAF , 70°C ; (iv) Etilcira , $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$, TBAF , 70°C .

Procedimiento de síntesis

Síntesis del compuesto 2

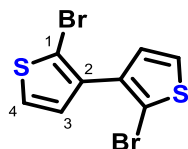


En un schlenck bajo atmosfera inerte se añade el compuesto **1** (1.00 g, 6.13 mmol), se disuelve en éter dietílico seco (5.00 ml), y se coloca bajo agitación a -78°C durante 30 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se añade n-BuLi (2.5 M en THF, 9.4 ml, 23.5 mmol) gota a gota, manteniéndose un tono incoloro en la disolución.

15 minutos después, se añade CuCl_2 anhidro (3.2 g, 23.47 mmol) poco a poco, tornando la disolución a un color marrón. La mezcla se mantiene a -78°C durante 30 minutos más, y posteriormente se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtra con Kieselguhr para retirar el sólido grisáceo formado, y a la fase orgánica obtenida se le realizan lavados con agua destilada (3x10 ml), NaCl acuoso (sat, 10 ml), se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora a vacío para obtener un sólido anaranjado correspondiente al compuesto **2**, que se usa posteriormente sin ninguna purificación adicional. (1.18 g, 66% rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 2H).

Síntesis del compuesto 3

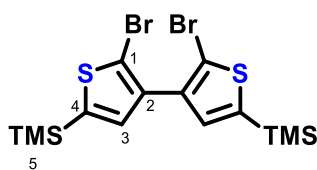


Se disuelve el compuesto **2** (1.1 g, 6.6 mmol) en 30 ml de una mezcla $\text{CHCl}_3/\text{HOAc}$ (V:V = 1:1) formándose una disolución anaranjada. Posteriormente se añade NBS (2.35 g, 13.2 mmol) y se mantiene con agitación durante 3 horas, adquiriendo la disolución un tono verde oscuro.

Una vez transcurrido este tiempo, se añaden 10 ml de agua destilada y la fase acuosa se extrae con DCM (3x10 ml). La fase orgánica se lava con una disolución de NaCl acuoso (sat, 10 ml), se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora a vacío, para obtener un sólido anaranjado correspondiente al compuesto **3**, utilizado en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional. (2.01 g, 98% rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H^4), 7.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H^3).

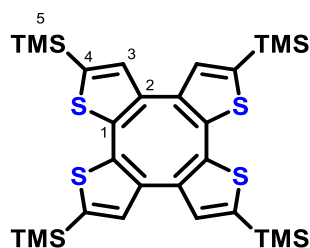
Síntesis del compuesto 4



En un schlenck bajo atmosfera inerte se añade el compuesto **3** (2.1 g, 6.5 mmol), se disuelve en éter dietílico seco (48 ml), y la disolución naranja resultante se enfría a -40°C durante 30 minutos. Trascurrido este tiempo, se añade LDA (2.0 M en THF, 7.1 ml, 14.3 mmol) gota a gota, apareciendo un precipitado blanquecino. Una vez pasados 30 minutos se añade clorotrimetilsilano (4.0 ml, 32.4 mmol) gota a gota, y se mantiene la reacción a -40°C durante 30 minutos más. Posteriormente se calienta a temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se hidroliza con agua destilada (20 ml), se extrae la fase acuosa con DCM (3x10 ml), se lava con una disolución de NaCl acuoso (sat, 10 ml), se seca con MgSO_4 , se filtra y se evapora a vacío, obteniendo un aceite anaranjado/negruzco correspondiente al compuesto **4**, que fue utilizado en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. (2.8 g, 92% rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.15 (s, 1H, H^3), 0.32 (s, 12H, H^5).

Síntesis del compuesto COTh-TMS

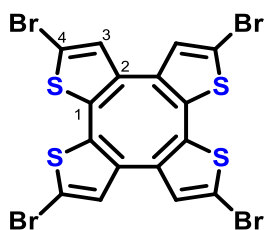


En un schlenck bajo atmosfera inerte se añade el compuesto **4** (1.35 g, 2.9 mmol), se disuelve en THF seco (40 ml), y se coloca bajo agitación a -78°C durante 30 minutos. Una vez trascurrido este tiempo, se añade n-BuLi (2.5M en THF, 2.5 ml, 12.7 mmol) gota a gota, manteniéndose un tono anaranjado en la disolución.

30 minutos después, se añade CuCl_2 anhidro (0.97 g, 7.2 mmol) poco a poco, tornando la disolución a un color marrón. Se mantiene a -78°C durante 60 minutos y posteriormente se calienta lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente a la cual se mantiene durante toda la noche. La mezcla de reacción se evapora y disuelve en DCM (20 ml), y la fase orgánica obtenida se extrae con agua destilada (3x10 ml), NaCl acuoso (sat, 10 ml), se seca con MgSO_4 , se filtra y se evapora a vacío, para obtener un sólido negro. La purificación final del compuesto se realiza por cromatografía en columna de SiO_2 (fase móvil n-hexano), para obtener finalmente un sólido amarillo correspondiente al compuesto **5** (0.45 g, 62 % rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.06 (s, 1H, H^3), 0.32 (s, 12H, H^5).

Síntesis del compuesto COTh-Br

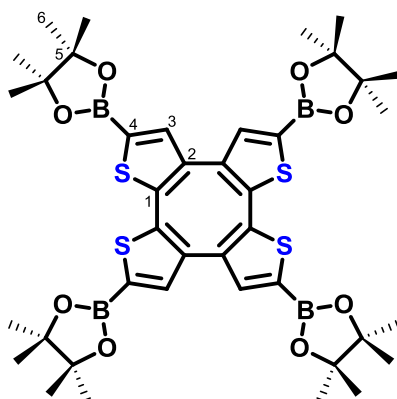


Se disuelve el compuesto **COTh-TMS** (0.62 g, 1 mmol) en 30 ml de una mezcla $\text{CHCl}_3/\text{HOAc}$ (V:V = 1:1) formándose una disolución anaranjada. Posteriormente se añade NBS (0.8 g, 4.52 mmol) y se mantiene con agitación durante 3 horas, tomando la disolución un tono verde oscuro.

Una vez transcurrido este tiempo, se añaden 10 ml de agua destilada y la fase acuosa se extrae con DCM (3x10 ml). La fase orgánica se lava con una disolución de NaCl acuoso (sat, 10 ml), se seca con MgSO_4 , se filtra y se evapora a vacío, dando lugar a un sólido negro. Este se disuelve en DCM (2 ml) y se añade n-hexano (8 ml) para producir la precipitación de un sólido blanco. Se retira el disolvente sobrenadante mediante centrifugación (10 minutos a 3000 rpm) y se realizan lavados con n-hexano (3x10 ml), obteniendo así un sólido blanco puro correspondiente al compuesto **6**. (0.15 g, 25 % rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Cloroformo-d) δ 6.90 (s, 1H, H^3).

Síntesis del compuesto COTh-Bpin



En un schlenck bajo atmosfera inerte se añade el compuesto **COTh-Br** (63.1 mg, 99.0 μmol) y se disuelve en THF seco (5 ml). La disolución amarillenta obtenida se enfría a -78°C durante 10 minutos. Se añade n-BuLi (2.5 M en THF, 0.2 ml, 0.44 mmol) gota a gota. Pasados 10 minutos, se añade 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (90 μL , 0.44 mmol) gota a gota, y se mantiene durante 15 minutos a -78°C , y posteriormente 1 hora a temperatura ambiente. Se evapora a vacío el crudo de reacción, se disuelve en DCM (10 ml), y a la fase orgánica obtenida se le realizan lavados con agua destilada (3x10 ml), NaCl acuoso (sat) (10 ml), se seca con MgSO_4 , se filtra y se evapora a vacío, para obtener un sólido amarillento. La purificación final del compuesto se realiza disolviendo el compuesto en DCM (2 ml) y añadiendo n-hexano (8 ml) para producir la precipitación de un sólido blanco. Se retira el disolvente sobrenadante mediante centrifugación (10 minutos a 3000 rpm) y se

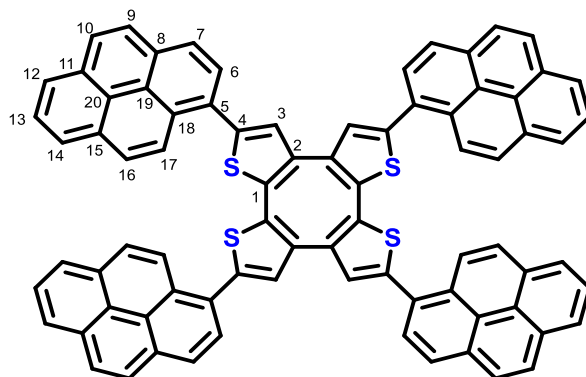
realizando lavados con n-hexano (3x10 ml), para obtener un sólido blanco puro, correspondiente con el compuesto **7**. (41 mg, 50 % rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.48 (s, 1H, H³), 1.32 (s, 12H, H⁶).

$^{13}\text{C RMN}$ { ^1H } (101 MHz, Cloroformo-d) δ 140.25 (C₃), 139.19 (C_{1/2/4}), 137.33 (C_{1/2/4}), 131.13 (C_{1/2/4}), 84.19 (C₅), 24.72(C₆).

HRMS (MALDI-TOF) [M]⁺ m/z = 832.2965 (calculado 832.2937 para C₄₀H₅₂S₄B₄O₈).

Síntesis del compuesto COTh-Pyr



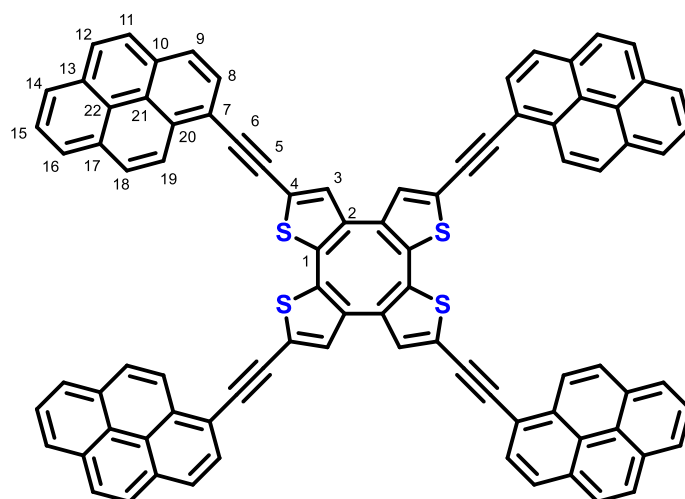
En un vial de microondas bajo atmosfera inerte se añaden el compuesto **COTh-Br** (20 mg, 31 μmol), Bpin-Pireno (45 mg, 0.14 mmol), [PdCl₂(dppf)] (4.5 mg, 6.2 μmol) y ^tBuONa (36 mg, 0.37 mmol), y se disuelven en tolueno seco (3 ml). La disolución amarilla resultante es irradiada en un reactor de microondas a 130° C durante 30 minutos, con una velocidad de agitación de 600 rpm. Se obtiene una disolución amarillenta que presenta un precipitado, que es evaporada a vacío y disuelta en la menor cantidad de DCM posible (1 ml), para posteriormente adicionar n-hexano (8 ml) y provocar la precipitación de un sólido amarillo. Se retiran el disolvente sobrenadante mediante centrifugación (10 minutos a 3000 rpm), realizando lavados con n-hexano (3x10 ml). El sólido amarillo resultante es sometido a una purificación por cromatografía en columna de SiO₂ (n-hexano/acetato de etilo 10:1), para obtener finalmente un sólido amarillo puro, correspondiente con el compuesto **COTh-Pyr**. (21 mg, 59 % rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8.82 (d, J = 9.3 Hz, 4H, H⁶), 8.26 (d, J = 10 Hz, 4H, H^{9/10}), 8.23 (d, J = 10 Hz 4H, H^{9/10}) 8.21 (m, 8H, H^{12+H¹⁴}), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 4H, H⁷), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 4H, H^{16/17}), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 4H, H^{16/17}), 8.03 (t, J = 7.6 Hz, 4H, H¹³), 7.53 (s, 4H, H³).

$^{13}\text{C RMN}$ { ^1H } (101 MHz, Cloroformo-d) δ 144.57 (C⁴), 137.25 (C^{2/1}), 133.29 (C^{2/1}), 131.45 (C⁹), 131.29 (C⁹), 130.96 (C¹⁸), 130.88 (C³), 128.91 (C⁵), 128.84(C⁸), 128.31(C⁷), 128.19 (C¹⁰), 128.01 (C¹⁶), 127.33 (C¹⁷), 126.22 (C¹³), 125.49 (C¹⁴), 125.22 (C¹²), 125.16 (C⁹), 124.92 (C⁶), 124.78 (C⁹), 124.77 (C⁹).

HRMS (MALDI-TOF) [M]⁺ m/z = 1128.2038 (calculado 1128.2007 para C₈₀H₄₀S₄).

Síntesis del compuesto COTh-CCPyr



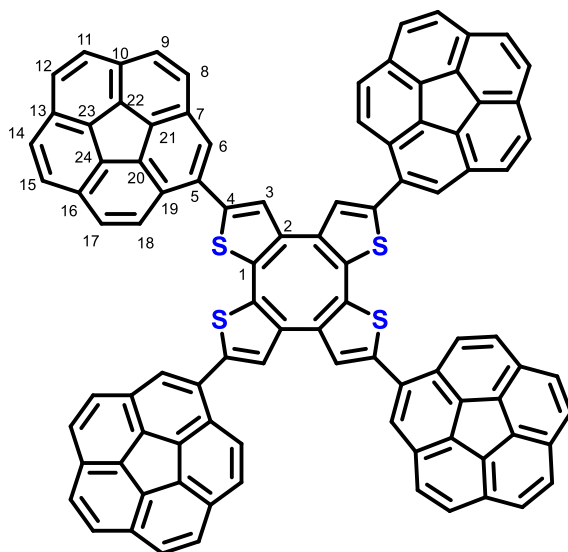
En un schlenck bajo atmosfera inerte se añade el compuesto **COTh-Br** (20 mg, 31 μmol), 1-etinilpireno (31 mg, 68 μmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (4.5 mg, 3.1 μmol). Se añade TBAF (1.0 M en THF, 0.36 mL, 0.18 mmol), formando una suspensión de aspecto negro/rojizo, y se mantiene a 70 °C durante 90 minutos. Pasado ese tiempo se añade EtOH (10 mL) al schlenck formando un precipitado marrón claro. Se retira el disolvente sobrenadante mediante centrifugación (10 minutos a 3000 rpm), y se realizando lavados con EtOH (3x10 mL), para obtener un sólido de aspecto rojizo. El sólido resultante es sometido a una purificación por cromatografía en columna de SiO_2 (hexano/acetato de etilo 5:1), para obtener finalmente un sólido rojo puro, correspondiente con el compuesto **COTh-CCPyr**. (15 mg, 40 % rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Cloroformo-d) 8.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H, H^8), 8.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, H^{16}), 8.22 (m, 12H, $\text{H}^9 + \text{H}^{11} + \text{H}^{14}$), 8.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, H^{12}), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H, H^{18}), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H, H^{19}), 8.05 (t, 7.85 Hz, 4H, H^8), 7.45 (s, 4H, H^3).

$^{13}\text{C RMN} \{^1\text{H}\}$ (101 MHz, Cloroformo-d) 136.28 ($\text{C}^{2/4}$), 134.48 (C^3), 133.14 (C^q), 131.92 (C^q), 131.63 (C^q), 131.23 ($\text{C}^{13/17}$), 131.05 ($\text{C}^{13/17}$), 129.49 ($\text{C}^{11/14}$), 128.65 (C^9), 128.45 (C^{18}), 127.22 (C^{19}), 126.33 (C^{15}), 126.01 ($\text{C}^{2/4}$), 125.84 (C^{16}), 125.76 ($\text{C}^{11/14}$), 125.34 (C^8), 124.57 (C^{12}), 124.46 (C^q), 124.27 (C^q), 116.9 (C^q), 95.02 (C^6), 87.38 (C^5).

HRMS (MALDI-TOF) $[\text{M}]^+$ $m/z = 1124.2035$ (calculado 1124.2007 para $\text{C}_{88}\text{H}_{40}\text{S}_4$).

Síntesis del compuesto COTH-Cora

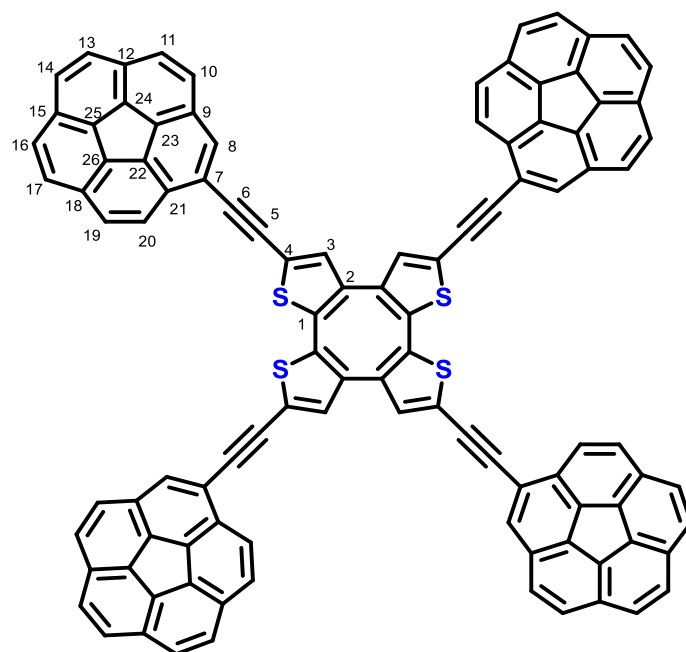


En un vial de microondas bajo atmosfera inerte se añaden el compuesto **COTH-Br** (20 mg, 31 μmol), Bpin-Cora (64 mg, 169 μmol), $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (4.5 mg, 6 μmol) y $^t\text{BuONa}$ (39 mg, 0.37 mmol), y se disuelven en tolueno seco (5 ml). La disolución amarilla resultante es irradiada en un reactor de microondas a 130° C durante 30 minutos, con una velocidad de agitación de 600 rpm. Se obtiene una disolución amarillenta que presenta un precipitado, que es evaporada a vacío, filtrada con kieselguhr y disuelta en la menor cantidad de DCM posible (1 ml), para posteriormente adicionar n-hexano (8 ml) y provocar la precipitación de un sólido amarillo. Se retiran el disolvente sobrenadante mediante centrifugación (10 minutos a 3000 rpm), realizando lavados con n-hexano (3x10 ml). El sólido amarillo resultante es sometido a una purificación por cromatografía en columna de SiO_2 (n-hexano/DCM 2:1), para obtener finalmente un sólido amarillo puro, correspondiente con el compuesto **COTH-Cora**. (18 mg, 44 % rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Tolueno- d_8) δ 8.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H, H^{Cora}), 7.94 (s, 4H, H^6), 7.72 (s, 4H, H^3), 7.55 – 7.37 (m, 28H, H^{Cora}).

HRMS (MALDI-TOF) $[\text{M}]^+$ $m/z = 1320.2007$ (calculado 1320.2049 para $\text{C}_{96}\text{H}_{40}\text{S}_4$).

Compuesto COTH-CCCorá



En un schlenck bajo atmosfera inerte se añade el compuesto **COTH-Br** (10 mg, 15 μmol), etnilcoranuleno (20 mg, 69 μmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (2.3 mg, 3.1 μmol). Se añade TBAF (1.0 M en THF, 0.2 ml, 0.19 mmol), formando una suspensión de aspecto negro/rojizo, y se mantiene a 70 °C durante 90 minutos. Pasado ese tiempo se añade EtOH (10 mL) al schlenck formando un precipitado marrón claro. Se retiran el disolvente sobrenadante mediante centrifugación (10 minutos a 3000 rpm), realizando lavados con EtOH (3x10 ml), para obtener un sólido marrón. El sólido resultante es sometido a una purificación por cromatografía en columna de SiO_2 (n-hexano/DCM 2:1), para obtener finalmente un sólido rojo anaranjado puro, correspondiente con el compuesto **COTH-CCCorá**. (5 mg, 23 % rendimiento).

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, Tolueno- d_8) δ 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, H^{10}), 7.87 (s, 4H, H^8), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, H^{11}), 7.50 – 7.40 (m, 20H, H^{cora}), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, H^{cora}), 7.07 (s, 4H, H^3).

HRMS (MALDI-TOF) $[\text{M}]^+$ $m/z = 1416.2067$ (calculado 1416.2007 para $\text{C}_{104}\text{H}_{40}\text{S}_4$).

Espectros RMN y HR-MS

Caracterización del compuesto **COTh-Bpin**:

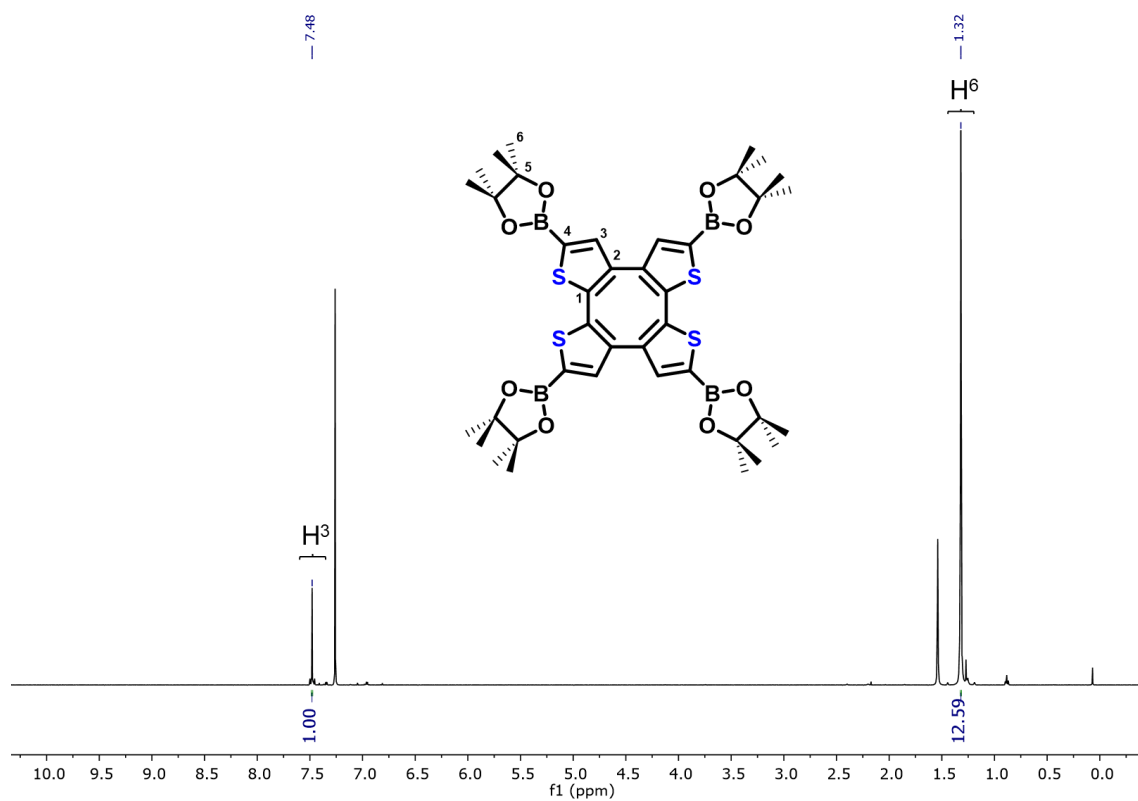


Figura 58: Espectro ^1H (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **COTh-Bpin**.

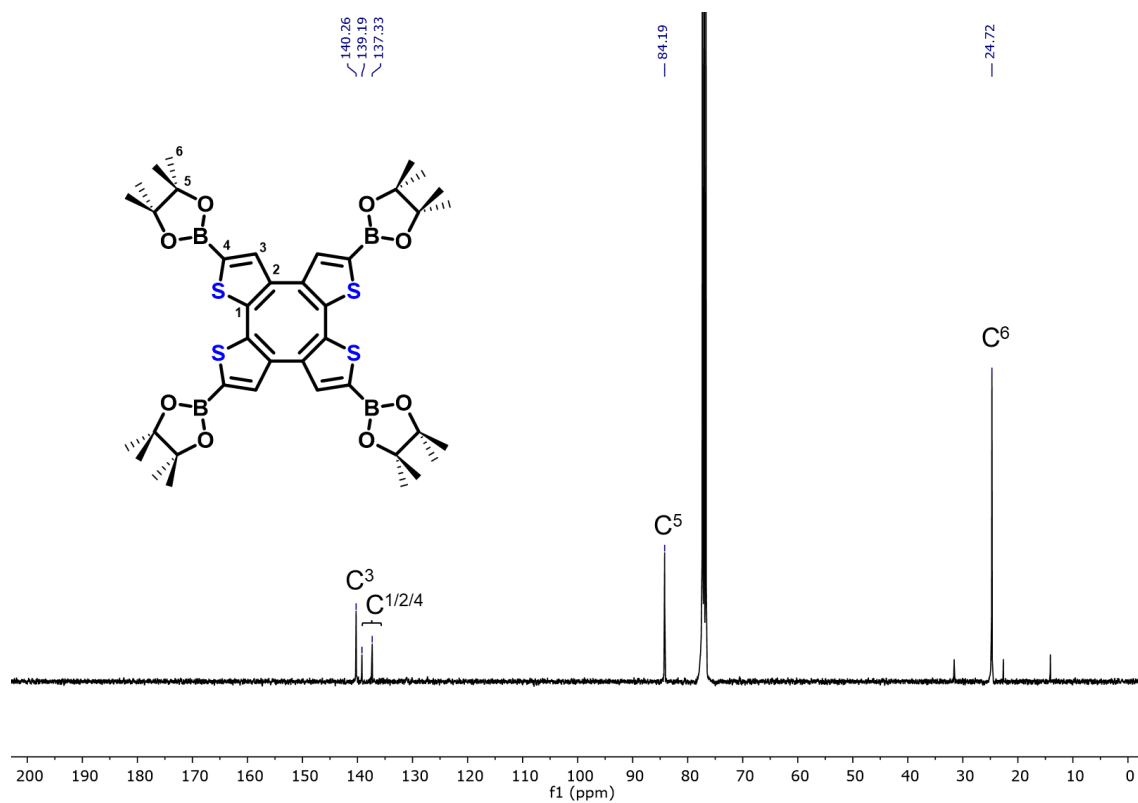


Figura 59: Espectro ^{13}C [^1H] (101 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **COTh-Bpin**.

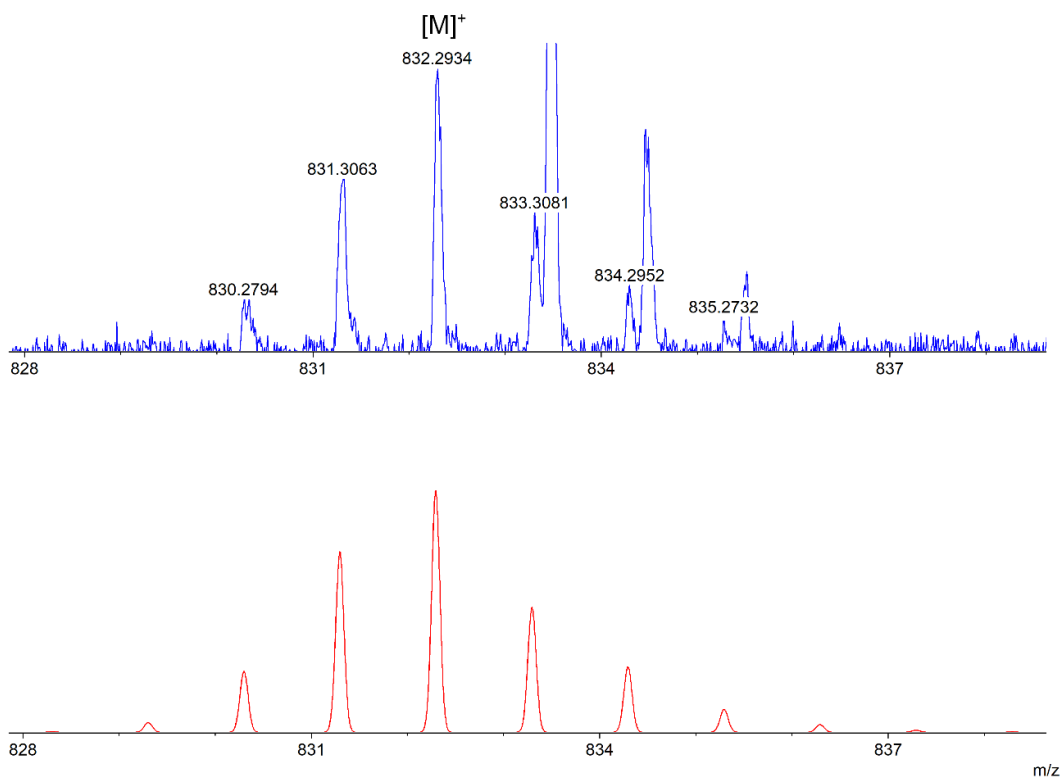


Figura 60: HRMS (MALDI-TOF) del compuesto COTh-Bpin, representando el espectro medido (azul) y el calculado (rojo).

Caracterización del compuesto COTh-Pyr:

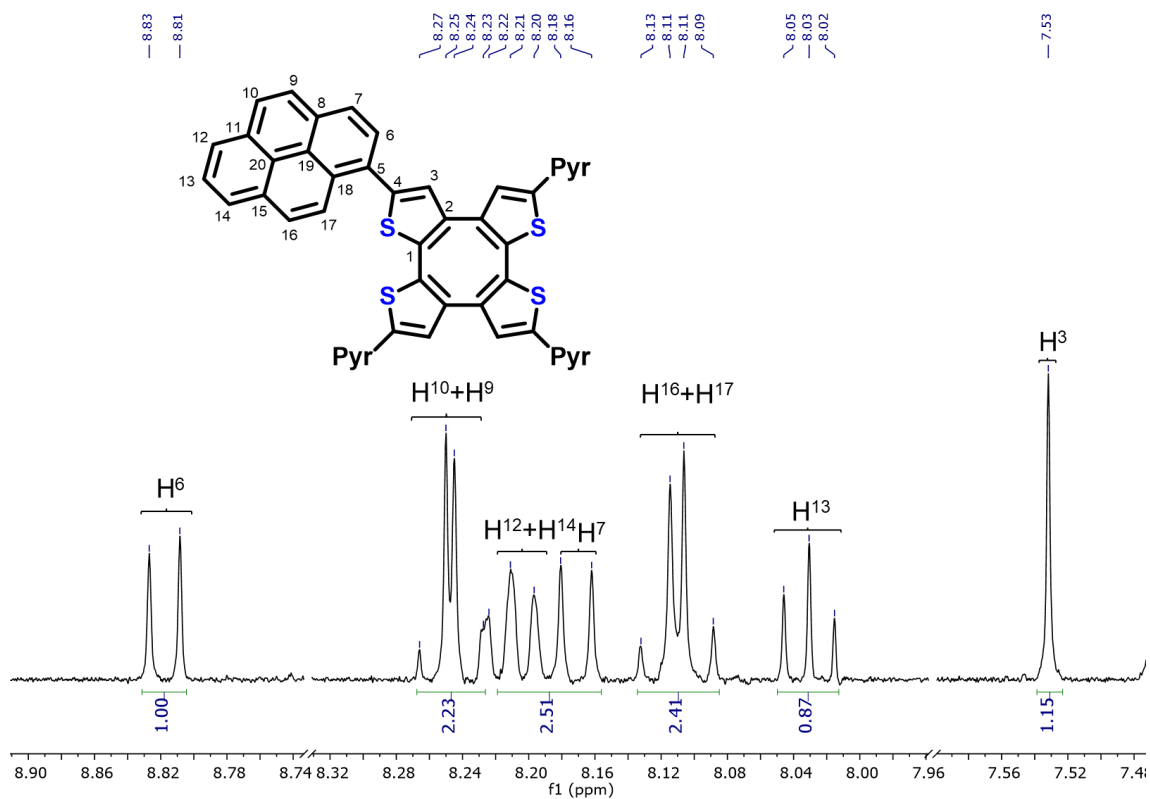


Figura 61: Espectro ^1H ampliado (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto COTh-Pyr.

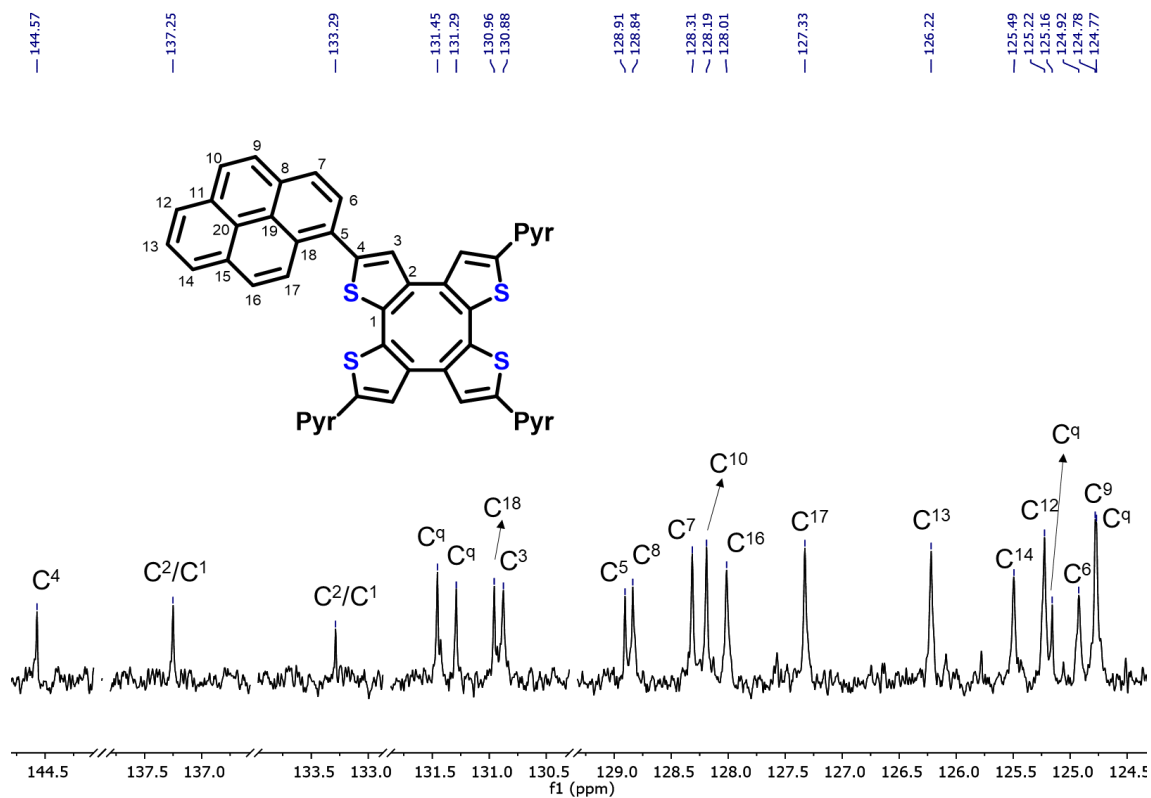


Figura 62: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroformo-d) del compuesto COTh-Pyr.

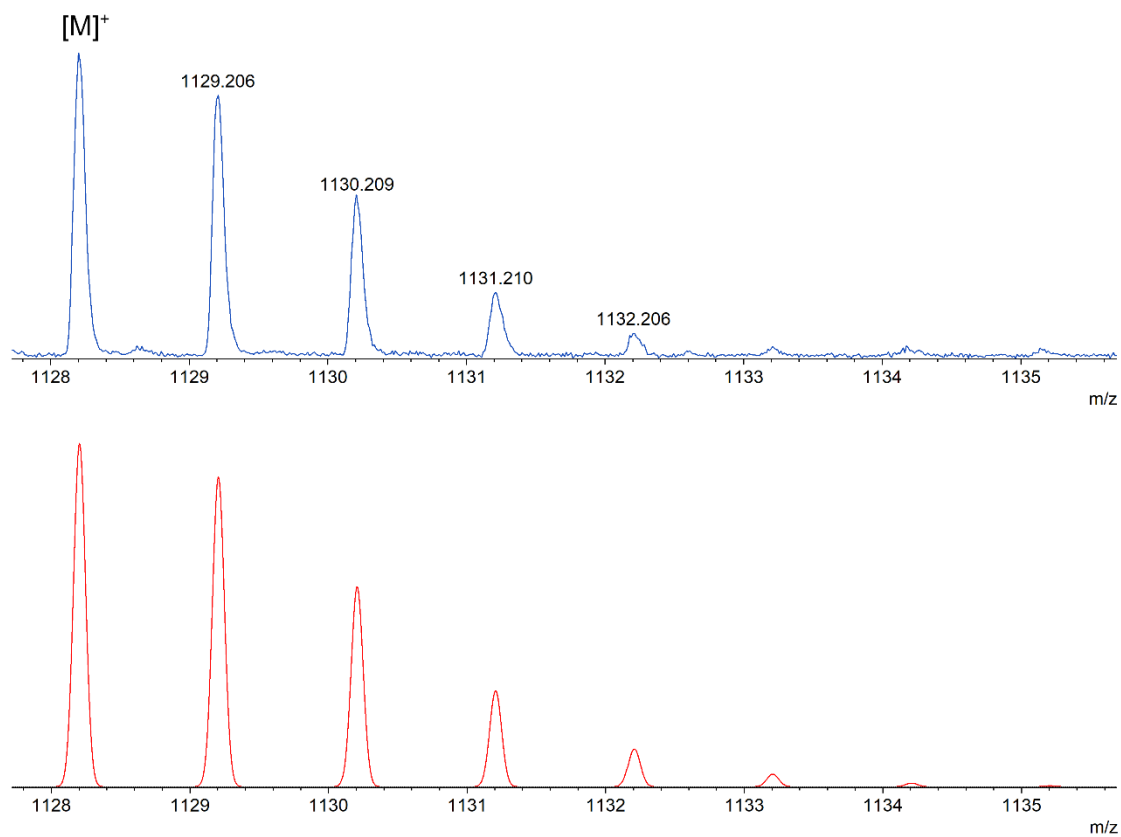


Figura 63: HRMS (MALDI-TOF) del compuesto COTh-Pyr, representando el espectro medido (azul) y el calculado (rojo).

Caracterización del compuesto COTH-CCPyr:

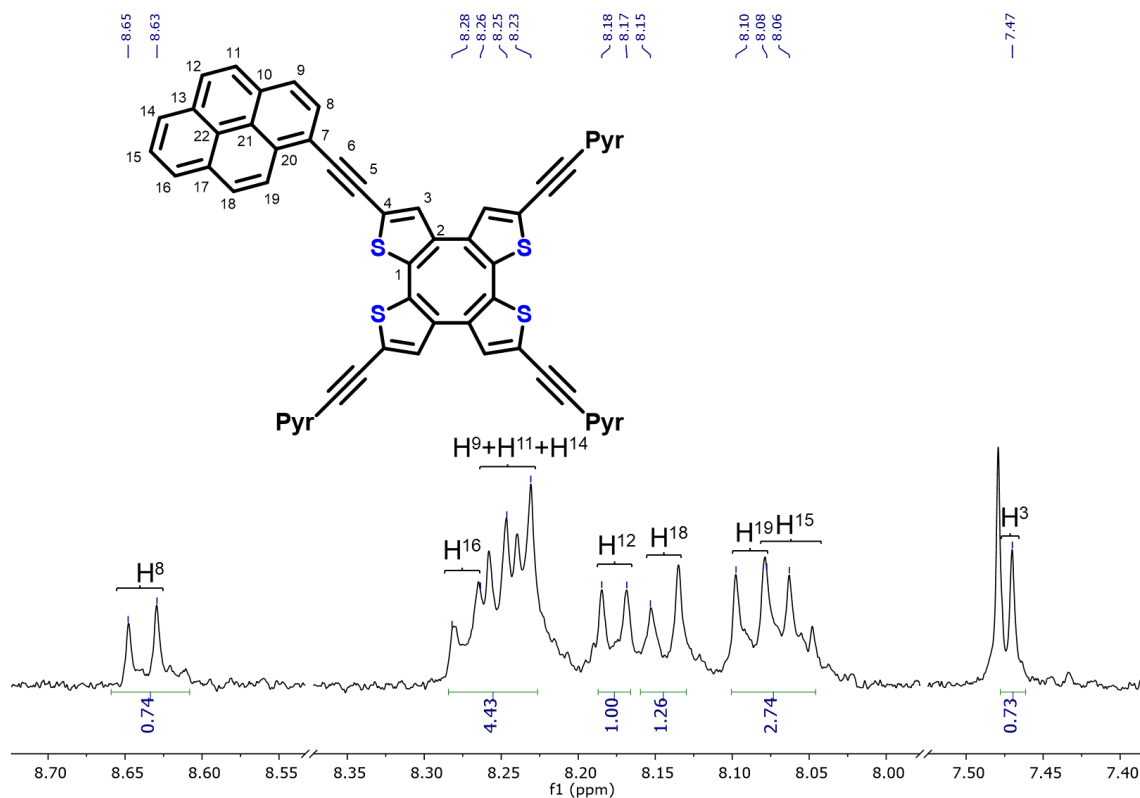


Figura 64: Espectro ^1H ampliado (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto COTH-CCPyr.

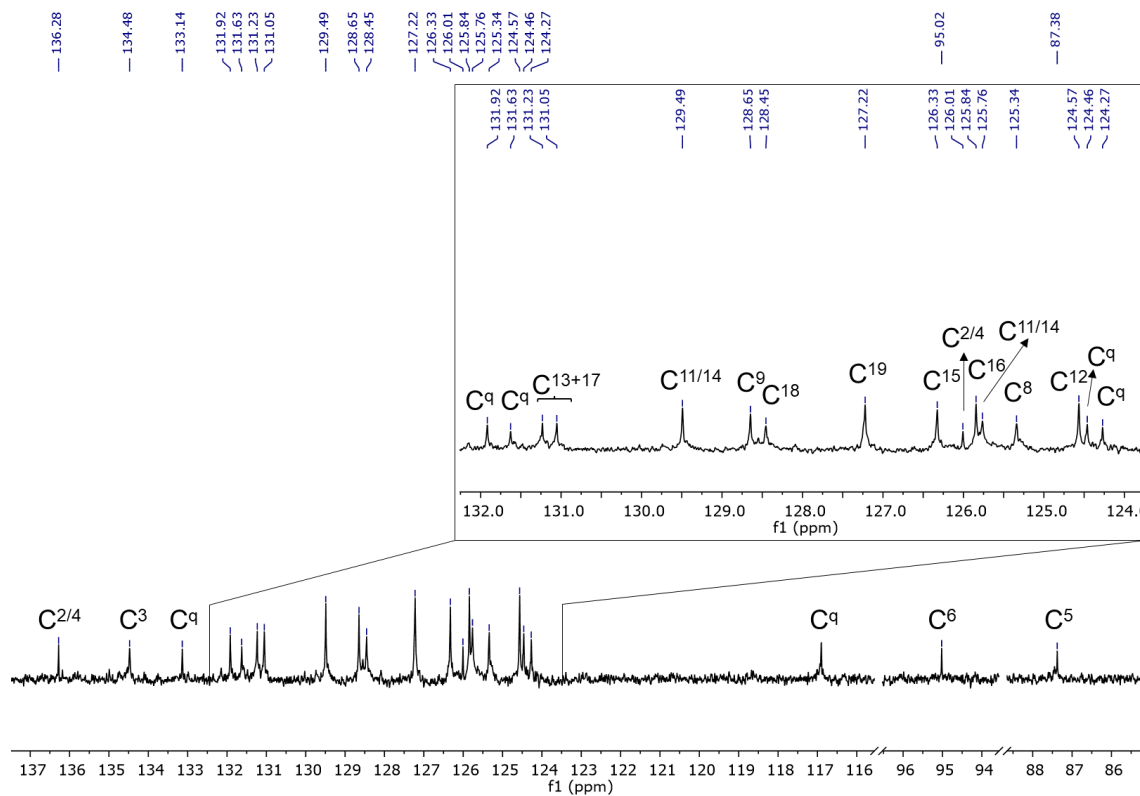


Figura 65: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroformo-d) del compuesto COTH-CCPyr.

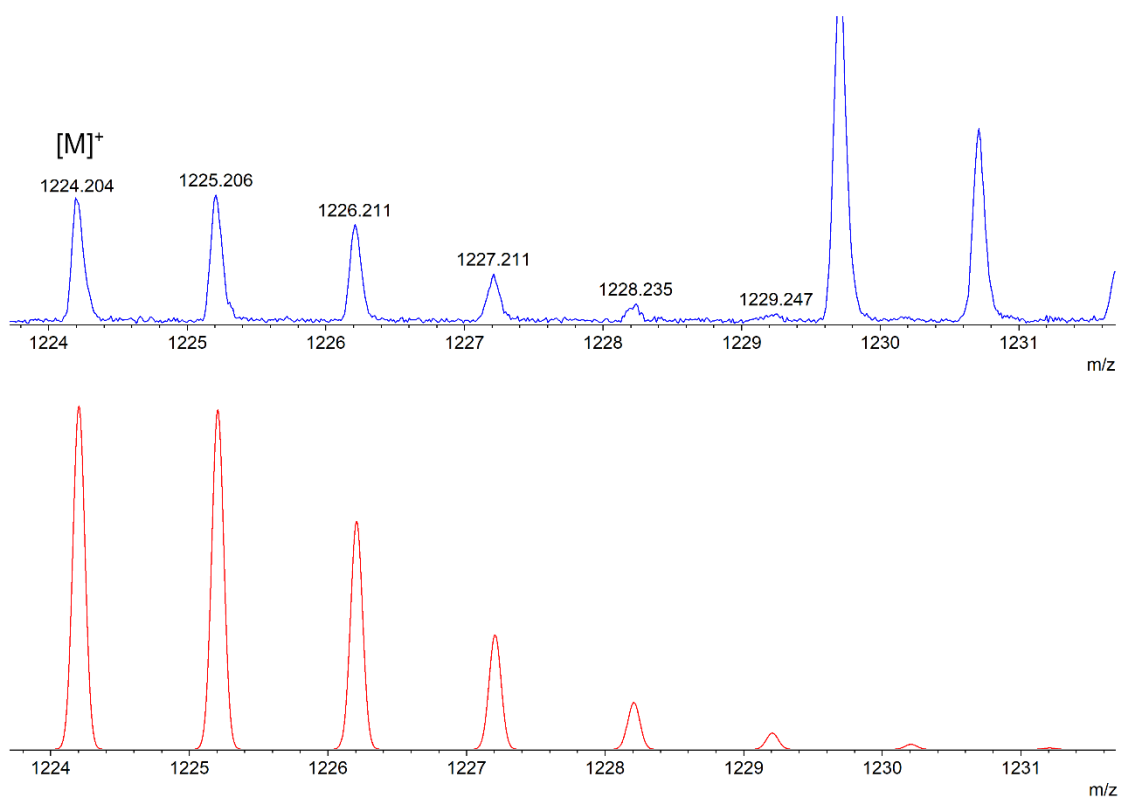


Figura 66: HRMS (MALDI-TOF) del compuesto COTh-CCPyR, representando el espectro medido (azul) y el calculado (rojo).

Caracterización del compuesto COTh-Cora:

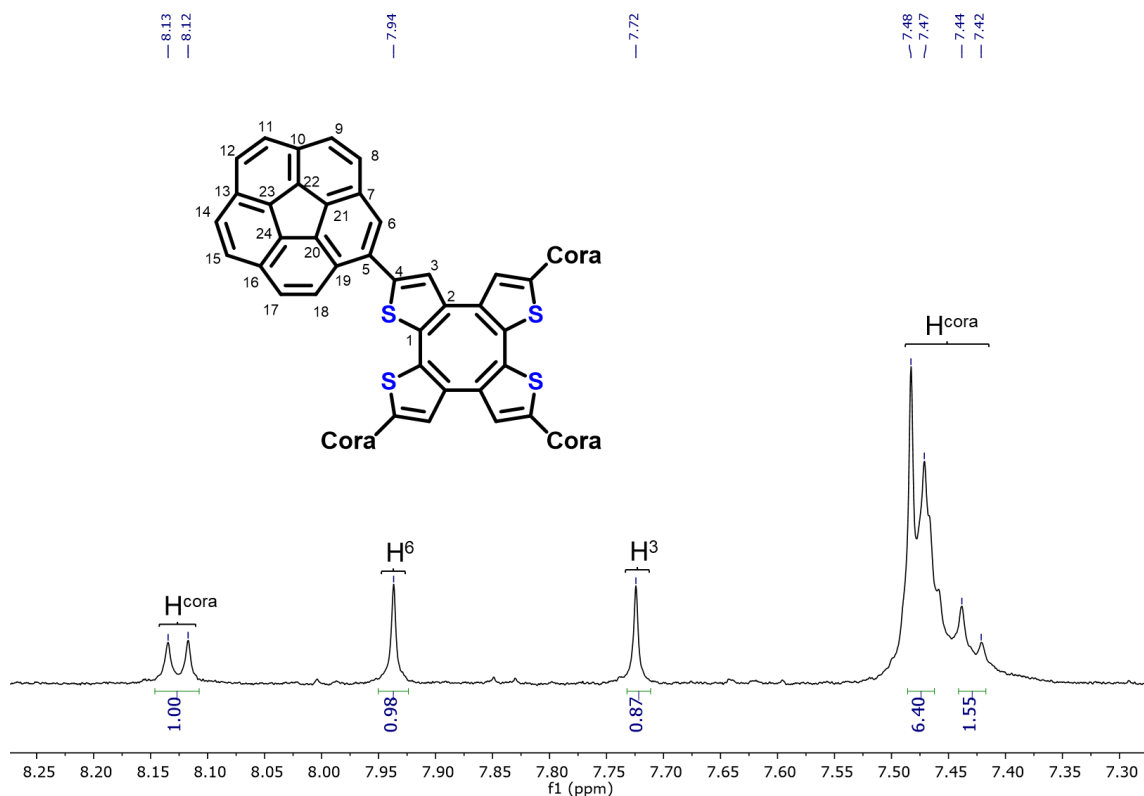


Figura 67: Espectro ^1H ampliado (500 MHz, Tolueno- d_8) del compuesto COTh-Cora

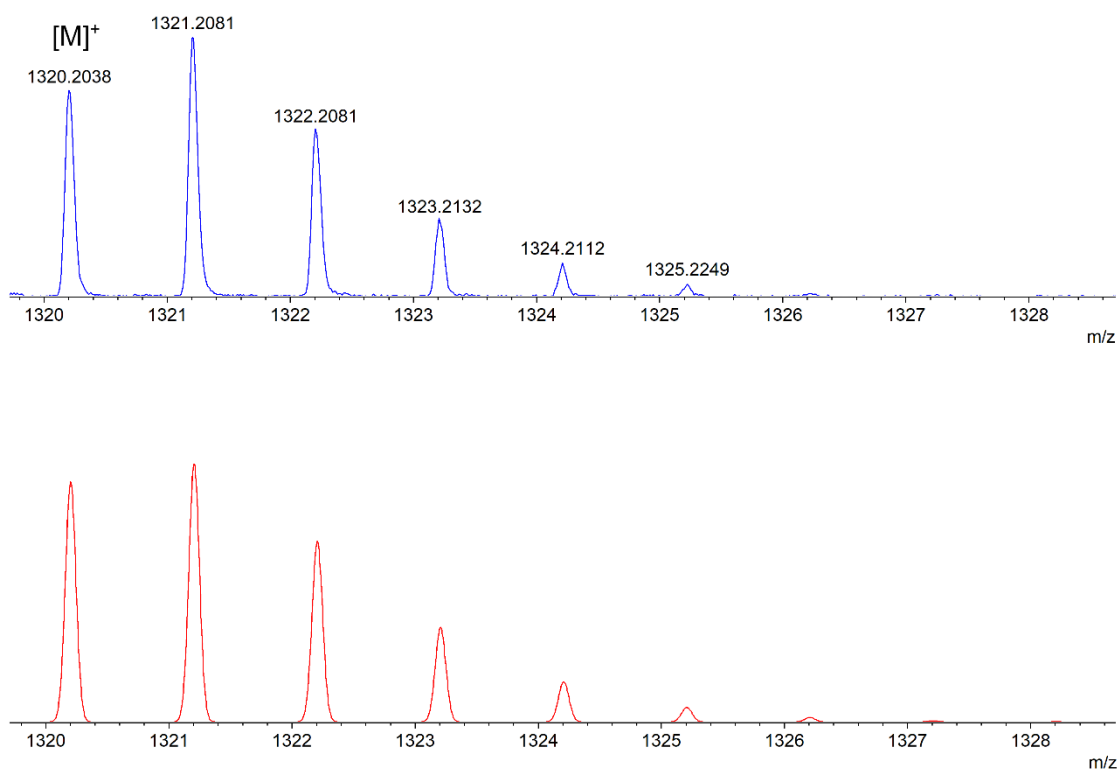


Figura 68: HRMS (MALDI-TOF) del compuesto COTh-Cora, representando el espectro medido (azul) y el calculado (rojo).

Caracterización del compuesto COTh-CCCorá:

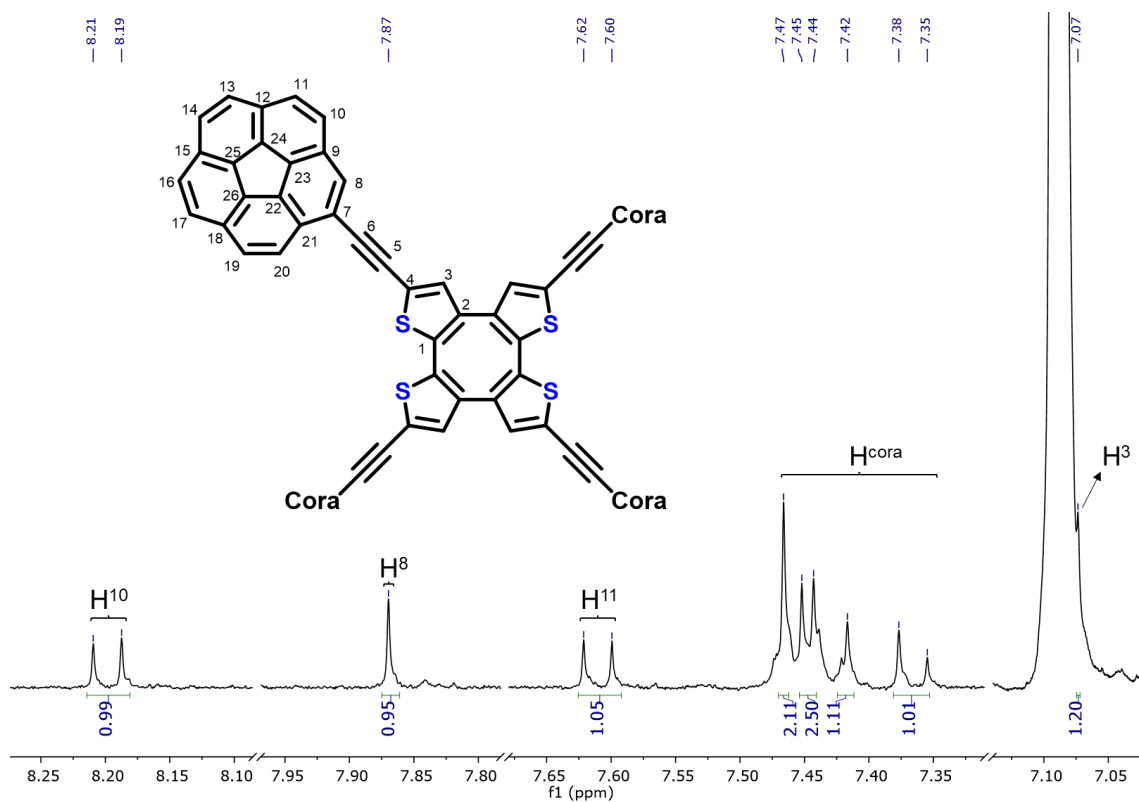


Figura 69: Espectro ^1H ampliado (500 MHz, Tolueno- d_8) del compuesto COTh-CCCorá

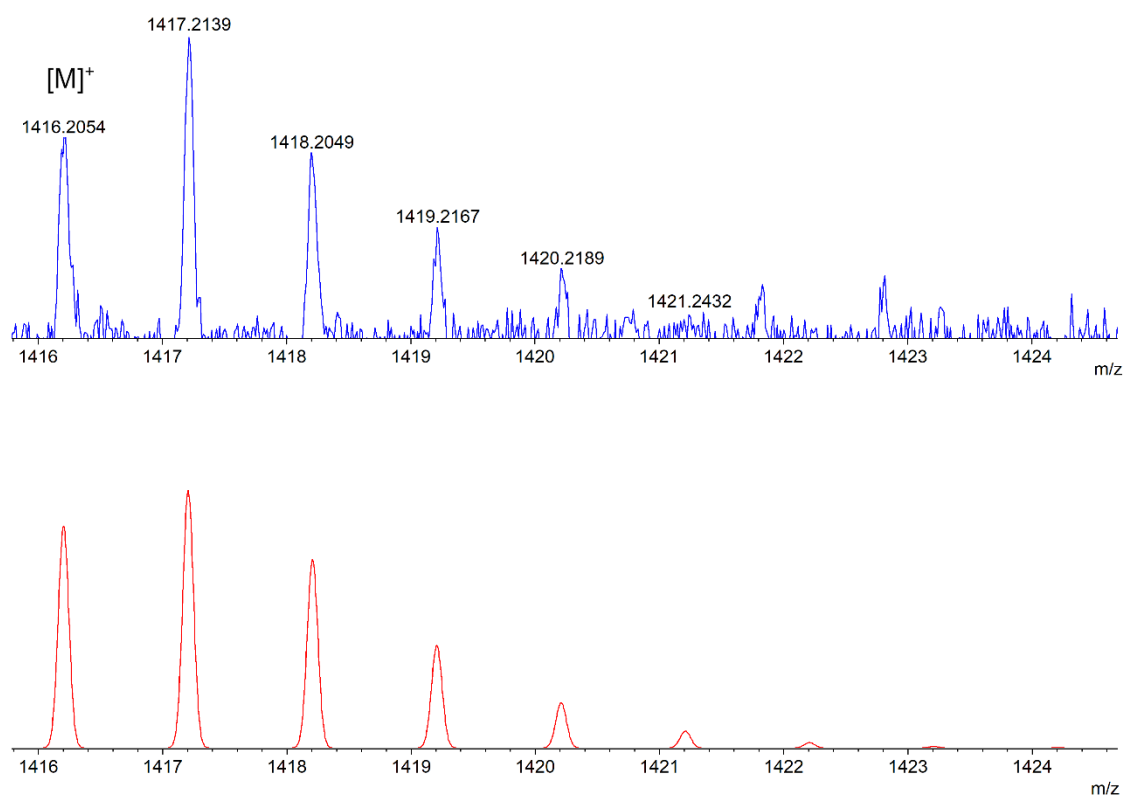


Figura 70: HRMS (MALDI-TOF) del compuesto **COTh-CCCorá**, representando el espectro medido (azul) y el calculado (rojo).

Estructuras de Rayos-X y datos cristalográficos

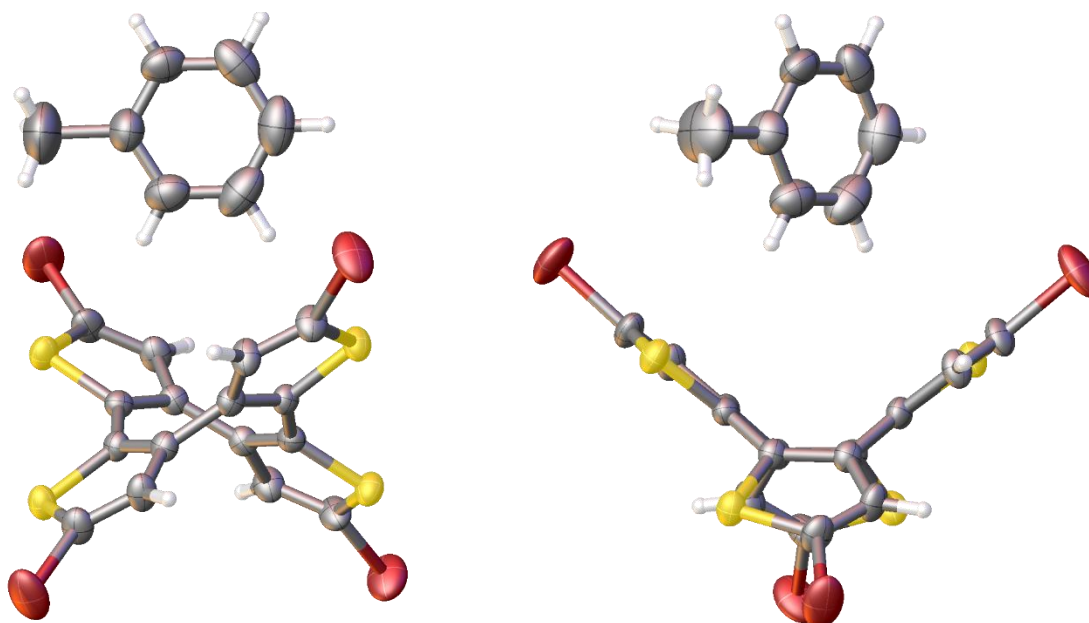


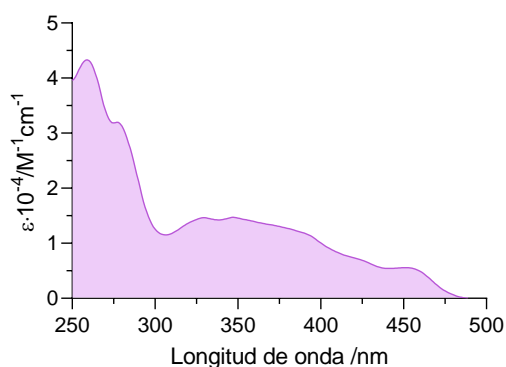
Figura 71: Estructura cristalina del compuesto **COTh-Br**. Condiciones de cristalización: Evaporación lenta de una disolución saturada del compuesto en tolueno a temperatura ambiente.

Código de Identificación	COTh-Br	$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.974
Formula empírica	$\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{Br}_4\text{S}_4$	μ/mm^{-1}	6.846
Masa molecular	736.21	F(000)	1416
Temperatura/K	298	Tamaño del cristal/ mm^3	$0.265 \times 0.135 \times 0.097$
Sistema Cristalino	monoclinic	Radiación	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
Grupo Espacial	I2/a	2θ rango para la recogida de datos/ $^\circ$	7.444 to 58.844
a/ Å	10.8284(7)	Rangos de índices	$-14 \leq h \leq 13, -12 \leq k \leq 17, -23 \leq l \leq 23$
b/ Å	12.7792(7)	Reflexiones recogidas	6142
c/ Å	18.5537(10)	Reflexiones independientes	2903 [$R_{\text{int}} = 0.0246, R_{\text{sigma}} = 0.0410$]
$\alpha/^\circ$	90	Datos/limitaciones/parámetros	2903/136/173
$\beta/^\circ$	105.222(6)	GOF En F^2	1.03
$\gamma/^\circ$	90	Índices R finales [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0395, wR_2 = 0.0768$
Volumen/ Å^3	2477.4(3)	Índices R finales [todos los datos]	$R_1 = 0.0660, wR_2 = 0.0887$
Z	4	Mayor diferencia pico/agujero / $e \text{ Å}^{-3}$	0.52/-0.71

Tabla 4: Datos cristalográficos del compuesto **COTh-Br**.

Estudios de fotoquímicos y fluorescencia

Espectros de absorción



Estudios de fluorescencia

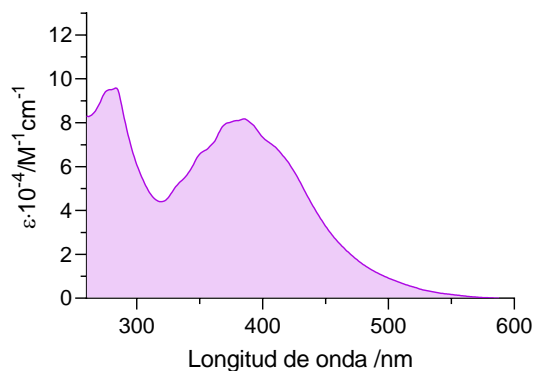


Figura 72: Espectro UV-Vis del compuesto **COTh-Pyr** ($10^{-5} M$) en CHCl_3 (izq) y espectro UV-Vis del compuesto **COTh-CCPyr** ($10^{-5} M$) en CHCl_3 (dcha).

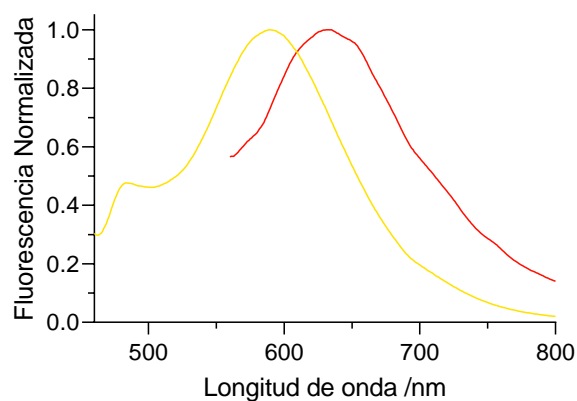
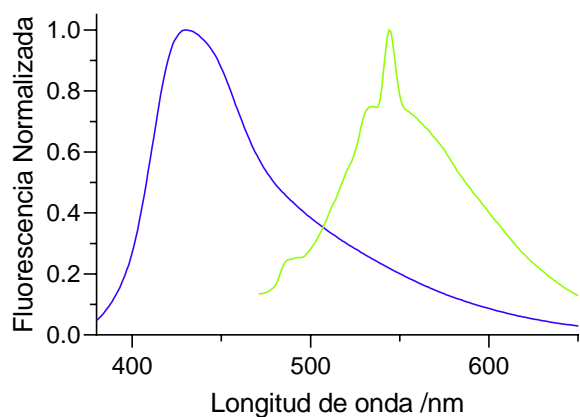


Figura 73: Espectro normalizado de emisión (azul, $\lambda_{exc} = 348$ nm) del compuesto **COTh-Pyr** en CHCl_3 ($10^{-5} M$) y espectro normalizado emisión (verde, $\lambda_{exc} = 399$ nm) del compuesto **COTh-Pyr** en sólido. Espectro normalizado de emisión (amarillo, $\lambda_{exc} = 424$ nm) del compuesto **COTh-CCPyr** en sólido (izq) emisión (rojo, $\lambda_{exc} = 480$ nm) del compuesto **COTh-CCPyr** en CHCl_3 ($10^{-5} M$) (dcha).

Estudios AIE

Con el objetivo de observar posibles propiedades AIE en los **COTh-Pyr** y **COTh-CCPyr** se llevó a cabo el siguiente procedimiento: se realizó una disolución de cada uno de los compuestos (10^{-4} M) en THF destilado en el momento. Se realizaron diferentes disoluciones de concentración 10^{-5} M de los compuestos, cogiendo 1 ml de la disolución mencionada anteriormente, añadiendo la cantidad correspondiente de H_2O (desde 0 ml hasta 9 ml) y enrasado con la cantidad necesaria de THF hasta llegar a 10 ml, obteniendo así disoluciones con diferentes proporciones de THF: H_2O (desde 100:0 hasta 10:90). Se realizaron estudios de emisión de las diferentes disoluciones a una longitud de onda de excitación fija.

Espectros obtenidos para **COTh-Pyr**:

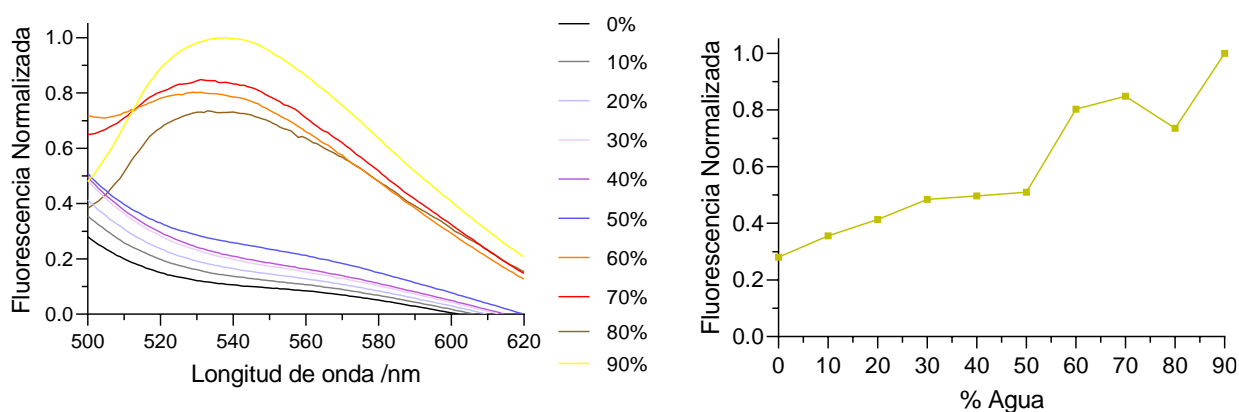


Figura 74: Espectros de emisión normalizada apilados ($\lambda_{exc} = 380$ nm) de las diferentes disoluciones del compuesto **COTh-Pyr** con diferentes proporciones de THF: H_2O (izq) y representación de los valores máximos de emisión normalizada frente a su correspondiente proporción de THF: H_2O .

Espectros obtenidos para **COTh-CCPyr**:

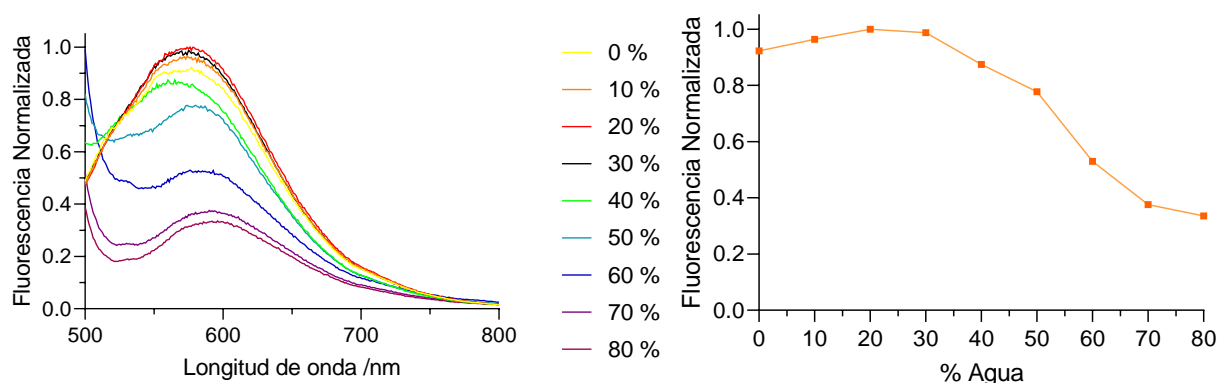


Figura 75: Espectros de emisión normalizada apilados ($\lambda_{exc} = 476$ nm) de las diferentes disoluciones del compuesto **COTh-CCPyr** con diferentes proporciones de THF: H_2O (izq) y representación de los valores máximos de emisión normalizada frente a su correspondiente proporción de THF: H_2O .

Experimentos de dilución

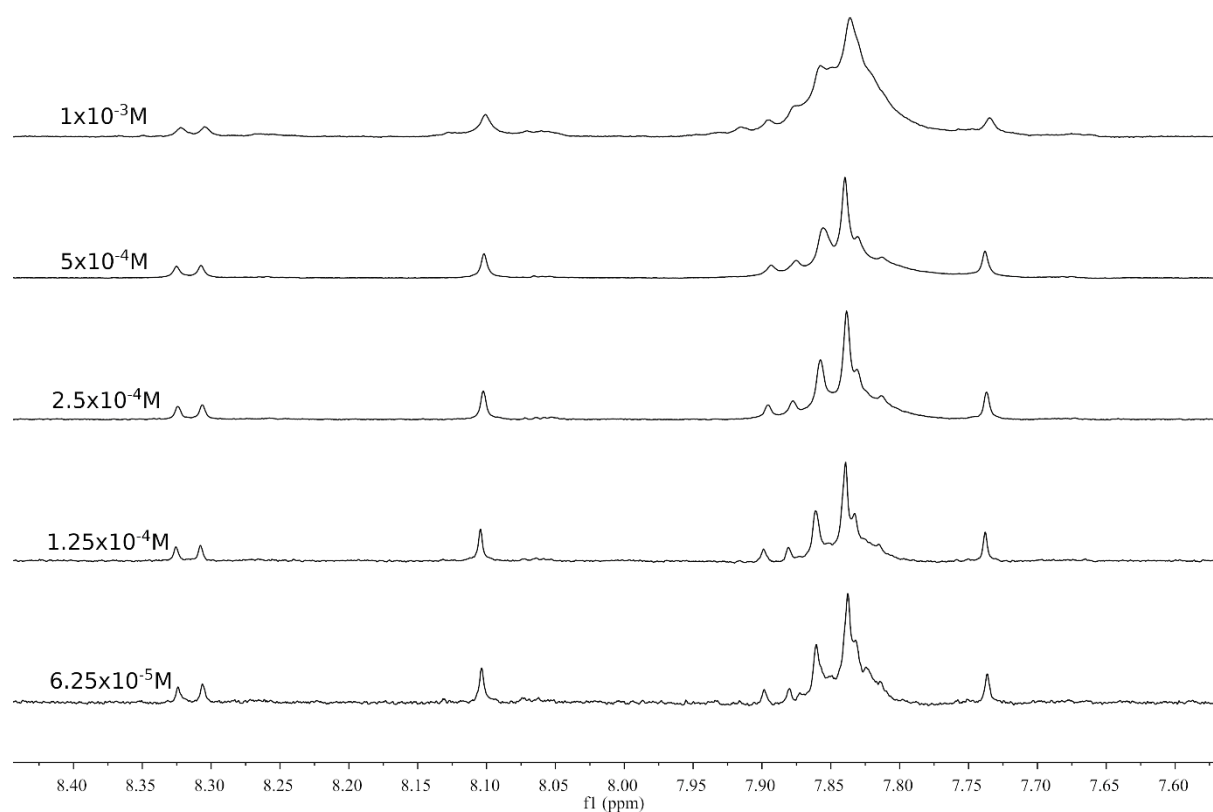


Figura 76: Espectro apilado de ¹H RMN ampliado (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **COTh-CCPyr** a diferentes concentraciones, desde 1 × 10⁻³ M hasta 6.25 × 10⁻⁵ M.

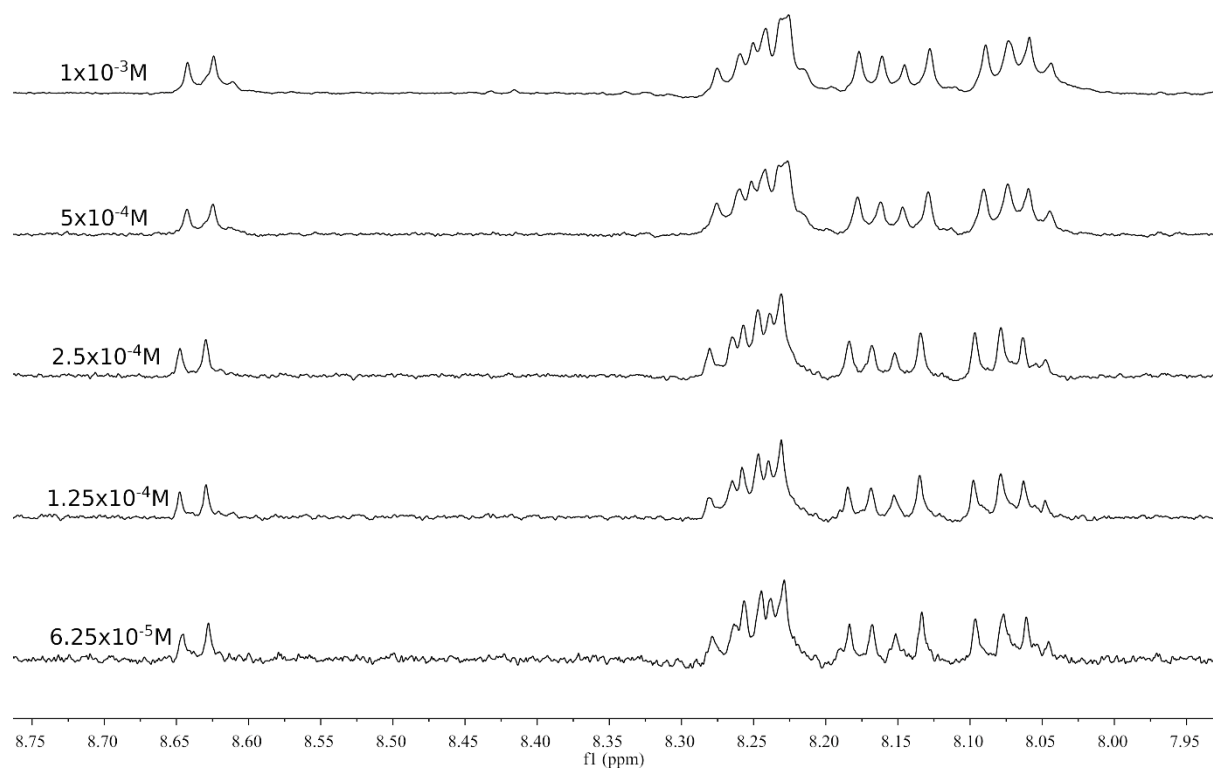


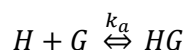
Figura 77: Espectro apilado de ¹H RMN ampliado (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **COTh-Cora** a diferentes concentraciones, desde 1 × 10⁻³ M hasta 6.25 × 10⁻⁵ M.

Medidas de constantes de asociación

Con el objetivo de estimar las constantes de asociación (K_a) del compuesto **COTh-Pyr** con los fullerenos C_{60} y C_{70} , se llevó a cabo el siguiente procedimiento: se disolvió cada compuesto (1.0×10^{-4} M) en tolueno deuterado y se transfirió un volumen conocido a un tubo de RMN (0.5 ml). La valoración se llevó a cabo inyectando porciones conocidas de una disolución madre de C_{60} (1.0×10^{-3} M) en tolueno deuterado para cubrir una amplia gama de equivalentes. Se siguió el mismo protocolo para el C_{70} . Se registró un espectro ^1H RMN a temperatura ambiente después de cada adición. Una vez obtenidos todos los datos, se analizaron los cambios en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) de protones seleccionados en función de la fracción molar del huésped, y la curva resultante se ajustó mediante un método no lineal utilizando el enfoque de análisis global de acuerdo con las siguientes ecuaciones, asumiendo los diferentes equilibrios:

Equilibrio 1:1

Cuya ecuación química es:



Con una constante de:

$$K_a = \frac{[HG]}{[H][G]}$$

Los cambios en los desplazamientos químicos en la valoración por RMN se expresan como:

$$\Delta\delta = \Delta\delta_{max} \left(\frac{[HG]}{H_0} \right)$$

Donde:

[HG] es la concentración del aducto anfitrión-huésped, calculada usando la siguiente ecuación:

$$[HG] = \frac{1}{2} \left([G_0] + [H_0] + \frac{1}{K_a} \right)^2 - \sqrt{\left([G_0] + [H_0] + \frac{1}{K_a} \right)^2 + 4[G_0][H_0]}$$

Donde:

[G_0] es la concentración total de huésped (C_{60} o C_{70}).

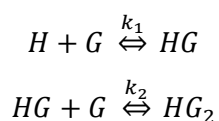
[H_0] es la concentración total de anfitrión (**COTh-Pyr**).

$\Delta\delta_{max}$ es $\Delta\delta$ a una complejación máxima (100%).

K_a es la constante de asociación estimada para un equilibrio 1:1.

Equilibrio 1:2

Cuya ecuación química es:



Con unas constantes de:

$$K_1 = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad y \quad K_2 = \frac{[HG_2]}{[H][HG]}$$

Los cambios en los desplazamientos químicos en la valoración por RMN se expresan como:

$$\Delta\delta = \frac{\delta_{\Delta HG} K_1 [G] + \delta_{\Delta HG_2} K_1 K_2 [G]^2}{1 + K_1 [G] + K_1 K_2 [G]^2}$$

Donde [G] es la concentración de huésped libre, calculada con la siguiente formula:

$$[G]^3(A) + [G]^2(B) + [G](C) - [G]_0 = 0$$

Con:

$$A = (K_1 K_2)$$

$$B = \{K_1(2K_2[H]_0 - K_2[G]_0 + 1)\}$$

$$C = \{K_1([H]_0 - [G]_0) + 1\}$$

Donde:

[G₀] es la concentración total de huésped (C₆₀ o C₇₀).

[H₀] es la concentración total de anfitrión (**COTh-Pyr**).

δ_{ΔHG} es Δδ a una complejación máxima del primer equilibrio.

δ_{ΔHG₂} es Δδ a una complejación máxima del segundo equilibrio.

K₁ es la constante de asociación estimada para el primer equilibrio.

K₂ es la constante de asociación estimada para el segundo equilibrio.

Δδ_{max} y K_a para un equilibrio 1:1, y δ_{ΔHG}, δ_{ΔHG₂}, K₁ y K₂ para un equilibrio 1:2 fueron obtenidas utilizando la herramienta de ajuste no lineal proporcionada por la web de acceso libre Supramolecular.org (<http://supramolecular.org>).

COTh-Pyr vs C₆₀:

Modelo	K ₁	K ₂	Factor de Covarianza
1 : 1	$(1.08 \pm 0.02) \times 10^2$		
1 : 2 completo	$(3.01 \pm 1.63) \times 10^4$	$(-3.41 \pm 0.12) \times 10^2$	1.79
1 : 2 aditivo	$(1.61 \pm 0.20) \times 10^2$	$(0.22 \pm 0.85) \times 10^2$	1.00
1 : 2 no cooperativo	$(3.05 \pm 0.08) \times 10^2$	0.76×10^2	1.08
1 : 2 estadístico	$(2.41 \pm 0.06) \times 10^2$	0.60×10^2	1.00

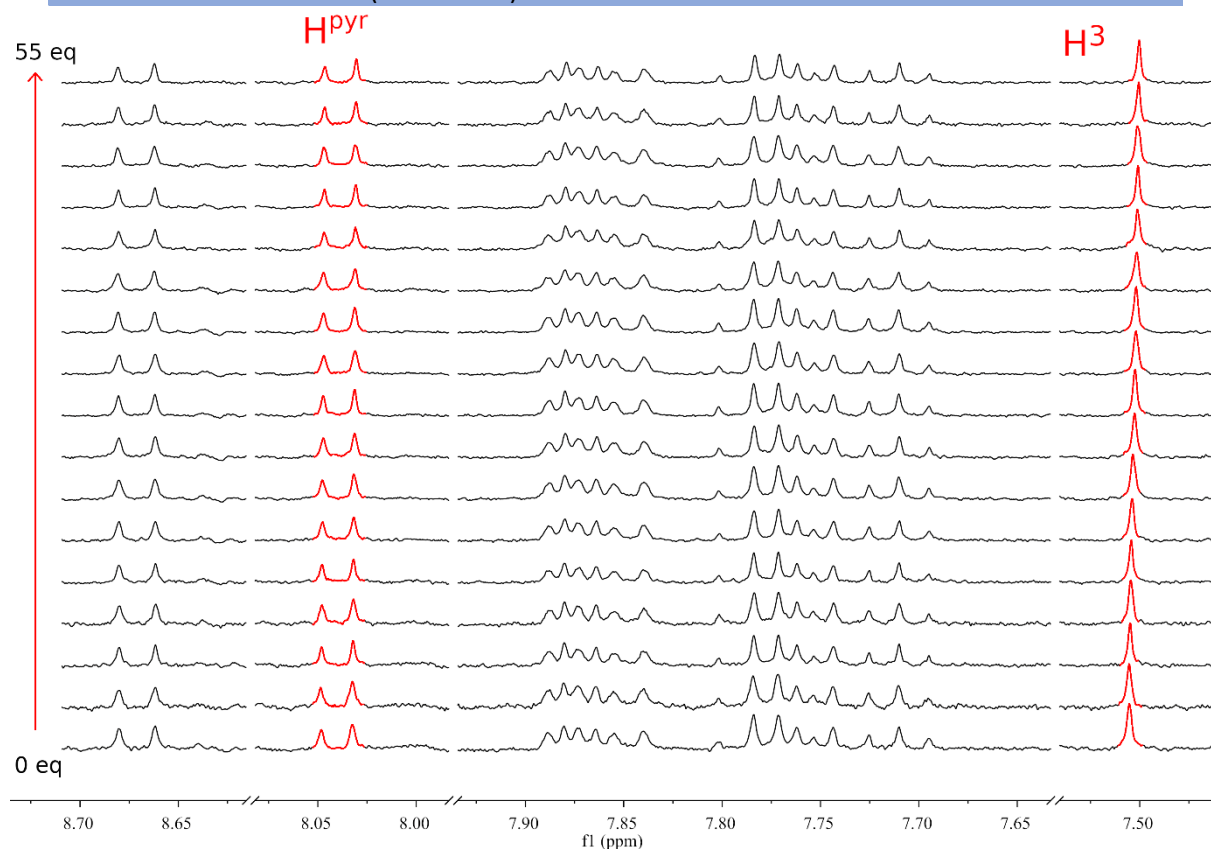


Figura 79: Espectro ¹H RMN apilado (500 MHz, tolueno d₈) de la valoración del compuesto COTh-Pyr con una concentración variable de C₆₀.

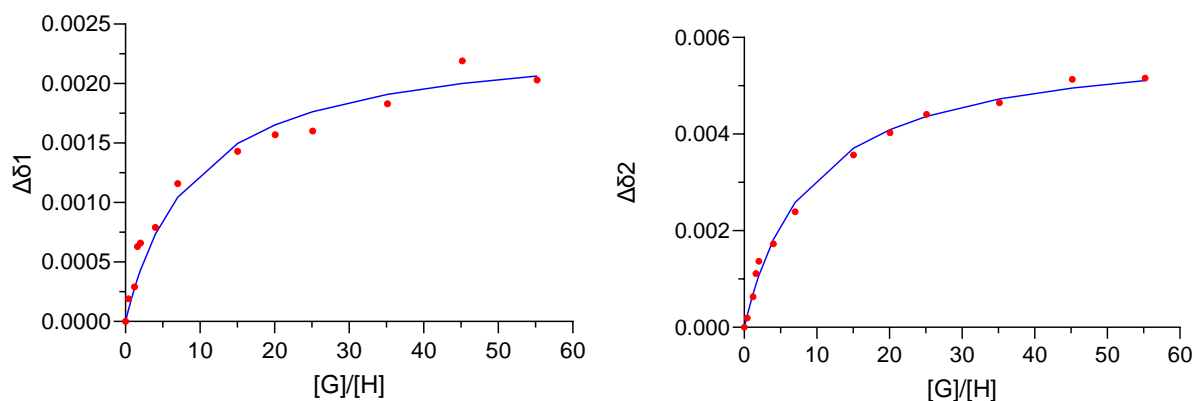


Figura 78: Regresiones no lineales de los protones seleccionados para la valoración de COTh-Pyr con C₆₀ (izq H^{pyr}, dcha H³).

COTh-Pyr vs C₇₀:

Modelo	K ₁	K ₂	Factor de Covarianza
1 : 1	$(6.78 \pm 0.16) \times 10^2$		
1 : 2 completo	$(3.58 \pm 0.20) \times 10^2$	$(-8.59 \pm 1.44) \times 10^4$	1.00
1 : 2 aditivo	$(4.96 \pm 0.37) \times 10^2$	$(-0.52 \pm 0.43) \times 10^2$	1.00
1 : 2 no cooperativo	$(7.98 \pm 0.21) \times 10^2$	1.99×10^2	1.00
1 : 2 estadístico	$(1.61 \pm 0.04) \times 10^3$	4.03×10^2	1.00

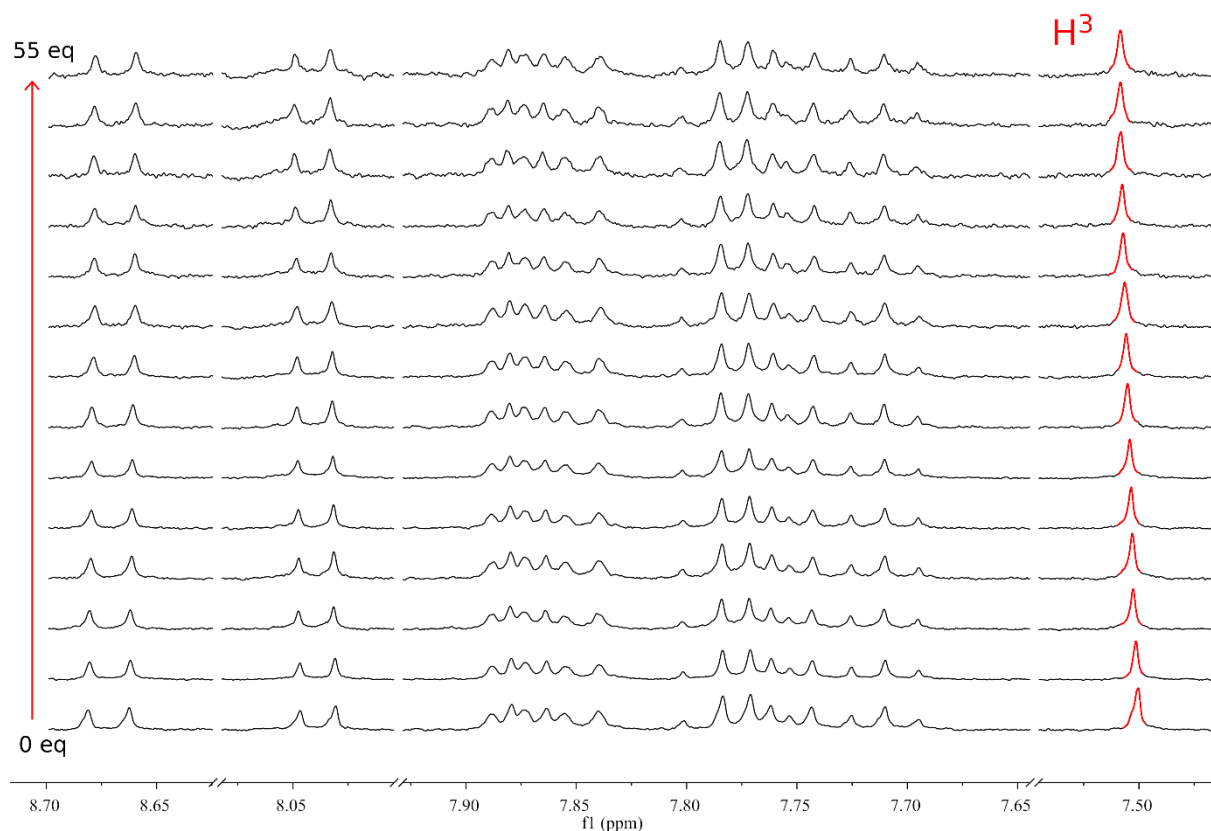


Figura 80: Espectro ¹H RMN apilado (500 MHz, tolueno d₈) de la valoración del compuesto **COTh-Pyr** con una concentración variable de C₇₀.

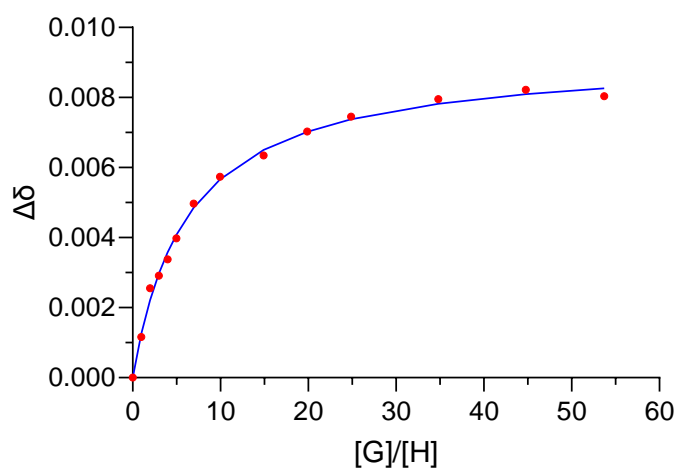


Figura 81: Regresiones no lineales de los protones seleccionados para la valoración de **COTh-Pyr** con C₇₀ (dcha H₃).

Energías cálculos computacionales

Estructura	E_{xTB} (a.u.)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E_{xTB} (a.u.)	ΔE (kcal/mol)
COT _h -Pyr _v 1V1	-333.4893126	1.966899908	COT _h -CCPyr _v 1V1	-350.4138272	0.098908453
COT _h -Pyr _v 1V2	-333.4918223	0.392058878	COT _h -CCPyr _v 1V2	-350.4081699	3.648918556
COT _h -Pyr _v 1V3	-333.483292	5.74487253	COT _h -CCPyr _v 1V3	-350.4035164	6.569044983
COT _h -Pyr _v 2V1	-333.4832695	5.759006268	COT _h -CCPyr _v 2V1	-350.4134554	0.332226487
COT _h -Pyr _v 2V2	-333.4902196	1.397777359	COT _h -CCPyr _v 2V2	-350.4060001	5.010453008
COT _h -Pyr _v 2V3	-333.4859122	4.100690226	COT _h -CCPyr _v 2V3	-350.4051014	5.574447545
COT _h -Pyr _v 3V1	-333.4909336	0.949740698	COT _h -CCPyr _v 3V1	-350.4132163	0.482259282
COT _h -Pyr _v 3V1-2	-333.4834242	5.661937442	COT _h -CCPyr _v 3V1-2	-350.4139848	0
COT _h -Pyr _v 3V2	-333.4924471	0	COT _h -CCPyr _v 3V2	-350.4079326	3.797790303
COT _h -Pyr _v 3V3	-333.4849219	4.722140213	COT _h -CCPyr _v 3V3	-350.4036368	6.493452905

Tabla 5: Energías obtenidas de la optimización de los aductos C60@COT_h-Pyr y C60@COT_h-CCPyr a partir del método GFN2-xTB.

Estructura	E_{xTB} (a.u.)	ΔE (kcal/mol)	Estructura	E_{xTB} (a.u.)	ΔE (kcal/mol)
COT _h -Corav1V1	-367.6524748	1.667792306	COT _h -CCCorav1V1	-384.5668682	0
COT _h -Corav1V2	-367.6472547	4.943459188	COT _h -CCCorav1V2	-384.5609408	3.719486366
COT _h -Corav1V3	-367.6355446	12.29169371	COT _h -CCCorav1V3	-384.5443417	14.13561006
COT _h -Corav1V1Rot	-367.6511663	2.488884495	COT _h -CCCorav1V1Rot	-384.5663126	0.348647168
COT _h -Corav1V2Rot	-367.64591	5.787289526	COT _h -CCCorav1V2Rot	-384.560863	3.768305762
COT _h -Corav1V3Rot	-367.6411752	8.758386091	COT _h -CCCorav1V3Rot	-384.5428604	15.06509843
COT _h -Corav2V1	-367.6473103	4.908601422	COT _h -CCCorav2V1	-384.5667264	0.088968705
COT _h -Corav2V2	-367.6457511	5.887004978	COT _h -CCCorav2V2	-384.5609153	3.735481246
COT _h -Corav2V3	-367.6370498	11.34712762	COT _h -CCCorav2V3	-384.5537808	8.212491596
COT _h -Corav2V1Rot	-367.6546141	0.325400634	COT _h -CCCorav2V1Rot	-384.5666249	0.152681508
COT _h -Corav2V2Rot	-367.6502207	3.082288536	COT _h -CCCorav2V2Rot	-384.5607746	3.823813898
COT _h -Corav2V3Rot	-367.6405219	9.1683558	COT _h -CCCorav2V3Rot	-384.5427891	15.10987007
COT _h -Corav3V1	-367.649204	3.72025717	COT _h -CCCorav3V1	-384.5661558	0.447064942
COT _h -Corav3V2	-367.6492334	3.701803758	COT _h -CCCorav3V2	-384.5605594	3.958860408
COT _h -Corav3V3	-367.6356313	12.23723537	COT _h -CCCorav3V3	-384.5431144	14.90573653
COT _h -Corav3V1Rot	-367.6532363	1.189955425	COT _h -CCCorav3V1Rot	-384.5666313	0.14866332
COT _h -Corav3V1-2Rot	-367.6551326	0	COT _h -CCCorav3V1-2Rot	-384.566678	0.11936614
COT _h -Corav3V2Rot	-367.6487189	4.024667999	COT _h -CCCorav3V2Rot	-384.5606100	3.927083232
COT _h -Corav3V3Rot	-367.6386346	10.35266354	COT _h -CCCorav3V3Rot	-384.5408988	16.29604634

Tabla 6: Energías obtenidas de la optimización de los aductos C60@COT_h-Cora y C60@COT_h-CCCora a partir del método GFN2-xTB.

Bibliografía

- (1) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*; VCH, **1995**.
- (2) Fischer, E. Einfluss Der Configuration Auf Die Wirkung Der Enzyme. *Mittheilungen* **1894**, 27 (3), 2985–2993.
- (3) Pedersen, C. J.; Stewart, D. G.; Waddan, D. Y.; Borrow, E. T.; Patent, B.; Down, J. L.; Lewis, J.; Moore, B.; Wilkinson, G. W.; Chem, J. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc* **1967**, 2 (11), 7.
- (4) Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. C60: Buckminsterfullerene. *Nature* **1985**, 318, 162.
- (5) Iijima, S. Helical Microtubes of Graphitic Carbon. *Nature* **1991**, 354, 56.
- (6) Novoselov, K. S.; Geim, A. K.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Zhang, Y.; Dubonos, S. V.; Grigorieva, I. V.; Firsov, A. A. Electric Field in Atomically Thin Carbon Films. *Science (80-)*. **2004**, 306 (5696), 666–669.
- (7) Segawa, Y.; Ito, H.; Itami, K. Structurally Uniform and Atomically Precise Carbon Nanostructures. *Nat. Rev. Mater.* **2016**, 1 (1).
- (8) Alegret, N.; Poblet, A. M.; Smalley, R.; Curl, R.; Heath, H. K. J. Sinfonía de Fullerenos: La Magia de La Encapsulación Investigación Química. *An. Quím.* **2014**, 110 (2), 121–130.
- (9) Collavini, S.; Delgado, J. L. Fullerenes: The Stars of Photovoltaics. *Sustainable Energy and Fuels*. Royal Society of Chemistry **2018**, pp 2480–2493.
- (10) Ruoff, R. S.; Tse, D. S.; Malhotra, R.; Lorents, D. C. Solubility of Cm in a Variety of Solvents. *J. Phys. Chem.* **1993**, pp 3379–3383.
- (11) *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*; Hayakawa, K., Ed.; Springer Singapore, **2018**.
- (12) Rieger, R.; Müllen, K. Forever Young: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons as Model Cases for Structural and Optical Studies. *Journal of Physical Organic Chemistry*. **2010**, pp 315–325.
- (13) Laurent, A. Founder of Modern Organic Chemistry. **1953**, 4, 85–114.
- (14) G. Lawton; G. Richard; Wayne, B. E. Dibenzo[ghi,mno]fluoranthene. *J. Am. Chem. Soc.* UTC **1965**, p 0.
- (15) Rabideau, P. W.; Sygula, A. Buckybowls: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons Related to the Buckminsterfullerene Surface. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29 (5), 235–242.
- (16) Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; Grube, G. H.; Siegel, J. S. Structure/energy Correlation of Bowl Depth and Inversion Barrier in Corannulene Derivatives: Combined Experimental and Quantum Mechanical Analysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (4), 517–525.
- (17) Martinez, C. R.; Iverson, B. L. Rethinking the Term “pi-Stacking.” *Chem. Sci.* **2012**, 3 (7), 2191–2201.

- (18) Su, Q.; Pang, S.; Alijani, V.; Li, C.; Feng, X.; Müllen, K. Composites of Craphene with Large Aromatic Molecules. *Adv. Mater.* **2009**, *21* (31), 3191–3195.
- (19) Zhang, Y.; Liu, C.; Shi, W.; Wang, Z.; Dai, L.; Zhang, X. Direct Measurements of the Interaction between Pyrene and Graphite in Aqueous Media by Single Molecule Force Spectroscopy: Understanding the π - π Interactions. *Langmuir* **2007**, *23* (15), 7911–7915.
- (20) Park, M.; Hong, K. I.; Kang, M.; Kim, T. W.; Lee, H.; Jang, W. D.; Jeong, K. U. Hierarchical Hybrid Nanostructures Constructed by Fullerene and Molecular Tweezer. *ACS Nano* **2019**, *13* (5), 6101–6112.
- (21) Ferrero, S.; Barbero, H.; Miguel, D.; García-Rodríguez, R.; Álvarez, C. M. Dual-Tweezer Behavior of an Octapodal Pyrene Porphyrin-Based System as a Host for Fullerenes. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (10), 6183–6190.
- (22) Sygula, A.; Fronczek, F. R.; Sygula, R.; Rabideau, P. W.; Olmstead, M. M. A Double Concave Hydrocarbon Buckycatcher. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (13), 3842–3843.
- (23) Yanney, M.; Fronczek, F. R.; Sygula, A. A 2:1 Receptor/C 60 Complex as a Nanosized Universal Joint. *Angew. Chemie* **2015**, *127* (38), 11305–11308.
- (24) Álvarez, C. M.; García-Escudero, L. A.; García-Rodríguez, R.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D.; Rayón, V. M. Enhanced Association for C70 over C60 with a Metal Complex with Corannulene Derivate Ligands. *Dalt. Trans.* **2014**, *43* (42), 15693–15696.
- (25) Barbero, H.; Ferrero, S.; Álvarez-Miguel, L.; Gómez-Iglesias, P.; Miguel, D.; Álvarez, C. M. Affinity Modulation of Photoresponsive Hosts for Fullerenes: Light-Gated Corannulene Tweezers. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (88), 12964–12967.
- (26) Sacristán-Martín, A.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Miguel, D.; García-Rodríguez, R.; Álvarez, C. M. ON/OFF Metal-Triggered Molecular Tweezers for Fullerene Recognition. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (84), 11013–11016.
- (27) Álvarez, C. M.; Aullón, G.; Barbero, H.; García-Escudero, L. A.; Martínez-Pérez, C.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D. Assembling Nonplanar Polyaromatic Units by Click Chemistry. Study of Multicorannulene Systems as Host for Fullerenes. *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2578–2581.
- (28) Álvarez, C. M.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Miguel, D. Synergistic Effect of Tetraaryl Porphyrins Containing Corannulene and Other Polycyclic Aromatic Fragments as Hosts for Fullerenes. Impact of C60 in a Statistically Distributed Mixture of Atropisomers. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (14), 6081–6086.
- (29) Ferrero, S.; Barbero, H.; Miguel, D.; García-Rodríguez, R.; Álvarez, C. M. Octapodal Corannulene Porphyrin-Based Assemblies: Allosteric Behavior in Fullerene Hosting. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (7), 4918–4926.
- (30) Hoeben, F. J. M.; Jonkheijm, P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. J. About Supramolecular

- Assemblies of π -Conjugated Systems. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (4), 1491–1546.
- (31) Iyoda, M. Giant Conjugated Macrocycles: Synthesis and Applications. 2012.
- (32) Ball, M.; Zhang, B.; Zhong, Y.; Fowler, B.; Xiao, S.; Ng, F.; Steigerwald, M.; Nuckolls, C. Conjugated Macrocycles in Organic Electronics. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52* (4), 1068–1078.
- (33) Iyoda, M.; Yamakawa, J.; Rahman, M. J. Conjugated Macrocycles: Concepts and Applications. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (45), 10522–10553.
- (34) Nakagawa, M. *The Chemistry of Nonbenzenoid Aromatic Compounds-II*; 1975.
- (35) Spitler, E. L.; Johnson, C. A.; Haley, M. M. Renaissance of Annulene Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (12), 5344–5386.
- (36) Sondheimer, F.; Wolovsky, R. Unsaturated Macrocyclic Compounds. XXI. The Synthesis of a Series of Fully Conjugated Macrocyclic Polyene-polyynes (Dehydro-Annulenes) from 1,5-Hexadiyne. *Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (10), 5765.
- (37) Tokizaki, C.; Yoshida, T.; Takayanagi, T. Quantum Transition State Dynamics of the Cyclooctatetraene Unimolecular Reaction on Ab Initio Potential Energy Surfaces. *Chem. Phys.* **2016**, *469–470*, 97–104.
- (38) Mishra, A.; Ma, C. Q.; Bäuerle, P. Functional Oligothiophenes: Molecular Design for Multidimensional Nanoarchitectures and Their Applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (3), 1141–1176.
- (39) Very, W.; Carrier, H. An All-Organic “Soft” Thin Film Transistor With Very High Carrier Mobility. *Adv. Mater.* **1990**, *2* (12), 592–594.
- (40) Bauerle, P.; Müllen, K.; Wegner, G. *Electronic Materials: The Oligomer Approach: Sulfur-Containing Oligomers*; 1998.
- (41) Marsella, M. J.; Reid, R. J.; Estassi, S.; Wang, L. S. Tetra[2,3-Thienylene]: A Building Block for Single-Molecule Electromechanical Actuators. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (42), 12507–12510.
- (42) Nishinaga, T.; Kunugi, Y. Antiaromatic Planar Cyclooctatetraene: A Strategy for Developing Ambipolar Semiconductors for Field Effect Transistors. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (47), 47–50.
- (43) Iyoda, M. New Syntheses of Tricyclic Thiophenes and Cyclic Tetrathiophenes Using Transition-Metal-Catalyzed Cyclization. *Heterocycles* **2000**, *52* (2), 761–774.
- (44) Zhao, C.; Xu, L.; Wang, Y.; Li, C.; Wang, H. Recent Progress in the Synthesis and Application of Saddle-Shaped Cyclooctatetrathiophenes and Their Derivatives. *Chinese J. Chem.* **2015**, *33* (1), 71–78.
- (45) Ueda, M.; Jorner, K.; Sung, Y. M.; Mori, T.; Xiao, Q.; Kim, D.; Ottosson, H.; Aida, T.; Itoh, Y. Energetics of Baird Aromaticity Supported by Inversion of Photoexcited Chiral [4n]annulene Derivatives. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1).
- (46) Marsella, M. J. Classic Annulenes, Nonclassical Applications. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (11), 944–

- 951.
- (47) Mei, J.; Leung, N. L. C.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. Aggregation-Induced Emission: Together We Shine, United We Soar! *Chem. Rev.* **2015**, *115* (21), 11718–11940.
- (48) Ji, Z.; Zhao, C.; Zhang, C.; Wang, Z.; Ma, Z.; Xu, L.; Wang, H. Synthesis and AIE Properties of Benzene Fused Cyclooctatraphiophenes. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2023**, *436* (1), 114362.
- (49) Yang, Y.; Xu, L.; Wang, H. Synthesis of Pyrene-Cyclooctatraphiophene Derivatives and Their Behaviors of Photoluminescence. *Chinese J. Org. Chem.* **2020**, *40* (6), 1658–1664.
- (50) Zhao, Z.; Zheng, X.; Du, L.; Xiong, Y.; He, W.; Gao, X.; Li, C.; Liu, Y.; Xu, B.; Zhang, J.; Song, F.; Yu, Y.; Zhao, X.; Cai, Y.; He, X.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Huang, X.; Phillips, D. L.; Wang, H.; Tang, B. Z. Non-Aromatic Annulene-Based Aggregation-Induced Emission System via Aromaticity Reversal Process. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (2952).
- (51) Zhao, C.; Xu, L.; Wang, Y.; Li, C.; Wang, H. Recent Progress in the Synthesis and Application of Saddle-Shaped Cyclooctatraphiophenes and Their Derivatives. *Chinese J. Chem.* **2015**, *33* (1), 71–78.
- (52) Sacristán-Martín, A.; Miguel, D.; Barbero, H.; Álvarez, C. M. Self-Resetting Bistable Redox Molecular Machines for Fullerene Recognition. *Org. Lett.* **2022**, *24* (32), 5879–5883.
- (53) Sacristán-Martín, A.; Miguel, D.; Diez-varga, A.; Barbero, H.; Álvarez, C. M. From Induced-Fit Assemblies to Ternary Inclusion Complexes with Fullerenes in Corannulene-Based Molecular Tweezers. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (24), 16691–16706.
- (54) Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. GFN2-xTB: An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15* (3), 1652–1671.
- (55) Butterfield, A. M.; Gilomen, B.; Siegel, J. S. Kilogram-Scale Production of Corannulene. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (4), Kilogram-Scale Production of Corannulene.
- (56) Yu, Z.; Bisoyi, H. K.; Chen, X.; Nie, Z.; Wang, M.; Yang, H. An Artificial Light-Harvesting System with Controllable Efficiency Enabled by an Annulene-Based Anisotropic Fluid *Angewandte. Angew Chem Int Ed* **2022**, *61* (16).
- (57) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, No. 50, 4467–4470.
- (58) Sonogashira, K. Mini Account Development of Pd-Cu Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Acetylenes with Sp²-Carbon Halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46–49.
- (59) Liang, Y.; Xie, Y. X.; Li, J. H. Modified Palladium-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling Reactions under Copper-, Amine-, and Solvent-Free Conditions. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (1), 379–381.

- (60) Cosford, N. D. P.; Roppe, J.; Tehrani, L.; Schweiger, E. J.; Seiders, T. J.; Chaudary, A.; Rao, S.; Varney, M. A. [3H]-Methoxymethyl-MTEP and [3H]-Methoxy-PEPy: Potent and Selective Radioligands for the Metabotropic Glutamate Subtype 5 (mGlu5) Receptor. *Bioorg Med Chem Lett.* **2003**, *3* (3), 351–354.
- (61) Yang, Y.; Gu, Y.; Ma, Z.; Zhang, Y.; Xu, W.; Xu, L.; Wang, K.; Zou, B.; Wang, H. Aggregation-Induced Emission and Pressure-Dependent Fluorescence of Aryl Cyclooctatetrathiophenes. *Dye. Pigment.* **2021**, *184*.
- (62) Zhao, Z.; Zheng, X.; Du, L.; Xiong, Y.; He, W.; Gao, X.; Li, C.; Liu, Y.; Xu, B.; Zhang, J.; Song, F.; Yu, Y.; Zhao, X.; Cai, Y.; He, X.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Huang, X.; Phillips, D. L.; Wang, H.; Tang, B. Z. Non-Aromatic Annulene-Based Aggregation-Induced Emission System via Aromaticity Reversal Process. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (2952).
- (63) Thordarson, P. *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials: Binding Constants and Their Measurement*; 2012.
- (64) Thordarson, P.; Unsw, W. Determining Association Constants from Titration Experiments in Supramolecular Chemistry W. **2011**, *6*, 1305–1323.
- (65) Williams, D. B. G.; Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (24), 8351–8354.