



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Diseño de ligandos poliaromáticos para establecer interacciones supramoleculares

Autor: Pablo Jurado Casado

Tutor/es: Dr. Celedonio Álvarez González

Dr. Raúl García Rodríguez

Contenido

Abreviaturas y acrónimos	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS.....	16
METODOLOGÍA.....	18
REACCIONES QUÍMICAS	21
ESTEQUIOMETRÍA Y CONSTANTE DE ASOCIACIÓN	29
DISTRIBUCIÓN TEMPORAL	40

Abreviaturas y acrónimos

tol-d ₈	Tolueno Deuterado
PAH	Hidrocarburo Policíclico Aromático
Pz ₂ Py	Sistema de Piridina disustituida con 2 pirazoles
CHCl ₃	Cloroformo
THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
TLC	Cromatografía en Capa Fina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
CRISIS	<i>Compensation of Refocusing Inefficiency with Synchronized Inversion Sweep</i>
gc2HSQC	Gradient CRISIS 2/Heteronuclear Single Quantum Correlation
gc2HMBC	Gradient CRISIS 2/Heteronuclear Multiple Bond Correlation
COSY	CORrelations SpectroscopY
PFG	Gradiente de campo pulsado
MS	Espectrometría de Masas
MALDI	Desorción/ionización láser asistida por matriz
TOF	Tiempo de Vuelo
HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
LRMS	Espectrometría de Masas de Baja Resolución
UV-VIS	Radiación UltraVioleta-Visible
nm	Nanómetro
ns	Nanosegundo
μJ	MicroJulio
KV	KiloVoltio
RX	Rayos X
TMS	Trimetilsilil
TBAF	Fluoruro de tetra n-butilamonio
DMA	Dimetilacetamida

RESUMEN

En este trabajo se presenta un proyecto para la síntesis, optimización y caracterización de compuestos con ligandos poliaromáticos capaces de establecer interacciones supramoleculares. En concreto, la propuesta es el diseño de una especie en la cual la posición central está ocupada por un sistema pirazol-piridina, al que se le coordinará un pireno (resto poliaromático plano) mediante un triple enlace. Por último, se coordinará a un átomo de Zn, adoptando la especie, una estructura de "pinza molecular", la cual podría establecer, si se dan los requisitos necesarios, como tener suficiente ángulo de apertura, interacciones con otras macromoléculas como fullerenos. La propuesta diseñada se desarrollaría en el reconocido GIR MIOMeT (Moléculas Inorgánicas y Organometálicas con Metales de Transición) que forma parte del Instituto Universitario CINQUIMA (Centro de Innovación en Química y Materiales Avanzados), cuentan con una alta experiencia en la síntesis de este tipo de compuestos.

ABSTRACT

In this work, a project for the synthesis, optimization and characterization of compounds with polyaromatic ligands capable of establishing supramolecular interactions is presented. In particular, the proposal is the design of a species in which the central position is occupied by a pyrazole-pyridine system, to which a pyrene (flat polyaromatic residue) will be coordinated through a triple bond. Finally, a Zn atom will be coordinated, adopting a "molecular clamp" structure, which could establish, if the necessary requirements are met (such as having a sufficient opening angle), interactions with other macromolecules such as fullerenes. The proposed design would be carried out in the well-known GIR MIOMeT (Inorganic and Organometallic Molecules with Transition Metals), that is part of the CINQUIMA University Institute (Center for Innovation in Chemistry and Advanced Materials), which have a high experience in synthesis of this type of compound.

INTRODUCCIÓN

El trabajo que se propone se desarrolla en el campo de la química supramolecular¹, la ciencia que estudia las interacciones no covalentes (dipolares, de Van Der Waals...) que mantienen unidas las moléculas en estructuras más complejas. La química supramolecular es una ciencia interdisciplinar que cubre aspectos químicos, biológicos y físicos. El fenómeno por el cual se forman y organizan estos agregados supramoleculares de pocas moléculas se conoce como autoensamblaje molecular

Esta disciplina surge en los años 60 con los trabajos de los norteamericanos Charles John Pedersen,² Donald James Cram³ y del francés Jean-Marie Lehn⁴ y se ha seguido desarrollando desde entonces llegando a tener la importancia que tiene en la actualidad.

En la química supramolecular se dan varios tipos de interacciones no covalentes, la más estudiada es seguramente el puente de hidrógeno.⁵ Esas interacciones podemos verlas en las superestructuras de las proteínas o en las uniones de las dos hebras del ADN. En las nuevas estructuras de compuestos que vamos a plantear en este trabajo se espera formar interacciones por apilamiento π - π entre diferentes especies aromáticas. Estas interacciones son no covalentes que se da en compuestos policíclicos aromáticos por el solapamiento de los orbitales p. El fundamento de estas interacciones se debe a un aumento de la estabilidad generada entre moléculas vecinas debido a la polarización que se produce en la nube de densidad electrónica π en este tipo de hidrocarburos aromáticos y son responsables de una gran cantidad de fenómenos de reconocimiento molecular,⁶ creándose un sistema anfitrión-huésped. La presencia de fragmentos aromáticos en la molécula receptora permite asociarse al huésped, en nuestro caso el fullereno, de forma muy eficaz. Así, los compuestos poliaromáticos, poseen una especial

¹ J.M.Lehn, Chem. Soc. Rev., 2007, 36, 151-160.

² C. J. Pedersen, J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 2495-2496.

³ J. R. Moran, S. Karbachand D. J. Cram, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 5826-5828.

⁴ E. Graff and J. M. Lehn, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 6403-6405.

⁵ Suezawa, H.; Hashimoto, T.; Nishio, M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2000, 2, 1243.

⁶ Fernández-Alonso, M.C.; Cañada, J.; Jiménez Barbero, J.; Cuevas, G. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 7379

tendencia a asociarse formando estructuras supramoleculares gracias a estas interacciones (π - π).

Los compuestos poliaromáticos pueden ser planos o no planos. Estos últimos no mantienen la planaridad típica de los compuestos aromáticos, se les conoce como compuestos geodésicos, los cuales pueden ser abiertos o cerrados.

El compuesto geodésico más conocido es el fullereno, una forma alotrópica del carbono, constituido por 60 átomos de carbono que se disponen formando pentágonos y hexágonos de forma alterna. Fue descubierto por Kroto, Curl y Smalley en sus estudios de nucleación de un plasma de carbono formado por la evaporación mediante láser de láminas de grafito.⁷



Figura 1: Fullereno o C₆₀ (cerrado)

Otro tipo de compuestos relevantes son los nanotubos de carbono, se consideran fullerenos alargados, en los cuales el número de átomos de carbono aumentan de forma muy significativa.

⁷ H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brian, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature*, **1985**, 318, 162.

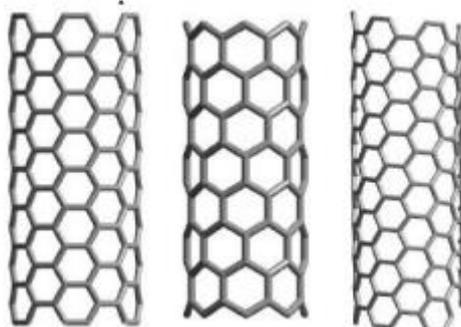


Figura 2: Representación de nanotubos de carbono con forma de zig-zag (izquierda), armchair (centro) y quiral (derecha).

Pero el primer compuesto geodésico descubierto fue el coranuleno o [5]-circuleno por Richard Lawton en 1971.⁸ Presenta una estructura constituida por cinco anillos hexagonales que rodean un anillo pentagonal. Esta disposición coincide con un tercio de la estructura de un fullereno. La separación de la planaridad se debe a que el borde exterior está demasiado tensionado como para adoptar una geometría totalmente plana. Tiene una forma de cuenco, con una cara cóncava y otra convexa. Estas dos caras presentan diferente densidad electrónica, lo que le confiere un momento dipolar lo que lo diferencia de los compuestos aromáticos planos tradicionales. Esta estructura aporta al coranuleno una complementariedad casi ideal con la superficie esférica del fullereno, siendo esta la razón por la que durante años se han llevado a cabo investigaciones con el objetivo de encontrar derivados de coranuleno que produzcan complejos supramoleculares por interacciones de tipo π - π con fullerenos.



Figura 3. Coranuleno o $C_{10}H_{20}$ (abierto)

⁸ (a) W. E. Barth, R. G. Lawton *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 380. (b) W. E. Barth, R. G. Lawton *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1730.

Se ha observado que esa interacción π - π es débil en derivados con un único coranuleno, siendo, en cambio, en estructuras con, como mínimo, dos coranulenos, de intensidad suficiente como para formar aductos estables. Con el aumento del número de restos aromáticos no planos se observa un aumento de la constante de asociación. Esta interacción puede medirse con diferentes técnicas, siendo las espectroscópicas las más utilizadas, en concreto las valoraciones realizadas con UV-vis y con RMN de ^1H .⁹

El grupo de investigación donde se lleva a cabo el diseño y se realizaría la síntesis de esta propuesta es el GIR MIOMeT, tiene una amplia experiencia en la síntesis de este tipo de arquitecturas moleculares¹⁰ con dos, tres y cuatro fragmentos policíclicos aromáticos, se han llevado a cabo la síntesis desde complejos organometálicos^{10a} con metales de transición como Pt(II), Zn (II), Ru (II), Ir (III)¹¹ hasta moléculas completamente orgánicas¹² con forma de pinza o de clip.

⁹ a) S. Mizyed, P. E. Georghiou, M. Bancu, B. Cuadra, A. K. Rai, P. Cheng and L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 12770. (b) P. E. Georghiou, A. H. Tran, S. Mizyed, M. Bancu, L. T. Scott, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 6158.

¹⁰ (a) C. M. Álvarez, L. A. García-Escudero, R. García-Rodríguez, J. M. Martín-Álvarez, D. Miguel, V. M. Rayón, *Dalton Trans.*, 2014, DOI: 10.1039/C4DT02078B, (b) C. M. Álvarez, H. Barbero, G. Aullón, L. A. García-Escudero, R. García-Rodríguez, J. M. Martín-Álvarez, D. Miguel, C. Martínez, *Org. Lett.*, 2014.

¹¹ (a) C. M. Álvarez, R. Carrillo, R. García-Rodríguez and D. Miguel, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 12765-12767. (b) C. M. Álvarez, R. Carrillo, R. García-Rodríguez and D. Miguel, *Chem. Commun.*, 2012, 48, 7705-7707. (c) C. M. Álvarez, R. Carrillo, R. García-Rodríguez and D. Miguel, *Chem. Eur. J.*, 2013, 19, 8285-8293

¹² C. M. Álvarez, H. Barbero and S. Ferrero, *J. Vis. Exp.*, 2016, e53954.

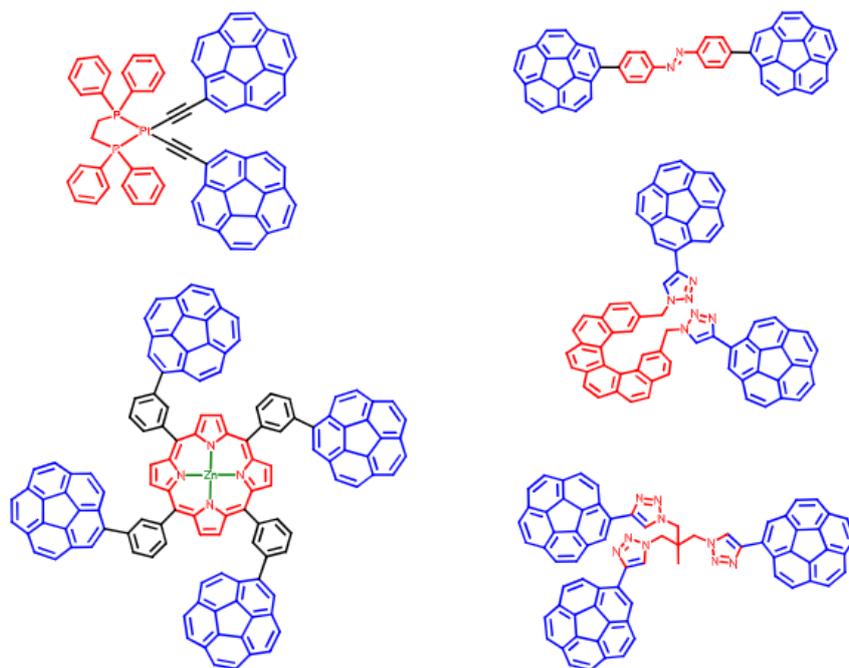


Figura 4: Derivados de Coranuleno sintetizados en el GIR MIOMeT.

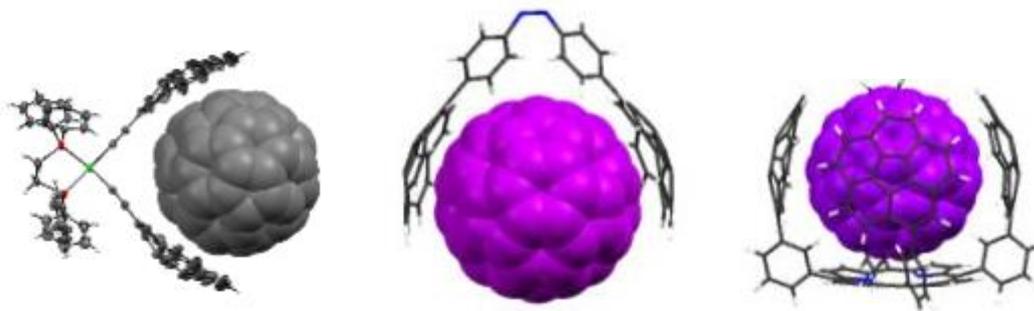


Ilustración 5. Pinzas moleculares interactuando con un Fullereno

Los grupos de hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH)¹³ que actúan como “pinzas” interactuando con el fullereno pueden ser planos como el pireno, o no planos, como el coranuleno. Estos grupos tienen varias funciones:

- Interaccionar con el fullereno por apilamiento π .

¹³ (a) J. S. Siegel and Y.-T. Wu, Polyarenes I, Springer, Heidelberg, 2014. (b) J. S. Siegel and Y.-T. Wu, Polyarenes II, Springer, Heidelberg, 2014.

- Muchos tienen gran capacidad de funcionalización en carbonos no sustituidos; es posible enlazarle grupos dadores o aceptores (o ambos) variando así sus propiedades físicas y/o químicas.

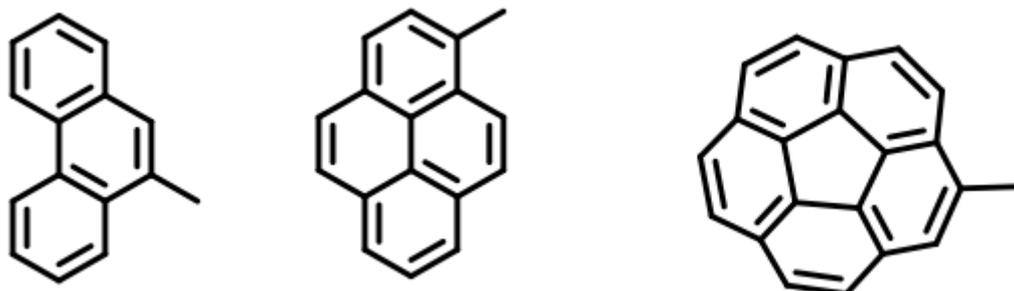


Figura 6. Ejemplos de Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAHs) utilizados como sustituyentes.

Los restos orgánicos que aparecen en la figura 5 se unen al resto de la molécula a través de un elemento espaciador. La conexión de estos grupos a este elemento espaciador se puede realizar por varias vías, por conexión directa (vía acoplamiento C-C tipo Heck, Suzuki o Stille), a través de un alquínilo (vía acoplamiento C-C tipo Sonogashira) o a través de un grupo triazolilo (mediante la reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre, o más comúnmente conocida, “click chemistry”).

Como elemento espaciador de los fragmentos policíclicos aromáticos se necesitan estructuras que generen suficiente espacio para acomodar de manera adecuada el fullereno, para que se produzca una interacción adecuada entre anfitrión y huésped. Además, su rigidez no debe ser tan alta como para que no de opción a adaptarse algo a la superficie del fullereno, ni tan baja como para que la libertad sea tan grande que no se posicionen nunca cerca del huésped para producir interacciones intramoleculares que energéticamente favorecidas. En la bibliografía podemos encontrar estudios que utilizan como elemento espaciador porfirinas y ftalocianina formando aductos supramoleculares con el fullereno.¹⁴

¹⁴ (a) L. Moreira, J. Calbo, J. Aragón, B. M. Illescas, I. Nierengarten, B. Delavaux-Nicot, E. Ortí, N. Martín and J.-F. Nierengarten, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138, 15359-15367. (b) C. Garcia-Simon, M. Costas and X. Ribas, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, 45, 40-62.

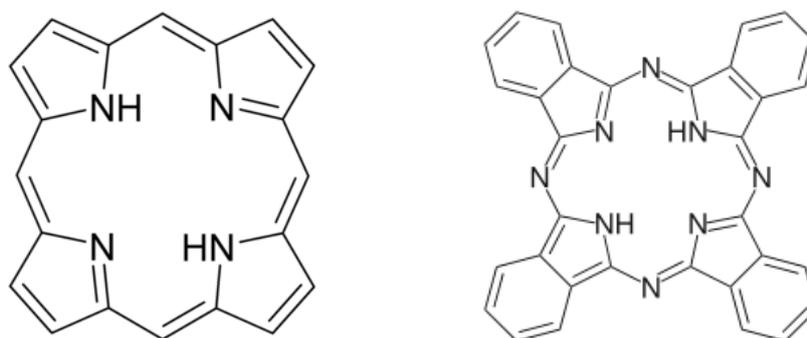


Figura 7: Estructura simple de la Porfirina (izquierda) y de la Ftalocianina (derecha)

La estructura de la porfirina fue propuesta por primera vez por Kuster in 1912¹⁵. Las porfirinas son capaces de establecer interacciones con el fullereno por sí mismas, de lo cual encontramos una amplia bibliografía.¹⁶ En el GIR MIOMeT se han llevado a cabo estudios sintéticos, además de con otras estructuras como sistema central, con porfirinas.¹⁷

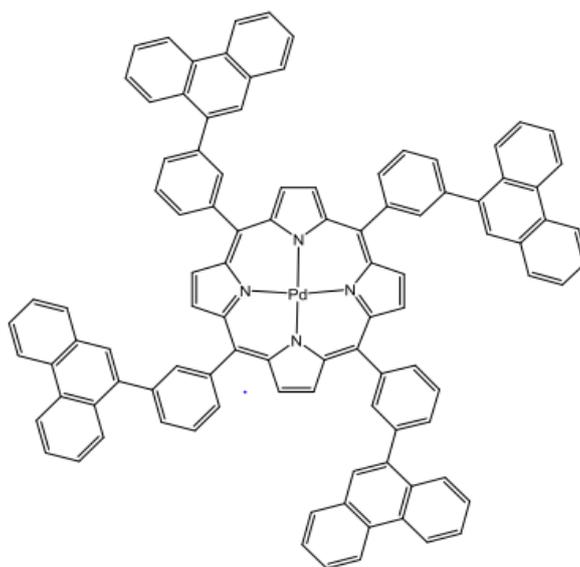


Ilustración 8. Ejemplo de estructura molecular con una porfirina como sistema central, sintetizada en el MIOMeT

¹⁵ W. Z. Kuster, *Physiol. Chem.*, 1912, 82, 463.

¹⁶ (a) D. Sun, F. S. Tham, C. A. Reed, L. Chaker, P. D. W. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 6604–6612. (b) P. D. W. Boyd, M. C. Hodgson, C. E. F. Rickard, A. G. Oliver, L. Chaker, P. J. Brothers, R. D. Bolskar, F. S. Tham, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 10487–10495, (c) M. Yanagisawa, K. Tashiro, M. Yamasaki, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 11912–11913. (d) J. Y. Zheng, K. Tashiro, Y. Hirabayashi, K. Kinbara, K. Saigo, T. Aida, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Angew. Chem.*, 2001, 40, 1858–1861, (e) P. D. W. Boyd, *Acc. Chem. Res.*, 2005, 38, 235–242. (f) M. M. Olmstead, D. A. Costa, K. Maitra, B. C. Noll, S. L. Phillips, P. M. V. Calcar, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 7090–7097.

¹⁷ C. M. Álvarez, H. Barbero, S. Ferrero and D. Miguel, *J. Org. Chem.*, 2016, 81, 6081–6086

En el GIR MIOMeT se han estudiado la síntesis y caracterización de porfirinas funcionalizadas con fragmentos policíclicos aromáticos, capaces de establecer asociaciones supramoleculares con diferentes formas alotrópicas de carbono, como fullerenos o grafeno coordinándolas a un átomo de Zn.

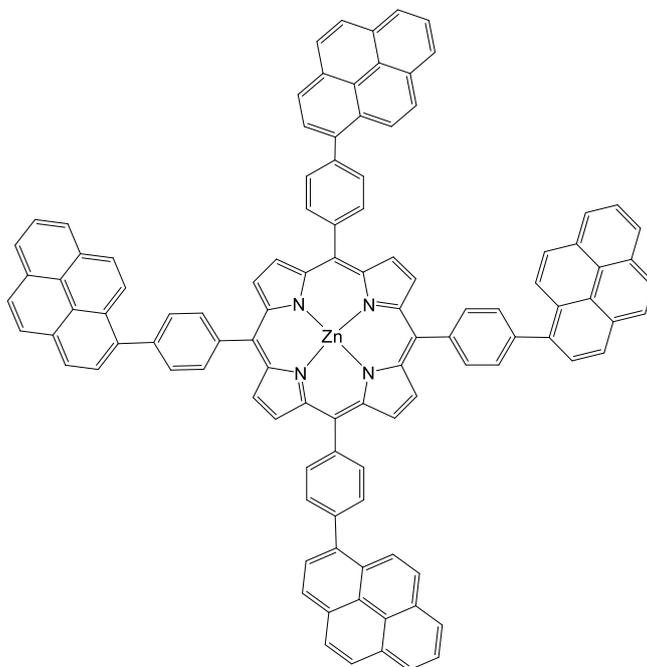


Ilustración 9: Estructura de porfirina con sustituyentes policíclicos aromáticos coordinadas a un átomo de Zn obtenida en el GIR MIOMeT.

En este trabajo se propone el diseño de unas pinzas moleculares, utilizando como sustituyentes aromáticos pirenos, los cuales no presentan la estructura en forma de cuenco del coranuleno, pero nos permiten optimizar los procesos sintéticos que luego serán utilizados con coranuleno. Como espaciador utilizaremos un sistema pirazol-piridina (pz₂py). Los grupos pireno se unirán a los pirazoles a través de un alquino mediante una reacción de Sonogashira, finalmente se modulará con la coordinación a un átomo de Zn y se probará su capacidad de recepción de un fullereno.

OBJETIVOS

Los objetivos generales del GIR MIOMeT son:

- La síntesis y caracterización de nuevas moléculas.
- El estudio del comportamiento físico-químico de las moléculas y sus potenciales aplicaciones que pueda tener en la sociedad.
- Desarrollo de nuevos ligandos para construir nuevas moléculas con metales.
- Introducción de quiralidad.

El trabajo propuesto está dentro de una línea de investigación que tiene como objetivo:

- sintetizar moléculas que potencialmente sean receptoras de fullerenos para después estudiar sus interacciones supramoleculares.

Los objetivos específicos de la propuesta son:

- La síntesis de un sistema espaciador central pirazol-piridina (pz2py) mediante sustitución nucleófila aromática, con el máximo rendimiento posible, y su determinación estructural.
- La optimización de un proceso de síntesis de la unión de grupos policíclicos aromáticos a este sistema central, por enlace a los pirazoles, en este trabajo se utilizará como grupo aromático, pireno, y posteriormente se llevará a cabo su determinación estructural, en un trabajo posterior, si el rendimiento ha sido óptimo, se realizará la síntesis con coranuleno.
- La estructura molecular diseñada se coordinará a un átomo de Zn, modulándola de tal manera que pueda aceptar en el hueco generado, un fullereno.

METODOLOGÍA

Las reacciones que se proponen en este trabajo se llevarán a cabo mediante la utilización de material de vidrio, principalmente de tipo Schlenk. Se necesitarán mantas calefactoras y de agitación, se hará uso de las líneas de vacío, utilizando nitrógeno líquido para condensar el destilado, líneas de gas inerte (nitrógeno) y columnas de cromatografía. Se usarán disolventes destilados, secos y desoxigenados, que se transferirán mediante jeringa. los disolventes serán adquiridos de fuentes comerciales de calidad síntesis o análisis, algunos como CHCl_3 o hexano^{18 19} pueden ser destilados y purificados previamente de acuerdo con los procedimientos convencionales. Otros como el tolueno, THF y DCM pueden ser secados tanto mediante procedimientos convencionales²⁰, como con zeolitas, cuando sea necesaria la ausencia de humedad en el medio de reacción. Algunas de las reacciones se realizarán a alta presión con irradiación por microondas, en un reactor de microondas Anton Paar Monowave 300. El laboratorio cuenta con todo el material necesario, los reactivos serán adquiridos en fuentes comerciales y empleados, a priori, sin ninguna purificación previa, los productos puede que tengan que ser purificados y separados mediante separaciones por columna cromatográfica, las cuales se realizarían usando Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063 mm; 230-400 poro; Merck, Alemania) como fase estacionaria.

Todas las reacciones llevarán un seguimiento mediante diversas técnicas, principalmente se chequearán por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Cromatografía de Capa Fina (TLC). Las TLC se llevarían a cabo con placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (0,25 mm espesor, 60 F254, Merck, Alemania) y se observarán bajo luz UV o usando anisaldehído como revelador. Toda la instrumentación para llevar a cabo el seguimiento de las reacciones, se encuentran disponibles para su uso asiduo en los laboratorios del Departamento de Química Física y Química Inorgánica que se

¹⁸ (a) W. L. E. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Fifth Edition Butterworth-Heinemann Ed. **2003**; (b) D. Bradley, G. Williams and M. Lawton, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8351- 8354.

¹⁹ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*; 3rd ed.; Pergamon Press: Oxford, **1988**.

²⁰ D. B. G. Williams and M. Lawton, *J. Org. Chem.*, 2010, 75, 8351–8354. (b) W. L. E. Armarego and C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann Ed., **2003**.

encuentran anexos a nuestros laboratorios de investigación, excepto RMN, que se encuentran en los edificios cercanos a la Facultad de Ciencias y dependen del Laboratorio de Técnicas Estructurales de la Universidad de Valladolid y su uso también está a disposición de todos los investigadores del grupo.

Los espectrómetros de RMN disponibles son los equipos Agilent MR 400 y Agilent DDR2 500 (equipado con sonda fría). Los experimentos de los núcleos ^1H , ^{13}C , o ^{19}F se llevarán a cabo mediante experimentos 1D y 2D RMN (gc2HSQC, gc2HMBC, DQFCOSY). Los experimentos heteronucleares 2D, si fueran necesarios se realizarían usando gradiente de campo magnético y gradiente de campo pulsado (PFG) en su versión CRISIS empleando pulsos adiabáticos en los canales de ^1H y ^{13}C .

Otra de las técnicas de la que se dispone permite realizar análisis por espectrometría de masas de alta y baja resolución (HRMS y LRMS respectivamente) que pueden ser realizados por el servicio de espectrometría de masas del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid que dispone de un equipo Agilent Technologies GC-MS System, un UPLC-MS System, Ionización por Electrospray (ESI positivo y negativo) y un equipo MALDI-TOF, Bruker Autoflex Speed (N_2 laser (337 nm, pulse energy $100\mu\text{J}$, 1 ns), Voltaje de aceleración 19 kV, Reflector en Modo Positivo).

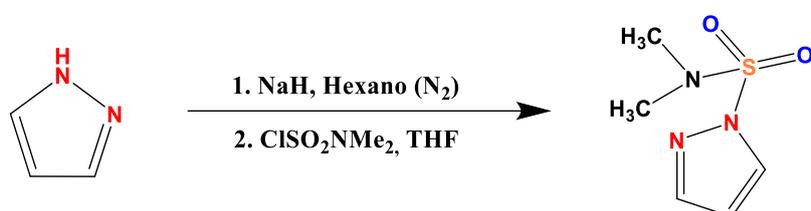
También se dispone en un espectrofotómetro UV-1603 (rango de 200 a 1100 nm) de Shimadzu, para, en caso de ser necesario, registrar un espectro en UV-Vis

Los productos finales, si fuera posible obtener monocristales de los compuestos, se someterán al análisis estructural correspondiente por Difracción de RX. Se dispone de un difractómetro Agilent SuperNova equipado con un detector de área Atlas CCD y un goniómetro con geometría kappa de cuatro círculos. Para la obtención de los datos se usan fuentes micro-foco de Mo y Cu con monocromador de óptica multicapa. Los cristales se podrían obtener, por difusión lenta de un disolvente precipitante, generalmente se usa hexano, sobre una disolución concentrada del compuesto.

REACCIONES QUÍMICAS

Protección del pirazol

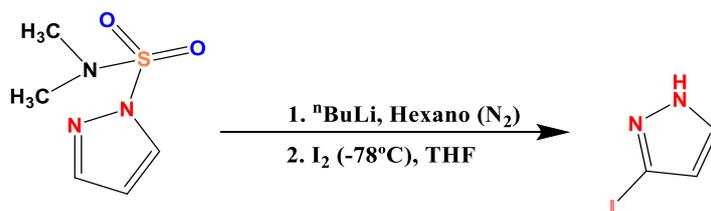
El primer paso sería la protección del pirazol en la posición 1, mediante una Sustitución Electrónica, y tiene como objetivo evitar que se produzca la halogenación en esa posición en la reacción posterior. El primer paso es la deprotonación del N1 usando una base fuerte como NaH, en hexano y con agitación constante, en la segunda etapa de la reacción se introduce el grupo protector, cloruro de dimetilsulfamilo, en THF. La reacción se debe llevar a cabo bajo condiciones inertes, en atmósfera de nitrógeno.



Síntesis 3-Iodo-1H-pirazol

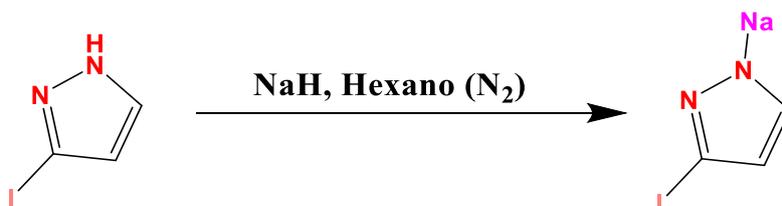
Tras la protección de la posición 1 del pirazol, provocamos la halogenación en la posición 3.

En este paso, se debe mezclar el pirazol previamente protegido en THF con ⁿBuLi en hexano, posteriormente se añade I₂ a -78 °C y se deja en agitación durante 30 min. evitando la exposición a la luz, tras ello se purifica con una disolución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃. El residuo obtenido tras varios lavados con acetato de etilo se debe disolver en TFA a 0 °C, por último, el compuesto se debe purificar mediante columna cromatográfica de sílica-gel.



Deprotonación del 3-Iodo-1H-pirazol

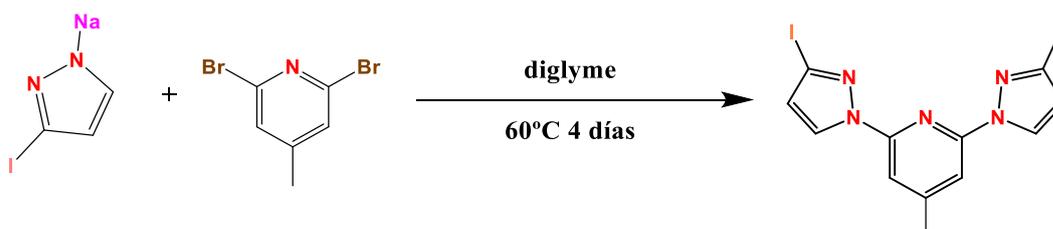
En este paso, debemos, como en el primer paso, desprotonar la posición 1 del pirazol, para ello haríamos uso de una base fuerte, como NaH, en hexano, la reacción se debe llevar a cabo bajo condiciones de atmósfera inerte de nitrógeno.

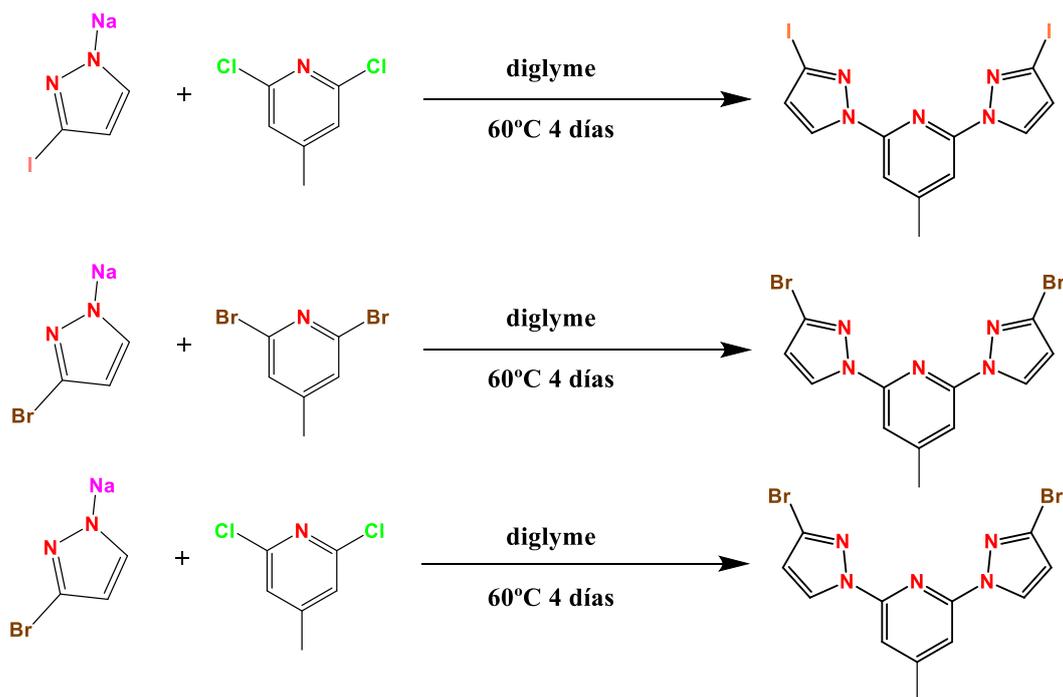


Síntesis del sistema Pz₂Py

En este paso se sintetiza la parte central del sistema molecular objetivo, mezclamos el 3-Iodo-1H-pirazol previamente sintetizado y la 2,6-dicloro-4metil-piridina comercialmente obtenida, utilizando como disolvente diglyme, se deja en agitación a 60 °C durante 4 días. El mecanismo de reacción es una Sustitución Nucleófila Aromática.

Para la reacción podemos utilizar diferentes derivados de pirazol y/o piridina, variando el grupo halogenado sustituido en ambos reactivos, aunque en esta reacción solo influiría en la reacción el halógeno de la piridina, podemos determinar con qué halógeno la reacción ocurre con un mayor rendimiento.

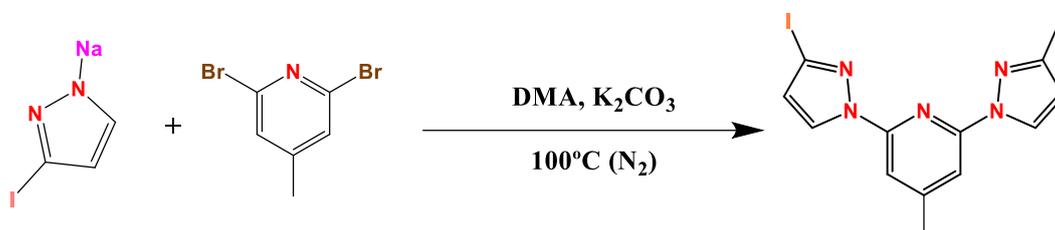


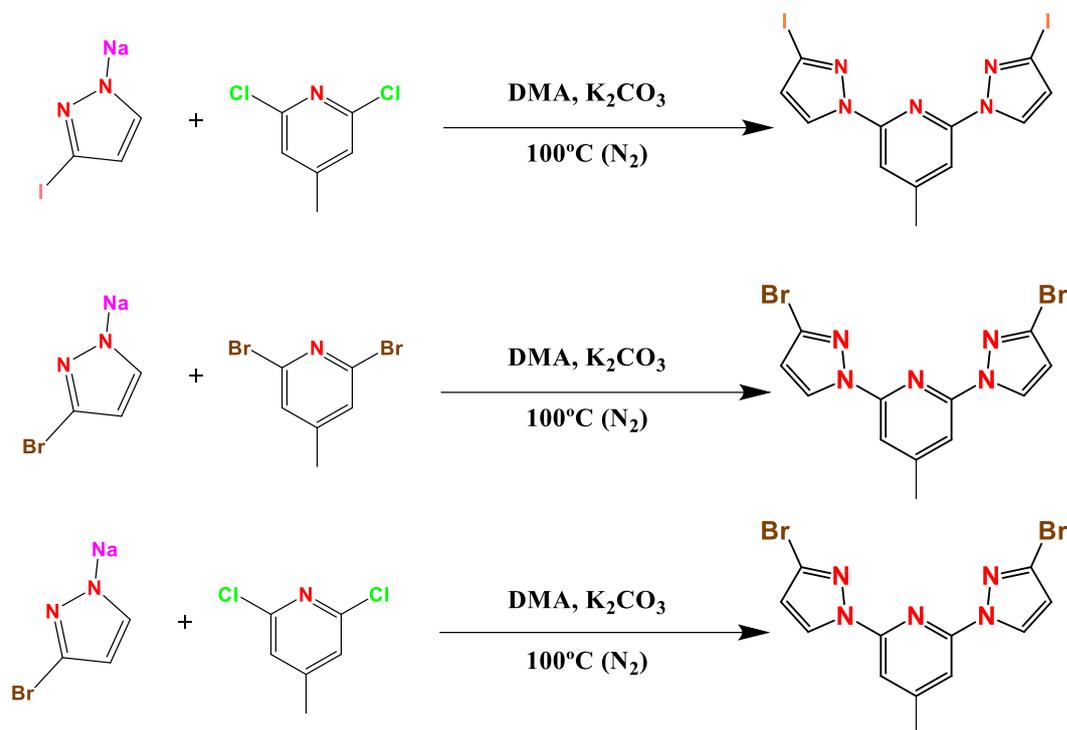


Una vía alternativa para la síntesis del sistema central Pz2Py es la opción de realizar la reacción sin la previa deprotonación del pirazol, esta ocurriría en el propio medio de reacción donde ocurre la Sustitución Nucleófila Aromática.

Mezclamos los derivados de pirazol y piridina con una base como K_2CO_3 y DMA como disolvente, la reacción transcurre a unos $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, bajo condiciones inertes de nitrógeno.

En esta alternativa sintética también podemos variar los halógenos sustituidos, y observar con cuál de ellos ocurre la reacción con mayor rendimiento.





Síntesis de las pinzas moleculares

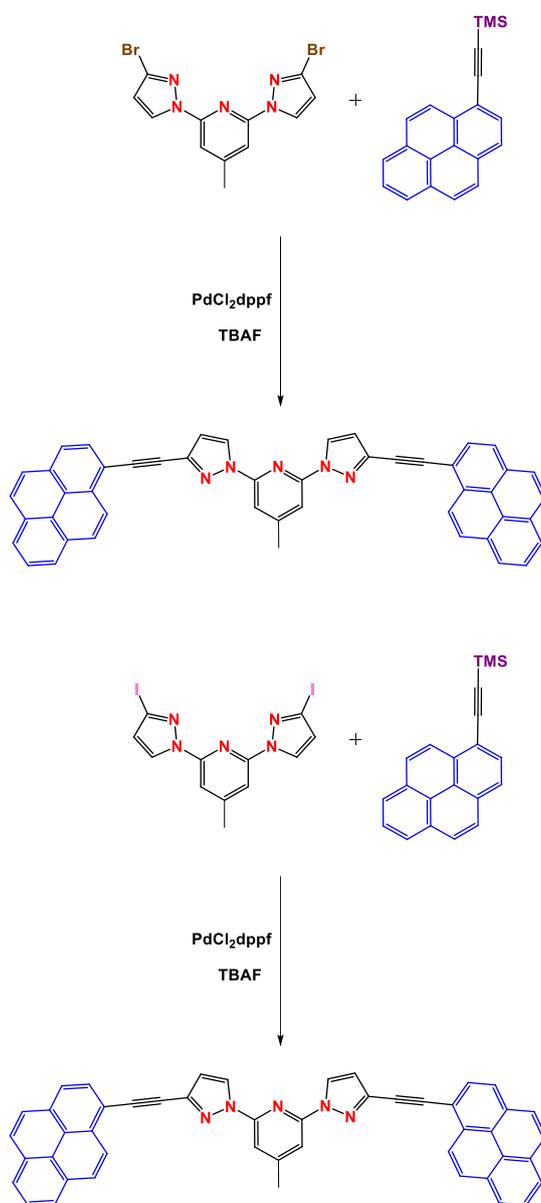
Es una reacción catalítica que sigue un procedimiento de acoplamiento Sonogashira-Hagihara,²¹ la cual consiste en un acoplamiento cruzado Csp²-Csp entre electrófilos aromáticos y alquinos terminales en presencia de una base, generalmente una amina, catalizado por paladio y cobre, esta reacción también se puede llevar a cabo sin presencia del catalizador de cobre, en medios acuosos o en presencia de oxígeno que puede favorecer el homoacoplamiento del alquino terminal (reacción de Glaser)²². En este último caso, se suelen emplear aminas específicas que puedan actuar como disolventes de la reacción.²³

²¹ (a) K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470. (b) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653*, 46-49.

²² W. J. Youngblood, D. T. Gryko, R. K. Lammi, D. F. Bocian, D. Holten and J. S. Lindsey. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 2111- 2117.

²³ W. J. Youngblood, D. T. Gryko, R. K. Lammi, D. F. Bocian, D. Holten and J. S. Lindsey. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 2111- 2117.

Utilizamos TBAF que actúa como base y para eliminar el TMS del acetileno.



Esquema general de un ciclo catalítico de un acoplamiento del tipo Sonogashira:

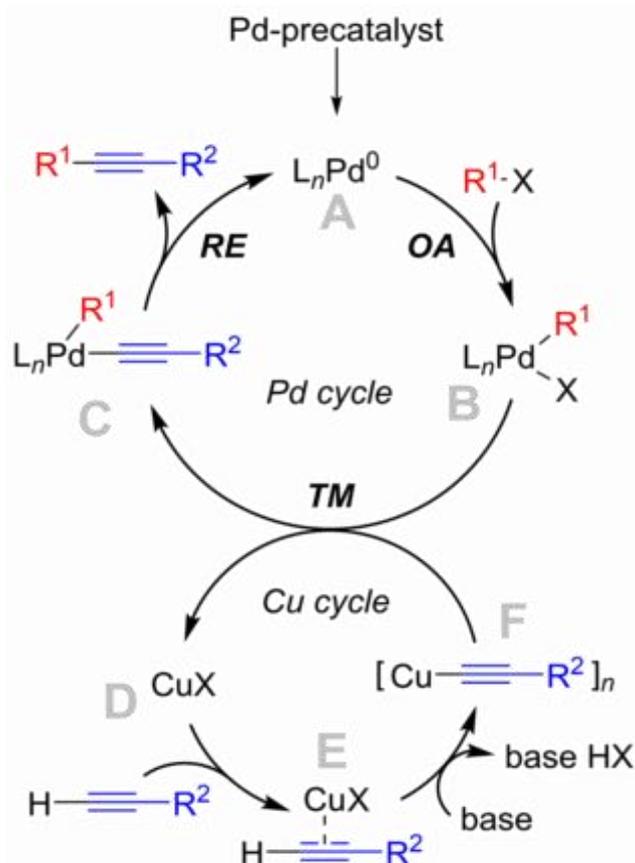


Ilustración 10. Ciclo catalítico general de un acoplamiento C-C del tipo Sonogashira en presencia de CuI

El ciclo catalítico libre del uso de Cobre sería:

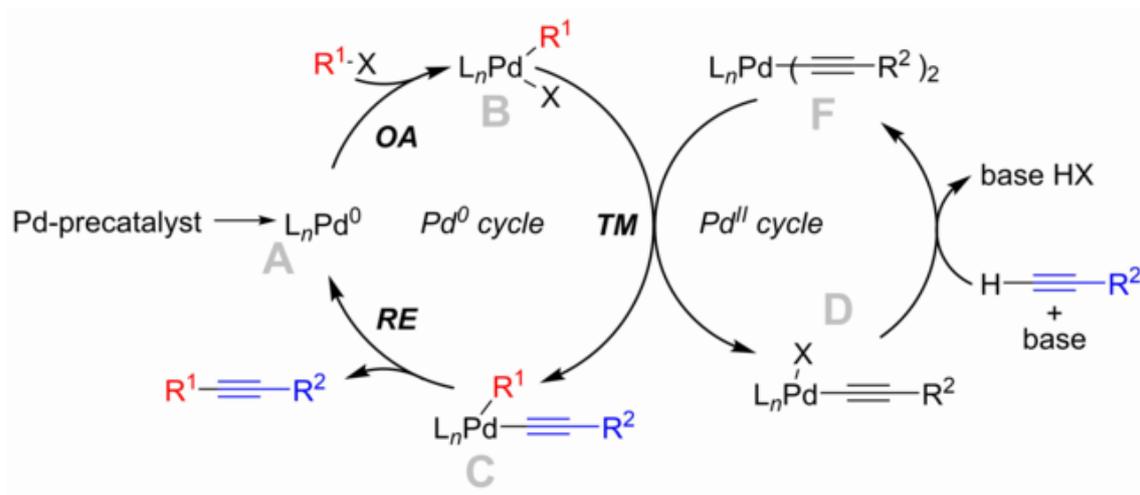
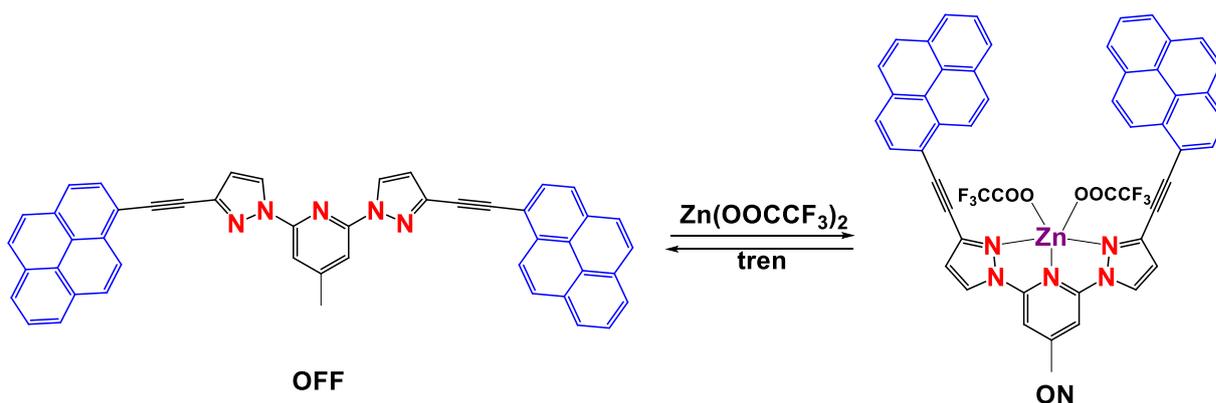


Ilustración 11. Ciclo catalítico de una reacción de acoplamiento C-C del tipo Sonogashira sin uso de CuI

Activación de la pinza molecular

La pinza molecular sintetizada es activada coordinándose a un átomo de Zn, haciéndola reaccionar con trifluoroacetato de Zinc, forzándola a adoptar una geometría que genera un hueco, el cual debería ser capaz de albergar un fullereno y establecer una interacción supramolecular, la reacción es reversible, la pinza se podría desactivar por la acción de tris(2-aminoetil)amina (tren).



Las valoraciones de los compuestos se realizarían mayoritariamente mediante RMN, utilizando diferentes técnicas para obtener la mayor información posible.

Las diferentes técnicas utilizadas, pueden ser, unidimensionales, con una dimensión de frecuencia:

- RMN de ^1H
- RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

O bidimensionales, es decir, técnicas que utilizan dos dimensiones de frecuencias, homonuclear:

- RMN bidimensional ^1H - ^1H COSY

O bidimensionales heteronuclear:

- RMN bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC
- RMN bidimensional ^1H - ^{13}C HMBC

Todas las estructuras están constituidas por sistemas aromáticos, por lo que la mayor parte de las señales las debemos encontrar en una región muy acotada del espectro, para el espectro de ^1H , las señales se encontrarán en un intervalo aproximado de entre 7-8.5 ppm, para las señales de ^{13}C (irradiando protón) la mayor parte de las señales se observarán en un intervalo de entre 107-155.

Hay bibliografía que alerta de la dificultad de realizar un RMN de compuestos similares a nuestra pinza molecular, por mecanismos de intercambio a temperatura ambiente, la solución sería realizar un RMN a baja temperatura (-30 °C).

El aducto con el fullereno se determinaría mediante espectroscopía de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN, las señales correspondientes a los Csp^2 de los fullerenos se observarían en un intervalo de desplazamiento entre 138.0 y 144.1 ppm, los Csp^2 del fullereno, del C_{60} , se observan una única señal a un desplazamiento de 142,7 ppm.

ESTEQUIOMETRÍA Y CONSTANTE DE ASOCIACIÓN

Tras la síntesis y caracterización de los compuestos propuestos, se llevará a cabo los experimentos de asociación entre la pinza molecular (anfitrión) y el fullereno (huésped) y a la cuantificación de las interacciones supramoleculares para averiguar propiedades del aducto como, la estequiometría, y la constante de asociación.

La manera de cuantificar las interacciones supramoleculares es realizando una valoración del anfitrión con una muestra del huésped e ir anotando cambios de alguna propiedad física mediante RMN, UV-Vis, fluorescencia, etc.

Para obtener resultados fiables se debe ser cuidadoso en varios factores, en la elección del uso de métodos de regresión, siendo más precisos los métodos no lineales frente a lineales, en el modelo de estequiometría, en la técnica utilizada, también se debe ser preciso en la medida de las cantidades de los reactivos, la aplicación de métodos de análisis de datos y finalmente un estudio estadístico calculando incertidumbres e intervalos de confianza.

El análisis de una valoración de un experimento de química supramolecular depende en gran parte del conocimiento de la estequiometría, de saber cuál es la relación m/n en la ecuación:

$$\beta_{mn} = \frac{[H_m G_n]}{[H]^m [G]^n}$$

Ecuación 1

Hay varios métodos para determinar la estequiometría:

- El método de variaciones continuas (método de Job): Se basa en la realización de una serie de reacciones empleando cantidades diferentes de cada reactivo, pero manteniendo constante la cantidad total de ambos. La idea es, la concentración del aducto es máxima cuando la relación anfitrión / huésped es igual a m / n .^{24 25}

En nuestro caso se variaría la fracción molar del huésped (fullereno) manteniendo constante la cantidad total de huésped + anfitrión. La concentración del complejo huésped-anfitrión se representa frente a la fracción molar del huésped, lo que produce una curva con un máximo en $f_{\text{huésped}} = n / (m + n)$, que en el caso de $m = n$, por ejemplo, para una estequiometría 1:1, aparece en $f_{\text{huésped}} = 0.5$.

Cuando la concentración del complejo es experimentalmente complicada conocerla, se utilizan otras propiedades físicas como la variación de desplazamiento en RMN, o el pico de absorción en UV-Vis y se representa frente a la fracción molar del huésped, en RMN la concentración del aducto se aproxima a la ecuación:

$$[H_m G_n] = \frac{\Delta\delta[H]_0}{\delta_{H_m G_n} - \delta_H}$$

Ecuación 2

El valor es sólo una aproximación, pues el valor exacto solo se consigue a una concentración infinita de huésped (cuando el sistema está completamente saturado). Este método funciona correctamente cuando hay sólo un tipo de complejo, por ejemplo, una única especie con estequiometría 1:1.

²⁴ K.A. Connors, *Binding Constants*, Wiley & Sons, New York, 1987.

²⁵ H. Tsukube, H. Furuta, A. Odani, Y. Takeda, Y. Kudo, Y. Inoue, Y. Liu, H. Sakamoto and K. Kimura, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, ed. J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol and F. Vogtle, Pergamon, Oxford, 1996, vol. 8, ch. 10, pp. 425–482.

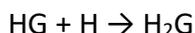
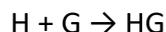
- Comparación de las constantes de estabilidad evaluadas por diferentes métodos, incluidos los diagramas de solubilidad²⁶ y mediciones cinéticas. El problema de este método es que se necesitan grandes cantidades de huésped y anfitrión.
- Coherencia con la estructura del anfitrión y la información disponible sobre la estructura del complejo anfitrión-huésped, se requiere información estructural detallada, la cual se puede conseguir a través espectroscopía de Rayos X, RMN 2D y modelado molecular sobre la estructura del huésped y el anfitrión y, en algunos casos, incluso del aducto huésped-anfitrión en sí.
- Evidencia experimental específica, como puntos isobésticos, frecuencia en la que la absorbancia total de una muestra no cambia durante una reacción química o un cambio físico de la muestra.²⁷
- Constancia de la concentración de estabilidad a medida que varía la concentración, es decir, el éxito de un modelo estequiométrico para dar cuenta de los datos, este modelo es el más adecuado si se sospecha que la estequiometría es diferente a 1:1, los datos deben ajustarse a otros modelos plausibles (por ejemplo, 2:1) y la calidad de ajuste de los diferentes modelos debe compararse en detalle, teniendo en cuenta factores como el aumento de parámetros en el proceso de ajuste. También es recomendable realizar la valoración a diferentes concentraciones e incluso con diferentes técnicas (p. Ej., RMN y UV-Vis). Si un modelo en particular tiene éxito en explicar los datos a diferentes concentraciones, entonces puede tomarse como evidencia de que es un modelo de estequiometría correcto.

²⁶ K. A. Connors and J. A. Mollica, Jr., *J. Pharm. Sci.*, 1966, 55, 772–780.

²⁷ https://es.wikipedia.org/wiki/Punto_isob%C3%A9stico

- Otro modelo a mencionar es el método de la relación molar²⁵ que esencialmente utiliza una isoterma de unión en un estudio de valoración en el que se fija la concentración del anfitrión y se varía la concentración del huésped. La relación aparentemente lineal al principio y al final de la curva se extrapolan para encontrar un punto de ruptura, correspondiente al punto de la isoterma con el cambio más abrupto. Este punto de ruptura normalmente corresponde a la relación estequiométrica huésped/anfitrión y es especialmente útil para complejos de orden superior no cooperativos, es decir que no tenga más de un punto activo de unión.

Vamos a suponer que la estequiometría del complejo es 2:1, denominamos al anfitrión como H (*host*) y al huésped como G (*guest*).



$$\text{Siendo } K_1 = \frac{[HG]}{[H] * [G]} \text{ y } K_2 = \frac{[H_2G]}{[HG] * [H]}$$

A partir de los balances de materia:

$$[H]_0 = [H] + [HG] + 2[H_2G]$$

$$[G]_0 = [G] + [HG] + [H_2G]$$

Ecuación 3. Balances de materia

Obtenemos la ecuación de la concentración libre del anfitrión:

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

Ecuación 4

Siendo:

$$A = (K_1 K_2)$$

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

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

Sustituyendo en la fracción molar dependiente de la propiedad física Y en la valoración obtenemos:

$$\Delta Y = \frac{Y_{\Delta HG} [G]_0 K_1 [H] + 2 Y_{\Delta H_2G} [G]_0 K_1 K_2 [H]^2}{[H]_0 (1 + K_1 [H] + K_1 K_2 [H]^2)}$$

Ecuación 5

En RMN la propiedad física es el desplazamiento químico, quedando la ecuación:

$$\Delta \delta = \frac{\delta_{\Delta HG} [G]_0 K_1 [H] + 2 \delta_{\Delta H_2G} [G]_0 K_1 K_2 [H]^2}{[H]_0 (1 + K_1 [H] + K_1 K_2 [H]^2)}$$

Ecuación 6

Si la valoración se realiza mediante técnicas de espectroscopía UV-Vis, la propiedad física es la absorbancia:

$$\Delta A_{\text{obs}} = \frac{\epsilon_{\Delta\text{HG}}[\text{G}]_0 K_1[\text{H}] + 2\epsilon_{\Delta\text{H}_2\text{G}}[\text{G}]_0 K_1 K_2[\text{H}]^2}{1 + K_1[\text{H}] + K_1 K_2[\text{H}]^2}$$

Ecuación 7

Para determinar la constante de asociación K_a se deben tener presentes los equilibrios fundamentales y las matemáticas que subyacen de ellos, además de conocer, como ya hemos dicho, la estequiometría del sistema, debemos preguntarnos si puede haber alguna variación en alguna propiedad física al formarse el complejo, en la absorbancia en UV-Vis, en el desplazamiento químico de alguna señal en RMN, si puede haber algún fenómeno de fluorescencia, de solubilidad, etc. Esto ayudaría a la elección de la técnica utilizada, que debe ser la primera decisión para un análisis de una valoración en química supramolecular.

Los puntos esenciales son:

- La(s) constante(s) de asociación esperada(s)
- Los cambios físicos esperados en el sistema tras la asociación anfitrión-huésped

Usamos un parámetro definido por G. Weber, como probabilidad de unión (p)²⁸, siendo p :

$$p = \frac{[\text{HG}]}{[\text{G}]_0} \text{ when } [\text{H}]_0 \geq [\text{G}]_0$$

$$p = \frac{[\text{HG}]}{[\text{H}]_0} \text{ when } [\text{H}]_0 < [\text{G}]_0$$

Ecuación 8 (arriba) Ecuación 9 (abajo)

Es vital recolectar tantos puntos de datos como sea posible dentro del rango: $0.2 < p < 0.8$.

²⁸ G. Weber, in *Molecular Biophysics*, ed. B. Pullman and M. Weissbluth, Academic Press, New York, 1965, pp. 369–397

Es posible calcular p para un rango de valores de $[H]_0$, $[L]_0$ y K_a , utilizando la ecuación:

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

Ecuación 10

Es útil introducir el concepto de constante de disociación: $K_d = 1 / K_a$: la inversa de la constante de asociación K_a . En una representación de K_a (M^{-1}) en el eje "y" de la izquierda los equivalentes totales añadidos de huésped en el eje "x", y los valores de K_d en el eje "y" de la derecha se traza una línea horizontal gruesa en el valor donde $K_d = [H]_0$, pudiendo observar tres regiones diferentes.

$K_d > [H]_0$ (por lo tanto, K_a bastante bajo), entonces se requiere un exceso relativamente grande de $[G]_0$ para obtener buenos valores p .

$K_d < [H]_0$ (por tanto, K_a bastante alto), los únicos puntos de datos con buenos valores de p están dentro del rango de $[G]_0 < [H]_0$. En otras palabras, es fundamental obtener tantos puntos como sea posible entre 0-1 equivalentes de huésped añadidos.

Si $K_d \approx [H]_0$, se obtienen buenos valores de p casi en cualquier lugar dentro del rango de 0 a > 10 equivalentes de huésped añadido.

Cuando $K_d \ll [H]_0$, por un factor de al menos 100, cuanto mayor sea la relación $\frac{K_d}{[H]_0}$, menor información aportará la isoterma de unión.

Entre 0 y 1,5 equivalentes de huésped añadido suelen estar los puntos con mayor relevancia.

Cuando la estequiometría es 2:1 o 1:2, la situación es más compleja debido a los posibles efectos de cooperatividad y de diferencias en las propiedades físicas que se miden, para la valoración es necesario obtener tantos puntos de datos de todo el rango de al menos 0-10 equivalentes de huésped añadido, con especial énfasis en la primera parte de ese rango.

Una vez tengamos decidido el rango de concentración y el número de adicciones con los que vamos a realizar la valoración, hay que considerar algunos aspectos sobre cómo preparar las soluciones para las valoraciones supramoleculares. La pureza del huésped y del anfitrión es de suma importancia, especialmente con técnicas ópticas (UV-Vis, fluorescencia, etc.) ya que pequeñas impurezas (que pueden no ser detectables por RMN) pueden hacer que aparezcan (o desaparezcan) picos no relacionados con la formación de complejos. La concentración del anfitrión debe mantenerse constante durante toda la valoración para evitar complicaciones derivadas de la agregación y la aplicación de correcciones complicadas debido al factor de dilución en las ecuaciones cuantitativas utilizadas para describir el sistema de interés.

La forma más sencilla es preparar la solución huésped a partir de la misma solución madre huésped utilizada en la valoración. Por ejemplo, si fuéramos a realizar la valoración por RMN, prepararíamos una solución de x ml del anfitrión, la pinza molecular sintetizada en nuestro caso, a la concentración $[H]_0$ y luego usar la mitad del volumen de esa solución para preparar la solución del huésped, fullereno, a una concentración 20-100 veces mayor ($[G]_0 = 20-100 [H]_0$). La solución anfitrión restante se transfiere a un tubo de RMN, estos volúmenes deben medirse con precisión, por lo que preferiblemente lo haremos con una microbalanza precisa (y luego convertir a volúmenes utilizando la densidad del disolvente) en lugar de depender de matraces volumétricos o pipetas. Luego, la solución de fullereno se agregará en pequeñas cantidades (1 a 10 ml) al tubo de RMN usando una microjeringa precisa, como jeringas *Hamiltons* para orgánicos o pipetas *Eppendorf* para soluciones acuosas.

La técnica que normalmente ofrece más información es el RMN, generalmente ^1H , pero también otras técnicas como ^{13}C , ^{19}F etc. Aparte de la información cuantitativa que puede producir una valoración mediante RMN, los cambios relativos y los cambios en la simetría también pueden proporcionar información valiosa sobre cómo interactúan el anfitrión y el huésped y la estequiometría de la interacción. Esta información puede ser de gran beneficio incluso en situaciones en las que no se pueden obtener datos cuantitativos completos a partir del análisis por RMN.

Los enfoques clásicos para el análisis de datos de titulaciones de RMN suponen que la frecuencia de resonancia (δ) de interés, para un sistema con estequiometría 1:1 es el promedio ponderado del anfitrión libre (H) y el anfitrión unido en el complejo (HG) en el experimento de acuerdo con la ecuación:

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

Ecuación 11

Las expresiones cuantitativas descriptivas que describen los cambios esperados en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta$) asumiendo una estequiometría 1: 2:

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

Ecuación 12

Nosotros hemos asumido, para nuestro sistema una estequiometría 2:1, la ecuación quedaría:

$$\Delta\delta = \frac{\delta_{\Delta HG} [G]_0 K_1 [H] + 2\delta_{\Delta H_2G} [G]_0 K_1 K_2 [H]^2}{[H]_0 (1 + K_1 [H] + K_1 K_2 [H]^2)}$$

Ecuación 13

Con los instrumentos de RMN modernos es posible obtener espectros de buena calidad con concentraciones submilimolares, esto quiere decir que un análisis por RMN podría ser adecuado para K_a hasta 10^6 M^{-1} , e incluso por encima de ellos. Dicho esto, muchas referencias bibliográficas afirman que 10^5 M^{-1} es el límite para los experimentos de valoración por RMN.²⁹

²⁹ C. S. Wilcox, in *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*, ed. H.-J. Schneider and H. Dürr, VCH, Weinheim, 1991, pp. 123–144.

También hay que tener en cuenta la relación entre la constante de asociación de equilibrio K_a y la cinética on / off. $K_a = \frac{k_1}{k_{-1}}$, el factor limitante real para las valoraciones por RMN es, por tanto, si el sistema de interés sufre un intercambio rápido o lento en las condiciones utilizadas.

Además de las constantes de asociación y las constantes de velocidad de on/off relacionadas, la magnitud del desplazamiento químico inducido por la formación del aducto ($\Delta\delta$), está relacionado con la fracción molar del huésped libre dividida por constante de la reacción inversa a la formación del complejo (f_H / k^{-1}).

Se ha demostrado que los supuestos simples detrás de la ecuación 11 y las ecuaciones relacionadas no se cumplen si el sistema no está en la región de intercambio rápido definida por la ecuación:

$$2\pi|v_H - v_{HG}| \ll \left(\frac{1}{\tau_H} + \frac{1}{\tau_{HG}} \right)$$

Ecuación 14

DISTRIBUCIÓN TEMPORAL

El desarrollo temporal del proyecto de síntesis de la molécula propuesta y del estudio de sus propiedades, se encuentra muy condicionado por los resultados parciales que se vayan obteniendo, de manera que es posible que fuera necesario modificar sobre la marcha los métodos de síntesis, o los compuestos de partida, a tenor de los resultados: en algunos casos porque fallan los métodos inicialmente previstos, y en otros porque aparece algún tipo de reactividad imprevista, pero interesante, que merece la pena estudiar con más detalle.

Las etapas tienen cierto grado de solapamiento temporal, con el fin de poder empezar los estudios de la etapa siguiente en el momento en que se disponga de resultados firmes en la etapa precedente:

Etapa I: En esta etapa se llevará a cabo la optimización de la reacción de halogenación del pirazol, se probará la introducción de diferentes halógenos.

Etapa II: En esta etapa se llevará a cabo la optimización de la reacción de síntesis del sistema Pz2Py, se realizará con los diferentes derivados halosustituídos sintetizados en la etapa I, se seguirán dos vías alternativas, una donde la deprotonación del pirazol se hace en una reacción previa al acoplamiento con la piridina, y otra donde la base que deprotona el pirazol y la piridina se encuentra en el mismo medio de reacción. Se determinará que vía y con qué halógeno unido al pirazol ocurre la reacción con un mayor rendimiento.

Etapa III: En esta etapa se coordinará la estructura ya sintetizada a un átomo de Zn.

Etapa IV: La última etapa, se intentará formar un aducto supramolecular entre la pinza molecular sintetizada y un fullereno y determinarla estructuralmente.

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Obtención del halopirazol	█			
Obtención del sistema Pz2Py		█		
Coordinación a un átomo de Zn			█	
Obtención aducto supramolecular				█
Realización de informes y análisis de resultados		█	█	█

Ilustración 12. Tabla de la distribución temporal de las síntesis del proyecto propuesto