



Universidad de Valladolid



Trabajo Fin de Máster

Máster en Química Sintética e Industrial

# Diseño de un pseudo rotaxano con un motivo quiral

**Autor:**

Miguel San José Acebes

**Tutor/es:**

Héctor Barbero San Juan

Alberto Díez de la Varga

Julio 2023



## Contenido

ABREVIATURAS.....	5
1. RESUMEN.....	7
2. ABSTRACT.....	8
3. INTRODUCCIÓN.....	9
3.1 Máquinas Moleculares.....	9
3.1.1 Moléculas entrelazadas mecánicamente.....	10
3.1.2 Enlace mecánico.....	11
3.2 Rotaxanos.....	12
3.2.1 Síntesis de rotaxanos.....	13
3.2.2 Interruptores moleculares basados en rotaxanos.....	15
3.2.3 Aplicación como catalizador conmutable de interruptores moleculares.....	17
3.3 Grupo voluminoso como inductor quiral.....	19
4. OBJETIVOS.....	23
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	24
5.1 Síntesis del 9-aldehído-[7]-heliceno.....	25
5.2 Síntesis del 9-aminometilen-[7]-heliceno.....	26
5.3 Síntesis de los fragmentos aldehído y amina primaria complementarios.....	27
5.4 Síntesis del fragmento con el otro <i>stopper</i> con una azida terminal.....	28
5.5 Síntesis del pseudo rotaxano.....	29
5.6 Ensayos preliminares de catálisis.....	37
5.7 Separación de los enantiómeros.....	40
6. CONCLUSIONES.....	43
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	44
7.1 Metodología Sintética.....	44
7.2 Métodos de Purificación.....	44
7.2.1 Columna quiral.....	45

7.3 Caracterización de Compuestos .....	45
7.3.1 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear .....	45
7.3.2 Espectroscopía de Masas .....	46
7.3.3 Difracción de Rayos X de Monocristal .....	46
7.4 Procedimiento Experimental .....	46
7.4.1 Síntesis del 9-aldehído-[7]-heliceno (5) .....	46
7.4.2 Síntesis del 9-aminometileno-[7]-heliceno (10).....	62
7.4.3 Síntesis de los fragmentos aldehído (12) y amina primaria (13).....	86
7.4.4 Síntesis del fragmento con el otro <i>stopper</i> con una azida terminal (15) .....	95
7.4.5 Síntesis del eje (16) .....	103
8. BIBLIOGRAFÍA .....	108

## ABREVIATURAS

### -En el texto:

-CuAAC	Cicloaddición Azida-Alquino Catalizada por Cobre(I) (Copper (I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition)
-DB24C8	Éter dibenzo[24]corona-8
-DCM	Diclorometano
-THF	Tetrahidrofurano
-DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
-TLC	Cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography)
-HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución (High Resolution Mass Spectrometry)
- $\lambda$	Longitud de onda
-MALDI-TOF	Desorción/Ionización Láser Asistida por Matriz (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization)
-SiO <sub>2</sub>	Gel de sílice
-RMN	Resonancia Magnética Nuclear
-MIMs	Mechanilly Interlocked Molecules
-AcOEt	Acetato de etilo
-TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
-DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
-DPPA	Difenilfosforil azida
-DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ano
-MW	Microondas (micro wave)
-TFA	Ácido trifluoroacético
-NBS	N-bromosuccinimida

-MeOH	Metanol
-IPA	Isopropanol
-DCE	1,2 Dicloroetano

**-Respecto a Resonancia Magnética Nuclear (RMN):**

-br	Señal ancha (broad)
-COSY	COrrrelation SprectroscopY
-DQF COSY	Double Quantum Filtered COSY
-d	Doblete
-HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
-HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
-Hz	Hercio
- <i>J</i>	Constante de acoplamiento en RMN
-m	Multiplete
-NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
-ppm	Parte por millón
-s	Singlete
-t	Triplete
- $\delta$	Desplazamiento químico
-q	Cuartete

# 1. RESUMEN

En este Trabajo de Fin de Máster (TFM) se han llevado a cabo los primeros pasos para la obtención de un interruptor molecular basado en moléculas entrelazadas mecánicamente de tipo rotaxano donde se ha incorporado un motivo quirral como *stopper* ([7]-heliceno) para la obtención de un catalizador *On/Off* con propiedades quirales. A lo largo del TFM, se ha ido desarrollando y optimizando la síntesis total de esta molécula y se ha llegado a los estudios finales del proceso obteniéndose un eje que ha dado lugar a un pseudo rotaxano al enhebrarse un éter corona en disolución. Por último, se ha realizado un estudio preliminar de la actividad catalítica de esta molécula y se ha intentado separar los dos enantiómeros del [7]-heliceno.

La memoria se distribuye en 9 apartados. El inicio es un pequeño resumen en español e inglés donde se muestra de manera general este trabajo. A continuación, se presenta una introducción general sobre máquinas moleculares, explicando en mayor medida las características principales de los interruptores moleculares de tipo rotaxano y la posibilidad de incorporar un motivo quirral en estos sistemas. En el apartado cuarto se plantean los objetivos del trabajo y, posteriormente, se proporciona la parte principal del TFM donde se discute la síntesis y caracterización del pseudo rotaxano y de las especies intermedias, analizando hacia el final el proceso de conmutación ácido-base, la actividad catalítica de esta molécula y la separación mediante HPLC quirral de los dos enantiómeros del [7]-heliceno. El apartado sexto incluye las principales conclusiones, y en último lugar, se reporta de manera detallada la parte experimental reflejando todas las etapas sintéticas, así como la caracterización de todas las especies, seguido de las referencias y la lista de figuras y esquemas.

## 2. ABSTRACT

In this Master's Thesis (TFM) we have carried out the initial steps for the synthesis of a molecular switch based on rotaxane-like mechanically interlocked molecules where a chiral motif has been incorporated as a stopper ([7]-helicene) to obtain an On/Off catalyst with chiral properties. Throughout the TFM, the total synthesis of this molecule has been developed and optimized reaching the final stage of the process. An axis has been obtained which furnishes a pseudo rotaxane after threading with a crown ether in solution. Finally, a preliminary study regarding the catalytic activity of this molecule has been carried out as well as an attempt to separate the two enantiomers of [7]-helicene.

This report is divided into 9 sections. The beginning is a short summary in Spanish and English where this work is shown in a general way. This is followed by a general introduction to molecular machines, explaining in greater detail the main features of rotaxane-type molecular switches and the possibility of incorporating a chiral motif in these systems. In the fourth section the objectives of the work are stated and, subsequently, the main part of the TFM is provided where the synthesis and characterization of the pseudorotaxane and the intermediate species are discussed, analyzing towards the end the acid-base switching process, the catalytic activity of this molecule and the separation by chiral HPLC of the two enantiomers of [7]-helicene. The sixth section includes the main conclusions, and finally, the experimental part is reported in detail reflecting all the synthetic steps, as well as the characterization of all the species, followed by the references and the list of figures and diagrams.

### 3. INTRODUCCIÓN

La química molecular está basada fundamentalmente en enlaces covalentes, estos son fuertes y se necesita una gran cantidad de energía para conseguir su ruptura (típicamente más de 36 kcal/mol). Aunque este tipo de uniones es el principal objeto de estudio de la química tradicional, existen otras, no covalentes, de gran importancia.

La química supramolecular<sup>1</sup> es un campo multidisciplinar de la ciencia basado en el estudio de las propiedades químicas, físicas y biológicas de sistemas químicos complejos formados por la unión de especies relativamente sencillas mediante interacciones intermoleculares no covalentes (cuyas energías de disociación normalmente son oscilan entre 2 y 40 kcal/mol). Los objetivos fundamentales desarrollados en este TFM están centrados en la química supramolecular.

Este tipo de interacciones son fundamentales en numerosos procesos que tienen lugar en sistemas biológicos, como, por ejemplo, el reconocimiento molecular, la modulación de la reactividad, los fenómenos de transporte, etc. En resumen, la naturaleza siempre ha utilizado este mecanismo para formar sistemas complejos y dotarlos de una funcionalidad.

Dentro de la comunidad científica, la química supramolecular se aprovecha para la creación de especies complejas y fabricación de nuevos materiales. Entre las metodologías más habituales que podemos encontrar está el enfoque *Bottom-Up* (abajo-arriba, o desde lo sencillo a lo complejo) que consiste en comenzar desde especies moleculares hasta obtener nanoestructuras. Por el contrario, encontramos el enfoque *Top-Down* (arriba-abajo) que trata sobre la miniaturización de materiales.

#### 3.1 Máquinas Moleculares

Una de las causas del avance de la humanidad es la incesante invención de aparatos y máquinas que permiten poder realizar tareas antes imposibles de realizar.<sup>2</sup> El significado macroscópico de máquina se puede extrapolar a nivel molecular. La química

---

<sup>1</sup> Steed, J. W., Atwood, J. L. *Supramolecular chemistry*, 3rd ed.; WILEY, 2022.

<sup>2</sup> Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. *Molecular devices and machines*, 2nd ed.; WILEY-VCH: Weinheim, 2008.

supramolecular permite formar sistemas dinámicos, debido a que las interacciones entre las unidades moleculares son débiles.<sup>3</sup> Este dinamismo es un requisito necesario para cualquier máquina.

Una máquina molecular se define como un sistema (supra)molecular cuya movilidad intrínseca (definida como un cambio en las posiciones atómicas, tales como un movimiento conformacional, por ejemplo) pueda ser modulada por un estímulo externo y se produzca un trabajo.<sup>4</sup> El resultado es un comportamiento cooperativo entre varios componentes del sistema que, de la misma manera que cualquier máquina macroscópica, necesita energía y señales para comunicarse con un operador.

### 3.1.1 Moléculas entrelazadas mecánicamente

Las moléculas entrelazadas mecánicamente o “MIMs” (*Mechanically Interlocked Molecules*) son de gran interés para los químicos, tanto por su belleza estética como por el potencial que tiene sus aplicaciones. En la estructura de estas especies, los componentes están conectados a través de uno o más enlaces mecánicos (interacciones supramoleculares) como resultado de su topología.<sup>5</sup>

Existen diferentes tipos de “MIMs”. Los catenanos, por ejemplo, están formados por dos o más anillos entrelazados mecánicamente de forma parecida a los eslabones de una cadena (Figura 1a).<sup>6</sup> De estructura más compleja, los anillos de Borromeo son tres anillos entrelazados de forma que, si se rompe cualquiera de los anillos, los otros dos podrían disociarse debido a que ya no están unidos mecánicamente (Figura 1b).<sup>7</sup> Por último, los rotaxanos son moléculas que tienen forma de mancuerna que enhebra un macrociclo. Después hablaremos en profundidad de este tipo de especie (Figura 1c).

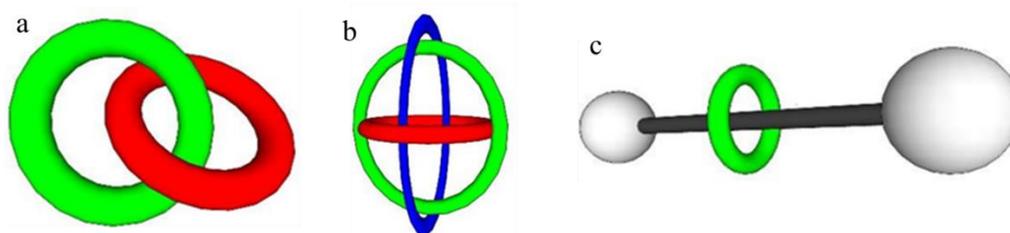


Figura 1. Representación de los principales tipos de MIMs. (a) Catenano, (b) Anillo de Borromeo, (c) Rotaxano.

<sup>3</sup> Dijken, D. J.; Chen, J.; Stuart, M. C. A.; Hou, L.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 660-669.

<sup>4</sup> Arahamian, I. *Ciencia central de la AEC*, **2020**, 6, 347-358.

<sup>5</sup> Bruns, C. J.; Stoddart, J. F. *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*, 1st ed.; WILEY, **2016**.

<sup>6</sup> Vögtle, F.; Safarowsky, O.; Windisch, B.; Mohry, A. J. *Prakt. Chem.* **2000**, 342, 437-444.

<sup>7</sup> Cantrill, S. J.; Chichak, K. S.; Peters, A. J.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 38, 1-9.

### 3.1.2 Enlace mecánico

El enlace mecánico se basa en la unión de dos o más entidades, no conectadas entre sí mediante enlaces químicos convencionales, pero debido a la existencia de una barrera estérica producto de su topología, no se pueden separar a no ser que se produzca una gran deformación estructural o la rotura de algún enlace (normalmente covalente).<sup>5</sup>

Los primeros compuestos en los que aparecen enlaces mecánicos se describieron en los años 60. Su síntesis se basaba en un método estadístico en la que aparentemente no existía ninguna fuerza atractiva entre las especies entrelazadas (Figura 2).<sup>8</sup> La única fuerza impulsora para el entrelazado era el movimiento Browniano de las cadenas alifáticas.

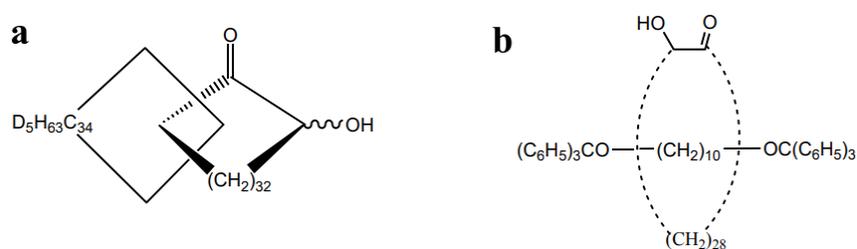


Figura 2. Primeros ejemplos de especies con enlaces mecánicos. (a) Catenano. (b) Rotaxano.

La evolución en la síntesis de moléculas con enlaces mecánicos fue limitada durante los primeros años por los insignificantes rendimientos obtenidos con los métodos estadísticos de síntesis. Con el paso del tiempo, fueron apareciendo procedimientos mucho más efectivos utilizando el efecto plantilla, mediante interacciones de tipo apilamiento  $\pi$ - $\pi$  (*stacking*), enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, coordinación a metales, etc. El progreso en el conocimiento sobre los procesos de auto asociación o auto ensamblaje (*self-assembly*) y sobre la generación de especies supramoleculares anteriores a la formación del enlace mecánico ayudó a superar esas primeras dificultades sintéticas.<sup>9</sup>

Las MIMs, como los catenanos o los rotaxanos, son la base del progreso de las máquinas moleculares. Este tipo de sistemas están formados por el auto-ensamblaje de especies químicas discretas, útiles para la creación de nuevos materiales a nivel molecular con aplicaciones potenciales. La investigación en esta área nos permite descubrir nuevas

<sup>8</sup> (a) Wasserman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4433-4434. (b) Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5723-5724.

<sup>9</sup> Griffiths, K. E.; Stoddart, J. F. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 485-506.

propiedades y funciones para el avance de la tecnología y la formación de sistemas inteligentes.

El control reversible y la modificación de las conformaciones, incitado por estímulos externos que crean variaciones en la intensidad de las interacciones no covalentes entre los distintos componentes, puede ser utilizado con diversos propósitos.<sup>10</sup> Las máquinas moleculares se diseñan para cumplir ciertas funciones y poder actuar como motores moleculares, interruptores moleculares, músculos moleculares, ascensores moleculares, etc.

### 3.2 Rotaxanos

La palabra rotaxano deriva de las palabras latinas rueda (*rota*) y eje (*axis*) y agrupa compuestos formados por al menos una molécula en forma de mancuerna (eje) y un macrociclo (anillo) que lo rodea (Figura 3). La presencia de grupos voluminosos situados en los extremos del eje, llamados *stoppers*, da lugar a la formación del enlace mecánico, impidiendo que el anillo se disocie. Formalmente se los denomina  $[n]$ rotaxanos, donde  $n$  hace referencia al número de especies entrelazadas.<sup>11</sup>

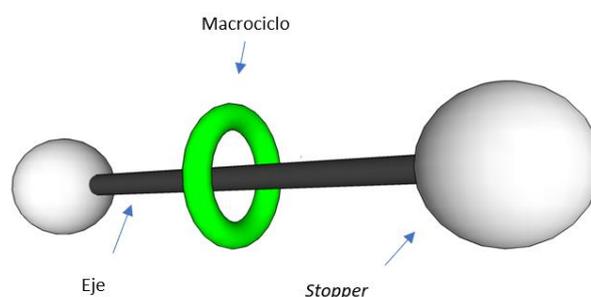


Figura 3. Representación de un rotaxano.

Existe una especie semejante a la anterior, denominada pseudo rotaxano, y suele sintetizarse en etapas previas a la formación del rotaxano. Un pseudo rotaxano está formado por un eje y un macrociclo. En este caso, el eje sólo dispone de un *stopper* (o ninguno) en uno de sus extremos. Por lo tanto, el anillo puede desenhebrarse debido a la falta del enlace mecánico (Figura 4). A pesar de no formar parte del grupo de MIMs, estas

<sup>10</sup> Yang, W.; Li, Y.; Liu, H.; Chi, L.; Li, Y. *Small* **2012**, 8, 504-516.

<sup>11</sup> (a) Vögtle, F.; Safarowsky, O.; Windisch, B.; Mohry, A. J. *Prakt. Chem.* 2000, 342, 437-444. (b) Yerin, A.; Wilks, E. S.; Moss, G. P.; Harada, A. *Pure Appl. Chem.* 2008, 80, 2041-2068

especies juegan un papel muy importante en las etapas intermedias en la síntesis de rotaxanos.



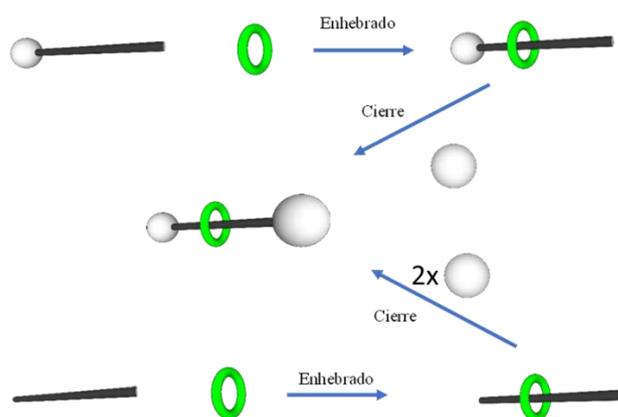
Figura 4. Representación de pseudo rotaxano.

Después de haber explicado la topología de estas moléculas, vamos a hablar sobre las estrategias sintéticas basadas en interacciones supramoleculares para la formación de rotaxanos. Existen fuerzas que promueven la formación de estas superestructuras, a pesar de que a priori sea desfavorable entrópicamente.<sup>12</sup>

### 3.2.1 Síntesis de rotaxanos

Hay varias estrategias sintéticas para la obtención de rotaxanos y en todas ellas, alguno de los fragmentos se forma totalmente antes de crear el enlace mecánico.<sup>7</sup>

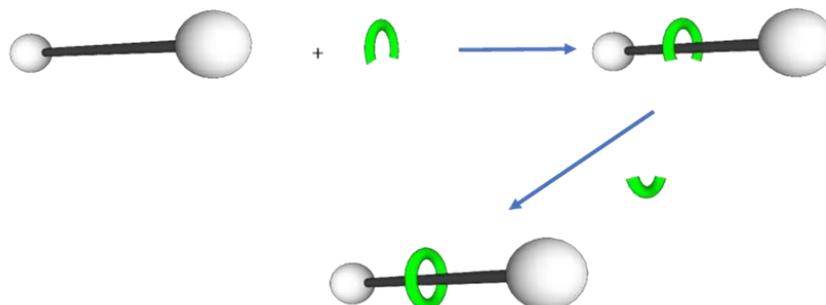
El primer método es el de “enhebrado y cierre”. Consta de una primera etapa en la que el eje, con sólo un grupo voluminoso o ninguno, se pone en contacto con el anillo para que ocurra el autoensamblaje. Después, se realiza la reacción de cierre, formando el enlace mecánico y evitando que el éter corona pueda desenhebrarse debido a la presencia de los grupos voluminosos en cada uno de los extremos del eje (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de rotaxanos mediante el método de “enhebrado y cierre”.

<sup>12</sup> Sauvage, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 611-619.

Otra metodología, diferente a la anterior, sería la de “abrochado”. El eje con los dos grupos voluminosos en los extremos se prepara previamente y después es el anillo el que se sintetiza alrededor del eje (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de rotaxanos mediante el método de “abrochado”.

Otro procedimiento, menos común, es el denominado “deslizamiento”. Aquí, previamente tanto el eje con los *stoppers* en los extremos como el anillo están sintetizados totalmente. Aplicando altas temperaturas y permitiendo el tiempo necesario, se favorece el movimiento Browniano hacia la formación del rotaxano (Esquema 3).

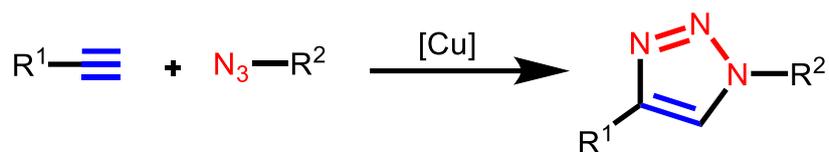


Esquema 3. Síntesis de rotaxanos mediante el método de “deslizamiento”.

Una de las reacciones más empleadas para el cierre es la denominada CuAAC (*Cooper (I)-catalyzed Azida-Alkyne Cycloaddition*), conocida habitualmente como *click chemistry*. Esta reacción permite unir de forma directa y sencilla dos fragmentos distintos y consiste en la cicloadición 1,3-dipolar entre un alquino terminal y una azida dando lugar exclusivamente al triazol 1,4-disustituido (Esquema 4).<sup>13</sup> Para la correcta formación del enlace mecánico, es imprescindible que la reacción *click* se realice en condiciones suaves, debido a que la agitación térmica hace que se pueda producir el desenhebrado entre el anillo y el eje antes de que cierre el sistema. Este paso es muy importante en la síntesis del rotaxano, debido a que si se rompe la interacción supramolecular de naturaleza débil y reversible disminuiría mucho el rendimiento de la reacción.<sup>14</sup>

<sup>13</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.

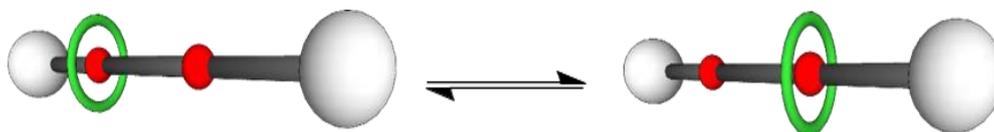
<sup>14</sup> Hanni, K. D.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1240-1251.



Esquema 4. Ejemplo de reacción CuAAC tipo click.

### 3.2.2 Interruptores moleculares basados en rotaxanos

Los interruptores moleculares (*molecular shuttles*) son un tipo de rotaxano que presentan en su eje al menos dos estaciones. Estas estaciones son grupos con los que el anillo forma interacciones supramoleculares, por lo que estos puntos son situaciones preferibles para el anillo (se dice entonces que existe isomería traslacional). Si las estaciones son iguales, entonces se encuentran degeneradas y el anillo estará en un equilibrio dinámico moviéndose de una estación a otra continuamente.



Esquema 5. Modelo del equilibrio dinámico de un rotaxano con dos estaciones degeneradas.

El primer interruptor molecular degenerado fue sintetizado por el grupo de Stoddart en 1991. La interacción supramolecular se formaba entre un par  $\pi$ -dador/ $\pi$ -aceptor, utilizando como estaciones fenilenos *para*-sustituídos y como anillo una sal de alquil bipyridinio (Figura 5). Los grupos espaciadores eran cadenas derivadas de etilenglicol y los *stoppers* grupos tris(isopropil)silano.<sup>15</sup>

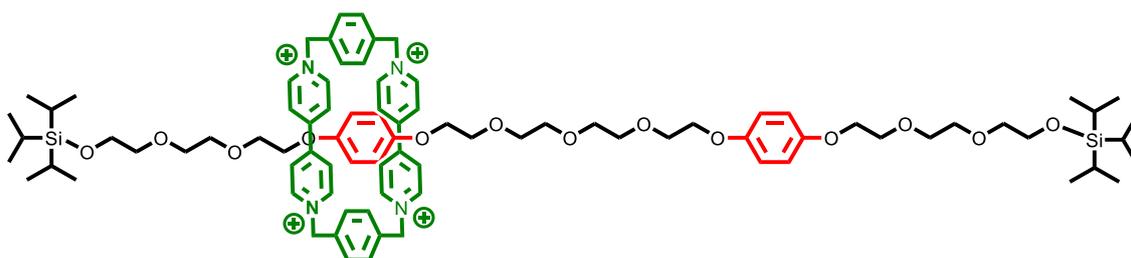


Figura 5. Primer ejemplo de interruptor molecular degenerado basado en un [2]rotaxano.

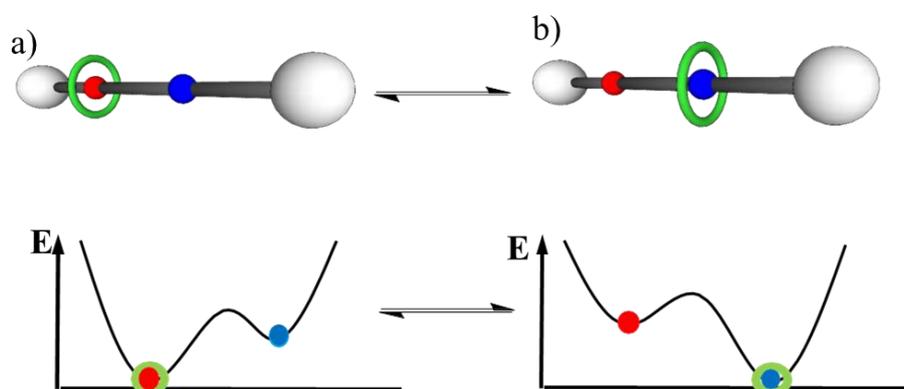
A partir de esta investigación, se comenzó a plantear la posibilidad de romper con la simetría del interruptor molecular para obtener estaciones diferentes entre sí a lo largo del eje. Si las estaciones no son idénticas y, por lo tanto, no están degeneradas, habrá una afinidad diferente entre el anillo y cada una de las dos estaciones. Aquella en la que

<sup>15</sup> Spencer, N.; Stoddart, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5131-5133.

permanezca el anillo dependerá de la estabilidad relativa de las interacciones supramoleculares y de la energía de activación del proceso.

Si la afinidad del anillo por cada una de las estaciones se puede regular mediante la aplicación de un estímulo externo, entonces tendremos un auténtico interruptor molecular. Este tipo de sistemas multiestables permiten la posibilidad de conmutación selectiva entre sus diferentes isómeros traslacionales.<sup>16</sup>

En el Esquema 6 se presenta en un diagrama el proceso de conmutación de un interruptor molecular y su perfil de energía correspondiente. En la situación inicial (a), el anillo establece interacciones supramoleculares más intensas con la estación roja, por tanto, el anillo se encontrará principalmente en esa posición relativa. Cuando se aplica el estímulo externo, la afinidad relativa del anillo por las estaciones se invierte. Ahora (situación (b)), la posición preferida es la azul, por lo que el equilibrio progresa espontáneamente si la barrera energética es lo suficientemente baja. La barrera va a depender tanto de la naturaleza química como de la flexibilidad del espaciador que une las dos estaciones.



Esquema 6. Proceso de conmutación entre dos isómeros traslacionales de un interruptor molecular con dos estaciones basado en un [2]rotaxano y perfil de energía.

El primer interruptor molecular controlable mediante un estímulo externo, el pH concretamente, fue preparado por el grupo de Stoddart en 1991 (Figura 6).<sup>17</sup> El anillo es un éter corona, DB24C8 (éter dibenzo-[24]-corona-8). Las estaciones establecen interacciones intermoleculares de distinta naturaleza con el anillo. En primer lugar, encontramos una sal de amonio capaz de establecer enlaces de hidrógeno con los átomos

<sup>16</sup> Fahrenbach, A. C.; Bruns, C. J.; Li, H.; Trabolsi, A.; Coskun, A.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 482-493.

<sup>17</sup> Stoddart, J. F.; Anelli, P. L.; Spencer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5131-5133.

de oxígeno del poliéter cíclico. En segundo lugar, una sal de bipyridinio promueve la aparición de interacciones de tipo  $\pi$ -dador/ $\pi$ -aceptor con los grupos fenileno del macrociclo. Los *stoppers* son grupos 2,5-di-*tert*-butilfenil. Si la amina se encuentra en su forma protonada, el éter corona establecerá interacciones intermoleculares de mayor intensidad que con la sal de bipyridinio. En cambio, si se añade una base, la sal de amonio se deprotona y la afinidad por las estaciones se invierte, es decir, el éter corona cambia de posición relativa. Este proceso es reversible y se puede estudiar por  $^1\text{H}$ -RMN.

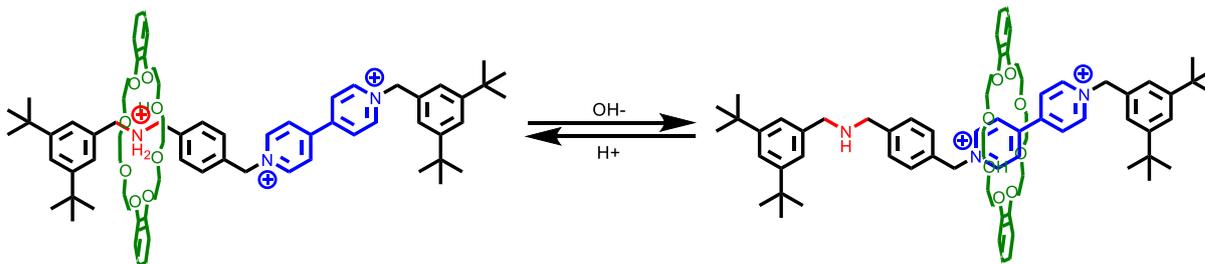


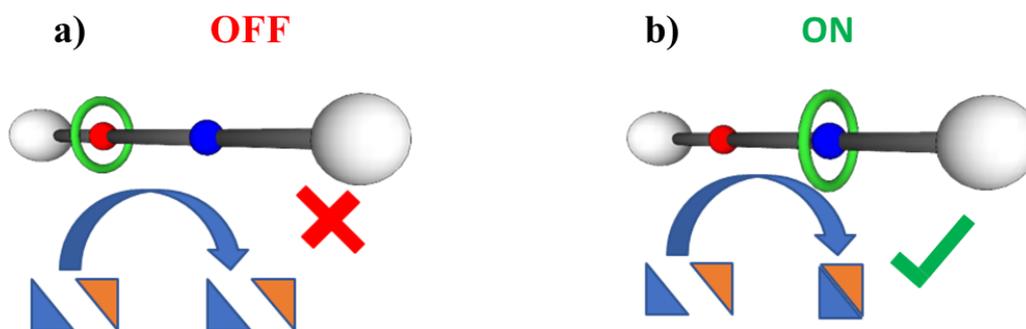
Figura 6. Primer ejemplo de interruptor molecular controlado por pH.

### 3.2.3 Aplicación como catalizador conmutable de interruptores moleculares

El movimiento de traslación relativo del anillo respecto al eje del rotaxano puede ser utilizado para producir una aplicación deseada. El conjunto de moléculas entrelazadas (como dispositivos, máquinas o motores moleculares) son similares a sus equivalentes macroscópicos, con la diferencia de que operan a escala nanométrica donde las fuerzas intermoleculares dominan sobre las fuerzas clásicas.

Sobre esta idea podemos diseñar “catalizadores *On/Off*”: arquitecturas moleculares basadas en la cobertura o exposición del centro catalítico por parte del macrociclo, controlada mediante un estímulo externo.<sup>18</sup> En el Esquema 7 (a), se representa cómo el encapsulamiento del centro catalítico (rojo) por el anillo impide el acceso de los reactivos a dicho centro, evitando que la catálisis se produzca. Si al exponer esta especie al estímulo externo controlado se cambia la afinidad del anillo por las estaciones, este se moverá y el centro catalítico quedará expuesto a los reactivos (b), permitiendo la catálisis y la obtención de sus productos.

<sup>18</sup> Leigh, D. A.; Blanco, V.; Carlone, A.; Hänni, K. D.; Lewandowski, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5166-5169.



Esquema 7. Representación de un sistema catalítico conmutable basado en un [2]rotaxano.

La idea de evolucionar los interruptores moleculares hacia su uso como catalizadores se comenzó a desarrollar por el grupo de Leigh. El primer ejemplo de este tipo de sistema se muestra en la Figura 7. El sistema está basado en un [2]rotaxano simétrico en el que el anillo es un éter DB24C8 y consta de tres estaciones en su eje. Dos estaciones degeneradas que se encuentran en los extremos (sales de 1,2,3-triazolinio) y una tercera estación situada en el centro del eje (un derivado de dibencilamina). La afinidad de la estación central por el anillo se puede controlar fácilmente mediante variaciones ácido/base. Además, las aminas secundarias son capaces de catalizar reacciones de adición tipo Michael por vía catión iminio en un amplio intervalo de pH.

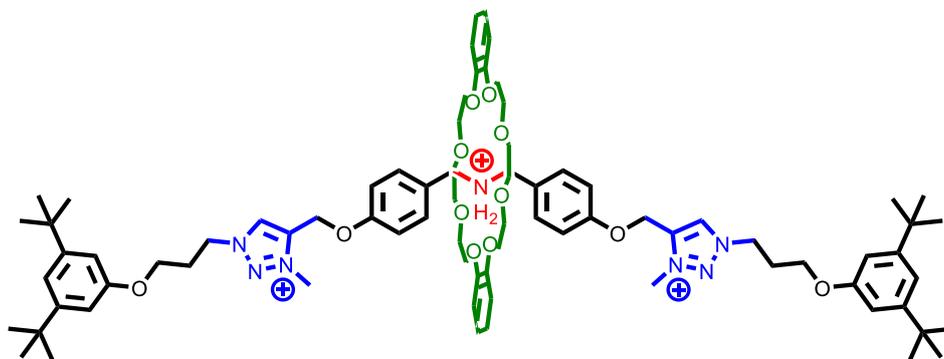


Figura 7. Primer ejemplo de interruptor molecular con función de catalizador On/Off.

La actividad de un centro organocatalítico incorporado dentro de una arquitectura de rotaxano se puede controlar cambiando la posición del macrociclo. El sistema se ha usado para mediar en el progreso de la adición de Michael de un tiol alifático al *trans*-cinamaldehído.

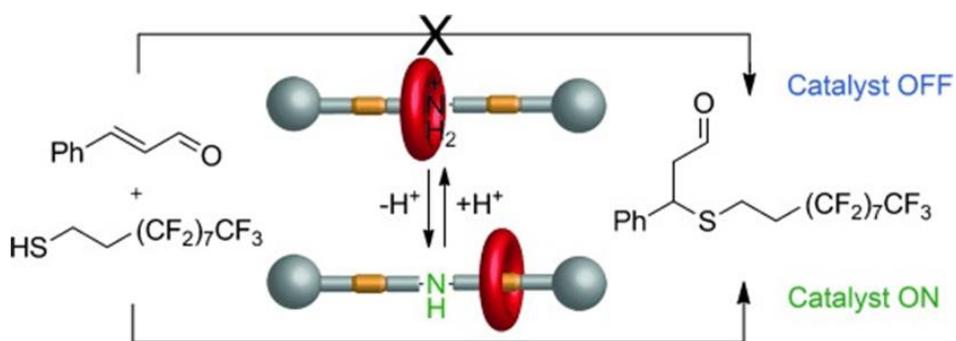


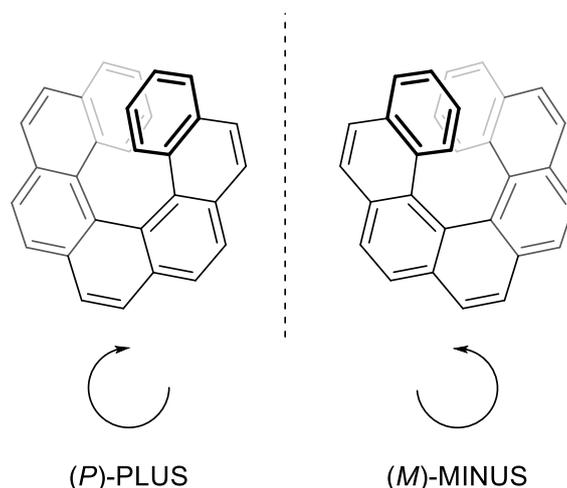
Figura 8. Ejemplo de catálisis conmutable operada por un interruptor molecular.

### 3.3 Grupo voluminoso como inductor quiral

Los compuestos orgánicos enriquecidos enantioméricamente pueden ser utilizados como catalizadores quirales en síntesis asimétrica. Los [n]-helicenos son un tipo de moléculas policíclicas aromáticas constituidas por  $n$  anillos *orto*-fusionados. Tienen un gran interés desde el punto de vista académico por su estructura particular debida a las fuerzas de repulsión que se establecen entre los anillos aromáticos terminales. Como resultado, la familia de helicenos presenta una estructura tridimensional con excepcionales propiedades ópticas y electrónicas. Una de sus características más remarcables es la inherente quiralidad que presentan y es la razón por la que durante años se han explotado su uso en síntesis asimétrica. Esto es posible ya que los helicenos cuentan con un eje estereogénico debido a su estructura helicoidal.<sup>19</sup>

La notación configuracional utilizada en este tipo de moléculas con quiralidad helicoidal se determina al observar la molécula desde el anillo aromático que se encuentra más cercano al observador hasta el extremo más alejado. Así, si el sentido de giro que resulta es el mismo de las agujas del reloj, la configuración será *P* o PLUS, y si el sentido es el contrario al de las agujas del reloj será *M* o MINUS.

<sup>19</sup> Sato, I.; Yamashima, R.; Kadowaki, K.; Yamamoto, J.; Shibata, T.; Soai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1096-1098.



*Figura 9. Enantiómeros del [7]-heliceno.*

Un punto crucial es la estabilidad configuracional, los derivados de heliceno de pocos miembros (5, típicamente) poseen una baja estabilidad y son fácilmente racemizables debido a la baja energía implicada en el proceso. Para utilizar un derivado de heliceno con el propósito de hacer síntesis asimétrica es fundamental que no se produzca la racemización en las condiciones de reacción.<sup>20</sup>

El [7]-heliceno tiene una barrera energética lo suficientemente elevada como para que no se produzca la racemización por lo que este compuesto puede inducir enantioselectividades debido a su quiralidad helicoidal. Si en un interruptor molecular con propiedades catalíticas se introduce el [7]-heliceno como grupo *stopper* podría favorecer la formación de productos enantioméricamente enriquecidos.

El grupo de investigación donde he desarrollado este TFM cuenta con experiencia en síntesis de este tipo de derivados. En 2012 se sintetizaron los primeros ejemplos de complejos- $\eta^6$  de iridio y rutenio coordinados a [6]-heliceno, en los que se estudió la migración del metal por los distintos anillos que constituyen el heliceno. (Figura 10).<sup>21</sup>

<sup>20</sup> Janke, R. H.; Haufe, G.; Würthwein, E.-U.; Borkent, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 631-6035.

<sup>21</sup> Álvarez, C. M.; Barbero, H.; García-Escudero, L. A.; Martín-Álvarez, J. M.; Martínez-Pérez C.; Miguel, D. *Inor. Chem.* **2012**, 51, 8103-8111.

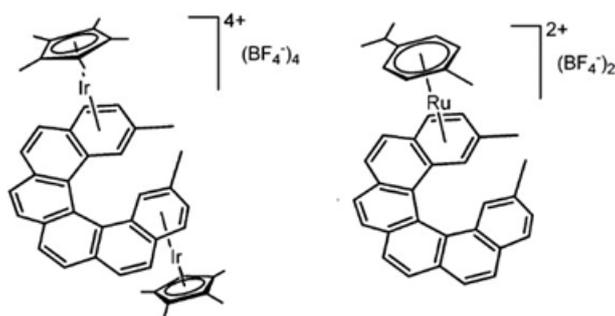


Figura 10. Complejos de iridio y rutenio coordinados a [6]-heliceno.

En 2014 se sintetizaron complejos de platino planocuatridos coordinados a dos sustituyentes de [7]-heliceno para utilizarlos como pinzas moleculares y estudiar su unión a fullerenos (Figura 11).<sup>22</sup>

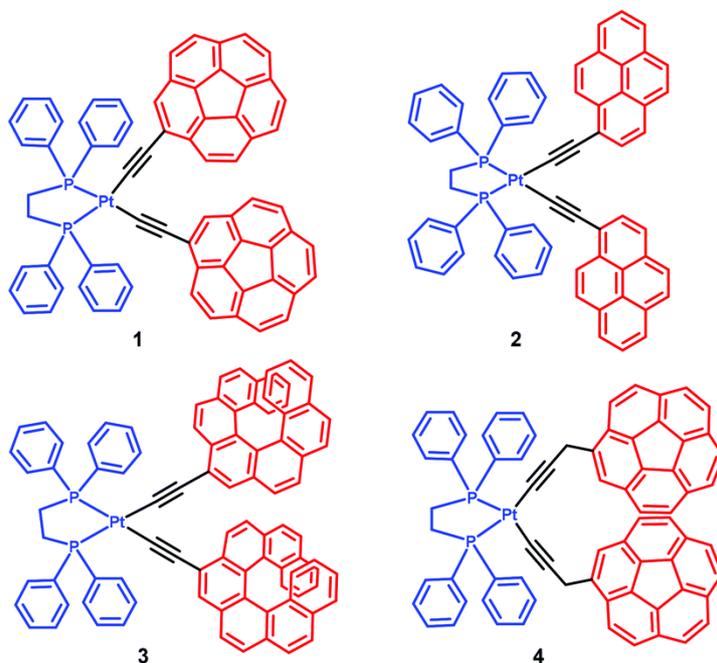


Figura 11. Complejos de platino planocuatridos utilizados como pinzas moleculares.

En 2015 se presentó una familia de receptores de fullerenos basados en coranuleno, en una de estas especies se incorporaba un fragmento [6]-heliceno, este receptor fue el que mejor resultados presentó frente a C<sub>60</sub> (Figura 12).<sup>23</sup>

<sup>22</sup> Álvarez, C. M.; García-Escudero, L. A.; García-Rodríguez, R.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D.; Rayón, V. M. *Transcripción Dalton* **2014**, 43, 15693-15696.

<sup>23</sup> 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.

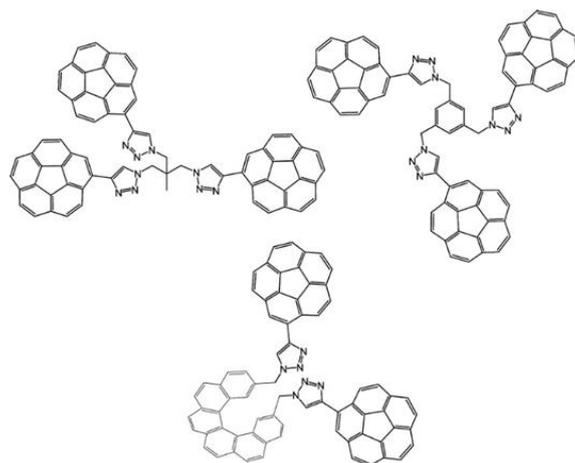


Figura 12. Familia de receptores de fullerenos sintetizados en el grupo de investigación.

En 2017 se preparó un [3]rotaxano utilizando un [6]-heliceno como *stopper* cuyo objetivo era combinar la química supramolecular de los interruptores moleculares con los derivados de heliceno, obteniendo una especie quiral que pudiera actuar como un catalizador asimétrico de tipo *On/Off* (Figura 13).

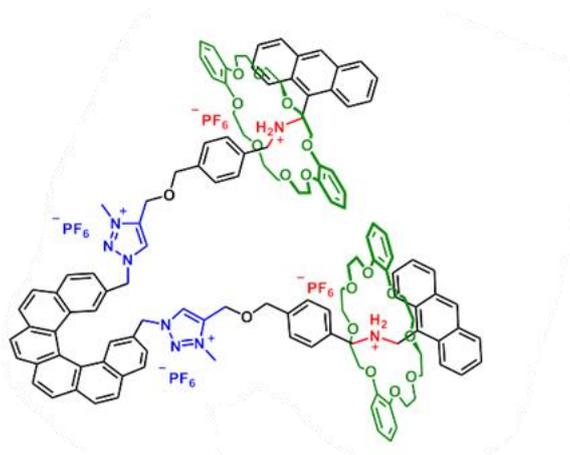


Figura 13. [3]rotaxano utilizando un [6]-heliceno como stopper.

El problema que se observó fue que, aunque sí que actuaba como catalizador en reacciones de tipo Michael de formación de enlace C-C y C-S, no lo hacía como catalizador asimétrico. La causa podría ser que el centro catalítico (amina secundaria) estaría lejos del centro asimétrico ([6]-heliceno).

Por ello, en este TFM se ha planteado la obtención de un rotaxano en el que el centro catalítico (amina secundaria) se encuentre más cerca del centro asimétrico ([7]-heliceno en este caso), para corroborar que la cercanía entre ambas especies es importante para poder realizar la catálisis asimétrica.

## 4. OBJETIVOS

El Trabajo Fin de Máster tiene como propósito mejorar la metodología sintética para la obtención de interruptores moleculares quirales basados en moléculas entrelazadas mecánicamente de tipo rotaxano desarrollada por el grupo y estudiar las propiedades y aplicaciones para una de estas especies.

Con los antecedentes que se presentan en el grupo, el objetivo final es combinar la química supramolecular de los interruptores moleculares con los derivados de heliceno, obteniendo una especie quiral que pueda actuar como un catalizador asimétrico de tipo On/Off.

Debido a la complejidad sintética que se plantea, la meta principal de este trabajo es llegar a sintetizar un pseudo rotaxano que tenga un [7]-heliceno (centro asimétrico) como *stopper* y la amina secundaria (centro catalítico) cerca del centro asimétrico. Como objetivos secundarios se ha establecido la realización de estudios preliminares de catálisis, así como la separación de los dos enantiómeros de [7]-heliceno mediante HPLC quiral.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este apartado se expone la metodología sintética y los resultados experimentales obtenidos. El objetivo a largo plazo de esta investigación es formar un [2]rotaxano que tenga dos estaciones y un centro asimétrico ([7]-heliceno) que funcione como *stopper* y, además, un centro catalítico (amina secundaria) que esté próximo a este grupo estereogénico para que el [2]rotaxano funcione como un catalizador asimétrico. La estrategia que se va a seguir para la formación del interruptor molecular ha sido el “enhebrado y cierre”, descrito en la introducción. La generación de aductos supramoleculares a través de enlaces de hidrógeno entre éteres corona y sales de amonio (por ejemplo, entre el éter DB24C8 y una sal de amonio dibencílica) está bastante favorecida en disolventes halogenados, hecho conocido tanto experimental como teóricamente.<sup>24</sup> Dicho método es bastante más eficiente que los otros mencionados debido a que se produce una única reacción (en vez de dos o más, como se necesita en el método de “abrochado”) en condiciones suaves que aseguran la integridad de la molécula (al contrario que el método de “deslizamiento”). Además, el grupo de investigación donde estoy realizando el TFM (GIR MIOMeT) tiene experiencia en la síntesis y estudio de interruptores moleculares por medio de esta técnica. La reacción de cierre utilizada es una cicloadición 1,3-dipolar tipo *click*, tal y como se describió anteriormente, que transcurre en condiciones suaves y ha permitido preparar rotaxanos con múltiples anillos enhebrados.<sup>25</sup>

El principal objetivo de este TFM es sintetizar el fragmento con el [7]-heliceno como *stopper*, con la amina secundaria cerca del centro asimétrico y que tenga un alquino terminal para luego poder realizar la reacción *click* para poder cerrar el [2]rotaxano.

Para preparar el pseudo rotaxano, se necesitan dos fragmentos (*buildings blocks*), uno que tenga una amina primaria y otro con un aldehído, por lo que para conseguir la molécula objetivo se puede realizar mediante dos rutas diferentes. Una ruta uniendo el 9-aminometilen-[7]-heliceno y un fragmento con el aldehído, y la otra ruta, combinando el 9-aldehído-[7]-heliceno y el fragmento con la amina primaria (ver más adelante).

---

<sup>24</sup> (a) Schalley, C. A.; Jiang, W.; Schäfer, A.; Mohr, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2309-2320. (b) Payne, N. A.; Delmas, L. C.; McDowell, S. A. C.; Williams, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5175-5179.

<sup>25</sup> Álvarez, C. M.; Barbero, H.; Miguel, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6631-6640.

El otro fragmento que se necesitaría sería con una azida terminal para poder realizar la reacción *click* y que tenga un grupo voluminoso que pueda actuar como *stopper*.

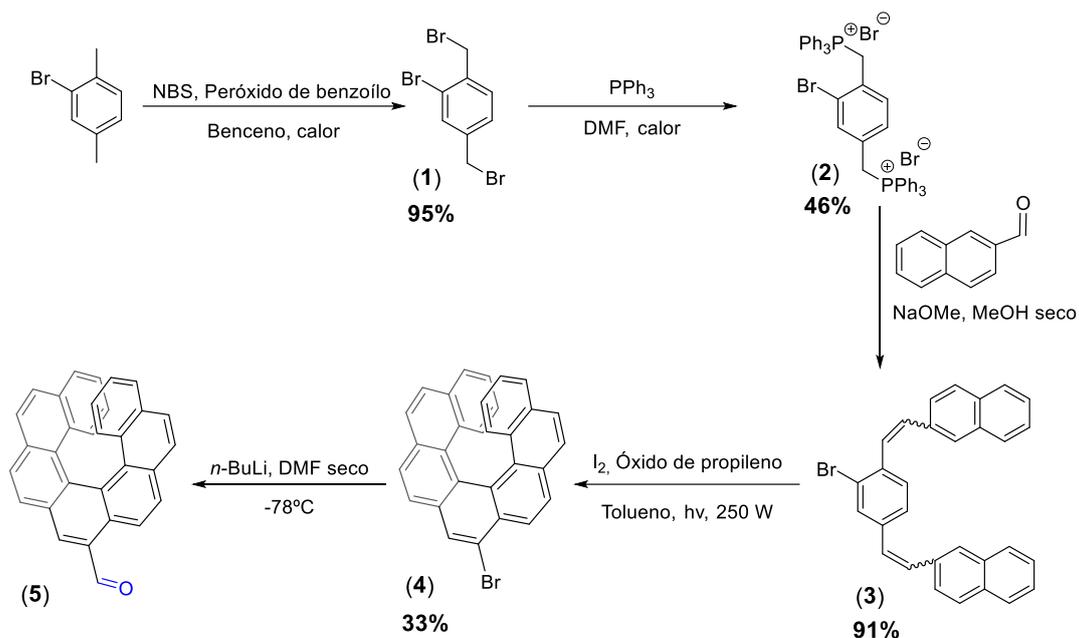
### 5.1 Síntesis del 9-aldehído-[7]-heliceno

A pesar de que la síntesis del [7]-heliceno estaba desarrollada se han llevado mejoras en la ruta sintética.<sup>26</sup>

La ruta sintética de este fragmento consta de cinco etapas (Esquema 8). Primero se realiza una bromación del bromo-*p*-xileno obteniendo el compuesto **(1)**. Por tratamiento con trifenilfosfina se obtiene la sal de fosfonio **(2)** que reacciona con 2-naftaldehído en medio básico mediante una reacción de Wittig, obteniéndose **(3)** como una mezcla de los isómeros *Z-Z*, *E-E*, *E-Z*. La siguiente etapa es una fotociclación oxidante, irradiando con luz UV para obtener el 9-bromo-[7]-heliceno **(4)**. Esta reacción tradicionalmente se hacía con benceno (cancerígeno y, por lo tanto, problemático en cuanto a su manejo y gestión de sus residuos), pero se ha sustituido por tolueno. Es una etapa de la síntesis crítica, debido a que requiere una alta dilución (1mM) para que no se produzca una reacción intermolecular, impidiendo que se pueda obtener cantidades suficientes de compuesto en una sola reacción a pesar de que el recipiente (matraz de Schlenk con camisa) donde se realiza es de 1 litro. Por último, se realiza una reacción de formilación mediante un intermedio organolítico para obtener el 9-aldehído-[7]-heliceno **(5)**.

---

<sup>26</sup> Sudhakar A.; Katz T. J.; **1986**, *Tetrahedron Letters*, 27 (20), pp. 2231-2234.



Esquema 8. Ruta sintética del 9-aldehído-[7]-heliceno.

Durante el desarrollo de esta ruta, los cuatro primeros pasos se realizaron con éxito. Desafortunadamente, al llegar a la última reacción (el paso del 9-bromo-[7]-heliceno al 9-aldehído-[7]-heliceno) falló y se obtuvo el [7]-heliceno en lugar del aldehído en diversas ocasiones. Presumiblemente, la DMF que se añade como electrófilo no estaba suficientemente seca, por lo que tras la formación del litiado, reaccionó con el agua en lugar de con la DMF. Se planea en el grupo de investigación repetir este procedimiento en condiciones estrictamente anhidras en un futuro próximo.

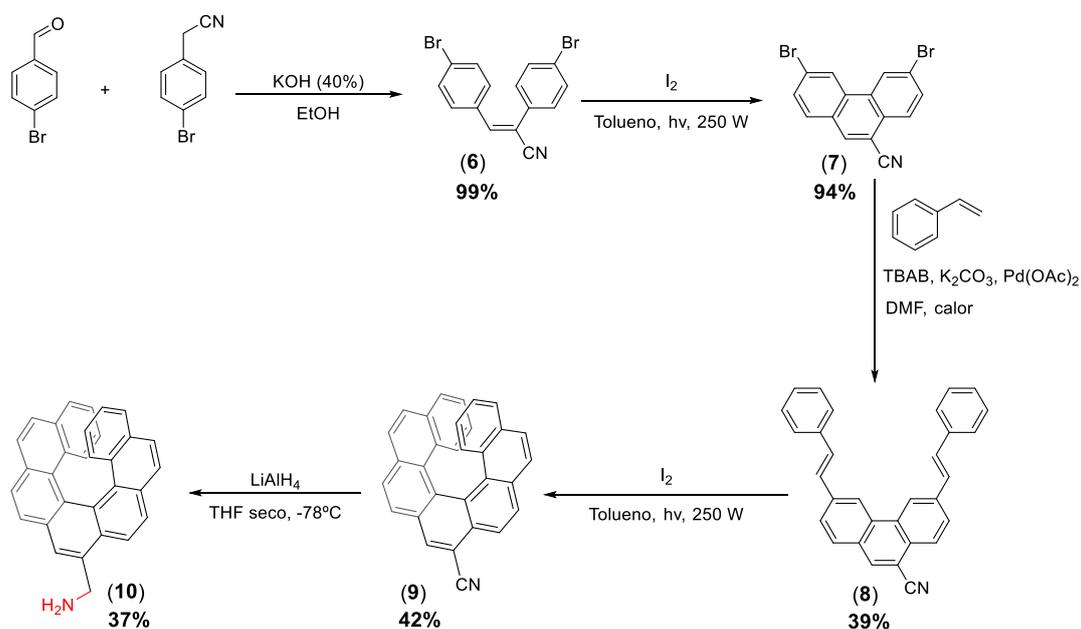
La gran ventaja de esta ruta es que permite obtener el fragmento del [7]-heliceno con el aldehído realizando una única reacción de fotociclación (que, como se ha mencionado, por sus particularidades genera un cuello de botella en el proceso sintético). Si, en cambio, queremos obtener el fragmento con la amina primaria en el [7]-heliceno, habría que realizar dos reacciones de fotociclación oxidante (ver el siguiente punto). Al no conseguir el [7]-heliceno aldehído, pasamos a sintetizar el heliceno que contenga la amina primaria.

## 5.2 Síntesis del 9-aminometilen-[7]-heliceno

La ruta sintética de este fragmento consta de cinco etapas (Esquema 9). La secuencia comienza con una condensación de Knoevenagel entre 4-bromobenzaldehído

y 4-bromofenilacetnitrilo, para obtener el compuesto (6).<sup>27</sup> A continuación, se realiza una fotociclación oxidante irradiando con luz UV en presencia de yodo catalítico para obtener el fenantreno (7).<sup>28</sup>

Mediante una reacción de acoplamiento C-C cruzado de Heck entre el compuesto (7) y el estireno se forma el compuesto (8).<sup>29</sup> Se realiza otra reacción de fotociclación oxidante irradiando con luz UV obteniendo el 9-ciano-[7]-heliceno (9). Por último, mediante un tratamiento con LiAlH<sub>4</sub> se reduce el grupo ciano a amina formando el 9-aminometilén-[7]-heliceno (10).



Esquema 9. Ruta sintética del 9-aminometilén-[7]-heliceno.

### 5.3 Síntesis de los fragmentos aldehído y amina primaria complementarios

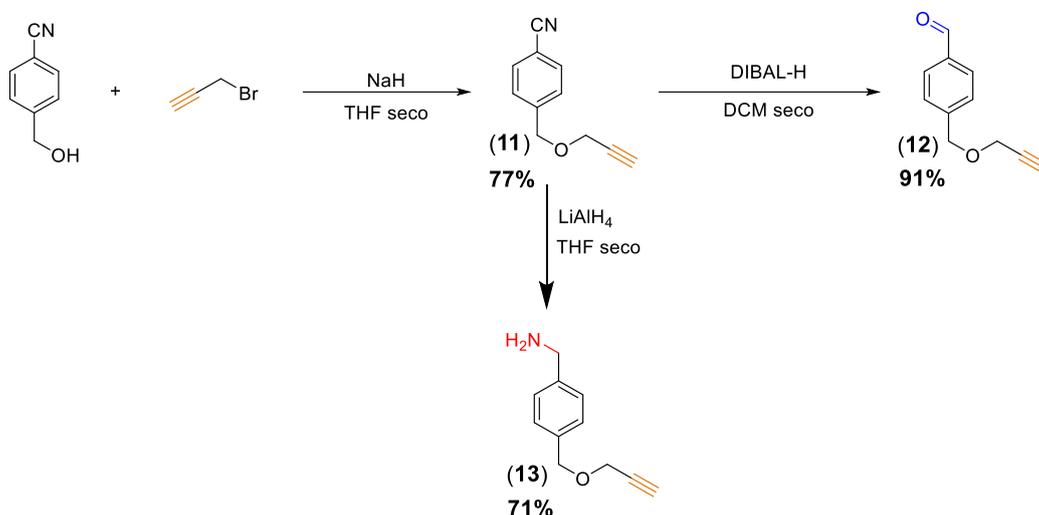
La síntesis para estos fragmentos consta de dos etapas (Esquema 10), siendo la primera etapa igual para ambos fragmentos. Comenzando por la formación de un éter propargílico (11) a partir del 4-(hidroximetil)benzonitrilo y el bromuro de propargilo.

<sup>27</sup> Park H.; McEachon J.D.; Pollock J.A.; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2019**, 27 (10), pp. 2075-2082.

<sup>28</sup> Ben Braiek M.; Aloui F.; Moussa S.; Ben Hassine B.; *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56 (47), pp. 6580-6584.

<sup>29</sup> El Abed, R.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P.; Gorsane, M.; Marinetti, A.; *Eur. J. Org. Chem* **2004**, 1517-1522.

Se realiza una reducción del compuesto (**11**) mediante un tratamiento con DIBAL-H para obtener el fragmento aldehído (**12**). Por otro lado, se realiza una reducción del del compuesto (**11**) mediante un tratamiento con  $\text{LiAlH}_4$  para obtener el fragmento amina primaria (**13**).

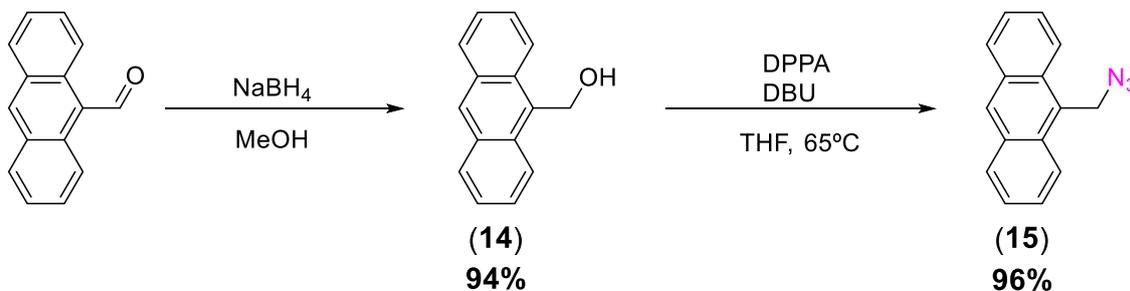


Esquema 10. Ruta sintética de los fragmentos aldehído y amina primaria.

#### 5.4 Síntesis del fragmento con el otro stopper con una azida terminal

A pesar de que la síntesis de este fragmento ya se había realizado anteriormente, se ha optimizado el proceso reduciendo el número de pasos, consiguiendo transformar directamente el alcohol en azida, en lugar de sustituir el alcohol por el bromuro correspondiente y después formar la azida mediante sustitución nucleófila.

La ruta de este fragmento consta de 3 etapas (Esquema 11). Comienza con la reducción del 9-antracenaldehído mediante un tratamiento con  $\text{NaBH}_4$  para obtener el alcohol (**14**). Después se hace reaccionar con DPPA y DBU para obtener la azida (**15**).



Esquema 11. Ruta sintética del stopper con la azida terminal.

## 5.5 Síntesis del pseudo rotaxano

Para sintetizar el eje del futuro pseudo rotaxano (molécula objetivo en este trabajo) se necesita combinar los dos fragmentos, el que tiene la amina primaria con el del aldehído. Antes de utilizar los compuestos deseados, se probaron diferentes condiciones empleando bencilamina como reactivo sustituto, con el fin de optimizar el proceso y aplicar esas condiciones a los fragmentos objetivo.

La primera reacción que se realizó fue condensar la amina primaria (**10**) con el aldehído (**12**) en presencia de ácido acético y cianoborohidruro de sodio, utilizando como disolvente una mezcla de DCE/MeOH (2:3) para obtener directamente la amina secundaria sin tener que aislar la imina intermedia. Desgraciadamente, se observó que seguía habiendo amina primaria de partida y se reducía el aldehído (Figura 14).

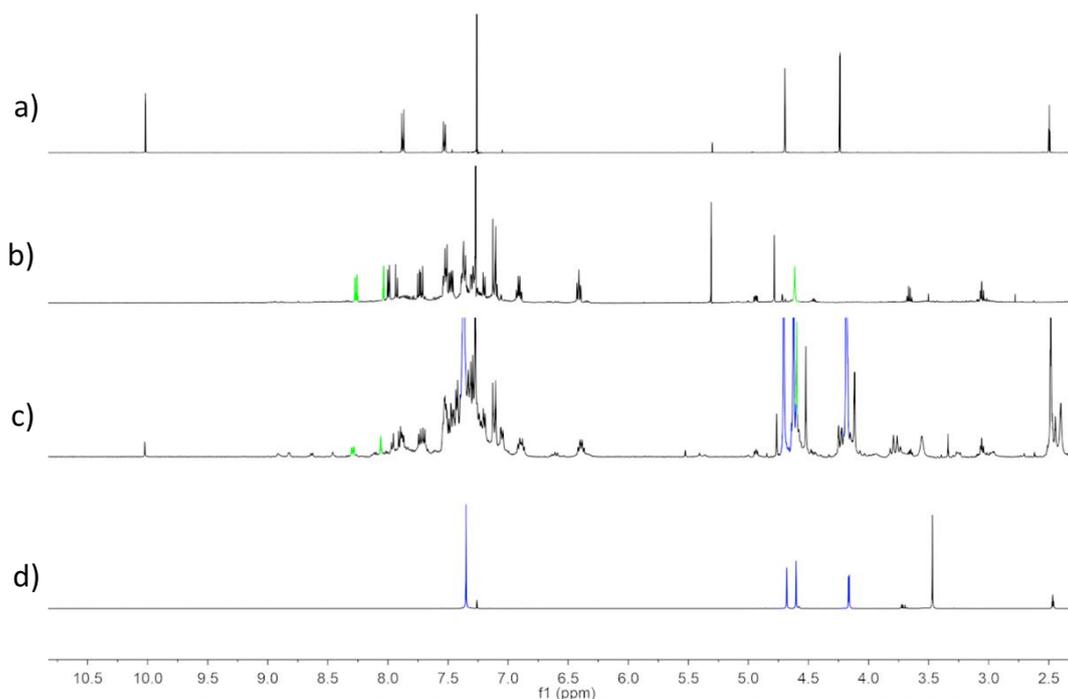


Figura 14. Espectros de <sup>1</sup>H RMN apilados (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) a) Compuesto (**12**); b) Compuesto (**10**); c) Crudo de reacción; d) Compuesto (**12**) reducido. Se ha coloreado de azul las señales del compuesto **12** reducido y de verde algunas señales del compuesto **10** para mostrar su existencia en el crudo de reacción.

La segunda reacción constaba de dos pasos: el primero añadiendo la amina primaria (**10**), el aldehído (**12**) y sulfato de sodio (para eliminar el agua que se forma en la condensación) y MeOH seco como disolvente, calentando a reflujo para obtener la imina; y el segundo paso la reducción de la imina con borohidruro de sodio para obtener la amina secundaria. No se formó la imina en el primer paso y después se redujo el aldehído (**12**), al igual que había pasado en la primera reacción. Además, ni siquiera la

presencia de un exceso del aldehído inicial (**12**) permitió forzar el equilibrio de condensación hacia el producto deseado (Figura 15).

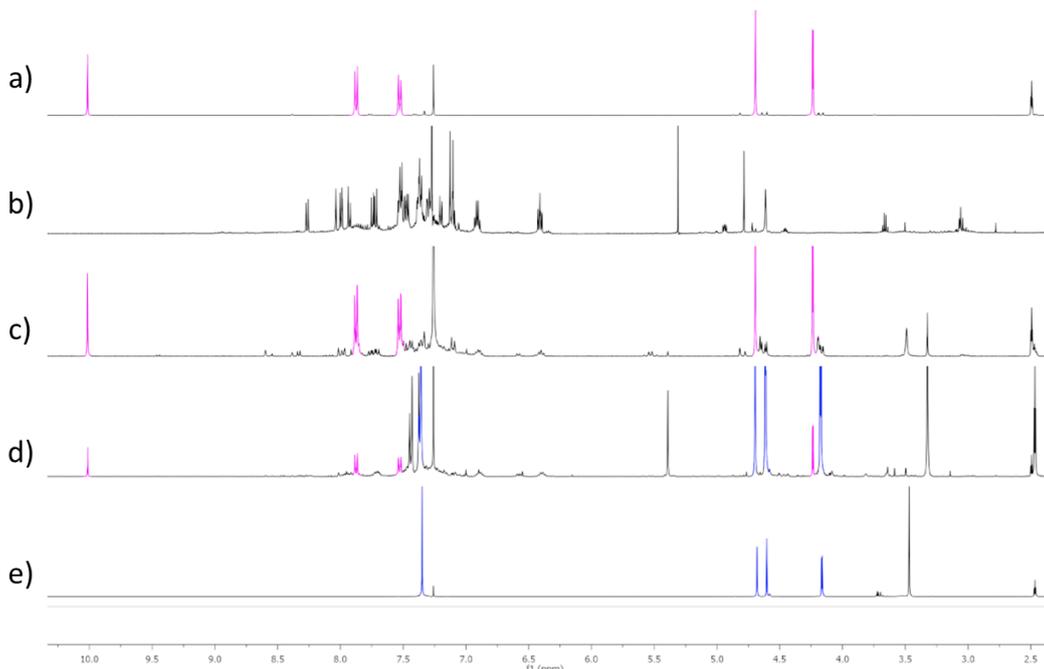


Figura 15. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN apilados (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) a) Compuesto (**12**); b) Compuesto (**10**); c) Crudo de reacción tras la condensación; d) Crudo de reacción tras la reducción; e) Compuesto (**12**) reducido. Se ha coloreado de azul las señales del compuesto **12** reducido y de rosa el propio compuesto (**12**) en exceso.

Sin embargo, en un tercer intento, realizando la reacción entre el aldehído (**12**) y la amina primaria (**10**) en MW a 140 °C sin disolvente (*neat*) durante 15 minutos para formar la imina y la posterior reducción de la misma con  $\text{NaBH}_4$  sí proporcionó el compuesto (**16**) de manera satisfactoria (Esquema 12, 2ª Ruta).

Se puede observar en el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQCAD (Figura 16) cuatro picos de cruce con fase invertida respecto a la que corresponde a protones aromáticos. Esto indica la presencia de cuatro grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ), correspondientes a los dos que tenía el fragmento del aldehído (**12**), el que tenía la amina primaria inicial (**10**) y el que se ha formado nuevo. Se observa que los protones del grupo metileno que está junto al [7]-heliceno son diastereotópicos, mostrándose como dos dobletes que integran como 1 cada uno correspondientes a cada hidrógeno de ese grupo  $\text{CH}_2$  ( $\text{H}^{31'}$  y  $\text{H}^{31''}$ ) a un desplazamiento químico de 4.5 ppm.

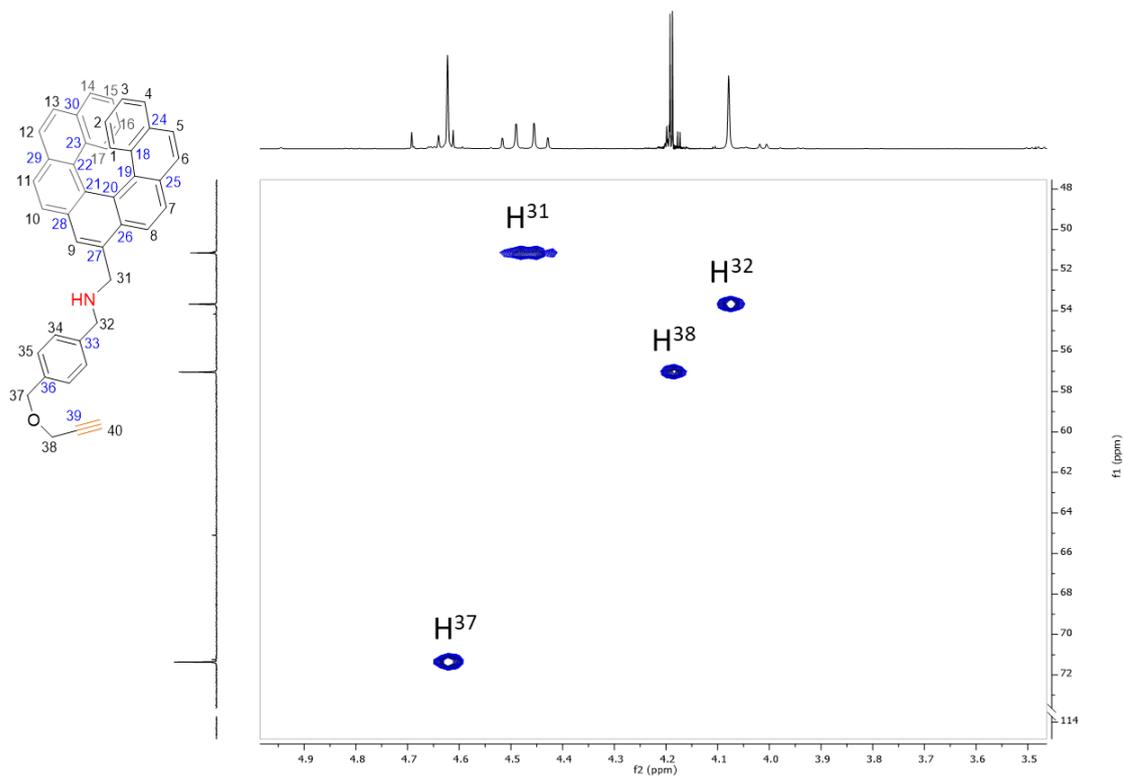
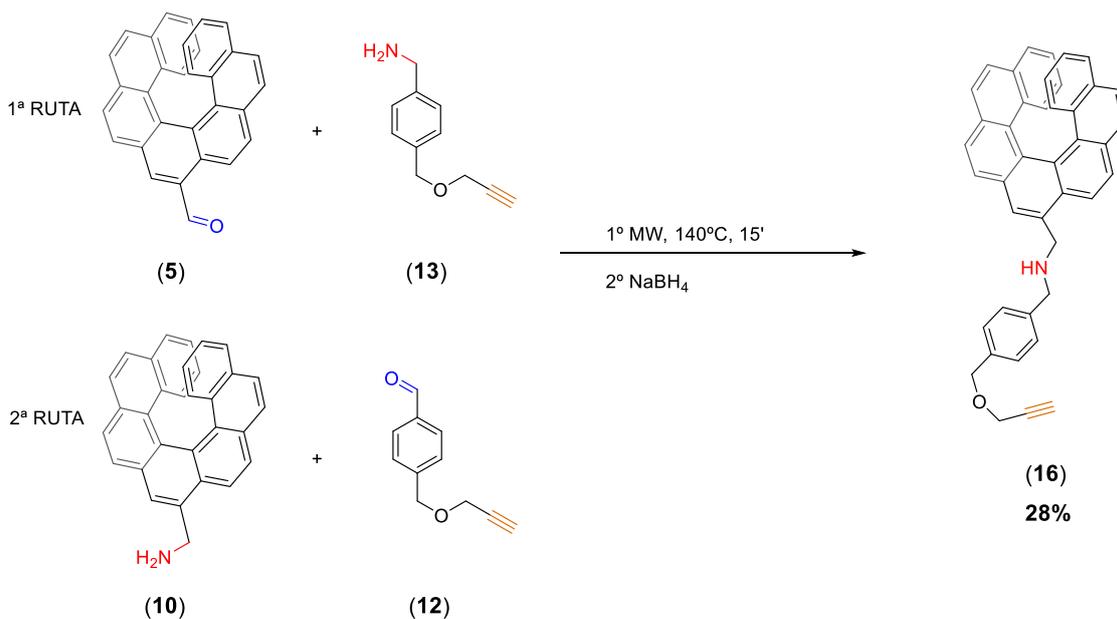


Figura 16. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQCAD de la parte alifática (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**16**).

Estas condiciones también se podrían intentar con los otros fragmentos, es decir, con el fragmento amina primaria (**13**) y el 9-aldehído-[7]-heliceno (**5**) una vez que se haya optimizado la reacción del paso del 9-bromo-[7]-heliceno al aldehído (Esquema 12, 1ª Ruta).



Esquema 12. Síntesis de la bencilamina (**16**) mediante ambas rutas propuestas.

Para monitorizar la formación del pseudo rotaxano deseado, el compuesto (**16**) se disuelve entonces en  $\text{CDCl}_3$  y se añade el DB24C8 (en exceso). En principio se debería observar en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN simplemente la suma de los espectros individuales del compuesto (**16**) y el éter corona (Figura 17). En cambio, se observan variaciones en los desplazamientos químicos, así como un ensanchamiento de las señales aromáticas correspondientes al [7]-heliceno sobre todo aquellas más cercanas a la amina secundaria. Esto puede ser debido a que se forme un complejo de exclusión entre estos dos compuestos.<sup>18</sup>

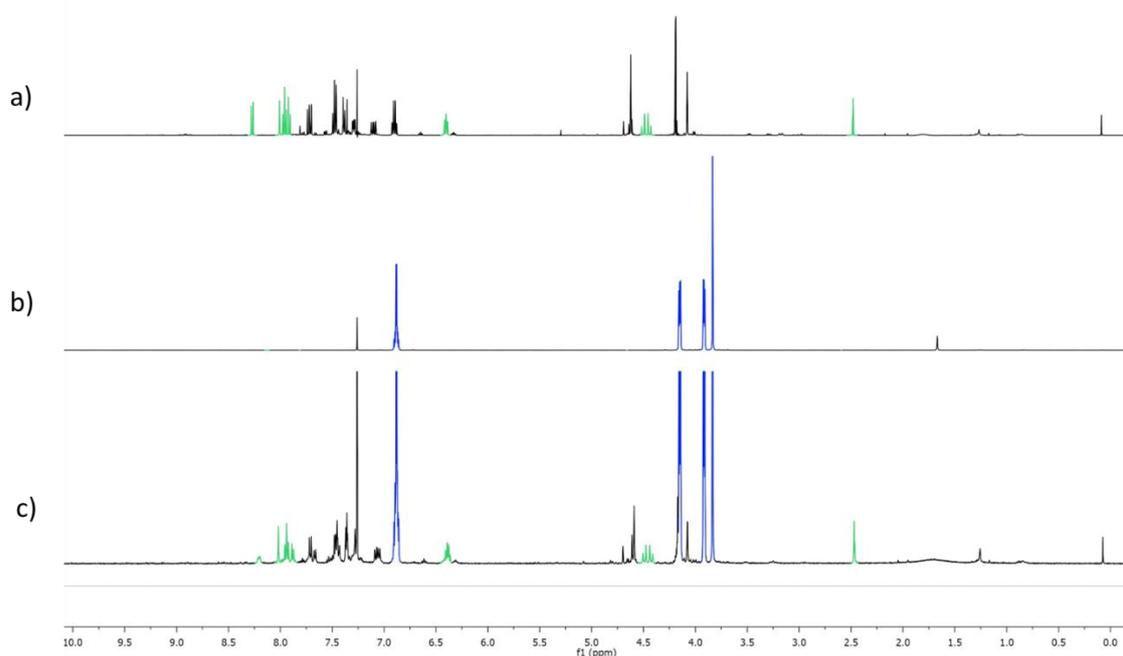
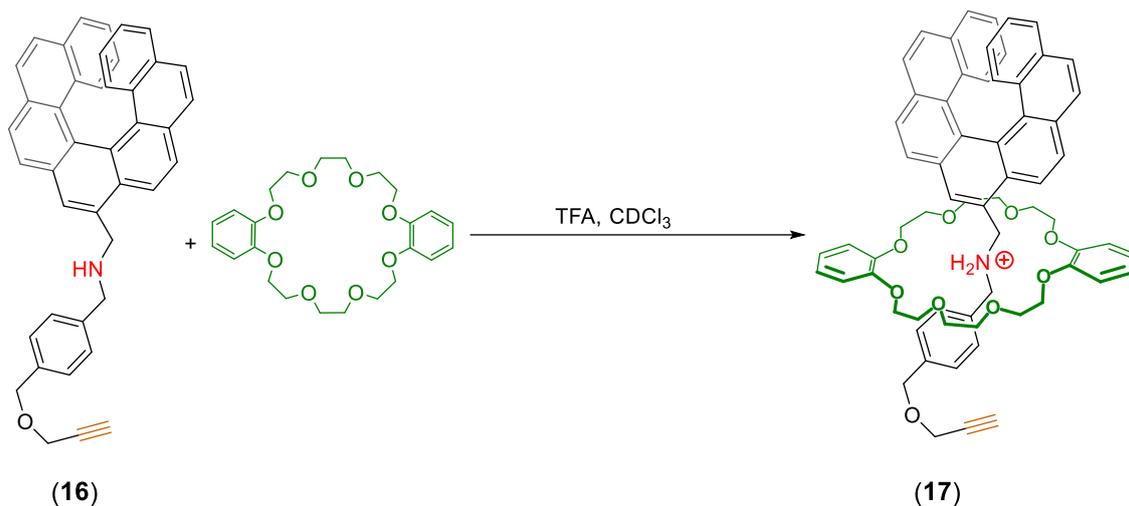


Figura 17. Espectros apilados de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) a) Compuesto (**16**) b) DB24C8 c) Compuesto (**16**) + DB24C8. Se ha coloreado de azul las señales del compuesto DB24C8 reducido y de verde algunas señales del compuesto (**16**).

Después se añade TFA (1 equivalente con respecto al compuesto (**16**)) para protonar la amina y así promover que el DB24C8 se enhebre con el eje (Esquema 13). Se espera que se forme un complejo de inclusión a través de enlaces de hidrógeno entre los oxígenos del éter corona y los hidrógenos de la sal de amonio resultante. El uso de cloroformo como disolvente en esta secuencia de reacción es crucial ya que favorece la interacción supramolecular amonio-éter e incrementa el rendimiento de reacción. Empleando acetona como medio de reacción se observa que la cantidad de éter enhebrado es muy inferior debido a que las interacciones acetona-éter son más fuertes.<sup>18</sup>



Esquema 13. Síntesis del pseudorrotaxano.

El pseudo rotaxano (17) no se ha podido caracterizar por completo debido a su naturaleza dinámica. Sin embargo, sus características espectrales ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gCOSY y  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY) sugieren que la formación del aducto supramolecular enhebrado se ha conseguido. Los desplazamientos químicos observados de los protones aromáticos pertenecientes al éter corona son los habituales en la situación de enhebrado ya que normalmente se desplazan a campo alto y se desdoblán en diversos multipletes como consecuencia de la presencia de diferentes entornos químicos rodeando a esos núcleos (entre a 6.2 y 6.9 ppm, en color rojo, Figura 18). Obviamente también se observa éter corona libre (6.9 ppm, en color azul, Figura 18).

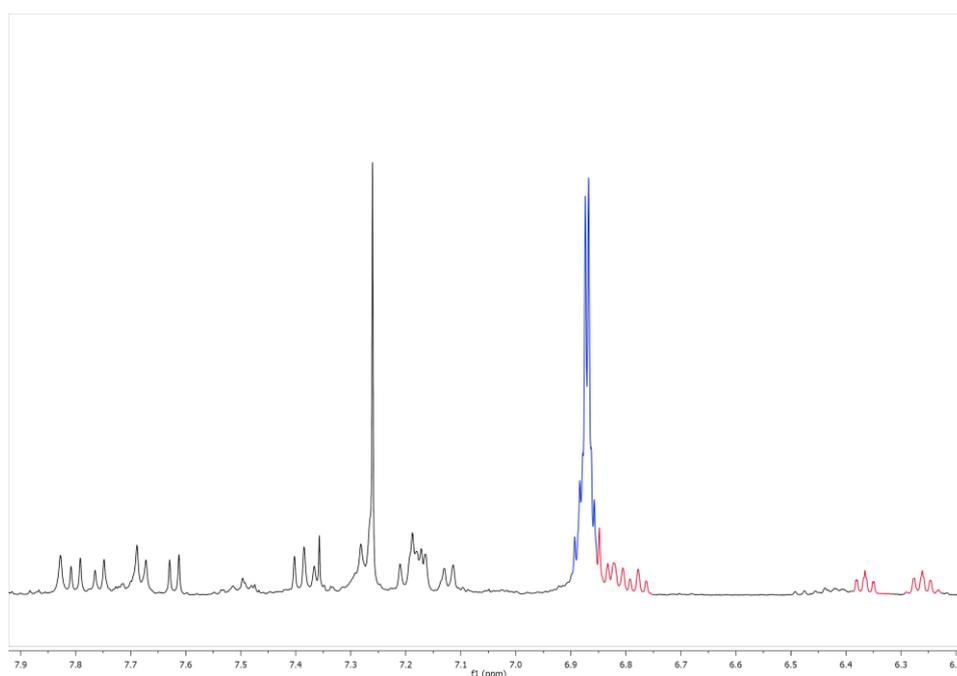


Figura 18. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la zona aromática (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (17).

En la zona alifática se observa un conjunto de señales que son características de los grupos metilénicos del DB24C8 en situación enhebrado (entre 4.4 y 3.9 ppm, de color rojo, Figura 19). Normalmente se desplazan a campo bajo y se desdoblan en numerosos multipletes como consecuencia de la pérdida de equivalencia química entre ellos. También se observan las señales que pertenecen al éter corona libre (de color azul, Figura 19).

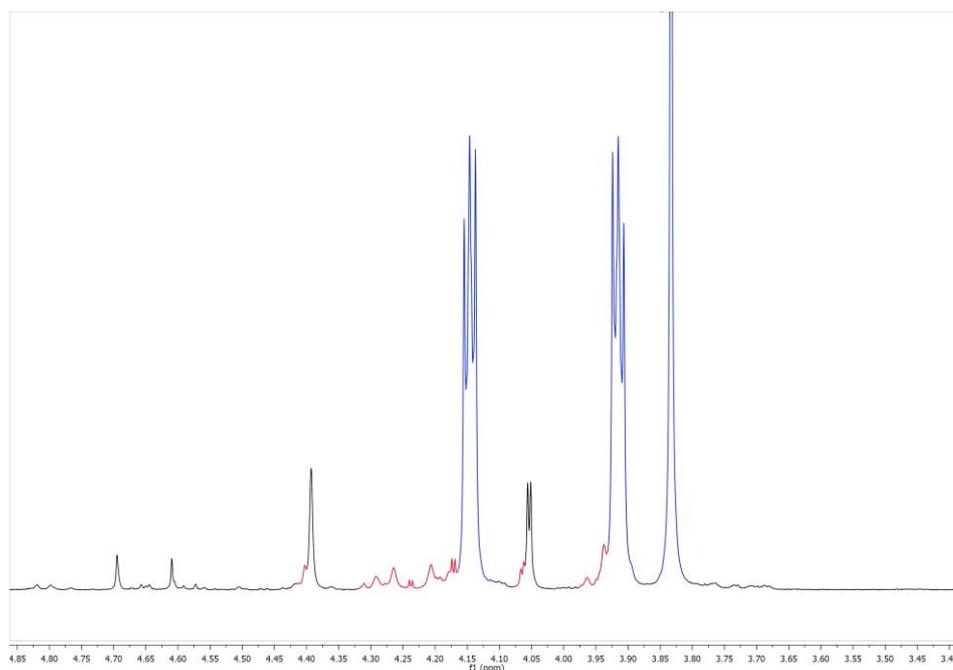


Figura 19. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la zona alifática (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (17).

Mediante el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gCOSY se ha podido ver que señales pertenecen al éter corona enhebrado (Figura 20).

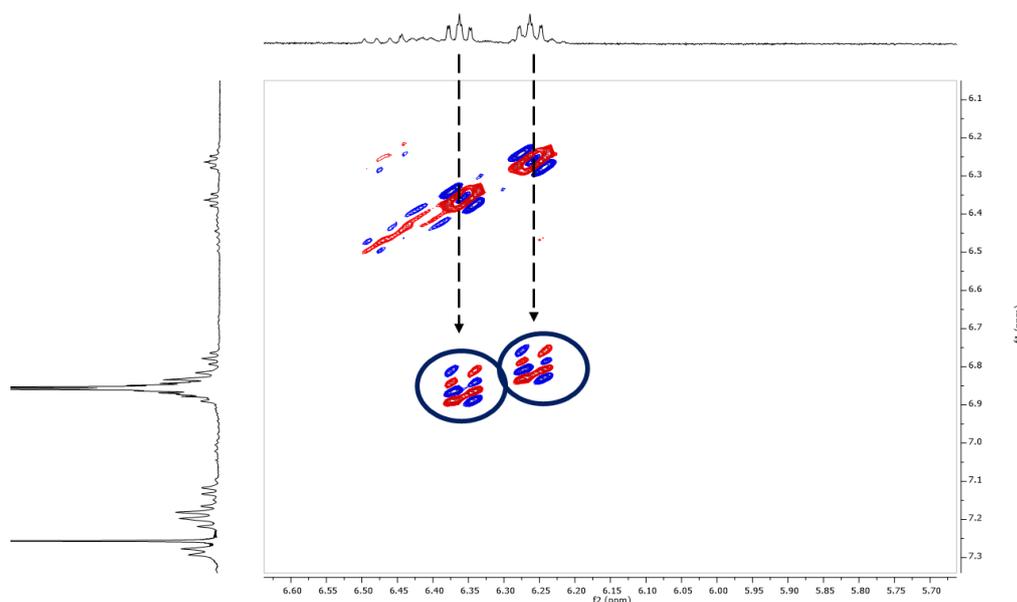


Figura 20. Principales señales COSY entre los protones aromáticos del DB24C8 enhebrado.

Con el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY se ha podido determinar la cercanía espacial entre protones, tanto aromáticos como alifáticos, pertenecientes a DB24C8 y diversos protones correspondientes a los anillos del heliceno (Figura 21).

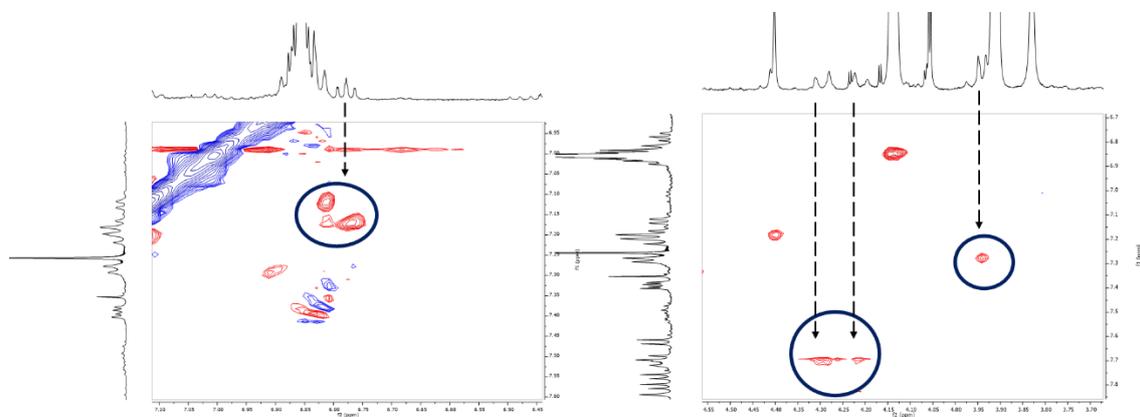
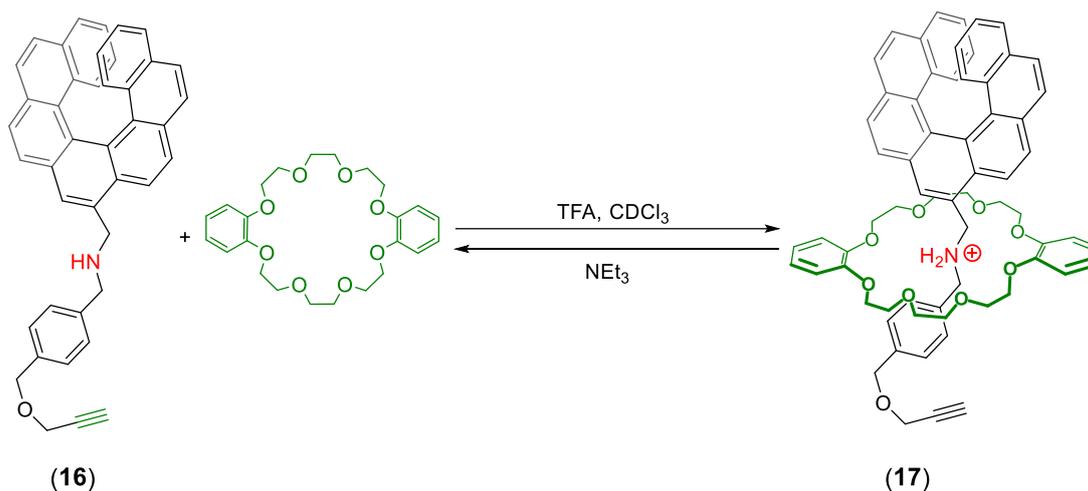


Figura 21. Principales señales NOE entre los protones del [7]-heliceno y del DB24C8 enhebrado para el pseudo rotaxano (17).

También se han realizado unos estudios preliminares del proceso de conmutación, donde el método utilizado consiste en añadir una cantidad adecuada de una disolución de  $\text{NEt}_3$  en  $\text{CDCl}_3$  (1 equivalente con respecto al eje) en una disolución del compuesto (17) en  $\text{CDCl}_3$  y su seguimiento por  $^1\text{H}$ -RMN in situ. Generando este medio básico se consigue desprotonar el grupo amonio, dando lugar otra vez a la bencilamina (16). Siendo este proceso reversible, por adición de TFA (1 equivalente con respecto al compuesto (16)) se

reprotona la bencilamina, dando lugar a la sal de amonio correspondiente y volviendo a obtener el compuesto (17) (Esquema 14).

Teniendo en cuenta estos aspectos, se realizaron tres ciclos de conmutación ácido-base, utilizando como ácido TFA y como base  $\text{NEt}_3$ . Como se puede observar, hemos sido capaces de mover reversiblemente el éter corona empleando ácidos y bases (Figura 22), aunque el proceso implica cierta descomposición del sistema.



Esquema 14. Proceso de conmutación del pseudo rotaxano. Dependiendo de si se adiciona un ácido o una base, el éter corona se encuentra enhebrado o "libre".

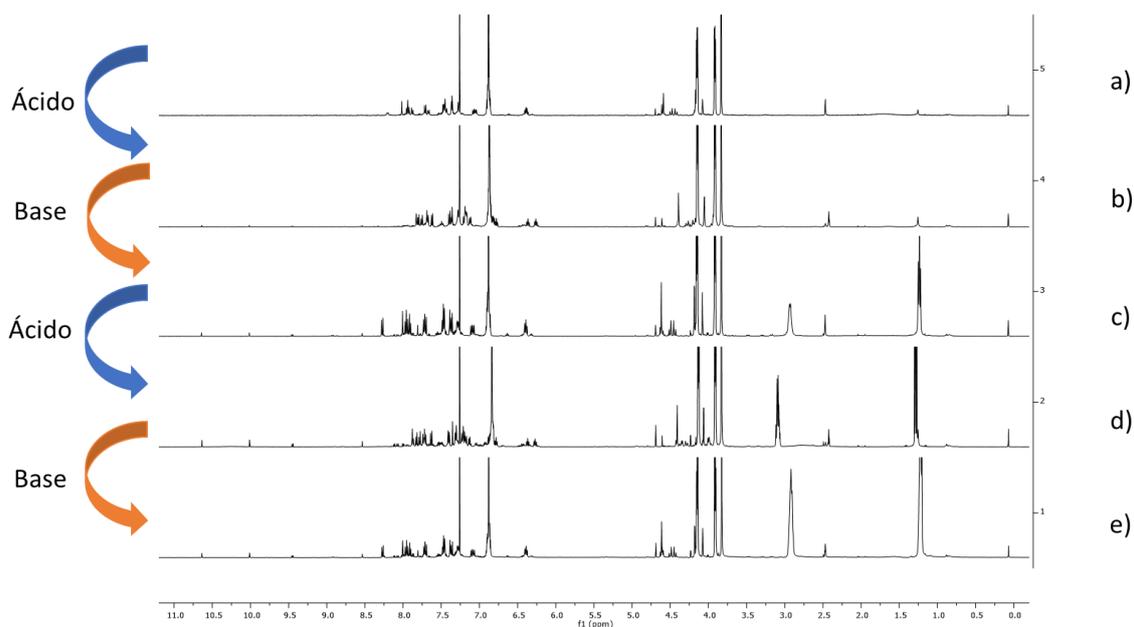
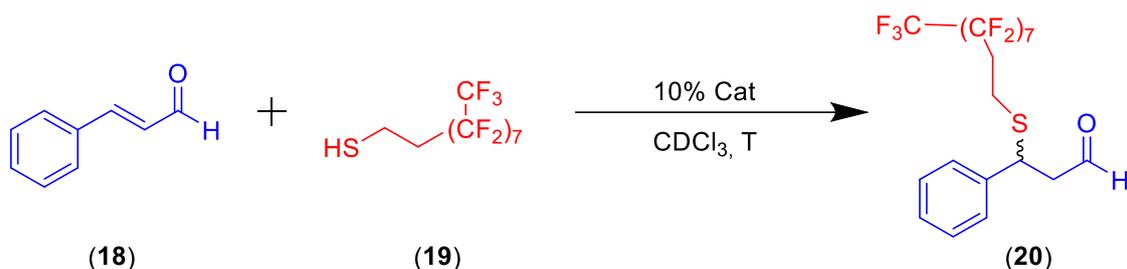


Figura 22. Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de los ciclos de conmutación base-ácido. Siendo los espectros a), c) y e) correspondientes a la especie desprotonada (16), y los b) y d) a la protonada (17) en presencia de DB24C8.

## 5.6 Ensayos preliminares de catálisis

Para realizar los ensayos preliminares de catálisis, en primer lugar, se añadió un 10% de la bencilamina mostrada en la Figura 23 a una mezcla de *trans*-cinamaldehído (**18**) y 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorodecanotiol (**19**) (Esquema 15) con el objetivo de comprobar la capacidad catalítica de este compuesto y así tener un medio de referencia con el que comparar nuestro sistema.



Esquema 15. Reacción de adición de Michael entre *trans*-cinamaldehído y 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorodecanotiol utilizando un 10% de catalizador.

El primer ensayo se realizó a temperatura ambiente y se observó que, tras tres horas, no se ve que se forme el compuesto esperado (**20**). Al pasar un día sí se aprecia conversión (28%) y, tras cuatro días, se alcanza un 78% de conversión, pero no evoluciona apreciablemente si se deja la reacción durante varios días más (Figura 24). Se puede observar en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN cómo el compuesto (**20**) que se forma (coloreado de azul) a expensas de la desaparición del compuesto (**19**), coloreado de verde (Figura 25).

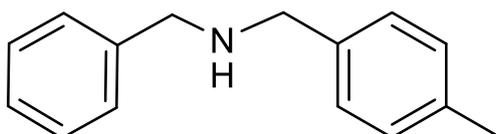


Figura 23. Bencilamina sustituida utilizada para el primer ensayo de catálisis.

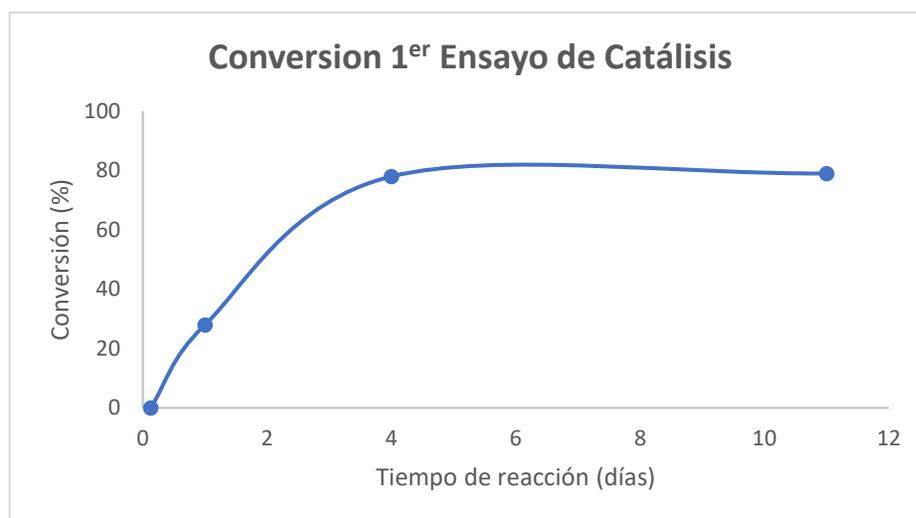


Figura 24. Gráfico de la conversión de la reacción según transcurre el tiempo.

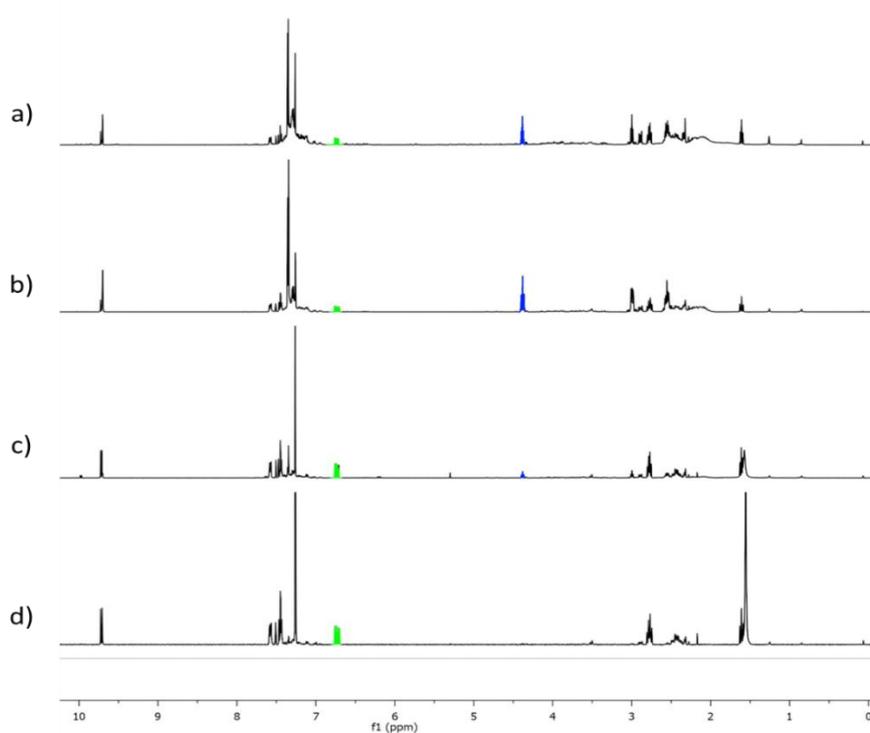


Figura 25. Espectros apilados de  $^1\text{H}$ -RMN a) Tras once días de reacción; b) Tras cuatro días de reacción; c) Tras un día de reacción; d) Tras tres horas de reacción.

Una vez realizada esta primera prueba con una bencilamina, se realizó un segundo ensayo de catálisis con el compuesto **(16)** utilizando también un 10% de catalizador, pero con una ligera calefacción, llevando a cabo la reacción a  $45^\circ\text{C}$ . Se monitorizó durante dos días, observando que el primer día se obtuvo un 50% de conversión, aunque el segundo día no aumentó (Figura 26). En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se puede observar cómo aparece una señal a 4,4 ppm correspondiente al compuesto **(20)** coloreado de azul y que disminuye la intensidad de la señal correspondiente al compuesto **(18)** coloreado de verde (Figura

27). A falta de optimizar este proceso e intentar generalizarlo, se sugiere que el compuesto (16) tiene una actividad catalítica al menos comparable a la de una dibencilamina convencional. Futuros estudios en este aspecto, en especial en su versión enantioselectiva, se van a realizar a cabo en el grupo de investigación en un futuro próximo.

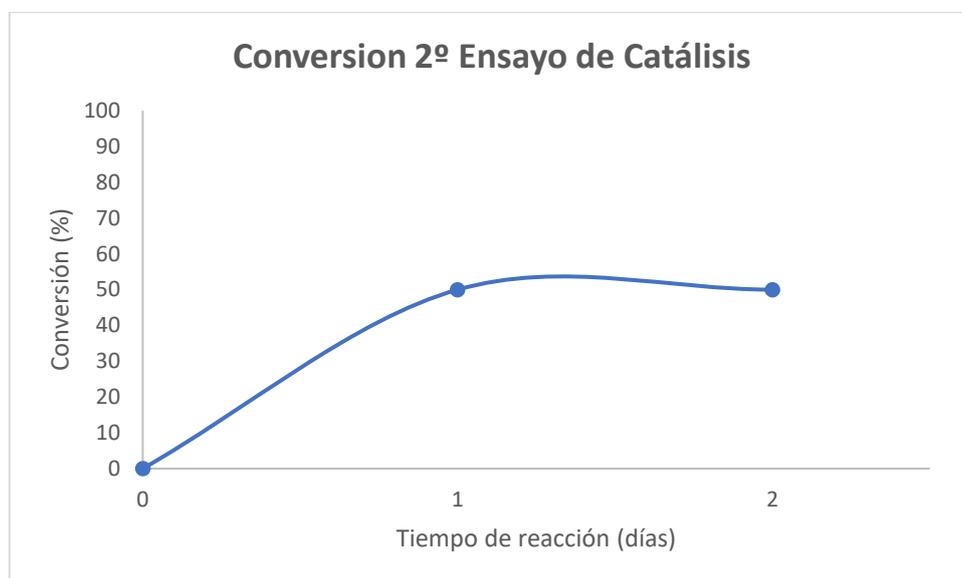


Figura 26. Gráfico de la conversión de la reacción según transcurre el tiempo.

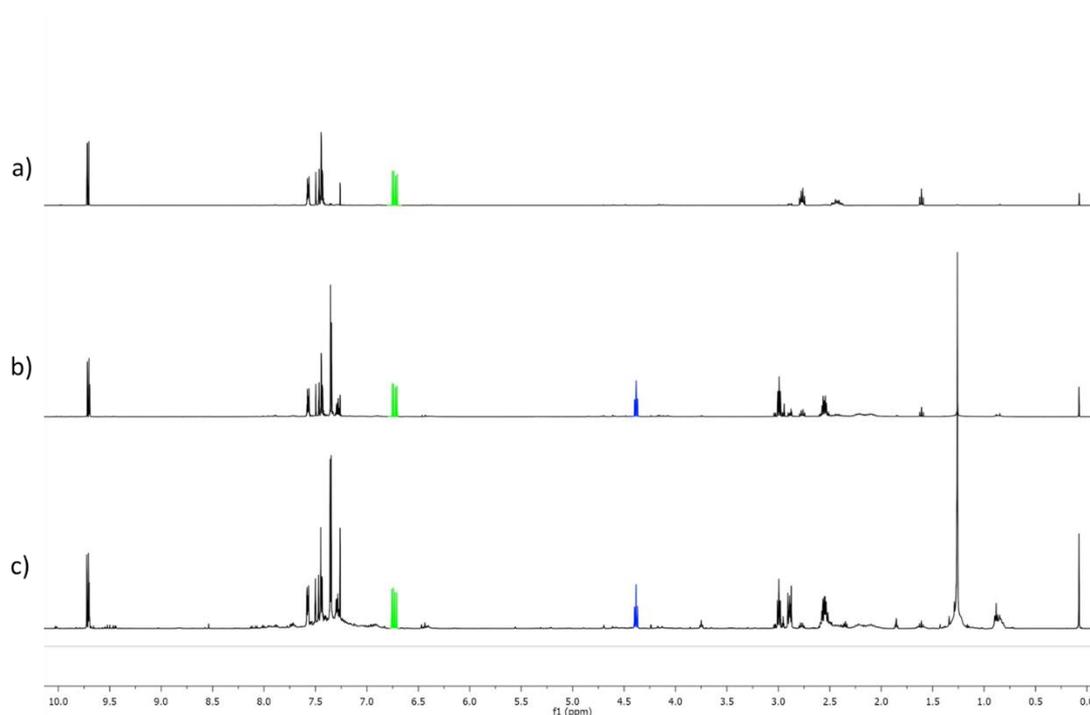


Figura 27. Espectros apilados de <sup>1</sup>H-RMN a) Comienzo de reacción; b) Tras un día de reacción; c) Tras dos días de reacción.

## 5.7 Separación de los enantiómeros

Tal y como se ha mencionado en la introducción, los helicenos presentan dos enantiómeros, el *P* y el *M*, que hemos intentado separar mediante una cromatografía HPLC con una columna preparativa quiral.

Del 9-bromo-[7]-heliceno se consiguieron separar los dos enantiómeros, viéndose en el cromatograma los picos de cada enantiómero, siendo las condiciones hexano/IPA (95:5), longitud de onda de 254 nm y un flujo de 5 mL/min.

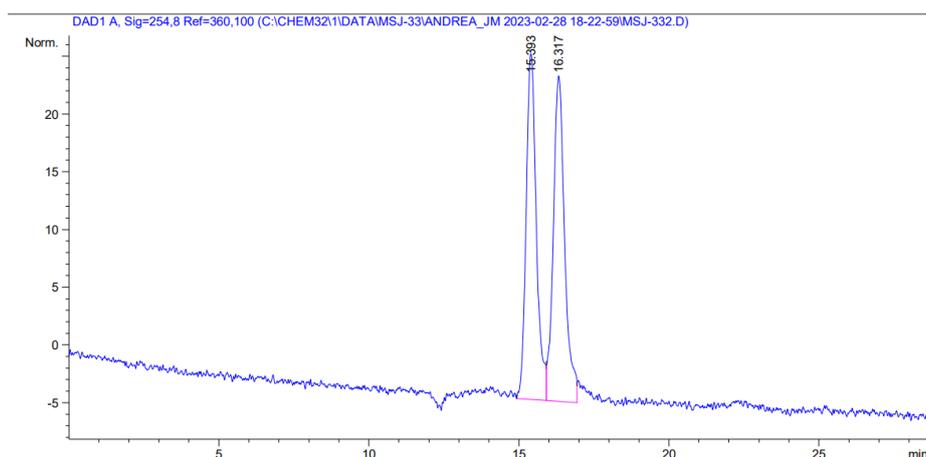


Figura 28. Cromatograma del 9-bromo-[7]-heliceno.

En cambio, para el 9-ciano-[7]-heliceno se probaron diferentes condiciones para separar ambos enantiómeros, pero no se lograron resultados positivos. Utilizando como condiciones hexano/IPA (95:5), A/B (95:5) y A/B (50:50) siendo (A) hexano/IPA (95:5) y (B) IPA, longitud de onda de 254 nm y un flujo de 5 mL/min.

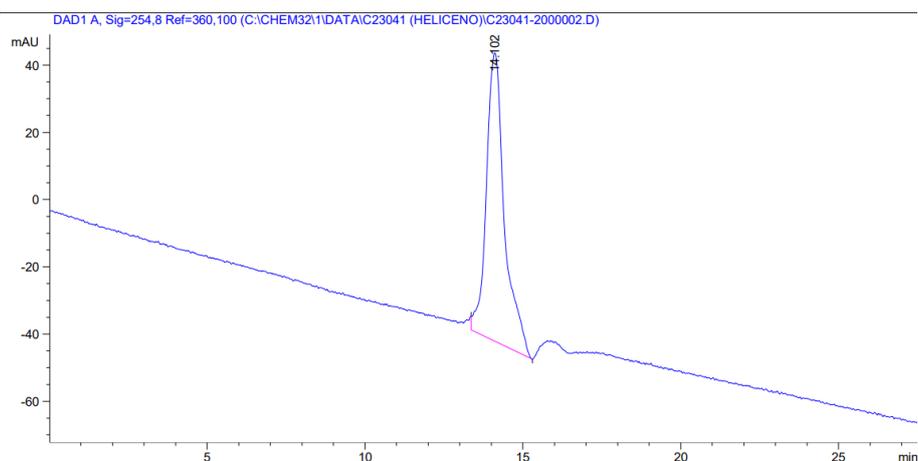


Figura 29. Cromatograma del 9-ciano-[7]-heliceno, hexano/IPA (95:5).

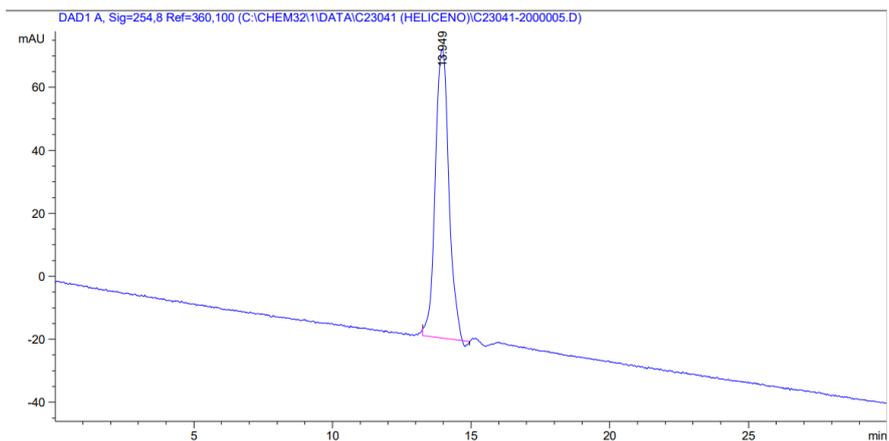


Figura 30. Cromatograma del 9-ciano-[7]-heliceno, A/B (95:5).

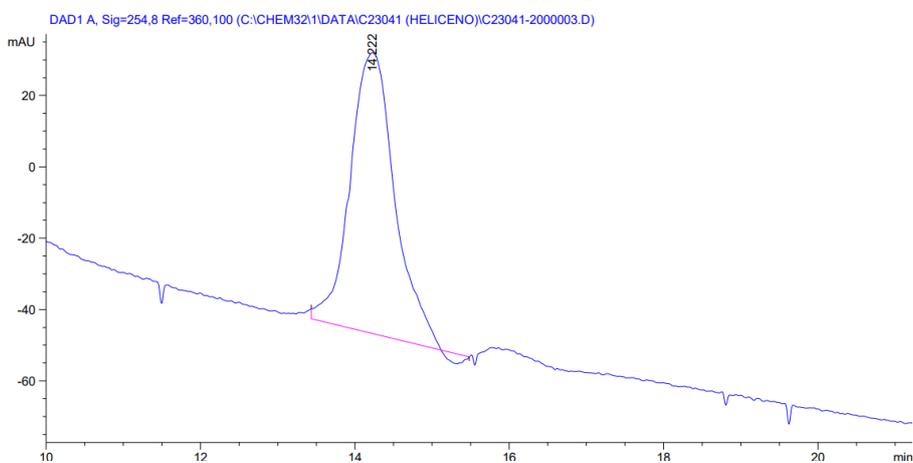


Figura 31. Cromatograma del 9-ciano-[7]-heliceno, A/B (50:50).

En el caso del 9-aminometilen-[7]-heliceno, se consiguió separar ambos enantiómeros pero se tuvo que cambiar el disolvente respecto a los otros dos compuestos debido a que no se pudo disolver en esos disolventes, utilizando DCM/hexano (50:50), longitud de onda de entre 290-235 nm y un flujo de 5 mL/min.

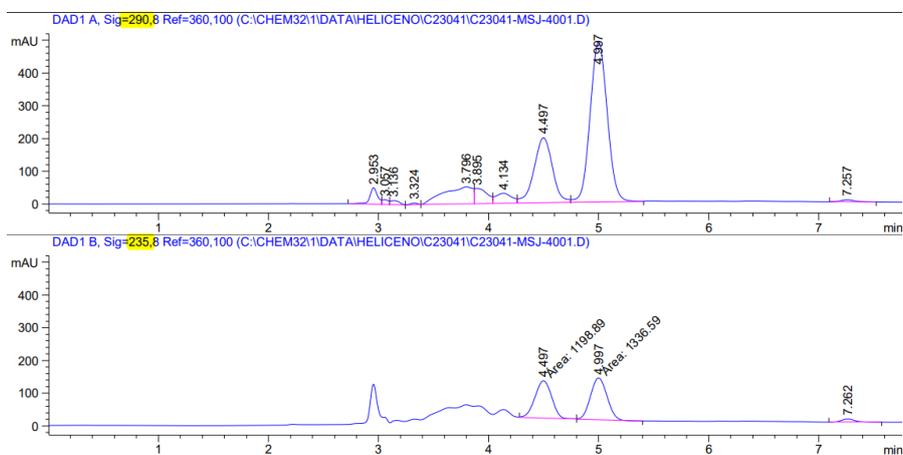


Figura 32. Cromatogramas del 9-aminometilen-[7]-heliceno.

Del compuesto (**16**) se consiguió separar ambos enantiómeros utilizando las siguientes condiciones DCM/hexano (50/50), longitud de onda de 275-254 nm y un flujo de 1mL/min.

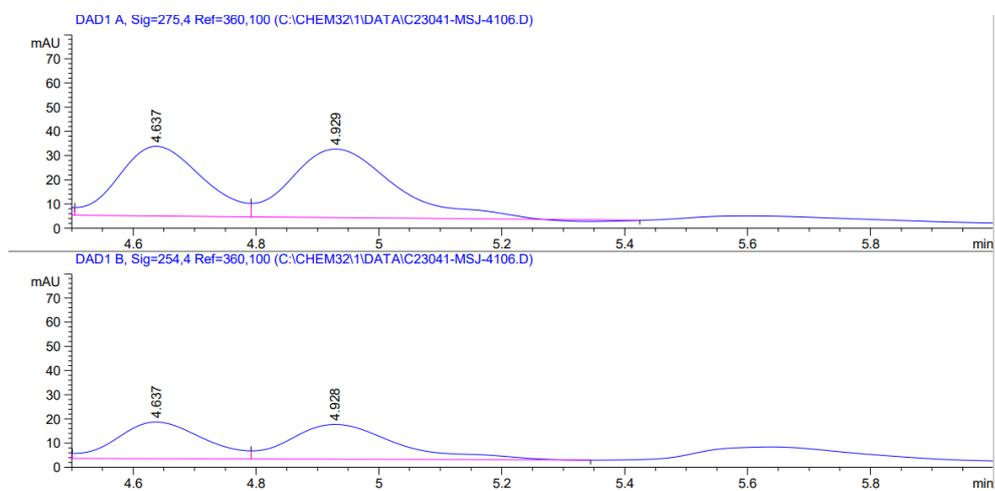


Figura 33. Cromatogramas del compuesto (**16**).

Estos ensayos de separación resultan prometedores y se seguirá trabajando en este aspecto una vez se obtenga el rotaxano final.

## 6. CONCLUSIONES

-Se ha sintetizado un pseudo rotaxano que contiene un [7]-heliceno (centro asimétrico) como *stopper* y la amina secundaria (centro catalítico) cerca del centro asimétrico. En el futuro se sintetizará el [2]rotaxano para obtener el interruptor molecular.

-Se ha desarrollado y optimizado cada etapa de la síntesis del pseudo rotaxano.

-Se han realizado estudios preliminares de conmutación del pseudo rotaxano. Por un lado, se ha observado que al protonar la amina secundaria es posible formar el complejo de inclusión entre el eje sal de amonio y el éter DB24C8. Al cambiar de pH (medio básico) se desprotona recuperando la amina original desenhebrando el macrociclo. Este proceso se estudiará más a fondo una vez se obtenga el [2]rotaxano definitivo.

-Las pruebas de catálisis realizadas sugieren que el compuesto (**16**) tiene actividad catalítica comparable a la de una dibencilamina para una adición de Michael y en el futuro se estudiará la versión enantioselectiva.

-Los ensayos de separación de enantiómeros mediante HPLC resultaron prometedores y se seguirán estudiando para separar el [2]rotaxano final.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

En este apartado se refleja el conjunto de procedimientos desarrollados durante el trabajo experimental, tanto en el laboratorio de síntesis como en el uso de las distintas técnicas de caracterización.

### 7.1 Metodología Sintética

Las reacciones que constituyen este Trabajo Fin de Máster han sido llevadas a cabo empleando técnicas convencionales de síntesis en un laboratorio de investigación. En los casos en los que los compuestos son sensibles al oxígeno o al agua se han utilizado matraces Schlenk y líneas de vacío usando nitrógeno como gas inerte.

Los disolventes empleados han sido adquiridos en casas comerciales, de calidad de análisis o sintética y en algunos casos (DCM, THF, hexano y AcOEt) destilados para evitar la presencia de posibles impurezas o estabilizantes. También se han utilizado disolventes secos (THF, DMF) que han sido secados previamente con tamices moleculares.

Todos los reactivos de partida usados han sido adquiridos en casas comerciales convencionales y se utilizaron sin previa purificación.

Las reacciones llevadas a cabo asistidas por radiación de microondas fueron realizadas en un reactor Anton Paar Monowave usando viales de 10 mL.

### 7.2 Métodos de Purificación

La purificación, en todos los casos que ha sido necesario, se ha llevado a cabo mediante cromatografía en columna preparativa. Para ello, se ha empleado como fase estacionaria gel desílíce (tamaño de partícula 0,040-0,063 mm; 230-400 mesh). La fase móvil se optimizó para cada uno de los compuestos y está detallada en el Procedimiento Experimental. Tanto los crudos de reacción como las fracciones cromatográficas se han analizado mediante cromatografía en capa fina (TLC) con gel de sílice 60 con indicador fluorescente F254 soportado en placas de aluminio de 0,25 mm de espesor. El método de revelado ha sido habitualmente la exposición a una lámpara de UV (254 nm y 365 nm).

### 7.2.1 Columna quiral

Para realizar la separación de los enantiómeros se ha utilizado un equipo Agilent Technologies 1200 series, con dos bombas Pre Pump G1361 para poder realizar el gradiente, un detector DAD G1315D y un inyector automático ALS G1329A. La columna utilizada fue la CHIRALPAK IB 0.46 diámetro interno x 25 cm largo y Regis Pack 5/100 25cm x 21.1 mm (utilizada en la primera separación), ambas columnas son de Celulosa tris (3,5-dimetilcenilcarbamate) inmovilizada en 5 micrómetros de sílica-gel que están ubicado en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid (LTI-UVa).

## 7.3 Caracterización de Compuestos

La identidad y pureza de los compuestos sintetizados ha sido analizada mediante el uso de técnicas instrumentales que se presentan a continuación.

### 7.3.1 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de RMN fueron adquiridos en espectrómetros Agilent MR 400 MHz, DD2 500 MHz equipado con sonda fría y DD2 500 MHz ubicados en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid (LTI-UVa). Los disolventes deuterados utilizados fueron adquiridos de fuentes comerciales y usados sin tratamiento previo. Los tubos de precisión para RMN empleados fueron de 5 mm de sección y de vidrio en todos los casos.

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón (ppm) referenciados a TMS usando la señal residual del disolvente no deuterado como referencia interna. La multiplicidad de las señales se da de acuerdo con la abreviación estándar: s=singlete, d=doblete, t=triplete, m=multiplete, br=señal ancha. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en  $^1\text{H}$ -RMN están indicadas en hercios (Hz). Adicionalmente, se proporciona el valor de las integrales relativas de los picos en  $^1\text{H}$ -RMN y la asignación completa, tanto de  $^1\text{H}$ -RMN como de  $^{13}\text{C}$ -RMN. La asignación de picos se realizó gracias a una combinación de los espectros monodimensionales ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN y  $^{31}\text{P}$ -RMN) con los bidimensionales convencionales:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  DQFCOSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC. Excepcionalmente, en aquellos casos que, bien por escasez de compuesto, bien por el estrecho ancho espectral de las señales aromáticas, o bien por la rápida relajación de los núcleos, requirieron de condiciones especiales de adquisición

y/o de secuencias de pulsos no habituales. Las secuencias de pulsos no convencionales fueron: *band selective* HSQC, *band selective* HMBC, *gradient crisis* HSQC y *gradient crisis* HMBC. Todos los espectros fueron analizados mediante los programas MestreNova 9.0 y VRMNj (Agilent NRMNJ3.2).

### 7.3.2 Espectroscopía de Masas

Los análisis de masas de alta resolución (HRMS) fueron obtenidos por el servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Valladolid. Se usó un equipo MALDI-TOF (MALDI-TOF Bruker Autoflex Speed) empleando un láser de N<sub>2</sub> (longitud de onda de 337 nm, con pulsos de 100 μJ de energía y 1 ns de duración), un voltaje de aceleración de 19 kV y modo positivo lineal o reflectivo, en función de la muestra.

### 7.3.3 Difracción de Rayos X de Monocristal

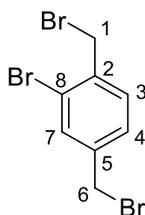
El análisis del monocristal obtenido se ha realizado en un difractor Oxford Diffraction Supernova equipado con un detector de área Atlas CCD y un goniómetro kappa de cuatro círculos. Se utilizaron fuentes de radiación de microfoco de molibdeno y cobre con monocromador de óptica multicapa. La integración, escalado y correcciones empíricas de absorción se llevaron a cabo con el paquete informático CrysAlisPro. Finalmente, las estructuras fueron resueltas por Carmen del Carmen Rodríguez mediante métodos directos y refinados por mínimos cuadrados contra F<sup>2</sup> con SHELX en OLEX2.

## 7.4 Procedimiento Experimental

### 7.4.1 Síntesis del 9-aldehído-[7]-heliceno (5)

#### 2-bromo-1,4-bis(bromometil)benceno (1)

Bromo-*p*-xileno (2.0 g, 11 mmol), NBS (3.6 g, 22 mmol) y peróxido de benzoilo (0.10 mg) se disuelven en benceno (50 mL) y se deja a reflujo 3 h. Se lleva a sequedad y el sólido obtenido se disuelve en DCM (50 mL) y se lava con agua (2 x 25 mL). Se lleva a sequedad obteniendo un sólido amarillo que se purifica mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano) obteniendo un sólido amarillo (3.5 g, 95% rendimiento).



**$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.62 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^7$ ), 7.43 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 7.32 (dd,  $J = 7.9$  y 1.9 Hz, 1H,  $\text{H}^4$ ), 4.58 (s, 2H,  $\text{H}^1$ ), 4.41 (s, 2H,  $\text{H}^6$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  140.0 ( $\text{C}^5$ ), 137.2 ( $\text{C}^2$ ), 133.7 ( $\text{C}^7$ ), 131.5 ( $\text{C}^3$ ), 128.6 ( $\text{C}^4$ ), 124.5 ( $\text{C}^8$ ), 32.6 ( $\text{C}^1$ ), 31.3 ( $\text{C}^6$ ).

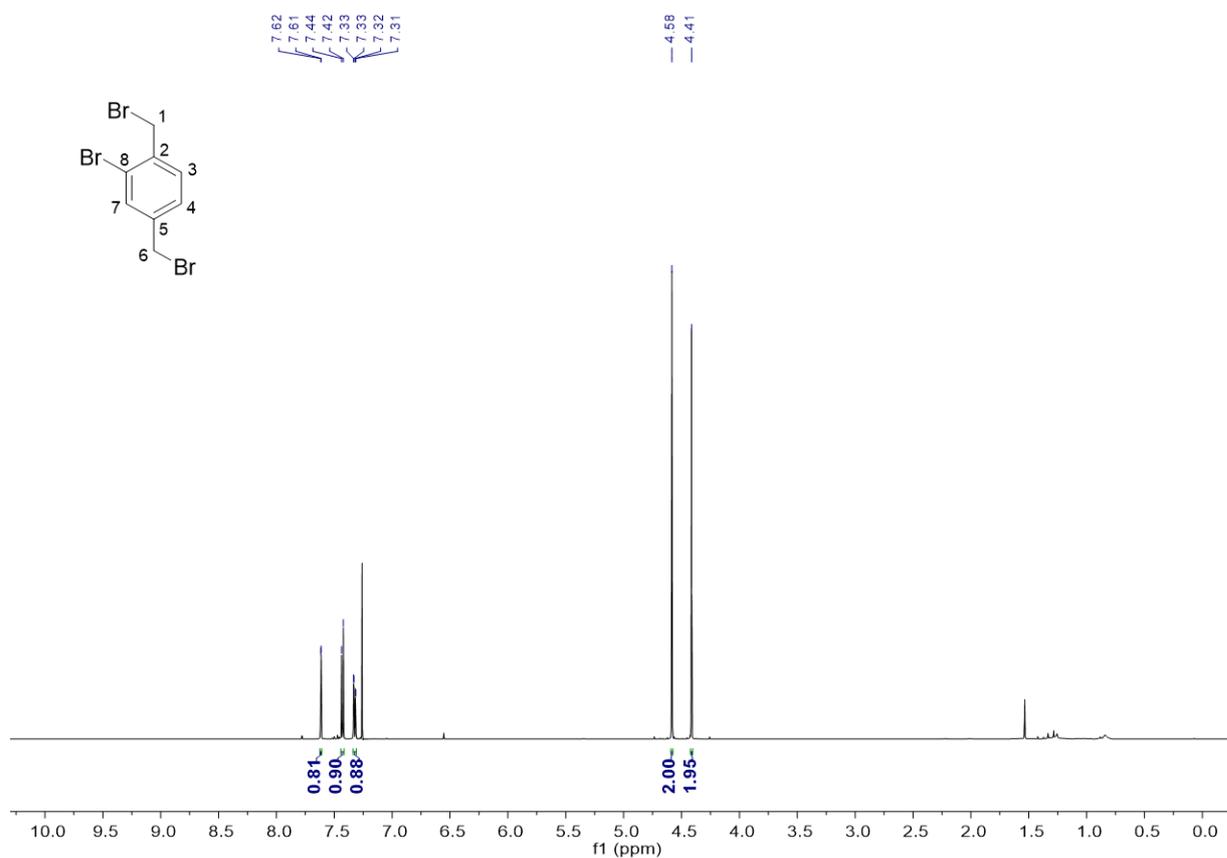


Figura 34. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (1).

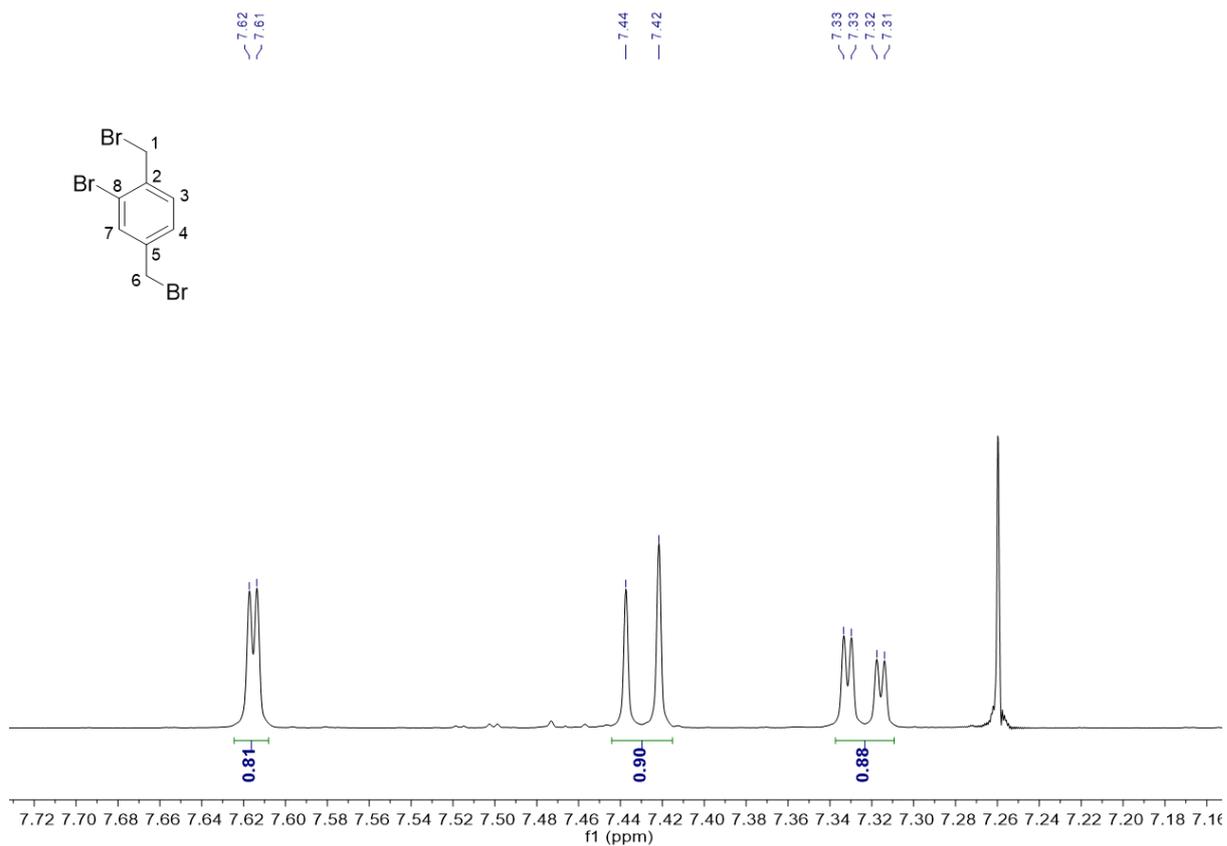


Figura 35. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**1**).

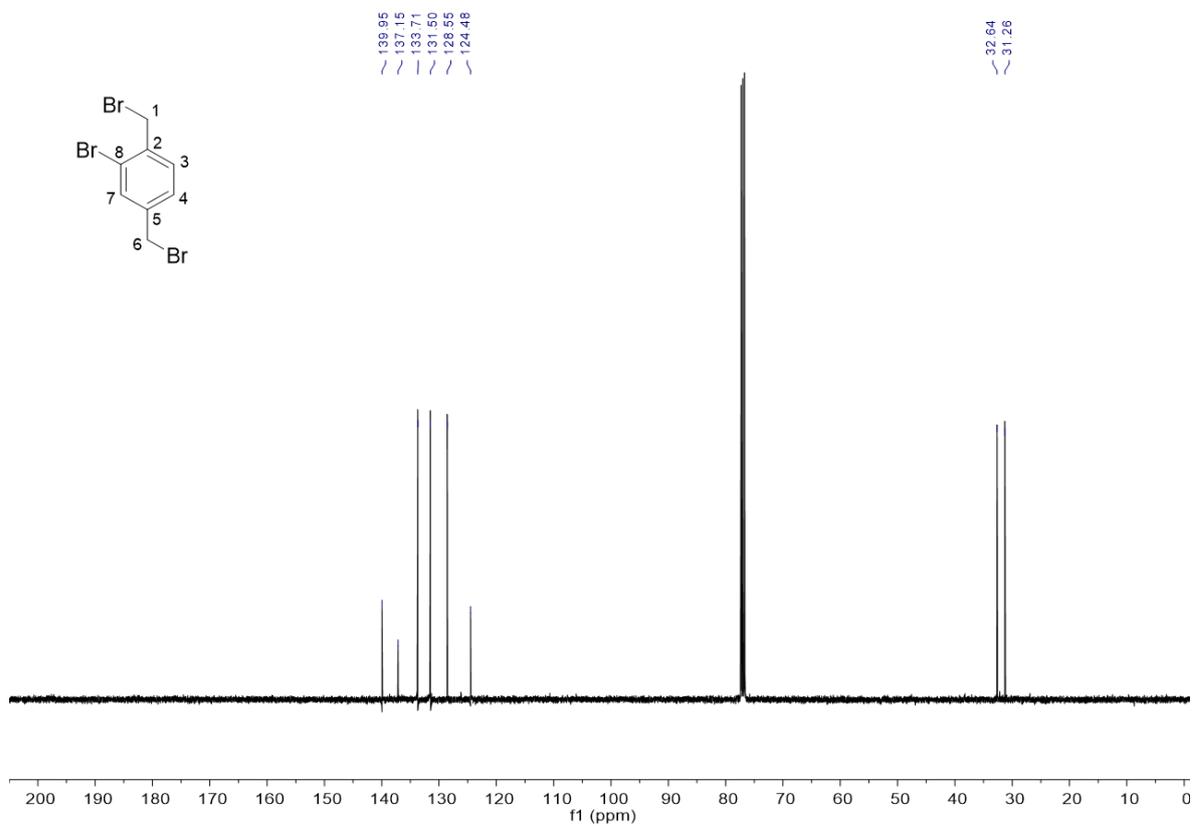


Figura 36. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**1**).

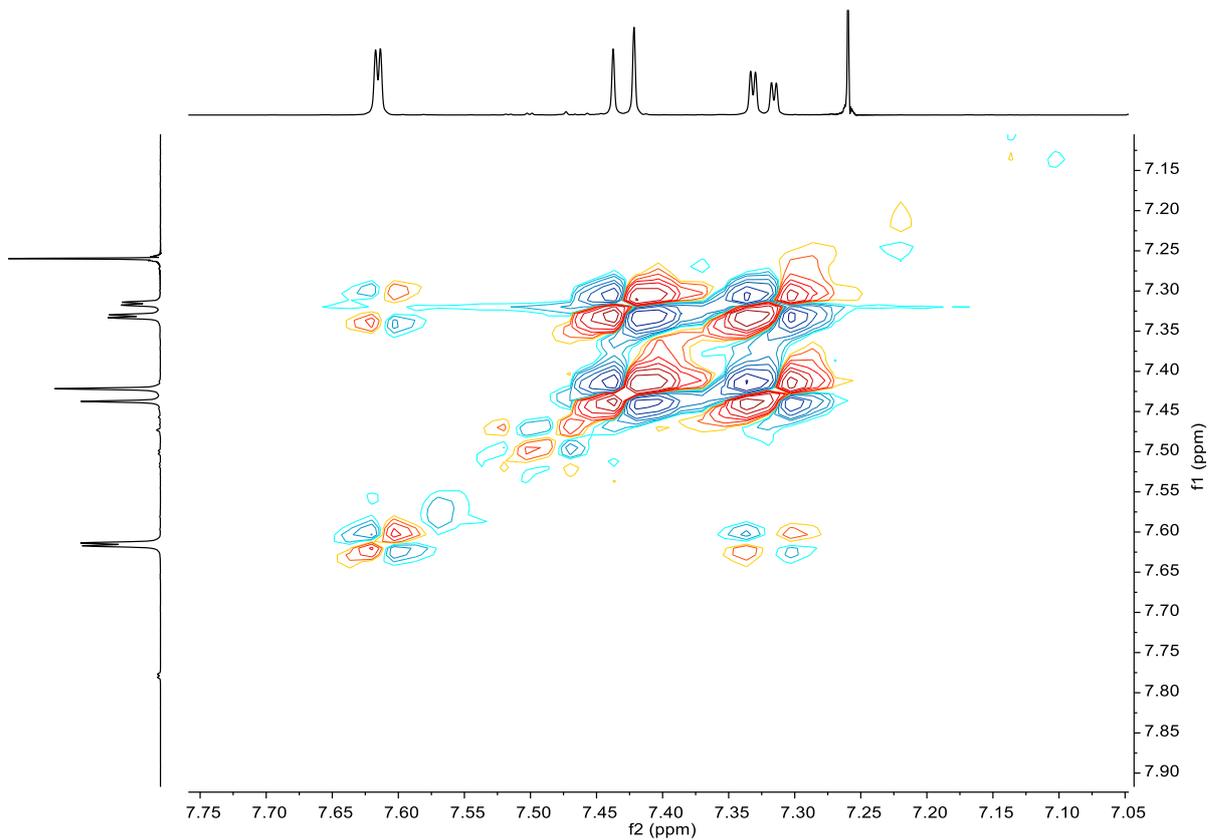


Figura 37. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gCOSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (I).

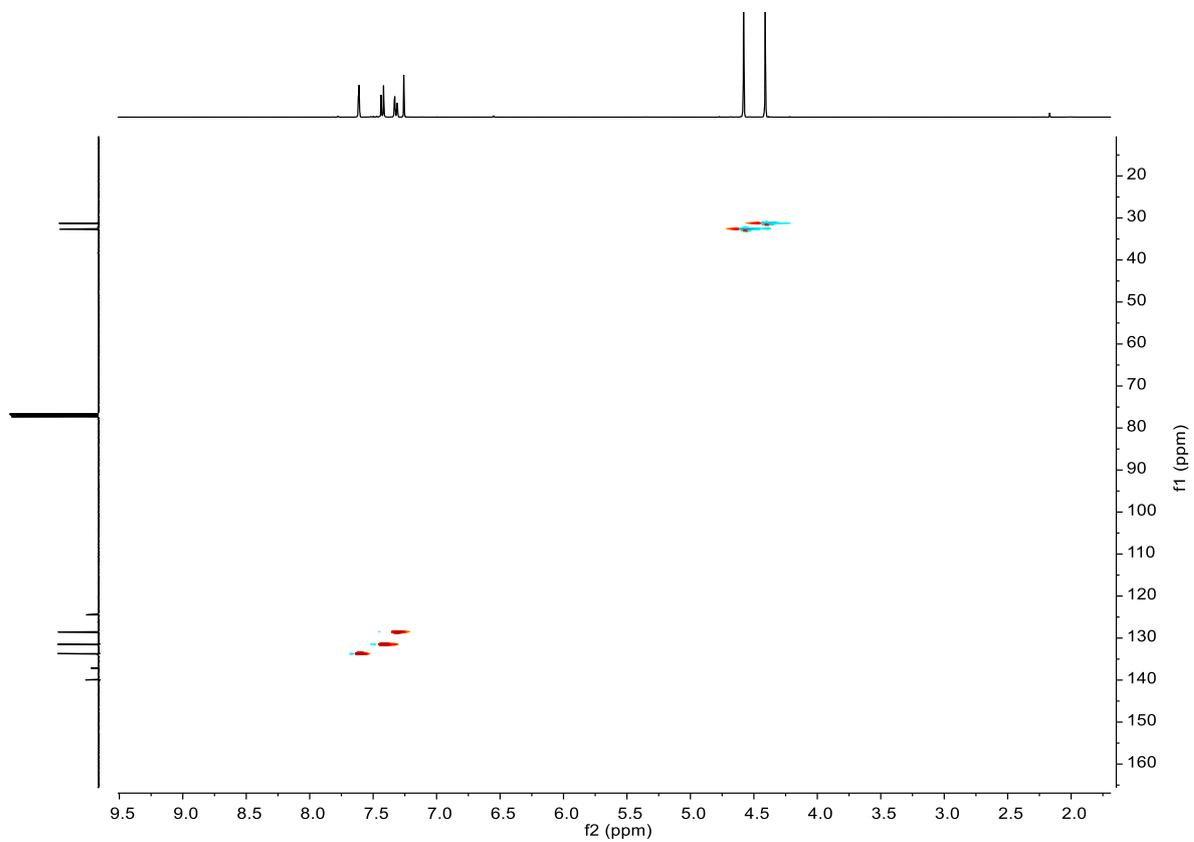


Figura 38. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQC (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (I).

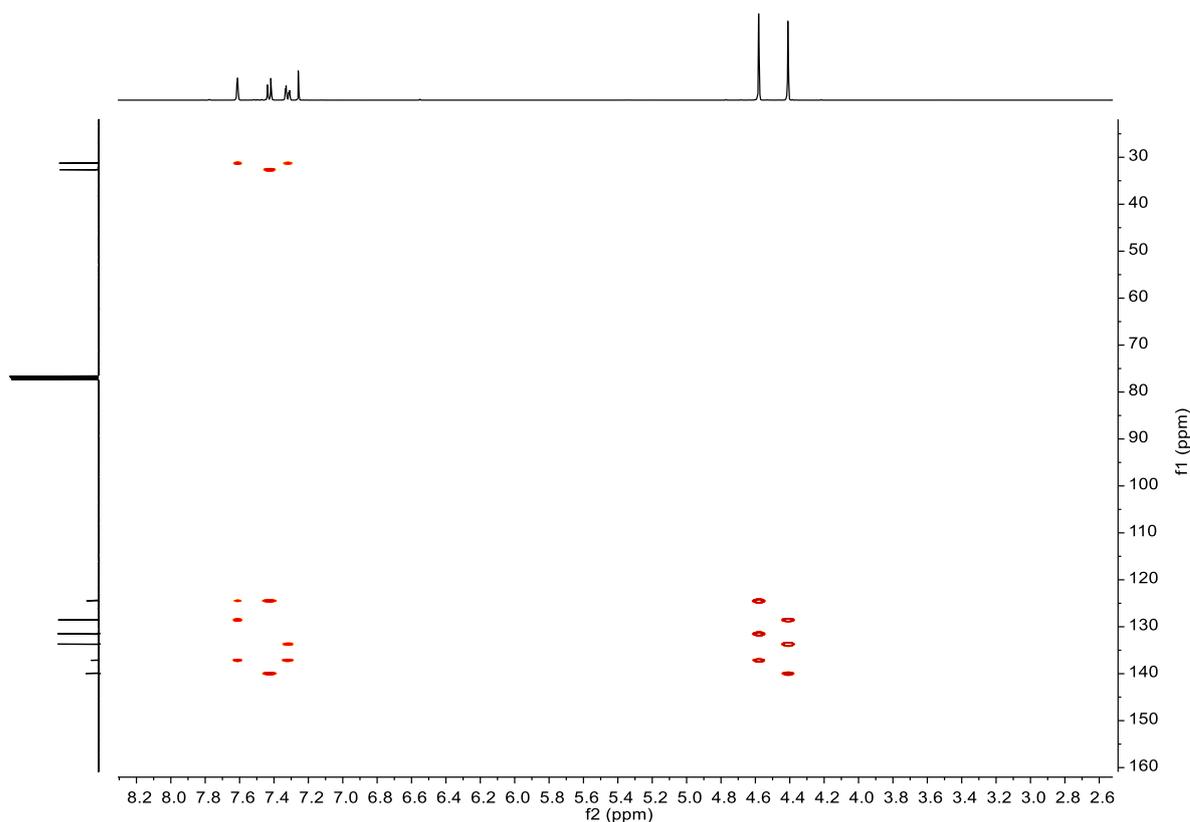
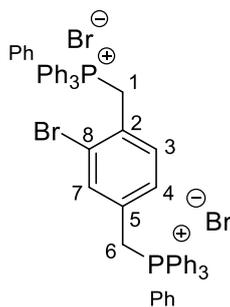


Figura 39. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBCAD (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (1).

### Dibromuro de ((2-bromo-1,4-fenilen)bis(metilen))bis(trifenilfosfonio) (2)

El compuesto (1) (3.7 g, 11 mmol) y la trifenilfosfina (5.7 g, 22 mmol) se disuelven en DMF (50 mL) y se dejan a reflujo toda la noche. Se añaden hexano (50 mL) y DCM (50 mL), se filtra el sólido y se seca con una mezcla de hexano/DCM (1:1) obteniendo un sólido blanco (4.2 g, 46 % rendimiento).



$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.00 – 7.84 (m, 6H,  $\text{H}^{\text{Ph}}$ ), 7.80 – 7.49 (m, 25H,  $\text{H}^{\text{Ph}}$ ), 7.06 (s, 1H,  $\text{H}^7$ ), 6.97 (dd,  $J = 8.1$  y 2.6 Hz, 1H,  $\text{H}^4$ ), 6.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 5.11 (dd,  $J = 36.2$  y 15.3 Hz, 2H,  $\text{H}^1$  y  $\text{H}^6$ ).  $^{31}\text{P}$  RMN (202 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  23.2 (d,  $J = 9.0$  Hz), 22.4 (d,  $J = 9.0$  Hz).

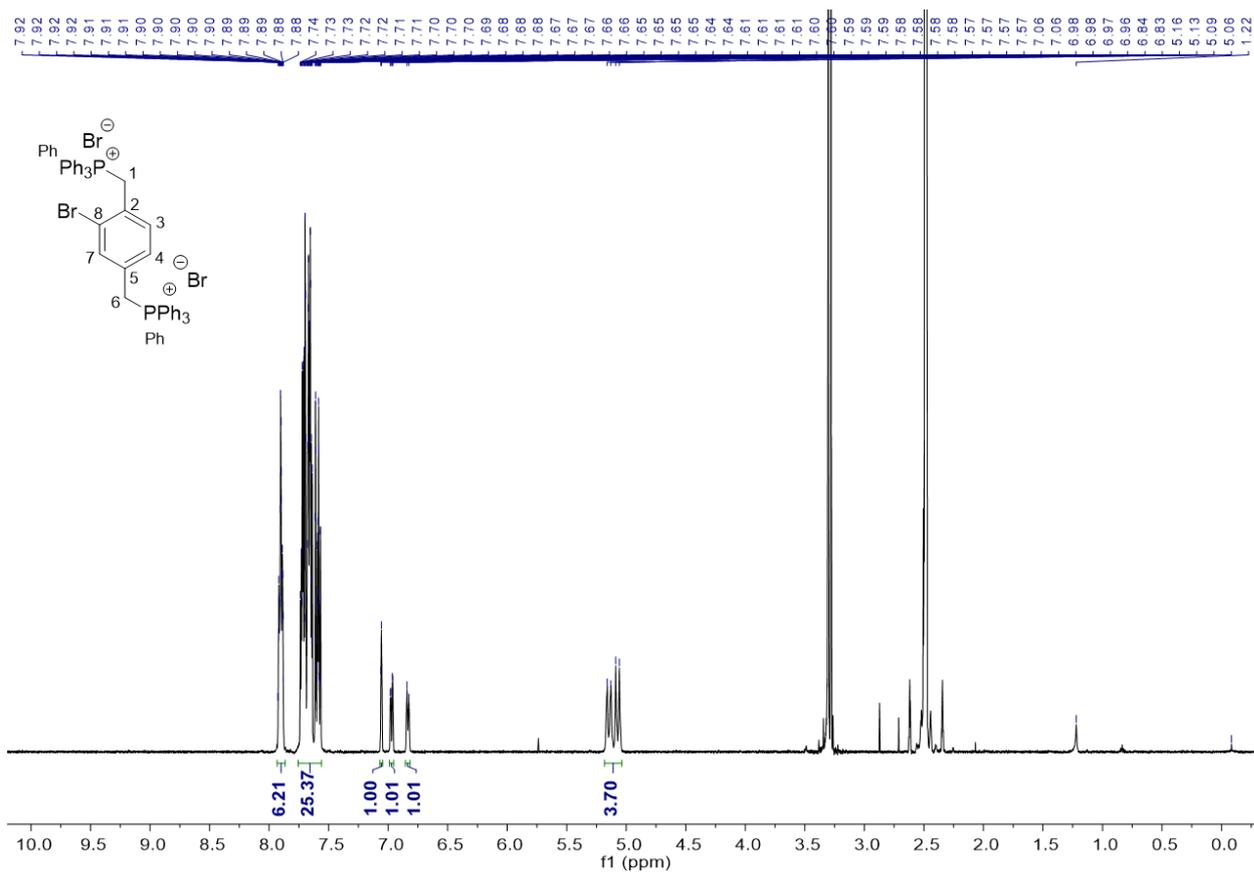


Figura 40. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto (2).

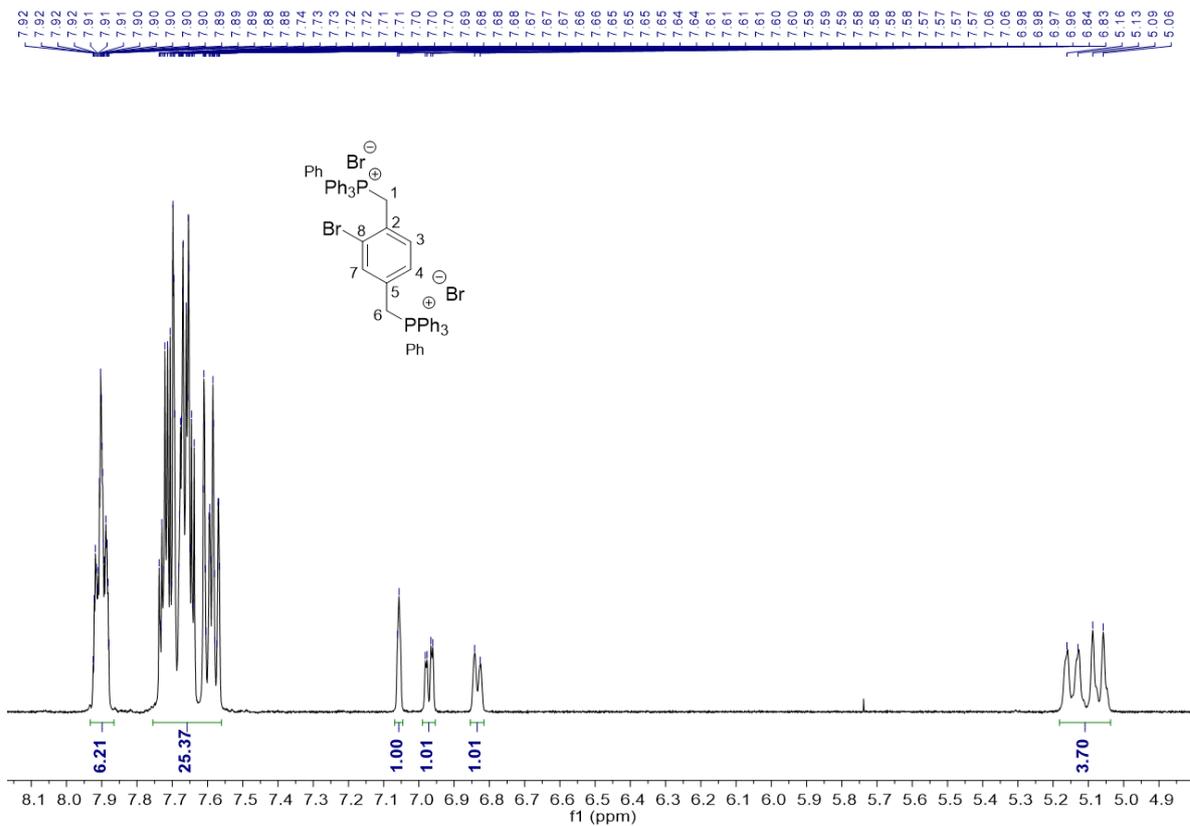


Figura 41. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto (2).

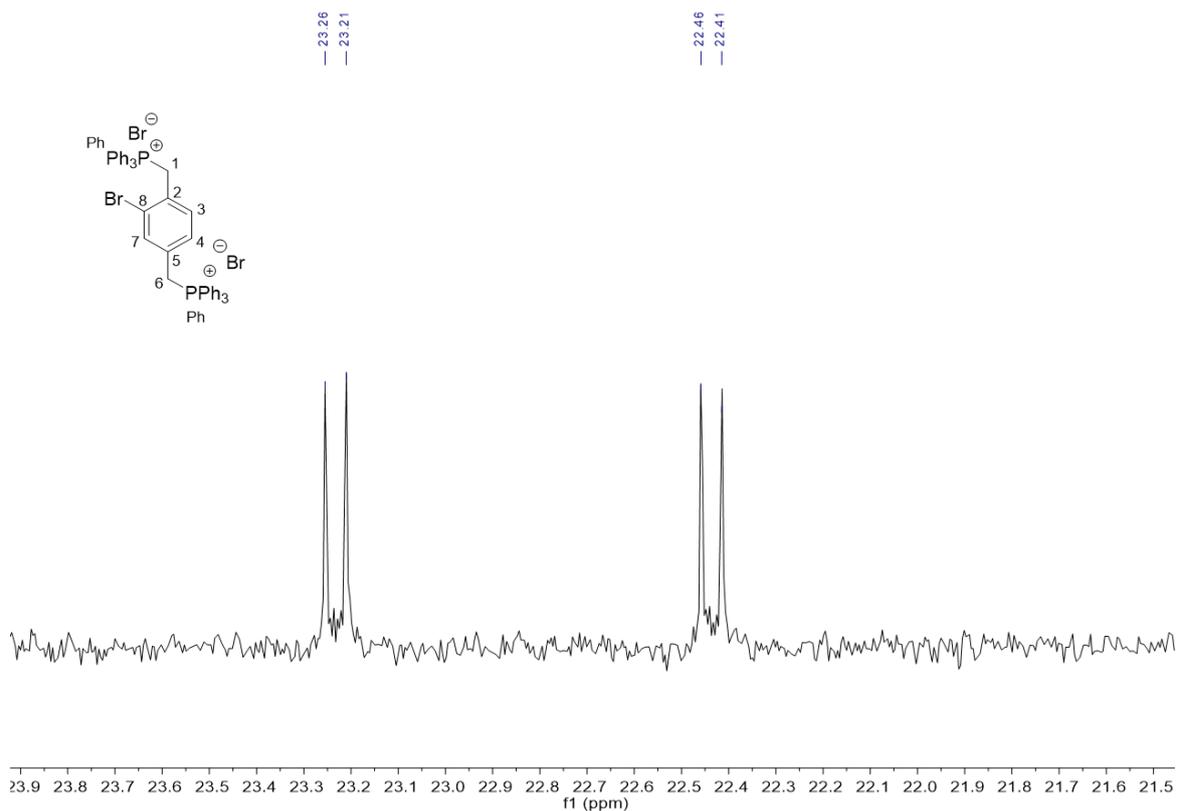
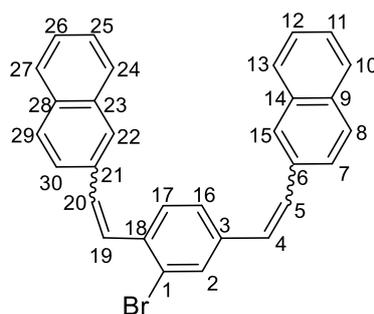


Figura 42. Espectro  $^{31}\text{P}$  RMN ampliado (202 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto (2).

### 2,2'-(2-bromo-1,4-fenilen)bis(eteno-2,1-diil)dinaftaleno (3)

El compuesto (2) (2.5 g, 2.9 mmol) y el 2-naftaldehído (0.90 g, 5.8 mmol) se disuelven en metanol seco (20 mL) bajo atmósfera inerte. La mezcla se pone a reflujo y se añade gota a gota una disolución de metóxido de sodio (0.30 g, 5.8 mmol) disuelto en metanol seco (5 mL) durante 30 minutos. Una vez añadida toda la disolución, la mezcla se deja a reflujo durante 3 h y después se pone a temperatura ambiente y con agitación durante toda la noche. Se lleva a sequedad obteniendo un sólido amarillo que se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/DCM 1:1) obteniendo un sólido amarillo (1.2 g, 91% rendimiento). Nótese que se obtienen tres isómeros diferentes: (Z, Z), (E, E) y (Z, E), lo que explica el elevado número de señales de los espectros de RMN.



**$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.92 – 7.27 (m, 45H,  $\text{H}^{\text{aromáticos}}$ ), 7.23 – 7.12 (m, 3H,  $\text{H}^{\text{alifáticos}}$ ), 6.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}^{\text{alifáticos}}$ ), 6.96 – 6.52 (m, 8H,  $\text{H}^{\text{alifáticos}}$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  138.27, 138.15, 136.78, 136.55, 135.71, 134.56, 134.37, 134.34, 134.22, 134.13, 134.06, 133.65, 133.54, 133.48, 133.39, 133.36, 133.36, 133.26, 133.21, 133.04, 132.76, 132.69, 132.64, 131.58, 131.54, 131.31, 131.10, 130.58, 130.06, 129.58, 129.51, 128.65, 128.59, 128.43, 128.37, 128.19, 128.15, 128.11, 128.10, 128.05, 128.03, 128.00, 127.96, 127.75, 127.70, 127.64, 127.61, 127.50, 127.33, 127.30, 127.23, 127.18, 127.09, 127.05, 126.82, 126.78, 126.71, 126.63, 126.58, 126.45, 126.42, 126.19, 126.14, 126.13, 126.10, 126.07, 126.05, 126.03, 125.65, 125.01, 124.56, 124.05, 123.88, 123.61, 123.40, 123.38.

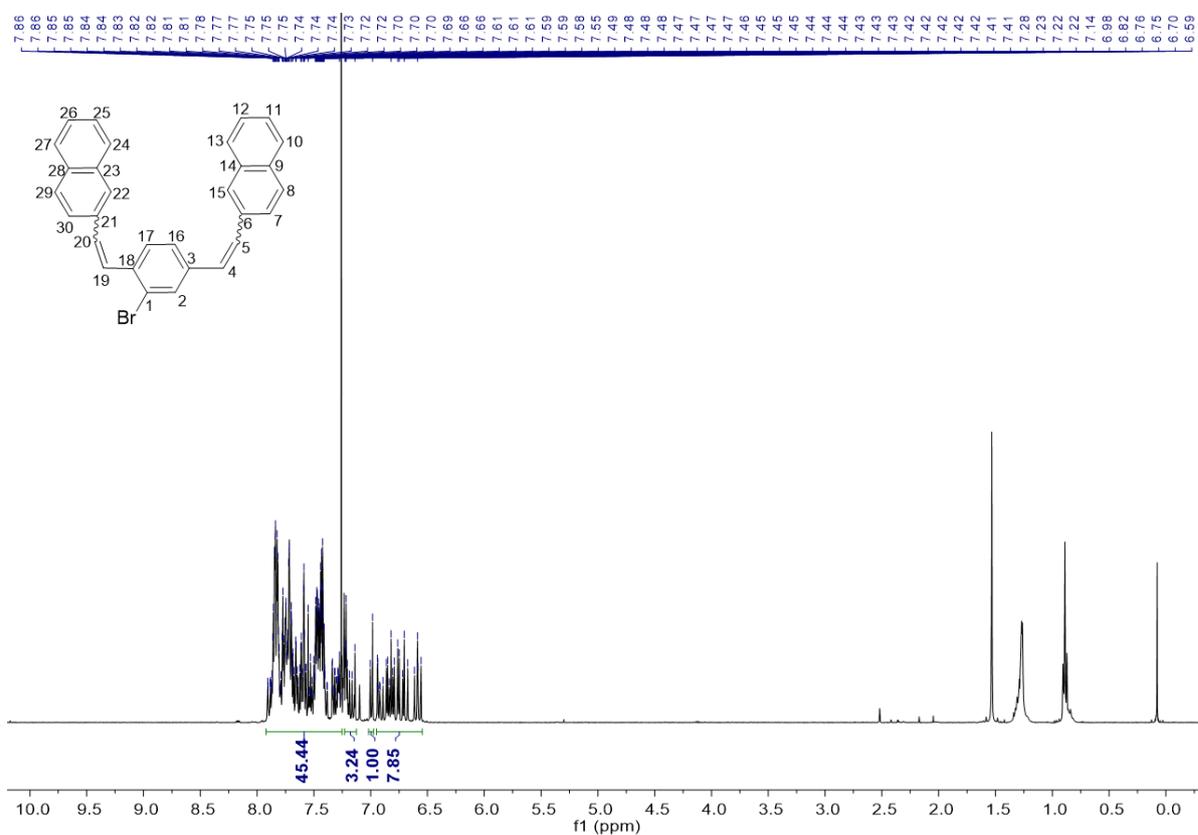


Figura 43. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3).

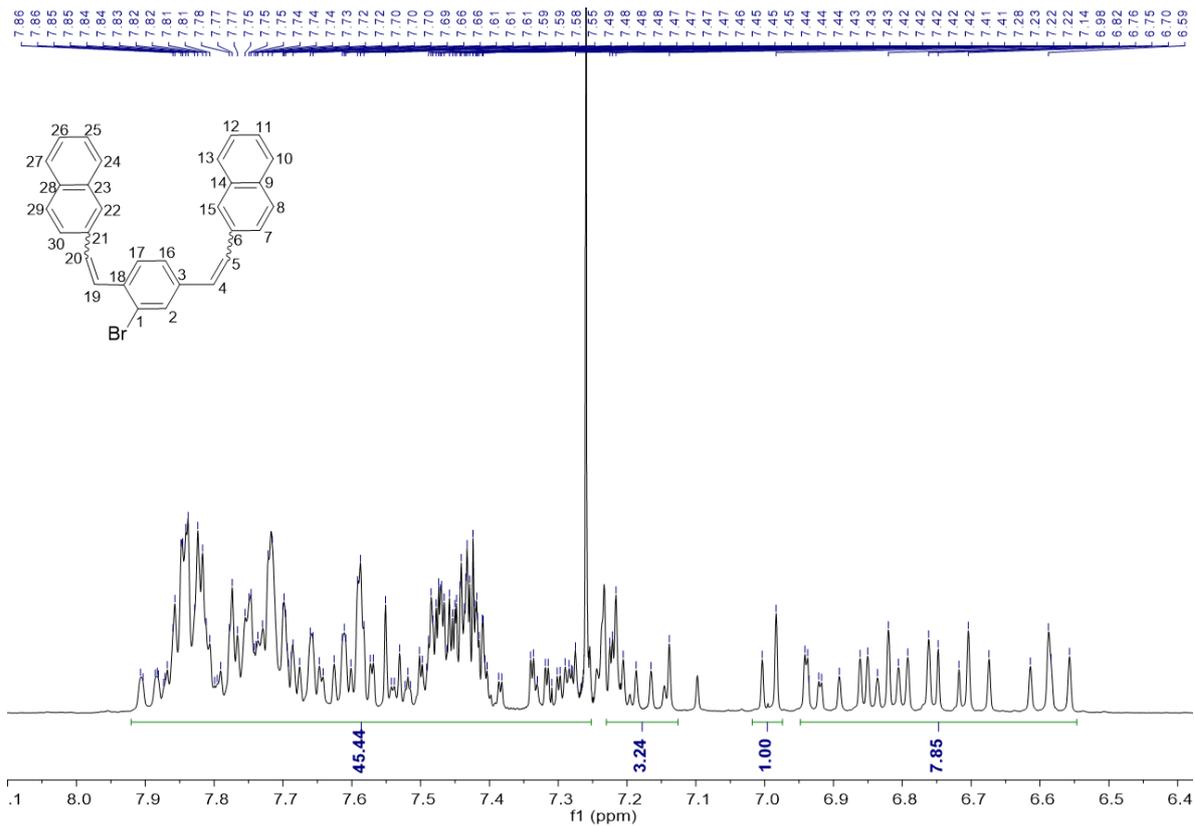


Figura 44. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**3**).

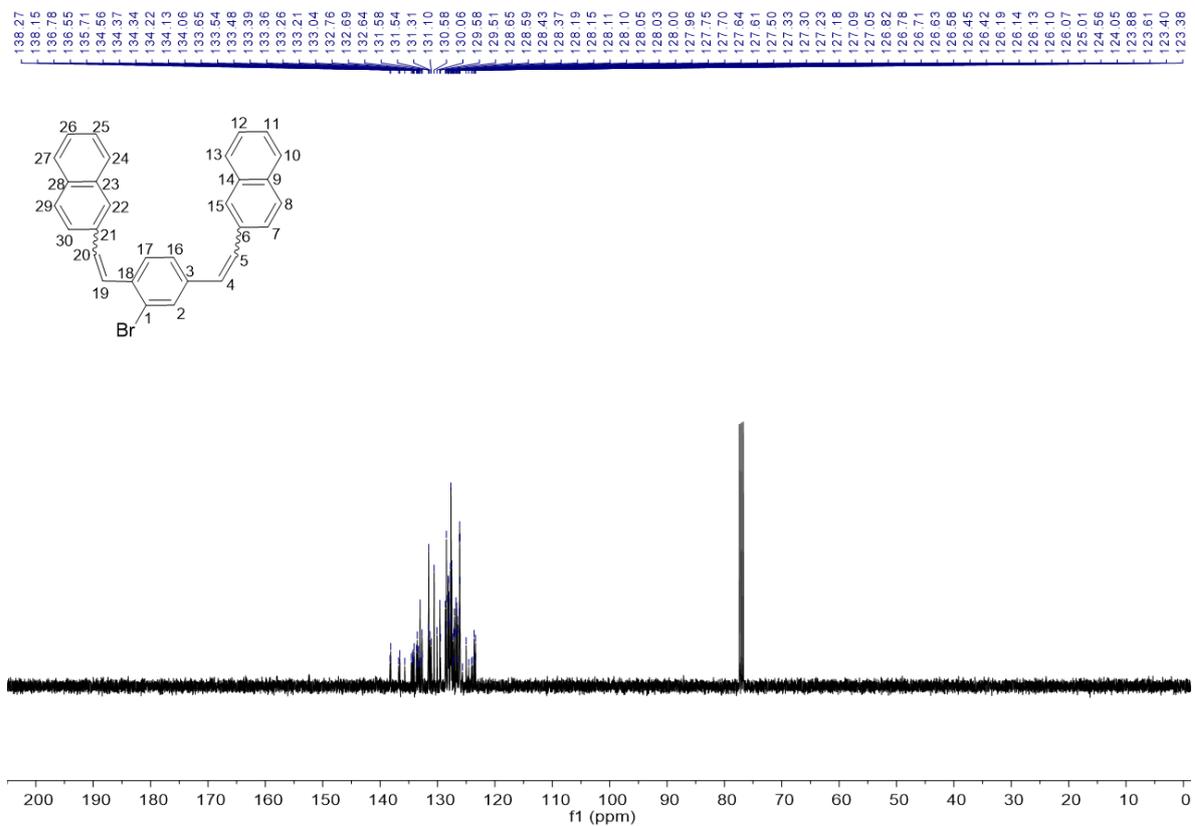


Figura 45. Espectro de  $^{13}\text{C}$  [ $^1\text{H}$ ] RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**3**).

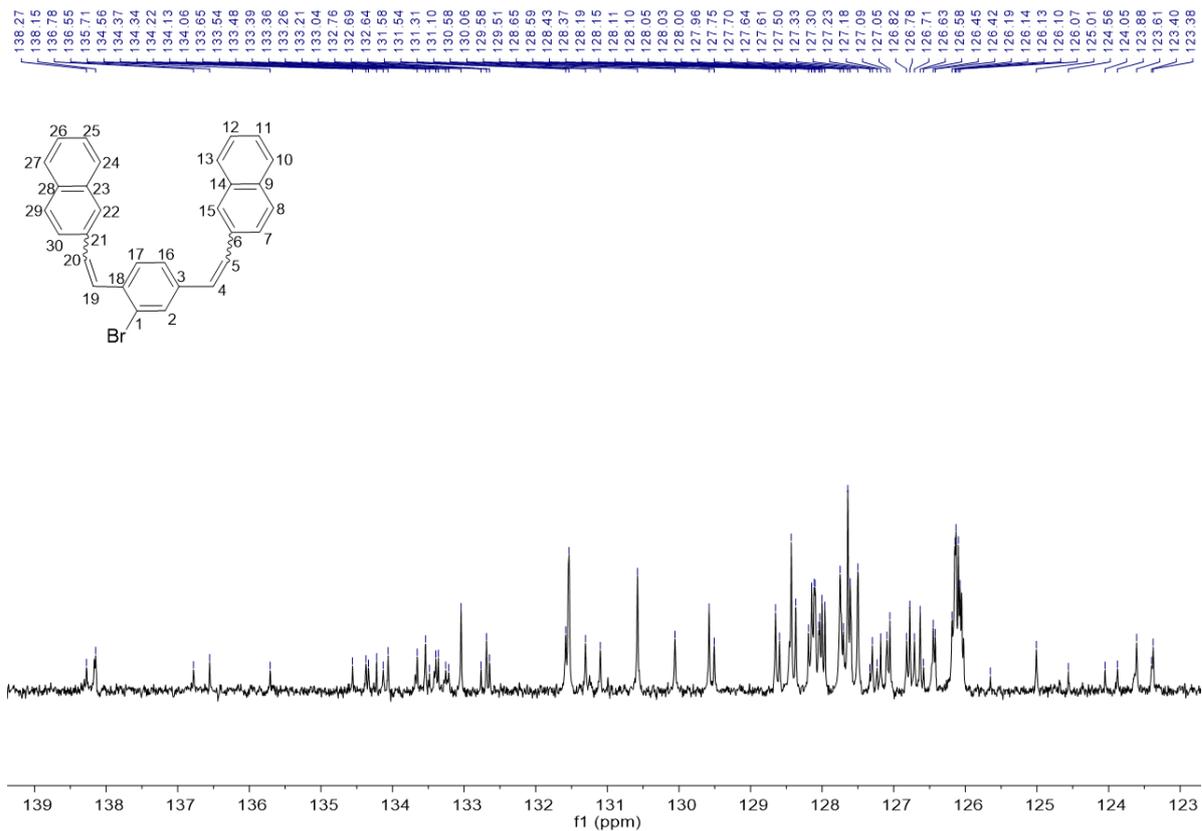


Figura 46. Espectro de  $^{13}\text{C}$  [ $^1\text{H}$ ] RMN ampliado (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3).

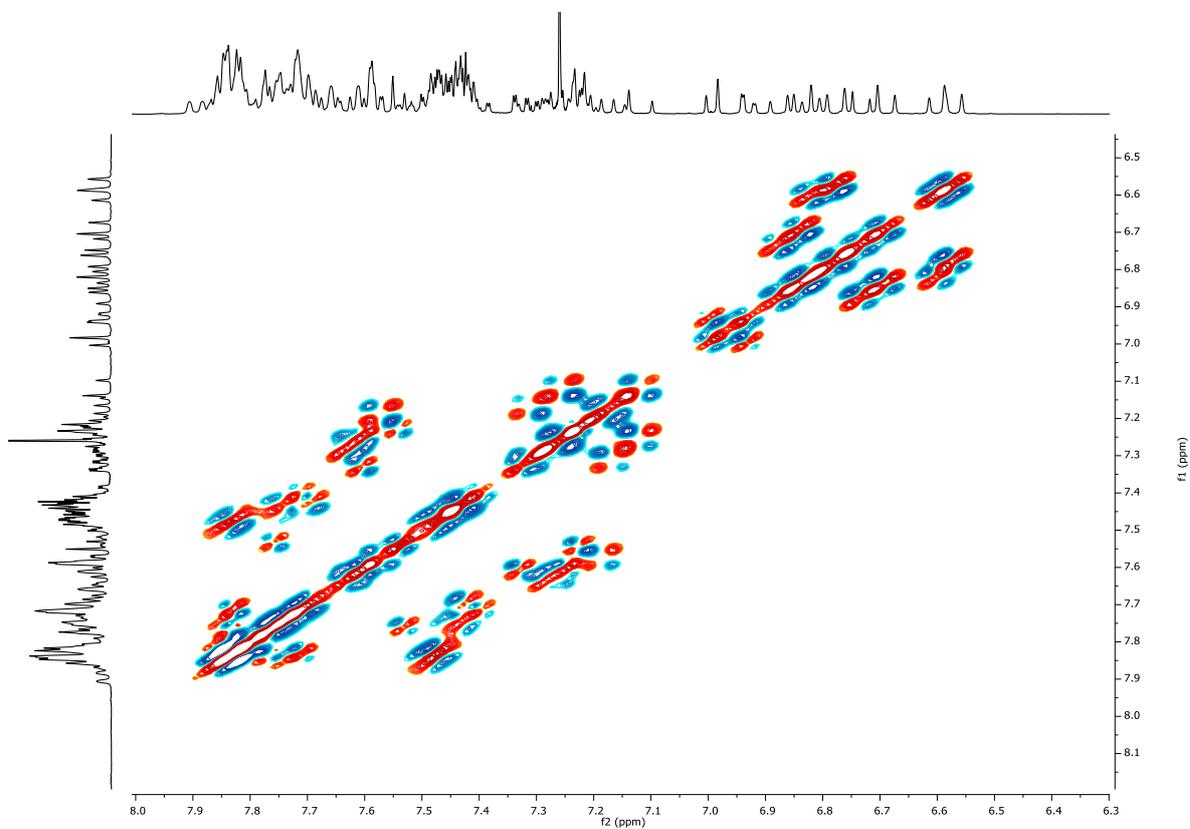


Figura 47. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gDQCOSEY ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3).

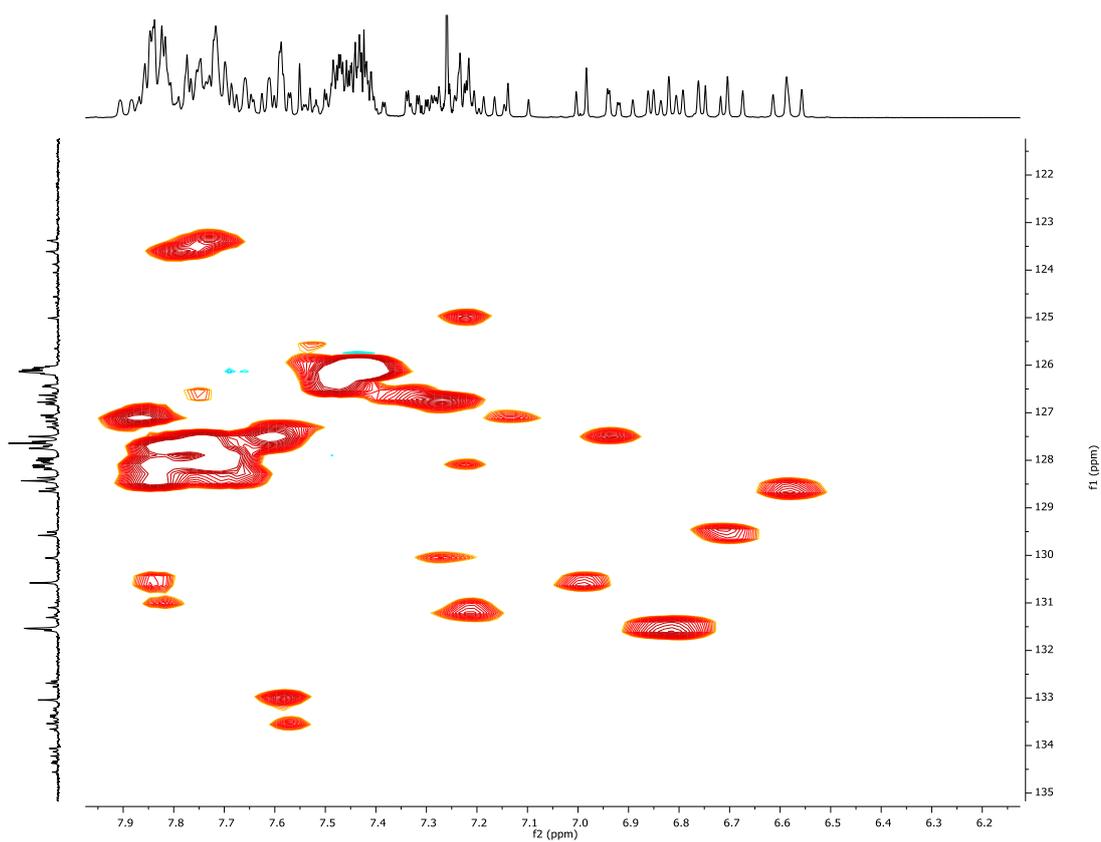


Figura 48. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3).

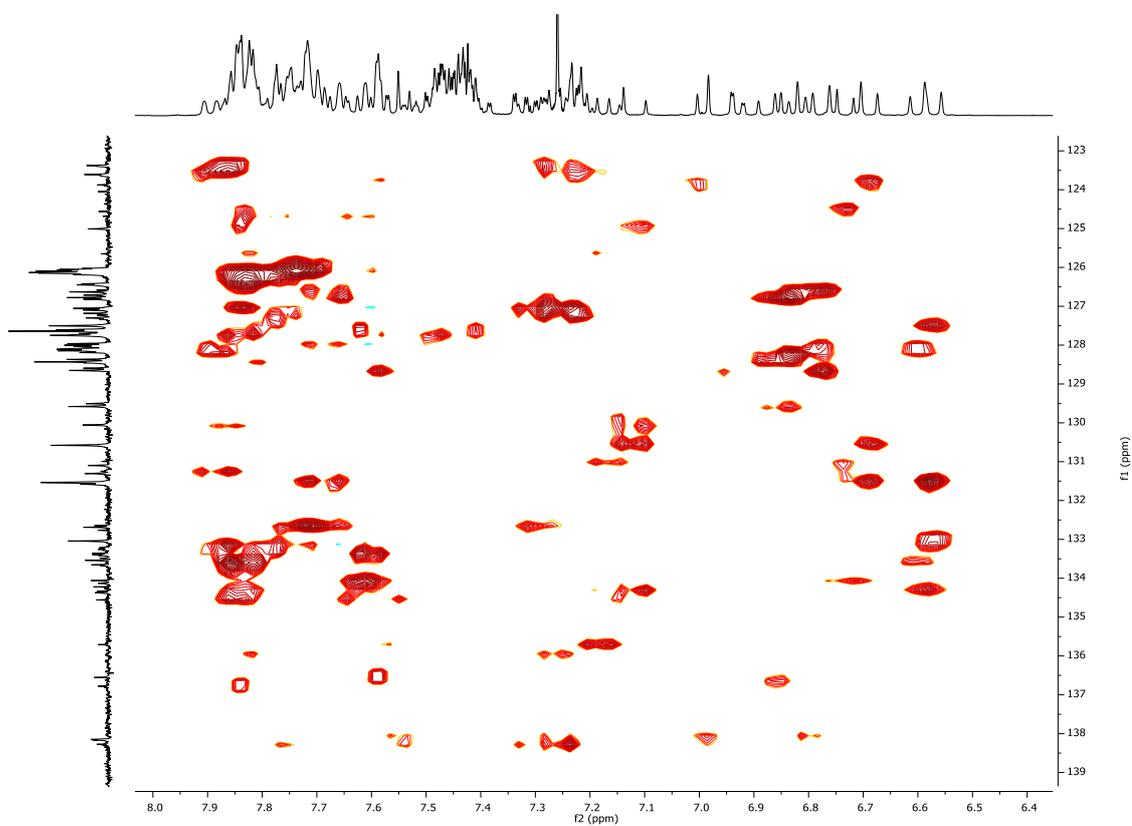
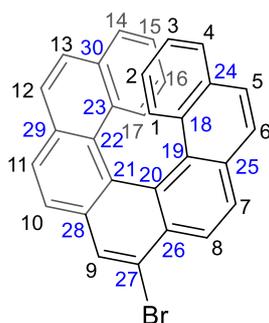


Figura 49. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (3).

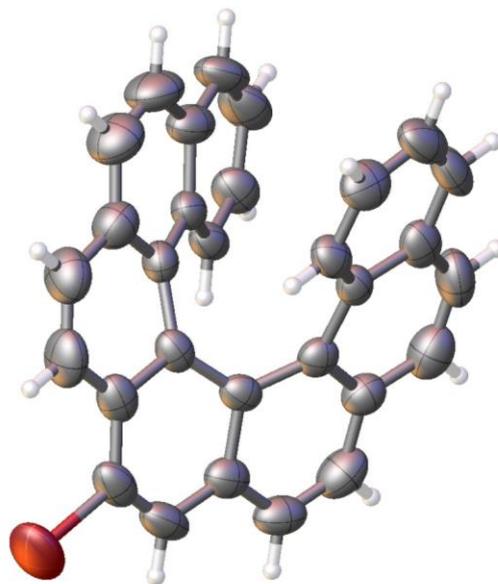
### 9-bromo-[7]-heliceno (4)

El compuesto (3) (300 mg, 0.65 mmol) se disuelve en tolueno (500 mL) y se añaden yodo (170 mg, 0.65 mmol) y óxido de propileno (10 mL). La mezcla se irradia con una lámpara de mercurio (250 W) durante 9 h. Se evapora obteniendo un sólido marrón que se purifica mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano) obteniendo un sólido amarillo (100 mg, 33% rendimiento).



**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 8.34 (s, 1H, H<sup>9</sup>), 8.01 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 7.92 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H, H<sup>10</sup> y H<sup>11</sup>), 7.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 7.70 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>12</sup>), 7.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>13</sup>), 7.30 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H<sup>4</sup> y H<sup>14</sup>), 7.09 – 7.03 (m, 2H, H<sup>1</sup> y H<sup>17</sup>), 6.95 – 6.88 (m, 2H, H<sup>3</sup> y H<sup>15</sup>), 6.45 – 6.37 (m, 2H, H<sup>2</sup> y H<sup>16</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  132.0 (C<sup>28</sup>), 131.79 (C<sup>24</sup> o C<sup>30</sup>), 131.75 (C<sup>24</sup> o C<sup>30</sup>), 130.94 (C<sup>25</sup> o C<sup>29</sup>), 130.92 (C<sup>25</sup> o C<sup>29</sup>), 130.3 (C<sup>26</sup>), 130.0 (C<sup>9</sup>), 129.4 (C<sup>18</sup>), 129.2 (C<sup>23</sup>), 128.31 (C<sup>10</sup> y C<sup>11</sup>), 128.28 (C<sup>7</sup>), 128.05 (C<sup>5</sup>), 128.03 (C<sup>19</sup>), 127.6 (C<sup>13</sup>), 127.0 (C<sup>27</sup>), 126.6 (C<sup>4</sup> y C<sup>14</sup>), 125.7 (C<sup>22</sup>), 125.62 (C<sup>8</sup>), 125.57 (C<sup>12</sup>), 125.4 (C<sup>6</sup>), 125.12 (C<sup>3</sup> o C<sup>15</sup>), 125.11 (C<sup>3</sup> o C<sup>15</sup>), 124.7 (C<sup>21</sup>), 124.4 (C<sup>1</sup> o C<sup>17</sup>), 124.1 (C<sup>1</sup> o C<sup>17</sup>), 123.9 (C<sup>2</sup> o C<sup>16</sup>), 123.8 (C<sup>2</sup> o C<sup>16</sup>), 121.2 (C<sup>27</sup>). **HRMS (ESI+):**  $m/z = 479.0416$  [M + Na]<sup>+</sup> (calculado 479.0406 para C<sub>30</sub>H<sub>17</sub>BrNa).

El compuesto (4) se cristalizó mediante evaporación lenta de una disolución de cloroformo, se resolvió la estructura cristalográfica (la numeración de los carbonos se puede ver en la imagen superior):



**Table 1 Crystal data and structure refinement for MSJ33A.**

Identification code	MSJ33A
Empirical formula	C <sub>30</sub> H <sub>17</sub> Br
Formula weight	457.35
Temperature/K	293(2)
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	8.1141(9)
b/Å	11.2845(15)
c/Å	11.2890(15)
α/°	92.512(11)
β/°	99.575(10)
γ/°	90.392(10)
Volume/Å <sup>3</sup>	1018.2(2)
Z	2
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>-3</sup>	1.492
μ/mm <sup>-1</sup>	2.034
F(000)	464.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.36 × 0.33 × 0.14
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	6.748 to 58.906
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 15, -11 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	8127
Independent reflections	4746 [R <sub>int</sub> = 0.0328, R <sub>sigma</sub> = 0.0722]
Data/restraints/parameters	4746/0/280
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.045
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0864, wR <sub>2</sub> = 0.2452
Final R indexes [all data]	R <sub>1</sub> = 0.1610, wR <sub>2</sub> = 0.2961
Largest diff. peak/hole / e Å <sup>-3</sup>	1.36/-0.80

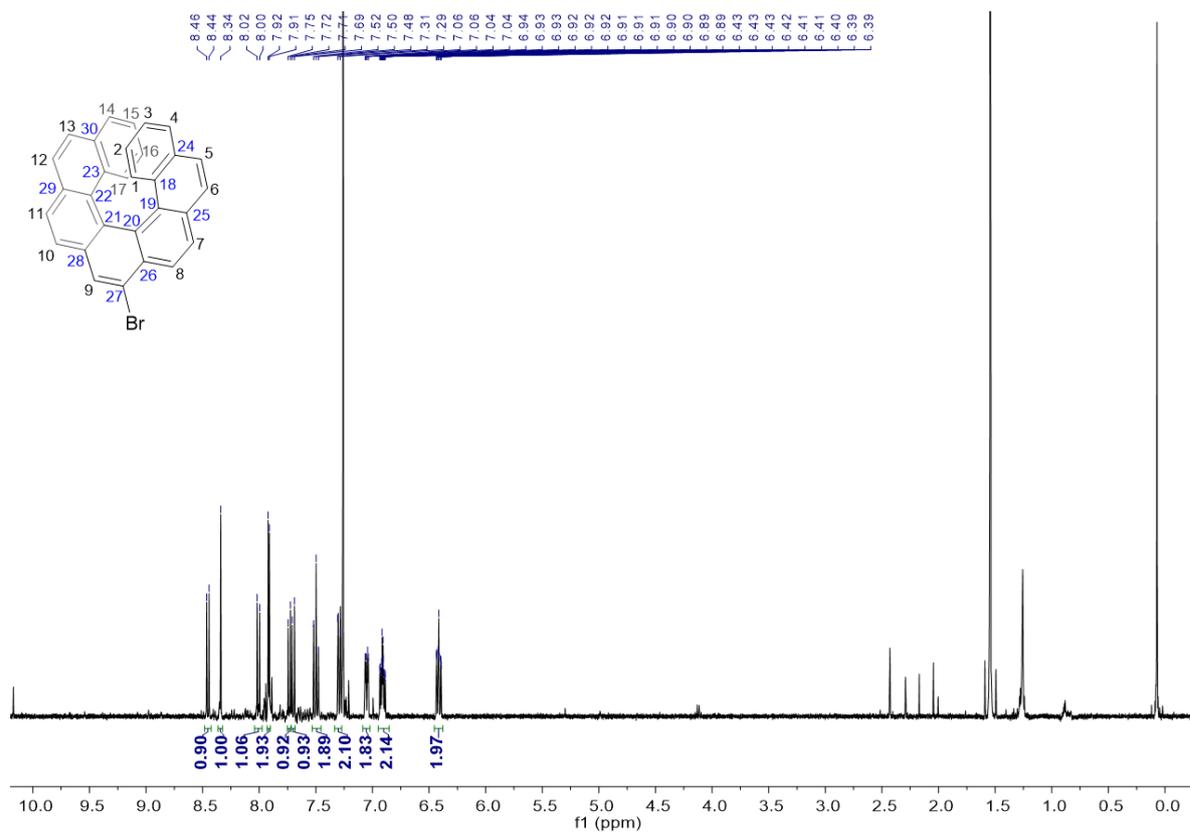


Figura 50. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (4).

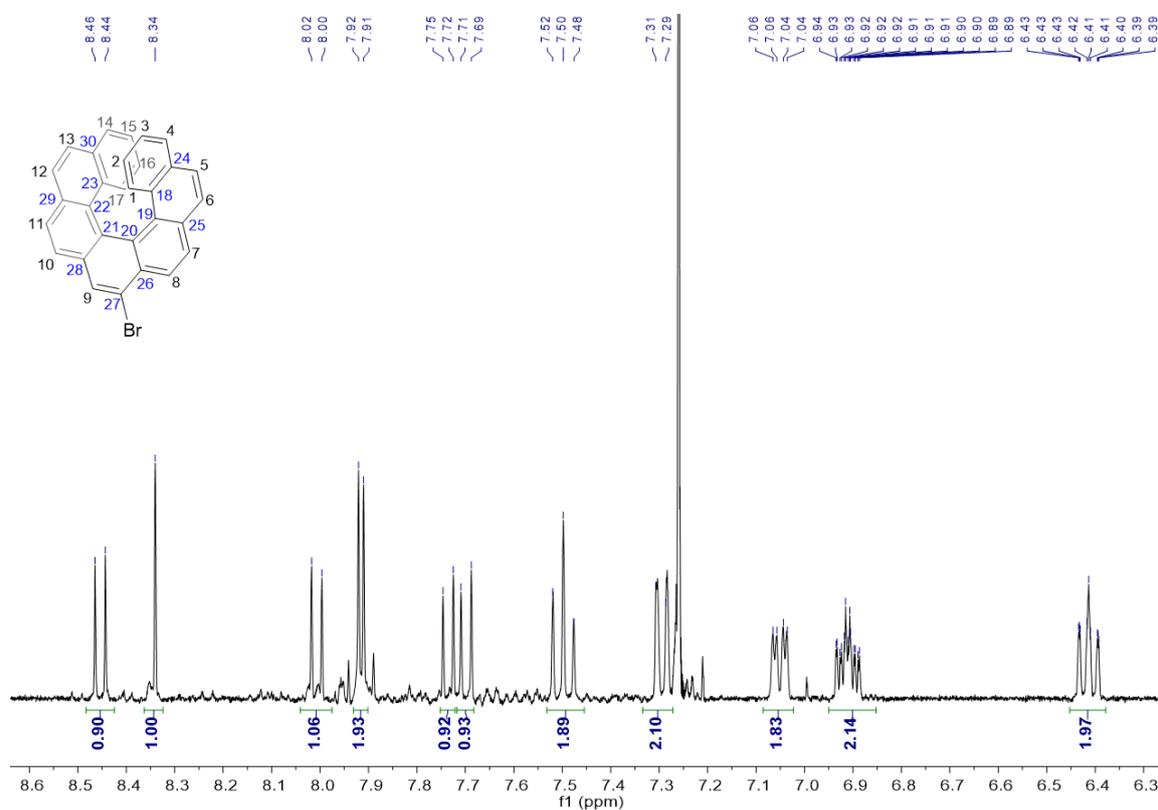


Figura 51. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (4).

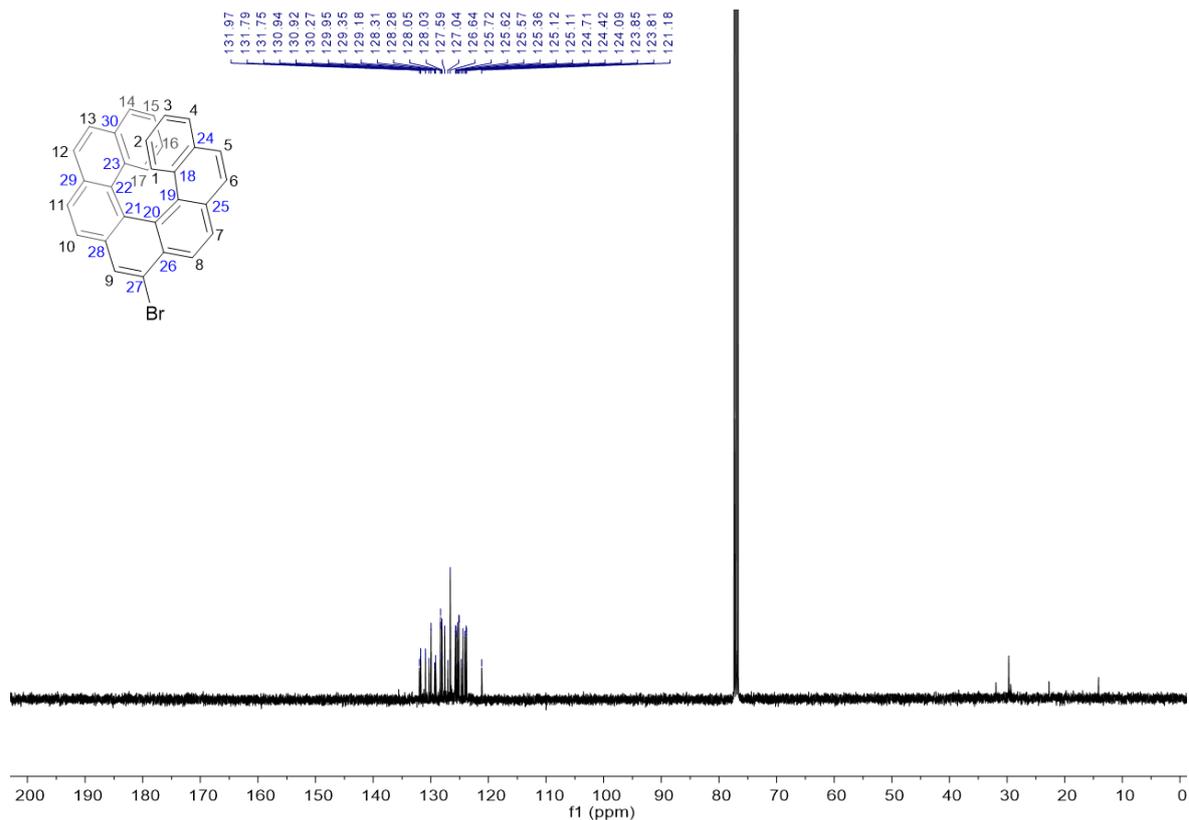


Figura 52. Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (4).

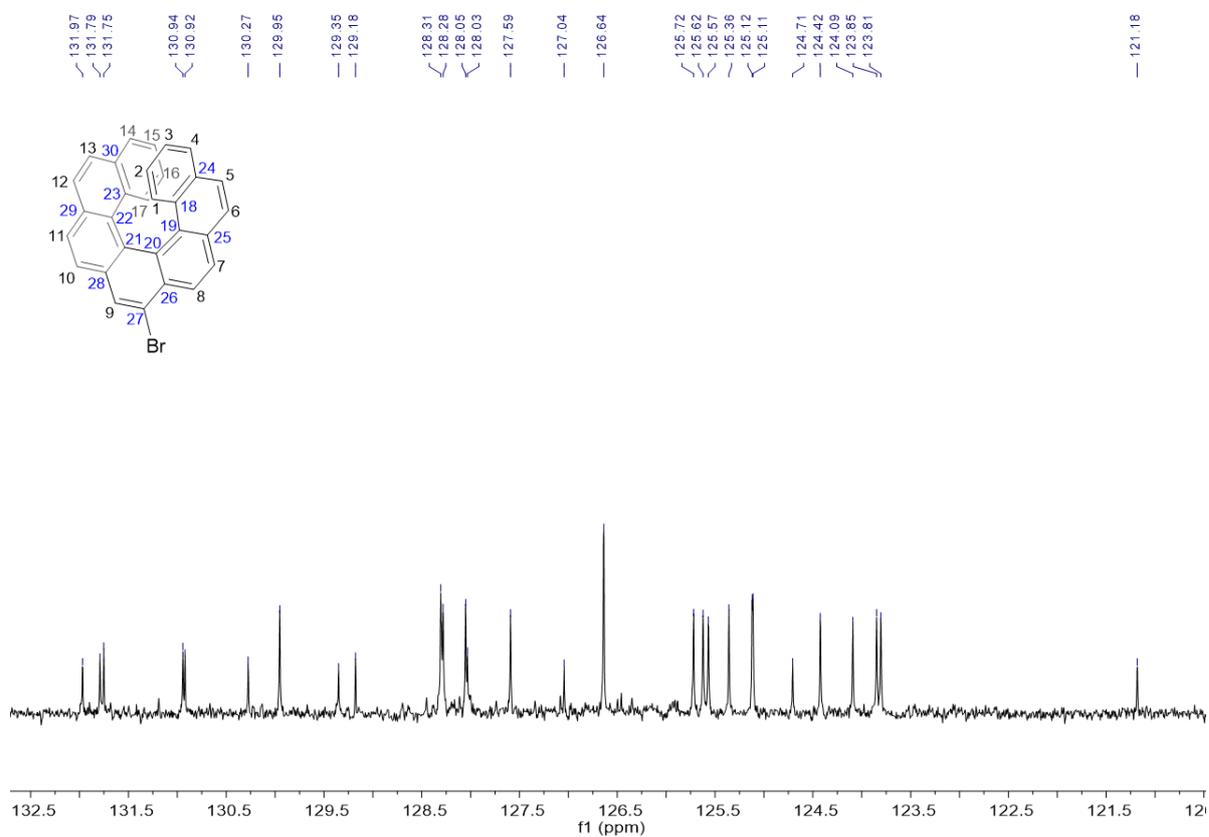


Figura 53. Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN ampliado (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (4).

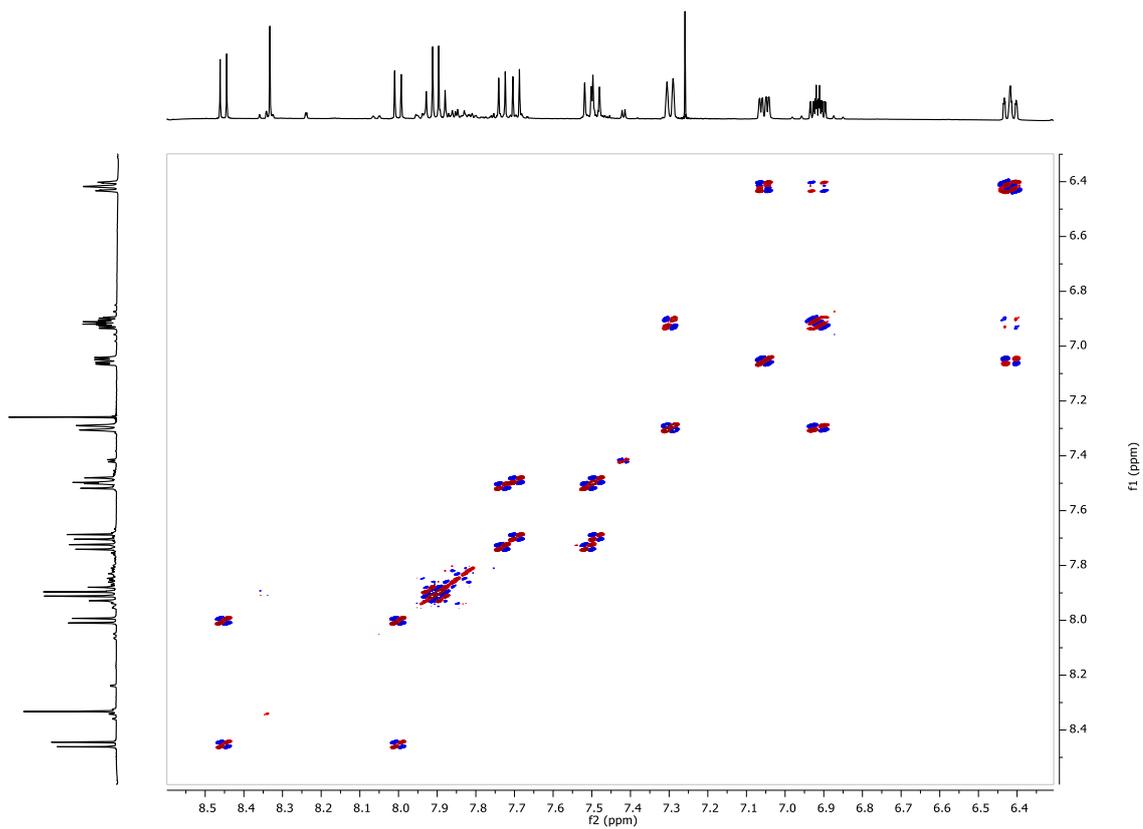


Figura 54. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DQF-COSY ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (4).

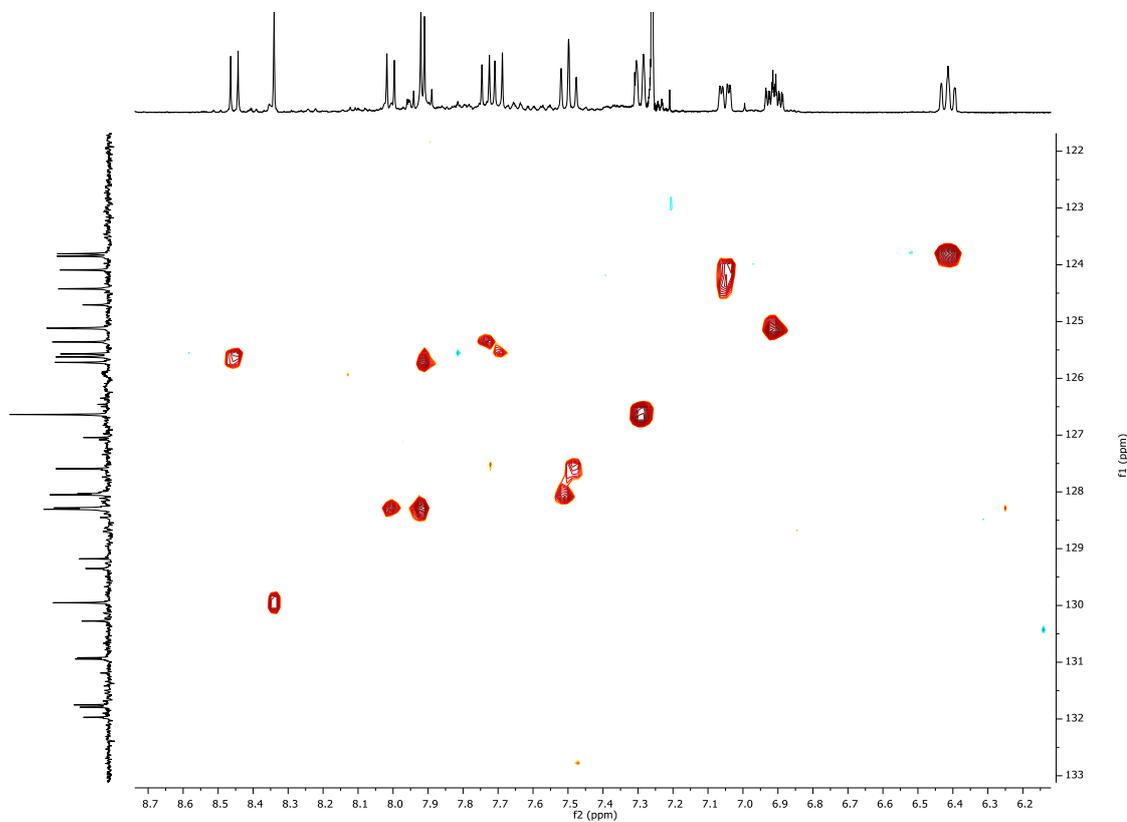


Figura 55. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -bsgHSQC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (4).

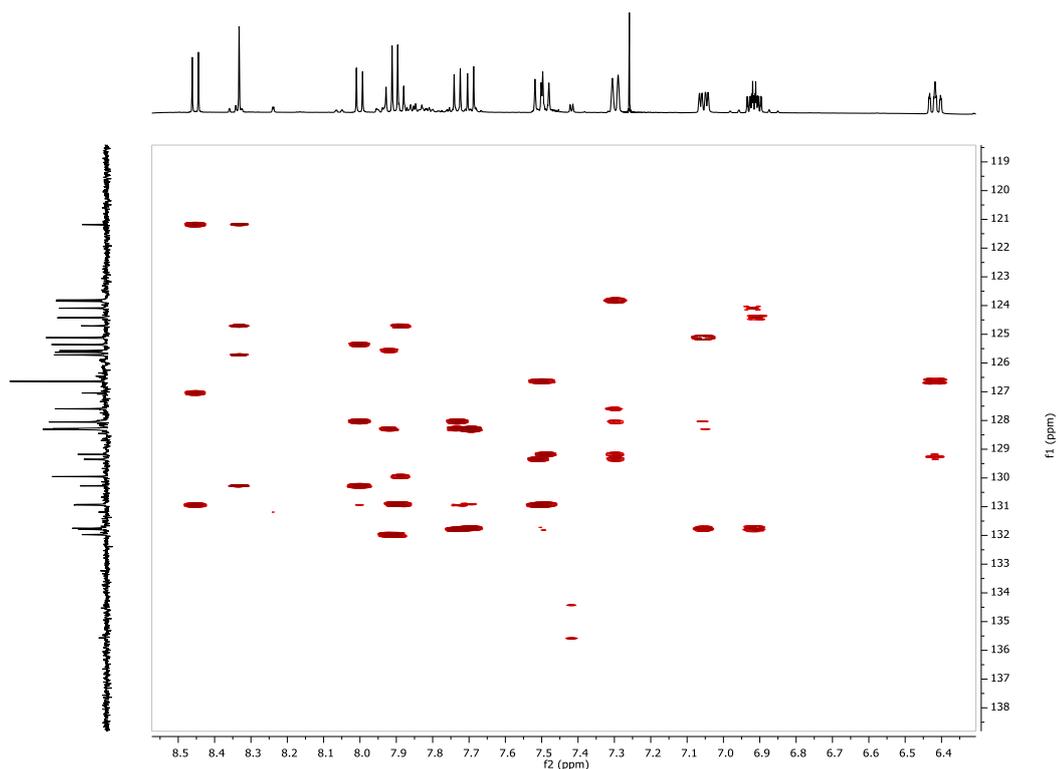
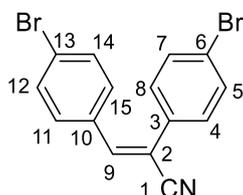


Figura 56. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -bsgHMBCAD (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (4).

## 7.4.2 Síntesis del 9-aminometileno-[7]-heliceno (10)

### 2,3-bis(4-bromofenil)acrilonitrilo (6)

4-bromobenzaldehído (0.83 g, 4.5 mmol) y 4-bromofenilacetonitrilo (0.80 g, 4.1 mmol) se disuelven en etanol (2 mL). Se añade una disolución de hidróxido de potasio (40%) (1mL) diluida con etanol (2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se obtiene por filtración lavando con agua y etanol frío para secarlo, obteniendo un sólido blanco (1.5 g, 99% rendimiento).



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H,  $\text{H}^{11}$ ,  $\text{H}^{15}$ ), 7.63 – 7.57 (m, 4H,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^7$ ,  $\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^{14}$ ), 7.56 – 7.52 (m, 2H,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^8$ ), 7.45 (s, 1H,  $\text{H}^9$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.0 ( $\text{C}^9$ ), 133.1 ( $\text{C}^{10}$ ), 132.3 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^{12}$ ,  $\text{C}^{14}$ ), 130.7 ( $\text{C}^{11}$ ,  $\text{C}^{15}$ ), 127.5 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^8$ ), 125.2 ( $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^{13}$ ), 123.7 ( $\text{C}^2$ ), 117.3 ( $\text{C}^1$ ), 111.4 ( $\text{C}^3$ ). HRMS (ESI+):  $m/z$  = 383.8995  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  (calculado 383.8994 para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NNa}$ ).

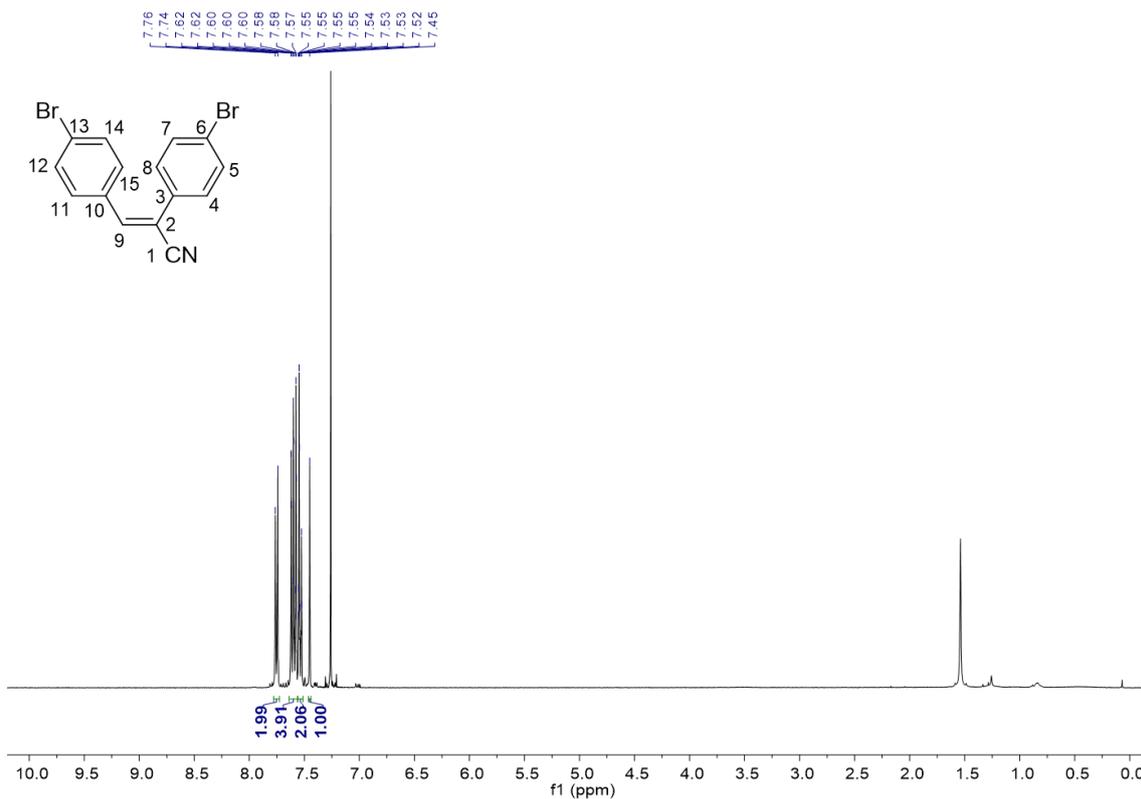


Figura 57. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (6).

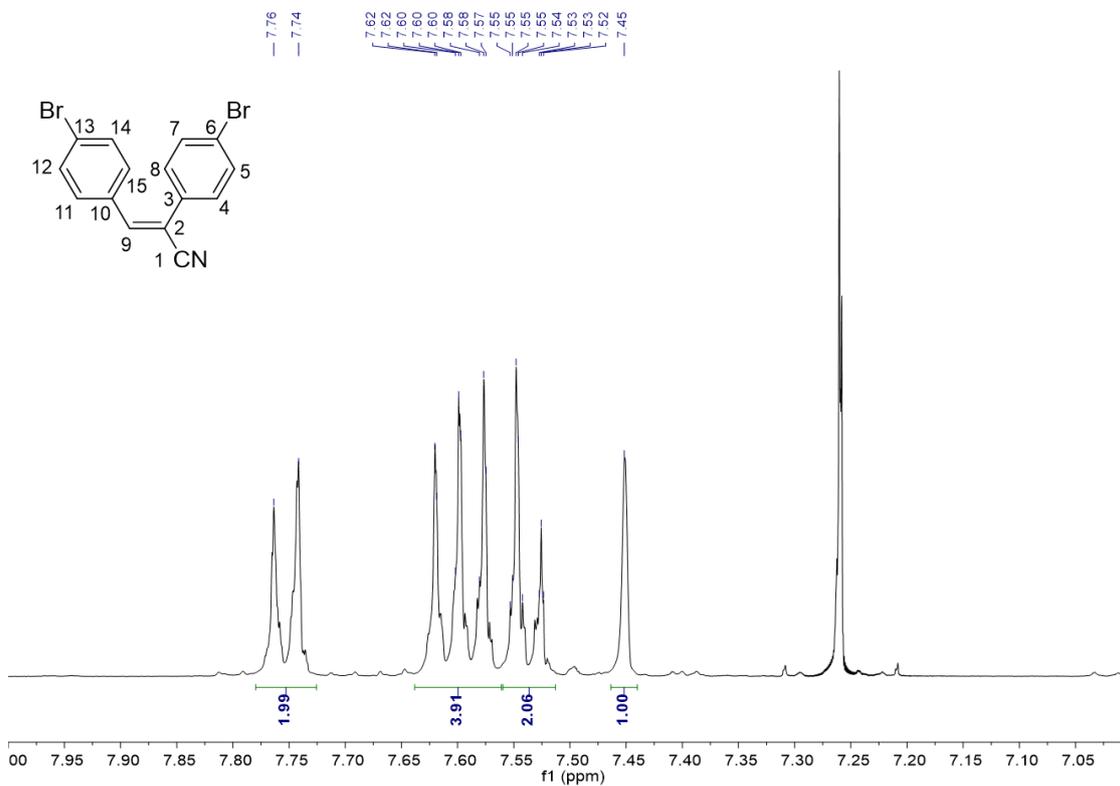


Figura 58. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (6).

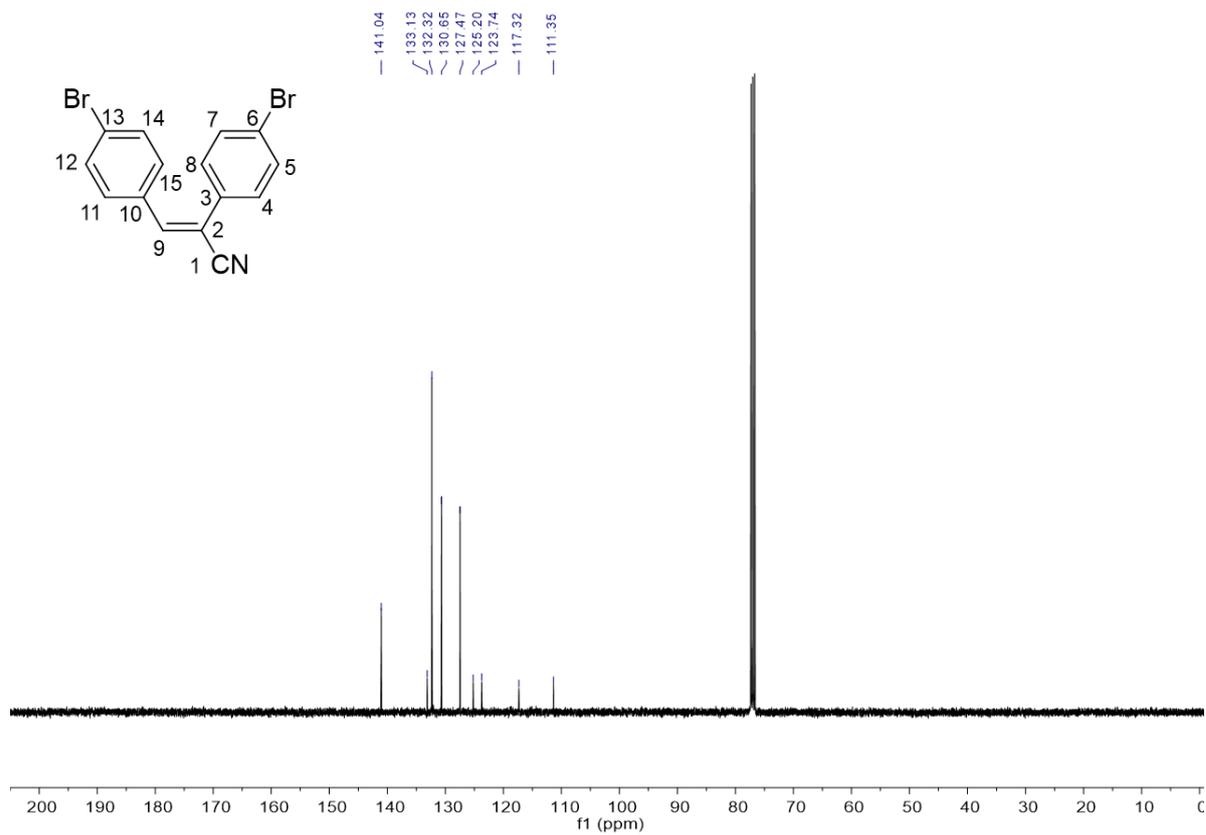


Figura 59. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**6**).

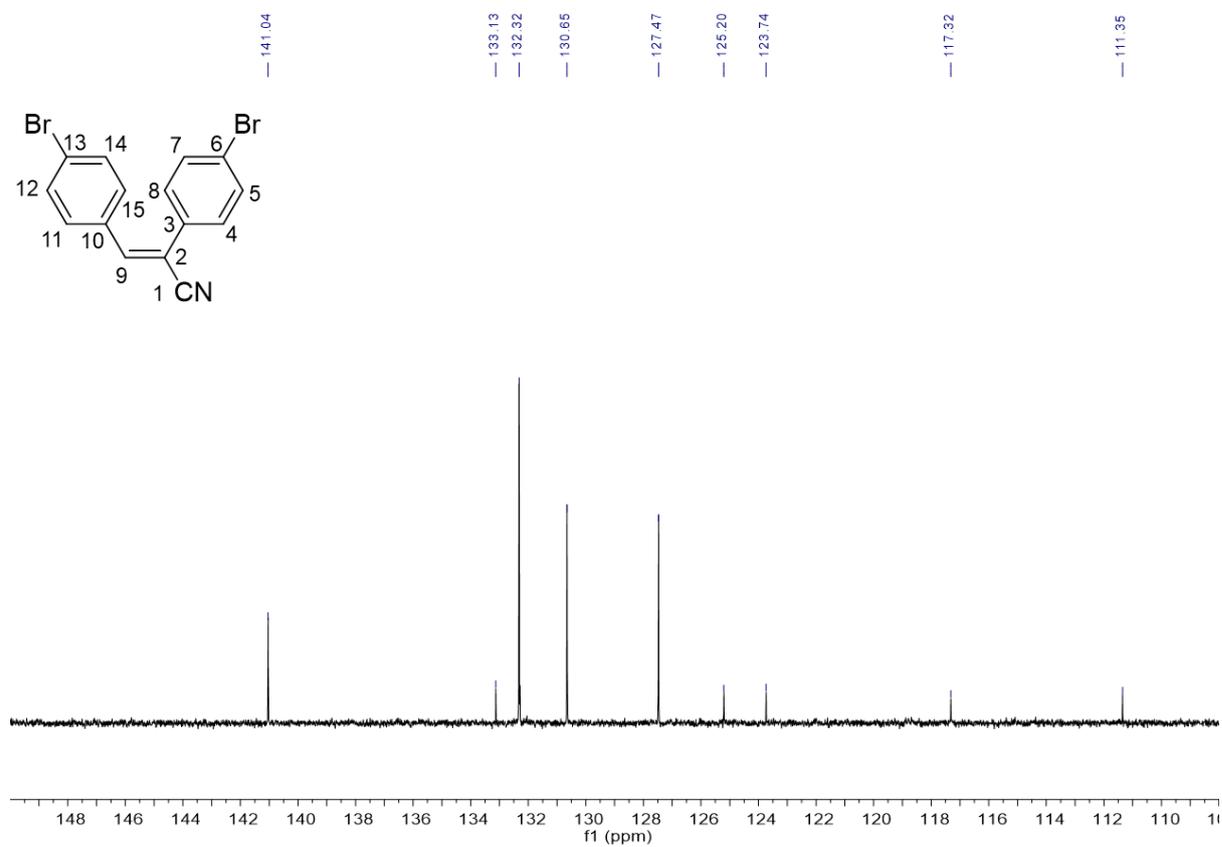


Figura 60. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN ampliado (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**6**).

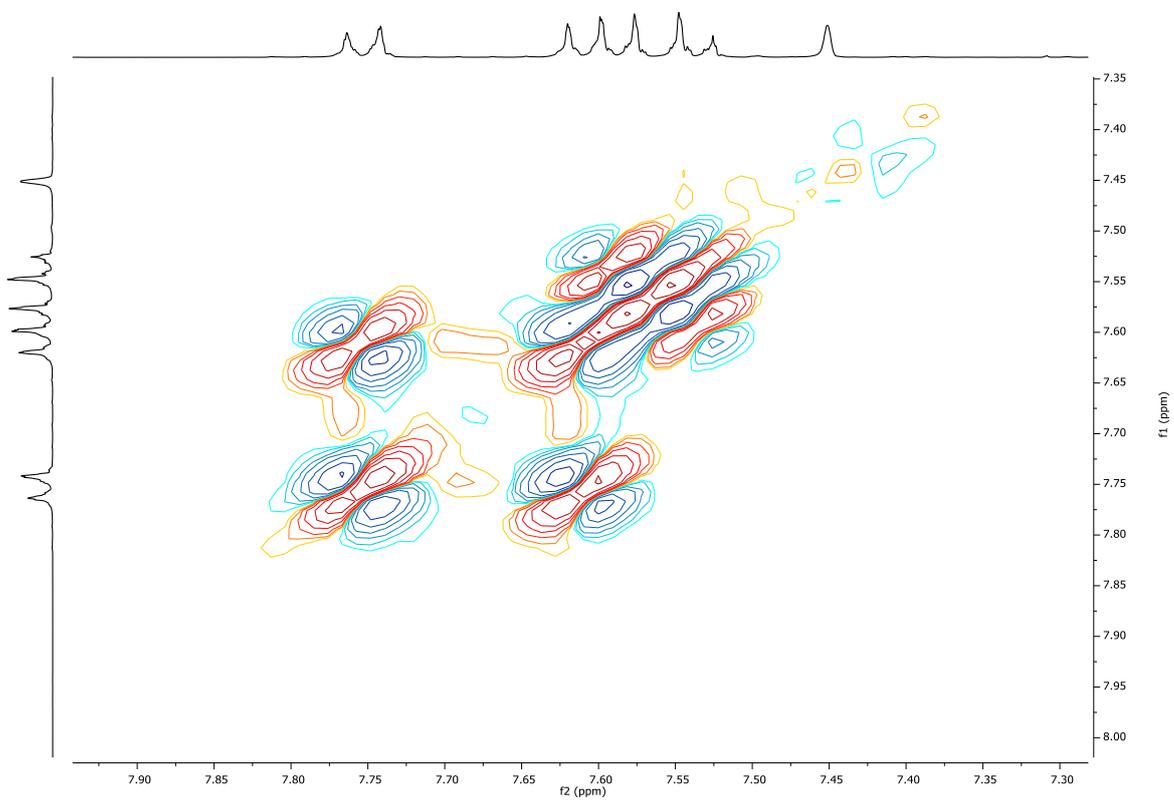


Figura 61. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gDQCOSY ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (6).

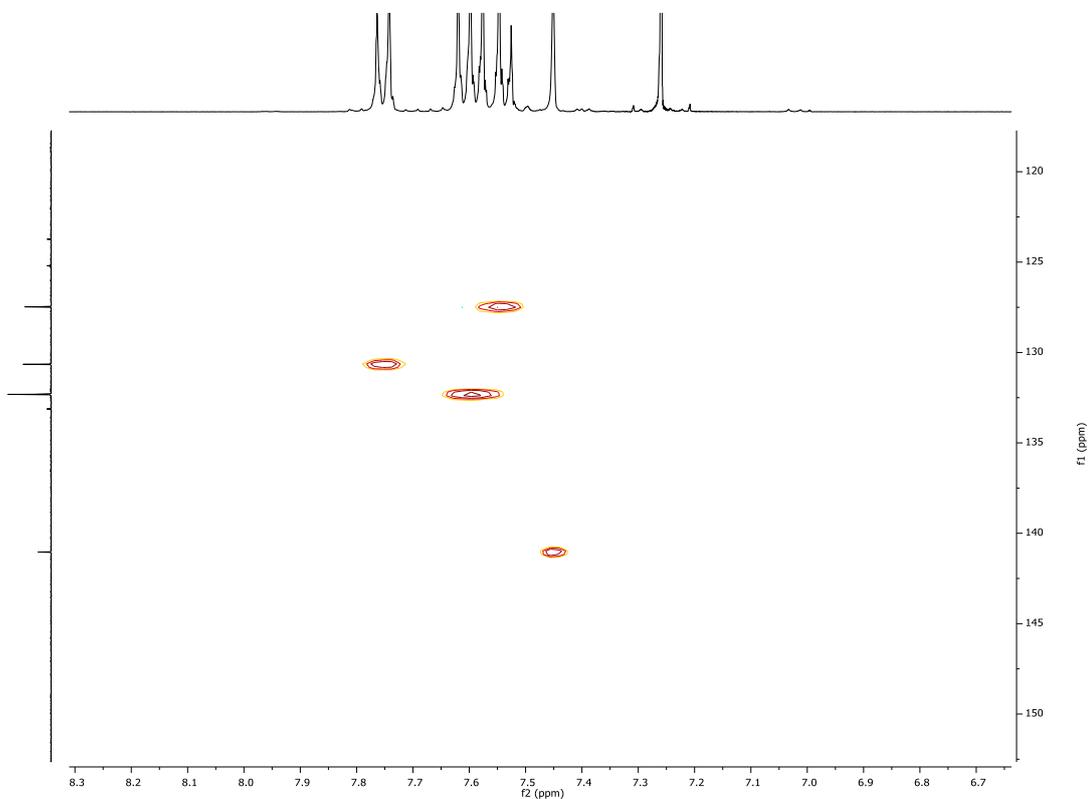


Figura 62. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (6).

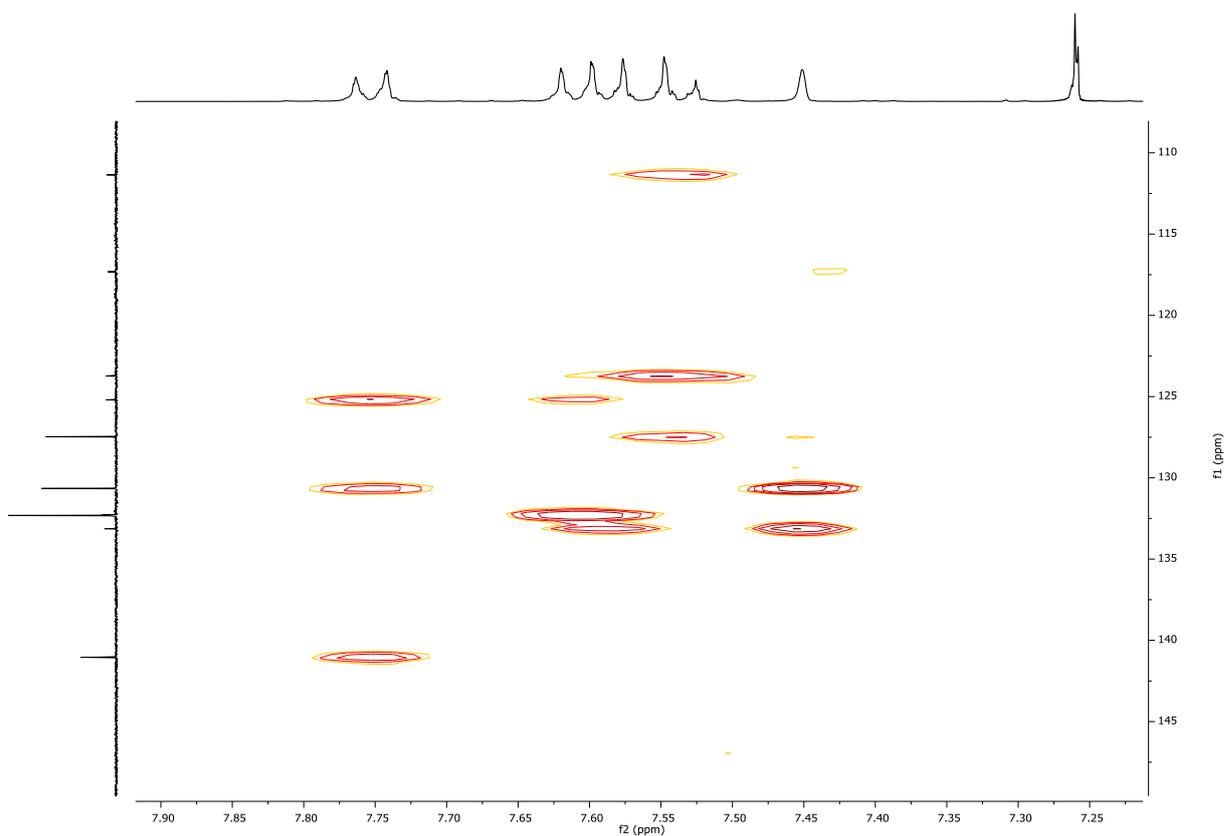
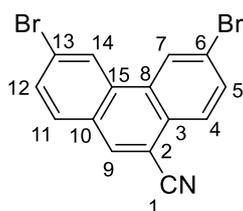


Figura 63. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (6).

### 3,6-dibromo-9-cianofenantreno (7)

El compuesto (6) (365 mg, 1.0 mmol) se disuelve en tolueno (800 mL) y se añade yodo (4.0 mg, 0.015 mmol). La mezcla se irradia con una lámpara de mercurio (250 W) durante 6 h. Se evapora y se obtiene un sólido blanco (340 mg, 94% rendimiento).



$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.77 – 8.75 (m, 2H,  $\text{H}^4$  y  $\text{H}^5$ ), 8.23 (s, 1H,  $\text{H}^9$ ), 8.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^{11}$ ), 7.89 (dd,  $J = 8.6$  y 1.8 Hz, 1H,  $\text{H}^{12}$ ), 7.83 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^7$  y  $\text{H}^{14}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  135.1 ( $\text{C}^9$ ), 132.1 ( $\text{C}^{12}$ ), 131.9 ( $\text{C}^{10}$ ), 131.7 ( $\text{C}^7$  o  $\text{C}^{14}$ ), 130.9 ( $\text{C}^7$  o  $\text{C}^{14}$ ), 130.3 ( $\text{C}^3$ ), 128.7 ( $\text{C}^6$ ), 127.8 ( $\text{C}^{11}$ ), 127.8 ( $\text{C}^{13}$ ), 126.1 ( $\text{C}^4$  o  $\text{C}^5$ ), 126.0 ( $\text{C}^4$  o  $\text{C}^5$ ), 125.1, 123.3, 117.4 ( $\text{C}^1$ ), 109.6 ( $\text{C}^2$ ). HRMS (ESI+):  $m/z = 381.8849$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  (calculado 381.8837 para  $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Br}_2\text{NNa}$ ).

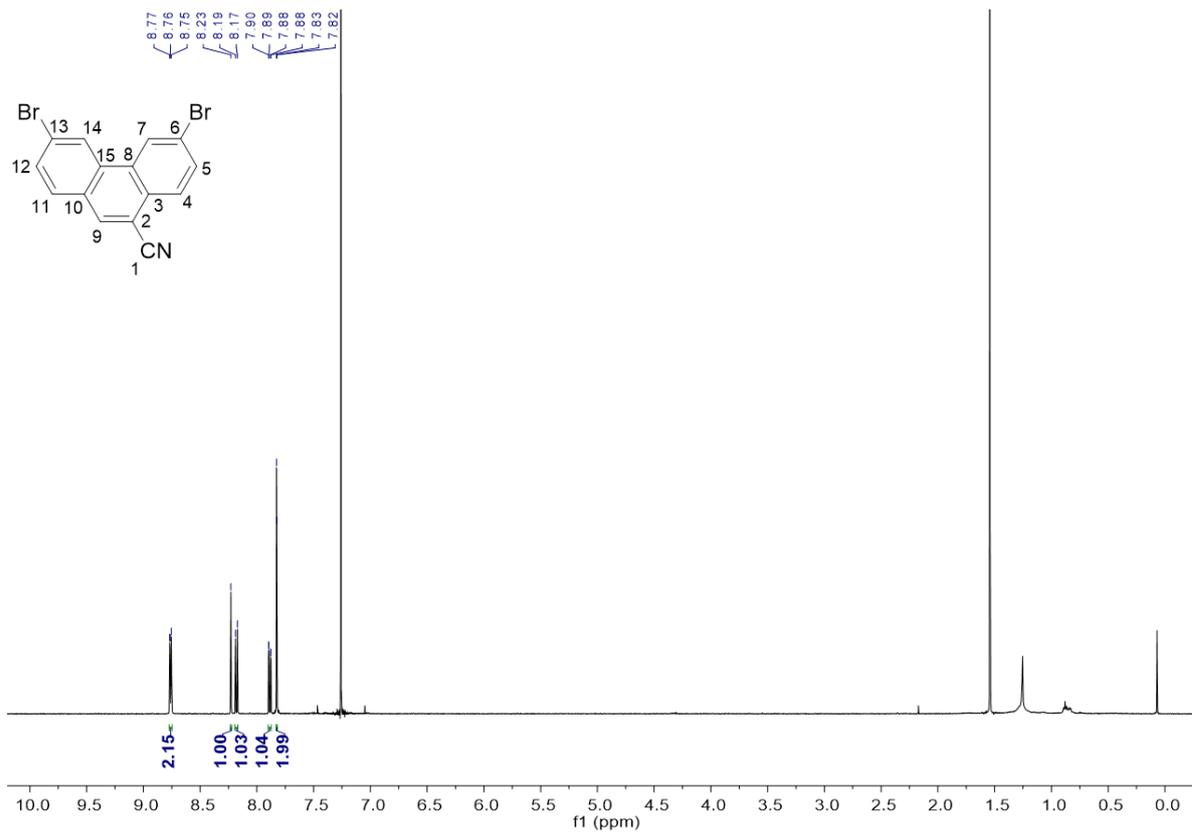


Figura 64. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (7).

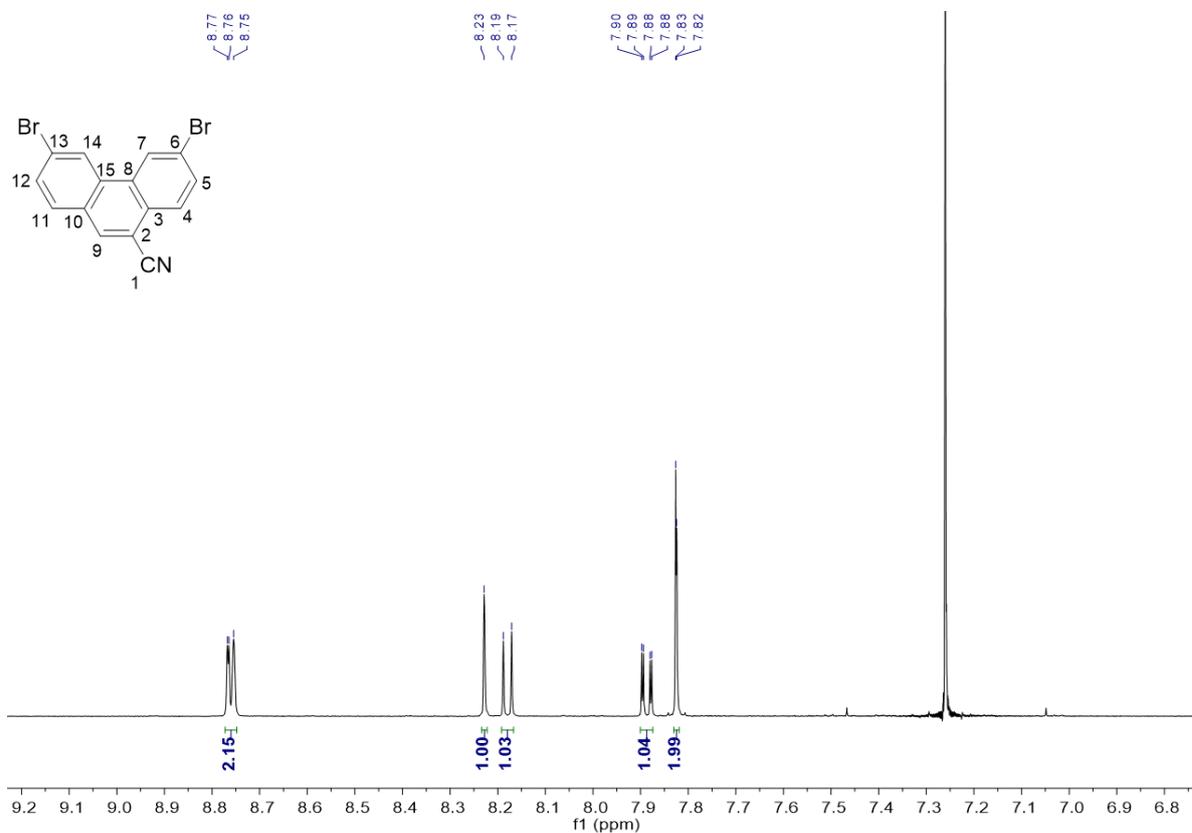


Figura 65. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (7).

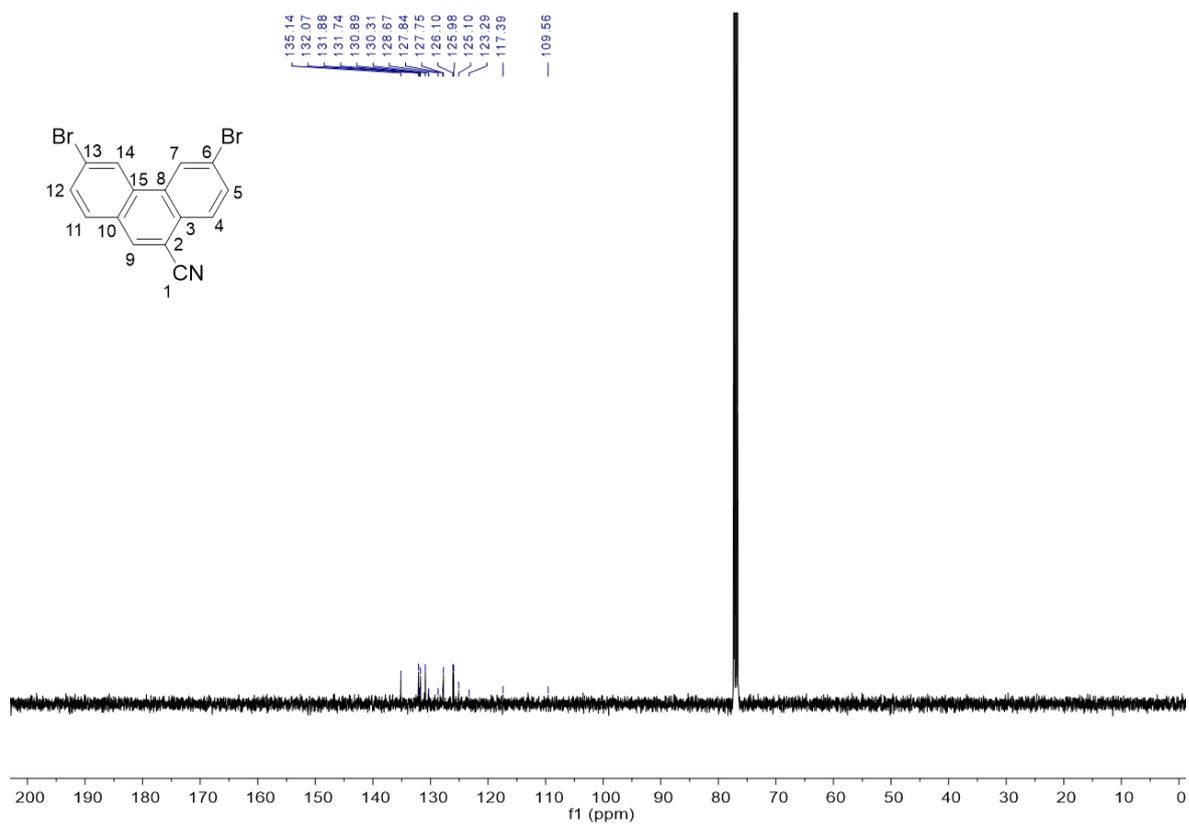


Figura 66. Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (7).

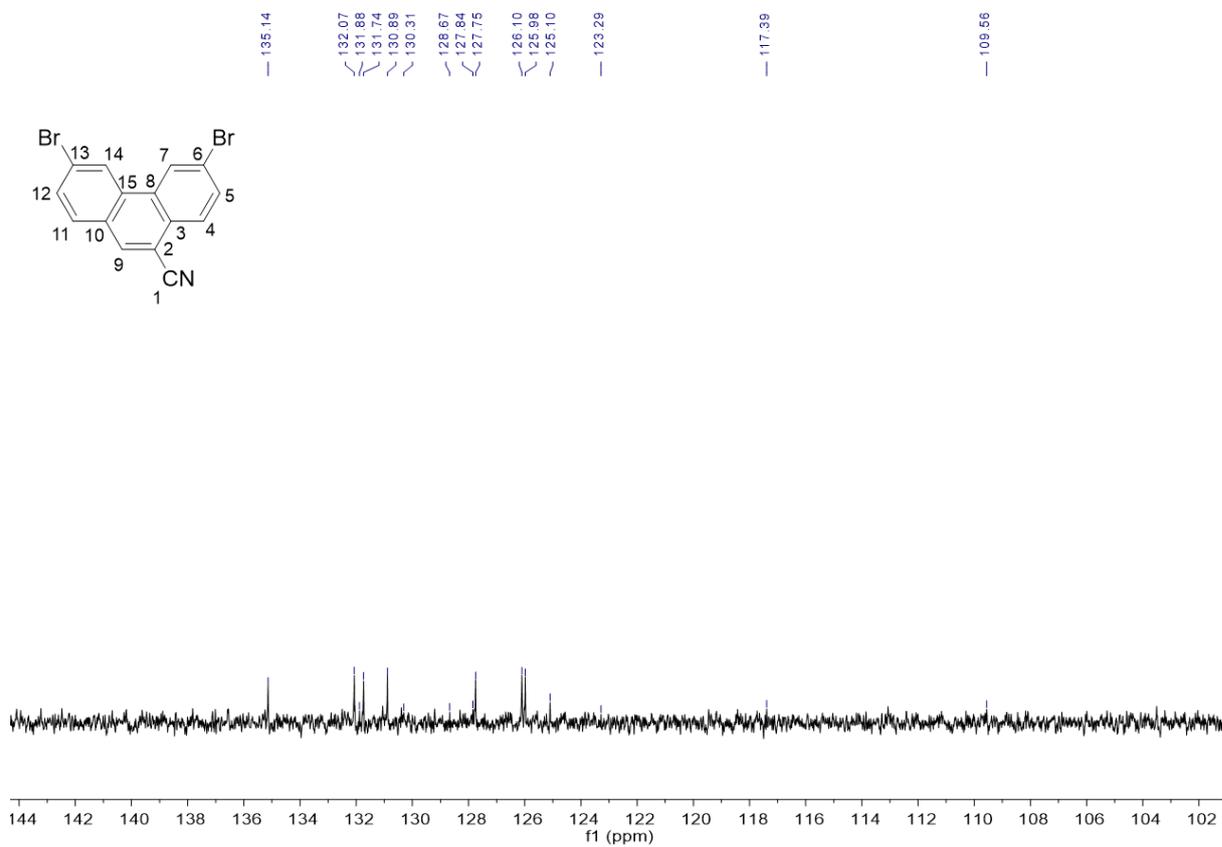


Figura 67. Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN ampliado (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (7).

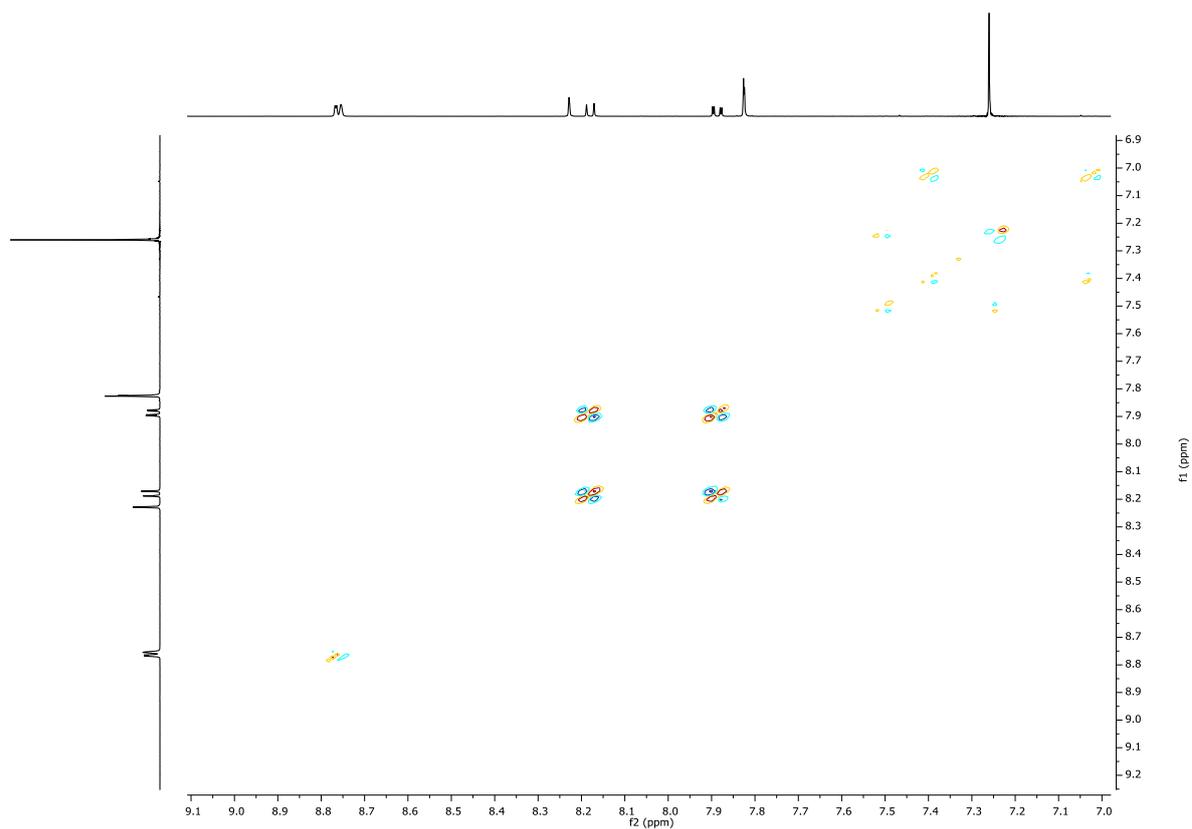


Figura 68. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gDQCOSY ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (7).

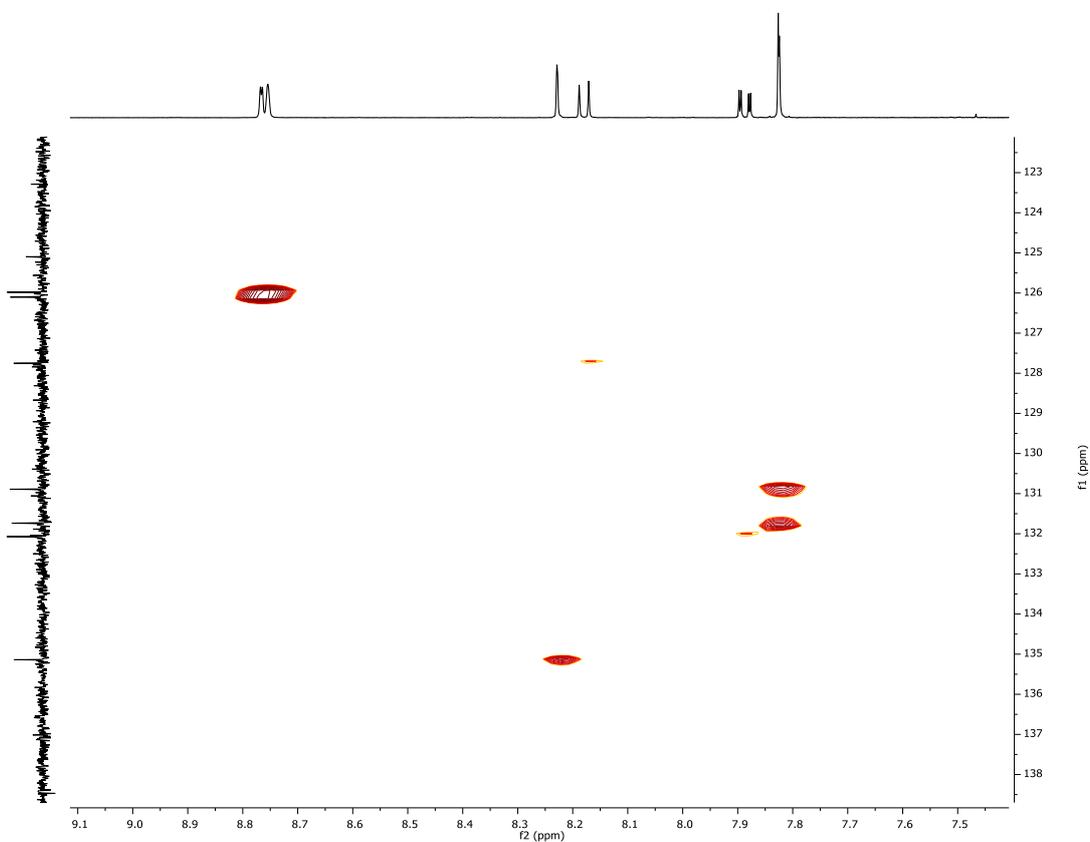


Figura 69. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (7).

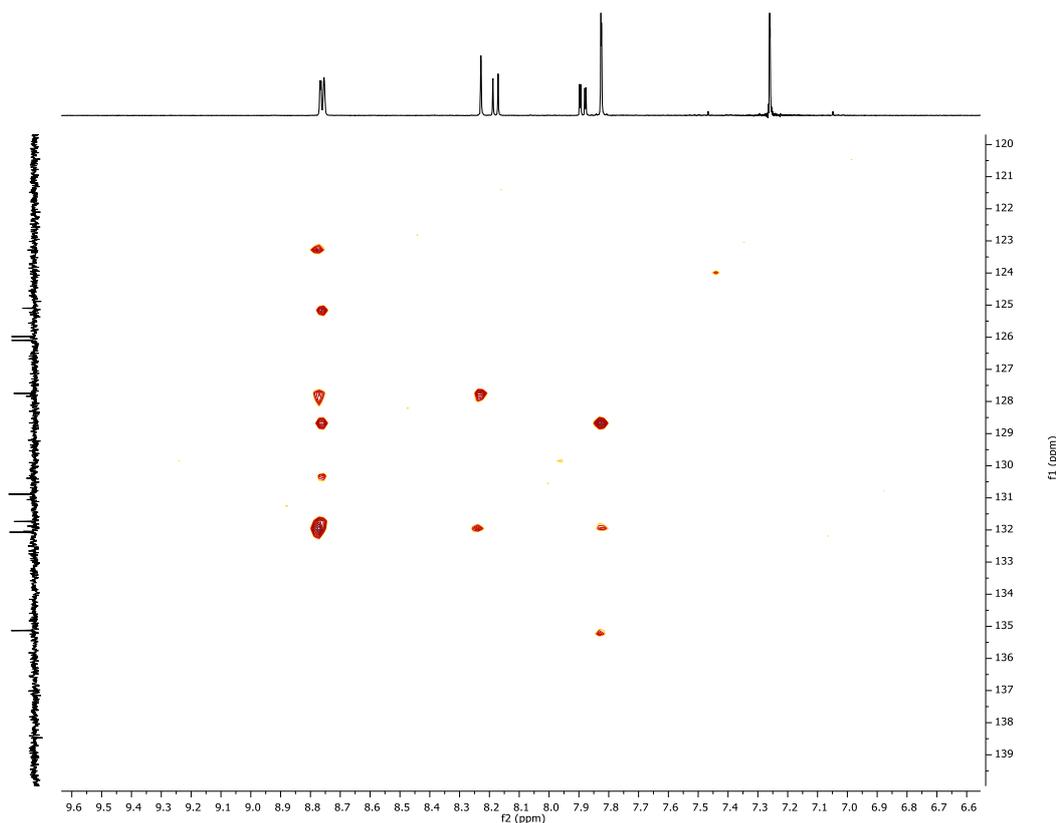
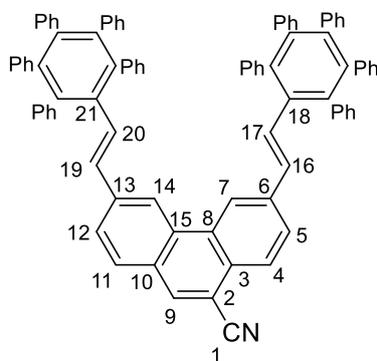


Figura 70. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (7).

### 3,6-di((*E*)-estiril)fenantren-9-carbonitrilo (8)

El compuesto (7) (850 mg, 2.4 mmol), estireno (750 mg, 7.1 mmol), carbonato de potasio (400 mg, 2.9 mmol), TBAB (1.8 g, 5.7 mmol) y acetato de paladio (110 mg) se disuelven en DMF (50 mL) bajo atmósfera inerte y se calienta a reflujo durante 2 días. Después, se hidroliza con agua y se extrae con DCM (3 veces). Se lleva a sequedad a vacío obteniendo un sólido marrón que se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexano/AcOEt 10:1) dando lugar a un sólido amarillo (370 mg, 39% rendimiento).



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.74 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H,  $\text{H}^4$  y  $\text{H}^5$ ), 8.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^{11}$ ), 8.18 (s, 1H,  $\text{H}^9$ ), 7.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^{12}$ ), 7.92 (s, 2H,  $\text{H}^7$  y  $\text{H}^{14}$ ), 7.64 (d,

$J = 7.6$  Hz, 4H,  $H^{16}$ ,  $H^{17}$ ,  $H^{19}$  y  $H^{20}$ ), 7.47 – 7.39 (m, 10H,  $H^{Ph}$ ).  **$^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  138.8 ( $C^{18}$  o  $C^{21}$ ), 137.3 ( $C^{18}$  o  $C^{21}$ ), 136.9 ( $C^{15}$  o  $C^8$ ), 136.8 ( $C^{15}$  o  $C^8$ ), 134.7 ( $C^9$ ), 132.1 ( $C^{10}$ ), 131.3 ( $C^{Ph}$ ), 130.8 ( $C^{Ph}$ ), 130.3 ( $C^{Ph}$ ), 129.9 ( $C^7$  o  $C^{14}$ ), 129.6 ( $C^{Ph}$ ), 128.86 ( $C^{Ph}$ ), 128.84 ( $C^{16}$ ,  $C^{17}$ ,  $C^{19}$  o  $C^{20}$ ), 128.77 ( $C^{16}$ ,  $C^{17}$ ,  $C^{19}$  o  $C^{20}$ ), 128.3 ( $C^{Ph}$ ), 128.2 ( $C^{Ph}$ ), 128.1 ( $C^{Ph}$ ), 126.83 ( $C^{16}$ ,  $C^{17}$ ,  $C^{19}$  o  $C^{20}$ ), 126.77 ( $C^{16}$ ,  $C^{17}$ ,  $C^{19}$  o  $C^{20}$ ), 126.6 ( $C^{11}$ ), 125.8 ( $C^{12}$ ), 125.2 ( $C^7$  o  $C^{14}$ ), 121.6 ( $C^4$  o  $C^5$ ), 121.5 ( $C^4$  o  $C^5$ ), 117.62 ( $C^1$ ), 108.75 ( $C^2$ ). **HRMS (ESI+):**  $m/z = 430.1557$  [ $M + Na$ ] $^+$  (calculado 430.1566 para  $C_{31}H_{21}NNa$ ).

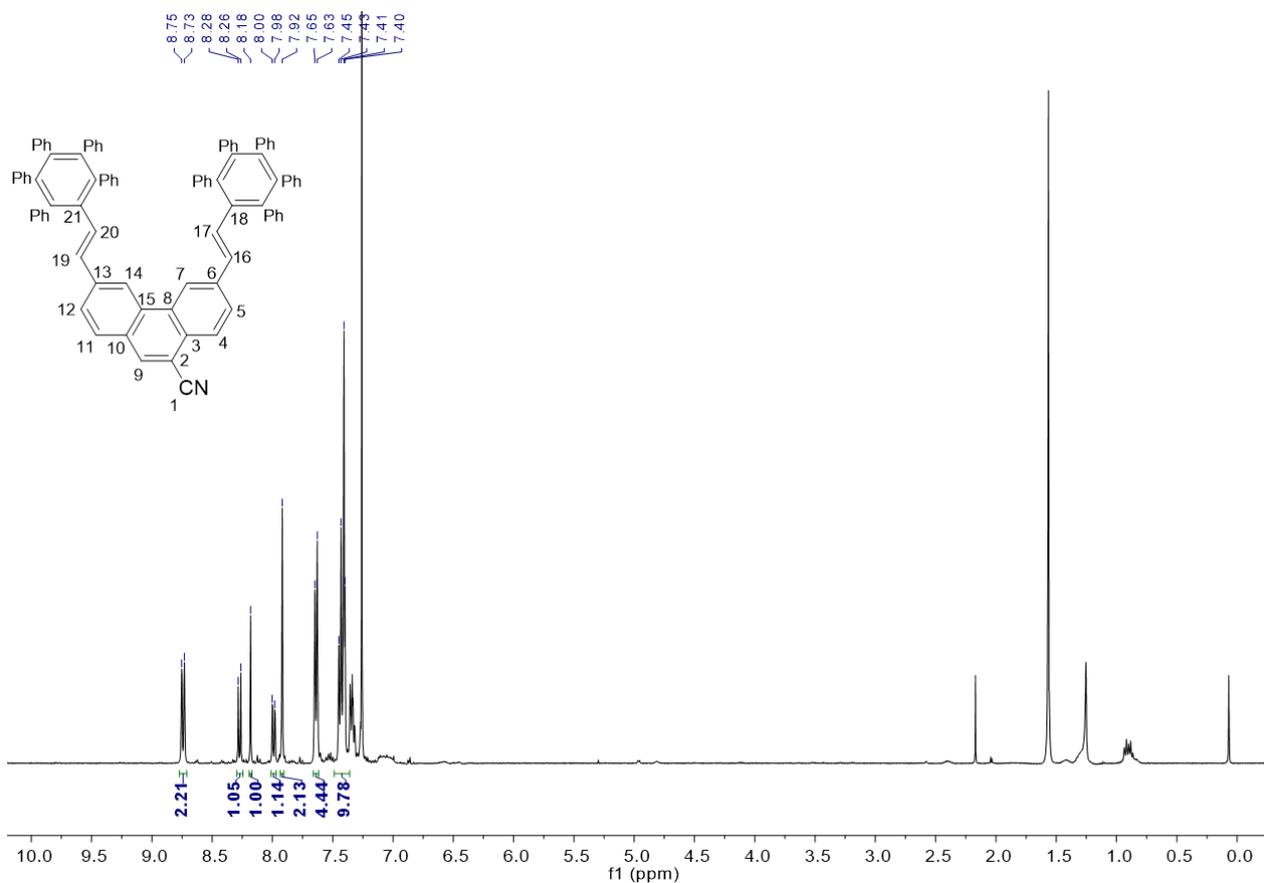


Figura 71. Espectro  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto (8).

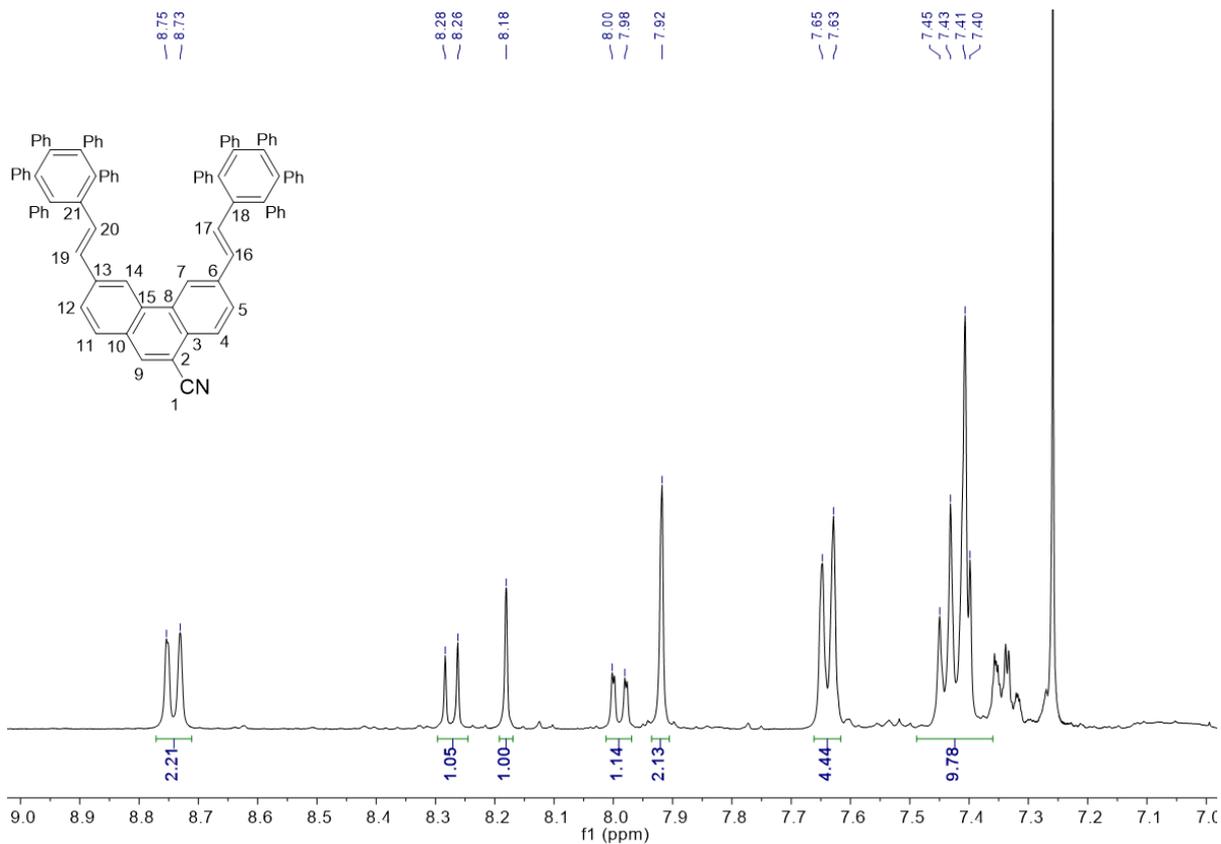


Figura 72. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (8).

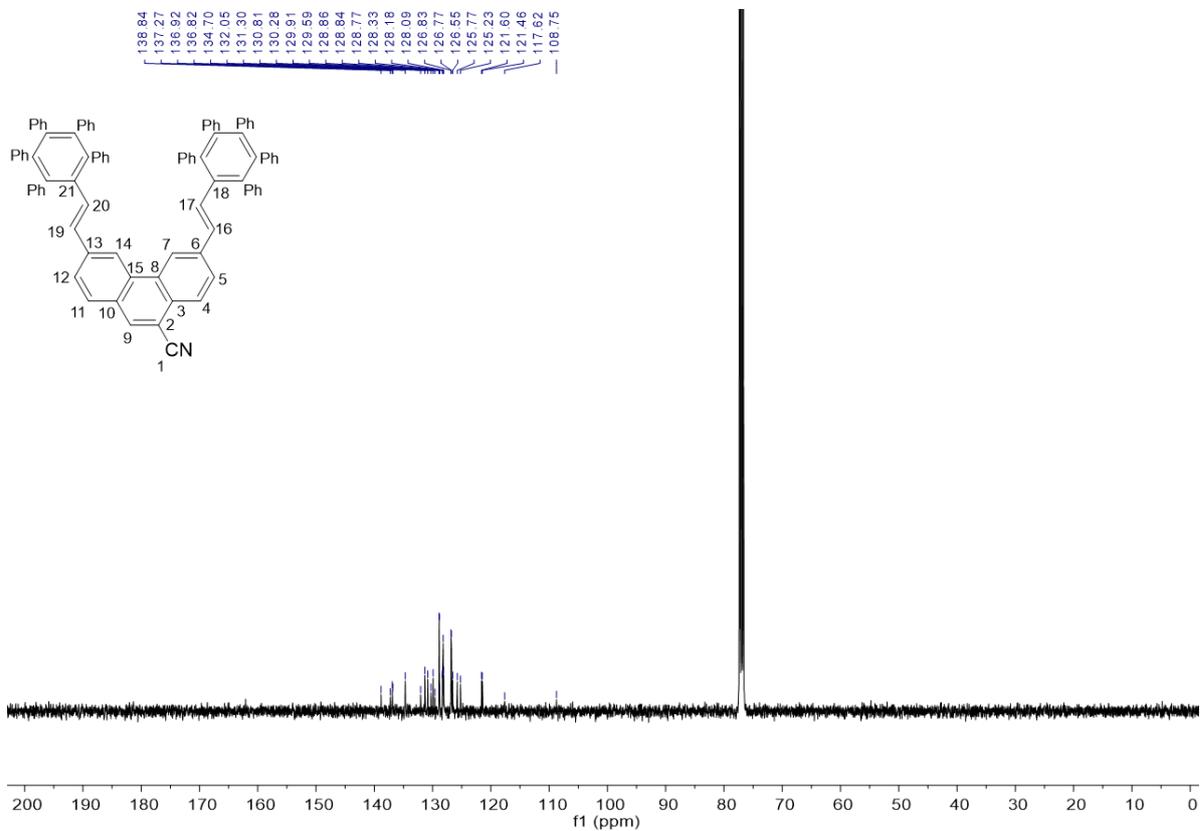


Figura 73. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (8).

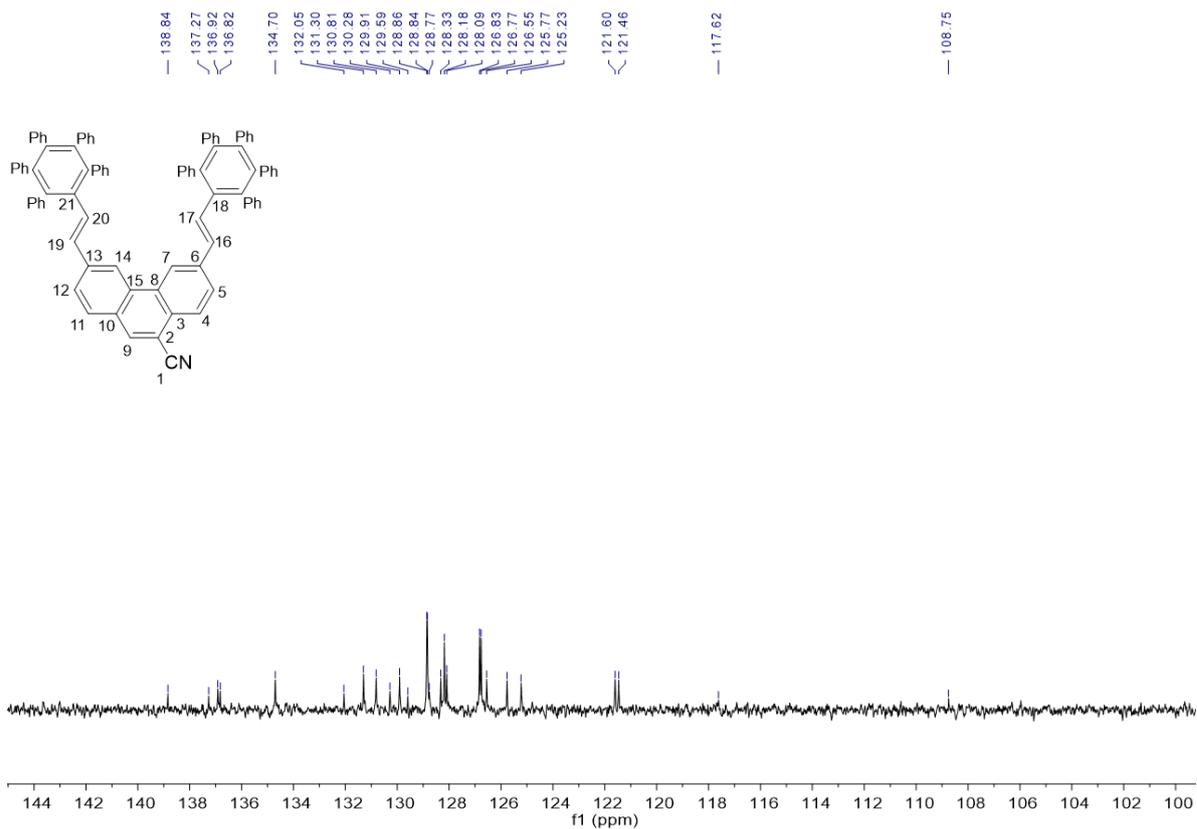


Figura 74. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN ampliado (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (8).

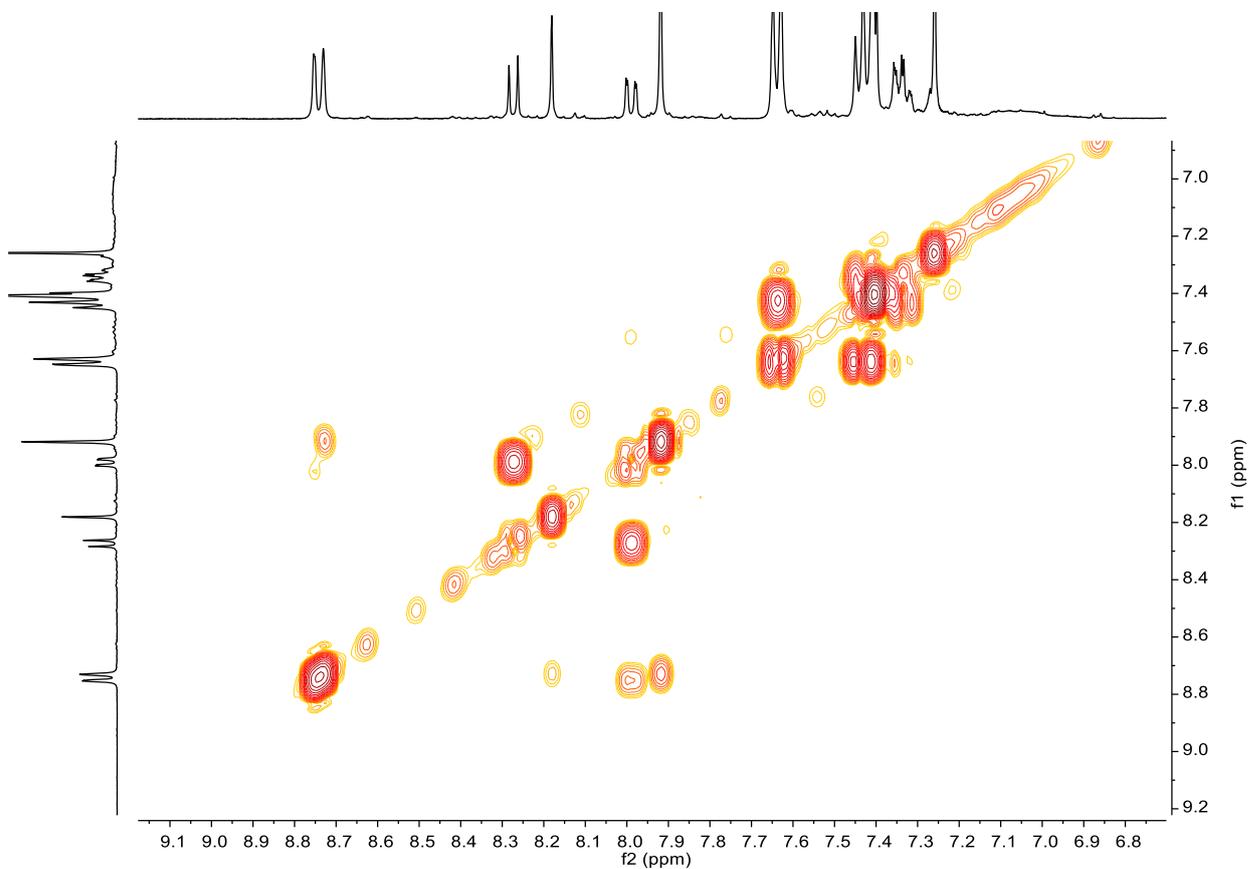


Figura 75. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gCOSY ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (8).

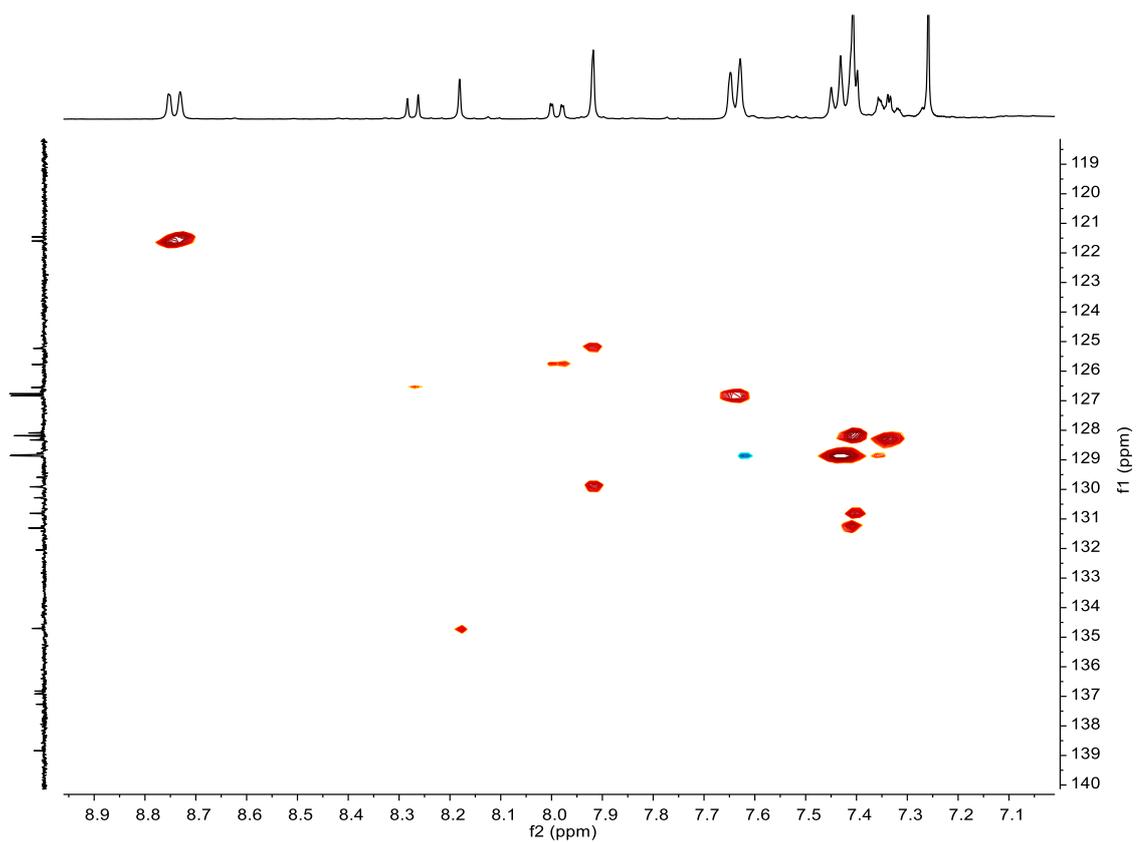


Figura 76. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQC ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (8).

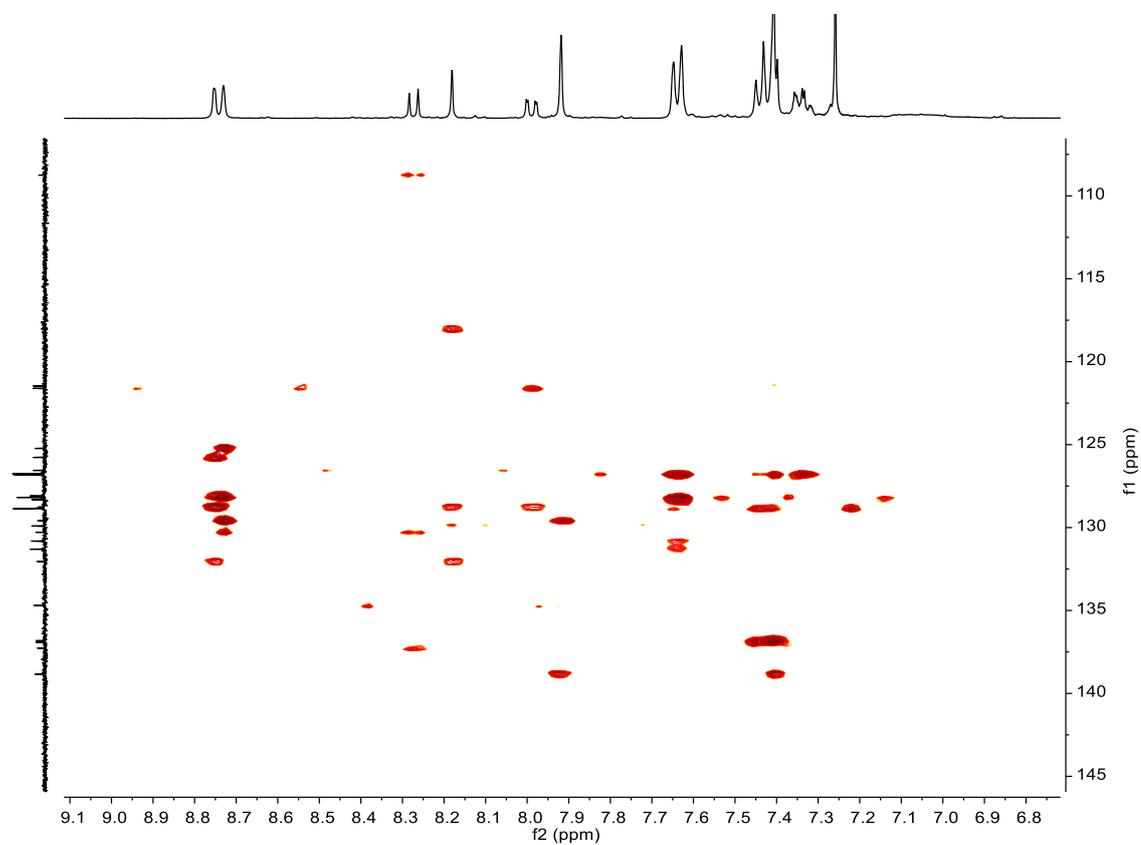


Figura 77. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBC ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (8).

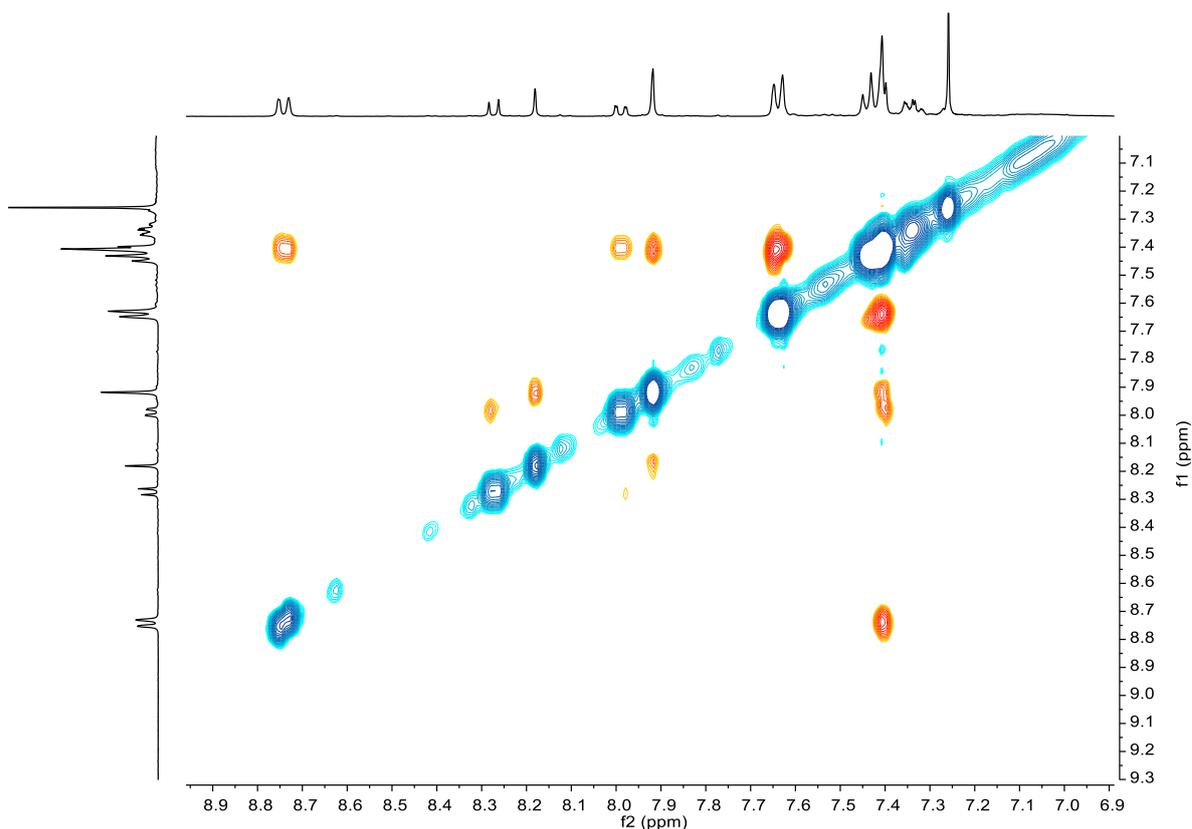
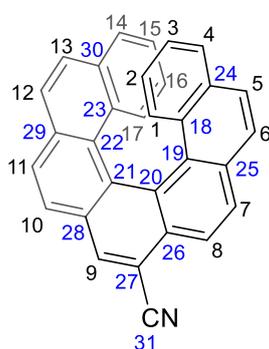


Figura 78. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (8).

### 9-ciano-[7]-heliceno (9)

El compuesto (8) (320 mg, 0.80 mmol) se disuelve en tolueno (800 mL) y se añade yodo (220 mg, 0.90 mmol) y óxido de propileno (10 mL). La mezcla se pone bajo irradiación con una lámpara de mercurio (250 W) durante 9 h. Se lleva a sequedad obteniendo un sólido marrón que se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 3:1) obteniendo un sólido amarillo (130 mg, 42%).



$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.51 (s, 1H,  $\text{H}^9$ ), 8.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^8$ ), 8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^7$ ), 8.02 (s, 2H,  $\text{H}^{10}$  y  $\text{H}^{11}$ ), 7.77 (d,  $J = 8.45$  Hz, 1H,  $\text{H}^6$ ), 7.75 (d,  $J = 8.45$  Hz, 1H,  $\text{H}^{12}$ ), 7.58 (d,  $J = 8.45$  Hz, 1H,  $\text{H}^{13}$ ), 7.57 (d,  $J = 8.45$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ),

7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $H^9$  y  $H^{14}$ ), 7.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $H^1$  y  $H^{17}$ ), 6.98 – 6.93 (m, 2H,  $H^3$  y  $H^{15}$ ), 6.48 – 6.41 (m, 2H,  $H^2$  y  $H^{16}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  133.9 ( $\text{C}^9$ ), 132.5 ( $\text{C}^{29}$ ), 131.9 ( $\text{C}^{24}$  o  $\text{C}^{30}$ ), 131.8 ( $\text{C}^{24}$  o  $\text{C}^{30}$ ), 131.4 ( $\text{C}^{25}$ ), 130.0 ( $\text{C}^{28}$ ), 129.7 ( $\text{C}^{26}$ ), 129.3 ( $\text{C}^7$ ), 129.1 ( $\text{C}^{18}$  o  $\text{C}^{23}$ ), 129.04 ( $\text{C}^{13}$ ), 129.02 ( $\text{C}^{18}$  o  $\text{C}^{23}$ ), 128.7 ( $\text{C}^{10}$  o  $\text{C}^{11}$ ), 128.4 ( $\text{C}^5$ ), 128.1 ( $\text{C}^{19}$ ), 127.9 ( $\text{C}^{22}$ ), 127.6 ( $\text{C}^{21}$ ), 126.85 ( $\text{C}^4$  o  $\text{C}^{14}$ ), 126.81 ( $\text{C}^4$  o  $\text{C}^{14}$ ), 126.4 ( $\text{C}^{10}$  o  $\text{C}^{11}$ ), 125.54 ( $\text{C}^3$  o  $\text{C}^{15}$ ), 125.47 ( $\text{C}^3$  o  $\text{C}^{15}$ ), 125.45 ( $\text{C}^{12}$ ), 125.44 ( $\text{C}^{20}$ ), 125.42 ( $\text{C}^6$ ), 124.2 ( $\text{C}^2$  o  $\text{C}^{16}$ ), 124.06 ( $\text{C}^2$  o  $\text{C}^{16}$ ), 124.01 ( $\text{C}^1$  o  $\text{C}^{17}$ ), 123.9 ( $\text{C}^1$  o  $\text{C}^{17}$ ), 123.4 ( $\text{C}^8$ ), 118.3 ( $\text{C}^{31}$ ), 108.5 ( $\text{C}^{27}$ ). HRMS (ESI+):  $m/z = 426.1252$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  (calculado 426.1253 para  $\text{C}_{31}\text{H}_{17}\text{NNa}$ ).

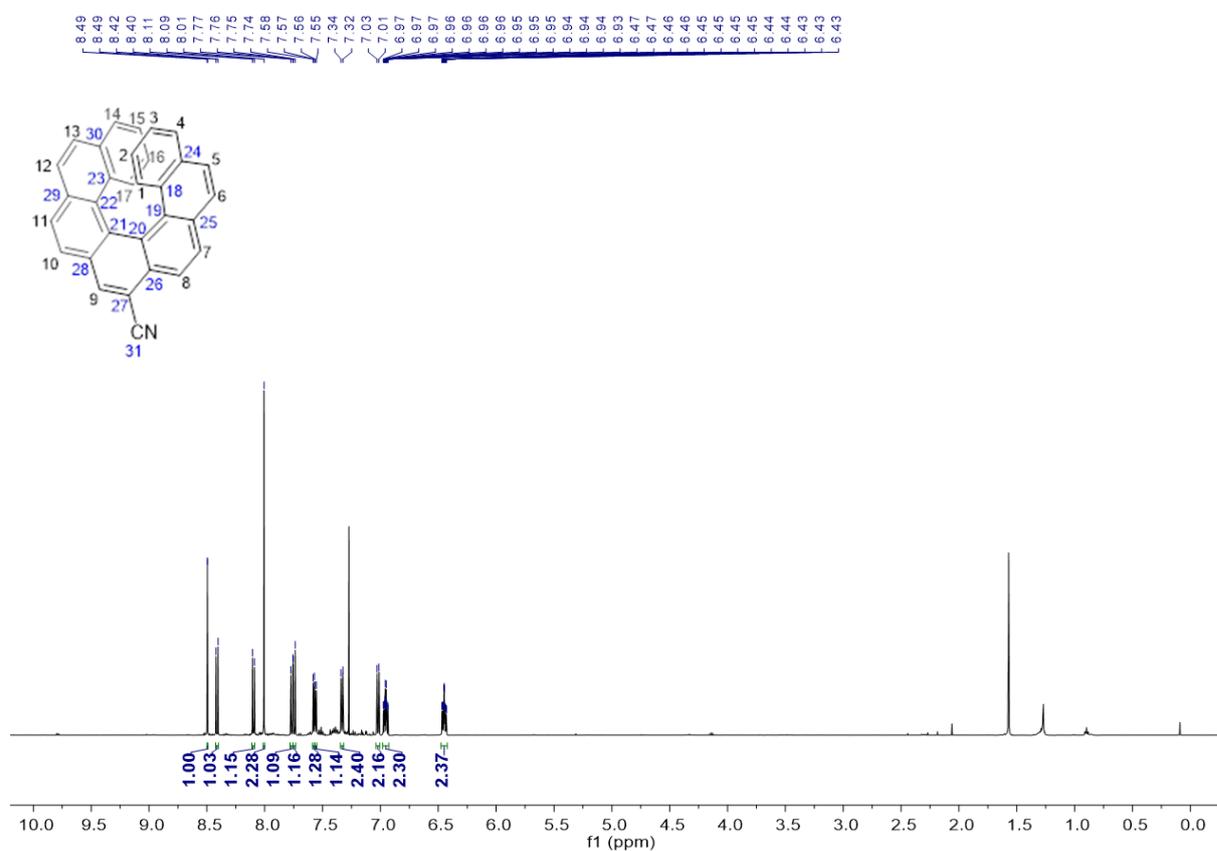


Figura 79. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**9**).

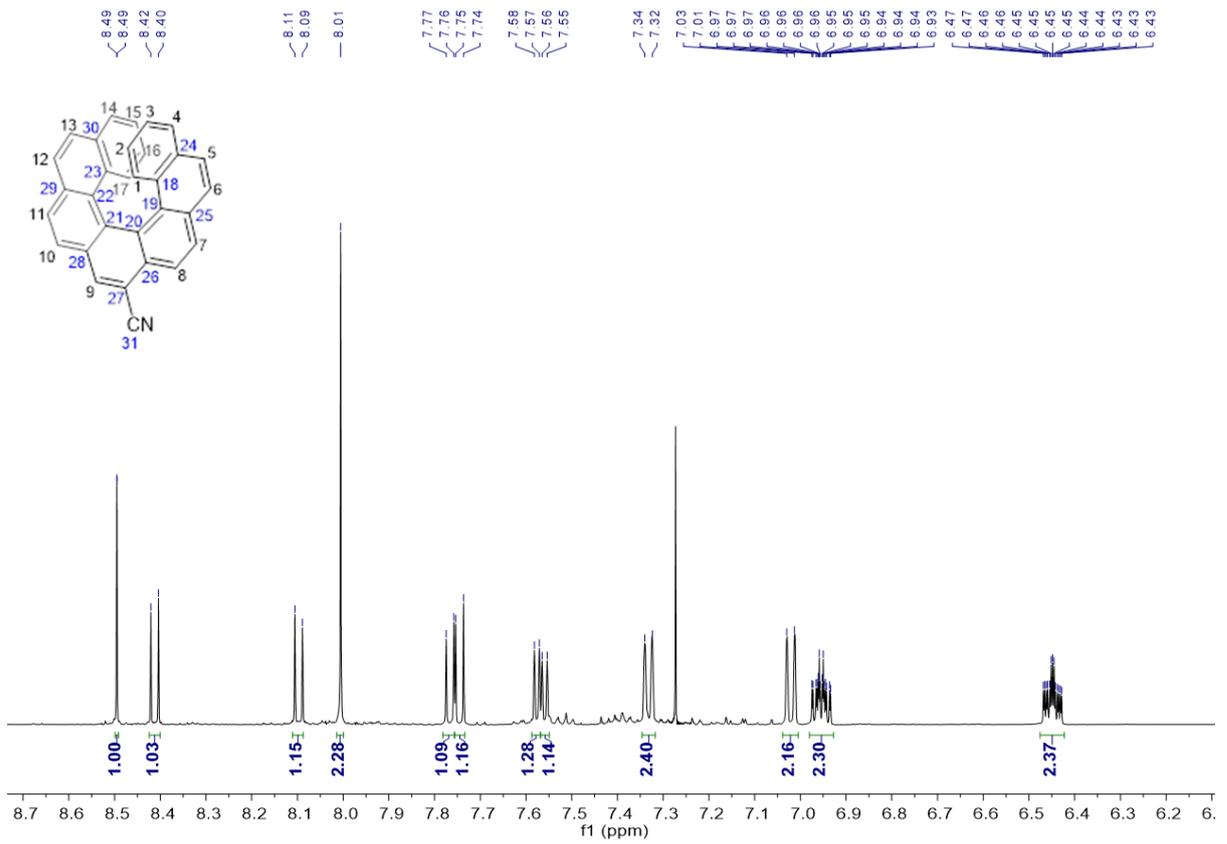


Figura 80. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (9).

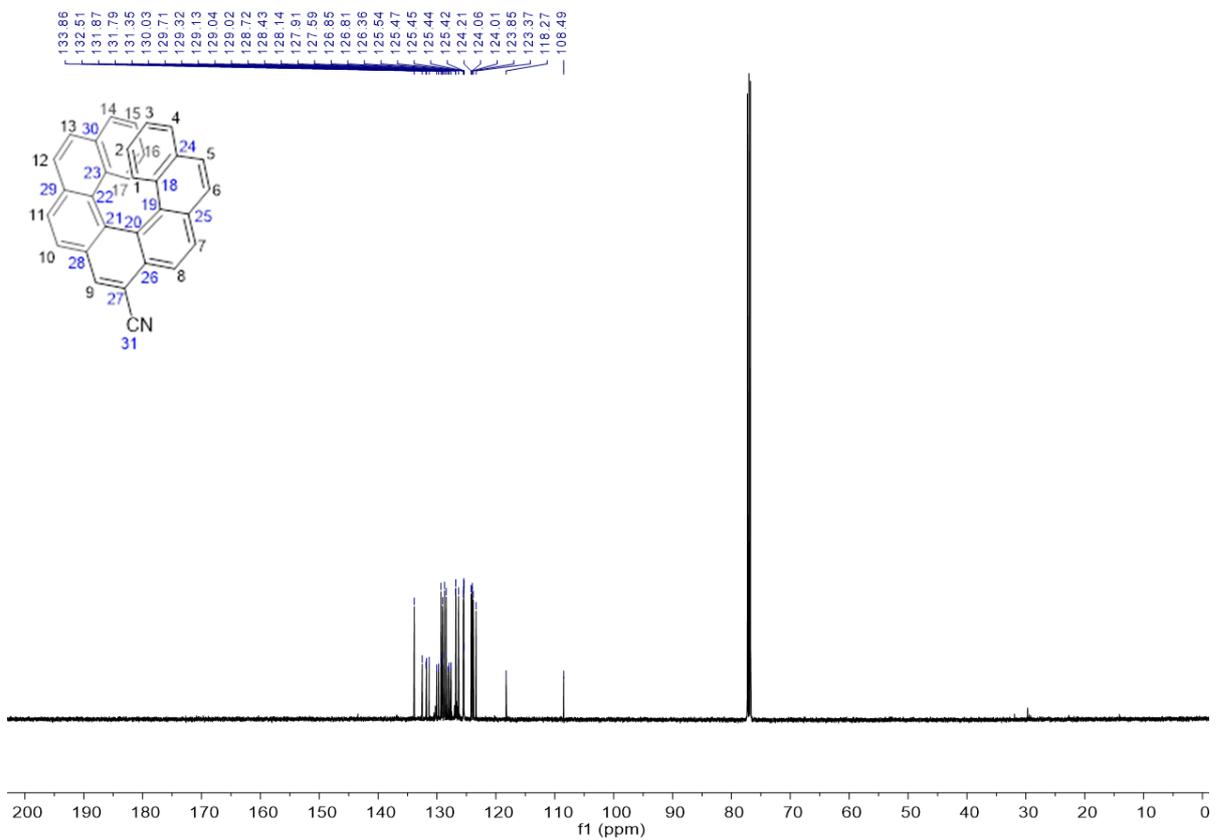


Figura 81. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (9).

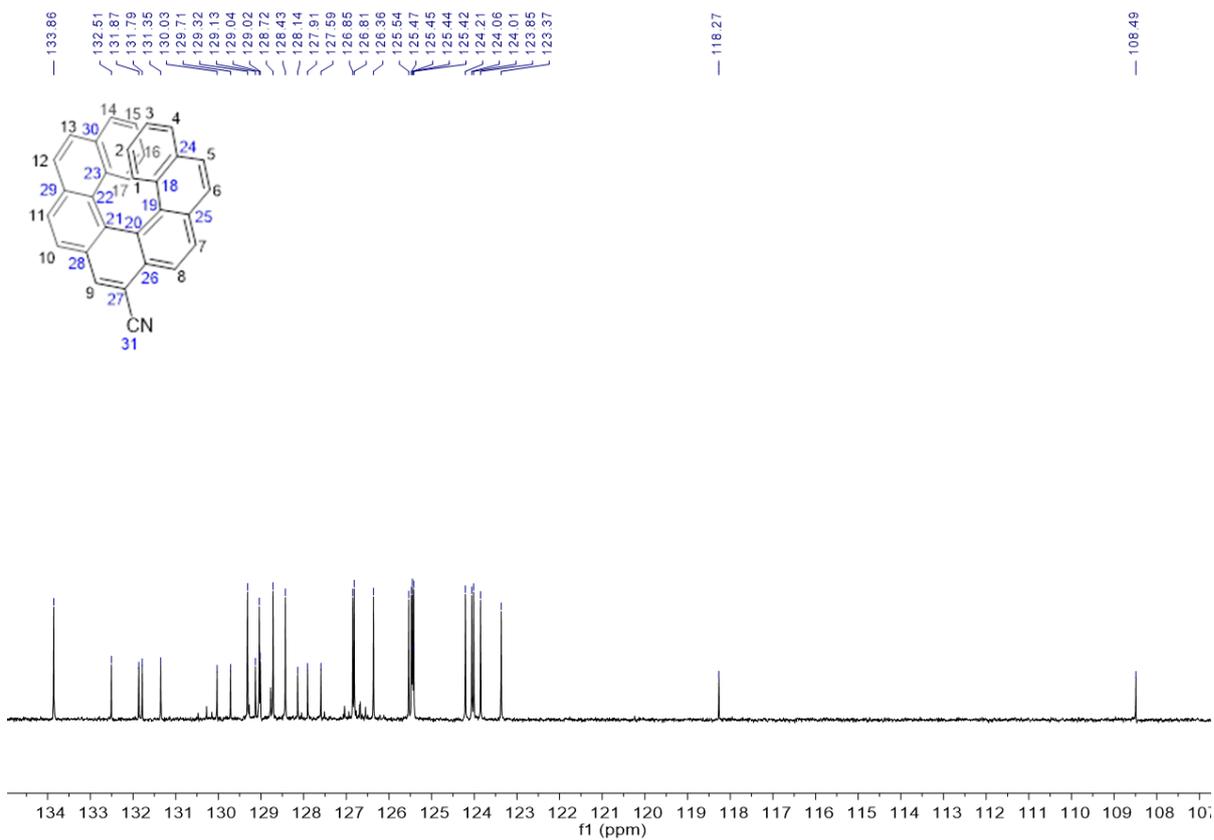


Figura 82. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN ampliado (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (9).

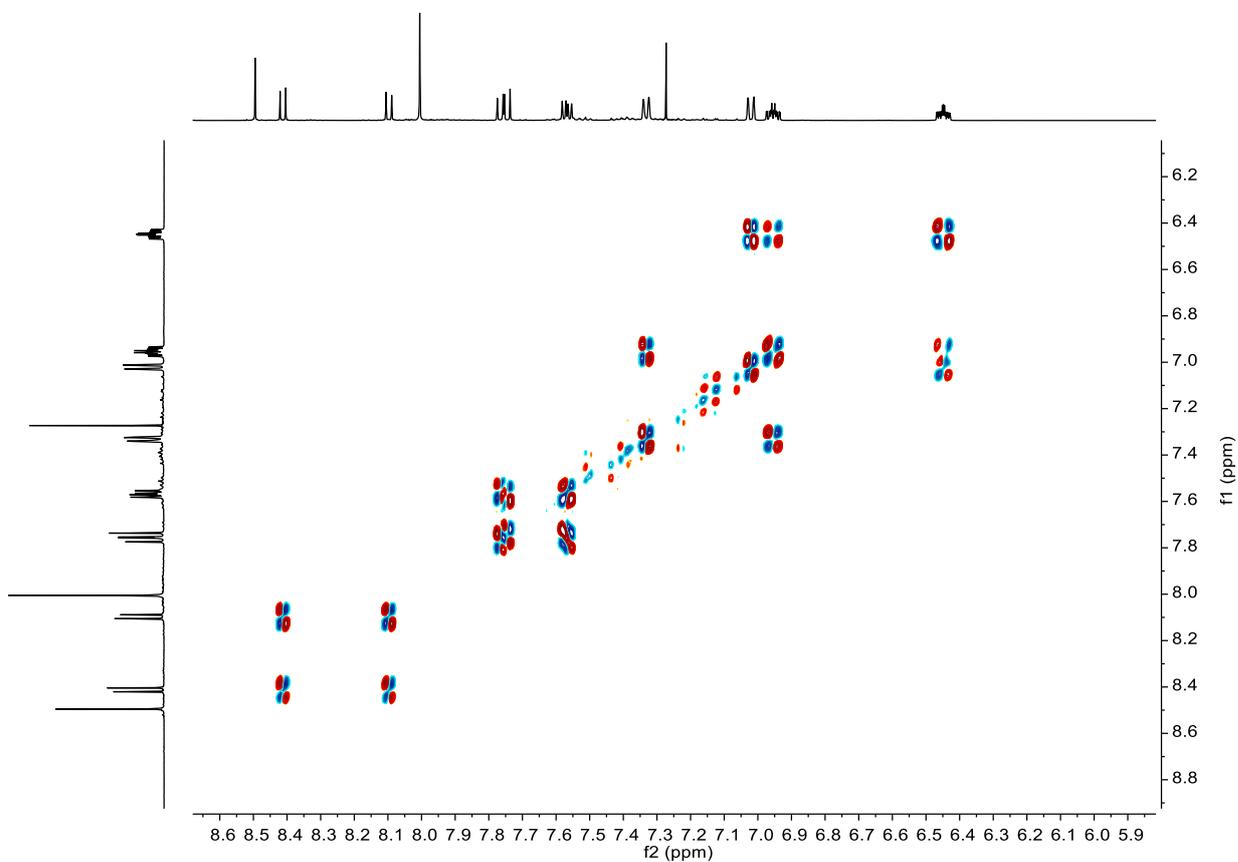


Figura 83. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DQF-COSY ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (9).

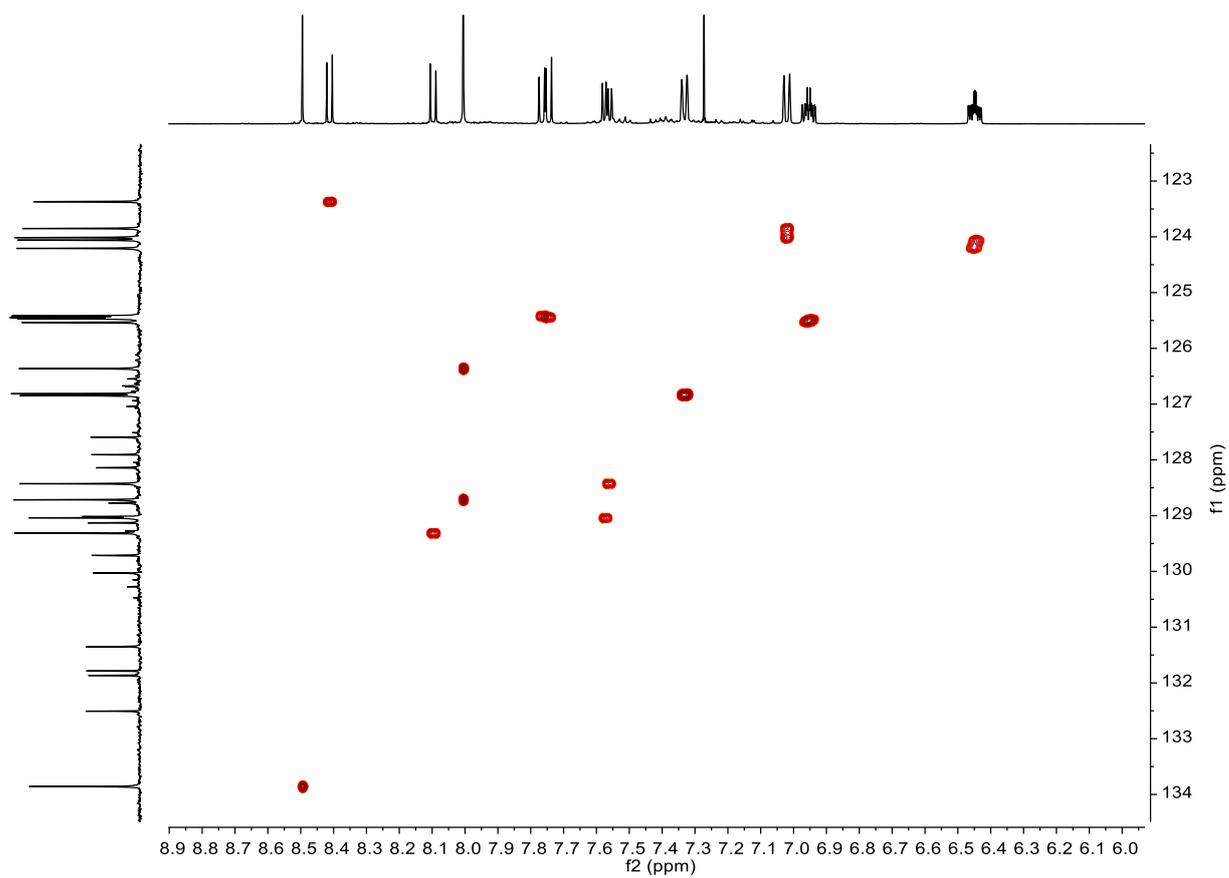


Figura 84. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gc2hsqcse ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (9).

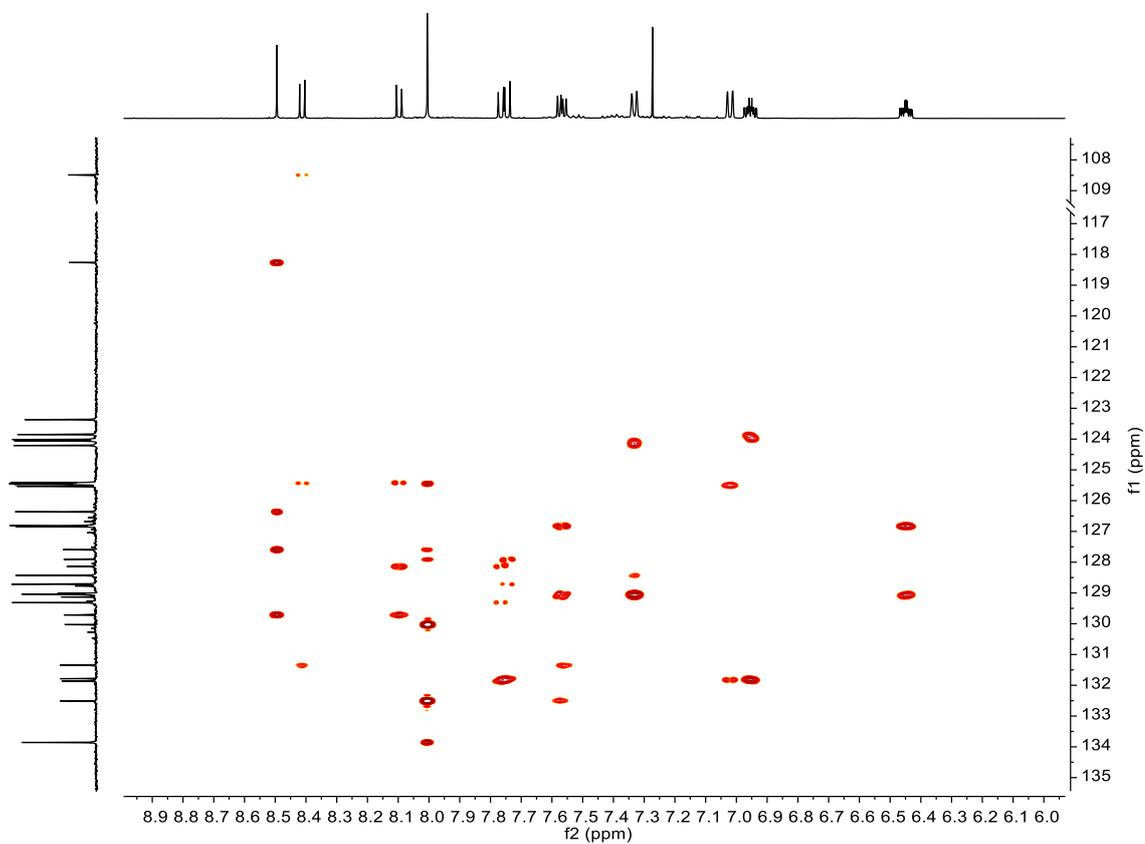
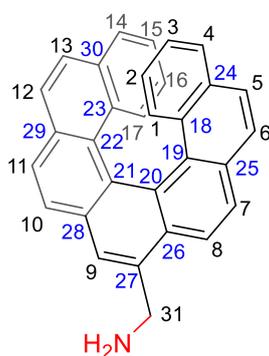


Figura 85. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gc2hmbc ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (9).

### 9-aminometilen-[7]-heliceno (10)

El compuesto (10) (270 mg, 0.66 mmol) se disuelve en THF seco (5 mL) bajo atmósfera inerte y se añade LiAlH<sub>4</sub> (1.3 mL, 1.3 mmol, 1M en THF) a 0°C y con agitación vigorosa, la disolución se deja a 0°C durante 5 minutos. Después, se deja a reflujo durante 3 horas. Se enfría con un baño de hielo y se hidroliza con una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O (5:1, 10 mL). Después se añade una disolución de NaOH (15%, 5 mL) con agitación vigorosa y baño de hielo. Se extrae con éter (3x25 mL) y se lleva a vacío, obteniendo un sólido marrón que se purifica mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 15:1) obteniendo un sólido amarillo (100 mg, 37% rendimiento).



**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.23 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 8.02 (s, 1H, H<sup>9</sup>), 7.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, H<sup>7</sup> y H<sup>11</sup>), 7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H<sup>10</sup>), 7.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 7.71 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>12</sup>), 7.48 (t, 2H, H<sup>5</sup> y H<sup>13</sup>), 7.30 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H<sup>4</sup> y H<sup>14</sup>), 7.10 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H<sup>1</sup> y H<sup>17</sup>), 6.95 – 6.87 (m, 2H, H<sup>3</sup> y H<sup>15</sup>), 6.44 – 6.37 (m, 2H, H<sup>2</sup> y H<sup>16</sup>), 4.59 (s, 2H, H<sup>31</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  136.6 (C<sup>27</sup>), 131.69 (C<sup>24</sup> o C<sup>30</sup>), 131.67 (C<sup>24</sup> o C<sup>30</sup>), 131.4 (C<sup>21</sup>), 130.7 (C<sup>22</sup>), 130.3 (C<sup>25</sup>), 130.0 (C<sup>26</sup>), 129.5 (C<sup>18</sup> o C<sup>23</sup>), 129.3 (C<sup>18</sup> o C<sup>23</sup>), 128.6 (C<sup>19</sup>), 128.3 (C<sup>29</sup>), 127.7 (C<sup>10</sup>), 127.6 (C<sup>7</sup> o C<sup>11</sup>), 127.4 (C<sup>5</sup> o C<sup>13</sup>), 127.1 (C<sup>5</sup> o C<sup>13</sup>), 126.6 (C<sup>7</sup> o C<sup>11</sup>), 126.5 (C<sup>4</sup> y C<sup>14</sup>), 126.0 (C<sup>20</sup>), 125.7 (C<sup>12</sup>), 125.4 (C<sup>6</sup>), 125.3 (C<sup>9</sup>), 124.91 (C<sup>3</sup> o C<sup>15</sup>), 124.87 (C<sup>3</sup> o C<sup>15</sup>), 124.84 (C<sup>28</sup>), 124.6 (C<sup>1</sup> o C<sup>17</sup>), 124.2 (C<sup>1</sup> o C<sup>17</sup>), 123.62 (C<sup>2</sup> o C<sup>16</sup>), 123.55 (C<sup>2</sup> o C<sup>16</sup>), 121.7 (C<sup>8</sup>), 44.1 (C<sup>31</sup>).

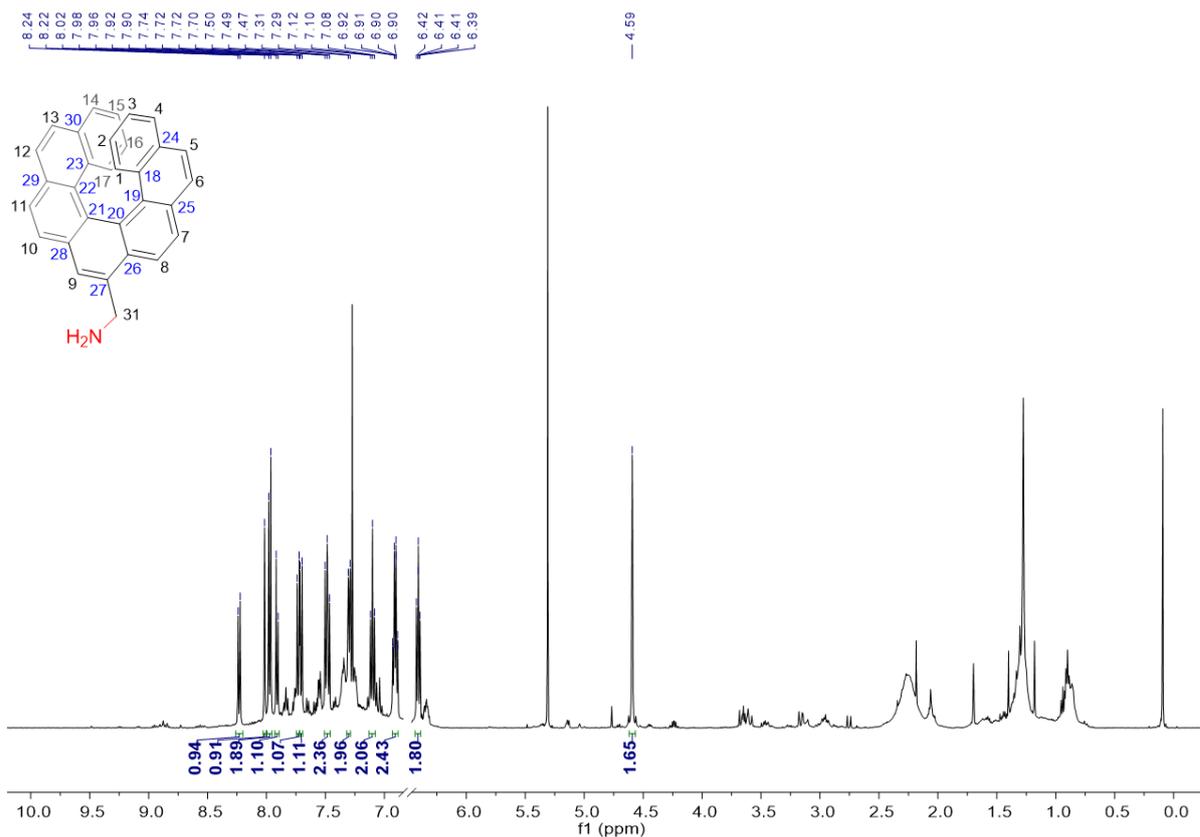


Figura 86. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (10).

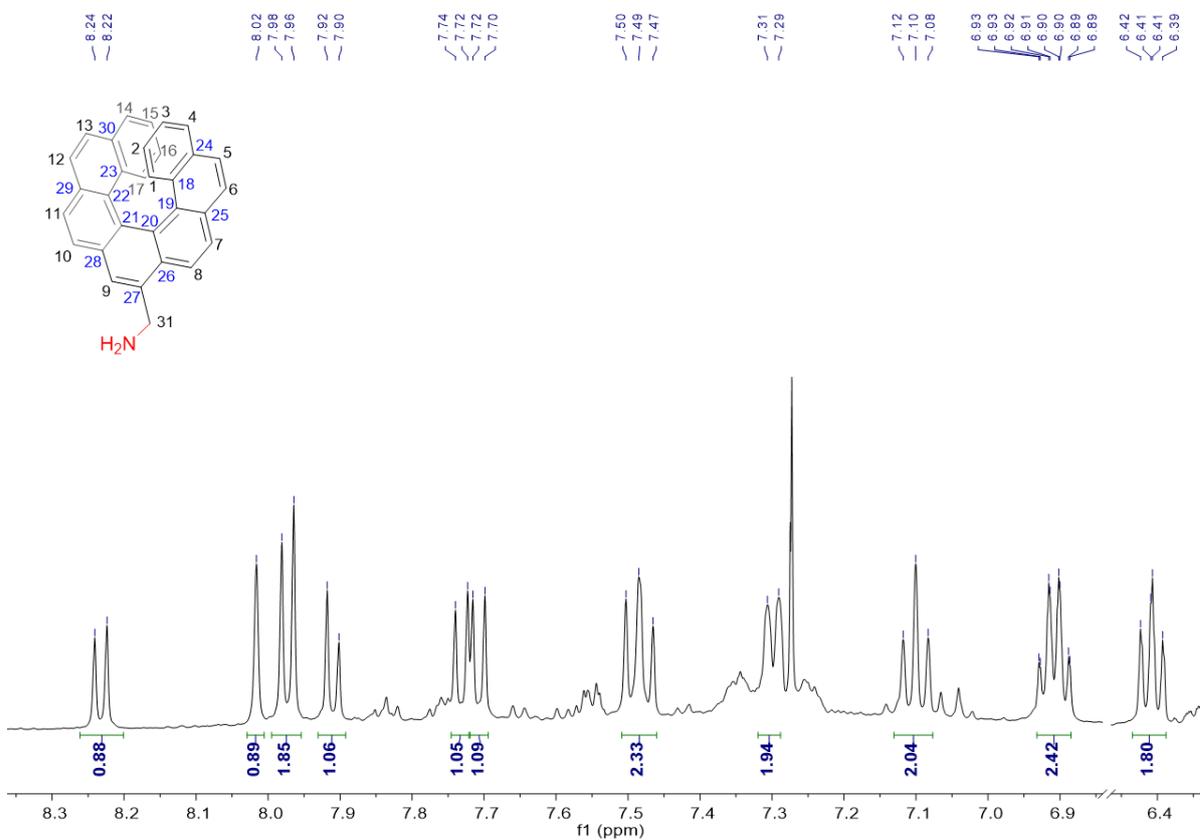


Figura 87. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (10).

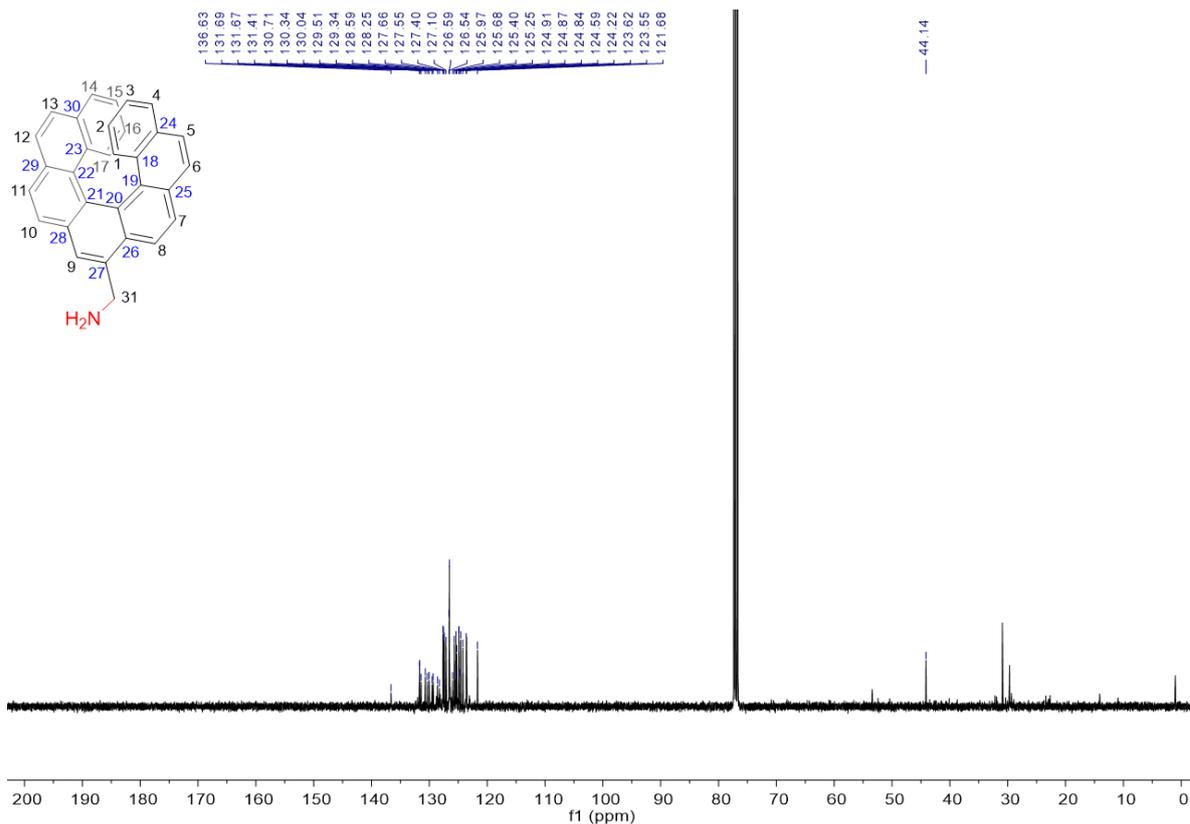


Figura 88. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**10**).

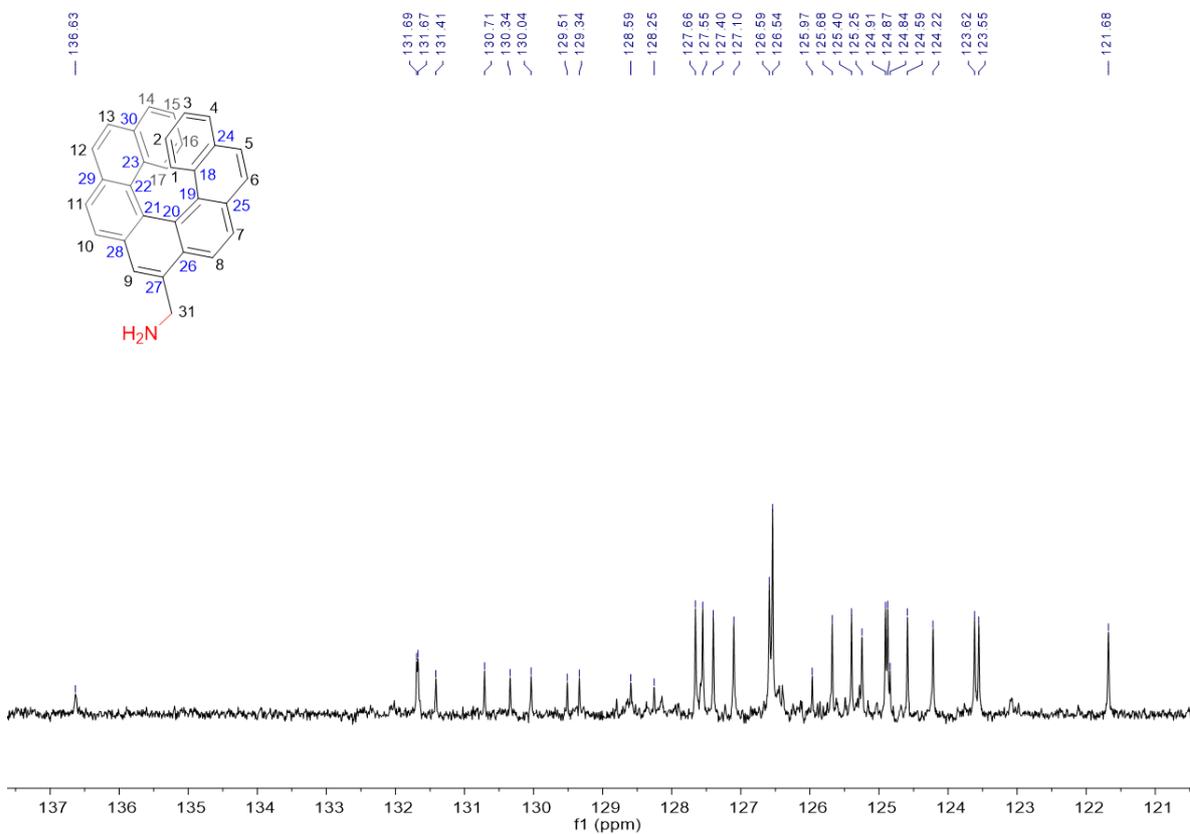


Figura 89. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN ampliado (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**10**).

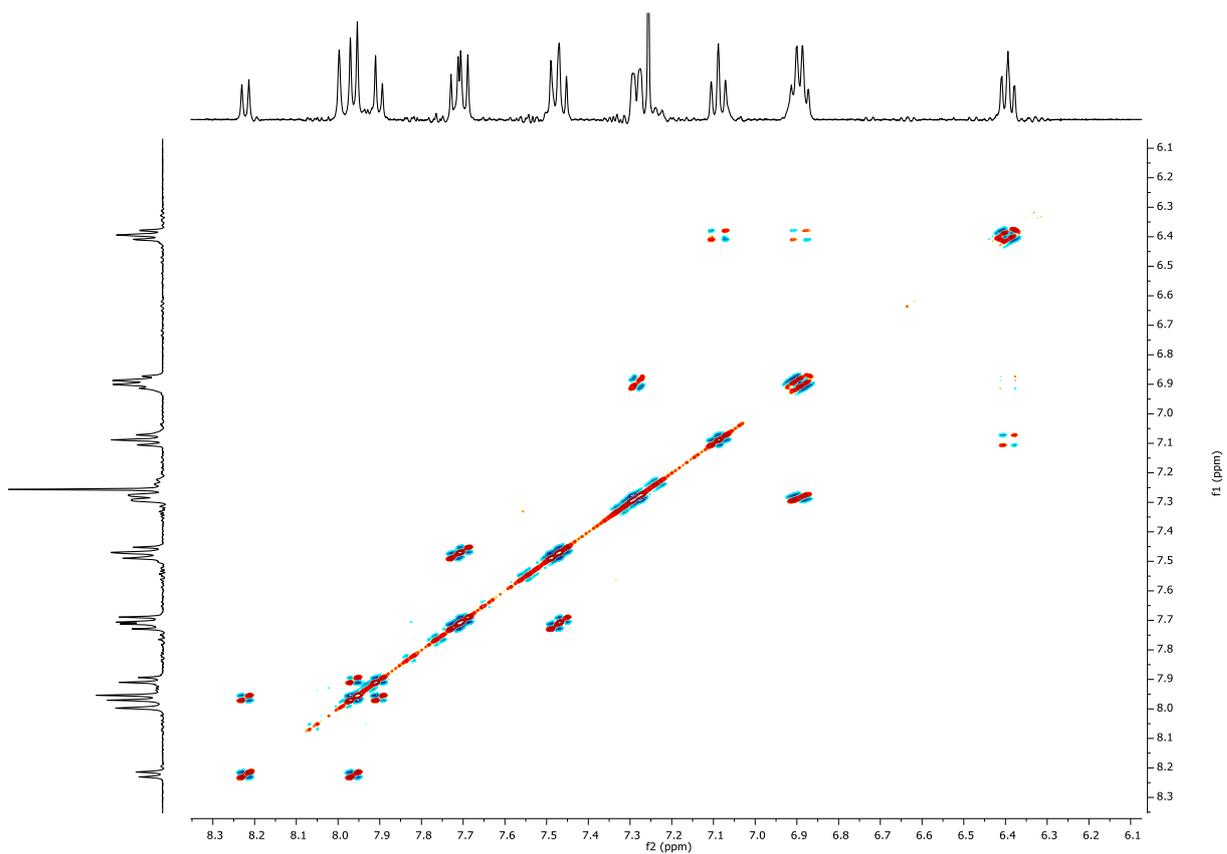


Figura 90. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DQF-COSY ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (10).

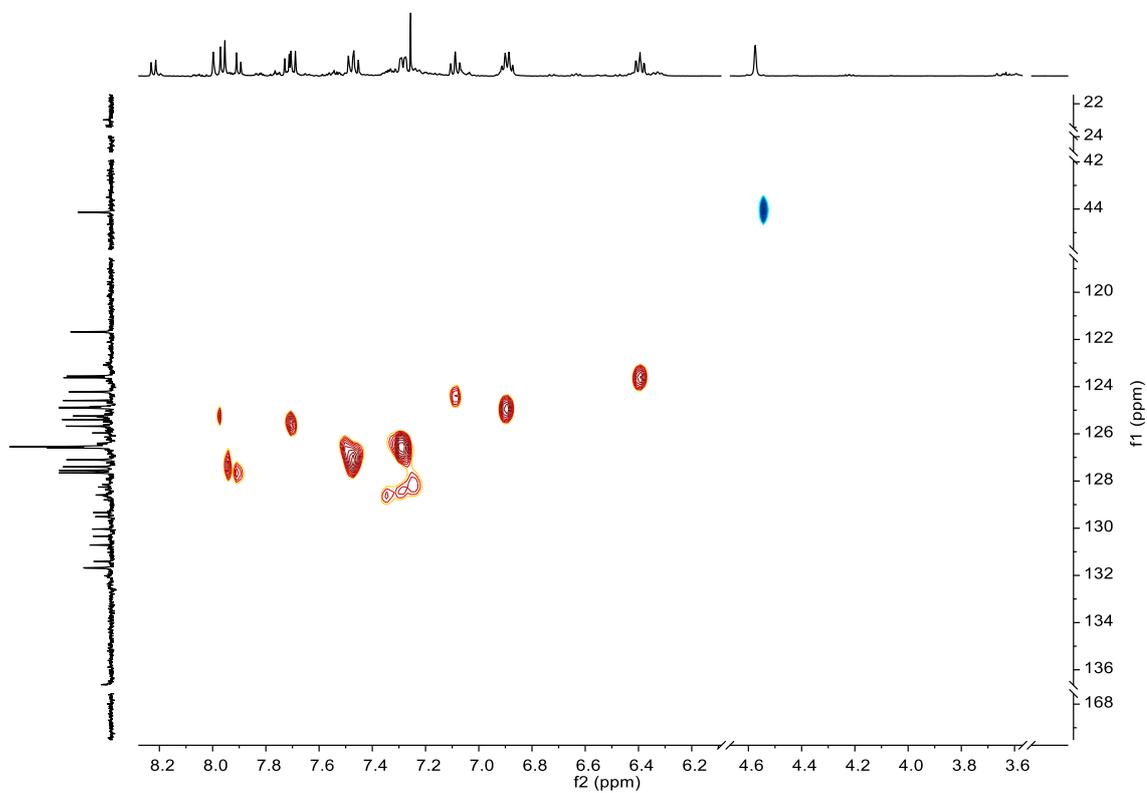


Figura 91. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQC-editado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (10).

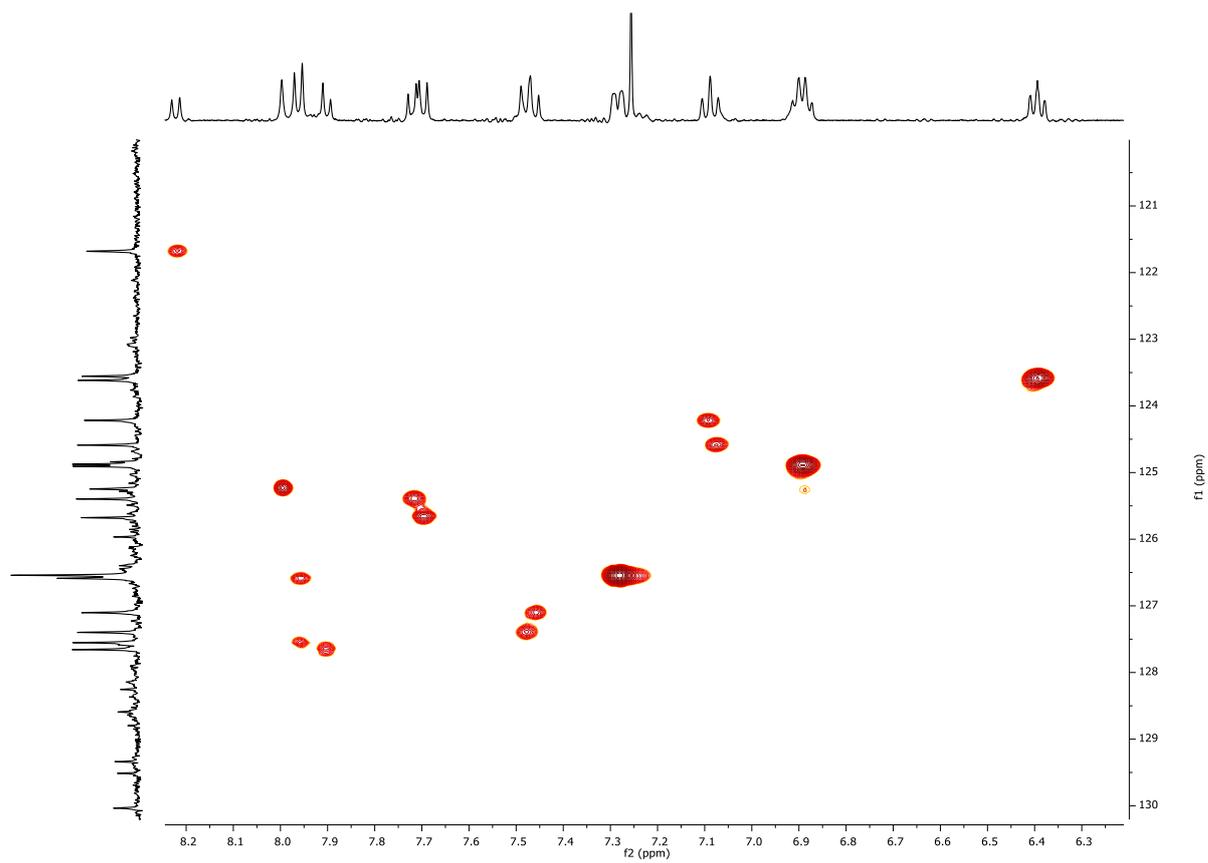


Figura 92. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -bSQCAD (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**10**).

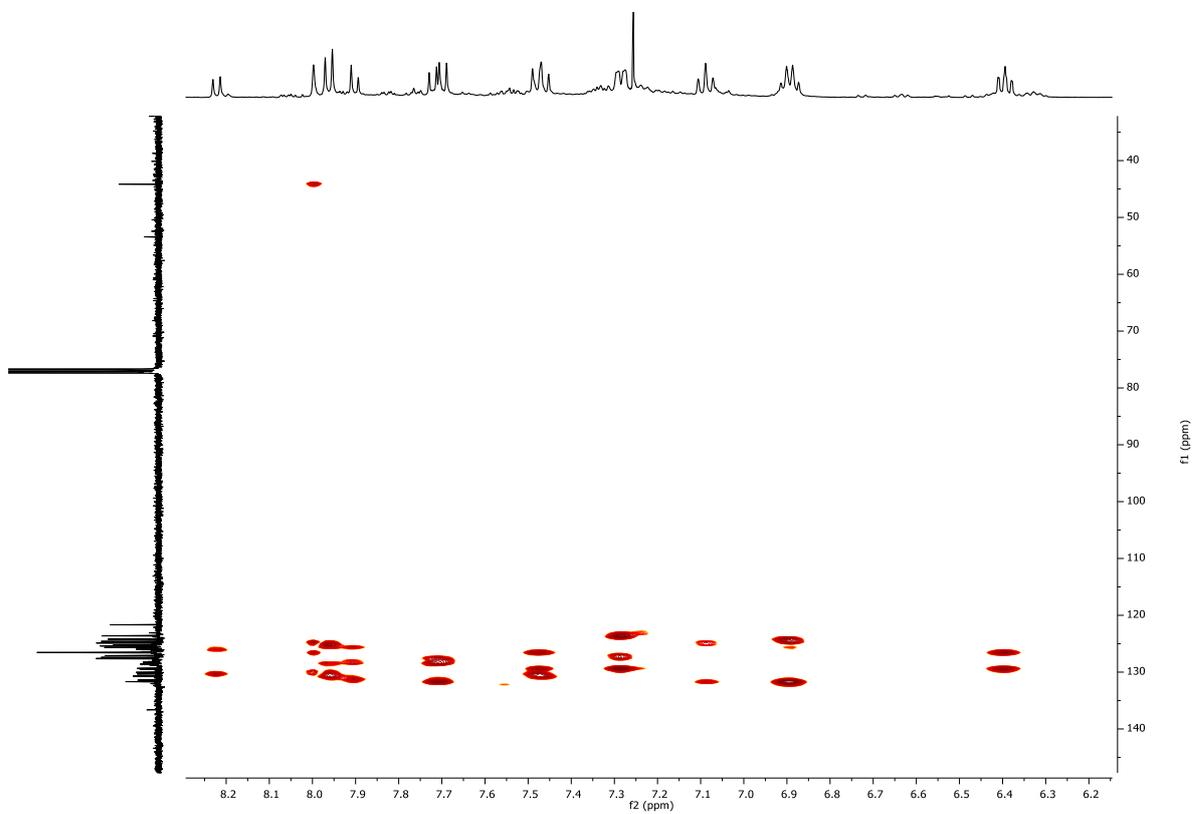


Figura 93. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gc2hmbc (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**10**).

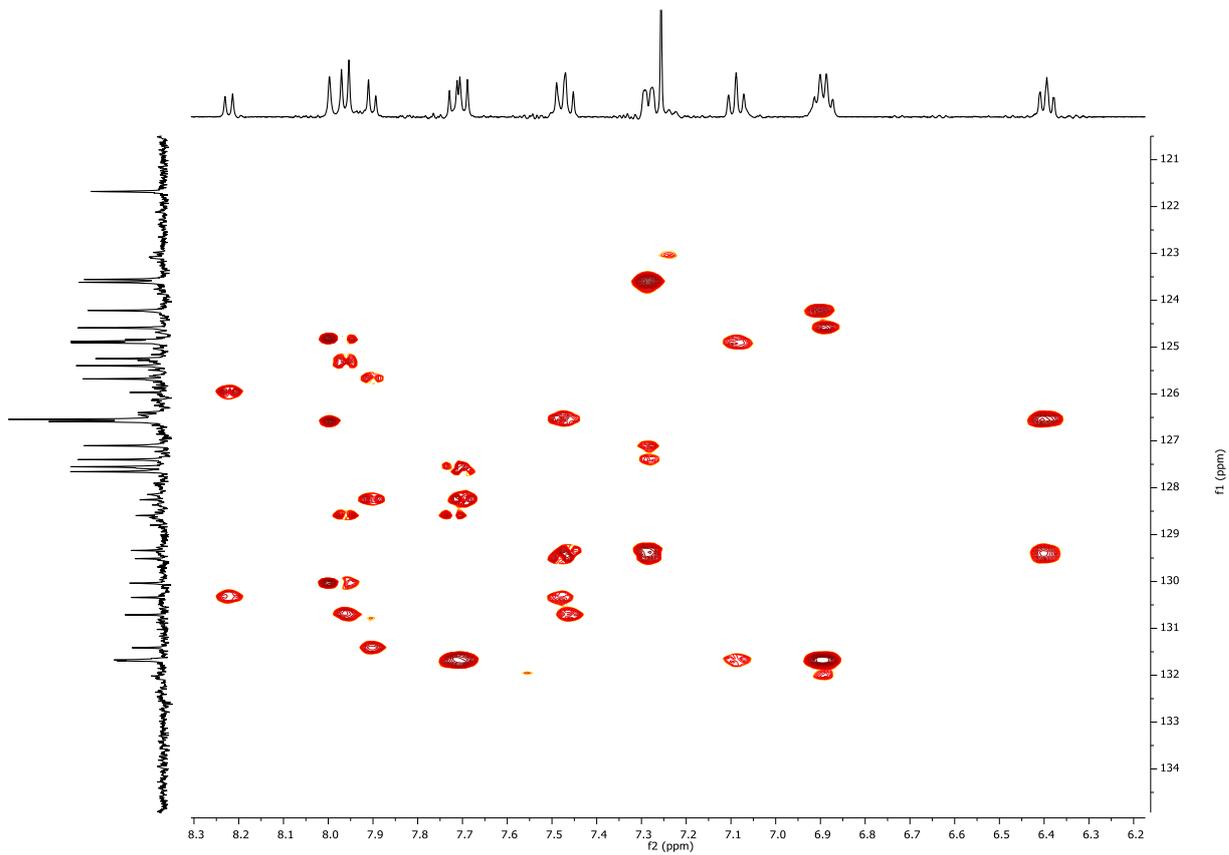


Figura 94. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -bsgHMBCAD (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (10).

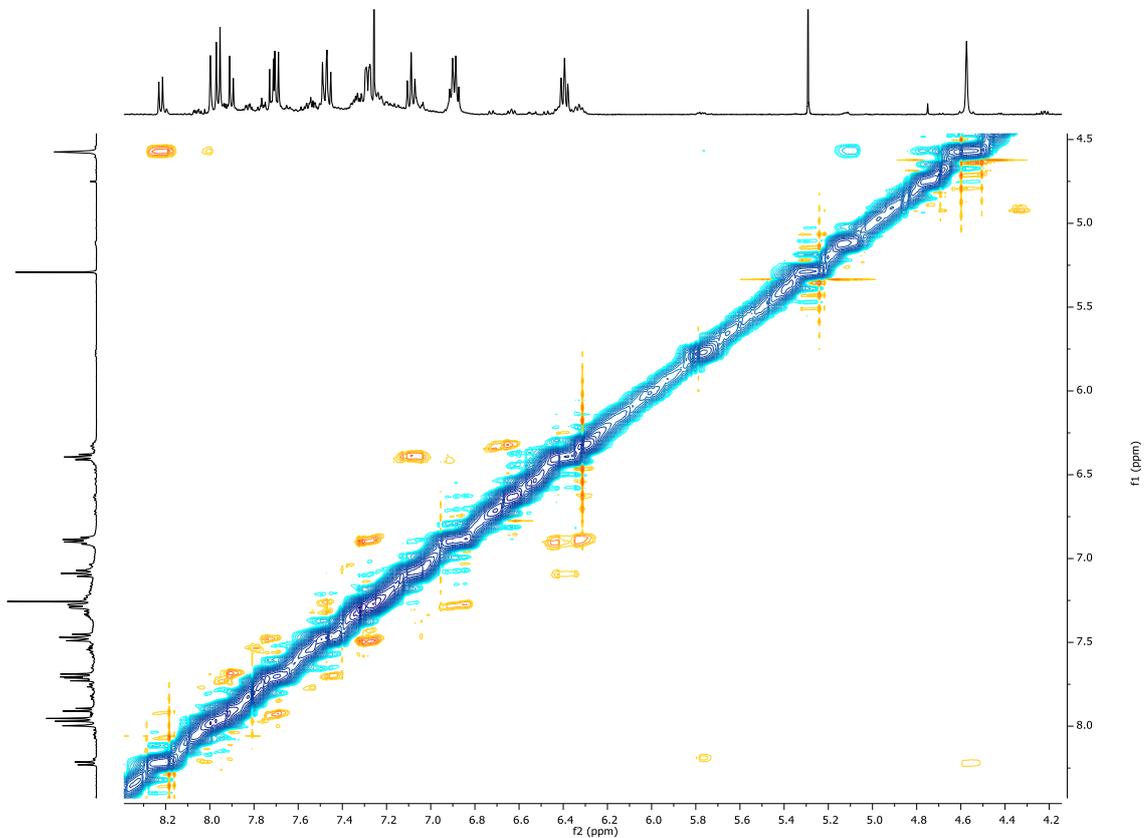
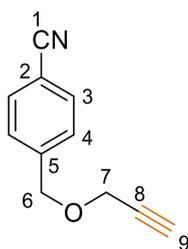


Figura 95. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (10).

### 7.4.3 Síntesis de los fragmentos aldehído (12) y amina primaria (13)

#### 4-((prop-2-in-1-iloxi)metil) benzonitrilo (11)

4-(hidroximetil)benzonitrilo (3.0 g, 23mmol) se disuelve en THF seco (25 mL) bajo atmósfera inerte y se añaden hidruro de sodio (1.3 g, 34 mmol) y bromuro de propargilo (1.2 mL, 14 mmol) a 0°C. Después, se deja agitando a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se hidroliza con una disolución saturada de cloruro de amonio (20 mL), se le añade agua y se extrae con DCM (3x30 mL). Se juntan las fases orgánicas y se le añade una disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL). Se seca con sulfato magnésico y se lleva a vacío obteniendo un líquido marrón que se purifica mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/DCM 1:2) obteniendo un sólido amarillo (3.5 g, 77% rendimiento).



**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.64 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H<sup>3</sup>), 7.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 4.66 (s, 2H, H<sup>6</sup>), 4.23 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H<sup>7</sup>), 2.49 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  143.1 (C<sup>5</sup>), 132.4 (C<sup>3</sup>), 128.2 (C<sup>4</sup>), 118.9 (C<sup>1</sup>), 111.7 (C<sup>2</sup>), 79.1 (C<sup>8</sup>), 75.4 (C<sup>9</sup>), 70.63 (C<sup>6</sup>), 57.91 (C<sup>7</sup>). **HRMS (ESI+):**  $m/z = 194.0579$  [M + Na]<sup>+</sup> (calculado 195.0576 para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NNaO).

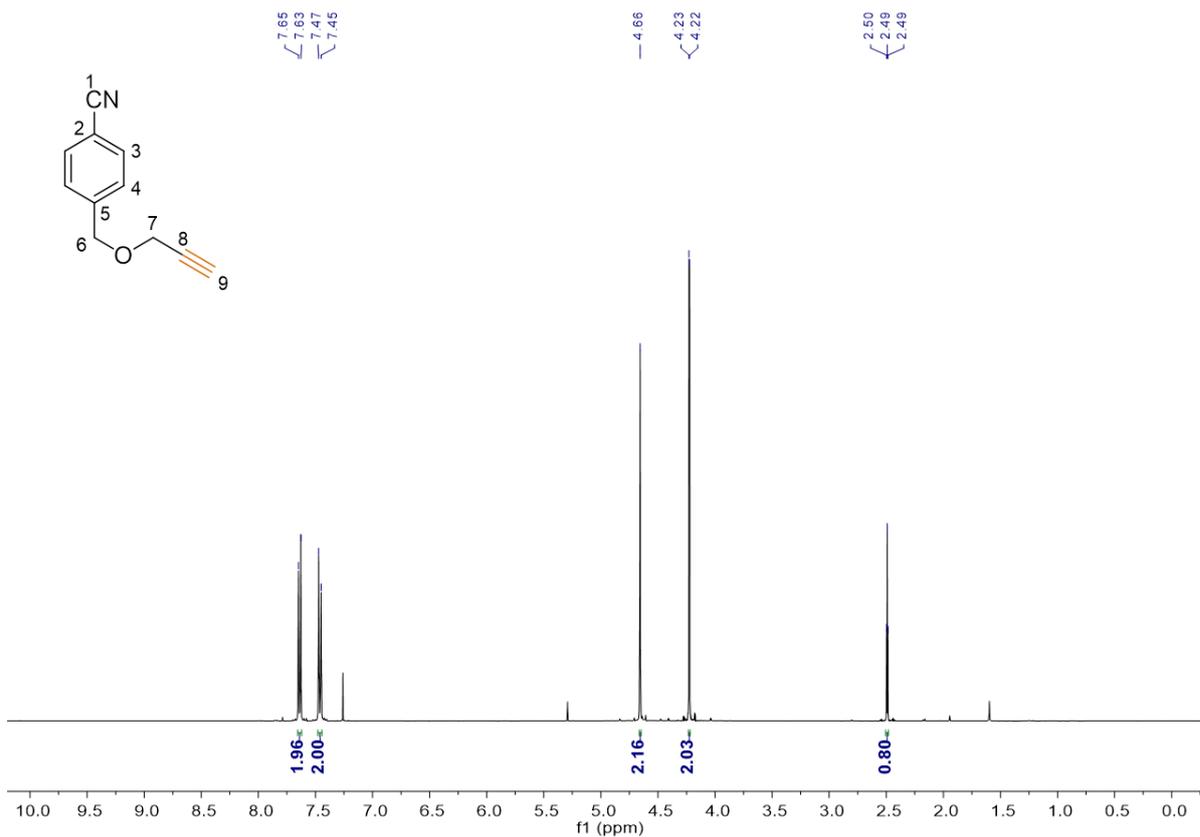


Figura 96. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (II).

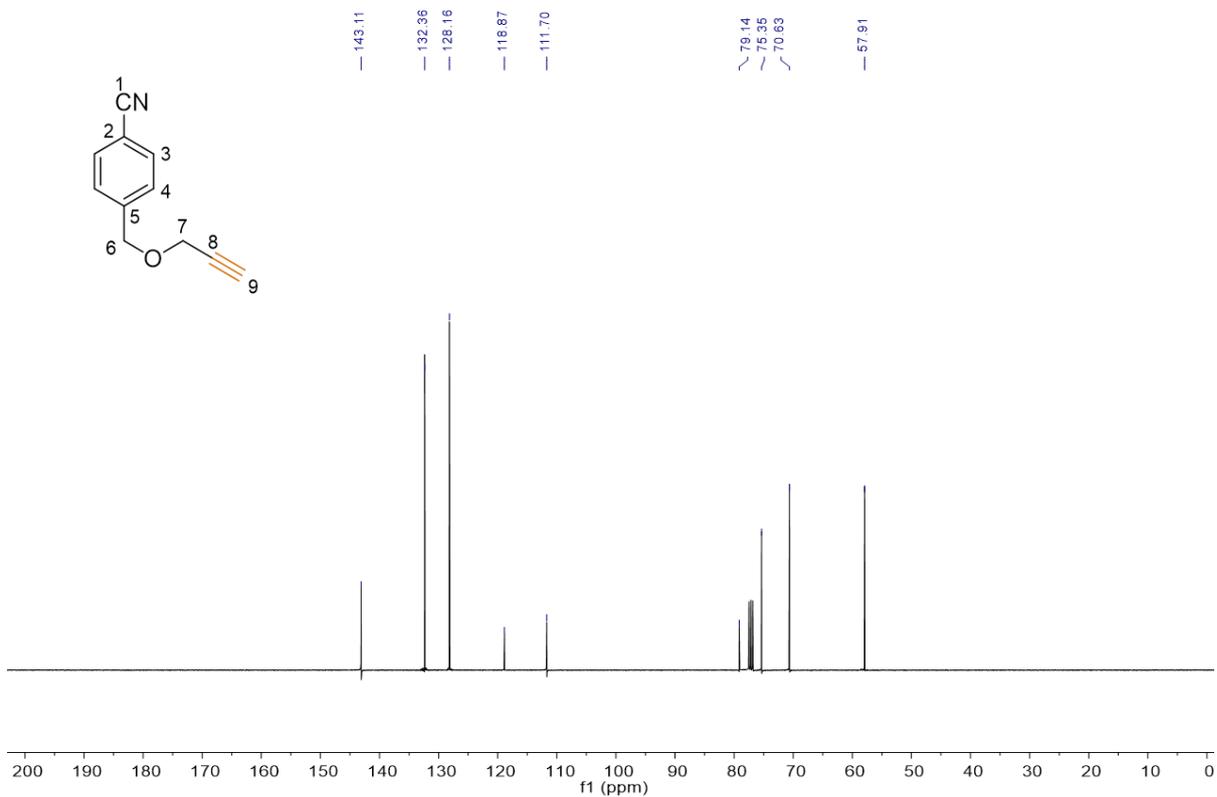


Figura 97. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (II).

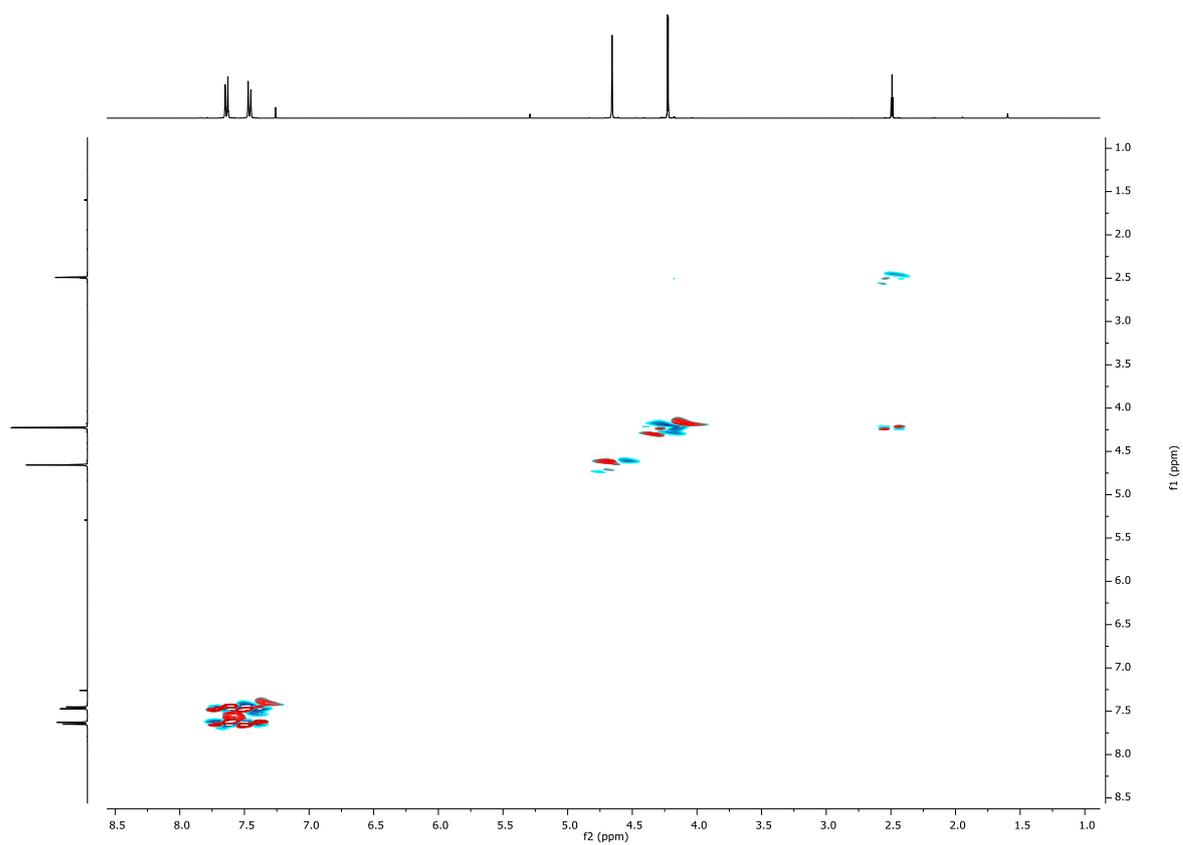


Figura 98. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DQF-COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (II).

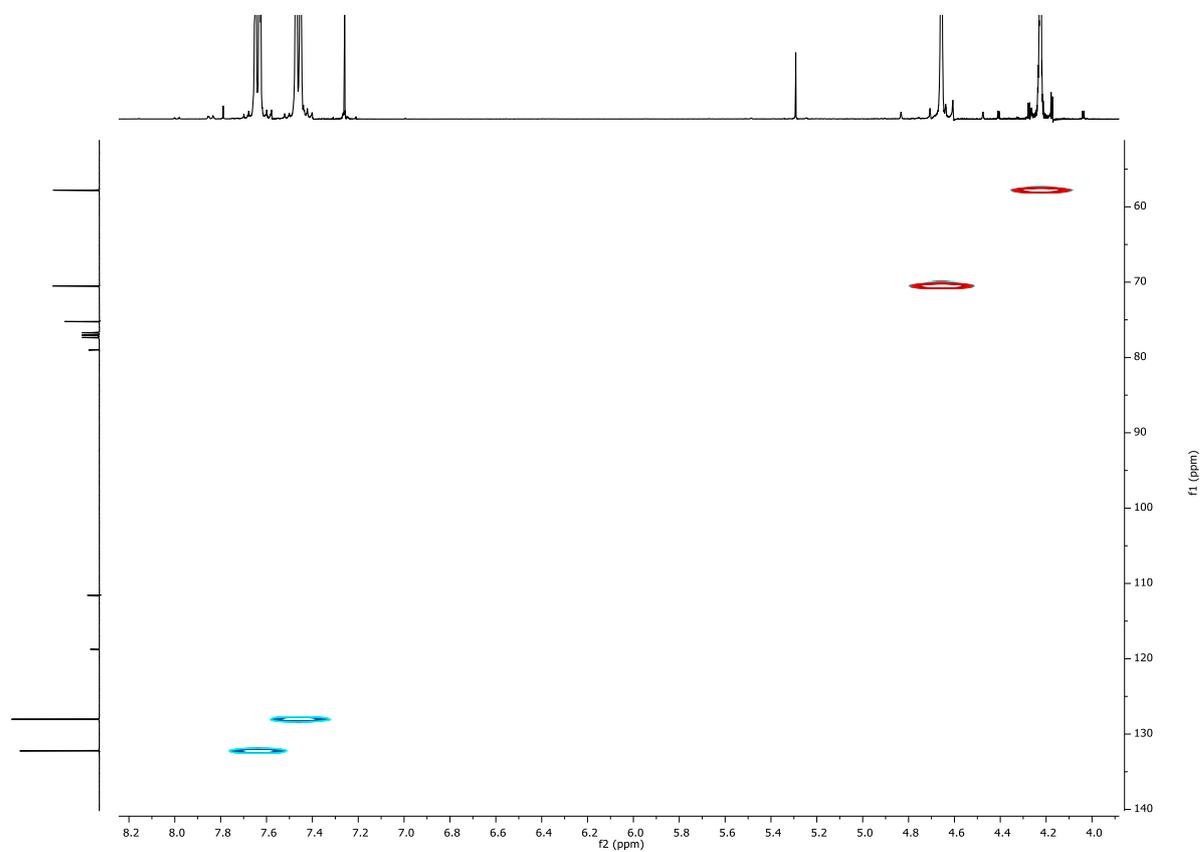


Figura 99. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (II).

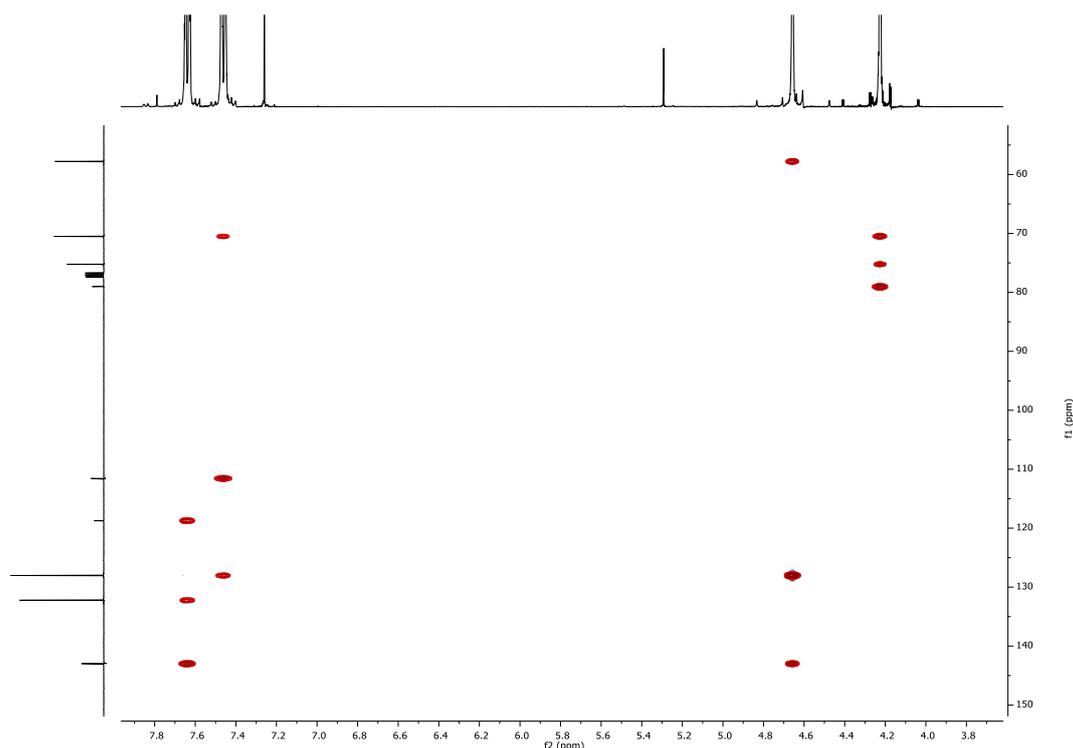
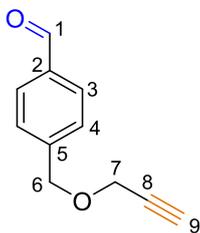


Figura 100. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (11).

#### (4-((prop-2-yn-1-iloxi)metil)fenil)benzaldehido (12)

El compuesto (11) (0.55 g, 3.2 mmol) se disuelve en DCM seco (30 mL) bajo atmósfera inerte y a  $-70^\circ\text{C}$  se va añadiendo gota a gota DIBAL-H (3.3 mL, 3.6 mmol). La mezcla se deja a  $-40^\circ\text{C}$  con agitación durante 1 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añaden sílica (6 g) y agua (3 mL) y se deja con agitación a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h. Después, se añaden  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y  $\text{MgSO}_4$  y se filtra con DCM y éter. Se lleva a sequedad obteniendo un líquido naranja que se purifica mediante una filtración con sílica ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 5:1) obteniendo un sólido amarillo (0.50 g, 91% rendimiento).



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.01 (s, 1H, H<sup>1</sup>), 7.87 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H, H<sup>6</sup>), 4.24 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H, H<sup>7</sup>), 2.49 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, H<sup>9</sup>).  
 $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  191.9 (C<sup>1</sup>), 144.4 (C<sup>5</sup>), 135.9 (C<sup>2</sup>), 129.9 (C<sup>3</sup>), 128.0 (C<sup>4</sup>), 79.2 (C<sup>8</sup>), 75.1 (C<sup>9</sup>), 70.8 (C<sup>6</sup>), 57.68 (C<sup>7</sup>). HRMS (ESI+):  $m/z$  = 175.0759 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (calculado 175.0754 para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2$ ).

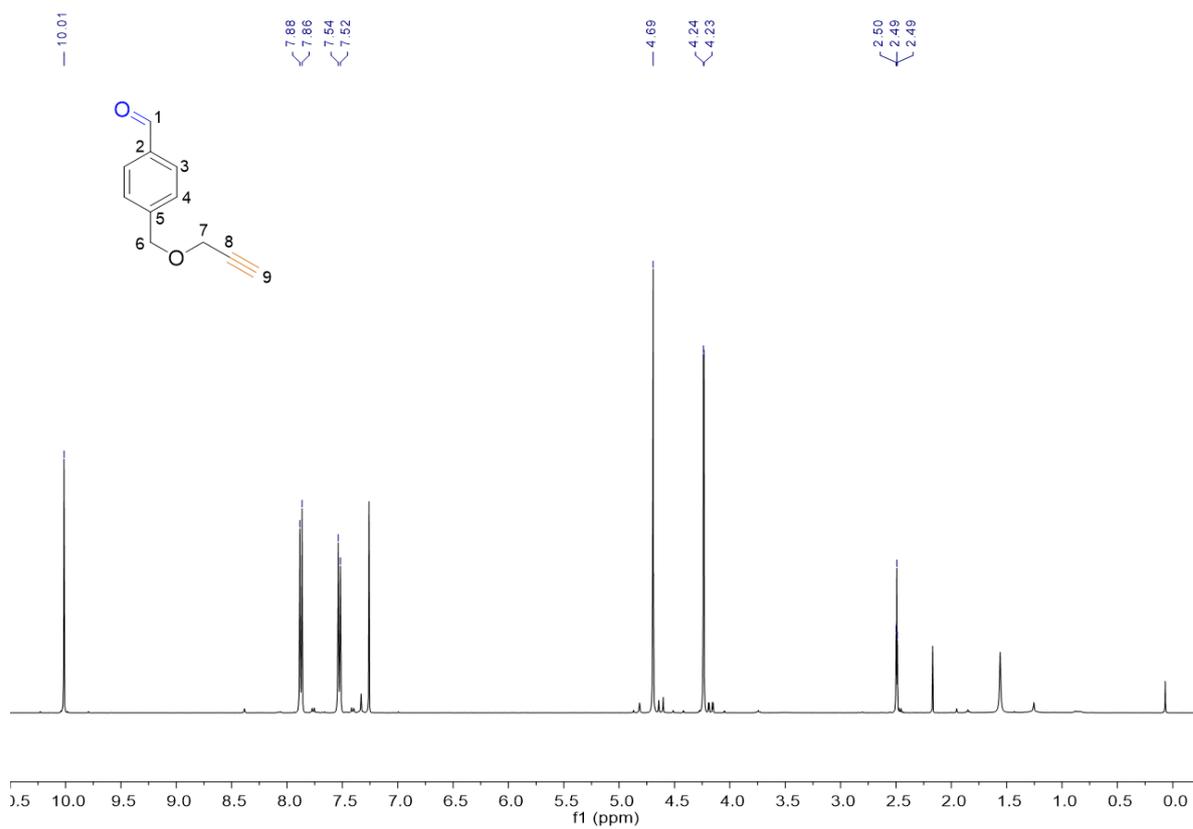


Figura 101. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**12**).

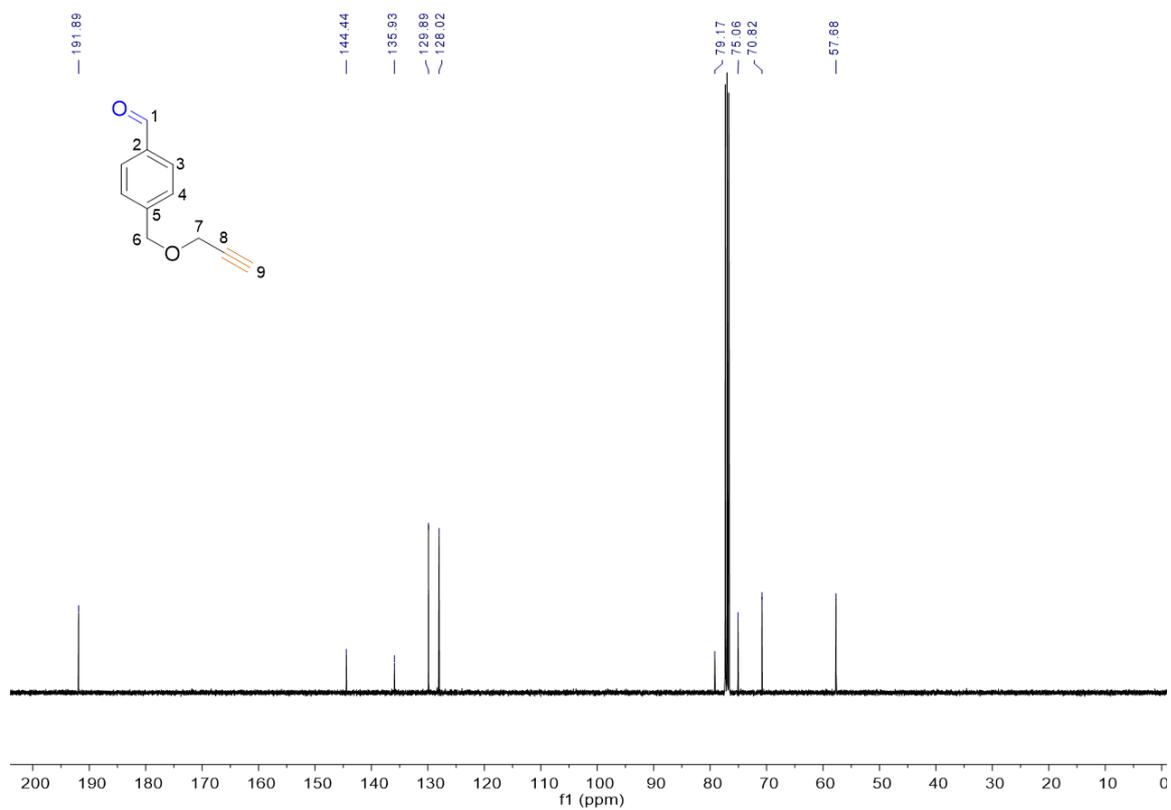


Figura 102. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**12**).

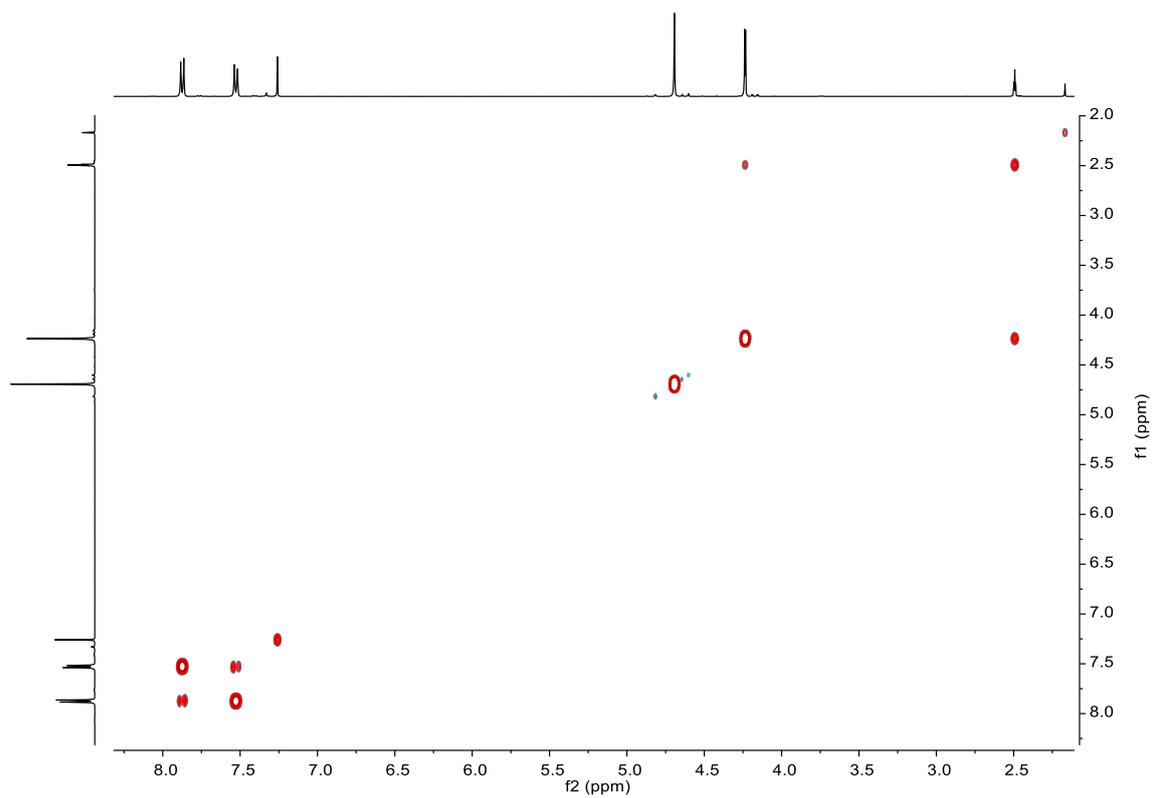


Figura 103. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gCOSY ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (12).

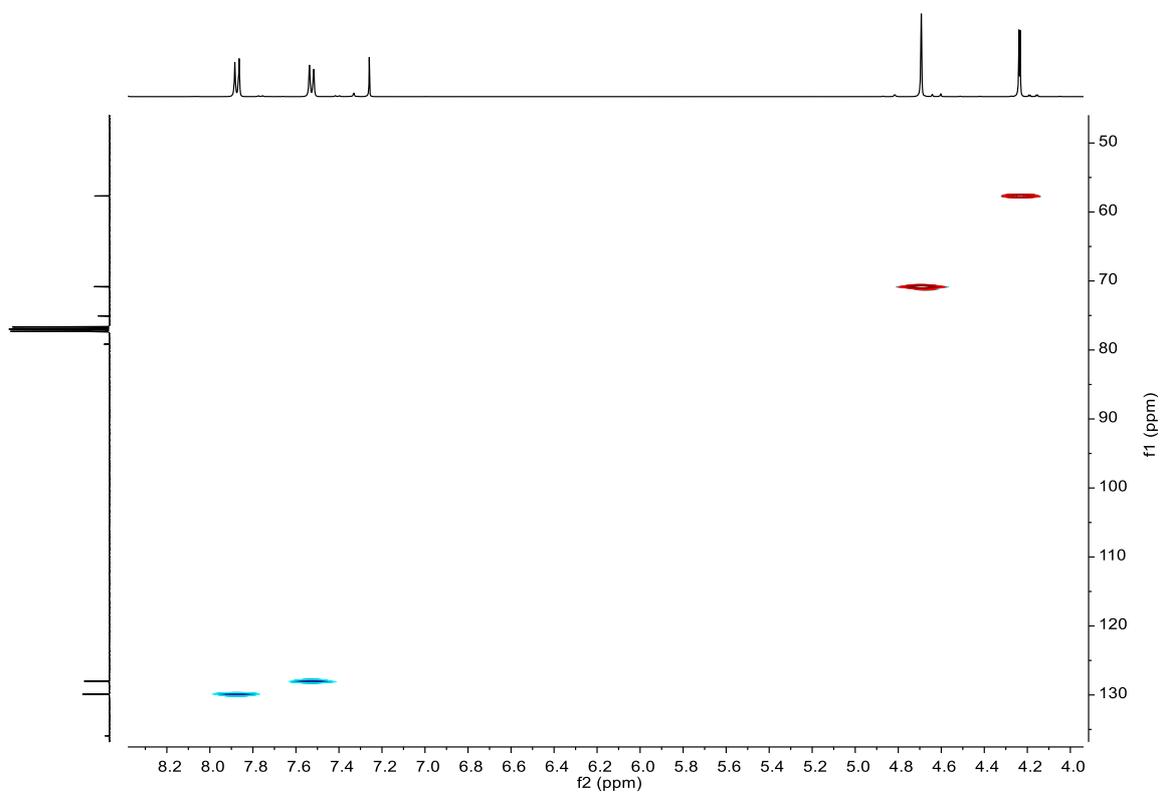


Figura 104. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQCAD (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (12).

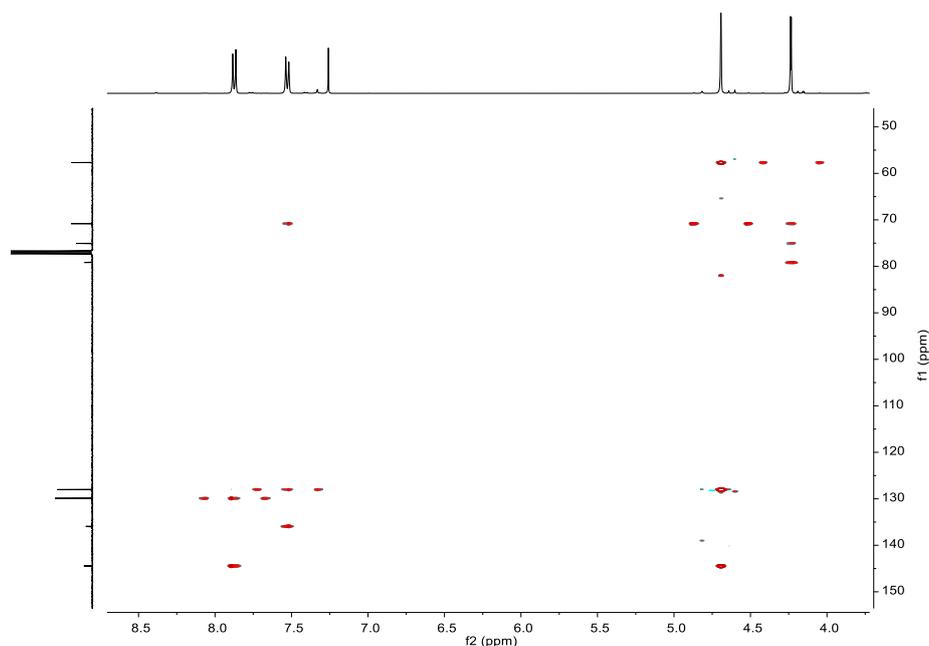
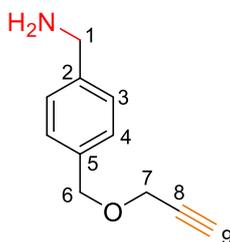


Figura 105. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBCAD (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (12).

### (4-((prop-2-yn-1-iloxi)metil)fenil)metanamina (13)

El compuesto (11) (410 mg, 2.4 mmol) se disuelve en THF seco (20 mL) bajo atmósfera inerte. A  $0^\circ\text{C}$  y con agitación vigorosa, se añade gota a gota el  $\text{LiAlH}_4$  (2.0 mL, 2.0 mmol, 1M en THF) y se deja agitando a  $0^\circ\text{C}$  durante 5 minutos. Después, se deja a reflujo durante 3 horas. Una vez pasado el tiempo, se enfría con baño de hielo, se hidroliza con una mezcla de THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (5:1, 15 mL) y a continuación se añade gota a gota una disolución de NaOH (15%, 5 mL) con agitación y baño de hielo. Se extrae con éter (3x10 mL) y se lleva a sequedad obteniendo un sólido amarillo que se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 5:1) obteniendo un sólido amarillo (300 mg, 71% rendimiento).



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}^5$ ), 7.30 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}^2$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{H}^6$ ), 4.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{H}^7$ ), 3.87 (s, 2H,  $\text{H}^1$ ), 2.46 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^9$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.1 ( $\text{C}^5$ ), 135.8 ( $\text{C}^2$ ), 128.4 ( $\text{C}^4$ ), 127.2 ( $\text{C}^3$ ), 79.7 ( $\text{C}^8$ ), 74.6 ( $\text{C}^9$ ), 71.3 ( $\text{C}^6$ ), 57.0 ( $\text{C}^7$ ), 46.2 ( $\text{C}^1$ ). HRMS (ESI+):  $m/z = 198.0886$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  (calculado 198.0889 para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NNaO}$ ).

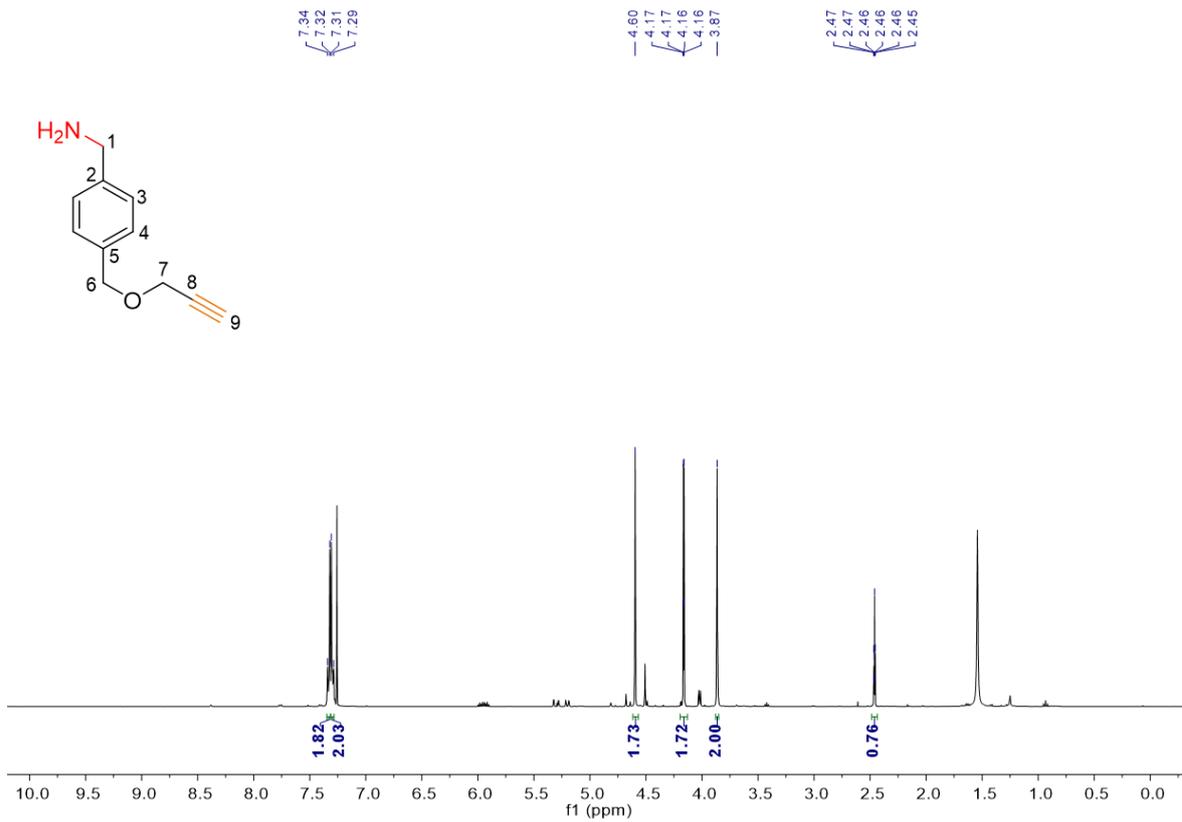


Figura 106. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**13**).

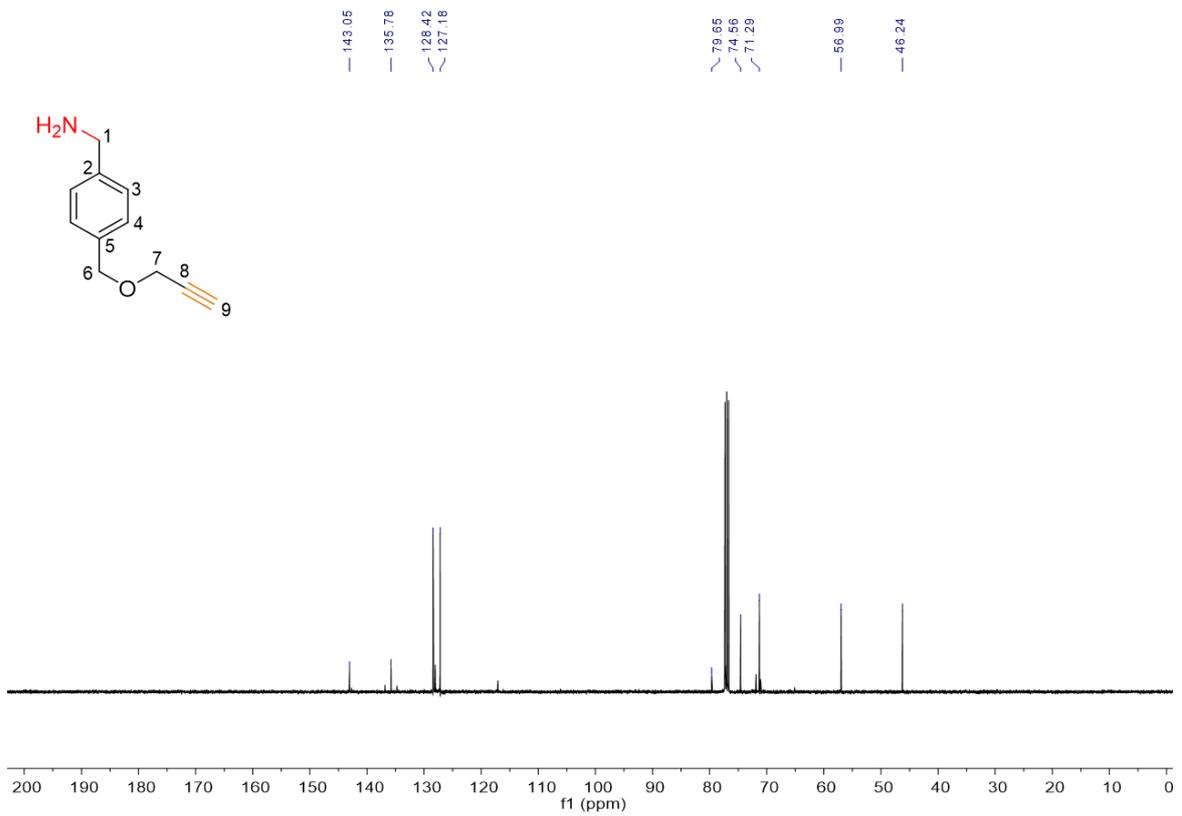


Figura 107. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**13**).

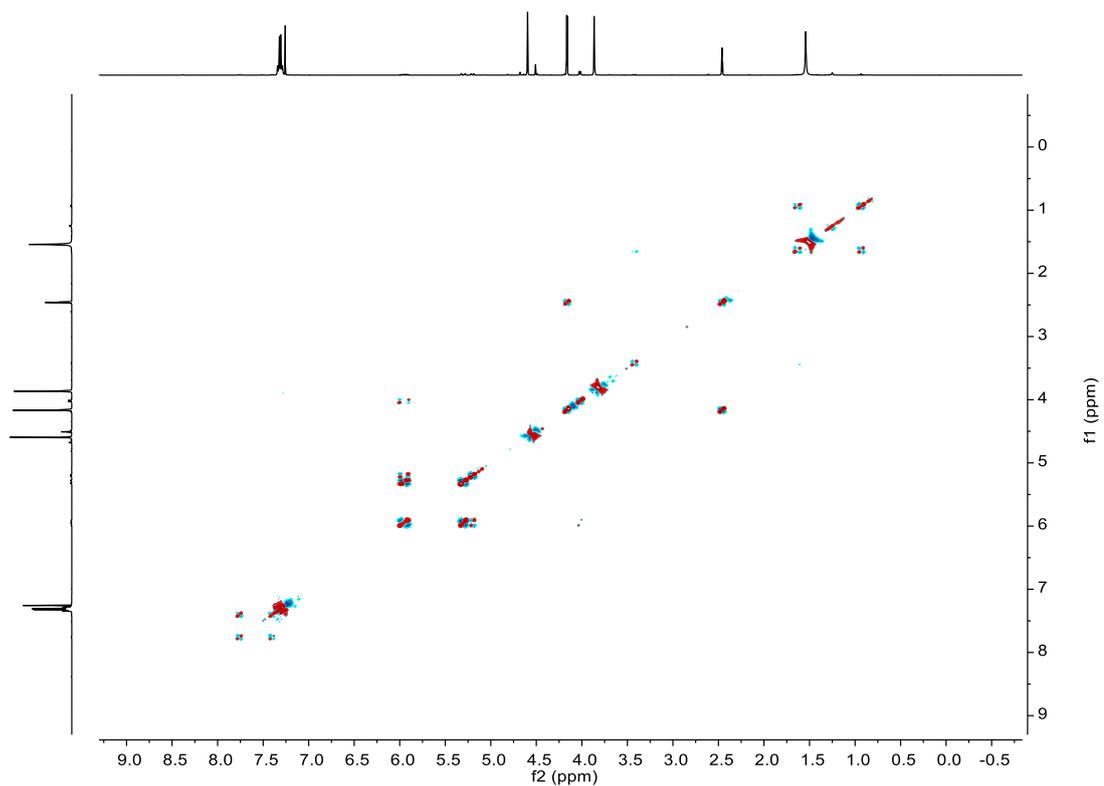


Figura 108. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gCOSY ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**13**).

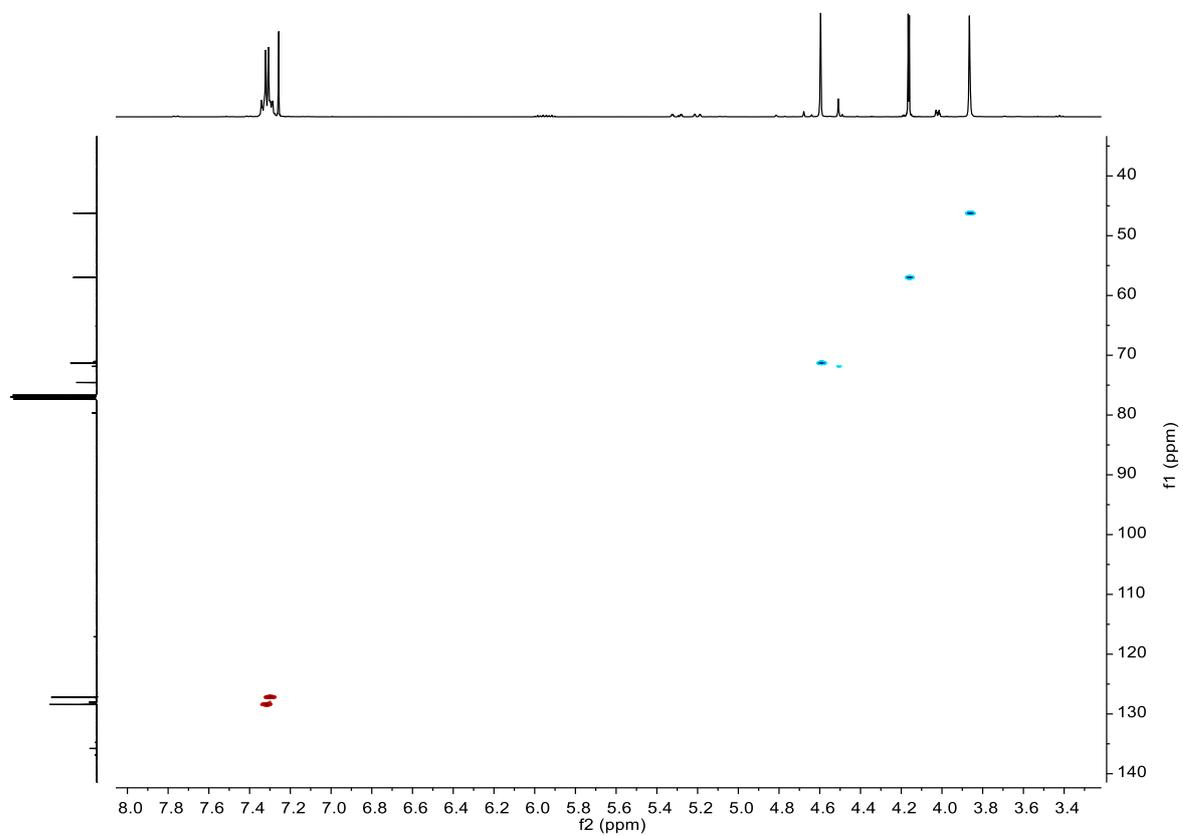


Figura 109. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQC ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**13**).

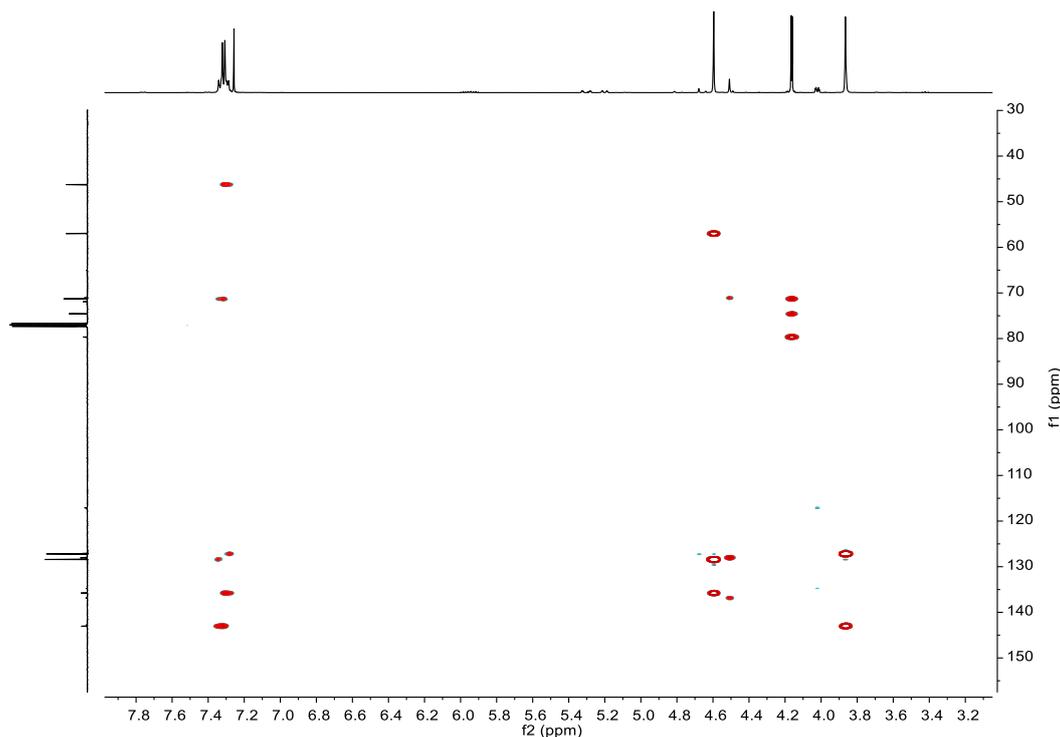
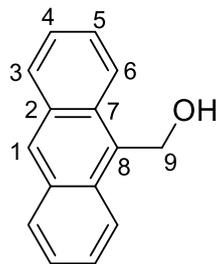


Figura 110. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (13).

#### 7.4.4 Síntesis del fragmento con el otro stopper con una azida terminal (15)

##### 9-antracenoalcohol (14)

El 9-antracenoalcohol (1.0 g, 4.85 mmol) se disuelve en MeOH caliente (150 mL) y se añade poco a poco  $\text{NaBH}_4$  (550 mg, 15 mmol). La mezcla se pone a reflujo durante 13 horas. Después, se hidroliza con agua y se extrae con DCM (4x100 mL), la fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío obteniendo sólido amarillo (940 mg, 94% rendimiento).



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.46 (s, 1H,  $\text{H}^1$ ), 8.41 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^6$ ), 8.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{H}^3$ ), 7.62 – 7.53 (m, 2H,  $\text{H}^5$ ), 7.53 – 7.44 (m, 2H,  $\text{H}^4$ ), 5.66 (s, 2H,  $\text{H}^9$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  131.7 ( $\text{C}^7$ ), 131.1 ( $\text{C}^8$ ), 130.4 ( $\text{C}^2$ ), 129.3 ( $\text{C}^3$ ), 128.5 ( $\text{C}^1$ ), 126.6 ( $\text{C}^5$ ), 125.2 ( $\text{C}^4$ ), 124.0 ( $\text{C}^6$ ), 57.6 ( $\text{C}^9$ ). HRMS (ESI+):  $m/z = 231.0789$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  (calculado 231.0780 para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaO}$ ).

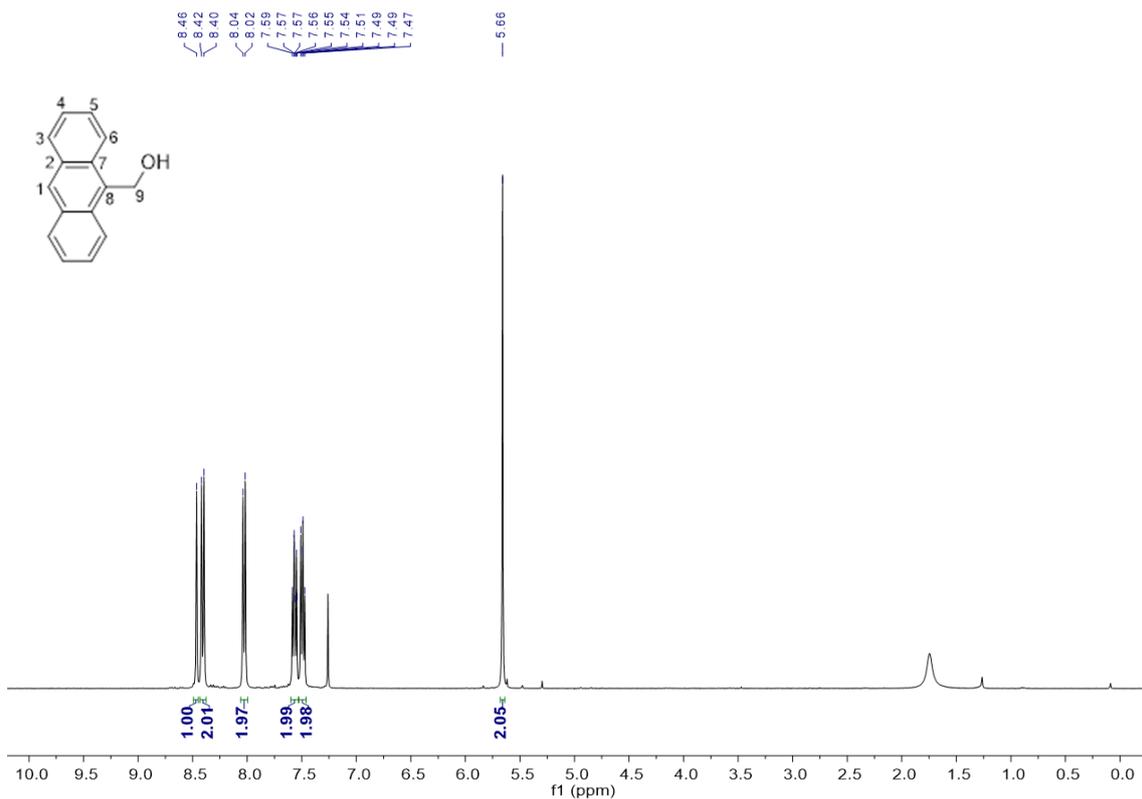


Figura 111. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**14**).

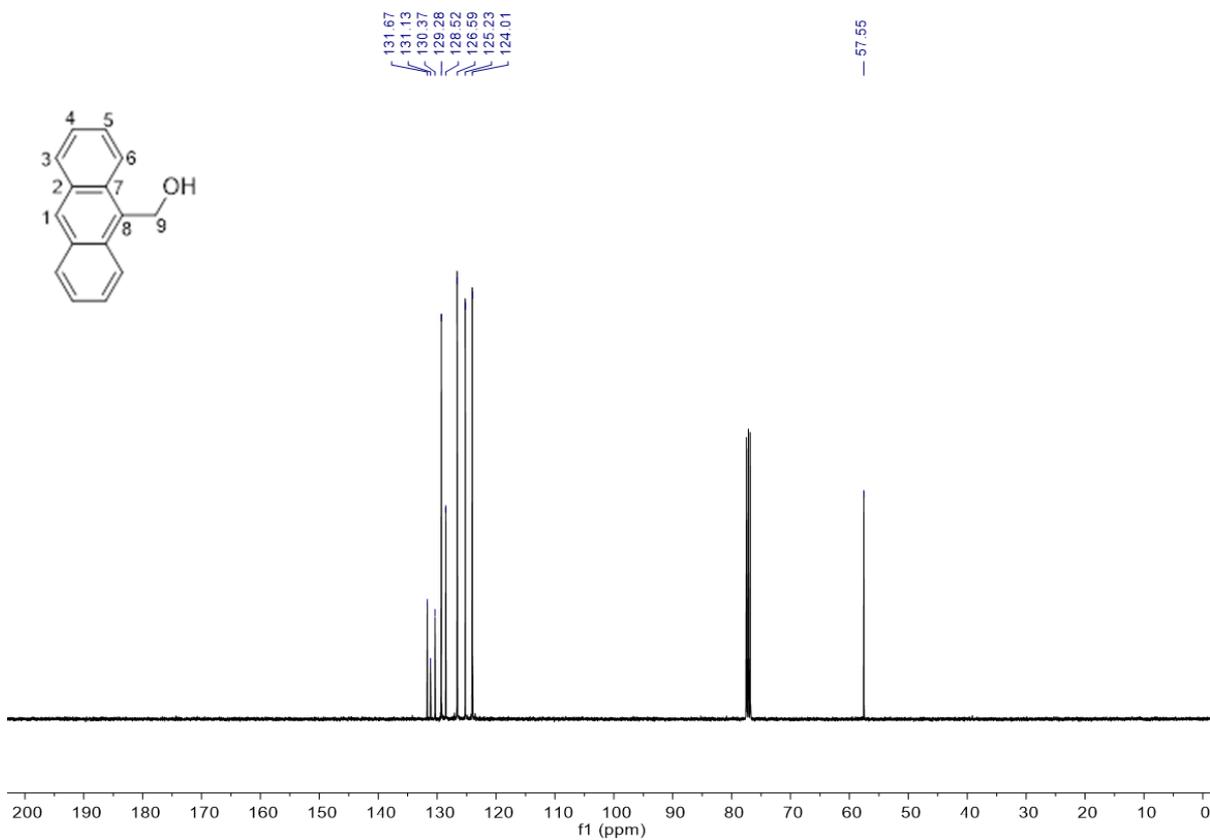


Figura 112. Espectro de  $^{13}\text{C}$  [ $^1\text{H}$ ] RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**14**).

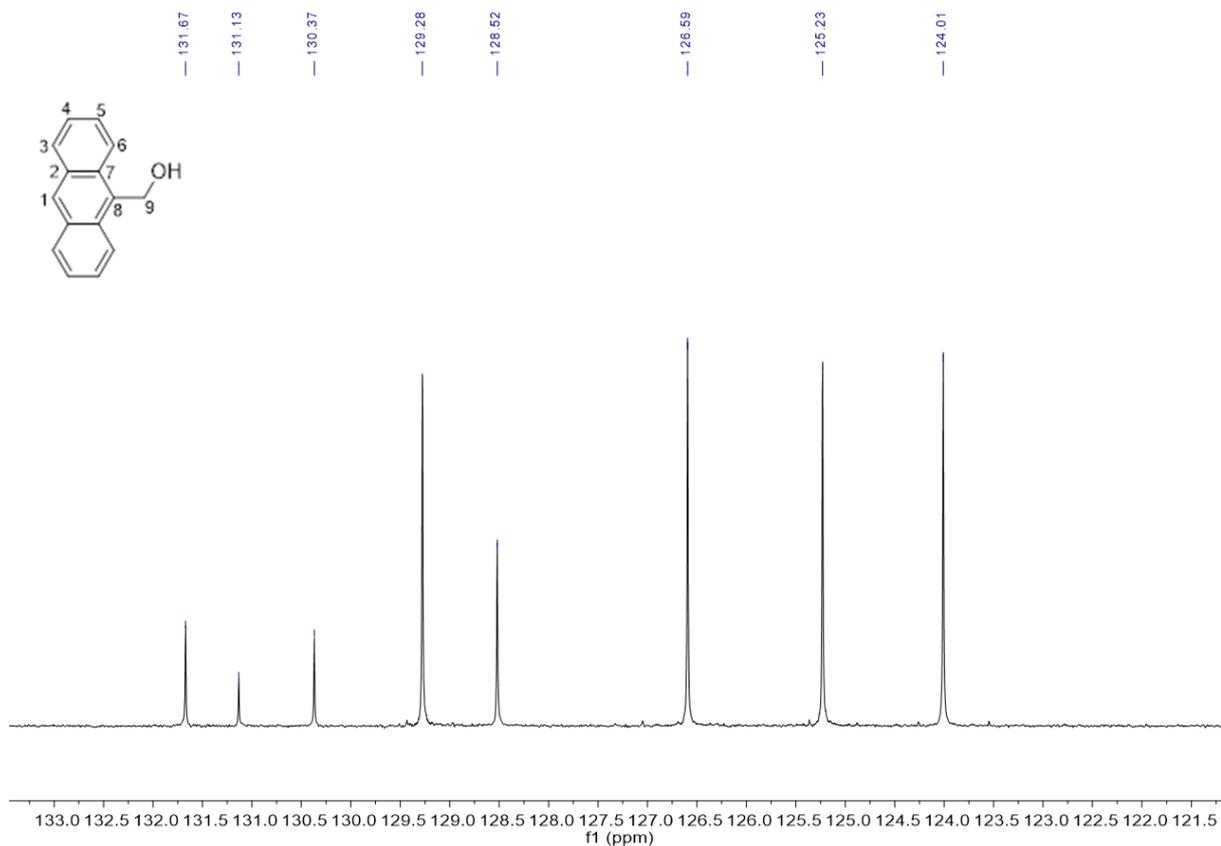


Figura 113. Espectro de  $^{13}\text{C}$  [ $^1\text{H}$ ] RMN ampliado (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**14**).

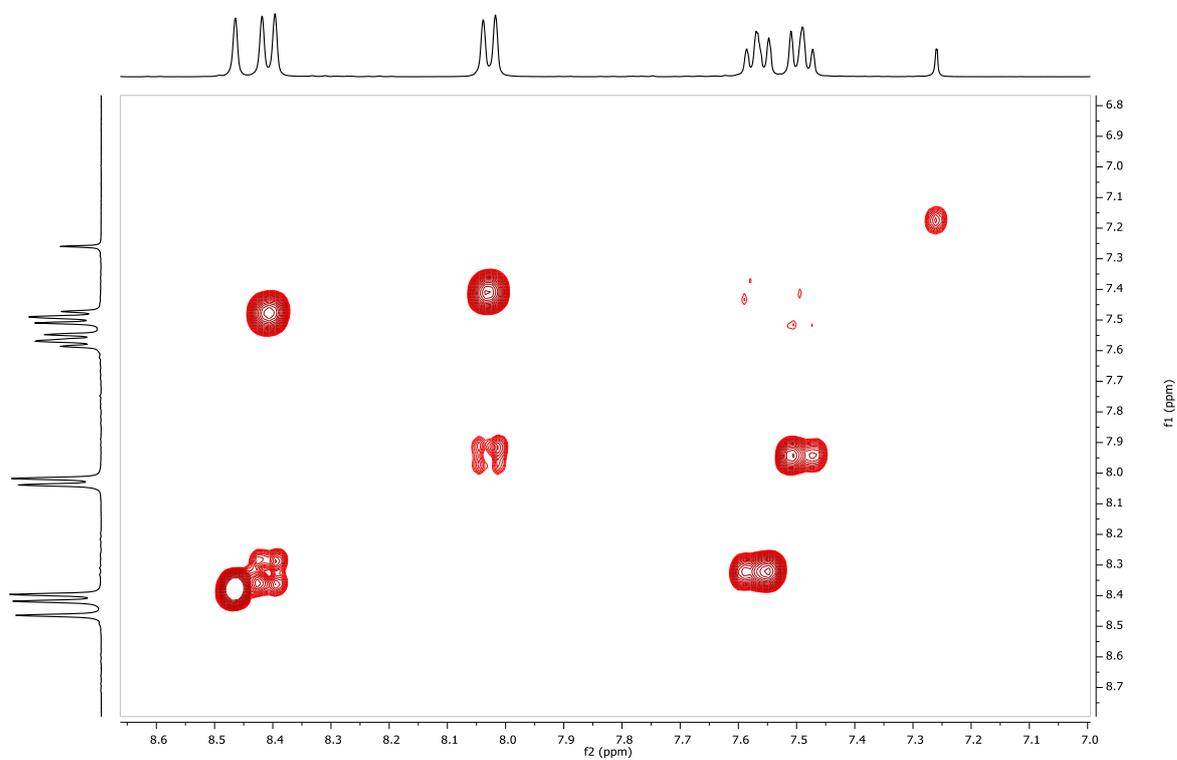


Figura 114. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gCOSY ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**14**).

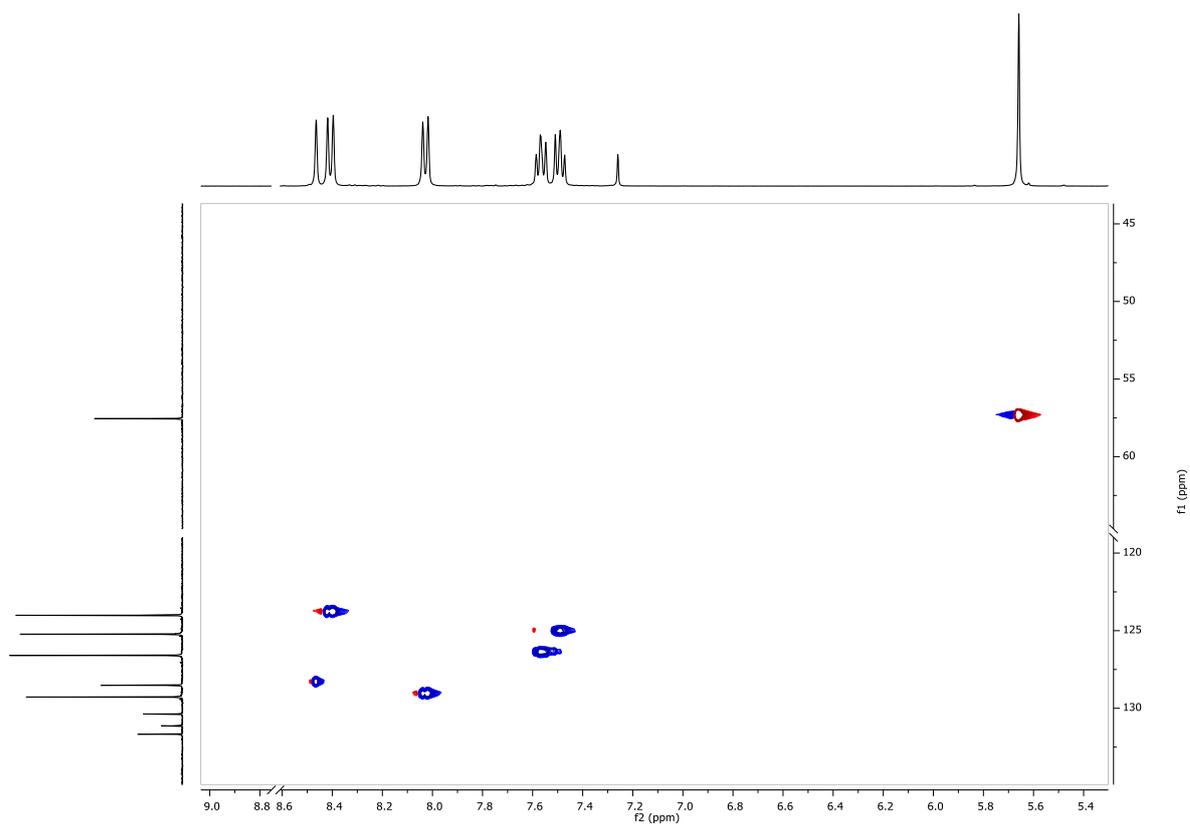


Figura 115. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQC ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**14**).

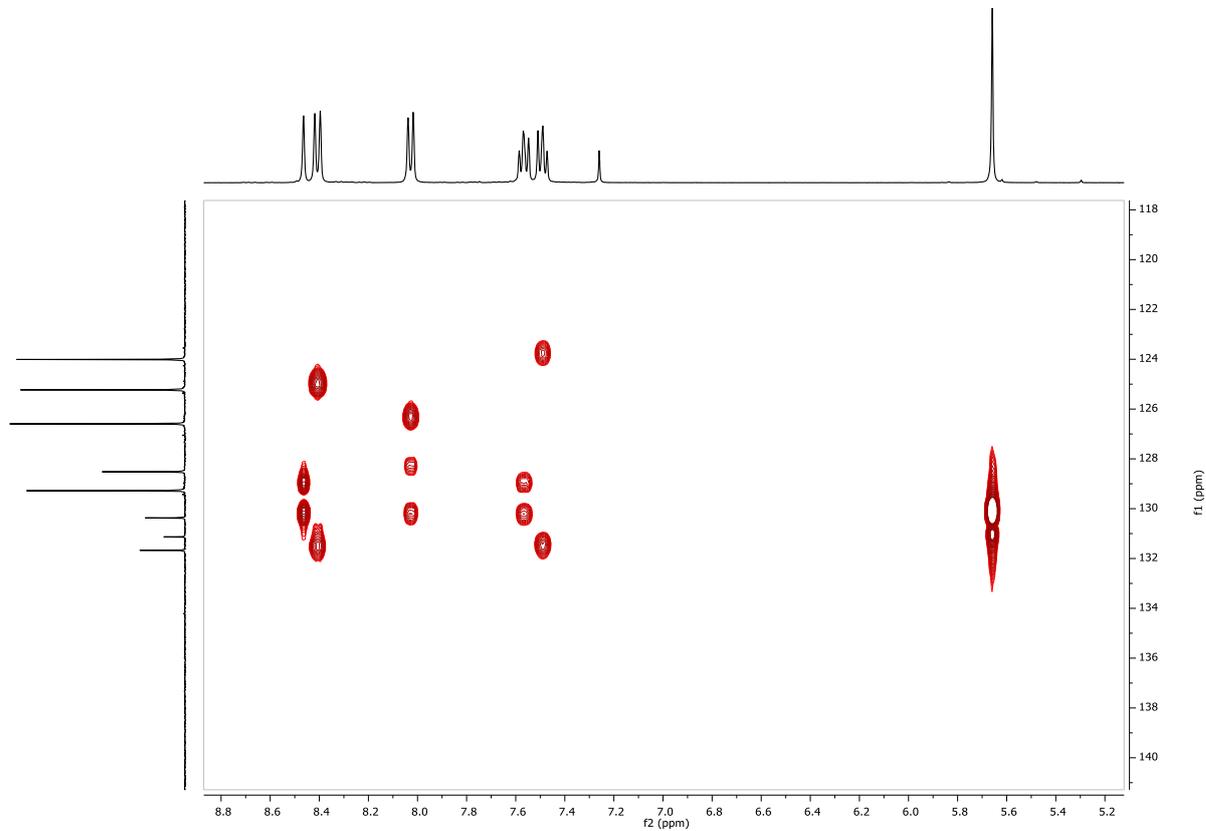
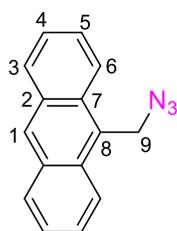


Figura 116. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBC ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**14**).

### 9-antracenmetilenazida (15)

El compuesto (14) (300 mg, 1.4 mmol) se disuelve en THF seco (25 mL) bajo atmósfera inerte. Se añaden DBU (370 mg, 2.4 mmol) y DPPA (660 mg, 2.4 mmol). La mezcla se pone a reflujo durante 18 horas. Una vez transcurrido el tiempo, se lleva a sequedad. Se hidroliza el sólido con una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) y se extrae con DCM (3x50 mL), la fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se lleva a sequedad obteniendo un aceite marrón que se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/AcOEt 5:1) obteniendo un sólido amarillo (310 mg, 96% rendimiento).



**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.51 (s, 1H,  $\text{H}^1$ ), 8.30 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^6$ ), 8.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{H}^3$ ), 7.63 – 7.57 (m, 2H,  $\text{H}^5$ ), 7.54 – 7.49 (m, 2H,  $\text{H}^4$ ), 5.33 (s, 2H,  $\text{H}^9$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  131.4 ( $\text{C}^7$ ), 130.7 ( $\text{C}^2$ ), 129.3 ( $\text{C}^6$ ), 129.0 ( $\text{C}^1$ ), 126.9 ( $\text{C}^5$ ), 125.8 ( $\text{C}^8$ ), 125.2 ( $\text{C}^4$ ), 123.5 ( $\text{C}^3$ ), 46.35 ( $\text{C}^9$ ). **HRMS (ESI+):**  $m/z = 256.0847$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  (calculado 256.0845 para  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Na}$ ).

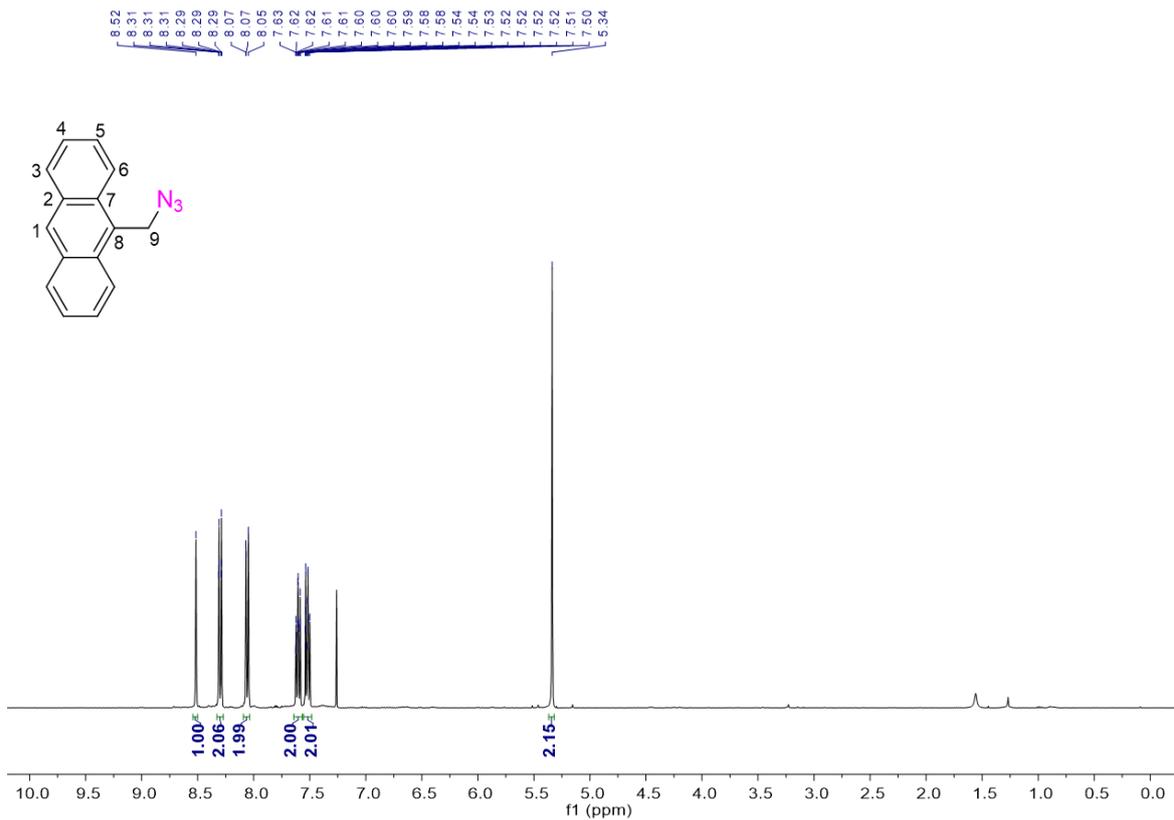


Figura 117. Espectro <sup>1</sup>H RMN ampliado (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (**15**).

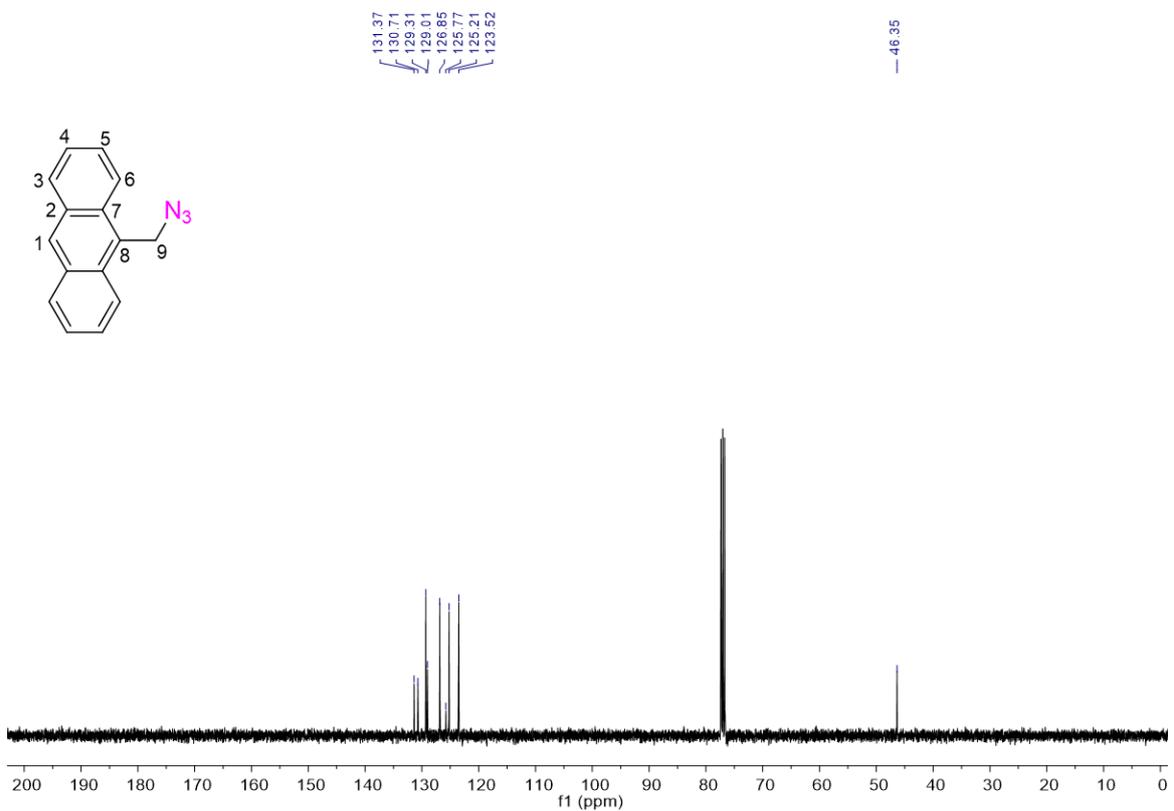


Figura 118. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto (**15**).

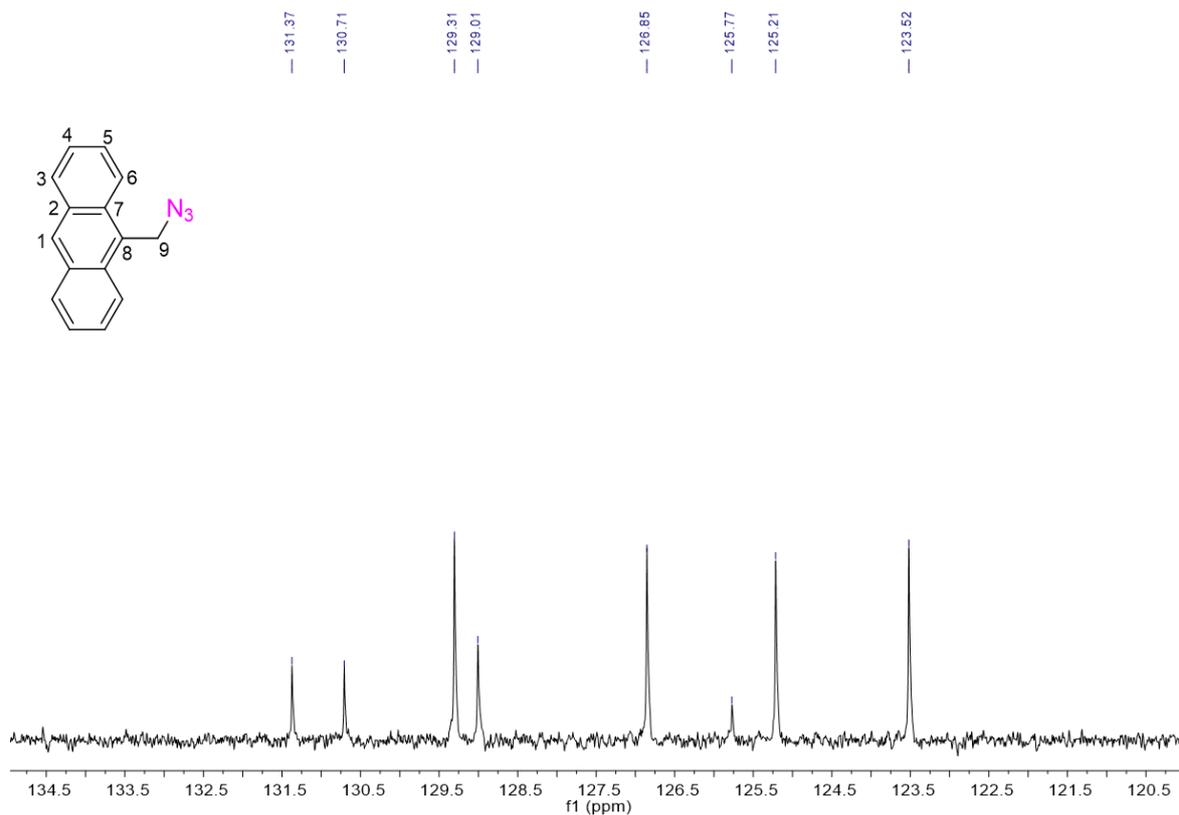


Figura 119. Espectro de  $^{13}\text{C}$  [ $^1\text{H}$ ] RMN ampliado (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**15**).

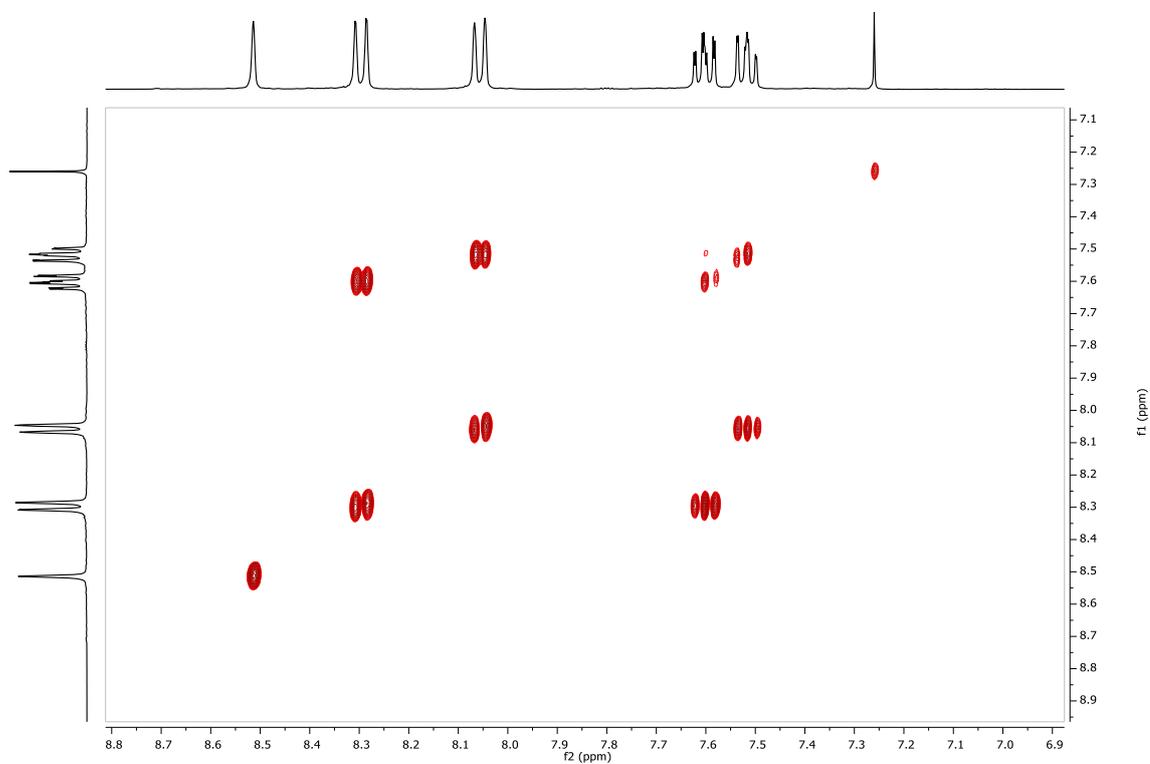


Figura 120. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -gCOSY ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**15**).

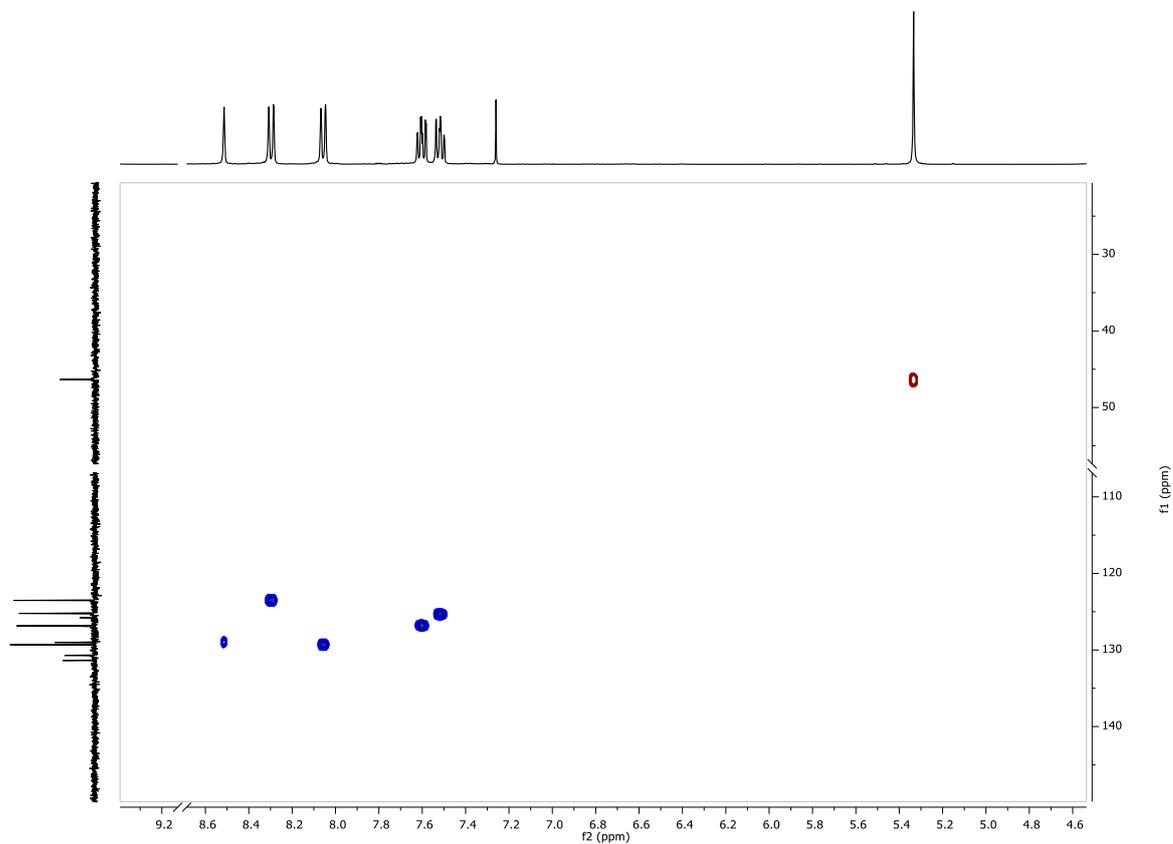


Figura 121. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (15).

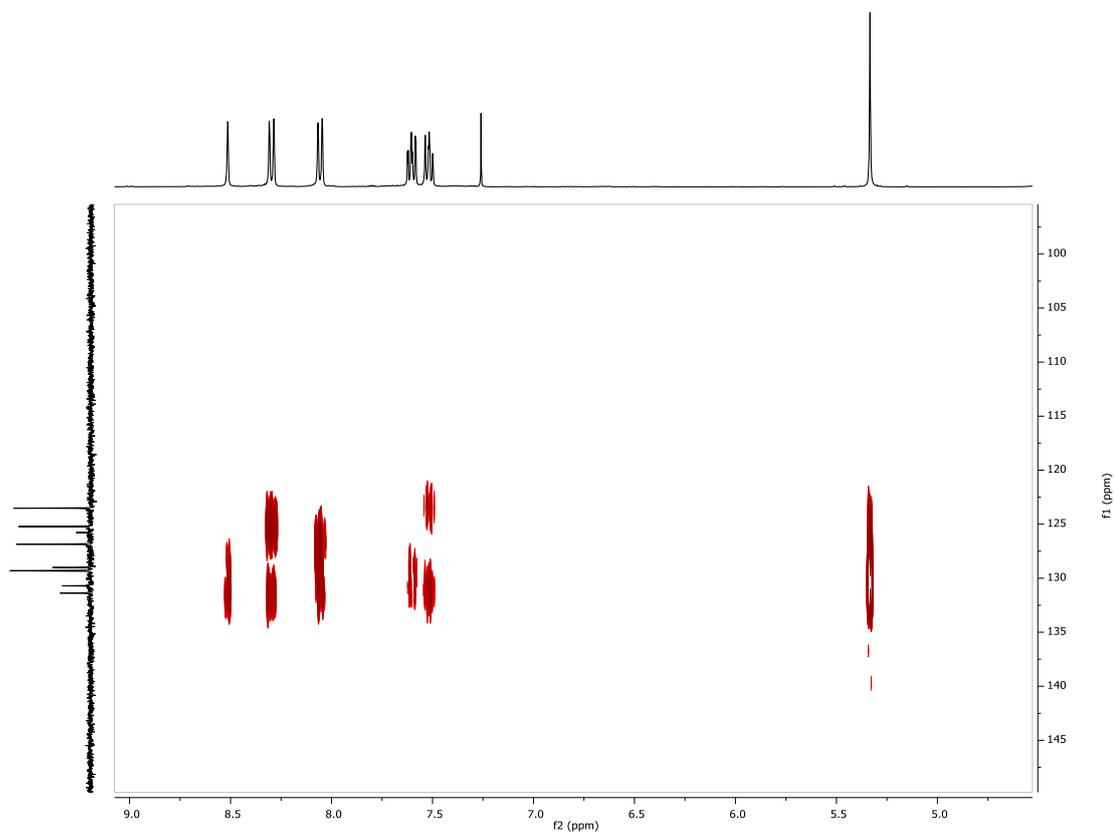
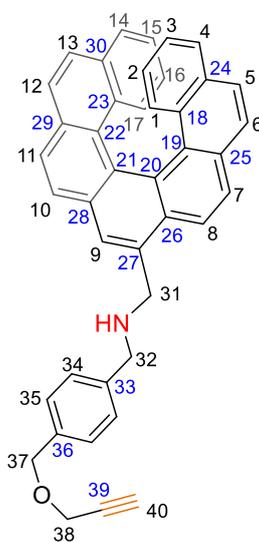


Figura 122. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBCAD ampliado (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (15).

### 7.4.5 Síntesis del eje (16)

El compuesto (10) (55 mg, 0.13 mmol) se mezcla con el compuesto (12) (23 mg, 0.13 mmol) en un vial de MW de 10 mL sin disolvente. La mezcla se calienta a 140°C durante 15 minutos con agitación de 600 rpm. Una vez enfriado el vial, se eliminan las gotas de agua que hay en las paredes del vial, obteniendo un sólido marrón en el fondo. El sólido se disuelve en MeOH seco (30 mL) y se añade lentamente NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 0.52 mmol) y se calienta a 80°C durante toda la noche. Se lleva a sequedad obteniendo un sólido naranja que se purifica mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 50:1) obteniendo un sólido amarillo (20 mg, 28% rendimiento).



**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.27 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 8.01 (s, 1H, H<sup>9</sup>), 7.99 – 7.89 (m, 3H, H<sup>7</sup>, H<sup>10</sup> y H<sup>11</sup>), 7.73 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 7.71 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H<sup>12</sup>), 7.51 – 7.45 (m, 4H, H<sup>5</sup>, H<sup>13</sup> y H<sup>34</sup>), 7.41 – 7.37 (m, 2H, H<sup>35</sup>), 7.31 – 7.27 (m, 2H, H<sup>4</sup> y H<sup>14</sup>), 7.14 – 7.07 (m, 2H, H<sup>1</sup> y H<sup>17</sup>), 6.94 – 6.86 (m, 2H, H<sup>3</sup> y H<sup>15</sup>), 6.42 – 6.38 (m, 2H, H<sup>2</sup> y H<sup>16</sup>), 4.62 (s, 2H, H<sup>37</sup>), 4.50 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, H<sup>31</sup>), 4.44 (d,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, H<sup>31'</sup>), 4.19 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H, H<sup>38</sup>), 4.08 (s, 2H, H<sup>32</sup>), 2.48 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 1H, H<sup>40</sup>). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  140.1 (C<sup>36</sup>), 136.1 (C<sup>33</sup>), 134.1 (C<sup>20</sup> o C<sup>27</sup>), 131.7 (C<sup>24</sup> y C<sup>30</sup>), 131.2 (C<sup>28</sup>), 130.7 (C<sup>29</sup>), 130.3 (C<sup>25</sup>), 129.5 (C<sup>18</sup> o C<sup>23</sup>), 129.4 (C<sup>18</sup> o C<sup>23</sup>), 128.5 (C<sup>19</sup>), 128.44 (C<sup>34</sup>), 128.37 (C<sup>35</sup>), 128.3 (C<sup>22</sup>), 127.6 (C<sup>5</sup> o C<sup>13</sup>), 127.4 (C<sup>7</sup>, C<sup>10</sup> o C<sup>11</sup>), 127.3 (C<sup>7</sup>, C<sup>10</sup> o C<sup>11</sup>), 127.1 (C<sup>5</sup> o C<sup>13</sup>), 126.8 (C<sup>9</sup>), 126.6 (C<sup>7</sup>, C<sup>10</sup> o C<sup>11</sup>), 126.53 (C<sup>4</sup> o C<sup>14</sup>), 126.51 (C<sup>4</sup> o C<sup>14</sup>), 125.9 (C<sup>20</sup> o C<sup>27</sup>), 125.7 (C<sup>12</sup>), 125.4 (C<sup>6</sup>), 125.0 (C<sup>21</sup> y C<sup>26</sup>), 124.86 (C<sup>3</sup> o C<sup>15</sup>), 124.84 (C<sup>3</sup> o C<sup>15</sup>), 124.6 (C<sup>1</sup> o C<sup>17</sup>), 124.3 (C<sup>1</sup> o C<sup>17</sup>), 123.58 (C<sup>2</sup> o C<sup>16</sup>), 123.54 (C<sup>2</sup> o C<sup>16</sup>), 122.4 (C<sup>8</sup>), 79.7 (C<sup>39</sup>), 74.6 (C<sup>40</sup>), 71.4 (C<sup>37</sup>), 57.0 (C<sup>38</sup>), 53.7 (C<sup>32</sup>), 51.2 (C<sup>31</sup>). **HRMS (MALDI):**  $m/z$  = 565.2399 [M]<sup>+</sup> (calculado 565.2406 para C<sub>42</sub>H<sub>31</sub>NO).

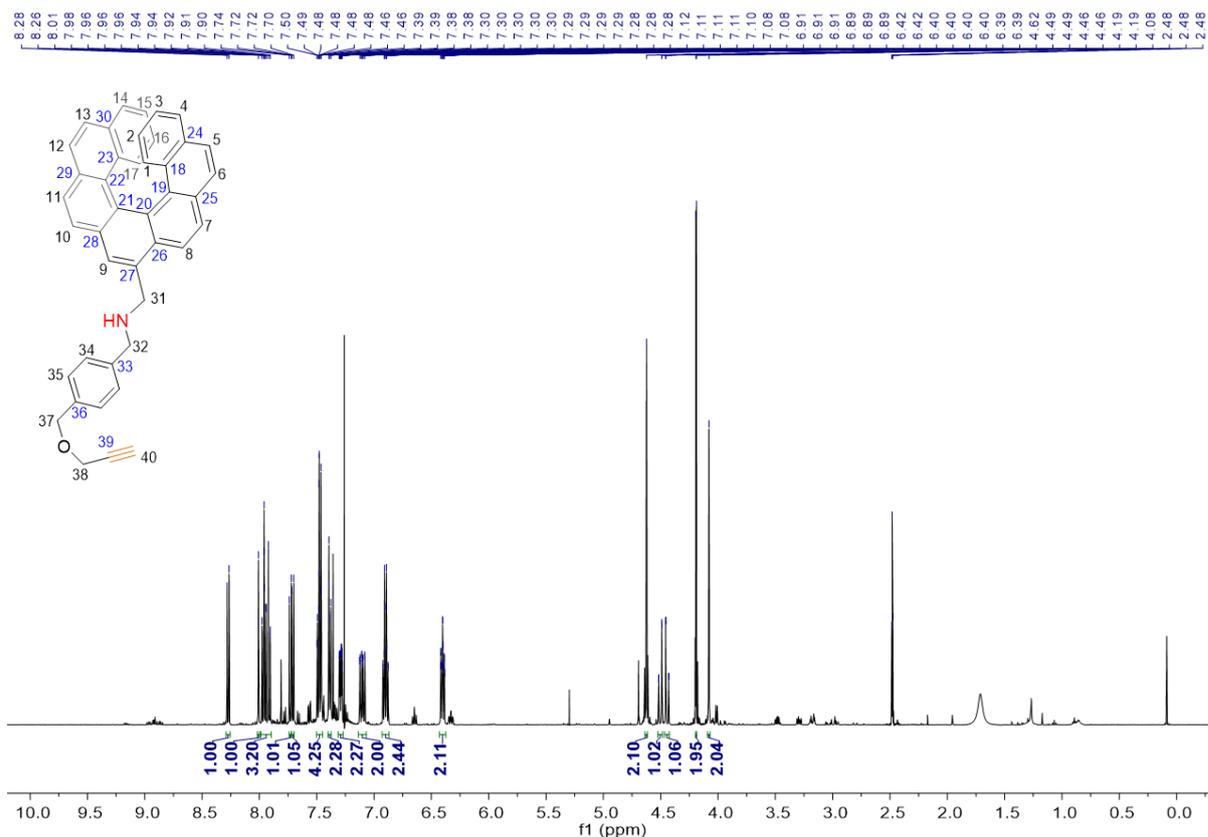


Figura 123. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**16**).

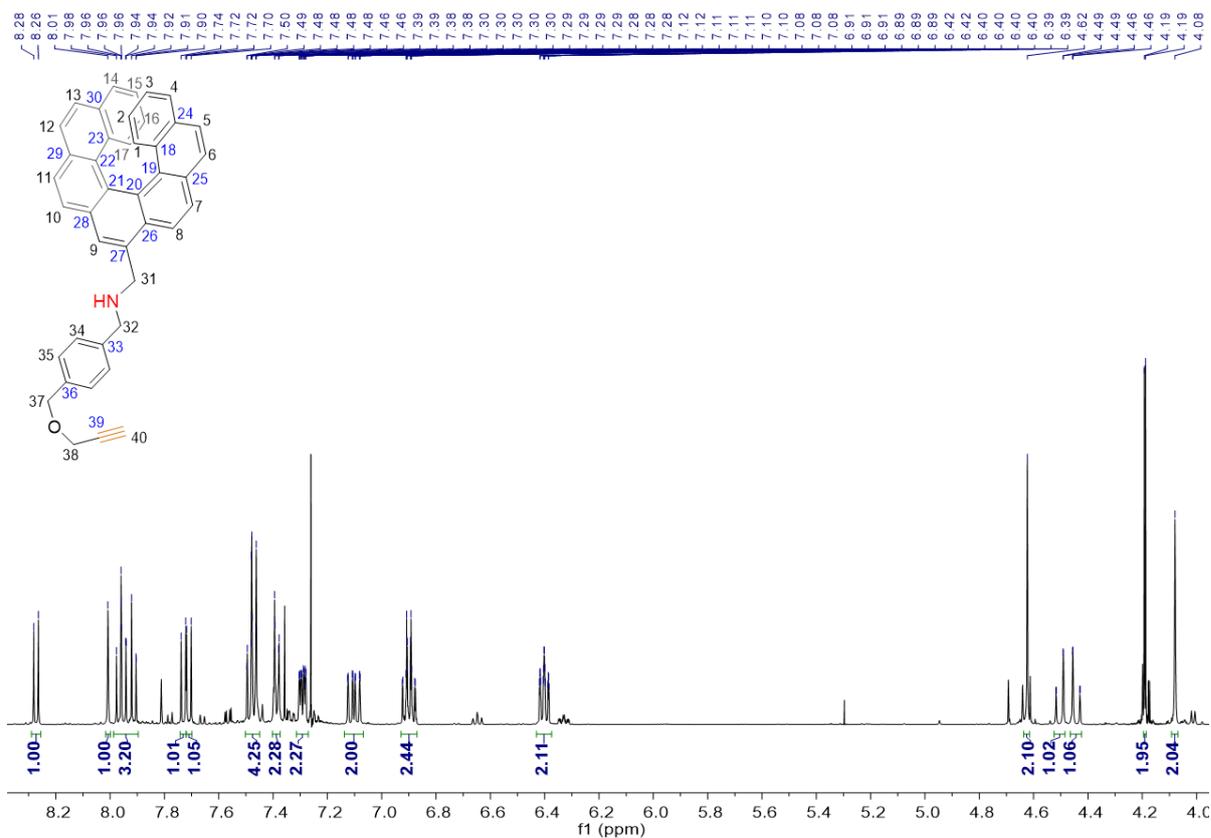


Figura 124. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**16**).

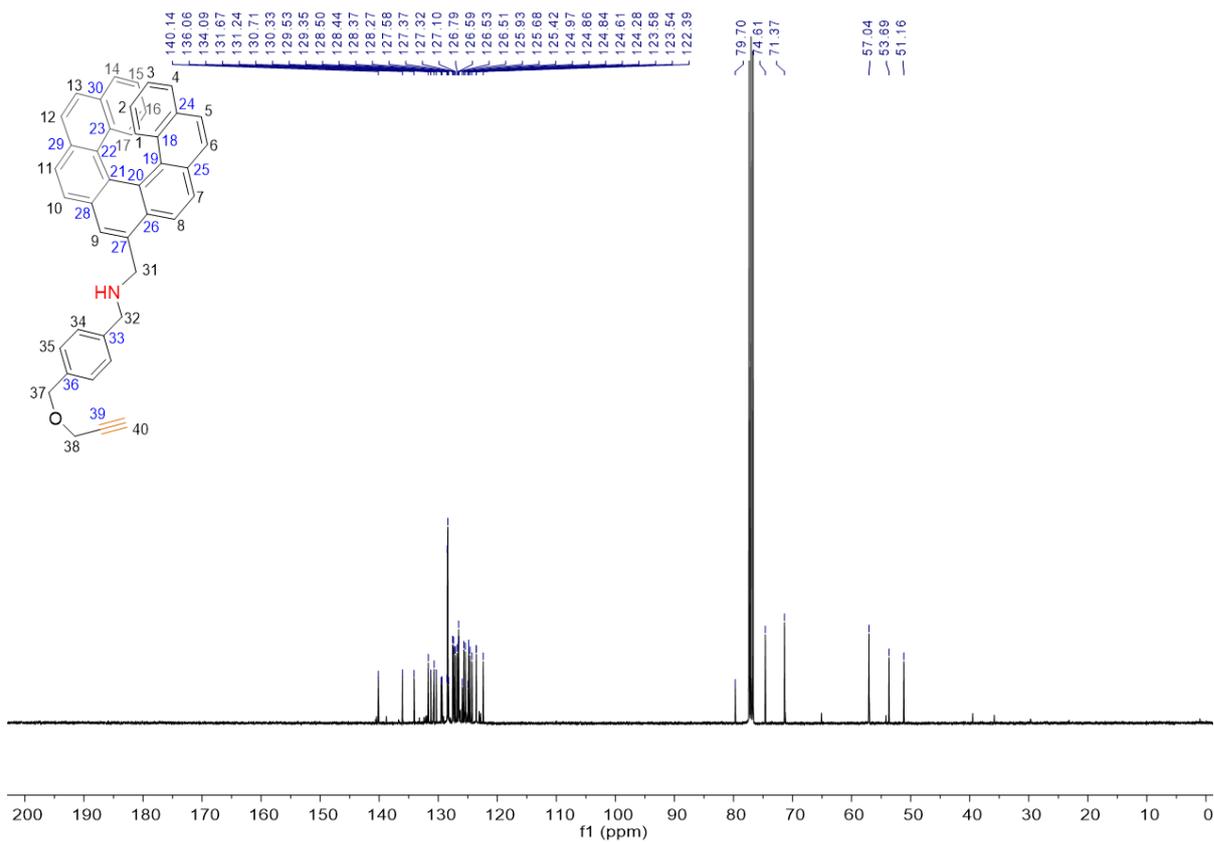


Figura 125. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**16**).

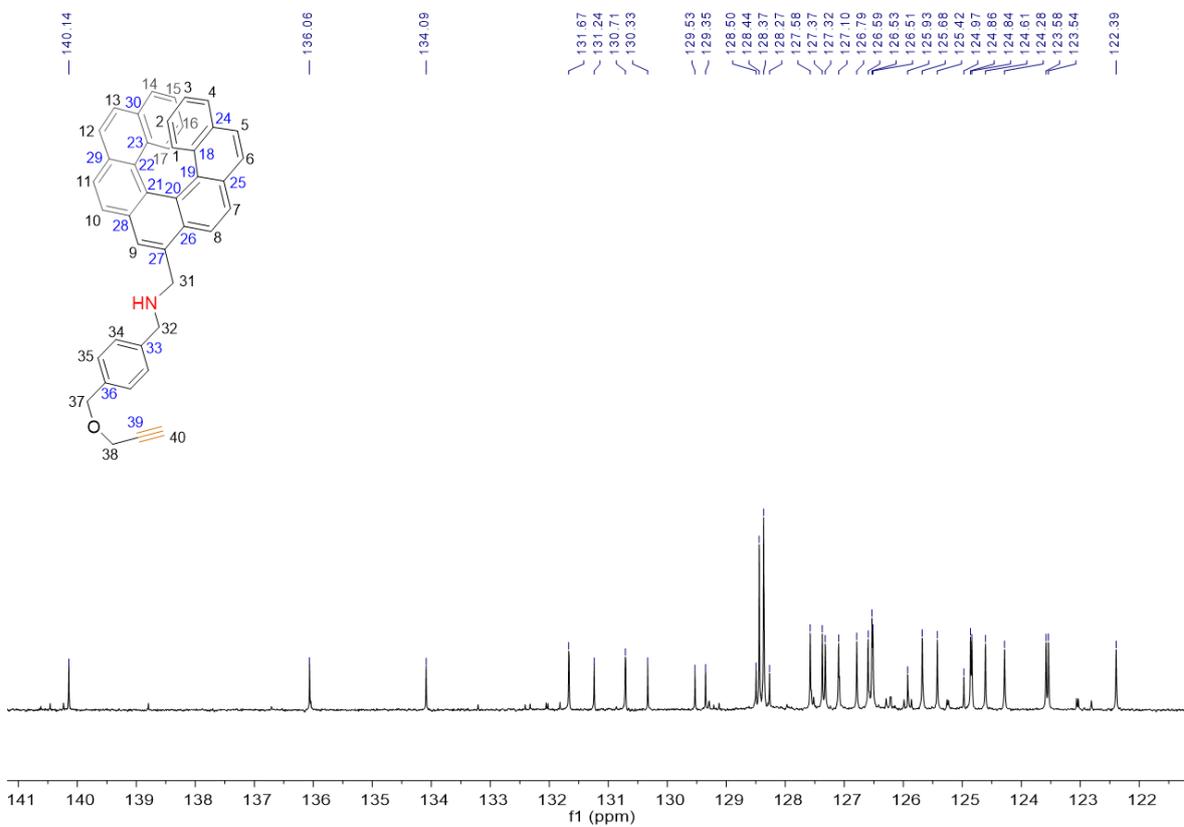


Figura 126. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN ampliado (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (**16**).

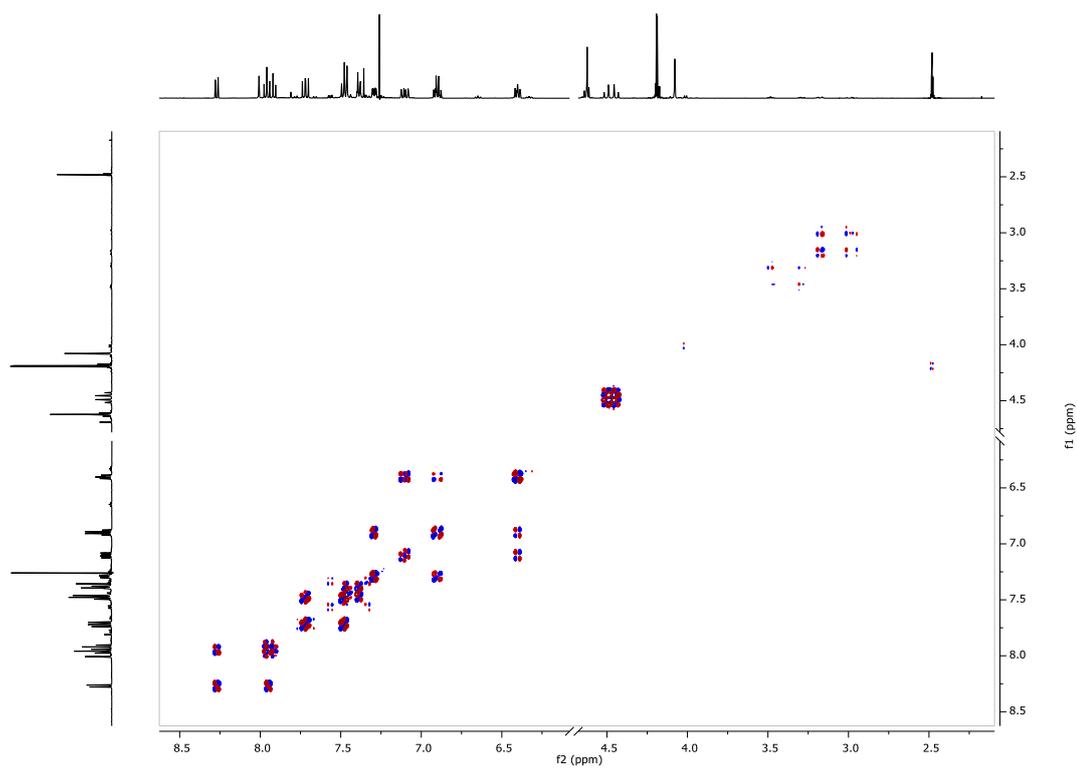


Figura 127. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DQF-COSY ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (16).

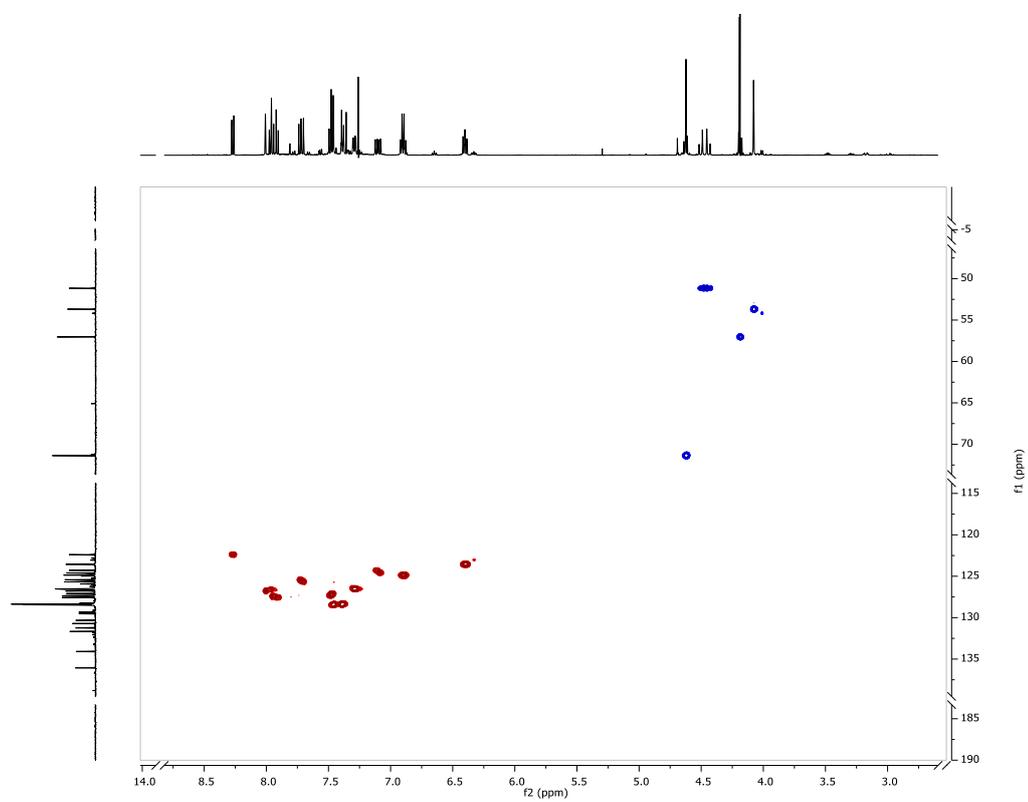


Figura 128. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHSQC ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (16).

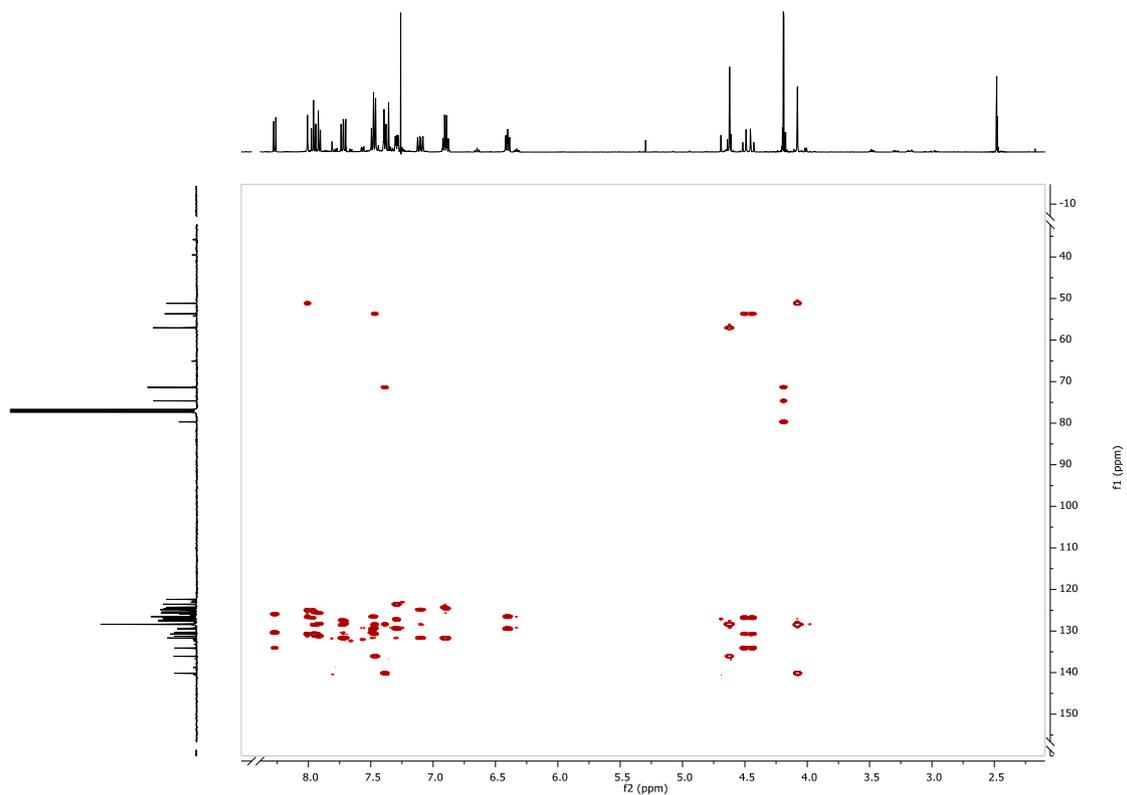


Figura 129. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -gHMBCAD ampliado (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (16).

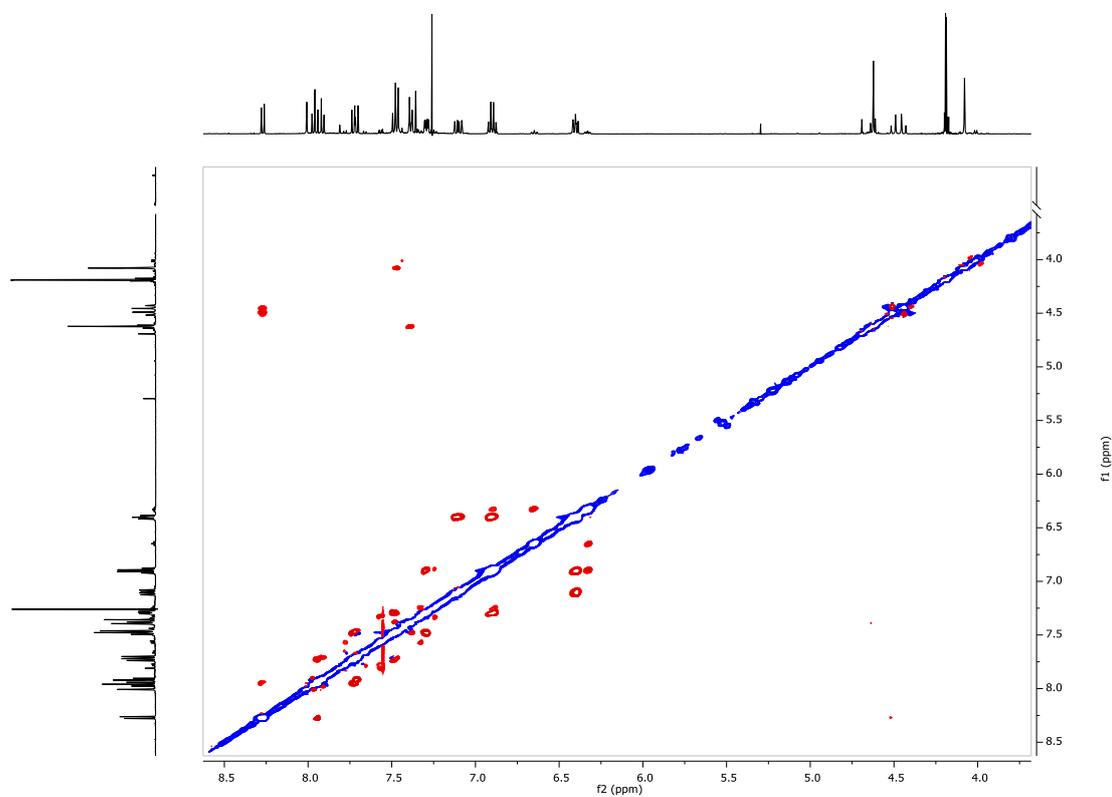


Figura 130. Espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto (16).

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Steed, J. W., Atwood, J. L. *Supramolecular chemistry*, 3rd ed.; WILEY, **2022**.
- 2 Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. *Molecular devices and machines*, 2nd ed.; WILEY-VCH: Weinheim, **2008**.
- 3 Dijken, D. J.; Chen, J.; Stuart, M. C. A.; Hou, L.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 660-669.
- 4 Aprahamian, I. *Ciencia central de la AEC*, **2020**, 6, 347-358.
- 5 Bruns, C. J.; Stoddart, J. F. *The Nature of the Mechanical Bond: From Molecules to Machines*, 1st ed.; WILEY, **2016**.
- 6 Vögtle, F.; Safarowsky, O.; Windisch, B.; Mohry, A. J. *Prakt. Chem.* **2000**, 342, 437-444.
- 7 Cantrill, S. J.; Chichak, K. S.; Peters, A. J.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 38, 1-9.
- 8 (a) Wasserman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4433-4434. (b) Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5723-5724.
- 9 Griffiths, K. E.; Stoddart, J. F. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 485-506.
- 10 Yang, W.; Li, Y.; Liu, H.; Chi, L.; Li, Y. *Small* **2012**, 8, 504-516.
- 11 Sauvage, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 611-619.
- 12 (a) Vögtle, F.; Safarowsky, O.; Windisch, B.; Mohry, A. J. *Prakt. Chem.* 2000, 342, 437-444. (b) Yerin, A.; Wilks, E. S.; Moss, G. P.; Harada, A. *Pure Appl. Chem.* 2008, 80, 2041-2068
- 13 Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021.
- 14 Hanni, K. D.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1240-1251.
- 14 Spencer, N.; Stoddart, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5131-5133.
- 16 Fahrenbach, A. C.; Bruns, C. J.; Li, H.; Trabolsi, A.; Coskun, A.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 482-493.

- 17 Stoddart, J. F.; Anelli, P. L.; Spencer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5131-5133.
- 18 Leigh, D. A.; Blanco, V.; Carlone, A.; Hänni, K. D.; Lewandowski, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5166-5169.
- 19 Sato, I.; Yamashima, R.; Kadowaki, K.; Yamamoto, J.; Shibata, T.; Soai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1096-1098.
- 20 Janke, R. H.; Haufe, G.; Würthwein, E.-U.; Borkent, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 631-6035.
- 21 Álvarez, C. M.; Barbero, H.; García-Escudero, L. A.; Martín-Álvarez, J. M.; Martínez-Pérez C.; Miguel, D. *Inor. Chem.* **2012**, 51, 8103-8111.
- 22 Álvarez, C. M.; García-Escudero, L. A.; García-Rodríguez, R.; Martín-Álvarez, J. M.; Miguel, D.; Rayón, V. M. *Transcripción Dalton* **2014**, 43, 15693-15696.
- 23 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.
- 24 (a) Schalley, C. A.; Jiang, W.; Schäfer, A.; Mohr, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2309-2320. (b) Payne, N. A.; Delmas, L. C.; McDowell, S. A. C.; Williams, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5175-5179.
- 25 Álvarez, C. M.; Barbero, H.; Miguel, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6631-6640.
- 26 Sudhakar A.; Katz T. J.; **1986**, *Tetrahedron Letters*, 27 (20), pp. 2231-2234.
- 27 Park H.; McEachon J.D.; Pollock J.A.; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2019**, 27 (10), pp. 2075-2082.
- 28 Ben Braiek M.; Aloui F.; Moussa S.; Ben Hassine B.; *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56 (47), pp. 6580-6584.
- 29 El Abed, R.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P.; Gorsane, M.; Marinetti, A.; *Eur. J. Org. Chem* **2004**, 1517-1522.