



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA: QUÍMICA DE
SÍNTESIS, CATÁLISIS Y MATERIALES AVANZADOS**

TESIS DOCTORAL:

**Desarrollo de pinzas y máquinas moleculares
con capacidad de establecer interacciones
supramoleculares con fullerenos**

Presentada por Adriana Sacristán Martín para optar al
grado de Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Celedonio M. Álvarez González
Daniel Miguel San José

Agradecimientos

Primera página de la tesis y seguro que la parte que más personas van a leer. Por ello, me gustaría comenzar esta sección recordando el momento en el que, quizá, comenzó a escribirse esta historia que hoy se encuentra relatada en este libro, el famoso “Chele quiere hablar contigo” de mis compañeros Sergio y Héctor. Seis años después lo recuerdo como si fuera ayer, sentados en la cafetería de ciencias, aquel “café” en el que acordamos que sería buena idea hacer el máster en la Universidad de Valladolid y veríamos que pasaría en el futuro. Seis años después, aquí estoy.

En primer lugar, quiero agradecer a mis dos directores de tesis, Dr. Celedonio Álvarez y Dr. Daniel Miguel. Chele, gracias por haber confiado en mí durante estos años incluso cuando era un pollito recién salido del cascarón, por darme la oportunidad de crecer tanto como investigadora y científica como persona. Por aguantar las dos fases de mi montaña rusa tanto el punto más alto como el más bajo, por hacerme ver el futuro que este mundo tan bonito puede ofrecerme. Y por supuesto, gracias por todas las clases magistrales en respuesta a mis preguntas absurdas. Daniel, gracias por mantenerte siempre tan cercano, por enseñarme que siempre existe un camino para obtener el producto final y que, si no tenemos un compuesto disponible, se prepara, que para eso somos químicos sintéticos. Gracias por mantener la gran ilusión por rodearte de matraces y siempre estar dispuesto a ayudar en cualquier problema que se me presente.

Me gustaría agradecer al resto de profesores integrantes del grupo. Al Dr. José Martín, por su guía al principio de mi camino dentro del grupo de investigación. Al Dr. Fernando Villafaña, por las grandes anécdotas e historias que ha compartido con todos los doctorandos. Al Dr. Raúl García, gracias por transmitirme tu sabiduría y pasión por la química, así como toda la ayuda en cristalografía. Creo que seguiremos recordando con gracia y alegría, por mucho tiempo que pase, tu primer día de vuelta a Valladolid (como Ramon y Cajal), en el cual, acepto que te confundí con un comercial. Me gustaría agradecer al Dr. Héctor Barbero, al cual conocí en sus últimos meses de doctorado y que, a día de hoy, creo que duerme menos que en su época predoctoral (gracias a Gael). Por ser un ejemplo de trabajo duro y tenacidad, por tratar de enseñarme todas las etapas que constituyen este camino, así como por demostrarnos que los que salimos de Valladolid valemos “un huevo” cuando nos vamos fuera.

En segundo lugar, a mis compañeros “senior” de los que he tenido la oportunidad de aprender muy de cerca cómo funciona este mundillo, a quienes he visto terminar esta etapa y continuar creciendo, la Dra. Lucía Álvarez y el Dr. Sergio Ferrero. Luci, gracias por enseñarme que hay tiempo para todo, ser un gran ejemplo en los dos mundos que compartimos y permitirme aprender siempre tanto de ti en los dos ámbitos. Por todos los consejos de vida que me has dado y sigues haciendo. Sergi, gracias por haberme transmitido tantísimo conocimiento de RMN y nunca cansarte de repetir aquello que ya debería saber pero que mi cerebro decide olvidar. Por estar dispuesto a ayudar en cualquier momento o circunstancia y como no podía ser de otra manera, por “cotillear” mis espectros y avisarme de si ha ido bien o no y proponerme mil tipos de experimentos adicionales que podrían servir de ayuda.

En tercer lugar, querría agradecer a todas esas personas con las que he tenido el placer de compartir horas de laboratorio, comidas, risas (muchas), cafés (muchos también) y en algún caso campana. Algunos de ellos ya doctores, Dr. Carlos Diez (o mejor, Carlso), por ser un amigo al final del pasillo de química, así como por tus aportaciones científicas, a la Dra. Elena Cuellar, por siempre estar dispuesta a escuchar a los demás además de siempre llevar a tu lado ese buen humor y alegría, por ser un gran ejemplo de que, si uno persigue sus sueños, estos se cumplen. A la más reciente (re)incorporación al grupo, al Dr. Alberto Diez, por demostrar la gran capacidad de realizar multitud de reacciones a la vez, así como columnas en paralelo. Por tus grandes consejos y sabiduría en química orgánica. Por supuesto, al Dr. Eduardo Gutiez por todas las aportaciones informáticas, las imágenes de las diferentes estructuras, así como videos muy molones y por tus mensajes de "animo". Gracias a Luis Prieto, por recordarme que nunca es tarde para empezar algo que te gusta y apasiona y por tus "buenos días" mañaneros siempre con una sonrisa. Bea Merillas, a quien conocí en una olimpiada de biología en bachillerato, química en tus raíces, y pronto (si no lo eres ya) doctora en física, gracias por cada conversación, reflexión y por supuesto por cada fiesta a la que hemos ido juntas. A la que espero, heredará el papel de madre del C001, Nerea Álvarez, por ser tan buena compañera, escuchar mis penas y sacar siempre el lado positivo. Gracias por intentar que todos probásemos el frisbee sin éxito alguno, pero, aun así, seguir intentándolo. Clara del Carmen, por mantener tu espíritu joven, por prometer siempre que iba a ser tu última fiesta sabiendo que no era cierto, y por todos los "CAFÉÉÉÉÉÉ" que estoy segura, echaré mucho de menos. Clara Alonso, gracias por haber hecho mucho más amenas las tardes de laboratorio, así como llenar de risas y anécdotas los sábados que salimos. Pablo Jurado, el último polluelo en llegar, gracias por toda la alegría y aire nuevo que has traído al laboratorio, por escuchar y animar en los momentos clave. Y, por último, a mi super compi Álvaro García, gracias por mucho. Empezamos juntos el máster y después de años de aprendizaje, risas, reflexiones, congresos, escaleras (muchas escaleras jeje)... acabamos juntos la tesis. Gracias por demostrar que a pesar de los momentos duros que conlleva realizar una tesis, se puede hacer con alegría y pasión. Gracias por tu positividad y sobre todo por el apoyo en estos últimos meses en los que parecía que no acabaríamos nunca.

A los descendentes del MIOMeT Lara, Dani, Raúl y Miguel por todas las anécdotas, risas y comidas que hemos compartido. La tesis es un camino largo y duro, pero si en algún momento apostáis por ello, estoy segura de que llegaréis lejos.

A mis compañeras y sobre todo amigas del CD. Valladolid, Lidia, Carol, Estrella, Ainhoa, Inés y Laura. Gracias por estar ahí durante tantos años, por enseñarme que, tanto en la rítmica como en la química, si se trabaja duro, las posibilidades de éxito se multiplican.

A mis amigas, Soraya, Ester, Patri, Vanesa y Laura, gracias por ofrecerme la oportunidad de disfrutar los fines de semana y despejarme entre tantos cafés y risas. A María, con quien he compartido esta etapa por la que todo doctorando pasa, por sus ánimos en la distancia, así como conversaciones enriquecedoras de las que he aprendido tanto.

A mi tíos y primos, gracias por las grandes quedadas familiares tan necesarias y divertidas, ¡qué haría yo sin la piscina de Cigales! En especial a mi primo Rodri, gracias por diseñarme una portada tan chula que hoy decora este libro.

A mis padres, gracias por apoyarme en todas las decisiones que he tomado a lo largo de estos años e intentar comprender que es realmente lo que hago metida en un laboratorio tantas horas al día, gracias por no dudar nunca de mí. A mi hermano, Rubén y mi cuñada Ainhoa, por intentar entender un mundo que muchas veces es complicado.

Por último, quiero terminar esta sección agradeciendo a mi mayor pilar. Max, gracias por darme la mano durante este camino que muchas veces he querido abandonar y no me lo has permitido. Gracias por ser esencial para que haya podido completar esta gran etapa y hacerme ver que aún me queda mucho más camino por recorrer. Gracias por haber estado ahí desde el principio, por escuchar mis quejas y por compartir y disfrutar conmigo mis éxitos como si fueran tuyos.

La presente Tesis Doctoral titulada “Desarrollo de pinzas y máquinas moleculares con capacidad de establecer interacciones supramoleculares con fullerenos” ha sido realizada gracias al apoyo económico del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidad (PGC2018096880-A-I00, MCIU/AEI/FEDER, UE, PGC2018-099470- B-I00, y MCIU/AEI/FEDER, UE, a la Unión europea (ESF) por el contrato Ramón y Cajal (RYC-2015-19035), a la Universidad de Valladolid (Uva) por “Ayudas para la Realización de Proyectos de Investigación UVa 2021” y a la Junta de Castilla y León (Contrato predoctoral Orden EDU/574/2018).

Tesis presentada como compendio de publicaciones

De acuerdo con la nueva normativa de la Universidad de Valladolid aprobada por el Consejo de Gobierno en sesión del 11 de mayo de 2022, (BOCyL núm. 96 del 20 de mayo, págs. 23821-23846 y corrección de errores publicada en BOCyL núm. 98 del 24 de mayo, pág. 24331), esta memoria está formada por los apartados exigidos en la misma y se presentan tres artículos publicados, que cuentan con los requisitos necesarios y se listan a continuación según el orden en el que han sido tratados en la memoria.

Artículo I: *ON/OFF Metal-Triggered Molecular Tweezers for Fullerene Recognition*

Publicado en Chemical Communications: Sacristán-Martín, A.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Miguel, D.; García-Rodríguez, R.; Álvarez, C. M., *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 11013-11016. DOI: 10.1039/D1CC03451K.

Artículo II: *Self-Resetting Bistable Redox Molecular Machines for Fullerene Recognition*

Publicado en Organic Letters: Sacristán-Martín, A.; Miguel, D.; Barbero H.; Álvarez, C. M.; *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5879-5883. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01856.

Artículo III: *From Induced-Fit Assemblies to Ternary Inclusion Complexes with Fullerenes in Corannulene-Based Molecular Tweezers*

Publicado en The Journal of Organic Chemistry: Sacristán-Martín, A.; Miguel, D.; Diez-Varga A.; Barbero H.; Álvarez, C. M.; *J. Org. Chem.* **2022**, *Published Online*. DOI: 10.1021/acs.joc.2c02345

Mención de doctorado internacional

La presente Tesis Doctoral aspira a obtener la mención de Doctorado Internacional (Artículo 22, BOCyL núm. 96 del 20 de mayo, págs. 23821-23846 y corrección de errores publicada en BOCyL núm. 98 del 24 de mayo, pág. 24331). Para ello, esta tesis incluye toda la documentación requerida. Además, los apartados Resumen (Abstract), Objetivos (Objectives) y Conclusiones (Conclusions), así como todos los artículos están redactados en inglés.¹

¹ Debido al gran tamaño que este documento tendría si se incluyera el material suplementario de cada publicación, se ha decidido prescindir de todos ellos. Adicionalmente, se podrán encontrar como información suplementaria en la página web correspondiente a la editorial de cada artículo ya publicado porque son de acceso libre.

Lista de abreviaturas

δ	Desplazamiento químico (RMN)
AcOEt	Acetato de etilo
AcOK	Acetato potásico
B ₂ pin ₂	Bis(pinacolato)diboro
Bipy	2,2'-bipiridina
Bpin	Pinacolato de boro
CNT	Nanotubo de carbono
COSY	Espectroscopía de correlación (<i>CO</i> rrelation <i>S</i> pectroscopy)
CV	Voltamperometría cíclica
DCM	Diclorometano
DFT	Teoría del funcional de densidad (<i>D</i> ensity <i>F</i> uncional <i>T</i> heory)
DMF	Dimetilformamida
dppe	1,1'-Bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
ESI	Ionización por electrospray (<i>E</i> lectro <i>S</i> pray <i>I</i> onization)
Fc/Fc ⁺	Ferroceno/Ferricinio
FVP	Pirólisis en alto vacío (<i>F</i> lash <i>V</i> acuum <i>P</i> yrolysis)
G	Huésped (Guest)
H	Anfitrión (Host)
HG	Complejo de inclusión anfitrión-huésped (<i>H</i> ost- <i>G</i> uest)
HMBC	Correlación heteronuclear de múltiple enlace (<i>H</i> eteronuclear <i>M</i> ultiple <i>B</i> ond <i>C</i> orrelation)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (<i>H</i> igh <i>R</i> esolution <i>M</i> ass <i>S</i> pectrometry)
HSQC	Correlación heteronuclear a simple cuanto (<i>H</i> eteronuclear <i>S</i> imple <i>Q</i> uantum <i>C</i> oherence)
ITC	Transferencia de carga interna
<i>k</i>	Constante de velocidad

K _a	Constante de asociación
LRMS	Espectrometría de masas de baja resolución (<i>Low-Resolution Mass Spectrometry</i>)
MALDI	Desorción e ionización por láser asistido por matriz (<i>Matriz-Assisted Laser Desorption/Ionization</i>)
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser (<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
PAH	Hidrocarburo policíclico aromático (<i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbon</i>)
ppm	Parte por millón (RMN)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser en marco rotatorio (<i>Rotating frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
SI	Información suplementaria (<i>Supporting Information</i>)
S _N Ar	Sustitución nucleófila aromática
SWV	Voltamperometría de onda cuadrada (<i>SquareWave Voltammetry</i>)
^t BuONa	<i>Terc</i> -butóxido de sodio
^t BuSNa	2-Metil-2-propanotiolato de sodio
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Trimetilsililo
TOF	Tiempo de vuelo (<i>Time Of Flight</i>)
UPLC	Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (<i>Ultra-Performance Liquid Chromatography</i>)
UV/Vis	Ultravioleta/visible
λ	Longitud de onda

Notación supramolecular y equilibrios

Esta memoria está construida en base a un conjunto de artículos aislados por lo que los números de los compuestos sólo están correlacionados dentro de cada trabajo individual, por tanto, sería complicado hacer referencia a ellos en esta tesis que los unifica si se usara tal numeración. Para solventar estos problemas, se ha llegado a la solución de poner una numeración doble de acuerdo con el siguiente criterio:



Donde:

A es el número asignado en esta tesis por orden ascendente a medida que aparecen en la parte donde se exponen los resultados obtenidos.

X es el número asignado en el artículo del que proceden.

Además, la designación de los aductos supramoleculares se ha realizado de la siguiente manera:



Donde:

A es C₆₀ o C₇₀.

B es la molécula capaz de establecer interacción con el fullereno.

X es el número de anfitriones que son capaces de establecer interacción con el fullereno en el equilibrio (se prescindirá de esta numeración en el caso de X=1).

Índice

1. Resumen/Abstract	1
2. Introducción	7
2.1. Química Supramolecular	9
2.2. Nanoalótropos de carbono	11
2.2.1. Fullerenos	12
2.3. Hidrocarburos policíclicos aromáticos	14
2.3.1. Hidrocarburos policíclicos aromáticos no planos	15
2.3.2. Síntesis de coranuleno	17
2.4. Interacciones supramoleculares coranuleno-fullereno	20
2.5. Pinzas moleculares de fullerenos con coranuleno	24
2.6. Máquinas moleculares	31
2.6.1. Máquinas moleculares biestables	31
2.6.2. Máquinas moleculares como receptores de fullerenos	37
3. Objetivos/Objectives	39
4. Metodología	45
4.1. Métodos de síntesis y purificación	47
4.2. Caracterización de compuestos	48
4.2.1. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	48
4.2.2. Espectrometría de masas	48
4.2.3. Espectroscopía de absorción UV/Vis y estudios de luminiscencia	48
4.2.4. Tiempo de vida media y rendimiento cuántico	49
4.2.5. Voltamperometría cíclica	49
4.2.6. Difracción de rayos X	49
4.3. Estudios computacionales	50
4.4. Evaluación de las propiedades	50
4.4.1. Estimación de constantes de asociación	50

4.4.2. Estequiometría de los aductos supramoleculares _____	53
5. Capítulo I. Máquinas Moleculares _____	57
5.1. Artículo I. _____	59
5.1.1. Síntesis de los ligandos _____	60
5.1.2. Síntesis de los complejos _____	63
5.1.3. Estudios de coordinación y descoordinación de los ligandos. _____	64
5.1.4. Estudios de formación de aductos con fullerenos _____	66
5.1.5. Estudios computacionales _____	69
5.1.6. Conclusiones _____	70
5.2. Artículo II. _____	71
5.2.1. Síntesis de la máquina molecular 20(5-SH)/21(5 ₂ -SS) _____	72
5.2.2. Síntesis de la máquina molecular 22(13-SH)/23(13-SS) _____	74
5.2.3. Caracterización y estudios electroquímicos _____	76
5.2.4. Estudios de formación de aductos con fullerenos _____	78
5.2.5. Estudios computacionales _____	82
5.2.6. Estudios cinéticos _____	85
5.2.7. Conclusiones _____	87
6. Capítulo II. Pinzas moleculares _____	89
6.1. Artículo III. _____	91
6.1.1. Síntesis de las pinzas moleculares _____	92
6.1.2. Propiedades de los receptores moleculares _____	94
6.1.3. Estudios electroquímicos _____	96
6.1.4. Formación de los aductos supramoleculares con C ₆₀ _____	97
6.1.5. Estudios computacionales con C ₆₀ _____	99
6.1.6. Formación de los aductos supramoleculares con C ₇₀ _____	102
6.1.7. Estudios computacionales con C ₇₀ _____	105
6.1.8. Conclusiones _____	107

7. Conclusiones/Conclusions	109
8. Artículos publicados	115
8.1. Artículo I	117
8.2. Artículo II	119
8.3. Artículo III	121
9. Bibliografía	123

1. Resumen/Abstract

Resumen

La investigación presentada en esta memoria comprende la síntesis, desarrollo y estudio de una familia de compuestos con la habilidad de establecer interacciones supramoleculares con fullerenos. Se ha realizado su caracterización mediante diferentes técnicas, la conmutación entre diferentes estados de las máquinas moleculares, así como el estudio de la formación de aductos supramoleculares y estudio de sus propiedades.

Capítulo I. Máquinas moleculares

El primer bloque engloba los **Artículos I y II** en los que, siguiendo los antecedentes del grupo de investigación, se describen cuatro máquinas moleculares biestables capaces formar aductos de inclusión con fullerenos.

En el **Artículo I**, se presentan dos máquinas moleculares biestables basadas en el núcleo 2,2'-bipiridina funcionalizadas estratégicamente en las posiciones 4 y 4' por derivados de pireno y coranuleno. La coordinación de estos ligandos bidentados a cobre (I) determinó la conformación *syn* de la bipiridina pudiendo alternarse con la conformación *anti* mediante ciclos de descoordinación/coordinación, controlando así la capacidad para establecer interacciones supramoleculares con los fullerenos. De este modo, se desarrolló una máquina molecular biestable modulable mediante un estímulo químico.

En el **Artículo II**, se describen otras dos máquinas moleculares biestables funcionalizadas con coranuleno basadas en la reversibilidad del sistema químico tiol/disulfuro mediante oxidación y reducción. En primer lugar, se ha desarrollado una máquina molecular capaz de establecer interacciones con fullerenos a través de la oxidación del grupo tiol, consiguiendo la dimerización del sistema dando lugar a una máquina biestable con comportamiento ON/OFF cuya actividad como receptor de fullerenos depende de su estado de oxidación. En segundo lugar, se ha desarrollado una máquina molecular con carácter dual dependiendo del entorno en el que se encuentre. En un ambiente anaeróbico, la máquina molecular dispone de dos estados completamente definidos mientras que, en condiciones aeróbicas, la máquina molecular desarrolla un comportamiento autoresetable dirigiéndose del estado reducido al oxidado espontáneamente con el oxígeno atmosférico. La conversión al estado reducido inicial ha de realizarse mediante un estímulo externo. La afinidad por los fullerenos se encuentra modulada según el estado oxidado o reducido de la máquina molecular, pero sin disponer de comportamiento ON/OFF.

Capítulo II. Pinzas moleculares

El segundo bloque incluye el **Artículo III** que se ha descrito en consonancia con el bloque anterior. En él, se desarrolla la síntesis de una familia de receptores moleculares capaces de establecer interacciones con fullerenos de forma extraordinaria.

El **Artículo III** describe una familia amplia de pinzas moleculares derivadas de la estructura del fluoreno con dos unidades de coranuleno como sustituyente. El derivado del

dibenzotiofeno mostró propiedades excepcionales frente a la asociación de fullerenos alcanzando un equilibrio de estequiometría 2:1 para C_{70} (dos pinzas moleculares alojaron un fullereno). Se realizó un estudio variando la naturaleza electrónica del átomo puente con el objetivo de observar la repercusión de este en las propiedades electrónicas del coranuleno, así como en las diferentes componentes de las interacciones intermoleculares involucradas en la asociación de fullerenos.

Abstract

The work presented in this thesis dissertation, built as a set of three articles, includes the synthesis, development, and study of a family of compounds with the ability to establish supramolecular interactions with fullerenes. Their characterization has been carried out by means of different techniques. The switching between different states of the molecular machines, as well as the study of the formation of supramolecular adducts and the study of their properties has been performed.

Chapter I. Molecular machines

The first part involves **Articles I** and **II** in which, following the research lines of the group, four bistable molecular machines capable of forming inclusion complexes with fullerenes are described.

In **Article I**, two bistable molecular machines based on the 2,2'-bipyridine strategically functionalized at the 4' and 4' positions by pyrene and corannulene derivatives are presented. The coordination of these bidentate ligands to copper(I) determined the *syn* conformation of the bipyridine. Discoordination/coordination cycles allowed alternating the *syn* with the *anti* conformation, thus controlling the ability to establish interactions with fullerenes in the corannulene-substituted ligand. Consequently, a bistable molecular machine modulable by chemical stimulus was developed.

In **Article II**, two additional corannulene-functionalized bistable molecular machines based on the reversibility of the thiol/disulfide system are described. First, a molecular machine capable of establishing interactions with fullerenes through dimerization of the system by the oxidation of the thiol group was developed. Thus, a bistable machine with ON/OFF behavior whose activity depends on its oxidation state is described. Second, a molecular machine with dual behavior is reported. Under an anaerobic environment, the molecular machine has two completely defined states (reduced and oxidized) while, under aerobic conditions, the molecular machine develops a self-resetting behavior, switching from the reduced to the oxidized state spontaneously with atmospheric oxygen over the time. The affinity for fullerenes is modulated according to the oxidized or reduced state of the molecular machine, but no ON/OFF behavior was observed.

Chapter II. Molecular tweezers

The second part includes **Article III**, in which the synthesis of a family of molecular receptors capable of establishing interactions with fullerenes in an extraordinary way is described.

Article III describes a family of molecular tweezers derived from the fluorene structure with two corannulene units as substituents. Dibenzothiophene derivative showed exceptional properties in the association of fullerenes reaching a 2:1 stoichiometry equilibrium. A study, varying the electronic nature of the bridging atom, was carried out with the aim to observe its effect on the electronic properties of the corannulene moiety

together with the different components of the supramolecular interactions involved in the fullerene association.

2. Introducción

Introducción

2.1. Química Supramolecular

El término de química supramolecular lo introdujo Jean-Marie Lehn en 1978 como la química más allá de la molécula. Conforme a Lehn,² la química supramolecular tiene el objetivo de diseñar e implementar sistemas químicos basados en componentes moleculares unidos por fuerzas o interacciones no covalentes como pueden ser fuerzas de Van der Waals, de dispersión y electrostáticas.³ Originalmente, el término “química supramolecular” se asociaba a la interacción no covalente entre un anfitrión (*Host*) preparado mediante síntesis química convencional y un huésped (*Guest*), aplicándose fundamentalmente a moléculas de tipo éter corona, criptando y esferando para la interacción con cationes alcalinos (**Figura 1**). Los trabajos desarrollados por Donald J. Cram, Charles J. Pedersen y Jean-Marie Lehn desembocaron en la recepción del premio Nobel en 1987.⁴

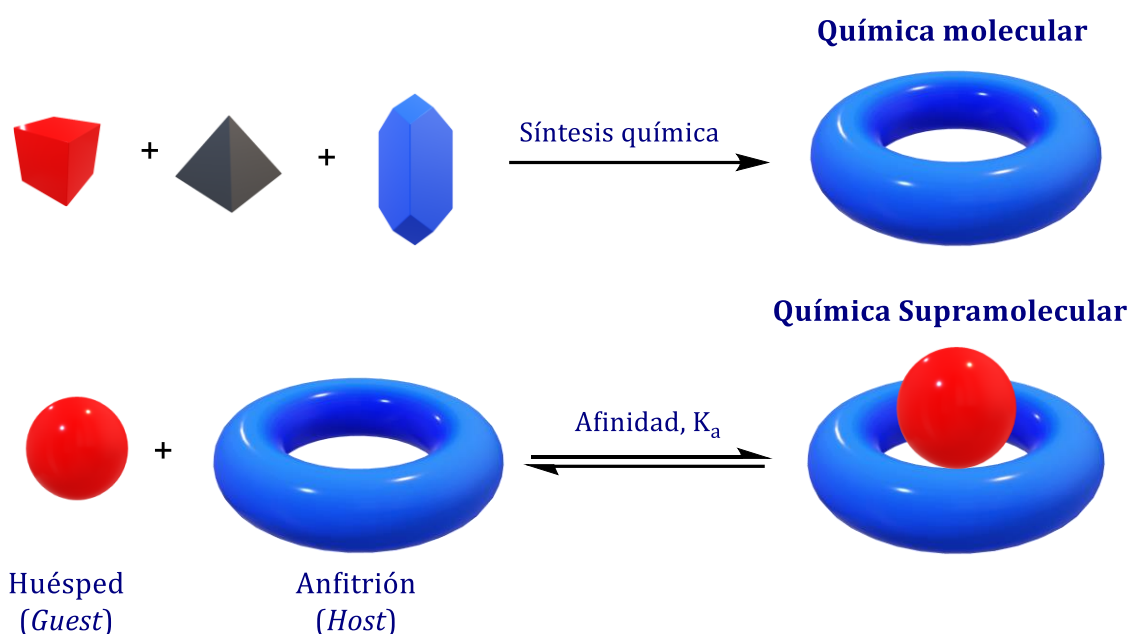


Figura 1. Comparación entre la química molecular y supramolecular.^{3d}

La mayoría de los diseños supramoleculares creados hasta la actualidad han sido bioinspirados⁵ debido a que las estructuras más sofisticadas se encuentran presentes en la

² Lehn, J.-M., *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2378-2379.

³ (a) Lehn, J. M., *Supramolecular Chemistry / Science*. In *Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*, Ungaro, R.; Dalcanale, E., Eds. Springer Netherlands: Dordrecht, **1999**; pp 287-304; (b) Steed, J. W.; Atwood, J. L., *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* Taylor & Francis Group: **2004**; (c) Lehn, J.-M., *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives*. John Wiley & Sons: Hoboken, **2011**; (d) Steed, J. W.; Atwood, J. L., *Supramolecular Chemistry*. Third Edition; Wiley: **2022**.

⁴ The Nobel Prize in Chemistry 1987. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Thu. 21 Jul 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/summary/>.

⁵ (a) Spudich, J. A., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2001**, *2*, 387-92; (b) Block, S. M., *Biophys J* **2007**, *92*, 2986-95; (c) Sadownik, J. W.; Mattia, E.; Nowak, P.; Otto, S., *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 264-9; (d) Montero de

naturaleza como pueden ser, la doble hélice del ADN⁶ o la estructura terciaria de las proteínas.⁷ El plegamiento que adquieren las proteínas se debe a interacciones no covalentes que confieren a estas macromoléculas una geometría y estructura adecuada que les permite cumplir una gran variedad de funciones esenciales para la vida.

La química supramolecular moderna no se refiere solo a los sistemas *Host-Guest*, sino que incluye las máquinas moleculares,⁸ el reconocimiento molecular,⁹ las estructuras autoensambladas,¹⁰ los materiales supramoleculares y el término más novedoso, la química covalente dinámica.¹¹ Todos ellos tienen en común la asociación intermolecular no covalente.

La química supramolecular forma la base del principio universal de la autoorganización de materia, característica responsable del desarrollo de la materia más compleja en nuestro universo. Posee la habilidad de explorar multitud de combinaciones hasta hallar la entidad supramolecular con mejor constitución termodinámica y cinética.² Por ello, la química supramolecular juega un papel fundamental en el desarrollo de la química.

Esta tesis se encuadra dentro del concepto de química supramolecular, en concreto en el terreno relativo a sistemas anfitrión-huésped y máquinas moleculares.

Espinosa, L.; Meesorn, W.; Moatsou, D.; Weder, C., *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12851-12892; (e) Zhang, L.; Marcos, V.; Leigh, D. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2018**, *115*, 9397-9404; (f) Nebenführ, A.; Dixit, R., *Annu. Rev. Plant. Biol.* **2018**, *69*, 329-361; (g) Lancia, F.; Ryabchun, A.; Katsonis, N., *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 536-551; (h) Mohapatra, S.; Lin, C. T.; Feng, X. A.; Basu, A.; Ha, T., *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 36-78; (i) Robert-Paganin, J.; Pylypenko, O.; Kikuti, C.; Sweeney, H. L.; Houdusse, A., *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 5-35; (j) Saper, G.; Hess, H., *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 288-309; (k) Tasbas, M. N.; Sahin, E.; Erbas-Cakmak, S., *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *443*, 214039.

⁶ (a) Watson, J. D.; Crick, F. H., *Nature* **1953**, *171*, 737-738; (b) Franklin, R. E.; Gosling, R. G., *Nature* **1953**, *171*, 740-741.

⁷ Jaenicke, R., *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1987**, *49*, 117-237.

⁸ Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10081-10206.

⁹ (a) Gellman, S. H., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231-1232; (b) Ariga, K.; Ito, H.; Hill, J. P.; Tsukube, H., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5800-5835; (c) Seitz, W. R.; Grenier, C. J.; Csoros, J. R.; Yang, R.; Ren, T., *Sensors* **2021**, *21*, 2757.

¹⁰ (a) Iyer, A. S.; Paul, K., *IET Nanobiotechnol.* **2015**, *9*, 122-135; (b) Pochan, D.; Scherman, O., *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 13699-13700.

¹¹ (a) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R.; Sanders, J. K.; Stoddart, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898-952; (b) Wilson, H.; Byrne, S.; Mullen, K. M., *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 715-721.

2.2. Nanoalótropos de carbono

Dentro de los elementos de la tabla periódica, el carbono es el átomo más importante para la existencia de la vida según la conocemos en el planeta Tierra. Su capacidad para formar enlaces con otros átomos de carbono utilizando diferentes hibridaciones (sp^3 , sp^2 y sp) aporta una gran diversidad química a este elemento. La formación de cadenas largas de átomos de carbono, así como de compuestos aromáticos, hace que sea posible la formación de compuestos fundamentales para la vida como son los ácidos nucleicos, proteínas y lípidos.

Dentro de los materiales formados exclusivamente por átomos de carbono (alótropos de carbono), los más conocidos por la sociedad son el diamante y el grafito. El diamante tiene una estructura cristalina en la que cada átomo de carbono con hibridación sp^3 se enlaza a otros cuatro átomos de carbono mediante una geometría tetraédrica. Sin embargo, la estructura del grafito se define por la formación de hexágonos de carbono con hibridación sp^2 fusionados en capas bidimensionales deslocalizando la nube de electrones π en toda su estructura.

En los últimos 30 años, se han desarrollado y estudiado un gran número de nanoalótropos de carbono¹² debido a las excelentes propiedades¹³ que presentan. Los nanoalótropos de carbono se clasifican según las dimensiones en las que se extiende la estructura (**Figura 2**). Citándolas de mayor a menor dimensionalidad, en primer lugar, se encuentra el grupo tridimensional (3D) al que pertenecen el diamante y grafito ya mencionados. Posteriormente el grupo bidimensional (2D) en el que se localiza el grafeno¹⁴ ya que su estructura se desarrolla en dos dimensiones. El grupo monodimensional (1D) lo constituyen los nanotubos de carbono (CNT)¹⁵ cuya estructura se extiende en una sola dimensión y, por último, el grupo de cero dimensiones (0D) en el cual se ubican los fullerenos,¹⁶ nanoalótropos de carbono en los que se centrará este trabajo.

¹² (a) Li, Z.; Liu, Z.; Sun, H.; Gao, C., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7046-7117; (b) Georgakilas, V.; Perman, J. A.; Tucek, J.; Zboril, R., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4744-4822.

¹³ (a) Guldi, D.; Sgobba, V., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 606-610; (b) Chen, T.; Dai, L., *Mater. Today* **2013**, *16*, 272-280; (c) Baptista, F. R.; Belhout, S. A.; Giordani, S.; Quinn, S. J., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4433-4453; (d) Fan, W.; Zhang, L.; Liu, T., Structures and Properties of Carbon Nanomaterials. In *Graphene-Carbon Nanotube Hybrids for Energy and Environmental Applications*, Fan, W.; Zhang, L.; Liu, T., Eds. Springer Singapore: Singapore, **2017**; pp 1-19; (e) Clancy, A. J.; Bayazit, M. K.; Hodge, S. A.; Skipper, N. T.; Howard, C. A.; Shaffer, M. S. P., *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7363-7408.

¹⁴ (a) Novoselov, K. S.; Geim, A. K.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Zhang, Y.; Dubonos, S. V.; Grigorieva, I. V.; Firsov, A. A., *Science* **2004**, *306*, 666-9; (b) Geim, A. K.; Novoselov, K. S., *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 183-191; (c) Allen, M. J.; Tung, V. C.; Kaner, R. B., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 132-145; (d) Choi, W.; Jo-won, L., *Graphene: synthesis and applications*. CRC Press, **2011**; (e) Cai, M.; Thorpe, D.; Adamson, D. H.; Schniepp, H. C., *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 24992-25002.

¹⁵ (a) Iijima, S., *Nature* **1991**, *354*, 56-58; (b) Reich, S.; Thomsen, C.; Maultzsch, J., *Carbon Nanotubes—Basic Concepts and Physical Properties*. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; (c) De Volder, M. F.; Tawfick, S. H.; Baughman, R. H.; Hart, A. J., *Science* **2013**, *339*, 535-9.

¹⁶ (a) Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E., *Nature* **1985**, *318*, 162-163; (b) Kroto, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1578-1593; (c) Hirsch, A.; Brettreich, M., *Fullerenes: Chemistry and Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

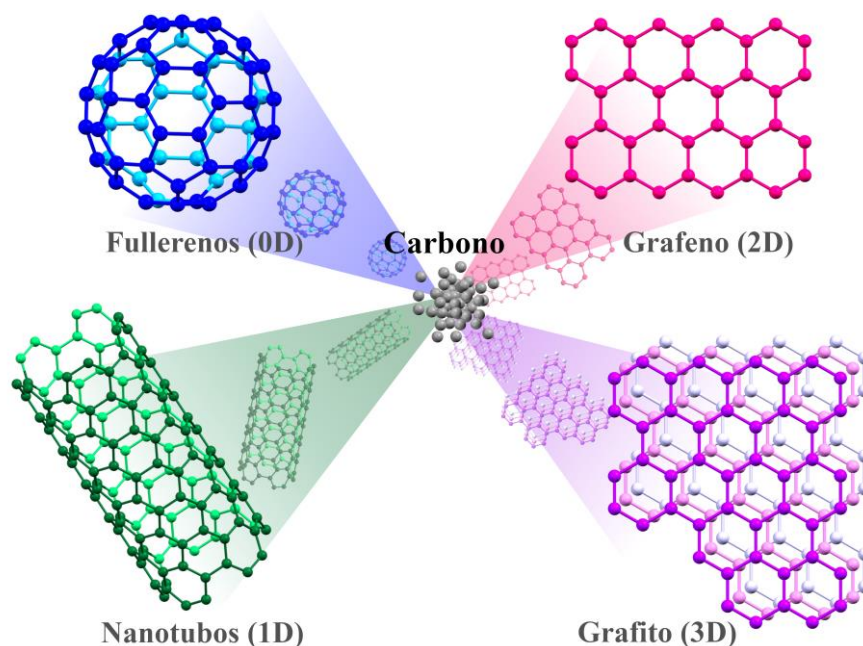


Figura 2. Representación de nanoalótropos de carbono según su dimensionalidad. Fullerenos (0D), nanotubos de carbono (1D), grafeno (2D) y grafito (3D).

2.2.1. Fullerenos

Los fullerenos son una familia de compuestos pertenecientes al grupo 0D de nanoalótropos de carbono y son conocidos como poliarenos geodésicos cerrados o *buckyballs* debido a su geometría pseudoesférica.

El descubrimiento del primer compuesto perteneciente a esta familia de poliarenos geodésicos fue en 1985 por Kroto y colaboradores.^{16a} El estudio que realizaron se basaba en la formación de cadenas largas de átomos de carbono en el medio interestelar y, mediante vaporización de grafito por irradiación láser, se descubrió la presencia de un sistema estable formado por 60 átomos de carbono (C_{60} o Buckminsterfullereno). Por este descubrimiento se les otorgó el premio Nobel a Smalley, Curl y Kroto en 1996.¹⁷

La estructura del fullereno C_{60} posee 60 átomos de carbono dispuestos en forma de pentágonos y hexágonos contiguos, de manera que cada pentágono se rodea de cinco hexágonos completando así una estructura pseudoesférica cerrada.

Además del fullereno C_{60} , existen otros sistemas de carbono estables con mayor (C_{70} , C_{86}) o menor número de átomos de carbono (C_{20})¹⁸ descubiertos a partir del hallazgo del Buckminsterfullereno. Esta tesis doctoral se centrará en el estudio de interacciones supramoleculares con los fullerenos C_{60} y C_{70} (**Figura 3**).

¹⁷ (a) Sir Harold Kroto – Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Sun. 16 Oct 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1996/kroto/facts/>; (b) Curl, R. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1566-1576.

¹⁸ Zhang, B. L.; Wang, C. Z.; Ho, K. M.; Xu, C. H.; Chan, C. T., *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 5007-5011.

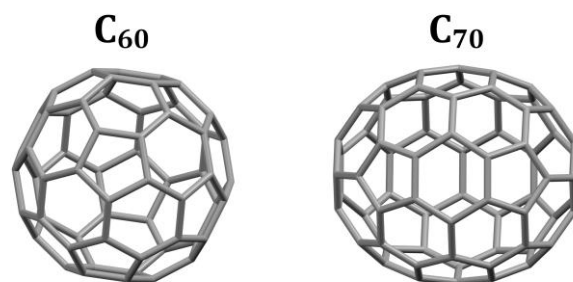


Figura 3. Estructura de dos ejemplos de fullerenos (C_{60} y C_{70}).

Los fullerenos son moléculas que han despertado gran interés entre los científicos debido a que poseen excelentes propiedades fotovoltaicas,¹⁹ electroquímicas,²⁰ de óptica no lineal,²¹ etc. En concreto, sus propiedades en sistemas fotovoltaicos se deben a que existe un carácter aceptor de electrones extraordinario.²² Sin embargo, el mayor inconveniente que presentan es su baja solubilidad en disolventes convencionales.²³ Por ello, la adición de grupos funcionales a los fullerenos, así como la formación de aductos supramoleculares, es una herramienta muy utilizada actualmente para sobrepasar la problemática.

Asimismo, la formación de aductos supramoleculares con fullerenos permite controlar la transferencia de carga electrónica desde un fragmento dador a través de interacciones no covalentes hacia el fullereno. Es por ello por lo que, actualmente, el desarrollo de nuevas estrategias de formación de complejos de inclusión de fullerenos supone un gran e interesante desafío para la comunidad científica.

Esta tesis doctoral se centra en el estudio y desarrollo de pinzas y máquinas moleculares capaces de formar aductos supramoleculares con fullerenos aprovechando la geometría propia de los anfitriones, así como las interacciones de apilamiento π no covalentes (π - π *stacking*)²⁴ que surgen entre los fullerenos y los fragmentos poliaromáticos.

¹⁹ Collavini, S.; Delgado, J. L., *Sustain. Energy Fuels* **2018**, *2*, 2480-2493.

²⁰ Echegoyen, L.; Echegoyen, L. E., *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 593-601.

²¹ Sariciftci, N. S.; Smilowitz, L.; Heeger, A. J.; Wudl, F., *Science* **1992**, *258*, 1474-6.

²² (a) Haddon, R. C.; Palmer, R. E.; Kroto, H. W.; Sermon, P. A.; Kroto, H. W.; Mackay, A. L.; Turner, G.; Walton, D. R. M., *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A.* **1993**, *343*, 53-62; (b) Guldi, D. M., *Chem. Commun.* **2000**, 321-327; (c) Zieleniewska, A.; Lodermeier, F.; Roth, A.; Guldi, D. M., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 702-714.

²³ Semenov, K. N.; Charykov, N. A.; Keskinov, V. A.; Piartman, A. K.; Blokhin, A. A.; Kopyrin, A. A., *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55*, 13-36.

²⁴ Pérez, E. M.; Martín, N., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6425-6433.

2.3. Hidrocarburos policíclicos aromáticos

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs)²⁵ son moléculas compuestas exclusivamente por átomos de carbono e hidrogeno, formando anillos aromáticos condensados de forma lineal o no lineal de tal modo que la nube electrónica π quede extendida en toda la estructura. El PAH más sencillo es el naftaleno y consta de la fusión de dos anillos bencénicos. Aumentando el número de anillos fusionados de forma lineal o angular se pueden obtener numerosas estructuras en el que el “último” PAH sería el grafeno (Figura 4).²⁶

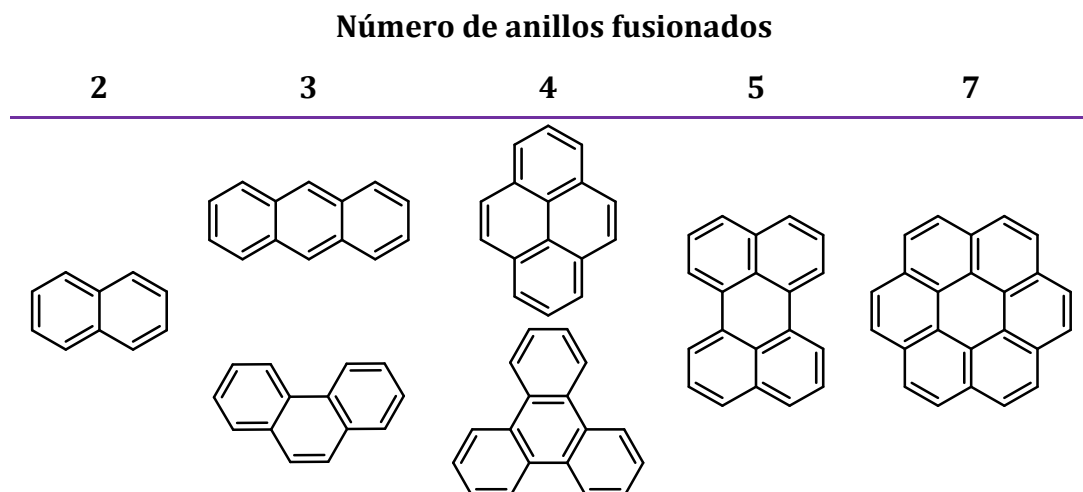


Figura 4. Ejemplos de PAHs planos distribuidos según el número de anillos bencénicos fusionados: naftaleno (2), antraceno (3), fenantreno (3), pireno (4), trifenileno (4), perileno (5) y coroneno (7).

El pireno, descubierto por Laurent en 1837,²⁷ consta de cuatro anillos bencénicos fusionados. Debido a su estructura es comúnmente funcionalizado mediante sustitución nucleófila aromática (S_NAr) en las posiciones 1-, 3-, 6- y 8-²⁸ aunque recientemente se han desarrollado nuevas metodologías para la funcionalización en las posiciones 2- y 7-²⁹ permitiendo simetrizar los derivados de este compuesto (Figura 5).

²⁵ Boehm, P. D., 15 - Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs). In *Environmental Forensics*, Morrison, R. D.; Murphy, B. L., Eds. Academic Press: Burlington, **1964**; pp 313-337.

²⁶ Wang, X.-Y.; Yao, X.; Müllen, K., *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 1099-1144.

²⁷ Laurent, A., *Ann. Chim. Phys.* **1837**, *66*, 136.

²⁸ Feng, X.; Hu, J.-Y.; Redshaw, C.; Yamato, T., *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11898-11916.

²⁹ (a) Crawford, A. G.; Liu, Z.; Mkhalid, I. A. I.; Thibault, M.-H.; Schwarz, N.; Alcaraz, G.; Steffen, A.; Collings, J. C.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B., *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5022-5035; (b) Oda, S.; Ueura, K.; Kawakami, B.; Hatakeyama, T., *Org. Lett.* **2020**, *22*, 700-704.

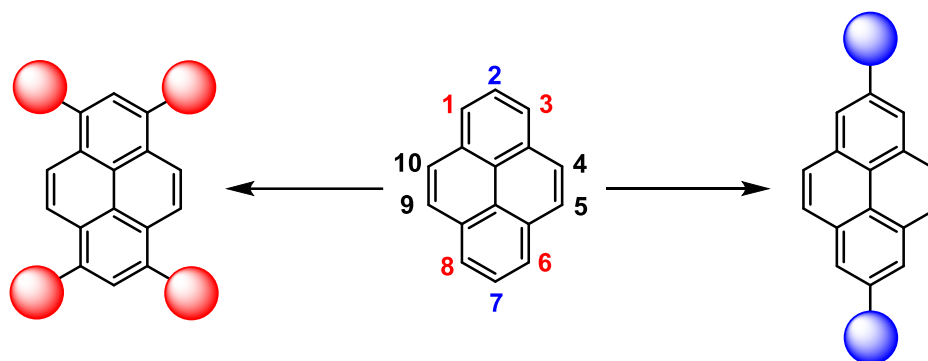


Figura 5. Sustitución nucleófila aromática común del pireno en posiciones 1-, 3-, 6- y 8 (color rojo) y en posiciones 2- y 7- (color azul).

En este trabajo se utilizó el pireno como PAH plano en el **Artículo I** con el fin de realizar una comparación entre los PAHs planos y no planos y su relevancia frente a la formación de aductos supramoleculares con fullerenos.

2.3.1. Hidrocarburos policíclicos aromáticos no planos

Dentro de la formación de PAHs, la presencia de defectos durante la fusión de anillos bencénicos produciendo la incorporación de ciclos de mayor o menor tamaño, así como la exclusiva fusión en *orto* de estos, ocasiona la formación estructuras poliaromáticas torsionadas.³⁰ Debido a la tensión interna que se produce, se generan fuerzas de repulsión que deforman los ángulos de enlace provocando la pérdida de la planaridad característica de los PAHs (**Figura 6**).

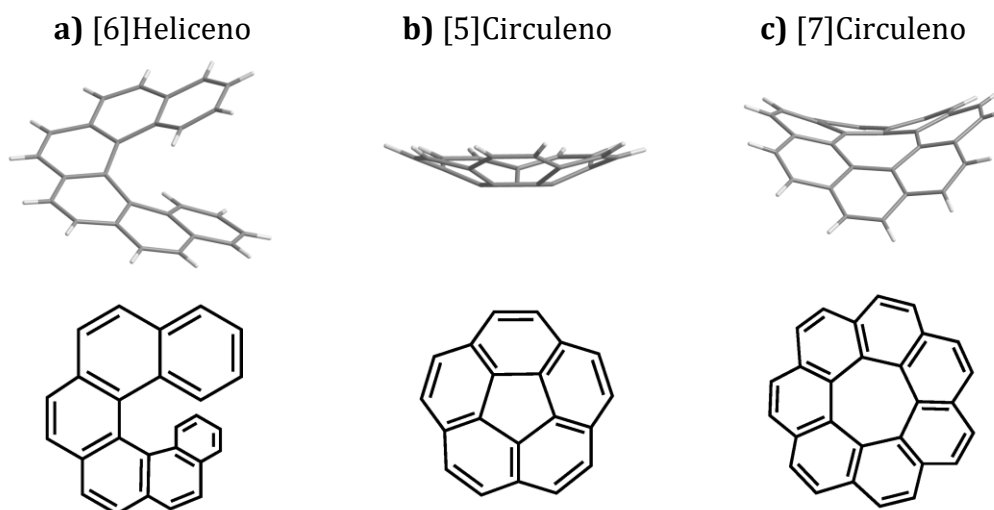


Figura 6. Ejemplos de moléculas poliaromáticas no planas: (a) [6]Heliceno, (b) [5]Circuleno o coranuleno y (c) [7]Circuleno.

³⁰ (a) Newman, M. S.; Lednicer, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765-4770; (b) Lawton, R. G.; Barth, W. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1730-1745; (c) Yamamoto, K.; Harada, T.; Nakazaki, M.; Naka, T.; Kai, Y.; Harada, S.; Kasai, N., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7171-7172.

El compuesto poliaromático no plano en el que se enfoca esta tesis doctoral es el [5]Circuleno o coranuleno, conocido también como poliareno geodésico abierto³¹ o *buckybowl* (**Figura 6b**).

El coranuleno es una molécula de fórmula $C_{20}H_{10}$ y su estructura se construye mediante la fusión de cinco anillos bencénicos rodeando un anillo pentagonal. Esta disposición particular en la que el anillo central presenta un “defecto” (formación de un anillo de cinco átomos en lugar de un anillo bencénico) genera una tensión interna que se traduce en una disposición tridimensional inusual, modificando los ángulos de enlace convencionales de estructuras planas y obligando a la molécula a adoptar una estructura de cuenco con una profundidad de 0,87 Å.³²

Por consiguiente, debido a su geometría en forma de cuenco, es posible diferenciar dos caras (cóncava y convexa) con densidades electrónicas diferentes generando un momento dipolar neto (**Figura 7a**).³³ La interconversión entre ambas caras se relaciona con un equilibrio dinámico fluxional (*bowl-to-bowl inversion*)³⁴ y, en función de la sustitución presente en el coranuleno, esta interconversión va a poder producirse o no a temperatura ambiente. La barrera energética entre ambos estados se encuentra en un intervalo de 10.2 – 11.3 kcal · mol⁻¹ para compuestos mono- y disustituidos (**Figura 7b**).^{34a,34b,34e}

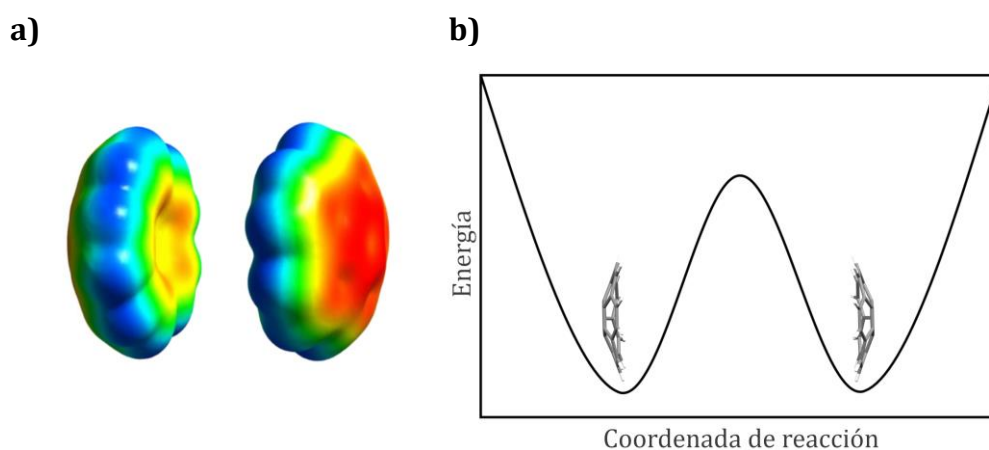


Figura 7. (a) Mapa del potencial electrostático de las caras cóncava y convexa representando el momento dipolar neto de la molécula de coranuleno y (b) perfil energético de la inversión de las caras de coranuleno (*bowl to bowl inversion*).^{34e}

³¹ (a) Rabideau, P. W.; Sygula, A., *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 235-242; (b) Scott, L. T.; Bronstein, H. E.; Preda, D. V.; Ansems, R. B. M.; Bratcher, M. S.; Hagen, S., *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 209-219.

³² Hanson, J. C.; Nordman, C. E., *Acta Crystallogr. B* **1976**, *32*, 1147-1153.

³³ Lovas, F. J.; McMahon, R. J.; Grabow, J.-U.; Schnell, M.; Mack, J.; Scott, L. T.; Kuczkowski, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4345-4349.

³⁴ (a) Scott, L. T.; Hashemi, M. M.; Bratcher, M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1920-1921; (b) Abdourazak, A. H.; Sygula, A.; Rabideau, P. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3010-3011; (c) Sygula, A.; Abdourazak, A. H.; Rabideau, P. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 339-343; (d) Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; Elliott, E. L.; Grube, G. H.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7439-7440; (e) Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; Grube, G. H.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 517-525; (f) Wu, Y. T.; Siegel, J. S., *Top. Curr. Chem.* **2014**, *349*, 63-120.

Desde el punto de vista químico, en el desarrollo sintético de derivados del coranuleno, este se comporta como un areno pudiéndose obtener múltiples derivados.^{34f, 35} Además, puede experimentar coordinación σ y π con diferentes metales,³⁶ así como reaccionar con metales alcalinos obteniéndose estructuras aniónicas de coranuleno.³⁷ Esta gran variedad de derivados de coranuleno ha permitido modificar sus propiedades convirtiéndose en un gran candidato para futuras aplicaciones.³⁸

2.3.2. Síntesis de coranuleno

El coranuleno se logró sintetizar por primera vez en 1966 por Lawton y Barth³⁹ mediante una larga y tediosa síntesis que motivó al desarrollo de diferentes metodologías para la obtención de este compuesto de manera más sencilla y eficiente. Posteriormente, el rendimiento de la síntesis de esta molécula mejoró sustancialmente debido al uso de técnicas de pirolización en alto vacío (FVP; *Flash Vacuum Pyrolysis*).⁴⁰ Sin embargo, la necesidad de evitar el uso de altas temperaturas y alto vacío, motivó a continuar el progreso en técnicas de síntesis convencionales con el fin de desarrollar métodos de síntesis asequibles para laboratorios de investigación comunes. A finales del siglo XX, Sygula y Rabideau lograron sintetizar el coranuleno mediante una ruta sintética con un número de

³⁵ (a) Seiders, T. J.; Elliott, E. L.; Grube, G. H.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7804-7813; (b) Wu, Y.-T.; Bandera, D.; Maag, R.; Linden, A.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10729-10739; (c) Sygula, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1611-1625; (d) Stuparu, M. C., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3527-3531; (e) Wu, Y.-L.; Stuparu, M. C.; Boudon, C.; Gisselbrecht, J.-P.; Schweizer, W. B.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S.; Diederich, F., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11014-11026; (f) Furrer, F.; Linden, A.; Stuparu, M. C., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13199-13206; (g) Topolinski, B.; Schmidt, B. M.; Schwager, S.; Kathan, M.; Lentz, D., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 5391-5405; (h) Da Ros, S.; Linden, A.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 626-633; (i) Rajeshkumar, V.; Lee, Y. T.; Stuparu, M. C., *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 36-40; (j) Deng, Y.; Xu, B.; Castro, E.; Fernandez-Delgado, O.; Echegoyen, L.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4338-4342.

³⁶ (a) Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; O'Connor, J. M.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4781-4782; (b) Alvarez, C. M.; Angelici, R. J.; Sygula, A.; Sygula, R.; Rabideau, P. W., *Organometallics* **2003**, *22*, 624-626; (c) Vecchi, P. A.; Alvarez, C. M.; Ellern, A.; Angelici, R. J.; Sygula, A.; Sygula, R.; Rabideau, P. W., *Organometallics* **2005**, *24*, 4543-4552; (d) Lee, H. B.; Sharp, P. R., *Organometallics* **2005**, *24*, 4875-4877; (e) Petrukhina, M. A.; Sevryugina, Y.; Rogachev, A. Y.; Jackson, E. A.; Scott, L. T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7208-7210; (f) Yamada, M.; Tashiro, S.; Miyake, R.; Shionoya, M., *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3300-3303; (g) Adams, R. D.; Dhull, P.; Pennachio, M.; Petrukhina, M. A.; Smith, M. D., *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4234-4239.

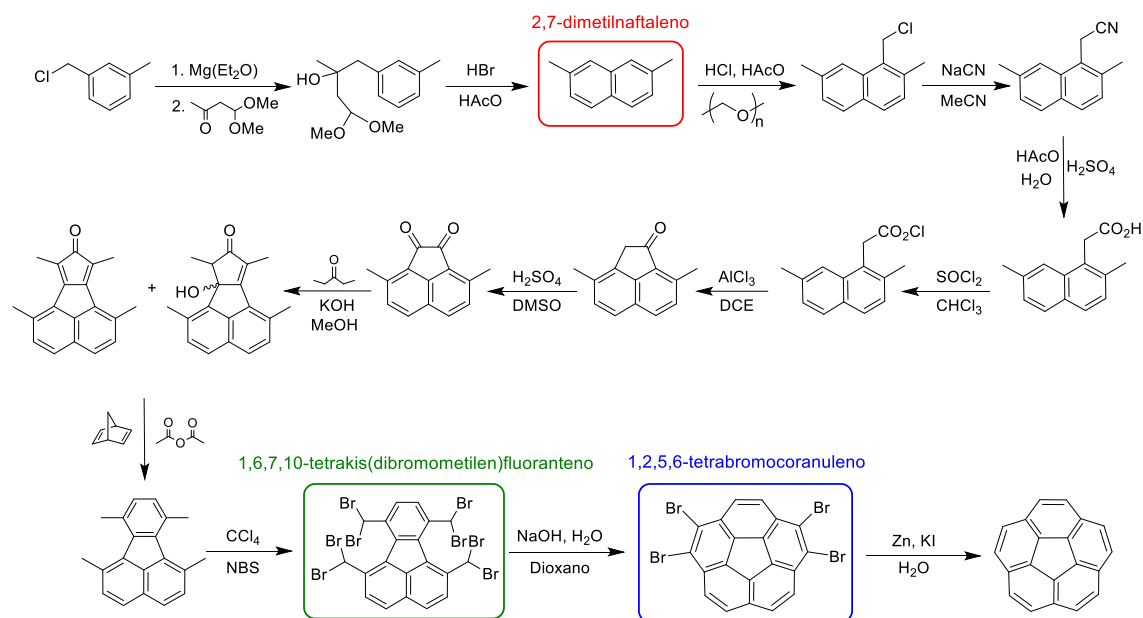
³⁷ (a) Filatov, A. S.; Spisak, S. N.; Zabula, A. V.; McNeely, J.; Rogachev, A. Y.; Petrukhina, M. A., *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1959-1966; (b) Spisak, S. N.; Wei, Z.; Petrukhina, M. A., *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 5625-5630; (c) Zabula, A. V.; Spisak, S. N.; Filatov, A. S.; Rogachev, A. Y.; Petrukhina, M. A., *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1541-1549; (d) Rogachev, A. Y.; Liu, S.; Xu, Q.; Li, J.; Zhou, Z.; Spisak, S. N.; Wei, Z.; Petrukhina, M. A., *Organometallics* **2019**, *38*, 552-566; (e) Rogachev, A. Y.; Alkan, M.; Li, J.; Liu, S.; Spisak, S. N.; Filatov, A. S.; Petrukhina, M. A., *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 14140-14147; (f) Rogachev, A. Y.; Zhu, Y.; Zhou, Z.; Liu, S.; Wei, Z.; Petrukhina, M. A., *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3591-3598.

³⁸ (a) Rice, A. M.; Dolgoplova, E. A.; Shustova, N. B., *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 7054-7061; (b) Saito, M.; Shinokubo, H.; Sakurai, H., *Mater. Chem. Front.* **2018**, *2*, 635-661; (c) Nestoros, E.; Stuparu, M. C., *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6503-6519; (d) Du, S.; Wang, H.; Yang, Y.; Feng, X.; Shao, X.; Chipot, C.; Cai, W., *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 922-930; (e) Guo, X.; Lu, D.; Zhang, D.; Deng, J.; Zhang, X.; Wang, Z.; Xiao, L.; Zhao, Y., *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* **2020**, *106*, 110227.

³⁹ Barth, W. E.; Lawton, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 380-381.

⁴⁰ Tsefrikas, V. M.; Scott, L. T., *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4868-4884.

etapas reducido suponiendo uno de los avances más significativos hasta la fecha (**Esquema 1**).⁴¹ Esta síntesis se basó en la obtención de 2,7-dimetilnaftaleno sobre el cual se construyen el resto de los anillos aromáticos. El verdadero éxito de este método se asienta en la doble sustitución nucleófila producida en el compuesto 1,6,7,10-tetrakis(dibromometileno)fluoranteno desembocando en el compuesto 1,2,5,6-tetrabromocoranuleno con elevado rendimiento (80%) (**Esquema 1**).

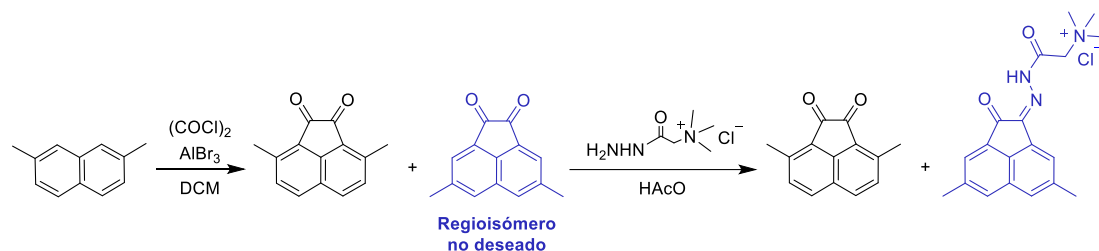


Esquema 1. Síntesis de coranuleno optimizada por el grupo de Sygula a principios del siglo XX.

Actualmente, la síntesis más utilizada se apoya en una versión mejorada por parte de Siegel y colaboradores.⁴² En esta versión, se evitan algunas etapas iniciales formando, desde el 2,7-dimetilnaftaleno, el pentágono central en un solo paso mediante una doble acilación de Friedel-Craft (**Esquema 2**). La generación de dos regioisómeros diferentes se aborda mediante la funcionalización del isómero no deseado (azul en el **Esquema 2**) con el reactivo T de Girard haciéndolo soluble en agua.

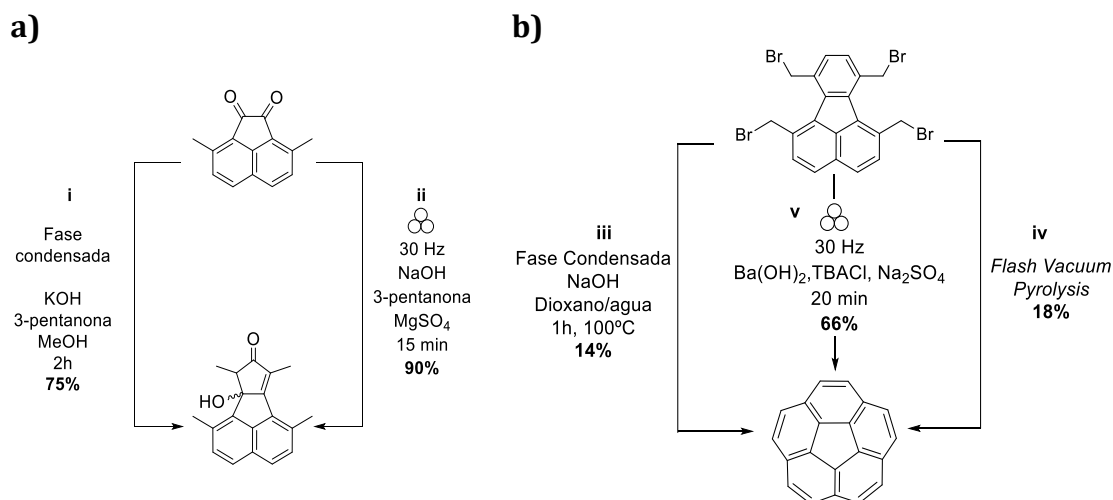
⁴¹ (a) Xu, G.; Sygula, A.; Marcinow, Z.; Rabideau, P. W., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9931-9934; (b) Sygula, A.; Rabideau, P. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6323-6324.

⁴² Butterfield, A. M.; Gilomen, B.; Siegel, J. S., *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 664-676.



Esquema 2. Modificación introducida en la síntesis moderna de coranuleno. El regioisómero no deseado reacciona de forma específica con el reactivo T de Girard generando un derivado que es soluble en agua, facilitando de este modo la obtención del compuesto de interés.

Recientemente, el grupo de Stuparu ha desarrollado la síntesis mecanoquímica de diferentes nanografenos y, en lo referente al coranuleno, ha logrado optimizar sustancialmente algunas etapas de la síntesis (**Esquema 3**).⁴³ En este caso, el aumento de los rendimientos de las diferentes etapas sintéticas, así como los tiempos de reacción necesarios despuntan considerablemente respecto a las síntesis consideradas en la bibliografía hasta el momento.



Esquema 3. Mejoras aportadas por el grupo de Stuparu en dos etapas de la síntesis del coranuleno utilizando mecanoquímica como método sintético. (a) Comparación de la síntesis de un intermedio llevada a cabo por el grupo de Siegel⁴² (i) y por el grupo de Stuparu⁴³ (ii) y (b) comparación de métodos sintéticos en fase condensada (iii), en fase gas (iv) o en fase sólida (v) pudiendo observar la gran mejora obtenida en el rendimiento por el grupo de Stuparu.

⁴³ (a) Bádi, G.; Csókás, D.; Yong, T.; Tam, S. M.; Shi, R. R. S.; Webster, R. D.; Pápai, I.; García, F.; Stuparu, M. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 21620-21626; (b) Yong, T.; Bádi, G.; García, F.; Stuparu, M. C., *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5187.

2.4. Interacciones supramoleculares coranuleno-fullereno

Como ya se ha comentado en el Apartado 2.3.1., el coranuleno (**Figura 8a**) adopta una geometría no plana en forma de cuenco con una profundidad de $0,87 \text{ \AA}^{32}$ provocando un momento dipolar neto. Su peculiar curvatura permite una complementariedad perfecta entre el coranuleno y la geometría pseudoesférica del Buckminsterfullereno. Adicionalmente, es posible observar que la unión de tres unidades de coranuleno completarían la esfera del fullereno C_{60} (**Figura 8b**). Esto ha impulsado al estudio de posibles interacciones no covalentes (π *stacking*) entre esta molécula y el C_{60} mediante la formación de aductos anfitrión-huésped. La formación de complejos supramoleculares, también conocidos como complejos de inclusión o aductos, no depende solo de la complementariedad entre especies e interacciones de apilamiento π , sino del cómputo global de todas las fuerzas intermoleculares que intervienen.

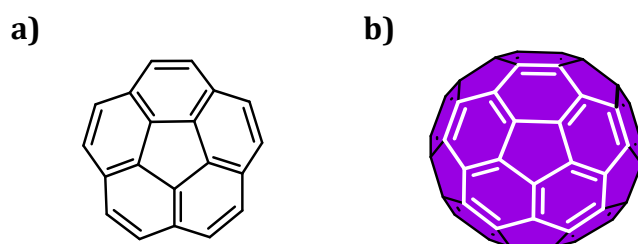


Figura 8. a) Coranuleno, b) Fullereno, C_{60} .

Considerando las interacciones no covalentes entre dos moléculas aromáticas hay diferentes fuerzas intermoleculares que van a constituir la energía de interacción global.⁴⁴ En primer lugar, se encuentran las interacciones electrostáticas, las cuales abarcan la atracción entre cargas positivas y negativas desde un punto de vista clásico (**Figura 9a**). En este contexto, se considera el anillo aromático como una carga positiva por parte del fragmento σ , localizado entre dos regiones negativas asociadas a la nube electrónica π . La interacción atractiva o repulsiva entre diferentes sistemas depende de la orientación relativa de uno respecto a otro (**Figura 9b**). Por otro lado, la transferencia de carga (*charge transfer*) se basa en la cesión de densidad electrónica desde el orbital HOMO más desestabilizado de ambas especies (molécula dadora) al LUMO de la otra molécula (molécula aceptora, que en nuestro caso será el fullereno) (**Figura 9c**). En general, su contribución a la interacción supramolecular en moléculas poliaromáticas es leve.

⁴⁴ (a) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534; (b) Hunter, C. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1584-1586; (c) Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 651-669; (d) Wagner, J. P.; Schreiner, P. R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12274-12296; (e) Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S.; Toste, F. D., *Nature* **2017**, *543*, 637-646.

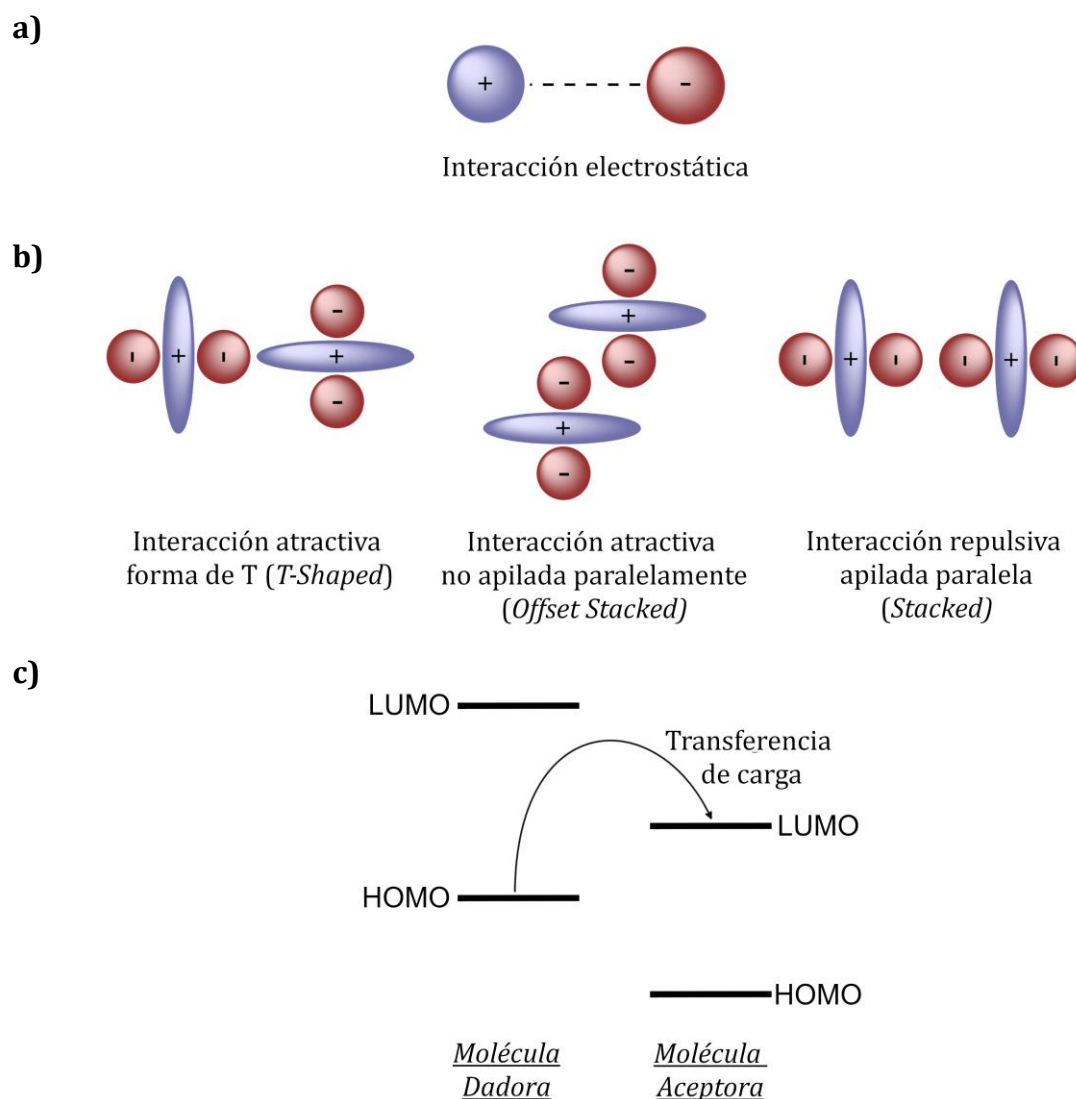


Figura 9. Representación esquemática de las interacciones supramoleculares (a) electrostática, (b) interacción electrostática atractiva o repulsiva según la orientación relativa de ambos fragmentos poliaromáticos y (c) transferencia de carga.

Las fuerzas de Van der Waals o dispersión (dentro de las cuales se encuentran las interacciones de apilamiento π - π^{24}) (**Figura 10**) se definen como suma de interacciones atractivas y repulsivas debidas a la formación de dipolos instantáneos y dipolos inducidos. Este tipo de fuerzas son dominantes en la formación de aductos supramoleculares entre sistemas poliaromáticos.



Figura 10. Representación esquemática de interacciones supramoleculares por dispersión.

El factor asociado a la desolvatación de las moléculas involucradas en el equilibrio supone una contribución negativa en el caso de encontrarse en disolventes apolares (debido

a la interacción fuerte entre el disolvente y ambas moléculas implicadas en el equilibrio) mientras que en disolventes polares el efecto solvofóbico puede estabilizar la formación de los complejos de inclusión.

Por último, ha de considerarse el efecto entrópico asociado a la interacción, así como la energía de deformación de las moléculas que forman el aducto. En receptores rígidos con una geometría y cavidad adecuada para alojar el huésped, este impedimento energético se reduce de forma que no afecta negativamente al cómputo energético global, mientras que, si es necesario un gran cambio conformacional en el anfitrión, la penalización energética se traduce en una menor afinidad entre el anfitrión y el huésped.

El estudio de la interacción coranuleno-fullereno ha sido foco de investigación de numerosos grupos mediante el desarrollo de diferentes arquitecturas moleculares que se adapten a la geometría esférica del fullereno. Hasta el momento no ha sido posible observar la interacción entre el coranuleno prístino y el fullereno en disolución, sin embargo, se ha obtenido la estructura cristalina proveniente de la cocrystalización de una mezcla equimolar de coranuleno y C_{60} en tolueno mediante evaporación lenta (**Figura 11**).⁴⁵

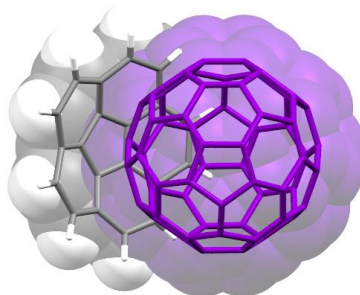


Figura 11. Adueto supramolecular $C_{60}@Coranuleno$.

No obstante, la adición de grupos dadores, como son los tioéteres, al coranuleno, capacita a las estructuras con una sola unidad de coranuleno a formar interacciones con fullerenos (aumentando la transferencia de carga en la interacción). El grupo de Scott fue pionero en desarrollar este tipo de construcciones moleculares⁴⁶ mediante las cuales consiguieron formar aductos supramoleculares de estequiometría 1:1 en tolueno- d_8 con constantes de asociación moderadas (**Figura 12**).

⁴⁵ Dawe, L. N.; AlHujran, T. A.; Tran, H.-A.; Mercer, J. I.; Jackson, E. A.; Scott, L. T.; Georghiou, P. E., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5563-5565.

⁴⁶ (a) Mizyed, S.; Georghiou, P. E.; Bancu, M.; Cuadra, B.; Rai, A. K.; Cheng, P.; Scott, L. T., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12770-12774; (b) Bancu, M.; Rai, A. K.; Cheng, P.; Gilardi, R. D.; Scott, L. T., *Synlett* **2004**, *2004*, 173-176; (c) Georghiou, P. E.; Tran, A. H.; Mizyed, S.; Bancu, M.; Scott, L. T., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6158-6163.

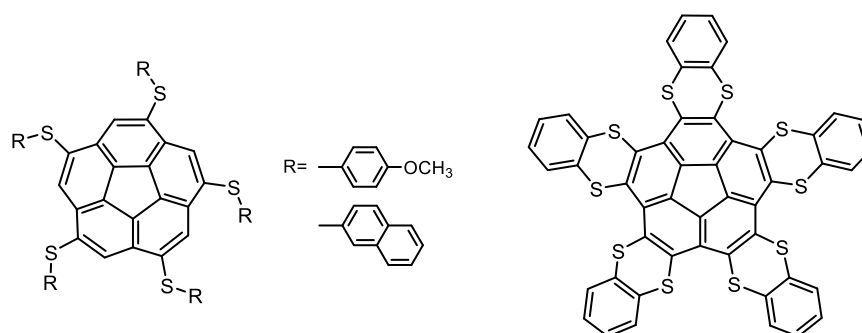


Figura 12. Tioéteres desarrollados por el grupo de Scott capaces de establecer interacciones supramoleculares con C₆₀.

2.5. Pinzas moleculares de fullerenos con coranuleno

La disposición de dos o más unidades de coranuleno dentro de una estructura química con una disposición adecuada en forma de pinza⁴⁷ para comportarse como receptor fullerenos ha sido ampliamente estudiado en los últimos 15 años.

En 2007, el grupo de Sygula realizó un gran avance en este campo de la investigación siendo pioneros en el desarrollo de este tipo de estructuras. Describieron la síntesis de un compuesto que contenía dos unidades de coranuleno enlazadas a un núcleo central de forma rígida. La geometría adoptada por la molécula proporciona una cavidad interior adecuada para albergar una molécula de fullereno y formar así un aducto supramolecular. Este compuesto fue bautizado como *buckycatcher I* (**Figura 13**).⁴⁸

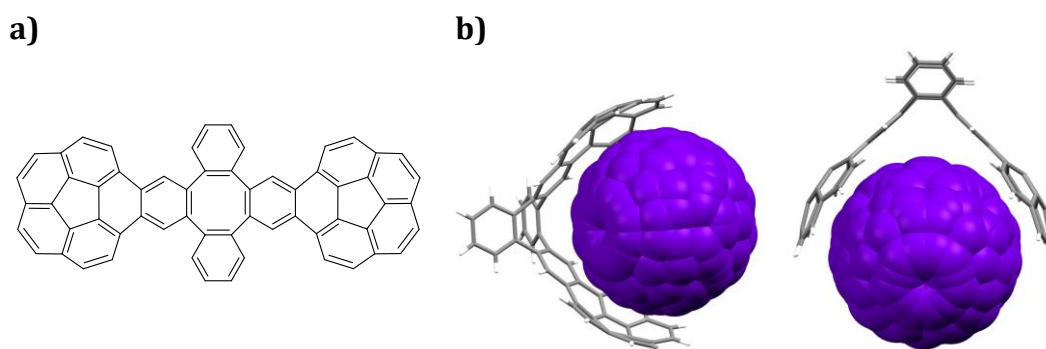


Figura 13. (a) Estructura de la pinza molecular *buckycatcher I* y (b) estructura del aducto supramolecular C₆₀@*buckycatcher I* obtenido mediante difracción de rayos X.

Este hallazgo motivó a nuestro grupo de investigación a estudiar el aprovechamiento de diferentes geometrías para dirigir los fragmentos poliaromáticos adecuadamente y crear nuevos anfitriones capaces de hospedar fullerenos en su estructura. En 2014, nuestro grupo de investigación desarrolló diferentes moléculas que aprovechaban la geometría planocuadrada de un complejo de coordinación de platino orientando los fragmentos poliaromáticos en las direcciones adecuadas para actuar como receptor de fullerenos (**Figura 14**).⁴⁹ El complejo de platino que contenía dos unidades de acetilencoranuleno en su estructura mostró una afinidad considerable por los fullerenos con constantes del orden de 10³ M⁻¹ y 10⁴ M⁻¹ en tolueno-*d*₈ para C₆₀ y C₇₀ respectivamente.

⁴⁷ (a) Jeanne, L.; Anne, P., *ChemPhysChem*. **2011**, *12*, 1043-1051; (b) Hardouin-Lerouge, M.; Hudhomme, P.; Sallé, M., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 30-43.

⁴⁸ Sygula, A.; Fronczek, F. R.; Sygula, R.; Rabideau, P. W.; Olmstead, M. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3842-3843.

⁴⁹ Álvarez, C. M.; García-Escudero, L. A.; García-Rodríguez, R.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D.; Rayón, V. M., *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15693-15696.

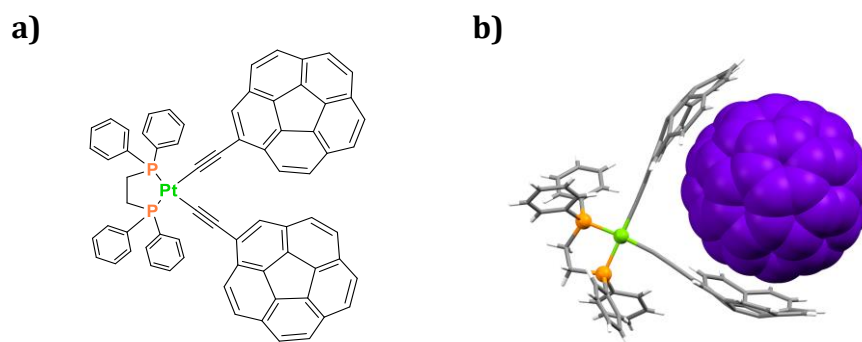


Figura 14. (a) Complejo de platino descrito por nuestro grupo de investigación y (b) la estructura cristalina del aducto supramolecular con C_{60} .

En 2021, el grupo de Stuparu desarrolló la síntesis de estructuras moleculares formadas por biscalanulenos (**Figura 15a**) con el uso de olefinaciones de Wittig seguido de fotociclaciones oxidativas.⁵⁰ En concreto, obtuvo la estructura cristalina correspondiente a la cocrystalización del isómero *trans* biscalanuleno y C_{60} creando cajas cuyas paredes están formadas por estructuras biscalanulénicas completando el hueco interior con cuatro moléculas de fullereno (**Figura 15b**).

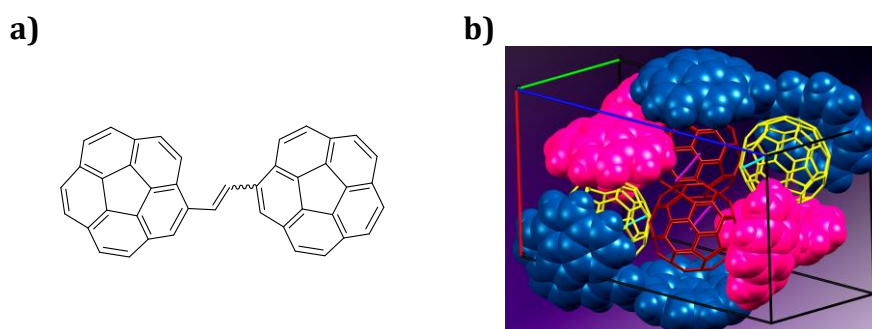


Figura 15. Estructuras biscalanulénicas desarrolladas por el grupo de Stuparu. (a) Biscalanuleno sintetizado mediante metodología Wittig y (b) representación de la estructura cristalina de la cocrystalización del compuesto *trans* biscalanuleno y C_{60} .⁵⁰

La adición de una tercera unidad de coranuleno a las pinzas moleculares se ha descrito por diferentes autores comprobando si de este modo se incrementa la afinidad entre anfitrión y huésped por el hecho de disponer una unidad más de coranuleno para aumentar las interacciones atractivas en los complejos de inclusión. El grupo de Sygula describió un compuesto que contenía tres unidades de coranuleno unidos a un núcleo central derivado del ciclotriveratrilenio (**Figura 16a**).⁵¹ La afinidad que mostró esta pinza molecular por los fullerenos fue moderada, con constantes del orden de 10^3 M^{-1} en tolueno- d_8 tanto para C_{60} como para C_{70} . Otra familia de pinzas moleculares flexibles fue descrita por nuestro grupo de investigación en 2015 en la cual tres unidades de coranuleno se enlazaron a un núcleo

⁵⁰ Halilovic, D.; Rajeshkumar, V.; Stuparu, M. C., *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1468-1472.

⁵¹ Yanney, M.; Sygula, A., *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2604-2607.

central haciendo uso de la metodología *click* (**Figura 16b**).⁵² La afinidad mostrada por estos receptores fue igualmente moderada con constantes de asociación del orden de 10^3 M^{-1} en tolueno-*d*₈. Se concluyó que, la adición de más fragmentos de coranuleno a los receptores moleculares, no mejora necesariamente la afinidad por los fullerenos respecto de los que tienen únicamente dos unidades.

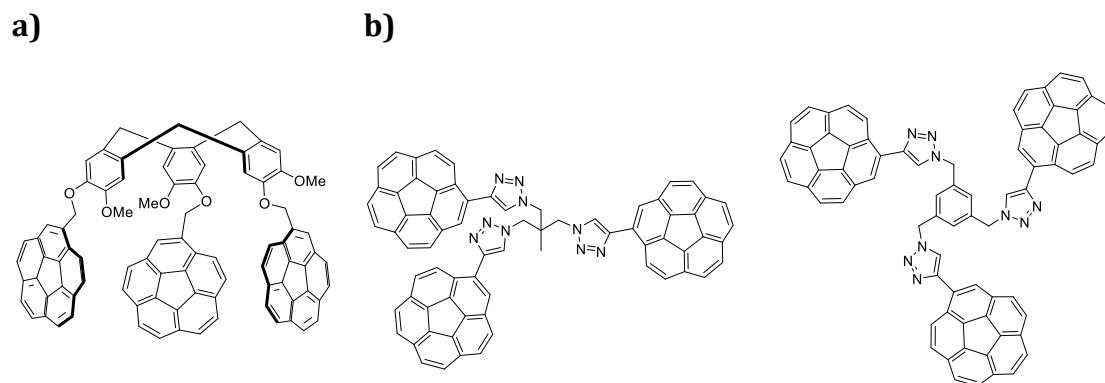


Figura 16. (a) Pinza molecular desarrollada por el grupo de Sygula y (b) pinzas moleculares desarrolladas mediante metodología *click* por nuestro grupo de investigación.

A pesar de ello, nuestro grupo de investigación desarrolló en 2016 pinzas moleculares con más unidades de coranuleno en la estructura, pero esta vez incorporando un grupo adicional cuyo efecto conjunto podría contribuir a la asociación de fullerenos. Se diseñaron varias pinzas moleculares cuyo núcleo central lo formaron una porfirina mesosustituida con cuatro unidades de coranuleno en las posiciones meta⁵³ o para⁵⁴ del fenilo localizado en la posición meso de la porfirina.

En el caso de las porfirinas sustituidas en posiciones meta (**Figura 17a**), se estudió el efecto sinérgico producido por la combinación de ambos fragmentos en la formación de interacciones supramoleculares con fullerenos, mientras que, al introducir las unidades de coranuleno en posiciones para (**Figura 17b**) el efecto producido por la porfirina se pudo separar del producido por los sustituyentes poliaromáticos siendo, de esta forma, efectos independientes a la interacción supramolecular.^{53,54}

⁵² Álvarez, C. M.; Aullón, G.; Barbero, H.; García-Escudero, L. A.; Martínez-Pérez, C.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2578-2581.

⁵³ Álvarez, C. M.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Miguel, D., *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6081-6086.

⁵⁴ Ferrero, S.; Barbero, H.; Miguel, D.; García-Rodríguez, R.; Álvarez, C. M., *RSC Adv.* **2020**, *10*, 36164-36173.

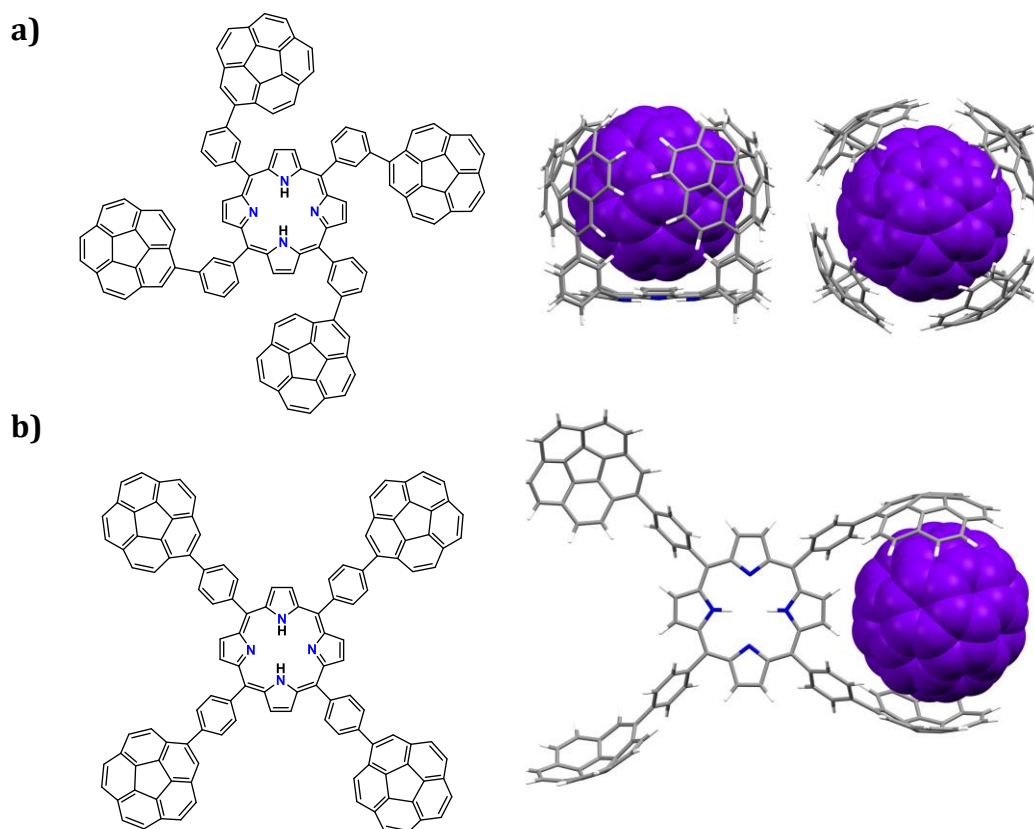


Figura 17. (a) Esquema de la porfirina sustituida en la posición meta y la estructura optimizada del aducto con C_{60} obtenida mediante cálculos DFT. Se puede observar que la porfirina adopta cierta curvatura debido a la formación del complejo de inclusión interviniendo positivamente en la interacción supramolecular y (b) esquema de la porfirina sustituida en la posición para y la estructura optimizada del aducto con C_{60} mediante cálculos DFT. La contribución del núcleo de porfirina a la interacción supramolecular es nula de forma que está depende exclusivamente de la interacción con las unidades de coranuleno.

La pinza molecular con más unidades de coranuleno en la estructura ha sido descrita recientemente por nuestro grupo de investigación (**Figura 18**). La estructura se basa en la introducción de ocho unidades de coranuleno en las posiciones meta del fenilo de una porfirina mesosustituida.⁵⁵ El aducto supramolecular con C_{60} y C_{70} se describió mediante la interacción del núcleo central de porfirina y cuatro unidades de coranuleno con el huésped. De esta forma, alojar otra molécula huésped en la estructura entre las cuatro unidades de coranuleno restantes no fue posible por la deformación que sufre el núcleo de porfirina curvando su estructura para así maximizar las interacciones supramoleculares. Por consiguiente, se consiguió una gran afinidad por fullerenos con constantes de órdenes superiores a las obtenidas anteriormente llegando hasta 10^5 M^{-1} en tolueno- d_8 . Esta interacción ha sido la más fuerte conseguida por el grupo hasta el momento.

⁵⁵ Ferrero, S.; Barbero, H.; Miguel, D.; Garcia-Rodriguez, R.; Alvarez, C. M., *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4918-4926.

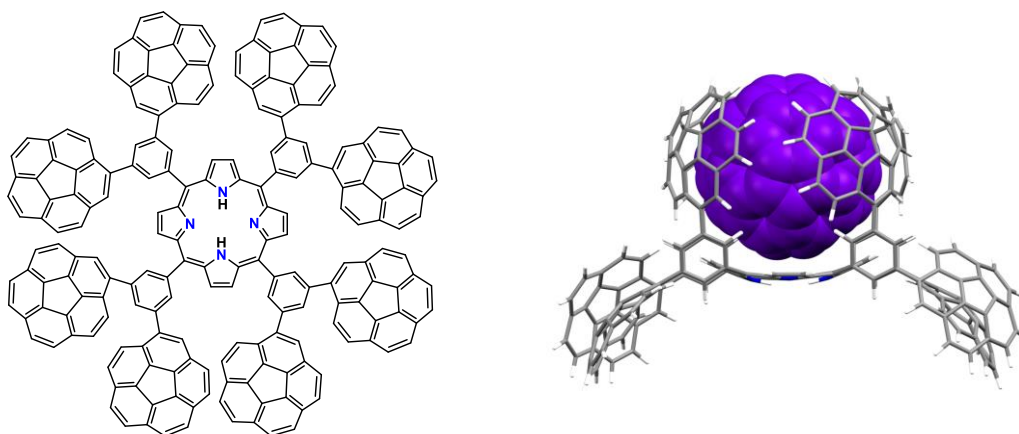


Figura 18. Esquema de la porfirina sustituida por ocho unidades de coranuleno y la estructura optimizada por cálculos DFT del complejo de inclusión con C_{60} mostrando la gran curvatura que adquiere el núcleo de porfirina. Se puede apreciar como cuatro unidades de coranuleno interaccionan formando el aducto supramolecular mientras las otras cuatro unidades quedan libres sin capacidad de alojar otra molécula de C_{60} .

Las pinzas moleculares descritas hasta el momento fueron capaces de interactuar con fullerenos formando equilibrios de estequiometría 1:1, es decir, una molécula anfitriona (*Host*) alberga una molécula huésped (*Guest*). Se demostró que un mayor número de sustituyentes poliaromáticos (coranuleno) no siempre implica una mayor afinidad por el huésped sino que depende de varios factores (energía total de interacción, preorganización y rigidez adecuada del huésped, interacción sinérgica con otras partes del receptor etc.).

En 2015, el grupo de Sygula despuntó en este campo con el diseño de una pinza molecular bautizada como *buckycatcher* II muy similar estructuralmente a la pinza molecular previamente descrita *buckycatcher* I (**Figura 19a**). La diferencia fundamental entre ambas radicó en la actividad como receptores frente a los fullerenos. En el primer caso, *buckycatcher* I formó aductos supramoleculares con C_{60} de estequiometría 1:1, sin embargo, la pinza molecular *buckycatcher* II desarrolló un comportamiento totalmente diferente e inesperado para este tipo de estructuras bicornanuleno.⁵⁶ El estudio de las interacciones supramoleculares con C_{60} determinó que la estequiometría con la que se hospedó el fullereno en la pinza es 2:1, de manera que dos moléculas anfitrionas son capaces de alojar una molécula huésped (**Figura 19b**). Este magnífico resultado se corroboró mediante espectrometría de masas y difracción de rayos X de monocristal.

⁵⁶ Yanney, M.; Fronczek, F. R.; Sygula, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11153-11156.

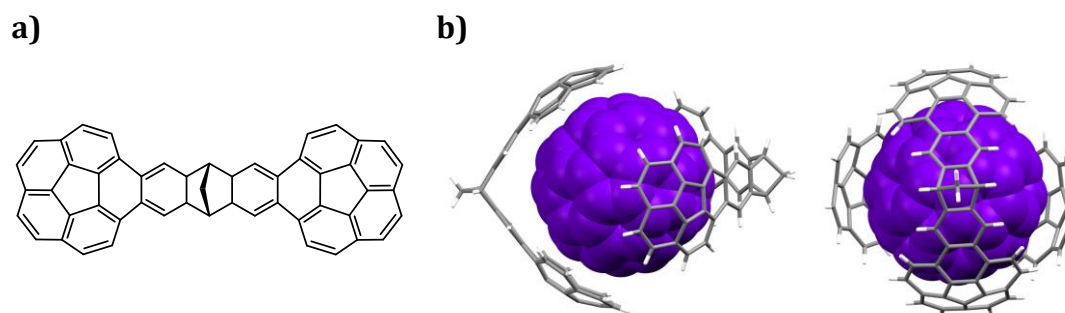


Figura 19. (a) Estructura de la pinza molecular buckycatcher II y (b) estructura del aducto supramolecular de estequiometría 2:1 entre el buckycatcher II y C_{60} obtenido mediante difracción de rayos X.

Posteriormente, el grupo de Sygula desarrolló dos pinzas moleculares más con las que los propios autores aseguraron alcanzar la máxima afinidad posible para pinzas biscalanuleno.⁵⁷ En primer lugar, describieron la síntesis de una pinza molecular rígida (**Figura 20a**) introduciendo los grupos de Klärner. Mediante una cicloadición de Diels-Alder se obtuvo el isómero *syn* disponiendo ambas unidades de coranuleno hacia la misma dirección resultando en un receptor adecuadamente preorganizado para la interacción con fullerenos (**Figura 20**).^{57a} Determinaron que la nueva pinza molecular establecía fuertes interacciones con los fullerenos con estequiometría 2:1 (en clorobenceno- d_5) con constantes de asociación del orden de 10^5 M^{-1} y 10^4 M^{-1} (K_1 y K_2 respectivamente) para C_{70} , alcanzando el límite de la técnica de análisis utilizada (RMN). Esta fuerte interacción se explicó debido a la gran preorganización que dispone el anfitrión previa asociación (de forma que no existe penalización energética por deformación del receptor), así como a la participación del núcleo central de Klärner en las fuerzas atractivas por dispersión aumentando considerablemente la afinidad.

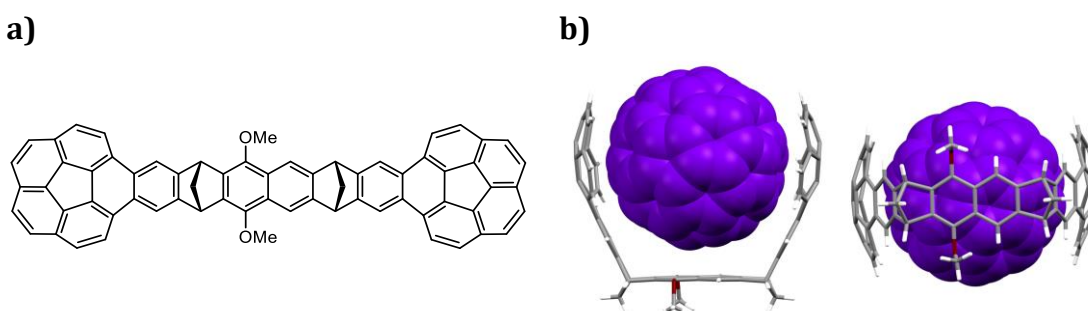


Figura 20. (a) Estructura de la pinza molecular con el grupo central de Klärner desarrollada por el grupo de Sygula y (b) estructura del aducto supramolecular de estequiometría 1:1 entre el receptor molecular y C_{60} obtenido mediante difracción de rayos X.

En segundo lugar, Sygula describió la síntesis de una pinza molecular (estructuralmente muy similar a *buckycatcher II*) a partir de un derivado biscalanuleno del pentaceno (**Figura**

⁵⁷ (a) Abeyratne Kuragama, P. L.; Fronczek, F. R.; Sygula, A., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5292-5295; (b) Kumarasinghe, K. G. U. R.; Fronczek, F. R.; Valle, H. U.; Sygula, A., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3054-3057.

21).^{57b} Los autores observaron que, en este caso, la estructura formada asociaba fullerenos con una estequiometría 2:1 pero con una afinidad mucho menor que *buckycatcher II* por lo que determinaron encontrarse con un sistema con propiedades intermedias entre *buckycatcher I* y *II* ya que disponía de mayor afinidad que la primera pinza sintetizada por Sygula pero un orden de magnitud inferior en los equilibrios de estequiometría 2:1 a la encontrada en 2015 por el mismo autor.^{48,56}

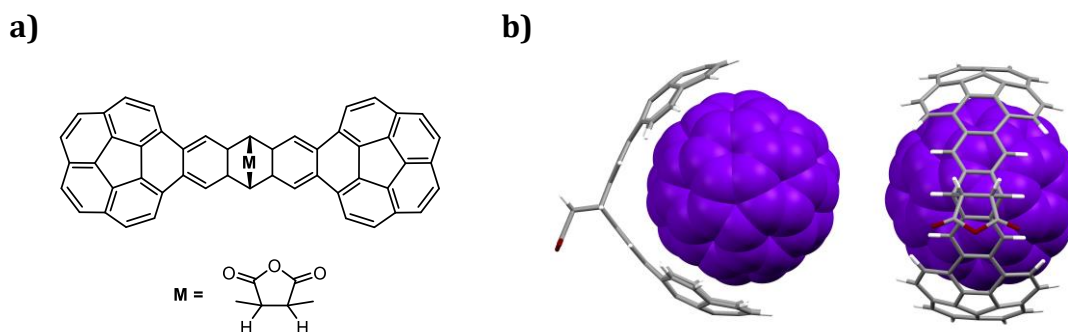


Figura 21. Pinza molecular bis-coronuleno sintetizada por el grupo de Sygula con propiedades de afinidad por los fullerenos intermedias entre los *buckycatcher I* y *II* desarrollados por el mismo grupo de investigación.

El **Artículo III** de esta tesis doctoral tratará sobre el desarrollo de pinzas moleculares con dos unidades de coronuleno y estructuras derivadas de fluoreno equivalentes entre sí modificando el átomo central del núcleo de la pinza. Los receptores desarrollados mostraron alta capacidad de actuar como receptores de fullerenos, alcanzando una estequiometría 2:1 en el caso en el que este átomo puente es el azufre.

2.6. Máquinas moleculares

Dentro del campo de la química supramolecular, el diseño de máquinas moleculares resulta muy interesante.^{8,58} En el mundo macroscópico una máquina se puede definir como un conjunto de aparatos capaces de recibir cierta energía y transformarla en otra más adecuada, o producir un efecto determinado. A nivel molecular, se puede definir como una entidad funcional cuyo movimiento controlado puede utilizarse para realizar un trabajo específico y beneficioso.^{3,59} En 2016, Jean-Pierre Sauvage, Sir James Fraser Stoddart y Bernard L. Feringa recibieron el premio Nobel⁶⁰ por su contribución al desarrollo y construcción de máquinas moleculares.⁶¹

2.6.1. Máquinas moleculares biestables

La existencia de una molécula en dos estados diferentes, reversibles y conmutables pudiendo formar parte de un circuito molecular más complejo o incluso poseer memoria molecular representa el concepto de una máquina molecular biestable. Esta tesis descansa sobre la noción de los interruptores moleculares biestables (*molecular switches*) (**Figura 22a**). Los interruptores y motores moleculares⁶² difieren en la direccionalidad del trabajo realizado. Mientras que los interruptores no poseen una direccionalidad impuesta, los motores sí, es decir, el trabajo realizado sigue una dirección determinada provocando el no retorno entre diferentes estados. La recuperación de algún estado por el que transcurre el motor molecular no es accesible retornando en dirección contraria, sino que involucra otro camino o vía diferente (**Figura 22b**). En los interruptores moleculares esto no ocurre ya que no hay una direccionalidad implícita en el trabajo que se realiza pudiendo intercambiar los estados del interruptor en ambas direcciones (reversibilidad) (**Figura 22**).

⁵⁸ (a) Kinbara, K.; Aida, T., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377-1400; (b) Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72-191; (c) Credi, A.; Silvi, S.; Venturi, M., *Molecular Machines and Motors*. **2014**; Vol. 354; (d) Kay, E. R.; Leigh, D. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10080-10088; (e) Bruns, C. J.; Stoddart, J. F., *Molecular Switches and Machines with Mechanical Bonds*. In *The Nature of the Mechanical Bond*, Wiley: **2017**; pp 555-733; (f) Baroncini, M.; Casimiro, L.; de Vet, C.; Groppi, J.; Silvi, S.; Credi, A., *ChemistryOpen* **2018**, *7*, 169-179.

⁵⁹ Aprahamian, I., *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 347-358.

⁶⁰ The Nobel Prize in Chemistry 2016. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Thu. 21 Jul 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2016/press-release/>

⁶¹ (a) Stoddart, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11094-11125; (b) Sauvage, J. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11080-11093; (c) Feringa, B. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11060-11078.

⁶² (a) Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D.; Michl, J., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281-1376; (b) Feringa, B. L., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6635-6652; (c) Kassem, S.; van Leeuwen, T.; Lubbe, A. S.; Wilson, M. R.; Feringa, B. L.; Leigh, D. A., *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2592-2621.

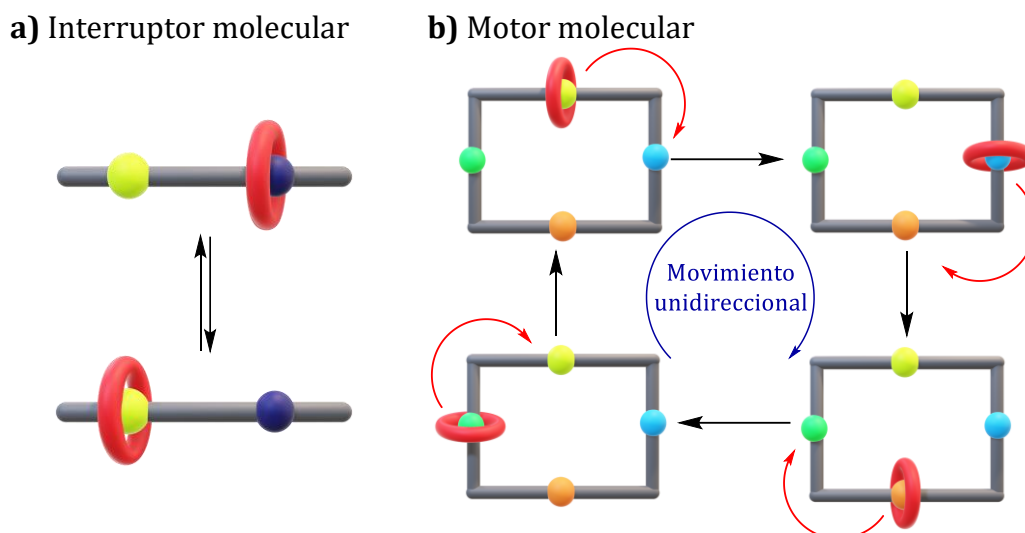


Figura 22. Esquema de los conceptos de (a) interruptor molecular en el que no existe direccionalidad en el cambio de estados y (b) motor molecular en el cual la direccionalidad es una premisa para definir este sistema.

Un ejemplo de interruptores moleculares biestables ampliamente conocido son los rotaxanos. La estructura que sigue esta familia de compuestos se define por una cadena larga relativamente lineal (eje) enhebrada con uno o varios macrociclos mediante enlaces mecánicos no covalentes.⁶³ Pueden contener grupos voluminosos (*stoppers*) en los extremos y adoptar forma de mancuerna impidiendo así que el macrociclo se desenhebre (**Figura 23**).

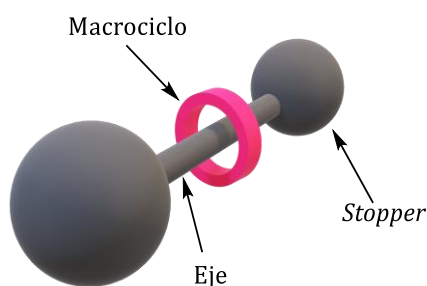


Figura 23. Elementos que constituyen un rotaxano.

Teniendo en cuenta esta definición, los rotaxanos no formarían parte de la familia de máquinas moleculares. Sin embargo, la posibilidad de movimiento que tiene el anillo macrocíclico a través del eje entre diferentes estaciones convierte estas estructuras en máquinas moleculares, en concreto en interruptores moleculares (**Figura 24**). Su interés es

⁶³ (a) Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Yan, X.; Huang, F., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7398-7501; (b) Mena-Hernando, S.; Pérez, E. M., *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 5016-5032.

muy amplio dentro del ámbito de la química supramolecular y numerosos grupos de investigación se encuentran en el desarrollo de estas estructuras.⁶⁴

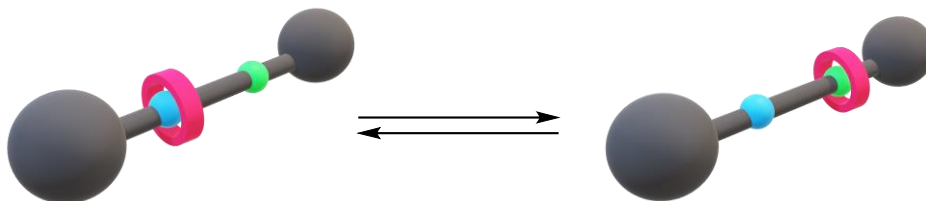


Figura 24. Proceso de conmutación entre los dos isómeros traslacionales de un interruptor molecular basado en un rotaxano biestable.

La coexistencia de los conceptos pinza y máquina dentro del mismo sistema molecular ha atraído la atención de la comunidad científica en los últimos años. La unión entre ambos conceptos se logra mediante, por ejemplo, la formación de complejos de inclusión (anfitrón-huésped) por parte de la pinza molecular respondiendo a estímulos externos que pueden ser fotoquímicos,⁶⁵ químicos,⁶⁶ o electroquímico,⁶⁷ actuando así como máquina molecular.

En primer lugar, el uso de estímulos fotoquímicos⁶⁵ se ha enfocado en su mayoría en la posible isomerización entre cis y trans (o isómeros Z y E) de diferentes grupos fotosensibles como son el azobenceno,⁶⁸ estilbeno y fumaramida.

⁶⁴ (a) Armaroli, N.; Balzani, V.; Collin, J.-P.; Gaviña, P.; Sauvage, J.-P.; Ventura, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4397-4408; (b) Jiménez, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3284-3287; (c) Jiang, L.; Okano, J.; Orita, A.; Otera, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2121-2124; (d) Chatterjee, M. N.; Kay, E. R.; Leigh, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4058-4073; (e) Álvarez, C. M.; Barbero, H.; Miguel, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6631-6640; (f) Wu, Y.; Frasconi, M.; Liu, W.-G.; Young, R. M.; Goddard, W. A.; Wasielewski, M. R.; Stoddart, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11835-11846; (g) Maynard, J. R. J.; Gallagher, P.; Lozano, D.; Butler, P.; Goldup, S. M., *Nat. Chem.* **2022**.

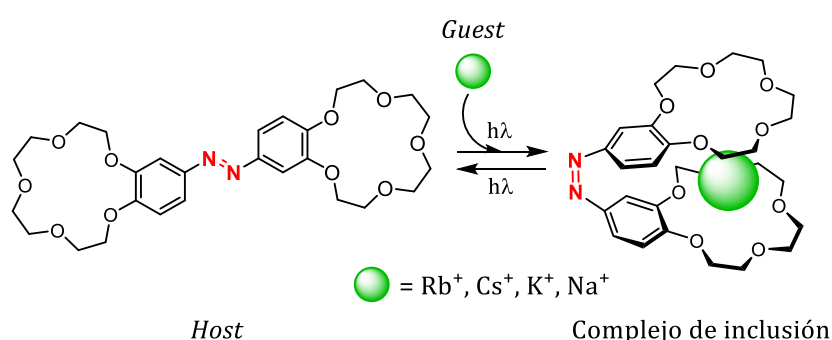
⁶⁵ (a) Bléger, D.; Hecht, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11338-11349; (b) Qu, D.-H.; Wang, Q.-C.; Zhang, Q.-W.; Ma, X.; Tian, H., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7543-7588; (c) Nicoli, F.; Curcio, M.; Tranfić Bakić, M.; Paltrinieri, E.; Silvi, S.; Baroncini, M.; Credi, A., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10180-10185; (d) Wezenberg, S. J., *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 11045-11058.

⁶⁶ (a) Doistau, B.; Rossi-Gendron, C.; Tron, A.; McClenaghan, N. D.; Chamoreau, L.-M.; Hasenknopf, B.; Vives, G., *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 8543-8551; (b) Doistau, B.; Benda, L.; Cantin, J.-L.; Chamoreau, L.-M.; Ruiz, E.; Marvaud, V.; Hasenknopf, B.; Vives, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9213-9220; (c) Benda, L.; Doistau, B.; Hasenknopf, B.; Vives, G., *Molecules* **2018**, *23*, 990; (d) Isla, H.; Saleh, N.; Ou-Yang, J. K.; Dhbaibi, K.; Jean, M.; Dziurka, M.; Favereau, L.; Vanthuyne, N.; Toupet, L.; Jamoussi, B.; Srebro-Hooper, M.; Crassous, J., *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5383-5393; (e) Mondal, A.; Toyoda, R.; Costil, R.; Feringa, B. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206631.

⁶⁷ (a) Nabeshima, T.; Sakiyama, A.; Yagyu, A.; Furukawa, N., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5287-5288; (b) Tian, H.; Yang, S., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 85-97; (c) Zhang, J.; Zou, Q.; Tian, H., *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 378-99; (d) Zhang, J.; Wang, J.; Tian, H., *Mater. Horiz.* **2014**, *1*, 169-184; (e) Groppi, J.; Baroncini, M.; Venturi, M.; Silvi, S.; Credi, A., *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12595-12602; (f) Gaedke, M.; Hupatz, H.; Witte, F.; Rupf, S. M.; Douglas, C.; Schröder, H. V.; Fischer, L.; Malischewski, M.; Paulus, B.; Schalley, C. A., *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 64-74.

⁶⁸ (a) Shinkai, S.; Nakaji, T.; Ogawa, T.; Shigematsu, K.; Manabe, O., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 111-115; (b) Liu, M.; Yan, X.; Hu, M.; Chen, X.; Zhang, M.; Zheng, B.; Hu, X.; Shao, S.; Huang, F., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2558-2561; (c) Merino, E.; Ribagorda, M., *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1071-1090;

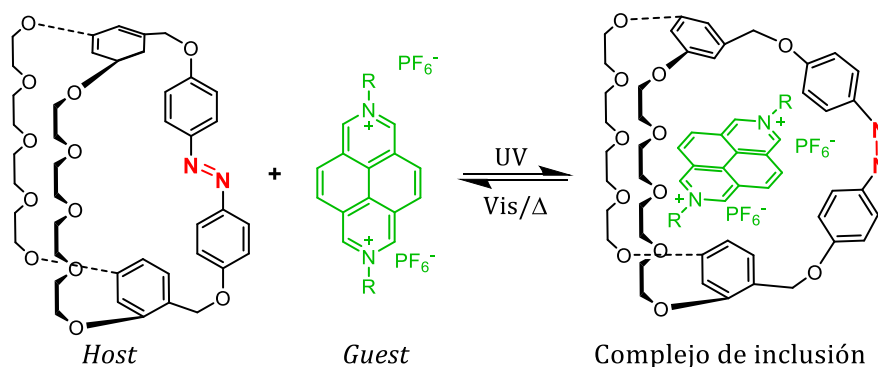
Existen numerosos ejemplos en la bibliografía en los cuales la geometría de una molécula se ve afectada por medio de la isomerización del grupo azobenceno. Una de las primeras máquinas moleculares que responden a estímulos fotoquímicos fue descrita por Manabe como dos éteres corona enlazados a un grupo azobenceno cuyo objetivo principal era el control en el transporte de iones así como la liberación de los mismos (**Esquema 4**).^{68a} La isomerización desde el isómero más estable (E) al menos estable (Z) se produjo mediante irradiación de forma que ambos éteres corona modifican su posición relativa situándose en la misma dirección espacial en el isómero Z. La afinidad de los éteres corona por cationes alcalinos de alto peso molecular (Rb^+ y Cs^+) es mucho mayor en el isómero Z (formando aductos de estequiometría 1:1) que la que sufren los correspondientes éteres corona por separado en el isómero E y esto hace que la conformación menos estable (Z) se establezca por formación de aductos supramoleculares (existiendo interacción entre dos éteres corona y un catión).



Esquema 4. Fotoisomerización del grupo azobenceno provocando la formación de un aducto supramolecular con cationes alcalinos

En 2010, Huang desarrolló una caja molecular capaz de modificar el tamaño de su cavidad interna mediante isomerización de un grupo azobenceno de la molécula.^{68b} La formación del isómero Z promovido por irradiación ultravioleta, permitió la entrada del huésped a la caja molecular y consecuente formación del complejo de inclusión. De este modo, al permitir la relajación del sistema, y retorno al isómero más estable (E) del grupo azobenceno, el anfitrión vuelve a ser incapaz de establecer dicha interacción expulsando el huésped de la caja supramolecular (**Esquema 5**).

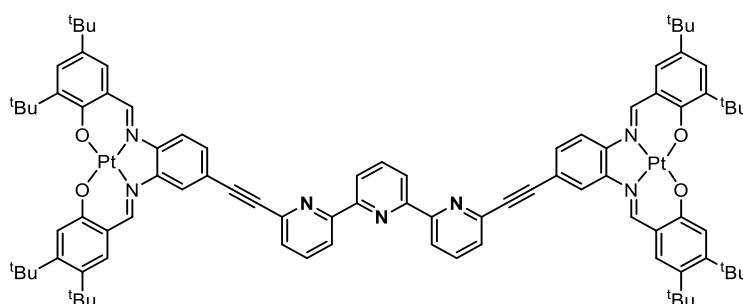
(d) Barbero, H.; Ferrero, S.; Alvarez-Miguel, L.; Gomez-Iglesias, P.; Miguel, D.; Alvarez, C. M., *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12964-12967.



Esquema 5. Formación del aducto supramolecular utilizando un estímulo fotoquímico para provocar el cambio estructural en el anfitrión.

En segundo lugar, se han utilizado estímulos químicos⁶⁶ como fuerza motriz con el fin de provocar un cambio estructural en una máquina molecular modificando así sus propiedades como receptor. Un ejemplo de ello es la síntesis de terpiridinas funcionalizadas (**Figura 25a**). La coordinación del ligando terpiridina a un centro metálico conlleva un cambio en la geometría del ligando, cuya correcta sustitución provoca la formación de una cavidad apropiada para alojar una molécula huésped. Controlando este modo de operación por medio de coordinación y descoordinación del ligando terpiridina, es posible modular la actividad de estos ligandos como receptores moleculares (**Figura 25b**).^{66a,66b}

a)



b)

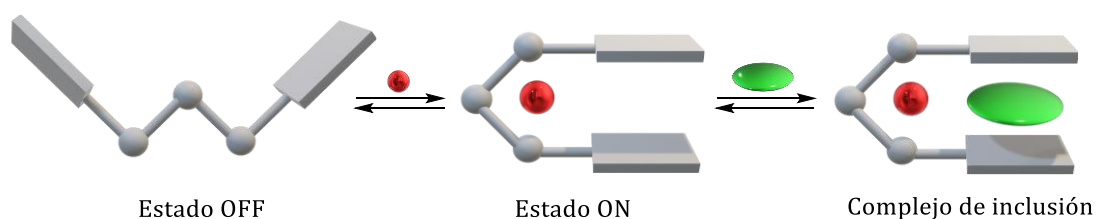


Figura 25. (a) Estructura del ligando terpiridina desarrollado por Vives y (b) representación esquemática de la coordinación/descoordinación a un metal (estado ON/OFF) y posterior formación del complejo de inclusión de estequiometría 1:1 con una molécula huésped.

Por último, el uso de estímulos electroquímicos⁶⁷ ha tenido un mayor interés a lo largo de los últimos años y se han diseñado diferentes arquitecturas moleculares muy variables⁶⁹ entre sí capaces de responder a este tipo de estímulos tales como rotaxanos,^{64,69d} pinzas y cajas moleculares,⁷⁰ entre otros.

En 2016, el grupo de Sallé describió una caja de coordinación basada en el tetratrafalvaleno extendido (exTFF) capaz de establecer un complejo de inclusión con el huésped por medio de formación o rotura del propio anfitrión.^{70b} En su forma reducida, esta caja molecular formaba una estructura cerrada alojando dos moléculas huésped en su interior. En cambio, los autores observaron que su oxidación provocó la ruptura de la estructura destruyendo el aducto supramolecular liberando al medio tanto el huésped como los diferentes componentes de la caja (**Figura 26**).

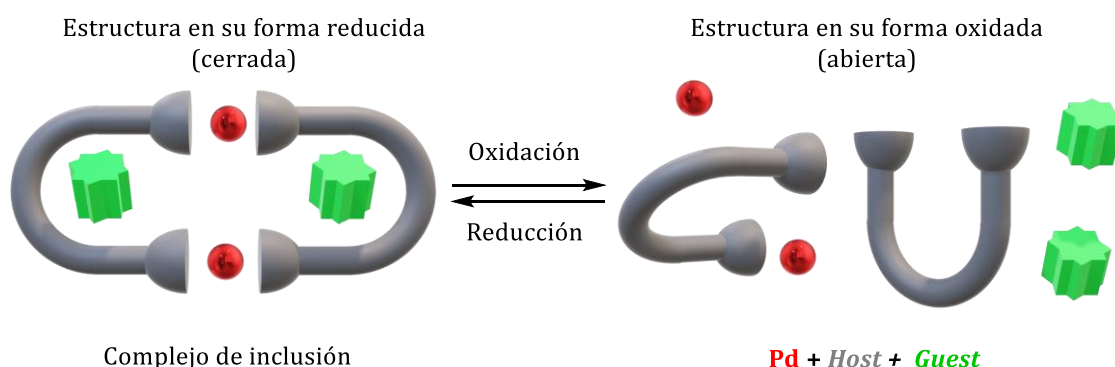


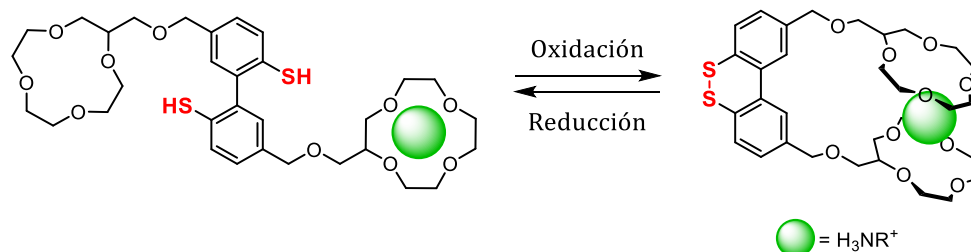
Figura 26. Destrucción y construcción de la caja de coordinación mediante estímulos electroquímicos con la consecuente la formación y cese del aducto supramolecular.

Este tipo de máquinas moleculares necesitan grupos capaces de sufrir reacciones de oxidación y reducción para ser funcionales. Dentro de los grupos susceptibles a cambios electroquímicos, el par químico tiol/disulfuro ha sido uno de los más estudiados por su gran importancia en moléculas biológicas.^{67a,69f,70a} Un ejemplo del estudio de esta pareja redox dentro del ámbito de las máquinas moleculares se realizó en 1989,^{67a} de forma similar al estudio fotoquímico descrito por Manabe.^{68a} La estructura se definía por un bifenilo con grupos tioles y éteres corona en posiciones 4 y 4' respecto al átomo de azufre. (**Esquema 6**). A pesar de existir interacción supramolecular entre un solo éter corona y un catión amonio, la formación del complejo de inclusión formado por dos éteres corona y un solo

⁶⁹ (a) Cooke, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4860-70; (b) Lee, J. W.; Hwang, I.; Jeon, W. S.; Ko, Y. H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K., *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1277-1283; (c) Maglione, M. S.; Casado-Montenegro, J.; Fritz, E.-C.; Crivillers, N.; Ravoo, B. J.; Rovira, C.; Mas-Torrent, M., *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3038-3041; (d) Jensen, M.; Kristensen, R.; Andersen, S. S.; Bendixen, D.; Jeppesen, J. O., *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 6165-6175; (e) Jin, J.; Miao, J.; Cheng, C., *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 7950-7953; (f) Schröder, H. V.; Zhang, Y.; Link, A. J., *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 850-857; (g) Sieredzinska, B.; Zhang, Q.; Berg, K. J. v. d.; Flapper, J.; Feringa, B. L., *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 9838-9841.

⁷⁰ (a) Horng, Y.-C.; Lin, T.-L.; Tu, C.-Y.; Sung, T.-J.; Hsieh, C.-C.; Hu, C.-H.; Lee, H. M.; Kuo, T.-S., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1511-1514; (b) Croué, V.; Goeb, S.; Szalóki, G.; Allain, M.; Sallé, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1746-1750; (c) Szalóki, G.; Croué, V.; Carré, V.; Aubriet, F.; Alévêque, O.; Levillain, E.; Allain, M.; Aragón, J.; Ortí, E.; Goeb, S.; Sallé, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16272-16276; (d) Kim, T. Y.; Vasdev, R. A. S.; Preston, D.; Crowley, J. D., *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14878-14890.

cación, favorecía la formación del puente disulfuro promoviendo que la máquina molecular se moviese en una dirección de forma automática desde el tiol hacia el disulfuro. La reducción externa del puente disulfuro retornaba al primer estado descrito con el tiol en la molécula y formación del aducto supramolecular menos favorecido (entre un éter corona y un catión).

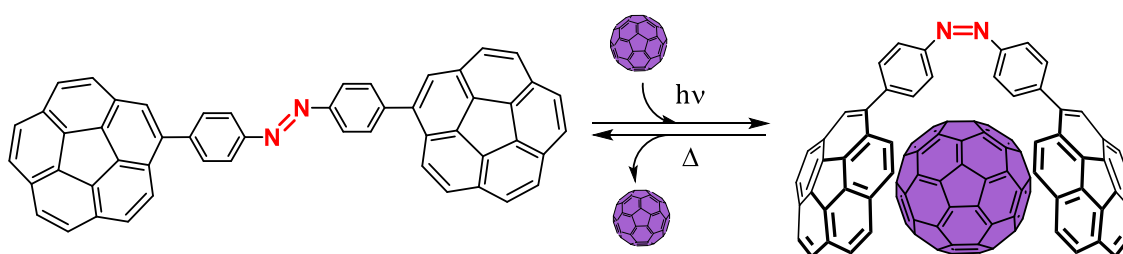


Esquema 6. Oxidación de la máquina molecular promovida por la formación del aducto supramolecular entre dos éteres corona y un catión.

2.6.2. Máquinas moleculares como receptores de fullerenos

En 2016, nuestro grupo de investigación describió la primera máquina molecular con capacidad de formar interacciones coranuleno-fullereno mediada por luz ultravioleta. La estructura química de la pinza molecular se basó en el grupo azobenceno que, como ya se ha descrito en el apartado anterior, es capaz de isomerizarse en presencia de luz ultravioleta y transformar su isómero más estable (E) en el menos estable (Z). En este trabajo se desarrollaron dos pinzas moleculares con dos moléculas de coranuleno sustituidas en las posiciones meta y para respecto al grupo azobenceno central.^{68d}

La pinza molecular funcionalizada en posición meta mostró afinidad por los fullerenos en ambas configuraciones tanto en el isómero E como en el Z. En cambio, el receptor que dispone los sustituyentes en las posiciones para (**Esquema 7**), exhibió una clara selectividad frente a la asociación con fullerenos en los diferentes estados de la máquina molecular. El isómero E no presentó afinidad por fullerenos mientras que el isómero Z sí fue capaz de formar aductos supramoleculares con constantes de asociación del orden de 10^3 M^{-1} en tolueno- d_8 para los fullerenos C_{60} y C_{70} .



Esquema 7. Modo de operación de la máquina molecular descrita por nuestro grupo de investigación

Mediante irradiación ultravioleta se observó la isomerización de la pinza molecular adquiriendo la conformación Z y, por lo tanto, activando su afinidad por fullerenos, y consiguiendo encender la máquina molecular (estado ON) (**Esquema 7** y **Figura 27**). La conversión desde el isómero E al Z en los compuestos sustituidos en posición para alcanzó valores máximos del 72%, por lo que en las mejores condiciones la máquina molecular se encontró activa en ese porcentaje. La relajación del isómero Z al E invirtió la actividad de la máquina devolviendo al sistema al estado “no activado” sin afinidad por fullerenos (estado OFF) (**Esquema 7**). La interconversión entre estados fue posible de manera virtualmente infinita sin descomposición de la muestra teniendo en cuenta que el porcentaje del sistema que se isomerizaba (estado ON) no fue del 100%.

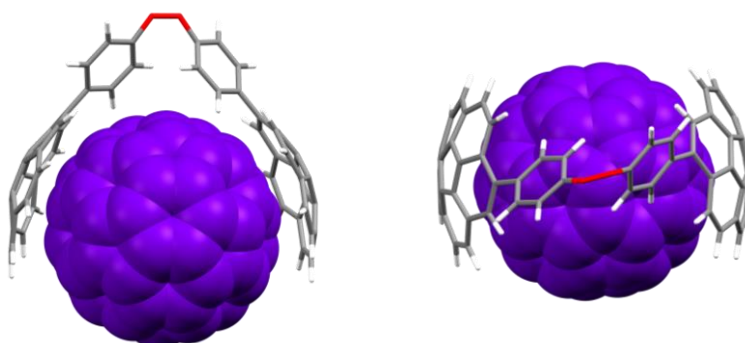


Figura 27. Estructura del aducto supramolecular con C_{60} optimizada mediante cálculos DFT.

En esta memoria se pretende avanzar en el estudio de máquinas moleculares que actúen como receptores de fullerenos. En los **Artículos I** y **II** se describen cuatro máquinas moleculares que responden a diferentes estímulos químicos y electroquímicos con capacidad para alojar fullerenos en su estructura.

3. Objetivos/Objectives

Objetivos

En consonancia con los trabajos desarrollados anteriormente en el grupo de investigación se han definido unos objetivos generales que, durante el desarrollo del trabajo experimental, han permitido el establecimiento de otros objetivos específicos en línea con los anteriores.

Objetivos generales

Desarrollar una metodología sintética para la obtención de pinzas moleculares capaces de establecer interacciones supramoleculares con fullerenos mediante la funcionalización de estas con hidrocarburos policíclicos aromáticos no planos.

Desarrollar la síntesis de máquinas moleculares que actúen al mismo tiempo como receptores de fullerenos capaces de activar y desactivar su funcionalidad.

Objetivos específicos

Preparar una serie de pinzas moleculares 2,2'-bipiridínicas funcionalizadas en las posiciones 4 y 4' por grupos poliaromáticos no planos.

Preparar una serie de pinzas moleculares bifenílicas con grupos tiol o disulfuro funcionalizadas en posición para respecto al átomo de azufre con grupos poliaromáticos no planos.

Estudiar el comportamiento e interconversión de los diferentes estados de las máquinas moleculares desarrolladas.

Preparar una familia de receptores moleculares isoestructurales de tipo fluoreno variando la naturaleza electrónica del átomo puente.

Evaluar la capacidad de las pinzas moleculares para establecer interacciones supramoleculares con fullerenos mediante diferentes técnicas, así como el efecto producido por la variación del átomo puente.

Objectives

According to the work previously developed in the group, some general objectives have been defined which, during the development of the experimental work, have allowed the establishment of other specific objectives.

General objectives

To develop a synthetic methodology for obtaining molecular tweezers capable of establishing supramolecular interactions with fullerenes by functionalizing them with non-planar polycyclic aromatic hydrocarbons.

To develop the synthesis of molecular machines that behaves at the same time as modulable fullerene receptors capable of activating and deactivating their functionality.

Specific objectives

To prepare a family of 2,2'-bipyridine molecular tweezers functionalized at the 4' and 4' positions by non-planar polyaromatic groups.

To prepare biphenyl molecular tweezers with thiol or disulfide groups functionalized in para position in relation to the sulfur atom with nonplanar polyaromatic groups.

To study the behavior of the different molecular machines as well as the interconversion between their states.

To prepare a family of isostructural fluorene-like molecular receptors varying the electronic nature of the bridgehead atom.

To study the ability of the molecular tweezers to establish supramolecular interactions with fullerenes using different techniques, as well as the effect produced by the variation of the bridgehead atom.

4. Metodología

Metodología

En el siguiente apartado quedarán reflejados todos los procedimientos realizados de forma general durante el trabajo experimental. Todos los detalles adicionales se encuentran reflejados en la parte experimental de los artículos, así como en la información suplementaria de los mismos (SI).

4.1. Métodos de síntesis y purificación

Todas las reacciones descritas en el presente trabajo se han llevado a cabo utilizando los métodos sintéticos convencionales. Aquellas reacciones en las que la ausencia de oxígeno fue necesaria, se llevaron a cabo mediante técnicas Schlenk utilizando nitrógeno como gas inerte.

Todos los reactivos fueron adquiridos de fuentes comerciales y usados sin ninguna purificación previa. El compuesto coranuleno fue sintetizado según el método actual de Siegel descrita en 2012 con diversas modificaciones.⁴²

Todos los disolventes fueron adquiridos de fuentes comerciales de calidad de análisis o de grado espectrofotométrico. Algunos disolventes (DCM, CHCl₃, AcOEt y hexano) fueron destilados previo uso. En algunos casos (THF, DCM, DMF, 1,4-dioxano y tolueno) fue necesario la eliminación de agua y humedad de los disolventes y se llevó a cabo por métodos de secado convencionales.⁷¹

Las reacciones llevadas a cabo por medio de radiación microondas fueron realizadas en un reactor Anton Paar Monowave 300 utilizando viales G10 y G30 (para volúmenes de hasta 10 mL y 30 mL) especialmente diseñados para este reactor. Las reacciones en las que fue necesario utilizar radiación microondas y además realizarse en atmósfera inerte, se realizó una desgasificación preliminar usando técnicas Schlenk.

Las purificaciones se realizaron en su gran mayoría por medio de columna cromatográfica. Se utilizó como fase estacionaria gel de sílice 60 (tamaño de partícula 40 - 63 µm; 230 - 400 mesh) de Merck, Germany. Los análisis se llevaron a cabo mediante cromatografía en capa fina (TLC) con gel de sílice 60, con indicador fluorescente F254 soportado sobre placas de aluminio de 0.25 mm de espesor. Se revelaron bajo la lámpara de luz ultravioleta (254 nm y 365 nm).

Los complejos metálicos realizados en el **Artículo I** se purificaron por medio de técnicas de precipitación convencionales. Las purificaciones por medio de extracción sólido-líquido y centrifugación se llevaron a cabo en el equipo de centrifugación Nahita 2600 y Ortoalresa UNICEN.

⁷¹ (a) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L., *Purification of Laboratory Chemicals*. Fifth Edition; Butterworth-Heinemann: Burlington, **2003**; (b) Williams, D. B. G.; Lawton, M., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354.

4.2. Caracterización de compuestos

4.2.1. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los espectros de RMN fueron adquiridos en los espectrómetros Agilent MR 400, y dos DD2 500, uno de ellos equipado con sonda fría, ubicados en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid. Los disolventes deuterados utilizados fueron adquiridos de fuentes comerciales y usados sin tratamiento previo.

Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) y están referenciados frente al TMS usando el disolvente deuterado como referencia interna. La asignación de las señales de ^1H y ^{13}C se realizó utilizando experimentos monodimensionales (^1H -RMN y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN) junto con experimentos bidimensionales: ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H gDQFCOSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^1H ROESY, ^1H - ^1H *band selective* ROESY, ^1H - ^{13}C *band selective* HSQC, ^1H - ^{13}C *band selective* HMBC, ^1H - ^{13}C *gradient crisis* HMBC and ^1H - ^{13}C *gradient crisis* HSQC. En algunos casos la detección directa de carbonos cuaternarios mediante experimentos monodimensionales (1D) no fue posible y su asignación se realizó indirectamente por medio de experimentos HMBC.

4.2.2. Espectrometría de masas

Los análisis de masas de alta y baja resolución (HRMS y LRMS, respectivamente) fueron obtenidos por el servicio de Espectrometría de Masas en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid.

Se utilizaron dos equipos para el análisis de las muestras de este trabajo, un equipo MALDI-TOF (Bruker Autoflex Speed) y un equipo UPLC-MS (UPLC: Waters ACQUITY H-class UPLC; MS: Bruker Maxis Impact) con ionización por electrospray (ESI) en modo positivo y negativo.

4.2.3. Espectroscopía de absorción UV/Vis y estudios de luminiscencia

Los espectros de absorción UV/Vis fueron registrados en un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 265. Se utilizaron celdas de cuarzo de 1 cm de longitud de camino óptico. Todos los espectros se realizaron en una concentración lo suficientemente baja como para asegurar que se cumple la ley de Lambert-Bouguer-Beer. Los coeficientes de absorción molar (ϵ) y longitudes de onda (λ) están expresados en unidades de $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ y nm respectivamente.

Los espectros de emisión fueron registrados en Perkin Elmer LS-55 Fluorescence y en un espectrofotómetro Agilent Cary Eclipse Fluorescence. Para la comparación de los diferentes espectros se normalizaron todos los espectros de emisión tomando como valor máximo 1 la máxima intensidad de emisión observada en cada uno de los casos.

4.2.4. Tiempo de vida media y rendimiento cuántico

Los análisis de tiempo de vida media y rendimiento cuántico fueron obtenidos por el servicio de Espectrometría de Masas en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Burgos.

Los análisis de tiempo de vida media se llevaron a cabo usando la técnica de conteo de fotones con tiempo de resolución de nanosegundos (ns). Las medidas de rendimiento cuántico se realizaron a 298 K en un espectrómetro FLS980 con esfera integradora. Se utilizó una cubeta de 1 cm de longitud de camino óptico.

4.2.5. Voltamperometría cíclica

Los experimentos de voltamperometría cíclica (CV) y voltamperometría de onda cuadrada (SWV) se llevaron a cabo en un potenciostato PalmSens4. Se utilizó como electrolito una disolución de 0.1 M de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (NBu₄PF₆). Los disolventes que se utilizaron fueron desoxigenados previo a cada experimento con una corriente de nitrógeno como gas inerte. Se utilizó un electrodo de Ag/AgCl como pseudoelectrodo de referencia. Todos los potenciales que aparecen en el trabajo están referenciados a la pareja ferroceno/ferricinio (Fc/Fc⁺) que se utilizó como referencia interna tras cada experimento.

4.2.6. Difracción de rayos X

Los datos de difracción se recogieron empleando un difractómetro Oxford Diffraction Supernova equipado con un detector de área CCD Atlas y un goniómetro kappa de cuatro círculos. En todos los casos se utilizó como fuente de radiación una fuente microfocal de Molibdeno con óptica multicapa. La integración de datos, escalado y correcciones empíricas de absorción se llevaron a cabo con el paquete informático CrysAlisPro.⁷² Las estructuras cristalinas se resolvieron usando métodos directos y se refinaron por mínimos cuadrados contra F₂ con SHELX⁷³ en OLEX2-1.3.⁷⁴ Todos los átomos diferentes de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente mientras que los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones ideales. Los gráficos se hicieron con MERCURY 3.8 y MERCURY 2022.1.0.⁷⁵

⁷² CrysAlisPro-Data collection and integration software, version 1.171.37.35. Agilent Technologies UK Ltd, Oxford, UK, 2011.

⁷³ Sheldrick, G. M., *Acta Crystallogr. A* **2008**, *64*, 112-22.

⁷⁴ Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H., *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339-341.

⁷⁵ Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A., *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226-235.

4.3. Estudios computacionales

Los cálculos computacionales se llevaron a cabo en el clúster del Instituto CINQUIMA de la Universidad de Valladolid y en el clúster de Ohio Supercomputer Center en Columbus, Ohio (máquinas 23,392-core Dell Intel Xeon E5-2680 v4 y 10,240-core Dell Intel Gold 6148). El software empleado ha sido GAUSSIAN-16⁷⁶ y GFN2-XTB⁷⁷ y los resultados han sido visualizados en GAUSSVIEW 5,⁷⁸ MERCURY 3.8 y MERCURY 2022.1.0.⁷⁵

4.4. Evaluación de las propiedades

Todos los compuestos finales obtenidos durante el desarrollo de esta tesis doctoral mostraron un conjunto de propiedades interesantes que han sido evaluadas con las siguientes metodologías.

4.4.1. Estimación de constantes de asociación

La estimación de las constantes de asociación de los compuestos finales con los fullerenos C₆₀ y C₇₀ se llevó a cabo utilizando el método de dilución por RMN. El procedimiento que se explica a continuación es conocido como valoración (*titration*).

Para los estudios realizados en el **Artículo II** y **III** se preparó una disolución de cada compuesto problema (anfitrión - *Host*) de concentración 1.0×10^{-4} M disuelta en tolueno deuterado, y se transfirió un volumen de 0.50 mL al tubo de RMN. La valoración se realizó añadiendo sucesivas alícuotas de una disolución de fullereno (C₆₀ o C₇₀) (huésped - *Guest*) en tolueno deuterado (concentración de 1.0×10^{-3} M) cubriendo un intervalo amplio de equivalentes. En los estudios realizados en el **Artículo I**, las disoluciones iniciales utilizadas para la valoración fueron de concentración 2.0×10^{-5} M para la molécula problema y 2.0×10^{-4} M para el fullereno (C₆₀ o C₇₀) en diclorometano deuterado (CD₂Cl₂).

Se registró un espectro de ¹H-RMN a temperatura ambiente tras cada adición. Los cambios en desplazamientos químicos observados ($\Delta\delta$) se representaron en función de la relación molar [H]/[G]. Las curvas obtenidas, conocidas como isothermas de unión (*binding*

⁷⁶ Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016

⁷⁷ (a) Grimme, S.; Bannwarth, C.; Shushkov, P., *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*, 1989-2009; (b) Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S., *Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652-1671; (c) Grimme, S., *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 2847-2862.

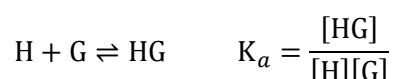
⁷⁸ GaussView, Version 5, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009.

isotherm), se ajustaron por un método no lineal según el tipo de equilibrio que presenten en disolución.⁷⁹ En todos los casos analizados en esta memoria nos encontramos ante un equilibrio de intercambio rápido en la escala de tiempos de RMN. Esto se traduce en que las resonancias observadas (δ) son el promedio ponderado de las especies anfitrión libre y anfitrión presente en el aducto supramolecular.

Los diferentes equilibrios que fueron analizados son:

Equilibrio 1:1

El sistema correspondiente al equilibrio 1:1 es el más sencillo y puede definirse con la siguiente ecuación química:



Ecuación 1

La medida de la constante de asociación (K_a) requiere del conocimiento de las concentraciones libres en disolución de [H], [G] y [HG], siendo estas las concentraciones de *Host* (anfitrión), *Guest* (huésped) y aducto de inclusión *Host-Guest* (anfitrión-huésped), respectivamente. Desafortunadamente, estas concentraciones no se pueden medir directamente con lo que se evalúa una propiedad física del sistema. En nuestro caso utilizamos la técnica de RMN, siendo el desplazamiento químico (δ) la propiedad física que se monitoriza en función de la cantidad de *Guest* añadido.

Los cambios en desplazamientos químicos observados por RMN ($\Delta\delta$) son proporcionales a la concentración de la especie [HG] y son expresados con la siguiente ecuación:

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

Ecuación 2

Haciendo uso de la **Ecuación 2**, aplicando el balance de materia y ordenando términos, obtenemos una ecuación cuadrática en función de la concentración de la especie [HG], cuya solución real es:

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

Ecuación 3

⁷⁹ (a) Fielding, L., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170; (b) Thordarson, P., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323; (c) Thordarson, P., Binding Constants and Their Measurement. In *Supramolecular Chemistry*, **2012**, (d) Brynn Hibbert, D.; Thordarson, P., *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12792-12805.

Donde:

$[G]_0$ es la concentración inicial de la especie *Guest* (C_{60} or C_{70}).

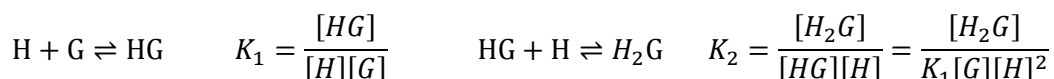
$[H]_0$ es la concentración inicial de la especie *Host*

$\Delta\delta_{\max}$ es $\Delta\delta$ en el que la formación del complejo es máxima (el aducto supramolecular se ha formado al 100%).

En este punto es posible describir los cambios producidos experimentalmente durante el experimento de valoración expuesto en la **Ecuación 2** con ayuda de la concentración $[HG]$ presente en la **Ecuación 3**. De forma práctica, para obtener las dos variables desconocidas ($\Delta\delta_{HG}$ y K_a) se lleva a cabo una regresión no lineal de los datos obtenidos en función de dos parámetros conocidos ($[H]_0$ y $[G]_0$).

Equilibrio 2:1

El sistema correspondiente al equilibrio 2:1 implica que dos moléculas de *Host* son capaces de acomodar una misma molécula de *Guest* de manera secuencial dando lugar a dos constantes de asociación (K_1 y K_2), una para cada etapa de complejación, tal y como muestran las siguientes ecuaciones químicas:



Ecuación 4

Ecuación 5

$$\beta = K_1 K_2 = \frac{[H_2G]}{[H]^2[G]}$$

Ecuación 6

Análogamente se mide el cambio de una propiedad física durante el transcurso de la valoración. En este caso, los cambios en desplazamientos químicos observados por RMN ($\Delta\delta$) son proporcionales a la concentración de la especie $[H]$ de la siguiente manera:

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

Ecuación 7

Donde $[H]$ es la concentración libre de *Host*, y es calculada usando la siguiente ecuación cúbica:

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

Ecuación 8

Siendo los coeficientes de la ecuación:

$$A = (K_1 K_2)$$

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

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

Donde las nuevas variables son:

K_1 es la constante de equilibrio del primer equilibrio.

K_2 es la constante de equilibrio del segundo equilibrio.

$\Delta\delta_{HG}$ es $\Delta\delta$ en el que la formación del complejo en el primer equilibrio es máxima.

$\Delta\delta_{H_2G}$ es $\Delta\delta$ en el que la formación del complejo en el segundo equilibrio es máxima.

Al igual que en el Equilibrio 1:1 los parámetros desconocidos en este sistema son calculados mediante una regresión no lineal de los datos obtenidos.

En cada caso, $\Delta\delta_{HG}$ y K_a para el equilibrio 1:1 y $\Delta\delta_{HG}$, $\Delta\delta_{H_2G}$, K_1 y K_2 para el equilibrio 2:1 se obtuvieron usando el algoritmo de ajuste de curvas no lineales desarrollada por el profesor Pall Thordarson (Universidad de Nueva Gales del Sur, Sídney, Australia), disponible en la dirección web <http://supramolecular.org> (accesible desde 2016). Todos los ajustes de datos de la presente tesis doctoral pueden consultarse de forma libre y gratuita, encontrándose los correspondientes enlaces de acceso en la información suplementaria de cada artículo.

4.4.2. Estequiometría de los aductos supramoleculares

El método más popular empleado para obtener la estequiometría de complejos metal-ligando es el método de las variaciones continuas o *Job plot*.⁸⁰ Este método ha demostrado ser adecuado para el análisis de la formación de complejos metal-ligando, sin embargo, dentro del ámbito de la química supramolecular puede proporcionar resultados engañosos.^{79d, 81}

Por lo tanto, para la determinación de la estequiometría presente en el proceso supramolecular recurrimos al método recientemente descrito por el profesor Pall Thordarson.^{79d} A continuación, se introducen los diferentes modelos de asociación existentes. Dichos modelos guardan una estrecha relación con la estequiometría del sistema, así para el equilibrio 2:1 pueden cuatro modelos diferentes y cada uno de ellos impone o aplica unas condiciones que lo distinguen de los demás.

⁸⁰ Job, P., *Ann. Chim.* **1928**, 9, 113-203.

⁸¹ Ulatowski, F.; Dąbrowa, K.; Bałakier, T.; Jurczak, J., *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1746-1756.

Modelo 1:1

Este es el modelo clásico perteneciente al equilibrio 1:1 y ha sido explicado en el Apartado 4.4.1.

Modelo de estequiometría compleja

En el modelo en el que la estequiometría es compleja (2:1) existen cuatro variantes diferentes que permitirán ajustar los datos según si la interacción que existe entre el *Host* y el *Guest* es cooperativa o no y si las propiedades físicas que observamos ($\Delta\delta$) son aditivas o no. En la siguiente **Tabla 1** se muestra un resumen comparativo de los cuatro modelos que se explicaran a continuación.

Modelo de unión	Relación entre:	
	K₁ y K₂	$\Delta\delta_{HG}$ y $\Delta\delta_{H_2G}$
<i>Full 2:1</i>	$K_1 \neq 4 K_2$	$\Delta\delta_{H_2G} \neq 2 \Delta\delta_{HG}$
<i>Additive 2:1</i>	$K_1 \neq 4 K_2$	$\Delta\delta_{H_2G} = 2 \Delta\delta_{HG}$
<i>Non-cooperative 2:1</i>	$K_1 = 4 K_2$	$\Delta\delta_{H_2G} \neq 2 \Delta\delta_{HG}$
<i>Statistical 2:1</i>	$K_1 = 4 K_2$	$\Delta\delta_{H_2G} = 2 \Delta\delta_{HG}$

Tabla 1. Relación entre las constantes de equilibrio y los desplazamientos químicos que sirven para describir el equilibrio 2:1.

La cooperatividad entre *Host* y el *Guest* está representada con el parámetro α y guarda la siguiente relación con las constantes de equilibrio K_1 y K_2 :

$$\alpha = \frac{4K_2}{K_1}$$

Ecuación 9

En función del valor de α tenemos:

$\alpha > 1$ cooperatividad o alosterismo positivo

$\alpha < 1$ cooperatividad o alosterismo negativo

$\alpha = 1$ no hay cooperatividad

Este efecto de cooperatividad refleja la influencia mutua presente entre los sitios de unión del *Host*. Por tanto, si $\alpha > 1$ sugiere que la ocupación del primer centro receptor facilita la interacción por el segundo centro de unión para formar el complejo final 2:1. Ocurre lo contrario en el caso que si $\alpha < 1$.

Modelo Completo 2:1 (Full 2:1)

El modelo *Full 2:1* es el modelo más permisivo, debido a que no realiza ninguna suposición acerca de la correlación entre las constantes K_1 y K_2 ni de los desplazamientos químicos de las especies implicadas $\Delta\delta_{H_2G}$ y $\Delta\delta_{HG}$.

Modelo Aditivo 2:1 (Additive 2:1)

Este modelo supone que los desplazamientos químicos observados son simplemente aditivos, es decir, $\Delta\delta_{H_2G} = 2\Delta\delta_{HG}$. Sin embargo, no presupone valores acerca de la correlación entre las constantes K_1 y K_2 permitiendo alosterismo en el sistema.

Modelo No cooperativo 2:1 (Non-cooperative 2:1)

Este modelo supone que los centros de unión son idénticamente iguales e independientes unos de otros, no existiendo cambios en las propiedades de unión de la posición vacante tras la ocupación del primer centro. De este modo, no existe cooperatividad entre ambos centros y el valor de α es igual a 1. Por lo tanto, asume que $K_1 = 4K_2$. No presupone valores para los desplazamientos químicos del primer y segundo evento de unión.

Modelo Estadístico 2:1 (Statistical 2:1)

Este modelo supone que los dos centros de unión se comportan como dos anfitriones independientes, asumiendo las aproximaciones hechas por los otros dos modelos anteriores, es decir, $\Delta\delta_{H_2G} = 2\Delta\delta_{HG}$ y $K_1 = 4K_2$ ($\alpha=1$).

El método más eficaz para determinar la estequiometría del aducto supramolecular es ajustar los datos experimentales a los diferentes modelos y comparar la calidad del ajuste de los resultados obtenidos.

La covarianza del ajuste (cov_{fit}) es uno de los indicadores que se utiliza para la elección de un modelo. Se calcula dividiendo la covarianza de los residuales del ajuste de un modelo entre la covarianza de los datos experimentales. Para comparar entre modelos diferentes se divide la cov_{fit} del más simple que queremos comparar, (modelo 1:1) entre la cov_{fit} de cada uno de los modelos más complejos (modelos 2:1). Si el resultado obtenido en esta comparativa (Factor cov_{fit}) ofrece un valor superior o igual que tres, entonces el modelo más complejo es capaz de explicar mejor el sistema (**Ecuación 10**).

$$\text{Factor } cov_{fit} = \frac{cov_{fit}(\text{Modelo 1:1})}{cov_{fit}(\text{Modelo 2:1})} \geq 3$$

Ecuación 10

Si al realizar la comparativa entre modelos, ningún modelo complejo es capaz de cumplir con la **Ecuación 10**, entonces el más simple de los modelos es el más adecuado para explicar la estequiometría el sistema, pero tampoco inhabilita la existencia de los anteriores.

5. Capítulo I. Máquinas Moleculares

Capítulo I. Máquinas moleculares

5.1. Artículo I.

ON/OFF metal-triggered molecular tweezers for fullerene recognition. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 11013-11016. DOI: 10.1039/D1CC03451K

Las máquinas moleculares son sistemas con diferentes estados capaces de llevar a cabo un trabajo específico en función del movimiento de sus componentes, como se ha descrito en la Introducción. Siguiendo el objetivo del grupo de investigación en la síntesis y estudio de receptores moleculares, focalizamos nuestro interés en el desarrollo de un interruptor molecular biestable que, mediante la actuación de un estímulo externo, varíe su geometría con el fin de lograr una reorganización adecuada para alojar o no el anfitrión deseado, en nuestro caso, los fullerenos C₆₀ y C₇₀.

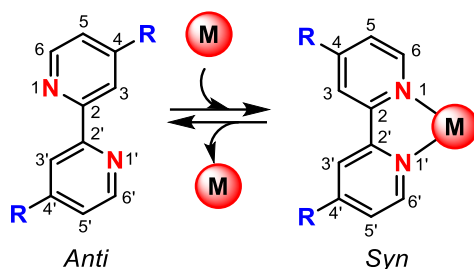
El trabajo desarrollado en el **Artículo I** se centró en el diseño de un interruptor molecular basado en un núcleo de 2,2'-bipiridina (bipy) capaz de formar interacciones con fullerenos. Su actividad se moduló mediante un estímulo químico, en concreto, la formación y destrucción de un complejo de coordinación con cobre (I).

La molécula 2,2'-bipiridina puede actuar como un ligando bidentado y ha sido ampliamente estudiado.⁸² Su óptima funcionalización puede desembocar en el desarrollo de un núcleo modulable dentro de un interruptor molecular. Modificando su conformación mediante la formación o rotura de un complejo de coordinación, puede provocar que adquiera, modifique o pierda las capacidades como receptor molecular.

En este trabajo se desarrollaron cuatro pinzas moleculares diferentes derivadas de la 2,2'-bipiridina cuyos sustituyentes son PAHs planos (pireno) y no planos (coranuleno). En ausencia de un metal, la geometría preferida por los ligandos corresponde al isómero *anti* debido al impedimento estérico existente entre los protones localizados en las posiciones 3 y 3'.⁸³ Por lo contrario, cuando los ligandos bipiridínicos se coordinan a un centro metálico, la geometría del ligando es *syn* puesto que ambos nitrógenos quedan orientados en la misma dirección (**Esquema 8**). La funcionalización de la bipiridina en las posiciones 4 y 4' y su posterior coordinación, desembocó en la formación de una cavidad entre los sustituyentes -R de un tamaño adecuado para interactuar con fullerenos. El control sobre la coordinación y descoordinación del ligando al centro metálico conllevó dominar la capacidad para interactuar o no con fullerenos según la geometría del sistema.

⁸² Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3553-3590.

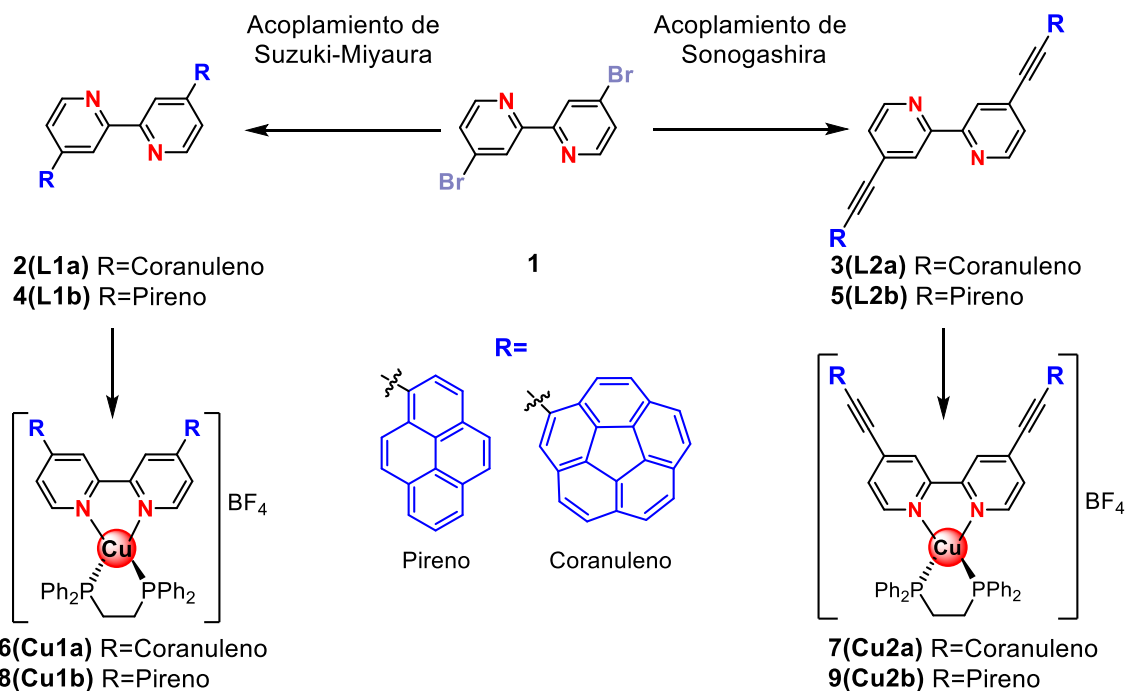
⁸³ (a) Howard, S. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10269-10274; (b) Göller, A.; Grummt, U.-W., *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 321, 399-405; (c) Göller, A. H.; Grummt, U.-W., *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 354, 233-242.



Esquema 8. La coordinación al centro metálico (*M*) determina la geometría *syn* de la pinza molecular orientando los grupos *-R* hacia el mismo lado. En ausencia del centro metálico, los grupos *-R* se disponen en una geometría *anti*.

5.1.1. Síntesis de los ligandos

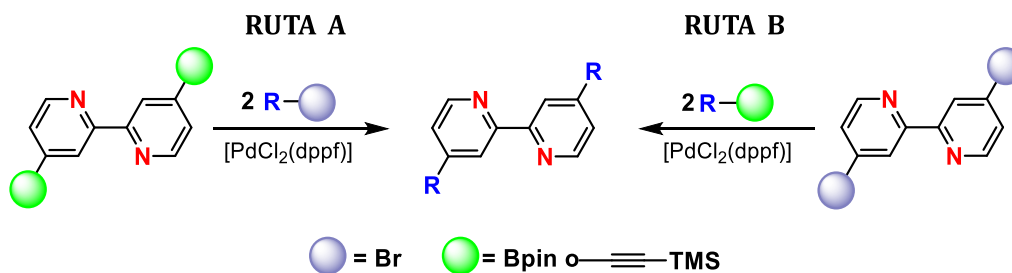
La ruta sintética que se eligió para la obtención de los ligandos biperidínicos y sus complejos de coordinación se encuentra reflejada en el **Esquema 9**. La síntesis comenzó en todos los casos en la 4,4'-dibromo-2,2'-bipiridina comercial (**1**). Su posterior funcionalización nos permitió obtener los ligandos de interés que finalmente fueron coordinados al centro metálico de cobre (I).



Esquema 9. Rutas sintéticas empleadas en la preparación de los ligandos y complejos de coordinación con grupos poliaromáticos.

La funcionalización de los compuestos descritos a lo largo de la tesis doctoral se llevó a cabo mediante acoplamientos cruzados C-C de tipo Suzuki-Miyaura y Sonogashira. En ambos casos el acoplamiento C-C se medió por un catalizador de paladio ([PdCl₂(dppf)]), y

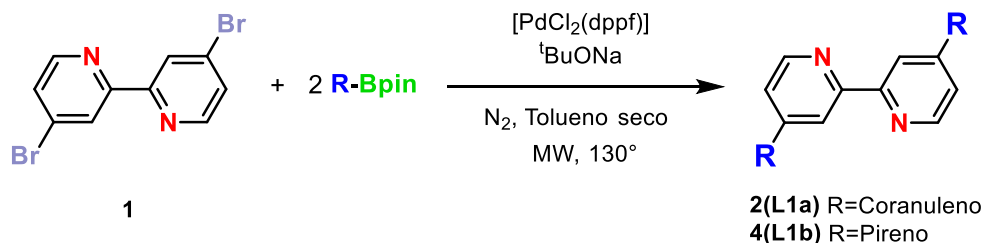
la posición de los grupos funcionales necesarios para dichos acoplamientos pudo situarse en uno u otro sustrato como se muestra en el **Esquema 10**.



Esquema 10. Rutas sintéticas posibles para la formación de los ligandos funcionalizados.

La Ruta A consistió en el acoplamiento C-C con los derivados borónicos o acetilénicos en la bipiridina comercial (**1**) mientras que la Ruta B exigió que estos grupos se encontrasen en los PAHs. Siendo la síntesis de coranuleno tan costosa, tendimos a reducir el número de pasos sintéticos en la síntesis de derivados de este utilizando directamente su derivado bromado **13(Brcora)** (**Esquema 10** Ruta A). Desafortunadamente, en este caso, la Ruta B resultó ser la más apropiada debido a que en las pruebas realizadas mediante la Ruta A no se obtuvieron gratos resultados.

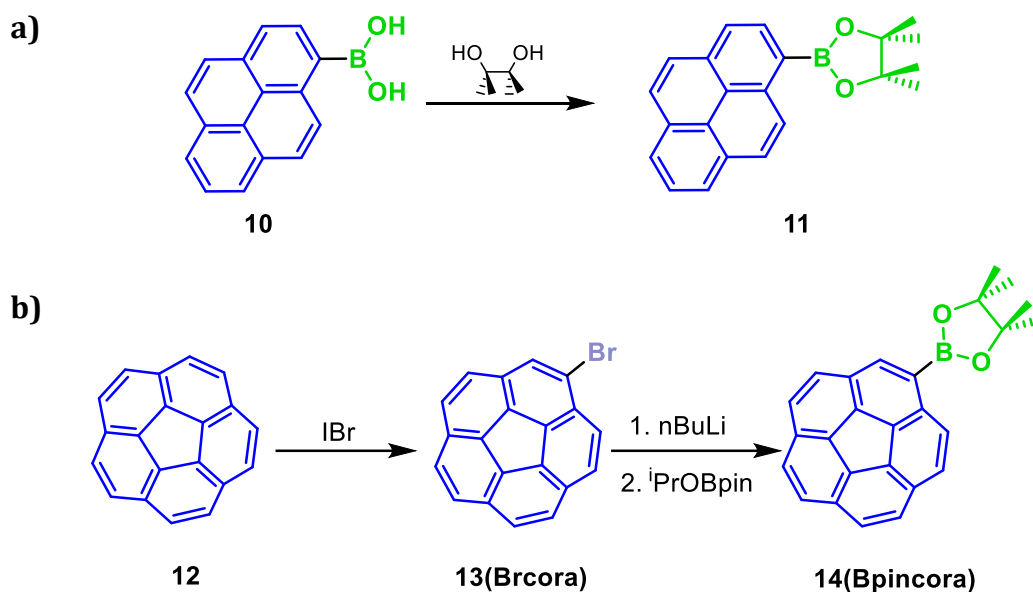
En primer lugar, la síntesis de los ligandos **2(L1a)** y **4(L1b)** se realizó mediante un doble acoplamiento cruzado C-C de Suzuki.^{54,55,84} Esta reacción tuvo lugar en un reactor de microondas como fuente de energía (**Esquema 11**).



Esquema 11. Funcionalización de la bipiridina **1** mediante doble acoplamiento C-C de Suzuki para la obtención de los ligandos **2(L1a)** y **4(L1b)**.

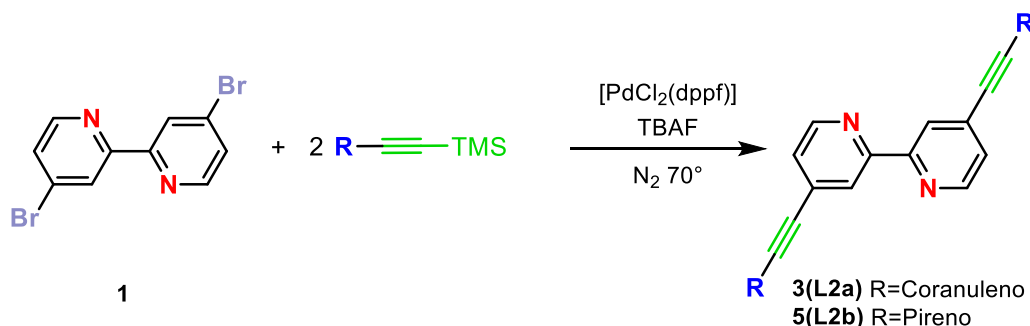
La formación de los ésteres borónicos necesarios se optimizó durante la tesis doctoral obteniendo el éster borónico de pireno **11** mediante la deshidratación del ácido borónico comercial **10** junto con pinacol y la síntesis del boronato de coranuleno mediante la litiación del bromoderivado **13(Brcora)** con posterior adición del grupo boronato (**Esquema 12**).

⁸⁴ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A., *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; (b) Zhang, W.; Chen, C. H.-T.; Lu, Y.; Nagashima, T., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1473-1476; (c) Sharma, A. K.; Gowdahalli, K.; Krzeminski, J.; Amin, S., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8987-8989.



Esquema 12. (a) Formación del éster borónico de pireno **11** y (b) síntesis optimizada del éster borónico de coranuleno **14(Bpincora)**.

En segundo lugar, la síntesis de los ligandos **3(L2a)** y **5(L2b)** se realizó utilizando un doble acoplamiento C-C de Sonogashira⁸⁵ produciendo el acoplamiento entre un carbono sp^2 y un carbono sp . Se realizó utilizando técnicas convencionales en Schlenk eliminando el cocatalizador de cobre que se usa de forma habitual de la reacción (**Esquema 13**).⁸⁶



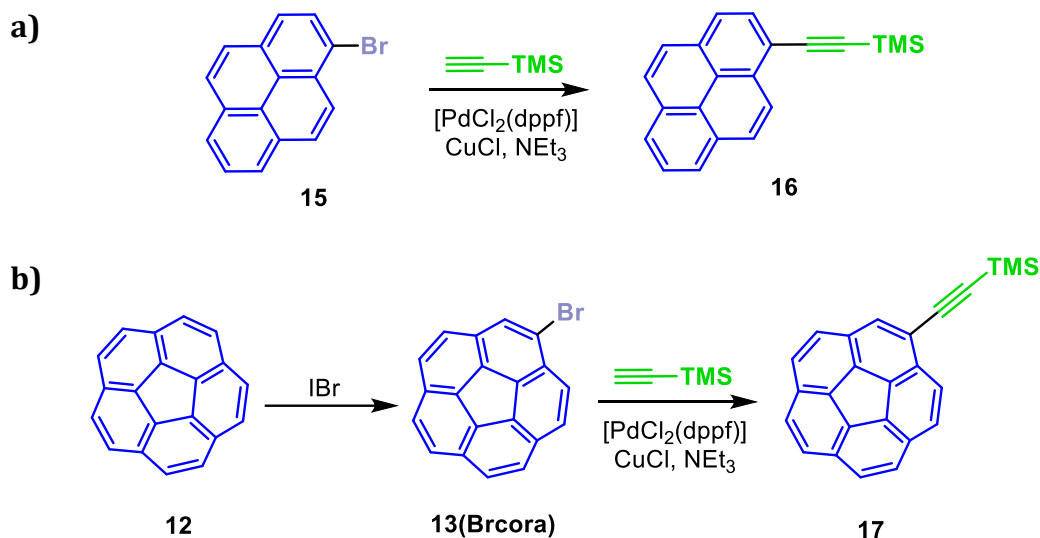
Esquema 13. Funcionalización de la bipiridina **1** mediante doble acoplamiento C-C de Sonogashira para la obtención de los ligandos **3(L2a)** y **5(L2b)**.

Este método sintético requirió la funcionalización de los PAHs con acetileno protegido con TMS desde los derivados bromados de pireno y coranuleno (**Esquema 14**) (compuestos **16** y **17**). En el propio medio de la reacción, el triple enlace fue desprotegido con TBAF que actuó al mismo tiempo como base. Esta metodología proporcionó elevados rendimientos

⁸⁵ (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; (b) Sonogashira, K., *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49; (c) Chinchilla, R.; Nájera, C., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.

⁸⁶ (a) Liang, Y.; Xie, Y. X.; Li, J. H., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 379-81; (b) Gazvoda, M.; Virant, M.; Pinter, B.; Košmrlj, J., *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4814.

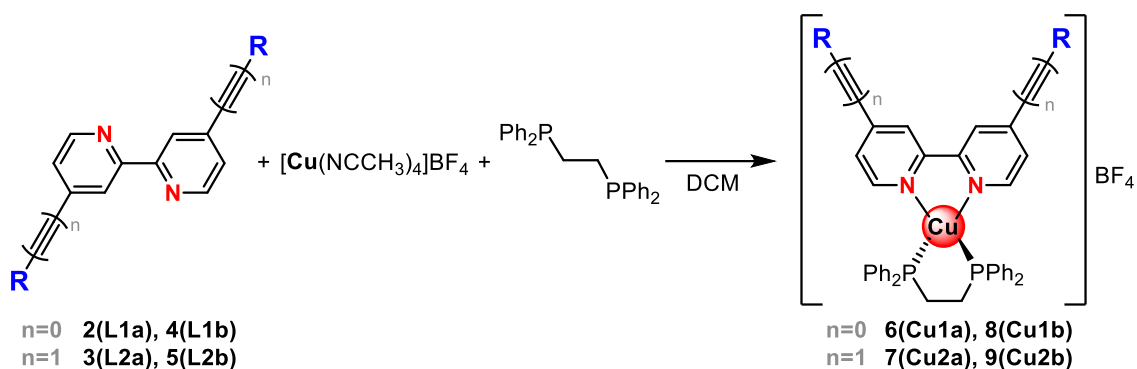
debido a la aparente facilidad de transferencia del alquino al catalizador de paladio eliminando subproductos no deseados procedentes de acoplamientos no cruzados entre reactivos acetilénicos.



Esquema 14. (a) Formación del derivado acetilénico de pireno **16** y (b) de coranuleno **17** utilizados en los acoplamientos de Sonogashira.

5.1.2. Síntesis de los complejos

Los complejos de cobre heterolépticos se prepararon por sustitución de los ligandos acetonitrilo en el compuesto de partida $[\text{Cu}(\text{NCCH}_3)_4]\text{BF}_4$ por las bipyridinas sintetizadas **2(L1a)**, **3(L2a)**, **4(L1b)**, y **5(L2b)** utilizando el ligando 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe) como segundo ligando quelato (**Esquema 15**). Se eligió dppe para completar la esfera de coordinación del cobre por la estabilidad que aportan los ligandos voluminosos frente a la oxidación además de su fácil eliminación.⁸⁷



Esquema 15. Formación de los complejos de coordinación de cobre (I) con las bipyridinas funcionalizadas como ligandos quelato.

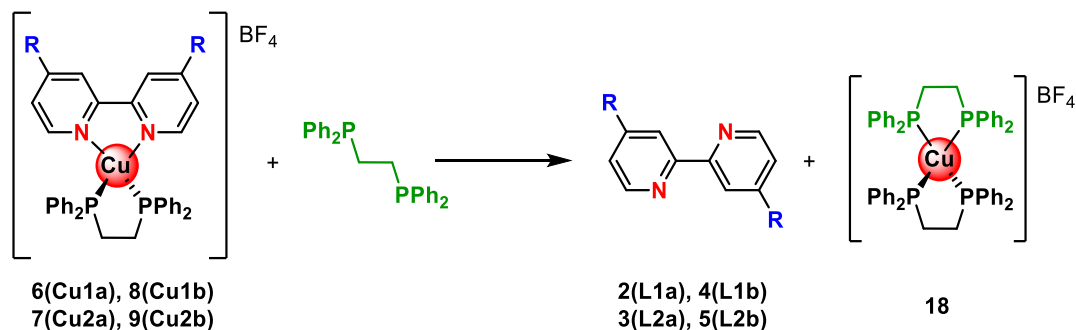
⁸⁷ Sandroni, M.; Pellegrin, Y.; Odobel, F., *C. R. Chimie* **2016**, *19*, 79-93.

Todos los compuestos se caracterizaron por completo en disolución con el uso de técnicas convencionales como son RMN y HRMS. En el caso de los complejos de coordinación con coranuleno como PAH se utilizaron también técnicas de UV/Vis, fluorescencia y voltamperometría cíclica.

5.1.3. Estudios de coordinación y descoordinación de los ligandos.

Se estudió la actividad reversible como interruptor molecular por coordinación y descoordinación del ligando al centro metálico. Generalmente, la ruptura de complejos de coordinación de cobre se realiza mediante adición de una disolución acuosa de amoníaco o KCN formando complejos de coordinación de cobre (II) solubles en agua.^{64b,88} De esta forma, el sistema descoordinaría la bipyridina del metal pero no se lograría obtener un interruptor molecular *in situ* coordinando de nuevo la bipyridina debido a que, la etapa de purificación adicional (extracción) junto con la formación de compuestos de cobre (II) paramagnético lo impediría.

Por consiguiente, para lograr un sistema ON/OFF reversible se utilizó el propio ligando dppe como agente de liberación. Así, logramos estudiar el ciclo completo de formación y ruptura del complejo de cobre por ¹H-RMN desarrollando un interruptor molecular *in situ*. Los ligandos **2(L1a)**, **3(L2a)**, **4(L1b)** y **5(L2b)** fueron descoordinados de las pinzas moleculares correspondientes por adición de un equivalente de dppe al tubo de RMN en CD₂Cl₂ formando el complejo [Cu(dppe)₂]BF₄ **18**⁸⁹ como subproducto (**Esquema 16**).



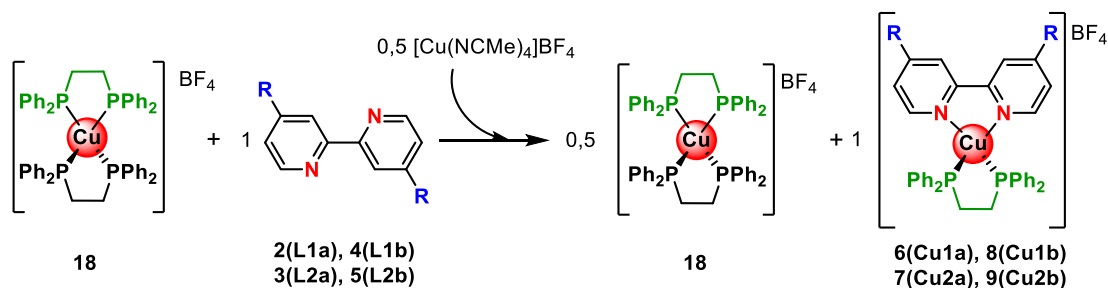
Esquema 16. Liberación de los ligandos bipyridina por adición de un equivalente de dppe al tubo de RMN.

La adición de 0.5 equivalentes del complejo [Cu(NCCH₃)₄]BF₄ al mismo tubo de RMN produjo la coordinación de los ligandos bipyridínicos formando el complejo heteroléptico como se muestra en el **Esquema 17**. De esta forma, se impuso de nuevo la conformación *syn*

⁸⁸ Álvarez-Miguel, L.; Barbero, H.; Sacristán-Martín, A.; Martín Álvarez, J. M.; Pérez-Encabo, A.; Álvarez, C. M.; García-Rodríguez, R.; Miguel, D., *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 264-276.

⁸⁹ Lopes, J.; Alves, D.; Morais, T. S.; Costa, P. J.; Piedade, M. F. M.; Marques, F.; Villa de Brito, M. J.; Helena García, M., *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *169*, 68-78.

a los ligandos adquiriendo la disposición inicial de pinza molecular adecuada para interactuar con fullerenos.



Esquema 17. Formación de los complejos heterolépticos tras la adición de 0.5 equivalentes de $[Cu(NCCH_3)_4]BF_4$.

El proceso global de ruptura y formación del complejo de coordinación se siguió mediante 1H RMN (**Figura 28**). Este procedimiento pudo aplicarse durante un gran número de ciclos, observando únicamente la acumulación del subproducto **18**. Además, el protocolo desarrollado no mostró interconversión entre estados por lo que se logró el control total de los dos estados de la pinza molecular, *syn* y *anti*.

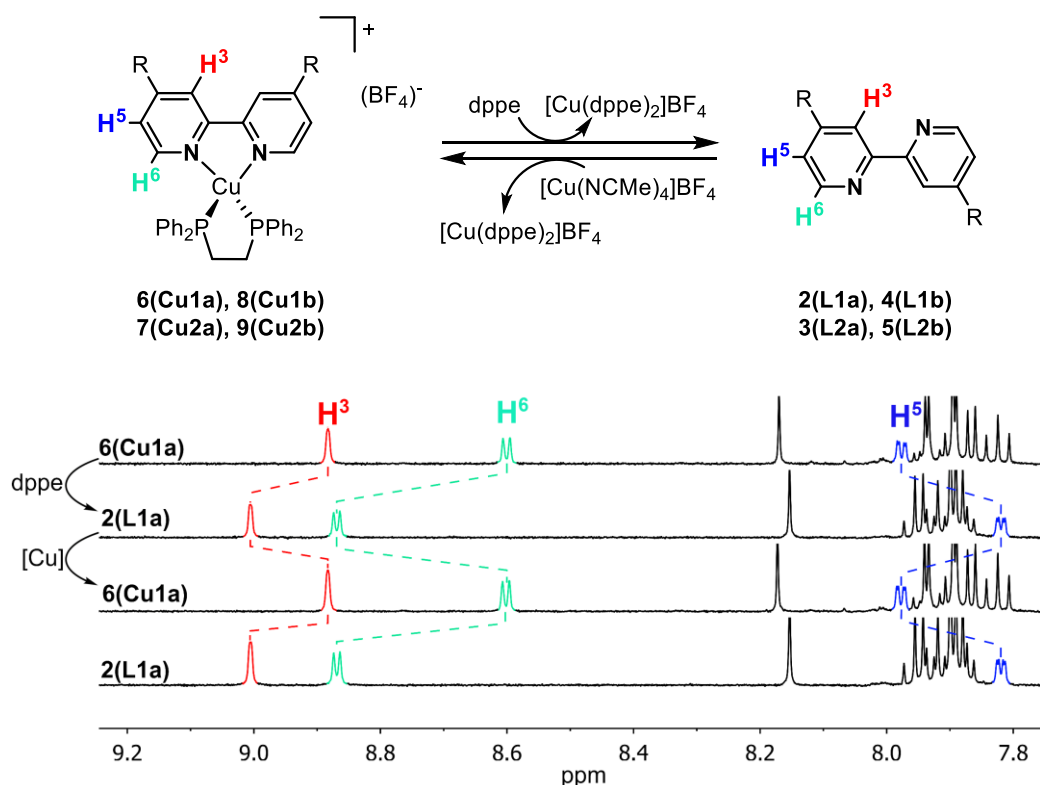


Figura 28. Representación de la descoordinación/coordinación de los ligandos bipyridínicos y apilamiento de 1H RMN de dos ciclos de descoordinación/coordinación in situ de los compuestos **6(Cu1a)/2(L1a)**.

5.1.4. Estudios de formación de aductos con fullerenos

Para realizar el estudio sobre su capacidad de actuar como pinzas moleculares frente a fullerenos en fase condensada se utilizó la técnica de ^1H RMN. Para ello, se añadió un exceso de fullerenos C_{60} y C_{70} a tubos de RMN independientes en CD_2Cl_2 que contenían los ligandos libres **2(L1a)**, **3(L2a)**, **4(L1b)** y **5(L2b)** con el fin de observar un cambio en el desplazamiento químico de las señales. Se eligió CD_2Cl_2 frente a otros disolventes (tolueno o-clorobenceno), por la baja estabilidad que presentaron los complejos de cobre en estos últimos.

En ningún caso se observó ningún cambio en el desplazamiento químico de las señales de protón y por lo tanto no se observó interacción entre los ligandos libres y los fullerenos. Este hecho fue sorprendente debido a que la libertad de giro en el enlace C-C que conecta ambas piridinas es de $8.70 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ para 2,2'-bipiridinas 4,4'-disustituidas.⁸³ En nuestro caso, se exploró la superficie de energía potencial del ligando **2(L1a)** con la variación del ángulo diedro N-C-C-N mediante cálculos DFT y se obtuvo una barrera energética entre los conformeros *anti* y *syn* de $6.90 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. A temperatura ambiente y en disolución es una barrera energética accesible por lo que lograr el cambio de conformación necesario para formar el aducto supramolecular sería posible. Sin embargo, además de una conformación *syn* en la bipiridina es necesaria una orientación correcta de las caras cóncavas de ambas unidades de coranuleno suponiendo esto una dificultad energética adicional que, junto con la anterior mencionada, imposibilitó la formación del complejo supramolecular.

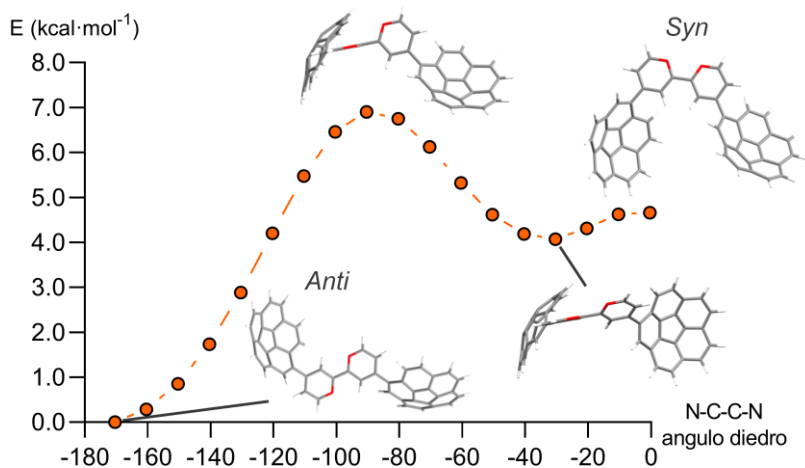


Figura 29. Perfil de energía potencial del ligando **2(L1a)** obtenido mediante cálculos DFT en función de la rotación del ángulo diedro N-C-C-N variando la geometría desde la disposición *anti* hasta la disposición *syn*.

En esta situación el sistema se encontraba claramente en un estado apagado (OFF) por la incapacidad de los ligandos para asociar fullerenos (espectros a y b del ligando **2(L1a)** frente a C_{60} en la **Figura 30**).

El ensayo se realizó de la misma forma para los complejos **6(Cu1a)** y **7(Cu2a)** y se observó un gran cambio en el desplazamiento químico de las señales de ^1H RMN. Los cambios del complejo **6(Cu1a)** frente a C_{60} se encuentran en los espectros c y d de la **Figura 30**. Este comportamiento demostró la existencia de una interacción supramolecular entre los complejos de coordinación y los fullerenos como resultado de la formación de una cavidad óptima entre las unidades de coranuleno y la excelente complementariedad entre superficies cóncava y convexa del anfitrión y huésped. La conformación *syn* del ligando impuesta por la coordinación al centro metálico conduce a la máquina molecular a un estado encendido (ON). Posteriormente se realizaron ciclos de descoordinación y coordinación del ligando mostrando un comportamiento reversible ON/OFF inducido por un estímulo químico como es el cobre (**Figura 30**). Para el fullereno C_{70} se llevó a cabo el mismo análisis obteniendo los mismos resultados (las imágenes se encuentran recogidas en la información suplementaria del artículo).

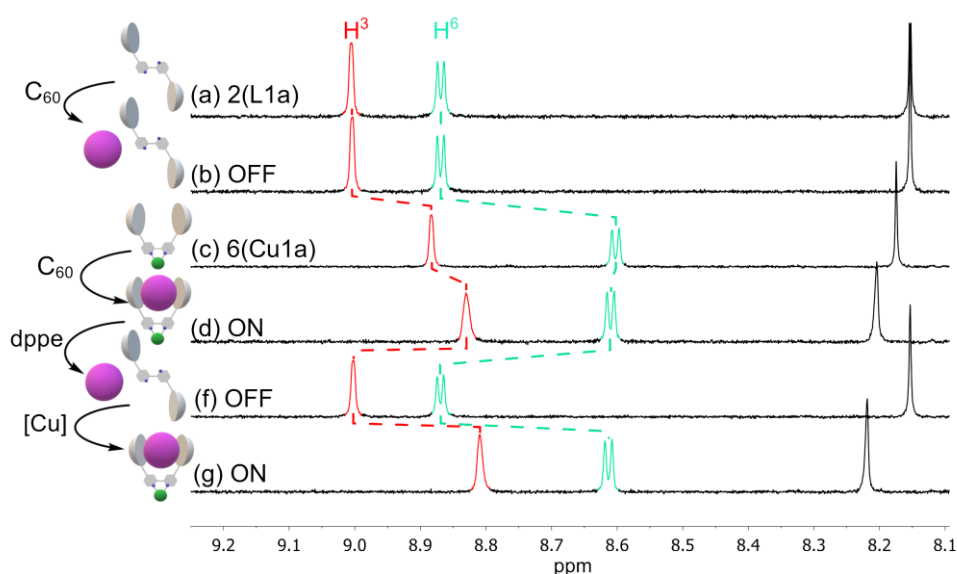


Figura 30. Apilamiento de ^1H RMN del modo de operación entre **6(Cu1a)/2(L1a)** y su comportamiento frente a C_{60} .

En los complejos **8(Cu1b)** y **9(Cu2b)** cuyo sustituyente en las bipyridinas es pireno, un PAH plano, no se observó movimiento en el desplazamiento químico de las señales en ^1H RMN al añadir fullereno. Este hecho verificó la importancia de la complementariedad entre caras cóncava y convexa para la formación de aductos supramoleculares con fullerenos.

La estimación de las constantes de asociación (K_a) entre los complejos **6(Cu1a)** y **7(Cu2a)** y los fullerenos (C_{60} y C_{70}) se llevó a cabo mediante valoraciones en fase condensada utilizando la técnica de ^1H RMN en CD_2Cl_2 a 298K (**Figura 31**). Las constantes de asociación obtenidas mediante el ajuste de los datos por mínimos cuadrados para estequiometría 1:1 se encuentran recogidas en la **Tabla 2**.

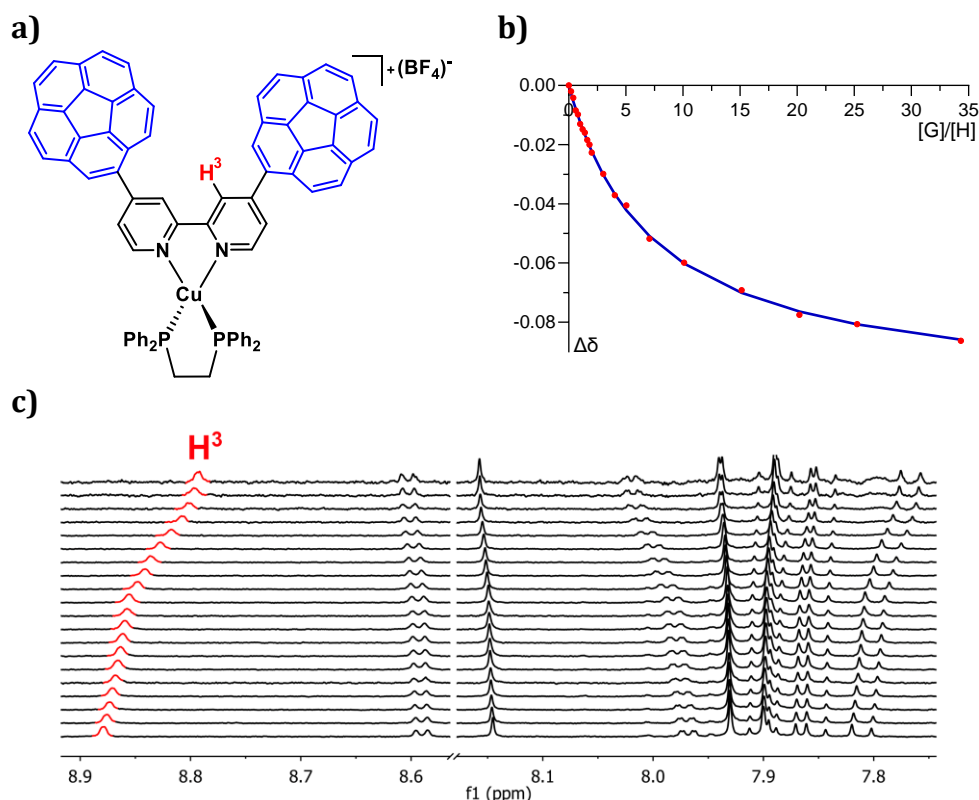


Figura 31. (a) Compuesto **6(Cu1a)**, (b) representación del desplazamiento químico de la señal H^3 frente a variación molar de C_{60} (puntos rojos) y su ajuste no lineal (línea azul) y, (c) apilamiento de espectros de 1H RMN (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298K) de la valoración de **6(Cu1a)** con C_{60} .

Compuesto	C_{60}	C_{70}
6(Cu1a)	$2.00 \pm 0.01 \times 10^3$	$4.99 \pm 0.01 \times 10^4$
7(Cu2a)	$1.15 \pm 0.01 \times 10^3$	$2.11 \pm 0.01 \times 10^4$

Tabla 2. Constantes de asociación estimadas (K_a) de los complejos de cobre **6(Cu1a)** y **7(Cu2a)** frente a C_{60} y C_{70} para una estequiometría 1:1 en M^{-1} .

El comportamiento mostrado por ambos complejos de coordinación fue similar con una mayor afinidad para C_{70} en ambos casos, como ya se había observado en pinzas moleculares similares.^{49,90} La adición de un espaciador etinilo aumentando así el tamaño de la cavidad receptora (complejo **7(Cu2a)**) y disminuyendo el posible impedimento entre el huésped y los protones H^3 de la bipyridina, no modificó la capacidad receptora del anfitrión pudiendo, por lo contrario, disminuir las interacciones supramoleculares por dispersión.⁴⁴

La caracterización de los aductos supramoleculares mediante otras técnicas como la espectroscopía de absorción UV-Vis no fue posible ya que la banda perteneciente a la transferencia de carga esperada a una longitud de onda superior a 500 nm no fue detectada.

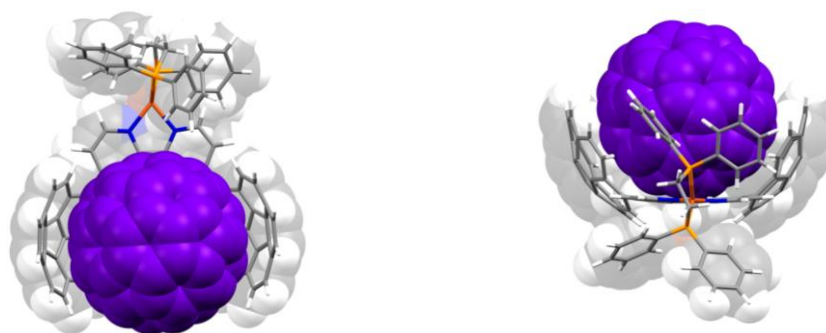
⁹⁰ Yang, D.-C.; Li, M.; Chen, C.-F., *Chem. Commun.* **2017**, 53, 9336-9339.

Observamos hechos similares en los experimentos de fluorescencia, así como en los experimentos de voltamperometría cíclica en los cuales no hubo cambios apreciables en los potenciales de reducción del fullereno.

5.1.5. Estudios computacionales

Con el fin de obtener más información de la estructura de los complejos supramoleculares $C_{60}@6(\text{Cu1a})$ y $C_{60}@7(\text{Cu2a})$, se llevaron a cabo estudios computacionales utilizando métodos DFT. La optimización de los complejos de inclusión reveló que la interacción se producía entre las dos unidades de coranuleno y un lado del fullereno quedando ambas unidades poliaromáticas casi en paralelo (**Figura 32**).

a)



b)

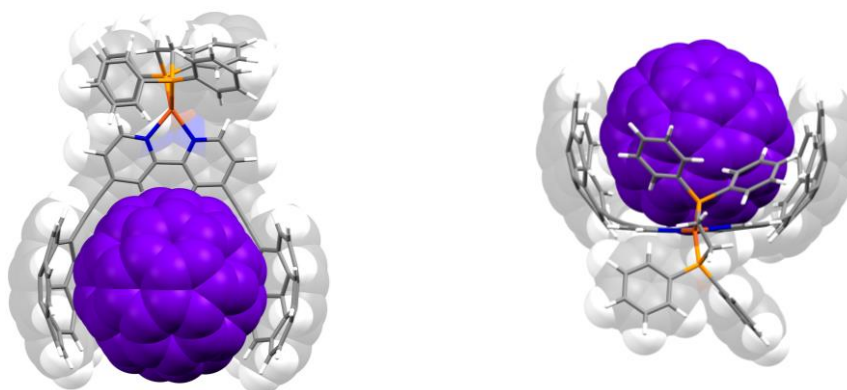


Figura 32. Geometría optimizada de los aductos (a) $C_{60}@6(\text{Cu1a})$ y (b) $C_{60}@7(\text{Cu2a})$. Se observa que la interacción entre especies se realiza por uno de los lados de tal forma que el fullereno no se encuentra completamente centrado entre ambas unidades poliaromáticas.

Por otro lado, se observó que la distancia entre los centroides de los dos fragmentos coranulénicos era de 11.7 y 13.1 Å para $C_{60}@6(\text{Cu1a})$ y $C_{60}@7(\text{Cu2a})$ respectivamente. Esto se traduce en una distancia media entre el centroide del coranuleno y el C_{60} adecuada (3.5 Å) para establecer interacciones supramoleculares. Para ambos receptores la energía de interacción es muy similar (- 42.7 kcal · mol⁻¹ y - 43.3 kcal · mol⁻¹ respectivamente) como puede observarse en los gráficos NCI donde el color verde muestra la interacción atractiva (**Figura 33**). Este hecho sugirió que, a pesar de diferencia de tamaño de los receptores, ambas pinzas moleculares poseían una cavidad de tamaño adecuado y como consecuencia,

el fullereno se encontró en ambos aductos igual de cerca del núcleo de bipyridina sin tener en cuenta si existe o no grupo espaciador en la molécula. Además, pese a la rigidez impuesta por la coordinación al cobre de ambos sistemas, la flexibilidad presente en las pinzas moleculares les permitió orientar los fragmentos de coranuleno de la manera adecuada para así lograr la interacción más efectiva entre el anfitrión y el huésped.

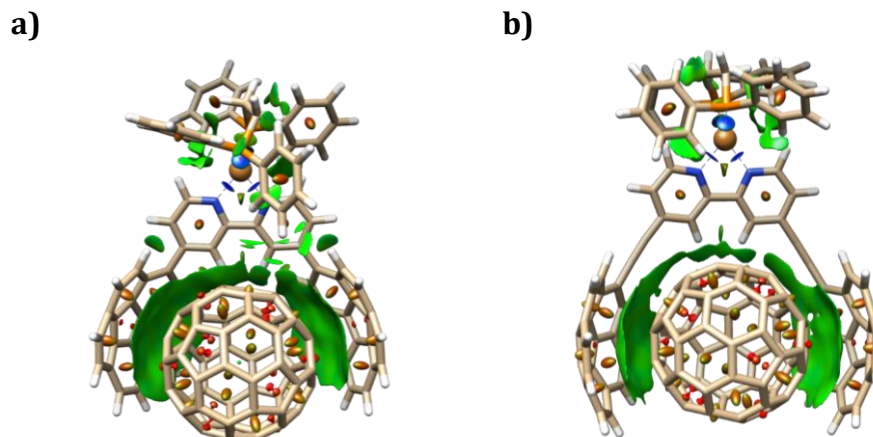


Figura 33. Isosuperficies de gradiente reducido de las interacciones no covalentes (NCI) para los aductos supramoleculares a) $C_{60}@6(\text{Cu}1\text{a})$ y b) $C_{60}@7(\text{Cu}2\text{a})$. En verde y azul se representan las interacciones atractivas y en rojo las interacciones repulsivas.

5.1.6. Conclusiones

En este artículo se desarrollaron dos máquinas moleculares capaces de modular su actividad en respuesta un estímulo químico (coordinación a un centro metálico). En su estado activado (ON), el ligando se encontraba coordinado al cobre (I) siendo capaz de asociar fullerenos mientras que, al descoordinarse mediante la adición de la fosfina dppe, la máquina molecular retornó hacia un estado apagado (OFF), incapaz de actuar como receptor de fullerenos. Por último, pudimos modular su actividad como receptores de fullerenos realizando un gran número de ciclos de encendido y apagado *in situ*, así como estudiar la afinidad de ambos complejos de coordinación por los fullerenos.

5.2. Artículo II.

Self-resetting bistable redox molecular machines for fullerene recognition
Org. Lett. **2022**, *24*, 5879-5883. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01856.

Continuando el hilo conductor de la tesis doctoral en el desarrollo de pinzas moleculares que actúen como receptores de fullerenos que además sean máquinas moleculares y, una vez descrita una máquina molecular capaz de modular su actividad mediante un estímulo químico, nos centramos en desarrollar una nueva máquina molecular que respondiese a estímulos electroquímicos. Así, se completaría una familia de máquinas moleculares cuya actividad como receptores de fullerenos sea dependiente de estímulos fotoeléctricos ^{68d} químicos y redox.

Como se ha comentado en la Introducción, el desarrollo de máquinas moleculares se inspira en la mayoría de los casos en la naturaleza y su deseo por imitar a esta. En nuestro caso, decidimos basar la actividad de la máquina molecular en la formación y ruptura de puentes disulfuro (S-S) mediante estímulos electroquímicos.

Los puentes disulfuro junto con su forma reducida, los tioles, son ampliamente conocidos por estar presentes en un gran porcentaje de biomoléculas. En las proteínas, en concreto, su función es aportar estabilidad y así conseguir el pliegue apropiado para su correcto funcionamiento (**Figura 34**).

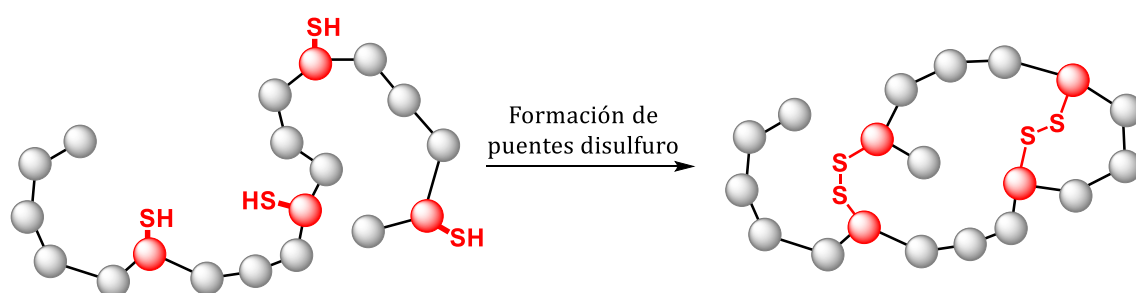


Figura 34. Ejemplo de pliegue de una cadena de aminoácidos por medio de puentes disulfuro (S-S).

El grupo disulfuro ha sido utilizado en numerosas investigaciones, en cambio, no se encuentra desarrollado en compuestos derivados de coranuleno. Sin embargo, los calcógenos de coranuleno han sido ampliamente estudiados y especialmente, los que contienen azufre en su estructura.⁹¹ El primer derivado de coranuleno con azufre fue descrito en 1996 por el grupo de Siegel,⁹² y, desde entonces, se han desarrollado numerosos protocolos sintéticos para incluir el azufre en este derivado hidrocarbonado.⁹³ Para nuestro

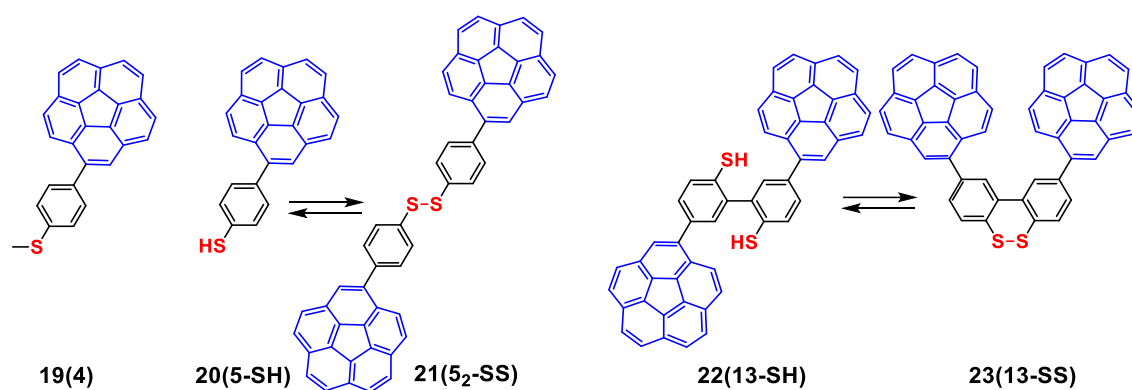
⁹¹ Barát, V.; Stuparu, M. C., *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 20-29.

⁹² Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2754-2755.

⁹³ (a) Grube, G. H.; Elliott, E. L.; Steffens, R. J.; Jones, C. S.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 713-716; (b) Baldrige, K. K.; Hardcastle, K. I.; Seiders, T. J.; Siegel, J. S., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 53-55; (c) Kang, J.; Miyajima, D.; Itoh, Y.; Mori, T.; Tanaka, H.; Yamauchi, M.; Inoue, Y.; Harada, S.; Aida, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10640-10644; (d) Lu, R.-Q.; Zhou, Y.-N.; Yan, X.-Y.; Shi, K.; Zheng, Y.-

grupo de investigación, la propiedad más interesante que aporta el azufre al coranuleno es su capacidad de donar carga al PAH para así formar complejos supramoleculares con fullerenos potenciando la transferencia de carga en el aducto.

Por ello, decidimos centrar nuestra atención en el compuesto sustituido en la posición para del tioanisol (**19(4)**) descrito por el grupo de Stuparu en 2019.^{93g} Nuestro objetivo se dirigió hacia la obtención del tiol (**20(5-SH)**) para examinar su posible oxidación con formación de un puente disulfuro (**21(5₂-SS)**) y estudiar sus propiedades como receptor de fullerenos. Asimismo, quisimos explotar la adición de una restricción adicional en un grupo bifenilo con dos grupos tiol (-SH) como sustituyentes e investigar el efecto producido en la asociación de fullerenos (**Esquema 18**).

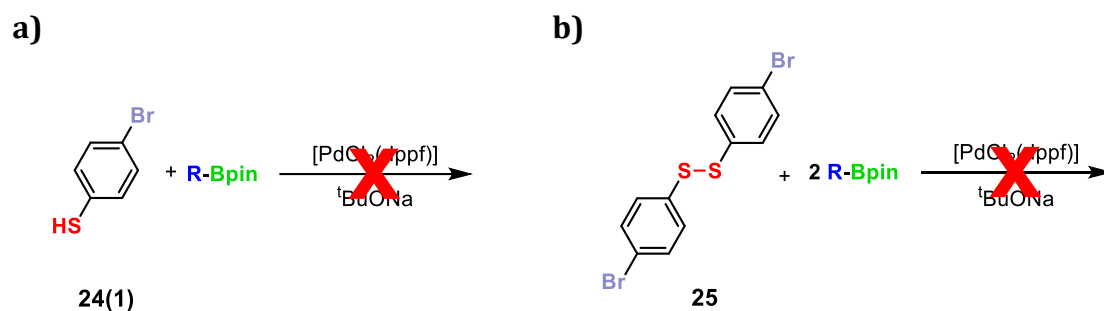


Esquema 18. Moléculas sintetizadas en este trabajo.

5.2.1. Síntesis de la máquina molecular 20(5-SH)/21(5₂-SS)

Para llevar a cabo la primera parte de este proyecto se comenzó con la síntesis del compuesto **20(5-SH)** partiendo de p-bromotiofenol **24(1)**. Se utilizó la reacción acoplamiento de Suzuki-Miyaura al igual que en el **Artículo I**, sin embargo, no fue posible realizar el acoplamiento directamente en el p-bromotiofenol **24(1)**, ya que el grupo tiol actuó como ligando, envenenando el catalizador de paladio. La oxidación del grupo -SH previo acoplamiento de Suzuki desembocó en el mismo resultado (**Esquema 19**).

Q.; Luo, M.; Wang, X.-C.; Pei, J.; Xia, H.; Zoppi, L.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S.; Cao, X.-Y., *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1681-1684; (e) Meng, L.; Fujikawa, T.; Kuwayama, M.; Segawa, Y.; Itami, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10351-10355; (f) Rajeshkumar, V.; Stuparu, M. C., *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9957-9960; (g) Barat, V.; Budanovic, M.; Halilovic, D.; Huh, J.; Webster, R. D.; Mahadevegowda, S. H.; Stuparu, M. C., *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3113-3116; (h) Muhammad, B. T.; Barát, V.; Koh, T. M.; Wu, X.; Surendran, A.; Yantara, N.; Bruno, A.; Grimsdale, A. C.; Stuparu, M. C.; Leong, W. L., *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11997-12000.



Esquema 19. Acoplamiento de Suzuki-Miyaura con envenenamiento del catalizador por parte del grupo (a) tiol y (b) disulfuro.

Para llevar a cabo el acoplamiento cruzado C-C, se recurrió a la protección del grupo tiol como tioéter (-SR). El objetivo final fue tener el grupo -SH disponible para su posterior oxidación, por lo que el grupo protector debía cumplir dos requisitos; (1) ser suficientemente estable e inerte para que el acoplamiento de Suzuki se llevase a cabo y (2) permitir su desprotección de una manera sencilla y eficaz.

Se realizaron distintas pruebas de acoplamiento C-C a un conjunto de tioéteres protegidos con diferentes grupos -R y sólo cuando el grupo protector fue metilo el acoplamiento tuvo lugar (**Tabla 3**).



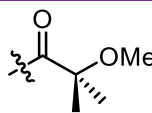
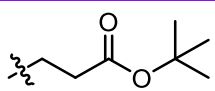

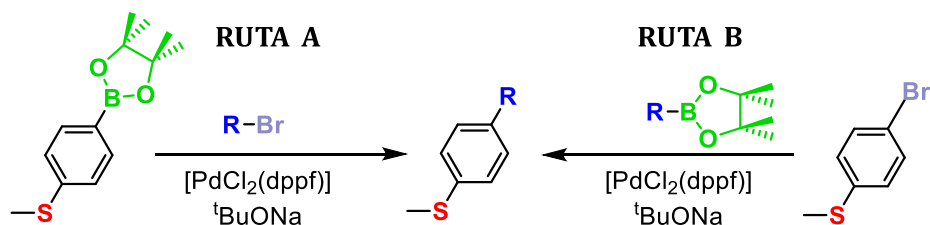
Grupos protectores					
-R					
Acoplamiento C-C	X	X	X	X	✓

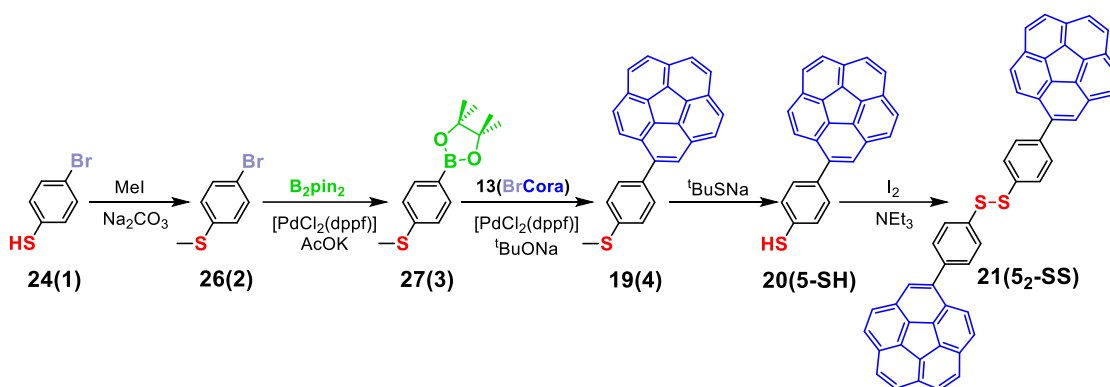
Tabla 3. Grupos funcionales examinados para el acoplamiento C-C de Suzuki-Miyaura.

Con el grupo protector establecido y partiendo del compuesto comercial p-bromotiofenol **24(1)** por tratamiento con una base y MeI se obtuvo el tioéter **26(2)** (**Esquema 21**). El acoplamiento de Suzuki-Miyaura a diferencia del **Artículo I**, se realizó utilizando la ruta sintética A, en la cual el halógeno se encontraba en el coranuleno (**Esquema 20**).



Esquema 20. Rutas sintéticas propuestas para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura variando la localización del grupo funcional Br, o Bpin en las diferentes moléculas a acoplar.

La borilación del tioéter **26(2)** proporcionó el éster borónico **27(3)**, el cual fue sometido al acoplamiento de Suzuki-Miyaura con **13(Brcora)** obteniendo el compuesto funcionalizado **19(4)** (**Esquema 21**). La desprotección del grupo tioéter utilizando naftalenuro sódico⁹⁴ no proporcionó el tiol **20(5-SH)** resultando una mezcla de reacción complicada debido probablemente a la reducción del coranuleno.^{37c} Finalmente, se recurrió a la desprotección con Na^tSBu⁹⁵ dando lugar al monómero deseado **20(5-SH)**. El tiol **20(5-SH)** se oxidó de manera casi cuantitativa en medio básico con I₂ como agente oxidante proporcionando el dímero **21(5₂-SS)** (**Esquema 21**).



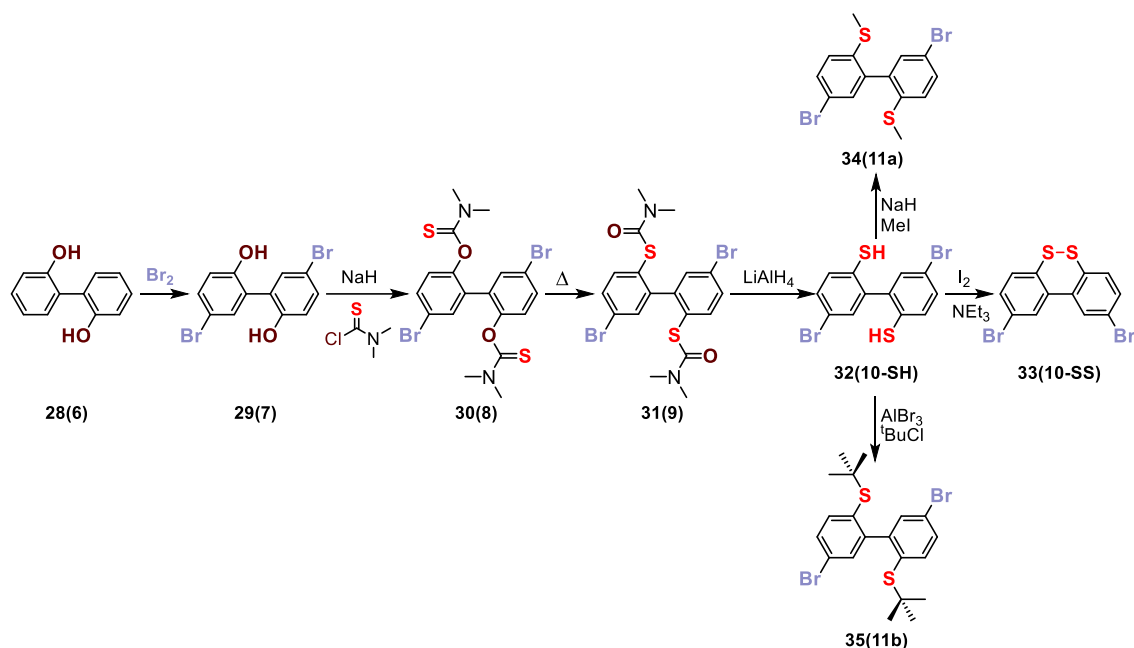
Esquema 21. Ruta sintética de los compuestos 20(5-SH) y 21(5₂-SS).

5.2.2. Síntesis de la máquina molecular **22(13-SH)/23(13-SS)**

En segundo lugar, la síntesis del tiol **22(13-SH)** y disulfuro **23(13-SS)** constó de un mayor número de pasos sintéticos. La síntesis partió del 2,2'bifenol comercial **28(6)** y después de cuatro etapas de reacción se obtuvo el intermedio **32(10-SH)** con el grupo tiol localizado en la posición adecuada. Al igual que en caso anterior, para continuar la síntesis fue necesaria la protección del tiol y así poder realizar el acoplamiento de Suzuki ya que, tanto el tiol **32(10-SH)** como su derivado oxidado **33(10-SS)** envenenaban el catalizador en la reacción de acoplamiento C-C (**Esquema 22**).

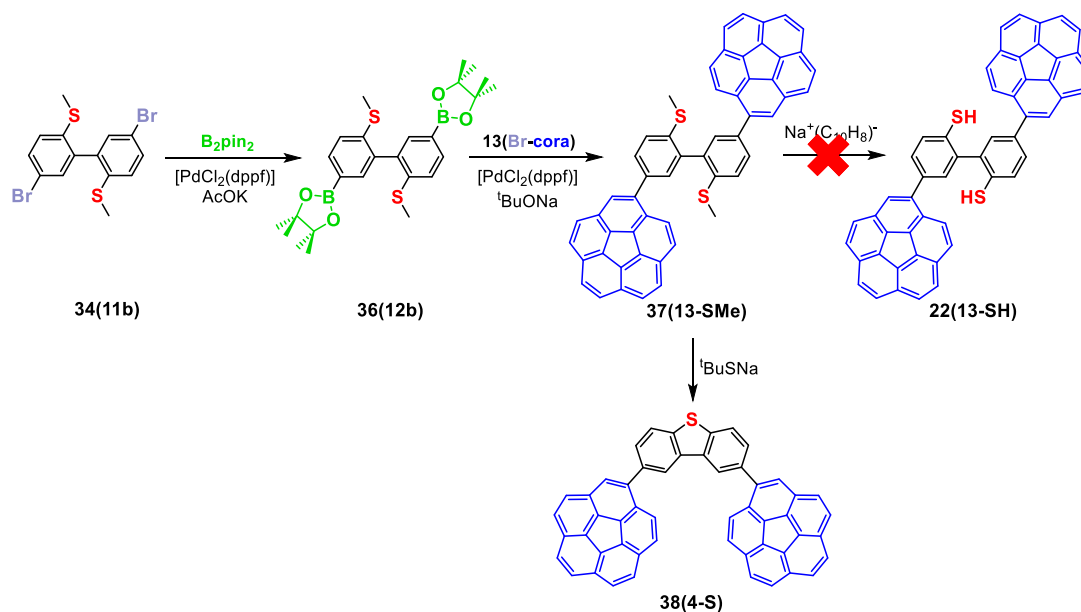
⁹⁴ Sonnenschein, C.; Ender, C. P.; Wang, F.; Schollmeyer, D.; Feng, X.; Narita, A.; Müllen, K., *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8007-8011.

⁹⁵ Pinchart, A.; Dallaire, C.; Van Bierbeek, A.; Gingras, M., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5479-5482.



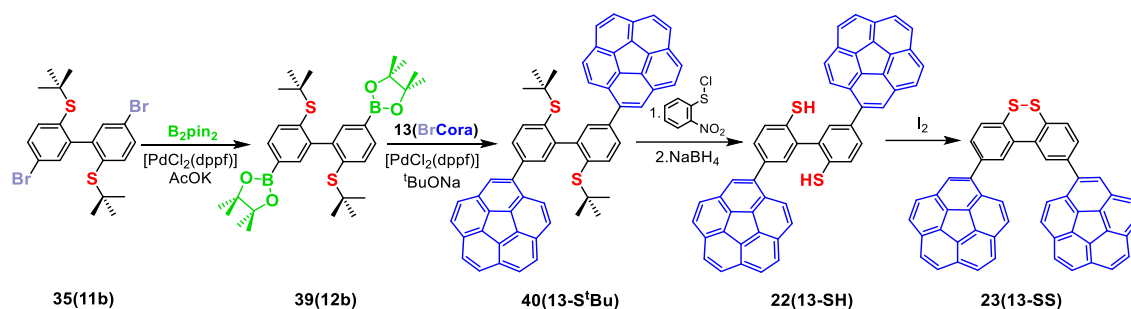
Esquema 22. Ruta sintética de para obtener los intermedios 34(11a) y 35(11b).

El intermedio 32(10-SH) fue protegido mediante metilación dando lugar al compuesto 34(11a) que, seguido de una borilación y doble acoplamiento de Suzuki Miyaura proporcionó el compuesto 37(13-SMe) (Esquema 23). La desprotección con naftalenuro sódico no produjo el tiol 22(13-SH) y, al igual que en la desprotección de 19(4), se obtuvieron mezclas de reacción intratables. Por otro lado, la desprotección con Na^+SBU desembocó en el dibenzotiofeno 38(4-S), compuesto que se desarrollará en el **Artículo III** de la tesis doctoral.



Esquema 23. Ruta sintética para obtener 37(13-SMe) cuya posterior desprotección no proporciona el compuesto deseado 22(13-SH).

Decidimos centrar nuestra atención en otro grupo protector similar cuya desprotección desembocara en el compuesto **22(13-SH)**. Se eligió un grupo -R más voluminoso como es el grupo *tert*-butilo (-*t*Bu). La obtención del derivado de coranuleno **40(13-S^tBu)** se realizó siguiendo la misma ruta sintética que en el caso anterior (**Esquema 22** y **Esquema 24**) y, para la desprotección del tioéter se acudió a otro reductor diferente capaz de llevar a cabo la rotura del enlace S-C.⁹⁶ Finalmente, el uso de cloruro de 2-nitrobenzenosulfenilo proporcionó el ditiol deseado **22(13-SH)**. La versión oxidada del tiol se obtuvo al igual que el dímero **21(5₂-SS)** por tratamiento con I₂ en medio básico.



Esquema 24. Ruta sintética de la obtención de la pareja **22(13-SH)/23(13-SS)**.

5.2.3. Caracterización y estudios electroquímicos

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados en disolución mediante experimentos de RMN, HRMS, espectroscopía de absorción UV-Vis, estudios de fluorescencia, voltamperometría cíclica y algunos intermedios en estado sólido por medio de difracción de rayos X.

Los espectros de RMN de los compuestos finales **20(5-SH)**, **21(5₂-SS)**, **22(13-SH)** y **23(13-SS)** se encuentran en la información suplementaria del artículo. Respecto a las propiedades de absorción de UV-Vis, todas las especies mostraron bandas de absorción similares con máximos de absorción en torno a 300 nm correspondientes a la transición π-π*.⁹⁷ Los estudios de emisión revelaron que los compuestos sintetizados mostraban sus máximos de emisión en la zona visible en un rango desde 432 hasta 438 nm. Todos los datos experimentales se encontraron acordes a los encontrados en la bibliografía para este tipo de moléculas.^{93a,97}

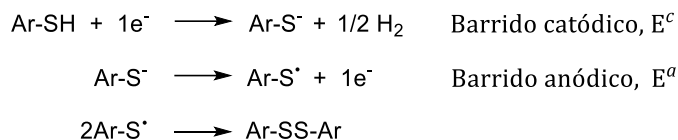
El estudio de las propiedades redox de las especies sintetizadas mediante voltamperometría cíclica resultó realmente interesante permitiendo conocer en profundidad el comportamiento de los receptores moleculares desde un punto de vista

⁹⁶ Kociński, P. J., Thioether Derivatives. In *Protecting Groups*, Thieme Verlagsgruppe: 2005; pp 366-393.

⁹⁷ (a) Li, J.; Terec, A.; Wang, Y.; Joshi, H.; Lu, Y.; Sun, H.; Stuparu, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3089-3094; (b) Barát, V.; Budanovic, M.; Tam, S. M.; Huh, J.; Webster, R. D.; Stuparu, M. C., *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3231-3235.

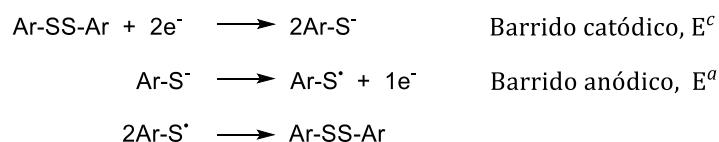
electroquímico. En primer lugar, decidimos estudiar los procesos involucrados en las parejas tiol/disulfuro en los compuestos **20(5-SH)/21(5₂-SS)** y **22(13-SH)/23(13-SS)**.

Los procesos de oxidación y reducción involucrados en los compuestos con el grupo tiol⁹⁸ en la estructura fueron los siguientes:



Esquema 25. *Procesos de reducción y oxidación que ocurren en los compuestos con el grupo tiol (-SH).*

Por otro lado, los procesos redox de las especies oxidadas (con puentes disulfuro en la estructura) se encuentran reflejados a continuación.



Esquema 26. *Procesos de reducción y oxidación que ocurren en los compuestos con el grupo disulfuro (S-S).*

El barrido catódico de los compuestos tiol (Ar-SH) y disulfuro (Ar-SS-Ar) involucró la reducción irreversible de uno y dos electrones respectivamente proporcionando las especies de tipo tiolato (Ar-S⁻) con potenciales por encima de -1.74 V en todos casos. Por otra parte, el barrido anódico de las especies tiolato (Ar-S⁻) proporcionó oxidaciones irreversibles de un electrón deparando en especies radicales (ArS[·]) cuyos potenciales se encuentran en torno a -0.5 V (**Tabla 4** y **Figura 35**). Estos potenciales confirmaron la utilización de un oxidante suave en medio básico (I₂) para llevar a cabo su oxidación.

Compuesto	E ^c /V	E ^a /V
20(5-SH)	-1.74	-0.47
22(13-SH)	-1.67	-0.57
21(5₂-SS)	-1.67	-0.58
23(13-SS)	-1.63	-0.45 ^a

^a Potencial de oxidación obtenido mediante voltamperometría de onda cuadrada (SWV)

Tabla 4. *Potenciales obtenidos mediante voltamperometría cíclica. Los potenciales están referenciados frente al par Fc/Fc⁺.*

⁹⁸ Borsari, M.; Cannio, M.; Gavioli, G., *Electroanalysis* **2003**, *15*, 1192-1197.

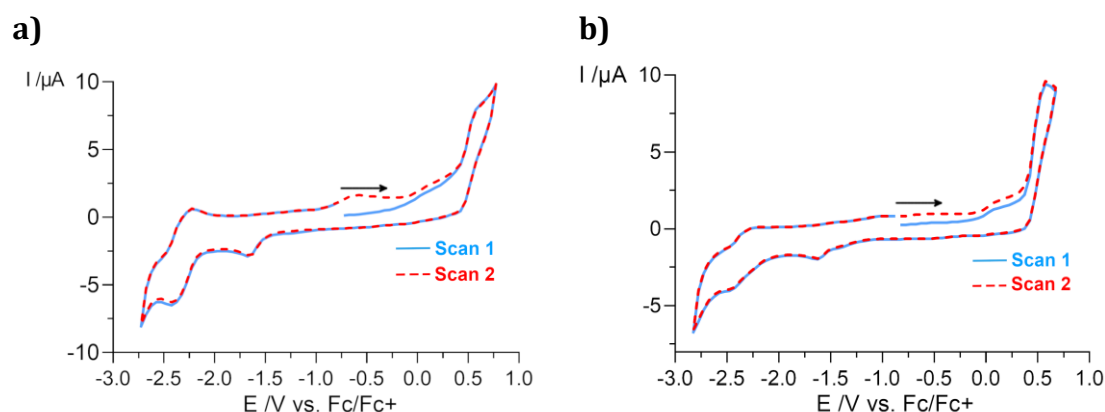


Figura 35. Voltamperograma cíclico de (a) **22(13-SH)** y (b) **23(13-SS)** en DMF desoxygenado. Los potenciales están referenciados frente al par Fc/Fc⁺.

En segundo lugar, pudimos medir los procesos de reducción que involucraban al coranuleno y observamos que, en todos los casos, la primera reducción perteneciente al coranuleno sufría un desplazamiento hacia voltajes anódicos (de hasta 0.12 V) en comparación con el coranuleno prístino al igual que le ocurría a Stuparu y colaboradores en los sulfuros terminales analizados.^{93g}

5.2.4. Estudios de formación de aductos con fullerenos

Posteriormente decidimos estudiar si los compuestos actuaban como receptores de fullerenos en disolución mediante ¹H RMN siguiendo el mismo procedimiento que en el **Artículo I**. El monómero **20(5-SH)** no presentó ningún cambio en el desplazamiento químico de las señales en ¹H RMN (en tolueno-*d*₆) al añadir un exceso de 10 equivalentes de C₆₀ al tubo, demostrando que no era capaz de asociar fullerenos (**Figura 36**, espectros a y b). Por lo contrario, la adición de 10 equivalentes de C₆₀ al tubo de RMN que contenía una disolución de **21(5₂-SS)**, produjo un movimiento en el desplazamiento químico de algunas señales de protón indicando la formación de una interacción supramolecular (**Figura 36**, espectros c y d). Por lo tanto, a pesar de que el dímero **21(5₂-SS)** no estuviera preorganizado adecuadamente, la libertad de giro existente en el enlace S-S permitió que dicho receptor adaptase su estructura adquiriendo una geometría en forma de pinza capaz de establecer interacciones atractivas con el fullereno. En este punto del análisis consideramos que la máquina molecular se encontraba en un estado ON estableciendo un complejo de inclusión con el fullereno. Su reducción con LiAlH₄ en el propio tubo de resonancia devolvió la estructura de monómero **20(5-SH)** sin afinidad por el C₆₀ apagando la máquina molecular (retornando al receptor al punto inicial, estado OFF) (**Figura 36**, espectro e). Mediante adición de I₂, se observó la oxidación del tiol y las señales correspondientes al aducto supramolecular C₆₀@**21(5₂-SS)** completando el ciclo de apagado y encendido de la máquina molecular (**Figura 36**, espectro f). Se realizó el mismo estudio frente a C₇₀ obteniendo resultados equiparables.

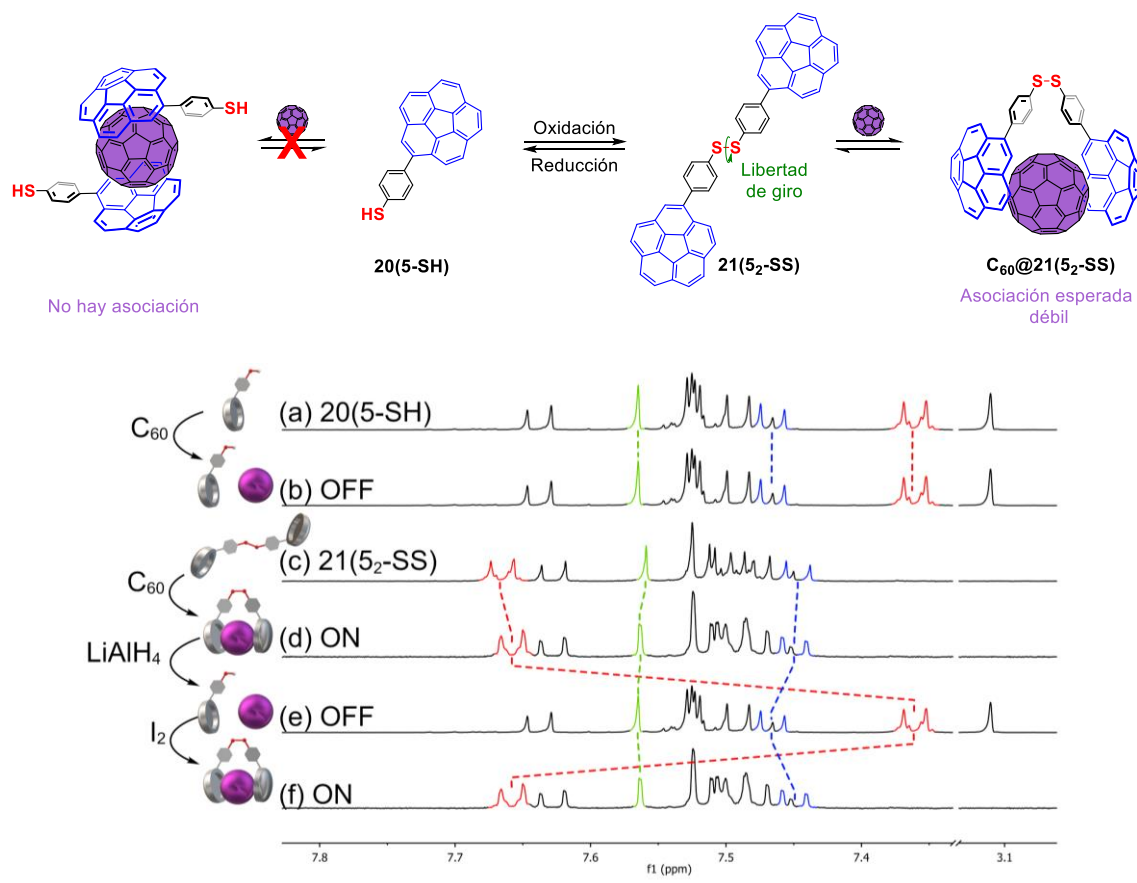


Figura 36. Funcionamiento de la máquina molecular reversible mediante estímulos electroquímicos y apilamiento de espectros de ^1H RMN del proceso redox del par **20(5-SH)/21(5₂-SS)**, formación del aducto supramolecular con C₆₀, y proceso ON/OFF de la máquina molecular.

De este modo, se obtuvo claramente una máquina molecular con comportamiento ON/OFF capaz de modular su capacidad como receptor de fullerenos mediante dimerización por procesos de oxidación y reducción del grupo tiol.

Se cuantificó la afinidad del dímero **21(5₂-SS)** frente a los fullerenos C₆₀ y C₇₀ mediante valoraciones mediante ^1H RMN en tolueno-*d*₈ como disolvente (**Figura 37**).

La estimación de las constantes de asociación se ajustó a un modelo de estequiometría 1:1 (**Tabla 5**). A pesar de la peor preorganización de **21(5₂-SS)**, el dímero mostró una afinidad moderada y cuatro veces superior para el fullereno de mayor tamaño.

Compuesto	C ₆₀	C ₇₀
21(5₂-SS)	$1.87 \pm 0.03 \times 10^2$	$7.24 \pm 0.17 \times 10^2$

Tabla 5. Constantes de asociación estimadas (K_a) del dímero **21(5₂-SS)** frente a C₆₀ y C₇₀ para una estequiometría 1:1 en M⁻¹ en tolueno-*d*₈.

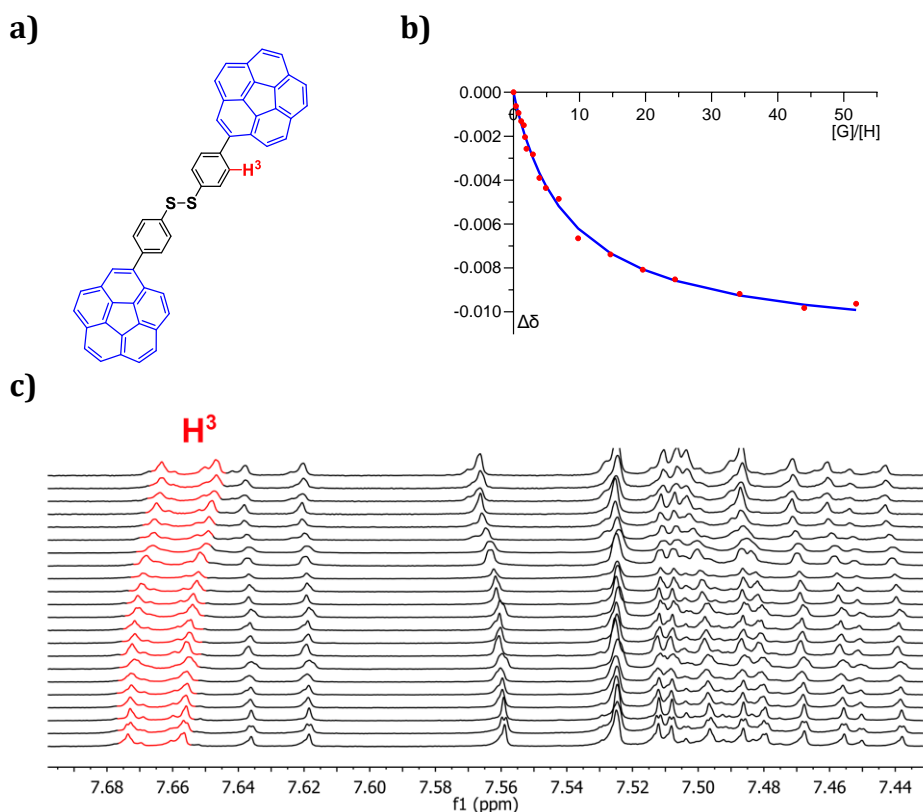


Figura 37. (a) Compuesto **21(52-SS)**, (b) representación del desplazamiento químico de la señal H^3 frente a variación molar de C_{60} (puntos rojos) y su ajuste no lineal (línea azul) y (c) apilamiento de espectros de 1H RMN (500 MHz, tolueno- d_8 , 298K) de la valoración de **21(52-SS)** frente a C_{60} .

La introducción de una restricción adicional y reducción de la libertad conformacional del sistema mediante un enlace C-C entre grupos fenilo dando lugar al 2,2'-ditiol **22(13-SH)**, podría alterar el comportamiento frente a fullerenos. En el bifenilo **22(13-SH)**, el ángulo de torsión esperado entre fenilos es cercano a 90° teniendo cierta libertad de giro en el enlace C-C proporcionando un número de conformeros limitados estables a temperatura ambiente. Por ello, se esperaba una afinidad leve hacia los fullerenos debida a la baja preorganización del anfitrión para actuar como receptor. Por lo contrario, su versión oxidada **23(13-SS)** añade otra restricción (enlace S-S) bloqueando la libertad de giro alrededor del enlace C-C entre fenilos proporcionando rigidez al sistema, así como una preorganización del *host* adecuada frente a la asociación con fullerenos. Por lo tanto, se esperaría una mayor afinidad hacia los fullerenos que el **22(13-SH)** puesto que no es necesario modificaciones su geometría al formar el aducto.

Para estudiar su comportamiento frente a fullerenos, se realizó el mismo análisis que en la máquina molecular anterior. La adición de un exceso de C_{60} al tiol **22(13-SH)** provocó un cambio en el desplazamiento químico de las señales de 1H RMN indicando, como se esperaba, interacciones supramoleculares con fullerenos (**Figura 38** espectros a y b). La adición de C_{60} al disulfuro **23(13-SS)** con dos restricciones geométricas en la molécula (enlace C-C y S-S), provocó igualmente un cambio en el espectro (**Figura 38** espectros c y

d). La reducción *in situ*, esta vez con NaBH_4 , nos llevó al complejo de inclusión $\text{C}_{60}@22(13\text{-SH})$ y, su posterior oxidación, completó el ciclo retornando el otro complejo de inclusión $\text{C}_{60}@23(13\text{-SS})$ (**Figura 38** espectros e y f). El mismo procedimiento se llevó a cabo con C_{70} obteniendo los mismos resultados.

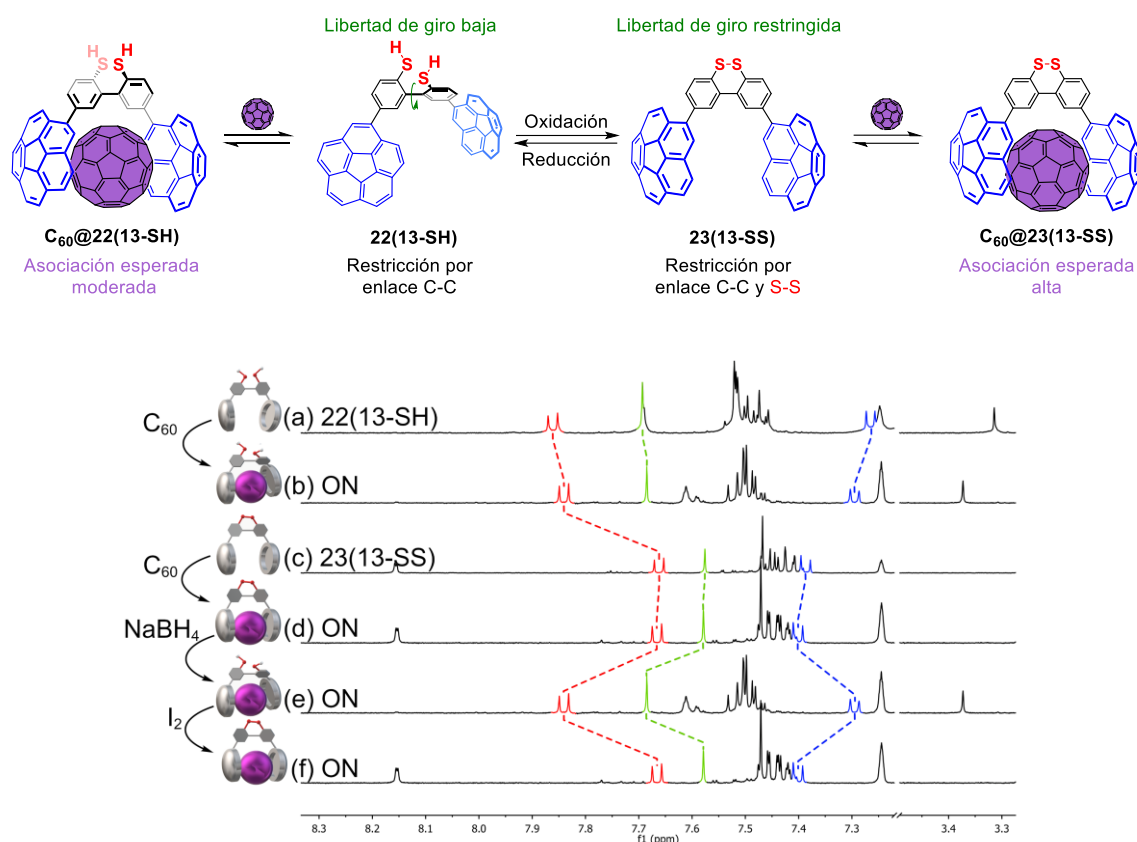


Figura 38. Funcionamiento de la máquina molecular reversible mediante estímulos electroquímicos y apilamiento de espectros de ^1H RMN del proceso redox y formación de los aductos supramoleculares con C_{60} .

Cabe pensar que la diferencia de afinidad por los fullerenos entre el tiol **22(13-SH)** y el disulfuro **23(13-SS)** podría venir de la libertad de giro entorno al enlace C-C como se ha explicado. Mientras que el tiol tiene cierta libertad de giro entre fenilos, el disulfuro no y, por lo tanto, el disulfuro como receptor mejor preorganizado, dispondría de una cavidad adecuada para alojar una molécula de fullereno sin penalizaciones energéticas debidas al cambio conformacional. Por lo tanto, se esperaría que la afinidad del receptor **23(13-SS)** fuese mayor que para el **22(13-SH)**.

Después de realizar las valoraciones por ^1H RMN en tolueno- d_8 (**Figura 39**) se realizó una estimación de las constantes de asociación (K_a) para ambos compuestos con los fullerenos C_{60} y C_{70} ajustando los datos a un modelo de estequiometría 1:1 (**Tabla 6**).

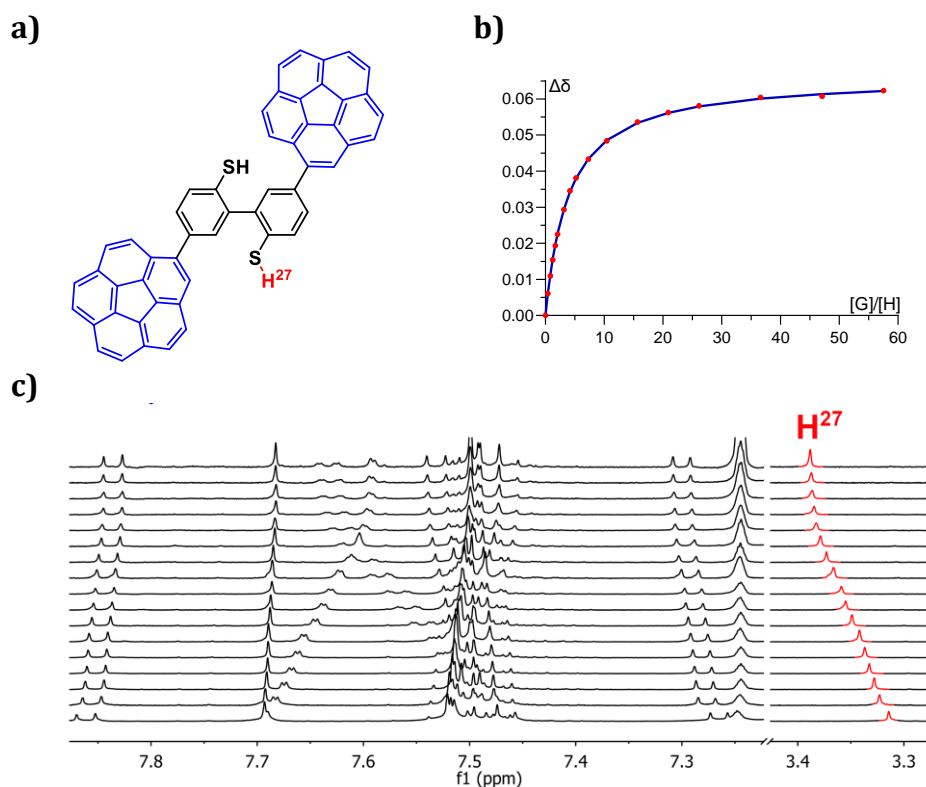


Figura 39. (a) Compuesto **22(13-SH)**, (b) representación del desplazamiento químico de la señal H^{27} frente a variación molar de C_{60} (puntos rojos) y su ajuste no lineal (línea azul) y (c) apilamiento de espectros de 1H RMN (500 MHz, tolueno- d_8 , 298K) de la valoración de **22(13-SH)** frente a C_{60} .

Compuesto	C_{60}	C_{70}
22(13-SH)	$1.90 \pm 0.02 \times 10^3$	$2.03 \pm 0.01 \times 10^3$
23(13-SS)	$3.93 \pm 0.04 \times 10^2$	$4.65 \pm 0.07 \times 10^2$

Tabla 6. Constantes de asociación estimadas (K_a) de los compuestos **22(13-SH)** y **23(13-SS)** frente a C_{60} y C_{70} para una estequiometría 1:1 en M^{-1} en tolueno- d_8 .

Sorprendentemente, el comportamiento de ambos estados se revirtió de tal forma que, el anfitrión **22(13-SH)** cuya preorganización era, *a priori*, peor para la interacción con fullerenos, mostró constantes de asociación de un orden superior al anfitrión **23(13-SS)**.

5.2.5. Estudios computacionales

Se llevaron a cabo estudios computacionales DFT para analizar el comportamiento observado en los experimentos de asociación de fullerenos. Se realizó una exploración de la superficie de energía potencial (PES) en tolueno del compuesto **22(13-SH)** al variar el ángulo C-C entre fenilos. Se observó que una gran cantidad de conformeros con un ángulo entre ambos fenilos entre 47 y 143° dispone de una energía por debajo de $20 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$

permitiendo el acceso a dicha variedad de geometrías a temperatura ambiente en disolución proporcionando una cavidad adecuada para alojar una molécula de fullereno.

En segundo lugar, se optimizaron las estructuras de los aductos supramoleculares con C_{60} (**Figura 40**) y se analizó el ángulo de torsión entre fenilos. Se observó que para el aducto $C_{60}@22(13-SH)$ (**Figura 40a**) el ángulo de torsión ($88,3^\circ$) se encontraba muy cerca del ángulo en el que las repulsiones intramoleculares del receptor son mínimas por lo que, acceder a la conformación apropiada para formar al aducto, no requiere apenas de cambios conformacionales y por lo tanto no existiría una penalización energética debida a la deformación del anfitrión. En el otro extremo, el aducto $C_{60}@23(13-SS)$ (**Figura 40b**) sin libertad de giro entre fenilos disponía de un ángulo mucho más cerrado ($42,1^\circ$) sin posibilidad de adaptar su geometría para aumentar la afinidad por el huésped. Por último, se observó que el complejo de inclusión $C_{60}@21(5_2-SS)$ adquirió una geometría muy similar al aducto $C_{60}@22(13-SH)$ (**Figura 40c**).

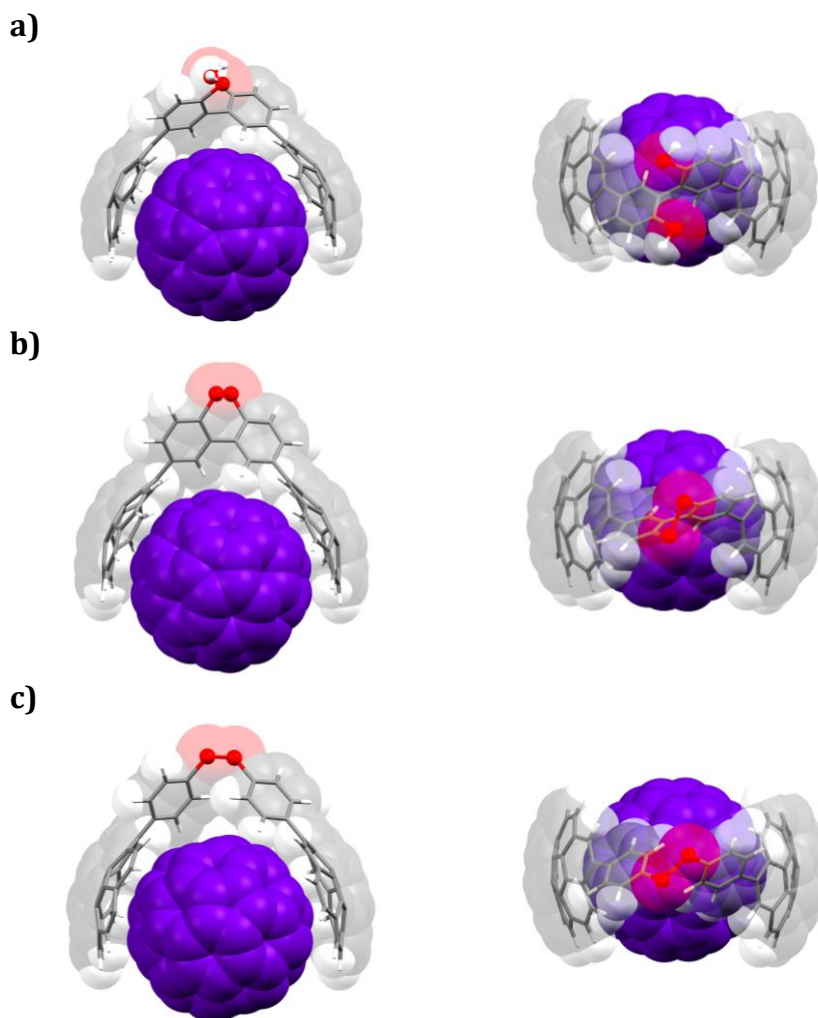


Figura 40. Geometría optimizada mediante cálculos DFT de los aductos (a) $C_{60}@22(13-SH)$, (b) $C_{60}@23(13-SS)$ y (c) $C_{60}@21(5_2-SS)$.

Asimismo, se realizó un análisis de descomposición de la energía de interacción de los aductos supramoleculares (NEDA, *Natural Energy Decomposition Analysis*) (**Tabla 7**) definiendo la energía de interacción (E_{int}) de acuerdo con la **Ecuación 11**:

$$E_{int} = V_{EL} + E_{Pauli} + E_{CT} + E_{disp}$$

Ecuación 11

Definiendo V_{EL} cómo la interacción electrostática, E_{Pauli} la energía de repulsión de Pauli, E_{CT} la componente referida a la transferencia de carga, y E_{disp} la componente relacionada con las fuerzas por dispersión.

Aducto	E_{int}^a	V_{EL}	E_{CT}	E_{Pauli}	E_{disp}
C₆₀@22(13-SH)	-34.33	-72.17	-102.55	183.39	-43.00
C₆₀@23(13-SS)	-32.83	-71.96	-100.75	181.40	-41.52
C₆₀@21(5₂-SS)	-33.99	-69.68	-98.35	176.82	-42.78

^a Calculado de acuerdo a la **Ecuación 11**.

Tabla 7. Energía de interacción y análisis NEDA de los complejos de inclusión con C₆₀ de los anfitriones **22(13-SH)**, **23(13-SS)**, **21(5₂-SS)** en kcal · mol⁻¹.

Un estudio profundo del análisis NEDA mostró que la energía de interacción (E_{int}) aumentó en valor absoluto con la preorganización del anfitrión siendo el receptor **22(13-SH)** el mejor de ellos (ya que la geometría del receptor a temperatura ambiente es muy similar a la que adquiere al formar el complejo de inclusión además de disponer cierta libertad para maximizar las interacciones atractivas). En los aductos **C₆₀@23(13-SS)** y **C₆₀@21(5₂-SS)** el fullereno se localizó más lejos del anfitrión de manera que la energía de interacción disminuyó debido a una menor interacción atractiva por parte de los componentes CT y DE. La baja afinidad entre el receptor **21(5₂-SS)** y el fullereno no se pudo explicar en términos de energía de interacción, pero sí por la energía requerida para llevar a cabo la modificación conformacional necesaria para formar el aducto. Cualitativamente, se pudo observar la interacción supramolecular en los gráficos NCI donde las interacciones atractivas (de color verde y azul) son mayores en el aducto **C₆₀@22(13-SH)** (**Figura 41a**) y disminuyen para **C₆₀@23(13-SS)** y **C₆₀@21(5₂-SS)** (**Figura 41b y c**).



Figura 41. Isosuperficies de gradiente reducido de las interacciones no covalentes (NCI) para los aductos supramoleculares a) $C_{60}@22(13-SH)$, b) $C_{60}@23(13-SS)$ y c) $C_{60}@21(52-SS)$. En verde las interacciones atractivas y en rojo las interacciones repulsivas.

5.2.6. Estudios cinéticos

El compuesto **22(13-SH)** mostró otra característica interesante que destacar. Manteniendo dicho receptor en disolución expuesto al aire durante varias horas, se observó mediante 1H RMN que las señales correspondientes al tiol **22(13-SH)** desaparecían del espectro mientras que las señales del disulfuro correspondiente **23(13-SS)** emergían del ruido (**Figura 42**). Se detectó que el oxígeno atmosférico estaba produciendo la oxidación del grupo tiol con el paso de las horas por lo que se decidió realizar un estudio cinético del proceso manteniendo la disolución en atmósfera aeróbica.

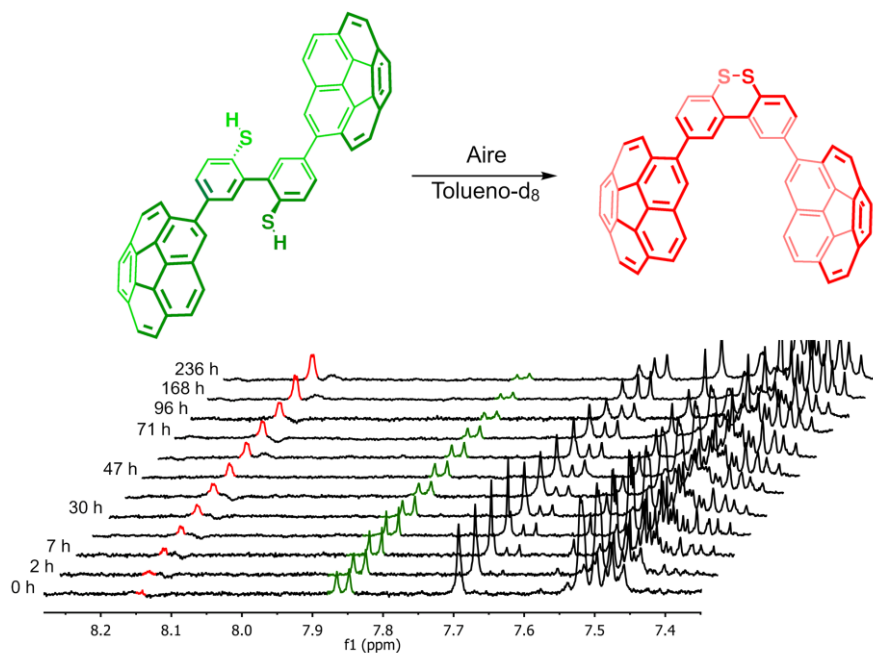
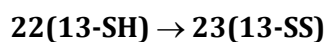


Figura 42. Apilado de espectros de ^1H NMR del compuesto **22(13-SH)** en tolueno- d_8 a lo largo del tiempo en atmósfera aeróbica.

Se decidió realizar el estudio mediante ^1H RMN en ausencia y en presencia de C_{70} y se ajustaron los datos obtenidos a una cinética de primer orden que siguiera el siguiente esquema:



Linearizando la ecuación de velocidad (**Ecuación 12**) y siguiendo la **Ecuación 13**, estimamos la constante de velocidad de ambos procesos.

$$-\frac{d[22(13-SH)]}{dt} = k[22(13-SH)]$$

Ecuación 12

$$\ln \frac{[22(13-SH)]_t}{[22(13-SH)]_0} = -kt$$

Ecuación 13

La constante de velocidad aumentó desde $5,3 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$ a $1,2 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ para el anfitrión **22(13-SH)** y el aducto $\text{C}_{70}@22(13-SH)$ respectivamente siendo aproximadamente el doble de rápido en presencia de fullereno. La paralización del libre giro del enlace C-C entre grupos fenilo en el complejo de inclusión explica el aumento de velocidad de la oxidación producida en presencia de fullereno ya que, se establece una conformación fija que aproxima los grupos -SH entre sí favoreciendo su oxidación.^{67a}

De esta forma, la pareja **22(13-SH)/23(13-SS)** adquirió doble comportamiento como máquina molecular pudiendo actuar como una máquina biestable con dos estados bien diferenciados (en condiciones anaeróbicas) o, como una máquina molecular que se reinicia automáticamente en condiciones aeróbicas, ya que es capaz de desplazarse de su estado

reducido (**22(13-SH)**) a su estado oxidado (**23(13-SS)**) y sólo aplicando un reductor externo retomar el estado inicial. Este comportamiento no se observó en la pareja monómero/dímero **20(5-SH)/21(5₂-SS)**.

5.2.7. Conclusiones

En el **Artículo II** se han desarrollado dos máquinas moleculares que responden a estímulos redox. En primer lugar, una máquina molecular capaz de modular su afinidad frente a fullerenos mediante oxidación del grupo tiol produciendo un enlace S-S y formando un dímero de coranuleno **21(5₂-SS)**. La reducción de este proporcionó el monómero con el grupo tiol incapacitando su actividad como receptor. En segundo lugar, se ha descrito una máquina molecular con comportamiento dual siendo biestable o autoresetable en función del entorno en el que se encuentre. Bajo atmósfera inerte la máquina molecular mantuvo dos estados bien definidos (oxidado y reducido) y, al introducir oxígeno atmosférico al medio, la transformación de un estado hacia el otro sucede espontáneamente con el tiempo (se observó que la oxidación se favorecía en presencia de C₇₀). Por último, la afinidad esperada para establecer interacciones con fullerenos se revirtió respecto a lo esperado inicialmente debido a que las restricciones del receptor **23(13-SS)** (enlace C-C y S-S), no permitieron maximizar las interacciones con fullerenos debido a cuestiones geométricas. Sin embargo, en el receptor **22(13-SH)**, se observó que la geometría del anfitrión era muy similar a la encontrada en el aducto supramolecular pudiendo, además, por su libertad conformacional, aumentar las interacciones supramoleculares produciendo una mayor afinidad por ambos fullerenos.

6. Capítulo II. Pinzas moleculares

Capítulo II. Pinzas moleculares

6.1. Artículo III.

From Induced-Fit Assemblies to Ternary Inclusion Complexes with Fullerenes in Corannulene-Based Molecular Tweezers. *J. Org. Chem.* **2022**, Online Published DOI: 10.1021/acs.joc.2c02345.

Como se ha descrito en la Introducción, el coranuleno prístino es incapaz de establecer interacciones con los fullerenos por sí solo, por lo que diseñar una arquitectura molecular capaz de ello requiere, por ejemplo, incluir múltiples unidades de coranuleno y así conseguir un efecto cooperativo logrando establecer dicha interacción.

En el desarrollo del **Artículo II**, durante la desprotección del grupo tioéter **37(13-SMe)**, se obtuvo la molécula **38(4-S)** la cual mostró unas propiedades extraordinarias frente al reconocimiento de fullerenos que se explicarán durante este capítulo. Debido a ello, decidimos explorar el efecto que tiene la variación electrónica del átomo puente central en las propiedades de los receptores frente a la asociación de fullerenos ya que, es conocido que la adición de heteroátomos a estructuras hidrocarbonadas modifica sus propiedades en términos electrostáticos, así como la energía de los orbitales frontera.

El diseño molecular que se llevó a cabo en este artículo se basó en una estructura central de tipo fluoreno con dos unidades de coranuleno sustituidas en posiciones estratégicas de forma que se generase una cavidad interna con geometría de pinza molecular preorganizada para interactuar con fullerenos. La diferencia entre las pinzas moleculares se basó en la naturaleza electrónica del átomo puente (E) y para ello, se utilizó un rango amplio de grupos entre dadores y aceptores de carga utilizados en diferentes materiales optoelectrónicos (**Figura 43**). El diseño molecular utilizado nos permitió determinar y evaluar el efecto que tiene el grupo puente y su comportamiento frente a los fullerenos C₆₀ y C₇₀.

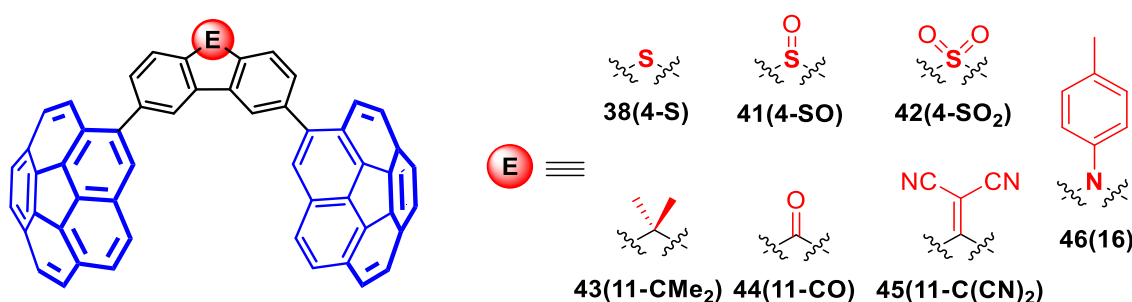


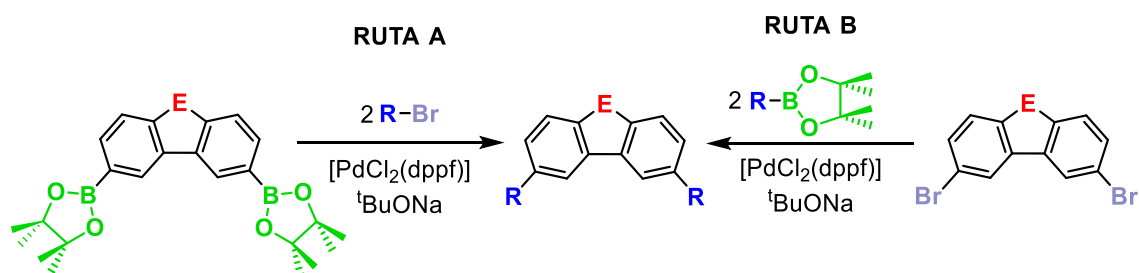
Figura 43. Estructura del núcleo central de tipo fluoreno común a las moléculas de esta investigación variando el grupo puente E.

Las fuerzas intermoleculares responsables de la asociación entre el receptor molecular y el huésped son fundamentalmente interacciones π - π .⁴⁴ Modificar de la naturaleza

electrónica del átomo puente permitió estudiar su impacto sobre las diferentes contribuciones energéticas a la interacción supramolecular sin afectar a las interacciones por dispersión. Se consideró que la diferencia en la asociación de fullerenos en esta familia de compuestos no iba a depender de la energía de desolvatación y entropía, debido a que la geometría tan similar de las diferentes pinzas haría que estas contribuciones fueran parecidas en toda la familia. En cambio, se prevé que la energía de interacción global (E_{int}) sea diferente. Considerando exclusivamente el carácter dador-aceptor de los anfitriones y, suponiendo que la transferencia de carga en el aducto supramolecular es una contribución determinante para diferenciar la afinidad por los fullerenos, cabría pensar que la mejor asociación se produciría en el anfitrión con mayor carácter dador (derivado de carbazol **46(16)**), mientras que, la peor interacción supramolecular correspondería al anfitrión más aceptor (**45(11-C(CN)₂)**).

6.1.1. Síntesis de las pinzas moleculares

Al igual que en los **Artículos I** y **II**, la ruta sintética propuesta utilizó reacciones de acoplamiento cruzado C-C como etapa final de síntesis. De nuevo, fue necesario realizar un doble acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura y teniendo en cuenta las dos rutas posibles, en esta investigación se consideró seguir la ruta A (**Esquema 27**), en la que el derivado bromado se encuentra en el PAH y el éster borónico en el núcleo derivado de fluoreno.

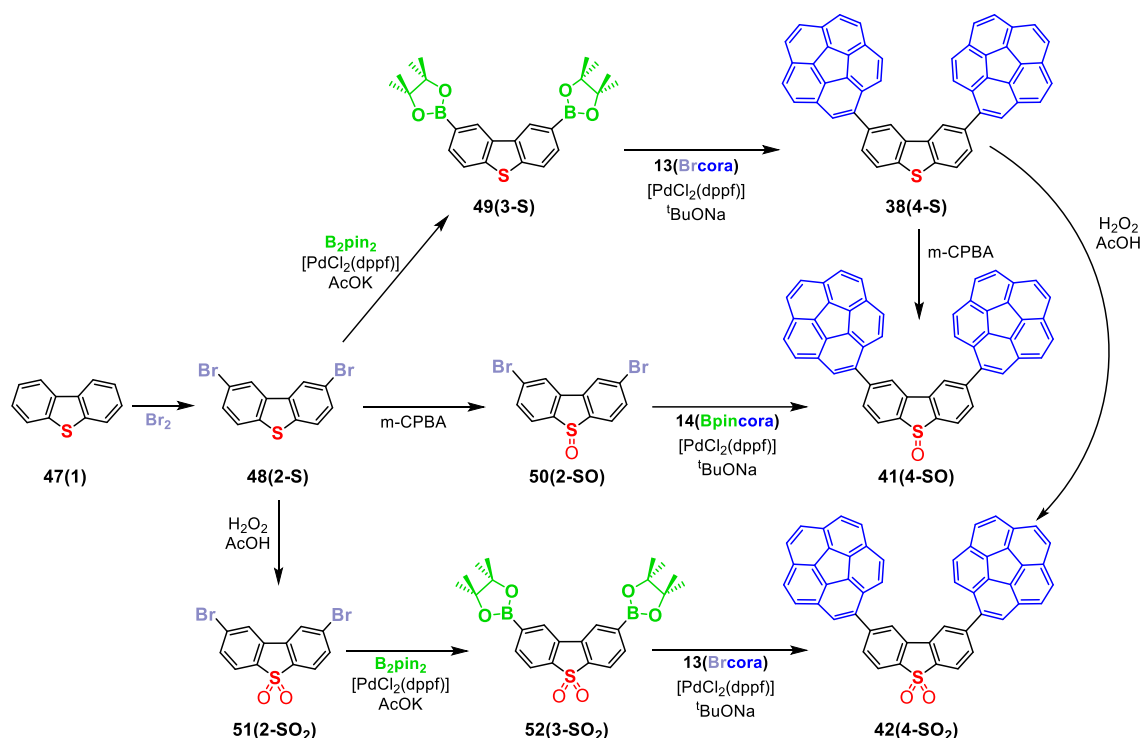


Esquema 27. Rutas sintéticas para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura variando la localización del grupo funcional Br, o Bpin en las diferentes moléculas a acoplar.

La familia completa se dividió en S-derivados, C-derivados y N-derivados según el átomo puente del grupo central. La síntesis de los anfitriones S-derivados, comenzó en todos los casos con la bromación del dibenzotiofeno comercial **47(1)**, para dar lugar al compuesto **48(2-S)**. Posteriormente, una doble Miyaura desembocó en el derivado **49(3-S)** cuyo posterior acoplamiento cruzado de Suzuki con **13(Brcora)** permitió obtener la pinza molecular **38(4-S)** (**Esquema 28**).

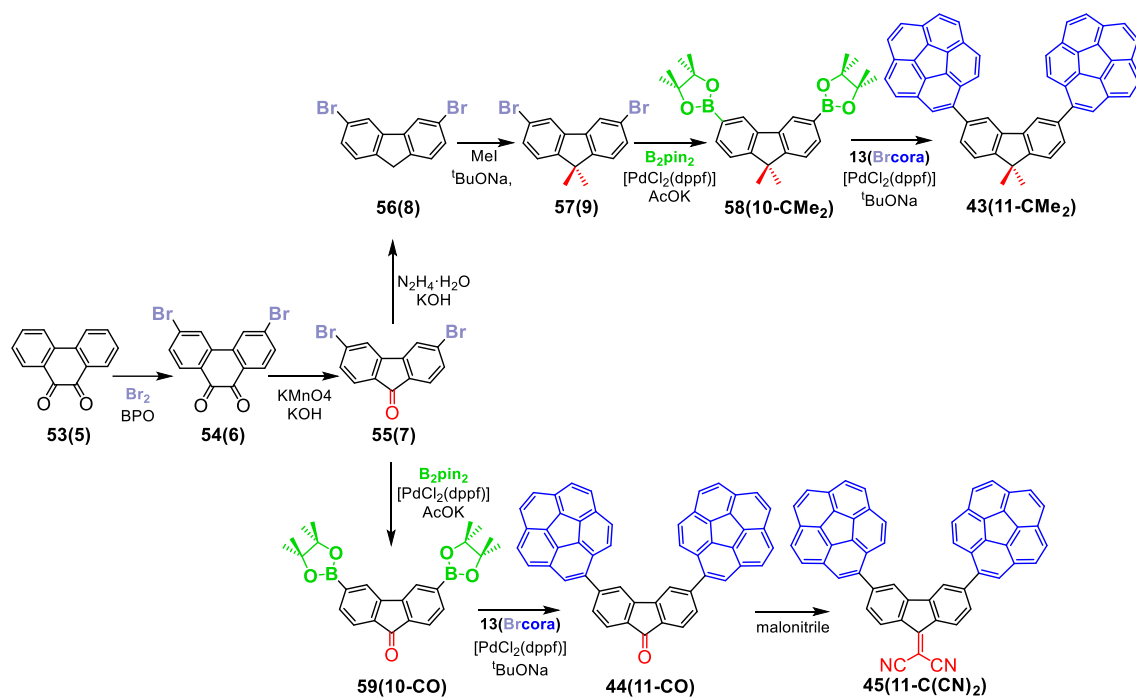
La misma estrategia se siguió para el derivado oxidado **42(4-SO₂)** con una previa oxidación del intermedio **48(2-S)** para dar **51(2-SO₂)**. Sobre este derivado se realizó el mismo procedimiento mediante la reacción de Miyaura y posterior acoplamiento cruzado de Suzuki, produciendo la sulfona de interés **42(4-SO₂)**. El sulfóxido **41(4-SO)** fue el único anfitrión obtenido mediante el acoplamiento C-C del bromado **50(2-SO)**, procedente de la oxidación controlada del dibenzotiofeno **48(2-S)**, y **14(Bpincora)** utilizando la ruta

sintética B. En este caso excepcional, mediante la ruta A no se logró completar la reacción y se obtuvieron mezclas muy complicadas (**Esquema 28**).



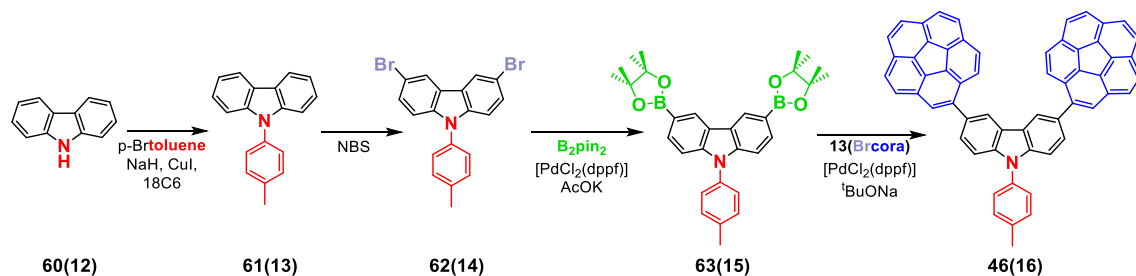
Esquema 28. Ruta sintética completa de los derivados de azufre, **38(4-S)**, **41(4-SO)** y **42(4-SO₂)**.

En segundo lugar, la síntesis de las pinzas moleculares descritas como C-derivados partieron del compuesto **53(5)**. Su bromación y posterior oxidación originó la cetona **55(7)** que fue el intermedio común de dos rutas de síntesis diferentes. En primer lugar, la reducción y doble metilación de **55(7)** proporcionó el intermedio **57(9)** que bajo las condiciones ya descritas de acoplamiento cruzado C-C (ruta A) desembocó en la pinza molecular **43(11-CMe₂)**. Por otro lado, la borilación del compuesto **55(7)** y acoplamiento cruzado de Suzuki proporcionó el compuesto **43(11-CO)**. La condensación de la cetona **44(11-CO)** y el malonitrilo produjo el compuesto final **45(11-C(CN)₂)** (**Esquema 29**).



Esquema 29. Ruta sintética completa de los derivados de carbono, **43(11-CMe₂)**, **44(11-CO)**, y **45(11-C(CN)₂)**.

El derivado de nitrógeno **46(16)**, se sintetizó partiendo del carbazol **60(12)** que, tras una N-arilación y doble bromación proporcionó el intermedio **62(14)**. Este derivado se sometió a la reacción de Miyaura y posterior doble acoplamiento de Suzuki con **13(Brcora)** desembocando en el compuesto deseado **46(16)** (Esquema 30).



Esquema 30. Ruta sintética completa del derivado de nitrógeno **46(16)**.

6.1.2. Propiedades de los receptores moleculares

Al igual que en el **Artículo I** y **II**, todos los compuestos se caracterizaron completamente mediante diferentes técnicas en disolución, entre ellas RMN utilizando experimentos monodimensionales (1D) y bidimensionales (2D) logrando identificar y asignar los núcleos de protón y carbono. Además, todas las estructuras fueron confirmadas por HRMS (todos los espectros se encuentran en la información suplementaria del artículo).

Se realizaron experimentos de absorción UV-Vis, así como de luminiscencia en tolueno como disolvente (**Figura 44**). Los derivados de azufre (**38(4-S)**, **41(4-SO)** y **42(4-SO₂)**) y el anfitrión neutro (**43(11-CMe₂)**) mostraron una banda de absorción entre 290 y 400 nm sin diferencias entre los diferentes estados de oxidación de compuestos de azufre, atribuyendo esta banda a transiciones localizadas en el coranuleno.⁹⁹ Sin embargo, los compuestos **44(11-CO)**, **45(11-C(CN)₂)** y **46(17)** mostraron una banda de absorción adicional de menor energía con intensidad reducida. En especial, el anfitrión **45(11-C(CN)₂)**, mostró la segunda banda con un máximo característico a 421 nm indicando una transferencia de carga interna (ITC) desde el coranuleno hacia el núcleo central extractor de carga (**Figura 44a**).⁹⁹

En relación con la luminiscencia, los derivados de azufre, así como los compuestos neutros y dadores (**43(11-CMe₂)** y **46(16)**) presentaron una banda de emisión cuyo máximo se encontró en torno a 425 nm. Por otro lado, los compuestos con grupos extractores sufrieron batocromismo hacia el rojo con máximos en torno a 475 y 583 nm para **44(11-CO)** y **45(11-C(CN)₂)** respectivamente debido a una transferencia de carga interna (ITC)⁹⁹ en el estado excitado (**Figura 44b**).

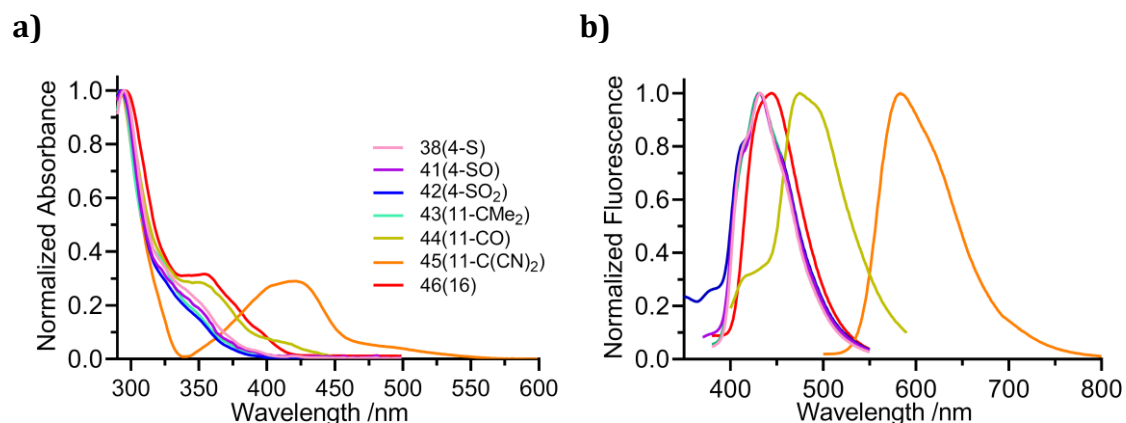


Figura 44. (a) Espectro absorción normalizado y (b) espectro de emisión normalizado de los anfitriones sintetizados en este trabajo.

Adicionalmente, se realizaron medidas de rendimiento cuántico (QY) observando un valor moderado para los derivados neutros (en torno al 20%) y dadores (53% para el compuesto **46(16)**) mientras que inexistente para los compuestos con grupos extractores. Del mismo modo, se realizaron medidas del tiempo de vida media (τ) encontrando que, para los anfitriones con mayor carácter extractor (**44(11-CO)** y **45(11-C(CN)₂)**), el tiempo de vida media fue inferior al límite de la técnica utilizada (1 ns) debido a la eficiente relajación del estado excitado proveniente de la transferencia de carga interna en el estado excitado.

⁹⁹ Pahlavanlu, P.; Christensen, P. R.; Therrien, J. A.; Wolf, M. O., *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 70-77.

6.1.3. Estudios electroquímicos

Con el fin de estudiar el efecto de los grupos puente sobre el coranuleno se llevaron a cabo experimentos de voltamperometría cíclica en DMF centrándonos en la primera reducción del coranuleno. En la familia de compuestos S-derivados se observó un desplazamiento del primer potencial de reducción hacia valores anódicos con el aumento del estado de oxidación del azufre (**Figura 45**).^{35j,99} Los compuestos con el átomo de carbono en el grupo puente así como el derivado de carbazol mostraron un comportamiento similar pero mucho más acentuado en los compuestos con grupos extractores de carga. Mientras que en los compuestos neutros-dadores (**43(11-CMe₂)** y **46(16)**), no se observó gran desplazamiento del primer potencial de reducción del coranuleno hacia potenciales positivos respecto al coranuleno prístino, las pinzas moleculares con carácter extractor (**44(11-CO)** y **45(11-C(CN)₂)**) sufrieron un desplazamiento muy pronunciado llegando a situar el primer potencial de reducción a -0.98 V para el derivado de malonitrilo (**45(11-C(CN)₂)**) (**Figura 45**). Se concluyó que, al igual que aparece en la bibliografía,^{93g} el potencial de reducción del coranuleno sufre desplazamientos anódicos al extraer carga de este mismo.

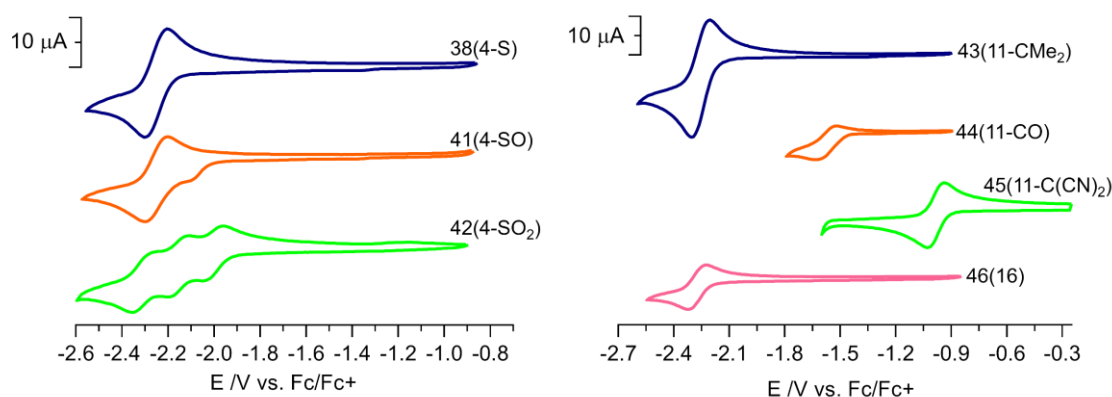


Figura 45. Voltamperogramas en los que se muestra la primera reducción del coranuleno de los compuestos sintetizados en este trabajo.

Haciendo uso de los datos fotoquímicos y electroquímicos pudieron calcularse las energías experimentales de los orbitales frontera (E_{LUMO} y E_{HOMO}), así como el espacio energético entre ellos ($E_{\text{gap}}^{\text{opt}}$) (**Figura 46**).¹⁰⁰ Al igual que el potencial de reducción, la energía de los orbitales frontera HOMO y LUMO disminuyó en la familia de azufre al aumentar el estado de oxidación ya que su carácter aceptor aumenta. Los receptores **43(11-CMe₂)**, y **46(16)**, presentaron energías en sus orbitales HOMO y LUMO similares al receptor **38(4-S)** con una desestabilización puntual del orbital HOMO en el compuesto **46(16)** dando idea de su carácter dador. Los orbitales LUMO de los receptores **44(11-CO)** y **45(11-**

¹⁰⁰ (a) Shafiee, A.; Mat Salleh, M.; Yahaya, M., *Sains Malays.* **2011**, *40*, 173-176; (b) Leonat, L.; Sbarcea, G.; Branzoi, I. V., *UPB Sci Bull Ser B* **2013**, *75*, 111-118; (c) Adeniyi, A. A.; Ngake, T. L.; Conradie, J., *Electroanalysis* **2020**, *32*, 2659-2668.

C(CN)₂ se encontraron especialmente estabilizados debido al gran carácter extractor del grupo central de estos compuestos.

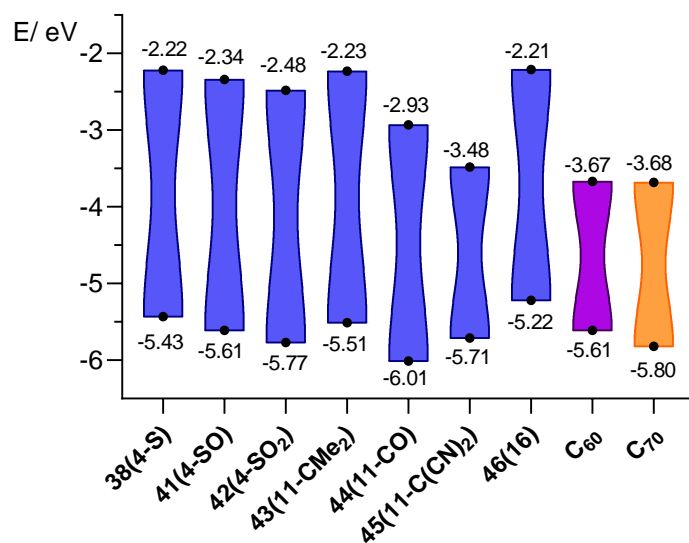


Figura 46. Representación de las energías de los orbitales frontera (HOMO y LUMO) experimentales de las pinzas moleculares y de los fullerenos C₆₀ y C₇₀.

6.1.4. Formación de los aductos supramoleculares con C₆₀

Posteriormente se realizó el análisis las propiedades que mostraron como receptores de fullerenos. Para ello realizamos diferentes valoraciones de los compuestos del mismo modo que en los **Artículos I** y **II**. Comenzamos el análisis con el fullereno C₆₀ cuyas constantes de asociación estimadas (K_a) se ajustaron a una estequiometría 1:1 y se encuentran representadas en la siguiente **Tabla 8**.

Compuesto	K_a / M^{-1}
38(4-S)	$(1.28 \pm 0.02) \times 10^3$
41(4-SO)	$(1.04 \pm 0.01) \times 10^3$
42(4-SO₂)	$(1.30 \pm 0.03) \times 10^3$
43(11-CMe₂)	$(5.20 \pm 0.03) \times 10^2$
44(11-CO)	$(5.07 \pm 0.08) \times 10^2$
45(11-C(CN)₂)	$(7.28 \pm 0.05) \times 10^2$
46(16)	$(5.28 \pm 0.04) \times 10^2$

Tabla 8. Constantes de asociación estimadas (K_a) de los compuestos sintetizados frente a C₆₀ para una estequiometría 1:1 en M⁻¹ en tolueno-d₈.

Teniendo en cuenta la transferencia de carga como componente mayoritaria en la interacción intermolecular, así como las propiedades dador-aceptor de carga del anfitrión y huésped, la pinza molecular **46(16)** (la cual dispone del orbital HOMO más

desestabilizado y por lo tanto mayor carácter dador), debía ser el mejor receptor con la constante de asociación más alta de la familia de compuestos. De un modo opuesto, el receptor **44(11-CO)** debería situarse como el peor receptor de la familia de receptores sintetizados. Sin embargo, se observó que las constantes de asociación de ambos anfitriones fueron similares (de un orden de 10^2 M^{-1}). En la **Tabla 8**, se observa que todos los anfitriones mostraron constantes del mismo orden excepto los derivados de azufre, cuya constante de asociación es un orden superior (10^3 M^{-1}) por lo que no existe una correlación directa entre la capacidad dadora-acceptora del anfitrión y la afinidad por los fullerenos. A pesar de ello, las constantes de asociación se encontraron en el rango esperado para este tipo de compuestos.^{68d,101}

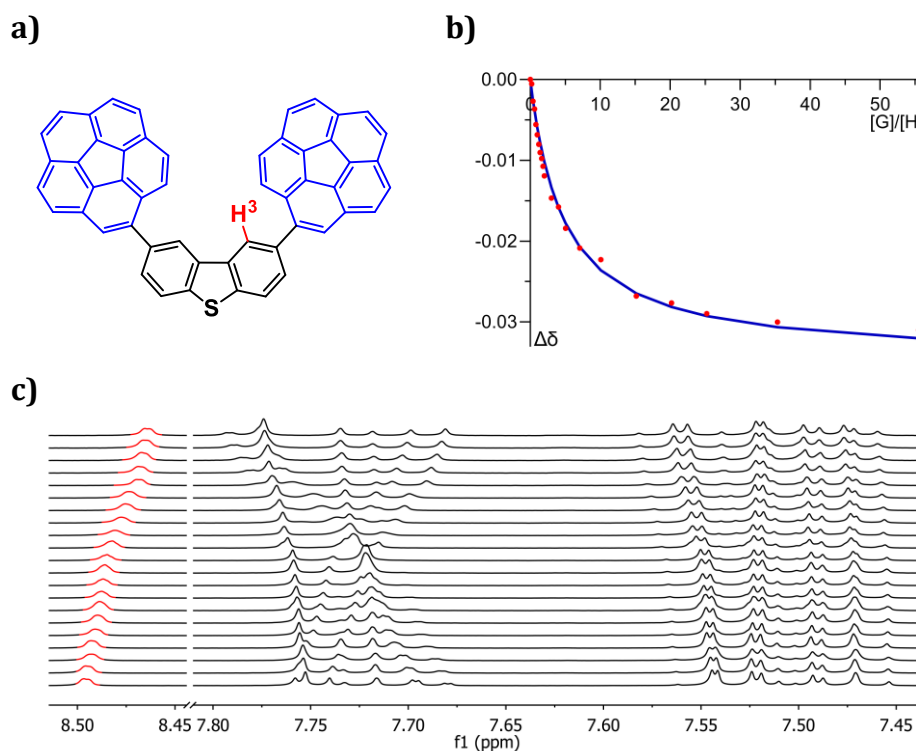


Figura 47. (a) Compuesto **38(4-S)**, (b) representación del desplazamiento químico de la señal H^3 frente a variación molar de C_{60} (puntos rojos) y su ajuste no lineal (línea azul) y (c) apilamiento de espectros de 1H RMN (500 MHz, tolueno- d_8 , 298K) de la valoración de **38(4-S)** frente a C_{60} .

Se estudió la posible relación entre el parámetro de Hammet,¹⁰² el cual evalúa el efecto electrónico de los sustituyentes del fluoreno, y la energía de Gibbs de la asociación (ΔG_a) y no se observó ninguna correlación entre dichas variables por lo que las fuerzas electrostáticas al igual que la transferencia de carga no parecieron ser el factor dominante

¹⁰¹ García-Calvo, V.; Cuevas, J. V.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Álvarez, C. M.; González, J. A.; Díaz de Greñu, B.; García-Calvo, J.; Torroba, T., *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5803-5807.

¹⁰² (a) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W., *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195; (b) Shorter, J., *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2451-2468; (c) Lewis, M.; Bagwill, C.; Hardebeck, L. K. E.; Wireduaah, S., *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **2012**, *1*, e201204004.

en la interacción supramolecular a pesar de que las características electrónicas del coranuleno variaron en función del átomo del grupo central de tipo fluoreno (**Figura 48**).

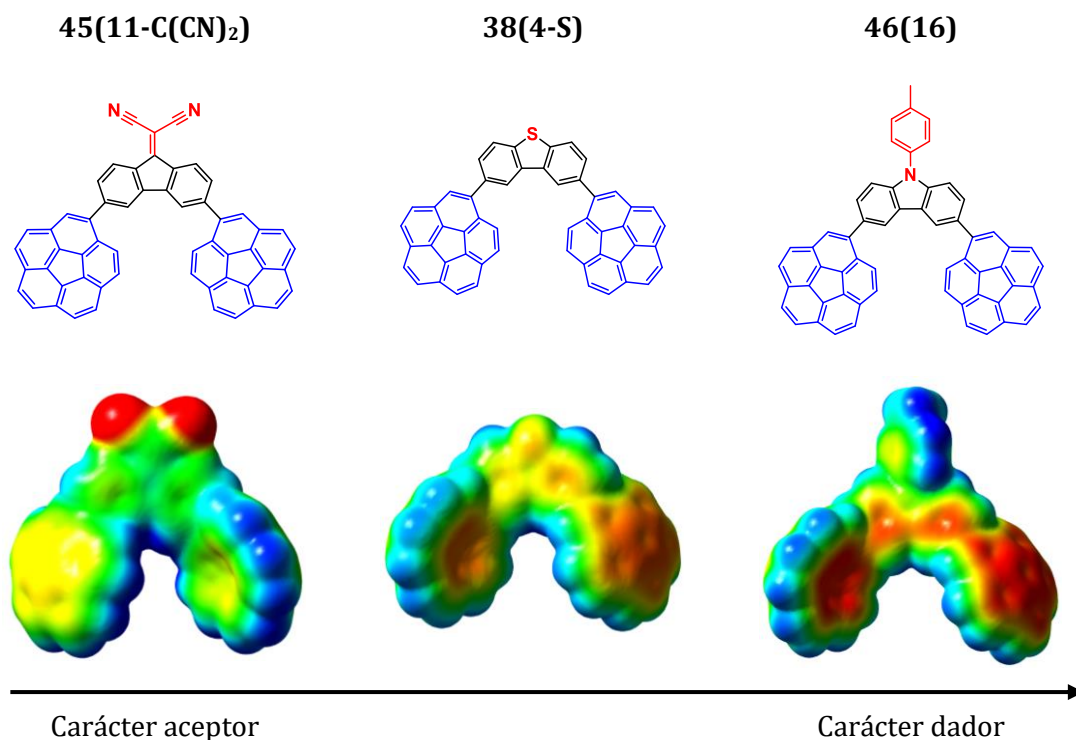


Figura 48. Superficie de potencial electrostático (EPS) calculado mediante DFT. El color rojo indica concentración de carga negativa mientras el color azul carga positiva.

6.1.5. Estudios computacionales con C₆₀

Se llevaron a cabo estudios DFT de los complejos de inclusión de estequiometría 1:1 con C₆₀. Todos ellos presentaron geometrías optimizadas similares en las que ambas unidades de coranuleno interactuaban con un lateral del fullereno, al igual que ocurría en los complejos supramoleculares C₆₀@**6(Cu1a)** y C₆₀@**8(Cu2a)** del **Artículo I (Figura 49)**.

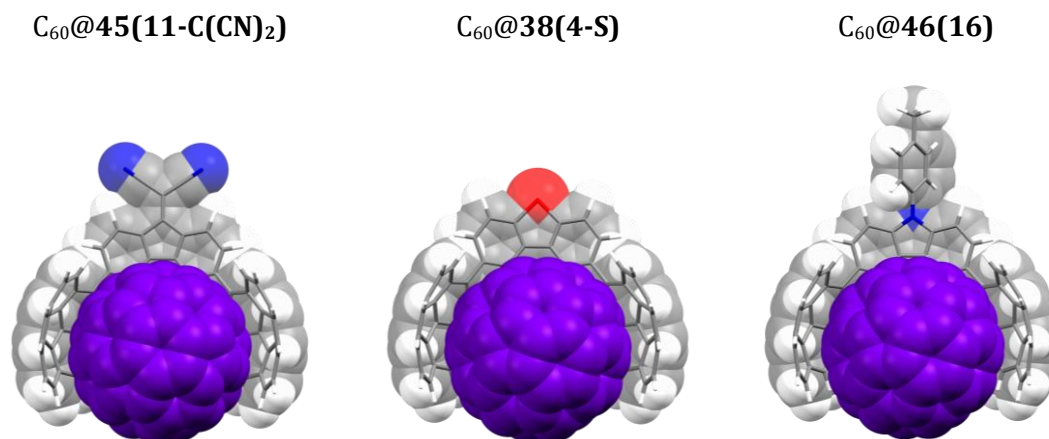


Figura 49. Estructuras optimizadas por medio de cálculos DFT de los aductos supramoleculares $C_{60}@45(11-C(CN)_2)$, $C_{60}@38(4-S)$ y $C_{60}@46(16)$. El resto de los aductos optimizados se encuentran en la información suplementaria del artículo.

A pesar de la similitud estructural existente entre las diferentes estructuras optimizadas de los aductos, se observaron algunas diferencias entre las pinzas moleculares de azufre y el resto de los receptores. Analizando la distancia a la que se situó el fullereno en la cavidad respecto a los centroides de ambos PAHs (señalado como a y b en la **Figura 50**) así como la distancia al grupo central (señalado como c en la **Figura 50**), se observó que los parámetros a y b se mantenían constantes en la familia de compuestos, pero la profundidad con la que se situó el fullereno respecto al grupo derivado de fluoreno (parámetro c) aumentó en el caso de los compuestos de azufre. Este dato sugirió la mayor capacidad de los derivados de azufre para adaptar su estructura al huésped aumentando las interacciones intermoleculares minimizando así las repulsiones.

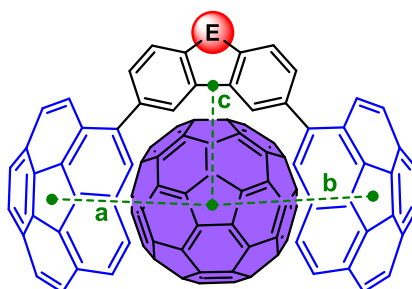


Figura 50. Esquema general de la localización de los centroides y distancias analizadas en los complejos de inclusión con C_{60} .

Se realizaron estudios sobre el análisis de la energía de interacción mediante análisis EDA¹⁰³ (*Energy Decomposition Analysis*). La energía de interacción se dividió en tres componentes atractivos (electrostáticos, transferencia de carga y dispersión) y un

¹⁰³ Zhao, L.; von Hopffgarten, M.; Andrada, D. M.; Frenking, G., *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2018**, *8*, e1345.

componente repulsivo (repulsiones interelectrónicas de Pauli) como describe la **Ecuación 11**:

$$E_{int} = V_{EL} + E_{Pauli} + E_{CT} + E_{disp}$$

Ecuación 11

Se observó que en todos los aductos la componente energética que más contribuye a la interacción supramolecular es la dispersión (E_{disp}) en un 46% de la energía total, como era esperado para este tipo de compuestos. Además, las componentes atractivas electrostática (V_{EL}) y de transferencia de carga (E_{CT}) tuvieron mayor contribución para los compuestos de azufre que para el resto de los aductos. Sin embargo, la componente de repulsión (E_{Pauli}) también fue mayor. Este análisis se ajustó parcialmente a las constantes de asociación experimentales (sobrestimando la E_{int} de los anfitriones neutros y dadores **43(11-CMe₂)** y **46(16)**) (Los datos se encuentran recogidos en la parte suplementaria del artículo).

Posteriormente, decidimos evaluar la energía electrónica de formación de los aductos (teniendo en cuenta la energía de deformación del anfitrión al formar el aducto supramolecular) siguiendo la **Ecuación 14** y **Ecuación 15** así como otros análisis de energía como NEDA (Natural Decomposition Analysis)¹⁰⁴ y Counterpoise.

$$E_{def}(A) = E_{AB}(A) - E_A(A)$$

Ecuación 14

$$E_{bind}(AB) = E_{int}(AB) + E_{def}(A)$$

Ecuación 15

Siendo A los receptores sintetizados y AB el aducto supramolecular con C₆₀.

Los resultados mostraron que las pinzas moleculares que contenían azufre (**38(4-S)**, **41(4-SO)**, **42(4-SO₂)**) fueron las únicas que presentaron energías de deformación negativa, lo que quiere decir que los receptores se estabilizaron energéticamente al formar los complejos de inclusión con C₆₀. Los valores de la energía electrónica de formación de los complejos supramoleculares obtenidos mediante la **Ecuación 15** mostraron una tendencia que se asemejó notablemente a los valores experimentales obtenidos para las constantes de asociación (**Tabla 9**). Por ello, la diferencia de afinidad entre los diferentes anfitriones y el fullereno C₆₀, no se relacionó con la transferencia de carga sino con las fuerzas dispersivas además de la estabilización producida en los aductos con azufre.

¹⁰⁴ Glendening, E. D.; Streitwieser, A., *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 2900-2909.

Aducto	$E_{\text{int}}(\text{AB})^{\text{a}}$	$E_{\text{def}}(\text{A})^{\text{b}}$	$E_{\text{bind}}(\text{AB})^{\text{c}}$	$K_{\text{a}} / \text{M}^{-1}$
$\text{C}_{60}@38(4\text{-S})$	-142.30	-0.69	-142.99	$(1.28 \pm 0.02) \times 10^3$
$\text{C}_{60}@41(4\text{-SO})$	-136.61	-1.58	-138.19	$(1.04 \pm 0.01) \times 10^3$
$\text{C}_{60}@42(4\text{-SO}_2)$	-139.49	-0.67	-140.16	$(1.30 \pm 0.03) \times 10^3$
$\text{C}_{60}@43(11\text{-CMe}_2)$	-142.93	3.83	-139.10	$(5.20 \pm 0.03) \times 10^2$
$\text{C}_{60}@44(11\text{-CO})$	-140.00	1.82	-138.18	$(5.07 \pm 0.08) \times 10^2$
$\text{C}_{60}@45(11\text{-C}(\text{CN})_2)$	-132.17	1.44	-130.74	$(7.28 \pm 0.05) \times 10^2$
$\text{C}_{60}@46(16)$	-146.94	3.33	-143.61	$(5.28 \pm 0.04) \times 10^2$

^a Calculado según la **Ecuación 11** ^b Calculado según la **Ecuación 14** ^c Calculado según la **Ecuación 15**

Tabla 9. Energía de interacción, de deformación y electrónica de formación del aducto supramolecular con C_{60} en $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

6.1.6. Formación de los aductos supramoleculares con C_{70}

Posteriormente y una vez analizada la capacidad de asociación de los receptores de este trabajo con el fullereno C_{60} , se realizó el mismo análisis para el fullereno C_{70} . En este caso, se realizaron experimentos adicionales de fluorescencia en los que se observó la disminución de la emisión con la formación del aducto (**Figura 51**). Se puede observar tanto en receptores neutros como es el caso del **38(4-S)** como en aceptores (**45(11-C(CN)₂)**), que la emisión del anfitrión disminuye con la adición de fullereno, sin embargo, en el caso de los compuestos aceptores, cuyo rendimiento cuántico es mucho menor, el cambio visual no fue tan apreciable. Un mayor control de esta propiedad, así como un diseño más eficiente, podría desembocar en la formación de potenciales sensores de fullerenos evaluando su fluorescencia.

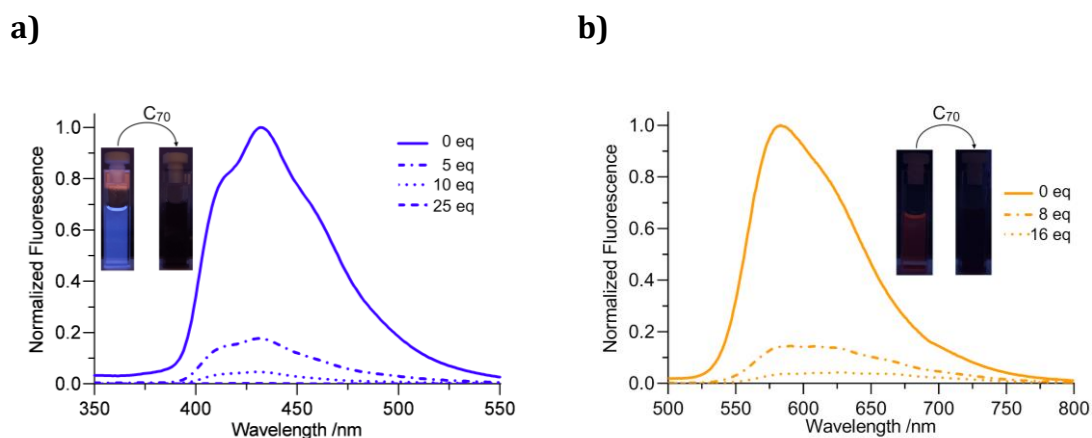


Figura 51. Espectro de la emisión normalizada atenuada mediante adición de fullereno C_{70} al receptor (a) **38(4-S)** y (b) **45(11-C(CN)₂)**.

En segundo lugar, tras realizar las valoraciones pertinentes con C_{70} , se realizó el ajuste de los datos al modelo de estequiometría 1:1 y se obtuvieron constantes de asociación

ligeramente superiores a las obtenidas para C_{60} (**Tabla 10**). Además, al igual que ocurría con C_{60} , las pinzas de azufre mostraron las constantes de asociación mayores.

Compuesto	K_a / M^{-1}
38(4-S)	$(1.98 \pm 0.05) \times 10^3$
41(4-SO)	$(2.14 \pm 0.03) \times 10^3$
42(4-SO₂)	$(1.95 \pm 0.03) \times 10^3$
43(11-CMe₂)	$(1.55 \pm 0.02) \times 10^3$
44(11-CO)	$(1.23 \pm 0.01) \times 10^3$
45(11-C(CN)₂)	$(1.69 \pm 0.01) \times 10^3$
46(16)	$(1.72 \pm 0.02) \times 10^3$

Tabla 10. Constantes de asociación estimadas (K_a) de los receptores sintetizados frente a C_{70} para una estequiometría 1:1 en M^{-1} en tolueno- d_8 .

En general, las constantes de asociación para el C_{70} doblaban (o triplicaban en el mejor de los casos) el valor de las obtenidas para C_{60} siendo una relación sorprendente ya que este tipo de pinzas moleculares suelen mostrar una afinidad para C_{70} de un orden de magnitud superior respecto al C_{60} .^{49,55}

Además del ajuste realizado a estequiometría 1:1 se realizó el ajuste de los datos a los diferentes modelos de estequiometría 2:1^{79c} (explicados en el Apartado 4.4.1 y 4.4.2 de la Metodología Empleada) encontrando resultados sorprendentes y extraordinarios.

La pinza molecular derivada de azufre (**38(4-S)**) que, para C_{60} mostró una de las constantes de asociación más altas, presentó un comportamiento diferente respecto al resto de receptores moleculares. La relación de covarianzas (factor cov_{fit}) entre el modelo más simple (estequiometría 1:1) y el modelo más complejo (estequiometría 2:1) superó el mínimo establecido (3)^{79c} siendo en este caso 17.3, asegurando que los datos se ajustaban notablemente mejor al modelo 2:1 (con dos anfitriones y un huésped) que al modelo considerado hasta el momento 1:1 (En la **Tabla 11** se encuentran los ajustes del modelo de estequiometría 2:1 no cooperativo).

Compuesto	K_1 / M^{-1}	K_2 / M^{-1}	Factor cov_{fit}
38(4-S)	$(2.78 \pm 0.02) \times 10^3$	$(6.96 \pm 0.02) \times 10^2$	17.3
41(4-SO)	$(5.09 \pm 0.02) \times 10^2$	$(1.27 \pm 0.02) \times 10^2$	1.63
42(4-SO₂)	21.0 ± 0.1	5.2 ± 0.1	6.41
43(11-CMe₂)	68.8 ± 0.2	17.2 ± 0.2	3.43
44(11-CO)	- ^a	- ^a	- ^a
45(11-C(CN)₂)	$(2.94 \pm 0.01) \times 10^2$	73.4 ± 0.1	3.08
46(16)	$(2.70 \pm 0.01) \times 10^2$	67.4 ± 0.1	2.64

^a El ajuste no proporcionó constantes de asociación con sentido físico y el factor cov_{fit} fue menor que 3.

Tabla 11. Constantes de asociación estimadas (K_1 y K_2) de los receptores sintetizados frente a C_{70} para una estequiometría 2:1 ajustadas al modelo no cooperativo en M^{-1} en tolueno- d_8 .

La imposición de la no cooperatividad ($\alpha=1$ y $K_1 = 4K_2$) no modificó el ajuste y los valores obtenidos en ambos modelos (modelos 2:1 completo (*full*) y no cooperativo) fueron muy similares y claramente mejores que los otros dos modelos posibles (aditivo y estadístico). El análisis de los errores estadísticos de los ajustes (SS_y y χ^2) reveló que el ajuste al modelo 2:1 no cooperativo disponía de los errores más bajos de todos los modelos analizados. Esto indicó que la asociación del segundo anfitrión era totalmente independiente a la formación del aducto de estequiometría 1:1.

Se pudo demostrar la existencia del aducto de estequiometría 2:1 mediante espectrometría de masas de baja resolución (**Figura 52**).

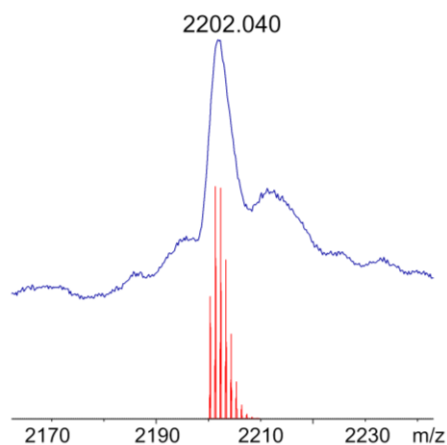


Figura 52. Apilamiento de espectros del aducto $C_{70}@(38(4-S))_2$ detectado mediante LRMS en modo lineal (MALDI-TOF). En rojo el espectro teórico calculado y en azul el espectro obtenido experimentalmente.

Los datos obtenidos de las valoraciones del resto de anfitriones se ajustaron igualmente a las estequiometrías 1:1 y 2:1 en todos sus modelos. A pesar de que en algunos casos se obtuvo una relación de covarianzas superior a 3 para la estequiometría 2:1 (**Tabla 11**), no se consideraron equilibrios probables ya que las constantes de asociación obtenidas para el

análisis completo o no cooperativo fueron extremadamente bajas al compararlo con el análisis 1:1 además de tener grandes errores en los ajustes.

6.1.7. Estudios computacionales con C_{70}

Por último, se realizaron estudios computacionales de los aductos $C_{70}@38(4-S)$ y $C_{70}@(38(4-S))_2$ optimizando ambas estructuras del mismo modo que para el C_{60} . El aducto $C_{70}@38(4-S)$ presentó una geometría similar a la obtenida para los aductos de C_{60} en la que el anfitrión y huésped interaccionan por un lado del fullereno (**Figura 53**). Sin embargo, en comparación con el C_{60} , la energía de deformación no es negativa, sino que, por lo contrario, supone una penalización tres veces mayor que el peor caso obtenido con C_{60} .

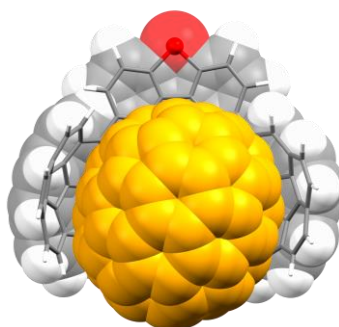


Figura 53. Estructura optimizada mediante cálculos DFT del aducto $C_{70}@38(4-S)$.

En segundo lugar, se observó que en la estructura optimizada del complejo de inclusión $C_{70}@(38(4-S))_2$, las dos moléculas receptoras se disponen asimétricamente alrededor del fullereno de manera que en una orientación el C_{70} queda totalmente cubierto por la superficie de las cuatro unidades de coranuleno (**Figura 54a**), mientras que, en la orientación contraria, el fullereno queda expuesto sin interaccionar con ningún anfitrión (**Figura 54a**). Además, el gráfico NCI desveló la superficie de interacción entre los receptores y el huésped, así como una interacción suave CH- π entre los hidrógenos del coranuleno y el tiofeno central del otro receptor minimizando las repulsiones entre ambas pinzas moleculares (**Figura 54b**).

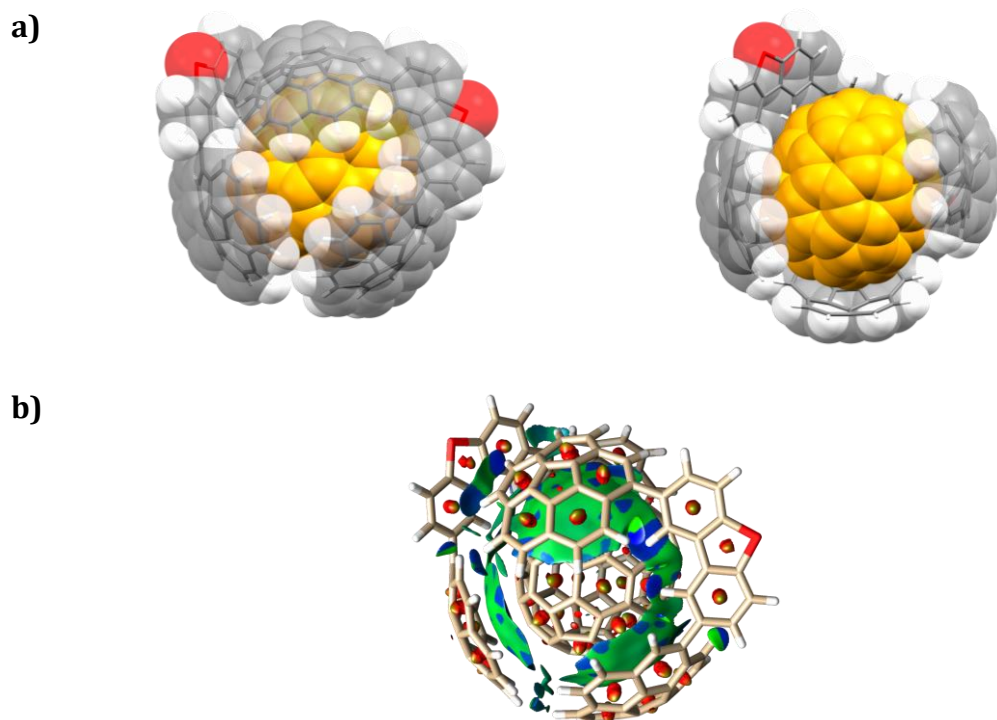


Figura 54. (a) Estructura optimizada mediante cálculos DFT del aducto $C_{70}@(\mathbf{38(4-S)})_2$ mostrado en modo spacefill y (b) isosuperficies de gradiente reducido de las interacciones no covalentes (NCI) del aducto $C_{70}@(\mathbf{38(4-S)})_2$.

El cálculo exclusivo de las energías de interacción (E_{int}) proporcionó un valor para el aducto 2:1 que no se correspondía al doble de la energía de interacción del aducto 1:1 indicando que la interacción con el segundo host no se realiza del mismo modo que en el aducto 1:1. Sin embargo, teniendo en cuenta la deformación del receptor, calculada mediante la **Ecuación 16** (favorable para el aducto 2:1 con una energía de deformación de $-29.14 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), el análisis de la energía electrónica de formación de los aductos, E_{bind} , calculada mediante la **Ecuación 17**, resultó ser mucho más favorable para el aducto $C_{70}@(\mathbf{38(4-S)})_2$.

$$E_{def}(A) = E_{A_2B}(A) - 2 E_A(A)$$

Ecuación 16

$$E_{bind}(A_2B) = E_{int}(A_2B) + E_{def}(A)$$

Ecuación 17

En el aducto 2:1 existe, a diferencia del aducto 1:1 con C_{70} y, al igual que para el fullereno C_{60} , una estabilización energética en el anfitrión al formar el complejo de inclusión provocando que la energía electrónica de formación del complejo 2:1 sea más del doble que para el aducto de estequiometría 1:1 (**Tabla 12**).

Aducto	E_{int}	E_{def}	E_{bind}
$C_{70}@38(4-S)$	-145.77	10.33	-135.44
$C_{70}@38(4-S)_2$	-278.82	-29.14	-307.97

Tabla 12. Energía de interacción, de deformación y electrónica de formación de los aductos supramoleculares del **38(4-S)** con C_{70} en $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

6.1.8. Conclusiones

Se ha desarrollado una familia de pinzas moleculares basadas en una estructura central de tipo fluoreno modificando la naturaleza electrónica del átomo central. Se han estudiado las propiedades fotofísicas y electrónicas de las pinzas, así como el efecto que tiene el grupo puente sobre las moléculas, destacando en especial la capacidad dadora de la pinza **46(16)** y el carácter aceptor de carga de los compuestos **44(11-CO)** y **45(11-C(CN)₂)**. Se estudió su capacidad como receptores de fullerenos y se observó una afinidad moderada independientemente del carácter dador/aceptor del receptor sugiriendo que las interacciones supramoleculares están dominadas por la componente de dispersión y no se ven afectadas por el cambio de las propiedades electrónicas de los anfitriones. Los receptores derivados de dibenzotiofeno (**38(4-S)**, **41(4-SO)**, **42(4-SO₂)**) mostraron la mayor afinidad por los fullerenos sufriendo una estabilización energética al formar el complejo de inclusión. En especial, para C_{70} , dicha estabilización por parte del receptor fue tal que permitió al derivado **38(4-S)** establecer complejos con estequiometría 2:1 ($C_{70}@38(4-S)_2$) (no observado en el resto de las pinzas moleculares descritas).

7. Conclusiones/Conclusions

Conclusiones

La realización de esta Tesis Doctoral ha revelado una serie de conclusiones:

Se ha desarrollado la síntesis de una familia amplia de pinzas moleculares con capacidades para establecer interacciones supramoleculares con fullerenos.

Se han desarrollado máquinas moleculares cuya afinidad por los fullerenos se modula según el estado en el que se encuentren mediante estímulos químicos y electroquímicos.

Se ha logrado controlar la interconversión entre los estados de las máquinas moleculares mediante la formación y ruptura de complejos de coordinación de cobre (I) y mediante oxidación y reducción de los grupos tiol/disulfuro.

El desarrollo de las pinzas moleculares derivadas de fluoreno ha revelado que las interacciones supramoleculares entre especies poliaromáticas están dominadas por la dispersión, y si se desea dar peso la transferencia de carga, es necesario situar los grupos funcionales directamente unidos al resto poliaromático.

Por último, en el análisis de las propiedades de las moléculas sintetizadas se observó que un diseño adecuado de los receptores moleculares podría desembocar en una mejoría drástica en su comportamiento como sensores de fullerenos.

Conclusions

The development of this Doctoral Thesis has revealed a set of conclusions:

A large family of new molecular tweezers with capabilities to establish supramolecular interactions with fullerenes was developed.

Molecular machines whose affinity for fullerenes depends on the state of the machine and is modulated by chemical or electrochemical stimuli was developed.

Interconversion control between the different states of the molecular machines has been achieved, first, by formation and cleavage of coordination complexes of copper (I) and second by oxidation and reduction of thiol/disulfide groups.

The development of fluorene-derived molecular tweezers has revealed that supramolecular interactions between polyaromatic moieties are dominated by dispersion forces and placing the functional groups directly attached to the polyaromatic moiety is necessary to enhance charge transfer forces.

Finally, a suitable design of the molecular receptors could lead to a great improvement in their behavior as fullerene sensors.

8. Artículos publicados

8.1. Artículo I

ON/OFF metal-triggered molecular tweezers for fullerene recognition

Adriana Sacristán-Martín, Héctor Barbero, Sergio Ferrero, Daniel Miguel, Raúl García-Rodríguez and Celedonio M. Álvarez

Chem. Commun. **2021**, 57, 11013-11016

DOI: 10.1039/D1CC03451K

En este trabajo se presentan dos máquinas moleculares biestables basadas en el núcleo 2,2'-bipiridina funcionalizadas estratégicamente en las posiciones 4 y 4' por derivados de pireno y coranuleno. La coordinación de estos ligandos bidentados a cobre (I) determinó la conformación *syn* de la bipiridina pudiendo alternarse con la conformación *anti* mediante ciclos de descoordinación/coordinación, controlando así la capacidad para establecer interacciones con fullerenos en el ligando sustituido por coranuleno. De este modo, se desarrolló una máquina molecular biestable modulable mediante un estímulo químico.

8.2. Artículo II

Self-resetting bistable redox molecular machines for fullerene recognition

Adriana Sacristán-Martín, Daniel Miguel, Héctor Barbero, and Celedonio M. Álvarez

Org. Lett. **2022**, *24*, 5879-5883

DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01856

En este trabajo se describen otras dos máquinas moleculares biestables funcionalizadas con coranuleno basadas en la reversibilidad del sistema químico tiol/disulfuro mediante oxidación y reducción. En primer lugar, se ha desarrollado una máquina molecular capaz de establecer interacciones con fullerenos a través de la oxidación del grupo tiol consiguiendo la dimerización del sistema dando lugar a una máquina biestable con comportamiento ON/OFF cuya actividad como receptor de fullerenos depende de su estado de oxidación. En segundo lugar, se ha desarrollado una máquina molecular con carácter dual dependiendo del entorno en el que se encuentre. En un ambiente anaeróbico, la máquina molecular tiene dos estados completamente definidos mientras que, en condiciones aeróbicas, la máquina molecular desarrolla un comportamiento autoresetable dirigiéndose del estado reducido al oxidado espontáneamente con el oxígeno atmosférico. La conversión al estado reducido inicial ha de realizarse mediante un estímulo externo. La asociación por los fullerenos se encuentra modulada según el estado oxidado o reducido de la máquina molecular, pero sin disponer de comportamiento ON/OFF

8.3. Artículo III

From Induced-Fit Assemblies to Ternary Inclusion Complexes with Fullerenes in Corannulene-Based Molecular Tweezers

Adriana Sacristán-Martín, Daniel Miguel, Alberto Diez-Varga, Héctor Barbero and Celedonio M. Álvarez

J. Org. Chem. **2022**, Published Online

DOI: 10.1021/acs.joc.2c02345

En este trabajo se describe una familia amplia de pinzas moleculares derivadas de la estructura del fluoreno con dos unidades de coranuleno como sustituyente. El derivado del dibenzotiofeno mostró propiedades excepcionales frente a la asociación de fullerenos alcanzando un equilibrio de estequiometría 2:1 para C₇₀ (dos pinzas moleculares alojaron un fullereno). Se realizó un estudio variando la naturaleza electrónica del átomo puente con el objetivo de observar la repercusión de este en las propiedades electrónicas del coranuleno, así como en las diferentes componentes de las interacciones intermoleculares involucradas en la asociación de fullerenos.

9. Bibliografía

1. Debido al gran tamaño que este documento tendría si se incluyera el material suplementario de cada publicación, se ha decidido prescindir de todos ellos. Adicionalmente, se podrán encontrar como información suplementaria en la página web correspondiente a la editorial de cada artículo ya publicado porque son de acceso libre.
2. Lehn, J.-M., *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2378-2379.
3. (a) Lehn, J. M., Supramolecular Chemistry / Science. In *Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*, Ungaro, R.; Dalcanale, E., Eds. Springer Netherlands: Dordrecht, **1999**; pp 287-304; (b) Steed, J. W.; Atwood, J. L., *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* Taylor & Francis Group: **2004**; (c) Lehn, J.-M., *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives*. John Wiley & Sons: Hoboken, **2011**; (d) Steed, J. W.; Atwood, J. L., *Supramolecular Chemistry*. Third Edition; Wiley: **2022**.
4. The Nobel Prize in Chemistry 1987. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Thu. 21 Jul 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1987/summary/>.
5. (a) Spudich, J. A., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2001**, *2*, 387-92; (b) Block, S. M., *Biophys J* **2007**, *92*, 2986-95; (c) Sadownik, J. W.; Mattia, E.; Nowak, P.; Otto, S., *Nat Chem* **2016**, *8*, 264-9; (d) Montero de Espinosa, L.; Meesorn, W.; Moatsou, D.; Weder, C., *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12851-12892; (e) Zhang, L.; Marcos, V.; Leigh, D. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2018**, *115*, 9397-9404; (f) Nebenführ, A.; Dixit, R., *Annu. Rev. Plant. Biol.* **2018**, *69*, 329-361; (g) Lancia, F.; Ryabchun, A.; Katsonis, N., *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 536-551; (h) Mohapatra, S.; Lin, C. T.; Feng, X. A.; Basu, A.; Ha, T., *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 36-78; (i) Robert-Paganin, J.; Pylypenko, O.; Kikuti, C.; Sweeney, H. L.; Houdusse, A., *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 5-35; (j) Saper, G.; Hess, H., *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 288-309; (k) Tasbas, M. N.; Sahin, E.; Erbas-Cakmak, S., *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *443*, 214039.
6. (a) Watson, J. D.; Crick, F. H., *Nature* **1953**, *171*, 737-738; (b) Franklin, R. E.; Gosling, R. G., *Nature* **1953**, *171*, 740-741.
7. Jaenicke, R., *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1987**, *49*, 117-237.
8. Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10081-10206.
9. (a) Gellman, S. H., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231-1232; (b) Ariga, K.; Ito, H.; Hill, J. P.; Tsukube, H., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5800-5835; (c) Seitz, W. R.; Grenier, C. J.; Csoros, J. R.; Yang, R.; Ren, T., *Sensors* **2021**, *21*, 2757.
10. (a) Iyer, A. S.; Paul, K., *IET nanobiotechnology* **2015**, *9*, 122-135; (b) Pochan, D.; Scherman, O., *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 13699-13700.
11. (a) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R.; Sanders, J. K.; Stoddart, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898-952; (b) Wilson, H.; Byrne, S.; Mullen, K. M., *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 715-721.
12. (a) Li, Z.; Liu, Z.; Sun, H.; Gao, C., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7046-7117; (b) Georgakilas, V.; Perman, J. A.; Tucek, J.; Zboril, R., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4744-4822.
13. (a) Guldi, D.; Sgobba, V., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 606-610; (b) Chen, T.; Dai, L., *Mater. Today* **2013**, *16*, 272-280; (c) Baptista, F. R.; Belhout, S. A.; Giordani, S.; Quinn, S. J., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4433-4453; (d) Fan, W.; Zhang, L.; Liu, T., Structures and Properties of Carbon Nanomaterials. In *Graphene-Carbon Nanotube Hybrids for Energy and Environmental Applications*, Fan, W.; Zhang, L.; Liu, T., Eds. Springer Singapore: Singapore, **2017**; pp 1-19; (e) Clancy, A. J.; Bayazit, M. K.; Hodge, S. A.; Skipper, N. T.; Howard, C. A.; Shaffer, M. S. P., *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7363-7408.
14. (a) Novoselov, K. S.; Geim, A. K.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Zhang, Y.; Dubonos, S. V.; Grigorieva, I. V.; Firsov, A. A., *Science* **2004**, *306*, 666-9; (b) Geim, A. K.; Novoselov, K. S., *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 183-191; (c) Allen, M. J.; Tung, V. C.; Kaner, R. B., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 132-145; (d) Choi, W.; Jo-won, L., *Graphene: synthesis and applications*. CRC

- Press.; **2011**; (e) Cai, M.; Thorpe, D.; Adamson, D. H.; Schniepp, H. C., *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 24992-25002.
15. (a) Iijima, S., *Nature* **1991**, *354*, 56-58; (b) Reich, S.; Thomsen, C.; Maultzsch, J., *Carbon Nanotubes—Basic Concepts and Physical Properties*. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; (c) De Volder, M. F.; Tawfick, S. H.; Baughman, R. H.; Hart, A. J., *Science* **2013**, *339*, 535-9.
16. (a) Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E., *Nature* **1985**, *318*, 162-163; (b) Kroto, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1578-1593; (c) Hirsch, A.; Brettreich, M., *Fullerenes: Chemistry and Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
17. (a) Sir Harold Kroto – Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Sun. 16 Oct 2022. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1996/kroto/facts/>>; (b) Curl, R. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1566-1576.
18. Zhang, B. L.; Wang, C. Z.; Ho, K. M.; Xu, C. H.; Chan, C. T., *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 5007-5011.
19. Collavini, S.; Delgado, J. L., *Sustain. Energy Fuels* **2018**, *2*, 2480-2493.
20. Echegoyen, L.; Echegoyen, L. E., *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 593-601.
21. Sariciftci, N. S.; Smilowitz, L.; Heeger, A. J.; Wudl, F., *Science* **1992**, *258*, 1474-6.
22. (a) Haddon, R. C.; Palmer, R. E.; Kroto, H. W.; Sermon, P. A.; Kroto, H. W.; Mackay, A. L.; Turner, G.; Walton, D. R. M., *Phil. Trans. R. Soc. Lond. A* **1993**, *343*, 53-62; (b) Guldi, D. M., *Chem. Commun.* **2000**, 321-327; (c) Zieleniewska, A.; Lodermeier, F.; Roth, A.; Guldi, D. M., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 702-714.
23. Semenov, K. N.; Charykov, N. A.; Keskinov, V. A.; Piartman, A. K.; Blokhin, A. A.; Kopyrin, A. A., *J. Chem. Eng. Data* **2010**, *55*, 13-36.
24. Pérez, E. M.; Martín, N., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6425-6433.
25. Boehm, P. D., 15 - Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs). In *Environmental Forensics*, Morrison, R. D.; Murphy, B. L., Eds. Academic Press: Burlington, **1964**; pp 313-337.
26. Wang, X.-Y.; Yao, X.; Müllen, K., *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 1099-1144.
27. Laurent, A., *Ann. Chim. Phys.* **1837**, *66*, 136.
28. Feng, X.; Hu, J.-Y.; Redshaw, C.; Yamato, T., *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11898-11916.
29. (a) Crawford, A. G.; Liu, Z.; Mkhali, I. A. I.; Thibault, M.-H.; Schwarz, N.; Alcaraz, G.; Steffen, A.; Collings, J. C.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B., *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5022-5035; (b) Oda, S.; Ueura, K.; Kawakami, B.; Hatakeyama, T., *Org. Lett.* **2020**, *22*, 700-704.
30. (a) Newman, M. S.; Lednicer, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765-4770; (b) Lawton, R. G.; Barth, W. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1730-1745; (c) Yamamoto, K.; Harada, T.; Nakazaki, M.; Naka, T.; Kai, Y.; Harada, S.; Kasai, N., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7171-7172.
31. (a) Rabideau, P. W.; Sygula, A., *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 235-242; (b) Scott, L. T.; Bronstein, H. E.; Preda, D. V.; Ansems, R. B. M.; Bratcher, M. S.; Hagen, S., *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 209-219.
32. Hanson, J. C.; Nordman, C. E., *Acta Crystallogr. B* **1976**, *32*, 1147-1153.
33. Lovas, F. J.; McMahon, R. J.; Grabow, J.-U.; Schnell, M.; Mack, J.; Scott, L. T.; Kuczkowski, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4345-4349.
34. (a) Scott, L. T.; Hashemi, M. M.; Bratcher, M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1920-1921; (b) Abdourazak, A. H.; Sygula, A.; Rabideau, P. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3010-3011; (c) Sygula, A.; Abdourazak, A. H.; Rabideau, P. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 339-343; (d) Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; Elliott, E. L.; Grube, G. H.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7439-7440; (e) Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; Grube, G. H.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 517-525; (f) Wu, Y. T.; Siegel, J. S., *Top. Curr. Chem.* **2014**, *349*, 63-120.
35. (a) Seiders, T. J.; Elliott, E. L.; Grube, G. H.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7804-7813; (b) Wu, Y.-T.; Bandera, D.; Maag, R.; Linden, A.; Baldrige, K. K.; Siegel, J.

- S., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10729-10739; (c) Sygula, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1611-1625; (d) Stuparu, M. C., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3527-3531; (e) Wu, Y.-L.; Stuparu, M. C.; Boudon, C.; Gisselbrecht, J.-P.; Schweizer, W. B.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S.; Diederich, F., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11014-11026; (f) Furrer, F.; Linden, A.; Stuparu, M. C., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13199-13206; (g) Topolinski, B.; Schmidt, B. M.; Schwagerus, S.; Kathan, M.; Lentz, D., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 5391-5405; (h) Da Ros, S.; Linden, A.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 626-633; (i) Rajeshkumar, V.; Lee, Y. T.; Stuparu, M. C., *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 36-40; (j) Deng, Y.; Xu, B.; Castro, E.; Fernandez-Delgado, O.; Echegoyen, L.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4338-4342.
36. (a) Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; O'Connor, J. M.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4781-4782; (b) Alvarez, C. M.; Angelici, R. J.; Sygula, A.; Sygula, R.; Rabideau, P. W., *Organometallics* **2003**, *22*, 624-626; (c) Vecchi, P. A.; Alvarez, C. M.; Ellern, A.; Angelici, R. J.; Sygula, A.; Sygula, R.; Rabideau, P. W., *Organometallics* **2005**, *24*, 4543-4552; (d) Lee, H. B.; Sharp, P. R., *Organometallics* **2005**, *24*, 4875-4877; (e) Petrukhina, M. A.; Sevryugina, Y.; Rogachev, A. Y.; Jackson, E. A.; Scott, L. T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7208-7210; (f) Yamada, M.; Tashiro, S.; Miyake, R.; Shionoya, M., *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3300-3303; (g) Adams, R. D.; Dhull, P.; Pennachio, M.; Petrukhina, M. A.; Smith, M. D., *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4234-4239.
37. (a) Filatov, A. S.; Spisak, S. N.; Zabula, A. V.; McNeely, J.; Rogachev, A. Y.; Petrukhina, M. A., *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1959-1966; (b) Spisak, S. N.; Wei, Z.; Petrukhina, M. A., *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 5625-5630; (c) Zabula, A. V.; Spisak, S. N.; Filatov, A. S.; Rogachev, A. Y.; Petrukhina, M. A., *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1541-1549; (d) Rogachev, A. Y.; Liu, S.; Xu, Q.; Li, J.; Zhou, Z.; Spisak, S. N.; Wei, Z.; Petrukhina, M. A., *Organometallics* **2019**, *38*, 552-566; (e) Rogachev, A. Y.; Alkan, M.; Li, J.; Liu, S.; Spisak, S. N.; Filatov, A. S.; Petrukhina, M. A., *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 14140-14147; (f) Rogachev, A. Y.; Zhu, Y.; Zhou, Z.; Liu, S.; Wei, Z.; Petrukhina, M. A., *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3591-3598.
38. (a) Rice, A. M.; Dolgoplova, E. A.; Shustova, N. B., *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 7054-7061; (b) Saito, M.; Shinokubo, H.; Sakurai, H., *Mater. Chem. Front.* **2018**, *2*, 635-661; (c) Nestoros, E.; Stuparu, M. C., *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6503-6519; (d) Du, S.; Wang, H.; Yang, Y.; Feng, X.; Shao, X.; Chipot, C.; Cai, W., *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 922-930; (e) Guo, X.; Lu, D.; Zhang, D.; Deng, J.; Zhang, X.; Wang, Z.; Xiao, L.; Zhao, Y., *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* **2020**, *106*, 110227.
39. Barth, W. E.; Lawton, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 380-381.
40. Tsefrikas, V. M.; Scott, L. T., *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4868-4884.
41. (a) Xu, G.; Sygula, A.; Marcinow, Z.; Rabideau, P. W., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9931-9934; (b) Sygula, A.; Rabideau, P. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6323-6324.
42. Butterfield, A. M.; Gilomen, B.; Siegel, J. S., *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 664-676.
43. (a) Bati, G.; Csokas, D.; Yong, T.; Tam, S. M.; Shi, R. R. S.; Webster, R. D.; Papai, I.; Garcıa, F.; Stuparu, M. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 21620-21626; (b) Yong, T.; Bâti, G.; García, F.; Stuparu, M. C., *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5187.
44. (a) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534; (b) Hunter, C. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1584-1586; (c) Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 651-669; (d) Wagner, J. P.; Schreiner, P. R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12274-12296; (e) Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S.; Toste, F. D., *Nature* **2017**, *543*, 637-646.
45. Dawe, L. N.; AlHujran, T. A.; Tran, H.-A.; Mercer, J. I.; Jackson, E. A.; Scott, L. T.; Georghiou, P. E., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5563-5565.
46. (a) Mizyed, S.; Georghiou, P. E.; Bancu, M.; Cuadra, B.; Rai, A. K.; Cheng, P.; Scott, L. T., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12770-12774; (b) Bancu, M.; Rai, A. K.; Cheng, P.; Gilardi, R. D.; Scott, L. T., *Synlett* **2004**, *2004*, 173-176; (c) Georghiou, P. E.; Tran, A. H.; Mizyed, S.; Bancu, M.; Scott, L. T., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6158-6163.

47. (a) Jeanne, L.; Anne, P., *ChemPhysChem*. **2011**, *12*, 1043-1051; (b) Hardouin-Lerouge, M.; Hudhomme, P.; Sallé, M., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 30-43.
48. Sygula, A.; Fronczek, F. R.; Sygula, R.; Rabideau, P. W.; Olmstead, M. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3842-3843.
49. Álvarez, C. M.; García-Escudero, L. A.; García-Rodríguez, R.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D.; Rayón, V. M., *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15693-15696.
50. Halilovic, D.; Rajeshkumar, V.; Stuparu, M. C., *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1468-1472.
51. Yanney, M.; Sygula, A., *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2604-2607.
52. Álvarez, C. M.; Aullón, G.; Barbero, H.; García-Escudero, L. A.; Martínez-Pérez, C.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2578-2581.
53. Álvarez, C. M.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Miguel, D., *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6081-6086.
54. Ferrero, S.; Barbero, H.; Miguel, D.; García-Rodríguez, R.; Álvarez, C. M., *RSC Adv.* **2020**, *10*, 36164-36173.
55. Ferrero, S.; Barbero, H.; Miguel, D.; Garcia-Rodriguez, R.; Alvarez, C. M., *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4918-4926.
56. Yanney, M.; Fronczek, F. R.; Sygula, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11153-11156.
57. (a) Abeyratne Kuragama, P. L.; Fronczek, F. R.; Sygula, A., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5292-5295; (b) Kumarasinghe, K. G. U. R.; Fronczek, F. R.; Valle, H. U.; Sygula, A., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3054-3057.
58. (a) Kinbara, K.; Aida, T., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377-1400; (b) Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72-191; (c) Credi, A.; Silvi, S.; Venturi, M., *Molecular Machines and Motors*. **2014**; Vol. 354; (d) Kay, E. R.; Leigh, D. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10080-10088; (e) Bruns, C. J.; Stoddart, J. F., *Molecular Switches and Machines with Mechanical Bonds*. In *The Nature of the Mechanical Bond*, Wiley: **2017**; pp 555-733; (f) Baroncini, M.; Casimiro, L.; de Vet, C.; Groppi, J.; Silvi, S.; Credi, A., *ChemistryOpen* **2018**, *7*, 169-179.
59. Aprahamian, I., *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 347-358.
60. The Nobel Prize in Chemistry 2016. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Thu. 21 Jul 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2016/press-release/>.
61. (a) Stoddart, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11094-11125; (b) Sauvage, J. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11080-11093; (c) Feringa, B. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11060-11078.
62. (a) Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D.; Michl, J., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281-1376; (b) Feringa, B. L., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6635-6652; (c) Kassem, S.; van Leeuwen, T.; Lubbe, A. S.; Wilson, M. R.; Feringa, B. L.; Leigh, D. A., *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2592-2621.
63. (a) Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Yan, X.; Huang, F., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7398-7501; (b) Mena-Hernando, S.; Pérez, E. M., *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 5016-5032.
64. (a) Armaroli, N.; Balzani, V.; Collin, J.-P.; Gaviña, P.; Sauvage, J.-P.; Ventura, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4397-4408; (b) Jiménez, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3284-3287; (c) Jiang, L.; Okano, J.; Orita, A.; Otera, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2121-2124; (d) Chatterjee, M. N.; Kay, E. R.; Leigh, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4058-4073; (e) Álvarez, C. M.; Barbero, H.; Miguel, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6631-6640; (f) Wu, Y.; Frascioni, M.; Liu, W.-G.; Young, R. M.; Goddard, W. A.; Wasielewski, M. R.; Stoddart, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11835-11846; (g) Maynard, J. R. J.; Gallagher, P.; Lozano, D.; Butler, P.; Goldup, S. M., *Nat. Chem.* **2022**.
65. (a) Bléger, D.; Hecht, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11338-11349; (b) Qu, D.-H.; Wang, Q.-C.; Zhang, Q.-W.; Ma, X.; Tian, H., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7543-7588; (c) Nicoli, F.; Curcio, M.; Tranfić Bakić, M.; Paltrinieri, E.; Silvi, S.; Baroncini, M.; Credi, A., *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10180-10185; (d) Wezenberg, S. J., *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 11045-11058.
66. (a) Doistau, B.; Rossi-Gendron, C.; Tron, A.; McClenaghan, N. D.; Chamoreau, L.-M.; Hasenknopf, B.; Vives, G., *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 8543-8551; (b) Doistau, B.; Benda, L.; Cantin, J.-L.; Chamoreau, L.-M.; Ruiz, E.; Marvaud, V.; Hasenknopf, B.; Vives, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9213-9220; (c) Benda, L.; Doistau, B.; Hasenknopf, B.; Vives, G., *Molecules* **2018**, *23*, 990; (d) Isla, H.; Saleh, N.; Ou-Yang, J. K.; Dhbaibi, K.; Jean, M.; Dziurka, M.; Favereau, L.; Vanthuynne, N.; Toupet, L.; Jamoussi, B.; Srebro-Hooper, M.; Crassous, J., *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5383-5393; (e) Mondal, A.; Toyoda, R.; Costil, R.; Feringa, B. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206631.
67. (a) Nabeshima, T.; Sakiyama, A.; Yagyū, A.; Furukawa, N., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5287-5288; (b) Tian, H.; Yang, S., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 85-97; (c) Zhang, J.; Zou, Q.; Tian, H., *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 378-99; (d) Zhang, J.; Wang, J.; Tian, H., *Mater. Horiz.* **2014**, *1*, 169-184; (e) Groppi, J.; Baroncini, M.; Venturi, M.; Silvi, S.; Credi, A., *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12595-12602; (f) Gaedke, M.; Hupatz, H.; Witte, F.; Rupf, S. M.; Douglas, C.; Schröder, H. V.; Fischer, L.; Malischewski, M.; Paulus, B.; Schalley, C. A., *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 64-74.
68. (a) Shinkai, S.; Nakaji, T.; Ogawa, T.; Shigematsu, K.; Manabe, O., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 111-115; (b) Liu, M.; Yan, X.; Hu, M.; Chen, X.; Zhang, M.; Zheng, B.; Hu, X.; Shao, S.; Huang, F., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2558-2561; (c) Merino, E.; Ribagorda, M., *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1071-1090; (d) Barbero, H.; Ferrero, S.; Alvarez-Miguel, L.; Gomez-Iglesias, P.; Miguel, D.; Alvarez, C. M., *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12964-12967.
69. (a) Cooke, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4860-70; (b) Lee, J. W.; Hwang, I.; Jeon, W. S.; Ko, Y. H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K., *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1277-1283; (c) Maglione, M. S.; Casado-Montenegro, J.; Fritz, E.-C.; Crivillers, N.; Ravoo, B. J.; Rovira, C.; Mas-Torrent, M., *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3038-3041; (d) Jensen, M.; Kristensen, R.; Andersen, S. S.; Bendixen, D.; Jeppesen, J. O., *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 6165-6175; (e) Jin, J.; Miao, J.; Cheng, C., *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 7950-7953; (f) Schröder, H. V.; Zhang, Y.; Link, A. J., *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 850-857; (g) Sieredzinska, B.; Zhang, Q.; Berg, K. J. v. d.; Flapper, J.; Feringa, B. L., *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 9838-9841.
70. (a) Horng, Y.-C.; Lin, T.-L.; Tu, C.-Y.; Sung, T.-J.; Hsieh, C.-C.; Hu, C.-H.; Lee, H. M.; Kuo, T.-S., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1511-1514; (b) Croué, V.; Goeb, S.; Szalóki, G.; Allain, M.; Sallé, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1746-1750; (c) Szalóki, G.; Croué, V.; Carré, V.; Aubriet, F.; Alévêque, O.; Levillain, E.; Allain, M.; Aragón, J.; Ortí, E.; Goeb, S.; Sallé, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16272-16276; (d) Kim, T. Y.; Vasdev, R. A. S.; Preston, D.; Crowley, J. D., *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14878-14890.
71. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L., *Purification of Laboratory Chemicals*. Fifth Edition; Butterworth-Heinemann: Burlington, **2003**; (b) Williams, D. B. G.; Lawton, M., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351-8354.
72. CrysAlisPro-Data collection and integration software, version 1.171.37.35. Agilent Technologies UK Ltd, Oxford, UK, 2011.
73. Sheldrick, G. M., *Acta Crystallogr. A* **2008**, *64*, 112-22.
74. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H., *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339-341.
75. Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler, M.; Wood, P. A., *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226-235.
76. Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F.

- Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016
77. (a) Grimme, S.; Bannwarth, C.; Shushkov, P., *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*, 1989-2009; (b) Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S., *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652-1671; (c) Grimme, S., *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 2847-2862.
78. GaussView, Version 5, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009.
79. (a) Fielding, L., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170; (b) Thordarson, P., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323; (c) Thordarson, P., Binding Constants and Their Measurement. In *Supramolecular Chemistry*, **2012**; (d) Brynn Hibbert, D.; Thordarson, P., *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12792-12805.
80. Job, P., *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113-203.
81. Ulatowski, F.; Dąbrowa, K.; Bałakier, T.; Jurczak, J., *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1746-1756.
82. Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W., *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553-3590.
83. (a) Howard, S. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10269-10274; (b) Göller, A.; Grummt, U.-W., *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *321*, 399-405; (c) Göller, A. H.; Grummt, U.-W., *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *354*, 233-242.
84. (a) Miyaura, N.; Suzuki, A., *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; (b) Zhang, W.; Chen, C. H.-T.; Lu, Y.; Nagashima, T., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1473-1476; (c) Sharma, A. K.; Gowdahalli, K.; Krzeminski, J.; Amin, S., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8987-8989.
85. (a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; (b) Sonogashira, K., *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49; (c) Chinchilla, R.; Nájera, C., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.
86. (a) Liang, Y.; Xie, Y. X.; Li, J. H., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 379-81; (b) Gazvoda, M.; Virant, M.; Pinter, B.; Košmrlj, J., *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4814.
87. Sandroni, M.; Pellegrin, Y.; Odobel, F., *C. R. Chimie* **2016**, *19*, 79-93.
88. Alvarez-Miguel, L.; Barbero, H.; Sacristan-Martin, A.; Martin Alvarez, J. M.; Perez-Encabo, A.; Alvarez, C. M.; Garcia-Rodriguez, R.; Miguel, D., *Inorg Chem* **2018**, *57*, 264-276.
89. Lopes, J.; Alves, D.; Morais, T. S.; Costa, P. J.; Piedade, M. F. M.; Marques, F.; Villa de Brito, M. J.; Helena Garcia, M., *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *169*, 68-78.
90. Yang, D.-C.; Li, M.; Chen, C.-F., *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9336-9339.
91. Barát, V.; Stuparu, M. C., *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 20-29.
92. Seiders, T. J.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2754-2755.
93. (a) Grube, G. H.; Elliott, E. L.; Steffens, R. J.; Jones, C. S.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 713-716; (b) Baldrige, K. K.; Hardcastle, K. I.; Seiders, T. J.; Siegel, J. S., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 53-55; (c) Kang, J.; Miyajima, D.; Itoh, Y.; Mori, T.; Tanaka, H.; Yamauchi, M.; Inoue, Y.; Harada, S.; Aida, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10640-10644; (d) Lu, R.-Q.; Zhou, Y.-N.; Yan, X.-Y.; Shi, K.; Zheng, Y.-Q.; Luo, M.; Wang, X.-C.; Pei, J.; Xia, H.; Zoppi, L.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S.; Cao, X.-Y., *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1681-1684; (e) Meng, L.; Fujikawa, T.; Kuwayama, M.; Segawa, Y.; Itami, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10351-10355; (f) Rajeshkumar, V.; Stuparu, M. C., *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9957-9960; (g) Barat, V.; Budanovic, M.; Halilovic, D.; Huh, J.; Webster, R. D.; Mahadevegowda, S. H.; Stuparu, M. C., *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3113-3116; (h) Muhammad, B. T.; Barát, V.; Koh, T. M.; Wu, X.; Surendran, A.; Yantara, N.;

-
- Bruno, A.; Grimsdale, A. C.; Stuparu, M. C.; Leong, W. L., *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11997-12000.
94. Sonnenschein, C.; Ender, C. P.; Wang, F.; Schollmeyer, D.; Feng, X.; Narita, A.; Müllen, K., *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8007-8011.
95. Pinchart, A.; Dallaire, C.; Van Bierbeek, A.; Gingras, M., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5479-5482.
96. Kocieński, P. J., Thioether Derivatives. In *Protecting Groups*, Thieme Verlagsgruppe: **2005**; pp 366-393.
97. (a) Li, J.; Terec, A.; Wang, Y.; Joshi, H.; Lu, Y.; Sun, H.; Stuparu, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3089-3094; (b) Barát, V.; Budanovic, M.; Tam, S. M.; Huh, J.; Webster, R. D.; Stuparu, M. C., *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3231-3235.
98. Borsari, M.; Cannio, M.; Gavioli, G., *Electroanalysis* **2003**, *15*, 1192-1197.
99. Pahlavanlu, P.; Christensen, P. R.; Therrien, J. A.; Wolf, M. O., *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 70-77.
100. (a) Shafiee, A.; Mat Salleh, M.; Yahaya, M., *Sains Malays.* **2011**, *40*, 173-176; (b) Leonat, L.; Sbarcea, G.; Branzoi, I. V., *UPB Sci Bull Ser B* **2013**, *75*, 111-118; (c) Adeniyi, A. A.; Ngake, T. L.; Conradie, J., *Electroanalysis* **2020**, *32*, 2659-2668.
101. García-Calvo, V.; Cuevas, J. V.; Barbero, H.; Ferrero, S.; Álvarez, C. M.; González, J. A.; Díaz de Greñu, B.; García-Calvo, J.; Torroba, T., *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5803-5807.
102. (a) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W., *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195; (b) Shorter, J., *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2451-2468; (c) Lewis, M.; Bagwill, C.; Hardebeck, L. K. E.; Wireduaah, S., *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **2012**, *1*, e201204004.
103. Zhao, L.; von Hopffgarten, M.; Andrada, D. M.; Frenking, G., *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2018**, *8*, e1345.
104. Glendening, E. D.; Streitwieser, A., *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 2900-2909.

