



---

**Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Técnicas Avanzadas en Química

—Análisis y Control de la calidad químicos—

**Estudio de intercambio supramolecular  
entre complejos de inclusión homoternarios basados  
en cucurbit[8]urilos**

Autora: Rocío López Lima

Tutores: Alberto Diez de la Varga

Héctor Barbero San Juan

Año 2023



## Índice

<b>Resumen</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>7</b>
<b>Termodinámica de la unión CB[n]-huésped</b> .....	<b>10</b>
<b>Cucurbit[8]urilo</b> .....	<b>12</b>
<b>Equilibrio termodinámico para el intercambio supramolecular de complejos de terpiridina-Pt(II) con cucurbit[8]urilos</b> .....	<b>14</b>
<b>Escala para el equilibrio termodinámico</b> .....	<b>15</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>18</b>
<b>Discusión de los resultados</b> .....	<b>20</b>
<b>Parámetro de Hammett</b> .....	<b>24</b>
<b>Determinación de las constantes de intercambio supramolecular mediante RMN.</b> .....	<b>25</b>
<b>Interpretación de la escala de sociabilidad</b> .....	<b>30</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>37</b>
<b>Parte Experimental</b> .....	<b>38</b>
<b>Métodos de síntesis y purificación.</b> .....	<b>38</b>
<b>Caracterización de compuestos</b> .....	<b>38</b>
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear .....	38
Espectrometría de masas .....	38
<b>Síntesis general de los ligandos terpiridina.</b> .....	<b>38</b>
<b>Complejos de Pt (II)</b> .....	<b>44</b>
<b>Formación de los aductos homoternarios.</b> .....	<b>49</b>
<b>Estudio de equilibrio de formación de los aductos heteroternarios.</b> .....	<b>52</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>53</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>56</b>



## Resumen

Los cucurbit[n]urilos son macrociclos con forma de calabaza formados por  $n$  unidades de glicolurilo unidas por puentes de metileno, lo que da lugar a una cavidad hidrófoba con portales revestidos por grupos carbonilo. Permiten la incorporación de una amplia variedad de moléculas huésped en medios acuosos con muy alta afinidad. La molécula CB[8] es especialmente interesante por su capacidad para formar complejos de inclusión ternarios huésped-huésped (con dos moléculas huésped dentro de su cavidad) y ha tenido repercusiones en ámbitos como la administración de fármacos, la catálisis y la nanotecnología.

Aunque ambos huéspedes suelen estar dispuestos de manera antiparalela (cabeza con cola) para minimizar las repulsiones electrostáticas de la cola y maximizar las interacciones atractivas con el borde carbonílico, los complejos Pt(II)-terpiridina están, por el contrario, orientados de manera paralela (cabeza con cabeza) debido a las fuerzas de dispersión favorables entre los ligandos y a las interacciones metalofílicas entre ambos centros de Pt(II). Esta organización es poco frecuente y permite una gran variedad estructural, ya que la cuarta posición de coordinación puede ser postfuncionalizada. Debido a la corta distancia entre ambas moléculas huésped ( $3,5 \text{ \AA}$ ), sería posible observar transferencia electrónica entre los grupos postfuncionalizados, lo que daría lugar a materiales con interesantes propiedades emergentes.

Este estudio se centra en el intercambio supramolecular entre complejos de inclusión homoternarios. Se ha preparado un surtido de varios complejos Pt(II)-terpiridina con diferentes *para*-sustituyentes para variar su naturaleza dadora o sustractora de electrones, en la búsqueda de las interacciones intramoleculares óptimas que proporcionen cuantitativamente un ensamblaje heteroternario único con comportamiento social.

## Abstract

Cucurbit[ $n$ ]urils are pumpkin-shaped macrocycles consisting of  $n$  glycoluril units linked by methylene bridges, resulting in a hydrophobic cavity with portals bearing carbonyl groups. They allow the incorporation of a wide variety of host molecules in aqueous media with very high affinity. The CB[8] molecule is particularly interesting due to its ability to form ternary host-guest complexes (with two host molecules within its cavity) and has had an impact in areas such as drug delivery, catalysis and nanotechnology.

Although both hosts are usually arranged in a head-to-tail fashion by minimizing electrostatic head repulsions and maximizing attractive interactions with the carbonyl rim, Pt(II)-terpyridine complexes are, conversely, stacked in a head-to-head arrangement due to favourable dispersion forces between both ligands and a metallophilic attraction between both Pt(II) centers. This organization is rare and allows a large structural variety as the fourth coordination position can be post-functionalized. Due to the short distance between both host molecules ( $3.5 \text{ \AA}$ ), it is possible to observe electronic transfer between the post-functionalized groups, which would lead to materials with interesting emerging properties.

This study focuses on the supramolecular exchange between homoternary inclusion complexes. An assortment of several Pt(II)-terpyridine complexes have been prepared with different *para*-substituents to vary their electron-donating or electron-withdrawing nature, in the search of the optimal intramolecular interactions that quantitatively furnishes a single heteroternary assembly with social behavior.

## Introducción

El término de química supramolecular fue introducido por Jean-Marie Lehn en 1978 como la química más allá de la molécula.<sup>1</sup> De acuerdo con esta definición, la química supramolecular tiene el objetivo de diseñar e implementar sistemas químicos basados en componentes moleculares unidos por fuerzas o interacciones no covalentes, como pueden ser fuerzas de Van der Waals, de dispersión y electrostáticas.<sup>2</sup> Originalmente, el término «química supramolecular» se asociaba a la interacción no covalente entre un anfitrión (*host*) preparado mediante síntesis química convencional y un huésped (*guest*) (Figura 1), aplicándose fundamentalmente a moléculas de tipo éter corona, criptando y esferando para la interacción con cationes alcalinos. Los trabajos desarrollados por Donald J. Cram, Charles J. Pedersen y Jean-Marie Lehn desembocaron en la recepción del premio Nobel en 1987.<sup>3</sup>

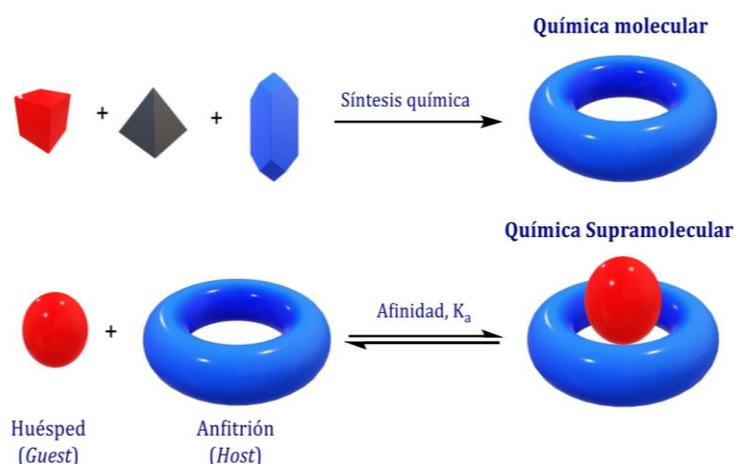


Figura 1. Comparación entre la química molecular y la supramolecular.

La química supramolecular forma la base del principio universal de la autoorganización de la materia, característica responsable del desarrollo de especies complejas en la naturaleza. Posee la habilidad de explorar multitud de combinaciones hasta hallar la entidad supramolecular con mejor constitución termodinámica. Por ello, juega un papel fundamental en el desarrollo de la química.

- 
1. Lehn, J.-M., *Supramolecular chemistry: Where from? Where to?*. Chem. Soc. Rev., 2017. **46**: p. 2378-2379.
  2. Lehn, J.M., *Supramolecular Chemistry / Science. In Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*, ed. R.D. Ungaro, E., Eds. . 1999, Springer Netherlands:Dordrecht.
  3. Chemistry, T.N.P.i. *NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB. Thu. 21 Jul 2022. 1987* [cited 2022 Mon. 5 Jun 2022].

Concretamente, este trabajo se centra en los sistemas supramoleculares de complejos terpiridina-platino que son capaces de interactuar con cucurbit[8]urilo (CB[8]).<sup>4</sup>

Los cucurbit[n]urilos son macrociclos con forma de calabaza (de ahí su nombre, ya que la calabaza es de la familia de las cucurbitáceas), producto de la reacción de condensación entre [n] moléculas de glicolurilo y formaldehído, descritos por primera vez por Behrend y colaboradores en 1905 (Figura 2).<sup>5</sup> Su purificación suele ser laboriosa y requiere de diversos pasos.<sup>6</sup> A menudo introduce diversas impurezas, como agua y ácido, ocasionalmente acetona y metanol y, dependiendo del homólogo aislado, sales de amonio y de metales alcalinos.<sup>7</sup>

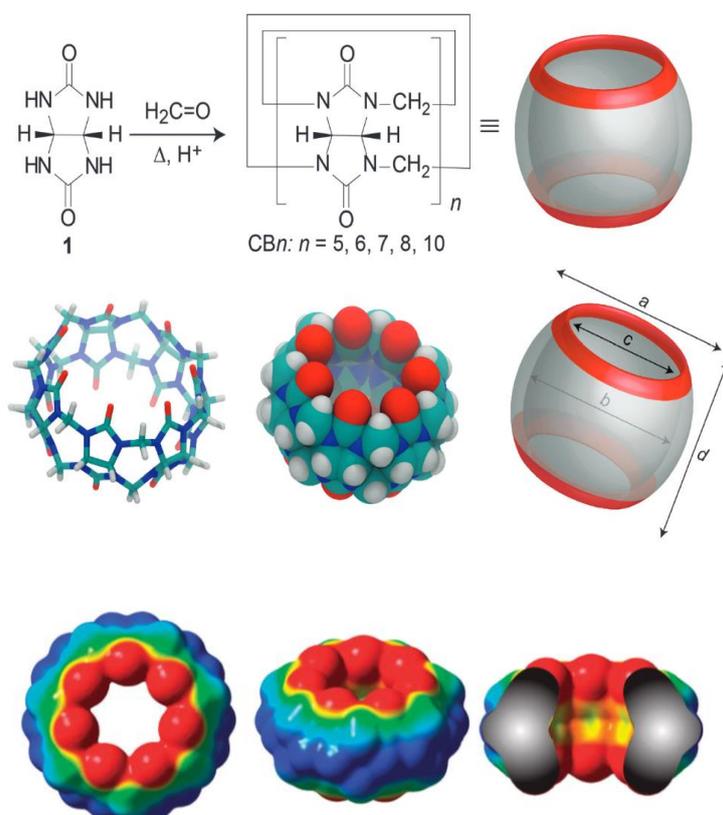


Figura 2. (Arriba) Síntesis de homólogos de CB[n] por condensación de glicolurilo (1) y formaldehído en condiciones ácidas. (Medio) Diferentes representaciones de la estructura CB [7], (Abajo) Mapa del potencial electrostático de CB [7], revelando los portales carbonílicos cargados negativamente (en rojo).<sup>8</sup>

4. Mock, W.L. and N.Y. Shih, *Host-guest binding capacity of cucurbituril*. The Journal of Organic Chemistry, 1983. **48**(20): p. 3618-3619.
5. Behrend, R., E. Meyer, and F. Rusche, *I. Ueber Condensationsproducte aus Glycoluril und Formaldehyd*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1905. **339**(1): p. 1-37.
6. Day, A., et al., *Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues*. The Journal of Organic Chemistry, 2001. **66**(24): p. 8094-8100.
7. Diederich, F.S., Peter J; Tykwinski, Rik R. , *Modern Supramolecular Chemistry: Strategies for Macrocyclic Synthesis*, ed. W.-V.V.G.C. KGaA. Vol. 4 Cucurbit[n]urils 2008 Weinheim. 113-141.
8. Assaf, K.I. and W.M. Nau, *Cucurbiturils: From Synthesis to High-Affinity Binding and Catalysis*. Chem. Soc. Rev., 2015. **44**: p. 394.

La alineación de las unidades de glicolurilo da lugar a una cavidad hidrófoba revestida con portales de carbonilos que poseen una gran densidad electrónica negativa.<sup>9</sup> La naturaleza<sup>10</sup> de los CB[n]s permite la encapsulación de moléculas anfifílicas:<sup>11</sup> dentro de la cavidad se «hospeda» la parte hidrófoba de la molécula (la cabeza) y los portales de carbonilo establecen interacciones con los cationes o especies electropositivas del huésped (la cola) a través de interacciones ion-dipolo, dipolo-dipolo (Keesom)<sup>12</sup> o por enlace de hidrógeno (Figura 3).<sup>8</sup> El número de unidades repetidas de glicolurilo define el tamaño del portal y el volumen de la cavidad.

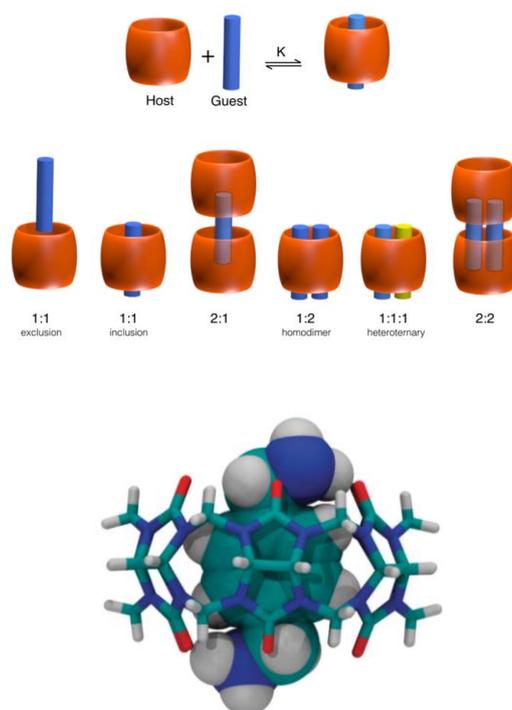


Figura 3. (Arriba) Aductos de inclusión y exclusión CB[n],<sup>13</sup> (abajo) Estructura de rayos X del ion *p*-xililendiamonio encapsulado por CB[6], la primera estructura de difracción de rayos X de un complejo de inclusión con CB[n].<sup>14</sup>

- 
9. Kim, J., et al., *New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n = 5, 7, and 8)*. Journal of the American Chemical Society, 2000. **122**(3): p. 540-541.
  10. Márquez, C., R.R. Hudgins, and W.M. Nau, *Mechanism of Host–Guest Complexation by Cucurbituril*. Ibid.2004. **126**(18): p. 5806-5816.
  11. Lee, H.-K., et al., *Vesicle Formed by Amphiphilic Cucurbit[6]uril: Versatile, Noncovalent Modification of the Vesicle Surface, and Multivalent Binding of Sugar-Decorated Vesicles to Lectin*. Ibid.2005. **127**(14): p. 5006-5007.
  12. Würthner, F., *Dipole–Dipole Interaction Driven Self-Assembly of Merocyanine Dyes: From Dimers to Nanoscale Objects and Supramolecular Materials*. Accounts of Chemical Research, 2016. **49**(5): p. 868-876.
  13. Barrow, S.J., et al., *Cucurbituril-Based Molecular Recognition*. Chemical Reviews, 2015. **115**(22): p. 12320-12406.
  14. Freeman, W., *Structures of the *p*-xylylenediammonium chloride and calcium hydrogensulfate adducts of the cavitand 'cucurbituril', C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>*. Acta Crystallographica Section B, 1984. **40**(4): p. 382-387.

Estas características permiten una variedad de aplicaciones<sup>15</sup> como transporte de fármacos<sup>16</sup>, espectroscopía de fluorescencia,<sup>17</sup> catálisis,<sup>18-19</sup> nanotecnología<sup>20</sup> o cápsulas para realizar reacciones químicas.<sup>21</sup>

### Termodinámica de la unión CB[n]-huésped

Un principio clave para los anfitriones macrocíclicos es que requieren una complementariedad entre el tamaño del huésped y el volumen del sitio de unión para permitir la formación de un complejo. Estos parámetros han sido cuantificados por Mecozzi y colaboradores<sup>22</sup> y lo han denominado coeficiente de empaquetamiento.<sup>8</sup> Los coeficientes de empaquetamiento (CE) se definen como la relación entre el volumen del huésped y el volumen de la cavidad del anfitrión. Este principio se ha aplicado con éxito para predecir la complejación de macrociclos de CB[5] hasta macrociclos de CB[8] y CB[10] con compuestos huéspedes apropiados. En general, los huéspedes con coeficientes de empaquetamiento superiores al 75% no forman complejos de inclusión estables como consecuencia de la penalización entrópica asociada, a menos que se produzcan interacciones adicionales (como las de ion-dipolo). Por otra parte, los huéspedes con coeficientes de empaquetamiento inferiores al 30% tampoco forman complejos estables.<sup>23</sup> Por tanto, aunque CE absolutos son sólo una estimación empírica, los complejos de inclusión estables resultan en un 55%.<sup>8</sup>

Una de las mayores ventajas de emplear CB[n]s en el reconocimiento molecular huésped-anfitrión es que los complejos de inclusión en los que intervienen CB[n], pueden formarse en

- 
15. Lü, J., et al., *Cucurbituril: A Promising organic Building Block for the Design of Coordination Compounds and Beyond*. *Coord. Chem. Rev.*, 2013. **257**: p. 1334.
  16. Walker, S., et al., *The Potential of Cucurbit[n]urils in Drug Delivery*. *Israel Journal of Chemistry*, 2011. **51**(5-6): p. 616-624.
  17. Fan, Y., et al., *Supramolecular Assembly of Tetramethylcucurbit[6]uril and 2-Picolylamine*. *ACS Omega*, 2023. **8**(11): p. 9919-9924.
  18. Pemberton, B.C., et al., *Supramolecular photocatalysis: insights into cucurbit[8]uril catalyzed photodimerization of 6-methylcoumarin*. *Chemical Communications*, 2011. **47**(22): p. 6323-6325.
  19. Assaf, K. and W. Nau, *Cucurbiturils: From Synthesis to High-Affinity Binding and Catalysis*. *Chem. Soc. Rev.*, 2014. **44**.
  20. Montes-García, V., et al., *Metal nanoparticles and supramolecular macrocycles: a tale of synergy*. *Chemistry*, 2014. **20**(35): p. 10874-83.
  21. Lee, T.C., et al., *Chemistry inside molecular containers in the gas phase*. *Nat Chem*, 2013. **5**(5): p. 376-82.
  22. Mecozzi, S. and J. Rebek, Julius, *The 55 % Solution: A Formula for Molecular Recognition in the Liquid State*. *Chemistry – A European Journal*, 1998. **4**(6): p. 1016-1022.
  23. Nau, W.M., M. Florea, and K.I. Assaf, *Deep Inside Cucurbiturils: Physical Properties and Volumes of their Inner Cavity Determine the Hydrophobic Driving Force for Host-Guest Complexation*. *Israel Journal of Chemistry*, 2011. **51**(5-6): p. 559-577.

agua.<sup>24-25</sup> Esta propiedad determina el amplio rango de aplicaciones, en especial en los sistemas biológicos<sup>26</sup> y ciencia de los materiales.<sup>27</sup> (Figura 4)

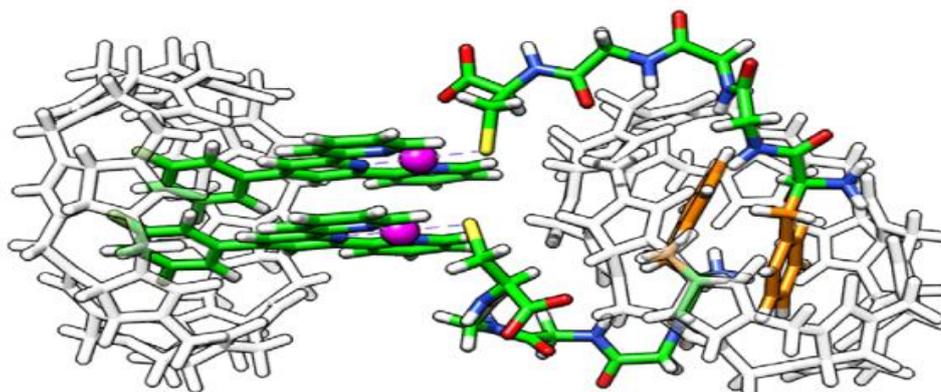


Figura 4. Complejo de inclusión homocuaternario usando complejos de coordinación Pt(II)-tolato de un péptido.

Los entornos acuosos provocan una disminución de la afinidad huésped-anfitrión en comparación con los disolventes orgánicos, ya que el agua puede disolver eficazmente especies cargadas. Los CB[n]s superan este problema mediante la presencia de moléculas de agua de «alta energía»<sup>28</sup> que están presentes dentro de la cavidad hidrófoba del macrociclo y proporciona una fuerza motriz en forma de entalpía muy negativa para la inclusión del huésped.<sup>29</sup> Según el volumen de su cavidad, los CB[n]s pueden alojar entre dos (en CB[5]) y 22 moléculas de agua (en CB[10]). Tales moléculas de agua experimentan un número reducido de enlaces de hidrógeno en comparación con el agua que está libre además de interactuar repulsivamente con la cavidad hidrófoba del CB[n] y, por tanto, se las denomina de «alta energía».<sup>30</sup> Para el caso de CB[n]s, la unión de una molécula huésped libera las moléculas de agua energéticamente frustradas, lo que disminuye la energía del sistema, proporcionando una

---

24. Jiao, D., et al., *A Systems Approach to Controlling Supramolecular Architecture and Emergent Solution Properties via Host-Guest Complexation in Water*. Journal of the American Chemical Society, 2010. **132**(44): p. 15734-15743.

25. Liu, Y., et al., *Water-Soluble Supramolecular Polymerization Driven by Multiple Host-Stabilized Charge-Transfer Interactions*. Angewandte Chemie International Edition, 2010. **49**(37): p. 6576-6579.

26. Macartney, D.H., *Encapsulation of Drug Molecules by Cucurbiturils: Effects on their Chemical Properties in Aqueous Solution*. Israel Journal of Chemistry, 2011. **51**(5-6): p. 600-615.

27. Martínez-Moro, R., et al., *Unveiling the Collaborative Effect at the Cucurbit[8]uril-MoS<sub>2</sub> Hybrid Interface for Electrochemical Melatonin Determination*. Chemistry – A European Journal, 2023. **29**(9): p. e202203244.

28. Liu, L., N. Zhao, and O.A. Scherman, *Ionic liquids as novel guests for cucurbit[6]uril in neutral water*. Chemical Communications, 2008(9): p. 1070-1072.

29. Zhao, N., et al., *Binding Studies on CB[6] with a Series of 1-Alkyl-3-methylimidazolium Ionic Liquids in an Aqueous System*. Chemistry – An Asian Journal, 2010. **5**(3): p. 530-537.

30. Biedermann, F., et al., *Cucurbit[8]uril and Blue-Box: High-Energy Water Release Overwhelms Electrostatic Interactions*. Journal of the American Chemical Society, 2013. **135**(39): p. 14879-14888.

ganancia entálpica además de entrópica a favor de la formación del complejo (Figura 5).<sup>31</sup> Este efecto hidrófobo se ha estudiado mediante simulaciones de dinámica molecular, en las que se ha determinado que la afinidad huésped-huésped es mayor en los casos en los que se eliminan todas las moléculas de agua de la cavidad.<sup>32</sup>

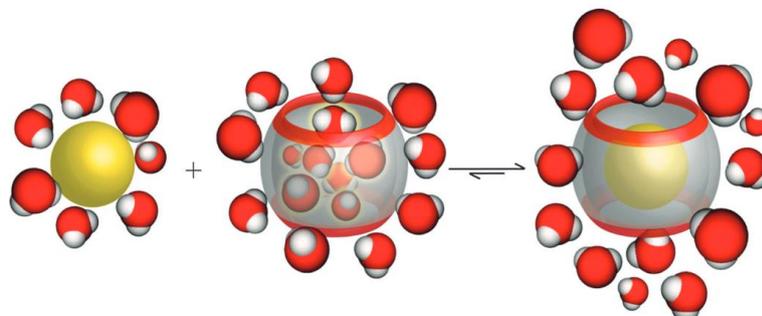


Figura 5. Ilustración esquemática de la liberación de moléculas de agua de alta energía de la cavidad CB[7] tras la inclusión de un huésped hidrófobo.<sup>8</sup>

### Cucurbit[8]urilo

La molécula de CB[8], con ocho unidades del monómero, es especialmente eficiente en su capacidad de unir dos huéspedes en su cavidad en medio acuoso, formándose un complejo de inclusión ternario como han demostrado Kim y otros.<sup>33</sup> Muestra afinidades de unión relativamente fuertes hacia huéspedes anfífilicos cargados positivamente como es el caso de complejos de metales de transición. Scherman y colaboradores<sup>8</sup> estudiaron en detalle los equilibrios de complejos ternarios basados en una amplia variedad de huéspedes aromáticos, como es el caso de sales cuaternarias de piridinio de tipo viológeno, donde se obtuvieron valores de constantes de asociación de entre  $\log K = 2.00$  y  $\log K = 6.00$ .

Un efecto curioso que ocurre con ciertos huéspedes dentro de la cavidad de CB[8] es que se esperaría una organización cabeza-cola mediante compensación coulombica entre los dos portales del macrociclo (esto es, minimizar la repulsión entre especies electropositivas y maximizar las interacciones atractivas con los grupos carbonilo) tal como se ha comentado anteriormente (Figura 6). Sin embargo, estudios realizados por Barbero y Masson<sup>34</sup> muestran que complejos terpiridina-platino (II) establecen otro tipo de conformación cabeza-cabeza

31. Biedermann, F., et al., *Release of High-Energy Water as an Essential Driving Force for the High-Affinity Binding of Cucurbit[n]urils*. *Ibid.* 2012. **134**(37): p. 15318-15323.

32. Biedermann, F., W.M. Nau, and H.J. Schneider, *The hydrophobic effect revisited--studies with supramolecular complexes imply high-energy water as a noncovalent driving force*. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014. **53**(42): p. 11158-71.

33. Kim, J., et al., *New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n = 5, 7, and 8)*. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000. **122**: p. 540.

34. Barbero, H. and E. Masson, *Design and recognition of cucurbituril-secured platinum-bound oligopeptides*. *Chemical Science*, 2021. **12**(29): p. 9962-9968.

(Figura 7). Este comportamiento anormal entre ambos centros positivos de Pt(II) que se encuentran uno sobre otro se debe a interacciones dispersivas favorables entre los ligandos terpiridina y una posible interacción metal-metal debido al solapamiento de los orbitales  $d_z^2-d_z^2$  del platino (interacción metalofílicas).

En este trabajo llamaremos a estos ensamblajes aductos (o complejos) homoternarios, lo que significa que ambas unidades del complejo de inclusión dentro de la cavidad hidrófoba son iguales. En los casos en los que se hable de aductos (o complejos) heteroternarios, significará que los dos huéspedes son distintos.

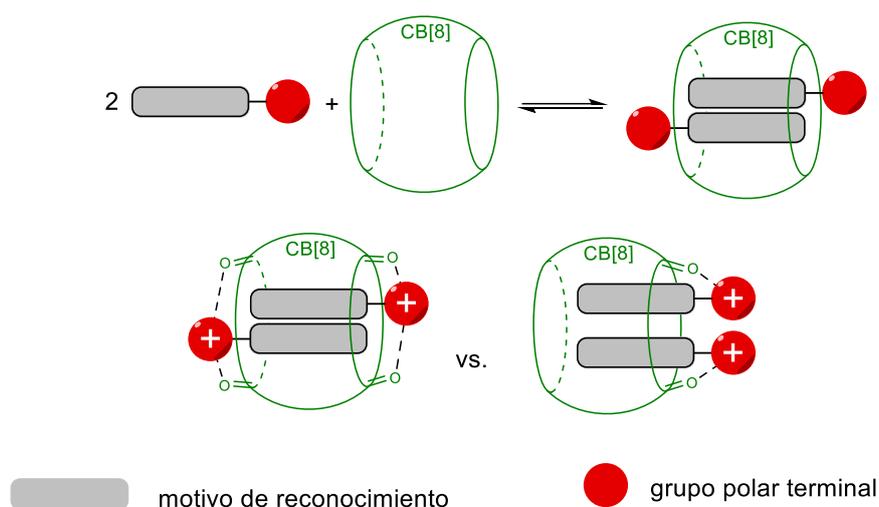


Figura 6. Formación de aductos homoternarios con CB [8].

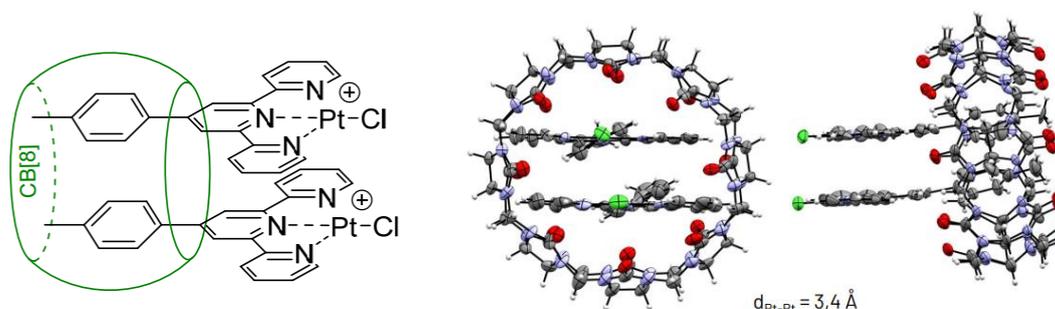


Figura 7. Aducto homoternario de complejo 4-(*p*-tolil)-2,2:6,2 terpiridina Pt (II) y su estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X de monocristal.

El estudio de los complejos terpiridina-platino (II) es interesante por su aplicación como sondas para elucidar estructuras y funciones biológicas, así como por su carácter antineoplásico debido a su capacidad de unión al ADN por intercalación.<sup>35</sup>

35. Jennette, K., et al., *Metallointercalation reagents. Synthesis, characterization, and structural properties of thiolato (2,2',2''-terpyridine) platinum (II) complexes*. Journal of the American Chemical Society, 1976. **98**(20): p. 6159-6168.

Equilibrio termodinámico para el intercambio supramolecular de complejos de terpiridina-Pt(II) con cucurbit[8]urilos.

La mezcla entre dos aductos homoternarios AA y BB provoca un intercambio supramolecular que resulta en la formación de un complejo heteroternario de inclusión AB y BA, que son indistinguibles entre ellos (Figura 8).<sup>36</sup>

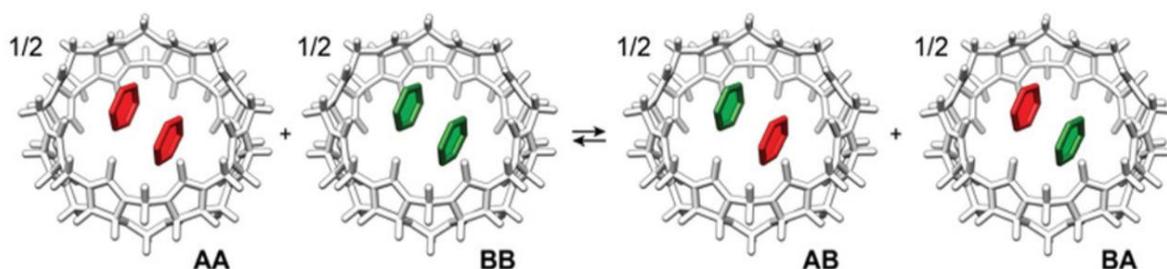
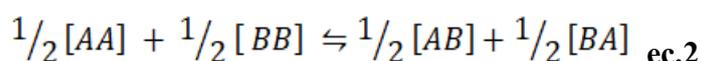


Figura 8. Equilibrio termodinámico entre dos aductos homoternarios.

Este intercambio supramolecular se puede describir en términos de energía libre según la **ec.1**

$$\Delta G = -RT \ln K \text{ ec.1}$$

El valor de energía libre depende de la constante de equilibrio de formación del complejo heteroternario y este equilibrio se define mediante la **ec.2**. La constante de formación de los complejos heteroternarios se calcula según la **ec.3**.<sup>37</sup>



$$K = \frac{[AB]^{\frac{1}{2}} [BA]^{\frac{1}{2}}}{[AA]^{\frac{1}{2}} [BB]^{\frac{1}{2}}} = \frac{[AB/2]_{tot}^{\frac{1}{2}} [AB/2]_{tot}^{\frac{1}{2}}}{[AA]^{\frac{1}{2}} [BB]^{\frac{1}{2}}} = \frac{[AB_{tot}]}{2[AA]^{\frac{1}{2}} [BB]^{\frac{1}{2}}} \text{ ec.3}$$

Donde:

AA: representa el complejo homoternario de referencia.

BB: representa el complejo homoternario sometido a estudio.

36. Wu, G., Z. Huang, and O.A. Scherman, *Quantitative Supramolecular Heterodimerization for Efficient Energy Transfer*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020. **59**(37): p. 15963-15967.

37. Thompson, N.A., H. Barbero, and E. Masson, *Templating conformations with cucurbiturils*. *Chemical Communications*, 2019. **55**(81): p. 12160-12163.

AB=BA: representa el complejo heteroternario formado.

K: constante de equilibrio.

$\Delta G$ : energía libre de Gibbs (kcal/mol).

T: temperatura (K).

### Escala para el equilibrio termodinámico

Masson y Barbero estudiaron el equilibrio de formación de diversos complejos heterocuaternario producto del intercambio supramolecular que ocurre en la mezcla de dos complejos homocuaternarios distintos que le dan origen y establecieron de manera arbitraria dos límites que describen el comportamiento del equilibrio.<sup>38</sup> En un extremo, un valor de energía libre de Gibbs de -2.3 kcal/mol que se corresponde a la formación prácticamente cuantitativa del complejo heterocuaternario y lo denominaron un comportamiento totalmente social. En el otro extremo, se determinó un valor positivo de energía libre de Gibbs de 2.3 kcal/mol que indica la existencia despreciable del aducto heterocuaternario y que denominaron un comportamiento narcisista (Figura 9). Estos valores permiten evaluar hacia donde se desplaza el equilibrio de formación del aducto -homo o -hetero en el equilibrio, lo que nos permite construir una escala de sociabilidad.

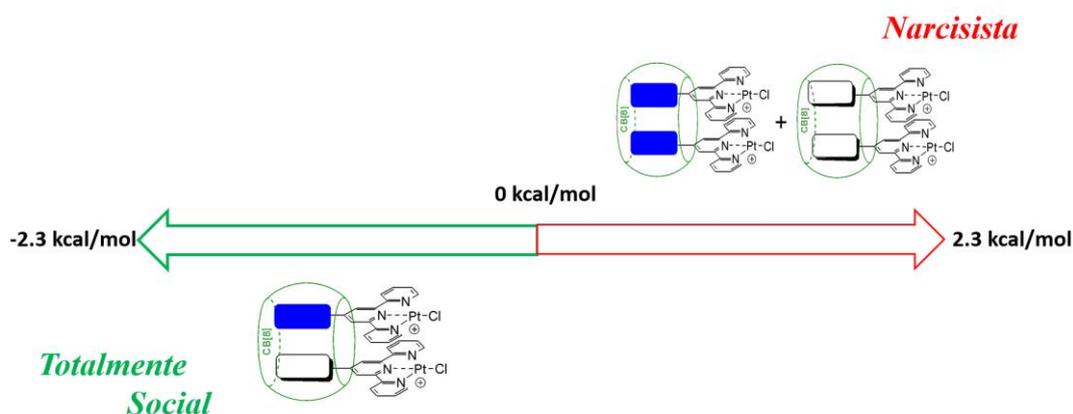


Figura 9. Escala termodinámica de sociabilidad del equilibrio de intercambio supramolecular entre aductos homoternarios de CB [8].

Posteriormente decidieron estudiar el proceso de intercambio supramolecular entre dos aductos homoternarios con diferentes ligandos Pt(II)-tiolato. La mezcla generó una gran variedad de especies, como se puede apreciar en la Figura 9, como consecuencia de la labilidad del enlace Pt-S, lo que derivó en un sistema dinámico combinatorio de intercambio de huéspedes solapado

38. Raeisi, M., et al., *Sequence-Specific Self-Assembly of Positive and Negative Monomers with Cucurbit[8]uril Linkers*. Journal of the American Chemical Society, 2018. **140**(9): p. 3371-3377.



tolilo, porque aunque es ligeramente rico en electrones, es especialmente útil dada la facilidad con que se puede seguir el estudio a través de espectroscopía de  $^1\text{H}$ -RMN. La intuición química nos lleva a pensar que la formación de los aductos heteroternarios será favorecida mostrando un comportamiento social en el caso donde interactúen los motivos de reconocimiento que sean deficientes electrónicamente y el de referencia. Por el contrario, se apreciará un comportamiento narcisista cuando la interacción se produzca entre los motivos de reconocimientos ricos electrónicamente y el de referencia. Esto puede visualizarse claramente en los mapas de superficie electrostática mostrados en la Figura 11, arriba, donde el anillo aromático tiene más densidad electrónica cuando tiene grupos dadores ( $p$ - $\text{CH}_3$  y  $p$ - $\text{NMe}_2$ , por ejemplo) y mucha menos cuando lo tiene aceptores ( $p$ - $\text{CO}_2\text{Me}$  y  $p$ - $\text{CN}$ , por ejemplo). Este hecho queda también corroborado cuantitativamente por las cargas atómicas calculadas (Figura 11, abajo).

La evaluación de los motivos de reconocimiento de acuerdo con su naturaleza electrónica se basará, desde un punto de vista simplista, en el parámetro de Hammett, que da cuenta de una manera sencilla de las propiedades electrónicas del anillo aromático.<sup>40</sup>

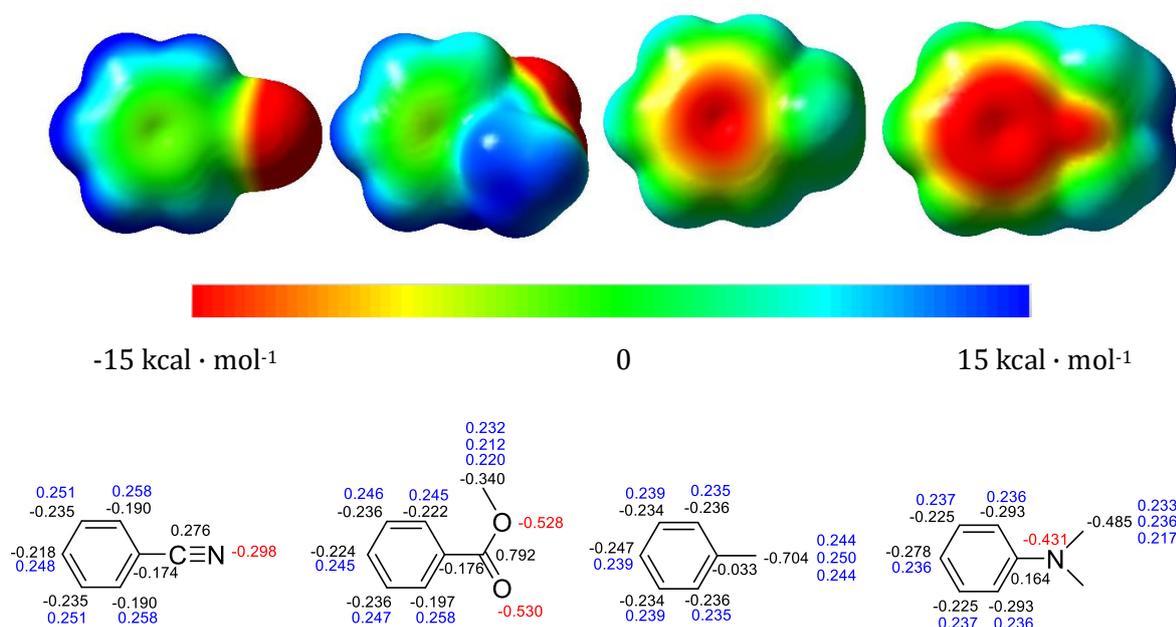


Figura 11. (Arriba): superficies de potencial electrostático para benzonitrilo, benzoato de metilo, tolueno y dimetilanilina. La escala permite observar cómo la densidad electrónica en el anillo aromático es mayor (más negativa, más roja según el código de colores) cuando está sustituido por grupos dadores, mientras que ocurre lo contrario (más positiva, más verde/azul, según el código de colores) con grupos extractores. (Abajo): cargas atómicas naturales calculadas mediante el método NPA (Natural Population Analysis). En azul las que corresponden a hidrógenos, en negro las que corresponden a carbonos y en rojo las pertenecientes a heteronúcleos.

40. Hansch, C., A. Leo, and R.W. Taft, *A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters*. Chemical Reviews, 1991. **91**(2): p. 165-195.

## Objetivos

De acuerdo con las ideas recogidas en la introducción, para este trabajo se han propuesto los siguientes objetivos:

- Síntesis de los ligandos terpiridina *para* sustituidos con diferentes grupos funcionales que se clasifican en deficiente de electrones y ricos en electrones, además del grupo toliilo como referencia (Figura 12).

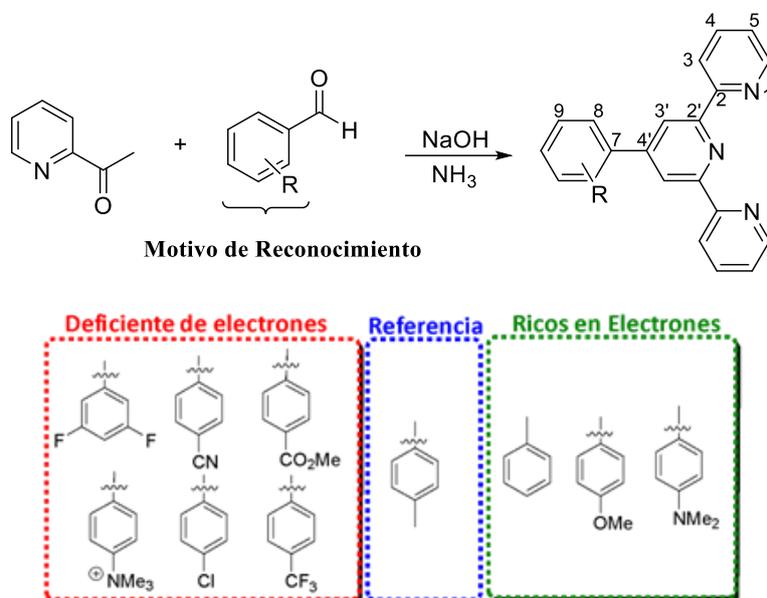


Figura 12. Síntesis de los ligandos terpiridina objetivo.

- Obtención de los complejos de coordinación terpiridina-Pt(II) correspondientes.

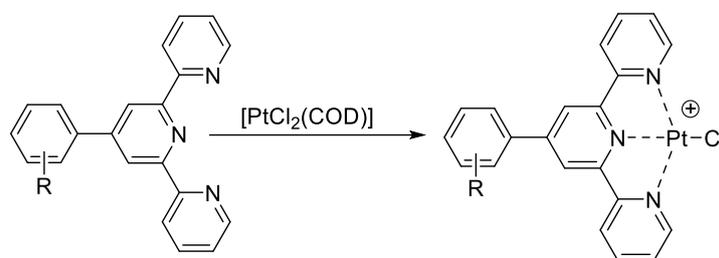


Figura 13. Obtención de los complejos Pt(II)-terpiridina objetivo.

- Formación de los complejos de inclusión homoternarios con CB[8] en fase acuosa.

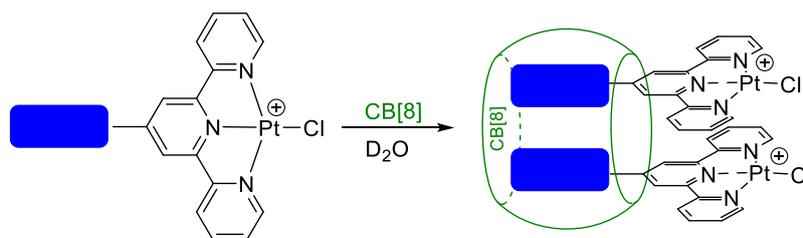


Figura 14. Formación de aductos homoternarios objetivo.

- Estudio del equilibrio de formación de aductos heteroternarios por combinación con el derivado de toliolo.

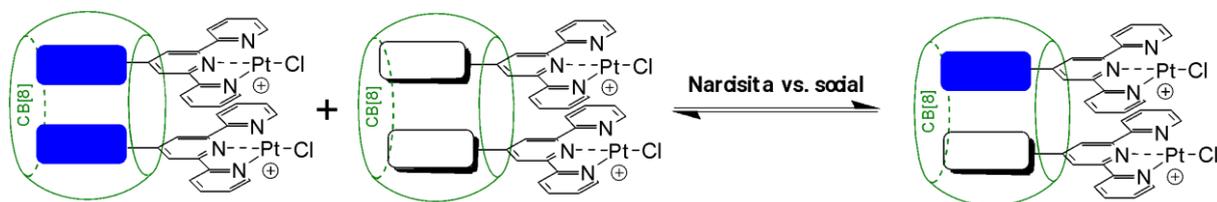


Figura 15. Equilibrios de formación de los aductos heteroternarios por intercambio de huéspedes entre los aductos homoternarios propuestos.

## Discusión de los resultados

El objetivo de este estudio es determinar la contribución que representa la interacción de los motivos de referencia a la constante de equilibrio de formación del aducto heteroternario. Se ha realizado un diseño experimental donde los motivos de reconocimiento presentan una gama de sustituyentes en posición *-para* y, en el caso del compuesto **6.1**, en *meta*, con diferentes propiedades electrónicas que nos permitan evaluar las interacciones no covalentes que se puedan establecer una vez que los complejos estén dentro de la cavidad hidrófoba del cucurbit[8]urilo. En un principio se determinó que los sustituyentes que son deficientes de electrones establecen una interacción no covalente más fuerte con el tolilo (que se determinó como motivo de reconocimiento de referencia), que favorece la formación del complejo heteroternario y por tanto un comportamiento social mayor en comparación con los sustituyentes ricos electrónicamente.

La síntesis de los ligandos 2,2':6',2''-terpiridina sustituidos en posición 4' se realizó siguiendo la síntesis de Kröhnke.<sup>41-42</sup> Prácticamente todos los ligandos (**1 – 8**) se obtuvieron según un método general que se describe en la parte experimental. Los rendimientos de la síntesis de terpiridina fueron bajos, entre el 30% y el 90% en el mejor de los casos. El proceso consiste en una doble condensación de Claisen-Schmidt entre la 2-actelipiridina y el aldehído aromático correspondiente en medio básico para dar lugar a una 1,5-pentanodiona que se cicla reaccionando con una molécula de amoníaco obteniéndose la 1,4-dihidropiridina correspondiente que, finalmente, se oxida en presencia del aire atmosférico aromatizándose y proporcionando la terpiridina final (Figura 16). Es necesario especificar que se producen todo este conjunto de reacciones en el mismo matraz (“*one pot*”) en el que en ningún momento se aísla ningún intermedio, por lo que es muy conveniente y rápida.

---

41. Rocco, D., Housecroft, and Constable, *Synthesis of Terpyridines: Simple Reactions—What Could Possibly Go Wrong?* *Molecules*, 2019. **24**: p. 1799.

42. Joseph, R., et al., *Stabilization of Cucurbituril/Guest Assemblies via Long-Range Coulombic and CH...O Interactions*. *Journal of the American Chemical Society*, 2014. **136**(18): p. 6602-6607.

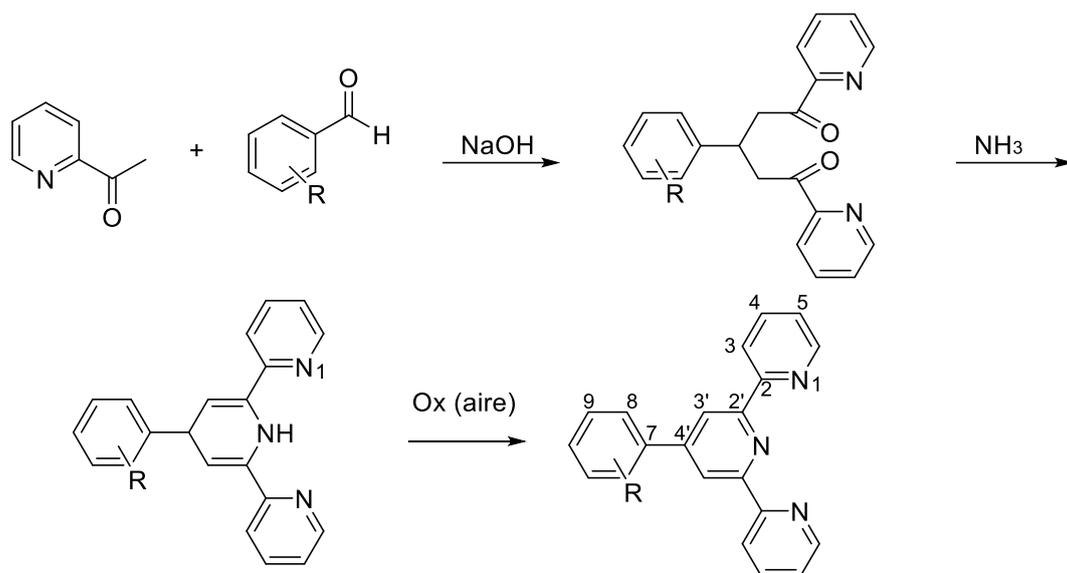


Figura 16. Mecanismo de reacción de síntesis de los ligandos terpiridina.

Para el compuesto **9**, la terpiridina con el grupo  $p$ -COOCH<sub>3</sub>, tuvo que ser sintetizada por un método diferente al general<sup>43-44-45</sup> ya que se obtenía de manera significativa un subproducto que procedía de la hidrólisis del grupo éster, obteniéndose la terpiridina esperada, pero funcionalizada con el ácido carboxílico correspondiente. Por lo tanto, el procedimiento seguido consistió en una condensación mecanoquímica entre la 2-acetilpiridina y el 4-formilbenzoato de metilo con NaOH realizada por trituración exhaustiva en un mortero. El polvo resultante se hizo reaccionar con una suspensión de acetato de amonio en ácido acético dando como resultado la terpiridina **9** tras un proceso de precipitación y recristalización (Figura 17).

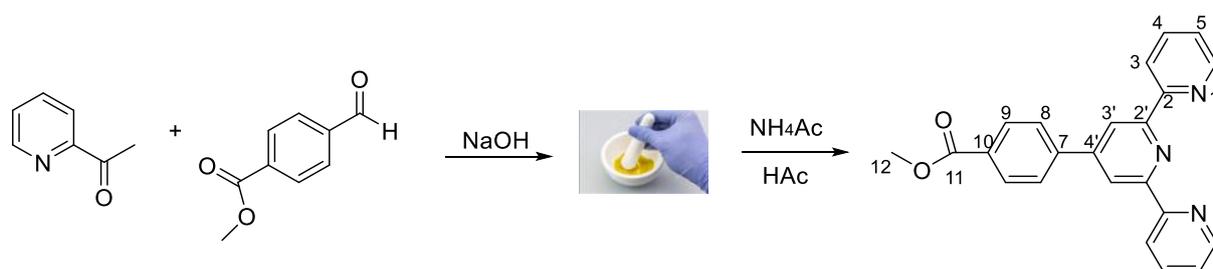


Figura 17. Reacción para la obtención del  $p$ -COOCH<sub>3</sub>.

43. Barbour, J.C., et al., *Chromium(III) Bis-Arylterpyridyl Complexes with Enhanced Visible Absorption via Incorporation of Intraligand Charge-Transfer Transitions*. *Inorganic Chemistry*, 2017. **56**(14): p. 8212-8222.
44. Wild, A., et al., *Perfluorophenyl-Terpyridine Ruthenium Complex as Monomer for Fast, Efficient, and Mild Metallopolymerizations*. *Macromolecular Rapid Communications*, 2012. **33**(6-7): p. 517-521.
45. Shinpuku, Y., et al., *Synthesis and characterization of novel cyclometalated iridium(III) complexes for nanocrystalline TiO<sub>2</sub>-based dye-sensitized solar cells*. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2011. **222**(1): p. 203-209.

El siguiente paso fue la síntesis de los complejos que se realizó según el método general que se encuentra en la parte experimental.<sup>46</sup>El método consiste en usar el reactivo  $[\text{PtCl}_2(\text{COD})]$  como fuente de Pt(II). El ligando 1,5-ciclooctadieno (COD) está coordinado a través de la nube  $\pi$  de los dos alquenos ( $\eta^2$ , *side-on*). La fortaleza de este enlace de coordinación es baja, por lo que se sustituye con facilidad por ligandos mejores, como son los átomos de nitrógeno de la terpiridina. Ésta, a su vez, es un ligando tridentado quelato ( $\kappa^3\text{N}$ ), que favorece desde el punto de vista termodinámico la coordinación de sus tres centros, facilitando la descoordinación de uno de los cloruros coordinados al metal (Figura 18).

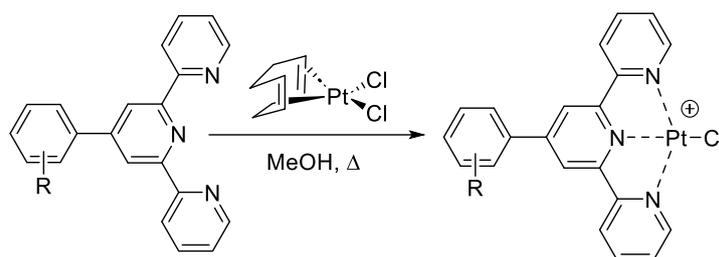


Figura 18. Reacción de formación de complejos.

La reacción procede con sencillez poniendo en contacto ligando y complejo inicial en MeOH y con una ligera calefacción. El complejo esperado resultante precipita y se puede aislar con un simple filtrado. Los rendimientos pueden ser muy buenos (por encima del 80%) en los casos en los que la solubilidad del ligando es baja. Cuando es mayor, los rendimientos del producto aislado son menores (por debajo del 40%).

Todos los compuestos preparados en este trabajo han sido caracterizados mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas, como se refleja en la parte experimental y los anexos de esta memoria. Con respecto a los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, se puede observar que los ligandos presentan en general un patrón muy similar, El protón  $\text{H}^3$  es siempre un singlete, como consecuencia de ausencia de acoplamiento en ese núcleo, mientras que los protones  $\text{H}^8$  y  $\text{H}^9$  se muestran como dobletes con efecto tejido cuyo desplazamiento químico depende principalmente de la capacidad dadora o extractora del grupo en posición para. En cambio, en el compuesto **6.1** esto es más complejo debido a su patrón de sustitución y a la existencia de núcleos de  $^{19}\text{F}$  activos en RMN. Por otro lado, los protones  $\text{H}^{3'}$  –  $\text{H}^{6'}$  presentan sistemas de spin complejos, pero, habitualmente, el núcleo  $\text{H}^{6'}$  es el más sencillo de identificar

46. Kotturi, K. and E. Masson, *Directional Self-Sorting with Cucurbit[8]uril Controlled by Allosteric  $\pi$ - $\pi$  and Metal-Metal Interactions*. Chemistry – A European Journal, 2018. **24**(34): p. 8670-8678.

por el fuerte desapantallamiento ejercido por la presencia del átomo de nitrógeno y porque aparece como un único doblete (Figura 19).

Al producirse la coordinación al metal se observan diversos cambios en los desplazamientos químicos de las señales de todos los protones, pero los sistemas de spin se mantienen. Por norma general, los protones más cercanos al metal pesado (especialmente  $H^{\delta'}$ ) sufren desplazamiento a campo bajo. Sin embargo, este efecto no necesariamente tiene que ser atribuible de manera exclusiva a esto ya que, por la naturaleza de estos complejos, su solubilidad en  $CDCl_3$  es pobre, lo que nos llevó a caracterizarlos en un disolvente con unas características completamente diferentes, como es el  $DMSO-d_6$  (Figura 20).

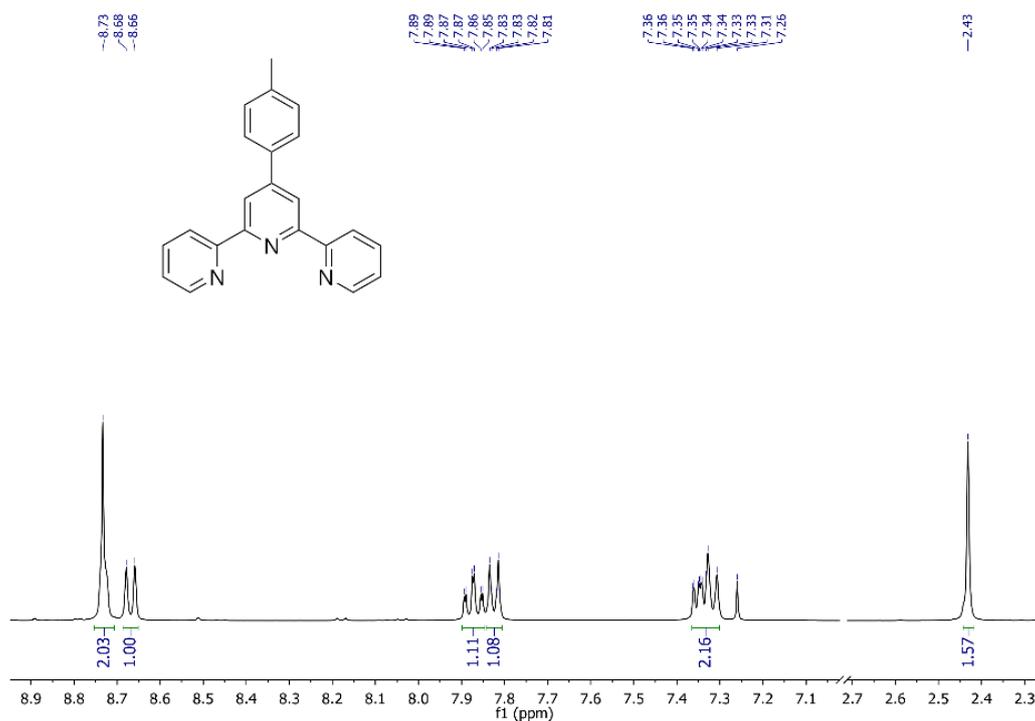


Figura 19. Espectro ampliado de  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) del compuesto **1**.

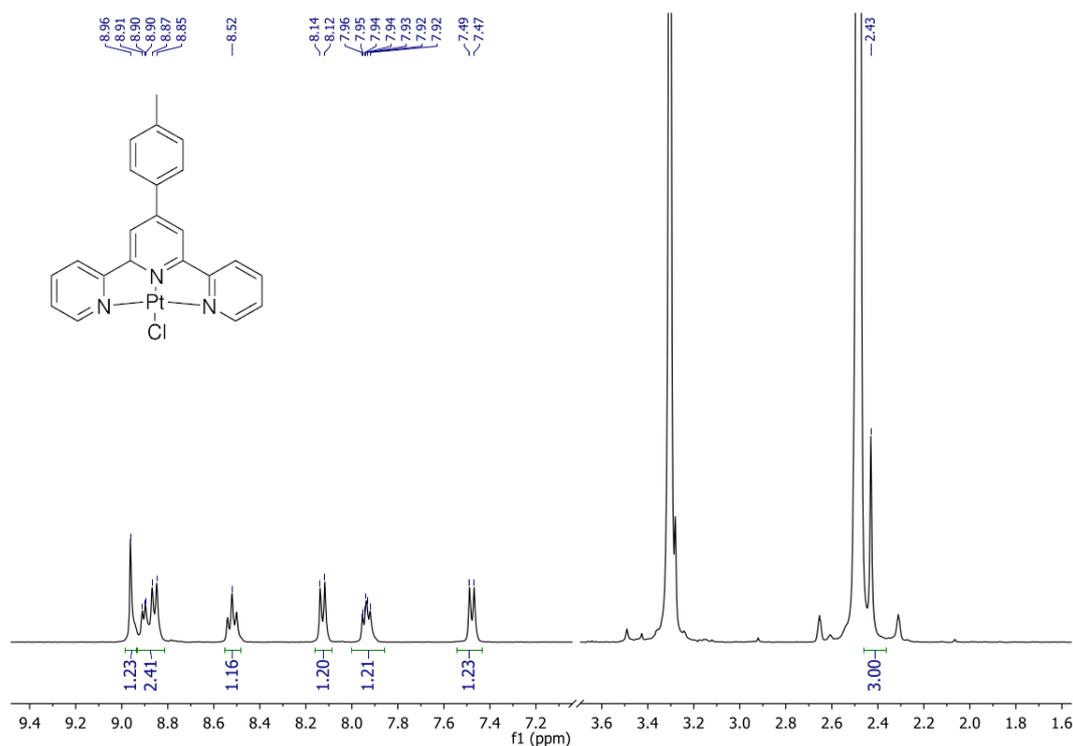


Figura 20. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) del compuesto **1.1**.

### Parámetro de Hammett

Los sustituyentes de los motivos de reconocimiento se evaluaron según el parámetro de Hammett,<sup>40</sup> que ha sido uno de los medios más utilizados para el estudio e interpretación de reacciones orgánicas y sus mecanismos. Aunque la metodología de Hammett ha sido criticada desde que se propuso debido a su base empírica, resulta sorprendente que las constantes termodinámicas y cinéticas obtenidas simplemente a partir de la ionización de ácidos orgánicos en disolución pueden predecir frecuentemente los resultados experimentales para una variedad de familias de reacciones en disolución. El éxito del parámetro de Hammett reside en el tratamiento del efecto electrónico de los sustituyentes en los equilibrios de las reacciones orgánicas teniendo en cuenta la contribución del efecto inductivo y mesómero, de acuerdo con la posición que presente el sustituyente *-meta* o *-para*<sup>40</sup> (Tabla 1).

Sustituyente	$\sigma_m$	$\sigma_p$
Cl	0.37	0.23
F	0.34	0.06
$\text{NMe}_2$	-0.16	-0.83
$\text{NMe}_3$	0.88	0.82
CN	0.56	0.66

CH <sub>3</sub>	-0.07	-0.17
OCH <sub>3</sub>	0.12	-0.27
CF <sub>3</sub>	0.43	0.54
COOCH <sub>3</sub>	0.37	0.45

Tabla 1. Parámetros de Hammett para los sustituyes en la posición -para ( $\sigma_p$ ) o -meta ( $\sigma_m$ ).

### Determinación de las constantes de intercambio supramolecular mediante RMN.

Teniendo en cuenta que los complejos heteroternarios AB y BA son indistinguibles mediante RMN y que contribuyen exactamente igual a la concentración total del aducto heteroternario:

$$[AB] = [BA] = \frac{[AB]_{tot}}{2} \quad \text{ec.4}$$

Se establecen dos parámetros,  $\alpha$  y  $\beta$ , que dan cuenta de la relación de la concentración total del aducto heteroternario con respecto a cada homoternario de acuerdo con:

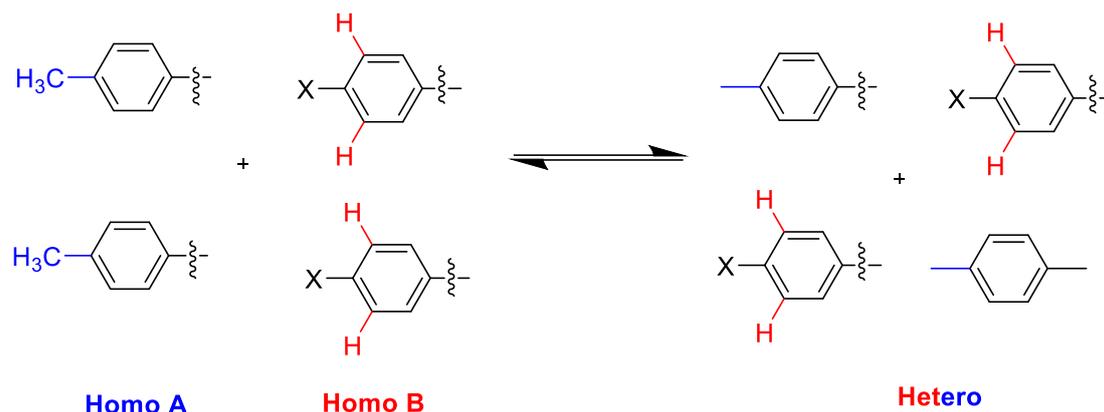
$$\alpha = \frac{[AB]_{tot}}{[AA]} \rightarrow [AA] = \frac{[AB]_{tot}}{\alpha} \quad \text{ec.5}$$

$$\beta = \frac{[AB]_{tot}}{[BB]} \rightarrow [BB] = \frac{[AB]_{tot}}{\beta} \quad \text{ec.6}$$

Sustituyendo en la constante de equilibrio de la ec.3 (ver arriba) proveniente del equilibrio definido en la ec.2, se tiene que:

$$K = \frac{[AB]_{tot}}{2[AA]^{\frac{1}{2}}[BB]^{\frac{1}{2}}} = \frac{[AB]_{tot}}{2\left(\frac{[AB]_{tot}}{\alpha}\right)^{\frac{1}{2}}\left(\frac{[AB]_{tot}}{\beta}\right)^{\frac{1}{2}}} = \frac{[AB]_{tot}\alpha^{1/2}\beta^{1/2}}{2[AB]_{tot}^{\frac{1}{2}}[AB]_{tot}^{\frac{1}{2}}} = \frac{\sqrt{\alpha\beta}}{2} \quad \text{ec.7}$$

Es posible relacionar los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  con las integrales obtenidas en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN. De forma general, para la identificación de los complejos en disolución se van a tener en cuenta determinadas señales indicadas en la siguiente Figura 21:



*Figura 21. Hidrógenos cuyas señales en espectros  $^1\text{H}$ -RMN serán monitorizadas para identificar los ensamblajes supramoleculares en la mezcla.*

Los hidrógenos señalados en rojo presentan diferente desplazamiento de acuerdo con el grupo X del fenilo localizado en la posición 4' de la terpiridina. Normalmente se observan como un doblete con efecto tejado (como consecuencia de pertenecer a un sistema de spin AA'XX') más o menos desapantallado, dependiendo de la naturaleza de X. La ventaja de seguir estas señales es que (1) aparecen en un ancho espectral normalmente vacío en este tipo de especies, lo que facilita mucho su integración posterior, y (2) los protones pertenecientes al aducto heteroternario se diferencian con relativa facilidad de los del aducto homoternario.

Por otro lado, los hidrógenos coloreados de azul (grupo metilo) también aparecen en un ancho espectral vacío donde identificar los aductos homo- y heteroternarios es en la mayoría de los casos trivial.

Los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  se pueden relacionar entonces directamente con las integrales de los núcleos descritos divididas por el número de núcleos en cada caso, como se muestra en las ec. 8 y ec.9. Esto permite definir de una manera sencilla una constante de asociación (K) y por lo tanto la energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ). Esto es posible debido a que todos los complejos de inclusión tratados se encuentran siempre en un régimen de intercambio lento, es decir, es posible observar los desplazamientos químicos de todas las especies supramoleculares de manera definida y no como un promedio de todas ellas (situación de intercambio rápido). Esto normalmente es consecuencia de las altas constantes de asociación presentadas por los aductos homoternarios.

$$\alpha = \frac{\frac{I_{\text{HeteroA}}}{3}}{\frac{I_{\text{HomoA}}}{6}} \text{ ó } \frac{I_{\text{HeteroA}}}{2} \text{ ec.8}$$

$$\beta = \frac{\frac{I_{HeteroB}}{2}}{\frac{I_{HomoB}}{4}} \text{ ó } \frac{I_{HeteroB}}{\frac{I_{HomoB}}{2}} \text{ ec.9}$$

Donde:

$I_{HeteroA-B}$ : integral del aducto heteroternario A o B según sea el caso.

$I_{HomoA-B}$ : integral de aducto homoternario A o B según sea el caso.

Existen un caso (compuesto **6.1**) en el que este método no funciona debido a su patrón de sustitución. El hecho de poseer dos fluoruros en *meta* implica que el sistema de spin de los protones del anillo es más complejo por su acoplamiento con los núcleos de  $^{19}\text{F}$  y porque su desplazamiento químico es habitualmente muy semejante (Figura 22). Esto complica la identificación de un único conjunto de protones en el espectro de protón, pero, lejos de ser una desventaja, se convierte en oportunidad porque abre la vía del uso de espectros de  $^{19}\text{F}$ -RMN que permitieron obtener fácilmente el parámetro  $\beta$  ya que sólo se encuentran señales del complejo homoternario BB y del heteroternario AB/BA.

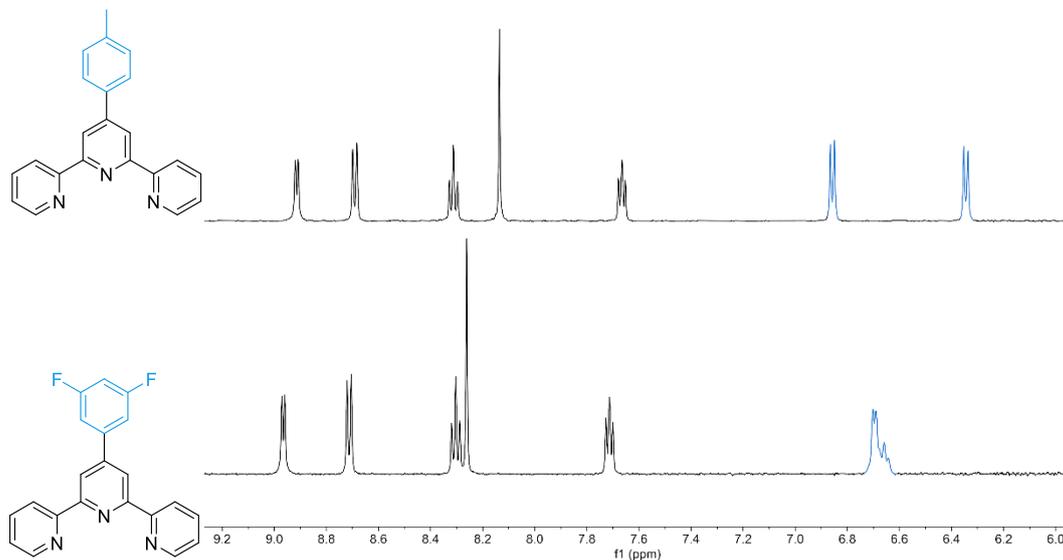


Figura 22. Zona aromática de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de los aductos homoternarios del compuesto **1.1** (arriba) y **6.1** (abajo) con CB[8]. En azul está resaltado el grupo funcional en posición 4' de la terpiridina (el motivo de reconocimiento) y sus correspondientes señales en sendos espectros.

Además, para otros compuestos (**2.1**, **3.1**, **7.1 – 9.1**), existen señales de grupos metilo que, suponiendo que resuenan a distinta frecuencia que los metilos del grupo toliilo en el compuesto **1.1**, es posible especiar e integrar con relativa facilidad los desplazamientos químicos

pertenecientes al aducto heteroternario. Nótese que esto no es posible para el compuesto **7.1** ya que el grupo trifluorometilo ( $\text{CF}_3$ ) carece de protones, pero la filosofía es la misma y es posible, como se ha comentado anteriormente, hacer uso de espectros de  $^{19}\text{F}$ -RMN. Esto permite, entonces, una nueva manera de calcular el parámetro  $\beta$  y poder contrastar con el obtenido a través del método común explicado arriba, dando lugar en todos los casos al mismo resultado. Así, para el compuesto **9.1**, por ejemplo, se puede observar cómo los protones del grupo metilo del éster aparecen alrededor de 2 ppm más desapantallados que los protones del grupo metilo en el compuesto **1.1** (Figura 23), permitiendo una identificación prácticamente trivial una vez se forme el aducto heteroternario.

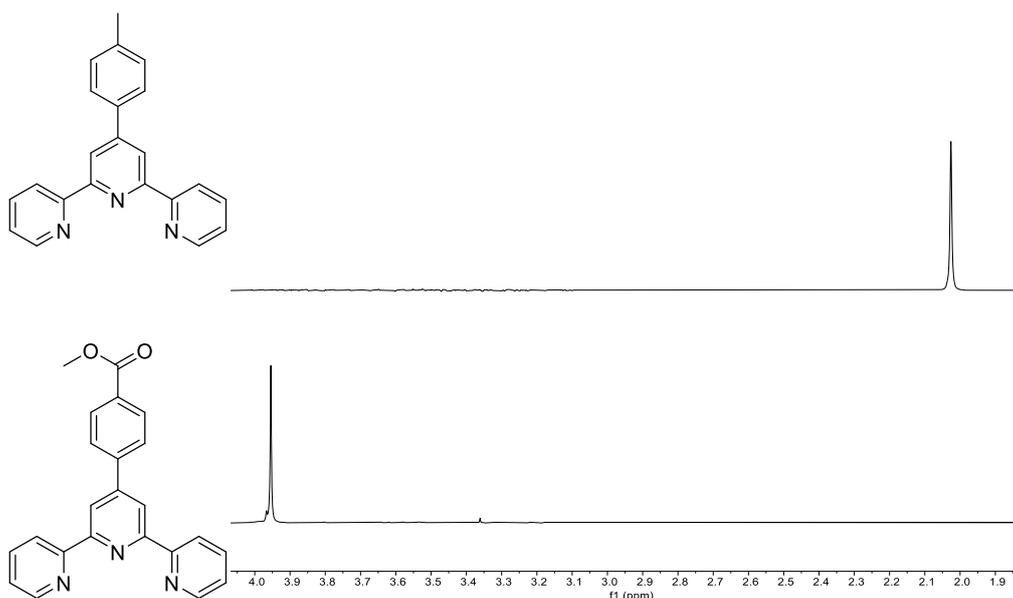


Figura 23. Zona alifática de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de los aductos homoternarios del compuesto **1.1** (arriba) y **9.1** (abajo) con CB[8].

El propio estudio de los equilibrios de intercambio se realizó mezclando volúmenes iguales de disoluciones (de concentración 1 mM para el complejo de platino, en  $\text{D}_2\text{O}$ ) recién preparadas. Las mezclas resultantes se monitorizaron registrando espectros de RMN a intervalos regulares. Se conoce que estos procesos son relativamente lentos,<sup>47,39</sup> por lo que se termostataron a 40 °C para acelerar el proceso y al mismo tiempo no comprometer la integridad de las especies químicas. Una vez se alcanza el equilibrio, las integrales y, por tanto, la energía libre de Gibbs encontradas se mantienen estables en el tiempo, por lo que en ese momento se finaliza el estudio.

47. Masson, E., M. Raeisi, and K. Kotturi, *Kinetics Inside, Outside and Through Cucurbiturils*. Israel Journal of Chemistry, 2018. **58**(3-4): p. 413-434.

Se calcularon los valores  $\alpha$  y  $\beta$  en todas las mezclas entre el complejo homoternario del compuesto **1.1** con CB[8] y el resto de la serie para determinar las constantes de equilibrio y posteriormente los valores de energía libre de Gibbs para los procesos de intercambio supramolecular objeto de estudio, que se recogen en la siguiente Tabla 2.

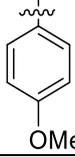
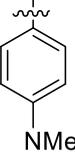
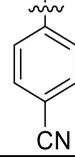
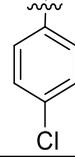
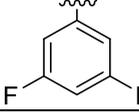
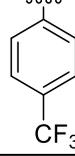
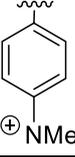
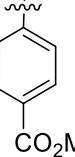
Compuestos	Motivo de reconocimiento	$\Delta G$ (kcal/mol)
<b>2.1</b>		-0.05
<b>3.1</b>		-0.87
<b>4.1</b>		-0.60
<b>5.1</b>		-0.25
<b>6.1</b>		-0.31
<b>7.1</b>		-0.40
<b>8.1</b>		-0.26
<b>9.1</b>		-0.30

Tabla 2 Valores de  $\Delta G$  en kcal/mol obtenidos para mezclas de los aductos homoternarios con CB [8] de los complejos estudiados frente al compuesto **1.1** definido como referencia.

En los casos obtenidos, los valores de  $\Delta G$  obtenidos del proceso de equilibrio de formación del complejo heteroternario son negativos indicando que es un proceso favorable y por tanto un comportamiento social de todos los sustituyentes. Esto significa que hay fuerzas atractivas en juego incluso en los casos más desfavorables. Los resultados obtenidos nos permiten clasificar el proceso de intercambio supramolecular del aducto heteroternario y construir la escala de sociabilidad (Figura 24).

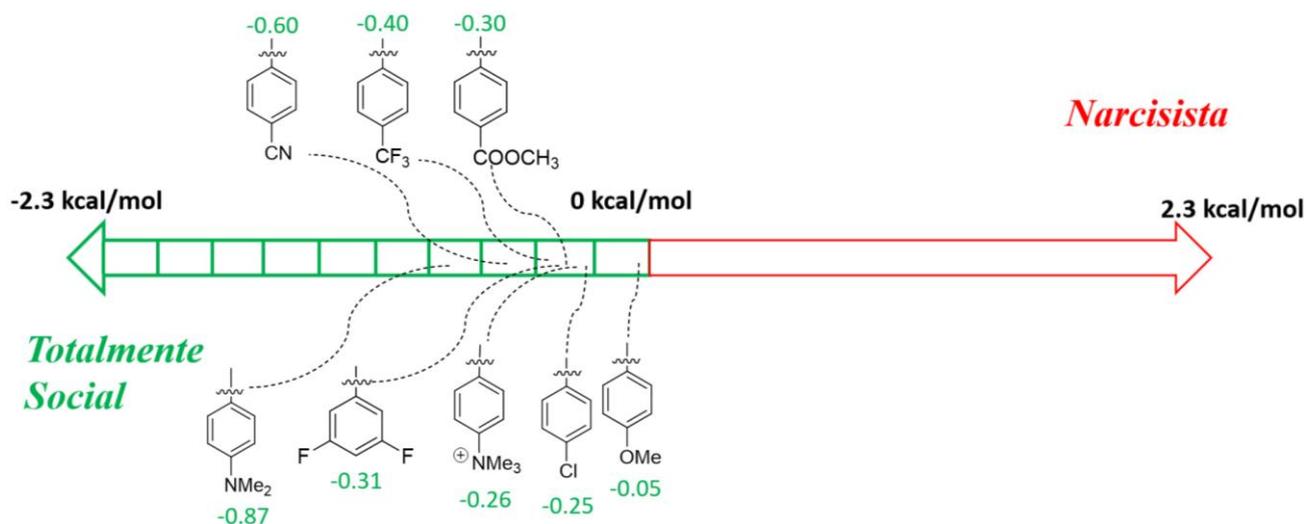


Figura 24. Escala de sociabilidad con los valores de energía libre de Gibbs obtenidos.

### Interpretación de la escala de sociabilidad

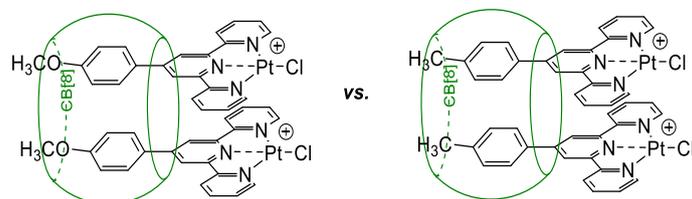


Figura 25. Aducto homoternario OMe vs. aducto homoternario toliilo.

El grupo *p*-metoxi (OMe, Figura 25) es el primero en la escala de valores de  $\Delta G$  (Figura 24) con un comportamiento ligeramente social. A pesar de tener dos especies con motivos de reconocimiento portadoras de grupos dadores, prefieren de manera marginal la interacción heteroternaria. Esto implica que existen otras fuerzas que compensan la posible repulsión electrostática, como la dispersión o incluso el impedimento estérico en los aductos homoternarios. En cualquier caso, este valor es esperable ya que es un compuesto rico en electrones y por tanto no establece una interacción lo suficientemente fuerte con el grupo toliilo, de ahí que el equilibrio presente un valor bajo en términos absolutos de energía libre de Gibbs.

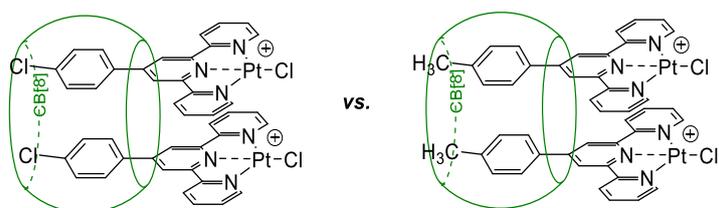


Figura 26. Aducto homoternario Cl vs. aducto homoternario toliilo.

Le sigue el grupo cloruro (Cl, Figura 26) con un valor de  $-0.25$  kcal/mol, en el que se aprecia una mejor interacción con el grupo toliilo, esperable al ser un grupo ligeramente extractor de electrones por efecto inductivo, lo que se corresponde con nuestra hipótesis inicial.

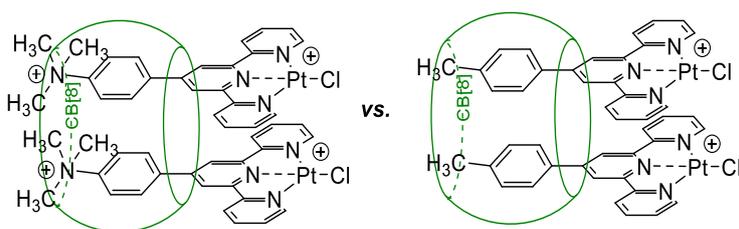


Figura 27. Aducto homoternario  $NMe_3^+$  vs. aducto homoternario toliilo.

A continuación, se posiciona el grupo  $N^+Me_3$  (Figura 27), un grupo catiónico con el mayor valor del parámetro de Hammett, pero que muestra un comportamiento social moderado. Esto podría deberse a la formación de otros ensamblajes además del homoternario que son consecuencia de la extraordinaria (y esperada) repulsión coulombica entre cabezas cargadas además de posibles repulsiones estéricas. A falta de otros experimentos que nos permitan dilucidar lo que ocurre, proponemos que las dos especies más plausibles son las mostradas en la Figura 28 que corresponden con el esperado aducto homoternario cabeza-cabeza y el correspondiente cabeza-cola que ha minimizado las repulsiones descritas. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de existencia de aductos binarios con CB[8]. De hecho, este comportamiento hizo necesario adicionar un exceso de CB [8] para maximizar la formación del complejo homoternario cabeza-cabeza deseado.

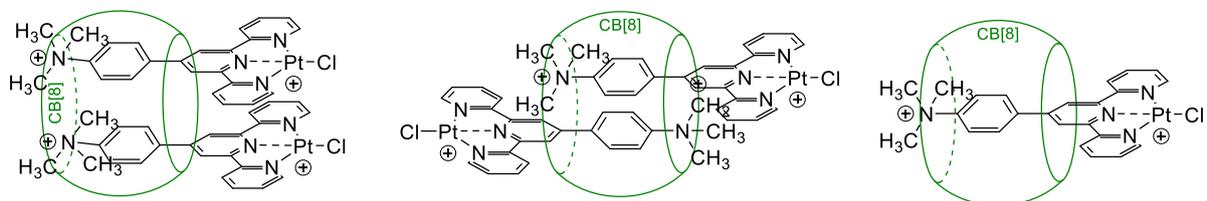


Figura 28. Especies que pueden formarse en el en la formación del aducto homoternario con CB[8] cuando la terpiridina está sustituida por el grupo  $^+NMe_3$ .

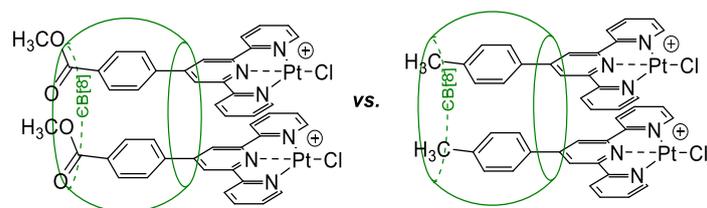


Figura 29. Aducto homoternario COOMe vs. aducto homoternario toluilo.

El grupo COOCH<sub>3</sub> (Figura 29) es el próximo en la escala. Hay un comportamiento social ligeramente mayor, que es indicativo de una mejor interacción entre ambos grupos funcionales dentro de la cavidad hidrófoba como consecuencia de un grupo aceptor como es el éster. De forma análoga se puede determinar el comportamiento del grupo 3,5-difluorobenceno.

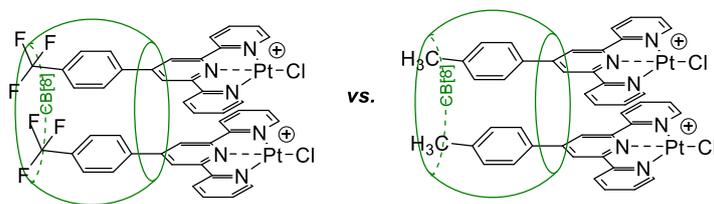


Figura 30. Aducto homoternario CF<sub>3</sub> vs. aducto homoternario toluilo.

El caso del CF<sub>3</sub> (Figura 30) fue interesante ya que en un principio se pensó que, al ser un grupo hidrófobo voluminoso, aumentarían las repulsiones estéricas en el portal provocando la conformación cabeza-cola del complejo homoternario. Sin embargo, en el espectro se observaron las señales que indican la conformación cabeza-cabeza. Este comportamiento lleva a plantearnos que la interacción entre los orbitales  $d_{z^2}$ - $d_{z^2}$  del Pt son los suficientemente fuerte para que predomine esta conformación en situaciones no extremas (como anteriormente se ha descrito). El equilibrio de formación de este aducto heteroternario está bastante favorecido e indica un comportamiento social.

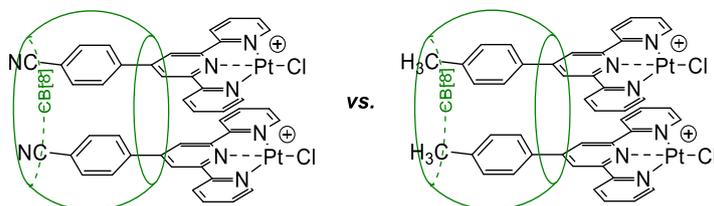


Figura 31. Aducto homoternario CN vs. aducto homoternario toluilo.

Por último, se llega al grupo con mayor carácter extractor de la serie (CN, Figura 31). Tal y como se predijo, este equilibrio presenta el valor de energía libre de Gibbs más negativo de todos los grupos electro atractores. Es interesante mencionar que, durante el estudio de la formación del complejo heteroternario en el caso del CN, el proceso fue considerablemente

rápido. Tanto así que a las 24 horas se apreciaba en el espectro el aducto heteroternario de manera inequívoca. Se decidió realizar un estudio cinético de este intercambio. Para ello, se registró un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de disoluciones de aductos homoternarios a  $40^\circ\text{C}$  cada 20 minutos durante aproximadamente 12 horas. Como se observa en la Figura 32 el proceso de intercambio es extraordinariamente rápido ya que a los 40 minutos se había establecido el equilibrio. Se ha planeado en el grupo de investigación estudiar entonces el efecto de los sustituyentes en las cinéticas de intercambio en un futuro próximo.

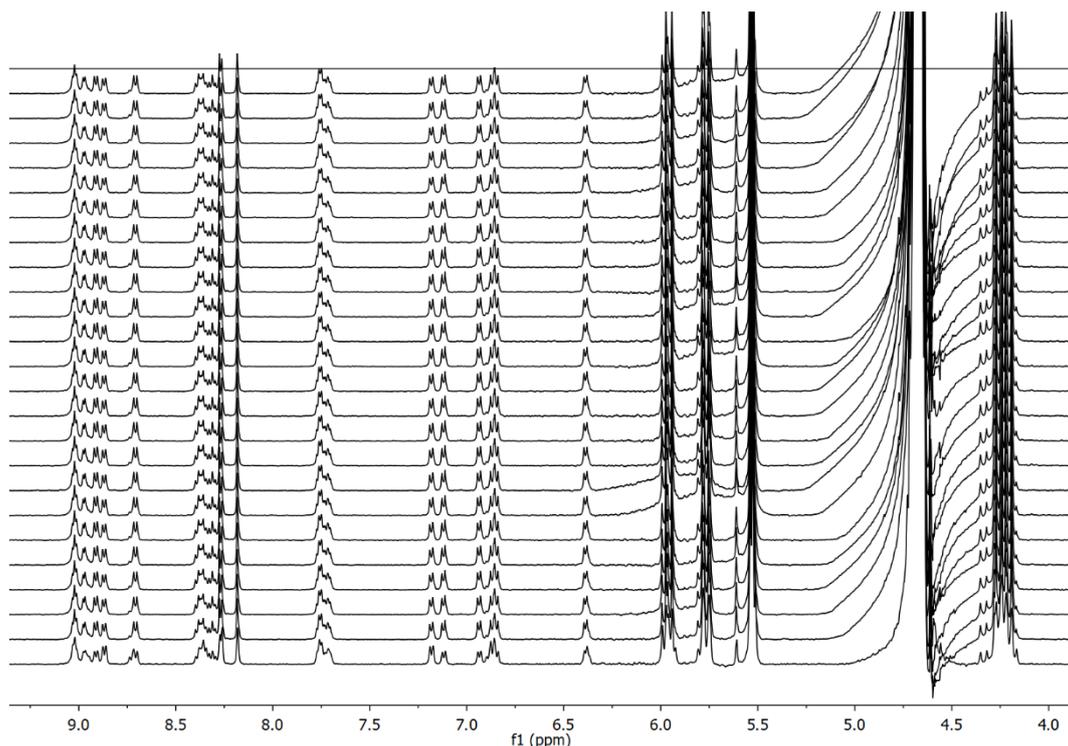


Figura 32. Estudio de la cinética de formación del aducto heteroternario CN-tol a  $40^\circ\text{C}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ). La diferencia temporal entre espectros consecutivos es de 20 minutos.

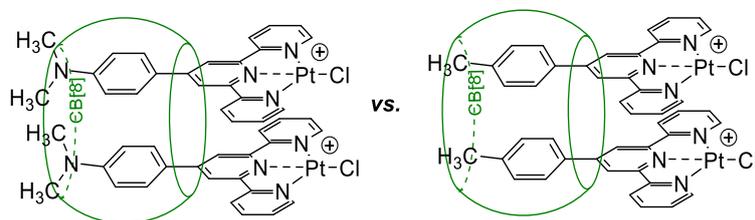


Figura 33. Aducto homoternario  $\text{NMe}_2$  vs. aducto homoternario toluilo.

Por último, tenemos el grupo dimetilanimilina (Figura 33), que necesitó un análisis diferente ya que se observaron en el espectro del aducto homoternario la formación de varias especies sin determinar además de las señales del complejo esperado. Se determinó que este comportamiento podría tener su origen en la protonación de la anilina estableciendo enlaces de

hidrógeno fuertes con el portal carbonílico del CB[8]. Esto podría deberse a la presencia de protones residuales procedentes de la propia síntesis y purificación del cucurbit[8]urilo o a una basicidad exacerbada de la amina (se sabe que el  $pK_a$  de ciertos grupos se puede ver significativamente modificado cuando forman complejos de inclusión con CB[n]s.<sup>8</sup> Se propone la formación de las especies representadas en la Figura 34. Para contrarrestar este efecto el complejo homoternario se preparó con una disolución en agua pesada de tampón fosfato tal que el  $pH^*$  fue de 7.5<sup>39</sup>. Esto simplificó el espectro  $^1H$ -RMN, obteniéndose exclusivamente el complejo de inclusión homoternario, corroborando nuestra hipótesis.

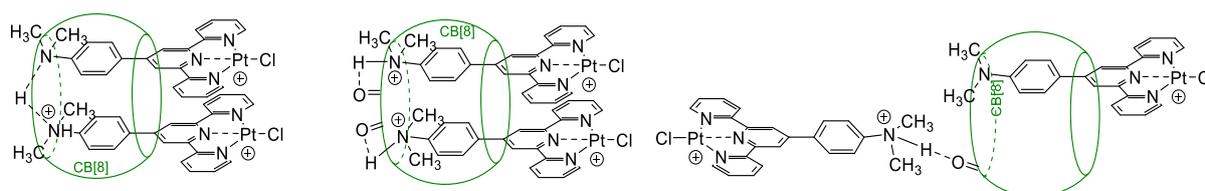


Figura 34. Especies posibles formadas durante la obtención del aducto homoternario entre el compuesto 2.1 y CB[8] sin control de pH.

A pesar de todo esto, lo más llamativo es el comportamiento social presentado por estas especies ya que se obtuvo el valor más negativo de toda la serie. Hay que tener en cuenta que el grupo dimetilnilina es el que tiene el carácter más dador ( $\sigma_p$  de -0.83, a mucha distancia del siguiente y sin embargo el que mejor forma aducto heteroternario con el grupo tolilo. Esto significa que hay otras fuerzas que claramente tienen más peso en estas interacciones, dejando la posible repulsión electrostática como algo de poca influencia o compensable. Scherman y colaboradores ha reportado recientemente un efecto parecido en complejos de inclusión heterocuaternarios de sales de arilpiridinio en las que existe un comportamiento totalmente social entre grupos dimetilnilina y fenilo.<sup>36</sup> Si bien es cierto que esto además viene facilitado por una extrema rigidez del sistema, así como de la sinergia entre dos parejas de motivos de reconocimiento. Por otro lado, Ballester y Hunter han concluido que, cuando se tienen huéspedes con una gran capacidad de aceptación de enlaces de hidrógeno (la dimetilnilina la tiene por la gran disponibilidad del par electrónico no enlazante del nitrógeno), si ese grupo se encuentra en las proximidades del portal del macrociclo, éste puede establecer enlaces de hidrógeno bastante fuertes con las moléculas de agua del entorno, compensando y superando prácticamente cualquier otro efecto.<sup>48</sup>

Al determinar los valores de energía libre de Gibbs buscamos la correlación que podría existir con los valores del parámetro de Hammett de manera empírica para comprobar la correspondencia entre las características termodinámicas del proceso de intercambio de

huéspedes y las características electrónicas de los motivos de reconocimiento.<sup>48</sup> En efecto se observa cierta relación en la Figura 35 para prácticamente todos los miembros de la familia excepto para los casos excepcionales de los complejos **3.1** y **8.1**, que portan los grupos dimetilnilina y trimetilnilinio, respectivamente, que corresponde con las particularidades descritas arriba. Para el resto se observa una correlación prácticamente lineal con un coeficiente de determinación  $R^2$  nada despreciable de 0.87, mientras que el coeficiente de Pearson calculado  $\rho$  es de -0.91, implicando una correlación negativa bastante alta. Esto significa que las fuerzas intermoleculares electrostáticas entre los anillos aromáticos, descritas de una manera simplista por sus correspondientes parámetros de Hammett, son las que tienen mayor impacto en estos equilibrios de intercambio. Esto significa que, cuanto más aceptor sea el grupo sometido a estudio, más negativa será la energía libre de Gibbs correspondiente. Dicho de otro modo, se esperaría, a priori, que la mayor sociabilidad se encontraría entre dos complejos de inclusión homoternarios que porten grupos muy dadores y aceptores como motivos de reconocimiento.

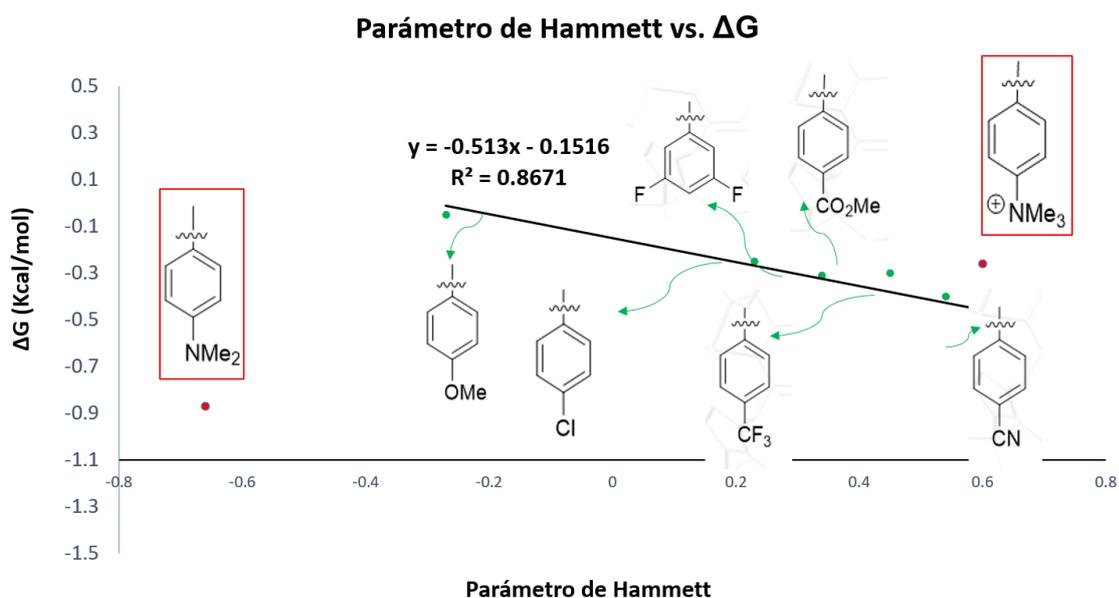


Figura 35. Correlación del parámetro de Hammett con el valor de energía libre de Gibbs.

Por otro lado, tenemos en los extremos los grupos N<sup>+</sup>Me<sub>3</sub> y NMe<sub>2</sub> que en absoluto se ajustan al modelo empírico que se ha empleado. Esto implica una limitación importante debido a su sencillez. Al margen de lo descrito anteriormente para estas especies (consideraciones de pH,

48. Tobajas-Curiel, G., et al., *Substituent effects on aromatic interactions in water*. Chemical Science, 2023. **14**(23): p. 6226-6236.

formación de otros aductos no esperados, etc), está claro que el modelo ha de mejorarse. En este sentido, un primer enfoque podría ser refinar el parámetro de Hammett con los parámetros de Swain-Lupton, que subdividen los parámetros de Hammett en efectos de campo (inductivos) y de resonancia, o los de Taft, que incluyen efectos estéricos.<sup>40</sup> En un segundo enfoque, se hace necesario incorporar la energía de desolvatación (esto es, el coste energético de quitar moléculas de disolvente de un huésped para incluirse en la cavidad del hospedador), especialmente importante en fase acuosa y los parámetros que estiman la capacidad dadora y aceptora del enlace de hidrógeno, fácilmente calculables de acuerdo con el formalismo propuesto por Hunter.<sup>49-50-51</sup> Se prevé que estos factores tengan cierta influencia en el proceso y mejoren el modelo propuesto. Su estudio está planeado para realizarse en un futuro próximo en el grupo de investigación.

---

49. Hunter, C.A., *Quantifying Intermolecular Interactions: Guidelines for the Molecular Recognition Toolbox*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2004. **43**(40): p. 5310-5324.

50. Cook, J.L., et al., *Solvent Effects on Hydrogen Bonding* *Angewandte Chemie International Edition*. 2007. **46**(20): p. 3706-3709.

51. Cook, J.L., et al., *Preferential Solvation and Hydrogen Bonding in Mixed Solvents*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2008. **47**(33): p. 6275-6277.

## Conclusiones

Los resultados obtenidos permiten extraer las siguientes conclusiones:

- Ha sido posible preparar los ligando terpiridina y sus complejos de Pt(II) correspondientes de acuerdo con el diseño original, que consistía en el anclaje de grupos con distinta naturaleza electrónica en posición 4', siguiendo un protocolo general establecido con rendimientos variados que dependían casi exclusivamente de la solubilidad del ligando.
- Ha sido posible el estudio de la formación de complejos de inclusión homoternarios con CB[8] en fase acuosa. En todos los casos menos en uno (compuesto **8.1**, con grupo trimetilnilinio) se ha obtenido de manera cuantitativa el aducto esperado.
- Ha sido posible estudiar el intercambio supramolecular entre los aductos homoternarios. Se ha encontrado que en todos los casos es un proceso favorable según los resultados obtenidos de los valores de energía libre de Gibbs.
- El valor de energía libre tiene una correlación considerable con el Parámetro de Hammett ( $R^2 = 0.87$ ,  $\rho = -0.91$ ) lo que evidencia que el proceso de intercambio supramolecular está influenciado principalmente por las interacciones electrostáticas entre los motivos de reconocimiento.
- Sin embargo, no es único factor que determina el proceso debido a que existen casos en los que no hay una correlación directa (compuestos **3.8** y **8.8**, con grupos dimetilamino y trimetilnilinio, respectivamente). Es necesario tener en consideración otras interacciones dentro de la cavidad como, por ejemplo, la desolvatación o los enlaces de hidrógeno, entre otros. Este refinamiento del modelo se prevé que se llevará a cabo en un futuro próximo. Además, se ampliará la familia de compuestos a estudiar con más motivos de reconocimiento ricos electrónicamente.

## Parte Experimental

En el siguiente apartado quedarán reflejados todos los procedimientos realizados de forma general durante el trabajo experimental.

### Métodos de síntesis y purificación.

Todas las reacciones descritas en el presente trabajo se han llevado a cabo utilizando los métodos sintéticos convencionales. Las reacciones de formación de los complejos terpiridina-Pt(II) en las que la ausencia de oxígeno fue necesaria, se llevaron a cabo mediante técnicas Schlenk utilizando nitrógeno como gas inerte. Todos los reactivos fueron adquiridos de fuentes comerciales y usados sin ninguna purificación previa.

El método general para la síntesis de los ligandos terpiridina se llevó a cabo siguiendo los métodos convencionales. La temperatura de la reacción se controló con el baño de aceite que permite el calentamiento homogéneo del recipiente empleado.

### Caracterización de compuestos

#### Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

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

Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón (ppm) y están referenciados frente al TMS usando el disolvente deuterado como referencia interna. La asignación de las señales de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizó utilizando experimentos monodimensionales ( $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN) junto con experimentos bidimensionales:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC y  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC.

#### Espectrometría de masas

Los análisis de masas de alta (HRMS) fueron obtenidos por el servicio de Espectrometría de Masas en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales de la Universidad de Valladolid.

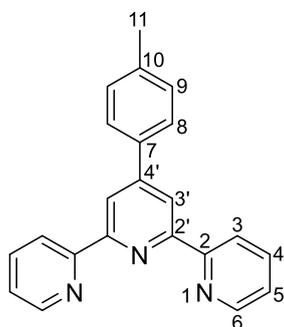
Se utilizó para el análisis de las muestras de este trabajo el equipo Bruker Maxis Impact con ionización por electrospray (ESI) en modo positivo.

### Síntesis general de los ligandos terpiridina.

En un matraz redondo se disolvió 2-acetilpiridina (40 mmol) en etanol (0.1 L). A esa disolución se añadieron 20 mmol del benzaldehído correspondiente, NaOH (40 mmol) y  $\text{NH}_3$  (aq) (25%)

(60 mL). La mezcla se agitó a 35 °C durante 24 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con 20 mL de etanol antes de someterlo a recristalización en etanol para obtener el compuesto puro en forma de sólido blanco.

En el caso del compuesto 8 el aldehído de partida se obtuvo a través de síntesis con el siguiente procedimiento<sup>52</sup>: a una disolución de 4-(dimetilamina)-benzaldehído (0.03 mol, 5 g) en acetona (20 mL) se le añadió CH<sub>3</sub>I (0.09 mol, 14.1 g). La disolución se agitó durante 8 horas a 70°C en un vial cerrado. El compuesto resultando fue la sal yoduro de 4-formil-(*N,N,N*-trimetilbenzaldehído) que fue aislado mediante filtración para posteriormente ser recristalizado en etanol. Se obtuvo un sólido de color amarillo.

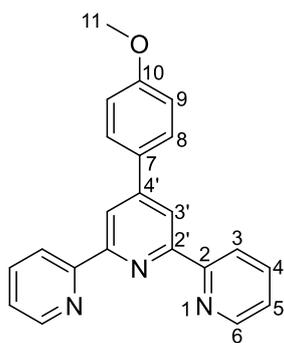


4-(*p*-tolil)-2,2:6,2) terpiridina (**1**)

Se obtuvo un sólido blanco (2,2 g, 33% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 – 8.70 (m, 4H, H<sup>3'</sup> y H<sup>6</sup>), 8.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H<sup>3</sup>), 7.87 (td, J = 7.8 Hz, 1.3Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 7.84 (d, J = 9 Hz, 2H, H<sup>8</sup>), 7.38 – 7.27 (m, 4H, H<sup>5</sup> y H<sup>9</sup>), 2.43 (s, 3H, H<sup>11</sup>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.3 (C<sup>2</sup>), 155.8 (C<sup>2'</sup>), 150.1 (C<sup>4'</sup>), 149.1 (C<sup>6</sup>), 139.0 (C<sup>10</sup>), 136.8 (C<sup>4</sup>), 135.4 (C<sup>7</sup>), 129.6 (C<sup>9</sup>), 127.1 (C<sup>8</sup>), 123.7 (C<sup>5</sup>), 121.3 (C<sup>3</sup>), 118.6 (C<sup>3'</sup>), 21.2 (C<sup>11</sup>). HRMS (ESI): m/z = 346.1319 [M+Na]<sup>+</sup> calculado por 346.1315 C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>Na.

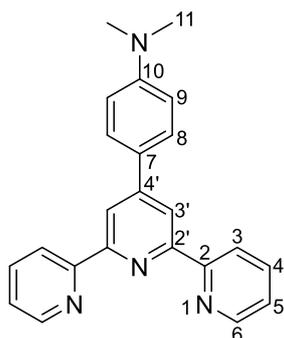
---

52. Yuan, H., et al., *Preparation of quarternary ammonium salt-tagged ferrocenylphosphine-imine ligands and their application to palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution*. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010. **21**(15): p. 1874-1884.



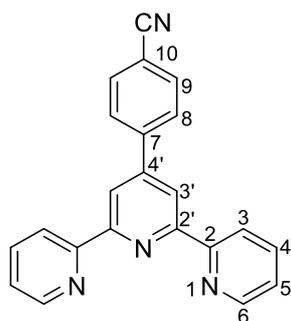
4-(*p*-metoxi)-2,2:6,2) terpiridina (**2**)

El producto fue un sólido blanco (2,9 g, 44% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.74-8.69 (m, 4H,  $\text{H}^6$  y  $\text{H}^{3'}$ ), 8.67 (d,  $J = 8.0$ , 2H,  $\text{H}^3$ ), 7.91 – 7.81 (m, 4H,  $\text{H}^8$  y  $\text{H}^5$ ), 7.35 (td,  $J = 7.6$ , 1.4 Hz, 2H,  $\text{H}^5$ ), 7.06 (d,  $J = 8.63$  Hz, 2H,  $\text{H}^9$ ), 3.9 (s, 3H,  $\text{H}^{11}$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.5 ( $\text{C}^{10}$ ), 156.40 ( $\text{C}^9$ ), 155.8 ( $\text{C}^6$ ), 149.7 ( $\text{C}^3$ ), 136.8 ( $\text{C}^2$ ), 130.7 ( $\text{C}^7$ ), 128.5 ( $\text{C}^4$ ), 124.8 ( $\text{C}^5$ ), 121.4 ( $\text{C}^4$ ), 118.3 ( $\text{C}^{3'}$ ), 114.4 ( $\text{C}^2$ ), 55.5 ( $\text{C}^{11}$ ) HRMS (ESI):  $m/z = 362.1268$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 362.1264  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}$ .



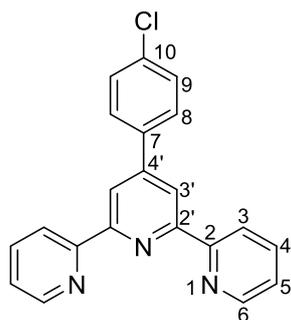
4-(*p*-anilina)-2,2:6,2) terpiridina (**3**)

El precipitado obtenido en este caso fue un sólido amarillo (2,1 g, 28% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.74-8.69 (m, 4H,  $\text{H}^6$  y  $\text{H}^{3'}$ ), 8.67 (d,  $J = 8.0$ , 2H,  $\text{H}^3$ ), 7.91 – 7.81 (m, 4H,  $\text{H}^8$  y  $\text{H}^5$ ), 7.35 (td,  $J = 7.6$ , 1.4 Hz, 2H,  $\text{H}^5$ ), 7.06 (d,  $J = 8.63$  Hz, 2H,  $\text{H}^9$ ), 3.9 (s, 3H,  $\text{H}^{11}$ )  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6 ( $\text{C}^7$ ), 155.6 ( $\text{C}^{10}$ ), 151.1 ( $\text{C}^{2'}$ ), 149.9 ( $\text{C}^2$ ), 149.0 ( $\text{C}^6$ ), 136.7 ( $\text{C}^4$ ), 128.0 ( $\text{C}^8$ ), 125.5 ( $\text{C}^{4'}$ ), 123.5 ( $\text{C}^5$ ), 121.3 ( $\text{C}^3$ ), 117.5 ( $\text{C}^{3'}$ ), 112.2 ( $\text{C}^9$ ), 40.3 ( $\text{C}^{11}$ ). HRMS (ESI):  $m/z = 357.1126$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 357.111  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{Na}$ .



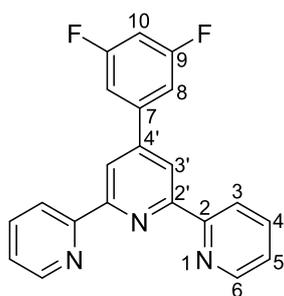
4-(*p*-ciano)-2,2:6,2) terpiridina (**4**)

(1,3 g, 20% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (s, 2H,  $\text{H}^{3'}$ ), 8.74-8.73 (m, 2H,  $\text{H}^6$ ), 8.02 (dt,  $J = 7.69, 1.19$  Hz, 2H,  $\text{H}^3$ ), 8.02 (d,  $J = 8.02$  Hz,  $\text{H}^9$ ), 7.91 (td,  $J = 7.17, 2.16$  Hz, 2H,  $\text{H}^4$ ), 7.83 (d,  $J = 8.02$  Hz,  $\text{H}^8$ ), 7.39 (ddd,  $J = 8.02, 1.25$  Hz, 2H,  $\text{H}^5$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN  $\delta$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.3 ( $\text{C}^{10}$ ), 155.7 ( $\text{C}^2$ ), 149.1 ( $\text{C}^6$ ), 148.2 ( $\text{C}^7$ ), 143.1 ( $\text{C}^{4'}$ ), 136.9 ( $\text{C}^4$ ), 132.7 ( $\text{C}^9$ ), 128.0 ( $\text{C}^8$ ), 124.1 ( $\text{C}^5$ ), 121.3 ( $\text{C}^3$ ), 118.8 ( $\text{C}^{3'}$ ), 118.5 ( $\text{C}^2$ ), 112.6 ( $\text{C}^{11}$ ). HRMS (ESI):  $m/z = 357.1126$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  calculado por 357.1110  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{Na}$ .



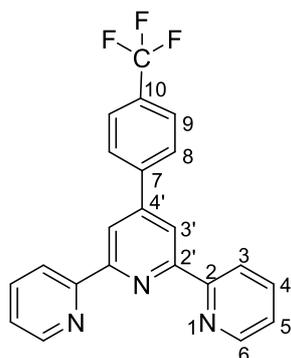
4-(*p*-cloro)-2,2:6,2) terpiridina (**5**)

(0,8 g, 10% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.74 (ddd,  $J = 4.8, 1.8, 0.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^6$ ), 8.72 (s, 1H,  $\text{H}^{3'}$ ), 8.69 (dt,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 2H,  $\text{H}^3$ ), 7.90 (ddd,  $J = 7.9, 7.5, 1.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^4$ ), 7.87 – 7.84 (m, 2H,  $\text{H}^8$ ), 7.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^5$ ), 7.38 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 2H,  $\text{H}^9$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.08 ( $\text{C}^2$ ), 149.1 ( $\text{C}^6$ ), 149.0 ( $\text{C}^{10}$ ), 140,0 ( $\text{C}^{2'}$ ), 136.8 ( $\text{C}^4$ ), 136.9 ( $\text{C}^4$ ), 135.1 ( $\text{C}^7$ ), 129.1 ( $\text{C}^9$ ), 128.6 ( $\text{C}^8$ ), 123.9 ( $\text{C}^5$ ), 121.3 ( $\text{C}^3$ ), 118.6 ( $\text{C}^{3'}$ ). HRMS (ESI):  $m/z = 366.0777$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  calculado por 366.0768  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{Na}$ .



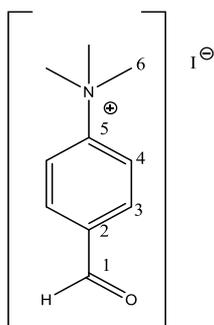
(3,5-difluoro)-2,2:6,2) terpiridina (**6**)

(0,4 g, rendimiento del 6%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.74 (ddd,  $J=4.75\text{Hz}$ , 1.0 Hz, 2H,  $\text{H}^6$ ), 8.72 (s, 2H,  $\text{H}^3$ ), 8.66 (t,  $J=1.25\text{Hz}$  2H,  $\text{H}^3$ ), 7.94 (td,  $J=7,61$ , 1.89 2H,  $\text{H}^4$ ), 7.46 – 7.41 (m, 2H,  $\text{H}^8$ ), 7.37 (ddd,  $J = 5.89$ , 1.0 Hz, 2H,  $\text{H}^5$ ), 6.94 (tt,  $J=8.79$ , 2.13Hz, 2H,  $\text{H}^{10}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.6 ( $\text{C}^2$ ), 162.1 ( $\text{C}^9$ ), 156.3 ( $\text{C}^2$ ), 149.1( $\text{C}^6$ ), 148.0 ( $\text{C}^7$ ), 141.9 ( $\text{C}^4$ ), 136.9 ( $\text{C}^4$ ), 124.0 ( $\text{C}^5$ ), 121.3 ( $\text{C}^3$ ), 118.6 ( $\text{C}^3'$ ), 110.6 ( $\text{C}^8$ ), 104.1 ( $\text{C}^{10}$ ). HRMS (ESI):  $m/z = 368.0976$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 368.097  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{Na}$ .



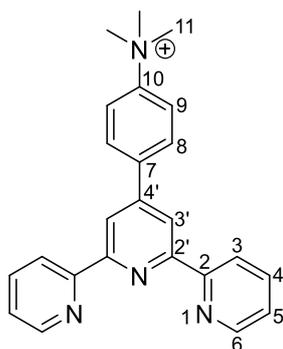
4-(*p*-trifluorometil)-2,2:6,2) terpiridina (**7**)

(0,8 g, rendimiento del 12%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76- 8.73 (m, 4H,  $\text{H}^3$  y  $\text{H}^6$ ), 8.71 (d,  $J=8.68\text{Hz}$ , 2H,  $\text{H}^3$ ), 8.03 (d,  $J=9.02$  Hz, 2H,  $\text{H}^9$ ), 7.90 (td,  $J = 7.45$ , 2.13 Hz, 2H,  $\text{H}^4$ ), 7.80 (d,  $J=9.02$  Hz, 2H,  $\text{H}^8$ ), 7.40-7.35 (m, 2H,  $\text{H}^5$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1 ( $\text{C}^2$ ), 155.8 ( $\text{C}^2'$ ), 148.9 ( $\text{C}^6$ ), 148.8 ( $\text{C}^{11}$ ), 143.6 ( $\text{C}^4$ ), 137.0 ( $\text{C}^4$ ), 128.3 ( $\text{C}^7$ ), 127.0 ( $\text{C}^{10}$ ), 127.7 ( $\text{C}^9$ ), 125.8 ( $\text{C}^8$ ), 124.0 ( $\text{C}^5$ ), 121.4 ( $\text{C}^3$ ), 119.0 ( $\text{C}^3$ ). HRMS (ESI):  $m/z = 400.104$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 400.103  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{Na}$ .



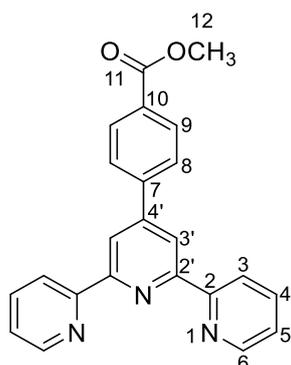
Yoduro de 4-formil-N-N-N-trimetilbenzaldehído 8.0

(0.5g, rendimiento 90%)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.10 (s, 1H, H<sup>1</sup>), 8.21 (d, 2H, J=17Hz, H<sup>4</sup>), 8.14 (d, 2H, J=17Hz, H<sup>5</sup>), 3.65 (s, 9H, H<sup>6</sup>). Los datos espectroscópicos corresponden a los de la bibliografía.<sup>52</sup>



4-(*p*-N,N,N-trimetilamina)-2,2':6,2'-terpiridina (**8**)

(0,5 g, rendimiento del 4%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.76 (dd, J = 4.3, 2.0 Hz, 2H, H<sup>6</sup>), 8.72 (d, J = 3.9 Hz, 2H, H<sup>3'</sup>), 8.69 – 8.62 (m, 2H, H<sup>8</sup> y H<sup>9</sup>), 8.04 (t, J=6.22Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 7.56 – 7.49 (m, 2H, H<sup>5</sup>), 3.68 (s, 9H, H<sup>11</sup>).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156.3 (C<sup>2'</sup>), 155.2 (C<sup>2</sup>), 149.8 (C<sup>6</sup>), 148.3 (C<sup>4'</sup>), 148.1 (C<sup>10</sup>), 139.6 (C<sup>7</sup>), 138.0 (C<sup>4</sup>), 129.1 (C<sup>8</sup>), 125.1 (C<sup>5</sup>), 122.0 (C<sup>9</sup>), 121.54 (C<sup>3</sup>), 118.7 (C<sup>3'</sup>), 56.9 (C<sup>11</sup>). HRMS (ESI):  $m/z$  =367.1923 [M]<sup>+</sup> de la fórmula C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>.

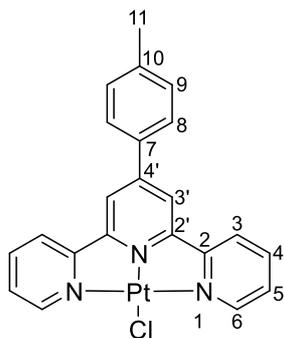


### Metil 4-(*p*(2,2':6',2'')-terpiridin)-4' il) benzoato (**9**)

La síntesis de este ligando no se realizó por el método general descrito, si no que se siguió el procedimiento que se describe a continuación. En un mortero se mezclaron 2-acetilpiridina de ácido 4-formilbenzoico metil éster (20 mmol) y NaOH (40 mmol), se trituraron hasta que la mezcla amarilla se convirtió en un polvo marrón. El polvo se transfirió a una suspensión de acetato de amonio (0.38 mol) en ácido acético (99.7%, 100 mL) y se calentó a reflujo durante 5 horas. El crudo obtenido fue precipitado mediante adición de agua. El precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol antes de someterlo a recristalización en dicho disolvente para obtener el compuesto puro en forma de polvo blanco (8.7 g, rendimiento del 8%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 – 8.67 (m, 6H, H<sup>6</sup>, H<sup>3'</sup> y H<sup>3</sup>), 8.18 (d, J= 7.8, 2H, H<sup>8</sup>), 7.97 (d, J=7.8Hz, 2H, H<sup>9</sup>), 7.90 (t, J = 7.65 Hz, 2H, H<sup>9</sup>), 7.40 – 7.35 (m, 2H, H<sup>5</sup>), 3.97 (s, 3H, H<sup>12</sup>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.8 (C<sup>11</sup>), 156.0 (C<sup>2'</sup>), 154.5 (C<sup>2</sup>), 148.3 (C<sup>6</sup>), 149.1 (C<sup>10</sup>), 142.7 (C<sup>4'</sup>), 137.0 (C<sup>4</sup>), 131.9 (C<sup>7</sup>), 130.0 (C<sup>8</sup>), 127.1 (C<sup>9</sup>), 125.0 (C<sup>5</sup>), 123.2 (C<sup>3</sup>), 118.5 (C<sup>3'</sup>), 53.2 (C<sup>12</sup>) HRMS (ESI): m/z = 390.1223 [M+Na]<sup>+</sup> calculado por 3901.1213 C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na.

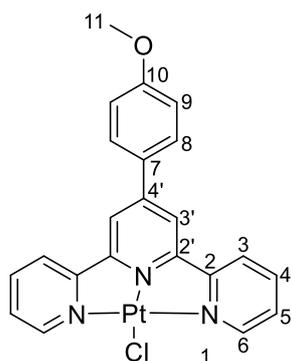
### Complejos de Pt (II)

La síntesis de los complejos de Pt (II) se realizó siguiendo un método general. En un matraz esférico, se disolvió el ligando terpiridina correspondiente (0.26 mmol) en MeOH (5 mL) y sobre esta disolución se añadió 0.26 mmol de dicloro(1,5ciclooctadieno) platino (II). La mezcla se calentó a 40°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. El precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol frío y posteriormente con éter dietílico (3 x 2 mL), obteniendo el compuesto puro.



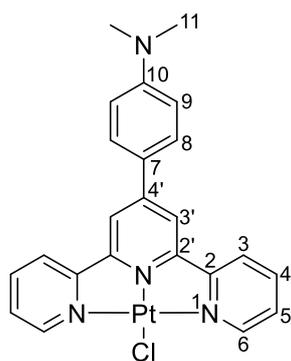
4-(*p*-tolil)-2,2:6,2 terpiridina-Pt(II) (1.1)

(0.13 g, rendimiento del 90%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.96 (s, 2H, H<sup>3'</sup>), 8.93-8.83 (m, 4H, H<sup>6</sup> y H<sup>3</sup>), 8.52 (t, J=7.1 Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sup>8</sup>), 7.94 (t, J=7.9Hz, 2H H<sup>5</sup>), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sup>9</sup>), 2.43 (s, 3H, H<sup>11</sup>). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.5 (C<sup>2</sup>), 154.6 (C<sup>2'</sup>), 152.7(C<sup>4'</sup>), 151.4 (C<sup>6</sup>), 142.8 (C<sup>4</sup>), 142.4 (C<sup>10</sup>), 131.9 (C<sup>7</sup>), 130.4 (C<sup>9</sup>), 129.5 (C<sup>8</sup>), 128.2 (C<sup>3</sup>), 126.5 (C<sup>3'</sup>), 21.5 (C<sup>11</sup>). HRMS (ESI): m/z =553.0769 [M+Na]<sup>+</sup> calculado por 553.0755 C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>Pt.



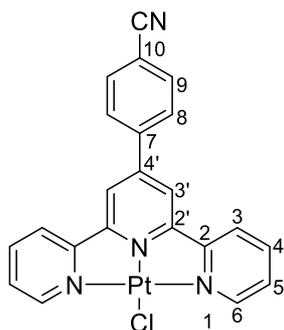
4-(*p*-metoxi)-2,2:6,2 terpiridina-Pt(II) (2.1)

(0.13 g, rendimiento del 86%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 2H, H<sup>3'</sup>), 8.85 – 8.75 (m, 4H, H<sup>6</sup> y H<sup>3</sup>), 8.52 – 8.39 (m, 2H, H<sup>4</sup>), 8.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 7.92 – 7.80 (m, 2H, H<sup>5</sup>), 7.2 (d, J= 9.6 Hz, H<sup>9</sup>). HRMS (ESI): m/z =569.0687 [M+Na]<sup>+</sup> calculado por 569.0704 C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>OPt.



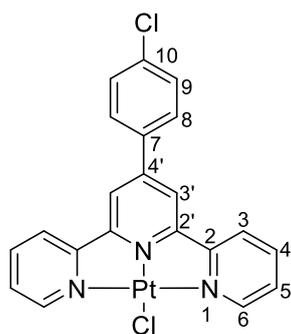
4-(*p*-anilina)-2,2:6,2 terpiridina-Pt(II) (3.1)

El compuesto resultado fue un polvo rojizo. (0.14 g, rendimiento del 91%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 – 8.68 (m, 4H,  $\text{H}^6$  y  $\text{H}^3$ ), 8.65 (s, 2H,  $\text{H}^3$ ), 8.40 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^4$ ), 8.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{H}^8$ ), 7.82 (t, 2H,  $\text{H}^5$ ), 6.78 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\text{H}^9$ ), 3.08 (s, 6H,  $\text{H}^{11}$ ). HRMS (ESI):  $m/z = 582.1036$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 582.1021  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{Pt}$ .



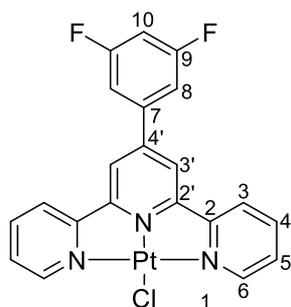
4-(*p*-ciano)-2,2:6,2 terpiridina-Pt (II) (4.1)

(0.12 g, rendimiento del 81%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.88 (s, 2H,  $\text{H}^{3'}$ ), 8.85 – 8.78 (m, 4H,  $\text{H}^6$  y  $\text{H}^3$ ), 8.48 (t,  $J = 7.8$ , 2H,  $\text{H}^4$ ), 8.20 (d,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}^8$ ), 7.89 (t,  $J = 7.8$ , 2H,  $\text{H}^5$ ), 7.20 (d,  $J = 8.7$ , 2H,  $\text{H}^9$ ). HRMS (ESI):  $m/z = 564.0568$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 564.0551  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{Pt}$ .



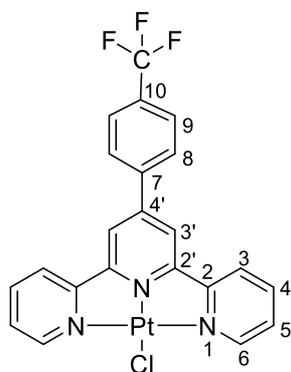
4-(*p*-cloro)-2,2:6,2 terpiridina-Pt (II) (5.1)

(0.02 g, rendimiento del 14%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (s, 2H,  $\text{H}^{3'}$ ), 9.00 (d,  $J = 5.7, 1.5$  Hz, 2H,  $\text{H}^6$ ), 8.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 8.58 (t,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 2H,  $\text{H}^4$ ), 8.26 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{H}^8$ ), 8.00 (t,  $J = 5.8, 2.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^5$ ), 7.80 (d,  $J = 6.5$ , 2H,  $\text{H}^9$ ). HRMS (ESI):  $m/z = 573.0229$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 573.0209  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{Pt}$ .



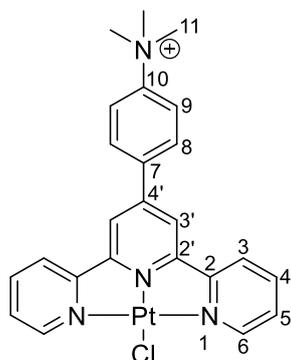
(3,5difluor-)2,2:6,2 terpiridina-Pt (II) (6.1)

El compuesto resultado fue un polvo marrón. (0.06 g, rendimiento del 42%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.04 (s, 2H,  $\text{H}^{3'}$ ), 8.94 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H,  $\text{H}^6$ ), 8.84 (d, 2H,  $\text{H}^3$ ), 8.57 (t,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 2H,  $\text{H}^4$ ), 8.11 – 8.02 (m, 2H,  $\text{H}^8$ ), 7.98 (t,  $J = 7.4, 5.6, 1.4$  Hz, 2H,  $\text{H}^5$ ), 7.67 – 7.57 (m, 1H,  $\text{H}^{10}$ ). HRMS (ESI):  $m/z = 575.0424$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 575.041  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{Pt}$ .



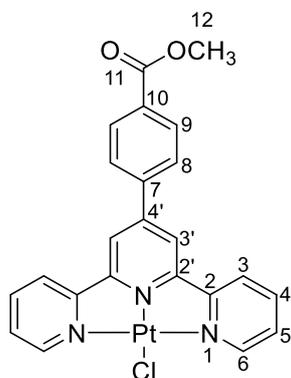
4-(*p*-trifluorometil)-2,2:6,2 terpiridina-Pt (II) (7.1)

(0,04 g, rendimiento de 26%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  9.05 (s, 1H, H<sup>3'</sup>), 9.00 (d, J = 5.7, 1.5 Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.58 (t, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H<sup>9</sup>), 8.00 (t, J = 5.8, 2.8 Hz, 2H, H<sup>5</sup>), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H<sup>8</sup>). HRMS (ESI):  $m/z = 607.0478[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 607.0473 C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NaPt.



4-(*p*-N,N,N-trimetilamina)-2,2:6,2) terpiridina-Pt (II) (8.1)

Se obtuvo el compuesto puro en forma de un polvo marrón. (0.06 g, rendimiento del 42%).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  9.11 (s, 2H, H<sup>3'</sup>), 9.03 (d, J = 5.7 Hz, 2H, H<sup>6</sup>), 8.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H<sup>3</sup>), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H<sup>8</sup>), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H<sup>9</sup>), 8.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H<sup>5</sup>), 3.72 (s, 9H, H<sup>11</sup>). HRMS (ESI):  $m/z = 597.126$  C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>NaPt.

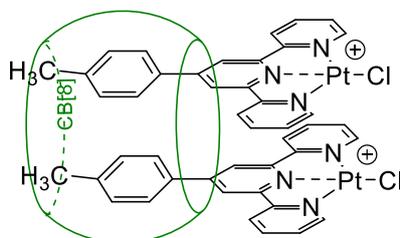


Metil 4-(*p*(2,2':6',2''-terpiridin)-4' il) benzoato (9)

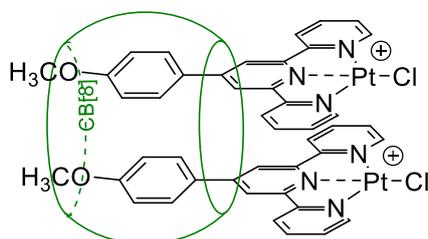
(0.04 g, rendimiento del 26%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.08 (s, 2H, H<sup>3'</sup>), 8.97 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H H<sup>6</sup>), 8.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H<sup>3</sup>), 8.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H H<sup>8</sup>), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H<sup>9</sup>), 7.99 (t, J = 7.4, 5.6, 1.4 Hz, 2H, H<sup>5</sup>), 3,95 (s, 3H, H<sup>11</sup>). HRMS (ESI):  $m/z = 597.0643[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado por 597.0654 C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>NaPt.

## Formación de los aductos homoternarios.

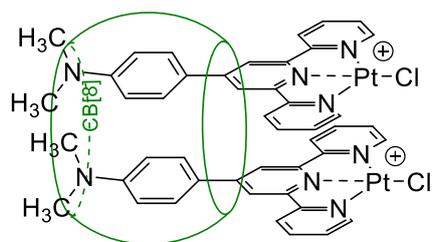
En un *ependorf* se añadió 1 mmol del complejo de Pt (II) objeto de estudio en 1 mL de D<sub>2</sub>O y se sometió a ultrasonidos durante 15 min. Posteriormente se transfirió la suspensión formada a un *ependorf* con 2.0 mg (2.0 mmol) de cucurbit[8]urilo y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 15 o 20 min. Se tomó una alícuota y se analizó por Resonancia Magnética Nuclear.



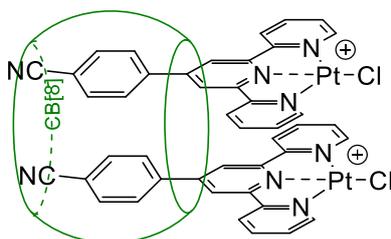
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.92 (d, J = 5.6 Hz, 4H, H<sup>6</sup>), 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 4H, H<sup>3</sup>), 8.31 (t, J = 7.8, Hz, 4H, H<sup>4</sup>), 8.14 (s, 4H, H<sup>3'</sup>), 7.67 (t, J = 7.3 Hz, 4H, H<sup>5</sup>), 6.86 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H<sup>8</sup>), 6.35 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H<sup>9</sup>), 5.82 (dd, J = 80.9, 15.3 Hz, 16H), 5.48 (s, 16H), 4.18 (dd, J = 31.4, 15.4 Hz, 16H), 2.03 (s, 6H, H<sup>11</sup>)



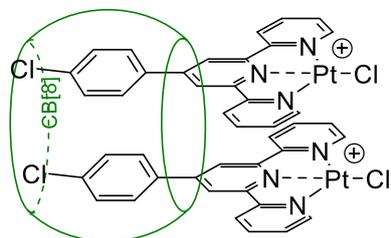
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.92 (d, J = 5.6 Hz, 4H, H<sup>6</sup>), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 4H, H<sup>3</sup>), 8.26 (t, J = 7.2 Hz, 4H, H<sup>4</sup>), 8.14 (s, 4H, H<sup>3'</sup>), 7.65 (t, J = 6.0 Hz, 4H, H<sup>5</sup>), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 4H, H<sup>8</sup>), 6.03 (d, J = 9.0 Hz, 4H, H<sup>9</sup>), 5.82 (dd, J = 63.3, 16.0 Hz, 16H, H<sub>CB</sub>), 5.48 (s, 16H, H<sub>CB</sub>), 4.24-4.14 (m, 16H, H<sub>CB</sub>), 3.61 (s, 6H, H<sup>11</sup>)



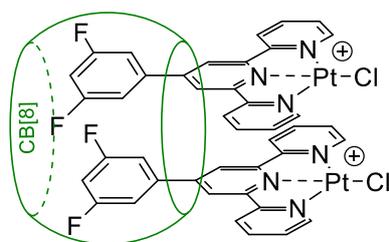
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J = 5.7$  Hz, 4H,  $\text{H}^6$ ), 8.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H,  $\text{H}^3$ ), 8.22 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H,  $\text{H}^4$ ), 7.95 (s, 4H,  $\text{H}^3$ ), 7.59 (t,  $J = 6.7$  Hz, 4H,  $\text{H}^5$ ), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 4H,  $\text{H}^8$ ), 5.92 – 5.71 (m, 16H,  $\text{H}^9$  está solapado con la señal,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 5.47 (d,  $J = 4.2$  Hz, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 4.17 (dd,  $J = 29.2, 15.3$  Hz, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 2.75 (s, 12H,  $\text{H}^{11}$ ).



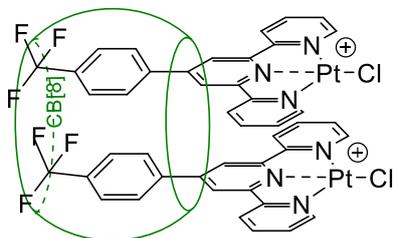
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.85 (d,  $J = 5.6$  Hz, 4H,  $\text{H}^6$ ), 8.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H,  $\text{H}^3$ ), 8.24 – 8.15 (m, 4H,  $\text{H}^4$ ), 8.09 (s, 4H,  $\text{H}^3$ ), 7.58 (t,  $J = 6.7$  Hz, 4H,  $\text{H}^5$ ), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H,  $\text{H}^8$ ), 6.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H,  $\text{H}^9$ ), 5.86 – 5.49 (m, 5H), 4.10 (dd,  $J = 21.3, 15.4$  Hz, 5H).



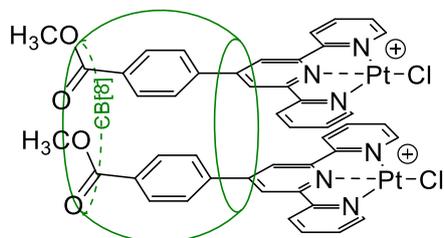
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J = 5.8, 1.5$  Hz, 4H,  $\text{H}^6$ ), 8.68 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H,  $\text{H}^3$ ), 8.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4H,  $\text{H}^4$ ), 8.15 (s, 4H,  $\text{H}^3$ ), 7.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 4H,  $\text{H}^5$ ), 6.99 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4H,  $\text{H}^8$ ), 6.56 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4H,  $\text{H}^9$ ), 5.83 (dd,  $J = 92.8, 15.3$  Hz, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 5.50 (s, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 4.21 (dd,  $J = 25.8, 15.3$  Hz, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ).



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.83 (d,  $J = 5.6$  Hz, 4H,  $\text{H}^6$ ), 8.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H,  $\text{H}^3$ ), 8.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H,  $\text{H}^4$ ), 8.12 (s, 4H,  $\text{H}^3'$ ), 7.57 (t,  $J = 6.7$  Hz, 4H,  $\text{H}^8$ ), 6.58 – 6.47 (m, 2H,  $\text{H}^5$  y  $\text{H}^{10}$ ), 5.79 – 5.54 (m, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 5.34 (s, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 4.16 – 3.92 (m, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ).



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.87 (d,  $J = 5.6$  Hz, 4H,  $\text{H}^6$ ), 8.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 4H,  $\text{H}^3$ ), 8.40 – 8.24 (m, 8H,  $\text{H}^3'$  y  $\text{H}^4$ ), 7.83 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H,  $\text{H}^5$ ), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H,  $\text{H}^9$ ), 6.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H,  $\text{H}^8$ ), 5.82 (dd,  $J = 84.7, 15.3$  Hz, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 5.49 (s, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 4.19 (dd,  $J = 18.2, 15.3$  Hz, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ).



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.95 (d,  $J = 5.6$  Hz, 4H,  $\text{H}^6$ ), 8.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H,  $\text{H}^3$ ), 8.33 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4H,  $\text{H}^4$ ), 8.22 (s, 4H,  $\text{H}^3'$ ), 7.70 (t,  $J = 7.3, 5.6, 1.3$  Hz, 4H,  $\text{H}^5$ ), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4H,  $\text{H}^8$ ), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4H,  $\text{H}^9$ ), 5.81 (dd,  $J = 76.4, 15.2$  Hz, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 5.44 (s,  $\text{H}^{16}$ ,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 4.15 (dd,  $J = 15.3, 7.4$  Hz, 16H,  $\text{H}_{\text{CB}}$ ), 3.95 (s, 6H,  $\text{H}^{12}$ ).

### Estudio de equilibrio de formación de los aductos heteroternarios.

La preparación de la mezcla se realizó en un vial donde se añadieron 0.6 mL de la disolución del complejo homoternario formado por el cucurbit[8]urilo (2 mmol) y el complejo de referencia cuyo motivo de reconocimiento es el tolilo (compuesto 1.1, 2 mmol) y 0.6 mL de una disolución del complejo homoternario formado por el cucurbit [8]urilo (2 mmol) y el complejo cuyo motivo de reconocimiento es diferente al homoternario de referencia. La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos. Se transfirieron 0.6 mL de la mezcla a un tubo de resonancia para su posterior estudio a través de Resonancia Magnética Nuclear.

El aducto heteroternario del compuesto 3.3 cuyo motivo de reconocimiento es  $-NMe_2$  se preparó en un buffer con fosfato monobásico (22  $\mu$ L, 1.0 M) y fosfato bibásico (12  $\mu$ L, 0.5M) en 996  $\mu$ L de D

## Bibliografía

1. Lehn, J.-M., *Supramolecular chemistry: Where from? Where to?*. Chem. Soc. Rev., 2017. **46**: p. 2378-2379.
2. Lehn, J.M., *Supramolecular Chemistry / Science. In Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*, ed. R.D. Ungaro, E., Eds. . 1999, Springer Netherlands:Dordrecht.
3. Chemistry, T.N.Pi. *NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB*. Thu. 21 Jul 2022. 1987 [cited 2022 Mon. 5 Jun 2022].
4. Mock, W.L. and N.Y. Shih, *Host-guest binding capacity of cucurbituril*. The Journal of Organic Chemistry, 1983. **48**(20): p. 3618-3619.
5. Behrend, R., E. Meyer, and F. Rusche, *I. Ueber Condensationsproducte aus Glycoluril und Formaldehyd*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1905. **339**(1): p. 1-37.
6. Day, A., et al., *Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues*. The Journal of Organic Chemistry, 2001. **66**(24): p. 8094-8100.
7. Diederich, F.S., Peter J; Tykwinski, Rik R. , *Modern Supramolecular Chemistry: Strategies for Macrocyclic Synthesis.*, ed. W.-V.V.G.C. KGaA. Vol. 4 Cucurbit[n]urils 2008 Weinheim. 113-141.
8. Assaf, K.I. and W.M. Nau, *Cucurbiturils: From Synthesis to High-Affinity Binding and Catalysis*. Chem. Soc. Rev., 2015. **44**: p. 394.
9. Kim, J., et al., *New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n = 5, 7, and 8)*. Journal of the American Chemical Society, 2000. **122**(3): p. 540-541.
10. Márquez, C., R.R. Hudgins, and W.M. Nau, *Mechanism of Host-Guest Complexation by Cucurbituril*. Journal of the American Chemical Society, 2004. **126**(18): p. 5806-5816.
11. Lee, H.-K., et al., *Vesicle Formed by Amphiphilic Cucurbit[6]uril: Versatile, Noncovalent Modification of the Vesicle Surface, and Multivalent Binding of Sugar-Decorated Vesicles to Lectin*. Journal of the American Chemical Society, 2005. **127**(14): p. 5006-5007.
12. Würthner, F., *Dipole-Dipole Interaction Driven Self-Assembly of Merocyanine Dyes: From Dimers to Nanoscale Objects and Supramolecular Materials*. Accounts of Chemical Research, 2016. **49**(5): p. 868-876.
13. Barrow, S.J., et al., *Cucurbituril-Based Molecular Recognition*. Chemical Reviews, 2015. **115**(22): p. 12320-12406.
14. Freeman, W., *Structures of the p-xylylenediammonium chloride and calcium hydrogensulfate adducts of the cavitand 'cucurbituril', C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>24</sub>O<sub>12</sub>*. Acta Crystallographica Section B, 1984. **40**(4): p. 382-387.
15. Lü, J., et al., *Cucurbituril: A Promising organic Building Block for the Design of Coordination Compounds and Beyond*. Coord. Chem. Rev., 2013. **257**: p. 1334.
16. Walker, S., et al., *The Potential of Cucurbit[n]urils in Drug Delivery*. Israel Journal of Chemistry, 2011. **51**(5-6): p. 616-624.
17. Fan, Y., et al., *Supramolecular Assembly of Tetramethylcucurbit[6]uril and 2-Picolylamine*. ACS Omega, 2023. **8**(11): p. 9919-9924.
18. Pemberton, B.C., et al., *Supramolecular photocatalysis: insights into cucurbit[8]uril catalyzed photodimerization of 6-methylcoumarin*. Chemical Communications, 2011. **47**(22): p. 6323-6325.
19. Assaf, K. and W. Nau, *Cucurbiturils: From Synthesis to High-Affinity Binding and Catalysis*. Chem. Soc. Rev., 2014. **44**.
20. Montes-García, V., et al., *Metal nanoparticles and supramolecular macrocycles: a tale of synergy*. Chemistry, 2014. **20**(35): p. 10874-83.
21. Lee, T.C., et al., *Chemistry inside molecular containers in the gas phase*. Nat Chem, 2013. **5**(5): p. 376-82.

22. Mecozzi, S. and J. Rebek, Julius, *The 55 % Solution: A Formula for Molecular Recognition in the Liquid State*. Chemistry – A European Journal, 1998. **4**(6): p. 1016-1022.
23. Nau, W.M., M. Florea, and K.I. Assaf, *Deep Inside Cucurbiturils: Physical Properties and Volumes of their Inner Cavity Determine the Hydrophobic Driving Force for Host–Guest Complexation*. Israel Journal of Chemistry, 2011. **51**(5-6): p. 559-577.
24. Jiao, D., et al., *A Systems Approach to Controlling Supramolecular Architecture and Emergent Solution Properties via Host–Guest Complexation in Water*. Journal of the American Chemical Society, 2010. **132**(44): p. 15734-15743.
25. Liu, Y., et al., *Water-Soluble Supramolecular Polymerization Driven by Multiple Host-Stabilized Charge-Transfer Interactions*. Angewandte Chemie International Edition, 2010. **49**(37): p. 6576-6579.
26. Macartney, D.H., *Encapsulation of Drug Molecules by Cucurbiturils: Effects on their Chemical Properties in Aqueous Solution*. Israel Journal of Chemistry, 2011. **51**(5-6): p. 600-615.
27. Martínez-Moro, R., et al., *Unveiling the Collaborative Effect at the Cucurbit[8]uril-MoS<sub>2</sub> Hybrid Interface for Electrochemical Melatonin Determination*. Chemistry – A European Journal, 2023. **29**(9): p. e202203244.
28. Liu, L., N. Zhao, and O.A. Scherman, *Ionic liquids as novel guests for cucurbit[6]uril in neutral water*. Chemical Communications, 2008(9): p. 1070-1072.
29. Zhao, N., et al., *Binding Studies on CB[6] with a Series of 1-Alkyl-3-methylimidazolium Ionic Liquids in an Aqueous System*. Chemistry – An Asian Journal, 2010. **5**(3): p. 530-537.
30. Biedermann, F., et al., *Cucurbit[8]uril and Blue-Box: High-Energy Water Release Overwhelms Electrostatic Interactions*. Journal of the American Chemical Society, 2013. **135**(39): p. 14879-14888.
31. Biedermann, F., et al., *Release of High-Energy Water as an Essential Driving Force for the High-Affinity Binding of Cucurbit[n]urils*. Journal of the American Chemical Society, 2012. **134**(37): p. 15318-15323.
32. Biedermann, F., W.M. Nau, and H.J. Schneider, *The hydrophobic effect revisited--studies with supramolecular complexes imply high-energy water as a noncovalent driving force*. Angew Chem Int Ed Engl, 2014. **53**(42): p. 11158-71.
33. Kim, J., et al., *New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n = 5, 7, and 8)*. J. Am. Chem. Soc., 2000. **122**: p. 540.
34. Barbero, H. and E. Masson, *Design and recognition of cucurbituril-secured platinum-bound oligopeptides*. Chemical Science, 2021. **12**(29): p. 9962-9968.
35. Jennette, K., et al., *Metallointercalation reagents. Synthesis, characterization, and structural properties of thiolato (2, 2', 2''-terpyridine) platinum (II) complexes*. Journal of the American Chemical Society, 1976. **98**(20): p. 6159-6168.
36. Wu, G., Z. Huang, and O.A. Scherman, *Quantitative Supramolecular Heterodimerization for Efficient Energy Transfer*. Angewandte Chemie International Edition, 2020. **59**(37): p. 15963-15967.
37. Thompson, N.A., H. Barbero, and E. Masson, *Templating conformations with cucurbiturils*. Chemical Communications, 2019. **55**(81): p. 12160-12163.
38. Raeisi, M., et al., *Sequence-Specific Self-Assembly of Positive and Negative Monomers with Cucurbit[8]uril Linkers*. Journal of the American Chemical Society, 2018. **140**(9): p. 3371-3377.
39. Barbero, H., N.A. Thompson, and E. Masson, *“Dual Layer” Self-Sorting with Cucurbiturils*, *Journal of the American Chemical Society*. 867–873, 2020. **2**, : p. 867–873.
40. Hansch, C., A. Leo, and R.W. Taft, *A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters*. Chemical Reviews, 1991. **91**(2): p. 165-195.
41. Rocco, D., Housecroft, and Constable, *Synthesis of Terpyridines: Simple Reactions—What Could Possibly Go Wrong?* Molecules, 2019. **24**: p. 1799.

42. Joseph, R., et al., *Stabilization of Cucurbituril/Guest Assemblies via Long-Range Coulombic and CH...O Interactions*. Journal of the American Chemical Society, 2014. **136**(18): p. 6602-6607.
43. Barbour, J.C., et al., *Chromium(III) Bis-Arylterpyridyl Complexes with Enhanced Visible Absorption via Incorporation of Intraligand Charge-Transfer Transitions*. Inorganic Chemistry, 2017. **56**(14): p. 8212-8222.
44. Wild, A., et al., *Perfluorophenyl-Terpyridine Ruthenium Complex as Monomer for Fast, Efficient, and Mild Metallopolymerizations*. Macromolecular Rapid Communications, 2012. **33**(6-7): p. 517-521.
45. Shinpuku, Y., et al., *Synthesis and characterization of novel cyclometalated iridium(III) complexes for nanocrystalline TiO<sub>2</sub>-based dye-sensitized solar cells*. Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 2011. **222**(1): p. 203-209.
46. Kotturi, K. and E. Masson, *Directional Self-Sorting with Cucurbit[8]uril Controlled by Allosteric  $\pi$ - $\pi$  and Metal-Metal Interactions*. Chemistry – A European Journal, 2018. **24**(34): p. 8670-8678.
47. Masson, E., M. Raeisi, and K. Kotturi, *Kinetics Inside, Outside and Through Cucurbiturils*. Israel Journal of Chemistry, 2018. **58**(3-4): p. 413-434.
48. Tobajas-Curiel, G., et al., *Substituent effects on aromatic interactions in water*. Chemical Science, 2023. **14**(23): p. 6226-6236.
49. Hunter, C.A., *Quantifying Intermolecular Interactions: Guidelines for the Molecular Recognition Toolbox*. Angewandte Chemie International Edition, 2004. **43**(40): p. 5310-5324.
50. Cook, J.L., et al., *Solvent Effects on Hydrogen Bonding* Angewandte Chemie International Edition. 2007. **46**(20): p. 3706-3709.
51. Cook, J.L., et al., *Preferential Solvation and Hydrogen Bonding in Mixed Solvents*. Angewandte Chemie International Edition, 2008. **47**(33): p. 6275-6277.
52. Yuan, H., et al., *Preparation of quarternary ammonium salt-tagged ferrocenylphosphine-imine ligands and their application to palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution*. Tetrahedron: Asymmetry, 2010. **21**(15): p. 1874-1884.

# Anexos

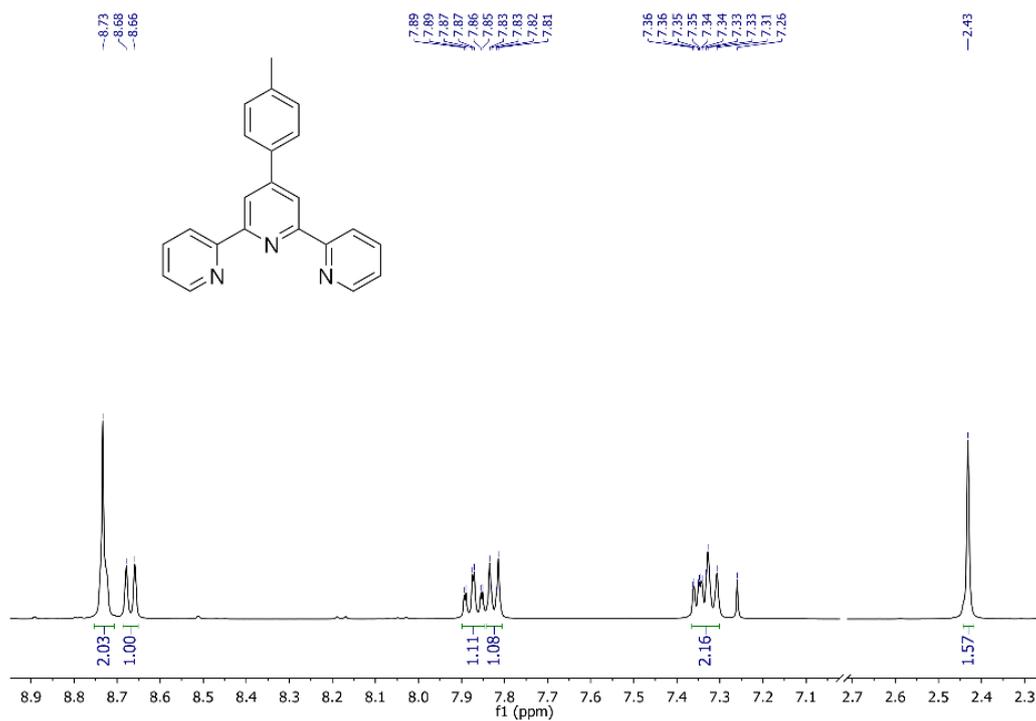


Figura 36. Espectro ampliado de  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 1.

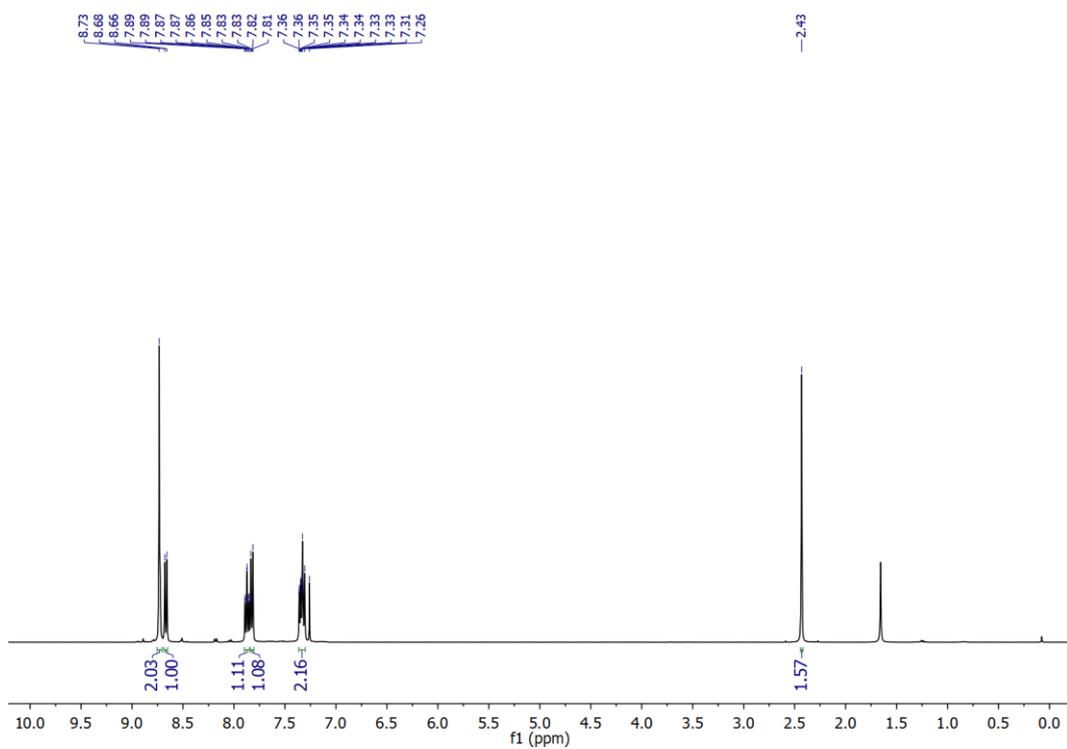


Figura 37. Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 1.

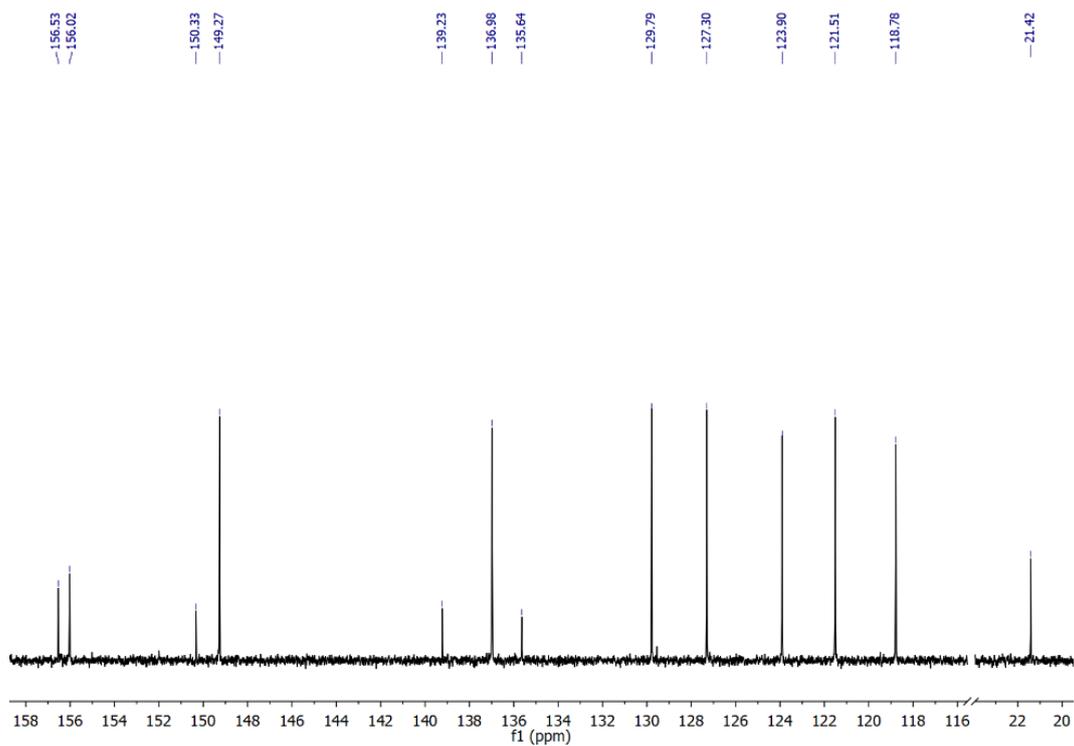


Figura 38. Espectro ampliado de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 1.

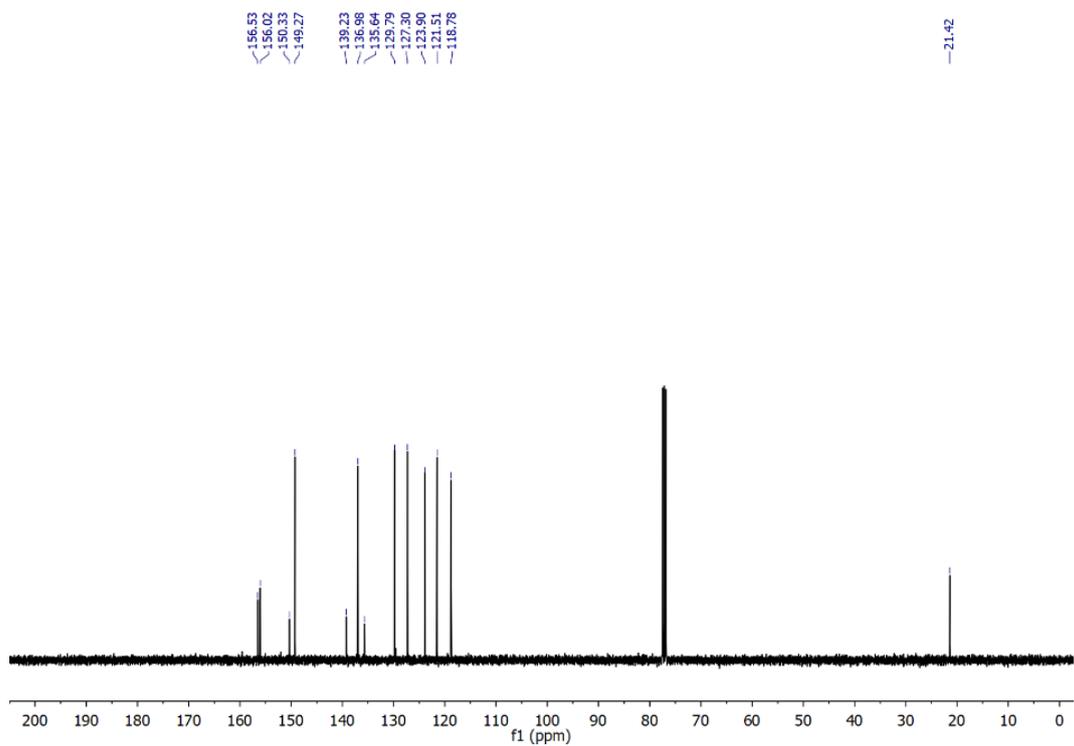


Figura 39. Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 1.

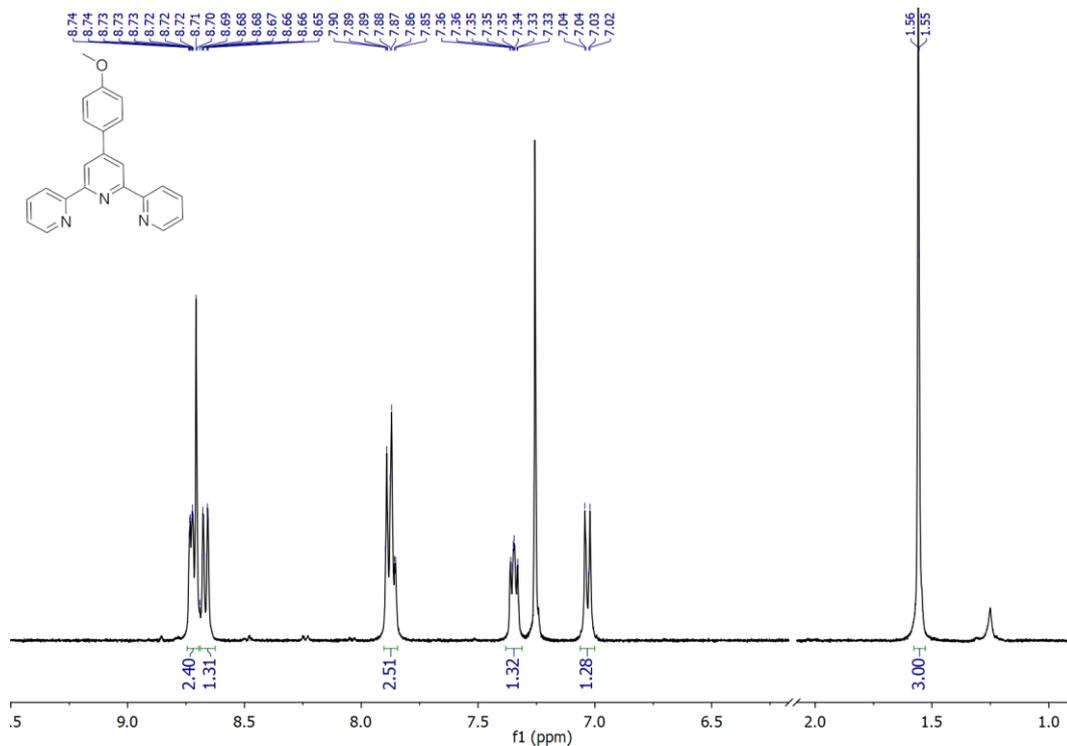


Figura 40. Espectro ampliado de  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 2.

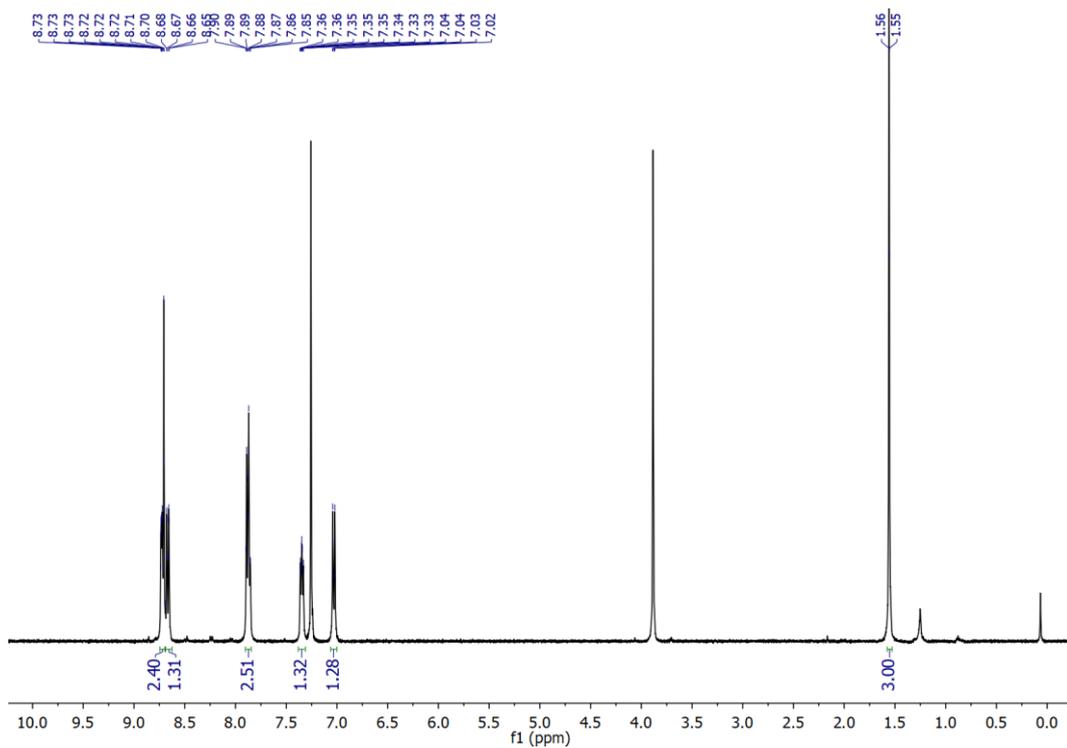


Figura 41. Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 2.

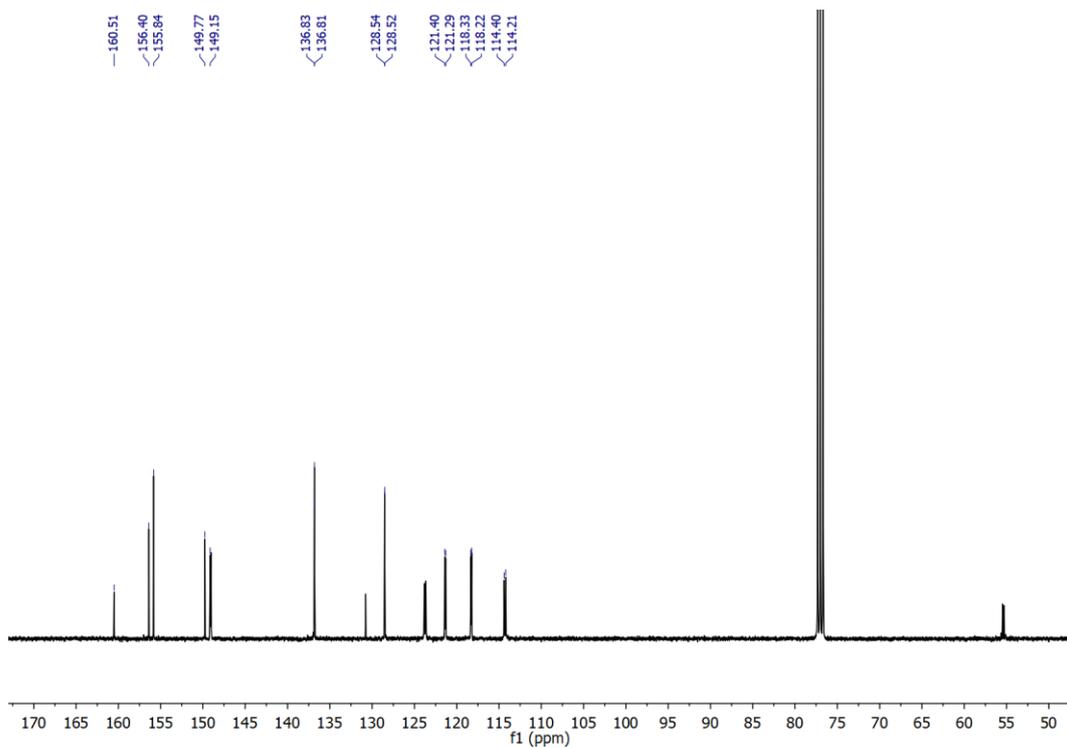


Figura 42. Espectro ampliado de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 2.

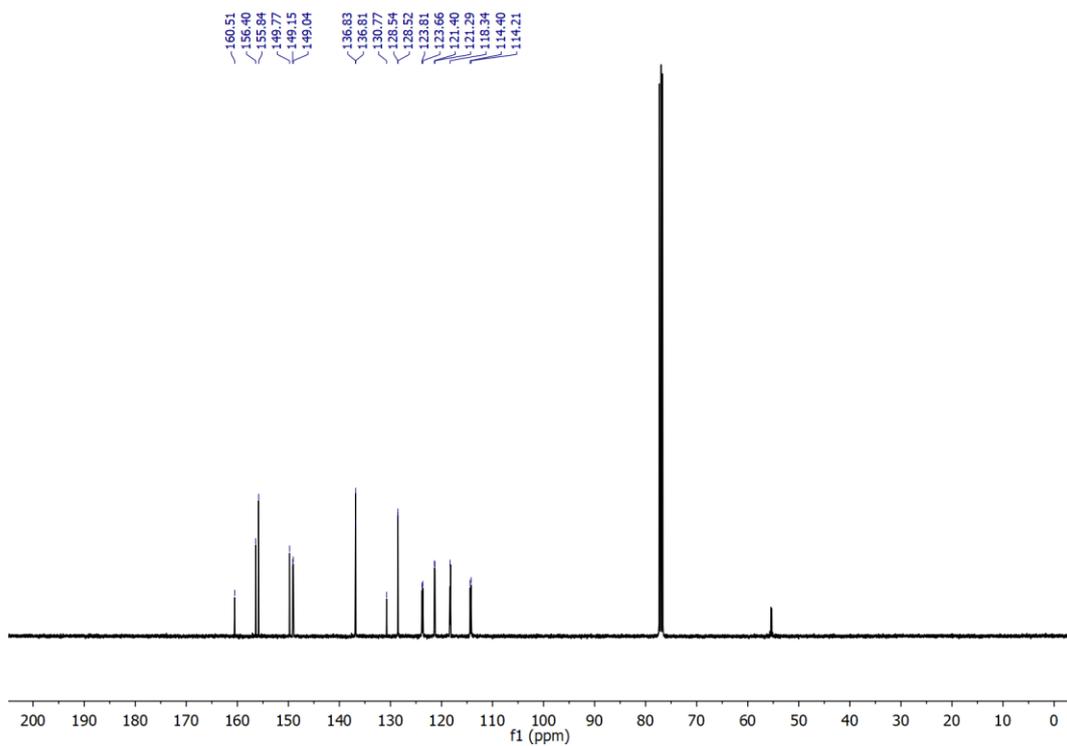


Figura 43. Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 2.



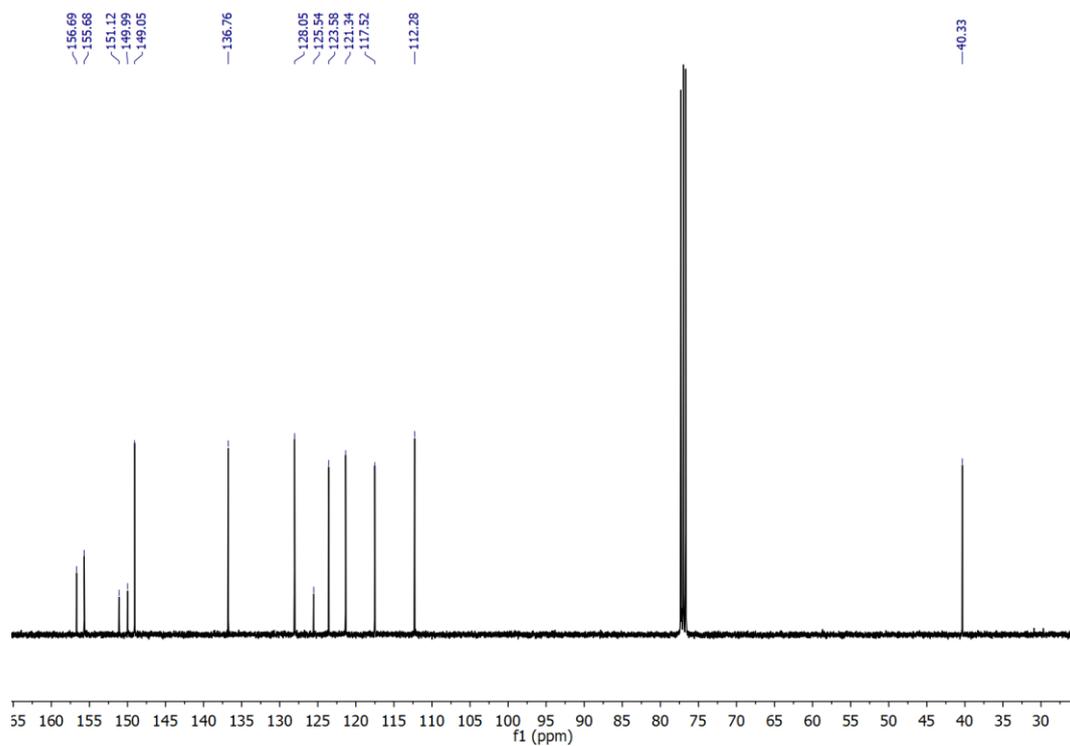


Figura 46. Espectro ampliado de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 3.

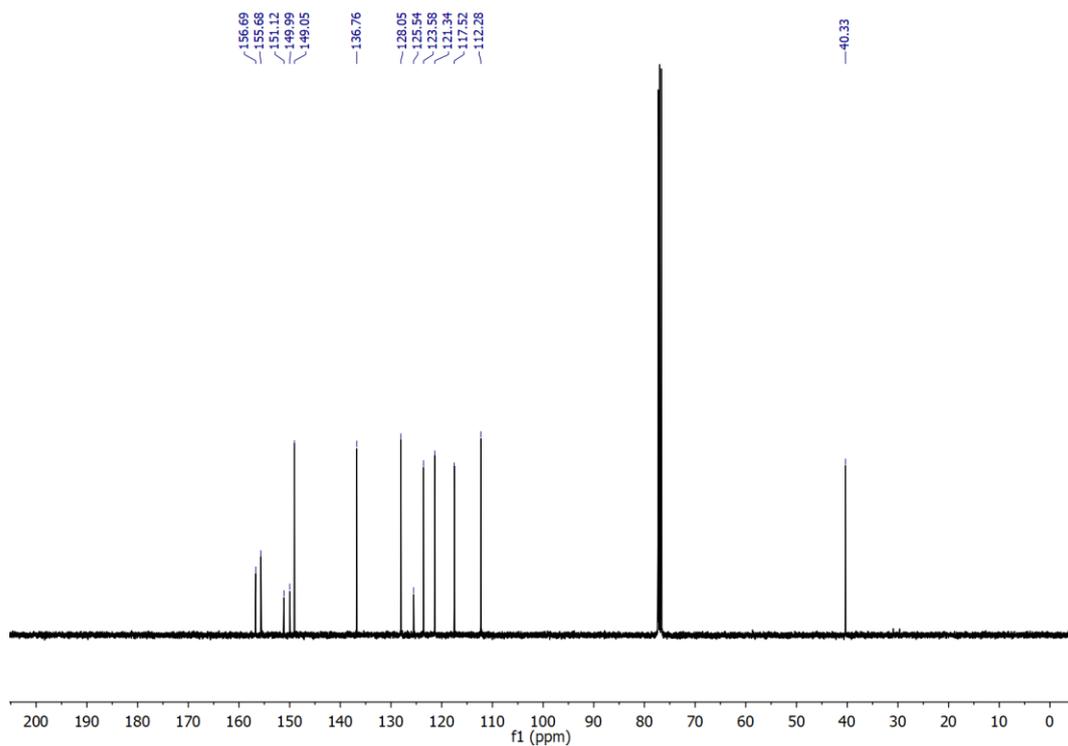


Figura 47. Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto 3.

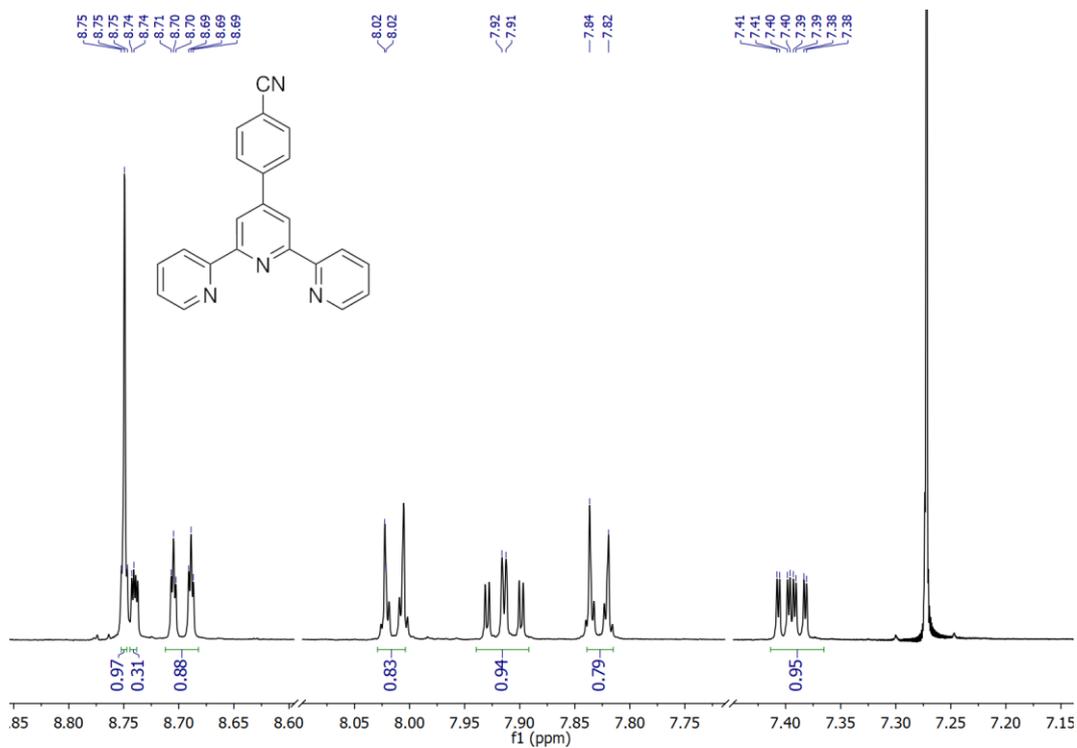


Figura 48. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 4.

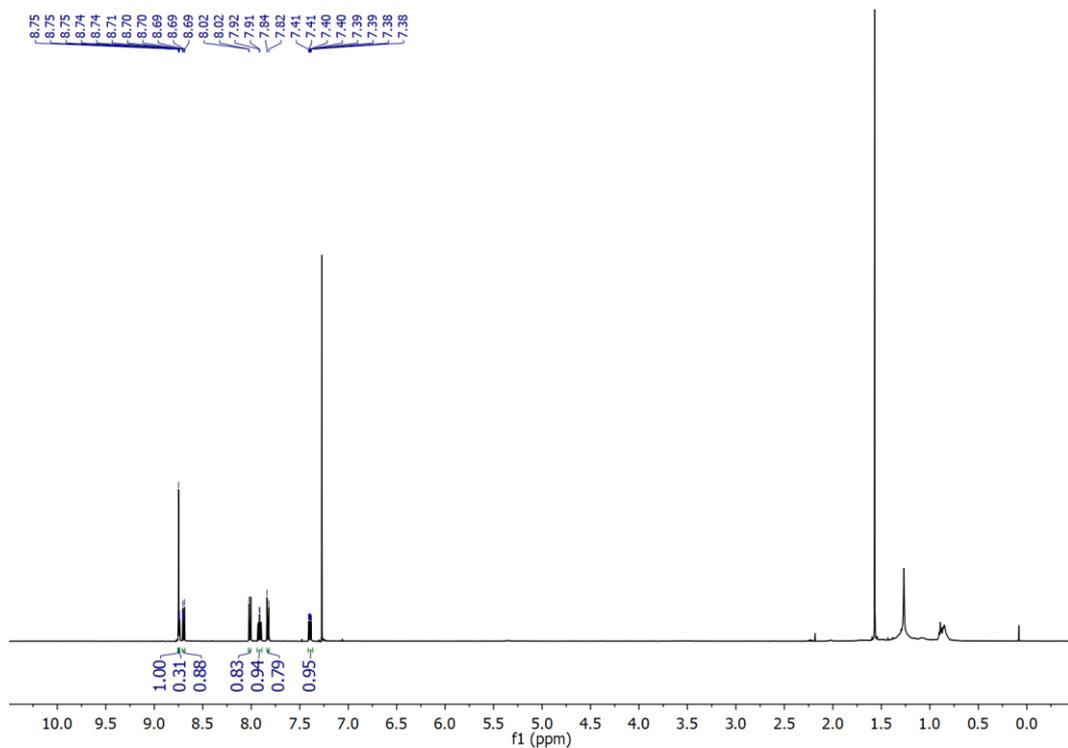


Figura 49. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 4.

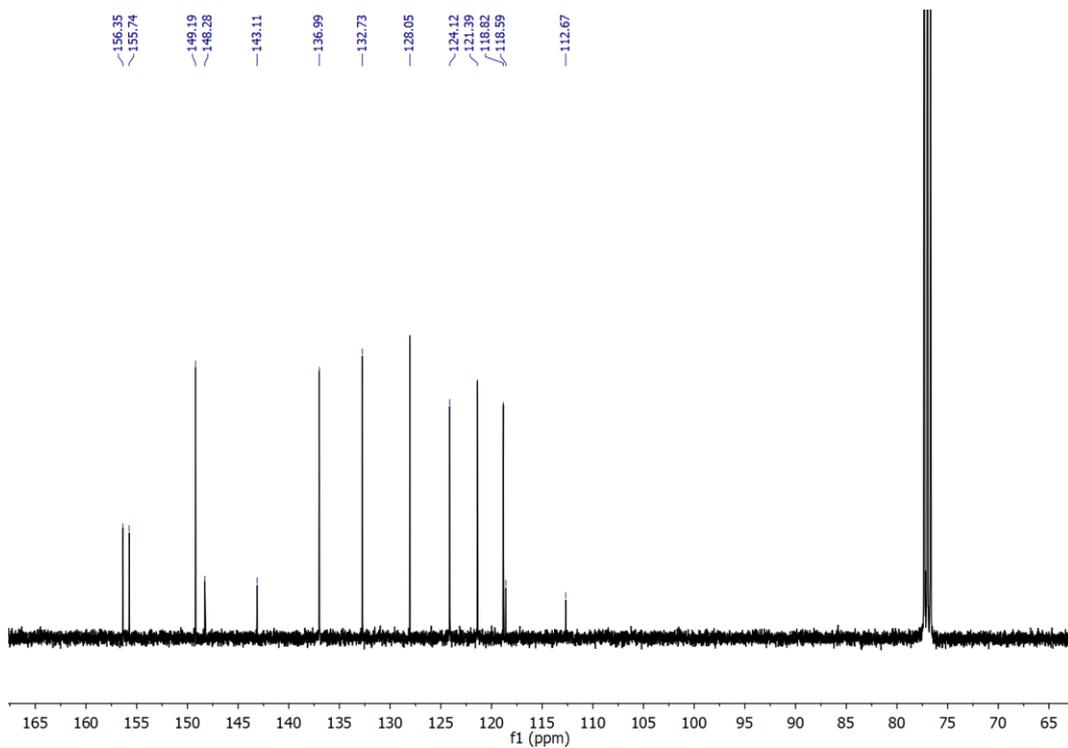


Figura 50. Espectro ampliado  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 4.

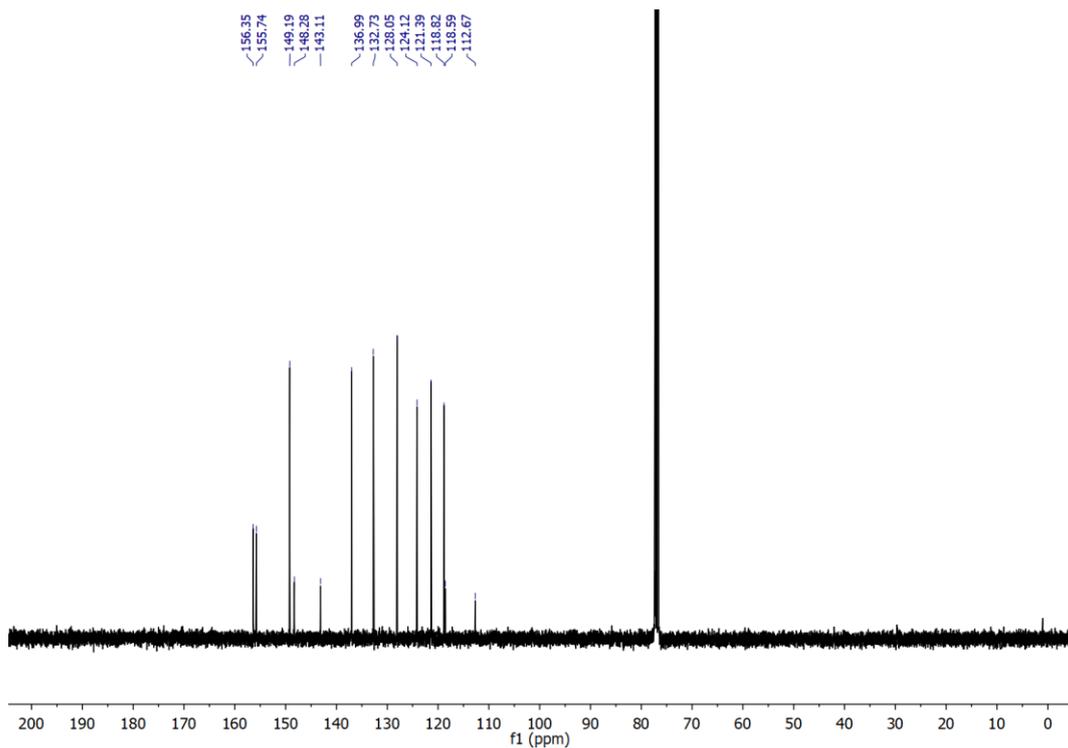


Figura 51. Espectro  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 4.

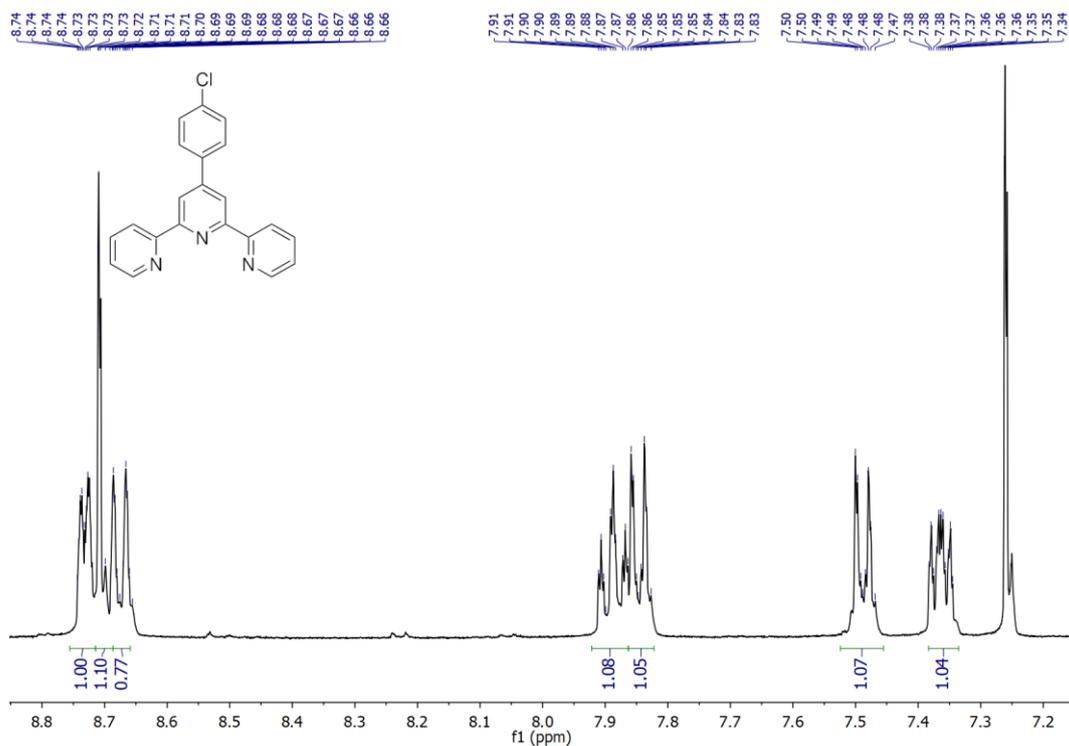


Figura 52. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5.

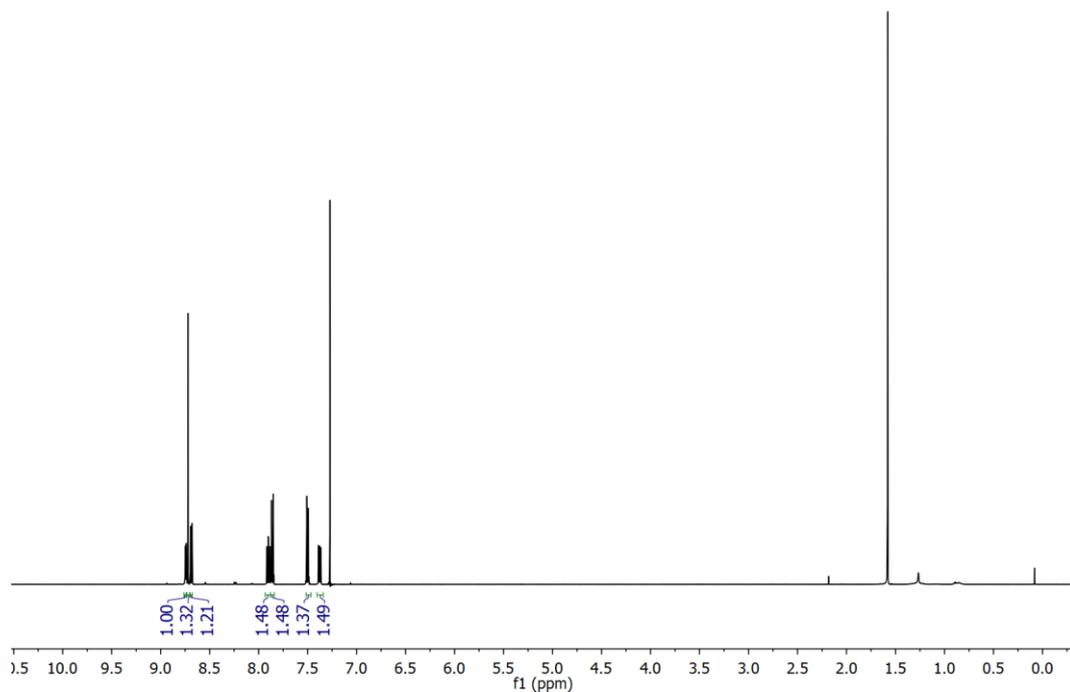


Figura 53. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5.

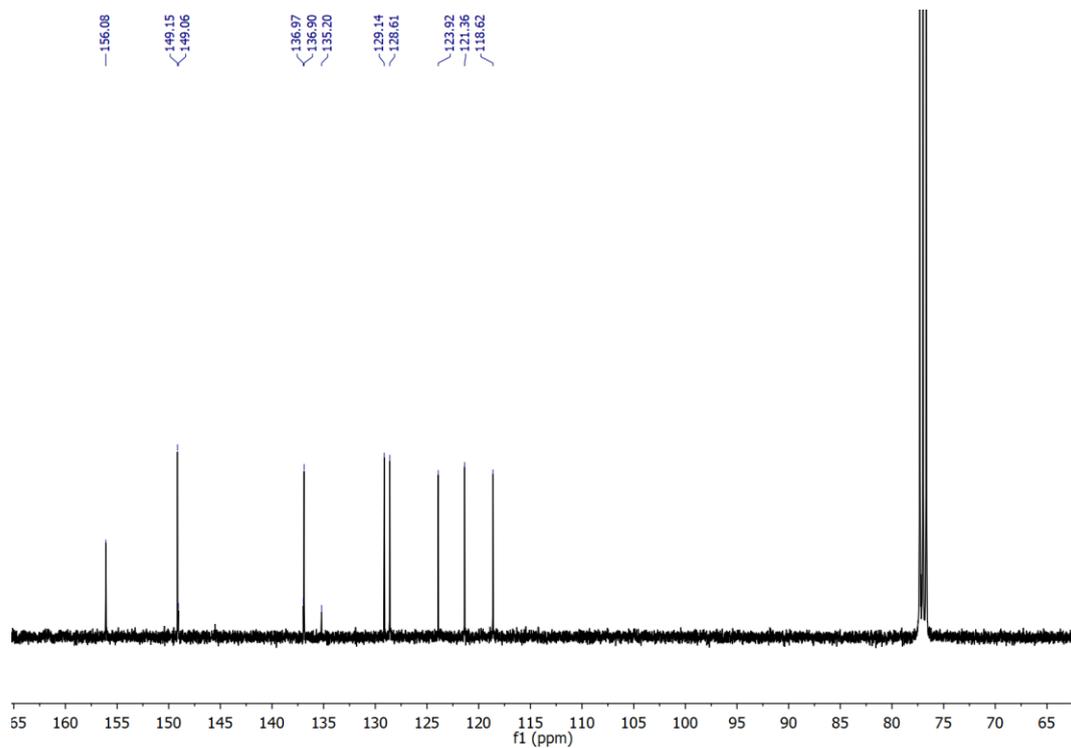


Figura 54. Espectro ampliado de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5.

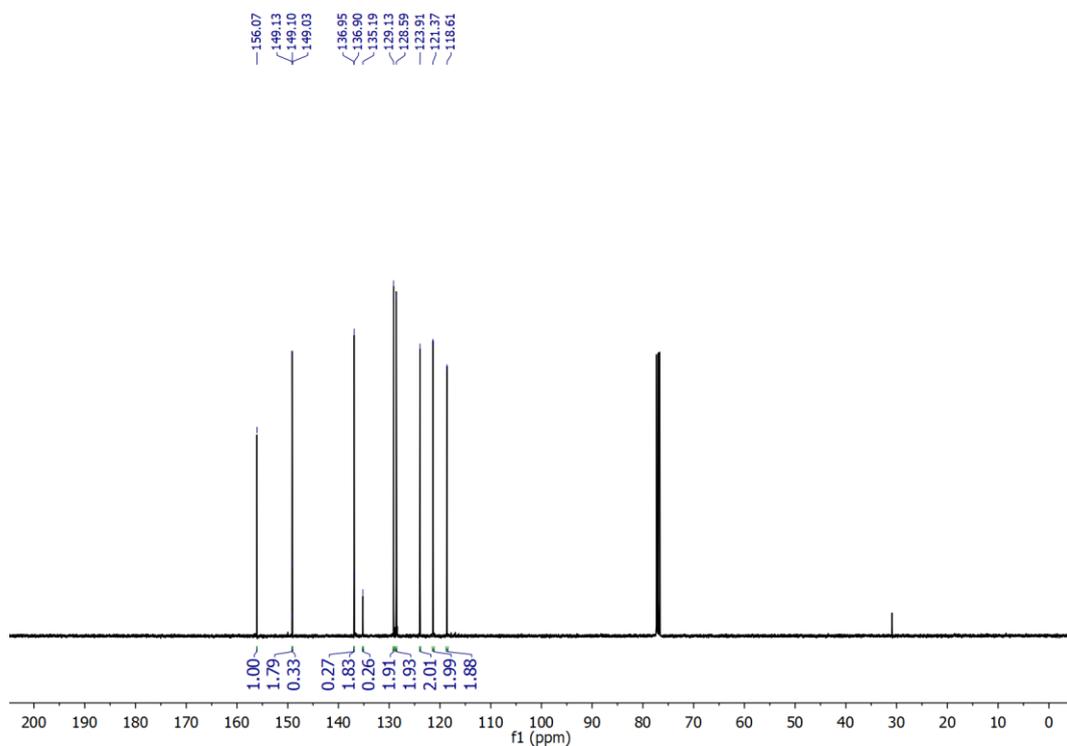


Figura 55. Espectro  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 5.

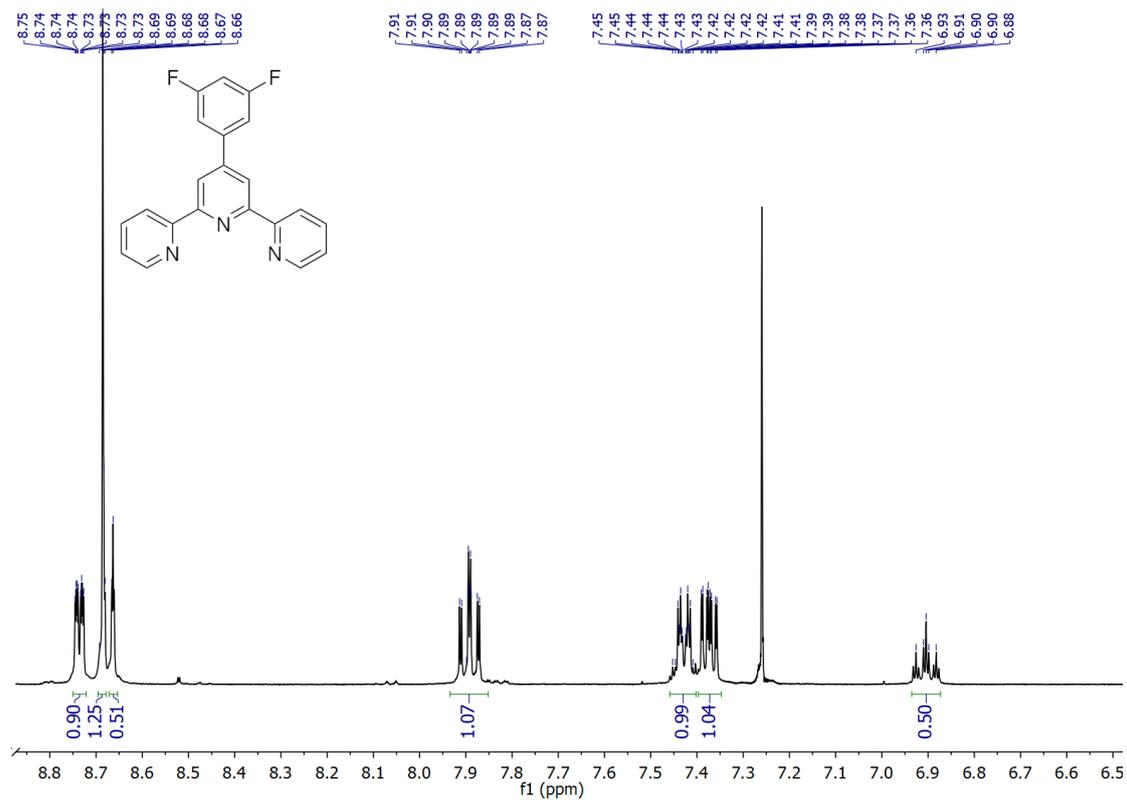


Figura 56. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 6.

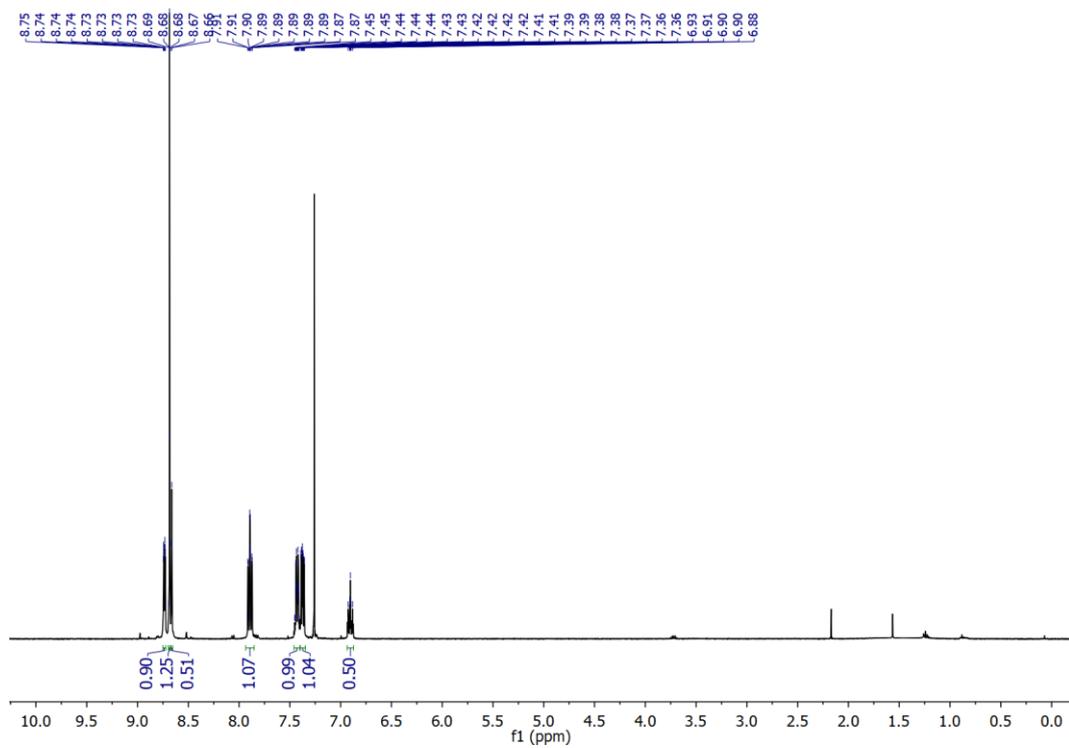


Figura 57. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 6.

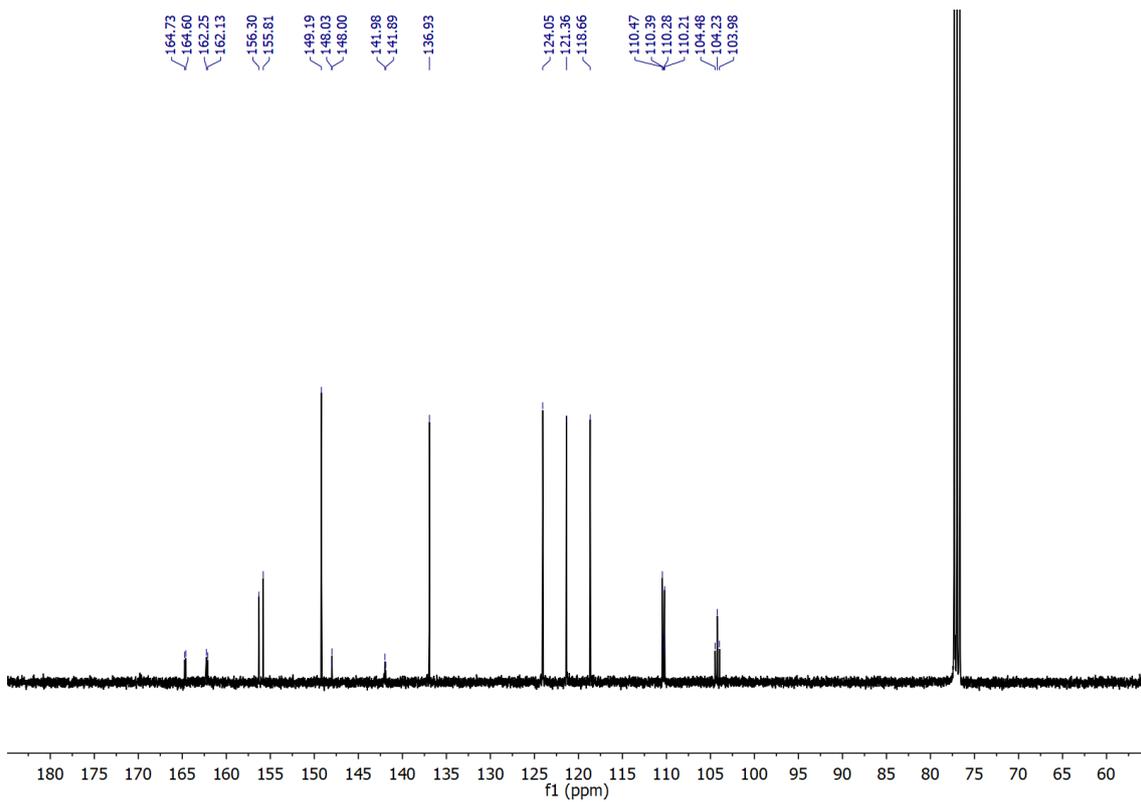


Figura 58. Espectro ampliado de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 6.

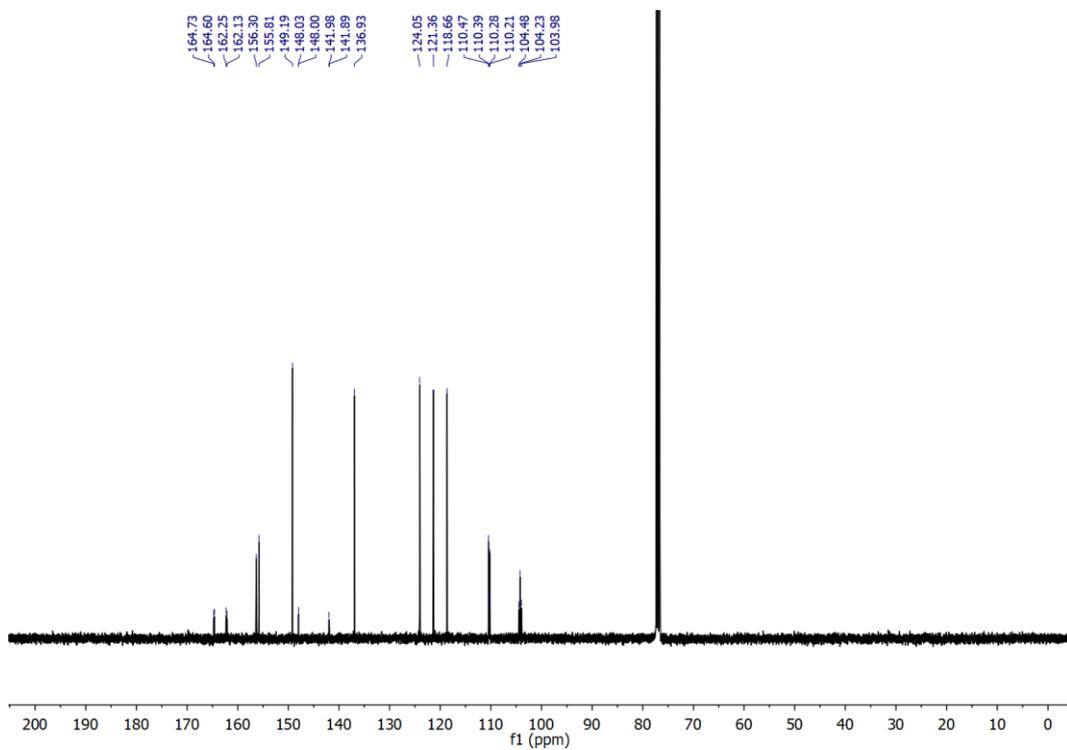
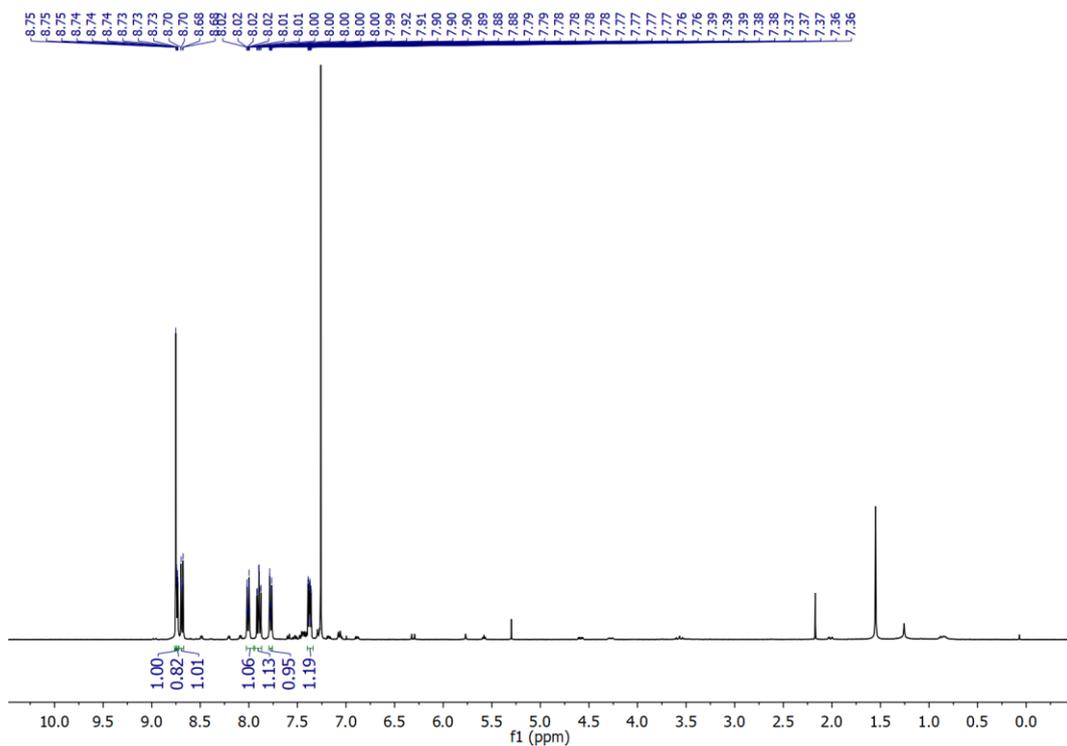
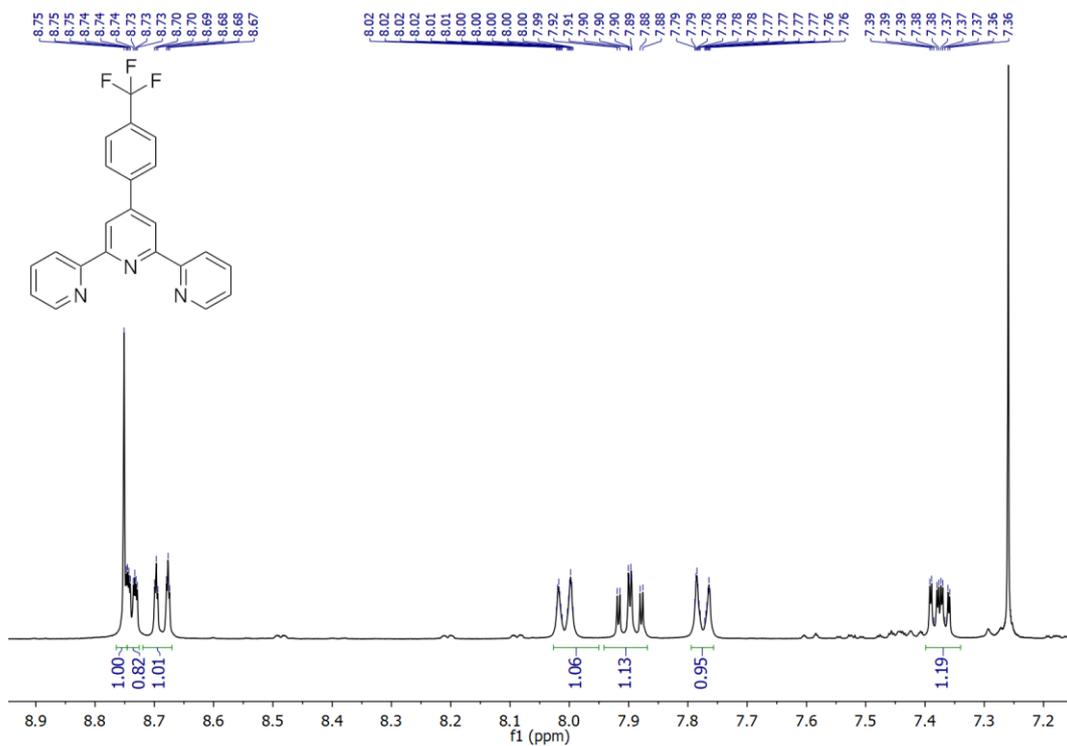


Figura 59. Espectro  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 6.



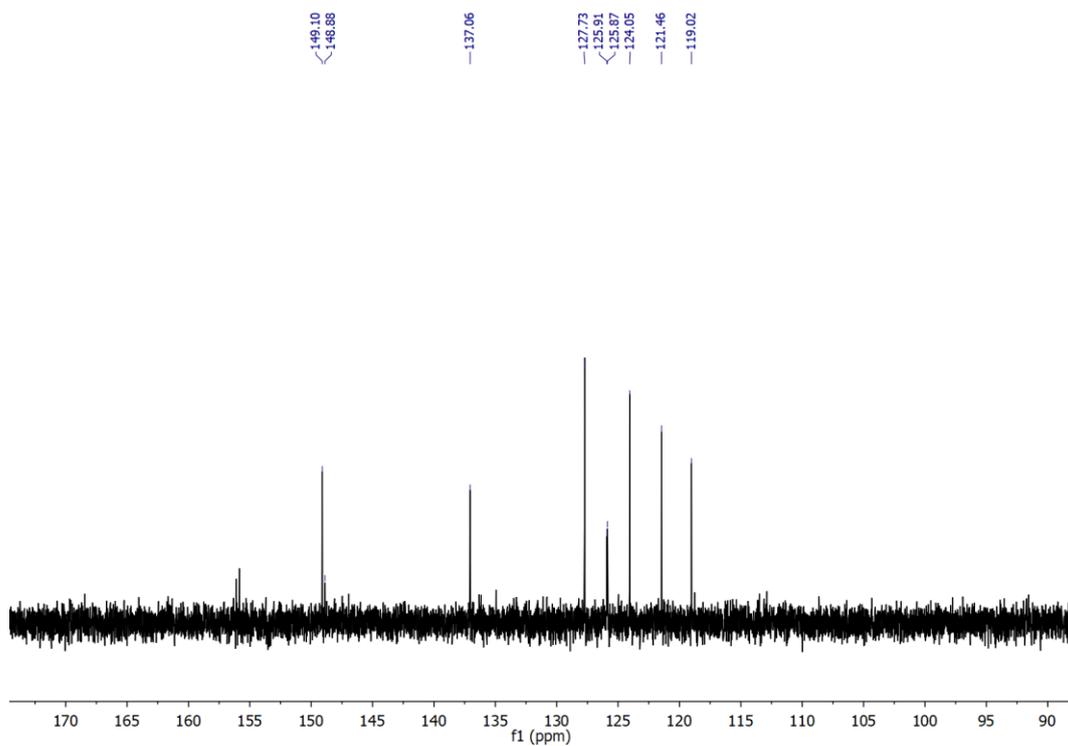


Figura 62. Espectro ampliado de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7.

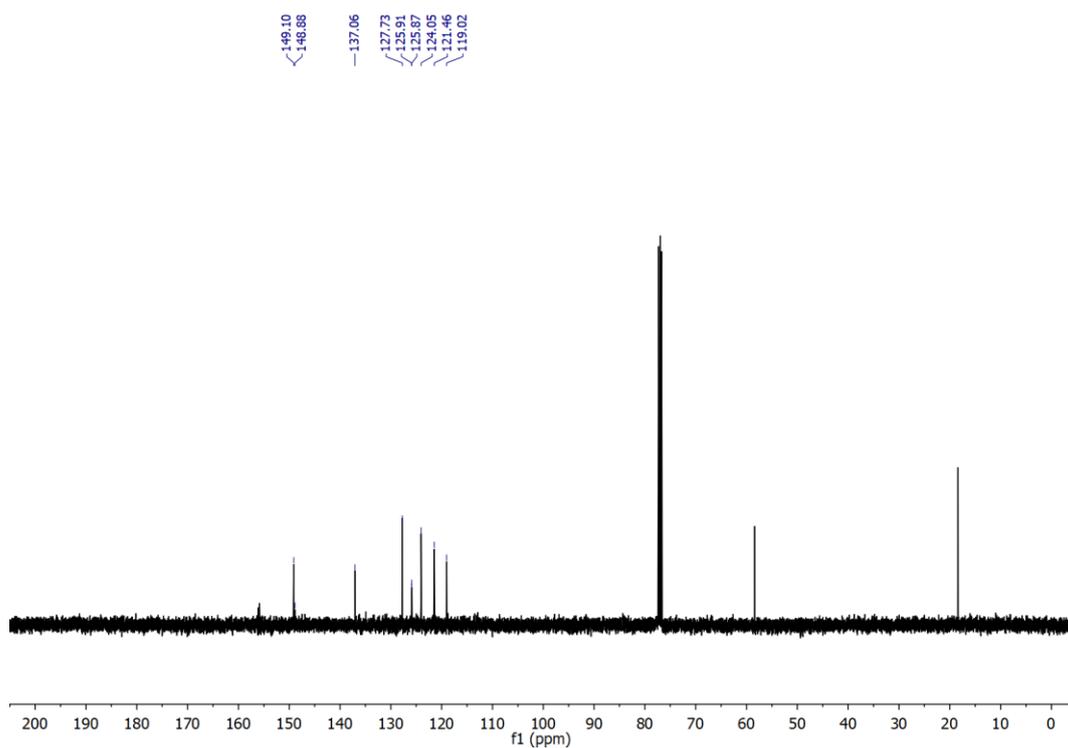


Figura 63. Espectro  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 7.

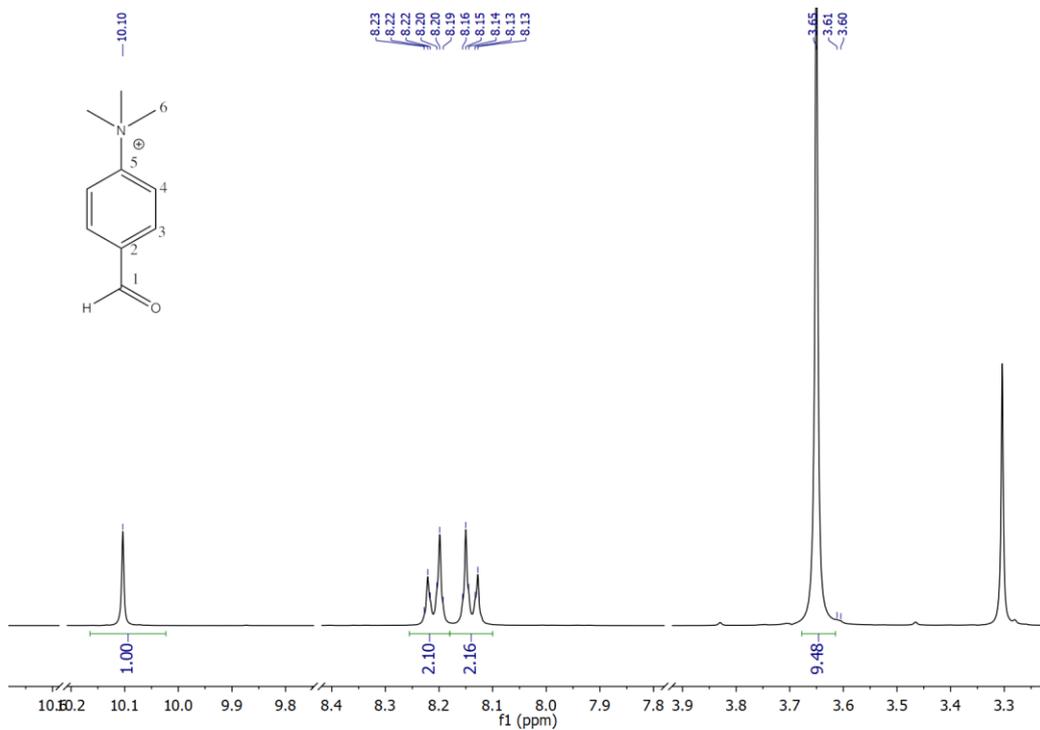


Figura 64. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO) del compuesto 8.0.

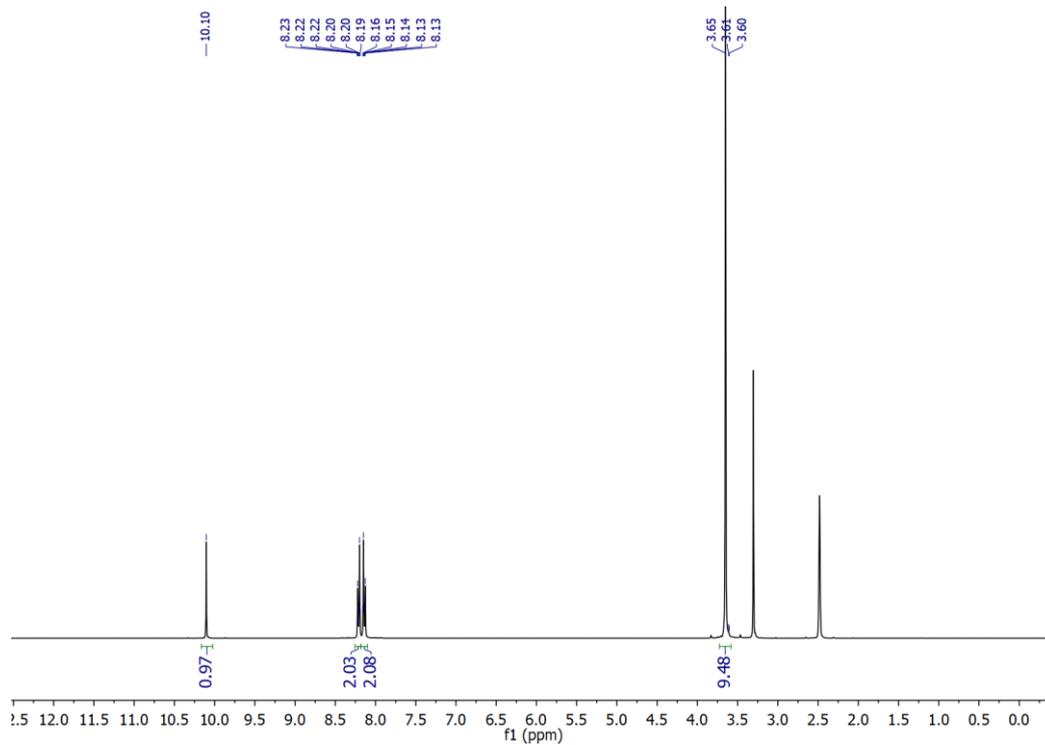


Figura 65. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO) del compuesto 8.0.

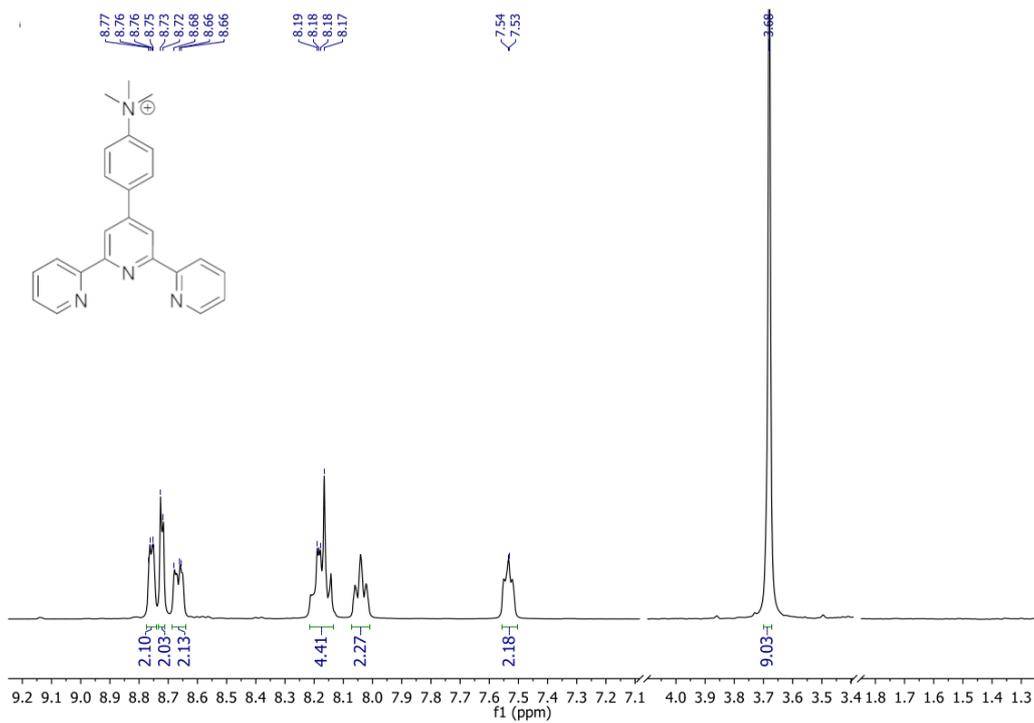


Figura 66. Espectro ampliado 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 8.

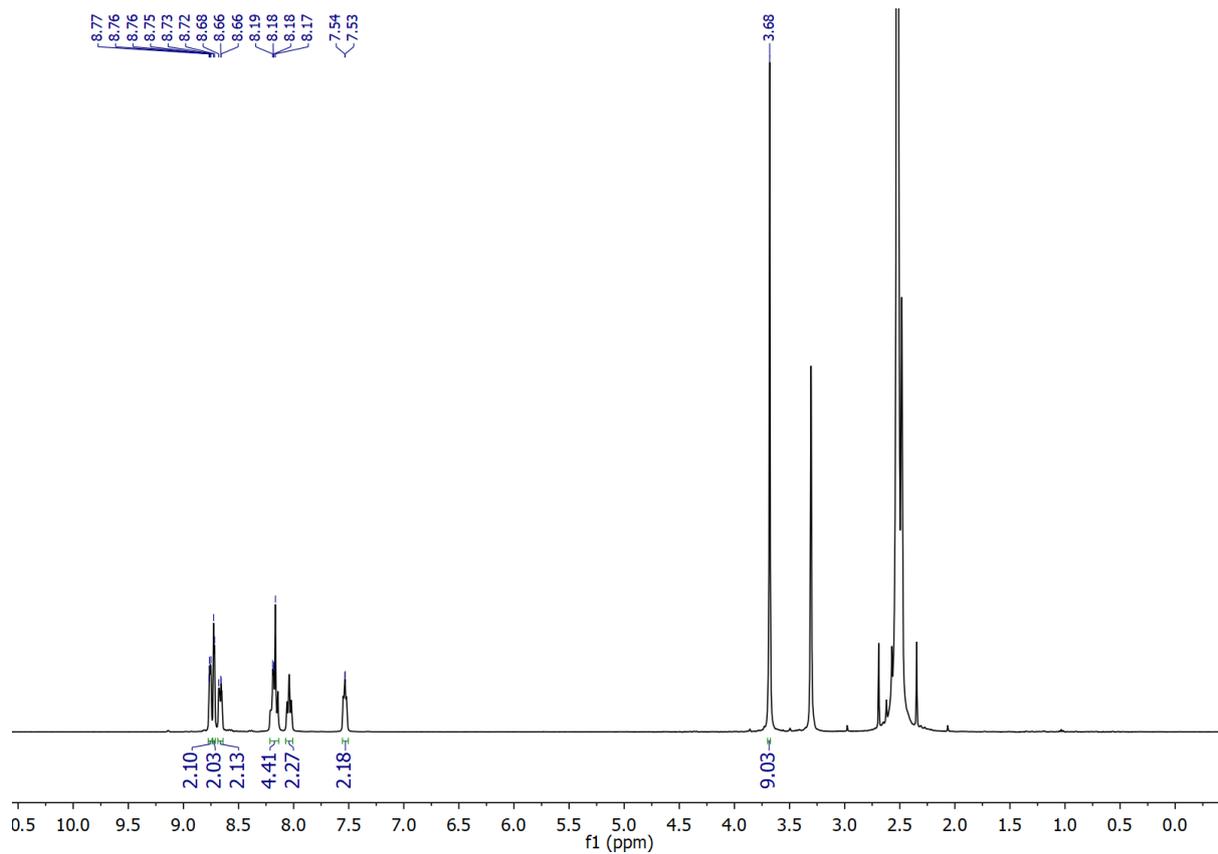


Figura 67. Espectro ampliado 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 8.

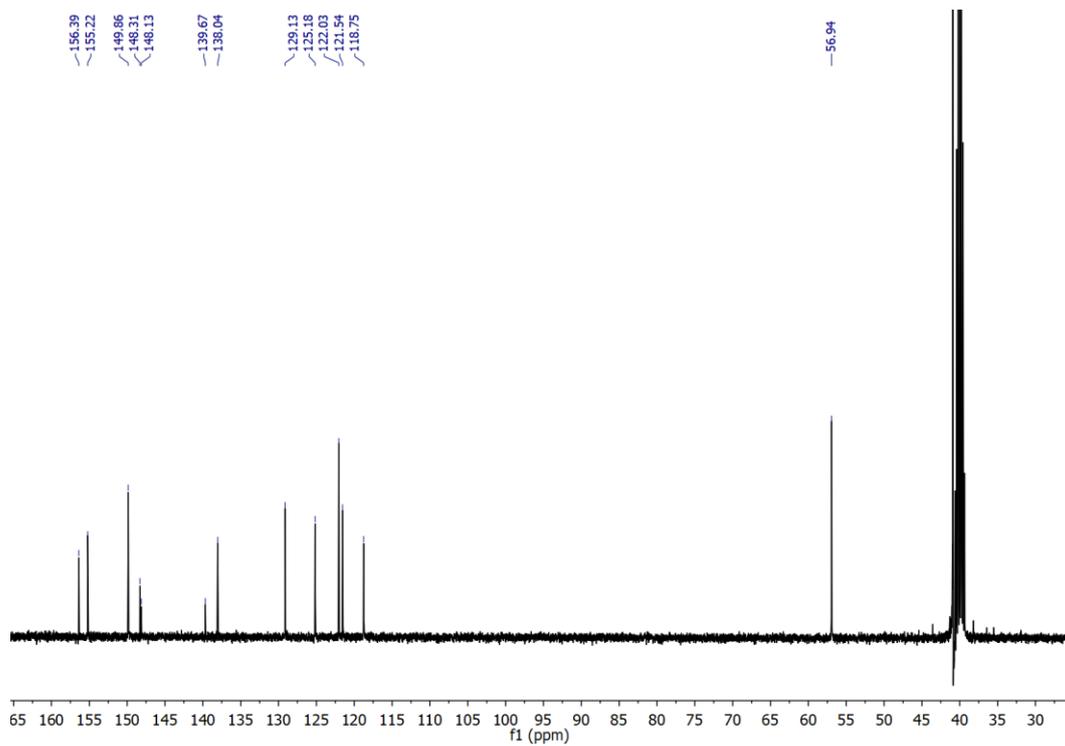


Figura 69. Espectro ampliado de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 8.

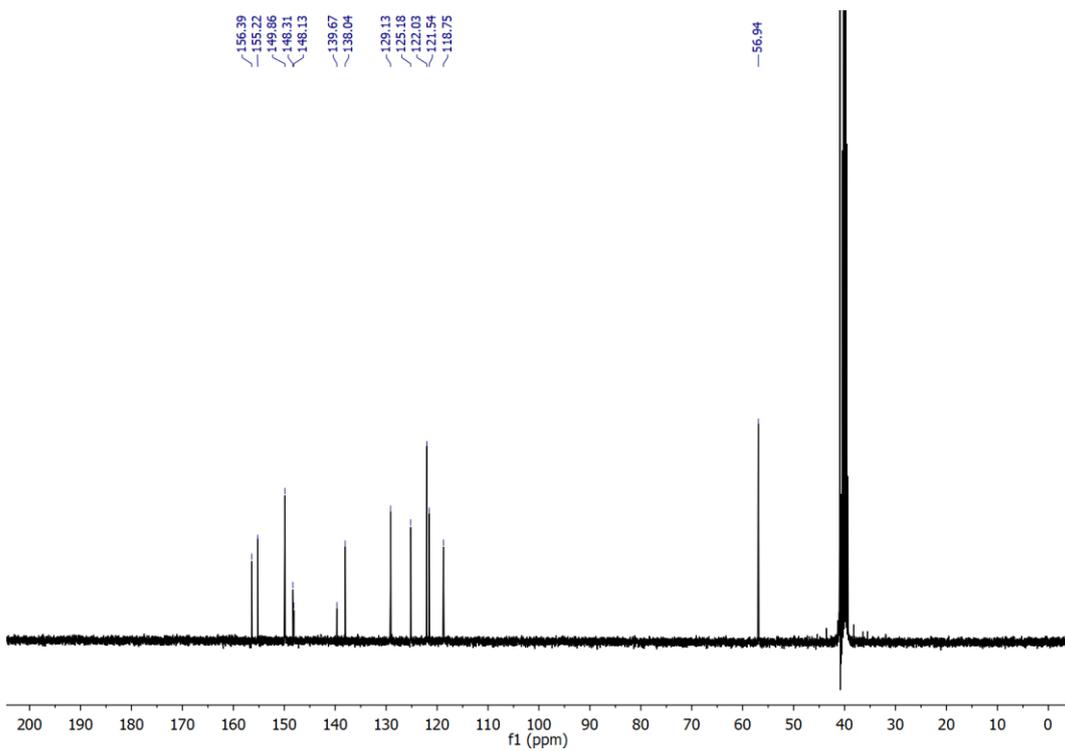


Figura 68. Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 8.

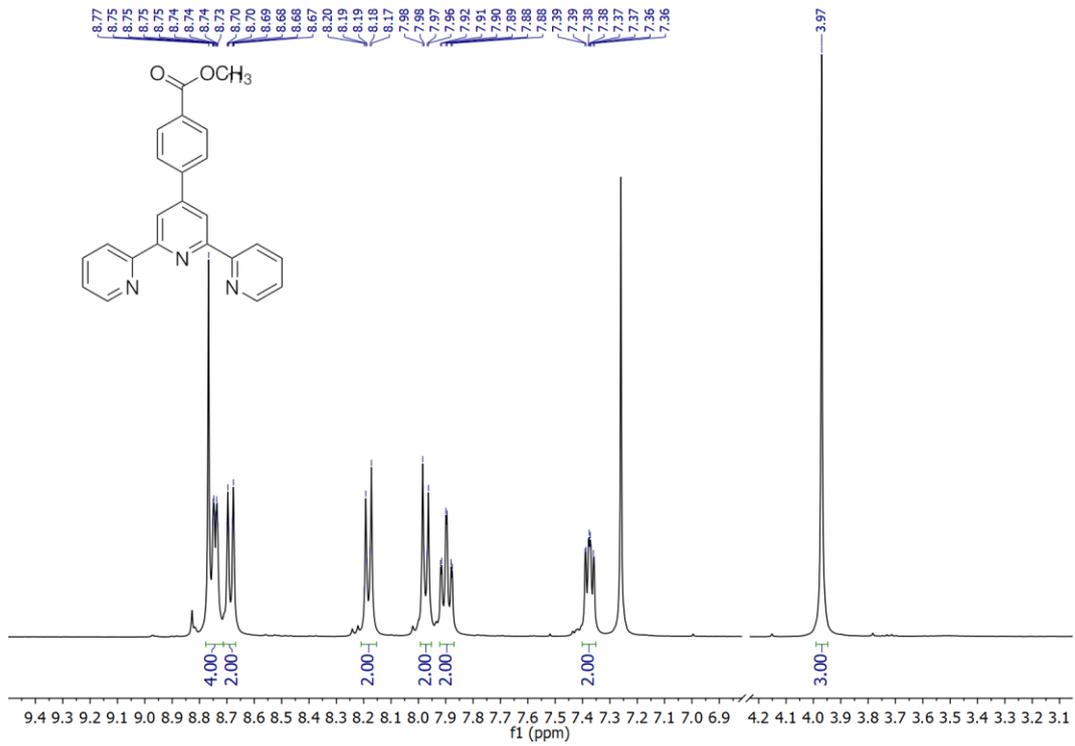


Figura 71. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 9.

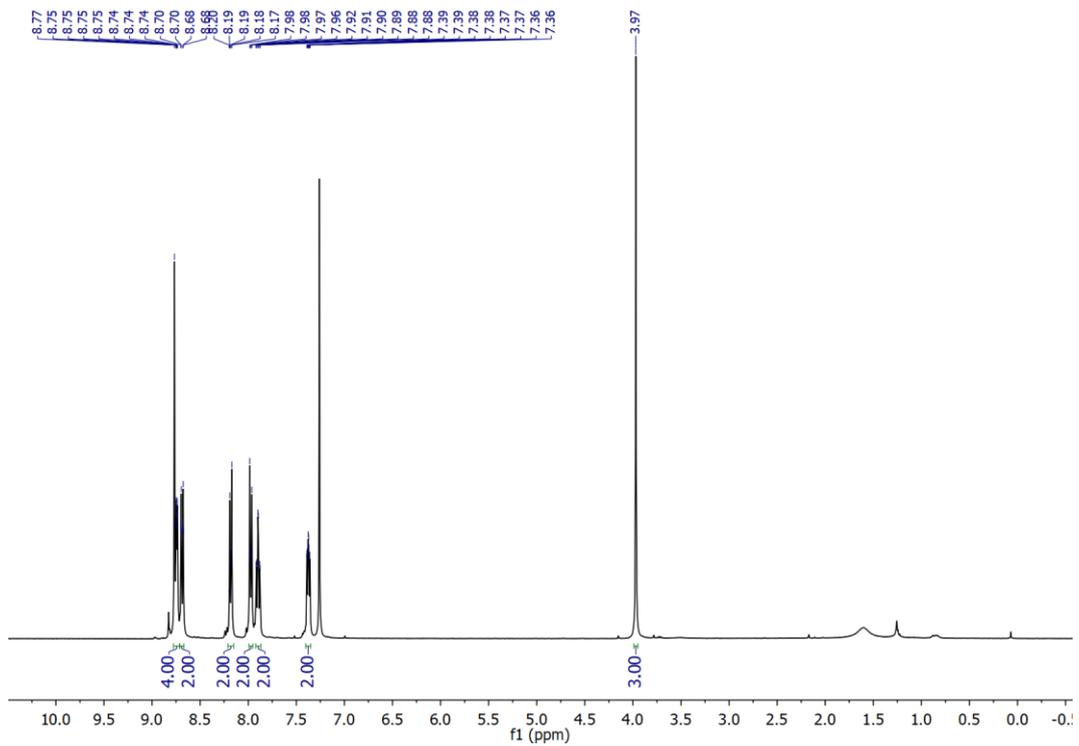


Figura 69. Espectro <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 9.

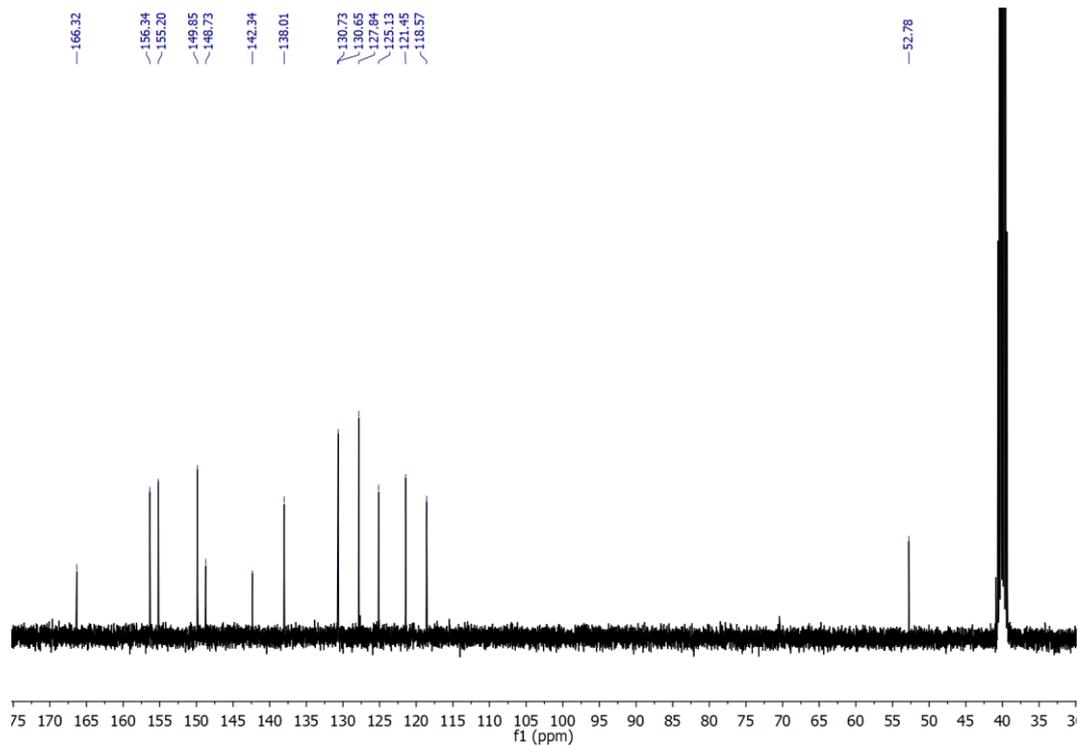


Figura 72. Espectro ampliado de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 9.

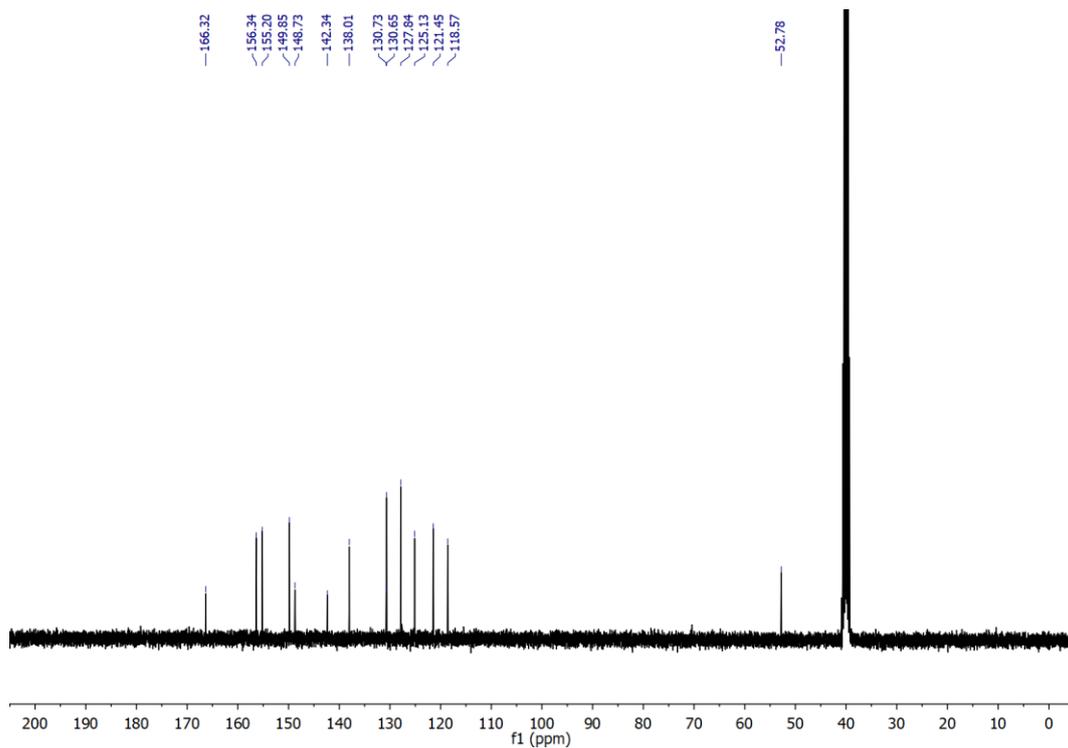


Figura 73. Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 9.

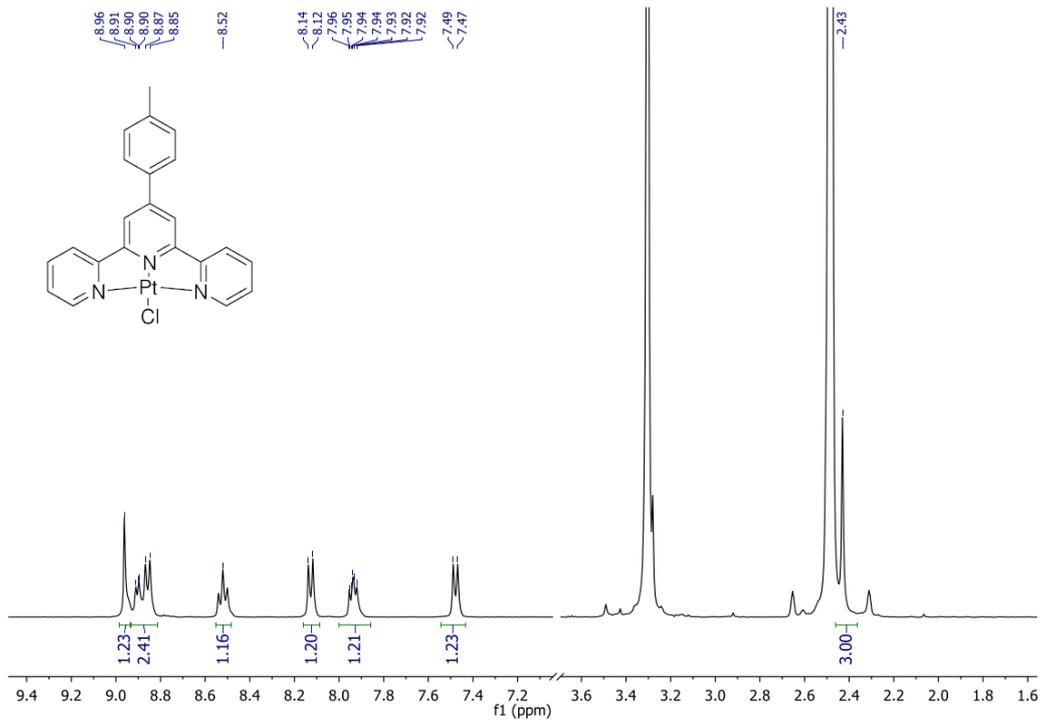


Figura 74. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 1.1.

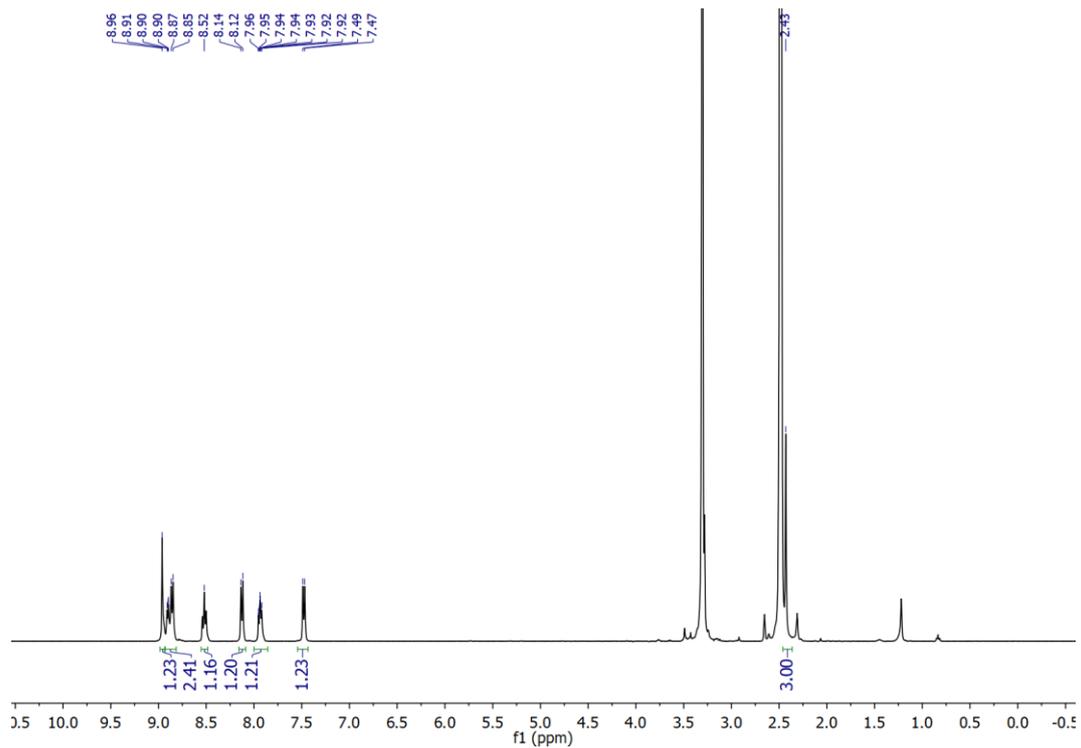


Figura 70. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 1.1.

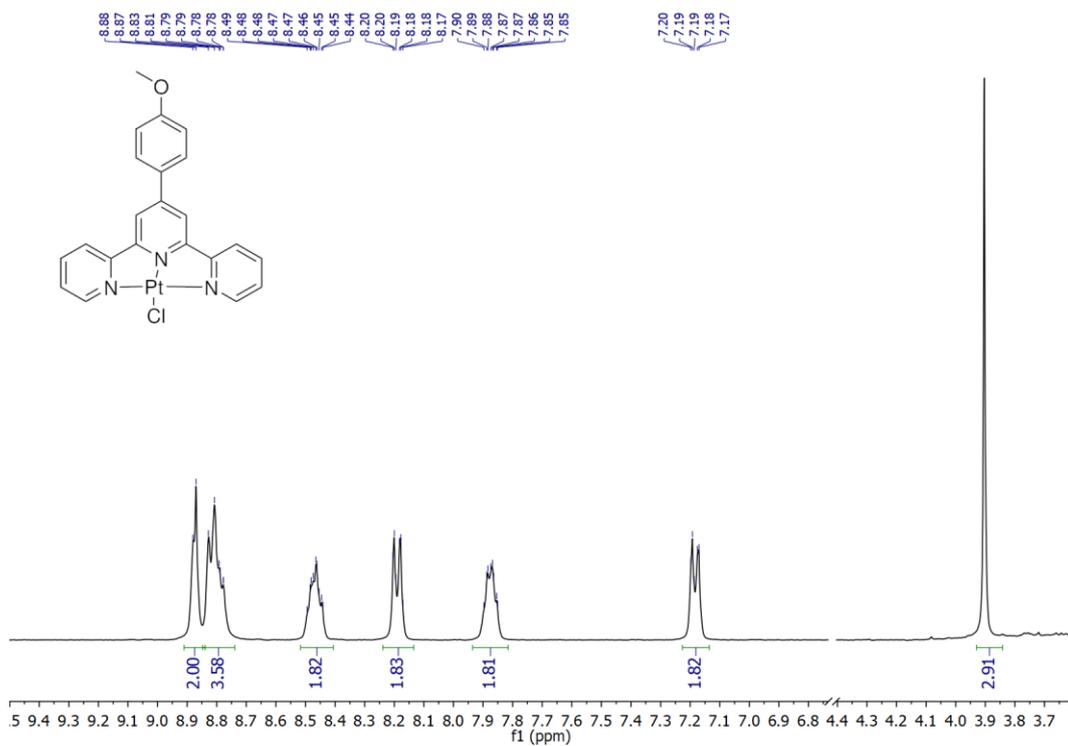


Figura 71. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 2.1.

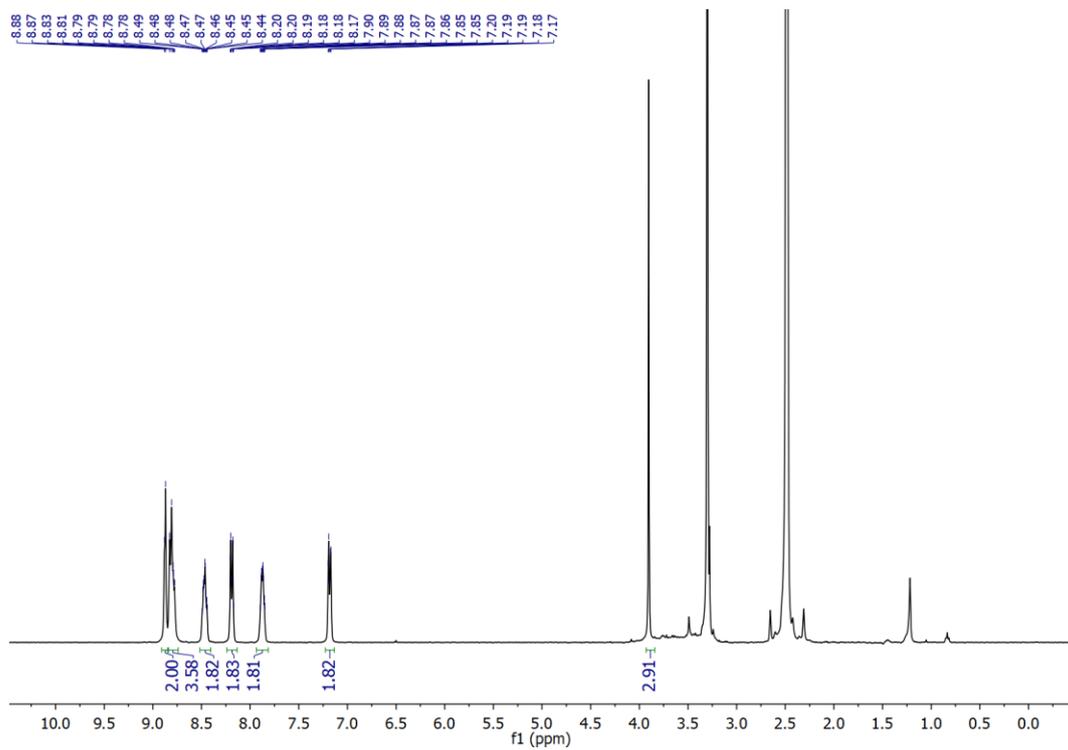


Figura 72. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 2.1.

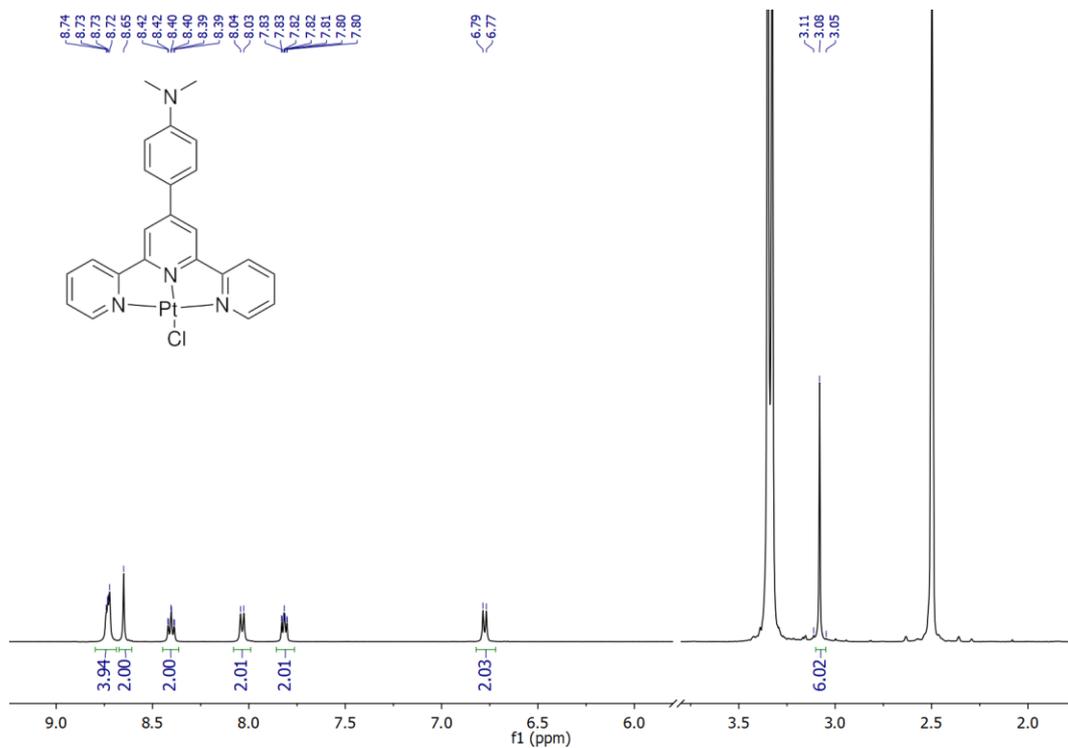


Figura 78. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 3.1.

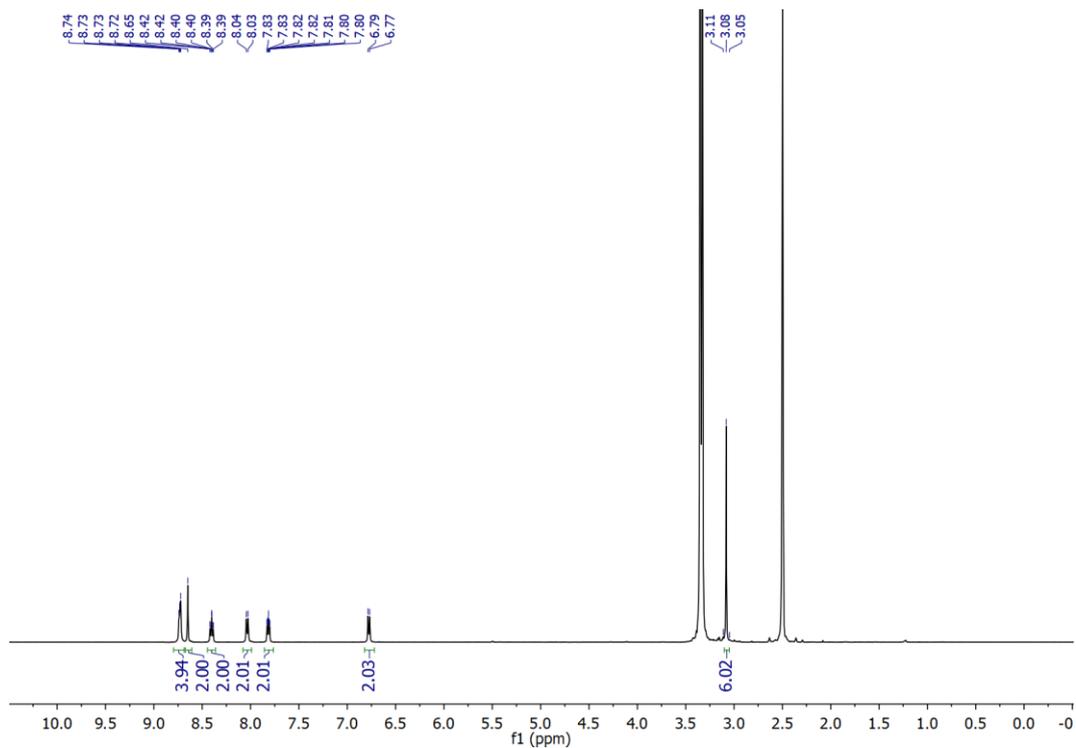


Figura 73. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 3.1.

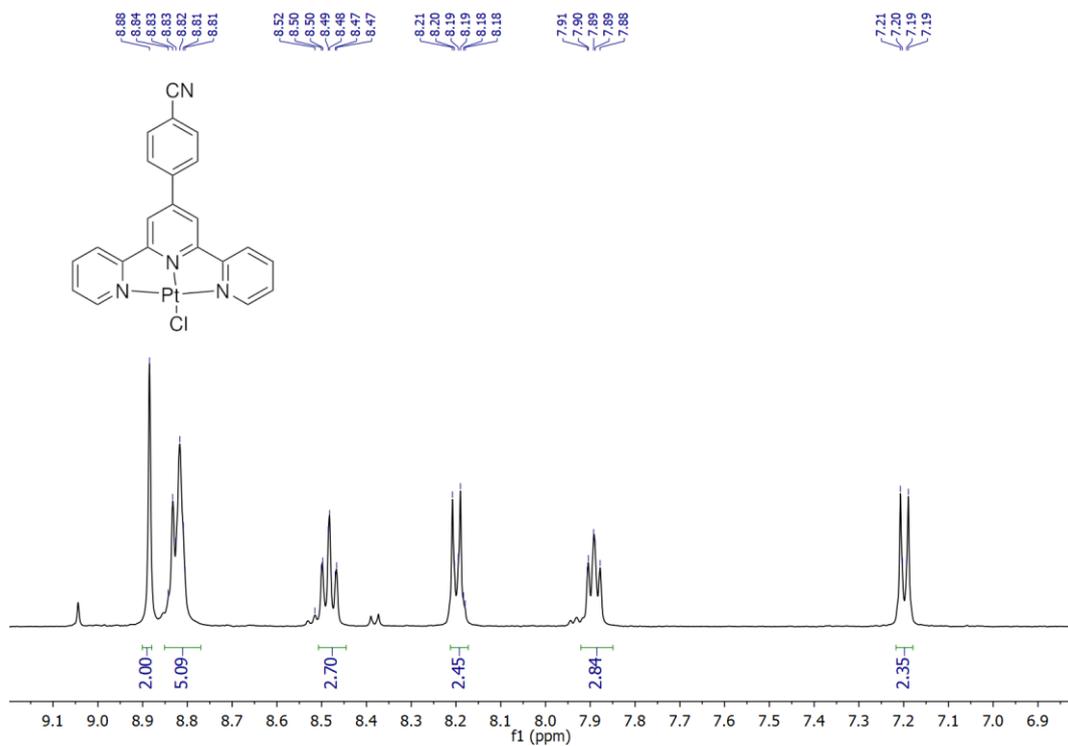


Figura 80. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 4.1.

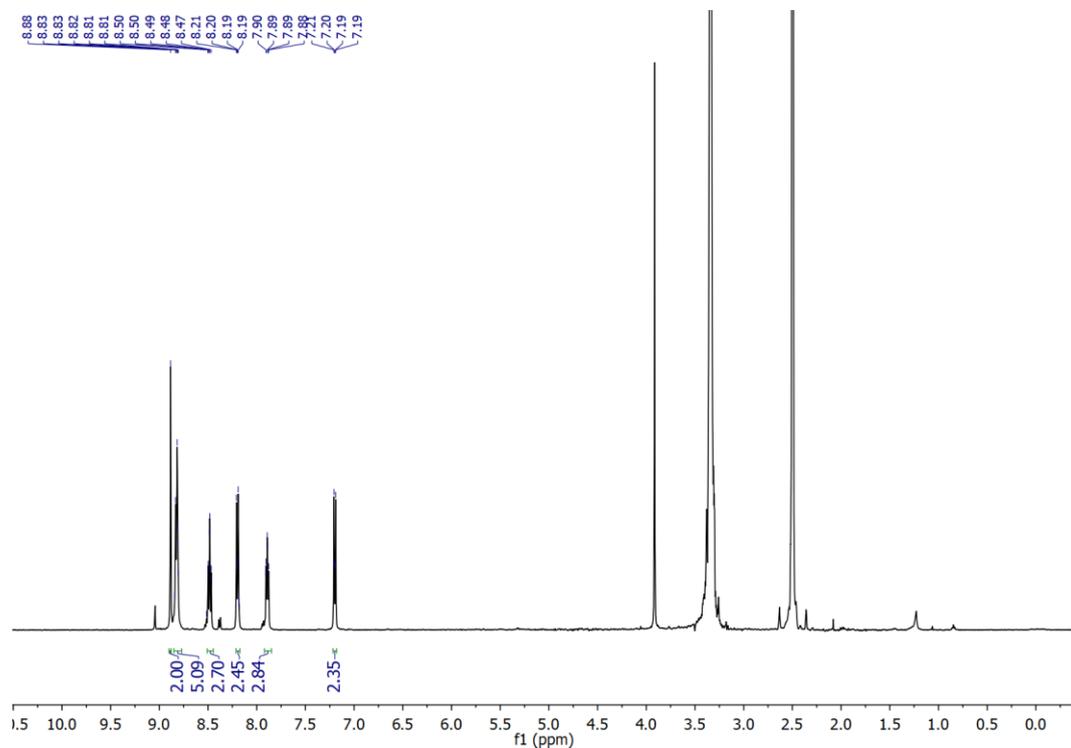


Figura 81. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 4.1.

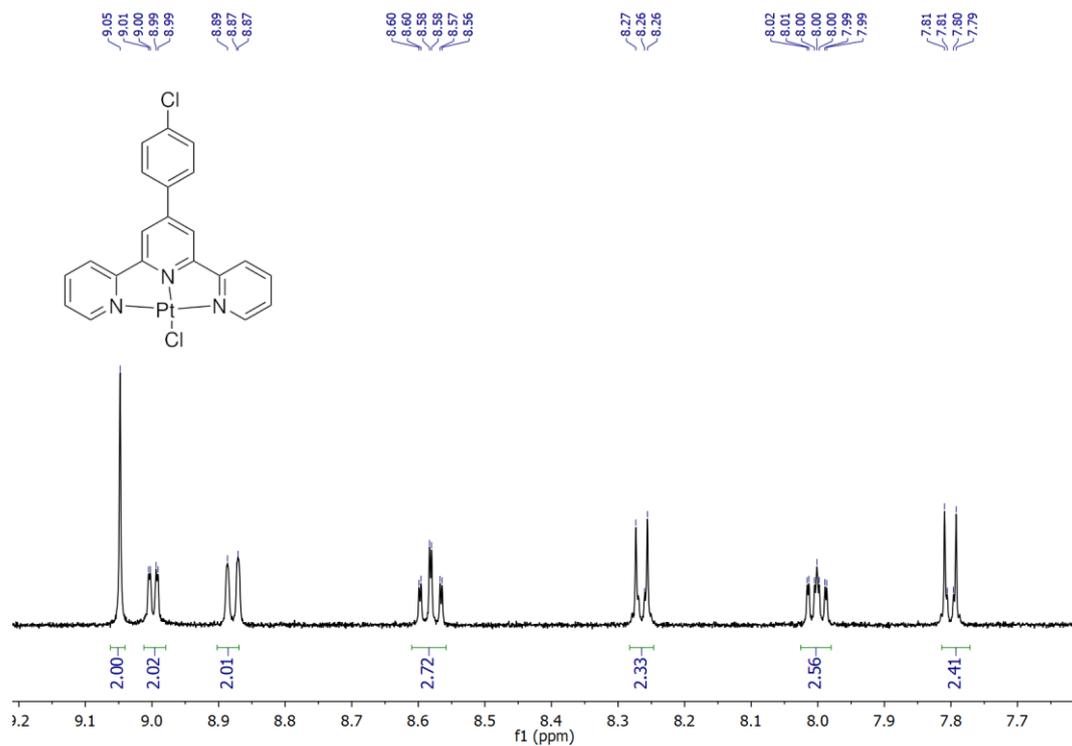


Figura 82. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 5.1.

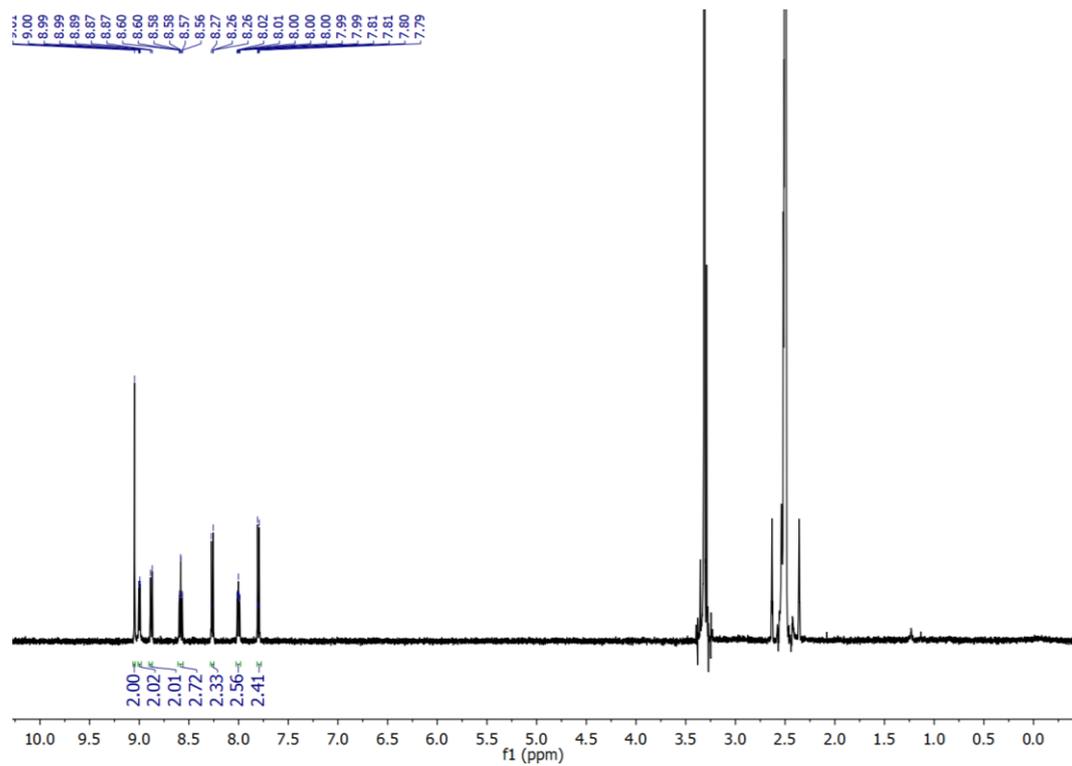


Figura 83. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 5.1.

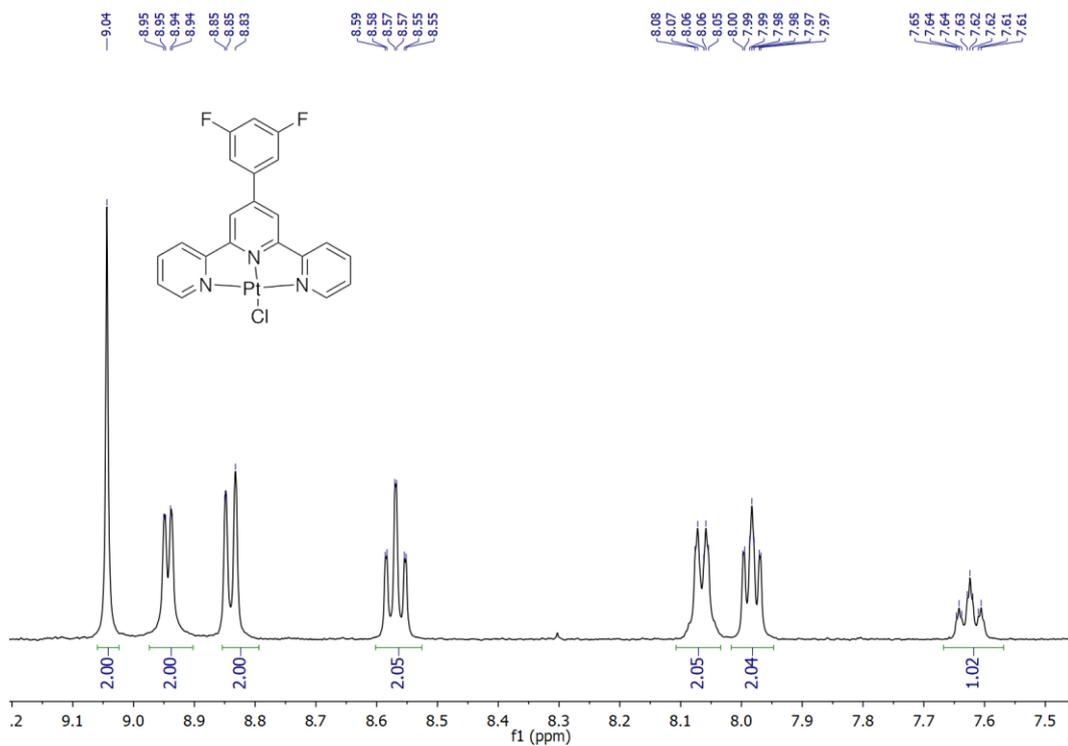


Figura 84. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 6.1.

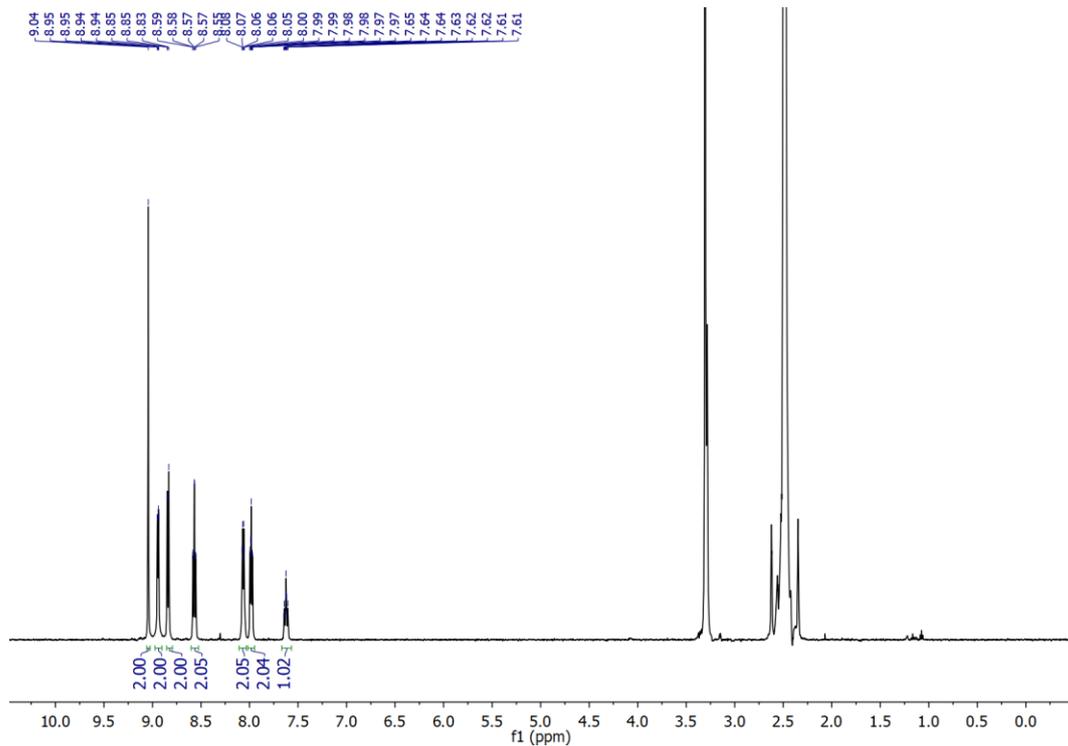


Figura 85. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 6.1.

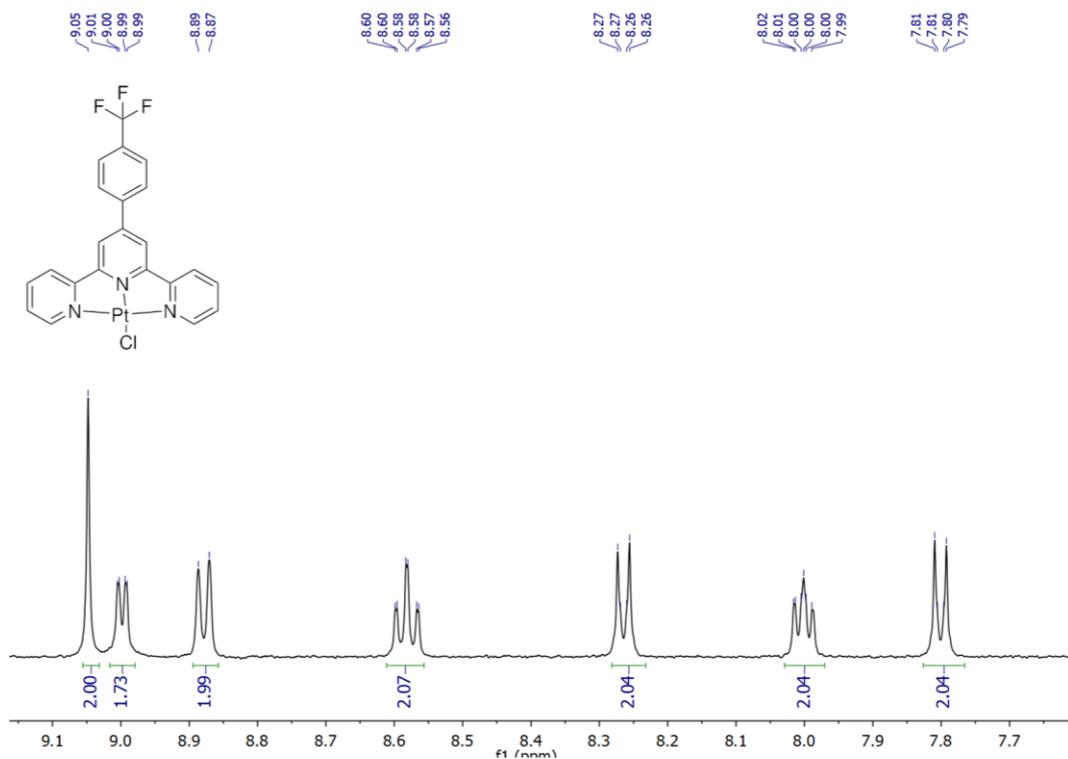


Figura 86. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 7.1.

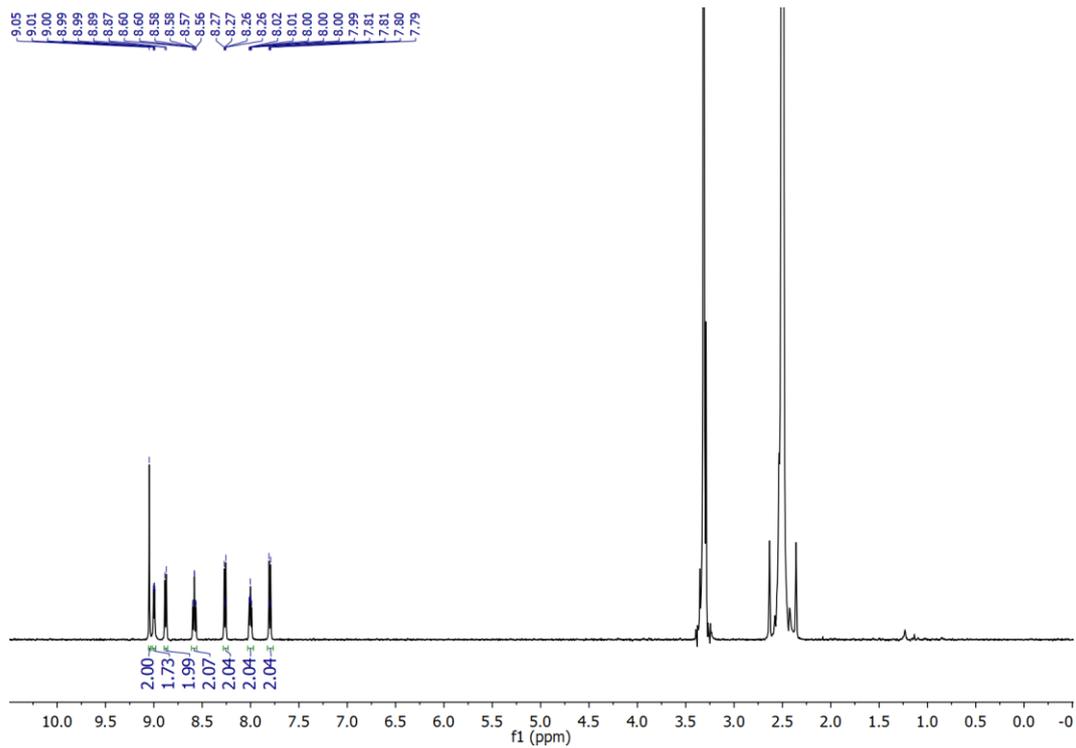


Figura 87. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 7.1.

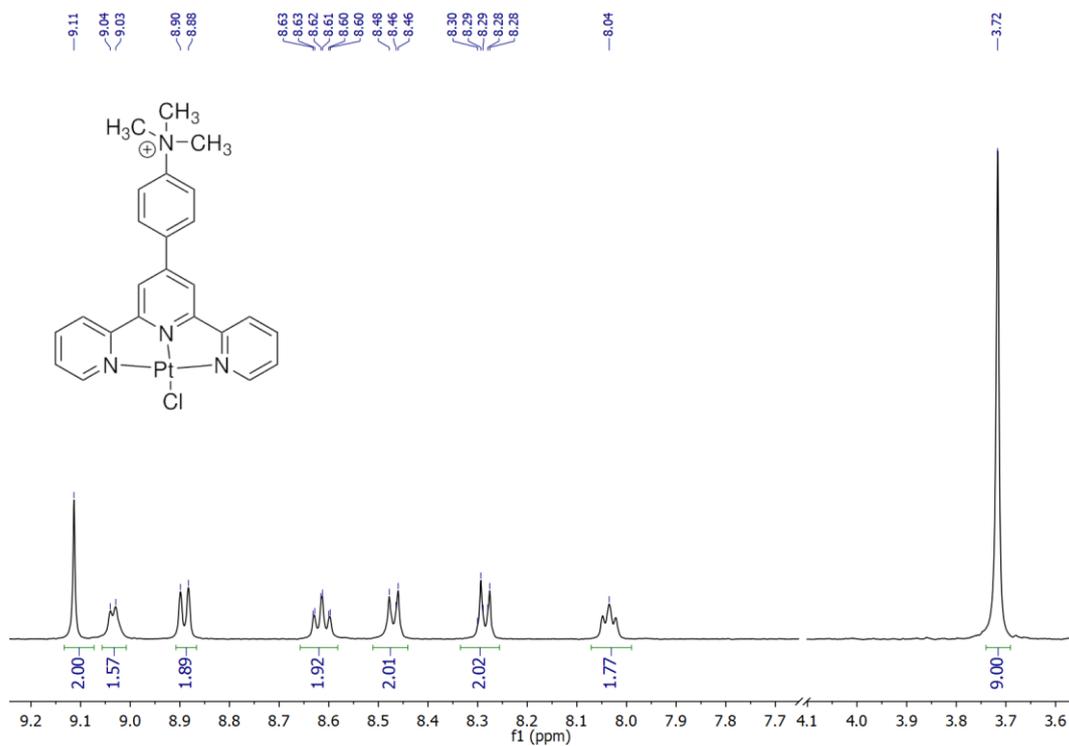


Figura 88. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 8.1.

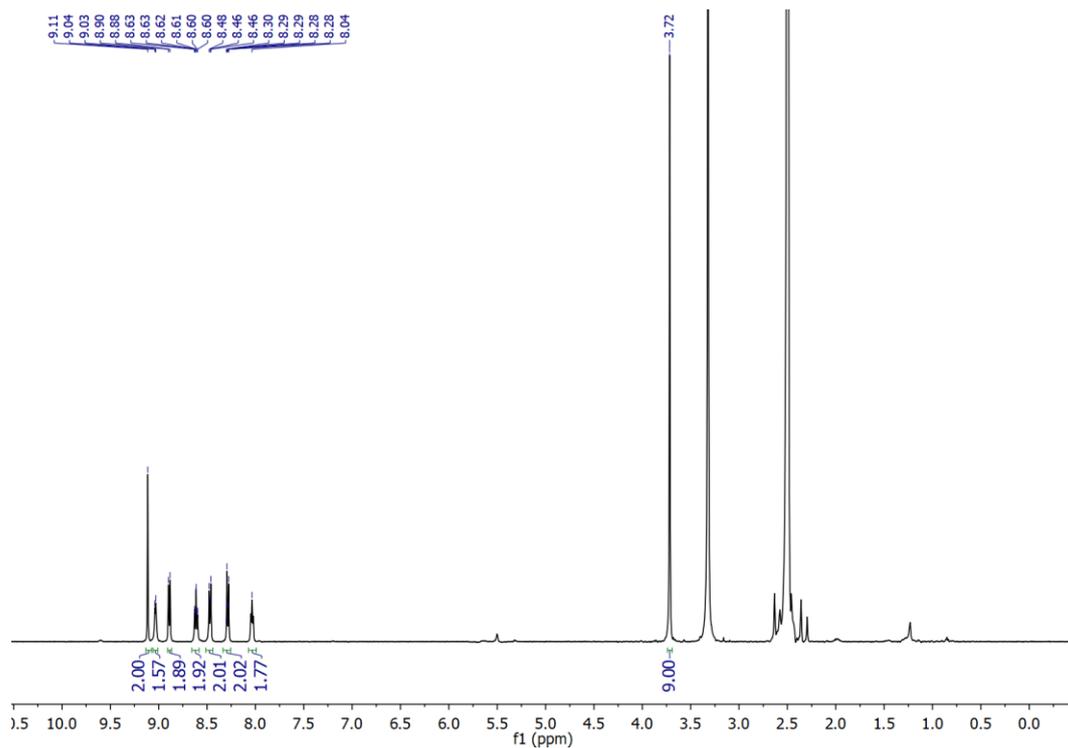


Figura 89. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 8.1.

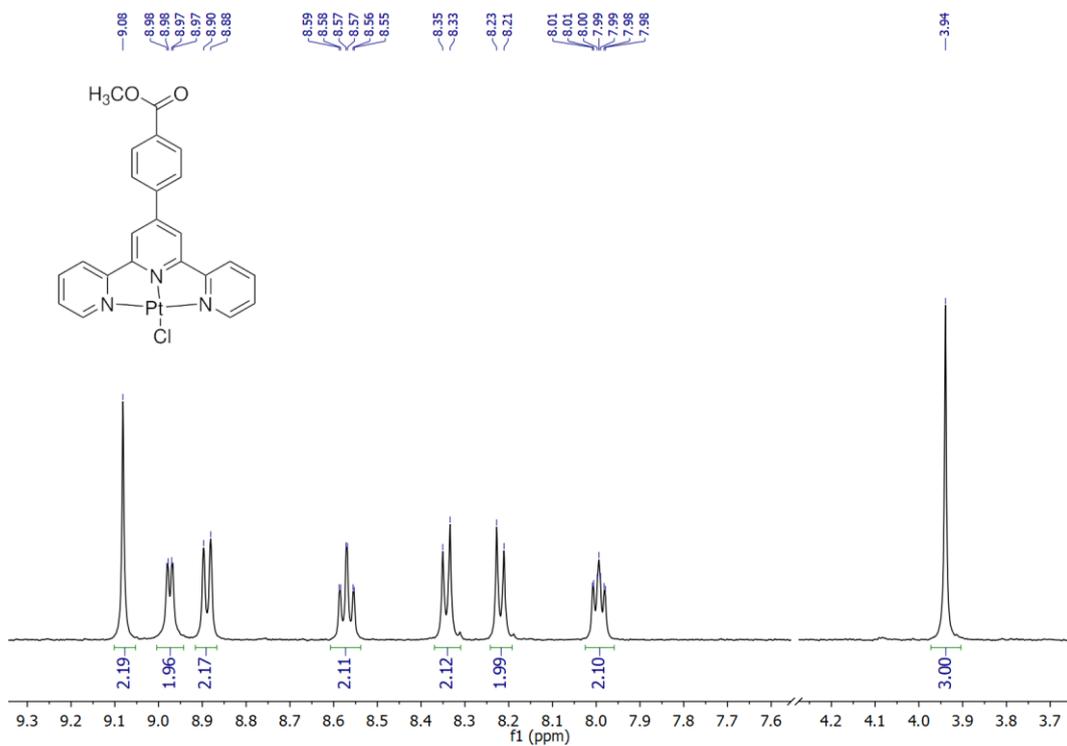


Figura 90. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 9.1.

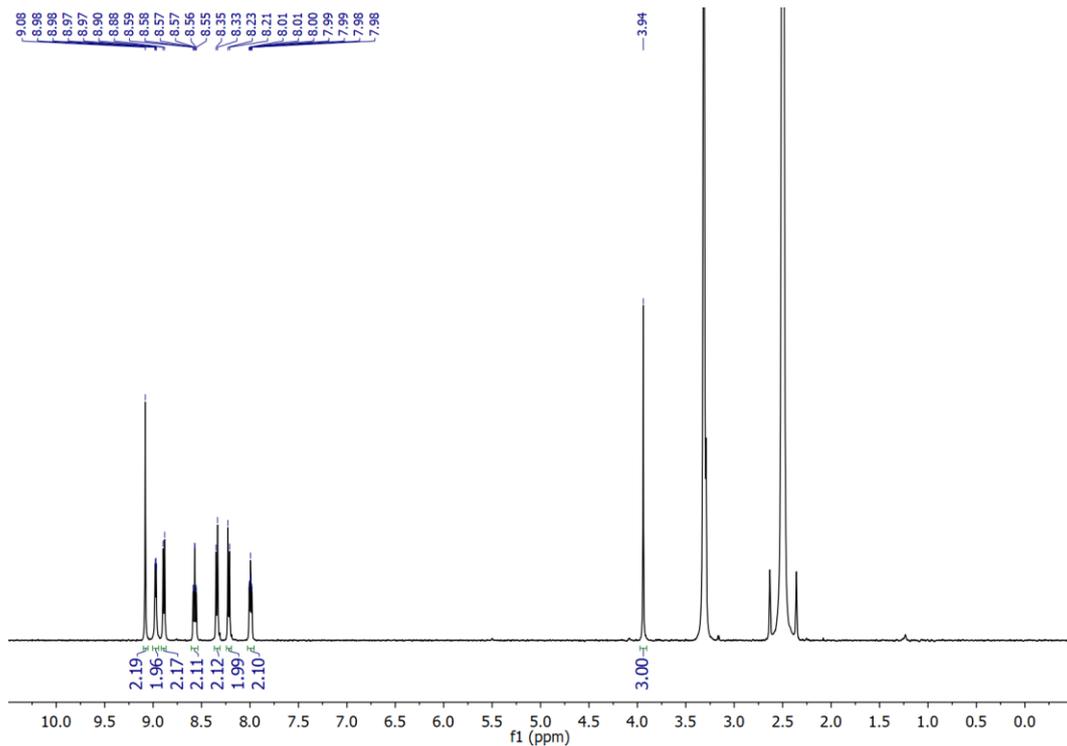


Figura 91. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO) del compuesto 9.1.

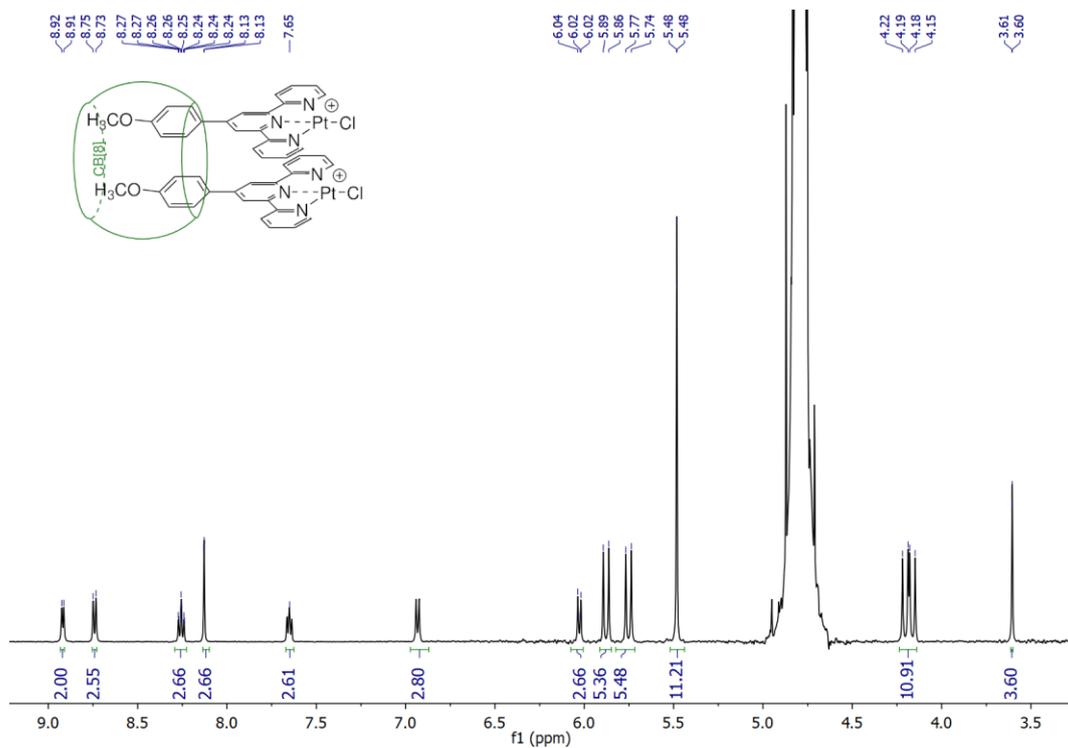


Figura 92. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) del aducto homoternario del compuesto 2.1.

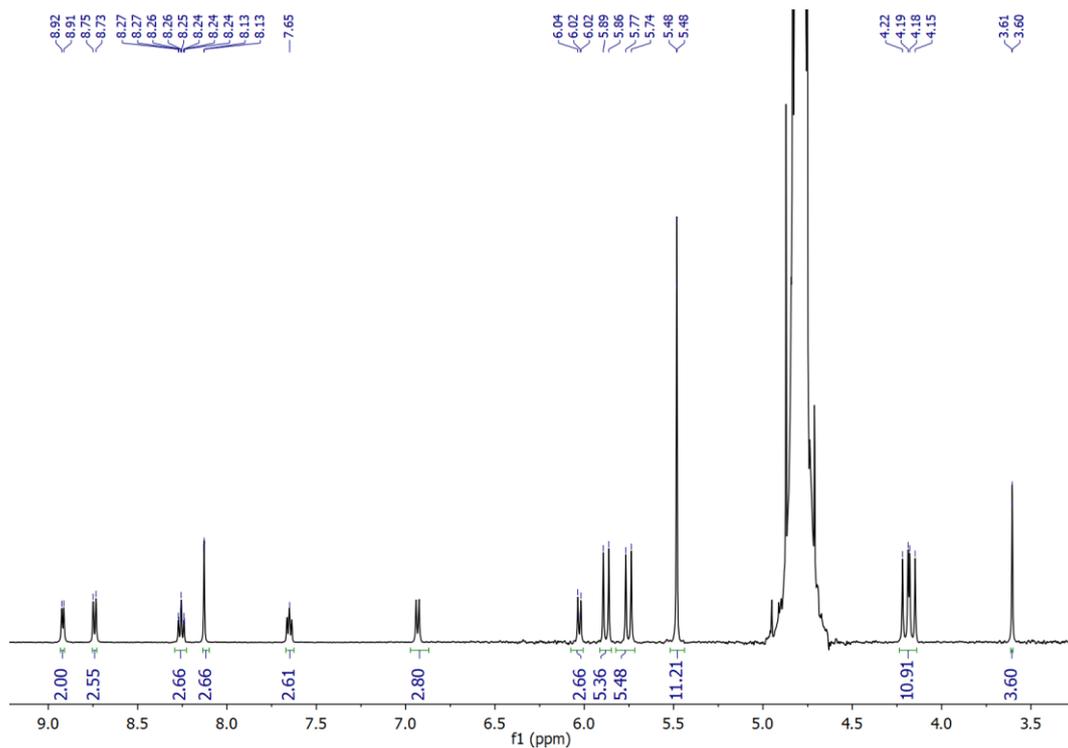


Figura 93. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) del aducto homoternario del compuesto 2.1.

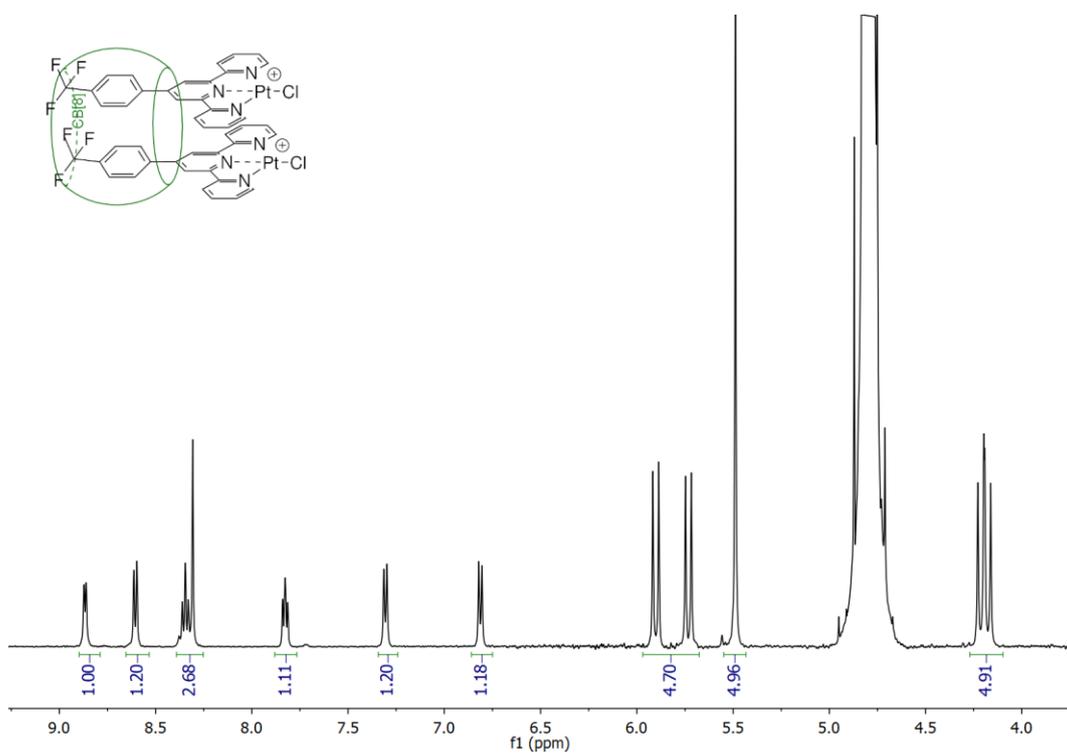


Figura 94. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 7.1.

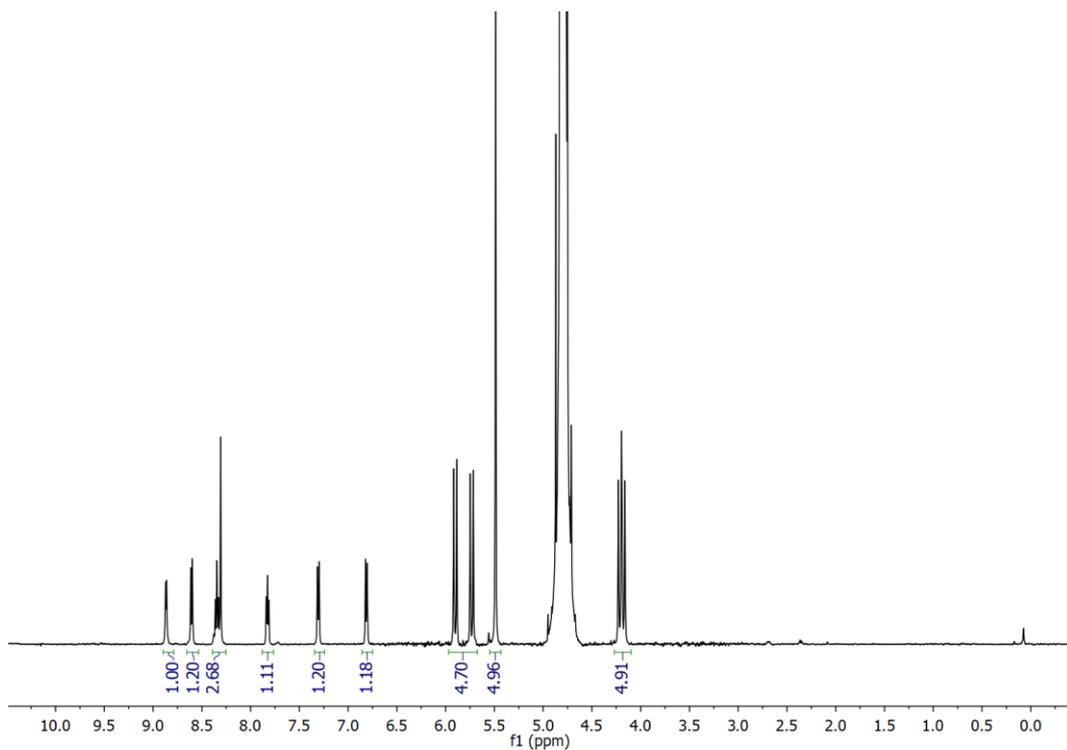


Figura 95. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 7.1.

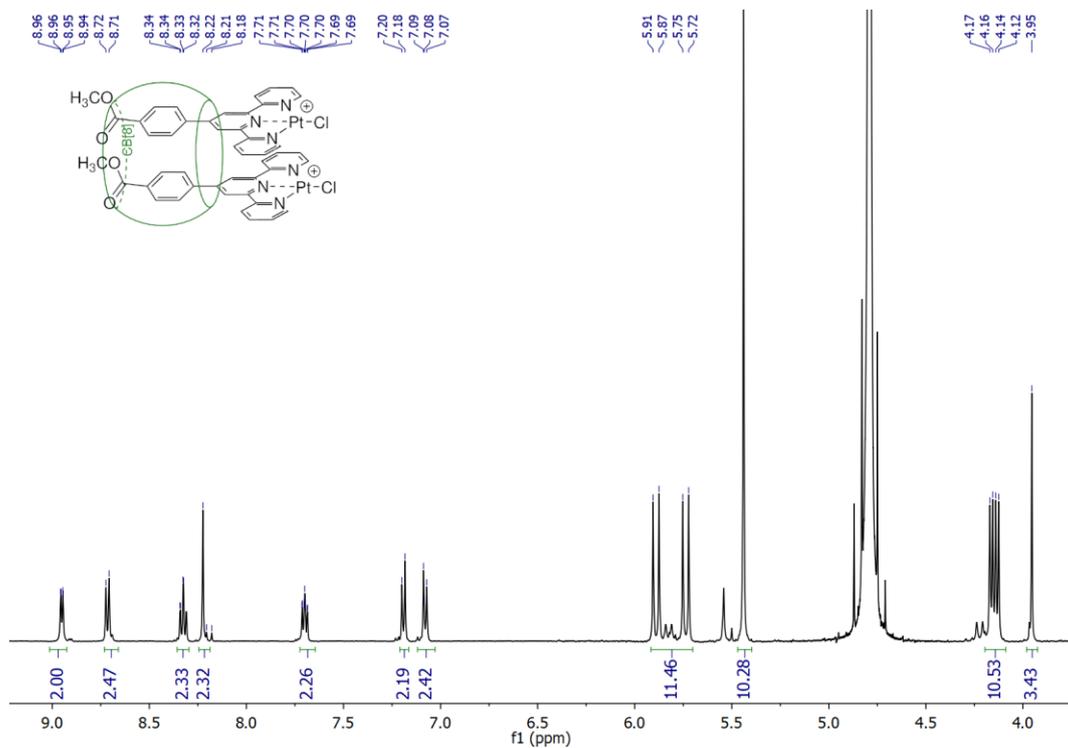


Figura 96. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 9.1.

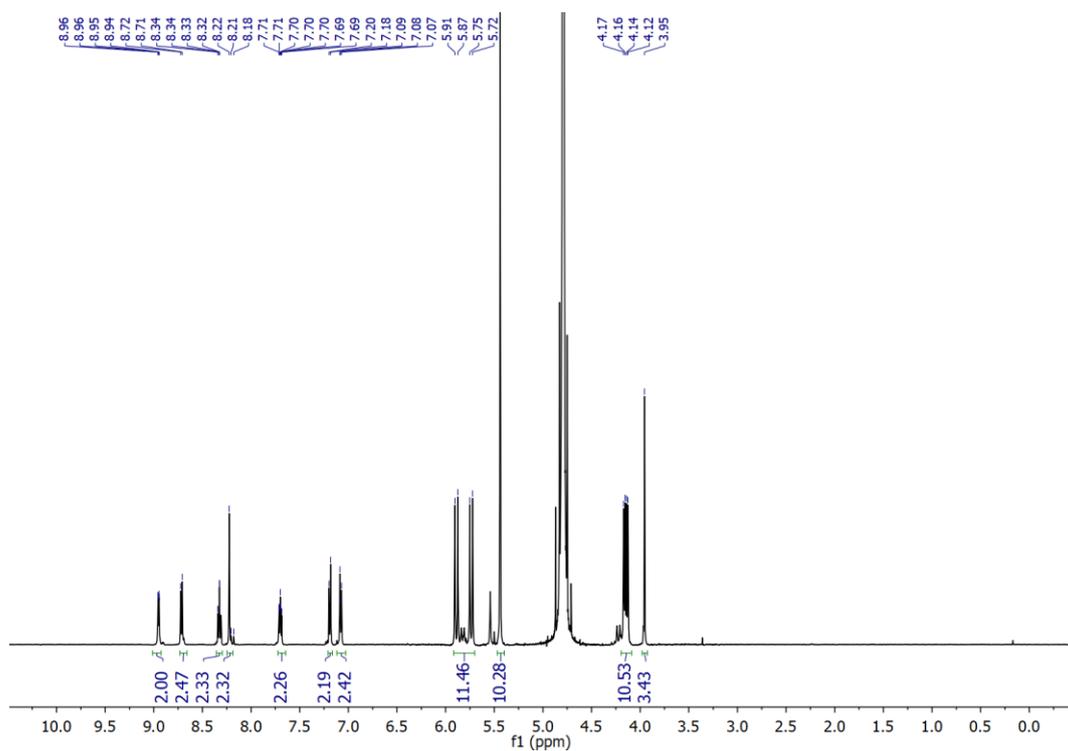


Figura 97. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 9.1.

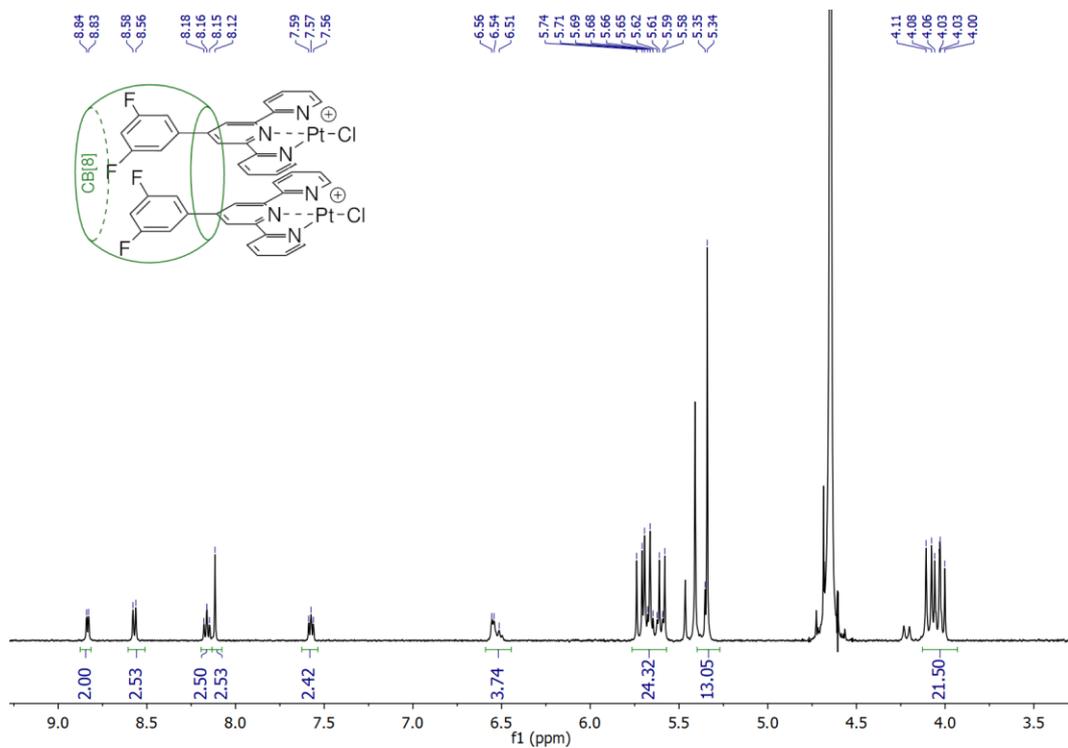


Figura 98. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 6.1.

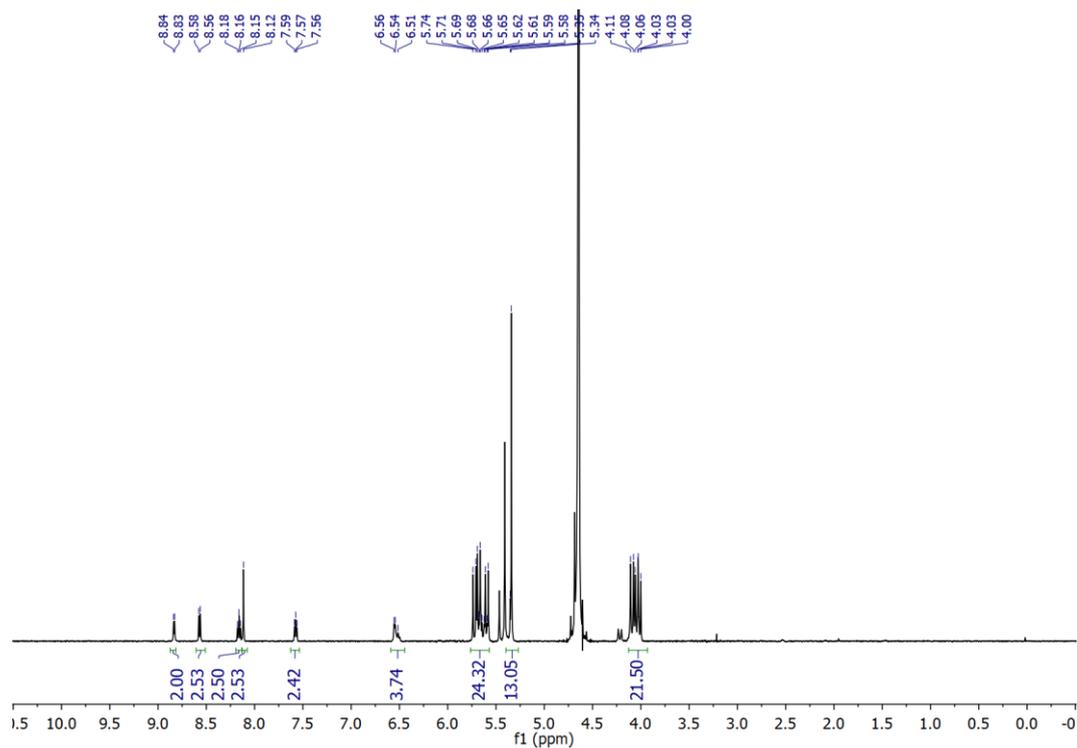


Figura 99. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 6.1.

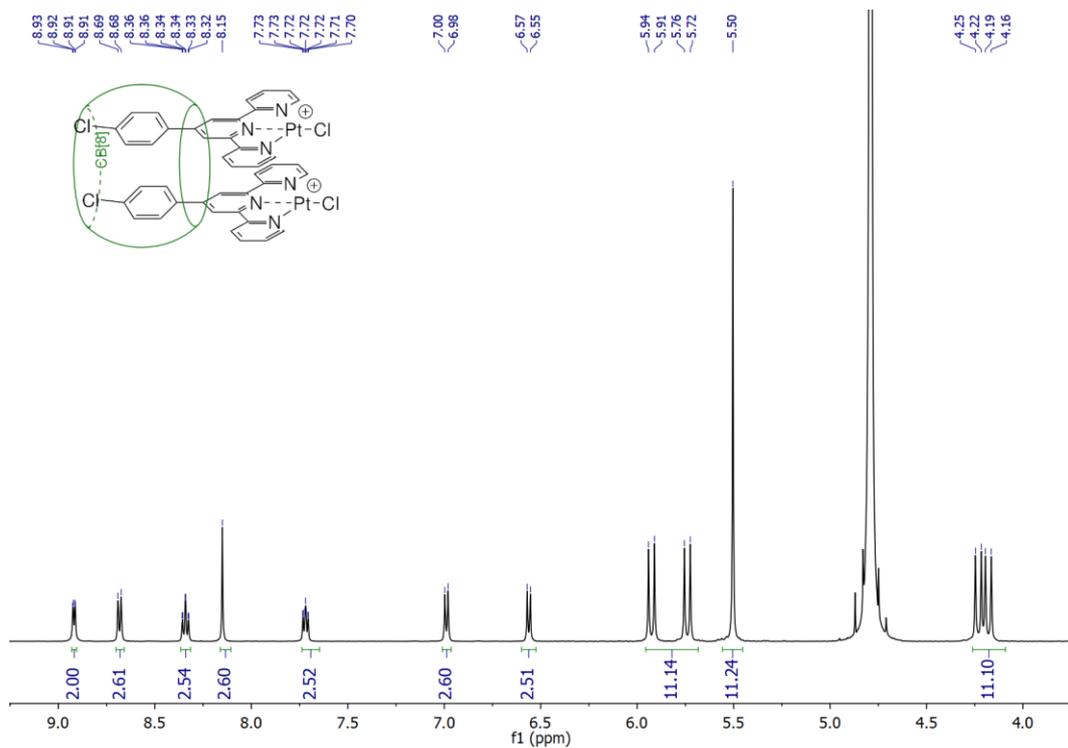


Figura 100. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 5.1.

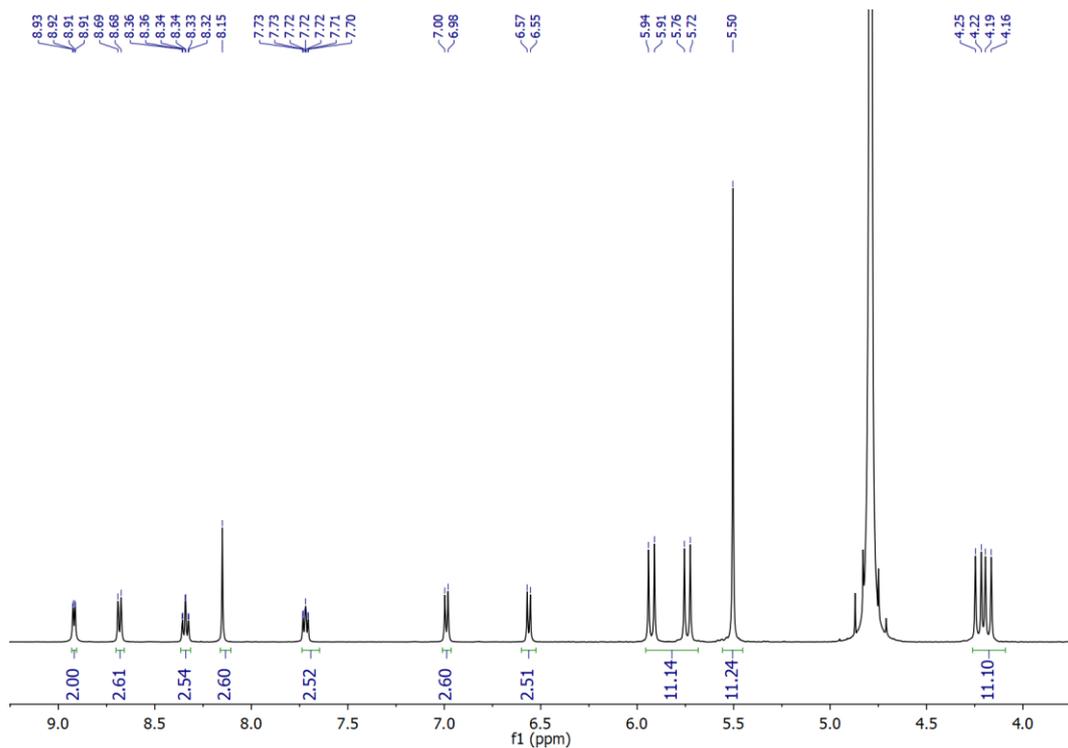


Figura 101. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 5.1.

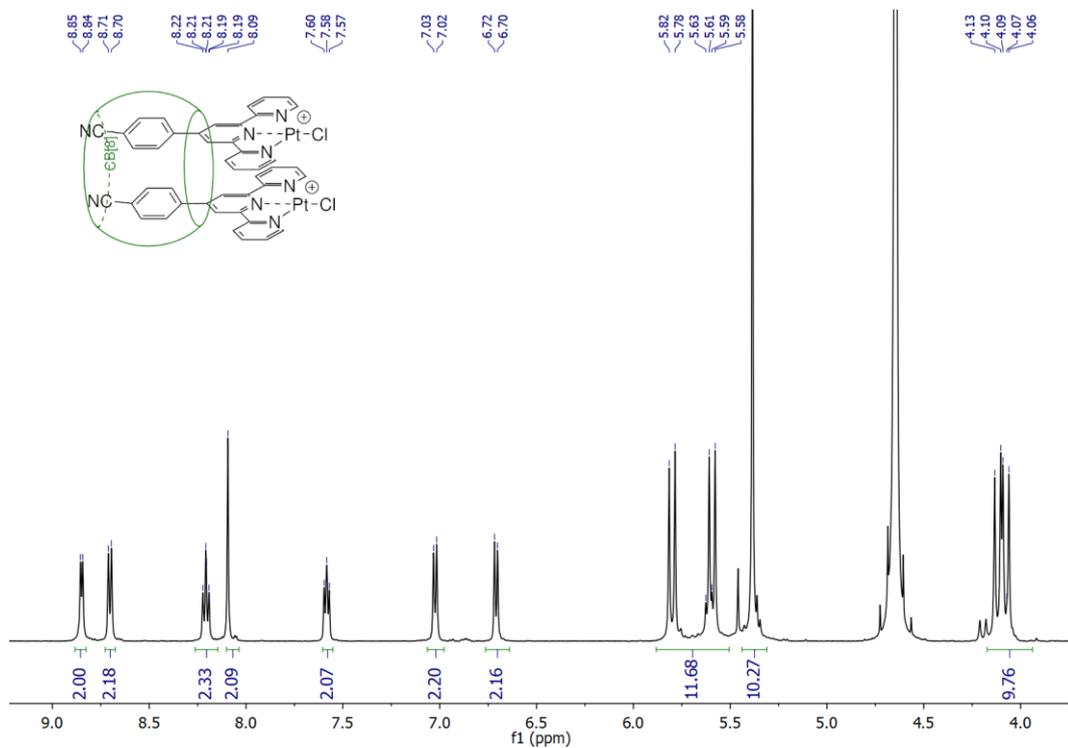


Figura 102. Espectro ampliado de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) del aducto homoternario del compuesto 4.1.

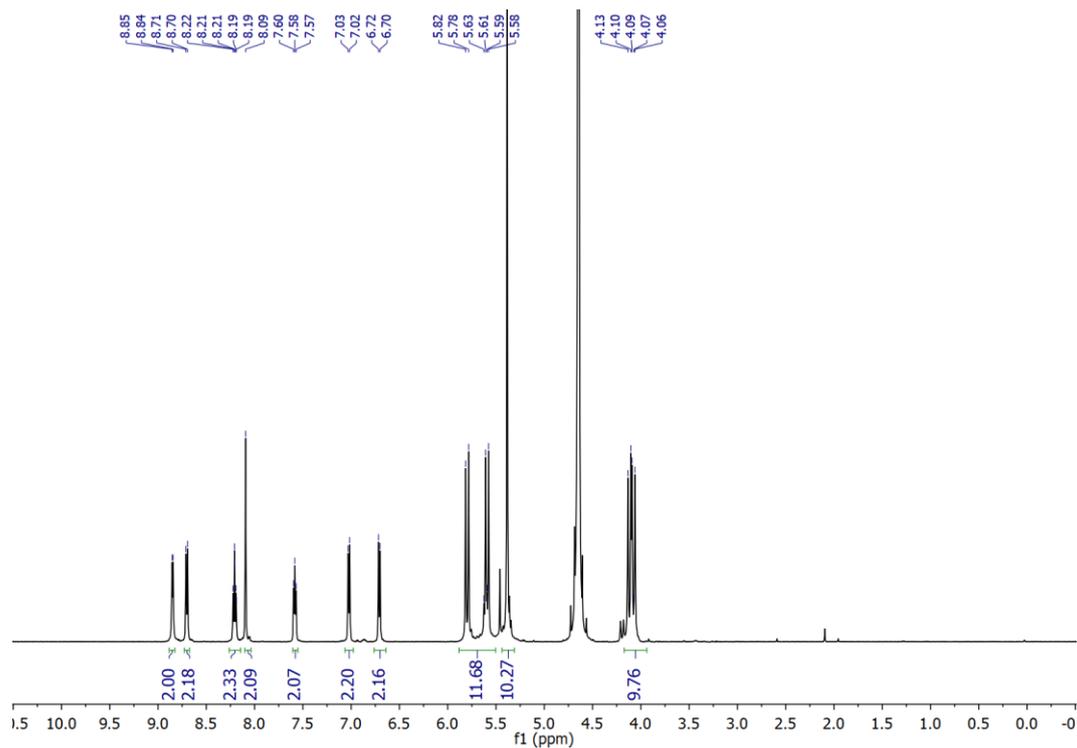


Figura 103. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) del aducto homoternario del compuesto 4.1.

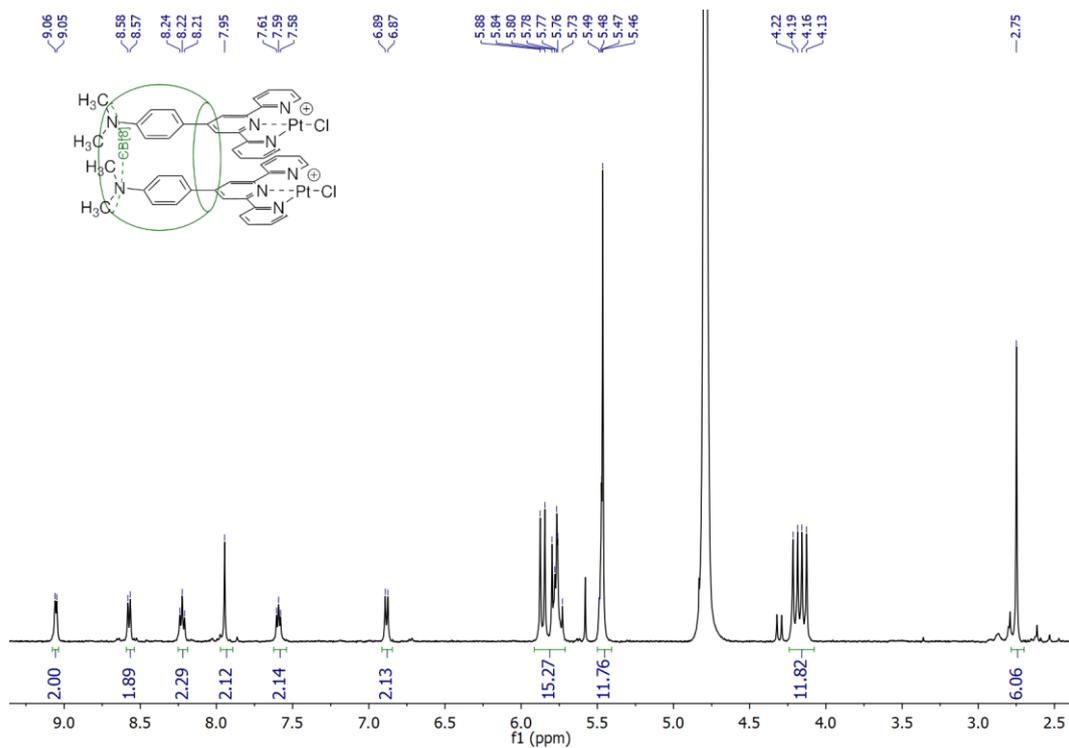


Figura 104. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 3.1.

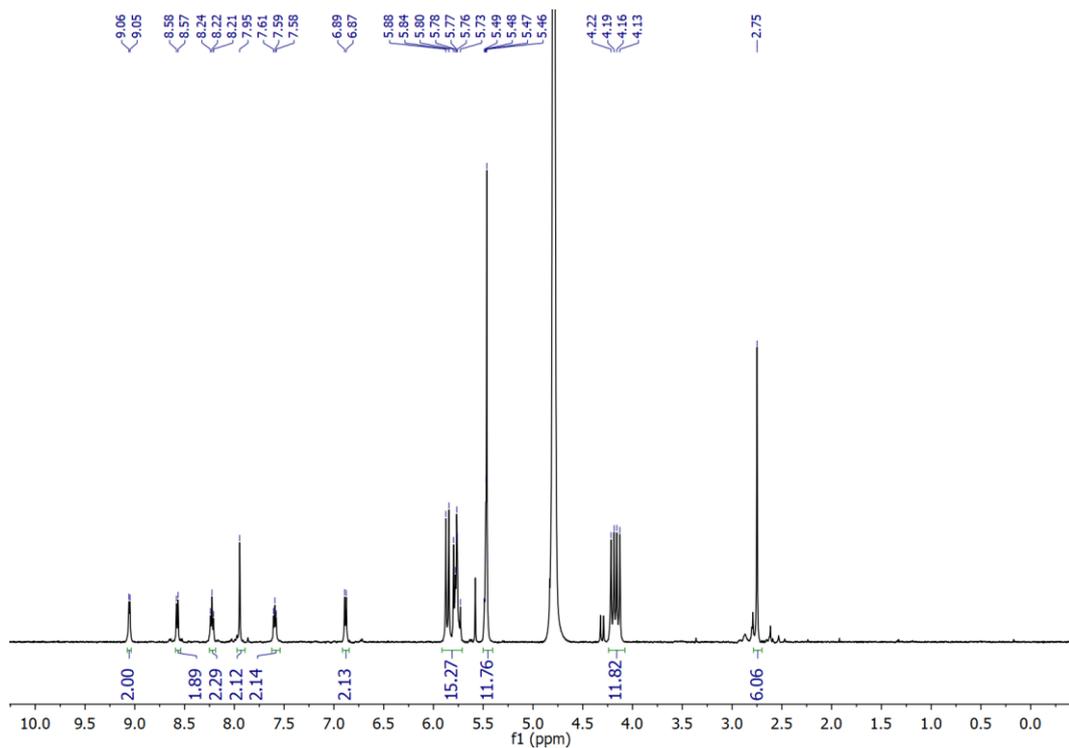


Figura 105. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 3.1.

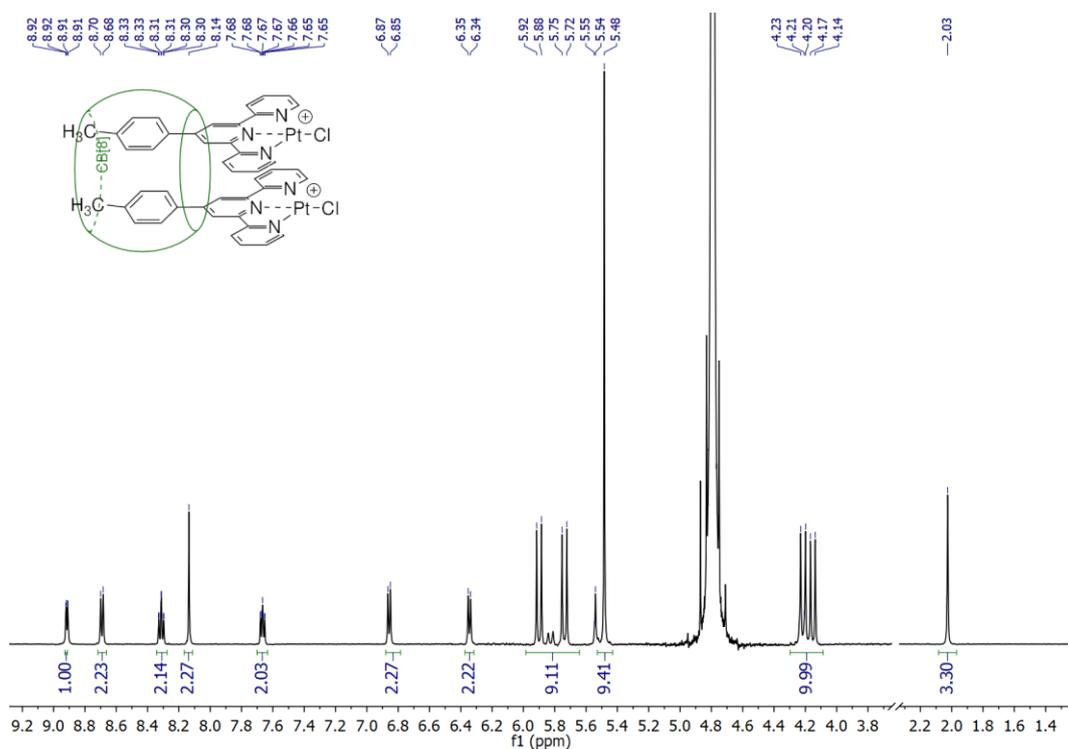


Figura 106. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 1.1.

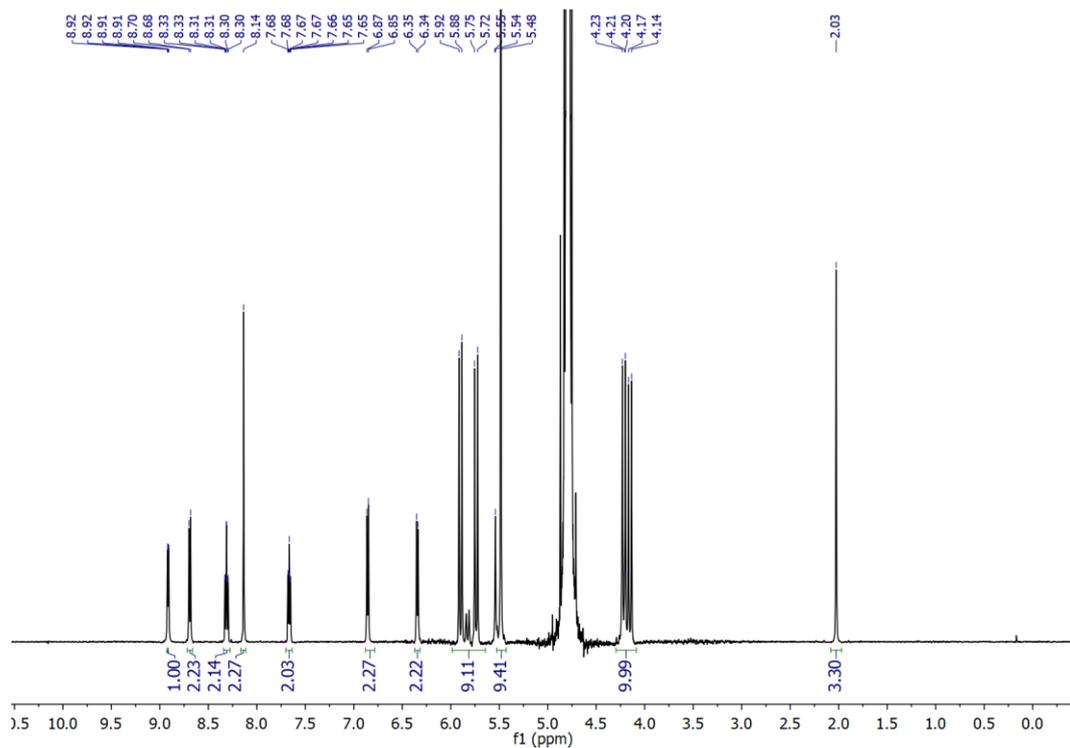


Figura 107. Espectro ampliado de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 1.1.

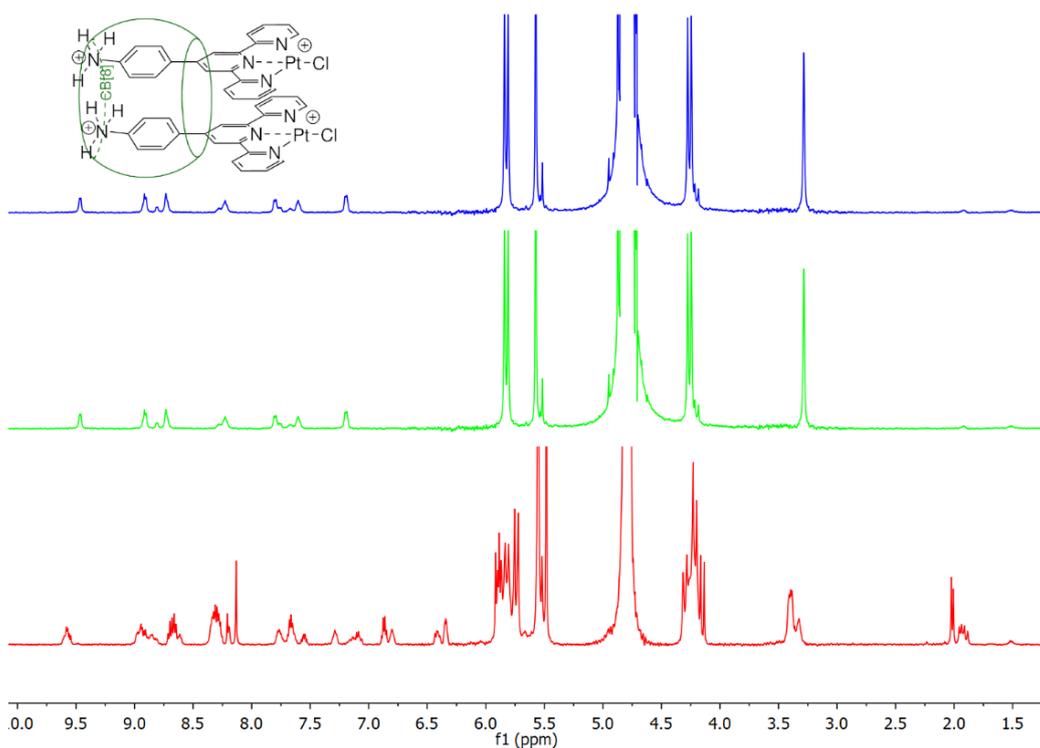


Figura 108. Espectros ampliados de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del aducto homoternario del compuesto 8.1.

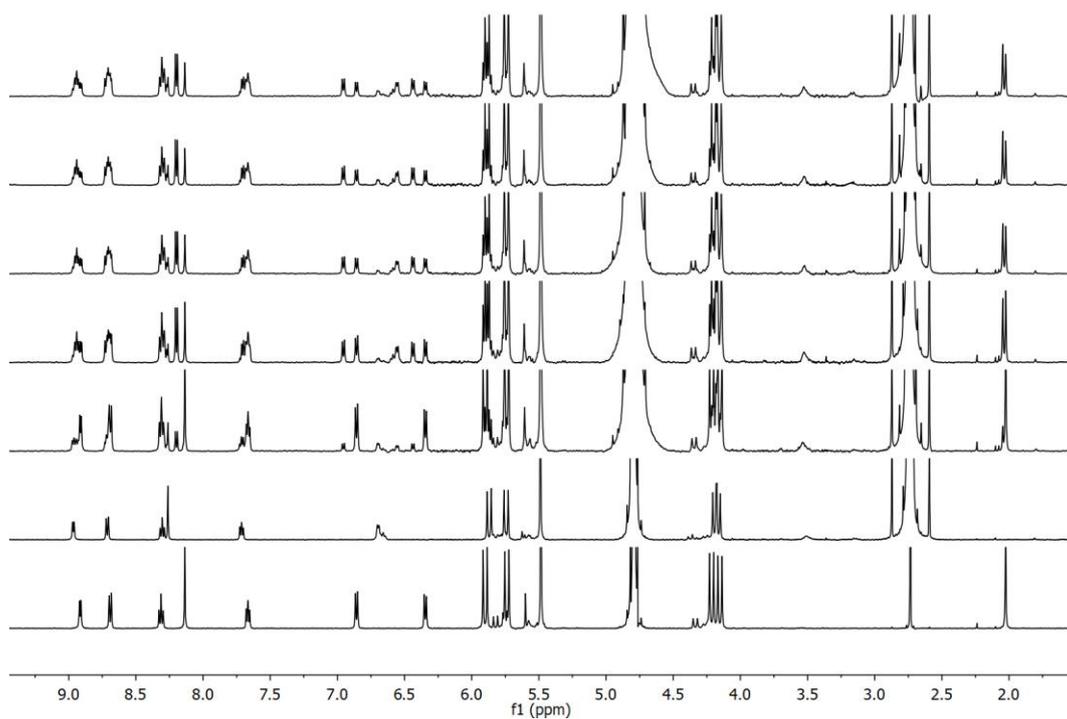


Figura 109. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) seguimiento del intercambio supramolecular entre aducto homoternario del compuesto 6.1 y aducto homoternario de referencia (compuesto 1.1) (abajo-arriba) -homo tol, -homo 3.5difluor, 0h, 24h, 48h, 72h, 96h.

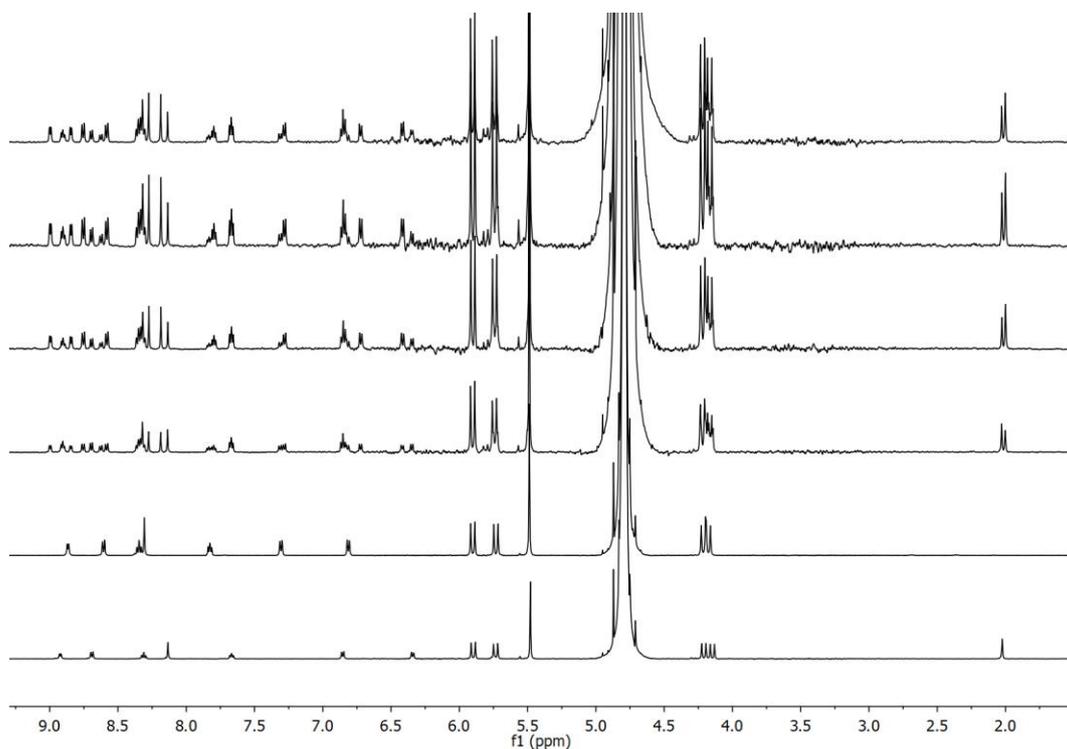


Figura 110. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) seguimiento del intercambio supramolecular entre aducto homoternario del compuesto 7.1 y aducto homoternario de referencia (compuesto 1.1) (abajo-arriba) -homo tol, -homo  $\text{CF}_3$ , 0h, 24h, 48h, 72h.

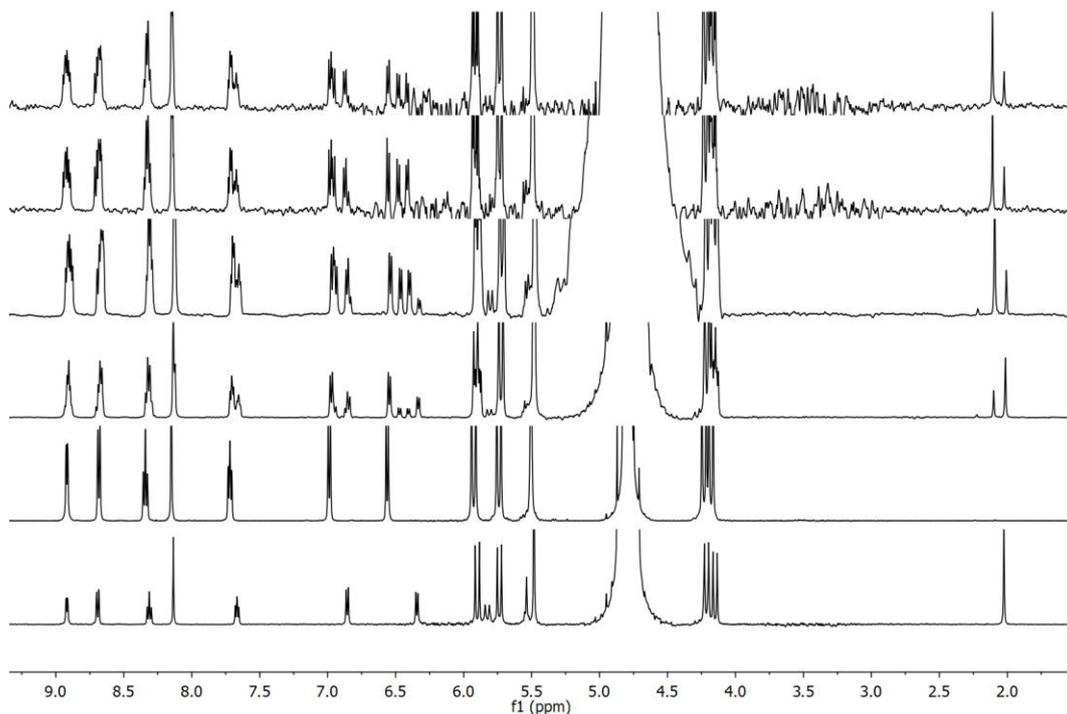


Figura 111. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) seguimiento del intercambio supramolecular entre aducto homoternario del compuesto 5.1 y aducto homoternario de referencia (compuesto 1.1) (abajo-arriba) -homo tol, -homo Cl, 0h, 24h, 48h, 72h, 96h.

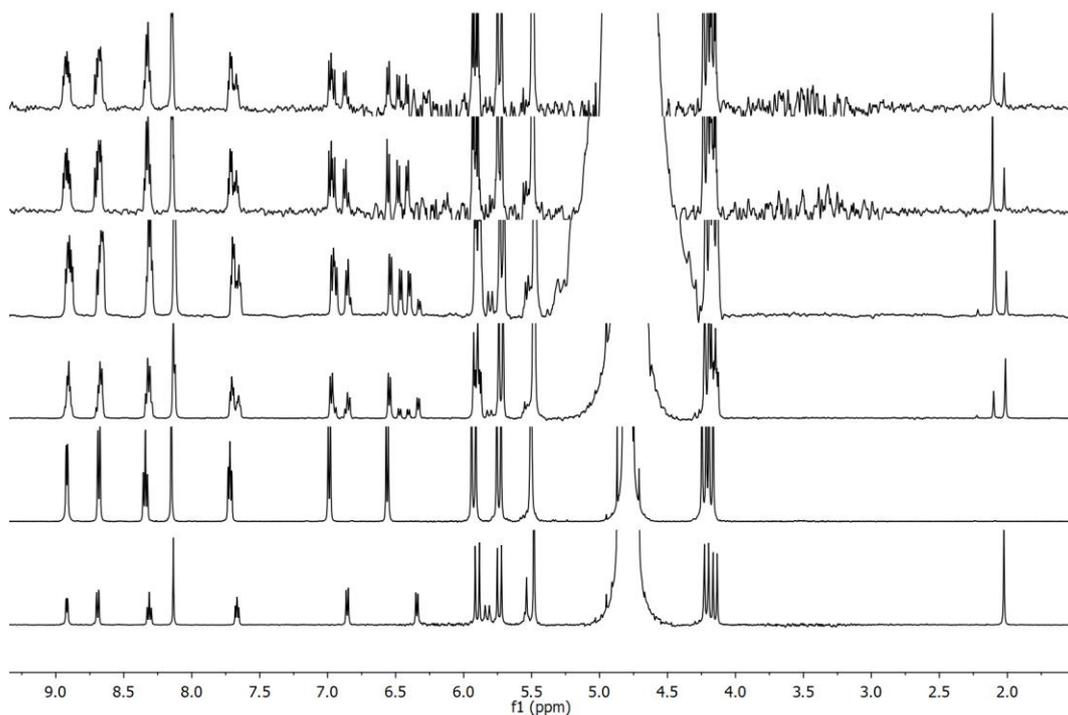


Figura 112. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) seguimiento del intercambio supramolecular entre aducto homoternario del compuesto 4.1 y aducto homoternario de referencia (compuesto 1.1) (abajo-arriba) -homo tol, -homo CN, 0h, 24h, 48h,72h.

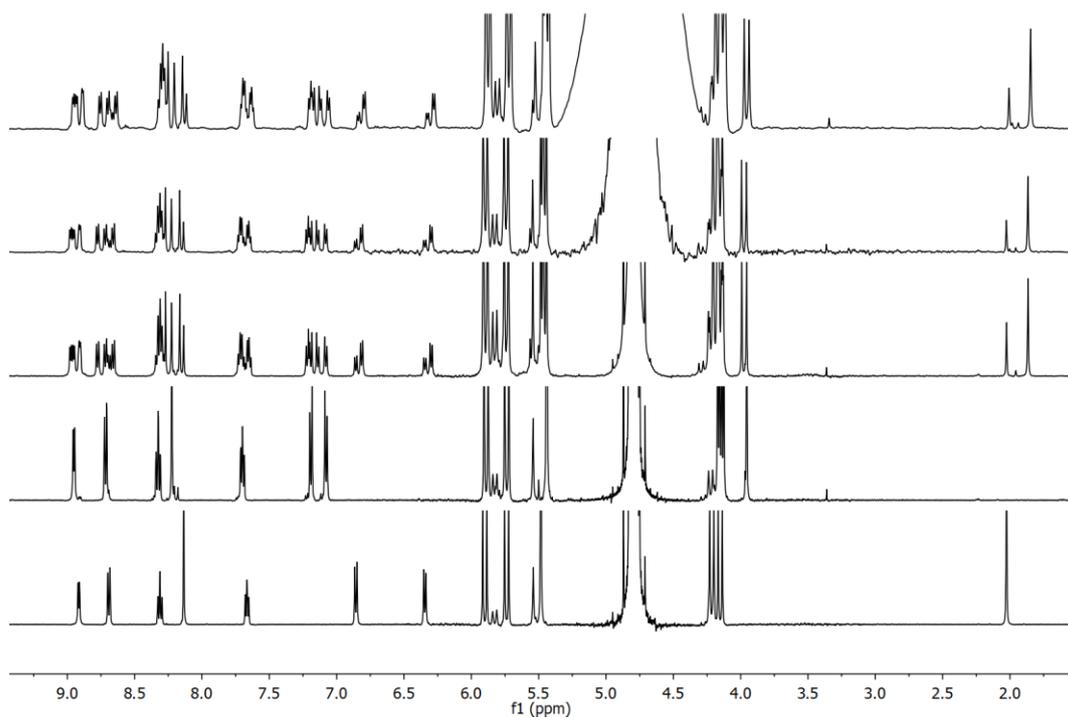


Figura 113. Espectro de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) seguimiento del intercambio supramolecular entre aducto homoternario del compuesto 9.1 y aducto homoternario de referencia (compuesto 1.1) (abajo-arriba) -homo tol, -homo COOMe, 0h, 24h, 48h.

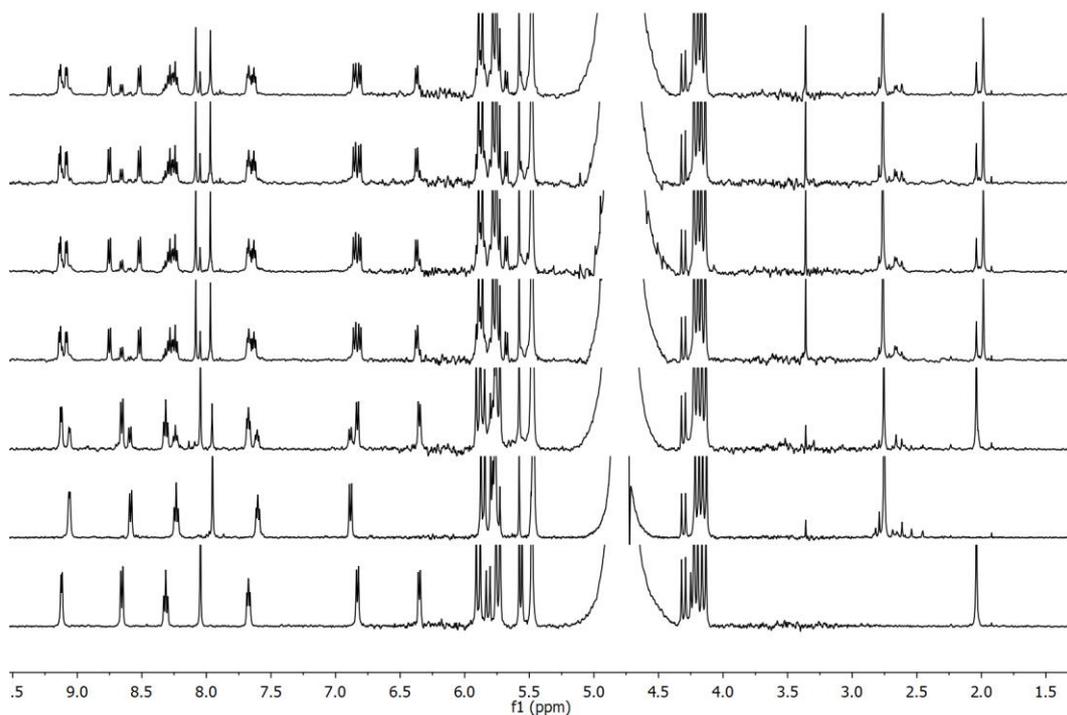


Figura 114. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) seguimiento del intercambio supramolecular entre aducto homoternario del compuesto 3.1 y aducto homoternario de referencia (compuesto 1.1) (-homo tol, -homo  $\text{NMe}_2$ , 0h, 24h, 48h, 72h, 96h.

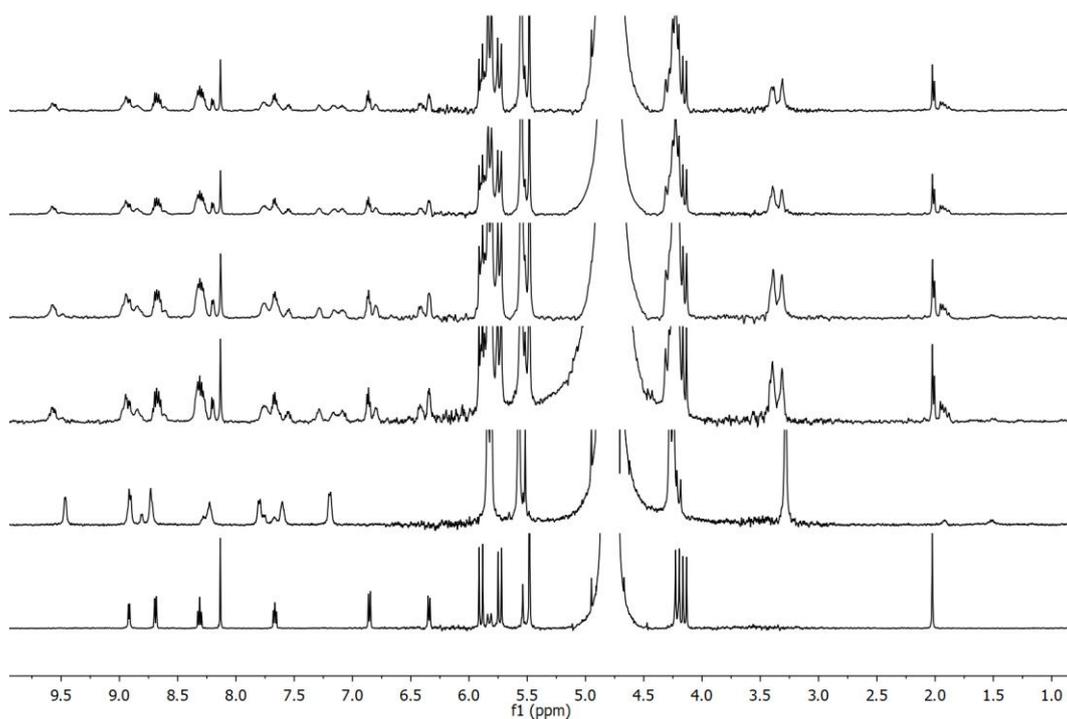


Figura 115. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) seguimiento del intercambio supramolecular entre aducto homoternario del compuesto 8.1 y aducto homoternario de referencia (compuesto 1.1) (-homo tol, -homo  $\text{NMe}_3$ , 0h, 24h, 48h, 72h.

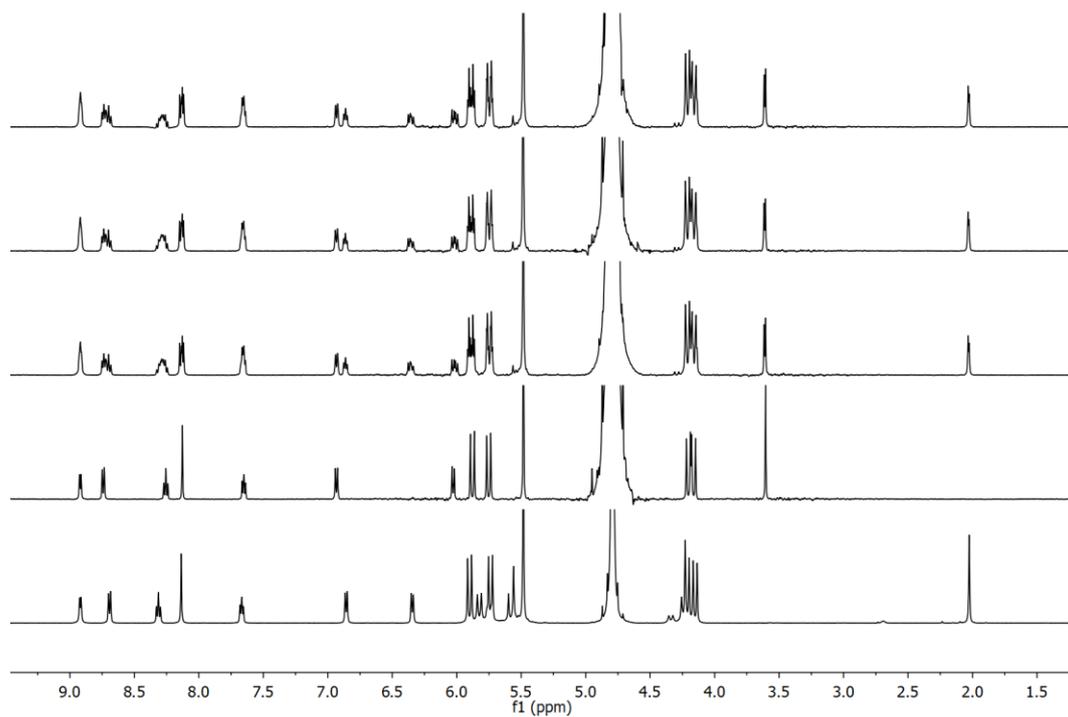


Figura 116. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) seguimiento del intercambio supramolecular entre aducto homoternario del compuesto 2.1 y aducto homoternario de referencia (compuesto 1.1) (abajo-arriba) -homo tol,-homo OMe, 0h, 24h, 48h, 168h.