



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

Facultat de Ciències Químiques
Departament de Química Inorgànica

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
REGISTRE GENERAL
ENTRADA

09 ABR. 2002

N.º 36768 (1543)

HORA 13:49

OFICINA AUXILIAR NÚM. 15

**“COMPLEJACION CATIONICA Y ANIONICA MEDIANTE
RECEPTORES POLIAMINICOS CONTENIENDO
HETEROCICLOS AROMATICOS O UNIDADES BIFENILO”**

Memoria presentada en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Valencia

para optar al grado de DOCTOR en Ciencias Químicas por:

M^a PILAR DIAZ GOMEZ



Directores

Dr. D. Enrique García-España Monsoís

Dra. Dña. Concepción Soriano Soto

27 cm

Dr. D. Santiago Vicente Luis

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
BIBLIOTECA CIÈNCIES

Nº DE REGISTRE 20.661

DATA 5-5-03

SIGNATURA TD-Q 00549

Nº LIBIS: 1322185

TD-Q
349



50001322185

Biblioteca de Ciències

R-20661



UMI Number: U603147

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U603147

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

Synthetic receptors based upon binding a flexible polyamine chain with planar aromatic spacers are a type of compounds that have been extensively studied during the last two decades. Probably, one of the most interesting aspects of the chemistry of these molecules regard their versatility to interact with other species involving electrostatic forces, hydrogen bonding or hydrophobic different. In fact, polyamine receptors can form stable adducts with anions, cations and even with neutral molecules, being the supramolecular species formed of great interest in a variety of areas.

A fine tuning of the desired features in these compounds can be achieved through the modification of either the polyamine chain or the aromatic moiety. In this regard, the host-guest studies presented in this work have been arranged in three different parts taking into account the nature of the aromatic component used for obtaining the polyamine derivative. Thus, Chapter 1 is devoted to polyazamacrocycles receptors containing heterocycle aromatic spacers, concretely, pyridine or thiophene, being the aim of this section to analysed the influence on binding properties of the donor atoms supplied by the aromatic units. Chapter 2 also refers to polyazamacrocycles but in this case to those containing biphenyl units, an extend conjugated aromatic with interesting dynamics properties.

Finally, Chapter 3 collects preliminary studies on new open-chain polyamines end-functionalised with an -methylbithiophene fragment, a kind of compounds

*This memory has been written in two official languages of the CEE in order to apply for
obtaining the modality of European ph Degree.*

*La presente memoria ha sido escrita en dos lenguas oficiales de la CEE para poder optar
a la modalidad de Doctorado Europeo.*

Siendo esta una memoria que es fruto del trabajo realizado en dos departamentos distintos, el de Química Orgánica y Química Inorgánica, son muchas las personas, amigos y compañeros, a los que debo agradecer la ayuda prestada durante la realización del mismo. Por tanto, y para no olvidar a nadie, deseo expresar mi más sincero agradecimiento en general a todos aquellos que, de una forma u otra, me han ayudado en la realización de este trabajo.

Por supuesto, tampoco puedo olvidar el aliento recibido por mi familia y amigos de siempre; en especial, agradezco a mi amiguísima Lourdes el apoyo incondicional que me ha demostrado en estos últimos tiempos tanto en los buenos momentos como en los no tan buenos. Y por el mismo motivo, un besazo para L & L.

Del mismo modo, agradezco de corazón a mis directores, Conxa, Quique y Santi, la confianza y el apoyo que me han demostrado en todo momento. Además, les felicito por su humanidad y por la paciencia infinita que demuestran con nosotros.

Por último, deseo dedicar este manuscrito a la memoria de Jose A. Ramírez.

Gracias a todos.

D. Enrique García-España Monsonís, profesor titular del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Valencia, D^a Concepción Soriano Soto, profesora titular E.U. del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y D. Santiago Vicente Luis, profesor titular del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad Jaume I de Castellón,

Certificamos:

Que la presente memoria titulada

"Complejación Catiónica y Aniónica Mediante Receptores Poliamínicos Conteniendo Heterociclos Aromáticos o Unidades Difenilo"

fue realizada bajo nuestra dirección por la graduada en química M^a Pilar Díaz Gómez conjuntamente en los Departamentos de Química Inorgánica y Química Orgánica de la Universidad de Valencia, y que, encontrándose concluida, autorizan su presentación con el fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente para optar al Grado de Doctorado Europeo.

Y para que así conste, expedimos y firmamos el presente informe y la memoria ante la Facultad de Ciencias Químicas.

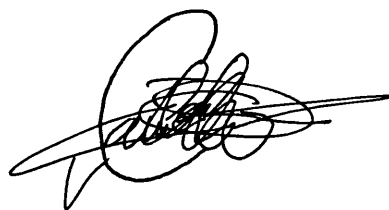
Burjassot, 9 de Abril 2002



D^a Concepción Soriano Soto



D. Enrique García-España Monsonís



D. Santiago Vicente Luis

**“CATIONIC AND ANIONIC COMPLEXATION STUDIES ON
POLYAMINE RECEPTORS CONTAINING AROMATIC
HETEROCYCLES OR BIPHENYL UNITS”**

Contents

Nomenclature.....	1
Introduction.....	13
Aims and Scope.....	47
CHAPTER 1	
Polyazamacrocycles Containing Aromatic Heterocyclic Spacers.....	55
CHAPTER 2	
Polyazamacrocycles Containing Biphenyl Units.....	217
CHAPTER 3	
Open-Chain Polyamines Functionalised with an α -Methylbithiophene Fragment.....	277
Methods and Instruments.....	323



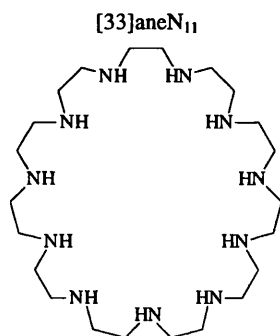
NOMENCLATURA

Los nombres asignados a las especies químicas en aplicación de la normativa IUPAC recogen de manera fiable e inequívoca todas sus características convirtiéndolas en identidades únicas e inconfundibles. Sin embargo, en la medida en que las estructuras de los compuestos se complican, dichos nombres resultan a menudo demasiado largos y difíciles como para hacer de ellos un uso regular y cotidiano. Es entonces cuando, para facilitar la comprensión y el intercambio de información, proliferan en los entornos de trabajo terminologías más manejables.

Siendo este el caso de los macrociclos, muchos autores han propuesto nomenclaturas algo más sencillas que las oficialmente reconocidas por la IUPAC. Por ejemplo, para los poliazacicloalcanos, esto es, macrociclos sin sistemas aromáticos, se emplea una abreviación que incluye entre corchetes el número total de átomos que componen el anillo seguido del anglicismo *ane* y finalmente el símbolo y número (subíndice) de los átomos dadores que componen la cavidad:

Ej.

1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-undecazaciclotritriacontane




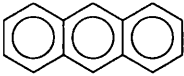

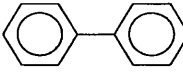
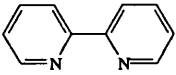
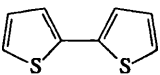
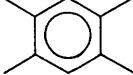
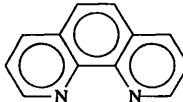
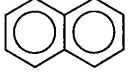



Por su parte, de entre todas las nomenclaturas propuestas para los ciclofanos una de las más aceptadas y universalmente reconocida es la sugerida por F. Diederich.¹ Con todo, como esta nomenclatura sigue siendo demasiado complicada, muchos grupos de trabajo como el nuestro acaban asumiendo para sus productos nombres particulares más funcionales. Efectivamente, todos nuestros compuestos así como las cadenas poliamínicas y espaciadores aromáticos usados como

¹ F. Diederich, "Cyclophanes", The Royal Society of Chemistry. Cambridge 1991.

reactivos son identificados en base a una combinación de letras y/o números ideada por nosotros mismos. Las reglas básicas que determinan la denominación en cuestión para un compuesto dado son muy sencillas y otras nuevas se irán desarrollando conforme las necesidades generadas por los nuevos productos así lo exijan. Dado que la interpretación de esta memoria requiere hacer algún comentario acerca de los fundamentos de dicha nomenclatura, a continuación hemos entresacado ciertos ejemplos brevemente comentados, haciendo distinción entre compuestos cíclicos y no cíclicos, que esperamos sirvan para hacer más cercanos los nombres con los que se va a reconocer a los compuestos durante el resto del trabajo.

La nomenclatura abreviada así como la nomenclatura Diederich de los principales compuestos que aparecen en este trabajo puede ser consultada en la Tabla adjuntada al final de este apartado.

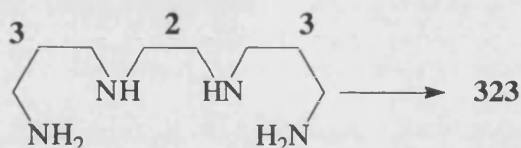
TABLA A

			
Anisol: BoH	Antraceno: A	Benceno: B	Bifenilo: Bf
			
Bipiridina: Bipy	Bitiofeno: Bt	Dureno: D	Fenantrolina: Ph
			
Naftaleno: N	Pirazol: Pz	Piridina: Py	Tiofeno: T

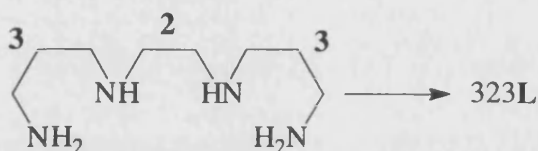
POLIAMINAS DE CADENA ABIERTA

Sin sustituyentes aromaticos

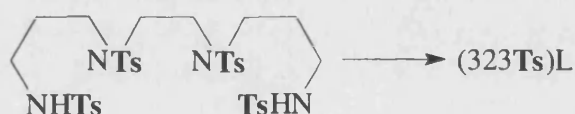
- viene representadas por un número, cada uno de cuyos dígitos cuantifica los átomos de carbono que existen entre cada dos nitrógenos consecutivos.



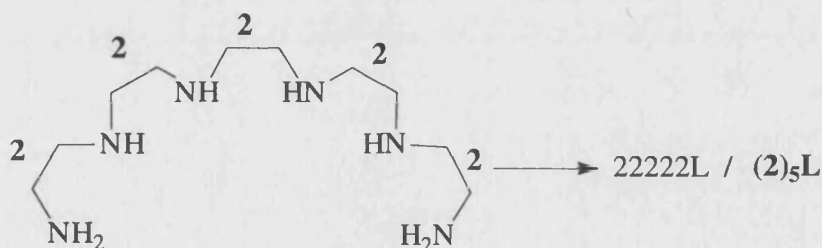
- para resaltar que se trata de una estructura no cíclica, se recomienda añadir al final de la combinación numérica la letra L (inicial de "Lineal").



- si los grupos amino se hallan protegidos, se añade la abreviatura del grupo protector al final de la serie numérica anterior; en estos casos, la inicial L aparece al final del nombre entre paréntesis.

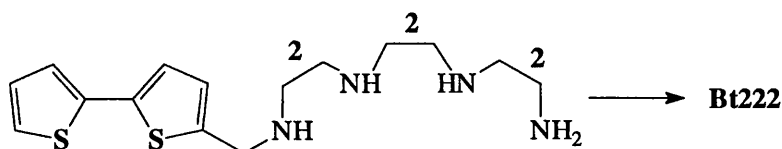


- si el número resultante es demasiado largo y está compuesto por una misma cifra, Y, repetida x veces, puede ponerse de la forma (Y)_xL. (OPTATIVO)

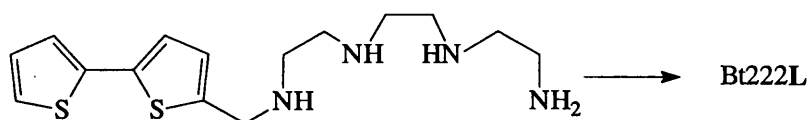


Con sustituyentes aromáticos

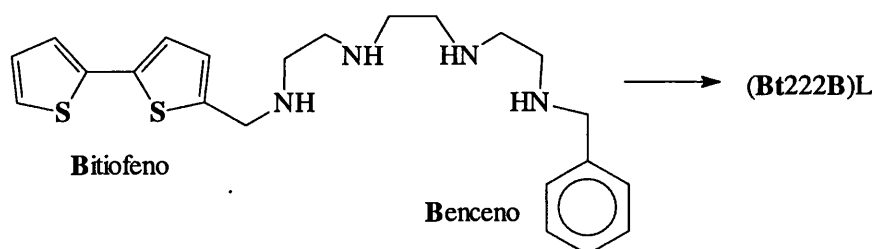
- ✎ si uno de los extremos de la poliamina se haya funcionalizado con una estructura aromática se coloca al principio de la serie numérica una abreviatura (ver Tabla A) que represente de manera inequívoca a la estructura aromática en cuestión.



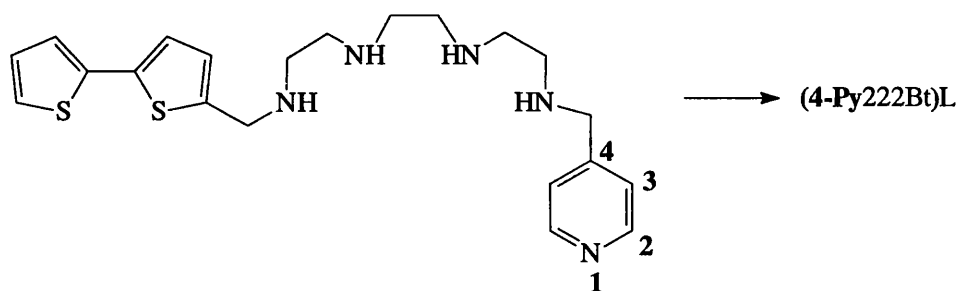
- ✎ para evitar confusiones con los poliazamacrociclos equivalentes se añade al final de la combinación numérica la letra L (inicial de “Lineal”).



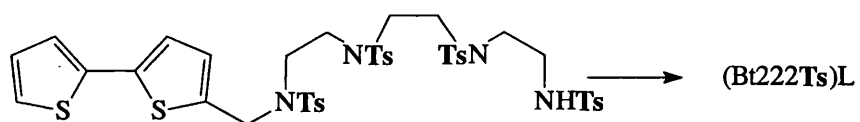
- ✎ si los dos extremos de la poliamina se encuentran funcionalizados, se coloca la abreviatura de una de las unidades aromáticas al principio de la serie numérica que representa la cadena polimínica y la abreviatura de la otra al final. En estos casos en los que el nombre acaba en una letra, la inicial “L” se añade al final del nombre entre paréntesis.



- ☞ si fuera necesario, delante de la abreviación que representa la unidad aromática se indica la posición de enlace de la misma con la poliamina. Si se trata de la posición numero 1 o la posición adyacente a un heteroátomo, entonces se omite.

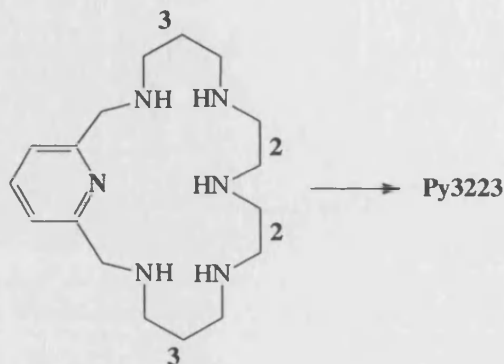


- ☞ Si las funciones amina se encuentran protegidas, se añade la abreviatura de grupo protector al final del nombre.

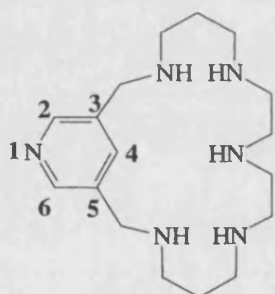


POLIAMINAS CICLICAS NO FUNCIONALIZADAS

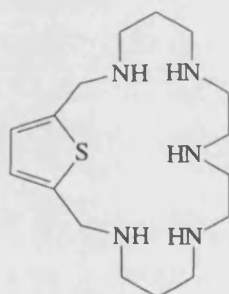
- La fórmula base de la nomenclatura de los macrociclos poliamínicos contiene, en primer lugar, la inicial de la unidad aromática utilizada en su formación, seguida de los números que caracterizan a la poliamina incluida en la estructura.



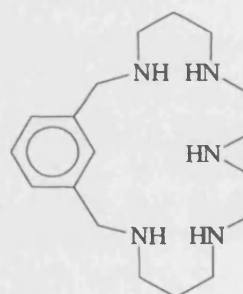
- En los casos que así lo requieran, se indicará los puntos de unión de los extremos de la poliamina a la función aromática, pudiéndose omitir cuando la unión se realiza a través de las posiciones que franquean un heteroátomo; los prefijos *orto-*, *meta-* y *para-* sólo se emplean cuando el anillo es un benceno.



3,5-Py3223

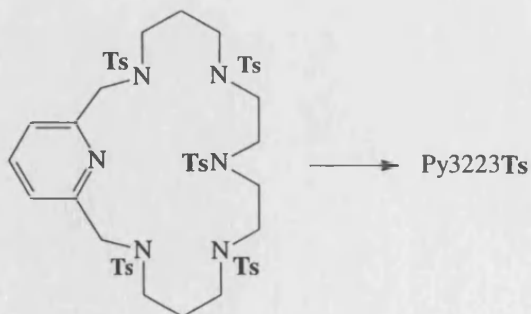


T3223

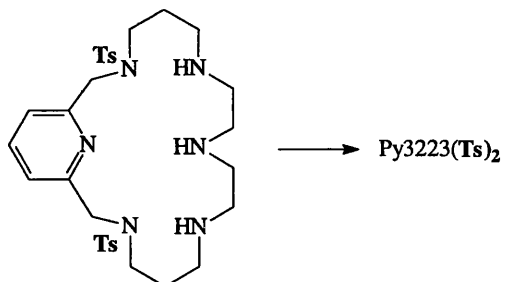


mB3223

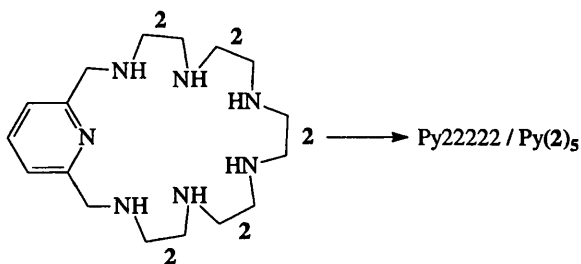
- Si los todos grupos amino están protegidos, se indica colocando la abreviatura del grupo protector al final del nombre.



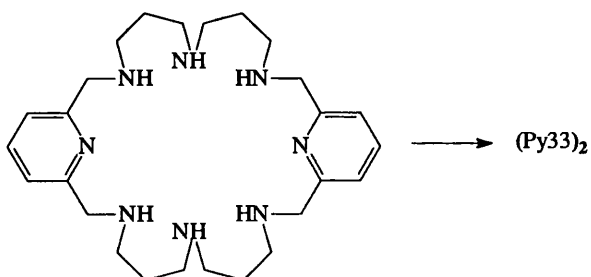
Si sólo estuvieran protegidos algunos, se indica con paréntesis y subíndice

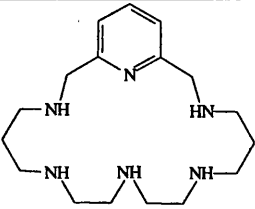
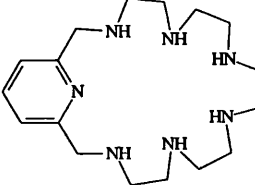
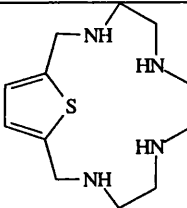
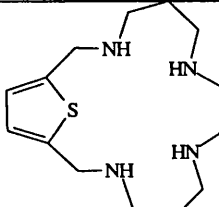
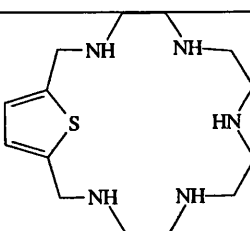
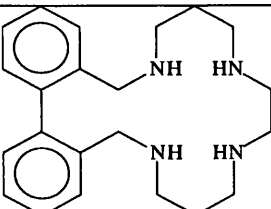


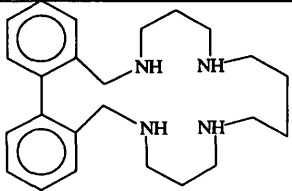
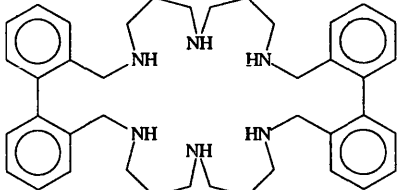
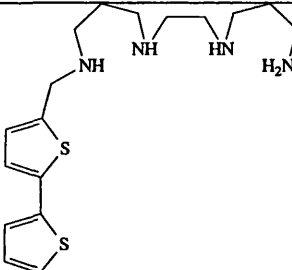
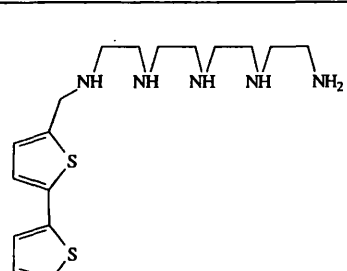
- Si el número que designa a la cadena resulta demasiado largo, podemos acortarlo de la forma (Y)_x ya comentada con anterioridad. (OPTATIVO)



- Si el anillo aromático y la cadena se combinan en estequiometría [2+2] se escribe entre paréntesis el nombre de la unidad estructural que se repite, obtenido por aplicación de las reglas anteriores, y se pone un dos como subíndice.



STRUCTURE	DIEDERICH	SHORT NAME
	2, 6, 9, 12, 16-pentaza[17]-(2, 6)-pyridinophane	Py3223
	2, 5, 8, 11, 14, 17-hexaza[18]-(2, 6)-pyridinophane	Py22222 o Py(5) ₂
	2, 5, 8, 11-tetraza[12]-(2, 5)-thiophenophane	T222
	2, 6, 9, 13-tetraza[14]-(2, 5)-thiophenophane	T323
	2, 5, 8, 11, 14-pentaza[15]-(2, 5)-thiophenophane	T2222
	2, 6, 9, 13-tetraza[14]-(2, 2')-biphenylophane	Bf323

 <p>The structure shows two biphenyl units connected at their 2 and 2' positions. Each biphenyl unit is linked via a methylene bridge to a nitrogen atom of a six-membered ring containing two other nitrogen atoms, forming a 1,4-diazepane-like ring system.</p>	2, 6, 11, 15-tetraza[16]-(2, 2')-biphenylophane	Bf343
 <p>The structure shows two biphenyl units connected at their 2 and 2' positions. Each biphenyl unit is linked via a methylene bridge to a nitrogen atom of a six-membered ring containing three other nitrogen atoms, forming a 1,3,5-triazepane-like ring system.</p>	2, 6, 10, 23, 27, 31-hexaza[11,11]-(2,2')- biphenylophane	(Bf33) ₂
 <p>The structure shows a 1,2-diamine chain (propylamine) where one nitrogen is substituted with a 3-aminopropyl group and the other with a 3-(2,2'-bithien-5-ylmethyl)aminopropyl group.</p>	N-(3-aminopropyl)-N'-3-(2, 2'-bithien-5- ylmethyl)aminopropylethane-1, 2-diamine	Bt323L
 <p>The structure shows a 1,4,7-triamine chain (diethylenetriamine) where one nitrogen is substituted with a 2-aminoethyl group and another with a 2-(2,2'-bithien-5-ylmethyl)aminoethyl group.</p>	N-(2-aminoethyl)-N''-2-(2, 2'-bithien-5- ylmethyl)aminoethyl diethylen-1, 4, 7-triamine	Bt(2) ₄ L

INTRODUCTION
INTRODUCTION

Introducción

I. QUIMICA SUPRAMOLECULAR	17
II. RECONOCIMIENTO MOLECULAR	
i) El Diseño de Receptores Moleculares	19
ii) Receptores en Química Supramolecular	21
iii) Interacción Receptor-Substrato	
a) Tipos de Interacciones Intermoleculares	26
b) Factores que Influyen Sobre la Estabilidad de la Unión Receptor-Substrato	
Número y Tipo de Sitios Activos en el Receptor	29
El fenómeno de la Solvatación	30
Relación entre el Tamaño del Receptor y del Substrato	31
Tamaño del Anillo Quelato Formado	33
III. INTERES BIOLÓGICO DEL ESTUDIO DE LOS COMPLEJOS CATIONICOS Y ANIONICOS MEDIANTE RECEPTORES SINTETICOS	
i) Los Metales en los Sistemas Biológicos	34
Cobre	35
Zinc	36
Cobalto	38
ii) Complejación de Aniones	40

I- QUIMICA SUPRAMOLECULAR

La obtención artificial de la urea en 1828 por Friedrich Wöhler supuso un hito sin precedentes en el ámbito de la síntesis orgánica.² Desde entonces, esta disciplina no ha dejado de crecer desarrollando en su imparable avance todo un sinfín de ingeniosas y elegantes estrategias con el primordial objetivo de conseguir estructuras moleculares cada vez más complejas. Gracias a ello, la **QUIMICA MOLECULAR** ha establecido un dominio indiscutible sobre las uniones entre átomos que nos ha otorgado el poder de crear entidades químicas sin existencia previa. Por ello, tradicionalmente se tiende a considerar la síntesis química como la materia que se ocupa de la creación/destrucción de enlaces covalentes, olvidando a menudo la existencia de fuerzas cohesivas de distinta naturaleza pero igual de importantes.³ Sin embargo, los avances en el estudio y conocimiento del entorno que nos rodea, y sobre todo de los sistemas biológicos, han puesto de manifiesto el papel crucial que juegan los enlaces entre moléculas en procesos esenciales para la vida. Aún siendo más débiles que la atracción covalente, sin interacciones tipo Van der Waals o puente de hidrógeno entre otras, no serían posibles fenómenos biológicos tales como la regulación de la expresión de los genes, las reacciones enzimáticas o la asociación antígeno-anticuerpo.

Con semejantes referencias no extraña que en los últimos años se haya despertado un interés general entorno a las asociaciones moleculares y las fuerzas que las dirigen, hasta el punto de hacer necesaria la configuración de un cuerpo de conocimientos propio e independiente bautizado genéricamente como **QUIMICA SUPRAMOLECULAR**.

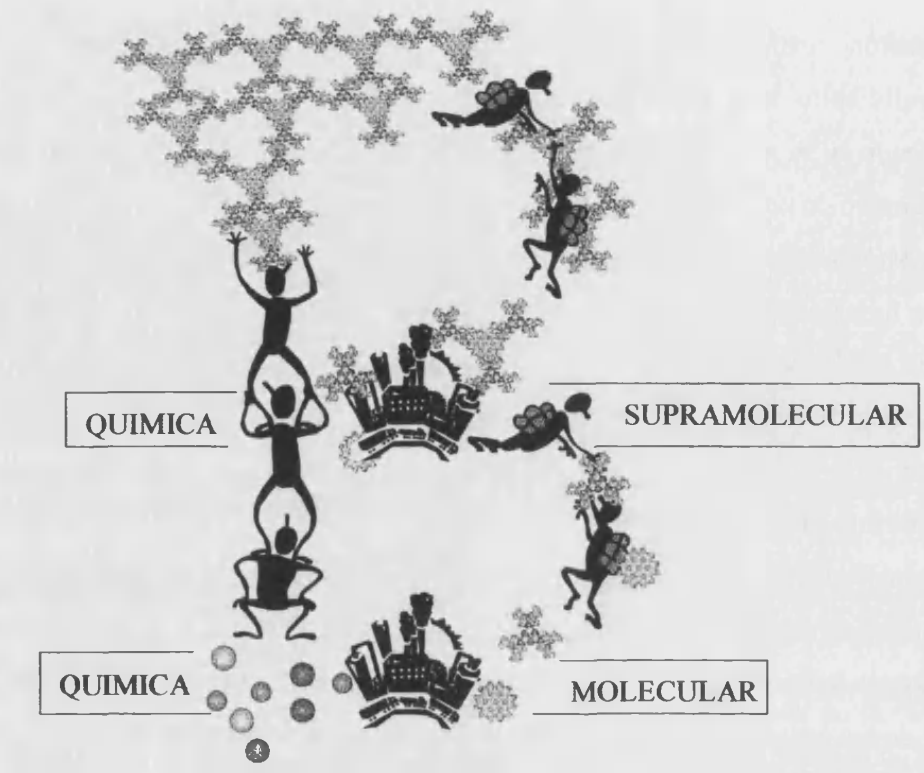
Como el propio nombre indica, esta nueva disciplina científica puede ser definida como “*la rama de la Química que va más allá de las moléculas*”.⁴ Así, mientras la Química Molecular se ocupa del enlace covalente y las moléculas, la Química Supramolecular extiende su dominio hacia las especies de complejidad inmediatamente superior, conseguidas a base de asociar aquellas. Dicha asociación abarca desde la situación más sencilla, el dímero, hasta los más complicados sistemas polimoleculares formados por el ensamblaje de un gran número de componentes.

En cualquier caso, la especie resultante se conoce en general como SUPRAMOLECULA y en particular como SUPERMOLECULA, cuando nos referimos en concreto a oligómeros discretos y bien definidos que responden a los principios del reconocimiento molecular.

² F. Wöhler, *Poggendorfs Ann. Physik*, **1828**, 12, 253.

³ a) P. Pfeiffer, *Organische Molekülverbindungen*, Euke, Stuttgart, **1927**; b) K. L. Wolf, H. Fram, H. Harms, Z.; *Phys. Chem.*, **1940**, Abt. B 46, 287; c) K. L. Wolf, R. Wolff, *Angew. Chem.*, **1949**, 61, 191.

⁴ J.-M. Lehn, *Angew. Chem.*, **1988**, 100, 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 89.

Figura I

Históricamente, el nacimiento de la Química Supramolecular debe su origen a los estudios de interacción selectiva entre cationes alcalinos y macrociclos o macropoliciclos, naturales⁵ o sintéticos (éteres corona y criptatos sobre todo),^{6,7} y se sustenta entorno a tres conceptos:

- FIJACION
(Paul Ehrlich: “*si no enlazan, las moléculas no actúan*”)⁸
- RECONOCIMIENTO
(Emil Fisher: “*La interacción debe ser selectiva*”)⁹
- COORDINACION
(Alfred Werner: “*La interacción requiere afinidad*”)¹⁰

⁵ B. C. Pressman, *Annu. Rev. Biochem.*, **1978**, *45*, 501.

⁶ a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7017; b) C. J. Pedersen, *Angew. Chem.*, **1988**, *100*, 1053; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1053.

⁷ a) B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2885; b) J.-M. Lehn, *Struct. Bonding*, **1973**, *16*, 1.

⁸ P. Ehrlich, “*Studies on Immunity*”, Wiley, New York, **1906**.

⁹ E. Fisher, *Ver. Deutsch. Chem. Ges.*, **1894**, *27*, 2985.

¹⁰ A. Werner, *Zeitschr. Anorg. Chem.*, **1893**, *3*, 267.

Pero la Química Supramolecular concebida tal y como la conocemos hoy en día, es el resultado en gran medida a los esfuerzos realizados por el premio Nobel de química Jean Marie Lehn quién precisamente, en 1978, acuñó y generalizó el término que la representa.¹¹ A partir de entonces, la expansión de este campo ha generando una avalancha de resultados y necesidades que sugieren día a día otros conceptos y terminologías e induce nuevas líneas de investigación.

Actualmente, el lenguaje de la Química Supramolecular, seguramente incompleto todavía, está formado en un porcentaje elevado por vocablos extraídos de otros contextos, especialmente de la Química de Coordinación y la Biología. Así por ejemplo, para designar los componentes de una supermolécula se emplean los términos de receptor/host (normalmente, el elemento de mayor tamaño) y substrato/guest (el de menor tamaño) típicos de las interacciones biológicas. Esta situación no es casual ni consecuencia de una poco afortunada falta de imaginación, sino representativa de la estrecha relación que esta área mantiene con materias de diversa índole que incluyen desde la síntesis orgánica y la química de coordinación hasta la química física o la bioquímica. Y es que si hay algo que destaca ante todo de la Química Supramolecular es su pluralidad y su carácter marcadamente multidisciplinario, tanto a nivel práctico como en cuanto a su evolución, y que pone de manifiesto que el conocimiento no entiende de los límites impuestos por el hombre en el marco de las diferentes disciplinas científicas. De ello deriva que el reconocimiento molecular de alta eficiencia y selectividad mediante arquitecturas supramoleculares artificiales destaque por sus potenciales aplicaciones biomiméticas en áreas de investigación tan variadas como son el diseño de nuevos fármacos, el desarrollo de procedimientos analíticos y de diagnóstico, desarrollo de sensores, ingeniería genética o modificación de proteínas entre otras.

II- RECONOCIMIENTO MOLECULAR

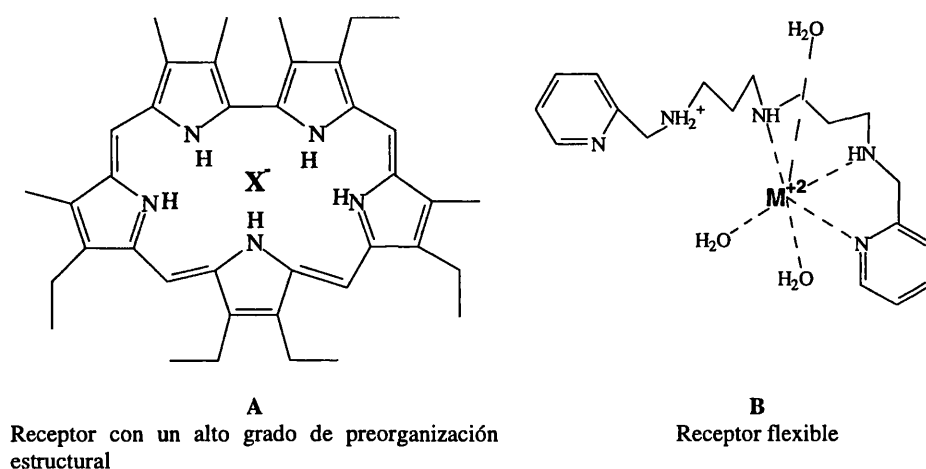
i) El Diseño de Receptores Moleculares

Un receptor molecular puede ser definido como la estructura orgánica o inorgánica, basada fundamentalmente en enlaces covalentes, capaz de unir selectivamente substratos por medio de interacciones intermoleculares. Según esto, la química que se ocupa de las moléculas receptoras es en realidad una generalización de la química de coordinación pues no se limita a los iones metálicos sino que se extiende a todo tipo de substratos independientemente de su origen (natural o sintético),

¹¹ J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, 1978, 50, 871.

de su naturaleza (orgánica o inorgánica) o de su carga (cationes, aniones o moléculas neutras).¹² Además, la definición anterior antepone la afinidad molecular como requisito imprescindible previo al enlace, de manera que una especie molecular sólo será capaz de asociarse a otra después de haberla reconocido. Este, sea del tipo que sea, lleva implícito una especificidad en la atracción que reside en el propio receptor ya que éste almacena en su estructura una información que sólo un substrato muy concreto puede descifrar.

La expresión más compleja del reconocimiento molecular proviene de los procesos biológicos y tratando de imitarlos la química de los receptores artificiales busca planificar y diseñar estructuras, acíclicas o cíclicas, que posean la habilidad de discernir un substrato entre varios. El desarrollo de receptores abióticos que manifiesten especificidad de substrato no es tarea fácil, ya que son muchos los factores a tener en cuenta a la hora de conseguir una selectividad elevada. En concreto, es importante para el enlace y las propiedades dinámicas y funcionales resultantes del mismo, el balance establecido en las estructuras del receptor y del substrato entre rigidez y flexibilidad (*FIGURA II*). Según esto, los receptores rígidos son los que poseen una forma física muy determinada e invariable a la que sólo unos pocos substratos serán afines. Tales características les confiere una alta selectividad y formación de uniones muy estables pero con un espectro de aplicación limitado.

Figura II

¹² R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2529.

En cambio, la habilidad de los receptores flexibles para adaptarse mejor a la morfología del sustrato amplía su funcionalidad y capacidad de respuesta sin restar necesariamente especificidad. En contrapartida, a menudo encontramos que el aducto generado resulta menos estable debido a que la optimización de la estructura del receptor a la del sustrato se costea parcialmente con la energía obtenida en el enlace.¹³

Para conseguir un grado elevado de reconocimiento es preciso que receptor y sustrato, además de complementarse estructuralmente, contacten en un área lo más amplia posible. Este requisito está fuertemente condicionado por el medio puesto que los sitios de unión de los elementos que van a interactuar tienden a "inactivarse" con moléculas de disolvente. Sin embargo, el efecto es menor si tratamos con receptores que dispongan sus sitios activos en bolsillos o cavidades cóncavas en las que el sustrato, una vez instalado, queda protegido del entorno. En este sentido, las estructuras cíclicas o policíclicas son de especial interés porque su tamaño y topología les permiten configurar huecos intramoleculares capaces de albergar y retener de manera estable a uno (receptor monotópico) o varios sustratos (receptor politópico). Por otro lado, como presentan un grado de preorganización superior al de sus análogos acíclicos, la fortaleza de la interacción será mayor por estar más favorecida termodinámicamente. En un receptor no preorganizado la ordenación adecuada de los grupos y/o átomos implicados en la interacción se lleva a cabo con un coste entálpico elevado pues requiere adaptar la conformación nativa hasta otra en la que las repulsiones electrostáticas o las tensiones conformacionales pueden llegar a ser más importantes. Por el contrario, en aquellos que presentan intrínsecamente una estructura favorable a la interacción este coste no ha lugar porque ya se ha asumido durante el proceso sintético. Este efecto positivo asociado con las topologías cíclicas es conocido como EFECTO MACROCICLO y se refleja en muchos casos en un aumento de las constantes de estabilidad.¹⁴ Este fenómeno de estabilización adicional, cuyo origen plantea todavía grandes incógnitas, implica tanto factores entrópicos como entálpicos. La magnitud del término entálpico está dominada por el número de especies que reaccionan y los cambios conformacionales que el receptor tiene que asumir durante el transcurso de la asociación mientras que la entropía viene determinada por la energía de enlace y las energías de solvatación de los reactivos en estado libre. Ambos términos se encuentran recogidos en los parámetros termodinámicos ΔG° , ΔH° y ΔS° tal y como muestran las ecuaciones (1) y (2):

$$\Delta G^\circ = -RT \log K \quad (1)$$

¹³ D. E. Koshland, *Adv. Enzym.*, **1960**, 22, 45.

¹⁴ a) D. K. Cabbiness, D. W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 6540.



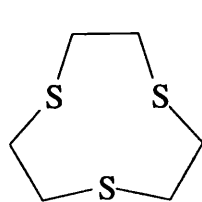
$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (2)$$

ii) Receptores en Química Supramolecular

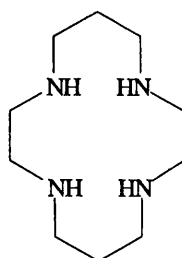
Entre todos los tipos de compuestos químicos ideados como receptores en Química Supramolecular los más ampliamente utilizados son quizás los macrociclos, entendiendo como tales aquellos compuestos cuya topología presenta cavidades de un mínimo de nueve átomos totales de los cuales, al menos tres, deben pertenecer a grupos dadores.¹⁵

La idea de emplear los macrociclos en el reconocimiento selectivo de moléculas surge de los trabajos de complejación llevados a cabo por Cramer con ciclodextrinas naturales, ya que sirvieron para que la comunidad científica tomara conciencia de que, frente a su gran abundancia natural, en el campo sintético existía una carencia casi total de estructuras macrocíclicas. De hecho, hasta 1960 sólo se describió de forma ocasional la obtención de algún compuesto macrocíclico como por ejemplo el 1,4,7-tritriaciclono-nano, también denominado [9]aneS₃, sintetizado en 1920¹⁶ o el 1,4,8,11-tetrazaciclodeceno (cyclam) sintetizado por vez primera en 1936 (FIGURA III).¹⁷ Posteriormente, a mediados de 1950 Stewart, Waddan y Borrows patentaron la síntesis del primer éter corona, el 12-corona-4, pero no estudiaron sus capacidades como receptor.¹⁸ De ello se encargó Pedersen quién en 1967 aproximadamente descubrió la aplicabilidad de estos compuestos en el campo del reconocimiento selectivo de substratos.¹⁹

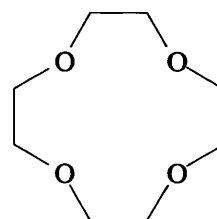
Figura III



[9]aneS₃



Cyclam



12-corona-4

¹⁵ L. F. Lindoy, "The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes", Cambridge University Press, Cambridge, 1989.

¹⁶ P. C. Ray, *J. Chem. Soc.*, 1920, 1090.

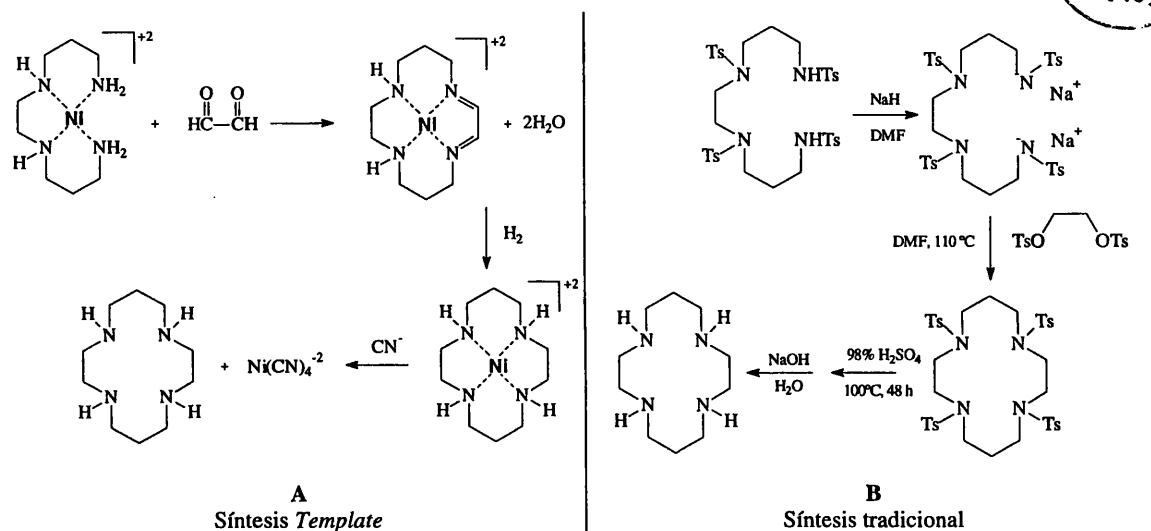
¹⁷ J. Van Alphen, *Rec. Trav. Chim.* 1937, 56, 343.

¹⁸ G. Gokel, "Crown Ethers and Cryptands", The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1991.

Desde entonces, los métodos sintéticos aplicados a la obtención de receptores macrocíclicos han avanzado considerablemente y actualmente la variedad de estructuras acumuladas es inmensa y en ellas se integran esqueletos carbonados lineales o ramificados junto a heteroátomos como el O, S o N entre otros, así como anillos aromáticos simples o condensados. Para el caso particular de las poliaminas cíclicas, dos han sido las estrategias más empleadas para la obtención de estos compuestos (**FIGURA IV**): las reacciones asistidas por iones metálicos, sobre todo Cu(II) y Ni(II), promovida por Thompson y Curtis en los años 60 (síntesis template)²⁰ y la síntesis orgánica convencional desarrollada por Ritchman y Atkins a partir de los trabajos iniciales de Koyama y Yoshino.²¹

Figura IV

Métodos sintéticos empleados en la obtención macrociclos



Los intentos para poner orden entre tanta variante estructural han conducido a establecer para los macrociclos numerosas clasificaciones siendo una de las más extendidas aquella que se establece en función del número de ciclos presentes en la estructura. En el contexto de esta memoria, interesan concretamente los compuestos cíclicos que poseen una sola cavidad (macromonociclos) y al respecto una subdivisión sencilla sería aquella que, teniendo en cuenta el componente aromático,

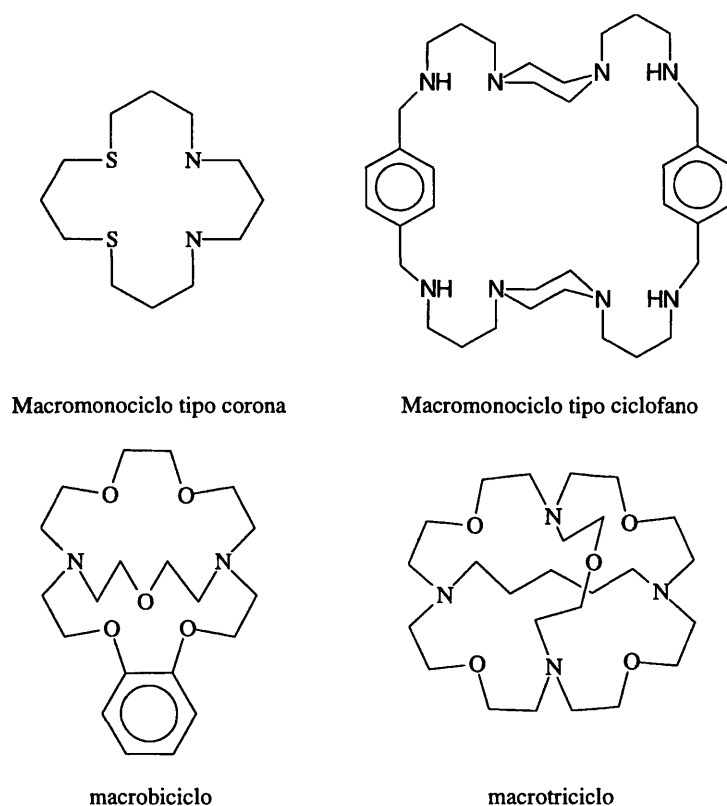
¹⁹ C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 7017.

²⁰ a) M. C. Thompson, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 86, 3651; b) N. F. Curtis, Y. M. Curtis, H. K. J. Powell, *J. Chem. Soc.*, **1966**, 1015.

²¹ a) H. Koyama, T. Yoshino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, 42, 481; b) J. E. Ritchman, T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2268.

los separa en dos categorías: los COMPUESTOS CORONA, donde no existen unidades aromáticas formando parte de la estructura, y los CICLOFANOS que sí las poseen (FIGURA V). En los ciclofanos, la existencia de un sistema aromático aporta al macrociclo una serie de características que merece comentar por su relevante influencia sobre las propiedades coordinantes.²² Por un lado, la presencia de anillos aromáticos es un factor estructural que aumenta la hidrofobicidad del receptor y ayuda a formar cavidades separadas del medio. Además, si la unidad aromática tiene heteroátomos, éstos pueden contribuir como centros dadores. Igualmente, el papel separador que ejercen las unidades aromáticas provoca un alejamiento de los centros dadores que hace posible el diseño de receptores politópicos. A todo lo anterior hay que añadir que el incremento de la rigidez estructural debido al anillo o anillos aromáticos determina un grado de preorganización mayor y por tanto, favorece el efecto macrociclo.²³

Figura V



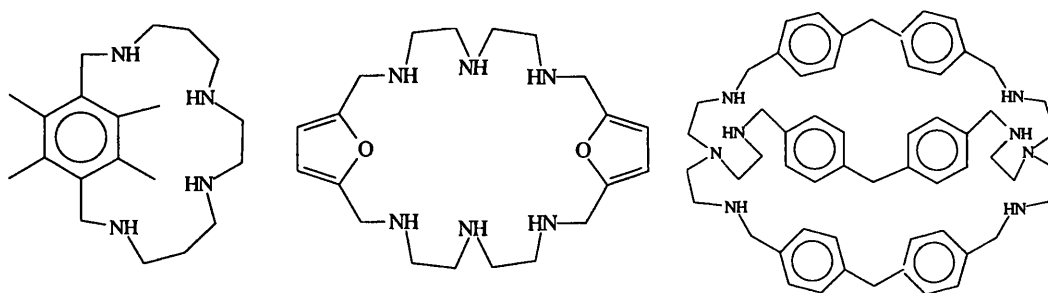
²² F. Diederich, "Cyclophanes", The Royal Society of Chemistry, London, 1991.

²³ J. S. Bradshaw, K. E. Krakoviak, R. M. Izatt, "Aza-crown macrocycles. Heterocyclic Compounds", Vol. 51, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1993.

Durante mucho tiempo, los ciclofanos más ampliamente estudiados han sido los derivados de los éteres corona desarrollados por Pedersen. Estos ligandos multidentados que poseen átomos dadores "duros" de oxígeno destacan por su avidez por retener metales alcalinos y alcalinotérreos. A partir de ellos han ido apareciendo análogos elaborados mediante la sustitución de los átomos de oxígeno por otros de nitrógeno y/o azufre, que al ser bases más blandas tienen preferencia hacia la complejación de metales de transición. Los ligandos poliazas y politias así formados permiten, por ejemplo, discriminar selectivamente elementos tóxicos tales como el Cd^{2+} o el Hg^{2+} .²⁴

Desde el punto de vista de esta memoria, nuestro interés entorno a los receptores cíclicos se centra sobre el grupo de los poliazaciclofanos, esto es, compuestos formados por condensación de una cadena lineal polinitrogenada y anillos aromáticos (*FIGURA VI*). El comportamiento ácido-base asociado a las funciones amina presentes hace que este tipo de compuestos, frente a los éteres corona, sean más versátiles y sirvan para enlazar cationes, aniones e incluso especies neutras que posean grupos funcionales adecuados.²⁵ La existencia de un par electrónico solitario sobre cada átomo de nitrógeno concede la posibilidad de asociarse de manera directa con especies cargadas positivamente y de forma indirecta con las de carga negativa a través de los grupos amonio derivados de la interacción con el disolvente. Los fenómenos de protonación en que se ven envueltos los grupos nitrogenados hacen a la interacción fuertemente dependiente del pH del medio pero al mismo tiempo posibilitan el trabajo en circunstancias semejantes a las presentes en los medios biológicos, ya que favorecen la solubilidad del ligando en medios acuosos a casi cualquier pH.

Figura VI

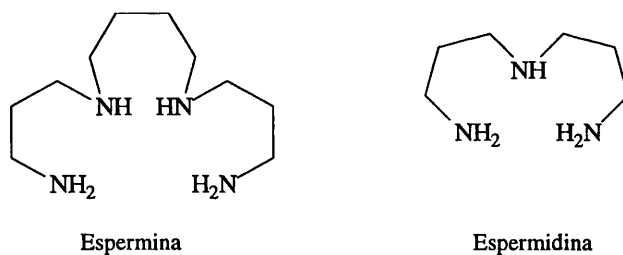


²⁴ D. St. C. Black, H. J. Hartshorn, *Coord. Chem. Rev.*, **1972-1973**, 9, 219.

²⁵ R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening, B. J. Tarbet, *Chem. Rev.*, **1991**, 92, 1261.

Frecuentemente preparadas como sistemas de referencia para los extensamente estudiados receptores macrocíclicos, las poliaminas de cadena abierta también poseen importantes aplicaciones como receptores. Aunque han sido mucho más extensamente aplicadas en el campo de la química de coordinación catiónica, también existen referencias de poliaminas de cadena abierta capaces de interaccionar fuertemente con moléculas de ADN y nucleótidos del mismo modo que lo hacen los análogos naturales espermina y la espermidina (FIGURA VII).²⁶ Al respecto, derivados sintéticos N-bencilados de estas poliaminas, como el N¹, N³-dibencilnoespermidina,²⁷ han sido ensayados con éxito *in vitro* como agentes protectores del ADN destinados a minimizar los efectos secundarios derivados de la radioterapia empleada en el tratamiento de tumores. Igualmente, la capacidad de estos análogos para interferir en la biosíntesis de poliaminas los convierte en potenciales inhibidores metabólicos y de hecho algunos han resultado eficaces, por ejemplo, actuando sobre el crecimiento de células tumorales²⁸ y deteniendo el desarrollo de ciertos parásitos humanos como *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium berghei*.²⁹ De hecho, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que las tetraminas de fórmula general RNH(CH₂)_xNH(CH₂)_yNH(CH₂)_xNHR, siendo R=H o fenil, manifiestan actividad antimalarial correspondiendo los mejores resultados a los derivados bencilados con y=7, x=3.

Figura VII



²⁶ T. Suzuki, T. Higashiyama, A. Nakahara, *Bioorg. Chem.*, **1973**, 2, 145 & **1975**, 4, 250.

²⁷ M. L. Edwards, D. M. Stemerick, A. J. Bitonti, J. A. Dumont, P. P. McCann, P. Bey, aA. Sjoerdsma, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 569.

²⁸ C. W. Porter, J. R. Sufrin, *Anticancer Res.*, **1986**, 6, 525.

²⁹ A. J. Bitonti, J. A. Dumont, T. L. Bush, M. L. Edwards, D. M. Stemerick, P. P. McCann, A. Sjoerdsma, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1989**, 86, 651.

iii) Interacción Receptor-Substrato

a) Tipos de Interacciones Intermoleculares

La consecución de entidades supramoleculares supone la interacción de un mínimo de dos especies, cargadas o no, mediante enlaces de naturaleza variada. La estabilidad de los productos resultantes de esta situación es proporcional a la constante de formación de los mismos y puede verse afectada por factores varios tales como la flexibilidad del ligando, el medio de reacción o el tamaño y carga de la especie susceptible de sufrir la coordinación.

Como ya se ha comentado, las interacciones responsables de la formación de los aductos receptor-substrato son de tipo no covalente. Respecto a aquél, la fuerza individual de los enlaces que asocian moléculas es considerablemente menor, sin embargo, la presencia de un gran número de ellos a lo largo de una superficie amplia puede hacer que, globalmente, la intensidad del enlace sea apreciable y la especie formada de gran estabilidad.

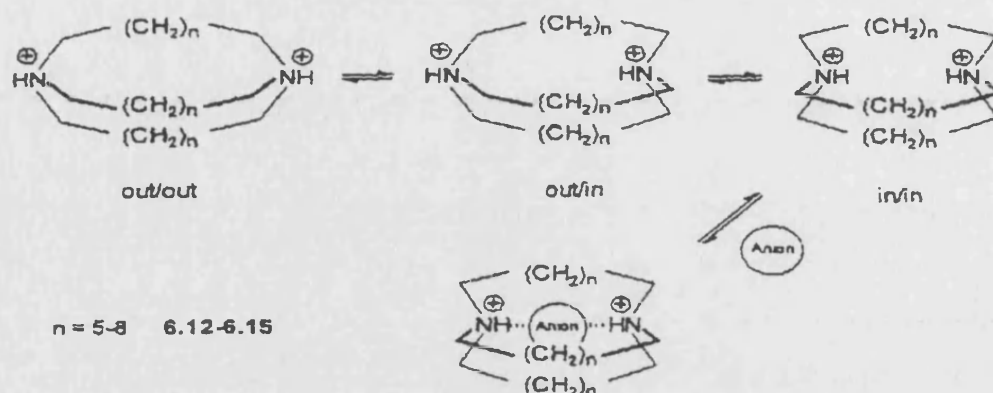
Los contactos intermoleculares que los receptores pueden establecer difieren en lo referente al tipo e intensidad de la fuerza implicada. Esencialmente, los mecanismos que generan dichas fuerzas son los siguientes:

- Interacciones electrostáticas ión – ión
 ión – dipolo
 Transferencia de carga
- Interacciones dispersivas Fuerzas de Van der Waals
 Fuerzas tipo London
- Efectos solvofóbicos
- Interacción covalente o parcialmente covalente

Aunque casi todas las interacciones intermoleculares tienen un componente electrostático éste se acentúa cuando el receptor en sí mismo manifiesta una carga neta. Además, como las especies cargadas pueden polarizar entidades situadas en su entorno próximo, siempre encontraremos asociadas a las fuerzas electrostáticas fuerzas dispersivas tipo Van der Waals o London. En este contexto, si receptor y substrato poseen cargas del mismo signo las fuerzas repulsivas que se establecen pueden hacer que la estructura del receptor se expanda. Este hecho, más evidente en los receptores flexibles que en los rígidos y más en los cíclicos que en los lineales, es invertido en aquellas situaciones en las que el receptor enlaza con una especie de carga contraria (*FIGURA VIII*).

Figura VIII

Configuraciones in-out en criptandos



Por otro lado, como la fortaleza de las interacciones electrostáticas depende en gran medida de las condiciones del medio, pueden verse seriamente mermadas, o incluso anuladas, debido a la solvatación de los sitios cargados. Este efecto es especialmente remarcado cuando se trabaja en entornos polares y afecta sobre todo a los enlaces electrostáticos menos intensos.

En ciertos casos, como ocurre cuando existen anillos aromáticos, las interacciones hidrófobas o solvofóbicas se convierten, junto a las fuerzas electrostáticas, en la fuerza inductora de la asociación intermolecular. Los contactos de tipo hidrófobo se caracterizan porque en lugar de actuar a través de centros puntuales lo hacen mediante una gran superficie de carácter apolar y por tanto están menos direccionados. La interpretación clásica que hace factible este fenómeno hace referencia a la ganancia entrópica que se consigue al aislar sustancias hidrófobas del medio acuoso. Por ello, al contrario de lo que ocurre en las uniones de tipo electrostático, su intensidad aumenta conforme lo hace la polaridad del disolvente.

Los mecanismos previamente discutidos inductores de la interacción intermolecular no suelen manifestarse de forma aislada. La combinación de los mismos da lugar a dos enlaces complejos típicos de las especies supramoleculares y de gran representatividad en las uniones no covalentes el enlace de hidrógeno y las interacciones resultantes del apilamiento de sistemas aromáticos (π -stacking).

Los puentes de hidrógeno aparecen como consecuencia de la interacción entre un átomo de hidrógeno deficiente en densidad electrónica y un átomo electronegativo capaz de compensar esa carencia. Según esto, el enlace de hidrógeno manifiesta un carácter electrostático importante de la

forma ión-dipolo inducido pero aparte también implica fenómenos de transferencia de carga y fuerzas de tipo dispersivo. Receptores capaces de interactuar con hidrógenos deficientes en densidad electrónica serían principalmente aquellos que contienen en su estructura átomos dadores como O, N, S que poseen pares de electrones solitarios disponibles para compartir.

Por su parte, las uniones π - π o π -stacking son las que aparecen cuando entran en contacto dos especies de naturaleza aromática. Los mecanismos implicados en este caso son dipolo inducido y fuerzas de tipo dispersivo y solvofóbico. Al respecto de los contactos entre sistemas aromáticos, es de interés comentar que cuando la densidad electrónica de los anillos que se asocian muestra diferencias cuantitativas considerables pueden aparecer interacciones de transferencia de carga capaces de producir absorciones en la zona espectral del ultravioleta-visible.

b) Factores que Influyen sobre la Estabilidad de la Unión Receptor-Substrato.

Número y Tipo de Grupos Dadores Presentes en el Receptor

La variable que condiciona a un nivel básico la capacidad de asociación de un receptor es el número y tipo de sitios con que cuenta para enlazar el sustrato. Si el receptor además posee una estructura cíclica dicha variable estará íntimamente relacionada con el tamaño de la cavidad.

En la química de coordinación de cationes los grupos funcionales con capacidad dadora de los receptores suelen poseer como átomos más frecuentes el oxígeno, el nitrógeno, el azufre y el fósforo. Según el principio HSBA (principio ácido duro-base blanda de Pearson)³⁰ podemos predecir la inclinación en materia de coordinación de un ligando en función del tipo de átomos dadores que posea. Como regla general, el principio defiende que los átomos poco polarizables, esto es, átomos que responden a un comportamiento de base de Lewis "dura" como el oxígeno, interactúan mejor con iones ácidos similares como los alcalinos y alcalinotérreos. En cambio, la inclusión de azufre o fósforo conduce a una fuerte desestabilización de la complejación de metales duros a favor de las uniones con los metales de transición. Con respecto a los átomos de nitrógeno, al ser éstos portadores de propiedades intermedias entre unos y otros, facilita la complejación de los metales de transición.

Si en lugar de grupos dadores formados por átomos dadores aislados tenemos estructuras complejas, ya sean neutras o cargadas, entonces no es tan sencillo cuantificar la interacción en términos de

propiedades ácido-base de Lewis. Algunos grupos funcionales neutros típicos son los ésteres, lactonas, carbonilos, el furano, la piridina o el tiofeno, siendo la fuerza cohesiva predominante la de tipo ión-dipolo inducido. Por su parte, los ligandos cargados negativamente, de particular interés como transportadores de cationes a través de membranas, deben su carga neta a la presencia de grupos funcionales tipo -COO^- , -SO_3^{2-} , -PO_3^{2-} y en ellos la magnitud de las constantes de estabilidad está determinada, sobre todo, por interacciones de tipo ión-ión.

Respecto a los receptores de aniones, éstos han sido diseñados incorporando una gran variedad de sitios de enlace, incluyendo sobre todo grupos amonio, guanidinio y medios ácido de Lewis como el mercurio, el boro o el germanio entre otros aunque también se han empleado receptores con funciones amida, éteres corona fluorados o derivados porfirínicos. Evidentemente, puesto que en solución la fuerza que dirige la interacción con especies aniónicas es de tipo electrostático, los receptores más empleados para formar complejos estables son de lejos los que poseen una carga positiva neta. De entre los compuestos de este estilo destacan sobre todo los derivados de poliaminas, que actúan a través de interacciones tipo ión-ión y puentes de hidrógeno.

Los receptores poliamínicos empleados en la complejación de aniones son variados e incluyen compuestos de cadena abierta, macrociclos, macrobiciclos y macrotríciclos fundamentalmente. También se pueden considerar en este grupo los derivados de piridina y pirimidina. Respecto a los ciclofanos catiónicos, éstos resultan de especial interés cuando se trata de enlazar especies aromáticas asociadas a residuos cargados negativamente, como es el caso de los nucleótidos.³¹ En este tipo de situaciones se ha observado que la presencia del anillo aumenta la estabilidad respecto a los equivalentes receptores alifáticos ya que, además de las fuerzas electrostáticas, se establecen interacciones hidrófobas por apilamiento entre sistemas aromáticos planos deficientes en electrones y aquellos cargados positivamente. La importancia de este fenómeno se pone de manifiesto en el hecho de que los complejos establecidos con análogos no cargados de nucleótidos, los nucleósidos, siguen siendo bastante estables. Este comportamiento sugiere que en este tipo de complejos las fuerzas electrostáticas actúan modulando el más importante enlace hidrofóbico. En estos casos, la selectividad será función básicamente de la complementariedad de tamaño entre la cavidad del macrociclo y el anión o de los impedimentos estéricos que se establecen entre los anillos aromáticos.

³⁰ R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533.

³¹ H. J. Schneider, T. Blater, B. Palm, U. Pflingst, V. Rüdiger, I. Theis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 7704.

El Fenómeno de la Solvatación

Para que la interacción receptor-substrato tenga lugar es preciso que las moléculas de disolvente que ocupan las esferas de coordinación de ambas especies sean desplazadas. En el caso particular del substrato ello será tanto más complicado cuanto más pequeño y más cargado sea. Así, especies como el Mg^{2+} , Ba^{2+} , Al^{3+} o Ga^{3+} poseen energías de solvatación tan elevadas que habitualmente oponen una fuerte resistencia a la complejación. Los cationes de estas características preferirán receptores capaces de proporcionarles ubicación en cavidades pequeñas y con gran densidad de carga.

En condiciones de densidad de carga equivalente, los fenómenos de solvatación tienden a estabilizar mucho más los aniones que los cationes. La solvatación del anión está dominada por interacciones electrostáticas con el disolvente establecidas en base a su carácter de base de Lewis.³² Los puentes de hidrógeno formados implican una gran cantidad de energía y se encuentran especialmente favorecidos con los disolventes hidroxílicos como el agua. Por supuesto, el enlace de hidrógeno es sólo uno de los componentes de la solvatación de los aniones y otras contribuciones como dispersión, interacciones solvofóbicas...etc cobran protagonismo cuanto más pequeño es el anión y más deslocalizada está su carga y también cuanto más polarizables sean las moléculas del disolvente.

Relación entre el Tamaño del Receptor y del Substrato

En los receptores cíclicos, donde la parte de la estructura encargada de soportar la interacción con el substrato es la cavidad, la forma y el tamaño de la misma condicionan en un porcentaje elevado la selectividad y estabilidad de los complejos.

La situación ideal que maximiza la interacción se da cuando las dimensiones de la cavidad y del substrato son del mismo orden. Este hecho, sin embargo, no es habitual y la mayoría de las veces, el receptor deberá enlazar especies poco adecuadas para su anatomía natural y responder al reto según su flexibilidad. Siguiendo la *FIGURA IX*, tenemos que si el tamaño del substrato es pequeño respecto al del receptor, éste podría enfrentarse al enlace de varias formas; por ejemplo, podría darse el caso de que su estructura colapsara sobre el substrato para acercarse a éste los puntos de

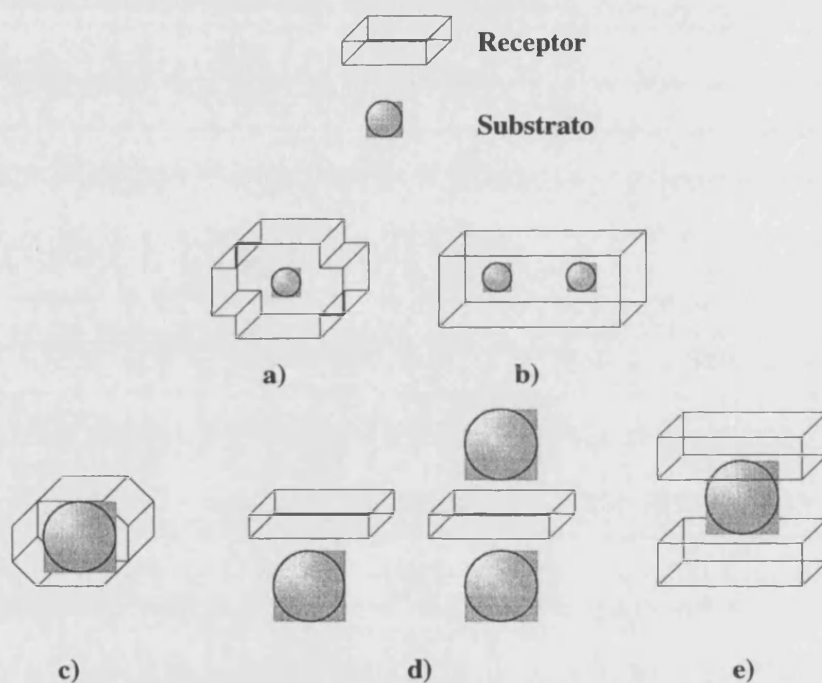
³² a) S. Ahrland, *Pure Appl. Chem.*, **1982**, 54, 1451; b) Y. Marcus, " *Ion Solvation*", John Wiley, Chichester, **1985**, p. 45ff.

unión (a) o que fueran dos los substratos enlazados por parte del ligando (b). En cambio, si las dimensiones del substrato sobrepasan las capacidades estructurales del receptor entonces algunas opciones serían:

- Que el receptor, si su estructura lo permite, se expanda al máximo a fin de abarcar el tamaño del substrato (c).
- que el substrato sea coordinado situándose en un plano superior o inferior respecto al receptor (d).
- que se establezca una cooperación entre dos receptores para retener al substrato (e).

Figura IX

Modos de interacción receptor-substrato



En estas situaciones, en ocasiones podemos encontrarnos con que impedimentos de tipo estérico o electrostático hacen que alguno de los puntos de enlace no pueda llegar en condiciones adecuadas para interactuar con el substrato. Entonces, su puesto es ocupado por una molécula de disolvente o un anión. Esto es frecuente en complejación de metales de transición por ligandos con mezclas de átomos dadores o en aquellos con estructura cíclica que contienen elementos rígidos como los anillos aromáticos.

Los aniones se diferencian de otros substratos no sólo por su carga negativa sino también por la gran variedad de formas y tamaños que presentan. Aparte de los haluros, monoatómicos y con distribución de carga esférica, el resto de aniones de origen inorgánico presentan geometrías variadas como la tetraédrica del fosfato y el sulfato, la triangular-plana de los nitratos o la lineal de SCN^- y N_3^- . Junto a ellos, los aniones de interés biológico, como los oligonucleótidos, poseen estructuras covalentes poliatómicas no pocas veces complejas. Esta variedad estructural conlleva tamaños mucho mayores comparados con los de los cationes metálicos y, en consecuencia, requiere también receptores más individualizados y de mayor tamaño, particularmente si se pretende conseguir complejos de inclusión.

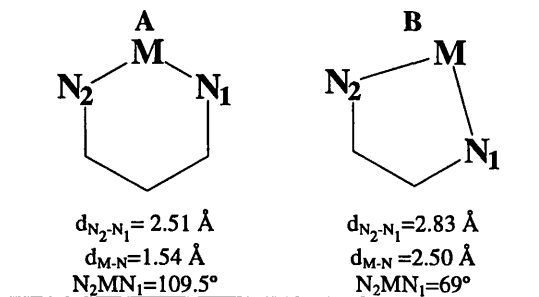
Tamaño del Anillo Quelato Formado

En química de coordinación de metales es de sobra conocido que un incremento del anillo quelato formado conduce generalmente a un descenso en la estabilidad de los complejos metálicos. Los estudios llevados a cabo al respecto relacionan este efecto casi exclusivamente con una contribución entálpica menos favorable asociada al aumento de la tensión estérica y con la dificultad de reunir o reconciliar dipolos y cargas en los átomos dadores. Además, en contra de lo esperado, se observa que la disminución de la estabilidad del complejo debido al mencionado efecto resulta más acusada cuando se trata de iones metálicos grandes que pequeños.³³ De hecho, se ha comprobado que los iones metálicos grandes prefieren los anillos de cinco miembros mientras que los de menor tamaño muestran una mayor afinidad hacia la formación de anillos de seis miembros. Esta regla sirve tanto para ligandos de cadena abierta como cíclicos y en estos últimos conducen a desviaciones en los resultados respecto a lo esperado en cuanto al tamaño de la cavidad. El efecto del tamaño del anillo quelato puede ser entendido tomando como referencia el ciclohexano, un anillo que representa una situación de mínima energía en la que los ángulos de torsión toman el valor ideal de 60° y los ángulos de enlace son 109.5° . Como ilustra la *FIGURA X*, cualquier anillo quelato que imite esta geometría tendrá una estabilidad adicional y para que ello ocurra es necesario que el catión metálico se comporte como si fuera un carbono. En cambio, en la misma *FIGURA X* podemos

³³ R. D. Hancock, *Pure Apl. Chem.*, **1986**, 58, 1445.

Figura X

Geometrías de mínima energía calculadas mediante mecánica molecular para anillos quelatos de seis (A) y cinco (B) miembros



ver como para un anillo de cinco miembros las distancias y ángulos de enlace que implican al metal se deforman en el mismo sentido en que lo hacen los ángulos y distancias a medida que el catión es más grande. Como regla general tenemos que, a medida que el ión metálico sea mayor, aumenta el número de coordinación, el ángulo Ligando-Metal-Ligando disminuye (109.5° para geometría tetraédrica, 90° para octaedro y aproximadamente 70° para una coordinación de ocho átomos dadores...etc) y las distancias L-M se amplían.

III- INTERES BIOLÓGICO DEL ESTUDIO DE LOS COMPLEJOS CATIONICOS Y ANIONICOS MEDIANTE RECEPTORES SINTETICOS

i) Los Metales en los Sistemas Biológicos

El trabajo experimental llevado a cabo durante los pasados 50 años ha permitido concluir que los iones metálicos son imprescindibles en una amplia gama de procesos biológicos esenciales y en particular es de destacar su importancia en la bioquímica de los ácidos nucleicos.³⁴ El papel vital de los metales se ejerce a nivel de la expresión de los genes o mediante combinación con el producto que de ellos resulta, las proteínas, para dar lugar a cualquier tipo de complejo enzimático. De hecho, aproximadamente un tercio de los enzimas conocidos en bioquímica precisan de iones metálicos para realizar correctamente su actividad.³⁵ Sin embargo, dado que un mismo metal puede llevar a cabo una gran variedad de funciones, el número de ellos que encontramos asociados a compuestos

³⁴ G. L. Eichhorn, "Inorganic Chemistry", Vol. 2, Elsevier, New York, 1973, capítulos 33 y 34.

³⁵ M. Dixon, E. C. Webb, "Enzymes", Longman, London, 1964.

de interés biológico es restringido y se reduce básicamente a V, Ni, Mo, Fe, Co, Cu, Zn, Cd, Ca, Mn, Na, K y Mg.

Teniendo en cuenta el tipo de actividad que realizan, los iones metálicos de interés biológico se pueden dividir en dos grupos: los que participan directamente en las reacciones biológicas de una manera química y aquellos que lo hacen indirectamente o bien tienen un papel de tipo estructural. La aplicación de esta clasificación se haya supeditada al concepto de metal enzimáticamente activo y al respecto, Malmström y Rosenberg establecen que el metal que ejerce una verdadera actividad enzimática es aquel cuya presencia implica un cambio en el mecanismo de la reacción catalizada.³⁶ Por otro lado, Williams señaló que el tipo de enlace y magnitud de la asociación determina la especificidad del metal en la proteína. Así, los metales que actúan enlazados fuertemente a la proteína y constituyen una parte indispensable de ella están destinados a ejercer funciones altamente específicas. En cambio, los iones metálicos unidos débilmente al enzima o al sustrato a través de enlaces fáciles de romper o intercambiar, resultarán poco específicos.³⁷ En relación con ello, los enzimas pueden separarse en dos categorías: enzimas cuya estructura contiene el metal (metaloproteínas) y enzimas a las que se ha de añadir el metal para que se activen (enzimas activadas por metal).

Desde el punto de vista de esta memoria son tres los metales de interés: Cobre, Zinc y Cobalto.

Cobre

El cobre es uno de los elementos que de forma natural más abundan en la superficie de la Tierra, sin embargo, a lo largo del proceso evolutivo de la vida su aparición tuvo lugar relativamente tarde, concretamente, cuando los organismos ya habían desarrollado proteínas relativamente complejas.

Como típico elemento de transición que es, el cobre (d^9) manifiesta una gran variedad de estados de oxidación pero en relación con su presencia en los organismos vivos los más significativos son sin duda el I y el II. La más que frecuente presencia de este metal en los centros enzimáticos, donde el par redox Cu^{2+}/Cu^+ soporta multitud de reacciones de transferencia monoelectrónica, es debido a la relativa accesibilidad del catión π -dador no radicalario Cu^+ en comparación con otros metales de transición.

Entre las enzimas que contienen cobre en su estructura destacan las proteínas azules de cobre, denominadas así por el color azul más o menos intenso que manifiestan tras ser sometidas a

³⁶ B. G. Malmström, A. Rosenberg, *Adv. Enzymol.*, **1959**, 21, 131.

³⁷ R. J. P. Williams, *Biol. Rev.*, **1953**, 28, 381.



procesos de purificación. En ellas se reconocen hasta tres entornos distintos para el cobre y en base a este criterio son clasificadas en tipo I, II y III. La **TABLA A** recoge algunos ejemplos al respecto.

TABLA I Ejemplos de proteínas azules de cobre

Proteína	Nº de centros metálicos	Tipo	λ (nm)	ϵ ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
Lacasa	1	I, II y III	730, 615, 1400	~500
Azurina	1	I	806 621 521	~600 2900-3000 ~300
Ceruloplasmina	8	I, I y III	605 370	1200 ~500

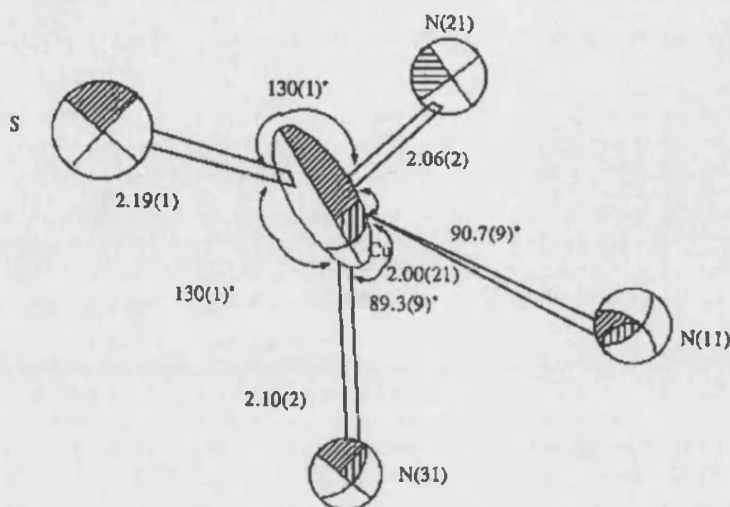
Las proteínas azules de cobre más estudiadas han sido las de tipo I, entre las que destacan las azurinas y las plastocianinas entre otras. Las reacciones de transferencia electrónica que catalizan implican como sustratos más habituales el ácido ascórbico o la *para*- u *orto*-benzoquinona, unos compuestos orgánicos cuyo potencial de reducción, comprendido entre +0.05 y +0.40 V, está fuera de alcance para la mayoría de complejos inorgánicos.

Estudios espectroscópicos y electroquímicos llevados a cabo han determinado que en el sitio activo de las proteínas azules tipo I el entorno de coordinación del único centro metálico tiende a ser tetraédrico, una geometría típicamente más afín al estado Cu(I) que al Cu(II), y que se encuentra enlazado por ligandos dadores de N, O o S. (**FIGURA XI**). En concreto, la estructura de rayos X de la plastocianina resuelta por Collman y col.³⁸ sitúa al cobre en un tetraedro distorsionado con dos nitrógenos de imidazol y dos azufres, uno de un residuo de cisteína y otro proveniente de una metionina. Este último ligando dador, posicionado a muy larga distancia del metal, da lugar a un enlace más débil con respecto a los otros tres gracias al cual se facilita el intercambio al estado Cu(I). La elongación de este enlace permite que el cambio redox del metal oxidado por el de mayor tamaño Cu(I) no implique cambios geométricos drásticos que puedan afectar a la estructura del resto de la proteína.

³⁸ P. M. Collman, H. C. Freeman, J. M. Guss, M. Murata, A. V. Norro, J. A. M. Ramshaw, M. P. Venkatappa, *Nature*, **1978**, *272*, 319.

Figura XI

Parámetros geométricos del cobre encontrados en las proteínas azules de cobre

**Zn(II)**

El Zn^{2+} , con una configuración d^{10} , es incapaz de participar en reacciones redox como el $Cu(II)$ sin embargo resulta un buen ácido de Lewis. Debido a ello, todas las catálisis ácido-base en medios neutros debidas a metales tienen que ver con el zinc en tanto que a pH ácido, donde los complejos de este metal resultan inestables, es sustituido por manganeso o hierro.

En las metalobiomoléculas el zinc ejerce su papel catalítico en entornos de baja simetría enlazado a ligandos con átomos dadores de N (Hys), O (residuos de la cadena de proteína, del substrato o el par H_2O/OH^-) o S (Met, Cys). Centros activos enzimáticos que contienen $Zn(II)$ son la anhidrasa carbónica, la carboxipeptidasa A, enzimas de la glicólisis, algunas proteasas e isomerasas (TABLA B).

Con todo, el mejor ejemplo de carácter ácido de Lewis del zinc en centros catalíticos es la carboxipeptidasa A (CPA), primer metaloenzima en el que se determinó el entorno de coordinación de este metal. La CPA es una enzima que se encarga de hidrolizar el péptido terminal enlazado al extremo carboxilato de substratos polipeptídicos que contienen cadenas laterales hidrofóbicas, esto es, aromáticas, en el último residuo. La CPA actúa sobre péptidos y ésteres aunque más rápidamente en los primeros que en los segundos.³⁹ El sitio activo de la CPA forma una cavidad donde se integra el substrato y puede ser subdividido en dos partes: la zona que conforma la parte

³⁹ A. Galdes, D. S. Auld, B. L. Vallee, *Biochemistry*, 1983, 22, 1888.

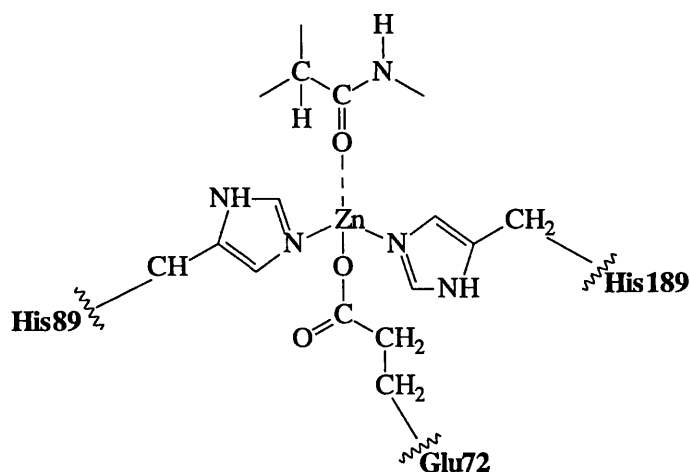
superior de la cavidad, S1', encargada de reconocer al sustrato, y enfrentada a ella se encuentra la subunidad S1 que es la que contiene al zinc en un entorno geométrico como el mostrado en la FIGURA XII.

TABLA II Ejemplos de enzimas o proteínas que contiene Zn(II)

Enzima o proteína	Reacción implicada
Anhidrasa carbónica	$\text{CO}_2 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$
Fosfatasa alcalina	$\text{R-OPO}_3^{2-} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{R-OH} + \text{HOPO}_3^-$
Superóxido dismutasa bovina	$2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
Aldolasa	Condensación aldólica del ciclo de la glicólisis
ADN polimerasa	Polimerización del ADN
ARN polimerasa	Polimerización del ARN
Transcarboxilasa	Translocación de grupos carboxilatos en el sustrato
Carboxipeptidasa A	Hidrólisis de amino ácidos C-terminales
Piruvato carboxilasa	Glicólisis
Fumarato hidratasa	Glicólisis
Alcohol deshidrogenasa de hígado de caballo	Deshidrogenación de alcoholes

Figura XII

Geometría de coordinación del Zn(II) en la CPA



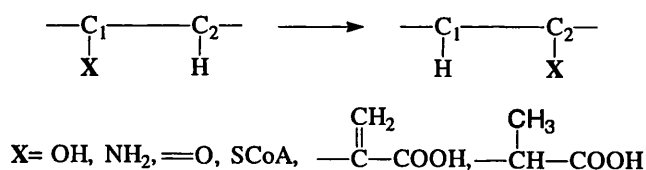
Cobalto

El cobalto, con una configuración d^7 , es un elemento cuyo estado de oxidación II es aprovechado por los sistemas biológicos como un estado de spin bajo estable.

Debido a su electrón desapareado, que otros metales como Mn, Fe o Ni no poseen, el cobalto habitualmente aparece asociado a los fenómenos de catálisis de radicales libres y al control de la reactividad del radical para que no resulte dañino para los tejidos.

La mayor parte del cobalto presente en el cuerpo humano se encuentra formando parte de la vitamina B12 (5'-desoxiadenosilcobalamina), la de menor concentración de todas las conocidas pero no por ello la menos importante pues no menos de once reacciones la necesitan como cofactor (FIGURA XIII).

El fundamento de las reacciones en que participa este coenzima es el intercambio de un hidrógeno con un grupo funcional situado en un carbono adyacente:

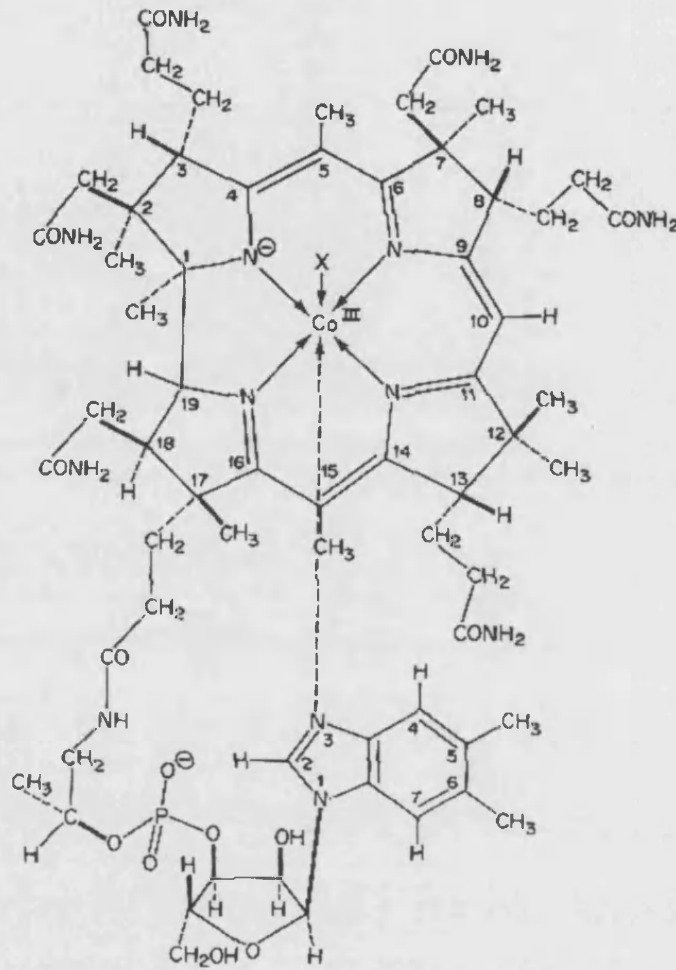
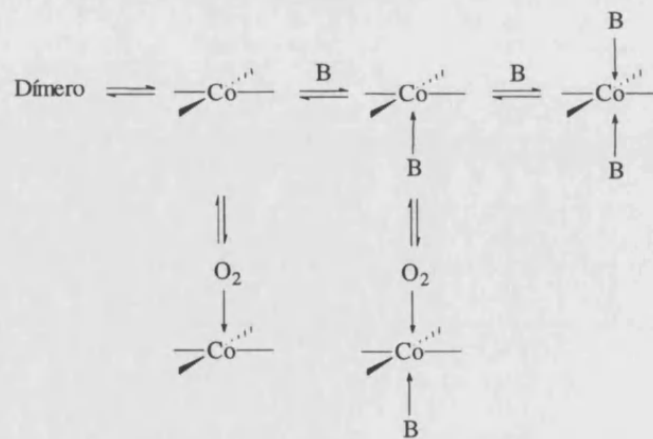


Otro punto de interés acerca de la química de coordinación del Co(II) es su capacidad para dar lugar a complejos mono o dinucleares con O_2 en relación con la obtención de análogos de proteínas transportadoras de dioxígeno. Los complejos mononucleares se forman frecuentemente cuando existe un ligando ecuatorial conjugado capaz de saturar las cuatro posiciones del plano como por ejemplo bases de Schiff derivadas de etilendiamina. En ausencia de O_2 estos complejos pueden contener desde 0, 1 o 2 ligandos axiales (FIGURA XIV) de variada naturaleza: el átomo de oxígeno del metanol o dimetilformamida, el amoníaco u otros ligandos amínicos, el carbono del CN^- el P de PPh_3 o iones yoduro. Sin embargo, el más común suele ser el nitrógeno piridínico. Cuando no hay ligando axial, el complejo plano-cuadrado formado puede dimerizar y dar lugar a centros metálicos pentacoordinados. Los aductos mononucleares con dioxígeno, la mayoría formados sólo a temperatura ambiente, son paramagnéticos y poseen espectros e.s.r. muy característicos.



Figura XIII

Centro activo del cofactor B12

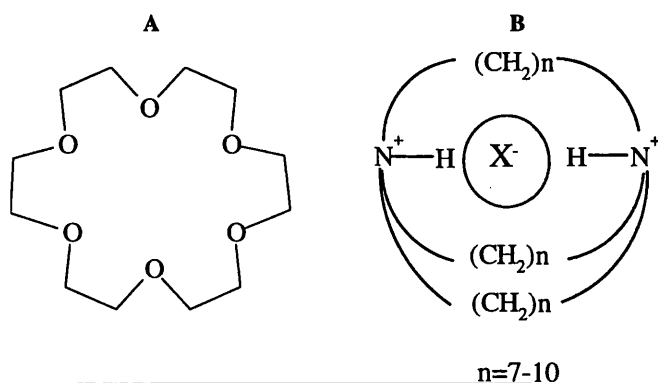
**Figura XIV**

ii) Complejación de Aniones

El interés acerca de la complejación selectiva de aniones reside en el importante papel que éstos desempeñan en los sistemas biológicos. Considerando que la química de la vida en una gran extensión se desarrolla en medios acuosos y que éstos poseen el privilegio de estabilizar las especies cargadas negativamente, parece natural que los metabolitos que han de ser solubilizados o retenidos en compartimentos acuosos contengan residuos aniónicos. En los sistemas naturales la complejación de aniones tiene relación directa no sólo con la actividad de los enzimas (una gran mayoría de los sustratos enzimáticos son de naturaleza aniónica)⁴⁰ sino también con el transporte hormonal, la síntesis de proteínas, y la regulación del ADN entre otros. De ahí que el comprender las reglas estructurales que son la base del enlace de sustratos aniónicos posea un gran impacto en el diseño de receptores abióticos que puedan ser aplicados con éxito, por ejemplo, como agentes terapéuticos.

A pesar del papel fundamental que desempeñan los aniones en los organismos vivos, el diseño y la síntesis de receptores específicos para ellos se ha desarrollado muy lentamente en contraste con la química catiónica. En términos de arqueología química se puede decir que los macrociclos capaces de enlazar cationes y aniones surgieron a la vez. Así, cuando el manuscrito de Pedersen sobre la complejación de cationes por éteres corona, como el clásico 18-corona-6 (*FIGURA XVA*), fue admitido a publicación en 1967, en ese mismo año también fue admitido otro que hacía referencia a la síntesis de compuestos bicíclicos como el mostrado en la *FIGURA XVB* capaces de complejar haluros.⁴¹ Sin embargo, mientras que el impacto de la publicación de Pedersen fue aparentemente instantánea, el trabajo de Park y Simmons tuvo que esperar bastantes años más a ser redescubierto.

Figura XV



⁴⁰ a) L. G. Lange III, J. F. Riordan, B. L. Vallée, *Biochem.*, **1974**, 13, 4361.

⁴¹ C. H. Park, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 2431.

Para justificar esta discrepancia se hace referencia a la serie de dificultades, la mayoría ya comentadas, asociadas al enlace de aniones.⁴² Entre esas dificultades destacan el poseer mayor tamaño que los cationes con densidad de carga equivalente, la mayor variedad de geometrías y la mayor energía de solvatación. Además, hay que añadir que algunos aniones sólo existen en un intervalo de pH restringido lo cual es un problema, especialmente en el caso de los receptores basados en grupos funcionales tipo amino cuya carga positiva viene condicionada por la acidez del medio. Estos problemas se han abordado con imaginación, por ejemplo, desarrollando receptores que coordinan mediante enlaces covalentes, de modo que en los últimos años el progreso en química supramolecular de aniones ha sido espectacular hasta el punto de convertirse en una de las áreas con mayor protagonismo en esta disciplina.⁴³

Ejemplos clásicos de reconocimiento de substratos aniónicos los constituyen las enzimas carboxipeptidasa A, enzima de zinc previamente discutida, y la enzima de Cu-Zn superóxido dismutasa.

Como ya hemos comentado, la molécula polipeptídica que ha de ser reconocida por el centro activo de la CPA debe tener un grupo cargado negativamente (carboxilato) que posea en posición adyacente una cadena lateral de naturaleza aromática. La capacidad de distinguir si el péptido posee carga negativa o positiva reside en la Arg145 localizada en la parte superior del bolsillo o cavidad, un residuo que actúa estableciendo dos puentes de hidrógeno equivalentes reforzados por interacción electrostática con el substrato carboxilato y cuya orientación es controlada mediante formación de dos enlaces de hidrógeno con los residuos Asn144 y Tyr248 (*FIGURA XVI*). Cerca de la Arg145 existe una cavidad hidrofóbica destinada a acomodar el residuo aromático del substrato.

La superóxido dismutasa (SOD) es un homodímero compuesto por dos subunidades idénticas, cada una de las cuales contiene un centro Cu-Zn, que cataliza la dismutación del ión superóxido en agua oxigenada y dióxígeno. Los iones cobre están coordinados a cuatro residuos His y una molécula de agua que forma el vértice de una pirámide de base cuadrada. En cambio, los iones zinc se encuentran en un entorno tetraédrico proporcionado por dos nitrógenos imidazólicos de His, el oxígeno del grupo carboxilato de un aspartato y un nitrógeno histidínico más lejano que actúa de puente entre el Zn y el Cu.⁴⁴ Durante el transcurso de la catálisis el ión Cu alterna reacciones redox entre el estado +1 y +2 sin que ello repercuta en la eficiencia catalítica.⁴⁵ Al igual

⁴² D. Kaufmann, A. Otten, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1832.

⁴³ B. Dietrich, *Pure Appl. Chem.*, **1993**, *7*, 1457.

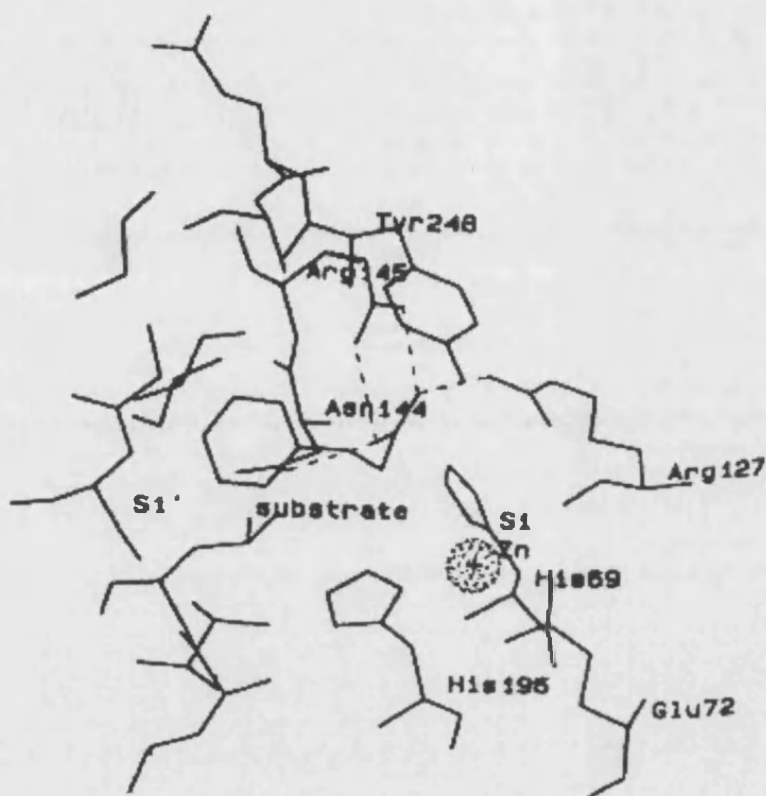
⁴⁴ J. A. Fee, *C. Bull. J. Biol. Chem.*, **1986**, *261*, 13000.

⁴⁵ J. A. Tainer, E. D. Getzoff, K. M. Beem, J. S. Richardson, D. C. Richardson, *J. Mol. Biol.*, **1982**, *160*, 181.

que en CPA, la clave del reconocimiento reside en un residuo de Arg (Arg141) situado cerca del cobre.⁴⁶

Figura XVI

Representación del sitio activo de la CPA

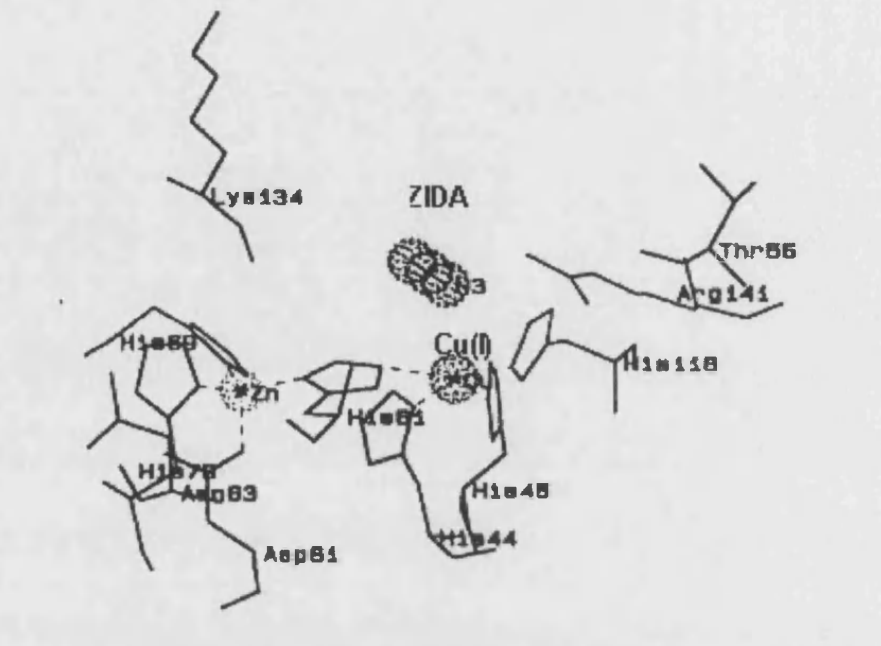


Dada la inestabilidad y reactividad del ión superóxido, para estudiar la afinidad de esta enzima por los substratos aniónicos se han empleado compuestos, como las azidas, similares en carga y distribución electrónica al ión superóxido. En los complejos SOD-azida se ha caracterizado tanto la unión con el estado Cu(I) (FIGURA XVII) como con el Cu(II). En la enzima con Cu(II) el anión azida se encuentra coordinado al Cu(II) con una distancia de 1.96 Å. En cambio, cuando es Cu(I) el ión metálico se aleja de la azida (2.96 Å) pero se sitúa a distancia de enlace de puente de hidrógeno de la Arg143 y de una molécula de agua.

⁴⁶ I. Bertini, A. Lepori, C. Luchinat, P. Turano, *Inorg. Chem.*, **1991**, 30, 3363.

Figura XVII

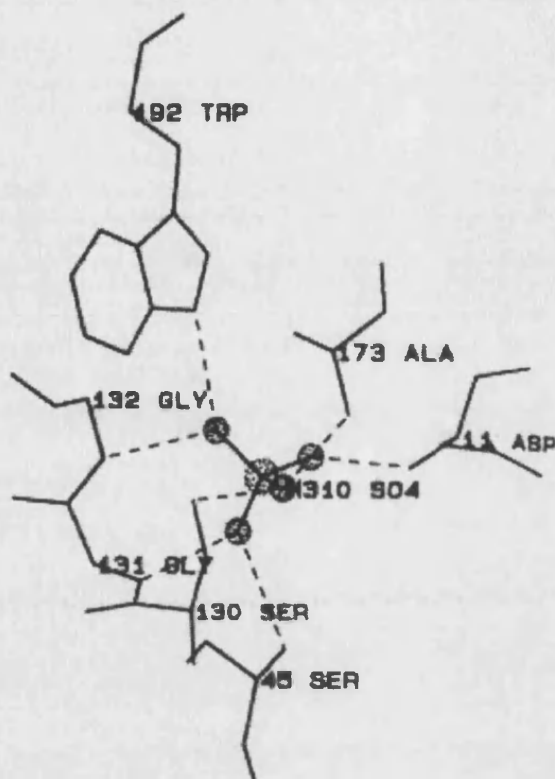
Representación del sitio activo para el complejo formado por la enzima Cu(I)ZnSOD y el anión azida (N_3^-)



En consistencia con la química del cobre, en la enzima oxidada, la azida (una base fuerte) reemplaza a la molécula de agua del entorno del Cu(I) dando lugar a un enlace de carácter marcadamente covalente. En la enzima reducida la distancia cobre-His no cambia respecto al enzima no coordinado al anión y sólo desaparece la molécula de agua unida al cobre. En este caso, la menor tendencia de la azida a enlazar con el Cu(I), un ácido de Lewis menos fuerte que Cu(II), es compensada por interacciones no covalentes que establece con la cavidad. El resultado es, como se pretendía, un comportamiento distinto del anión caracterizada por una preferencia de cuatro enlaces frente a cinco al reducir el estado de oxidación. Otro ejemplo de reconocimiento de pequeños aniones inorgánicos es el de las proteínas transportadoras que enlazan fuertemente sulfato y fosfato una vez éstos han traspasado las membranas mediante difusión pasiva. La estructura cristalina obtenida con ortofosfato para proteínas transportadoras de fosfato (PBP) obtenidas a partir de una familia de proteínas periplásmicas bacterianas muestra que la proteína está constituida por dos dominios similares que configuran una hendidura profunda donde el fosfato es retenido por doce puentes de hidrógeno a una profundidad de 8 Å de distancia de la superficie (*FIGURA XVIII*).

Figura XVIII

Representación del centro activo del complejo SBP-anión



Del total de enlaces, siete son con grupos NH de residuos de la cadena proteica principal (dos Thr, una Ser, una Gly, una Phe) o de cadenas laterales (dos Arg); los cinco restantes son con grupos OH de dos Ser y dos Thr de cadenas laterales y un carboxilato de Asp. Este último residuo es el responsable de la selectividad del enlace ya que, como sólo puede actuar como un aceptor en enlaces tipo puente de hidrógeno, es el que permite diferenciar entre aniones protonados o desprotonados. Como resultado, la proteína puede enlazar selectivamente mono y dihidrogenofosfato y en cambio no puede hacerlo con aniones tetraédricos totalmente desprotonados como el sulfato o tungstato ya que serán repelidos por la carga del carboxilato.

A pH neutro CPA puede enlazar fosfato pero no CNO^- , SCN^- o Cl^- . La estructura del complejo CPA-fosfato muestra el anión coordinado al zinc y formando un puente de hidrógeno fuerte con el grupo carboxilato de Glu270⁴⁷ cuya función es regular el acceso de los aniones a la esfera de coordinación del metal.

⁴⁷ S. Mangani, M. Ferraroni, P. Orioli *Inorg. Chem.*, **1994**, *33*, 3421.

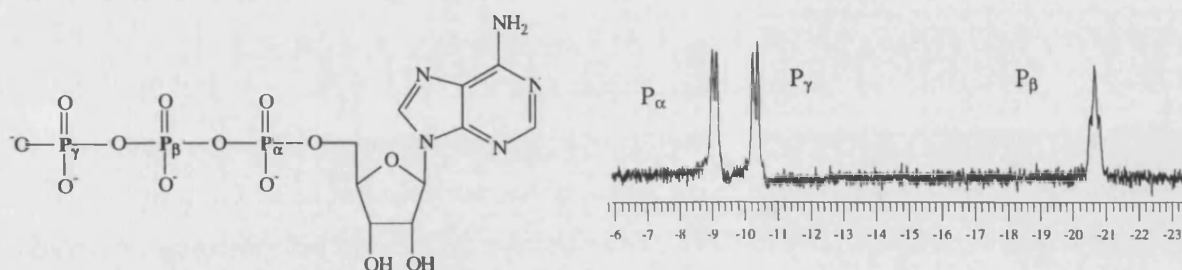
Al contrario que las PBP, las proteínas transportadoras de sulfato (SBP) sólo son capaces de enlazar el anión desprotonado. La unión tiene lugar en una cavidad similar a la de PBP (*FIGURA XIX*) donde el anión es retenido por siete enlaces de hidrógeno establecidos con grupos nitrogenados de la cadena principal, con grupos OH de residuos de Ser y con funciones NH de Trp. La única diferencia con respecto a la cavidad de PBP es la ausencia de carboxilato. Además del estado de protonación, la especificidad de enlace a sulfato o fosfato depende de otros factores, como por ejemplo la estereoquímica de los puentes de hidrógeno que son capaces de formar ambos tipos de aniones.

Entre los aniones de interés en biología merecen especial mención aquellos que se encuentran fosforilados y entre ellos, los nucleótidos, ya que algunos análogos fosfatados de éstos han manifestado actividad antiviral frente a una gran variedad de desórdenes como el herpes simple o el SIDA.⁴⁸ Además, en las últimas décadas una de las actividades enzimáticas que más interés ha despertado ha sido aquella relacionada con la capacidad para hidrolizar el ATP. La hidrólisis del ATP, un anión polivalente estable a pH neutro, consiste en la ruptura del enlace fosfato terminal, mediada por enzimas o no, para dar ADP, fosfato inorgánico (P_i) y una gran cantidad de energía. La hidrólisis no catalizada del ATP, debida al ataque de una molécula de agua, tiene lugar exclusivamente sobre el fosfato terminal y se trata de un proceso relativamente rápido en soluciones ácidas que se hace significativamente más lento en soluciones neutras o básicas.⁴⁹ En cambio, la hidrólisis del ATP mediada por enzimas que caracteriza a los sistemas biológicos tiene lugar mediante las denominadas ATPasas. La importancia de este fenómeno de catálisis natural, altamente específica y eficaz, reside en que el ATP, junto al ADP y AMP, son componentes bioenergéticos básicos en todos los organismos vivos y su papel es vital en numerosos procesos tales como la fotosíntesis, la contracción muscular o el transporte activo. La gran cantidad de energía liberada en la rotura de los enlaces fosfato de estas moléculas tiene que ver con factores intrínsecos a la estructura de los productos y reactivos (menor densidad de carga del nucleótido resultante, mejor solvatación de los productos de hidrólisis, las estructuras resonantes de los productos de hidrólisis son más estables...etc) y factores extrínsecos (pH, temperatura, concentración de los reactivos, presencia de ciertos iones metálicos etc.). En el interior celular, la temperatura superior a 298 K y la relación [ATP]/[ADP] es superior a 1 de manera que en estas condiciones la energía desprendida puede alcanzar los 14-16 Kcal/mol.

⁴⁸ a) *Nucleotide Analogues as Antiviral Agents*, ACS Symposium Series 401, J. C. Martin, Ed., American Chemical Society, Washington, DC., 1989.

⁴⁹ F. Ramírez, J. F. Marecek, *Pure Appl. Chem.*, 1980, 52, 1021.

El proceso puede ser monitorizado mediante varias técnicas pero una de las más sencillas y empleadas, siempre que la concentración de ATP no sea inferior a $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, es la espectroscopia RMN de ^{31}P . Además de poseer un spin nuclear $+1/2$, la abundancia natural isotópica del 100% y su gran receptividad magnética hacen de éste un núcleo fácil de observar que proporciona gran información estructural y de reactividad de aquellos compuestos que lo contienen. Tal es el caso del ATP que tiene en su estructura tres átomos de fósforo magnéticamente no equivalentes, denominados P_α , P_β y P_γ , empezando a nombrar por el más próximo al anillo de ribosa (*FIGURA XIX*), que dan lugar a un espectro de RMN- ^{31}P con tres señales claramente diferenciadas. Las señales de P_α y P_γ aparecen como dobletes debido al acoplamiento con el fósforo intermedio mientras que la señal de éste es un triplete por el acoplamiento simultáneo a P_α y P_β .

Figura XIXEstructura del ATP y espectro de RMN ^{31}P 

A pH ácido, P_α y P_γ aparecen en el espectro RMN ^{31}P aproximadamente a -9 y -12 ppm respectivamente, en tanto que la señal de P_β aparece a campo más bajo (aprox. -24 ppm). En cuanto a la señal de fosfato inorgánico, ésta suele localizarse a valores de δ positivos entorno a los 5 ppm. Sin embargo, estos valores son sólo orientativos ya que son fácilmente modificables por factores experimentales varios como el patrón externo utilizado para referenciar el espectro, la concentración de los reactivos, el disolvente, la temperatura y el campo magnético empleado entre otros. Igualmente, el estado de protonación del ATP, dependiente del pH del medio, también afecta a los desplazamientos de P_β y P_γ pero apenas a P_α y está comprobado que en presencia de receptores poliamínicos las señales del ATP sufren desplazamientos significativos a campo bajo debido al

fenómeno de asociación que se establece entre ambas moléculas. Está descrito que P_{α} casi no se ve afectado mientras que P_{β} y particularmente P_{γ} sí se mueven mucho.⁵⁰

Por todo lo discutido, existe un gran interés en analizar cuáles son los factores implicados en el reconocimiento y asociación de estos aniones por parte de receptores abióticos y son numerosos los estudios llevados a cabo acerca de la influencia de los factores estructurales y así como el efecto modulador atribuido a los metales. En este contexto, cabe comentar que una importante consecuencia del enlace del ATP por receptores poliamínicos es precisamente la aceleración de la hidrólisis del ATP.⁵¹

En este contexto, aunque se ha observado que algunas poliaminas de cadena abierta, como la pentilhexaamina ((2)₅L), pueden dar lugar a aumentos significativos de la velocidad de hidrólisis del ATP,⁵² sin duda son los macrociclos los compuestos que más expectativas despiertan al respecto, siendo hasta la fecha uno de los más estudiados el compuesto [24]aneN₆O₂. Este poliazacicloalcano además de enlazar fuertemente al ATP es capaz de aumentar hasta 100 veces la velocidad de hidrólisis del ATP frente a la que tiene lugar en condiciones neutras.⁵³ Además, se ha observado que la k_{obs} para la reacción en presencia del macrociclo se mantiene casi invariable en un amplio intervalo de pH comprendido entre 2.5 y 8.5 y que ciertos iones metálicos, como Ca²⁺, Mg²⁺ y Zn²⁺, alteran la velocidad de catálisis. El problema de este receptor es su falta de especificidad, pues también acelera la hidrólisis cuando el sustrato es ADP. Aún así, no se ha observado que exista inhibición al respecto gracias a que la afinidad del ligando por ATP es tres veces mayor que por el ADP.

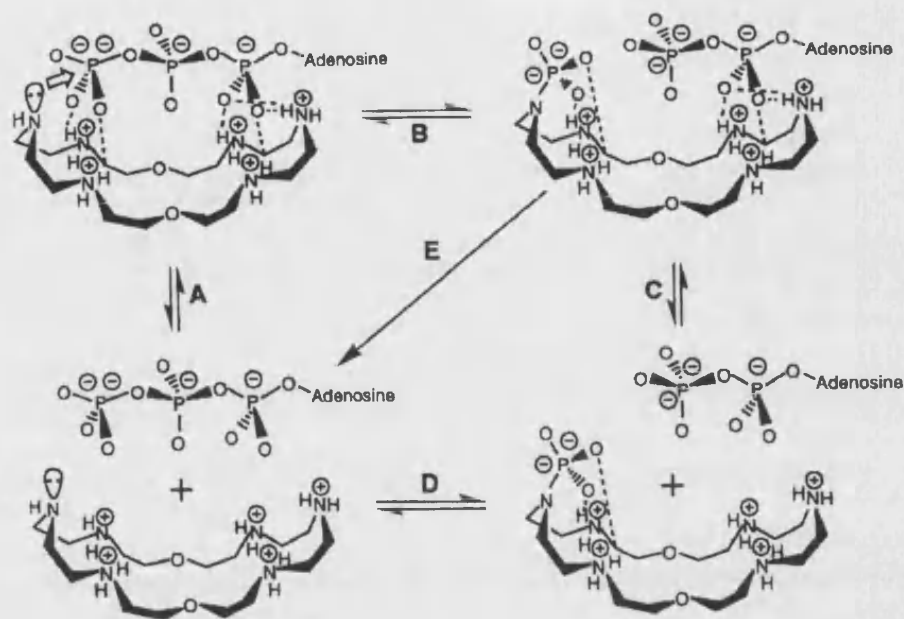
El mecanismo propuesto para el proceso catalítico en cuestión en presencia del ligando es el mostrado por la FIGURA XX.⁵⁴ Como podemos ver, el primer paso (PASO A) consistiría en la formación del complejo ATP-L que en este caso, debido a la ausencia de componentes aromáticos en la estructura, estaría fundamentalmente basada en una atracción de tipo electrostático entre cargas de distinto signo.

⁵⁰ M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 1312.

⁵¹ a) P. G. Yohannes, M. P. Mertes, K. B. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 8288; b) M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, K. C. Jones, K. E. Plute, K. B. Mertes, M. P. Mertes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 111, 6330; c) A. Bencini, A. Bianchi, E. García-España, E. C. Scott, L. Morales, B. Wang, T. Deffo, F. Takusagawa, M. P. Mertes, K. B. Mertes, P. Paoletti, *Bioorganic Chem.*, **1992**, 20, 8.

⁵² a) T. Suzuki, T. Higashiyama, A. Nakahara, *Bioorg. Chem.*, **1975**, 4, 250; b) A. Andrés, J. Aragón, A. Bencini, A. Bianchi, A. Domenech, V. Fusi, E. García-España, P. Paoletti, J. A. Ramírez, *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 3418.

⁵³ a) M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, M. P. Mertes, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 2454; b) R. C. Bethell, G. Lowe, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Bioorg. Chem.*, **1988**, 16, 418.

Figura XXCiclo catalítico propuesto para la hidrólisis del ATP en presencia de macrociclo [24]aneN₆O

Los estudios ácido-base llevados al cabo muestran que a pH 7 de los seis grupos amino que posee el ligando sólo estarán protonados como mucho cinco. La condensación de la densidad de carga positiva en dos centros opuestos separados por grupos dadores oxígeno sin carga consigue que la cadena polifosfatada del ATP se posicione extendida a lo largo de la cavidad, con el fosfato terminal cerca del grupo amino desprotonado. En un segundo paso (PASO B), la función amina desprotonada ataca nucleofílicamente al fosfato terminal del ATP situado en sus proximidades. Como consecuencia del ataque se forma un intermedio de reacción fosforoamidato (PN) cuya formación y estructura ha sido analizada mediante estudios de RMN.⁵⁵ Para generar el proceso de catálisis (PASO C) existen dos opciones: liberación del ADP seguida de la hidrólisis del intermedio PN por ataque de una molécula de agua para dar P_i (PASO D) o bien al revés (PASO E).

⁵⁴ M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, L. Maggiora, K. B. Mertes, M. P. Mertes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 537.

⁵⁵ M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7047.



OBJETIVOS

El objetivo fundamental que dirige la presente Tesis Doctoral es, tal y como su título indica, la caracterización como receptores en disolución de compuestos obtenidos a partir de la unión de cadenas poliamínicas y anillos aromáticos. Tales combinaciones permiten el desarrollo de un amplio abanico de estructuras, cíclicas o de cadena abierta, cuyas propiedades enlazantes vienen determinadas tanto por la presencia de un elevado número de grupos dadores como por la rigidez e hidrofobicidad que aporta el componente aromático. De hecho, demostraremos a lo largo de este trabajo que ambos factores otorgan a este tipo de moléculas de sencillo diseño una elevada versatilidad a la hora de reconocer y enlazar substratos muy distintos dando como resultado aductos de gran estabilidad.

En este contexto, en los últimos años nuestro grupo ha desarrollado numerosos productos de estas características conteniendo anillos aromáticos de benceno, dureno, naftaleno o antraceno y más recientemente, también tiofeno o bifenilo. Al respecto, esta memoria pretende analizar cómo afectan ciertos sistemas aromáticos de reciente incorporación a la capacidad de interaccionar de nuestras moléculas. De este modo, teniendo en cuenta el tipo de sistema aromático empleado en la obtención de los nuevos productos, el trabajo en cuestión ha sido dividido en tres capítulos, los dos primeros dedicados a compuestos cíclicos y el tercero a poliaminas de cadena abierta. Los capítulos en cuestión, a pesar de estar claramente diferenciados, poseen tres objetivos en común:

OBJETIVO 1: Preparación de los nuevos compuestos mediante la aplicación de rutas sintéticas ya preestablecidas

En principio, la síntesis de los productos se ha llevado a cabo aprovechando los métodos previamente aplicados por nosotros para sintetizar moléculas semejantes.

Así, la obtención de los compuestos incluidos en los Capítulos 1 y 2 se ha abordado mediante aplicación de la ruta sintética derivada del método de Richman-Atkins que hemos utilizado con éxito en la obtención de otras series de macrociclos. Dicha ruta consta de cuatro pasos:

-activación de los reactivos de partida.

Consiste en la tosilación de la poliamina y la transformación del espaciador aromático en un derivado dihalogenado.

-Reacción de ciclación.

Es el paso determinante del proceso y por tanto el que condiciona los rendimientos finales.

-Reacción de destosilación.

Aunque existen diferentes métodos, en este trabajo se ha empleado amalgama de mercurio y sodio para los derivados de tiofeno y bifenilofanos y bromhídrico en acético para los piridinofanos. Las duras condiciones requeridas en la eliminación de los grupos tosilo pueden afectar al rendimiento final del proceso debido a la formación de productos secundarios consecuencia de la rotura del macrociclo.

-obtención de la amina en estado sólido.

Se consigue mediante la obtención de la correspondiente sal de amonio por precipitación etanólica con HCl o HBr concentrado. Sirve también como método de purificación.

Por su parte, las poliaminas no cíclicas pertenecientes al Capítulo 3 fueron obtenidas a partir de la reacción tradicional de formación de intermedios base de Shiff y posterior reducción. El producto en estado sólido también se obtiene mediante precipitación etanólica de correspondiente sal de amina.

OBJETIVO 2: Caracterización de las propiedades ácido-base de las poliaminas en disolución acuosa

Una vez materializados los receptores poliamínicos, éstos requieren necesariamente como paso previo de cualquier estudio posterior establecer cómo se ven afectados los grupos amino en disolución acuosas debido a la interacción con el disolvente. En concreto, tres son los aspectos de rutina que se suelen considerar:

- Determinación de las constantes ácido-base de los grupo amino presentes en la estructura.
- Determinar qué especies son las que predominarán en función del pH de la disolución.
- Proponer una secuencia lógica de entrada de los protones en relación con la acidificación del medio.

OBJETIVO 3: Estudio de la capacidad para interaccionar con diferentes tipos de substratos orgánicos e inorgánicos.

Dicho estudio implica someter al compuesto una serie de pruebas y ensayos de cuyo resultado depende en gran parte su futuro. En estrecha dependencia con el grado de protonación que soporta la molécula, los compuestos poliamínicos como los aquí presentados pueden interaccionar indistintamente con especies catiónicas o aniónicas o incluso con ambas a la vez. Semejante comportamiento se encuentra suficientemente ilustrado en las tres apartados de esta memoria aunque en ocasiones los resultados de los estudios se presentan selectivamente para aquellos ligandos que despiertan mayores expectativas.

De esta forma, en este trabajo se han incluido una batería de ensayos sencillos que sin embargo resultan muy útiles para dar una idea del potencial futuro de los productos y de si vale la pena o no implicarlos en análisis más avanzados.

Aparte de los objetivos en común, cada una de las tres partes de que consta este trabajo tiene en sí misma una finalidad y unos objetivos propios que se encuentran convenientemente definidos al comienzo de cada Capítulo. Dichos objetivos, además de servir como punto de referencia en cuanto a la finalidad de los estudios realizados, también esperamos que sirvan a la hora de hacer más comprensible el modo en que se han llevado a cabo la presentación y discusión de los datos experimentales.



CHAPTER 1

Polyaza[n]-(2,6)-pyridinophanes

and

Polyaza[n]-(2,5)-thiophenophanes

Chapter 2 is arranged in two sections with a common nexus which is the characterization as receptors of polyazamacrocycles made up by linking polyaminic chains with an heteroaromatic ring, to be exact, pyridine and thiophene. The presence of this kind of rings supplies to the coordinative environment rigidity and also an potential anchorage point essentially diferent to the ones given for the polyamine.

The first part, generically named **POLYAZA[n]-(2,6)-PYRIDINOPHANES**, summarised the studies carried out with the recently synthesised compounds Py3223 and Py(2)₅. The results are always presented trying to compare with the available data of the open-chain polyamines and the analogous polyazamethacyclophanes. These studies, that have been performed in aqueous solution, start with the analysis of the acid-base properties and then continue evaluating the nature and intensity of the interaction with both cationic and anionic species. Finally, the possible ATPase activity of Py(2)₅ is showed.

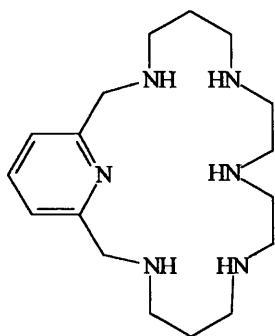
The second part, presented as **POLYAZA[n]-(2,5)-THIOPHENOPHANES**, is devoted to cyclic polyamines derived from the thiophene ring, which it is not as usual as pyridine is in the macrocyclic chemistry context. The three polyaza-2,5-thiophenophanes synthesised up to date have been studied related to their synthesis, acid-base properties and stability constants of the Cu(II) complexes. In this work also some aspects of the electrochemical results found for the Cu(II) complexes and the stability of the species formed with anionic guests will be discussed in contrast, as in the case of the pyridine derivatives, with the outcomes and conclusions found for related compounds.

Chapter 1

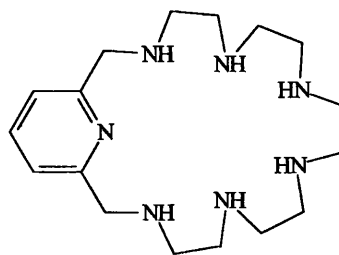
Polyamine Macrocycles Containing Heterocyclic Aromatic Spacers

1-1 Objectives.....	55
1-2 Polyaza[n]-(2,6)-pyridinophanes	
1-2.1 Backgrounds.....	57
1-2.2 Acid-Base Behaviour of the Compounds in Aqueous Solution.....	63
Protonation Constants.....	64
Nuclear Magnetic Resonance Analysis.....	71
1-2.3 Complexation Studies on Metal Ions of Biological Interest	
a) Cu(II)	
Stability Constants.....	79
Kinetics of the Decomposition of the Complexes.....	93
X Ray.....	103
b) Zn(II)	
Stability Constants.....	107
Nuclear Magnetic Resonance Characterisation of ZnL ²⁺ complexes..	113
c) Co(II)	
Stability Constants.....	125
1-2.4 Interaction with Nucleotides	
Stability Constants.....	129
ATP Hydrolysis.....	139
Mixed Complexes ATP-Cu(II).....	147
1-3 Polyaza[n]-(2,5)-thiophenophanes	
1-3.1 Backgrounds.....	151
1-3.2 Acid-Base Behaviour of the Compounds in Aqueous Solution	
Protonation Constants.....	155
Nuclear Magnetic Resonance Analysis.....	161
1-3.3 Cu(II) Complexes	
Stability Constants.....	167
Electrochemistry Studies.....	179
1-3.4 Interaction with Anion of Biological Interest: ATP.....	187
1-4 Experimental Section.....	191
1-5 Concluding Remarks.....	207

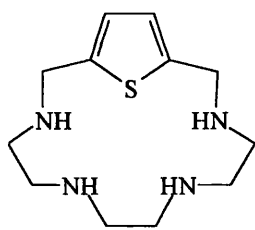
LIGAND DRAWING



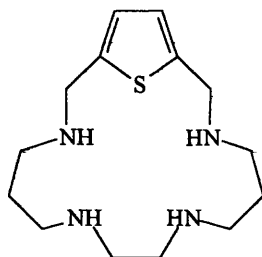
Py3223



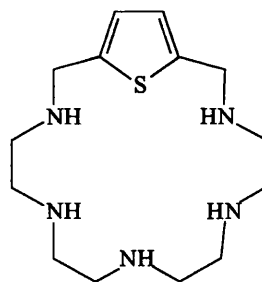
Py(2)₅



T222



T323



T2222

1-1 OBJETIVOS

La más extensa de las tres partes de que consta esta memoria, se haya dedicada al estudio de macrociclos poliamínicos cuyo componente aromático proviene de un anillo que posee un heteroátomo, más concretamente, piridina o tiofeno.

Como novedad, estos compuestos aportan el hecho de incorporar a la cavidad macrocíclica un átomo dador adicional no proporcionado ni por la cadena poliamínica ni por sustituyentes que funcionalicen los grupos amino de la misma. Con ello se pretende analizar cómo afecta la presencia del heteroátomo aromático en lo que respecta al enlace con substrato de diferente naturaleza, de ahí la importancia que se da a lo largo del capítulo a la comparación de resultados con compuestos de estructura análoga.

Además, para hacer más dramáticas las diferencias, se han elegido heterociclos aromáticos con átomos dadores de características muy diferentes. Así, mientras que la influencia del nitrógeno sp^2 de la piridina es de preveer que provenga de su carácter básico gracias al cual es capaz de participar en equilibrios ácido-base lo mismo que el resto de grupos dadores nitrogenados proporcionados por la cadena poliamínica; los efectos del azufre del tiofeno vendrán marcados por la ausencia de fenómenos de interacción con el disolvente y por su mayor tamaño en comparación con los átomos de nitrógeno.

En materia de enlace, los estudios que implican a estos compuestos se han centrado por un lado en la complejación de iones metálicos de interés biológico como el Cu(II), el Zn(II) o el Co(II), debido al importante papel activo o pasivo que ejercen en los centros enzimáticos, y por otro en el reconocimiento de substratos aniónicos de estructura compleja como son los nucleótidos.

1-2 POLIAZA[n]-(2,6)-PIRIDINOFANOS

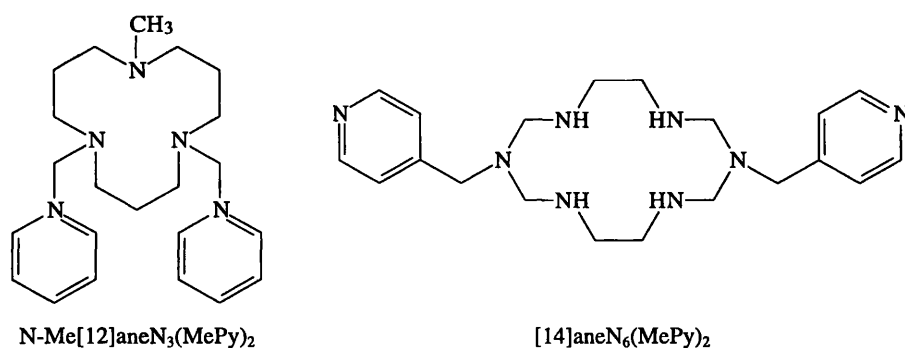
1-2.1 Antecedentes

1

La piridina es un anillo aromático habitual en la síntesis macrocíclica, no sólo como grupo espaciador sino también como sustituyente de funciones amino presentes en la estructura.

La perspectiva de la funcionalización, entendida como estrategia para ampliar y modificar las capacidades dadoras de los receptores, posibilita además el reciclaje de compuestos previamente sintetizados y caracterizados, tal es el caso de un gran número de cicloalcanos. Así, un ejemplo de interés es el del [12]aneN₃ (*FIGURA 1.1*), un triazacicloalcano convertido en ligando pentadentado por adición de dos unidades metilpiridina cuyos complejos de Fe(II) han demostrado ser de utilidad como modelos no porfirínicos de actividades catalasa y peroxidasa.¹ En la misma *FIGURA 1.1* aparece también otro compuesto, el [14]aneN₆(MePy)₂, cuyo complejo de Ni(II) ha sido empleado junto con ligandos orgánicos bidentados tipo isonicotinato y 2,2'-biquinolina-4,4'-dicarboxilato como pieza de mecano en la construcción de estructuras supramoleculares 2D y 3D.²

Figura 1.1



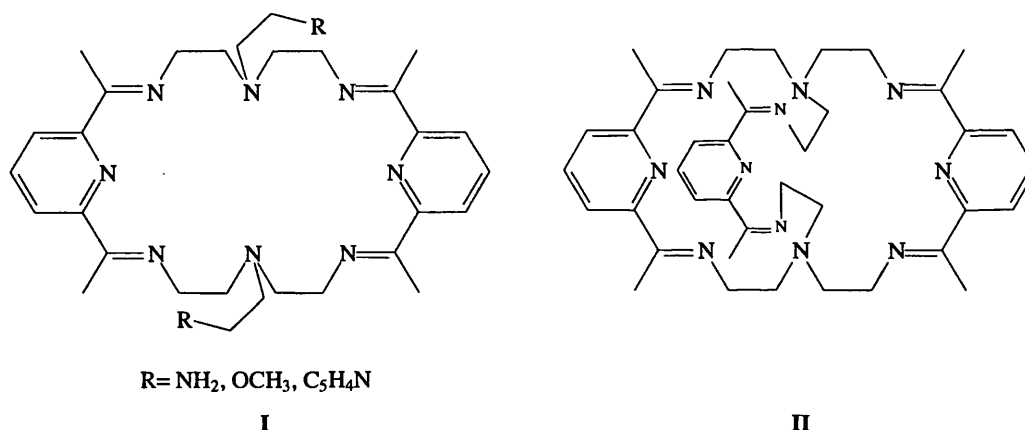
2

A la cabeza del variado abanico de macrociclos piridínicos que la literatura nos ofrece se encuentran los derivados de éteres corona y los macrociclos dadores mixtos de oxígeno y nitrógeno. Puesto que para la obtención de este tipo de compuestos se ha hecho uso mayoritario de las

¹ X. Zhang, D. Zhang, D. H. Busch, R. Van Eldik, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, 2751.

reacciones de formación de bases de Schiff combinadas con la acción favorecedora de un metal, cabe comentar que abundan los ejemplos de mono y bismacrociclos con funciones imina no reducidas. En la síntesis “template” de poliazamacrociclos basada en el derivado 2,6-piridinadicarbaldhído fueron pioneros S. M. Nelson³ y D. E. Fenton pero en el contexto que nos ocupa destaca el trabajo realizado por éste último el cual, desde 1987 aproximadamente, ha dedicado especial atención a la obtención de polioxa-azamacrociclos conteniendo piridina. Sin embargo, el interés despertado por la aplicación con éxito de algunos complejos de poliazamacrociclos aromáticos ha hecho que en los últimos años el equipo investigador encabezado por D. E. Fenton ofrezca también ejemplos de poliaminas combinadas con el anillo de piridina tales como los compuestos **I** y **II** de la FIGURA 1.2 de estequiometrías [2+2]⁴ y [2+3]⁵ respectivamente.

Figura 1.2



El principal atractivo de estas moléculas de gran tamaño reside en su capacidad para encapsular metales en entornos tipo bolsillo que se asemejan a los descritos para metaloproteínas naturales. Por ejemplo, la estructura resuelta por Rayos X del complejo trinuclear de Cu(II) formado por el producto resultante de modificar los restos R del criptando **I** con salicilaldehído revela que el entorno de coordinación del metal resulta adecuado como modelo del centro activo de la ascorbato

² K. S. Min, M. P. Suh, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 449.

³ S. M. Nelson, *Pure Appl. Chem.*, **1980**, 52, 2461.

⁴ H. Adams, N. A. Bailey, D. E. Fenton, W. D. Carlisle, G. Rossi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1990**, 1271.

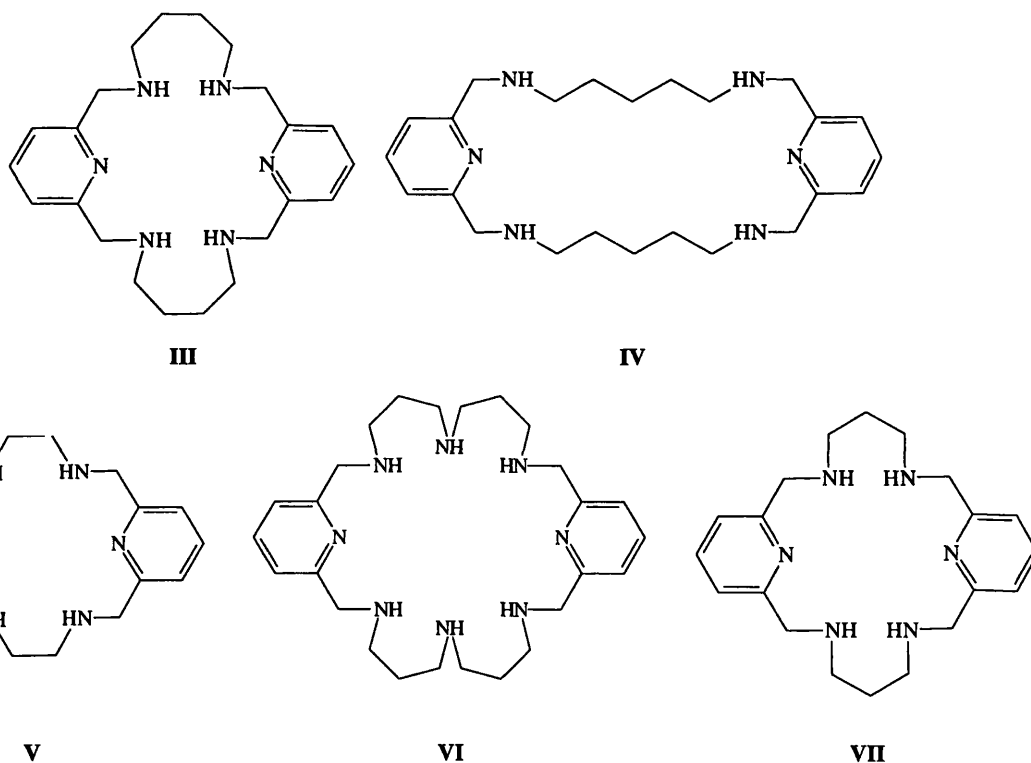
⁵ H. Adams, N. A. Bailey, D. E. Fenton, M. B. Hursthouse, W. Kanda, M. Kanosato, K. M. Abdul-Malik, E. J. Sadler, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 921.

oxidasa, una proteína azul de cobre que cataliza la reducción de sustratos acoplada a la reducción del dióxígeno a agua.

3

Los macrociclos de estequiometría compleja pero sin funciones imina también datan de mediados de los 80 (FIGURA 1.3). De hecho, ya en 1985 existe constancia de la caracterización ácido-base y de los complejos de Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} y Pb^{2+} del compuesto III.⁶ El análisis de III fue reproducido unos años más tarde por el grupo dirigido por A. Martell y col.,⁷ quién poco después se atribuye la autoría del compuesto IV.⁸ Por estas mismas fechas, la síntesis y constantes ácido-base del compuesto V fueron descritas por J. S. Bradshaw y col.⁹ en tanto que G. L. Rotherdem y col. describieron los complejos con Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} ,

Figura 1.3



⁶ F. Arnaud-Neu, M. Sanchez, M. J. Schwing-Weill, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 840.

⁷ R. Menif, D. Chen, A. E. Martell, *Inorg. Chem.*, **1989**, 28, 4633.

⁸ R. Menif, A. E. Martell, P. J. Squatrito, A. Clearfield, *Inorg. Chem.*, **1990**, 29, 4723.

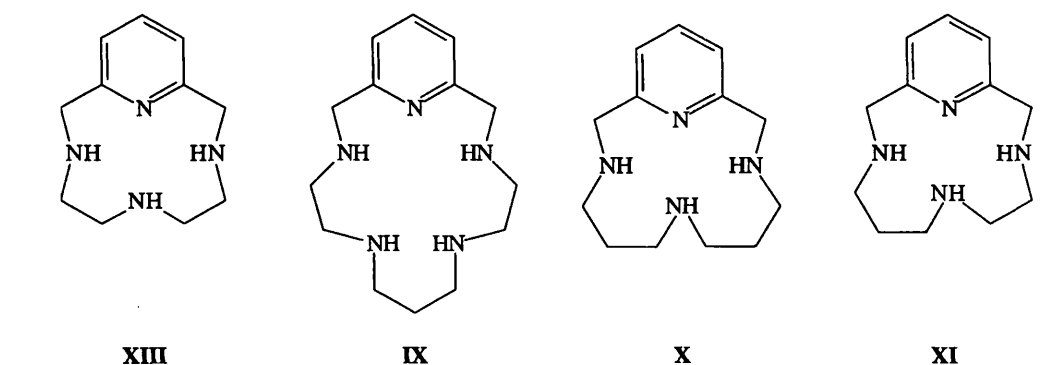
⁹ K. E. Krakowiak, J. S. Bradshaw, W. Jiang, N. K. Dalley, G. Wu, R. M. Izatt, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2675.

La^{3+} y Gd^{3+} del ligando VI junto con un estudio ácido-base realizado mediante potenciometría y ^1H RMN.¹⁰ Más tarde, G. G. Herman y col. recalcularon y ampliaron a Ni^{2+} y Pb^{2+} los datos de complejación de este compuesto para poder comparar los resultados con los obtenidos para el receptor VII previamente sintetizado por ellos.¹¹

4

A pesar de que durante estos años el desarrollo de poliaza-(2,6)-piridinofanos tipo [1+1] transcurre paralelamente al de las estequiometrías de orden superior, su avance ha sido más discreto. Así, hasta la fecha y que nosotros sepamos, en las combinaciones equimolares de macrociclos con piridina y una poliamina sólo se han empleado las cadenas dietilentriamina (22L), etilpropilentiamina (23L), 3, 3'-diaminodipropilamina (33L) y la 3, 7-diazanonano-1, 9-diamina (232L) o, en todo caso, sus derivados N-metilados (FIGURA 1.4). En 1981 H. Stetter y col. prepararon el compuesto XIII con la única intención de emplearlo como material de partida de un derivado triacetato¹² y en 1982 E. Kimura caracteriza los complejos de Co(II) y Fe(II) del poliazamacrociclo saturado IX y sus derivados con dioxígeno.¹³

Figura 1.4



¹⁰ G. L. Rothermel, Jr. L. Miao, A. L. Hill, S. C. Jackels, *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 4854.

¹¹ a) K. I. Dhont, W. Lippens, G. G. Herman, A. M. Goeminne, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1992**, 101, 1061; b) K. I. Dhont, G. G. Herman, A. C. Fabretti, W. Lippens, A. M. Goeminne, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 1753.

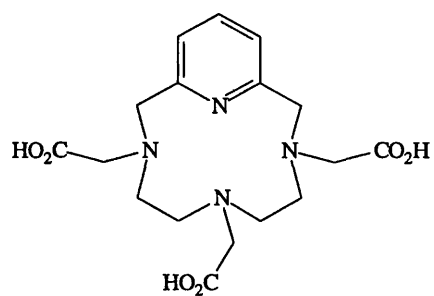
¹² H. Stetter, W. Frank, R. Mertens, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 767.

¹³ E. Kimura, M. Kodama, R. Machida, K. Ishizu, *Inorg. Chem.*, **1982**, 21, 595.

Poco después, en 1985, después de preparar el compuesto **X**,¹⁴ el grupo liderado por N. W. Alcock se desmarcó casi en solitario con una línea de investigación dedicada exclusivamente a la funcionalización, total o parcial, de las aminas secundarias del nuevo tetrazamacrociclo con restos de naturaleza aromática (benceno, piridina o pirazol). Este grupo se centró en la caracterización sistemática de una gran variedad de complejos metálicos de los derivados proporcionando fundamentalmente información de tipo analítico, espectroscópico y cristalográfico pero nunca potenciométrico. Sin embargo, los resultados de calidad por ellos acumulados unido a una síntesis relativamente sencilla y, sobre todo, su inercia a cambiar el esqueleto inicial, dió pie a que otros equipos de investigación se interesaran por los poliazapiridinofanos [1+1]. Al respecto, últimamente ha destacado sobremanera la labor llevada a cabo por R. Delgado en relación con la síntesis y estudio de la química en disolución de estos compuestos. De hecho, en 1993 este grupo sienta un importante precedente al obtener por primera vez un piridinofano de estequiometría [1+1], el macrociclo **XI**, según el método descrito por Richman y Atkins usando poliaminas tosiladas y no a partir de intermedios base de Schiff.¹⁵ Además, de referencia obligada son los trabajos donde han determinado potenciométricamente constantes ácido-base y de estabilidad para poliazapiridinofanos [1+1], sustituidos o no, proporcionando a los resultados un enfoque comparativo respecto a los poliazacicloalcanos equivalentes. En concreto, son relevantes para nosotros los datos de estabilidad de los complejos de **XIII** y **X** y **XI** con Mn^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} y Pb^{2+} , ya que son por ahora los más afines a los presentados en este trabajo. Más recientemente, los esfuerzos de este grupo parecen derivar hacia la obtención de N-carboximetil derivados de estos macrociclos (**FIGURA 1.5**),¹⁶ en un intento de favorecer su selectividad con iones metálicos trivalentes, como por ejemplo el Gd^{3+} , en relación con posibles aplicaciones de los complejos correspondientes como agentes de contraste en resonancia magnética de imágenes (MRI).

¹⁴ N. W. Alcock, K. P. Balakrishnan, P. Moore, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1731.

¹⁵ J. Costa, R. Delgado, *Inorg. Chem.*, **1993**, 32, 5257.

Figura 1.5

¹⁶ a) R. Delgado, S. Quintino, M. Teixeira, A. Zhan, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 55; b) J. Costa, R. Delgado, M. G. B. Drew, V. Félix, R. T. Henriques, J. C. Waerenborgh, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 3265.

1-2.2 Estudio del Comportamiento Acido-base de los Compuestos en Disolución Acuosa

Desde un punto de vista estructural, las características ácido-base en disolución acuosa de los poliazamacrociclos aromáticos son el reflejo de la conformación y propiedades dinámicas finales resultantes del balance entre la flexibilidad de una cadena poliamínica y la rigidez intrínseca de un espaciador aromático. En el conjunto, el espaciador es el encargado de modular el papel ejercido por la poliamina, la cual, además de proporcionar la totalidad de los grupos amino, es el elemento que condiciona los grados de libertad del compuesto, tanto por su tamaño y longitud como por su modo de enlazar al anillo. De acuerdo con estos hechos, cuando se trata de comparar constantes de basicidad o de iniciar discusiones basadas en ellas lo más apropiado es hacerlo entre compuestos de estructura lo más parecida posible o al menos que posean cavidades formadas por un mismo número de grupos susceptibles de participar en equilibrios ácido-base. Sin embargo, algo en teoría tan obvio en la práctica científica no suele ser habitual debido a que, generalmente, el diseño de nuevas estructuras con fines prácticos normalmente implica la variación de más de un parámetro estructural.

Conscientes de la importancia de estos hechos, en el estudio que se presenta a continuación se ha buscado intencionadamente contrastar entre sí dos tipos de macrociclos con estructuras prácticamente idénticas. Dichos macrociclos, genéricamente pertenecientes a las familias de los poliaza[n]metaciclofanos y poliaza[n]-(2,6)-piridinofanos, asumen como única desigualdad estructural la presencia en estos últimos del nitrógeno adicional proporcionado por el anillo de piridina, nitrógeno que origina comportamientos muy distintos en ambos tipos de compuestos ya que, para empezar, su mayor electronegatividad respecto al carbono confiere a la piridina un momento dipolar resultante de $\mu = 2.26 \text{ D}$ que el benceno no posee. Por otro lado, el par solitario de electrones no compartidos que posee el átomo de nitrógeno hace que la piridina se comporte como una base ($\text{p}K_b=8.75$)¹⁷ y sea susceptible de sufrir reacciones típicas de aminas.

¹⁷ R. J. Fessenden, J. S. Fessenden, *Química Orgánica*, Grupo Editorial Iberoamérica, México, 1983.

Medidas Potenciométricas

1

Tomando como criterio unificador el tipo de cadena poliamínica presente en el compuesto, las *TABLAS 1.1a* y *1.1b* recogen los logaritmos de las constantes ácido-base de los nuevos receptores **Py3223** y **Py(2)₅** determinados potenciométricamente en disolución acuosas a 25°C y fuerza iónica 0.15 mol dm⁻³ NaClO₄. En dichas Tablas, calculados bajo las mismas condiciones experimentales anteriores, también se recopilan los valores de las correspondientes poliaminas lineales **3223L**¹⁸ y **(2)₅L**¹⁹ así como los encontrados para los poliazaciclofanos análogos **mB3223**²⁰ y **mB(2)₅**,²¹ esto es, compuestos que en lugar del anillo de piridina incluyen un benceno cuyo enlace en *meta* a los extremos de la poliamina equivale al de las posiciones 2 y 6 de la piridina. Igualmente, se aportan los datos para el compuesto **mB_{OH}(2)₅**²¹ con objeto de establecer cómo afecta a la basicidad la presencia en la cavidad de un grupo hidroxilo.

Además, las Tablas también incluyen el valor del parámetro Δ que representa la diferencia entre las constantes sucesivas para cada uno de los compuestos.

Las estructuras y nombres abreviados de todos los productos objeto de la discusión se hayan incluidos en la *FIGURA 1.6*.

2

Los macrociclos **Py3223** y **mB3223**, con seis y cinco grupos dadores respectivamente, son ligandos con cavidades de 20 átomos mientras que **Py(2)₅** y **mB_{OH}(2)₅**, heptadentados ambos, y el receptor hexadentado **mB(2)₅** tienen todos ellos cavidades compuestas por 21 átomos. Otra importante diferencia entre ambos grupos de compuestos es que, a pesar de provenir de cadenas poliamínicas con el mismo número global de carbonos, éstos no están asociados de la misma forma ya que en uno de los casos existen unidades propilénicas mientras que en el otro sólo unidades etilénicas.

¹⁸ Resultados no publicados.

¹⁹ A. Bencini, A. Bianchi, E. García-España, M. Micheloni, J. A. Ramírez, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *188*, 97.

²⁰ Resultados no publicados.

²¹ J. A. Aguilar, A. B. Descalzo, P. Díaz, V. Fusi, E. García-España, S. V. Luis, M. Micheloni, J. A. Ramírez, P. Romani, C. Soriano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 1187.

TABLA 1.1a Logaritmos de las constantes de protonación y basicidad global para el compuesto Py3223 y análogos determinadas a 298.1 ± 0.1 K en NaClO_4 0.15 mol dm^{-3} ; $[\text{L}] = 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, intervalo de pH estudiado, 2-11.

Reacción ^a	L=Py3223		L=mB3223		L=3223L	
	log K	Δ	log K	Δ	log K	Δ
$\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{HL}$	9.65(2) ^b		9.65		10.55	
$\text{HL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{L}$	9.32(1)	0.3	9.41	0.2	9.89	0.7
$\text{H}_2\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{L}$	7.62(2)	1.7	7.79	1.6	8.69	1.2
$\text{H}_3\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_4\text{L}$	6.62(2)	1.0	6.98	0.8	7.55	1.1
$\text{H}_4\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_5\text{L}$	2.86(3)	3.8	2.75	4.2	3.55	4.0
$\log \beta^c$	36.07		36.58		40.23	

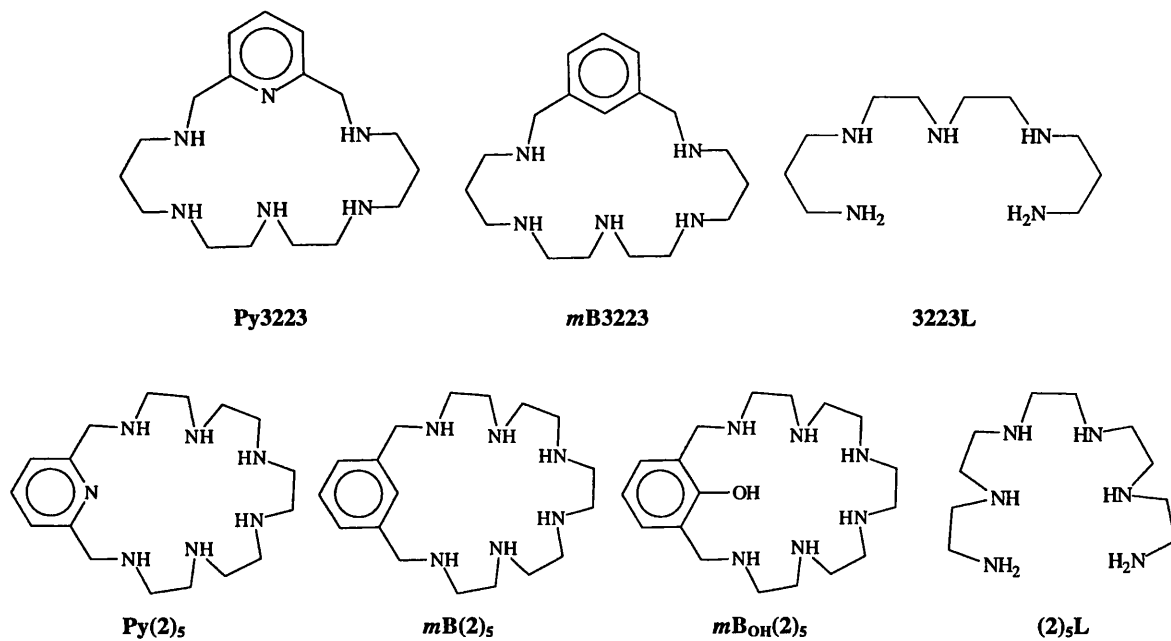
TABLA 1.1b Logaritmos de las constantes de protonación y basicidad global para el compuesto Py(2)₅ y análogos calculadas a 298.1 ± 0.1 K en NaClO_4 0.15 mol dm^{-3} ; $[\text{L}] = 1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, intervalo de pH estudiado, 2-11.

Reacción ^a	L=Py(2) ₅		L=mB(2) ₅ ^e		L=mB _{OH} (2) ₅ ^e		L=(2) ₅ L ^f	
	log K	Δ	log K	Δ	log K	Δ	log K	Δ
$\text{H}_1\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{L}^d$	-	-	-	-	11.30	-	-	-
$\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{HL}$	10.64(2) ^b	-	9.31	-	10.08	-	10.41	-
$\text{HL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{L}$	9.34(1)	1.13	9.01	0.3	9.52	0.6	9.37	1.0
$\text{H}_2\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{L}$	8.74(2)	0.6	8.05	1.0	8.28	1.2	8.99	0.4
$\text{H}_3\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_4\text{L}$	7.57(2)	1.2	6.09	2.0	6.05	2.2	7.02	2.0
$\text{H}_4\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_5\text{L}$	5.65(2)	1.9	3.69	2.4	4.01	2.0	4.32	2.7
$\text{H}_5\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_6\text{L}$	3.52(3)	2.1	1.71	2.0	2.11	1.9	2.72	1.6
$\log \beta^c$	45.46		37.86		51.44		42.83	

^a Las cargas han sido omitidas para simplificar. ^b El número entre paréntesis es la desviación estándar de la última cifra significativa. ^c Constante de basicidad global, $\beta = (\sum K_{\text{HjL}})$. ^d H_1L se refiere a la forma totalmente desprotonada del receptor incluyendo el grupo OH. ^e Datos tomados de ref. 21. ^f Resultados no publicados.

Las consecuencias derivadas de ello, tanto en lo que se refiere a conformación y tamaño del macrociclo como en cuanto a la basicidad global o a la asociada a cada etapa de protonación, pueden llegar a ser muy significativas. Así, es de prever que el receptor **Py(2)₅** posea una cavidad donde las distancias entre nitrógenos vecinos sean cortas y todas iguales. Por su parte, **Py3223** se comportará como un receptor más flexible y adaptable con una cavidad donde la separación entre nitrógenos no será tan uniforme.

Figura 1.6



En ambos casos, uno de los grupos dadores lo proporciona el nitrógeno sp^2 de la piridina, un nitrógeno que por efecto de la funcionalización de sus posiciones adyacentes y de su orientación hacia el interior de la cavidad en coexistencia con otros grupos dadores, se comporta como un ácido débil con un pK_b menor que el tabulado para la piridina y una constante de protonación entre 10^6 y 10^7 veces menor que las correspondientes aminas secundarias.²² En estas condiciones, la constante de protonación del nitrógeno aromático, estimada en menos de 2 unidades logarítmicas, no ha podido ser determinada ya que su bajo valor escapa a los límites de pH en los que es sensible las técnicas potenciométricas

3

Con sólo un nitrógeno de diferencia, llama la atención que el receptor **Py(2)₅** sea casi diez órdenes de magnitud más básico que **Py3223**, pues el dato no se reproduce cuando se compara el par **mB3223- mB(2)₅** ($\log \beta = 36.58$ y 37.86 respectivamente).

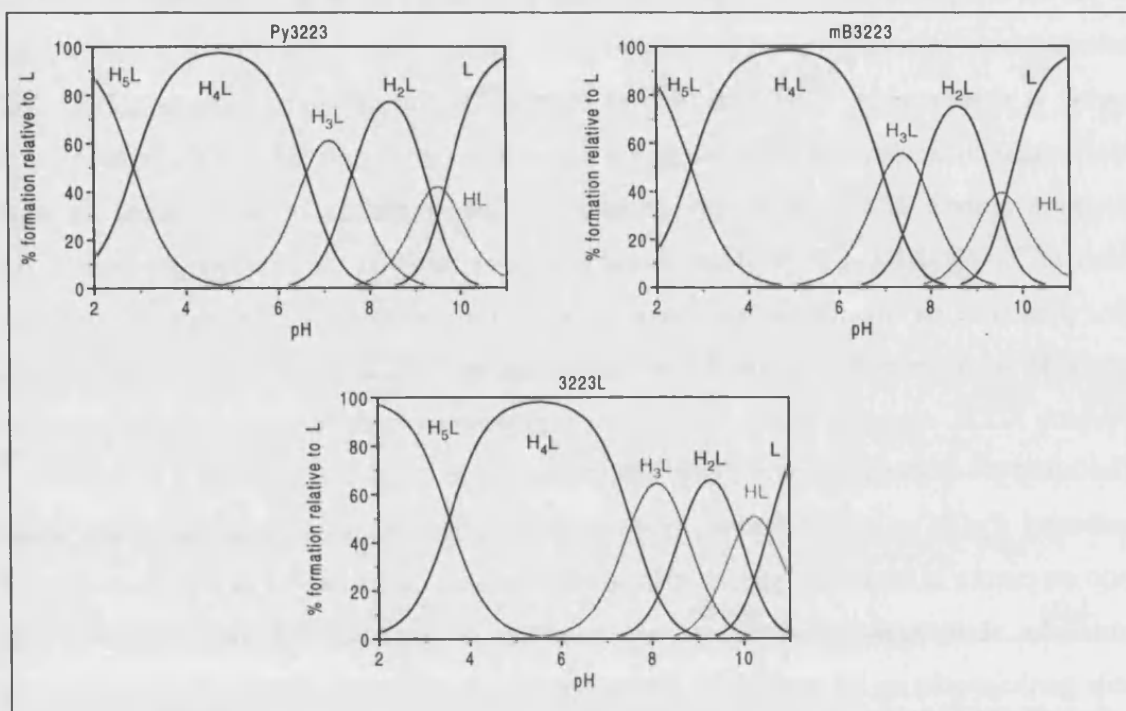
²² E. Martell, R. M. Smith, R. J. Motekaitis, NIST *Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes Database*, NIST Standard Reference Database, version 4, 1997.

De hecho, al analizar pares de compuestos agrupados en función del tipo de cadena observamos que la similitud entre **Py3223** y **mB3223** parece ser mayor que entre **Py(2)₅** y **mB(2)₅**. Así, para el primer par de compuestos las constantes calculadas para cada uno de los equilibrios de protonación son prácticamente idénticas y por ello, también lo es la basicidad global. Por otro lado y como era de esperar a consecuencia de la pérdida de libertad conformacional y menor solvatación que acompañan a la ciclación, las constantes de los macrociclos de la serie **3223** son menores que las de la poliamina abierta **3223L** de la que proceden.¹⁹ Los diagramas de distribución de especies, incluidos en la *FIGURA 1.7*, permiten comprobar que también en cuanto a número y tipo de especies presentes en disolución, así como en cuanto a porcentaje de formación e intervalo de existencia de las mismas, las características ácido-base de **Py3223** y **mB3223** son las heredadas de la poliamina **3223L** apenas alteradas por un leve desplazamiento de los campos de existencia de las especies hacia pH ácidos consecuencia de la disminución de basicidad inherente a la ciclación.

Sin embargo, **Py(2)₅** es un compuesto bastante más básico que su análogo bencilado **mB(2)₅** y, teniendo en cuenta la basicidad global, más aún incluso que la poliamina **(2)₅L**. En el intervalo de pH estudiado, el nitrógeno piridínico no es susceptible de soportar carga propia pero su más que probable participación en los equilibrios de protonación de nitrógenos adyacentes induciría cambios conformacionales encaminados a alcanzar una cavidad macrocíclica que permita un mejor reparto de la densidad de carga positiva. Este aparente “agrandamiento”, probablemente soportado por una red de puentes de hidrógeno estables, sería más evidente en el caso de **Py(2)₅** que en el de **Py3223** por ser éste un ligando con mayor número de nitrógenos y poseer cadenas etilénicas que, de por sí, separan peor los grupos cargados que las propilénicas. Un aspecto que apoya esta hipótesis es el incremento especialmente remarcado en las constantes de aquellos equilibrios, los tres últimos, donde las repulsiones son máximas, hasta el punto de llegar a superar las encontradas para la poliamina abierta **(2)₅L**. Los valores del parámetro Δ son otra muestra de que el plegamiento espacial de **Py(2)₅** conduce a una cavidad de forma y tamaño más aptos para soportar densidades de carga elevadas que en el caso de **mB(2)₅**. Así, llegando a las protonaciones finales se observa que el menor Δ siempre lo ostenta **Py(2)₅**, teniendo en cuenta que la sexta y última no se considera representativa por ser, termodinámicamente hablando, la más impedida. Todo lo comentado también es válido si comparamos **Py(2)₅** con el derivado del anisol **mB_{OH}(2)₅**, más aún si consideramos que la basicidad total de éste, calculada sin considerar la constante asociada al equilibrio de protonación del grupo hidroxilo, es claramente inferior a la indicada para **Py(2)₅**.

Figura 1.7

Diagramas de distribución de especies para los receptores Py3223, mB3223 y 3223L obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos de la Tabla 1.1a.



Así, tal y como se desprende de los diagramas de especies reunidos en la *FIGURA 1.8*, el mayor carácter básico del receptor **Py(2)₅** da lugar a un desplazamiento a pH alto de todas sus especies protonadas respecto a los otros receptores de la serie, y en especial, con respecto al derivado del anisol.

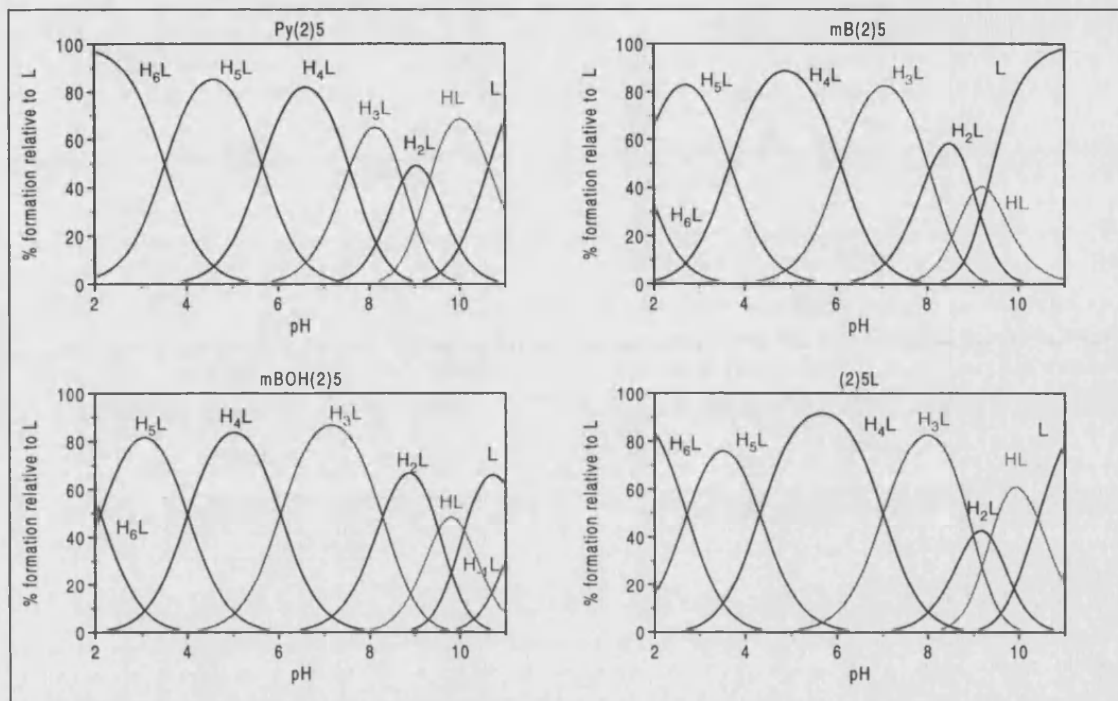
4

Buscando analogías de estos compuestos con otros poliaza-(2,6)-piridinofanos de estequiometría y estructura parecidas, hay que insistir en que los datos de referencia disponibles son pocos y, además, suelen estar referidos a unas condiciones experimentales distintas de las aquí presentadas. Aún así, la comparación es factible y puede derivar en conclusiones interesantes. Por ejemplo, encontramos que todos los poliazamacrociclos con piridina, sea cual sea su estequiometría y tamaño de cavidad, tienen en común el hecho de que en ellos la basicidad del nitrógeno aromático se modifica con la ciclación de tal manera que no es posible determinar potenciométricamente su constante de protonación.

De entre los compuestos de estequiometría [1+1] descritos en el apartado de antecedentes existen datos de constantes ácido-base para los ligandos **Py22**, **Py23**, **Py33** y **Py232**.^{13, 15} Dichos datos, junto a las estructuras de los compuestos, pueden consultarse en la **FIGURA 1.9**.

Figura 1.8

Diagramas de distribución de especies para los compuestos $\text{Py}(2)_5$, $m\text{B}(2)_5$, $m\text{BOH}(2)_5$ y $(2)_5\text{L}$ obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos de la Tabla 1.1b.

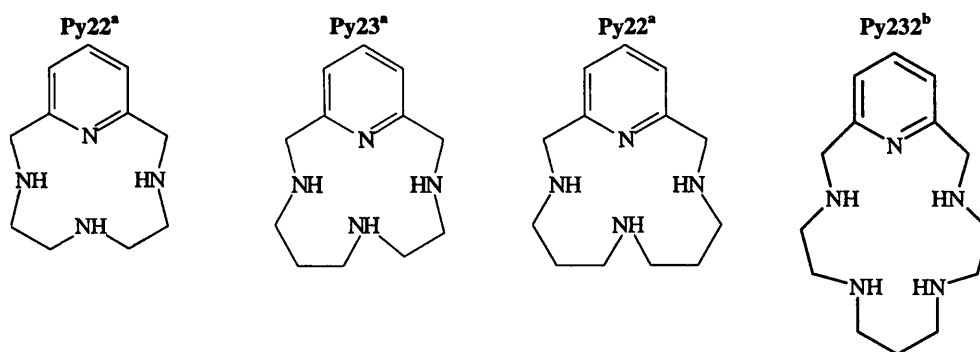


Los receptores **Py22**, **Py32** y **Py33**, con cuatro centros básicos cada uno y cavidades de menor tamaño que **Py3223** y **Py(2)₅**, presentan valores para la constante $\log K_{\text{HL}/\text{LH}}$ de 10.33, 9.79 y 9.92 respectivamente, (25°C , $I=0.1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ KNO}_3$) mientras que el receptor pentadentado **Py232** tiene una constante de 9.48 unidades logarítmicas (25°C , $I=0.2 \text{ mol dm}^{-3}$). Al respecto de estos datos, llama la atención la elevada constante atribuida a **Py22** pues, siendo de los cuatro ligandos el de menor tamaño, su constante es del mismo orden que la del macrociclo **Py(2)₅**. Este hecho podría tener explicación en la más que probable formación de puentes de hidrógeno intramoleculares en el compuesto **Py22**, altamente favorecidos por las reducidas dimensiones y alta preorganización que caracterizan la cavidad de un macrociclo de estas características.

Por su parte, la primera protonación de **Py3223** es intermedia entre el valor descrito para **Py23** y **Py33** y el obtenido para **Py232** aunque, teniendo en cuenta las desviaciones debidas a la fuerza

iónica empleada en cada caso, bien se podría considerar que en estos tres macrociclos formados a partir de poliaminas con unidades propilénicas la primera constante de protonación es prácticamente idéntica.

Figura 1.9



$\log K_{HL/L-H}=10.33$	$\log K_{HL/L-H}=9.79$	$\log K_{HL/L-H}=9.92$	$\log K_{HL/L-H}=9.48$
$\log K_{H_2L/HL-H}=7.83$	$\log K_{H_2L/HL-H}=8.49$	$\log K_{H_2L/HL-H}=8.56$	$\log K_{H_2L/HL-H}=8.56$
$\log K_{H_3L/H_2L-H}=1.27$	$\log K_{H_3L/H_2L-H}=2.85$	$\log K_{H_3L/H_2L-H}=4.66$	$\log K_{H_3L/H_2L-H}=5.83$
$\log K_{H_4L/H_3L-H}<1$	$\log K_{H_4L/H_3L-H}<1$	$\log K_{H_4L/H_3L-H}<1$	$\log K_{H_4L/H_3L-H}\approx 2$

^a25°C, I=0.1 mol dm⁻³ KNO₃; ^b 25°C, I= I=0.2 mol dm⁻³.

En cambio, resulta llamativa la última protonación de **Py33**, pues su valor de 4.66 es el más alto de todos los encontrados superando con creces los de los ligandos con cavidades mucho mayores. Esta situación también sugiere la existencia de un importante efecto estabilizador adicional por puentes de hidrógeno pero que debe implicar una situación algo distinta a la presentada por el receptor de estructura más preorganizada **Py22**.

Resonancia Magnética Nuclear: Secuencias de Protonación

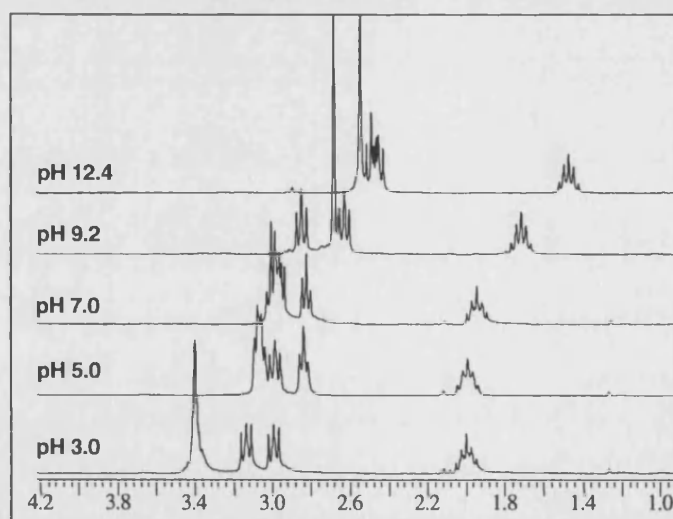
1

A fin de profundizar acerca de las propiedades ácido-base en disolución acuosa de los ligandos poliamínicos, el análisis potenciométrico puede complementarse con estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La tabulación de las variaciones en los desplazamientos químicos de protón y carbono de los núcleos magnéticamente no equivalentes de la molécula por acción de los cambios en el pH y sobre todo, la representación gráfica de las mismas, permite obtener valiosa información sobre las estructuras de las diferentes especies protonadas y puede servir para proponer modelos acerca de cómo se distribuyen las cargas positivas sobre los diferentes grupos protonables.

El procedimiento experimental consiste en registrar y analizar espectros del compuesto a diferentes pH ajustando los valores de pH de manera que correspondan a zonas donde el predominio de la especie que se pretende identificar sea del 80 % o superior. En términos generales, las señales ^1H RMN de los protones de las cadenas polinitrogenadas sufren un desplazamiento hacia campo bajo (*FIGURA 1.10*) en respuesta a la acidificación del medio acuoso mientras que las frecuencias de resonancia de los correspondientes carbonos se mueven hacia campo alto.²³

Figura 1.10

Variación con el pH de las resonancias del espectro de protón de la poliamina abierta 3223L



²³ J. E. Sarnesky, H. L. Surprenant, F. K. Molen, C. N. Reiley, *Anal. Chem.*, **1975**, *47*, 2116.



Sin embargo, la introducción de cargas positivas no afecta a todos los núcleos por igual sino que serán los protones de núcleos situados en α y los carbonos de los posicionados en β respecto a un nitrógeno los que experimentarán cambios más bruscos con la protonación de dicho nitrógeno.

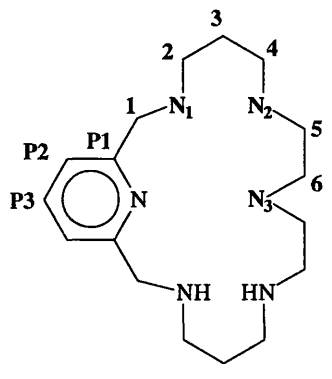
A pesar de su aparente simplicidad, estas experiencias a menudo no resultan sencillas de interpretar y pueden ser bastante ambiguas, especialmente teniendo en cuenta que no estamos tratando con sistemas estáticos. El dinamismo de los sistemas en disolución implica los protones no estén fijos sino migrando entre dos o más posiciones protonables. Esta movilidad de cargas conlleva fenómenos de coexistencia de isómeros prototrópicos o formación, si las distancias dentro de la cavidad macrocíclica lo permiten, de puentes de hidrógeno que afectarán a los cambios y dificultarán la asignación de las señales. A este respecto, la interpretación de los resultados se facilita teniendo siempre presente la experiencia acumulada con receptores similares y la orientación que proporciona la estructura del compuesto acerca de dónde se localizarán, al menos teóricamente, las repulsiones electrostáticas más intensas.

2

En la presente memoria, el estudio en cuestión se ha aplicado al receptor **Py3223**. La asignación de las señales en los espectros se ha llevado a cabo teniendo en cuenta la numeración de los núcleos según nos muestra la *FIGURA 1.11*, destacando al respecto la simetría binaria inherente al ligando gracias a la cual el número de resonancias se reduce a la mitad. Asimismo, la multiplicidad de las señales también se simplifica gracias a la ya comentada dinámica de estos sistemas que hace posible la equivalencia química y magnética de los protones geminales de cada grupo $-\text{CH}_2-$ de la cadena poliamínica.

Los cambios que se suceden en los desplazamientos de las señales de resonancia por efecto de la protonación no pueden ser seguidos sin una identificación previa de las señales bien a partir de las especies no protonadas (pH muy básico) o de las totalmente protonadas (pH muy ácido). Tomando como referencia espectros de poliazaciclofanos de estructuras parecidas, encontramos que las señales más fáciles de localizar en los espectros de protón de macrociclos como los que nos ocupan son los que corresponden a los protones aromáticos ya que son los que siempre aparecen a campos más bajos.

Figura 1.11



La experiencia nos indica que otra señal que no ofrece dudas acerca de su identificación es la de aquellos protones que pertenecen a los carbonos directamente conectados con el anillo aromático y que se denominan carbonos bencílicos (C1). Finalmente, a campo alto se localiza el componente alifático que, teniendo en cuenta que **Py3223** posee una estructura conformada por unidades etilénicas y propilénicas, aparece dividido en dos secuencias de señales: la primera, reúne a los núcleos numerados como 2,4,5 y 6 y es la que presenta mayor dificultad en cuanto a su asignación; la segunda se identifica inequívocamente con la correspondiente al $-\text{CH}_2-$ central de las unidades propilénicas identificado como el núcleo 3.

Una vez identificadas las señales de protón, éstas se hacen corresponder con las de los respectivos carbonos con la ayuda de técnicas de correlación bidimensionales, especialmente, correlaciones protón-carbono directas y a larga distancia.

De entre el conjunto de señales disponibles para el análisis, prestaremos especial atención a los cambios sufridos en el desplazamiento químico de los carbonos cuaternarios del anillo aromático (CP1) y el carbono bencílico (C1), ya que ambos señalizan la protonación del nitrógeno bencílico (N1). La utilidad de estos dos núcleos radica en el hecho de que en la mayoría de los casos no hay dudas acerca de su identificación y además son núcleos que no se ven afectados por ninguna otra protonación. En cambio, C3 aún estando en posición β respecto a N1 y aparecer su señal aislada a campo alto, no resulta igual de significativo porque su localización intermedia en la molécula hace que la protonación de otros nitrógenos próximos también le afecte.

En cuanto al efecto que la protonación tiene sobre el anillo aromático, es de esperar que sea mínimo ya que, con excepción del carbono cuaternario, el resto de núcleos no ocupan posiciones cercanas a los nitrógenos. Sin embargo, existe constancia de que los carbonos de aquellos núcleos situados en

posición γ al nitrógeno bencílico N1 tienden a experimentar un desplazamiento en sentido contrario al descrito para los carbonos β . En el caso de **Py3223**, el análisis de estos desplazamientos tiene un matiz distinto al de otros poliazamacrociclos aromáticos por el hecho de existir un nitrógeno en la misma estructura del anillo susceptible de participar en equilibrios de protonación. Es por ello que, en este receptor en concreto, el seguimiento del núcleo aromático P2, en posición β respecto al nitrógeno piridínico (N_{py}), resulta muy interesante ya que puede proporcionar información acerca del papel que este nitrógeno desempeña en la distribución y compensación de la densidad de carga positiva.

3

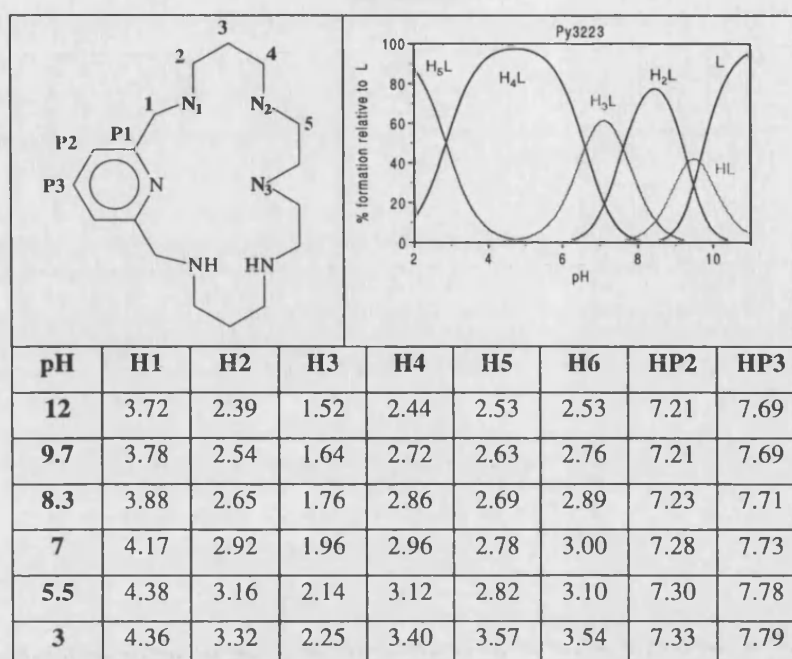
La *FIGURA 1.12* incluye las Tablas resumen que contienen para cada pH analizado los desplazamientos de protón y carbono asignados a los núcleos alifáticos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y a los núcleos aromáticos P1, P2 y P3 del macrociclo **Py3223**. Dichas gráficas incluyen también a título informativo:

- el correspondiente diagrama de distribución de especies, que nos indica cuál es la forma protonada del receptor que predomina en disolución para cada valor de pH
- la representación de la estructura del compuesto numerada según el criterio empleado en la asignación de las distintas resonancias.

Las referencias disponibles en la literatura acerca de este tipo de estudios realizados para otros poliaza-(2,6)-piridinofanos de estequiometría [1+1] se limitan, hasta la fecha, a las aportadas por R. Delgado et al.¹⁵ para los ya mencionados **Py22** y **Py33** (ver *FIGURA 1.13*). Para el primer macrociclo, estos autores proponen un esquema de protonación donde los primeros protones se sitúan preferente sobre los nitrógenos opuestos al anillo mientras que en **Py33** enlazarían a los nitrógenos bencílicos.

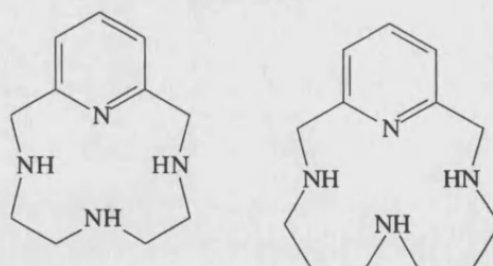
El análisis de los datos de RMN para el receptor **Py3223** sugiere que, al igual que se encuentra descrito para **Py33**, las primeras cargas positivas se localizarían preferentemente en los nitrógenos bencílicos (N1). A tal conclusión se llega tras observar en las gráficas incluidas en la *FIGURA 1.14* cómo las señales asignadas a los protones H1 y H2, en α respecto a los nitrógenos N1, y la del carbono CP1, único núcleo posicionado en β respecto a esos mismos nitrógenos, son las que se desplazan más significativamente sobre el pH correspondiente a la segunda protonación (pH=9).

Figura 1.12



pH	C1	C2	C3	C4	C5	C6	CP1	CP2	CP3
12.1	52.9	45.6	28.8	45.7	45.7	47.0	159.0	122.0	138.0
9.7	52.9	45.6	27.0	45.7	45.0	46.7	157.5	122.0	138.2
8.3	52.4	44.5	25.4	45.7	44.5	46.7	156.1	122.2	138.8
7.0	51.0	45.0	24.8	44.1	46.8	44.0	152.5	122.5	138.9
5.5	50.6	44.5	23.6	43.7	43.6	47.2	150.5	123.5	139.8
3	50.4	44.9	22.8	44.2	42.2	42.7	150.7	123.1	139.4

Figura 1.13

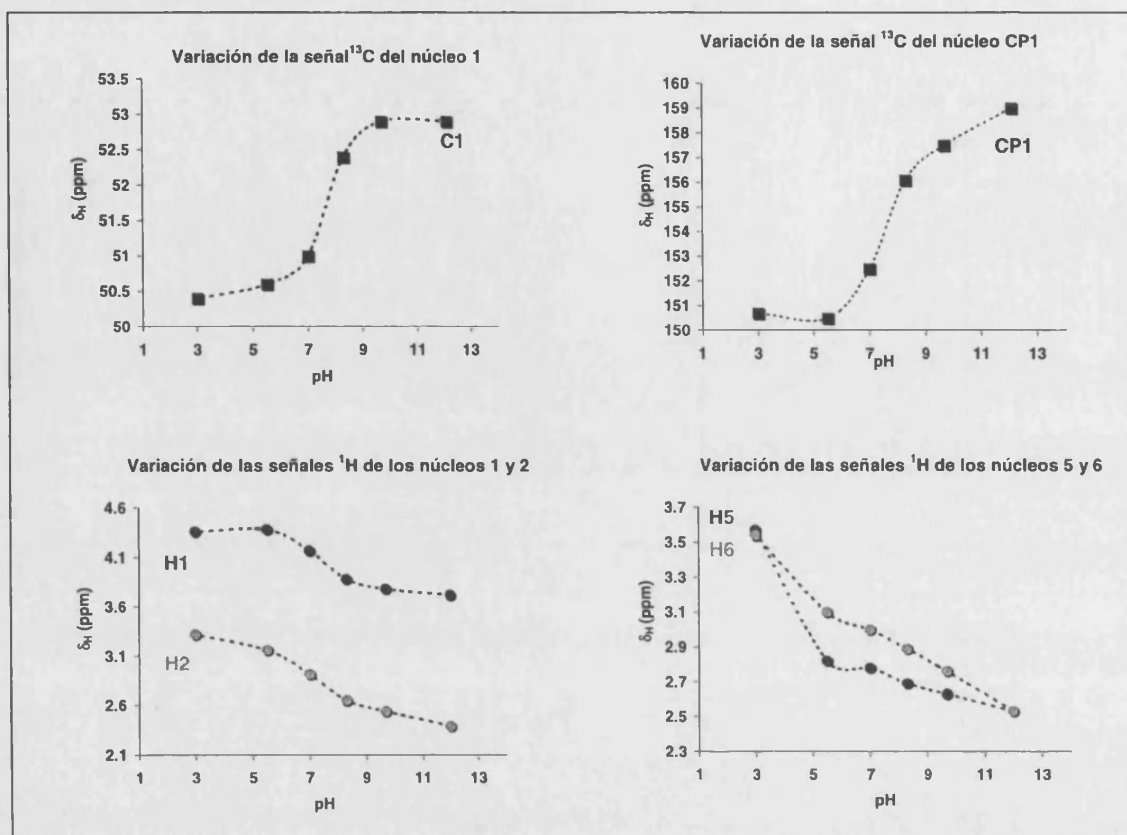


Py22

Py33

Figura 1.14

Representación de las variaciones de las señales ^1H y/o ^{13}C sufridas por los núcleos 1, 2, 5, 6 y P1 del receptor Py3223 por efecto de los cambios en el pH.



En cuanto al papel representado por el nitrógeno piridínico, los datos bibliográficos informan sobre varias posibilidades. Por ejemplo, en **Py22** está descrito que el segundo equivalente de ácido protona el nitrógeno del anillo aunque más tarde es desplazado por la entrada del tercer protón. En cambio, con el ligando tetradentado **Py33** se descarta que en algún momento exista una carga neta sobre el nitrógeno aromático pero sí se admite una protonación parcial.

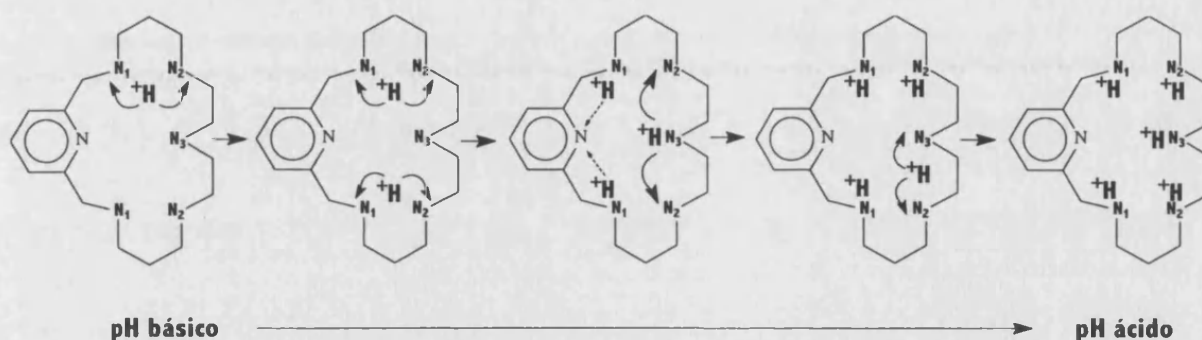
Para el receptor **Py3223**, todos los indicios tienden a reproducir la situación descrita para **Py33**. Así, es probable que durante las primeras protonaciones el nitrógeno aromático intervenga estabilizando la carga situada sobre N1 alcanzando máximo protagonismo durante la generación y consolidación de la especie H_3L^{3+} . Apoyando esta idea encontramos el movimiento experimentado por C1, carbono en β al nitrógeno aromático, en el intervalo de pH donde se están consolidando los aductos mono y diprotonados (pH ~7-9). En realidad, se podría alegar que el desplazamiento en cuestión no sería sino el resultado de la protonación de N1. Sin embargo, aunque es cierto que los carbonos en

α son receptivos a los fenómenos de protonación, la variación de 2 ppm para C1 entre pH 10 y 7 es más del doble de la registrada para el mismo núcleo en *mB3223*²⁴ y más del triple de los algo más de 0.4 ppm descritos para *mB323*.²⁵ Por tanto, tales diferencias hacen suponer que a pH básico el núcleo C1 del ligando **Py3223** se está viendo influenciado simultáneamente por dos fenómenos: la localización preferente de la densidad de carga sobre nitrógenos que tiene en α y la compartición de la misma con el nitrógeno de la piridina respecto al cual está en β .

En concordancia con los datos y evidencias reunidos, la secuencia de distribución de las cargas propuesta para **Py3223** se esquematiza de manera aproximada en la *FIGURA 1.15*.

Figura 1.15

Secuencia de protonación propuesta para el receptor Py3223



El esquema en cuestión refleja la entrada de los dos primeros protones preferentemente en la zona próxima al anillo aromático aunque, dado que existen posiciones vacantes cercanas, es de esperar que se produzcan equilibrios de intercambio con los grupos adyacentes, incluyendo al nitrógeno aromático. La llegada del tercer protón (pH~7), localizado por efecto de minimización de las repulsiones entre N2 y N3, hace que las dos cargas anteriores se desplacen a las zonas laterales del anillo. Sin duda, esta acción favorecería la mayor participación del nitrógeno piridínico en el reparto de la carga, tal y como sugiere la significativa variación de las resonancias de protón y carbono correspondientes al núcleo aromático situado en β respecto al nitrógeno de la piridina (P2) precisamente en la zona de pH donde predomina la especie triprotonada del receptor (*FIGURA*

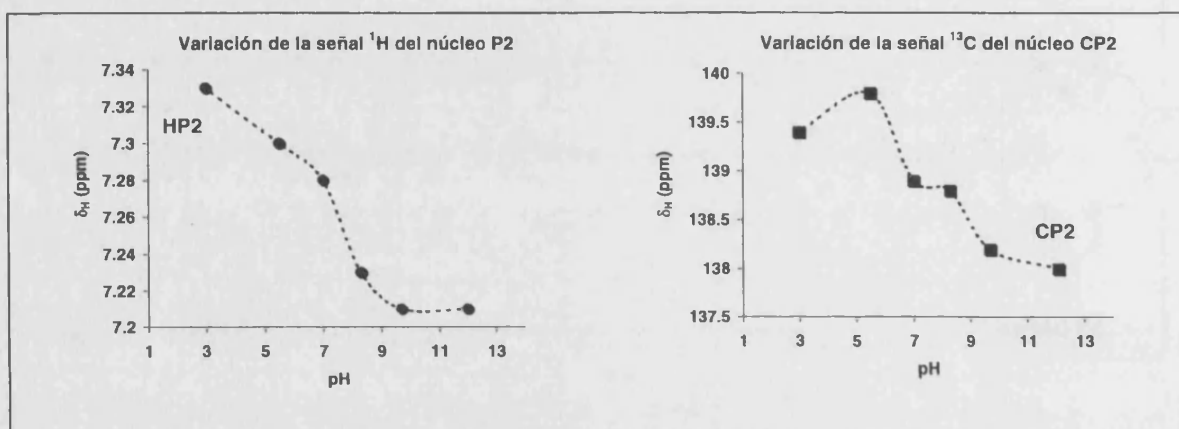
²⁴ Resultados no publicados.

1.16). Al respecto, conviene resaltar que, tal y como se halla descrito en este tipo de estudios al respecto de los núcleos aromáticos, los desplazamientos sufridos por el carbono aromático CP2 al aumentar la acidez del medio tienen lugar en sentido opuesto en relación al del resto de carbonos alifáticos.

La entrada del cuarto protón (pH~5) en la misma zona en que previamente lo hizo el tercero produciría un efecto de fijación global de las cargas pero, sobre todo, de las situadas en los nitrógenos N1. Con ello, la participación del nitrógeno aromático se vería perjudicada y de ahí que las variaciones experimentadas por el núcleo P2 ya nos sean tan acusadas.

Figura 1.16

Representación de las variaciones de las señales ^1H y ^{13}C sufridas por el núcleo aromático P2 del receptor Py3223 por acción de los cambios en el pH.



²⁵ Tesis de D. Jose M. Llinares, "Síntesis, Protonación y Química de Coordinación de Receptores Polinitrogenados con Unidades Aromáticas", Universidad de Valencia, Marzo 1998.

1-2.3 Complejación de Iones Metálicos de Interés Biológico

Cu(II)

Constantes de Estabilidad

1

Tomando como criterio unificador el tipo de cadena poliamínica presente en el compuesto, en las *TABLAS 1.2a* y *1.2b* se incluyen los logaritmos de las constantes de estabilidad para los complejos de Cu(II) de los nuevos receptores **Py3223** y **Py(2)₅** y metaciclofanos análogos.²⁶ Dichas constantes han sido determinadas potenciométricamente a 25°C en 0.15 mol dm⁻³ NaClO₄ para relaciones molares 1:1 y 1:2 L:M. En dichas Tablas, calculados bajo las mismas condiciones experimentales anteriores, también se recopilan los valores de las correspondientes poliaminas de cadena abierta **3223L** y **(2)₅L**.²⁶

Tanto las estructuras como la nomenclatura abreviada empleada para identificar a los compuestos objeto de discusión pueden ser consultadas en la *FIGURA 1.17*.

Los resultados de las medidas realizadas empleando cantidades equimolares de metal y ligando indican, además de una gran uniformidad en cuanto a la naturaleza de los complejos formados, la presencia casi exclusiva de especies mononucleares.

TABLA 1.3a Logaritmos de las constantes de estabilidad de los complejos de Cu(II) formados por los compuestos Py3223, mB3223 y 3223L determinados a 298.1±0.1 K en 0.15 mol dm⁻³ NaClO₄. Relación molar L:M, 1:1 y 1:2. Concentraciones de todos los reactivos 1x10⁻³ mol dm⁻³, intervalo de pH estudiado, 2-11.

Reacción ^a	M=Cu(II)		
	L=Py3223	L=mB3223	L=3223L
M + L ⇌ ML	20.44(3) ^b	18.96	21.28
ML + H ⇌ MHL	6.96(1)	7.26	8.86
MHL + H ⇌ MH ₂ L	2.75(5)	3.35	3.39
2M + L + H ₂ O ⇌ M ₂ L(OH) + H	20.65(2)	-	-
2M + L + 2H ₂ O ⇌ M ₂ L(OH) ₂ + 2H	10.84(4)	8.91	-

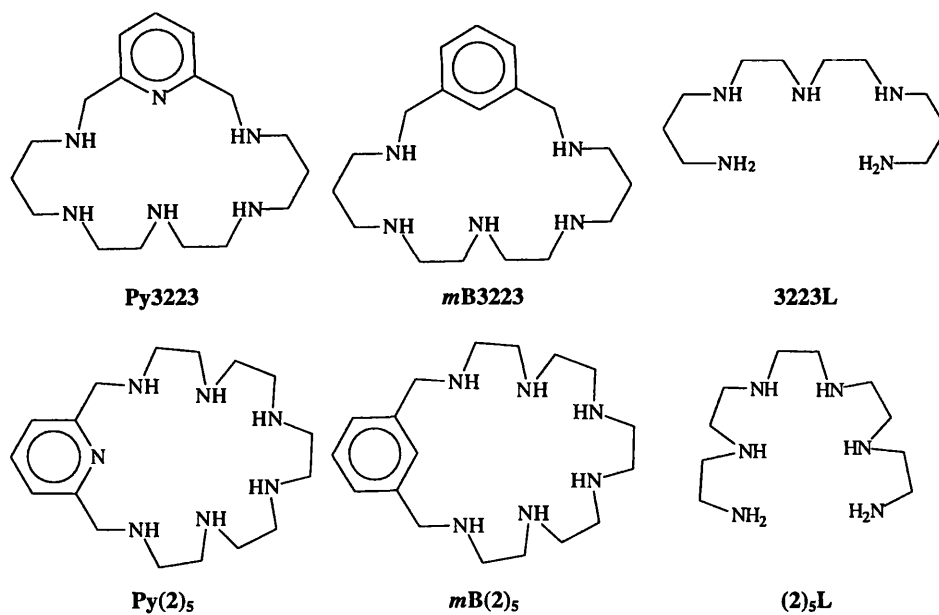
²⁶ Resultados no publicados.

TABLA 1.3b Logaritmos de las constantes de estabilidad de los complejos de Cu(II) formados por los compuestos Py(2)₅, mB(2)₅ y (2)₅L determinados a 298.1 ± 0.1 K en 0.15 mol dm⁻³ NaClO₄. Relación molar L:M, 1:1 y 1:2. Concentraciones de todos los reactivos 1x10⁻³ M, intervalo de pH estudiado, 2-11.

Reacción ^a	M=Cu(II)		
	L= Py(2) ₅	L=mB(2) ₅ ^c	L=(2) ₅ L ^c
M + L ⇌ ML	19.63(8) ^b	15.57	22.44
ML + H ⇌ MHL	11.2(7)	9.52	9.03
MHL + H ⇌ MH ₂ L	7.34(6)	6.00	4.14
MH ₂ L + H ⇌ MH ₃ L	4.05(7)	3.42	2.88
2M + L ⇌ M ₂ L	32.12(9)	24.31	-
M ₂ L + H ⇌ M ₂ HL	6.73(8)	-	-
M ₂ HL + H ⇌ M ₂ H ₂ L	4.06(9)	-	-
2M + L + H ₂ O ⇌ M ₂ L(OH) + H	21.4(1)	16.64	-

^a Las cargas han sido omitidas para simplificar. ^b El número entre paréntesis es la desviación estándar de la última cifra significativa. ^c Resultados no publicados.

Figura 1.17



De hecho, si observamos los diagramas de distribución de especies de la *FIGURA 1.18* obtenidos para una relación molar 1:1 L:M se puede comprobar que solamente el ligando con el número global de nitrógenos más alto, **Py(2)₅**, presenta un 20 % de formación a pH ácidos de una especie de estequiometría $\text{Cu}_2\text{H}_2\text{L}^{6+}$.

Igualmente, cabe apuntar que el mayor tamaño de los compuestos conteniendo la cadena **(2)₅L** les otorga capacidad para formar una especie triprotonada, $\text{CuH}_3\text{L}^{5+}$, que no les está permitida a los macrociclos derivados de la secuencia **3223**, y que tal y como indican los diagramas de la *FIGURA 1.18*, tiene un porcentaje de formación en relación molar 1:1 que decrece siguiendo el orden **Py(2)₅ < mB(2)₅ < (2)₅L**. Asimismo, es de destacar la ausencia en todos los casos de cualquier tipo de especie hidroxilada.

En cambio, el aumento de la concentración de metal en la disolución hasta alcanzar proporciones 1:2 L:M permite, aunque sólo en el caso de los compuestos macrocíclicos, que especies mononucleares y binucleares coexistan. Además, la necesidad que genera tener que abastecer los entornos de coordinación de dos centros metálicos en lugar de uno impulsa, tal y como se muestra en los diagramas de la *FIGURA 1.19*, la formación a pH relativamente bajos de mono y di-hidroxocomplejos muy estables.

2

La constante de formación de los complejos formados por poliaminas macrocíclicas es una medida que refleja, más que en otros ligandos, el compromiso que se establece entre el número de grupos dadores y la flexibilidad estructural. Las limitaciones conformacionales atribuidas a la estructura de estos compuestos suelen ser asumidas, a priori, como desventajas pero a veces actúan también incentivando la estabilización del substrato. Por esto, aunque en el caso de las poliaminas lineales la mayor estabilidad de los complejos mononucleares formados por **(2)₅L** respecto a **3223L** ($\log K_{\text{ML/M-L}} = 22.44$ y $\log K_{\text{ML/M-L}} = 21.28$, respectivamente) puede ser atribuida a la presencia de un nitrógeno más, en los macrociclos más rígidos resulta más complicado. De hecho, analizando la formación de los complejos mononucleares comprobamos que **Py(2)₅**, con siete grupos básicos en total, interacciona peor que **Py3223** que sólo tiene seis; por su parte, **mB3223** con cinco nitrógenos tiene una constante de 18.96 unidades logarítmicas mientras que la de **mB(2)₅**, con un grupo amino adicional, es de tan sólo 15.57 unidades logarítmicas.

Sin embargo, al relacionar poliaza-(2,6)-piridinofanos y poliazametaciclofanos derivados de la misma poliamina abierta encontramos que la unión de los primeros al metal es bastante más estable, especialmente cuando se comparan los macrociclos que contienen sólo unidades etilénicas (log



$K_{ML/ML} = 19.63$ para **Py(2)₅** y $\log K_{ML/ML} = 15.57$ para **mB(2)₅**. Por tanto, a igualdad de cadena, la mayor estabilización de los complejos 1:1 de Cu(II) cuando existe piridina podría considerarse un indicio de la activa participación del nitrógeno del anillo en la esfera de coordinación del metal.

Figura 1.18

Diagramas de distribución de especies en relación molar 1:1 L:M para los complejos de Cu(II) formados por los distintos compuestos objeto de estudio obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos de las Tablas 1.3a y 1.3b.

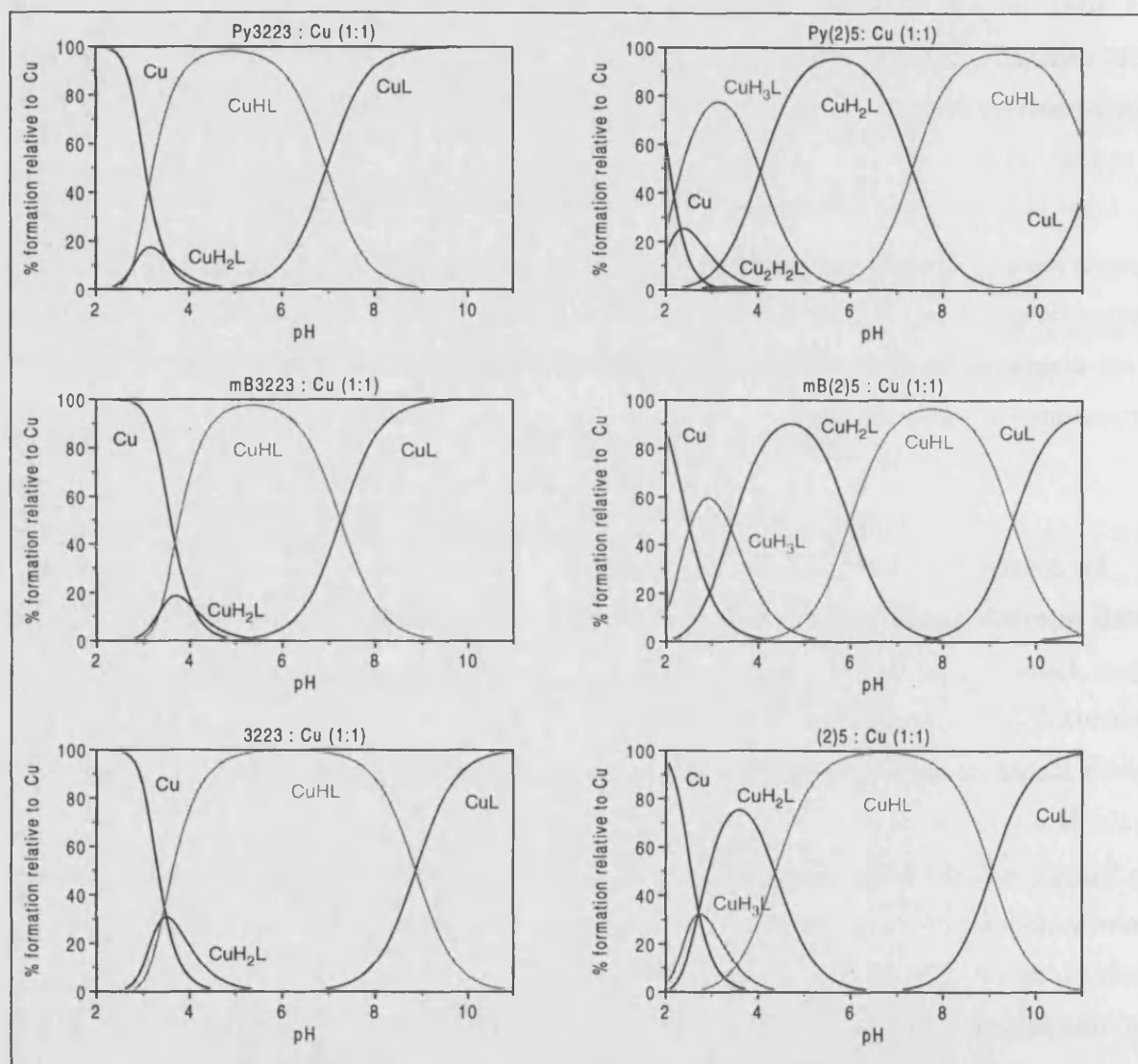
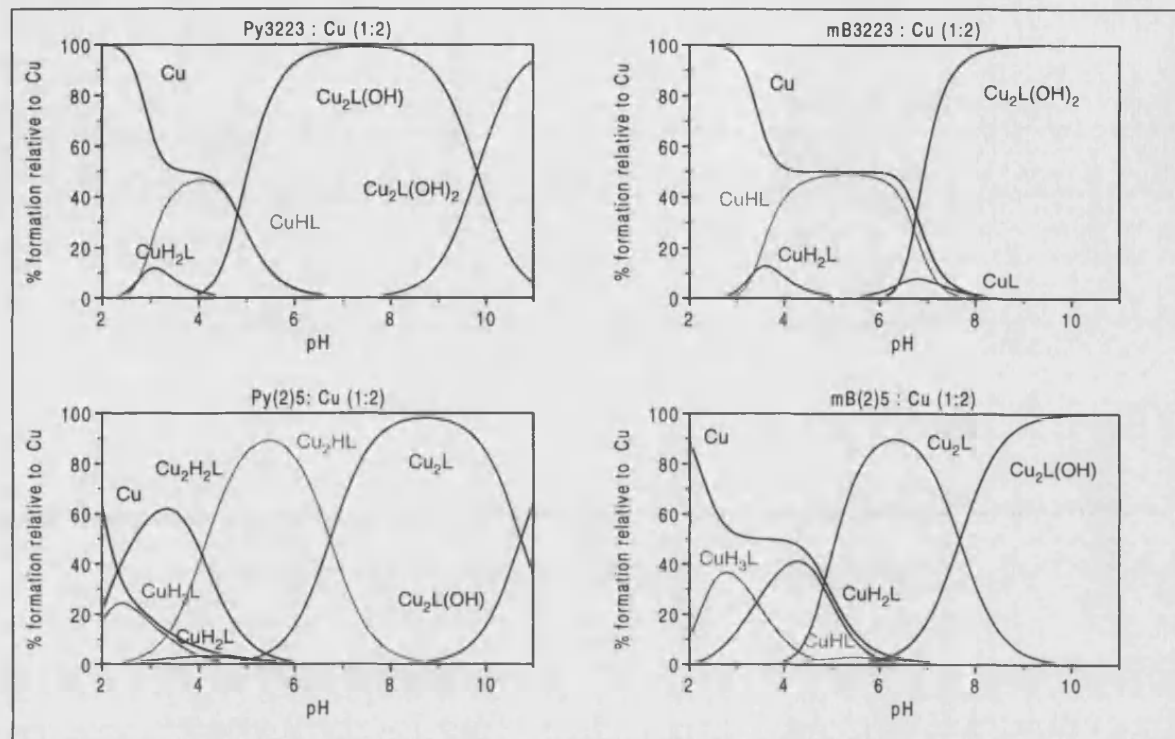


Figura 1.19

Diagramas de distribución de especies en relación molar 1:2 L:M para los complejos de Cu(II) formados por los compuestos macrocíclicos objeto de estudio obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos de las Tablas 1.3a y 1.3b.



Con todo, como contrapartida a su menor estabilidad, la especie CuL^{2+} para $\text{mB}(2)_5$ cuenta en relación 1:1 con un 80% de formación al pH aproximado de 10 en tanto que la del poliaza-(2,6)-piridinofano relacionado $\text{Py}(2)_5$ no alcanza tal valor hasta más allá de pH 12. La causa de semejante comportamiento reside en el menor carácter básico de $\text{mB}(2)_5$ que conduce a uniones N-H más débiles que oponen menos resistencia al desplazamiento del protón por parte del metal.

Algunas posibles causas para explicar esta mayor estabilización de los complejos de macrociclos conteniendo piridina encontradas en la literatura serían:

1-Incremento de la entalpía de enlace debido al mayor momento dipolar de la piridina (2.19 esu cm, en fase gaseosa) respecto al de las aminas secundarias (1.03 esu cm para dimetilamina, en fase gaseosa).²⁷

²⁷ R. C. Weast, "Handbook of Chemistry and Physics", 58th ed.; CRC Press, Inc.: Cleveland, OH, 1978; pp E-63-E 65.

2-Contribuciones entrópicas en relación con la rigidez proporcionada por el anillo y su potencial habilidad para estabilizar el ligando libre en una conformación espacial adecuada para la coordinación.²⁸

2-Minimización de las potenciales repulsiones de los hidrógenos en orto- apoyada en la unión del anillo por sus posiciones 2 y 6.

El papel coordinante del nitrógeno piridínico, aún marcando diferencias en los complejos mononucleares, se revela como decisivo en los binucleares pues la constante $\log K_{M_2L/2ML}$ para **Py(2)₅** llega a ser hasta ocho unidades logarítmicas superior a la calculada para **mB(2)₅**. De nuevo, estas diferencias de estabilidad de los correspondientes complejos llevan asociados campos de existencia también distintos justificados, una vez más, en relación al menor carácter básico de **mB(2)₅**.

En este sentido, la mayor estabilidad que **Py(2)₅** aporta a los complejos de Cu(II) es un punto a favor para la formación a cualquier pH de especies binucleares, incluso dos complejos mono y diprotonados a pH ácidos que no ajustan en el modelo propuesto para **mB(2)₅**.

Por su parte, los ligandos **Py3223** y **mB3223** también son capaces de complejar dos iones metálicos en relaciones molares 1:2 L:M. Sin embargo, a diferencia de los macrociclos de la serie **22222** no se detectan especies tipo M_2L^{4+} sino que los complejos binucleares sólo son factibles en forma de hidroxocomplejos cuyo 100 % de formación giraría entorno a pH 6 en el caso del macrociclo con piridina y pH 8 para el equivalente con benceno.

3

Otro aspecto a discutir cuando se dispone de datos que hacen referencia a la estabilidad de complejos es el número de grupos dadores que se encuentran involucrados en la unión al ión metálico. En nuestro caso, la cuestión cobra sentido sólo al hablar de complejos 1:1 ya que, con receptores como los que nos ocupan, las especies binucleares requieren necesariamente la implicación de todos los nitrógenos presentes en la molécula.

Luego, centrándonos en los complejos mononucleares, cabe indicar que los intentos por sugerir el número de coordinación encuentran un gran aliado en la comparación con datos preexistentes de ligandos relacionados en los cuales los grupos coordinantes han sido establecidos con exactitud mediante, por ejemplo, resolución de las correspondientes estructuras cristalinas. Por otro lado,

²⁸ R. D. Hancock, A. E. Martell, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1875.

también puede ser de ayuda el tratar de comparar el valor numérico de las constantes de protonación del ligando libre con las que tienen lugar cuando está coordinando al catión, siempre y cuando la correlación implique equilibrios donde las especies afectadas tengan la misma carga global. Según esto, lo razonable es comparar la primera protonación del complejo, donde la especie que la sufre tiene una carga +2, con la tercera protonación del receptor no coordinado, la segunda del complejo con la cuarta del ligando libre y así sucesivamente. A tales efectos, si resulta que la constante de protonación del complejo ($MH_nL^{(2+n)+}$) es del mismo orden o superior que la del ligando libre ($H_{2+n}L^{(2+n)+}$) entonces sugiere la interpretación de que dicha protonación corresponde a la de un nitrógeno no enlazante. En cambio, constantes de protonación del complejo más bajas que la que se suponen análogas en el ligando libre podrían indicar que la protonación ocurre sobre un nitrógeno unido al metal. Razonadamente, la bajada en el valor de la constante de protonación de un nitrógeno participante en mayor o menor grado en la estabilización del ion metálico se entiende como el reflejo de la pérdida de basicidad consecuencia de la menor disponibilidad del par electrónico no enlazante.

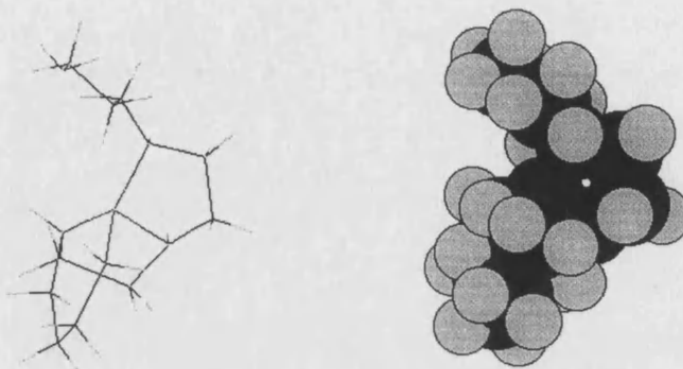
4

Por su mayor simplicidad y sirviendo de ejemplo, comenzaremos tratando de postular entornos de coordinación para los complejos de Cu(II) con las cadenas poliamínicas **3223L** y **(2)₅L**. Para empezar, encontramos que la constante de estabilidad de la tetramina **323L**, que es de 21.69 unidades logarítmicas para un comprobado índice de coordinación 4, siendo equiparable a la calculada para **3223L**, sugiere para esta cadena un comportamiento de ligando tetradentado y no pentadentado (ver estructura simulada en *FIGURA 1.20*).

En este ejemplo concreto, los datos de las protonaciones del complejo respaldan la propuesta de cuatro grupos amino enlazantes. Así, la primera protonación del complejo y su equilibrio comparable en el ligando libre, que sería la entrada de un protón sobre una especie diprotonada (tercera protonación), asumen valores tan parecidos como 8.86 y 8.79 unidades logarítmicas respectivamente, lo cual parece sugerir que el primer nitrógeno del complejo accesible al protón no está enlazado al metal. Por el contrario, el valor de la constante de la segunda protonación del complejo, $\log K_{CuH_2L}=3.39$, por estar muy por debajo del valor 7.55 calculado para la cuarta protonación del complejo, hace pensar que sí está afectando a un nitrógeno perteneciente a la esfera de coordinación del metal.

Figura 1.20

Estructura de mínima energía para el complejo CuL^{2+} formado por el compuesto 3223L simulada con el programa HYPERCHEM.



Por su parte, en el caso de la poliamina lineal $(2)_5\text{L}$, la mayor estabilidad de la especie CuL^{2+} respecto a la formada por **3223L** puede interpretarse como una indicación de que el número de nitrógenos enlazantes es mayor. Sin embargo, dado que la diferencia tampoco es excesiva, parece más probable que el índice de coordinación en $(2)_5\text{L}$ sea 5 y no 6. Además, el valor de la constante $\log K_{\text{CuL}}=22.4$ es similar al de 22.8, que sería el valor de referencia más adecuado proporcionado por la pentamina **2222L** cuyo índice de coordinación se ha demostrado que es de cinco grupos amino.¹⁹ De manera similar a lo comentado para **3223L**, el resultado de comparar las protonaciones de la hexamina $(2)_5\text{L}$ no coordinada con las encontradas cuando compleja al Cu(II) estaría de acuerdo con un índice de coordinación cinco.

5

Repetir el análisis previo pero aplicado a los macrociclos no resulta sencillo debido a la distorsión de los datos por efectos estabilizadores o desestabilizadores de tipo conformacional asociados a la propia naturaleza macrocíclica capaz de dar lugar, al reunir en un espacio limitado los grupos enlazantes, a la formación de entornos de coordinación parcialmente favorables (EFECTO MACROCICLO).

Para empezar, comprobamos que para los compuestos aquí manejados los complejos de Cu(II) formados por los macrociclos son menos estables que los de las correspondientes cadenas. Tal

situación está perfectamente documentada²⁹ y puede ocurrir cuando la relación entre los tamaños de la cavidad del macrociclo y del catión obliga a reorganizar la estructura del ligando a fin de conseguir distancias adecuadas de enlace. Sin embargo, dado que la posición y distancia de los grupos coordinantes dentro de la cavidad están muy por tratarse de un recinto cerrado, lograr aproximar todos los grupos al metal y además, en términos de condiciones óptimas de enlace, no es algo que se consiga fácilmente. Si a todo esto añadimos la existencia de un anillo aromático en la estructura, resulta comprensible que ya de antemano lleguemos a la conclusión de que en los poliaza-(2,6)-piridinofanos y poliazametaciclofanos tipo [1+1] probablemente al menos uno de los grupo amino no va a participar en la unión al metal.

Por otro lado, estudios de complejación llevados a cabo con tetrazacicloalcanos como los mostrados en la *FIGURA 1.21*^{22, 29, 30} nos indican que las combinaciones de cadenas etilénicas y propilénicas, a ser posible en la misma proporción, dan buenos resultados en la complejación del Cu(II) pues la flexibilidad de las cadenas propilénicas parece encontrar un buen moderador en la presencia de las etilénicas. De hecho, la ya comentada menor estabilidad de los complejos formados por los macrociclos derivados de la cadena (2)₅L frente a los derivados de 3223L podría estar sustentada en esta evidencia. En cuanto al orden en que se dispongan las unidades etilénicas y propilénicas, todo hace indicar que la alternancia es la mejor opción y aunque existen ejemplos, como es el caso del cyclam (3232) y el isocyclam (3322), que no apoyan este hecho, sin duda es un factor a tener presente a la hora de justificar resultados.

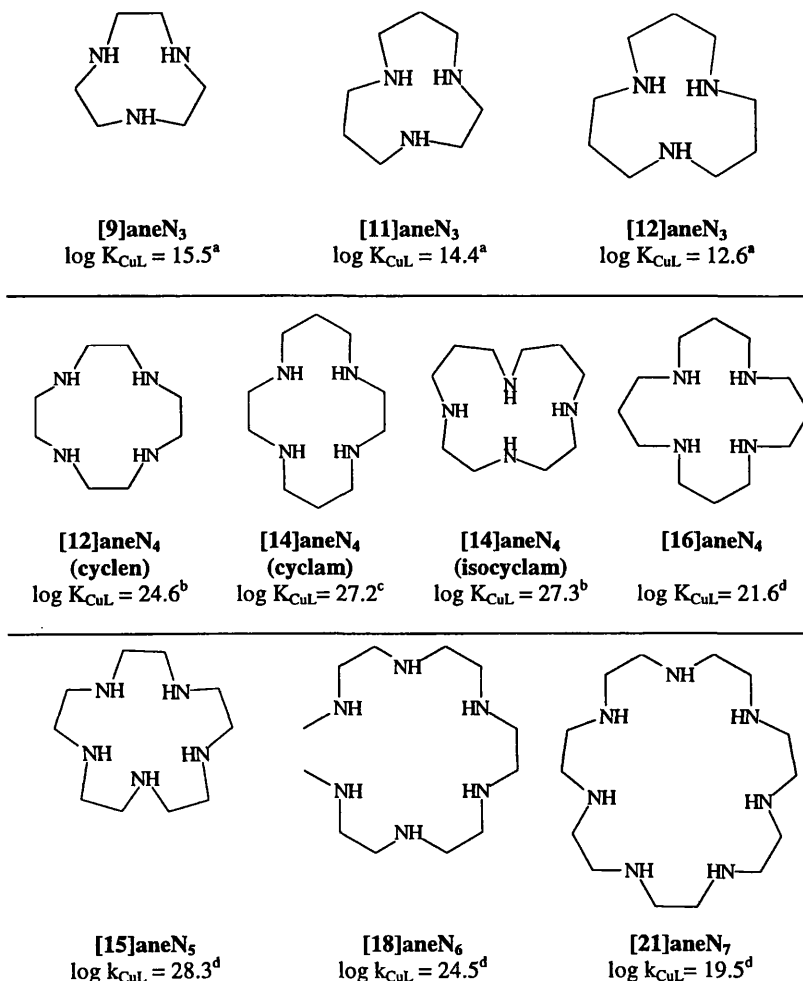
Teniendo en cuenta las premisas anteriores, de los cinco grupos coordinantes que posee en total *mB3223* esperaremos que enlacen como mucho cuatro. Comparando la constante de la especie CuL²⁺ para este ligando con las disponibles para los poliazacicloalcanos de la *FIGURA 1.21* encontramos que el valor de 18.96 unidades logarítmicas que le corresponde estaría más de acuerdo con una tetracoordinación que con una tricoordinación pues no se haya muy alejado del 21.6 encontrado para [16]aneN₄. Sin embargo, dado que la cadena de la que deriva posee dos unidades etilénicas y dos propilénicas, la comparación más acertada sería con receptores tipo cyclam o isocyclam, pero en estos casos, la diferencia de estabilidad es tan importante a favor de los complejos de los cicloalcanos que parece jugar en contra de la propuesta de cuatro grupos amino enlazantes.

²⁹ A. Bianchi, M. Micheloni, P. Paoletti, *Coord. Chem. Rev.*, **1991**, *110*, 17.

³⁰ R. C. Luckay, R. D. Hancock, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1991**, 1491.

Figura 1.21

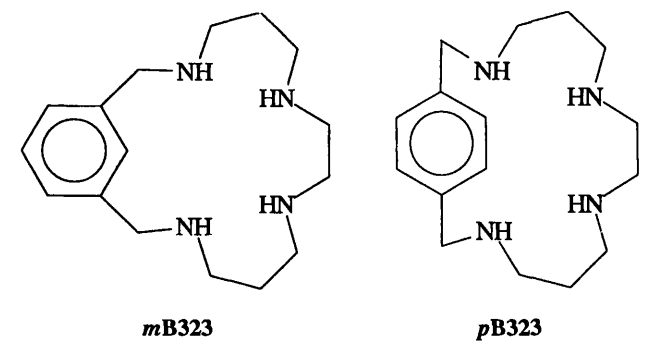
Recopilación de constantes de estabilidad en unidades logarítmicas para los complejos CuL^{2+} formados por algunos poliazacicloalcanos.



^a Datos tomados de la ref. 29, 25°C I=0.1 mol dm⁻³ KNO₃. ^b Datos tomados de ref. 30, 25°C I=0.1 mol dm⁻³ NaNO₃. ^c Datos tomados de ref. 30, 25°C, I=0.2 mol dm⁻³ NaClO₄. ^d Datos tomados de ref. 22, 25°C, I=0.1 mol dm⁻³.

Al respecto, los resultados de la comparación con tetrazamacrociclos aromáticos relacionados como por ejemplo *mB323* y *pB323* (FIGURA 1.22) nos hacen salir de dudas.²⁵ En estos receptores está confirmado que son tres los grupos amino enlazados con el metal y efectivamente así lo apoya el hecho de que posean constantes de 13.2 y 13.0 unidades logarítmicas respectivamente, que son del mismo orden a las encontradas para triazacicloalcanos como [11]aneN₃.

Figura 1.22



Del mismo modo, los resultados de la comparación de protonaciones equivalentes del complejo y del ligando libre también estaría de acuerdo con una tetracoordinación en el complejo Cu(II)-*mB3223*. Luego, siendo por tanto factible que sean cuatro los nitrógenos que coordinan, la causa de la bajada de estabilidad en el complejo CuL^{2+} formado por el metaciclofano respecto a los equivalentes formados por los tetrazacicloalcanos cyclam e isocyclam parece más bien el resultado de la distorsión en las distancias de enlace a consecuencia de la introducción de anillo aromático y/o de fenómenos de solvatación más intensos.

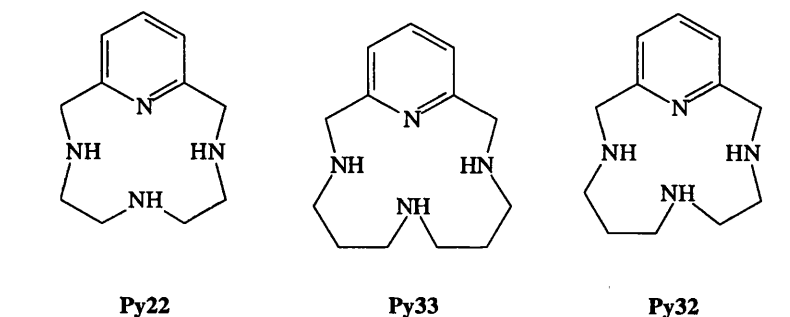
6

A pesar de la similitud estructural entre los macrociclos *mB3223*, y *Py3223* la situación en éste último puede ser bien distinta a la presentada para el primero. Aún siendo en ambos macrociclos la cadena alifática y su unión al anillo idénticas, parece lógico pensar que la adaptación de la poliamina al metal no vaya a sufrir grandes cambios lo que apuntaría al nitrógeno piridínico como la causa de la mayor estabilidad del complejo CuL^{2+} de *Py3223*. Sin embargo, lo que no quedaría claro es el grado de participación de los grupos amino de la cadena en la unión puesto que la implicación del nitrógeno aromático desfavorecería las distancias de enlace de nitrógenos de la cadena (quizás los situados en posición opuesta), más básicos que él, y por tanto, mejores dadores σ , pudiendo llegarse hasta el extremo de que alguno de ellos al final quede excluido de la esfera de coordinación del catión. Las distorsiones derivadas de esta situación podría explicar de algún modo que la diferencia de estabilidad entre los complejos CuL^{2+} formados por *Py3223* y *mB3223* sea tan sólo de 1.48 órdenes de magnitud.

A pesar de su escasez, los datos recopilados para poliazapiridinofanos similares no están en contradicción con las evidencias anteriores. Derivados análogos a los nuestros con datos de

constantes de estabilidad con Cu(II) hasta la fecha sólo están disponibles para los ligandos tetradentados **Py22**, **Py32**, **Py33** (FIGURA 1.23). En estos tres compuestos está confirmada la participación de sus cuatro grupo básicos y sus constantes de estabilidad para la especie CuL^{2+} asumen valores de 20.14, 18.62 y 19.76 unidades logarítmicas, respectivamente (25°C, 0.1 mol dm⁻³ de KNO₃).¹⁵

Figura 1.23

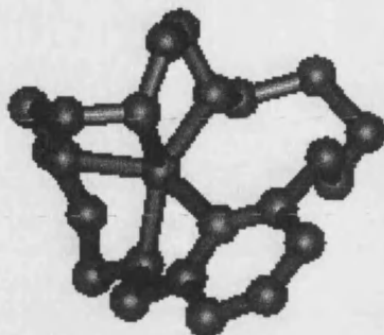


Aún no siendo las condiciones experimentales las mismas, podemos ver que las constantes de estabilidad de los complejos con Cu(II) en todos estos ligandos de referencia son del mismo orden o inferiores al valor de 20.44 unidades logarítmicas calculado para **Py3223**. A pesar de que las diferencias no son demasiado llamativas y podrían ser debidas a efectos de solvatación, dadas las características de **Py3223** es más lógico admitir que sean resultado de la participación en nuestro receptor de un quinto nitrógeno. Otro dato que apoyaría esta hipótesis sería el hecho de que en relación molar 1:1 **Py3223** no presente tendencia a formar especies hidroxiladas como sí ocurre en los tetrazapiridinofanos **Py22** y **Py23**.

En cuanto a que la constante de formación del complejo para **Py22** sea del mismo orden que la registrada para nuestro receptor no resulta extraño considerando que **Py22** tiene un tamaño de cavidad muy inferior al de **Py3223** y parece ser, como se deduce de las desestabilizaciones introducidas al modificar la cadena con unidades propilénicas, que las condiciones de tamaño y distancias en dicha cavidad son bastante adecuadas en sí mismas para retener el ion cobre y no generan la necesidad de sufrir readaptaciones estructurales importantes como posiblemente ocurra en **Py3223** (ver modelización incluida en la FIGURA 1.24)

Figura 1.24

Estructura del complejo Cu(II)-Py3223 simulada con el programa HYPERCHEM.



7

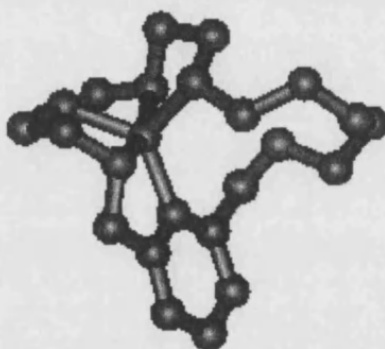
Los receptores **Py(2)₅** y **mB(2)₅** se diferencian de los derivados **3223** por sus bajas constantes de estabilidad. Como ya se comentó no hace mucho, esta es quizás la consecuencia más evidente de los cambios sufridos por las esferas de coordinación en relación con la única presencia de cadenas etilénicas en la estructura. Ciertamente, se sabe que las distancias N-N en este tipo de receptores son muy uniformes pero relativamente cortas y aunque esto en según qué tamaños puede favorecer la estabilidad, a medida que la longitud de la cadena aumenta y con ella, el excedente de nitrógenos en la cavidad, acaba siendo más un obstáculo que una ayuda a la hora de optimizar la geometría del complejo. Los poliazacicloalcanos ilustran este comportamiento a la perfección pues, una vez alcanzados los cinco nitrógenos en la cavidad la estabilidad de los complejos decrece entre 4 y 5 unidades logarítmicas por cada nitrógeno de más. Sin embargo, en todos los casos se mantiene como cinco el número de nitrógenos implicados en la unión radicando las diferencias encontradas en el grado de participación de cada uno de ellos. Con los datos suministrados en la *FIGURA 1.21* podemos comprobar cómo la especie CuL^{2+} para el **[21]aneN₇** es menos estable que la de **[18]aneN₆** y la de éste aún menos que la de **[15]aneN₅**.

En estos macrociclos que sólo poseen agrupaciones etilénicas las limitaciones conformacionales se dramatizan con la adición del anillo aromático lo que no descarta que para los compuestos en discusión podamos encontrar caídas de estabilidad mucho más espectaculares que las descritas para los poliazacicloalcanos. Un ejemplo de ello podría ser el caso de **mB(2)₅**, que a pesar de sus seis grupos amino tiene una constante de formación para el complejo CuL^{2+} de tan sólo 15.57 unidades

logarítmicas, valor que se aleja casi 10 órdenes de magnitud del recopilado de 24.4 unidades logarítmicas para su análogo no aromático [18]aneN₆ y que es más propio de un ligando tridentado que de uno hexadentado. Teniendo presentes estos datos, podemos considerar que en la especie CuL²⁺ formada por *mB*(2)₅ el catión metálico debe estar enlazado fuertemente a tres grupos amino y mucho más débilmente a algún otro. En este sentido, tal proposición podría verse apoyada en el hecho de que ni la primera ni la segunda protonación del complejo parecen estar afectando a nitrógenos implicados en la esfera de coordinación del metal. Del mismo modo, el que la constante para la especie CuL²⁺ formada por *Py*(2)₅ sea del mismo orden que la del receptor [1+1] tetradentado *Py*33, para el que se haya descrito en la literatura un índice de coordinación 4 respecto al Cu(II), sería otra evidencia que apoyaría una tetracoordinación distorsionada en el complejo mononuclear (*FIGURA 1.25*).

Figura 1.25

Estructura simulada con el programa HYPERCHEM para el complejo CuL²⁺ formado por el compuesto *Py*(2)₅.



Cinética de Descomposición de los Complejos de Cu(II)

1

Las conclusiones derivadas de los datos potenciométricos acerca de posibles entornos de coordinación para el Cu(II) pueden ser contrastadas mediante otro tipo de estudios como, por ejemplo, del que trata el presente apartado donde se analiza la disociación de los complejos metálicos provocada por la disminución del pH. Más concretamente, este tipo de experimentos consisten en la adición de cantidades crecientes de ácido a disoluciones del receptor+metal para así lograr desplazar el equilibrio de complejación hacia los reactivos por protonación de los grupos amino. El seguimiento del proceso, realizado mediante espectroscopía de absorción uv-vis., (ver materiales y métodos) proporciona información sobre la cinética de las reacciones en competencia y puede servir para desvelar detalles acerca del modo de unión del metal al ligando.

Hasta la fecha, experiencias de esta naturaleza han sido aplicadas sólo al macrociclo **Py3223** y a la poliamina acíclica de la que deriva, la **3223L**. Para ambos receptores, las constantes cinéticas deducidas a partir de los datos experimentales (k_{obs}), determinadas a $298 \text{ K} \pm 0.1 \text{ K}$ de temperatura y fuerza iónica KNO_3 0.1 mol dm^{-3} , se muestran en las *FIGURAS 1.26* y *1.27*, respectivamente donde, además de una Tabla que recoge los datos numéricos de k_{obs} se incluye la representación de los mismos en función de la concentración de ácido añadida.

2

En el caso de la poliamina **3223L**, los diagramas de distribución de especies en relación molar 1:1 mostraban la formación de tres aductos CuL^{2+} , CuHL^{3+} y $\text{CuH}_2\text{L}^{4+}$, de los cuales el tercero no se ha tenido en cuenta debido a que apenas presenta un 30% de formación y coexiste con una excesiva cantidad de ión metálico libre. Las cinéticas de descomposición de los dos complejos mayoritarios indican que son procesos que tienen lugar en un único paso. La representación de los datos de k_{obs} incluidos en la *FIGURA 1.26* en función de la concentración de ácido da lugar a una recta que pasa por el origen y que viene expresada por la ecuación 1:

$$k_{\text{obs}} = b [\text{H}^+] \quad (\text{ec. 1})$$

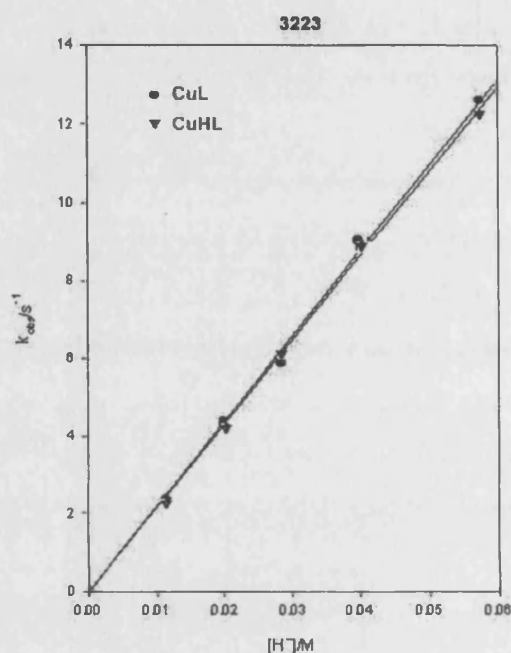
donde la constante viene dada en segundos y la concentración de protones en mol dm^{-3} . La constante de proporcionalidad, b , deducida a partir de la pendiente de la recta anterior, es $216 \pm 3 \text{ s}$

M^{-1} y $219 \pm 3 \text{ s M}^{-1}$ para las especies CuL^{2+} y CuHL^{3+} respectivamente, valores que, teniendo en cuenta el error experimental, pueden considerarse equivalentes.

Figura 1.26

Constantes de velocidad determinadas a $298.0 \pm 0.1 \text{ K}$, en $0.1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ KNO}_3$ para la descomposición de los complejos de Cu(II) formados por la poliamina 3223L (L) ($[\text{Cu}]_0 = [\text{L}]_0 = 1.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) promovida por la adición de cantidades crecientes de ácido.

$[\text{H}^+]/\text{M}$	CuL^{2+}	CuHL^{3+}
	$k_{\text{obs}}^{\text{a}}$	$k_{\text{obs}}^{\text{b}}$
0.0115	2.35	2.33
0.0200	4.40	4.25
0.0285	5.89	6.03
0.0400	9.03	8.97
0.0575	12.60	12.26



^aEl pH inicial de la solución era 10.06. ^b El pH inicial de la solución era 6.02.

En cuanto al macrociclo **Py3223**, tres han sido las especies estudiadas, dos mononucleares (CuL^{2+} , CuHL^{3+}) y una binuclear ($\text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})^{3+}$) pero en esta ocasión se ha observado, tal y como muestran los datos recogidos en la **FIGURA 1.27**, que la descomposición de los complejos ocurre en dos pasos con constantes k_{obs1} y k_{obs2} . Los valores de estas constantes para las especies mononucleares, aun siendo del mismo orden que las determinadas para la poliamina, no se ajustan a una dependencia de tipo lineal. En este caso, las expresiones que mejor reproducen los datos experimentales, indicadas como ecuaciones (2) y (3) para k_{obs1} y k_{obs2} respectivamente, son algo más complejas:

$$k_{\text{obs1}} = (b[\text{H}^+]) / (1 + c[\text{H}^+]) \quad (\text{ec.2})$$

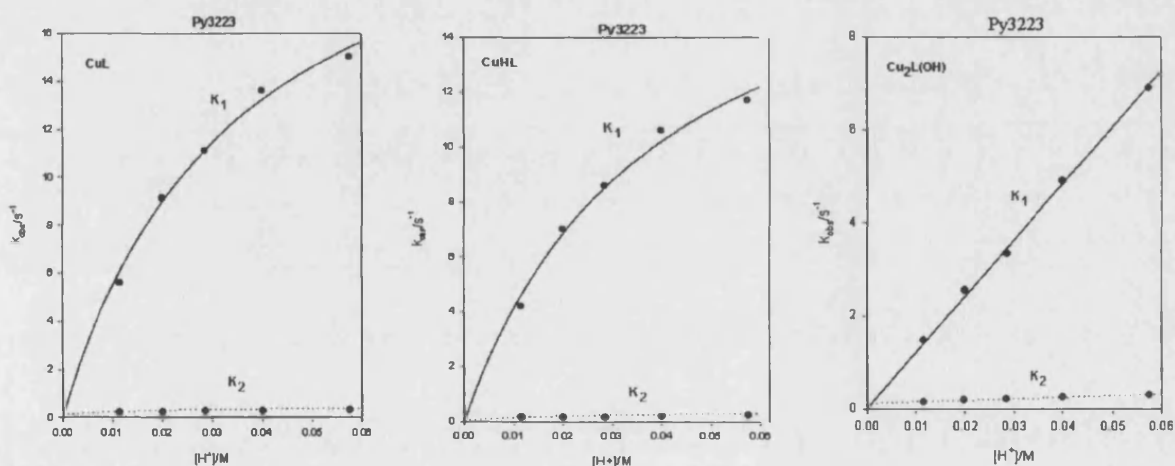
$$k_{\text{obs2}} = (a + b[\text{H}^+]) / (1 + c[\text{H}^+]) \quad (\text{ec.3})$$

A pesar de las aparentes diferencias, en realidad las ecuaciones (1) y (2) derivan por simplificación de la ecuación (3) la cual, a su vez, ha sido deducida para analizar el comportamiento cinético de sistemas de características similares.^{31, 32, 33}

Figura 1.27

Constantes de velocidad determinadas a $298.0 \pm 0.1 \text{ K}$, en $0.1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ KNO}_3$ para la descomposición de los complejos de Cu(II) formados por el macrociclo Py3223 (L) ($[\text{Cu}]_0 = [\text{L}]_0 = 1.0 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) promovida por la adición de cantidades crecientes de ácido.

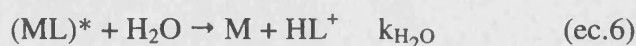
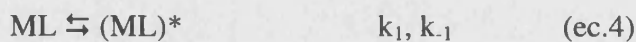
$[\text{H}^+]/\text{M}$	CuL^{2+}		CuHL^{3+}		$\text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})^{3+}$	
	k_{obs1}	k_{obs2}	k_{obs1}	k_{obs2}	k_{obs1}	k_{obs2}
0.0115	5.60	0.25	4.20	0.16	1.47	0.15
0.0200	9.10	0.29	7.00	0.21	2.55	0.19
0.0285	11.10	0.33	8.60	0.24	3.35	0.22
0.0400	13.60	0.36	10.60	0.27	4.90	0.26
0.0575	15.00	0.38	11.70	0.30	6.90	0.31



La ley de velocidad anterior puede ser interpretada en términos del mecanismo descrito por las ecuaciones (4)–(6):

³¹ M. G. Basallote, J. Durán, M. J. Fernández-Trujillo, M. A. Mañez, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 3817.

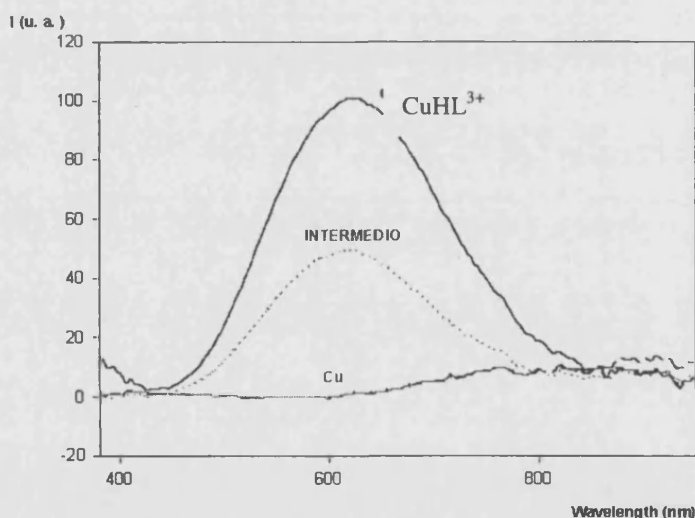
³² M. G. Basallote, J. Durán, M. J. Fernández-Trujillo, M. A. Mañez, *Polyhedron*, **2001**, 20, 75.



donde se considera la formación inicial bajo condiciones de estado estacionario de una especie activada $(ML)^*$ en la que tiene lugar una debilitación de los enlaces Cu-N pero sin que sean reemplazados por ningún otro ligando.^{34, 35} Este primer paso es seguido por un ataque paralelo de protones del ácido añadido y/o del disolvente que conduce a la descomposición final del complejo. Los cambios experimentados por los espectros de los complejos con el tiempo durante el transcurso de la descomposición permite calcular el espectro del intermedio de la reacción. En todos los casos, la situación encontrada ha sido similar con el intermedio representado por una banda débil centrada sobre 600 nm aproximadamente, tal y como se observa en la *FIGURA 1.28* para el caso particular de la especie $CuHL^{3+}$ formada por el macrociclo **Py3223**.

Figura 1.28

Espectros de absorción calculados para la reacción de descomposición de las especies $CuHL^{3+}$ de Py3223. La representación incluye el espectro inicial (especie $CuHL^{3+}$), el espectro del intermedio (especie activada) y el espectro final (HL^+ y Cu^{2+})



³³ M. J. Frenández-Trujillo, B. Szpoganicz, M. A. Mañez, L. T. Kist, M. G. Basallote, *Polyhedron*, **1996**, *15*, 3511.

³⁴ R. W. Hay, M. P. Pujari, R. Bembi, *Trans. Met. Chem.*, **1986**, *11*, 261.

³⁴ R. A. Read, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, **1981**, *20*, 3143.

Los parámetros mecanísticos k_1 , k_H/k_{H_2O} y $k_1/k \cdot k_{H_2O}$ incluidos en la *TABLA 1.4* han sido calculados a partir de los parámetros a, b y c mediante las siguientes ecuaciones tomadas de la ref. 30:

$$k_1 = b/c \quad (\text{ec.7})$$

$$k_H/k_{H_2O} = b/a \quad (\text{ec.8})$$

$$k_1/k_{H_2O} = [b/(axc)] - 1 \quad (\text{ec.9})$$

Dado que cada uno de estos parámetros se relaciona con una etapa del mecanismo propuesto, la ausencia de alguno de ellos en los cálculos es indicativo de que el equilibrio correspondiente no es significativo. Según esto, el hecho de que para la poliamina **3223L** sólo se haya determinado el valor de b se entendería como un indicio de que la velocidad de la reacción de ataque de los protones es mayor que la correspondiente al ataque de las moléculas del disolvente ($k_H > k_{H_2O}$).

TABLA 1.3 Parámetros cinéticos para la descomposición de los complejos de Cu(II) formados por el macrociclo Py3223 (L) determinados a 298.0 ± 0.1 K en $0.1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ KNO}_3$.

	CuL^{2+}	CuHL^{3+}	$\text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})^{3+}$
Primera Etapa^a			
$b \times 10^{-2} \text{ (s M}^{-1}\text{)}^b$	5.2(5) ^c	7.0(6)	1.21(1)
$c \text{ (M}^{-1}\text{)}$	26(5)	28(4)	-
$k_1 \text{ (s}^{-1}\text{)}^d$	20(2)	2(2)	-
Segunda Etapa^a			
$a \text{ (s}^{-1}\text{)}$	0.04(1)	0.12(5)	0.09(1)
$b \times 10^{-2} \text{ (s M}^{-1}\text{)}$	0.18(2)	0.23(9)	0.06(1)
$c \text{ (M}^{-1}\text{)}$	44(5)	48(2)	9(2)
$k_1 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	0.40(1)	0.48(4)	0.76(8)
$k_H/k_{H_2O} \times 10^{-2} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	5(2)	2(1)	0.7(1)
$k_1/k_{H_2O}^d$	10(3)	3(1)	7.2(5)

^a Valores obtenidos de la dependencia de k_{obs1} con $[\text{H}^+]$. ^b Los valores de a, b y c han sido obtenidos por ajuste de los datos experimentales con las ecuaciones 1, 2 y 3 incluidas en el texto. ^c Los números entre paréntesis representan la desviación estándar de la última cifra significativa. ^d Calculado a partir de las ecuaciones tomadas de la ref. 30.

3

Fundamentalmente, la cinética de descomposición de los complejos metálicos está controlada por la labilidad de los enlaces Cu-N y la velocidad con la que éstos son atacados por los iones hidrógeno y/o las moléculas de disolvente. Sin embargo, trabajos previos muestran que, aunque más

ligeramente, en este tipo de ligandos también influye la naturaleza de la especie que sufre el proceso, sobre todo cuando se analiza la topología cíclica o acíclica del receptor así como el número y tamaño de los anillos quelato afectados por la disociación de enlaces Cu-N.³⁶ Luego, la similitud encontrada en los datos cinéticos para la descomposición de los complejos CuL²⁺ y CuHL³⁺ en el caso de la cadena lineal **3223L** sugieren que debe existir un paso determinante en común. En función del número de grupos amino que se suponen están coordinando, se pueden proponer dos teorías para justificar esta evidencia experimental. La primera, considerando que todos los grupos amino en la especie CuL²⁺ están implicados en la coordinación al metal, supondría una primera protonación rápida de uno de los grupos amino de esta especie que dada la rapidez con la que ocurre no llega a detectarse, y una segunda protonación más lenta equivalente a la primera protonación de las especies CuHL³⁺ (etapa común). La otra alternativa sería considerar que en el complejo CuL²⁺ existe un grupo amino no coordinante cuya protonación justificaría la rapidez del primer proceso. Las discusiones llevadas a cabo en apartados anteriores basadas en los datos potenciométricos estarían de acuerdo con esta última propuesta a favor de una tetracoordinación en el aducto CuL²⁺ formado por el ligando **3223L**.

Por otro lado, el valor numérico del parámetro b ($2.19 \times 10^2 \text{ s M}^{-1}$) para **3223L** resulta ser intermedio entre los registrados para algunas poliaminas con sólo anillos quelato de cinco miembros tipo etilendiamina (**2L**) y para los ligandos conteniendo también anillos de seis miembros tipo propilendiamina (**3L**). De todas formas, no es posible establecer una conexión inequívoca entre el tipo de anillo quelato y la cinética de la descomposición ya que a pesar de que dicho valor es un orden de magnitud inferior al encontrado para los complejos de cobre con las poliaminas **2L** y **22L**³⁷ (FIGURA 1.29) y es mayor que las correspondientes a los complejos de tetraminas análogas **333L**, **232L** y **323L**²⁴ existen desviaciones, como el caso de la poliamina **222L** cuyo valor de b ($1.24 \times 10^2 \text{ s M}^{-1}$) es del mismo orden que el de **3223L** y además presenta un valor de a bastante elevado (160.3 s^{-1}).²⁴

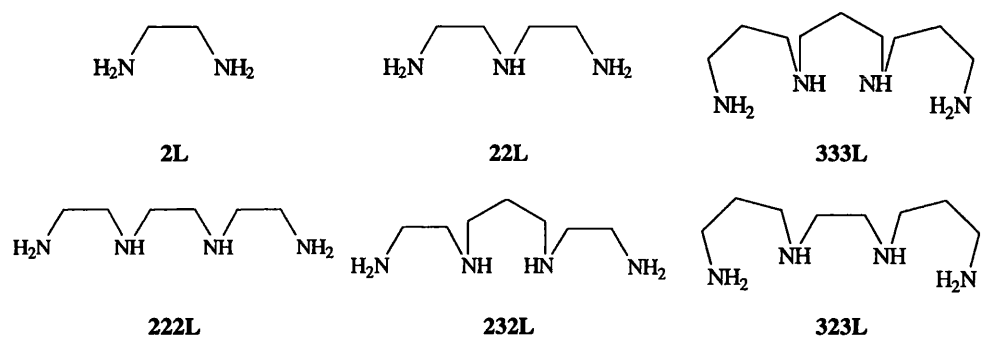
Por su parte y como ya hemos comentado, los tres complejos del macrociclo **Py3223** presentan una cinética de descomposición en dos etapas, la primera de las cuales, en el caso de las dos especies mononucleares, es semejante a la registrada para la cadena poliamínica. El hecho de que se observen dos etapas, aunque no es extraño teniendo en cuenta que se tienen que romper varios

³⁶ L. H. Chen, C. S. Chung, *Inorg. Chem.*, **1989**, 28, 1402.

³⁷ S. Siddiqui, R. E. Shepherd, *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 3726.

enlaces Cu-N, tampoco suele ser demasiado frecuente por lo que puede resultar difícil decir con seguridad a qué se debe el segundo paso.

Figura 1.29



Puesto que la principal diferencia entre el receptor lineal y el macrociclo radica en el anillo de piridina, lo más razonable sería atribuir este segundo paso más lento a la disociación del enlace del catión metálico con el nitrógeno del anillo de piridina.

En este sentido, aunque no hay demasiadas referencias sobre estudios de este estilo con macrociclos que contengan a la vez nitrógenos aromáticos y alifáticos, sí que es de sobra admitido el dato de que la disociación de enlaces N-Metal de naturaleza aromática suele ser más lenta que los equivalentes alifáticos,^{38, 39} lo cual apoyaría el hecho de atribuir nuestra etapa lenta a la disociación de un enlace de estas características.

4

Volviendo al primer paso del proceso de disociación, la principal diferencia entre la constante observada k_{obs} para **3223L** y la k_{obs1} de **Py3223** radica en la curvatura que sufre la gráfica correspondiente en función de $[\text{H}^+]$ (ver *FIGURA 1.27*). El hecho de que la k_{obs1} para **Py3223** tienda hacia un valor límite, que oscila entre 20-25, y la de la poliamina abierta no, es señal de que los enlaces Cu-N en el macrociclo son menos lábiles y por lo tanto descomponen más lentamente.

³⁸ R. W. Hay, M. M. Hassan, D. E. Fenton, B. P. Murphy, *Trans. Met. Chem.*, **1994**, *19*, 559.

³⁹ H. Sun, H. Lin, S. Zhu, G. Zhao, X. Su, Y. Chen, *Polyhedron*, **1999**, *18*, 1045.



Otra diferencia entre los complejos de **3223L** y **Py3223** es la existencia para el macrociclo de un término c que no presenta la cadena. La interpretación de este resultado podría tener que ver con una mayor contribución del ataque de los protones provenientes del ácido adicionado que del disolvente pero puesto que este término incluye contribuciones de k_{-1} , k_H y k_{H_2O} es difícil aventurar que eso sea totalmente cierto.

La comparación de datos en el macrociclo entre las especies CuL^{2+} y $CuHL^{3+}$ revela pequeñas pero significativas diferencias. Estas diferencias claramente indican que la descomposición de CuL^{2+} está determinada por la protonación del primer grupo amino, es decir, que el equilibrio determinante en la velocidad es la formación de las especies $CuHL^{3+}$ y no la segunda protonación como ocurría en **3223L**.

Respecto a la descomposición del complejo binuclear $Cu_2L(OH)^{3+}$, se ha comprobado que ocurre con una cinética muy similar a la descrita para las especies mononucleares aunque con constantes de velocidad bastante menores, sobre todo en el caso de k_{obs1} . Esta similitud puede ser interpretada suponiendo un desplazamiento rápido del primer ión y un desplazamiento más lento del segundo, siendo este último proceso el limitante de la velocidad. Sin embargo, esto no estaría de acuerdo con los precedentes que existen al respecto de los complejos binucleares y que indican que éstos descomponen con una cinética parecida a la de los mononucleares.⁴⁰ Además, la salida rápida del primer ión metálico causaría un cambio en la absorbancia que no se detecta. Una interpretación alternativa supondría lo contrario, que la disociación del primer ión es la etapa limitante del proceso en tanto que la segunda disociación no sería detectada porque transcurriría de manera muy rápida; es decir, sólo se detectaría la primera disociación y ésta ocurriría con una cinética parecida a la de los complejos mononucleares. En este sentido, aunque no existe evidencia experimental que descarte esta posibilidad, también parece poco probable teniendo presente que la disociación del primer ión daría lugar a complejos mononucleares que deberían descomponer de manera similar a como lo hacen CuL^{2+} y $CuHL^{3+}$.

Luego, la interpretación más razonable, según nuestra opinión, sería considerar una cinética de descomposición controlada estadísticamente, una posibilidad que ya ha sido aplicada para complejos de Cu(II) con ligandos similares.³⁷ Asumiendo tal opción, tendríamos que la velocidad de disociación del primer ión doblaría la velocidad de disociación del segundo aunque la

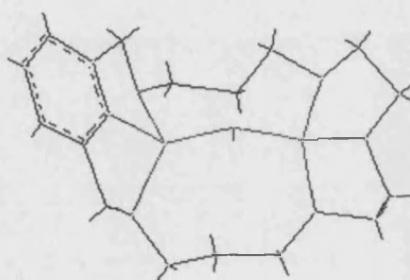
⁴⁰ a) M. G. Basallote, J. Durán, M. J. Fernández-Trujillo, M. A. Mañez, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 3817. b) M. G. Basallote, J. Durán, M. J. Fernández-Trujillo, M. A. Mañez, *Polyhedron*, **2001**, *20*, 75. c) M. G. Basallote, J. Durán, M. J. Fernández-Trujillo, M. A. Mañez, M. Quirós, M. Salas, *Polyhedron*, **2001**, *20*, 297.

simplificación de las ecuaciones conduciría a la observación experimental de sólo la segunda disociación. Si aceptamos esta posibilidad como válida, entonces los valores de k_{obs1} para la disociación del primer ión en el complejo binuclear deberían doblar los registrados para las especies mononucleares de la cadena y, efectivamente, así ocurre.

Las medidas de equilibrio indicaban que los seis nitrógenos del macrociclo deberían estar implicados en la coordinación de los dos iones cobre que, dada la naturaleza del macrociclo, no pueden ser equivalentes. Además, puesto que ninguno de los seis nitrógenos en **Py3223** sería capaz de formar un puente entre los dos centros metálicos, lo más lógico es que todos ellos coordinen a uno de los metales formando una estructura dimérica con un puente OH entre los dos iones en una conformación similar a la simulada en la *FIGURA 1.30*.

Figura 1.30

Estructura de mínima energía simulada con el programa HYPERCHEM para complejo binuclear $Cu_2L(OH)^{3+}$ formado por el compuesto Py3223.



Aceptar la hipótesis de una cinética estadística indicaría que las velocidades de ataque a los primeros enlaces Cu-N de ambos centros metálicos están en relación 2:1 lo que conduciría a k_{obs1} con valores similares a los de los complejos mononucleares de este receptor. La disociación completa de los grupos NH dejaría libre a uno de los iones metálicos en tanto que el otro permanecería enlazado a través del enlace con el nitrógeno piridínico que, como ya hemos mencionado anteriormente, es atacado más lentamente; tal circunstancia genera la observación de un segunda etapa con k_{obs2} de valor parecido al encontrado para los complejos monucleares del macrociclo.

Estructura de Rayos X del complejo $C_{17}H_{40}Cl_2CuN_6O_8$

1

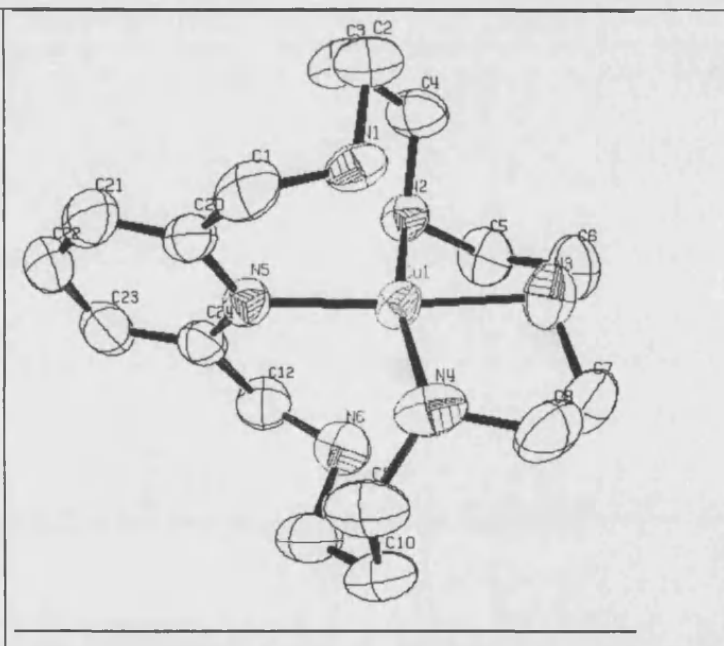
La estructura del complejo 1:1 de Cu(II) con el receptor **Py3223**, de fórmula $C_{17}H_{40}Cl_2CuN_6O_8$, ha sido resuelta mediante difracción de Rayos X. Los cristales, de color azul y monoclinicos, fueron obtenidos por evaporación de disoluciones acuosas (pH>6) conteniendo cantidades equimolares del receptor y $Cu(ClO_4)_2$. El grupo espacial encontrado ha sido $P2_1/c$ con $a=12.427(5)$, $b=13.143(5)$, $c=16.662(5)$ Å, $\alpha=\gamma=90.00(5)^\circ$, $\beta=110.00(5)^\circ$, $U=2557.25$ Å³, $Z=4$, $D_x=0.460$ g cm⁻³, $\lambda(Mo-K\alpha)=0.71073$ Å, $\mu=4.8$ cm⁻¹ (sin corrección de absorción). En total fueron tomadas 4861 reflexiones de las cuales 4415 correspondieron a una sola reflexión que dieron lugar a un valor final de $R=0.0884$ ($wR_2=0.2790$).

En la **FIGURA 1.31** se muestran los valores numéricos de las distancias (Å) y ángulos (°) más significativos del entorno de coordinación del metal junto con una perspectiva de la estructura del complejo obtenida con el programa ORTEP.⁴¹

Figura 1.31

Estructura Molecular del catión $[CuPy3223]^{2+}$ con distancias (Å) y ángulos (°) característicos del entorno de coordinación del ión metálico.⁴²

Cu-N1	2.398(6)
Cu-N2	2.066(6)
Cu-N3	2.025(7)
Cu-N4	2.112(7)
Cu-N5	2.041(6)
N1-Cu-N2	95.2(2)
N2-Cu-N3	81.2(3)
N2-Cu-N4	164.9(3)
N2-Cu-N5	92.0(3)
N3-Cu-N4	84.1(3)
N3-Cu-N5	173.1(3)
N4-Cu-N5	102.7(3)



⁴¹ C. K. Johnson, ORTEP, Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, 1965.

⁴² Por claridad, la estructura mostrada no incluye ni los hidrógenos ni los iones perclorato.



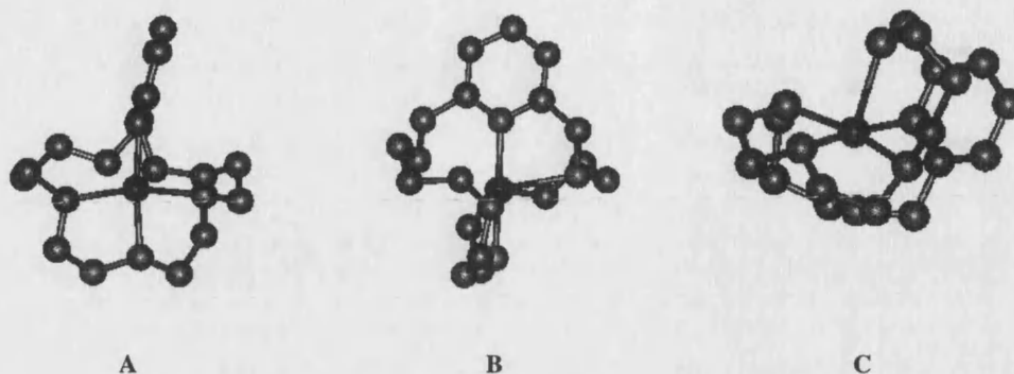
La resolución de la estructura cristalina del complejo de **Py3223** con Cu(II) atribuye al ión metálico un entorno pentacoordinado donde todos los grupos dadores pertenecen al macrociclo, siendo uno de ellos el nitrógeno del anillo de piridina. Por tanto, la esfera de coordinación del metal se caracteriza por carecer de átomos externos, como por ejemplo, moléculas de agua, aunque se ha detectado la presencia de dos iones ClO_4^- actuando como contraiones. Los nitrógenos unidos al catión asumen una geometría de pirámide de base cuadrada distorsionada en la que el plano inferior está definido por el nitrógeno aromático y los tres nitrógenos opuestos a él mientras que la posición apical correspondería a uno de los nitrógenos bencílicos, más concretamente, a N1. En relación con estos datos, cálculos adicionales señalan que el ángulo de elevación del ión respecto al plano de la base es prácticamente cero, lo que equivale a decir que está contenido en el mismo.

2

La estructura encontrada tiene sentido teniendo en cuenta dos hechos: la participación del nitrógeno aromático, ya postulada durante la discusión de los datos potenciométricos y cinéticos, así como las dificultades que encuentran los dos grupos nitrogenados que franquean el anillo aromático para formar parte del entorno de coordinación. Ambos efectos impulsan a la molécula a buscar saturar la esfera de coordinación del catión metálico con aquellos átomos dadores situados en posición opuesta al anillo de piridina. Para ello, la estructura del macrociclo se reorganiza con objeto de aproximar los nitrógenos centrales de las cadenas etilénicas (N2, N3 y N4) al ión metálico valiéndose de aquellas zonas que poseen mayor libertad conformacional, esto es, las dos unidades propilénicas laterales. Como podemos ver en la *FIGURA 1.32A*, este movimiento conlleva un alejamiento de los carbonos de las cadenas más flexibles para lograr un efecto de “arrastre” en dirección a la piridina. Al mismo tiempo, un movimiento de torsión, con origen también en las unidades propilénicas, sitúa adecuadamente los tres nitrógenos de las cadenas etilénicas para que formen, junto al nitrógeno aromático, un plano (*FIGURA 1.32B*). Dicho plano, orientado perpendicularmente al anillo de piridina, posee en posición axial a los dos nitrógenos restantes, los nitrógenos bencílicos, pero a distancia poco favorable para el enlace con el ión metálico. De hecho, el nitrógeno denominado N6, situado a una distancia mínima de 2.548 Å, se podría considerar excluido del entorno de coordinación, en tanto que los 2.4 Å que separan a N1 del catión sitúan a este grupo dador en una situación límite que, en última instancia, puede admitirse como situación de pseudo-enlace.

Figura 1.32

Diversas perspectivas de la estructura cristalina del catión $[\text{CuPy3223}]^{2+}$ obtenidas con el programa HYPERCHEM.³⁰



Como resultado de los plegamientos anteriores se generan, por un lado, tres anillos quelato de cinco miembros, dos en la zona de las cadenas etilénicas y un tercero en el lateral del anillo correspondiente al nitrógeno N1, y por otro, tenemos también dos anillos más externos de seis y nueve miembros localizados a ambos lados del plano de la base de la pirámide.

El esfuerzo conformacional realizado por el ligando revierte en un entorno para el catión bastante simétrico donde las distancias Cu-N son bastante uniformes con valores que oscilan entre 2.03 y 2.1 Å. A diferencia de lo encontrado en otros compuestos con piridina, la distancia del enlace Cu(II)-N_{py} no es más corta que el resto sino del mismo orden. En cuanto a los ángulos, de los cuatro que forma el ión Cu(II) con los vértices del plano el que mayor desviación presenta respecto de los 90° teóricos es el compartido con el anillo quelato de nueve miembros, N5-Cu-N4 con un valor de 102°.

Zn(II)

Constantes de Estabilidad

1

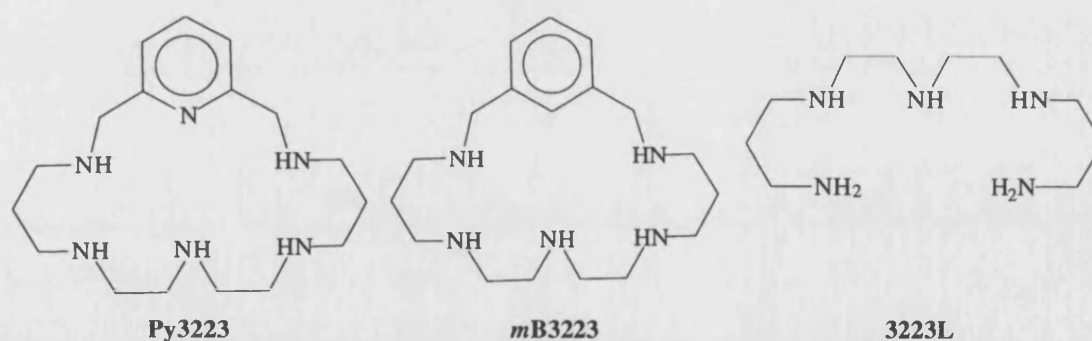
Los logaritmos de las constantes de estabilidad para los complejos de Zn(II) formados por los receptores **Py3223** y **mB3223**⁴³ así como los calculados para la cadena poliamínica **3223L**⁴³ de la que derivan se hayan incluidos en la *TABLA 1.4*. Dichas constantes han sido determinadas potenciométricamente a 25°C en NaClO₄ 0.15 mol dm⁻³. A pesar de emplear relaciones molares 1:1 y 1:2 L:M el modelo ajustado sólo detectó formación de especies mononucleares en disolución.

TABLA 1.4 Logaritmos de las constantes de estabilidad de los complejos de Zn(II) formados por los compuestos Py3223, mB3223 y 3223L determinados a 298.1±0.1 K en 0.15 mol dm⁻³ NaClO₄; relación molar, 1:1 M:L, concentraciones de todos los reactivos 1x10⁻³ mol dm⁻³, intervalo de pH estudiado 2-11.

Reacción ^a	M=Zn(II)		
	L=Py3223	L=mB3223	L=3223L
M + L ⇌ ML	14.27(2) ^b	9.22(2)	13.00(1)
ML + H ⇌ MHL	-	7.36(2)	7.43(1)
M + L + H ₂ O ⇌ ML(OH) + H	-	-0.07(3)	1.88(5)

^a Las cargas han sido omitidas para simplificar. ^b El número entre paréntesis es la desviación estándar de la última cifra significativa.

Figura 1.34



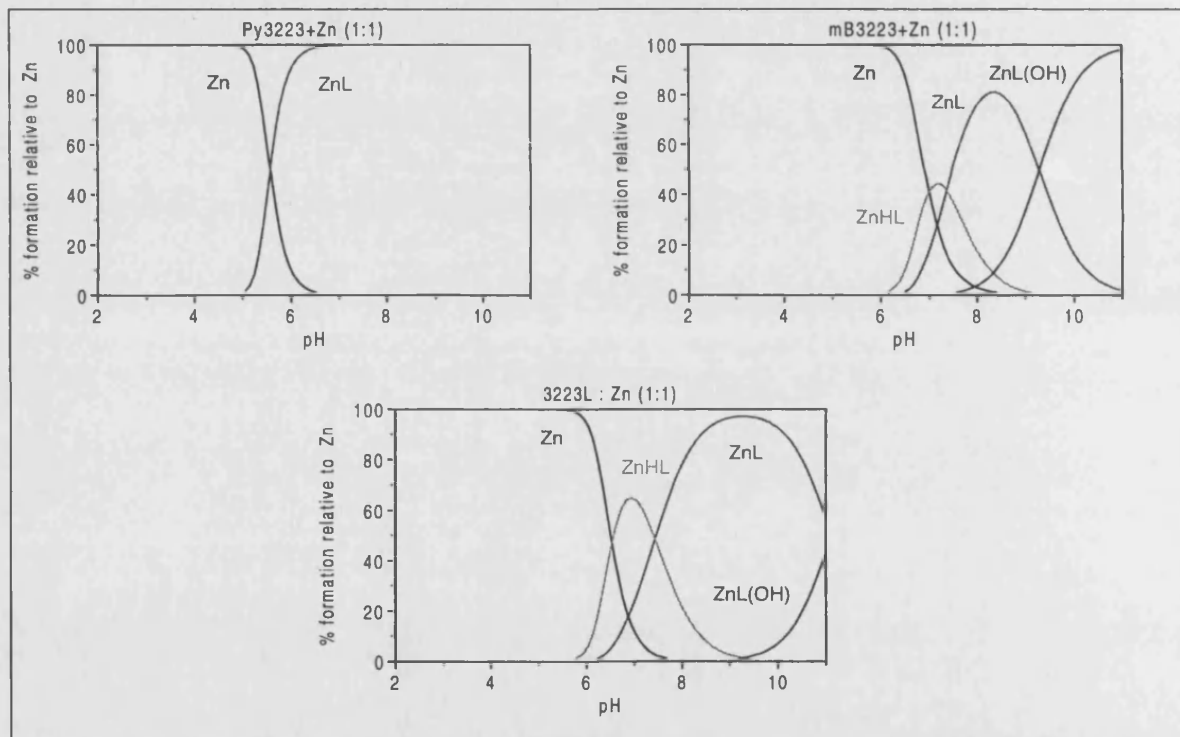
De acuerdo con las predicciones, la estabilidad de los complejos con Zn(II) de los tres receptores poliamínicos en cuestión es menor que la de sus respectivos complejos de Cu(II). Igualmente, es significativa la mayor simplicidad en cuanto a número y tipo de especies formadas así como el hecho de que no exista constancia de generación de complejos binucleares ni siquiera en relación 2:1 M.L. A partir de las constantes determinadas se han obtenido los diagramas de distribución de especies en relación equimolar que se muestran en la *FIGURA 1.35*.

El modelo más simple de especiación corresponde al macrociclo hexadentado **Py3223** con presencia de un único complejo de estequiometría ML^{2+} cuya constante de estabilidad es, además, la más alta de las tres calculadas. Para este compuesto, la ausencia de otras especies posibilita la formación del complejo a pH fisiológico en condiciones de alta estabilidad termodinámica.

En cambio, el análogo *mB3223* y la poliaminal acíclica **3223L** son capaces de formar también una especie monoprotonada a pH intermedio y una hidroxilada a pH básicos.

Figura 1.35

Diagramas de distribución de especies para los complejos de Zn(II) formados por los receptores **Py3223**, *mB3223* y **3223L** en relación molar 1:1 obtenidos mediante el programa HYSS a partir de las constantes incluidas en la Tabla 1.5.



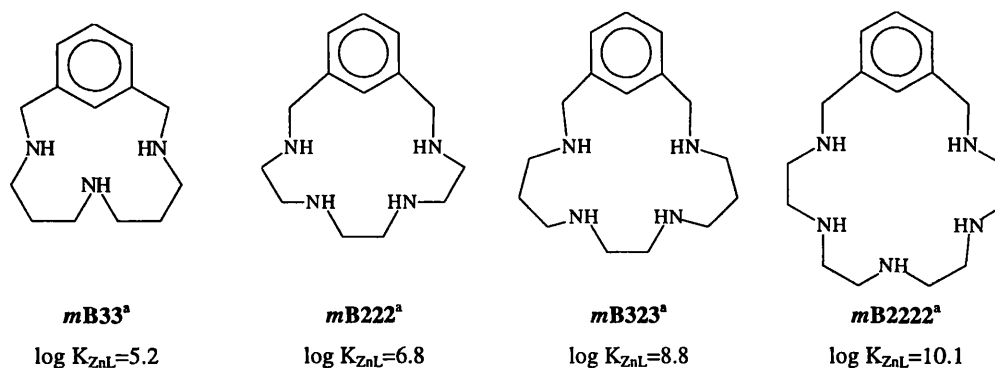
⁴³ Resultados no publicados.

Las diferencias entre el poliazametaciclofano y la cadena, aunque mínimas, se fundamentan en el porcentaje de formación de especies y en su intervalo de existencia. Así, mientras que para **3223L** el máximo porcentaje de formación del complejo ZnHL^{3+} , localizado entorno a pH 7, ronda el 60% en relación 1:1, en el macrociclo apenas alcanza el 40% en las condiciones referidas. De la misma forma, encontramos que para **3223L** el complejo ZnL^{2+} predomina en solitario desde pH 8.5 aproximadamente hasta más allá de pH 11 en tanto que en **mB3223** y sobre la misma zona dicha especie se desfavorece y comienza a ser reemplazada por la monohidroxilada. Este comportamiento del macrociclo manifiesta una tendencia hidrolítica mayor de sus complejos ZnL^{2+} respecto a la poliamina abierta justificado en parte en una constante de estabilidad para dicha especie cuatro órdenes de magnitud inferior a la de **3223L**.

2

El valor de la constante del complejo ZnL^{2+} formado por **mB3223** no sorprende comparado con los encontrados para los poliazametaciclofanos en general. Par todos los productos de estas características obtenidos hasta la fecha (*FIGURA 1.36*), la literatura supone que el número mínimo de tres nitrógenos implicados en la unión al metal es la causa principal de que las constantes encontradas sean tan bajas.²⁵ Con todo, se observa que dichas constantes aumentan conforme lo hace el tamaño del receptor siendo la mayor la correspondiente al macrociclo **mB2222** con una cavidad de 18 miembros.

Figura 1.36



^a Datos tomados de la ref. 25 (25°C, I=0.15 mol dm⁻³ NaClO₄).

En este sentido, **mB3223** no encaja en la secuencia anterior ya que con una cavidad 20 átomos presenta una constante intermedia entre la de **mB323** y **mB2222**. Al respecto, la justificación podría venir del efecto conformacional derivado de la propia secuencia de cadena. Esto sería así porque, como ya se comentó durante la discusión de la química del Cu(II), la mayor flexibilidad de las cadenas propilénicas actúa más favorablemente en combinación alternada con cadenas etilénicas más rígidas, situación que se daría por ejemplo en una poliamina **3232L** pero no en la **3223L**.

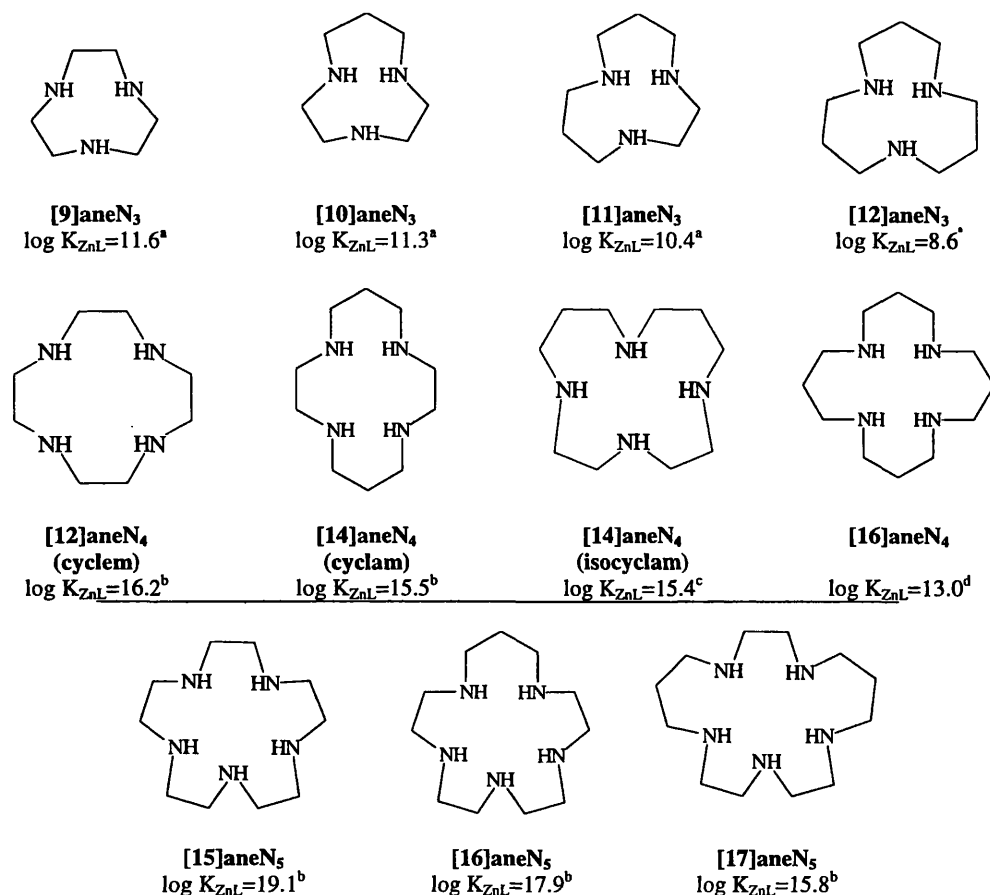
En un ligando como **mB3223**, la presencia del espaciador aromático y las dos cadenas etilénicas consecutivas generan dos polos de rigidez opuestos que se obstaculizan mutuamente en la acción de acercamiento al ión metálico. Ello hace pensar, al igual que ocurría con el Cu(II), que uno de los nitrógenos bencílicos en **mB3223** no pueda llegar a enlazar con el ión metálico y además, sugiere que los que llegan lo hacen en unas condiciones poco favorables. En este sentido, el que la constante de protonación de la especie ZnL^{2+} en **mB3223** ($\log K_{MHL/ML-H}=7.36$) sea prácticamente igual a la de la tercera protonación del ligando libre ($\log K_{H_3L/H_2L-H}=7.62$) estaría de acuerdo con el hecho de que exista al menos un nitrógeno no enlazante. Esta situación que apoyaría un índice de coordinación cuatro también se manifiesta para **3223L** pero, siendo en este caso la constante $\log K_{ZnL}$ mayor, parece probable que en **mB3223** exista un segundo nitrógeno excluido de la unión al metal. En este sentido, los valores numéricos de las constantes de estabilidad para poliazacicloalcanos relacionados incluidos en la FIGURA 1.37 apuntan también a que en **mB3223** sean sólo tres los nitrógenos situados a distancia de enlace del Zn(II). De hecho, el valor $\log K_{ZnL}=9.22$ es del orden de los calculados para ligandos tridentados como **[11]aneN₃** mientras que el **isocyclam**, que sería el poliazacicloalcano tetradentado que reproduce la secuencia de la cadena **3223** y en el que los cuatro grupos amino son enlazantes, tiene una constante de 15.4 unidades logarítmicas (25°C, 0.1 mol dm⁻³ NaNO₃).

3

En **Py3223** el balance flexibilidad/rigidez de la estructura es comparable al de **mB3223** luego, descartamos de antemano que los seis nitrógenos del compuesto estén enlazados al metal y asumimos como muy probable la exclusión del entorno de coordinación de uno de los nitrógenos bencílicos. Sin embargo, la casi segura participación del nitrógeno piridínico elevaría el número de grupos enlazantes del mínimo de tres propuesto para **mB3223** a cuatro y deja abierta la opción de un quinto. Suponiendo un índice de coordinación cuatro para **3223L** con $\log K_{ZnL}=13.00$, el aumento de un orden de magnitud en la respectiva constante para **Py3223** prueba que el complejo del macrociclo posee una estabilización adicional respecto a la cadena acíclica pero no tiene el peso

suficiente como para confirmar la participación de un quinto grupo nitrogenado; es más, la comparación con los datos de los poliazacicloalcanos recogidos en la FIGURA 1.37 parece apoyar más un índice cuatro que uno de cinco ya que la constante de formación de la especie ZnL^{2+} por parte de **Py3223**, con un valor de 14.27 unidades logarítmicas, se acerca más al de las tetraminas cíclicas no aromáticas que al de las correspondientes pentaminas.

Figura 1.37

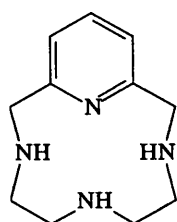


^a Tomado de ref. 29, (25°C, 0.1 mol dm⁻³ KNO₃). ^b Tomado de ref. 29, (25°C, 0.2 mol dm⁻³ NaClO₄). ^c Tomado de ref. 30, (25°C I=0.1 mol dm⁻³ NaNO₃). ^d Tomado de ref. 22, (25°C, 0.5 mol dm⁻³ KNO₃).

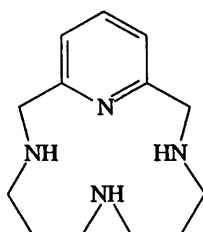
Los valores de constantes de formación de los complejos de Zn(II) de otros poliazamacrociclos con piridina reportados en la literatura también son una apuesta a favor de la disponibilidad de cuatro nitrógenos en **Py3223** para enlazar al Zn(II). Se sabe que los receptores tetradentados **Py22**, **Py33** y

Py32 (FIGURA 1.38) forman complejos ZnL^{2+} mediante la implicación de todos sus nitrógenos y poseen constantes de formación que oscilan entre 13-y 14.5 unidades logarítmicas ($25^{\circ}C$, $0.1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ KNO}_3$). Dentro de este contexto, el valor de 14.22 de **Py3223** sugiere una tetracoordinación para el $Zn(II)$ análoga a la descrita para los complejos ZnL^{2+} de los tetrazapiridinofanos.

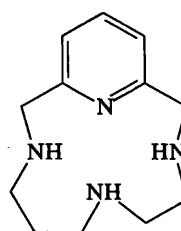
Figura 1.38



Py22



Py33



Py32

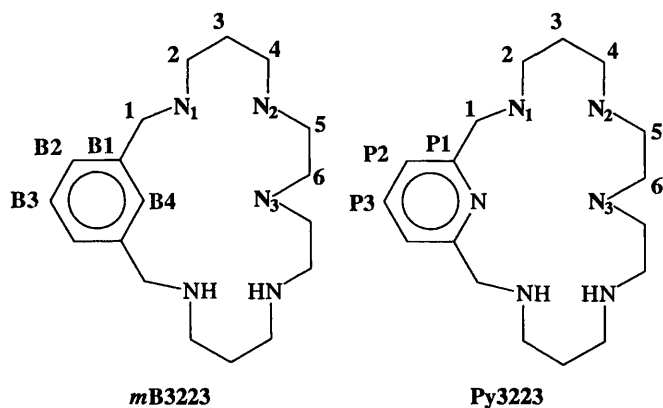
Estudios de Resonancia Magnética Nuclear de los Complejos ZnL^{2+}

1

Los espectros 1H RMN de los complejos ZnL^{2+} de los receptores **Py3223**, **mB3223** y **3223L** han sido registrados a pD 7, pD 8.9 y pD 9.2 respectivamente a 25°C en D_2O . La descripción detallada de las condiciones experimentales así como el método de preparación de las muestras puede ser consultada en la correspondiente sección del apartado Métodos e Instrumentos (p.). Al respecto, tan solo comentar que los valores de pH, ajustados en base a los diagramas de distribución de especies obtenidos a partir de las constantes de estabilidad, han sido elegido en cada caso de manera que corresponda a una zona donde el grado de formación del complejo ZnL^{2+} se halle lo más próximo al 100%. Por ejemplo, en el caso del macrociclo **Py3223** el diagrama de distribución indica que cualquier pH igual o superior a 7 es adecuado pues en ese amplio intervalo la única especie en disolución es precisamente ZnL^{2+} . Sin embargo, para **mB3223** el ajuste de pH debe ser más cuidadoso ya que la mezcla con la especie monoprotonada $ZnHL^{3+}$ así como la aparición de hidroxocomplejos sobre pH 10 hace que el complejo en cuestión ZnL^{2+} sólo predomine entre pH 7 y 10. En cualquier caso, la acumulación de los espectros ^{13}C de las disoluciones despeja las dudas acerca de la posible formación de mezclas y sobre la simetría del complejo.

Como ya se comentó en anteriores apartados, los macrociclos **Py3223** y **mB3223** son estructuralmente análogos y además presentan simetría binaria (*FIGURA 1.39*). Dicha simetría se manifiesta en sus correspondientes espectros de protón y carbono registrados en ausencia del ión metálico en base a la reducción a la mitad del número de resonancias y una multiplicidad simplificada respecto a la que cabría esperar si los protones geminales fueran distintos.

Figura 1.39



Como resultado de tales efectos los espectros de protón de los macrociclos no complejados se caracterizan por presentar cuatro grupos de señales que, tal y como se observa en la *FIGURA 1.40*, de menor a mayor desplazamiento químico se identifican como sigue:

- Multiplete a campo alto correspondiente al $-\text{CH}_2-$ central de las unidades propilénicas (núcleo 3).
- Grupo de señales localizado entre 2.5-3.5 ppm aproximadamente que corresponden a los $-\text{CH}_2-$ 2,4,5 y 6.
- Singlete correspondiente al $-\text{CH}_2-$ bencílico, identificado como núcleo 1.
- Señales aromáticas, que son las que aparecen a campo más bajo

En tanto que los espectros individuales de protón de los dos macrociclos derivados de la poliamina **3223** no difieren sustancialmente, en la misma *FIGURA 1.40* se aprecia que los espectros de protón de los respectivos complejos ZnL^{2+} son completamente distintos. En el caso del receptor **mB3223**, la formación del complejo de zinc conlleva un ensanchamiento y una pérdida de definición de las señales atribuidas al componente alifático de la molécula pero no implica desdoblamiento alguno de las mismas. Por su parte, las señales de los núcleos aromáticos B1, B2 y B3 no se ven demasiado afectadas en su desplazamiento químico por la presencia del metal aunque sí se observa una mejor resolución de las mismas. De todo ello se deduce que la simetría de este ligado complejado y sin complejar debe ser similar ya que, esencialmente, los espectros en ambos estados son iguales salvo por el leve desplazamiento de las resonancias alifáticas a campo bajo. Esta simetría se confirma en base al número total de resonancias que se contabilizan en el espectro de carbono correspondiente.

En cuanto a la falta de resolución de los espectros de protón al formarse el complejo de zinc con **mB3223**, ésta podría ser atribuida a factores dinámicos derivados del bajo índice de coordinación del metal y así parece confirmarlo el hecho de que también ocurre al formar el complejo con la cadena **3223L**, un receptor cuyos grados de libertad están menos limitados que los del macrociclo (*FIGURA 1.41*).

Admitiendo que en ligandos como **mB3223** la presencia de un anillo aromático impide el enlace simultáneo de los nitrógenos bencílicos, el único modo de alcanzar en el complejo un efecto simétrico similar al del ligando libre a partir de tres nitrógenos enlazantes sería considerar que dichos nitrógenos provienen de la zona opuesta al anillo aromático, tal y como se simula en la *FIGURA 1.42*. Aunque dicha Figura no recoge la situación, de confirmarse este bajo índice de coordinación por parte del macrociclo es evidente que el ión metálico buscaría completar su esfera de coordinación mediante el enlace a ligandos exógenos.

Figura 1.40

Espectros ^1H RMN para los compuestos Py3223 y *m*B3223 con y sin Zn(II) registrados a 298 K en D_2O a partir de muestras con pD ajustado a 7 y 8-9, respectivamente.

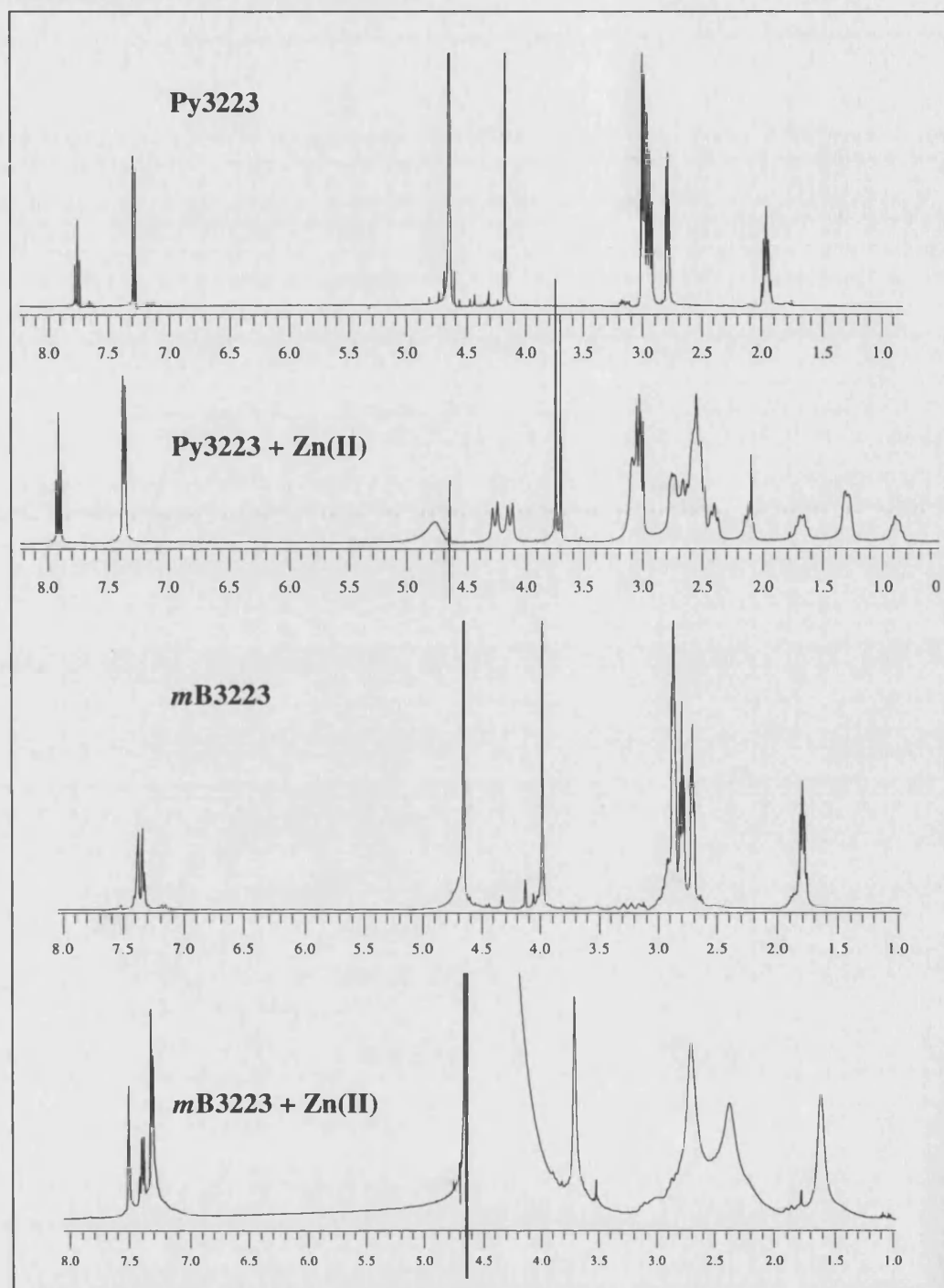
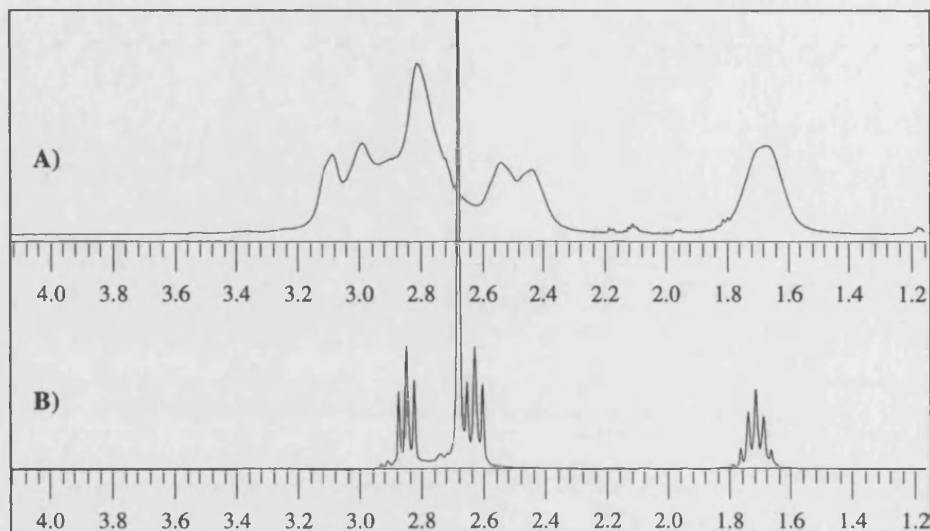
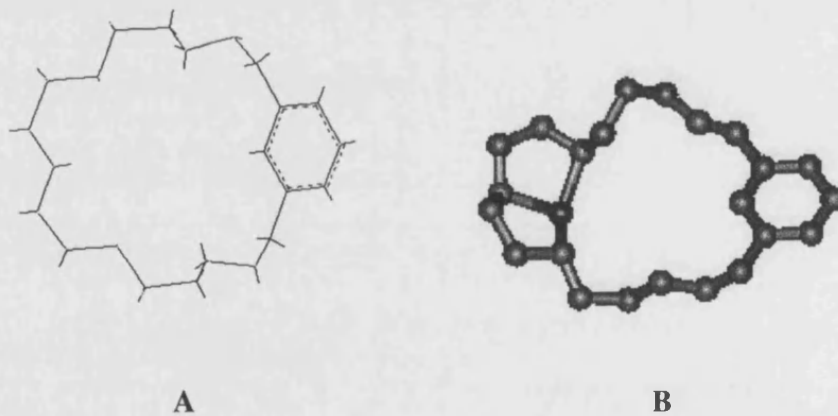


Figura 1.41

Espectros ^1H RMN registrados a 298 K para la poliamina 3223L con (A) y sin Zn(II) (B) en relación molar L:M 1:1 y pD 9.2

**Figura 1.42**

Estructuras de mínima energía simuladas con el programa HYPERCHEM para el receptor *mB3223* no complejoado (A) y enlazado a Zn(II) (B)



2

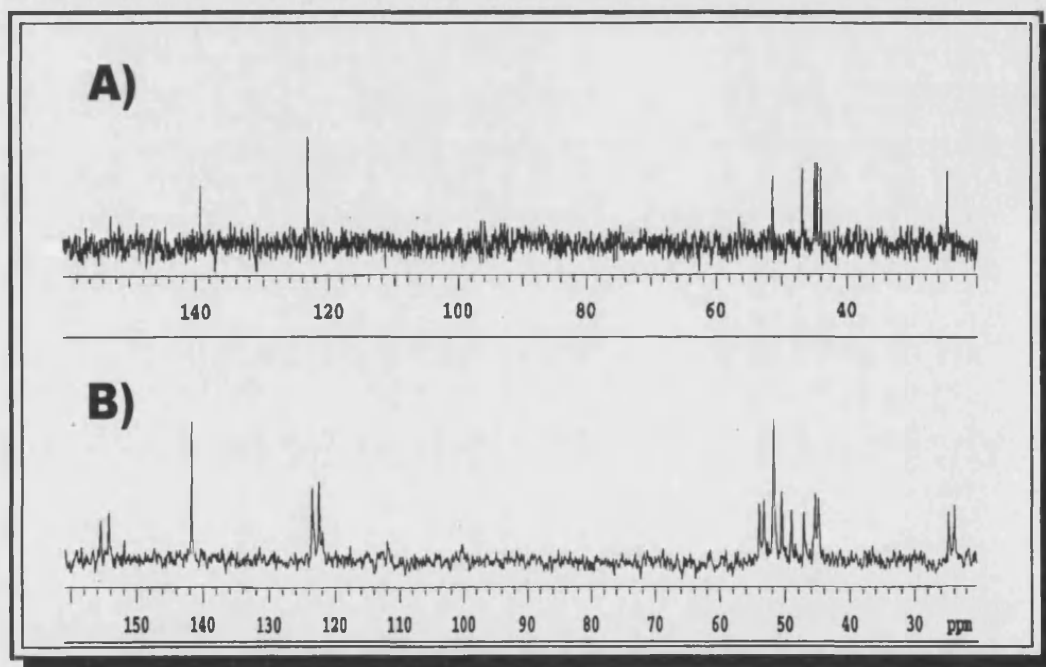
Por su parte, la adición del ión metálico a la solución de **Py3223** y posterior ajuste del pD a un valor cercano a la neutralidad da lugar a un espectro bien resuelto donde se aprecian importantes cambios en cuanto a desplazamientos de las señales y multiplicidad de las mismas. Además, el que las características del espectro se manifiesten de manera casi instantánea puede interpretarse como

indicio de que el intercambio N-H por N-D es rápido en tanto que la ausencia de cambios con el tiempo prueba también que nos encontramos ante una especie altamente estable. Según esto, los desdoblamientos que sufren todas las señales de protón, a excepción de las aromáticas, parece el resultado de una pérdida de simetría en el complejo respecto al ligando libre. Los espectros de ^{13}C de la FIGURA 1.43 apoyan esta hipótesis al mostrar claramente cómo la presencia del centro metálico hace que todos los núcleos en la molécula sean magnéticamente no equivalentes, incluso los del anillo aromático. Por otro lado, los resultados del espectro de carbono nos aseguran que el espectro de protón previamente registrado corresponde a una única especie y no a una mezcla.

En concreto, el espectro de carbono presenta quince resonancias cuyos desplazamientos son 23.9, 24.8, 44.8, 45.3, 47.1, 49.0, 50.5, 51.8, 53.2, 54.0, 122.4, 123.4, 141.6, 154.2, 155.4. Teniendo en cuenta que el macrociclo **Py3223** contabiliza un total de 17 carbonos, esto indica que existen señales alifáticas que se encuentran solpadas.

Figura 1.43

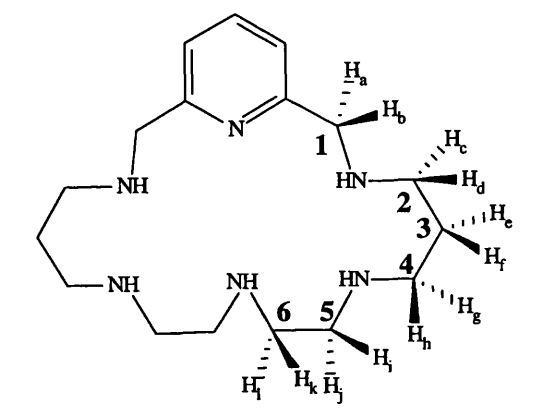
Espectros ^{13}C RMN registrados 298 K para el receptor **Py3223** no complejado (A) y enlazado al Zn(II) (B) determinados para una relación molar M:L 1:1 y pD-7.



Según lo comentado, la discusión de los resultados ha de considerar a priori que todos los protones de la cadena poliamínica del macrociclo **Py3223** complejado no son equivalentes. Por tanto, los

distintos protones serán identificados por letras siguiendo orden del abecedario pero para simplificar, aprovecharemos la simetría original del compuesto. Recordemos que la molécula **Py3223** sin está dividida dos mitades que, según muestra la *FIGURA 1.44* se corresponderían con las zonas lateral derecha e izquierda del anillo de piridina. De esta forma, los protones de núcleos equivalentes pertenecientes a lados distintos del macrociclo, llevarán la misma letra pero serán diferenciados por una comilla. Por ejemplo, si los protones de un carbono benéflico se denominan H_a , H_b los del otro carbono equivalente serán H'_a / H'_b . Siguiendo el mismo criterio, en tanto que denominaremos a los carbonos de una de las mitades como 1,2,3...etc. los de la otra serán nombrados como 1', 2', 3'...etc.

Figura 1.44



3

Los significativos desdoblamientos observados en las señales de protón de los núcleos alifáticos del compuesto **Py3223** en relación con la formación del complejo ZnL^{2+} transforman el espectro original del ligando en otro más complejo donde podemos distinguir los siguientes grupos de señales:

- dos dobletes centrados a 4.3 y 4.0 ppm respectivamente; integral: 2H
- doblete centrado a 3.75; integral: 2H.
- multiplete centrado a 3.1 ppm; integral:
- multiplete centrado a 2.6 ppm; integral:
- triplete centrado a 2.4 ppm; integral: 2H
- triplete centrado a 2.1 ppm; integral: 2H
- multiplete centrado a 1.7 ppm; integral: 1H

-multiplete centrado a 1.35 ppm; integral: 2H

-multiplete centrado a 0.9 ppm, integral: 1H

Para facilitar la interpretación del espectro del complejo ZnL^{2+} formado por el poliazapiridinofano se han realizado los correspondientes experimentos bidimensionales, en concreto, una correlación homonuclear protón-protón (COSY), dos correlaciones heteronucleares protón-carbono, una a distancia de un enlace y la otra a más de un enlace, aunque en este último caso los resultados no han sido significativos.

La correlación directa heteronuclear $^1H-^{13}C$ mostrada en la *FIGURA 1.45* nos ayuda a asignar las señales de protón anteriores con sus correspondientes carbonos. Como podemos comprobar, el número de señales registradas coincide con el número total de protones que posee el componente alifático del compuesto. Además, la signación más difícil corresponde a los núcleos situados entorno a los 51-52 ppm ya que en esta zona aparecen varias señales de carbono muy próximas entre sí. Por contra, los carbonos que aparecen a 22.9 y 24.8 ppm son fácilmente identificables con los protones que aparecen a campo más alto en el correspondiente espectro de protón y que, por analogía con el espectro del compuesto sin complejar, resulta lógico suponer que se trata de los dos $-CH_2-$ centrales de las cadenas propilénicas.

Siguiendo el mismo razonamiento, los dos grupos de señales situados en el espectro de protón a campo más bajo es de suponer que se deben al desdoblamiento del singulete que en el espectro del ligando sin complejar se atribuye a los protones bencílicos. La primera de estas señales está compuesta por dos dobletes ($J=17Hz$) y la segunda por solo uno ($J=17Hz$). Ambas señales tienen una intensidad que corresponde a 2 protones y se encuentran sólo acopladas entre ellas tal y como se observa en la correlación homonuclear mostrada en la *FIGURA 1.46*. Este resultado ajustaría con un sistema AB para cada uno de los núcleos bencílicos donde cada protón aparecería como un doblete debido a un acoplamiento geminal con su pareja. La mayor o menor proximidad y orientación respecto al centro metálico sería la causa de que los desplazamientos químicos sean distintos. Así, mientras que uno de los protones de los distintos $-CH_2-$ bencílicos coincide en desplazamiento químico y solapa en un único doblete, los desplazamientos químicos de los otros dos, H_b y H'_b , serían ligeramente diferentes dando lugar a dos dobletes claramente diferenciados (*FIGURA 1.47*).

Figura 1.45

Correlación directa ^1H - ^{13}C para el complejo ZnL^{2+} siendo $\text{L}=\text{Py3223}$ determinado a 298 K y $p\text{D} \sim 7$.

A) zona aromática; B) zona alifática.

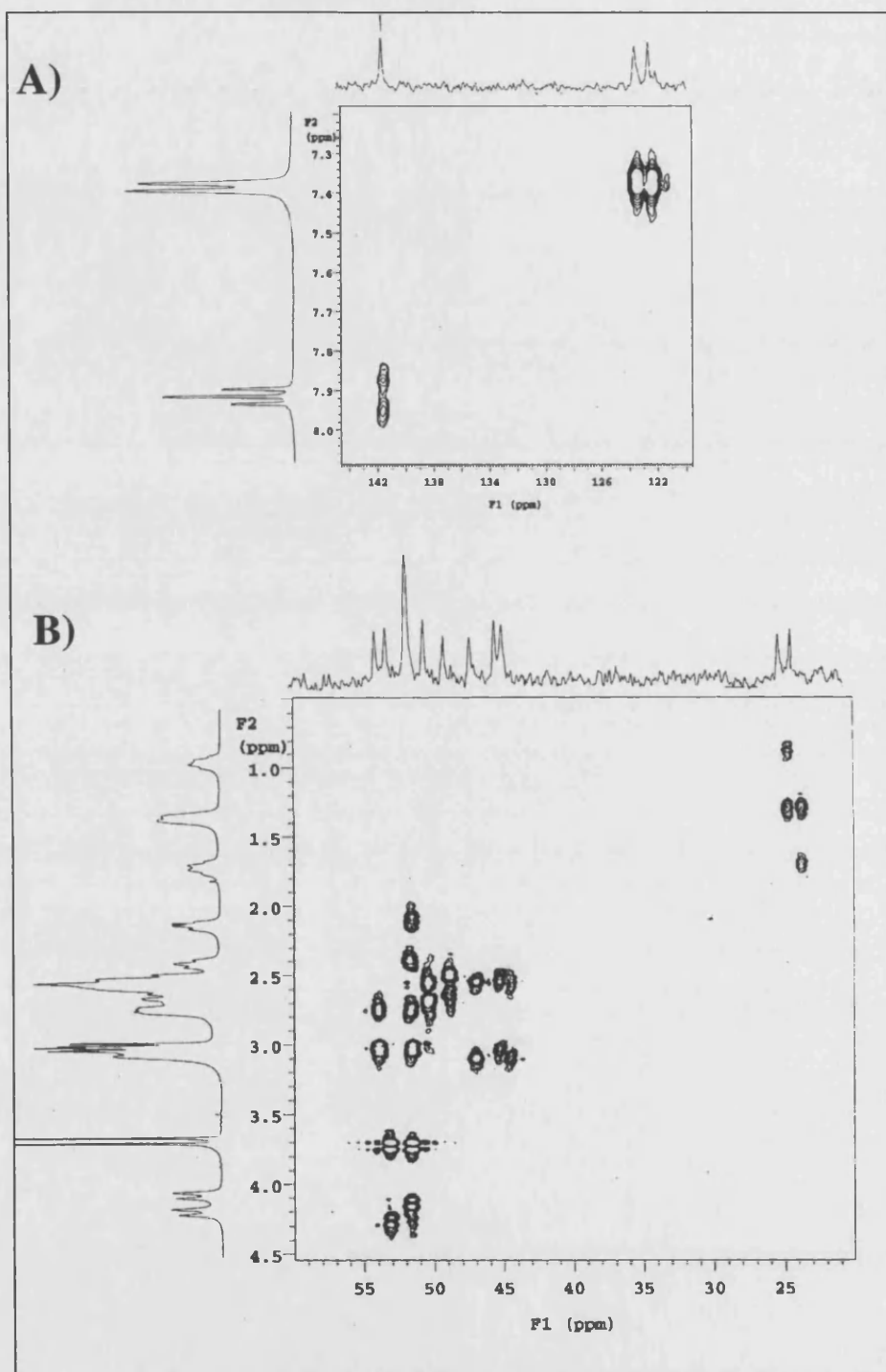
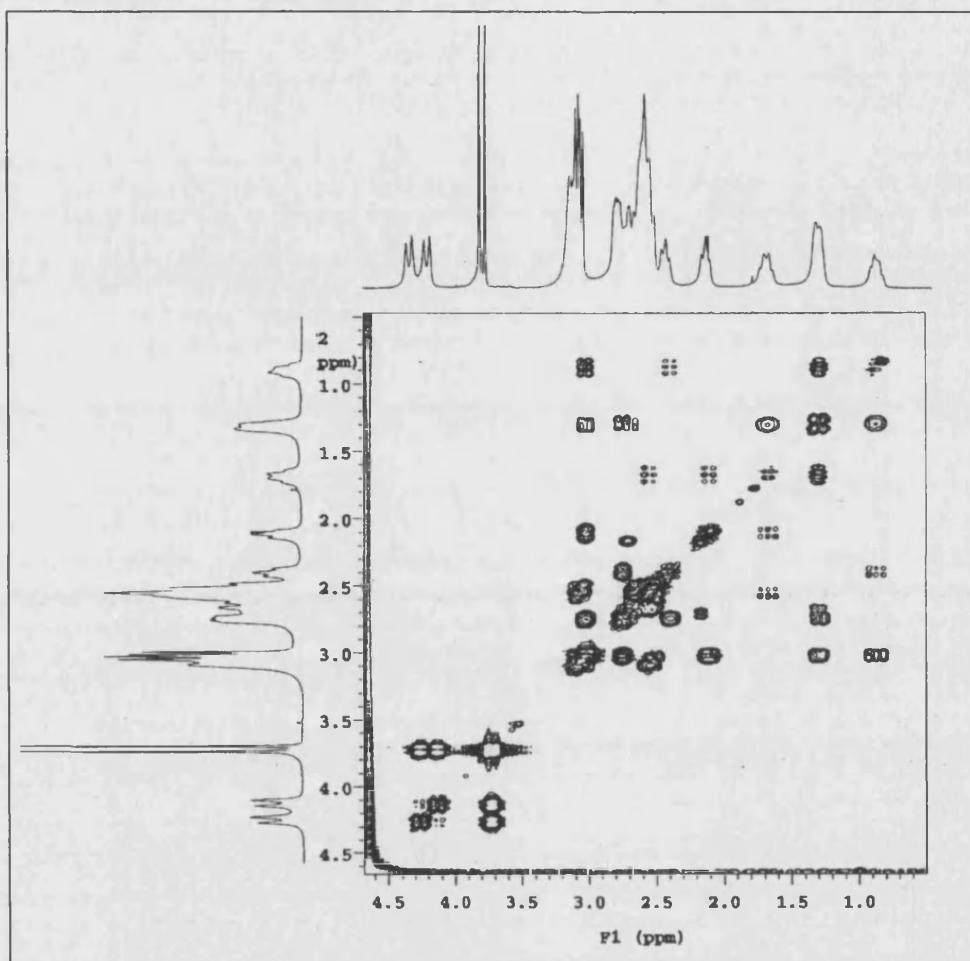
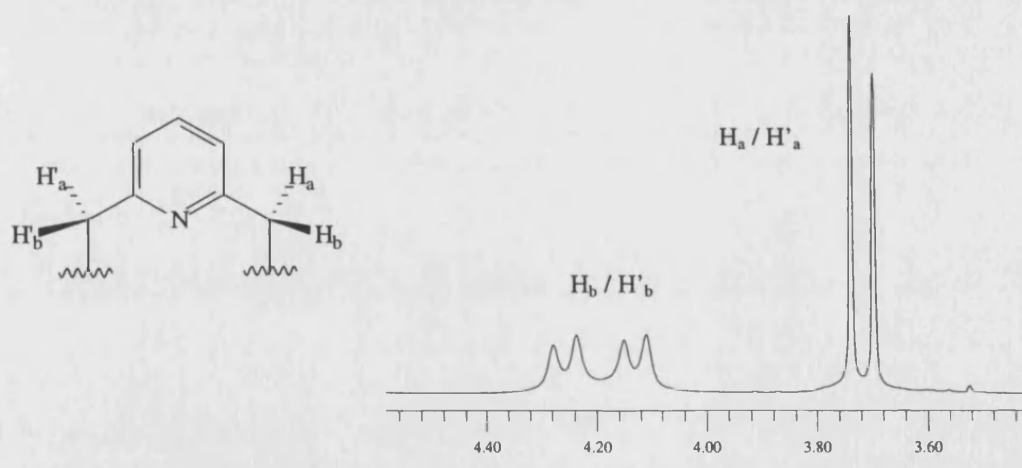
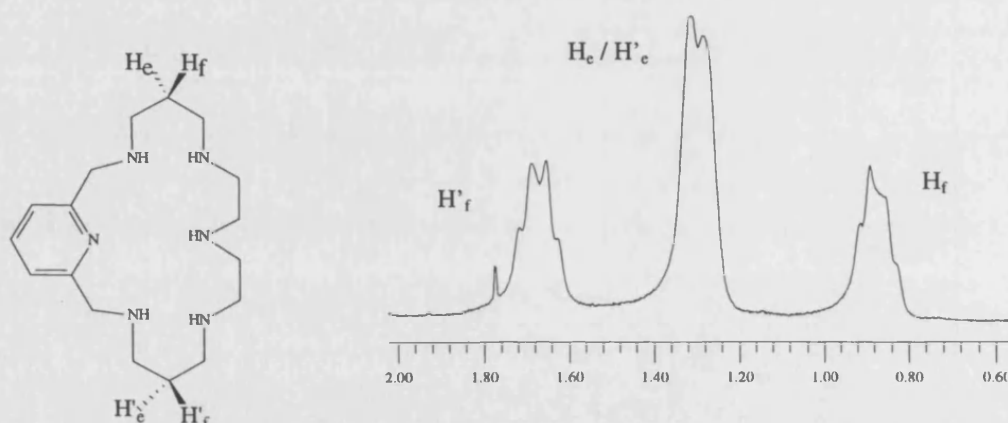


Figura 1.46Correlación ^1H - ^1H para el complejo ZnL^{2+} siendo $\text{L}=\text{Py}3223$ determinada a 298 K y $\text{pD}\sim 7$ **Figura 1.47**

Del mismo modo, parece obvio relacionar los tres multipletes, de intensidad 1:2:1 que aparecen en el espectro de protón a campo más bajo, con un desdoblamiento de los protones de los $-\text{CH}_2-$ centrales de las dos cadenas propilénicas. Al igual que ocurría con las señales bencílicas, la **FIGURA 1.48** ilustra el solapamiento que existe entre las señales de dos de estos protones pertenecientes a carbonos distintos (C1 y $\text{C1}'$). En cambio, los otros dos presentan desplazamientos químicos distintos de 1.6 y 0.9 ppm respectivamente, unas diferencias que sugieren que uno de ellos, concretamente el desplazado a campo muy alto, debe estar más afectado por la presencia del metal que el otro.

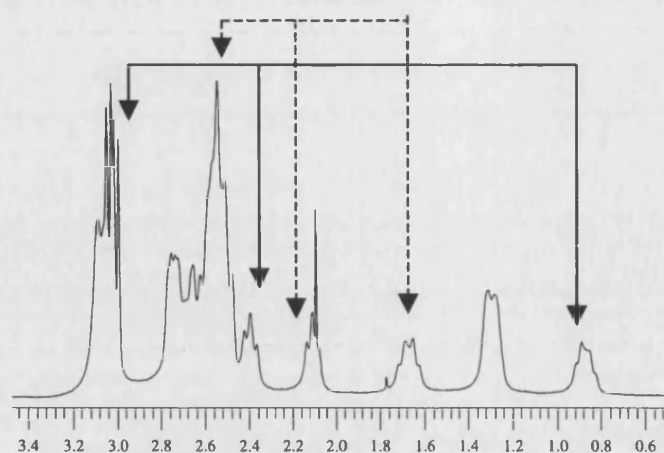
Figura 1.48



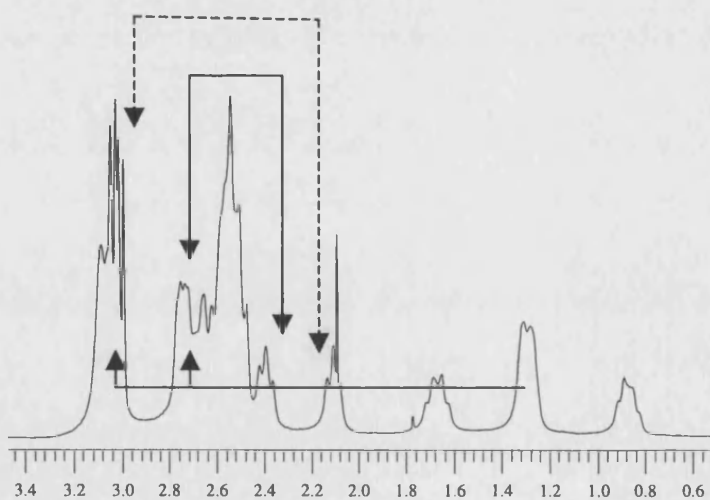
Para poder averiguar cuáles son las señales de los núcleos que franquean los dos núcleos centrales 3 y 3', el COSY de la **FIGURA 1.46** puede ser de ayuda. Allí podemos ver que los dos multipletes centrados a 0.9 y 1.6 ppm que integran un protón y que se suponen pertenecen a $-\text{CH}_2-$ distintos presentan el mismo número de acoplamientos: un acoplamiento genimal con el multiplete adyacente, y otros dos que deben corresponder a acoplamientos con los protones vecinales.

Los acoplamientos vecinales del núcleo cuya señal aparece a 0.9 ppm, indicados en la **FIGURA 1.49**, tienen lugar con el triplete centrado a 2.4 ppm, que integra 1H, y con una señal incluida en el grupo de señales centrado a 3.1 ppm.

Igualmente, el multiplete situado a 1.6 ppm acopla vecinalmente con el triplete centrado a 2.1 ppm, que al igual que el anterior también integra 1H, y con una señal incluida en la agrupación de señales centrada en torno a los 2.6 ppm.

Figura 1.49

La ausencia de acoplamiento mutuo entre los tripletes relacionados con dos de los protones atribuidos a los núcleos 3 y 3' centrales confirman que son señales correspondientes a $-\text{CH}_2-$ situados en lados puestos de la molécula. Los acoplamientos $^1\text{H}-^1\text{H}$ de estos núcleos (*FIGURA 1.50*), distintos del ya mencionado con el núcleo propilénico central, nos permiten identificar los correspondientes protones geminales: el protón del triplete centrado en 2.4 ppm correlaciona con otro situado entorno a 2.8 ppm, mientras que el triplete centrado a 2.1 ppm se empareja con protones incluidos en el grupo centrado a 3 ppm.

Figura 1.50

Curiosamente, estos acoplamiento parecen ser los mismos que sufren los dos protones correspondientes a 3, 3' cuyo desplazamiento químico, aun perteneciendo a carbono distintos, coincidía en una única señal centrada a 1.3 ppm aproximadamente (líneas rojas de la *FIGURA 1.50*).

Según las evidencias anteriores, uno de los protones del núcleo 2 o del núcleo 4 aparecería como un triplete debido a los acoplamiento con su protón geminal y al acoplamiento vecinal con un protón del núcleo 3. Del mismo modo, uno de los protones del núcleo 2' o del núcleo 4' acoplaría con su geminal y con un protón vecinal del núcleo propilénico central 3'.

Admitiendo que el complejo de zinc en cuestión debe poseer una conformación semejante a la previamente descrita para la estructura cristalina del complejo $[\text{CuPy}_3\text{223}](\text{ClO}_4)_2$ donde la mayores disosiones implicaban las zonas de los dos nitrógenos laterales al anillo, entonces podríamos suponer mayores diferencias entre los protones del núcleo 2 que entre los dos protones del núcleo 4 y así atribuir los mencionados tripletes definitivamente a los núcleos 2 y 2'. De esta forma, el triplete centrado a 2.1 podría corresponder al protón Hc y su multiplicidad se justificaría teniendo en cuenta los acoplamiento con su protón geminal Hd y con He. Igualmente, Hc' sería el protón del núcleo 2' que da lugar al triplete centrado a 2.4 ppm y que acopla con su geminal Hd' y con He'. Las correlaciones proporcionadas por el heterocoso de la *FIGURA 1.45* estarían de acuerdo con situar Hc/Hd en un carbono y Hc'/Hd' en otro, aunque las correspondientes señales ^{13}C aparecerían solapadas entorno a 51 ppm.

Siguiendo con la hipótesis anterior, los protones centrales He acoplarían con su geminal Hf, con el denominado Hc y además tendrían otro acoplamiento, presumiblemente con el núcleo 4; además, según el heterocoso este último acoplamiento podría corresponde a un acoplamiento con dos protones equivalentes cuyo carbono estaría situado entono a 50 ppm. Siendo equivalentes, el desdoblamiento sufrido por la señal de estos protones se debería únicamente al acoplamiento vecinal con He. Extrapolando resultados, podríamos considerar que los dos protones, también equivalentes, atribuidos al núcleo 4' correspondería al carbono situado a 49 ppm.

Admitiendo como válida la discusión anterior, los carbonos correspondientes a los $-\text{CH}_2-$ centrales 5/5' y 6/6' sería los que aparecen a 54, 45, 46 y 47 ppm y su asignación, debido a la presencia de los enlaces C-N, es complicada.

Co(II)

Constantes de Estabilidad

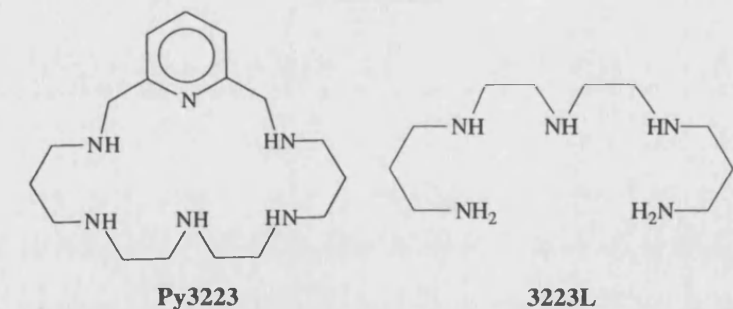
La **TABLA 1.5** reúne los logaritmos de las constantes de estabilidad en disolución acuosa para los complejos de Co(II) formados por el receptor **Py3223** así como los calculados para la poliamina **3223L**⁴⁴ de la que deriva (**FIGURA 1.51**). Dichas constantes han sido determinadas potenciométricamente para relaciones molares L:M 1:1 y 1:2, a 25°C y en medio iónico NaClO₄ 0.15 mol dm⁻³.

TABLA 1.5 Logaritmos de las constantes de estabilidad para los complejos formados por los ligandos Py3223 y 3223L con Co(II) calculadas a 298.1±0.1 K, en NaClO₄ 0.15 mol dm⁻³ y en relaciones molares L:M 1:1 y 1:2, concentración de todos los reactivos 1x10⁻³, intervalo de pH estudiado 2-11.

Reacción ^a	M=Co(II)	
	L=Py3223	L=3223L ^b
$M + L \rightleftharpoons ML$	14.67(1) ^c	16.26
$2M + L \rightleftharpoons M_2L$	17.74(4)	-
$2M + L + 2H_2O \rightleftharpoons M_2L(OH)_2 + 2H$	0.63(1)	-

^a Las cargas han sido omitidas para simplificar. ^b Resultados sin publicar. ^c El número entre paréntesis es la desviación estándar de la última cifra significativa.

Figura 1.51

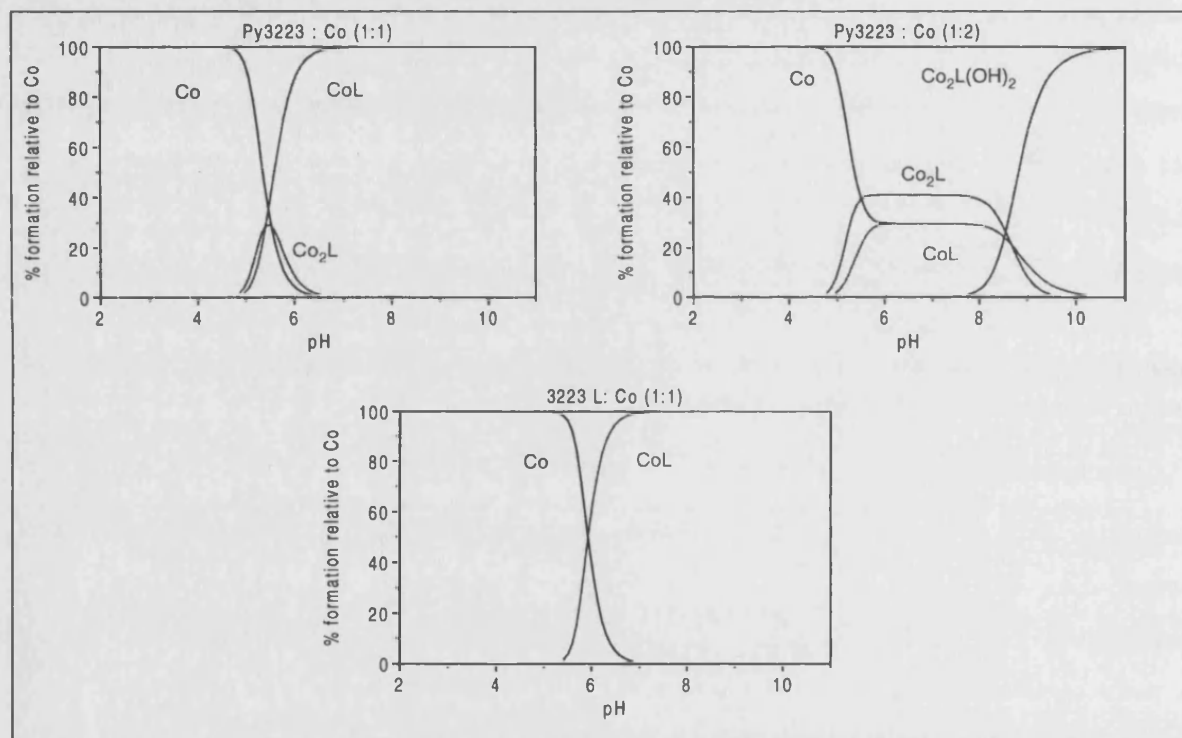


⁴⁴ Resultados sin publicar.

Un primer aspecto que resalta en cuanto a los datos potenciométricos reunidos y que contrasta con los anteriormente discutidos complejos de Cu(II), es la simplicidad de especiación encontrada para los complejos de Co(II), tanto para el macrociclo **Py3223** como para la cadena abierta **3223L**. En ambos casos el modelo ajustado a partir del conjunto de medidas experimentales en condiciones 1:1 excluye la presencia de aductos protonados o hidroxocomplejos y señala hacia las especies de estequiometrías ML^{2+} como mayoritarias a partir de pH 6 tal y como muestran los diagramas de especiación de la *FIGURA 1.52*. De hecho, hasta que no se alcanza dicho pH existe una ausencia total de complejos y, según el estudio de las propiedades básicas de estos receptores, el inicio de su formación coincidiría con la pérdida del segundo protón en los ligandos libres.

Figura 1.52

Diagramas de distribución de especies para los complejos de Co(II) formados por los compuestos **Py3223** y **3223L** determinados con el programa HYSS a partir de los datos incluidos en la Tabla 1.5.



De acuerdo con estudios comparativos previos, la mayor preorganización de los compuestos macrocíclicos respecto a los análogos de cadena abierta es un factor que, en ocasiones, impulsa la formación de complejos binucleares. Efectivamente, en el caso de los complejos de Co(II) aquí analizados la conformación adoptada por **Py3223** favorece los complejos binucleares que, por el

contrario, la poliamina de la que procede, **3223L**, no es capaz de formar. A este respecto, cabe mencionar el hecho de que el macrociclo forme con este metal complejos binucleares y con el Zn(II) no. Según nos muestran los diagramas de distribución, los complejos binucleares de **Py3223** existirían en las formas Co_2L^{4+} y $\text{Co}_2\text{L}(\text{OH})_2^{2+}$ y aún estando más favorecidos en condiciones de exceso del ión metálico, en relación molar 1:1 también se detecta algo menos de un 30% de la especie Co_2L^{4+} , aunque en un intervalo de pH muy limitado (ver *FIGURA 1.52*).

Para relaciones molares 2:1 M:L el porcentaje de formación de la especie Co_2L^{4+} formada por el macrociclo **Py3223** se mantiene respecto a la calculada para condiciones 1:1 sin embargo su intervalo de existencia se amplía considerablemente y sólo a partir de pH 8 comienza a descender a favor de la rápida formación de la especie dihidroxilada $\text{Co}_2\text{L}(\text{OH})_2^{2+}$.

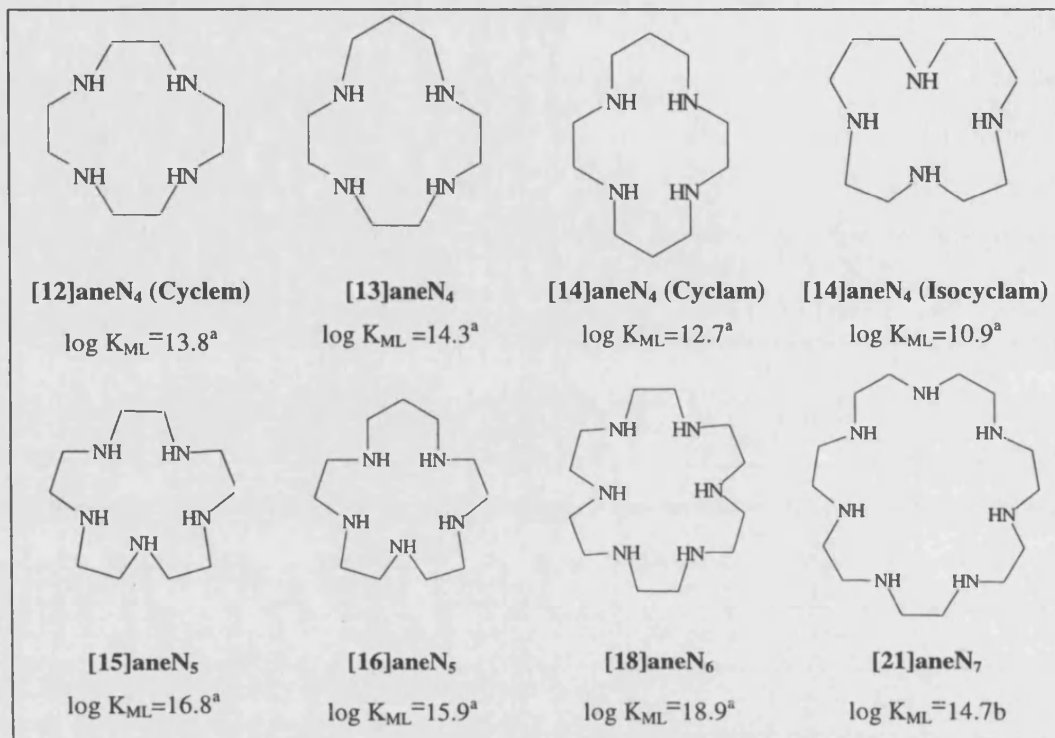
A pesar de no generar complejos con dos centros metálicos, el complejo mononuclear de Co(II) formado por la cadena abierta **3223L** destaca por ser bastante estable con una constante casi dos órdenes de magnitud superior a la calculada para el macrociclo **Py3223**. Por supuesto, esto se entiende desde el punto de vista de que, en principio, la mayor libertad conformacional de la cadena juega a favor de poder adaptarse mejor que el macrociclo más rígido. Para poder proponer cuántos nitrógenos están implicados en la unión al metal recurrimos, como siempre, a los datos proporcionados por la literatura. A continuación, en la *FIGURA 1.53* se recogen los logaritmos de las constantes de formación de complejos de Co(II) con algunos poliaza[n]cicloalcanos ordenados en función del número de grupos dadores incluidos en la estructura. De dichos datos se concluye que, en general y para un mismo número de grupos dadores, la estabilidad de los compuestos disminuye conforme el tamaño de la cavidad aumenta por adición de unidades propilénicas a la estructura. Luego, con la sola excepción del **[13]aneN₄**, parece ser que las agrupaciones etilénicas favorecen la estabilidad de los complejos de Co(II) con los poliaza[n]cicloalcanos y ello se refleja en las elevadas constantes de formación encontradas para **[15]aneN₅** y **[18]aneN₆**. A pesar de tales precedentes y aún conteniendo dos unidades propilénicas, la estabilidad de los complejos para **3223L** y **Py3223**, con valores de 16.26 y 14.67 respectivamente, no son nada despreciables. Teniendo en cuenta el número total de grupos dadores pero no el tipo de cadena, la constante de **Py3223** se halla muy alejada de la encontrada para el hexaciclofano **[18]aneN₆**; un hecho que nos conduce a suponer que en los complejos CoL^{2+} formados por nuestro macrociclo no se encierran todos los nitrógenos coordinados. Más bien, lo que ocurre es que las distorsiones introducidas por el anillo aromático y las cadenas propilénicas conducen a una desestabilización del complejo formado por **Py3223** cuyo resultado final es una constante de estabilidad prácticamente idéntica a la



calculada para **[21]aneN₇**, un receptor cuya cavidad de 21 miembros y 7 grupos dadores podría adaptarse al metal en modo similar a como lo hace la de 20 miembros y seis nitrógenos de **Py3223**.

Figura 1.53

Logaritmos de las constantes de estabilidad de los complejos CoL^{2+} para algunos de poliaza[n]cicloalcanos.



^a Datos tomados de la ref.29, (25°C, I=0.2 mol dm⁻³ NaClO₄). ^b Dato tomado de la ref.29, (25°C, I=0.15 mol dm⁻³ NaClO₄).

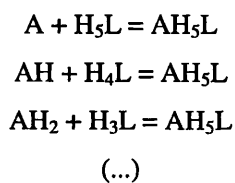
Por otro lado, si lo que buscamos es similitud de cadena, la estabilidad de nuestro poliazapiridonofano sería parecida a la del tetrazacicloalcano **[13]aneN₄**. Teneindo en cuenta este dato, así como la diferencia de estabilidad entre los complejos de la pentamina **3223L** donde es probable que sean cinco los grupos nitrogenados implicados en la coordinación, resulta lógico suponer para el complejo $[\text{CoPy3223}]^{2+}$ una geometría que implique coordinación cuatro nitrógenos o bien cinco pero con mucha distorsión. En este sentido, el único dato de estabilidad en disolución disponible para un poliazapiridinofano de características similares, en concreto el receptor tetradentado **Py22** cuya constante de formación de la especie CoL^{2+} es de 15.69 unidades logarítmicas (25°C, I=0.1 mol dm⁻³ KNO₃),¹⁵ sería un referente en consonancia con lo aquí discutido.

1-2.4 INTERACCION CON ANIONES ORGANICOS: ATP, ADP y AMP

Constantes de Estabilidad

1

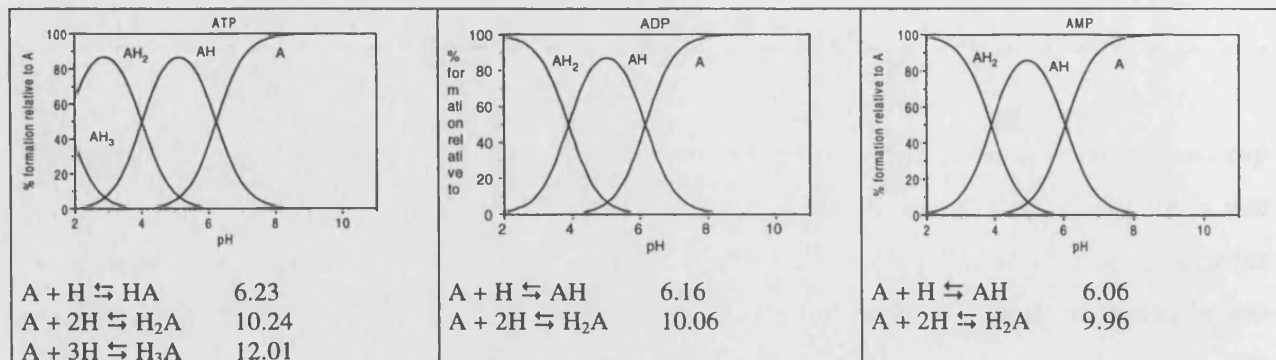
Al igual que los compuestos poliamínicos, los nucleótidos ATP, ADP y AMP son especies que en disolución acuosa se ven implicados en equilibrios ácido-base consecuencia de la interacción con el disolvente prótico. Estos equilibrios de protonación, que afectan tanto al receptor como al sustrato, aparecen englobados en las constantes de estabilidad obtenidas directamente por ajuste con el programa HYPERQUAD lo cual puede complicar la interpretación de los resultados. Por ello, en las Tablas que a continuación se muestran las reacciones proporcionadas por el ajuste directo de los datos se han expresado como constantes individuales correspondientes a la formación de cada uno de los productos derivados de la interacción del receptor con el anión. Equilibrios como éstos indican qué formas del ligando (L) y del anión (A) han estado implicadas en la generación del aducto y su magnitud numérica resulta mucho más apropiada para sacar conclusiones. Evidentemente, cabe la posibilidad de que un aducto pueda derivar de dos o más combinaciones distintas. Por ejemplo, algunos de los equilibrios de los que podrían provenir las formas H_5AL serían:



Para comprobar cuántos de los equilibrios propuestos tienen sentido real, en un primer paso se observa si en los diagramas de distribución individuales las formas del receptor y del sustrato cuya asociación da lugar al aducto en cuestión tienen existencia real al pH al cual dicho aducto es predominante. La aplicación de este criterio al ejemplo anterior permitiría descartar el primero de los equilibrios anteriores ya que según los diagramas de distribución de especies derivados de las constantes de estabilidad calculadas en la interacción, el aducto pentaprotonado se formaría a un pH demasiado ácido como para que resulte factible encontrar en disolución suficiente cantidad de anión en forma totalmente desprotonada (ver *FIGURA 1.54*).

Figura 1.54

Constantes ácido-base acumuladas en unidades logarítmicas calculadas para los nucleótidos ATP, ADP y AMP a 298 ± 0.1 K en NaClO_4 0.15 mol dm^{-3} y diagramas de distribución de especies determinados a partir de ellas; intervalo de pH estudiado 2-11, concentración de nucleótido $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.



Con los equilibrios resultantes de la selección anterior, años atrás también se abordaba el problema mediante la aplicación de diagramas de distribución de sistemas ternarios sustrato A- sustrato B- que evitaban establecer la procedencia de los protones pesentes en el aducto.⁴⁵ Más recientemente, aquella estrategia ha sido reemplazada por un método más simple basado en el cálculo de constantes de estabilidad condicionales o efectivas (K_C) mediante la aplicación de la expresión (1):

$$K_C = \frac{\sum[H_{i+j}AL]}{(\sum[H_iA]) \times (\sum[H_jL])} \quad (\text{ec.1})$$

siendo $(\sum[H_iA])$ la cantidad total de sustrato, $(\sum[H_jL])$ la cantidad total de receptor libre y $(\sum[H_{i+j}AL])$ la cantidad total de aductos formados en la interacción a un determinado pH. En la práctica, la constante en cuestión es aplicada mediante representaciones gráficas tipo $\log K_C$ vs. pH. Al igual que el método precedente, el concepto de constante de estabilidad condicional ayuda a establecer el grado de protonación correcto de los reactivos que intervienen en la formación de una especie dada. De esta forma, gracias a las representaciones $\log K_C$ vs. pH podemos establecer si la constante de formación deducida para una determinada especie resulta desproporcionada o no mediante comparación con los valores que la constante de estabilidad condicional asume en el intervalo de pH en que dicha especie tiene existencia real. Así, si la constante del equilibrio teórico resulta muy superior o muy inferior respecto a la constante condicional entonces se asume que el equilibrio en cuestión no es lógico y por tanto se desprecia.

Por otro lado, el cálculo de este parámetro analítico, que engloba todas las especies presentes en el medio a un determinado pH independientemente de cuál sea su grado de protonación, se convierte en una buena aproximación para valorar, en términos generales, la magnitud de la asociación intermolecular receptor:nucleótido y permite en consecuencia llevar a cabo comparaciones más precisas.⁴⁶ En concreto, las constantes condicionales resultan especialmente apropiadas a la hora de determinar la selectividad de la interacción, un término a menudo difícil de establecer en sistemas como éstos en los que receptor y substrato toman simultáneamente protones tanto en sus formas libres como complejados.

2

La *TABLA 1.6* recoge los logaritmos de las constantes de estabilidad para los aductos formados con ATP por los receptores **Py3223** y **Py(2)₅** junto con los recopilados para los poliazamacrociclos relacionados **mB3223**,⁴⁷ **mB(2)₅**,²¹ **mB_{OH}(2)₅**²¹ y la poliamina de cadena abierta **3223L**.⁴⁸ En todos los casos, las constantes han sido determinadas potenciométricamente, a 25°C, en medio iónico NaClO₄ 0.15 mol dm⁻³ y relaciones molares Ligando:Anión comprendidas entre 2:1 y 1:2. Por su parte, los datos derivados de la interacción con ADP y AMP, incluidos más adelante y obtenidos en idénticas condiciones experimentales a las anteriormente descritas, hasta el momento sólo se encuentran disponibles para los receptores derivados de la cadena **3223L**. En todos los sistemas analizados, sólo se detectó formación de especies de estequiometría 1:1 ligando:anión.

Como se desprende de los datos numéricos así como en los diagramas de distribución de especies mostrados en la *FIGURA 1.56*, los estudios de complejación de nucleótidos por parte de receptores poliamínicos se caracterizan por el gran abanico de aductos, todos ellos protonados, que se generan en la interacción. Dado que la interacción entre poliazamacrociclos y nucleótidos es fundamentalmente de tipo electrostático, la estabilidad y grado de interacción vienen condicionados por el pH del medio. Así, conforme la acidificación del medio incrementa el número de cargas positivas en el receptor es de esperar que la estabilidad de las especies vaya en aumento.

⁴⁵ A. Bianchi, E. García-España, *J. Chem. Educ.*, **1999**, *76*, 1727.

⁴⁶ M. T. Albelda, M. A. Bernardo, E. García-España, M. L. Godino-Salido, S. V. Luis, M. J. Melo, F. Pina and C. Soriano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 2545.

⁴⁷ Resultados sin publicar.

⁴⁸ Resultados sin publicar.

TABLA 1.6 Constantes de estabilidad para los aductos formados por los receptores analizados con ATP determinadas en NaClO_4 0.15 mol dm^{-3} a 298.1 K. Relación molar L: ATP 1:1.5, intervalo de pH estudiado de 2.5-11.

A = ATP ⁴⁻	L=Py3223	L=mB3223 ^a	L=3223L ^a	L=Py(2) ₅	L=mB(2) ₅ ^b	L=mB _{OH} (2) ₅ ^b
Reacción ^c						
A + H + L \rightleftharpoons HAL	13.5(1) ^d	12.6	13.87	-	12.90	24.05
A + 2H + L \rightleftharpoons H ₂ AL	23.53(5)	22.79	24.25	24.54(3)	22.37	33.49
A + 3H + L \rightleftharpoons H ₃ AL	31.90(6)	31.11	33.46	33.43(3)	31.00	41.74
A + 4H + L \rightleftharpoons H ₄ AL	39.94(5)	39.14	42.10	41.75(3)	38.72	49.50
A + 5H + L \rightleftharpoons H ₅ AL	46.57(6)	45.49	49.03	49.09(3)	45.31	56.16
A + 6H + L \rightleftharpoons H ₆ AL	50.74(7)	49.84	53.47	55.54(3)	50.86	61.52
A + 7H + L \rightleftharpoons H ₇ AL	53.53(7)	52.68	56.75	60.48(4)	54.90	65.5
A + 8H + L \rightleftharpoons H ₈ AL	-	-	59.0	63.93(4)	57.89	68.15
A + HL \rightleftharpoons HAL	3.8	2.9	3.3	-	3.6	
A + H ₂ L \rightleftharpoons H ₂ AL	4.6	3.7	3.8	4.6	4.1	
A + H ₃ L \rightleftharpoons H ₃ AL	5.3	4.3	4.3	4.7	4.6	
A + H ₄ L \rightleftharpoons H ₄ AL	6.7	5.3	5.4	5.5	6.3	
AH + H ₃ L \rightleftharpoons H ₄ AL	7.1	-	-	-	6.1	
AH + H ₄ L \rightleftharpoons H ₅ AL	7.1	5.4	6.1	6.6	6.6	
AH ₂ + H ₄ L \rightleftharpoons H ₆ AL	7.3	5.8	6.5	7.4	-	
AH ₂ + H ₅ L \rightleftharpoons H ₇ AL	7.2	5.9	6.3	8.3	8.5	
AH ₃ + H ₅ L \rightleftharpoons H ₈ AL	-	-	6.7	8.2	9.8	

^a Resultados sin publicar. ^b Datos tomados de la ref. 21. ^c Se omiten las cargas para simplificar. ^d Los valores entre paréntesis son las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

Figura 1.55

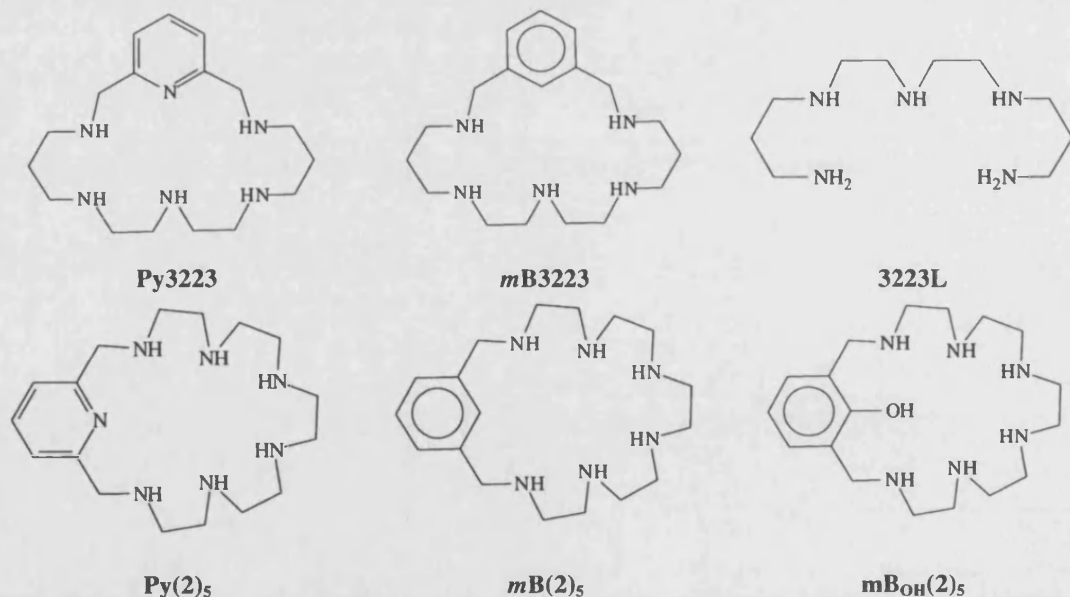
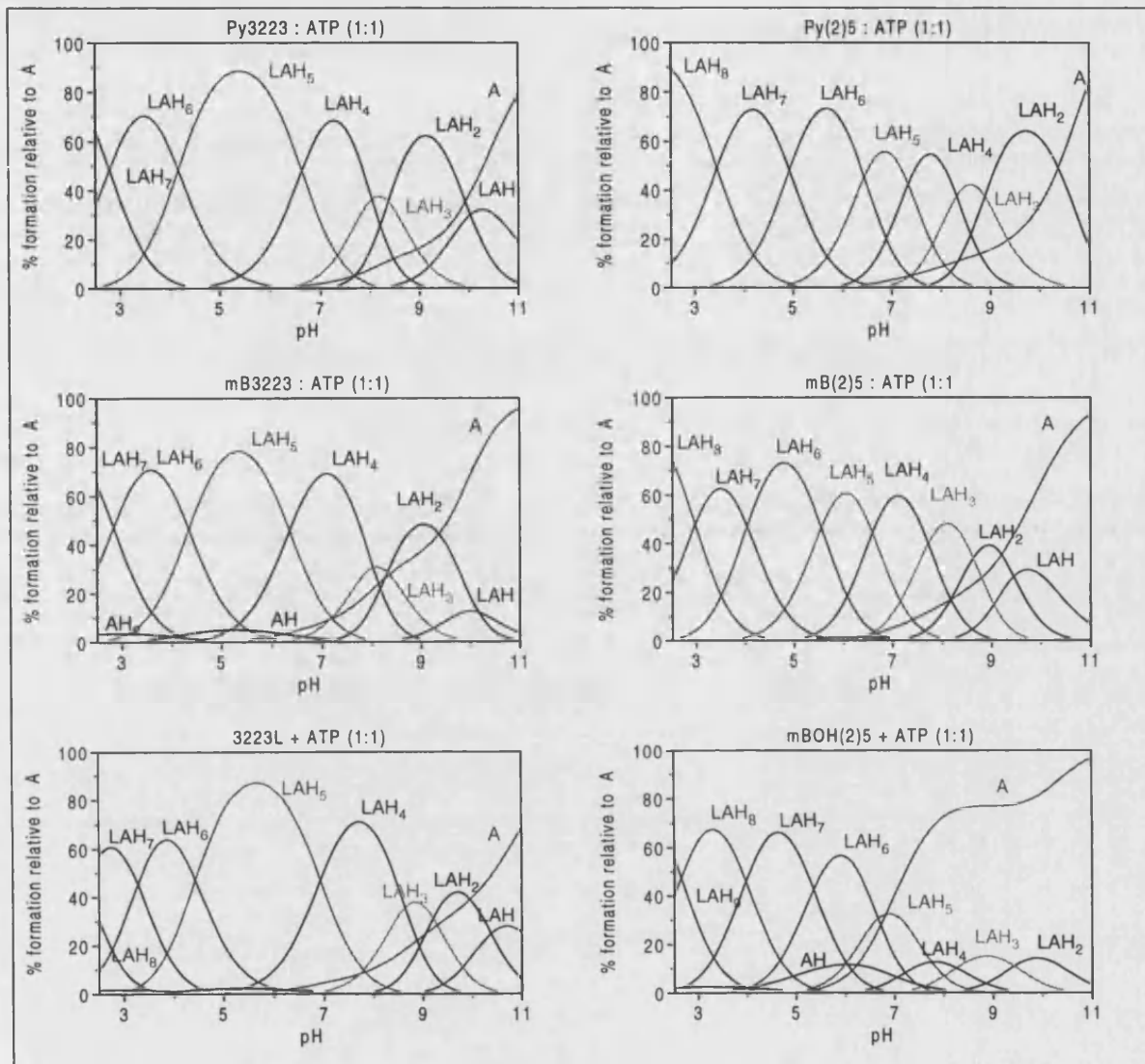


Figura 1.56

Diagramas de distribución de los aductos formados por los receptores objeto de análisis con ATP obtenidos mediante el programa HYSS a partir de las constantes de la Tabla 1.8.



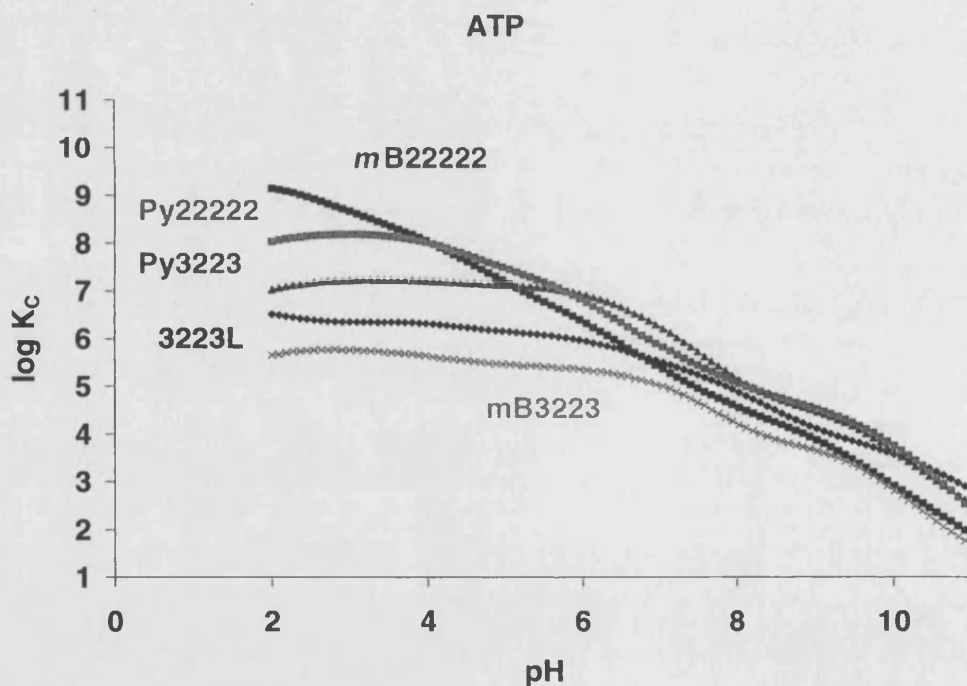
Esta situación provoca que los aductos localizados en zonas básicas, formados a partir del receptor con grados de protonación bajos y el anión no protonado, sean comparativamente poco estables y que la cantidad de anión libre (A) presente en el medio tienda a ser importante. Es por ello que, generalmente, las especies tipo LAH, LAH₂ y LAH₃ no suelen llegar a superar el 50% de formación en condiciones equimolares de anión y receptor aunque siempre se darán excepciones. Al respecto cabe señalar que en receptores de estas características es posible encontrar situaciones en las que el grado de formación de los aductos con menor carga positiva supera al del estado más protonado. Tal es el caso, por ejemplo, de las especies diprotonadas de los dos macrociclos piridínicos cuyo

porcentaje de formación cercano al 60% supera con claridad al de las especies triprotonadas. Esta ligera estabilización de las especies con bajo número de protones podría ser el único efecto notable cuyo origen, aunque incierto, tendría relación con la presencia del nitrógeno adicional piridínico y más concretamente, con la implicación directa o indirecta del mismo en la formación y estabilidad de los puentes de hidrógeno formados en la asociación.

La variedad de especies formadas en la interacción así como el modo en que se hallan entremezcladas complica el tratamiento de los datos y la evaluación de la fortaleza de la unión. Por ello, y como ya hemos apuntado anteriormente, a la hora de realizar estudios comparativos tendremos en cuenta las representaciones de las constantes de estabilidad condicionales en función del pH. De esta forma, para los aductos formados con ATP, las gráficas $\log K_c$ vs. pH de la FIGURA 1.57 nos señalan que la magnitud global de la interacción a pH ácido sigue el orden $mB(2)_5 > Py(2)_5 > Py3223 > 3223L > mB3223$.

Figura 1.57

Representación de $\log K_c$ vs. pH para la interacción de los receptores analizados con ATP



Según el orden anterior, por debajo de pH 4 la interacción más fuerte correspondería, lógicamente, a los receptores $mB(2)_5$ y $Py(2)_5$ por ser los que poseen mayor número de grupos amino. En estas

condiciones resulta curioso comprobar que, mientras que en el par de macrociclos pequeños **mB3223** y **Py3223** el derivado piridínico con un nitrógeno adicional forma aductos más estables que **mB3223**, en el caso de los macrociclos de tamaño superior la estabilidad de los aductos formados por el derivado metaciclofano de seis nitrógenos iguala e incluso supera la del macrociclo con piridina. Esto se debe a que a lo largo de todo el intervalo de pH analizado el macrociclo **mB3223** se manifiesta menos apto de todos los ligandos estudiados para enlazar el nucleótido trifosfatado, situándose incluso por debajo de la cadena abierta **3223L**. De hecho, en términos de selectividad encontramos que entorno a pH 4, el receptor **mB(2)₅** resultaría hasta 300 veces más selectivo que **mB3223** y el macrociclo **Py(2)₅** unas 200 veces. En cambio, para valores próximos a la neutralidad y superiores las diferencias de estabilidad entre los distintas poliaminas se reducen y en consecuencia se pierde selectividad en la interacción.

3

Teniendo en cuenta pues que la fuerza que dirige la asociación en estos sistemas es la carga de los reactivos, es de esperar que el ATP interaccione más que el ADP y éste más que el AMP, tal y como demuestran los datos recogidos en la *TABLA 1.7* para los compuestos derivados de la poliamina **3223L**.

Ya que los fundamentos anteriormente expuestos respecto a la interacción con ATP son aplicables a la formación de aductos con ADP y AMP, como entonces, es de esperar que las especies menos estables sean aquellas formadas a partir de estados de protonación bajos del receptor. Así ocurre, efectivamente, en los sistemas con ADP pues los aductos mono di y tri protonados formados a partir de este sustrato son menos estables que los equivalentes con ATP. Sin embargo, para las especies formadas entre los macrociclos y el AMP no es así ya que la reducción en dos cargas negativas respecto al ATP conlleva un aumento significativo de la estabilidad de los aductos formados a pH básicos. Como consecuencia, las diferencias entre los distintos equilibrios sucesivos se hacen menos acusadas y los valores de las distintas constantes de estabilidad se aproximan tendiendo a oscilar entorno a un cierto valor mínimo que sería 4 tanto para **Py3223** como para **mB3223**. Caso aparte lo constituye el receptor de cadena abierta ya que su topología no cíclica a diferencia de lo que ocurre en los macrociclos posee una distribución de carga más dispersa que, unido a otros factores, conduce a que la efectividad de la asociación sea bastante menor.

Otro efecto general asociado a la reducción de carga negativa del sustrato aniónico es la que se detecta a pH ácido en forma de disminución de la estabilidad de los aductos que, aunque pequeña,

es suficiente para que aparezcan pequeñas cantidades de las formas mono y diprotonadas del anión (FIGURA 1.58)

TABLA 1.7 Constantes de estabilidad para los aductos formados por Py3223, mB3223 y 3223L con ADP y AMP determinadas en NaClO₄ 0.15 mol dm⁻³ a 298.1 K. Relación molar L: A 1:1.5, intervalo de pH estudiado de 2.5-11.

A = ADP ²⁻	L=Py3223	L=mB3223 ^a	L=3223L ^a
Reacción ^b			
A + H + L ⇌ HAL	12.71(9) ^c	-	-
A + 2H + L ⇌ H ₂ AL	21.8(1)	22.20	22.90
A + 3H + L ⇌ H ₃ AL	29.90(8)	30.44	32.17
A + 4H + L ⇌ H ₄ AL	37.54(4)	38.23	40.44
A + 5H + L ⇌ H ₅ AL	43.37(5)	44.42	47.16
A + 6H + L ⇌ H ₆ AL	47.43(5)	48.59	51.47
A + 7H + L ⇌ H ₇ AL	50.10(7)	-	54.85
A + HL ⇌ HAL	3.1	-	-
A + H ₂ L ⇌ H ₂ AL	2.8	3.1	2.5
A + H ₃ L ⇌ H ₃ AL	3.3	3.6	3.0
A + H ₄ L ⇌ H ₄ AL	4.3	4.4	3.8
AH + H ₄ L ⇌ H ₅ AL	4.0	4.4	4.3
AH ₂ + H ₄ L ⇌ H ₆ AL	4.2	4.7	
AH ₂ + H ₃ L ⇌ H ₇ AL	4.0		4.6
A = AMP ²⁻	L=Py3223	L=mB3223	L=3223L
Reacción ^a			
A + H + L ⇌ HAL	14.07(5)	13.76	12.87
A + 2H + L ⇌ H ₂ AL	23.07(5)	23.06	22.94
A + 3H + L ⇌ H ₃ AL	30.80(4)	31.10	31.97
A + 4H + L ⇌ H ₄ AL	37.67(4)	38.33	39.89
A + 5H + L ⇌ H ₅ AL	43.59(4)	44.47	46.31
A + 6H + L ⇌ H ₆ AL	47.22(5)	48.44	50.17
A + 7H + L ⇌ H ₇ AL	-	-	52.63
A + HL ⇌ HAL	4.4	4.1	2.3
A + H ₂ L ⇌ H ₂ AL	4.1	4.0	2.5
A + H ₃ L ⇌ H ₃ AL	4.2	4.2	2.8
A + H ₄ L ⇌ H ₄ AL	4.5	4.5	3.2
AH + H ₄ L ⇌ H ₅ AL	4.3	4.6	3.6
AH ₂ + H ₄ L ⇌ H ₆ AL	4.0	4.6	3.5
AH ₂ + H ₃ L ⇌ H ₇ AL	-	-	2.4

^a Resultados sin publicar. ^b Se omiten las cargas para simplificar. ^c Los valores entre paréntesis son desviaciones estándar en la última cifra significativa.

También de interés es la recuperación de estabilidad experimentada por el macrociclo **mB3223** respecto al compuesto relacionado **Py3223**. Como podemos ver a partir de la representación de las constantes de estabilidad condicionales en unidades logarítmicas vs. pH mostradas en la **FIGURA 1.59**, globalmente el metaciclofano **mB3223** parece ser más apropiado que **Py3223** en relación con la estabilización de los nucleótidos menos cargados ADP y AMP.

Figura 1.58

Diagramas de distribución para los aductos formados por los receptores derivados de la poliamina 3223 con ADP y AMP obtenidos mediante el programa HYSS a partir de las constantes incluidas en la Tabla 1.9

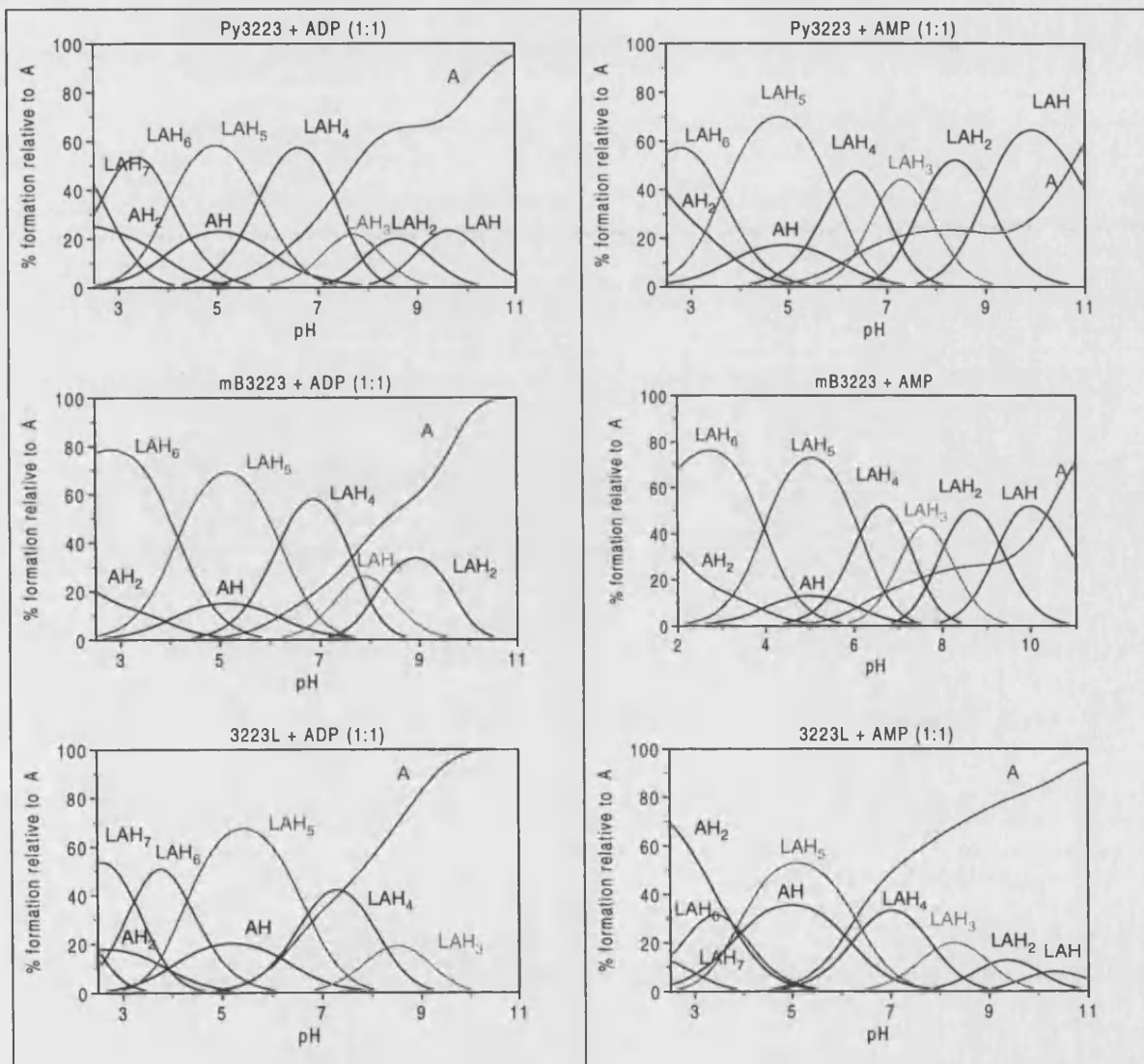
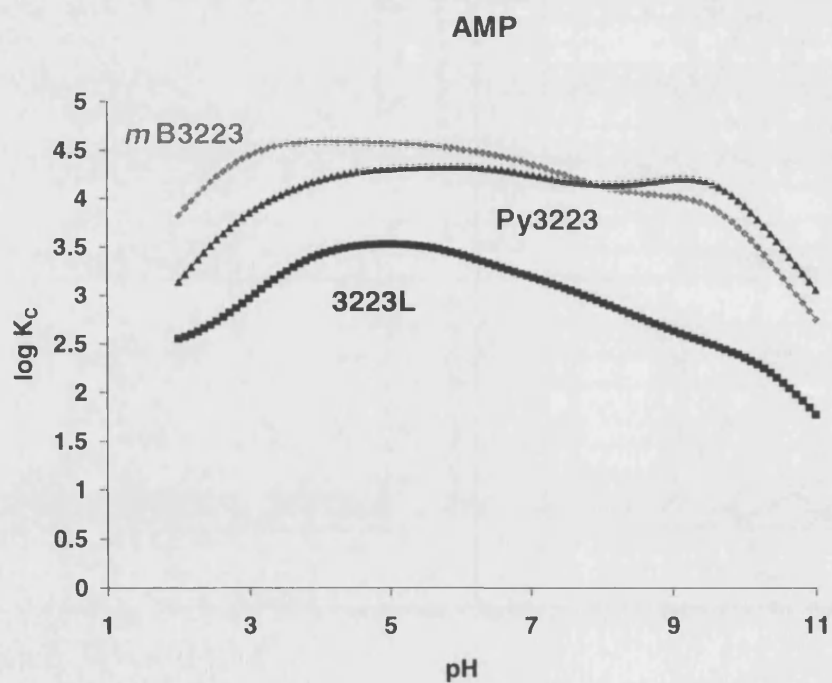
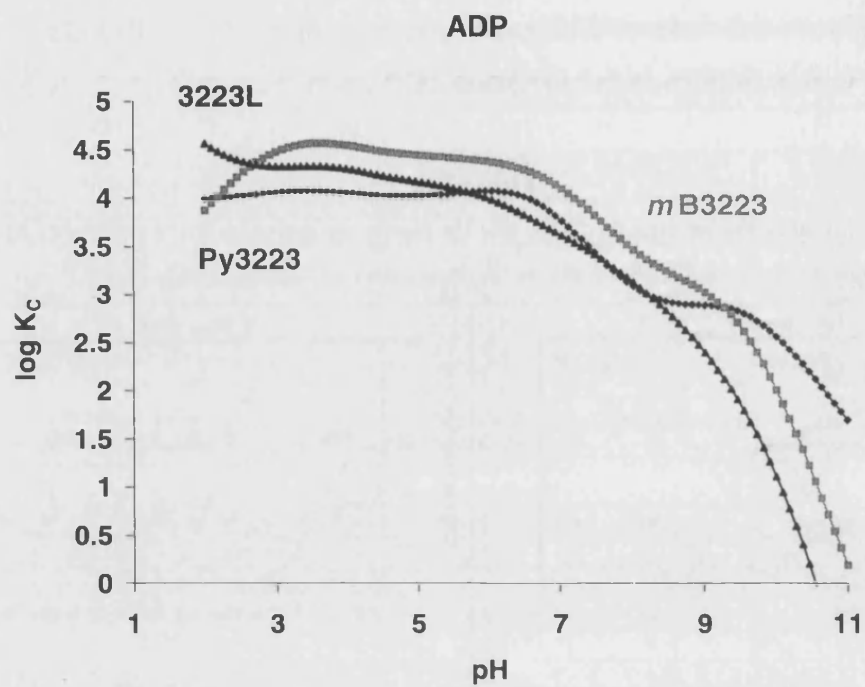


Figura 1.59Representación de $\log K_C$ vs. pH para la interacción de los receptores Py3223, *m*B3223 y 3223L con ADP y AMP

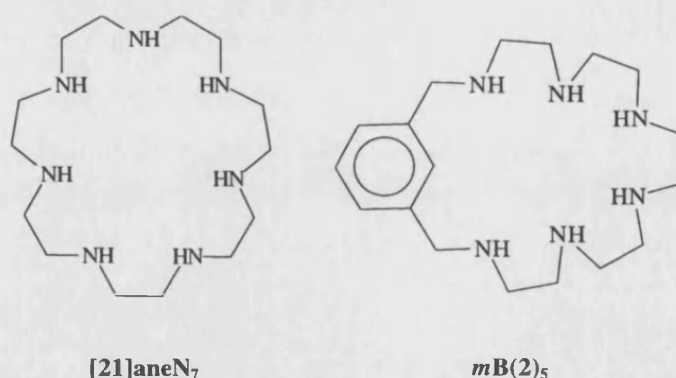
Hidrólisis del ATP

1

Uno de los atractivos de los receptores poliamínicos es que sus estados protonados son capaces de enlazar selectivamente y con gran afinidad una gran variedad de aniones orgánicos e inorgánicos. Al respecto, cabe añadir que en ocasiones, algunos de estos compuestos, además de formar complejos estables con el substrato en cuestión, también pueden transformarlo. Tal es el efecto que ejercen ciertas poliaminas, especialmente las de naturaleza cíclica, sobre el ATP ya que se ha observado que su presencia deriva en un aumento de la velocidad de hidrólisis de este nucleótido mimetizando a un nivel básico la actividad de los enzimas biológicos tipo ATPasa.

Estudios previos con diferentes macrociclos poliamínicos sugieren que el proceso de degradación es altamente específico en cuanto a estructura y conformación de los reactivos, permitiendo concluir que uno de los condicionantes que controlan la catálisis es la complementariedad de tamaño entre la cavidad del macrociclo y el grupo fosfato. Las numerosas experiencias llevadas a cabo han permitido acotar como tamaño óptimo el proporcionado por la cavidad más o menos uniforme de 21 átomos del poliazacicloalcano **[21]aneN₇** (FIGURA 1.60) compuesto que hasta la fecha es el que ha demostrado una mayor eficacia hidrolítica. Sin embargo, aunque la presencia de espaciadores aromáticos tiende a deformar la cavidad debido a la planaridad y rigidez impuesta por el anillo los poliazaciclofanos también se muestran activos respecto a la hidrólisis del fosfato terminal del ATP. Al respecto destacan los resultados obtenidos con el compuesto **mB(2)₅**, un hexazaciclofano que posee como el **[21]aneN₇** una cavidad de 21 átomos y está formado también como aquél por un poliamina que posee sólo unidades etilénicas.

Figura 1.60



Luego, con vistas a establecer cuáles son los factores estructurales que pueden afectar al diseño de nuevos receptores más eficaces frente a la hidrólisis del ATP, en el presente apartado se valora en qué extensión son capaces de mimetizar dicha actividad enzimática los receptores **Py(2)₅** y **Py3223**. El interés depositado en estos receptores proviene de que ambos poseen un nucleófilo aromático, el nitrógeno del anillo piridínico, cuya presencia podría afectar al fenómeno de hidrólisis de manera importante. Esto es así porque recordemos que según el mecanismo propuesto por Lehn et col. la reacción de hidrólisis del ATP mediada por poliaminas es probable que tenga lugar gracias al ataque nucleofílico de un nitrógeno no protonado convenientemente posicionado respecto al fosfato terminal del ATP. Sin embargo, mientras que **Py(2)₅** es el equivalente piridínico del metaciclofano **mB(2)₅** y posee en común con aquél una cavidad de 21 átomos y una cadena poliamínica formada exclusivamente por unidades etilénicas, **Py3223** es todo lo contrario ya que además de poseer un nitrógeno menos, su cavidad es de 20 átomos y posee unidades de tres carbonos separando nitrógenos contiguos.

2

La evolución del proceso hidrolítico en presencia del macrociclo ha sido controlada a partir de los cambios que con el transcurso del tiempo soportan las señales de ³¹P RMN de los reactivos y productos implicados en la reacción de hidrólisis, esto es, ATP, ADP y fosfato inorgánico (P_i). A fin de poder valorar la extensión del fenómeno y también poder calcular de manera aproximada la constante cinética del mismo, los experimentos han sido realizados bajo diferentes combinaciones de pH y temperatura.

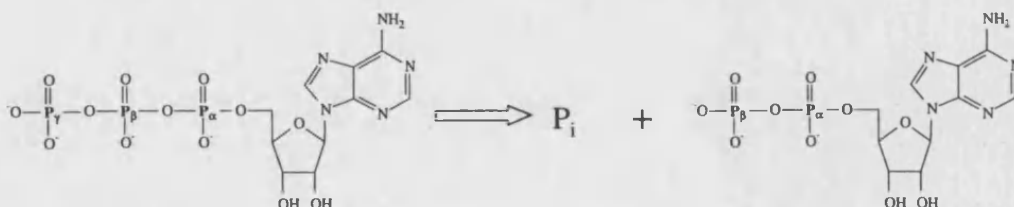
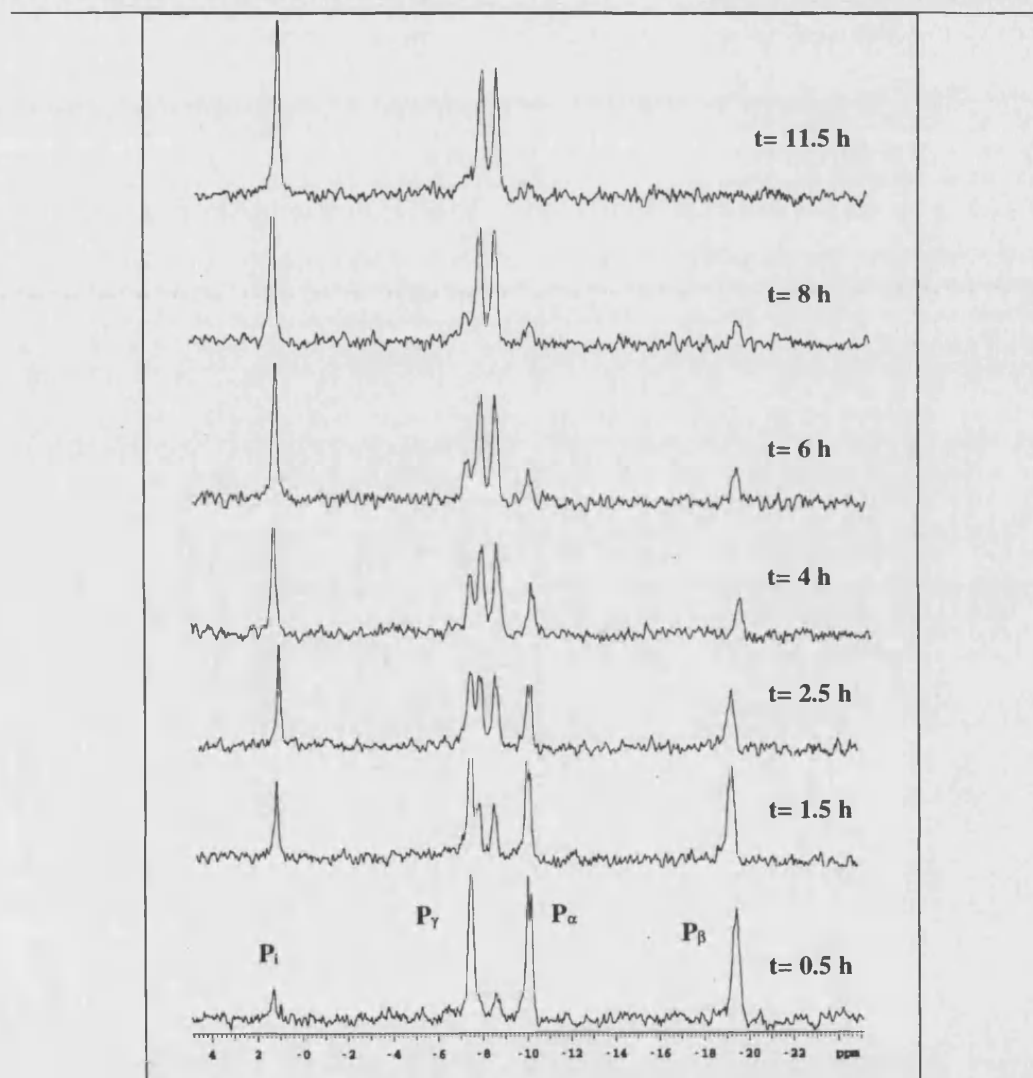
Los resultados preliminares indican que el macrociclo **Py(2)₅**, análogo de **mB(2)₅**, manifiesta una notable actividad ATPasa. En la *FIGURA 1.61* podemos ver la secuencia de algunos de los espectros registrados para este receptor a temperatura ambiente sobre una disolución ATP:L en medio ácido. Allí comprobamos que inicialmente el espectro de la mezcla problema presenta tres señales a -19.5, -10, y -7.5 atribuibles a los fosfatos del ATP, P_α, P_β y P_γ. Como era de esperar dada la interacción que se establece entre las dos especies presentes en el medio, dichas señales soportan un significativo desplazamiento en relación con el espectro ³¹P RMN registrado para el ATP en ausencia del macrociclo a pH~2.

En los mencionados espectros se recoge la evolución del proceso y en ellos podemos ver cómo media hora después de haber realizado la mezcla de los dos compuestos ya comienza a observarse aparición de un singulete en torno a pH 1.8 ppm, atribuido a P_i, así como una señal asignada al producto ADP en torno a -8.5 ppm. A la hora y media de haber comenzado el seguimiento, el

avance de la reacción es más que evidente y comprobamos que en apenas ocho horas las señales del substrato ATP prácticamente han desaparecido siendo sustituidas por las de los productos de hidrólisis ADP y P_i . En relación con el fenómeno cabe destacar que tiene lugar en todo momento a 25°C y que como cualquier reacción, el aumento de la temperatura aun lo acelera más haciendo a menudo imposible el seguimiento mediante técnicas de RMN.

Figura 1.61

Hidrólisis de ATP mediado por Py22222 a 25°C y $\text{pH}=3.4$. Relación molar L:ATP 1:1.5



Igualmente, es de resaltar que el proceso parece ser específico para el ATP ya que en ningún momento se detectó transformación del derivado difosfatado ADP en AMP y P_i . Del mismo modo, hay que indicar que tampoco se ha tenido constancia en ningún momento de la aparición de señales atribuibles a la formación del intermedio fosforamidato propuesto en el mecanismo por J.-M. Lehn y col.

Aunque las comparaciones con datos bibliográficos no resulta estricta ya que es difícil encontrar experimentos realizados en las mismas condiciones experimentales, las evidencias apuntan a que $Py(2)_5$ acelera la degradación del ATP de una manera menos eficaz que $[21]aneN_7$ y $mB(2)_5$. A pesar de la claridad del fenómeno, comparado con aquellos receptores $Py(2)_5$ es un “catalizador” relativamente “lento”, lo que sugiere que para los tamaños de cavidad manejados, esto es, aquellos que giran entorno a los 20 átomos totales, la presencia del nitrógeno de la piridina, al contrario de lo que era de esperar, no es un factor decisivo en la hidrólisis. Esta conclusión viene respaldada por las constantes cinéticas obtenidas a partir de los datos de las integrales de las señales de ^{31}P RMN. Dichas constantes, mostradas en la *TABLA 1.8*, se obtienen a partir del supuesto que para disoluciones preparadas con exceso de ATP, como es el caso, la integral de la señal de P_i es directamente proporcional a la concentración de ATP degradado. De esta forma, la aplicación de la ecuación (1) daría lugar a rectas como las de la *FIGURA 1.62* cuya pendiente nos proporciona la magnitud de la k_{obs} . Por su parte, la ordenada en el origen constante e igual a la $[ATP]$ presente inicialmente en el medio nos sirve en cierto modo como parámetro de control acerca de la igualdad de condiciones entre distintos experimentos.

$$\ln [ATP] = k_{obs} t + \ln [ATP]_0 \quad (\text{ec. 1})$$

Figura 1.62

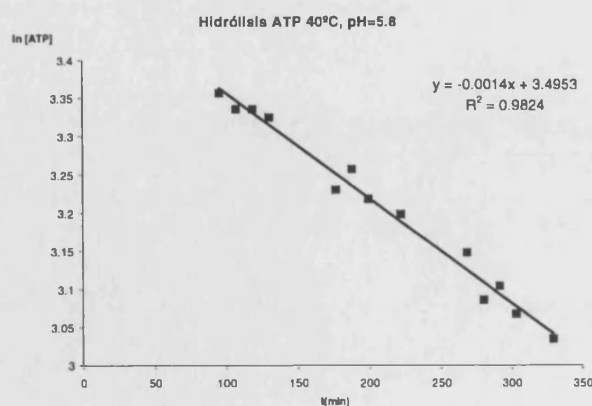


TABLA 1.8 Constantes de velocidad (min^{-1} , error estimado de $\pm 6\%$) determinadas para la hidrólisis de ATP (0.01 mol dm^{-3}) en presencia de $\text{Py}(2)_5$ o $m\text{B}(2)_5$ (0.01 mol dm^{-3}).

Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	pH	$10^3 k$ (min^{-1})	
		$\text{Py}(2)_5$	$m\text{B}(2)_5$
25	3.4	2.8	-
40	2.4	31.4	-
	3.1	24.2	46
	5.8	1.4	12
50	5.4	7.4	43
70	7.5	despreciable	29

3

Al contrario que $\text{Py}(2)_5$, el receptor **Py3223** no parece acelerar en absoluto la hidrólisis del ATP. De hecho, los experimentos llevados a cabo en condiciones similares a las de análogo de mayor tamaño no muestran, en un periodo de tiempo medianamente razonable, un avance significativo del proceso ni siquiera aplicando condiciones ácidas y alta temperatura. Este hecho, unido a todos aquellos resultados recogidos en el seno del trabajo realizado en nuestro grupo confirma el papel fundamental desarrollado por los factores estructurales en el proceso de catálisis. Efectivamente, se ha comprobado que pequeñas alteraciones en la estructura pueden anular la reacción de transformación y que existe un tamaño mínimo de cavidad a partir del cual es factible que se manifieste la actividad enzimática pero que, al mismo tiempo, éste no debe ser demasiado grande para que el grado de preorganización de la misma sea importante. Los estudios llevados hasta la fecha parecen indicar que una cavidad de 21 miembros es un tamaño óptimo en el caso de los poliazacicloalcanos y poliazaciclofanos de estequiometría [1+1]. Sin embargo, no cabe descartar que receptores de mayor tamaño pueden actuar como buenos catalizadores siempre y cuando hayan sido diseñados de manera que posean elementos estructurales que deriven en un efecto reductor de la cavidad macrocíclica.

Por otro lado, dado el resultado negativo con el receptor **Py3223** y sabiendo que la actividad ATPasa a nivel biológico es favorecida por ciertos metales, se realizaron de nuevo las pruebas en presencia de un ión metálico, más concretamente, Zn(II) , para ver si se observaba algún avance en el proceso. Las condiciones elegidas fueron alta temperatura (40°C) y un pH entorno a 7, una zona donde el complejo ML^{2+} entre el receptor **Py3223** y el zinc se encuentra totalmente formado y

además predomina en solitario. Al respecto del experimento, cabe comentar que en un principio no se ha observado que la presencia del metal conlleve un aumento de la velocidad de hidrólisis, sin embargo, para descartar tal posibilidad sería necesario complementar el estudio con más pruebas al respecto variando las condiciones de pH y temperatura y también ensayando otros iones metálicos como por ejemplo el Mg(II).

4

Finalmente, sólo comentar que la interacción ATP-macrociclo, requisito previo al fenómeno de catálisis, se establece mediante interacciones de tipo electrostático y también mediante interacciones tipo π -stacking entre los anillos de piridina y las bases del nucleótido. Las interacciones de esta naturaleza a menudo se manifiestan con desplazamientos de las señales de protón (0.2-0.3 ppm) correspondientes a los núcleos aromáticos tanto del ATP como del receptor. Sin embargo, y a diferencia de lo encontrado para poliazaciclofanos cuyo espaciador aromático deriva del benceno, las pruebas realizadas con los dos piridinofanos en cuestión no evidencian un desplazamiento lo suficientemente significativo como para poder concluir algo al respecto. Como vemos en la *FIGURA 1.63*, las señales del ATP analizadas, dos singuletes situados a campo bajo y un doblete a campo más bajo, aparecen en el espectro del nucleótido libre centradas aproximadamente a 8.2, 8.3 y 6 ppm respectivamente, y permanecen prácticamente invariables en dichos valores cuando se registra el espectro de protón de la mezcla ATP-receptor a un pH similar. Del mismo modo, las señales del sistema aromático de piridina, que aparecen en ausencia de metal como un doblete y un triplete situados a 7.3 y 7.7 ppm respectivamente, tampoco sufren aparentemente desplazamiento alguno en el espectro registrado en presencia del sustrato.

Buscando corroborar el resultado anterior, el experimento fue repetido con el receptor **Py3223** pero usando ADP en lugar de ATP a pH 1.7-1.8 encontrándose de nuevo, tal y como ilustra la *FIGURA 1.64*, que los desplazamientos en las señales de protón no eran lo suficientemente remarcables como para ser atribuidos a la existencia de fenómenos de apilamiento entre los anillos aromáticos del receptor y del sustrato.

Puesto que las interacciones π -stacking sí han sido observadas en *mB(2)₅* así como en otros compuestos poliamínicos, tanto cíclicos como de cadena abierta, conteniendo espaciadores derivados del anillo de benceno, parece evidente pensar que la razón de la ausencia del fenómeno en los macrociclos que contienen piridina podría tener que ver con la presencia del nitrógeno adicional. Una explicación al respecto tendría en cuenta que, dado que a pH ácido el nitrógeno piridínico se encuentra casi con toda seguridad parcialmente protonado, tal y como se dedujo en su

momento del estudio ácido-base de los ligandos, es probable que la interacción no se produzca con la intensidad suficiente como para ser detectada por ^1H RMN debido a la repulsión que se establece entre esta carga positiva y las respectivas que también poseen la adenina, que es la base nitrogenada que conforma el componente aromático en los nucleótidos.

Figura 1.63

Espectros de protón registrados en un espectrofotómetro Varian 300 MHz a 25°C en D_2O y $\text{pH}=1.7-1.8$

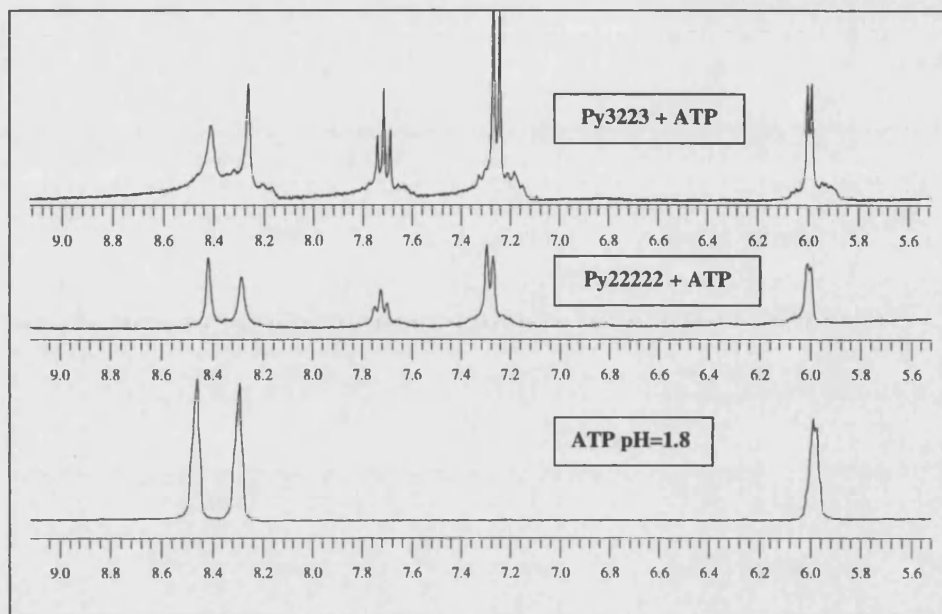
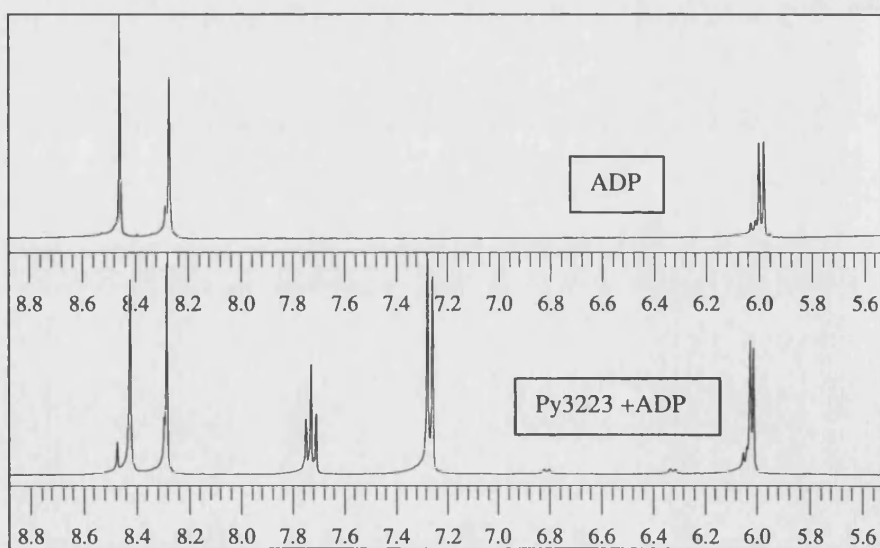


Figura 1.64

Espectros de protón registrados en un espectrofotómetro Varian 300 MHz a 25°C en D_2O y $\text{pH}=1.7-1.8$



Complejos mixtos AMP-Cu(II)

Como ya hemos podido comprobar por los resultados de los apartados anteriores, los receptores poliamínicos destacan por ser capaces de enlazar una gran variedad de especies catiónicas y aniónicas. Es más, la versatilidad que caracteriza a estos compuestos para unir otras especies en disolución permite que estructuras tan sencillas como las de los compuestos analizados en este trabajo sean capaces de estabilizar sustratos aniónicos a través de centros metálicos. El interés de los complejos así formados, denominados complejos mixtos o ternarios, proviene entre otros aspectos de la acción cooperativa que se atribuye a los iones metálicos en la transformación enzimática de ciertos sustratos.

Para ilustrar semejante comportamiento, el presente apartado expone los prometedores resultados encontrados en relación con el sistema ternario **Py3223-AMP-Cu(II)**. Para sistemas como éste, donde el número de variables es ciertamente elevado, el proceso de elaboración de un modelo de especiación que ajuste con los datos experimentales puede llegar a ser en ocasiones complicado. Por ejemplo, para este caso concreto el número de constantes que se requieren para definir el sistema se eleva a un total de 26 repartidas entre constantes de protonación del receptor, constantes de protonación del AMP, constantes de interacción del receptor con Cu(II) y constantes de interacción del receptor con AMP.

Una vez introducidos correctamente todos estos datos de partida, el éxito y la rapidez del ajuste dependerá de que el número y tipo de especies propuestos en el modelo inicial no se hallen muy alejados de la realidad. Además, una vez completado el ajuste, la veracidad del modelo encontrado puede ser comprobada repitiendo el proceso iterativo pero ampliando los grados de libertad del sistema; es decir, que tenga lugar el ajuste simultáneo de las constantes de los aductos ternarios y las de los complejos binarios Ligando-Cu(II). De esta forma, si el modelo es sólido el ajuste en estas condiciones ha de llevarse a cabo sin contratiempos y obteniendo valores similares a los proporcionados por los correspondientes ajustes individuales.

Teniendo en cuenta lo comentado, en la *TABLA 1.9* se han incluido tanto los resultados correspondientes al ajuste individual de los complejos ternarios (Ajuste A) como los obtenidos del ajuste conjunto de éstos con los complejos L:Cu(II) (Ajuste B). Todas las constantes, expresadas en unidades logarítmicas, han sido determinadas potenciométricamente a 25°C empleando como soporte iónico NaClO₄ 0.15 mol dm⁻³. La concentración de ligando empleada en las medidas fue

aproximadamente 1×10^{-3} en tanto que las concentraciones del anión, [A], y del metal, [M] estuvieron comprendidas entre $2[L]$ y $[L]$.

TABLA 1.9 Constantes de estabilidad en unidades logarítmicas determinadas a 298.1 ± 0.1 K para los aductos formados por el ligando Py3223 con el nucleótido AMP en presencia de Cu(II). $[L]=1 \times 10^{-3}$, $2[L] \geq [A] \geq [L]$, $2[L] \geq [M] \geq [L]$. Intervalo de pH estudiado, 2.5-11.

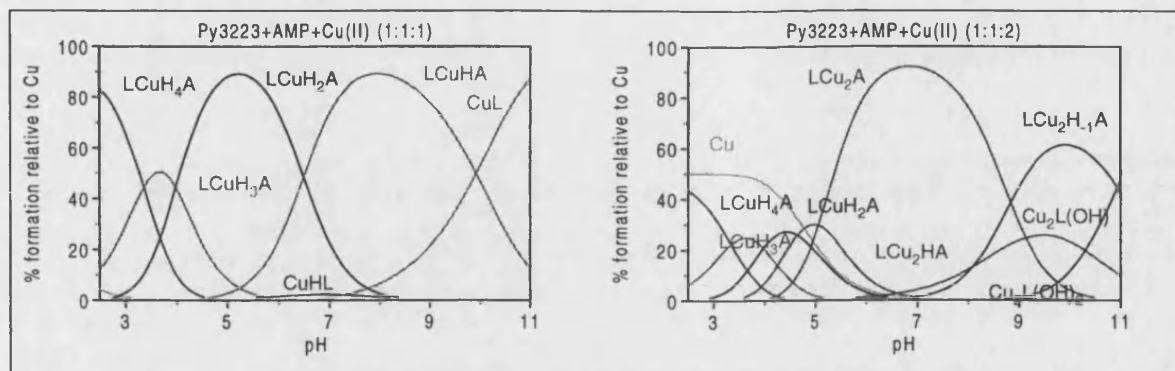
M= Cu(II), A= AMP ²⁻ , L=Py3223		
Reacción ^a	Ajuste A	Ajuste B
$L + M \rightleftharpoons ML$	20.43	20.49(4)
$L + M + H \rightleftharpoons MHL$	27.39	27.40(1)
$L + M + H \rightleftharpoons MH_2L$	30.14	30.14(6)
$L + 2M + H_2O \rightleftharpoons ML(OH) + H$	20.65	20.63(3)
$L + 2M + 2H_2O \rightleftharpoons ML(OH)_2 + 2H$	10.84	10.72(5)
$L + M + A + H \rightleftharpoons MAHL$	34.06(5)	34.08(6)
$L + M + A + 2H \rightleftharpoons MAH_2L$	40.55(6)	40.55(6)
$L + M + A + 3H \rightleftharpoons MAH_3L$	44.53(7)	44.53(7)
$L + M + A + 4H \rightleftharpoons MAH_4L$	47.88(7)	47.88(7)
$L + 2M + A \rightleftharpoons M_2AL$	33.74(7)	33.72(7)
$L + 2M + A + H \rightleftharpoons M_2AHL$	38.8(1)	38.8(1)
$L + 2M + A + H_2O \rightleftharpoons M_2AHL(OH) + H$	24.9(1)	24.8(1)

^a Se omiten las cargas para simplificar. ^b El número entre paréntesis corresponde a la desviación estándar de la última cifra significativa

Como se puede comprobar, los resultados de ambas columnas son prácticamente idénticos con pequeñas diferencias que se justifican en base al error experimental. Ello prueba que, efectivamente, los aductos mixtos encontrados son factibles y tienen existencia real. Más concretamente, **Py3223** forma en total siete especies distintas con AMP y Cu(II), de las cuales cuatro contienen un centro metálico y tres corresponden a especies binucleares. Como prueba de su estabilidad, los diagramas de la *FIGURA 1.65* muestran un tanto por ciento de formación de los aductos ternarios muy elevado. De esta forma, en la zona de pH intermedio encontramos que las especies CuLH, CuLH₂A y Cu₂LA casi alcanzan un 100% de formación. Además, en las representaciones de la *FIGURA 1.65* se aprecia que el sistema ajustado con un equivalente de cobre da lugar a exclusivamente especies protonada en tanto que cuando dos equivalentes de cobre fueron empleados observamos formación de hidroxocomplejos a valores básicos de pH.

Figura 1.65

Diagramas de distribución para el sistema ternario Py3223-AMP-Cu(II) obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos incluidos en la Tabla 1.9.



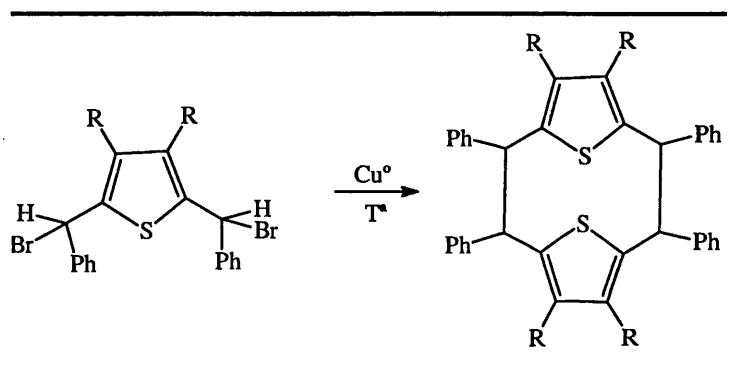
1-3 POLIAZA[n]-(2-5)-TIOFENOFANOS

1-3.1 Antecedentes

1

A diferencia de la piridina, el otro heterociclo aromático situado en el punto de mira del presente capítulo, el interés despertado por el tiofeno dentro de la química macrocíclica no ha seguido una trayectoria uniforme con alternancia de fructíferos periodos con otros de sequía sintética. No en vano este anillo aromático es conocido por su tardía incorporación a las estructuras macrocíclicas pues no fue hasta 1941 cuando Steinkopf y col. lograron aislar el que podríamos considerar como el primer tiofenofano como resultado de la condensación del 3,4-dibromo-2,5-bis(fenilbromometil)tiofeno tratado con bronce de cobre a temperatura elevada (FIGURA 1.66).⁴⁹

Figura 1.66



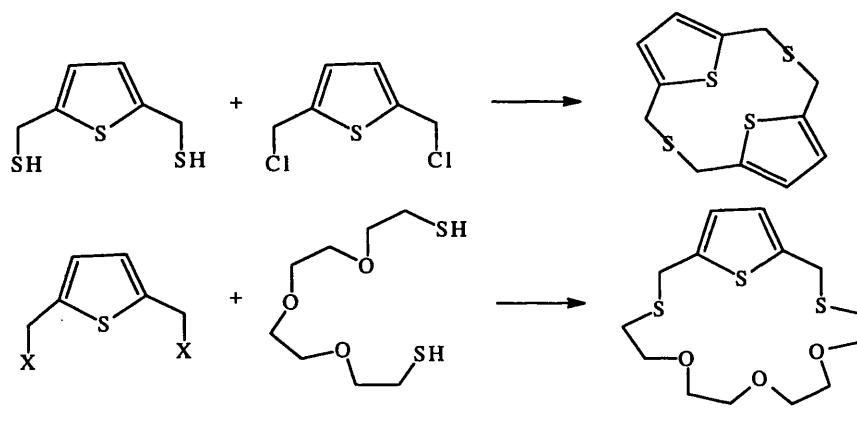
El origen de tal situación podría atribuirse quizás al hecho de que las mayores expectativas de aplicabilidad del tiofeno se han centrado mayoritariamente en el área de la química del estado sólido. La relativa facilidad que posee este anillo para electropolimerizar así como sus características de interés electroquímico y óptico han desviado mayoritariamente su aplicabilidad hacia la obtención de materiales para electrodos, semiconductores orgánicos, y más recientemente, hacia el área de los polímeros conductores (CPs).⁵⁰

⁴⁹ W. Steinkopf, R. Leitsman and K. H. Hofmann; Justus Liebigs Ann. Chem., 1941, 546, 180.

⁵⁰ J. Roncali, Chem. Rev., 1992, 92, 711.

Con todo, tras el avance experimentado por la química macrocíclica impulsado por los trabajos desarrollados por Pedersen con compuestos tipo éter corona, hicieron su aparición, aunque tímidamente, algunas estructuras macrocíclicas de tiofeno con grupos dadores oxígeno y/o azufre (FIGURA 1.67). Sin embargo, frente a otros anillos aromáticos y heteroaromáticos el impacto del tiofeno dentro del contexto macrocíclico ha sido y es mucho menor y, siempre ocupando segundos planos, los métodos sintéticos que lo implican han avanzado lentamente a la sombra de procedimientos previamente ensayados con el más extendido furano.^{51, 52}

Figura 1.67



En este sentido, cabe comentar que entre todos los productos macrocíclicos obtenidos destacan por ser clara mayoría los derivados del 2,5-tiofeno debido, fundamentalmente, a que la relativa sencillez de funcionalización de las posiciones colaterales al átomo de azufre facilita la preparación de los reactivos de partida.⁵³

En este contexto, la incorporación del tiofeno a la síntesis de poliazamacrociclos no ha sido objetivo de demasiados grupos de trabajo. Por ello la literatura al respecto es bastante escasa lo cual limita sobremanera el análisis y contrastación de los resultados. Además, habitualmente las estructuras contienen no una unidad aromática sino varias, tal es el caso de los derivados de naturaleza

⁵¹ a) Y. L. Gol'dfarb and M. S. Kondakova; *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk*, **1956**, 1208; b) F. Dallacker and V. Mues; *Chem. Ver.*, **1975**, 108, 569.

⁵² a) D. J. Zwennburg and H. Wynberg; *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 333; b) Th. Kauffmann; *Tetrahedron*, **1972**, 28, 5183.

⁵³ W. Carruthers and M. G. Pellatt; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1973**, 1, 1136.

porfirinógena o los productos de estequiometría [2+2] como los ilustrados en las FIGURAS 1.68 y 1.69, y pocas veces contienen nitrógeno como único heteroátomo dador.^{54, 55}

Figura 1.68

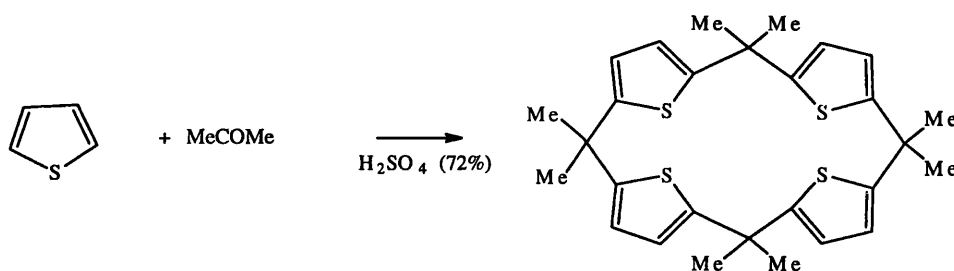
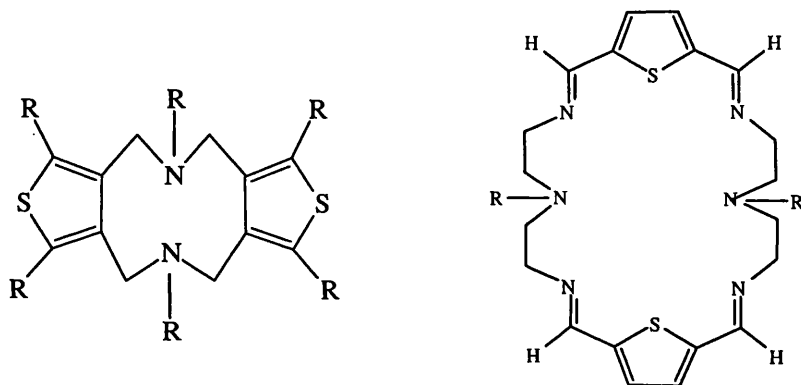


Figura 1.69



Del mismo modo, tampoco existen estudios detallados acerca de las propiedades básicas de los compuestos en cuestión y los pocos complejos formados han sido obtenidos empleando metales como la plata o el mercurio que por su gran tamaño y baja densidad de carga resultan afines con las características enlazantes del átomo azufre. Al respecto, cabe comentar el vacío total que existe en cuanto a la aplicabilidad de los compuestos de tiofeno como receptores dentro del emergente campo

⁵⁴ a) O. Meth-Cohn; *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 91; b) W. E. Parham and J. F. Dooley; *J. Org. Chem.*, **1968**, **33**, 1476.

⁵⁵ a) Y. L. Gol'dfarb and M. S. Kondakova; *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1961**, 501; b) J. M. Barker, J. D. E. Chaffin, J. Halfpenny, P. R. Huddleston and Potlaki F. Tseki; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**. H. Adams, N. A. Bailey, P. Bertrand, S. R. Collison, D. E. Fenton, S. J. Kitchen; *Inorg. Chim. Acta* **250** **1996**, 139.



de la coordinación aniónica. En realidad, hasta la fecha nosotros no tenemos constancia de ningún compuesto de características similares a los recogidos en esta memoria, esto es, macrociclos poliamínicos saturados que combinen en relación 1:1 un anillo de tiofeno y una cadena polinitrogenada.

A pesar de ello, la síntesis de combinados macrociclos nitrógeno-azufre es un campo científico en expansión y en los últimos años el anillo tiofénico vuelve a estar en el punto de mira de muchas de las investigaciones como método alternativo de incorporar átomos de azufre a las estructuras de los receptores.

1-3.2 Estudio Acido-base de los Compuestos en Disolución Acuosa

Medidas Potenciométricas

1

Tomando como criterio unificador el tipo de cadena presente en el compuesto, en las *TABLAS 1.10a, 1.10b y 1.10c* se recogen los logaritmos de las constantes que caracterizan los equilibrios ácido-base en disolución acuosa de los receptores **T323**, **T222** y **T2222** determinadas potenciométricamente a 298.1 ± 0.1 K en 0.15 mol dm^{-3} NaCl. Junto a las constantes anteriores se han recopilado también las correspondientes a los análogos bencilados, **mB323**, **mB222** y **mB2222**,⁵⁶ donde la unión *meta*- del espaciador aromático a la cadena es equivalente a la unión a las posiciones 2 y 5 del anillo de tiofeno. Asimismo, también se han incluido los datos disponibles de poliazaciclofanos obtenidos con el mismo tipo de cadena pero con enlace a ella en *para*- (**pB222**, **pB323** y **pB2222**)⁵⁶ o en *orto*- (**oB222**)⁵⁷ con objeto de analizar la influencia del tamaño de la cavidad del macrociclo sobre las propiedades ácido-base. Al respecto de estos datos adicionales hay que tener en cuenta que tan solo las constantes correspondientes al único derivado en *orto*, **oB222** han sido calculadas usando el mismo electrolito empleado en las medidas efectuadas a los tiofenofanos en tanto que para el resto de macrociclos las constantes se calcularon en NaClO₄. Las estructuras y nomenclatura abreviada de todos los compuestos objeto de estudio pueden ser consultadas en la *FIGURA 1.70*.

2

La conclusión más inmediata acerca del comportamiento ácido-base de los poliaza-(2,5)-tiofenofanos es que no difiere sustancialmente del encontrado para los poliazametaciclofanos equivalentes. Así, el receptor tiofénico de menor tamaño, **T222**, su equivalente **mB222** y el derivado **pB222**, manifiestan una misma tendencia caracterizada por presentar tres grupos de constantes, dos relativamente altas, una intermedia y otra más baja, todas ellas del mismo orden. El

⁵⁶ Resultados sin publicar.

TABLA 1.10a Constantes ácido-base en unidades logarítmicas para los receptores T222, mB222, pB222 y oB222 determinadas a 298.1 ± 0.1 K; 1×10^{-3} mol dm⁻³, intervalo de pH estudiado 2-11. .

Reacción ^e	L=T222 ^a		L=mB222 ^b		L=pB222 ^c		L=oB222 ^d	
	log K	Δ	log K	Δ	log K	Δ	log K	Δ
L + H \rightleftharpoons HL	9.37(1) ^f		9.52		9.39	-	10.38	-
HL + H \rightleftharpoons H ₂ L	8.35(2)	1.0	8.74	0.8	8.45	0.9	9.30	1.1
H ₂ L + H \rightleftharpoons H ₃ L	5.04(2)	3.3	5.61	3.1	5.38	3.1	2.96	6.3
H ₃ L + H \rightleftharpoons H ₄ L	2.69(4)	2.3	2.77	2.8	2.51	2.9	-	-
Log β^g	25.45		26.64		25.73		22.64	

TABLA 1.10b Constantes ácido-base en unidades logarítmicas para los receptores T323, mB323 y pB323 calculadas a 298.1 ± 0.1 K; 1×10^{-3} mol dm⁻³, intervalo de pH estudiado 2-11.

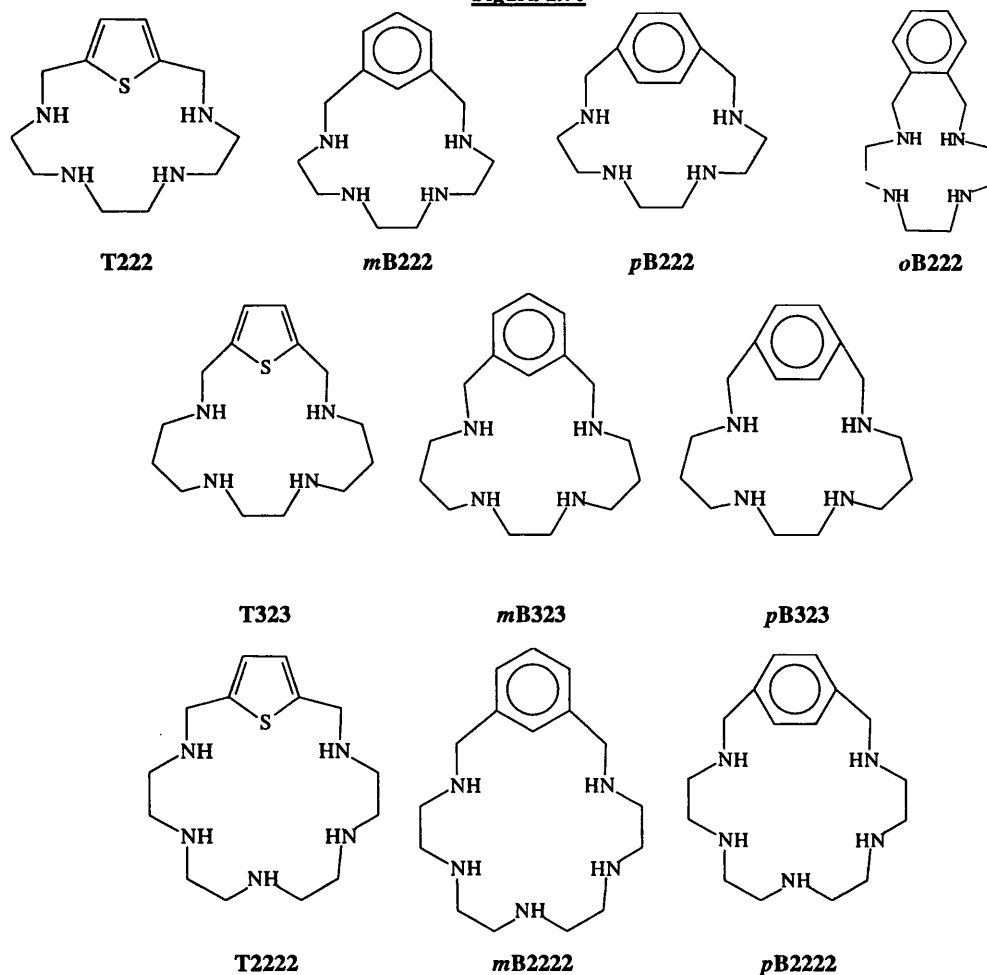
Reacción ^e	L=T323 ^a		L=mB323 ^b		L=pB323 ^c	
	log K	Δ	log K	Δ	log K	Δ
L + H \rightleftharpoons HL	10.22(2) ^f		10.01		9.93	-
HL + H \rightleftharpoons H ₂ L	8.90(3)	1.3	9.23	0.8	9.09	0.8
H ₂ L + H \rightleftharpoons H ₃ L	7.39(4)	1.5	7.59	1.6	7.44	1.6
H ₃ L + H \rightleftharpoons H ₄ L	4.20(6)	3.2	3.49	4.1	3.61	3.8
Log β^g	30.71		30.32		30.07	

TABLA 1.10c Constantes ácido-base en unidades logarítmicas para los receptores T2222, mB2222 y pB2222 determinadas a 298.1 ± 0.1 K; 1×10^{-3} mol dm⁻³, intervalo de pH estudiado 2-11.

Reacción ^e	L=T2222 ^a		L=mB2222 ^b		L=pB2222 ^c	
	log K	Δ	log K	Δ	log K	Δ
L + H \rightleftharpoons HL	10.36(3) ^f		10.57		10.68	-
HL + H \rightleftharpoons H ₂ L	9.18(3)	1.2	9.08	1.5	9.29	1.4
H ₂ L + H \rightleftharpoons H ₃ L	8.02(4)	1.2	8.14	0.9	8.66	0.6
H ₃ L + H \rightleftharpoons H ₄ L	4.17(4)	3.8	4.49	3.6	7.23	1.4
H ₄ L + H \rightleftharpoons H ₅ L	>2	-	>2	-	3.93	3.3
log β^g	31.73		32.28			39.73

^a El presente trabajo, I= 0.15 mol dm⁻³ NaCl. ^b Constantes tomadas de la ref. 25, (25°C, I=0.15 mol dm⁻³ NaClO₄). ^c Constantes tomadas de Ref., I=0.15 mol dm⁻³ NaClO₄. ^d Resultados sin publicar, I= 0.15 mol dm⁻³ NaCl. ^e Las cargas han sido omitidas para simplificar. ^f El número entre paréntesis es la desviación estándar de la última cifra significativa. ^g Constante de basicidad global, β =

Figura 1.70

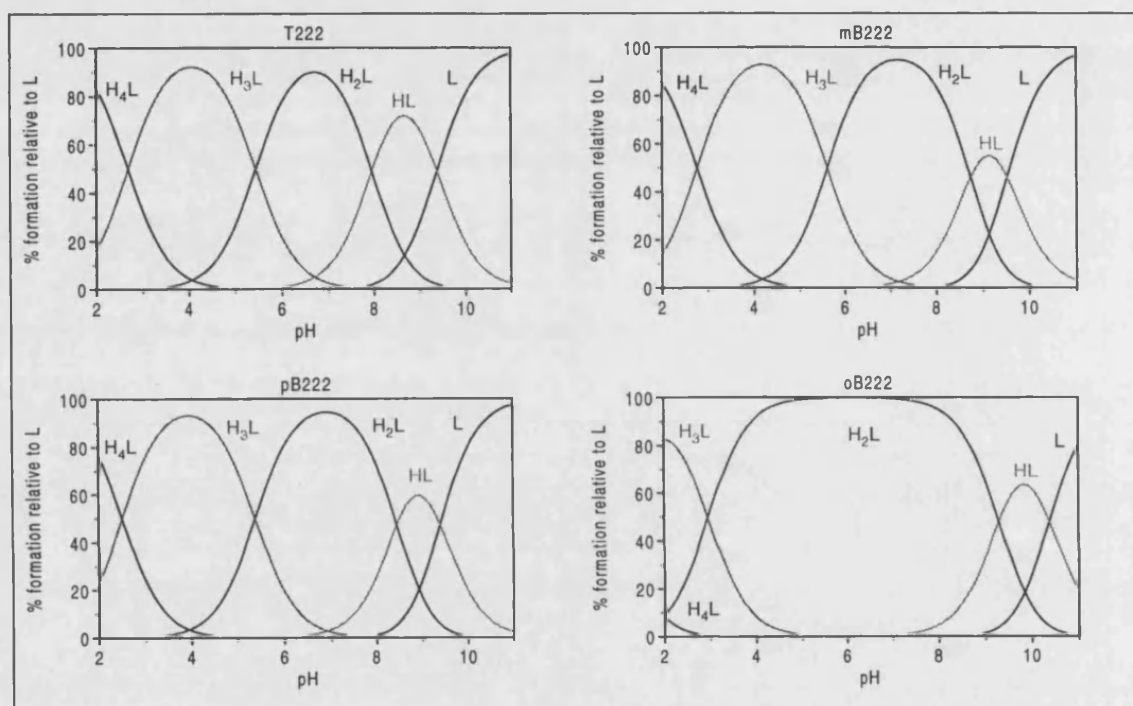


paralelismo entre estos tres macrociclos en cuanto a propiedades ácido-base puede apreciarse gráficamente a partir de los diagramas de distribución de especies obtenidos con el programa HYSS y que se hayan incluidos en la FIGURA 1.71. El comportamiento por ellos manifestado, típico de las tetraminas cíclicas, aparece modificado sin embargo en el caso del análogo **oB222** y en los macrociclos derivados de la poliamina 323. En ambos casos, las desviaciones encontradas pueden ser explicadas en base a la mayor o menor repulsión electrostática que se establece entre los grupos amonio que se van formando a medida que avanza la protonación.¹⁹ Por un lado, en el receptor **oB222** el limitado tamaño de su cavidad unido a la presencia exclusiva de cadenas etilénicas que imponen distancias entre nitrógenos relativamente cortas provoca un descenso en el valor de las últimas protonaciones; de hecho, el efecto de repulsión entre cargas del mismo signo es tan

desfavorable que la cuarta y última constante no ha podido ser determinada potenciométricamente por presentar un valor inferior a 2 unidades logarítmicas. En cambio, semejante cavidad se convierte en una ventaja durante las primeras protonaciones ya que su alto grado de preorganización seguramente permite estabilizar la densidad de carga mediante la formación de puentes de hidrógeno.

Figura 1.71

Diagramas de distribución de especies para los macrociclos derivados de la poliamina 222 obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos incluidos en la Tabla 1.10a.



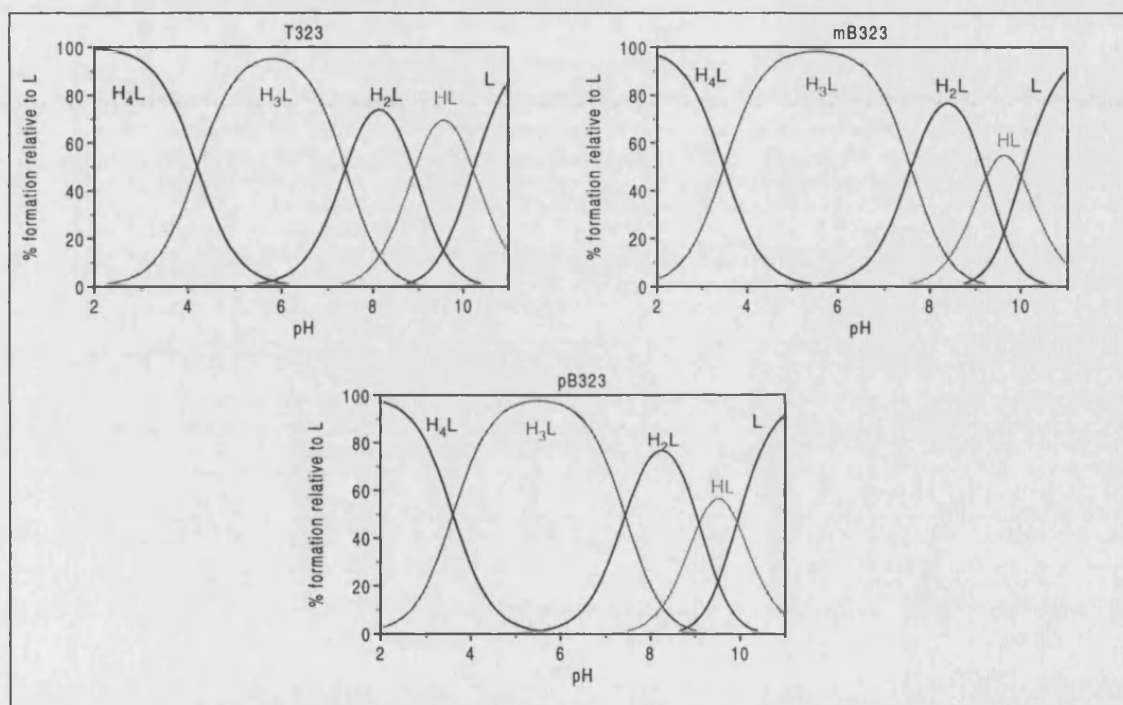
Es por ello que de los cuatro macrociclos sintetizados a partir de la poliamina 222 es precisamente el derivado *orto*- el que destaca por poseer las dos primeras constantes ácido-base más elevadas, lo que a su vez deriva, tal y como muestra el diagrama de distribución de especies de la FIGURA 1.72, en un predominio casi absoluto de la forma diprotonada de este receptor en un amplio intervalo de pH.

Al contrario que en el compuesto *o*B222, en el caso de los macrociclos derivados de la cadena 323 la presencia de unidades propilénicas contribuye a “agrandar” la cavidad macrocíclica e introduce más separación entre nitrógenos contiguos. De esta forma, se reducen las repulsiones entre grupos cargados y se produce un aumento generalizado de la basicidad, especialmente la de aquellos

grupos amino implicados en las últimas protonaciones. Con ello se consigue que la tendencia numérica consista en tres constantes relativamente altas y una última más baja, tendencia que en cierto modo recuerda a la que caracteriza a las pentaminas cíclicas. Es más, la contribución por efecto del agrandamiento consigue que **T323** asuma una basicidad global más cercana a la de **T2222**, ligando con cinco nitrógenos, que a la de la tetramina **T222**. Con todo, de nuevo encontramos que el grupo formado por estos tres compuestos presenta un comportamiento ácido-base en disolución prácticamente análogo con diagramas de distribución de especies que apenas se diferencian en unos pocos detalles (ver *FIGURA 1.72*).

Figura 1.72

Diagramas de distribución de especies para los macrociclos derivados de la polimina 323 obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos incluidos en la Tabla 1.10b.



3

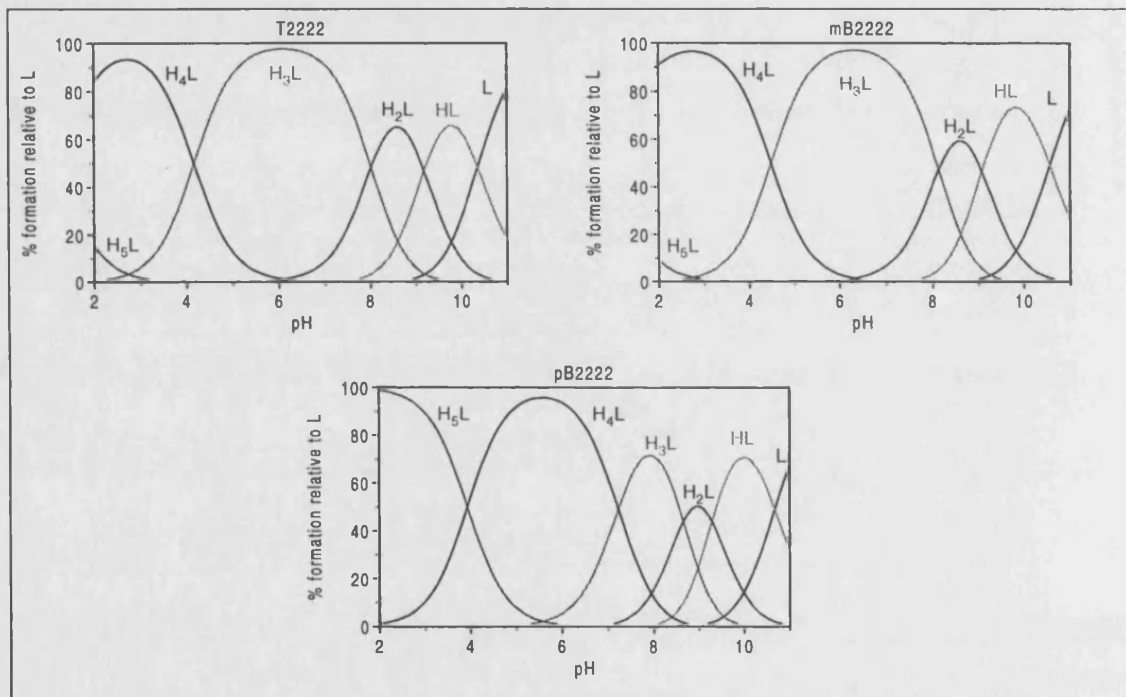
Al igual que en los casos anteriores, el macrociclo tiofénico **T2222** y su equivalente con benceno presentan idéntico comportamiento en cuanto a propiedades ácido-base. Este hecho, unido a los resultados discutidos para las tetraaminas, sugiere que el anillo de tiofeno ofrece escasa influencia sobre las propiedades ácido-base de estas poliaminas cíclicas. Además, las constantes de protonación de estos los receptores **mB2222** y **T2222**, manteniendo la tendencia tradicional de las

pentaminas cíclicas, presentan tres primeras constantes altas y las restantes más bajas, siendo la última en ambos casos tan baja que no ha podido ser determinada a partir de la valoración potenciométrica. Este comportamiento es indicativo de que las tres primeras protonaciones no ocurren en nitrógenos adyacentes y las dos últimas sí.

Por el contrario, en **pB2222** el ligero aumento en el tamaño de la cavidad que supone el enlace en *para*- genera un aumento significativo de las últimas que deriva en un aumento de la basicidad global de casi cinco unidades logarítmicas respecto a sus análogos **T2222** y **mB2222**. Este aumento de la basicidad conlleva, tal y como muestran el diagrama de distribución de especies de la **FIGURA 1.73**, un desplazamiento a pH básicos de las especies tri- tetra- y pentaprotonadas.

Figura 1.73

Diagramas de distribución de especies de los macrociclos derivados de la poliamina 2222 obtenidos con el programa HYSS a partir de los datos incluidos en la 1.10c.



Resonancia Magnética Nuclear: Secuencias de Protonación

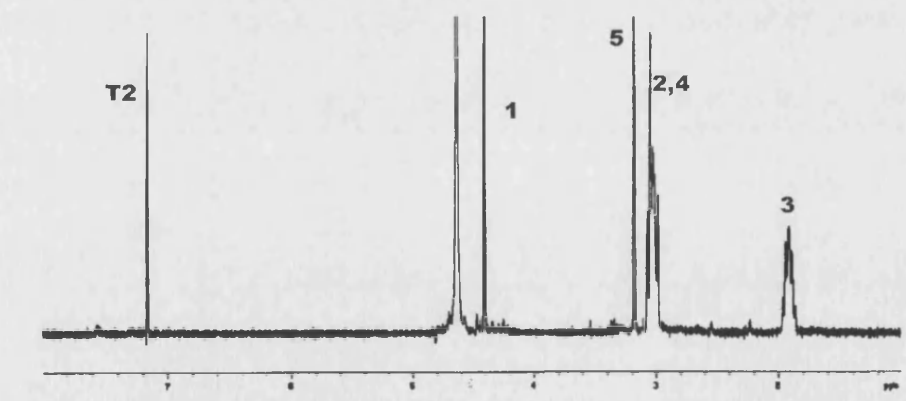
Al igual que se hizo con los receptores **Py3223**, **mB3223** y **3223L** en este mismo capítulo, los resultados potenciométricos obtenidos acerca de las propiedades ácido-base de los poliaza[n]-(2,5)-tiofenofanos han sido complementados mediante estudios de espectroscopía RMN.

Los cambios que se suceden en los desplazamientos químicos por efecto de la protonación de las aminas requieren como punto de partida una asignación inequívoca, mediante experimentos de RMN bidimensionales, de los espectros de protón y carbono de uno de los pH extremos. La simetría binaria que presentan los macrociclos tiofénicos reduce el número de resonancias esperadas en sus espectros ^1H y ^{13}C a la mitad. Es por ello que, tal y como podemos ver en la **FIGURA 1.74**, los espectros de protón se caracterizan por tres grupos de señales:

- Señales aromáticas (T2). Son las que aparecen a campo más bajo y consisten, en este caso particular, en único singulete
- Señal tenílica (1). Es una resonancia típica de este tipo de compuestos que corresponde a los protones del metileno que actúa de enlace entre el anillo aromático y la cadena poliamínica. Aparece como un singulete cerca de la señal del D_2O .
- Señales de los núcleos alifáticos (2, 3, 4 y 5). Aparecen a campo alto y suelen aparecer como tripletes o singuletes. En el caso de que existan unidades propilénicas, los protones del $-\text{CH}_2-$ central se reconocen fácilmente como un multiplete a campo más alto (3).

Figura 1.74

Espectro de protón para el receptor T323 registrado a 298.1 ± 0.1 K en D_2O



Estudio de las secuencias de protonación de los compuestos T222 y T323

En las FIGURAS 1.75 y 1.76 se muestran las gráficas que recogen la variación de los desplazamientos químicos en función del pH para ciertos núcleos que resultan significativos a la hora de determinar la secuencia de protonación de los macrociclos T222 y T323. Dichas Figuras incluyen además el correspondiente diagrama de distribución de especies, que nos informa sobre cual es la forma protonada del receptor que predomina en disolución en cada valor de pH, y una representación de la estructura de los compuestos numerada según el criterio empleado en la asignación de las distintas señales de resonancia. En dicha estructura también se resaltan algunos hidrógenos y carbonos situados en α o en β respecto a grupos amino de los que haremos un amplio uso durante la discusión de los resultados.

Figura 1.75

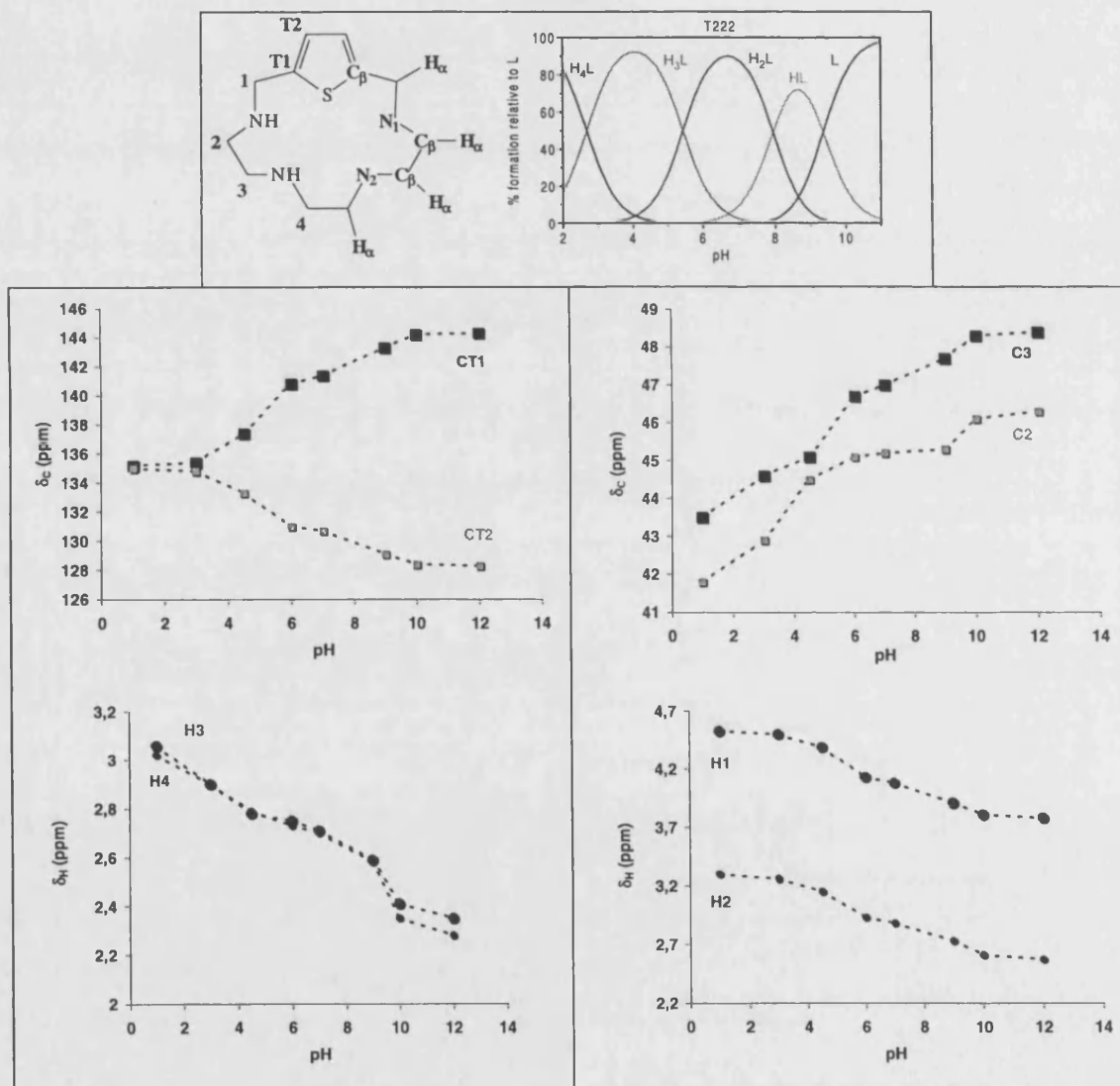
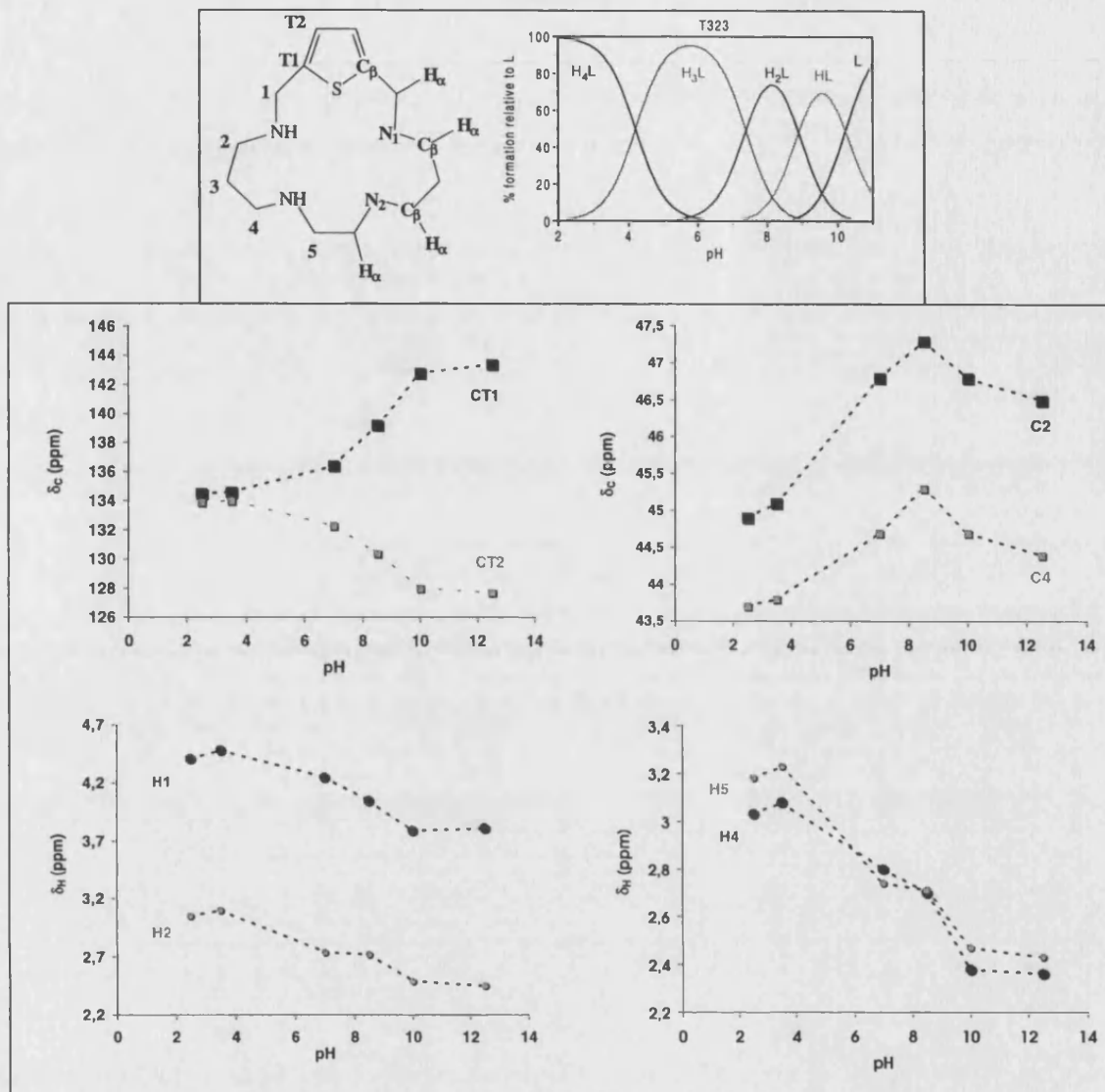


Figura 1.76

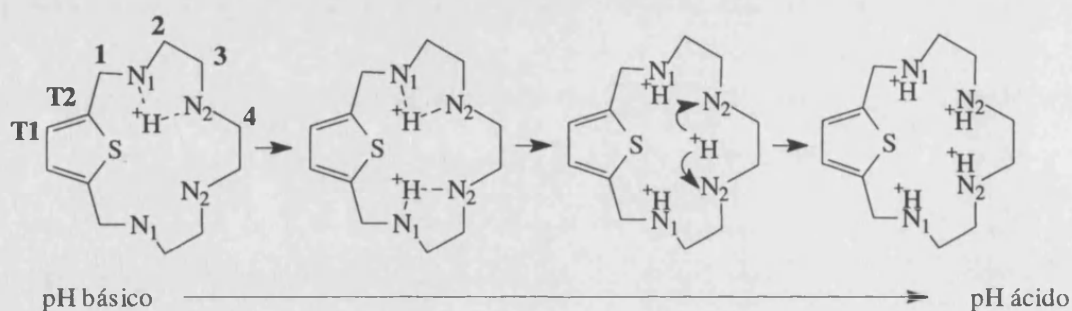


Tras analizar las gráficas anteriores comprobamos que, lo mismo que sus análogos bencilados *mB222* y *mB323*, los ligandos *T222* y *T323* asumen un modelo en el que las primeras protonaciones afectan preferentemente a los nitrógenos cercanos al anillo de tiofeno (N1) en tanto que las últimas tenderían a fijarse en los nitrógenos centrales (N2). Para ambos receptores tal conclusión se deduce fundamentalmente a partir del desplazamiento químico del carbono T1 cuya variación más importante tiene lugar en el intervalo de pH en el que predominan las especies HL^+ y H_2L^{2+} . Otras evidencias que respaldan la localización de las primeras protonaciones en la zona de los nitrógenos N1 son los desplazamientos experimentados por los protones adyacentes a los nitrógenos tenfícos que también resultan más afectados a pH básico que a pH ácido.

De esta forma, como ilustra en particular para T222 el esquema de la *FIGURA 1.77*, en ambas tetraminas derivadas de tiofeno las dos primeras protonaciones estarían deslocalizadas aunque afectando fundamentalmente a N1 y N2. En cambio, la formación de la especie triprotonada desplazaría los dos primeros protones hacia los laterales del anillo y localizaría el tercero entrante en situación de intercambio entre los dos nitrógenos centrales de la cadena. Esta reorganización de las cargas desencadenada por la llegada del tercer protón, implica una mayor delimitación de las mismas y se refleja como un aumento generalizado en la pendiente de los trazados de las gráficas. Sin embargo, al llegar a pH ácido y comenzar a formarse la especie H_4L^{4+} , dichos aumentos se individualizan manifestándose exclusivamente para los núcleos cercanos a los nitrógenos destinados a soportar la cuarta y última protonación, esto es, los nitrógenos centrales N2

Figura 1.77

Representación aproximada del esquema de protonación propuesto para los receptores T222 y T323

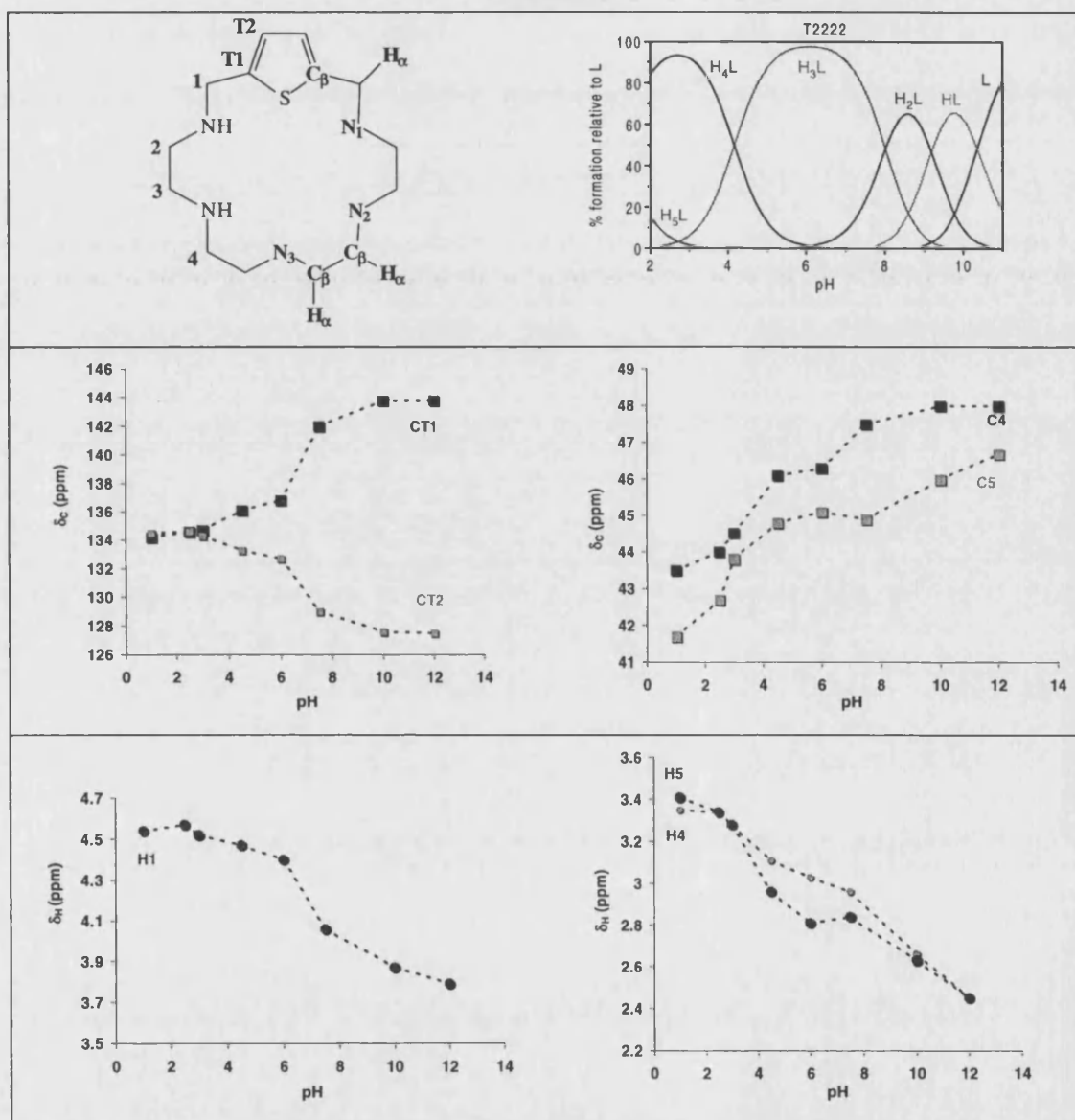


Aunque esencialmente el esquema de protonación de los macrociclos **T222** y **T323** es el mismo, existen ciertas particulares relacionadas con el distinto tamaño de cavidad. Así, mientras que para el receptor que contiene unidades propilénicas, **T323**, los cambios de pendiente en la gráfica de CT1 destacan por ser bastante acusados, en el macrociclo **T222** el desplazamiento a campo alto para el mismo núcleo transcurre con una pendiente más suave y uniforme. Por otro lado, la mayor libertad conformacional del receptor **T323** y su cavidad ligeramente más amplia actúan más permisivamente a favor de la movilidad de las cargas y hacen más relevante en este receptor la cinética de intercambio de las mismas entre nitrógenos. Gracias a ello en **T323** sería posible captar fenómenos de desprotonación que en **T222** pasan desapercibidos. Tales fenómenos, reflejados gráficamente en forma de desplazamientos a campo bajo de los carbonos β afectados, son precisamente lo que observamos en las gráficas de **T323** para C2, que sería el carbono que señalaría la desprotonación de N2, y C4, carbono que indicaría la pérdida de densidad de carga sobre N1.

Estudio de la secuencia de protonación para el receptor T2222

La FIGURA 1.78 recoge las gráficas de la variación de los desplazamientos químicos en función del pH para ciertos núcleos que resultan significativos a la hora de determinar la secuencia de protonación del macrociclo T2222, el correspondiente diagrama de distribución de especies y la representación de la estructura del compuesto numerada según el criterio empleado en la asignación de las distintas resonancias.

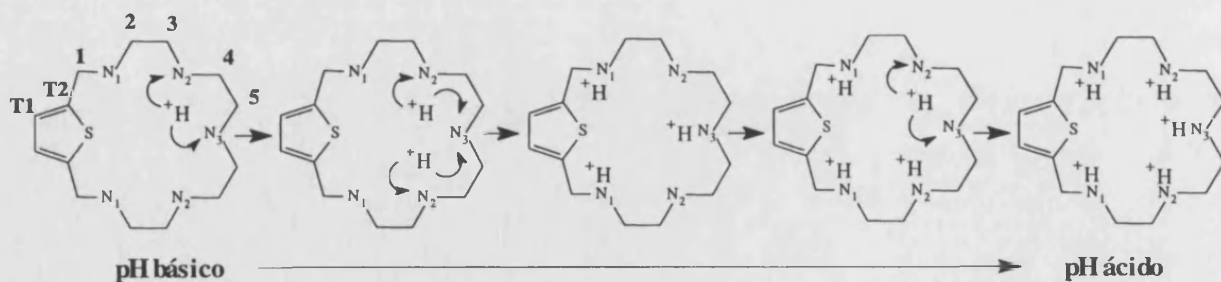
Figura 1.78



El hecho que más destaca del análisis conjunto de la variación de las frecuencias de resonancia con el pH para el compuesto **T2222** es el hecho de que, tanto el inicio como el final de la secuencia de protonación en el compuesto concentran la densidad de carga en la zona opuesta al anillo aromático, limitando el protagonismo de los nitrógenos tenílicos al intervalo de pH donde tiene lugar la formación de la especie triprotonada. De hecho, es precisamente con la entrada del tercer protón cuando los trazados de las gráficas de H1 y CT1 acusan cambios de pendiente más pronunciados, un comportamiento equivalente al discutido para los receptores de menor tamaño **T222** y **T323** y que, como entonces, relacionamos con una reorganización de las cargas en la cavidad. Dicha reorganización, consigue minimizar las repulsiones electrostáticas que ya comienzan a ser importantes aplicando como distribución más eficaz aquella que “fija” dos protones en los nitrógenos N1 y mantiene el tercero preferentemente sobre N3. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurría en las especies H_3L^{3+} de las tetraminas **T222** y **T323**, la presencia de un quinto nitrógeno en **T2222** consigue un efecto estabilizador adicional ya que evita que los grupos cargados ocupen posiciones adyacentes. En estas condiciones, es de esperar que los fenómenos de intercambio entre nitrógenos vecinos se reduzcan considerablemente ya que llevan asociados cambios que siempre supondrán un aumento de las repulsiones. Es por ello que, coincidiendo con el máximo de formación de la especie triprotonada entorno a pH 6, observamos que en general los movimientos de las señales se atenuan considerablemente hasta que la entrada del cuarto protón hace necesario el desplazamiento de la carga localizada en N3 hacia uno de los nitrógenos adyacentes. Teniendo en cuenta los comentarios anteriores, la **FIGURA 1.79** muestra de manera aproximada lo que sería la secuencia de protonación a nuestro juicio más coherente en relación con las evidencias experimentales.

Figura 1.79

Representación aproximada del esquema de protonación propuesto para el receptor T2222



1-3.3 Interacción con Iones Metálicos de Interés Biológico

Cu(II)

Constantes de Estabilidad

1

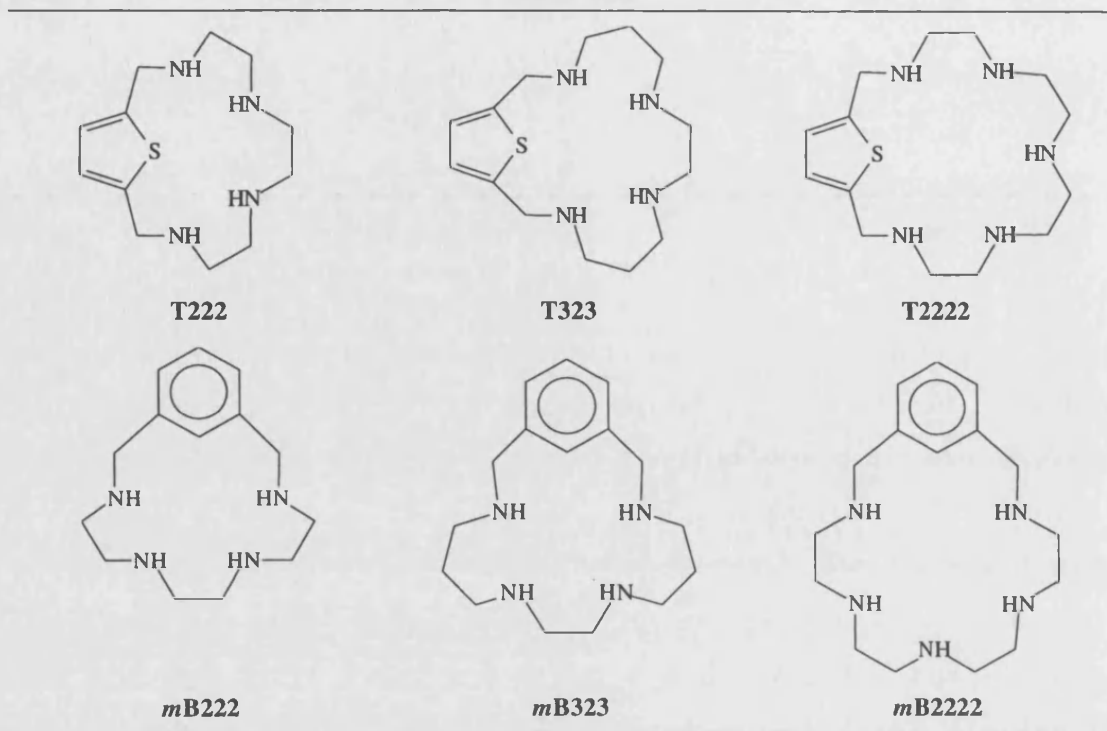
La TABLA 1.11 recoge los logaritmos de las constantes de estabilidad en disolución acuosa de los complejos de Cu(II) formados por los receptores T222, T323 y T2222 así como los calculados para sus equivalentes con benceno mB222, mB323 y mB2222.²⁵ En todos los casos las constantes de los macrociclos han sido determinadas potenciométricamente a 298.1 ± 0.1 K de temperatura y en relaciones molares Ligando: Metal 1:1 y 1:2. La fuerza iónica empleada en las medidas fue NaCl 0.15 mol dm^{-3} para los derivados de tiofeno y NaClO_4 0.15 mol dm^{-3} para los poliazametaciclofanos. Las estructuras y nomenclatura abreviada de los compuestos objeto de discusión pueden ser consultadas en la FIGURA 1.80.

TABLA 1.11 Constantes de estabilidad para los complejos de Cu(II) formados por los receptores T323, T222 y T2222 calculadas a 298.1 ± 0.1 K en relación molar L:M 1:1 y 1:2; concentración de todos los reactivos $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, intervalo de pH estudiado 2-11.

Reacción ^a	L=T222 ^b	L=mB222 ^c	L=T323 ^b	L=mB323 ^c	L=T2222 ^b	L=mB2222 ^c
$\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{CuL}$	11.89(3) ^d	13.52	12.39(2)	13.22	14.46(4)	14.43
$\text{CuL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuHL}$	6.59(1)	6.94	7.74(5)	8.18	7.40(6)	9.27
$\text{CuHL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuH}_2\text{L}$	3.76(3)	3.65	6.49(4)	-	5.39(8)	5.53
$\text{CuH}_2\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuH}_3\text{L}$	-	-	-	-	-	3.56
$\text{Cu} + \text{L} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{LOH} + \text{H}$	3.14(4)	4.59	3.26(5)	3.16	-	-
$2\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}$	-	-	-	-	19.23(6)	21.34
$2\text{Cu} + \text{L} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}(\text{OH}) + \text{H}$	10.26(2)	10.67	-	-	12.54(5)	14.09
$2\text{Cu} + \text{L} + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})_2 + 2\text{H}$	3.76(2)	3.60	-	-	2.45(8)	4.16
$2\text{Cu} + \text{L} + 3\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})_3 + 3\text{H}$	-6.58(3)	-	-	-	-	-

^a Las cargas han sido omitidas para simplificar. El presente trabajo, I= NaCl 0.15 mol dm^{-3} . ^c Datos tomados de la ref. 25 (25°C, I= NaClO_4 0.15 mol dm^{-3}).^d El número entre paréntesis es la desviación estándar de la última cifra significativa.

Figura 1.80

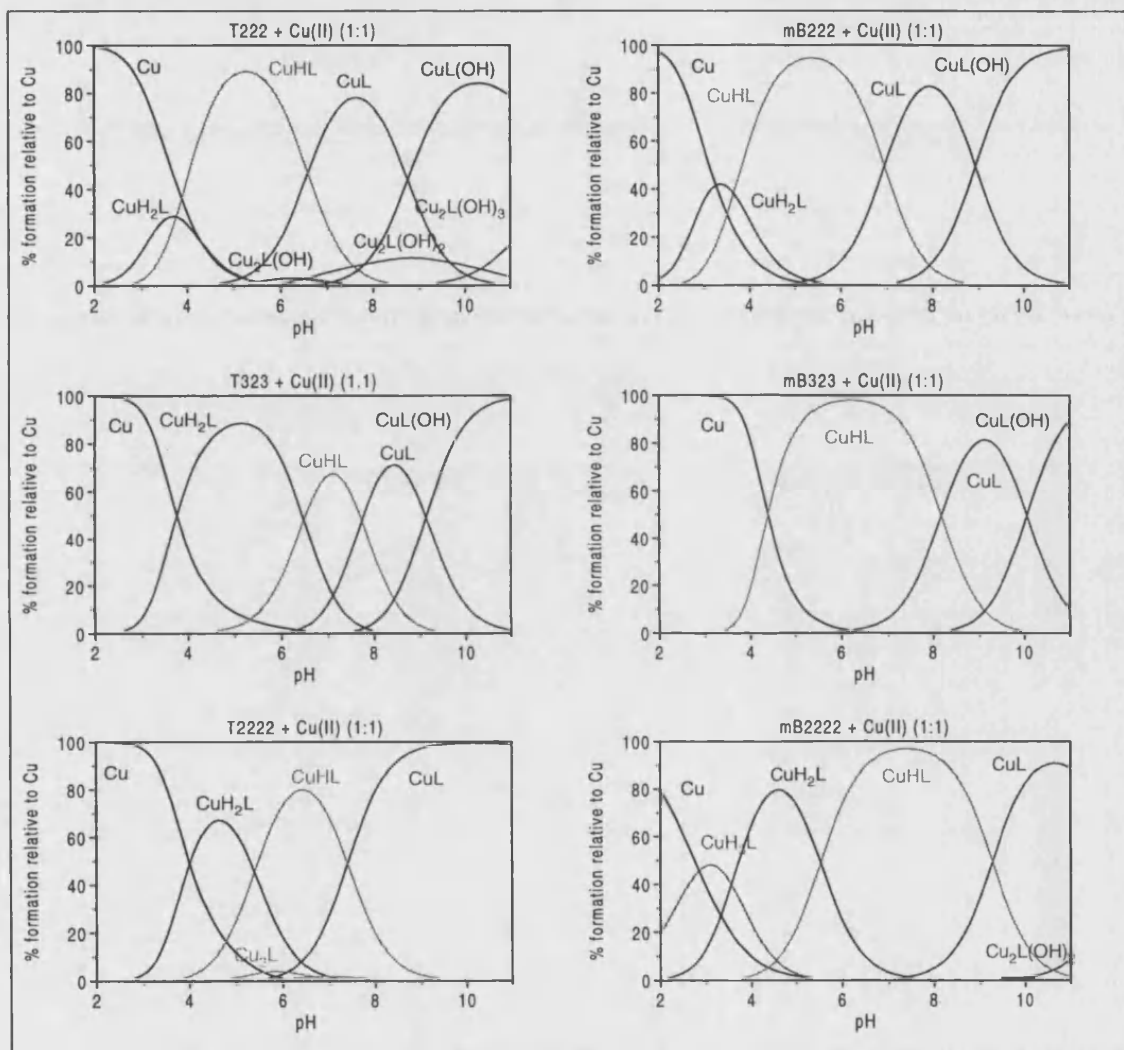


A partir de los datos contenidos en la *TABLA 1.11* y de los correspondientes diagramas de distribución incluidos en las *FIGURAS 1.81* y *1.82*, podemos comprobar el paralelismo que existe entre los tres derivados de tiofeno y sus equivalentes poliazametaciclofanos en relación con la formación de complejos con Cu(II). A grandes rasgos, tanto para relaciones molares 1:1 como 1:2, la magnitud de las constantes de estabilidad de los derivados de tiofeno y sus modelos de especiación tienden a reproducir los previamente descritos para los poliazaciclofanos análogos. La ausencia, en general, de efectos notables debidos a la presencia del átomo de azufre indica que la tendencia de los poliaza-(2,5)-tiofenofanos estudiados a manifestarse activamente como dadores mixtos N_xS es escasa, lo cual está de acuerdo con los datos recopilados en la bibliografía acerca de receptores que contienen anillos de tiofeno. Luego, en macrociclos poliamínicos como los que nos ocupan, la finalidad de incorporar un anillo de las características del tiofeno no es el aumento del número de grupos dadores de la cavidad sino más bien incidir sobre las propiedades dinámicas y conformacionales del compuesto. Esto es así porque, la singularidad del entorno que recibe al tiofeno unido a las preferencias en materia de enlace que definen al azufre, hacen improbable que en este tipo de compuestos un heteroátomo aromático de tales características participe en la formación de complejos metálicos a través de un enlace directo. En cambio, dado que el azúfre es

un átomo más voluminoso que el nitrógeno, sí que cabría esperar que su presencia pudiera alterar la disposición y distancias de enlace del resto de grupos dadores, sobre todo en caso de que se oriente hacia el interior de la cavidad macrocíclica.

Figura 1.81

Diagramas de distribución de especies de los complejos de Cu(II) en relación 1:1 Metal: Ligando formados por los compuestos T222, T323 y T2222 y sus análogos metaciclofanos obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos incluidos en la Tabla 1.11.



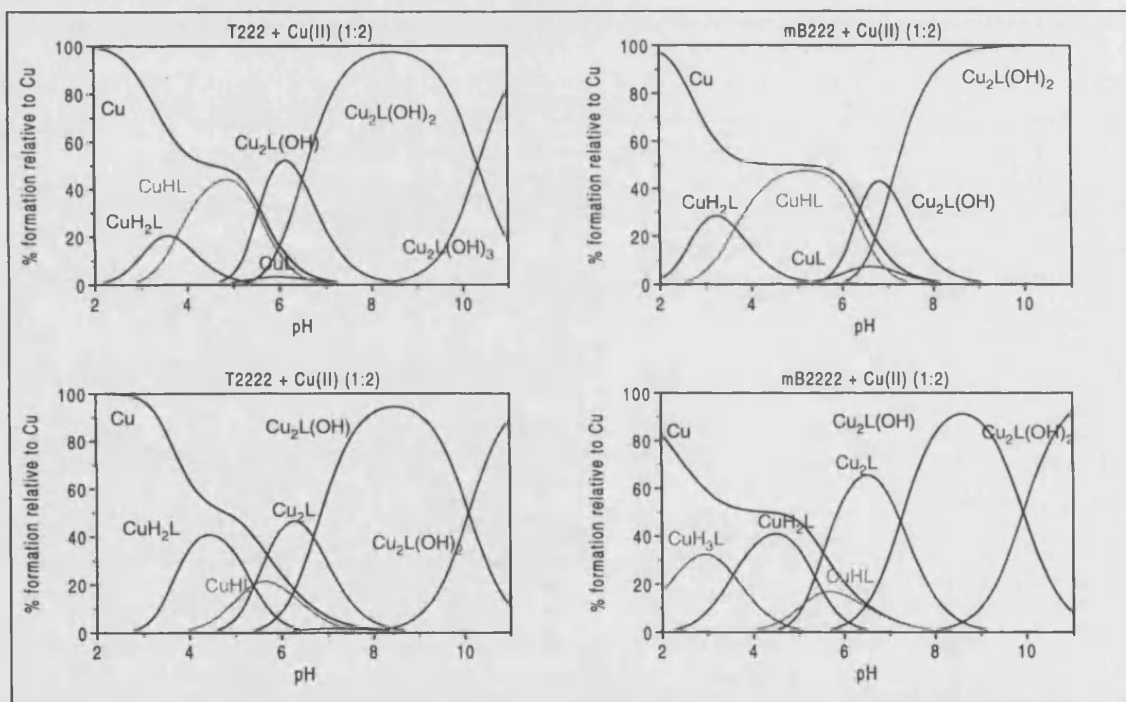
2

Al respecto de los resultados, es de destacar que, al igual que los poliazametaciclofanos, los macrociclos derivados de tiofeno pueden llegar a estabilizar dos iones Cu(II) en relaciones molares 2:1 Metal :Ligando. En este sentido, el hecho de que los derivados de la poliamina 323 no den lugar

a complejos binucleares es indicio de que la clave que dirige este comportamiento reside en el grado de preorganización del macrociclo. Así, si el receptor de menor tamaño **T222** enlaza dos iones Cu(II) es porque la rigidez de su estructura desfavorece que el ión metálico sea rodeado por más de dos grupos dadores. La alternativa a esta situación consiste en sacar partido de las limitaciones convirtiendo las dos unidades etilénicas más cercanas al anillo en dos entornos de coordinación independientes. En este sentido, por su posición intermedia entre los dos nitrógenos tenílicos, en cierta forma el azufre contribuye a acentuar aun más la situación y provoca, tal y como podemos ver en los diagramas distribución de la *FIGURA 1.81*, que en relación molar 1:1 metal:ligando sea posible detectar, aunque en muy pequeña cantidad, la formación de complejos binucleares para el receptor **T222** cuando para **mB222** sólo existe constancia de complejos mononucleares.

Figura 1.82

Diagramas de distribución de especies de los complejos de Cu(II) en relación 2:1 Metal: Ligando formados por los compuestos **T222**, **T2222** y sus análogos metaciclofanos obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos incluidos en la Tabla 1.11.



A pesar de su mayor tamaño, la situación que se genera en los receptores **T2222** y **mB2222** es similar a la descrita para **T222** y **mB222** ya que de nuevo la existencia exclusiva de unidades etilénicas contribuye a preorganizar la cavidad macrocíclica. La particularidad de estos compuestos

con respecto a los de menor tamaño proviene fundamentalmente de la existencia de un quinto nitrógeno cuya presencia conducirá a un reparto no equitativo de los grupos dadores.

En este contexto, el aumento de los grados de libertad asociado a la introducción en el macrociclo de secuencias de tres carbonos consecutivos contribuye a facilitar el plegamiento estructural del compuesto pero al mismo tiempo conlleva la pérdida del “efecto plantilla” que las unidades etilénicas suelen proporcionar a las cavidades macrocíclicas. A falta de predeterminación, la eficacia de los grupos dadores para configurar entornos separados puede verse mermada hasta el punto de llegar incluso a anularse, como ocurre en el caso de los macrociclos **T323** y **mB323**. Y es que no hay que olvidar que, una vez salvadas en estos compuestos las barreras que hacían forzoso en las tetraminas **T222** y **mB222** el acercamiento de tres nitrógenos o más, el mantener una situación tan precaria como es la retención de dos iones metálicos con tan sólo cuatro grupos dadores pierde sentido.

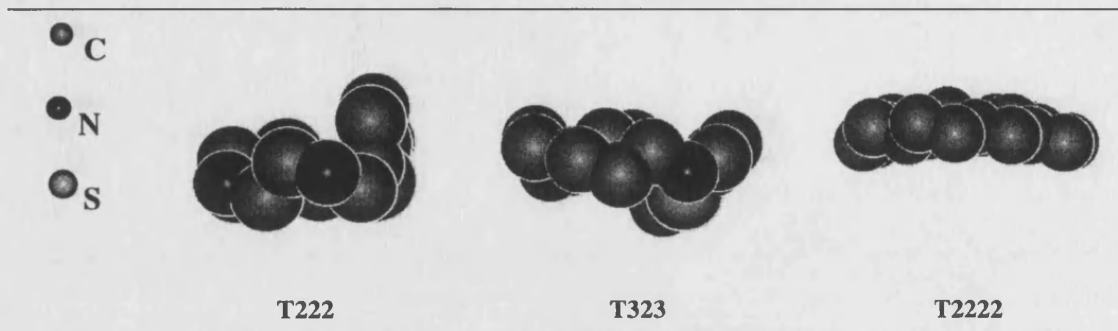
3

La similitud en el comportamiento de los análogos **T222-mB222**, **T323-mB323** y **T2222-mB2222** sugiere en cada una de estas parejas la existencia de entornos de coordinación parecidos para el ión Cu(II) al mismo tiempo que descarta una influencia conformacional significativa del átomo de azufre en la formación de los complejos. Para ser exactos, sólo siendo muy estrictos en la comparación de las constantes de estabilidad podemos detectar mínimas evidencias de desestabilización atribuibles al intercambio del espaciador benceno por un tiofeno. Sería el caso, por ejemplo, de la especie CuL^{2+} formada por las tetraminas **T222** y **T323** cuya estabilidad es ligeramente menor que en el caso de sus respectivos derivados con benceno. Y es que, como ya hemos apuntado anteriormente, el tamaño de estos dos receptores hace posible que el leve impedimento estérico ejercido por el átomo azufre se traduzca en un valor de $\log K_{\text{CuL}}$ ligeramente inferior al registrado para los equivalentes poliazametaclofanos. Tal y como se aprecia en las modelizaciones de la **FIGURA 1.83**, una forma de prevenir la “influencia negativa” derivada de la voluminosidad de heteroátomo no enlazante en los macrociclos de menor tamaño, se basaría en la regulación de la inclinación del anillo para que el azufre tienda a “salir” de la cavidad en lugar de encajar en ella. Así se explicaría que la manifestación de su presencia sea tan sutil y que, además, tienda a amortiguarse conforme aumenta el tamaño del compuesto. Así, según la perspectiva proporcionada por el programa de modelización, en el receptor **T2222** la mayor holgura de la cavidad y un nitrógeno de más hacen tolerable que el átomo de azufre quede contenido en el interior

de la cavidad sin que de ello se deriven bajadas de estabilidad en lo que respecta a los complejos 1:1.

Figura 1.83

Estructuras de mínima energía para los compuestos T222, T323 y T2222 modelizadas con el programa HYPERCHEM.



Sin embargo, cuando se trata de los complejos binucleares, la “ventaja” que suponía el azufre para el receptor **T222** en cuanto a la formación de especies tipo Cu_2L^{4+} se transforma para **T2222** en una disminución de estabilidad para la especie en cuestión de dos unidades logarítmicas respecto a su análogo **mB2222**. Junto a este dato, el que para **mB2222** la constante calculada para la reacción $\text{CuL}^{2+} + \text{Cu}^{2+} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}^{4+}$, que sería el equilibrio representativo de la captación del segundo ión metálico, sea de 7.00 unidades logarítmicas y para **T2222** de sólo 4.47 unidades logarítmicas, prueba también la existencia de efectos desfavorables en los complejos binucleares del macrociclo tiofénico, supuestamente atribuibles al átomo de azufre.

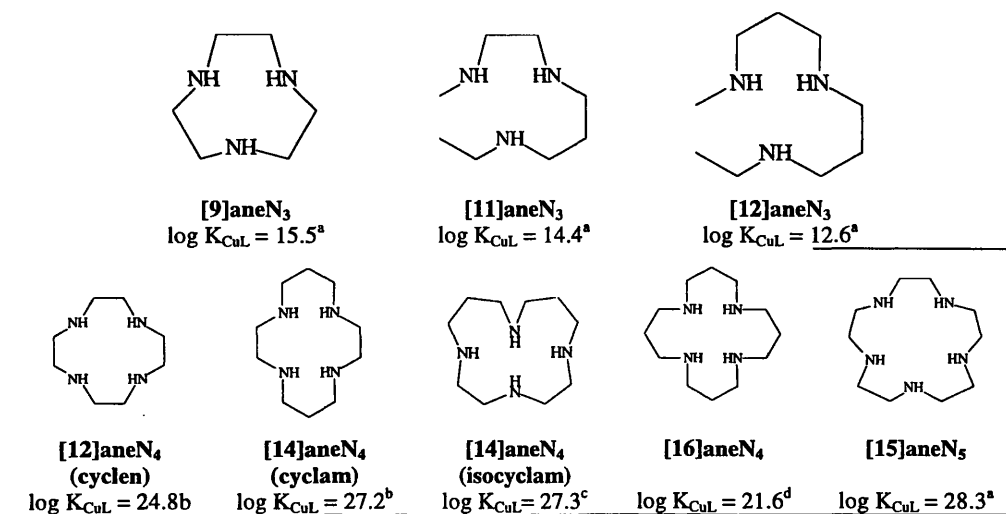
4

Pequeñas diferencias aparte, otro aspecto que une ambas familias de compuestos es la baja magnitud de las constantes de estabilidad de los respectivos complejos de Cu(II) en comparación con las recopiladas para poliazacicloalcanos relacionados (*FIGURA 1.84*). Una vez más, esta circunstancia saca a relucir las dificultades que encuentran estos compuestos para lograr hacer partícipes a todos sus grupos dadores en el enlace, siendo los nitrógenos tenílicos los que más probabilidades tienen de quedar excluidos de la esfera de coordinación. Como se haya ampliamente descrito, en las poliaminas cíclicas que incorporan un espaciador aromático la tensión impuesta por éste entorpece los movimientos de los nitrógenos que lo franquean de manera que, salvo contadas excepciones con cavidades muy pequeñas y preorganizadas, no es previsible que en complejos 1:1 ambos nitrógenos se impliquen a la vez. De ello se concluye que en las tetraminas **T222** y **T323**

cabe esperar un máximo de tres nitrógenos directamente enlazados al ión Cu(II) y en T2222 un máximo de cuatro, aunque esta última posibilidad resulta poco convincente teniendo en cuenta que el valor de $\log K_{\text{CuL}}$ para esta pentamina es muy inferior al de los tetrazacicloalcanos, incluido el más desfavorecido [16]aneN₄.

Figura 1.84

Constantes de estabilidad para los complejos CuL²⁺ formados por algunos poliazacicloalcanos



^a Datos tomados de la ref. 29, (25°C, I=0.1 mol dm⁻³ KNO₃). ^b Datos tomados de la ref. 29, (25°C, I=0.2 mol dm⁻³). ^c Datos tomados de la ref. 29 (25°C, I=0.1 mol dm⁻³). ^d Datos tomados de la ref. 22.

Luego, puesto que en general los valores de las constantes de los complejos los poliazaza-(2,5)-tiofenofanos son del mismo orden que los de los triazacicloalcanos admitiremos a priori que en todos los casos el número de nitrógenos fuertemente enlazados es de tres. Esta hipótesis puede ser reafirmada, pero nunca rechazada, mediante la comparación de los equilibrios de protonación del ligando complejado y sin complejar. En este sentido, recordemos que cuando la constante de protonación del complejo es superior o parecida a la del equilibrio equivalente del ligando libre se interpreta como indicio de que el afectado es un nitrógeno no enlazado al catión.

Para tetraminas de tamaño medio como T222 y T323, en las que sólo resulta factible la comparación que implica la primera protonación del complejo, podemos ver a partir de las reacciones incluidas en la TABLA 1.12 que los datos concuerdan con una situación en la que la formación de la especie CuHL³⁺ transcurre sin que sea necesario una rotura de enlaces previos. En

cambio, aunque el resultado de esta misma comparación en **T2222** no es exactamente el esperado para un nitrógeno no enlazado, tampoco podemos descartar que no sea así. De hecho, es algo que en cierta forma se halla implícito en el dato de que para este receptor la constante de estabilidad correspondiente a la formación del complejo diprotonado sea superior a la de la cuarta protonación del ligando libre. La valoración de este resultado, cuyo grado de confianza en una pentamina es mayor que en una tetramina, supone que el paso de CuHL^{3+} a $\text{CuH}_2\text{L}^{4+}$ implica protonar una función amina que no forma parte de la esfera de coordinación del ión metálico y conduce, indirectamente, a aceptar condiciones semejantes para la protonación anterior.

TABLA 1.12 Equilibrios de protonación de los complejos de Cu(II) para los poliaza[n]-(2,5)-tiofenofanos respecto a la protonación del ligando sin complejar.

Reacción ^a	L=T222 ^b	L=T323 ^b	L=T2222 ^b
$\text{CuL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuHL}$	6.59	7.74	7.40
$\text{H}_2\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{L}$	5.04	7.39-	8.02
$\text{CuHL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuH}_2\text{L}$	-	-	5.39
$\text{H}_3\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{H}_4\text{L}$	-	-	4.17

^a Las cargas han sido omitidas para simplificar; Este trabajo, I= NaCl 0.15 mol dm⁻³,

5

Previsiblemente y como es el caso, cuando el receptor por sí mismo no satura la esfera de coordinación del substrato, ésta termina siendo completada por especies exógenas que, dadas las condiciones experimentales, suelen ser moléculas de disolvente o, menos frecuentemente, derivados de la disociación del electrólito empleado como soporte iónico. En este contexto, aquellas moléculas de agua que sean requeridas para completar los cinco grupos dadores que habitualmente componen la primera esfera de coordinación del Cu(II) se exponen a sufrir fenómenos de polarización que son el origen de la formación de especies hidroxiladas. La intensidad del proceso en cuestión es función de la estabilidad del entorno en que el catión se sitúa, de ahí que en los macrociclos con recursos estructurales más limitados, como **T222** y **T323**, se forme una especie $\text{CuL}(\text{OH})^+$ que en las pentaminas no se detecta. Con todo, dadas las características de los receptores analizados y su ya comentado comportamiento complejante respecto al Cu(II), donde verdaderamente las especies hidroxiladas cobran protagonismo es en el caso de los complejos binucleares. En condiciones de exceso de metal, la posibilidad de optar al enlace de dos centros

metálicos impulsa la generación de hidroxocomplejos estables y, además, mucho antes de lo que suele ser habitual. Precisamente, es la temprana aparición de los procesos hidrolíticos la causa de que para **T222** no sea posible detectar complejos tipo Cu_2L^{4+} y que en su lugar aparezca la especie $\text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})^{3+}$ totalmente formada entorno a pH 6.

Un efecto de interés que acompaña al proceso disociativo de las moléculas de agua unidas al Cu(II) consiste en el incremento de la acidez de los complejos y es medible a partir de los datos de estabilidad de los equilibrios asociados a la adición de moléculas de agua a los complejos. Las constantes de estas reacciones, reunidas en la *TABLA 1.13* para aquellos poliaza-(2,5)-tiofenofanos y análogos bencilados en que ha sido posible su determinación, confirman que la hidrólisis de las moléculas de disolvente enlazadas al Cu(II) es más fuerte en los complejos binucleares que en los mononucleares. Esta evidencia refuerza la posibilidad de que existan iones OH^- actuando como puente entre dos cationes Cu(II), una opción que de ser confirmada ampliaría las posibilidades de las especies binucleadas en cuanto a aplicaciones en procesos que impliquen fenómenos de catálisis.

TABLA 1.13 Equilibrios correspondientes a la adición de moléculas de agua a los complejos de Cu(II) para los poliaza[n]-(2,5)-tiofenofanos.

Reacción ^a	L=T222 ^b	L=mB222 ^c	L=T323 ^b	L=mB323 ^c	L=T2222 ^b	L=mB2222 ^c
$\text{CuL} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CuL}(\text{OH}) + \text{H}$	-8.75	-8.93	-9.13	-10.06	-	-
$\text{Cu}_2\text{L} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}(\text{OH}) + 2\text{H}$	-	-	-	-	-6.69	-7.25
$\text{Cu}_2\text{L}(\text{OH}) + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})_2 + \text{H}$	-6.50	-7.07	-	-	-10.09	-9.93

^a Las cargas han sido omitidas para simplificar. ^b Este trabajo, I= NaCl 0.15 mol dm⁻³. ^c Tesis de Jose M- Llinares.

Por otro lado, el hecho de que las constantes para los complejos de los poliaza-(2,5)-tiofenofanos superen a la de los derivados que contienen benceno implica que, aunque sutilmente, la influencia desestabilizadora asociada al átomo de azufre favorece el proceso de disociación. Al mismo tiempo, existen indicios de que es posible el efecto contrario, esto es, que los complejos se vuelvan menos ácidos debido a mejoras conformacionales. Así se observa, por ejemplo, entre miembros de una misma familia que han sufrido el intercambio de unidades etilénicas por propilénicas ya que tanto los complejos CuL^{2+} de **T323** como de **mB323** poseen constantes de acidez menores que los de **T222** y **mB222** respectivamente. Por otro lado, aunque la ausencia del equilibrio correspondiente a

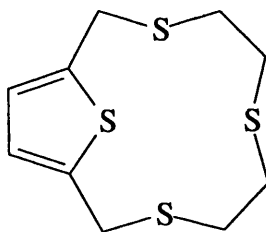
la formación de los complejos tipo Cu_2L^{4+} de los macrociclos **T222** y **mB222** impide concretar el valor exacto de su acidez, en base a la magnitud de los valores calculados para los procesos de hidratación de los dihidroxocomplejos y teniendo en cuenta que las primeras moléculas de agua son siempre las más polarizables, podemos predecir que dicha acidez será la más alta de todas las calculadas.

6

Si repasamos la todavía escasa literatura científica existente acerca de macrociclos que contengan anillos de tiofeno, los datos consultados ya sugieren lo difícil que es conseguir implicar al heteroátomo aromático en la formación de complejos metálicos. Al respecto, existen ejemplos de tiofeno coordinado a cationes como el hierro,⁵⁸ rutenio⁵⁹ y plata,⁶⁰ pero en lo que se refiere al Cu(II), las evidencias, hasta la fecha, son escasas.

De hecho, durante el transcurso de esta investigación sólo el macrociclo cuya estructura muestra la **FIGURA 1.85** ha sido identificado como un ligando potencial del estado Cu(II). Y decimos potencial porque en realidad, la distancia entre el azufre tiofénico y el Cu(II) aportada por los autores, con un valor de 3.014 Å, está de lejos de poder ser considerada un verdadero enlace y en todo caso es representativa de lo que se ha dado a conocer como un estado de hemi-coordinación, esto es, un tipo de interacción débil pero suficiente para afectar significativamente a los valores del potencial redox del par Cu(II)/Cu(I).

Figura 1.85



⁵⁸ J. D. Goodrich, P. N. Nickias, J. P. Selegue, *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 3424.

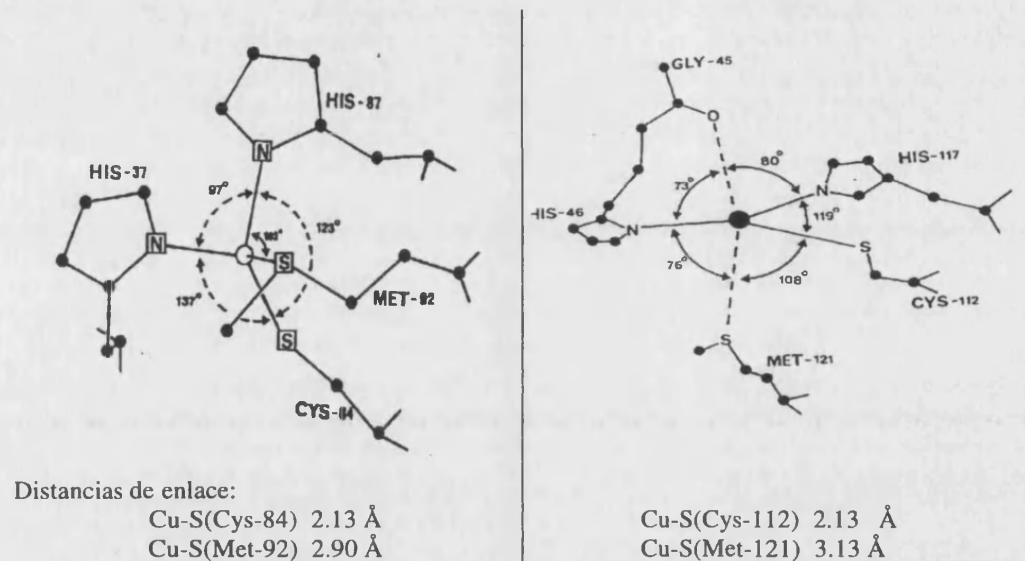
⁵⁹ S. M. Bucknor, M. Draganjac, T. B. Ranchfuss, C. J. Ruffrug, W. C. Fultz, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5379.

⁶⁰ G. C. Van Stein, G. Van Koten, K. Vrieze, A. L. Spek, E. A. Klop, C. Brevard, *Inorg. Chem.*, **1985**, 24, 1367.

La hemi-coordinación Cu(II)-azufre comprende distancias entre los 2.7 y los 3.2 Å y resulta habitual en muchos centros enzimáticos de interés, como los de las plastocianinas y azurinas (FIGURA 1.86).

Figura 1.86

Centros activos de plastocianinas coordinando al Cu(II)



En la naturaleza, este alargamiento de los contactos Cu-azufre forma parte de las estrategias que emplean los enzimas a fin de reducir la energía de activación necesaria para alcanzar el estado de transición activador de la catálisis; más concretamente, el objetivo consiste en promover el estado inicial de los reactivos hasta otro de mayor energía, denominado estado entático, a partir del cual sea posible acceder con menos esfuerzo al estado de transición. Según la teoría del estado entático, cuyo concepto ha sido particularmente bien definido en el caso de los enzimas de tipo hidrolítico,⁶¹ la forma activa de los metaloenzimas sería aquella que proporciona un entorno de coordinación no regular para el ión metálico y logra mediante la distorsión parte de la energía necesaria para alcanzar el estado de transición. El tiofeno, por su condición de dador débil, se convierte en un firme candidato para examinar en receptores sintéticos el fenómeno de la hemi-coordinación.⁶² En

⁶¹ a) I. Bertini, H. B. Gray, S. J. Lippard, J. S. Valentine, "Bioinorganic Chemistry", University Science Books, 1994;
b) B. L. Vallee, R. J. P. Williams, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1968, 59, 498.

⁶² M. G. B. Drew, C. J. Harding, O. W. Howarth, Q. Lu, D. J. Mares, G. G. Morgan, V. McKee, J. Nelson, *J. Chem Soc., Dalton Trans.*, 1996, 3021.

nuestro caso, aunque sería necesario una confirmación por análisis estructural de Rayos X, hemos aportado evidencias suficientes de que es posible que los complejos de los poliaza-2,5-tiofenociclofanos sufran este tipo de interacción parcial S-Cu(II). Este efecto unido a la ya comentada desestabilización inflingida por el azúfre tiofénico a nivel de impedimento estérico que situaría al catión en un entorno incómodo que predispone a los procesos de catálisis convierten a los compuestos de esta naturaleza en posibles modelos de metaloenzimas.

Electroquímica de los complejos de Cu(II)

1

Los complejos de Cu(II) formados por los macrociclos **T222**, **T323** y **T2222** han sido analizados desde el punto de vista electroquímico a pH ácido, neutro y básico. Las medidas, realizadas a partir de disoluciones acuosas de NaClO_4 0.15 mol dm^{-3} empleando $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ como fuente del ión metálico, denotan que el comportamiento de los complejos de Cu(II) de los tres macrociclos es similar y ciertamente sensible a factores varios tales como el material de que está compuesto el electrodo, la composición de la disolución empleada en las medidas y al pH de la misma y a los cambios en parámetros voltamétricos intrínsecos a la medida.

Con receptores poliamínicos como éstos, es de esperar que la electroquímica de los complejos metálicos a valores de pH inferiores a 4 resulte poco relevante ya que, como es lógico, la elevada densidad de carga positiva que posee el receptor en esas condiciones lo convierte en poco apto para retener especies catiónicas. Por ello no sorprende que, en relaciones molares 1:1 metal:ligando los voltamogramas cíclicos (CV) registrados empleando un electrodo de mercurio para disoluciones ácidas de Cu(II) en ausencia o presencia del macrociclo sean idénticos. Dichos CV, tal y como podemos ver en la *FIGURA 1.87A*, sugieren un proceso reversible que implica dos electrones cuyo potencial catódico aparece al valor que el potencial Nerstiano predice para la reacción de reducción del par $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}(\text{Hg})$. Este resultado aislado implica un comportamiento electroquímico sencillo sin embargo el aumento en la velocidad de la medida pone de manifiesto dos procesos monoelectrónicos sucesivos acoplados a reacciones de hidrólisis y deshidratación que afectan al ión Cu(II) libre así como a especies intermedias de Cu(I) (mecanismos ECE (electrochemical chemical electrochemical) y DISP (disproportionation mechanisms)).⁶³

Por contra, tal y como muestra la *FIGURA 1.87C* para el caso particular de T323, los CV de soluciones equimolares de Cu(II) y ligando preparadas a pH neutro o alcalino presentan dos parejas de picos (XX', YY') de intensidades diferentes y casi reversibles. En el sentido de barrido catódico, los picos X e Y casi solapan el uno con el otro mientras que los anódicos, X' e Y', se encuentran mucho mejor resueltos. Además, se ha observado que al realizar barridos sucesivos los picos de corriente catódica

⁶³ a) M. Mastragostino, L. Nadjó, J. M. Saveant, *Electrochim. Acta*, **1968**, 13, 721; b) M. Mastragostino, J. M. Saveant, *Electrochim. Acta*, **1968**, 13, 751; c) F. M. Hawkridge, H. H. Bauer, *Anal. Chem.*, **1972**, 44, 36; d) J. L. Anderson, I. Shain, *Anal. Chem.*, **1976**, 48, 1274; e) J. L. Anderson, I. Shain, *Anal. Chem.*, **1978**, 50, 163.

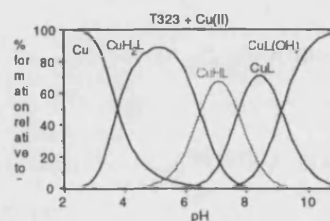
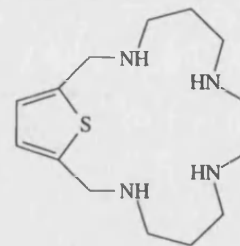
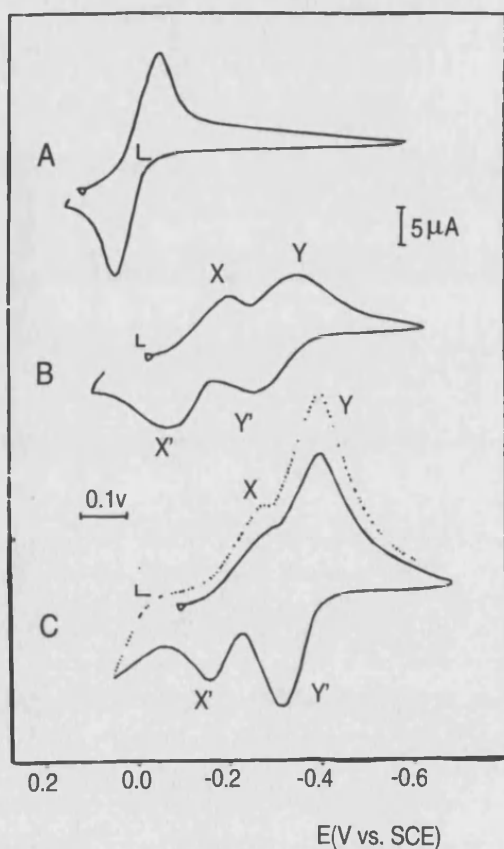
Figura 1.87

Voltamogramas cíclicos realizados con un electrodo HMDE (Hanging Drop Mercury Electrode) y a una velocidad de barrido de 0.15 V/s para soluciones de NaClO_4 0.15 mol dm^{-3} .

A) $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ $1.07 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, pH=2.35;

B) $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ $1.07 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ plus mB323 $1.12 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, pH=8.60;

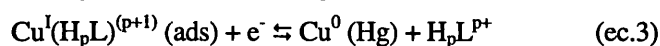
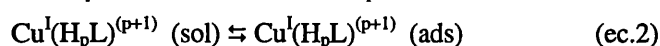
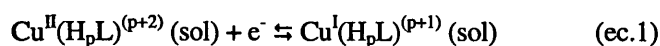
C) $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ $1.07 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ plus T323 $1.22 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, pH=9.95



umentan. Este efecto, especialmente relevante para el pico Y, sugiere que la reacción en el electrodo transcurre mediada por la adsorción en el mismo de las especies electroactivas.⁶⁴ Al respecto, cabe la posibilidad de que la adsorción al electrodo tuviera pudiera venir acompañada por una redistribución de los sitios de unión al metal.

⁶⁴ A. J. Bard, L. R. Faulkner, "Electrochemical Methods", Wiley & Sons, New York, 1980.

Estas evidencias experimentales ajustarían a un mecanismo ECE⁶⁵ en el cual una reacción relativamente lenta, la adsorción, se intercala entre dos transferencias de carga sucesivas que implican un electrón cada una. En nuestro caso particular, las dos transferencias sucesivas no se detectan separadas sino en forma de un solo pico atribuible a un proceso de dos electrones debido a que la segunda de ellas ocurre a un potencial menos negativo que la primera. La situación así descrita queda reflejada en el conjunto de reacciones 1-3 que a continuación se muestran:



Buscando confirmación para el paso intermedio de adsorción, las medidas fueron repetidas empleando un electrodo de carbono siendo los resultados al respecto coherentes con el esquema mecanístico anteriormente propuesto. En este sentido, cabe comentar que a pesar de que el uso de electrodos sólidos resulta poco apropiado para determinar la respuesta voltamétrica de disoluciones de Cu(II) por las complicaciones derivadas de fenómenos como difusión adatom en el electrodo,⁶⁶ formación de óxidos,⁶⁷ etc., las diferencias encontradas respecto a los análogos ciclofanos son lo suficientemente significativas como para merecer ser tenidas en cuenta.

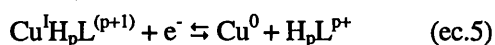
El análisis de los ciclovoltamperogramas registrados para los complejos 1:1 de Cu(II) formados por los tres poliazas-(2,5)-tiofenofanos parecen indicar que existen dos formas diferentes de coordinar al ión metálico. Por un lado, al igual que los poliazaciclofanos con espaciadores benceno o dureno, los macrociclos tiofénicos estabilizaría el estado Cu(II) mayoritariamente *via* nitrogénos. La reducción de las especies consecuencia de esta interacción daría lugar a los dos pasos reversibles de un electrón cada uno incluidos en el mecanismo ECE. Por otro lado, la existencia de procesos de transferencia electrónica mediados por fenómenos de adsorción en el electrodo hacen pensar que, aparte de la participación de los grupos amino en el enlace, pueda existir una débil coordinación del azufre a la especie intermedia Cu(I). Aún así, el contraste de los resultados respecto a los encontrados

⁶⁵ R. S. Nicholson, I. Shain, *Anal. Chem.*, **1965**, 37, 178.

⁶⁶ L. H. Jenkins, *J. Electrochem. Soc.*, **1970**, 117, 630.

⁶⁷ a) J. J. Kruger, *J. Electrochem. Soc.*, **1959**, 106, 847; b) G. T. Miller, K. R. Lawless, *J. Electrochem. Soc.*, **1959**, 106, 854.

para poliazamacrociclos derivados de anillos de benceno o dureno⁶⁸ descarta que se produzca una estabilización significativa del estado Cu(I) en relación con la presencia del heteroátomo aromático del anillo de tiofeno. Y es que, como podemos ver en la *FIGURA 1.87B* para *mB323*, en un patrón voltamétrico típico de estabilización de Cu(I) respecto a Cu(II) o Cu⁰ causada por la coordinación al macrociclo, esperaríamos más bien dos picos monoelectrónicos casi idénticos y reversibles asignados a los procesos de electrodo Cu(II)/Cu(I) y Cu(I)/Cu⁰ (ecuaciones 4 y 5).



2

En relación a las especies binucleares formadas por **T222** y **T2222** los resultados indican que fundamentalmente su respuesta voltamétrica es similar a la de los complejos 1:1. La *FIGURA 1.88* recoge las corrientes catódicas de los voltamogramas de pulso diferencial registrados a diferentes pH para el caso particular de **T2222** siendo los resultados extrapolables a los encontrados para **T222**. Como podemos ver en la *FIGURA 1.88A*, por debajo de pH 4 el comportamiento electroquímico, al igual que ocurría con los complejos 1:1, corresponde básicamente al de una disolución de Cu(II) libre con dos picos bien definidos a -0.20 y -0.87 V vs SCE atribuibles a dos reducciones del Cu(II) con un electrón implicado en cada una. Al aumentar el pH hasta un valor de 5 donde, según indican los diagramas de distribución de especies comienzan a coexistir complejos protonados con una todavía no despreciable cantidad de Cu(II) libre, el pico catódico posicionado anteriormente a -0.87 V desaparece en tanto que aparece otro a -0.45 V vs SCE que casi solapa con el situado a -0.20 V. Finalmente, a valores de pH básicos donde dominan los hidroxocomplejos (*FIGURA 1.88C*), el registro voltamperométrico pone de manifiesto dos picos solapados a -0.45 y -0.60 V vs SCE. Este comportamiento sugiere la formación de especies intermedias estables de Cu⁺ con comproporción en Cu²⁺ y Cu⁰. Tal y como reflejan las ecuaciones (6) y (7), la estabilización del estado de oxidación Cu(I) podría provenir tanto de la unión a alguna de las formas protonadas del receptor como a una de las formas hidroxiladas:

⁶⁸ a) A. Domenech, J. V. Folgado, E. García-España, S. V. Luis, J. M. Llinares, J. F. Miravet, J. A. Ramírez, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 541; b) A. Doménech, E. García-España, V. Marcelino, B. Altava, S. V. Luis, J. F. Miravet, A. Bianchi, L. Ferrini, *Inorg. Chem. Acta*, **1996**, 252, 123.

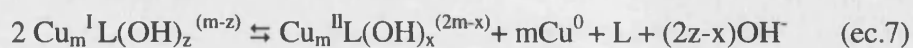
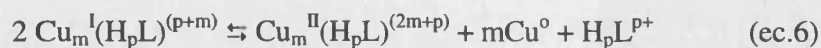
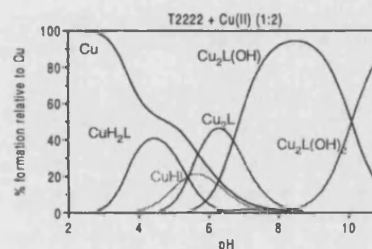
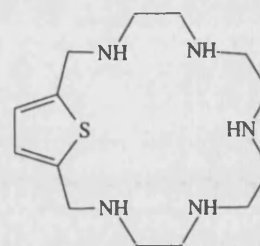
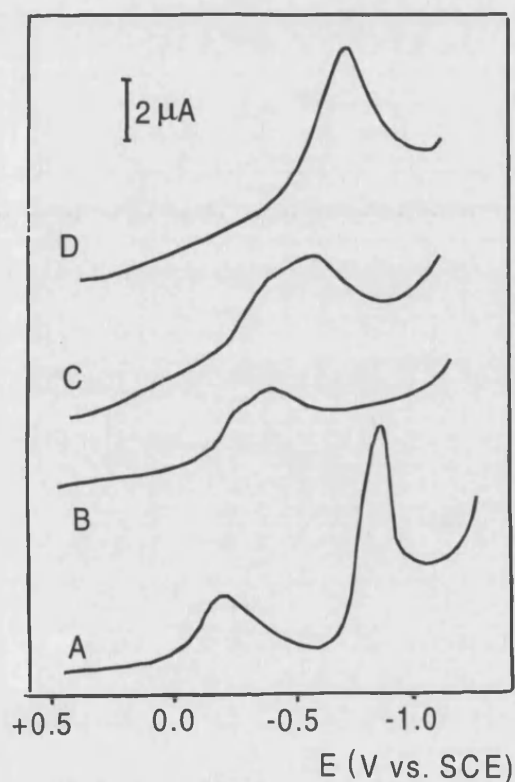


Figura 1.88

Voltamogramas catódicos de pulso diferencial para el sistema Cu-T2222 registrados en soluciones acuosas de NaClO_4 0.15 mol dm^{-3} ; GCE, $v=20 \text{ mV/s}$; anchura de pulso 10 mV .

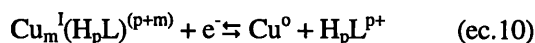
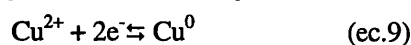
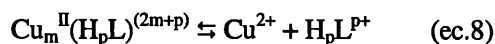
- A) $\text{Cu}^{2+} 0.40 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ plus T2222 $0.20 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, pH 3.4;
 B) $\text{Cu}^{2+} 0.40 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ plus T2222 $0.20 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, pH 5.0;
 C) $\text{Cu}^{2+} 0.40 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ plus T2222 $0.20 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, pH 10.7;
 D) $\text{Cu}^{2+} 0.40 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ plus T2222 $0.45 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, pH 11.4.



3

Estos cambios consecuencia de la variación del pH junto al hecho de que las medidas llevada a cabo en relación molar 1:1 metal:ligando a pH fuertemente básico den lugar a un sólo pico situado entorno a -0.65 V (FIGURA 1.88D) concuerda, tal y como ya ha sido previamente descrito para

complejos de hidroxilatos y carbonatos,⁶⁹ con un mecanismo CE (chemical electrochemical mechanism) representado a partir de las ecuaciones (8)-(10).



Como en casos anteriores,^{9,10} los datos de CV permiten determinar el valor de $\log \beta^{\text{I}}$, esto es, las constantes de formación de las especies $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{H}_p\text{L})^{(p+1)}$ mediante el uso de ecuación (11):

$$\log \beta^{\text{I}} = \log \beta^{\text{II}} + m[\text{E}^{0\text{I}} - \text{E}^{0\text{II}}(\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+)]/59 \quad (\text{ec.11})$$

La aplicación de la ecuación (11), válida también para hidroxocomplejos, se lleva a cabo seleccionando valores de pH en los que predomine en disolución una sola especie. Por otro lado, su uso implica conocer previamente el valor de $\log \beta^{\text{II}}$ correspondiente a la constante de formación de las especies $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{H}_p\text{L})^{(p+2)}$ y que en nuestro caso se ha conseguido a partir de las mediadas potenciométricas.

Los valores de $\log \beta^{\text{I}}$ así determinados se recojen en la *TABLA 1.14* y con ellos también es posible estimar la constante de equilibrio K'_d asociada a la reacción de desproporción (6) mediante el uso de la ecuación (12):

$$\log K'_d = 2\log \beta^{\text{I}} - \log \beta^{\text{II}} - m\log K_d + \log \beta_p \quad (\text{ec.12})$$

donde $\log K_d$, con un valor de 6.24 a 298 K, es el logaritmo de la constante de equilibrio para el proceso de dismutación de $\text{Cu}^+(\text{aq})$ en $\text{Cu}^{2+}(\text{aq})$ y Cu^0 y β_p es la constante de protonación acumulada para la formación de las especies H_pL^{p+} . Cuando la dismutación implica hidroxocomplejos de cobre, tal y como representa la ecuación (7), la ecuación (12) se transforma en (13):

$$\log K'_d = 2\log \beta^{\text{I}} - \log \beta^{\text{II}} - m\log K_d - (2z-x)\log K_w, \quad (\text{ec.13})$$

⁶⁹ M. S. Shuman, L. C. Michael, *Anal. Chem.*, **1978**, 50, 2104.

TABLA 1.14 Potencial formal para el par $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ y constantes de estabilidad ($0.15 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaClO}_4$ a 298 K) de los macrociclos T222, T323, T2222 y análogos mB323 y D323 con los estados Cu(II) y Cu(I). Las constantes de equilibrio para la reacción de desproporción han sido determinadas a partir de los datos de los CV.

	pH	E^0 (mV)	$\log \beta^{\text{II}}$	$\log \beta^{\text{I}}$	$\log K^{\text{d}}$
$[\text{Cu}(\text{T222})]^{2+}$	8.0	-250	11.89	9.1	-0.1
$[\text{CuH}(\text{T222})]^{3+}$	5.5	-220	18.48	16.2	1.6
$[\text{Cu}(\text{T222})(\text{OH})]^+$	10.5	-275	3.14	-0.08	-4.2
$[\text{Cu}_2(\text{T222})(\text{OH})_2]^{2+}$	9.0	-255	3.76	-2.0	-2.0
$[\text{Cu}(\text{T323})]^{2+}$	8.0	-180	12.28	10.7	-2.9
$[\text{CuH}(\text{T323})]^{3+}$	7.0	-170	20.16	18.7	-1.2
$[\text{Cu}(\text{T2222})]^{2+}$	10.0	-290	14.37	10.9	-1.1
$[\text{CuH}(\text{T2222})]^{3+}$	6.5	-220	21.77	19.5	-1.3
$[\text{Cu}_2(\text{T2222})(\text{OH})]^{3+}$	9.0	-260	12.54	5.9	-0.6
$[\text{Cu}_2(\text{T2222})(\text{OH})_2]^{2+}$	11.5	-280	2.0	-4.6	-3.8
$[\text{Cu}(\text{mB323})]^{2+ \text{ a}}$	8.4	-150	13.02(1)	11.9(2)	-4.5(5)
$[\text{CuH}(\text{mB323})]^{3+ \text{ a}}$	7.2	-150	20.82(1)	19.7(2)	-2.2(5)
$[\text{CuH}(\text{D323})]^{3+ \text{ a}}$	7.0	-140	20.79(1)	19.8(2)	-2.0(4)

a) Valores tomados de la ref. 25.

Los valores calculados para K^{d} también se incluyen en la *TABLA 1.14*.

La comparación de los datos potenciométricos con los obtenidos electroquímicamente permite concluir que la sustitución del benceno por el tiofeno no parece incrementar la fuerza de enlace a los estados de oxidación Cu(II) ni Cu(I). A este respecto, es necesario resaltar que la extendida creencia de que los átomos dadores de azufre estabilizan el estado de oxidación Cu(I) en realidad no es tan marcada.⁷⁰ Así lo indican estudios realizados con los complejos de Cu(II) de ligandos tipo poliazapolitioéter en los que se ha comprobado que, mientras que las constantes de estabilidad para los complejos de Cu(II) aumenta significativamente conforme lo hace el número de átomos de azufre, las constantes de estabilidad para las especies derivadas del estado de oxidación Cu(I) permanecen más o menos constantes. Como complemento a estos resultados, los datos aquí expuestos para los poliazap-(2,5)-tiofenofanos concluyen que la coordinación eventualmente débil de

⁷⁰ M. M. Bernardo, M. J. Heeg, R. R. Schroeder, L. A. Ochrymowycz, D. A. Rorabacher, *Inorg. Chem.*, **1992**, *31*, 191.



un azufre aromático de baja nucleofilia no parece tampoco producir un especial aumento en la afinidad de enlace por ninguno de los estados de oxidación del ión metálico cobre.

1-3.4 Interacción con Aniones Orgánicos: ATP

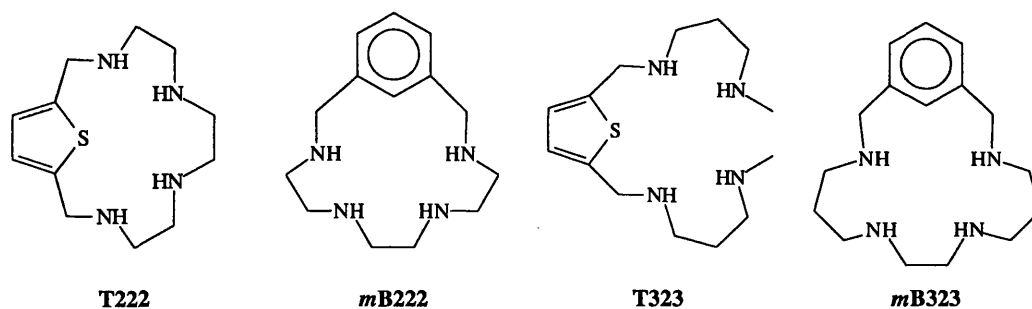
Constantes de Estabilidad

1

La TABLA 1.15 recoge los logaritmos de las constantes de estabilidad para los aductos formados por los receptores T222 y T323 con ATP junto con los recopilados para los poliazametaciclofanos relacionados mB222 y mB323.⁷¹ En todos los casos las constantes han sido determinadas potenciométricamente, a 25°C, y una relación molar ligando:anión comprendida entre 2:1 y 1:2. La fuerza iónica empleada en las medidas fue NaCl 0.15 mol dm⁻³ para los derivados de tiofeno y NaClO₄ 0.15 mol dm⁻³ para los poliazametaciclofanos. Las estructuras y nomenclatura abreviada de los compuestos objeto de discusión pueden ser consultadas en la FIGURA 1.89.

En la Tabla se ha incluido, como ya vimos en el caso de los piridinofanos previamente discutidos, una primera tanda de equilibrios globales directamente obtenidos a partir del ajuste de los datos con el programa HYPERQUAD, y a continuación de ellos, un segundo grupo de reacciones que son las que manejaremos para sacar conclusiones. Recordemos que estos últimos equilibrios indican qué forma del ligando y del anión han dado lugar al aducto final, y al respecto de su validez cabe resaltar el importante papel representado por las constantes de estabilidad condicionales.

Figura 1.89



La similitud en cuanto a número y tipo de especies formadas sugiere que, esencialmente, los receptores T222 y T323 se asocian al ATP de manera análoga a como lo hacen sus equivalentes

⁷¹ Resultados sin publicar.

metaciclofanos. De acuerdo con el fundamento electrostático de la interacción, en todos los casos los máximos de estabilidad y grado de formación corresponden a los aductos que implican las formas del receptor con mayor número de cargas positivas. Si observamos los diagramas de distribución de especies de la FIGURA 1.90 encontramos que la principal diferencia entre *mB222* y *T222* está localizada a pH básico y proviene de la formación por parte de *mB222* de una especie

TABLA 1.15 Constantes de estabilidad para *T323*, *mB323*, *T222* y *mB222* con ATP determinadas en a 298.1 ± 0.1 K. Relación molar L: ATP 1:1.5, intervalo de pH estudiado, 2.5-11.

A = ATP ⁴⁻	L= <i>T222</i> ^a	L= <i>mB222</i> ^b	L= <i>T323</i> ^a	L= <i>mB323</i> ^b
Reacción ^c				
A + H + L \rightleftharpoons HAL	-	13.64	13.92(3)	13.56
A + 2H + L \rightleftharpoons H ₂ AL	22.89(2) ^d	22.90	23.52(2)	23.25
A + 3H + L \rightleftharpoons H ₃ AL	31.26(2)	30.92	31.68(3)	31.52
A + 4H + L \rightleftharpoons H ₄ AL	37.61(2)	36.87	38.58(3)	38.43
A + 5H + L \rightleftharpoons H ₅ AL	42.09(2)	41.41	43.87(3)	43.25
A + 6H + L \rightleftharpoons H ₆ AL	45.16(2)	44.30	46.9(1)	46.60
A + 7H + L \rightleftharpoons H ₇ AL	-	-	50.52(8)	-
A + HL \rightleftharpoons HAL	-	4.1	3.7	3.6
A + H ₂ L \rightleftharpoons H ₂ AL	5.2	4.6	4.4	4.0
A + H ₃ L \rightleftharpoons H ₃ AL	8.5	7.1	5.2	4.7
AH + H ₂ L \rightleftharpoons H ₃ AL	7.3	6.8	-	-
AH + H ₃ L \rightleftharpoons H ₄ AL	8.6	6.8	5.8	5.4
AH + H ₄ L \rightleftharpoons H ₅ AL	-	-	6.9	-
AH ₂ + H ₃ L \rightleftharpoons H ₅ AL	9.1	7.3	-	6.2
AH ₂ + H ₄ L \rightleftharpoons H ₆ AL	9.5	7.2	5.9	6.0
AH ₃ + H ₄ L \rightleftharpoons H ₇ AL	-	-	7.8	-

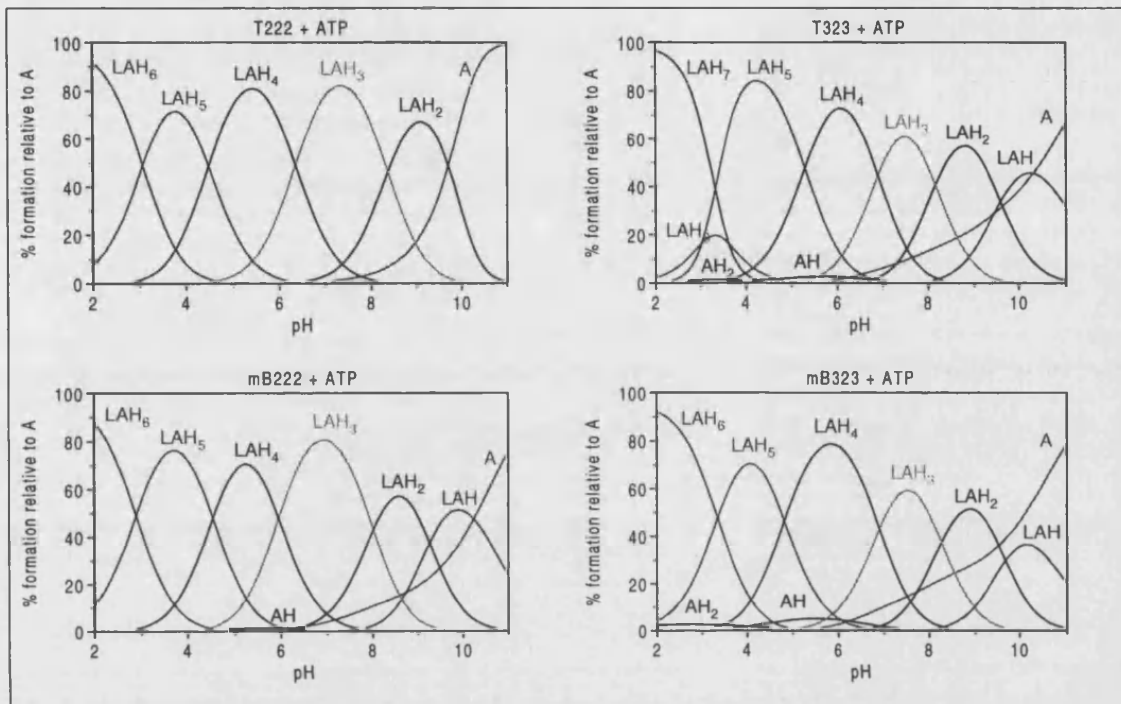
^a El presente trabajo, I=NaCl 0.15 mol dm⁻³; ^b Resultados sin publicar, I=NaClO₄ 0.15 mol dm⁻³; ^c Se omiten las cargas para simplificar; ^d Los valores entre paréntesis corresponden a las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

adicional, la HAL, que el modelo de *T222* no presenta. Del mismo modo, entre *T323* y *mB323* la diferencia más destacada reside en el aducto de estequiometría H₇AL, formado a pH ácido a partir de las formas del receptor y del anión con máxima densidad de carga positiva, que el modelo de *T323* admite y en cambio el de *mB323* no. Además, la marcada diferencia de estabilidad en la constante de formación de esta especie heptaprotonada ($\log K_{H_7AL/AH_3 \cdot H_4L} = 7.8$) de casi dos unidades logarítmicas respecto a la especie precedente H₆AL ($\log K_{H_6AL/AH_2 \cdot H_4L} = 5.9$), parece ser la causa que provoca una reducción drástica del porcentaje de formación de esta última. Así, mientras que el aducto con seis protones alcanza el 50% de formación entorno a pH 3 para el macrociclo *mB323*,

para **T323** en cambio apenas supera el 20% al mismo valor de pH debido a que en ese momento comenzaría a formarse a sus expensas el producto más estable H_7AL .

Figura 1.90

Diagramas de distribución de especies para los aductos formados con ATP por las tetraminas T222 y T323 y los correspondientes derivados metaciclofanos obtenidos mediante el programa HYSS a partir de los datos incluidos en la Tabla 1.15.



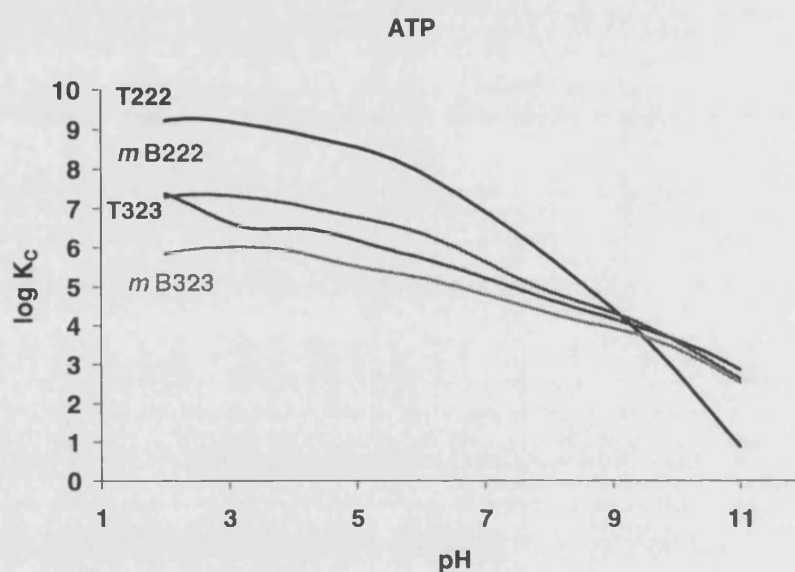
2

A pesar de las aparentes analogías, las reacciones asociadas a la formación de cada especie nos indican que, sin embargo, individualmente la estabilidad de los aductos es bastante distinta. Así, desde un punto de vista estrictamente cuantitativo, del análisis de los resultados se desprende por un lado que los compuestos **T222** y **mB222**, de menor tamaño y más preorganizados, interaccionan mejor con el ATP que **T323** y **mB323** y por otro, que los macrociclos con tiofeno dan lugar a aductos más estables que los correspondientes derivados bencilados. Efectivamente, si globalizamos la magnitud de la interacción mediante el cálculo y posterior representación frente al pH de las constantes de estabilidad condicionales (*FIGURA 1.91*), encontramos que el orden que rige, de mayor a menor, la fortaleza de la unión al ATP para los receptores analizados es **T222>mB222>T323>mB323**.



Este resultado, que se mantiene invariable en un amplio intervalo de pH comprendido entre 2 y 9, apunta hacia **T222** como el compuesto más selectivo de los cuatro estudiados. Una muestra de la efectividad de la asociación de este compuesto nos la proporciona el dato de que, para un pH entorno a 4, este macrociclo resulta ser unas 1000 veces más selectivo respecto a la tetramina que peor se asocia con el nucleótido y que es *mB3223*. Igualmente, aunque resulte menos espectacular, también resulta de interés el que **T222** sea unas 250 veces más selectivo que el otro miembro de su familia analizado, el **T323**.

Figura 1.91



Puesto que todos los compuestos en cuestión poseen cuatro grupos funciones amino en su estructura, cabe pensar que la menor estabilidad manifestada por los macrociclos derivados de la poliamina **323L** es en gran parte de origen conformacional. En cuanto al aumento de estabilidad observado en los tifenociclofanos respecto a los metaciclofanos puede ser la consecuencia indirecta de la existencia de un par de electrones disponibles sobre el átomo de azufre. En este sentido, al contrario que el benceno o la piridina, el tiofeno es un anillo π -excedente de modo que es bastante probable que la presencia de este heterociclo en los compuestos genere un incremento en la intensidad de las fuerzas tipo hidrófobo que implican a los sistemas aromáticos del receptor y del anión.

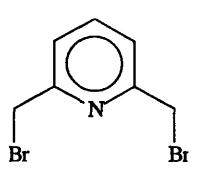
1-4 EXPERIMENTAL SECTION

Materials

The starting materials for the synthesis were purchased from commercial sources and used without further purification. The solvents were dried using standard techniques.

2, 6 -BIS(BROMOMETHYL)PYRIDINE⁷²

2, 6-bis(bromomethyl)pyridine was obtained by refluxing 2, 6-bis(hydroxymethyl)pyridine (10 g, 72 mmol) with a mixture of HBr (48%, 95 mL) and H₂SO₄ (97%, 14 mL) during 8 h. After neutralization with NaOH (10 M), the precipitated was filtered off and washed with cool water (500 mL). Then, the solid was recrystallised from petroleum ether (40-50 mL).



$C_6H_6NBr_2$

FW, 264.94 g mol⁻¹

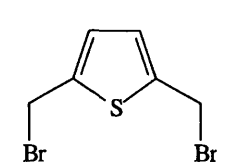
Yield, 45%

mp, 85-86°C

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 4.53 (s, 4H), 7.37 (d, J=8Hz, 2H), 7.70 (t, J=8Hz, 1H)

2, 5-BIS(BROMOMETHYL)THIOPHENE

2, 5-bis(bromomethyl)thiophene was obtained by refluxing 2, 5-dimethylthiophene (1.5 g, 13.4 mmol) and N-bromosuccinimide (NBS) (4.5 g, 25.3 mmol) in CCl₄ (300 mL) using an uv-visible lamp as the heat source. After disappearing the NBS solid, the mixture was cooled down and filtered off. The yellowish solution obtained was concentrated under reduce pressure until obtaining a black residue from which the final product was crystallised from hexane.



$C_5H_6SBr_2$

FW, 269.98 g mol⁻¹

Yield, 69%

mp, decompose

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 4.66 (s, 4H), 6.93 (s, 2H)

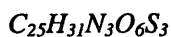
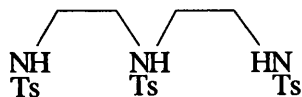
⁷² W. Baker, K. M. Buggle, J. F. W. McOmie; D. A. M. Watkins, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3594.

GENERAL PROCEDURE 1**Synthesis of tosylated open-chain polyamines⁷³**

The corresponding commercial polyamine (53 mmol) and NaOH (212 mmol) were dissolved in water (100 mL) at 60°C. To this stirred solution, p-toluenesulfonyl chloride (one equivalent for each NH group) in THF (100 mL) was added dropwise. After addition was complete, stirring and heating were maintained for 4 h. The organic layer was vacuum evaporated and the residue was washed with water and then suspended in refluxing ethanol for 2 h to give a white solid. If necessary, further purification can be achieved washing the solid product with CH₂Cl₂ or by recrystallisation.

1, 4, 7-Tris(p-toluenesulfonyl)-1, 4, 7-triazaheptadecane

This product was synthesised from 1, 4, 7-triazaheptadecane following the general procedure 1.



Short name: 22Ts

FW, 565.71 g mol⁻¹

Yield, 82%

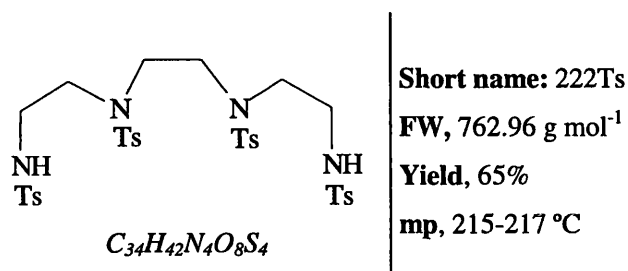
mp, 179-180 °C

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.42(s, 9H), 3.01-3.47(m, 8H), 7.25-7.40(m, 6H), 7.62(d, J=8Hz, 2H), 7.76(d, J=8Hz, 4H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.5, 43.2, 49.8, 50.3, 50.5, 127.1, 127.4, 129.7, 129.8, 129.9, 130.0, 134.7, 136.5, 143.4, 143.8, 143.9

1, 4, 7, 10-Tetrakis(p-toluenesulfonyl)-1, 4, 7, 10-tetrazadecane

This product was synthesised from 1, 4, 7, 10-tetrazadecane following the General Procedure 1.

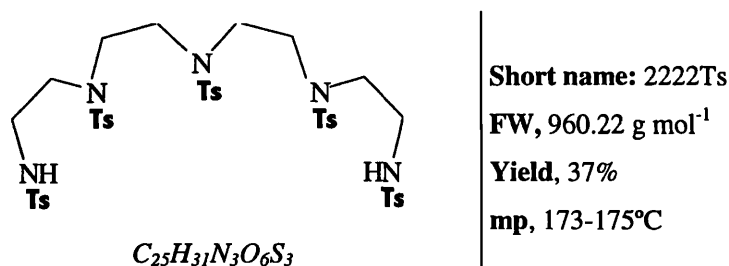


¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.42(s, 6H), 2.45(s, 6H), 3.23-3.30(m, 8H), 3.43(s, 4H), 5.45(t, J=7Hz, 2H), 7.33(m, 8H), 7.73 (m, 8H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.5, 43.7, 50.9, 127.1, 127.4, 128.4, 129.8, 129.9, 131.0, 133.6, 134.6

1, 4, 7, 10, 13-Pentakis(*p*-toluenesulfonyl)-1, 4, 7, 10, 13-pentazatridecane

This product was synthesised from 1, 4, 7, 10, 13-pentazatridecane following the general procedure 1.

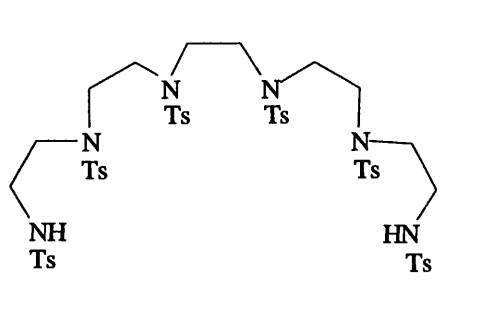


¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.34(s, 6H), 2.37(s, 6H), 2.40(s, 3H), 3.13(s, 8H), 3.31(s, 8H), 5.46-5.48(m, 2H), 7.16-7.29(m, 10H), 7.59-7.69(m, 10H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.5, 43.2, 49.8, 50.3, 50.5, 127.1, 127.4, 129.7, 129.8, 129.9, 130.0, 134.7, 136.5, 143.4, 143.8, 143.9.9

1, 4, 7, 10, 13, 16-Hexakis(*p*-toluensulfonyl)-1, 4, 7, 10, 13, 16-hexazahexadecane

This product was synthesised from 1, 4, 7, 10, 13, 16-hexazahexadecane following the General Procedure 1.



Short name: (2)₅Ts

FW, g mol⁻¹

Yield, 39%

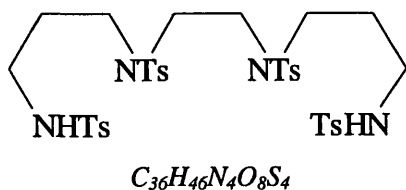
mp, 260-265 °C

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.38(s, 6H), 2.42(s, 6H), 2.46(s, 6H), 3.0-3.6(m, 20H), 7.0-7.5(m, 16H), 7.6-8.1(m, 8H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 20.9, 21.2, 47.5, 48.3, 49.0, 50.8, 51.6, 124.2, 127.2, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 129.7, 129.9

1, 5, 8, 12-Tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-1, 5, 8, 12-tetrazadodecane

This product was synthesised from 1, 5, 8, 12-tetrazadodecane following the General Procedure 1.



Short name: 323Ts

FW, 791.02 g mol⁻¹

Yield, 70%

mp, 144-145 °C

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.74-1.79(m, 4H), 2.41(s, 6H), 2.44(s, 6H), 2.93-3.00(m, 4H), 3.15(t, J=7Hz, 4H), 3.20(s, 4H), 5.27(t, J=7Hz, 2H), 7.20-7.30(m, 8H), 7.60-7.70(m, 8H), 7.71(d, J=7Hz, 8H), 7.82 (d, J=7Hz, 4H)

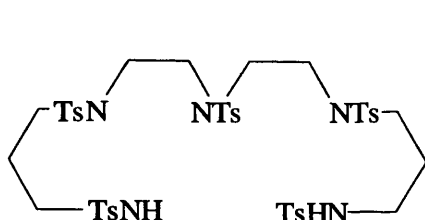
¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.4, 21.5, 29.0, 39.9, 47.1, 49.0, 54.7, 127.0, 127.2, 129.1, 129.7, 130.0, 135.0, 135.2, 136.7, 143.5, 143.6

GENERAL PROCEDURE 2**lengthening reaction for open-chain tosylated polyamines⁷⁴**

The corresponding tosylated amine obtained following the General Procedure 1 (5 g, 6 mmol) and K_2CO_3 (3.5 g, 25 mmol) were suspended in refluxing MeCN (75 mL). To this mixture was added dropwise a solution of *N*-(3-bromopropyl)phthalimide (5.1 g, 1.9 mmol) in MeCN (50 mL). After the addition was complete, the suspension was refluxed for 3 days and then filtered. The solution was vacuum evaporated to dryness, and the residue suspended in refluxing ethanol to give a white solid. This solid (5 g, 4.4 mmol) was mixed up with hydrazine hydrate (85%, 3 mL, 60 mmol) in ethanol (20 mL). The mixture was refluxed for 24 h, then cooled and the resulting solid filtered off. The solution was vacuum evaporated to dryness and the solid recrystallised. The resulting solid (3.76 g, 4 mmol) and phenol (5.9 g, 60 mmol) were suspended in HBr-acetic acid (33%, 114 mL). The mixture was stirred at 90°C for 48 h and then cooled; the resulting solid was filtered off and washed several times with CH_2Cl_2 to give the polyamine as its hydrabromhydre salt.

1, 5, 8, 11, 15-Pentakis(p-toluensulfonyl)-1, 5, 8, 11, 15-pentazapentadecane

This product was synthesised from 1, 4, 7-tris(p-toluensulfonyl)-1, 4, 7-triazaheptadecane following the General Procedure 2.



Short name: 3223Ts

FW, 988.27 g mol⁻¹

Yield, 72%

mp, 130-132 °C

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.72-1.88(m, 4H), 2.39(s, 6H), 2.43(s, 6H), 2.44(s, 3H), 2.93-3.00(m, 4H), 3.13(t, J=7Hz, 4H), 3.25-3.52(m, 8H), 5.27(t, J=7Hz, 2H), 7.20-7.39(m, 10H), 7.63-7.77(m, 10H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.7, 21.8, 29.0, 40.3, 47.6, 49.0, 49.9, 127.2, 127.5, 127.6, 129.9, 130.2, 130.3, 135.1, 137.0, 143.1, 143.3, 143.5

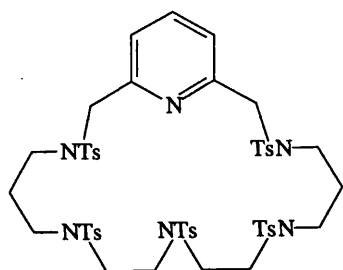
⁷⁴ a) H. Gamp, D. Haspra, M. Maeder, A. D. Zuberbuehler, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 3724; b) J. A. Aguilar, A. Bianchi, E. García-España, S. V. Luis, J. M. Llinares, J. A. Ramírez, C. Soriano, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 637.

GENERAL PROCEDURE 3**Synthesis of N-pertosylated pyridinophanes⁷⁵**

A solution of 2, 6-bis(bromomethyl)pyridine (3.8 mmol) in 165 mL of a mixture of $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) was added dropwise to a suspension of the elected polyamine chain (3.8 mmol) and K_2CO_3 (5 g, 37.7 mmol) in 85 mL of CH_3CN . After addition, the mixture remained refluxing during 24 h. Then, the solution was filtered off and concentrated. The solid obtained can be purified by recrystallisation.

2, 6, 9, 12, 16-Pentakis(p-toluensulfonyl)-2, 6, 9, 12, 16-pentaza[17]-(2, 6)-pyridinophane

This product was synthesised from 2,6-bis(bromomethyl) pyridine and 1, 5, 8, 11, 15-pentakis(p-toluensulfonyl)- 1, 5, 8, 11, 15- pentazapentadecane following the general procedure 3.



Short name: Py3223Ts

FW, 1091.31 g mol^{-1}

Yield, 49%

mp, 210-211°C

¹H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.69-1.84(m, $J=7\text{Hz}$, 4H), 2.42(s, 12H), 2.45(s, 3H), 3.01 (t, $J=8\text{Hz}$, 4H), 3.06(t, $J=8\text{Hz}$, 4H), 3.23(t, $J=8\text{Hz}$, 4H), 3.36(t, $J=8\text{Hz}$, 4H), 4.32(s, 4H), 7.27(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.31(d, $J=8\text{Hz}$, 8H), 7.33(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.49(t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J=8\text{Hz}$, 4H), 7.65(d, $J=8\text{Hz}$, 4H), 7.68(d, $J=8\text{Hz}$, 2H)

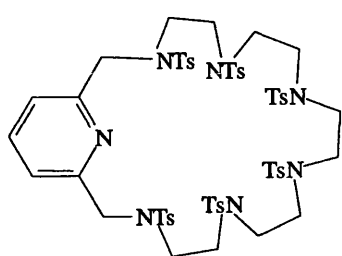
¹³C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 21.7, 28.8, 48.4, 48.5, 48.7, 49.6, 55.3, 121.5, 127.2, 127.6, 130.0, 130.1, 135.0, 137.8, 143.7, 143.8, 157.2

FAB mass spectrum: m/z 1091 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

⁷⁵ a) J. E. Richman, T. J. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2268.

2, 5, 8, 11, 14, 17-Hexakis(p-toluensulfonyl)-2, 5, 8, 11, 14, 17-hexaza[18]-(2, 6)-pyridinophane

This product was synthesised from 2, 6-bis(bromomethyl) pyridine and 1, 4, 7, 10, 13, 16-hexakis(p-toluensulfonyl)-1, 4, 7, 10, 13, 16-hexazahexadecane following the general procedure 3.



Short name: Py(2)₅Ts

FW, 1260.59 g mol⁻¹

Yield, 10%

mp, 245-250°C

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.41(s, 12H), 2.44(s, 6H), 3.04-3.52(m, 20H), 4.30(s, 4H), 7.19(d, J=8Hz, 2H), 7.19-7.47(m, 12H), 7.56(t, J=8Hz, 1H), 7.59-7.91(m, 12H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.6, 21.7, 48.5, 49.3, 50.0, 50.5, 50.6, 124.2, 127.2, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 129.7, 129.9, 130.0, 130.1, 130.2, 139.9, 150.1

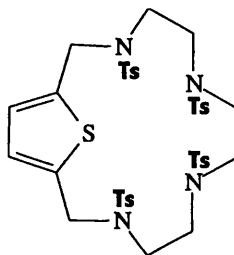
FAB mass spectrum: *m/z* 1259 ([M+H]⁺)

GENERAL PROCEDURE 4**Synthesis of N-pertosylated thiophenophanes**

A solution of 2,5-bis(bromomethyl)thiophene (7.4 mmol) in 165 mL of CH₃CN was added dropwise to a suspension of the elected polyamine (7.4 mmol) and K₂CO₃ (5 g, 37.7 mmol) in CH₃CN (100 mL). After addition, the mixture remained refluxing during 24 h. Then, the solution was filtered off and concentrated. The residue obtained was recrystallized from ether.

2, 5, 8, 11-Tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 5, 8, 11-tetraza[12]-(2, 5)-thiophenophane

This product was synthesised from 2, 5-bis(bromomethyl)thiophene and 1, 4, 7, 10-tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-1, 4, 7, 10-tetradecane following the general procedure 4.



Short name: T222Ts

FW, 871.12 g mol⁻¹

Yield, 64%

mp, 195-198 °C

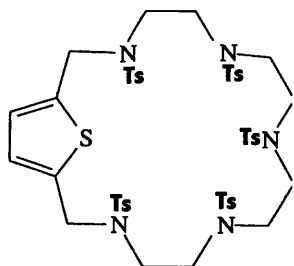
¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.46(s, 12H), 2.75(s, 4H), 2.97-3.05(m, 4H), 3.06-4.01(m, 4H), 4.26(s, 4H), 6.85(s, 2H), 7.33(d, J=8Hz, 4H), 7.38(d, J=8Hz, 4H), 7.70(d, J=8Hz, 4H), 7.75(d, J=8Hz, 4H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.2, 47.0, 48.1, 49.0, 50.0, 127.0, 127.3, 127.6, 129.7, 133.0, 135.0, 138.8, 143.5, 143.9

FAB mass spectrum: *m/z* 873 ([M+2H]²⁺)

2, 5, 8, 11, 14-Pentakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 5, 8, 11, 14-pentaza[15]-(2, 5)-thiophenophane

This product was obtained from 2, 5-bis(bromomethyl)thiophene and 1, 4, 7, 10, 13-pentakis(*p*-toluensulfonyl)-1, 4, 7, 10, 13-pentazadecane following the general procedure 4.



Short name: T2222Ts

FW, 1068.37 g mol⁻¹

Yield, 66%

mp, 260-265°C

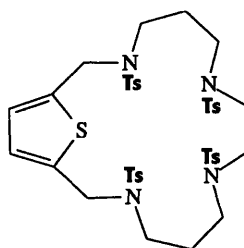
¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.33(s, 3H), 2.34(s, 6H), 2.35(s, 6H), 3.03-3.04(m, 16H), 4.27(s, 4H), 6.64(s, 2H), 7.21(d, J=8Hz, 4H), 7.26(d, J=8Hz, 6H), 7.51(d, J=8Hz, 2H), 7.61(d, J=8Hz, 4H), 7.64(d, J=8Hz, 4H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.6, 46.3, 48.3, 50.5, 51.4, 127.5, 128.4, 130.0, 133.7, 134.8, 139.0, 144.0

FAB mass spectrum: *m/z* 1068 ([M+2H]²⁺)

2, 6, 9, 13-Tetrakis(p-toluensulfonyl)-2, 6, 9, 13-tetraza[14]-(2, 5)-thiophenophane

This product was obtained from 2, 5-bis(bromomethyl)thiophene and 1, 5, 8, 12-Tetrakis(p-toluensulfonyl)-1, 5, 8, 12-tetrazadodecane following the general procedure 4.



Short name: T323Ts

FW, 899.18 g mol⁻¹

Yield, 90%

mp, 191-194°C

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.63-1.65(m, 4H), 2.40(s, 6H), 2.42(s, 6H), 2.84(s, 4H), 3.01-3.07(m, 6H), 4.25(s, 4H), 6.79(s, 2H), 7.24-7.34(m, 8H), 7.61-7.70(m, 8H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.5, 29.4, 47.8, 47.9, 48.0, 49.7, 127.1, 127.2, 127.3, 129.7, 129.9, 135.0, 135.1, 140.8, 143.5, 143.8.

FAB mass spectrum: *m/z* 899 ([M+H]⁺)

GENERAL PROCEDURE 5**Detosylation using HBr/AcOH and PhOH⁷⁶**

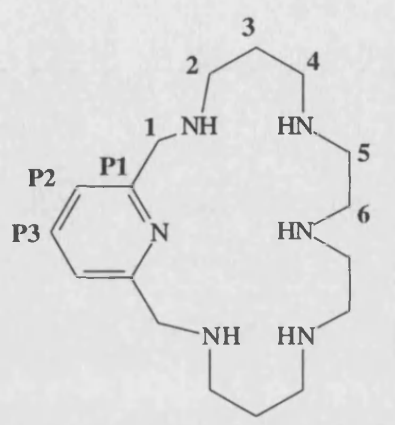
The tosyl groups of the pyridinophanes included in this work (1.8 mmol) were removed by reductive cleavage heating to 90 °C with a mixture of 195 mL of HBr/AcOH and PhOH (3.5 g, 37.2 mmol) for 24 h. Then, the solid obtained was filtered off and washing up with a mixture of EtOH/CH₂Cl₂ (1:1). The required cyclic amine was obtained in its hydrobromide form.

⁷⁶ detosilacion bromhidrico



2, 6, 9, 12, 16-Pentaza[17]-(2, 6)-pyridinophane hexabromhidrate

This product was obtained from 2, 6, 9, 12, 16-pentakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 6, 9, 12, 16-pentaza[17]-(2, 6)-pyridinophane following the general procedure 5 described above.



Short name: Py3223

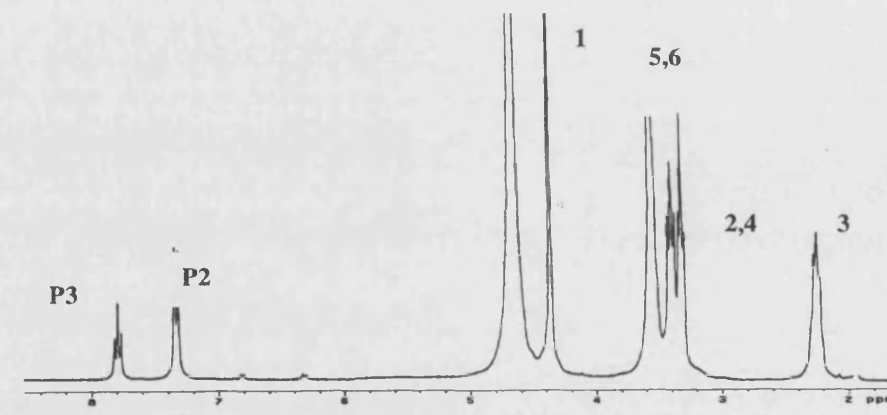
FW(+6HBr), 805.95 g mol⁻¹

Yield, 70%

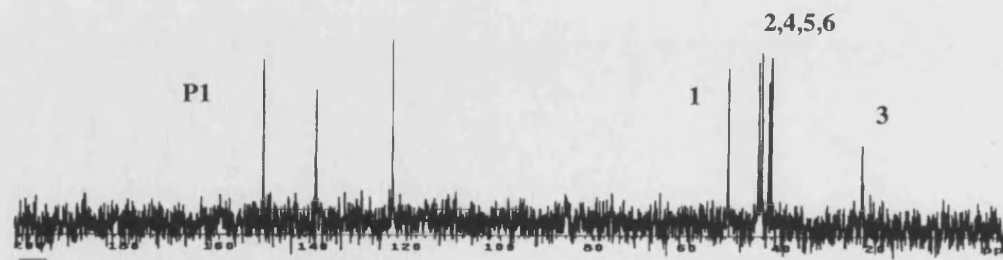
mp, 172-173°C

Anal. Calcd for C₁₇H₃₂N₆·6HBr·2H₂O: C, 24.2; H, 5.0; N, 10.0. **Found:** C, 24.2; H, 5.2; N, 9.8.

FAB mass spectrum: *m/z* 321 ([M + H]⁺).



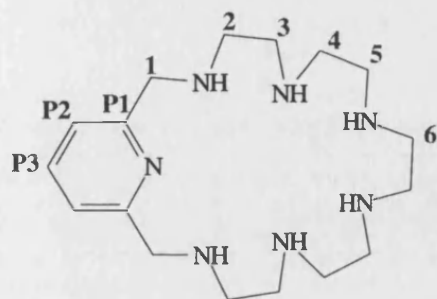
¹H NMR (D₂O, δ ppm): 2.25(m, 4H), 3.32(t, J=6 Hz, 4H), 3.40(t, J=8 Hz, 4H), 3.55(m, 8H), 4.37(s, 4H), 7.33(d, J=8 Hz, 2H), 7.80(t, J=8 Hz, 1H)



¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 22.8, 42.2, 42.6, 44.2, 44.9, 51.37, 123.1, 139.4, 150.7

2, 5, 8, 11, 14, 17-Hexaza[18]-(2, 6)-pyridinophane heptabromhidrate

This product was obtained from 2, 5, 8, 11, 14, 17-hexakis(*p*-toluenesulfonyl)-2, 5, 8, 11, 14, 17-hexaza[18]-(2, 6)-pyridinephane following the General Procedure 5.



Short name: Py(2)₅

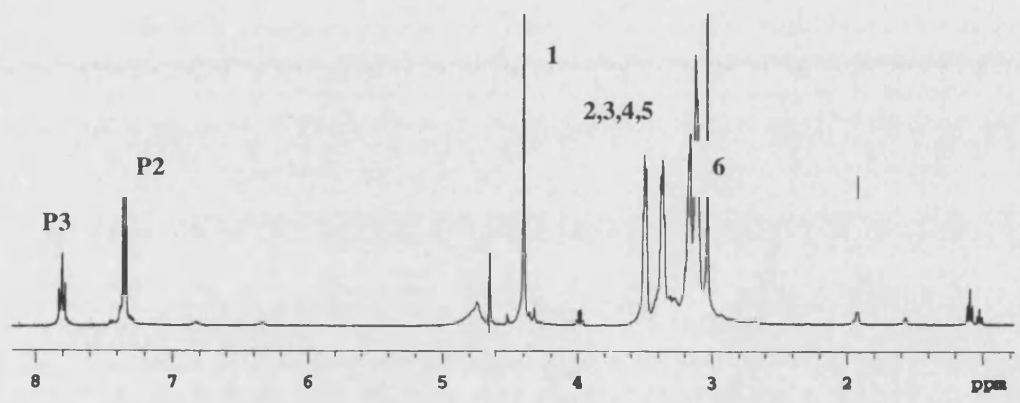
FW(+7HBr), 901.87 g mol⁻¹

Yield, 54%

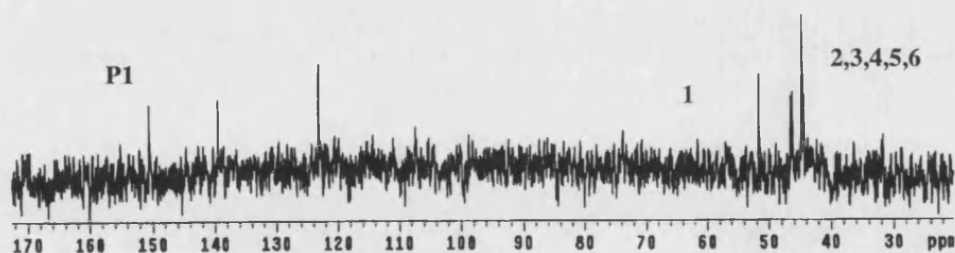
mp, 166-167°C

Anal. Calcd for C₁₇H₃₃N₇·7HBr: C, 22.6; H, 4.5; N, 10.9. **Found:** C, 22.6, H, 5.0, N, 10.3

FAB mass spectrum: *m/z* 336 ([M + H]⁺).



¹H NMR (D₂O, δ ppm): 3.03(s, 2H), 3.10-3.21(m, 8H), 3.25-3.43(m, 4H), 3.42-3.60(m, 4H), 4.43(s, 4H), 7.36(d, J=8Hz, 2H), 7.72(t, J=8Hz, 1H)



¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 44.0, 44.1, 47.4, 47.5, 51.1, 123.0, 139.9, 150.0

GENERAL PROCEDURE 6**Detosylation using Hg/Na amalgam⁷⁷**

The tosyl groups of the thiophenophanes included in this work were removed by using Hg/Na amalgam. The amalgam was prepared under Argon atmosphere as indicating in the following recipe:

mol of Na = (mol of Ts groups) x 8

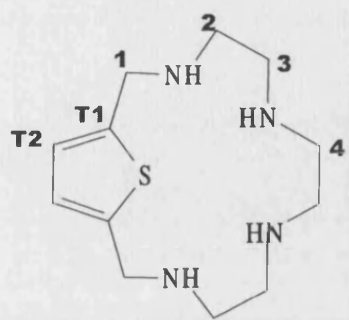
2 g of Na = 50 g of Hg

Once the amalgam is formed the product was added previously dissolved in a mixture THF/MeOH (proportion depending of the solubility of the tosylated product) free of water, together with the quantity of Na₂HPO₄ required (four times the mol of Ts groups). The stirred reaction was maintained at 60°C during 5-8 days until the tosylated product was finished. Then, the cooled mixture was filtered off several times until obtain a clear solution. This solution was concentrated at reduce pressure and the residue obtained dissolved in CH₂Cl₂. The organic phase was again filtered off and vacuum concentrated. To the final residue dissolved in the minimum quantity of MeOH was precipitated the hydrobromhidric salt of the final product adding dropwise HBr 48 %.

⁷⁷ a) T. N. Birkinshaw, A. B. Holmes, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 813. b) F. Chavez, A. D. Sherry, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2990.

2, 5, 8, 11-Tetraza[12]-(2, 5)-thiophenophane tetrabromhidrate

This product was obtained from 2, 5, 8, 11-tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 5, 8, 11-tetraza[12]-(2, 5)-thiophenophane following the general procedure 6.



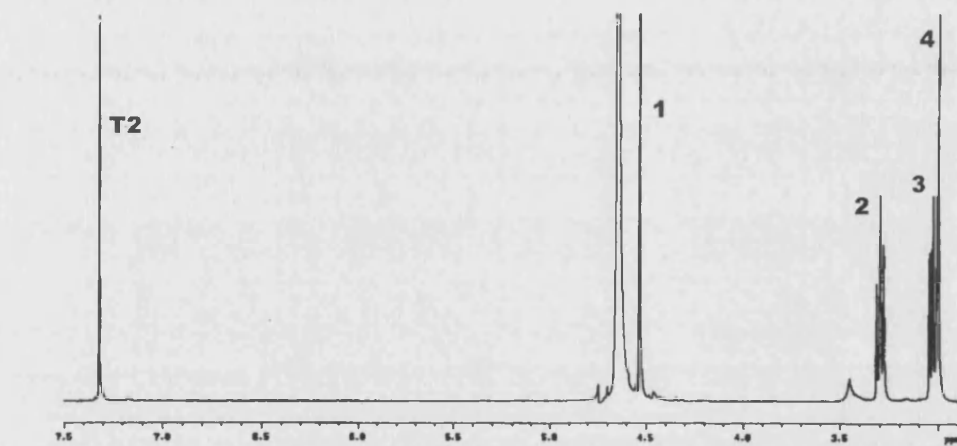
Short name: T222

FW(+4HBr), 578.04 g mol⁻¹

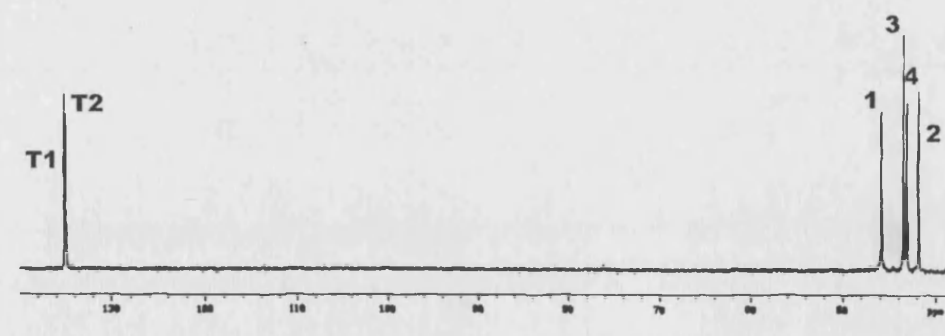
Yield, 46%

mp, 245°C (decompose)

Anal. Calcd for C₁₂H₂₂N₄S·4HBr: C, 22.1; H, 4.5; N, 9.8. **Found:** C, 25.2; H, 4.6; N, 9.9.



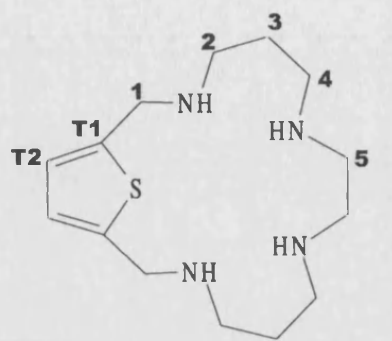
¹H NMR (D₂O, δ ppm): 3.00(s, 4H), 3.02(t, J=7Hz, 4H), 3.29(t, J=7Hz, 4H), 4.53(s, 4H), 7.31(s, 2H)



¹³C-NMR (D₂O, δ ppm): 42.1, 43.5, 43.6, 45.9, 134.9, 13.2

2, 6, 9, 13-Tetraza[14]-(2, 5)-thiophenophane tetrabromhidrate

This product was obtained from 2, 6, 9, 13-tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 6, 9, 13-tetraza[14]-(2, 5)-thiophenophane following the general procedure 6.



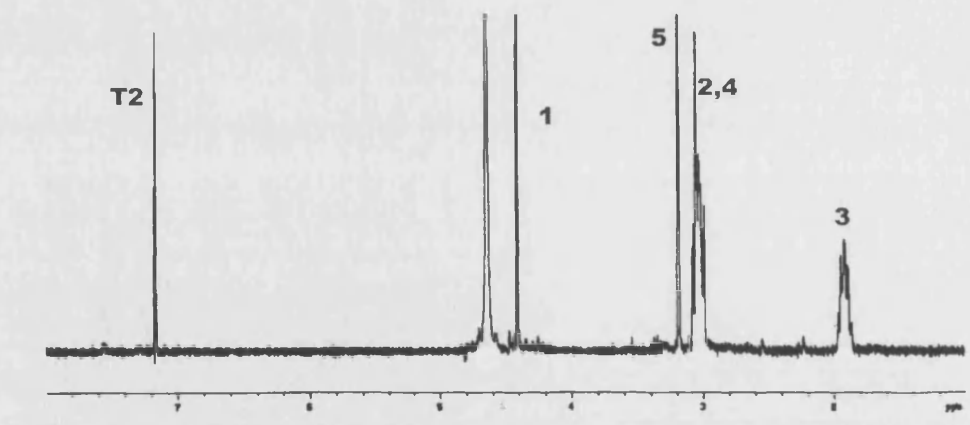
Short name: T323

FW(+4HBr), 606.9 g mol⁻¹

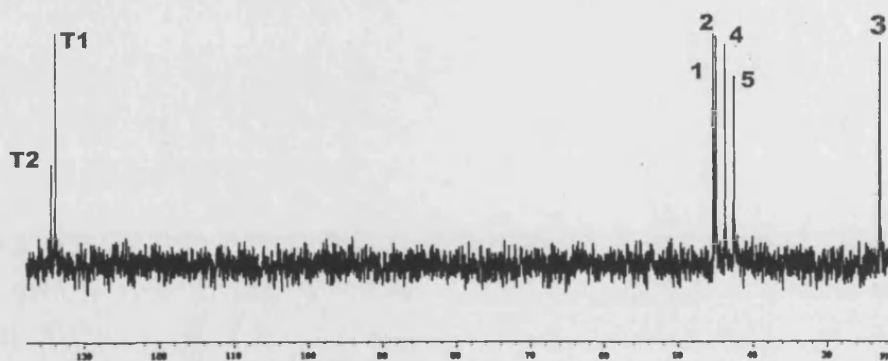
Yield, 46%

mp, 220-223°C (decompose)

Anal. Calcd for C₁₄H₂₆N₄S·4HBr: C, 27.7; H, 5.0; N, 9.2. **Found:** C, 28.1; H, 5.2; N,



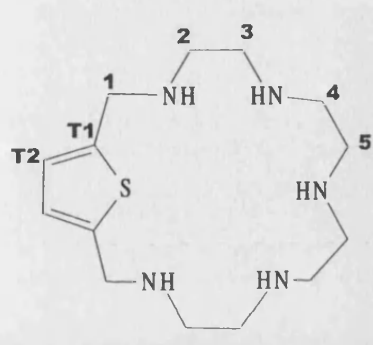
¹H NMR (D₂O, δ ppm): 1.86-1.96(m, 4H), 2.98-3.07(m, 4H), 3.18(s, 4H), 4.40(s, 4H), 7.15(s, 2H)



¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 22.8, 42.5, 43.7, 44.9, 45.2, 133.9, 134.5

2, 5, 8, 11, 14-Pentaza[15]-(2, 5)-thiophenophane pentabromhidrate

This product was obtained from 2, 5, 8, 11, 14-pentakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 5, 8, 11, 14-pentaza[15]-(2, 5)-thiopheneciclophane following the General Procedure 6.



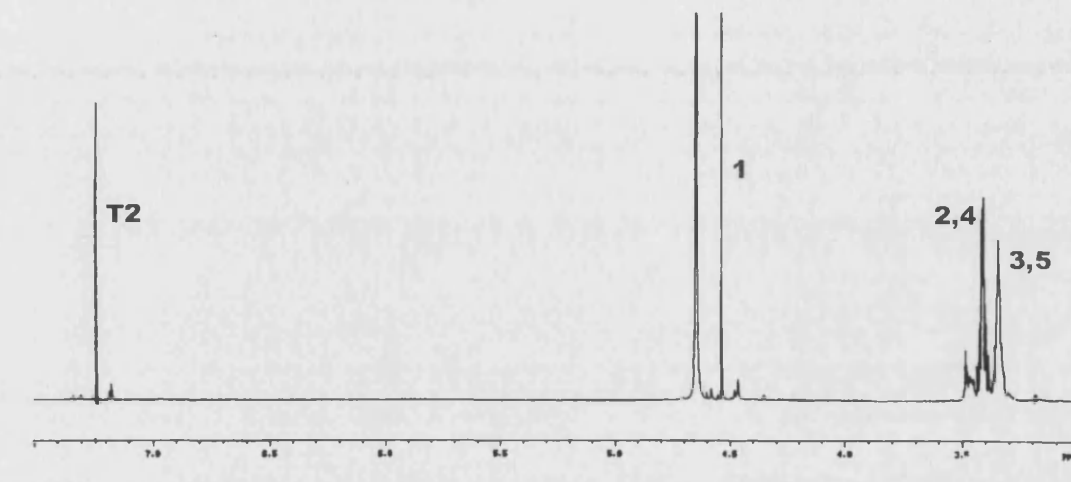
Short name: T2222

FW(+5HBr), 702.05 g mol⁻¹

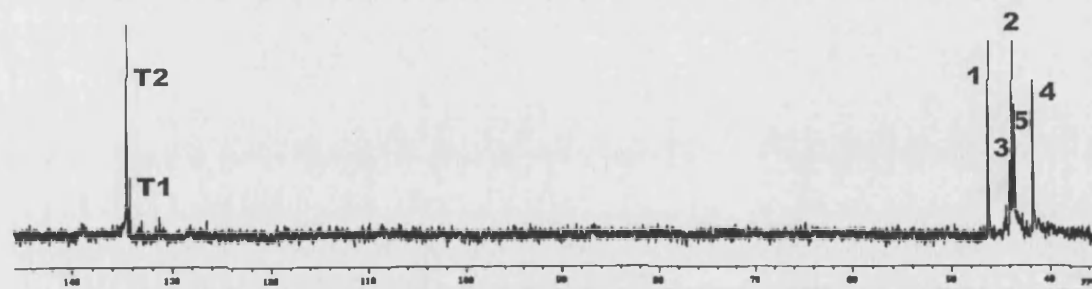
Yield, 44%

mp, 240°C (decompose)

Anal. Calcd for C₁₄H₂₇N₅S·5HBr: C, 23.9; H, 4.6; N, 10.0. **Found:** C, 24.0; H, 4.7; N, 10.0.



¹H NMR (D₂O, δ ppm): 3.04(t, J=6Hz, 4H), 3.12(t, J=6Hz, 4H), 3.29(s, 8H), 4.52(s, 4H), 7.24(s, 2H)



¹³C-NMR (D₂O, δ ppm): 42.5, 43.8, 44.9, 45.9, 46.2, 134.3, 134.7

1-5 CONCLUDING REMARKS

Polyaza[n]-(2, 6)-pyridinophanes

☛ The two new [1+1] macrocycles **Py3223** and **Py(2)₅** have been successfully obtained by means of the synthetic route that we have been using in the last years for similar compounds. However, as previously reported for similar molecules, the synthesis of the smaller **Py3223** displays better yields than the largest counterpart **Py(2)₅**.

☛ The **Py3223** ligand containing six nitrogen atoms displays almost identical protonation constants values than the related pentazamacrocyclophane **mB3223**. On the contrary, the overall basicity of the ligand **Py(2)₅** with seven nitrogen atoms is significantly higher in comparison with the hexamine **mB(2)₅**. This result suggests that the influence of the sp² pyridine nitrogen on the acid-base properties of these kind of compounds is conditioned to the structural features provided by the polyamine chain.

☛ According to the literature, it has not been possible to determine the protonation constant of the pyridinic nitrogen (*ca.*>2 logarithmic units) under the conditions provided by the potentiometric conditions.

☛ The protonation sequence determined for **Py3223** parallel the results found for similar systems in which it is described that the first equivalent of acid added protonates mainly the nitrogen atoms located close to the aromatic ring. Moreover, evidences for a partial protonation of the pyridinic nitrogen has been detected.

☛ Both polyazapyridinophane compounds are able to form mononuclear and binuclear Cu(II) complexes. While for ratios 1:1 M:L just mononuclear species are detected in the whole pH range studied, for ratios 2:1 the binuclear hydroxylated ones are the only existing species in solution above pH 6.

☛ The CuL^{2+} complexes formed by **Py3223** and **Py(2)₅** are more stable than the corresponding ones for metacyclophane derivatives. This result can be ascribed to the presence of the additional nitrogen provided by the aromatic moiety.

☛ The discussion on the stability constants as well as their comparison with the values reported for related polyaza[n]cycloalkanes support the participation of the pyridinic nitrogen in the coordination to the Cu(II) metal ion. Indeed, the results denote that there would be five nitrogens binding the metal centre in the CuL^{2+} complexes formed by **Py3223** while for the corresponding formed by **Py(2)₅** would be four or five.

☛ The crystal structure of the $[\text{CuPy3223}](\text{ClO}_4)_2$ shows for the metal ion basically a square planar geometry although two axial positions with much longer distances could be also considered. The vertices of the square are defined by the sp^2 pyridine nitrogen and the three central nitrogen of the polyamine chain while the apical positions would be occupied by the benzylic nitrogens.

☛ The kinetics for the acid-catalysed decomposition of the CuL^{2+} , CuHL^{3+} and $\text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})^{3+}$ complexes formed by **Py3223** take place in two steps, being the second one ascribed to the dissociation of the Cu-N(py) bond.

☛ The k_{obs} for the first step of the decomposition of the mononuclear Cu^{2+} complexes formed by **Py3223** is similar to the one detected for the parent open-chain polyamine 3223L while the value for the $\text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})^{3+}$ complex is lower. Moreover, for this last binuclear species, the more reasonable interpretation considers a statistical controlled decomposition.

☛ According to predictions, Zn(II) and Co(II) complexes formed by **Py3223** are less stable than the Cu(II) ones.

☛ **Py3223** forms with Zn(II) only one species of ZnL^{2+} stoichiometry. The higher stability displayed for this species with respect to those of the metacyclophane derivative *m*B3223 and of the parent polyamine 3223L could be attributed to the additional nitrogen supplied by the heterocycle.

☛ The ZnL^{2+} complex formed by **Py3223** is a very stable species and the only one prevailing above pH 6. This fact has allowed for characterising the complex by means of NMR spectroscopy.

- ☛ The ^1H and ^{13}C NMR spectra recorded for the $[\text{ZnPy3223}]^{2+}$ species denotes a loss of the original structural symmetry of the ligand due to the complex formation. Analysis of the data suggests that the structure of the ZnL^{2+} complex formed by **Py3223** would not be very different from the equivalent one previously reported for the Cu^{2+} metal ion.
- ☛ **Py3223** forms with Co(II) mono and binuclear complexes. The analysis of the stability constants and comparison with related polyaza[n]cycloalkanes suggest that in the mononuclear complexes not all the nitrogen are involved in the co-ordination to the metal ion.
- ☛ Both pyridinophane compounds are able to form a great variety of protonated adducts with the nucleotides ATP, ADP and AMP. The stability of the adducts follows the expected trend $\text{ATP} > \text{ADP} > \text{AMP}$ in agreement with the evidence that electrostatic forces are the main ones implicated in the interaction.
- ☛ The addition of the **Py(2)₅** ligand to ATP solutions induces rate acceleration on the cleavage of this nucleotide into ADP and P_i , being the phenomena highly conditioned by the pH and by the temperature. On the contrary, the addition of the counterpart **Py3223** has not short-term measurable effects. This result support the key role played by host-guest molecular and size complementarity in ATPase mimicking.
- ☛ The lower efficiency of the **Py(2)₅** on increasing the ATP hydrolysis with respect to the metacyclophane **mB(2)₅** evidences that, contrary to expectations, the additional nitrogen given by the pyridine moiety does not contribute in a favourable way. Moreover, the presence of the nitrogen in the aromatic ring could be the reason for the absence of π -stacking interactions in the adducts formed by **Py3223** and **Py(2)₅** with nucleotides.
- ☛ The above mentioned co-ordinatively unsaturated characteristics of the Cu(II) complexes formed, particularly in 2:1 mola ratio M:L, allow the **Py3223** ligand to form very stable ternary complexes Cu(II)-AMP-L .

Polyaza[n]-(2,5)-thiophenophanes

☛ The three new [1+1] macrocycles **T222**, **T323** and **T2222** have been successfully obtained in good yields by means of the synthetic route that we have used in the last years for similar compounds.

☛ The acid-base properties of the three macrocycles containing the thiophene moiety do not differ significantly from the previously found for related metacyclophane derivatives, which evidence the lower influence of the hydrophobic unit on the acid-base properties of this kind of ligands.

☛ The protonation sequences of the tetramines **T222** and **T323** are similar and parallel the ones displayed for *mB222* and *mB323* in which the two first protonation are affecting the nitrogen atoms nearest to the aromatic ring (thenylic nitrogens). On the contrary, for **T2222** the early protonation steps seem to affect mainly the amino groups located opposite the aromatic ring, a result which has not been observed for the *mB2222* derivative.

☛ Contrary to polyaza[n]-(2,6)-pyridinophanes, the heteroatom provided by the thiophene moiety does not participate in the co-ordination to metal ions. Thus, the influence of the sulphur atom present in the thiophene macrocycles derivatives concerns to its larger size with respect to the other donor atoms supplied by the polyamine chain.

☛ The nuclearity of the Cu(II) complexes formed by **T222**, **T323** and **T2222** is highly dependent on molar ratio L:M. However, as previously observed for metacyclophane analogous, the derivative containing propylenic units, **T323**, is the only one which is not able to form binuclear Cu(II) complexes

☛ The stability constants of all the Cu(II) complexes formed by **T222**, **T323** and **T222** indicate that, as occurs in related [1+1] macrocycles containing aromatic spacers, all nitrogens atoms are not bound to the metal ion. This hypothesis is supported by the detection of hydroxocomplexes of high stability resulting from the polarisation of the water molecules binding the metal ion. This effect, induce for the presence of uncoordinated nucleophilic atoms, is very promising in catalysis.

• The similar stability and speciation displayed for the Cu(II) complexes formed by the three thiophenophanes with respect to the metacyclophane derivatives suggest that the sulphur atom is not clearly involved in the co-ordination to the metal cation. However, hemico-ordination has not been discarded.



CHAPTER 2

Polyaza[n]-(2,2')-biphenylophanes

Due to the ubiquitous presence of negatively charged species in both inorganic and biological systems, the supramolecular chemistry of anion has grown rapidly in the last years. Two principal strategies have been developed in order to achieve strong and selective anion binding, consisting, respectively, in the use of i) non-covalent interactions with positively charged centres, ii) coordinative interactions with metal ions.

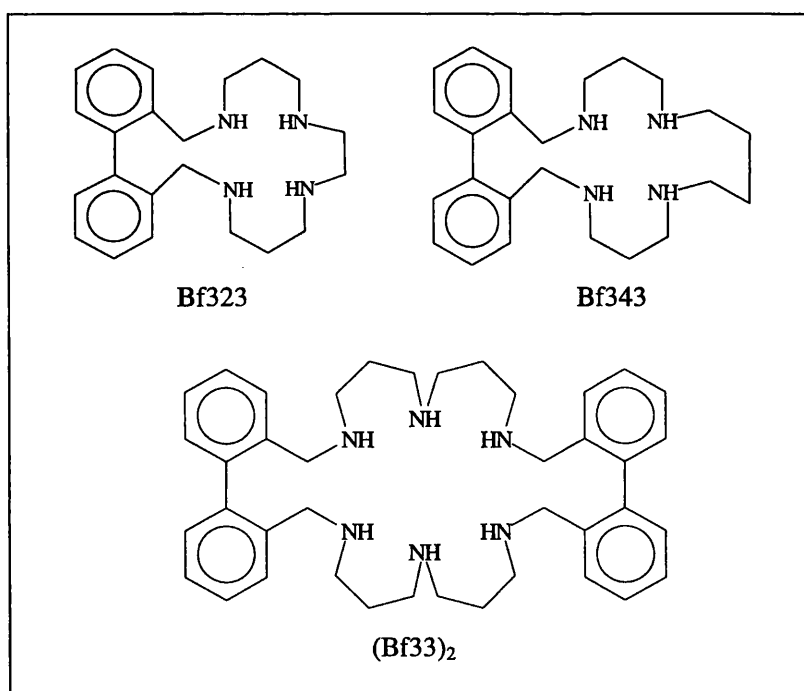
Regarding the first strategy, polyammonium receptors have proved particularly useful in forming very stable adducts with anions in aqueous solution. In this respect, the aim of this chapter partly is to get further insight into the nature of the interaction of oxo-anions with polyammonium receptors, more concretely, with those deriving from poliaza-2,2'-biphenylophanes. In the framework of a multi-colateral collaboration, the thermodynamic study we have undertaken analyse the interaction of the macrocyclic polyammonium cations with NO_3^- , SO_4^{2-} and PO_4^{3-} . In one hand, the interest of these anions lies in the fact that they display differences of interest such as their charge or their capability to form hydrogen bonds. Actually, the ability of the anion to form hydrogen bonds of different type leads to remarkable consequences as shown by the fact that the formation of protonated forms of phosphate at physiological pH is a discriminating feature for selective recognition of phosphate, over sulphate, by proteins in living systems. On the other hand, we cannot forget that NO_3^- , SO_4^{2-} and PO_4^{3-} are involved in environmental pollution due to their indiscriminate use as fertilisers.

Chapter 2

Polyamine Macrocycles Containing Biphenyl Units: Polyaza[n]-(2,2')-biphenylophanes

2-1-Backgrounds.....	217
2-2 Objectives.....	223
2-3 Acid-base Behaviour on the Compounds in Aqueous Solution	
Thermodynamic and NMR Studies.....	225
2-4 Interaction Studies on Anions of Biological Interest	
2-4.1 Interaction with Inorganic Oxo-anions	
Nitrate.....	233
Sulphate.....	237
Phosphate.....	247
2-4.2 Interaction with Organic Anions	
ATP and ADP.....	255
2-5- Experimental Section.....	261
2-6 Concluding Remarks.....	269

Ligand Drawing



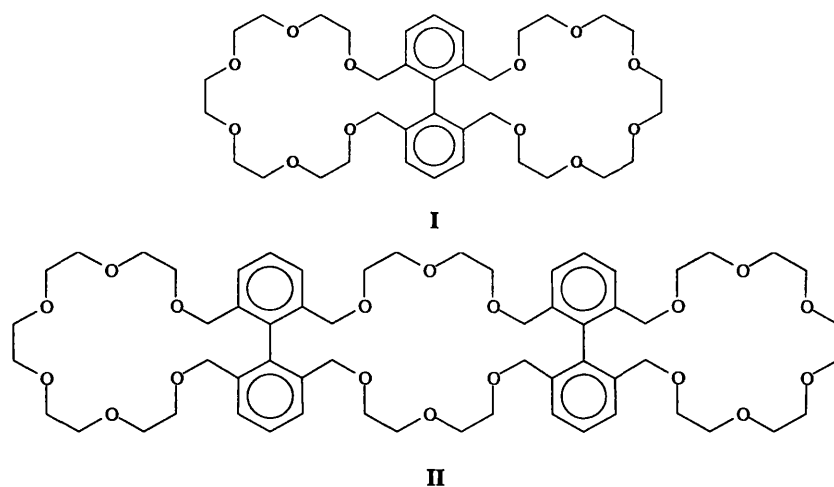
2-1 BACKGROUNDS

1

As usually in Supramolecular chemistry, the crown ethers skeletons developed by Pedersen were the basis for later macrocycle derivatives containing biphenyl moieties. Complexation studies with compounds like these which deserve to be mentioned are those performed by Cram et al.¹ with alkali-earth ion metals and by Reinhouldt et al. with urea.²

The interest in these kind of compounds stems from the dynamic properties that the biaryl framework confers to the receptor structure. For instance, the polytopic macrocycles **I** and **II** illustrated in *FIGURE 2.1*, prepared by J. Rebek³ and A. M. Costero⁴ respectively, have shown to display allosteric cooperativity,⁵ which is an aspect of great interest because its relevance in biological processes such as enzyme control, oxygen binding by haemoglobin or carrier transport phenomena.

Figure 2.1



¹ K. E. Koenig, G. M. Lein, P. Stueler, T. Kaneda, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101:13, 3553.

² V. M. L. J. Aarts, P. D. J. Grootenius, D. Reinhouldt, A. Czech, B. P. Czech, R. A. Bartsch, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **1998**, 107, 94.

³ a) J. Rebek, R. W. Wattley, T. Costello, R. Gadwood, L. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7398; b) J. Rebek, *Acc. Chem. Res.*, **1984**, 17, 258; c) F. Gaviña, S. V. Luis, A. M. Costero, M. I. Burguete, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7140; d) S. V. Luis, M. I. Burguete, F. Gaviña, A. M. Costero, J. Rebek, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, **1991**, 1, 87.

⁴ a) A. Costero, M. Pitarch, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2939; b) A. Costero, C. Andreu, R. Martinez-Mañez, J. Soto, L. E. Ochando, J. M. Amigo, *Tetrahedron*, **1998**, 8159.

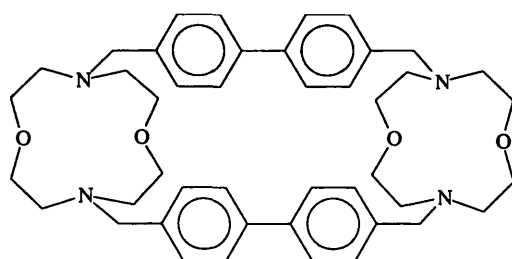
⁵ a) J. Jr. Rebek, T. Costello, L. Marshall, R. Wattley, R. Gadwood, K. Onan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7481; b) A. M. Costero, C. Andreu, E. Monrabal, A. Tortajada, L. E. Ochando, J. M. Amigó, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12499.

As occurs with allosteric system activity, which is regulated by conformational changes induced by the reversible binding of some agents, when a metal binds one of ethers moieties of compound **II**, the conformational information is transferred through the aromatic system to the other one. This effect allows both parts of the complete system to adopt a more favourable conformation in order to capture the species to be transported. Additionally, the biphenyl system of these molecules contributes to control easily the phenomena by means of external forces like electrochemical inputs.⁶

2

The literature references on crown biphenyl compounds in which the oxygen atoms have been partly substituted by nitrogens are very scarcely.⁷ The introduction of amino groups in coexistence with the oxygen ones obviously modify the host affinity for a given guest. However, surely the most important consequence attributed to the presence of nitrogen atoms is the new structural features derived from their functionalisation; for instance, pendant arms can be attached for changing conformation or incrementing the number of macrocycle cavities. At this respect, interesting examples can be found in the studies developed by Sutherland et al., for instance, those carried out with the receptor **III**⁸ as well as with the chiral molecules **IV** and **V** (FIGURES 2.2 and 2.3).

Figure 2.2



III

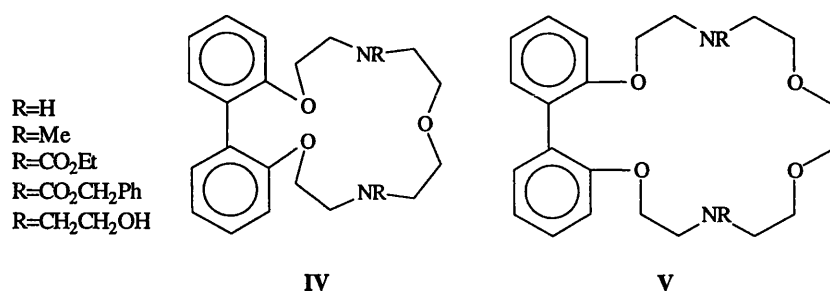
⁶ a) J. M. Fritsch, R. N. Adams, *J. Chem. Phys.*, **1965**, 43, 1887; b) E. T. Seo, R. F. Nelson, J. M. Fritsch, L. S. Marcoux, D. W. Leedy, R. N. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 88, 3498.

⁷ a) Nagao et al. *Heterocycles*, **1981**, 15, 1037; b) J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, R. M. Izatt, "Aza-Crown Macrocycles", John Wiley & Sons, Inc. New York, **1993** (repe en capitulo1)

⁸ M. R. Johnson, I. O. Sutherland, R. F. Newton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 309; b) I. O. Sutherland, *Heterocycles*, **1984**, 21, 235.

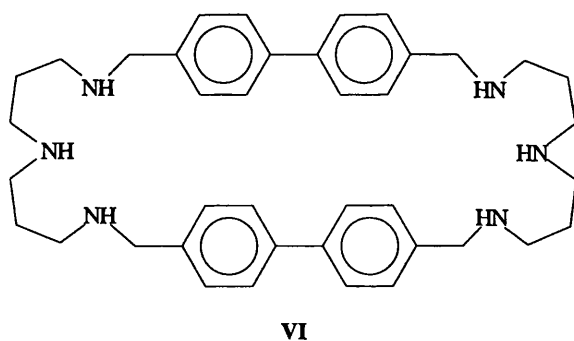
Interestingly enough, macrocycles of *FIGURE 2.3* have been checked as entities able to perform chiral selectivity in complex formation.⁹

Figure 2.3



In this context, very few studies have been performed on aza-crown biphenyl compounds. Exceptionally, the one shown in *FIGURE 2.4* was prepared for the first time in 1969 by base-catalysed reaction of *tris*(trifluoroacetyl)-1,7-diamine-4-aza-heptane with 1,4-bis(bromomethyl)biphenyl, followed of the consequent deprotected reaction.¹⁰ Later, I. O. Sutherland's work group resynthesised product **IV** and found that, on the basis of its largest size, it showed selectivity in forming inclusion complexes with some dicarboxylate anions of general formulae $\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2^-$.¹¹

Figure 2.4



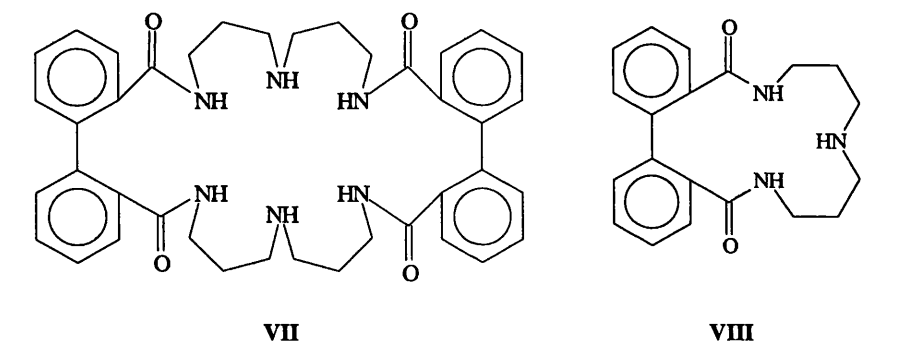
⁹ D. P. J. Pearson, S. J. Leigh, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1979, 3113.

¹⁰ R. A. W. Johnstone, D. W. Payling, C. Thomas, *J. Chem. Soc. C.*, 1969, 2223

¹¹ J. A. E. Pratt, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1988, 13.

3

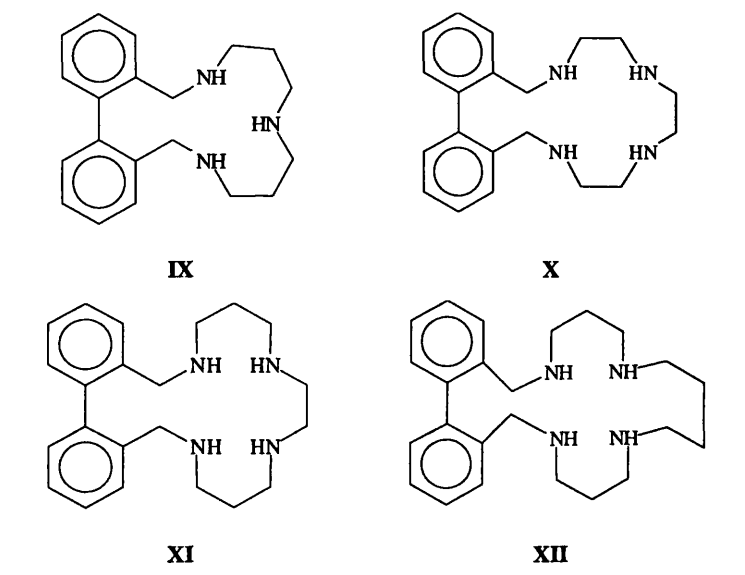
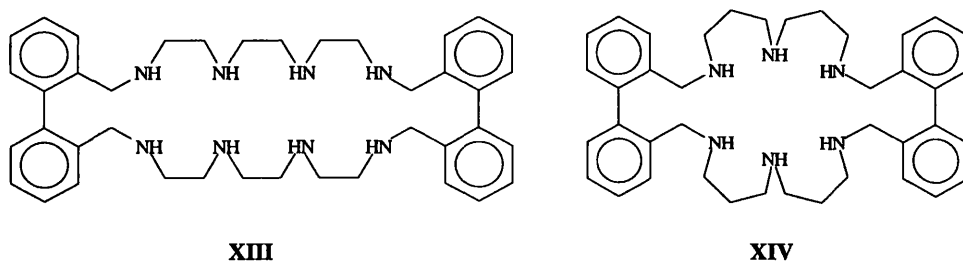
Although polyazabiphenylophanes of [2+2] stoichiometries focussed attention relatively early, the [1+1] related macrocycles remained relatively unexplored mainly due to the difficulties for developing efficient synthetic methods. Indeed, most them has been obtained in small quantities from the synthetic methods developed for the largest products. This was the case of compound **VIII** obtained with only a 5% yield¹² as a byproduct when the synthesis of hexazabyphenylophane **VII** was approached (*FIGURE 2.5*).

Figure 2.5

Nevertheless, the work developed by our group on polyaza[n]cyclophanes suggested us that merging together such conjugated aromatic system and polyamine chains could represent a very interesting target. In fact, these compounds combine the coordination capabilities of the nitrogen atoms with the dynamic properties of biphenyl crown ethers, giving rise to better regulated systems when supramolecular assemblies and catalytic properties are considered. In this way, recently we have presented the synthesis of some members of a new family of biphenylophanes receptors of different stoichiometries (*FIGURE 2.6*). The synthesis of such macrocycles, carried out in the University Jaume I of Castellón, was made by means of the Richman-Atkins procedure previously optimised by us for related polyaza[n]cyclophanes. Basically, the method consists of cyclisation of the pertosylated polyamines with 2,2'-bis(bromomethyl)biphenyl followed by detosylation with Na/Hg and has become as a good procedure for making macrocycles independently of the

¹² J. A. E. Pratt, I. O. Sutherland, R. F. Newton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1988**, 13.

polyamine size or type of aromatic spacer used.¹³ In general, the products were obtained in good yields without using high dilution conditions although the smaller ones **IX** and **X** had lower yields due to the simultaneous formation of dimeric cyclic species **XIII** and **XIV** (FIGURE 2.7).¹⁴ In addition, preliminary results on the co-ordination abilities of these macrocycles to Cu(II), Zn(II), PdCl₄²⁻ and ATP confirm our initial expectations.¹⁵

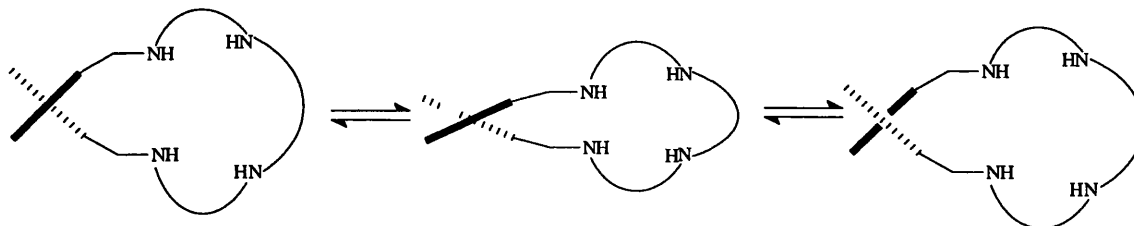
Figure 2.6**Figure 2.7**

¹³ a) A. Bencini, M. I. Burguete, E. García-España, S. V. Luis, J. F. Miravet, C. Soriano, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 4749;

b) M. I. Burguete, B. Escuder, J. C. Frías, E. García-España, S. V. Luis, J. F. Miravet, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1810.

¹⁴ Y. Nagao, T. Miyasaka, K. Seno, E. Fujita, *Heterocycles*, **1981**, 15, 1037.

Moreover, the dynamic properties of such polyazabiphenylophanes modifies the macrocyclic size by means of the variation on the angle between both aromatic bridged rings, as shown in *SCHEME 1*. Up to now, ^1H NMR studies conjointly with molecular dynamic indicate that this interconversion is highly dependent on the medium and that can be interfered, even blocked, by the protonation of the amine groups in water solutions.



Scheme 1

¹⁵ M. I. Burguete, P. Díaz, E. García-España, S. V. Luis, J. F. Miravet, M. Querol, J. A. Ramírez, *Chem. Commun.*, 1999.

2-2 OBJECTIVES

The second part of the present report is devoted to polyazamacrocycles compounds which containing in their structure a biphenyl moiety. This aromatic unit, consisting in two conjugated biphenyl units connected through a C-C bond, has been chosen because of its dynamic properties. In fact, the rotation of the C-C bond can result eventually in the exchange of two entantiomeric conformers which evolution can be easily study by NMR spectroscopy and which condition in a large extent the receptor capabilities.

Thus, the introduction of 2,2'-biphenylene units can be used advantageously for better understanding how the preorganisation of the aromatic cyclic compounds affects to the host-guest interactions.

In particular, this work pretends analyse the abilities of some polyazabiphenyl derivatives of [1+1] or [2+2] stoichiometries for binding different kind of anionic substrates in aqueous solution.

On one hand, we have focussed attention on inorganic oxo-anions such nitrate, sulphate and phosphate in order to determine the influence on the variation of the negative charge as well as the formation of more or less favourable hydrogen bonds on the final stability of the adducts.

On the other hand, binding to organic anions such as the nucleotides adenosyn triphosphate (ATP) and adenosyn diphosphate, which combines both features negatively charge and aromatic character, will be explored for gaining information about the influence of the dynamics on the hydrophobic π -stacking interactions.

2-3 ACID-BASE BEHAVIOUR ON THE COMPOUNDS IN AQUEOUS SOLUTION

Thermodynamic and NMR Studies

1

The performance of natural or synthetic polyamine receptors in aqueous solution is highly conditioned for the acid-base properties of their donor nitrogen atoms.¹⁶ In particular, the amine groups are involved in protonation equilibria which induce the loss of the neutrality of the receptors and modify their affinity for binding both cations and anions. Consequently, these protonation reactions compete with the complexation equilibria and therefore, the characterisation of the acid-base pattern of polyammonium compounds is an essential step before determining the adducts stabilities in water.

For the biphenylophanes **Bf323**, **Bf343** and (**Bf33**)₂, the compounds which will be checked in this Chapter as receptors of some anions, the logarithm of the stepwise as well as the overall basicity are presented in *TABLE 2.1a*. These data have been determined by potentiometric titration at 298.1 ± 0.1 K in 0.15 mol dm^{-3} NaCl and all the measurements were performed over the pH range 2-11 with a receptor concentration of about $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$.

Additionally, the protonation trend of tetramines **Bf323** and **Bf343** has also been analysed in 0.1 mol dm^{-3} Me₄NCl in order to valorate how the type of inert electrolyte affects the data. The log K values registered under these conditions are shown in *TABLE 2.1b* together with the ΔH° and $T\Delta S^\circ$ terms calculated by means of calorimetric measurements.¹⁷ It is to be noted that the knowledge of enthalpic and entropic contributions of protonation processes is generally very useful for the identification of protonation sites and for the evaluation of solvent effects. In this sense, the thermodynamic data previously reported for some related compounds to **Bf323**, namely the equivalent derivative containing a phenyl spacer instead of the biphenyl unit (**mB323**) and the parent open-chain **323L** (see *FIGURE 2.8*), have also been included in *TABLE 2.c* by means of comparison.

¹⁶ a) R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening; *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1721; b) M. T. S. Amorim, R. Delgado, J. J. R. F. Da Silva; *Polyhedron*, **1992**, *11*, 1891; c) J. Aragón, A. Bencini, A. Bianchi, E. García-España, M. Micheloni, P. Paoletti,

¹⁷ P. Arraz, A. Bencini, A. Bianchi, P. Díaz, E. García-España, C. Giorgi, S. V. Luis, M. Querol, B. Valtancoli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1765.

All tables include for each compound the difference between successive protonation constants, Δ , a parameter that describes the ease of protonation at each protonation step.

2

In general, the data obtained are in good agreement with the expected patterns previously observed for these kind of ligands.¹⁸ Thus, compound **Bf323** displays two high protonation constants, an intermediate one and a much lower last one.

Figure 2.8

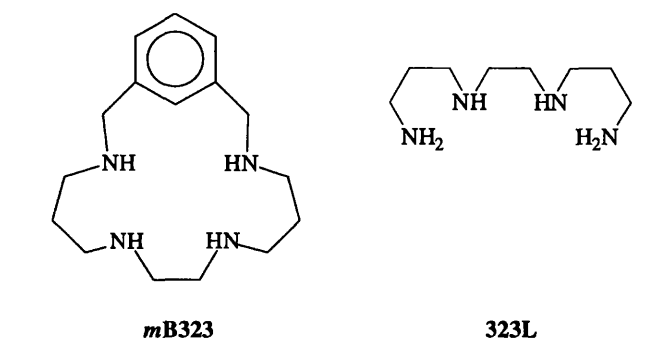


TABLE 2.1a. Logarithms of the stepwise protonation constants and overall basicity for the receptors Bf323, Bf343 and (Bf33)₂ determined at 298.1 ± 0.1 K in 0.15 mol dm⁻³ NaCl. Concentration of all the reactants 1 × 10⁻³ mol dm⁻³, pH range studies 2-11.

Reaction ^a	L=Bf323		L=Bf343		L=(Bf33) ₂	
	log K	Δ	log K	Δ	log K	Δ
H + L \rightleftharpoons HL	9.90(2) ^b	-	10.36(2)	-	10.47()	-
HL + H \rightleftharpoons H ₂ L	8.85(2)	1.0	8.93(2)	1.4	10.65(3)	0.2
H ₂ L + H \rightleftharpoons H ₃ L	6.55(3)	2.3	6.89(4)	2.0	8.56(3)	2.1
H ₃ L + H \rightleftharpoons H ₄ L	4.05(4)	2.5	6.21(3)	0.7	7.81(3)	0.7
H ₄ L + H \rightleftharpoons H ₅ L	-	-	-	-	5.35(3)	2.5
H ₅ L + H \rightleftharpoons H ₆ L	-	-	-	-	4.25(4)	1.1
log β^c	29.36		32.39		47.09	

¹⁸ a) A. Bianchi, B. Escuder, E. García-España, S. V. Luis, V. Marcelino, J. F. Miravet, J. A. Ramírez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1253. b) C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, M. Cecchi, B. Escuder, V. Fusi, E. García-España, C. Giorgi, S. V. Luis, G. Maccagni, V. Marcelino, P. Paoletti, B. Valtancoli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6807.

TABLE 2.1b. Logarithms of the stepwise protonation constants and overall basicity for the compounds Bf323 and Bf343 determined in 0.1 mol dm⁻³ Me₄NCl at 298.1± 0.1 K. Concentration of all the reactants, 1x10⁻³ mol dm⁻³, pH range studies 2-11.

Reaction ^a	L=Bf323				L=Bf343			
	log K	Δ	-ΔH° kJ mol ⁻¹	TΔS° kJ mol ⁻¹	log K	Δ	-ΔH° kJ mol ⁻¹	TΔS° kJ mol ⁻¹
H + L ⇌ HL	9.7(1) ^b	-	39.3(8)	15.9(8)	10.22(1) ^d	-	50.6(4)	7.5(4)
HL + H ⇌ H ₂ L	8.73(1)	1.0	49.8(8)	0.0(8)	8.82(1)	1.4	44.3(4)	5.8(4)
H ₂ L + H ⇌ H ₃ L	6.42(1)	2.3	44.8(8)	-7.9(8)	6.84(1)	2.0	46.0(4)	-7.1(4)
H ₃ L + H ⇌ H ₄ L	4.02(1)	2.4	41.8(8)	-18.8(8)	6.22(1)	0.6	45.6(4)	-10.0(4)
log β ^c	28.86				32.10			

TABLE 2.1c. Logarithms of the stepwise protonation constants and overall basicity for the receptors mB323 and 323L determined in 0.1 mol dm⁻³ Me₄NCl at 298.1± 0.1 K. Concentration of all the reactants 1x10⁻³ mol dm⁻³, pH range studied.

Reaction ^a	L=mB323				L=323L			
	log K	Δ	-ΔH° kJ mol ⁻¹	TΔS° kJ mol ⁻¹	log K	Δ	-ΔH° kJ mol ⁻¹	TΔS° kJ mol ⁻¹
H + L ⇌ HL	9.64(1)		40.2(1)	14.6(1)	10.53		51.9	8.4
HL + H ⇌ H ₂ L	9.07(1)	0.6	46.4(1)	5.4(1)	9.77	0.8	51.9	4.2
H ₂ L + H ⇌ H ₃ L	7.38(1)	1.7	46.9(1)	-4.6(1)	8.30	1.5	43.5	4.2
H ₃ L + H ⇌ H ₄ L	3.80(1)	3.6	20.5(1)	1.2(1)	5.59	2.7	34.3	-1.2
log β ^c	29.89				34.19			

^a Charges are omitted for clarity. ^b Values in parentheses are standard deviations on the last significant figure. ^c Overall basicity, β=(ΣK_{HjL}).

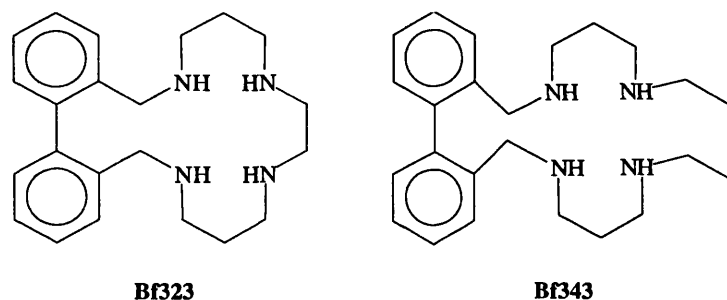
This trend can be largely interpreted in terms of minimisation of coulombic repulsions among same sign charges.¹⁹ In fact, for a tetrazamacrocycle like this, the two first protonation constants can affect non-neighbouring nitrogen groups while the third and the fourth protonation steps yield an

¹⁹ A. Bencini, A. Bianchi, E. García-España, M. Micheloni and J. A. Ramírez, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 188, 97.

important basicity decrease because they both have to occur necessarily adjacent to already protonated nitrogen atoms.

On the other hand, the acid-base behaviour of the another tetraamine **Bf343** its rather different, which can be mainly ascribed to the reduction of electrostatic repulsion due to the presence of four carbon atoms separating the two central nitrogen ones (see *FIGURE 2.9*). Accordingly, the 20-membered macrocycle **Bf343** behaves as a more basic receptor than the smaller **Bf323**, a result provided to a large extent by the increment in almost two logarithmic units on the last protonation constant with respect to **Bf323**. In agreement with this proposal, the Δ parameter value associated to the last protonation step is higher for **Bf343** than for **Bf323**. At this respect, it is to be remembered that the higher the Δ value, the more unfavourable is the corresponding protonation process.

Figure 2.9



The discussed results are graphically illustrated by the species distribution curves included in *FIGURE 2.10*. As can be seen there, the observed increment on the fourth protonation constant of **Bf343** is reflected in the large extent of H_4L^{4+} species, that occurs at the expenses of the triprotonated one. Moreover, the triprotonated cationic form of **Bf343** is considerably less important than the corresponding form of **Bf323** at the same pH value.

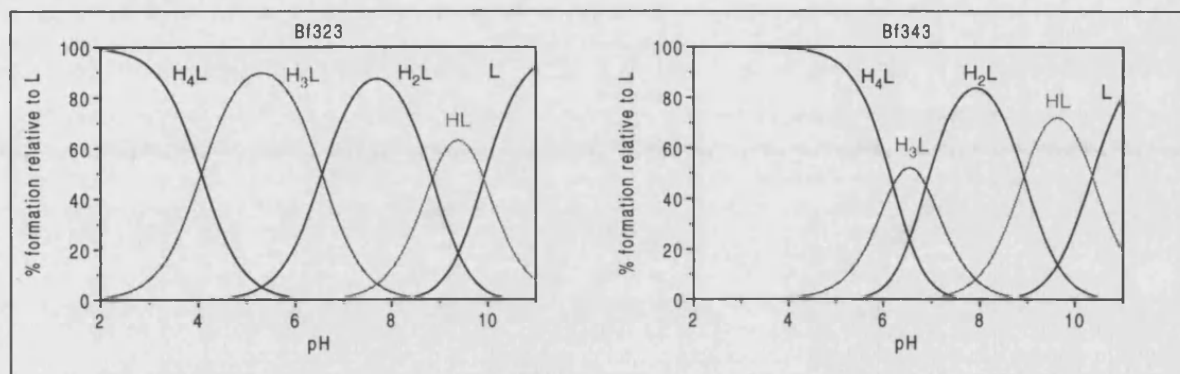
In addition, it is to point out the absence of significant changes on protonation constant values of tetramines **Bf323** and **Bf343** when the ionic strength and the supporting electrolyte are changed, an interesting result in order to compare equilibrium data obtained in different ionic media. In this regard, it has to be point out that the necessity of maintaining a constant ionic strength during the measurement of pKa's values for polyamine-based systems using potentiometric pH-metric techniques can interfere the result. In fact, the interference of the electrolyte anion can influence not

only the observed pKa's but also the anion binding constants but, particularly if the electrolyte anion can bind to the receptor.

Concerning the enthalpic and entropic contributions determined in Me₄NCl aqueous solution, probably the most interesting feature for both smaller ligands are the differences found in their first and last protonation steps. For **Bf323**, the most exothermic enthalpic term is the one associated to the second step ($-\Delta H^{\circ}_2=49.8 \text{ kJ mol}^{-1}$) whereas for **Bf343** corresponds to the first one ($-\Delta H^{\circ}_1=50.6 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Figure 2.10

Distribution diagrams for the tetramines Bf323, Bf343 obtained with the HYSS computer program from the data included in Table 2.1a.



In addition, although both [1+1] receptors present unfavourable entropic contributions for the two last protonations, the more negative value has been obtained for the fourth protonation step of **Bf323** as correspond to its greater structural restrictions.

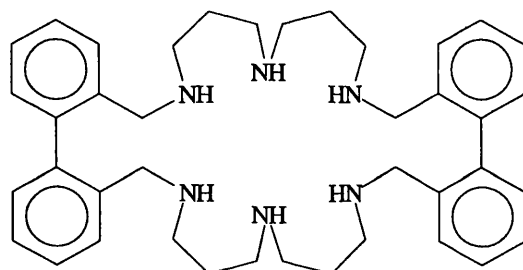
For **Bf323**, as in the case of the related compound **mB323**, the entropy term provides an important contribution to the protonation. The relative values obtained for these compounds reveal a similar protonation tendency. For instance, the low values of the ΔH_1 terms (39.3 kJ mol^{-1} for **Bf323** and 40.2 kJ mol^{-1} for **mB323**) with respect to the parent open-chain polyamine **323L** (51.9 kJ mol^{-1}) indicate that the first protonations occur on the most hydrophobic nitrogen sites; therefore, both protonation steps are accompanied by a large release of water which, in consequence, involve high translational entropy. However, when comparing the fourth protonation, the biphenyl macrocycle presents a higher exothermic character and a more negative entropic contribution than the metacyclophane derivative. This result, which is also shared with the other biphenyl derivative **Bf343**, suggest that in **Bf323** compound can be take place a reorganisation of the positive charges

during the last protonation steps. Contrary to its counterpart **Bf323**, the **Bf343** ligand presents at the initial protonation stages a much more exothermic contribution and a lower entropic term. Moreover, the results obtained for **Bf343** are close to those found for comparable cyclic polyazalkanes lacking the aromatic spacer,²⁰ suggesting the lower influence of the hydrophobic moiety in the protonation parameters of this receptor.

3

On the other hand, the protonation constant values for the largest receptor of [2+2] stoichiometry (**Bf33**)₂ show a classical distribution for a ditopic receptor with completely independent sites. Indeed, the values of these constants are organised in three sets of two constants each one consisting of a first group of two high constants (10.65 and 10.47 logarithmic units), a second group of two intermediate ones (8.56 and 7.81 logarithmic units) and a last one of two lower constants (5.35 and 4.25 logarithmic units).

Figure 2.11



(Bf33)₂

The difference between the successive protonation equilibrium (Δ) follows the expect trend attributed to protons binding alternately equivalent nitrogens of both symmetrical aliphatic sides of the molecule. As a result, the values of consecutive odd and even constants are very close to each other since they induce similar electrostatic repulsions on the macrocyclic cavity. However, on the basis of the electrostatic criteria, every even constant of each pair always is expected to be slightly smaller than the odd one. All these considerations are reflected in the distribution curves depicted in

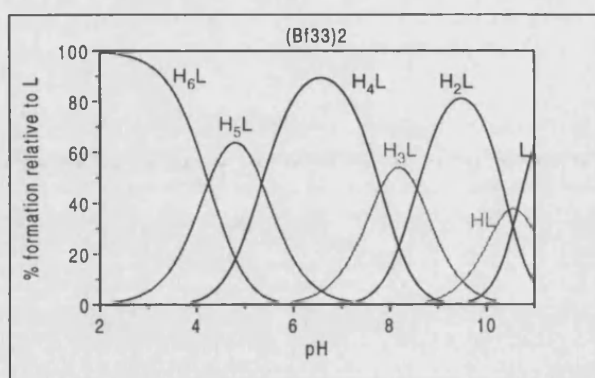
²⁰ M. Bartolini, A. Bianchi, M. Micheloni, P. Paoletti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1345.

FIGURE 2.12. As can be seen there, the percentage of formation for the H_nL^{n+} species, with $n=1,3,5$ is lower than the corresponding to $n=2,4,6$.

Moreover, taking into account the difficulty to assign unequivocally in which side occurs each one of the proximal protonation values, it exists the possibility of averaging each pair of equivalent constants to obtain an intermediate one. Such a treatment implies, somehow, the transference of the structural symmetry of the molecule to the numerical data with reduction of the six initial protonation constants to only three with values of 10.56, 8.18 and 4.8 logarithmic units.

Figure 2.12

Species distribution diagram for the hexamine $(Bf33)_2$ obtained with the HYSS computer program from the data included in Table 2.1a.



4

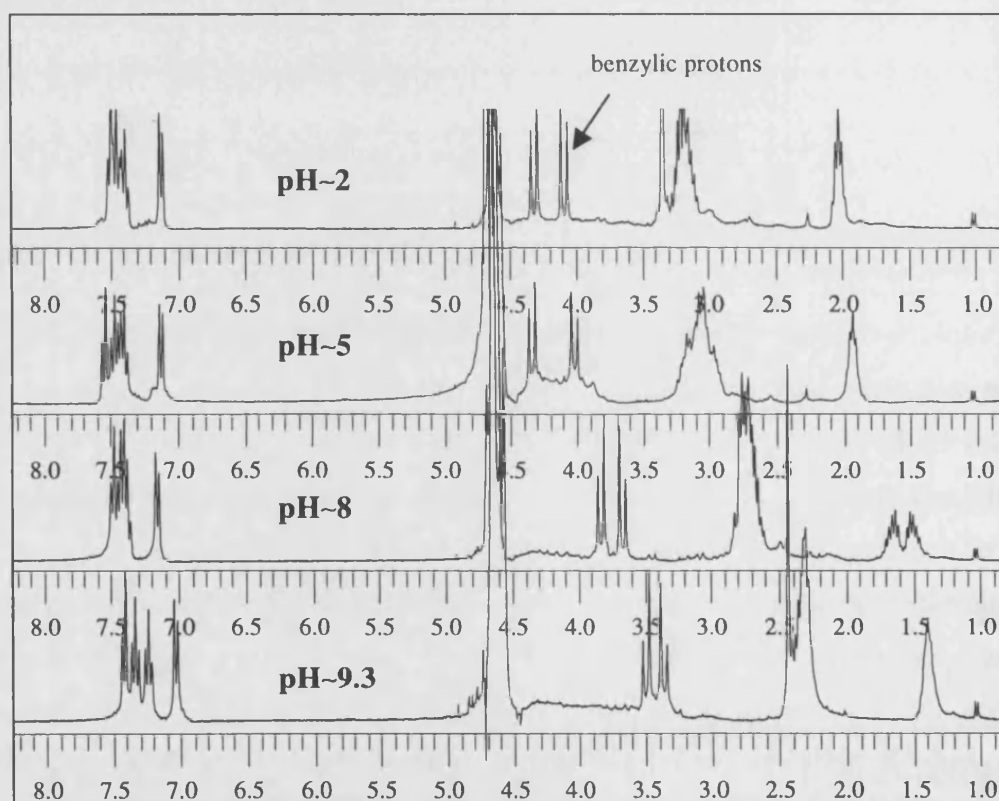
At it was mentioned previously, one of the most interesting features of 2,2'-biphenylene macrocycles is the dynamic properties associated with the rotation through the C-C bond that connects the two phenyl rings. Variation of the biphenyl dihedral angle can result eventually in the exchange of two enantiomeric conformers. In favourable cases, such equilibrium can be monitored by 1H NMR experiments. In particular, the phenomena affects specially the protons belong to the $-CH_2-$ groups performing as links between the biphenyl aromatic system and the polyamine chain. For instance, the slow (on the NMR time scale) exchange between the two conformers results in non-equivalent 1H NMR benzylic protons (AB system) while a fast exchange would yield equivalent resonances for these two protons. Obviously, the interconversion of the two rotamers has to proceed through a coplanar disposition of the aromatic rings in which electrostatic repulsions are maximised, in particular when the protonated benzylic nitrogen atoms are considered. This means that protonation of the nitrogen atoms can block the conformation change since constitutes a serious



difficulty to achieve the planar transition state required. Consequently, coalescence of the two AB doublets it is not expected to be easily produced in aqueous solutions. In agreement, in the ^1H NMR spectra of the smaller tetramines **Bf323** and **Bf343** recorded at room from D_2O solutions temperature the AB system is preserved throughout all the pH range studied (2-11). This result indicates that the interconversion equilibrium involving both aromatic rings would be very slow in these conditions. Moreover, it can be observed that separation between the two benzylic doublets is dependent on the pH, as depicted in *FIGURE 2.13* for **Bf323**. For this tetramine, $\Delta\delta$ values in D_2O at 300 MHz and room temperature vary from 27 Hz at pH 9 to 55 Hz at pH 2 although a maximum of 82 Hz width is reached at pH 5, a value in which, according to distribution species diagrams, the H_3L^{3+} form of **Bf323** prevails.

Figure 2.13

^1H NMR spectra recorded at different pH values in a Varian 400 MHz Unity at 298 K from D_2O solutions of the compound **Bf323**.



2-4 INTERACTION STUDIES ON ANIONS OF BIOLOGICAL INTEREST

2-4.1 Interaction with Inorganic oxo-anions

Nitrate

Stability Constants

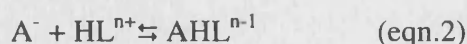
1

TABLE 2.2 shows the overall stability constants in logarithmic units for the complexes formed by the polyaminic receptors **Bf323**, **Bf343** y **(Bf33)₂** with the anion NO_3^- (A^-). The data have been determined by potentiometric titration at 298.1 ± 0.1 K in 0.15 mol dm^{-3} NaCl aqueous solution in the pH range 2-11. In all the experiments, the ligand concentration, $[\text{L}]$, was about $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ while the anion concentration was varied over $[\text{L}] \leq [\text{A}^-] \leq 2[\text{L}]$. However, as far as the stability of the complexes is considered, only species of 1:1 anion:ligand stoichiometry have been detected, even in the case of the larger receptor **(Bf33)₂**.

Analysis of the potentiometric data demonstrated the formation of a number of protonated adducts, always of [1+1] stoichiometry, according to the general reaction (1):



In this respect, it is to be noted that NO_3^- in solution behaves as a very weak base and, consequently, does not participate in any acid-base equilibrium. This fact facilitates the treatment of the data since eludes any assumption about the source of the protons on the adducts. So, being in this case the anionic substrate unprotonated throughout the pH range studied, we can handle the overall stability constants supplied by the HYPERQUAD program in the same way that those corresponding to metal ion complexes. Nevertheless, by means of clarifying the interpretation of the results, the original equilibria have been expressed as the reaction of association of the anion to the corresponding protonated forms of the receptor, according to (2):



These kind of reactions, also included in *TABLE 2.2*, allow to know how much strong interacts the anion individually with each one of the protonated species of the receptor. In his way, for tetramines **Bf323** and **Bf343** it is found that, according with the electrostatic nature of the association, the adduct stability increases at the same time that the charge of the receptor does. In agreement with this, the distribution diagrams of both macrocycles, collected in *FIGURE 2.14*, locate the weakest species at basic pH and attribute the most important % formation to the AH_4L^{3+} forms.

TABLE 2.2. Logarithms of the stability constants for the complexes formed by the compounds Bf323, Bf343 and $(Bf33)_2$ with NO_3^- determined in 0.15 mol dm^{-3} NaCl at $298.1 \pm 0.1 \text{ K}$. Concentration of all the reactants $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, pH range studied 2.5-11.

Reaction ^a	A = NO_3^-		
	L=Bf323	L=Bf343	L=(Bf33) ₂
A + H + L \rightleftharpoons AHL	12.18(4) ^b	12.95	-
A + 2H + L \rightleftharpoons AH ₂ L	21.54(2)	22.09	23.75(5)
A + 3H + L \rightleftharpoons AH ₃ L	28.65(3)	29.13	32.80(5)
A + 4H + L \rightleftharpoons AH ₄ L	33.08(3)	35.44	40.64(5)
A + 5H + L \rightleftharpoons AH ₅ L	-	-	45.92(8)
A + 6H + L \rightleftharpoons AH ₆ L	-	-	50.17(7)
A + HL \rightleftharpoons AHL	2.3	2.6	-
A + H ₂ L \rightleftharpoons AH ₂ L	2.8	2.8	2.6
A + H ₃ L \rightleftharpoons AH ₃ L	3.3	2.9	3.1
A + H ₄ L \rightleftharpoons AH ₄ L	3.7	3.0	3.1
A + H ₅ L \rightleftharpoons AH ₅ L	-	-	3.1
A + H ₆ L \rightleftharpoons AH ₆ L	-	-	3.1

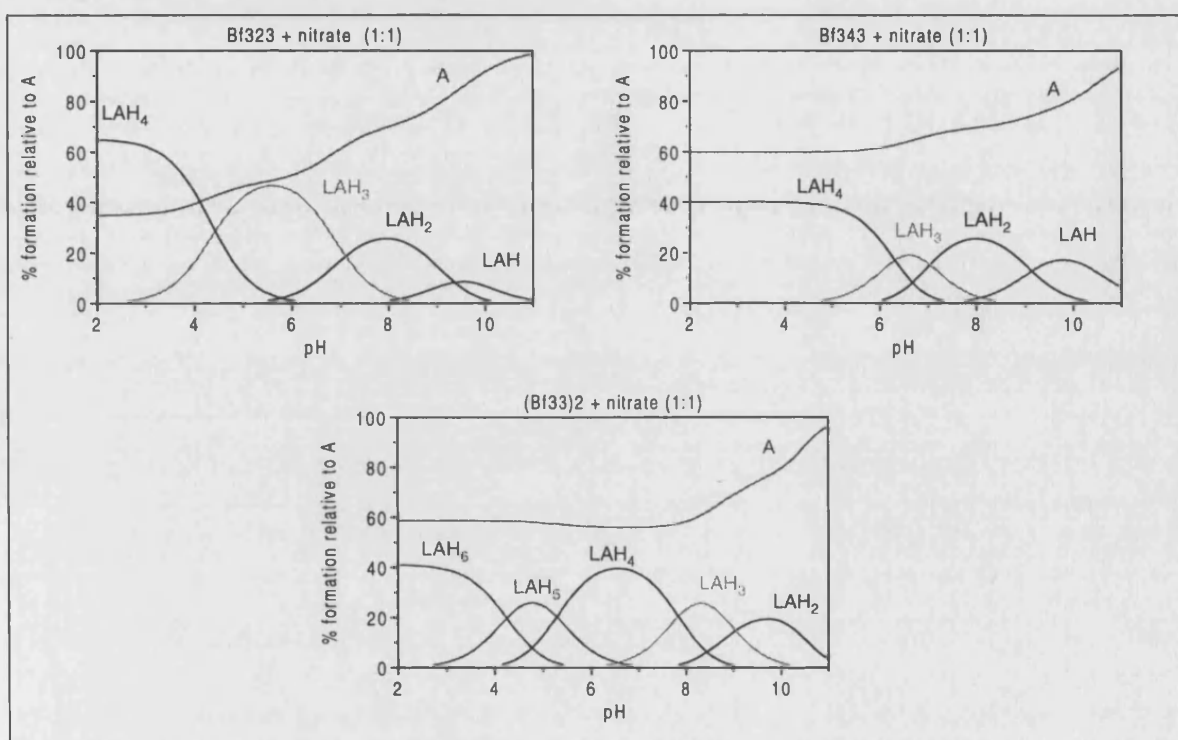
^a Charges are omitted for clarity. ^b Values in parentheses are standard deviations on the last significant figure.

On the contrary, numerical data suggests that all protonated species of the largest compound $(Bf33)_2$, with the only exception of AH_2L^+ , display a steady affinity for the nitrate anion represented in a sole equilibrium constant of 3.1 logarithmic units. This behaviour can be also shown in the distribution diagram included in *FIGURE 2.14*.

However, despite its larger and more charged cavity, $(\text{Bf33})_2$ does not behave as a more convenient receptor for the NO_3^- anions than their smaller counterparts. In fact, when comparing the three receptors, it can be concluded that **Bf323** is the one forming the more stable adducts with nitrate. Provided that this is an interaction driven by electrostatic forces, the result is understandable since the smaller cavity of **Bf323** locate the positive charge more efficiently at the lower protonation stages.

Figure 2.14

Distribution diagrams for the adducts formed by the compounds Bf323, Bf343 and $(\text{Bf33})_2$ with NO_3^- obtained with the Hyss computer program from the data included in Table 2.2



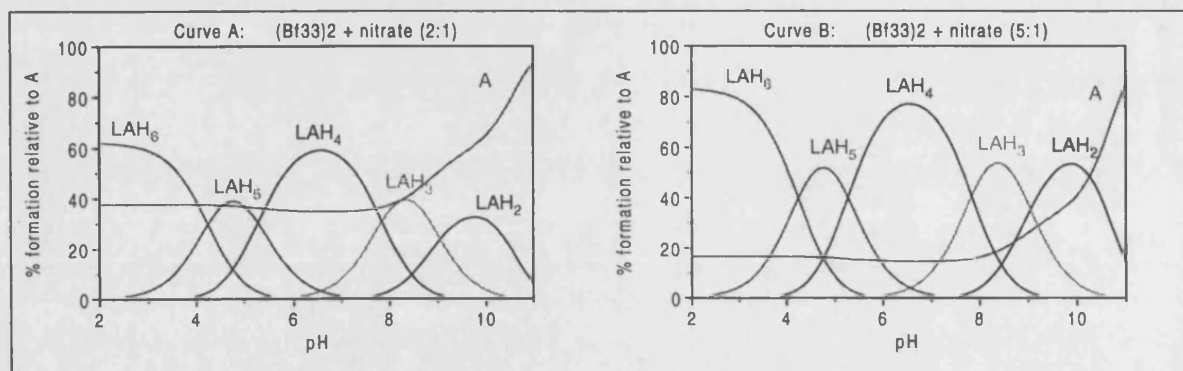
2

In any case, all the pictures collected in *FIGURE 2.14* denote the existence of great quantities of free anion throughout all the pH range when 1:1 molar ratio A:L were explored. From a practical point of view, for instance, in order to reduce the hardness of the water, this is not desirable at all. So, for quantitatively complexing this oxo-anion in solution it would be necessary to add an excess of the ligand. Concretely, *FIGURE 2.15* illustrates for $(\text{Bf33})_2$ the theoretical evolution that would suffer the species in solution when the concentration of ligand, [L], would be two (curve A) or five

(curve B) times higher than the nitrate one [A-]. As can be seen in that Figure, doubling the quantity of receptor respecting to [A⁻] decreases the concentration of free nitrate from 60% to 40% whereas for molar ratio 5:1 L:A⁻ the [A⁻] is scarcely an 20%. On the basis of these calculus given by the Hyss program, in order to achieve the fully complexation of the anionic substrate by means of (Bf33)₂ receptor a 50-fold excess of the ligand would be required. In these conditions, the nitrate would remain free just at the basic pH values, the zone where the efficiency of the receptor is much lower. In this way, for the more favourable receptor Bf323, the L:A⁻ ratio required for eliminating almost practically the anion from the medium would be reduced to more or less 20:1.

Figure 2.15

Theoretical distribution diagrams provided by the Hyss computer program for the adducts formed by the hexamine (Bf33)₂ with NO₃⁻ in different molar ratio conditions.



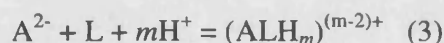
Sulphate

Thermodynamic Studies

1

TABLE 2.3 gathers the stability constants given in logarithmic units for the complexes formed by the polyaminic receptors **Bf323**, **Bf343** y **(Bf33)₂** with the tetra-oxo anion SO_4^{2-} (A^{2-}) in aqueous solution. The constants have been determined by potentiometric titration at 298.1 ± 0.1 K in the pH range 2.5-11 using as ionic strength 0.1 mol dm^{-3} Me_4NCl for tetramines **Bf323** and **Bf343** and 0.15 mol dm^{-3} NaCl for the hexamine **(Bf33)₂**. In all the experiments the ligand concentration, $[\text{L}]$, was about $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ while the anion concentration was varied over the range $[\text{L}] \leq [\text{A}^{2-}] \leq 2[\text{L}]$. In order to get further insight into the nature of the interaction, we have measured the enthalpy changes associated with the formation of these anion complexes with **Bf323** and **Bf343**. The values obtained for these microcalorimetric measurements are listed in *TABLE 2.4* along with the calculated entropy changes.

The analysis of the potentiometric data performed by means of the HYPERQUAD computer program evidences the formation of SO_4^{2-} adducts with protonated species of ligands and furnishes the corresponding cumulative constants, according to the general reaction (3):



The complexation equilibrium involving sulphate are of much easier interpretation than the analogous involving other anions as phosphate or nucleotides (see Chapter 1, section). In particular, under our experimental conditions the protonation of the anion SO_4^{2-} takes place at very acidic pH ($\log K = 1.8(3)$ and $\log K = 1.7(2)$ for $\text{SO}_4^{2-} + \text{H}^+ = \text{HSO}_4^-$, in NaCl and Me_4NCl respectively) and, consequently, as in the case of the previously analysed NO_3^- , all the overall complexation equilibria can be referred to the interaction of the unprotonated anion, according to (4):



The constants calculated for the equilibria (4) can also be consulted in *TABLE 2.3*.

TABLE 2.3. Logarithms of the stability constants for the adducts formed by the compounds Bf323, Bf343 and (Bf33)₂ with SO₄²⁻ determined at 298.1±0.1 K. Concentration of all the reactants 1×10⁻³ mol dm⁻³, pH range studied 2.5-11.

Reaction ^a	A = SO ₄ ²⁻		
	L=Bf323 ^b	L=Bf343 ^b	L=(Bf33) ₂ ^c
L + A + H ⇌ AHL	13.72(1) ^d	14.03(1)	-
L + A + 2H ⇌ AH ₂ L	22.98(1)	23.10(1)	24.85(4)
L + A + 3H ⇌ AH ₃ L	29.93(1)	30.09(1)	33.77(5)
L + A + 4H ⇌ AH ₄ L	34.34(1)	36.39(1)	41.58(5)
L + A + 5H ⇌ AH ₅ L	-	-	46.76(7)
L + A + 6H ⇌ AH ₆ L	-	-	51.04(6)
HL + A ⇌ AHL	4.0	3.8	-
H ₂ L + A ⇌ AH ₂ L	4.5	4.1	3.7
H ₃ L + A ⇌ AH ₃ L	5.1	4.2	4.1
H ₄ L + A ⇌ AH ₄ L	5.5	4.3	4.1
H ₅ L + A ⇌ AH ₅ L	-	-	3.9
H ₆ L + A ⇌ AH ₆ L	-	-	3.9

^a Charges are omitted for clarity; ^b I= 0.1 mol dm⁻³ Me₄NCl. ^c I= 0.15 mol dm⁻³ NaCl; ^d Values in parentheses are standard deviations on the last significant figure.

TABLE 2.4. Enthalpic and entropic contributions for the adducts formed by the tetramines Bf323 and Bf343 with SO₄²⁻ determined at 298.1±0.1 K in 0.1 mol dm⁻³ Me₄NCl. Concentration of all the reactants 1×10⁻³ mol dm⁻³, pH range studied 2.5-11

Reaction ^a	L=Bf323		L=Bf343	
	-ΔH°	TΔS°	-ΔH°	TΔS°
	kJ mol ⁻¹	kJ mol ⁻¹	kJ mol ⁻¹	kJ mol ⁻¹
HL + A ⇌ AHL	-6.7(8) ^b	29.7(8)	-8.4(4)	30.1(8)
H ₂ L + A ⇌ AH ₂ L	-7.9(8)	33.9(8)	-6.3(4)	29.3(8)
H ₃ L + A ⇌ AH ₃ L	-9.2(8)	38.1(8)	-8.4(4)	32.2(8)
H ₄ L + A ⇌ AH ₄ L	-15.5(8)	46.9(8)	-7.5(4)	31.8(8)

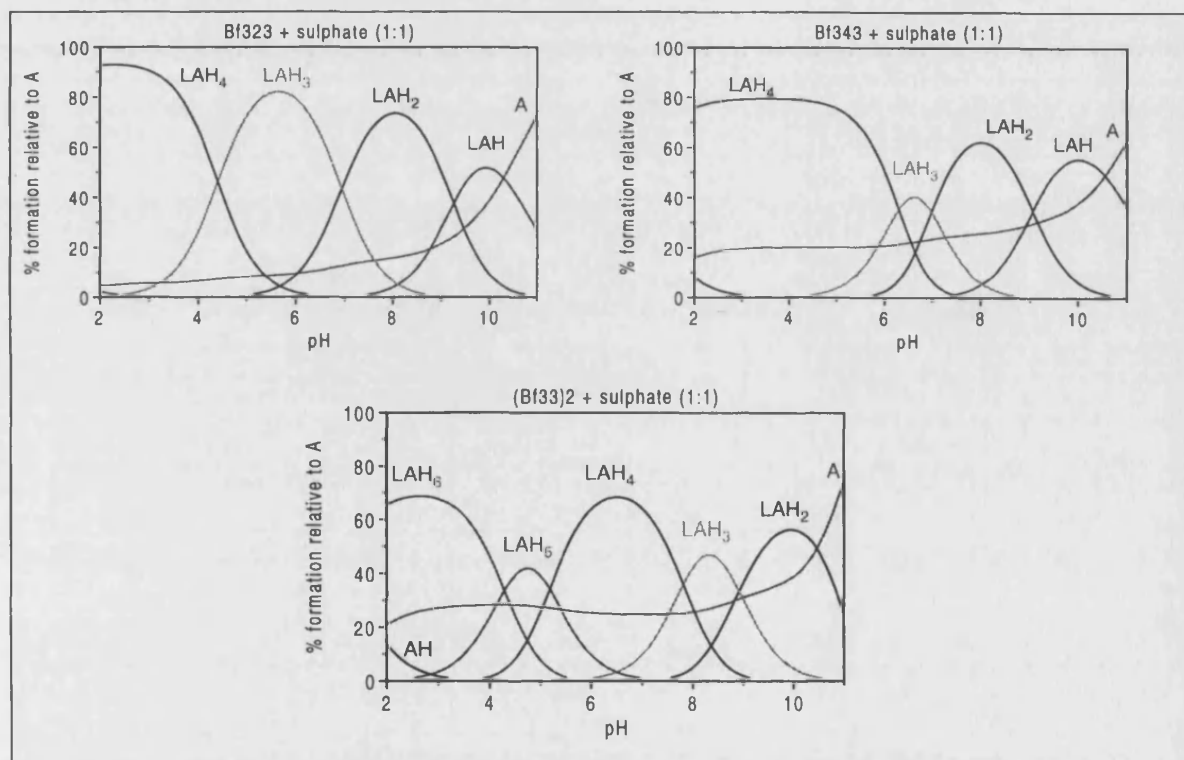
^a Charges are omitted for clarity. ^b Values in parentheses are standard deviations on the last significant figure.

2

As far as the speciation is concerned, it is to be noted that only complexes with 1:1 anion/receptor stoichiometries are found in solution. For all the ligands, the equilibrium constants for the binding of SO_4^{2-} increase with increasing positive charge (number of protons) on the protonated receptors. This result indicates, as previously observed for similar systems with other inorganic anions like $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$, $\text{Co}(\text{CN})_6^{3-}$, and $\text{Pt}(\text{CN})_4^{2-}$,²¹ that electrostatic attraction is the principal force determining the stability of these anion complexes. Hence, the amount of bound anion increases with decreasing pH, as depicted in the distribution diagrams calculated for 1:1 molar ratio L:A by means of the computer program HYSS (FIGURE 2.16).

Figure 2.16

Distribution diagrams for the adducts formed by the receptors Bf323, Bf343 and (Bf33)₂ with SO_4^{2-} obtained with the HYSS computer program from the data included in Table 2.3.

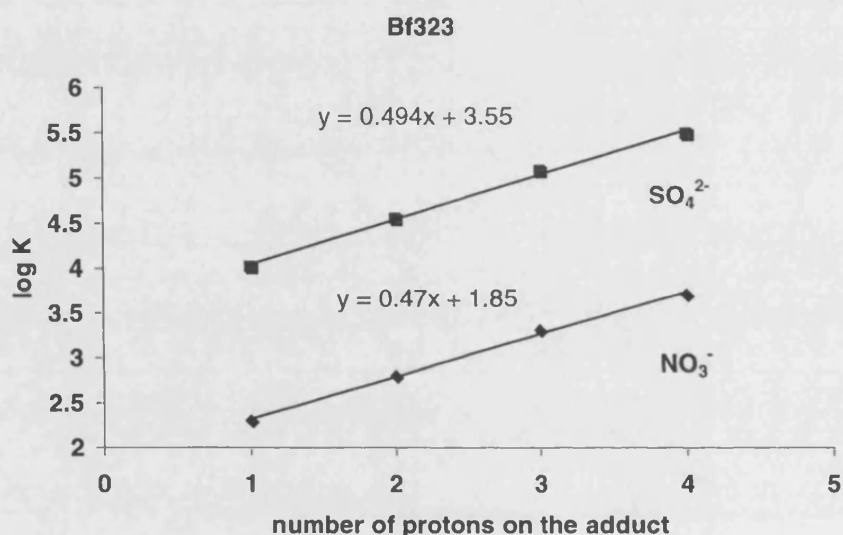


²¹ a) A. Bencini, A. Bianchi, E. García-España, M. Giusti, S. Mangani, M. Micheloni, P. Orioli, P. Paoletti, *Inorg. Chem.*, **1987**, *26*, 3902; b) J. Aragó, A. Bencini, A. Bianchi, A. Domenech, E. García-España, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1992**, 319; c) A. Bencini, A. Bianchi, P. Dapporto, E. García-España, M. Micheloni, J. A. Ramírez, P. Paoletti, P. Paoli, *Inorg. Chem.*, **1992**, *31*, 1902.

Another example of the direct dependence of the complexes stability with the charge is the one provided by the plot of $\log K$ of the complexes vs the number of protons binding the adduct. In particular, *FIGURE 2.17* shows such a drawing for the SO_4^{2-} -complexes formed by **Bf323** as well as for those formed with NO_3^- previously discussed. At this respect, it is to be noted that although the linear trends observed denote the importance of attractive charge-charge interactions in these systems, it would be expected a higher increase in the slope of the SO_4^{2-} system than for NO_3^- . Therefore, these results, also found for the case of **Bf343**, denote the importance than other factors like anion solvation or hydrogen bonding have on this kind of recognition events.

Figure 2.17

Plot of the stepwise stability constants for the adducts formed by the tetramine Bf323 with SO_4^{2-} and NO_3^- vs the number of protons binding the adducts.



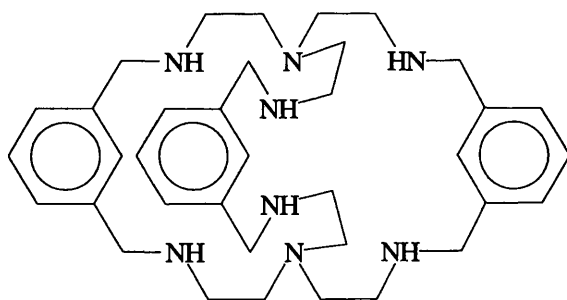
Effectively, although receptor and substrate charge is the basis of the interaction, hydrogen bonding between the anions and the polyammonium receptors also give a favourable contribution. At this respect, the receptor structure is quite important in determining a tight association with anions as evidenced by the fact that SO_4^{2-} does not interact appreciably with acyclic polyamine ligands. Protonated forms of such ligands assume a rod-like conformation, due to intramolecular repulsion between positive charges, preventing the multiple interaction with SO_4^{2-} or PO_4^{3-} anions, while in the case of the longer $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ a significant interaction with the two acyclic receptors was observed.

On the contrary, multiple interaction with spherical, or almost spherical, anions, such as SO_4^{2-} and PO_4^{3-} , is facilitated by the cyclic structure of the other receptors.

As far as the polyamines containing aromatic groups are considered, it is interesting to note firstly that these ligands display a larger tendency than polyazacycloalkane derivatives to form SO_4^{2-} complexes in which the ligands bear a small positive charge. This evidence is denoted by the formation of **Bf323** and **Bf343** monoprotonated complexes of considerable stability, and by the high values of the equilibrium constants for the formation of diprotonated complexes with the same ligands. Such behaviour can be ascribed to the lower hydration of the molecules containing hydrophobic aromatic groups. In fact, the pairing process occurring between the oppositely charged partners gives rise to an important charge neutralisation accompanied by a consequent large desolvation of the interacting species, which is an expensive process from an energetic point of view. Hence, for these less solvated receptors, we expect less important (less expensive) desolvation processes upon complexation which should contribute to enhance the complex stability.

Moreover, the stability of the low protonated adducts formed by these two small compounds with SO_4^{2-} are comparable with those obtained for larger receptors like, for instance, the cryptate depicted in *FIGURE 2.18*. Effectively, the only two adducts formed by this cage compound, AH_6L^{4+} and AH_7L^{5+} , have stability constants values of 4.43 and 4.97 logarithmic units respectively ($I=0.1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaTsO}$)²² while those calculated for the neutral species AH_2L of **Bf323** and **Bf343** are 4.55 and 4.06 logarithmic units, respectively ($I=0.15 \text{ mol dm}^{-3}$, 298.1 K).

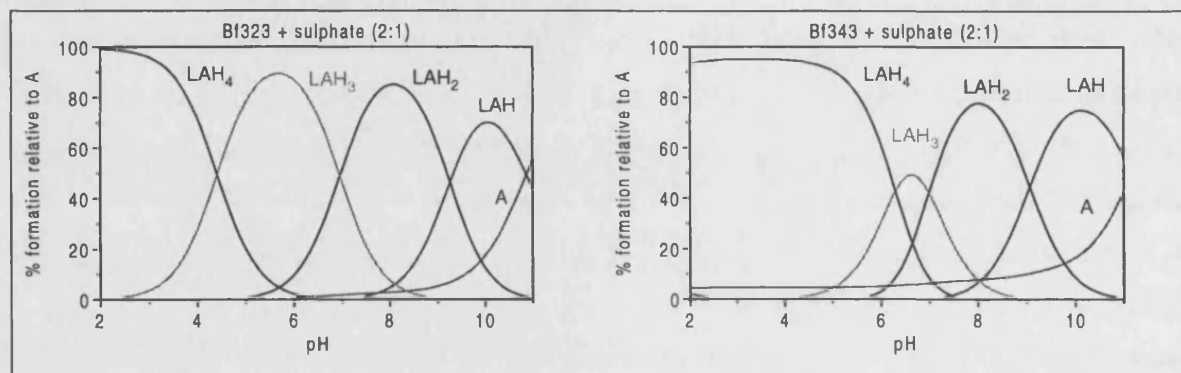
Figure 2.18



The strength of the interaction of **Bf323** and **Bf343** compounds with the divalent anion SO_4^{2-} allows to reach almost fully complexation with only a two-fold excess of the receptor in the solution (**FIGURE 2.19**).

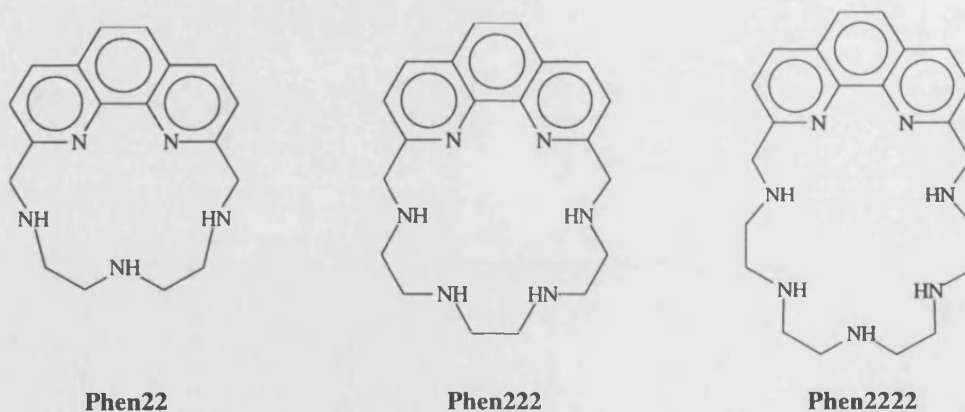
Figure 2.19

Theoretical distribution diagrams provided by the Hyss computer program for the adducts formed by the tetramines **Bf323** and **Bf343** with SO_4^{2-} in different molar ratio conditions.



In spite of the favourable contribution given in terms of desolvation associated with aromatic rings, it seems that the presence of very large aromatic groups do not favour the formation of SO_4^{2-} complexes, as shown by the results found for some phenanthroline derivatives (**FIGURE 2.20**). This behaviour is ascribed probably to a significant repulsive interaction between the anion and the large electronic π cloud of the aromatic moiety.

Figure 2.20



²² T. Clifford, A. Danby, J. M. Llinares, S. Manson, N. W. Alcock, D. Powell, J. Aguilar, E. García-España, K. Bowman-James, *Inorg. Chem.*, **2001**, 4710.

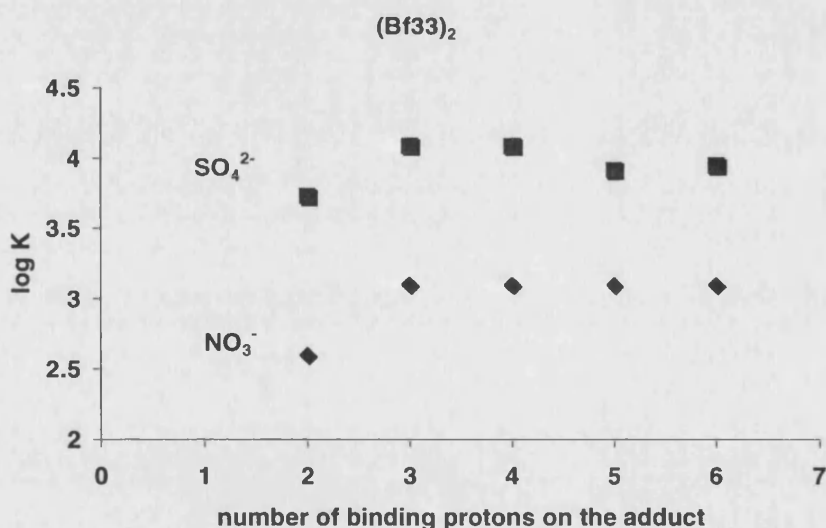
In the same context, it has been found that the ditopic receptors like $(\text{Bf33})_2$ are able to form highly protonated species but display a lower tendency to form anion complexes than related [1+1] macrocycles. On this basis, quantitative complexation of SO_4^{2-} by $(\text{Bf33})_2$ would be accomplished for a molar ratio L:A 4:1 instead the 2:1 previously reported for **Bf323** and **Bf343**.

The $(\text{Bf33})_2$ receptor can bind up to six protons in the studied pH range (2-11) but, due to its structure, the positive charges are located in the two polyamine units of the ligand, leading to a poor complementarity with anions not having a ditopic structure such as SO_4^{2-} and PO_4^{3-} . For this reason, as previously reported for NO_3^- complexes, the largest polyazabiphenylophane studied shows a tendency in which the stability of the different adducts formed is highly independent of the number of protons binding the receptor. However, the distribution diagrams shown in *FIGURE 2.16* reflect the same sequence observed for the protonated species of the free ligand (see *FIGURE 2.12*) characterised for a clear predominance of the adduct with a even number of binding protons.

The more steady stability displayed for the $(\text{Bf33})_2$ complexes respect to the ones formed by the smaller derivatives **Bf323** and **Bf343** is also illustrated by a representation of the $\log K$ of the adducts as a function of their binding protons (*FIGURE 2.21*).

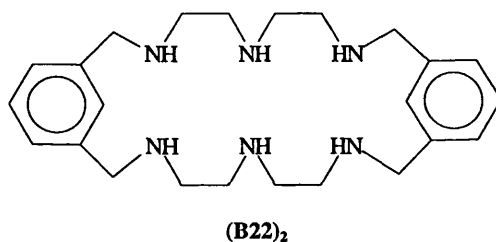
Figure 2.21

Plot of the stepwise stability constants for the adducts formed by $(\text{Bf33})_2$ with SO_4^{2-} and NO_3^- vs the number of protons binding the adducts.



In addition, as it was also commented for the smaller **Bf323** and **Bf343**, special mention deserves the relatively large binding constants observed for the sulphate complexes formed by **(Bf33)₂**. The determined constants are similar to those found for other [2+2] macrocycles like, for instance, the polyazacyclophane **(Bf22)₂** shown in *FIGURE 2.22*. However, the affinity of the biphenyl derivative is clearly higher respect to the reported molecule as demonstrated by its capability of forming stable adducts involving low protonation states. In fact, the experimental data recorded for the system **(Bf22)₂-SO₄²⁻** adjust to only two species which stability values are $\log K_{\text{AH}_5\text{L}}=3.53$ and $\log K_{\text{AH}_6\text{L}}=4.36$ ($I=0.1 \text{ mol dm}^{-3} \text{ NaTsO}$, 298.1 K),²² respectively while the biphenyl derivative is able to form until five different adducts of high stability and with protonated degree varying from 2 to 6.

Figure 2.22



3

According to a simple electrostatic model, the formation of ion pairs between rigid cations and anions (hard spheres with embedded point charges) in an ideal structureless homogeneous solvent is expected to be accompanied by slightly unfavourable ΔH° contributions and largely favourable entropic terms, principally deriving from the desolvation of the interacting species determined by the charge neutralisation occurring in the pairing process.²³ As can be seen in the data collected in *TABLE 2.4*, the reactions for the binding of SO_4^{2-} by **Bf323** and **Bf343** are endothermic, or almost athermic, and promoted by invariably favourable entropic contributions ($T\Delta S^\circ > 0$), in agreement with an ideal electrostatic model.

²³ "Supramolecular Chemistry of Anions", eds. A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España, Wiley-VCH, New York, 1997, pp.217-275.

On the contrary, in previous work dealing with the binding of protonated phosphate anions, also a considerable number of association reactions promoted by large favourable enthalpy changes and accompanied by evident entropy loss were observed.² In order to explain that behaviour, the formation of different types of hydrogen bonds, and the relevant, expected enthalpic and entropic contributions were considered.

In particular, there are five possible modes of hydrogen bonding (1-5) involving amine or ammonium groups and phosphate or protonated phosphate anions:



Taking into account that deprotonation of an amino group is a strongly endothermic reaction while protonation of phosphate anions is almost athermic, the partial amine-to-anion proton transfer processes involved in the four hydrogen bonding modes 1-4 are expected to give unfavourable enthalpic contributions ($\Delta H^\circ > 0$), while the partial proton transfer process of the bonding mode 5, occurring from the anion to the amine group, is the unique mode furnishing favourable enthalpy changes ($\Delta H^\circ < 0$). The formation of the last type of hydrogen bonds (5), which is favoured by anion protonation, was invoked to explain the $\Delta H^\circ < 0$, and $T\Delta S^\circ < 0$ values found for the interaction of many protonated phosphate anions with polyammonium receptors.²

As observed above, we performed the present study in a pH region (2-11) in which protonated forms of SO_4^{2-} are not present and, consequently, only hydrogen bonds of types 1 and 3, may occur in the formation of the sulphate complexes analysed, accordingly, the relevant association reactions are mostly endothermic, or almost athermic. The binding mode 1, leading to the formation of hydrogen bonded ion pairs, is of principal importance since it furnishes synergetic hydrogen bonding and electrostatic attraction, and represents the preferred association scheme, especially, in acidic solution where most of the ligand amine groups are protonated. On the other hand, the binding mode 3 is favoured in alkaline solutions, where the receptors are extensively deprotonated. However, this binding mode is not of relevance for our systems since under similar pH conditions anion complexes are rarely formed. In any case, as protonation of SO_4^{2-} is an endothermic reaction

by about 5 kcal mol⁻¹, we must expect that in the formation of sulphate complexes the hydrogen bonding modes 1 and 3 give a more unfavourable enthalpic contribution than in the formation of phosphate complexes. In agreement, the pairing processes herewith considered are endothermic or almost athermic. Hence, the stability of the present sulphate complexes is mostly determined by largely favourable entropic terms produced by the desolvation of the interacting species occurring as a consequence of the charge neutralisation accompanying the pairing process.

Phosphate

Stability Constants

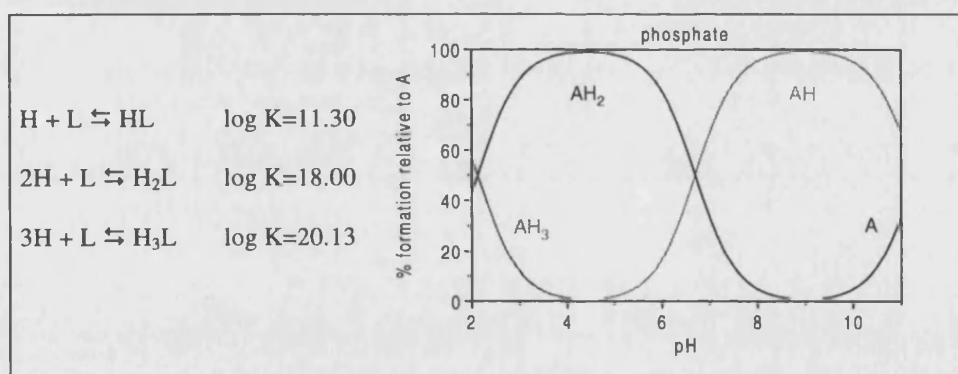
1

TABLE 2.5 shows the overall stability constants given in logarithmic units for the complexes formed by **Bf323**, **Bf343** and **(Bf33)₂** with phosphate (A). The constants have been determined by potentiometric titration in the pH range 2-11 at 298.1 ± 0.1 K in 0.15 mol dm^{-3} NaCl aqueous solution. In all the experiments, the ligand concentration, [L], was about $1 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ while the anion concentration was varied over the range $[L] \leq [A] \leq 2[L]$. However, as far as the speciation of the complexes is considered, only species of 1:1 anion:ligand stoichiometry have been detected, even in the case of the ditopic receptor **(Bf33)₂**.

In spite of their structural similarity, the anion orthophosphate displays a higher tendency to undergo protonation in aqueous solution than SO_4^{2-} and, in consequence, the collected data have to be evaluated taking into account the acid-base equilibria involving the anionic substrate. This implies that, as depicted in FIGURE 2.20, in the pH range under study the anionic forms mainly participating in the interaction will be HPO_4^{2-} and H_2PO_4^- instead of PO_4^{3-} .

Figure 2.20

Cumulative protonation constants in logarithms units and distribution diagram for the anion phosphate determined at 298.1 ± 0.1 K in 0.15 mol dm^{-3} NaCl.



^a Charges are omitted for clarity.

As discussed in Chapter 1 for nucleotides, when anions undergo multiple protonation over a wide pH range the overall equilibrium constants for the general reaction (1) obtained by means of the HYPERQUAD computer program do not afford conclusive information about the location of the hydrogen ions in the adducts and, in principle, there is no reason to assume that the same proton location found in the isolated reagents is maintained in the complex.



TABLE 2.5. Logarithm of the stability constants for the adducts formed by the compounds Bf323, Bf343 and (Bf33)₂ with PO₄²⁻ determined at 298.1 ± 0.1 K in 0.15 mol dm⁻³ NaCl. Concentration of all the reactants 1x10⁻³ mol dm⁻³, pH range studied 2-11.

Reaction ^a	A = orthophosphate		
	L=Bf323	L=Bf343	L=(Bf33) ₂
A + H + L ⇌ HAL	-	14.5(1)	-
A + 2H + L ⇌ H ₂ AL	24.67(5) ^b	25.44(6)	24.9(1)
A + 3H + L ⇌ H ₃ AL	33.94(3)	34.59(6)	35.64(3)
A + 4H + L ⇌ H ₄ AL	41.11(4)	41.83(6)	44.68(4)
A + 5H + L ⇌ H ₅ AL	47.56(3)	48.39(6)	52.43(4)
A + 6H + L ⇌ H ₆ AL	52.07(4)	54.53(6)	59.42(4)
A + 7H + L ⇌ H ₇ AL	-	-	64.75(4)
A + 8H + L ⇌ H ₈ AL	-	-	69.08(4)
AH + HL ⇌ H ₂ AL	3.4	3.7	3.1
AH + H ₂ L ⇌ AH ₃ L	3.3	3.9	3.1
AH + H ₃ L ⇌ H ₄ AL	4.4	-	3.6
AH ₂ + H ₂ L ⇌ H ₄ AL	4.3	4.5	-
AH ₂ + H ₃ L ⇌ H ₅ AL	4.2	4.1	-
AH + H ₄ L ⇌ H ₅ AL	-	4.6	3.6
AH ₂ + H ₄ L ⇌ H ₆ AL	4.6	4.1	3.9
AH ₂ + H ₅ L ⇌ H ₇ AL	-	-	3.8
AH ₃ + H ₅ L ⇌ H ₈ AL	-	-	3.9

^a Charges are omitted for clarity. ^b Values in parentheses are standard deviations on the last significant figure.

In order to compare the data, the different stability constants have been expressed as stepwise constants. However, since both receptor and anion participate in overlapped protonation equilibria,

care has to be taken in order to decide how to combine them for defining correctly every adduct species. For overcoming this difficulty and evaluating the real magnitude of the interaction, several years ago it was proposed a method based on calculating the distribution diagrams for a ternary system substrate A-substrate B-receptor,²⁴ which had the advantage of not requiring any assumption on the location of the protons in the host and guest species.

More recently, it was proposed a more simple definition based on the classical concept of conditional effective stability constants that helps to establish the right protonation degree of the intervening species and facilitates the comparisons.²⁵ The conditional constants establish confident limits for excluding stability values which are either too high or too low with respect them. Besides, they are the proper ones to defining the concept of selectivity at a given pH, a term often difficult to establish in systems like these. Moreover, selectivity ratios calculated from the conditional stability constants are very adequate to compare measurements carried out under the same experimental conditions.

2

On the basis of numerical data collected in *TABLE 2.5*, the first thing to be noted is that, in spite of their different sizes, molecular architectures and number of binding groups, the three biphenylophanes display a similar behaviour when complexing orthophosphate.

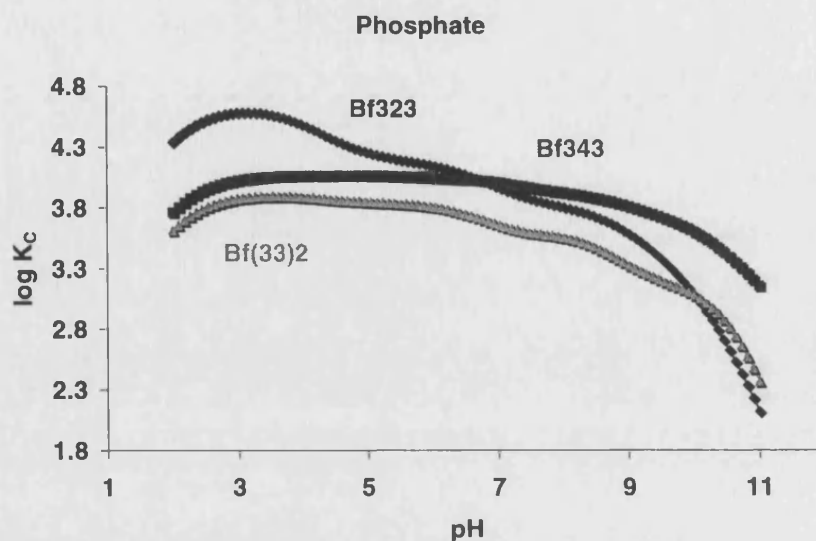
This evidence is also supported by the plots of the conditional constants vs. pH shown in *FIGURE 2.21* since, in all cases, the global affinity for this anion is very close even though, as usual, the lower interaction can be ascribed to the largest ditopic compound (**Bf33**)₂. As a matter of fact, it can conclude that none of the three studied compounds manifests an outstanding ability for binding the orthophosphate whatever its protonation degree is. For instance, at pH around 3, where the H₂PO₄⁻ anion species prevails, the conditional constant K_C takes a value of 3.8x10⁴ for the tetramine **Bf323** while for **Bf343** and (**Bf33**)₂ the magnitudes are 1.06x10⁴ and 7.46x10³ respectively. In terms of selectivity, this implies a difference of only 3.5 to 4 times more favourable for **Bf323** in comparison with the other two receptors.

²⁴ a) A. Andrés, J. Aragón, A. Bencini, A. Bianchi, A. Doménech, V. Fusi, E. García-España, P. Paoletti, J. A. Ramírez, *Inorg. Chem.*, **1993**, *32*, 3418; b) A. Bencini, A. Bianchi, M. I. Burguete, P. Dapporto, A. Doménech, E. García-España, S. V. Luis, P. Paoli, J. A. Ramírez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 569; c) A. Bianchi, E. García-España, *J. Chem. Ed.*, **1999**, *76*, 1727.

²⁵ M. T. Albelda, M. A. Bernardo, E. García-España, M. L. Godino-Salido, S. V. Luis, M. J. Melo, F. Pina, C. Soriano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 2545.

Figure 2.21

Representation of the stability conditional constants vs. for the interaction of the compounds Bf323, Bf343 and (Bf33)₂ with PO₄²⁻.



As previously shown from the thermodynamic data obtained for the association of SO₄²⁻ with the smaller polyaminic receptors **Bf323** and **Bf343**, ($\Delta H^\circ \geq 0$, $T\Delta S^\circ > 0$), the driving force of these pairing processes is the electrostatic attraction, following one of the most fundamental natural principles which holds together species of opposite charges. Accordingly, the adduct stabilities increase with decreasing the pH as well as the diagrams included in *FIGURE 2.22* attribute the most favourable adduct formation to the one involving the overall protonated receptor with the diprotonated form of the substrate.

Although 1:1 molar ratios precludes in all cases fully complexation, it can be easily achieved. In fact, the significant quantities of the free anion forms present through the pH range for molar ratio 1:1 L:A, specially at acidic pH, are reduce in all cases by increasing the ligand concentration until 3:1 or 4:1 molar ratio was reached. *FIGURE 2.23* illustrates this result for the case of (Bf33)₂.

On the other hand, the binding properties of the considered receptors are determined not only by the number and the localisation of the positive charges in the receptors but also by the overall receptor structure and the presence of the hydrophobic aromatic sectors. In fact, even in aqueous solution where the hydrogen binding properties of the interacting species are quenched by water, hydrogen bonding will be of considerable importance in the complex formation in particular when protonated forms of the anion are involved. Actually, the ability of the anion to form hydrogen bonds of

different type leads to remarkable consequences as shown by the fact that the formation of protonated forms of phosphate at physiological pH is a discriminating feature for selective recognition of phosphate, over sulphate, by proteins in living systems.

Figure 2.22

Distribution diagrams for the adducts formed by the compounds Bf323, Bf343 and (Bf33)₂ with PO₄²⁻ obtained with the Hyss computer program from the data included in Table 2.5.

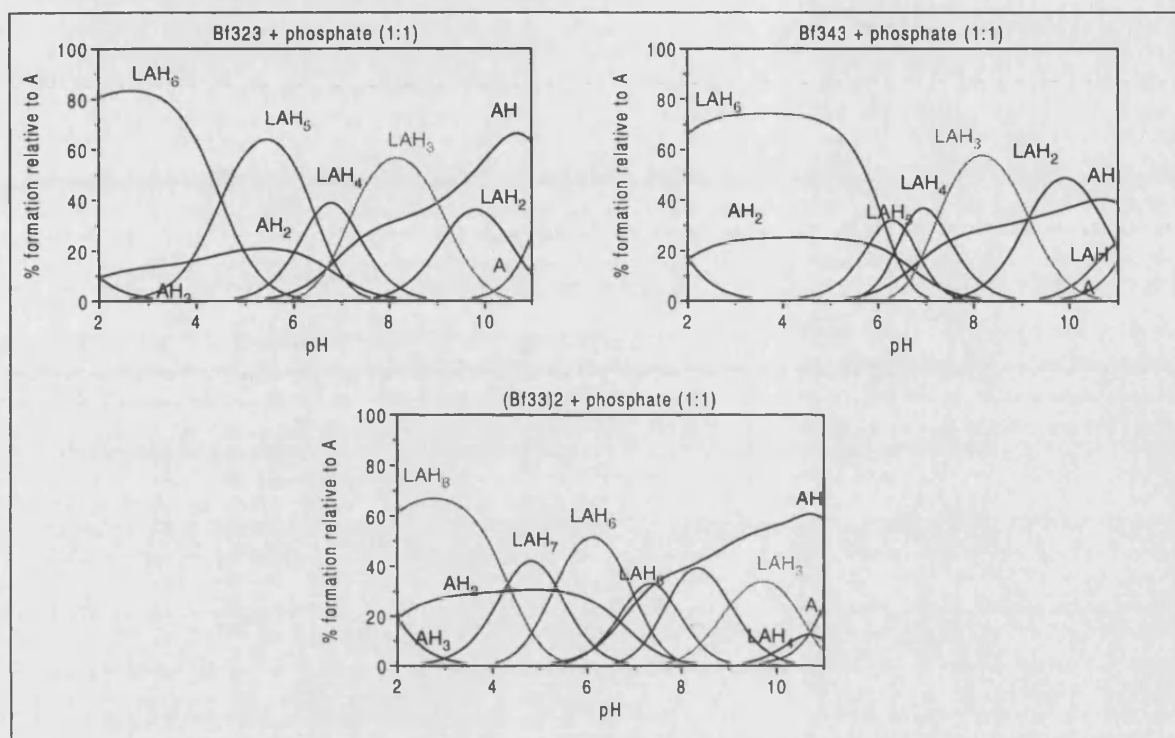
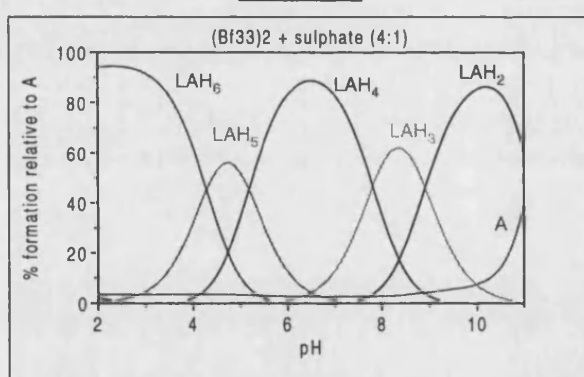


Figure 2.23



On this basis, the different behaviours found for our compounds with respect the anions SO₄²⁻ and PO₄³⁻ demonstrated that the selectivity in the recognition of SO₄²⁻ and PO₄³⁻ would be a peculiar

characteristic of each receptor highly conditioned to the formation of strong hydrogen bonds between the anion and the receptor.

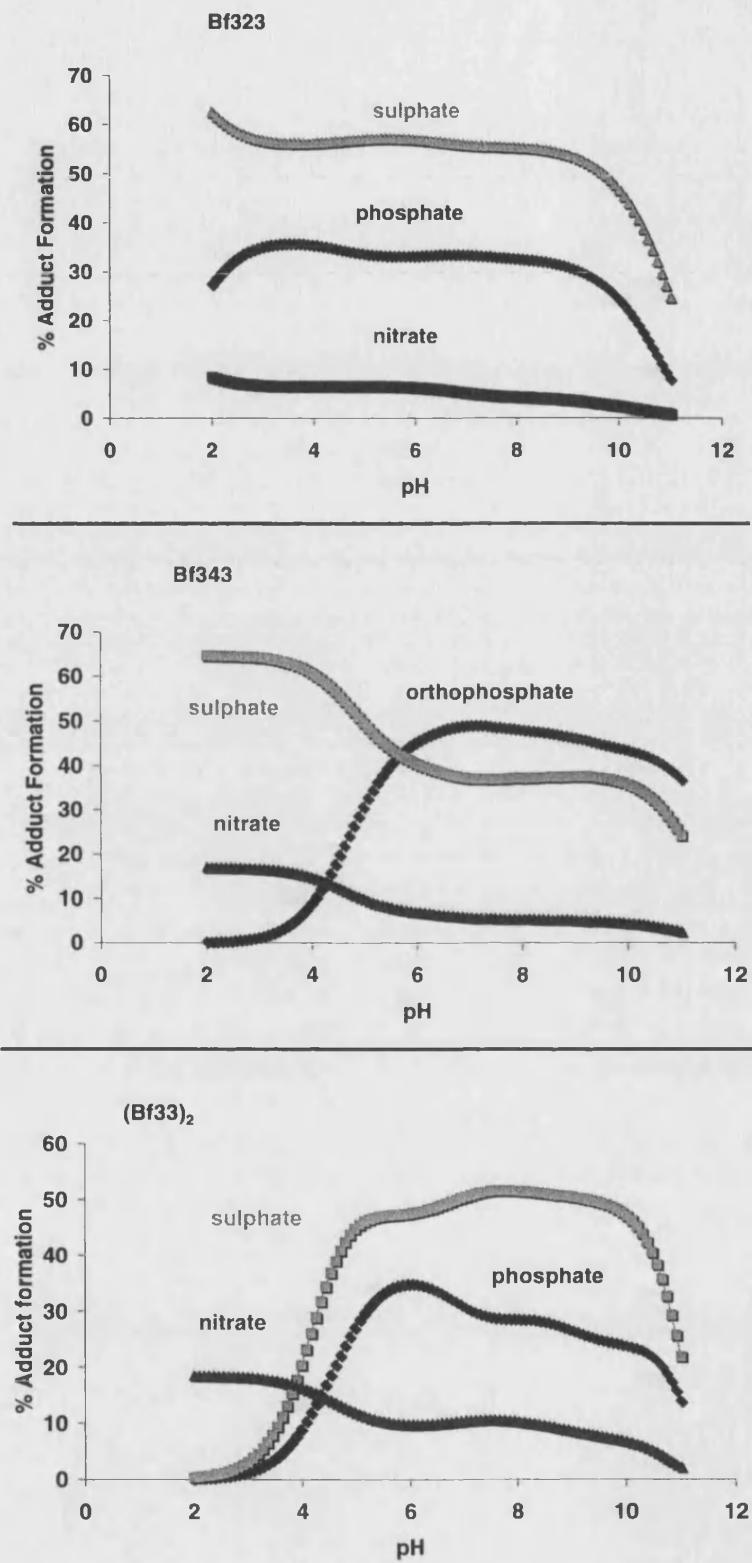
3

As such receptors are obtained upon protonation of polyamines, in some cases it would be possible to adjust the strength of the anion-receptor interaction by modulating the receptor protonation, that is, by using the solution pH as a tuning control. In this sense, taking into account that for all three macrocycle the stability constants are available for nitrate, sulphate and phosphate complexes, we are going to analyse the selectivity of these receptors in the binding of the three anions. Due to the fact that only PO_4^{3-} is affected for protonation equilibria in solution, the task can be accomplished by representing in each case the percentage of anion bound to the compound as a function of pH in solutions containing equimolecular concentrations of the receptor and the anion instead of the plot $\log K_C$ vs pH. The corresponding plots, included in *FIGURE 2.24*, show significant differences among the three polyazamacrocycles studied. Thus, both receptors **Bf323** and **(Bf33)₂** complex in a large extent preferably sulphate over the other anionic substrates with very similar selective ratios. For instance, around physiological pH the percentage of complexation of phosphate is, for both macrocycles, around the 30% while the one for sulphate is around 50%. However, while for the smaller **Bf323** this behaviour is not influenced for the pH values, the ditopic receptor changes its highest affinity at acidic pH values (pH~4) to NO_3^- . Although the difference of selectivity is no very remarkable ($3.95\% \text{PO}_4^{3-} < 9.37\% \text{SO}_4^{2-} < 17.5\% \text{NO}_3^-$) the peculiarity of this result made it very interesting.

On the other hand, the results indicates that from solutions containing the three oxo-anions studied, the **Bf343** receptor is the only one which would selects slightly better PO_4^{3-} instead of NO_3^- or SO_4^{2-} in a wide pH range although at pH around 6 the percentage of complexation for this anion decreases sharply even below the negative substrate NO_3^- .

Figure 2.24

Plots of the percentage of anion bound to the receptor vs. pH for solutions containing equimolecular accounts of the receptor and the anion



2-4.2 Interaction with Organic Anions

ATP and ADP

Thermodynamic Studies

1

TABLE 2.6 shows the overall stability constants given in logarithmic units for the complexes formed by the ditopic receptor (**Bf33**)₂ with the nucleotides ATP and ADP. The values of the constants have been determined by potentiometric titration in the pH range 2.5-11 at 298.1± 0.1 K in 0.15 mol dm⁻³ NaCl aqueous solution. In all the experiments, the ligand concentration, [L], was about 1×10⁻³ mol dm⁻³ while the anion concentration was varied over the range [L] ≤ [A] ≤ 2[L]. However, as far as the speciation of the complexes is considered, only species of 1:1 anion:ligand stoichiometry have been detected.

The overall stability constants provided by the computer program HYPERQUAD have been expressed as stepwise constants following the same criteria previously described for similar systems in which both, receptor and substrate, are involved in acid-base equilibria (see Chapter 1, section). In addition, for evaluating the real magnitude of the interaction and establishing the right protonation degree of the intervening species, the conditional effective stability constants, K_C, have been employed.

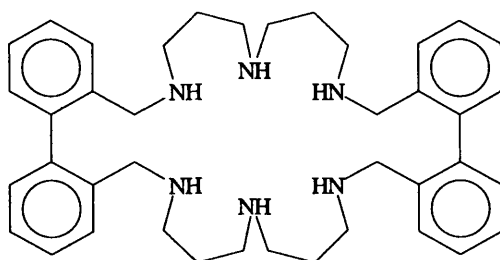
Concerning the analysis of the data, the macrocyclic (**Bf33**)₂ displays the expected trends previously reported for related systems. As can be seen from the magnitude of the stability constants (*TABLE 2.6*) and the distribution species curves collected in *FIGURE 2.25*, the interaction of the macrocyclic receptor with ATP is much stronger than with ADP. Therefore, interaction with ATP is large enough to achieve quantitative complexation of ATP for equimolar stoichiometry L-ATP by means of a great variety of protonated adducts whose stability, according with the mainly electrostatic nature of the interaction, increases with decreasing the pH. The association of (**Bf33**)₂ with ADP is significantly weaker than with ATP. Although this larger biphenyl derivative also forms with ADP a numerous group of protonated adducts, they do not display the characteristic tendency to increase their stability with increasing the pH.

TABLE 2.6. Logarithm of the stability constants for the adducts formed between the receptor (Bf33)₂ and the nucleotides ATP and ADP determined at 298.1± 0.1 K in 0.15 mol dm⁻³ NaCl. Concentration of the reactants are 1.0-1.5 ×10⁻³ mol dm⁻³, pH range studied 2-11.

Reaction ^a	L=(Bf33) ₂	
	A=ATP ⁴⁻	A=ADP ³⁻
A + H + L ⇌ HAL	-	14.35(3)
A + 2H + L ⇌ H ₂ AL	25.44(6) ^b	24.84(2)
A + 3H + L ⇌ H ₃ AL	35.36(5)	33.24(3)
A + 4H + L ⇌ H ₄ AL	43.49(5)	40.79(3)
A + 5H + L ⇌ H ₅ AL	50.89(6)	47.31(2)
A + 6H + L ⇌ H ₆ AL	56.60(5)	52.13(3)
A + 7H + L ⇌ H ₇ AL	61.09(5)	56.59(3)
A + 8H + L ⇌ H ₈ AL	65.06(5)	-
A + HL ⇌ HAL	-	3.9
A + H ₂ L ⇌ H ₂ AL	4.3	3.7
A + H ₃ L ⇌ H ₃ AL	5.7	3.6
A + H ₄ L ⇌ H ₄ AL	6.0	3.3
AH + H ₃ L ⇌ H ₄ AL	7.0	-
A + H ₅ L ⇌ H ₅ AL	7.0	-
AH + H ₄ L ⇌ H ₅ AL		3.7
AH + H ₅ L ⇌ H ₆ AL	7.4	3.1
AH + H ₃ L ⇌ H ₇ AL	7.6	3.3
AH ₂ + H ₅ L ⇌ H ₇ AL	8.0	3.6
AH ₂ + H ₆ L ⇌ H ₈ AL	7.7	-

^a Charges are omitted for clarity. ^b Values in parentheses are standard deviations on the last significant figure.

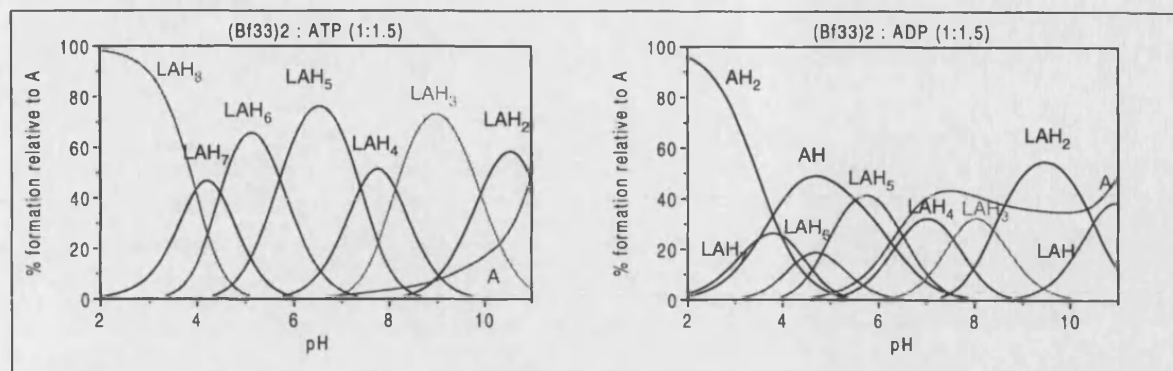
Figure 2.24



(Bf33)₂

Figure 2.25

Distribution diagrams for the systems $(\text{Bf33})_2\text{-ATP}$ and $(\text{Bf33})_2\text{-ADP}$ obtained with the Hyss computer program from the data included in Table 2.6.



In other words, the ADP adduct stabilities do not seem to be affected by the increment of the polyammonium sites in the receptor, being the stepwise constant values almost invariable all the time. Thus, the most favourable ADP adduct presents a constant (3.7 logarithm units) clearly lower than the most unfavourable one for ATP (4.3 logarithmic units). Due to the reduced affinity of the ditopic receptor for ADP, the presence of free ADP forms is observed throughout all the pH range studied (2-11). For instance, at acidic pH the concentration of the AH_2^- species almost reaches the 100% formation.

Although this result is not amazing, undoubtedly is very interesting in order to induce selective recognition of ATP over ADP. In this sense, the large structure of the $(\text{Bf33})_2$ compound is specially suitable to discriminate between both organic anions. As illustrated by the selectivity profiles derived from the conditional stability constants (FIGURE 2.26), at pH 7 $(\text{Bf33})_2$ displays K_C values of 2.54×10^6 and 2.39×10^3 for ATP and ADP respectively, which converts this molecule in a receptor around 1000 times more selective for ATP than for ADP. Moreover, this discrimination is held in a wide pH range.

2

As it is well known, the attraction between positively charged aromatic polyazamacrocycles with the anionic polyphosphate chains of the nucleotides can be reinforced by $\pi\text{-}\pi$ stacking interaction involving the aromatic systems of both substrate and receptor.²⁶ As previously reported

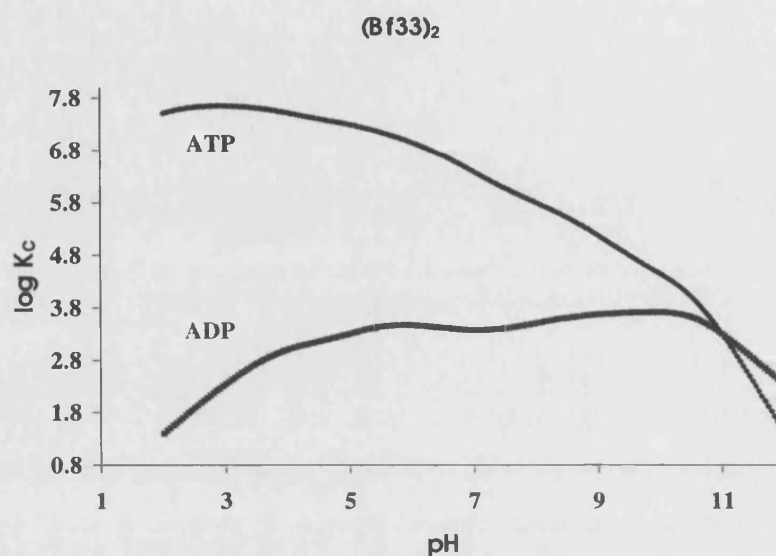
²⁶ A. D. Hamilton, N. Pant, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 765.



for many cyclic and acyclic systems, these kind of interactions can induce 0.1-0.3 ppm displacements of the ^1H NMR aromatic signals of both reactants at the pH values where the association occurs.

Figure 2.26

Plot of the $\log K_C$ vs pH for the interaction of the compound $(\text{Bf33})_2$ with ATP and ADP.



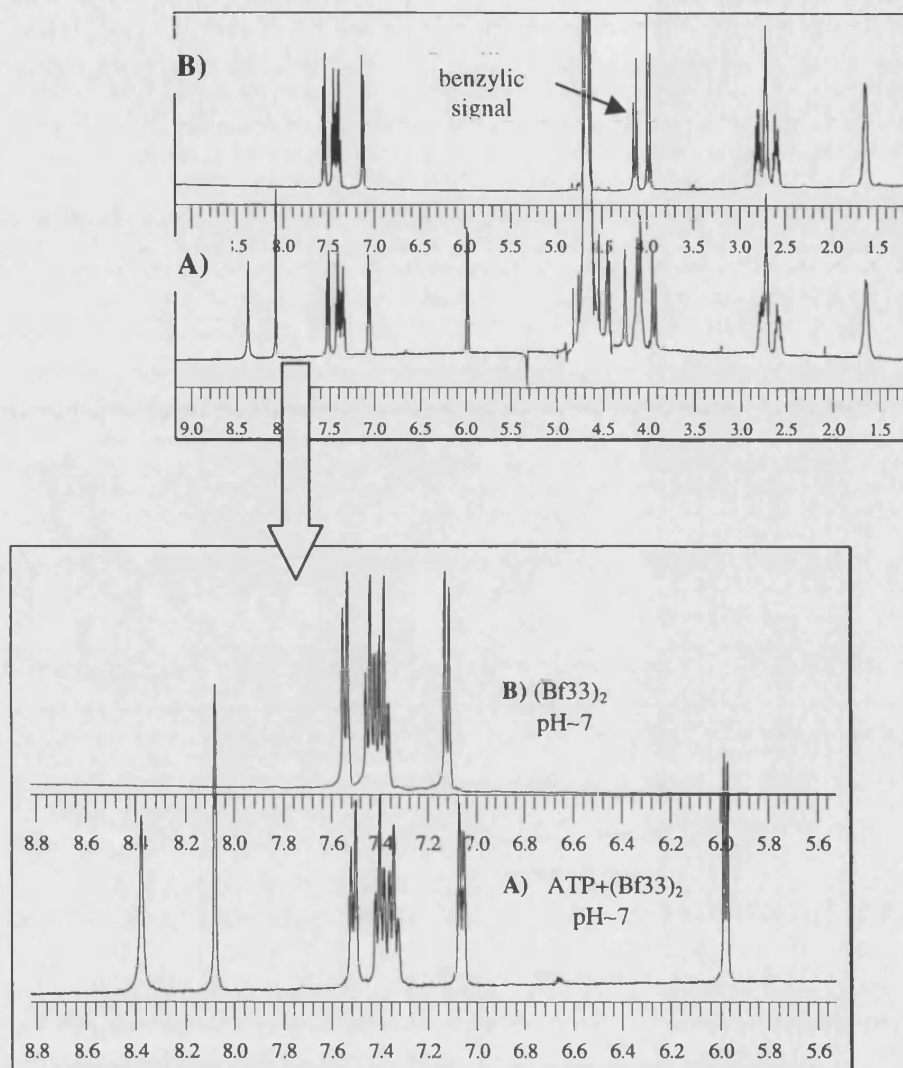
Up to now, the no experimental observation of such displacements is considered as an evidence of the absence of the stacking interaction. In this respect, it has been already demonstrated that at acidic pH the ATP adducts formed by the smaller polyaza-2,2'-biphenylophanes **Bf323** and **Bf343** produces the aforementioned signals movements over the ^1H NMR recorded spectra largely associated with interactions between aromatic units. In order to get further insight in this question, this work extend the results previously reported for the ATP- $(\text{Bf33})_2$ association.

In spite of the high stability of the ATP adducts formed by $(\text{Bf33})_2$ the ^1H NMR studies have been performed at neutral pH instead of acidic pH as usual. In particular, *FIGURE 2.27* shows the ^1H NMR spectra recorded at room temperature from D_2O solutions of the receptor with and without ATP. As can be seen in the enlargement available in such Figure, the ^1H NMR spectra corresponding to the aromatic zone at neutral pH consists of four signals: a doublet at 7.06 ppm, two multiplet signals centred at 7.34 and 7.40 ppm respectively and another doublet placed at 7.51 ppm. Interestingly, the number of signals denotes symmetry of the biphenyl system in the H_4L^{4+}

species present in solution. Moreover, the AB system observed for the benzylic protons indicates that for this pH value the rotational dynamics of the aromatic unit is blocked.

Figure 2.27

^1H NMR spectra recorded at 298 K in a Varian 300 MHz Unity from D_2O solutions of $(\text{Bf}33)_2$ solutions with (A) and without (B) ATP; pH adjusted to 7.



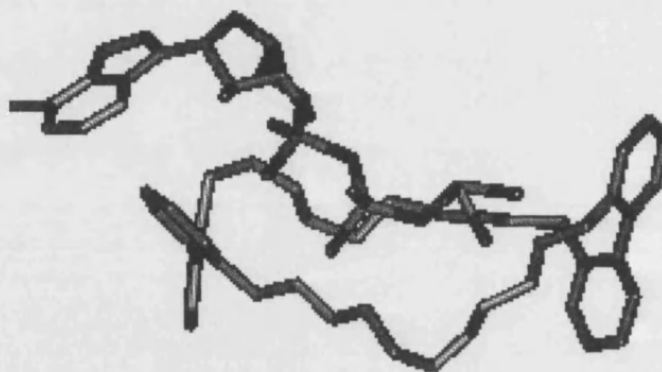
When ATP is added to the receptor solution, the adduct formation process does not affect neither the number of aromatic signals nor their multiplicity. In a first approach, this can be interpreted as a proof that the purine base of the ATP is not located parallel to the biphenyl moiety since this would imply a complete loss of symmetry due to the freezing of the rotation conformational changes. Moreover, the subtlety of the upfield displacements suffered by the aromatic signals (0.05 ppm for

the first doublet, 0.004 ppm for the multiplets and 0.03 for the last doublet) as well as the benzylic signal (0.02-0.04 ppm) are not enough significant in order to confirm π - π stacking interaction.

On the basis of these results, it would possible to consider that the association process takes place by means of the accommodation of the phosphate chain of the ATP molecule extended along the large cavity of the macrocyclic and that such location precludes the nucleic base of the nucleotide from acquiring the correct orientation respecting the biphenyl moiety. *FIGURE 2.28* illustrates this situation, with a minimum energy structure of the adduct formed by the tetraprotonated form of the ligand and the ATP, obtained by means of the molecular dynamic program HYPERCHEM.

Figure 2.28

Minimum energy structure obtained with the HYPERCHEM computer program for the system H_4L^{4+} -ATP, being $L=(Bf33)_2$; hydrogen atoms are omitted for clarity.



2-5 EXPERIMENTAL SECTION

The Bf323, Bf343 and (Bf33)₂ compounds have been synthesised in the Department of Inorganic and Organic Chemistry of the University Jaume I of Castellón.

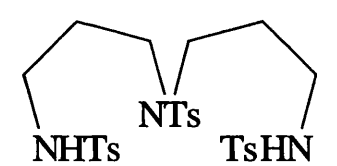
GENERAL PROCEDURE 1:

Synthesis of tosylated open-chain polyamines²⁷

The corresponding commercial polyamine (53 mmol) and NaOH (212 mmol) were dissolved in water (100 mL) at 60°C. To this stirred solution, p-toluenesulfonyl chloride (one equivalent for each NH group) in THF (100 mL) was added dropwise. After addition was complete, stirring and heating were maintained for 4 h. The organic layer was vacuum evaporated and the residue was washed with water and then suspended in refluxing ethanol for 2 h to give a white solid. Further purification can be achieved by column chromatography on silica (CH₂Cl₂ or CH₂Cl₂/AcOEt).

1, 4, 7-Tris(p-toluensulfonyl)-1, 4, 7-triazanonane

This product was obtained from 1, 4, 7-triazanonane following the General Procedure 1.



Short name: (33Ts)L

FW, 593.77 g mol⁻¹

Yield, 82%

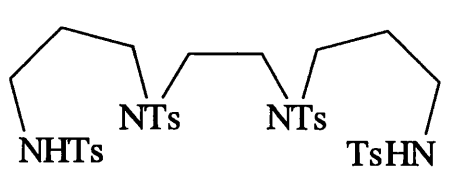
¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.40 (s, 9H), 3.16 (m, 8H), 5.3 (m, 2H), 7.3(m, 6H), 7.62(d, 2H), 7.76(d, 4H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.8, 42.7, 50.8, 127.6, 127.8, 130.3, 130.5, 135.2, 137.1, 144.1, 144.6

Calcd. For C₂₇H₃₅N₃O₆S₃: C, 53.12, H, 5.56, N, 7.42; **Found:** C, 53.05, H, 5.62, N, 7.21.

1, 5, 8, 12-Tetrakis(p-toluensulfonyl)-1, 5, 8, 12-tetrazadodecane

This product was obtained from 1, 5, 8, 12-tetrazadodecane following the General Procedure 1.



Short name: (323Ts)L

FW, 791.02 g mol⁻¹

Yield, 70%

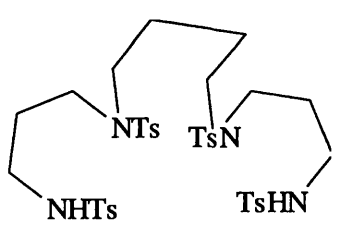
¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.74-1.79 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 2.44 (s, 6H), 2.93-3.00 (m, 4H), 3.15 (t, J=7Hz, 4H), 3.20 (s, 4H), 5.27 (t, J=7Hz, 2H), 7.20-7.30 (m, 8H), 7.60-7.70 (m, 8H), 7.71 (d, J=7Hz, 8H), 7.82 (d, J=7Hz, 4H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.4, 21.5, 29.0, 39.9, 47.1, 49.0, 54.7, 127.0, 127.2, 129.1, 129.7, 130.0, 135.0, 135.2, 136.7, 143.5, 143.6

Anal. Calcd for C₃₆H₄₆N₄O₈S₄: C, 54.70; H, 5.92; N, 7.09. **Found:** C, 55.10; H, 5.73; N, 7.10.

1, 5, 10, 14-Tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-1, 5, 10, 14-tetrazatetradecane

This product was obtained from 1, 5, 10, 14-tetrazatetradecane following the General Procedure 1.



Short name: (343Ts)L

FW, 819.02 g mol⁻¹

Yield, 79%

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.29(m,4H), 1.54(m, 4H), 2.20(s, 6H), 2.80(m, 12H), 5.25(m, 2H), 7.08(m, 8H), 7.5 (m, 8H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.5, 25.8, 29.2, 40.1, 46.2, 48.7, 126.8, 126.9, 129.5, 129.6, 135.6, 136.6, 143.1, 143.3.

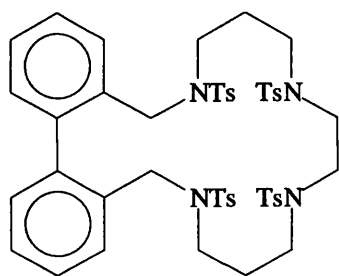
Anal. Calcd for C₃₈H₅₀O₈S₄: C, 55.72; H, 6.15; N, 6.84. **Found:** C, 55.84; H, 6.08; N, 6.87.

GENERAL PROCEDURE 2**Synthesis of N-pertosylated 2,2'-biphenylophanes**

A solution of 2,2'-bis(bromomethyl)biphenile (1.3 mmol) in CH_3CN (50 mL) was added dropwise to a suspension in 50 mL of CH_3CN of the elected tosylated polyamine chain (1.3 mmol) and K_2CO_3 in excess. After addition, the mixture remained refluxing during 48 h. Then, the solution was filtered off and concentrated. The residue obtained was purified with silica-gel using $CH_2Cl_2:AcOEt$ (1:1) as the eluent

2, 6, 9, 13-Tetrakis(p-toluensulfonyl)-2, 6, 9, 13-tetraza[14]-(2, 2')-biphenylophane

This product was obtained from 2, 2'-dimethylbiphenyle and 1, 5, 8, 12-tetrakis(p-toluensulfonyl)-1, 5, 8, 12-tetrazadodecane following the General Procedure 2..



Short name: Bf323Ts

FW, 969.25 g mol⁻¹

Yield, 72%

FAB mass spectrum, m/z 969 ([M + H]⁺).

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.22 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.60 (m, 12H), 2.60 (m, 12H), 3.95 (d, J=18Hz, 2H), 4.03 (d, J=18Hz, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 14H), 7.45 (m, 8H)

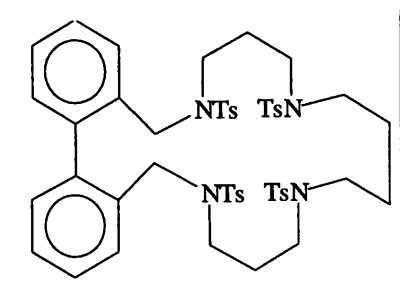
¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.6, 27.9, 46.7, 48.0, 48.9, 51.0, 127.4, 127.9, 128.4, 129.7, 130.1, 134.5, 135.7, 136.4, 139.4, 143.6, 143.7

Anal. Calcd for C₅₀H₅₆N₄O₈S₄: C, 61.96; H, 5.82; N, 5.78. **Found:** C, 61.95; H, 5.80; N, 5.75.



2, 6, 11, 15-Tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 6, 11, 15-tetraza[16]-(2, 2')-biphenylophane

This product was obtained from 2, 2'-dimethylbiphenyle and 1, 5, 10, 14-tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-1, 5, 10, 14-tetrazatetradecane following the General Procedure 2.



Short name: Bf343Ts

FW, 997.31 g mol⁻¹

Yield, 63%

FAB mass spectrum: *m/z* 997 ([M + H]⁺).

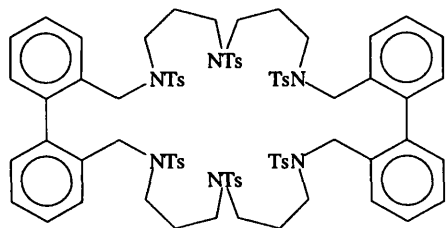
¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.05 (m, 4H), 1.31 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.32 (s, 6H), 2.80 (m, 12H), 4.05 (m, 4H), 6.99 (m, 2H), 7.25 (m, 14H), 7.53 (m, 8H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.5, 26.1, 28.3, 46.2, 46.8, 49.1, 49.3, 127.1, 127.8, 128.4, 129.8, 130.0, 13.5, 135.8, 136.4, 139.1, 13.4, 143.8

Anal. Calcd for C₅₂H₆₀N₄O₈S₄: C, 62.62; H, 6.06; N, 5.62; **Found:** C, 62.65; H, 6.11; N, 5.72.

2, 6, 10, 23, 27, 31-Hexakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 6, 10, 23, 27, 31-hexaza[11, 11]-(2, 2')-biphenylophane

This product was obtained from 2, 2'-dimethylbiphenyle and 1, 4, 7-tris(*p*-toluensulfonyl)-1, 4, 7-triazaheptane following the General Procedure 2.



Short name: (Bf33Ts)₂

FW, 1543.76 g mol⁻¹

Yield, 41%

FAB mass spectrum, *m/z* 772 ([M + 2H]²⁺)/2.

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.35 (m, 8H), 2.34 (s, 18H), 2.70 (s, 8H), 3.23 (m, 8H), 3.57 (d, J=18Hz, 4H), 4.85 (d, J=18Hz, 4H), 6.99 (m, 4H), 7.25 (m, 20H), 7.47 (m, 8H), 7.72 (m, 8H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 21.6, 28.0, 45.4, 48.2, 48.7, 126.9, 127.2, 127.9, 128.3, 129.9, 130.0, 130.4, 133.6, 134.6, 137.2, 137.7, 143.6.

Anal. Calcd for C₈₂H₉₀N₆O₁₂S₆: C, 63.79; H, 5.88; N, 5.44. **Found:** C, 63.80; H, 5.85; N, 5.44.

GENERAL PROCEDURE 3**Detosylation using Hg/Na amalgam²⁸**

The tosyl groups of the poliaza[n]-2,2'-biphenilophanes included in this work were removed by using Hg/Na amalgam. The amalgam was prepared under Argon atmosphere as indicating in the following recipe:

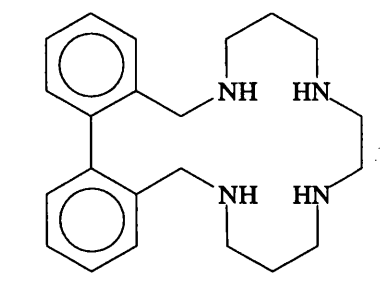
$$\text{mol of Na} = (\text{mol of Ts groups}) \times 8$$

$$2 \text{ g of Na} = 50 \text{ g of Hg}$$

Once the amalgam is formed the product was added previously dissolved in a mixture THF/MeOH (proportion depending of the solubility of the tosylated product) free of water, together with the quantity of Na₂HPO₄ required (four times the mol of Tosyl groups). The stirred reaction was maintained at refluxing during 3 days until the tosylated product was finished. Then, the cooled mixture was filtered off several times until obtain a clear solution. This solution was concentrated at reduce pressure and the residue obtained dissolved in water and extracted with CHCl₃. The organic phase was again filtered off and vacuum concentrated. The residue obtained was purified by silica-gel using MeOH/NH₃ as eluyent. The polyamine obtained was dissolved in the minimum quantity of MeOH and precipitated as its hydrabromidrec salt adding dropwise HBr 48 %.

2, 6, 9, 13-Tetraza[14]-(2, 2')-biphenylophane tetrabromhidrate

This product was obtained from 2, 6, 9, 13-tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 6, 9, 13-tetraza[14]-(2, 2')-biphenylophane following the general procedure 3 described above.



Short name: Bf323

FW (+4HBr), 676.17 g mol⁻¹

Yield, 48%

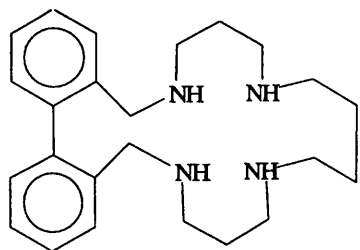
¹H NMR (D₂O, δ ppm): 1.48 (m, 4H), 2.55 (m, 12H), 3.56 (s, 4H), 6.06 (d, J=7Hz, 4H), 7.29 (m, 8H), 7.58 (d, J=7Hz, 4H)

¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 29.8, 47.3, 48.0, 48.5, 51.5, 126.3, 127.6, 128.1, 129.7, 138.3, 139.8

Anal. Calcd for C₂₂H₃₂N₄·4HBr: C, 39.0; H, 5.37; N, 8.29; **Found:** C, 39.12; H, 5.44; N, 8.29.

2, 6, 11, 15--tetraza[16]-(2, 2')-biphenylophane tetrabromhidrate

This product was obtained from 2, 6, 11, 15-tetrakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 6, 11, 15-tetraza[16]-(2, 2')-biphenylophane following the General Procedure 3.



Short name: Bf343

FW (+4HBr), 704.22 g mol⁻¹

Yield, 53%

¹H NMR (D₂O, δ ppm): 1.41 (m, 8H), 2.52 (m, 12H), 3.42 (d, J=7Hz, 2H), 6.99 (d, J=7Hz, 4H), 7.14 (m, 8H), 7.41 (d, J=7Hz, 4H)

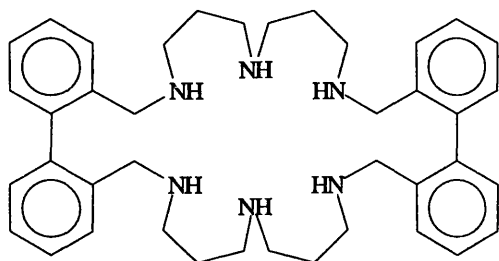
¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 29.6, 37.1, 48.1, 48.5, 48.9, 51.5, 126.4, 127.5, 128.6, 129.6, 138.3, 140.1

Anal. Calcd for C₂₄H₃₆N₄·4HBr: C, 40.23; H, 5.73; N, 7.96; **Found:** C, 41.01; H, 5.77; N, 7.95.

²⁸ a) T. N. Birkinshaw, A. B. Holmes, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 813; b) F. Chavez, A. D. Sherry, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2990.

2, 6, 10, 23, 27, 31-hexaza[11, 11]-(2, 2')-biphenylophane hexabromhidrate

This product was obtained from 2, 6, 10, 23, 27, 31-hexakis(*p*-toluensulfonyl)-2, 6, 10, 23, 27, 31-hexaza[11, 11]-(2, 2')-biphenylophane following the General Procedure 3.



Short name: (Bf33)₂

FW (+6HBr), 1104.38 g mol⁻¹

Yield, 63%

¹H NMR (D₂O, δ ppm): 1.30-1.48 (m, 6H), 2.18-2.61 (m, 16H), 3.34 (d, J=12Hz, 4H), 3.53 (d, J=12Hz, 4H), 6.94 (d, J=6Hz, 2H), 7.1 (t, J=9Hz, 2H), 7.18 (t, J=9Hz, 2H), 7.41 (d, J=6Hz, 2H)

¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 28.0, 48.3, 49.3, 51.6, 125.8, 127.0, 129.4, 129.7, 137.7, 139.6

Anal. Calcd for C₄₀H₅₄N₆·6HBr: C, 43.50; H, 5.48; N, 7.61; **Found:** C, 43.50; H, 5.47; N, 7.64.

2-6 CONCLUDING REMARKS

☛ The three new macrocycles **Bf323**, **Bf343** and **(Bf33)₂** have been successfully obtained in good yields by means of the synthetic route that we have been using in the last years for similar compounds.

☛ The protonation constants and the thermodynamic terms ΔH° and ΔS° determined for [1+1] stoichiometry compounds **Bf323** and **Bf343** are in good agreement with the expected trends previously described for these kind of ligands. Interestingly, no significant differences on the values have been detected when the ionic strength and the supporting electrolyte has been changed.

☛ As occurs for related polyazacycloalkanes, **Bf343** presents a much more exothermic contribution and a lower entropic contribution term at the initial protonation stage than **Bf323**. This result indicates a lower influence of the hydrophobic biphenyl moiety in the protonation parameters of the larger tetramine.

☛ The higher exothermic character and the more negative entropic contribution when binding the four proton displayed for **Bf323** and **Bf343** than metacyclophanes suggest a reorganisation of the positive charges occurring during the last protonation steps.

☛ As expected, the six protonation constant values determined for the [2+2] biphenyl derivative **(Bf33)₂** are organised in three sets of two constants each one. The evidence is attributed to protons binding alternately equivalent nitrogens of the both symmetrical aliphatic sides of the molecule.

☛ The dynamic properties of these kind of ligands associated with the variation of the biphenyl dihedral angle can be easily monitored by the change of the ¹H NMR signal of the benzylic protons from a singlet (fast interconversion) to an AB system (low interconversion). Moreover, it has been observed that the separation between the two benzylic doublets is dependent on the pH.

☛ The ¹H NMR spectra of the smaller tetramines **Bf323** and **Bf343** recorded from D₂O solutions at room temperature indicates that, independently of the pH, the interconversion equilibrium involving both aromatic rings is very slow in these conditions.

☛ These biphenyl derivatives behave as very versatile anionic receptors able to form stable adducts with both inorganic and organic anions displaying varied architectures. However, as far this study is concerned, only complexes of 1:1 stoichiometry are available.

☛ In general, the results denote that the [1+1] compounds **Bf323** and **Bf343** locate the positive charges more efficiently in their cavities than the largest (**Bf33**)₂, especially at the lower protonation states. For this reason, for all the anions analysed the lower stability is ascribed to the adducts formed by the [2+2] biphenyl derivative.

☛ Although the main force implied in the interaction between polyammonium compounds like this is the electrostatic one, the thermodynamic results suggest that the selectivity in the recognition of inorganic anions such as NO₃⁻, SO₄²⁻ and PO₄³⁻ is a peculiar characteristic of each receptor highly conditioned to the formation of strong hydrogen bonds between the anion and the cationic receptor.

☛ As the sulphate anion remains unprotonated over all the pH range studied, the hydrogen binding mode -NH⁺ ...O⁻ ΔH^o>0, TΔS^o>0 leading to the formation of hydrogen bonded ion pairs is the most important one to be expected in the interaction of this anion and the polyammonium receptors like these.

☛ The tetramine **Bf323** and the largest (**Bf33**)₂ display over a wide pH range the same order of selectivity sulphate>phosphate>nitrate, although at pH below 4 the largest macrocycle (**Bf33**)₂ is able to discriminate nitrate over the other two anions. On the contrary, **Bf343** selectivity would be phosphate≈sulphate>nitrate for pH above 6 and sulphate>nitrate>phosphate for pH below 6.

☛ The largest (**Bf33**)₂ forms adducts with ATP and ADP with protonation degree varying from one to eight. The stability for these species follows the expected trends ATP>ADP, in agreement with the electrostatic nature of the interaction.

☛ The differences of the stability between ATP and ADP adducts formed by (**Bf33**)₂ are much important than in other related systems. This result confers this ditopic compound a very interesting ability to discriminate both nucleotides throughout a wide pH range.

• The analysis of the ^1H NMR spectra recorded from D_2O solutions containing free forms of the ATP and the ligand or equimolar amounts of both reactants, indicates that the large stability displayed for the ATP adducts formed for $(\text{Bf33})_2$ is not been ascribed to π -stacking interactions. Moreover, modelization of the system H_4L^{4+} -ATP suggests that the accommodation of the phosphate chain of the ATP molecule extended along the large cavity of the macrocycle precludes the nucleic base of the nucleotide from acquiring the required orientation with respect to the biphenyl moiety.

• When comparing the three receptors, it can be concluded that **Bf323** is the one forming the more stable adducts with nitrate.

CHAPTER 3

Open-Chain Polyamines End-functionalised with an
 α -methylbithiophene Fragment

Chapter 3 reports about some open-chain molecules resulting from binding a polyamine chain to a bithiophene unit through thenylic carbons. In many ways, the novel products can be approached as basic building blocks for designing more soluble oligothiophene and for introducing amphiphilicity functionality in such materials. Oligothiophene, specially α -oligothiophene derivatives, are important for biological studies, electronic semiconducting materials, nonlinear materials and highly ordered molecular assemblies. In this context, the most interesting feature of these molecules lies in the presence of two well-defined zones with very different properties. In one hand, the planar aromatic system provides inherent self-organisation by means of π -stacking interactions; on the other, the long-chain polyamine moiety gives stability in hydrophilic mediums as well as open the possibility of coupling the electronic and electrochemical properties to specific functions such as redox activity or molecular recognition. In this respect, we have characterised the polyamine molecules in aqueous solution as well as checked their stability and the sensitivity upon basic co-ordination studies with the relevant biological metal ions, Cu(II) and Zn(II), searching for future applications in the field of the molecule-based sensory materials.

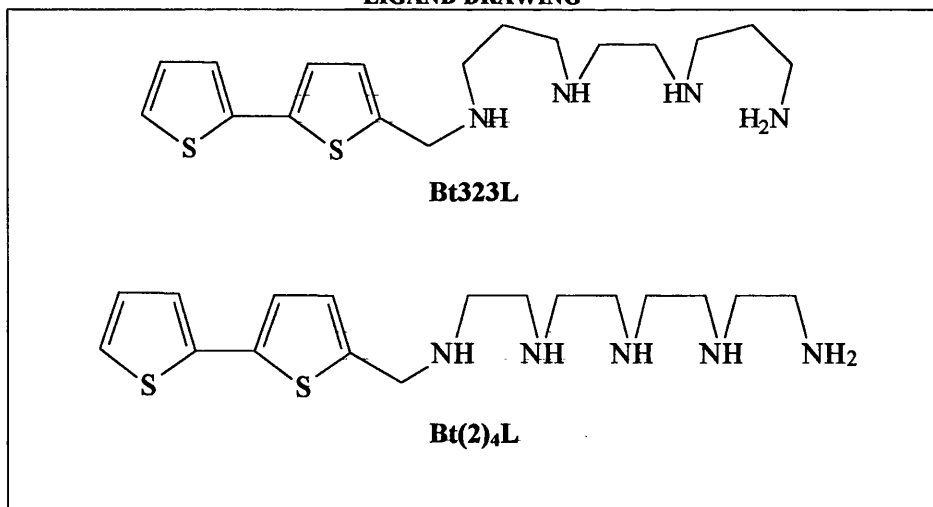
Indeed, in the last years much attention has been focussed on oligothiophenes, i. e. substituted bithiophenes, in order to extend the knowledge of the structure-property relationships to the substituted polythiophenes. In this sense, the products here presented might inspire other theoretical or practical basic models for studying the more complex related polymers. In fact, a thorough understanding of the optical properties of these molecules upon the nature and the position of the substituents should provide the basis for determining such structural properties as conformation and conjugation length in the more complex structures.

Chapter 3

Open-chain Polyamines Functionalised with an α -Methylbithiophene Fragment

3-1 Backgrounds.....	277
3-2 Objectives.....	285
3-3 Acid-base Behaviour of the Compounds in Aqueous Solution	
Protonation Constants.....	287
NMR Measurements: Protonation Sequence.....	293
3-4 Complexation Studies on Relevant Metal Ions	
a) Cu(II) and Zn(II) Complexes	
Stability Constants.....	297
Electrochemistry of the Cu(II) Complexes.....	303
3-5 Interaction Studies on Relevant Anionic Substrates: ATP, ADP and AMP.....	307
3-6 Experimental Section.....	317
3-7 Concluding Remarks.....	321

LIGAND DRAWING

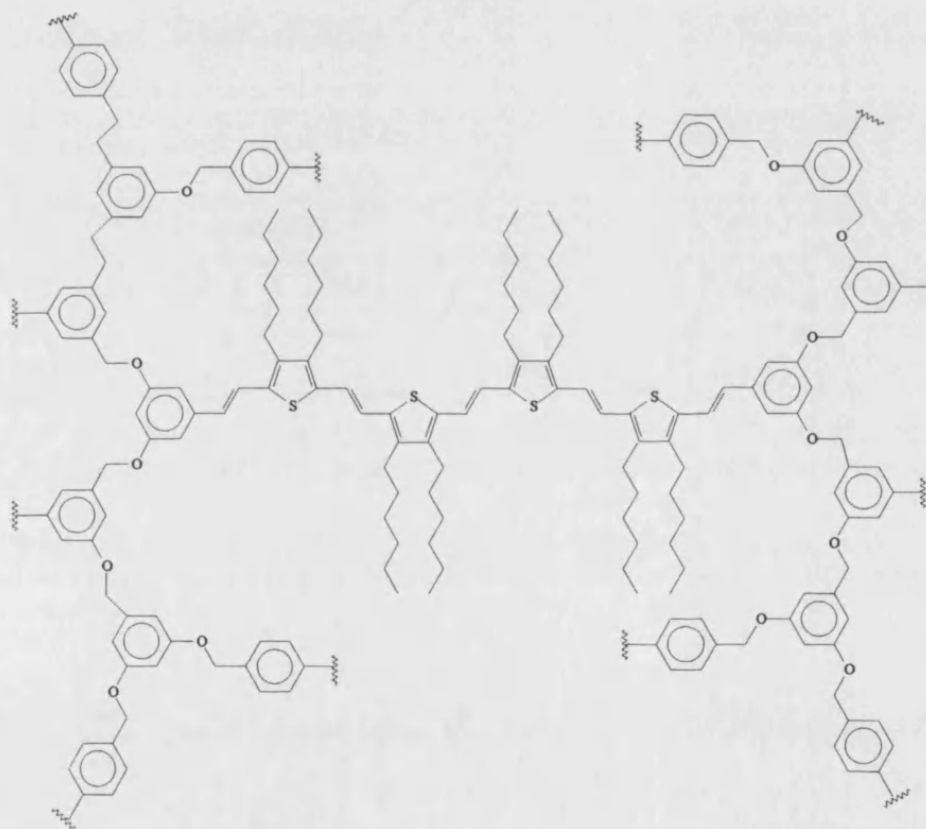


3-1 BACKGROUNDS

1

New conducting polymers based on heterocyclic molecular models have received a great deal of attention since the electropolymerization of polypyrrole in 1979.¹ Since then, polythiophenes derivatives and their corresponding finite model, specially α -conjugated oligothiophenes rank among the most frequently investigated conjugated systems as a consequence of their chemical stability in various redox states, their outstanding electronic properties, the widespread possibilities of functionalisation and, consequently, their potential applicability in molecular electronic devices such as organic light emitting diodes, lasers or transistors.² Interestingly enough, for instance, is the electroactive π -conjugated oligothiophenevinylene (nTVs) end-capped with dendritic branches depicted in *FIGURE 3.1*.³

Figure 3.1



¹ A. F. Díaz, K. K. Kanazawa, G. P. Gardini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 635.

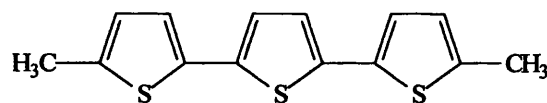
² D. Fichou, ed. "*Handbook of Oligo- and Polythiophenes*", Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.

³ I. Jestin, E. Levillain, J. Roncali, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 2655.

Whereas at a molecular level nTVs are interesting models of molecular wires, they also open a lot of potentialities as advanced materials for electronic and photonic applications. The molecular origin of the electrical properties of these polyconjugated materials require that π delocalization favours intramolecular charge carrier hopping. However, when this hopping is hindered by some kind of barrier (chemical defects, conformational distortions, chain ends..etc) then intermolecular hopping can also occur, being not easy to disentangling the contribution of these two phenomena. In consequence, progress in these area implies a supramolecular control of interchain interactions in order to develop at will either compact materials with high electron mobility or, in contrast, single molecular wires.

2

In some aspects, oligothiophenes have been largely considered primary models for studying conjugation length and charge storage in conducting materials.⁴ In particular, studies on their radical cations and dications have produced a better understanding of the nature of the polarons and bipolarons formed along single conjugated chains in polythiophenes, that are considered responsible for their electrical and optical properties.⁵ For instance, cation radicals of molecules such the 2,5''-dimethylterthiophene illustrated in *FIGURE 3.2* able to reversibly form π -dimers and π -stacks systems even at low concentrations, have been proposed as reasonable alternatives of small-analogues of bipolarons.⁶

Figure 3.2

I

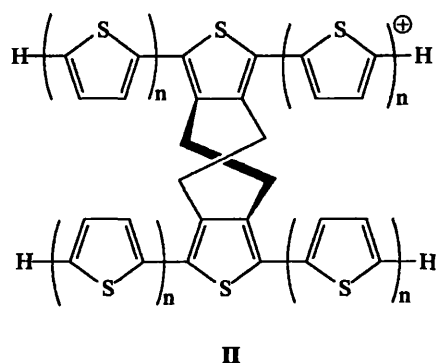
⁴ a) D. Fichou, G. Horowitz, F. Garnier, *Synth. Met.*, **1990**, *39*, 125; b) J. V. Caspar, V. Ramamurthy, D. R. Corbin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 600.

⁵ a) J. R. Ferraro, J. M. Williams, ed. "Introduction of Synthetic Electrical Conductors", Academic Press, New York, **1987**; b) G. Horowitz, A. Yassar, H. J. Von Bardeleben, *Synth. Met.*, **1994**, *62*, 245.

⁶ M. G. Hill, K. R. Mann, L. L. Miller, J.-F. Penneau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2728.

Apart from its application as building blocks of conducting materials, oligothiophenes are also attractive by themselves for molecular electronics and optical devices.⁷ Moreover, the photophysical properties of their charged as well as neutral states have been studied due to the close relationship existing with the electronic structures.⁸ In this connection, several molecules which have two perpendicular oligothiophene units bisected through a spiro carbon atom have been synthesised with expectation of obtaining new molecular switches (FIGURE 3.3).⁹ Indeed, the preparation of naphthalene¹⁰ and benzene¹¹ derivatives carrying one or two α -oligothiophene units as well as star-shaped thiophene oligomers¹² have been developed (FIGURES 3.4 and 3.5).

Figure 3.3



3

On the other hand, the ease of structural modification and the high conductivity and environmental stability are characteristics which drive oligothiophenes as an ideal choice for the development of molecule-based sensory materials by coupling the electronic and electrochemical

Figure 3.4

⁷ a) F. Garnier, G. Horowitz, D. Fichou, *Synth. Met.*, **1989**, *28*, C705; b) K. Yoshino, *Synth. Met.*, **1989**, *28*, C669; c) G. Horowitz, D. Fichou, X. Z. Peng, Z. G. Xu, F. Garnier, *Solid State Commun.*, **1989**, *72*, 38; c) G. Horowitz, X. Z. Peng, D. Fichou, F. Garnier, *J. Appl. Phys.*, **1990**, *67*, 528; d) G. Horowitz, X. Z. Peng, D. Fichou, F. Garnier, *J. Appl. Phys.*, **1990**, *67*, 528; e) Z. G. Xu, D. Fichou, G. Horowitz, F. Garnier, *Adv. Mat.*, **1991**, *3*, 150.

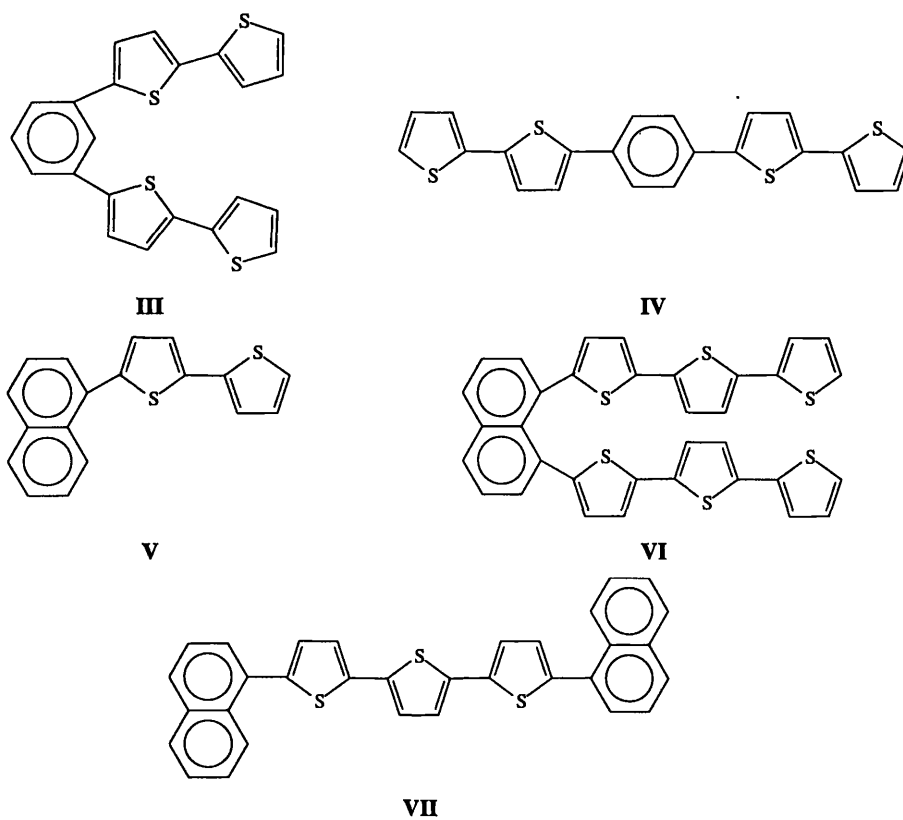
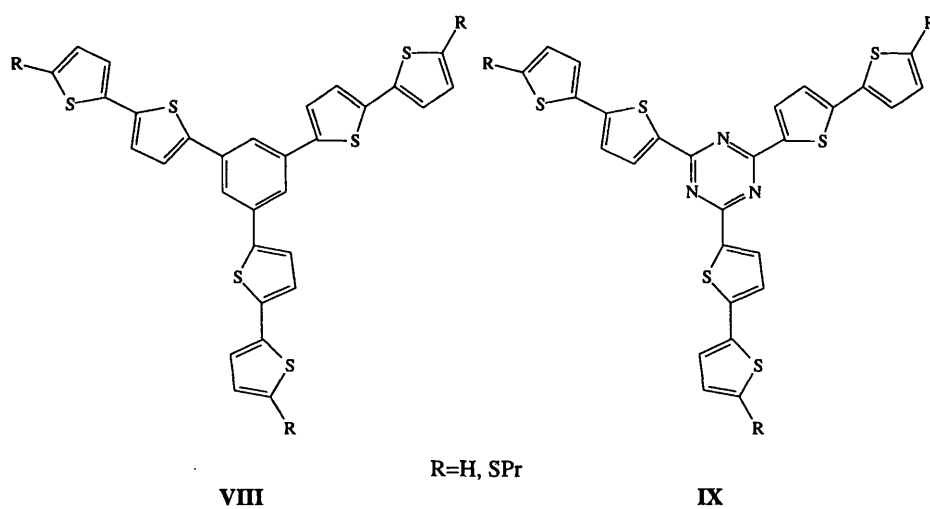
⁸ a) D. Grebner, M. Helbig, S. Rentsch, *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, 16991; b) R. S. Becker, J. Seixas de Melijo, A. L. Maçanita, F. Elisei, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 18683.

⁹ J. M. Tour, R. Wu, J. S. Schumm, *J. Am Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7064.

¹⁰ M. Kuroda, J. Nakayama, M. Hoshino, N. Furusho, *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 7553.

¹¹ T. Sato, K. Hori, M. Fujitsuka, A. Watanabe, O. Ito, K. Tanaka, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1998**, *94(16)*, 2355.

¹² F. Cherioux, L. Guyard, P. Audebert, *Chem. Commun.*, **1998**, 2225.

Figure 3.4**Figure 3.5**

properties to specific functions such as redox activity or molecular recognition.¹³ The electrochemical synthesis which leads to the direct grafting of the material onto an electrode surface appears as a decisive advantage for the realisation of modified electrodes. In this sense, thin films of these short molecules are generally more ordered than the corresponding ones made from the conjugated polymers¹⁴ due to the fact that charge transport occurs through face-to-face intermolecular exchange. Related examples are supplied by Charych et al.,¹⁵ who have been reported direct colorimetric detection of a host-guest interaction obtained through the use of a polydiacetylene film bearing a sialic acid side-chain; a colour transition from blue to red is obtained upon complexation of the sialic acid and the influenza virus. The same authors have been extended this methodology by the use of UV-polymerised liposomes composed of polyacetylenes incorporating different head groups that have affinities for various pathogens and important biological receptors.¹⁶ In the same way, Kamach et al.¹⁷ have reported the use of a random copolymer of 3-alkylthiophene and 3-(hydroxymethyl)thiophene incorporating biotin as fluorescence and chemiluminescence-based biosensors (*FIGURE 3.6*). Such a biotinylated water-soluble and regioregular polythiophene derivatives, taking advantage of the specific complexation between biotin and avidin, show interesting chromic effects which open the way to the design of simple biochromic sensors.¹⁸

6

Being the conductivity of these materials highly sensitive to the nature and regiospecificity of the side chains, it is to be expected that the reversible binding of an analyte can produce interesting perturbations in the chemical structure, oxidation state, and/or solid state ordering of the systems. Concerning to this aspect, a new chromic phenomena (ionochromism) has been reported in which a regioregular polythiophene derivative bearing long oligo(oxy-ethylene) side-chains shows tuning chromic effects upon the addition of alkali metal ions.¹⁹ These result is in agreement with previous studies which indicates that non-covalent interactions between alkali

¹³ J. Roncali, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 711.

¹⁴ a) F. Garnier, G. Horowitz, X. Z. Peng, D. Fichou, *Synth. Met.*, **1991**, *45*, 163; b) S. Hotta, K. J. Waragai, *J. Mater. Chem.*, **1991**, *1*, 835.

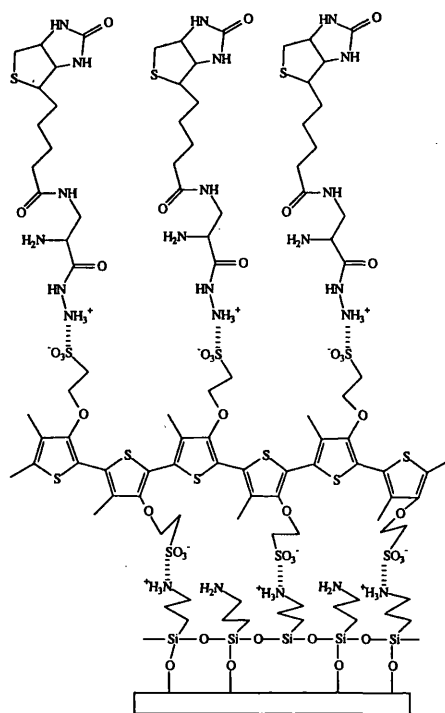
¹⁵ D. H. Charych, J. O. Nagy, W. Spevak, M. D. Bednarski, *Science*, **1993**, *261*, 585.

¹⁶ A. Reichert, J. O. Nagy, W. Spevak, D. H. Charych, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 829.

¹⁷ R. Pande, S. Kamtekar, M. S. Ayyagari, M. Kamath, K. A. Marx, J. Kumar, S. K. Tripathy, D. L. Kaplan, *Bioconjugated Chem.*, **1996**, *7*, 159.

¹⁸ D. Leech, *Chem. Rev.*, **1994**, 205.

¹⁹ I. Lévesque, M. Leclerc, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2293.

Figure 3.6Schematic and idealistic description of a biotinylated polythiophene electrode²⁰

ions and certain ether or crown-ether functionalised polythiophenes²¹ induce a slight shift of their absorption maximum in solution. This approach has been extended further and photo-induced chromic effects have been produced in a polythiophene bearing an azobenzene moiety.²² In particular, irradiation induces the transformation of the azobenzene conformation from *trans* to *cis*, resulting in side-chain disorder that induces the rotation of the main chain.

Conjointly with their opto-electronic applicability, oligo(α -thiophene) derivatives are also important compounds for biological studies. Plants belonging to the family *Compositae* contain mono-, bi- and terthiophene derivatives which exhibit numerous biologically important properties.²³ For example, α -terthiophene exhibits photoenhanced activities against nematodes,²⁴ micro-

²⁰ L. Kumpumbu-Kalemba, M. Leclerc, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **2000**, 1847.

²¹ R. D. McCullough, S. P. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11608; b) M. J. Marsell, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 12214.

²² I. Lévesque, M. Leclerc, ICSM 96, Salt Lake City.

²³ J. Kagan, S. J. Arora, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4317.

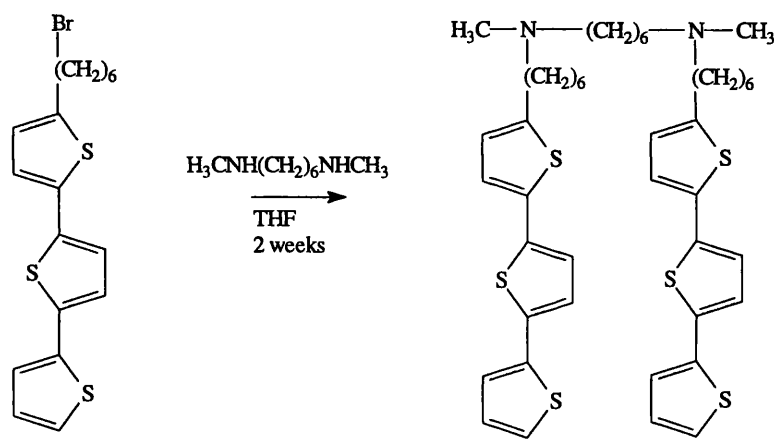
²⁴ F. J. Gommers, *Nematologica*, **1972**, 18, 458.

organisms,²⁵ algae,²⁶ human erythrocytes²⁷ and insect eggs and larvae.²⁸ It has also been shown to act as a skin pigmentation generator and a seed germination inhibitor.²⁹

7

In order to minimise their poor solubility consequence of intermolecular interactions, most studies on oligothiophenes are carried out in highly dilute solution. However, due to the relevance of the intermolecular processes in conjugated polymers, many efforts have been devoted to the preparation of oligothiophenes which combine both features, intermolecular interaction and solubility. In this sense, it has to take into account that ultrathin film fabrication techniques using wet processes require the materials have to be soluble to organic or aqueous solvents or amphiphilic. Recently, a diamine derivative obtained from a related monobromoalkyl terthiophene has been reported as an example of amphiphilic organic material for opto-electronic applications (FIGURE 3.7).³⁰ Moreover, the investigation of structure-biological activity relationships on higher oligomers exhibit poor solubility characteristic would require more soluble derivatives.

Figure 3.7



²⁵ K. R. Downum, R. E. W. Hancock, G. H. N. Towers, *J. Photochem. Photobiol.*, **1982**, 36, 517.

²⁶ T. Arnason, J. R. Stein, E. Grahan, C.-K. Wat, G. H. N. Towers, J. Lam, *J. Bot.*, **1981**, 59, 54.

²⁷ C.-K. Wat, W. D. MacRae, E. Yamamoto, G. H. N. Towers, J. Lam, *J. Photochem. Photobiol.*, **1980**, 32, 167.

²⁸ a) J. Kagan, G. Chan, *Experientia*, **1983**, 39, 402; b) J. Kagan, J. P. Beny, G. Chan, S. N. Dhawan, J. A. Jaworski, E. D. Kagan, P. D. Kassner, M. Murphy, J. A. Rogers, *Insect. Sci. Its Appl.*, **1983**, 4, 377.

²⁹ A) G. H. N. Towers, T. Arnason, C.-K. Wat, E. A. Graham, J. Lam, J. C. Mitchell, *Contact Dermatitis*, **1979**, 5, 140,

b) G. Campbell, J. D. H. Lambert, T. Arnason, G. H. N. Towers, *J. Chem. Ecol.*, **1982**, 8, 961.

³⁰ R. C. Advincula, S. Inaoka, M. Park, D. Phillips, D. M. Shin, MRS Proceedings Spring **1999**, *Sym. F. Organic Nonlinear Optical Devices and Materials*.

The preparation of more soluble conjugated oligothiophenes can be done by the incorporation of relatively long and flexible side chains.³¹ This approach is based upon a decrease in inter-chain attraction and the introduction of favourable interactions between the substituents and the solvent. Specifically, alkylated oligothiophenes analogues join a larger solubility than unsubstituted parent compounds with anisotropy of conductivity and high field-effect carrier mobility because of inherent self-organising trends.³²

Of course, the presence of these substituents may have a strong influence on the electronic structure of the oligomer and, therefore, on the material resulting from them. Intramolecular delocalisation of π -electron in the five-membered heteroaromatics depends on the extent of the overlapping of the p_z orbitals of the carbon atoms in the α positions. Such overlapping is modulated by the conformation and, consequently, it would be important to get information on molecular parameters when substituents are present in the thiophene rings. Thus, some substituted polythiophenes exhibit, in the solid state and in solution, an unusual optical effect related to thermally induced chromic effects (thermochromism)³³ that have been described in terms of a reversible "transition" between a planar (highly conjugated) and nonplanar (less conjugated) conformation of the conjugated main chain³⁴ which is highly dependent on the position and the nature of the substituents.³⁵

³¹ J. Roncali, *Chem. Rev.*, **1992**, 22, 711.

³² F. Garnier, A. Yassar, R. Hajlaoui, G. Horowitz, F. Deloffre, B. Servet, S. Ries, P. Alnot, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8716.

³³ a) M. P. Keane, S. Svenson, A. Naves de Brito, N. Correia, S. Lunell, B. Sjogén, O. Inganäs, R. Salaneck, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 93, 6357; b) C. Poux, M. Leclerc, *Macromolecules*, **1992**, 25, 2141; c) L. Robitaille, M. Leclerc, *Macromolecules*, **1994**, 27, 1847; d) K. Faïd, M. Fréchette, M. Ranger, M. Mazerolle, I. Lévesque, M. Leclerc, *J. Chem. Mater.*, **1995**, 7, 1390.

³⁴ a) D. J. Sandmann, *TRIPS*, **1994**, 7, 1390; b) O. Inganäs, *TRIPS*, **1994**, 2, 189.

³⁵ C. Roux, J.-Y. Bergeron, M. Leclerc, *Makromol. Chem.*, **1993**, 194, 869; b) C. Roux, K. Faïd, M. Leclerc, *Chem. Mater.*, **1994**, 6, 620; c) C. Roux, K. Faïd, M. Leclerc, *Polym. News*, **1994**, 19, 6.

3-2 OBJECTIVES

In the last years, our group has been investigating on the application as synthetic receptors of some open-chain polyamine terminally substituted with different aromatic units such as benzene, naphthalene or anthracene. The attractive of such compounds mainly lies in the fact that, although they are very simple molecules easily to obtain, they display a great functionality as a receptors. In fact, they can strongly bind either metal ion or more complex anionic substrates. Moreover, their extend conformation and amphiphilic character allow them to perform in aqueous solution interesting associative trends which involve, for instance, exciplexes or even rudimentary micelles formation.

As a further step concerning this work, the last section of this paper refers to preliminary studies on two new members of open-chain aromatic polyamines obtained by incorporating a bithiophene moiety. The new elected conjugated aromatic fragment would confer to the polyamine compounds interesting electronically properties modifiable by the host-guest association. Moreover, the sulphur atoms provided by the aromatic fragment, as previously commented for polyaza[n]-(2,5)-thiophenophanes included in Chapter 1, can modified the binding abilities of the receptor either by directly participation in the stabilisation of the substrate or by consequence of its largest size.

In this regard, our first aim has been to determine the influence of the bithiophene on the acid-base character of the donor nitrogens provided by the polyamine, as it is an essential step before to explore the associative processes.

Then, we have measured the stability of the Cu(II) complexes formed by these kind of ligands as well as checked the influence on the sulphur atom with respect to the Cu(I) redox species. In the same way, we have also tried to analysed the strength of the adducts formed with more complex substrates, such as the organic anion ATP, and establish in which extent the bithiophene aromatic cloud is adequate to induce π -stacking phenomena.



3-3 ACID-BASE BEHAVIOUR OF THE COMPOUNDS IN AQUEOUS SOLUTION

Protonation Constants

1

According to the nature of the polyamine chain, the logarithm of the stepwise and global basicity constants of the open-chain aromatic polyamines **Bt323L** and **Bt(2)₄L** are presented in TABLES 3.1a and 3.1b respectively. The protonation constants have been supplied by the HYPERQUAD computer program by fitting the potentiometric titration data determined at 25°C in NaCl 0.15 mol dm⁻³ aqueous solution. By means of comparison, the constants for the analogue compounds containing an anthracene unit, **A323L**³⁵ and **A(2)₄L**,³⁶ (25 °C, I=0.15 mol dm⁻³ NaCl) and those for the corresponding open-chain non-terminally substituted polyamines **323L** and **(2)₄L**³⁷ (25 °C, I= 0.1 mol dm⁻³) have also been reported (for structures, see FIGURE 3.8).

The Tables also show, for each compound, the difference (Δ) between successive protonation constants, a parameter that describes the ease of protonation at each protonation step.

TABLE 3.1a Logarithms of the stepwise protonation constants and overall basicity for the tetramines **Bt323L**, **A323L** and **323L** determined potentiometrically at 298.1± 0.1 K. Concentration of all the reactants, 1×10⁻³ mol dm⁻³, pH range studied 2-11.

Reaction ^a	L=Bt323L		L=A323L		L=323L	
	log K ^b	Δ	log K ^c	Δ	log K ^d	Δ
L + H \rightleftharpoons HL	10.56(2) ^e	-	10.28	-	10.53	-
HL + H \rightleftharpoons H ₂ L	9.29(2)	1.3	9.21	1.1	9.77	0.8
H ₂ L + H \rightleftharpoons H ₃ L	7.65(3)	1.6	7.65	1.6	8.30	1.5
H ₃ L + H \rightleftharpoons H ₄ L	5.51(4)	2.1	5.59	2.1	5.59	2.7
log β^f	33.01		32.73		34.19	

³⁵ M. A. Bernardo, F. Pina, B. Escuder, E. García-España, M. L. Godino-Salido, J. Latorre, S. V. Luis, J. A. Ramírez, C. Soriano, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 915.

³⁶ M. T. Albelda, S. Alves, E. García-España, S. V. Luis, F. Pina, C. Soriano, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2001**, 405.

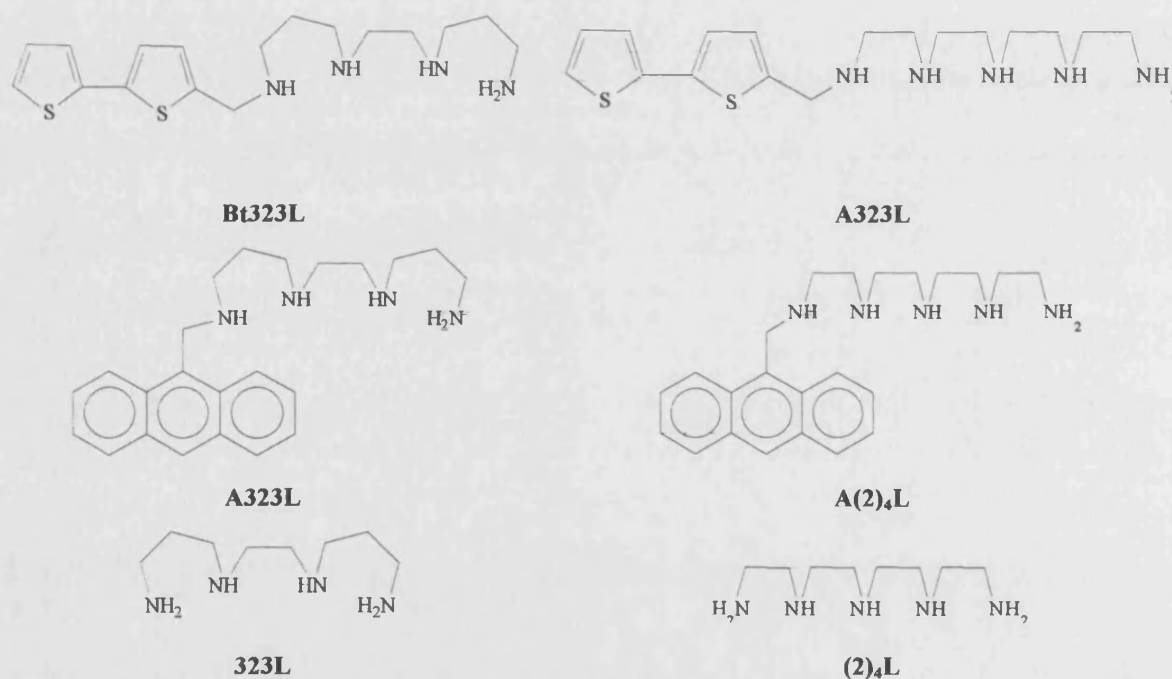
³⁷ R. M. Smith, A. E. Martell, "Critical Stability Constants", Plenum, New York, 1975.

TABLE 3.1b Logarithms of the stepwise protonation constants and overall basicity for the pentamines Bt(2)₄L, A(2)₄L and (2)₄L determined potentiometrically at 298.1 ± 0.1 K. Concentration of all the reactants, 1 × 10⁻³ mol dm⁻³, pH range studied 2-11.

Reaction ^a	L=Bt(2) ₄ L		L=A(2) ₄ L		L=(2) ₄ L	
	log K ^b	Δ	log K ^b	Δ	log K ^d	Δ
L + H ⇌ HL	10.81(2) ^e	-	10.27	-	9.70	-
HL + H ⇌ H ₂ L	9.37(3)	1.4	9.17	1.1	9.14	0.6
H ₂ L + H ⇌ H ₃ L	8.19(4)	1.2	7.84	1.3	8.05	1.1
H ₃ L + H ⇌ H ₄ L	6.66(5)	1.5	4.71	3.1	4.70	3.3
H ₄ L + H ⇌ H ₅ L	4.23(6)	2.4	2.95	1.8	2.97	1.7
log β ^f	39.6		34.95		34.56	

^a Charges are omitted for clarity. ^b This work, I = 0.15 mol dm⁻³ NaCl; ^c Taken from ref. 35, I = 0.15 mol dm⁻³ NaCl. ^d Taken from ref. 37, I = 0.1 mol dm⁻³. ^e Values in parentheses are standard deviations on the last significant figure. ^f Overall basicity, β = (ΣK_{HjL}). ^g Taken from ref. 36, I = 0.15 mol dm⁻³ NaCl.

Figure 3.8



The first thing to be pointed out from the acid-base data collected is the slight differences in the individual basicity constants found for the molecules containing propylenic units, although as expected, the overall basicity of the non-substituted **323L** is the highest of this group.

Bt323, **A323L** and **323L**, all of them with four basic centres, present relatively large constants for the first three protonation steps and a much lower one for the last protonation. This trend of the stepwise protonation constants has been largely interpreted in terms of minimisation of coulombic repulsions among same sign charges.³⁸ Thus, the possibility of arranging the first three protons in non-neighbouring nitrogen atoms together with the presence of the two propylenic chains makes the electrostatic repulsions not very large at this stage. However, fourth protonation yields an important basicity decrease because it has to occur necessarily adjacent to two already protonated nitrogen atoms. According with this proposal, the Δ parameter presents the higher value for the fourth protonation step.

Another thing to be considered for the ligands containing the 323 sequence is the great resemblance between the data of the anthracene derivative and the one containing the bithiophene fragment, particularly in the values of the three last constants. This would imply that the type of aromatic unit is not a very important factor for defining the acid-base behaviour of these two receptors (**Bt323L** and **A323L**) and that, consequently, their protonation pattern will follow a similar sequence.

Moreover, the commented analogy between **Bt323L-A323L-323L** is illustrated by the plots of the species distribution obtained from the protonation constants shown in *FIGURE 3.9*.

2

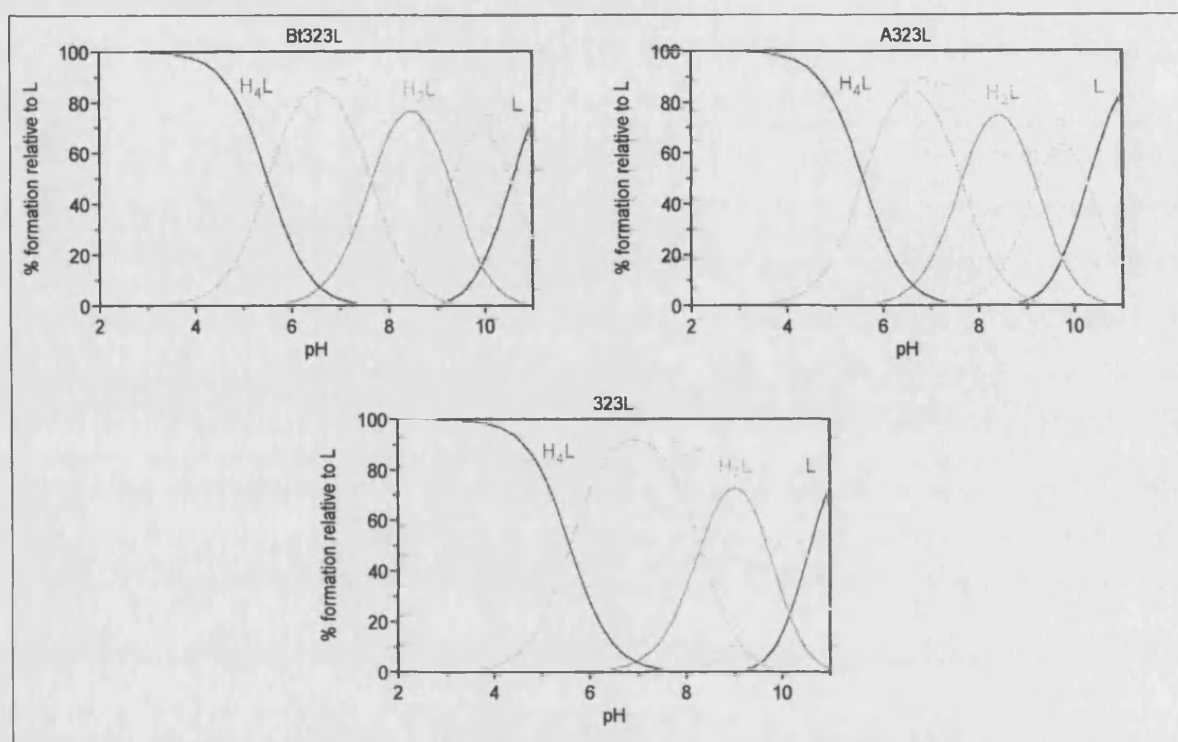
While the basicity trend of **A(2)₄L** can be explained also in terms of coulombic repulsion, the behaviour of **Bt(2)₄L** is rather different. Indeed, according to the literature,³⁹ **A(2)₄L** and **(2)₄L** containing an odd number of nitrogen atoms present two groups of protonation constants so that they decrease sharply upon passing from the third to fourth protonation step; the difference between $\log K_{H_3L}$ and $\log K_{H_4L}$ being *ca.* 3 logarithmic units in both cases. However, for **Bt(2)₄L** such a jump is not observed, being the decrease in the values on the successive constants more steady. As denotes the Δ parameter with a value of 2.4 from passing to H_4L^{4+} to H_5L^{5+} , for pentamine **Bt(2)₄L** the largest drop on basicity is observed with its fifth protonation.

³⁸ A. Bencini, A. Bianchi, E. García-España, M. Micheloni, J. A. Ramírez, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *188*, 97.

³⁹ J. Aragón, A. Bencini, E. García-España, M. Micheloni, P. Paoletti, J. A. Ramírez, P. Paoli, *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, 1843.

Figure 3.9

Distribution diagrams for the tetramines Bt323L, A323L and 323L determined with the computer program HYSS from the data included in Table 3.1a.



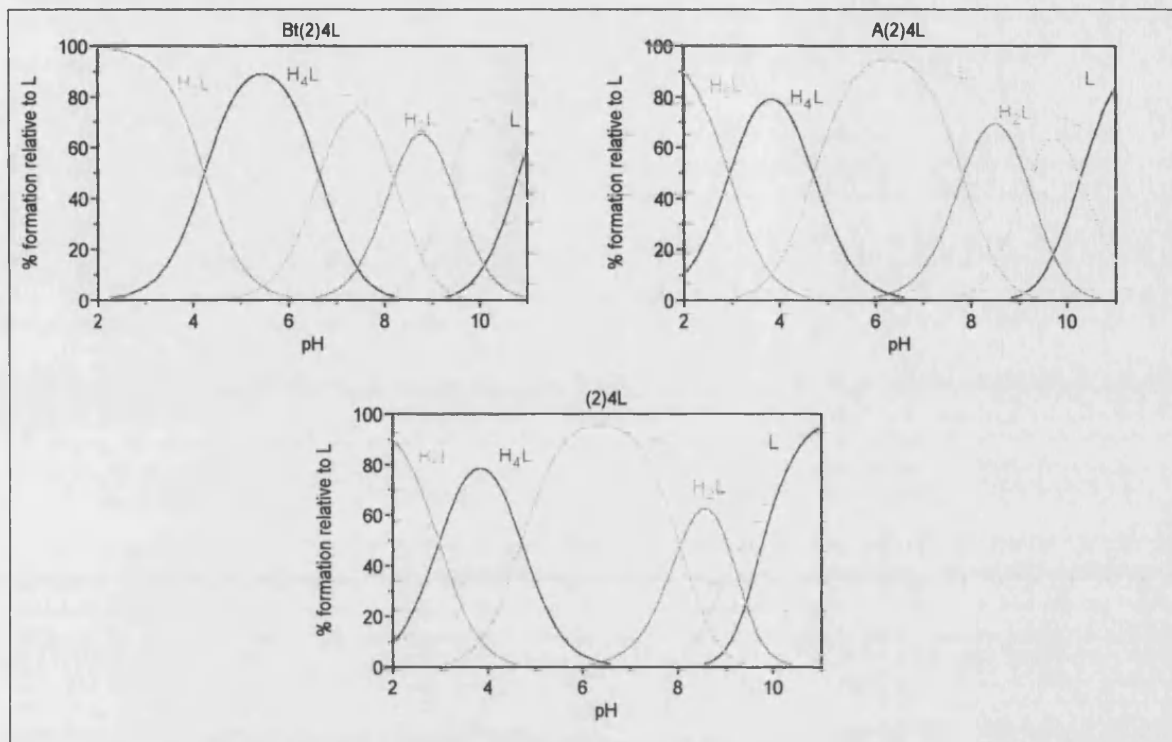
After going through the individual constants, the large basicity of **Bt(2)₄L** ($\log \beta=39.6$) can be especially attributed to the two last protonations, which are much higher than expected. The distribution diagrams included in *FIGURE 3.10* stand out graphically how the differences of **Bt(2)₄L** respecting **A(2)₄L** and **(2)₄L** are essentially due to a major contribution of the H_4L^{4+} and H_5L^{5+} species.

Therefore, it can be concluded that in the receptor with four ethylenic chains the bithiophene unit seems to play a significant role on basicity than it is not detected in its counterpart **Bt323L**. Although more experiments would be necessary for getting further insight in this observation, it could be related with the electron-rich characteristic of the thiophene ring,⁴⁰ and to its much more robust π -conjugation than in another aromatic systems.

⁴⁰ T. A. Skotheim, Ed. "Handbook of Conducting Polymers", Marcel Dekker, New York, 1986.

Figure 3.10

Distribution diagrams for the pentamines $Bt(2)_4L$, $A(2)_4L$ and $(2)_4L$ determined with the computer program HYSS from the data included in Table 3.1b



NMR Measurements: Protonation Sequence

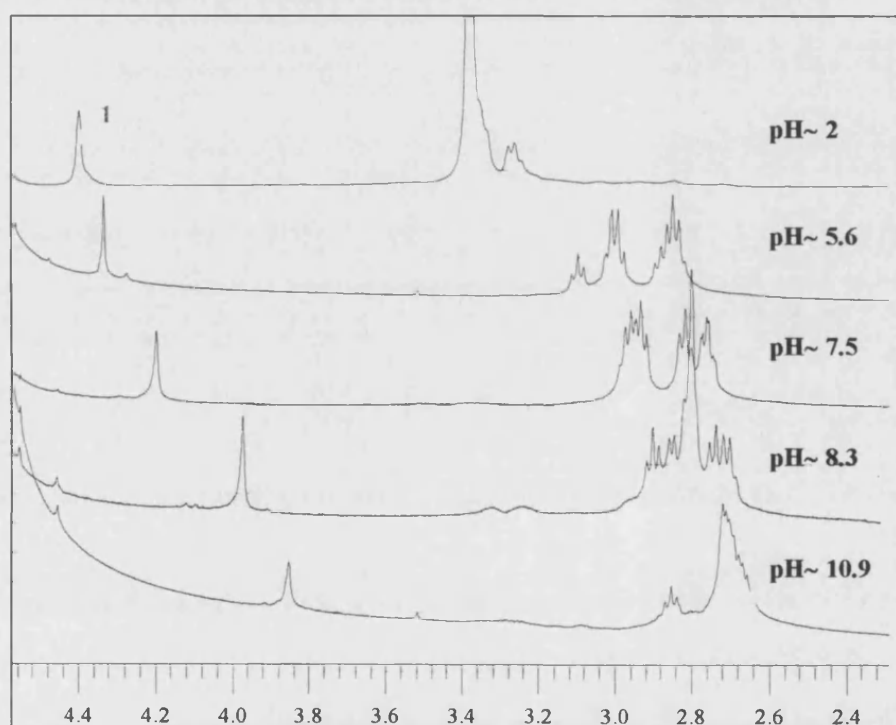
1

In order to complement the potentiometric acid-base titrations, we have carried out a variable pH NMR study with the receptor **Bt(2)₄L**. The spectra were recorded in a Varian 400 MHz UNITY from D₂O solutions of the ligand with the pD conveniently adjusted by adding drops of a concentrated NaOD solution.

As depicted in *FIGURE 3.11*, the signals corresponding to the aliphatic nucleus of this compound are not easy to assign because they are magnetically very close. In addition, troubles concerning the solubility of the compound when increasing the pH have precluded the accumulation of well-resolved 2D experiments necessary for made unequivocally all the assignments.

Figure 3.11

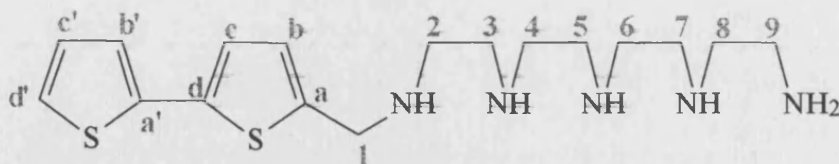
Variation of the aliphatic proton signals vs pH for the compound Bt(2)₄L



Thus, the easier identifiable aliphatic resonance from the ¹H NMR spectra of this compound is the corresponding to the proton of the nucleus 1 (for labelling, see *FIGURE 3.12*), namely thenylic carbon. The protons of nucleus 1 appear as an isolated singlet close to the D₂O signal while the rest

of the $-\text{CH}_2-$ nucleus of the polyamine chain present almost overlapped chemical shifts at some pH values.

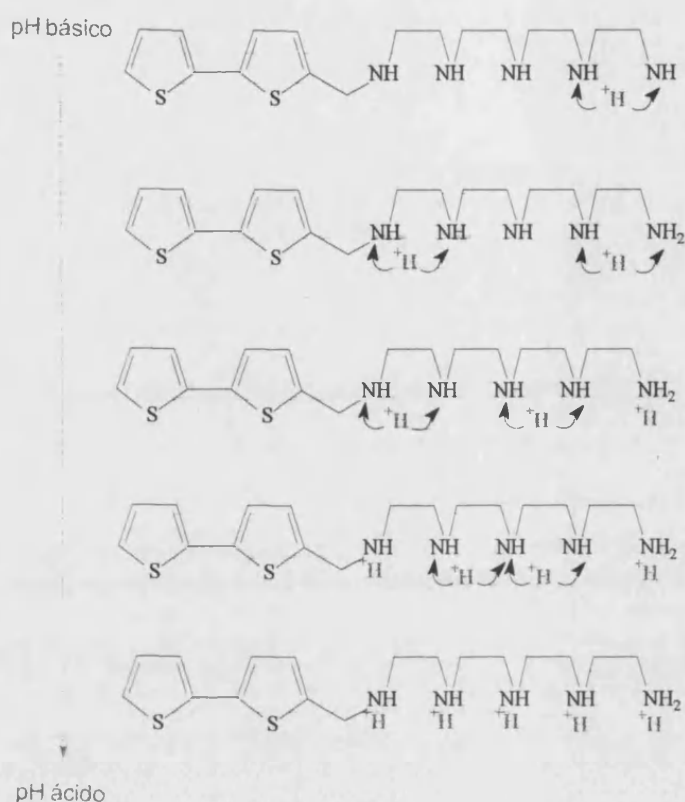
Figure 3.11



In consequence, the most noticeable information for determining the protonation sequence would stem from changes with pH on the ^1H or ^{13}C resonances corresponding to this nucleus which is linking the polyamine chain and the aromatic system.

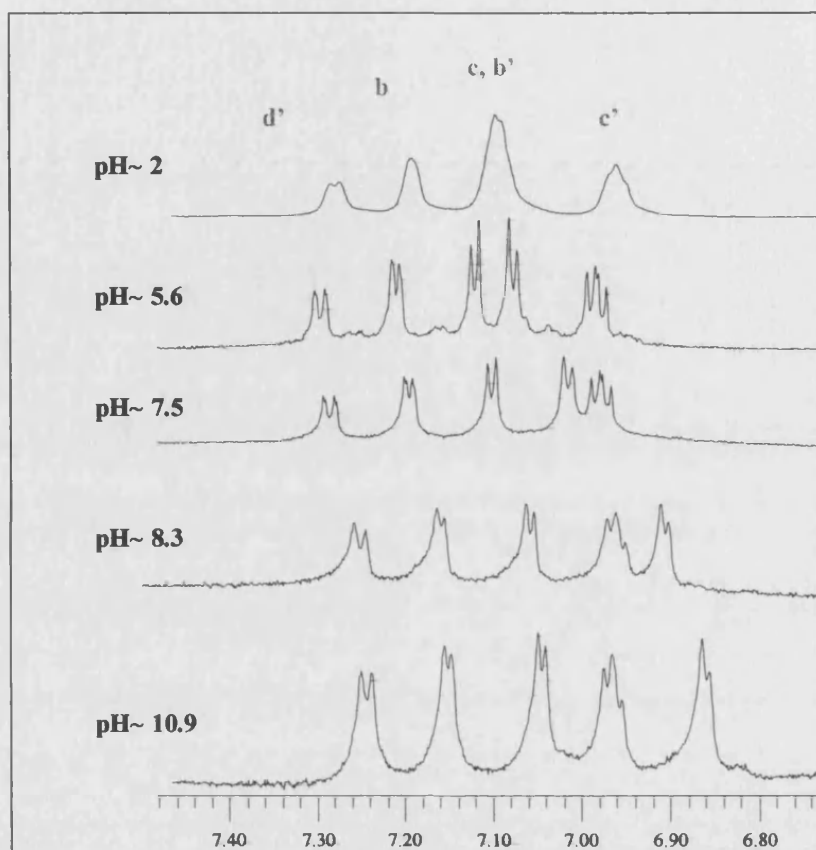
From the spectra included in *FIGURE 1.11* can be observed that the ^1H resonance for the protons linked to carbon 1 does not change very much on going from the pH region where the free ligand predominates ($\text{pH} > 11$) to the one where the existence of the monoprotonated form prevails; this evidence indicates that the first equivalent of added acid does not affect mainly the nitrogens nearest nucleus 1. However, the second equivalent ($\text{pH} = 9.5\text{--}10.0$) induces a more large upfield shift on this signal, suggesting that the second binding proton is located on the nitrogen closest to the aromatic fragment (thénylic nitrogen). Finally, the remaining positive charges should enter successively at the middle of the chain according with the criteria of minimum repulsion between charges of the same sign previously observe for this kind of compounds.

The protonation pattern inferred from the displacements of the chemical shifts with the pD values reproduces the ones observed in analogous systems such as the relative one **A(2)₅L** but no supplies additional information for clarifying the larger overall basicity attributed to this compound. Tacking into account previous studies made with related systems containing the naphthalene or anthracene moieties, a possible protonation sequence was proposed in *FIGURE 3.13*

Figure 3.13Protonation sequence proposed for the open-chain polyamine Bt(2)₄L

2

Despite the fact that aliphatic signals are the most affected by protonation, it is well known that in these kind of ligands the aromatic signals also result affected by protonation phenomena.⁴¹ As can be seen in *FIGURE 3.14*, the aromatic component of the ¹H NMR spectra of the bithiophene derivative **Bt(2)₄L** at acidic pH consists of four low-resolved signals which appear at 6.95, 7.08, 7.18 and 7.27 ppm and that have been attributed to the protons of the nucleus labelled c', c-b', b and d' respectively. However, when the pH becomes more basic, the multiplicity of all signals is resolved as well as very slight movements upfield are observed. Such movements results specially significant for one of the doublets included in the multiplet attributed to the H_b and H_c signals. Concretely, the signal shifts upfield from 7.08 ppm at acidic pH (fully protonated ligand) to 6.88 ppm at pH around 10.9 (ligand binding one proton).

Figure 3.14Variation of the aromatic proton signals vs pH for the compound Bt(2)₄L

⁴¹ a) A. Bencini, B. Escuder, E. García-España, S. V. Luis, V. Marcelino, J. F. Miravet, J. A. Ramírez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1253; b) M. I. Burguete, B. Escuder, E. García-España, J. Latorre, S. V. Luis, J. A. Ramírez, *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, 970.

3-4 COMPLEXATION STUDIES ON RELEVANT METAL IONS

Cu(II) and Zn(II) Complexes

Stability Constants

1

According to the nature of the polyamine chain contained in the structure, the logarithm of the stability constants of the Cu(II) and Zn(II) complexes formed by the open-chain aromatic polyamines Bt323L and Bt(2)₄L are presented in TABLES 3.2a and 3.2b respectively. The constants have been supplied by the HYPERQUAD computer program from adjustment of the potentiometric titration data performed at 25°C in NaCl 0.15 mol dm⁻³ aqueous solutions over the pH range 2-11. The concentration of the ligand, [L], was 1x10⁻³ mol dm⁻³ while the metal ion concentration [M] was varied [L] ≤ [M] ≤ [2L]. However, as far as the speciation is considered, only species of 1:1 Ligand:Metal stoichiometry have been detected.

By means of comparison, the constants for the analogue compounds containing an anthracene unit, A323L³⁵ and A(2)₄L³⁶ (25°C, I=0.15 mol dm⁻³ NaCl), and those for the corresponding open-chain non-terminally substituted polyamines 323L and (2)₄L (25°C, I=0.15 mol dm⁻³ NaClO₄),⁴² are also reported. The structures of all the compounds can be consulted in FIGURE 3.14 while the corresponding distribution diagrams obtained from the stability constants can be consulted in FIGURE 3.15.

TABLE 3.2a Logarithms of the stability constants of the 1:1 complexes formed by the tetraamines Bt323L, A323L and 323L with Cu²⁺ and Zn²⁺ determined potentiometrically at 298.1 ± 0.1 K. Concentrations of all the reactants 1x10⁻³ mol dm⁻³, pH range studied 2-11.

Reaction ^a	M=Cu(II)			M=Zn(II)		
	L=Bt323L ^b	L=A323L ^c	L=323L ^d	L=Bt323L ^b	L=A323L ^c	L=323L ^d
M + L ⇌ ML	18.45(5) ^e	19.45	21.69	9.41(1)	8.62	11.25
ML + H ⇌ MHL	5.52(2)	4.31	3.53	7.10(3)	7.35	-
ML + OH ⇌ ML(OH)	-	-	-	4.36(5)	3.82	-

⁴² E. Martell, R. M. Smith, R. J. Motekaitis, NIST *Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes Database*, NIST Standard Reference Database, version 4, 1997.

TABLE 3.2b Logarithms of the stability constants of the 1:1 complexes formed by the pentamines Bt(2)₄L, A(2)₄L and (2)₄L with Cu²⁺ and Zn²⁺ determined potentiometrically at 298.1 ± 0.1 K. Concentrations of all the reactants 1 × 10⁻³ mol dm⁻³, pH range studied 2-11.

Reaction ^a	M=Cu(II)			M=Zn(II)		
	L=Bt(2) ₄ L ^b	L=A(2) ₄ L ^f	L=(2) ₄ L ^g	L=Bt(2) ₄ L ^b	L=A(2) ₄ L ^f	L=(2) ₄ L ^g
M + L ⇌ ML	24.21(9) ^e	18.15	22.8	14.10(5)	11.73	15.1
ML + H ⇌ MHL	5.51(4)	7.57	5.2	8.71(1)	8.28	-
MHL + H ⇌ MH ₂ L	4.33(3)	4.61	3.8	-	5.40	-
MH ₂ L + H ⇌ MH ₃ L	-	3.48	-	-	-	-
M + L + H ₂ O ⇌ ML(OH) + H	-	8.1	-	-	3.88	-

^a Charges are omitted for clarity. ^b This work, I = 0.15 mol dm⁻³ NaCl. ^c Taken from ref. 35 (25°C, I = 0.15 mol dm⁻³ NaCl). ^d Taken from ref. 37 (25°C, I =). ^e Values in parentheses are the standard deviations on the last significant figure. ^f Taken from ref. 36 (25°C, I = 0.15 mol dm⁻³ NaCl). ^g Taken from ref. 42 (25°C, I = 0.15 mol dm⁻³ NaClO₄).

Figure 3.14

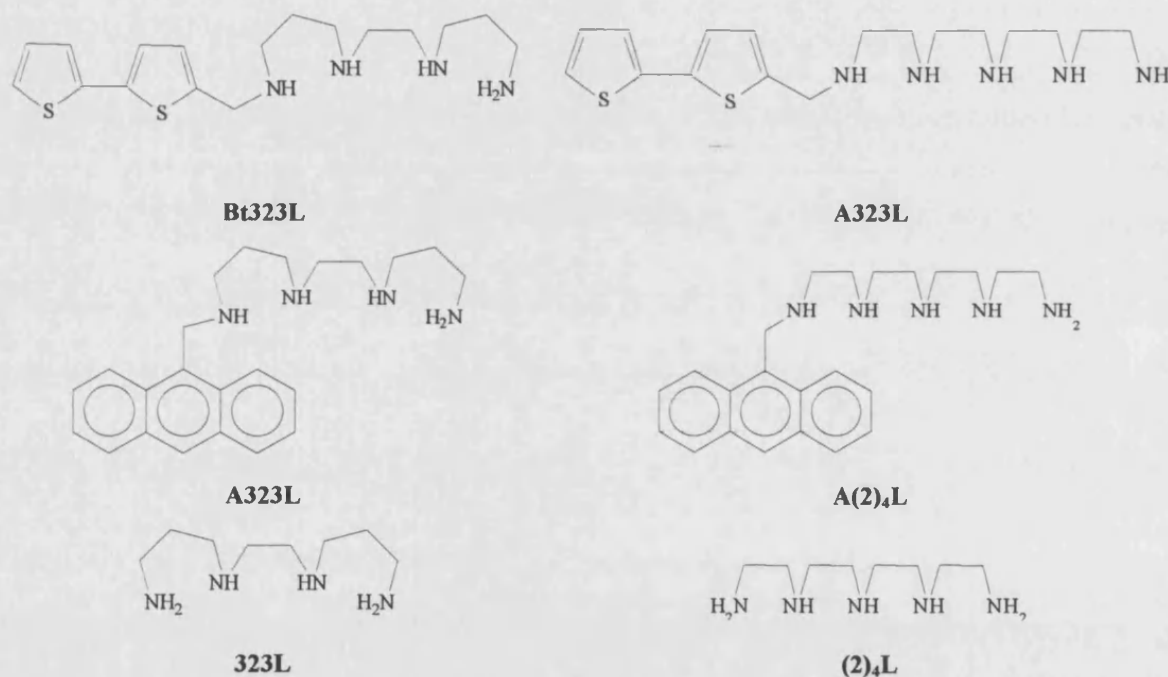
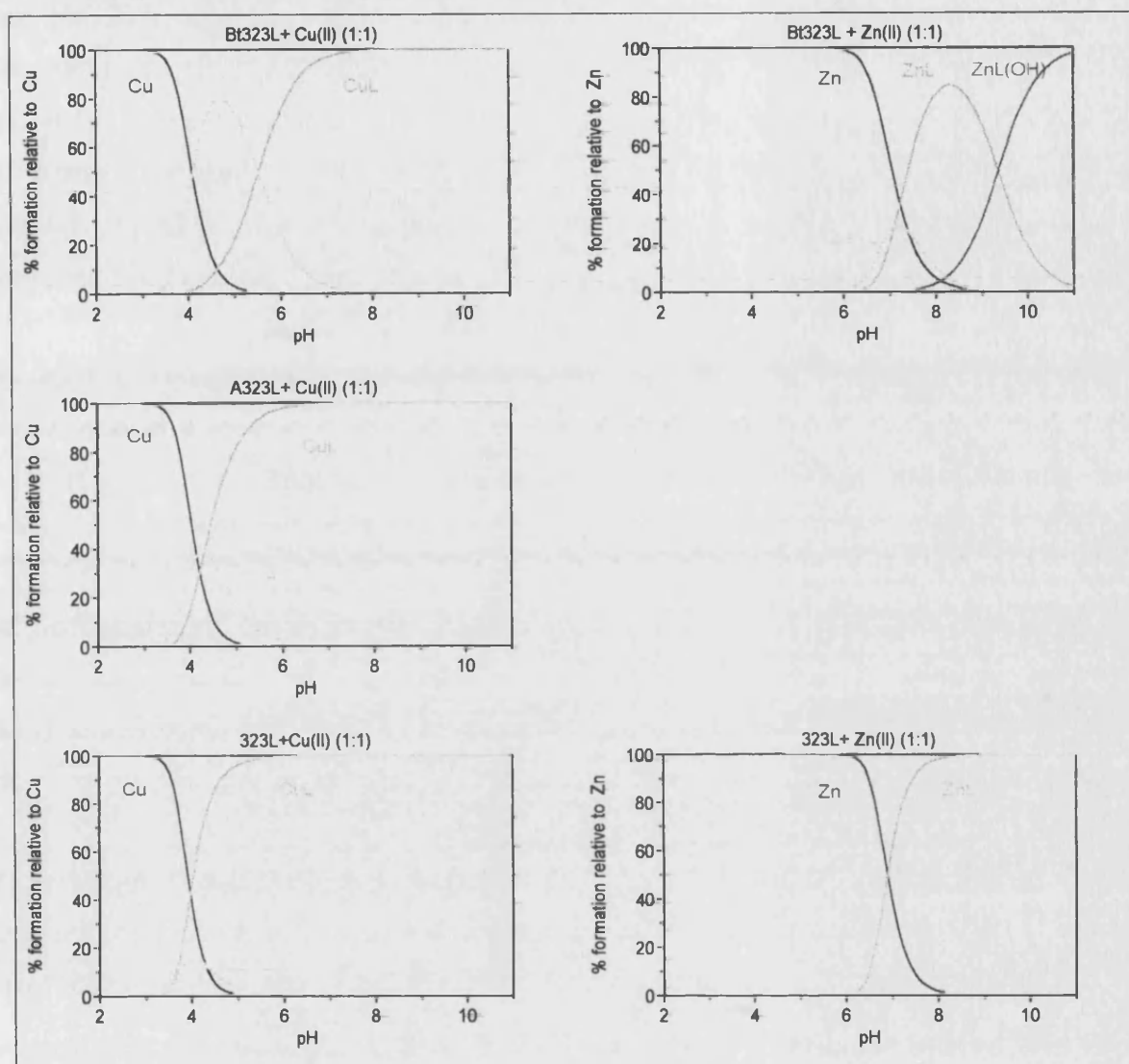


Figure 3.15

Distribution diagrams for the Cu^{2+} and Zn^{2+} complexes formed by the compounds **Bt323L**, **A323L** and **323L** obtained with the computer program HYSS from the data included in Table 3.2a



As expected for polyamine ligands, it has been found that the Cu^{2+} complexes are more stable than the Zn^{2+} ones, except of the case of **Bt(2)₄L**.

The collected data reveal that **Bt323L** forms $[\text{ML}]^{2+}$ and $[\text{MHL}]^{3+}$ species with both metal ions, while for **Bt(2)₄L** an additional $[\text{CuH}_2\text{L}]^{4+}$ species is detected. The stability tendency of the copper complexes in the receptors containing propylenic units is **323L** > **A323L** > **Bt323L**. The lower stability of the CuL^{2+} species formed by the substituted open-chain polyamines **Bt323L** and **A323L** with respect to that of **323L** is a well documented fact based in the different kind of nitrogen donors

present in these ligands.⁴³ Effectively, **323L** is a molecule which has two primary amino groups at both ends, in **Bt323L** and **A323L** one of such nitrogen has been linked to a bulky hydrophobic substituent through a methylene group; this fact changes solvation of the molecule and, consequently, their stability. The close stability displayed by $[\text{CuBt323L}]^{2+}$ (log K=18.45) and $[\text{CuA323L}]^{2+}$ (log K=19.45), in which full involvement of all the nitrogen atoms in the coordination of the metal ion was ascertained by its X Ray crystal structure,³⁵ suggests a similar coordination environment in both complexes. Moreover, the similar values found for the constants corresponded to the equilibria associated to the protonation of both CuL^{2+} species (5.52 logarithmic units for **Bt323L** and 4.31 logarithmic units for **A323L**) support this evidence.

The previous copper data analysis for the polyamines containing the sequence 323 can be extrapolated for the Zn^{2+} complexes with the sole exception of the reverted **Bt323L-A323L** stability; $[\text{ZnBt323L}]^{2+}$ (log K= 9.41) is slightly more stable than $[\text{ZnA323L}]^{2+}$ (log K=8.62).

2

The behaviour of the Cu^{2+} -**Bt(2)₄L** complexes is particularly different. This stems from the fact that the $[\text{CuBt(2)}_4\text{L}]^{2+}$ species is remarkably more stable than the analogous one with the anthracene derivative and even slightly higher to that displayed by the open-chain polyamine **(2)₄L**. Moreover, although the differences in stability are not as large as in the case of Cu^{2+} , the $[\text{ZnBt(2)}_4\text{L}]^{2+}$ complex is also more stable than $[\text{ZnA(2)}_4\text{L}]^{2+}$.

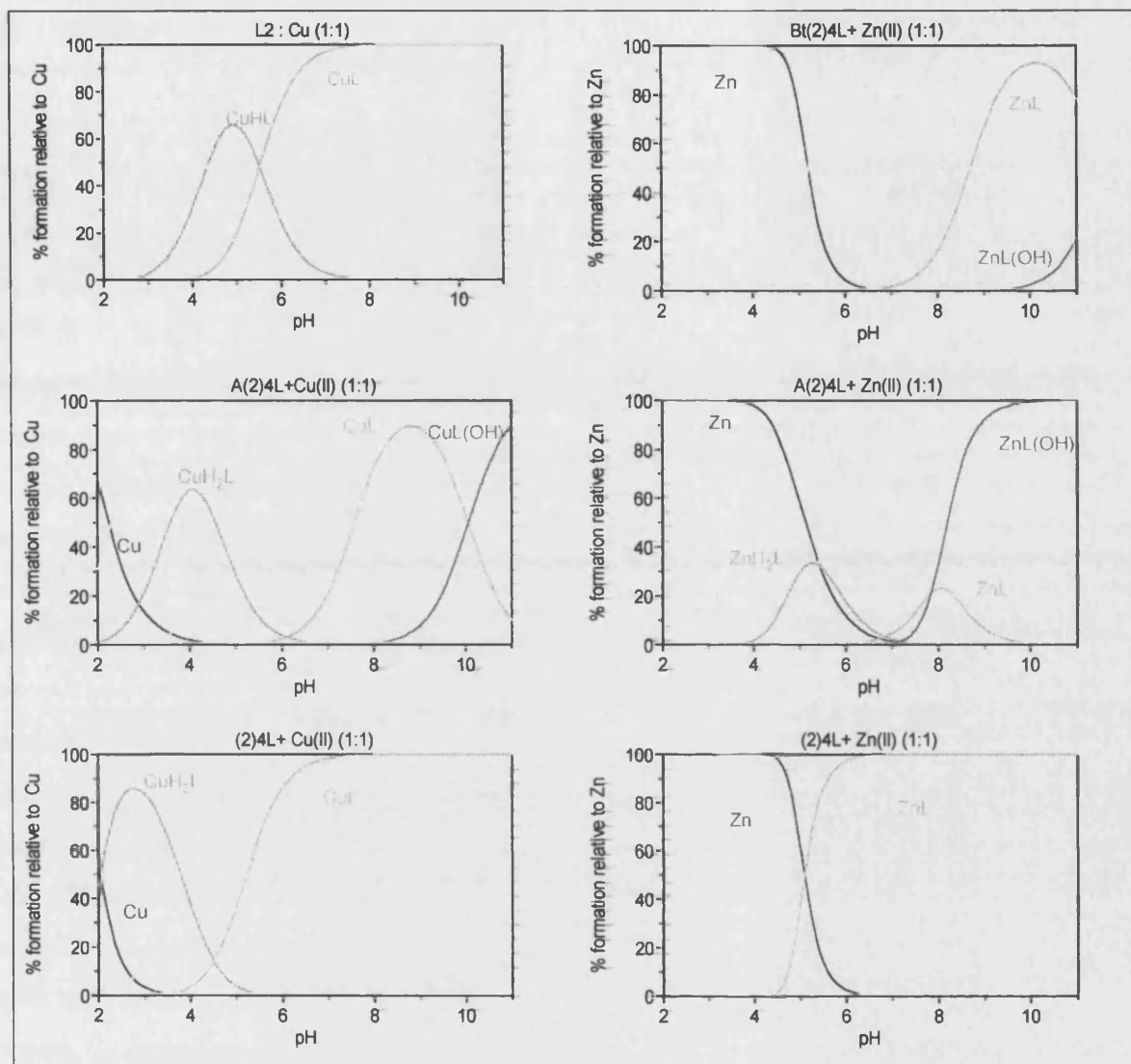
The higher stability of $[\text{CuBt(2)}_4\text{L}]^{2+}$ (log K=24.21) with respect to $[\text{CuA(2)}_4\text{L}]^{2+}$ (log K=18.15) might be ascribed to the full involvement of all the nitrogen atoms in the co-ordination to the metal ion in the first case. The reduced protonation constant of $[\text{CuBt(2)}_4\text{L}]^{2+}$ (log $K_{\text{MHL/ML-H}}=5.51$) with respect to $[\text{CuA(2)}_4\text{L}]^{2+}$ (log $K_{\text{MHL/ML-H}}=7.57$) gives support to this point.

The slightly higher apparent stability of $[\text{CuA(2)}_4\text{L}]^{2+}$ with respect to $[\text{Cu(2)}_4\text{L}]^{2+}$ can be related to its higher basicity. The Zn^{2+} complexes of this receptor follow the tendency previously advanced for **Bt323L** which denoted a higher stability of the complex with the bithiophene unit with respect to the that with the anthracenyl fragment. Although it is difficult to explain such a behaviour, factors like participation of the sulphur atoms of the bithiophene ring in the stabilisation of the complexes can not be discarded.

⁴³ A. Sabatini, A. Vacca, P. Gans, *Coord. Chem. Rev.*, **1992**, *120*, 389.

Figure 3.16

Distribution diagrams for the Cu^{2+} and Zn^{2+} complexes formed by the compounds $\text{Bt}(2)_4\text{L}$, $\text{A}(2)_4\text{L}$ and $(2)_4\text{L}$ obtained with the computer program HYSS from the data included in Table 3.2b.



Electrochemistry of the Cu(II)-complexes

1

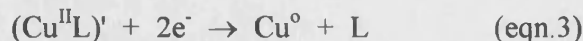
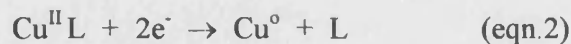
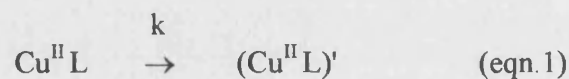
Additionally to the potentiometry measurements, the electrochemical response of the Cu²⁺-**Bt323L** system has been studied by linear scan, cyclic, and differential pulse voltammetry in the 3-11 pH range.

The electrochemical activity of the non-complexed polyamine **Bt323L** in aqueous solution is confined to oxidation processes which develop close to +1.0 V vs SCE. As described in the literature,⁴⁴ this electrochemical behaviour would be attributable to two successive one-electron transfer steps coupled with a nucleophilic attack of water. On the contrary, at negative potentials coupled reduction and protonation processes occur at -1.2 V, according to the general scheme proposed for aromatic systems.⁴⁵

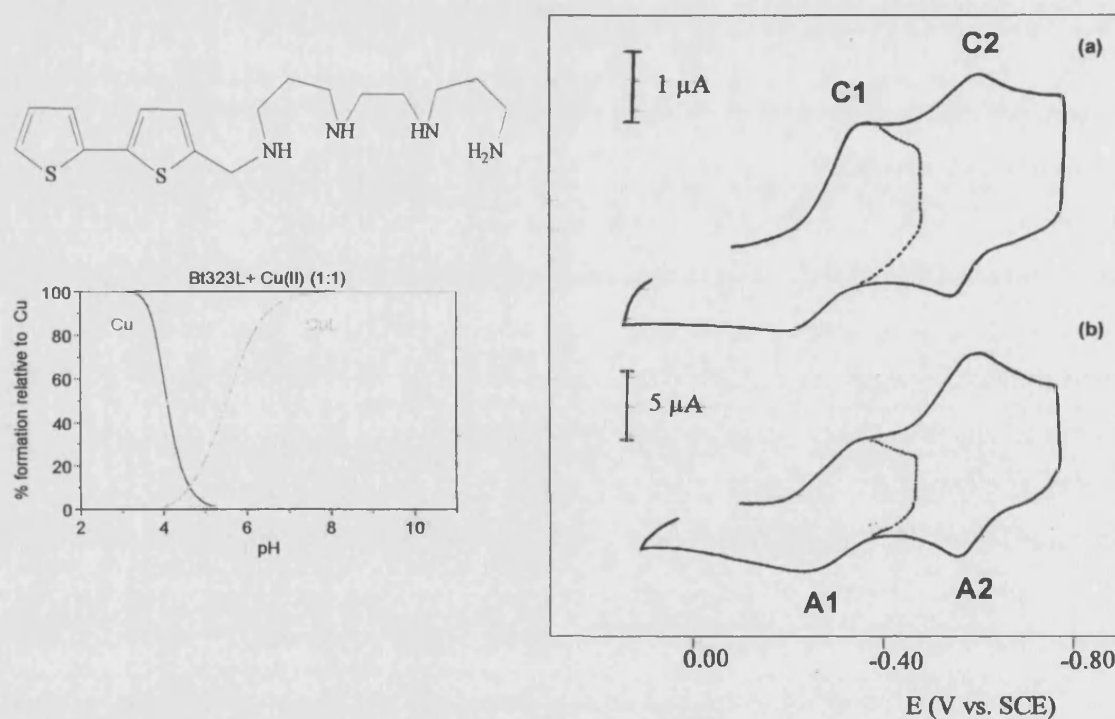
As depicted in *FIGURE 3.17*, the CVs registered at low scan rates from solutions containing equimolar amounts of ligand and metal exhibit two well defined cathodic peaks at -0.32 (C1) and -0.58 (C2) V vs. SCE followed by two anodic peaks at -0.51 (A2) and -0.20 (A1) V. The cyclic voltammetric pattern remains essentially unchanged upon repetitive cyclic voltammetry and the voltammetric response of freshly prepared solutions remained unchanged with time, denoting the absence of kinetic complications. Peak potentials and peak currents are essentially pH-independent in the pH range where the species (Cu**Bt323L**)²⁺ predominates (pH 7-11). Moreover, no changes in the C₁/A₁ couple are detected if the potential sweep is reversed in the first scan before the appearance of the peak C₂. On increasing the potential scan rate, v , the peak C₁ decreases whereas the peak C₂ increases. Although it is not easy to find an explanation for this behaviour, it could be suggested that the C₁ and C₂ peaks must correspond to the reduction of different Cu(II) species for which a relatively slow inter-conversion equilibrium occurs (eqn. (1)). Neither colour decoloration nor changes in the electrochemical response have been detected after the storage of well deaerated solutions of an excess of receptor in presence of a wire of metallic copper, it can conclude that no stable intermediate Cu(I) species are formed. Then, a dual CE mechanism involving Cu(II) complexes with different co-ordination environment could be proposed:

⁴⁴ E. García-España, M.-J. Ballester, F. Lloret, J.-M. Moratall, J. Faus, A. Bianchi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1988, 101.

⁴⁵ a) P. Zuman, C. L. Perrin, "*Organic Polarography*", Interscience, New, York, 1969; b) J. Simonet, M.-A. Michel, H. Lund, *Acta Chem. Scand. B*, 1975, **29**, 489; c) D. Lexa, J.-M. Savéant, K.-B. Su, D.-L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 7671.

**Figure 3.17**

GCE cyclic voltammograms for a 0.15 M NaCl solution containing equimolar amounts of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.40 mM) plus Bt323L (0.85 mM) at pH 8.95. (a): $v=5$ mV/s.; (b): $v=50$ mV/s. Dotted lines represent the CVs when the potential scan is reversed at -0.45 V vs. SCE.



These data are confirmed by differential pulse voltammetry, technique that allows an increased peak resolution. As can be seen in *FIGURE 3.18C* for the Cu^{2+} -**Bt323L** system, cathodic DPVs exhibit peaks at -0.38 (C_1) and -0.58 (C_2) V clearly separated and followed by a ligand-centred reduction at potentials close to -1.2 V. Interestingly, anodic DPVs depend on the starting potential. As shown in *FIGURE 3.18B*, for anodic scans starting from -0.6 V, anodic peaks A_1 and A_2 appear at -0.38 and -0.52 V.

In contrast, on starting the potential scan at -1.2 V, a third peak, A_3 , appears at -0.18 V (*FIGURE 3.18C*). Since the receptor is partly reduced at the potentials applied at the beginning of the scan, it

appears that Cu^{2+} atoms can also co-ordinate with the reduced ligand, L^* . Thus, the anodic peaks A_1 and A_2 must correspond to the inverse/reverse of processes described by eqns. (2) and (3), while peak A_3 is attributable to the oxidation reaction described by eqn.(4):

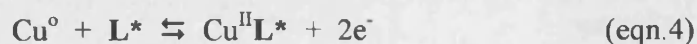
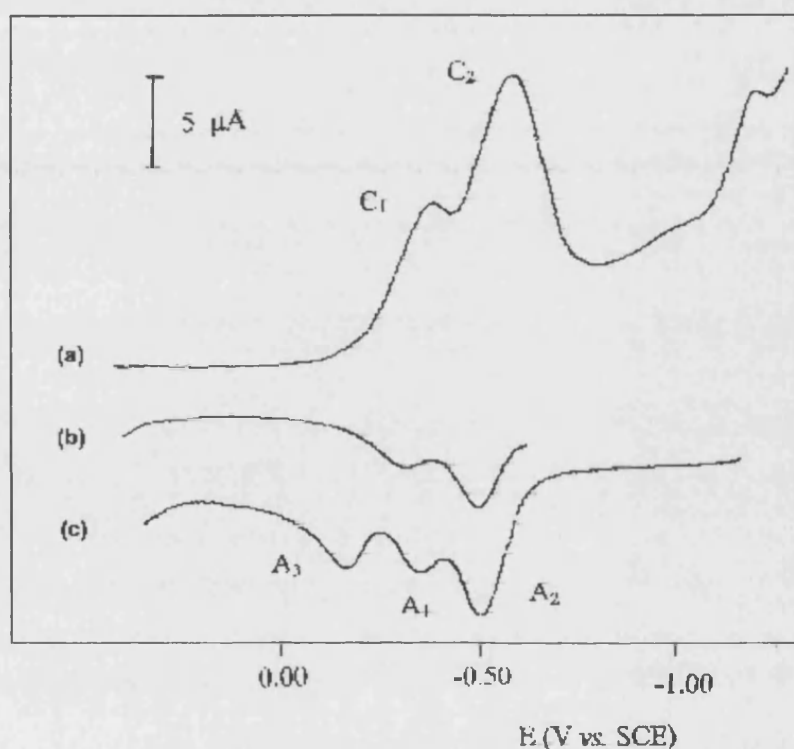


Figure 3.18

DPVs for a 0.15 M NaCl solution containing $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.30 mM) plus Bt323L (0.35 mM) at pH 9.50. (a): cathodic scan starting at +0.50 V; (b): anodic scan starting from -0.60 V; (c): anodic scan starting from -1.20 V. GCE; $v=20$ mV/s; $\Delta U=80$.

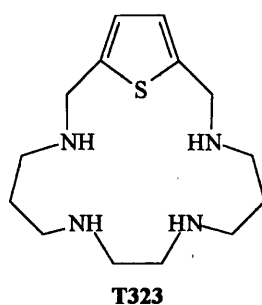


This electrochemical behaviour differs from that previously described for macrocyclic thiophenophane receptors for which relatively stable $\text{Cu}(\text{I})$ intermediates were detected.⁴⁶

⁴⁶ J. A. Aguilar, P. Díaz, A. Doménech, E. García-España, J. M. Llinares, S. V. Luis, J. A. Ramírez, C. Soriano, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1999, 1159.

Although additional electronic, steric and solvation factors can be adduced to discuss the relative stability of Cu(II) and Cu(I) complexes,⁴⁷ the difference between the cyclic thiophenophane **T323** (see *FIGURE 3.19*) and **Bt323L** could be explained by balancing the number of donor atoms which co-ordinates the metal ion and the flexibility of the polyamine chain. Effectively, the presence of the aromatic spacer supplies rigidity enough to prevent the simultaneous co-ordination of both thenylic nitrogen and so, in the macrocyclic system the maximum number of nitrogens able to co-ordinate the Cu²⁺ ions would be three. This situation would provide the adequate geometry required for the stabilisation of Cu(I) complexes.

Figure 3.19



On the contrary, in the most flexible linear polyamine chain **Bt323L** the co-ordination of copper probably would take place through four nitrogen atoms and consequently, there are major difficulties to satisfy the structure demanded for the stabilisation of Cu(I) species. The notable destabilisation of Cu(I) complexes observed for macrocyclic polyamine receptors containing biphenyl spacers⁴⁸ and for macrocyclic benzene-containing receptors upon incorporation of an axial ligand⁴⁹ are consistent with the foregoing considerations.

⁴⁷ a) A. B. P. Lever, *Inorg. Chem.*, **1990**, *29*, 1271; b) M. M. Bernardo, M. J. Heeg, R. R. Schroeder, L. A. Ochymowicz, D. B. Rorabacher, *Inorg. Chem.*, **1992**, *31*, 191; b) G. Golub, H. Cohen, P. Paoletti, A. Bencini, L. Messori, I. Bertini, D. Meyerstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8353; c) M. Saphier, A. Burg, S. Sheps, H. Cohen, D. Meyerstein, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 1845; d) G. Golub, H. Cohen, D. Meyerstein, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 398.

⁴⁸ Unpublished results.

⁴⁹ A. Doménech, E. García-España, S. V. Luis, V. Marcelino, J. F. Miravet, *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, *299*, 238.

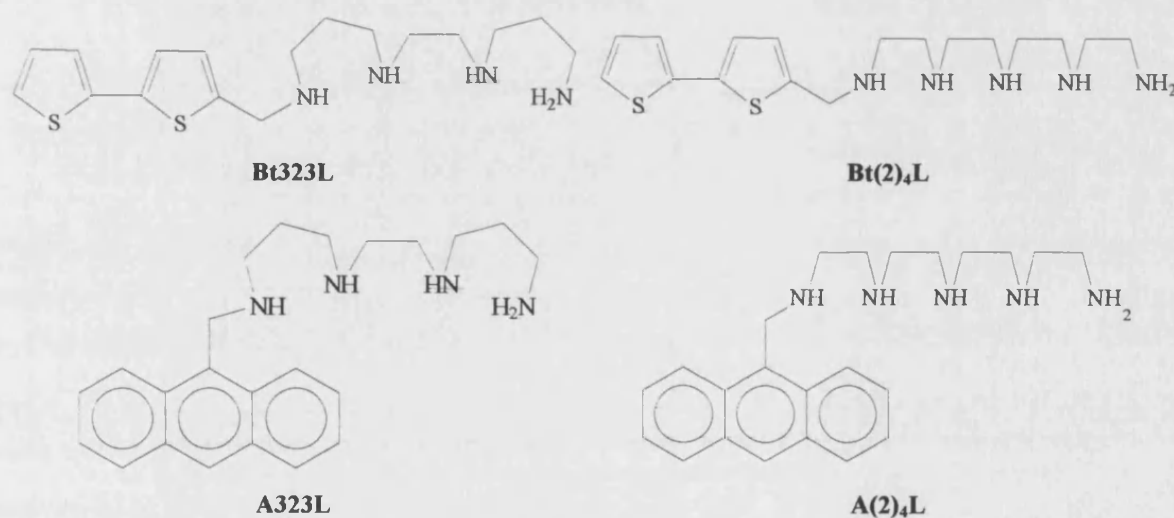
3-5 INTERACTION STUDIES ON RELEVANT ANIONIC SUBSTRATES: ATP, ADP and AMP

Stability Constants

1

The stability constants of the adducts formed by the open-chain polyamines **Bt323L** and **Bt(2)₄L** with the nucleotides ATP, ADP and AMP have been determined potentiometrically at 25°C in NaCl 0.15 mol dm⁻³ aqueous solution. By means of comparison, it has also been collected the data previously obtained for the related compounds **A323L** and **A(2)₄L**⁵⁰ (see *FIGURE 3.20*). In all the experiments the ligand concentration, [L], was about 1x10⁻³ mol dm⁻³ while the anion concentration was varied over the range [L] ≤ [A] ≤ [L]. However, the analysis of the data always revealed, in the pH range studied (2.5-11), the formation of only adducts of 1:1 stoichiometry with varying protonation degrees.

Figure 3.20



As previously seen for polyazamacrocycles in Chapters 1 and 2, the cumulative stability constants obtained by means of the HYPERQUAD computer program for nucleotide adducts have to be expressed as stepwise constants in order to make comparisons. In this respect, it has to take into

account that the intriguing point about the origin of the protons binding the adduct species, originated from the fact that both receptor and anion participate in overlapped protonation equilibria, can be approached by means of the conditional effective stability constants (K_C).⁵¹

The cumulative and stepwise constants for the ATP systems are shown in TABLE 3.3. As can be seen there, the polyammonium compounds derived from bithiophene form with nucleotide a lot of stable adducts species with protonation degrees varying from 2 to 7 for the tetramine **Bt323L** and 1 to 6 for the pentamine **Bt(2)4L**.

TABLE 3.3 Cumulative and stepwise stability constants for the adducts formed by the compounds (L) under study with ATP (A) determined potentiometrically in 0.15 mol dm⁻³ NaCl at 298.1±0.1 K. Molar ratio L:A 1:1.5, pH range studied 2.5-11.

A = ATP ⁴⁻	L=Bt323L	L=A323L ^c	L=Bt(2) ₄ L	L=A(2) ₄ L ^c
Reaction ^a				
A + H + L \rightleftharpoons HAL	-	13.35	-	14.22
A + 2H + L \rightleftharpoons H ₂ AL	23.11(3) ^b	23.47	24.17(4)	23.70
A + 3H + L \rightleftharpoons H ₃ AL	31.57(3)	31.99	32.94(4)	32.24
A + 4H + L \rightleftharpoons H ₄ AL	39.02(3)	39.71	40.79(3)	39.32
A + 5H + L \rightleftharpoons H ₅ AL	44.50(3)	46.05	47.46(4)	45.22
A + 6H + L \rightleftharpoons H ₆ AL	48.43(4)	50.22	52.62(4)	49.49
A + 7H + L \rightleftharpoons H ₇ AL	50.66(8)	-	56.29(5)	52.50
A + 8H + L \rightleftharpoons H ₈ AL	-	-	59.08(6)	-
A + HL \rightleftharpoons AHL	-	3.1	-	3.9
A + H ₂ L \rightleftharpoons AH ₂ L	3.3	4.0	4.0	4.3
A + H ₃ L \rightleftharpoons AH ₃ L	4.1	4.8	4.6	5.0
AH + H ₂ L \rightleftharpoons AH ₃ L	-	6.3	-	6.4
A + H ₄ L \rightleftharpoons AH ₄ L	-	7.0	5.7	-
AH + H ₃ L \rightleftharpoons AH ₄ L	5.1	6.3	6.0	5.7
AH + H ₄ L \rightleftharpoons AH ₅ L	5.1	7.1	6.0	6.6
AH + H ₅ L \rightleftharpoons AH ₆ L	-	-	7.0	-
AH ₂ + H ₄ L \rightleftharpoons AH ₆ L	5.2	-	7.3	-
AH ₂ + H ₅ L \rightleftharpoons AH ₇ L	-	-	6.7	6.9
AH ₃ + H ₄ L \rightleftharpoons AH ₇ L	5.6	-	-	-

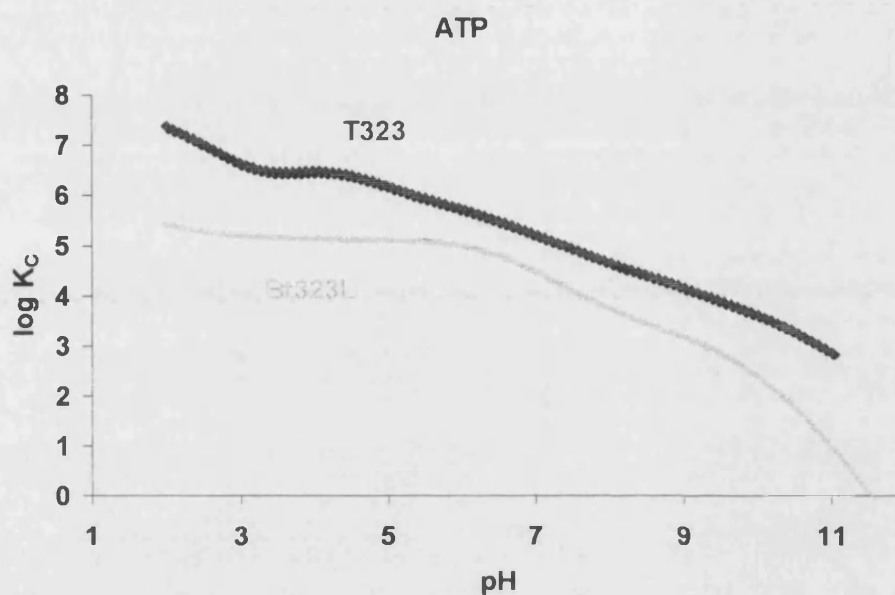
^a Charges are omitted for clarity. ^b Values in parentheses are standard deviations on the last significant figure. ^c Taken from ref. 50 (25°C, I = 0.15 mol dm⁻³ NaCl)

⁵⁰ M. T. Albelda, M. A. Bernardo, E. García-España, M. L. Godino-Salido, S. V. Luis, M. J. Melo, F. Pina, C. Soriano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1999, 2545.

Due to its higher flexibility, the interaction of the open-chain polyammonium compounds is expected, in general, to be less favourable than with respect to the more rigid macrocyclic structures. An example of this behaviour involving thiophene derivatives is illustrated in *FIGURE 3.22* for **Bt323L** and for the previously reported in Chapter 1 **T323**.

Figure 3.22

Plot of the conditional stability constants in logarithmic units vs. PH for the adducts formed by the macrocycle **T323** and by the open-chain polyamine **Bt323L** with ATP



Despite the decrease on adduct stability, the interaction between nucleotides and open-chain aromatic polyamines follows the same rules than for polyazamacrocycles. Thus, as can be observed from the data collected in *TABLE 3.3* the stability of the ATP adducts increase with increasing the number of binding proton on the receptor, according with the main electrostatic nature of the interaction. For the same reason, the adducts formed by the tetramine **Bt323L** are less stable than those for its counterpart **Bt(2)₄L** containing five amino functions.

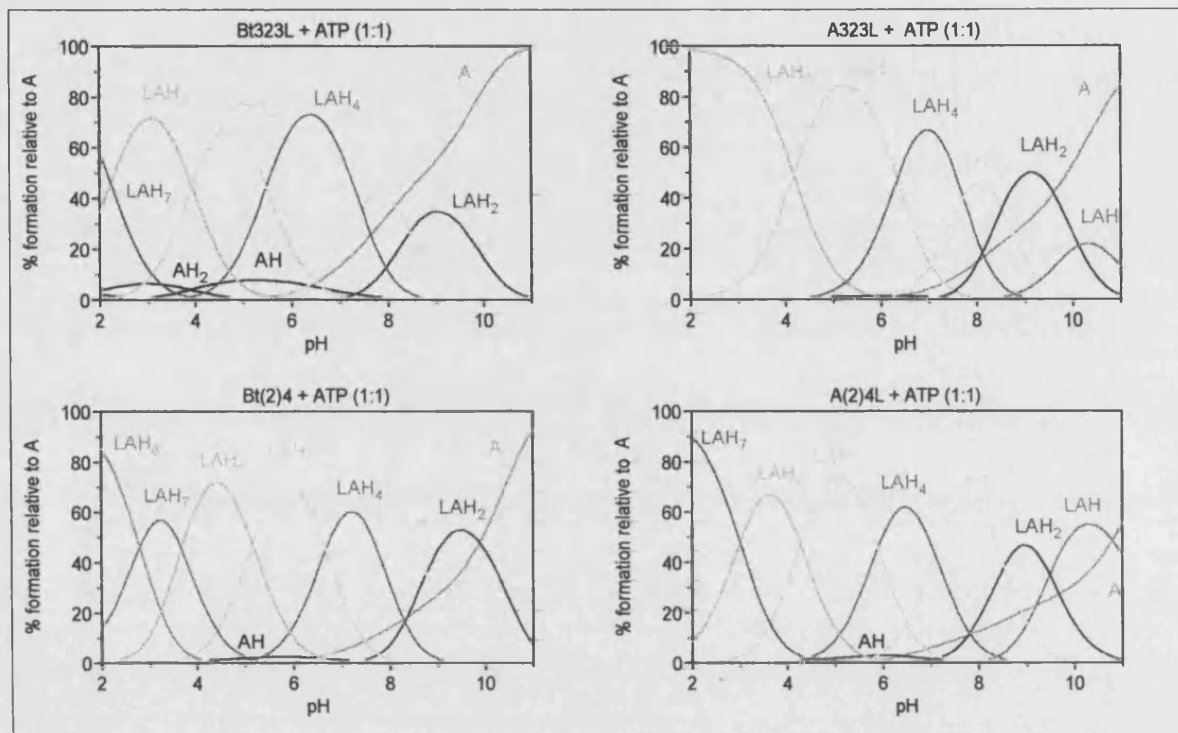
On the other hand, while **Bt(2)₄L** receptor displays a similar behaviour with respect its anthracene derivative **A(2)₄L**, the bithiophene acyclic molecule containing the sequence 323 displays a less favourable tendency to interact with the triphosphate anion than the corresponding compound

⁵¹ For a given pH value, if the total amounts of free substrate ($\Sigma[H_iA]$), free receptor ($\Sigma[H_jL]$) and adduct ($\Sigma[H_{i+j}AL]$) formed are known, a conditional stability constant can be defined as follows: $K_{\text{eff}} = \Sigma[H_{i+j}AL] / (\Sigma[H_iA] \times \Sigma[H_jL])$.

containing the anthracene moiety. The distribution diagrams depicted in *FIGURE 3.23* show graphically the commented analogies and differences.

Figure 3.23

Distribution diagrams for the 1:1 adducts formed by the compounds under study with ATP obtained with computer program HYSS from the data included in Table 3.3.



As can be seen in *FIGURE 3.24*, where the effective stability constants for the adducts formed with ATP are represented vs. pH, the preference for binding ATP is very similar for all the non-cyclic compounds analysed although, as previously commented, the less favourable association correspond to **Bf323L**. In terms of selectivity, that means that the differences previously commented are not really significant.

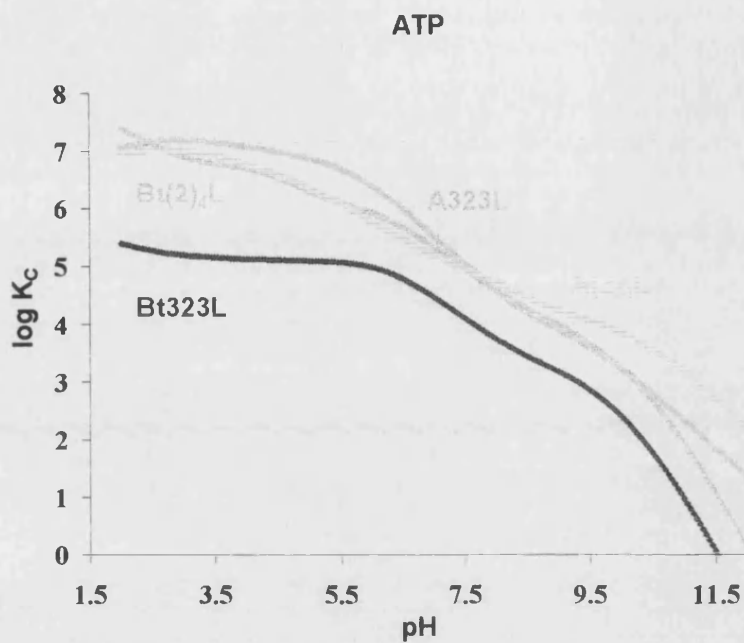
2

Although the strength of the association in the systems **Bt323L-ATP** and **Bt(2)₄L-ATP** can be mainly ascribed to electrostatic forces, some preliminary NMR studies evidence that these bithiophene polyammonium receptors, as well as their anthracene or naphthalene analogues, are

able to induce strong π -stacking interaction with the purine base of the nucleotides. Effectively, the ^1H NMR spectra of **Bt(2)₄L** recorded with and without ATP at acidic pH included in *FIGURE 3.25*

Figure 3.24

Plots of the $\log K_C$ vs pH for the 1:1 adducts formed by the compounds under study with ATP.



denote significant upfield shift of *ca.* 0.1-0.2 ppm of the aromatic signals of both the receptor and the substrate. This data indicates that, contrary which occurred with the pyridine moiety, the presence of the sulphur atom on the thiophene is not a trouble at all for inducing attractive interactions with other aromatic rings. This evidence can be ascribed to the absence for the sulphur of the thiophene of the acid-base phenomena involving the pyridinic nitrogen or/and to the more electronegative character attributed to the five-membered conjugated system.

3

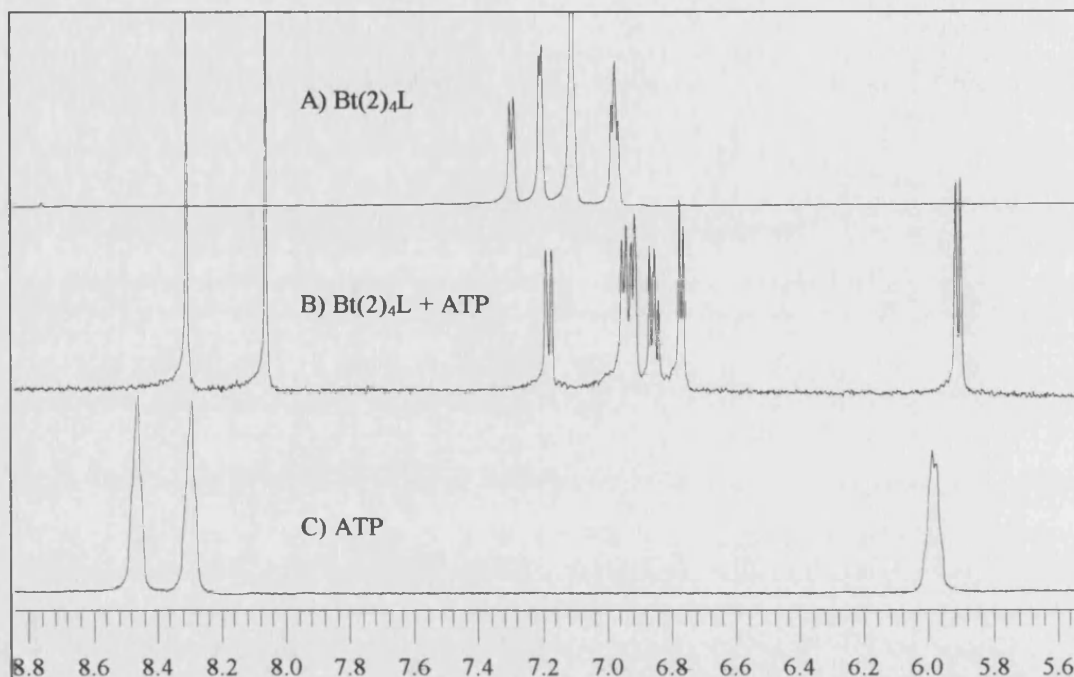
TABLES 3.4 and *3.5* gathers the cumulative and stepwise stability constants for the adducts formed by the two acyclic bithiophene derivatives **Bt323L** and **Bt(2)₄L** with ADP and AMP as well as those found in literature for the analogous compounds containing the anthracene moiety. All the data have been obtained under the conditions above described for ATP.

Provided that nucleotides are negative charged substrates, it is to be expected that the strength of the interaction with polyammonium receptors would be highly dependent on the protonation degree of

Figure 3.25

^1H NMR spectra recorded in a Varian 400 MHz UNITY at 298 K from acidic D_2O solutions of

- A) the uncomplexed compound **Bt(2)₄L** (L),
- B) a the mixture of L and ATP in equimolar amounts.
- C) the free organic anion ATP and



the receptor as well as on the negative charge of the substrate. In this respect, the stability of the adducts formed for all compounds follow the trend $\text{ATP} > \text{ADP} > \text{AMP}$. However, some deviations have been detected in the case of the receptor **Bt323L** which deserve to be commented. In fact, this tetramine displays AMP adducts of higher stability than the corresponding for ADP, specially at acidic pH. Thus, while the difference on the stability of the triprotonated adduct AH_3L formed with AMP by **A323L** and **A(2)₄L** is only 0.14, for the couple **Bt323L**-**Bt(2)₄L** is 1.29. The distribution diagrams included in *FIGURES* 3.26 and 3.28 illustrates this behaviour.

TABLE 3.4 Cumulative and stepwise stability constants for the adducts formed by the compounds under study with ADP determined potentiometrically in 0.15 mol dm⁻³ NaCl at 298.1 ± 0.1 K. Molar ratio 1:1, pH range studied 2.5-11.

A = ADP ³⁻	L=Bt323L	L=A323L ^c	L=Bt(2) ₄ L	L=A(2) ₄ L
Reaction ^a				
A + H + L ⇌ HAL	-	-	-	14.04
A + 2H + L ⇌ H ₂ AL	22.2(1) ^b	22.36	-	23.55
A + 3H + L ⇌ H ₃ AL	30.74(4)	30.63	30.7(1)	31.93
A + 4H + L ⇌ H ₄ AL	37.94(2)	37.84	38.86(2)	38.76
A + 5H + L ⇌ H ₅ AL	43.26(3)	42.94	45.07(2)	44.04
A + 6H + L ⇌ H ₆ AL	46.95(3)	46.64	49.63(3)	47.74
A + 7H + L ⇌ H ₇ AL	-	-	52.62(6)	-
A + HL ⇌ AHL	-	-	-	3.77
A + H ₂ L ⇌ AH ₂ L	2.31	2.9	-	4.12
A + H ₃ L ⇌ AH ₃ L	3.24	3.5	2.33	4.67
A + H ₄ L ⇌ AH ₄ L	-	-	3.82	-
AH + H ₃ L ⇌ AH ₄ L	4.28	4.50	4.32	5.34
AH + H ₄ L ⇌ AH ₅ L	4.09	4.00	3.87	5.66
AH + H ₅ L ⇌ AH ₆ L	-	-	4.20	-
AH ₂ + H ₄ L ⇌ AH ₆ L	3.88	3.80	-	5.42
AH ₂ + H ₅ L ⇌ AH ₇ L	-	-	3.28	-

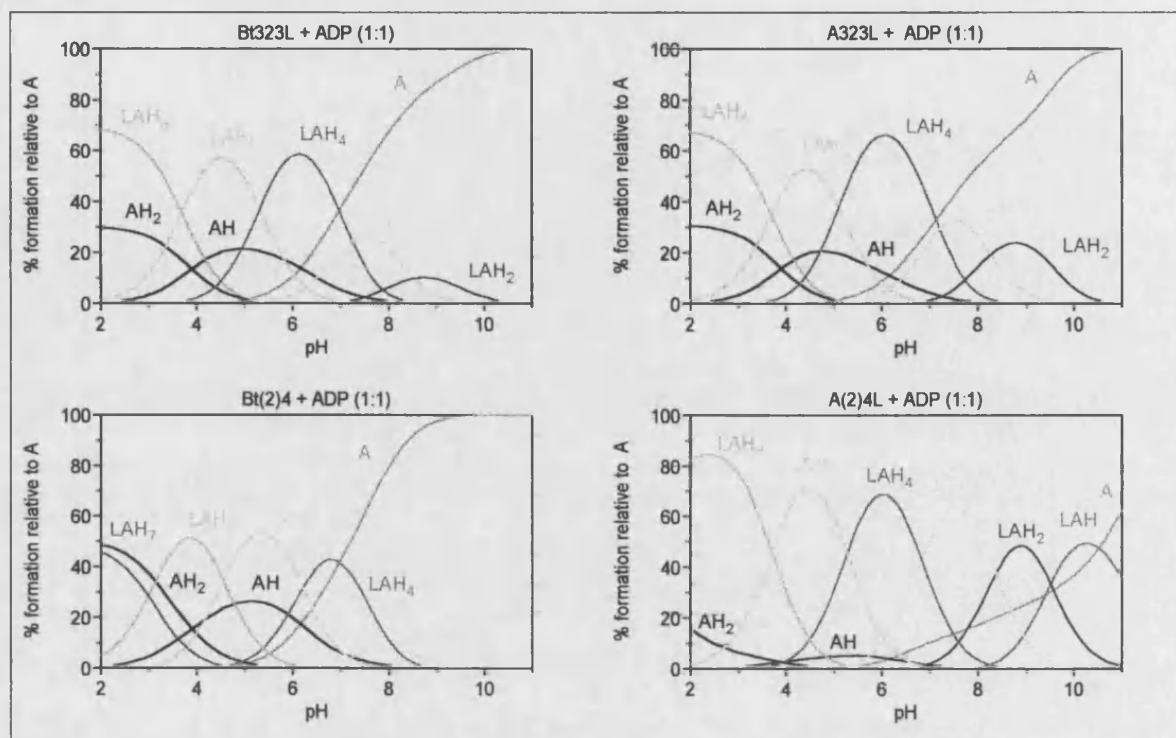
TABLE 3.5 Cumulative and stepwise stability constants for the adducts formed by the compounds under study with AMP determined potentiometrically in 0.15 mol dm⁻³ NaCl at 298.1 K. Molar ratio 1:1, pH range studied 2.5-11.

A = AMP ²⁻	L=Bt323L	L=A323L ^c	L=Bt(2) ₄ L	L=A(2) ₄ L
Reaction ^a				
A + H + L ⇌ HAL	15.01(3) ^b	-	-	14.02
A + 2H + L ⇌ H ₂ AL	24.00(3)	22.64	-	23.14
A + 3H + L ⇌ H ₃ AL	31.58(3)	30.61	31.17(6) ^b	30.90
A + 4H + L ⇌ H ₄ AL	37.87(2)	37.14	38.68(2)	37.10
A + 5H + L ⇌ H ₅ AL	42.91(2)	42.19	44.46(3)	41.83
A + 6H + L ⇌ H ₆ AL	-	-	48.54(5)	-
A + HL ⇌ AHL	4.46	-	-	3.75
A + H ₂ L ⇌ AH ₂ L	4.16	3.10	-	3.71
A + H ₃ L ⇌ AH ₃ L	4.08	3.50	2.79	3.64
A + H ₄ L ⇌ AH ₄ L	-	4.40	3.64	-
AH + H ₃ L ⇌ AH ₄ L	4.31	3.90	-	3.76
AH + H ₄ L ⇌ AH ₅ L	3.84	3.40	3.36	3.53

^a Charges are omitted for clarity. ^b Values in parentheses are standard deviations on the last significant figure. ^c Taken from ref.

Figure 3.26

Distribution diagrams of the 1:1 adducts formed by the compounds under study with ADP obtained with the computer program HYSS from the data included in Table 3.4.

**Figure 3.27**

Plots of the $\log K_C$ vs pH for the adducts formed by the compounds under study with ADP.

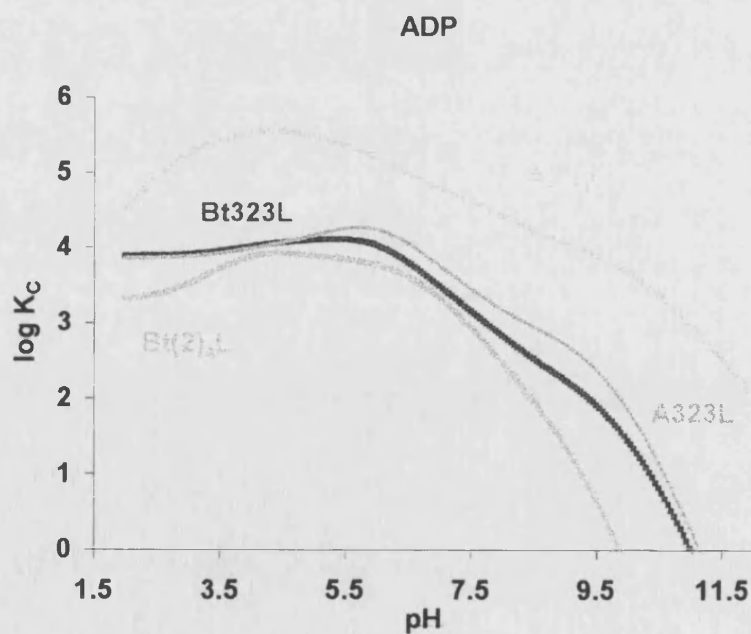
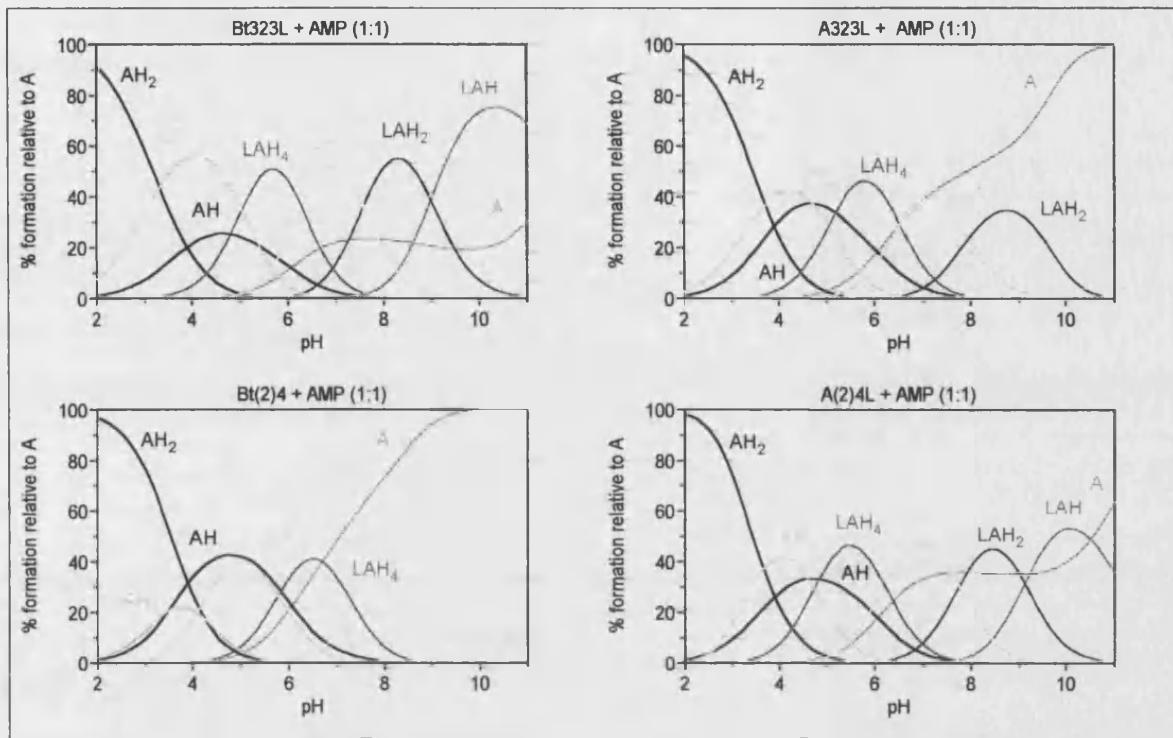
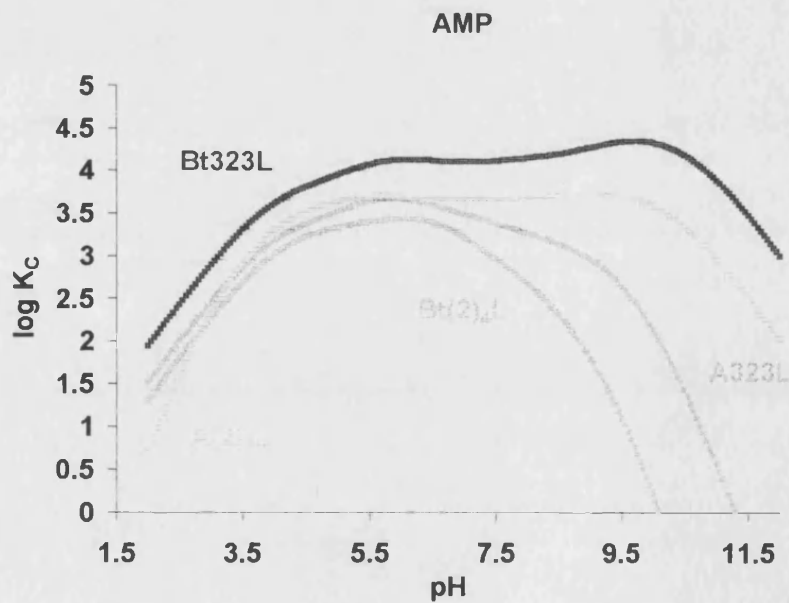


Figure 3.28

Distribution diagrams of the 1:1 adducts formed by the compounds under study with AMP obtained with the computer program HYSS from the data included in Table 3.5.

**Figure 3.29**

Plots of the $\log K_C$ vs pH for the adducts formed by the compounds under study with AMP.



3-6 EXPERIMENTAL SECTION

Materials

The starting materials for the synthesis were purchased from commercial sources and used without further purification. The solvents were dried using standard techniques.

SYNTHESIS OF 2, 2'-BITHIOPHENE-5-CARBOXALDEHYDE

This compound was obtained by a modification of a reported procedure applied for the preparation of bis(5-formyl-2-thienyl)methane¹ using 2,2'-bithiophene (Aldrich) (0.5 g, 3.2 mmol), POCl₃ (9.4 mmol) and DMF (9.4 mmol) as starting materials.

$C_6H_6NBr_2$

FW, g mol⁻¹

Yield, 43%

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.09 (t, J=4Hz, 1H), 7.25 (d, J=5Hz, 1H), 7.38 (d, J=5Hz, 2H), 7.68 (d, J=4Hz, 1H), 9.88 (s, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, δ ppm): 124.5, 126.4, 127.3, 128.6, 136.3, 137.5, 141.9, 147.4, 182.8

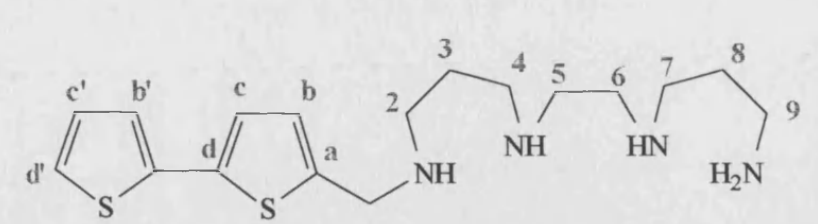
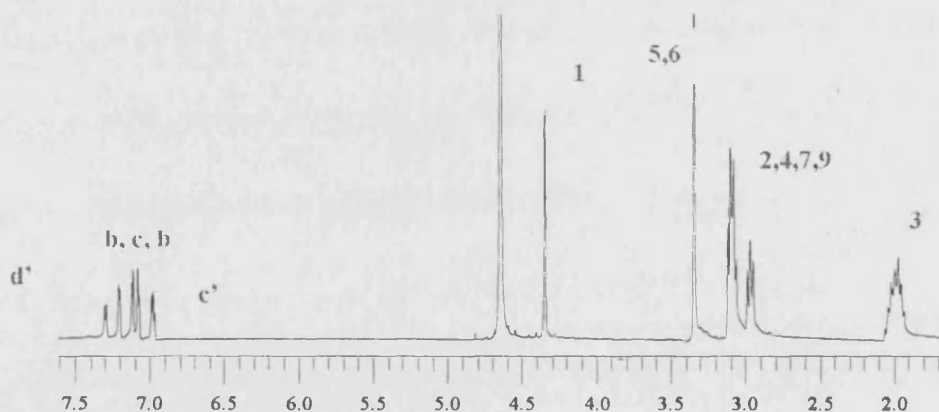
GENERAL PROCEDURE 1

Synthesis of terminally substituted open-chain polyamines by base Schiff reaction

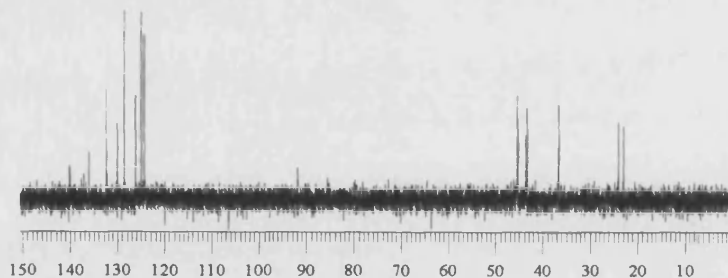
The commercial polyamine (1.25 g, 7.2 mmol) and 2, 2'-bithiophene-5-carboxaldehyde (0.7 g, 3.6 mmol) were dissolved in ethanol (25 mL) and allowed to react for 24 h at room temperature. Then, NaBH₄ (0.14 g, 3.6 mmol) was added portionwise and the resulting solution kept for 24 h at room temperature. The solvent was distilled off under reduced pressure and the residue treated with water and extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The organic solution was dried over Na₂SO₄ and the solvent removed by rotatory evaporation. The final residue was dissolved in ethanol and treated with an excess of aqueous HCl. The yellowish precipitate formed was filtered off and dried under vacuum. When necessary, recrystallisation from H₂O/etanol was used.

N-(3-aminopropyl)-N'-3-(2, 2'-bithien-5-ylmethyl)aminopropylethane-1, 2-diamine

This product was obtained from polyamine 1, 5, 8, 12-tetraazadodecane and 2, 2'-bithiophene-5-carboxaldehyde following the general procedure 1.

**Short name:** Bt323L**FW,****Yield, 11%****mp, 265-270 °C****FAB mass spectrum:** m/z 353 ($[M + H]^+$).**Calc. for. $C_{17}H_{27}S_2N_4 \cdot 4HCl$:** C, 40.9 ; H, 6.5 ; N, 11.2 %; **Found:** C, 40.7; H, 6.2; N, 10.9.

δ_H (ppm, D_2O): 1.99-2.04 (m, 4H), 2.9 (t, $J=8$ Hz, 2H), 2.9-3.15 (m, 6H), 3.36 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.98 (dd, $J=5$ Hz, $J=1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=4$, 1H), 7.12 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=5$ Hz, $J=1$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=5$ Hz, $J=1$ Hz, 1H);

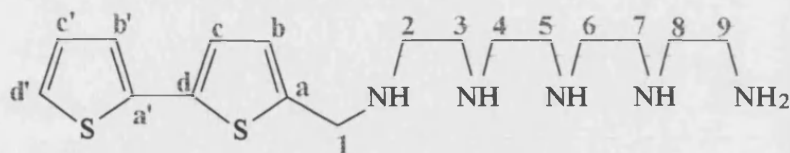


δ_C (ppm, D_2O): 22.8, 23.9, 36.6, 43.2, 43.5, 43, 45.2, 45.3, 45.4, 45, 124.3, 125.0, 126.2, 128.5, 130.0, 132.3, 136, 140.1

¹ T. Sone, Y. Ohba, R. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1989**, 62, 1346.

N-(2-aminoethyl)-N''-2-(2, 2'-bithien-5-ylmethyl)aminoethyl diethylen-1, 4, 7-triamine

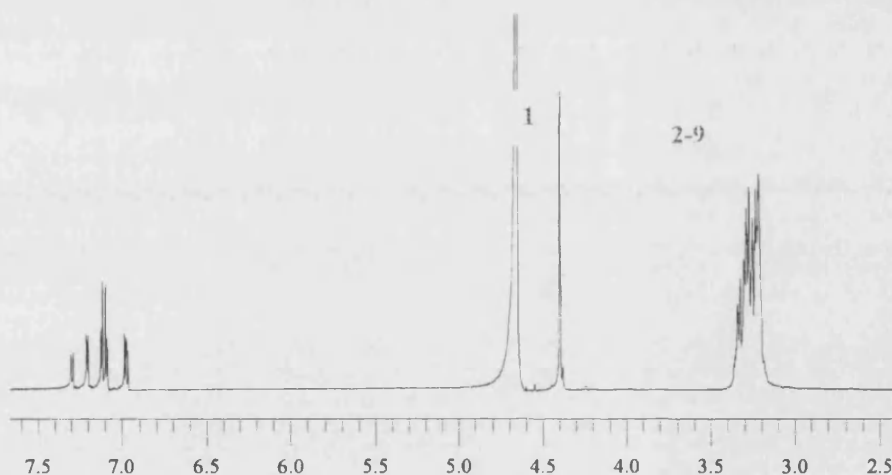
This compound was prepared from tetraethylenpentamine and 2, 2'-bithiophene-5-carboxaldehyde following the General Procedure 1.


Short name: Bt(2)₄L

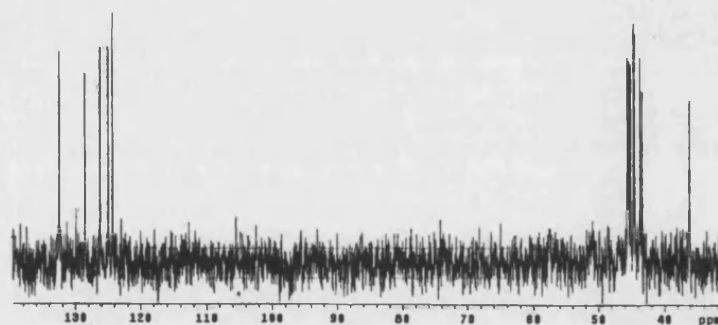
FW,
Yield, 17%

mp, 270-272 °C

FAB mass spectrum: m/z 368 ($[M + H]^+$).

Calc. for C₁₇H₂₈S₂N₅·5HCl: C, 37.2; H, 6.1; N, 12.8 %; **Found:** C, 37.7; H, 6.1; N, 12.9.


δ_H (ppm, D₂O): 3.23-3.41 (m, 16H), 4.44 (s, 4H), 7.02 (dd, $J=5$ Hz, $J=1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=5$ Hz, $J=1$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=5$ Hz, $J=1$ Hz, 1H)



δ_c (ppm, D₂O): 36.2, 43.4, 43.7, 44.5, 44.7, 45.1, 45.2, 45.4, 45.6, 124.3, 125.0, 126.2, 128.5, 129.0, 132.5, 140.0.

3-7 CONCLUDING REMARKS

➤ The new derivatives **Bt323L** and **Bt(2)4L** have been successfully obtained by means of synthetic procedures previously used for obtaining similar compounds. However, future improvements on the reaction and purification methods have to be attempted in order to increase the yields and quality of the compounds.

➤ There has not been detected many changes on basicity when functionalising the polyamine 323L with an α -methylanthracene or and α -methylbithiophene fragment. On the contrary, the derivative **Bt(2)4L** made up with all ethylenic units presents a higher unexpected overall basicity than the corresponding anthracene derivative and even than the non-functionalised polyamine (2)4L.

➤ The protonation pattern of these bithiophene open-chain molecules is in agreement with the previously reported for the anthranil derivatives.

➤ The complexation studies on metal ion complexation are very promising. In spite of its higher basicity, the **Bt(2)4L** receptor form CuL^{2+} complexes of remarkable stability in comparison with similar acyclic compounds.

➤ As expected, the Zn(II) complexes display a lower stability than the corresponding Cu(II) ones. However, although the analysis of the potentiometrical data suggest a similar co-ordination environments, the ZnL^{2+} stability of the species formed by the bithiophene derivatives have been observed being slightly higher than the reported for the analogous with anthracene.

➤ Contrary to macrocyclic thiophenophane receptors, the electrochemical analysis of the Cu(II) complexes formed by the open-chain bithiophene derivatives have not been detected additional stabilisation for the Cu(I) redox state. This result, ascribed to the higher flexibility of the acyclic compounds which prevents the unsaturated metal ion sites, suggests that the sulphur atoms are not involved in the co-ordination to the cation.

➤ The stability of the adducts formed with the nucleotides ATP, ADP and AMP present the expected trend ATP>ADP>AMP. However, at acidic pH the **Bt323L** derivative is able to generate more stable species with AMP than with ADP:

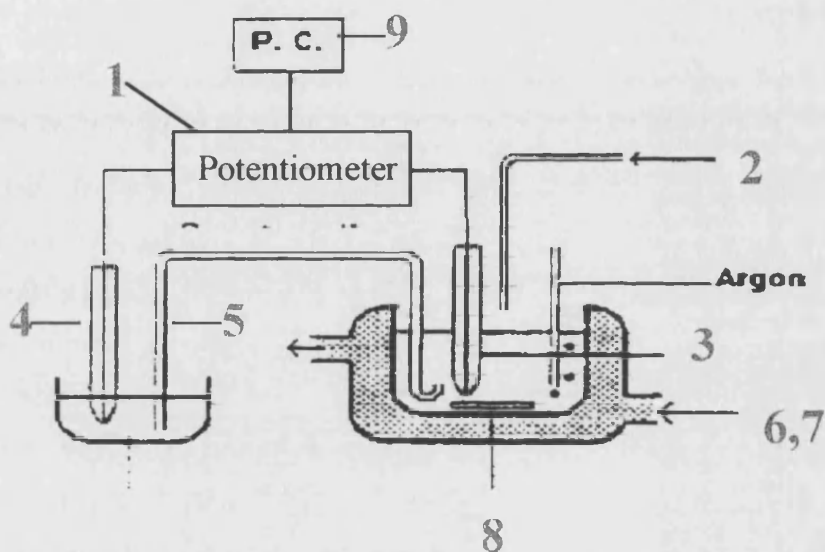
➤ Analysis of the ^1H NMR data at acidic pH show that the bithiophene moiety induce π -stacking interaction with the purine base of the nucleotides in large extent.

METHODS AND INSTRUMENTS

Potentiometric Measurements

The potentiometric measurements have been carried out with an automatic potentiometer controlled by a personal computer (*FIGURE A*).

FIGURE i
Potentiometer Equipment



Some technical characteristics of the material used are as follows:

- (1)- pH-meter (Crison micropH 2002)
- (2)- Automatic burette (Crison)
- (3)- Glass electrode (Orion mod. 91- 01)
- (4)- Reference electrode (Ag / AgCl in NaCl 0.5 M, mod. Ingold)
- (5)- Salt bridge (Wilhelm type, containing a solution of NaCl 0.5 M)
- (6)- Thermostatic cell (Ingold Pyrex glass, ~70 mL)
- (7)- Thermostat (Haake EK5.1)
- (8)- Magnetic Microstirrer (Crison 2038)
- (9)- Personal computer (PC 386 with processor 387)

The potentiometric experiments were carried out at 298.1 ± 0.1 K in constant ionic strength of NaClO_4 0.15 mol dm^{-3} or NaCl 0.15 mol dm^{-3} aqueous solutions, depending on the compound solubility. The electrolyte solutions were prepared from $\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Merck) or NaCl (Fluka) respectively using ultrapure water as the solvent. Exceptionally, 0.1 mol dm^{-3} Me_4NCl (Merck) were also used when the aim of the experiment was to valorate the effects on the data derived from the change of the supporting electrolyte.

During the potentiometric titrations, the system was continuously stirred and maintained under an argon atmosphere. Contamination by CO_2/O_2 traces present in the inert gas was prevented incorporating two washing flasks, one containing a solution of Cr^{2+} for retrieving O_2 traces and another one with a concentrated NaOH solution for absorbing CO_2 . The contact between the problem solution and the salt bridge was made using a capillary with "J" shape to avoid gravitational ebbs.

The reference electrode was an Ag/AgCl electrode in saturated KCl solution. The glass electrode was calibrated as a hydrogen-ion concentration probe by titration of known amounts of HCl with CO_2 -free NaOH solutions (0.1 mol dm^{-3} , Merck). The equivalent point was determined by the Gran's method¹ which gives the standard potential of the cell, E° , and the ionic product of water K_w ($\text{p}K_w = 13.73(1)$ at 298.15 K in 0.15 mol dm^{-3}). Furthermore, the concentration of the NaOH commercial solutions was checked by means of potentiometric titration with potassium hydrogenphthalate (Merck). The acid solution, average 0.1 mol dm^{-3} , was prepared from HCl 35% (Panreac) and the exact concentration was obtained by titration with tris(hydroxymethyl)aminomethane (TRIS) (Merck). The NaOH solutions are maintained hermetically closed under argon atmosphere for protecting them from the air and the absence of carbonates it is verified before each titration by means of the Gran's method.

The accurate concentration of the 0.1 mol dm^{-3} solutions of the different metal ions employed in the complexation studies were determined gravimetrically by standard methods;² the concentration of the Cu(II) solutions ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, Merck, suprapur quality) was determined by potentiometric titration with EDTA using murexide as indicator; the concentration of the Zn(II) solutions ($\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$, suprapur quality) was gravimetrically determined as ZnNH_4PO_4 ; the concentration of the Co(II) solutions was gravimetrically determined by the sodium anthranilate method.

The sodium salts of ATP, ADP and AMP were from Fluka with a purity greater than 98%. Protonation constants of these nucleotides were determined potentiometrically with little differences

¹ G. Gran, *Analyst* (Lodo), 1952, **77**, 661.

² D. N. Grindley, "An Advanced Course in Practical Inorganic Chemistry", ed. Butterworths, 1964, London.

derived from changes on the supporting electrolyte. The protonation constants introduced in the adjustment of the titrations data are listed in *TABLE B*.

The pH range investigated was *ca.* 2.5-11 and the concentrations of all reactants ranged from 1×10^{-3} to 5×10^{-3} mol dm⁻³, depending on the molar ratio investigated.

TABLE i Cumulative protonation constants determined at 298.1 ± 0.1 K for the nucleotides ATP, ADP and AMP in aqueous solution.

Reaction	ATP	ADP	AMP
$L + H \rightleftharpoons HL$	6.38(1)	6.16(1)	6.06(1)
$L + 2H \rightleftharpoons H_2L$	10.34(1)	10.12(1)	10.02(1)
$L + 3H \rightleftharpoons H_3L$	<i>ca.</i> 12.04		

The software for the acquisition and processing of the data consists of three programs include on the package PASAT.³

PASAT

Program specifically designed for titration reactions monitored from emf data. The values of the volume of the added titrant (mL) and the detected potential (mV) are recorded as an ASCII file.

HYPERQUAD⁴

Program which gives the protonation and stability constants from the data contained in the ASCII file registered with PASAT. This program is different from all programs that have been written before in this field, in that it is not a single program but a suite of inter-related programs. By dividing the data conceptually into data relating to a model and data relating to experimental measurements of different kinds (potentiometric or spectrophotometric data), it becomes possible to perform operations that were not possible before.

The titration curves for each system (*ca.* 100 experimental points corresponding to at least three measurements) were treated either separately or as a single set without finding significant variations. Furthermore, the sets of data were merged and treated simultaneously to obtain the final stability constants.

³ M. Fontanelli, M. Micheloni, *Proceedings of the first Spanish-Italian Congress of Thermodynamics of Metal Complexes*, Diputación de Castellón, Peñíscola, 1990.

⁴ a) P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.*, 1992, **120**, 389. b) P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta*, 1996, 1739.

HYSS⁵

Computer program for which supply the distribution diagrams from the constants provided by the HYPERQUAD program.

NMR Spectroscopy

The ¹H and ¹³C spectra were recorded at room temperature on Varian UNITY 300 and UNITY 400 spectrometers operating at 299.95 and 399.95 MHz for ¹H, at 75.43 and 100.58 MHz for ¹³C. The spectra of the dibromomethyl aromatic derivatives and the tosylated polyamines were obtained in CDCl₃ solutions using the signal of the solvent as a reference (7.2 ppm in ¹H-NMR spectra and 77 ppm in ¹³C-NMR spectra); the spectra of the salts of polyamines were obtained in D₂O solutions using as a reference the solvent signal for the ¹H-NMR spectra (4.65 ppm) and the external reference of the dioxane signal for the ¹³C NMR ones (67.4 ppm). The ³¹P NMR spectra were recorded from D₂O solutions at 121.43 MHz on a Varian UNITY 300 spectrometer; the chemical shift are relative to an external reference of 85% H₃PO₄.

Adjustments to the desired pH for D₂O samples were made using drops of DCl or NaOD stock solutions. The pH of the D₂O solutions was calculated from pD using the correlation pH=pD-0.4.⁶

The kinetic studies were performed by following, at different pH and temperature values, the time-dependent change in the integrals of the resolved ³¹P NMR signals of P_α, P_β and P_γ of ATP and peaks for inorganic phosphate and ADP. Kinetic parameters for conversion of ATP into ADP were calculated by following the disappearance with time of the P_β NMR signal in samples with molar ratio ATP:macrocycle ≤ 1 or the signal corresponding to formation of inorganic phosphate in samples with an excess of ATP. The method was accurate for reactions having half-lives > 5 min and by this method of analysis, the calculated standard deviation for the observed rates was 6%. In a typical experiment, a 0.5-1 mL solution containing ATP and the polyamine as its hydrochloride or hydrobromhidre salt in 10% D₂O/H₂O in each at the desired pH, was placed in the NMR probe in a 5 mm tube; initial concentration of ATP and polyamines varied in the range 1x10⁻² -3x10⁻³ mol dm⁻³. The temperature was then brought to the desired value and an adequate number of acquisitions (80-200) were accumulated for each sequential spectrum by the use of an automated program. The

⁵ A. Vacca, P. Gans, A. Sabatini, *Proceedings of the Spanish-Italian Congress of Thermodynamics of Metal Complexes*, Valencia 4-7 June 2000.

⁶ A. K. Convington, M. Paabo, R. A. Robinson, R. G. Bates, *Anal. Chem.*, 1968, **40**, 2081.

change in pH during the reaction was usually <0.3 , which should not affect significantly the rates since they are constant over a wide pH-range.

The spectra for the zinc(II) complexes were recorded from D_2O solutions containing the ligand and zinc trifluoromethane in molar ratio 1:1 or 1:2. The salt of zinc used has two main advantages: it is easy to manipulate because is available in solid state, and does not interfere with the spectra of the complex due to the fact that only possesses one ^{13}C NMR resonance which is very upfield shifted. The pH was adjusted with DCl or NaOD solutions until the value corresponds to a maximum of formation of the ML^{2+} species.

Uv-vis. Kinetic Experiments

The kinetics of decomposition of the Cu(II) complexes were carried out in the Department of Inorganic Chemistry at the University of Cadiz. The data were recorded at $298.0 \pm 0.1 K$ using an Applied Photophysics SX-17MV stopped-flow instrument. The solutions used in the kinetic work were prepared by dissolving weighed amounts of the desired ligand and then adding the volume of a stock solution of Cu(II) required to achieved the desired Cu:L molar ratio. In this way, solutions with 1:1 or 2:1 ratios were prepared and the pH was then adjusted to values where a single mono or binuclear species exists. These starting solutions, with a total concentration of the ligand of 1.0×10^{-3} M, were mixed in the stopped flow instrument with titrated HNO_3 solutions of different concentrations, the final ionic strength being maintained at 0.10 M with KNO_3 . All experiments were carried out under pseudo-first order conditions of acid excess. The wavelength was selected in each case from preliminary spectral scanning experiments using a diode-array detector, being the analysed with the program GLINT.⁷ This procedure was also used to check that the observed rate constants are independent of the concentration of the starting complex, which would indicate that the order of reaction with respect to the complex is always one, and in some cases to know the number of kinetic steps involved in the acid-promoted decomposition. The wavelength selected for every experiment was that showing the maximum change of absorbance in these preliminary experiments and in cases where decomposition occurs in two steps similar values are obtained for the rate constants using either single or multi-wavelength detection. For this reason, most measurements were carried out at a fixed wavelength which has been 575 nm for the complexes of

⁷ GLINT Software, Applied Photophysics Ltd., Leatherhead, 1995.

3223L, 590 nm for mononuclear complexes of the macrocycle Py3223 or 615 nm for binuclear complexes of Py3223. All the kinetic traces were well fitted by a single or a double exponential using the standard software of the instrument. The reported values of the rate constants correspond to the mean of six measurements, the standard deviation being always lower than 5%.

X Ray Crystallography

Crystal data and details of the single crystals obtained for the $[\text{CuL}](\text{ClO}_4)_2$ complex formed by the compound Py3223 (L) are given in TABLE C. Analysis of the crystal, glued to a glass fibre, were carried out with an Enraf-Nonius CAD-4 single-crystal diffractometer ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$). The unit cell dimensions were measured from the angular setting of 25 reflections with Θ between 15° and 25° .

The reflections were measured in the hkl range $(0, -10, 0)$ to $(52, 10, 23)$ between limits $1^\circ < \theta < 25^\circ$. The ω - 2θ scan technique and a variable scan rate with a maximum scan time of 60 s per reflection were used. The intensity of the primary beam was checked throughout the data collection by monitoring three standard reflections every 3600 s. Profile analysis was performed on all reflections;⁸ a semi-empirical absorption correction ϕ -scan based was performed.⁹ Lorentz and polarisation corrections were applied and the data were reduced to $|F_o|^2$ values. The structure was solved by the Patterson method using the program SHELXS-86¹⁰ running in a PENTIUM II 300 computer. Isotropic least-squares refinement was performed by means of the program SHELXL-93¹¹ converging to $R=0.0890$; at this stage, additional empirical corrections were performed by means of the program DIFABS.¹² Hydrogen atoms were placed in calculated positions.

During the final stages of the refinement the positional parameters and the anisotropic thermal parameters of the non-hydrogen atoms were refined. The hydrogen atoms were refined with a common thermal parameter. Atomic scattering factors were taken from the International Tables for X-ray Crystallography.¹³ The molecular plots were produced by the computer program ORTEP.¹⁴

⁸ M. S. Lehmann, F. K. Larsen, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **1978**, *11*, 114.

⁹ A. C. T. North, D. C. Phillips, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr., Sec. A*, **1968**, *24*, 351.

¹⁰ G. M. Sheldrick, C. Krüger, R. Goddard (eds), *Crystallographics Computing*, Clarendon, Oxford, **1985**, 175.

¹¹ G. M. Sheldrick, SHELXS-93, program for crystal structure refinement. Institute für Anorganische Chemie der Universität, Göttingen, Germany.

¹² N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr. Sect. A*, **1983**, *39*, 158.

¹³ International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. IV, Kynoch, Birmingham, UK, **1974**.

¹⁴ C. K. Johnson, ORTEP, Report ORNL-3794; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, TN, **1971**.

TABLE ii Crystal and structure refinement for de [CuPy3223](ClO₄)₂ complex

Empirical Formula	C ₁₇ H ₄₀ Cl ₂ CuN ₆ O ₈
Formula Weight	590.99 g mol ⁻¹
Temperature	293 (2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/C
Unit Cell Dimensions	a=12.427(5), α=90.000(5)° b=13.143(5), β=110.000(5)° c=16.662(5), γ=90.000(5)°
Volume	2557(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	0.460 mg m ⁻³
Absorption Coefficient	0.484 mm ⁻¹
F(000)	362
Crystal Size	0.1x0.1x0.1 mm
Theta Range for Data Collection	1.78 to 25.05°
Index Ranges	0≤h≤14, 0≤k≤15, -19≤l≤18
Reflections Collected	4630
Independent Reflections	4415 (R(int)=0.1798)
Refinement Method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/Restraints/Parameters	4415/0/347
Goodness-of-fit on F ²	0.771
Final R Indices (I>2σ(I))	R ₁ =0.0884, wR ₂ =0.2261
R Indices (all data)	R ₁ =0.1204, wR ₂ =0.2790
Largest diff. Peak and Hole	2.126 and -1.393 e Å ⁻³

Electrochemical Studies

Cyclic voltammograms (CV) were obtained using a BAS CV50 W equipment. Linear scan (LSV) and differential pulse voltammograms (DPV) were performed with a Metrohm E506 polarecord. Glassy carbon (0.120 cm² surface) was used as a stationary working electrode, a platinum wire was used as the counter electrode, and an aqueous saturated calomel reference electrode (SCE), separated from the bulk solution by a salt bridge containing the solvent and supporting electrolyte, only was used as a reference electrode. Prior to series of experiments, the

working electrode was cleaned and activated. Pre-treatment was performed in blank solutions by applying +1.50 V vs SCE for 10 min followed by -1.0 V for 1 min. Before each run, the electrodes were polished with an aqueous suspension of alumina on a soft surface, dried and cleaned.

Single-sweep conditions were used for cyclic voltammetry, the potential scan rate ranging from 0.1 to 50 mV s⁻¹. For DPV, a potential scan rate of 4 mV s⁻¹ was used; pulse amplitude was 10 mV.

Electrochemical experiments were performed under an argon atmosphere in solutions of Cu(NO₃)₂·6H₂O or CuCl₂·2H₂O prepared with doubly distilled water. As supporting electrolytes were used solutions of 0.15 M NaCl and 0.15 M NaClO₄, being their pH adjusted to the required value by adding the appropriate amounts of HClO₄ and/or NaOH.

Microcalorimetric Measurements

The enthalpies of ligand protonation and anion complexation were determined in the Department of Inorganic Chemistry at the University of Florence. The data were measured in the same ionic media utilised for the potentiometric measurements (0.15 mol dm⁻³ NaCl or 0.1 mol dm⁻³ Me₄NCl) by means of an automated system composed of a Thermometric AB thermal activity monitor (model 2277) equipped with a perfusion-titration device and a Hamilton Pump (model Microlab M) coupled with a 0.250 cm³ gas-tight Hamilton syringe (model 1750 LT). The microcalorimeter was checked by determining the enthalpy of reaction of strong base (NaOH) with strong acid (HCl) solutions. The value obtained, -13.55(5) Kcal mol⁻¹ was in agreement with the literature values.¹⁵ Further checks were performed by determining the enthalpies of protonation of ethylenediamine.

In a typical experiment, a NaOH solution (0.15 mol dm⁻³, addition volumes 15 μl) was added to acidic solutions of the ligand (L) (5×10⁻³ mol dm⁻³, 1.5 cm³), containing quantities of the anion (A) varying over the range [L] ≤ [A] ≤ 2[L] in the complexation experiments. Corrections for the heats of dilution were applied. The corresponding enthalpies of reaction were determined from the calorimetric data by means of the AAAL program.¹⁶ At least three titrations (about 120 data points) were performed for each system. The titration curves for each system were treated either as a single set or as separated entities without significant variations in the values of the enthalpy changes.

¹⁵ a) A. Bencini, A. Bianchi, E. García-España, E. C. Scott, L. Morales, B. Wang, T. Deffo, F. Takusagawa, M. P. Mertes, K. B. Mertes and P. Paoletti, *Bioorg. Chem.*, **1992**, *20*, 8.

¹⁶ J. P. Hall, R. M. Izatt, J. J. Christensen, *J. Phys. Chem.*, **1963**, *67*, 2605.

Elemental Analysis

Elemental analysis for characterisation of the products were made with a Carlo Erba Instruments equipment, model EA 1108 CHNS-O.

Mass Spectroscopy.

FAB mass spectra for characterisation of the compounds have been carried out with an Autospec. Trio 1000 (Fisons) equipment, model V. G

Melting Points

Melting points (mp) for characterisation of the compounds have been carried out with a Reider equipment. The values are provided without correction.

Molecular Dynamics

The determination of structures of minimum energy have been obtained with the HYPERCHEM program.¹⁷ At this respect, it is to be noted that these structures have

¹⁷ Hyperchem 3.0 from Hypercube. Inc. Waterloo, ON, Canada. VRL. <http://www.hyper.com>.

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE QUÍMICA

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de
la fecha, acordó otorgar a esta Tesis doctoral de
D. MARIA PILAR DIAZ GOMEZ
la calificación de EXCELENTE CUM LAUDE
Valencia, a 8 de Julio de 2002

El Secretario,



A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'F. Esteva', written in a cursive style.

Nº 610 del Reg. Facultat

