



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

### **PREPARACIÓN DE LIGANDOS DI(PIRAZOLIL)-PIRIDINA CON SUSTITUYENTES POLIAROMÁTICOS COMO PINZAS MOLECULARES**

*Autor: Pablo Gómez de la Cal*

*Tutor/es: Celedonio Manuel Álvarez González*

*Adriana Sacristán Martín*

## Contenido

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS</b> .....	3
<b>En todo el texto</b> .....	3
<b>En los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)</b> .....	4
<b>LISTADO DE COMPUESTOS Y NUMERACIÓN</b> .....	5
<b>RESUMEN</b> .....	6
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>OBJETIVOS DEL TRABAJO</b> .....	17
<b>DISCUSION DE RESULTADOS</b> .....	18
<b>SÍNTESIS DEL NÚCLEO DE DIPIRAZOLILPIRIDINA</b> .....	18
<b>SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS</b> .....	24
SÍNTESIS DEL LIGANDO DE 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENOS .....	24
SÍNTESIS DEL LIGANDO DE 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENILACETILENOS.....	27
<b>SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE COORDINACIÓN</b> .....	32
SÍNTESIS DEL COMPLEJO TRIFLUOROACETATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(3-YODO-1-PIRAZOLIL) PIRIDINA .....	32
SÍNTESIS DEL COMPLEJO DE TRIFLUOROACETATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENOS.....	33
SÍNTESIS DEL COMPLEJO DE TRIFLUOROACETATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENILACETILENOS .....	33
SÍNTESIS DEL COMPLEJO DE TRIFLATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(3-YODO-1-PIRAZOLIL) PIRIDINA.....	35
SÍNTESIS DEL COMPLEJO DE TRIFLATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENILACETILENOS .....	39
<b>CONCLUSIONES</b> .....	43
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	44
MÉTODOS GENERALES .....	44
MÉTODOS DE PURIFICACIÓN .....	44
CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS.....	44
SÍNTESIS DE COMPUESTOS INICIALES .....	45
ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS.....	45
Procedimiento de síntesis y caracterización .....	47

## LISTADO DE ABREVIATURAS

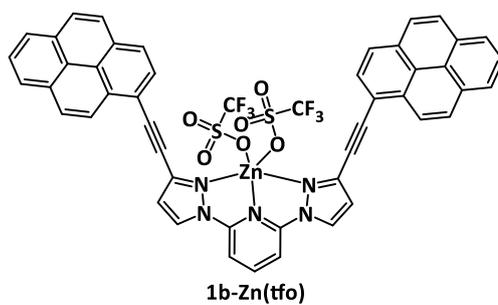
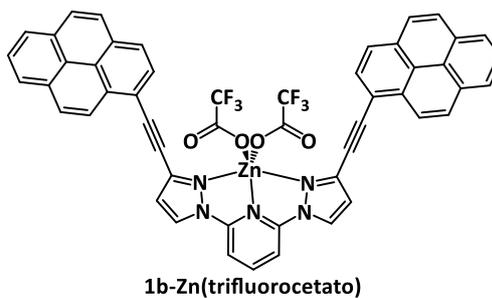
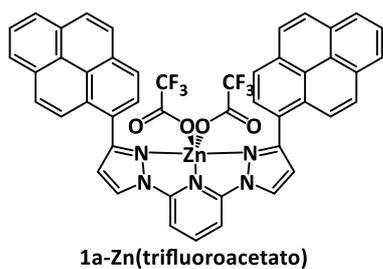
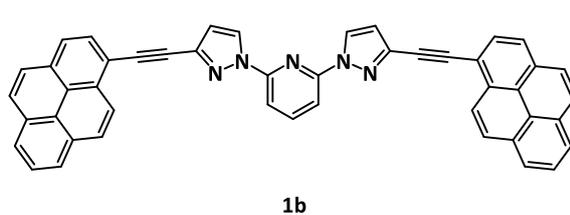
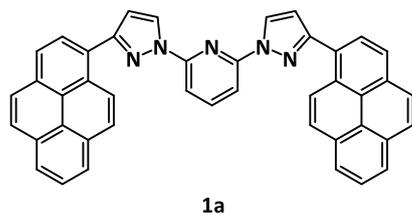
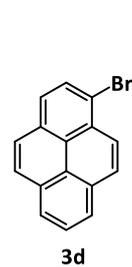
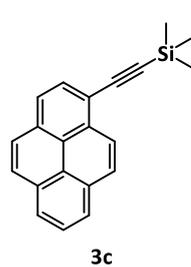
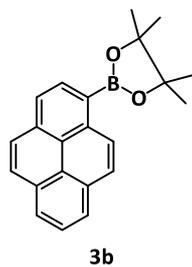
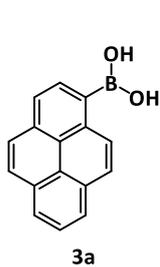
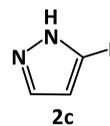
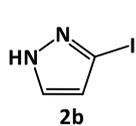
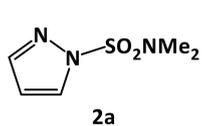
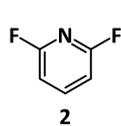
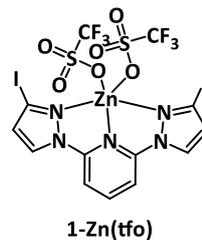
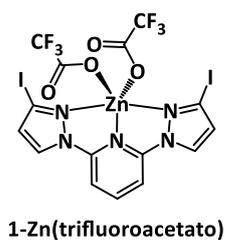
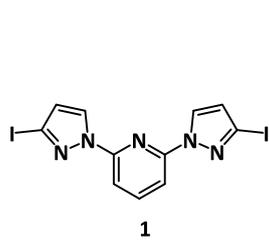
### En todo el texto

AcOEt	Acetato de Etilo
DCM	Diclorometano
DMA	Dimetilacetamida
Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EtOH	Etanol
FVP	Flash Vacuum Pyrolysis
MALDI	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization)
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of flight
MS	Espectrometría de masas (Mass Spectrometry)
MW	Microwave
PAH	Hidrocarburo Policíclico Aromático (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S <sub>N</sub> Ar	Sustitución nucleófila aromática
TBAF	Fluoruro de Tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography)
TMS	Trimetilsilano
UV	Ultravioleta

## En los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Espectro de Carbono 13 desacoplado de protón
$^1\text{H}$	Espectro de protón
bsgHMBC	Band-Selective Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence Adiabatic
Cq	Carbono cuaternario
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
gc2HSQC	Gradient CRISIS 2 / Heteronuclear Single Quantum Correlation
gc2HMBC	Gradient CRISIS 2 / Heteronuclear Multiple Bond Correlation
gDQFCOSY	Gradient Double-Quantum Filtered Correlation Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
Hz	Hercio (Hertz)
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
ppm	Partes por millon
s	Singlete
t	Triplete

## LISTADO DE COMPUESTOS Y NUMERACIÓN



## RESUMEN

En el presente trabajo se presenta la obtención de dos ligandos diferentes constituidos por un mismo núcleo central sustituido por diferentes hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs). Concretamente se diseñaron estructuras dipirazolilpiridínicas unidas a pireno o derivados de pireno. Además, se completa con la obtención de dos complejos de zinc (II) con dichas piridinas actuando como ligando.

Las estructuras serán análogas entre sí variando el parámetro de longitud de las cadenas entre los pirazoles y los PAHs utilizando diferentes metodologías sintéticas incluyendo reacciones de Suzuki y Sonogashira. Respecto a los complejos de zinc serán todos ellos sintetizados por coordinación como quelatos. Finalmente, todos ellos se caracterizaron mediante diferentes técnicas.

De esta forma fue posible la síntesis de cuatro moléculas con variables geométricas adecuadas para la asociación con fullerenos de modo que puedan actuar como pinzas moleculares.

## ABSTRACT

The present work shows the obtention method of two different ligands with the same central form substituted with several polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). To be precise, the designed structures consist of dipyrazolilpyridine bonded to pyrene or derivates of pyrene. Furthermore, two more Zinq complexes were obtained with pyridines acting as ligands.

The structures will share the same structure, changing the length of the chains connecting the pyrazoles with the PAHs by using different methods, including Suzuki and Sonogashira reactions. All Zinq complexes will be synthetized by chelate coordination. Finally, the resulting compounds will be characterized with various techniques.

We managed to synthetise four molechules with an assortment of geometries adecuate for the association with fullerenes in such a way that they can act as molechular tweezers.

## INTRODUCCIÓN

Dentro de la química supramolecular hay una rama dedicada al diseño y estudio de asociaciones entre nanoalótopos de carbono y otras especies para potenciales aplicaciones que presentan dichos aductos resultantes, como sistemas fotovoltaicos, sensores fotoquímicos o una mejora en la solubilidad en disolventes en los que dichas nanoestructuras no son solubles.<sup>1</sup> En este trabajo fin de grado nos centraremos en la asociación de fullerenos a distintas especies con hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) planos.

### FULLERENOS Y OTROS COMPUESTOS DE CARBONO NANOESTRUCTURADOS

Los PAHs están formados por anillos de benceno fusionados entre sí, dando una gran variedad de especies. Según la dimensionalidad que alcancen pueden ser 0D, 1D o 2D. El grupo 0D incluye las estructuras que se tratarán en el presente trabajo, tales como los fullerenos. El grupo 1D incluye los nanotubos de carbono y, por último, el grupo 2D, donde se encuentra el conocido grafeno.

Centrando la atención en el grupo 0D encontramos compuestos poliaromáticos no planos donde la unión entre los ciclos se produce de tal modo que no permite mantener la planaridad en toda la molécula, adoptando una geometría tridimensional. Los poliarenos geodésicos<sup>2</sup> constituyen una familia dentro de este grupo y son estructuras curvas cuya forma se asemeja a la que presenta la superficie de la Tierra (de ahí el término geodésico). Pueden ser cerrados, considerándose tridimensionalmente completos (buckyballs); o abiertos, como por ejemplo fragmentos de los anteriores (buckybowls) (Figura 1).

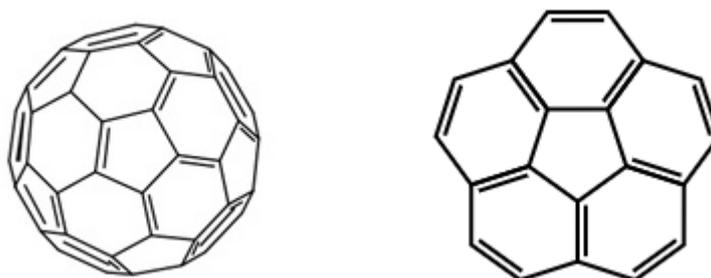


Figura 1: Fullerenos o C<sub>60</sub> (cerrado) a la izquierda, coranuleno o C<sub>20</sub>H<sub>10</sub> (abierto) a la derecha.

El fullereno (C<sub>60</sub>), que es el más conocido de los compuestos poliaromáticos no planos cerrados (buckyballs), es una de las formas alotrópicas elementales del carbono y fue descubierta por Kroto, Curl y Smalley en 1985 a partir de sus estudios de nucleación de un plasma de carbono formado por la evaporación mediante láser de láminas de grafito<sup>3</sup>, consiguiendo por ello el premio Nobel de Química en 1996. Esta molécula ha tenido una creciente e innegable repercusión desde su descubrimiento e innumerables son las investigaciones que en las últimas

<sup>1</sup> (a) Pearce, J. M. *Futures* **2002**, *34*, 663-674. (b) Luque, A.; Hegedus, S., *Handbook of Photovoltaic Science and Engineering*. John Wiley & Sons: West Sussex, **2003**. (c) Segura, J. L.; Martin, N.; Guldi, D. M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 31-47. (d) Schneider, H.-J., *Applications of Supramolecular Chemistry*. CRC Press: 2012

<sup>2</sup> (a) Siegel, J. S.; Wu, Y.-T., *Polyarenes II*. Springer International Publishing: London, **2014**. (b) Siegel, J. S.; Wu, Y.-T., *Polyarenes I*. Springer: Heidenberg, **2014**.

<sup>3</sup> Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brian, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. *Nature* **1985**, *318*, 162-163

décadas involucran a este compuesto.<sup>4</sup> Este hecho supuso el punto de partida, para la investigación y el descubrimiento de todos sus homólogos superiores como C<sub>70</sub>, C<sub>86</sub> ... El C<sub>60</sub> está formado por 60 átomos de carbono, que se disponen formando pentágonos y hexágonos de forma alternativa, de manera que cada pentágono está rodeado de cinco anillos hexagonales. Además de ser una estructura curiosa, el nanoalótropo C<sub>60</sub> ha resultado ser interesante en aplicaciones de sistemas fotoelectrónicos ya que es un aceptor de carga excelente. Por ello, en un aducto supramolecular, se puede observar este carácter aceptor ya que es posible la transferencia de carga desde un fragmento dador hacia el fullereno a través de interacciones no covalentes.<sup>5</sup>

## CORANULENO

El coranuleno es un poliareno geodésico abierto o bucky bowl, que consta de cinco anillos hexagonales que rodean a un anillo pentagonal presentando forma tridimensional. Debido a la tensión producida por esta disposición particular se adapta a una estructura en forma de cuenco con una profundidad de 0,87Å. De este modo tiene dos caras diferenciadas, cóncava y convexa, lo que resulta en un momento dipolar neto, pero que pueden invertirse en un equilibrio fluxional que se producirá o no a temperatura ambiente dependiendo de los sustituyentes que contenga<sup>6</sup> (Figura 2).

---

<sup>4</sup> (a) R. F. Curl, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1566. (b) R. Kroto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1578-1593. (c) R. E. Smalley, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1594-1603

<sup>5</sup> (a) Taylor, R.; Walton, D. R. M. *Nature* **1993**, *363*, 685-693. (b) Dresselhaus, M. S.; Dresselhaus, G.; Eklund, P. C., *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes*. Academic Press: **1996**. (c) Hirsch, A., *Fullerenes and Related Structures*. Springer: Heidelberg, **1999**. (d) Guldi, D. M.; Martin, N., *Fullerenes: From Synthesis to Optoelectric Properties*. Springer: Dordrecht, **2002**. € Martin, N.; Nierengarten, J.-F., *Supramolecular Chemistry of Fullerenes and Carbon Nanotubes*. Wiley-VCH Verlag: Weinheim, **2012**.

<sup>6</sup> (a) Scott, L. T.; Hashemi, M. M.; Brachter, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1920-1921. (b) Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; Grube, G. H.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 517-525. (c) Siegel, J. S.; Wu, Y.-T., Synthesis, Structures, and Physical Properties of Aromatic Molecular-Bowl Hydrocarbons. In *Polyarenes I*, Springer: Heidelberg, **2014**; pp 63-120.

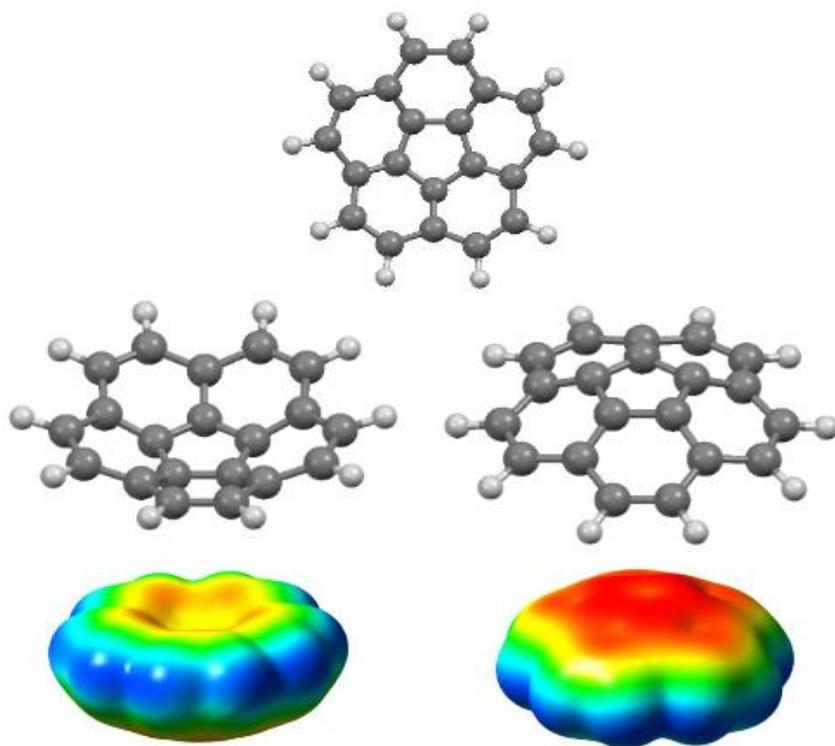


Figura 2: Estructura del coranuleno tridimensional en forma de cuenco, mostrando ambas caras y como mapa de densidad electrónica.

Richard Lawton publicó el descubrimiento del coranuleno en una comunicación en 1966<sup>7</sup> y tras su primera preparación se desarrollaron varias metodologías sintéticas, todas ellas basadas en FVP.<sup>8</sup> El avance más significativo se produjo en el año 2000 cuando Sygula et al.<sup>9</sup> consiguieron obtener 1,2,5,6-tetrabromocoranuleno con un 80% de rendimiento a partir de 1,6,7,10-tetrakis(dibromometileno)fluoranteno sin necesidad del procedimiento FVP.

<sup>7</sup> (a) Barth, W. E.; Lawton, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 380. (B) Barth, W. E.; Lawton, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1730.

<sup>8</sup> (A) Tsefrikas, V. M.; Scott, L. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4868. (b) Curl, R. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1566. (c) Kroto, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1578-1593. (d) Smalley, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1594-1603.

<sup>9</sup> (a) Sygula, A.; Rabideau, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6323. (b) Xu, G.; Sygula, A.; Marcinow, Z.; Rabideau, P. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9931.

## INTERACCION DE CORANULENO CON FULLERENOS

Como se acaba de comentar, el coranuleno dispone de un momento dipolar neto que, junto con la estructura en forma de cuenco que adopta, puede complementar perfectamente la superficie externa del fullereno formando un aducto supramolecular host-guest.

En los últimos años, se han llevado a cabo abundantes estudios de formación de complejos supramoleculares con fullerenos, convirtiéndose en una de las áreas donde se han obtenido los avances más significativos.<sup>10</sup> La presencia de fragmentos aromáticos en la molécula anfitrión (host) parece permitir asociarse al huésped (guest) de forma muy eficaz. Así, los compuestos poliaromáticos poseen una especial tendencia a asociarse formando estructuras supramoleculares gracias a interacciones no covalentes de apilamiento  $\pi$  ( $\pi$  stacking).

Las interacciones  $\pi$ - $\pi$ , estudiadas muy habitualmente en química, biología o ciencias de los materiales, son interacciones no covalentes que, aunque de carácter débil, influyen de forma muy significativa en la estructura supramolecular en la que participan las moléculas. Se cree que el fundamento de estas interacciones se debe al aumento de estabilidad que se genera entre moléculas vecinas gracias a la polarización que sufre la nube de densidad electrónica  $\pi$  en este tipo de hidrocarburos aromáticos. Debido a esto, cuanto mayor es el número de átomos o grupos involucrados en la deslocalización de la nube electrónica, más favorable es esta estabilización por dispersión. En estos casos, la contribución de fuerzas de van der Waals a la energía de estabilización intermolecular es mucho mayor que para los análogos que no poseen anillos aromáticos con deslocalización  $\pi$ . Pero además de esta, existe una contribución electrostática a la estabilización intermolecular que es la que genera direccionalidad en el empaquetamiento.

Dicha asociación entre el coranuleno y el fullereno se ha demostrado poco significativa, con constantes de asociación moderadas, en aquellos derivados que poseen una única unidad de coranuleno.<sup>11</sup>

## PINZAS MOLECULARES DE FULLERENOS

Las moléculas de tipo pinza resultan interesantes debido a su estructura, la cual contiene una cavidad adecuada para formar aductos supramoleculares con fullerenos. En 2007, el grupo de Sygula<sup>12</sup> introdujo un gran avance en este campo describiendo un compuesto que contenía dos unidades de coranuleno en una disposición adecuada para interactuar con fullerenos dando constantes de asociación muy buenas.

En nuestro grupo de investigación se han realizado estudios sobre cómo aprovechar la geometría de un complejo de coordinación planocuadrado para orientar fragmentos poliaromáticos planos y no planos a modo de pinza molecular (Figura 3).<sup>13</sup>

---

<sup>10</sup> Martin, N.; Nierengarten, J. F. *Supramolecular Chemistry of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**

<sup>11</sup> (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.

<sup>12</sup> Sygula, A.; Fronczek, F. R.; Sygula, R.; Rabideau, P. W. Olmstead, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3842-3843.

<sup>13</sup> Álvarez, C. M.; García-Escudero, L. A.; García-Rodríguez, R.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D.; Rayón, V. M. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15693-15696.

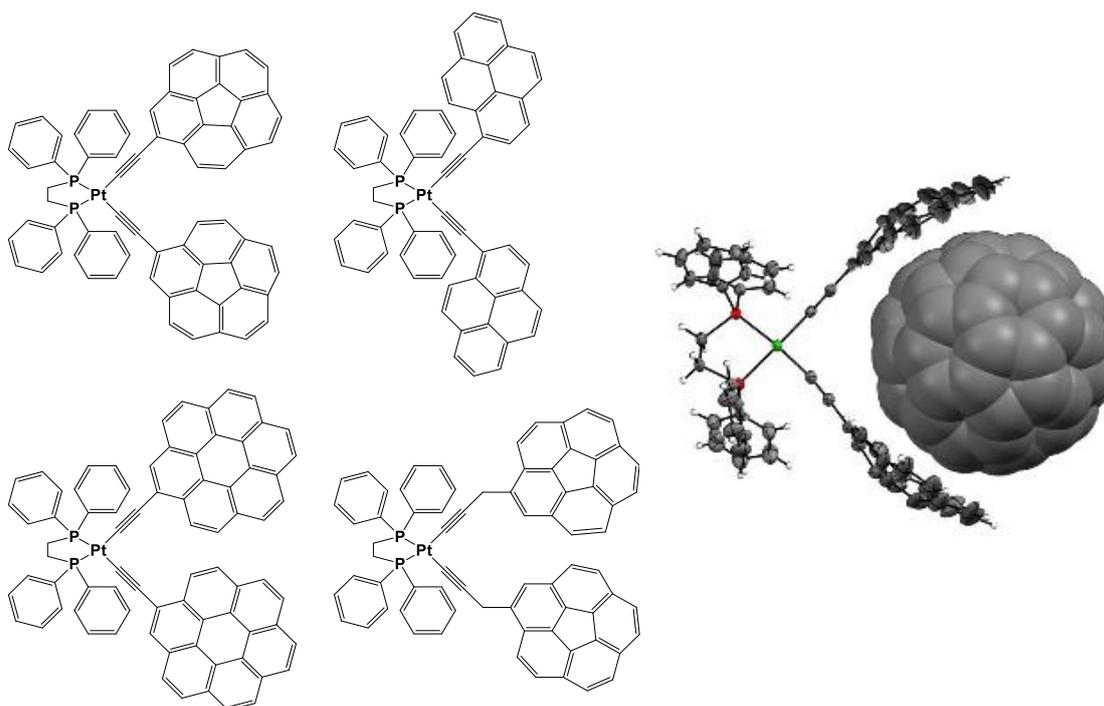


Figura 3: Estructuras de los complejos de platino con ligandos poliaromáticos y estructura de Rayos X del aducto formado por  $C_{60}$  y el complejo de platino.

De este modo se ha encontrado que el complejo planocuadrado de platino que contiene dos grupos acetilcoranuleno es capaz de establecer interacciones supramoleculares con fullerenos con constantes de asociación apreciables y significativamente diferentes para los fullerenos  $C_{60}$  y  $C_{70}$  permitiendo discriminarles en una mezcla de estos.

Además de los complejos de platino, se han estudiado otras familias de compuestos flexibles funcionalizados con coranuleno introduciendo una tercera unidad de coranuleno o bien unidos dichos coranulenos a través de otros motivos como el heliceno permitiendo obtener pinzas moleculares quirales. De este modo se han ensamblado unidades poliaromáticas entre sí gracias a metodología click (Figura 4).<sup>14</sup>

<sup>14</sup> (a) Álvarez, C. M.; Aullón, G.; Barbero, H.; García-Escudero, L. A.; Martínez-Pérez, C.; MartínÁlvarez, J. M.; Miguel, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2578-2581. (b) Álvarez, C. M.; Ferrero, S. *J. Vis. Exp.* **2016**, e53954.

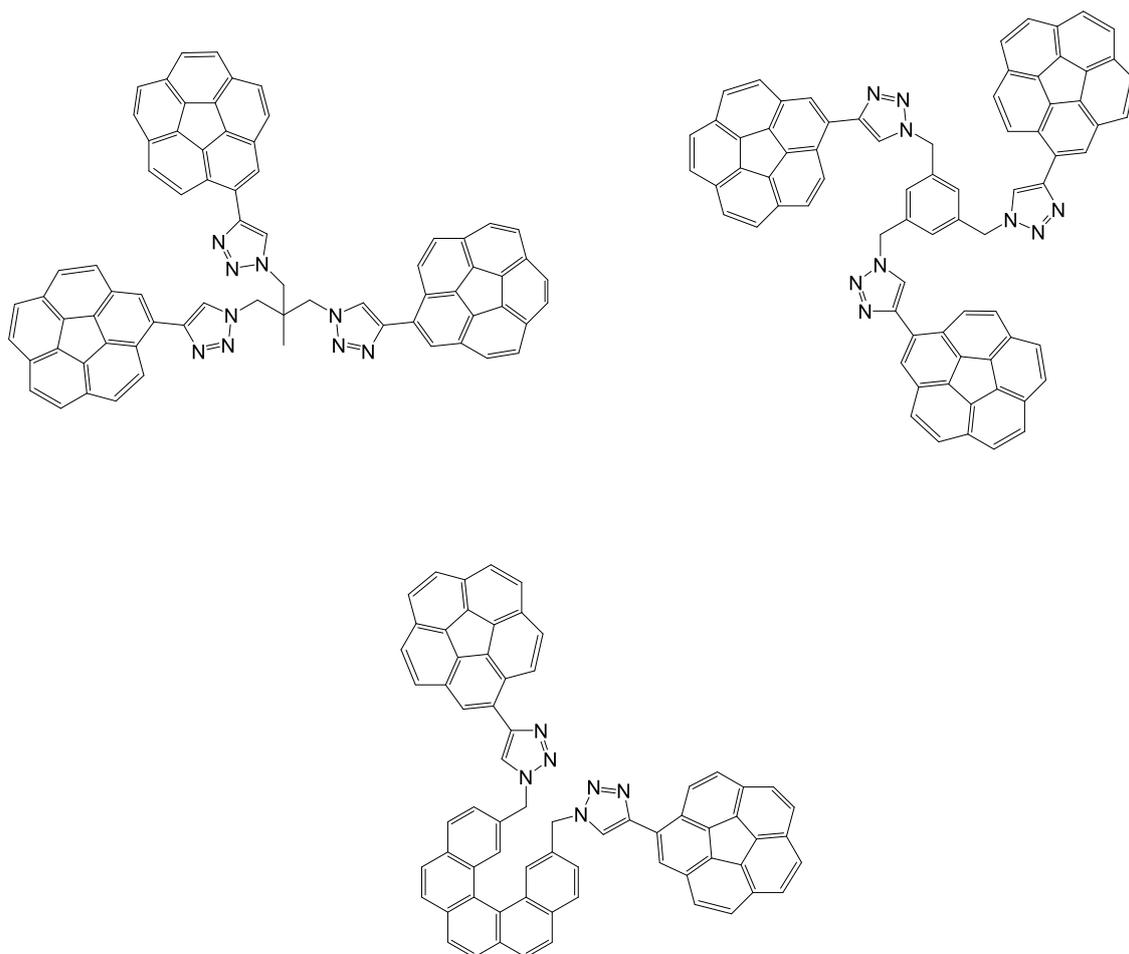


Figura 4: Estructura de los derivados de coranuleno obtenidos por la metodología "Click".

El desarrollo de pinzas moleculares con 2 y 3 unidades de PAHs en su estructura, llevó al estudio de otra familia de compuestos aromáticos interesantes como son las porfirinas, también capaces de establecer asociaciones con fullerenos. En nuestro grupo se han sintetizado porfirinas funcionalizadas, en este caso con cuatro unidades de poliaromáticos en cada unidad molecular, en la posición meso (Figura 5).<sup>15</sup>

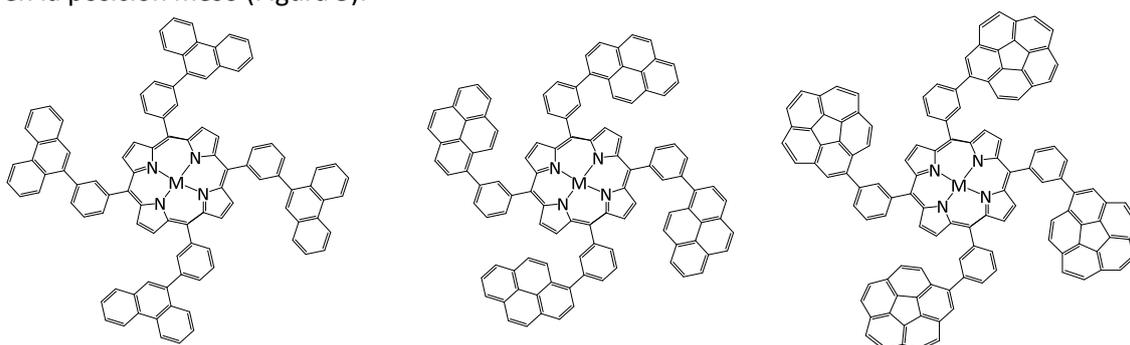


Figura 5: Porphirinas y metalporfirinas ( $M = 2H, Zn$ ) funcionalizadas con PAHs.

Su interacción con fullereno ha sido estudiada para la porfirina que contiene cuatro unidades de coranuleno, observando la familia de atropisómeros disponible por distribución estadística (Figura 6) en disolución con y sin metal y sus diferentes interacciones con fullerenos. Se observa

<sup>15</sup> Álvarez, C. M.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Miguel, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6081-6086

que el atropisómero con las cuatro unidades de coranuleno hacia la misma cara de la porfirina es el que presenta mayor constante de asociación.

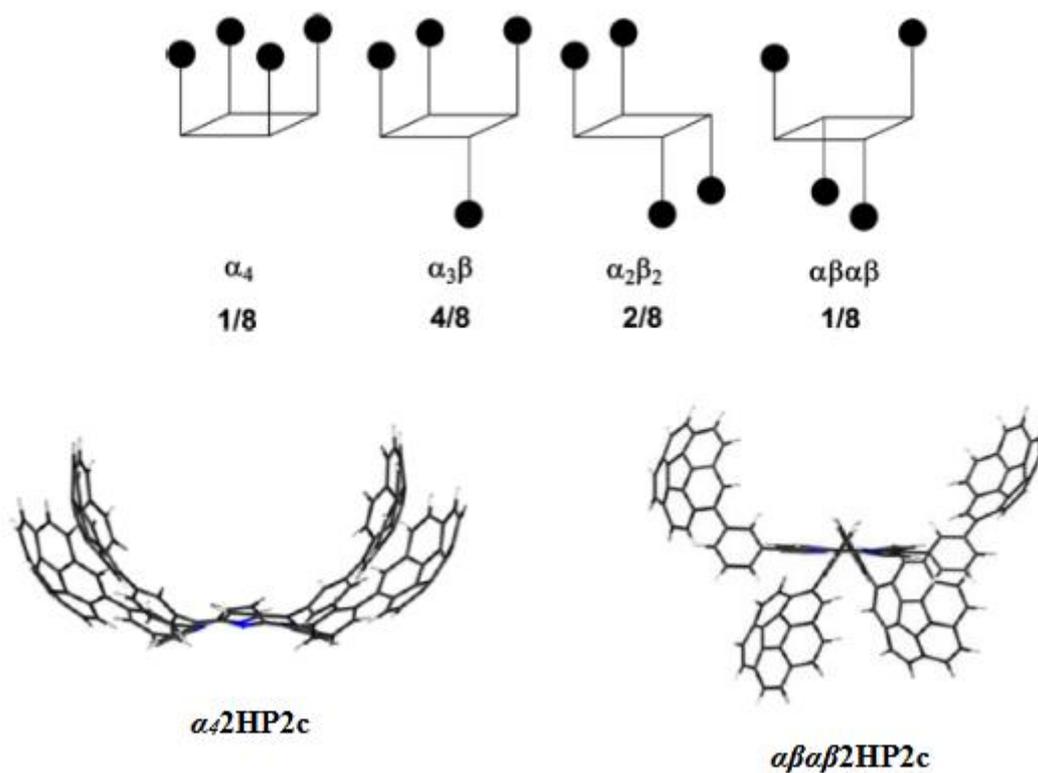


Figura 6: Representación esquemática de los atropisómeros y su distribución estadística además de las estructuras optimizadas de los atropisómeros con mayor constante e asociación.

Sin embargo, la presencia de estos cuatro atropisómeros resultaba en un sistema complejo que no podía ser separado, y una marcada reducción de la constante de asociación. Por eso, en un trabajo reciente<sup>16</sup> se estudió la posibilidad de introducir ocho unidades de coranuleno en vez de cuatro (Figura 7).

<sup>16</sup> S. Ferrero, H. Barbero, D. Miguel, R. García-Rodríguez and C. M. Álvarez, J. Org. Chem., 2020, 85, 4918-4926.

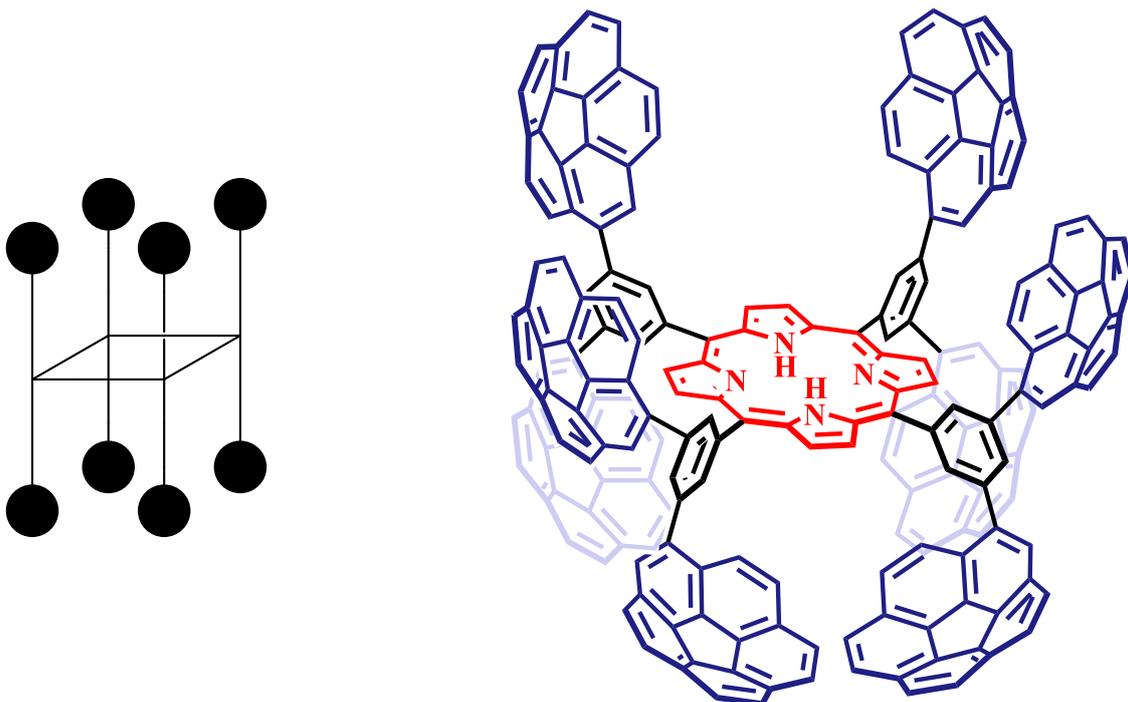


Figura 7: Porfirina funcionalizada con ocho coranulenos.

En este caso solo existe un atropisómero, con cuatro unidades de coranuleno por cada cara, manteniendo la máxima constante de asociación. La interacción con el fullereno provoca cambios conformacionales. Por la cara de unión los brazos se cierran para atrapar el fullereno, mientras que se abren por la cara contraria. Se podría aprovechar esta expansión para acomodar moléculas más grandes, como fullerenos de mayor orden.

Además de las porfirinas, el grupo de investigación ha estudiado azocompuestos sustituidos para la posible formación de aductos supramoleculares. Estos derivados de azobenceno con fragmentos poliaromáticos en su estructura son interesantes debido a la fotoreversibilidad que existe entre sus conformaciones Z y E con posibles interacciones supramoleculares con fullerenos controladas por la conformación, actuando o no como pinzas moleculares.

En concreto, se desarrolló la síntesis de seis derivados azobencínicos sustituidos por diferentes PAHs en posiciones para y meta, estudiando la conversión entre Z y E fotoquímicamente y observando su actividad como pinza molecular.

Para el caso del derivado sustituido por coranuleno como PAH en posición para, se observa que el isómero E no forma el aducto supramolecular con ningún fullereno con los que se realizó el estudio, ya que los coranulenos no tienen una disposición adecuada para interactuar con los nanoalótropos. En cambio, en el isómero Z, obtenido por irradiación del isómero E, se observa una buena constante de asociación del orden de  $10^3 \text{ M}^{-1}$  para  $\text{C}_{60}$  y  $\text{C}_{70}$ .

Esto muestra un comportamiento on/off formando o no el aducto supramolecular dependiendo de la disposición Z o E de la molécula (Figura 8).

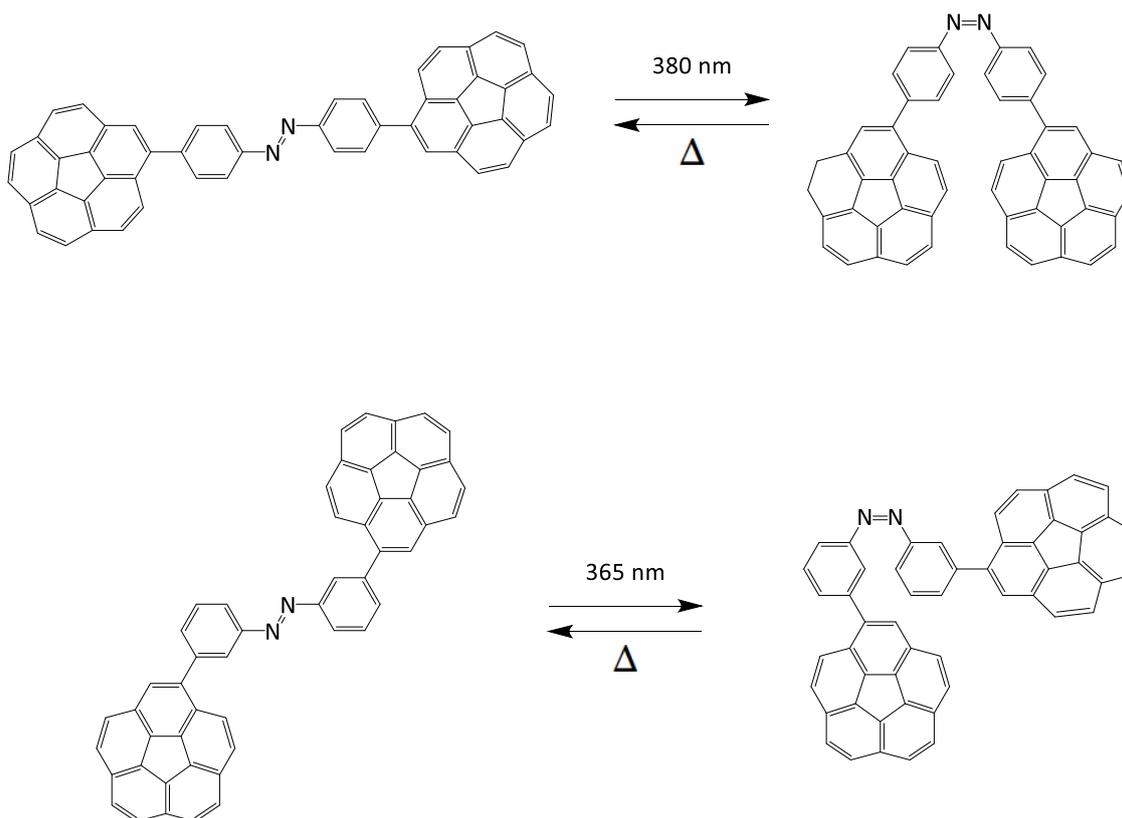


Figura 8: Ejemplo de preorganización de azobencenos funcionalizados con coranuleno tras la conversión de E a Z por medio de irradiación.

Sin embargo, en el derivado sustituido en meta los resultados obtenidos fueron diferentes. En este caso, tanto el isómero E como el Z tienen una disposición estructural adecuada para formar un aducto de manera que, la constante observada es apreciable de un orden de magnitud de  $10^2 \text{ M}^{-1}$  para ambos fullerenos con los que se hizo el estudio. Por ello, para este derivado azobencínico, la pinza molecular forma el aducto host-guest en ambas conformaciones mostrando un comportamiento on/on para ambos isómeros (Figura 8).

El motivo de la isomerización y cambio de conformación para estos derivados azobencínicos es la fuente de luz con la que se irradia a una determinada longitud de onda dependiendo de la molécula a isomerizar. Sin embargo, en este trabajo, se desarrollará el estudio de estructuras bipirazol-piridínicas que actúen como pinza molecular, y el motivo de cambio de conformación va a ser de tipo químico debido a la introducción de un metal en la estructura de forma que fijará la conformación de los pirazoles.

En concreto se obtendrán estructuras derivadas de 2,6-bipirazol-piridina. Son compuestos orgánicos formados por un anillo de piridina conectado a dos anillos de pirazol por enlaces C-C entre las posiciones 2 y 1'. Desde el punto de vista conformacional, el isómero más estable es aquel en el que los átomos de nitrógeno se sitúan en trans. Únicamente adoptan la posición cis cuando se coordinan a un metal. Además, la estabilidad química que se alcanza no requiere de ninguna aportación entrópica alta. Por dichos motivos se plantea utilizar este tipo de compuestos en la síntesis de receptores de fullerenos.

La geometría que les otorga el metal a estos ligandos sintetizados limita su libertad de giro y promueve la disposición espacial adecuada para que dichos compuestos se comporten como pinzas moleculares, receptores eficientes de fullerenos (Figura 9).

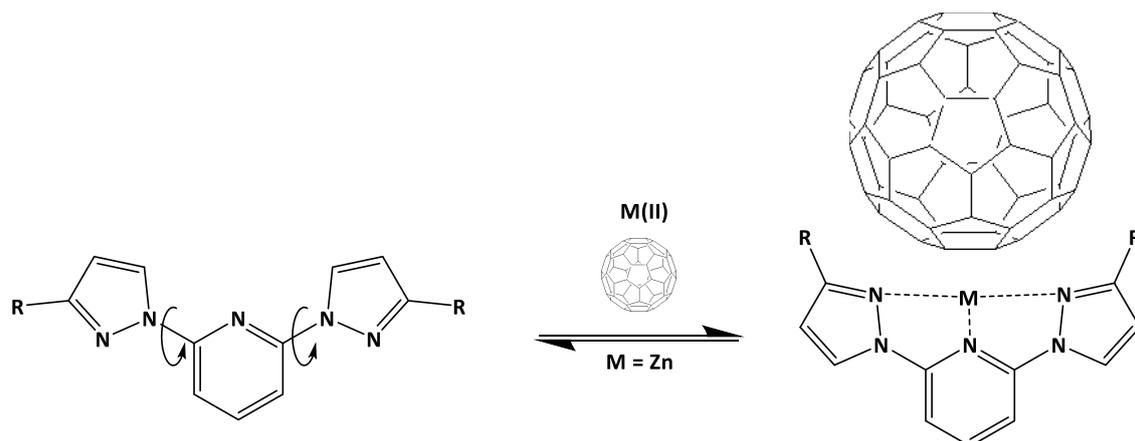


Figura 9: Esquema del estudio de las interacciones con fullerenos de las estructuras objetivo.

## OBJETIVOS DEL TRABAJO

### Objetivo General

El objetivo de este trabajo de fin de grado es la síntesis de receptores de fullerenos a partir de un núcleo central de dipirazolilpiridina y sustituyentes que actúen como pinza molecular, con un ángulo de recepción adecuado para fullerenos. Además, se estudiará su capacidad para activarse y desactivarse en presencia de un metal. Los sustituyentes serán pirazoles ligados a pireno o acetilpireno.

### Objetivos específicos

Preparación y caracterización del núcleo central encargado de la conmutación del sistema constituido por una piridina sustituida en sus posiciones 2 y 6 por un derivado bromado de pirazol. Preparación y caracterización de los ligandos sustituidos por PAHs en el núcleo de dipirazolilpiridina.

Obtención de complejos organometálicos de Zinc (II) fijando la conformación U del núcleo central manteniendo la disposición adecuada para la posible interacción con el fullereno.

Estudiar el proceso *on/off* relacionado con el acoplamiento y desacoplamiento del ligando al Zn (II).

## DISCUSION DE RESULTADOS

### SÍNTESIS DEL NÚCLEO DE DIPIRAZOLILPIRIDINA

La síntesis de moléculas de tipo dipirazolilpiridina son bien conocidas desde hace décadas.<sup>17</sup> En nuestro caso este núcleo central necesita contener halógenos en su estructura para la posterior funcionalización. Previamente en el grupo de investigación se intentó obtener dicha molécula funcionalizada en las posiciones necesarias mediante las condiciones de reacción típicas descritas en la bibliografía<sup>18</sup> para este tipo de moléculas, sin obtener los resultados esperados. Por ello, el primer objetivo principal de este trabajo fue la síntesis del núcleo dipirazolipiridínico de manera efectiva y optimizada.

D. L. Jameson y K. A. Goldsby buscaban una estructura plana tridentada, que contuviese tres iminas dadoras y cuya síntesis permitiese variaciones sencillas en los ligandos sustituyentes que sirviese como alternativa a la terpiridina, ya que esta requería de un proceso de síntesis muy tedioso. Presentaron un análogo basado en la 2,6-di(N-pirazolil) piridina (Figura 10).



Figura 10: Terpiridina (izquierda) y su análogo basado en pirazol (derecha).

Se eligió el pirazol como reemplazo por varias razones. Primero, se puede conseguir una gran variedad de ligandos basados en el pirazol por medio de una sustitución nucleófila del anión pirazol. Segundo, el pirazol podía ser convenientemente elaborado por medio de una condensación Claysen seguida de una condensación con hidracina. Por último, aunque la tendencia del pirazol para unirse a metales es más débil que la piridina, esto debería compensarse por el efecto quelato.

El pirazol era tratado con potasio para dar la sal nucleofílica que posteriormente se utilizaría para desplazar los halógenos de la piridina (Figura 11). El proceso requería de altas temperaturas y varios días de reacción, de lo contrario solo se producía la sustitución de uno de los ligandos, lentitud atribuida a los impedimentos estéricos de los sustituyentes del pirazol.

<sup>17</sup> D. L. Jameson and K. A. Goldsby, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4992-4994.

<sup>18</sup> (a) D. L. Jameson and K. A. Goldsby, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4992-4994. (b) G. Zoppellaro and M. Baumgarten, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, **2005**, 2888-2892.

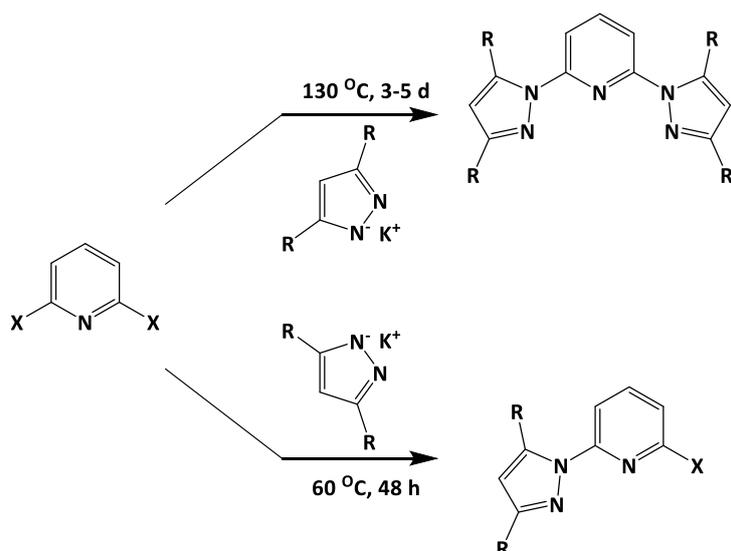
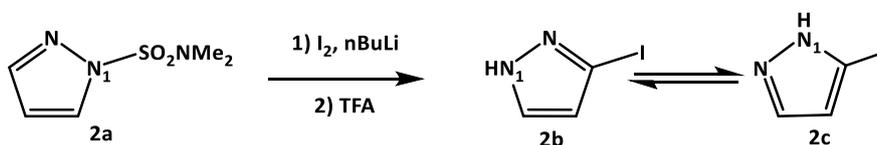


Figura 11: Síntesis realizadas bajo condiciones forzosas (arriba) y condiciones suaves (abajo).

En este trabajo se utilizará un método alternativo en el que los sustituyentes de los pirazoles serán introducidos tras la síntesis de la estructura tridentada, de forma que se evitan los impedimentos estéricos. Por eso es necesaria la difuncionalización del pirazol previa a la síntesis.

#### SÍNTESIS DE 3-YODO-1H-PIRAZOL

La protección previa de la posición N1 del pirazol con sulfonamida es necesaria para la posterior yodación del pirazol. El compuesto protegido **2a** ya se había obtenido previamente en el grupo de investigación.

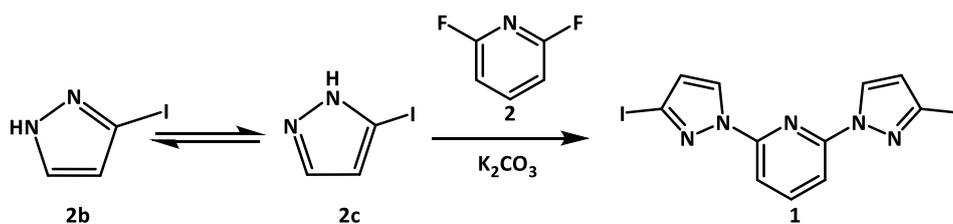


Esquema 1: Esquema de síntesis del compuesto **2b** y su tautómero **2c**.

Primero se produce la yodación a baja temperatura donde el nBuLi actúa como base retirando el proton contiguo a uno de los dos nitrógenos del pirazol y con I<sub>2</sub> se consigue incluir dicho átomo en la molécula. Seguidamente se produce la retirada de la sulfonamida protectora en medio ácido dando los tautómeros **2b** y **2c**.

#### SÍNTESIS DE 2,6-DI(3-YODO-1-PIRAZOLIL) PIRIDINA

La síntesis del compuesto 2,6-di(3-yodo-1-pirazolil) piridina (**1**) pasa por la formación de dos enlaces C-N entre las posiciones 2 y 6 de la piridina y la posición 1 del 3-yodo-1H-pirazol (**2b**). La reacción será una S<sub>N</sub>Ar. (Esquema 2).



Esquema 2: Esquema de síntesis del compuesto 1.

Partiendo de la 2,6-difluoropiridina (**2**), por sustitución nucleófila se produce el acoplamiento de dos moléculas de 3-yodo-1H-pirazol (**2b**) en las posiciones 2 y 6 de la piridina. Aunque el derivado de pirazol se añada como una mezcla de tautómeros, la reacción sólo da el regioisómero **1**. El rendimiento de la reacción de acoplamiento de un compuesto aromático que contenga grupos electroceptores al pirazol es muy alto, por lo que se forman pocos subproductos.

La purificación del compuesto se llevó a cabo de manera convencional por cromatografía en columna.

La determinación estructural del compuesto se realizó mediante RMN con ayuda de experimentos bidimensionales (Figura 12).

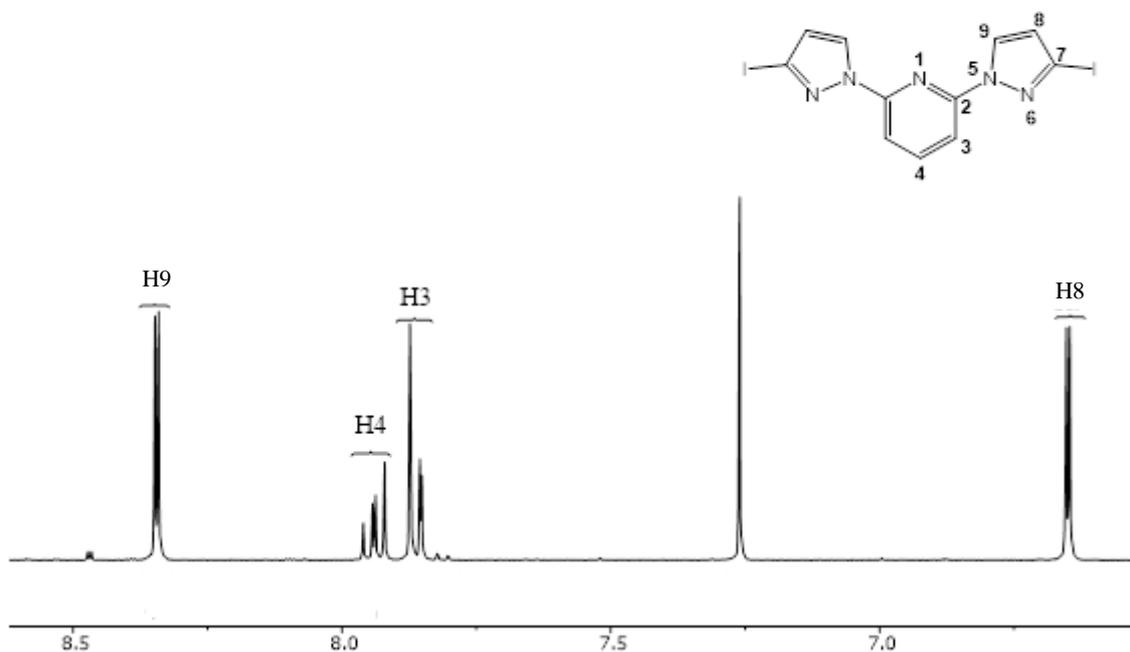


Figura 12: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto 1 (400 MHz, Cloroformo-d).

En el espectro de protón observamos los desplazamientos químicos de los protones correspondientes a la piridina (protones 3 y 4) y los correspondientes al pirazol (protones 8 y 9). Las señales de los protones 8 y 9 se encuentran en los extremos del espectro y serán señales características en el resto del trabajo, mientras que el 3 y el 4 se encontrarán en una situación intermedia.

Para su completa determinación se usaron los espectros bidimensionales gDQFCOSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Figura 13), gc2HSQC y gc2HMBC que nos aportaron información sobre el acoplamiento de los protones, y el espectro de  $^{13}\text{C}$ .

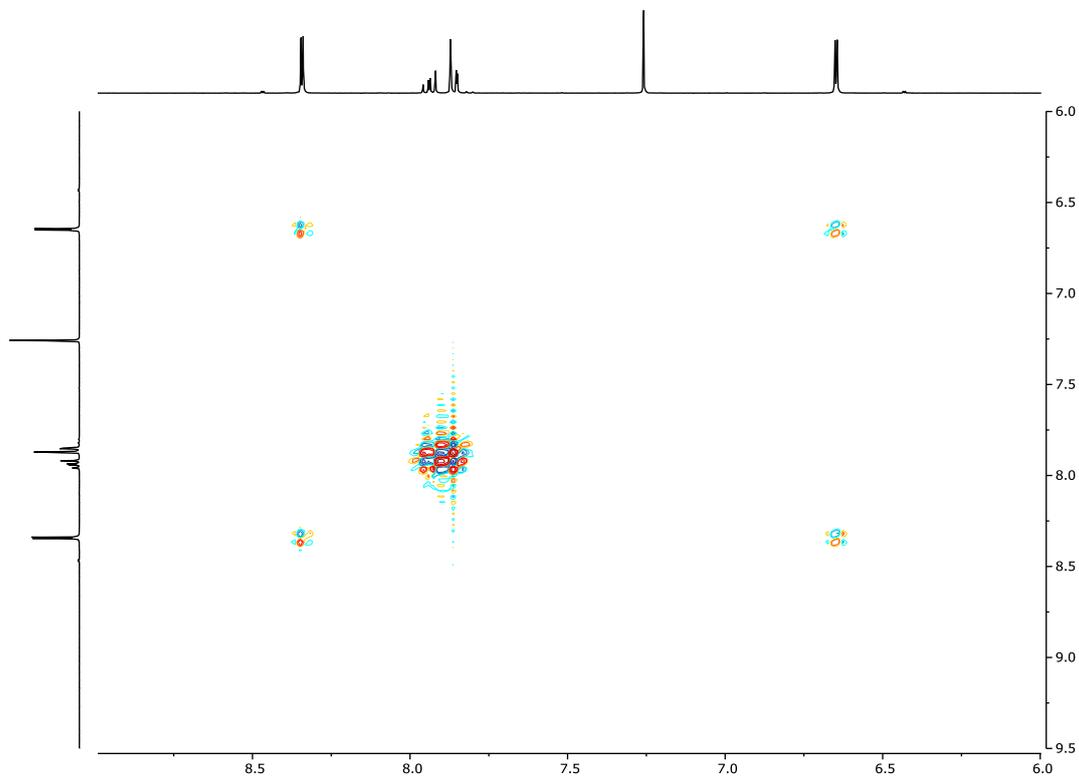


Figura 13: Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gDQFCOSY del compuesto 1 (400 MHz, Cloroformo-d).

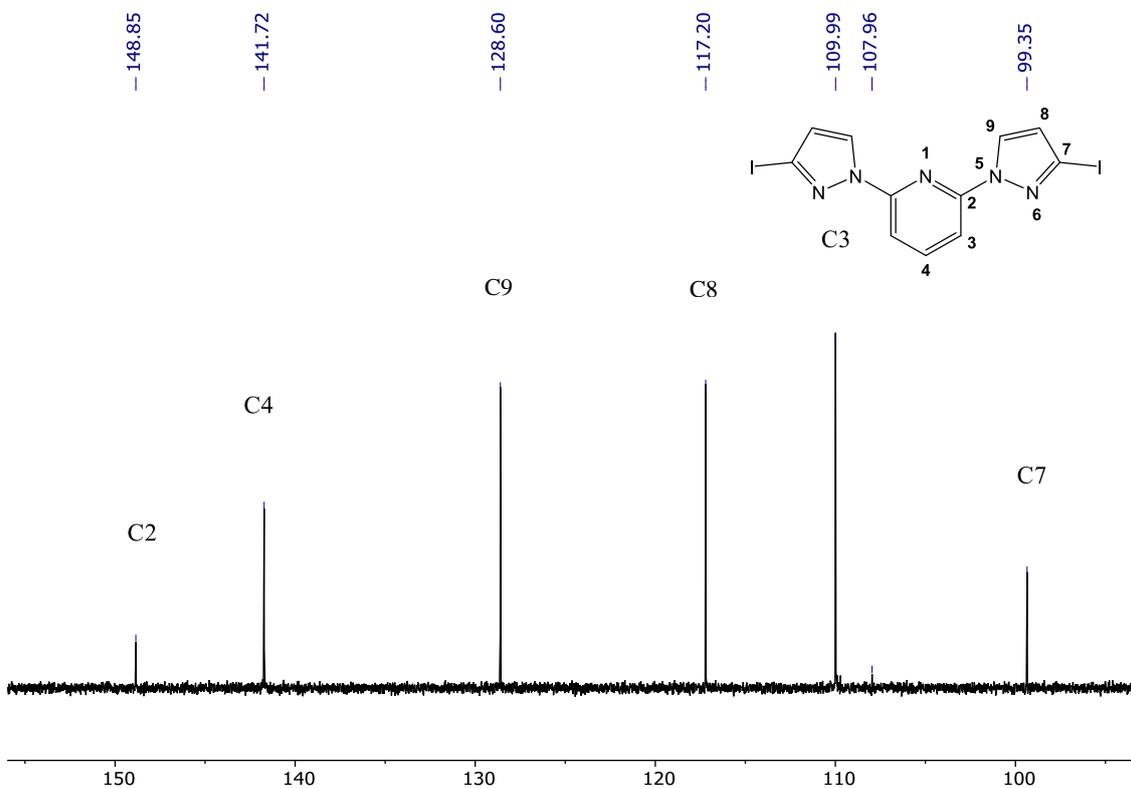


Figura 14: Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del compuesto 1 (400 MHz, Cloroformo-d).

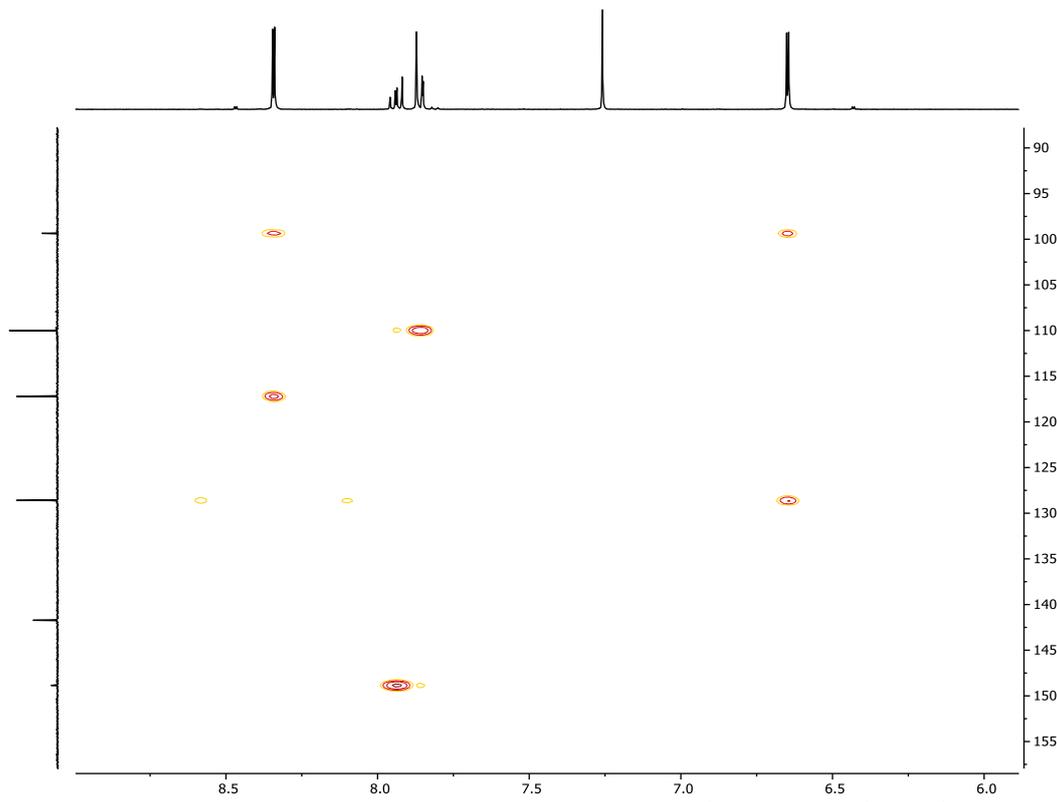


Figura 15: Espectro bidimensional gc2HMBC del compuesto 1 (400 MHz, Cloroformo-d).

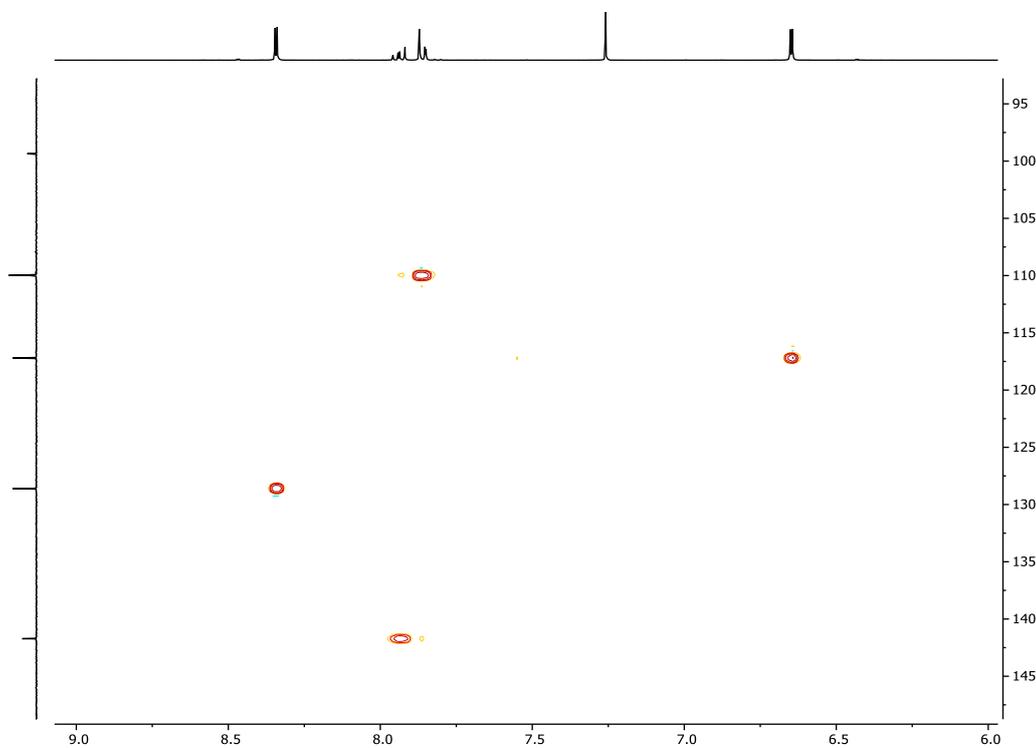


Figura 16: Espectro bidimensional gc2HSQC del compuesto 1 (400 MHz, Cloroformo-d).

El gc2HSQC presenta las interacciones de cada protón con su carbono, lo que permite asignar los carbonos C3 y C4. Con ayuda del gc2HMBC se pueden asignar los carbonos C2 y C7, y las posiciones de los protones H8 y H9. Sin embargo, el C7 presenta interacciones tanto con el H8 como con el H9, así que no se distingue cual es cual, por ahora se deduce que el H9 será el más desplazado por su cercanía al anillo aromático.

Por último, la estructura del ligando **1** fue confirmada por espectrometría de masas de alta resolución encontrando su masa exacta (Figura 17).

Meas. m/z	m/z	err [ppm]	Ion Formula
463.8856	463.8864	-0.8	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> I <sub>2</sub> N <sub>5</sub>

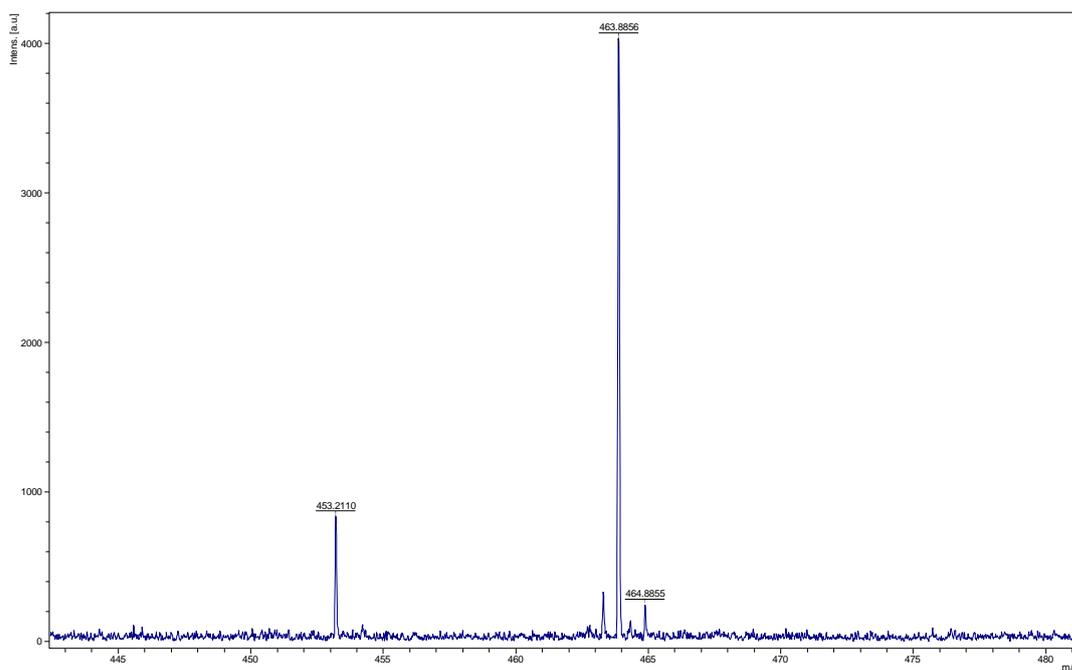


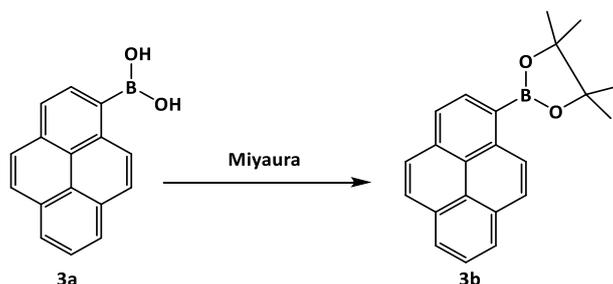
Figura 17: Ampliación del espectro de masas del compuesto **1**, mostrando el patrón isotópico del ión molecular  $[M]^+$  (MALDI-TOF).  $m/z = 463.8864 [M+H]^+$ .

## SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS

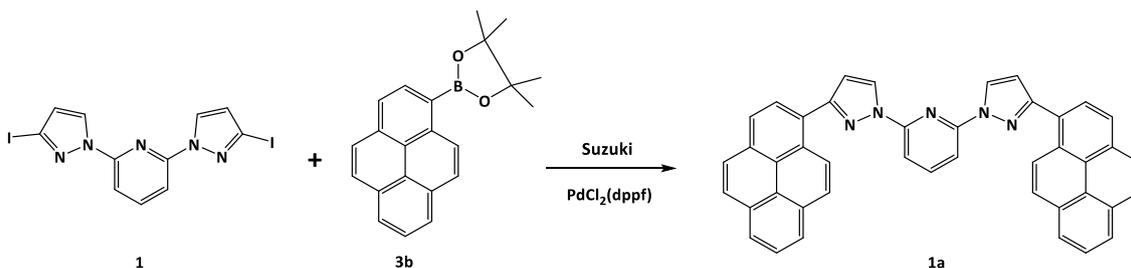
### SÍNTESIS DEL LIGANDO DE 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENOS

La síntesis del compuesto (**1a**) pasa por la formación de dos enlaces C-C entre las posiciones 3 de los pirazoles y la posición 1 del pireno. Al tratarse de un acoplamiento C-C de arenos se utilizará la reacción de Suzuki-Miyaura<sup>19</sup>, en presencia de un catalizador de paladio.

Se parte del ácido pireno-1-borónico (**3a**) al que se le realiza la reacción de Miyaura (Esquema 3) formando así el éster borónico de pireno (**3b**). Por último, por el mecanismo de Suzuki (Esquema 4) se forman los enlaces C-C con los pirazoles yodados en la posición 3, dando así el compuesto **1a**.



Esquema 3: Esquema de síntesis del compuesto 3b por Miyaura.



Esquema 4: Esquema de síntesis del compuesto 1a por Suzuki.

A continuación, la purificación del compuesto no se lleva a cabo de manera convencional por cromatografía en columna debido a que el compuesto se queda muy retenido en ella dificultando enormemente su purificación. En su lugar, mediante una extracción sólido-líquido con etanol con posterior centrifugación permitió la purificación del compuesto de modo que, los subproductos de la reacción como el dppf procedente del catalizador, queden disueltos en el etanol mientras que nuestro compuesto queda precipitado.

La determinación estructural del compuesto se realizó mediante RMN con ayuda de experimentos bidimensionales de forma que fue posible asignar todos los protones y carbonos de la molécula a pesar de la superposición o cercanía en el desplazamiento químico de algunas señales en el espectro (Figuras 18 y 19).

<sup>19</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

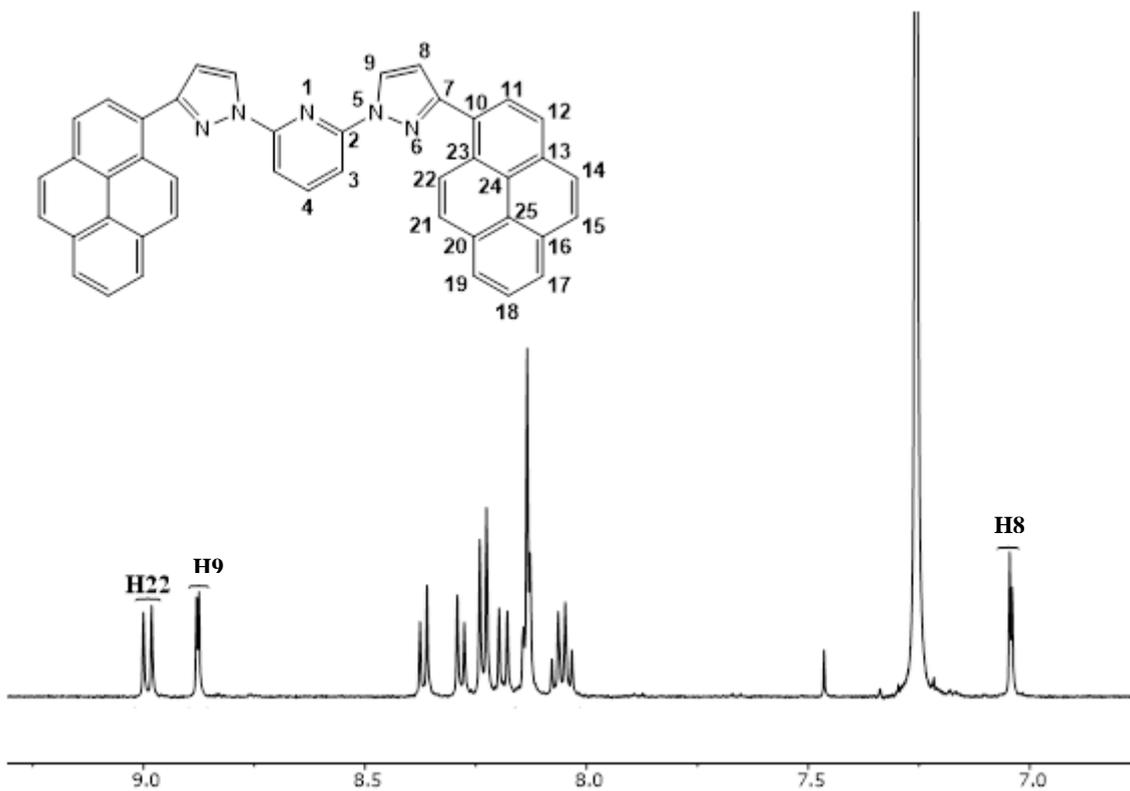


Figura 18: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **1a** (500 MHz, Cloroformo-d)

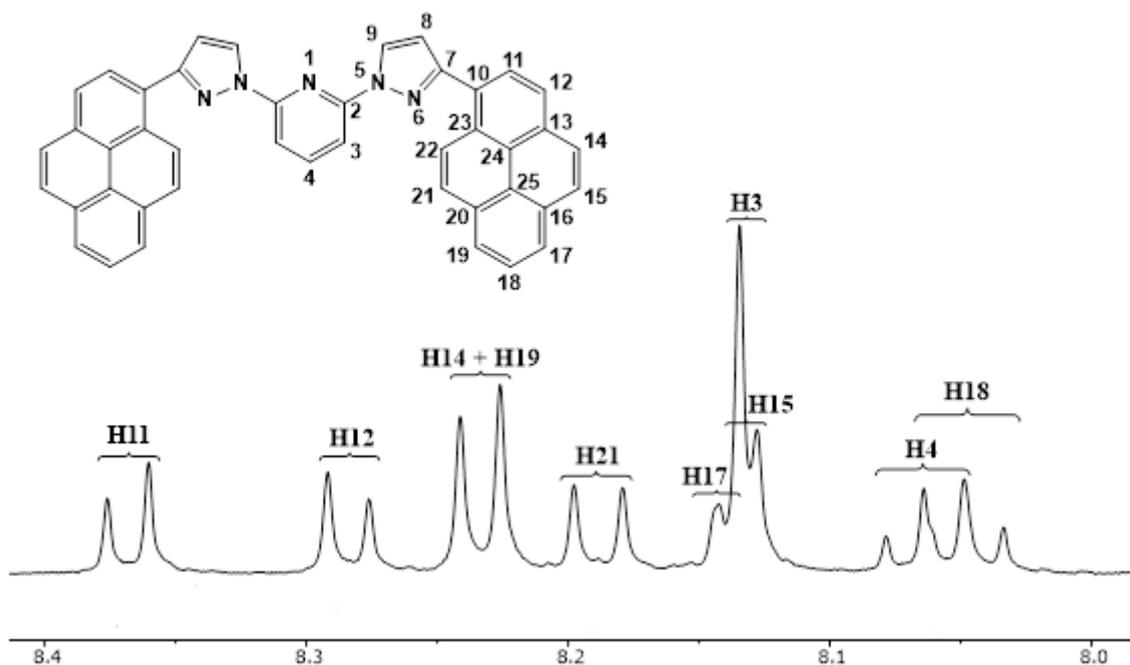


Figura 19: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ampliado del compuesto **1a** (500 MHz, Cloroformo-d)

En el espectro del protón observamos los desplazamientos químicos característicos de los protones correspondientes al pirazol (protones 8 y 9) a alto y bajo campo. Entre ellos se observan las señales correspondientes al pireno y a la piridina, excepto la señal del H22 que se observa a mucho mayor desplazamiento, lo cual se puede explicar por la simetría de la molécula que permite la proximidad entre H22 del pireno y el anillo pirazólico, que lo desapantalla por

anisotropía magnética. En el NOESY podemos ver un pico de proximidad entre el H8 y el H22 (Figura 20).

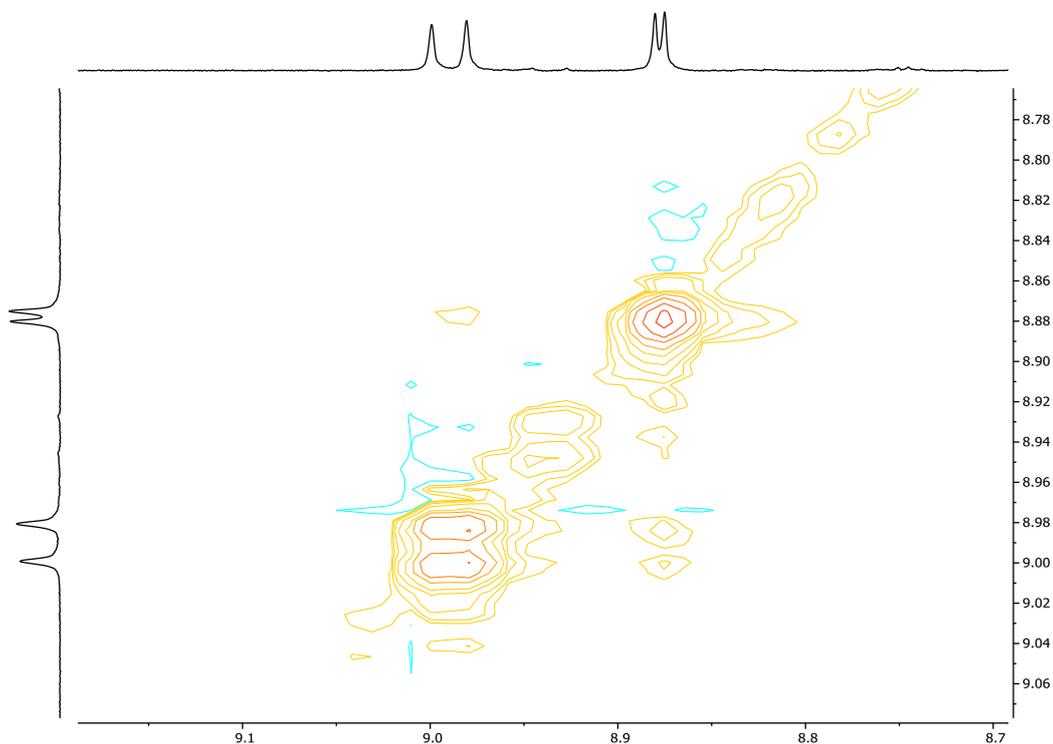


Figura 20: Espectro de H-H NOESY ampliado del compuesto 1a donde se observa un pico de proximidad entre H22 y H8.

Por otro lado, el espectro bidimensional gDQFCOSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  aportó información sobre el acoplamiento de los protones pertenecientes al PAHs ya que su desplazamiento químico era próximo y también se pudo localizar el centro de dichas señales en el espectro (Figura 21).

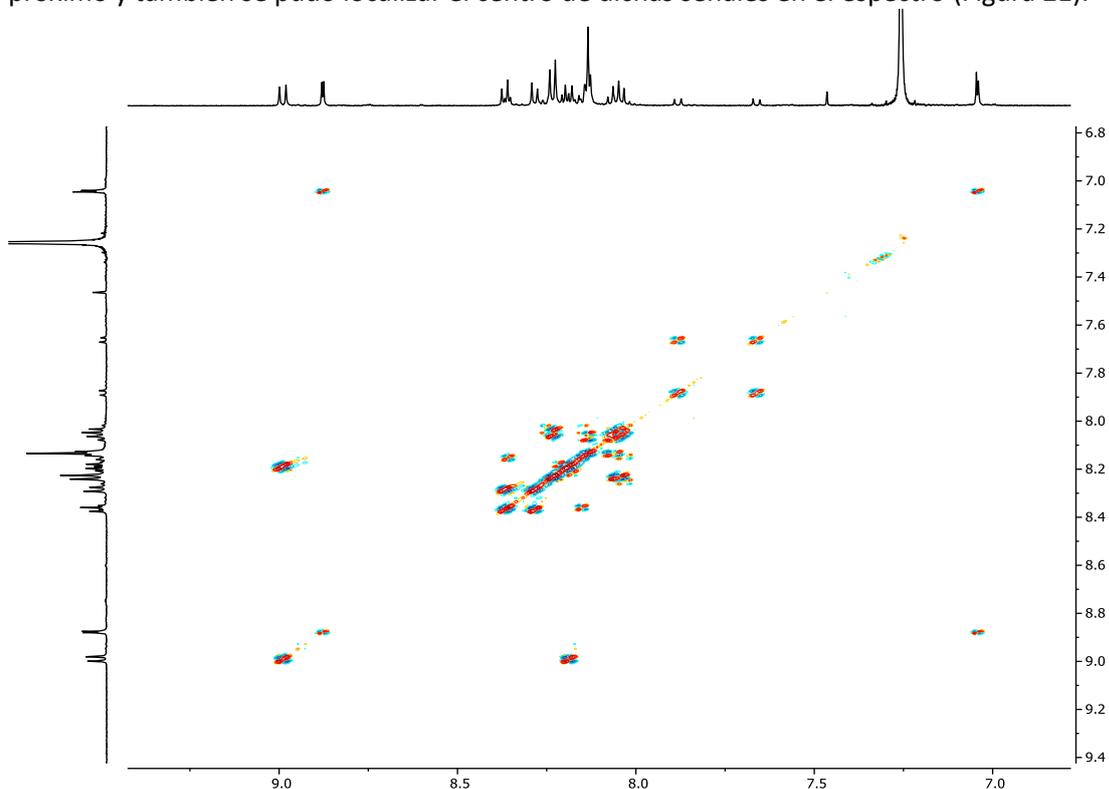


Figura 21: Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  gDQFCOSY del compuesto 1a (400 MHz, Cloroformo-d)

Para la determinación completa del compuesto también fueron necesarios experimentos bsgHSQC y bsgHMBC, que nos permitieron relacionar las señales del espectro de protón con sus carbonos correspondientes.

Por último, la estructura del ligando **1a** fue confirmada adicionalmente por espectrometría de masas de alta resolución encontrando su masa exacta (Figura 22).

Meas. m/z	m/z	err [ppm]	Ion Formula
611.2129	611.2104	2.5	C <sub>43</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub>

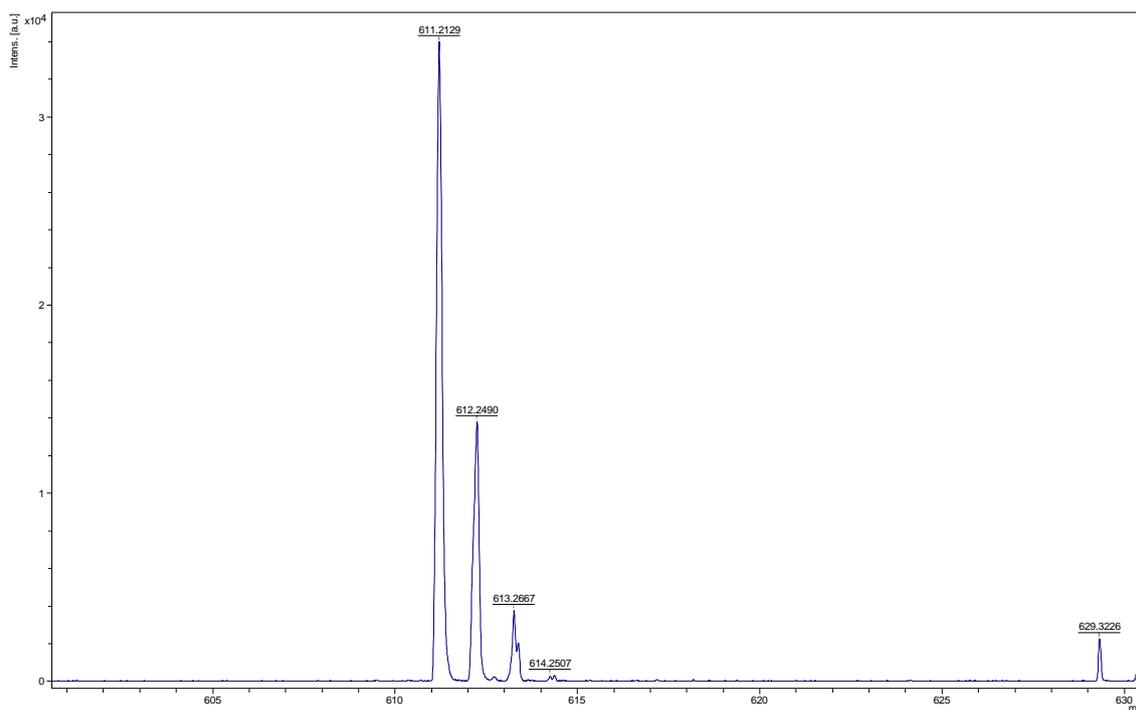
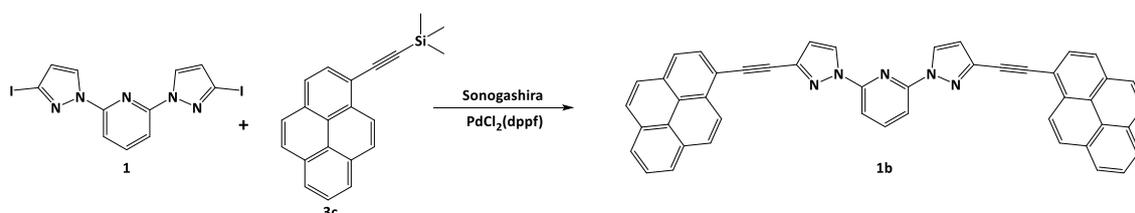


Figura 22: Ampliación del espectro de masas del compuesto **1a**, mostrando el patrón isotópico del ión molecular  $[M]^+$  (MALDI-TOF).  $m/z = 611.2129 [M]^+$ .

### SÍNTESIS DEL LIGANDO DE 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENILACETILENOS

La síntesis del compuesto (**1b**) pasa por la formación de dos enlaces C-C entre las posiciones 3 del pirazol y el carbono del alquino. Al tratarse de un acoplamiento C-C entre un areno y un alquino se utilizará la reacción de Sonogashira<sup>20</sup>, en presencia de un catalizador de paladio (Esquema 5).



Esquema 5: Esquema de síntesis del compuesto **1b** mediante la reacción de Sonogashira.

<sup>20</sup> (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470. (b) Sonogashira, K. J. *Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46 – 49.

Se parte del 1-trimetilsililacetileno (3c) previamente sintetizado y purificado que, desprotegiéndose en el mismo medio de reacción con TBAF, consigue un crudo muy limpio evitando que reaccione consigo mismo tras la desprotección. Así, en el seno de reacción se dispone de más equivalentes del alquino desprotegido de modo que la formación del ligando monoacoplado es menor, favoreciendo el doble acoplamiento.

A continuación, se lleva a cabo la purificación mediante extracción sólido-líquido con etanol, seguido de un proceso de centrifugado con etanol. Los subproductos de la reacción como el dppf procedente del catalizador y los resultados del mono y homo acoplamiento, quedan disueltos en el etanol mientras que nuestro compuesto queda precipitado junto al paladio.

La determinación estructural del compuesto se realizó mediante RMN con ayuda de experimentos bidimensionales de forma que fue posible asignar todos los protones y carbonos de la molécula a pesar de la superposición o cercanía en el desplazamiento químico de algunas señales en el espectro (Figuras 23 y 24).

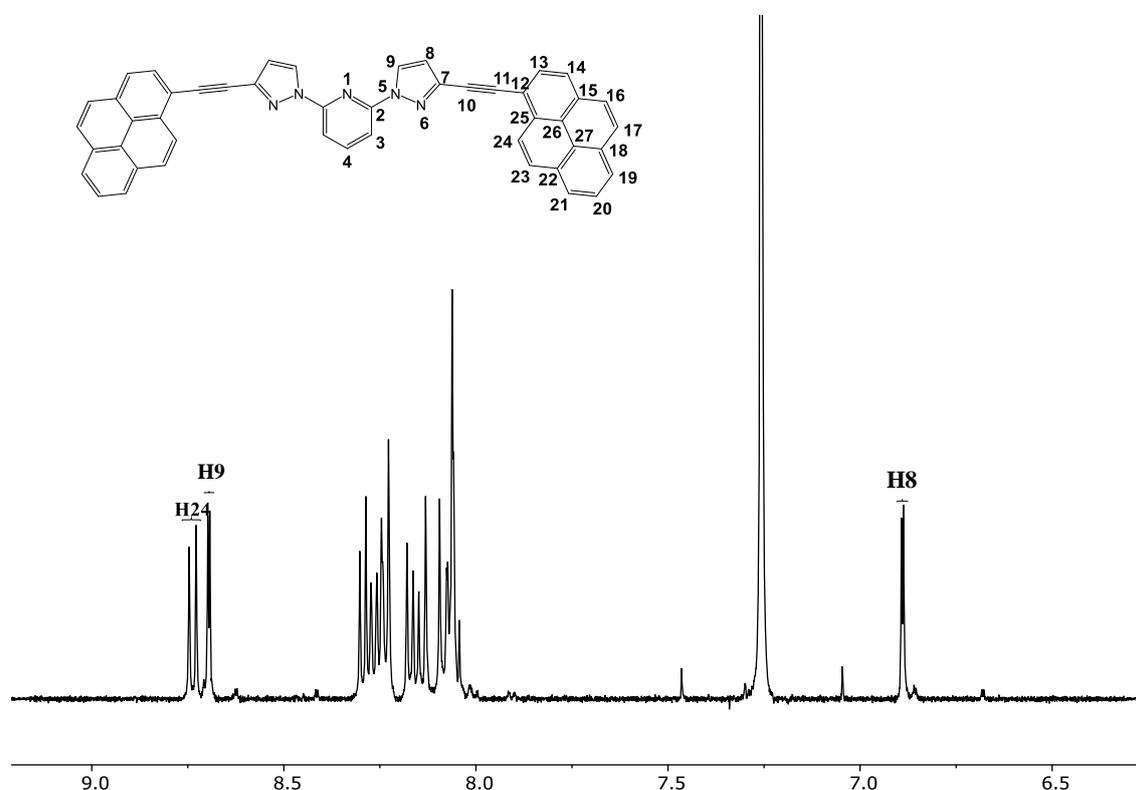
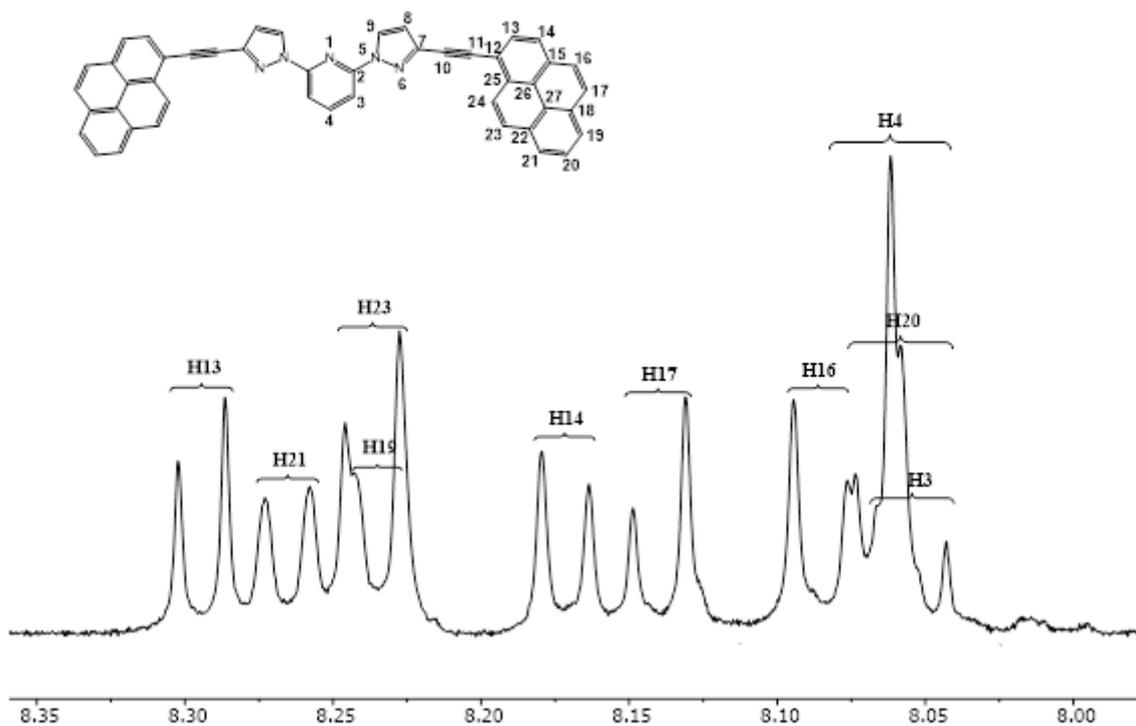
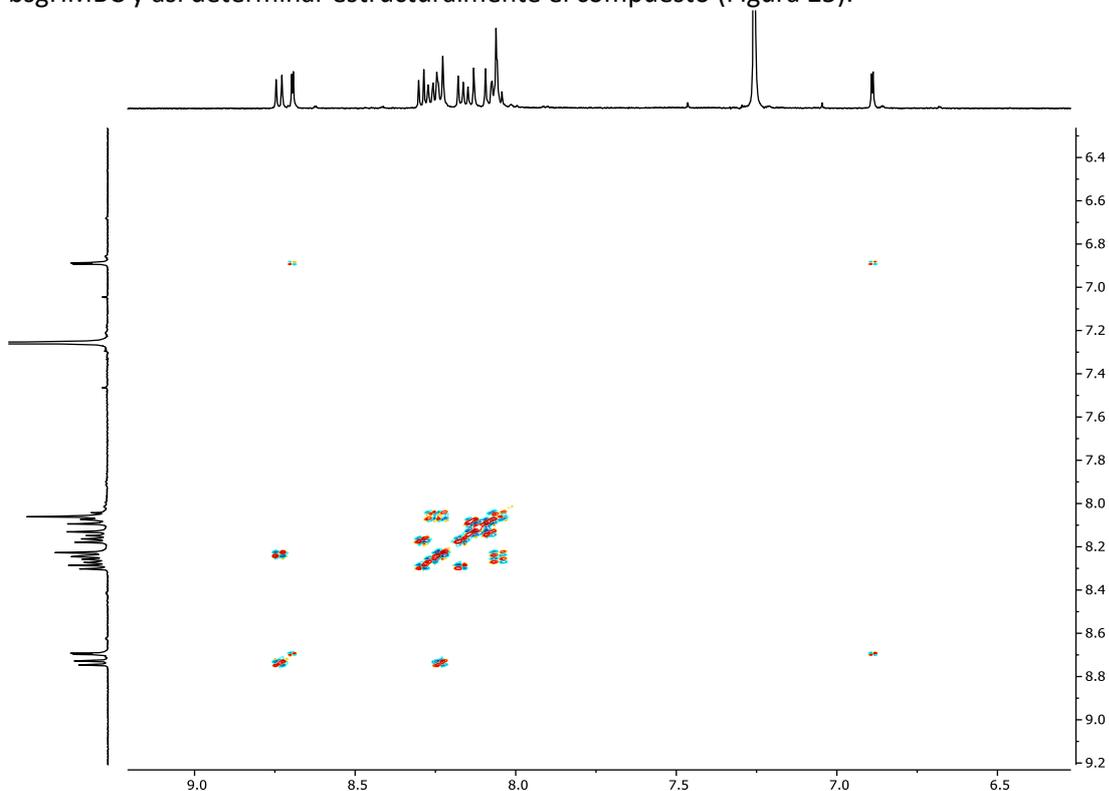


Figura 23: Espectro de <sup>1</sup>H RMN del compuesto 1b (500MHz, Cloroformo-d)

Se vuelve a observar un gran desplazamiento de la señal del H24, indicando una simetría similar a la del compuesto 1a que le permite colocarse cerca del anillo aromático.



El espectro bidimensional gDQF-COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  permitió asignar el centro de las señales que aparecían como multipletes, pudiendo así relacionar dichas señales que aparecían superpuestas en el espectro de protón, con sus carbonos correspondientes mediante experimentos bsgHSQC o bien, con carbonos que se encuentran acoplados a más larga distancia mediante experimentos bsgHMBC y así determinar estructuralmente el compuesto (Figura 25).



Además, se observa claramente la presencia de esta molécula por el desplazamiento químico característico que tienen los carbonos del triple enlace detectados indirectamente por experimentos bsgHMBC en los que aparece correlación con protones pertenecientes al PAH (Figura 26).

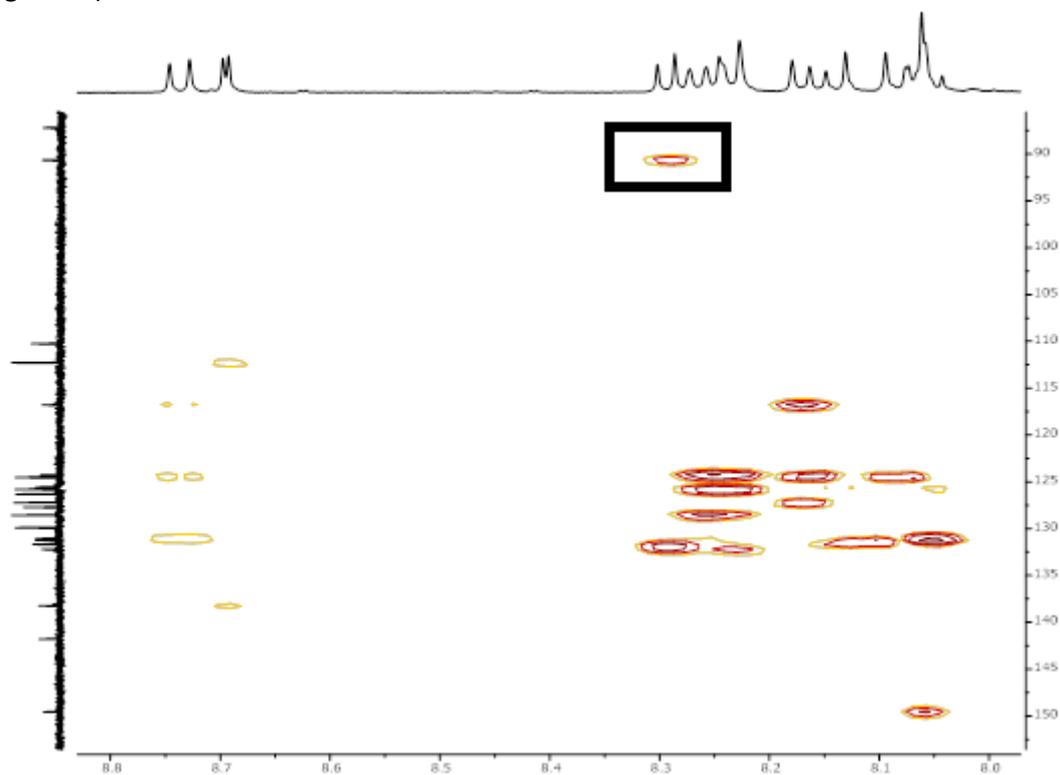


Figura 26: Espectro bidimensional gc2HMBC del compuesto 1b (500MHz, Cloroformo-d), marcada la interacción del H13 con el C11 del triple enlace.

Sin embargo, no se observa el pico de cruce que correspondería con la interacción entre el protón H8 y C10, pero se determina por tener un desplazamiento similar al C11, que en este caso sí que aparece su correlación con el H13 en el espectro.

Por último, la estructura del ligando **1b** fue confirmada adicionalmente por espectrometría de masas de alta resolución encontrando su masa exacta (Figura 27).

Meas. m/z	m/z	err [ppm]	Ion Formula
659.2123	659.2104	1.9	C <sub>47</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub>

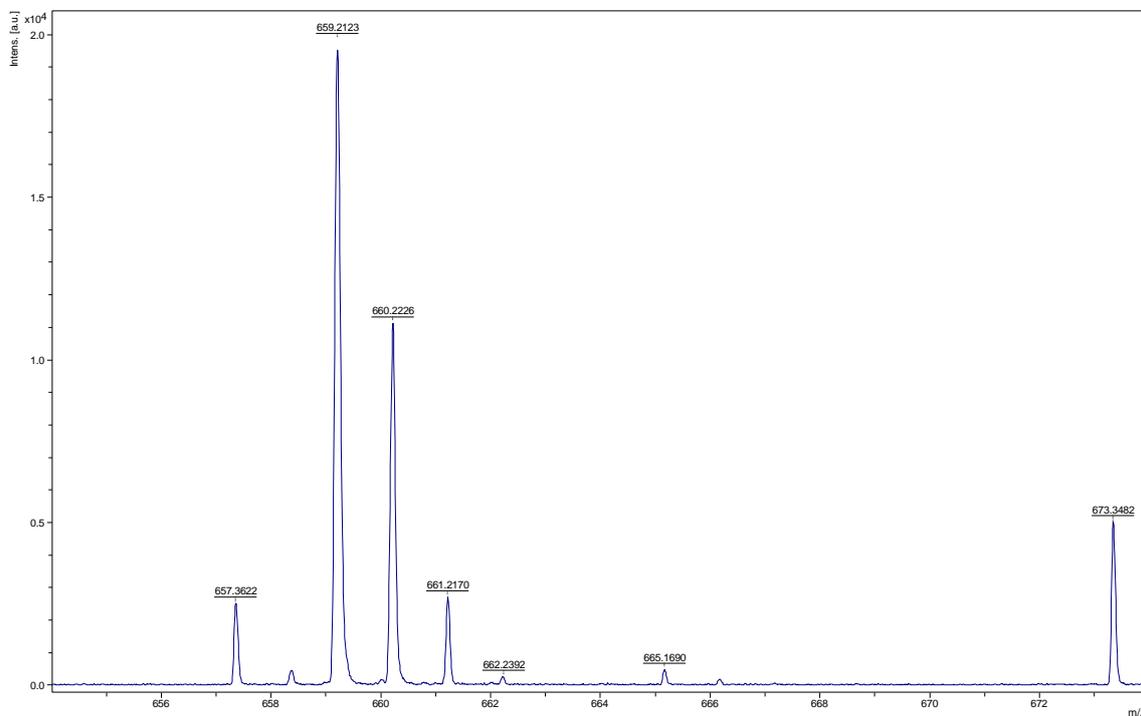
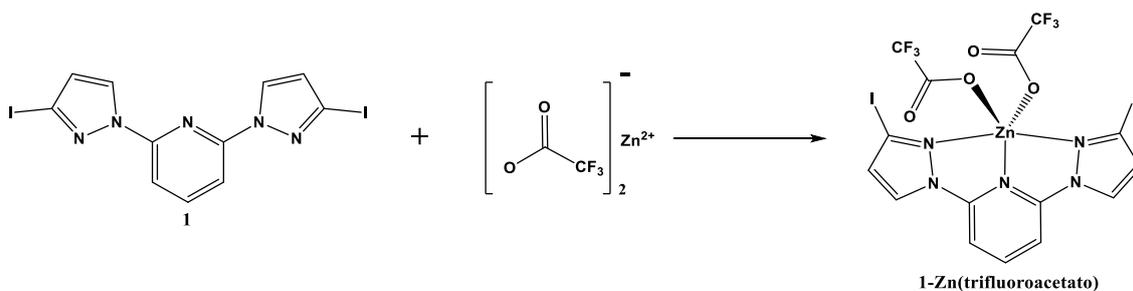


Figura 27: Ampliación del espectro de masas del compuesto **1b**, mostrando el patrón isotópico del ión molecular  $[M]^+$  (MALDI-TOF).  $m/z = 659.2123 [M]^+$ .

## SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS DE COORDINACIÓN

### SÍNTESIS DEL COMPLEJO TRIFLUOROACETATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(3-YODO-1-PIRAZOLIL) PIRIDINA

La síntesis consiste en la coordinación del ligando como quelato en las posiciones libres del zinc. Se lleva a cabo en un disolvente polar como es la acetona, porque en DCM la sal de zinc es poco soluble, manteniendo la disolución a temperatura ambiente con agitación (Esquema 6).



Esquema 6: Esquema de síntesis del compuesto 1-Zn(trifluoroacetato).

Al estudiar la estructura de la molécula por RMN el espectro presenta señales anchas (Figura 28).

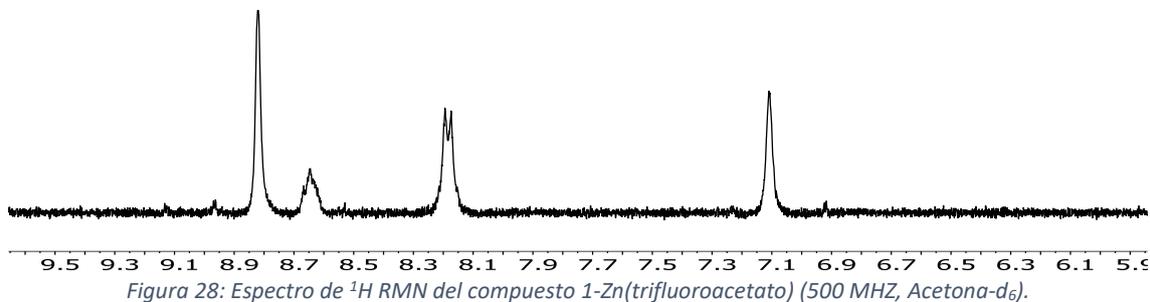
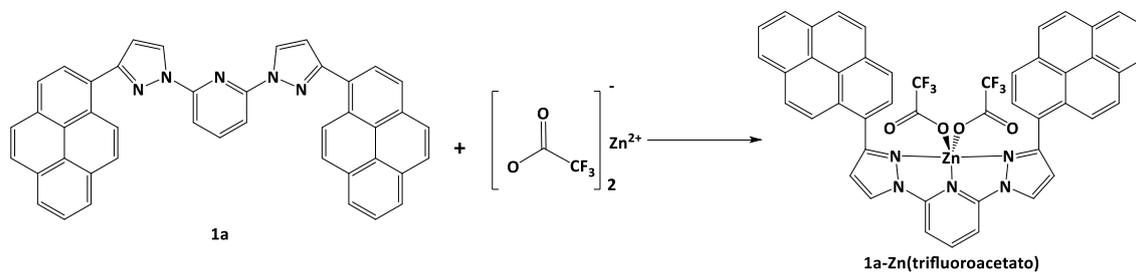


Figura 28: Espectro de  $^1H$  RMN del compuesto 1-Zn(trifluoroacetato) (500 MHz, Acetona- $d_6$ ).

Esta anchura puede deberse a que se esté produciendo un equilibrio entre el complejo monocoordinado y el dicoordinado.

## SÍNTESIS DEL COMPLEJO DE TRIFLUOROACETATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENOS

La síntesis del complejo **1a-Zn(trifluoroacetato)** sigue un proceso similar al anterior (Esquema 7).



Esquema 7: Esquema de síntesis del compuesto 1a-Zn(trifluoroacetato).

De nuevo, el espectro nos da señales de protón anchas imposibles de resolver (Figura 29).

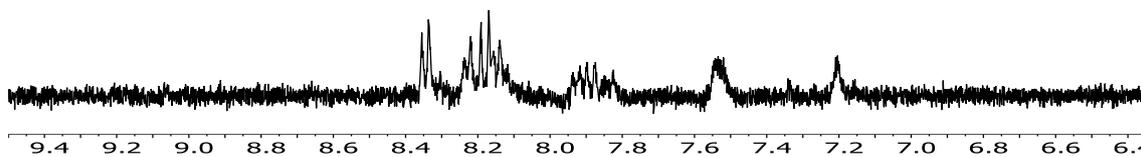


Figura 29: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto 1a-Zn(trifluoroacetato) (500 MHz, Acetona- $d_6$ ).

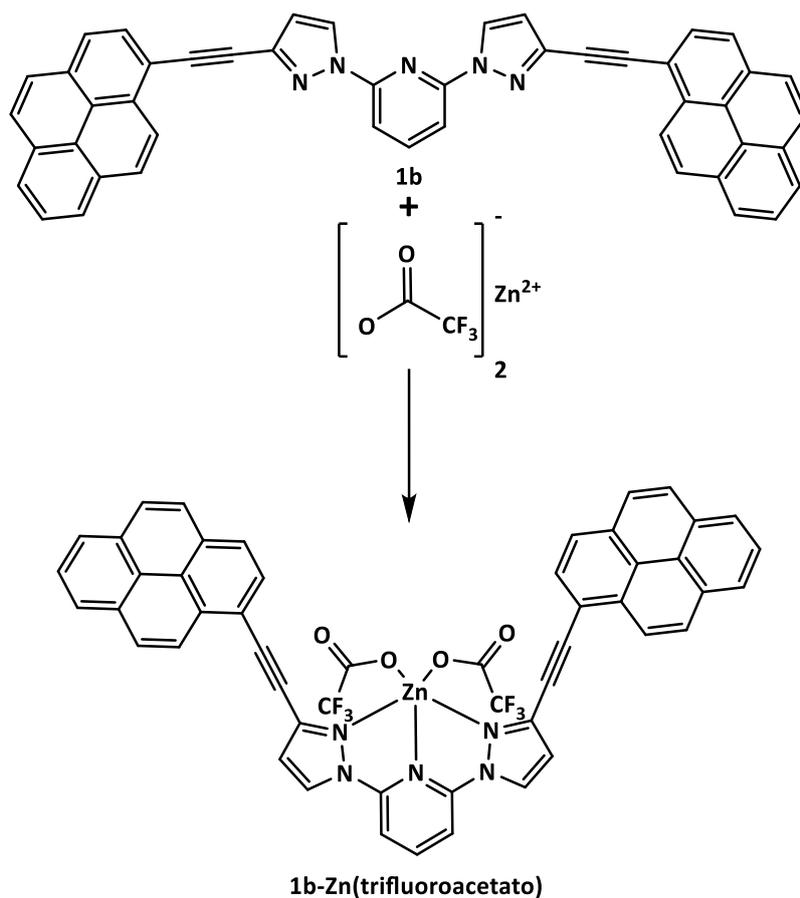
Según la bibliografía<sup>21</sup>, las señales anchas que aparecen en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN pueden deberse a la interconversión del ligando y el complejo en disolución, o a un problema de libertad de giro de los pirenos que se disponen en un ángulo que impedia el libre giro. Y si se ha formado el doblemente sustituido habrá incluso más impedimento de giro.

Es de esperar que este impedimento de giro de los pirenos se reduzca al sintetizar el complejo con el ligando 2,6-di(3-pirenilacetileno-1-pirazolil) piridina, de forma que haya más distancia entre los pirenos y el núcleo central debido al triple enlace incluido en la molécula.

## SÍNTESIS DEL COMPLEJO DE TRIFLUOROACETATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENILACETILENOS

La síntesis del complejo **1b-Zn(trifluoroacetato)** sigue el mismo proceso que sus predecesores (Esquema 8).

<sup>21</sup> M. Barboiu, L. Prodi, M. Montalti, N. Zaccheroni, N. Kyritsakas and J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 2953-2959.



Esquema 8: Esquema de síntesis del compuesto 1b-Zn(trifluoroacetato).

Dadas las circunstancias, y aunque hemos aumentado la distancia entre los pirenos y el núcleo central, seguimos obteniendo señales anchas además de señales finas (Figura 30).

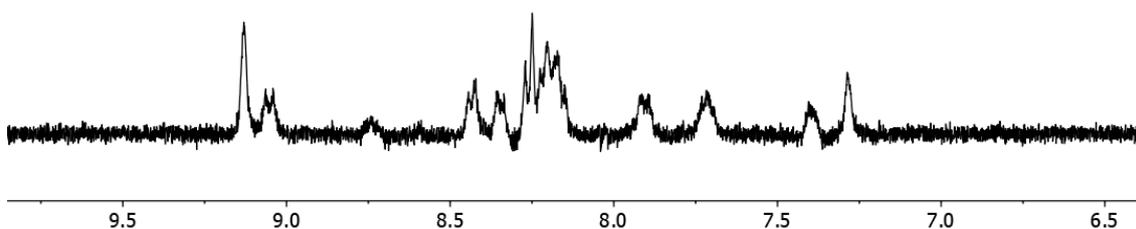
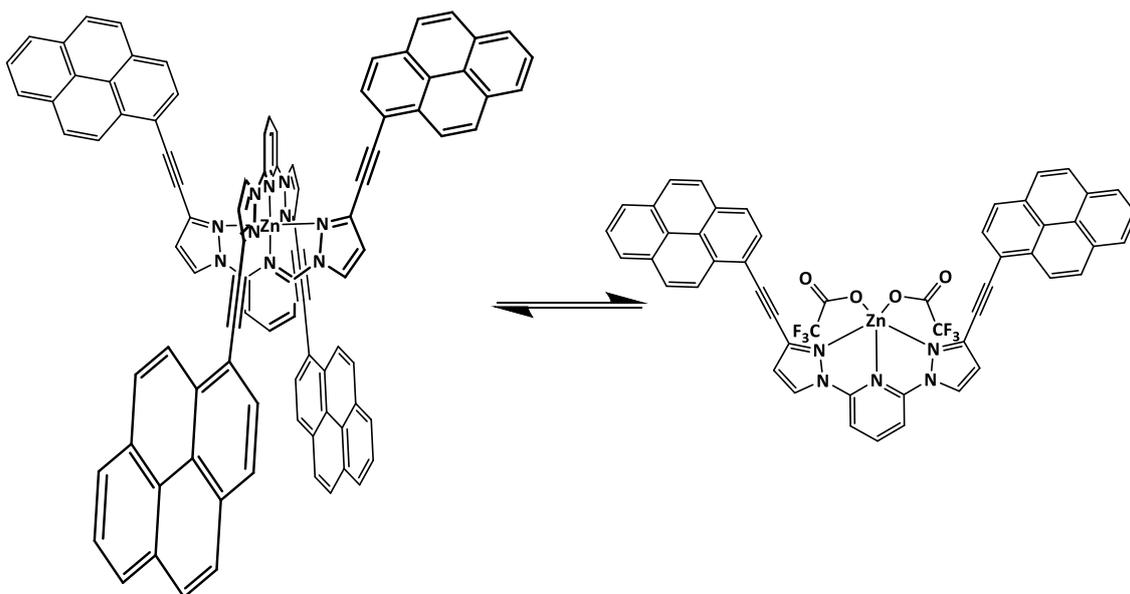


Figura 30: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto 1b-Zn(trifluoroacetato) (500 MHz, Acetona- $d_6$ ).

Sospechamos que lo que se está formando es el complejo doblemente coordinado con dos ligandos coordinados al mismo átomo de Zn y el complejo con un solo ligando habiendo un equilibrio entre dichos compuestos.

Para comprobarlo, se añade a un vial con el complejo disuelto un exceso del trifluoroacetato de zinc (II). De este modo si lo que había era una mezcla de compuestos tanto mono como dicoordinado, al añadir exceso de metal se desplazaría el equilibrio hacia el complejo monocoordinado (Esquema 9).



Esquema 9: Esquema del proceso de equilibrio entre el complejo monocoordinado (derecha) y el doblemente coordinado (izquierda).

Obtenemos un espectro de líneas finas (Figura 31) por lo que concluimos que la reacción de trifluoroacetato con ligandos de núcleo dipirazolilpiridínico da doble coordinación.

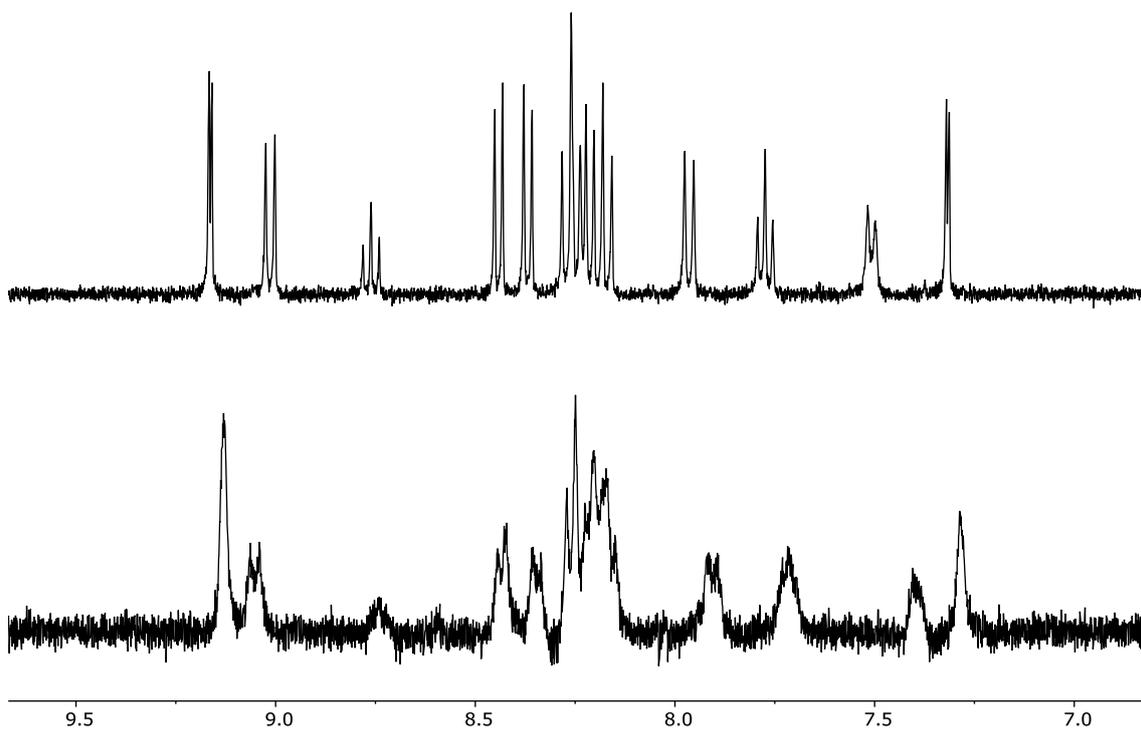
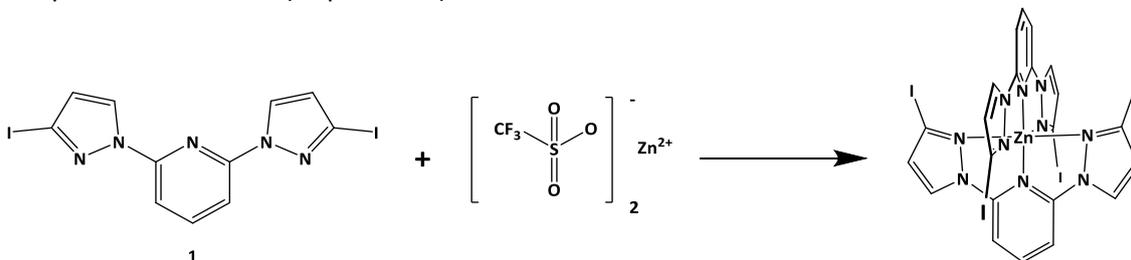


Figura 31: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto  $1b\text{-Zn}(\text{trifluoroacetato})$  con exceso de Zn (arriba) superpuesto con el  $1b\text{-Zn}(\text{trifluoroacetato})$  crudo (abajo) (500 MHz, Acetona- $d_6$ ).

Con este resultado optamos por probar la síntesis de los complejos con triflato de zinc (II).

## SÍNTESIS DEL COMPLEJO DE TRIFLATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(3-YODO-1-PIRAZOLIL)PIRIDINA

La síntesis es similar a la utilizada para el trifluoroacetato de zinc, se lleva a cabo la coordinación en un disolvente polar, concretamente una mezcla acetona/DCM, bajo agitación y a temperatura ambiente (Esquema 10).



Esquema 10: Esquema de síntesis del complejo doblemente coordinado de Zn(tfo) con el ligando 1.

Se añadieron los equivalentes correspondientes de los reactivos para dar lugar a la doble coordinación del ligando **1**, es decir, 1 mol de triflato de zinc por cada 2 moles de ligando **1**. A continuación, la purificación del compuesto se lleva a cabo mediante precipitación concentrándolo por evaporación y forzando la precipitación con hexano, con posterior centrifugación de la mezcla apelmazando así el sólido fino formado. Se observó en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN que solo se consumía el 50% del ligando (Figura 32).

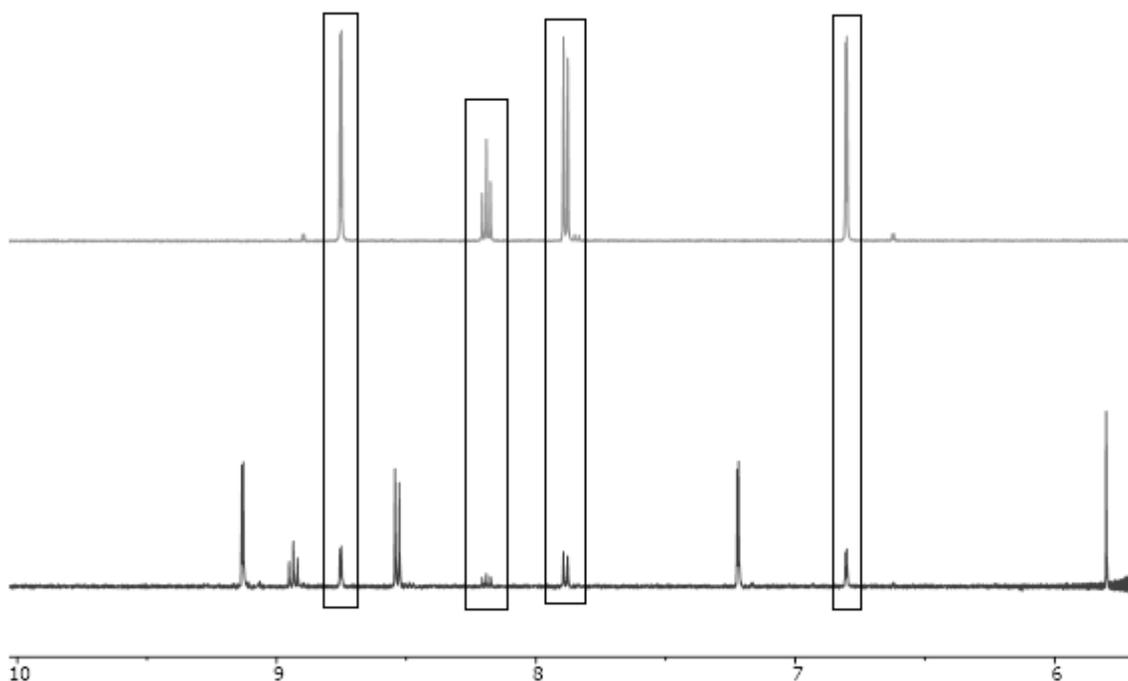
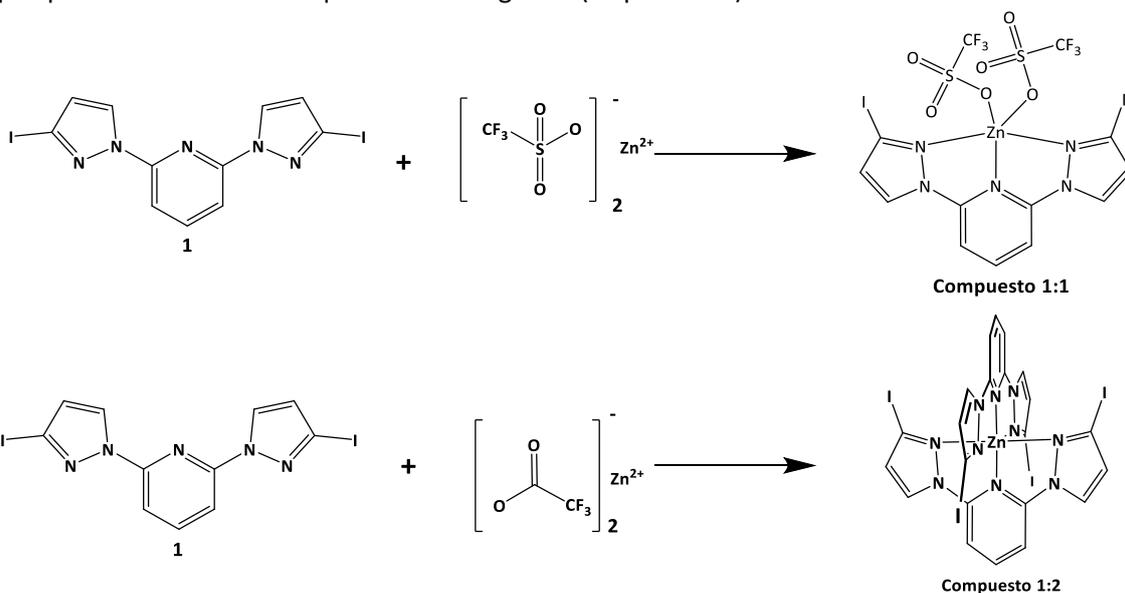


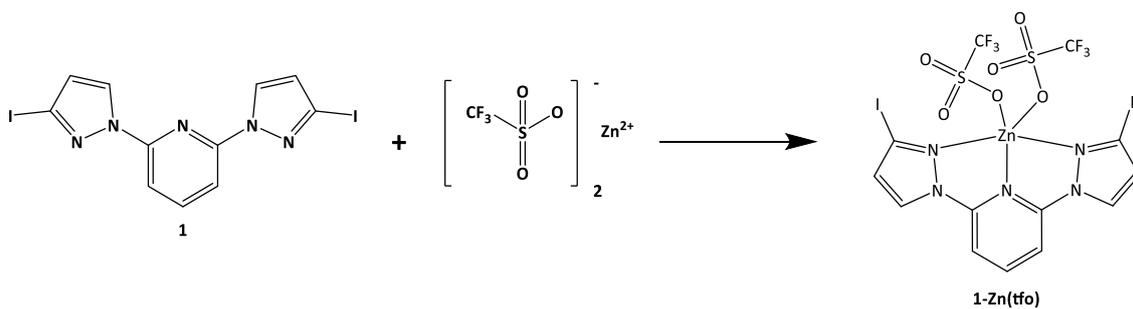
Figura 32: Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN del ligando **1** (arriba) con el complejo formado en la reacción (abajo) (500 MHz, Acetona- $d_6$ ). Marcadas las señales del ligando que se observan en los dos espectros.

Confirmamos así que la especie que se forma con el triflato de zinc es la monocoordinada, porque solo consume un equivalente de ligando (Esquema 11).



Esquema 11: Esquema de las reacciones esperadas basándonos en los resultados obtenidos.

Ahora se lleva a cabo la reacción con los equivalentes necesarios para estequiometría 1:1. (Esquema 12).



Esquema 12: Esquema de síntesis del complejo monocoordinado de Zn con el ligando 1.

La determinación estructural del compuesto 1:1 (**1-Zn(tfo)**) se realizó mediante RMN con ayuda de experimentos bidimensionales (Figura 33).

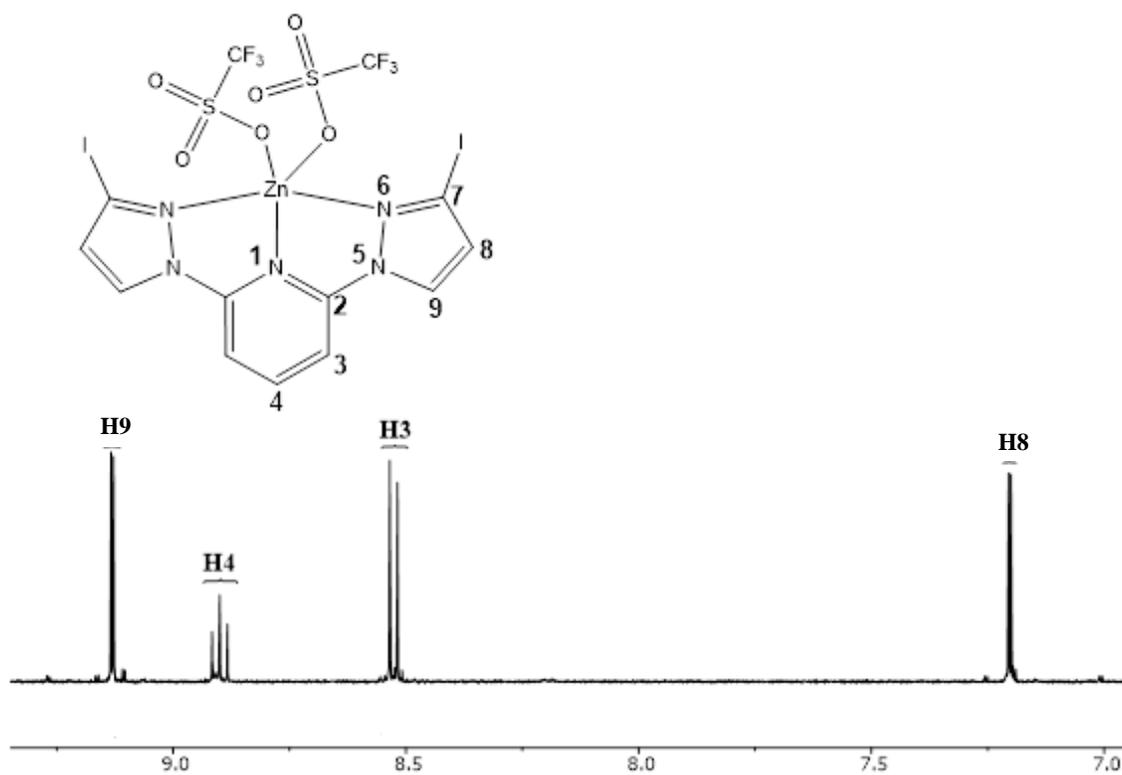
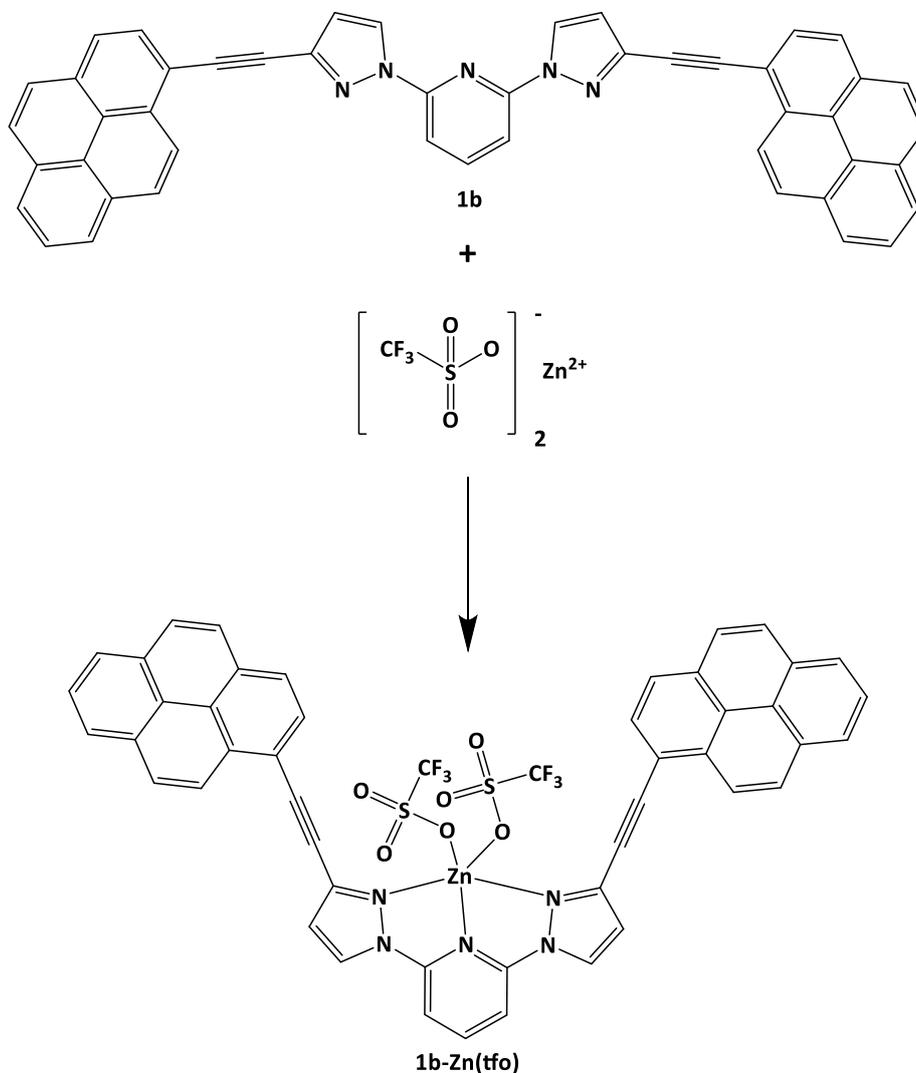


Figura 33: Espectro de <sup>1</sup>H RMN del complejo 1-Zn(tfo) (500 MHz, Acetona-d).

## SÍNTESIS DEL COMPLEJO DE TRIFLATO DE ZINC CON EL LIGANDO 2,6-DI(PIRAZOLIL)PIRIDINA CON PIRENILACETILENOS

De manera similar a las síntesis de los otros complejos, se disuelve el ligando **1b** y el Zn(tfo) en una mezcla de DCM/Acetona bajo atmósfera de nitrógeno (Esquema 13).



Esquema 13: Esquema de síntesis del complejo **1b-Zn(tfo)**.

En este caso, se añadieron equivalentes correspondientes a la monocoordinación del ligando **1b**, es decir, 1 mol de triflato de zinc por cada mol de ligando **1b**. A continuación, el sólido se precipita con hexano y se purifica por centrifugación.

El RMN nos permitió asignar todos los protones y carbonos de la molécula para su determinación estructural, con ayuda de los experimentos bidimensionales para las señales más complicadas (Figuras 35 y 36).

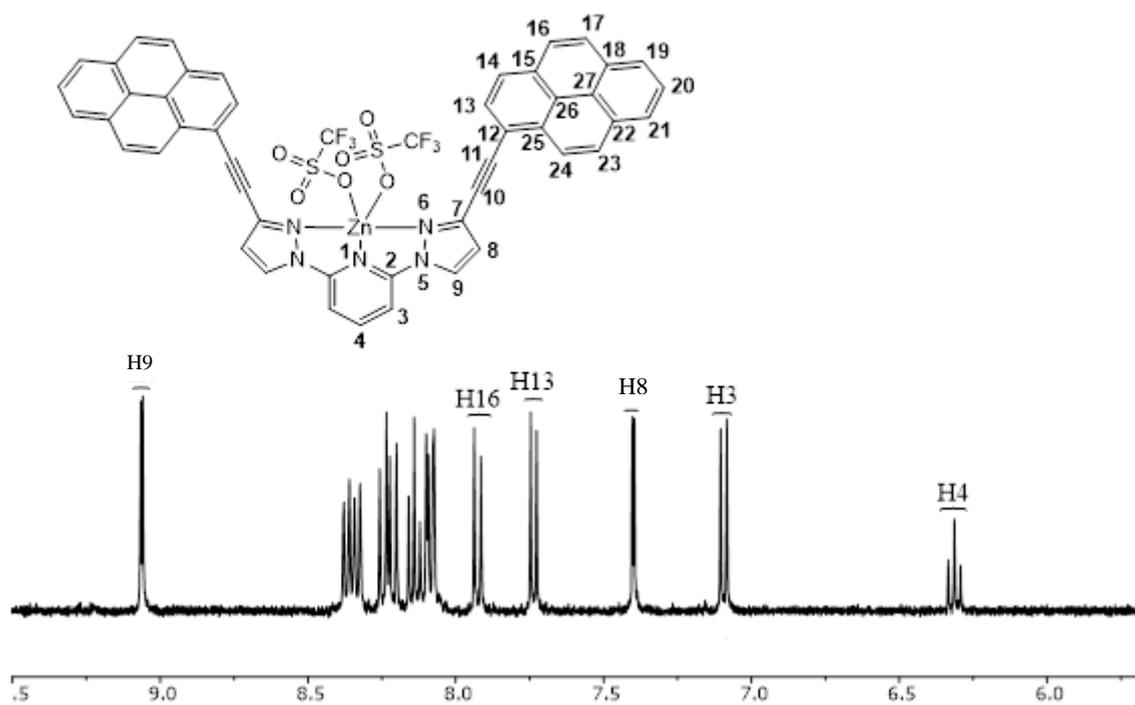


Figura 35: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del complejo **1b-Zn(tfo)** (500 MHz, Acetona- $d_6$ ).

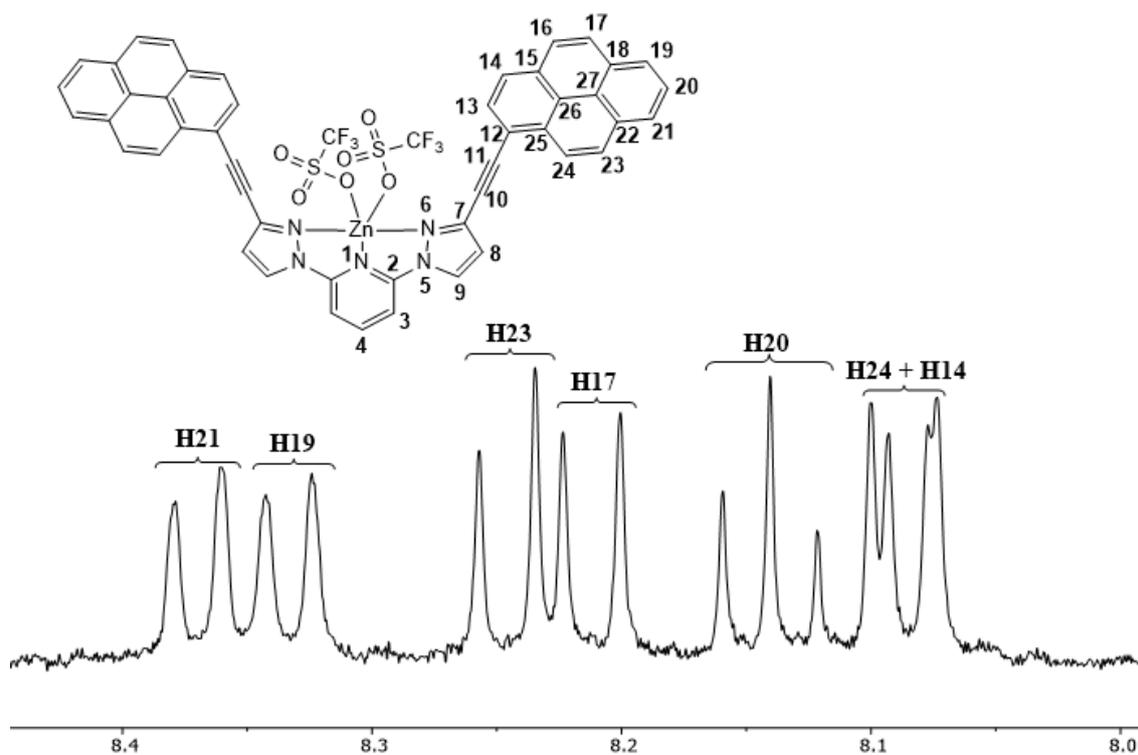


Figura 36: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ampliado del complejo **1b-Zn(tfo)** (500 MHz, Acetona- $d_6$ ).



Se confirmó la estructura del complejo por espectrometría de masas (Figura 38), demostrando que el complejo que se forma es el monocoordinado.

Meas. m/z	m/z	err [ppm]	Ion Formula
872.0963	872.0916	4.7	C <sub>48</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> SZn

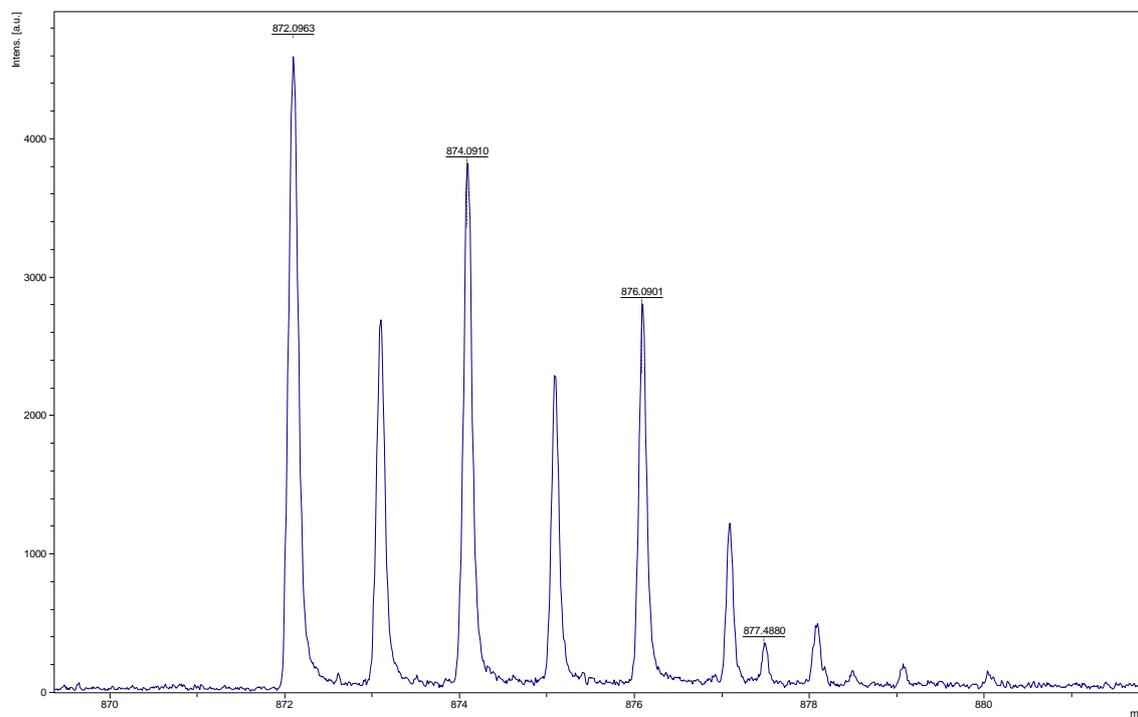


Figura 38: Ampliación del espectro de masas del compuesto 1b-Zn(tfo), mostrando el patrón isotópico del ión molecular [M]<sup>+</sup>(MALDI-TOF). m/z = 659.2123 [M]<sup>+</sup>.

## CONCLUSIONES

Se ha conseguido sintetizar el núcleo de dipirazolilpiridina optimizando sus condiciones de reacción y su purificación.

La síntesis de los ligandos se consiguió por métodos sencillos con rendimientos altos.

Durante la obtención de los complejos de zinc observamos que los compuestos trifluoroacetato de zinc (II) y triflato de zinc (II) actuaban de forma diferente. El trifluoroacetato resultó formar el complejo doblemente coordinado  $ZnL_2$ , mientras que el triflato formó el complejo monocoordinado  $ZnL$ . Más experimentación es necesaria para confirmarlo.

## PARTE EXPERIMENTAL

### MÉTODOS GENERALES

Todos los reactivos fueron adquiridos de fuentes comerciales y empleados sin ninguna purificación previa. Todos los disolventes fueron adquiridos de fuentes comerciales de calidad síntesis o análisis, algunos ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , hexano,  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{AcOEt}$ ), fueron destilados previamente. Varios disolventes (Tolueno,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y THF) fueron secados mediante procedimientos convencionales,<sup>22</sup> cuando fue necesaria la ausencia de humedad en el medio de reacción. Todas las reacciones bajo atmósfera inerte (cuando se necesitaron) fueron realizadas empleando técnicas Schlenk habituales. Las reacciones de microondas fueron llevadas a cabo en un reactor Anton Paar Monowave 300.

### MÉTODOS DE PURIFICACIÓN

Las separaciones por columna cromatográfica se realizaron usando Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063 mm; 230-400 poro; Merck, Alemania) como fase estacionaria. La cromatografía en capa fina (TLC) se desarrolló con placas de aluminio recubiertas de gel de sílice (0,25 mm de espesor, 60 F254, Merck, Alemania) y observadas bajo luz UV o usando anisaldehído como revelador.

### CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS

#### Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de RMN fueron realizados en equipos Agilent MR 400 y Agilent DDR2 500 (equipado con sonda fría). Los desplazamientos químicos de los núcleos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se muestran en partes por millón (ppm) y referenciados a TMS, disponiendo de la señal residual del disolvente no deuterado como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) se muestran en Hercios (Hz). Las abreviaturas estándar empleadas para indicar la multiplicidad son: s = singulete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, m = multiplete). Las asignaciones de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron llevadas a cabo mediante experimentos 1D y 2D RMN (gDQFCOSY, gc2HSQC, bsgHSQCAD, bsROESY, gc2HMBC, bsgHMBC). Los experimentos heteronucleares 2D fueron realizados usando gradiente de campo magnético y gradiente de campo pulsado (PFG) en su versión CRISIS empleando pulsos adiabáticos en el canal de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .<sup>23</sup> Los desplazamientos de RMN de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } de ciertos compuestos fueron detectados de forma indirecta mediante experimentos bidimensionales heteronucleares gc2HSQC y gc2HMBC, debido a la ausencia del carbono directo apropiado.

#### Espectrometría de Masas

Los análisis por espectrometría de masas fueron adquiridos por el servicio de Espectrometría de masas del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid. Se usó un equipo UPLC-MS Sistem (UPLC: Waters ACQUITY H-class UPLC; MS: Bruker Maxis Impact) Ionización por Electrospray (ESI positivo y negativo) y un MALDI-TOF (MALDI-TOF) Bruker Autoflex Speed (N2 laser (337 nm, pulse energy 100  $\mu\text{J}$ , 1ns), Voltaje de aceleración 19 kV, Reflector en Modo Positivo).

<sup>22</sup> (a) Bradley, D.; Williams, G.; Lawton, M. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 8351-8354. (b) Armarego, W. L. E.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann Ed., Inglaterra, **2003**.

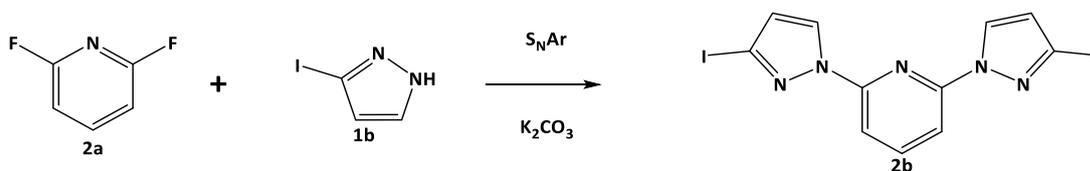
<sup>23</sup> Boyer, R.; Johnson, R.; Krishnamurthy, K. J. *Magn. Reson.* **2003**, 165-253.

## SÍNTESIS DE COMPUESTOS INICIALES

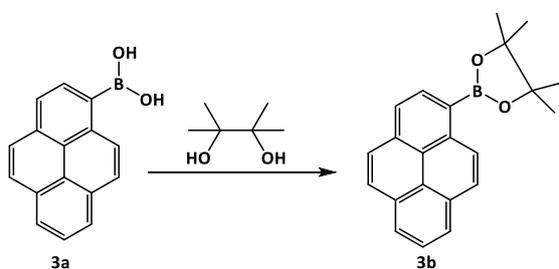
El catalizador  $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$  fue preparado de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía.<sup>24</sup>

### ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS

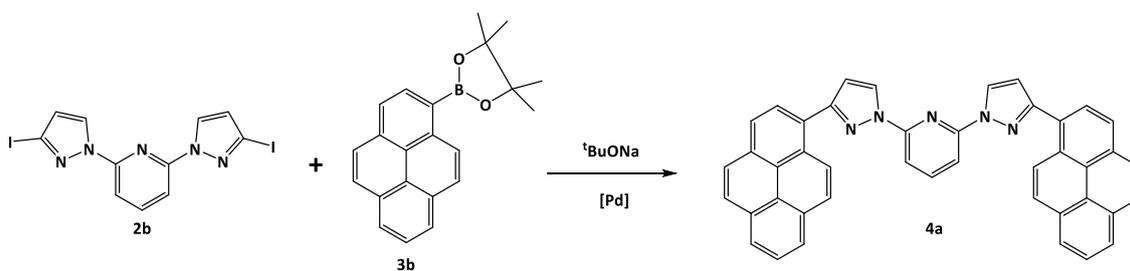
Esquema de síntesis de 2,6-di(3-yodo-1-pirazolil) piridina



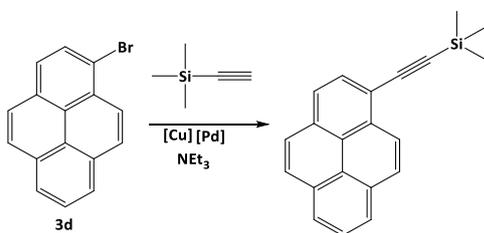
Esquema de síntesis de 1-(pinacol borano) pireno



Esquema de síntesis de 2,6-di(3-pirenil-1-pirazolil) piridina

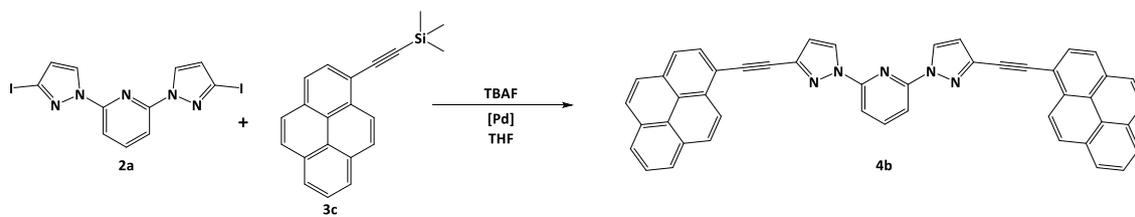


Esquema de síntesis de 1-trimetilsililacetileno pireno

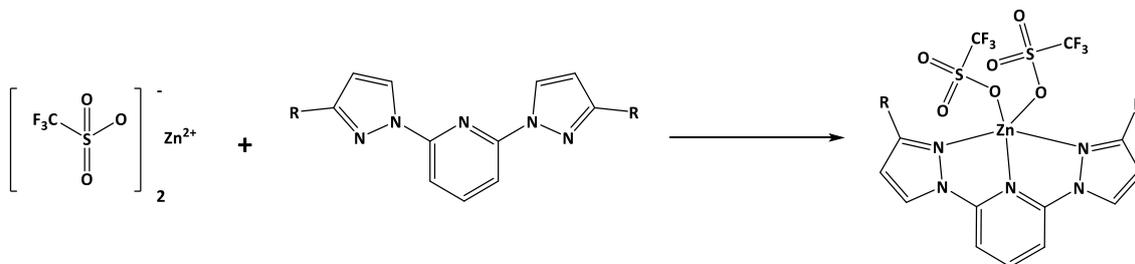


Esquema de síntesis de 2,6-di(3-pirenilacetilen-1-pirazolil) piridina

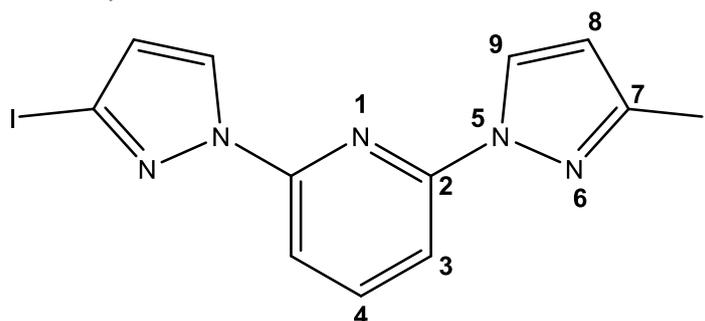
<sup>24</sup> (a) Broomhead, J. A., Young, C. G.; Hood, P. *Inorg. Synth.* Vol. 28, Jhon Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ, USA, **1990**. (b) Nataro, C.; Fosbenner, S. M. *J. Chem. Edu.* **2009**, 86, 1412-1415.



Esquema de síntesis de los complejos de Zn (II)



## Procedimiento de síntesis y caracterización

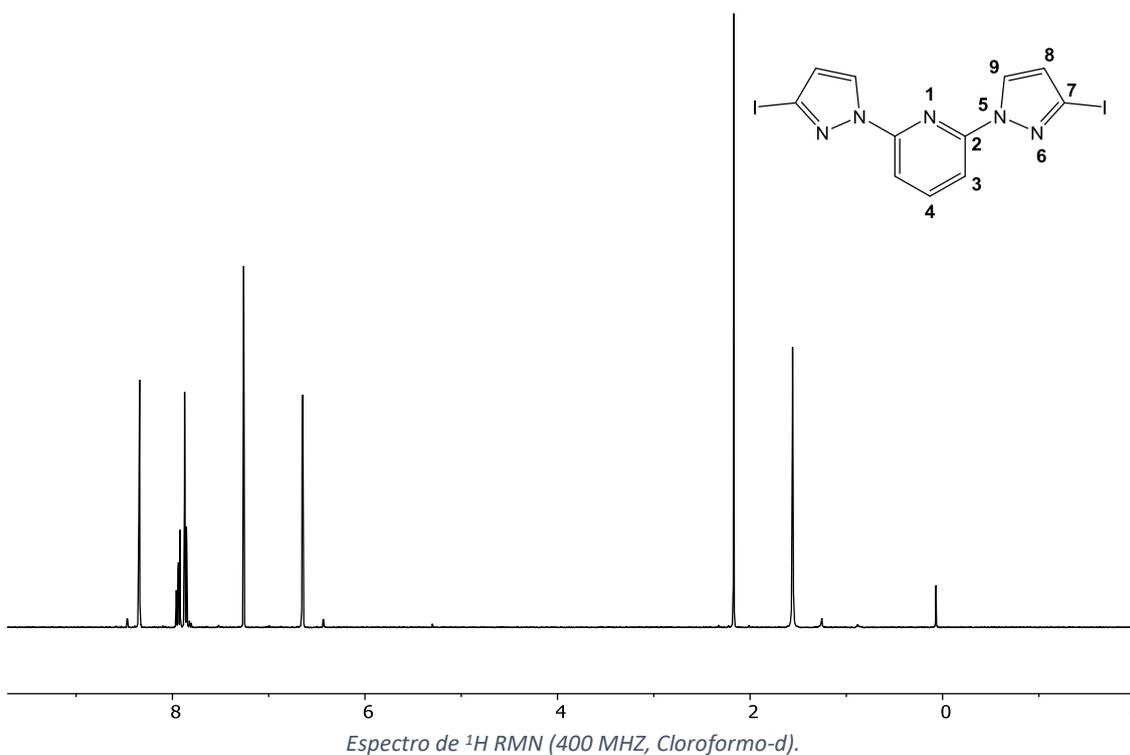


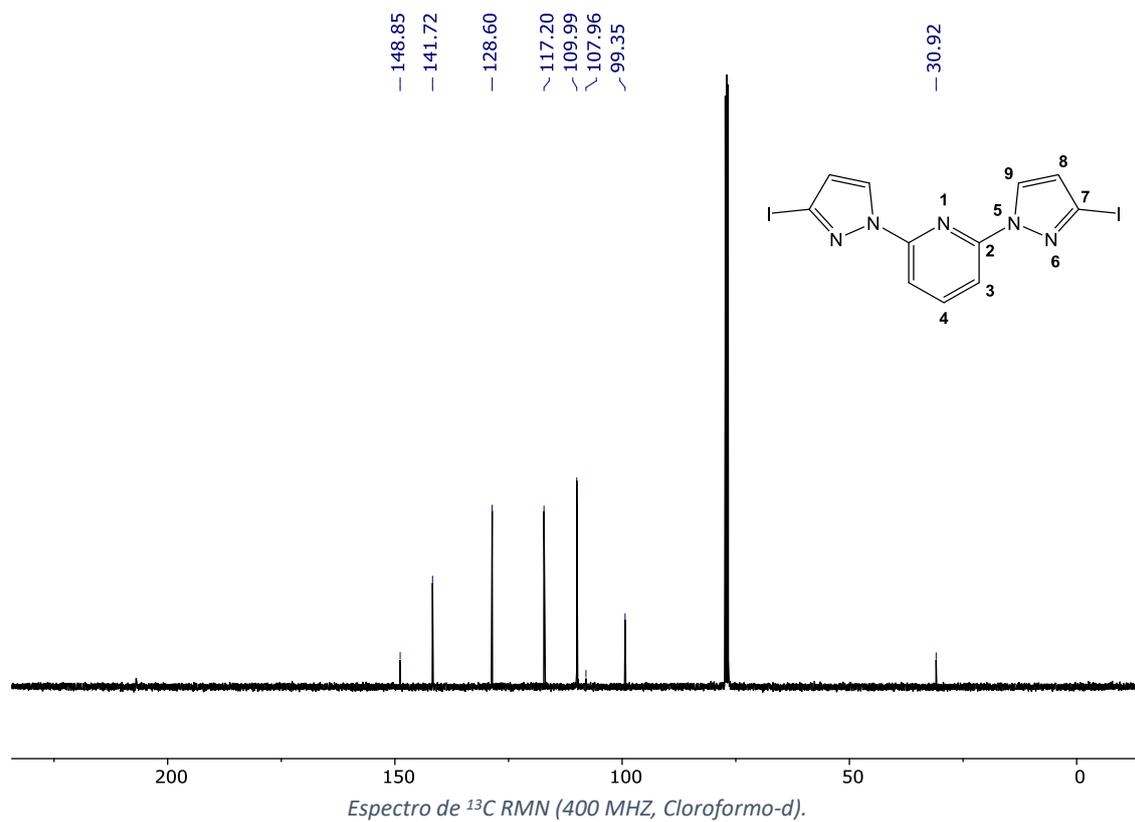
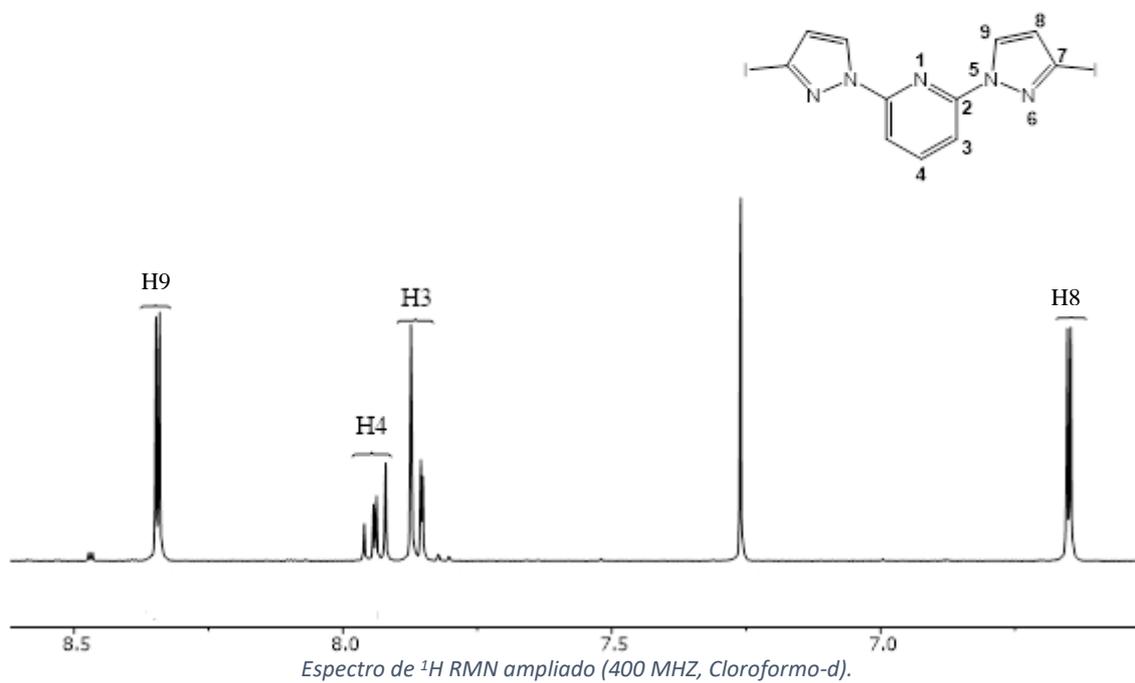
En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se añade 3-yodo-1H-pirazol **1b** (200 mg; 1.03 mmol), 2,6-difluoropiridina **2a** (38  $\mu$ l; 0.42 mmol) y  $K_2CO_3$  (177.93 mg; 1.28 mmol). Como disolvente se añade DMA (2 ml; 0.022 mmol). La mezcla se pone a reflujo durante 6 horas a una temperatura de 100 °C, sin que esté expuesta a la luz. Tras ese tiempo, la reacción se corta con HCl 1M dando un sólido blanco. La fase acuosa se lava con AcOEt y la fase orgánica se evapora, dejando un sólido blanco que se purifica por cromatografía en columna (gel  $SiO_2$ , Hexano/DCM 1:1), para obtener el sólido blanco puro (137 mg). Rendimiento 70.5 %.

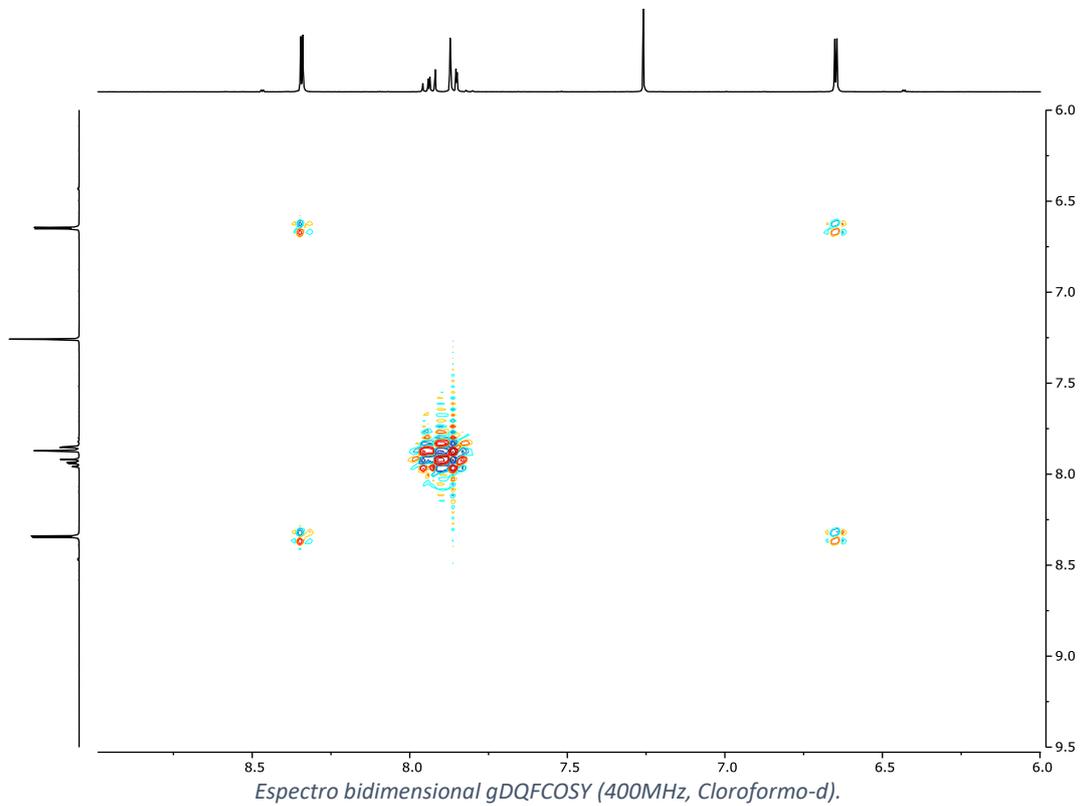
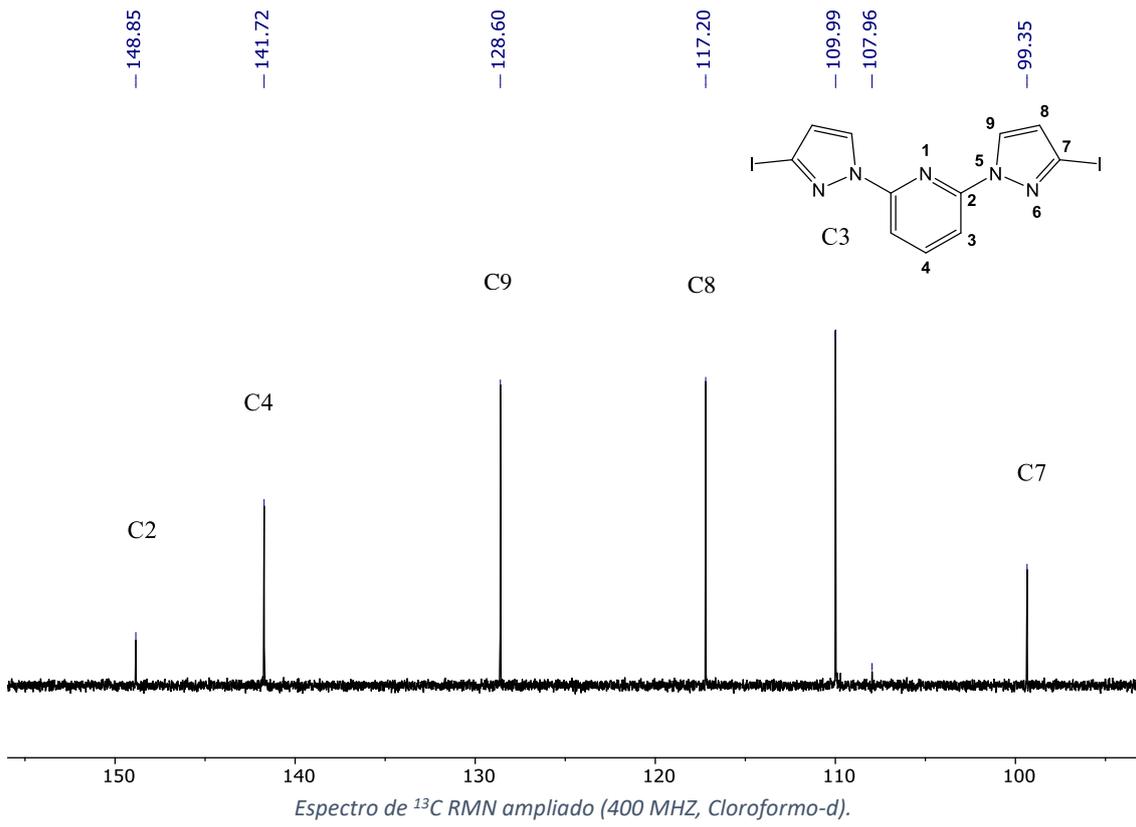
$^1H$  RMN (400 MHz, *Cloroformo-d*)  $\delta$  8.34 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H, H8), 7.94 (dd,  $J = 9.0, 6.8$  Hz, 1H, H4), 7.90 – 7.83 (m, 2H, H3), 6.65 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H, H9).

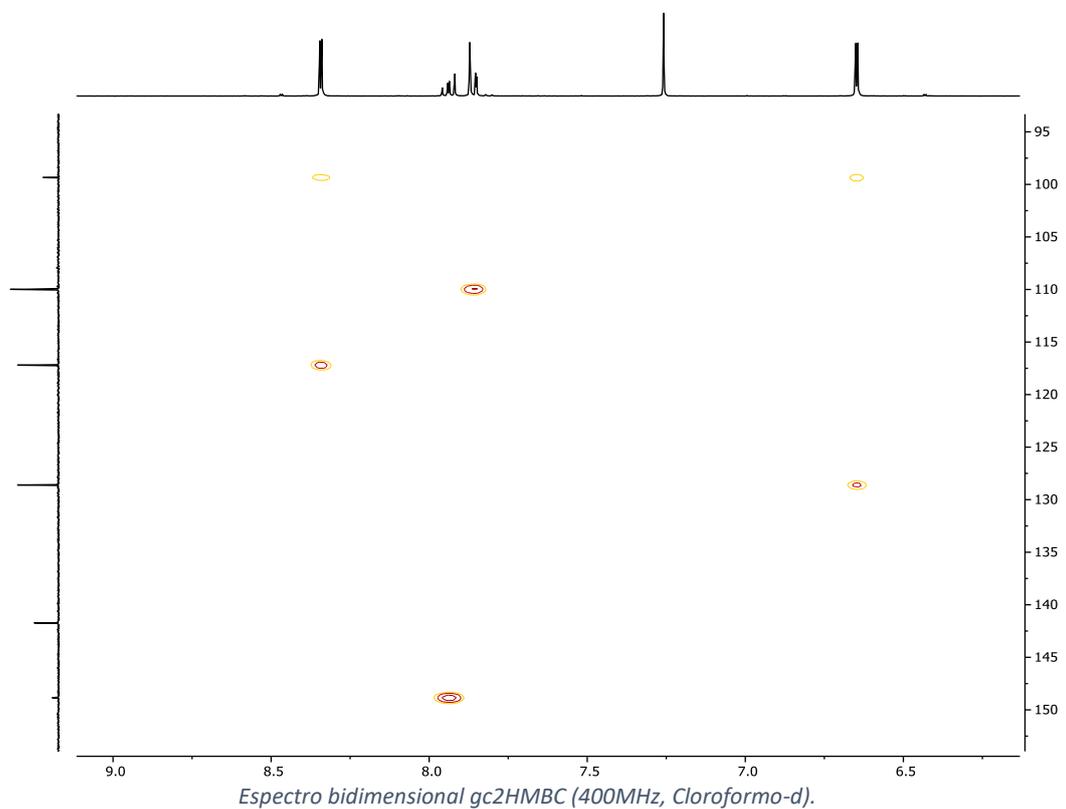
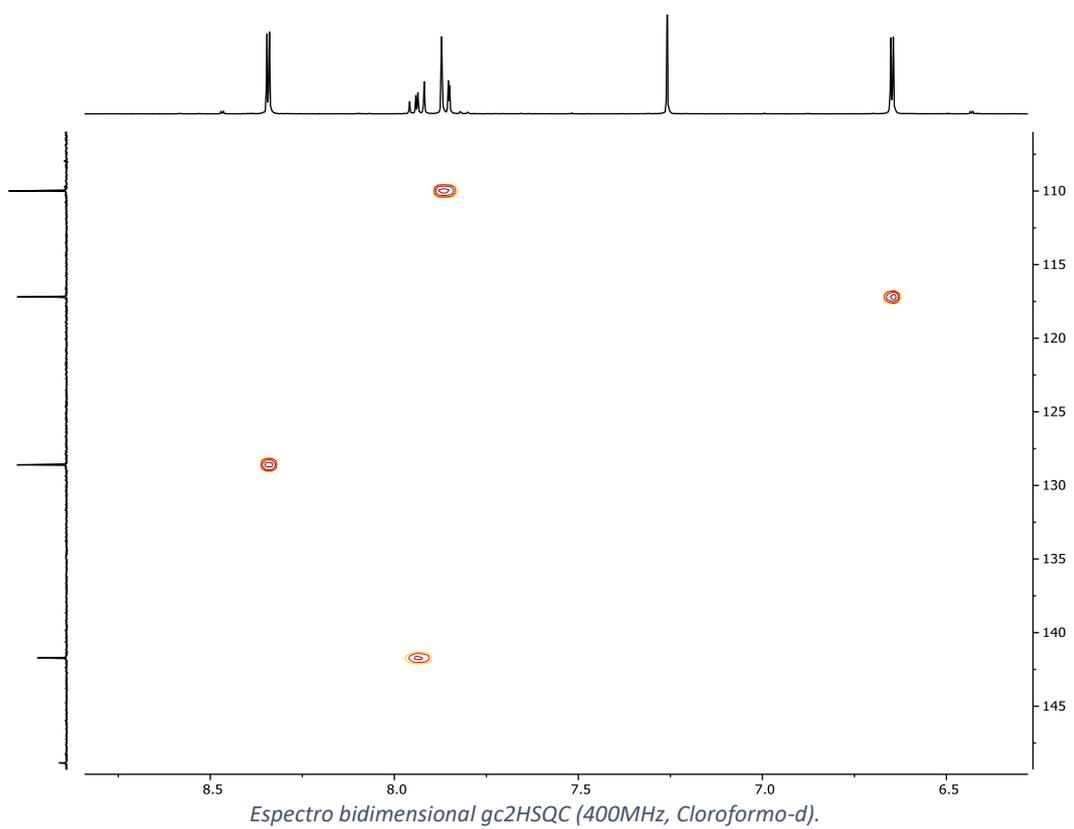
$^{13}C$  RMN (101 MHz, *Cloroformo-d*)  $\delta$  148.85 (C2), 141.72 (C4), 128.60 (C8), 117.20 (C9), 109.99 (C3), 99.35 (C7).

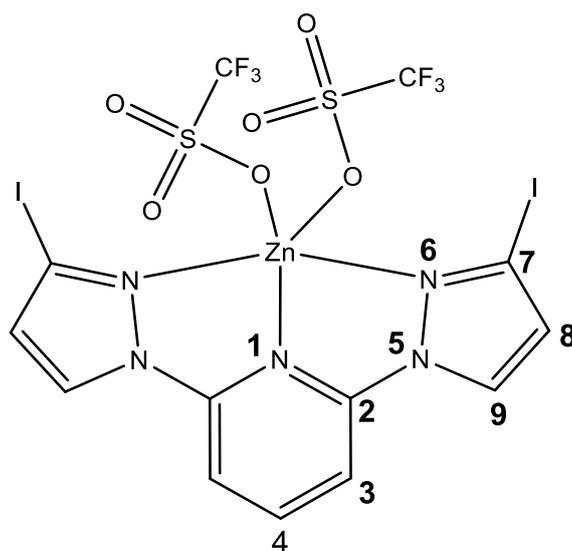
HRMS (MALDI):  $m/z = 463.8864$  [ $M^+$ ] (calculado 463.8856 para  $C_{11}H_7N_5I_2$ )







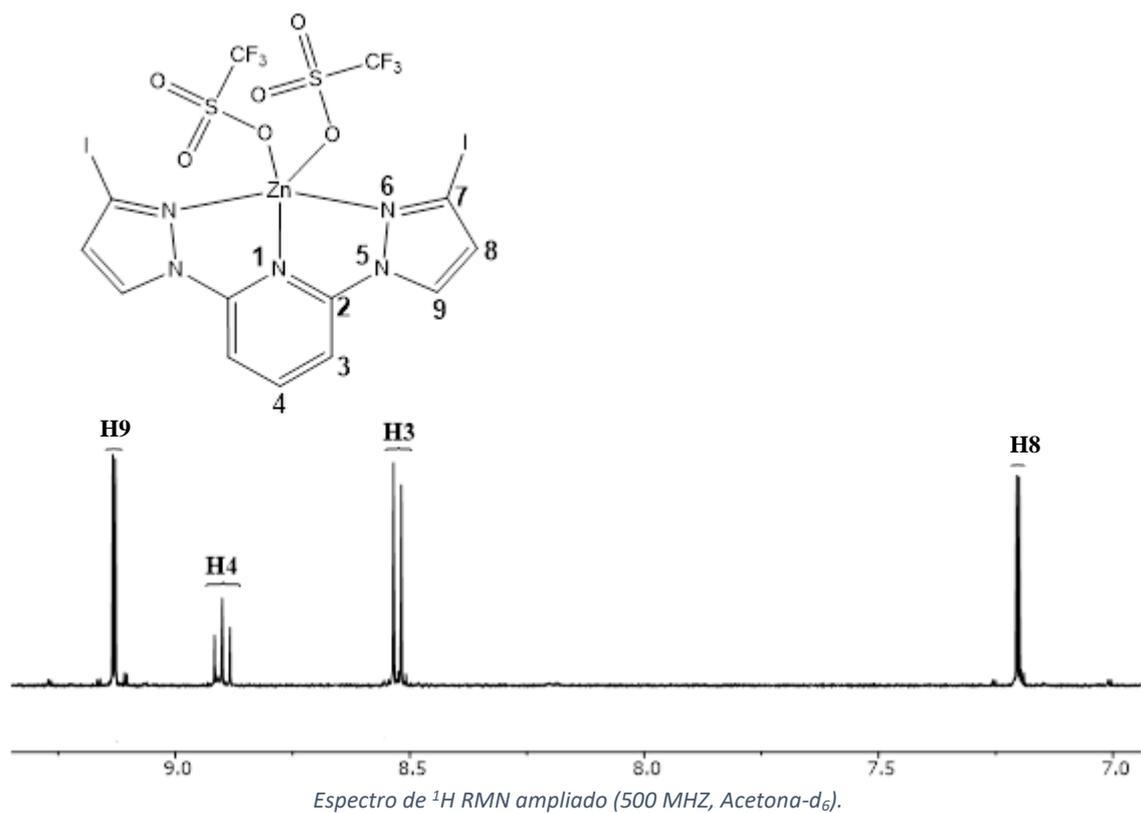
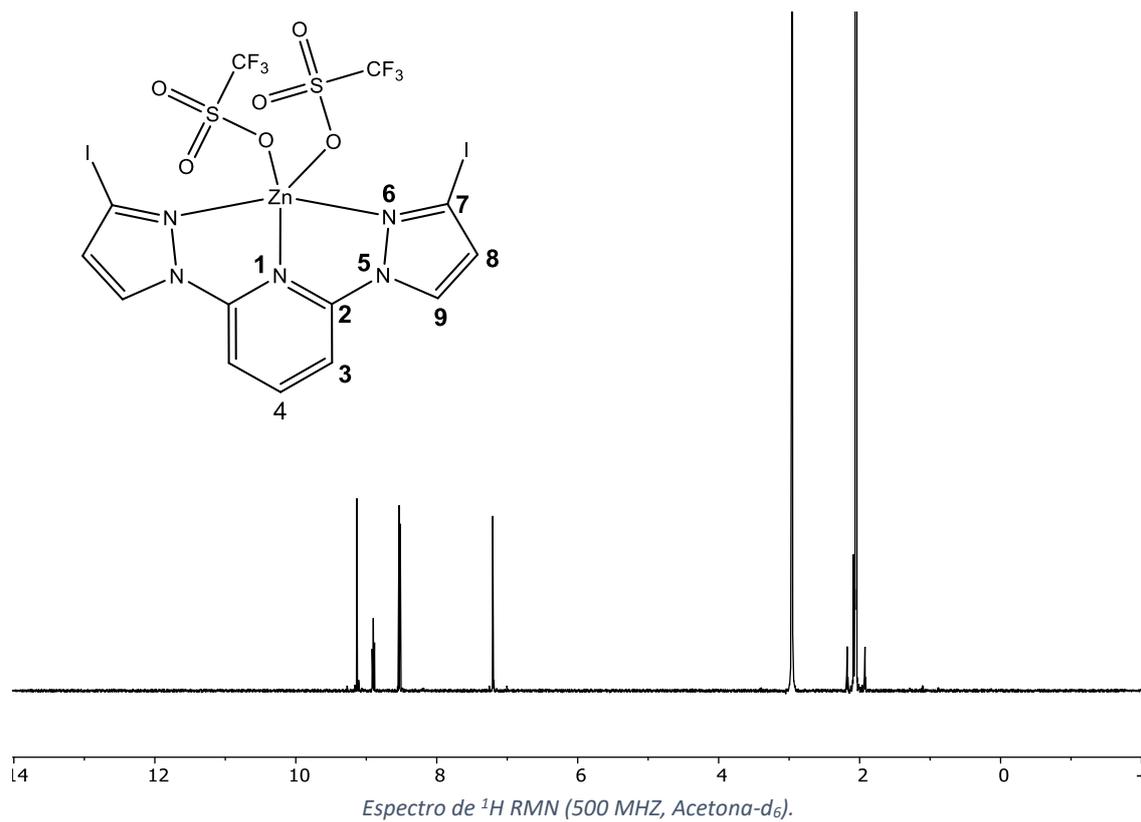


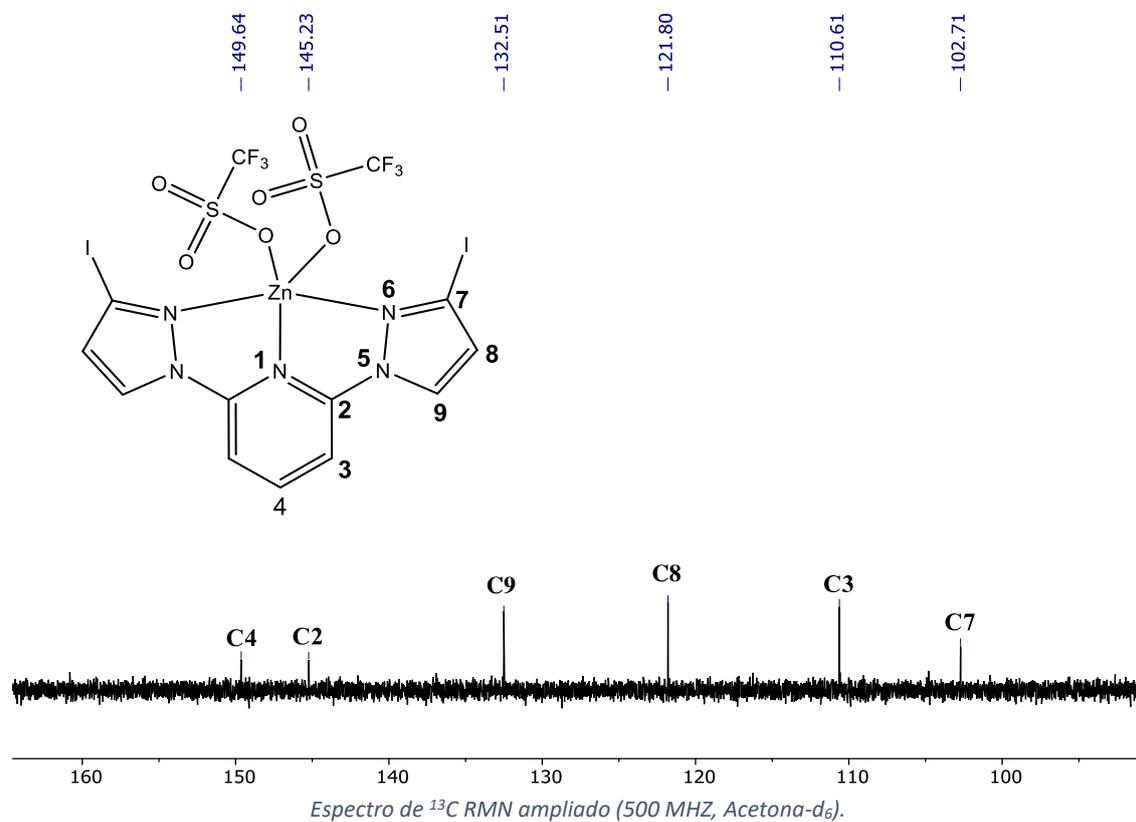
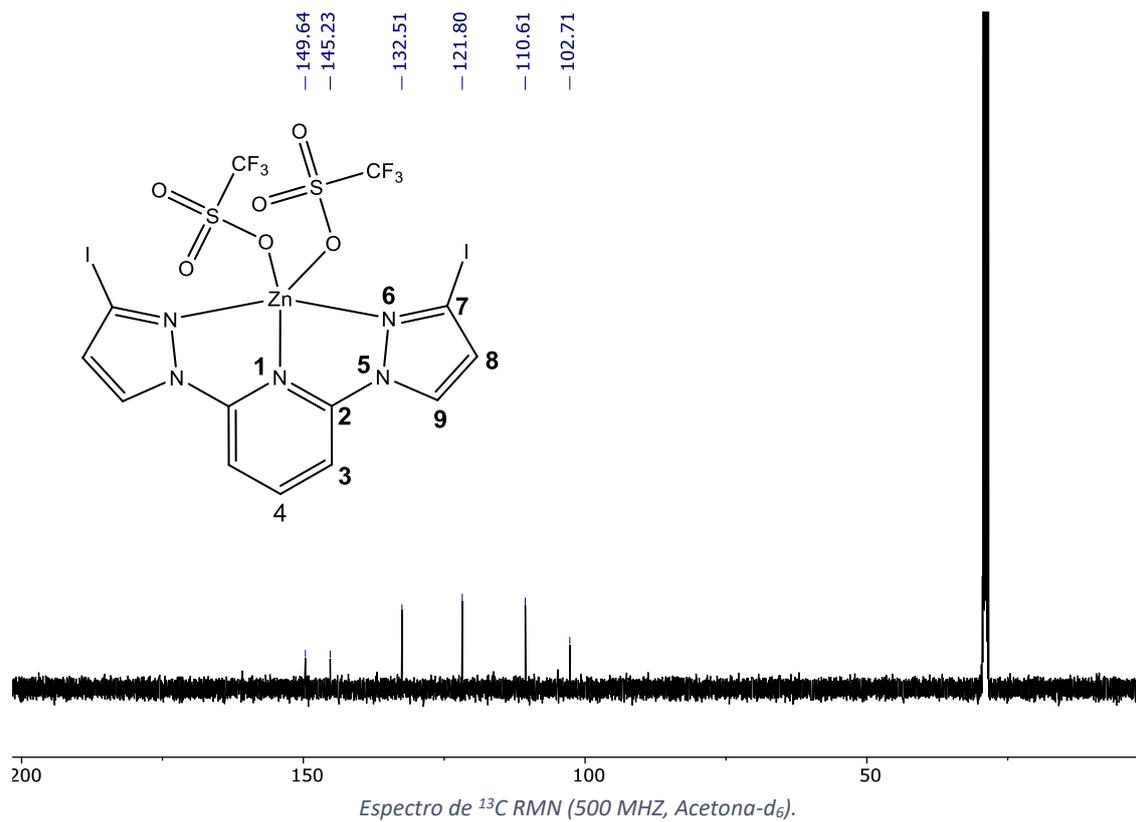


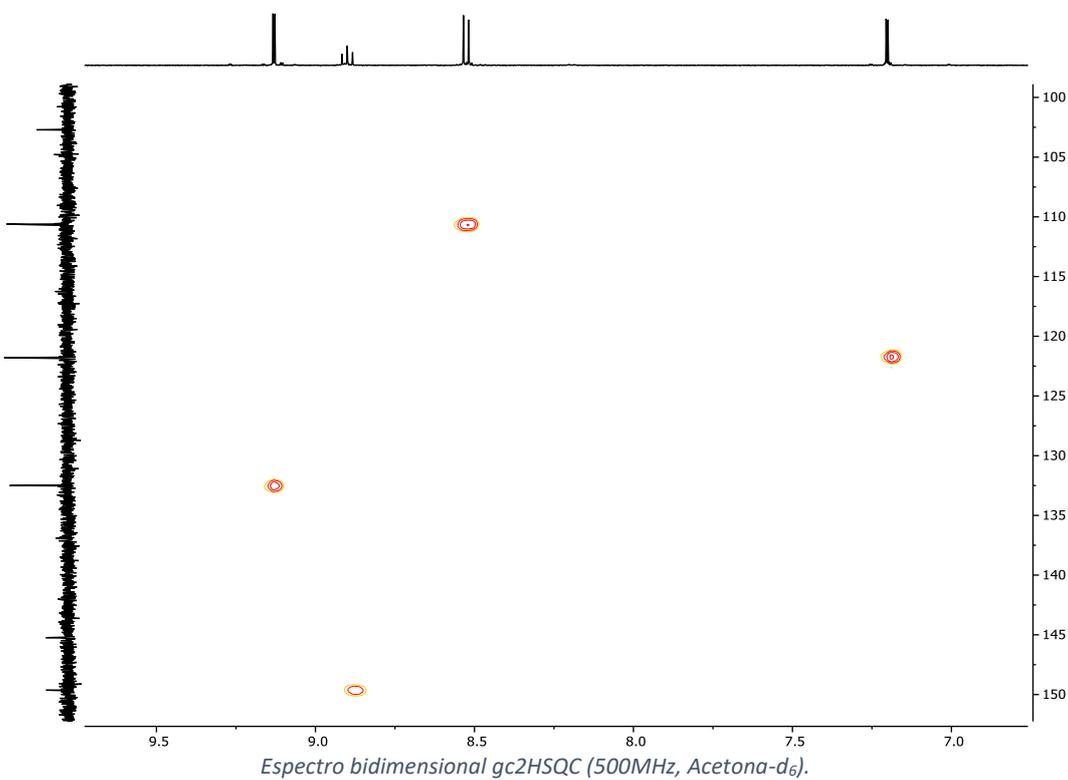
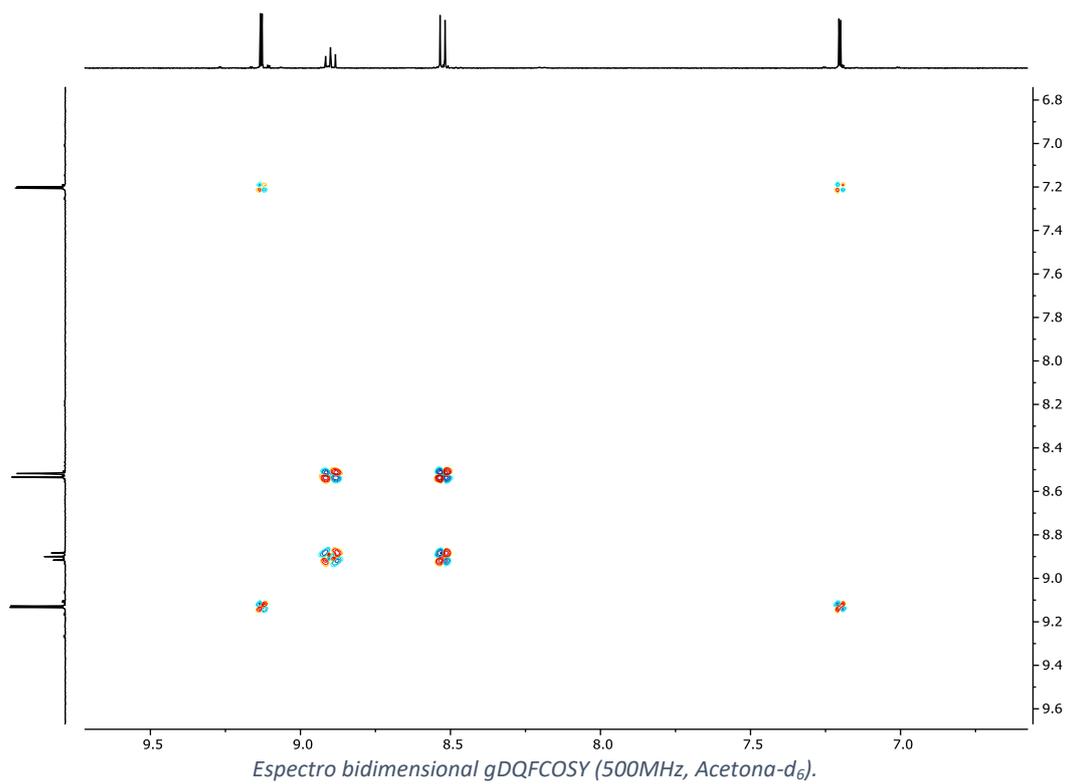
En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se añade 2,6-di(3-yodo-1-pirazolil) piridina **2b** (10 mg; 0.0216 mmol) y triflato de zinc (7.84 mg; 0.0216 mmol) y se disuelven en 10 ml de una mezcla acetona/DCM 1:1 obteniendo una disolución transparente. Se deja agitando durante 60 minutos. Tras ese tiempo, se concentra a vacío añadiendo hexano para provocar la precipitación dejando un sólido blanco. El sólido se purifica mediante tres lavados de hexano (10 ml) centrifugando dicho crudo y decantando las aguas quedándonos con el sólido. Se seca y se pesa (12.5 mg). Rendimiento 70%.

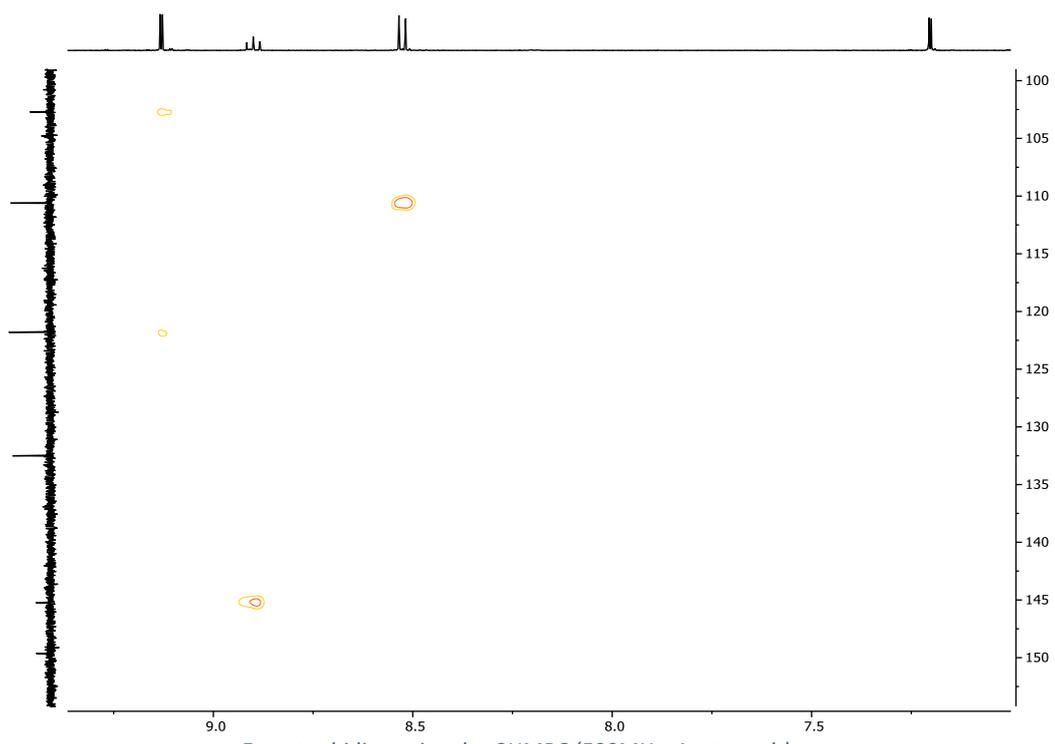
$^1\text{H RMN}$  (500 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  9.13 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, H8), 8.90 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H4), 8.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H3), 7.20 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, H9).

$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  149.64 (C4), 145.23 (C2), 132.51 (C8), 121.80 (C9), 110.61 (C3), 102.71 (C7).

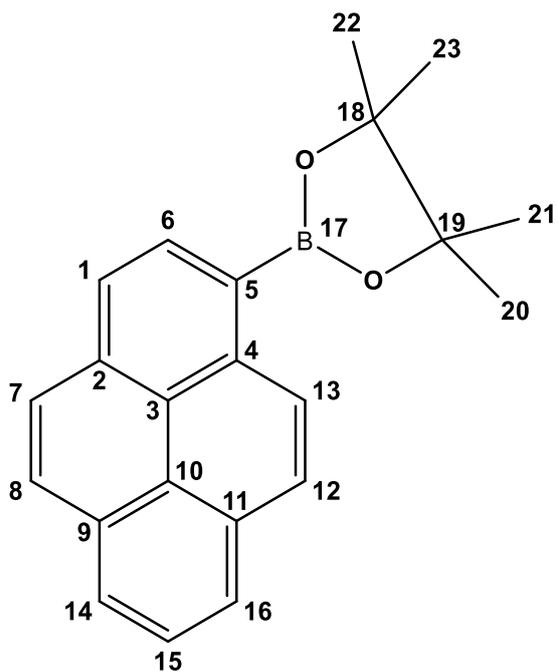




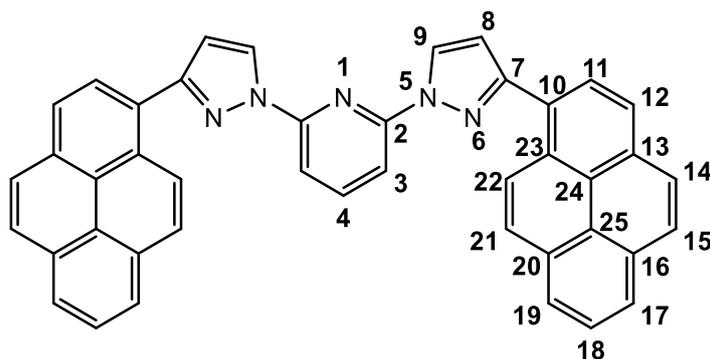




*Espectro bidimensional gc2HMBC (500MHz, Acetona-d<sub>6</sub>).*



En un vial de microondas bajo atmósfera de nitrógeno se añaden ácido pireno-1-borónico (100 mg; 0.406 mmol) y pinacol (72.3 mg; 0.609 mmol). La mezcla se irradia en un reactor microondas durante 15 minutos a una temperatura de 140 °C. Tras ese tiempo, se disuelve el crudo en DCM para llevarlo a rotavapor. El disolvente se evapora en rotavapor y el aceite resultante se deja secar al aire hasta que se solidifica (107 mg). Rendimiento 80.45 %.

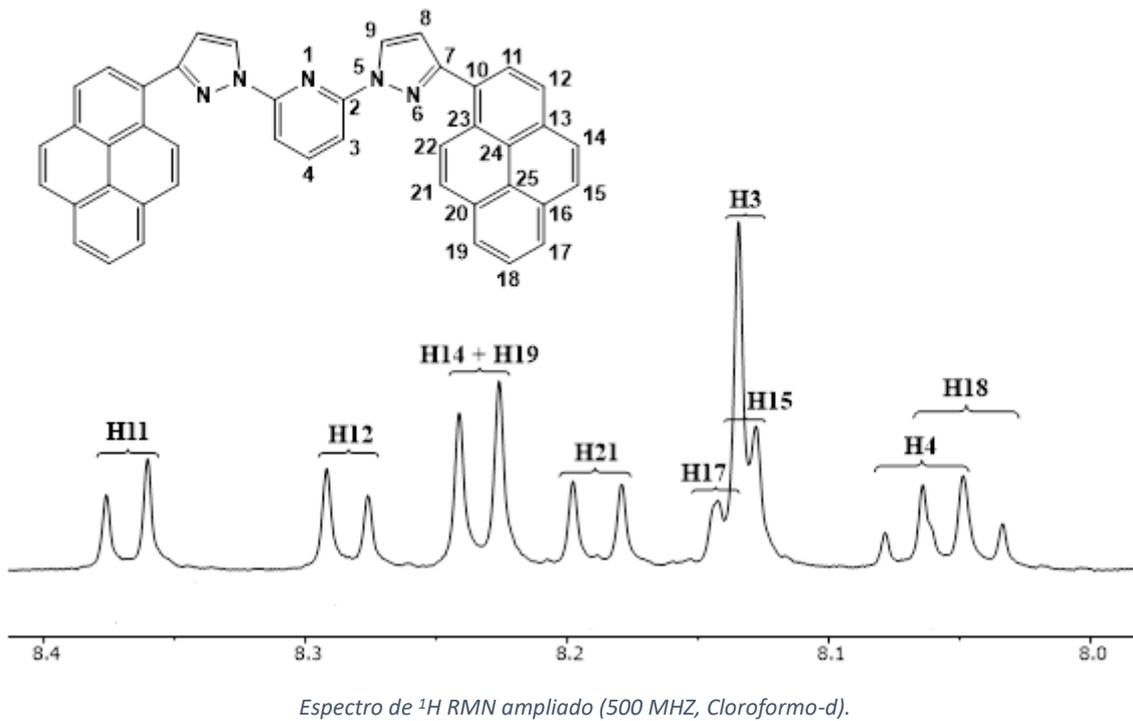
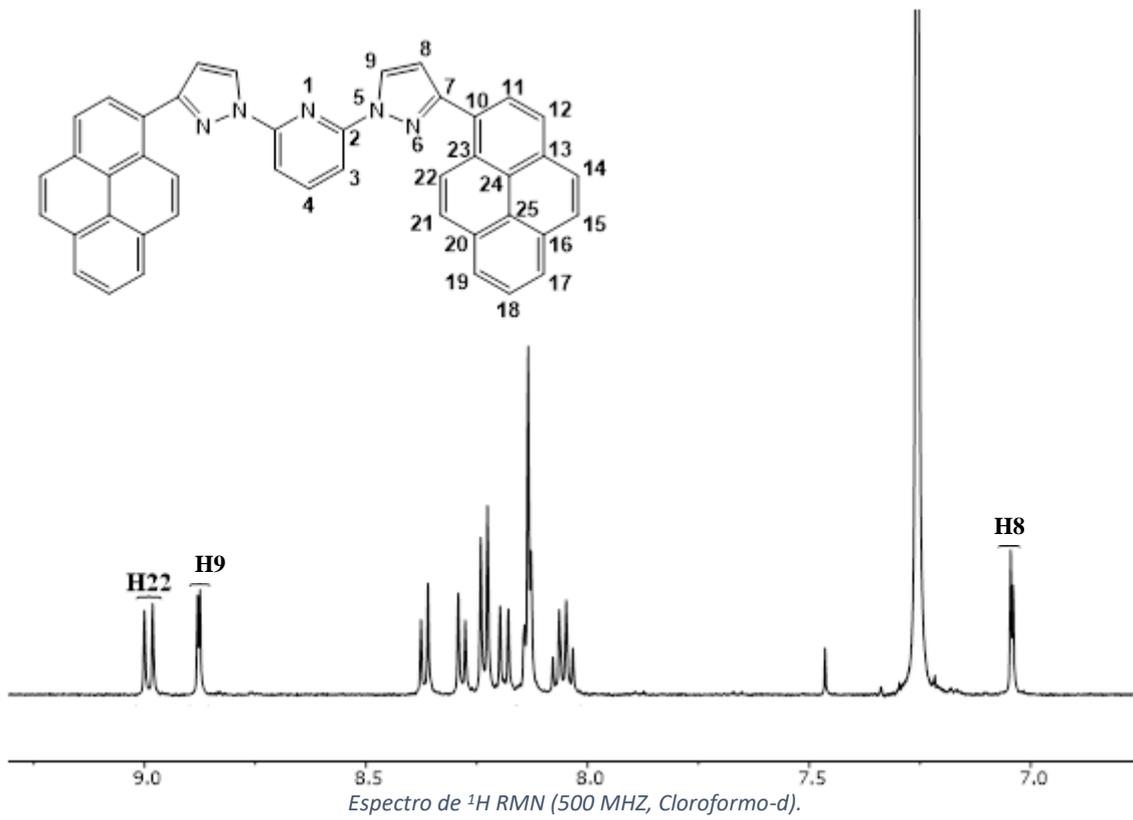


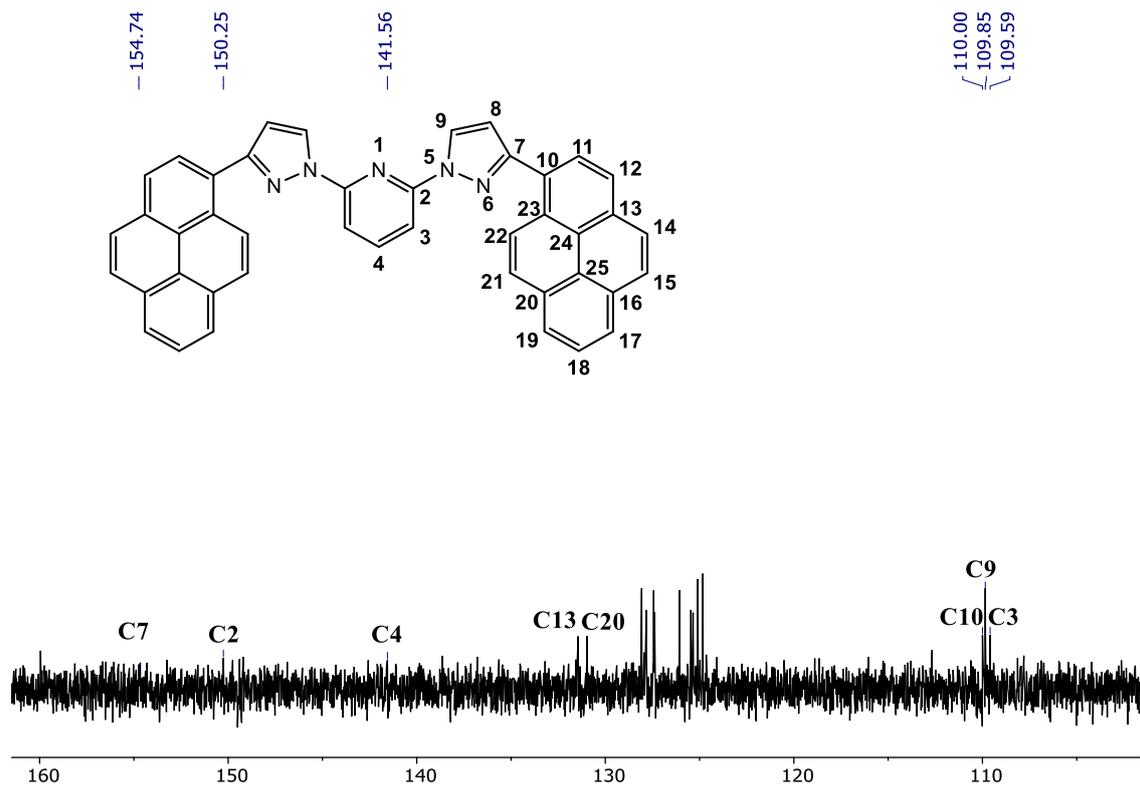
En un vial de microondas bajo atmósfera de nitrógeno se añaden 2,6-di(3-yodo-1-pirazolil) piridina **2b** (20 mg; 0.043 mmol), 1-(pinacolborolan-2-il) pireno **3b** (31.18 mg; 0.095 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (12.65 mg; 0.0173 mmol) y <sup>t</sup>BuONa (24.91 mg; 0.26 mmol) y se disuelven en 3 ml de tolueno seco obteniendo una disolución naranja. La mezcla se irradia con un reactor microondas durante 90 minutos, a una temperatura de 130 °C, girando el agitador magnético a una velocidad de 700 rpm. Tras ese tiempo, hay una suspensión marrón en el vial. El disolvente se evapora en el rotavapor y el crudo resultante se purifica mediante varios lavados de EtOH (10 mL) centrifugando dicho crudo y decantando las aguas quedándonos con el sólido. Se seca y se pesa (23.6 mg). Rendimiento 90 %.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*)** δ 8.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H22), 8.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, H8), 8.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H11), 8.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H12), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H14 y H19), 8.19 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, ), 8.15 – 8.12 (m, 6H), 8.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H4), 8.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H18), 7.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H9).

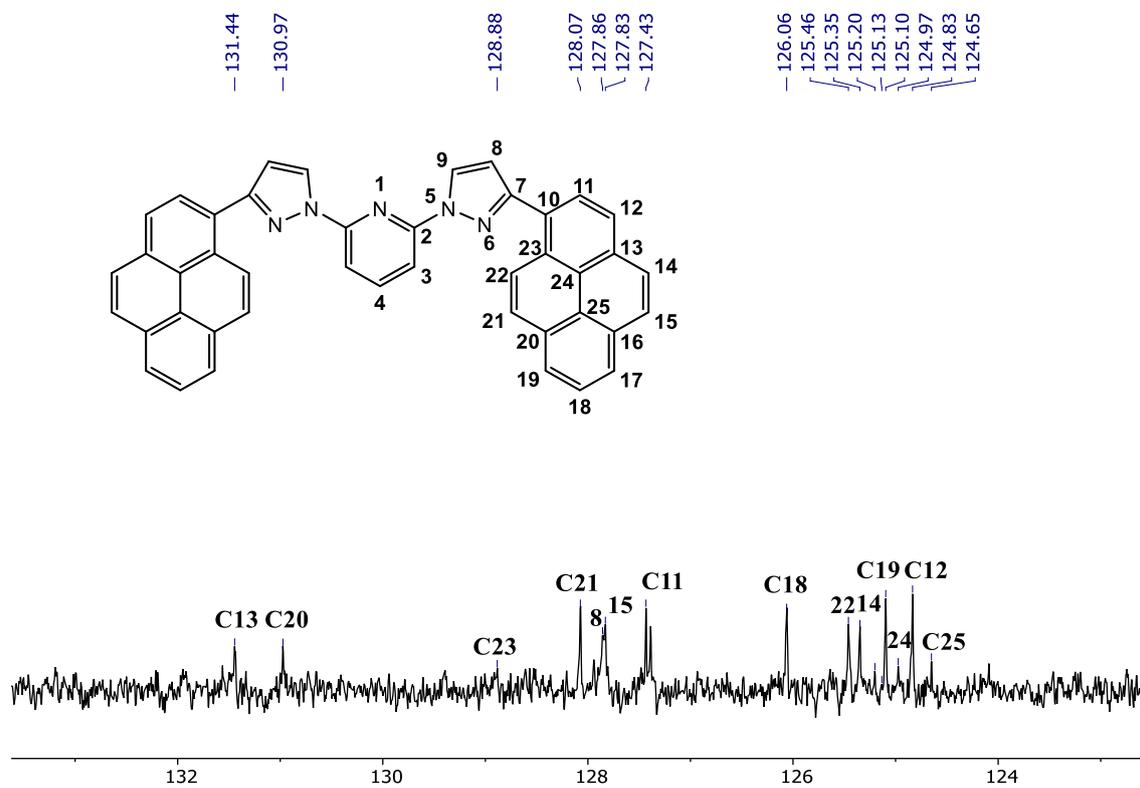
**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, Cloroformo-*d*)** δ 154.74 (C7), 150.25 (C2), 141.56 (C4), 131.44 (C13), 130.97 (C20), 128.88 (C23), 128.07 (C21), 127.86 (C8), 127.83 (C15), 127.43 (C11), 126.06 (C18), 125.46 (C22), 125.35 (C14), 125.20 (C16), 125.13 (C17), 125.10 (C19), 124.97 (C24), 124.83 (C12), 124.65 (C25), 110.00 (C10), 109.85 (C9), 109.59 (C3).

**HRMS (MALDI):** *m/z* = 659.2104 [M<sup>+</sup>] (calculado 611.2129 para C<sub>43</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>)

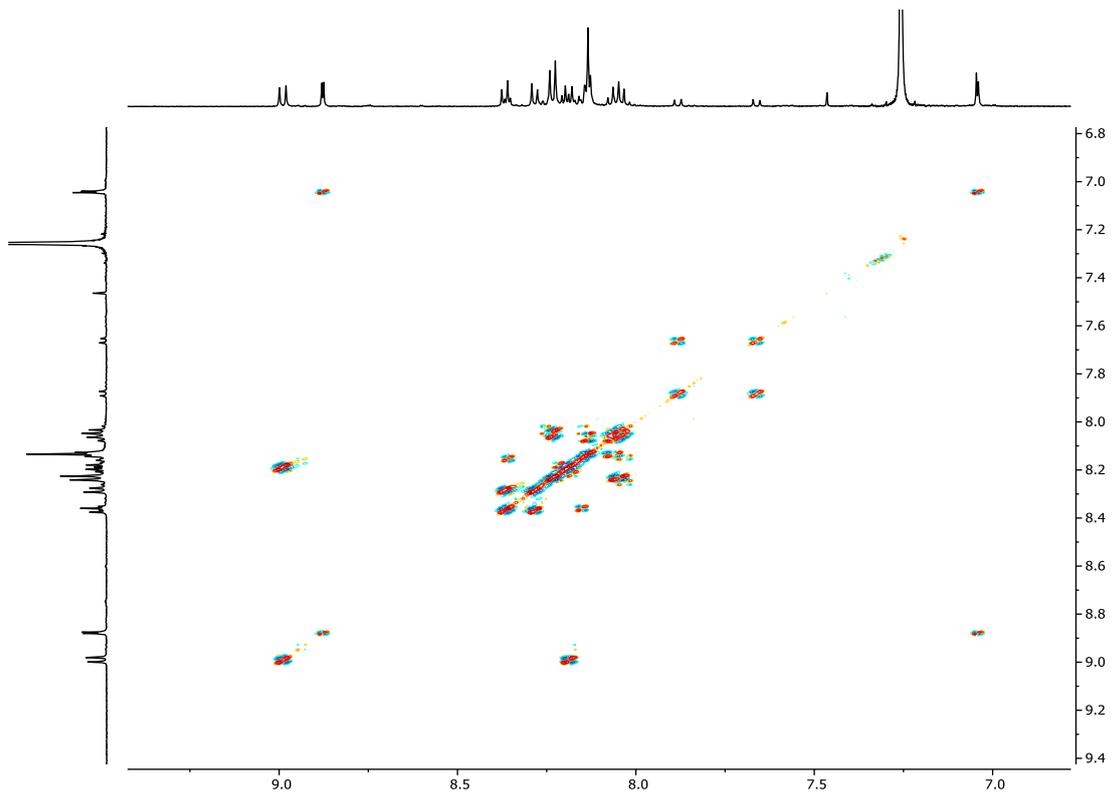




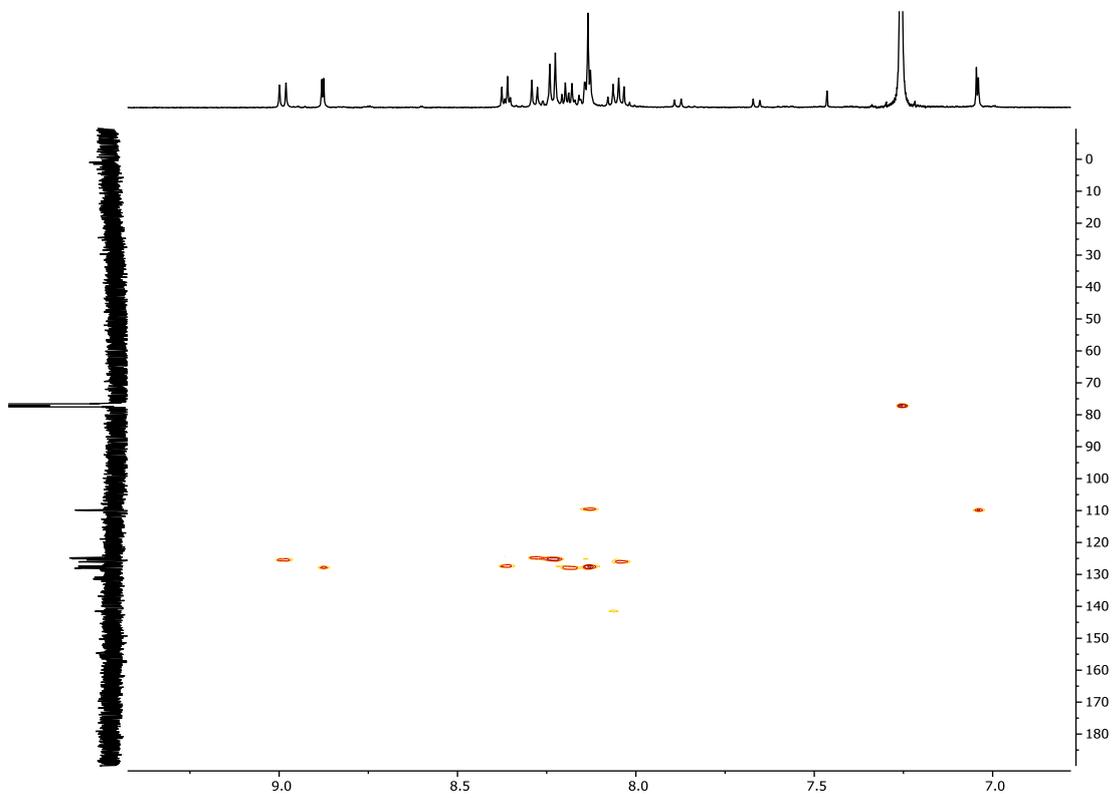
Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (500 MHz, Cloroformo-d).



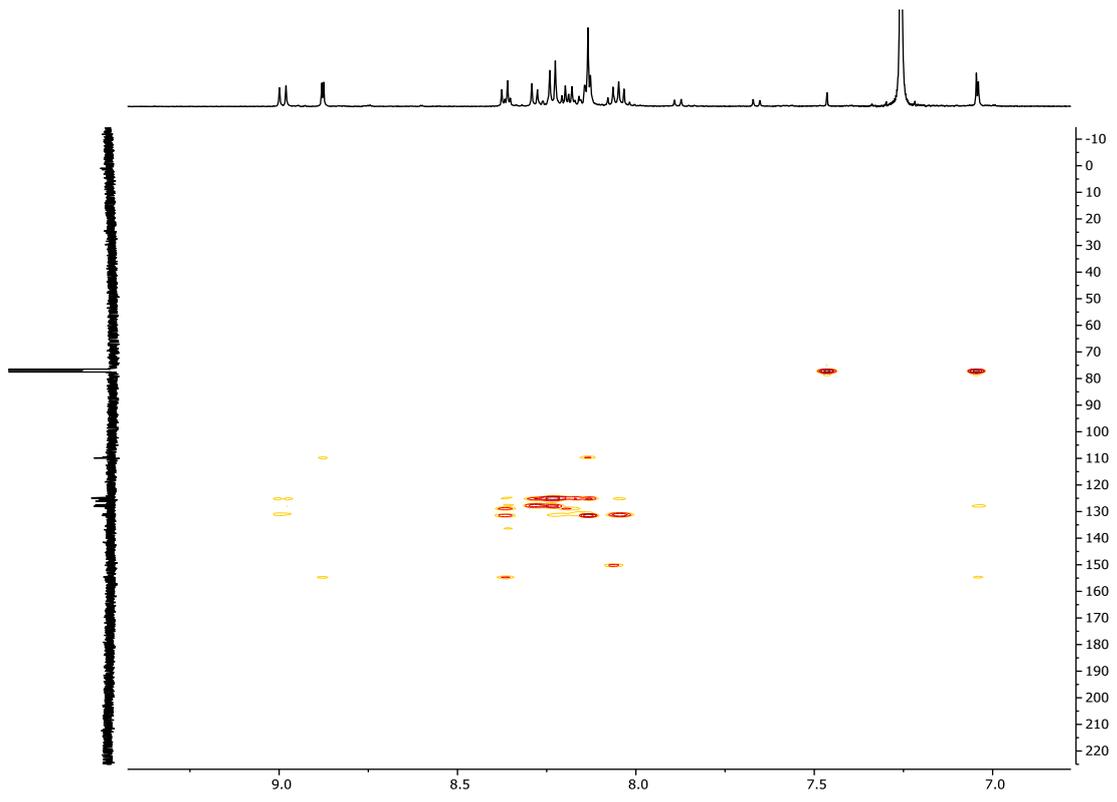
Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ampliado (500 MHz, Cloroformo-d).



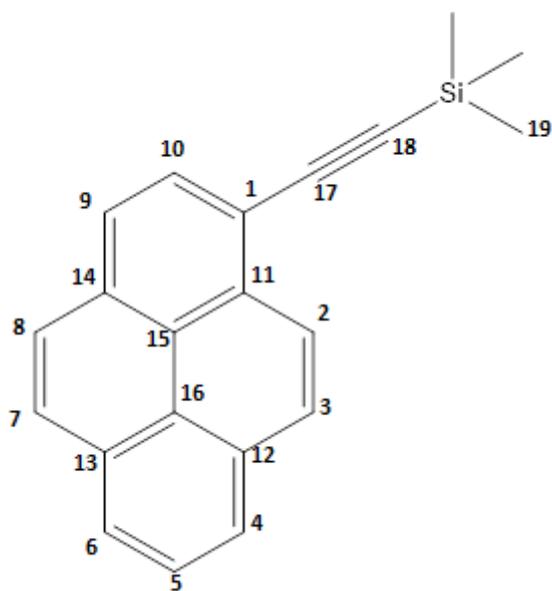
*Espectro bidimensional gDQFCOSY (500MHz, Cloroformo-d).*



*Espectro bidimensional gc2HSQC (500MHz, Cloroformo-d).*



*Espectro bidimensional gc2HMBC (500MHz, Cloroformo-d)*



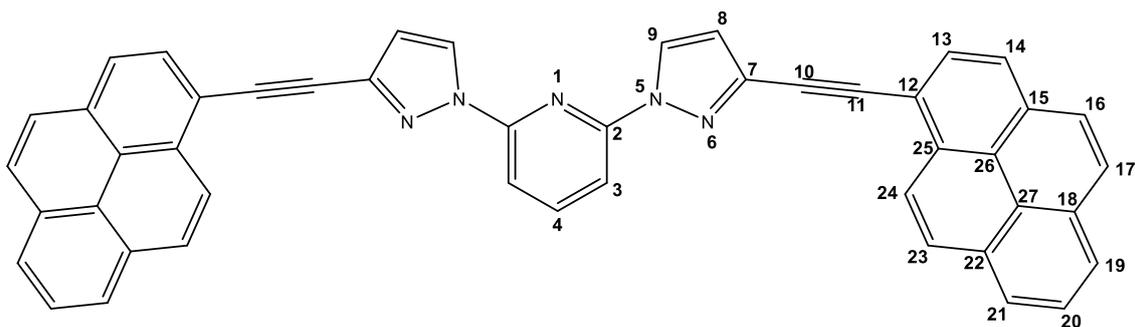
En un vial de microondas bajo atmósfera de nitrógeno se añaden 1-bromopireno (150 mg; 0.534 mmol), acetiltrimetilsilano (148  $\mu$ l; 1.067 mmol), CuCl (5.3 mg; 0.0534 mmol) y [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (39 mg; 0.0534 mmol) y se disuelven en 5 ml de Net<sub>3</sub>. La mezcla se irradia en un reactor microondas durante 60 minutos a una temperatura de 130 °C. Tras ese tiempo, el disolvente se evapora en rotavapor y el sólido oscuro resultante es purificado por cromatografía en columna (gel SiO<sub>2</sub>, Hexano), para obtener un sólido amarillo (135 mg). Rendimiento 85 %.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*)**  $\delta$  8.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H2), 8.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H4), 8.20 (d, *J* = 7.5 Hz 1H, H6), 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H3), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H10), 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H7), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz 1H, H9), 8.07 – 7.99 (m, 2H, H8+H5), 0.39 (s, 9H, H19).

**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, Cloroformo-*d*)**  $\delta$  131.34 (Cq), 131.18 (Cq), 131.01 (Cq), 129.88 (C10), 128.36 (C3), 128.19 (C7), 127.20 (C8), 126.17 (C5), 125.62 (C4), 125.53 (C2+Cq), 124.33 (C9+C16), 117.58 (C1), 104.01 (C17), 100.19 (C18), 0.15 (C19).

Los datos espectroscópicos se corresponden con los encontrados en la bibliografía.<sup>25</sup>

<sup>25</sup> Chen, Y. Y.; Wang, H.; Zhang, D. W.; Hou, J. L.; Li, Z. T. *Chem. Comm.* **2015**, 51, 12088-12091.

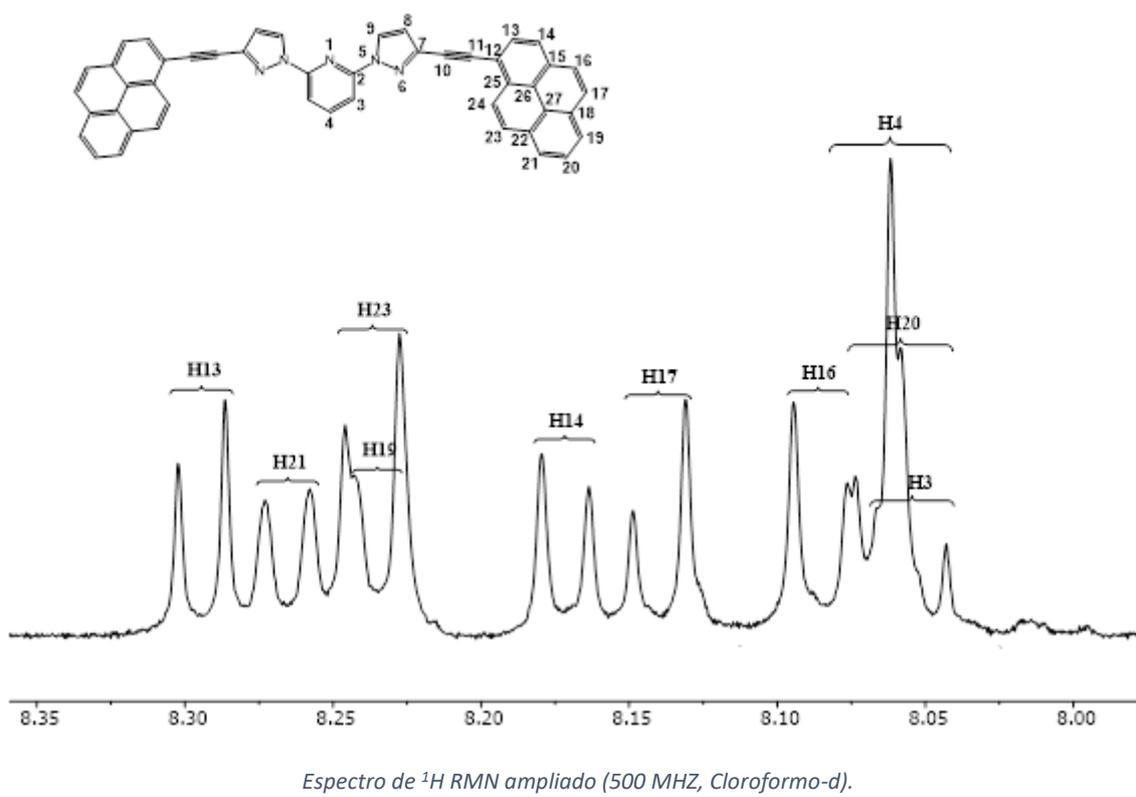
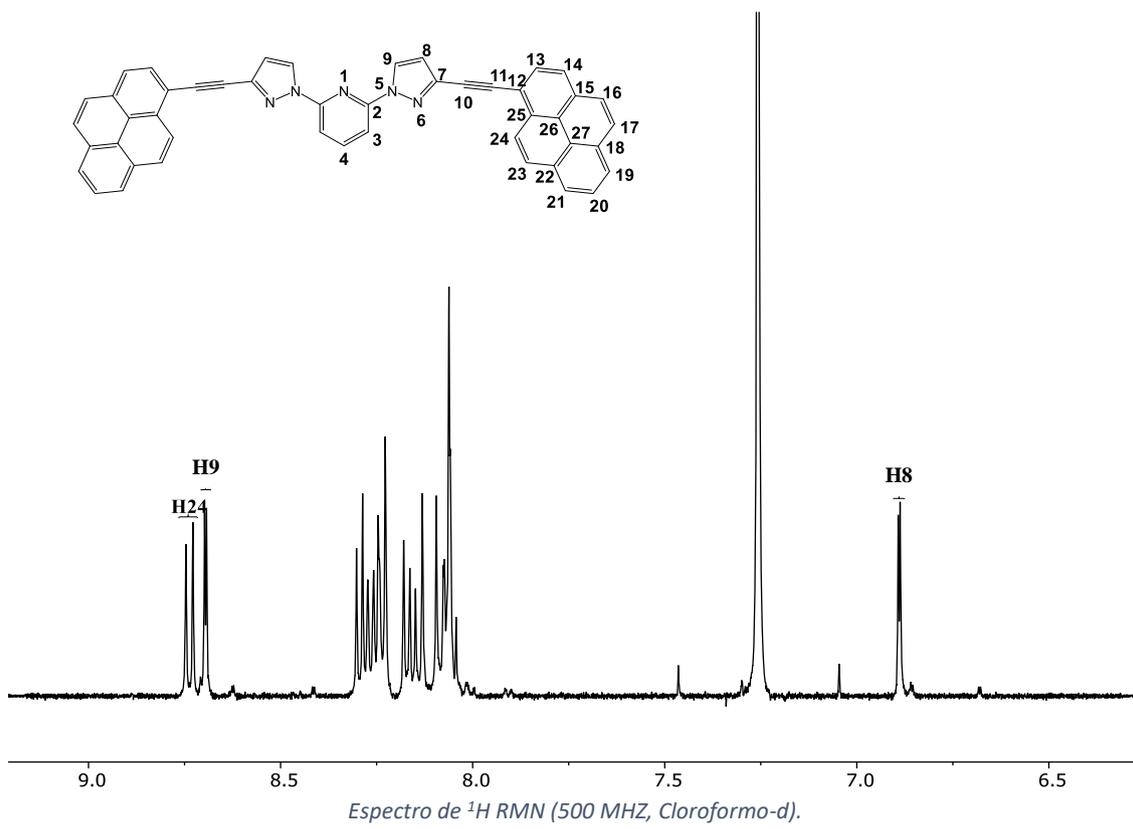


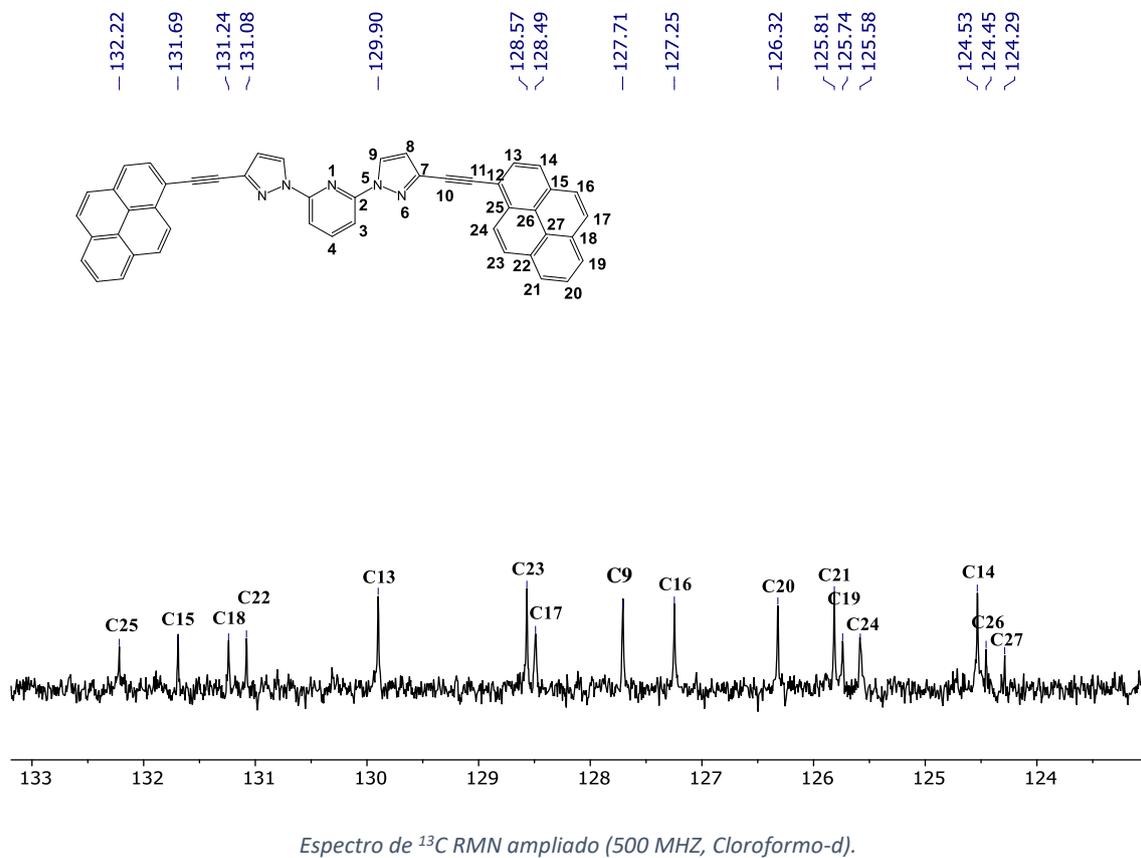
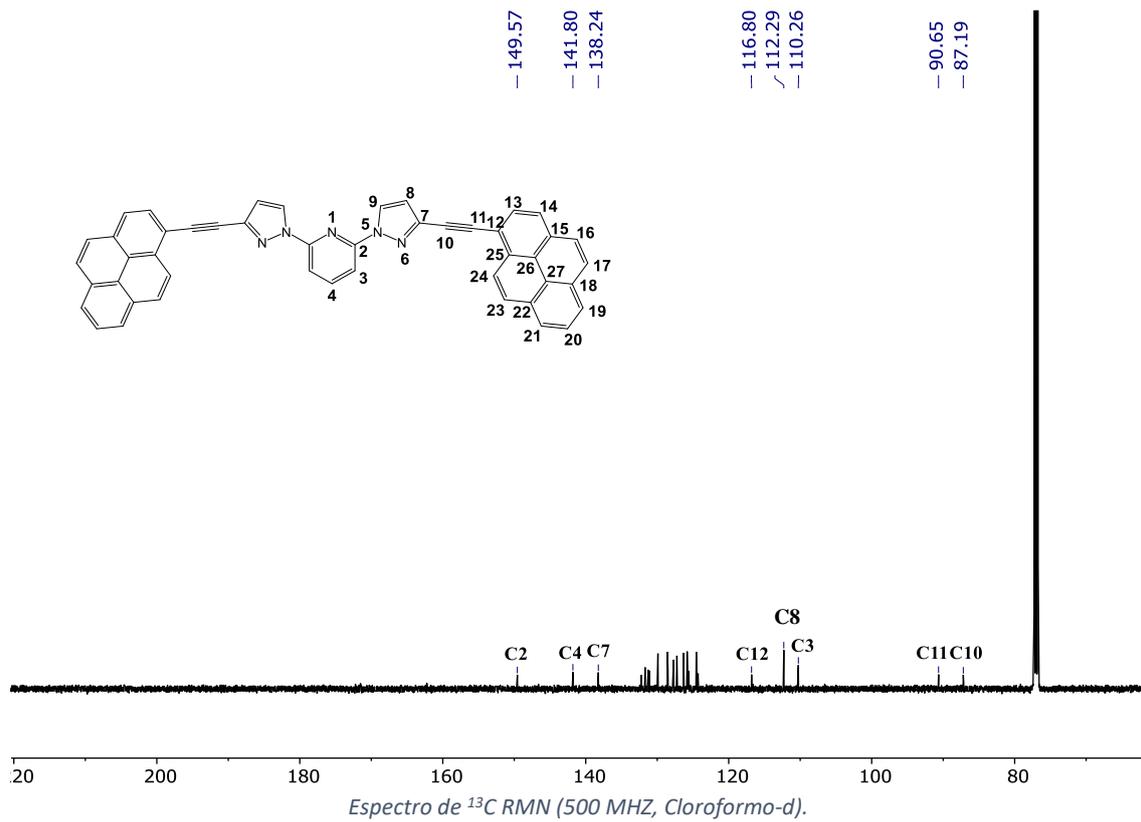
En un Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se añaden 2,6-di(3-yodo-1-pirazolil) piridina **2b** (20 mg; 0.0432 mmol), 1-trimetilsililacetilénopireno **2c** (25.78 mg; 0.0864 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (1.902 mg; 0.0026 mmol) y TBAF (260 μl; 0.259 mmol). La mezcla se pone a reflujo durante 60 minutos a una temperatura de 70 °C. A los 30 minutos apenas queda disolvente y se le añaden otros 100 μl de THF. Tras 60 minutos, el crudo resultante se purifica mediante tres lavados de EtOH (10 ml) centrifugando dicho crudo y decantando las aguas quedándonos con el sólido. Se seca y se pesa (21.8 mg). Rendimiento 76 %.

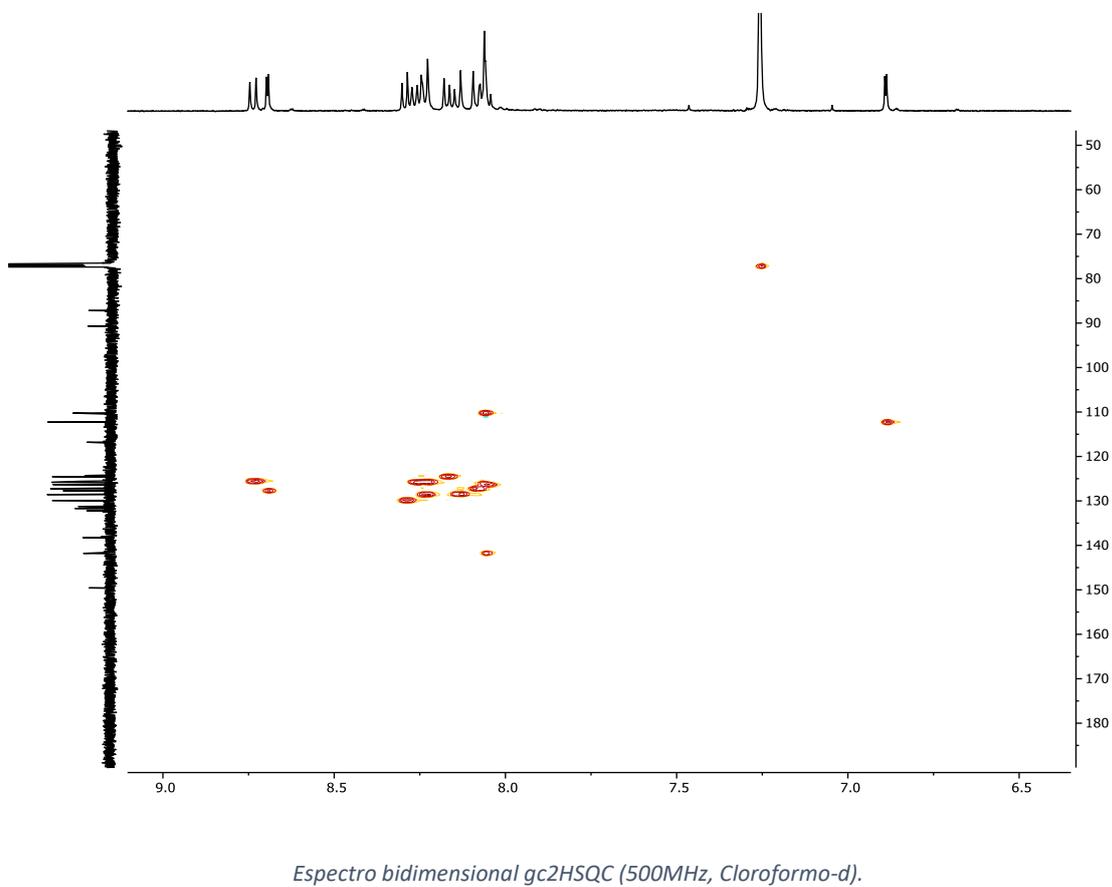
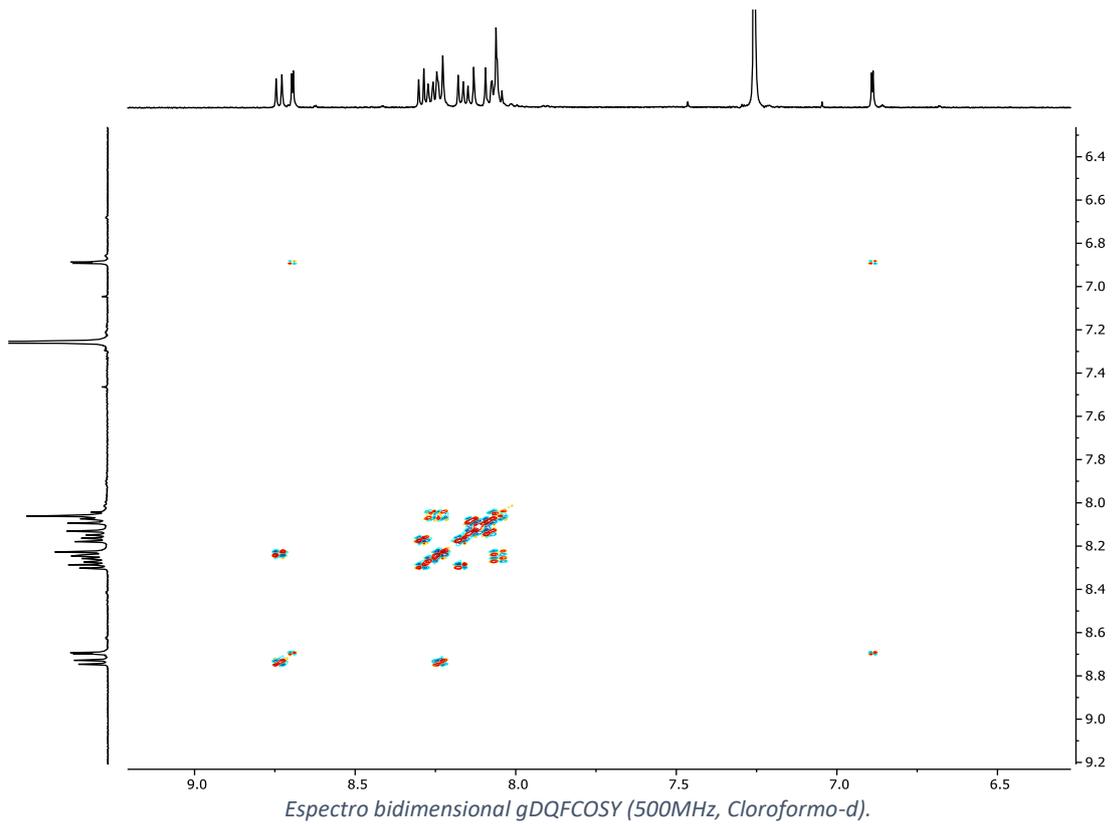
**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroformod)** δ 8.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H24), 8.70 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H8), 8.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H13), 8.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H21), 8.25 – 8.22 (m, 2H, H22, H19), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H14), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H17), 8.09 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H16), 8.07 – 8.03 (m, 3H, H4, H20, H3), 6.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H9).

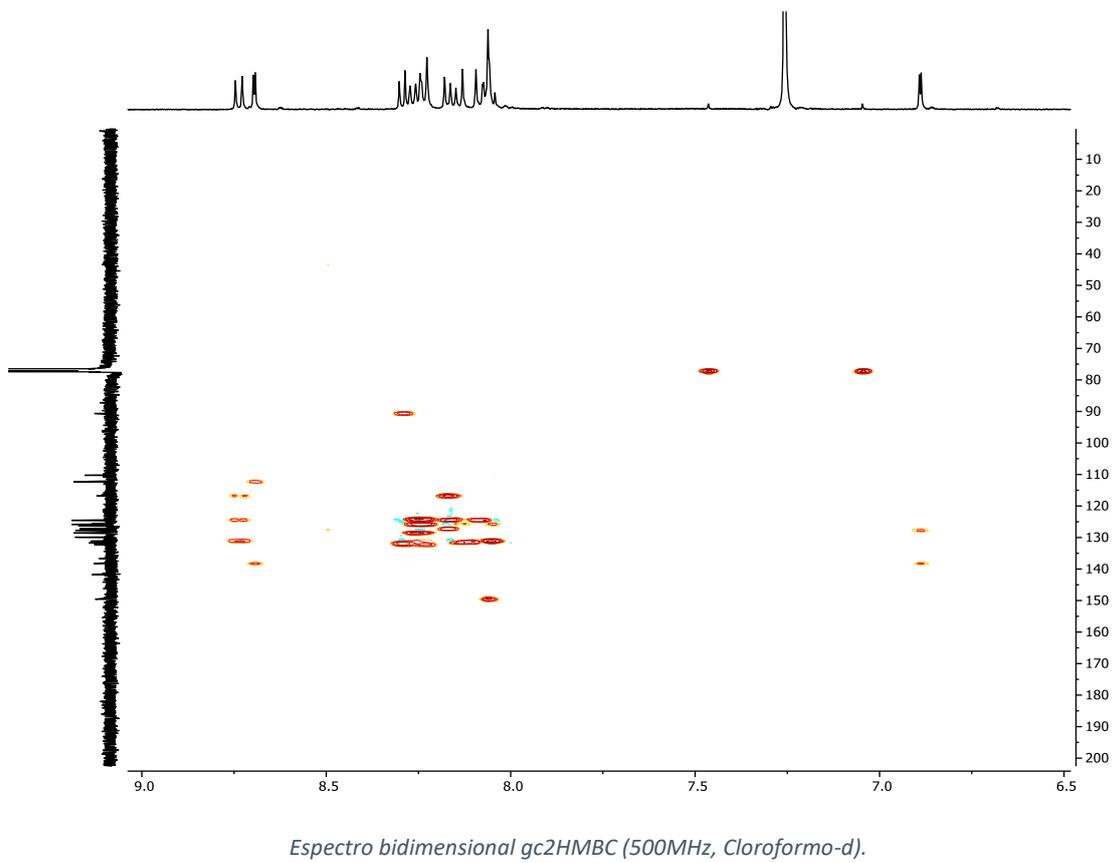
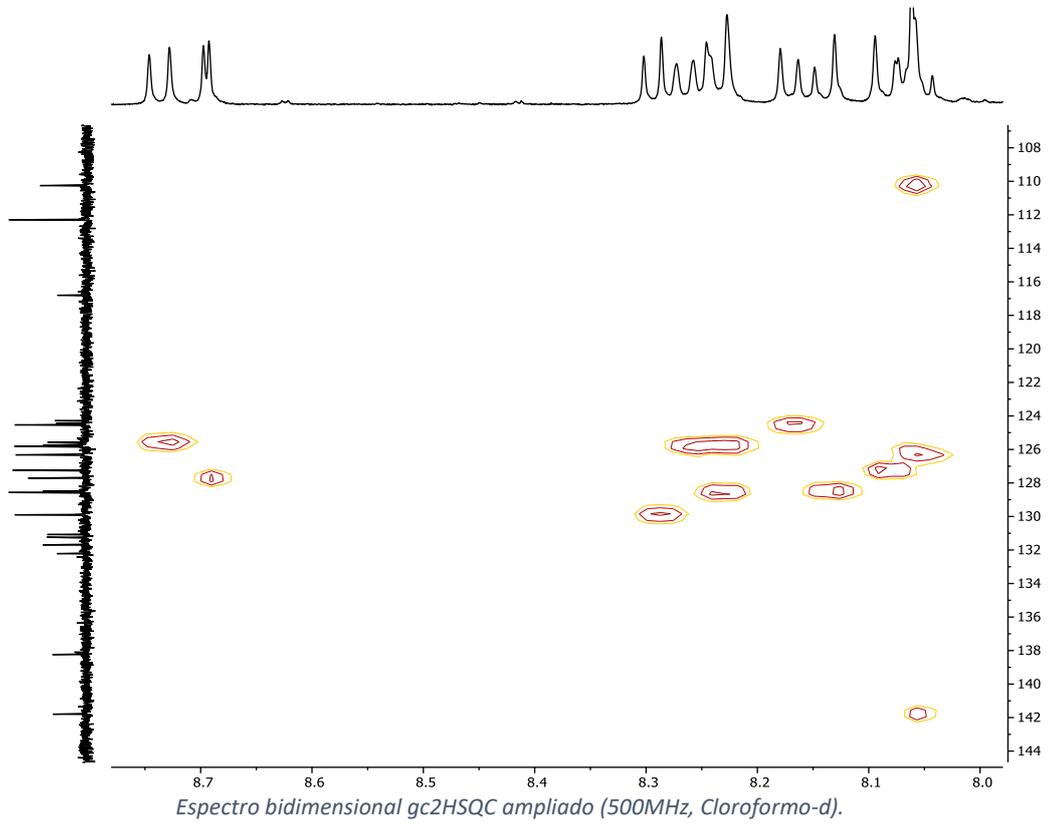
**<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, Cloroformo-d)** δ 149.57 (C2), 141.80 (C4), 138.24 (C7), 132.22 (C25), 131.69 (C15), 131.24 (C18), 131.08 (C22), 129.90 (C13), 128.57 (C23), 128.49 (C17), 127.71 (C8), 127.25 (C16), 126.32 (C20), 125.82 (C21), 125.74 (C19), 125.58 (C24), 124.53 (C14), 124.46 (C26), 124.29 (C27), 116.80 (C12), 112.29 (C9), 110.26 (C3), 90.65 (C11), 87.19 (C10).

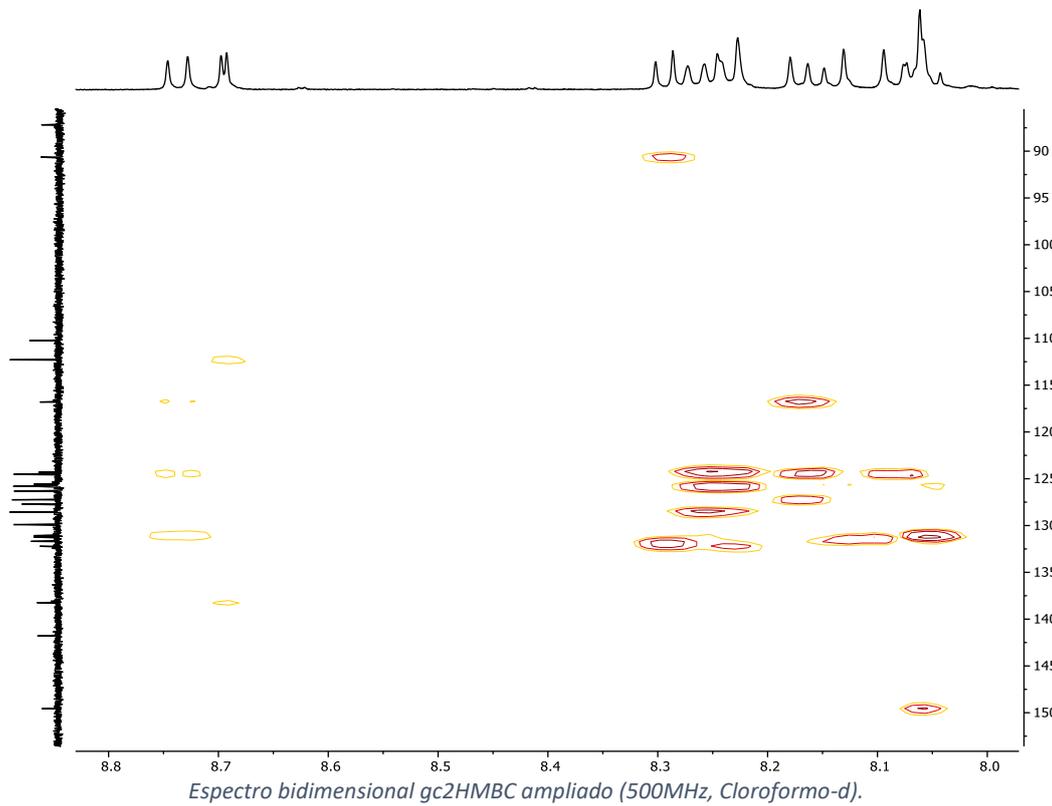
**HRMS (MALDI):** *m/z* = 611.2104 [M<sup>+</sup>] (calculado 659.2123 para C<sub>47</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>)

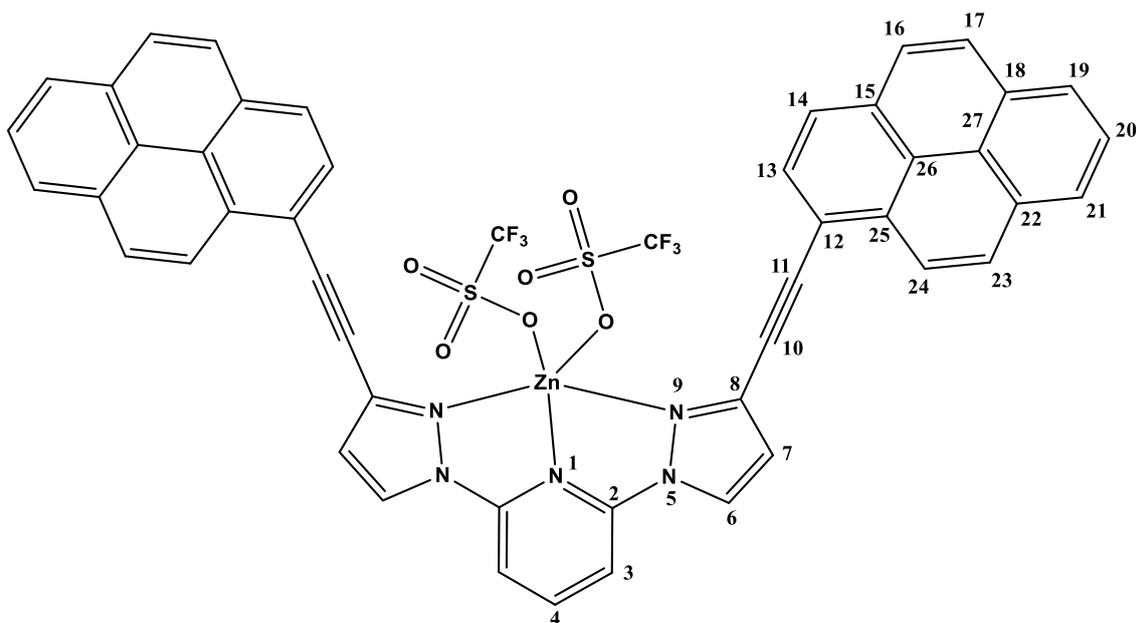








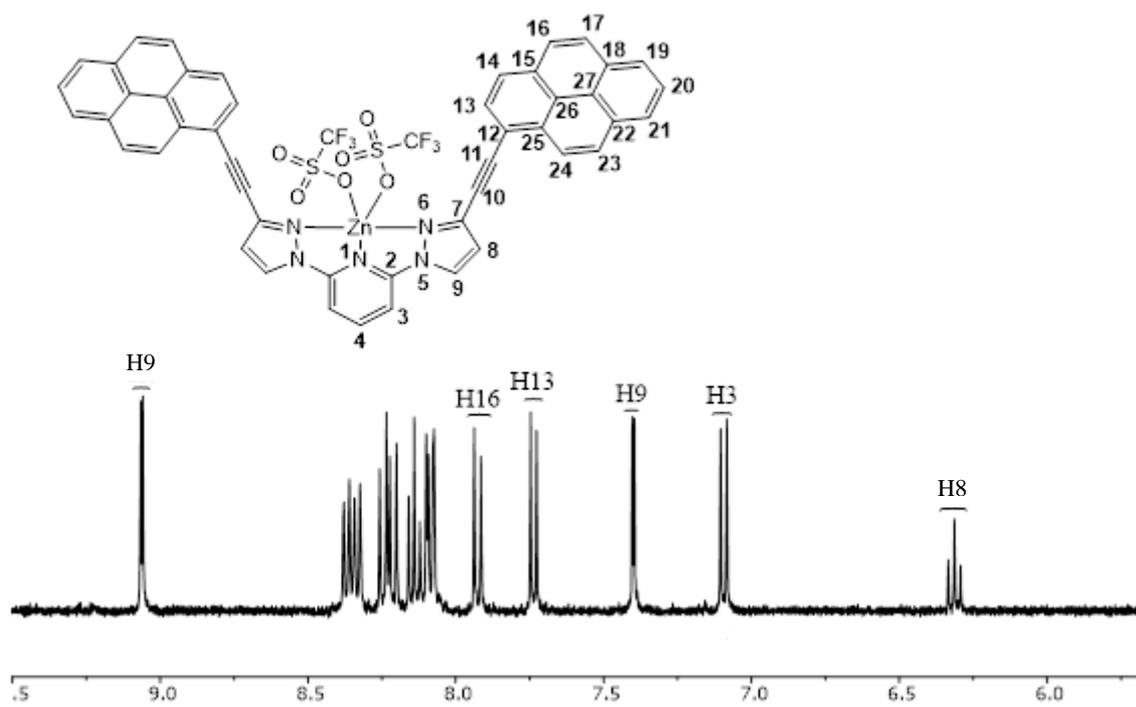




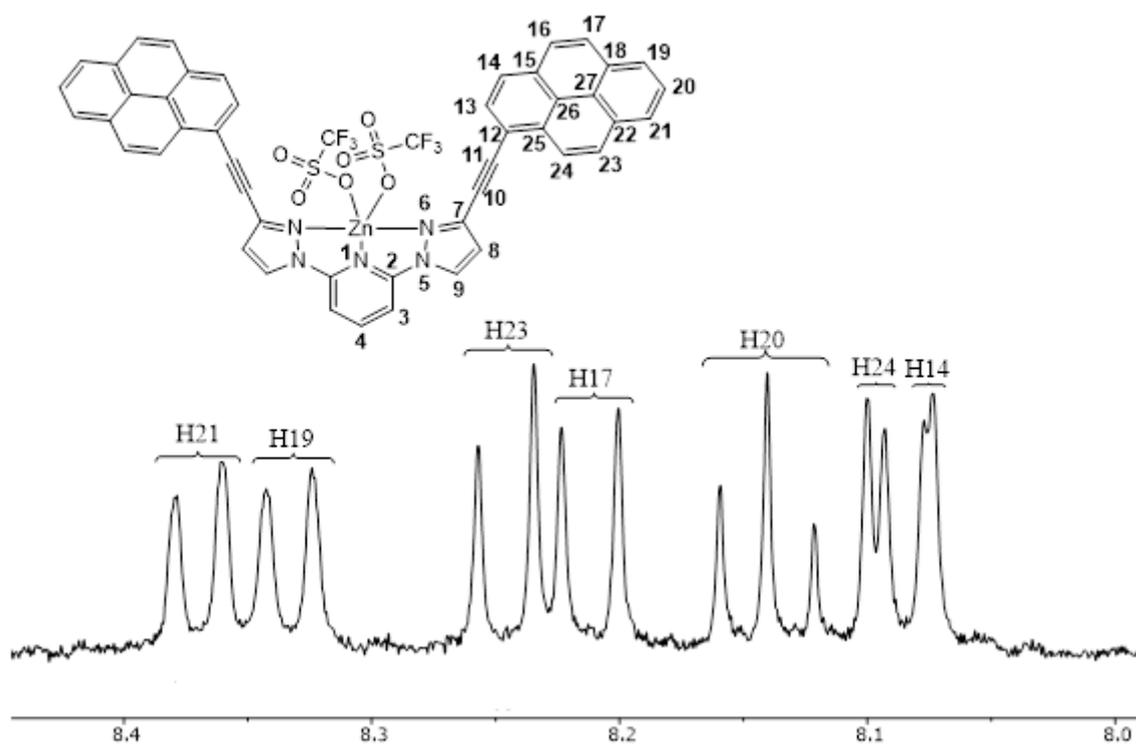
En un Schlenk se añaden 2,6-di(3-pirenilacetilen-1-pirazolil) piridina **4b** (10 mg; 0.0151 mmol), triflato de Zinc (5.49 mg; 0.0151 mmol) y se disuelven en 10 ml de una mezcla de acetona/DCM 1:1. La mezcla se deja agitando durante 60 minutos. Tras ese tiempo, se concentra a vacío añadiendo hexano para provocar la precipitación dejando un sólido marrón. El sólido se purifica mediante tres lavados de hexano (10 ml) centrifugando dicho crudo y decantando las aguas quedándonos con el sólido (11 mg). Rendimiento 71%.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)** δ 9.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H8), 8.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H21), 8.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H19), 8.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H23), 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, H17), 8.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H20), 8.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H24), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, H14), 7.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H16), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H13), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H9), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H3), 6.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H4).

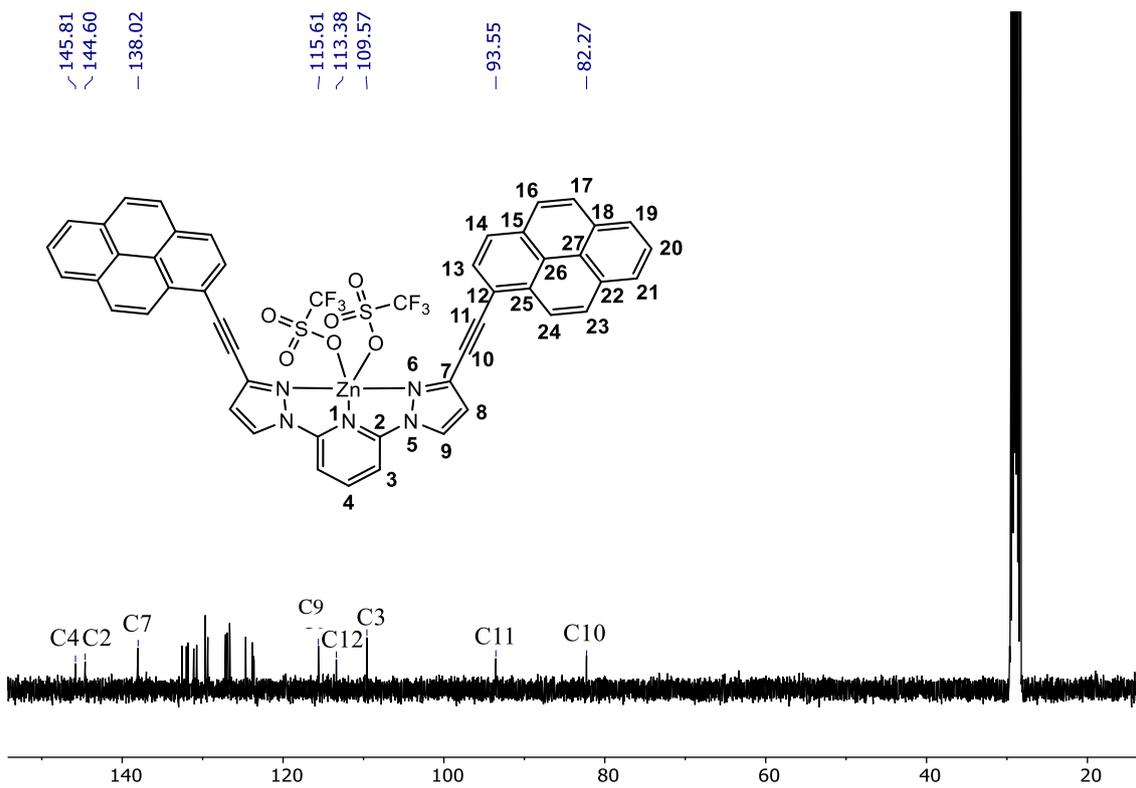
**<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)** δ 145.81 (C4), 144.60 (C2), 138.02 (C7), 132.56 (C25), 132.02 (C15), 131.82 (C8), 131.10 (C18), 130.74 (C22), 129.68 (C17), 129.68 (C13), 129.36 (C23), 127.15 (C24), 126.95 (C20), 126.65 (C21), 126.60 (C19), 124.64 (C14), 123.83 (C16), 123.68 (C26), 123.60 (C27), 115.61 (C9), 113.38 (C12), 109.57 (C3), 93.55 (C11), 82.27 (C10).



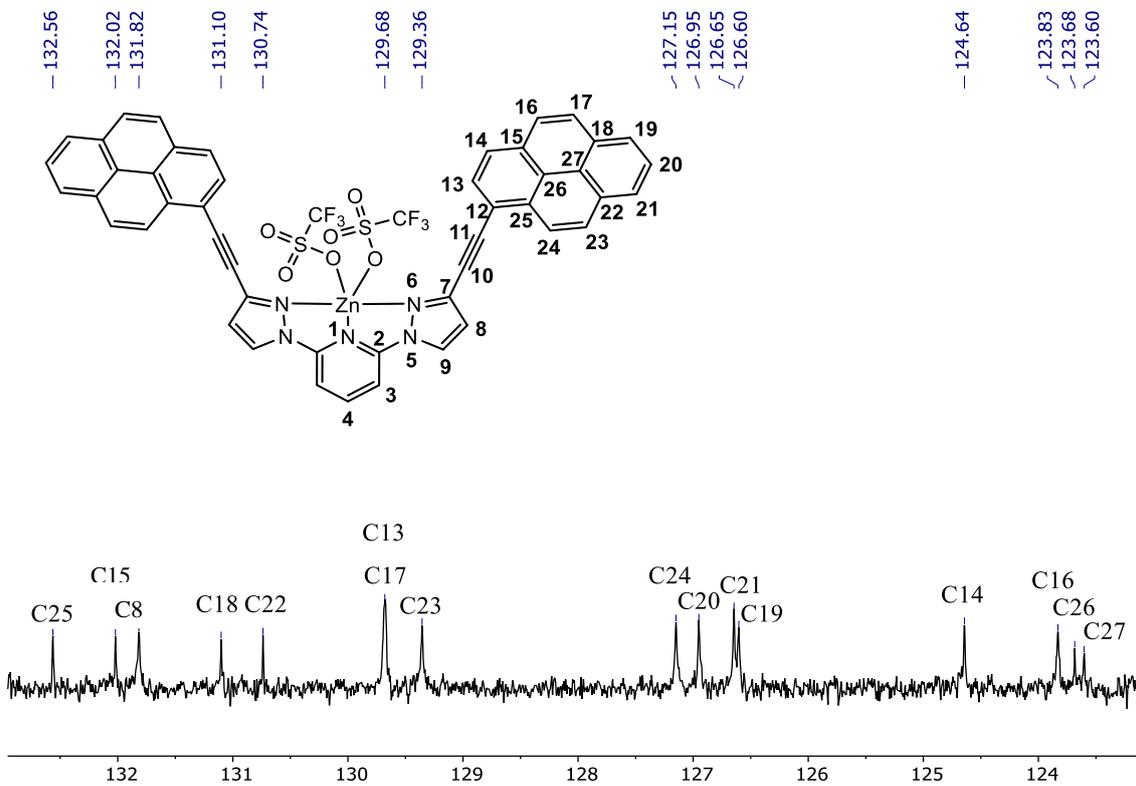
*Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetona- $d_6$ )*



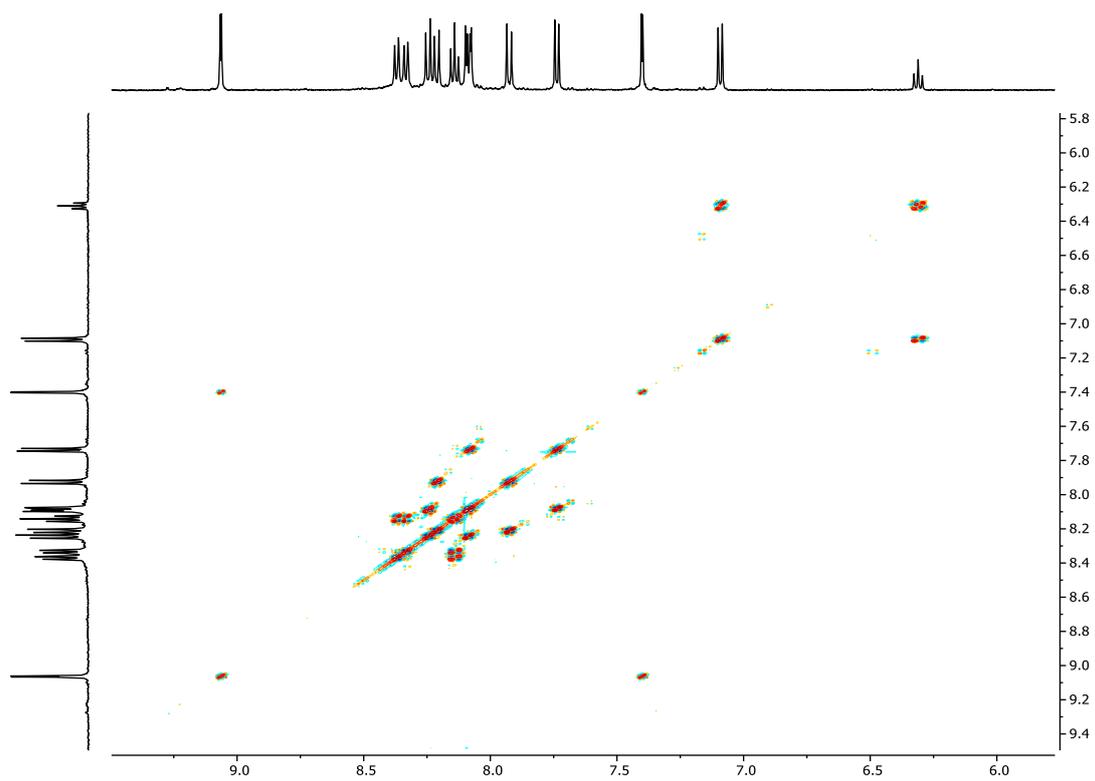
*Espectro de  $^1\text{H}$  RMN ampliado (400 MHz, Acetona- $d_6$ )*



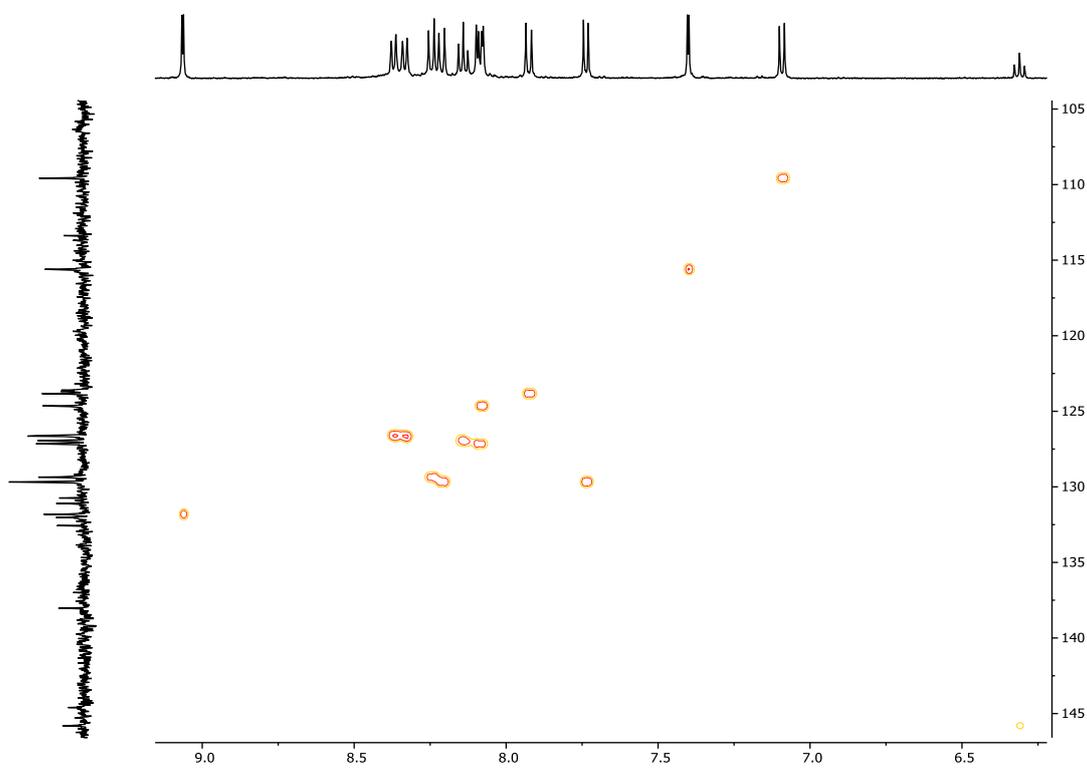
Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, Acetona- $d_6$ ).



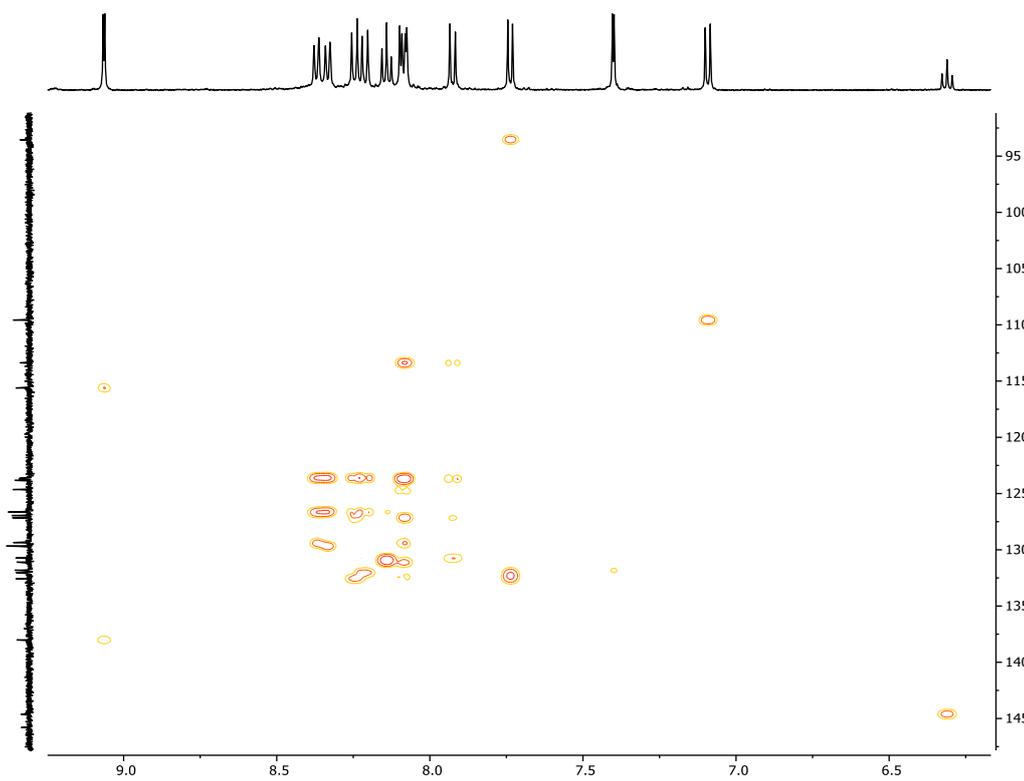
Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ampliado (101 MHz, Acetona- $d_6$ ).



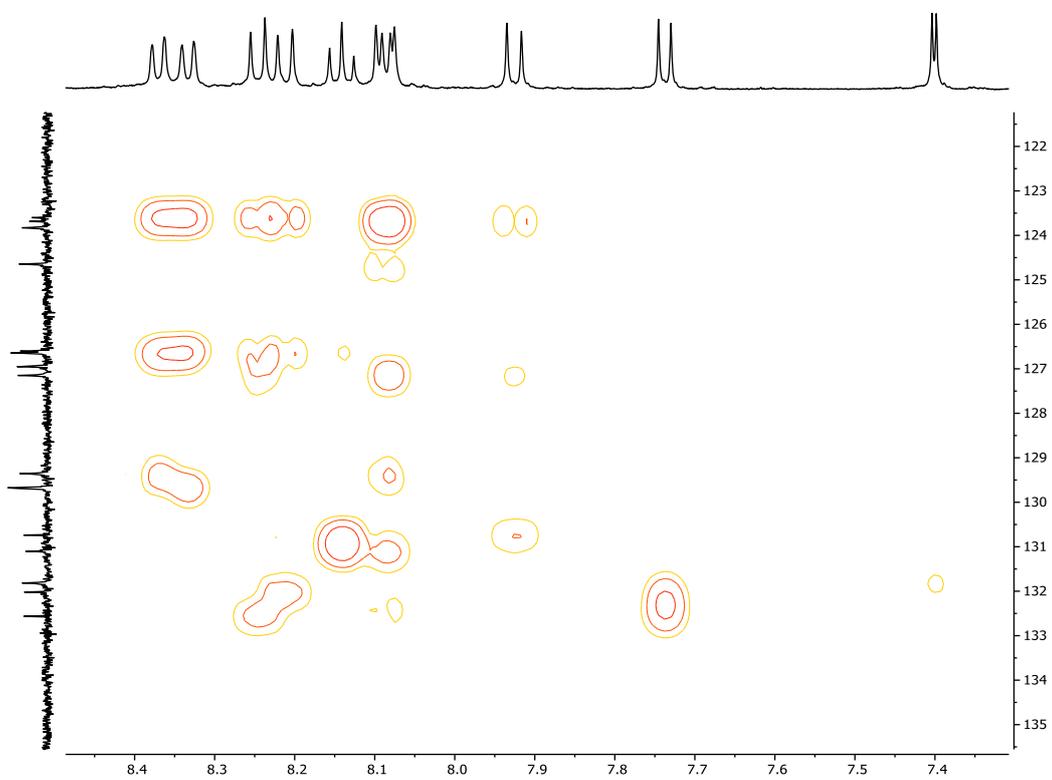
*Espectro bidimensional gDQFCOSY (400MHz, Acetona-d<sub>6</sub>).*



*Espectro bidimensional gc2HSQC (400MHz, Acetona-d<sub>6</sub>).*



*Espectro bidimensional gc2HMBC (400MHz, Acetona-d<sub>6</sub>).*



*Espectro bidimensional gc2HMBC ampliado (400MHz, Acetona-d<sub>6</sub>).*