



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Síntesis de nuevos compuestos tridentados para la formación de
pinzas moleculares**

Autor:

Raúl Gutiérrez Fradejas

Tutor/es:

Dr. Celedonio Manuel Álvarez González

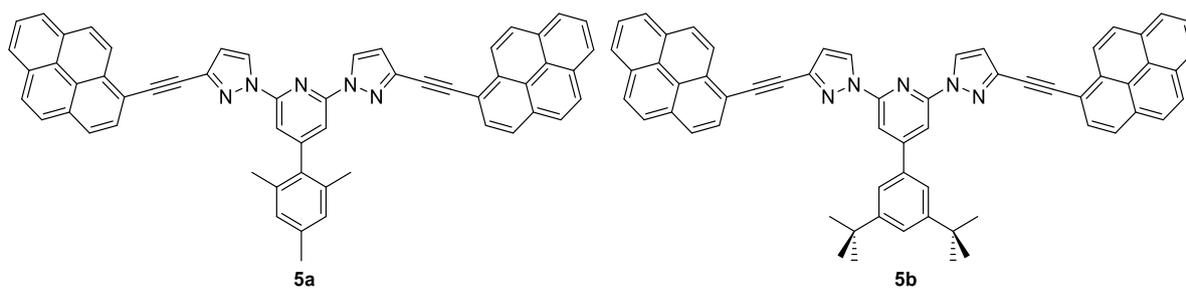
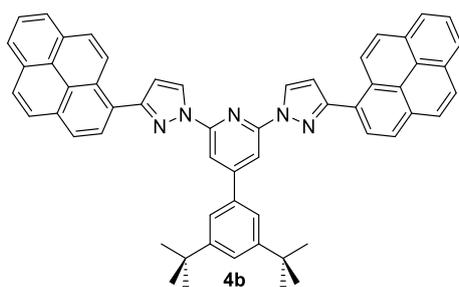
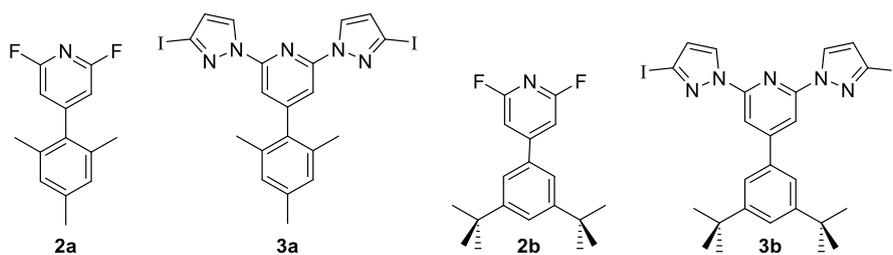
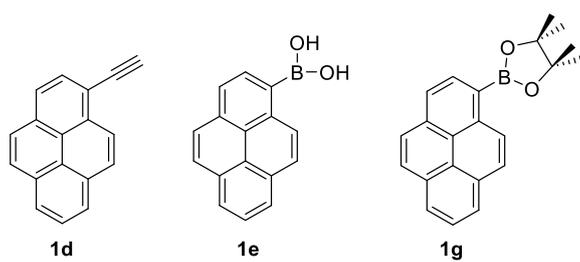
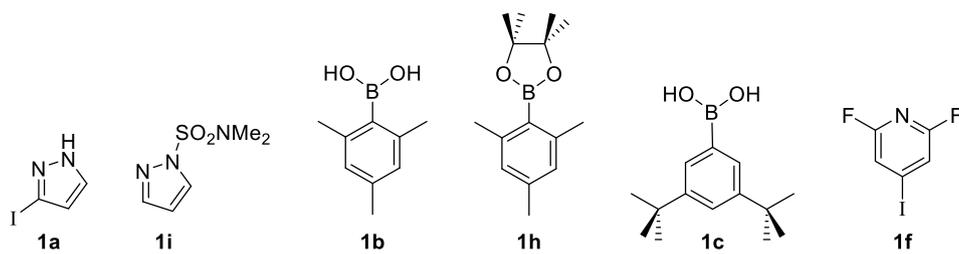
Adriana Sacristán Martín

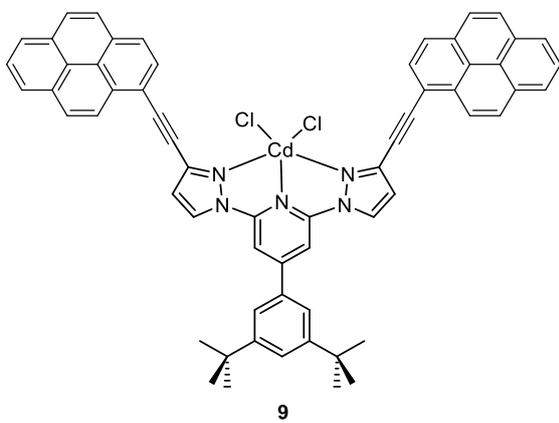
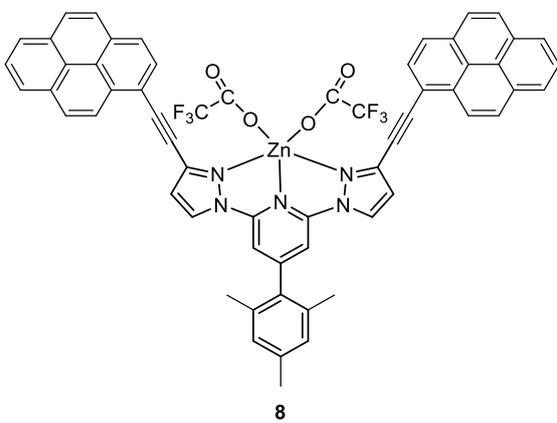
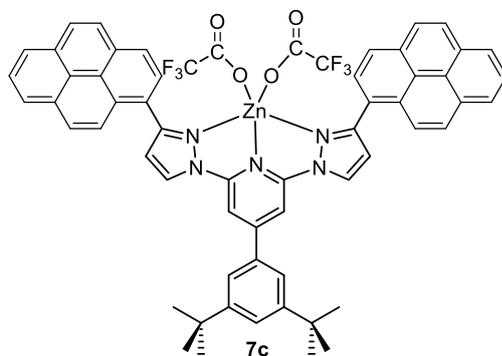
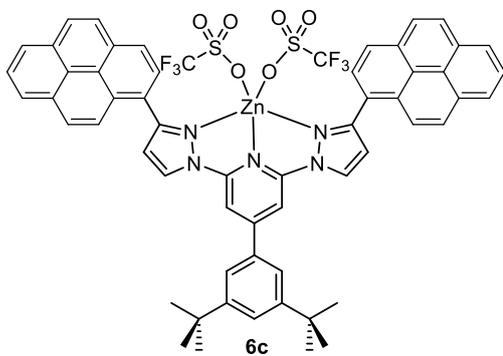
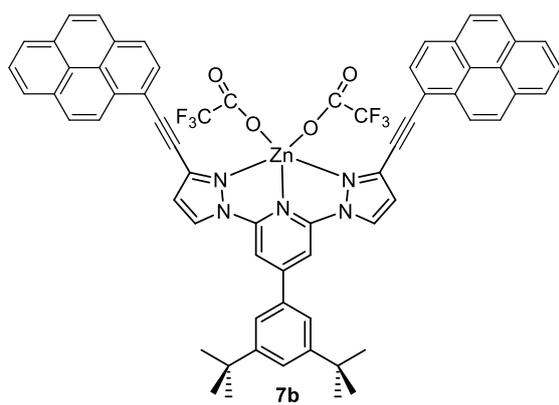
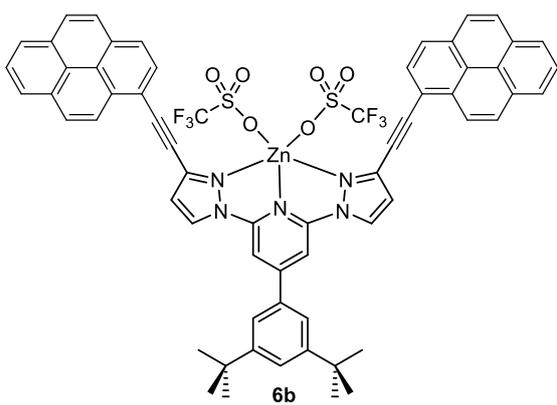
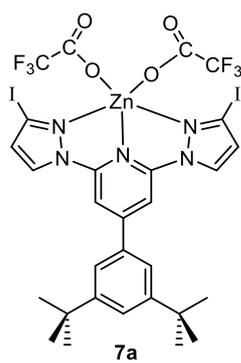
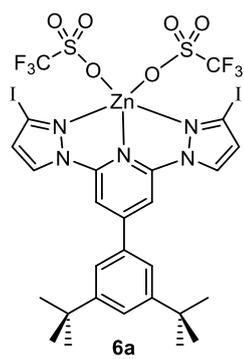
ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	2
Compuestos.....	2
En todo el texto	4
En los espectros de RMN.....	4
RESUMEN	5
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN	6
Química supramolecular	6
Alótropos de carbono	6
Interacciones de fullerenos con hidrocarburos policíclicos aromáticos	8
Ejemplos de pinzas moleculares de Fullerenos	11
Pinzas moleculares a partir de ligandos dipirazol piridina	15
OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	17
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	18
Síntesis del núcleo central 3a	19
Síntesis de los ligandos de dipirazol piridina unidos a PAHs	26
Síntesis de los complejos de coordinación.....	29
Síntesis del núcleo central dipirazol piridina 3b.....	34
Síntesis de los ligandos de dipirazol piridina unidos a PAHs.....	37
Síntesis de los complejos de coordinación.....	46
Estudio de sistema ON-OFF a partir de los complejos obtenidos	53
CONCLUSIONES	57
PARTE EXPERIMENTAL.....	58
Metodología aplicada	58
Métodos de purificación	58
Métodos de caracterización.....	58
Procedimiento de síntesis y caracterización	60
BIBLIOGRAFÍA.....	95

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Compuestos





En todo el texto

DPP	2,6-bis(pirazol-1-il) piridina
DMA	Dimetilacetamida
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
[PdCl₂dppf]	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)
Pd(OAc)₂	Acetato de Paladio
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
MW	Microondas
MALDI-TOF	Ionización por matriz asistida por láser, detector de tiempo de vuelo
ESI-TOF	Ionización por electrospray, detector de tiempo de vuelo
HAP o PAH	Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos

En los espectros de RMN

s	Singlete
d	Doblete
t	Triplete
J	Constante de acoplamiento
Hz	Hercios
ppm	Partes por millón
¹H	Espectro de Protón
¹³C{¹H}	Espectro de Carbono desacoplado de Protón
¹⁹F{¹H}	Espectro de Flúor desacoplado de Protón
gDQFCOSY	Gradient Double-Quantum Filtered Correlation Spectroscopy
gc2HSQC	Gradient CRISIS 2 / Heteronuclear Single Quantum Correlation
gc2HMBC	Gradient CRISIS 2 / Heteronuclear Multiple Bond Correlation
bsgHSQCAD	Band-Selective Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence ADiabatic
bsgHMBC	Band-Selective Gradient Heteronuclear Multiple Bond Coherence

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de una serie de ligandos basados en núcleos centrales de dipirazol piridina, sustituidos con hidrocarburos policíclicos aromáticos. Este tipo de compuestos han sido objeto de estudio en este grupo de investigación resultando poco útiles debido a su baja solubilidad. Aquí se presenta un nuevo enfoque con el que se espera solucionar este problema.

Además, a partir de los ligandos funcionalizados, se presenta la síntesis y caracterización de una serie de complejos de Zn (II), con el fin de obtener compuestos con la geometría idónea para poder actuar de pinza molecular para la formación de interacciones supramoleculares con fullerenos.

Estos complejos presentaran variaciones en la distancia C-C entre el pireno y el núcleo central, produciendo así cambios en el tamaño de la cavidad entre sustituyentes pudiendo modular su actividad como receptor de fullerenos.

Por último, se realizan estudios de un sistema "ON-OFF", el cual dota a estas moléculas de la capacidad para producir variaciones en su estructura, pudiendo obtener así interacciones supramoleculares de forma selectiva.

ABSTRACT

In this work, the synthesis and characterization of a series of ligands based in central cores of 2,6-di(pyrazol-1-yl)pyridine, functionalized with polycyclic aromatic hydrocarbons, is presented. This type of compounds has been object of study in this research group, resulting not very useful due to their low solubility. Here is a new approach which is hoped to solve this problem.

Furthermore, from the functionalized ligands, the synthesis and characterization of a series of Zn (II) complexes is presented, in order to obtain compounds with the ideal geometry to act as a molecular tweezer for the formation of supramolecular interactions with fullerenes.

These complexes present variations in the C-C distance between the pyrene and the central core, producing changes in the size of the cavity between substituents, which can modulate their activity as a fullerene receptor.

Finally, studies of an "ON-OFF" system are implemented, which allows these molecules the ability to produce variations in their structure, being able to obtain supramolecular interactions selectively.

INTRODUCCIÓN

Química supramolecular

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

Comenzando en el año 1894, con E. Fischer y su estudio de las interacciones enzima-sustrato² (apreciándose los principios Anfitrión-Huésped), la química supramolecular se ha ido desarrollando a la vez que ganando popularidad. Con el paso de los años se consiguieron grandes avances en esta materia, como pueden ser los éteres corona de Charles J. Pedersen³, pero no es hasta el año 1987 cuando esta modalidad toma importancia realmente, entregándose el premio Nobel de Química a Donald James Cram, Jean-Marie Lehn y Fritz Vögtle por sus trabajos en la modalidad Anfitrión-Huésped (“*Host-Guest chemistry*” en inglés).

De esta forma, se puede definir la química supramolecular como la encargada del estudio de aquellas especies químicas que se encuentran unidas y organizadas por fuerzas intermoleculares no covalentes, como los enlaces de hidrogeno, fuerzas de Van Der Waals, interacciones electroestáticas o interacciones π (“ π *stacking*” en inglés). Estas últimas serán las que tomen un papel principal en el trabajo que aquí se presenta.

Alótropos de carbono

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

El descubrimiento de estos compuestos es relativamente reciente, siendo en el año 1985⁴ cuando nos encontramos la primera muestra de fullerenos, o en el año 1991⁵, cuando se produce la aparición de los nanotubos de carbono. Mucho más recientemente, en el año 2004, se produjo una gran revolución en este campo con la aparición del grafeno⁶. Estos avances atrajeron la atención de toda la comunidad científica, pudiéndose encontrar amplia bibliografía sobre investigaciones de cada uno de ellos.

Los alótopos de carbono pueden ser clasificados según su dimensionalidad⁷, encontrándonos con estructuras 0D (fullerenos), 1D (nanofibras de carbono o CNTs), 2D (grafeno) o 3D (cristales de Mackay). Todos estos compuestos, a pesar de encontrarse ordenados formando una red de átomos de carbono hexagonal, tienen propiedades que les hace muy diferentes entre sí.

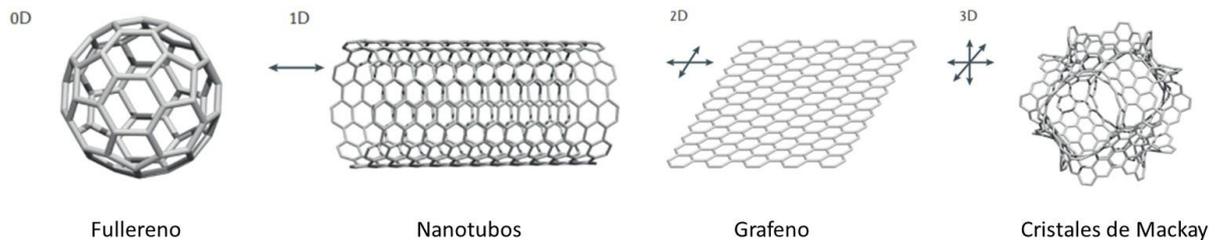


Figura 1: Clasificación de los alótopos de carbono según su dimensionalidad.

Aunque entre ellos también existen grandes similitudes, ya que estas estructuras comparten una característica común, la hibridación sp^2 entre todos sus átomos de carbono. Este tipo de hibridación confiere a la estructura de una gran deslocalización electrónica, otorgando a las mismas propiedades comunes como la conductividad eléctrica.

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

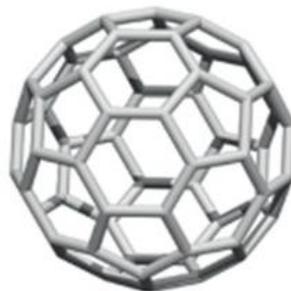


Figura 2: Estructura del fullereno C_{60} .

Se denomina fullerenos a aquellas estructuras de carbono con hibridación sp^2 que se organizan en forma de esfera, formados por un número variable de hexágonos (n , siendo $20+2n$ el número de átomos de carbono) y por un número fijo de pentágonos (12). Estos últimos son los causantes de que la estructura presente curvatura y pueda cerrarse en forma de esfera. Este hecho, además, hace que la hibridación de los átomos no sea puramente sp^2 , sino que se pueda ver la mismas como una hibridación intermedia⁸ sp^2-sp^3 .

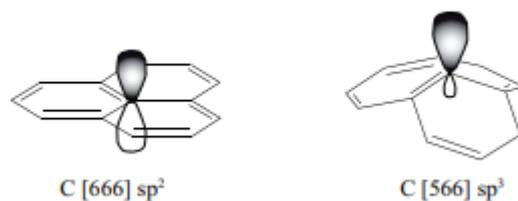


Figura 3: Comparativa entre una estructura formada por 3 hexágonos (izq) y entre una formada por 2 hexágonos y un pentágono (dcha).

A pesar de que existen diferentes tipos de fullerenos, cada uno caracterizado por un número de átomos de carbono, el más conocido es aquel que está formado por 60 átomos de carbono (C_{60}). El resto de los fullerenos surgieron con posterioridad, pudiendo contener un número mayor o menor de carbonos, como el C_{70} o el C_{24} .

Las características de los fullerenos son relativamente diferentes a las que se pueden encontrar en otros alótropos de carbono ya que carecen de algunas debido a su tamaño, como pueden ser la conductividad y resistencia. En cuanto a aquellas que hacen que este tipo de moléculas gocen de gran interés en la actualidad, se pueden destacar su capacidad para actuar como un aceptor electrónico, además de tener una gran afinidad electrónica. Estas características hacen que los estudios existentes alrededor de las mismas se encuentren en el campo de las células fotovoltaicas, o en el campo de los cristales superconductores⁹.

Pero no todas sus propiedades hacen que esto sea favorable, sino que uno de los grandes puntos negativos es su baja solubilidad, siendo el tolueno (2.8 mg/mL para el fullereno C_{60})¹⁰ su principal disolvente, a pesar de ser la única forma alotrópica del carbono soluble en disolventes orgánicos. Este hecho hace que se hayan buscado diferentes formas para lograr que estas moléculas sean solubles en una mayor variedad de disolventes, entre las que se pueden destacar la adición de grupos funcionales al fullereno, o la encapsulación supramolecular de estos. Estas últimas, las encapsulaciones moleculares, están basadas en la teoría Anfitrión-Huésped o *Host-Guest*, en la que intervienen 2 tipos de moléculas, una de ellas con capacidad para albergar a la otra. En este tipo de interacciones, una molécula anfitriona será capaz de incorporar a su estructura a una molécula huésped a través de la formación de enlaces no covalentes. Como ya se ha comentado con anterioridad, las interacciones que serán estudiadas son las de tipo π o " *π stacking*", las cuales se producirán entre estos alótropos de carbono e hidrocarburos policíclicos aromáticos.

Interacciones de fullerenos con hidrocarburos policíclicos aromáticos

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos (HAP, o PAH según sus siglas inglesas) son compuestos formados únicamente por carbono e hidrogeno, dispuestos en forma de anillos bencénicos. Dentro de esta familia de compuestos se pueden encontrar una gran variedad de estructuras, desde las más simples como el naftaleno hasta otras mucho más complejas, pudiendo

encontrar muchas de ellas presentes en la naturaleza, debido a la combustión incompleta de materia orgánica¹¹. Aunque la clasificación de este tipo de compuestos normalmente se realiza en función de su estabilidad¹², se pueden mencionar principalmente 2 tipos; los planos y los no planos. Existen cientos de ejemplos dentro de estos 2 grupos, siendo destacable para este caso el pireno en el grupo de los planos, y el coranuleno en los no planos.

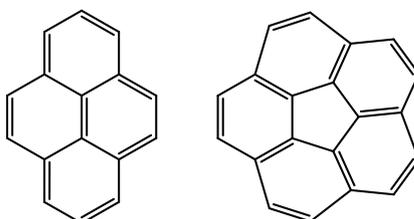


Figura 4: Estructuras de los hidrocarburos policíclicos aromáticos pireno (izq) y coranuleno (dcha).

Desde el descubrimiento del pireno en 1837¹³, este hidrocarburo ha sido objeto de una gran investigación. Esta molécula tiene una estructura basada en 4 anillos de benceno fusionados, dando lugar a una geometría plana aromática.

Por otro lado, el descubrimiento del coranuleno es mucho más reciente, encontrando su primera mención en el año 1965¹⁴. Este tipo de hidrocarburo policíclico aromático no plano es también denominado por el término “*buckybowl*”¹⁵ o fragmento de fullereno, y es que su estructura, al igual que la de los fullerenos, está formado por anillos aromáticos hexagonales, unidos entre si a un anillo central pentagonal que otorga a esta molécula una estructura no plana, como puede observarse en la siguiente imagen:

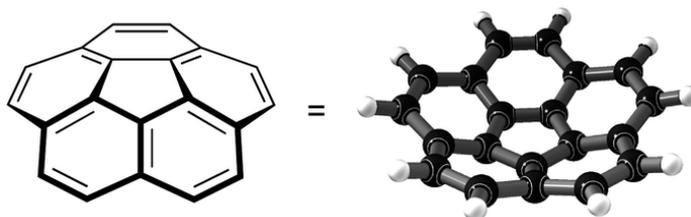


Figura 5: Estructura tridimensional del coranuleno.

Gracias a la cristalografía de Rayos-X se puede observar que el coranuleno posee una profundidad de 0.87 Å. Esta curvatura confiere a la molécula de una propiedad que no poseían los PAH planos anteriormente mencionados, como es la existencia de 2 caras diferenciadas en la molécula, una cóncava y otra convexa. La existencia de estas caras está asociada a un comportamiento dinámico de la molécula, permitiendo a la misma realizar una interconversión a través de un estado en el que el coranuleno tendrá una estructura plana, superando una barrera de energía de 10.2 kcal/mol¹⁶.

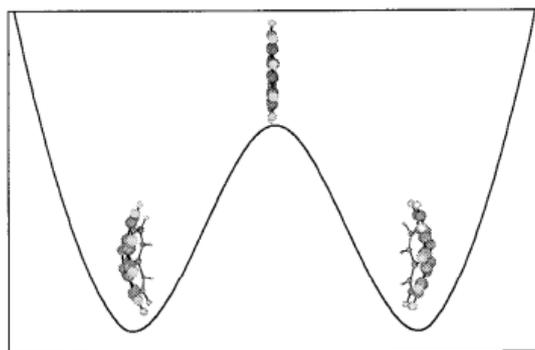


Figura 6: Diagrama energético de la inversión del coranuleno.

Y es esta propiedad, la existencia de 2 caras bien diferenciadas, hace al coranuleno una molécula que goza de gran popularidad en el campo de las interacciones moleculares con fullerenos, ya que la estructura en forma de cuenco de su cara cóncava hace que su asociación a fullerenos a través de la formación de interacciones π este muy favorecida.

Una vez vistos ambos hidrocarburos, y a pesar de que presentan geometrías muy diferentes entre sí, se ha comprobado que los 2 son susceptibles de formar interacciones no covalentes (en concreto interacciones tipo π) con alótropos de carbono, debido a la presencia de una superficie aromática en ambas moléculas.

Las interacciones π son uno de los tipos de asociaciones no covalentes que podemos encontrar en la química supramolecular. Estas se basan en la interacción entre los orbitales tipo π (aromáticos) de 2 sistemas moleculares, produciéndose una estabilización en ellos debido a la polarización en la nube de densidad electrónica π . Existen diferentes tipos de formas en las que estas interacciones se pueden producir, dependiendo de la riqueza o deficiencia electrónica de los sistemas involucrados¹⁷.

Por lo tanto, serán las interacciones moleculares de estas moléculas poliaromáticas, a través de la formación de interacciones π , las que permitan llevar a cabo la formación de un aducto supramolecular de fullerenos. Debido a sus diferencias, ambas moléculas presentan resultados muy diferentes en cuanto a sus interacciones con fullerenos.

En el caso del pireno se han estudiado ampliamente sus interacciones con alótropos de carbono. Debido a la conformación plana que presenta esta molécula, las interacciones con aquellos alótropos que presenten una estructura similar estarán muy favorecidas, como es el caso de las interacciones con grafeno¹⁸ o con grafito¹⁹. Pero no solo son capaces de realizar interacciones con este tipo de geometrías, sino que también se pueden encontrar ejemplos de pinzas moleculares capaces de interactuar con fullerenos^{20,21}.

Por otro lado, ya hemos visto como el coranuleno presenta una geometría perfecta para ser capaz de actuar como receptor molecular de fullerenos. Debido a esto, se pueden encontrar diversas investigaciones en relación con las interacciones que se producen entre estas moléculas, encontrando

de esta forma que, al contrario de lo que podría parecer, las interacciones entre 1 sola unidad de coranuleno y fullereno no están favorecidas en disolución. De esta forma surgen unos sistemas denominados pinzas moleculares, que gracias a la presencia de varias unidades de coranuleno en su estructura, y presentando la geometría adecuada, serán capaces de formar aductos con fullerenos en disolución.

Ejemplos de pinzas moleculares de Fullerenos

Como se ha visto, la formación de aductos anfitrión-huésped a partir de las interacciones entre fullereno y coranuleno es muy favorable. Este hecho radica en que a lo largo de los últimos años exista una gran variedad de estudios al respecto. De esta forma, se pueden encontrar diversas pinzas moleculares que varían principalmente en 2 aspectos; el núcleo central que las compone y el número de PAHs que contienen y que realizan interacciones óptimas con los fullerenos.

El primer ejemplo de pinza molecular efectiva lo podemos encontrar en el año 2007 (ya que se intentaron desarrollar con anterioridad, pero sin conseguir resultados), de la mano de Sygula et al²². Este grupo de investigación propuso un receptor molecular con 2 unidades de coranuleno, unidas entre sí por un núcleo central de dibenzociclooctano.

El comportamiento de esta primera pinza molecular fue comprobado mediante valoraciones por RMN, pudiendo corroborar una estequiometría 1:1 en la recepción de fullerenos en disolución. Este resultado hizo que el mismo grupo de investigación prosiguiese con el estudio de este tipo de moléculas, obteniendo a lo largo de los años diferentes receptores moleculares, entre los que se puede destacar su segundo descubrimiento. En este caso se trataba de un receptor molecular basado en 2 fullerenos unidos por un núcleo central de norbornadieno²³. El resultado obtenido para este receptor fue diferente al obtenido anteriormente, pudiendo observar una estequiometría 2:1 (2 pinzas atrapan a un fullereno) en la recepción de fullerenos.

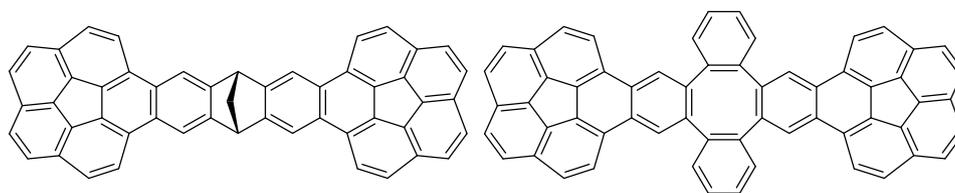


Figura 7: Pinza molecular basada en un núcleo de dibenzociclooctano (izq) y basada en norbornadieno (dcha).

Una vez se comprobó el potencial que presentaban estas pinzas para actuar como receptores en disolución, se siguieron desarrollando sistemas análogos. En nuestro grupo de investigación se desarrollaron pinzas moleculares con 2 unidades de coranuleno basadas en complejos de platino²⁴. Estos complejos se disponían siguiendo una geometría plano-cuadrada con los PAH en disposición cis, presentando una disposición espacial idónea para lograr este tipo de interacciones.

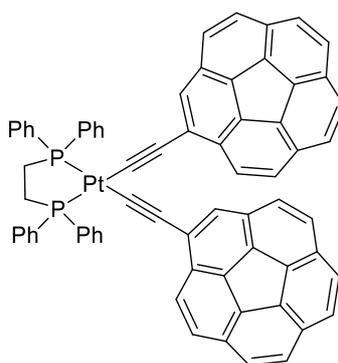


Figura 8: Pinza molecular con un núcleo central formado por un complejo de Pt.

En este caso se realizaron estudios sobre como afectaba a las interacciones con fullerenos la introducción de diferentes PAH (coranuleno, pireno y heliceno). De esta manera se llegó a la conclusión de que las moléculas que presentaban una mejor interacción con fullerenos (en este caso mejor con C₇₀ que con C₆₀) eran aquellas que contenían 2 unidades de coranuleno.

Después del éxito obtenido en la creación de estos sistemas, se continuaron desarrollando pinzas moleculares con 2 unidades de coranuleno. Entre ellos es destacable la formación de una serie de receptores con la capacidad de conmutar su unión a fullerenos.

En primer lugar, nos encontramos con un receptor molecular basado en un núcleo de azobenceno²⁵. Este núcleo es capaz de presentar isomerización gracias a sus propiedades fotoquímicas, confiriendo a la molécula la capacidad de albergar fullerenos de forma selectiva. Esto sucede debido a que los isómeros E y Z de esta molécula presentan geometrías muy diferentes, pudiendo realizar cambios entre ambos por medio de irradiación UV. De esta forma, cuando se obtiene el isómero E la interacción con los fullerenos no está favorecida, pero sí que lo está cuando nos encontramos con el isómero Z.

Otro avance en este ámbito se produjo mucho más recientemente, con la introducción de un receptor molecular basado en un núcleo de bipyridina²⁶. En este caso, la modulación de la capacidad para actuar como pinzas moleculares se produce por un efecto químico. Esto es debido a la capacidad de la bipyridina de actuar como ligando, formando complejos de coordinación con Cu (I). La formación de este tipo de complejos causa una variación en la conformación de las bipyridinas, permitiendo alternar entre su conformación syn o anti mediante la formación competitiva de otro tipo de complejos de Cu (I) [Cu(dppe)₂]BF₄.

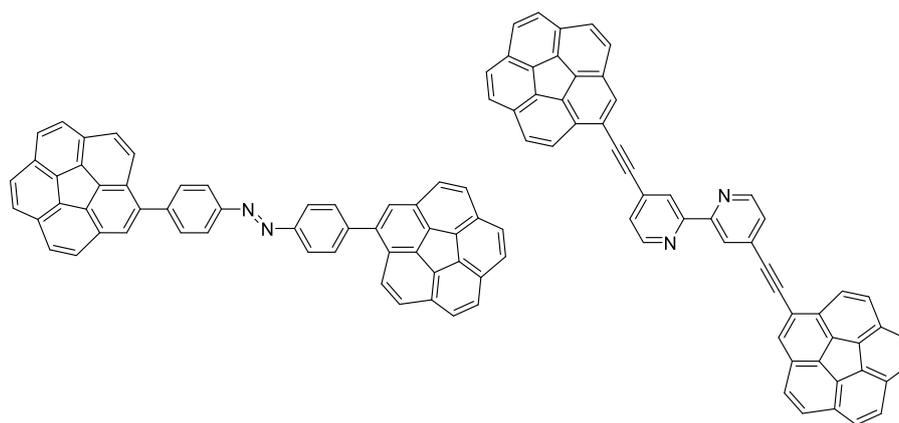


Figura 9: Pinza molecular conmutable basada en un núcleo de azobenceno (izq) y en un núcleo de biperidina (dcha).

Pero la variación del núcleo central no es el único aspecto que se puede cambiar en cuanto a la formación de pinzas moleculares, ya que, como se ha comentado anteriormente, otra de las variaciones que ha sido ampliamente estudiada es el número de PAHs que contiene la pinza.

De esta forma surgieron una serie de pinzas moleculares que contenían 3 miembros de coranuleno, con la idea de obtener receptores moleculares que ofreciesen mejores resultados que aquellas pinzas con un número menor de miembros poliaromáticos. Estos receptores se sintetizaron a partir de azidas mediante metodología click ya conocida²⁷, obteniendo así un núcleo central de triazol unido a 3 unidades de coranuleno.

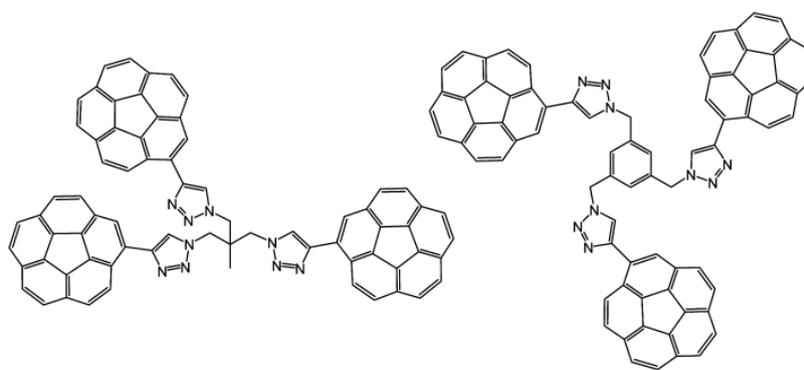


Figura 10: Pinzas moleculares de 3 coranulenos obtenidas mediante metodología click.

Gracias a valoraciones RMN se pudo observar como la interacción entre estos sistemas tri-coranuleno y los fullerenos era favorable. A pesar de que se confirmó que estas moléculas eran capaces de actuar como receptores moleculares, los valores obtenidos en la valoración eran semejantes a aquellos en los que intervenían sistemas di-coranuleno. Estos hechos hicieron ver que no se podía confirmar que un mayor número de PAHs produjesen mejores interacciones.

Por este motivo surgió el interés en un nuevo tipo de pinzas moleculares, basadas en un núcleo central de porfirina y 4 o 8 unidades de coranuleno, siendo interesantes por 2 motivos principalmente.

El primero de ellos está relacionado con lo ya comentado para los receptores de 3 miembros, y es el estudio de cómo afectan el número de moléculas de coranuleno a la constante de asociación con fullerenos. El segundo de ellos está relacionado con las propias porfirinas, debido a la capacidad de estas de producir interacciones con los fullerenos. Partiendo de esta idea, se realizaron diferentes estudios centrados en un núcleo central de tetrafenilporfirina, obteniendo 3 tipos de receptores moleculares diferentes.

En primer lugar se obtuvieron 2 moléculas sustituidas con 4 unidades de coranuleno, siendo la única diferencia entre ellas la posición en la que estos hidrocarburos eran sustituidos, siendo el primero de estos receptores moleculares sustituido en la posición meta del anillo bencénico²⁸, mientras que el segundo receptor obtenido fue sustituido en la posición para²⁹.

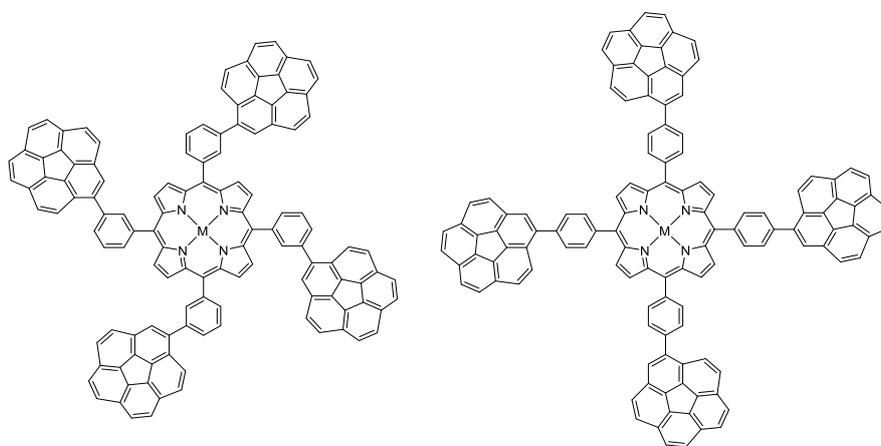


Figura 11: Pinzas moleculares basadas en núcleos de porfirina, a la izquierda en disposición meta y a la derecha en disposición para.

Una vez se estudiaron las interacciones de fullerenos con ambas moléculas se obtuvieron resultados muy diferentes entre sí.

En cuanto a la porfirina sustituida en posición meta, se pudo observar la existencia de 4 atropisómeros diferentes, dependiendo de la orientación espacial de los coranulenos sustituidos. Como es lógico, se obtuvieron diferentes constantes de asociación con fullerenos para cada uno de los atropisómeros formados, presentando todos ellos una estequiometría 1:1 en la formación de aductos supramoleculares, a pesar de que la molécula presentaba 2 posiciones que potencialmente podrían formar interacciones.

Por otro lado, la tetraarilporfirina obtenida a partir de la sustitución de los hidrocarburos policíclicos en las posiciones para presentó unos resultados bastante similares a los anteriores. En este caso, a pesar de no presentar diferentes atropisómeros, los aductos moleculares formados seguían cumpliendo la estequiometría 1:1 en la recepción de fullerenos.

De nuevo surgió una nueva molécula, basada en el mismo núcleo que las anteriores pero sustituida con 8 unidades de coranuleno³⁰.

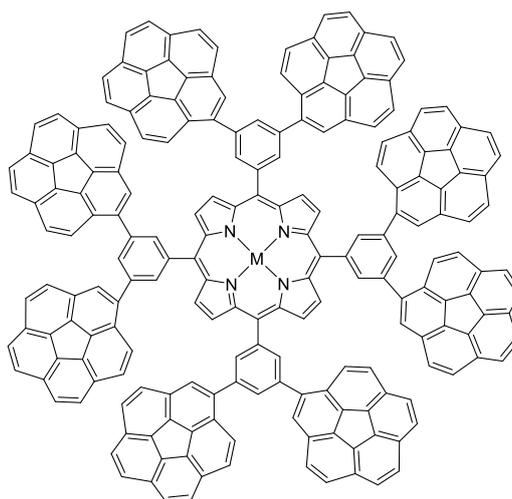


Figura 12: Pinza molecular con un núcleo de porfirina sustituido con 8 unidades de coranuleno.

Los resultados obtenidos a partir de estas moléculas fueron más prometedores que los anteriores, ya que a pesar de que se seguía obteniendo una estequiometría 1:1 en la recepción de fullerenos, se pudo observar cómo en este caso sí que se conseguía que la porfirina central formase parte de la recepción de estos. De esta forma se obtuvo una pinza molecular que era capaz de formar enlaces muy fuertes con fullerenos.

Pinzas moleculares a partir de ligandos dipirazol piridina

Una vez se han visto como se producen las interacciones en las pinzas moleculares de fullerenos, y los antecedentes existentes dentro de este campo, se plantea la formación de una pinza basada en un núcleo central de dipirazol piridina (dpp).

Este tipo de moléculas constan de un anillo aromático central piridínico, el cual se une mediante enlaces C-N a pirazoles en las posiciones 2 y 6. La síntesis de este tipo de compuestos se conoce desde el año 1990³¹, y la receta se ha mantenido sin sufrir cambios significativos, a pesar de existir estudios recientes en la materia³². El interés en este tipo de ligandos surge debido al gran parecido estructural con las terpiridinas, otro tipo de ligando tridentado basado en la unión de 3 moléculas de piridina.



Figura 13: Comparativa de la estructura de una terpiridina (izq) y una dipirazol piridina (dcha).

Las terpiridinas son un tipo de ligando ampliamente estudiado en el ámbito de la investigación, debido principalmente a la facilidad para ser adquiridas o sintetizadas. Además, la gran capacidad de estos ligandos para introducir variaciones en su estructura, unida a una gran variedad de posibilidades

en su química de coordinación³³, hacen que durante años hayan sido unos ligandos con una gran popularidad, pudiendo ver su uso incluso en el campo de la química supramolecular³⁴.

A pesar de esto ambas molecular presentan ventajas y desventajas según el uso para el que se vayan a utilizar, ya que la funcionalización de una estas puede resultar de una forma más fácil que en la otra. En este caso, debido a que el objetivo es formar un núcleo central para la obtención de pinzas moleculares, la molécula de dipirazol piridina presenta una gran ventaja sobre su competidora. Esta ventaja está relacionada con el ángulo de apertura que se puede obtener una vez se haya funcionalizado las mismas con PAHs, siendo este mas optimo en las dipirazol piridinas que en las terpiridinas.

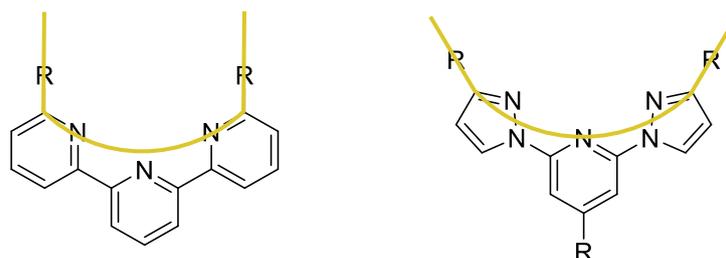


Figura 14: Comparativa del ángulo de apertura de la terpiridina (izq) y la dipirazol piridina (dcha).

Debido a este interesante ángulo de apertura, se presenta la posibilidad de que estas moléculas puedan ser usadas como un nuevo núcleo de pinzas moleculares. Este hecho se lograría mediante la introducción de hidrocarburos policíclicos aromáticos en la posición 3 del pirazol, cumpliendo ya los requisitos para poder usar esta molécula en el ámbito de las interacciones supramoleculares.

Pero a pesar de que estas moléculas presentarían una geometría óptima para poder actuar como receptores moleculares, la principal desventaja de las dpp es su orientación espacial, ya que la disposición más estable de las mismas se produce cuando los pirazoles se encuentran en orientación trans. Esta orientación hace que la posición de los PAHs no sea la adecuada, por lo que se plantea la formación de una serie de complejos de Zn (II), orientándose así la molécula en una disposición cis que sí que será favorable para el objetivo final.

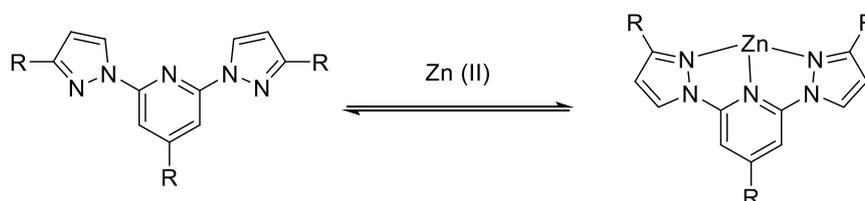


Figura 15: Cambio en la orientación espacial del ligando al formar un complejo con Zn (II).

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Siguiendo el camino de anteriores estudios del grupo de investigación, el objetivo principal del presente trabajo se centra en la obtención de nuevas moléculas basadas en núcleos centrales de dipirazol piridina que sean capaces de actuar como receptores moleculares de fullerenos.

Para lograr la síntesis de este tipo de moléculas, se plantean una serie de objetivos específicos:

- Síntesis y caracterización de un núcleo central de dipirazol piridina, que sea capaz de cumplir los requisitos de solubilidad necesarios para su aplicación en el ámbito de las interacciones supramoleculares. Para ello, se plantearán una serie de cambios en la estructura mediante la introducción de grupos voluminosos, y se estudiara como han afectado estas variaciones a la solubilidad de la molécula.

- Una vez sintetizados estos núcleos, se plantea la unión de estos a hidrocarburos policíclicos aromáticos, con el objetivo de formar moléculas con la estructura idónea para la formación de aductos supramoleculares con fullerenos. Estas estructuras se sintetizarán utilizando acoplamientos de tipo Suzuki y de tipo Sonogashira, consiguiendo así una serie de variaciones en el enlace entre el núcleo y los PAHs, lo que permitirá estudiar cual es la distancia optima de enlace para una mejor función de las moléculas en su uso como receptoras.

- Coordinación de estas moléculas a un átomo de Zn (II), logrando así que la geometría espacial de la molécula sea óptima para poder realizar las interacciones buscadas.

- Planteamiento de un sistema ON-OFF, capaz de dotar a la molécula de la capacidad de actuar como recetor molecular de una forma conmutable, basado en la formación competitiva de complejos en función de pH del medio.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El primer paso para la obtención de los diferentes compuestos que se han propuesto como objetivo en este trabajo fue la síntesis de un núcleo central de dipirazol piridina. Este tipo de compuestos ya han sido objeto de estudio con anterioridad en el grupo de investigación, obteniendo una serie de ligandos y complejos mediante la sustitución de hidrocarburos policíclicos aromáticos en estos núcleos.



Figura 16: Estructuras de algunos de los compuestos anteriormente sintetizados.

Estos compuestos se sintetizaban a partir de un núcleo precursor de 2,6-difluoropiridina, al cual se le introducían los grupos pirazol sustituidos con yodo para obtener la dpp que se puede observar en la Figura 16 (izq), a partir de la cual se podrían sintetizar los diferentes ligandos y complejos. Debido a que este tipo de compuestos con la dpp como núcleo central no cumplían los requisitos de solubilidad necesarios para poder estudiar sus propiedades en el ámbito de las interacciones supramoleculares, la síntesis de los compuestos que aquí se presentan parte de la introducción de un grupo voluminoso a esta piridina central. La introducción de grupos voluminosos es un método que se utiliza frecuentemente para aumentar la solubilidad de diferentes moléculas³⁵.

Es por ello por lo que nos planteamos añadir este tipo de grupos voluminosos a nuestro núcleo central, encontrándose el presente trabajo dividido en 2 partes fundamentales. Estas partes se corresponderán con los diferentes grupos voluminosos que se estudiaron para solucionar este problema, como se muestra en el siguiente esquema:

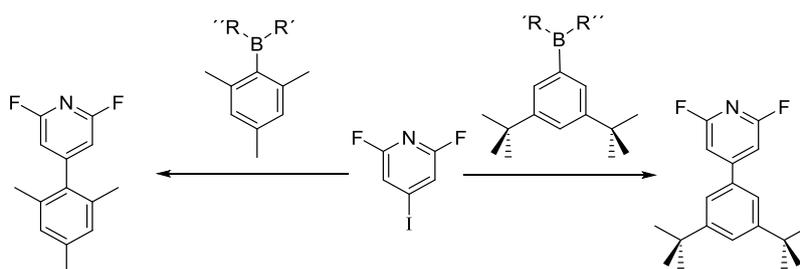


Figura 17: Núcleos centrales obtenidos a partir de la introducción de diferentes grupos voluminosos.

Por lo tanto, en primer lugar, se detallará la síntesis y caracterización de una serie de ligandos y complejos a partir de la introducción de un grupo 2,4,6-trimetilbenceno, para posteriormente formar los mismos compuestos a partir de la introducción de un grupo 3,5-diterbutilbenceno, estudiando en ambos casos como ha afectado la introducción de un grupo voluminoso a la solubilidad de las moléculas.

Síntesis del núcleo central 3a

La síntesis de la dpp **3a** pasa primero por la formación de la piridina **2a**. Esta piridina se forma partiendo de la 2,6-difluoro-4-yodopiridina **1f**, a la cual se le introduce un organoborano bencénico con grupos metilos en las posiciones 2, 4 y 6, encontrándonos ante un acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Para lograr esta reacción se plantean 2 métodos de síntesis, partiendo de 2 organoboranos diferentes.

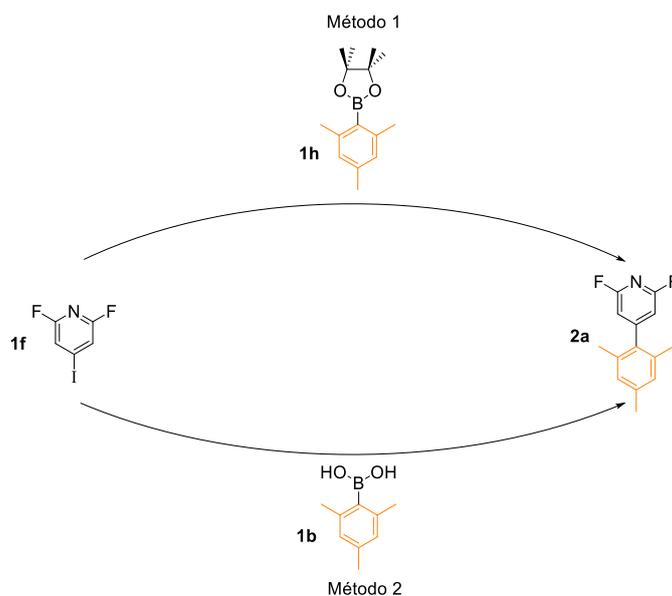


Figura 18: Diferencia en la formación del núcleo central de piridina, a partir del éster borónico (**Método 1**) y del ácido borónico (**Método 2**).

En primer lugar, comenzamos desarrollando el **método 1**, en el cual el primer paso fue la formación del éster borónico **1h** a partir de pinacol y del ácido borónico **1b**, mediante una reacción de condensación en un reactor MW durante 30 min. El segundo paso de la reacción se produce entre el éster borónico **1h** y el haluro de arilo **1f**, produciéndose un acoplamiento C-C mediante la reacción de Suzuki-Miyaura³⁶ catalizado por [PdCl₂dppf]. Esta reacción, se realizó en un reactor de MW a 130°C durante 30 minutos.

Por otro lado, se planteó el **método 2**, con el objetivo de estudiar diferentes formas de realizar este acoplamiento, y así optimizar la reacción para que se produzca con el mayor rendimiento posible. En este método el acoplamiento de Suzuki se realiza en las mismas condiciones que el caso anterior, pero partiendo del ácido borónico **1b** y en un único paso, por lo que la reacción global se simplifica.

En ambos casos, la sustitución del organoborano por el haluro se produjo preferiblemente en la posición del yodo únicamente, debido a baja reactividad del flúor en este tipo de acoplamientos³⁷. Comparando los espectros de ¹H obtenidos de los crudos de las reacciones (Figura 19) siguiendo los diferentes métodos de síntesis:

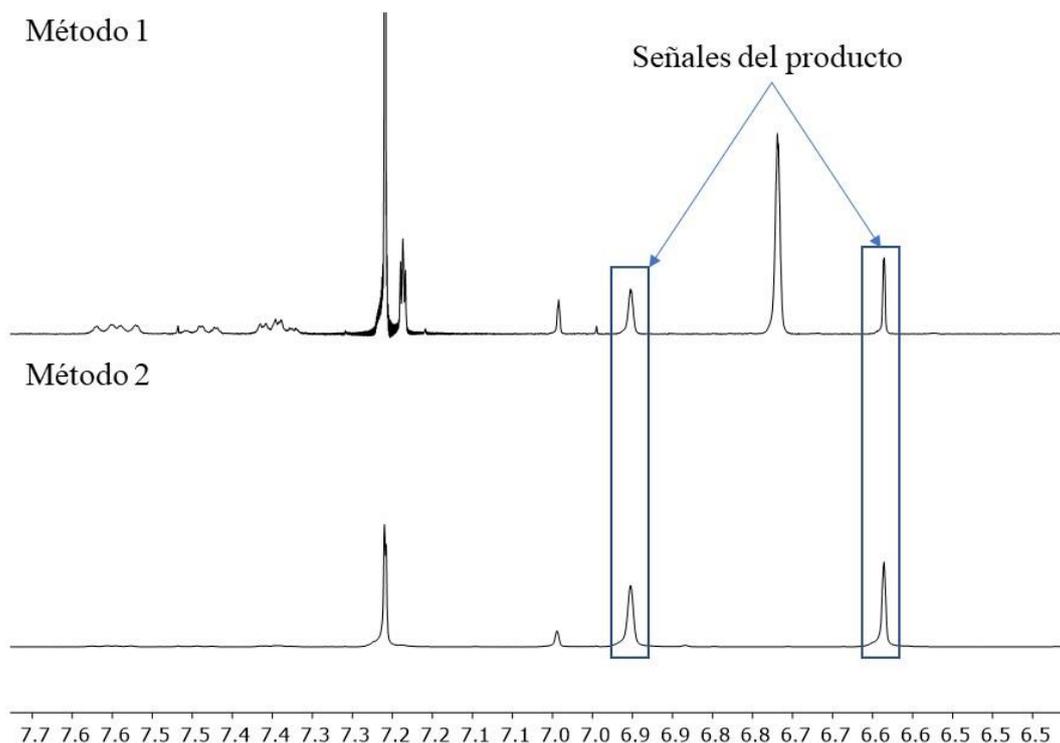


Figura 19: Comparativa de la zona aromática de los espectros ^1H RMN de los crudos del **método 1** y del **método 2** (400 MHz, Cloroformo-d).

El producto esperado **2b** tiene solo 2 tipos de protones aromáticos por lo que se esperaría 2 señales (singuletes) en el espectro, cuyas integrales relativas serían 1:1. Se puede observar que mediante ambos métodos de síntesis existen más de 2 señales en la zona aromática, por lo que en ambas reacciones existen reactivos de partida o subproductos. Los subproductos típicos de este tipo de reacciones son el homoacoplamiento de las distintas especies implicadas, así como la pérdida del éster o ácido borónico sustituyéndose por un protón dando lugar a las especies sin funcionalizar³⁸.

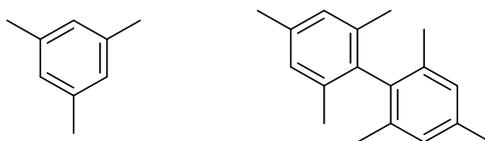


Figura 20: Subproductos típicos formados en este tipo de acoplamientos, introducción de un protón (izq) y homoacoplamiento (dcha).

Si se observa el espectro de ^1H obtenido mediante el **método 1**, se puede apreciar un triplete a 7.24 ppm, el cual es debido a la 2,6-difluoro-4-yodopiridina que no reaccionó completamente. Por lo tanto, esta piridina no reaccionó en su totalidad debido a que se formaron los subproductos anteriormente mencionados, los cuales presentarían cada uno de ellos una sola señal (singulete) en la zona aromática, debido a que todos sus protones son equivalentes químicamente, por lo que podrían estar ambos presentes en el **método 1**.

Por otra parte, la señal debida a la piridina sin reaccionar no fue observada mediante el **método 2**, por lo que esta reaccionó en su totalidad.

Por lo tanto, se decidió que el **método 2** era el más conveniente para realizar este acoplamiento por 2 motivos principalmente. El primero de ellos es que el **método 1** implica un mayor número de pasos, lo que origina que el rendimiento sea menor, ya que la formación del éster borónico no se realiza con un 100% de rendimiento. El segundo motivo está relacionado con las impurezas, ya que el **método 1** presenta 4 señales aromáticas, mientras que el **método 2** solo presenta 3 señales, además de poder observar claramente como en el **método 1** las señales mayoritarias no son los 2 singuletes del compuesto final, mientras que en el **método 2** esto si ocurre.

La purificación del compuesto se realizó mediante cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria. Se determinó su estructura mediante espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) monodimensional y bidimensional, y se confirmó mediante espectrometría de masas de alta resolución determinando su masa exacta.

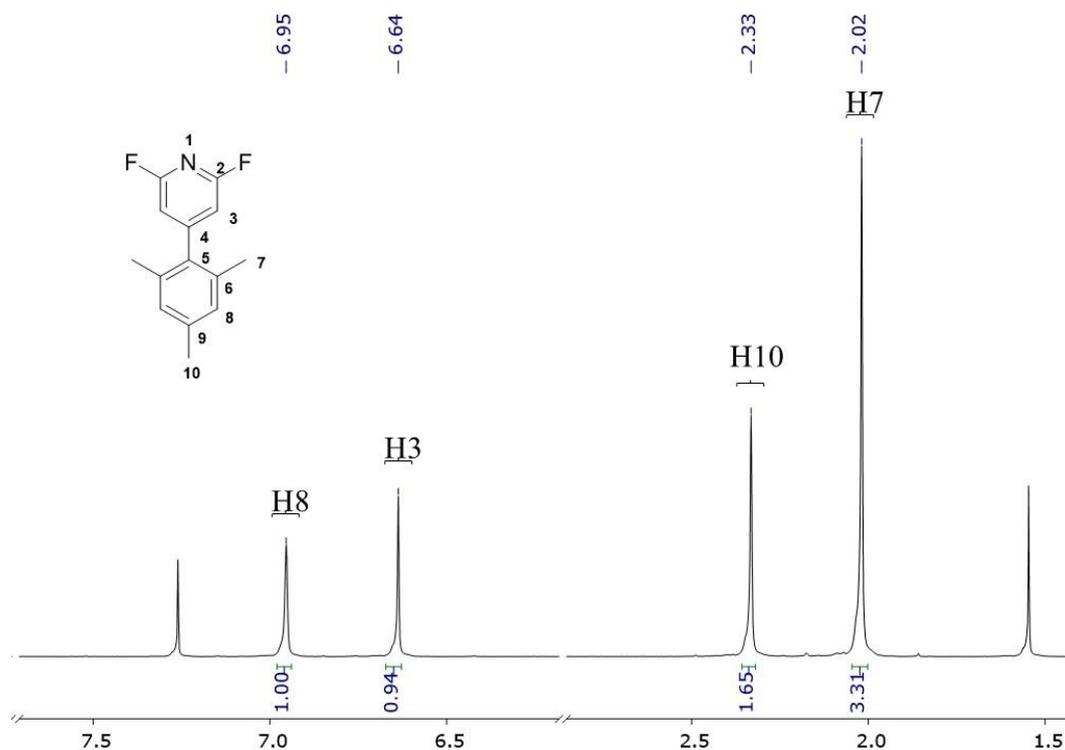


Figura 21: Espectro de ^1H RMN ampliado (400 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **2a**.

De esta manera se pudo confirmar la estructura propuesta como se observa en la Figura 21, confirmando además que las señales que se correspondían con el compuesto objetivo se encontraban en torno a 6.6 ppm y 6.9 ppm, mientras que el resto de las señales aromáticas que se obtenían eran subproductos.

En el espectro $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (Figura 22) realizado para la determinación estructural del compuesto **2a**, se puede observar un efecto de inequivalencia magnética en algunas señales, debido a que este

experimento se realiza desacoplado de ^1H , pero no de ^{19}F , por lo que en el caso del C_2 se podrán apreciar 2 acoplamientos diferentes, uno con el flúor más cercano, y otro con su equivalente químico lejano y es por ello por lo que la señal correspondiente a C_2 tiene aspecto típico de un dd con una J a un enlace de 247.29 Hz y otra J menor de 16.10 Hz correspondiente al acoplamiento al flúor más lejano a 3 enlaces. Este efecto también se puede apreciar en el caso del C_3 , apareciendo una señal debida a un sistema de segundo orden ABX, típica de este tipo de compuestos aromáticos polihalogenados³⁹.

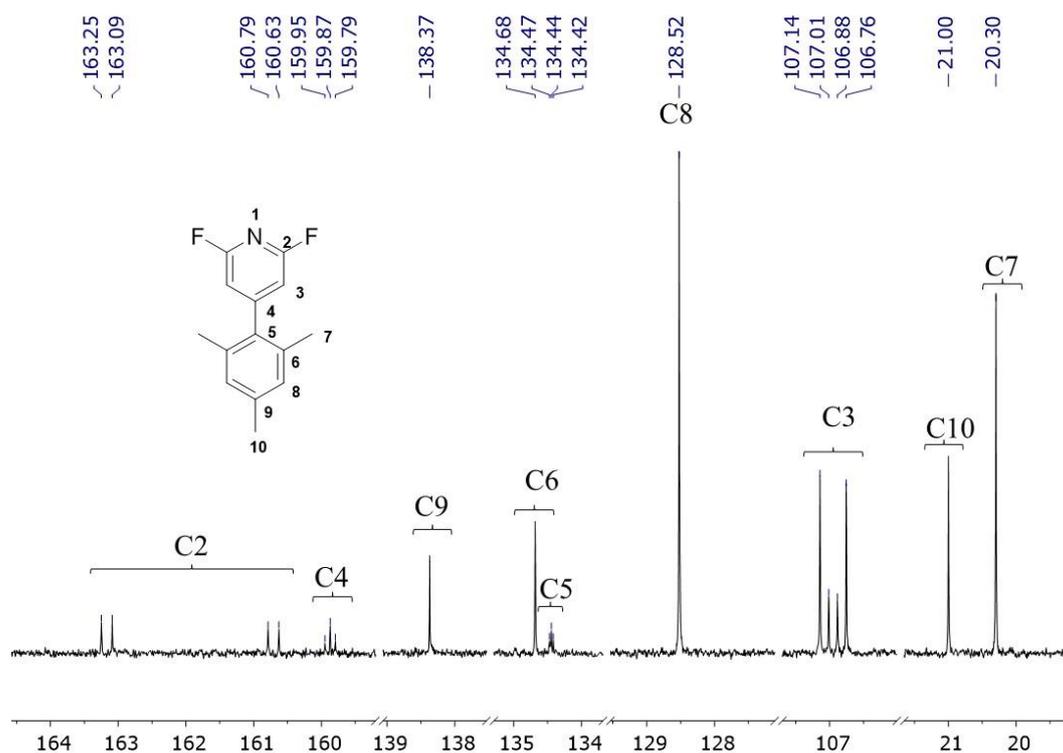


Figura 22: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN ampliado del compuesto **2a** (400 MHz, Cloroformo- d)

Por último, se confirmó la estructura del compuesto **2a** mediante espectrometría de masas (ESI-TOF), ya que se pudo encontrar la masa exacta del compuesto sintetizado:

Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
256,0916	256,0908	-2.9	5.3	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NNa}$

Una vez se introdujo el grupo voluminoso en la posición 4 de la piridina, el siguiente paso fue la formación de la dipirazol piridina correspondiente. Como ya se mencionó, la formación de dpp a partir de piridina y pirazoles ya ha sido anteriormente estudiada en el grupo de investigación.

Las técnicas convencionales para la formación de estas moléculas datan del año 1990³¹, y a priori estas podrían ser útiles para el caso que aquí se presenta. Pero hay que tener en cuenta que el paso siguiente a la formación de la dipirazol piridina será la introducción de hidrocarburos policíclicos aromáticos en la posición 3 del pirazol, por lo que estas técnicas presentan una serie de desventajas.

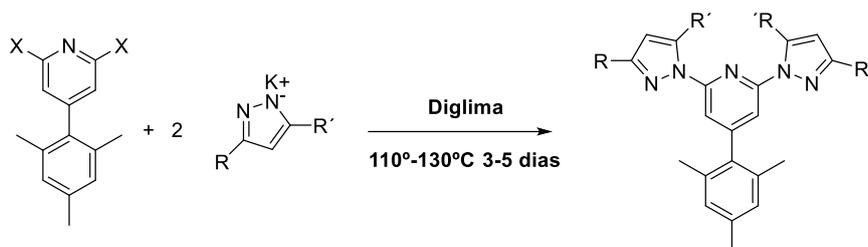


Figura 23: Reacción de Jameson y Goldsby para la formación de dipirazol piridinas.

Como puede apreciarse en la Figura 23, la síntesis convencional de dpp parte de la adición de potasio al pirazol, formando la sal nucleófila correspondiente que es capaz de reaccionar con la piridina precursora para obtener el producto deseado. El primer inconveniente de esta reacción es su larga duración, obteniendo el producto final en 5 días con unas condiciones de reacción bastante fuertes. A pesar de esto, se podría plantear la formación de la dpp final, con los grupos pireno ya funcionalizados, para así obtener el producto final en 1 solo paso:

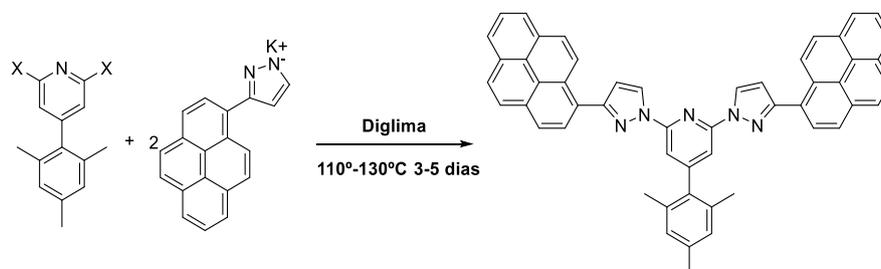


Figura 24: Posible esquema sintético para la formación de dipirazol piridinas funcionalizadas.

Pero este tipo de reacciones, con grupos tan voluminosos, no están muy favorecidas debido al gran impedimento estérico ocasionado por los pirenos, como ya se puede apreciar en el caso de los grupos fenilo de la bibliografía.

Como alternativa a este método se planteó la introducción de yodo en la molécula de pirazol, para así obtener el producto sustituido con pirenos mediante un acoplamiento de tipo Suzuki. Partiendo de nuevo de la síntesis original, y llevando a cabo la reacción en la que $R = R' = H$, se puede obtener una dpp sin funcionalizar. Llegado este punto, la introducción del átomo de yodo en la posición 3 del pirazol no sería posible, como indican diferentes estudios⁴⁰ en el que este se introduce en la posición 4.

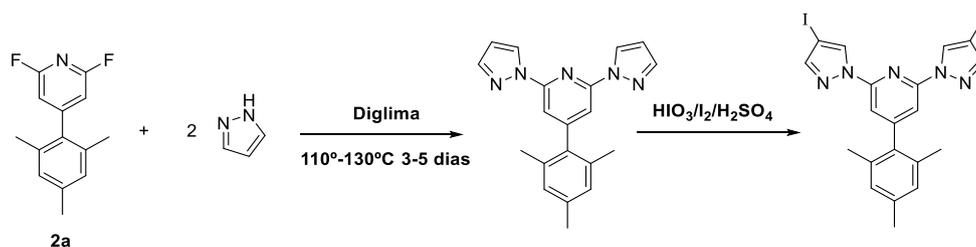


Figura 25: Esquema sintético para la introducción de I₂ en la posición 4 del pirazol.

Finalmente se llegó a la conclusión de que la síntesis más favorable para la formación de este tipo de compuestos partiría de la funcionalización con yodo del grupo pirazol, seguida de la formación del núcleo central de dpp mediante una sustitución nucleófila aromática con la piridina, para por último introducir los grupos pireno mediante un acoplamiento de tipo Suzuki o Sonogashira.

Por lo tanto, como paso intermedio a la formación de la molécula **3a**, se procede a la yodación de la molécula de pirazol⁴¹, realizando una primera protección de este con ClSO₂NMe₂ utilizando NaH como base en la reacción, seguida de la adición de yodo a la molécula utilizando nBuLi como base.

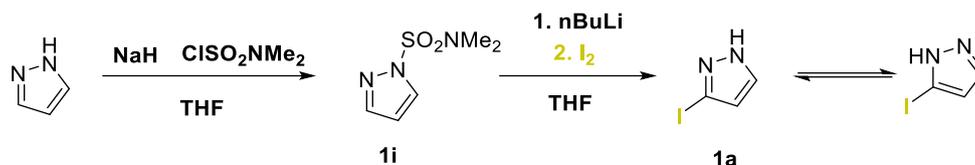


Figura 26: Esquema sintético seguido para la formación de **1a**.

Este producto se analizó por espectroscopia ¹H RMN, donde se pudieron apreciar una serie de subproductos que se habían formado en la reacción, por lo que se realizó una purificación por cromatografía en columna, obteniendo el compuesto **1a** puro.

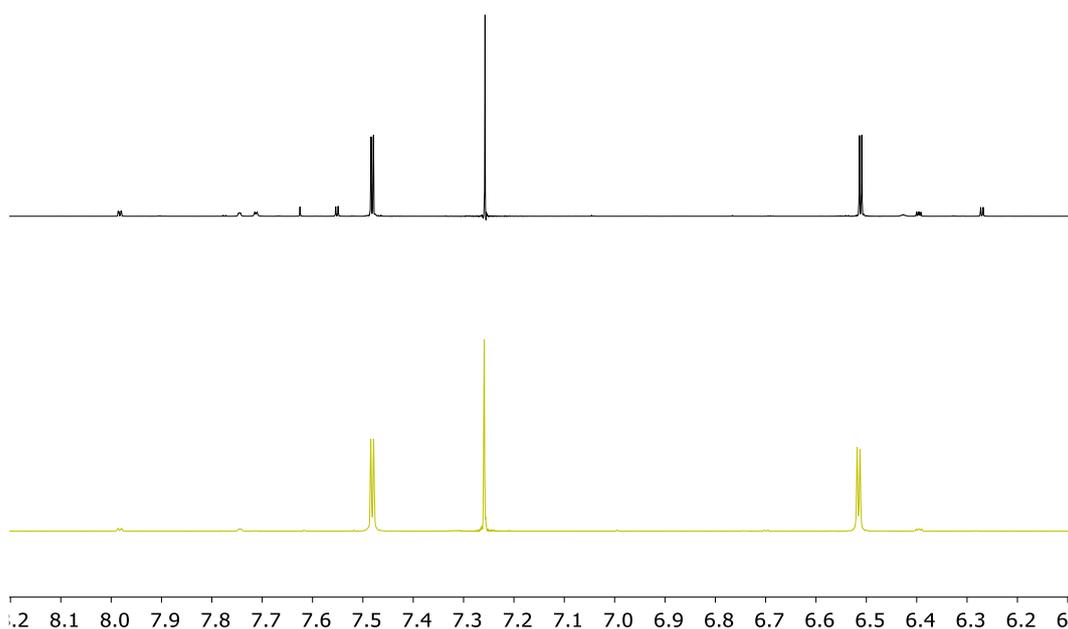


Figura 27: Comparativa de la zona aromática de los espectros ¹H RMN del compuesto **1a** antes (arriba) y después (abajo) de la purificación (400 MHz, Cloroformo-d).

Una vez se realizó la purificación del compuesto, se pudo apreciar como el espectro ¹H RMN del mismo ofrecía únicamente 2 dobletes en la zona aromática. Este hecho concuerda con lo esperado para este compuesto, ya que únicamente contiene 2 protones no equivalentes que se acoplan entre

sí. Además de esto, se comprobó que los datos obtenidos se correspondían con los disponibles en la bibliografía existente⁴¹.

Una vez formada la piridina precursora, se procedió a la síntesis de la molécula **3a** mediante la sustitución nucleófila aromática del pirazol **1a** en la molécula **2a**, con el uso de una base como es el K_2CO_3 en DMA⁴¹.

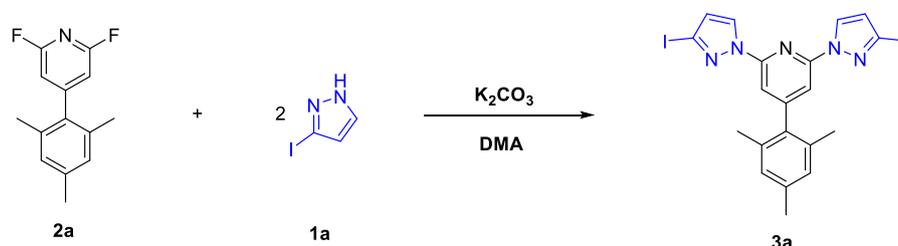


Figura 28: Esquema sintético utilizado para la formación de la dipirazol piridina **3a**.

La purificación del compuesto se realizó por cromatografía en columna. El compuesto **3a** se caracterizó completamente mediante espectroscopia de RMN monodimensional y bidimensional. En este caso, el uso de experimentos gc2HSQC (Figura 29) permitió asignar de una manera sencilla las señales correspondientes a 1H y ^{13}C , observándose en el espectro los 6 picos de cruce pertenecientes a los 6 tipos de protones de la molécula junto con los carbonos a los que se encuentran unidos.

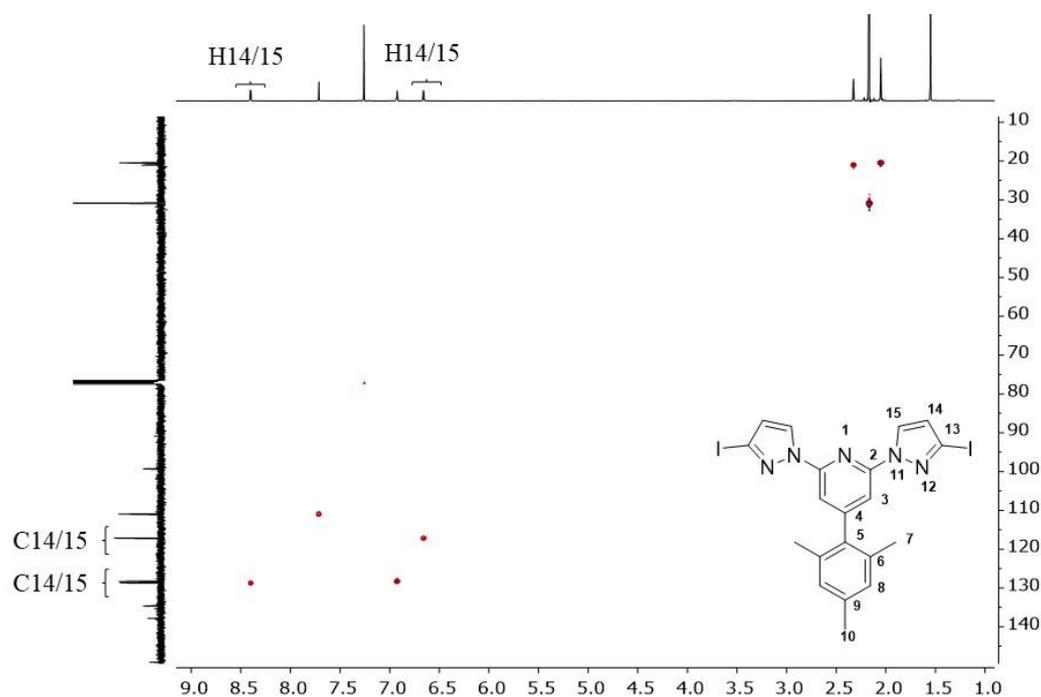


Figura 29: Espectro 1H - ^{13}C gc2HSQC (400 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **3a**.

A pesar del uso de este experimento junto con experimentos COSY y HMBC, no se consiguió diferenciar entre si las señales de H₁₄ y H₁₅ de los grupos pirazol, debido principalmente a lo observado gracias al experimento gc2HMBC. En este espectro se puede observar cómo ambos protones son

capaces de acoplarse a 2 o 3 enlaces a sus carbonos adyacentes, H₁₄ será capaz de acoplarse a C₁₅ y C₁₃, y H₁₅ será capaz de acoplarse a C₁₄ y C₁₃, haciendo que ambos no puedan ser diferenciados.

Síntesis de los ligandos de dipirazol piridina unidos a PAHs

Ligandos sintetizados mediante la reacción de Sonogashira

La síntesis del compuesto **5a** se basa en el acoplamiento entre el núcleo central de dpp anteriormente sintetizado **3a**, y el compuesto acetilénico **1d**, encontrándonos ante un acoplamiento de tipo Sonogashira^{42,43}.

En este tipo reacciones, catalizadas por paladio, se produce el acoplamiento entre un haluro de arilo y un acetileno terminal, utilizando una base que elimine el protón acetilénico para que este fragmento entre el ciclo catalítico. En nuestro caso en concreto se utilizó [PdCl₂dppf] como catalizador y TBAF como base⁴⁴ aunque su uso predominante sea como desprotector de grupos sililo⁴⁵. La reacción que se llevó a cabo sigue el siguiente esquema sintético:

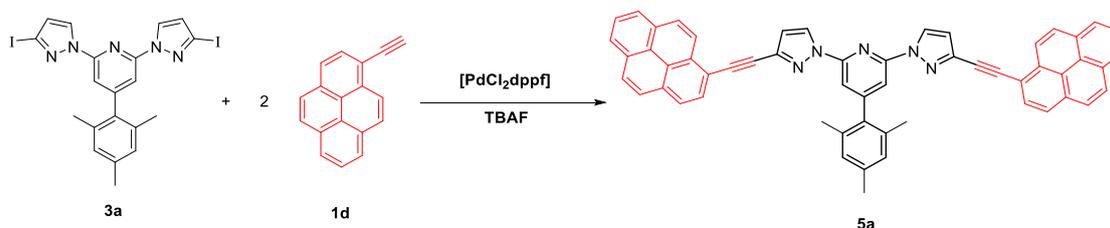


Figura 30: Esquema sintético seguido para la formación de **5a**.

Para producir esta reacción se usaron las condiciones que pueden encontrarse en la bibliografía, comprobando que la reacción fue capaz de completarse en un tiempo menor a 30 minutos.

La purificación del compuesto **5a** se realizó mediante extracciones sólido-líquido, debido a que el producto no es soluble en etanol, mientras que el resto de las impurezas sí que lo son. De este modo se obtuvo un sólido puro amarillento, que fue caracterizado mediante espectroscopia RMN. En este caso fue necesario el uso de experimentos con secuencias de pulsos selectivos, para poder realizar la asignación correcta de todos los carbonos, debido a la gran cantidad de señales cercanas en desplazamiento en la zona aromática.

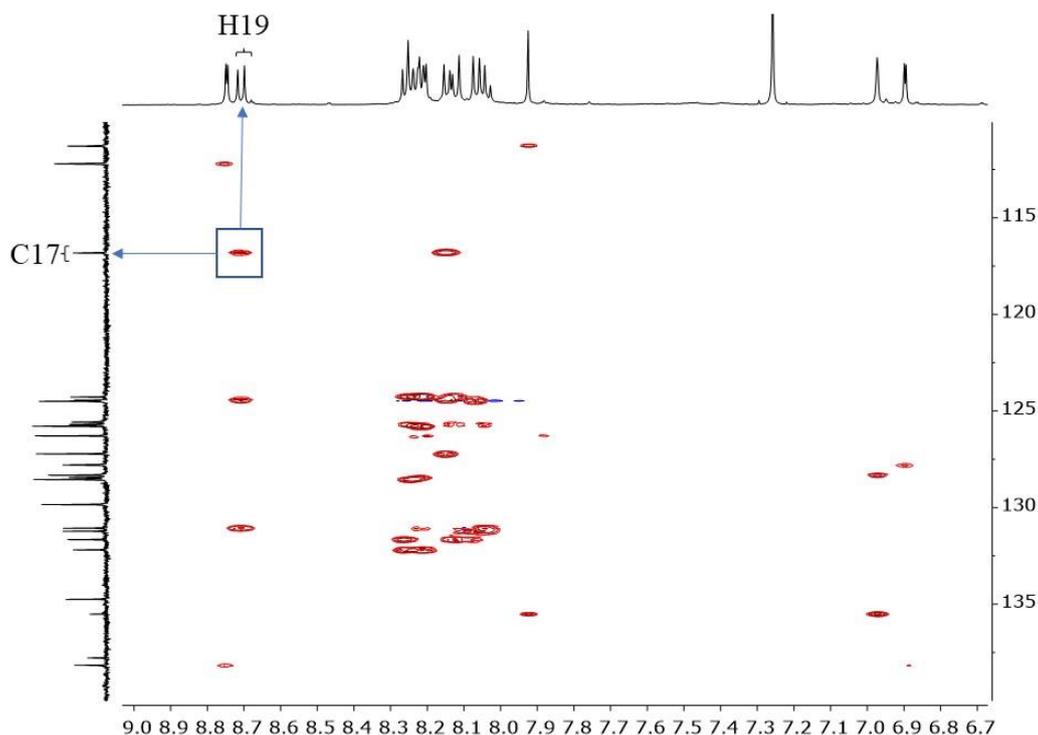


Figura 31: Ampliación del espectro ^1H - ^{13}C bsgHMBC (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **5a**.

En este caso, el experimento que más información ofreció sobre la estructura de la molécula fue el HMBC mediante secuencias de pulsos selectivos, permitiendo realizar la asignación de los protones y carbonos de la zona aromática. Un aspecto destacable sobre este experimento fue como se realizó la asignación de las señales pertenecientes al pireno. Si se observa la zona acetilénica del espectro ^{13}C de la molécula **5a**, se puede apreciar cómo solo se obtiene una sola señal del triple enlace C_{16} - C_{17} . Esta señal ofrece un acoplamiento a 3 enlaces con un protón, por lo que solo se podría tratar del acoplamiento C_{16} - H_{14} , o del acoplamiento C_{17} - H_{19} , siendo el primer caso descartable debido a que la señal del espectro de protón no puede ser H_{14} , ya que conocemos su constante de acoplamiento H_{14} - H_{15} . Por lo tanto, este acoplamiento se producirá entre C_{17} y H_{19} , obteniendo así la primera señal perteneciente al pireno, y pudiendo caracterizar el resto de la molécula mediante experimentos HSQC y COSY.

Observando el espectro de ^1H RMN (Figura 32) se puede apreciar como ciertas señales (H_{19} y H_{30}) aparecen a un desplazamiento químico mucho mayor que el resto de las señales del pireno. Esto se debe a un efecto de apantallamiento magnético anisotrópico, producido por el triple enlace que se ha introducido en la molécula. Las proximidades de este triple enlace, debido al libre giro, tienen un campo magnético no homogéneo (anisotrópico), haciendo que estos núcleos cercanos se vean sometidos a un campo supletorio positivo. Este hecho también puede apreciarse en los protones pertenecientes al pirazol, apareciendo ambos a un desplazamiento químico mayor (en torno a 0.2 ppm) que cuando no se había funcionalizado el ligando.

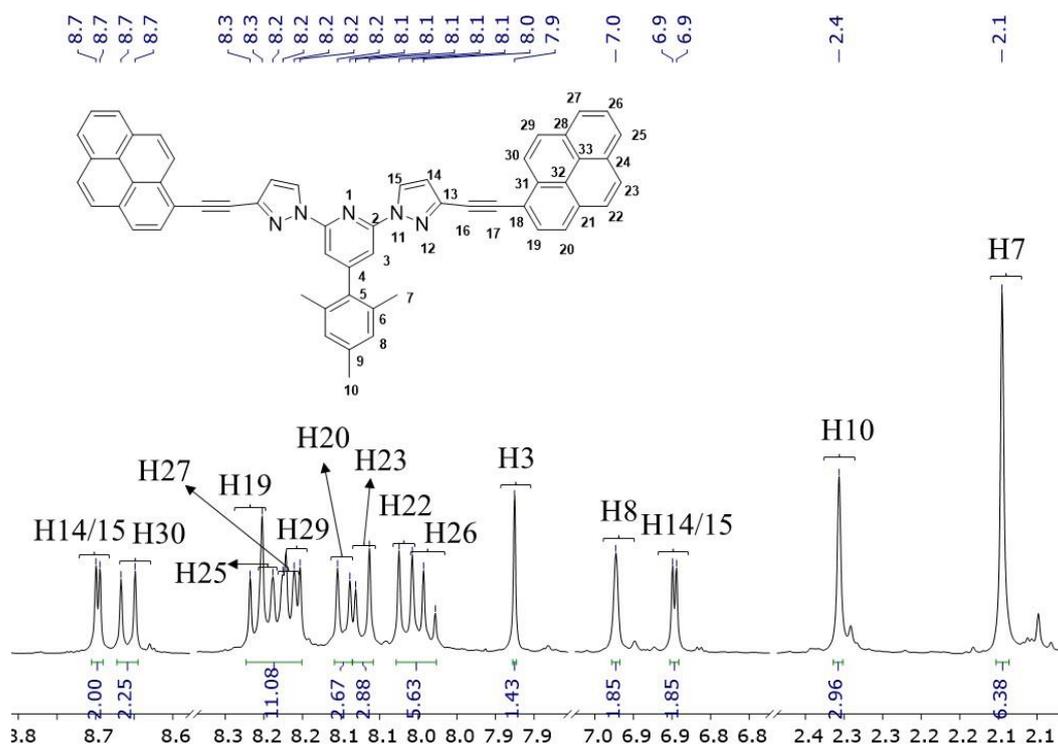


Figura 32: Espectro de ^1H RMN ampliado del compuesto **5a** (500 MHz, Cloroforno-d).

Además, se pudo demostrar la síntesis del compuesto gracias al uso de espectrometría de masas de alta resolución, encontrando la masa exacta del mismo ($m/z = 777.2910$).

Meas. m/z	m/z	err [ppm]	Ion Formula
777.2910	777.2887	2.3	$\text{C}_{56}\text{H}_{35}\text{N}_5$

Por último, se realizaron mediciones de la absorción, emisión y excitación del ligando obtenido, realizando las pruebas tanto en cloroforno como en acetona.

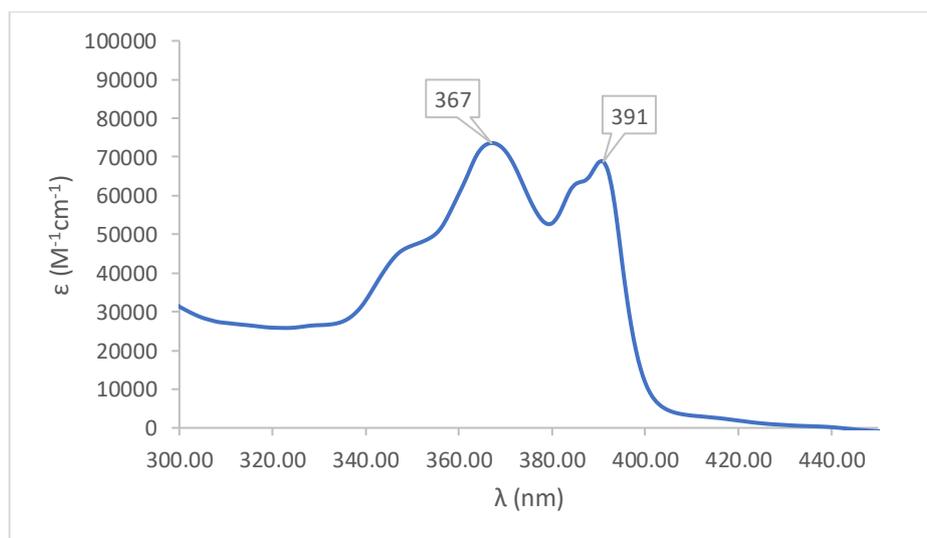


Figura 33: Espectro de absorción del compuesto **5a** (10^{-5} M, CHCl_3)

La Figura 33 recoge el espectro de absorción del compuesto **5a**, medido a partir de una disolución 10^{-5} M en cloroforno. En este espectro se pueden apreciar 2 máximos de absorción a 367 nm y a 391 nm.

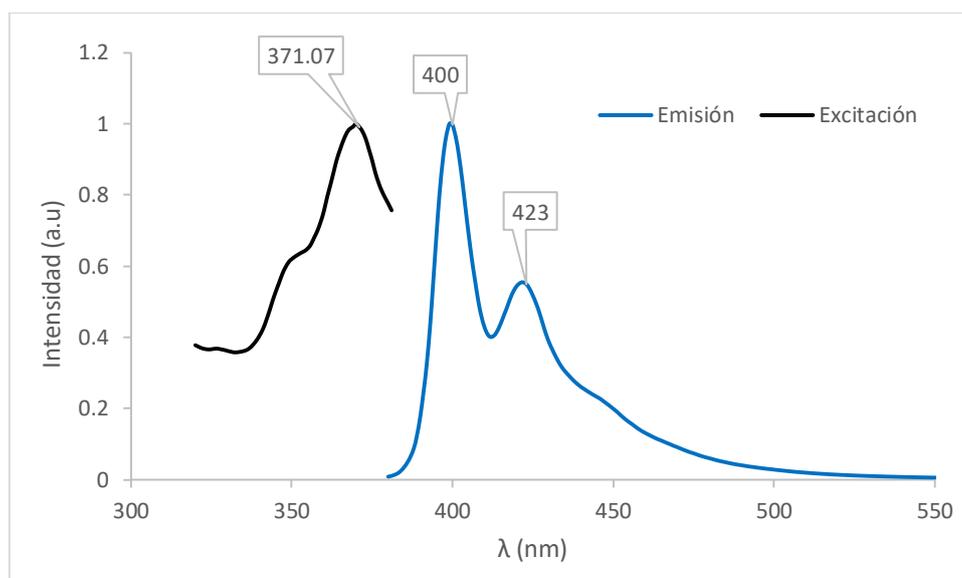


Figura 34: Espectro de emisión y excitación del compuesto **5a** (10^{-5} M, CHCl_3).

La Figura 34 recoge el espectro de emisión y excitación del compuesto **5a**, medido a partir de una disolución 10^{-5} M en cloroformo. Se puede observar como la longitud de onda de emisión cae dentro del visible provocando un color azul característico cuando se le irradia con luz ultravioleta.

Síntesis de los complejos de coordinación

Formación de los complejos con $\text{Zn}(\text{COOCF}_3)_2$

El objetivo que se busca con la introducción del Zn (II) en la molécula es la activación de la pinza molecular, debido a que, una vez formado el complejo, el compuesto adoptará una geometría idónea para ser utilizado como receptor molecular. Por lo tanto, el siguiente paso fue la formación de un complejo de Zn (II) a partir del núcleo central de dipirazol piridina funcionalizado, utilizando como metal la sal $\text{Zn}(\text{COOCF}_3)_2$.

En este caso, donde el ligando sintetizado de dipirazol piridina se comportará como tridentado (debido a los pares de electrones libres de los 3 nitrógenos) la geometría esperada del complejo será la de bipirámide trigonal distorsionada. Este tipo de geometría es bastante usual para otros complejos de Zn con ligandos tridentados ya existentes, como pueden ser aquellos en los que interviene la terpiridina $(\text{Zn}(\text{terpy})(\text{Cl})_2)^{46}$, un ligando similar al que se está estudiando.

Como ya se ha comentado, el estudio de los compuestos formados por dipirazol piridina ya se ha realizado con anterioridad en este grupo de investigación. En concreto, se realizaron estudios de formación de complejos de coordinación con este tipo de sal, obteniendo una coordinación ML_2 (octaédrica, en la que M es el Zn (II) y L es el ligando dipirazol piridina). En este caso, debido a la existencia de grupos voluminosos en la posición 4 de la piridina, es razonable esperar que este tipo de

coordinación no estaría muy favorecida, debido a impedimentos estéricos entre este grupo y el pireno, por lo que se podría obtener más fácilmente la coordinación ML.

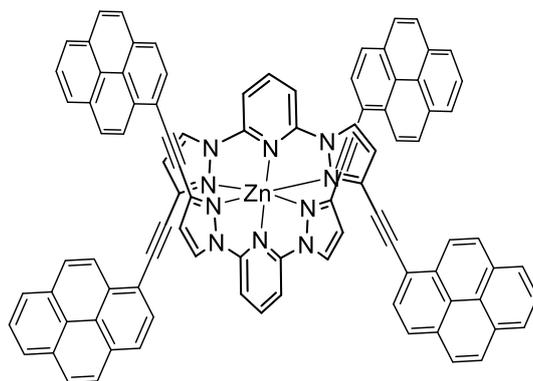


Figura 35: Estructura del complejo de coordinación de Zn (II) formado con anterioridad.

Por lo tanto, para lograr la preparación del complejo **8** se sigue los procedimientos que se pueden encontrar en la bibliografía⁴⁷, usando como disolventes una mezcla de DCM/Acetona (2:1), y proporciones 1:1 en los equivalentes $Zn(COOCF_3)_2$ y **5a**.

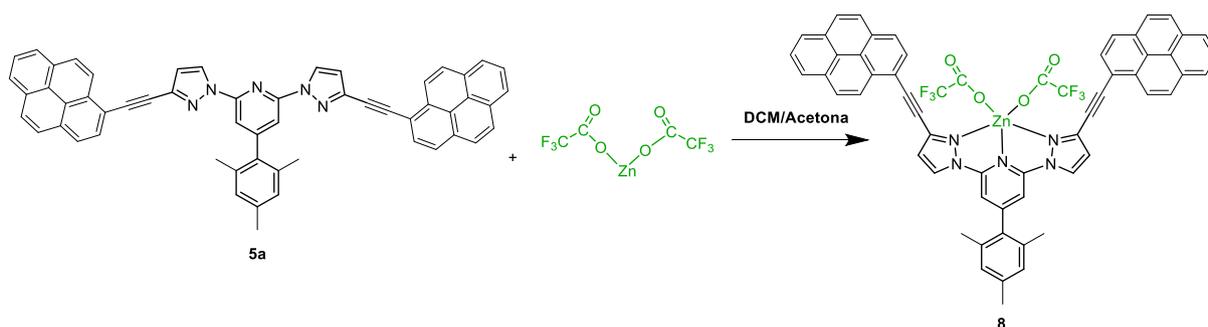


Figura 36: Esquema sintético para la formación del complejo de coordinación **8**.

La reacción de coordinación del ligando se produce de una manera rápida, observándose un cambio en la luminiscencia del compuesto cuando este se irradia con luz UV, pasando de un color azul (ligando) a un verde intenso (complejo). Este tipo de cambio en la emisión entre ligandos y complejos se ha observado tanto para este como para el resto de los complejos que se comentarán más adelante.

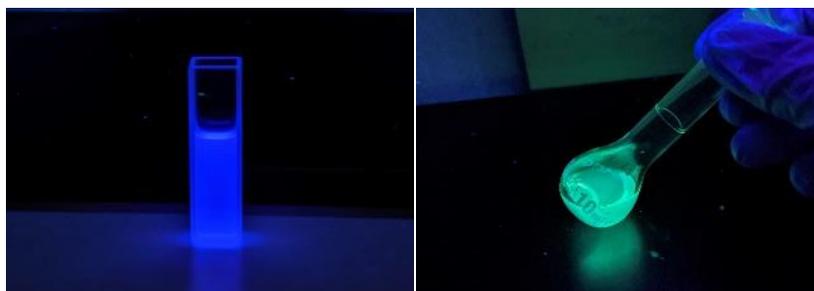


Figura 37: Comparación en la emisión de los compuestos obtenidos. A la izquierda el ligando libre, a la derecha el complejo obtenido.

Si se observa la comparación de los espectros ^1H RMN de ambos compuestos, y teniendo en cuenta que la reacción se realizó en proporciones 1:1, es destacable que el espectro obtenido presenta señales bien definidas. Además, estas señales parecen pertenecer a un único compuesto, por lo que es lógico pensar que la coordinación correcta para este complejo es la correspondiente a ML , y no a ML_2 ya que, si se hubiera formado con esta estequiometría, la disolución presentaría una mezcla de ambos complejos, y el espectro correspondiente tendría muchas más señales.

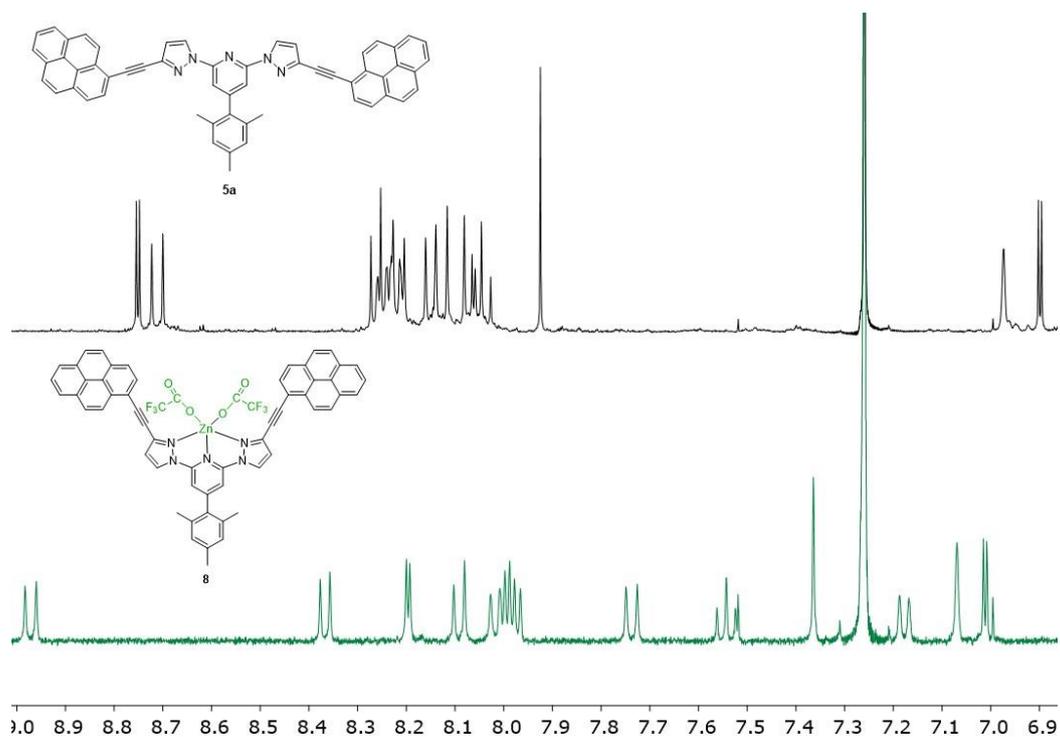


Figura 38: Comparativa de espectros ^1H RMN de la zona aromática entre el ligando **5a** (arriba) y el compuesto **8** obtenido (abajo) (400 MHz, Cloroformo-d).

La purificación del complejo de Zn (II) se realizó mediante precipitación con hexano. Posteriormente, se caracterizó mediante experimentos de RMN, tanto monodimensionales como bidimensionales, confirmando que la complejación se ha producido (Figura 39). Al igual que ocurrió en el caso del ligando libre se puede apreciar como la asignación de ambos carbonos acetilénicos no fue posible, ya que el C_{16} no se observa en el espectro ^{13}C . Además de esto no se puede observar acoplamiento entre este carbono cuaternario y H_{14} en el experimento HMBC.

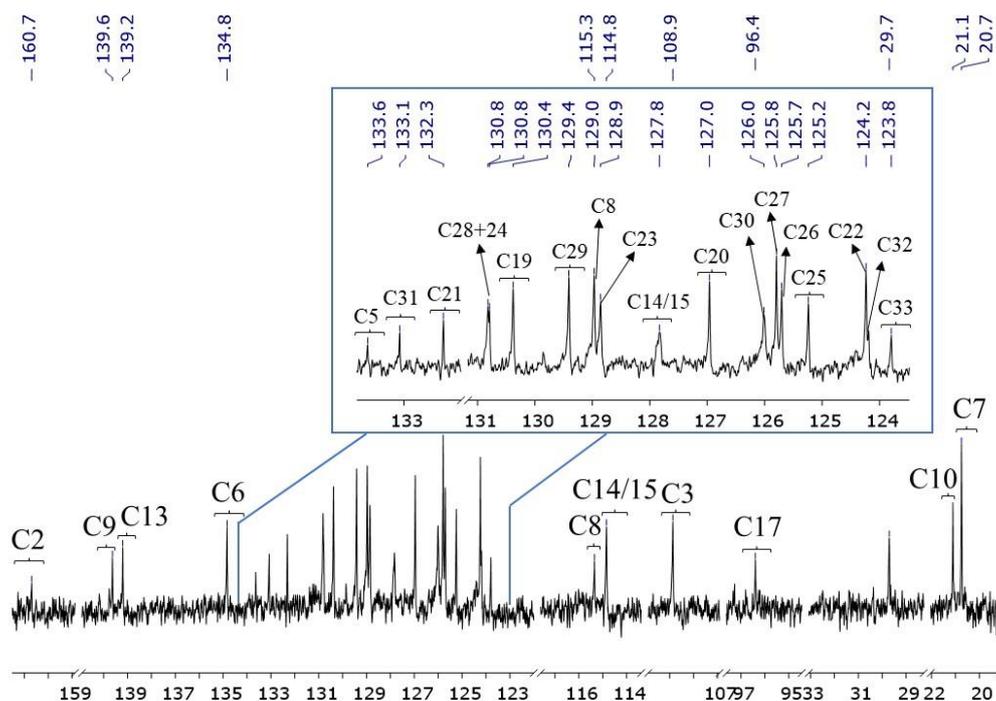


Figura 39: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado del compuesto **8** (101 MHz, Cloroformo-d).

Por último, se analizó el compuesto mediante espectrometría de masas de alta resolución, encontrando así su masa exacta y pudiendo confirmar su estructura.

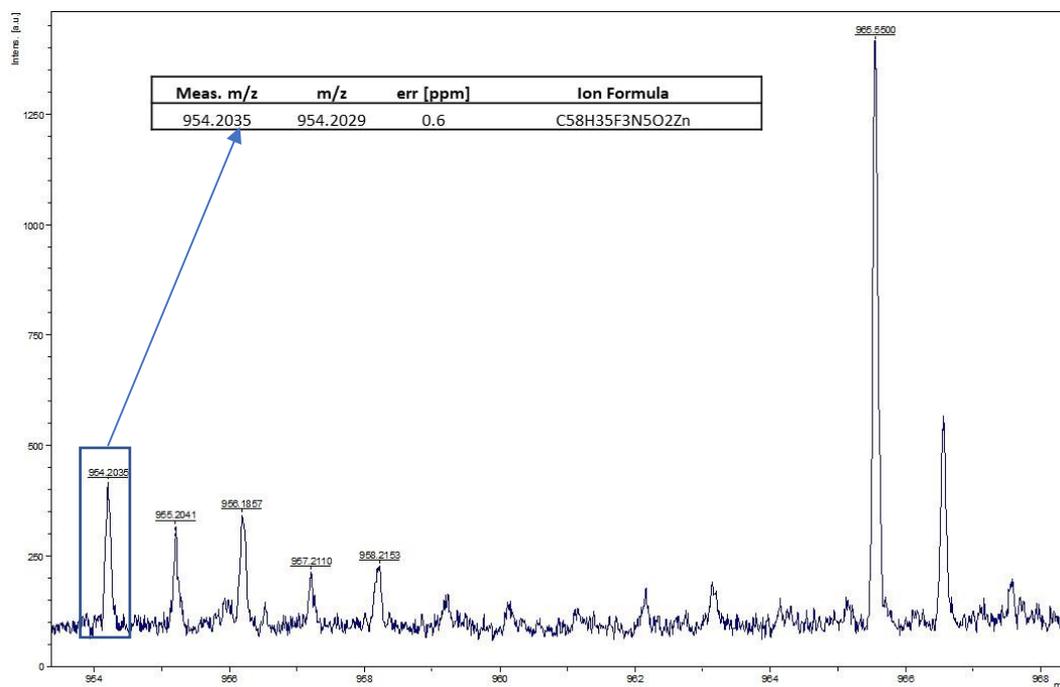


Figura 40: Espectro de masas del compuesto **8** (MALDI), mostrando el patrón isotópico molecular $[M]^+$.

En la figura anterior se puede apreciar el patrón isotópico molecular del compuesto **8**, el cual pertenece al complejo iónico que se forma por la pérdida de un grupo trifluoroacetato. Además de esto también se encontró el ion sin la pérdida de este grupo, pero no se encontró la masa

correspondiente a la coordinación ML_2 , por lo que se puede confirmar que el complejo se formó con la estequiometría deseada.

Como ya se mencionó, este grupo de investigación ya había estudiado con anterioridad estos núcleos de dipirazol piridina. De una manera bastante similar a la actual, a partir de esos núcleos también se consiguieron sintetizar una serie de complejos, con el objetivo de que pudiesen actuar como pinzas moleculares. Estos complejos presentaban la disposición espacial necesaria para poder ser utilizados en este fin, pero no presentaban la solubilidad suficiente como para ser usadas en este ámbito. Por esto motivo, y tras comprobar que la formación del complejo se ha producido como se había previsto, se realizan una serie de pruebas para corroborar si la introducción del grupo voluminoso 2,4,6-trimetilbenceno ha cumplido con el objetivo de aumentar la solubilidad.

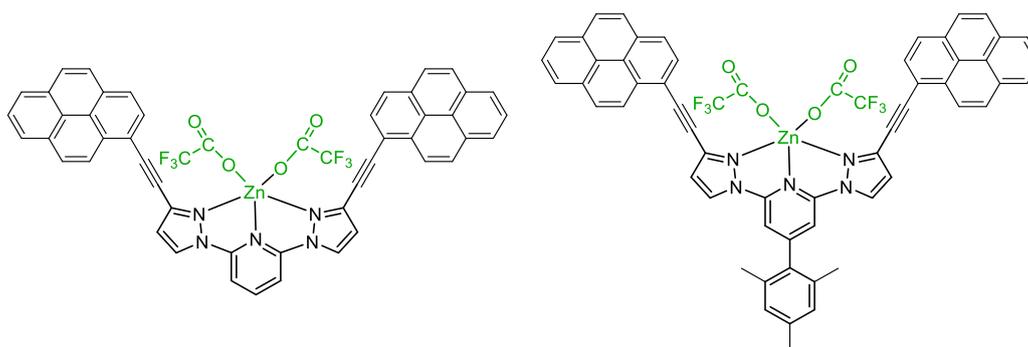


Figura 41: Comparación entre el complejo sintetizado anteriormente (izq) y el complejo actual (dcha).

En la Figura 41 se observan las diferencias estructurales que existen entre la molécula que se acaba de sintetizar y su predecesora. Teniendo en cuenta que esta última presentaba una muy baja solubilidad en disolventes como DCM o $CHCl_3$, y una baja solubilidad en otros como acetona, se puede confirmar que la solubilidad de estos núcleos ha aumentado, ya que estos han sido los disolventes utilizados para caracterizar la molécula.

Pero, a pesar de que la solubilidad ha aumentado de una forma significativa, también se realizaron pruebas de solubilidad en tolueno, disolvente que se planteaba como objetivo.

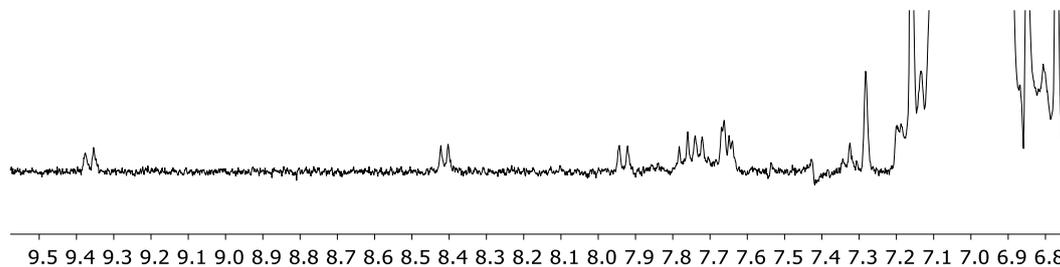


Figura 42: Espectro 1H RMN del complejo obtenido **8**, zona aromática (400MHz, Tolueno- d_6).

En el espectro anterior se puede apreciar como las señales aromáticas del complejo obtenido apenas sobresalen del ruido del espectro, por lo que a pesar de que sí que se pueden observar algunas, la solubilidad del compuesto **8** no ha aumentado lo suficiente.

Por lo tanto, una vez observado que el compuesto obtenido no cumple con el objetivo que se había propuesto, se propuso la síntesis de otro ligando con grupos más voluminosos que el que contenía hasta ahora.

Síntesis del núcleo central dipirazol piridina 3b

Una vez se comprobó que la introducción del grupo 2,4,6-trimetilbenceno no aumentó lo suficiente la solubilidad en tolueno de los ligandos de dpp, se quiso estudiar si la introducción del grupo 3,5-diterbutilbenceno **1c** (mucho más voluminoso) es capaz de conseguir el objetivo que se había propuesto para el trabajo.

Al igual que en la síntesis del compuesto **3a**, el primer paso fue la formación del núcleo central **2b** introduciendo el sustituyente de la posición 4 de la piridina **1f**. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para la obtención del derivado piridínico en el caso en el que el grupo funcional adicional fenilo está sustituido con 3 grupos metilo, se procede a realizar la reacción para las condiciones que ofrecieron un mayor rendimiento.

Para ello, el primer paso fue la formación de la piridina precursora **2a** a partir de la de la 2,6-difluoro-4-yodopiridina **1f** y del ácido borónico **1c**. Se trata de nuevo de un acoplamiento entre un haluro de arilo y un ácido borónico de arilo, por lo que se propuso un acoplamiento de Suzuki-Miyaura para la formación de un enlace C-C, siguiendo el siguiente esquema de síntesis:

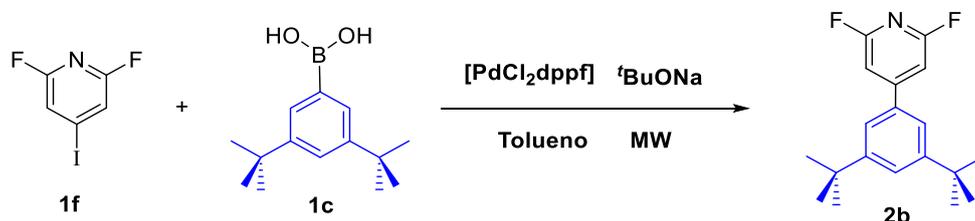


Figura 43: Esquema sintético utilizado para la síntesis de la molécula 2b.

Una vez se produjo la reacción, se purificó mediante cromatografía en columna, pudiéndose obtener el compuesto puro. Este compuesto se caracterizó mediante experimentos monodimensionales y bidimensionales de RMN, confirmando la estructura propuesta. Un aspecto importante que mencionar es que en un primer momento se podría esperar un acoplamiento entre el protón correspondiente a la piridina H₃ y el flúor de esta, ya que se encuentran únicamente a 3 enlaces, pero esto no ocurre, como puede apreciarse en la Figura 44.

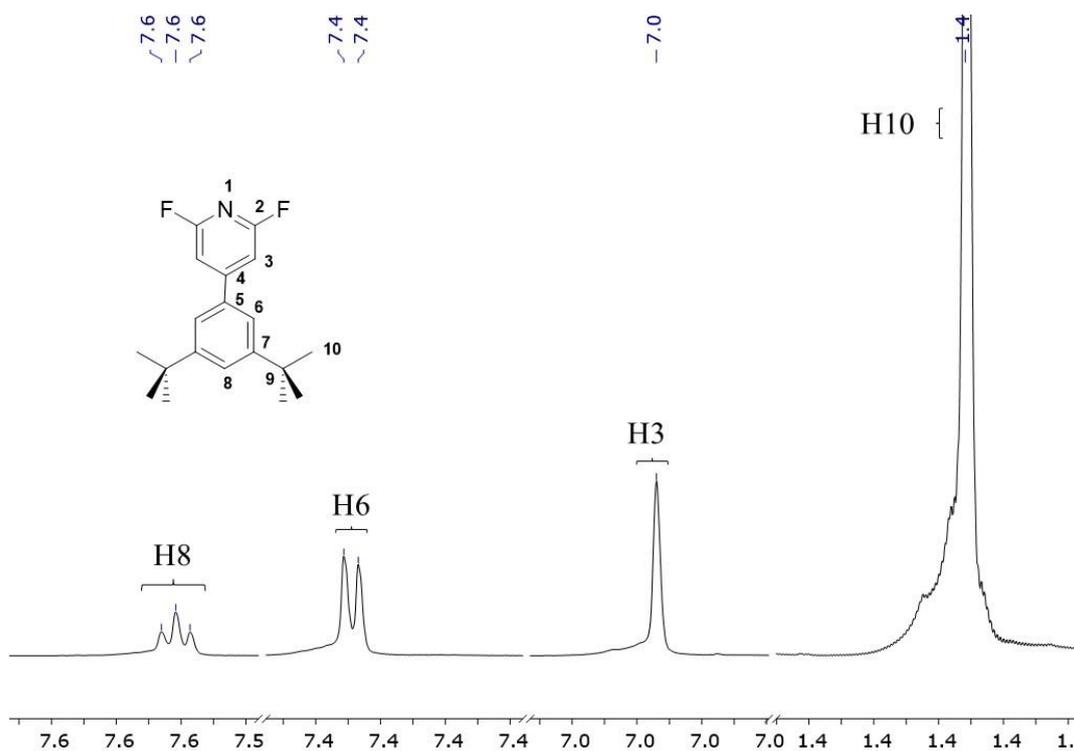


Figura 44: Espectro ^1H RMN ampliado del compuesto **2a** (400 MHz, Cloroformo-d).

Para confirmar la estructura propuesta se realizó un experimento ^{19}F - ^1H HOESY, en el cual se obtuvo un pico de cruce entre el H³ y el F confirmando su cercanía en el espacio a pesar de no ver un claro acoplamiento en la multiplicidad de las señales en el espectro de ^1H (Figura 45).

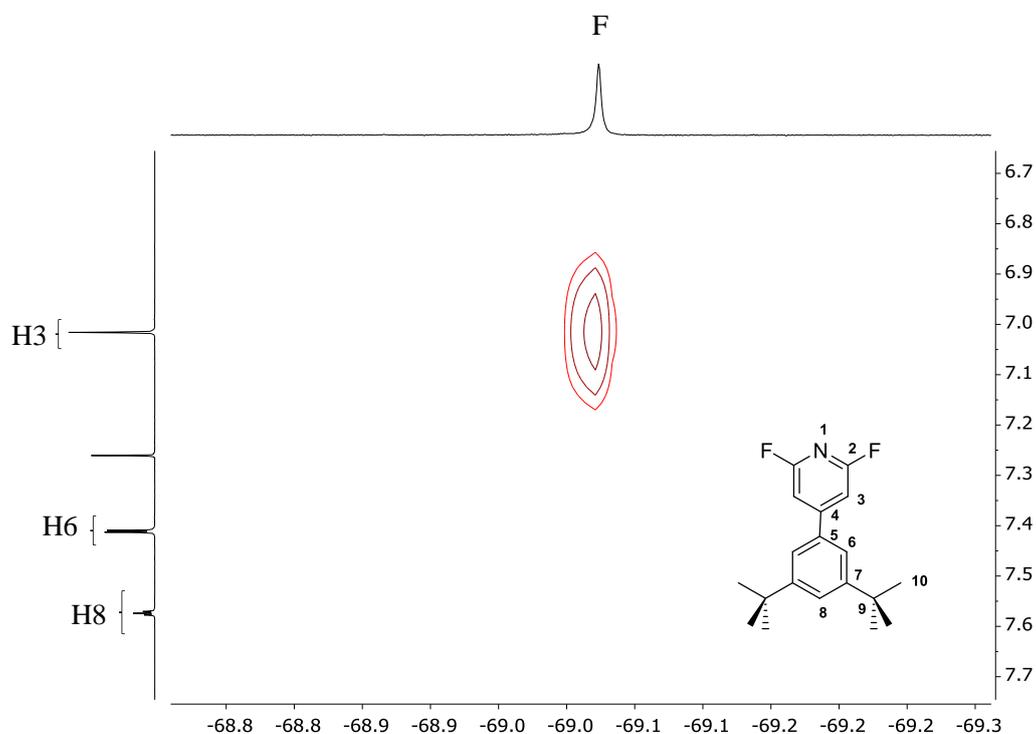


Figura 45: Espectro ampliado ^1H - ^{19}F HOESY del compuesto **2a** (500 MHz, Cloroformo-d).

El siguiente paso fue la síntesis de la molécula **3b**, mediante la reacción de la piridina **2b** obtenida con **1a**, produciéndose una sustitución nucleófila aromática con el uso de K_2CO_3 como base y DMA como disolvente.

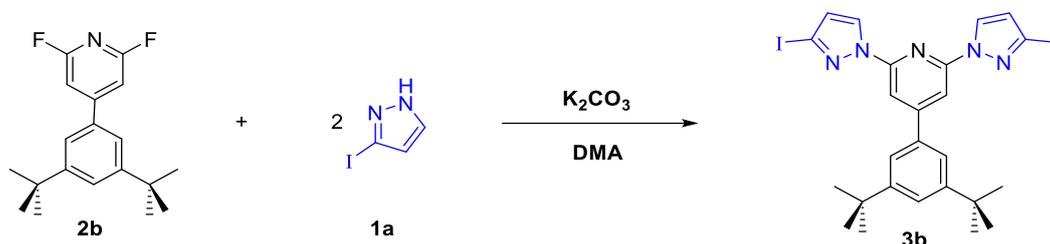


Figura 46: Esquema sintético para la formación de la molécula **3b**.

La purificación del compuesto se realizó mediante cromatografía en columna, obteniendo finalmente un sólido puro blanco que fue caracterizado mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear bidimensional. El uso de experimentos RMN bidimensionales permitió realizar la asignación de las señales sin llegar a distinguir de nuevo los protones pertenecientes al pirazol H_{14} y H_{15} .

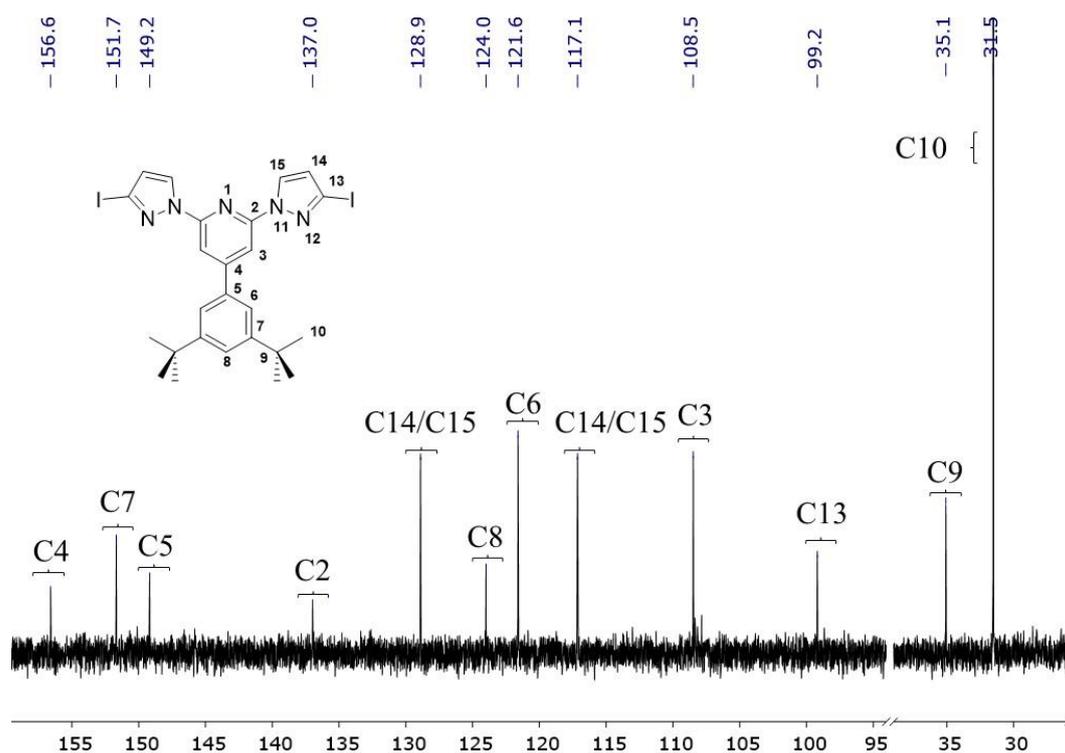


Figura 47 Espectro $^{13}C \{^1H\}$ ampliado del compuesto **3b** (101 MHz, Cloroformo-d).

Por último, se comprobó que el núcleo central se había formado gracias al uso de la espectroscopia de masas. Usando ESI-TOF en modo positivo se consiguió encontrar la masa exacta del compuesto $[M+Na]^+$.

Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
674,0268	674,0248	-3.0	32.5	$C_{25}H_{27}I_2N_5Na$

Síntesis de los ligandos de dipirazol piridina unidos a PAHs

Una vez se formó el núcleo central de dipirazol piridina **3b**, los siguientes pasos se centraron en la introducción de hidrocarburos policíclicos aromáticos en la posición 3 del pirazol, con el objetivo de sintetizar una serie de ligandos capaces de producir interacciones supramoleculares con fullerenos.

Para poder lograr la introducción de los PAHs se plantearon 2 rutas sintéticas diferentes, una de ellas siguiendo un acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira, y la otra mediante un acoplamiento de tipo Suzuki. De esta forma se produjeron diferencias entre cómo se enlazan los núcleos a los grupos pireno, obteniendo ligandos unidos por enlaces C-C simples y por triples enlaces C-C. Este hecho provoca que los ligandos presenten grandes diferencias en su estructura, ya que, si ambos se enlazan a los PAHs de forma diferente, el factor que más variará será la distancia núcleo-PAH. Este cambio en de distancia provoca un mayor ángulo de apertura en el caso de la unión del triple enlace que en el caso de la unión simple, por lo que existirá una diferencia en la “capacidad” de ambas moléculas para albergar fullerenos en su interior, o para coordinarse a metales, como puede observarse en la siguiente figura.

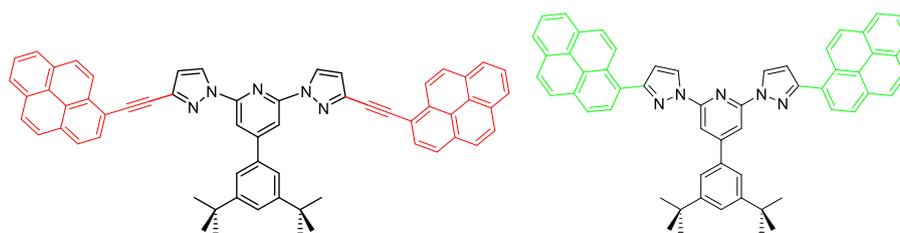


Figura 48: Comparativa de las moléculas que pueden obtenerse a partir de la variación del enlace Pireno-Pirazol.

Ligandos sintetizados mediante la reacción de Suzuki-Miyaura

En primer lugar, se propuso la síntesis de un ligando de dpp en el que la unión de los pirenos se realiza mediante enlaces C-C directo, siendo este un acoplamiento cruzado C-C de Suzuki-Miyaura, en el que intervienen un haluro de arilo y un organoborano, utilizando un catalizador de paladio.

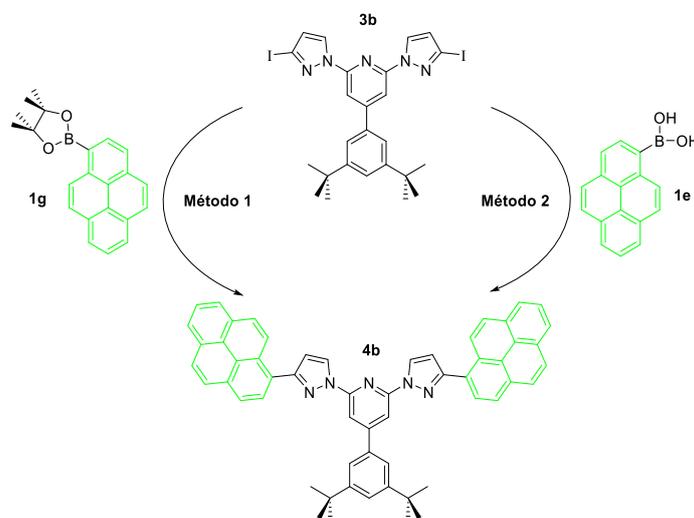


Figura 49: Métodos sintéticos propuestos para el acoplamiento C-C.

Para la síntesis del compuesto **4b** se propusieron 2 métodos sintéticos que difieren en la naturaleza del compuesto que lleva el grupo de boro en su estructura. En primer lugar, el **método 1** parte del núcleo central de dpp sintetizado anteriormente **2a** y del éster borónico de pinacol **1g** utilizando $[\text{PdCl}_2\text{dppf}]$ como catalizador, siendo este un método utilizado en el grupo anteriormente para este tipo de acoplamientos.

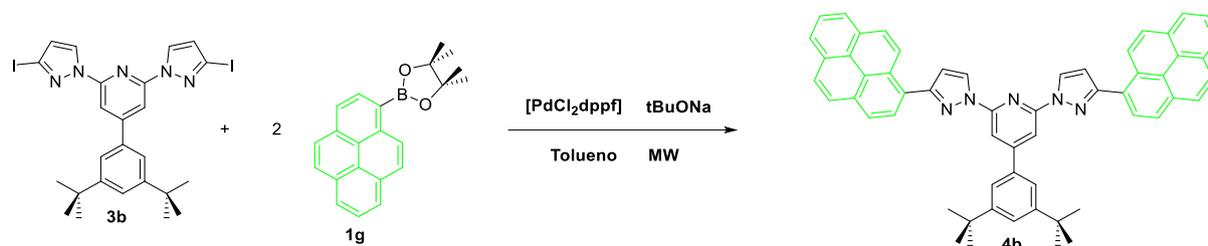


Figura 50: **Método 1** seguido para la formación del compuesto **4b**.

La reacción se llevó a cabo en un reactor de MW, a 130 °C y durante media hora, y se obtuvo el resultado que se presenta en el siguiente espectro ^1H RMN:

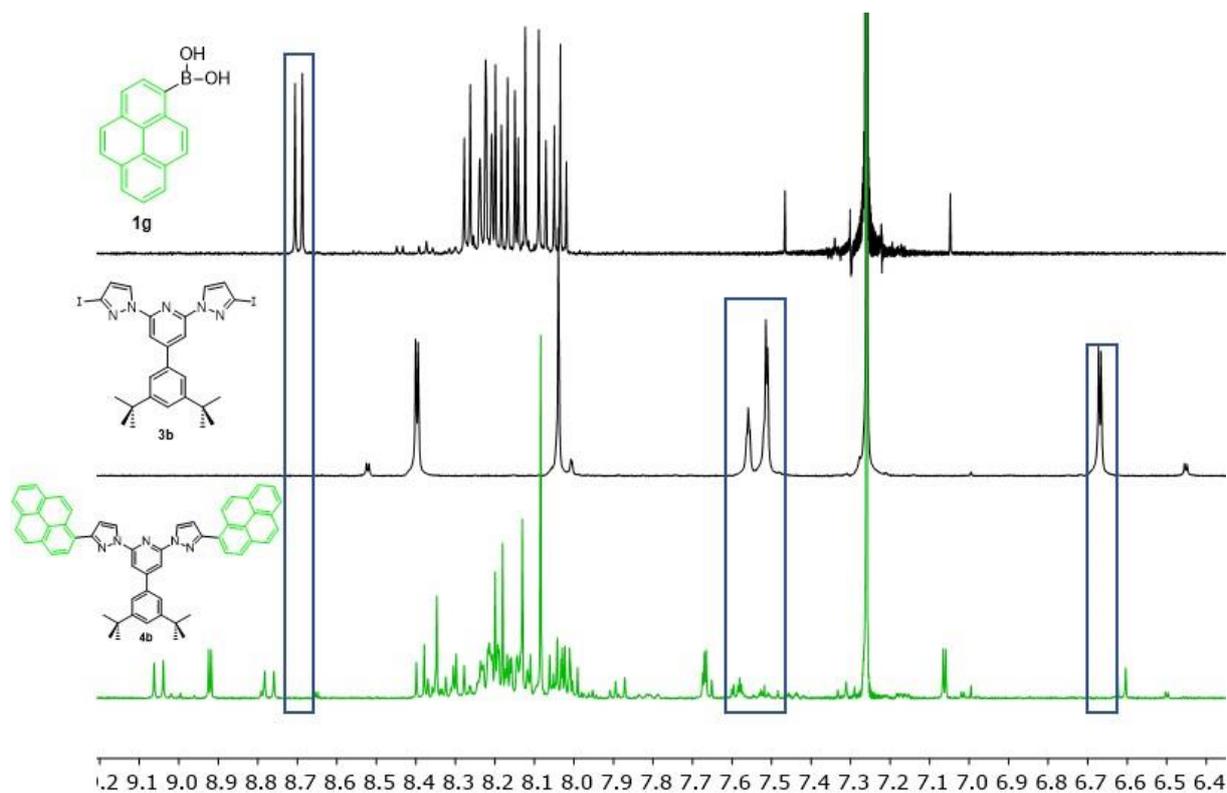


Figura 51: Comparación de la zona aromática de espectros ^1H RMN del compuesto **1g** (arriba), **3b** (medio) y el crudo final de la reacción **4b** (abajo) (400 MHz, Cloroformo-d).

En la comparativa entre los diferentes espectros se puede observar como, por una parte, aun coexisten ambos compuestos de partida, lo que indica que no se ha producido una conversión total de los reactivos, y por otro se observa la aparición de nuevas señales. En este punto no logramos confirmar si parte de estas nuevas señales se correspondían con nuestro compuesto final deseado.

La purificación del compuesto se realizó por filtración con tierra de diatomeas, mientras estaba disuelto en DCM, eliminando compuestos sólidos entre ellas algunas sales procedentes de la reacción, para posteriormente realizar una precipitación con hexano y posterior centrifugación, donde se eliminan los compuestos de partida de la reacción.

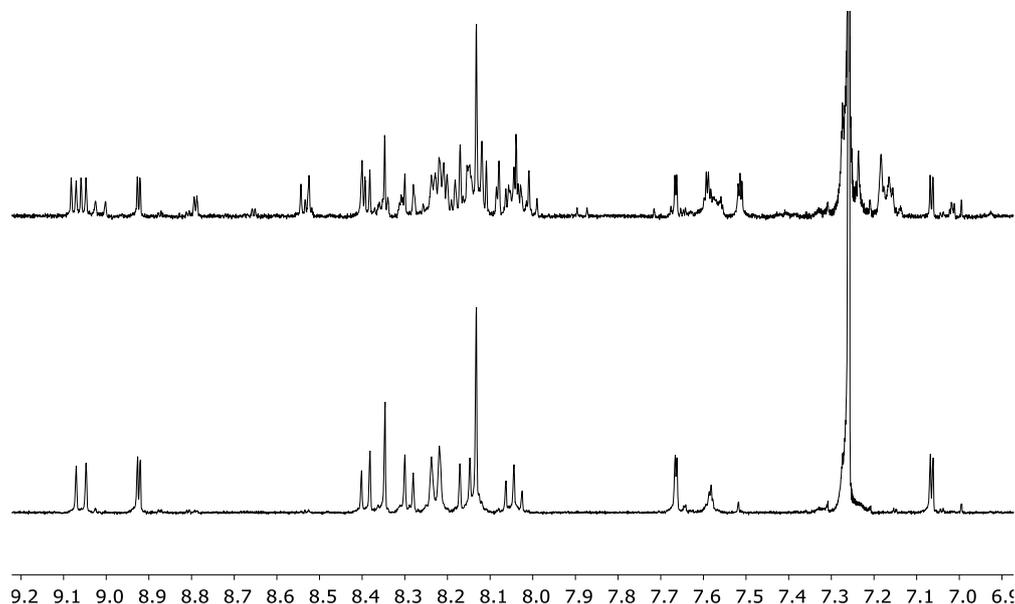


Figura 52: Comparativa de la zona aromática de los espectros ^1H RMN del crudo de la reacción (arriba) y del compuesto purificado **4b** (abajo) (400 MHz, Cloroformo-d).

Se puede observar cómo se consiguió la purificación del compuesto mediante este método (Figura 52), obteniendo así un sólido puro que previsiblemente se corresponde con el resultado final de la Suzuki-Miyaura, comprobando este hecho mediante caracterización por espectroscopia RMN monodimensional y bidimensional, y por espectroscopia de masas. En este espectro se pudo comparar la concordancia de las señales del patrón isotópico molecular teórico (parte baja de la Figura 53) con las señales del patrón del compuesto sintetizado, encontrando así su masa exacta y confirmando la formación del compuesto deseado.

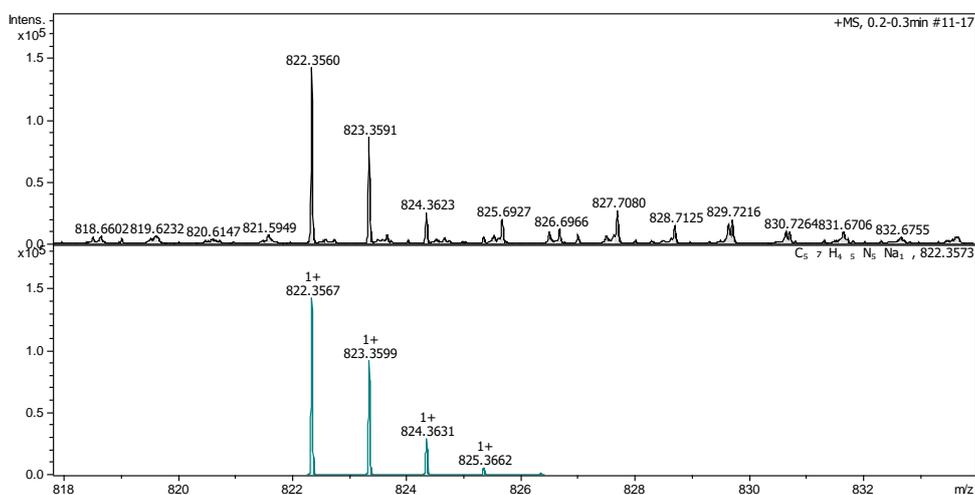


Figura 53: Espectro de masas del compuesto **4b** (ESI-TOF modo positivo) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Además, es destacable el gran desplazamiento químico al que puede encontrarse H₂₈ en la Figura 54, debido a un efecto anisotrópico por cercanía espacial con el anillo pirazólico, siendo un caso bastante similar al ya comentado anteriormente, cuando el efecto se producía por la aparición del triple enlace

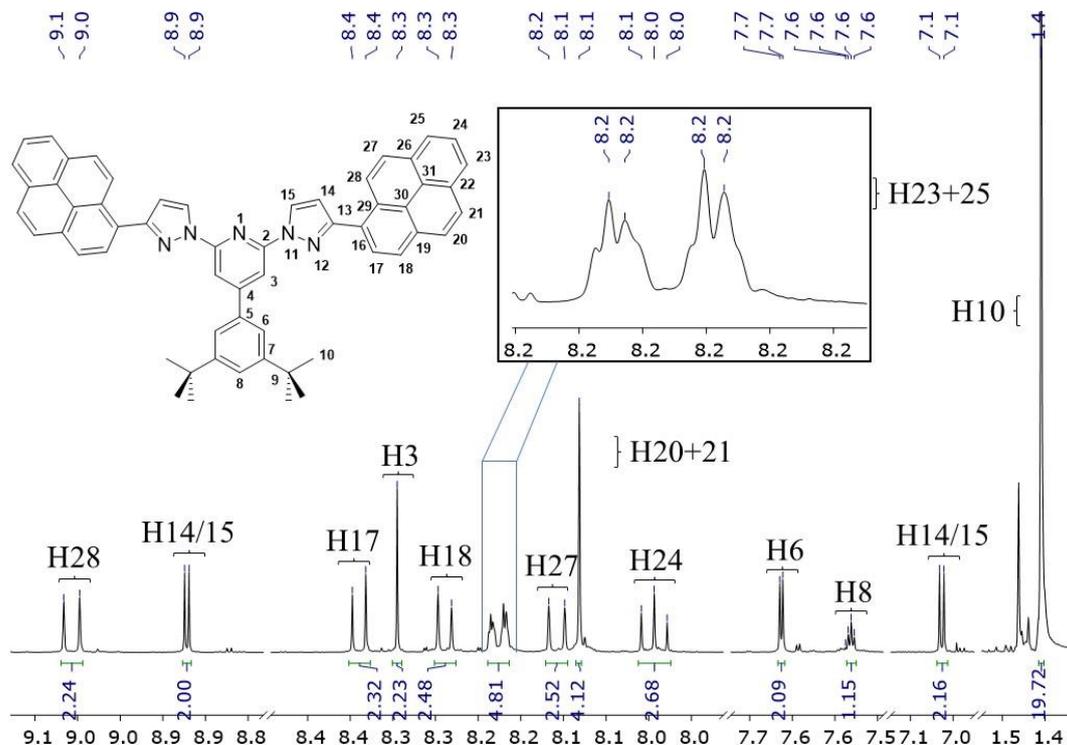


Figura 54: Espectro de ¹H RMN ampliado del compuesto **4b** (500 MHz, Cloroformo-d).

A pesar de haber conseguido el compuesto objetivo, se obtiene un rendimiento final del 23 %, por lo que se intentó optimizar la síntesis del compuesto mediante las siguientes condiciones:

Entrada	T ^a (°C)	Tiempo (min)	Eq. catalizador	Rdto (%)
1	130	30	1	23
2	150	60	1	17
3	130	30	2	29

Tabla 1: Diferencia en las condiciones de las pruebas realizadas para la optimización de la reacción.

Una vez se realizaron las diferentes pruebas, se pudo observar cómo variar los equivalentes de catalizador, el tiempo de reacción o la temperatura no consiguieron aumentar el rendimiento de una forma significativa, por lo que se propuso otro mecanismo de síntesis para obtener el ligando con un mayor rendimiento.

Por este motivo se propuso el **Método 2**, el cual parte del ácido borónico de pireno **1e**, en lugar del éster borónico correspondiente, y del mismo núcleo central de dpp **3b**, realizando la reacción en un reactor de MW a 130° durante 30 min.

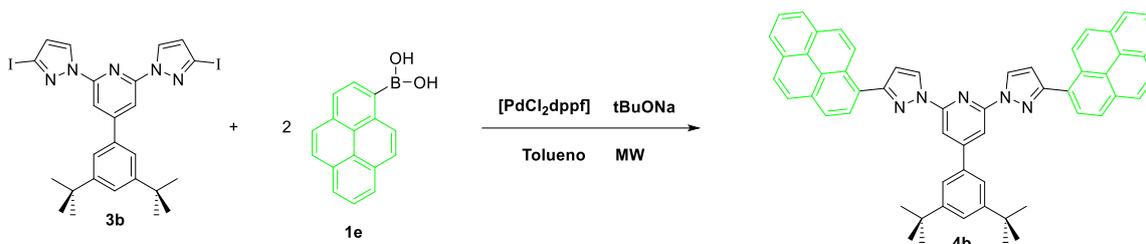


Figura 55: Esquema sintético seguido para la formación del compuesto **4b**.

Mediante esta vía, no se logró identificar el compuesto final en el crudo de la reacción. Por este motivo se decidió cambiar la forma en la que se estaba realizando la reacción, pasando entonces a utilizar métodos de reacción convencionales (calentando a reflujo). Además de esto, se variaron otros aspectos como son el catalizador utilizado [$\text{Pd}(\text{AcO})_2$], la base de la reacción (K_3PO_4), el disolvente de la reacción (mezcla EtOH/agua (4:1)) y la utilización de un ligando de soporte para el catalizador (SPhos)⁴⁸, obteniendo tras 24 h a reflujo lo que se puede observar en la Figura 57.

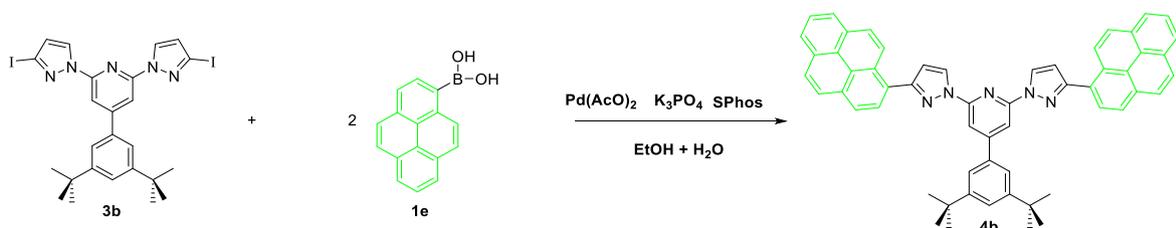


Figura 56: Esquema sintético seguido para la formación del compuesto **4b**.

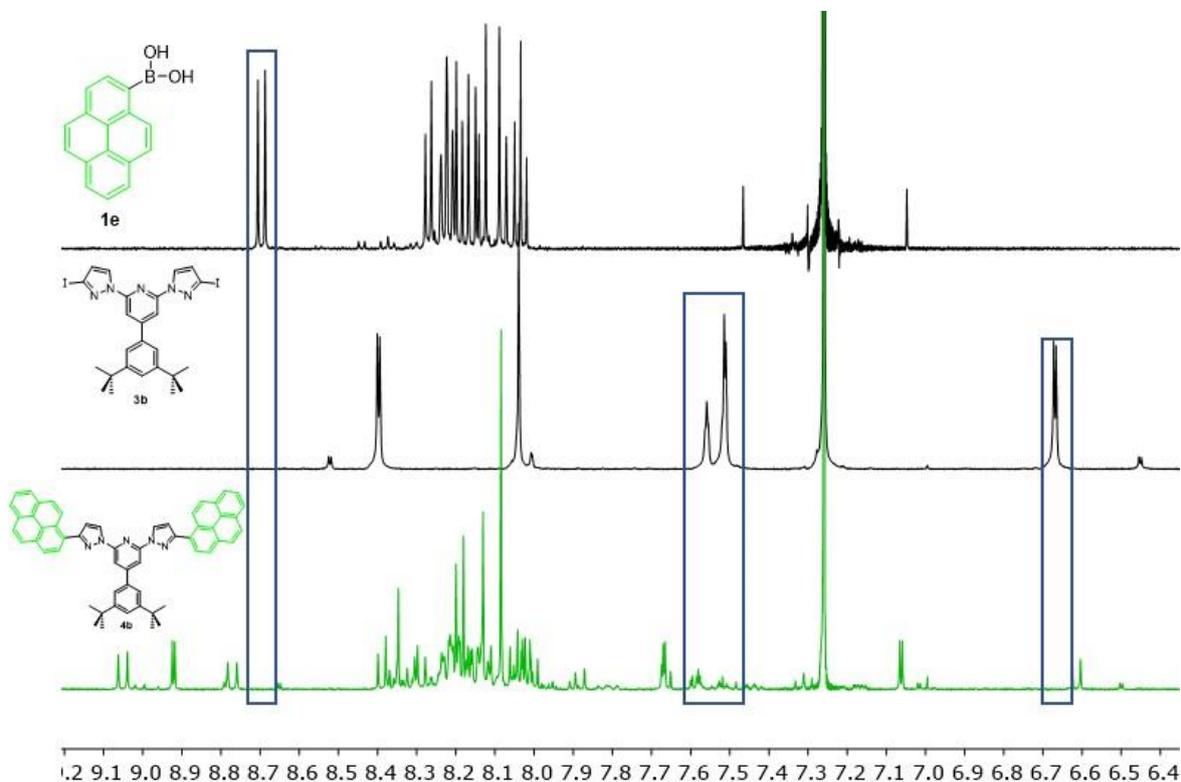


Figura 57: Comparativa entre las zonas aromáticas de los espectros ^1H RMN del ácido borónico **1e** (arriba), núcleo de dpp **3b** (medio) y crudo obtenido (abajo) (400 MHz, Cloroforno-d).

De esta manera se comprobó como en el crudo de la reacción no quedaban reactivos de partida, lo cual ya era indicativo de una mejoría frente al **método 1**. Además, se observó como de nuevo no se obtiene un único compuesto puro, sino que coexisten varios productos en el crudo de la reacción, aunque en este caso las señales mayoritarias corresponden al compuesto final.

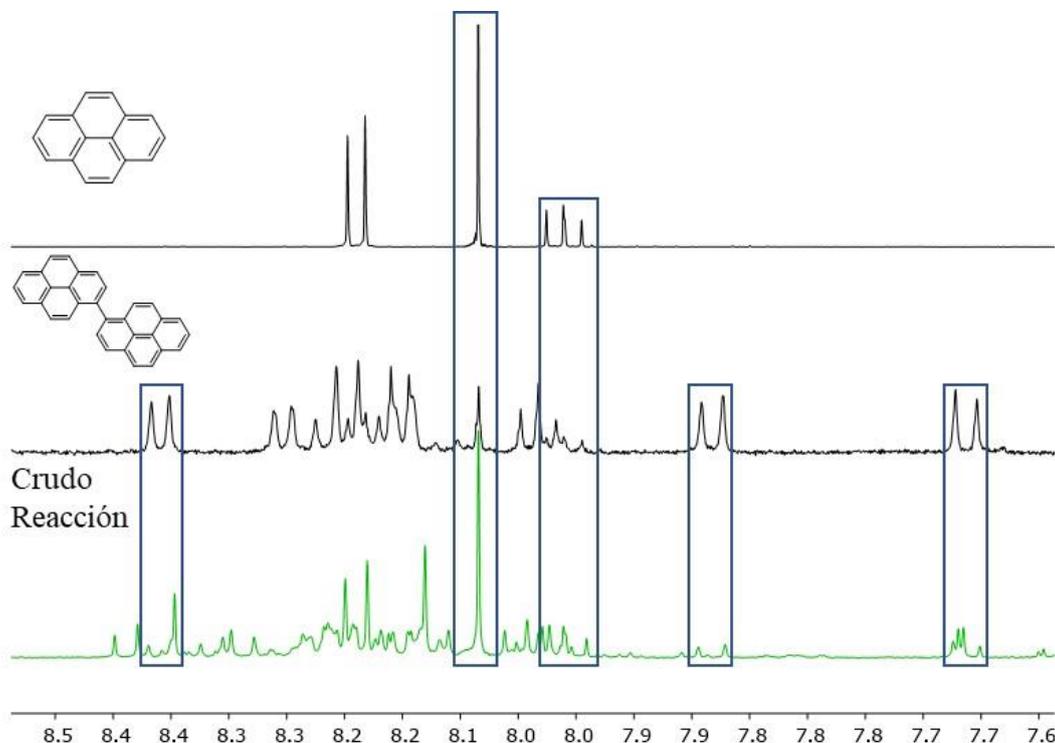


Figura 58: Comparación de espectros ^1H RMN en la zona de pirenos, entre pireno libre (arriba), producto de homo-acoplamiento pireno-pireno (medio) y crudo de reacción (abajo) (400 MHz, Cloroformo-d).

Se observa que el crudo de reacción contiene, en gran parte, 2 subproductos típicos derivados de la reacción, como son el grupo pireno libre, y el homo-acoplamiento producido entre 2 pirenos. La purificación del compuesto se realizó mediante cromatografía en columna con gradiente de elución, utilizando hexano y posteriormente hexano-AcOEt como eluyentes. Una vez se purificó el compuesto, se obtuvo un rendimiento final del 50%, por lo que se consiguió mejorar el 28% obtenido mediante el **método 1**.

Ligandos sintetizados mediante la reacción de Sonogashira

La síntesis de **5b** pasa por la formación de un tripe enlace C-C entre el núcleo central de dpp sintetizado anteriormente **3b** (haluro de arilo), y un acetileno terminal **1d**, encontrándonos en el caso de un acoplamiento cruzado de Sonogashira en el que se usará $[\text{PdCl}_2\text{dppf}]$ como catalizador. Además de esto la sal TBAF también está presente en la reacción, usando esta como base al igual que para el ligando **5a**.

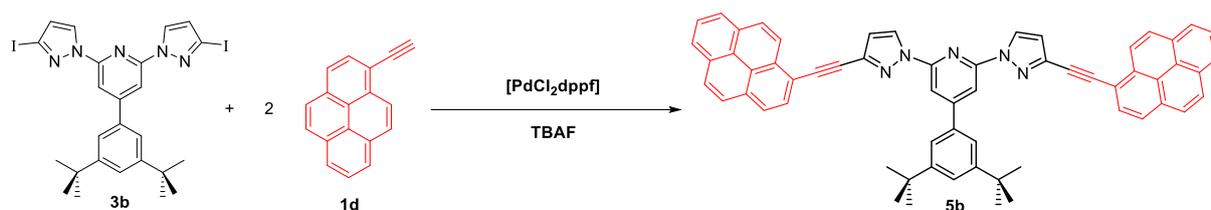


Figura 59: Esquema de síntesis seguido para la formación de **5b**.

La repetición de esta llevó a la conclusión de que en un periodo de media hora la reacción se ha producido en su totalidad, obteniendo crudos de reacción mucho más limpios que en el caso del ligando **4b**, usando el acoplamiento cruzado de Suzuki.

A partir de la comparativa del crudo de reacción con el compuesto de partida se observó cómo la reacción se produjo completamente, sin quedar reactivo libre (Figura 60). La purificación se realizó mediante extracción sólido-líquido con etanol, debido a la insolubilidad del compuesto final en el mismo, y posterior centrifugación obteniendo un sólido puro con un rendimiento del 84%.

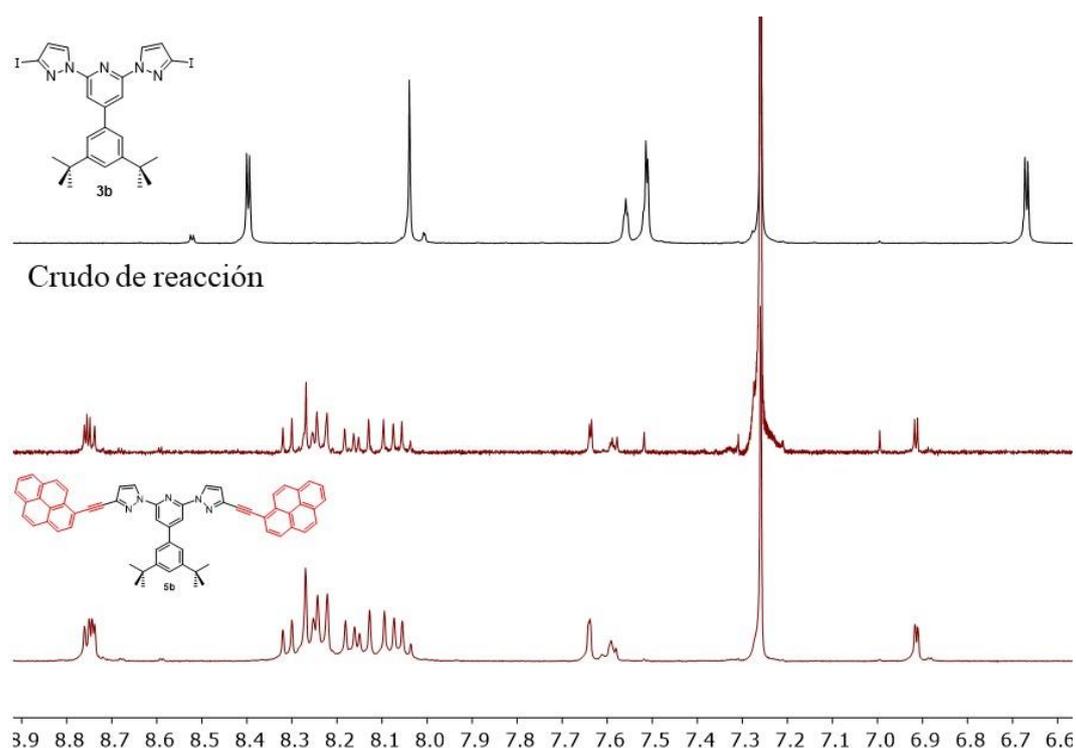


Figura 60: Comparativa entre la zona aromática de los espectros ^1H RMN de **3a** (arriba), el crudo obtenido en la reacción (medio) y **5a** (abajo) (400 MHz, Cloroformo-d).

Una vez purificado el compuesto se realizó la determinación estructural del mismo mediante el uso de espectroscopia RMN bidimensional, siendo necesario el uso de experimentos con pulsos selectivos, debido a la alta similitud en el desplazamiento químico de los protones de los PAHs. En este tipo de moléculas el uso de experimentos gDQFCOSY (Figura 61) resultó de gran utilidad. Esto es debido a que al existir una gran cantidad de señales ^1H del pireno, saber cuáles de esas señales se están

acoplado entre si ofrece mucha información, así como que señales pertenecen al mismo protón en la molécula. Teniendo en cuenta que existen 9 señales correspondientes a protones del pireno, y que estas serán en su mayoría dobletes excepto un único triplete, la identificación de este último permitirá resolver la molécula de una manera más sencilla.

De esta forma, se pudo identificar el pico de cruce correspondiente al acoplamiento de H₂₅+H₂₇ con H₂₆, lo cual permitió plantar una buena base para realizar la determinación de las señales del resto del pireno, utilizando principalmente experimentos HMBC. Además de esto, el espectro gDQFCOSY permitió identificar otros protones acoplados que ayudaron a identificar el resto de la molécula, como son el acoplamiento de H₈ con H₆, y el acoplamiento de H₁₄ con H₁₅.

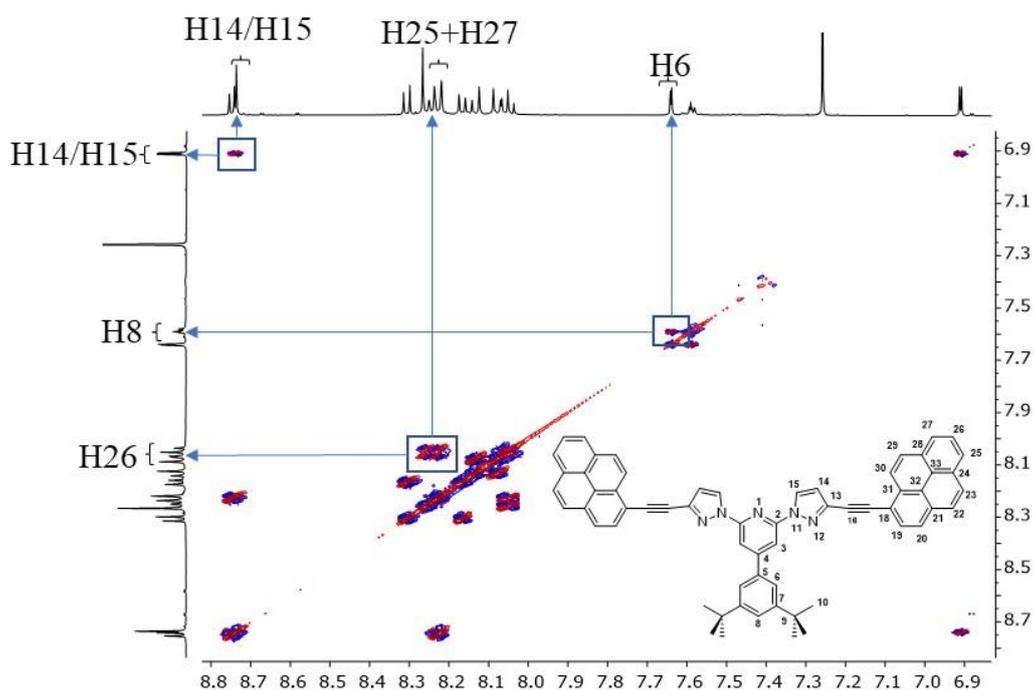


Figura 61: Espectro ^1H - ^1H gDQFCOSY del compuesto **5b** (500MHz, Cloroforno-d).

Una vez se caracterizó el compuesto, el siguiente paso fue la obtención de los espectros de absorción, excitación y emisión de **5b**.

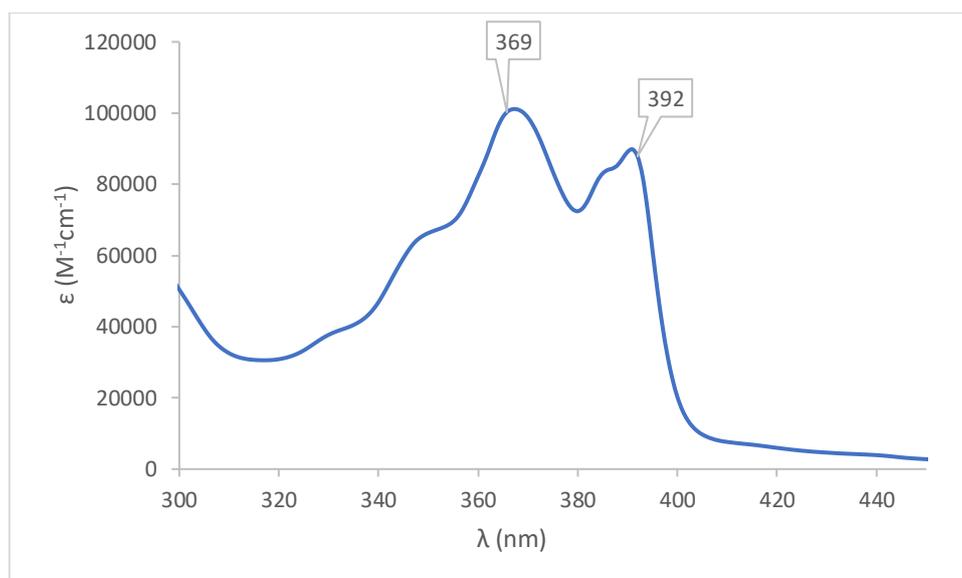


Figura 62: Espectro de absorción del compuesto **5b** ($10^{-5}M$, $CHCl_3$).

La Figura 62 recoge el espectro de absorción del compuesto **5b**, medido a partir de una disolución $10^{-5}M$ en cloroformo. Se pueden observar 2 máximos de absorción a 369 nm y 392 nm, valores muy similares a los obtenidos para el compuesto **5a**.

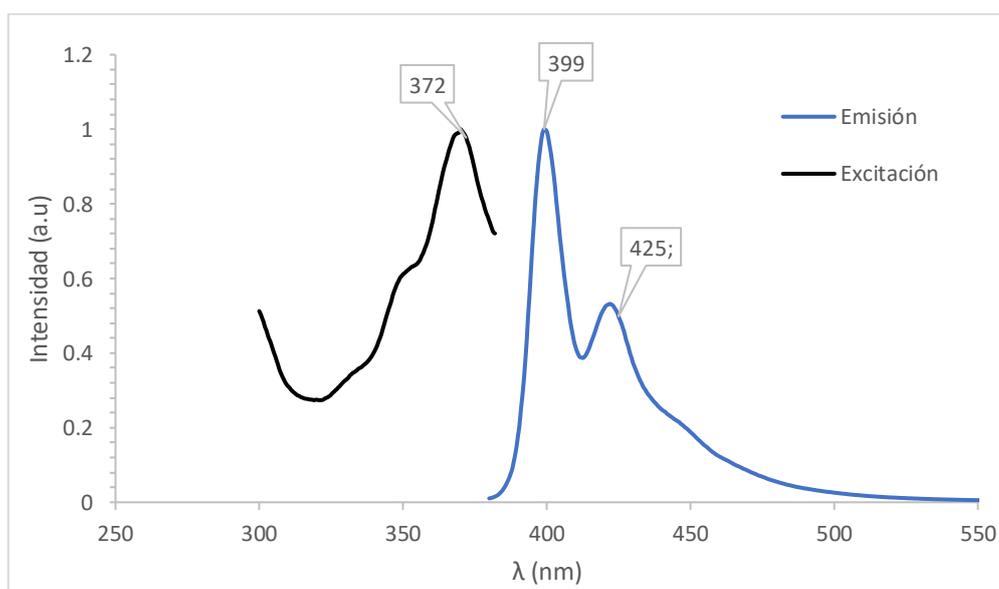


Figura 63: Espectros de emisión y excitación del compuesto **5b** ($10^{-5}M$, $CHCl_3$).

La Figura 63 recoge el espectro de emisión y excitación del compuesto **5b**, medido a partir de una disolución $10^{-5}M$ en cloroformo. Se puede observar como la longitud de onda de emisión cae dentro del visible provocando de nuevo el mismo color azul característico de **5a** cuando se le irradia con luz ultravioleta.

Síntesis de los complejos de coordinación

Una vez llegado este punto, es apreciable que el ligando sintetizado que contiene los grupos tertbutilos es más soluble que sus predecesores sin sustituir y sustituido con metilos, por lo que se plantea la formación de una serie de complejos de coordinación, basados en metales del grupo 12 y diferentes sales de estos.

Formación de los complejos con $Zn(OTf)_2$

La formación de estos complejos se realizó de una manera similar a la utilizada anteriormente, y con el mismo fin de obtener la disposición espacial de la dpp buscada. Antes de comenzar se realizaron pruebas sobre la formación del complejo de Zn (II) con el ligando **3b**. La formación del complejo **6a** se comprobó con la ayuda de experimentos bidimensionales RMN, pudiéndose asegurar que se había producido el compuesto buscado.

Una vez se llevó a cabo esta prueba, y se demostró que el ligando sin funcionalizar era capaz de reaccionar con la sal de Zn (II), las siguientes pruebas se centraron en la formación de complejos a partir de los ligandos sustituidos con PAHs.

En primer lugar, la formación del complejo **6c** pasó por la reacción entre el compuesto **5b**, sintetizado a partir del acoplamiento de Suzuki, y la sal de Zn (II) correspondiente, en una mezcla de DCM/Acetona 2:1. A pesar de que tanto el metal como el ligando deberían ser solubles en este medio, se observó un precipitado a lo largo de la reacción, previsiblemente el ligando, y no se logró aislar el complejo deseado.

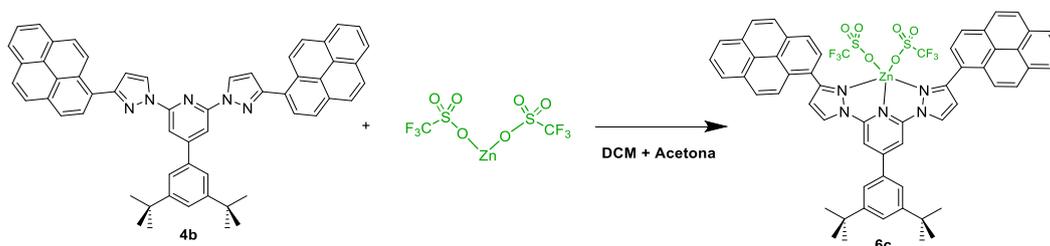


Figura 64: Esquema sintético utilizado para la formación del complejo **6c**.

Analizando el espectro de 1H RMN (Figura 65) se pudo observar como en el crudo de la reacción solo se podía encontrar homoacoplamiento pireno-pireno, por lo que más pruebas serían necesarias para concluir que ocurre realmente con esta reacción.

Teniendo en cuenta este resultado, y que, como ya se ha comentado, se han estudiado complejos similares al propuesto en el grupo de investigación, se llegó a la conclusión de que la coordinación del metal se produce con mayor facilidad en los ligandos de tipo Sonogashira, debido principalmente a la mayor distancia existente entre el núcleo central y los PAHs.

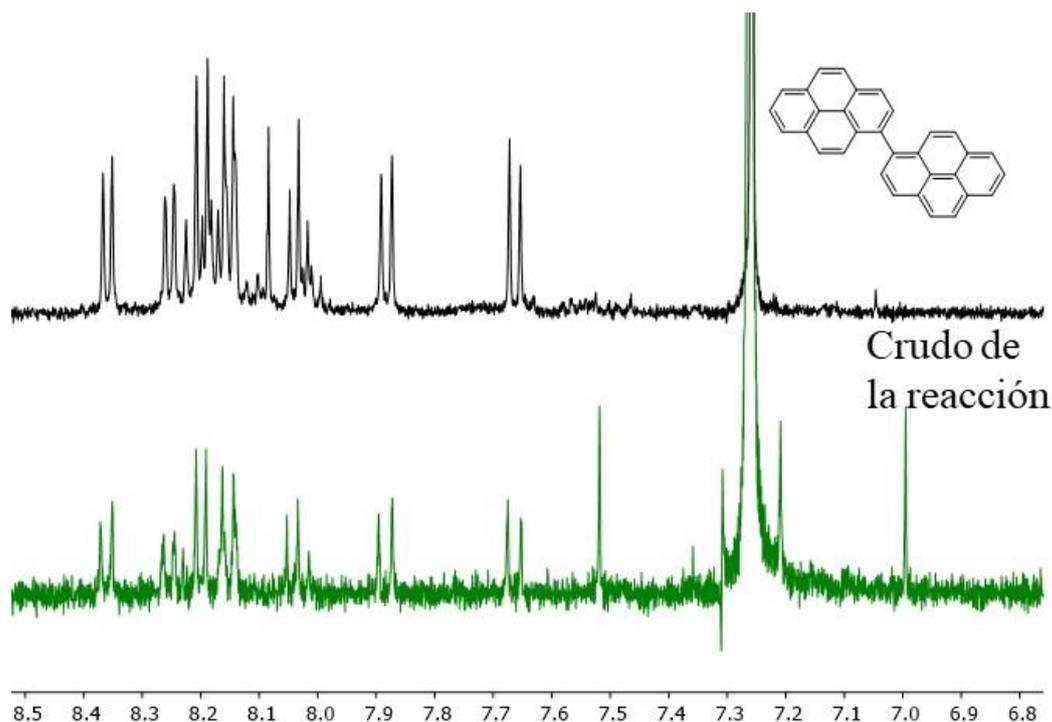


Figura 65: Comparativa de la zona aromática de los espectros ^1H RMN, homoacoplamiento pireno-pireno (arriba) y crudo obtenido (abajo) (400 MHz, Cloroforno-d).

Esta mayor distancia hace que los grupos pireno se encuentren más separados el núcleo, permitiendo así la entrada del metal para la formación del complejo. Por lo tanto, se sintetizó el complejo **6b** utilizando el compuesto **5b** como ligando y la sal de $\text{Zn}(\text{Otf})_2$ utilizada anteriormente, siguiendo las mismas condiciones que en las anteriores reacciones.

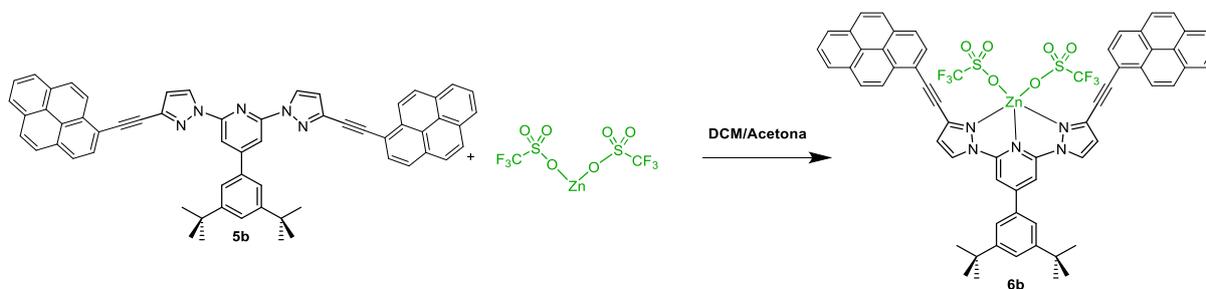


Figura 66: Esquema de síntesis seguido para la formación de **6b**.

Una vez se produjo la reacción, se analizaron los espectros de protón obtenidos del complejo, tanto en cloroforno como en acetona, los cuales presentaban una serie de señales anchas y poco definidas, como puede observarse a continuación para el caso del cloroforno.

En el espectro (Figura 67) se pueden observar señales anchas. Se propuso, por lo tanto, un modelo en el que existe un equilibrio entre el complejo deseado ML y el complejo doblemente coordinado ML_2 . Este modelo concuerda con el espectro obtenido, ya que en él se presentarían problemas relacionados con el libre giro de los grupos pireno debido a la presencia de 2 unidades de ligando⁴⁹.

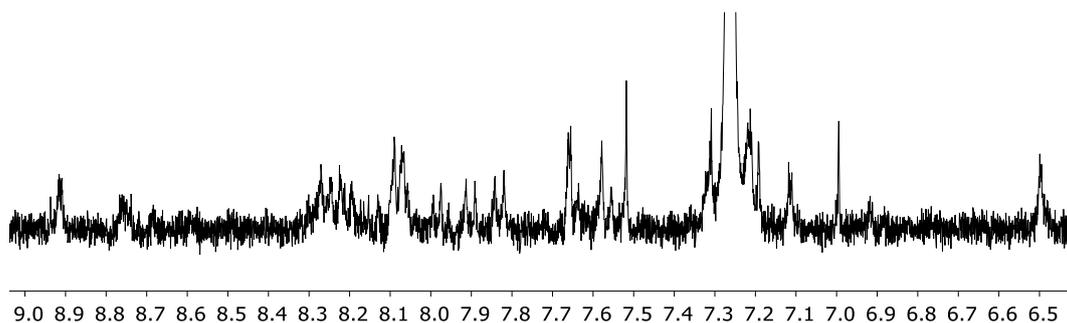


Figura 67: Espectro ^1H RMN ampliado del compuesto **6b** (500 MHz, Clorofomo-d).

Este hecho pudo comprobarse realizando una serie de experimentos. Se añadió al tubo de RMN un exceso de sal de Zn provocando un desplazamiento de este equilibrio hacia el complejo ML, y por lo tanto obteniendo una mejoría en el aspecto de su espectro (Figura 69).

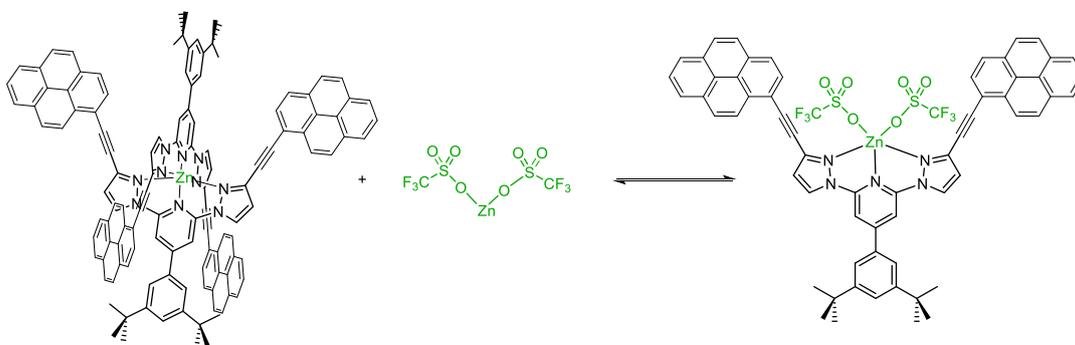


Figura 68: Equilibrio entre el complejo con estequiometría ML_2 y el ML .

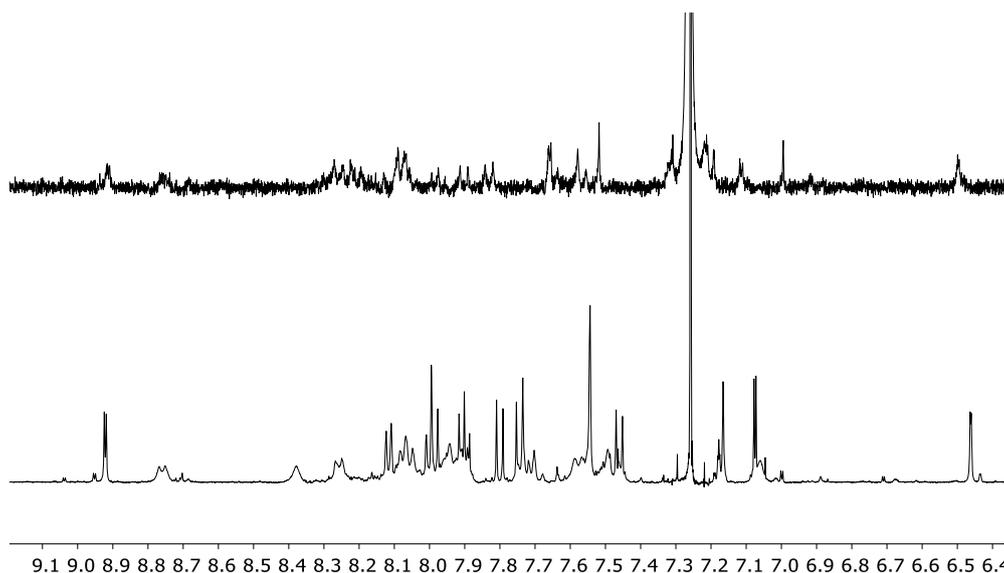


Figura 69: Comparativa entre de la zona aromática de los espectros ^1H RMN del compuesto **6b** antes de añadir un exceso de Zn (II) (arriba) y después de añadirlo (abajo) (500 MHz, Clorofomo-d).

En el espectro de ^1H RMN se puede apreciar como el hecho de añadir un exceso del metal desplaza el equilibrio hacia la formación del complejo de estequiometría ML, debido a la aparición de

señales finas y definidas. A pesar de esto se puede apreciar cierto ensanchamiento en alguna de las señales del compuesto.

A partir de este resultado se concluyó que la formación más favorable para este complejo es aquella que presenta una coordinación 2:1. Para confirmar este hecho se realizaron experimentos mediante espectrometría de masas.

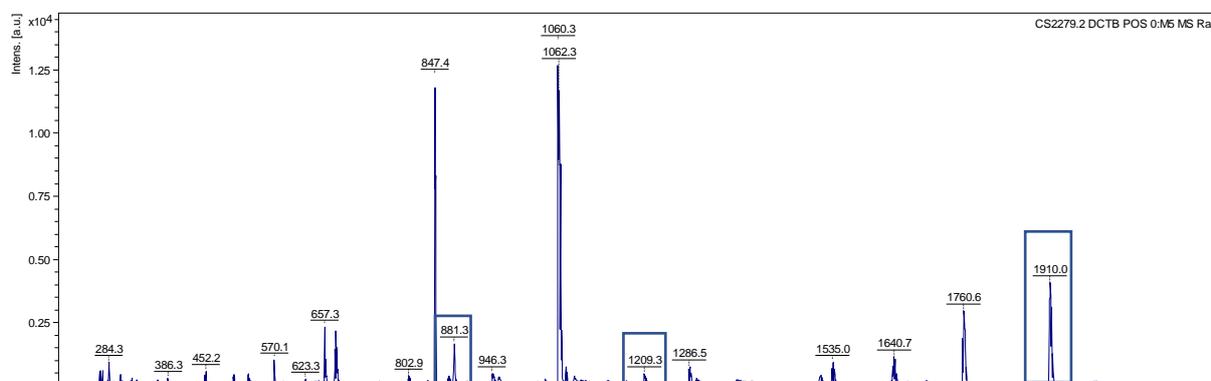


Figura 70: Ampliación del espectro de masas del compuesto **6b**, arriba usando DCTB como matriz, $[M]^+$ (MALDI-TOF). $m/z = 1209.20 [M]^+$.

En el espectro de masas superior se pueden observar los iones obtenidos a partir de la muestra que se mencionaba anteriormente. Estos espectros permitieron realizar un análisis sobre los iones que fueron encontrados en la muestra, llegando a una serie de conclusiones. En primer lugar, se encontró la masa del ion molecular correspondiente al complejo ML en el espectro (1209.30), el cual se encuentra unido a uno de los triflatos de la sal de Zn. Además de esto, en el mismo espectro también se encuentra la masa molecular del compuesto doblemente coordinado ML_2 , tanto unido a un triflato (1910.58), como sin él (879.76). Este hecho hace que se pueda confirmar que existe un equilibrio entre el complejo monocoordinado ML y el dicoordinado ML_2 , por lo que la formación de este tipo de complejos no será la más adecuada para los fines de este trabajo.

Formación de los complejos con $Zn(OOCCF_3)_2$

Dado que la estequiometría del complejo depende de la fortaleza de los ligandos adicionales en el complejo de Zn (triflato en el caso anterior) se probó a la formación de un complejo de Zn partiendo de $Zn(OOCCF_3)_2$ como sal de Zn de partida.

De esta forma se propone la formación de complejos a partir de trifluoroacetato de Zn (II). En primer lugar, se comprobó la formación de complejos a partir de los ligandos sin sustituyentes en los grupos pirazol. La síntesis del compuesto **7a** pasó por la reacción de **3b** con $Zn(OOCCF_3)_2$, usando los métodos que se han estado aplicando hasta el momento.

Por lo tanto, una vez se había comprobado la reacción del ligando libre con el metal, se planteó la formación de complejos a partir de los ligandos funcionalizados, basados en la misma sal de Zn (II) y en el compuesto obtenido mediante el acoplamiento de Sonogashira, ya que como se vio en el caso

del triflato, no se obtenían buenos resultados a partir de los ligandos sintetizados por acoplamiento de Suzuki. Entonces se planteó la síntesis del compuesto **7b**, el cual se forma a partir de la reacción de **5b** con $Zn(COOCF_3)_2$, con los mismos disolventes que se han utilizado hasta el momento.

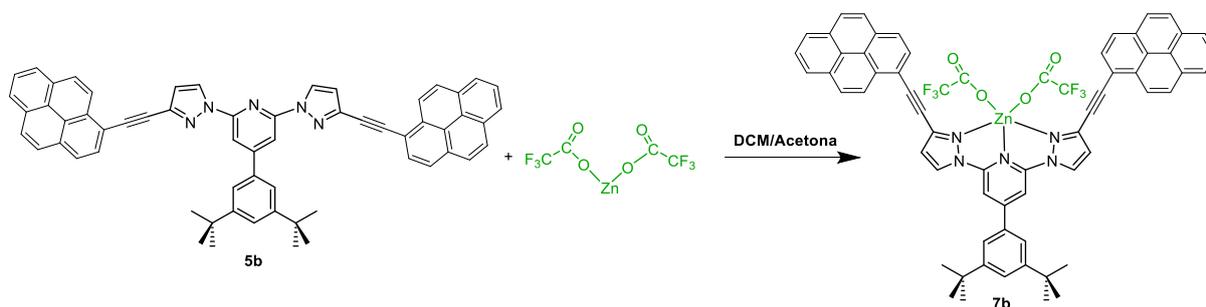


Figura 71: Esquema sintético utilizado para la formación de **7b**.

La formación del complejo de coordinación entre el Zn y el ligando **5b** se produjo de una manera rápida, pudiéndose observar un cambio en la emisión de la reacción cuando se irradia la misma con 365 nm (de azul a verde intenso), observando como en este caso se obtiene un brillo mucho más intenso que en el caso de su predecesor sustituido con un grupo 2,4,6-trimetilbenceno, como puede observarse en la siguiente imagen:



Figura 72: Comparación de la emisión de los compuestos obtenidos en tubos de RMN. Arriba, la emisión debida al complejo **7b**, abajo, la emisión debida al ligando libre. En el tercer tubo se puede apreciar la emisión debida al mismo complejo **8**.

La purificación de este compuesto se realizó por precipitación del complejo mediante la adición de hexano al crudo, disolvente en el cual el complejo de coordinación no es soluble.

El complejo **7b** se caracterizó completamente mediante espectroscopia monodimensional y bidimensional RMN. Fueron necesarias técnicas de pulsos selectivos, pudiendo así realizar la asignación de todas las señales obtenidas. Para lograr este fin algunas señales se asignaron de forma indirecta, ya que como puede observarse en la Figura 73, los carbonos del triple enlace no sobresalen del ruido, pero sí es posible observar un pico de cruce con H_{19} correspondiente al C_{17} . El otro carbono acetilénico no puede ser asignado ya que el pico de cruce con H_{14} no es visible en el espectro.

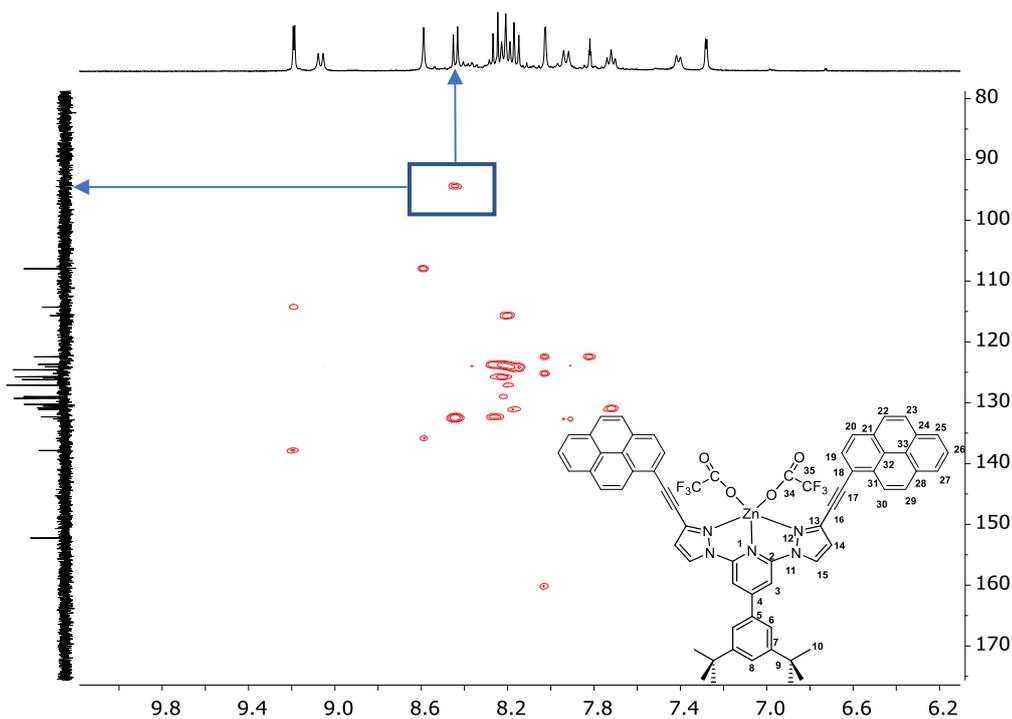


Figura 73: Espectro ^1H - ^{13}C gc2HMBC del compuesto **7b** (400 MHz, Acetona- d_6).

Por último, gracias al uso de espectrometría de masas de alta resolución, se pudo comprobar la formación del complejo deseado. Mediante el uso de esta técnica, se pudo apreciar como la estequiometría del complejo formado era la ML, y no la ML_2 , ya que se encontró la masa exacta de los iones moleculares ML unidos a 1 y 2 grupos trifluoroacetato (este segundo se puede apreciar en la Figura 74), pero no de la estequiometría ML_2 .

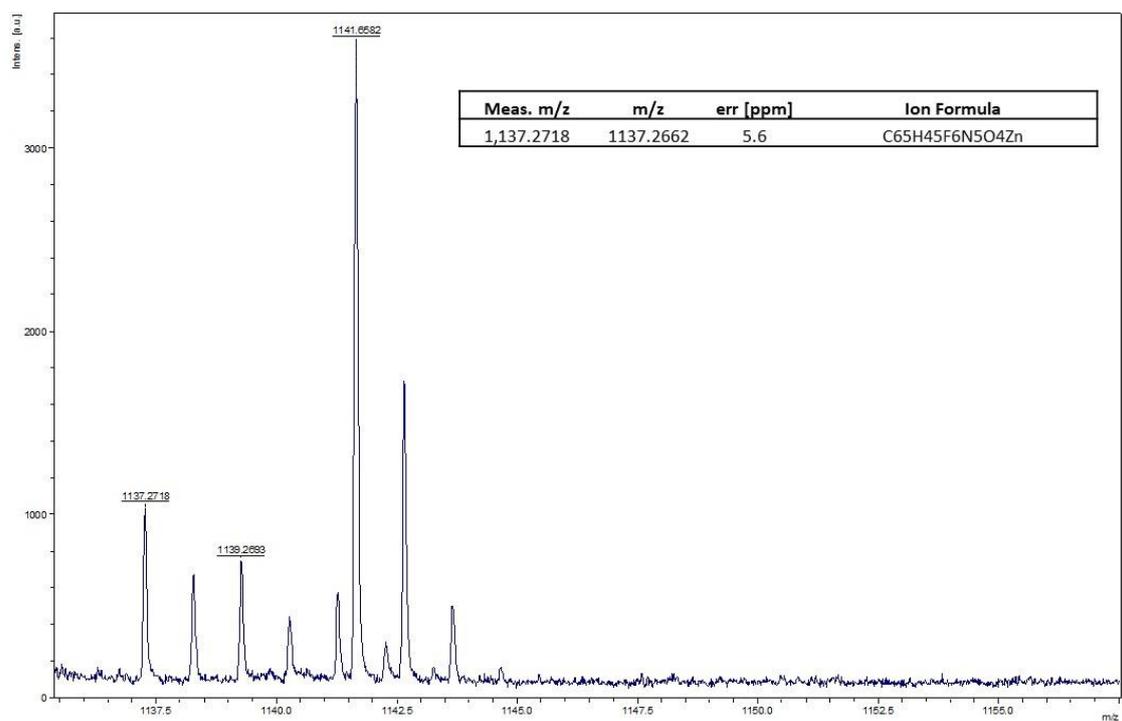


Figura 74: Espectro de masas del compuesto **7b** (MALDI), mostrando el patrón isotópico molecular $[\text{M}]^+$.

Una vez se ha caracterizó el compuesto, el siguiente paso fue comprobar la solubilidad de este en tolueno deuterado, para analizar si se ha cumplido el objetivo propuesto de solubilidad.

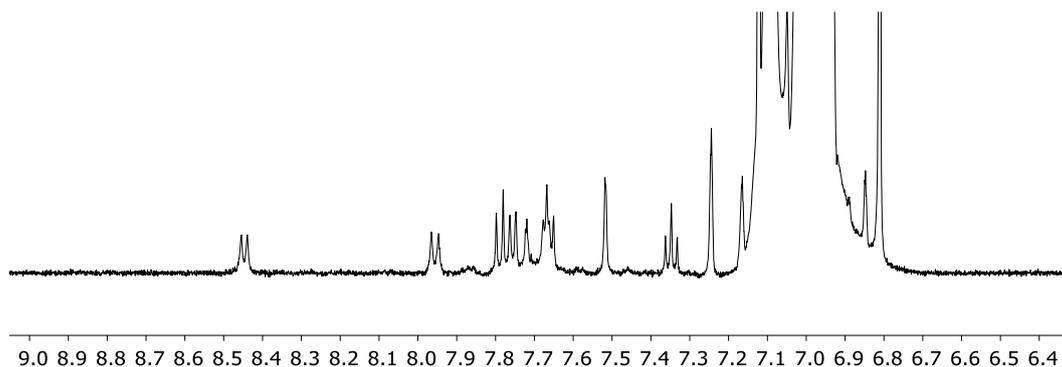


Figura 75: Espectro ^1H RMN ampliado del compuesto **7b** (500 MHz, Toluedo- d_6).

De esta manera se pudo observar que la solubilidad había aumentado lo suficiente, en comparación con los complejos sintetizados con anterioridad.

Formación de los complejos con CdCl_2

Además de los complejos de Zn (II) sintetizados hasta el momento, también se propone la síntesis de complejos de Cd (II) para el mismo tipo de ligandos, para comprobar si se puede llevar a cabo la formación de otros complejos a partir de un metal del mismo grupo.

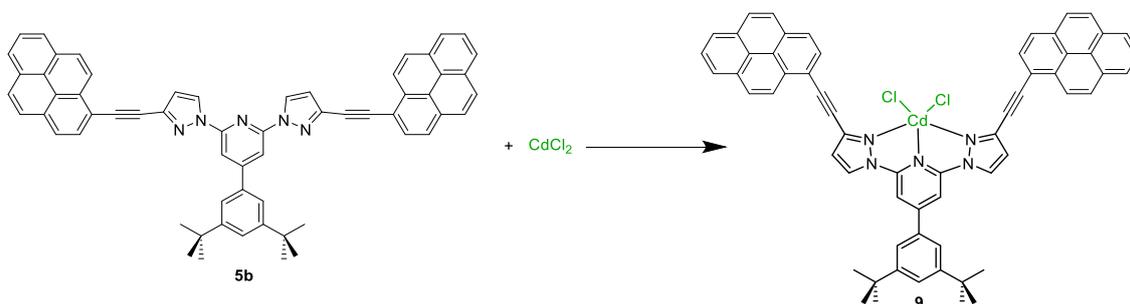


Figura 76: Esquema sintético utilizado para la formación del compuesto **9b**.

La síntesis del complejo **9** se intentó realizar de diferentes formas, pero debido a la baja solubilidad del cloruro de cadmio (solo es suficientemente soluble en etanol o metanol), no se logró aislar el complejo deseado. Esto es debido a la baja solubilidad de los ligandos sintetizados en alcoholes, ya que como se vio anteriormente estos disolventes se han usado para realizar la purificación de los crudos de reacción. Por lo tanto, para conseguir que los ligandos reaccionen con el metal, se realizó un estudio de mezclas de disolventes para que ambos puedan ser solubles a la vez.

Algunos de los disolventes que se probaron fueron $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (1:1 y 1:2), DCM/MeOH (1:1 y 1:2), $\text{MeOH}/\text{Acetona}$ (desde 1:1 hasta 1:20), etc. A pesar de que en mezclas de disolventes como $\text{MeOH}/\text{Acetona}$ ambos compuestos deberían ser solubles, no se logró que lo fueran simultáneamente, apareciendo siempre un precipitado en la reacción. Por lo tanto, hasta el momento, no se han

conseguido sintetizar complejos de cadmio con los ligandos obtenidos, siendo necesaria más investigación al respecto.

Estudio de sistema ON-OFF a partir de los complejos obtenidos

Como ya se mencionó anteriormente, la formación de los complejos de Zn (II) a partir de los diferentes ligandos sintetizados cumplía un objetivo, cambiar la disposición espacial de estos para que presenten una geometría que les permita ser usados como receptores moleculares. Si se observa cualquier ligando libre sintetizado hasta el momento, se puede apreciar como la disposición espacial preferida será aquella en la que los nitrógenos pertenecientes a la dpp se encuentren formando una "W", como puede apreciarse en la Figura 77. Esta disposición hace que la geometría de la molécula no sea la más idónea para poder ser utilizado como un receptor molecular.

En cambio, una vez se ha formado el complejo, se aprecia con claridad como los N de la dpp se encuentran en una disposición "U". Este cambio hace que la posición de los PAHs sea completamente diferente a la anterior, convirtiendo a la molécula en un posible receptor molecular.

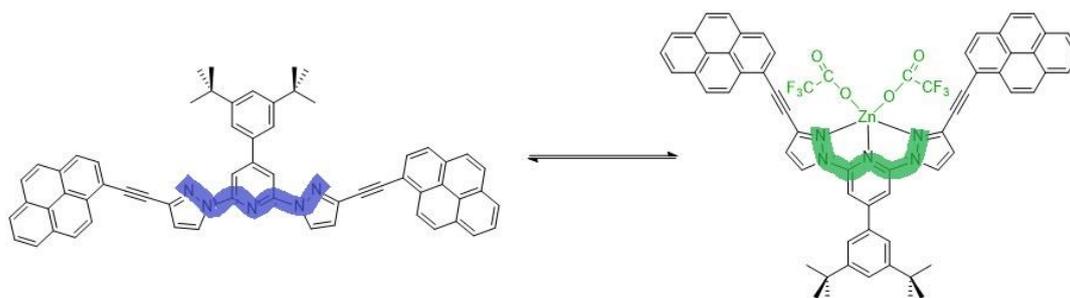


Figura 77: Comparativa de la diferencia en la disposición espacial de los ligandos y los complejos.

Por lo tanto, la coordinación de un metal a este ligando hace que sea posible la aplicación de estas moléculas en la química supramolecular. Pero este no es el único cambio que se produce entre ambas moléculas, pues como ya se ha comentado anteriormente, la formación de este tipo de complejos va ligado a un cambio en la emisión de estos, cuando son irradiados con luz UV. Este cambio en la emisión a 365 nm es muy notable, observándose con claridad como el mismo cambia de un tono azulado a un verde intenso. Por lo tanto, debido a que ambas estructuras presentan propiedades muy diferentes, y a la capacidad del Zn (II) de coordinarse y descoordinarse, se propone el estudio de un sistema "ON-OFF", que permita realizar cambios en la estructura y propiedades de los compuestos formados, para así poder modular la capacidad de estos para poder albergar moléculas en su interior.

Esta modulación se realizará a partir de la formación competitiva de complejos de Zn (II) con ligandos de tris-(2-aminoetil)amina (tren). La formación de este tipo de complejos ha sido ampliamente estudiada⁵⁰, al igual que se han estudiado mecanismos ON-OFF a partir de complejos de terpiridina⁴⁹. El principio en el que se basa este sistema es la fuerte dependencia ácido-base del

complejo $[Zn(tren)]^{2+}$, siendo capaz de formarse cuando se encuentra en un medio básico, pero no cuando este se encuentra en un medio ácido, debido a la protonación del ligando⁵¹ (Figura 79).

Además de esto, otro requisito fundamental para que el sistema pueda funcionar es que la constante de formación del complejo de TREN⁵² sea mayor que la del complejo de dipirazol piridina formado.

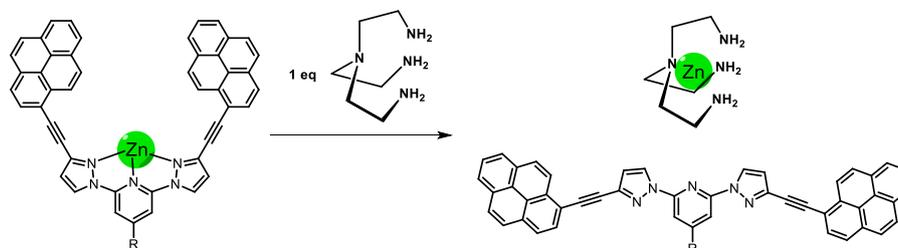


Figura 78: Proceso de descoordinación del Zn (II) del complejo sintetizado, para formar el complejo $[Zn(tren)]^{2+}$.

De esta forma, la adición de 1 equivalente del ligando tren produciría que el complejo de dpp se descoordinara, obteniendo el ligando libre y el Zn encapsulado como $[Zn(tren)]^{2+}$. En este punto la adición de 3 equivalentes de ácido protonaría el ligando tren como $tren-H_3^{3+}$ liberando el Zn al medio formando de nuevo el complejo ML inicial. Si ahora se añaden 3 equivalentes de base, el ligando tren se deprotonaría y encapsularía de nuevo el Zn liberando el ligando L al medio. Este proceso podría ejecutarse de manera cíclica sin descomposición de los compuestos.

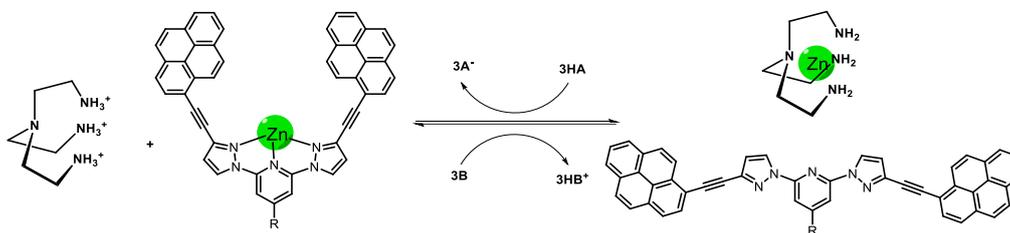


Figura 79: Proceso de coordinación o descoordinación del complejo en función del pH del medio.

Por lo tanto, partiendo de los 2 complejos sintetizados con Zn (II), se puso a prueba este planteamiento para comprobar si puede ser aplicado en la formación de una pinza molecular conmutable.

En primer lugar, se puso a prueba el funcionamiento para el complejo sintetizado a partir de la sustitución de un grupo 3,5-ditertbutilbenceno en la piridina. Los resultados obtenidos en ese caso no fueron muy favorables, pero permitieron sacar una serie de conclusiones. La primera de ellas, como puede apreciarse en la Figura 80, fue que la adición del ligando tren producía la formación del complejo con Zn, pues se puede observar cómo su adición provoca un cambio en el aspecto del espectro, obteniendo las señales pertenecientes al ligando libre. Esto significa que la constante de formación del complejo $[Zn(tren)]^{2+}$ es mayor que la del complejo sintetizado, por lo que estos complejos cumplen la condición necesaria para que este método sea aplicado.

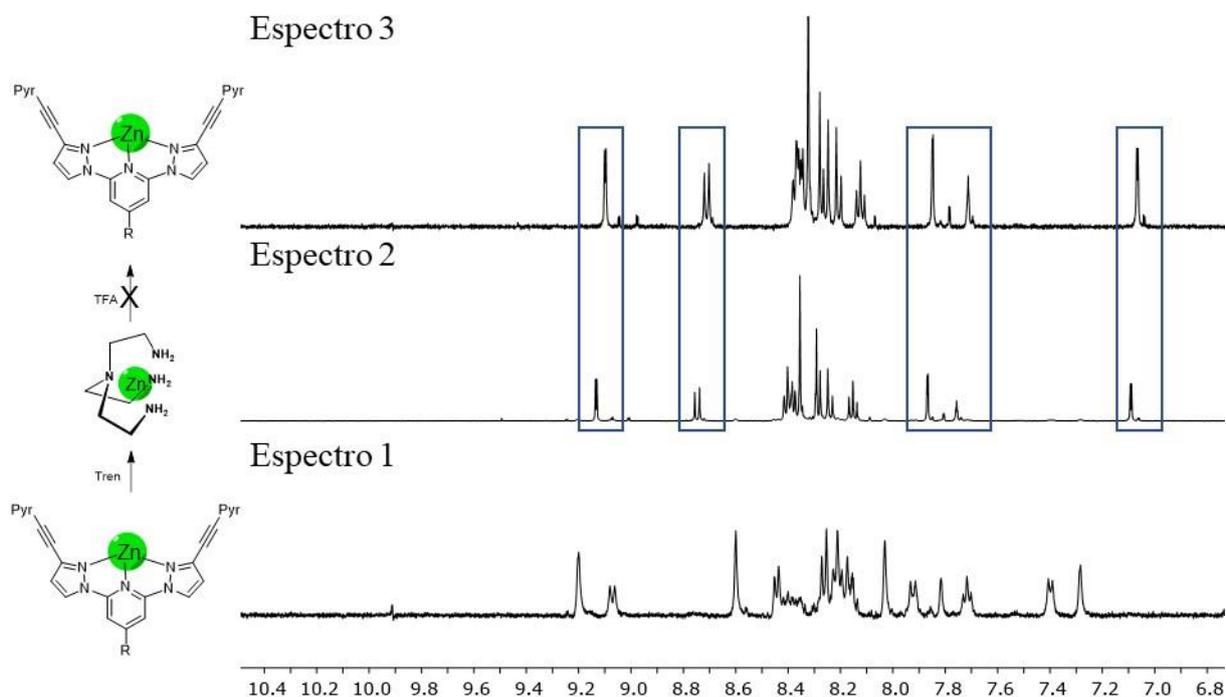


Figura 80: Prueba del sistema ON-OFF para el compuesto **8** (500 MHz, Acetona- d_6). En el **espectro 1** se observa el complejo inicial, al que se le añade tren para obtener el **espectro 2**, añadiendo ácido para obtener el **espectro 3**.

Los problemas llegaron cuando se intentó realizar el segundo paso del ciclo mencionado anteriormente, el cual se basa en la adición de 3 eq de ácido (TFA), produciendo la protonación del ligando tren, y formando de nuevo el complejo de dpp inicial. En este caso se observó como la adición de ácido no producía esta protonación, como puede observarse en los espectros 2 y 3 de la figura superior, ya que las señales se mantienen constantes, perteneciendo estas al ligando libre.

Por lo tanto, se puso a prueba el método con el complejo sustituido con un grupo 2,4,6-trimetilbenceno. En este caso se observó como la formación del complejo $[Zn(tren)]^{2+}$ también se producía. Además, esta prueba permitió realizar un ciclo completo del sistema, logrando la protonación y deprotonación del ligando tren, como puede observarse en la Figura 81. Los problemas surgieron a la hora de realizar el segundo ciclo de acidificación, encontrándonos en el mismo caso que se mencionó anteriormente, ya que no fue posible la protonación del ligando tren.

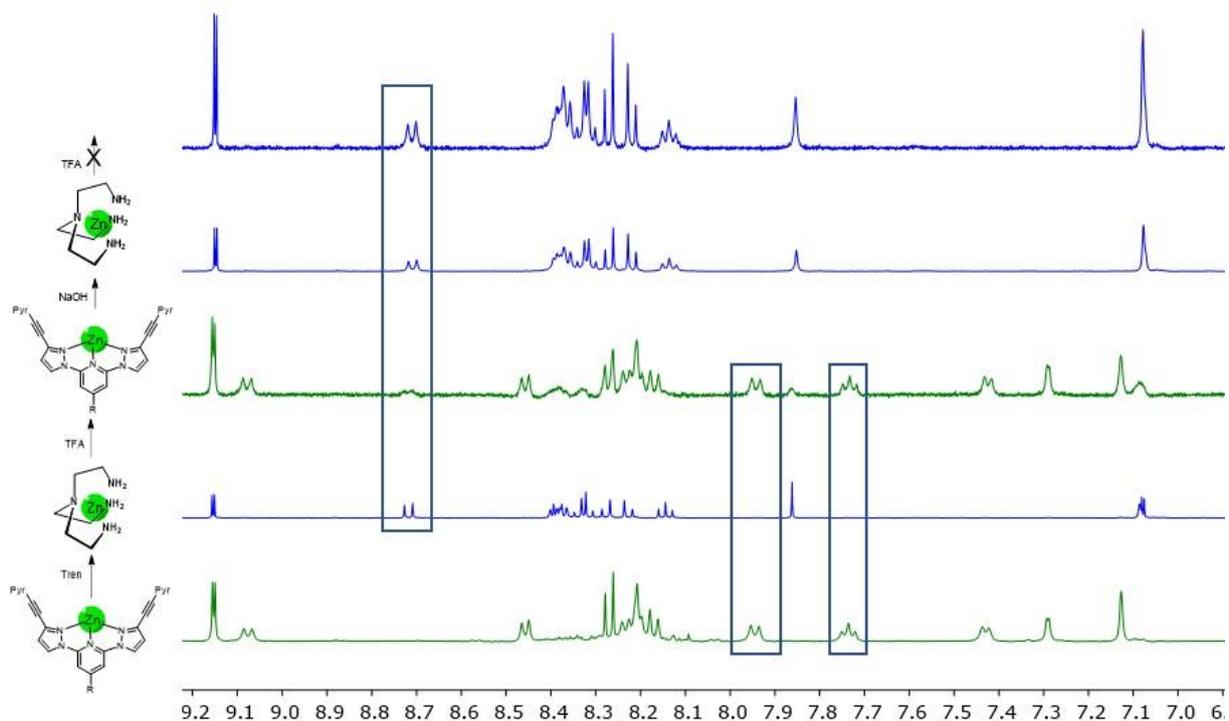


Figura 81: Prueba del sistema ON-OFF del compuesto **7b** (500 MHz, Acetona- d_6). En él se puede observar el ciclo realizado mediante la adición de 1 eq de tren, y la posterior acidificación y basificación del ligando. Los espectros verdes se corresponden con el complejo **7b**, mientras que los azules con el **5b**.

Por lo tanto, mediante la realización de estos experimentos se han comprobado 2 hechos. El primero de ellos es que la constante de formación del complejo de Zn con tren es mayor que con el ligando de dpp, y el segundo es que es posible realizar la formación del complejo de una forma cíclica mediante cambios en el pH del medio. Ambos hacen que el planteamiento realizado del sistema ON-OFF sea posible, pero será necesaria más investigación para solucionar los problemas encontrados a la hora de realizar la acidificación.

CONCLUSIONES

En relación con los objetivos propuestos al inicio del trabajo:

1. Se ha logrado la síntesis y caracterización de 2 compuestos con núcleos centrales de dipirazol piridina con elevado rendimiento. Además, se ha observado como han afectado las variaciones introducidas en estos núcleos con el objetivo de aumentar la solubilidad, llegando a la conclusión de que ambos han cumplido el objetivo establecido, pero siendo aquel que contiene los grupos tertbutilos el que finalmente ha resultado ser más eficaz para este fin.

2. Se ha logrado la síntesis y caracterización de 3 ligandos distintos gracias a metodología Suzuki y Sonogashira, presentando estas moléculas la estructura deseada.

3. Se han estudiado diferentes complejos de coordinación con diferentes metales (Zn (II) y Cd (II)) y diferentes sales de estos con el objetivo de lograr complejos que presenten la geometría adecuada para la formación de aductos supramoleculares. Los resultados más prometedores en este caso fueron los obtenidos a partir de la sal de trifloro acetato de zinc, obteniendo 2 complejos basados en este metal y en los ligandos obtenidos. Los ligandos usados fueron aquellos que se obtuvieron mediante metodología de tipo Sonogashira, mientras que la formación de complejos a partir de los ligandos de tipo Suzuki no se logró obtener. El resto de las sales utilizadas para lograr este objetivo ofrecieron resultados no satisfactorios, obteniendo coordinaciones de tipo 2:1 ligando:metal o sin llegar a obtener la coordinación en el caso del Cd (II).

4. Se desarrolló un planteamiento teórico de un sistema ON-OFF que permitiría realizar variaciones en la estructura de los compuestos a través del cambio de pH, logrando la realización de un ciclo completo del mismo, pero siendo necesaria más investigación al respecto.

PARTE EXPERIMENTAL

Metodología aplicada

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

Todos los disolventes fueron adquiridos de fuentes comerciales, y algunos de ellos (CHCl₃, DCM, Hexano y AcOEt) fueron purificados mediante destilación. Además, para aquellos usos en los que era necesario, los disolventes fueron secados mediante el uso de zeolitas por métodos convencionales, para asegurar la ausencia de agua en el medio de reacción⁵³.

Todas las reacciones, excepto aquellas en las que se indica lo contrario, fueron realizadas bajo atmósfera inerte (N₂), mediante metodología Schlenck convencional.

Las reacciones en microondas fueron realizadas en un reactor Anton Paar Monowave 300, utilizando viales G10 (para un volumen de 10 mL) o G30 (para un volumen de 30 mL) con diferentes condiciones de presión y temperatura.

Métodos de purificación

A lo largo del presente trabajo se utilizaron diferentes métodos para la purificación de los compuestos obtenidos.

La purificación por cromatografía en columna es el método que más se ha utilizado, empleando como fase estacionaria gel de sílice con tamaño de partícula 40 – 63 μm y 230 – 400 de tamaño de poro. Se utilizó cromatografía en capa fina, usando placas recubiertas con gel de sílice F254 con un espesor de 0.20 mm, para el seguimiento de la cromatografía en columna.

Se utilizaron técnicas de extracción sólido-líquido para la purificación de compuestos, como pueden ser los lavados para eliminación de impurezas, además de utilizar extracciones líquido-líquido y filtración con uso de tierra de diatomeas.

Métodos de caracterización

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

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros RMN obtenidos a lo largo de este trabajo fueron adquiridos en equipos Agilent 400 MR (400 MHz) y Agilent DD2 500 (500 MHz con sonda fría), empleando disolventes deuterados comerciales sin purificación previa.

Estos equipos se usaron para la obtención de espectros monodimensionales ¹H, ¹³C{¹H} y ¹⁹F{¹H}, y bidimensionales ¹H-¹H gDQFCOSY, ¹H-¹³C gc2HMBC, ¹H-¹³C bsgHMBC, ¹H-¹³C gc2HSQC, ¹H-¹³C bsgHSQCAD, ¹H-¹⁹F HOESY, ¹H-¹H ROESYAD y ¹H-¹H NOESY.

Los espectros bidimensionales fueron obtenidos mediante el uso de gradiente de campo pulsado, además de usar secuencias de pulsos selectivos para la determinación completa de aquellas señales aromáticas cuyo desplazamiento químico era muy similar.

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

Espectroscopia de Masas

Los análisis de las muestras por espectrometría de masas fueron adquiridos por el servicio de Espectrometría de masas del Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid (L.T.I., www.laboratoriotecnicasinstrumentales.es). Se usó un equipo UPLC-MS System (UPLC: Waters ACQUITY H-class UPLC; MS: Bruker Maxis Impact) Ionización por Electrospray (ESI positivo y un MALDI-TOF (MALDI-TOF) Bruker Autoflex Speed (N2 laser (337 nm, pulse energy 100 μ J, 1 ns), Voltaje de aceleración 19 kV, Reflector en Modo Positivo).

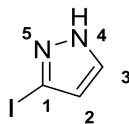
Absorción UV-Visible y fluorescencia

Los espectros de absorción UV-Visible fueron adquiridos con un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 265.

Los espectros de fluorescencia fueron adquiridos con un equipo Cary Eclipse Fluorescence usando cubetas de cuarzo de 1.0 cm de espesor en el disolvente indicado en cada caso.

Procedimiento de síntesis y caracterización

Síntesis del compuesto 1a.

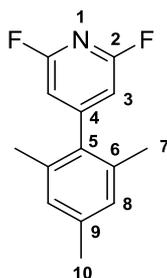


En un schlenck bajo atmosfera inerte se añade pirazol (2.0 g, 29mmol) y se disuelve en 60 mL de THF seco. Sobre esta disolución se añade el NaH (1.5 g, 38 mmol) y se mantiene con agitación a temperatura ambiente, apareciendo un precipitado grisáceo a los 30 minutos. Sobre la mezcla de reacción se añade ClSO₂Me₂N (5.1 g, 35 mmol, 3.8 mL) disuelto en 20 mL de THF seco y se mantiene la agitación obteniendo finalmente una disolución grisácea con un aceite. Pasados 30 minutos, se añade una disolución de NaCl aq (sat) (10 mL), y se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se lava con una porción de agua destilada (10mL), se seca con MgSO₄, se filtra y se evapora a vacío, obteniendo finalmente un aceite amarillento que corresponde con el pirazol protegido **1i** (5.1 g, rendimiento 99%).

A continuación, sin realizar ninguna purificación adicional, en un matraz Schlenck se añade el pirazol protegido **1i** (3.0 g, 17 mmol) y se disuelven en 35 mL de THF seco. A -78 °C, se añade nBuLi (8.9 mL, 22 mmol) gota a gota mediante un septum. Se mantiene la disolución a esta temperatura durante 30 minutos, obteniendo una disolución de color amarillo. A baja temperatura (-78 °C) se añade I₂ (5.2 g, 21 mmol) a la reacción, y tras la adición se calienta la reacción a temperatura ambiente. Posteriormente, se mantiene la misma durante 30-40 minutos a temperatura ambiente evitando que la luz incida sobre ella. Pasado ese tiempo, se obtiene una disolución de color marrón-negro. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución de K₂S₂O₅ en agua (10%) (10 mL), obteniendo de nuevo una disolución de color amarillo. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt (3 x 10 mL), se seca con MgSO₄ y se evapora en el rotavapor para obtener finalmente un aceite amarillento.

Sin ninguna purificación adicional, este aceite se coloca en un baño a hielo y se añade TFA (3.8 mL), manteniendo la disolución con agitación a 0 °C durante 2 h. Se obtiene finalmente un aceite amarillento con un precipitado blanco que se extrae con AcOEt (3 x 10 mL) se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (aq) (2 x 10 mL), se seca con MgSO₄, se filtra y evapora a vacío para obtener un aceite naranja. El aceite obtenido se purifica por columna cromatográfica en SiO₂ utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt (70:30), obteniendo finalmente el compuesto puro como un sólido blanquecino (2.1 g, rendimiento 54 %). Los datos espectroscópicos corresponden a los encontrados en la bibliografía⁴¹.

Síntesis del compuesto 2a.



En un vial de microondas bajo atmosfera de nitrógeno se añade 2,6-difluoro-4-yodopiridina **1f** (0.2 g, 0.83 mmol), **2b** (0.13 g, 0.83 mmol), [PdCl₂dppf] (30 mg, 40 μmol) y ^tBuONa (0.28 g, 2.5 mmol) los cuales se disuelven en 5.0 mL de tolueno seco. La mezcla se irradia en reactor de microondas durante 30 minutos a una temperatura de 130° C, enfriando hasta 40° C al finalizar la reacción. El sólido amarillento obtenido tras evaporar el disolvente del crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna en SiO₂, utilizando como fase móvil hexano/AcOEt (20:1). Se obtiene un sólido blanco que se corresponde con el compuesto puro (0.15 g, Rendimiento 75%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.95 (s, 2H, H₈), 6.64 (s, 2H, H₃), 2.33 (s, 3H, H₁₀), 2.02 (s, 6H, H₇).

¹⁹F {¹H} RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -68.49

¹³C {¹H} RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 161.94 (dd, *J* = 247.5, 16.1 Hz, C₂), 159.83 (t, *J* = 7.6 Hz, C₄), 138.37 (C₉), 134.68 (C₆), 134.43 (t, *J* = 2.9 Hz, C₅), 128.52 (C₈), 107.35 – 106.52 (m, C₃), 21.00 (C₁₀), 20.30 (C₇).

HRMS (ESI-TOF) [M+Na]⁺ *m/z* = 256.0916 (calculado 256.0908 para C₁₄H₁₃F₂NNa).

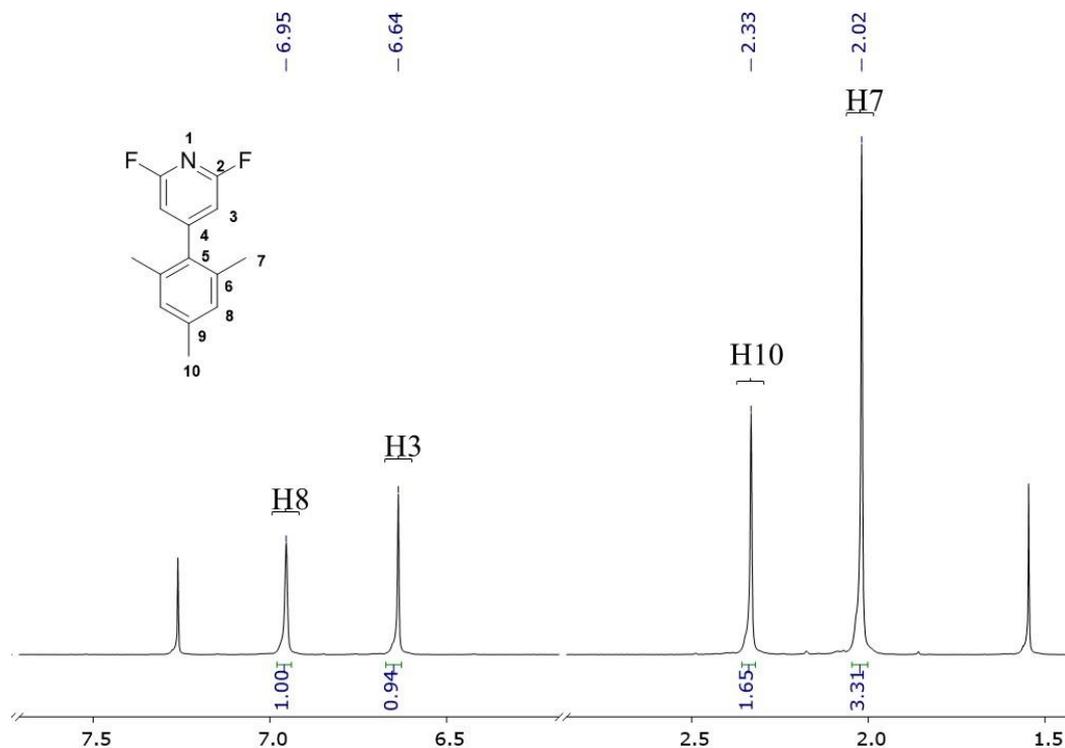


Figura 82: Espectro de ¹H RMN ampliado (400 MHz, Cloroformo-*d*) del compuesto **2a**.

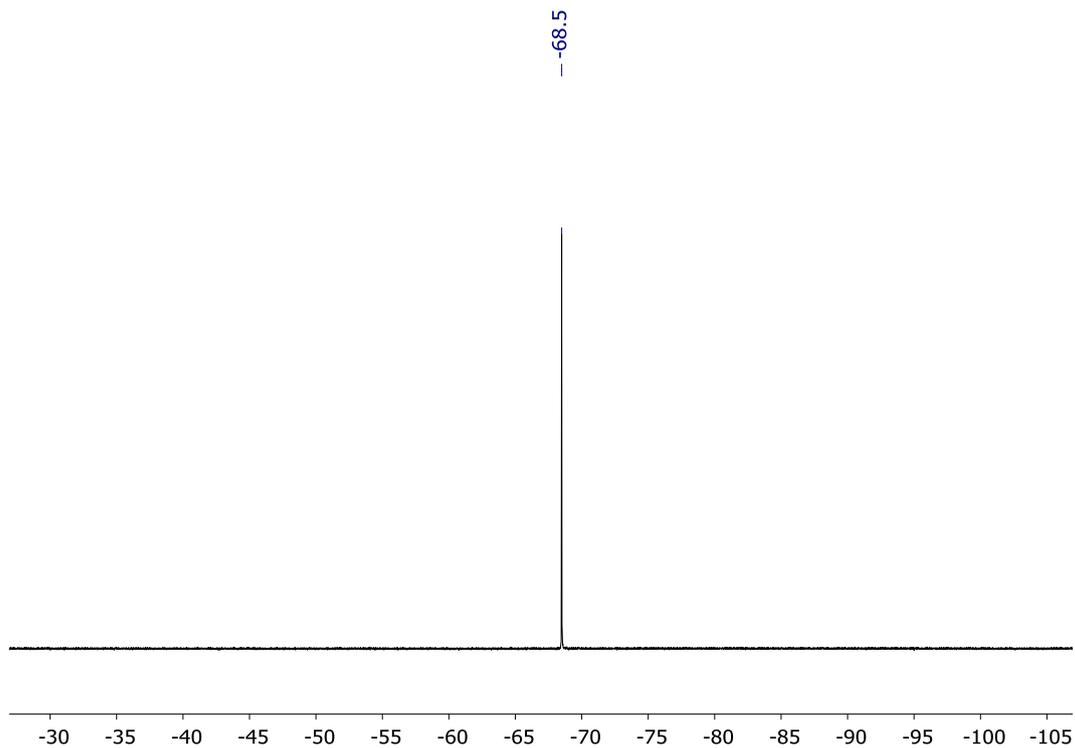


Figura 83: Espectro de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN ampliado (376 MHz, Cloroforno-d) del compuesto **2a**.

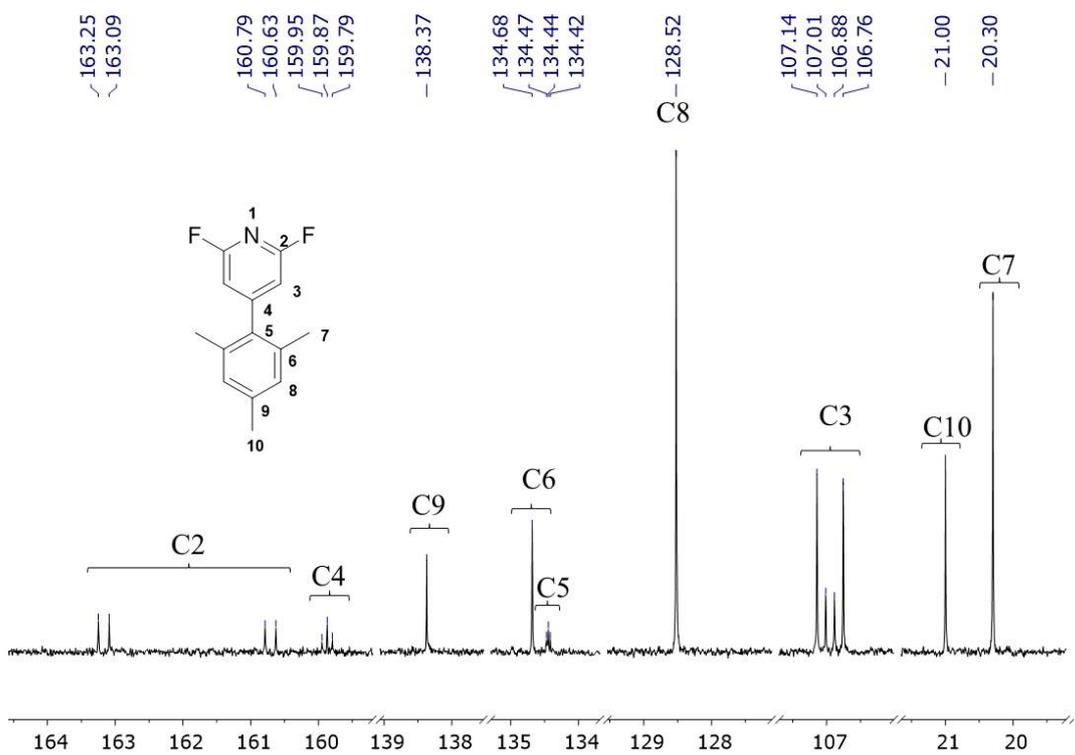


Figura 84: Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroforno-d) del compuesto **2a**.

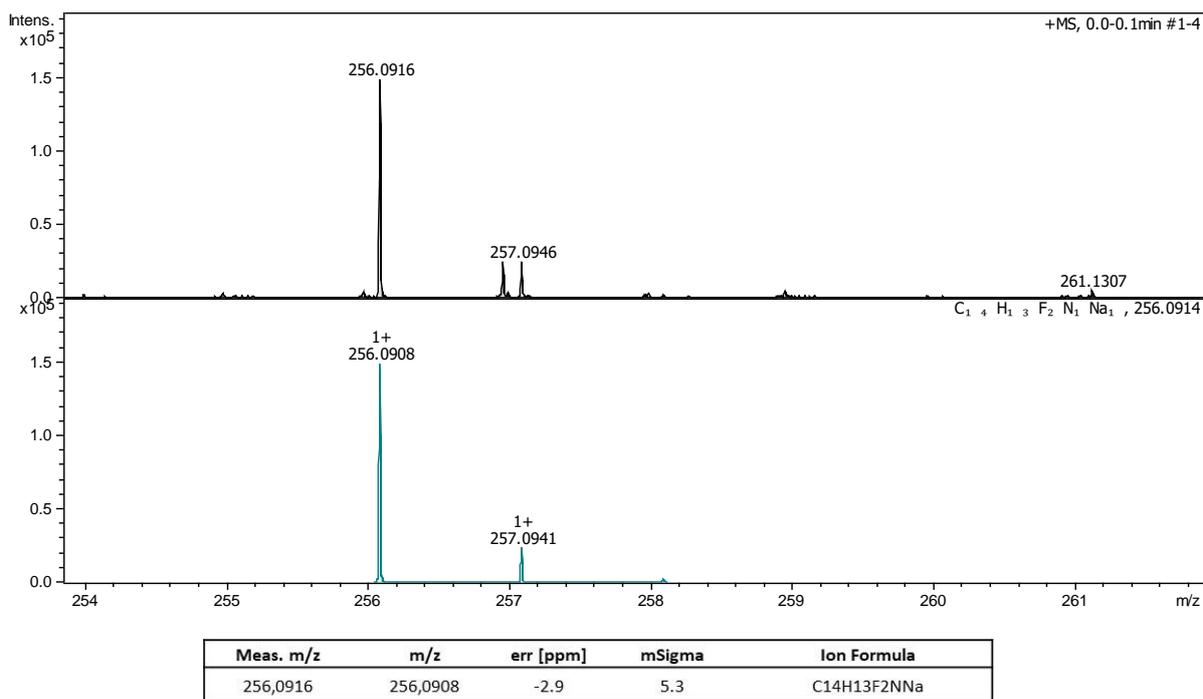
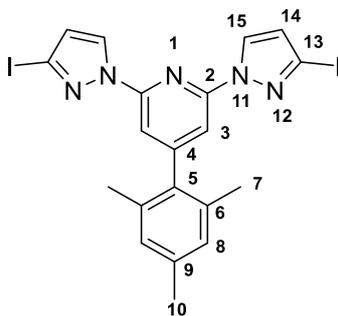


Figura 85: Espectro de masas del compuesto **2a** (ESI-TOF), mostrando el patrón isotópico molecular $[M+Na]^+$

Síntesis del compuesto 3a.



En un schlecnk se añaden **1a** (0.83 g, 4.2 mmol), **2a** (0.4 g, 1.7 mmol) y K_2CO_3 (0.71 g, 5.5 mmol) bajo atmosfera inerte, y se añaden 8 mL de DMA, obteniendo una disolución amarillenta con un precipitado blanco. La mezcla caliente bajo atmosfera inerte a 100 °C durante 5 horas, evitando que la luz incida sobre la reacción. Una vez transcurrido el tiempo se acidifica la reacción con HCl 1.0 M (3 mL). La fase acuosa es extraída con AcOEt (2 x 10 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (aq) (3 x 10 mL) y NaCl aq (sat) (10 mL) se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra por evaporación, obteniendo un sólido blanco-amarillento. El sólido se purifica por columna cromatográfica en SiO_2 y fase móvil hexano/AcOEt (10:1), obteniendo un sólido blanco. (0.45 g, Rendimiento 45 %).

1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.40 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, $H_{14/15}$), 7.71 (s, 2H, H_3), 6.92 (s, 2H, H_8), 6.66 (d, $J = 2.6$, 2H, $H_{14/15}$), 2.34 (s, 3H, H_{10}), 2.07 (s, 6H, H_7).

^{13}C $\{^1H\}$ RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 156.58 (C_4), 149.13 (C_2), 137.81 (C_9), 135.30 (C_5), 134.65 (C_6), 128.70 ($C_{14/15}$), 128.27 (C_8), 117.15 ($C_{14/15}$), 110.96 (C_3), 99.30 (C_{13}), 21.04 (C_{10}), 20.47 (C_7).

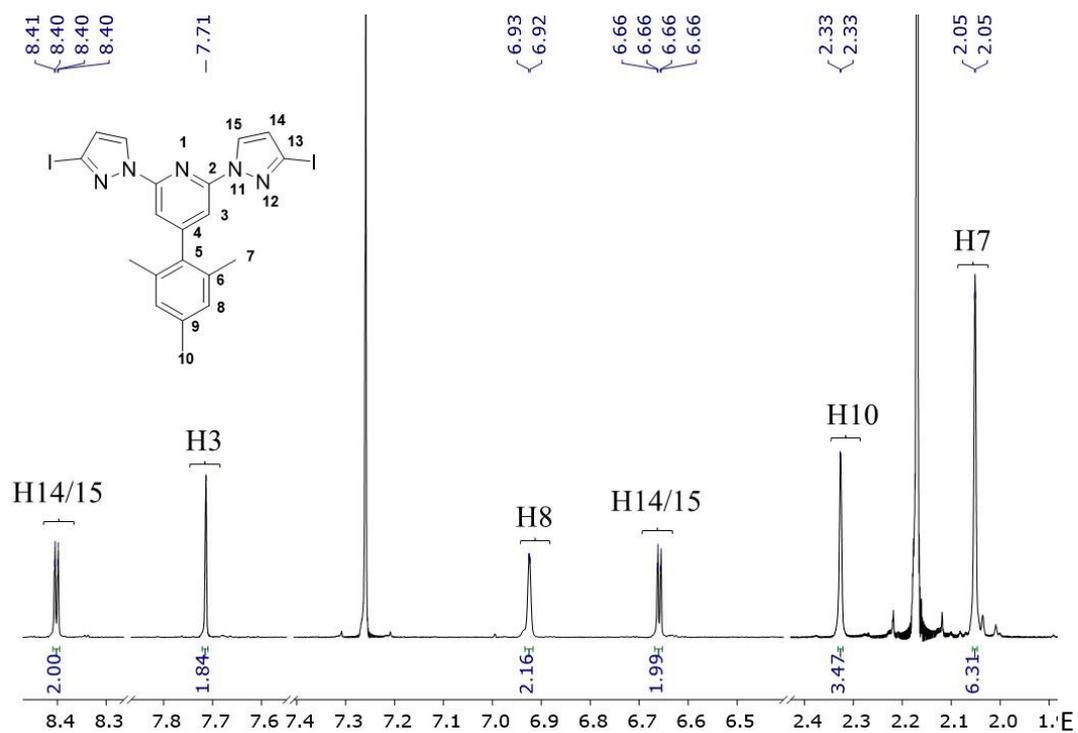


Figura 86: Espectro de ^1H RMN ampliado (400 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **3a**.

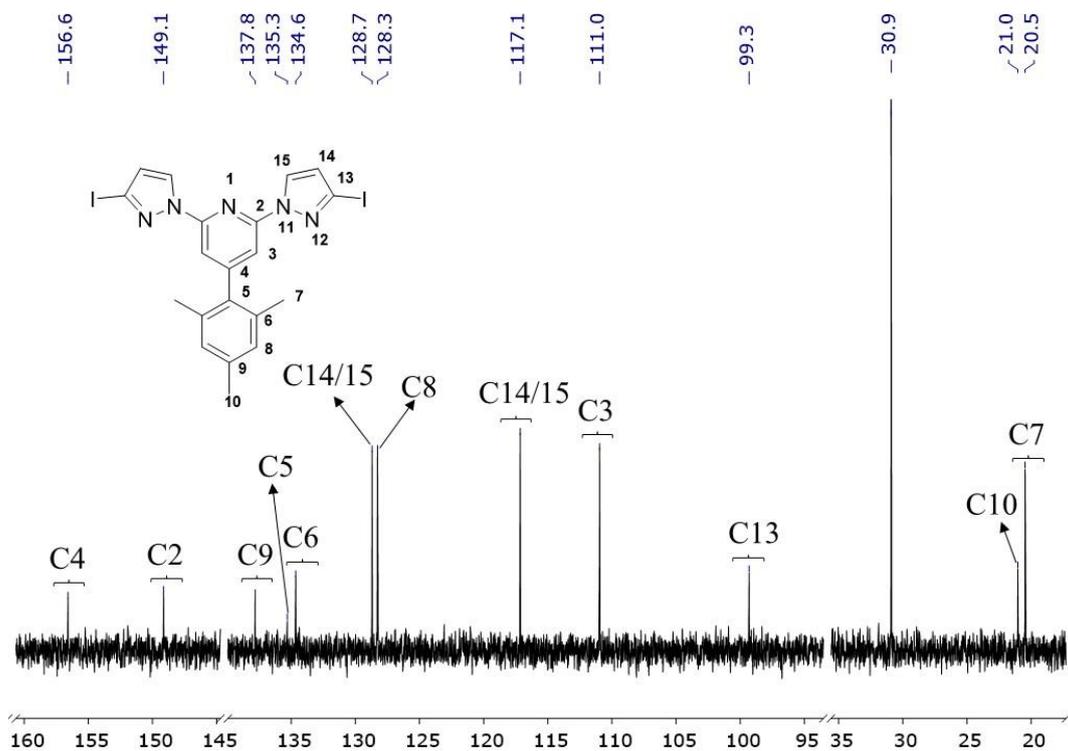
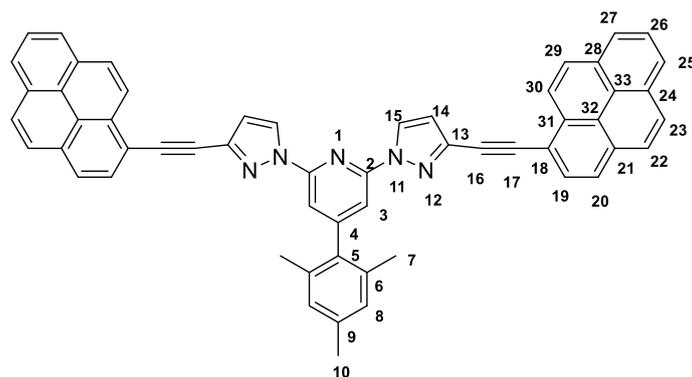


Figura 87: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **3a**.

Síntesis del compuesto 5a.



En un schlenck se añaden **4a** (20 mg, 35 μ mol), **1d** (16 mg, 68 μ mol) y $[\text{PdCl}_2\text{dppf}]$ (2.5 mg, 3.44 μ mol) bajo atmosfera inerte. Se añade TBAF (1.0 M en THF) (0.2 mL, 0.2 mmol), obteniendo una suspensión naranja/rojiza. La mezcla se mantiene con agitación a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Una vez finalizada la reacción, se añade etanol (10 mL) y precipita un sólido marrón. Se separa las aguas sobrenadantes por centrifugación (10 minutos a 3000 rpm) y se realizan 3 lavados más de EtOH (10 mL), para posteriormente secar el sólido amarillo puro en la estufa a 100 °C. (24 mg, rendimiento 89%).

^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.75 (d, J = 2.6 Hz, 2H, $\text{H}_{14/15}$), 8.71 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H_{30}), 8.26 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H_{19}), 8.23 (d, J = 9.1 Hz, 2H, H_{25}), 8.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H_{27}), 8.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H_{29}), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 2H, H_{20}), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{23}), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{22}), 8.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H_{26}) 7.93 (s, 2H, H_3), 6.97 (s, 2H, H_8), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 2H, $\text{H}_{14/15}$), 2.36 (s, 3H, H_{10}), 2.15 (s, 6H, H_7).

^{13}C { ^1H } RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 156.59 (C_4), 149.85 (C_2), 138.17 (C_{13}), 137.78 (C_9), 135.52 (C_5), 134.76 (C_6), 132.20 (C_{31}), 131.65 (C_{21}), 131.23 (C_{24}), 131.07 (C_{28}), 129.84 (C_{19}), 128.55 (C_{29}), 128.45 (C_{23}), 128.32 (C_8), 127.79 ($\text{C}_{14/15}$), 127.22 (C_{22}), 126.29 (C_{26}), 125.79 (C_{27}), 125.70 (C_{25}), 125.57 (C_{30}), 124.50 (C_{20}), 124.44 (C_{32}), 124.27 (C_{33}), 116.82 (C_{18}), 112.20 ($\text{C}_{14/15}$), 111.29 (C_3), 90.57 (C_{17}), 87.25 (C_{16}), 21.09 (C_{10}), 20.56 (C_7).

HRMS (MALDI-TOF) $[\text{M}]^+$ m/z = 777.2910 (calculado 777.2887 para $\text{C}_{56}\text{H}_{35}\text{N}_5$).

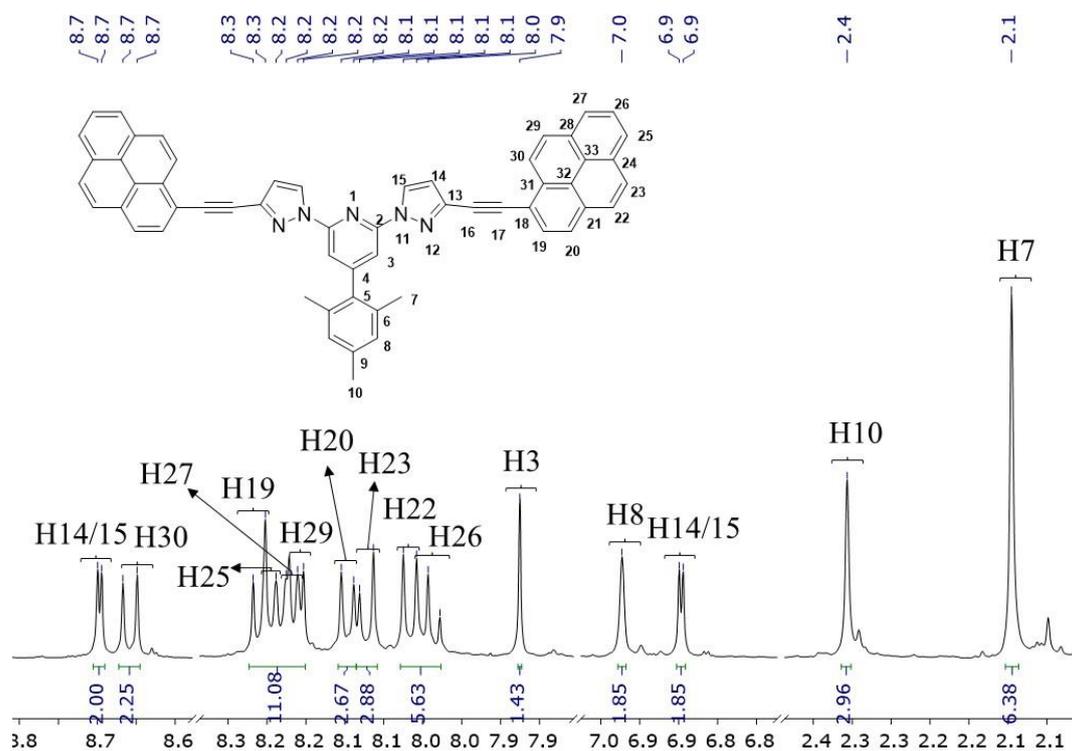


Figura 88: Espectro de ^1H RMN ampliado (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **5a**.

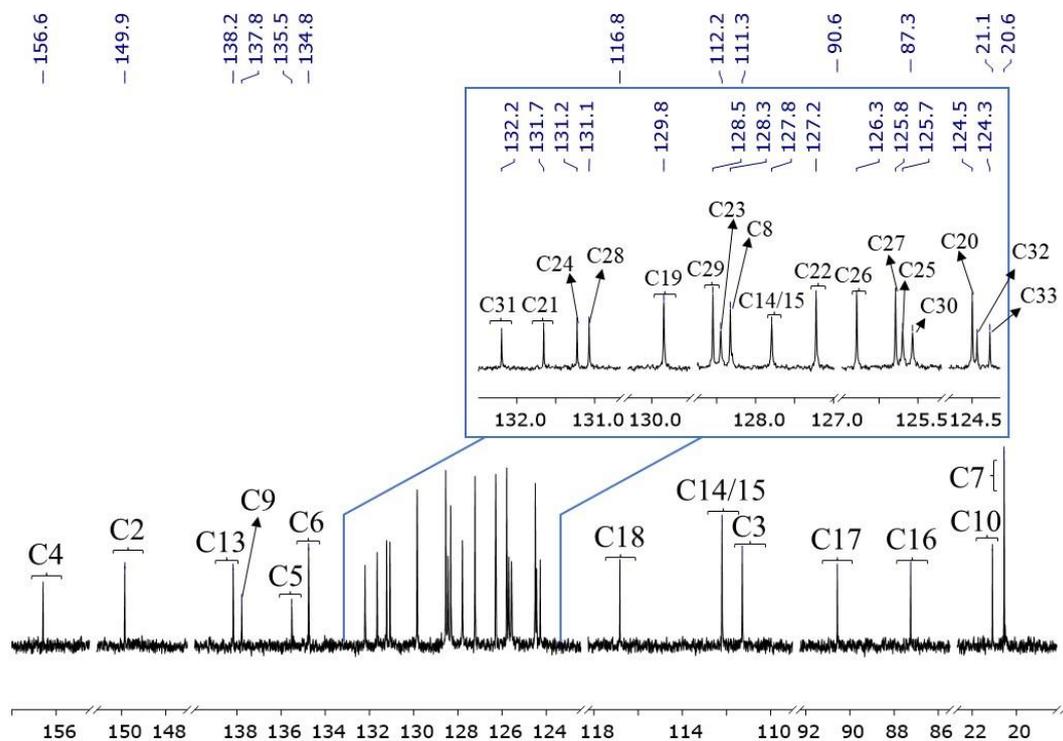


Figura 89: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **5a**.

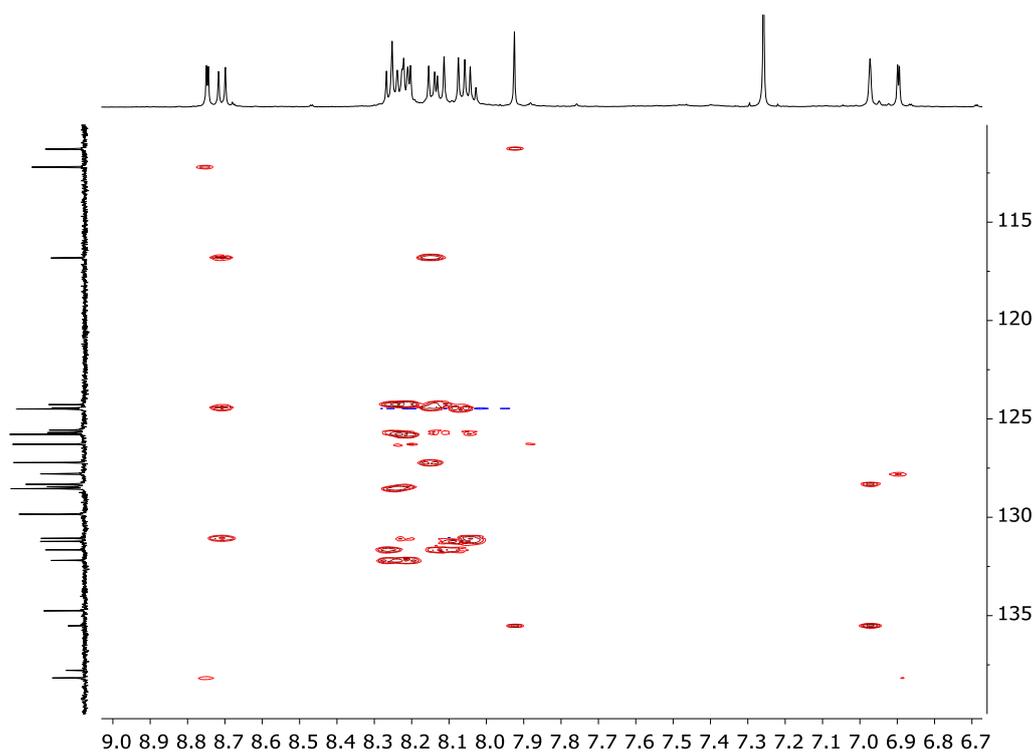


Figura 90: Espectro ^1H - ^{13}C bsgHMBC (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto 5a.

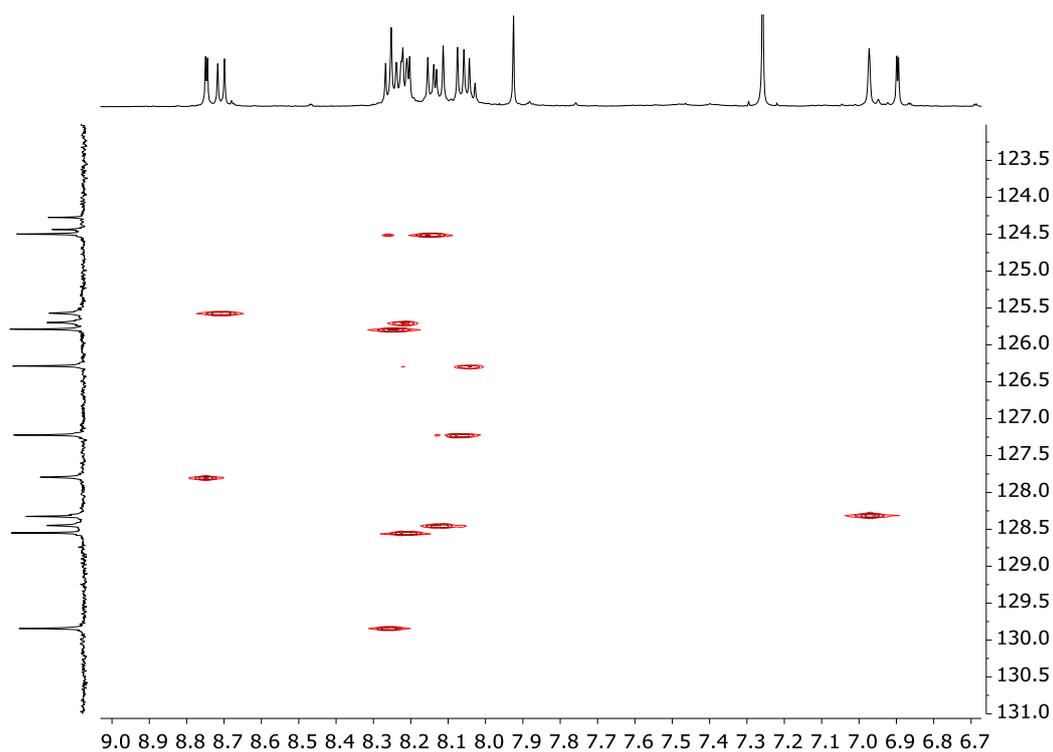


Figura 91: Espectro ^1H - ^{13}C bsgHSQCAD (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto 5a.

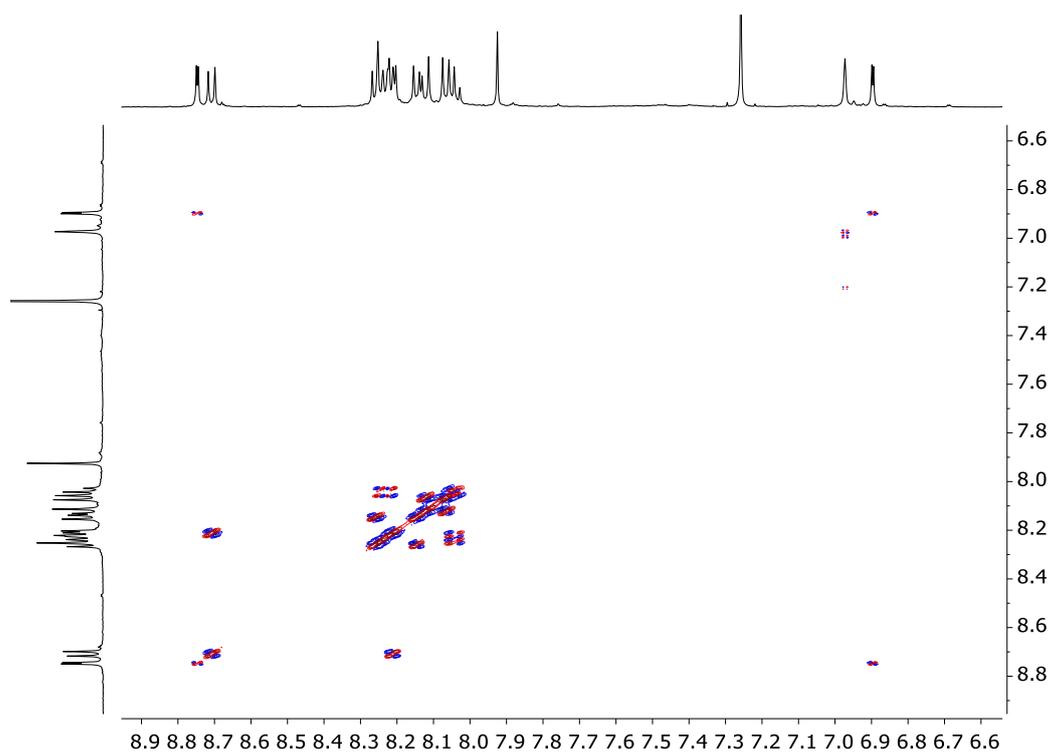
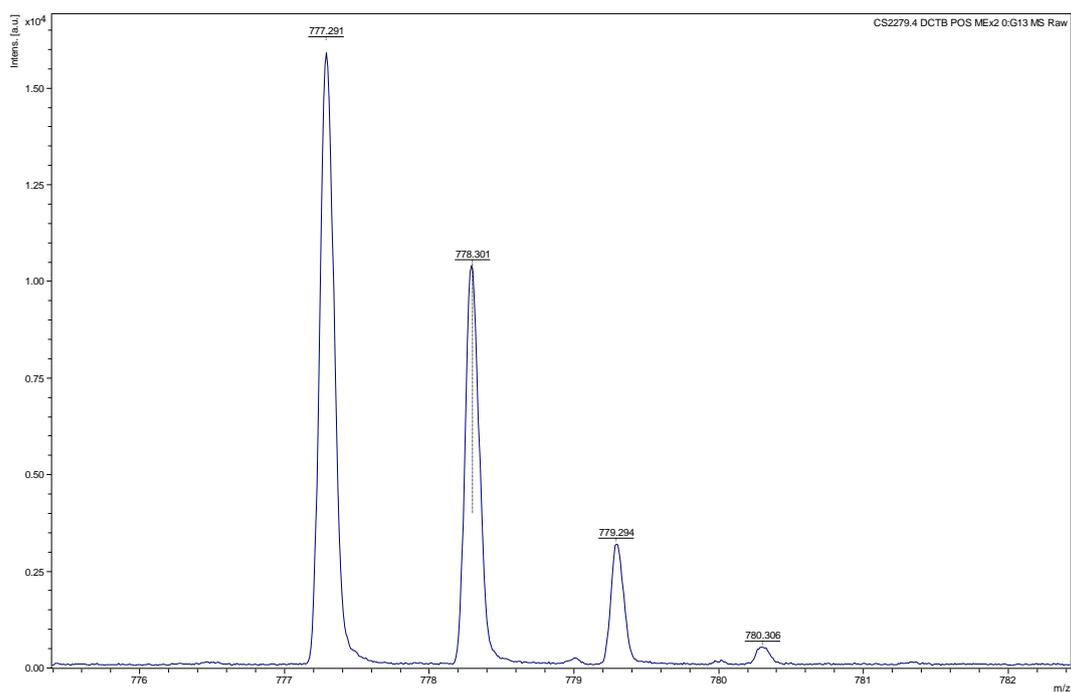


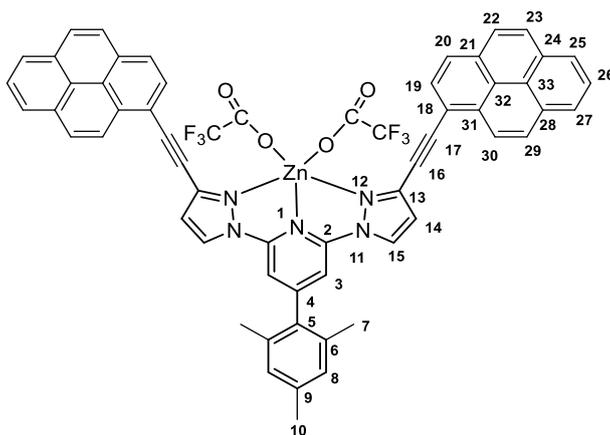
Figura 92: Espectro ^1H - ^1H gDQFCOSY (500MHz, Cloroformo-d) del compuesto **5a**.



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	Ion Formula
777.2910	777.2887	2.3	C ₅₆ H ₃₅ N ₅

Figura 93: Espectro de masas del compuesto **5a** (MALDI), mostrando el patron isotópico molecular $[M^+]$.

Síntesis del compuesto 8.



En un schlenck se añaden los compuestos **5a** (20 mg, 25 μmol) y $\text{Zn}(\text{COOCF}_3)_2$ (11 mg, 38 μmol) bajo atmosfera inerte, y se disuelven en 3 mL de DCM y 1.5 mL de acetona, apareciendo una coloración rojiza/anaranjada en la disolución. La reacción se mantiene durante 30 minutos con agitación. A continuación, se concentra la disolución a vacío y se precipita el compuesto añadiendo hexano (10 mL). Tras retirar las aguas sobrenadantes se realizan 4 lavados más de hexano (10 mL), para obtener finalmente un sólido amarillento puro (21 mg, rendimiento 78 %).

^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H₃₀), 8.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H₁₉), 8.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H_{14/15}), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H₂₃), 8.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H₂₅), 7.98 (m, 4H, H₂₀+H₂₂), 7.74 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H₂₉), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H₂₆), 7.36 (s, 2H, H₃), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H₂₇), 7.07 (s, 2H, H₈), 7.01 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H_{14/15}), 2.40 (s, 3H, H₁₀), 2.18 (s, 6H, H₇).

^{13}C { ^1H } RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 160.70 (C₂), 139.63 (C₉), 139.20 (C₁₃), 134.84 (C₆), 133.63 (C₅), 133.07 (C₃₁), 132.31 (C₂₁), 130.82 (C_{28/24}), 130.79 (C_{28/24}), 130.38 (C₁₉), 129.41 (C₂₉), 128.97 (C₈), 128.86 (C₂₃), 127.83 (C_{14/15}), 126.96 (C₂₀), 126.01 (C₃₀), 125.79 (C₂₇), 125.70 (C₂₆), 125.24 (C₂₅), 124.23 (C₂₂), 123.80 (C₃₂), 123.80 (C₃₃), 115.34 (C₁₈), 114.85 (C_{14/15}), 108.87 (C₃), 96.40 (C₁₇), 21.11 (C₁₀), 20.75 (C₇).

HRMS (MALDI-TOF) [M]⁺ $m/z = 954.2035$ (calculado 954.2029 para C₅₈H₃₅N₅F₃O₂Zn).

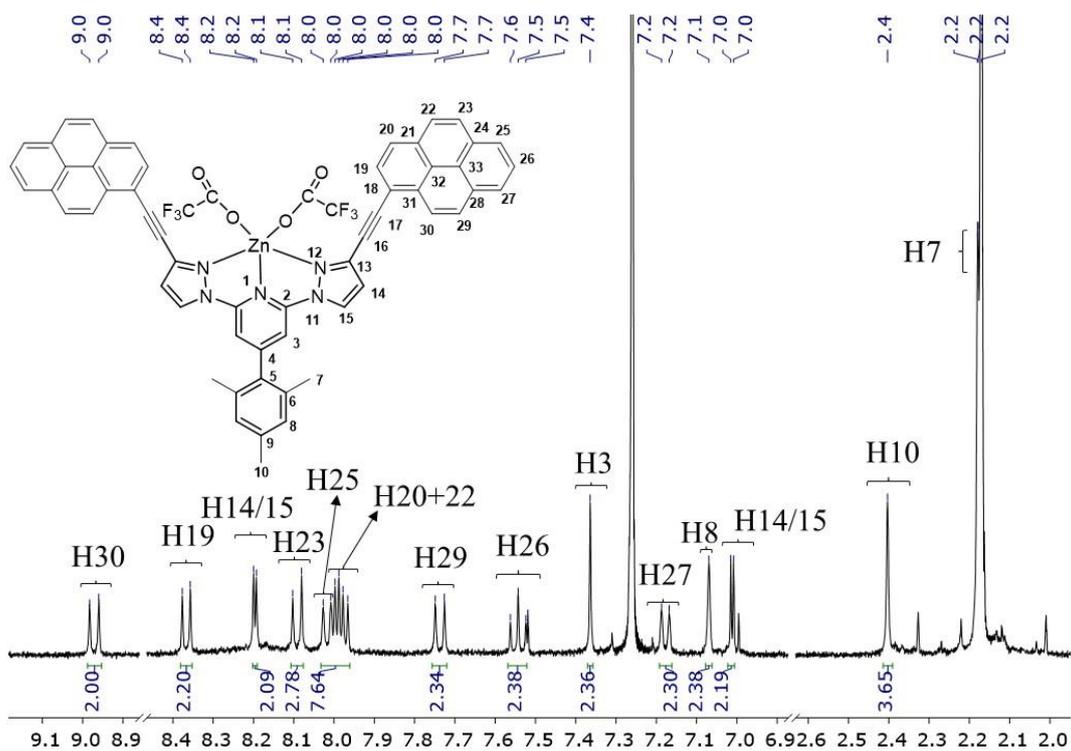


Figura 94: : Espectro de ^1H RMN ampliado (500 MHz, Cloroforno-d) del compuesto 8.

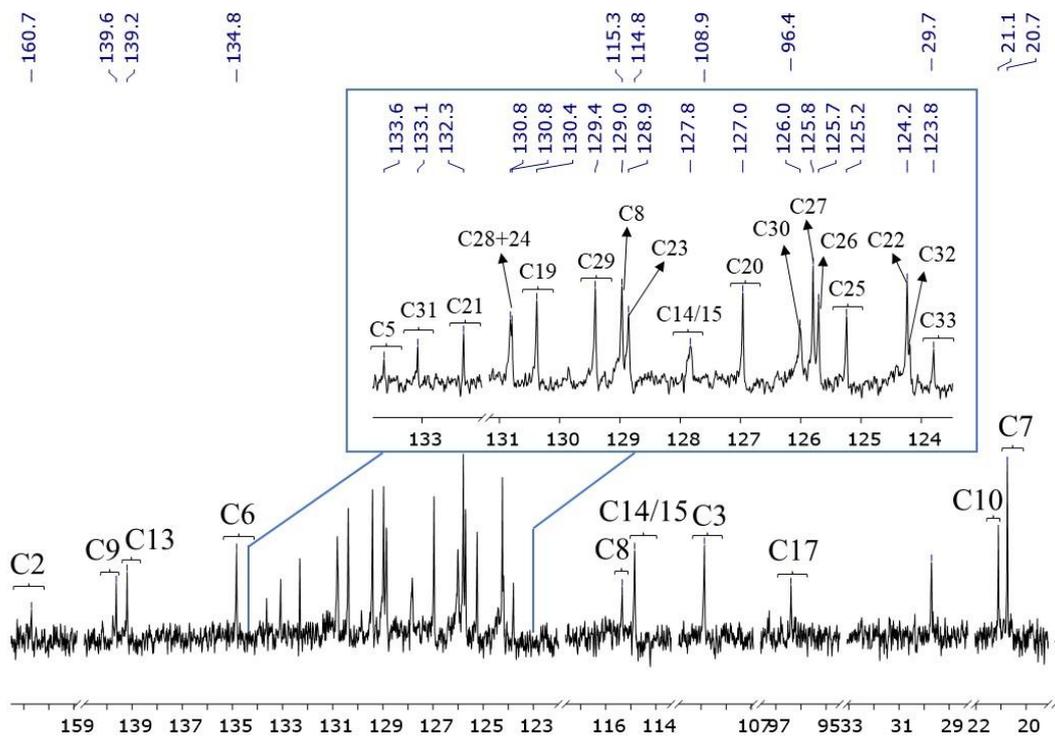


Figura 95: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroforno-d) del compuesto 8.

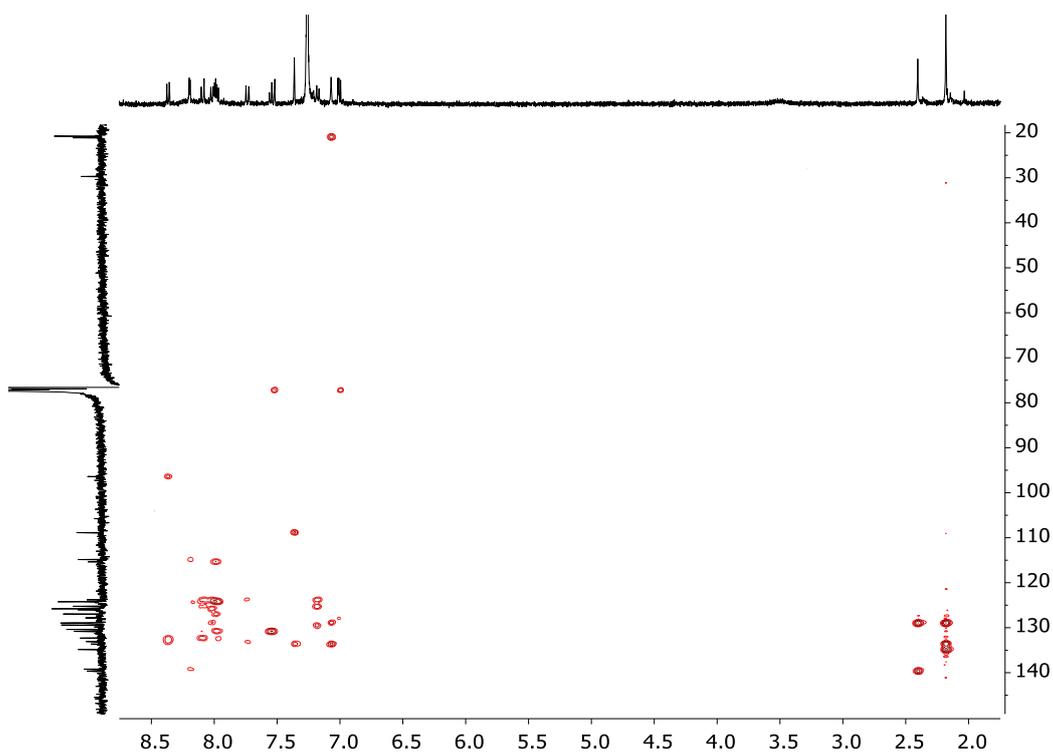


Figura 96: Espectro ^1H - ^{13}C gc2HMBC (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **8**.

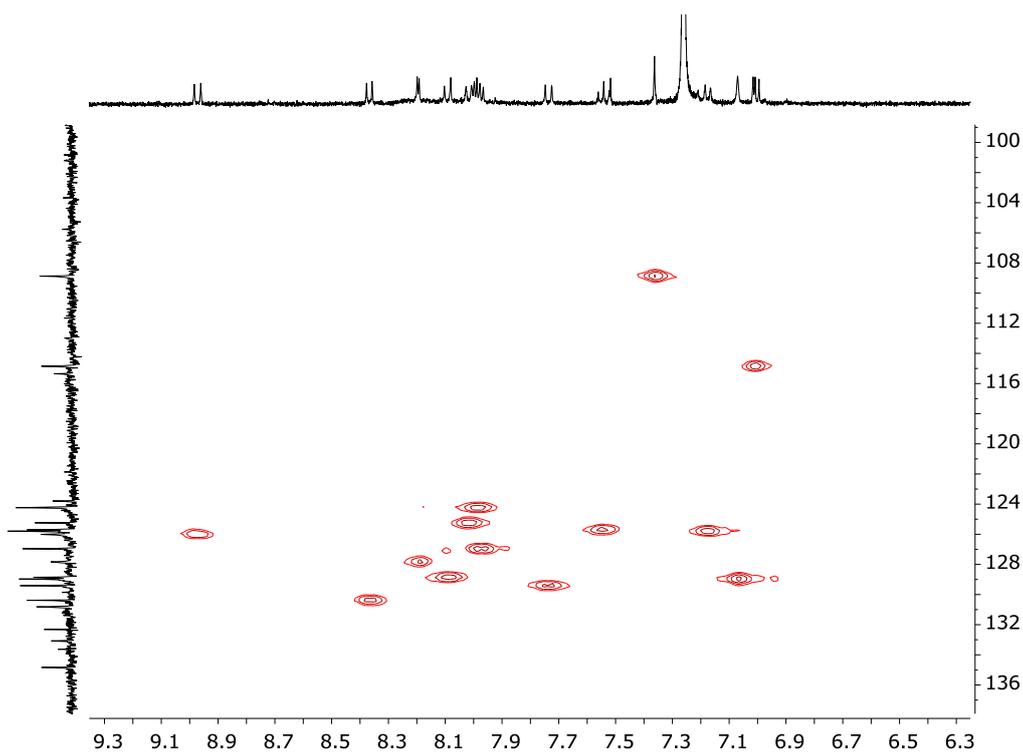


Figura 97: Espectro ^1H - ^{13}C bsgHSQCAD (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **8**.

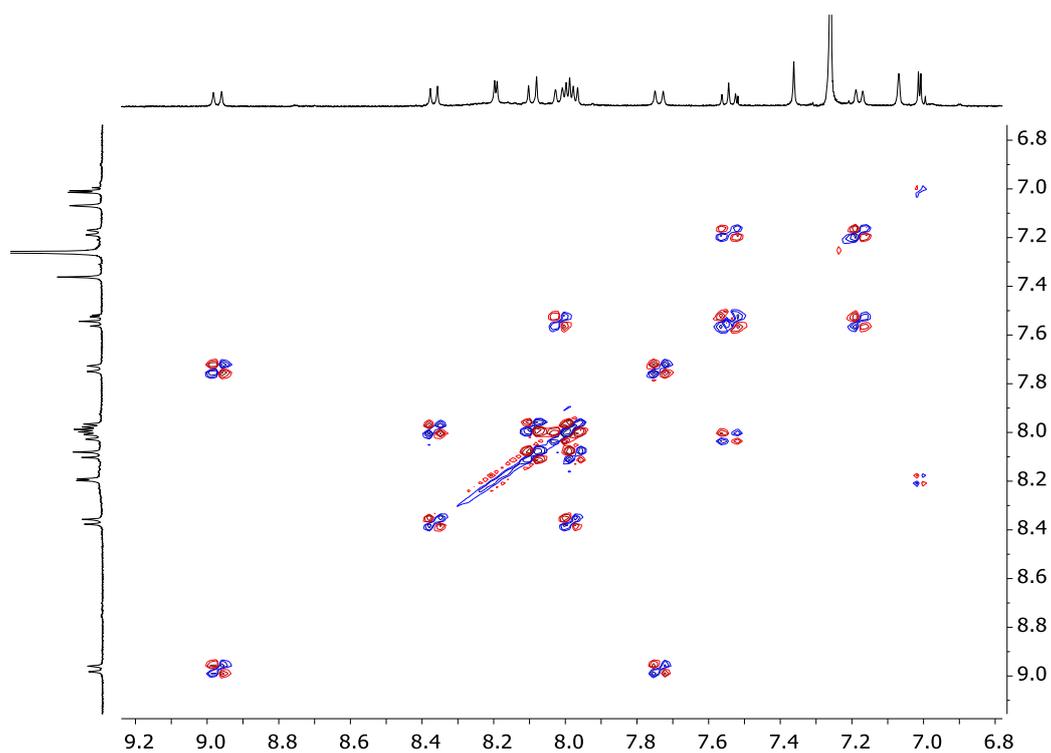
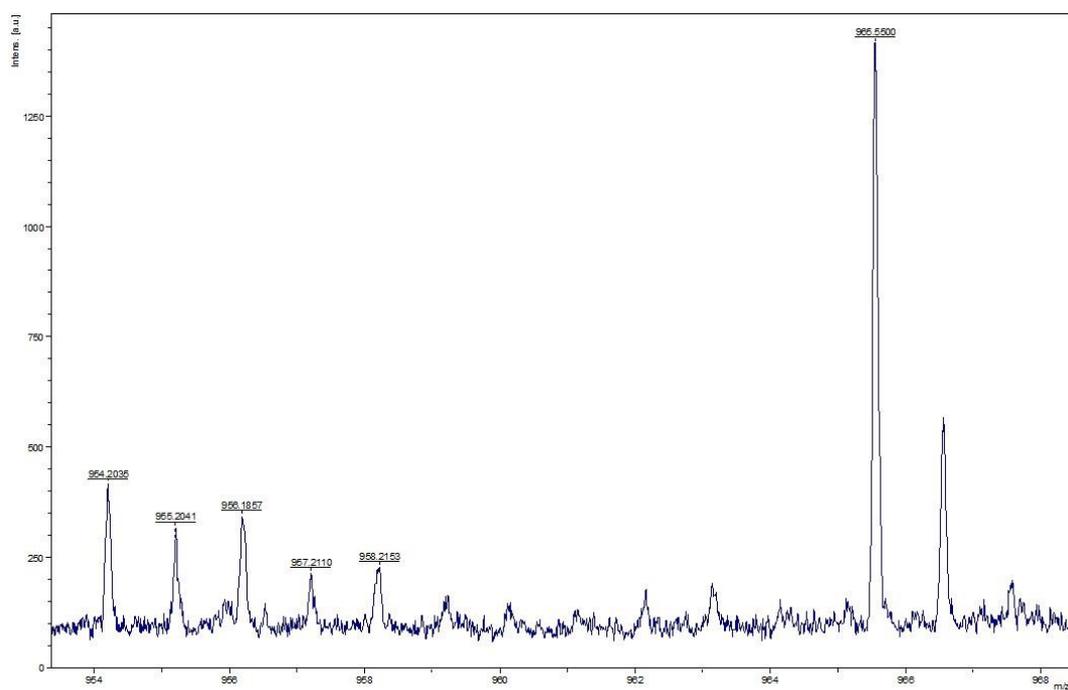


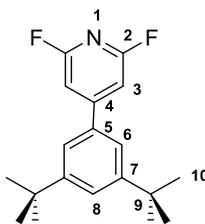
Figura 98: Espectro ^1H - ^1H gDQFCOSY (500MHz, Cloroformo-d) del compuesto **8**.



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	Ion Formula
954.2035	954.2029	0.6	$\text{C}_{58}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{Zn}$

Figura 99: Espectro de masas del compuesto **8** (MALDI), mostrando el patron isotópico molecular $[M^+]$.

Síntesis del compuesto 2b.



En un vial de microondas bajo atmosfera de nitrógeno se añade 2,6-difluoro-4-yodopiridina **1f** (0.2 g, 0.83 mmol), **1b** (194 mg, 0.83 mmol), [PdCl₂dppf] (31 mg, 40 μmol) y ^tBuONa (279 mg, 2.48 mmol) se disuelven en 5.0 mL de tolueno seco. La mezcla se irradia en reactor de microondas durante 30 minutos a una temperatura de 130° C, enfriando hasta 40° C al finalizar la reacción. El sólido amarillento obtenido tras eliminar el disolvente del crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna en SiO₂, utilizando como fase móvil (hexano/AcOEt (20:1), para obtener finalmente un sólido blanco puro **2b** (0.2 g, rendimiento 80%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.57 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₈), 7.41 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H₆), 7.01 (s, 2H, H₃), 1.38 (s, 18H H₁₀).

¹⁹F {¹H} RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -69.02.

¹³C {¹H} RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 162.22 (dd, *J* = 245.57, *J* = 16.82 Hz, C₂), 159.75 (t, *J* = 7.86 Hz, C₄), 152.04 (C₇), 135.87 (C₅), 124.43 (C₈), 121.37 (C₆), 104.00 (m, C₃), 35.04 (C₉), 31.39 (C₁₀).

HRMS (ESI-TOF) [M+Na]⁺ *m/z* = 326.1698 (calculado 326.1691 para C₁₉H₂₃F₂NNa).

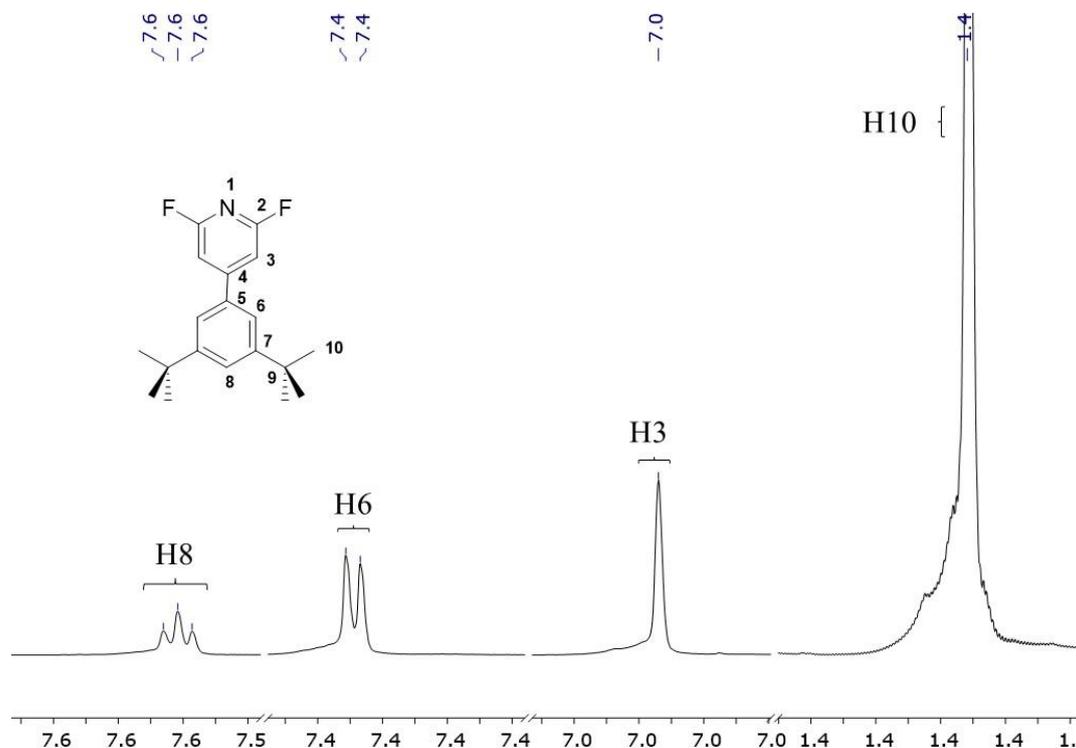


Figura 100: Espectro de ¹H RMN ampliado (400 MHz, Cloroformo-*d*) del compuesto **2b**.

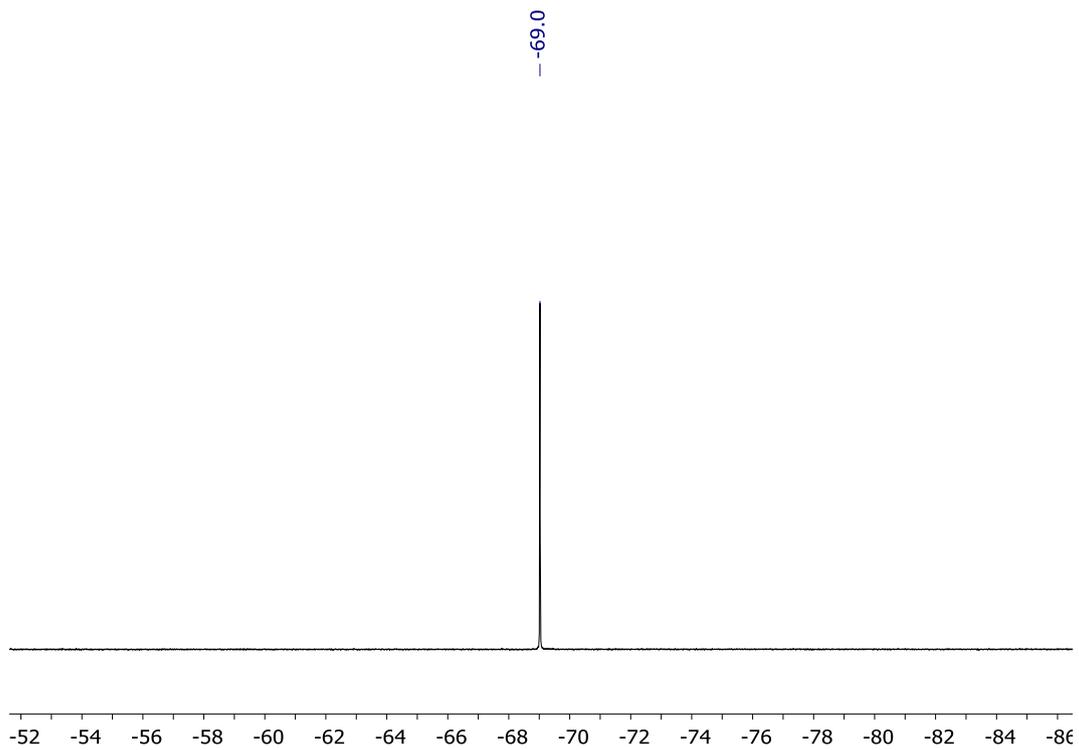


Figura 101: Espectro de ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ RMN ampliado (376 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **2b**.

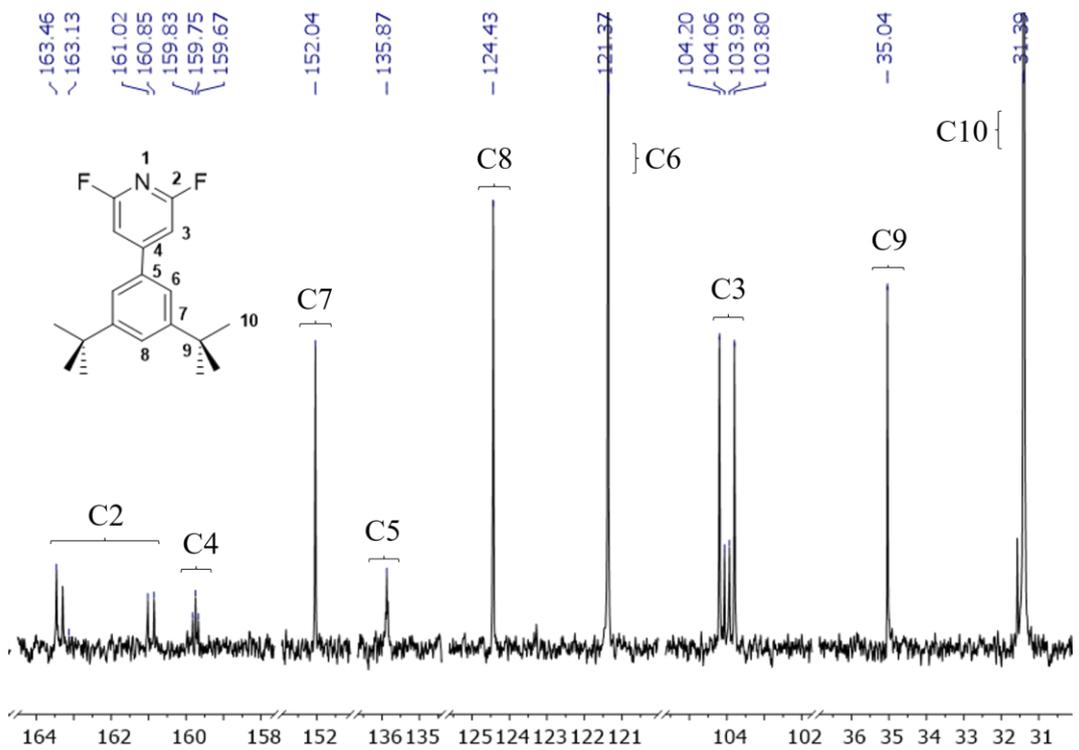


Figura 102: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **2b**.

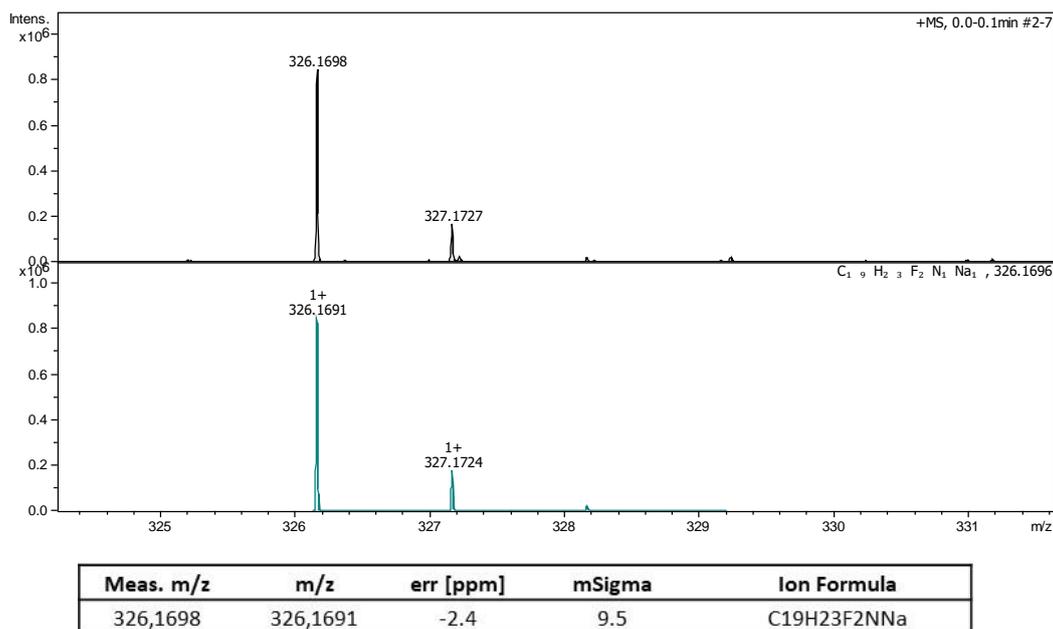
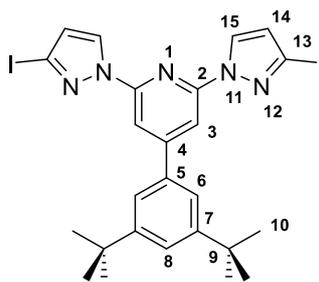


Figura 103: Espectro de masas del compuesto **2b** (ESI-TOF), mostrando el patron isotopico $[M+Na]^+$.

Síntesis del compuesto 3b.



En un schlenck se añaden **2b** (0.41 g, 1.34 mmol), **1a** (0.64 g, 3.3 mmol) y K_2CO_3 (0.55 g, 4.1 mmol) bajo atmosfera inerte. Se añaden 2 mL de DMA, y la disolución que presenta un color violeta-negruzco se calienta a 100 °C evitando que la luz incida en la misma. Tras 5 horas, se para la reacción añadiendo 3 mL de HCl 1.0 M, apareciendo en este punto un precipitado de color blanco. La fase acuosa se extrae con AcOEt (2 x 10 mL), y se lava la fase orgánica violeta con $NaHCO_3$ aq (sat) (3 x 10 MI), NaCl aq (sat) (10 mL), se seca con $MgSO_4$, se filtra y evapora a vacío, obteniendo un sólido amarillento. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna en SiO_2 , fase móvil hexano/AcOEt (15:1), obteniendo un sólido blanco puro. (0.8 g, rendimiento 69%).

1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, H_{15}), 8.04 (s, 2H, H_3), 7.56 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_8), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H_6), 6.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, H_{14}), 1.41 (s, 18H, H_{10}).

^{13}C $\{^1H\}$ RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 156.59 (C_4), 151.67 (C_7), 149.18 (C_5), 136.98 (C_2), 128.89 (C_{15}), 124.00 (C_8), 121.59 (C_6), 117.14 (C_{14}), 108.47 (C_3), 99.18 (C_{13}), 35.07 (C_9), 31.52 (C_{10}).

HRMS (ESI-TOF) $[M+Na]^+$ $m/z = 674.0268$ (calculado 674.0248 para $C_{25}H_{27}I_2N_5Na$).

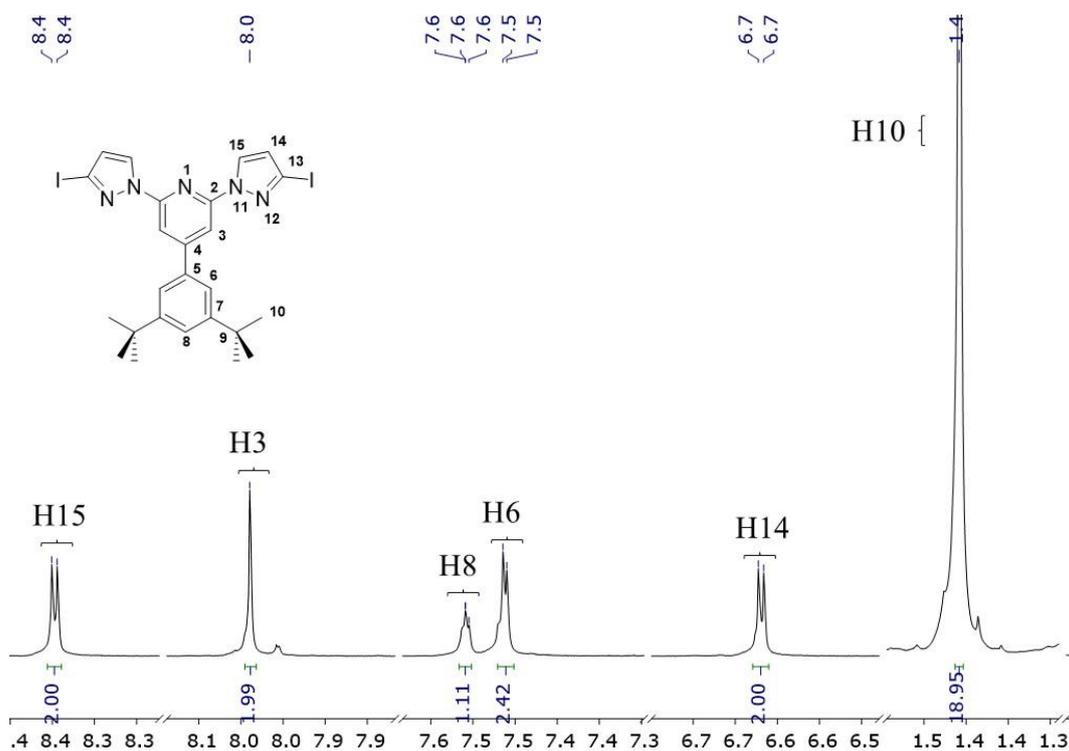


Figura 104: Espectro de ^1H RMN ampliado (400 MHz, Clorofomo-d) del compuesto **3b**.

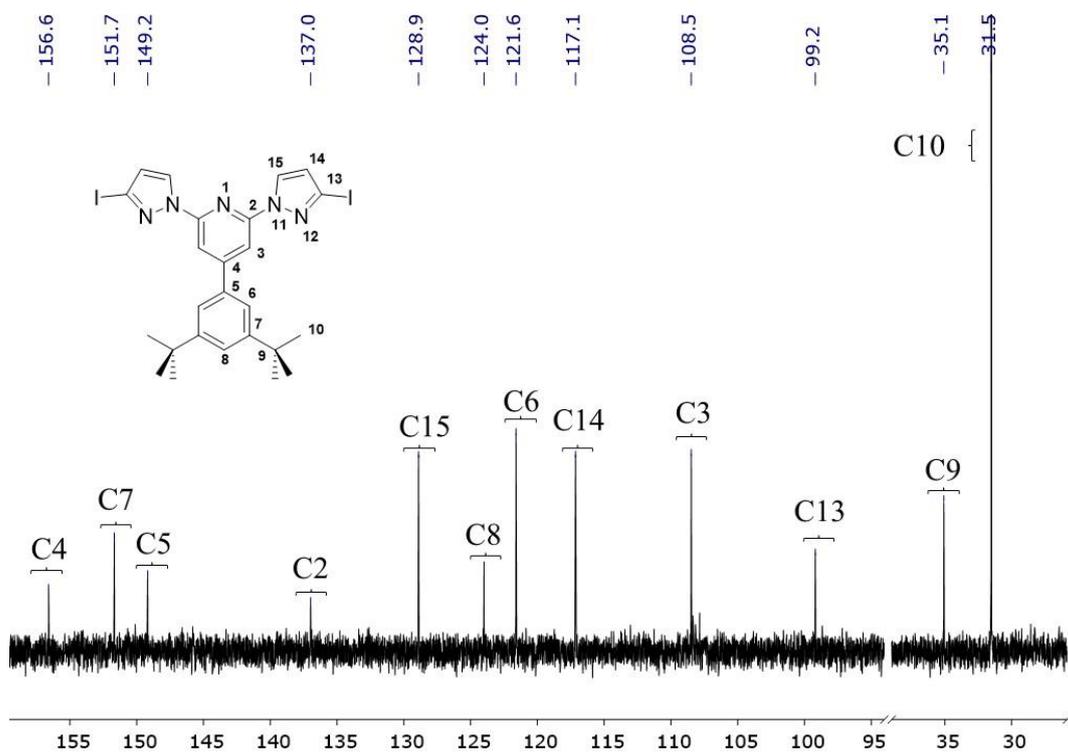


Figura 105: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Clorofomo-d) del compuesto **3b**.

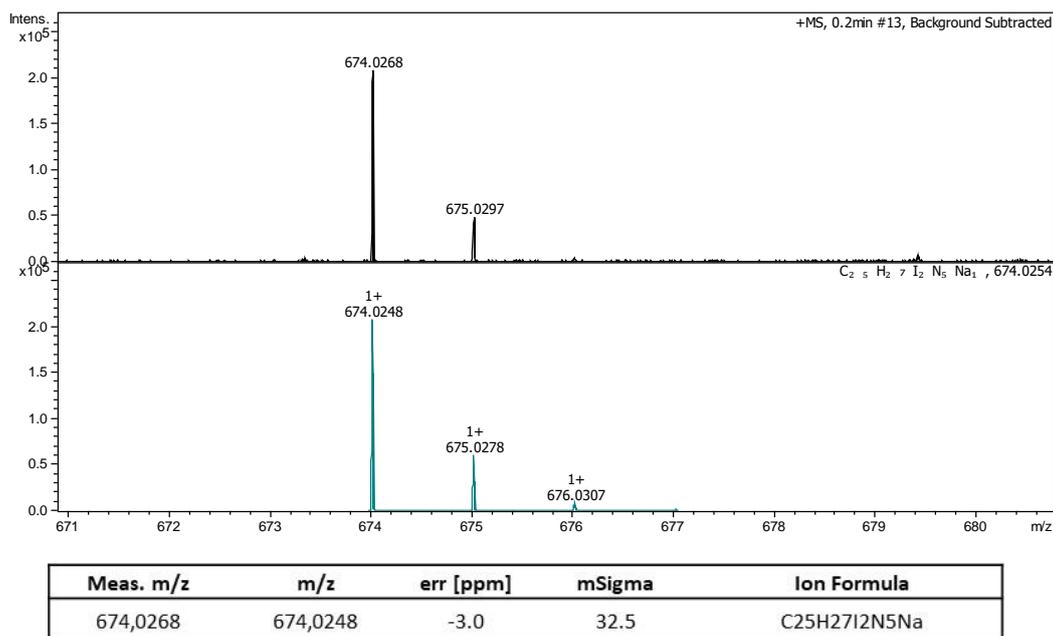
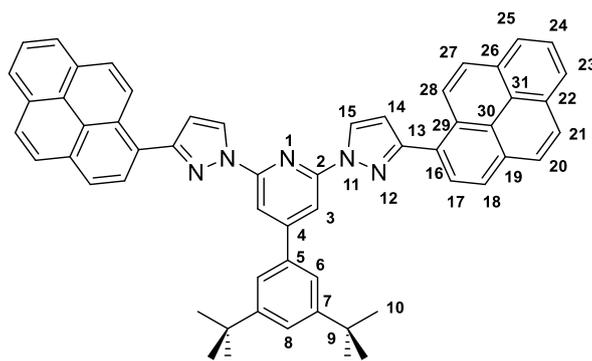


Figura 106: Espectro de masas del compuesto **3b** (ESI-TOF), mostrando el patrón isotópico $[M+Na]^+$

Síntesis del compuesto 4b.



Se añaden en un schlenck **3b** (0.10 g, 0.15 mmol), **1e** (0.11 g, 0.34 mmol), Pd(OAc)₂ (2.0mg, 7.7 μmol), K₃PO₄ (78 mg, 0.37 mmol) y SPhos (6.3 mg, 15 μmol) y 2.5 mL de una mezcla EtOH/H₂O (4:1), obteniendo una suspensión negra/grisácea con un precipitado blanco, la cual es burbujeada con N₂ durante 10 minutos, para seguidamente dejar la reacción bajo atmosfera inerte durante 24 horas a 80 °C. Pasadas 24 horas, se extrae la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL), se lava la fase acuosa con NaCl sat (3 x 10 mL), se seca con MgSO₄, se concentra en el rotavapor hasta la menor cantidad de DCM posible y se precipita con hexano (10 mL), obteniendo un sólido gris. El sólido gris obtenido se purifica por cromatografía en columna en SiO₂, usando un gradiente en la elución, primero hexano y seguidamente una mezcla hexano/DCM (1:1), para obtener finalmente el compuesto puro ¿blanco? (72 mg, rendimiento 49%).

¹H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H₂₈), 8.92 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, H_{14/15}), 8.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₁₇), 8.34 (s, 2H, H₃), 8.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H₁₈), 8.23 (m, 4H, H₂₃+H₂₅), 8.16 (d, *J* = 9.3

Hz, 2H, H₂₇), 8.13 (s, 4H, H₂₀+H₂₁), 8.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H₂₄), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H₆), 7.58 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₈), 7.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, H_{14/15}), 1.40 (s, 18H, H₁₀).

¹³C {¹H} RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 156.07 (C₄), 154.58 (C₁₃), 151.74 (C₇), 150.60 (C₂), 137.61 (C₅), 131.45 (C₂₂), 130.98 (C₂₆), 128.91 (C₂₉), 128.06 (C_{14/15}), 128.01 (C₂₇), 127.95 (C₃₁), 127.84 (C₂₁), 127.43 (C₁₇), 127.43 (C₂₀), 126.03 (C₂₄), 125.61 (C₂₈), 125.32 (C₂₃), 125.22 (C₃₀), 125.09 (C₂₅), 124.83 (C₁₈), 123.83 (C₈), 121.78 (C₆), 109.73 (C_{14/15}), 108.11 (C₃), 35.10 (C₉), 31.51 (C₁₀).

HRMS (ESI-TOF) [M+Na]⁺ *m/z* = 822.3560 (calculado 822.3567 para C₅₇H₄₅N₅Na).

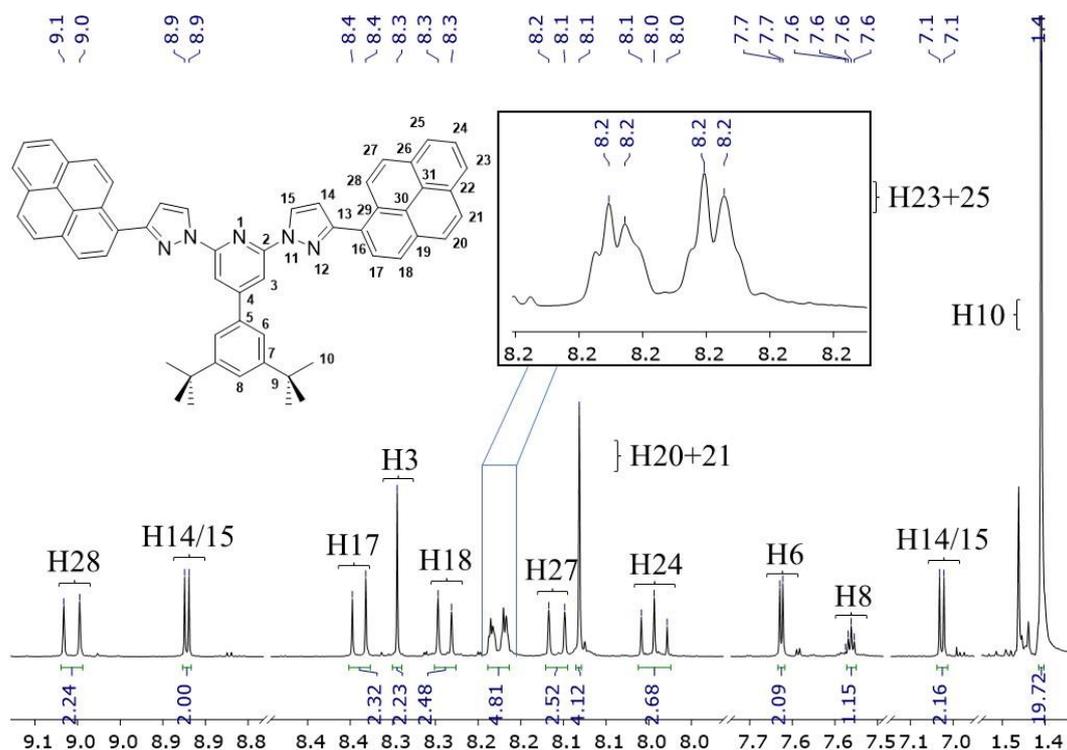


Figura 107: Espectro de ¹H RMN ampliado (500 MHz, Cloroformo-*d*) del compuesto **4b**.

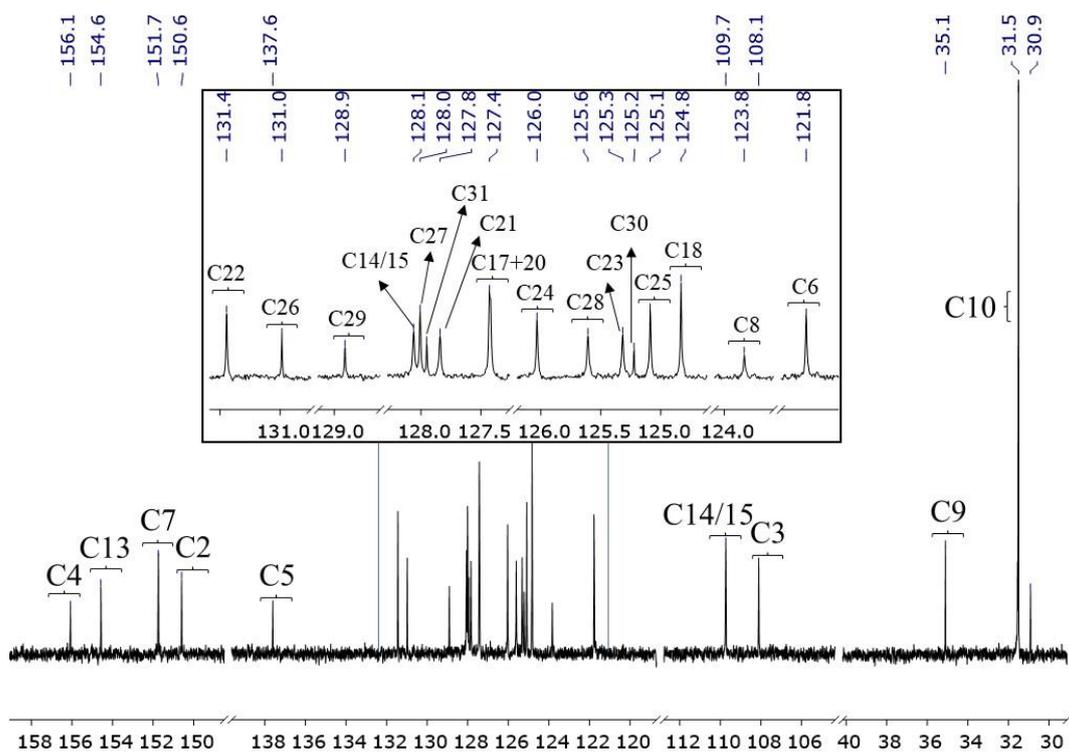


Figura 108: Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroforno-d) del compuesto **4b**.

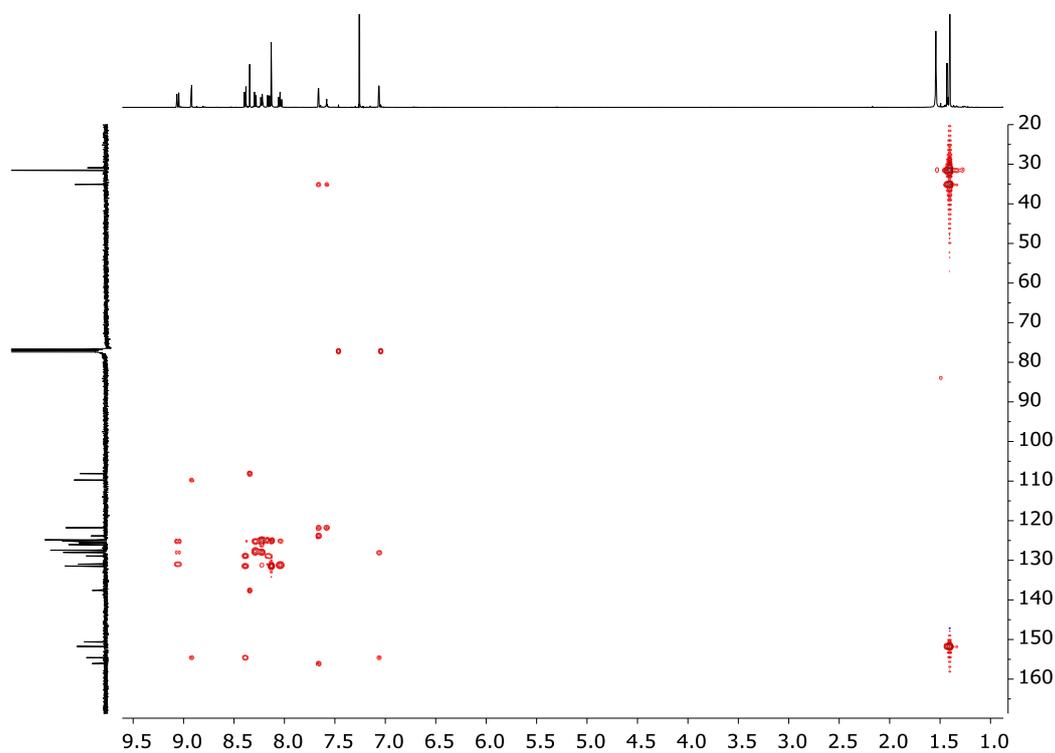


Figura 109: Espectro $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gc2HMBC (500 MHz, Cloroforno-d) del compuesto **4b**.

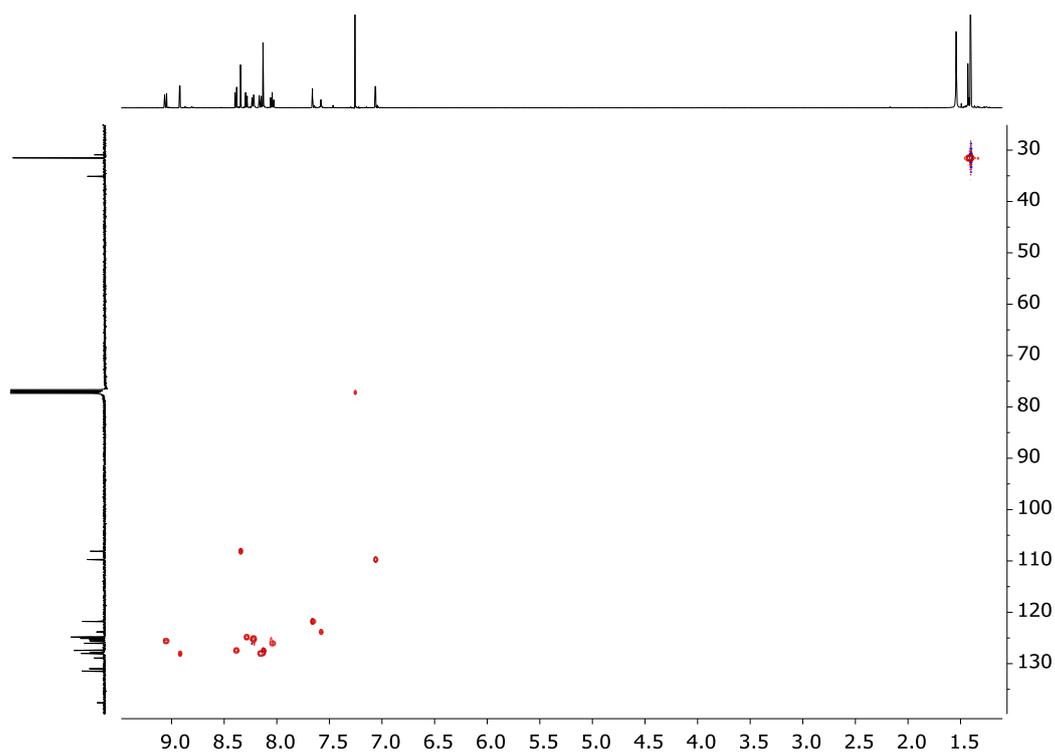


Figura 110: Espectro ^1H - ^{13}C gc2HSQC (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **4b**.

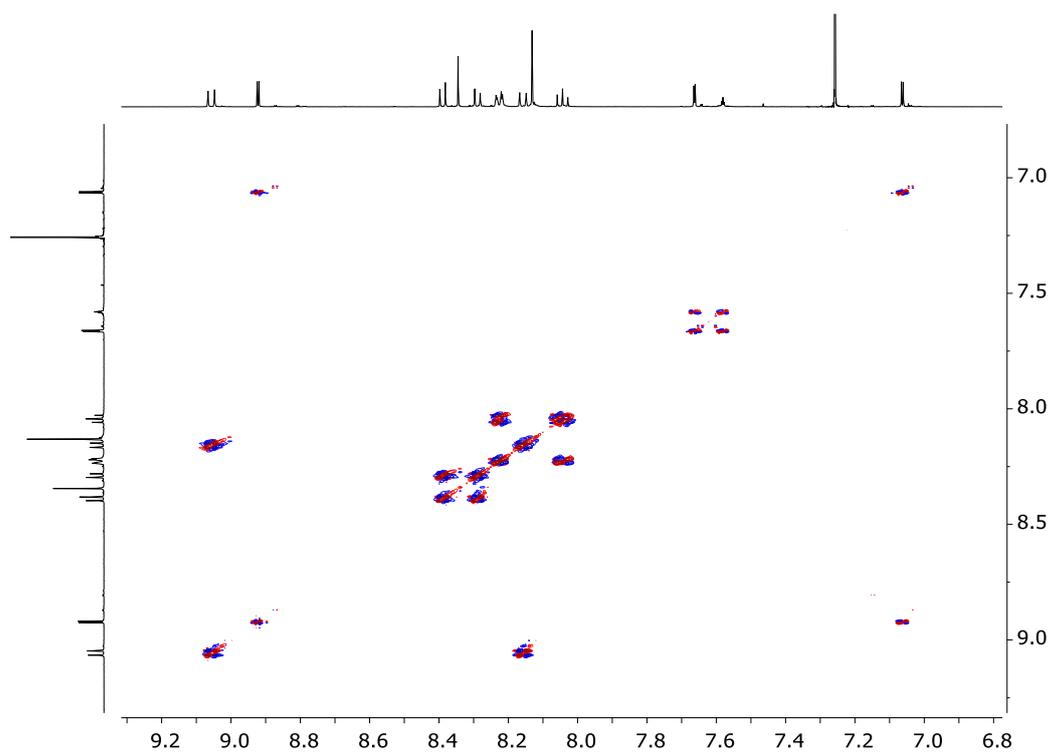


Figura 111: Espectro ^1H - ^1H gDQFCOSY (500MHz, Cloroformo-d) del compuesto **4b**.

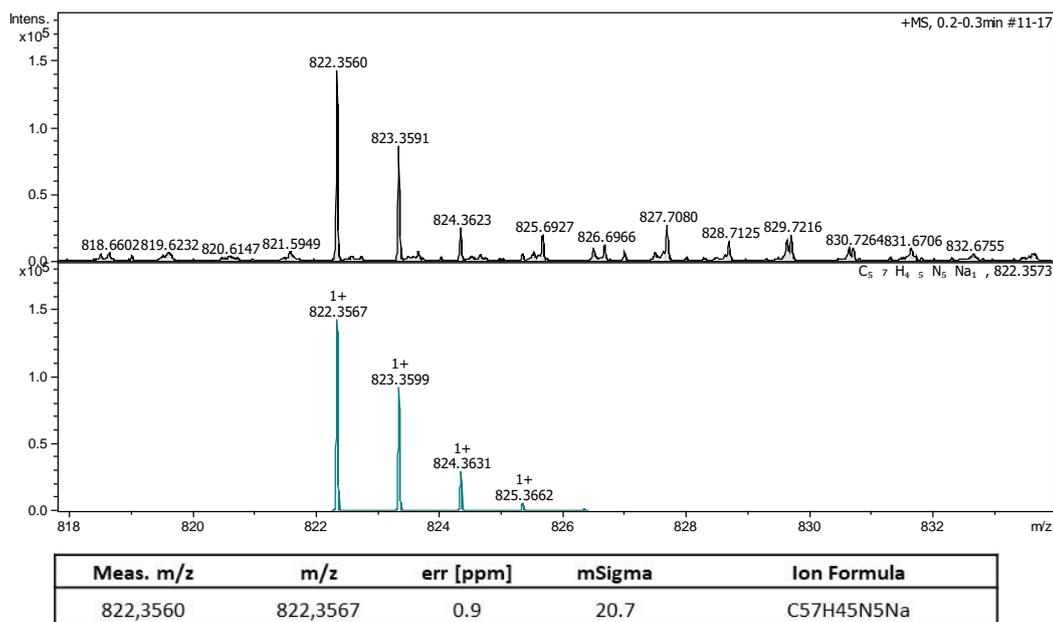
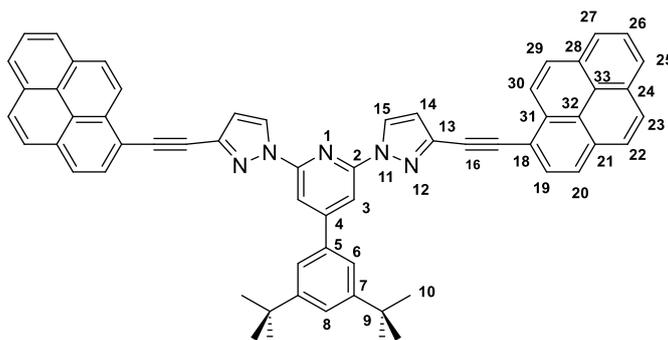


Figura 112: Espectro de masas del compuesto **4b** (ESI-TOF), mostrando el patrón isotópico $[M+Na]^+$.

Síntesis del compuesto **5b**.



En un schlenck bajo atmosfera inerte se añade el compuesto **3b** (20 mg, 30 μ mol), el compuesto **1d** (14 mg, 61 μ mol), $[PdCl_2dppf]$ (2.2 mg, 3.06 μ mol). Se añade TBAF (1.0 M en THF) (0.2 ml, 0.18 mmol), formando una suspensión de aspecto negro/rojizo, y se mantiene a 70 °C durante 90 minutos. Pasado ese tiempo se añade EtOH (10 mL) al schlenck formando un precipitado marrón claro. Se retiran el disolvente sobrenadante mediante centrifugación (10 minutos a 3000 rpm). Se realizan 3 lavados con 10 mL de EtOH. Finalmente se seca el sólido en el horno a 100 °C obteniendo un sólido amarillento puro (23 mg, rendimiento 87%). Datos espectroscópicos de RMN en cloroformo- d y acetona- d_6 :

1H RMN (500 MHz, Cloroformo- d) δ 8.75 (m, 4H, $H_{30}+H_{14/15}$), 8.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{19}), 8.27 (s, 2H, H_3), 8.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{27}), 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{25}), 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{20}), 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{23}), 8.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{22}), 8.05 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{25}), 7.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, H_6), 7.57 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_8), 6.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, $H_{14/15}$), 1.44 (s, 18H, H_{10}).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 156.51 (C_4), 151.72 (C_7), 149.90 (C_2), 138.10 (C_{13}), 137.04 (C_5), 132.23 (C_{31}), 131.68 (C_{21}), 131.24 (C_{24}), 131.08 (C_{28}), 129.92 (C_{19}), 128.56 (C_{29}), 128.47 (C_{23}), 128.01 ($\text{C}_{14/15}$), 127.24 (C_{22}), 126.30 (C_{26}), 125.80 (C_{27}), 125.72 (C_{25}), 125.59 (C_{30}), 124.52 (C_{20}) 124.45 (C_{18}), 124.29 (C_{33}), 124.06 (C_8), 121.69 (C_6), 116.83 (C_{32}), 112.26 ($\text{C}_{14/15}$), 108.69 (C_3), 90.72 (C_{17}), 87.31 (C_{16}), 35.13 (C_9), 31.58 (C_{10}).

^1H RMN (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 9.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{14/15}$), 8.74 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H_{30}), 8.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{25/27}$), 8.39 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H_{29}), 8.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{H}_{25/27}$), 8.35 (s, 4H, $\text{H}_{19}+\text{H}_{20}$), 8.29 (s, 1H, H_3), 8.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{23}), 8.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{22}), 8.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{26}), 7.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H_6), 7.75 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_8), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{14/15}$), 1.48 (s, 18H, H_{10}).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (101 MHz, Acetona-*d*₆) δ 156.33 (C_4), 151.93 (C_7), 150.19 (C_2), 137.84 (C_{13}), 137.21 (C_5), 131.96 (C_{31}), 131.86 (C_{21}), 131.33 (C_{24}), 131.07 (C_{28}), 129.74 (C_{19}), 128.93 (C_{29}), 128.84 ($\text{C}_{14/15}$), 128.67 (C_{23}), 127.27 (C_{22}), 126.69 (C_{26}), 126.08 ($\text{C}_{25}/\text{C}_{27}$), 126.06 ($\text{C}_{25}/\text{C}_{27}$), 124.99 (C_{30}), 124.86 (C_{20}), 124.27 (C_{32}), 124.19 (C_8), 124.03 (C_{33}), 121.67 (C_6), 116.61 (C_{18}), 112.37 ($\text{C}_{14/15}$), 108.08 (C_3), 89.86 (C_{17}), 87.89 (C_{16}), 34.88 (C_9), 30.89 (C_{10}).

HRMS (MALDI-TOF) $[\text{M}]^+$ $m/z = 847.3662$ (calculado 847.3669 para $\text{C}_{61}\text{H}_{45}\text{N}_5$).

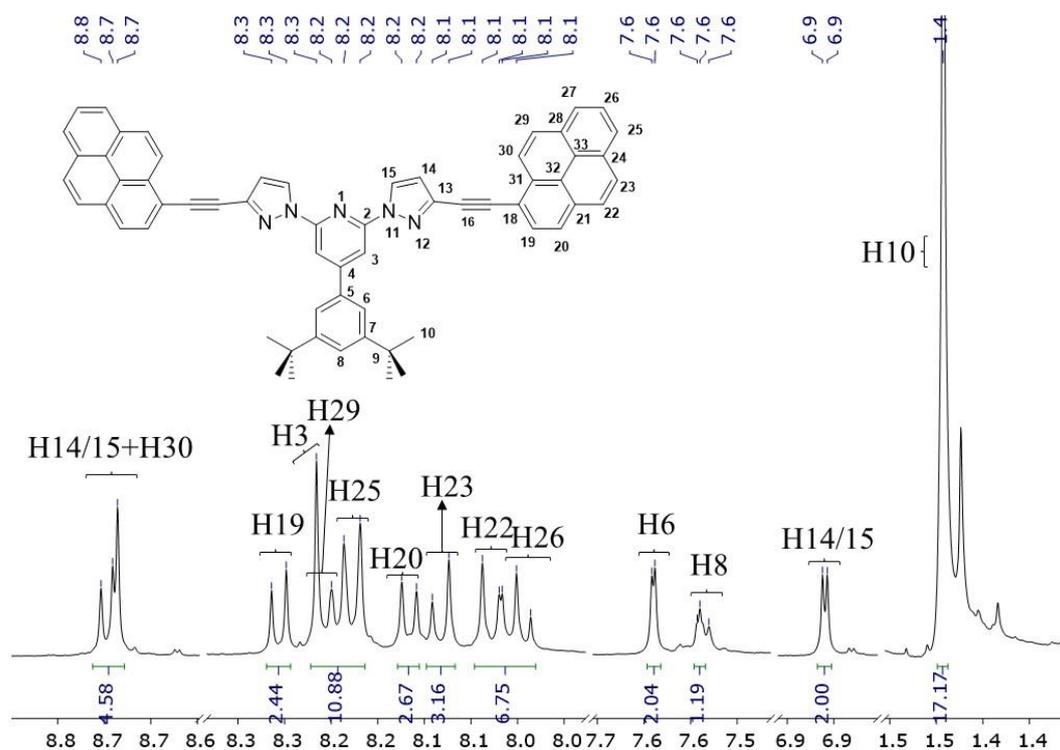


Figura 113: Espectro de ^1H RMN ampliado (500 MHz, Cloroformo-*d*) del compuesto **5b**.

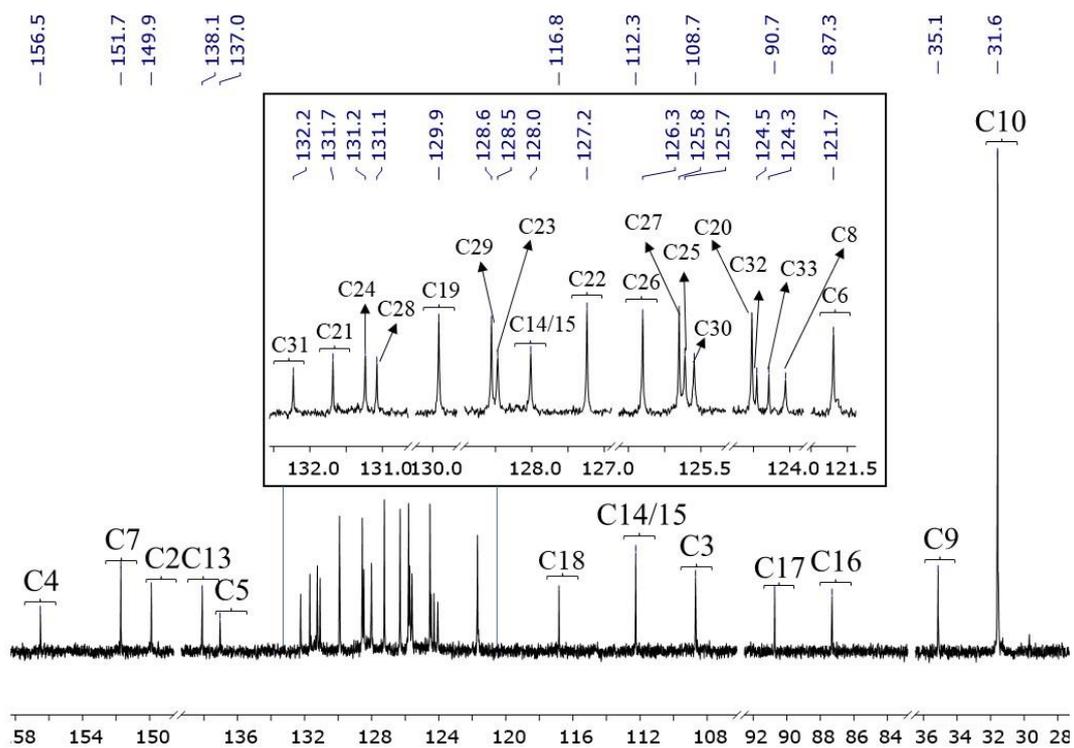


Figura 114: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **5b**.

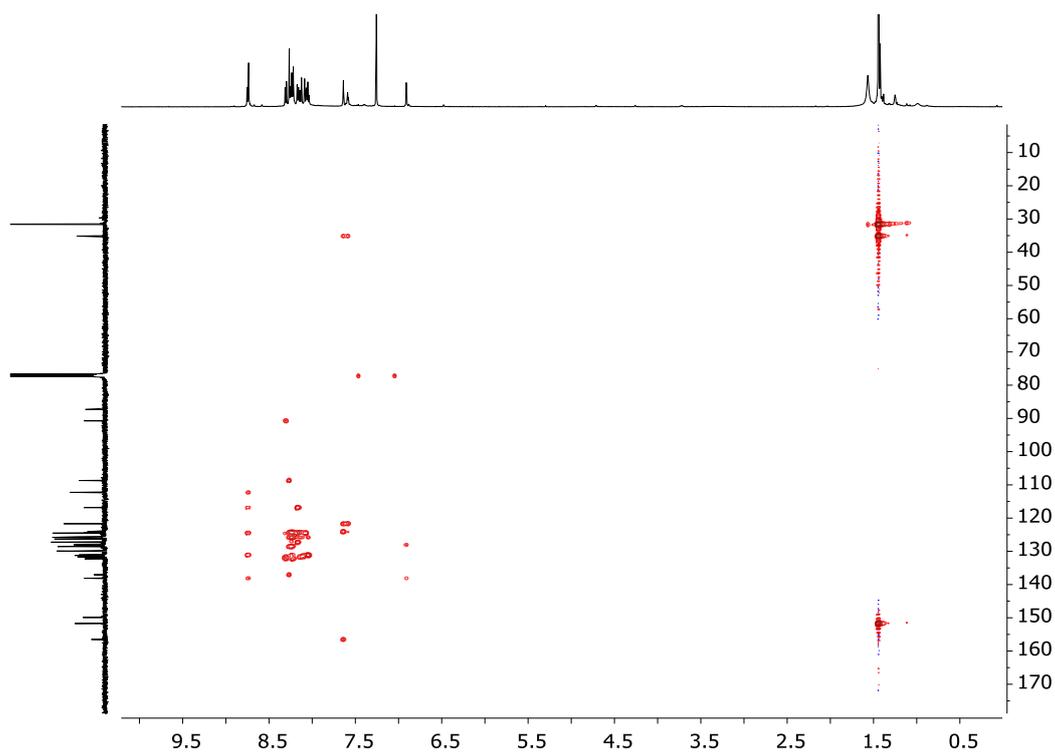


Figura 115: Espectro ^1H - ^{13}C gc2HMBC (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **5b**.

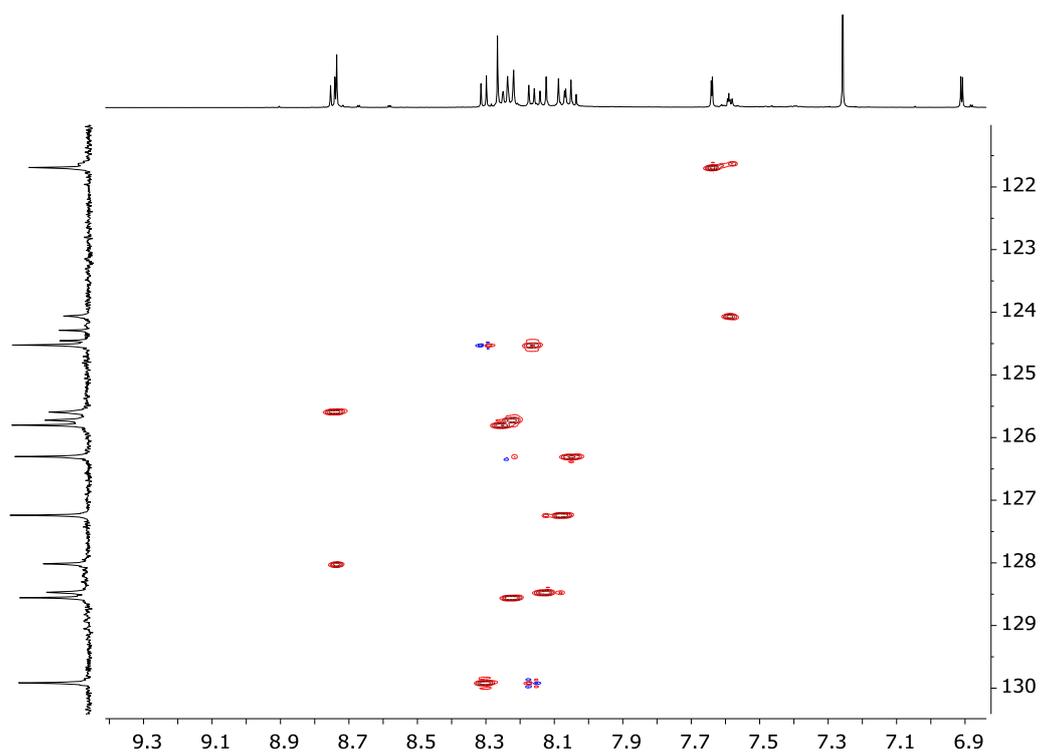


Figura 116: Espectro ^1H - ^{13}C bsgHSQCAD (500 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **5b**.

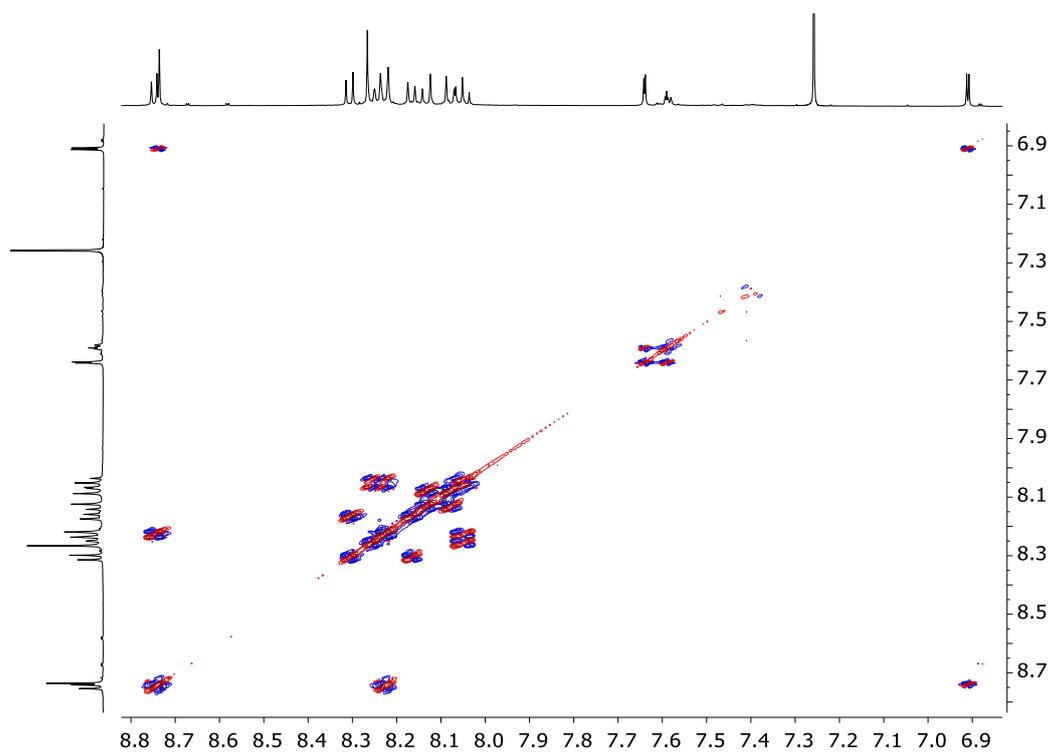


Figura 117: Espectro ^1H - ^1H gDQFCOSY (500MHz, Cloroformo-d) del compuesto **5b**.

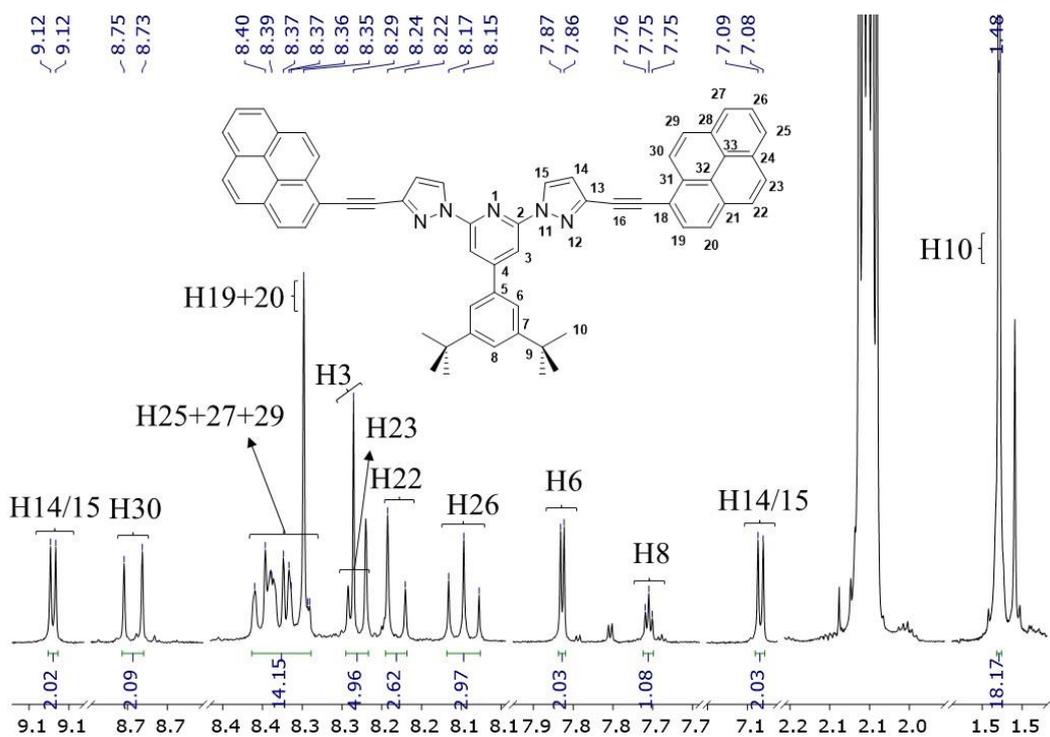


Figura 118: Espectro de ^1H RMN ampliado (400 MHz, Acetona- d_6) del compuesto **5b**.

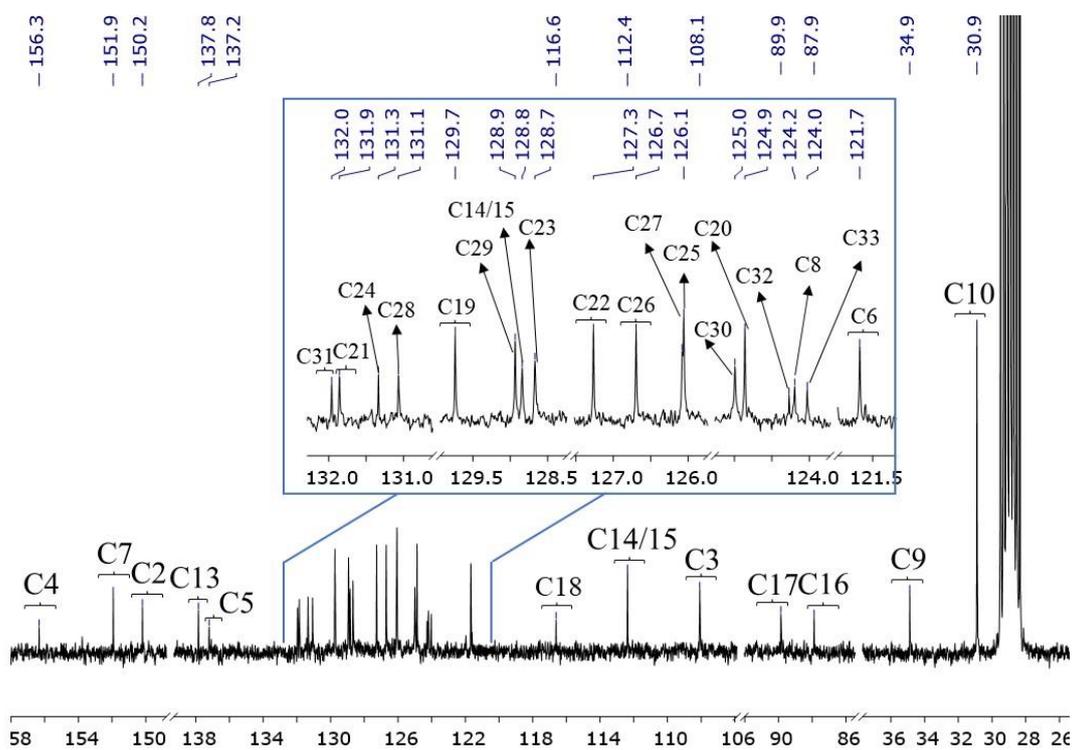


Figura 119: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Acetona- d_6) del compuesto **5b**.

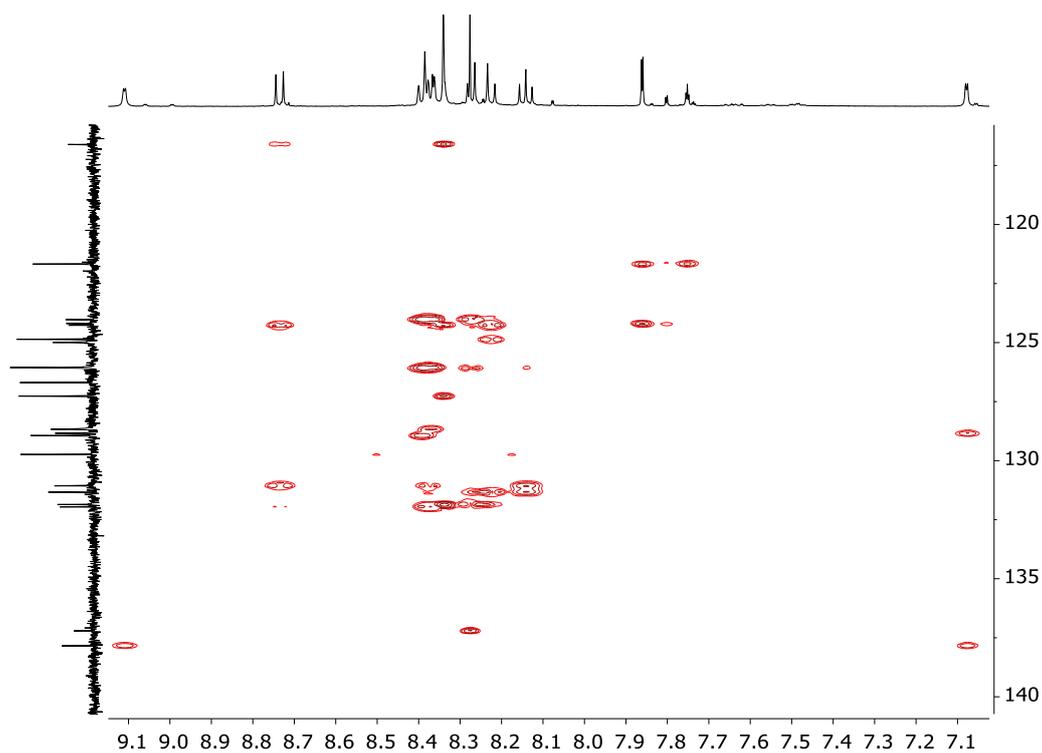


Figura 120: Espectro ^1H - ^{13}C bsgHMBC (500 MHz, Acetona- d_6) del compuesto **5b**

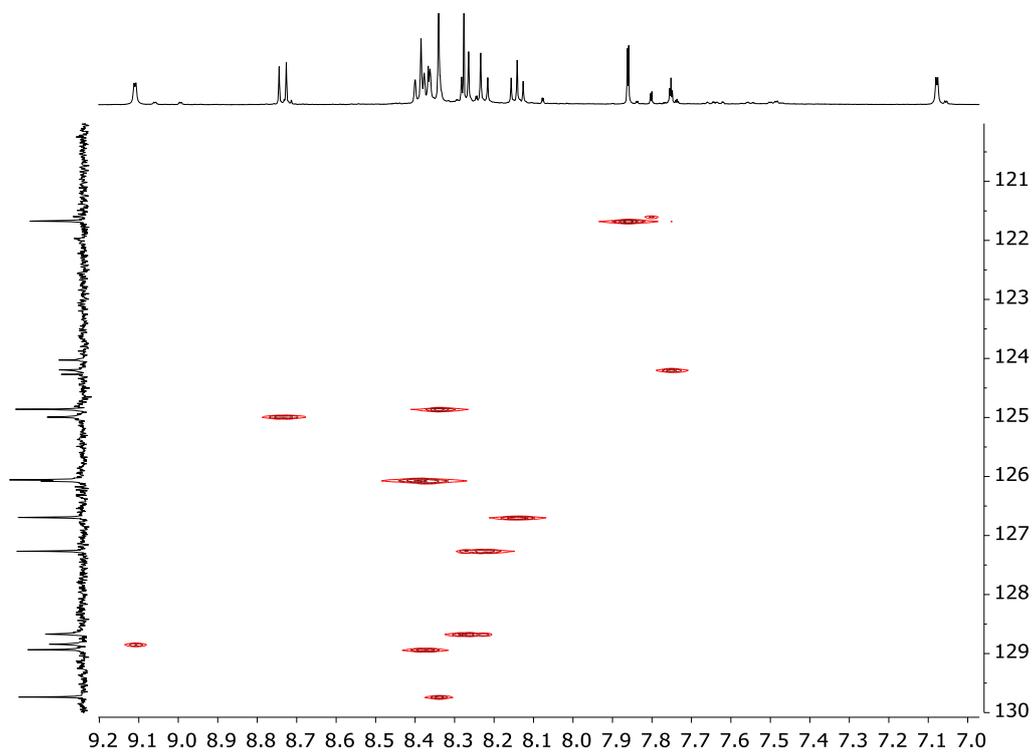


Figura 121: Espectro ^1H - ^{13}C bsgHSQCAD (500 MHz, Acetona- d_6) del compuesto **5b**.

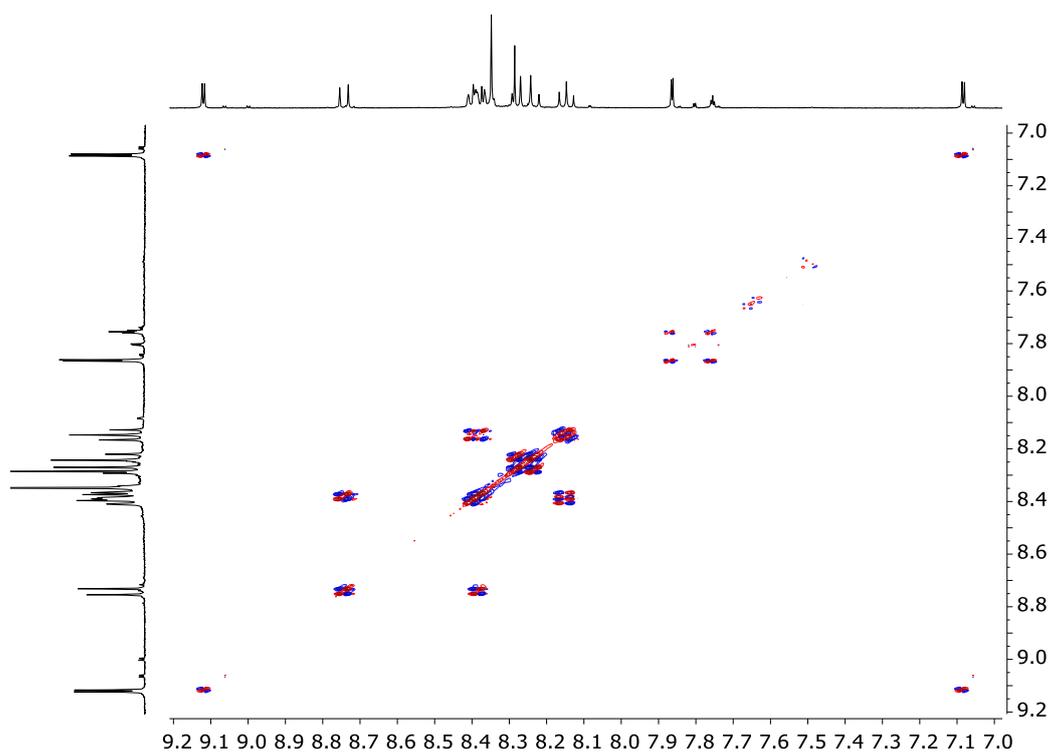
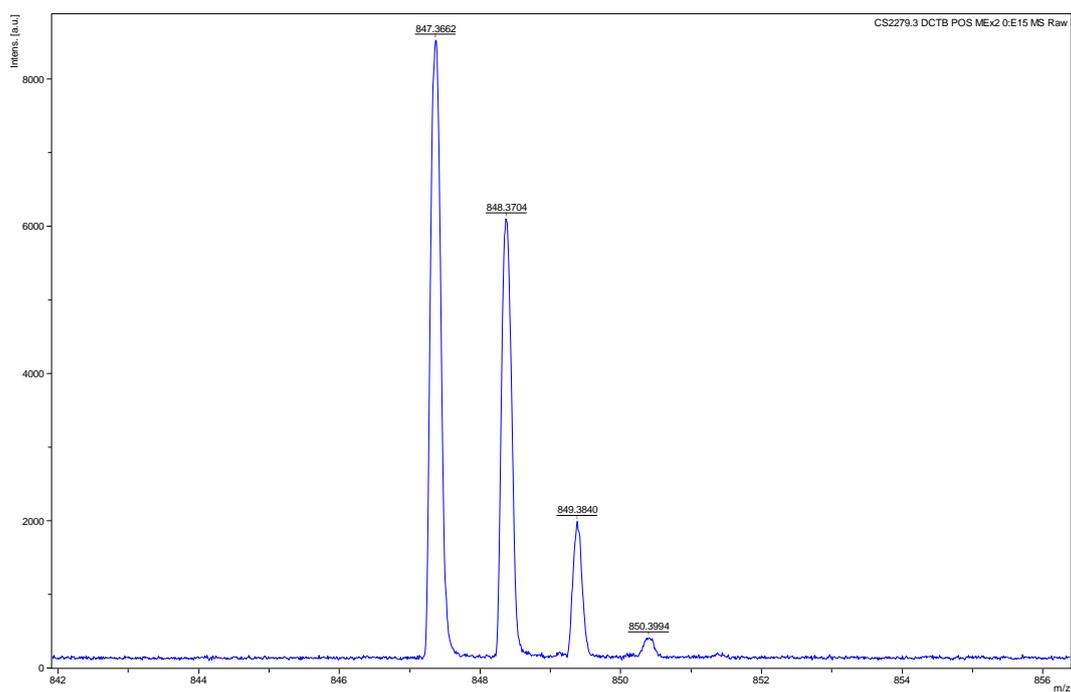


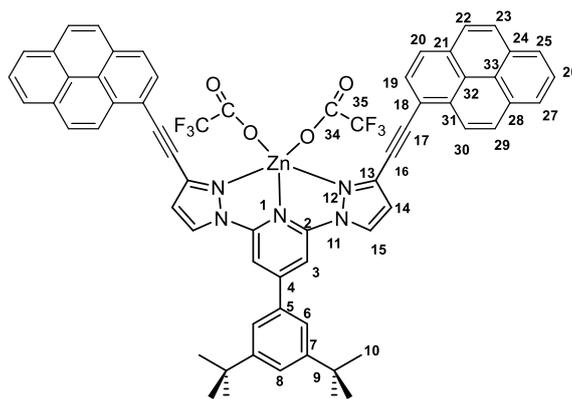
Figura 122: Espectro ^1H - ^1H gDQFCOSY (400MHz, Acetona- d_6) del compuesto **5b**.



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	Ion Formula
847.3662	847.3669	-0.7	C ₆₁ H ₄₅ N ₅

Figura 123: Espectro de masas del compuesto **5b** (MALDI), mostrando el patrón isotópico molecular [M^+].

Síntesis del compuesto 7b.



En un schlenck se añaden los compuestos **4b** (20 mg, 23 μmol) y $\text{Zn}(\text{COOCF}_3)_2$ (10 mg, 35.3 μmol) bajo atmosfera inerte, y se disuelven en 4 mL de DCM y 2 mL de acetona, apareciendo una coloración roja/naranja en la disolución. La reacción se mantiene durante 30 minutos con agitación a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a vacío hasta obtener la menor cantidad de DCM posible y se añade hexano para precipitar el complejo. Tras retirar el disolvente sobrenadante, se hacen 4 lavados con 10 mL de hexano, para obtener finalmente un sólido amarillento puro. (23 mg, rendimiento 84%). Datos espectroscópicos de RMN en cloroformo-*d* y acetona-*d*₆:

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H₃₀), 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H₁₉), 8.32 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H₁₄), 8.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H₂₃), 8.02 – 7.93 (m, 6H, H₂₅+H₂₀+H₂₂), 7.75 – 7.68 (m, 3H), 7.61 (s, 2H, H₃), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H₂₆), 7.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, H₆), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H₂₇), 6.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H₁₅), 1.44 (s, 18H, H₁₀).

¹³C {¹H} RMN (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 168.15 (C₂), 152.77 (C₇), 139.00 (C₁₃), 135.84 (C₅), 133.05 (C₃₁), 132.28 (C₂₁), 130.79 (C₂₄), 130.77 (C₂₈), 130.28 (C_{19/22}), 129.35 (C₂₉), 128.82 (C₂₃), 127.90 (C₁₄), 126.93 (C_{19/22}), 125.98 (C₃₀), 125.74 (C₂₆), 125.67 (C₂₇), 125.21 (C₈), 124.20 (C_{19/22}), 124.2 (C₃₂), 123.77 (C₃₃), 121.57 (C₆), 114.62 (C₁₅), 106.45 (C₃), 96.22 (C₁₆), 83.28 (C₁₇), 35.19 (C₉), 31.57 (C₁₀).

¹H RMN (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 9.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H_{14/15}), 9.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, H₃₀), 8.59 (s, 2H, H₃), 8.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H₁₉), 8.30 – 8.11 (m, 8H, H₂₂+H₂₃+H_{25/27}), 8.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H₆), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, H₂₉), 7.82 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H₈), 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H₂₆), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{25/27}), 7.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H_{14/15}), 1.48 (s, 18H, H₁₀).

¹³C {¹H} RMN (101 MHz, Acetona-*d*₆) δ 160.23 (C₄), 152.25 (C₇), 137.86 (C₁₃), 136.11 (C₅), 132.64 (C₃₁), 132.3 (C₂₁), 131.09 (C_{24/28}), 130.82 (C_{24/28}), 130.57 (C_{14/15}), 130.26 (C₁₉), 129.29 (C₂₉), 129.00 (C_{22/23}), 127.12 (C_{22/23}), 126.22 (C₂₆), 125.9 (C₃₀), 125.8 (C_{25/27}), 125.7 (C_{25/27}), 125.21 (C₈), 124.60 (C₂₀), 124.09 (C_{32/33}), 123.71 (C_{32/33}), 122.45 (C₆), 118.15 (C₁₈), 114.28 (C_{14/15}), 107.96 (C₃), 94.39 (C₁₇), 34.97 (C₉), 30.83 (C₁₀).

HRMS (MALDI-TOF) [M]⁺ $m/z = 1137.2718$ (calculado 1137.2622 para C₆₅H₄₅N₅F₆O₄Zn).

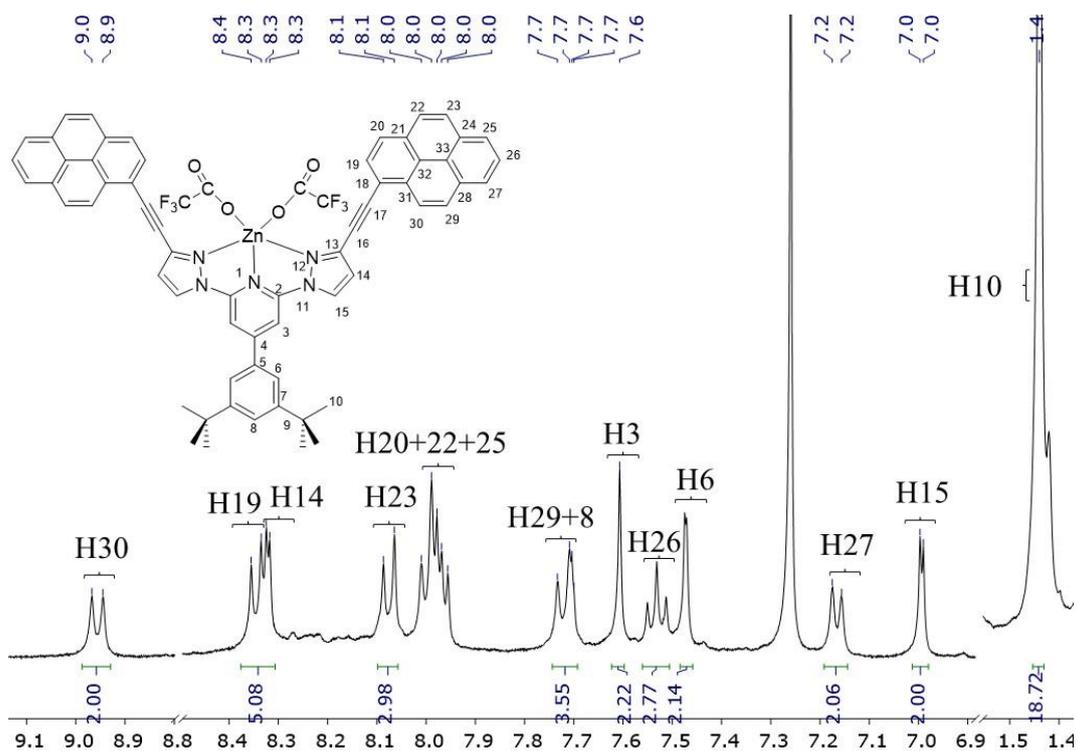


Figura 124: Espectro de ^1H RMN ampliado (400 MHz, Cloroforno- d) del compuesto **7b**.

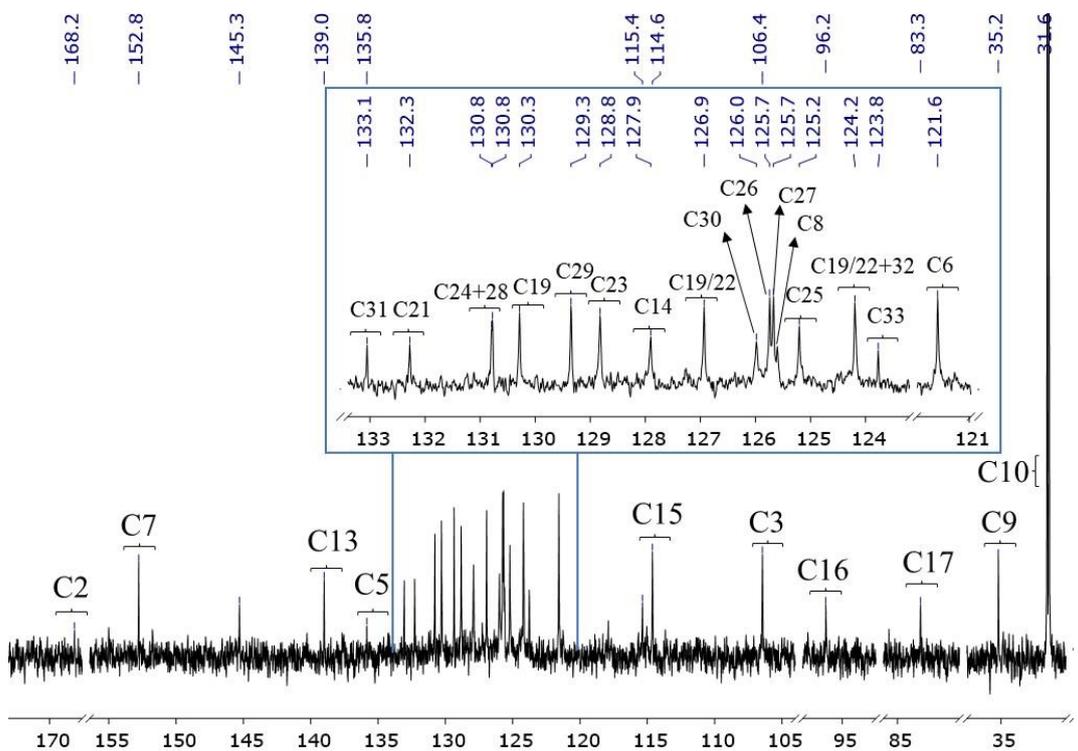


Figura 125: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Cloroforno- d) del compuesto **7b**.

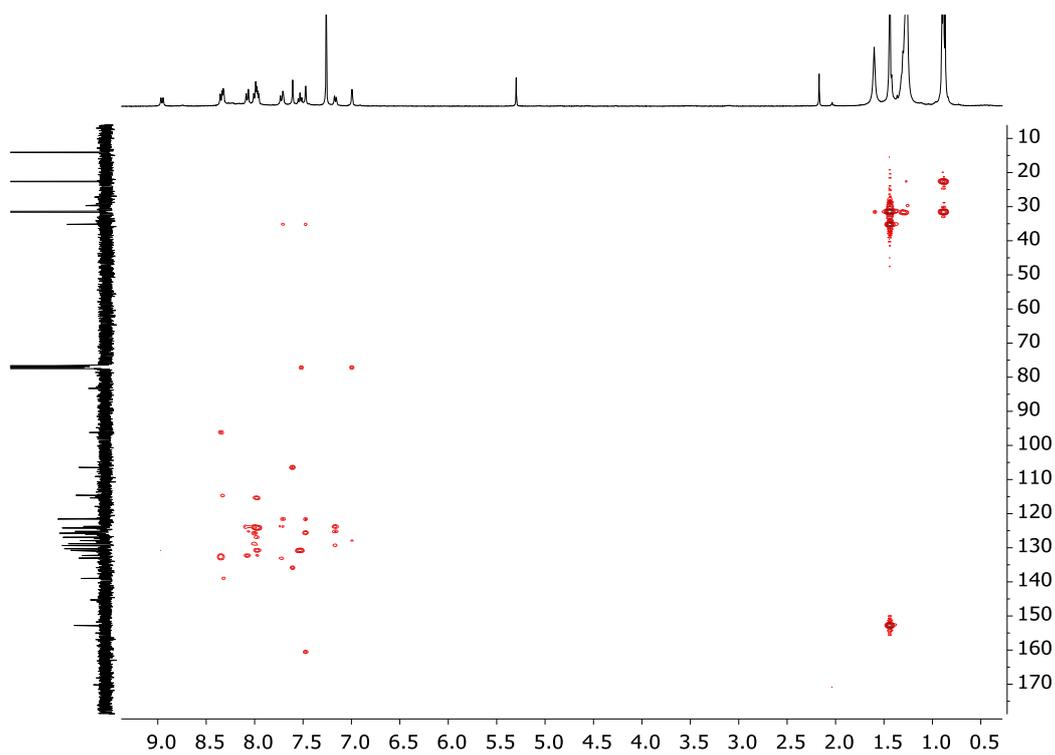


Figura 126: Espectro ^1H - ^{13}C gc2HMBC (400 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **7b**.

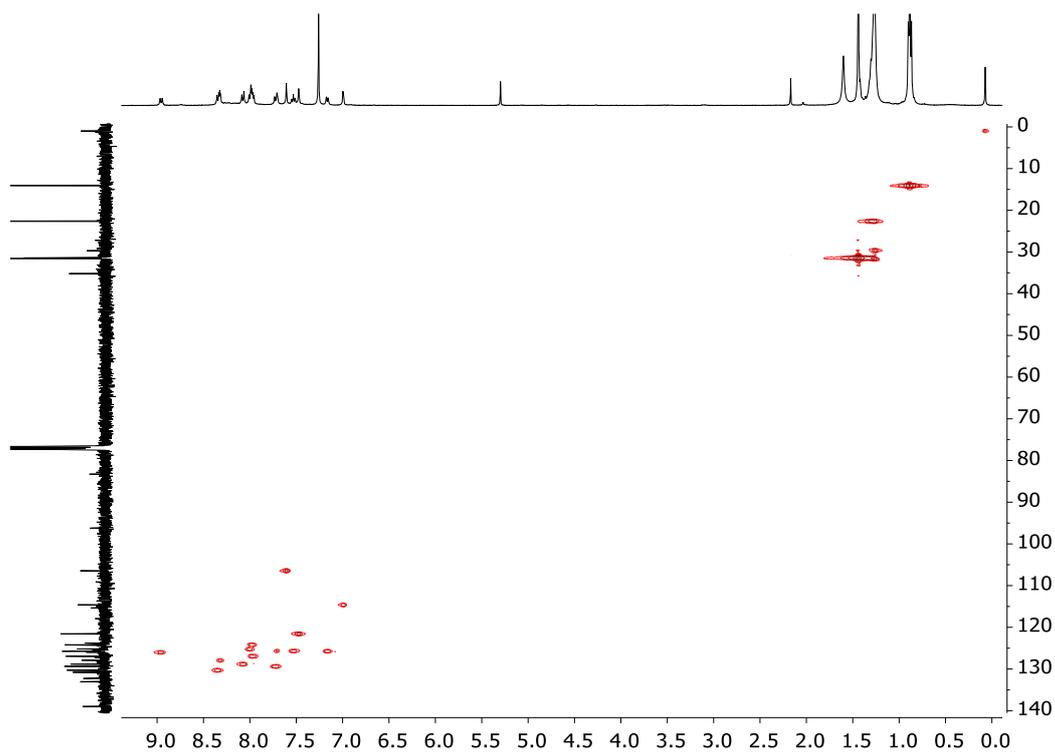


Figura 127: Espectro ^1H - ^{13}C gc2HSQC (400 MHz, Cloroformo-d) del compuesto **7b**.

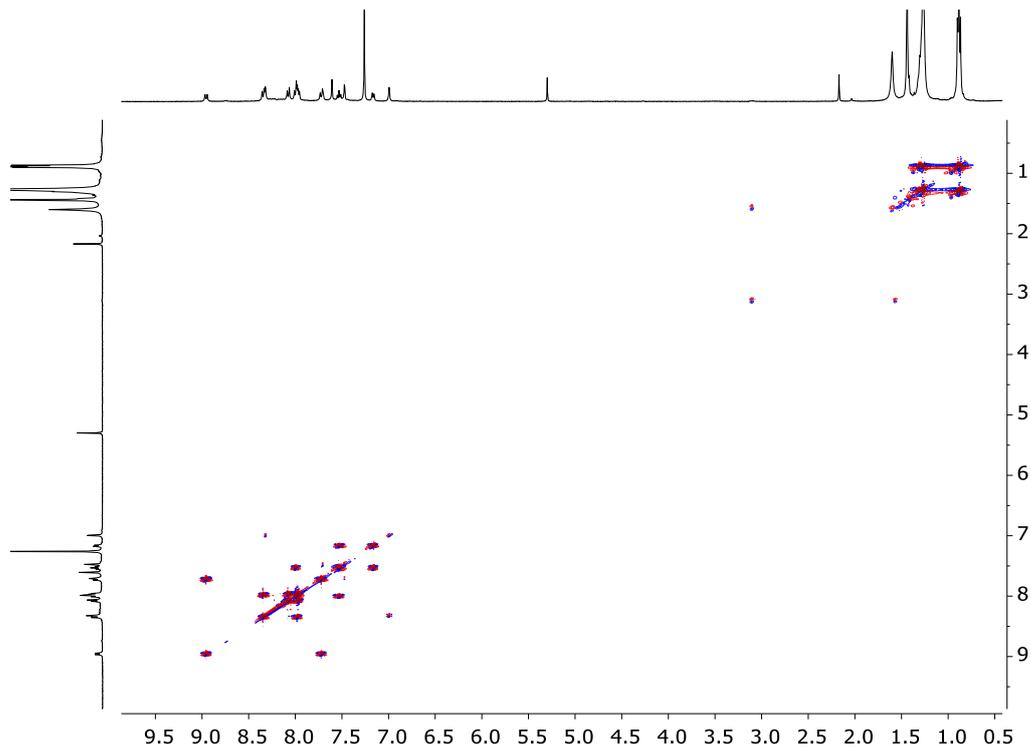


Figura 128: Espectro ^1H - ^1H gDQF COSY (400MHz, Cloroformo- d) del compuesto **7b**.

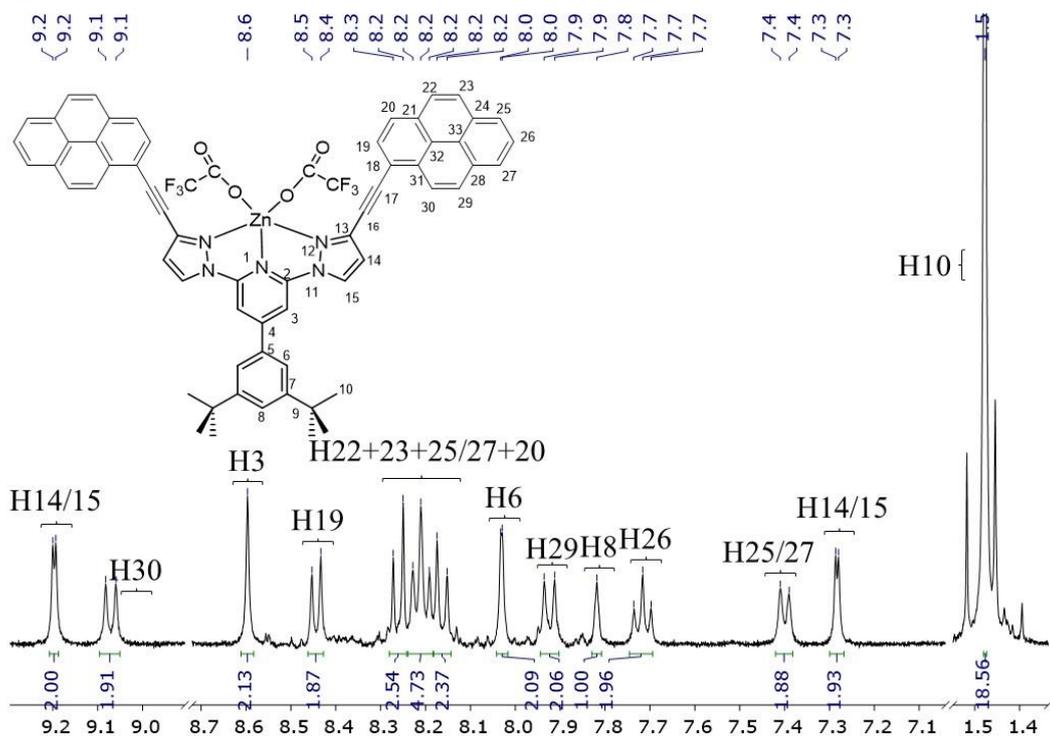


Figura 129: Espectro ^1H RMN ampliado (400 MHz, Acetona- d_6) del compuesto **7b**.

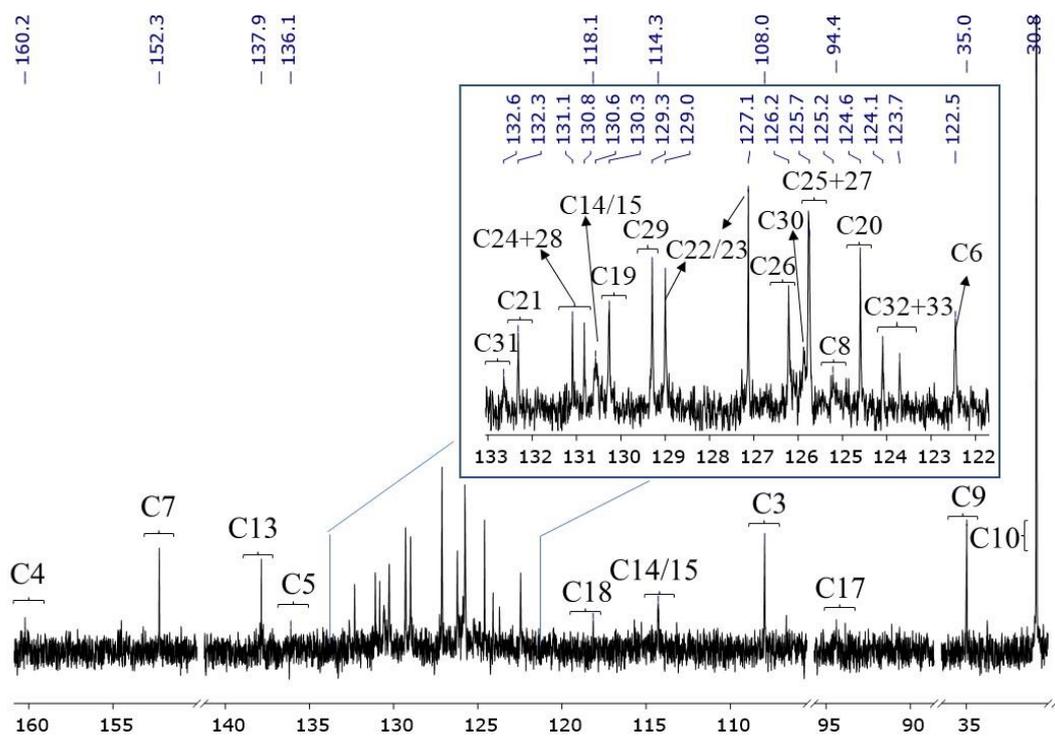


Figura 130: Espectro ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ampliado (101 MHz, Acetona- d_6) del compuesto **7b**.

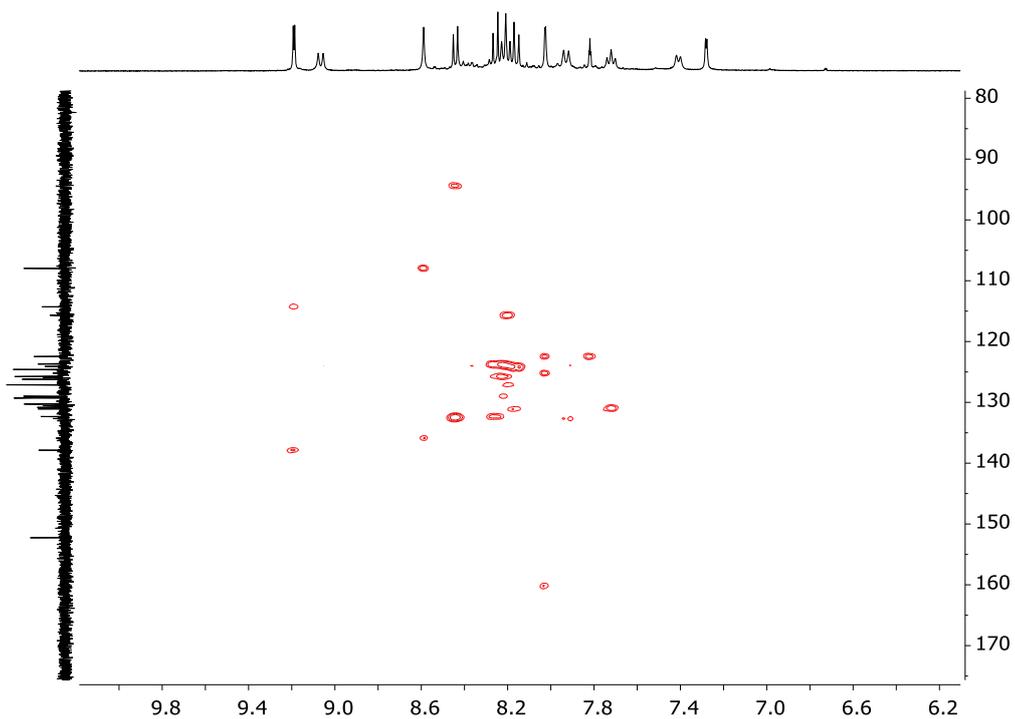


Figura 131: Espectro ^1H - ^{13}C gc2HMBC (400 MHz, Acetona- d_6) del compuesto **7b**.

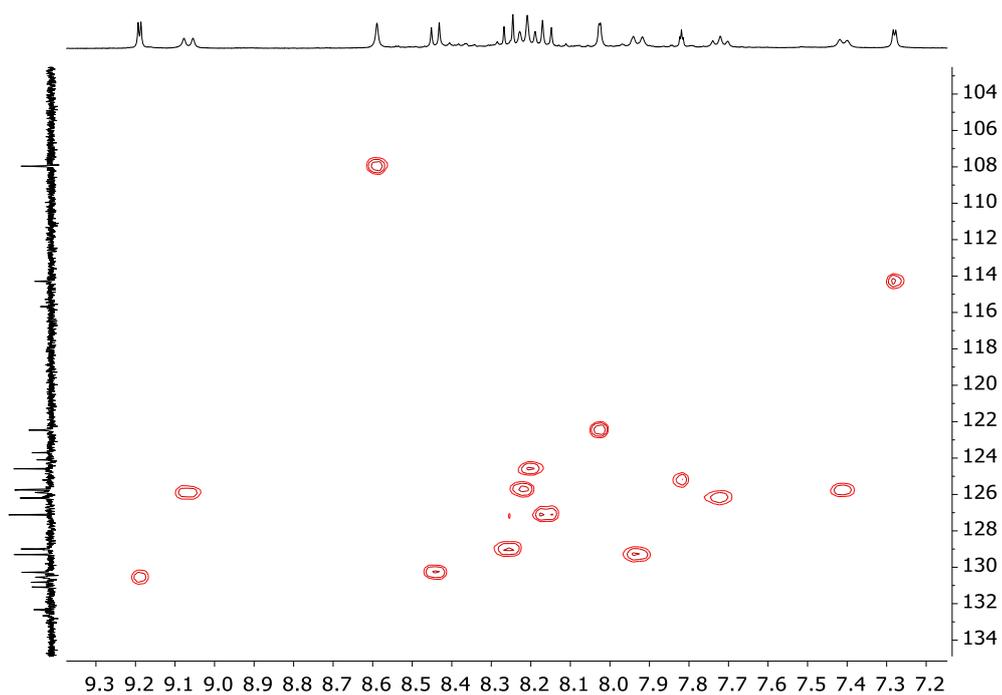


Figura 132: Espectro ^1H - ^{13}C gc2HSQC (400 MHz, Acetona- d_6) del compuesto **7b**.

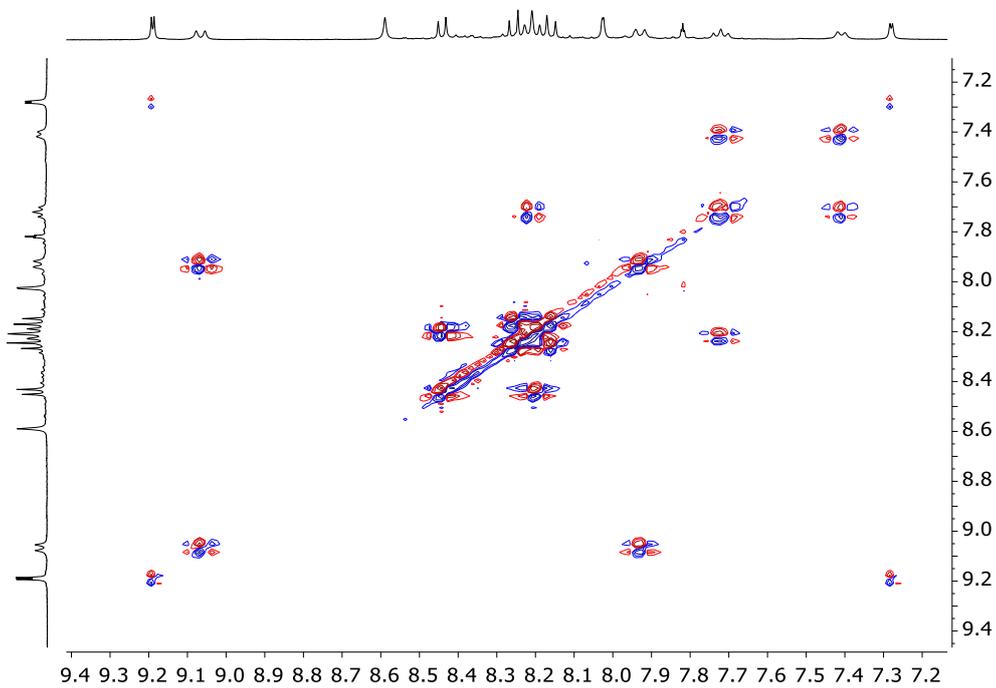
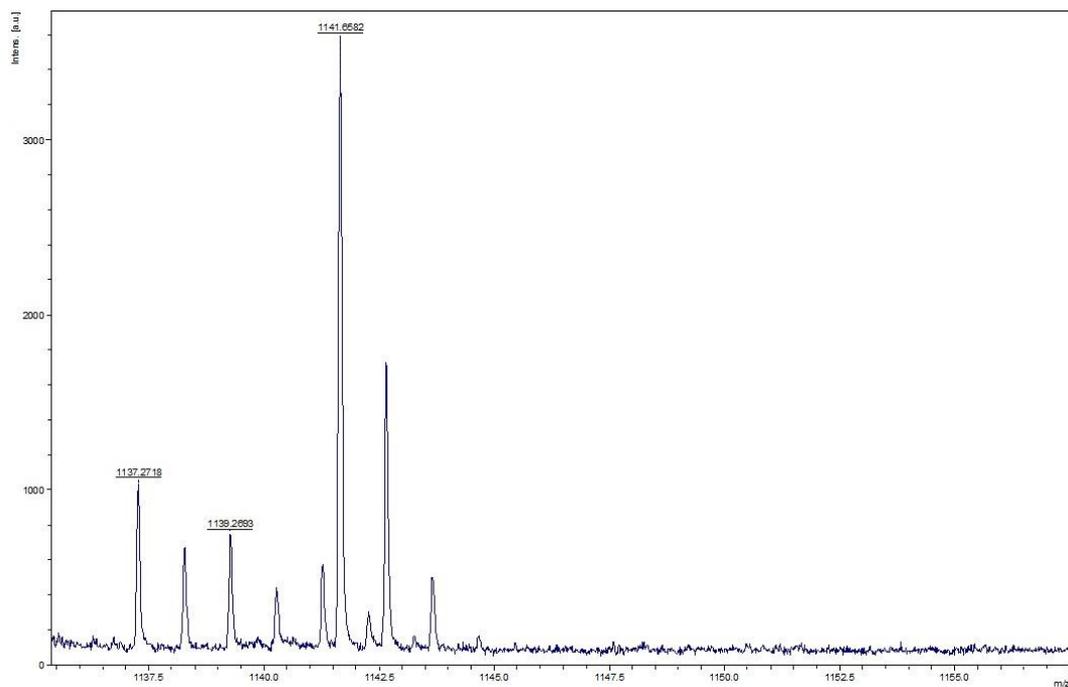


Figura 133: Espectro ^1H - ^1H gDQFCOSY (400MHz, Acetona- d_6) del compuesto **7b**.



Meas. m/z	m/z	err [ppm]	Ion Formula
1,137.2718	1137.2662	5.6	C ₆₅ H ₄₅ F ₆ N ₅ O ₄ Zn

Figura 134: Espectro de masas del compuesto **7b** (MALDI), mostrando el patrón isotópico molecular [M⁺].

BIBLIOGRAFÍA

1. Jean-Marie Lehn. *Supramolecular Chemistry*. VCH; 1995.
2. Emil Fischer. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. Published online 1894:2985-2993.
3. Pedersen CJ, Stewart DG, Waddan DY, et al. *Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts*. Vol 2. UTC <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
4. Kroto HW, Heath JR, O'Brien SC, Curl RF, Smalley RE. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature*. 1985;318:162.
5. Iijima S. Helical microtubes of graphitic carbon. *Nature*. 1991;354:56.
6. Novoselov KS, Geim AK, Morozov S V., et al. Electric field in atomically thin carbon films. *Science* (1979). 2004;306(5696):666-669. doi:10.1126/science.1102896
7. Segawa Y, Ito H, Itami K. Structurally uniform and atomically precise carbon nanostructures. *Nature Reviews Materials*. 2016;1(1). doi:10.1038/natrevmats.2015.2
8. Alegret N, Rodríguez-Forteza Josep Poblet AM, Alegret Rodríguez-Forteza J M Poblet NA, et al. *Sinfonía de Fullerenos: La Magia de La Encapsulación Sinfonía de Fullerenos: La Magia de La Encapsulación Investigación Química*. Vol 110.; 2014. www.rseq.org
9. Collavini S, Delgado JL. Fullerenes: The stars of photovoltaics. *Sustainable Energy and Fuels*. 2018;2(11):2480-2493. doi:10.1039/c8se00254a
10. Ruoff RS, Tse DS, Malhotra R, Lorents DC. *Solubility of C₆₀ in a Variety of Solvents*. Vol 97.; 1993. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
11. Hayakawa K, ed. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*. Springer Singapore; 2018. doi:10.1007/978-981-10-6775-4
12. Rieger R, Müllen K. Forever young: Polycyclic aromatic hydrocarbons as model cases for structural and optical studies. *Journal of Physical Organic Chemistry*. 2010;23(4):315-325. doi:10.1002/poc.1644
13. Laurent A. *Founder of Modern Organic Chemistry Author(s): Clara DeMilt Source: Chymia*. Vol 4.; 1953. <http://www.jstor.org>URL:<http://www.jstor.org/stable/27757164>
14. G.Lawton, G.Richard, Barth E. Wayne. *Dibenzo[Ghi,Mno]Fluoranthene*. Vol 96. UTC; 1965. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
15. Rabideau PW, Sygula A. *Buckybowls: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons Related to the Buckminsterfullerene Surface*.; 1996. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
16. Seiders TJ, Baldrige KK, Grube GH, Siegel JS. Structure/energy correlation of bowl depth and inversion barrier in corannulene derivatives: Combined experimental and quantum mechanical analysis. *J Am Chem Soc*. 2001;123(4):517-525. doi:10.1021/ja0019981
17. Martinez CR, Iverson BL. Rethinking the term "π-stacking." *Chemical Science*. 2012;3(7):2191-2201. doi:10.1039/c2sc20045g
18. Su Q, Pang S, Alijani V, Li C, Feng X, Müllen K. Composites of craphene with large aromatic molecules. *Advanced Materials*. 2009;21(31):3191-3195. doi:10.1002/adma.200803808
19. Zhang Y, Liu C, Shi W, Wang Z, Dai L, Zhang X. Direct measurements of the interaction between pyrene and graphite in aqueous media by single molecule force spectroscopy: Understanding the π-π interactions. *Langmuir*. 2007;23(15):7911-7915. doi:10.1021/la700876d
20. Park M, Hong KI, Kang M, et al. Hierarchical Hybrid Nanostructures Constructed by Fullerene and Molecular Tweezer. *ACS Nano*. 2019;13(5):6101-6112. doi:10.1021/acsnano.9b02893
21. Ferrero S, Barbero H, Miguel D, García-Rodríguez R, Álvarez CM. Dual-Tweezer Behavior of an Octapodal Pyrene Porphyrin-Based System as a Host for Fullerenes. *Journal of Organic Chemistry*. 2019;84(10):6183-6190. doi:10.1021/acs.joc.9b00362
22. Sygula A, Fronczek FR, Sygula R, Rabideau PW, Olmstead MM. A double concave hydrocarbon buckycatcher. *J Am Chem Soc*. 2007;129(13):3842-3843. doi:10.1021/ja070616p
23. Yanney M, Fronczek FR, Sygula A. A 2:1 Receptor/C₆₀ Complex as a Nanosized Universal Joint. *Angewandte Chemie*. 2015;127(38):11305-11308. doi:10.1002/ange.201505327

24. Álvarez CM, García-Escudero LA, García-Rodríguez R, Martín-Álvarez JM, Miguel D, Rayón VM. Enhanced association for C70 over C60 with a metal complex with corannulene derivate ligands. *Dalton Transactions*. 2014;43(42):15693-15696. doi:10.1039/c4dt02078b
25. Barbero H, Ferrero S, Álvarez-Miguel L, Gómez-Iglesias P, Miguel D, Álvarez CM. Affinity modulation of photoresponsive hosts for fullerenes: Light-gated corannulene tweezers. *Chemical Communications*. 2016;52(88):12964-12967. doi:10.1039/c6cc06445k
26. Sacristán-Martín A, Barbero H, Ferrero S, Miguel D, García-Rodríguez R, Álvarez CM. ON/OFF metal-triggered molecular tweezers for fullerene recognition. *Chemical Communications*. 2021;57(84):11013-11016. doi:10.1039/d1cc03451k
27. Álvarez CM, Aullón G, Barbero H, et al. Assembling nonplanar polyaromatic units by click chemistry. Study of multicorannulene systems as host for fullerenes. *Organic Letters*. 2015;17(11):2578-2581. doi:10.1021/acs.orglett.5b01161
28. Álvarez CM, Barbero H, Ferrero S, Miguel D. Synergistic Effect of Tetraaryl Porphyrins Containing Corannulene and Other Polycyclic Aromatic Fragments as Hosts for Fullerenes. Impact of C60 in a Statistically Distributed Mixture of Atropisomers. *Journal of Organic Chemistry*. 2016;81(14):6081-6086. doi:10.1021/acs.joc.6b00454
29. Ferrero S, Barbero H, Miguel D, García-Rodríguez R, Álvarez CM. Porphyrin-based systems containing polyaromatic fragments: Decoupling the synergistic effects in aromatic-porphyrin-fullerene systems. *RSC Advances*. 2020;10(59):36164-36173. doi:10.1039/d0ra07407a
30. Ferrero S, Barbero H, Miguel D, García-Rodríguez R, Álvarez CM. Octapodal Corannulene Porphyrin-Based Assemblies: Allosteric Behavior in Fullerene Hosting. *Journal of Organic Chemistry*. 2020;85(7):4918-4926. doi:10.1021/acs.joc.0c00072
31. Jameson DL, Goljidsby KA. *Articles 2,6-Bis(JV-Pyrazolyl)Pyridines: The Convenient Synthesis of a Family of Planar Tridentate N3 Ligands That Are Terpyridine Analogues*. Vol 55.; 1990. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
32. Halcrow MA. Recent advances in the synthesis and applications of 2,6- dipyrazolylpyridine derivatives and their complexes. *New Journal of Chemistry*. 2014;38(5):1868-1882. doi:10.1039/c3nj00835e
33. Cargill Thompson AMW. The synthesis of 2,2':6',2''-terpyridine ligands - Versatile building blocks for supramolecular chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*. 1997;160:1-52. doi:10.1016/s0010-8545(96)01283-0
34. Constable EC. 2,2':6',2'-Terpyridines: From chemical obscurity to common supramolecular motifs. *Chemical Society Reviews*. 2007;36(2):246-253. doi:10.1039/b601166g
35. Asano S, Tanaka HN, Imamura A, Ishida H, Ando H. P- tert-Butyl Groups Improve the Utility of Aromatic Protecting Groups in Carbohydrate Synthesis. *Organic Letters*. 2019;21(11):4197-4200. doi:10.1021/acs.orglett.9b01372
36. Miyaura N, Suzuki A. *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds*. Vol 95.; 1995. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
37. Sharif M, Maalik A, Reimann S, et al. Synthesis of functionalized fluorinated terphenyls by site-selective Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of dibrominated fluorobenzenes. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2013;146:19-36. doi:10.1016/j.jfluchem.2012.12.003
38. Lima CFRAC, Rodrigues ASMC, Silva VLM, Silva AMS, Santos LMNBF. Role of the base and control of selectivity in the suzuki-miyaura cross-coupling reaction. *ChemCatChem*. 2014;6(5):1291-1302. doi:10.1002/cctc.201301080
39. Chambers RD, Hall CW, Hutchinson J, Millar RW. *Polyhalogenated Heterocyclic Compounds. Part 42. 1 Fluorinated Nitrogen Heterocycles with Unusual Substitution Patterns F F F F O-O-O.*; 1998.
40. Zoppellaro G, Baumgarten M. One-step synthesis of symmetrically substituted 2,6-bis(pyrazol-1-yl) pyridine systems. *European Journal of Organic Chemistry*. 2005;(14):2888-2892. doi:10.1002/ejoc.200500234

41. Morita T, Kobayashi D, Matsumura K, et al. Sequential SNAr Reaction/Suzuki-Miyaura Coupling/C-H Direct Arylations Approach for the Rapid Synthesis of Tetraaryl-Substituted Pyrazoles. *Chemistry - An Asian Journal*. 2015;10(8):1626-1630. doi:10.1002/asia.201500362
42. Sonogashira K. *Mini Account Development of Pd-Cu Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Acetylenes with Sp²-Carbon Halides*. Vol 653.; 2002. www.elsevier.com/locate/jorganchem
43. Sonogashira K, Tohda Y, Hagihara N. *A CONVENIENT SYNTHESIS OF ACETYLENES: CATALYTIC SUBSTITUTIONS OF ACETYLENIC HYDROGEN WITH BROMOALKENES, IODOARENES, AND BROMOPYRIDINES*. Pergamon Press. Printed in Great Britain; 1975.
44. Liang Y, Xie YX, Li JH. Modified palladium-catalyzed Sonogashira cross-coupling reactions under copper-, amine-, and solvent-free conditions. *Journal of Organic Chemistry*. 2006;71(1):379-381. doi:10.1021/jo051882t
45. Cosford NDP, Roppe J, Tehrani L, et al. [3 H]-Methoxymethyl-MTEP and [3 H]-Methoxy-PEPy: Potent and Selective Radioligands for the Metabotropic Glutamate Subtype 5 (mGlu5) Receptor.
46. Li J, Liu R, Jiang J, et al. Zinc(II) terpyridine complexes: Substituent effect on photoluminescence, antiproliferative activity, and DNA interaction. *Molecules*. 2019;24(24). doi:10.3390/molecules24244519
47. Galadzhun I, Kulmaczewski R, Cespedes O, Halcrow MA. Iron/2,6-Di(pyrazol-1-yl)pyridine Complexes with a Discotic Pattern of Alkyl or Alkynyl Substituents. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2021;2021(29):2999-3007. doi:10.1002/ejic.202100435
48. Martin R, Buchwald SL. Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands. *Accounts of Chemical Research*. 2008;41(11):1461-1473. doi:10.1021/ar800036s
49. Barboiu M, Prodi L, Montalti M, Zaccheroni N, Kyritsakas N, Lehn JM. Dynamic chemical devices: Modulation of photophysical properties by reversible, ion-triggered, and proton-fueled nanomechanical shape-flipping molecular motions. *Chemistry - A European Journal*. 2004;10(12):2953-2959. doi:10.1002/chem.200306045
50. Hewkin DJ, Poe AJ, Chem Soc J, Leonard Interrante B v. *Contribution from the Complexes of Zinc(II) with Tris(2-Aminoethyl)Amine*. Vol 7.; 1968. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
51. Canary JW, Xu J, Castagnetto JM, Rentzeperis D, Marky LA. *Enthalpic Control of Zinc-Water Acidity in Complexes of Tris(2-Aminoethyl)Amine and Tris(2-(Dimethylamino)Ethyl)Amine*. Vol 117.; 1995. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>
52. Anderegg G, Gramlich V. *68. 1:L Metal Complexes of Bivalent Cobalt, Nickel, Copper, Zinc, and Cadmium with the Tripodal Ligand Tris[2-(Dimethylamino)Ethyl]Amine: Their Stabilities and the X-Ray Crystal Structure of Its Copper(I) Complex Sulfate*. Vol 77.; 1994.
53. Williams DBG, Lawton M. Drying of organic solvents: Quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. *Journal of Organic Chemistry*. 2010;75(24):8351-8354. doi:10.1021/jo101589h