



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultat de Química  
Departament de Química Inorgànica

“Química de coordinación de macrociclos  
con unidades 1*H*-pirazol”

Memoria presentada en la Facultad de Química de la  
Universidad de Valencia para optar al Título de Doctor en  
Química por:

Javier Pitarch Jarque

Director

Dr. D. Enrique García-España Monsonís



**D. Enrique García-España Monsonís**, Catedrático del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Valencia,

**CERTIFICA:**

Que la presente Memoria, titulada “**Química de coordinación de macrociclos con unidades 1H-pirazol**”, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Valencia, por el Licenciado **D. Javier Pitarch Jarque**, y que, encontrándose concluida, autoriza su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Y para que así conste, expide y firman el presente informe y la memoria ante la Facultad de Química.

Paterna, 7 de Octubre de 2015.

D. Enrique García-España Monsonís



D. **Javier Pitarch Jarque**, Licenciado en Ciencias Químicas de la Universidad de Valencia, presenta esta Memoria, con el título **“Química de coordinación de macrociclos con unidades 1H-pirazol”**, en el marco del programa de doctorado “Técnicas Experimentales en Química” con el fin de optar al título de Doctor en Ciencias Químicas.

Y para que así conste, firma la presente en Paterna a 7 de Octubre de 2015.

Fdo: Javier Pitarch Jarque



Quiero agradecer en primer lugar a mi director de tesis Enrique García-España por su inestimable ayuda en la realización y redacción de este trabajo.

A Pilar Navarro por sus trabajos previos en la química del 1*H*-pirazol, que han servido de inspiración para este trabajo.

Agradezco a todos mis compañeros del grupo de Química Supramolecular con los que he coincidido. A todos los doctores que me han servido de inspiración y al resto de compañeros con los que he compartido largas jornadas de laboratorio.

También quiero agradecer al Profesor Kari Rissanen por permitirme realizar dos estancias en su grupo en la Universidad de Jyväskylä y ampliar mis conocimientos de cristalografía, y a todos los miembros de su grupo por su cálida acogida en esas frías tierras.

A Enrique Ortí, Roberto Tejero, José M. Junquera y Àlvar Martínez por los cálculos DFT, a Francesc Lloret y Jesús Ferrando por las medidas de magnetismo, a José M. Llinares por los estudios de RMN, a Conxa Soriano por su ayuda en la síntesis orgánica, a Salvador Blasco por introducirme en el fabuloso mundo de la cristalografía y a Alan Kenwright por las correcciones del inglés.

A mi familia y a Raquel por haberme apoyado incondicionalmente durante estos años.

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto Ingenio 2010 Consolider, programa Prometeo y los fondos FEDER. Agradezco al Ministerio de Economía y Competitividad el disfrute de la beca predoctoral para la formación de personal investigador (FPI).



## Índice general.

Capítulo 1. Introducción.	1
1.1. Introducción.	3
1.2. La química supramolecular.	3
1.2.1. Reconocimiento Molecular.	5
1.2.2. Catálisis.	6
1.2.3. Transporte.	6
1.2.4. Autoensamblaje.	8
1.2.5. Diseño de receptores supramoleculares.	9
1.2.6. Fuerzas intermoleculares.	10
1.2.7. Efectos quelato, macrocíclico y criptato.	19
1.3. Receptores macrocíclicos poliamínicos con unidades 1 <i>H</i> pirazol.	22
1.3.1. Química de coordinación del 1 <i>H</i> pirazol.	22
1.3.2. Macrociclos poliamínicos.	27
1.4. Bibliografía.	35
Capítulo 2. Objetivos.	41

Capítulo 3. Materiales y métodos.	47
3.1. Potenciometría.	49
3.2. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear.	50
3.3. Espectroscopía de masas.	51
3.4. Espectroscopía de Absorción UV-Visible.	52
3.5. Espectroscopía de Fluorescencia.	52
3.6. Rendimientos cuánticos.	64
3.7. Cálculos teóricos.	64
3.8. Cromatografías.	65
3.9. Difracción de rayos X de monocristal.	66
3.10. Estudios de susceptibilidad magnética.	67
3.11. Análisis elemental.	67
3.12. Bibliografía.	68
Chapter 4. Synthesis.	71
4.1. Introduction.	73
4.2. Synthesis of 1 <i>H</i> -pyrazole-3,5-dicarbaldehyde.	75
4.3. Synthesis of the amine precursors.	78
4.4. Synthesis of the polyaminic macrocycles.	82
4.5. References.	88
4.6. Annex.	89

<b>Capítulo 5. Estudio de los receptores fluorescentes L1 y L2 con metales de transición.</b>	<b>103</b>
<b>5.1. Introducción.</b>	<b>105</b>
5.1.1. Lariat éteres.	105
5.1.2. Sensores químicos fluorescentes.	107
<b>5.2. Estudio de las propiedades ácido-base y de la interacción con cationes metálicos de L1.</b>	<b>110</b>
5.2.1. Estudios Ácido-Base.	110
5.2.2. Estudio de la interacción de L1 con metales de transición.	117
5.2.2.1. Interacción con Zn(II).	117
5.2.2.2. Interacción con Cd(II).	125
5.2.2.3. Interacción con Cu(II).	129
<b>5.3. Estudio de las propiedades ácido-base y de la interacción con cationes metálicos de L2.</b>	<b>136</b>
5.3.1. Estudios ácido-base.	136
5.3.2. Interacción con Cu(II).	144
5.3.3. Interacción con Zn(II).	152
5.3.4. Estudio de la interacción con otros metales.	158
<b>5.4. Bibliografía.</b>	<b>160</b>
<b>5.5. Anexo A.</b>	<b>163</b>
<b>5.6. Anexo B.</b>	<b>166</b>

<b>Capítulo 6. Estudio de la interacción del receptor L3 con aniones de interés medioambiental y metales de transición.</b>	<b>167</b>
<b>6.1. Introducción</b>	<b>169</b>
6.1.1. Tipos de criptandos. Interacción con metales y aniones.	171
6.1.2. Objetivos.	175
<b>6.2. Estudios ácido base</b>	<b>183</b>
<b>6.3. Interacción del receptor L3 con aniones de interés medioambiental.</b>	<b>189</b>
6.3.1. Interacción con oxoaniones.	189
6.3.2. Interacción con aniones haluro.	203
<b>6.4. Estudio de la interacción de L3 con metales de transición.</b>	<b>212</b>
6.4.1. Interacción con Mn(II).	212
6.4.2. Interacción con Ni(II).	214
6.4.3. Interacción con Zn(II).	215
6.4.4. Interacción con Pd(II).	216
6.4.5. Interacción con Cu(II).	218
6.4.5.1. Complejos Binucleares de Cu(II).	225
6.4.5.2. Complejos Hexanucleares de Cu(II).	228
6.4.5.3. Formación de Polímeros de coordinación helicoidales de L3 y Cu(II)	236
<b>6.5. Bibliografía.</b>	<b>240</b>

6.6. Anexo A.	250
6.7. Anexo B.	255
6.8. Anexo C.	257
6.9. Anexo D.	260
6.10. Anexo E.	262
6.11. Anexo F	263

## Capítulo 7. Estudio de la formación de complejos

de Cu(II) con los receptores L4-L7.	265
7.1. Introducción.	267
7.2. Estudios ácido-base.	271
7.3. Complejos [2+1] y [4+2] de Cu(II) con L4.	275
7.3.1. Estudios de especiación con Cu(II).	276
7.3.1.1. Complejos binucleares de Cu(II) [2+1] con L4.	284
7.3.1.2. Complejos tetranucleares de Cu(II) [4+2] con L4.	288
7.3.2. Encapsulación de disolventes y especies aniónicas en los complejos [4+2].	296
7.3.2.1. Encapsulación de moléculas de disolvente en el complejo $[\text{Cu}_4(\text{L4H-2})_2]^{4+}$ .	297
7.3.2.2. Interacción de la caja metalocaja $[\text{Cu}_4(\text{L4H-2})_2]^{4+}$ con aniones haluro.	300

7.3.3. Encapsulación del anión $[\text{Cu}(\text{ox})_2]^{2-}$ en el interior del complejo $[\text{Cu}_4(\text{L5H}_2)_2]^{4+}$ .	307
7.3.4. Formación de Cajas [6+3] con los receptores L4 y L6.	309
7.3.5. Formación de Polímeros de coordinación con los receptores L4-L7.	316
7.4. Bibliografía.	322
7.5. Anexo A.	326
7.6. Anexo B.	332
7.6. Anexo C.	334
Capítulo 8. Conclusions.	335
8.1. Synthesis of the receptors L1-L7.	337
8.2. Study of the fluorescent receptors L1 and L2 with transition metals.	338
8.3. Study of complex formation by receptor L3 with anions and transition metal ions.	340
8.4. Study of the formation of Cu(II) complexes with receptors L4-L7.	343





1

# Introducción



## 1.1. Introducción.

En este capítulo se explica, brevemente, el concepto de química supramolecular y su campo de estudio. Posteriormente, se introducirán las propiedades químicas del heterociclo  $1H$ pirazol y de los receptores macrocíclicos poliamínicos, en especial de aquellos que contienen este anillo aromático. Finalmente, se explicarán las propiedades coordinativas del  $1H$ pirazol con metales de transición así como su capacidad de interacción con especies aniónicas.

## 1.2. La química supramolecular.

La química supramolecular fue definida por J.-M. Lehn como “la química más allá de la molécula”.<sup>1-3</sup>

La química supramolecular se basa en la síntesis y estudio de entidades moleculares de mayor complejidad que las moléculas mismas. En la formación de estas estructuras participan una serie de interacciones o enlaces más débiles que los enlaces covalentes. A pesar de este carácter más débil, el elevado número de interacciones intermoleculares que se producen hacen que la estructura final sea estable termodinámicamente.<sup>2,3</sup>

Las interacciones intermoleculares son esenciales para la vida, ya que se encuentran presentes en la mayor parte de los procesos biológicos. De hecho, estas interacciones son esenciales en el reconocimiento, reactividad y transporte de sustratos en los procesos metabólicos e intervienen en la formación y estabilización de estructuras de macromoléculas, tales como proteínas, ácidos nucleicos, etc.<sup>4</sup>

Otra característica que tienen estas interacciones es que, al ser menos fuertes que las covalentes, pueden formarse y romperse debido

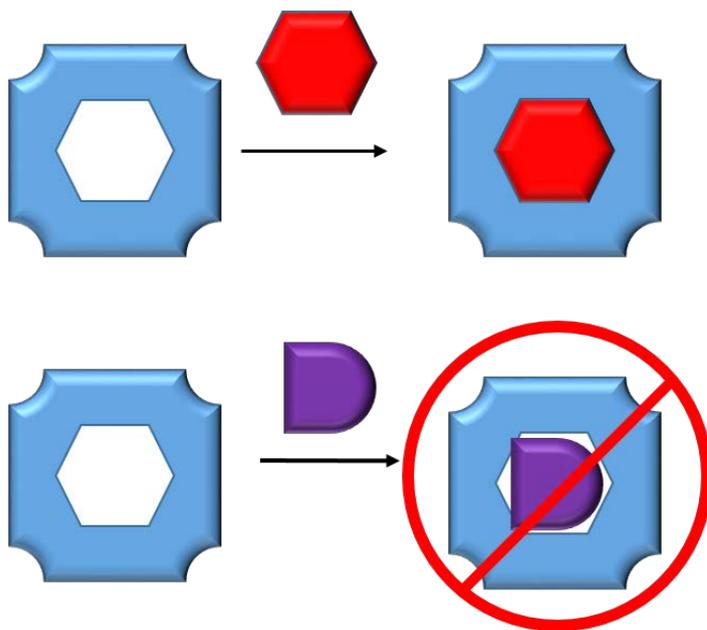
a cambios en el sistema o en el entorno. Por ello, son enlaces más dinámicos y versátiles que los covalentes.

En la actualidad, aparte de las interacciones débiles, también se considera aceptado el enlace de coordinación como un enlace útil para la formación de supramoléculas (no sin cierta polémica científica).<sup>5-7</sup>

Dentro de la química supramolecular se distinguen cuatro áreas principales de estudio: el reconocimiento molecular, la catálisis, el transporte y el autoensamblaje.

### 1.2.1. Reconocimiento Molecular.

El reconocimiento molecular hace referencia a la capacidad de ciertas moléculas (receptores) para interactuar selectivamente con otras moléculas (sustratos).<sup>8</sup> Para que pueda producirse esta interacción selectiva, debe haber una complementariedad de las características geométricas y electrónicas, del receptor y el sustrato, de manera que la interacción entre ambas sea lo más intensa posible. El reconocimiento molecular se basa en el modelo de la “llave y cerradura” enunciado por primera vez por Emil Fisher en 1894 (figura 1.1)<sup>9</sup> y en otras teorías como la formulada por Koshland, que considera que es el receptor el que se adapta al sustrato ya que la interacción receptor-sustrato induce cambios conformacional en él.<sup>10</sup>

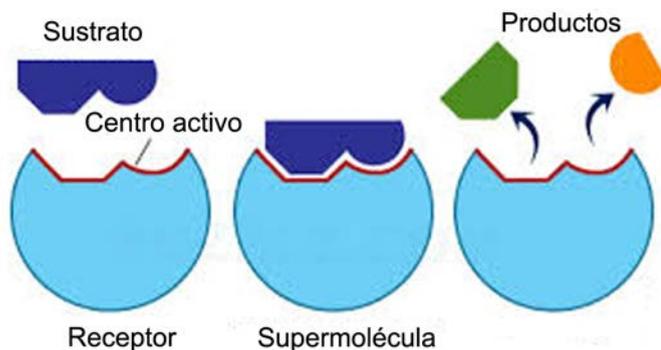


**Figura 1.1.** Esquema del concepto de “llave y cerradura” propuesto por Emil Fisher.

### 1.2.2. Catálisis.

Un proceso catalítico se caracteriza por la presencia de una sustancia conocida como catalizador, que aumenta la velocidad de una reacción química y no se ve alterado al final del proceso.

Una fuente de inspiración para el estudio de los procesos catalíticos son los enzimas biológicos. En química supramolecular, el catalizador es una molécula, conocida como receptor, que interacciona con un sustrato, el cual sufre una reacción química (figura 1.2). En el proceso, se crea un entorno alrededor del sustrato que facilita la reacción.

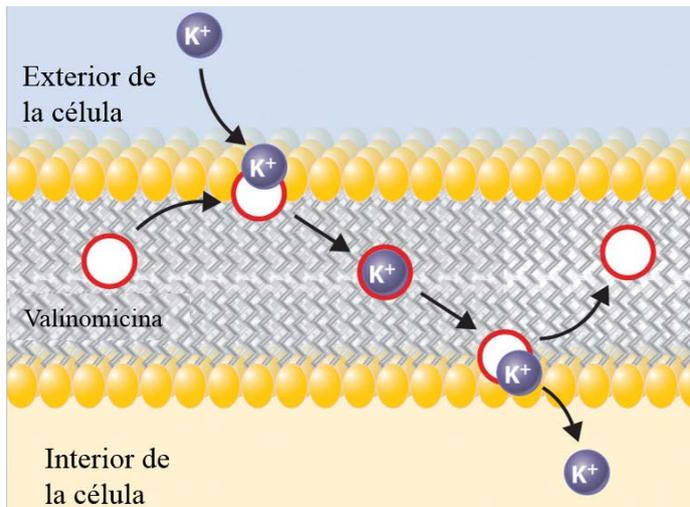


**Figura 1.2.** Esquema de un proceso catalítico entre un receptor y un sustrato.

### 1.2.3. Transporte.

El transporte de sustratos a través de barreras o compartimentos, como pueden ser las membranas celulares, es otro de los puntos de interés de la química supramolecular. El transporte puede clasificarse como activo o pasivo si se produce en contra del gradiente de concentración, y por lo tanto requiera un aporte energético, o pasivo si tiene lugar a favor del gradiente de concentración. Existen distintos tipos de transporte; por medio de poros, canales, mediante moléculas transportadoras (ionóforos en el caso de ser iones), etc..

El transporte mediado por moléculas transportadoras ha sido uno de los más estudiados en el ámbito de la química supramolecular. En este tipo de transporte, una molécula que actúa como receptor, facilita el transporte de otras moléculas o sustratos a través de membranas impermeables (figura 1.3). En un primer paso, el sustrato es reconocido por el receptor y forman una supermolécula o complejo. En el siguiente paso, se produce la difusión del complejo a través de la membrana y una vez atravesada, se produce la disociación del complejo. Finalmente, el receptor libre vuelve mediante retrodifusión al punto de partida.

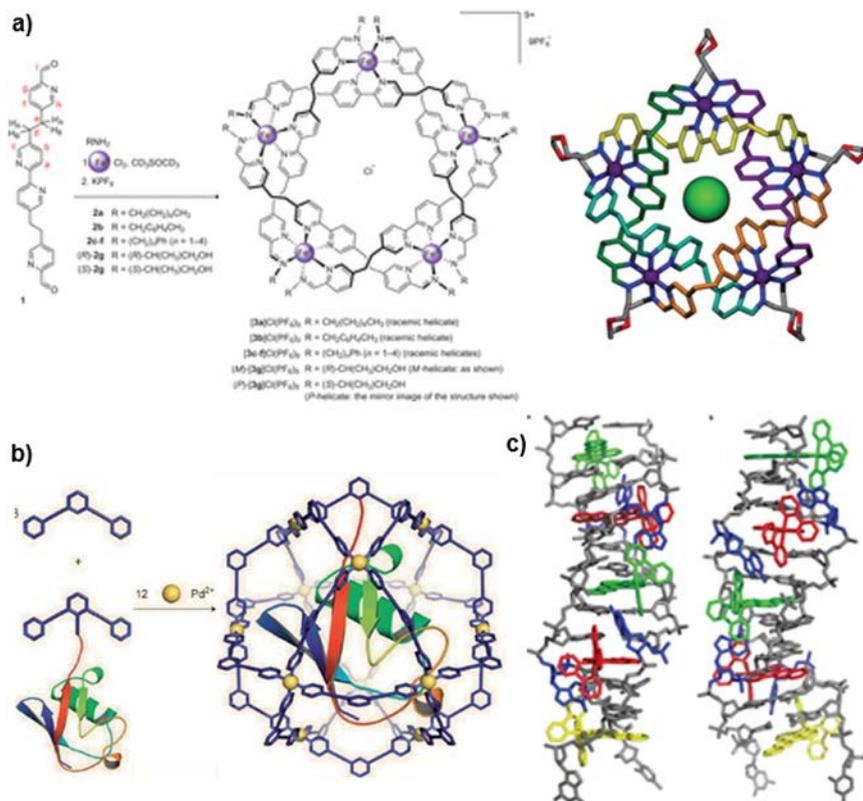


**Figura 1.3.** Transporte a través de la membrana de iones potasio mediado por la valinomicina.

Se trata de un proceso reversible que permite liberar al sustrato en el nuevo entorno. Esto sucede si las propiedades físico-químicas del nuevo entorno son adecuadas para que se produzca la liberación del sustrato.

### 1.2.4. Autoensamblaje.

El autoensamblaje es el proceso en el que se forman arquitecturas moleculares complejas a partir de unidades elementales por autoasociación. Estas unidades se organizan de forma espontánea, sin ayuda u orientación por parte de una fuente externa. El resultado es una entidad molecular de mayor tamaño y complejidad llamadas supramolécula (figura 1.4).



**Figura 1.4.** Ejemplos de autoensamblaje. a) “Pentafoil knot” con un anión cloruro incluido.<sup>11</sup> b) Formación de caja supramolecular de Pd(II) que encapsula una proteína (ubiquitina).<sup>12</sup> c) Estructura del oligonucleotido 5'-(dCGGAAATTACCG)<sub>2</sub>-3' intercalado con complejos Δ<sup>-</sup>[Ru(bpy)<sub>2</sub>dppz]<sup>2+</sup>.<sup>13</sup>

### **1.2.5. Diseño de receptores supramoleculares.**

A la hora de diseñar un receptor supramolecular, se deben tener en cuenta una serie de características para lograr una mayor afinidad entre receptor y sustrato. El receptor ha de ser diseñado para que se complemente con el sustrato en términos de tamaño, forma y propiedades químicas (carga, dureza, acidez, etc.), siempre teniendo en cuenta otros factores como son el medio en el que se produce la interacción y la existencia de otras moléculas que puedan competir con el sustrato. Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, el receptor puede ser diseñado de una manera específica, seguido de un proceso de “ensayo y mejora” basado en resultados experimentales en el laboratorio. Estos principios también son los que rigen en estructuras más complejas. Por ejemplo, la estructura terciaria de una proteína (plegado para dar una entidad tridimensional a través de interacciones no covalentes) es muy complicada cuando se ve como un todo, pero las interacciones individuales que llevan al plegado son fáciles de entender.

Los sistemas biológicos sirven de inspiración a los químicos para diseñar y sintetizar arquitecturas supramoleculares complejas con aplicaciones prácticas. Los sistemas supramoleculares tienen una amplia variedad de usos, tales como la captura de moléculas dentro de redes cristalinas, la detección y cuantificación de especies en disolución, la comprensión del autoensamblaje biológico o la fabricación de dispositivos nanotecnológicos (capítulo 5).

### 1.2.6. Fuerzas intermoleculares.

Las principales fuerzas intermoleculares son las interacciones electrostáticas, los enlaces de hidrógeno, las interacciones catión- $\pi$  y anión- $\pi$ , las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y las fuerzas de van der Waals (tabla 1.1).<sup>14</sup>

**Tabla 1.1.** Tipos de interacciones moleculares.

Interacción	Energía (KJ mol <sup>-1</sup> )	Ejemplo
Ion-ion	200-300	Cloruro Sódico
Ion-dipolo	50-200	Sodio [15]crown-5
Dipolo-dipolo	5-50	Acetona
Enlace de Hidrogeno	4-120	(Ver Tabla 1.2)
Catión- $\pi$	5-80	K <sup>+</sup> en benceno
$\pi$ - $\pi$	0-50	Benceno y grafito
van der Waals	< 5, depende del área superficial.	Argón empaquetado en cristales moleculares
Efecto Hidrofóbico	Depende de la energía de interacción disolv.-disolv.	Compuestos de inclusión en Ciclodextrinas

### Interacciones electrostáticas.

La fuerza de una interacción de tipo electrostático viene dada por la ley de Coulomb. Se producen cuando existen átomos o moléculas con carga eléctrica o bien en moléculas que presentan un momento dipolar.

Se pueden distinguir tres tipos de interacciones: interacciones ion-ion, ion-dipolo y dipolo-dipolo.

#### *-Interacciones ion-ion.*

Se producen entre especies iónicas. Pueden ser atractivas o repulsivas y no son direccionales. Se trata de interacciones muy

intensas que presentan energías similares a las de los enlaces covalentes.

Este tipo de interacción es inversamente proporcional a la distancia ( $1/r$ ) por lo que puede extenderse a distancias relativamente largas y depende en gran medida de la constante dieléctrica del medio.

*-Interacciones ion-dipolo.*

Estas interacciones se producen entre iones y moléculas que tienen un momento dipolar distinto de cero.<sup>15</sup>

Su intensidad es significativamente inferior a las tipo ion-ion, son direccionales ya que depende de la orientación entre el ion y el dipolo y su alcance es medio, ya que su intensidad es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia, ( $1/r^2$ ).

*-Interacciones dipolo-dipolo.*

Se dan entre moléculas con un momento dipolar no nulo. Son de carácter débil y direccionales. Dependen de la orientación entre los dipolos y la distancia entre ellos.

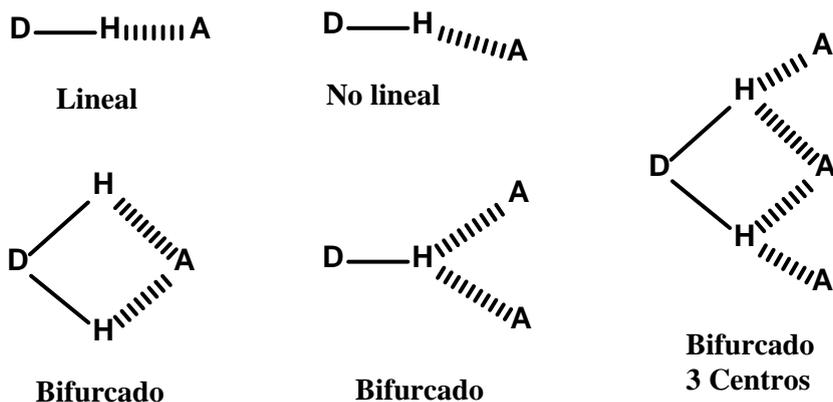
## **Enlace de Hidrógeno**

Según la IUPAC la definición de enlace de hidrógeno es: “Una forma de asociación entre un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo, relativamente electronegativo. Se puede considerar como una interacción electrostática, aumentada por el pequeño tamaño del átomo de hidrógeno, que permite la proximidad de los dipolos o cargas que interactúan (tabla 1.2). Ambos átomos electronegativos son generalmente (pero no necesariamente) de la primera serie de la Tabla Periódica, es decir, N, O o F. Los enlaces de hidrógeno pueden ser intermoleculares o intramoleculares. Con unas pocas excepciones, que se dan en el caso del flúor, las

energías asociadas se encuentran entre 20 y 25 kJ mol<sup>-1</sup> (5-6 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>16</sup>

La longitud de los enlaces de hidrógeno depende de la fuerza del enlace, temperatura y presión. La fuerza del enlace, por su parte, también depende de la temperatura, presión así como del ángulo de enlace y del entorno (generalmente caracterizado por la constante dieléctrica local). El ángulo de enlace ideal depende de la naturaleza del átomo o grupo dador del enlace (figura 1.5).

El enlace de hidrógeno también juega un papel importante en la formación de las estructuras tridimensionales de las proteínas y ácidos nucleicos. En estas macromoléculas, el enlace de hidrógeno entre partes de la misma molécula provoca el pliegue en una forma específica, lo que ayuda al desarrollo de las funciones fisiológicas o bioquímicas de la molécula. Por ejemplo, la estructura de doble hélice del ADN se debe principalmente a los enlaces de hidrógeno entre pares de bases, que unen dos cadenas complementarias.<sup>17</sup>



**Figura 1.5.** Diferentes tipos de enlaces de hidrógeno

**Tabla 1.2.** Interacciones de enlace de hidrógeno y sus propiedades.

<b>Interacción/ propiedad</b>	<b>Fuerte</b>	<b>Moderada</b>	<b>Débil</b>
D-H ··· A	Principalmente covalente	Principalmente electrostático	Electrostático
Energía de enlace (kJ mol <sup>-1</sup> )	60-120	16-60	< 12
Longitud de enlace (Å)			
H ··· A	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
D ··· A	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Ángulos de enlace (grados)	175-180	130-80	90-150
Ejemplos	Complejos H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup>	HF, Ácidos, alcoholes, DNA/RNA	C-H ··· A D-H ··· π

### Interacciones $\pi$ .

Son interacciones que se dan en sistemas ricos en electrones  $\pi$ . La distribución de los electrones en estos sistemas genera dipolos que pueden interactuar con especies cargadas u otros dipolos.

Los principales tipos son las interacciones catión- $\pi$  e interacciones  $\pi$ - $\pi$ .

#### *-Cación- $\pi$ .*

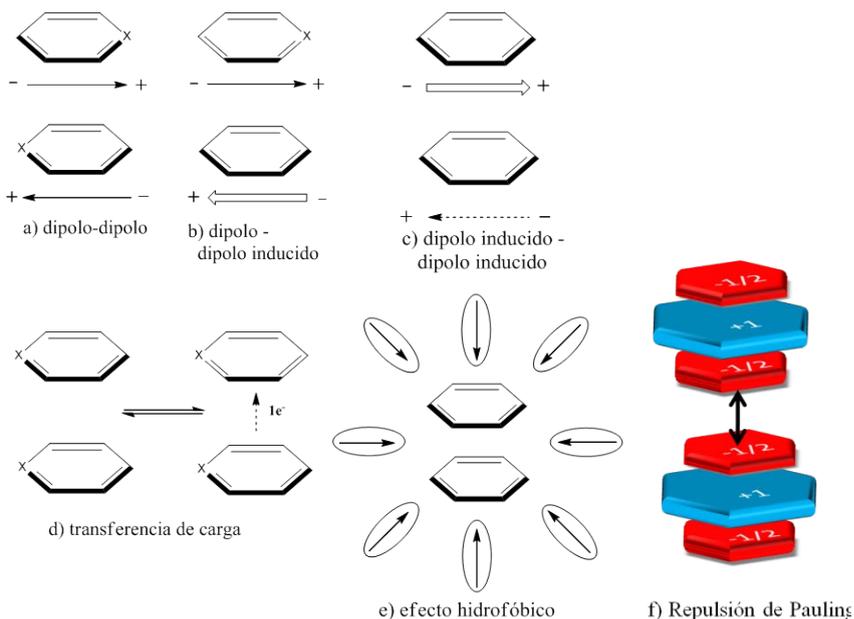
La interacción catión- $\pi$  es una interacción no covalente entre un catión y un sistema rico en electrones  $\pi$ . Estos sistemas pueden ser anillos aromáticos o enlaces dobles y triples. El valor de la energía de enlace de este tipo de interacciones es similar al de los enlaces de hidrógeno.

Este efecto se debe a que en anillos aromáticos como el benceno, existe una zona por encima y por debajo de los anillos con carga parcialmente negativa y una zona central parcialmente positiva, originando un cuadrupolo. Las zonas exteriores cargadas

negativamente tienden a interactuar con cargas positivas como los cationes.

*-Interacciones  $\pi$ - $\pi$ .*

Esta denominación hace referencia al conjunto de interacciones no covalentes que se dan entre sistemas  $\pi$  (sistemas aromáticos). Estas interacciones son en realidad la combinación de otras: interacciones atractivas del tipo dipolo inducido-dipolo inducido (o dipolo-dipolo cuando hay heteroátomos en los anillos aromáticos), fuerzas electrostáticas repulsivas entre las nubes electrónicas, efectos solvatofóbicos o transferencia de carga entre un dador y un aceptor de electrones. (figura. 1.6).

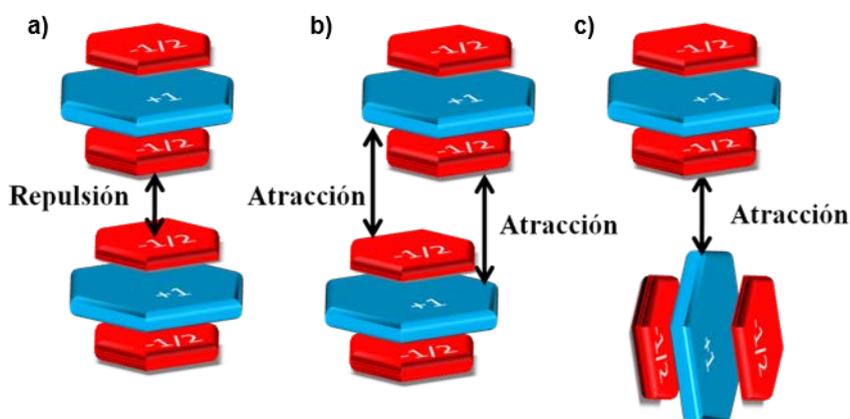


**Figura 1.6.** Diferentes tipos de fuerzas que dan lugar a las interacciones  $\pi$ - $\pi$ .

En general, la interacción entre dos anillos aromáticos puede presentar dos disposiciones: cara-cara y arista-cara (forma de T).

Este tipo de interacciones han sido descritas claramente en el modelo desarrollado por Hunters y Sanders (Figura 1.7).<sup>18</sup>

El modelo considera de manera independiente el sistema  $\sigma$  y el sistema  $\pi$  del anillo aromático, que queda formado por tres capas, una central constituida por el esqueleto  $\sigma$  y con carga positiva +1, y dos capas con carga -1/2 para el sistema  $\pi$ . Mediante este sencillo modelo es posible justificar las interacciones atractivas cara-cara con desplazamiento lateral y cara-lado, así como la repulsión en la interacción cara-cara sin desplazamiento lateral.



**Figura 1.7.** Tipos de disposiciones entre dos anillos aromáticos que interactúan y fuerzas atractivas y repulsivas presentes según el modelo de Sanders: a) Cara-cara. b) Cara-cara con desplazamiento lateral. c) Disposición en "T".

Las interacciones cara-cara son más fuertes en sistemas  $\pi$ -deficientes en electrones, ya que presentan una menor densidad de carga y se reduce la repulsión entre las nubes  $\pi$  próximas. Por tanto, las interacciones entre anillos  $\pi$ -deficientes y  $\pi$ -excedentes incrementan la estabilidad en los sistemas supramoleculares.

La presencia de un átomo de nitrógeno en un anillo aromático disminuye la densidad electrónica  $\pi$  sobre el resto de núcleos del sistema  $\sigma$ . Las piridinas, bupiridinas y otros heterociclos aromáticos nitrogenados presentan una menor densidad de carga  $\pi$  sobre los

átomos de carbono. Si además, los átomos de nitrógeno coordinan a un metal o están alquilados, su carácter  $\pi$ -deficiente se acentúa.<sup>19</sup> Así, este tipo de compuestos son útiles para establecer interacciones  $\pi$ - $\pi$  en procesos de reconocimiento molecular.

En las disposiciones en forma de T, se establece un enlace de hidrógeno entre la nube  $\pi$  de uno de los anillos y uno de los hidrógenos aromáticos del otro. Este tipo de interacciones se denomina enlace [C-H... $\pi$ ].<sup>20-22</sup>

La interacción [C-H... $\pi$ ] provoca un desapantallamiento de los núcleos del anillo que aceptan el enlace de hidrógeno, ya que se encuentra en la zona de desapantallamiento del campo magnético anisotrópico generado por las corrientes de anillo de los sistemas aromáticos. En cambio, los átomos de hidrogeno que participan en el enlace se encuentran apantallados debido a que se sitúan por encima o por debajo del plano del anillo aromático, dentro de la zona de apantallamiento anisotrópico.

### **Interacciones de van der Waals**

Las interacciones de van der Waals son los efectos de dispersión compuestos por las fuerzas de London y las interacciones por intercambio y repulsión. Estas interacciones surgen de las fluctuaciones de la distribución electrónica entre las especies que se encuentran muy próximas entre sí. Como la nube electrónica se mueve sobre la ubicación momentánea de una molécula, se forma un dipolo instantáneo en ella. Las nubes electrónicas de moléculas vecinas tienden a orientarse de forma opuesta lo que da lugar a una atracción entre ellas. Por lo tanto, los dipolos instantáneos se atraen y se produce la interacción de London. La fuerza de estas interacciones depende de la polarizabilidad de la molécula. Cuanto más polarizable

sea, mayor será la fuerza de la interacción. La energía de la interacción de London disminuye rápidamente a medida que la distancia entre las moléculas aumenta ( $1/r^6$ ). Estas interacciones son no direccionales. Las interacciones de Van der Waals son importantes en la formación de compuestos de inclusión en los que pequeñas moléculas orgánicas se incorporan en una red cristalina o donde éstas se encuentran encapsuladas en cavidades moleculares.<sup>23</sup>

### **Efecto hidrofóbico**

Los efectos hidrofóbicos surgen de la exclusión de grupos o moléculas no polares de una disolución acuosa. Esta situación es energéticamente favorable debido a que las moléculas de agua interactúan preferentemente con ellas mismas o con otros grupos o moléculas polares. Este fenómeno se puede observar en una mezcla inmiscible de diclorometano y agua. El disolvente orgánico se ve forzado a desplazarse a medida que las interacciones entre las propias moléculas de agua son más favorables.

Las interacciones hidrofóbicas juegan un papel importante en la química supramolecular, por ejemplo, en la unión de moléculas orgánicas por ciclofanos y ciclodextrinas. Los efectos hidrofóbicos se pueden dividir según sus componentes energéticos principales en un efecto hidrofóbico entálpico y un efecto hidrofóbico entrópico.

Las interacciones hidrofóbicas entálpicas ocurren cuando un sustrato reemplaza moléculas de agua dentro de una cavidad. Esto ocurre con bastante facilidad en sistemas donde las moléculas de agua interacciona débilmente con la cavidad hidrofóbica de la molécula huésped y la energía en el sistema es alta. Cuando dichas moléculas de agua se reemplazan por un sustrato, la energía del sistema disminuye por la interacción entre las moléculas de agua que se encontraban en el interior y las del exterior. Por otra parte, el proceso

está favorecido entrópicamente, debido al desorden que se produce al salir las moléculas de la cavidad de la molécula huésped.<sup>23</sup>

Las interacciones hidrófobas entrópicas se producen cuando hay dos o más moléculas orgánicas en disolución acuosa, cuya combinación crea un hueco en el agua para formar un complejo supramolecular. Hay menos interrupción (un hueco en la fase acuosa en lugar de múltiples huecos) y por lo tanto se produce una ganancia entrópica, por lo que la energía libre global del sistema se reduce.

El efecto hidrófobo es también muy importante en los sistemas biológicos, en la creación y mantenimiento de la estructura macromolecular y de agregados supramoleculares en las células vivas o la formación de estructuras anfífilas tales como micelas.

### **Enlaces de coordinación**

Los enlaces de coordinación se producen entre un átomo metálico y átomos no metálicos que actúan como átomos dadores, cediendo dos electrones al enlace. La aportación de los electrones al enlace por parte de los átomos dadores le confiere carácter covalente al enlace. Son enlaces relativamente fuertes aunque no tanto como los enlaces covalentes.

Los enlaces de coordinación suelen ser reversibles aunque esta reversibilidad depende de la energía del enlace.

El enlace de coordinación se utiliza para la construcción de estructuras supramoleculares, interviene en el anclaje de sustratos a las moléculas receptoras y tienen un papel fundamental en ciertos procesos catalíticos.<sup>5-7</sup>

### 1.2.7. Efectos quelato, macrocíclico y criptato.

#### **Efecto quelato.**

La palabra quelato proviene de la palabra griega “χηλε” que significa garra.<sup>24</sup> La primera descripción del efecto quelato fue realizada por G. Schwarzenbach en 1949 y se estudió en profundidad en los años siguientes.<sup>25</sup>

Un agente quelante es un ligando que contiene dos o más átomos dadores capaces de coordinar simultáneamente a un ion metálico. La denticidad de un ligando quelante viene definida por el número de átomos dadores que tiene el ligando.

El efecto quelato se puede definir como la mayor estabilidad que presenta un complejo metálico formado por un ligando polidentado con  $n$  átomos dadores, respecto a un complejo formado por  $n$  ligandos monodentados comparables.

En el efecto quelato influyen factores termodinámicos y cinéticos.

Los factores termodinámicos son principalmente entrópicos ya que la entropía del sistema es mayor cuando se forma el complejo con el ligando  $n$ -dentado desplazando los  $n$  ligandos monodentados.

Los factores cinéticos tienen que ver con la cooperatividad a la hora de formarse el complejo con el ligando quelato. Una vez se coordina uno de los átomos dadores, la unión de los otros átomos dadores se ve favorecida. También se produce el efecto contrario cuando se disocia el complejo, ya que es más fácil disociar un ligando monodentado que uno polidentado. El mayor número de átomos dadores en el ligando polidentado hace que la disociación de un enlace metal-ligando no conlleve la disociación del complejo, pudiéndose producir, por lo tanto, una nueva recombinación.

### **Efecto macrocíclico.**

Este término se refiere a la estabilidad adicional, cinética y termodinámica que presentan los complejos formados con ligandos cíclicos respecto a los complejos formados con ligandos de cadena abierta.<sup>26</sup> Los primeros autores en señalar este tipo de efecto fueron Cabbiness y Margerum,<sup>27</sup> quienes describieron que la estabilidad de los ligandos tetraamínicos cíclicos era mayor que la que presentaban tetraaminas acíclicas relacionadas.

A pesar de la unanimidad entre los autores con respecto a la existencia del efecto macrocíclico, no está del todo definido cuál es el origen termodinámico de dicho efecto, ya que unos autores afirman que se debe a factores entrópicos, mientras que otros apuntan a factores de origen entálpico.

Los posibles aspectos que favorecen la estabilidad de los complejos macrocíclicos respecto a los acíclicos pueden ser:

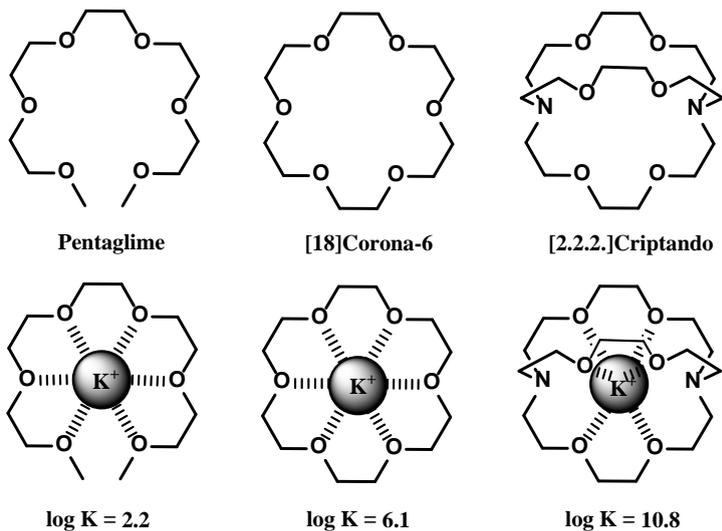
- La preorganización del ligando que favorece la coordinación del metal.
- La menor solvatación de los grupos dadores debido a la dificultad del disolvente para acceder a la cavidad macrocíclica.
- La basicidad de los ligandos macrocíclicos se ve influenciada por el efecto inductivo a través de los puentes que unen los átomos dadores, lo que aumenta la capacidad dadora de los ligandos macrocíclicos.
- La repulsión de los pares solitarios de los átomos dadores en los macrociclos se ve relajada por la coordinación con los metales.

### **Efecto criptato o macrobicíclico.**

El efecto macrobicíclico o efecto criptato viene definido por la estabilización adicional observada en la formación de complejos con ligandos bicíclicos frente a monocíclicos.

Este efecto se debe a una mayor preorganización del ligando, una cavidad más protegida y menos accesible al disolvente y a una mayor cooperatividad entre los átomos dadores del macrociclo (figura 1.7).

Estos efectos se aplican generalmente a la química de coordinación de cationes metálicos. Sin embargo, aunque ha sido menos estudiado, también puede aplicarse a la química de coordinación de aniones.<sup>28-30</sup>



**Figura 1.8.** Ejemplos de éter acíclico, éter corona y criptando y logaritmo de la constante de de formación de complejos con potasio en metanol.

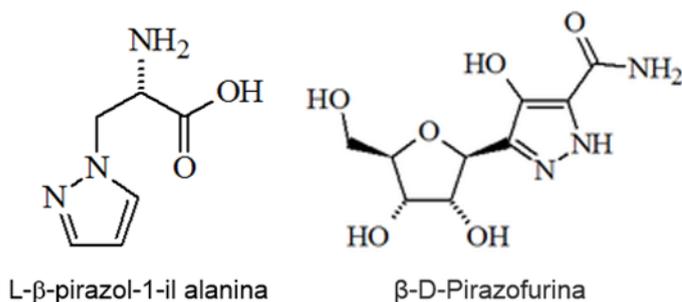
### 1.3. Receptores macrocíclicos poliamínicos con unidades 1H-pirazol.

#### 1.3.1. Química de coordinación del 1H-pirazol.

El pirazol (IUPAC: 1,2-diazaciclo-penta-2,4-dieno) es un compuesto orgánico heterocíclico isómero del imidazol, que consiste en un anillo aromático simple compuesto por tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno en posiciones adyacentes.

El término pirazol fue propuesto por el químico alemán Ludwig Knorr en 1883. El primer método establecido de síntesis fue propuesto por el químico alemán Hans von Pechmann en 1898, donde el pirazol se sintetizaba a partir de acetileno y diazometano.<sup>31</sup>

Los compuestos de pirazol son raros en la naturaleza, aunque se encuentran formando parte de algunos compuestos naturales (figura 1.8). El primer producto natural que se aisló fue la *L*-β-pirazol-1-ilalanina en 1959, que es un aminoácido no proteico aislado de las semillas de la sandía (*Citrullus vulgaris*) y otras plantas cucurbitáceas.<sup>32</sup> Otro ejemplo es la β-D-pirazofurina que es un antibiótico aislado de la *Streptomyces candidus*.<sup>33</sup>



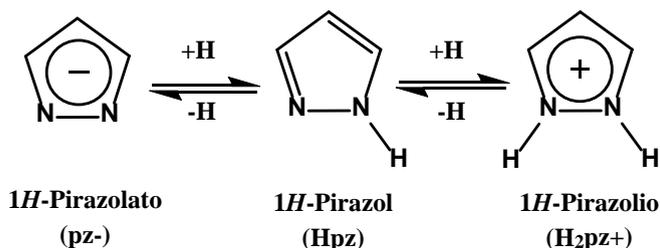
**Figura 1.9.** Representación de la *L*-β-pirazol-1-ilalanina y el β-D-pirazofurina.

En medicina, los derivados del pirazol son utilizados como medicamentos por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas,

antibacterianas, antidiabéticas, antiarrítmicas, relajantes musculares, tranquilizantes, psicoanalépticas, antipiréticas, antiepilépticas, e inhibidoras del enzima monoaminaoxidasa.<sup>34-36</sup>

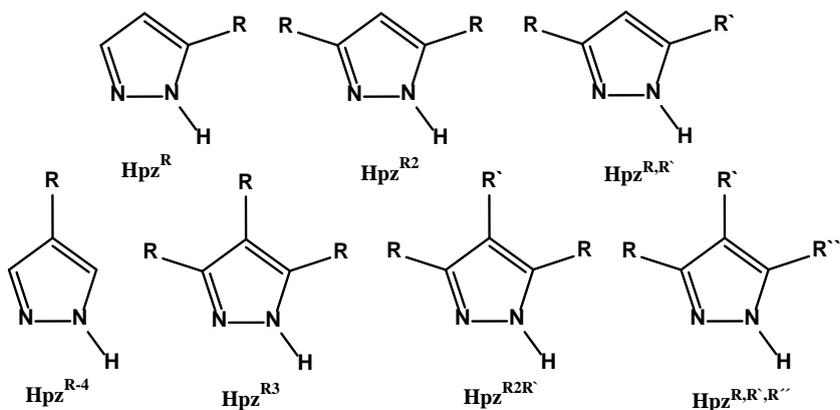
El anillo de pirazol es uno de los heterociclos N-dadores más sencillos y versátiles para incorporar a estructuras de ligandos polidentados. En su forma neutra, los anillos de 1*H*-pirazol y derivados, tienen un ácido de Lewis de tipo pirrólico N-H (N1) y una base de Lewis piridínica N-dadora (N2), situados en posiciones adyacentes.

Los nitrógenos N1 y N2 del anillo de pirazol tienen un comportamiento ácido-base característico, pudiéndose protonar o desprotonar en función del pH o de la presencia de cationes metálicos en el medio. Cuando se desprotona el átomo de nitrógeno N1, se forma el anillo pirazolato con una carga negativa, y cuando se protona el átomo de nitrógeno N2 se forma el catión pirazolio con una carga positiva (figura 1.10). El p*K*<sub>a</sub> del pirazol en agua es de 14.2 y su p*K*<sub>b</sub> es de 2.6.<sup>37,38</sup>



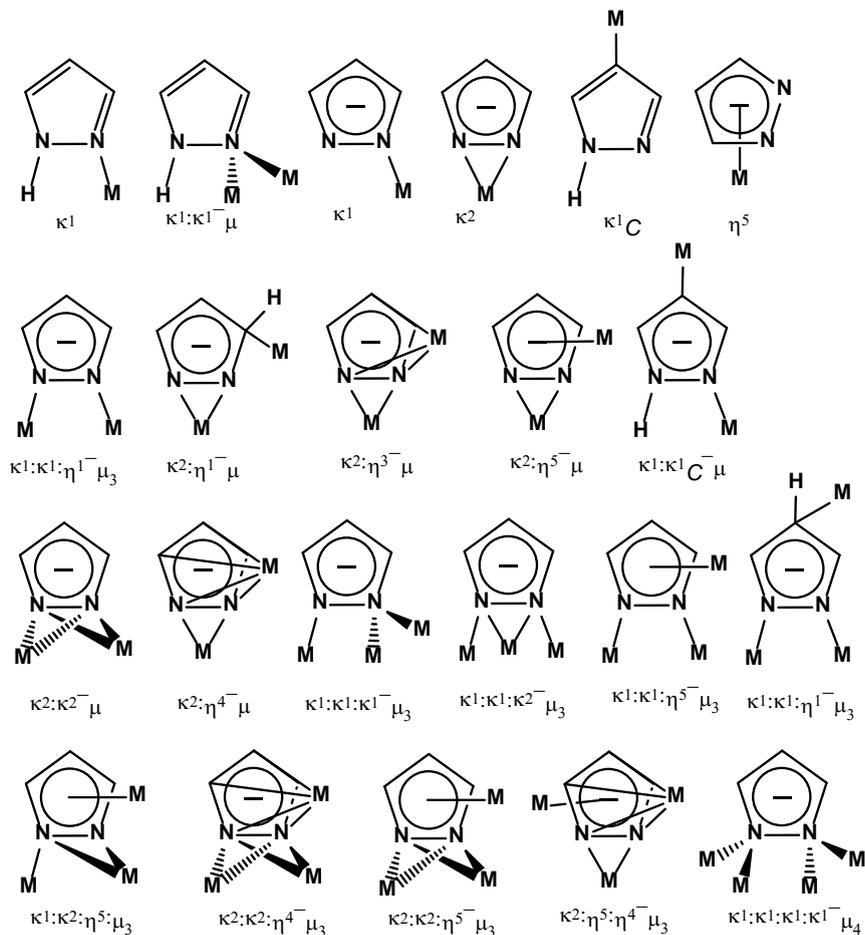
**Figura 1.10.** Comportamiento ácido base del anillo de 1*H*-pirazol.

Los anillos de pirazol pueden estar sustituidos en las posiciones correspondientes a los carbonos C3, C4 y C5. Las múltiples posibilidades se muestran en la figura 1.11.



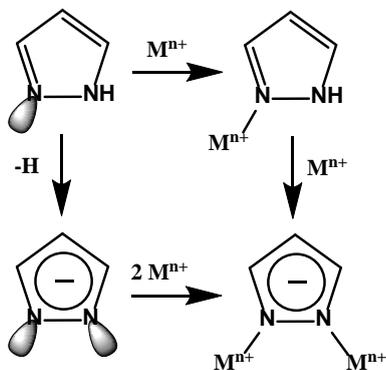
**Figura 1.11.** Abreviaciones usadas para denominar a las distintas formas del pirazol y sus C-sustituyentes.

La química de coordinación del pirazol con metales es especialmente interesante. Se han identificado hasta veinte modos diferentes de coordinación del anillo de pirazol en su forma neutra o de pirazolato.<sup>39</sup> La naturaleza ditópica del pirazol y la flexibilidad coordinativa del pirazolato, permiten que este anillo heterocíclico pueda ser considerado como uno de los ligandos más versátiles en la química de coordinación (figura 1.12).



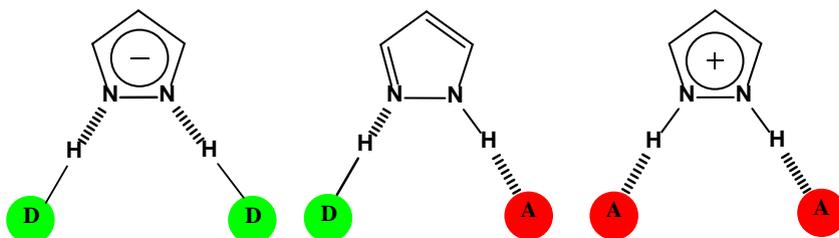
**Figura 1.12.** Modos de coordinación conocidos del 1*H*-pirazol (Hpz) y anión pirazolato ( $[pz^-]$ ).<sup>39</sup>

En nuestro caso, los modos de coordinación que se producen entre los anillos de pirazol de los receptores macrocíclicos y los cationes metálicos son la coordinación monodentada, a través del nitrógeno  $sp^2$ , y la coordinación bidentada, donde el pirazol actúa como ligando puente  $\eta 1:\eta 1$  bis(monodentado) (figura 1.13).



**Figura 1.13.** Principales modo de coordinación de cationes metálicos con los macrocíclicos poliamínicos con unidades 1*H*-pirazol.

Los anillos de pirazol también pueden formar enlaces de hidrógeno con moléculas neutras o cargadas. En su forma neutra el pirazol puede actuar como aceptor y dador de enlaces de hidrógeno. En la forma de ion pirazolato puede actuar como doble aceptor de enlaces de hidrógeno y en la forma de ion pirazolio actúa como doble dador de enlaces de hidrógeno (figura 1.14).



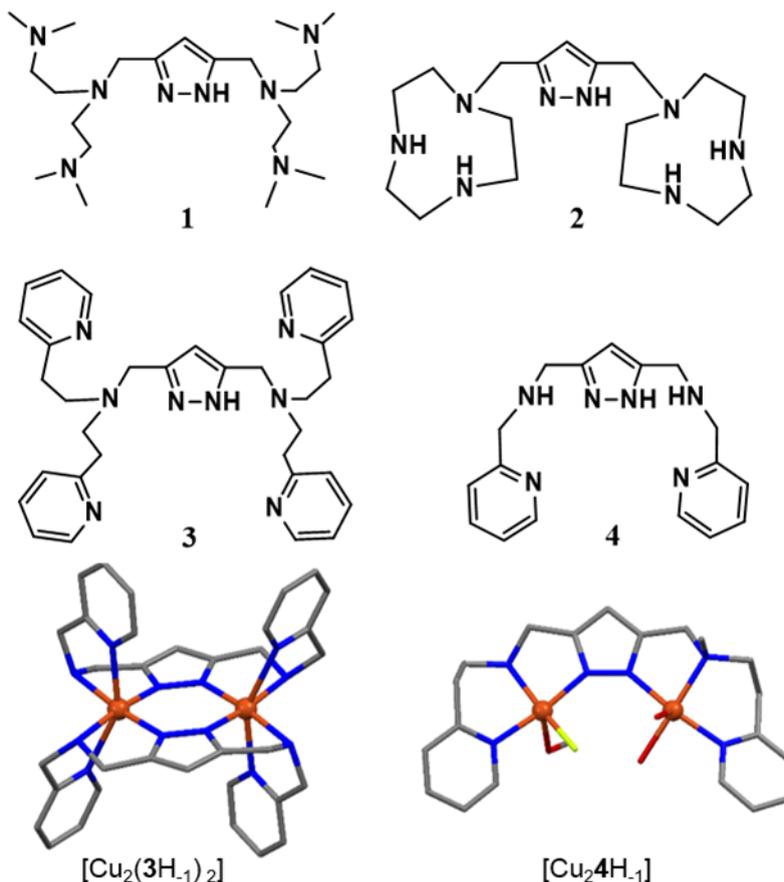
**Figura 1.14.** Posibles enlaces de hidrógeno del ion pirazolato, del pirazol y del ion pirazolio.

### 1.3.2. Macrociclos poliamínicos.

El anillo de pirazol es un heterociclo ampliamente utilizado en la coordinación de iones metálicos normalmente formando parte de ligandos acíclicos, Estos complejos dan lugar a cadenas poliméricas o estructuras tridimensionales de tipo MOF (metal organic framework).<sup>40</sup>

Sin embargo, la química de macrociclos de pirazol no se ha desarrollado tanto como la de otros macrociclos con piridina o benceno. Posiblemente, esto es debido a que los reactivos no suelen ser comerciales y a que la síntesis de este tipo de macrociclos requiere de un mayor número de pasos.

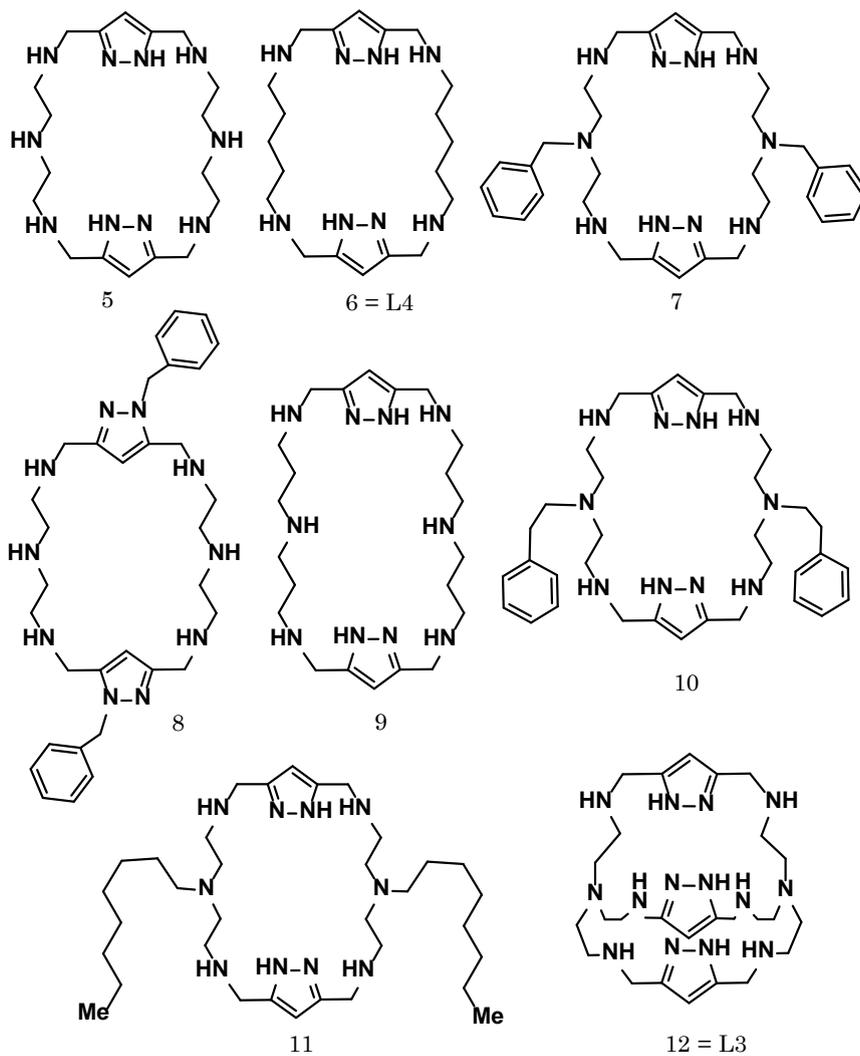
Los primeros estudios de receptores poliamínicos con unidades  $1H$ -pirazol con metales de transición comenzaron a realizarse en la década de los noventa del siglo pasado. Estos primeros receptores eran ligandos acíclicos que se caracterizaban por formar complejos dinucleares estables con metales de transición, donde el pirazol aparecía en su forma desprotonada (pirazolato) actuando como ligando puente  $\eta^1:\eta^1$  bis(monodentado) entre los dos metales.<sup>41-45</sup> Además, algunos receptores eran capaces de formar complejos diméricos con dos iones metálicos donde los dos pirazoles de ambos receptores actuaban como ligandos puente  $\eta^1:\eta^1$  bis(monodentado) (figura 1.15).



**Figura 1.15.** Ejemplos de receptores acíclicos con unidades 1*H*-pirazol y de los complejos binucleares [Cu<sub>2</sub>(3H<sub>-1</sub>)<sub>2</sub>] y [Cu<sub>2</sub>4H<sub>-1</sub>] (1 ref <sup>41</sup>; 2 ref <sup>44</sup>, 3 ref <sup>46</sup>, 4 ref <sup>47</sup>).

En esa misma década, el grupo de la Dra. Pilar Navarro sintetizó el primer macrociclo poliamínico con unidades 1*H*-pirazol como espaciador.<sup>48,49</sup> Este macrociclo era un receptor tipo criptando (figura 1.16, ligando 12) formado por tres unidades 1*H*-pirazol y dos poliaminas tripodales. En estudios posteriores realizados en colaboración con el grupo del Dr. Enrique García-España, se estudió la interacción de este macrociclo con los iones metálicos Cu(II) y Zn(II).<sup>50-54</sup>

Como continuación de estos estudios, se sintetizó una familia de receptores poliamínicos con unidades de pirazol que tenían diferentes grupos sustituyentes, cavidades macrocíclicas de diferentes tamaños y diferente número de grupos amino (figura 1.16).<sup>49,51,52,54-56</sup>

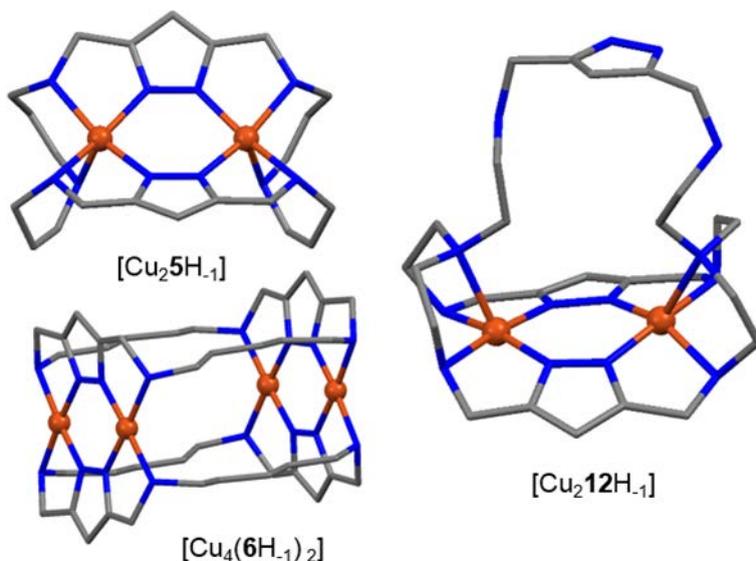


**Figura 1.16.** Receptores macrocíclicos con unidades pirazol sintetizados anteriormente (5 y 8 ref. <sup>50</sup>; 6 ref. <sup>52</sup>; 9 ref. <sup>54</sup>; 7, 10 y 11 ref. <sup>56</sup>; 12 ref. <sup>48,51</sup>).

Estos receptores macrocíclicos tienen dos posiciones de coordinación en la cavidad macrocíclica donde pueden coordinar cationes metálicos, preferentemente metales de transición. Los metales se coordinan a los nitrógenos de los anillos de pirazol del macrociclo y los grupos amino adyacentes a éstos, adoptando una geometría plano cuadrada.

La introducción de más grupos amino en el macrociclo u otras especies coordinantes en el medio que puedan coordinar a los metales en las posiciones axiales, hace que los metales adopten una geometría de pirámide de base cuadrada, si se ocupa a una sola posición axial, u octaédrica si se ocupan las dos posiciones axiales.

Cuando estos receptores coordinan dos cationes metálicos, los anillos de pirazol se desprotonan y los pirazolatos actúan como ligandos puente  $\eta^1:\eta^1$  bis(monodentado) (figura 1.16). En el caso del receptor **6**, se observó que es capaz de formar complejos diméricos con cuatro átomos de Cu(II), obteniéndose complejos con forma de caja.<sup>52</sup>



**Figura 1.17.** Complejos de Cu(II) de los receptores 5, 6 y 12.

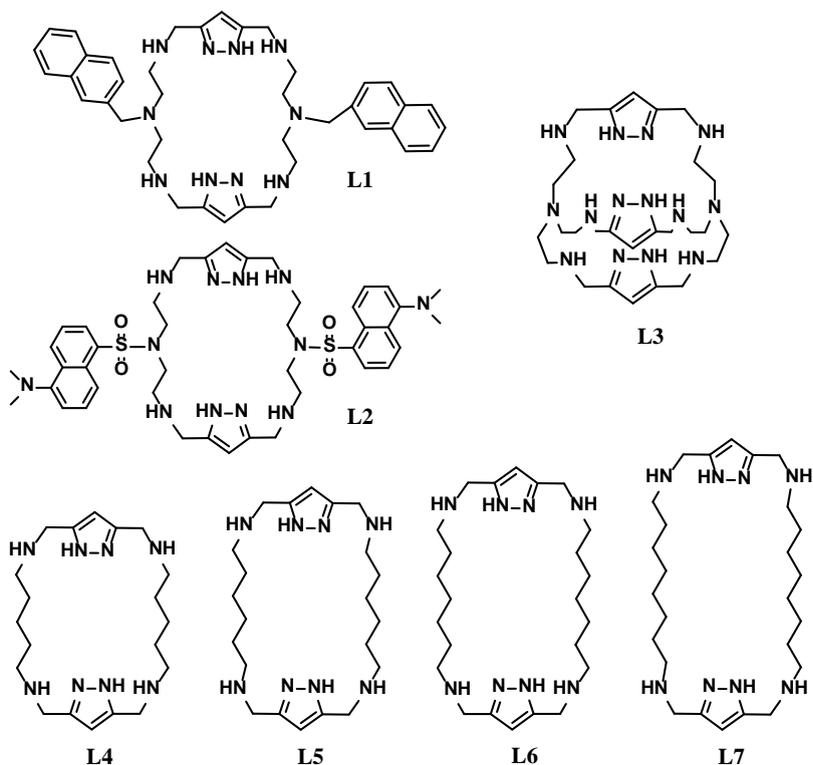
Estos receptores tienen un gran número de posibles modos de coordinación con metales, pudiendo variar en función de la relación molar metal:ligando, la concentración, el disolvente, la presencia de otras especies coordinantes o la variación del pH.

En este trabajo se ha abordado la síntesis de cinco receptores macrocíclicos nuevos (**L1**, **L2**, **L5-L7**) y se han sintetizado dos receptores previamente descritos (**L3** y **L4**) (figura 1.18).

Los nuevos receptores **L1** y **L2** son macrociclos con dos unidades 1*H*-pirazol con una cavidad macrocíclica de 26 miembros, y que presentan dos nitrógenos en la posición central de las cadenas que forman el macrociclo. A estos nitrógenos se les ha unido dos unidades cromóforas, naftaleno o dansilo, otorgando a los macrociclos propiedades muy interesantes permitiéndoles actuar como sensores fluorescentes.

El receptor **L3** es un receptor del tipo criptando del que ya se había estudiado la formación de complejos con Cu(II) y Zn(II).<sup>54</sup> Este receptor es interesante ya que tiene un total de tres unidades 1*H*-pirazol, dos aminas terciarias y seis aminas secundarias, lo que le proporciona un mayor número de posibilidades a la hora de formar complejos de coordinación con metales.

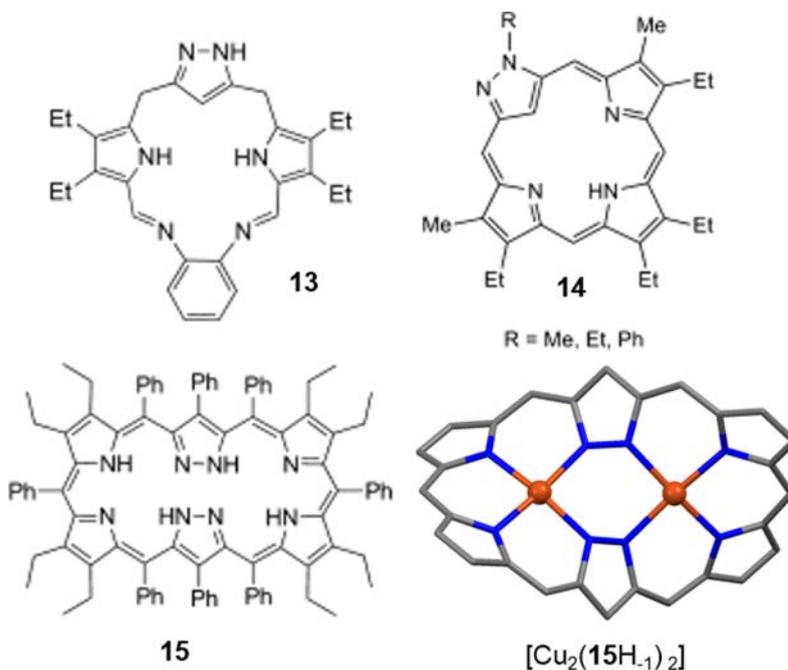
Los receptores **L5-L7** son receptores análogos a **L4** en los que se ha alargado la longitud de la cadena hidrocarbonada obteniéndose así una familia de receptores en los que la longitud de cadena va desde cinco átomos de carbono en **L4**, hasta ocho átomos de carbono en **L7**.



**Figura 1.18.** Ligandos macrocíclicos con unidades pirazol sintetizados en este trabajo.

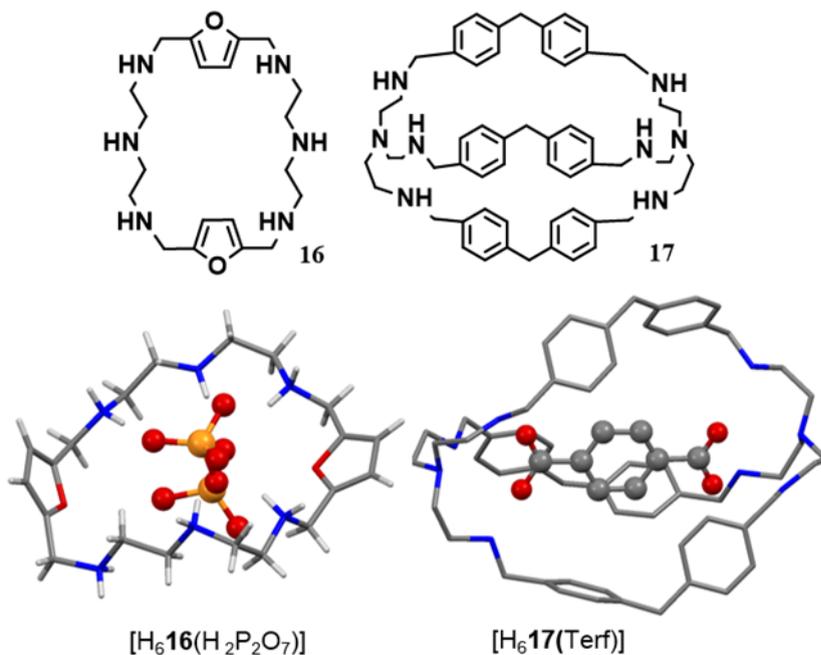
La síntesis de esta familia de receptores (**L4-L7**) se ha realizado con la finalidad de estudiar la encapsulación de sustratos en los complejos diméricos de cobre en función del tamaño de la cavidad.

Por otro lado, las capacidades coordinativas de las unidades  $1H$  pirazol con metales han generado un nuevo campo de estudio utilizándose en macrociclos de tipo porfirina en lugar de anillos de pirrol. Los pirazoles actúan como ligandos puente entre los dos metales, lo que permite que se establezca una interacción entre ambos (figura 1.18).



**Figura 1.19.** Porphirinas con unidades  $1H$ pirazol. Estructura del complejo  $[\text{Cu}_2(\mathbf{15H.1})_2]$  (**13** ref <sup>57</sup>, **14** ref <sup>58</sup>, **15** ref <sup>59</sup>).

Los ligandos macrocíclicos poliamínicos también son interesantes para el reconocimiento de sustratos aniónicos a través de interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno. La protonación de las aminas de los receptores permite que el receptor tenga cargas positivas por lo que favorece la interacción con especies aniónicas (figura 1.19).



**Figura 1.20.** Representación de los receptores poliamínicos **16** y **17** y los complejos de **16**<sup>60</sup> con pirofosfato  $[H_6\mathbf{16}(H_2P_2O_7)]^{+6}$  y de **17**<sup>61</sup> con tereftalato  $[H_6\mathbf{16}(Terf)]^{+6}$ .

Finalmente, los receptores de tipo criptando pueden formar complejos de inclusión con sustratos aniónicos, ya que tienen una cavidad macrocíclica donde se pueden incluir las especies aniónicas que se estabilizan gracias a la interacción con las aminas del macrociclo. En este trabajo se va a estudiar la interacción del receptor **L3** con aniones inorgánicos de interés medioambiental.

## 1.4. Bibliografía

- (1) Lehn, J.-M. *Science* **1985**, *227*, 849.
- (2) Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1304.
- (3) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*; VCH Weinheim 1995.
- (4) Steed, J. W.; H., G. P. *Supramolecular Chemistry. From molecules to nanomaterials*; John Wiley & sons: Chichester, 2012; Vol. 1.
- (5) Saalfrank, R. W.; Maid, H.; Scheurer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8794.
- (6) Hollyday, B. J.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022.
- (7) Hoskins, B. F.; Robson, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1546.
- (8) Lehn, J. M. *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871.
- (9) Fischer, E. *Chem. Ber.* **1894**, *27*, 2985.
- (10) Koshland, D. E. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1958**, *44*, 98.
- (11) Ayme, J.-F.; Beves, J. E.; Leigh, D. A.; McBurney, R. T.; Rissanen, K.; Schultz, D. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 15.
- (12) Fujita, D.; Suzuki, K.; Sato, S.; Yagi-Utsumi, M.; Yamaguchi, Y.; Mizuno, N.; Kumasaka, T.; Takata, M.; Noda, M.; Uchiyama, S.; Kato, K.; Fujita, M. *Nature Commun.* **2012**, *3*, 1093.
- (13) Song, H.; Kaiser, J. T.; Barton, J. K. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 615.
- (14) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry, 2nd ed.*; John Wiley & sons, Ltd.: Chichester, 2009.
- (15) Pedersen, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 89.

- (16) IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (The "Gold Book")*, Versión corregida online, 2006.
- (17) Steiner, T. *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 535.
- (18) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525.
- (19) Janiak, C. *Dalton Trans.* **2000**, 3885.
- (20) Nishio, M.; Hirota, M.; Umezawa, Y. *The CH/r Interaction. Evidence, Nature, and Consequences.*; Wiley-VCH: New York, 1998.
- (21) Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Hydrogen Bond*; Oxford Science Publ. , 1999.
- (22) Calhorda, M. J. *Chem. Commun.* **2000**, 801.
- (23) Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- (24) Martell, A. E.; Calvin, M. *Chemistry of the Metal Chelate Compounds* New York, 1952.
- (25) Schwarzenbach, G.; Ackermann, H.; Ruckstuhl, P. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1175.
- (26) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495.
- (27) Cabbiness, D. K.; Margerum, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6540
- (28) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *34* 2885.
- (29) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *34*, 2889.

- 
- (30) Lehn, J.-M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 49.
- (31) Pechmann, H. v. *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 2950.
- (32) Noe, F.; Fowden, L. *Nature* **1959**, *184*, 69.
- (33) Isono, K. *J. Antibiotics* **1988**, *41*, 1711.
- (34) Keter, F.; Darkwa, J. *Biometals* **2012**, *25*, 9.
- (35) Vitolo, M. J.; Marquez, V. E.; Hurtado, I. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 692.
- (36) Takabatake, E.; Kodama, R.; Tanaka, Y.; Dohmori, R.; Tachizawa, H.; Naito, T. *Chem. Pharm. Bull* **1970**, *18*, 1900.
- (37) Catalá, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Laynez, J.; Menéndez, M.; Anvia, F.; Quian, J. H.; Taagepera, M.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4105.
- (38) Yagi, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *23*, 2855.
- (39) Halcrow, M. A. *Dalton Trans.* **2009**, 2059.
- (40) Pettinari, C.; Tăbăcaru, A.; Galli, S. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *307*, Part 1, 1.
- (41) Meyer, F.; Jacobi, A.; Nuber, B.; Rutsch, P.; Zsolnai, L. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1213.
- (42) Meyer, F. *Chem. Commun.* **1998**, 1555.
- (43) Bode, R. H.; Bol, J. E.; Driessen, W. L.; Hulsbergen, F. B.; Reedijk, J.; Spek, A. L. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1239.
- (44) Weller, H.; Siegfried, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Kaden, T. A. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2315.
- (45) Behle, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Kaden, T. A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 693.

- (46) Ackermann, J.; Meyer, F.; Pritzkow, H. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 3703.
- (47) Noble, A.; Olgúin, J.; Clérac, R.; Brooker, S. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4560.
- (48) Kumar, M.; Arán, V. J.; Navarro, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3159.
- (49) Kumar, M.; Arán, V. J.; Navarro, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2161.
- (50) Arán, V. J.; Kumar, M.; Molina, J.; Lamarque, L.; Navarro, P.; García-España, E.; Ramírez, J. A.; Luis, S. V.; Escuder, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6135.
- (51) Lamarque, L.; Navarro, P.; Miranda, C.; Ara, V. J.; Ochoa, C.; Escartí, F.; García-España, E.; Latorre, J.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *2*, 10560.
- (52) Escartí, F.; Miranda, C.; Lamarque, L.; Latorre, J.; García-España, E.; Kumar, M.; Arán, V. J.; Navarro, P. *Chem. Commun.* **2002**, 936.
- (53) Miranda, C.; Escartí, F.; Lamarque, L.; Yunta, J. R.; Navarro, P.; García, E.; Lora, M.; De, C. J.; Cier, V.; Qui, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *244*, 823.
- (54) Miranda, C.; Escartí, F.; Lamarque, L.; García-España, E.; Navarro, P.; Latorre, J.; Lloret, F.; Jimenez, H. R.; Yunta, M. J. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 189.
- (55) Arán, V. J.; Kumar, M.; Molina, J.; Lamarque, L.; Navarro, P.; García-España, E.; Ramírez, J. A.; Luis, S. V.; Escuder, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6135.

- (56) Miranda, C.; Escarti, F.; Lamarque, L.; Yunta, M. J. R.; Navarro, P.; Garcia-Espana, E.; Jimeno, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 823.
- (57) Katsiaouni, S.; Dechert, S.; Bruckner, C.; Meyer, F. *Chem. Commun.* **2007**, 951.
- (58) Lash, T. D.; Young, A. M.; Von Ruden, A. L.; Ferrence, G. M. *Chem. Commun.* **2008**, 6309.
- (59) Frensch, L. K.; Pröpper, K.; John, M.; Demeshko, S.; Brückner, C.; Meyer, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1420.
- (60) Lu, Q.; Motekaitis, R. J.; Reibenspies, J. J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4958.
- (61) Lehn, J.-M.; Meric, R.; Vigneron, J.-P.; Bkouche-Waksman, I.; Pascard, C. *Chem Commun* **1991**, 62.



2

## Objetivos



El objetivo general de la presente tesis es el estudio de la interacción con aniones y cationes metálicos con macrociclos poliamínicos que contienen unidades pirazol en sus estructuras. Para ello se va a sintetizar una familia de ligandos (objetivo 2.1) con diferentes propiedades. A continuación se detallan cada uno de los objetivos concretos.

### **Síntesis y caracterización de macrocíclicos con unidades 1*H*pirazol.**

En este trabajo se han sintetizado una serie de receptores macrocíclicos con unidades 1*H*pirazol como espaciadores. La síntesis de estos receptores consiste en la condensación dipodal (2+2), o (3+2) (**L3**), del 1*H*pirazol-3,5-dicarbaldehído con la amina correspondiente para dar de la imina macrocíclica, seguida de reducción con NaBH<sub>4</sub> para obtener la amina macrocíclica correspondiente.

### **Estudio de los receptores fluorescentes L1 y L2 con cationes de metales de transición.**

En primer lugar se va a proceder al estudio de las propiedades ácido base y de las propiedades fotofísicas de los receptores macrocíclicos con unidades fluoróforas (**L1** y **L2**) mediante estudios potenciometría, espectroscopía UV-visible y de fluorescencia y modelización molecular.

Se va a estudiar la formación de complejos entre el receptor **L1** y cationes de metálicos transición como el Mn(II), el Cu(II), el Zn(II) y el Cd(II) y su posible aplicación como sensor químico de estos metales.

Finalmente se estudiará la formación de complejos metálicos del receptor **L2** con cationes de metales de transición, especialmente con

Zn(II) y Cu(II) y su posible uso como sensor químico fluorescente en disolución.

**Estudio de la formación de complejos del receptor L3 con aniones de interés medioambiental y cationes de metales de transición.**

En este objetivo se va a optimizar la síntesis del receptor de tipo criptando **L3** y su capacidad de formar complejos con aniones y con metales de transición.

La optimización de la síntesis se centra principalmente en la obtención del 1*H*pirazol-3,5-dicarbaldehído mediante mejoras en el procedimiento sintético así como la purificación del macrociclo.

Para el estudio de la formación de complejos aniónicos se van a elegir una serie de oxoaniones y aniones haluro interesantes desde el punto de vista medioambiental. Los estudios se van a realizar en disolución y en estado sólido.

Para ello se van a utilizar diferentes técnicas experimentales como potenciometría, resonancia magnética nuclear, espectroscopía UV-visible, espectroscopía de masas y difracción de rayos x.

En el caso de la formación de complejos catiónicos con el receptor **L3**, se va a proceder el estudio de diferentes metales de transición como Mn(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) y Pd(II). En particular se va a estudiar en mayor profundidad los complejos con Cu(II) ya que el receptor **L3** tiene gran afinidad por estos cationes y puede formar una multitud de complejos de coordinación dependiendo de la relación molar y el pH.

Las técnicas utilizadas para el estudio de la formación de estos complejos son: potenciometría, resonancia magnética nuclear,

espectroscopía UV-visible, espectroscopía de masas, medidas de susceptibilidad magnética y difracción de rayos x.

### **Estudio de la formación de complejos de Cu(II) con los receptores L4-L7.**

En este objetivo se va a estudiar las propiedades ácido base y formación de complejos con Cu(II) de la familia de receptores macrocíclicos **L4-L7**.

El principal objetivo del capítulo es el estudio de la formación de complejos de Cu(II) en función de la relación molar, la concentración y el pH. El receptor **L4** ya estudiado con anterioridad es capaz de formar complejos con forma de caja [4+2] donde cuatro cationes Cu(II) forman un complejo con dos unidades de **L4**. Estas cajas tienen una cavidad central donde pueden encapsularse moléculas por lo que también se va a proceder al estudio de la capacidad de encapsulación de sustratos de estos complejos.

Los estudios se realizarán tanto en disolución como en estado sólido utilizando como técnicas experimentales potenciometría, espectroscopía UV-visible, espectroscopía de masas y difracción de rayos x.



3

Materiales y métodos



### 3.1. Potenciometría

Los estudios potenciométricos se han realizaron en un equipo compuesto por los siguientes componentes:

- Potenciómetro Metrohm 713 pH-meter.
- Bureta automática Metrohm 765 Dosimat.
- Ordenador Pentium Dual-Core E5300.
- Electrodo de vidrio Crison 52 50 Ag/AgCl.
- Electrodo de referencia modelo Crison 52 40 Ag/Cl Ag/AgCl en NaCl 0.5 M.
- Puente salino tipo Wilhelm llenado con disolución de NaCl 0.5 M.
- Celda termostatada compuesta por un vaso pírrex con camisa refrigeradora unida a un baño termostatado Haake EK51.
- Agitador magnético Crison Microstirrer 2038.

En sistemas donde existen especies protonables, como los receptores utilizados en este trabajo, se mide los valores de potencial con un electrodo de vidrio y se relacionan utilizando la ecuación de Nernst (ec. 1) con la concentración de los iones hidrógeno.

$$E = E^0 + \left(\frac{RT}{nF}\right) \log[H^+] \quad (1)$$

Para poder utilizar esta expresión, hemos de conocer el valor de  $E^0$  para cada experiencia concreta ya que no es un término constante, sino que es una suma de potenciales, como el potencial formal, el potencial de unión líquida y el potencial de asimetría que es variable con el tiempo.

El electrodo se calibra mediante valoración de un ácido fuerte de concentración conocida con una base fuerte. Se obtiene el valor de  $E^0$ , el del producto iónico del disolvente ( $pK_w$ ) y la concentración de la base por el método de Gran.<sup>1,2</sup>

Todas las valoraciones se realizaron a una temperatura controlada de  $298.1 \pm 0.1$  K. Se han utilizado diferentes disoluciones de sales sódicas como fuerza iónica dependiendo del tipo de experimento. La fuerza iónica se ha elegido de forma que la posible interacción con los analitos sea mínima. Las fuerzas iónicas utilizadas han sido  $\text{NaClO}_4$ ,  $\text{NaCl}$ , y  $\text{NaTFMS}$  (trifluorosulfonato de sodio), todas ellas con una concentración 0.15 M. Las medidas se realizaron con agitación constante y bajo atmósfera inerte de argón.

Las muestra se disuelven en 30 mL de fuerza iónica y para acidificarlas se usó una disolución de ácido 0.1 M. El ácido utilizado varía en función de la fuerza iónica utilizada. En este caso se han empleado  $\text{HCl}$ ,  $\text{HClO}_4$  y  $\text{HTFMS}$  (ácido trifluorometanosulfónico). Como valorante se utilizaron disoluciones 0.1 M de  $\text{NaOH}$ .

En el caso de estudiar las constantes de formación de complejos de los receptores con iones metálicos o aniones, se añaden las sales correspondientes a la disolución inicial.

La valoración potenciométrica consiste en valorar la disolución del ligando, sólo o con las especies con las cuales queremos que formen complejos, desde pH ácido a pH básico.

Las valoraciones se realizaron un mínimo de 2 veces para cada sistema. La adquisición de datos se realizó con el programa PASAT.<sup>3</sup> Los datos obtenidos se trataron con el programa HYPERQUAD,<sup>4</sup> el cual proporciona las constantes de equilibrio del sistema estudiado. Finalmente se obtienen los diagramas de distribución de especies con el programa HYSS.<sup>5</sup>

### **3.2. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear.**

Los experimentos se realizaron el servicio de resonancia magnética nuclear del Servicio Central de Soporte a la Investigación Experimental (SCSIE) de la Universidad de Valencia.

Los equipos y la frecuencia de los núcleos utilizados han sido:

-Espectrómetro Bruker Avance DPX 300 MHz operando a 299.95 MHz para  $^1\text{H}$  y a 75.43 MHz para  $^{13}\text{C}$ .

-Espectrómetro Avance Bruker 400 MHz operando a 399.95 MHz para  $^1\text{H}$ , 100.61 MHz para  $^{13}\text{C}$ , 376.49 MHz para  $^{19}\text{F}$  y 121.49 MHz para  $^{31}\text{P}$ .

-Espectrómetro DPX Bruker 500 MHz, operando a 499.95 MHz para  $^1\text{H}$ , 125.75 MHz para  $^{13}\text{C}$ , 376.49 MHz para  $^{19}\text{F}$  y 121.49 MHz para  $^{31}\text{P}$ .

Las constantes obtenidas a partir de curvas de valoración fueron obtenidas con el programa HYPNMR.<sup>6</sup>

Para los espectros de  $^1\text{H}$  se utilizó como referencia estándar el TMS (tetrametilsilano) ( $\delta_{\text{H}} = 0$  ppm) o TSP (ácido trimetilsilil propanoico) ( $\delta_{\text{H}} = 0$  ppm) como referencia externa. En los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN, se utilizó dioxano como referencia estándar ( $\delta_{\text{C}} = 67.4$  ppm).

El pH se ajustó utilizando disoluciones de ácidos en  $\text{D}_2\text{O}$  y NaOD y el pD se calculó a partir de los valores de pH utilizando la correlación,  $\text{pH} = \text{pD} - 0.4$ .<sup>7</sup>

El procesado de los espectros se realizó con el programa MESTRENOVA.

### 3.3. Espectroscopía de masas.

-Los espectros de masas ESI se realizaron con un espectrómetro de masas de trampa de iones, Esquire 3000 plus (Bruker) del SCSIE de la Universidad de Valencia.

Los espectros de masas de alta resolución (HR-ESI mass) se realizaron partiendo de una disolución agua/metanol (50/50 vol/vol) y fueron medidos en modo positivo usando un espectrómetro de masas Triple TOF 5600 hybrid quadrupole time-of-flight (TOF). Se utilizó  $\text{N}_2$  como cortina de gas nebulizado. Los experimentos se llevaron a cabo con un voltaje de 5300 V y con las fuentes de iones en fase gas GS1 y

GS2 a 35 psi. y 723.15 K. Para el análisis de los datos se utilizó el programa ABSCIEX Peak View.

-Para la espectrometría MALDI-TOF las muestras se prepararon en agua con una concentración de  $1 \times 10^{-3}$  M y fueron analizadas en un espectrómetro 5800 MALDI TOFTOF (ABSciex) en modo reflector lineal (3000 disparos en cada posición) en un rango de masas de 350-35000 m/z y en modo lineal en un rango de 3500-25000 Da.

Previamente, se calibró con 1  $\mu$ L de mezcla de calibrado TOFTOF (ABSciex), en 13 posiciones. Solo el modo reflector dio señal. El análisis se realizó en la Unidad de Proteómica del SCSIE de la Universidad de Valencia.

### **3.4. Espectroscopía de Absorción UV-Visible.**

Los espectros de absorción se midieron con un espectrofotómetro UV-vis Agilent 8453.

Se utilizaron cubetas de cuarzo Hellma con un camino óptico de 1 cm y la temperatura se mantuvo constante a  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ .

### **3.5. Espectroscopía de Fluorescencia.**

La luminiscencia es una emisión de fotones ultravioletas, visibles o infrarrojos por especies electrónicamente excitadas.<sup>8</sup>

Los compuestos luminiscentes pueden ser de diferentes clases:

Compuestos orgánicos: hidrocarburos aromáticos (naftaleno, antraceno...), fluoresceína, rodaminas, coumarinas, aminoácidos, polienos, etc.

Compuestos inorgánicos: iones lantánidos, gases dopados (con Nd, Mn, Ce, etc), iones uranilo ( $\text{UO}_2^+$ ), cristales (ZnS, CdSe, GaS, etc), etc.

Compuestos organometálicos: complejos de rutenio, complejos con iones lantánidos, complejos con agentes quelato fluorogénicos, etc.

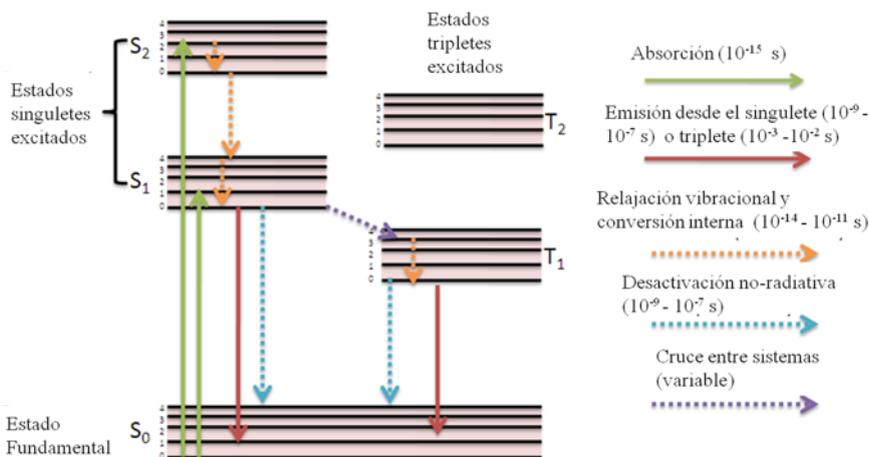
La fluorescencia y la fosforescencia son procesos fotoluminiscentes. En estos procesos se produce una absorción de fotones por parte de las especies absorbentes que lleva a un electrón de un estado electrónico fundamental a un estado electrónico excitado. Estas especies excitadas se relajan mediante una emisión de fotones. Si la emisión se debe al pasar un electrón del estado electrónico singulete excitado ( $S_1$ ) al estado electrónico singulete fundamental ( $S_0$ ) se produce un proceso de emisión de fluorescencia  $S_1 \rightarrow S_0$ . Sin embargo si la relajación del estado  $S_1$  al  $S_0$  se produce pasando los electrones por un estado triplete excitado intermedio ( $T_1$ ) se trata un fenómeno de fosforescencia  $S_1 \rightarrow T_1 \rightarrow S_0$

Otros procesos de relajación son:

-La conversión interna donde se produce una transición no-radiativa entre dos estados electrónicos con el mismo número de spin, a través de una relajación vibracional. El exceso de energía se transfiere a las moléculas de disolvente mediante colisiones.

-Cruces entre sistemas y procesos subsecuentes: En estos casos los electrones excitados en  $S_1$  son transferidos a un estado triplete  $T_1$ . A partir de este estado el electrón puede sufrir diferentes procesos de des-excitación como fosforescencia, des-excitación no radiativa, transiciones triplete-triplete o fluorescencia retrasada.

Todos estos procesos pueden observarse con mayor detalle en el diagrama Perrin–Jablonski que se muestra en el esquema 1.



**Figura 3.1.** Diagrama Perrin –Jablonski. Se muestran los procesos de excitación y des-energización del sistema.

La fluorescencia depende de tres factores: tiempo de vida, rendimiento cuántico y temperatura.

-El tiempo de vida ( $\tau_S$ ) del estado excitado depende de la constante de desactivación radiativa ( $k_r^S$ ) y de la constante de desactivación no-radiativa ( $k_{nr}^S$ ).

$$\tau_S = \frac{1}{k_{nr}^S + k_r^S}$$

Por tanto el tiempo de relajación del fluoróforo es fundamental para que se produzca la fluorescencia.

-El rendimiento cuántico del sistema que es la relación entre el número de electrones emitidos respecto a los fotones absorbidos.

$$\Phi_F = \frac{k_r^S}{k_{nr}^S + k_r^S} = k_r^S \tau_S$$

-El aumento de la temperatura favorece los procesos de relajación no-radiativos por lo que disminuye la emisión del sistema, aunque no en gran medida.

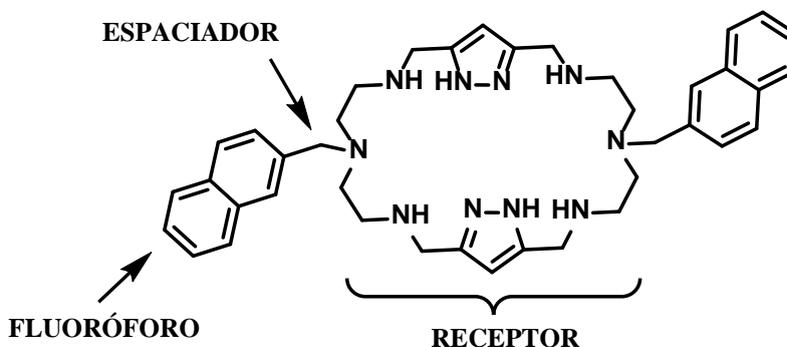
Para diseñar receptores moleculares fluorescentes que puedan actuar como sensores de pH, de aniones o de cationes orgánicos o

inorgánicos, es necesario tener en cuenta dos aspectos importantes: los grupos fluoróforos y la naturaleza del receptor.

Los grupos fluoróforos que nos permiten medir los espectros de emisión de fluorescencia y observar los cambios en ellos al interaccionar el receptor con la especie a detectar. Estos grupos deben tener unas propiedades adecuadas para que se comporten bien en el medio donde se realizarán los experimentos (en nuestro caso agua) y deben facilitar, en la medida de lo posible, la interacción con las especies de estudio.

El receptor, es decir el macrociclo poliamínico que es responsable de interaccionar con las especies químicas, debe tener una estructura que se ajuste a las características de la especie para que la interacción sea lo más fuerte posible, además debe estar unido al fluoróforo de manera que al interaccionar con las especies transmita los cambios producidos al fluoróforo, de forma que se pueda apreciar una variación en la emisión de fluorescencia.

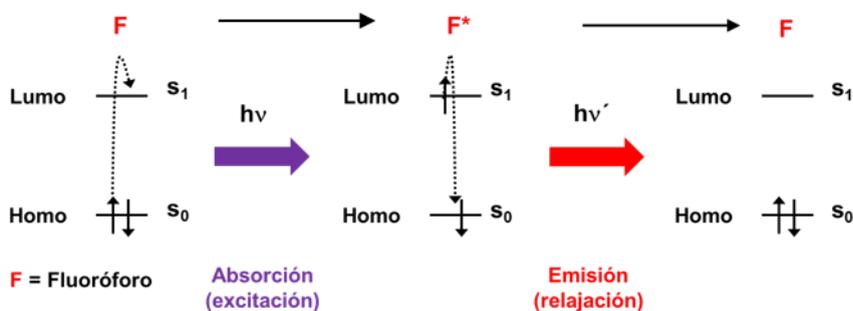
En este trabajo se ha realizado la síntesis de dos receptores fluorescentes que consisten en, un macrociclo poliamínico con unidades espaciadoras de pirazol y dos grupos, metilnaftaleno (**L1**) o dansilo (**L2**), como unidades fluoróforas.



Esquema 3.1. Representación del receptor L1.

La emisión de fluorescencia variará al interactuar el receptor con el sustrato, ya que si en esa interacción intervienen los nitrógenos contiguos a los grupos fluorescentes del macrociclo provocará variaciones en la distribución de cargas que pueden influir en el fenómeno de fluorescencia.

De forma esquemática se puede representar el proceso de fluorescencia según se reproduce en el esquema 3.

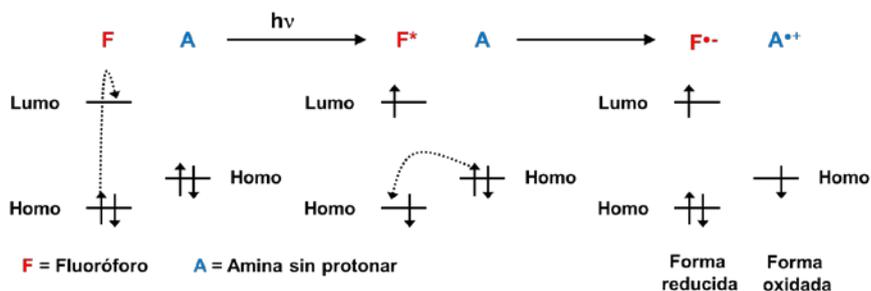


**Esquema 3.2.** Representación de la transferencia de electrones durante el fenómeno de fluorescencia.

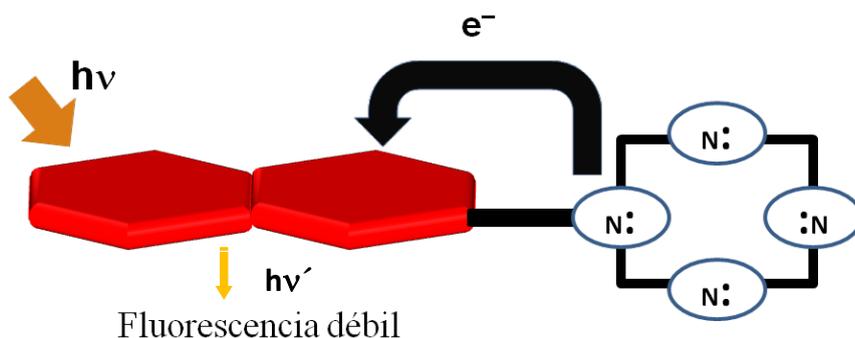
La presencia de especies dadoras o receptoras de electrones hace que el sistema se complique debido a la aparición de nuevos orbitales moleculares. Esto provoca que los electrones puedan tomar otros caminos en la relajación o que intervengan electrones ajenos al proceso de excitación.

Como grupos dadores tenemos:  $-H$ ,  $(CH_3)_2N^-$ ,  $CH_3-O^-$ ,  $HS^-$ , antraceno, fenantreno, pireno, etc. Estos grupos tienen pares de electrones no enlazados en los orbitales HOMO o densidad de carga que puede ser transmitida a la especie electrónicamente excitada del fluoróforo desactivando la fluorescencia mediante un mecanismo de transferencia electrónica fotoinducida (PET).

En el caso del receptor **L1** el fluoróforo está unido directamente a un grupo electrón-dador  $(CH_2)_2N^-$  (esquemas 4 y 5).



**Esquema 3.3.** Transferencia de electrones cuando el fluoróforo tiene una amina no protonada cercana.

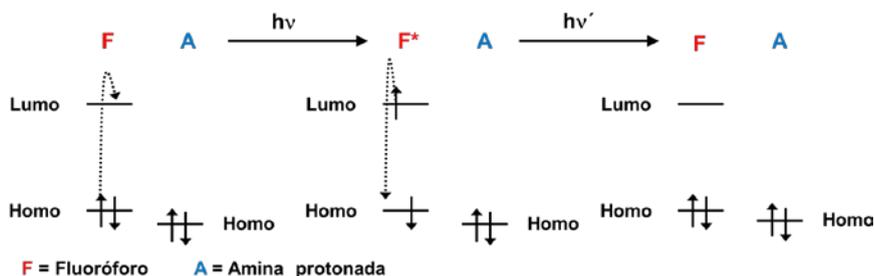


**Esquema 3.4.** Proceso de quenching de la fluorescencia en el receptor L1 cuando tiene las aminas no protonadas cercanas.

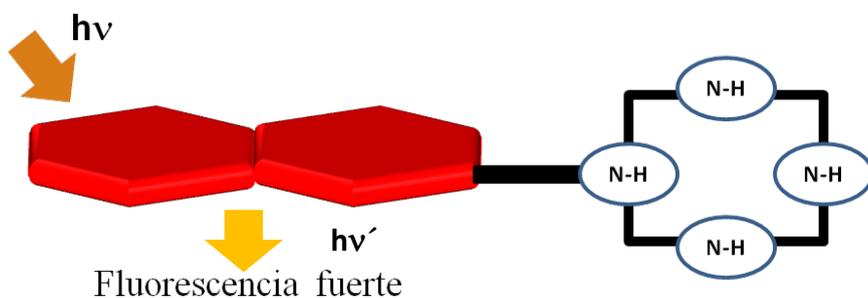
Por tanto cuando las aminas unidas al fluoróforo estén desprotonadas se producirá un descenso de la emisión de fluorescencia.

De esta manera funciona un sensor de pH. Dependiendo del pH las aminas están o no protonadas y se puede observar la variación de la intensidad de emisión de fluorescencia.

Cuando las aminas están protonadas los electrones se encuentran bloqueados por los protones, la energía de los HOMO de la amina se estabilizan. Cuando esto se produce, no se pueden transferir los electrones a los grupos fluoróforos y la fluorescencia ya no se ve afectada (esquemas 6 y 7).



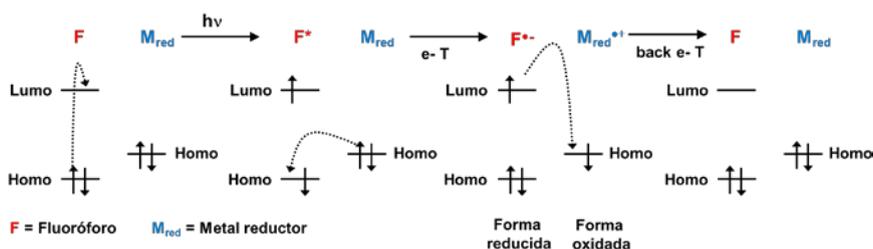
**Esquema 3.5.** Transferencia de electrones cuando el fluoróforo tiene una amina protonada cercana.



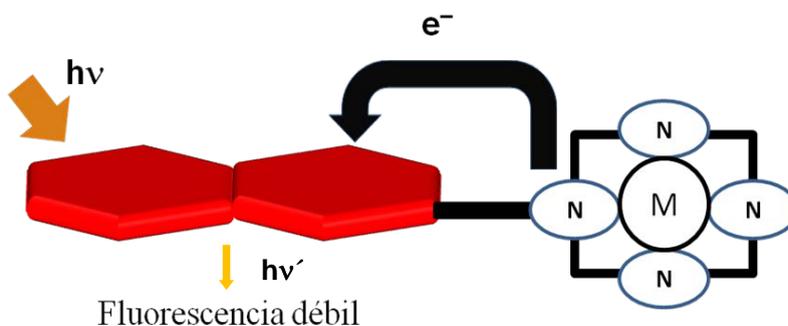
**Esquema 3.6.**Proceso de la fluorescencia en el receptor L1 cuando tiene las aminas protonadas cercanas.

Otro caso de disminución (quenching) de la fluorescencia es el producido por especies reductoras u oxidantes. Normalmente se produce cuando el receptor interacciona con un catión metálico que presente propiedades reductoras ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ) u oxidantes.

En caso de un metal reductor, una vez excitado el fluoróforo puede producirse una transferencia electrónica desde el HOMO del metal al  $S_0$  del fluoróforo, y el electrón del estado excitado del fluoróforo  $S_1$  pasa al orbital semiocupado del metal por un proceso no-radiativo de retrodonación (back-e T). De esta manera se inhibe la fluorescencia (esquemas 8 y 9).

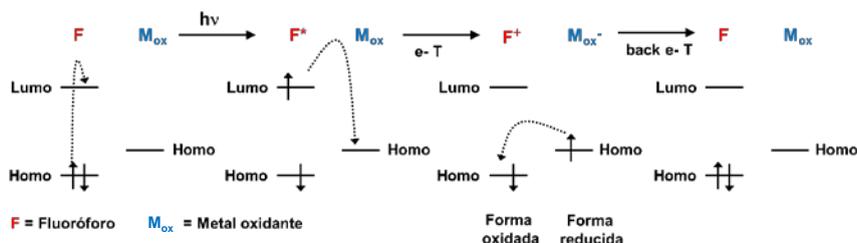


**Esquema 3.7.** Transferencia de electrones cuando el fluoróforo tiene una amina cercana coordinada con catión metálico reductor.



**Esquema 3.8.** Proceso de la fluorescencia en el receptor L1 cuando tiene las aminas coordinadas con un catión metálico reductor.

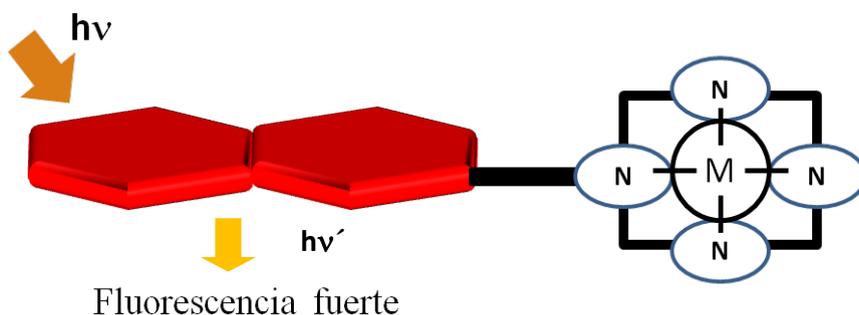
Quando el metal con el que se produce la interacción tiene carácter oxidante, se produce una transferencia de electrones desde el estado excitado del fluoróforo a los orbitales vacíos del metal, seguido de una retrodonación desde el metal al estado fundamental del fluoróforo. Este proceso inhibe también la fluorescencia (esquemas 10 y 11).



**Esquema 3.9.** Transferencia de electrones cuando el fluoróforo tiene una amina cercana coordinada con catión metálico oxidante.

Un efecto contrario al quenching es el efecto CHEF (*Chelation Enhancement of the Fluorescence Emission*)<sup>9</sup> en el cual se produce un aumento de fluorescencia al interaccionar un catión metálico con el receptor. Este efecto se produce cuando los cationes metálicos tienen todas las capas de electrones de valencia completas y son estables desde el punto de vista redox. Los cationes metálicos que cumplen estos requisitos son el Zn(II) y Cd(II) que tienen configuración electrónica  $d^{10}$ , los cationes de metales alcalinos, alcalino-térreos, etc.

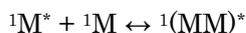
La coordinación con el catión estabiliza el par de electrones de la amina evitando el PET y así la fluorescencia aumenta.



**Esquema 3.10.** Transferencia de electrones cuando el fluoróforo tiene una amina cercana coordinada con un catión metálico sin carácter RED-OX.

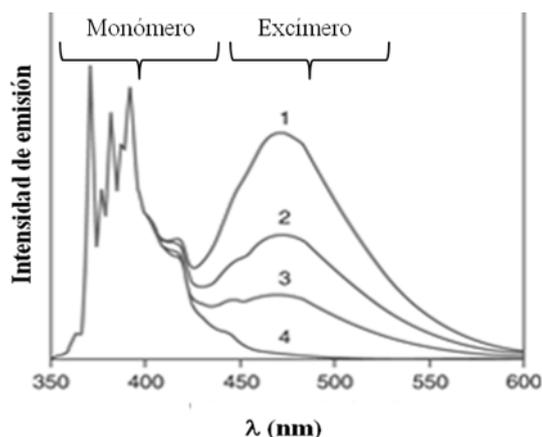
Dos fenómenos que también influyen en la variación de la intensidad emisión de fluorescencia de un fluoróforo son los excímeros y exciplejos.

Un excímero es un dímero en el estado excitado (el término excímero proviene de la contracción de “**excited dimer**”). Se forman a partir de la colisión entre una molécula excitada y una molécula idéntica sin excitar):



La representación  $(MM)^*$  indica que la energía de excitación está deslocalizada sobre las dos unidades.

Los excímeros se forman normalmente entre hidrocarburos aromáticos como el naftaleno, el pireno, etc (figura 1). La banda debida al excímero aparece a longitudes de onda más altas y no muestra bandas vibracionales.



**Figura 3.2.** Excímero intermolecular del pireno al aumentar su concentración.

Los excímeros dependen de la distancia de separación entre los dos fluoróforos y de la orientación entre ellos, siendo máximos a distancias de  $\pi$ -stacking y orientación cara-cara.

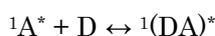
El comportamiento del monómero (banda de emisión típica de la unidad fluorófora) y del excímero pueden ser independientes, aunque la intensidad de emisión del excímero es mayor que la del monómero.

Un factor importante para la formación de excímeros intermoleculares es la concentración, ya que facilita el número de colisiones intermoleculares.

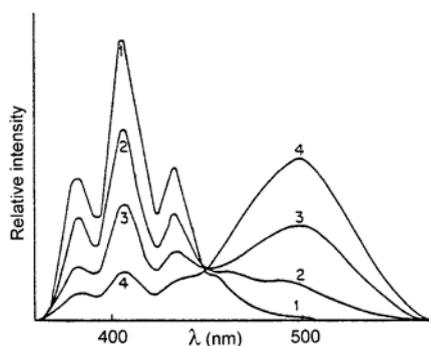
Los excímeros intramoleculares pueden formarse si la molécula posee dos o más unidades fluoróforas, que puedan acercarse y orientarse de manera que se forme el excímero. En este caso el proceso es independiente de la concentración, pero sí que depende de la variación de estructura del receptor, de forma que se favorezca o no el

acercamiento entre los fluoróforos. La inclusión del catión metálico puede producir una modificación estructural adecuada que ayude a formar el excímero.

Los Exciplejos son complejos en estado-excitado (proviene de **complejo excitado**). Se forman por la colisión de una molécula excitada (electrón dadora (D) o aceptora (A)) con una molécula diferente des-excitada (electrón aceptora o dadora).



La formación de los exciplejos depende de la concentración de las dos especies y aumenta con ella, ya que el número de colisiones es mayor. La emisión de los exciplejos suelen aparecer a mayor longitud de onda y forman bandas desestructuradas. La formación del exciplex puede provocar la disminución de la intensidad del monómero ya que se puede producir una competencia en la forma de relajación del estado excitado del fluoróforo.



**Figura 3.3.** Espectro de fluorescencia del antraceno (1) ( $3 \times 10^{-4}$  M) en presencia de dietilanilina en concentraciones crecientes (2-4). Aparición del exciplejo a 500 nm.

Para determinar la intensidad de emisión de fluorescencia a partir de los espectros obtenidos en el fluorímetro, se realiza una serie de correcciones. Estas correcciones son:

-Corrección de dilución: Se realiza para corregir la variación de la concentración al variar el volumen cuando se añade la especie a analizar.

$$\Delta V = \frac{V_{\text{Total}}}{V_0}$$

-Corrección de absorbancia: Sirve para corregir la variación de absorbancia por parte de la muestra. También tiene en cuenta que la especie que se quiere analizar absorba en el mismo intervalo que el fluoróforo del receptor.

$$\Delta A = \frac{(1 - 10^{-A}) A_0}{A_{\text{Total}}}$$

Donde  $A_0$  es la absorbancia inicial y  $A_{\text{Total}}$  la absorbancia en cada punto. La fórmula final que se utiliza para calcular la emisión de fluorescencia de una muestra es:

$$I = \frac{I_0 V_{\text{Total}} (1 - 10^{-A}) A_0}{A_{\text{Total}}}$$

Los espectros de fluorescencia se han realizado con un fluorímetro PTI modular con lámpara de Xenón. La geometría utilizada ha sido siempre en ángulo recto. Las celdas utilizadas son de cuarzo Hellma con 1 cm de camino óptico. La temperatura estaba termostatada a  $298.0 \pm 0.1$  K.

El intervalo de medida en los sistemas estudiados ha sido en el caso del receptor **L1** entre 300-500 nm con una longitud de onda de excitación de 280 nm y en el caso del receptor **L2** entre 400-750 nm con una longitud de onda de excitación de 309 o 333 nm.

La concentración de las disoluciones se ha ajustado para que la absorción a la longitud de onda de excitación no superase 0.2.

Los datos de fluorescencia se han corregido con la absorbancia y con la dilución de volumen necesario para ajustar el pH.

Para ajustar el pH en las valoraciones se han utilizado disoluciones de HCl y NaOH en agua milliQ a diferentes concentraciones.

### 3.6. Rendimientos cuánticos.

Las medidas de rendimientos cuánticos se han realizado en aire, utilizando un sistema de medidas de rendimientos cuánticos Hamamatsu modelo C9920-05. El sistema consiste en una fuente de radiación de excitación en forma de una lámpara de xenón unida a un monocromador, una esfera de integración y un espectrómetro multicanal.

Los rendimientos cuánticos fueron obtenidos excitando a 280 nm en el caso del receptor **L1** y a 333 nm para el receptor **L2**.

### 3.7. Cálculos teóricos.

Todos los cálculos teóricos realizados para el receptor **L1** y **L2** fueron obtenidos mediante la aproximación de la teoría de densidad funcional (DFT) usando la revisión C.02 del programa Gaussian 09,<sup>10</sup> la correlación de intercambio funcional de tres parámetros de Becke B3LYP<sup>11,12</sup> junto con el 6-31G\*\* set de datos para átomos de C, H, y N<sup>13</sup> y el “double- $\zeta$ ” quality LANL2DZ set de datos para el elemento Zn.<sup>14</sup> Un potencial nuclear efectivo (EPC) sustituye al núcleo de electrones internos del Zn dejando el núcleo externo de los electrones (3s)<sup>2</sup>(3p)<sup>6</sup> y los electrones de valencia (3d)<sup>10</sup> del Zn(II). Los efectos del disolvente se consideraron con la teoría del campo de reacción autoconsistente (SCRf (self-consistent reaction field theory)) usando la aproximación del modelo polarizado continuo (PCM) para modelizar la interacción con el disolvente.<sup>15,16</sup> El modelo polarizado continuo considera al disolvente como un medio continuo con una constante dieléctrica  $\epsilon$ , y representa al soluto por medio de una cavidad construida con un

número de esferas interenlazadas.<sup>17-19</sup> Los orbitales moleculares fueron calculados en agua usando B3LYP/6-31G\*\* optimizando las geometrías.

Los cálculos DFT realizados para la modelización del complejo (H<sub>2</sub>O@[Cu<sub>4</sub>(H-2L4)<sub>2</sub>]) se llevaron a cabo usando la revisión B.01 del programa Gaussian 09,<sup>10</sup> B3LYP y M06-02X<sup>20</sup> junto con los sets de datos 6-31G\*\*<sup>21</sup> y 6-311G(2d,p)<sup>22</sup> usados extensivamente en cálculos cuánticos ab initio.

Para modelizar los espectros UV-Visible del sistema [Cu<sub>4</sub>(H-2L4)<sub>2</sub>] se utilizaron los cálculos DFT dependientes del tiempo (TDDFT).<sup>23</sup> En estos cálculos se utilizaron los set de datos 6-31G\*\* + LANL2DZ-ECP. Estos sets de datos utilizan el Los Alamos Effective Core Potential en los átomos de metales de transición y para el resto de átomos utilizan el tipo de base Pople. El set de datos LANL2DZ incluye un pseudopotencial para los electrones internos del Cu(II) lo que reduce el esfuerzo computacional e introduce un tratamiento implícito de los efectos relativistas escalares.

### 3.8. Cromatografías.

El seguimiento de reacciones se realizó mediante cromatografías de capa fina empleando cromatofolios de gel de sílice Merck 60 PF<sub>254</sub>, y de óxido de aluminio Merck, detectando los compuestos con luz UV (254 nm).

La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice 60 (Merck, tamaño de partícula: 0.040-0.063 mm).

### 3.9. Difracción de rayos X de monocristal.

En la determinación de las estructuras cristalinas de los compuestos que se presentan en este trabajo se han utilizado los siguientes equipos:

-Difractómetro Bruker-Nonius KappaCCD con un detector APEX-II, monocromador de grafito con radiación Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) disponible en el SCSIE de la Universidad de Valencia. La adquisición y el tratamiento de datos se realizaron con los programas COLLECT y DENZO-SMN.<sup>24</sup>

-Difractómetro Gemini Supernova de Oxford Diffraction con radiación CuK $\alpha$  ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ) del departamento de química de la Universidad de Jyväskylä (Finlandia).

-Difractómetro Agilent Super-Nova con radiación Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) y monocromador de espejo disponible en el ICMOL de la Universidad de Valencia. La toma y tratamiento de datos se realizó con el programa CRYALISPRO.<sup>25</sup> La corrección de absorción de las intensidades se realizó mediante un método de indexado analítico de las caras.<sup>26</sup>

La temperatura de la toma de datos fue a temperatura ambiente (293 K), o bien, a baja temperatura (120 K) dependiendo de los equipos y la disponibilidad de criostato.

Los programas de resolución de estructuras utilizados han sido: SUPERFLIP, SIR-92 y SHELXT.

El refinado de las estructuras se ha realizado con un método de mínimos cuadrados mediante los programas SHELXL-97 y SHELXL-2013 dentro de los programas WINGX<sup>27</sup> y OLEX2.<sup>28</sup>

Todos los átomos que no son hidrógenos se han modelizado con parámetros térmicos anisotrópicos. Los átomos de hidrógeno se han incluido en las posiciones adecuadas con parámetros térmicos isotrópicos.

Las figuras de las estructuras cristalinas se han obtenido a partir del programa MERCURY.<sup>29</sup>

### **3.10. Estudios de susceptibilidad magnética.**

Las medidas de susceptibilidad magnética de muestras policristalinas fueron medidas en un intervalo de temperatura de 2-300 K con un magnetómetro Quantum Design SQUID usando un campo magnético aplicado de 1 T. Las correcciones diamagnéticas de los átomos constituyentes fueron estimadas con la constante de Pascal y se utilizó un valor de  $60 \times 10^{-6} \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  para el paramagnetismo independiente de la temperatura de cada ion Cu(II).

### **3.11. Análisis elemental.**

Los análisis elementales se realizaron con un Analizador Elemental Carlo-Elba modelo EA1108 CHNS-O disponible en el SCSIE de la Universidad de Valencia.

### 3.12. Bibliografía.

- (1) Gran, G. *Analyst* **1952**, *77*, 881.
- (2) J. Rossoti, F.; Rossoti, H. *J. Chem. Educ.* **1966**, *42*, 375.
- (3) Fontanelli, M.; Micheloni, M. In *Proceedings of the Spanish-Italian Congress on Thermodynamics of metal Complexes*, Peñíscola, Castellón, 1990.
- (4) Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Talanta* **1996**, *43*, 1739.
- (5) Alderighi, L.; Gans, P.; Ienco, A.; Peters, D.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Coordination Chemistry Reviews* **1999**, *184*, 311.
- (6) Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. 1999.
- (7) Covington, A. K.; Paabo, M.; Robinson, R. A.; Bates, R. G. *Anal. Chem.* **1968**, *40*, 700.
- (8) Valeur, B. *Molecular Fluorescence. Principles and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
- (9) Bernardo, M. A.; Pina, F.; García-España, E.; Latorre, J.; Luis, S. V.; Llinares, J. M.; Ramírez, J. A.; Soriano, C. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3935.
- (10) M. J. Frisch, G. W. T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo,

---

R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox In *Gaussian 09, Revision D.01*; Gaussian, I., Ed. Wallingford 2009.

(11) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1988**, *88*, 2547.

(12) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*.

(13) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; Defrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.

(14) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.

(15) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.

(16) Cramer, C. S.; Truhlar, D. G. *Solvent Effects and Chemical Reactivity*; Tapia: Dordrecht, 1996.

(17) Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117.

(18) Miertus, S.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1982**, *65*, 239.

(19) Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 43.

(20) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

(21) Hehre, J. W. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.

(22) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.

(23) Dreuw, A.; Head-Gordon, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4009.

(24) Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods in Enzymology, volume 276 "Macromolecular Crystallography"*; Elsevier: USA, 1997.

(25) CrysAlisPro; 1.171.36.28. ed.; Agilent Technologies: 2012.

- (26) Clark, R. C.; Reid, J. S. *Acta Cryst.* **1995**, *A51*, 887.
- (27) Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 836.
- (28) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Cryst.*, *52*, 339.
- (29) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; R. Edgington, P.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; R. Taylor; Streek, J. v. d.; Wood, P. A. *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 466.

# 4

## Synthesis

**Note: This chapter has intentionally been written in English in order to obtain the European Doctorate.**

*Nota: Este capítulo ha sido intencionadamente escrito en inglés para la obtención del Doctorado Europeo.*



#### 4.1. Introduction.

A family of macrocycles containing two or three *1H*-pyrazole units attached to two polyamine chains has been synthesised (figure 4.1) to achieve the objectives described in this theses.

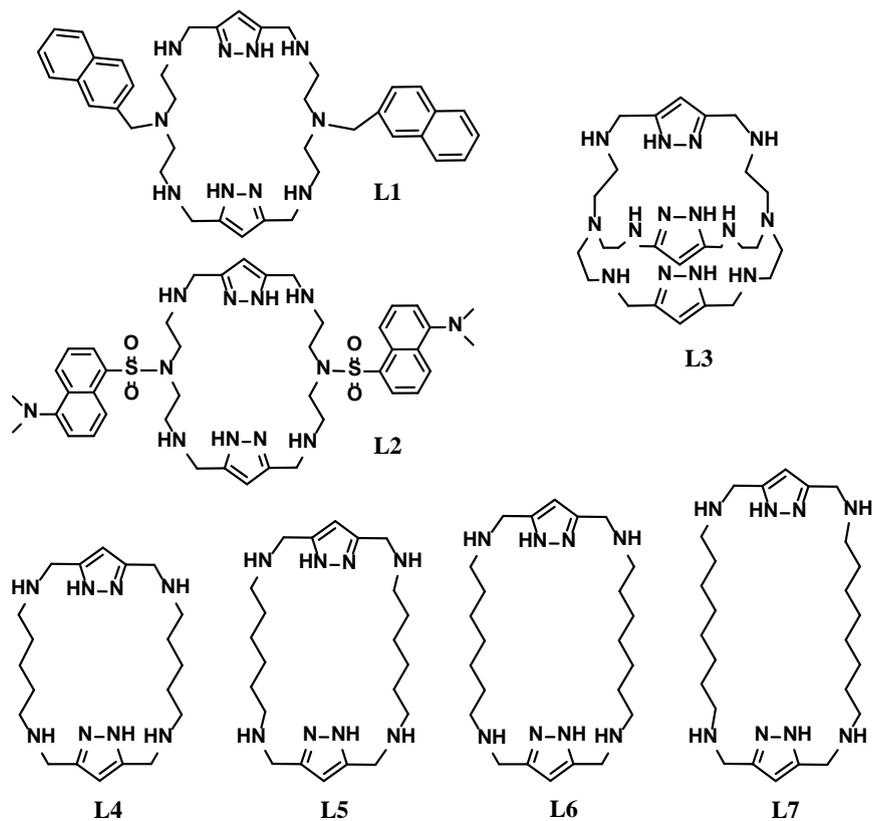


Figure 4.1. Synthesized macrocyclic ligands.

The synthesis of the ligands has been done using methods described in the work of Dr. Pilar Navarro and Dr. Enrique García-España.<sup>1-6</sup> The general procedure consists of a 2+2 condensation of the *1H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde rings with the corresponding amine. The resulting imine is reduced with  $\text{NaBH}_4$  to obtain the macrocyclic polyamine (figure 4.2).

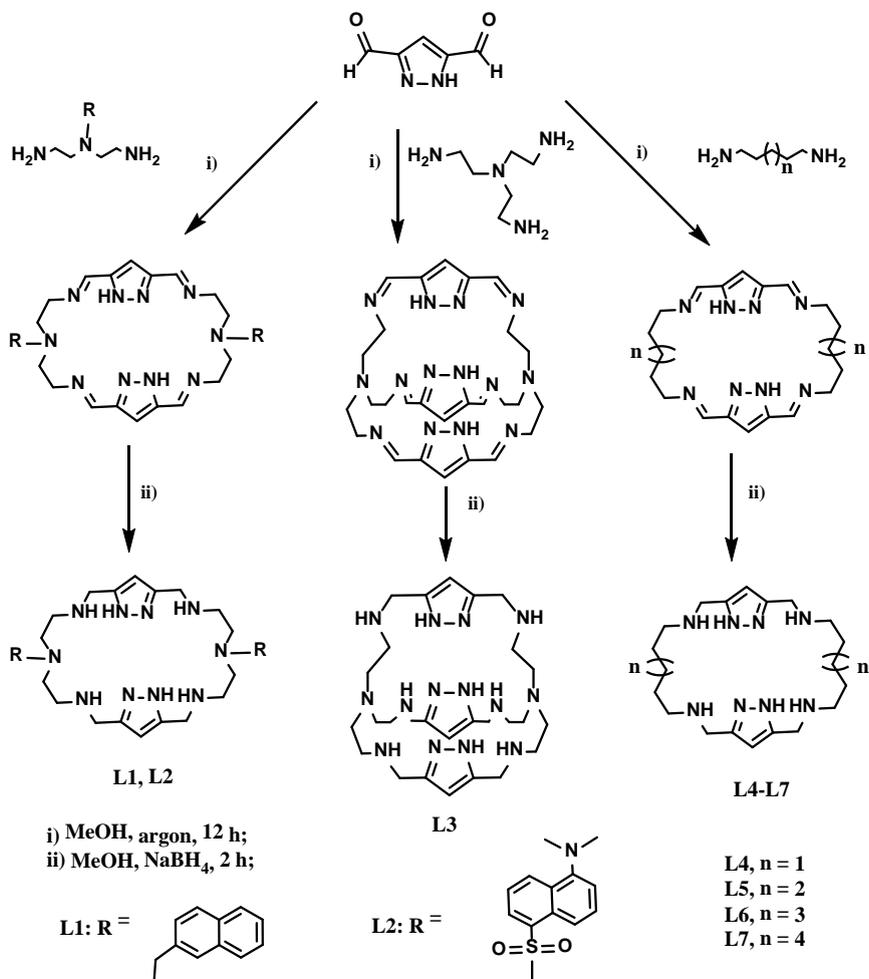


Figure 4.2. Synthesis of the receptors L1-L7.

## 4.2. Synthesis of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde.

The synthesis of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde<sup>7</sup> was carried out using 1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid as starting material. The first step is the esterification of the carboxylic groups with HCl (1.25 M) in ethanol. The dicarboxylic ring is then reduced to 3,5-bis(hydroxymethyl)-1*H*-pyrazole with diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H) at -80 °C. Finally, the hydroxyl groups of the ring are oxidized with MnO<sub>2</sub> to give the 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde (figure 4.3).

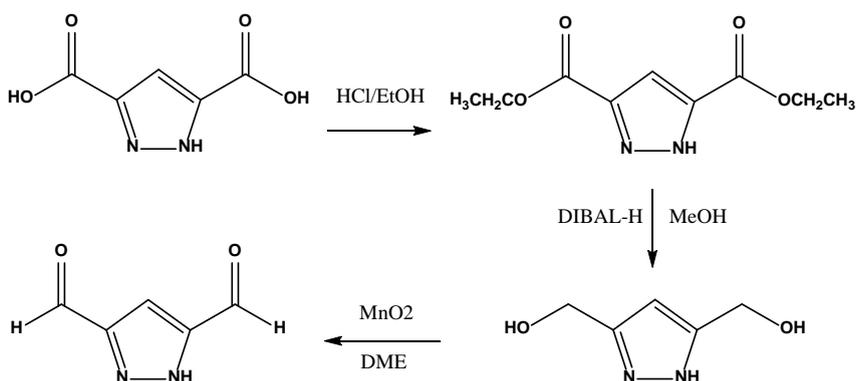
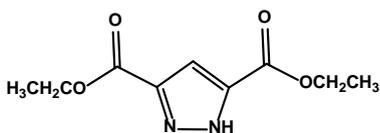
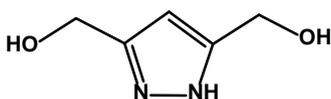


Figure 4.3. Synthetic route of 1*H*-pyrazol-3,5-dicarbaldehyde.

**Ethyl 1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate.**

The 1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid (5 g, 32.1 mmol) was dissolved in 115 mL of a HCl solution in EtOH (1.25 M) and stirred for one week using a suitable system to prevent escape of HCl gas. The reaction mixture was neutralized with an aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). The organic layer was dried with anhydrous MgSO<sub>4</sub>. Finally, the solvent was removed in vacuum.

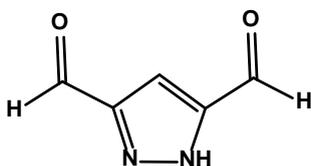
Yield: 5.02 g (82.3 %); m. p.: 52-53. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.41 (s, 1H), 4.44 (q, J = 7.2, 4H), 1.41 (t, J = 7.2, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.03 (C6), 139.1 (C3-5), 111.61 (C4), 62.96 (C7), 13.63 (C8). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3260, 1720. EM (FAB, m-NBA): m/z 425 (2MH<sup>+</sup>, 38), 213 (MH<sup>+</sup>, 100), 167 (67). Anal. Calc. for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (212.21) C, 50.94; H, 5.66; N, 13.21; Found: C, 50.5, H, 5.6, N, 13.0.

**3,5-bis (hydroxymethyl)-1*H*-pyrazole.**

125 ml of 1.5 M DIBAL-H in toluene was slowly added to a solution of ethyl 1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate (8.48 g, 40 mmol) in 60 ml of anhydrous toluene and stirred for 12 hours at -78 °C under argon. The solution was cooled to -15 °C and 50 ml of MeOH were added slowly to neutralise the DIBAL-H excess. The resulting solid was extracted in a continuous Soxhlet extractor for 4 days with MeOH. The solvent was evaporated and the oil obtained was recrystallized from ethyl acetate yielding a yellow crystalline solid.

Yield: 3.2 g (65%); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O), δ: 6.20 (s, 1H, H4), 4.49 (s, 4H, H6); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 148.31 (C3, C5), 102.93 (C4), 56.01 (C6). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3120. EM (ESI<sup>+</sup>, MeOH): m/z 279 (2M<sup>+</sup> Na<sup>+</sup>, 19), 151

(M+Na<sup>+</sup>, 100), 167 (67). Anal. Calc. for C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (128.13) C, 46.88; H, 6.25; N, 21.88; Found: C, 46.9, H, 6.2, N, 21.6.



**1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde.**

Small portions of solid MnO<sub>2</sub> (8.7 g, 100 mmol) were slowly added to a hot solution of 3,5-bis-(hydroxymethyl)-1*H*-pyrazole (1.28 g, 10 mmol) in DME (100 mL). The mixture was stirred for 2 hours. Then, it was directly filtered through celite, which had previously been washed with 300 ml of hot MeOH. The solvent was removed to yield a white solid.

Yield: 972 mg (78%); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 9.97 (s, 2H, H6), 7.42 (s, 1H, H4); <sup>13</sup>C NMR (DMSO) δ: 185.07 (C6), 148.22 (C3-5), 110.53 (C4). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3100, 1690. EM (ESI<sup>+</sup>, MeOH): m/z 123 (M-H<sup>+</sup>, 63). Anal. Calc. for C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (124.10) C, 48.39; H, 3.25; N, 22.57; Found: C, 48.2, H, 3.5, N, 22.6.

### 4.3. Synthesis of the amine precursors.

The polyamine used to synthesise macrocycles **L1** and **L2** were modified previously to the condensation reaction. The first step was the protection of the primary amine groups of the 1,5-diamino-3-azapentane with phthalic anhydride. The subsequent step was the alkylation of the secondary NH group of the protected polyamine with 2-bromomethylnaphthalene<sup>8</sup> or dansyl chloride<sup>9</sup> in basic medium. The final step was the removal of the phthalimido groups by treatment with hydrazine at reflux (figure 4.4).<sup>10</sup>

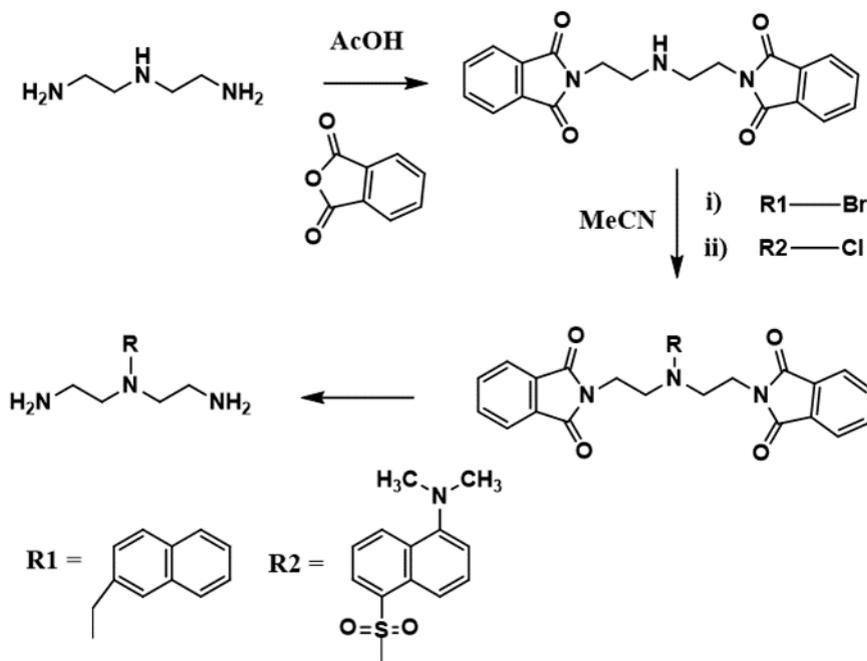
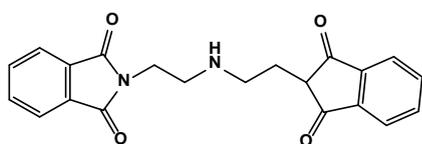


Figure 4.4. Synthetic route of the precursor amines.

**1,5-diphthalimido-3-****azapentane**

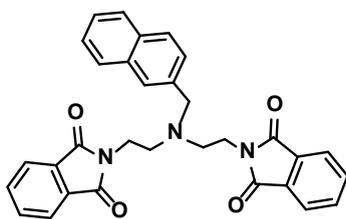
Diethylenetriamine (13.3 g, 0.10 mmol) was added dropwise

over 45 min using a dropping funnel to a solution of phthalic anhydride (33.2 g, 0.20 mmol) in 160 ml of glacial acetic acid. After the addition, the reaction was left for one day at reflux under argon. The solvent was removed and the residue was dissolved in 160 ml of hot ethanol. Then, it was cooled under stirring until a white precipitate formed, which was isolated by filtration and washed with cold ethanol.

Yield: 29.3 g (81%)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.81-7.77 (m, 4H), 7.75-7.73 (m, 4H), 3.59 (t,  $J=6$  Hz, 4H), 2.76 (t,  $J=6$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.8, 134.1, 131.6, 122.7, 46.2, 37.2. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3415, 3285, 1750, 1695, 1685, 1370, 1025, 700. EM (ESI $^+$ , MeCN/MeOH):  $m/z$  418 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 396 ( $\text{MH}^+ + \text{MeOH}$ , 35), 386 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ , 100), 364 ( $\text{MH}^+$ , 75). Anal. Calc. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$  (363.37) C, 66.11; H, 4.72; N, 11.56; Found: C, 66.3, H, 4.8, N, 11.9.

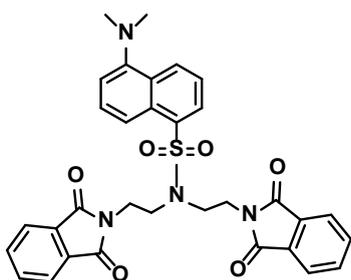
*General alkylation procedure*

In a 250 ml round bottom flask, dansyl chloride or 2-bromomethylnaphthalene (14.8 mmol), potassium carbonate (2.05 g, 14.8 mmol) and 1,5-diphthalimido-3-azapentane (3.59 g, 9.88 mmol) were dissolved in MeCN (150 ml). A spatulaful of KI was also added and the reaction was refluxed for three days with stirring under argon. The product obtained was filtered and washed with cold EtOH. The solvent was removed under vacuum and the dry residue was treated with  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml). The product was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml), the organic layer was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , and the solvent removed in vacuum to give a yellow solid.



**3-(naphthalen-2-ylmetil)-1,5-diphthalimido-3-azapentane**

Yield: 4.57 g (92.5%);  $^1\text{H}$  RMN (DMSO)  $\delta$ : 8.10-8.03 (m, 4H), 7.90-7.77 (m, 10H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.76 (t,  $J = 6$  Hz, 4H), 2.60 (t,  $J = 6$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO): 156.29, 137.38, 133.27, 132.12, 128.65, 127.96, 127.81, 127.75, 127.37, 126.29, 128.89, 125.65, 59.10, 55.04 39.88. Anal. Calc. for  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$  (503.18) C, 73.94; H, 5.00; N, 8.34; Found: C, 64.3, H, 8.4, N, 8.5.



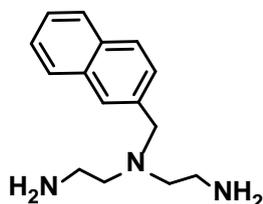
**3-(Dansyl)-1,5-diphthalimido-3-azapentane**

Yield: 5.39 g (91.4 %);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2.63 (s, 6H), 3.78-3.88 (m, 8H), 6.61 (d, 1H,  $J = 7$  Hz), 7.12-7.18 (dd, 1H,  $J = 9$  Hz), 7.38-7.33 (dd, 1H,  $J = 9$  Hz), 7.55 (br s, 8H), 7.70 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ ), 8.03-8.06(m, 2H). Anal. Calc. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  (596.17) C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39; S, 5.37 Found: C, 64.3, H, 4.80, N, 9.5, S, 5.4.

*General procedure to remove the amino protecting groups*

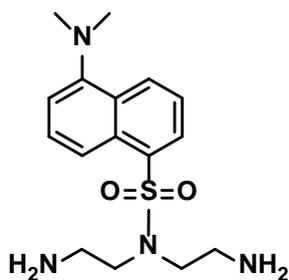
In a 250 ml round bottom flask, the protected amine (9 mmol), and hydrazine monohydrate (9.90 g, 197 mmol) were dissolved in 260 mL of EtOH. The reaction was refluxed under argon for 24 hours, after which the mixture was evaporated to dryness. The residue obtained was dissolved in dry EtOH, filtered, washed with cold EtOH and dried. The product was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml), the organic layer was dried with  $\text{MgSO}_4$  and evaporated to dryness.

**1,5-diamino-3-(naphthalen-2-ylmetil)-3-azapentane**



Yield: 1.94 g (80%)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.5 (t, 4H,  $J = 6$  Hz), 2.71 (t, 4H,  $J = 6$  Hz), 3.64 (s, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.71-7.74 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 40.09, 57.58, 59.78, 126.03, 127.52, 127.80, 128.02, 128.06, 1287.42, 133.11, 133.69, 137.45. Anal. Calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3$  (239.14) C, 75.29; H, 7.16; N, 17.57; Found: C, 75.3, H, 8.4, N, 17.6.

**1,5-diamino-3-(Dansyl)-3-azapentane**



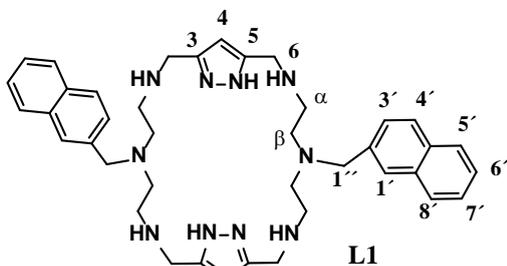
Yield: 2.56 g (78%);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.28 (t, 4H,  $J = 6$  Hz), 3.46 (s, 6H), 3.74 (t, 4H,  $J = 6$  Hz), 7.89 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.06 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 8.16(d, 1H,  $J = 8$  Hz), 8.45 (d, 1H,  $J = 9$  Hz), 8.79 (d, 1H,  $J = 9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 39.04, 47.05, 48.27, 120.13, 126.64, 126.64, 126.85, 127.32, 128.84, 129.33. Anal. Calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (322.16) C, 59.60; H, 7.51; N, 13.04; S, 9.92; Found: C, 60.0; H, 8.0; N, 13.1; S, 9.93.

#### 4.4. Synthesis of the polyaminic macrocycles

##### *General synthetic procedure.*

The synthesis of the polyamine macrocycles was done by adding 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde in MeOH drop-wise under argon to a solution of the corresponding amine dissolved in MeOH. The reactor was left to react for 12 hours and then an excess of NaBH<sub>4</sub> was added and the left to stir for a further two hours. The mixture was evaporated to dryness and the products were purified either by column chromatography or by continuous Soxhlet extraction.

##### **6,16-bis(naphthalen-2-ylmethyl)-1<sup>1</sup>H,11<sup>1</sup>H-3,6,9,13,16,19-hexaaza-1(3,5),11(5,3)-dipyrazolacycloicosaphane<sup>11</sup> (L1).**

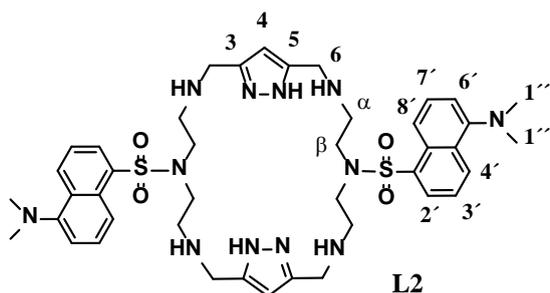


The 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde (0.44 g, 3.54 mmol) was dissolved in 200 mL of hot MeOH and added drop-wise to a solution of 3-(naphthalen-2-ylmethyl)pentane-1,5-diamine (0.95 g, 3.90 mmol) in 400 mL MeOH. The mixture was stirred for 12 hours under argon. Then NaBH<sub>4</sub> (1.00 g, 26.3 mmol) was added and 2 hours later the solvent was evaporated to dryness.

The residue was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 ml). The organic layer was dried with anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and taken to dryness. The resulting oil was purified by column chromatography (MeOH/30% NH<sub>3</sub> (aq), 3:1). The resulting orange oil was precipitated as hydrochloride by dissolving in dry EtOH and adding a 4 M solution of HCl in dioxane.

Yield: 600 mg, (65%); m.p. 236 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 7.86–7.91 (m, 8H), 7.49–7.56 (m, 6H), 6.65 (s, 2H, H $\alpha$ ), 4.22 (s, 8H, H $\beta$ ), 3.94 (s, 4H, H $1'$ ), 3.31 (t,  $J=6$  Hz, 8H, H $\beta$ ), 2.99 (t,  $J=6$  Hz, 8H, H $\alpha$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 139.05, 133.19, 132.90, 132.61, 128.93, 128.61, 127.72, 127.68, 127.41, 126.82, 126.71, 108.39, 57.33, 49.69, 44.35, 42.47. MS ( $m/z$ ; ESD): 671.3,  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100). Anal. Calc. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_{10}\text{Cl}_7$ : (926.57) C, 51.87, H, 6.20, N, 15.12 Found: C, 51.8, H, 6.4, N, 15.0.

**6,16-bis(dansyl)-1 $^1H$ ,11 $^1H$ -3,6,9,13,16,19-hexaaza-1(3,5),11(3,5)-dipyrazolacycloicosaphane (L2)**



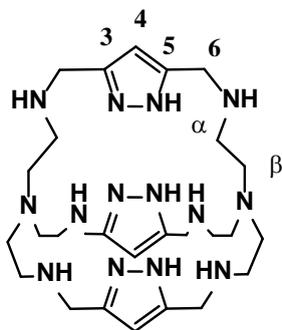
A solution of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde (0.25 g, 2 mmol) in 120 ml of dry MeOH was added dropwise to a stirred solution of the amine 3-

dansyl-1,5-diamino-3-azapentane (0.67 g, 2 mmol) in 200 ml of dry MeOH under argon. The reaction was stirred for 12 hours. After this time,  $\text{NaBH}_4$  was added in small portions with continued stirring at room temperature. The resulting solution was evaporated to dryness and the product was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50ml). The organic layer was dried with  $\text{MgSO}_4$  and the solvent was removed. The yellow oil obtained was purified by silica column chromatography [MeOH / isopropylamine, 50: 0.1]. The hydrochloride was obtained by dissolving the amine in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and adding a 4 M solution of HCl in dioxane. The precipitate was filtered and dried.

Yield: 60 mg, (15%); m.p. 255 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8.37 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8.16 (d,  $J = 7$ Hz, 2H), 7.56-7.48

(m, 2H), 7.16 (d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 5.92 (s, 2H, H $\alpha$ ), 3.72 (s, 8H H $\beta$ ), 3.55 (t,  $J = 6\text{ Hz}$ , 8H, H $\alpha$ ), 2.80-2.90 (m, 20H, H $\alpha$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, D $_2$ O)  $\delta$ : 130.84, 130.05, 123.56, 128.64, 119.66, 115.66, 102.58, 49.62, 48.49, 45.87, 45.77. MS (m/z; ESI): 671.3 [M + H] $^+$ . Anal. Calc. for C $_{42}$ H $_{60}$ N $_{12}$ O $_4$ S $_2$ Cl $_6$ : (1072.25). C, 47.00, H, 5.82, N, 15.67, S, 5.96. Found: C, 46.9, H, 6.08, N, 15.5, S, 5.9.

**6 $^1$ H,16 $^1$ H,25 $^1$ H**1,4,8,11,14,18,23,26,-octazatripirazolabicyclo-  
6(3,5),16(5,3),24(3,5) [9.9.9]nonacosafano (L3).



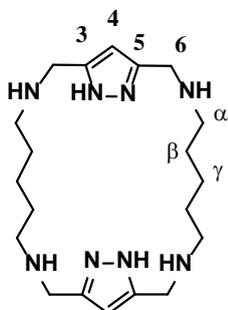
**L3**

A solution of 1*H*pyrazole-3,5-dicarbaldehyde (372 mg, 3 mmol) in methanol (120 ml) was slowly added to a solution of tris(2-aminoethyl)amine (292 mg, 2 mmol) in methanol (200 ml). The reaction mixture was stirred for 12 hours under argon. Then NaBH $_4$  (684 mg, 18 mmol) was added slowly

and left to react for a further 2 hours. The solvent was removed and the dry residue was purified by crystallization in water

Yield: 380 g, (65%); m.p. 245 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$ : 5.85 (s, 3 H, H $\alpha$ ), 3.72 (s, 12 H, H $\beta$ ), 2.83 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 12 H, H $\beta$ ), 2.64 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 12 H, H $\alpha$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$ : 147.92 (s, C $_{3,5}$ ), 103.28 (C $_4$ ), 52.86 (C $\alpha$ ), 48.54 (C $\beta$ ), 46.47 (C $_6$ ). ESI $^+$  (m/z, %): 569 [M+H] $^+$  (60), 307 (17), 154 (100), 136 (83). Anal. Calc. (%) for C $_{27}$ H $_{48}$ N $_{14}$ , H $_2$ O (586.8): C, 55.27; H, 8.59; N, 33.42. Found: C, 55.42; H, 8.91; N, 33.70.

**1<sup>1</sup>H,11<sup>1</sup>H-3,9,13,19-tetraaza-1(3,5),11(5,3)-dipyrazolacycloicosaphane (L4).**

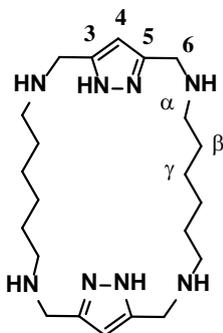


L4

A solution of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde (248 mg, 2 mmol) in methanol (120 ml) was slowly added to a solution of 1,5-diaminopentane (204 mg, 2 mmol) in methanol (200 ml). The reaction mixture was stirred under argon for 12 hours. Then solid NaBH<sub>4</sub> (456 mg, 12 mmol) was added slowly and left to react for a further 2 hours. The solvent was removed and the dry residue was purified by extraction with toluene for 24 hours in a continuous Soxhlet extractor. A white solid was obtained.

Yield: 200 mg (52%); m.p. 181-182 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 6.74 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 4.37 (s, 8H, H<sub>6</sub>), 3.00 (t, J=7 Hz, 8H, H<sub>α</sub>), 1.71 (q, J=7 Hz, 8H, H<sub>β</sub>), 1.41 (q, J =7 Hz, 4H, H<sub>γ</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 139.48 (C<sub>5</sub>), 108.97 (C<sub>4</sub>), 46.41 (C<sub>α</sub>), 42.40 (C<sub>6</sub>), 25.23 (C<sub>β</sub>), 23.24 (C<sub>γ</sub>). ESI<sup>+</sup> (m/z, %): 389.31 [M+H]<sup>+</sup>, (100). Anal. Calc. (%) for C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>, (388.31): C, 61.82; H, 9.34; N, 28.84. Found: C, 62.0; H, 9.4; N, 28.7.

**1<sup>1</sup>H,12<sup>1</sup>H-3,10,14,21-tetraaza-1(3,5),12(5,3)-dipyrazolacyclodocosaphane (L5).**



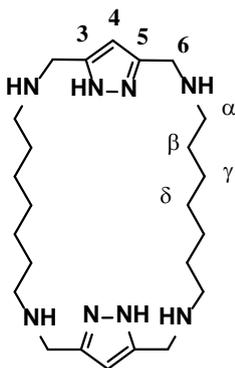
L5

A solution of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde (248 mg, 2 mmol) in methanol (120 ml) was slowly added to other of 1,6-diaminohexane (232 mg, 2 mmol) in methanol (200 ml). The reaction mixture was kept stirring during 12 hours under argon atmosphere. Then solid NaBH<sub>4</sub> (456 mg, 12 mmol) was added slowly and left to react 2 hours. The solvent was removed and the dry residue was purified by

extraction with toluene during 24 hours in a continuous Soxhlet extractor.

Yield: 125 mg (28%); m.p. 178-179 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta$ : 6.24 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.76 (t, J=7 Hz, 8H, H<sub>6</sub>), 2.49 (t, J=7 Hz, 8H, H $\alpha$ ), 1.46 (t, J=7 Hz, 8H, H $\beta$ ), 1.26 (m, 8H, H $\gamma$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, MeOD)  $\delta$ : 133.4 (C<sub>5</sub>), 103.44 (C<sub>4</sub>), 47.82 (C $\alpha$ ), 44.58 (C<sub>6</sub>), 29.10 (C $\beta$ ), 26.76 (C $\gamma$ ). ESI<sup>+</sup> (m/z, %): 417.34 [M+H]<sup>+</sup>. Anal. Calc. (%) for C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>, (416.34): C, 63.43; H, 9.68; N, 26.90. Found: C, 63.5; H, 9.9; N, 26.7.

**$^1\text{H},^{13}\text{C}$ -3,11,15,23-tetraaza-1(3,5),13(5,3)-dipyrazolacyclotetracosaphane (L6).**

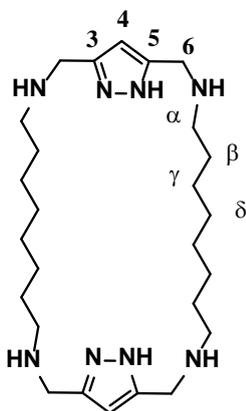


**L6**

A solution of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde (248 mg, 2 mmol) in methanol (120 ml) was slowly added to a solution of 1,7-diaminoheptane (260 mg, 2 mmol) in methanol (200 ml). The mixture was stirred during 12 hours under argon atmosphere. Then NaBH<sub>4</sub> (456 mg, 12 mmol) was added slowly and left to react 2

hours. The solvent was removed and the dry residue was purified by extraction with toluene for 24 hours in a continuous Soxhlet extractor. Yield: 150 mg (33%); m.p. 318-320°C (chlorohidrate).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta$ : 6.25 (s, 2H, H<sub>4</sub>), 3.76 (t, J = 7 Hz, 8H, H<sub>6</sub>), 2.49, (t, J = 7 Hz, 8H, H $\alpha$ ), 1.47 (t, J = 7 Hz, 8H, H $\beta$ ), 1.34-1.27 (m, 12H, H $\gamma$ -H $\delta$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, MeOD)  $\delta$ : 133.05 (C<sub>5</sub>), 103.45 (C<sub>4</sub>), 47.91(C $\alpha$ ), 44.37 (C<sub>6</sub>), 28.94(C $\gamma$ ), 28.85 (C $\beta$ ), 26.88 (C $\delta$ ). ESI<sup>+</sup> (m/z, %): 445.37 [M+H]<sup>+</sup>. Anal. Calc. (%) for C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>, (444.37): C, 64.83; H, 9.97; N, 25.20. Found: C, 64.9; H, 9.9; N, 25.1.

**$1^1\text{H}, 14^1\text{H}-3,12,16,25$ -tetraaza-1(3,5),14(5,3)-dipyrazolacyclohexacosaphane (L7).**



A solution of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde (248 mg, 2 mmol) in methanol (120 ml) was slowly added to a solution of 1,8-diaminooctane (288 mg, 2 mmol) in methanol (200 ml). The reaction mixture was kept for 12 hours under stirring under argon atmosphere. Then  $\text{NaBH}_4$  (456 mg, 12 mmol) was added slowly and the mixture left to react during 2 hours. The

solvent was removed and the dry residue was purified by extraction with toluene during 24 hours in a continuous Soxhlet extractor.

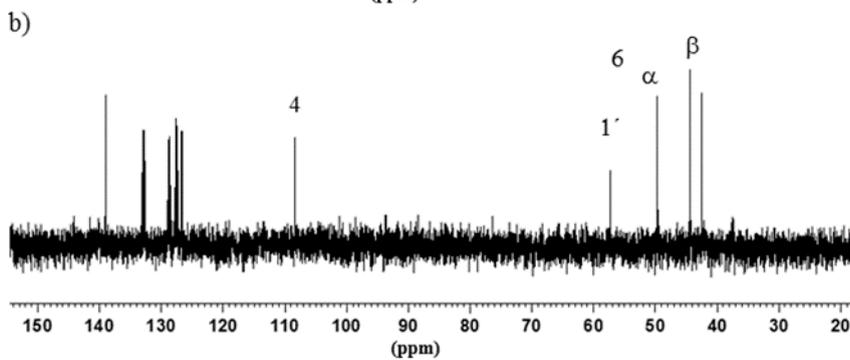
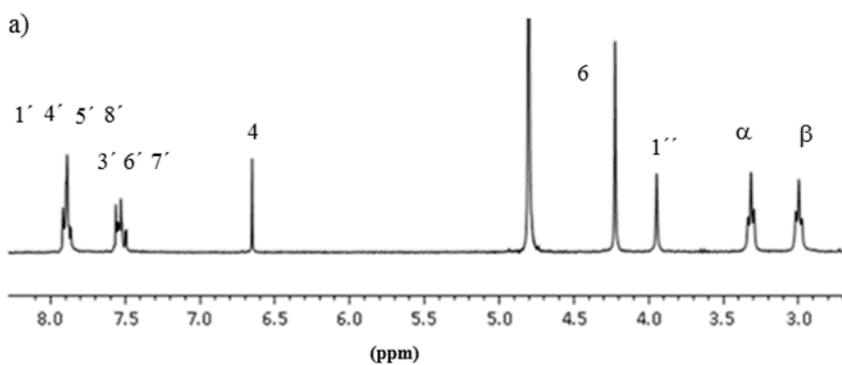
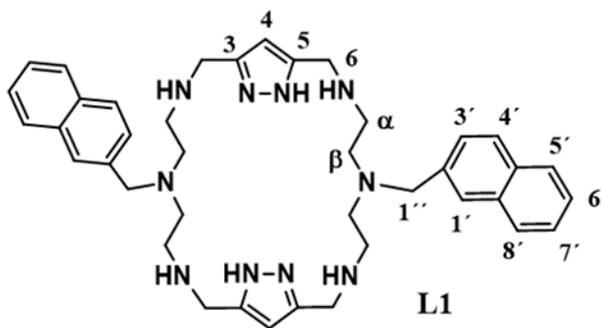
Yield: 120 mg, (25%); m.p. 174 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Toluene- $d_8/\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6.24 (s, 2 H, H<sub>4</sub>), 3.74 (s, 8 H H<sub>6</sub>), 2.48 (s, 8 H, H <sub>$\alpha$</sub> ), 1.43 (s, 8 H, H <sub>$\beta$</sub> ), 1.40 (s, 8 H H <sub>$\gamma$</sub> ), 1.20 (s, 8 H, H <sub>$\delta$</sub> ),  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Toluene- $d_8$  /  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 104.96(C<sub>4</sub>), 49.76(C <sub>$\alpha$</sub> ), 45.75(C<sub>6</sub>), 30.89(C <sub>$\beta$</sub> ), 30.79(C <sub>$\gamma$</sub> ), 28.55(C <sub>$\delta$</sub> ). ESI-MS ( $m/z$ , %): 473.40 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), Anal. Calc. (%) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_{14}$ , (472.4): C, 66.06; H, 10.24; N, 23.70. Found: C, 66.2; H, 10.6; N, 23.6.

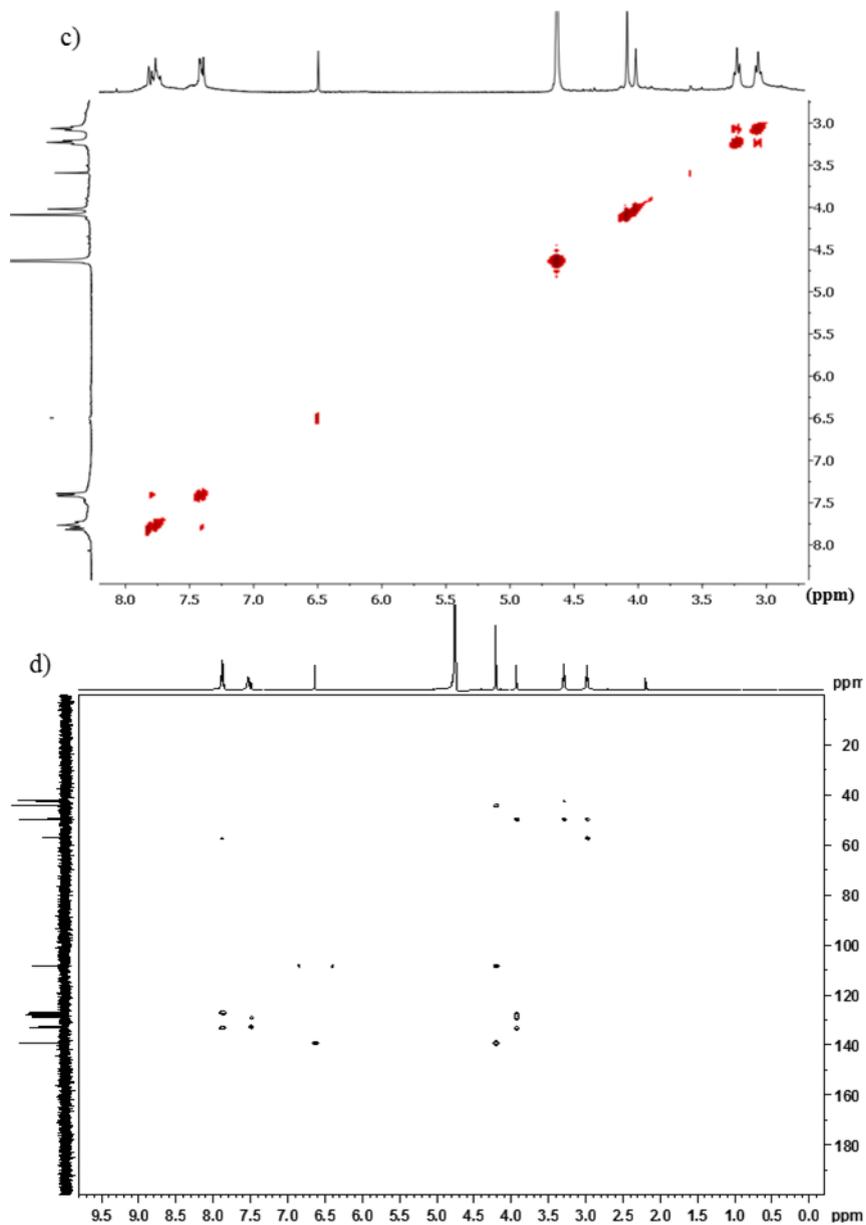
#### 4.5. References.

- (1) Aran, V. J.; Kumar, M.; Molina, J.; Lamarque, L.; Navarro, P.; Garcia-España, E.; Ramirez, J. A.; Luis, S. V.; Escuder, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6135.
- (2) Lamarque, L.; Navarro, P.; Miranda, C.; Aran, V. J.; Ochoa, C.; Escarti, F.; Garcia-España, E.; Latorre, J.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10560.
- (3) Miranda, C.; Escarti, F.; Lamarque, L.; Garcia-España, E.; Navarro, P.; Latorre, J.; Lloret, F.; Jimenez, H. R.; Yunta, M. J. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 189.
- (4) Pitarch, J.; Clares, M. P.; Belda, R.; Costa, R. D.; Navarro, P.; Orti, E.; Soriano, C.; Garcia-España, E. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7741.
- (5) Lamarque, L.; Miranda, C.; Navarro, P.; Escarti, F.; Garcia-España, E.; Latorre, J.; Ramirez, J. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1337.
- (6) Miranda, C.; Escartí, F.; Lamarque, L.; Yunta, M. J. R.; Navarro, P.; García-España, E.; Jimeno, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 823.
- (7) Kumar, M.; Aran, V. J.; Navarro, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3159.
- (8) Alarcón, J.; Albelda, M. T.; Belda, R.; Clares, M. P.; Delgado-Pinar, E.; Frías, J. C.; García-España, E.; González, J.; Soriano, C. *Dalton Trans.* **2008**, 6530.
- (9) Aucejo, R.; Alarcón, J.; García-España, E.; Llinares, J. M.; Marchin, K. L.; Soriano, C.; Lodeiro, C.; Bernardo, M. A.; Pina, F.; Pina, J.; Seixas de Melo, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005*, 4301.
- (10) Anelli, P. L.; Lunazzi, L.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4197.
- (11) Favre, H. A.; Hellwinkel, D.; Powell, W. H.; Smith, H. A.; Tsay, S. S.-C. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 809.

## 4.6. Annex.

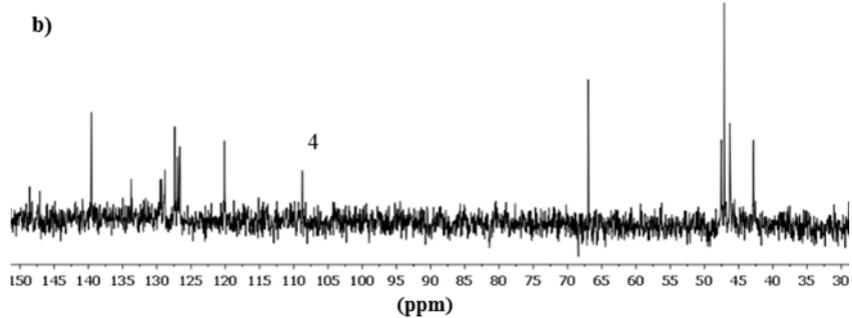
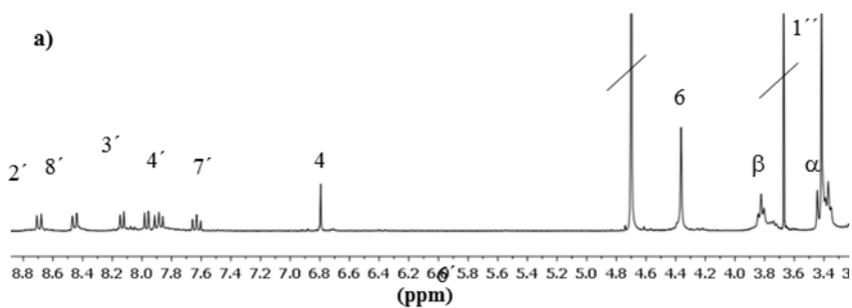
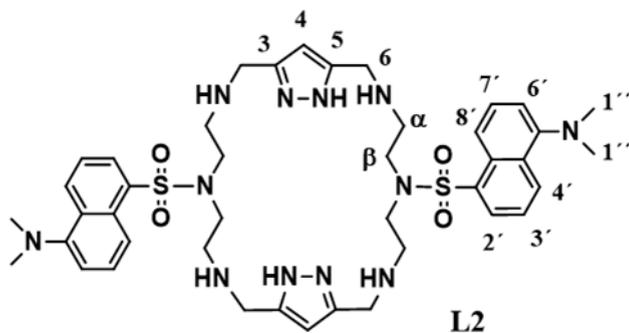
## L1

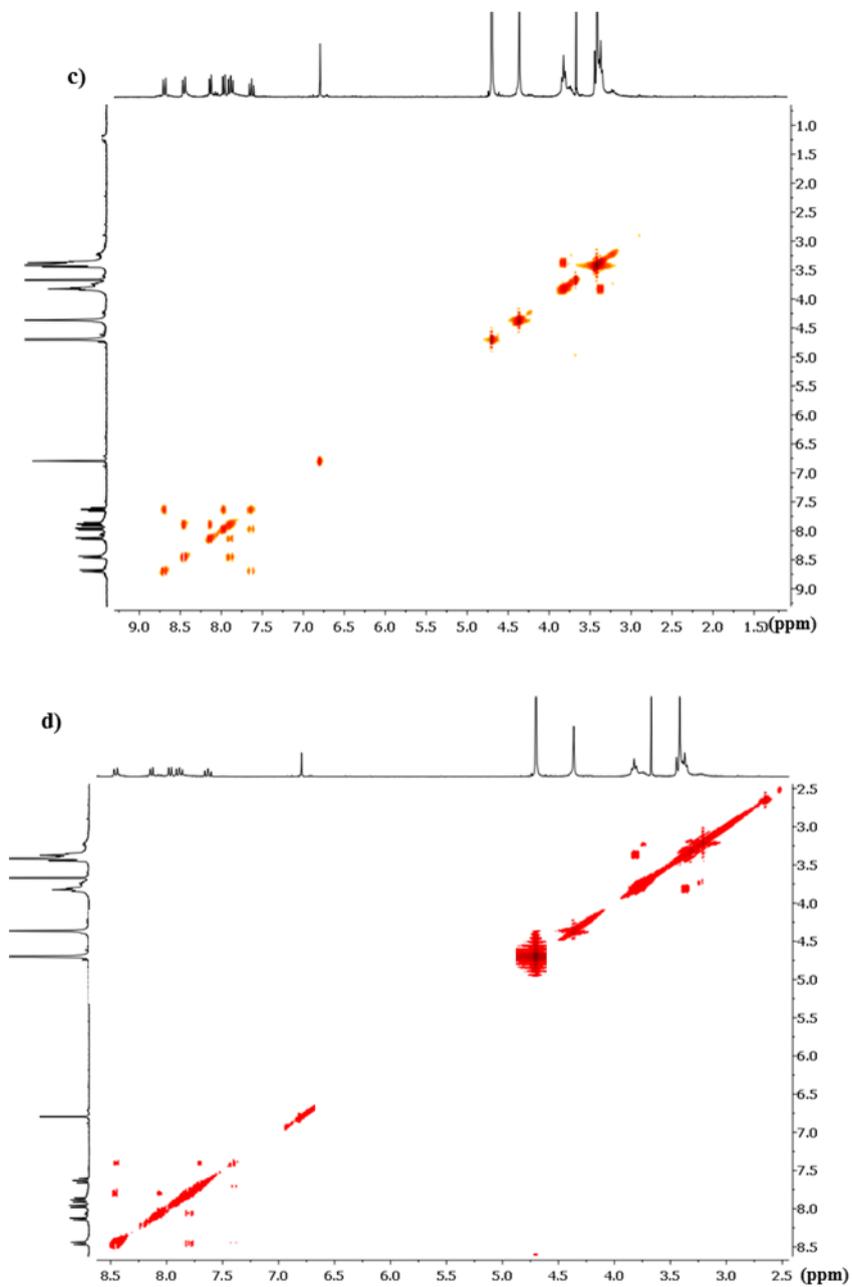




**Figure A.4.1.** NMR spectra a) <sup>1</sup>H NMR, b) <sup>13</sup>C, c) Cosy and d) HSQC in D<sub>2</sub>O of L1.

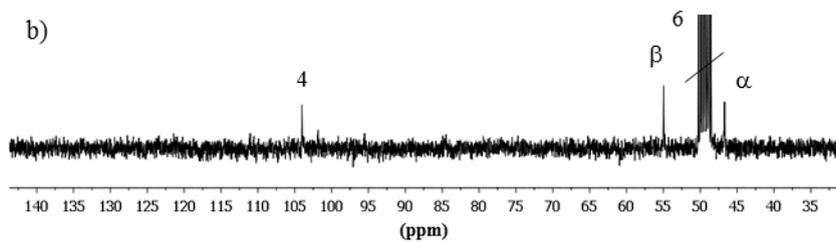
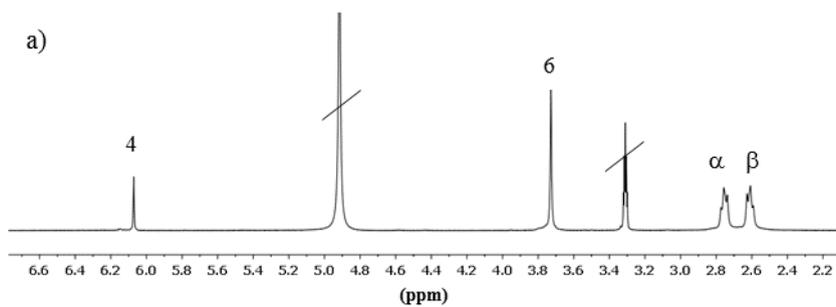
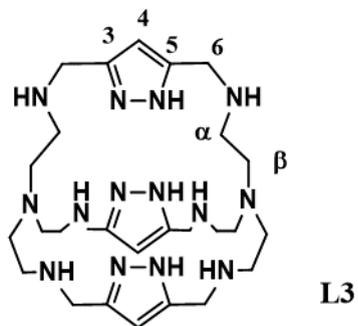
## L2

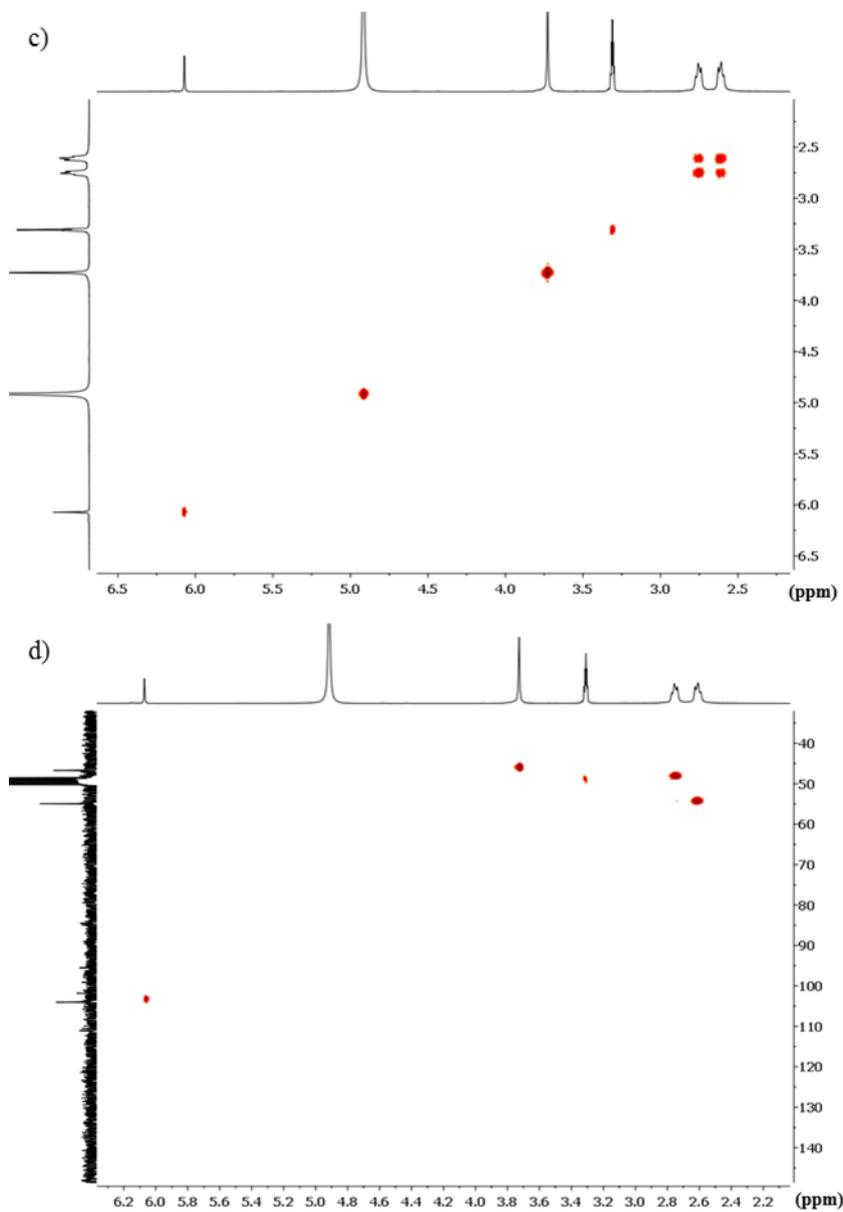




**Figure A.4.2.** NMR spectra a) <sup>1</sup>H NMR, b) <sup>13</sup>C, c) Cosy and d) HSQC in D<sub>2</sub>O of L2.

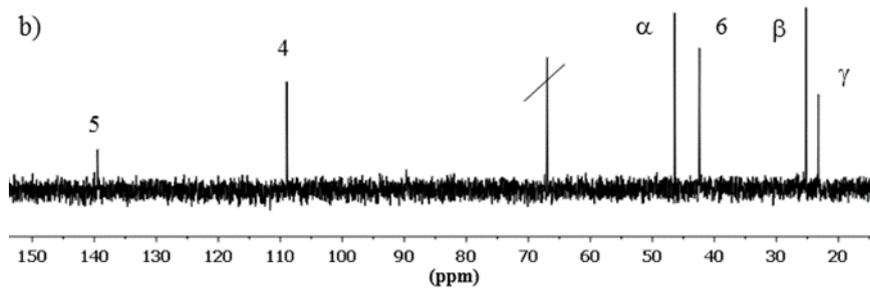
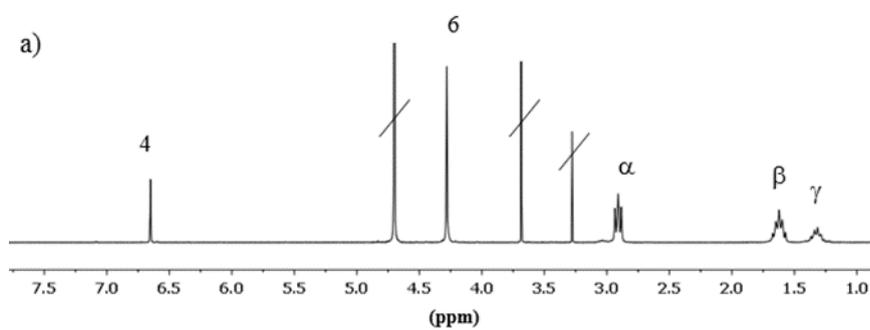
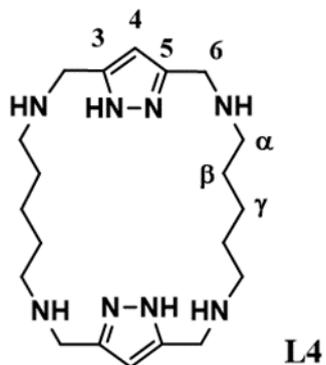
## L3

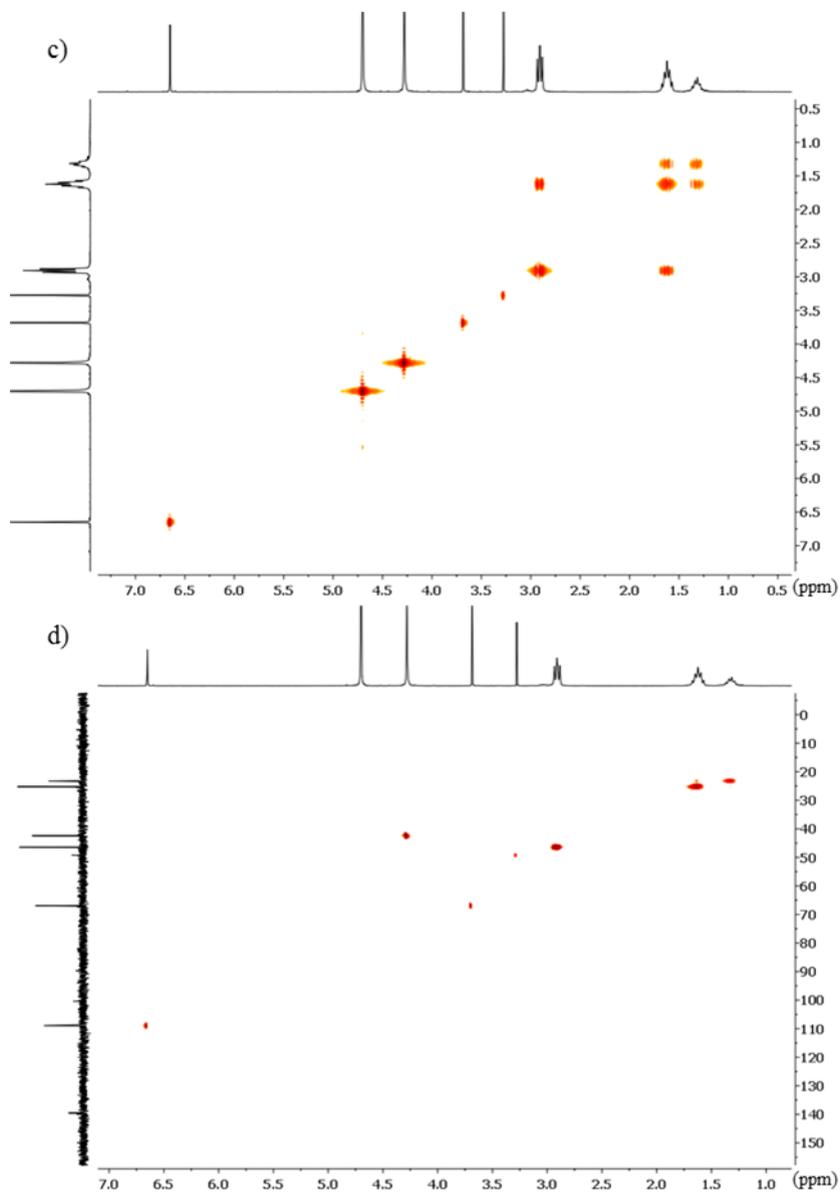




**Figure A.4.3.** NMR spectra NMR a) <sup>1</sup>H NMR, b) <sup>13</sup>C, c) Cosy and d) HSQC in D<sub>2</sub>O of L3.

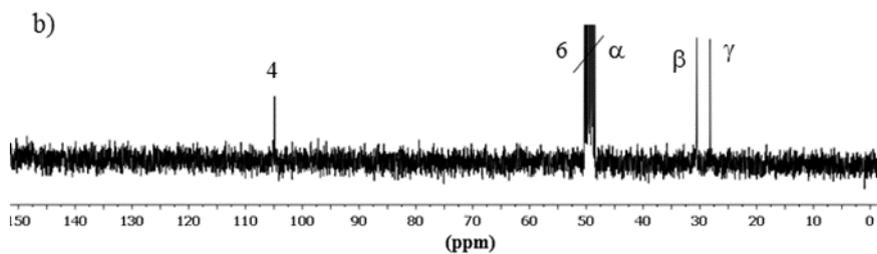
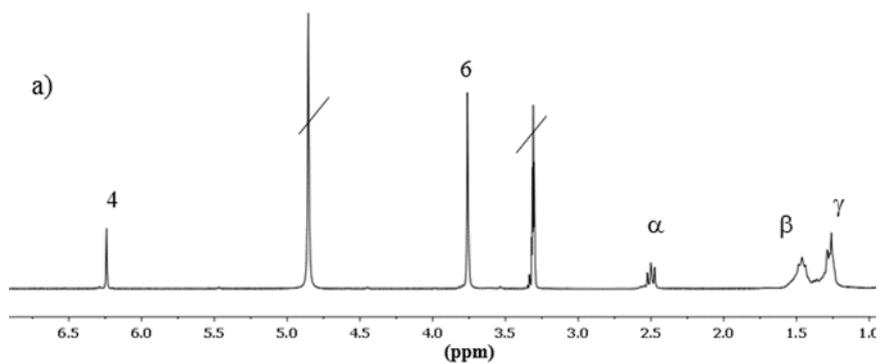
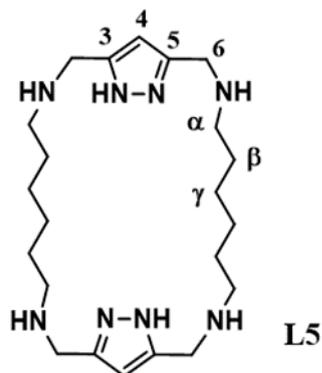
## L4

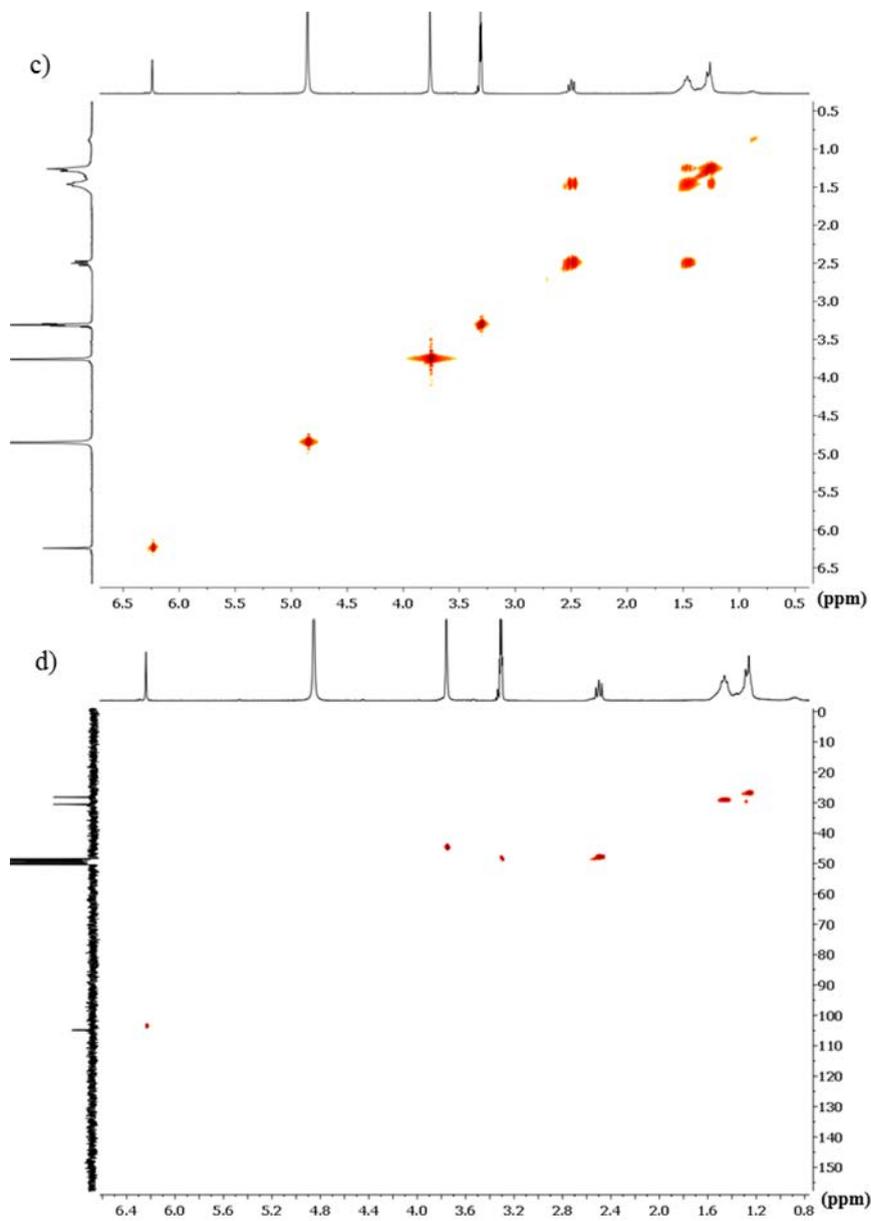




**Figure A.4.4.** NMR spectra a)  $^1\text{H}$  NMR, b)  $^{13}\text{C}$ , c) Cosy and d) HSQC en  $\text{D}_2\text{O}$  of L4.

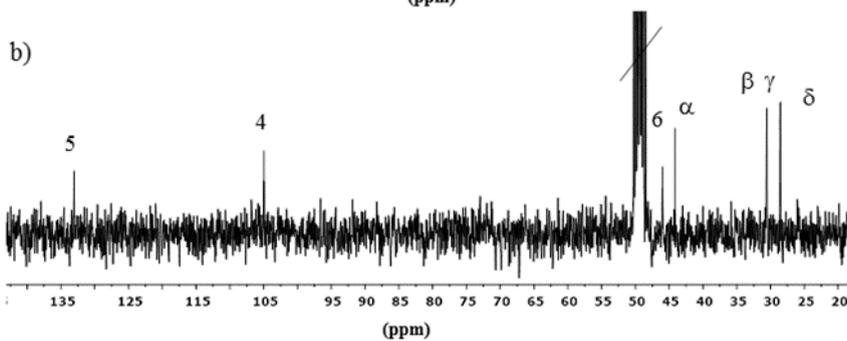
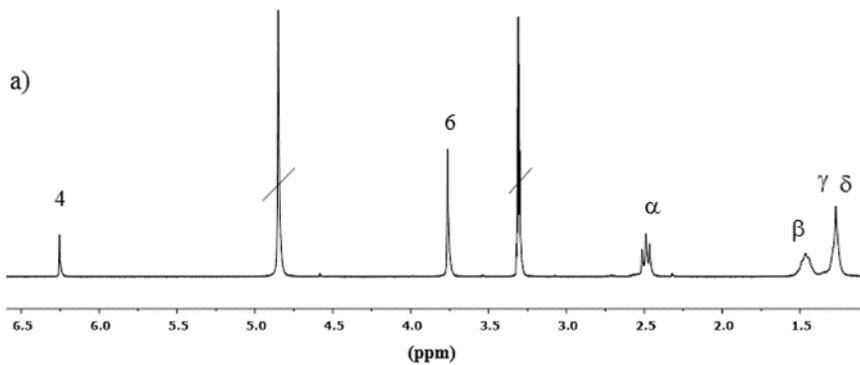
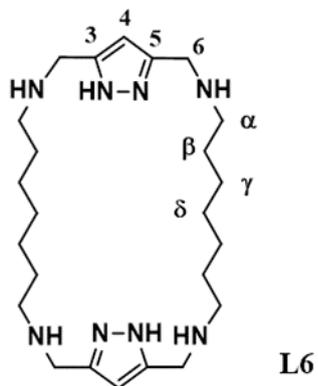
## L5

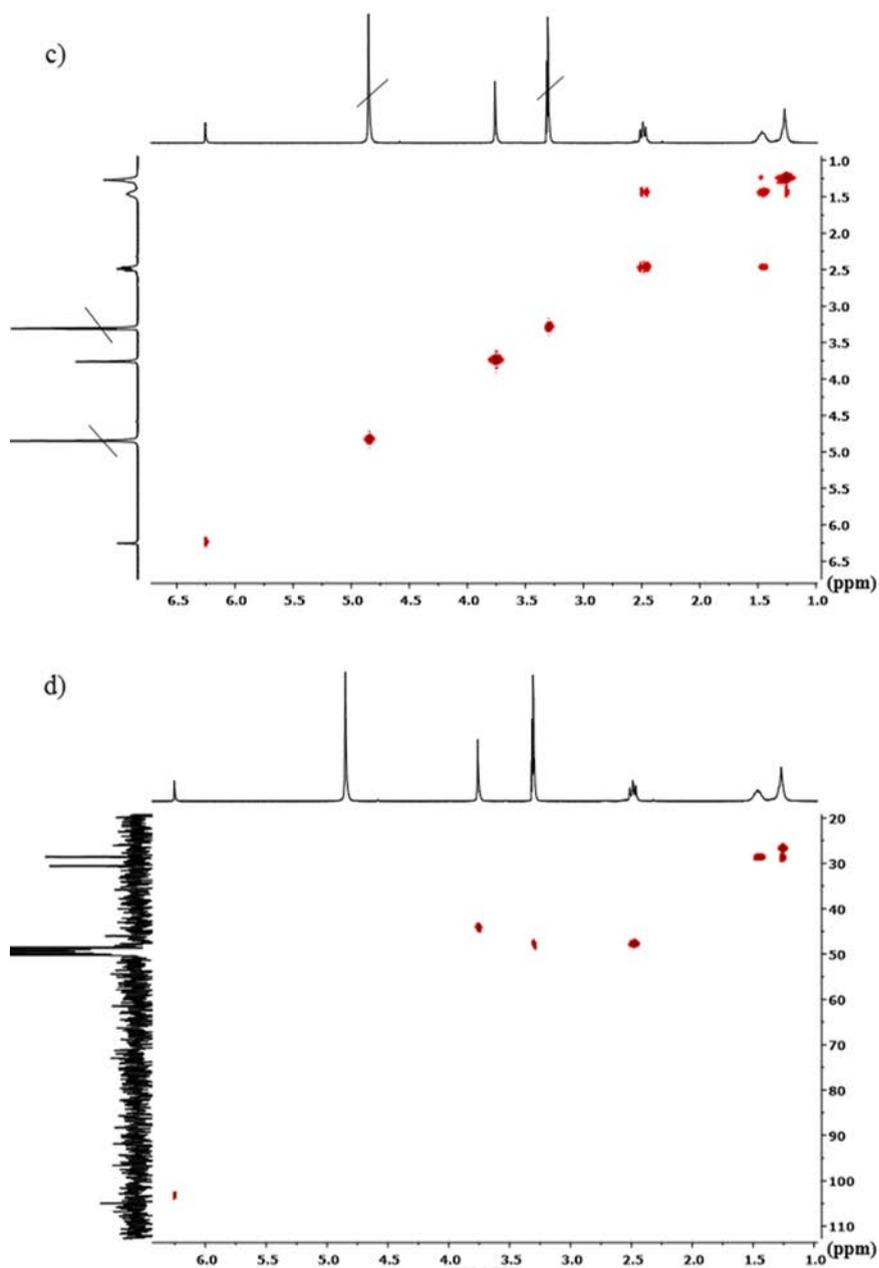




**Figure A.4.5.** NMR spectra a)  $^1\text{H}$  NMR, b)  $^{13}\text{C}$ , c) Cosy and d) HSQC in MeOD of L5.

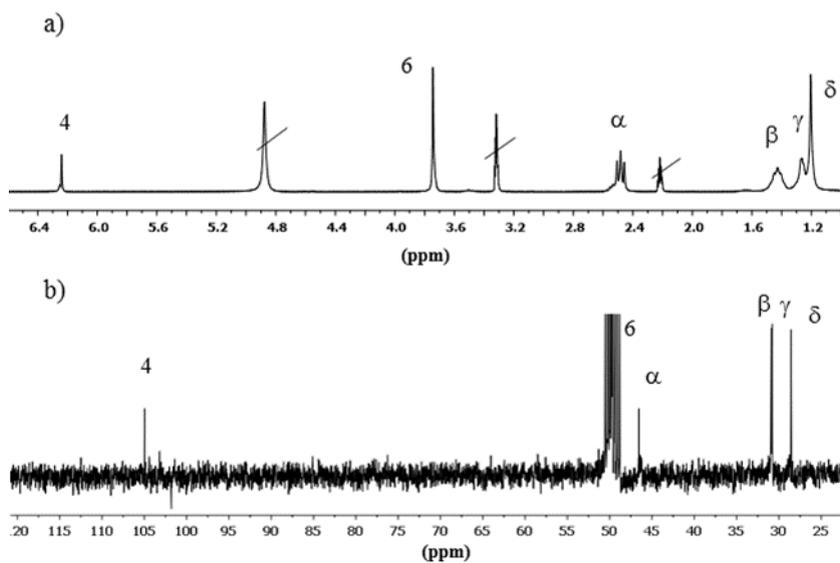
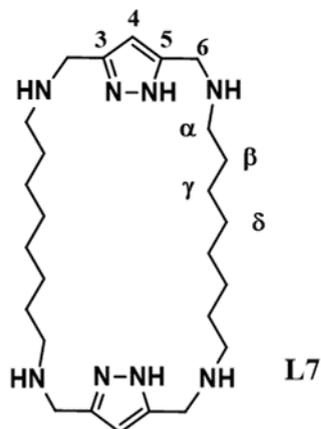
L6

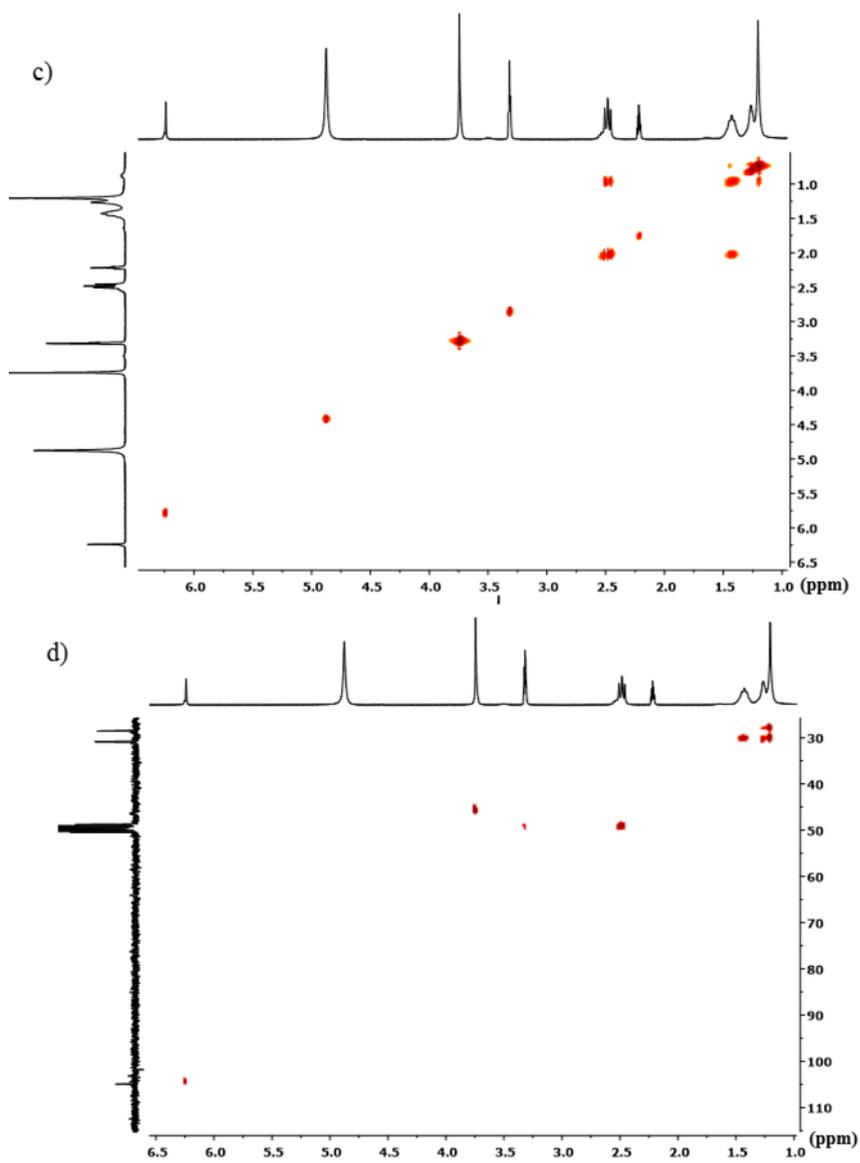




**Figure A.4.6.** NMR spectra a)  $^1\text{H}$  NMR, b)  $^{13}\text{C}$ , c) Cosy and d) HSQC in MeOD of L6.

L7





**Figure A.4.7.** NMR spectra a)  $^1\text{H}$  NMR, b)  $^{13}\text{C}$ , c) Cosy and d) HSQC in MeOD of L7.

Estudio de los receptores  
fluorescentes L1 y L2 con  
metales de transición.



## 5.1. Introducción.

### 5.1.1. Lariat éteres

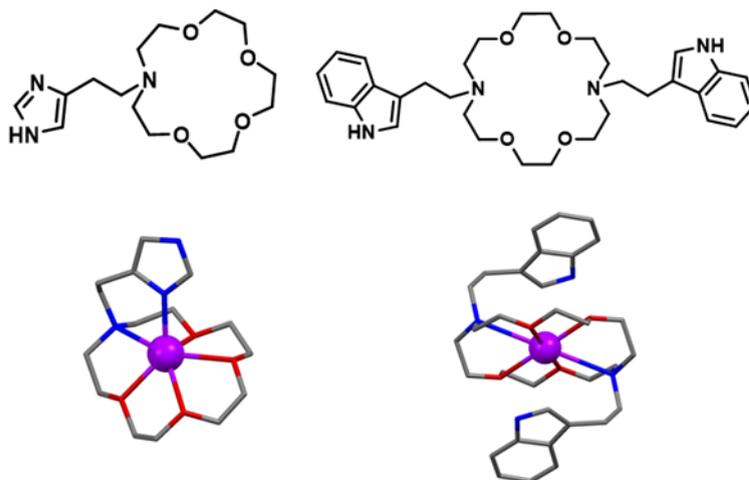
El término lariat éter (éter lazo) fue propuesto por G.W. Gokel<sup>1-4</sup> en 1980 para describir compuestos macrocíclicos de tipo éter que incorporan una o más cadenas laterales (brazos) que contiene puntos de anclaje adicionales (átomos dadores, anillos aromáticos, etc.) para la interacción con iones metálicos.<sup>1</sup> Los brazos pueden estar unidos a átomos de carbono, nitrógeno, etc, del macrociclo y se designan por el prefijo latino *bracchium*. Un compuesto con único brazo se denominaría éter lariat monobracchial y uno de dos brazos éter lariat bibracchial.<sup>1-4</sup>

La inclusión de grupos adicionales en los brazos confiere tridimensionalidad y refuerza la interacción con los iones metálicos, a la vez que permite cinéticas de intercambio iónico rápidas. Estas características hacen que estos ligandos sean adecuados para ser utilizados en procesos de transferencia de fase, a diferencia de los criptandos que suelen presentar cinéticas lentas. De hecho, los procesos de transporte de cationes a través de membranas requieren que tanto la asociación, como la posterior liberación de los metales tengan cinéticas rápidas.

Por otra parte, los grupos introducidos en los brazos pueden ser cromóforos que permitan señalar y cuantificar la interacción de los macrociclos con los metales mediante técnicas espectroscópicas (sensores moleculares ópticos).<sup>5</sup>

Aunque los primeros éteres lariat sintetizados se basaron en éteres corona a los que se les unió los brazos a través de los carbonos del macrociclo, posteriormente se procedió a la sustitución de algunos de los átomos de oxígeno por átomos de nitrógeno para hacer más sencilla la introducción de los brazos y conseguir así una mayor diversidad

estructural (figura 5.1).<sup>6,7</sup> También se han descrito ejemplos en que se han sustituido completamente los átomos de oxígeno por átomos nitrógeno (azaéteres) o de azufre (tioéteres), para así complejar iones metálicos de carácter más blando.



**Figura 5.1.** Ejemplos de azaéteres lariat mono- y di- sustituidos. Abajo estructuras cristalinas de los complejos con  $\text{Na}^+$ .<sup>8,9</sup>

Otra modificación consistió en la introducción de grupos espaciadores en el macrociclo. Estos espaciadores suelen ser grupos aromáticos pequeños como pirrol, furano, benceno, piridina; o de mayor tamaño como antraceno, fenantrolina, etc.<sup>10</sup>

### 5.1.2. Sensores químicos fluorescentes.

Tal y como se ha descrito en el subapartado anterior, los éteres lariat pueden incluir grupos cromóforos en su estructura. Esto permite que estos macrociclos puedan ser utilizados como sensores moleculares ópticos (Capítulo 3).<sup>11,12</sup>

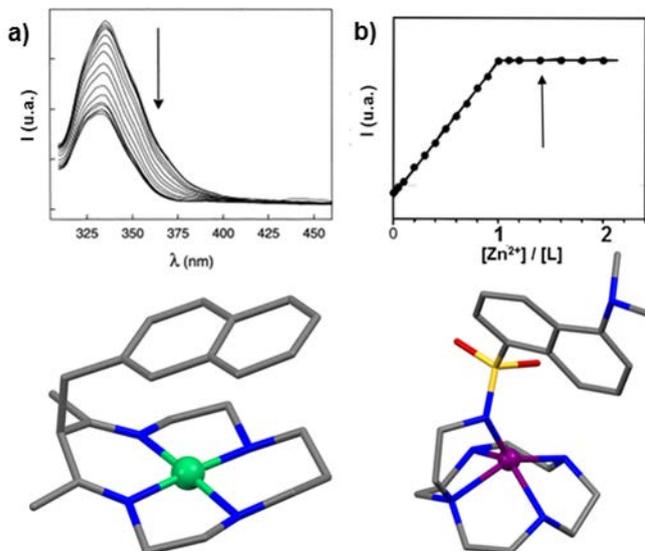
Si los grupos introducidos tienen respuesta fluorescente y ésta es sensible a la presencia de un sustrato dado, como protones o iones metálicos, entonces se tratará de sensores moleculares fluorescentes.

El concepto de sensor químico fue descrito por primera vez por L. R. Sousa en 1977.<sup>13</sup> En su trabajo presentó dos compuestos cuyo comportamiento fluorescente cambiaba al interactuar con cationes alcalinos. Así, uno de los compuestos aumentaba su emisión de fluorescencia al coordinar un catión alcalino (efecto CHEF) mientras que el otro disminuía la intensidad de emisión de fluorescencia debido a un efecto CHEQ (ver capítulo 3).

Dentro de los diferentes tipos de sensores fluorescentes que se han descrito hasta ahora, aquellos que están basados en receptores de tipo lariat éter se encuentran entre los más estudiados.<sup>14</sup>

En la figura 5.2 se muestran dos ejemplos de cómo la interacción con un catión metálico puede perturbar la emisión de fluorescencia de dos receptores tipo éter lariat, aumentando su intensidad (CHEF) o disminuyéndola (CHEQ).

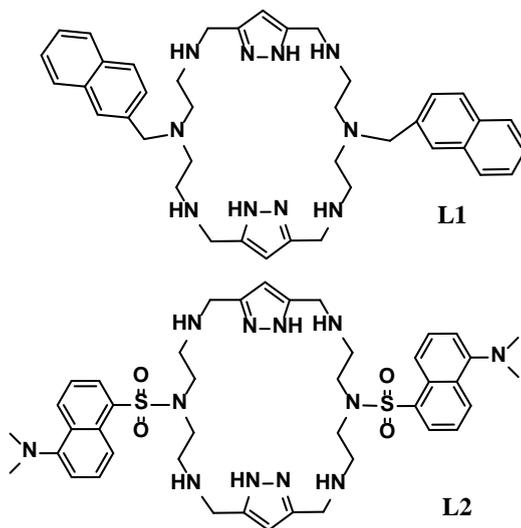
En este capítulo se va a proceder al estudio de los receptores fluorescentes **L1** y **L2**, que pueden ser catalogados como receptores supramoleculares aza-éteres corona lariat bibracchiales (figura 5.3).



**Figura 5.2.** a) Disminución de la emisión de fluorescencia del naftaleno (efecto CHEQ) al formarse un complejo con Ni(II).<sup>15</sup> b) Aumento de la emisión fluorescencia del dansilo (efecto CHEF) al formarse un complejo con Zn(II).<sup>16</sup>

El receptor **L1** está formado por un macrociclo poliamínico de 26 miembros<sup>17,18</sup> que contiene dos unidades de *1H*-pirazol, cuatro aminas secundarias y dos aminas terciarias separadas por cadenas etilénicas. Las dos aminas terciarias están funcionalizadas con grupos metilnaftaleno. En **L1**, el macrocíclico poliamínico actúa de receptor mientras que los grupos naftaleno constituyen las unidades señaladoras. El metilo puente actúa de separador entre el receptor y la unidad de señalización.

El receptor **L2** está relacionado con el primero, pero los nitrógenos centrales de las cadenas poliamínicas están funcionalizados con grupos dansilo. Esto constituye una diferencia importante, ya que cambia no sólo la naturaleza de las unidades señaladoras, sino también la naturaleza de los grupos dadores, ya que en este caso tenemos grupos sulfonamida en vez de grupos aminos terciarios.



**Figura 5.3.** Representación de los receptores **L1** y **L2**.

La finalidad del trabajo es el estudio de la interacción de **L1** y **L2** con iones metálicos y su posible aplicación como sensores moleculares fluorescentes en disolución acuosa.<sup>19-24</sup> Por ello, se ha elegido el naftaleno como grupo fluorescente ya que es un anillo aromático pequeño que cuando está unido a aminas no genera mayores problemas de solubilidad en agua a diferencia de lo que suele ocurrir con anillos aromáticos más condensados.

Por otra parte, el dansilo es un grupo fluorescente que emite en la zona visible del espectro electromagnético y se caracteriza por una mayor intensidad de emisión de fluorescencia y mayor rendimiento cuántico que el naftaleno.<sup>25-27</sup>

## 5.2. Estudio de las propiedades ácido-base y de la interacción con cationes metálicos de L1.

### 5.2.1. Estudios Ácido-Base.

En la tabla 5.1 se recogen las constantes de protonación de **L1** medidas en agua mediante valoraciones potenciométricas en el intervalo de pH 2.5-11.0.

**Tabla 5.1.** Logaritmos de las constantes de protonación del receptor **L1** determinados (I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

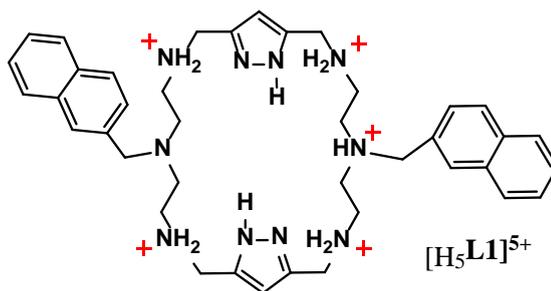
Reacción	L1
$L + H \rightleftharpoons HL^{[a]}$	9.88(4) <sup>[b]</sup>
$HL + H \rightleftharpoons H_2L$	8.05(1)
$H_2L + H \rightleftharpoons H_3L$	6.78(2)
$H_3L + H \rightleftharpoons H_4L$	6.05(2)
$H_4L + H \rightleftharpoons H_5L$	2.22(4)
Log $\beta^{[c]}$	33.01(1)

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa. <sup>[c]</sup> La constante de basicidad global  $\beta$  se define como:  $\log_{10} \beta = \sum \log_{10} K_{HjL}$ .

Se determinaron cinco constantes de protonación. Teniendo en cuenta la bibliografía existente para este tipo de sistemas y los estudios realizados previamente en el grupo para poliaminas relacionadas,<sup>17,28</sup> se sugiere que las dos primeras protonaciones se producirán mayoritariamente en dos aminas secundarias en posiciones opuestas en el macrociclo, minimizándose así la repulsión electrostática. La tercera y cuarta protonación corresponderían a las dos aminas secundarias restantes. La quinta constante más baja estaría asociada a la protonación de uno de los nitrógenos terciarios como se indica en la figura 5.4. De hecho, es conocido que aunque la basicidad de las

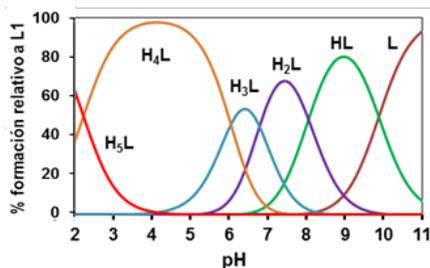
aminas en fase gaseosa se ve reforzada por el carácter electrón-dador de los grupos alquílicos y sigue la secuencia general  $N(CH_3)_3 > NH(CH_3)_2 > NH_2(CH_3) > NH_3$ , en agua estos efectos inductivos se ven compensados por la solvatación y la secuencia que se encuentra es  $NH(CH_3)_2 \approx NH_2(CH_3) > N(CH_3)_3 > NH_3$

Las moléculas de agua pueden formar fácilmente enlaces de hidrógeno con los grupos amino y en particular con los grupos amino protonados (amonio). Así, cuanto menos sustituida esté la amina mayor será el número de enlaces de hidrógeno que podrá formar en su forma protonada con el agua y más favorable será su energía de hidratación.<sup>28</sup>



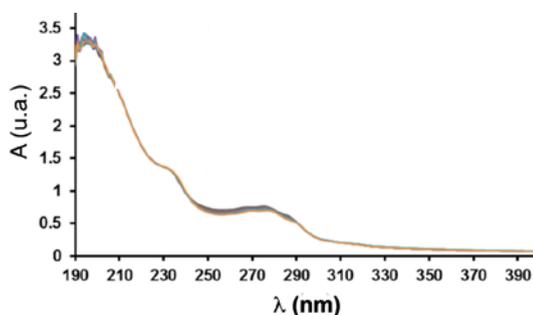
**Figura 5.4.** Representación de la especie  $[H_5L1]^{5+}$ .

En la figura 5.5 se muestra el diagrama de distribución de especies del ligando **L1**, calculado a partir de las constantes de protonación anteriores. En el diagrama se observa que la especie predominante a valores de pH entre 3 y 6 es la especie  $[H_4L]^{4+}$  y que la protonación de la amina terciaria para dar la especie  $[H_5L]^{5+}$  sólo se empieza a producir por debajo de pH 4.



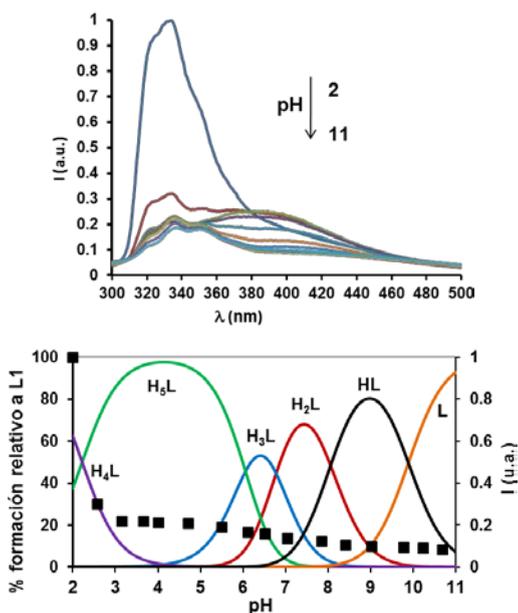
**Figura 5.5.** Diagrama de distribución de especies del receptor **L1** en función del pH ( $[L1] = 0.001$  M,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K).

La presencia de los grupos naftaleno unidos a los grupos amino terciarios protonables en el receptor **L1** puede facilitar, por otra parte, la monitorización del proceso ácido-base mediante espectroscopía UV-Visible. Como se observa en la figura 5.6, el receptor **L1** presenta a pH 2 una banda a 200 nm correspondiente a las unidades de pirazol, un hombro sobre 230 nm y una banda a 280 nm ( $\epsilon = 5560$  M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> a pH = 2 y  $\epsilon = 5390$  M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> a pH 7) característica de los grupos naftaleno, no observándose ningún cambio significativo al aumentar el pH hasta un valor de 11. Este tipo de comportamiento ya se ha evidenciado en poliaminas relacionadas conteniendo grupos benceno, naftaleno, antraceno o pireno.<sup>19,29</sup>



**Figura 5.6.** Espectro de absorción de **L1** en función de pH en estado estacionario ( $[L1] 1 \times 10^{-3}$  M,  $I = \text{NaCl } 0.15$  M,  $T = 298.1$  K).

Sin embargo, los espectros de fluorescencia muestran cambios significativos al variar el pH. El espectro de emisión de fluorescencia de **L1** presenta dos bandas centradas a 335 y 393 nm (Fig. 5.7.a). La primera banda corresponde a la emisión del monómero del naftaleno, mientras que la banda ancha no estructurada centrada a 393 nm se puede asignar a un excímero intramolecular naftaleno-naftaleno (*vide infra*). Esta banda aparece cuando el sistema contiene dos fluoróforos del mismo tipo y uno de los fluoróforos, que se encuentra en estado excitado, se asocia al otro que está en estado fundamental, formándose entonces un dímero (excímero) que se mantiene en equilibrio con sus precursores. El rendimiento cuántico del receptor **L1** es 0.02 a pH 2 y 0.01 a pH 7.



**Figura 5.7.** a) Espectros de emisión de fluorescencia para una disolución de **L1** en función del pH b) Diagramas de distribución de especies y emisión seguida a 335 nm (■ monómero). ( $[L1] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $I = 0.15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 298.1 \text{ K}$ ).

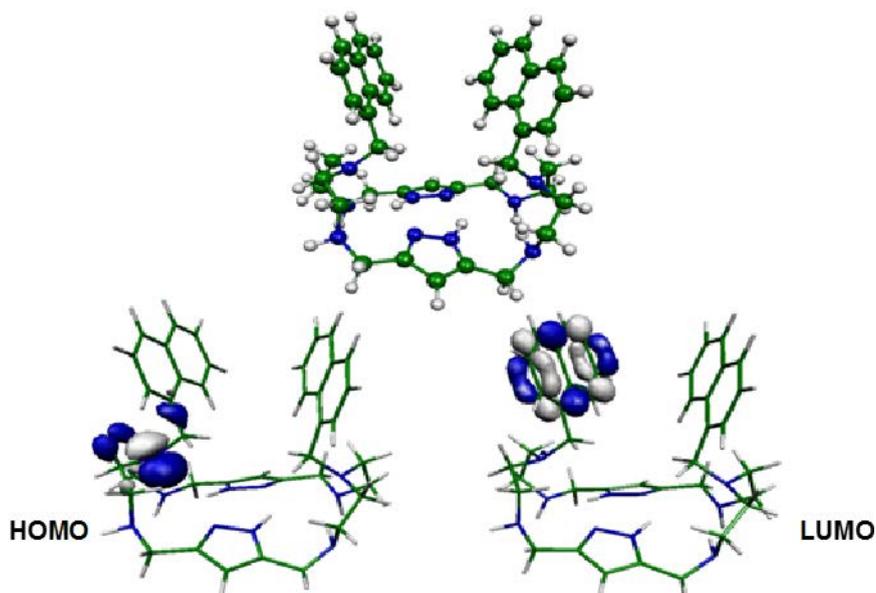
Todos los espectros se registraron a la misma temperatura (298.1 K), ya que la probabilidad de formación de los excímeros depende fuertemente de la temperatura a la que se encuentra el sistema. El comportamiento emisor de los ligandos poliamínicos que contienen unidades naftaleno depende en gran medida del grado de protonación de los grupos aminos cercanos a los mismos. La formación de excímeros intermoleculares está excluida debido a la baja concentración utilizada de **L1** ( $1 \times 10^{-5}$  M).

Por otra parte, la estructura molecular de **L1** ha sido optimizada en las conformaciones de “bote” y “silla” usando cálculos teóricos de densidad funcional (DFT) B3LYP/6-31G\*\* (Ver Anexo). Las conformaciones estudiadas son similares en energía y se piensa que se encuentran en equilibrio en disolución. La conformación de “bote” es la única conformación en la que los anillos de naftaleno están orientados en una posición casi paralela cara-cara (ver anexo A). Sin embargo, los naftalenos están separados por una distancia de 5.92 Å y la formación de dímeros intramoleculares en estado fundamental ha de ser excluida.

En la figura 5.7 b se representa conjuntamente la intensidad de la emisión de fluorescencia a 335 nm y el diagrama de distribución en función del pH para **L1**. Se observa que se produce una fuerte disminución de la emisión (quenching) cuando se añade la suficiente cantidad de base para quitar el primer protón de la especie  $[H_5L]^{5+}$  para dar  $[H_4L]^{4+}$ . Al perderse este protón del átomo de nitrógeno terciario, se produce una transferencia electrónica fotoinducida (PET) desde el par solitario de la amina a los orbitales no ocupados  $\pi^*$  del naftaleno, lo cual conlleva una disminución de la intensidad de la emisión de fluorescencia de las unidades naftaleno.

Los cálculos por DFT (figura 5.8) muestran que los orbitales moleculares no ocupados de más baja energía (LUMO y LUMO +1) de

**L1** están localizados sobre las unidades de naftaleno, mientras que los orbitales moleculares ocupados de mayor energía (HOMO y HOMO - 1) involucran principalmente a los pares solitarios de las aminas terciarias adyacentes. Los cálculos de TD-DFT indican que los dos primeros estados excitados se encuentran 3.53 y 3.64 eV por encima del estado fundamental, y que se corresponden con transiciones HOMO  $\rightarrow$  LUMO y HOMO -1  $\rightarrow$  LUMO +1. Los siguientes dos estados excitados están situados 3.88 y 3.90 eV por encima del estado fundamental, involucran el mismo tipo de transiciones pero entre la aminas terciarias y los anillos de naftaleno localizados en diferentes lados del macrociclo.



**Figura 5.8.** (Arriba) Estructura molecular optimizada mediante DFT de **L1** en la conformación de bote. (Abajo) Contornos de densidad electrónica ( $0.06 \text{ e bohr}^{-3}$ ) calculados para los orbitales HOMO y LUMO de **L1**.

Los estados excitados  $\pi-\pi^*$  de las unidades de naftaleno se encuentran a valores de energía más elevados (4.35 eV, 285 nm), en muy buena concordancia con la banda de absorción centrada a 275 nm

que se observa experimentalmente en el espectro de absorción. Por lo tanto, los estados excitados singulete de más baja energía implican transferencias electrónicas desde las aminas terciarias a las unidades de naftaleno, lo que explicaría la desactivación observada en la fluorescencia. La naturaleza del HOMO y el LUMO se preserva hasta la formación de la especie  $[H_5L1]^{5+}$  en la que el HOMO se encuentra situado en el naftaleno como consecuencia de la protonación de una de las aminas terciarias.

## 5.2.2. Estudio de la interacción de L1 con metales de transición.

### 5.2.2.1. Interacción con Zn(II).

En la tabla 5.2 se muestran las constantes de estabilidad de los diferentes complejos formados entre el receptor **L1** y el Zn(II) determinadas por potenciometría.

**Tabla 5.2.** Logaritmos de las constantes de estabilidad para la formación de complejos entre el Zn(II) y **L1** (I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

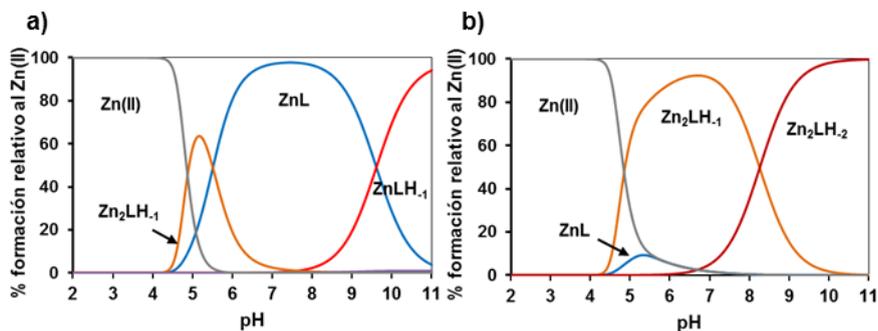
Reacción	Log K
$Zn+L \rightleftharpoons ZnL^{[a]}$	13.80(4)
$Zn+L \rightleftharpoons ZnH_{-1}L+H$	4.49(7)
$2 Zn+L \rightleftharpoons Zn_2H_{-1}L+H$	12.66(3)
$2 Zn+L \rightleftharpoons Zn_2H_{-2}L+2H$	4.4(1)
$ZnL \rightleftharpoons ZnH_{-1}L+H$	-9.32(5)
$Zn_2LH_{-1} \rightleftharpoons Zn_2H_{-2}L+H$	-8.22(4)

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

El análisis de los datos potenciométricos permitió detectar dos especies mononucleares de estequiometría  $[ZnL]^{2+}$  y  $[Zn(H_{-1}L)]^+$  así como dos especies binucleares de estequiometría  $[Zn_2(H_{-1}L)]^{3+}$  y  $[Zn_2(H_{-2}L)]^{2+}$ . Los diagramas de distribución que se representan en la figura 5.10 muestran que mientras para relación molar Zn(II):**L1** 1:1 los complejos mononucleares predominan en disolución en un amplio intervalo de pH, para relación molar Zn(II):**L1** 2:1 las especies binucleares son mayoritarias a valores de pH superiores a 7.

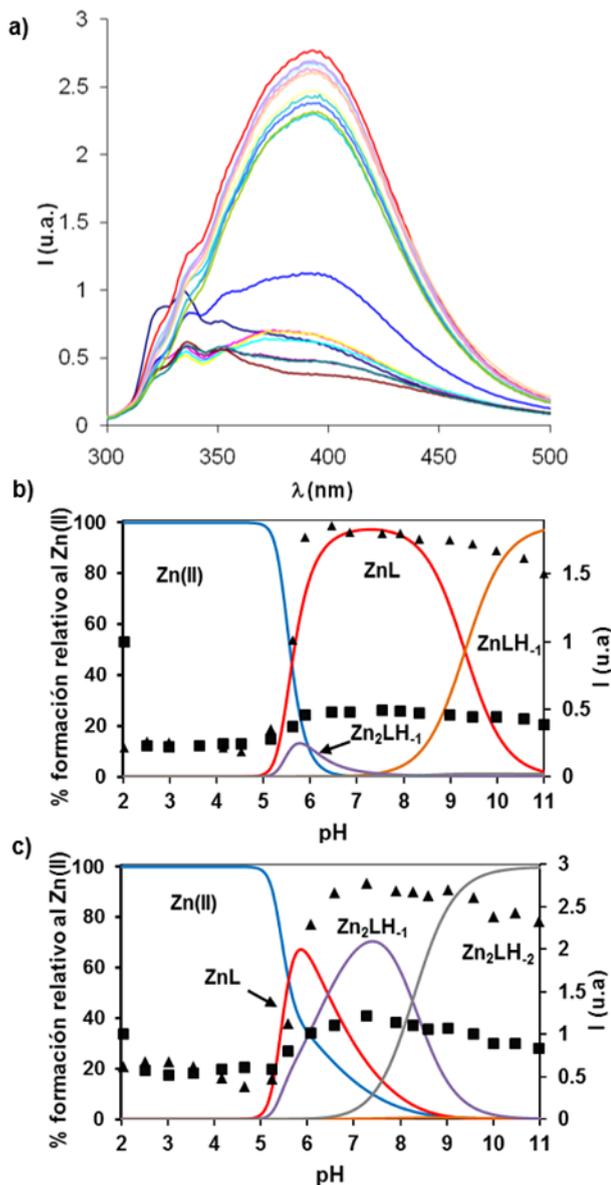
Un aspecto interesante es analizar la naturaleza de las especies de estequiometría  $[Zn(H_{-1}L)]^+$ ,  $[Zn_2(H_{-1}L)]^{3+}$  y  $[Zn_2(H_{-2}L)]^{2+}$  Estudios previos con ligandos análogos,<sup>24</sup> así como los espectros de RMN y los estudios fotoquímicos sugieren que la desprotonación se produce en los

anillos de pirazol, lo que les capacita en el caso de los complejos binucleares para actuar como ligandos bis(monodentado) puente entre los dos iones metálicos; la interacción de un anillo de pirazol con los iones metálicos para actuar como un puente bis(monodentado) da lugar a un descenso de su basicidad de varios ordenes de magnitud.<sup>30,31,32</sup>



**Figura 5.9.** Diagrama de distribución de especies en función del pH para una relación molar Zn(II):L1 a) 1:1 y b) 2:1 para en disolución acuosa de L1 ([L1] = 0.001 M, I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

En primer lugar se midieron los cambios en la fluorescencia al variar el pH de 2 a 11 de una disolución que contenía una relación molar Zn(II):L1 1:1. Los espectros de fluorescencia (figura 5.10 a) muestran que la presencia de Zn(II) induce un importante incremento de la emisión de fluorescencia del sistema, efecto CHEF. Este proceso se produce de igual manera cuando la relación molar Zn(II):L1 es 2:1.

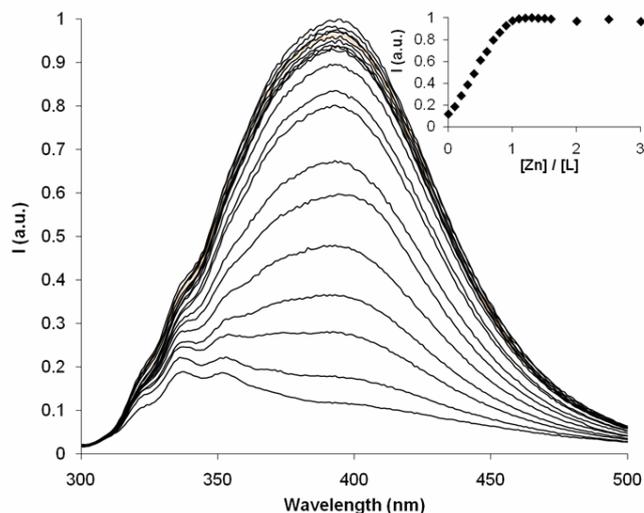


**Figura 5.10.** a) Curva de valoración de pH de la emisión de fluorescencia en estado-estacionario para el sistema Zn(II):L1 en relación 1:1. Diagramas de distribución de especies para relaciones molares Zn(II):L1 b) 1:1 y c) 2:1, y emisión seguida a (■) 335 nm (monómero). (▲) 393 nm. (excímero). ( $\lambda_{exc} = 280$  nm, [L1] =  $1 \times 10^{-5}$  M, I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

La representación de la intensidad de fluorescencia a 335 y 393 nm junto con el diagrama de distribución de especies en función del pH, para relaciones molares Zn(II):**L1** 1:1 y 2:1 (figura 5.10), muestra que el aumento de la emisión de fluorescencia coincide con la formación de los complejos de Zn(II). Sin embargo, la adición de Zn(II) no produce cambios significativos en los espectros electrónicos de absorción. Los cálculos de TD-DFT muestran que tanto en los complejos mononucleares como en los binucleares la excitación  $\pi-\pi^*$  de los anillos de naftaleno (que es la responsable principal de los espectros de absorción) permanece básicamente inalterada por la complejación y solo sufre un ligero desplazamiento desde 285 nm en el ligando libre hasta 292 nm en el complejo binuclear.

También se realizó el estudio la variación de la emisión de fluorescencia con la adición de cantidades crecientes de Zn(II) sobre una disolución de **L1** a pH 7. A este valor de pH, en función de si la relación molar Zn(II):**L1** empleada es 1:1 o 2:1, se forman de forma mayoritaria bien los complejos mononucleares o los complejos binucleares. Los espectros (figura 5.11) muestran que se produce un fuerte aumento de la emisión de fluorescencia especialmente a 393 nm (excímero).

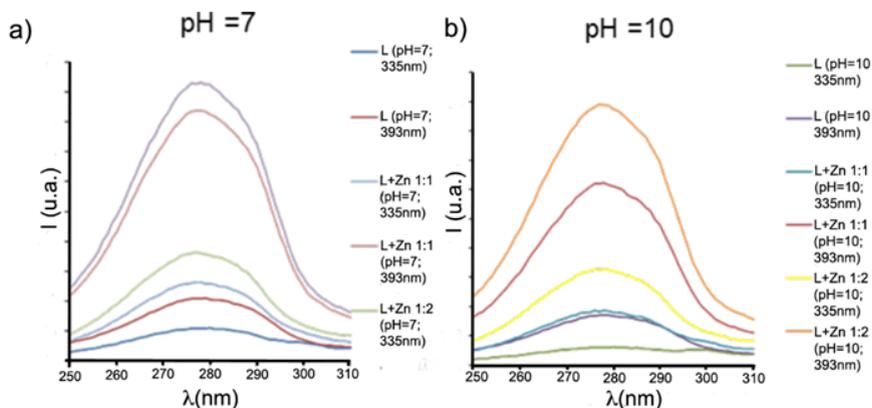
La representación de la intensidad de la emisión a 393 nm frente a la concentración de Zn(II) añadida indica que el máximo de la emisión de fluorescencia del dímero se obtiene ya para una relación molar 1:1 Zn(II):**L1**, no viéndose incrementada por la adición de un segundo equivalente de Zn(II). El experimento se repitió a un valor de pH de 10 dando resultados similares (Anexo A). El rendimiento cuántico del sistema a este pH aumenta desde valores de 0.01 para el ligando libre hasta 0.09 cuando la relación molar Zn(II):**L1** es 1:1. Manteniéndose este valor constante cuando la relación molar Zn(II):**L1** es 2:1.



**Figura 5.11.** Variación del espectro de emisión de fluorescencia de **L1** al adicionar cantidades crecientes de Zn(II) a pH = 7 ( $\lambda_{exc} = 280$  nm,  $[L1] = 1 \times 10^{-5}$  M, I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K). La gráfica incluida muestra la intensidad de emisión a 393 nm en función del cociente  $[Zn(II)]/[L1]$ .

Para investigar si el dímero formado es de naturaleza estática (estado fundamental) o dinámica (estado excitado), se midieron los espectros de excitación de fluorescencia del ligando libre y del ligando en presencia de uno o dos equivalentes de Zn(II) (figura 5.12). La ausencia de cambios en la posición de las diferentes bandas sugiere que el dímero no está preformado en el estado fundamental y que se forma solamente después de la irradiación.

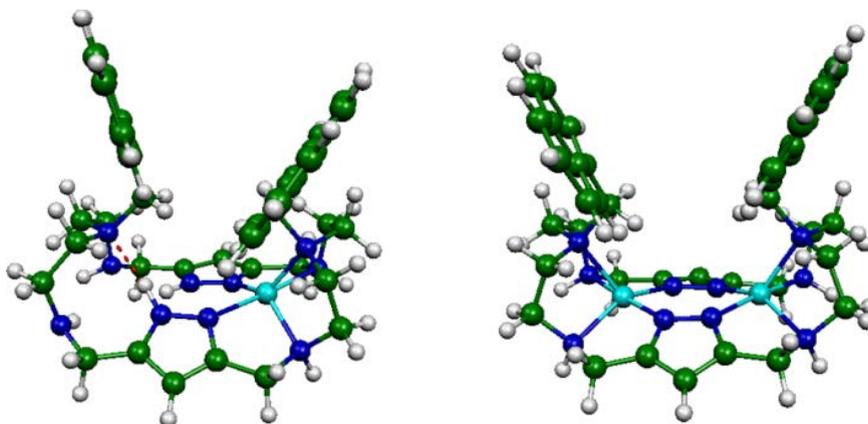
De hecho, los cálculos muestran que las estructuras moleculares de mínima energía de las especies mononuclear  $[ZnL1]^{2+}$  y binuclear  $[Zn_2(H_2L1)]^{2+}$  son similares y corresponden a conformaciones de bote (ver anexo A).



**Figura 5.12.** Espectro de excitación de fluorescencia del receptor **L1** en presencia de uno y dos equivalentes de Zn(II) recogidos a 335 y 393 nm a pH 7 y 10.

Sin embargo, los cálculos predicen una separación entre las unidades naftaleno de 5.59 y 5.55 Å para  $[\text{ZnL1}]^{2+}$  y  $[\text{Zn}_2(\text{H}_2\text{L1})]^{2+}$ , respectivamente (figura 5.13). Estas distancias son significativamente más largas que las que presentan los dímeros aromáticos (3.5 – 4.0 Å), lo que apoya que no se formen dímeros en el estado fundamental. Curiosamente, esta situación no se logró en el caso del complejo similar pero con espaciadores de piridina en lugar de pirazol.<sup>29</sup> Esto confirma el papel clave desempeñado por las unidades de pirazol en el mantenimiento de la conformación de bote del complejo de Zn(II).

El hecho que la conformación de bote se obtenga ya para una relación 1:1 Zn(II):L se explica por la formación de un enlace de hidrógeno (N-H...N 1.914 Å) entre una de las unidades de 1*H*-pirazol y el grupo amino terciario no coordinado en la especie mononuclear  $[\text{ZnL1}]^{2+}$  (figura 5.13). Este enlace de hidrógeno inhibe el PET desde el grupo amino a la unidad de naftaleno adyacente y favorece la emisión de fluorescencia. Esto explica el hecho de que el máximo de emisión se obtenga para una relación molar Zn(II):L1 de 1:1.

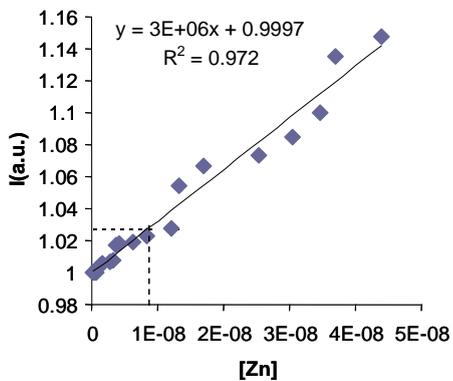


**Figura 5.13.** Estructuras de mínima energía-DFT-optimizado, calculadas para  $[\text{ZnL1}]^{2+}$  (izquierda) y  $[\text{Zn}_2(\text{H}_2\text{L1})]^{2+}$  (derecha). Los iones Zn(II) se encuentran en color cian y el enlace de hidrógeno en  $[\text{ZnL1}]^{2+}$  es de color rojo.

Es importante destacar, que el comportamiento fluorescente del Zn(II), no se ve interferido por otros iones metálicos presentes en medios biológicos como pueden ser el  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , ya que la interacción de este tipo de iones con macrociclos poliamínicos es mucho menor. Se realizó para este sistema el cálculo del límite de detección<sup>1</sup> de Zn(II) en disolución acuosa resultando ser de 9 ppb (figura 5.14).

---

<sup>1</sup> El límite de detección se calcula dividiendo tres veces la relación señal/ruido propia del aparato ( $3 \times \text{SNR}$ ), calculada a partir del espectro RAMAN del agua, entre la pendiente de la recta de regresión calculada.



**Figura 5.14.** Límite de detección de Zn(II) en disolución acuosa para el receptor L1. ( $\lambda_{\text{exc}} = 280$  nm, I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K, pH = 7).

### 5.2.2.2. Interacción con Cd(II).

Con objeto de comprobar el comportamiento de este ligando frente a otro ion de configuración electrónica  $d^{10}$  del mismo grupo del sistema periódico, se estudió su interacción con Cd(II). El Cd(II) es un ion tóxico cuya toxicidad puede derivar de su interferencia con las funciones biológicas del Zn(II). El Cd(II) presenta un menor potencial iónico (relación  $q/r$ ) y cuando sustituye al Zn(II) puede inhibir, por ejemplo, los mecanismos de generación de iones hidroxilo para su actuación como nucleófilos, que se producen en muchas metaloenzimas de Zn(II).  
33,34

Las constantes de estabilidad para el sistema Cd(II):L1 determinadas mediante estudios potenciométricos se muestran en la tabla 5.3.

**Tabla 5.3.** Logaritmos de las constantes de estabilidad para la formación de complejos entre el Cd(II) y L1 (I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

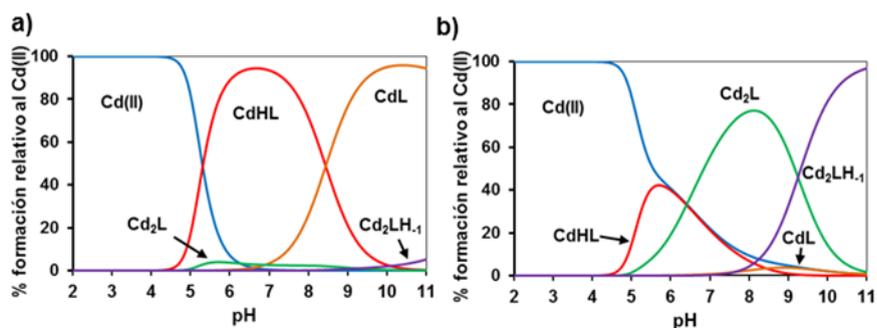
Reacción <sup>[a]</sup>	Log K
$Cd + L + H \rightleftharpoons CdHL$	18.24(1) <sup>[b]</sup>
$Cd + L \rightleftharpoons CdL$	9.80(8)
$2Cd + L \rightleftharpoons Cd_2L$	14.7(1)
$2Cd + L \rightleftharpoons Cd_2H_{-1}L + H$	5.5(1)
$CdL + H \rightleftharpoons CdHL$	8.44(8)
$CdL \rightleftharpoons Cd_2H_{-1}L + H$	-9.2(2)

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

De forma similar al caso del Zn(II) se han detectado las especies mononucleares de estequiometría  $[Cd(HL)]^{3+}$  y la especie  $[CdL]^{2+}$  así como las especies binucleares son  $[Cd_2L]^{4+}$  y  $[Cd_2(H_{-1}L)]^{3+}$ . En este caso

no fue posible detectar la especie  $[\text{Cd}_2(\text{H}_2\text{L})]^{2+}$  en el intervalo de pH estudiado.

Cuando se representa el diagrama de distribución de especies (figura 5.15) para una relación molar  $\text{Cd}(\text{II})\text{:L1}$  1:1 se observa que se forman principalmente los complejos mononucleares de  $\text{Cd}(\text{II})$ . A partir de pH 4.5 se forma la especie protonada  $[\text{Cd}(\text{HL})]^{3+}$  hasta un pH de 10. Entre pH 7 y 11 se forma la especie  $[\text{CdL}]^{2+}$ . También se forman las especies binucleares pero en muy bajo porcentaje.



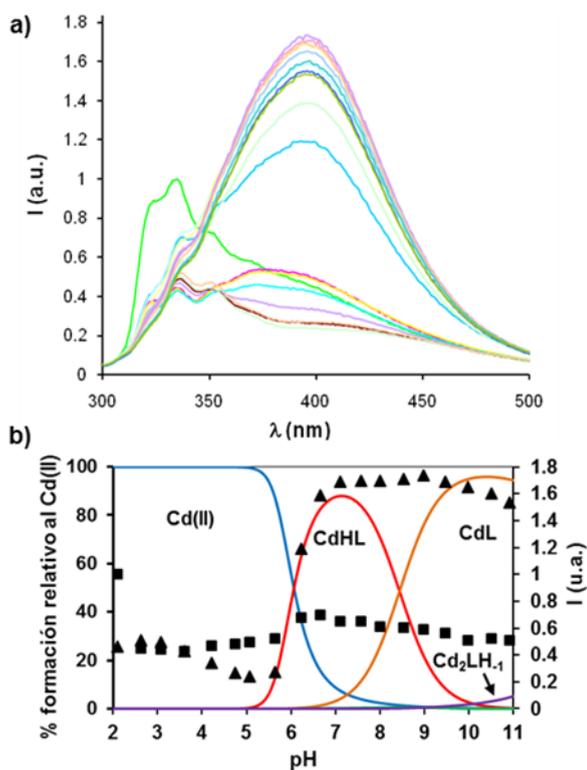
**Figura 5.15.** Diagrama de distribución de especies en función del pH para una relación molar  $\text{Cd}(\text{II})\text{:L1}$  a) 1:1 y b) 2:1 en disolución acuosa ( $[\text{L1}] = 0.001 \text{ M}$ ,  $I = 0.15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 298.1 \text{ K}$ ).

El diagrama de distribución de especies para una relación  $\text{Cd}(\text{II})\text{:L1}$  de 2:1 muestra la formación de los complejos metálicos a partir de pH 4.5. En primer lugar se forma la especie  $[\text{Cd}(\text{HL})]^{3+}$  a pH 4.5 y a valores de pH mayores de 6 se forman las especies binucleares  $[\text{Cd}_2\text{L}]^{4+}$  y  $[\text{Cd}_2(\text{H}_1\text{L})]^{3+}$ .

Es interesante destacar que la formación de los complejos de  $\text{Cd}(\text{II})$  se produce a valores de pH más altos que los correspondientes complejos de  $\text{Zn}(\text{II})$ , lo que está de acuerdo con su menor estabilidad (tabla 5.4). La especie  $[\text{Cd}_2(\text{H}_1\text{L})]^{3+}$  se forma a valores de pH dos unidades superiores a la aparición de la especie  $[\text{Zn}_2(\text{H}_1\text{L})]^{3+}$  en el caso

del sistema Zn(II)-**L1**, lo que puede ser consecuencia también del mayor tamaño del Cd(II), que por lo tanto tendrá una menor capacidad de desprotonar el anillo de pirazol.

Una vez determinadas las constantes de estabilidad, se procedió a analizar la respuesta fluorescente del sistema. En la figura 5.16 se muestra el espectro de emisión en función del pH para una relación molar Cd(II):**L1** 1:1. El valor de la intensidad de emisión a pH 2 se ha normalizado a 1, y corresponde a la emisión del receptor libre protonado (monómero a 335 nm).

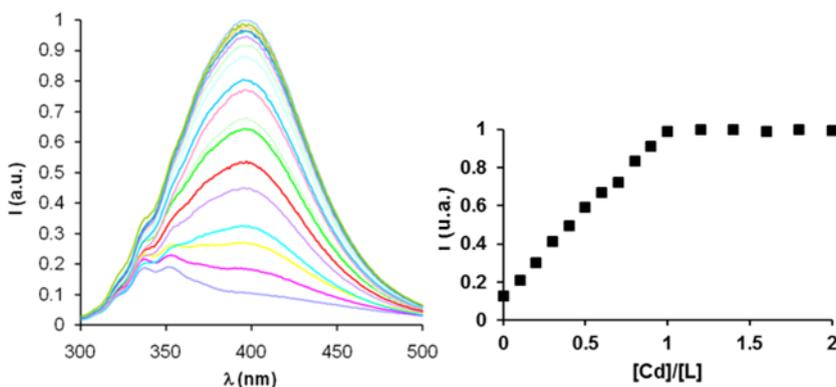


**Figura 5.16.** a) Curva de valoración de pH de la emisión de fluorescencia para el sistema Cd(II):**L1** b) Diagramas de distribución de especies para relaciones molares Cd(II):**L1** 1:1, y emisión seguida a (■) 335 nm (monómero). (▲) 393 nm. (excímero) ( $\lambda_{exc} = 280$  nm, [**L1**] =  $1 \times 10^{-5}$  M, I = 0.15 M NaCl, T = 298.1K).

Al aumentar el pH, el receptor se desprotona y la intensidad de fluorescencia disminuye hasta pH 6. A partir de este pH la formación de los complejos de Cd(II) produce la aparición de un excímero intenso centrado a 393 nm.

Por lo tanto, el Cd(II) presenta un comportamiento similar al Zn(II) aunque la intensidad máxima del excímero, que es solo 1.8 veces mayor que la intensidad del monómero, es inferior a la del Zn(II), la cual es 3 veces mayor que la intensidad del monómero.

El siguiente experimento consistió en añadir cantidades crecientes de Cd(II) a una disolución de **L1** a un valor constante de pH de 7, en el cual predomina la especie  $[\text{CdHL}]^{3+}$ . La adición del Cd(II) produce un aumento en la intensidad de fluorescencia del monómero, y a la vez, la aparición de una banda a 393 nm correspondiente al excímero que alcanza su emisión máxima con la adición de un solo equivalente de Cd(II) (figura 5.17).



**Figura 5.17.** Variación de los espectros de emisión de fluorescencia de una disolución de **L1** a pH = 7.0 al adicionar cantidades crecientes de Cd(II). La gráfica muestra la intensidad de emisión a 393 nm en función del cociente  $[\text{Cd(II)}]/[\text{L1}]$ . ( $\lambda_{\text{exc}} = 280 \text{ nm}$ ,  $[\text{L1}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $I = 0.15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 298.1 \text{ K}$ ).

### 5.2.2.3. Interacción con Cu(II).

A diferencia del Zn(II) y del Cd(II), y como se ha discutido en el capítulo 3, el Cu(II), al tener una subcapa d parcialmente ocupada, suele producir efectos CHEQ de desactivación de fluorescencia. Por ello, se decidió estudiar la interacción de este ion metálico con **L1** así como las propiedades fotofísicas de este sistema.

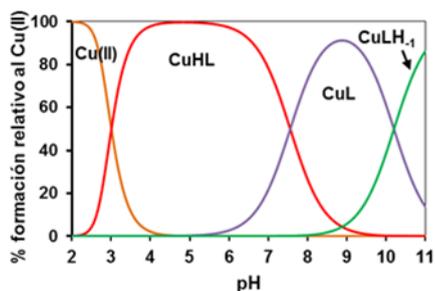
Desafortunadamente la baja solubilidad en agua de los complejos binucleares impidió la determinación de sus constantes de estabilidad por métodos potenciométricos, por lo que solamente se presentan las constantes de los complejos mononucleares que fueron determinadas a partir de los datos obtenidos de valoraciones con relaciones molares Cu(II):**L1** inferiores a 1:1 (tabla 5.4).

**Tabla 5.4.** Logaritmos de las constantes de estabilidad para la formación de complejos entre **L1** y el Cu(II) (I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

Reacción <sup>[a]</sup>	Log K
$\text{Cu} + \text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuHL}$	27.14(6)1 <sup>[b]</sup>
$\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{CuL}$	19.6(1)
$\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{CuH}_{-1}\text{L} + \text{H}$	9.39(1)
$\text{CuHL} \rightleftharpoons \text{CuL} + \text{H}$	7.56(9)
$\text{CuL} \rightleftharpoons \text{CuH}_{-1}\text{L} + \text{H}$	-10.2(2)

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

Los valores de las constantes de estabilidad son, como cabía esperar, varios ordenes de magnitud superiores a los del Zn(II) y Cd(II) por lo que su formación en medio acuoso se empieza a producir a valores de pH mucho más ácidos (figura 5.18).

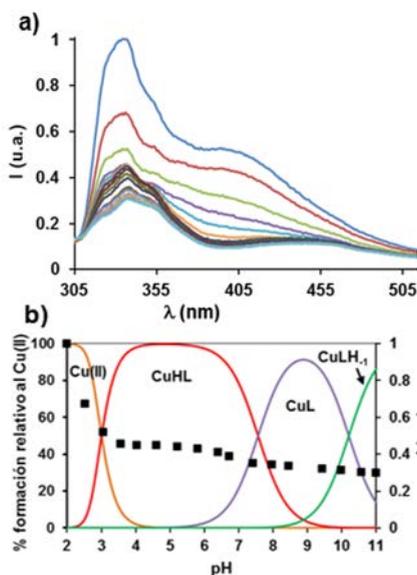


**Figura 5.18.** Diagrama de distribución de especies en función del pH para una relación molar Cu(II):L1 a) 1:1 y b) 2:1 en disolución acuosa ([L1] = 0.001 M, I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

A continuación se procedió a realizar estudios fluorimétricos, y en este caso sí que se pudieron examinar relaciones molares Cu(II):L1 de 2.1 y superiores, ya que éste método requiere concentraciones mucho más bajas que las utilizadas en los estudios potenciométricos.

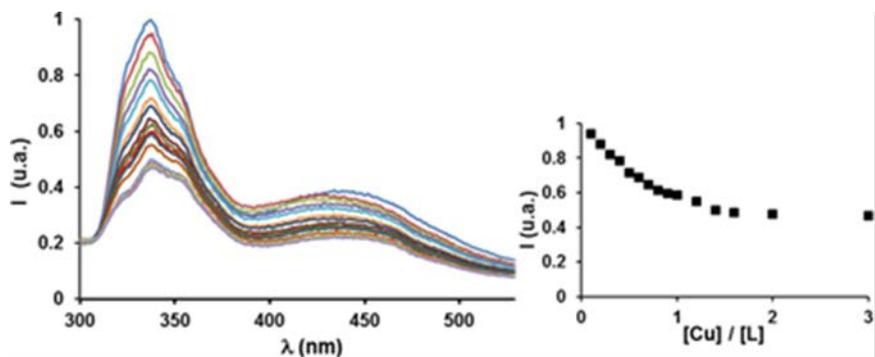
Los espectros (figura 5.19 a y b) registrados para relaciones molares Cu(II):L1 1:1 muestran que la emisión de fluorescencia disminuye bruscamente desde pH 2 hasta 4, en correspondencia con la formación del complejo  $[Cu(HL1)]^{3+}$ . Este descenso se incrementa ligeramente con la formación de los complejos  $[CuL1]^{2+}$  y  $[Cu(H-1L1)]^+$  manteniéndose hasta valores de pH de 11. Es interesante destacar que la desactivación de la fluorescencia no es completa, preservándose una fluorescencia umbral en todo el intervalo de pH estudiado.

Este comportamiento emisivo es debido a un mecanismo de desactivación producido por una transferencia de electrones fotoinducida (PET) del cobre a las unidades naftaleno excitada (capítulo 3).



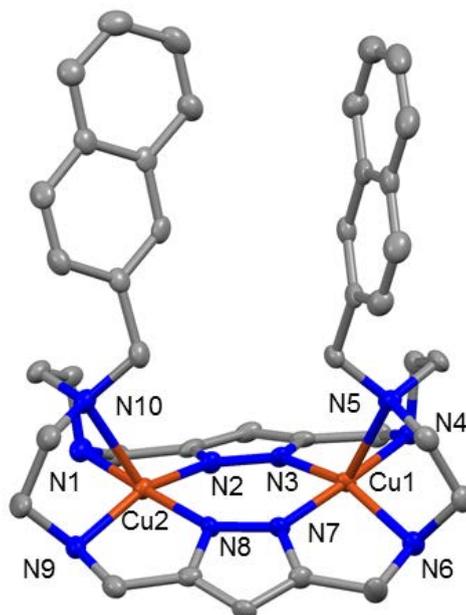
**Figura 5.19.** a) Espectros de emisión de fluorescencia en función del pH para una relación molar Cu(II):L1 b) 1:1. Diagrama de distribución de especies para el sistema Cu(II):L1 en relación molar 1:1. Emisión seguida a 335 nm (■ monómero). ( $\lambda_{exc} = 280$  nm,  $[L1] = 1 \times 10^{-5}$  M, I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

También se realizaron valoraciones del ligando con Cu(II) a pH = 7 (figura 5.20). La adición de un mol de Cu(II) por mol de ligando produce una disminución de la intensidad de emisión de fluorescencia del 50%. Esta disminución ya no se ve alterada con la adición de cantidades mayores de Cu(II). Esto quiere decir que la incorporación de un único Cu(II) en el macrociclo es suficiente para que se produzca el PET y se origine la consiguiente disminución de fluorescencia, a pesar de que como es lógico pensar, el macrociclo sea capaz de formar complejos binucleares como ocurría en el caso del Zn(II) y del Cd(II).



**Figura 5.20.** Espectros de emisión de fluorescencia de una disolución de **L1** al adicionar cantidades crecientes de Cu(II) a pH = 7.0 ( $[L1] = 1 \times 10^{-5}$  M,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K). La gráfica muestra la intensidad de emisión a 335 nm (■) en función del cociente  $[Cu(II)]/[L1]$ .

Aunque la baja solubilidad en agua de los complejos binucleares de Cu(II) no permitió la determinación de sus constantes de estabilidad por métodos potenciométricos, sí que se pudieron obtener cristales del compuesto  $[Cu_2(H_2L1)](ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$  (**CR5-1**) que resultaron ser adecuados para ser resueltos por difracción de rayos X de monocristal (figura 5.21, datos cristalográficos en Anexo B). Los cristales **CR5-1** se obtuvieron mediante la adición de 2 equivalentes de  $Cu(ClO_4)_2 \cdot 5H_2O$  disueltos en 0.5 ml de agua a una disolución de 10 mg (0.01 mmol) de **L1**, en forma de amina libre, disueltos en 2 ml de MeOH. La disolución azul resultante, se evaporó lentamente hasta la obtención de los cristales.



**Figura 5.21.** Representación en elipsoides del cristal del complejo catiónico  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L1})]^{2+}$ , (elipsoides representados al 50% de probabilidad, hidrógenos omitidos)

La unidad asimétrica en los cristales de **CR5-1** está formada por un complejo catiónico  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L1})]^{2+}$ , dos aniones perclorato y dos moléculas de agua de cristalización.

Cada ion  $\text{Cu}(\text{II})$  está coordinado a dos átomos de nitrógeno correspondientes a dos aminas secundarias, un átomo de nitrógeno de cada una de las dos unidades pirazolato y por una amina terciaria que ocupa la posición axial elongada de una pirámide de base cuadrada distorsionada<sup>35</sup> ( $\tau = 0.25$  (Cu1),  $\tau = 0.18$  (Cu2)).<sup>2</sup> Las distancias de

<sup>2</sup> El parámetro  $\tau$  se calcula:  $\tau = \frac{\alpha - \beta}{60^\circ}$  donde  $\alpha$  es el ángulo mayor y  $\beta$  es el segundo mayor ángulo. Para una pirámide de base cuadrada regular  $\tau = \frac{180 - 180}{60} = 0$ , y para una bipirámide trigonal  $\tau = \frac{180 - 120}{60} = 1$ .

enlace más cortas son las que se establecen entre el Cu(II) y los nitrógenos de los pirazolatos (tabla 5.5).

El complejo  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L1})]^{2+}$  se encuentra también formando enlaces de hidrógeno con los percloratos y las aguas de cristalización a través de las aminas secundarias.

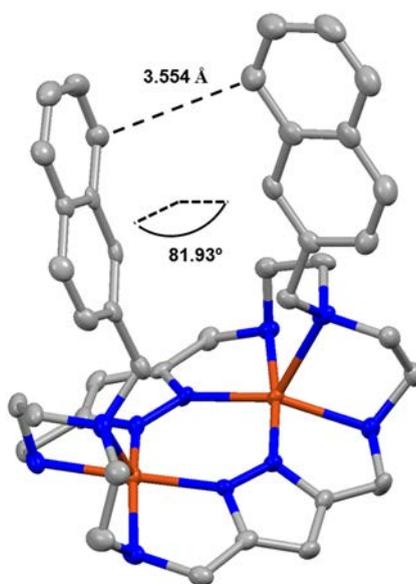
**Tabla 5.5.** Distancias de enlace de los átomos de Cu(II).

Distancias de enlace (Å)	
Cu1-N5	2.279(5)
Cu1-N6	2.104(5)
Cu1-N3	1.933(5)
Cu1-N4	2.082(5)
Cu1-N7	1.938(5)
Cu2-N8	1.949(5)
Cu2-N1	2.098(5)
Cu2-N10	2.373(5)
Cu2-N9	2.093(5)
Cu2-N2	1.941(5)

Lo más interesante de la estructura cristalina es que nos permite determinar la posición de las unidades naftaleno (figura 5.22).

La estructura cristalina permite explicar el comportamiento fluorescente mostrado por el receptor **L1** en presencia de Cu(II). La coordinación del Cu(II) con las aminas terciarias cercanas a los naftalenos es la causante de la desactivación de la fluorescencia debido a la transferencia de carga de los iones metálicos a las unidades aromáticas excitadas. Los anillos de naftaleno no se encuentran enfrentados sino que forman un ángulo casi perpendicular de  $81.93^\circ$  y la distancia intramolecular entre los centroides de los dos anillos de naftaleno es de  $5.434 \text{ \AA}$ . La distancia más corta entre el borde de un

anillo y la superficie del otro es de *ca.* 3.554 Å, lo que sugiere que esta orientación facilita la formación de excímeros tras la irradiación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en estado sólido la orientación está condicionada por interacciones intermoleculares entre naftalenos de cationes complejos vecinos que se sitúan a distancia de interacción  $\pi$ - $\pi$ . En este sistema la desactivación producida por los Cu(II) hace que, a diferencia de lo que ocurre en el caso del Zn(II), la intensidad del excímero sea mínima y no se llega a apreciar.



**Figura 5.22.** Representación del cristal **CR5-1** con los planos de los naftalenos en rojo y azul y los centroides de los naftalenos en amarillo y verde.

### 5.3. Estudio de las propiedades ácido-base y de la interacción con cationes metálicos del receptor L2.

#### 5.3.1. Estudios ácido-base.

Como se ha indicado en la introducción, el receptor **L2** consta de un macrociclo con dos unidades pirazol, cuatro aminas secundarias y dos grupos sulfonamida originados por la funcionalización con los grupos dansilo. A diferencia del receptor **L1** que contenía solamente grupos amino, **L2** contiene dos grupos sulfonamida terciarios. Estos grupos no son protonables y en ambientes fuertemente ácidos pueden hidrolizarse. Por tanto, *a priori* estos dos grupos no participan en las propiedades ácido-base.<sup>25,26</sup> Por otra parte, los grupos dansilo contienen dos aminas terciarias las cuales sí tienen propiedades ácido-base.

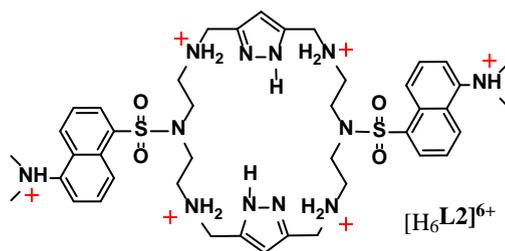
Para el receptor **L2** se pudieron determinar, mediante potenciometría, seis constantes de protonación (tabla 5.6).

**Tabla 5.6.** Logaritmos de las constantes de protonación del receptor **L2** (I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

Reacción <sup>[a]</sup>	L2
$L + H \rightleftharpoons HL$	10.53(2) <sup>[b]</sup>
$HL + H \rightleftharpoons H_2L$	8.36(2)
$H_2L + H \rightleftharpoons H_3L$	7.07(3)
$H_3L + H \rightleftharpoons H_4L$	6.10(3)
$H_4L + H \rightleftharpoons H_5L$	5.16(3)
$H_6L + H \rightleftharpoons H_6L$	3.72(3)
Log $\beta$ <sup>[c]</sup>	40.94(3)

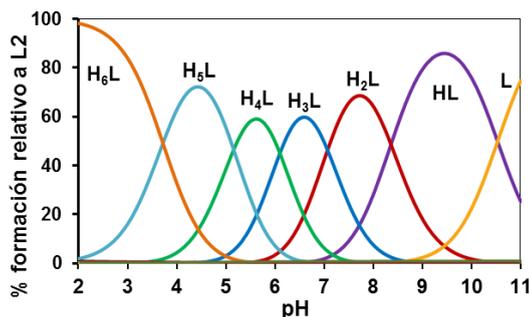
<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa. <sup>[c]</sup> La constante de basicidad global  $\beta$  se define como:  $\log \beta = \sum \log K_{HjL}$ .

Las cuatro primeras constantes se pueden asignar a la protonación de las aminas secundarias del macrociclo y las dos constantes más ácidas la protonación de las aminas terciarias de los grupos dansilo. En la figura 5.23 se muestra un esquema de la especie hexaprotonada  $[H_6L]^{6+}$ .



**Figura 5.23.** Representación de la especie  $[H_6L_2]^{6+}$ .

El diagrama de distribución de especies en función del pH para el receptor **L2** (figura 5.24) muestra que la protonación de las aminas terciarias de los grupos dansilo se empieza a producir a valores de pH de 6 completándose cuando el pH es de 2.



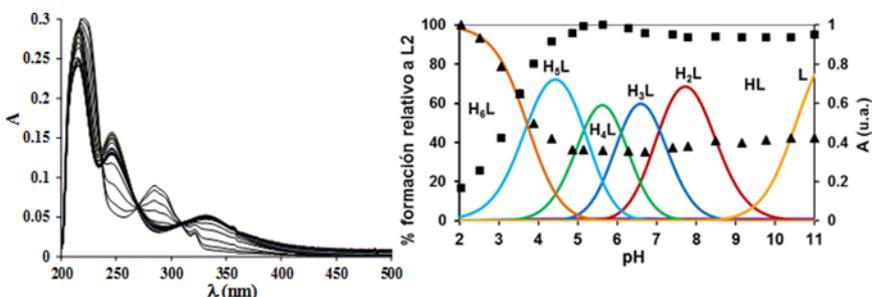
**Figura 5.24.** Diagrama de distribución de especies de **L2** en función del pH ( $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K).

Los espectros de absorción UV-Vis de los receptores poliamínicos que contienen unidades dansilo dependen, en gran medida, del grado de protonación de las aminas terciarias de los grupos dansilo. La

protonación de estas aminas produce cambios en la distribución electrónica del sistema aromático que se ven reflejados en cambios en los espectros.

El espectro de absorción de **L2**, que se muestra en la figura 5.26, es típico del cromóforo dansilo con dos bandas diferenciadas a 333 nm y 280 nm y un punto isobéptico a 309 nm.

Si comparamos los valores de absorbancia con el diagrama de distribución de **L2** (figura 5.25 b), vemos que tiene lugar un aumento de la banda a 333 nm y una disminución de la banda a 280 nm al aumentar el pH. La banda a 333 nm corresponde al receptor con las aminas terciarias desprotonadas y la banda a 280 nm al receptor con las aminas terciarias protonadas.



**Figura 5.25.** a) Espectros de absorción UV-vis de **L2** en función del pH. b) Diagrama de distribución de especies de **L2** y absorbancia normalizada seguida a 333 nm (■) y 280 nm (▲) ( $[L2] = 0.001$  M,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K).

La protonación de las aminas del grupo dansilo impide la transferencia de los electrones al anillo aromático, por lo que el comportamiento sería atribuible exclusivamente a una unidad de naftaleno sustituida. Esto produce un equilibrio que se desplaza en función del pH.

Una vez conocido el comportamiento ácido-base mediante espectroscopia UV-vis de **L2** se procedió al estudio de la emisión de fluorescencia en función del pH.

Para realizar los experimentos de fluorescencia se debe seleccionar una longitud de onda de excitación ( $\lambda_{exc}$ ) para irradiar el sistema. En este caso hay tres posibles longitudes de onda de excitación que son la correspondiente al punto isobéptico a 309 nm, las bandas centradas a 280 nm y a 333 nm ( $\epsilon = 4800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ,  $\epsilon = 4720 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente). Si se elige excitar con la longitud de onda del punto isobéptico se asegura que el valor de la absorbancia no varía, ya que en el punto isobéptico el coeficiente de extinción molar ( $\epsilon$ ) se mantiene constante. Esto implica que no es necesario realizar una corrección de la emisión de fluorescencia debida a la variación de la absorbancia.

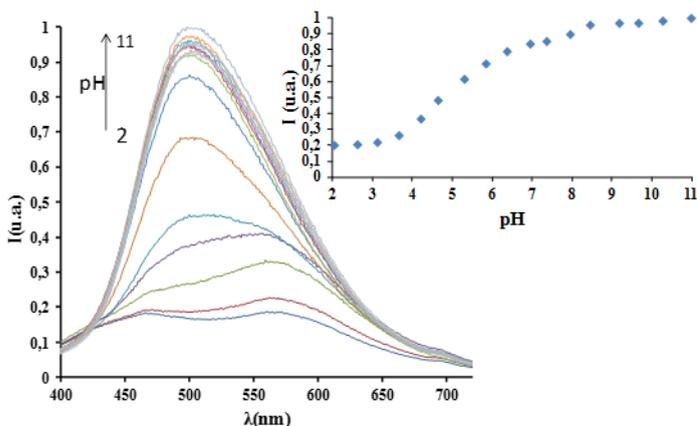
Sin embargo si se excita a 333 nm, donde el valor de la absorbancia es máximo para el sistema, la emisión de fluorescencia será mayor y aumentará a valores de pH superiores a 5 donde las aminas de los grupo dansilo se desprotonan.

Por último, si se irradia a 280 nm, donde se encuentra la absorbancia máxima a pH ácidos, se estará excitando sólo el naftaleno lo que dará lugar a una emisión con un máximo alrededor de 335 nm que será poco intensa en comparación con la obtenida al excitar a 309 nm o 333 nm y se observará sólo a valores de pH ácidos. Esto junto a problemas de solapamiento debidos a la emisión residual de la lámpara desaconsejan la utilización de esta longitud de onda de excitación.

Normalmente, en los estudios de fluorescencia realizados con compuestos que incluyen grupos dansilo se utiliza como longitud de onda de excitación la correspondiente al punto isobéptico o la del máximo de la banda debida los grupos dansilo desprotonados. Por

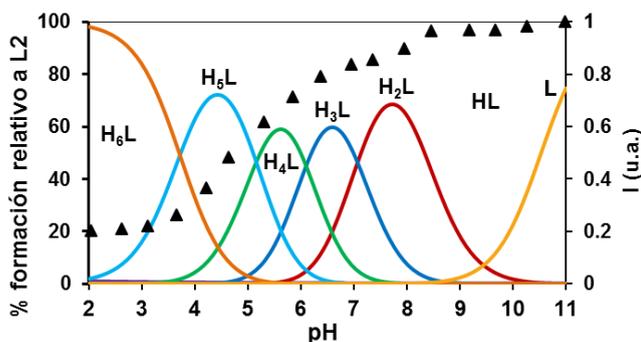
tanto, se decidió realizar los estudios excitando a ambas longitudes de onda (309 y 333 nm).

Cuando excitamos a 309 nm, la emisión de fluorescencia es mínima a valores de pH ácidos y comienza a aumentar a partir de pH 4, dando lugar a una banda centrada sobre 500 nm que alcanza su máxima intensidad de emisión a pH 11 (figura 5.26).



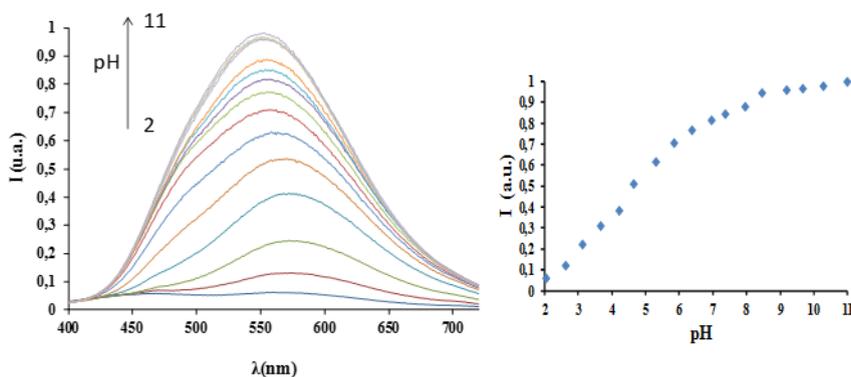
**Figura 5.26.** Variación de la intensidad de fluorescencia del receptor **L2** en función del pH ( $[L2] = 1 \times 10^{-5}$  M,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K,  $\lambda_{exc} = 309$  nm).

Si comparamos la emisión de fluorescencia a 500 nm con el diagrama de distribución de especies de **L2** (figura 5.28), se observa que la intensidad de la fluorescencia aumenta principalmente al desprotonarse los grupos amino de los dansilos. La desprotonación del resto de aminas del macrociclo también contribuye, aunque de menor manera, a aumentar la emisión. Este comportamiento es el esperado para compuestos poliamínicos con grupos dansilo.<sup>25</sup>

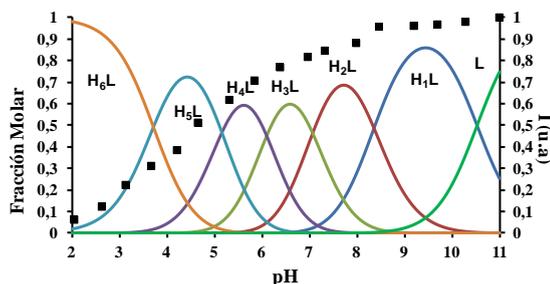


**Figura 5.27.** Diagrama de distribución de especies en función del pH. Los triángulos representan la emisión seguida a 500 nm. ( $[L_2] = 1 \times 10^{-5}$  M,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K,  $\lambda_{exc} = 309$  nm).

Cuando se excita a 333 nm, el máximo se alcanza a 550 nm y el comportamiento emisor es similar aunque el aumento en la emisión es un poco más acusado y la banda es más ancha (figuras 5.28 y 5.29). El rendimiento cuántico del sistema es 0.09 a pH 7 y 0.12 a pH 10 y los tiempos de vida  $3.64 \pm 0.14$  ns y  $2.55 \pm 0.09$  ns respectivamente.

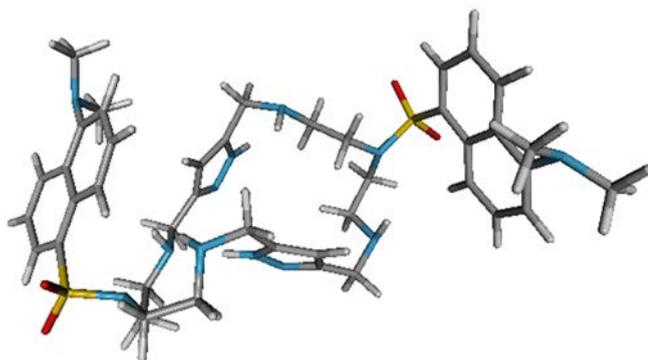


**Figura 5.28.** Variación de la intensidad de fluorescencia del receptor en función del pH ( $[L_2] = 1 \times 10^{-5}$  M,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K,  $\lambda_{exc} = 333$  nm).



**Figura 5.29.** Diagramas de distribución de especies en función del pH (■) Emisión seguida a 550 nm ( $[L2] = 1 \times 10^{-5}$  M,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K,  $\lambda_{exc} = 333$  nm).

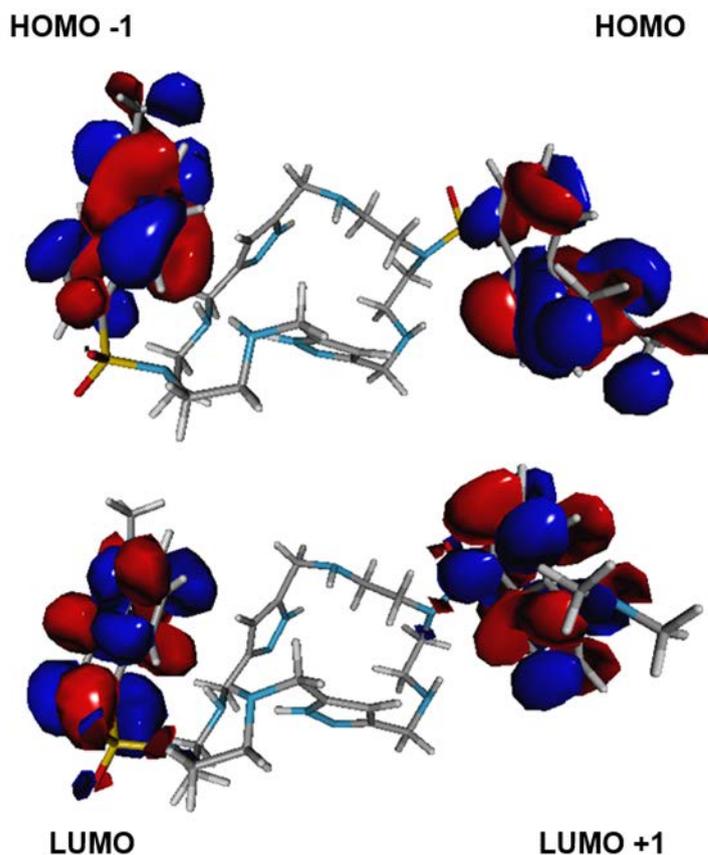
Finalmente se realizó un estudio de modelización del receptor **L2** mediante cálculos de DFT. El análisis de la conformación de mínima energía (figura 5.30) sugiere que se forma un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón de un nitrógeno de una de los anillos de pirazol y una de las aminas secundaria. La separación de las unidades dansilo es muy grande por lo que no se produce ningún tipo de interacción entre ellas.



**Figura 5.30.** Modelización molecular optimizada por DFT calculada para el receptor **L2** desprotonado.

Por otra parte, los cálculos de DFT muestran que los orbitales moleculares no ocupados más bajos en energía, LUMO y LUMO+1,

están localizados cada uno sobre una de las unidades de dansilo, al igual que los orbitales moleculares ocupados de mayor energía HOMO y HOMO-1 (figura 5.31).



**Figura 5.31.** Orbitales moleculares frontera para la especie el receptor libre

Los dos primeros estados excitados se encuentran 3.91 y 3.97 eV por encima del estado fundamental y corresponden a transiciones HOMO -1  $\rightarrow$  LUMO y HOMO  $\rightarrow$  LUMO +1. Estas transiciones, como se puede observar en la figura 5.31, implican transferencia de electrones de los orbitales  $\pi$  HOMO y HOMO -1 a los  $\pi^*$  LUMO de las unidades naftaleno de los grupos dansilo.

### 5.3.2. Interacción con Cu(II).

Al igual que ocurría en el sistema Cu(II):**L1**, la baja solubilidad de los complejos binucleares de Cu(II) impidió la determinación potenciométrica de sus constantes de estabilidad y por esta técnica sólo se pudieron determinar las constantes de los complejos mononucleares (tabla 5.7).

**Tabla 5.7.** Logaritmos de las constantes de estabilidad para la formación de complejos entre el ligando el Cu(II) y **L2** (I = 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

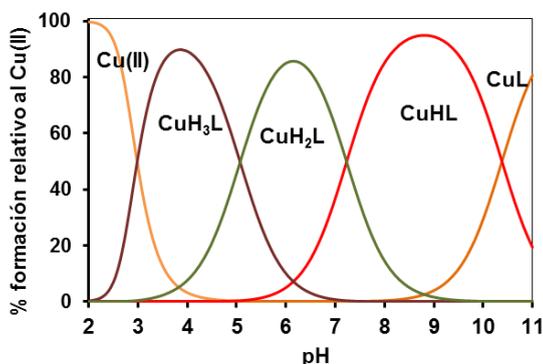
Reacción	Log K
$\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{CuH}_3\text{L}^{[a]}$	35.37(4) <sup>[b]</sup>
$\text{Cu} + \text{L} + 2 \text{H} \rightleftharpoons \text{CuH}_2\text{L}$	31.30(6)
$\text{Cu} + \text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuHL}$	23.07(9)
$\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{CuL}$	12.7(1)
$\text{CuL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuHL}$	10.3(1)
$\text{CuHL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuH}_2\text{L}$	8.23(9)
$\text{CuH}_2\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuH}_3\text{L}$	4.07(6)

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

Según los datos obtenidos, se forman cuatro especies mononucleares de Cu(II). Estos complejos tienen un grado de protonación que varía de cero a tres  $[\text{Cu}(\text{H}_n\text{L2})]^{(2+n)+}$  (n = 0-3). Los altos valores de las constantes de equilibrio sucesivas para la primera y segunda protonación de los complejos mononucleares sugieren que éstas se producen en grupos amino no coordinados.

Si se representa el porcentaje de formación de especies en función del pH para relación molar Cu(II):**L2** 1:1 se observa que la formación de los complejos metálicos comienza a valores de pH inferiores a dos y se mantiene hasta pH básicos. Las especies mononucleares se forman

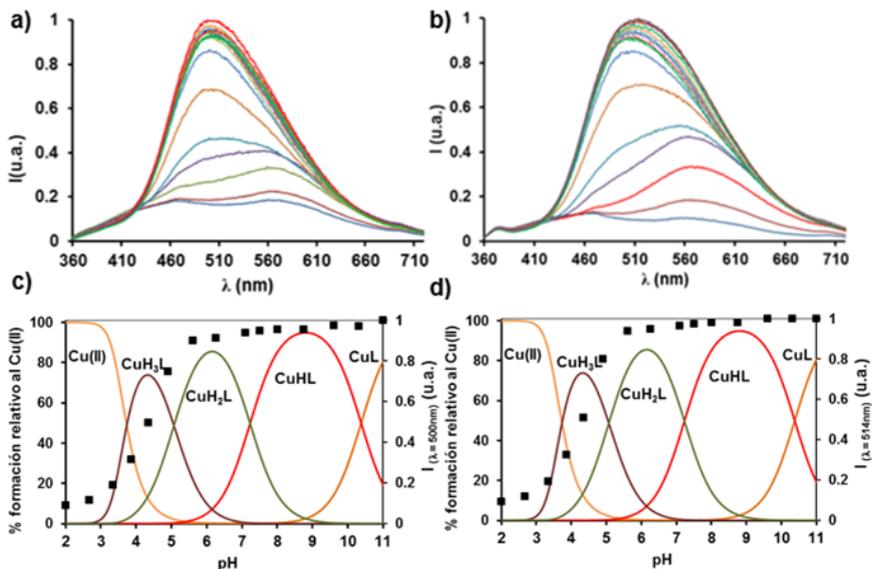
en todo el intervalo de pH de estudio con un porcentaje de formación de 60-90 % (figura 5.32).



**Figura 5.32.** Diagrama de distribución de especies en función del pH para una relación molar Cu(II):L2 1:1 para en disolución acuosa de L2 ( $[L2] = 0.001$ ,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K.)

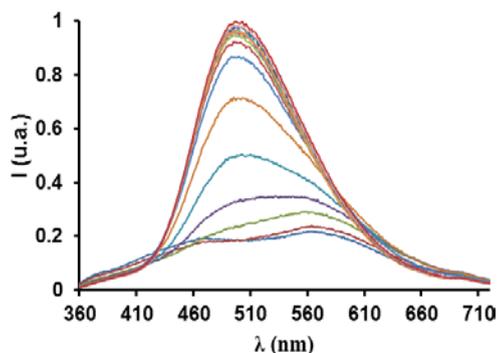
Una vez analizada la formación de complejos en función del pH, se procedió al estudio de emisión de fluorescencia del receptor L2 en presencia de Cu(II). Como ya se ha indicado anteriormente, las concentraciones requeridas para esta técnica son mucho más bajas que las usadas en los experimentos potenciométricos por lo que sí fue posible examinar relaciones molares superiores a 1:1.

Los espectros de fluorescencia obtenidos excitando a 309 y 333 nm ( $\epsilon = 6400$  M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) y a relaciones molares Cu(II):L2 de 1:1 y 2:1 se muestran en la figura 5.33. En todos los casos, se produce un aumento de la emisión de fluorescencia debida a la desprotonación de las aminas terciarias de los grupos dansilo. A valores de pH superiores a seis, las aminas de los dansilos ya se encuentran desprotonadas y a valores de pH más básicos, la intensidad se mantiene prácticamente constante. Esto no se producía en el estudio ácido-base del receptor libre, ya que a partir de pH 6 la emisión de fluorescencia continuaba aumentando.



**Figura 5.33.** a) Curva de valoración de pH de la emisión de fluorescencia para una relación Cu(II):**L2** 1:1. a)  $\lambda_{exc} = 309$  nm. b)  $\lambda_{exc} = 333$  nm. Diagramas de distribución para una relación molar Cu(II):**L2** 1:1. c) Emisión a 500 nm y d) Emisión a 514 nm. ( $[L2] = 1 \times 10^{-5}$  M,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K.)

Si se excita el sistema con radiación a 309 nm, tanto para una relación molar 1:1 como 2:1, aparece una banda con el máximo centrado a 500 nm, que coincide con el máximo observado del receptor libre. Sin embargo, si se excita a 333 nm el máximo se encuentra a 514 nm. Este desplazamiento hipsocrómico del máximo puede atribuirse a que la coordinación del Cu(II) produce una perturbación en los orbitales moleculares de los grupos dansilo aumentando la separación energética entre el estado excitado y el estado fundamental y por lo tanto, la emisión se produce a longitudes de onda menores (figura 5.34).



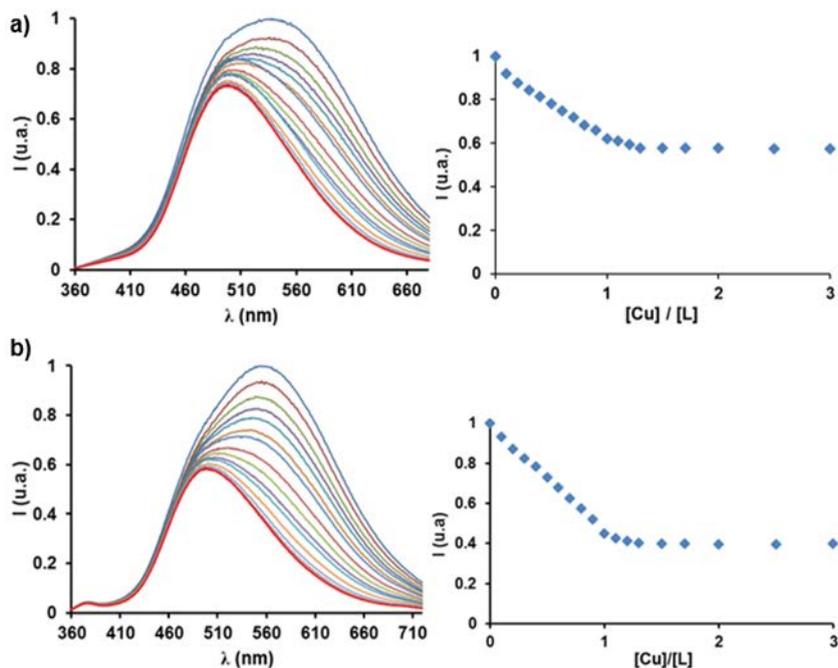
**Figura 5.34.** Curva de valoración de pH de la emisión de fluorescencia en estado-estacionario para una relación Cu(II):**L2** 2:1. ( $[L2] = 1 \times 10^{-5}$  M,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K.,  $\lambda_{exc} = 309$  nm,  $\lambda_{m\acute{a}x} = 497$  nm).

A continuación se procedió al estudio de la variación de fluorescencia al añadir cantidades crecientes de Cu(II) a una disolución de **L2** a un pH constante de 7 irradiando a 309 y 333 nm (figura 5.35).

Cuando se alcanza un relación Cu(II):**L2** 1:1 se produce una disminución de la intensidad de emisión de fluorescencia a 550 nm, (máximo de emisión para el receptor **L2** libre) hasta la mitad manteniéndose constante para relaciones más altas. Esto indica que la incorporación de un Cu(II) es suficiente para que se produzca el PET y la consiguiente disminución de fluorescencia en un proceso similar al del sistema Zn(II):**L1** estudiado anteriormente, pero en sentido contrario por ser metales con un comportamiento diferente.

El hecho de que la disminución ocurra sólo hasta la adición de un equivalente de Cu(II) puede explicarse considerando que el nitrógeno de una sulfonamida se coordine con el cobre. Esto da lugar a la disminución de la fluorescencia por el mecanismo PET así como a un desplazamiento hipsocrómico del máximo de emisión. La disminución de la intensidad es de alrededor de un 50 % lo que indica que la emisión de la unidad de dansilo se ve totalmente desactivada al coordinar al

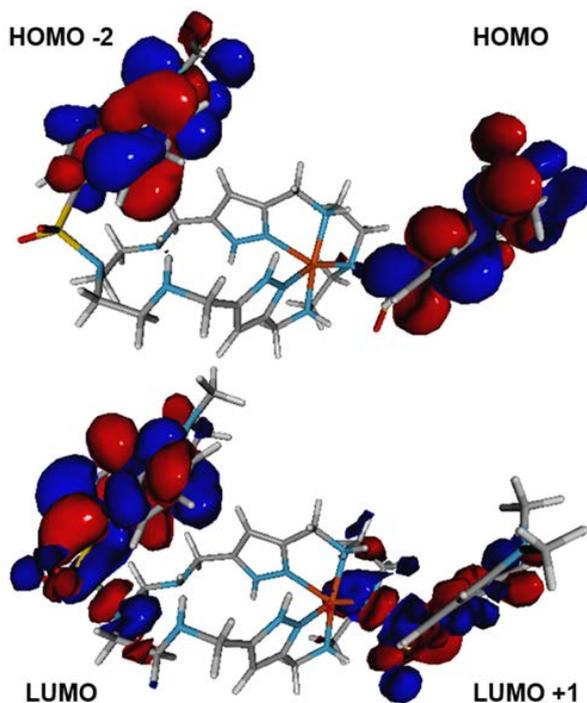
Cu(II). El rendimiento cuántico obtenido para el complejo  $[\text{CuL2}]^{2+}$  (pH 7) es 0.04, que es menos de la mitad que el del receptor libre.



**Figura 5.35.** a) Variación del espectro de emisión de fluorescencia de **L2** al adicionar de Cu(II) a pH 7 irradiando a: a) 309 nm, b) 333 nm. Las gráficas incluidas muestran la intensidad de emisión a: a) 539 nm, b) 550 nm. ( $[\text{L2}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $I = 0.15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 298.1 \text{ K}$ .)

La modelización del complejo  $[\text{CuL2}]^{2+}$  mediante DFT muestra que el catión Cu(II) se encuentra pentacoordinado enlazado a dos nitrógenos de los dos pirazoles del receptor, dos aminas secundarias y el nitrógeno de una de las sulfonamidas.

Los cálculos de orbitales moleculares por DFT muestran que el LUMO y LUMO+1, están localizados cada uno sobre una de las unidades de dansilo incluyendo al grupo sulfonamida, mientras que el HOMO y HOMO-1 se encuentran situados sólo en la zona aromática de las unidades dansilo (figura 5.36).

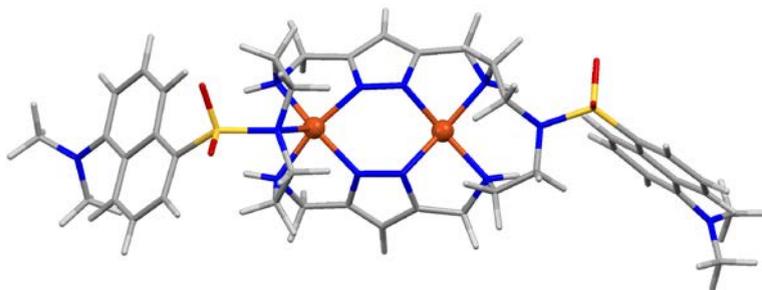


**Figura 5.36.** Modelización de los orbitales moleculares del complejo  $[\text{CuL2}]^{2+}$ .

Los dos primeros estados excitados se encuentran a 2.17 y 3.46 eV del estado fundamental y corresponden a transiciones  $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO} + 1$  en el caso del dansilo que está coordinado a un  $\text{Cu(II)}$ , y  $\text{HOMO} - 2 \rightarrow \text{LUMO}$  en el caso del dansilo no enlazado. Estas transiciones implican transferencia de electrones de los orbitales  $\pi$  HOMO y HOMO -1 a los  $\pi^*$  LUMO de las unidades naftaleno de los grupos dansilo.

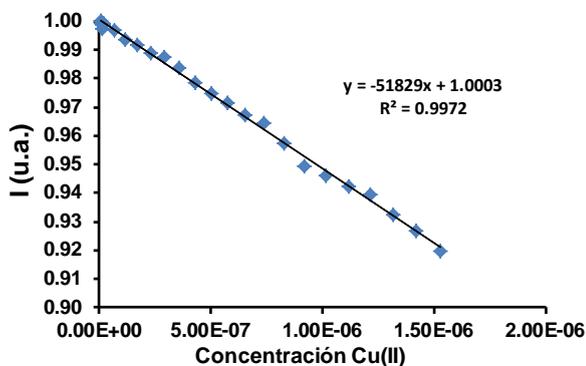
Al adicionar un segundo equivalente de  $\text{Cu(II)}$ , la intensidad de emisión de fluorescencia no se ve perturbada. Esto puede ser debido a que el segundo catión  $\text{Cu(II)}$  no coordina con el nitrógeno de la sulfonamida de la segunda unidad y por tanto no influye en la fluorescencia. Esto se ha corroborado mediante la modelización del

complejo  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L2})]^{2+}$  donde se observa que uno de los Cu(II) se encuentra pentacoordinado enlazando a uno de los grupos sulfonamida mientras que el otro está tetracoordinado no produciéndose la coordinación con la segunda unidad sulfonamida (figura 5.37).



**Figura 5.37.** Modelización del complejo  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L2})]^{2+}$ .

Para obtener el límite de detección de Cu(II) en disolución acuosa se procedió a la adición de cantidades crecientes de disolución acuosa de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (desde concentración  $1 \times 10^{-10}$  M hasta  $1 \times 10^{-6}$  M), a una disolución de **L2** de concentración  $1 \times 10^{-5}$  M. Representando la intensidad obtenida para cada uno de los puntos en función de la concentración de cobre, podemos ajustarlos a una recta de regresión y de ese modo calcular el límite de detección (figura 5.38).



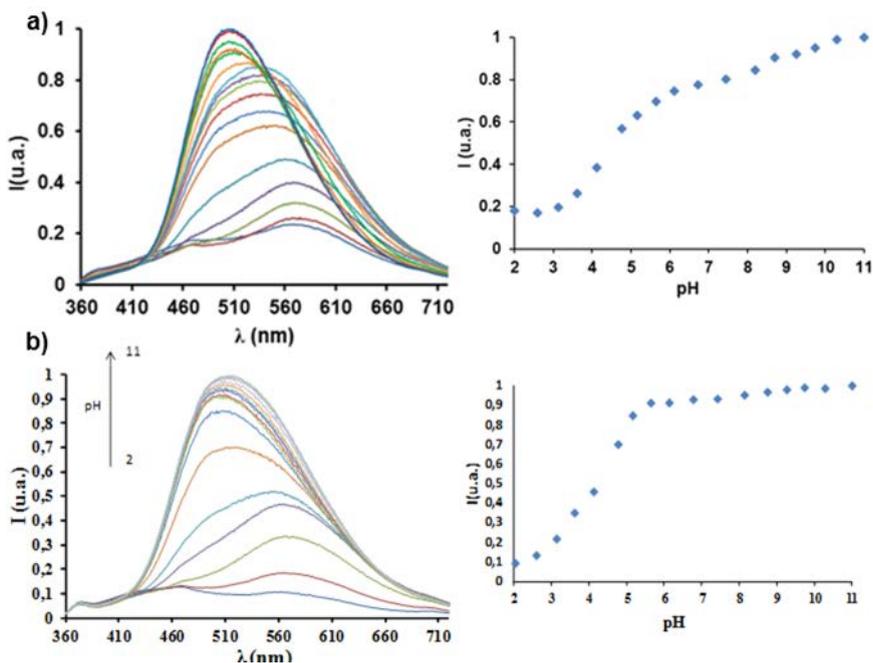
**Figura 5.38.** Recta de regresión obtenida a partir de la adición de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  a una disolución de **L2** ( $[\text{L2}] = 1 \times 10^{-5}$ ,  $I = 0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K.)

En este caso el límite de detección de Cu(II) de una disolución de **L2**, de concentración  $1 \times 10^{-5}$  M, es de 10 ppb.

### 5.3.3. Interacción con Zn(II).

Se realizó también un estudio del comportamiento emisor del sistema Zn(II):L2 en función del pH. Los experimentos se llevaron a cabo en disolución acuosa para relaciones molares Zn(II):L2 1:1 y 2:1, siendo la concentración de L2  $1 \times 10^{-5}$  M NaCl 0.15 M y el intervalo de pH de estudio fue de 2 a 11.

Cuando la relación molar es 1:1 y se excita 309 nm, la emisión de fluorescencia aumenta con el pH de la misma forma que el ligando libre, produciéndose el máximo de emisión a 506 nm (figura 5.39).

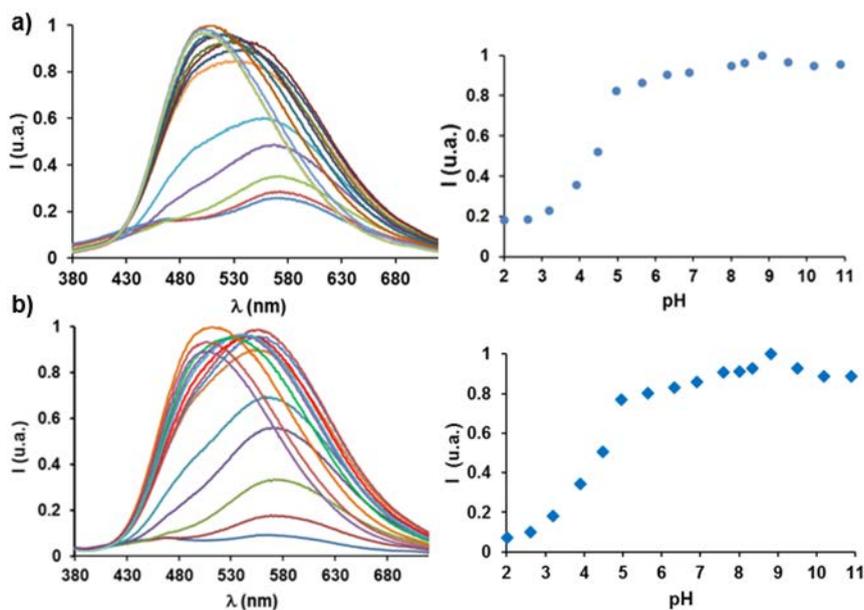


**Figura 5.39.** a) Variación de la emisión de fluorescencia en estado-estacionario con el pH para el sistema Zn(II):L2 en relación molar 1:1 ( $\lambda_{exc} = 309$  nm,  $[L2] = 1 \times 10^{-5}$  M, 0.15 NaCl a 298.1 K,  $\lambda_{máx} = 506$  nm). b) Variación de la emisión de fluorescencia en estado-estacionario con el pH para el sistema Zn(II):L2 en relación molar 1:1 ( $\lambda_{exc} = 333$  nm) ( $\lambda_{máx} = 514$  nm).

Sin embargo, cuando se excita a 333 nm se produce un aumento de la fluorescencia hasta pH = 6, a partir del cual aumenta muy poco y se produce un desplazamiento hipsocrómico del máximo de la banda a 514 nm debido a la influencia del Zn(II) al coordinar con el receptor.

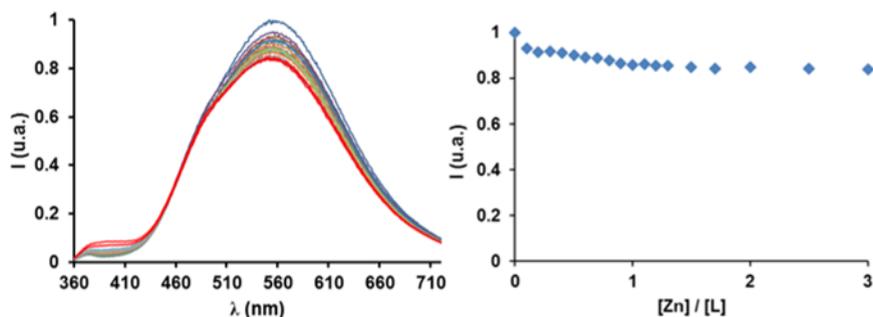
Cuando la relación Zn(II):**L2** es 2:1 se produce un desplazamiento más acusado del máximo de emisión hacia longitudes de onda menores ( $\lambda_{\text{máx}} = 483 \text{ nm}$ ) debido posiblemente a la coordinación de dos iones Zn(II) por parte del receptor (figura 5.40).

Desafortunadamente el sistema Zn(II):**L2** no pudo ser estudiado por potenciometría, por lo que no se han podido determinar las especies que se forman en función del pH.



**Figura 5.40.** a) Curva de valoración de pH de la emisión de fluorescencia en estado-estacionario para el sistema Zn(II):**L2** 2:1 ( $\lambda_{\text{exc}} = 309 \text{ nm}$ ,  $[\text{L2}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$ ,  $0.15 \text{ NaCl}$  a  $298.1 \text{ K}$ ,  $\lambda_{\text{máx}} = 514 \text{ nm}$ ). b) Curva de valoración de pH de la emisión de fluorescencia para el sistema Zn(II):**L2** ( $\lambda_{\text{exc}} = 333 \text{ nm}$ ).

A continuación se realizó un experimento de adición de cantidades crecientes de Zn(II) sobre una disolución de **L2** a un valor de pH constante de 7. La adición de Zn(II) hasta una relación Zn(II):**L2** de 3:1 produce una mínima disminución de la emisión de fluorescencia (figura 5.41) y no se produce ningún desplazamiento en el máximo de la banda de emisión. Esto puede deberse a que el Zn(II) no sea capaz de coordinar con el nitrógeno de las sulfonamida contiguo a los grupos dansilo. Por lo tanto, **L2** resulta ser poco eficiente para actuar como sensor molecular de Zn(II).

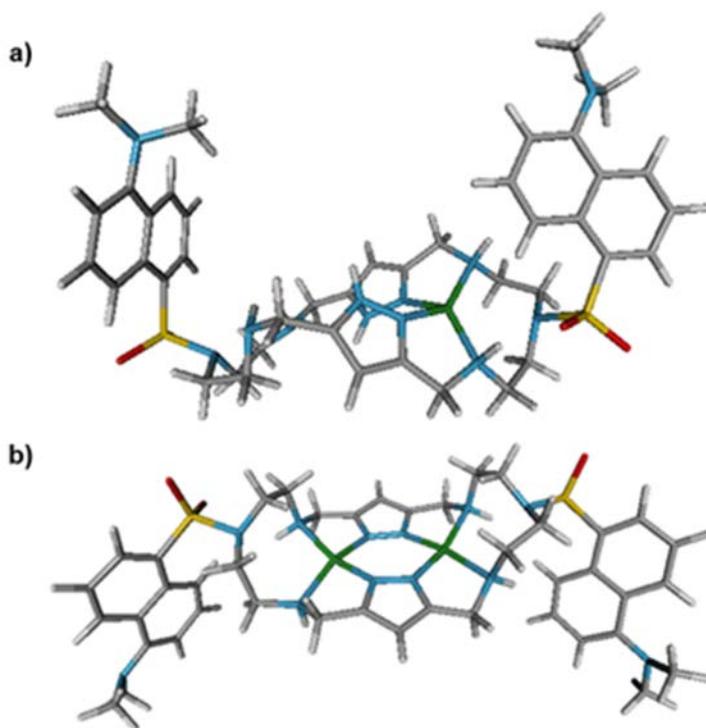


**Figura 5.41.** Variación del espectro de emisión de fluorescencia de **L2** al adicionar cantidades crecientes de Zn(II) ( $\lambda_{exc} = 333$  nm),  $[L2] = 1 \times 10^{-5}$  M, 0.15 NaCl a 298.1 K,  $\lambda_{m\acute{a}x} = 506$  nm).. La grafica incluida muestra la intensidad de emisión a 550 nm (pH=7) en función del cociente  $[Zn(II)]/[L2]$ .

Para corroborar si el Zn(II) está coordinado a los grupos sulfonamida del macrociclo, se realizó una modelización por DFT del complejo mononuclear  $[ZnL2]^{2+}$  y del complejo binuclear  $[Zn_2L2H_2]^{2+}$ .

En el caso del complejo mononuclear  $[ZnL2]^{2+}$ , el Zn(II) se encuentra situado en un lado de la cavidad macrocíclica coordinado por dos nitrógenos de los dos pirazoles distintos y por dos aminas secundarias con una simetría tetraédrica distorsionada. El nitrógeno de la sulfonamida no está lo suficientemente cerca para enlazar al Zn(II) encontrándose los dansilos alejados entre sí (figura 5.42).

La modelización del complejo binuclear muestra que los dos iones Zn(II) se encuentran coordinados en las dos centros (sitios) de coordinación del macrociclo y cada uno está coordinado por nitrógenos de los dos pirazolatos distintos y por dos aminas secundarias. La geometría de coordinación de los iones Zn(II) es tetraédrica distorsionada y el complejo tiene una conformación en forma de bote. Las sulfonamidas en este caso tampoco coordinan a los iones Zn(II), lo que puede explicar que la fluorescencia no se vea afectada.

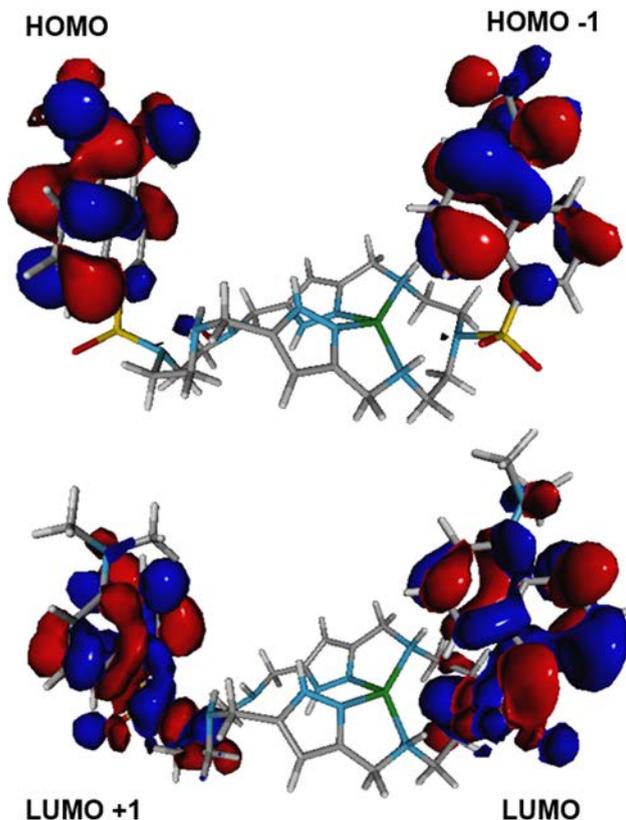


**Figura 5.42.** Estructuras moleculares optimizadas por DFT calculadas para a) la especie mononuclear  $[\text{ZnL}_2]^{2+}$  y b) la especie binuclear  $[\text{Zn}_2\text{L}_2\text{H}_{-2}]^{2+}$

El cálculo por DFT de los orbitales del complejo  $[\text{ZnL}_2]^{2+}$  muestra que el HOMO y HOMO  $-1$  están localizados principalmente sobre cada una de las unidades aromáticas de los dansilos, mientras que LUMO y

LUMO+1 están más deslocalizados y desplazados hacia el grupo sulfonamida (figura 5.43).

Las principales transiciones electrónicas ocurren entre los orbitales HOMO→LUMO +1 y HOMO–1→LUMO, siendo el valor de la energía de estas transiciones de 3.30 eV y 3.40 eV respectivamente.

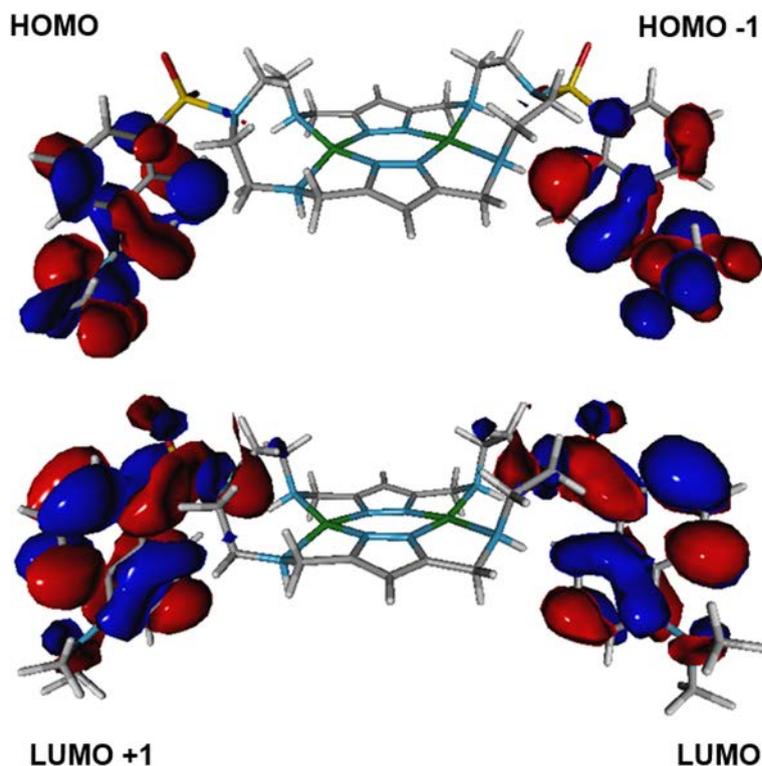


**Figura 5.43.** Orbitales moleculares frontera para la especie mononuclear  $[ZnL2]^{2+}$ . El ion Zn(II) está representado en verde.

En el caso del complejo binuclear  $[Zn_2(H_2L2)]^{2+}$  se produce una situación similar a la del complejo mononuclear. El HOMO y HOMO–1 están localizados principalmente sobre la parte aromática de los

dansilos, mientras que LUMO y LUMO+1, están localizados sobre todo el grupo dansilo incluyendo las sulfonamidas (figura 5.44).

Las principales transiciones electrónicas ocurren entre los orbitales HOMO→LUMO +1 y HOMO -1→LUMO, siendo el valor de la energía de estas transiciones de 3.38 eV y 3.40 eV respectivamente. De esta manera no se aprecia una variación considerable con la coordinación de un segundo ion Zn(II).



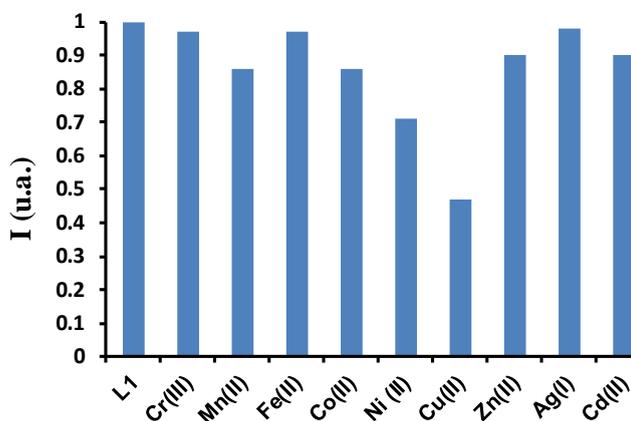
**Figura 5.44.** Orbitales moleculares frontera para la especie mononuclear  $[Zn_2(H_2L_2)]^{2+}$ . El ion Zn(II) está representado en verde.

### 5.3.4. Estudio de la interacción con otros metales.

Finalmente, para poder comparar la influencia de diferentes iones metálicos en la emisión de fluorescencia del receptor **L2** se realizó un estudio adicionando un equivalente de diferentes iones metálicos a una disolución  $1 \times 10^{-5}$  M de **L2** en NaCl 0.15 M, a pH = 7.

La adición de estos iones metálicos produce en todos los casos un desplazamiento hipsocrómico del máximo de emisión de fluorescencia. Por ello se tomó como referencia el máximo de emisión del receptor a pH 7 que es 550 nm cuando se excita a 333 nm y se midió la intensidad a 550 nm cuando se adicionó el metal (figura 5.45).

Los metales elegidos son de la primera serie de transición (Cr(III), Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) y otros metales de interés como Ag(I), Cd(II).



**Figura 5.45.** Diagrama de la intensidad relativa de emisión de fluorescencia a 550 nm ( $\lambda_{exc} = 333$  nm) del receptor **L2** con un equivalente de los diferentes metales ( $[L2] = 1 \times 10^{-5}$  M, NaCl 0.15 M, 298.1 K).

Como se ha dicho, todos los metales producen una disminución de la emisión fluorescencia de **L1**, pero cabe destacar que la disminución producida por el Cu(II) es mucho más marcada (53% respecto a la del

receptor **L2** libre) solo seguido del Ni(II). En ambos casos, los iones son reductores por lo que inducen un proceso de fototransferencia electrónica cuando se coordinan con el receptor.

#### 5.4. Bibliografía.

- (1) Gokel, G. W.; Dishong, D. M.; Diamond, C. J. *Chem. Commun.* **1980**, 1053.
- (2) Gokel, G. W. *Chemical communications* **2000**.
- (3) Gokel, G. W.; Barbour, L. J.; Wall, S. L. D.; Meadows, E. S. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 127.
- (4) Gokel, G. W.; Daschbach, M. M. *Coor. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 886.
- (5) Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431.
- (6) Nabeshima, T.; Tsukada, N.; Nishijima, K.; Ohshiro, H.; Yano, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4342.
- (7) Yordanov, A. T.; Roundhill, D. M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *170*, 93.
- (8) Hu, J.; Barbour, L. J.; Ferdani, R.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2002**, 1810.
- (9) Wall, S. L. D.; Meadows, E. S.; Barbour, L. J.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5613.
- (10) Bencini, A.; Bianchi, A.; Lodeiro, C.; Masotti, A.; Parola, A. J.; Pina, F.; Seixas de Melo, J.; Valtancoli, B. *Chem. Commun.* **2000**, 1639.
- (11) Huston, M. E.; Haider, K. W.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4460.
- (12) Czarnik, A. W. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 302.
- (13) Sousa, L. R.; Larson, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 307.
- (14) Bissell, R. A.; de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Lynch, P. L. M.; Maguire, G. E. M.; Sandanayake, K. R. A. S. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 187.

- (15) Tamayo, A.; Lodeiro, C.; Escriche, L.; Casabó, J.; Covelo, B.; González, P. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8105.
- (16) Koike, T.; Watanabe, T.; Aoki, S.; Kimura, E.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12696.
- (17) Aran, V. J.; Kumar, M.; Molina, J.; Lamarque, L.; Navarro, P.; Garcia-España, E.; Ramirez, J. A.; Luis, S. V.; Escuder, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6135.
- (18) Escarti, F.; Miranda, C.; Lamarque, L.; Latorre, J.; Garcia-Espana, E.; Kumar, M.; Aran, V. J.; Navarro, P. *Chem. Commun.* **2002**, 936.
- (19) Aucejo, R.; Alarcón, J.; García-España, E.; Llinares, J. M.; Marchin, K. L.; Soriano, C.; Lodeiro, C.; Bernardo, M. A.; Pina, F.; Pina, J.; Seixas de Melo, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005*, 4301.
- (20) Shiraishi, Y.; Tokitoh, Y.; Nishimura, G.; Hirai, T. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 5090.
- (21) Etxebarria, J.; Vidal-Ferran, A.; Ballester, P. *Chem. Commun.* **2008**, 5939.
- (22) Mikata, Y.; Yamashita, A.; Kawamura, A.; Konno, H.; Miyamoto, Y.; Tamotsu, S. *Dalton Trans.* **2009**, 3800.
- (23) Ulrich, S.; Lehn, J.-M. *Chemistry* **2009**, *15*, 5640.
- (24) Y. Sirahishi; Y. Tokitoh; T. Hirai *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3841.
- (25) Parola, A. J.; Lima, J. C.; Pina, F.; Pina, J.; Melo, J. S. d.; Soriano, C.; García-España, E.; Aucejo, R.; Alarcón, J. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 1200.
- (26) Rodríguez, L.; Lima, J. C.; Parola, A. J.; Pina, F.; Meitz, R.; Aucejo, R.; Garcia-España, E.; Llinares, J. M.; Soriano, C.; Alarcón, J. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 6173.

- (27) Li, H. W.; Li, Y.; Dang, Y. Q.; Ma, L. J.; Wu, Y.; Hou, G.; Wu, L. *Chem. Commun.* **2009**, 4453.
- (28) Bencini, A.; Bianchi, A.; Garcia-España, E.; Micheloni, M.; Ramirez, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 97.
- (29) Alarcón, J.; Albelda, M. T.; Belda, R.; Clares, M. P.; Delgado-Pinar, E.; Frías, J. C.; García-España, E.; González, J.; Soriano, C. *Dalton Trans.* **2008**, 6530.
- (30) Pitarch, J.; Clares, M. P.; Belda, R.; Costa, R. D.; Navarro, P.; Orti, E.; Soriano, C.; Garcia-Espana, E. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7741.
- (31) Lamarque, L.; Navarro, P.; Miranda, C.; Aran, V. J.; Ochoa, C.; Escarti, F.; Garcia-Espana, E.; Latorre, J.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10560.
- (32) Pitarch-Jarque, J.; Belda, R.; Lloret, F.; Ferrando-Soria, J.; Navarro, P.; Lopera, A.; Garcia-Espana, E. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 3378.
- (33) Li, Y. V.; Hough, C. J.; Sarvey, J. M. *Sci. STKE* **2003**, *2003*, 19.
- (34) Jiang, P.; Guo, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 205.
- (35) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 1349.

## 5.5. Anexo A.

La figura A.5.1 muestra las geometrías optimizadas de mínima energía para el macrociclo libre **L1** y las especies mononuclear  $[\text{ZnL1}]^{2+}$  y binuclear  $[\text{Zn}_2(\text{H}_{-2}\text{L1})]^{2+}$ . La tabla A.5.1 muestra las energías totales calculadas en agua para las conformaciones en “bote” y “silla” para las tres especies. Para **L1** la conformación en “silla” resulta ser más estable que la conformación en “bote” por 4.77 kcal mol<sup>-1</sup>.

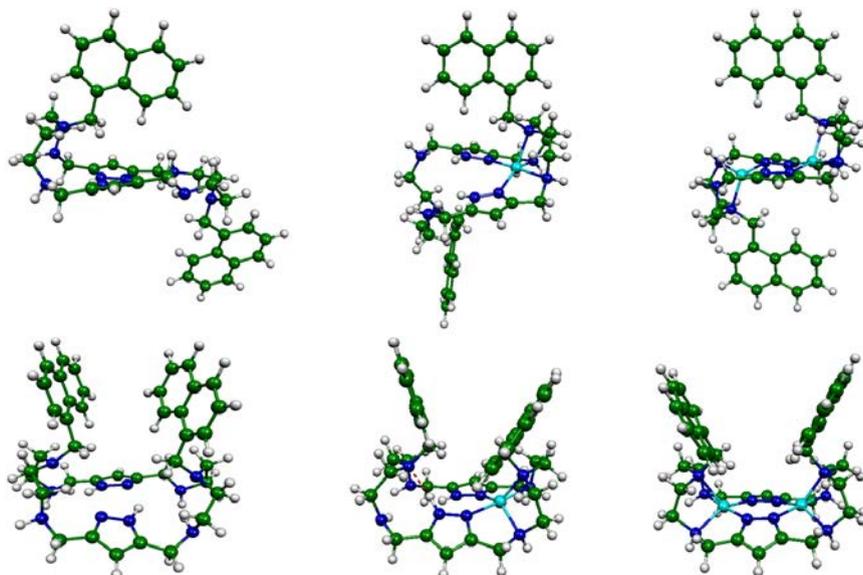
La coordinación de un ion Zn(II) es suficiente para invertir la estabilidad de las dos conformaciones y la estructura de “bote” es más estable por 3.11 kcal mol<sup>-1</sup> para la especie mononuclear  $[\text{ZnL1}]^{2+}$ . La estructura de “bote” está también más favorecida para la especie binuclear  $[\text{Zn}_2(\text{H}_{-2}\text{L1})]^{2+}$ , siendo la diferencia de energía entre ambas conformaciones aumenta a 8.88 kcal mol<sup>-1</sup>.

**Tabla A.5.1.** Energías totales calculadas en H<sub>2</sub>O para el estado fundamental de **L1**,  $[\text{ZnL1}]^{2+}$  y  $[\text{Zn}_2(\text{H}_{-2}\text{L1})]^{2+}$ .

Compuestos	Energía total (u.a)	
	Conformación de “bote”	Conformación de “silla”
<b>L1</b>	-2101.909657	-2101.917262
$[\text{ZnL1}]^{2+}$	-2167.140191	-2167.135232
$[\text{Zn}_2\text{L1H}_{-2}]^{2+}$	-2231.647901	-2231.633751

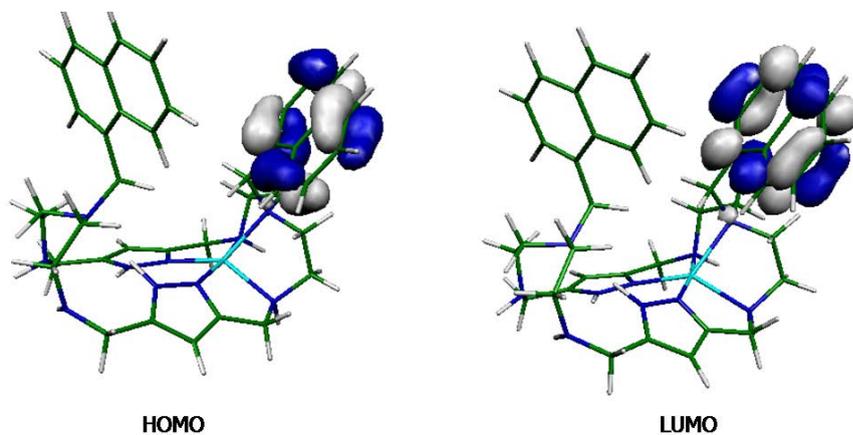
Los cálculos de Tiempo dependencia (TD-DFT) fueron realizados para el macrociclo libre **L1** para investigar la naturaleza de los estados excitados de los singuletes de baja energía. Los dos primeros estados excitados se han calculado a 3.53 y 3.64 eV sobre el estado fundamental y corresponden a transiciones HOMO → LUMO y HOMO-1 → LUMO +1. Estas transiciones implican transferencia de electrones de los pares solitarios de las aminas terciarias, donde el

HOMO y el HOMO -1 están localizados, a los  $\pi^*$  LUMO de las unidades naftaleno adyacentes como se puede observar en la figura A.5.1.



**Figura A.5.1.** Estructuras moleculares optimizadas por DFT calculadas para el macrociclo libre **L1** (izquierda), la especie mononuclear  $[\text{ZnL1}]^{2+}$  (centro) y la especie binuclear  $[\text{Zn}_2(\text{H-2L1})]^{2+}$  (derecha) para las conformaciones en forma de “silla” (arriba) y de “bote” (abajo). Los iones  $\text{Zn}^{2+}$  están representados en azul y los enlaces por puente de hidrógeno en la conformación de “bote” de la especie  $[\text{ZnL1}]^{2+}$  en rojo.

Los dos siguientes estados calculados a 3.88 y 3.90 eV implican el mismo tipo de transiciones pero entre las aminas terciarias y las unidades naftaleno localizadas en sitios diferentes de la molécula. El HOMO y HOMO -1 y el LUMO y LUMO +1 son muy cercanos en energía para ambas especies, la mononuclear  $[\text{ZnL1}]^{2+}$  y la binuclear  $[\text{Zn}_2(\text{H-2L1})]^{2+}$  y están localizados sobre las unidades naftaleno (figura A.5.2).



**Figura A.5.2.** Orbitales moleculares frontera para la especie mononuclear  $[\text{ZnL1}]^{2+}$ . El ion  $\text{Zn(II)}$  está representado en azul.

## 5.6. Anexo B

**Tabla A.5.2.** Datos cristalográficos para el compuesto **Cr5-1**.

<b>Compuesto</b>	<b>Cr5-1</b>
<b>Fórmula</b>	C <sub>40</sub> H <sub>52</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>10</sub> O <sub>10</sub>
<b>Peso Molecular</b>	1030.89
<b>T (K)</b>	293(2)
<b>Sist. cristalino</b>	monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> /c
<b>a (Å)</b>	15.1347(14)
<b>b (Å)</b>	19.1054(12)
<b>c (Å)</b>	16.2533(15)
<b>α (°)</b>	90
<b>β (°)</b>	115.740(12)
<b>γ (°)</b>	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	4233.4(7)
<b>Z</b>	4
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.617
<b>λ (Å)</b>	0.71073
<b>F(000)</b>	1.203
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	2136
<b>2θ range</b>	6.608 a 50°
<b>Refls. totales</b>	22739
<b>Refls. únicas</b>	7313
<b>R(int)</b>	0.049,
<b>restr/param</b>	0/583
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.06772
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1683
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.095

# 6

Estudio de la interacción  
del receptor L3 con aniones  
de interés medioambiental y  
metales de transición.

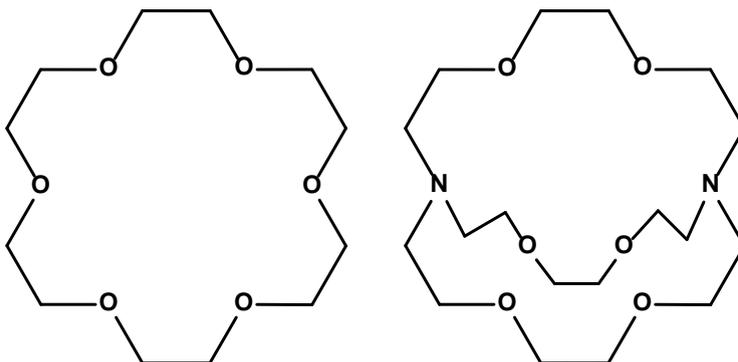


## 6.1. Introducción

Los criptandos son compuestos macrobíclicos que fueron descritos por primera vez por J. M. Lehn en 1969.<sup>1,2</sup> La palabra criptando proviene de la palabra griega “Κρυπτος”, que significa cripta. Esto hace referencia a que estos compuestos poseen una cavidad donde pueden ser encapsulados diferentes sustratos.

Los primeros criptandos fueron una derivación de los éteres corona, que permitían el paso de una química macrocíclica bidimensional a una química macrocíclica tridimensional. De esta manera, los compuestos resultantes eran dos ciclos de tipo éter corona unidos por dos átomos de nitrógeno cabeza de puente (figura 6.1).

La inspiración para el diseño de estos sistemas fueron algunos antibióticos ionóforos naturales capaces de coordinar metales alcalinos y transportarlos a través de membranas.<sup>3</sup>



**Figura 6.1.** Esquema de un éter corona (izquierda) y un criptando (derecha).

Simultáneamente al trabajo de Lehn, Simmons y Park en 1968 presentaron un nuevo tipo de receptores macrobíclicos llamados katapinandos.<sup>4</sup> Estos receptores, que contienen dos átomos de nitrógeno como cabeza de puente y cadenas hidrocarbonadas, eran

capaces de coordinar aniones haluro en su interior, iniciando la química aniónica de los criptandos.

La versatilidad de los criptandos para encapsular cationes, aniones o moléculas neutras ha hecho que sean uno de los tipos de receptores más estudiados en química supramolecular.

A partir de los primeros criptandos derivados de los éteres corona se sintetizaron criptandos con heteroátomos diferentes como nitrógeno y azufre. Estos criptandos tienen una mayor afinidad por los metales de transición, debido al carácter más blando de sus heteroátomos. Además, la presencia de grupos amino permite la adquisición de elevada carga positiva y la formación de enlaces de hidrógeno que son requisitos importantes en la interacción con especies aniónicas.

Otro avance importante en la síntesis de criptandos fue la introducción de grupos aromáticos como espaciadores. Los espaciadores ayudan a modular el tamaño de la cavidad y aportan rigidez y nuevas posiciones de coordinación. En el caso de que los espaciadores sean anillos aromáticos fluorescentes los criptandos pueden actuar como sensores químicos moleculares.<sup>5</sup>

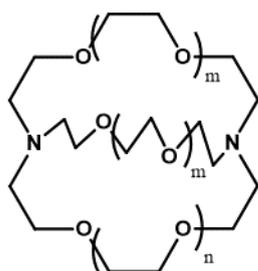
### 6.1.1. Tipos de criptandos. Interacción con metales y aniones.

Los criptandos se pueden clasificar según el tipo de átomos dadores en tres grandes clases: oxacriptandos, tiocriptandos y azacriptandos. También existen criptandos no simétricos que contienen diferentes tipos de átomos dadores (N u O) creando dos zonas diferenciadas dentro del receptor.

#### Oxacriptandos.

Los oxacriptandos son compuestos macrobíclicos formados por cadenas de tipo éter, derivados de los éteres corona.

En los primeros trabajos se estudió la formación de complejos con cationes alcalinos. Éstos indicaron que existe una relación entre la estabilidad de los complejos que se forman, el tamaño de la cavidad del criptando y el radio iónico de los cationes con los que interacciona. Por ejemplo los criptandos 2.1.1, 2.2.1 y 2.2.2 forman complejos estables preferentemente con  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , respectivamente (figura 6.2 y tabla 6.1)).<sup>6</sup>



m	n	Abreviatura	Diametro de la cavidad (Å)
0	0	1.1.1	1.0
0	1	2.1.1	1.6
1	0	2.2.1	2.2
1	1	2.2.2	2.8
1	2	3.2.2	3.6
2	1	3.3.2	4.2
2	2	3.3.3	4.8

**Figura 6.2.** Esquema de la primera familia de criptandos sintetizados por Lehn et al. Tabla con los diámetros de la cavidad.

También se observó que las constantes de estabilidad de los criptandos comparadas con las de los éteres corona equivalentes eran mayores. Así, para el criptando 2.2.2 el logaritmo de la constante de

estabilidad con  $K^+$  en metanol es de 10.8 mientras que la del éter 18-corona-6 es de 6.08.<sup>7</sup> Por tanto, la complementariedad estérica y electrónica son los factores más influyentes en la formación de los complejos.<sup>8,9,10</sup>

Sin embargo, los oxacriptandos no son buenos receptores de especies aniónicas, ya que no tienen grupos cargados positivamente que atraigan a los aniones ni átomos dadores de enlaces de hidrógeno.

### **Tiocriptandos**

Esta familia de criptandos es la menos extensa debido, al menor número de vías sintéticas accesibles. La introducción de átomos de azufre en las cadenas de los criptandos hace que estos ligandos tengan un carácter menos duro que los oxacriptandos. Por tanto, la interacción con los metales alcalinos no es tan fuerte.<sup>11</sup> A su vez este carácter más blando permite la coordinación de metales de transición como el  $Cu(I)$ <sup>12</sup>,  $Ag(I)$ <sup>13</sup> y  $Hg(I)$ .<sup>14</sup>

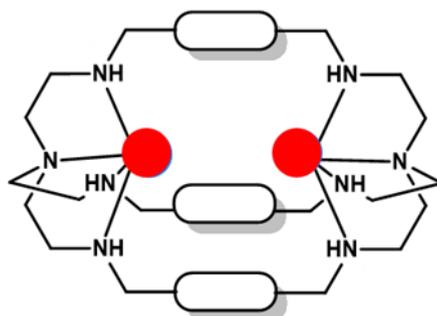
### **Azacriptandos.**

Los azacriptandos son la familia más extensa de criptandos. Las aminas aportan una mayor solubilidad en agua, interacción con metales de transición e interacción con especies aniónicas, entre otras características.

Uno de los tipos de criptandos más estudiados ha sido el formado por dos unidades de la amina amina tris(2-aminoetil)amina (*tren*) y tres espaciadores, que suelen ser cadenas hidrocarbonadas o unidades aromáticas como la piridina, pirrol, furano o antraceno<sup>3,15,16</sup> El uso de dos unidades de *tren* hace los criptandos presenten, al menos, seis aminas secundarias y dos terciarias lo que confiere al macrociclo un gran número de átomos dadores para formar enlaces de coordinación

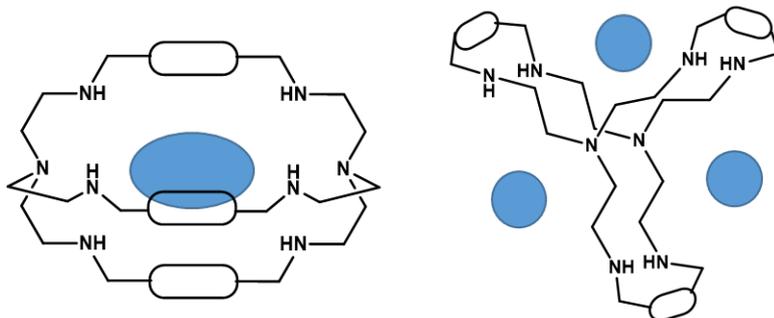
con metales de transición. Además, las aminas se protonan en medio ácido facilitando la interacción electrostática y la formación de enlaces de hidrógeno con los aniones del medio y, por lo tanto, su encapsulación.

De forma general, este tipo de azacriptandos tienen dos posiciones en la cavidad macrocíclica donde pueden coordinar metales de transición.<sup>17-20</sup> Estas dos posiciones, que se encuentran desplazadas hacia los lados del criptando, se caracterizan por tener al menos cuatro grupos amino cada una de ellas (figura 6.3). En algunos casos, se ha demostrado que los criptandos pueden coordinar hasta tres cationes metálicos en su interior.<sup>21-23</sup>



**Figura 6.3.** Esquema de las dos posibles posiciones de coordinación de los cationes metálicos.

Respecto a la interacción de los criptandos con aniones, el factor limitante es el tamaño de la cavidad macrocíclica permitiendo o no la encapsulación de los sustratos en el interior del criptando. La forma y la carga del anión también afectarán a la estabilidad de los complejos formados. Además, es importante mencionar, que los criptandos pueden encapsular los aniones en la cavidad central del macrociclo donde el número de interacciones receptor-sustrato será mayor o bien, los aniones se pueden posicionar en los huecos que quedan entre los tres brazos que forman las cadenas del criptando (figura 6.4).<sup>24</sup>



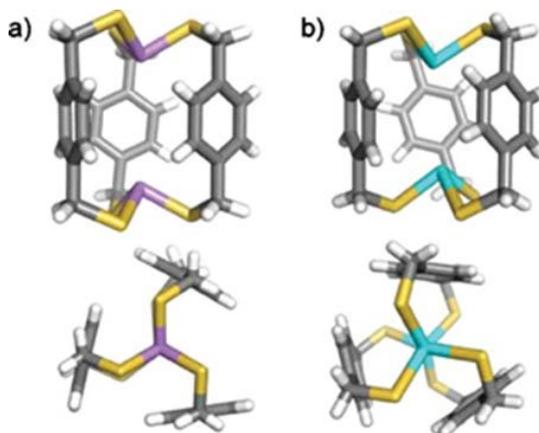
**Figura 6.4.** Esquema de las dos posibles formas de interacción de los criptandos con aniones.

En ciertos casos, se han logrado formar complejos mixtos metal-anión donde uno o más metales se encuentran en el interior y coordinan a su vez a un anión.<sup>25-29</sup>

Aparte de sustratos catiónicos y aniónicos los azacriptandos también pueden encapsular especies neutras (disolventes, etc.) mediante la formación de enlaces de hidrógeno.<sup>30-32</sup>

### Otros tipos de criptandos-

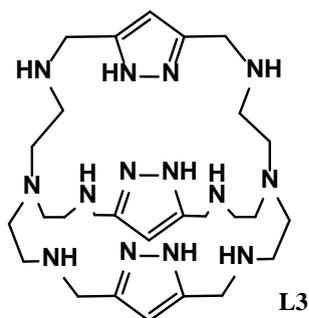
En la actualidad, los nuevos procedimientos sintéticos han permitido la obtención de criptandos con elementos diferentes al carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, como son el silicio, el arsénico o el antimonio (figura 6.5).<sup>33-35</sup> El uso de estos elementos aporta propiedades químicas nuevas a los criptandos y abre vías de estudio para nuevos tipos de interacciones receptor-sustrato.



**Figura 6.5.** Representación de las estructuras de criptandos con arsénico y antimonio (arsénico en púrpura, antimonio en azul, azufre en amarillo, hidrógenos en blanco, carbono en gris).<sup>36</sup>

### 6.1.2. Objetivos.

En este capítulo se va a profundizar en el estudio de la química de coordinación catiónica y aniónica del criptando **L3**, sintetizado y estudiado inicialmente por los grupos de investigación de la Dra. Pilar Navarro y el Dr. Enrique García-España.<sup>37-40</sup> **L3** está formado por dos unidades de *tren* y tres unidades de 1*H*-pirazol como espaciadores (figura 6.6).



**Figura 6.6.** Criptando **L3**.

Debido a la presencia de los grupos amonio y de los nitrógenos pirazólicos, el receptor tiene un total de 14 nitrógenos coordinantes lo que posibilita que se puedan formar un gran número de enlaces de coordinación con cationes metálicos así como enlaces de hidrógeno con sustratos aniónicos. Por ello, los dos objetivos principales de este capítulo son el estudio de la interacción con aniones de interés medioambiental (oxoaniones y aniones haluro) y la formación de complejos de coordinación con metales de transición.

Los oxoaniones estudiados han sido: nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ), fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ), perclorato ( $\text{ClO}_4^-$ ), cromato ( $\text{CrO}_4^{2-}$ ), arseniato ( $\text{AsO}_4^{3-}$ ) y perrenato ( $\text{ReO}_4^-$ ). Se han elegido estos oxoaniones por su uso en la actividad industrial, su uso como fertilizantes en agricultura y por su presencia en la corteza terrestre. Todos estos aniones son solubles en agua y pueden llegar a acuíferos y fuentes de agua de consumo humano, contaminándolos.

- El nitrato es un oxoanión que tiene geometría trigonal plana. Los nitratos inorgánicos se forman en la naturaleza por la descomposición de los compuestos nitrogenados, como las proteínas, la urea, etc. En esta descomposición se origina amoníaco y/o amonio que son oxidados por microorganismos de tipo *nitrobacter* a ácido nítrico, el cual, ataca cualquier base (generalmente carbonatos) que hay en el medio formando el correspondiente nitrato. También se pueden formar por descargas eléctricas en la atmósfera o por la combustión de materia orgánica a altas temperaturas. En estos procesos se forman óxidos de nitrógeno que en presencia de agua forman el ácido nítrico responsable de la lluvia ácida.<sup>41</sup>

Una de las principales fuentes de contaminación es el uso intensivo de nitratos como fertilizantes. Aunque los nitratos son un producto normal del metabolismo humano, las aguas con altas concentraciones

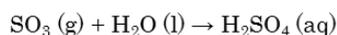
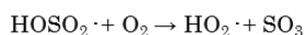
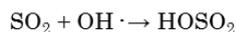
en nitratos representan un riesgo para la salud, especialmente para los niños. Si se bebe agua con elevada concentración de nitrato, la acción de determinados microorganismos presentes en el aparato digestivo puede transformar los nitratos en nitritos, que al ser absorbidos por el torrente sanguíneo convierten a la hemoglobina en metahemoglobina que inhibe el transporte de oxígeno en la sangre. Aunque la formación de metahemoglobina es un proceso reversible, puede llegar a provocar la muerte, especialmente en niños ("síndrome del bebé azul"). Por otro lado, los nitratos también pueden formar nitrosaminas y nitrosamidas que pueden ser compuestos cancerígenos.<sup>42</sup>

-El anión fosfato  $\text{PO}_4^{3-}$  es muy soluble en agua y no es, en principio, tóxico para los seres vivos. Dependiendo del pH se puede presentar como la especie diprotonada (dihidrógeno fosfato,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ), la especie monoprotonada (hidrógeno fosfato,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ) o la especie desprotonada. A pH 7 se encuentra como una mezcla de  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{HPO}_4^{2-}$ . El fosfato interviene en multitud de procesos celulares destacando la síntesis del ATP, y es parte de los nucleótidos que forman el ADN. Sin embargo, hay estudios recientes que indican que la presencia de niveles elevados de fosfato puede inducir enfermedades cardiovasculares.<sup>43</sup>

Por otra parte, los fosfatos pueden actuar como contaminantes medioambientales. Su uso en la agricultura y los vertidos de detergentes ricos en fosfatos en corrientes de agua pueden causar un crecimiento descontrolado de algas y plantas. La eutrofización del agua consume el oxígeno disuelto causando la muerte de los organismos acuáticos.

-El sulfato es un oxoanión tetraédrico que dependiendo del pH se puede presentar como la especie monoprotonada (hidrógeno sulfato o bisulfato,  $\text{HSO}_4^-$ ) o como la especie desprotonada ( $\text{SO}_4^{2-}$ ).

Los sulfatos son sales del ácido sulfúrico y se obtienen a partir de la reacción del ácido con metales, hidróxidos u óxidos metálicos y, también, a partir de la oxidación de sulfuros o sulfitos metálicos. Las fuentes naturales son los depósitos minerales de sulfatos (yesos). La contaminación por sulfato se debe principalmente a la lluvia ácida. El dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) generado por las industrias y por el consumo de combustibles fósiles se convierte en la atmósfera en trióxido de azufre, que en presencia de agua forma el ácido sulfúrico, el cual precipita como lluvia ácida (figura 6.7).<sup>44,45</sup>



**Figura 6.7.** Formación de la lluvia ácida.

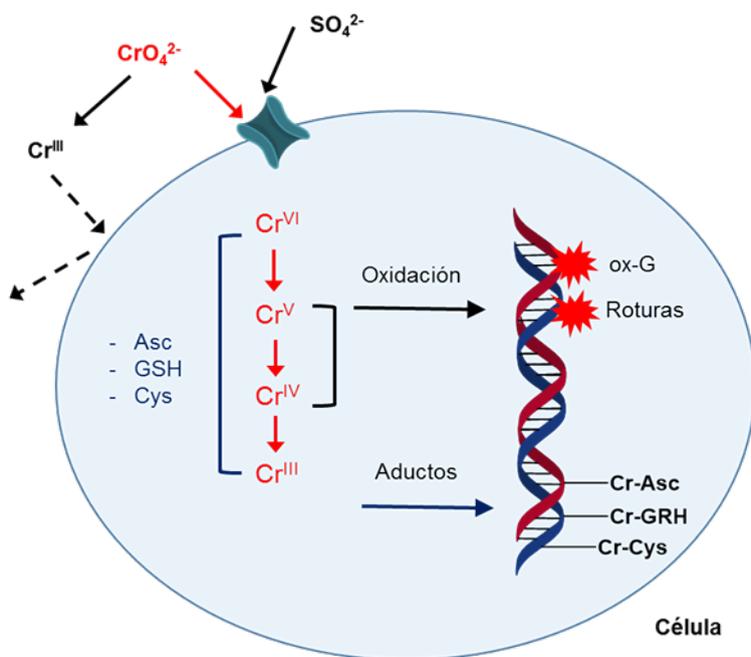
El sulfato no es un anión tóxico ya que se encuentra presente en el interior celular e interviene en diferentes procesos metabólicos.

-El anión perclorato (ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>) es muy estable en agua y sus sales son muy solubles. El perclorato se encuentra presente en la naturaleza en depósitos de nitrato y potasa y puede formarse en la atmósfera y precipitar sobre el suelo y acuíferos.<sup>46</sup> El perclorato se ha convertido en un contaminante ambiental debido al uso extendido de nitratos como fertilizantes y a la fabricación, uso y eliminación del perclorato de amonio utilizado en propulsores de cohetes, explosivos, fuegos artificiales, bengalas e infladores de “air-bags”, así como en otros procesos industriales. El perclorato se puede formar también durante la degradación del hipoclorito de sodio utilizado para desinfectar el

agua y puede contaminar el suministro de agua. El agua, el suelo y los fertilizantes son considerados como posibles fuentes de contaminación de perclorato en los alimentos. Actualmente, la normativa europea<sup>47</sup> ha limitado la cantidad máxima de percloratos en frutas y verduras y se están realizando estudios sobre sus efectos sobre la salud.

-El anión cromato ( $\text{CrO}_4^{2-}$ ) es una de las formas de Cr(VI) que se encuentra más difundida en el medio ambiente. Se ha demostrado que el Cr(VI) es carcinogénico y es peligrosa tanto su inhalación en forma de humos como su ingesta en alimentos o agua.

Las principales fuentes de contaminación de cromato son las fábricas relacionadas con la industria metalúrgica, ya que es un componente del acero inoxidable, las pinturas y los cromados. Otra fuente importante de contaminación son los humos producidos por los vehículos de motor. El Cr(VI), principalmente en formas de sales de cromato, puede ser ingerido o inhalado y una vez dentro del organismo es transportado selectivamente por los eritrocitos. Debido a su similitud en tamaño, forma y carga con el anión sulfato atraviesa las membranas celulares a través de los canales sulfato. El cromato se acumula en el interior celular y sufre reacciones de reducción a Cr(V), Cr(IV) y posteriormente a Cr(III) generando radicales libres que producen daño celular. También tiene efecto mutagénico ya que forma aductos con el ADN que provocan una replicación anómala del material genético (figura 6.8).<sup>48,49</sup>



**Figura 6.8.** Principales pasos en la absorción, metabolismo, y la formación de daños en el ADN por Cr(VI).

-El anión arseniato ( $\text{AsO}_4^{3-}$ ) es una de las principales especies de arsénico inorgánico. En agua, el arsénico se puede encontrar disuelto como arseniato, arsenito, así como en cantidades traza de metilarsonato y dimetilarsenato.<sup>50</sup> El arsénico inorgánico una vez disuelto en agua es absorbido y metabolizado por los organismos acuáticos generando compuestos orgánicos que se encuentran presentes en peces y mariscos. Las especies de arsénico inorgánico son mucho más tóxicas que las de arsénico orgánico, destacando la toxicidad de los compuestos de arsénico (III) (arsenito). Sin embargo, en condiciones normales las especies más estables son las de arsénico (V) (arsenato), por lo que el arsenito puede cambiar de estado de oxidación y convertirse en arsenato dependiendo del potencial redox,

el pH y de los procesos biológicos en los que se ve implicado, siendo ésta la especie inorgánica presente en los medios naturales.<sup>51,52</sup>

Los principales efectos adversos a largo plazo asociados con la ingesta de arsénico inorgánico en los seres humanos son lesiones de la piel, distintos tipos de cáncer, dificultades para el desarrollo, neurotoxicidad, enfermedades cardiovasculares, metabolismo anormal de la glucosa y la diabetes.<sup>48,53</sup>

-El perrenato ( $\text{ReO}_4^-$ ) es un anión soluble en agua que es escaso en la corteza terrestre. Uno de sus usos es como modelo del anión pertecnetato ( $\text{TcO}_4^-$ ).<sup>54-56</sup> El tecnecio es un metal de transición que no se encuentra en la naturaleza y que se genera sintéticamente en reactores nucleares o como subproducto de la fisión del uranio-235 ( $^{235}\text{U}$ ). Es un elemento radiactivo cuyos isótopos tienen un periodo de semidesintegración que va desde horas en el caso del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , hasta millones de años en el  $^{98}\text{Tc}$ . El isótopo metaestable  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se utiliza en medicina como radioisótopo trazador. El 85% de los procedimientos de diagnóstico por imagen en medicina nuclear se realizan con este isótopo, siendo el pertecnetato una de las formas posibles de administrarlo. Es un emisor de rayos gamma que tienen una frecuencia similar a la de los rayos X.

El  $^{99}\text{TcO}_4^-$  es un anión radiactivo subproducto de la industria nuclear. Es un contaminante del medio ambiente especialmente peligroso debido a su larga vida media, elevada estabilidad, toxicidad fisiológica y alta movilidad a través de la biosfera. Sin embargo, los estudios directos con  $^{99}\text{TcO}_4^-$  se han visto dificultados por su radiactividad y por lo tanto, el anión perrenato  $\text{ReO}_4^-$  ha sido comúnmente utilizado como modelo para el estudio del pertecnetato en disolución, debido a que sus energías de hidratación y tamaño son comparables.

El segundo objetivo principal de este trabajo es el estudio de la coordinación de metales de transición con el receptor **L3**. Los metales elegidos han sido Mn(II), Ni(II), Zn(II), Pd(II) y Cu(II). El Pd(II) forma complejos preferentemente cuadrado planos mientras que el resto puede tener índices de coordinación más elevados y pueden formar complejos hepta- (en el caso del Mn(II)), hexa-, penta- o tetracoordinados dependiendo del ion.

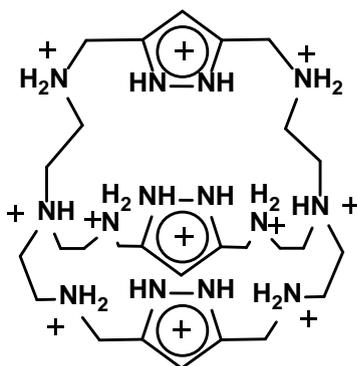
Los estudios previos realizados con Cu(II) y Zn(II) demuestran que el receptor **L3** es capaz de formar complejos estables con estos aniones además de tener la capacidad de formar complejos mono-, di- y trinucleares.<sup>37,39,57,58</sup> Además, las propiedades ácido-base de los grupos amino y de los anillos de pirazol hacen que **L3** tenga una gran versatilidad a la hora de coordinar metales de transición.

El Cu(II) puede formar con este macrociclo complejos metálicos a valores de pH más ácidos de lo habitual, lo que permite la identificación de nuevos modos de coordinación no descritos hasta ahora.

## 6.2. Estudios ácido-base.

Los ligandos macrocíclicos poliamínicos contienen grupos amino que pueden variar su grado de protonación en función del pH. Por ello, es interesante estudiar el comportamiento ácido-base en disolución acuosa.

**L3** tiene seis aminas secundarias, dos aminas terciarias y tres anillos de pirazol con un nitrógeno protonable. Por lo tanto, **L3** puede tener en su estado de protonación máximo una carga positiva de +11 (figura 6.9).



**Figura 6.9.** Representación de la especie  $[H_{11}L3]^{11+}$ .

Mediante estudios potenciométricos se han determinado las seis constantes de protonación correspondientes a la protonación de los grupos aminos secundarios de **L3** (tabla 6.1).

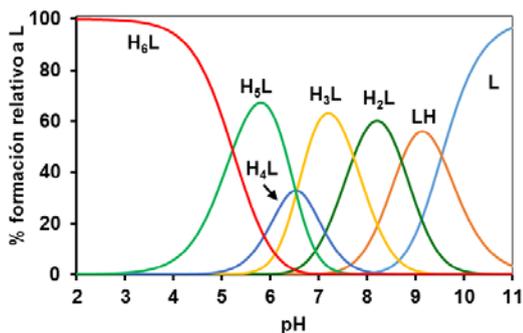
Los estudios de química de coordinación aniónica se realizaron utilizando como fuerza iónica el trifluorometanosulfonato de sodio (NaTFMS), ya que el  $TFMS^-$  es un anión con una carga negativa muy deslocalizada que no tiende a formar complejos aniónicos.<sup>59</sup> Por otra parte su voluminoso tamaño le impide acceder al interior de la cavidad de **L3**. Para los estudios de formación de complejos metálicos se ha utilizado  $NaClO_4$  o  $NaCl$ .

**Tabla 6.1.** Logaritmos de las constantes de protonación de **L3** en disolución acuosa de NaCl, NaClO<sub>4</sub> o NaTFMS 0.15 M (T = 298 K).

Reacción	NaCl	NaClO <sub>4</sub>	NaTFMS
$L + H \rightleftharpoons HL$ <sup>[a]</sup>	9.54(2) <sup>[b]</sup>	9.74 (2)	9.56(2)
$HL + H \rightleftharpoons H_2L$	8.71(1)	8.92(2)	8.96(2)
$H_2L + H \rightleftharpoons H_3L$	7.72(2)	8.25(3)	8.45(2)
$H_3L + H \rightleftharpoons H_4L$	6.55(3)	6.95(3)	7.07(2)
$H_4L + H \rightleftharpoons H_5L$	6.52(3)	6.60(3)	5.72(1)
$H_6L + H \rightleftharpoons H_6L$	5.22(3)	6.51(3)	5.22(2)
Log $\beta$ <sup>[c]</sup>	44.26(3)	46.97(3)	44.98(2)

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa. <sup>[c]</sup> La constante de basicidad global  $\beta$  se define como:  $\log_{10} \beta = \sum \log_{10} K_{HjL}$ .

En el diagrama de distribución se observa que la protonación de las seis aminas secundarias de **L3** se produce en el intervalo de pH entre 2 y 11. Cabe destacar que la especie hexaprotonada [**H<sub>6</sub>L3**]<sup>6+</sup> es predominante a valores de pH inferiores a 5 (figura 6.10).


**Figura 6.10.** Diagrama de distribución de especies del receptor **L3** en función del pH. (I=0.15 M NaCl, T=298.1 K, [**L3**] = 0.001 M).

Las constantes de protonación de las dos aminas terciarias no se pudieron determinar mediante estudios potenciométricos, ya que son demasiado ácidas para poder ser estudiadas en el intervalo de pH de

trabajo útil para las medidas potenciométricas, por lo que se consideró que la protonación de las aminas terciarias se produce a valores de pH inferiores a 2.

Mediante difracción de rayos X se obtuvieron dos estructuras cristalinas del macrociclo **L3**; una de ellas del macrociclo no protonado y la otra del macrociclo diprotonado ( $[\text{H}_2\text{L3}]^{2+}$ ) (figura 6.11, Anexo A).

Los cristales correspondientes a la primera estructura, de fórmula  $[(\text{H}_2\text{O})_2@\text{L3}]\text{EtOH}\cdot 6\text{H}_2\text{O}(\text{Cr6-1})$ , se obtuvieron evaporando lentamente una disolución del receptor **L3** (10 mg, 0.017 mmol) en EtOH/H<sub>2</sub>O (2 mL).

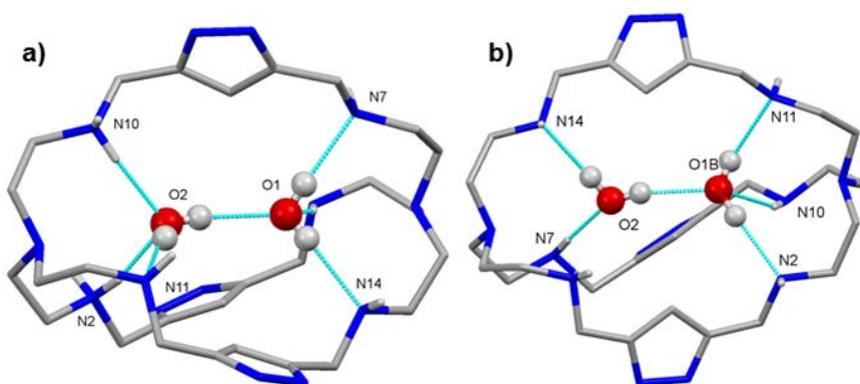
En estos cristales las dos moléculas de agua incluidas en la cavidad forman un enlace de hidrógeno entre ellas. Además, una de las moléculas de agua (O2) es aceptora de un enlace de hidrógeno de una grupo amino del receptor y actúa como dadora de un enlace de hidrógeno a un grupo amino y de un segundo enlace de hidrógeno a la otra molécula de agua (O1) que a su vez, acepta un enlace de hidrógeno y da dos enlaces de hidrógeno a grupos amino de **L3** (figura 6.11 a).

Por su parte los cristales de fórmula  $[(\text{H}_2\text{O})_2@(\text{H}_2\text{L3})](\text{ClO}_4)_2\cdot 2.63\text{H}_2\text{O}(\text{Cr6-2})$  se obtuvieron al evaporar una disolución acuosa del receptor (10 mg, 0.017 mmol, 2 mL) acidificada hasta pH 8 con ácido perclórico. El cristal contiene un macrociclo diprotonado  $[\text{H}_2\text{L3}]^{2+}$ , moléculas de agua y dos aniones perclorato.

En el complejo  $[(\text{H}_2\text{O})_2@(\text{H}_2\text{L3})]^{2+}$  los grupos amonio (N2 y N10) se sitúan en la misma unidad de tren y actúan como dadores de enlaces de hidrógeno a la misma molécula de agua (O2) que a su vez actúa como dadora de enlaces de hidrógeno a un grupo amino de su mismo lado (N11) y a la otra molécula de agua (O1). La segunda molécula de agua (O1) actúa como doble dadora y aceptora de enlaces de hidrógeno, pero

en este caso únicamente con grupos amino y con la primera molécula de agua (O2).

La encapsulación de moléculas de agua dentro de la cavidad macrocíclica de criptandos ha sido ampliamente estudiada observándose que tienden a formar enlaces de hidrógeno con las aminas del receptor. El número de moléculas de agua puede variar dependiendo del tamaño de la cavidad, llegando a formarse “clusters” de moléculas de agua.<sup>30,31,60-66</sup>

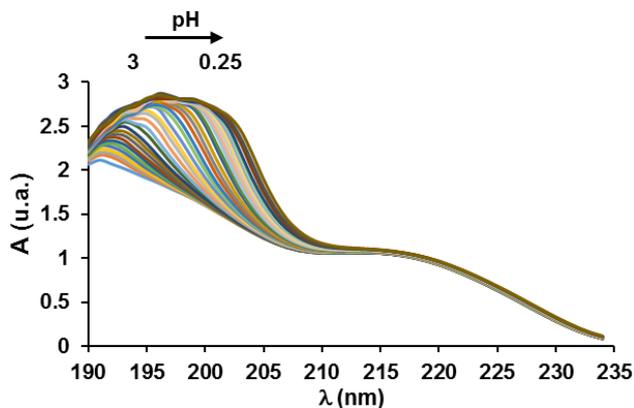


**Figura 6.11.** Representación de los complejos formados por el receptor **L3** y dos moléculas de agua. a) cristal **CR6-2** y b) cristal **CR6-1**. Se han representado solo los hidrógenos de los nitrógenos y de las moléculas de agua.

Los anillos de pirazol también se pueden protonar a valores de pH muy ácidos. Son compuestos aromáticos con dobles enlaces conjugados que absorben luz debido a la excitación de los electrones  $\pi$  que pasan de un orbital ocupado HOMO ( $\pi$ ) al orbital desocupado de menor energía LUMO ( $\pi^*$ ). Estas transiciones electrónicas dan lugar a una banda característica centrada a 192 nm.

La protonación del nitrógeno del anillo de pirazol, al acidificar el medio con HCl, produce un desplazamiento del máximo de absorción a longitudes de onda más altas ( $\lambda = 200$  nm). El análisis de los espectros

con la ayuda del programa HypSPEC ha permitido calcular las constantes de protonación de los anillos de pirazol (figura 6.12).<sup>67,68</sup>



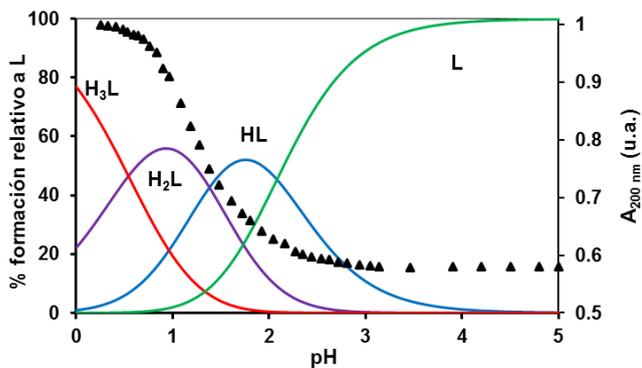
**Figura 6.12.** Espectros UV-visible de la protonación de los pirazoles de **L3**.

Se determinaron tres constantes que corresponden a la protonación de los nitrógenos  $sp^2$  de los tres anillos de pirazol de **L3** (tabla 6.2). El valor de estas constantes es, en todos los casos, más bajo que el calculado para un anillo de pirazol aislado ( $\log K = 2.6$ ),<sup>69-71</sup> e indica que para alcanzar la protonación completa de los anillos de pirazol sería necesario llegar a valores pH muy ácidos cercanos a 0, como se puede observar en un diagrama de distribución calculado con estas tres constantes (figura 6.13).

**Tabla 6.2.** Constantes de protonación para los anillos de pirazol del receptor **L3** en disolución acuosa ( $I = 0.15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 298.1 \text{ K}$ ).

Reacción	Log K
$L + H \rightleftharpoons HL$ <sup>[a]</sup>	2.08(2) <sup>[b]</sup>
$HL + H \rightleftharpoons H_2L$	1.38(2)
$H_2L + H \rightleftharpoons H_3L$	0.54(2)

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.



**Figura 6.13.** Diagrama de distribución de la protonación de los pirazoles del receptor **L3**. Los triángulos representan la absorción a  $\lambda = 200 \text{ nm}$ . ( $I=0.15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 298.1 \text{ K}$ ,  $[L3] = 0.001 \text{ M}$ ).

## 6.3. Interacción del receptor L3 con aniones de interés medioambiental.

### 6.3.1. Interacción con oxoaniones.

En primer lugar se estudió la formación de complejos de **L3** con los aniones fosfato, sulfato, cromato y arseniato mediante estudios potenciométrico pudiéndose determinar varias constantes de formación de complejos de **L3** con los diferentes aniones (tabla 6.3). Previamente a la determinación estas constantes, se realizó un estudio de ácido-base de los aniones.

Para el anión fosfato se determinaron siete constantes que corresponden a la formación de complejos con estequiometría  $[\text{H}_n\text{L3}(\text{PO}_4)]^{n-3}$  ( $n = 2-8$ ). En el caso del anión sulfato, se determinaron dos constantes que corresponden con la formación de la especie hexaprotonada  $[\text{H}_6\text{L3}(\text{SO}_4)]^{4+}$  y la especie heptaprotonada  $[\text{H}_7\text{L3}(\text{SO}_4)]^{5+}$ . Con el anión cromato se determinaron siete constantes que fueron atribuidas a la formación de las especies con estequiometría  $[\text{H}_n\text{L3}(\text{CrO}_4)]^{n-2}$  ( $n = 1-7$ ). Finalmente, se determinaron seis constantes de con el anión arseniato, que corresponden a la formación de las especies de estequiometría  $[\text{H}_n\text{L3}(\text{AsO}_4)]^{n-2}$  ( $n = 2-7$ ).

Por otra parte, en estas condiciones no se pudo determinar ninguna constante para la interacción de **L3** con los aniones nitrato, perclorato y perrenato

**Tabla 6.3.** Logaritmos de las constantes de estabilidad globales y sucesivas para la interacción de **L3** con los aniones  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{CrO}_4^{2-}$ , y  $\text{AsO}_4^{3-}$  (I = NaTFMS 0.15 M, T = 298.1 K).

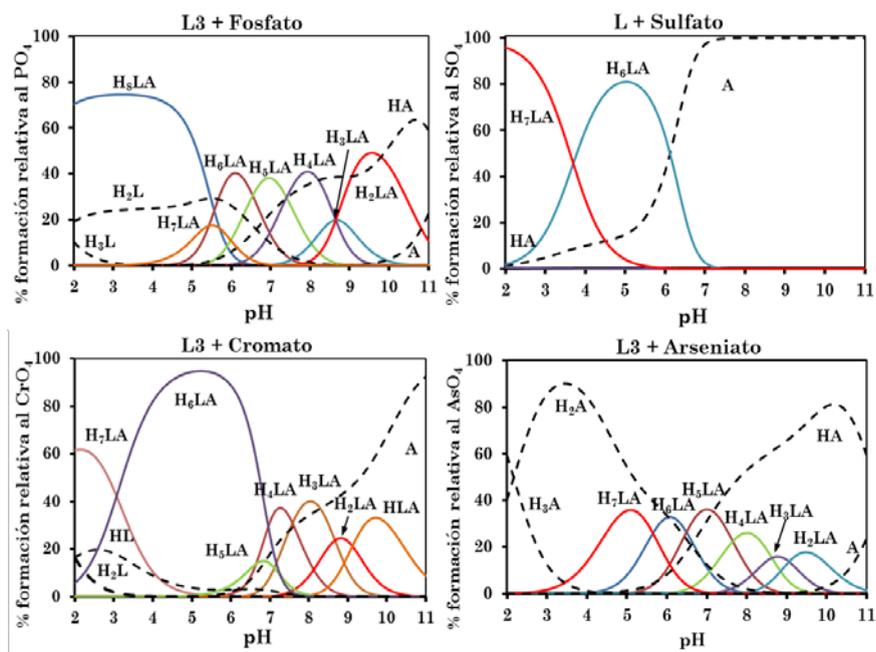
Reacción	$\text{PO}_4^{3-}$	$\text{SO}_4^{2-}$	$\text{CrO}_4^{2-}$	$\text{AsO}_4^{3-}$
$\text{L} + \text{A} + 2\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{LA}$			22.01(2)	
$\text{L} + \text{A} + 2\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{LA}$	24.63(3) [b]		22.01(2)	23.60(1)
$\text{L} + \text{A} + 3\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{LA}$	33.28(5)		30.68(2)	32.66(1)
$\text{L} + \text{A} + 4\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_4\text{LA}$	41.93(3)		38.26(3)	41.29(1)
$\text{L} + \text{A} + 5\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_5\text{LA}$	49.33(3)		44.91(3)	48.93(1)
$\text{L} + \text{A} + 6\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_6\text{LA}$	55.87(3)	49.78(2)	52.18(2)	55.43(1)
$\text{L} + \text{A} + 7\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_7\text{LA}$	61.30(2)	53.48(3)	55.21(3)	61.08(1)
$\text{L} + \text{A} + 8\text{H} \rightleftharpoons \text{H}_8\text{LA}$	67.01(3)			
$\text{HL} + \text{A} = \text{HLA}$			3.39(2)	
$\text{HL} + \text{HA} = \text{H}_2\text{LA}$	3.77(1)			2.85(2)
$\text{H}_2\text{L} + \text{A} = \text{H}_2\text{LA}$			3.49(2)	
$\text{H}_2\text{L} + \text{HA} = \text{H}_3\text{LA}$	3.46(7)			2.95(3)
$\text{H}_3\text{L} + \text{A} = \text{H}_3\text{LA}$			3.71(3)	
$\text{H}_3\text{L} + \text{HA} = \text{H}_4\text{LA}$	3.66(4)			3.13(4)
$\text{H}_4\text{L} + \text{A} = \text{H}_4\text{LA}$			4.23(1)	
$\text{H}_4\text{L} + \text{HA} = \text{H}_5\text{LA}$	3.99(5)		4.70(3)	3.70(5)
$\text{H}_4\text{L} + \text{H}_2\text{A} = \text{H}_6\text{LA}$				3.59(2)
$\text{H}_5\text{L} + \text{HA} = \text{H}_6\text{LA}$	3.91(3)		6.25(2)	
$\text{H}_6\text{L} + \text{A} = \text{H}_6\text{LA}$		4.80(1)		
$\text{H}_5\text{L} + \text{H}_2\text{A} = \text{H}_7\text{LA}$	3.61(4)			3.52(2)
$\text{H}_6\text{L} + \text{HA} = \text{H}_7\text{LA}$		6.84(2)	4.06(3)	
$\text{H}_6\text{L} + \text{H}_2\text{A} = \text{H}_8\text{LA}$	4.09(6)			

[a] Cargas omitidas. [b] Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

La descomposición de las constantes globales (parte superior de la tabla 6.3) en constantes sucesivas (parte inferior de la tabla 6.3) se realizó teniendo en cuenta las constantes de basicidad del receptor y de los aniones. Cabe destacar que los valores más altos de las constantes sucesivas corresponden a la formación de los complejos con los aniones

sulfato y cromato, mientras que los valores de las constantes son menores con los aniones fosfato y arseniato. Esto puede deberse en parte a la distinta basicidad de los aniones, y por lo tanto, a la carga negativa que presentan éstos a lo largo del intervalo de pH de estudio.

Los diagramas de distribución de especies en función del pH (figura 6.14) muestran que mientras para los aniones fosfato, cromato y arseniato se forman especies complejas en prácticamente todo el intervalo de pH, las dos especies complejas detectadas para el sulfato se forman a valores de pH ácidos.



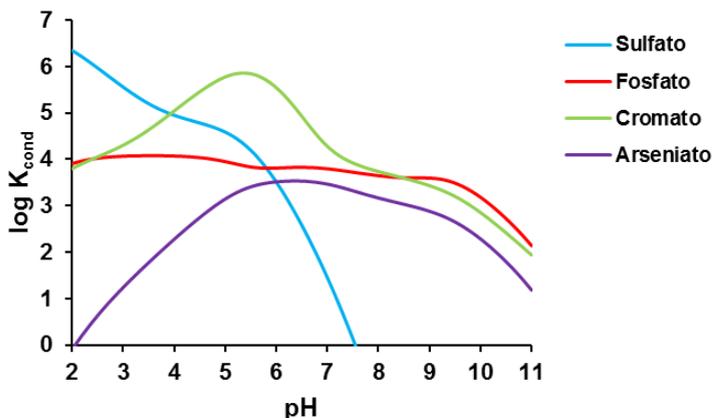
**Figura 6.14.** Diagramas de distribución de los complejos aniónicos en función del pH. ( $[L3] = [A] = 0.001$  M,  $I = NaTFMS$  0.15 M,  $T = 298$  K).

Para poder comparar mejor entre sí estos sistemas, se hizo uso de las constantes condicionales ( $K_{cond}$ ) que se definen como:

$$K_{\text{cond}} = \frac{\Sigma[\text{AH}_{i+j}\text{L}]}{\Sigma[\text{AH}_j] \times \Sigma[\text{H}_j\text{L}]}$$

Donde A es el anión, L es el receptor **L3** y  $H_i$ ,  $H_j$  son los grados de protonación de las especies.

La representación de las constantes condicionales en función del pH (Figura 6.15) muestra que a pH inferiores a 4 los complejos de sulfato tienen valores de las constantes condicionales más elevados que los complejos de los otros aniones. Alrededor de pH 6 los complejos de cromato son los más estables y a valores de pH básicos los complejos de fosfato son ligeramente más estables.

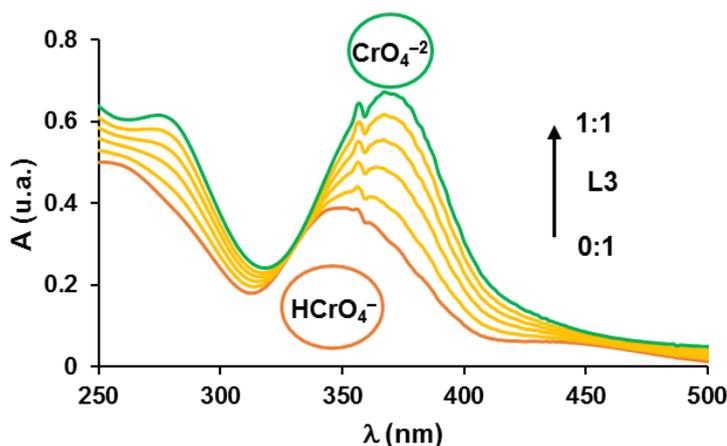
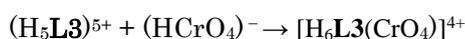


**Figura 6.15.** Representación del logaritmo de la constante condicional para los aniones sulfato, fosfato, cromato y arseniato en función del pH.

En el caso del cromato también se puede utilizar la espectroscopía UV-visible para analizar el sistema ya que al adicionar una disolución de **L3** sobre el anión se producen cambios de color. De esta manera, a un valor de pH de 4.5 unidades la especie que predomina en disolución es la monoprotonada  $\text{HCrO}_4^-$  que tiene una banda de absorción

centrada a 350 nm, mientras que la especie desprotonada  $\text{CrO}_4^{2-}$  presenta el máximo de absorción a 367 nm.

Al adicionar **L3** sobre una disolución de cromato a pH 4.5, hasta alcanzar una relación molar **L3**:anión 1:1, se observa un desplazamiento del máximo de absorción de 350 nm a 367 nm (figura 6.16) indicando que el  $\text{HCrO}_4^-$  pasa a su forma desprotonada  $\text{CrO}_4^{2-}$  al interactuar con el receptor que a su vez se protonaría.<sup>72</sup> El equilibrio de la reacción es el siguiente:



**Figura 6.16.** Espectros UV de una disolución de  $\text{Na}_2\text{CrO}_4$  a la que se le adiciona **L3** hasta una relación molar 1:1 de **L3** (pH = 4.5 en  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Na}_2\text{CrO}_4 = 0.002 \text{ M}]$ ).

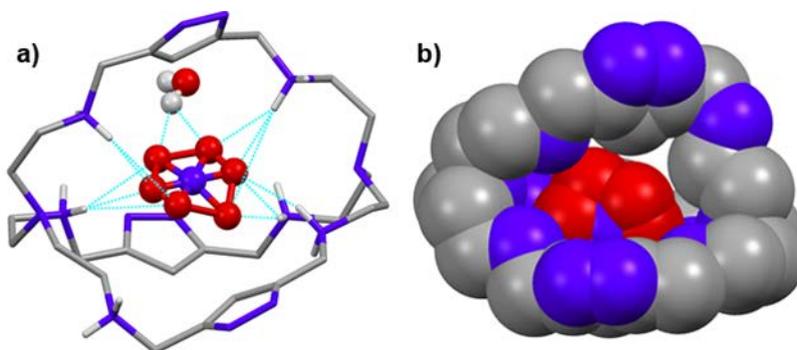
Además de los estudios en disolución, se resolvieron las estructuras cristalinas de los complejos aniónicos  $[(\text{H}_6\text{L3})(\text{NO}_3)]^{5+}$ ,  $[(\text{H}_{11}\text{L3})(\text{H}_2\text{PO}_4)]^{10+}$ ,  $[(\text{H}_6\text{L3})(\text{HSO}_4)]^{5+}$ ,  $[(\text{H}_7\text{L3})(\text{ClO}_4)]^{6+}$ ,  $[(\text{H}_8\text{L3})(\text{H}_2\text{AsO}_4)]^{7+}$  y  $[(\text{H}_6\text{L3})(\text{ReO}_4)]^{5+}$ .

### Estructura cristalina del complejo $[(\text{H}_6\text{L3})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)_5 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**CR6-3**).

Los cristales de  $[(\text{H}_6\text{L3})(\text{NO}_3)](\text{NO}_3)_5 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (**CR6-3**) se obtuvieron evaporando lentamente una disolución de **L3** (10 mg, 0.017 mmol) disuelto en 3 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  acidificada con ácido nítrico a  $\text{pH} = 2$ .

La estructura consiste en un catión  $[\text{H}_6\text{L3}]^{6+}$ , en el que las seis aminas secundarias están protonadas, que encapsula a un anión nitrato (figura 6.17), cinco aniones nitratos situados en el exterior del macrociclo, que actúan esencialmente como contraiones y cinco moléculas de agua de cristalización.

El anión nitrato encapsulado se encuentra desordenado en dos posiciones diferentes con ocupaciones del 30% y 70%. Este anión forma enlaces de hidrógeno con cinco grupos amonio del receptor y con una molécula de agua próxima (O3).



**Figura 6.17.** a) Representación de la unidad  $[(\text{H}_6\text{L3})(\text{NO}_3)]^{5+}$  en la que se muestra el anión nitrato en sus dos posibles posiciones. Los enlaces de hidrógeno se presentan con líneas de trazos azules. b) Representación en “spacefill” del complejo  $[(\text{H}_6\text{L3})(\text{NO}_3)]^{5+}$ . Los hidrógenos se han omitido.

El resto de moléculas, de nitrato y de agua, forman una extensa red de enlaces de hidrógeno donde también intervienen los grupos amonio y amino del macrociclo y los anillos de pirazol.

Otros ejemplos de criptandos derivados del tren que interaccionan con aniones nitrato se pueden encontrar en las referencias <sup>16,73-76</sup>. Normalmente se encapsula un solo nitrato aunque existen criptandos en los que se pueden encapsular dos.<sup>75</sup>

**Estructura cristalina del complejo  $[(H_{11}L3)(H_2PO_4)](H_2PO_4)_{10} \cdot 5.25H_2O$  (CR6-4).**

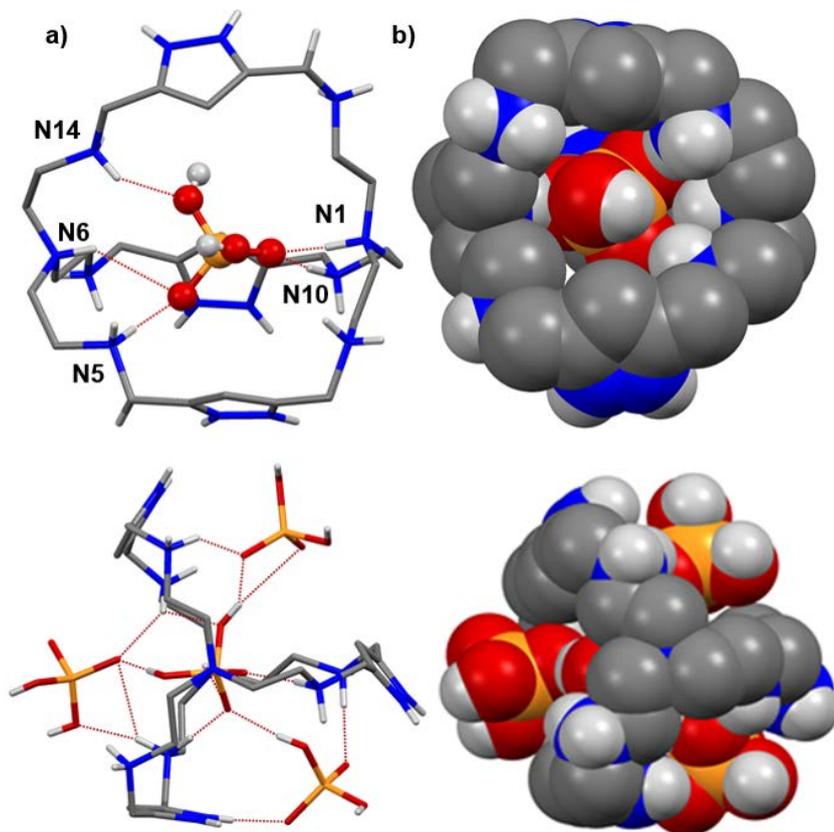
Los cristales del complejo con dihidrógenofosfato se obtuvieron a partir de la adición de un exceso de ácido fosfórico a una disolución de **L3** (10 mg, 0.017 mmol) en 2 mL de agua (pH  $\approx$  0) y la posterior evaporación lenta de la disolución.

La estructura cristalina está formada por unidades macrocíclicas de **L3** las cuales están totalmente protonadas  $[(H_{11}L3)(H_2PO_4)]^{10+}$ , ya que están protonadas las seis aminas secundarias, las dos aminas terciarias y los tres anillos de pirazol. Las unidades macrocíclicas contienen en su interior un anión  $H_2PO_4^-$  el cual interacciona mediante enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas con los grupos amonio del receptor. Este anión dihidrógenofosfato encapsulado acepta cinco enlaces de hidrogeno de grupos amonio del macrociclo, tres son secundarios (N5, N10 y N14) y dos terciarios (N1, N6) (figura 6.18).

En las hendiduras definidas por los tres brazos del receptor se encuentran alojados tres aniones dihidrógenofosfato que forman enlaces de hidrógeno con las aminas secundarias del receptor y con el anión situado dentro de la cavidad macrocíclica. El anión central actúa como dador de dos enlaces de hidrógeno y aceptor de uno frente a los otros aniones dihidrógenofosfato,

La estructura cristalina muestra además una gran cantidad de enlaces de hidrógenos debido a la presencia de un total de once aniones, los grupos amino del receptor protonados y las moléculas de agua.

Más ejemplos de complejos de criptandos poliamínicos con aniones fosfato encapsulados se pueden encontrar en las referencias <sup>74,77,78</sup>. En los ejemplos descritos, los aniones se encuentran también en la cavidad o entre los brazos del macrociclo.



**Figura 6.18.** a) Representación del complejo  $[(H_{11}L3)(H_2PO_4)]^{10+}$  (en líneas de puntos rojas están representados los enlaces de hidrógeno. Se han representado solo los hidrógenos de los nitrógenos). b) Representación en “spacefill” del complejo  $[(H_{11}L3)(H_2PO_4)]^{10+}$  en la que se han omitido los hidrógenos.

### Estructura cristalina del complejo $[(H_6L3)(HSO_4)](HSO_4)_5 \cdot 5.25H_2O$ (CR6-5).

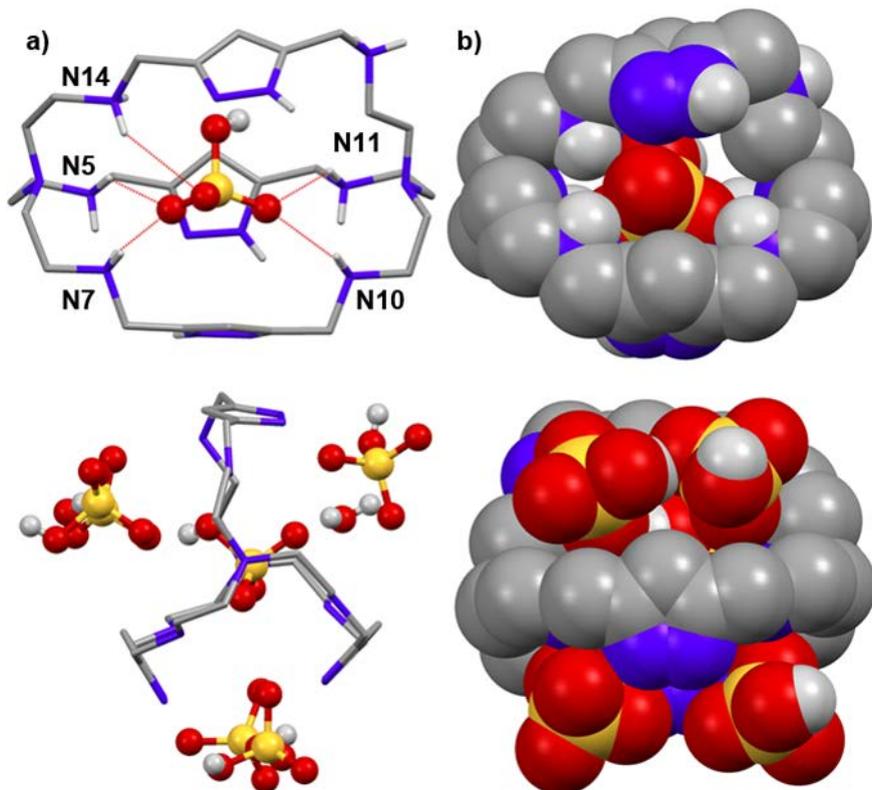
Los cristales de fórmula  $[(H_6L3)(HSO_4)](HSO_4)_5 \cdot 5.25H_2O$  (CR6-5) fueron obtenidos a partir de la evaporación lenta de una disolución acuosa de **L3** (10 mg, 0.017 mmol, 2 mL) acidificada hasta pH 2 con ácido sulfúrico. La estructura **CR6-5** consiste en un catión **L3** hexaprotonado que encapsula un anión hidrógenosulfato ( $HSO_4^-$ ), cinco moléculas de hidrogenosulfato externas y aguas de cristalización.

El anión hidrógenosulfato encapsulado se encuentra en el centro de la cavidad macrocíclica, formando un total de cinco enlaces de hidrógeno con las aminas protonadas del macrociclo (N5, N7, N10, N11 y N14). Además, también es aceptor de un enlace de hidrógeno de una molécula de agua cercana y actúa como dador de un enlace de hidrógeno a otro anión hidrogeno sulfato (figura 6.19).

La calidad de los datos cristalográficos permitió establecer la posición exacta de los átomos de hidrógeno en los aniones hidrógenosulfato, por lo que se ha podido describir completamente la extensa red enlaces de hidrógeno entre los aniones, el macrociclo y las aguas de cristalización.

Entre los tres brazos del receptor se encuentran situados un total de cinco aniones que forman enlaces de hidrógeno con los grupos amino del receptor y el anión hidrógenosulfato de la cavidad macrocíclica.

Más ejemplos de criptandos que interaccionan con aniones sulfato se recogen las referencias <sup>77,79,80</sup>.



**Figura 6.19.** a) y b) Representaciones del complejo  $[(H_6L3)(HSO_4)]^{5+}$  del cristal **CR6-5**. En líneas rojas están representados los enlaces de hidrógeno.

#### Estructura cristalina del complejo $[(H_7L3)(ClO_4)](ClO_4)_6 \cdot 4H_2O$ (**CR6-6**)

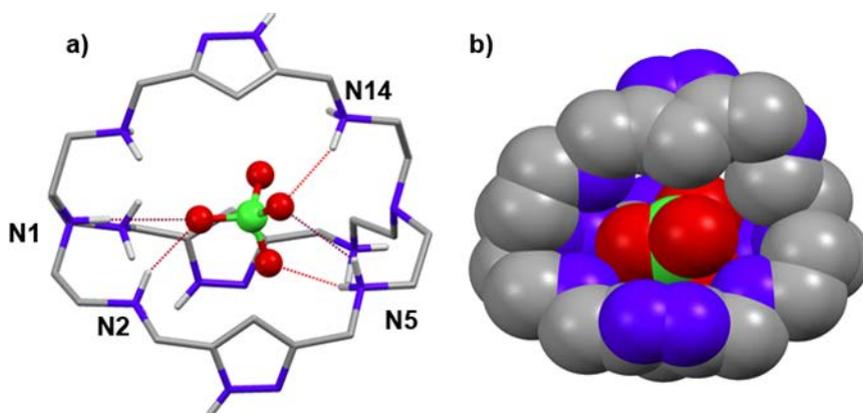
Los cristales  $[(H_7L3)(ClO_4)](ClO_4)_6 \cdot 4H_2O$  (**CR6-6**) se obtuvieron adicionando ácido perclórico a una disolución de **L3** (10 mg, 0.017 mmol) en 2 mL de  $H_2O$  hasta un valor de pH de 1.8 dejando, a continuación, evaporar lentamente la disolución..

La estructura de **CR6-6** consiste en una unidad del receptor **L3** heptaprotonado con un anión perclorato incluido en la cavidad

macrocíclica,  $[(H_7L3)(ClO_4)]^{7+}$ , seis percloratos y cuatro moléculas de agua que forman entre sí una red de enlaces de hidrógeno.

**L3** tiene protonadas las seis aminas secundarias, situándose el séptimo protón en una de las aminas terciarias como se puede ver en la figura 6.20. El perclorato encapsulado está ubicado en el centro de la cavidad macrocíclica formando un total de cinco enlaces de hidrógeno. Uno de los enlaces lo forma con la amina terciaria protonada N1 y el resto con las aminas secundarias N2, N5 y N14.

El primer ejemplo de encapsulación de un perclorato en el interior de un criptando fue descrito por V. McKee en 1985.<sup>81</sup> Otros ejemplos de criptandos poliamínicos que interaccionan con perclorato se recogen en las referencias <sup>73,82</sup>.



**Figura 6.20.** a) Representación del complejo  $[(H_7L3)(ClO_4)]^{6+}$ . Los enlaces de hidrógeno se representan con líneas de trazos. Se han representado solo los hidrógenos de los nitrógenos. b) Representación en “Spacefill” del complejo  $[(H_7L3)(ClO_4)]^{6+}$ . Los hidrógenos se han omitido.

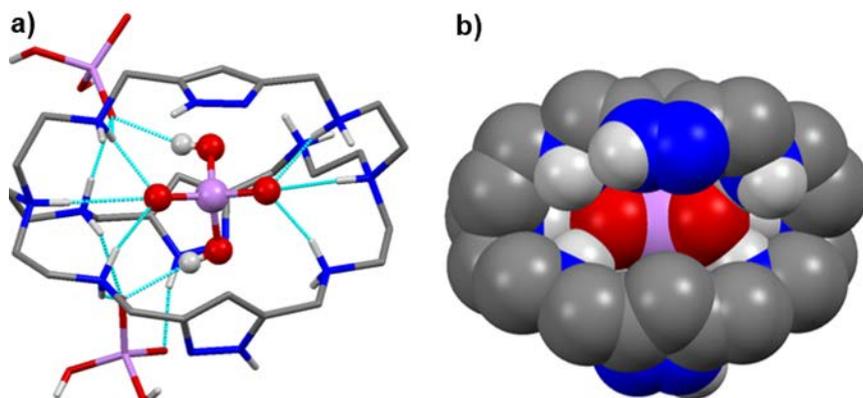
**Estructura cristalina del complejo  $[(\text{H}_8\text{L3})(\text{H}_2\text{AsO}_4)]_2(\text{AsO}_4)_{4.1}(\text{CF}_3\text{O}_3\text{S})_{7.9}\cdot 6.75\text{H}_2\text{O}$  (CR6-7).**

Los cristales del complejo  $[(\text{H}_8\text{L3})(\text{H}_2\text{AsO}_4)]_2(\text{AsO}_4)_{4.1}(\text{CF}_3\text{O}_3\text{S})_{7.9}\cdot 6.75\text{H}_2\text{O}$  (CR6-7) fueron obtenidos al evaporar una disolución acuosa, acidificada con ácido trifluorometanosulfónico hasta  $\text{pH} = 1.8$ , de **L3** (10 mg, 0.017 mmol, 2 mL) a la que se adicionó  $\text{KH}_2\text{AsO}_4$  en una relación **L3**: $\text{AsO}_4$  1:3.

La estructura consta de dos complejos  $[(\text{H}_8\text{L3})(\text{H}_2\text{AsO}_4)]^{7+}$  en los que un anión dihidrógenoarseniato está encapsulado dentro de la cavidad macrocíclica del receptor octaprotonado. El receptor tiene protonadas las seis aminas secundarias y las dos aminas terciarias.

Los dos complejos  $[(\text{H}_8\text{L3})(\text{H}_2\text{AsO}_4)]^{7+}$  no son equivalentes. En uno de ellos el arseniato actúa como aceptor de seis enlaces de hidrógeno por parte de cuatro grupos amonio secundarios y dos terciarios del receptor y como dador de dos enlaces de hidrógeno a dos aniones dihidrógenoarseniato que se encuentran fuera de la cavidad macrocíclica (figura 6.21). En el otro complejo, el dihidrógenoarseniato de la cavidad es aceptor de seis enlaces de hidrógeno de tres amonios secundarios, dos amonios terciarios y una molécula de agua, mientras que actúa de dador de dos enlaces de hidrógeno con a dos aniones dihidrógenoarseniato externos.

Las cargas positivas de los complejos están compensadas por la presencia de 6.1 aniones dihidrógenoarseniato y 7.9 aniones trifluorometanosulfonato. Debido a un desorden en la estructura, una de las posiciones que ocupa un anión está ocupada a un 90% por un trifluorometanosulfonato y un 10 % por un anión dihidrógenoarseniato.



**Figura 6.21.** a) Representación del complejo  $[(H_8L_3)(H_2AsO_4)]^{7+}$ . Enlaces de hidrógeno en líneas azul claro. b) Representación en “spacefill” del complejo  $[(H_8L_3)(H_2AsO_4)]^{7+}$ .

Este cristal es interesante ya que solo existe en la literatura un artículo que describe la encapsulación de aniones arseniato por parte de receptores tipo criptando. En este caso es un criptando con anillos de pirrol como espaciadores que alberga un anión dihidrógenoarseniato en su interior.<sup>80</sup>

#### **Estructura cristalina del complejo $([(H_6L_3)(ReO_4)]_8(ReO_4)_{25}(CF_3O_3S)_{14} \cdot 28H_2O$ (CR6-8).**

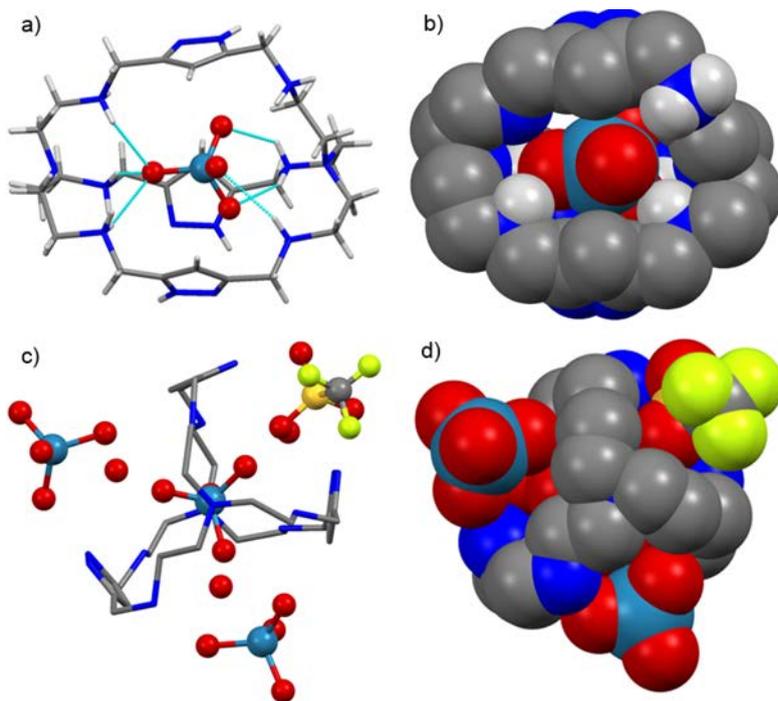
Los cristales del complejo  $([(H_6L_3)(ReO_4)]_8(ReO_4)_{25}(CF_3O_3S)_{14} \cdot 28H_2O$  (CR6-8) se obtuvieron al evaporar una disolución acuosa, acidificada con ácido trifluorometanosulfónico hasta  $pH = 2.5$ , de **L3** (10 mg, 0.017 mmol, 2 mL) a la que se adicionó  $NaReO_4$  en una relación **L3**: $ReO_4$  1:4.

La estructura cristalina es muy compleja debido a la poca simetría del cristal y a su elevado volumen, lo que hace que la celda unidad contenga ocho unidades complejas  $[(H_6L_3)(ReO_4)]^{5+}$  diferentes. Estas

unidades contienen cada una un anión perrenato en su interior que está formando enlaces de hidrógeno con las aminas protonadas del receptor.

El grado de protonación de cada receptor se tomó como de seis protones, aunque el número de protones que corresponde realmente a cada receptor es de 5.875 protones puesto que aparentemente, falta un anión en la celda unidad (figura 6.22).

Otros ejemplos de criptandos que interaccionan con aniones perrenato se muestran en las referencias <sup>54,55,83-87</sup>.



**Figura 6.22.** a), b), c) y d) Representaciones del complejo  $[(H_6L_3)(ReO_4)]^{5+}$ . Enlaces de hidrógeno en azul claro.

Finalmente, con el programa OLEX2<sup>88</sup> se calculó el volumen del hueco que queda dentro del receptor **L3** una vez sustraído el anión en las diferentes estructuras. Como se observa en los valores de la tabla 6.4, hay una relación directa entre el volumen de la cavidad macrocíclica y el tamaño del anión incluido, lo que indica que el receptor se adapta en tamaño y forma al anión, para que la interacción sea lo más fuerte posible.

**Tabla 6.4.** Distancias de enlace de los diferentes aniones y volumen del hueco de la cavidad macrocíclica de **L3** calculado a partir de la correspondiente estructura eliminado el anión con el programa OLEX2.

	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	SO <sub>2</sub> <sup>2-</sup>	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	AsO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	ReO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
d(A-O) (Å)	1.33	1.49	1.49	1.44	1.64 <sup>89</sup>	1.72 <sup>90</sup>
d(A-OH) (Å)		1.55	1.57		1.68	
V (Å <sup>3</sup> )	47.1	54.5	57.4	60.6	75.8	78.2

### 6.3.2. Interacción con aniones haluro.

Para evaluar la estabilidad de los complejos del receptor **L3** con los aniones cloruro se llevaron a cabo estudios potenciométricos usando como fuerza iónica trifluorometanosulfonato sódico (NaTFMS) 0.15 M (tabla 6.5).

Las constantes obtenidas para este sistema muestran la formación de cinco especies complejas protonadas que van desde la especie diprotonada [(H<sub>2</sub>L3)Cl]<sup>+</sup> a la hexaprotonada [(H<sub>6</sub>L3)Cl]<sup>5+</sup>, con valores entre 2.5 y 5 unidades logarítmicas.

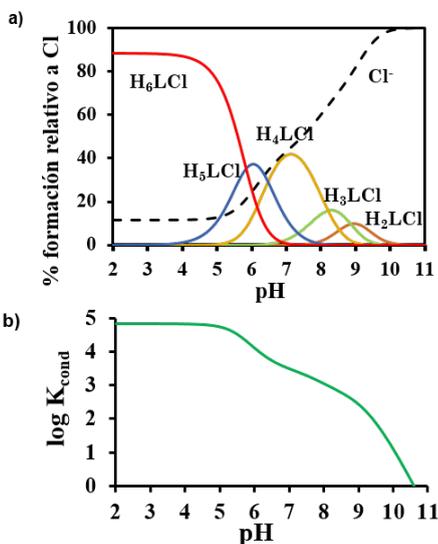
La representación del diagrama de distribución de especies del sistema muestra que se forman los complejos a valores de pH inferiores a 10, destacando la formación mayoritaria de la especie [(H<sub>6</sub>L3)Cl]<sup>5+</sup> a valores de pH ácidos (figura 6.23.a).

**Tabla 6.5.** Logaritmo de las constantes de estabilidad para la interacción de **L3** con cloruro (I=0.15 M NaTFMS, T =298.1 K).

Reacción	Log K
$H_2L + A \rightleftharpoons H_2LA^{[a]}$	2.58(4) <sup>[b]</sup>
$H_3L + A \rightleftharpoons H_3LA$	2.81(3)
$H_4L + A \rightleftharpoons H_4LA$	3.47(2)
$H_5L + A \rightleftharpoons H_5LA$	4.51(2)
$H_6L + A \rightleftharpoons H_6LA$	4.83(2)

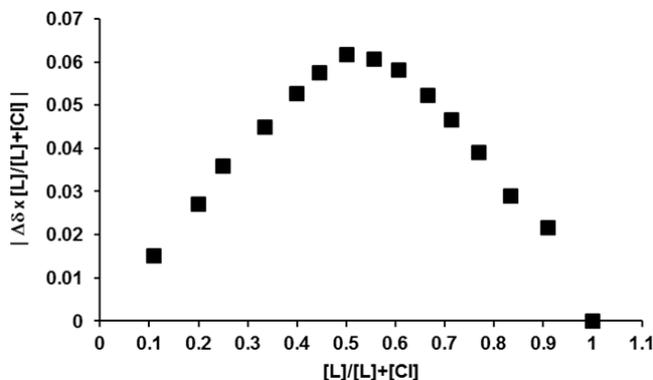
<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

Si se representan los valores del logaritmo de la constante condicional en función del pH (figura 6.23.b) se observa que aumentan al disminuir el pH alcanzando un máximo cuando se forma la especie  $[(H_6L_3)Cl]^{5+}$ .



**Figura 6.23.** a) Diagrama de distribución de especies para el sistema **L3**:Cl en relación molar 1:1. b) Representación del logaritmo de la constante condicional en función del pH para el sistema **L3**:Cl en relación molar 1:1. ( $[L_3] = 0.001$  M, I=0.15 M NaTFMS, T =298.1 K).

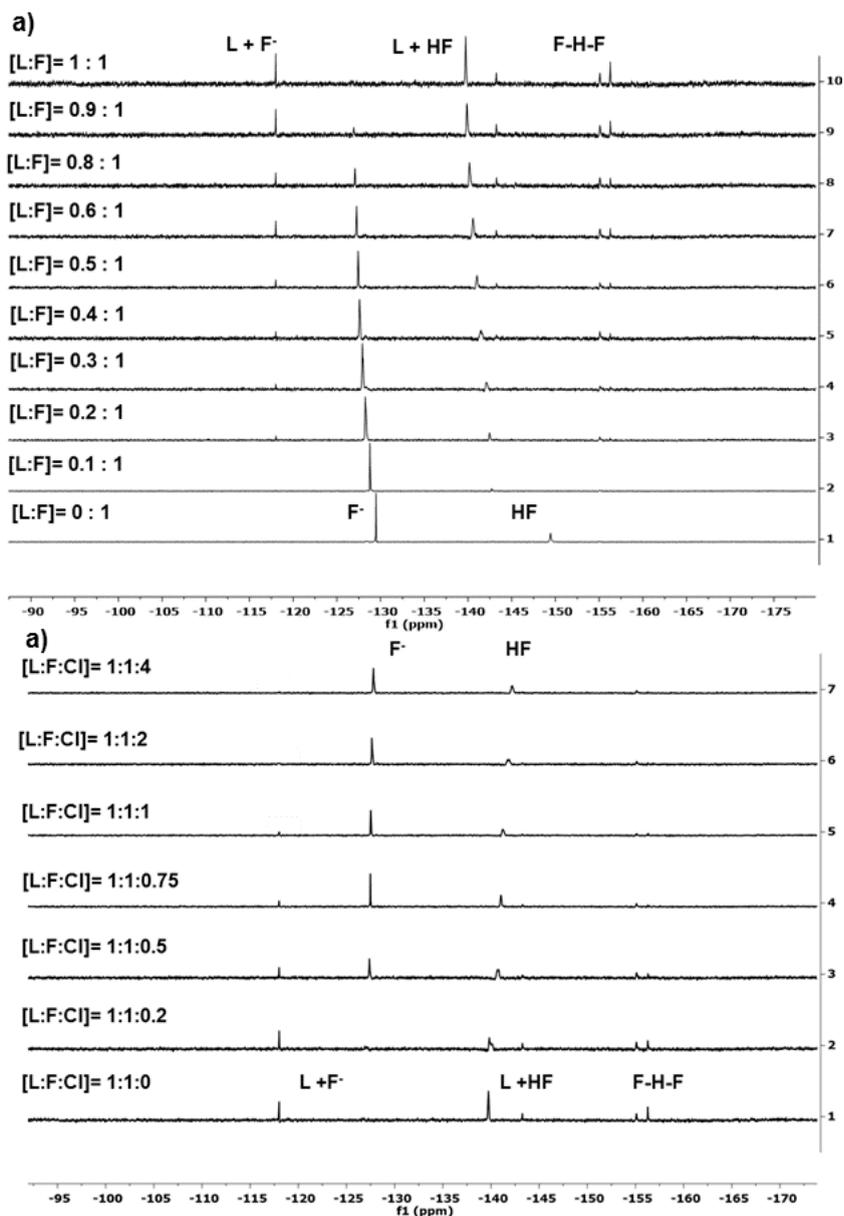
Mediante resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) se estudió la estequiometría del complejo formado a un valor de pH 2. La distribución de Job de los datos obtenidos, indica que la estequiometría es 1:1 (figura 6.24, Anexo B). A partir de los datos, también fue posible establecer que el valor de la constante de formación de complejos a pH 2 es superior a  $10^4$ .



**Figura 6.24.** Diagrama de Job de la valoración de **L3** con  $\text{Cl}^-$  a pH =2 en  $\text{D}_2\text{O}$  [**L3** = 0.005 M].

Se realizó asimismo una valoración del receptor **L3** con fluoruro mediante  $^1\text{H}$ -RMN. Los resultados indican que la estequiometría  $\text{F}^-:\text{L3}$  es también 1:1 y que la constante de formación de complejos de fluoruro a pH 2 tiene un valor mayor de  $10^4$  por lo que no se pudo determinar por esta técnica (Anexo B).

Sin embargo, experimentos de  $^{19}\text{F}$ -RMN permitieron determinar que los complejos formados con el anión cloruro son más estables que los formados con el anión fluoruro. En primer lugar se estudió la interacción del fluoruro con el criptando adicionando cantidades crecientes de **L3** a una disolución de NaF en  $\text{D}_2\text{O}$ , acidificada con HTFMS a pH 2. En los espectros de  $^{19}\text{F}$ -RMN (figura 6.25 a) se observa que la disolución inicial de NaF muestra dos picos



**Figura 6.25.** Valoración por  $^{19}\text{F}$ -RMN: a) del receptor **L3** en presencia de  $\text{F}^-$ , b) del complejo  $[\text{L3:F}^-]$  (en relación molar 1:1) en  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pH} = 2$ . Números a la izquierda indican la relación molar a) **L3**: $\text{F}^-$ , b) **L3**: $\text{F}^-$ : $\text{Cl}^-$ .

correspondientes al anión fluoruro (-128 ppm) y a la especie ácida HF (-150 ppm).

Al adicionar **L3** se observa un desplazamiento de las señales debido a su interacción y encapsulamiento en el receptor y se obtienen tres picos que se pueden asignar a las especies complejas  $[L+F^-]$  (-117 ppm),  $[L+HF]$  (-140 ppm) y a la especie dímera  $F\cdot H\cdot F$  (-155 ppm).<sup>91-93</sup>

Una vez comprobado que el fluoruro se encapsula dentro del receptor se realizó un ensayo de competición del complejo de fluoruro con cloruro. Para ello se preformó el complejo, preparando una disolución a pH = 2 que contenía fluoruro y **L3** en relación 1:1, y se le añadió cantidades crecientes de cloruro para ver si éstos podían desplazar al fluoruro complejoado (figura 6.25 b).

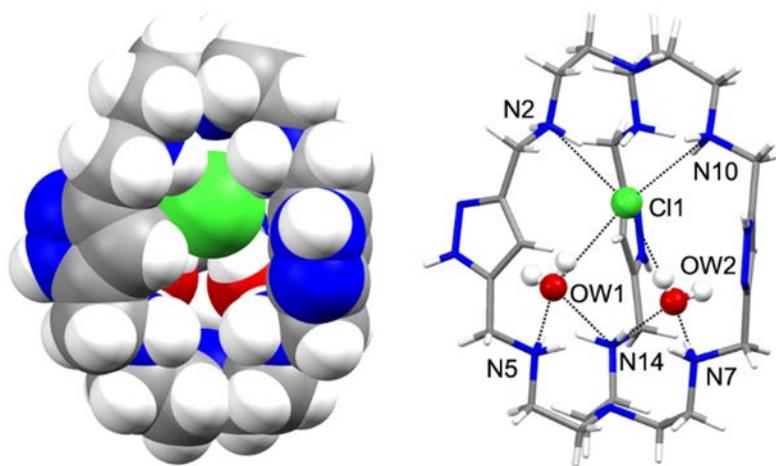
Los espectros de  $^{19}F$  muestran que las señales correspondientes al fluoruro encapsulado en el receptor se desplazan, a medida que se adiciona cloruro, a las posiciones que corresponden a las especies  $F^-$  y HF libres. Este experimento indica que los aniones cloruro han desplazado a los aniones fluoruro fuera de la cavidad del receptor formándose el complejo con cloruros, que es el más estable.

Además de los estudios en disolución, se obtuvo una estructura cristalina del complejo formado por el receptor hexaprotonado que encapsula en su interior un anión cloruro. Los cristales de fórmula  $[(H_6L3)Cl(H_2O)_2]Cl_5 \cdot 6H_2O$  (**CR6-9**) se obtuvieron al acidificar hasta pH 3 una disolución acuosa de **L3** (10 mg, 0.017 mmol, 2 mL) con HCl que posteriormente se dejó evaporar.

La estructura cristalina **CR6-9** consiste en complejos catiónicos  $[(H_6L3)Cl(H_2O)_2]^{5+}$  en los cuales un anión cloruro (Cl1) y dos moléculas de agua (OW1 y OW2) están completamente encapsulados en la cavidad macrocíclica. Cl1, OW1 y OW2 están enlazados unos con otros

por enlaces de hidrógeno, formando un complejo tipo “cascada” (figura 6.26).<sup>94-98</sup>

Aparte del cloruro encapsulado, hay otros cuatro aniones cloruro y moléculas de agua en las caras de la caja y un sexto anión cloruro y moléculas de agua de cristalización alrededor. Las moléculas de agua y los aniones cloruro forman una compleja red de enlaces de hidrógeno.



**Figura 6.26.** (Izquierda) Representación en “spacefill” del complejo  $[(H_6L3)Cl(H_2O)_2]^{5+}$ . (Derecha) Representación del complejo  $[(H_6L3)Cl(H_2O)_2]^{5+}$ .

El anión cloruro encapsulado se encuentra situado hacia uno de los lados de la cavidad, siendo la distancia entre las aminas terciarias y el Cl1 de 3.650(4) y 5.630(4) Å, respectivamente. Además de enlazar con OW1 y OW2, el anión Cl1 forma enlaces de hidrógeno con dos aminas secundarias protonadas (N2 y N10). La distancia de un tercer grupo amino protonado (3.349(3) Å) sugiere que puede haber más interacciones por enlaces de hidrógeno débiles.

La formación de esta estructura en disolución acuosa se comprobó realizando espectros de masas MALDI-TOF-. Los espectros muestran un pico a 787.28 atribuible a la especie  $[(H_7L3)Cl_6]^+$  (Anexo C).

Por otro lado, las moléculas de agua OW1 y OW2 aceptan enlaces de hidrógeno de los grupos amonio N5, N14 y N7, respectivamente, todas ellas situadas en la parte del macrociclo no ocupada por el anión cloruro. OW1 y OW2 completan sus posiciones de enlaces de hidrógeno tetraédricas con un anión cloruro y una molécula de agua, ambos situados en el exterior del complejo. Es interesante comentar que las unidades 1*H*-pirazol se orientan hacia el exterior de la cavidad macrocíclica, estableciendo dos de ellos enlaces de hidrógeno con un anión cloruro y una molécula de agua, mientras que el tercero enlaza con una molécula de agua y un nitrógeno sp<sup>2</sup> de una unidad pirazol de un criptando adyacente.

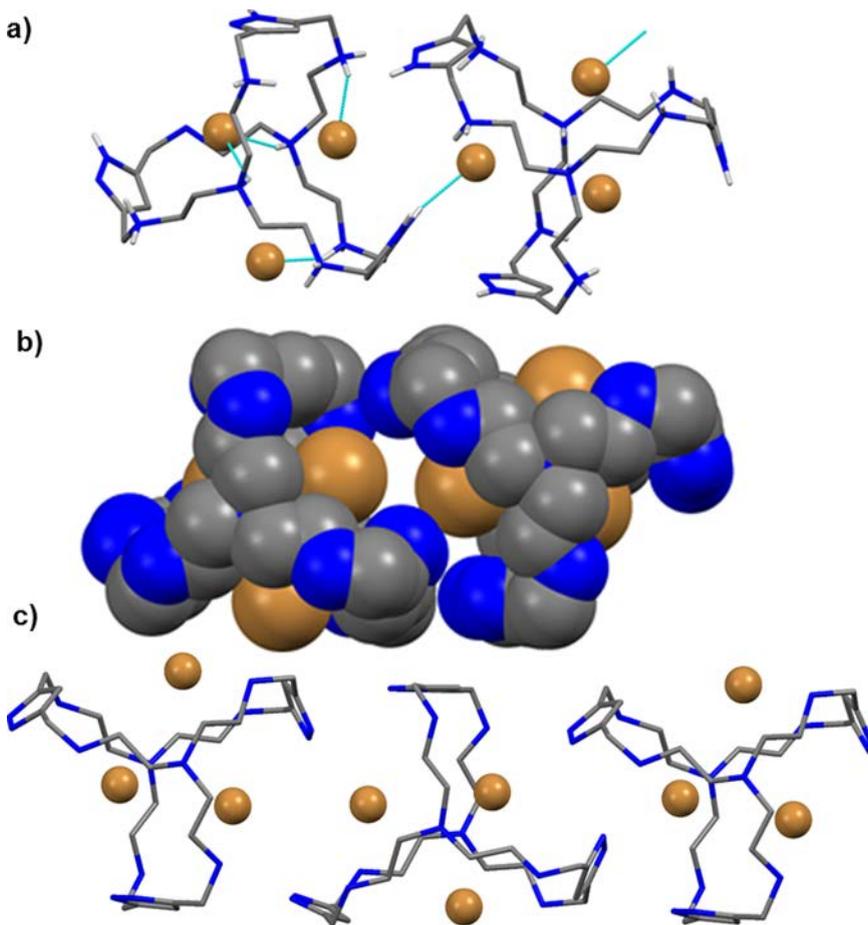
El elevado valor de las constantes de los complejos de cloruro puede deberse a la red de enlaces de hidrógeno que se forma dentro de la cavidad, facilitada, en gran parte, por las dos moléculas de agua que contribuyen a la estabilización del anión cloruro.

Por otra parte, también se obtuvo una estructura cristalina del receptor **L3** con aniones bromuro. Los cristales se obtuvieron a partir de una disolución de **L3** (10 mg, 0.017 mmol, 2 mL) acidificada con HBr hasta pH = 1.5.

La estructura cristalina **CR6-10**, de fórmula  $[(\text{H}_8\text{L3})(\text{Br})_3][(\text{H}_9\text{L3})(\text{Br})_3]\text{Br}_{11}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , consta de dos unidades de **L3**, una de ellas octaprotonada y la otra nonaprotonada. En los dos casos se encuentran protonadas las seis aminas secundarias, las dos aminas terciarias mientras que la novena protonación se produce en un nitrógeno de un anillo de pirazol (figura 6.27).

Cada receptor encapsula en su interior tres aniones bromuro en los tres huecos que quedan entre las cadenas del macrociclo y forman enlaces de hidrógenos con los protones de los nitrógenos. La no

ocupación de la posición central del receptor por un bromuro se debe a la proximidad entre los dos hidrógenos de las aminas terciarias protonadas (3.718 y 3.609 Å), que impide que el bromuro se posicione en el centro del macrociclo (radio de Van der Waals (Br) = 1.85 Å).



**Figura 6.27.** a), b y c) Representaciones del cristal **CR6-10**.

Los bromuros encapsulados interaccionan, mediante enlaces de hidrógeno con dos receptores diferentes, debido a la proximidad de los macrociclos.

El protón del anillo pirazolio se localiza sobre el único anillo de pirazol que se puede protonar sin romper la red de enlaces de hidrógeno. El resto de aniones bromuro junto a las moléculas de agua forman una red de enlaces de hidrógeno alrededor de los receptores.

## 6.4. Estudio de la interacción de **L3** con metales de transición.

### 6.4.1. Interacción con Mn(II).

Se realizaron estudios potenciométricos en disolución acuosa empleando NaCl 0.15 M como fuerza iónica a la que se adicionó sulfato de manganeso y el receptor **L3**. La relación molar Mn(II):**L3** se varió entre 1:2 y 2:1. Las constantes de formación de complejos obtenidas se muestran en la tabla 6.7.

**Tabla 6.6.** Constantes de estabilidad para la formación de complejo entre el ligando **L3** y el Mn(II) (I=0.15 M NaCl, T =298.1 K).

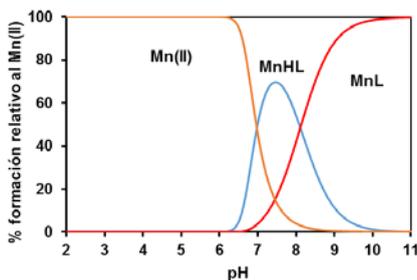
Reacción	Log K
$Mn + L \rightleftharpoons MnL^{[a]}$	8.57(7) <sup>[b]</sup>
$Mn + L + H \rightleftharpoons MnHL$	16.7(1)
$MnL + H \rightleftharpoons MnHL$	8.1(8)

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

En el intervalo de pH de trabajo (2.5-11.0) únicamente se observa la formación de las especies mononucleares  $[MnL]^{2+}$  y  $[Mn(HL)]^{3+}$ . En las experiencias realizadas con relaciones molares Mn(II):**L3** superiores a 1:1 se producen procesos de precipitación con formación final de óxido de Mn(IV).

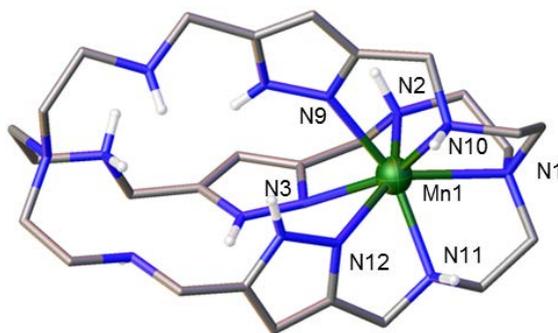
Los diagramas de distribución (figura 6.28) muestran que la formación de los complejos se produce a partir de pH 6. La no formación de especies binucleares, a pesar de tener el receptor **L3** dos posiciones de coordinación, sugiere que la coordinación del primer Mn(II) impide, de alguna forma, la entrada del segundo.

Se obtuvieron cristales del complejo  $[Mn(HL3)]^{3+}$  a partir de la evaporación de una disolución de **L3** (10 mg, 0.017 mmol) a pH 7, en 3 mL de agua, a la que se le añadió un equivalente de  $Mn(ClO_4)_2$ .



**Figura 6.28.** Diagrama de distribución en función del pH para una relación molar **L3**:Mn(II) 1:1. ( $[L3] = 0.001$  M,  $0.15$  M NaCl,  $T = 298.1$  K).

La estructura cristalina (**CR6-11**), de fórmula  $[Mn(HL3)](ClO_4)_3 \cdot H_2O$ , consiste en el criptando **L3** que coordina en su interior un átomo de Mn(II). El Mn(II) se encuentra desplazado hacia uno de los lados del macrociclo y está heptacoordinado por tres nitrógenos de cada una de las unidades de pirazol del macrociclo, tres aminas secundarias y una de las aminas terciarias (figura 6.29). Las distancias de enlace más larga es la correspondiente al enlace con la amina terciaria. El receptor tiene además una de las aminas secundarias no coordinada protonada. La estructura se completa con tres aniones perclorato y una molécula de agua.



**Figura 6.29.** Representación del complejo  $[Mn(HL3)]^{3+}$ . Se muestran sólo los hidrógenos de los nitrógenos. Distancias de enlace del Mn(II) en Å:  $d(N1-Mn1) = 2.491(7)$ ,  $d(N2-Mn1) = 2.312(7)$ ,  $d(N3-Mn1) = 2.401(7)$ ,  $d(N9-Mn1) = 2.310(8)$ ,  $d(N10-Mn1) = 2.281(6)$ ,  $d(N11-Mn1) = 2.259(8)$ ,  $d(N12-Mn1) = 2.421(7)$ .

### 6.4.2. Interacción con Ni(II).

Al igual que en el caso del Mn(II), se obtuvieron cristales de una sal del complejo catiónico  $[\text{NiHL3}]^{3+}$  a partir de una disolución del receptor **L3** (10 mg, 0.017 mmol) en 2 mL de agua a la que se le añadió un equivalente de  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y HCl hasta alcanzar pH 7. La disolución naranja se dejó evaporar lentamente hasta obtener unos cristales violetas.

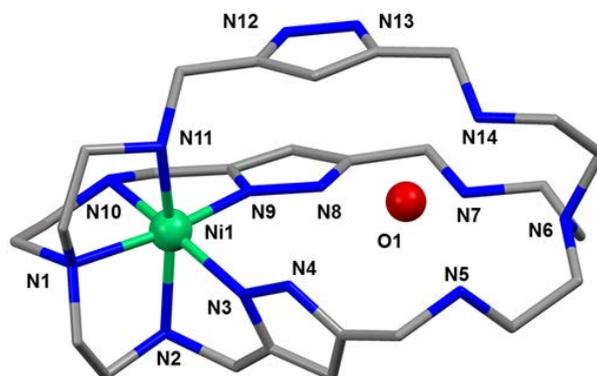
La estructura de los cristales **CR6-12**, de fórmula  $[\text{Ni}(\text{HL3})_2(\text{ClO}_4)_4\text{Cl}_2 \cdot 5.66 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ , está formada por dos cationes complejos  $[\text{Ni}(\text{HL3})]^{3+}$  que se diferencian en que uno de ellos incluye una molécula de agua dentro de la cavidad macrocíclica (figura 6.30).

De manera análoga a la estructura de Mn(II), los átomos de Ni(II) se encuentran desplazados hacia un lado de la cavidad macrocíclica estando, en este caso, coordinados con geometría octaédrica ligeramente distorsionada a seis átomos de nitrógeno del macrociclo. Los nitrógenos que coordinan al metal provienen de dos unidades de pirazol diferentes, tres aminas secundarias y una de las aminas terciarias. Las distancias de enlace varían entre 2.02 y 2.18 Å.

La coordinación del metal en uno de los lados de la cavidad permite que haya un hueco accesible. Éste está ocupado en uno de los complejos por una molécula de agua que tiene un factor de ocupación de 1/3. La molécula de agua incluida está formando enlaces de hidrógeno con los átomos de nitrógeno del receptor.

Las diferentes unidades complejas están interconectadas a través de un enlace de hidrógeno entre el nitrógeno N9 de un pirazol de uno de los receptores y el N26 de un anillo de pirazol de otro receptor. La distancia  $\text{H9} \cdots \text{N26}$  es de 2.024 Å.

Las unidades complejas  $[\text{Ni}(\text{HL}\mathbf{3})]^{3+}$  también forman enlaces de hidrógeno con los aniones perclorato y cloruro y las aguas del cristalización.



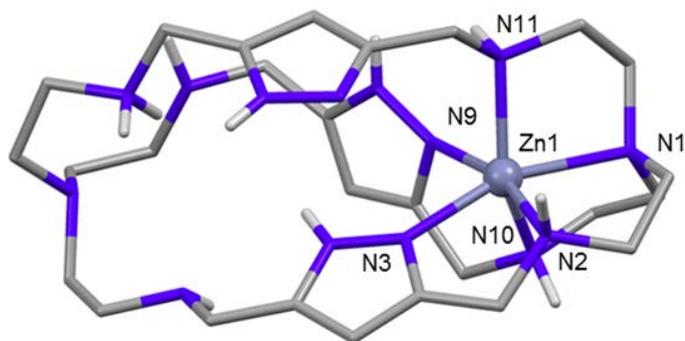
**Figura 6.30.** Representación de uno de los cationes complejos  $[\text{Ni}(\text{HL}\mathbf{3})(\text{H}_2\text{O})_{0.33}]^{3+}$  del cristal **CR6-12**. Distancias de enlace de los iones Ni(II) en Å:  $d(\text{Ni1-N1}) = 2.080(4)$ ,  $d(\text{Ni1-N2}) = 2.167(4)$ ,  $d(\text{Ni1-N11}) = 2.119(4)$ ,  $d(\text{Ni1-N3}) = 2.123(4)$ ,  $d(\text{Ni1-N12}) = 2.012(4)$ ,  $d(\text{Ni1-N10}) = 2.149(4)$ .

#### 6.4.3. Interacción con Zn(II).

Como se ha comentado anteriormente los estudios de interacción del receptor **L3** con Zn(II) fueron publicados anteriormente (las constantes de estabilidad y los diagramas de distribución para relaciones molares Zn(II):**L3** 1:1, 2:1 y 3:1 se recogen en el anexo D).<sup>37</sup> Se obtuvieron cristales del complejo mononuclear protonado adicionando un equivalente de  $\text{ZnBr}_2$  a una disolución acuosa de **L3** (10 mg, 0.017 mmol, 2 mL) llevada a pH 7 con HCl.

La estructura cristalina **CR6-13**, de fórmula  $[\text{Zn}(\text{HL}\mathbf{3})]_2\text{Cl}_{4.5}\text{Br}_{1.5}\cdot 11\text{H}_2\text{O}$  está compuesta por cationes  $[\text{Zn}(\text{HL}\mathbf{3})]^{3+}$ , aniones cloruro y bromuro que actúan como contraiones y moléculas de agua de cristalización. El Zn(II) está hexacoordinado, por dos nitrógenos de dos

unidades pirazol, tres aminas secundarias y una amina terciaria. El Zn(II) presenta una geometría octaédrica distorsionada con las posiciones axiales desplazadas del eje (figura 6.31).



**Figura 6.31.** Representación del catión complejo  $[Zn(HL3)]^{3+}$ . Se muestran sólo los hidrógenos de los nitrógenos. Las distancias de enlace del ion Zn(II) son (Å):  $d(N1-Zn1) = 2.246(6)$ ,  $d(N2-Zn1) = 2.160(5)$ ,  $d(N3-Zn1) = 2.104(5)$ ,  $d(N9-Zn1) = 2.355(6)$ ,  $d(N10-Zn1) = 2.130(6)$ ,  $d(N11-Zn1) = 2.119(6)$ .

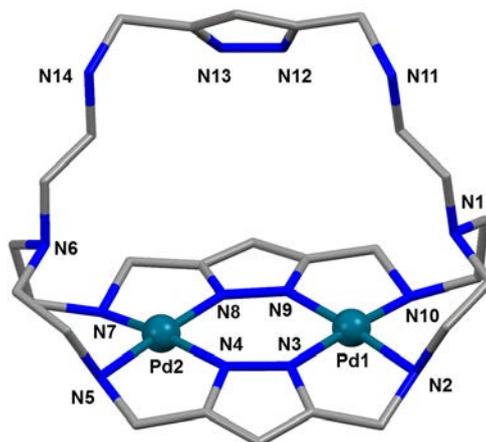
El macrociclo tiene una de las aminas secundarias protonada. A diferencia del Mn(II), la coordinación de un Zn(II) no restringe el segundo entorno de coordinación, permitiendo la entrada de un segundo catión dentro de la cavidad.

#### 6.4.1. Interacción con Pd(II).

Se obtuvieron cristales (**CR6-14**), de fórmula  $[Pd_2(H_2L3)]Cl_4 \cdot 6.25H_2O$ , a partir de la evaporación lenta de una disolución acuosa de **L3** (10 mg, 0.017 mmol) en 2 mL de agua acidificada hasta pH 3 con HCl a la que posteriormente se adicionó  $K_2PdCl_4$  disuelto en 0.5 mL de agua y se ajustó a un pH a un valor de 5.

El cristal consta de un catión binuclear  $[Pd_2(H_2L3)]^{2+}$ , cuatro aniones cloruro y aguas de cristalización (figura 6.32). Los átomos de

Pd(II) tienen geometría de coordinación plano cuadrada y se encuentran cada uno coordinado a dos aminas secundarias del macrociclo y dos nitrógenos de dos unidades pirazolato diferentes. En este caso, los dos anillos de pirazolato actúan como ligandos puentes  $\eta^1:\eta^1$ -bis(monodentados). Las distancias de enlace más cortas corresponden a los enlaces con los átomos de nitrógeno del pirazolato (1.93 Å) y las más largas a los enlaces con las aminas secundarias (2.07-2.10 Å). Los ángulos de enlace entre dos átomos de nitrógeno contiguos tienen valores entre  $79.3(3)^\circ$  y  $103.8(3)^\circ$ . A diferencia de los otros cationes metálicos estudiados que pueden tener índices de coordinación más altos, los cationes Pd(II) tienden a formar complejos de coordinación cuadrado planos, por lo que en este caso quedan dos aminas secundarias protonadas y dos aminas terciarias y un anillo de pirazol sin interactuar con los metales. La disposición de los metales deja un amplio hueco dentro del receptor que no se encuentra ocupado.



**Figura 6.32.** Representación del complejo  $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L}_3)]^{2+}$ . Distancias de enlace de los iones Pd(II) en Å:  $d(\text{Pd1-N9}) = 1.968(8)$ ,  $d(\text{Pd1-N3}) = 1.985(8)$ ,  $d(\text{Pd1-N10}) = 2.105(7)$ ,  $d(\text{Pd1-N2}) = 2.092(8)$ ,  $d(\text{Pd2-N8}) = 1.953(8)$ ,  $d(\text{Pd2-N4}) = 1.994(8)$ ,  $d(\text{Pd2-N5}) = 2.087(8)$ ,  $d(\text{Pd2-N7}) = 2.077(8)$ .

#### 6.4.5. Interacción con Cu(II).

En trabajos previos se había estudiado la formación de complejos de Cu(II) con **L3** <sup>37,40,99</sup> en disolución acuosa y se determinaron las constantes de formación de complejos mononucleares, binucleares y trinucleares. También se obtuvo una estructura de un complejo binuclear de Cu(II). A partir de estos resultados se consideró que este sistema era muy interesante para realizar un estudio en mayor profundidad sobre posibles formas de coordinación, la naturaleza de los complejos trinucleares y las propiedades magnéticas.

Se obtuvieron cristales del complejo trinuclear de Cu(II) con **L3** pero su estequiometría indica que se trata, en realidad, de un complejo hexanuclear dimérico donde seis iones Cu(II) están enlazados a dos macrociclos. Esto llevó a replantear los estudios potenciométricos para ajustarlos a la formación de especies hexanucleares diméricas.

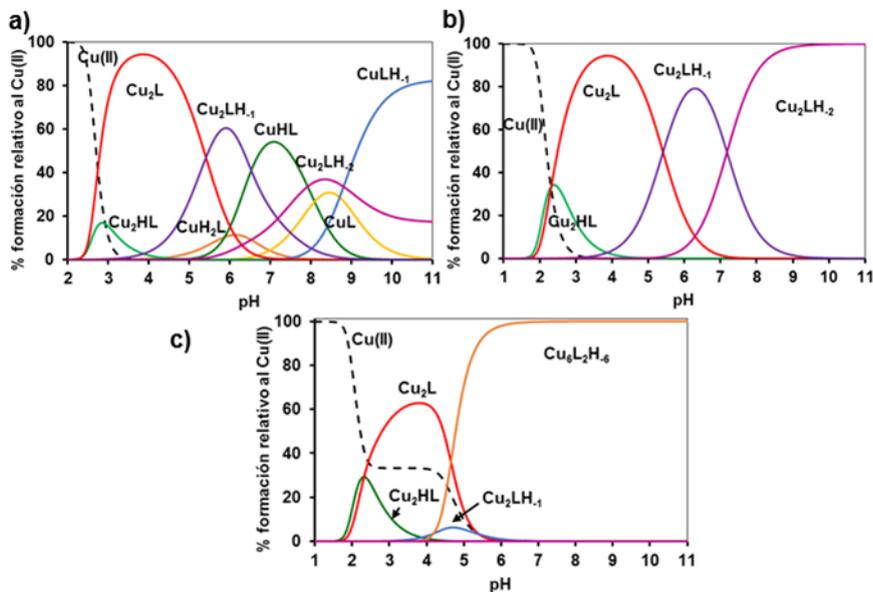
En la tabla 6.7 se muestran las constantes de formación determinadas para el sistema Cu(II):**L3**. Estos datos indican la formación de complejos mononucleares, binucleares así como la de un complejo hexanuclear dimérico cuando la relación molar Cu(II):**L3** es 3:1.

**Tabla 6.7.** Logaritmos de las constantes de estabilidad de formación de complejo entre el ligando **L3** y el Cu(II) (I=0.15 M NaCl, T =298.1 K).

Reacción <sup>a</sup>	Log K
$\text{Cu} + \text{L} + 2\text{H} \rightleftharpoons \text{CuH}_2\text{L}$	35.40(8) <sup>b</sup>
$\text{Cu} + \text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuHL}$	28.83(7)
$\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{CuL}$	21.76(6)
$\text{Cu} + \text{L} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CuH}_{-1}\text{L} + \text{H}$	13.05(5)
$2\text{Cu} + \text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{HL}$	39.04(6)
$2\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}$	36.72(4)
$2\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{H}_{-1}\text{L} + \text{H}$	31.34(5)
$2\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{H}_{-2}\text{L} + 2\text{H}$	24.15(5)
$6\text{Cu} + 2\text{L} \rightleftharpoons \text{Cu}_6\text{H}_{-6}\text{L}_2 + 6\text{H}$	54.85(8)
$\text{CuHL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuH}_2\text{L}$	6.6(3)
$\text{CuL} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuHL}$	7.1(2)
$\text{CuL} \rightleftharpoons \text{CuH}_{-1}\text{L} + \text{H}$	-8.7(4)
$\text{CuL} + \text{Cu} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{L}$	15.0(5)
$\text{Cu}_2\text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{HL}$	2.3(3)
$\text{Cu}_2\text{L} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{H}_{-1}\text{L} + \text{H}$	-5.4(4)
$\text{Cu}_2\text{H}_{-1}\text{L} \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{H}_{-2}\text{L} + \text{H}$	-7.2(3)

[<sup>a</sup>] Cargas omitidas. [<sup>b</sup>] Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

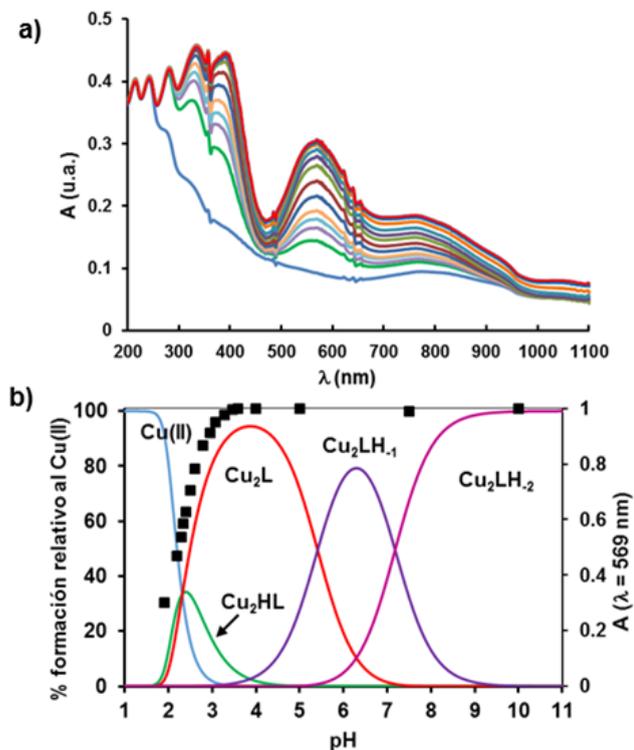
Representando los diagramas de distribución en función del pH (figura 6.33) se puede observar, que cuando la relación molar Cu(II):**L3** es 1:1, se forman complejos estables mononucleares y binucleares a partir de un valor de pH de 2.5 hasta pH básicos. En cambio, si la relación Cu(II):**L3** es 2:1, se forman únicamente complejos binucleares. Cuando la relación molar Cu(II):**L3** es 3:1, se forman complejos binucleares entre pH 2.5 y 5. A partir de este valor de pH se forma mayoritariamente la especie hexanuclear dimérica  $[\text{Cu}_6(\text{H}_{-3}\text{L}_3)_2]^{6+}$ , que se mantiene estable hasta valores de pH básicos.



**Figura 6.33.** Diagrama de distribución de especies en función del pH para una relación molar Cu(II):**L3** a) 1:1, b) 2:1 y c) 3:1 ( $[\mathbf{L3}] = 0.001 \text{ M}$ ,  $I = 0.15 \text{ M NaCl}$ ,  $T = 298.1 \text{ K}$ ).

El color de los complejos de Cu(II) con macrociclos poliamínicos con unidades pirazol puede ser rojo, azul o verde dependiendo del modo de coordinación y los grupos que intervienen en la coordinación del metal, por lo que otra técnica complementaria para estudiar la formación de los complejos de Cu(II) con el receptor **L3** es la espectroscopía UV-visible.

Al variar el pH de disolución acuosas de Cu(II) y **L3**, en relación molar 2:1 y 3:1, desde pH = 2 hasta pH básico, podemos ver cambios en los espectros debidos a la formación de los complejos de Cu(II). En la figura 6.34 se muestra los espectros UV- visible para una disolución de Cu(II): **L3** con una relación molar 2:1 en función del pH. En ellos se observa la aparición de una banda centrada a 569 nm debida a la coordinación del Cu(II) con las aminas del macrociclo.

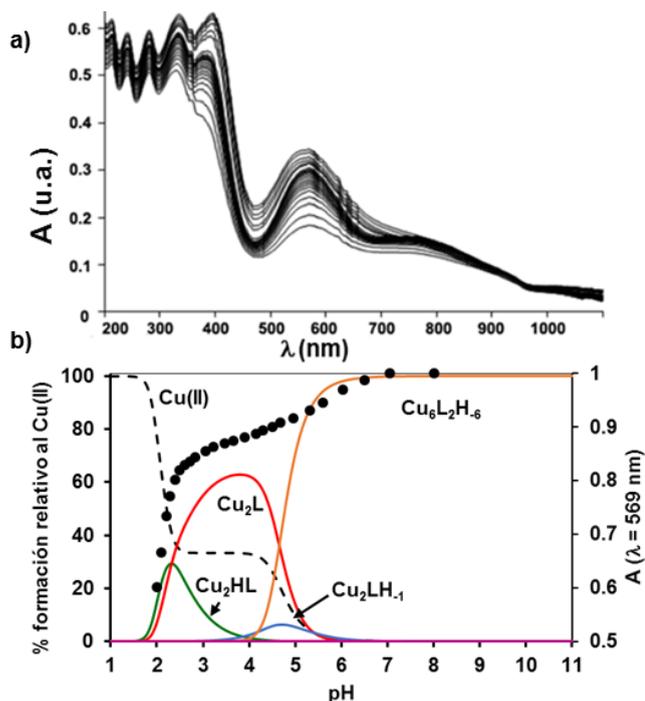


**Figura 6.34.** a) Espectros UV-vis de una disolución acuosa que contiene Cu(II)-**L3**, en una relación molar 2:1, registrados en función del pH; b) Diagrama de distribución de especies para una relación molar Cu(II):**L3** 2:1 junto con los valores de absorbancia normalizados a 569 nm (■). ( $[L3] = 1 \times 10^{-3}$  M,  $I = 0.15$  NaCl,  $T = 298.1$  K).

Esta banda empieza a aparecer a pH 1.7 y alcanza un máximo de intensidad a pH 3, en correspondencia con la complejación de todo el Cu(II) por **L3**. A partir de este pH, la intensidad de la banda se mantiene constante, indicando que el modo de coordinación del Cu(II) con el ligando **L3** es independiente del grado de protonación de los complejos binucleares.

De igual modo, se estudió por espectroscopía UV-visible la formación de los complejos en función del pH para una relación molar Cu(II):**L3**

3:1 (figura 6.35). Al igual que ocurría para relación molar 2:1, los espectros UV-visible muestran un aumento de la intensidad de la banda a 569 nm a partir de pH 1.7, debido a que se empiezan a formar los complejos entre el Cu(II) y **L3**.

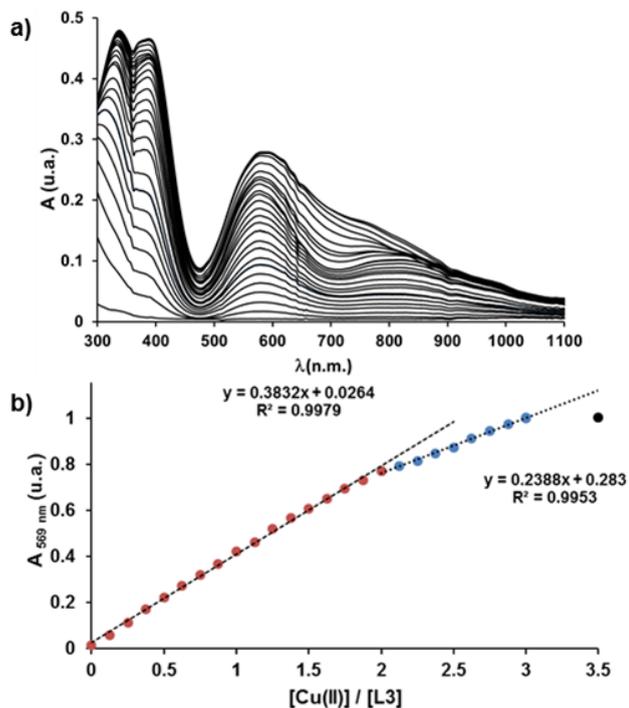


**Figura 6.35.** a) Espectros UV-vis de una disolución acuosa que contiene Cu(II)-**L3**, en una relación molar 3:1, en función del pH; b) Diagrama de distribución de especies para el sistema Cu(II)-**L3** junto con los valores de absorbancia normalizados a 569 nm (●).  $[\text{Cu(II)}] = 2 \times 10^{-3}$  M,  $[\text{L3}] = 1 \times 10^{-3}$  M.

Sin embargo, se produce una primera inflexión a pH 3.5 debida a la formación de la especie binuclear  $[\text{Cu}_2\text{L3}]^{4+}$ , y una segunda a partir de pH 4 alcanzándose el máximo de absorbanacia a pH 7. Este segunda inflexión se corresponde con la coordinación del tercer átomo de Cu(II)

para formar la especie trinuclear  $[\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2]^{6+}$ , tal y como se ve en la figura 6.36.

A partir de estos resultados se realizó un experimento en el que se adicionaron cantidades crecientes de una disolución de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  a una disolución acuosa del receptor **L3** ( $[\text{L3}] = 0.001 \text{ M}$ ) a un valor de pH fijo de 7, donde el complejo trinuclear se forma en su totalidad. Como se observa en los espectros UV-visible (figura 6.37), la adición de cobre da lugar a una banda más intensa centrada a 569 nm y a un hombro centrado sobre 800 nm, similares a las observadas en los complejos binucleares. Al representar los valores de absorbancia a 569 nm respecto a la relación  $[\text{Cu}(\text{II})]/[\text{L3}]$  se obtiene una curva que se puede ajustar a dos líneas rectas (figura 6.36). La primera ecuación lineal se corresponde con la adición de 2 equivalentes de Cu(II) y la segunda a la adición de un tercer equivalente de Cu(II) siendo, en este caso, el incremento de la absorbancia menos pronunciado que en el primer caso. A partir de relación molar  $[\text{Cu}(\text{II})]:\text{L3}$  3:1 ya no se producen más cambios en la absorbancia. Todo ello sugiere que, en primer lugar se forma un complejo binuclear como los descritos para relación 2:1, formándose a continuación los complejos hexanucleares diméricos con la adición del tercer equivalente de Cu(II).



**Figura 6.36.** a) Espectros UV-visible resultantes de la adición de  $Cu(ClO_4)_2$  a una disolución acuosa de **L3** ( $[L3] = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) a pH 7. b) Valores de la absorbancia normalizada a 569 nm frente a la  $[Cu(II)]/[L3]$ .

### 6.4.5.1. Complejos binucleares de Cu(II).

Se obtuvieron diferentes cristales de los complejos binucleares de Cu(II) los cuales se resolvieron mediante difracción de rayos X de monocristal.

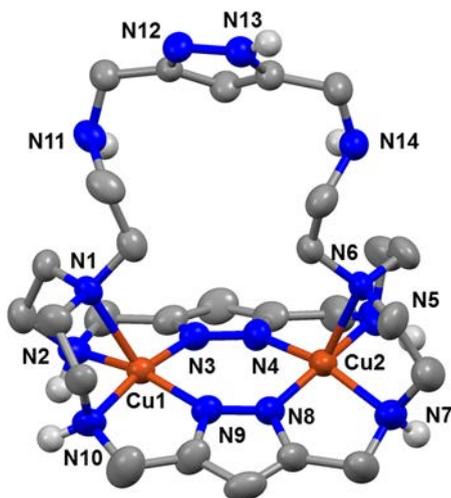
Los cristales se prepararon mediante evaporación lenta de una disolución acuosa formada en 10 mg (0.017 mmol) del receptor **L3** disueltos en 2 mL de agua a la que se le adicionan lentamente 500  $\mu$ l de una disolución acuosa que contiene dos equivalentes de la sal de Cu(II) correspondiente. La mezcla se deja en agitación durante 1 hora después de corregir el pH con HCl o NaOH según convenga.

#### Estructura cristalina del complejo $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L3})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . (CR6-15).

Los cristales **CR6-15**, de fórmula  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L3})](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , contienen un catión  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L3})]^{2+}$  donde el receptor coordina dos átomos de Cu(II) dentro de la cavidad macrocíclica mostrando una conformación de “cesta” en la que la cadena no enlazada del receptor está en forma de asa. Cada átomo de Cu(II) está pentacoordinado, por dos nitrógenos de aminas secundarias, por dos nitrógenos de dos anillos de pirazol y por un nitrógeno de una amina terciaria (figura 6.37). En este caso, los dos anillos de pirazol coordinantes se encuentran desprotonados en forma de pirazolato (pz) y actúan como ligandos puentes  $\eta^1:\eta^1$ -bis(monodentados). Los átomos de Cu(II) tienen una geometría de coordinación de pirámide de base cuadrada<sup>100</sup> ( $\tau = 0.16$ )\*, siendo la amina terciaria la que ocupa la posición axial. Las distancias de enlace entre los Cu(II) y los nitrógenos pirazólicos son ligeramente

\* el parámetro  $\tau$  se calcula:  $\tau = \frac{\alpha - \beta}{60^\circ}$  donde  $\alpha$  es el ángulo mayor y  $\beta$  es el segundo mayor ángulo. Para una pirámide de base cuadrada regular  $\tau = \frac{180 - 180}{60^\circ} = 0$ , y para una bipirámide trigonal  $\tau = \frac{180 - 120}{60^\circ} = 1$ .

más cortas (1.9 Å) que las distancias de enlace de las aminas secundarias (2.1 Å).



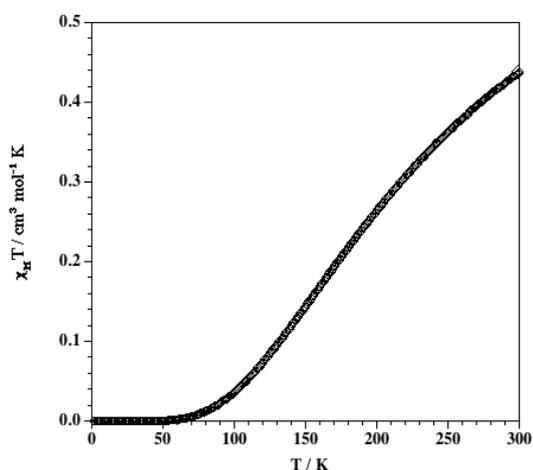
**Figura 6.37.** Representación en elipsoides del complejo cationico  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L3})]$  del cristal **CR6-15** (elipsoides representados al 50% de probabilidad, se muestran solo los hidrógenos de las aminas). Distancias de enlace de los Cu(II) en Å:  $d(\text{Cu1-N3}) = 1.935(7)$ ,  $d(\text{Cu1-N9}) = 1.938(6)$ ,  $d(\text{Cu1-N2}) = 2.115(7)$ ,  $d(\text{Cu1-N1}) = 2.321(7)$ ,  $d(\text{Cu1-N10}) = 2.064(7)$ ,  $d(\text{Cu2-N4}) = 1.933(8)$ ,  $d(\text{Cu2-N8}) = 1.918(7)$ ,  $d(\text{Cu2-N5}) = 2.074(9)$ ,  $d(\text{Cu2-N6}) = 2.282(7)$ ,  $d(\text{Cu2-N7}) = 2.103(8)$ .

El complejo forma una red de enlaces de hidrógeno con los aniones perclorato y las aguas de cristalización enlazando a través de las aminas.

Las propiedades magnéticas de los cristales **CR6-15** se muestran en la figura 6.38, en la que se representa  $\chi_M T$  frente a  $T$ , siendo  $\chi_M$  la susceptibilidad magnética para los iones Cu(II). El valor de  $\chi_M$  a temperatura ambiente es de  $0.45 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \text{ K}$ , valor significativamente inferior al esperado para dos iones Cu(II) desacoplados. Cuando la muestra se enfría, el valor de  $\chi_M T$  decrece de forma continua, anulándose a unos 70 K. Este comportamiento magnético es

característico de una importante interacción antiferromagnética entre los iones Cu(II) con estado fundamental singulete ( $s_0$ ).

Ya que las propiedades magnéticas vienen determinadas por el acoplamiento dentro de las unidades binucleares, hemos interpretado los datos magnéticos de los complejos a través del Hamiltoniano de espín  $H = -\mathcal{J}S_1S_2$ .



**Figura 6.38.** Representación  $\chi_M T$  vs.  $T$  para el cristal **CR6-15**.

El ajuste de los valores experimentales con la ecuación de susceptibilidad adecuada derivada de la fórmula de van Vleck y asumiendo que los factores  $g$  para ambos iones Cu(II) son idénticos, proporciona unos valores de  $J = -310(5) \text{ cm}^{-1}$  y de  $g = 2.08(1)$ . El valor de  $J$  obtenido está entre los valores más elevados encontrados para interacciones magnéticas de complejos binucleares con puente bis(pirazolato) (figura 6.38).

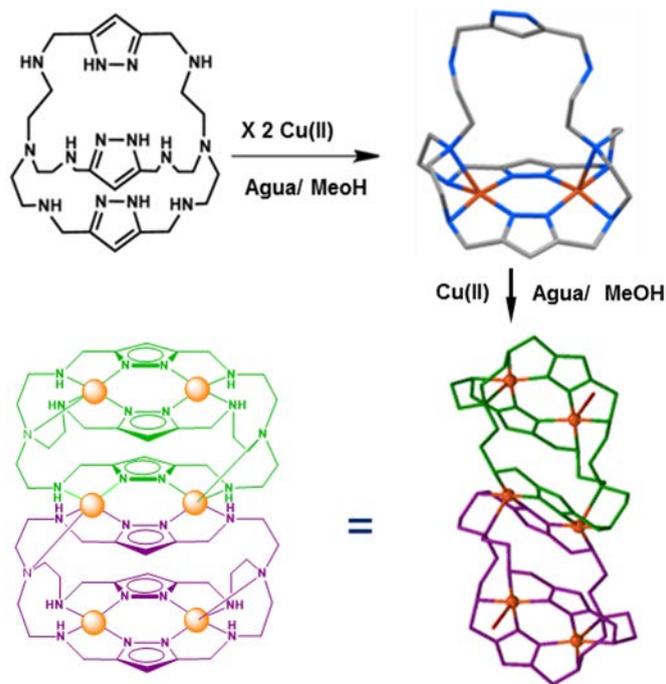
El mecanismo del intercambio magnético se establece por medio de los ligandos pirazolato puente. A partir de la estructura del complejo podemos concluir que los electrones desapareados de cada centro

metálico están descritos claramente por un orbital magnético  $d_{x^2-y^2}$ , el cual es coplanar con el esqueleto de los pirazolatos. El solapamiento entre estos orbitales moleculares es el responsable del fuerte acoplamiento antiferromagnético observado.

#### 6.4.5.2. Complejos Hexanucleares de Cu(II).

Estudios potenciométricos de **L3** con Cu(II) en relación molar Cu(II):**L3** de 3:1 permitieron determinar la formación del complejo hexanuclear con dos unidades de **L3**  $[\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2]^{6+}$ , especie predominante entre pH 5 y 11.

La hipótesis de la formación de estos complejos fue corroborada al obtener estructuras cristalinas de los complejos hexanucleares. El mecanismo propuesto para la formación de estos complejos es una primera formación del complejo binuclear y la coordinación posterior de un tercer átomo de Cu(II) en la unidad de pirazol libre. Este Cu(II) se une al anillo de pirazol y a una amina secundaria disponibles en el receptor. A su vez, se une a otra amina y otro anillo de pirazol de un complejo binuclear adyacente, formando el complejo  $[\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2]^{6+}$  (figura 6.49).



**Figura 6.39.** Esquema de la formación del complejo  $[\text{Cu}_6(\text{H-3L3})_2]^{6+}$ .

La síntesis de los complejos hexanucleares se realizó en disolución acuosa a pH neutro o en metanol obteniéndose tres cosechas de cristales diferentes **CR6-16**, **CR6-17** y **CR6-18** (ver síntesis en el anexo F).<sup>101</sup>

Los cristales **CR6-16**, de fórmula  $[\text{Cu}_6(\text{H-3L3})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{TsO})_6 \cdot 22\text{H}_2\text{O}$ , consisten en dos complejos binucleares de Cu(II) autoensamblados por otros dos átomos metálicos, dando lugar a una estequiometría 6:2 Cu(II):L3. El complejo hexanuclear consta de tres “pisos” con dos átomos de Cu(II) en cada uno (figura 6.40).

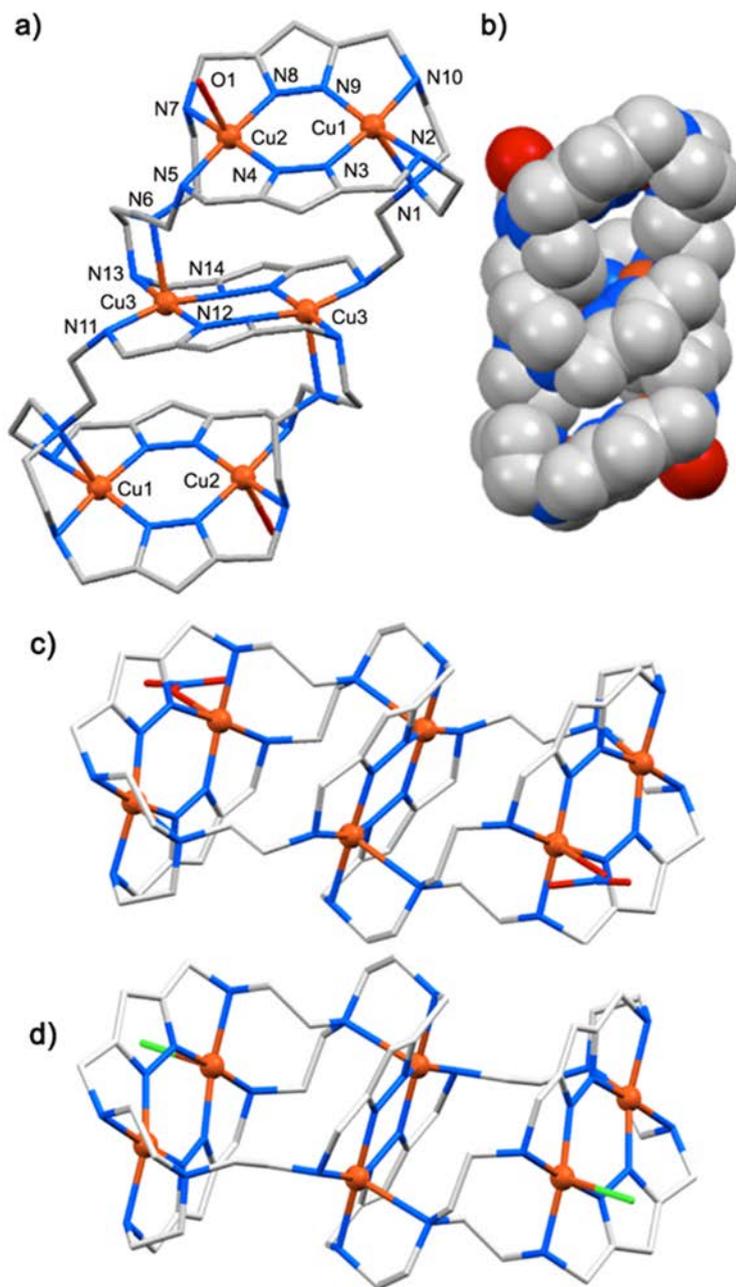
La estructura presenta un centro de inversión, estando los tres átomos de Cu(II) no equivalentes pentacoordinados. Los dos átomos de cobre etiquetados como Cu1 se encuentran en la parte superior e inferior de la caja, y mantienen un modo de coordinación igual que en

los complejos binucleares. Es decir, están coordinado por dos átomos de nitrógeno de los pirazolatos (N3, N9), dos aminas secundarias (N2, N10) y una amina terciaria N1 que ocupa la posición axial de la pirámide de base cuadrada ( $\tau = 0.182$ ). El átomo de Cu(II) está posicionado 0.16 Å sobre el plano que definen los átomos de nitrógeno.

El entorno de coordinación de los otros dos iones metálicos en las unidades binucleares superior e inferior (Cu2) es diferente, ya que a pesar de que la coordinación del plano ecuatorial se mantiene con dos nitrógenos pirazólicos y dos aminas secundarias, la posición axial se encuentra ahora ocupada por una molécula de agua. En este caso, los átomos de Cu(II) no presentan ninguna elevación sobre el plano definido por los átomos de nitrógeno. ( $\tau = 0.18$ ).

El tercer tipo de átomo de cobre no equivalente (Cu3) está situado en la parte media de la estructura. La coordinación en forma de pirámide de base cuadrada ( $\tau = 0.17$ ) está completada, en este caso, por una amina terciaria N6 en la posición axial, y de manera similar a los otros átomos de Cu(II), por dos nitrógenos pirazólicos y dos aminas secundarias contiguas en el plano ecuatorial. Trabajos previos de complejos de Cu(II) con macrociclos de pirazol apoyan que la coordinación “exo” que presentan los átomos Cu3 es el modo más estable de coordinación en sistemas restringidos, donde la coordinación “endo” no es factible.<sup>102</sup>

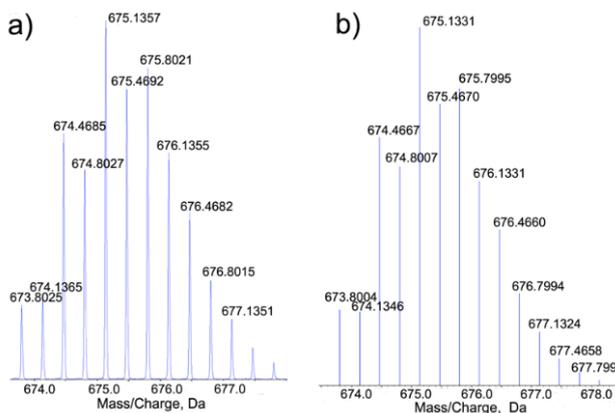
En esta estructura hay un gran número de moléculas de agua que forman una extensa red de enlaces de hidrógeno con los aniones tosilato, los grupos NH y las moléculas de agua coordinadas axialmente.



**Figura 6.40.** a) y b) Representaciones parciales de la estructura cristalina **CR6-16**. c) Representación del cristal **CR6-17**. d) Representación del cristal **CR6-18**.

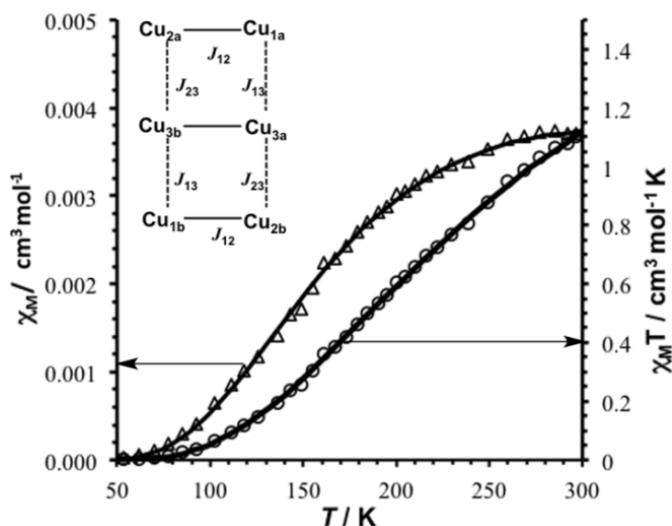
Las estructuras de los cristales **CR6-17** y **CR6-18**, de fórmula  $[\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2(\text{NO}_3)_2](\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2(\text{Cl})_2]\text{Cl}_4 \cdot (\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O})_2 \cdot 14.35\text{H}_2\text{O}$  respectivamente, son similares a la de los cristales **CR6-16**, con la única diferencia de que en la posición axial del átomo de Cu1, en lugar de una molécula de agua, se encuentra un oxígeno de un anión nitrato en **CR6-17** o un anión cloruro en el caso de **CR6-18**.

Para saber si esta interesante organización estructural también se forma en disolución, se realizaron estudios de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). Los espectros de disoluciones acuosas de los complejos, en relación molar 3:1 Cu(II):**L3**, en NaTsO muestran picos a 673.8025, 738.4707, 802.4633, 867.7989 y 1097.2093 m/z que pueden asignarse a las especies  $[\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2(\text{TsO})_3]^{3+}$ ,  $[\text{NaCu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2(\text{TsO})_4]^{3+}$ ,  $[\text{Na}_2\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2(\text{TsO})_5]^{3+}$ ,  $[\text{Na}_3\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2(\text{TsO})_6]^{3+}$  y  $[\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2(\text{TsO})_4]^{2+}$ , respectivamente (figura 6.41 y anexo C). Estos resultados, apoyan el hecho de que los complejos hexanucleares de Cu(II) también se forman en disolución.



**Figura 6.41.** Espectro HRMS de la especie  $[\text{Cu}_6(\text{H}_3\text{L3})_2(\text{TsO})_3]^{3+}$ . Experimental (a) y calculado (b).

El comportamiento magnético de los dímeros hexanucleares **CR6-16** y **CR6-18** fue analizado para entender las conexiones entre los diferentes centros metálicos. La dependencia con la temperatura del producto  $\chi_M T$  para los cristales **CR6-16** y **CR6-18** ( $\chi_M T$  es la susceptibilidad magnética para seis iones Cu(II)) se muestra en las figuras 6.42 y A.6.12 (Anexo E), respectivamente. A temperatura ambiente, el valor de  $\chi_M T$  para **CR6-16** y **CR6-18** es igual a 1.10 y 1.15  $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1} \text{K}$  respectivamente, un valor que es muy inferior al esperado para seis iones Cu(II) desacoplados (*ca.* 2.43  $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1} \text{K}$  con  $g = 2.08$ ). Enfriando la muestra, este valor decrece muy rápidamente, y prácticamente se anula a 50 K. Este comportamiento es indicativo de un fuerte acoplamiento antiferromagnético debido al estado singulete de spin bajo.



**Figura 6.42.** Dependencia térmica de  $\chi_M$  y  $\chi_M T$  para el complejo 4. La línea curva es la curva teórica con mejor ajuste de los parámetros. En la parte superior, esquema del acoplamiento magnético del cristal **CR6-18**.

La curva  $\chi_M T$  también es típica de un acoplamiento antiferromagnético fuerte debido a la aparición de un máximo a 300 K.

A primera vista, la modelización de las propiedades magnéticas de los complejos hexanucleares de los cristales **CR6-16** y **CR6-18** parece bastante complicado, debido a la presencia de diferentes vías de intercambio dentro de las unidades hexanucleares y la presencia de tres unidades cristalográficamente independientes de iones Cu(II). La figura 6.42 muestra estas características y la ecuación (1) el Hamiltoniano correspondiente.

$$H = -J_{12}(S_{1a}S_{2a} + S_{1b}S_{2b}) - J_{13}(S_{1a}S_{3a} + S_{1b}S_{3b}) - J_{23}(S_{2b}S_{3a} + S_{2a}S_{3b}) - J_{33}S_{3a}S_{3b} \quad (1)$$

A pesar de que Cu(1), Cu(2) y Cu(3) son cristalográficamente independientes, todos ellos están pentacoordinados con una coordinación de pirámide de base cuadrada con parámetros estructurales similares. Por lo tanto, podemos asumir que  $J_{12} = J_{33}$  (acoplamiento magnético a través del doble puente pirazolato en el plano ecuatorial) y  $J_{13} = J_{23}$  (acoplamiento magnético a través del fragmento N-C-C-N en la posición apical).

Debido a que el orbital magnético es un orbital principalmente localizado en el plano ecuatorial de los átomos metálicos (los ejes  $x$  e  $y$  están claramente definidos por los enlaces ecuatoriales cortos correspondientes a enlaces cobre-pirazol), se espera que el acoplamiento entre los dos Cu(II) a través del doble puente pirazolato sea muy grande, mientras que el acoplamiento debido al enlace axial largo (a través del fragmento N-C-C-N) tenga muy poca relevancia, ya que la densidad de electrones desapareados a lo largo del orbital  $d_z^2$  es baja (por tanto consideramos  $J_{13} = J_{23} \approx 0$ ).

En este sentido, la unidad hexanuclear en **CR6-16** y **CR6-18** se puede considerar como tres complejos binucleares magnéticamente

independientes,<sup>103</sup> y siguiendo esta descripción, sus datos magnéticos se analizaron usando el hamiltoniano de espín  $H = -J S_1 \cdot S_2$  a partir del cual se deriva la ecuación de susceptibilidad (ecuación 2):

$$\chi_M = (2N\beta^2 g^2 / kT) [3 + \exp(-J/kT)]^{-1} (2)$$

Donde  $N$ ,  $g$ ,  $\beta$  y  $k$  tienen sus significados habituales y  $J$  es el parámetro de intercambio de acoplamiento ( $J = J_{12} = J_{33}$ ). Los parámetros ajustados son:  $J = -366(3) \text{ cm}^{-1}$ ,  $g = 2.08(1)$  para **CR6-16** y  $J = -360(3) \text{ cm}^{-1}$ ,  $g = 2.07(1)$  para **CR6-18**. La curva teórica coincide bien con los datos magnéticos en todo el intervalo de temperatura. Estos valores de  $J$  que son similares a otros valores descritos anteriormente, son debidos al acoplamiento de complejos de Cu(II) con doble puente pirazolato<sup>37</sup> y son mayores que los sistemas análogos triazolato-Cu(II).<sup>104-107</sup>

### 6.4.5.3. Formación de Polímeros de coordinación helicoidales de **L3** y Cu(II).

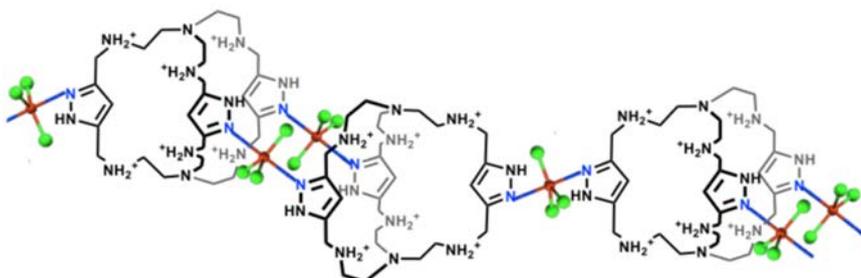
Los polímeros de coordinación monodimensionales (1D-CPs) han sido ampliamente explorados en los últimos años. Sin embargo, aunque se han descrito varios ejemplos de polímeros de coordinación basados en macrociclos,<sup>108-115</sup> no se han descrito polímeros de coordinación formados por criptandos interconectados. Por otro lado, es conocido que los criptandos, cuando se encuentran protonados, pueden confinar en su interior especies aniónicas mediante atracciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno.<sup>116,117</sup> Por ello, se consideró que sería interesante poder construir polímeros de coordinación que pudieran servir a su vez como receptores aniónicos.

Como se ha descrito anteriormente, el criptando **L3** forma complejos con iones Cu(II). En estos complejos los pirazoles se encuentran desprotonados actuando como ligandos bis(monodentados) o exobidentados. Sin embargo, para interconectar criptandos tenemos que pasar de esta coordinación “endo”, en la que los iones metálicos se encuentran dentro de la cavidad, a una coordinación “exo” con los iones metálicos orientados hacia fuera de la cavidad y actuando como conectores entre los diferentes macrociclos.<sup>118-120</sup> Este cambio requiere de un intervalo de pH ácido adecuado en el que los grupos amino se encuentren protonados y los grupos de pirazol estén en su forma neutra y puedan así coordinar los iones Cu(II) como ligandos monodentados.<sup>121-123</sup> De esta manera, se puede construir una cadena polimérica de criptandos capaz de interactuar con aniones de manera multivalente

La síntesis consiste en la adición de una disolución de Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (9.45 mg, 25.5 mmol) en agua (2 mL) a una disolución de **L3** (10 mg, 0.017 mmol) en 2 mL de agua acidificada con HCl hasta

pH 4. La disolución azul resultante se ajusta a pH = 1.5 con HCl concentrado. La evaporación lenta de dicha disolución dio lugar a la obtención de cristales verdes de fórmula:  $(5\text{H}_2\text{O}, 2\text{Cl}@\text{[Cu}_3(\text{H}_6\text{L3})_2\text{Cl}_9])\text{Cl}_7 \cdot 14.25\text{H}_2\text{O}$  (**CR6.19**)

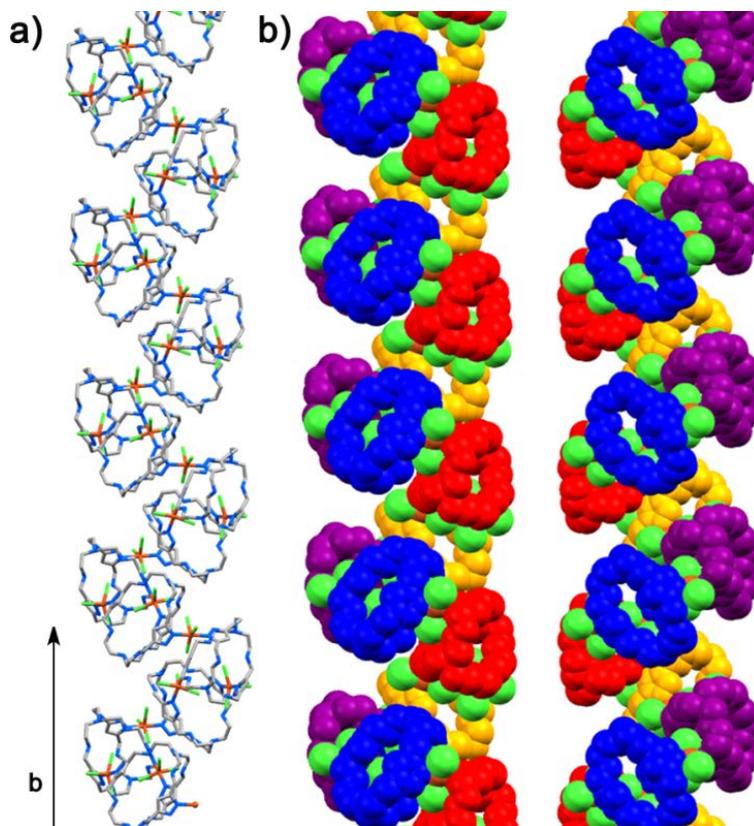
La estructura puede definirse como una mezcla racémica de polímeros helicoidales (levógiros y dextrógiros) monodimensionales (1D-CPs). En éstos, cada macrociclo hexaprotonado está conectado a dos vecinos a través de las unidades pirazol que actúan como ligandos monodentados, por medio de secuencias alternas formadas una (Cu1) y dos (Cu2 y Cu3) fragmentos triangulares  $(\text{CuCl}_3)^-$  (figura 6.43) Cada macrociclo tiene todos los grupos amino secundarios protonados, como en el caso del complejo de **L3** con un cloruro encapsulado (figura 6.45).<sup>124</sup>



**Figura 6.43.** Esquema de la coordinación del polímero.

La carga positiva del polímero 1D se compensa por un anión cloruro incluido en cada uno de los macrociclos y por contraiones cloruro. La geometría de coordinación alrededor de cada Cu(II) conector es de bipirámide trigonal, con tres cloruros enlazantes que ocupan el plano ecuatorial y dos átomos de nitrógeno de dos pirazoles que ocupan las posiciones axiales, siendo éstas en este caso más cortas que las ecuatoriales (las distancias axiales varían entre 1.998 Å y 2.038 Å y las

ecuatoriales entre 2.294 Å y 2.529 Å. En este polímero, se completa un giro helicoidal cada cinco macrociclos (figura 6.44).

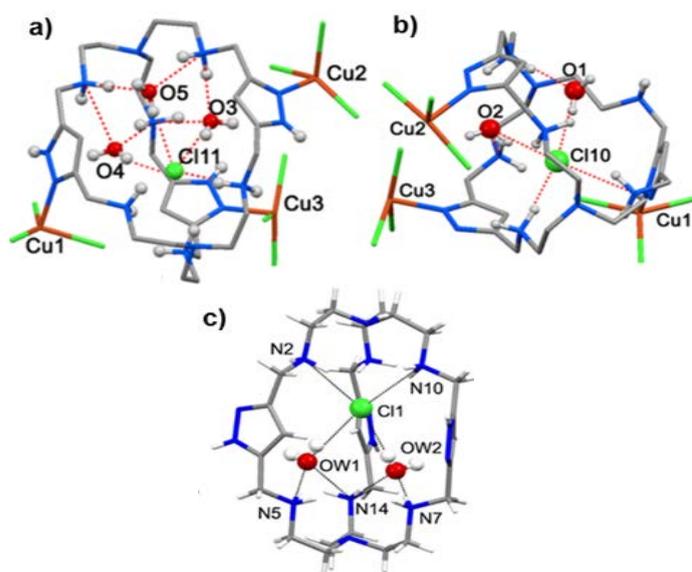


**Figura 6.44.** a) Representación de la hélice a lo largo del eje b. b) Representación en “spacefill” de las dos tipos de hélices: lévógira (izquierda) y dextrógira (derecha).

Los estudios de espectrometría de masas realizados muestran dos picos que se corresponden con dos de las unidades básicas que forman las cadenas poliméricas 1D. Los espectros MALDI-TOF (ver Anexo C) de la disolución inicial muestran un pico a  $m/z$  1773.32 que se atribuye a la especie  $[K(Cu_2H_9L3_2)Cl_{13}]^+$  y corresponde a dos macrociclos conectados por dos iones Cu(II). Por otro lado, el pico a  $m/z$  1512.55 se

atribuye a la especie  $[\text{Na}(\text{CuH}_6\text{L}_3)_2\text{Cl}_8]^+$ , que corresponde a dos macrociclos conectados por un solo ion  $\text{Cu}(\text{II})$ .

Por otro lado, las hélices están formadas por dos subunidades diferentes del macrociclo protonado. Una de ellas incluye un anión cloruro y dos moléculas de agua, mientras que la otra incluye un anión cloruro y tres moléculas de agua (figura 6.45). Cada anión cloruro acepta enlaces de hidrógeno de dos o tres grupos amonio del macrociclo, así como de moléculas de agua vecinas. Éstas, a su vez, aceptan enlaces de hidrógeno de dos grupos amonio del criptando.



**Figura 6.45.** Representación de las interacciones del anión cloruro y moléculas de agua dentro de la cavidad macrocíclica en las dos subunidades a) y b) y en el complejo con cloruros c).

De esta manera, se ha obtenido un polímero de coordinación formado por unidades de criptando que se unen entre sí mediante iones  $\text{Cu}(\text{II})$  formando una estructura helicoidal, que es capaz de interactuar con aniones cloruros encapsulándolos en la cavidades macrocíclicas de los receptores constituyentes.

## 6.5. Bibliografía.

- (1) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *34*, 2885.
- (2) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *34*, 2889.
- (3) Dietrich, B. *Cryptands in Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Elsevier Science: Amsterdam/New York, 1996; Vol. 1.
- (4) Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431.
- (5) Fabbriizzi, L.; Faravelli, I.; Francese, G.; Licchelli, M.; Perotti, A.; Taglietti, A. *Chem. Commun.* **1998** 971.
- (6) Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*.
- (7) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry* West Sussex, 2000.
- (8) Parham, H.; Shamsipur, M. *Polyhedron* **1992**, *11*, 987.
- (9) Abraham, M. H.; Namor, A. F. D. d.; Schulz, R. A. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1980**, *76*.
- (10) Weast, R. C. *Handbook of Chemistry and Physics 66th ed*; CRC Press: Boca Raton, FL, , 1985.
- (11) Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J. P. *Chem Commun* **1970**, 1055.
- (12) Koschabek, R.; Gleiter, R.; Rominger, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 609.
- (13) Alberto, R.; Angst, D.; Ortner, K.; Abram, U.; Schubigen, P. A.; Kaden, T. A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 409.
- (14) Marchand, A. P.; Cal, D.; Mlinarić-Majerski, K.; Ejsmont, K.; Watson, W. H. *J. Chem. Crystall.* **2002**, *32*, 477.

- (15) Kang, S. O.; Llinares, J. M.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 3980.
- (16) Mateus, P.; Bernier, N.; Delgado, R. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1726.
- (17) Jazwinski, J.; Lehn, J.-M.; Lilienbaum, D.; Ziessel, R.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Chem. Commun.* **1987**, 1691.
- (18) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E.; Lehn, J. M.; Watanabe, E. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 4253.
- (19) Al-Obaidi, A.; Baranovic, G.; Coyle, J.; Coates, C. G.; McGarvey, J. J.; McKee, V.; Nelson, J. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3567.
- (20) Alliger, G. E.; Muller, P.; Do, L. H.; Cummins, C. C.; Nocera, D. G. *Inorg Chem* **2011**, *50*, 4107.
- (21) Mateus, P.; Delgado, R.; Lloret, F.; Cano, J.; Brandao, P.; Felix, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11193.
- (22) Chen, Q.-Y.; Pan, Z.-Q.; Luo, Q.-H.; Zhen, L.-M.; Hu, X.-L.; Wang, Z.-L.; Zhou, Z.-Y.; Yeung, C.-H. *Dalton Trans.* **2002**, 1315.
- (23) Mendoza, J. d.; Mesa, E.; Rodríguez-Ubis, J.; Vázquez, P.; Vögtle, F.; Windscheif, P.-M.; Rissanen, K.; Lehn, J.-M.; Lilienbaum, D.; Ziessel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1331.
- (24) McKee, V.; Nelson, J.; Town, R. M. *Chemical Society Reviews* **2003**, *32*, 309.
- (25) Drew, M. G. B.; Hunter, J.; Marrs, D. J.; Nelson, J.; Harding, C. *Dalton Trans.* **1992**, 3235.
- (26) Ravikumar, I.; Suresh, E.; Ghosh, P. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10046.
- (27) Menif, R.; Reibenspies, J.; Martell, A. E. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3446.

- (28) Amendola, V.; Bergamaschi, G.; Boiocchi, M.; Fabbrizzi, L.; Poggi, A.; Zema, M. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 4038.
- (29) Fabbrizzi, L.; Leone, A.; Taglietti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3066.
- (30) Saeed, M. A.; Wong, B. M.; Fronczek, F. R.; Venkatraman, R.; Hossain, M. A. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 1486.
- (31) Ghosh, S. K.; Bharadwaj, P. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3577.
- (32) Lehn, J. M.; Sonveaux, E.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4914.
- (33) Cangelosi, V. M.; Carter, T. G.; Zakharov, L. N.; D. W. Johnson *Chem. Commun.* **2009**.
- (34) Ritch, J. S.; Chivers, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4610.
- (35) Vickaryous, W. J.; Herges, R.; Johnson, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5831.
- (36) Fontenot, S. A.; Cangelosi, V. M.; Pitt, M. A. W.; Sather, A. C.; Lev N. Zakharov; Berryman, O. B.; Johnson, D. W. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 12125.
- (37) Miranda, C.; Escarti, F.; Lamarque, L.; Garcia-Espana, E.; Navarro, P.; Latorre, J.; Lloret, F.; Jimenez, H. R.; Yunta, M. J. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 189.
- (38) Miranda, C.; Escartí, F.; Lamarque, L.; Yunta, M. J. R.; Navarro, P.; García-España, E.; Jimeno, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 823.
- (39) Kumar, M.; Arán, V. J.; Navarro, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2161.

- (40) Kumar, M.; Arán, V. J.; Navarro, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3159.
- (41) Seinfeld, J. H.; Pandis, S. N. *Atmospheric Chemistry and Physics - From Air Pollution to Climate Change.*; John Wiley and Sons, 1998.
- (42) *EFSA Journal* **2008**, *689*, 1.
- (43) *EFSA Journal* **2013**, *11*, 3444.
- (44) Likens, G. E.; Bormann, F. H. *Science* **1974**, *184*, 1176.
- (45) Galloway, J. N.; Dianwu, Z.; Jiling, X.; Likens, G. E. *Science* **1987**, *236*, 1559.
- (46) Dasgupta, P. K.; Martinelango, P. K.; Jackson, W. A.; Anderson, T. A.; Tian, K.; Tock, R. W.; Rajagopalan, S. *Envir. Sci. Tech.* **2005**, *39*, 1569.
- (47) *EFSA Journal* **2014**, *10*, 3869.
- (48) Salnikow, K.; Zhitkovich, A. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 28.
- (49) Dayan, A. D.; Paine, A. J. *Hum. Exp. Toxicol.* **2001**, *20*, 439.
- (50) Braman, R. S.; Foreback, C. C. *Science* **1973**, *182*, 1247.
- (51) Yusof, A. M.; Malek, N. A. N. N. *J. Hazard. Mat.* **2009**, *162*, 1019.
- (52) Nordstrom, D. K. *Science* **2002**, *296*, 2143.
- (53) *EFSA Journal* **2009**, *7*, 1351.
- (54) Alberto, R.; Bergamaschi, G.; Braband, H.; Fox, T.; Amendola, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9772.
- (55) Amendola, V.; Alberti, G.; Bergamaschi, G.; Biesuz, R.; Boiocchi, M.; Ferrito, S.; Schmidtchen, F.-P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3410.
- (56) Lim, J. Y.; Beer, P. D. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3686.

- (57) Lamarque, L.; Navarro, P.; Miranda, C.; Ara, V. J.; Ochoa, C.; Escartí, F.; García-España, E.; Latorre, J.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *2*, 10560.
- (58) Escarti, F.; Miranda, C.; Lamarque, L.; Latorre, J.; Garcia-Espana, E.; Kumar, M.; Aran, V. J.; Navarro, P. *Chem. Commun.* **2002**, 936.
- (59) Alibrandi, G.; Amendola, V.; Bergamaschi, G.; Dollenz, R.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Lo Vecchio, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3729.
- (60) Wang, Q. Q.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 392.
- (61) Ma, Z.; Cao, R. *J. Mol. Struct.* **2005**, *738*, 137.
- (62) Das, M. C.; Bharadwaj, P. K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 1229.
- (63) Das, M. C.; Ghosh, S. K.; Bharadwaj, P. K. *Dalton Trans* **2009**, 6496.
- (64) Das, M. C.; Ghosh, S. K.; Sen, S.; Bharadwaj, P. K. *CrystEngComm* **2010**, *12*, 2967.
- (65) Yang, L.-Z.; Jiang, L.; Feng, X.-L.; Lu, T.-B. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 649.
- (66) Lakshminarayanan, P. S.; Suresh, E.; Ghosh, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3807.
- (67) Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Ann. Chim.* **1999**, *45*.
- (68) Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Talanta* **1996**, *43*, 1739.
- (69) Marin-Luna, M.; Alkorta, I.; Elguero, J. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 2861.
- (70) Yagi, G. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *23*, 2855.

- (71) Catalá, J.; Claramunt, R. M.; Elguero, J.; Laynez, J.; Menéndez, M.; Anvia, F.; Quian, J. H.; Taagepera, M.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4105.
- (72) Nelson, J.; Nieuwenhuyzen, M.; Pal, I.; Town, R. M. *Dalton Transactions* **2004**, 2303.
- (73) Hynes, M. J.; Maubert, B.; McKee, V.; Town, R. M.; Nelson, J. *Dalton Trans.* **2000**, 2853.
- (74) Mateus, P.; Delgado, R.; Brandao, P.; Félix, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* 8638.
- (75) Clifford, T.; Danby, A.; Llinares, J. M.; Mason, S.; Alcock, N. W.; Powell, D.; Aguilar, J. A.; García-España, E.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4710.
- (76) Mason, S.; Clifford, T.; Seib, L.; Kuczera, K.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8899.
- (77) Mateus, P.; Delgado, R.; Brandao, P.; Carvalho, S.; Felix, V. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4661.
- (78) Li, Y.; Jiang, L.; Feng, X.-L.; Lu, T.-B. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3689.
- (79) Moyer, B. A.; Custelcean, R.; Hay, B. P.; Sessler, J. L.; Bowman-James, K.; Day, V. W.; Kang, S. O. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 3473.
- (80) Jana, D.; Mani, G.; Schulzke, C. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 6427.
- (81) Morgan, G.; McKee, V.; Nelson, J. *Chem Commun* **1985**, 1649.
- (82) McKee, V.; Morgan, G. G. *Acta cryst.* **2003**, *C59*, o150.
- (83) Farrell, D.; Gloe, K.; Gloe, K.; Goretzki, G.; McKee, V.; Nelson, J.; Nieuwenhuyzen, M.; Pal, I.; Stephan, H.; Town, R. M.; Wichmann, K. *Dalton Trans.* **2003**, 1961.

- (84) Amendola, V.; Bonizzoni, M.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Sancenón, F.; Taglietti, A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1451.
- (85) Ghosh, S.; Roehm, B.; Begum, R. A.; Kut, J.; Hossain, M. A.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9519.
- (86) Amendola, V.; Bergamaschi, G.; Boiocchi, M.; Alberto, R.; Braband, H. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1820.
- (87) Alibrandi, G.; Amendola, V.; Bergamaschi, G.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3510.
- (88) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystall.* **2009**, *42*, 339.
- (89) Lee, C.; Harrison, W. T. A. *Acta Cryst.* **2007**, *C 63*, m308.
- (90) Katayev, E. A.; Kolesnikov, G. V.; Sessler, J. L. *Chemical Society reviews* **2009**, *38*, 1572.
- (91) Mason, S.; Llinares, J. M.; Morton, M.; Clifford, T.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1814.
- (92) Hossain, M. A.; Llinares, J. M.; Mason, S.; Morehouse, P.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2335.
- (93) Kang, S. O.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 277.
- (94) Lehn, J.-M. *Science* **1985**, *227*, 849.
- (95) Dietrich, B.; Guilhem, J.; Lehn, J.-M.; Pascard, C.; Sonveaux, E. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 91.
- (96) Lehn, J.-M. *Pure Appl. Chem* **1980**, *52*, 2441.
- (97) Lehn, J.-M.; Pine, S. H.; Watanabe, E.-i.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6767.

- (98) Hossain, M. A.; Morehouse, P.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 2143.
- (99) Lamarque, L.; Navarro, P.; Miranda, C.; Aran, V. J.; Ochoa, C.; Escarti, F.; Garcia-España, E.; Latorre, J.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10560.
- (100) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 1349.
- (101) Pitarch-Jarque, J.; Belda, R.; Lloret, F.; Ferrando-Soria, J.; Navarro, P.; Lopera, A.; Garcia-Espana, E. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 3378.
- (102) Belda, R.; Pitarch-Jarque, J.; Soriano, C.; Llinares, J. M.; Blasco, S.; Ferrando-Soria, J.; García-España, E. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 10795.
- (103) Yuste, C.; Cañadillas-Delgado, L.; Labrador, A.; Delgado, F. S.; Ruiz-Pérez, C.; Lloret, F.; Julve, M. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 6630.
- (104) Hernández-Gil, J.; Ovèjak, N.; Ferrer, S.; Lloret, F.; Castiñeiras, A. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 2289.
- (105) Hernández-Gil, J.; Ferrer, S.; Castiñeiras, A.; Lloret, F. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9809.
- (106) Ferrer, S.; Lloret, F.; Pardo, E.; Clemente-Juan, J. M.; Liu-González, M.; García-Granda, S. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 985.
- (107) Aznar, E.; Ferrer, S.; Borrás, J.; Lloret, F.; Liu-González, M.; Rodríguez-Prieto, H.; García-Granda, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 5115.
- (108) Park, I.-H.; Lee, S. S. *CrystEngComm* **2011**, *13*, 6520.
- (109) Zhou, H.; Pan, Z.-Q.; Ni, W.-H.; Wei, L.; Huang, Q.-M. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6306.

- (110) Li, X.-Z.; Hao, P.-P.; Wang, D.; Zhu, L.-N. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 2800.
- (111) Lindoy, L. F.; Park, K. M.; Lee, S. S. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 1713.
- (112) Zhang, D.; Si, W.; Wang, P.; Chen, X.; Jiang, J. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 3494.
- (113) Zhang, K.; Jin, C.; Sun, Y.; Chang, F.; Huang, W. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 7803.
- (114) Ma, Z.; Shi, H.; Deng, X.; Guedes da Silva, M. F.; Martins, L. M.; Pombeiro, A. J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 1388.
- (115) Lee, S. Y.; Park, S.; Park, K.-M.; Lee, S. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 391.
- (116) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*; VCH Weinheim 1995.
- (117) Bianchi, A.; James, K. B.; García-España, E. *Supramolecular Chemistry of Anions*; Wiley-VCH: New York, 1997.
- (118) Lindoy, L. F.; Park, K.-M.; Lee, S. S. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42*, 1713.
- (119) Lehn, J. M.; Rigault, A.; Siegel, J.; Harrowfield, J.; Chevrier, B.; Moras, D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1987**, *84*, 2565.
- (120) Minguet, M.; Luneau, D.; Lhotel, E.; Villar, V.; Paulsen, C.; Amabilino, D. B.; Veciana, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 586.
- (121) Elguero, J. *Pyrazoles in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A Review of the Literature* Pergamon: New York, 1997; Vol. 3.
- (122) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810.
- (123) Raptis, R. G.; Fackler, J. P. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5003.

(124) Pitarch-Jarque, J.; Belda, R.; Garcia-Espana, L.; Llinares, J. M.; Pan, F.; Rissanen, K.; Navarro, P.; Garcia-Espana, E. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 7761.

## 6.6. Anexo A.

**Tabla A.6.1.** Datos cristalográficos para los compuestos **CR6 1-4**.

Compuesto	CR6-1	CR6-2	CR6-3	CR6-4
<b>Fórmula</b>	C <sub>27</sub> H <sub>60</sub> N <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>55.26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>14</sub> O <sub>10.64</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>64</sub> N <sub>20</sub> O <sub>23</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>90</sub> N <sub>14</sub> O <sub>48</sub> P <sub>11</sub>
<b>Peso Molecular</b>	676.89	817.17	1036.98	1719.79
<b>T (K)</b>	293(2)	293(2)	293.15	288.15
<b>Sist. cristalino</b>	triclínico	triclínico	monoclínico	monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P-1	P-1	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> /c
<b>a (Å)</b>	8.5380(2)	10.5140(3)	19.1317(8)	14.8632(2)
<b>b (Å)</b>	15.8800(4)	13.1320(5)	13.6910(6)	20.1186(2)
<b>c (Å)</b>	15.9870(4)	15.7580(6)	19.6870(8)	24.7970(4)
<b>α (°)</b>	110.428(1)	94.242(2)	90	90
<b>β (°)</b>	97.127(1)	103.849(2)	114.465(2)	112.325(1)
<b>γ (°)</b>	95.156(2)	111.844(2)	90	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	1994.78(9)	1928.43(12)	4693.7(3)	6859.17(17)
<b>Z</b>	2	2	4	4
<b>d. calc.</b>	1.127	1.407	1.467	1.665
<b>λ (Å)</b>	0.71073	0.71073	0.71073	1.54184
<b>F(000)</b>	736	869	2200	3596
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	0.082	0.241	0.127	3.626
<b>2θ range</b>	4.86 - 50	3.4 - 50	3.8 - 50	5.8 - 151
<b>Refls. totales</b>	17597	12647	28877	61231
<b>Refls. únicas</b>	7005	6769	8258	14093
<b>R(int)</b>	0.0418	0.0356	0.0736	0.0589
<b>restr/param</b>	33/470	67/594	20/688	174/1029
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.051	0.0795	0.0593	0.0887
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1501	0.2407	0.1942	0.2888
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.01	1.054	1.014	1.085

**Tabla A.6.2.** Datos cristalográficos para los compuestos **CR6 5-8**.

Compuesto	CR6-5	CR6-6	CR6-7	CR6-8
<b>Fórmula</b>	C <sub>108</sub> H <sub>272</sub> N <sub>56</sub> O <sub>117</sub> S <sub>24</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>63</sub> Cl <sub>7</sub> N <sub>14</sub> O <sub>32</sub>	C <sub>61.9</sub> H <sub>137.5</sub> As <sub>6.1</sub> F <sub>23.7</sub> N <sub>28</sub> O <sub>54.85</sub> S <sub>7.9</sub>	C <sub>230</sub> H <sub>432</sub> F <sub>42</sub> N <sub>112</sub> O <sub>210</sub> Re <sub>33</sub> S <sub>14</sub>
<b>Peso Molecular</b>	4997.24	1344.06	3312.48	15518.29
<b>T (K)</b>	293.15	293(2)	293(2)	293(2)
<b>Sist. cristalino</b>	monoclínico	ortorrómbico	triclínico	monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P1	P2 <sub>1</sub>
<b>a (Å)</b>	11.4324(2)	13.8160(10)	12.6927(4)	10.70309(13)
<b>b (Å)</b>	17.2812(3)	13.9700(10)	15.1722(5)	60.4935(7)
<b>c (Å)</b>	26.4489(4)	28.6830(10)	17.0426(5)	17.2370(4)
<b>α (°)</b>	90	90	96.081(3)	90
<b>β (°)</b>	96.713 (10)	90	90.171(3)	93.2725(14)
<b>γ (°)</b>	90	90	109.012(3)	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	5189.57(15)	5536.1(6)	3083.04(18)	11142.2(3)
<b>Z</b>	1	4	1	1
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.599	1.613	1.784	2.313
<b>λ (Å)</b>	0.71073	0.7107	0.7107	0.7107
<b>F(000)</b>	2632	0.463	1.904	9.108
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	0.368	2792	1685	7353
<b>2θ range</b>	3.9-54.9	5.02 - 50	6.69 - 55.87	6.56 - 50
<b>Refls. totales</b>	42808	34368	22380	125300
<b>Refls. únicas</b>	11833	9730	15491	39176
<b>R(int)</b>	0.0925	0.0758	0.0758	0.0635
<b>restr/param</b>	27/749	170/870	101/1766	1202/2944
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0614	0.0794	0.0474	0.094
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1906	0.2386	0.1162	0.2549
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.099	1.034	1.016	0.672

**Tabla A.6.3.** Datos cristalográficos para los compuestos **CR6 9-12**.

Compuesto	CR6-9	CR6-10	CR6-11	CR6-12
<b>Fórmula</b>	C <sub>27</sub> H <sub>70</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	C <sub>54</sub> H <sub>123</sub> Br <sub>17</sub> N <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>51</sub> Cl <sub>3</sub> Mn N <sub>14</sub> O <sub>13</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>54</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>14</sub> NiO <sub>10.83</sub>
<b>Peso Molecular</b>	931.67	2603.27	941.1	913.22
<b>T (K)</b>	293(2)	293.15	288.15	293(2)
<b>Sist. cristalino</b>	monoclínico	triclínico	monoclínico	triclínico
<b>Grupo espacial</b>	P2 <sub>1</sub> /c	P1	P2 <sub>1</sub> /c	P-1
<b>a (Å)</b>	14.1190(8)	12.1479(7)	9.22460(10)	14.0734(3)
<b>b (Å)</b>	15.1510(5)	12.7368(7)	26.2339(4)	16.8298(5)
<b>c (Å)</b>	24.8700(11)	16.8217(10)	19.4526(3)	18.6423(4)
<b>α (°)</b>	90	80.824(3)	90	79.174(2)
<b>β (°)</b>	121.047(2)	76.034(3)	118.2280(10)	74.3196(19)
<b>γ (°)</b>	90	65.270(3)	90	73.951(2)
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	4558.0(4)	2289.1(2)	4147.63(11)	4054.83(18)
<b>Z</b>	4	1	4	4
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.358	1.888	1.507	1.496
<b>λ (Å)</b>	0.7107	0.7107	1.54184	0.71073
<b>F(000)</b>	0.435	7.488	5.03	0.747
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	1984	1278	1964	1919
<b>2θ range</b>	3.82 - 49.59	2.5 - 50	2.5 - 50	6.66 - 50
<b>Refls. totales</b>	14111	15736	16662	45349
<b>Refls. únicas</b>	7709	15736	7778	14225
<b>R(int)</b>	0.0579	0.2105	0.1094	0.029
<b>restr/param</b>	38/530	132/947	63/554	42/1055
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0626	0.0824	0.0698	0.0768
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1712	0.1659	0.1987	0.2237
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.03	1.016	0.727	1.029

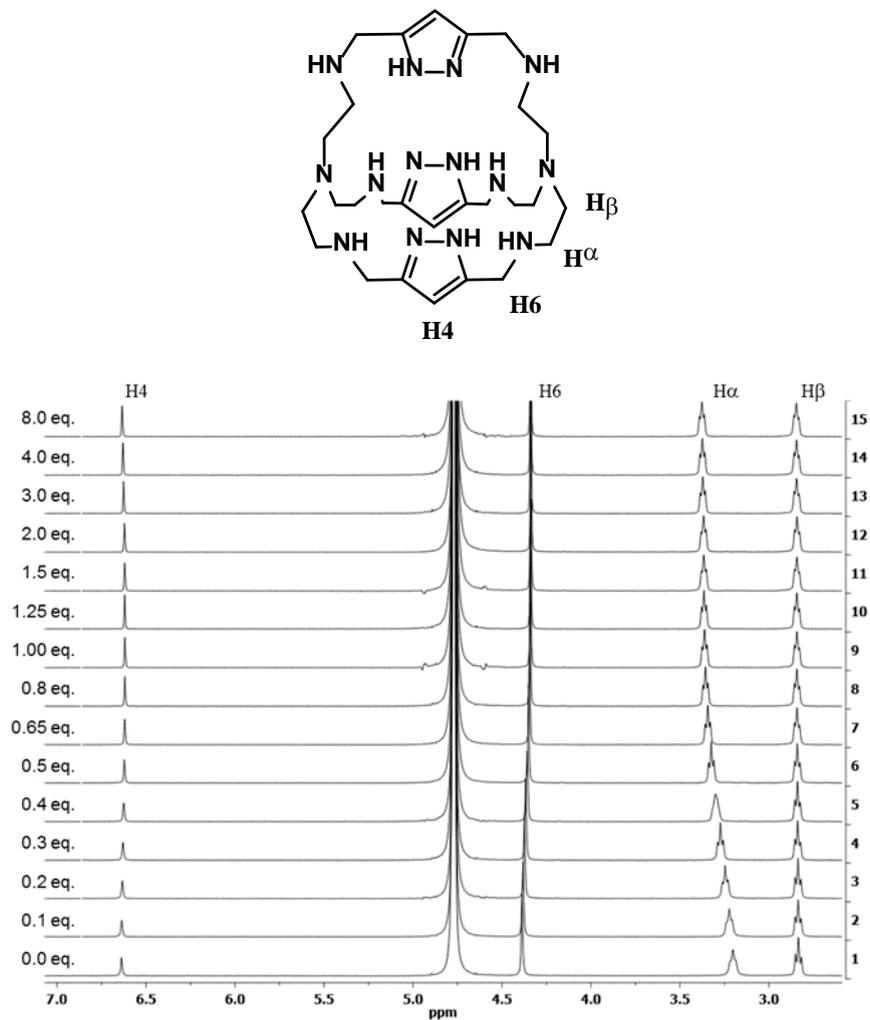
Tabla A.6.4. Datos cristalográficos para los compuestos **CR6 13-16**.

Compuesto	CR6-13	CR6-14	CR6-15	CR6-16
<b>Fórmula</b>	C <sub>54</sub> H <sub>116</sub> Br <sub>1.5</sub> Cl <sub>4.5</sub> N <sub>28</sub> O <sub>11</sub> Zn <sub>2</sub>	C <sub>110</sub> H <sub>252</sub> Cl <sub>16</sub> N <sub>56</sub> O <sub>27</sub> Pd <sub>8</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>50</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>34</sub> O <sub>10</sub>	C <sub>96</sub> H <sub>180</sub> Cu <sub>6</sub> N <sub>28</sub> O <sub>42</sub> S <sub>6</sub>
<b>Peso Molecular</b>	1743.87	4210.06	928.79	2972.34
<b>T (K)</b>	288.15	293(2)	293.0(2) K	293.0(2)
<b>Sist. cristalino</b>	triclinico	tetragonal	monoclinico	triclinico
<b>Grupo espacial</b>	P-1	I-4	P 21	P -1
<b>a (Å)</b>	9.1877(4)	24.8988(3)	12.3240 (4)	12.6670(2)
<b>b (Å)</b>	14.8495(7)	24.8988(3)	10.0650 (3)	13.5270(3)
<b>c (Å)</b>	16.6872(9)	14.4065(3)	15.2650 (5)	21.6730(5)
<b>α (°)</b>	71.154(4)	90	90	79.750(1)
<b>β (°)</b>	88.440(4)	90	92.552(2)	76.055(1)
<b>γ (°)</b>	72.555(4)	90	90	62.096(1)
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	2049.41(18)	8931.3(3)	1891.61(10)	3175.90(11)
<b>Z</b>	1	2	2	1
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.413	1.565	1.631	1.554
<b>λ (Å)</b>	1.54184	0.71073	0.71073	0.71073
<b>F(000)</b>	3.488	1.1	964	1558
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	913	4320	1.338	1.178
<b>2θ range</b>	6.61 - 136	6.5 - 58.1	2.00 - 55	3.4 - 50
<b>Refls. totales</b>	27283	11654	8541	21630
<b>Refls. únicas</b>	7438	9103	6643	11150
<b>R(int)</b>	0.05	0.0322	0.032	0.036
<b>restr/param</b>	82/499	46/528	56/549	26/842
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0989	0.0514	0.0479	0.0501
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.307	0.1245	0.1258	.1258
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.112	1.056	1.05	1.084

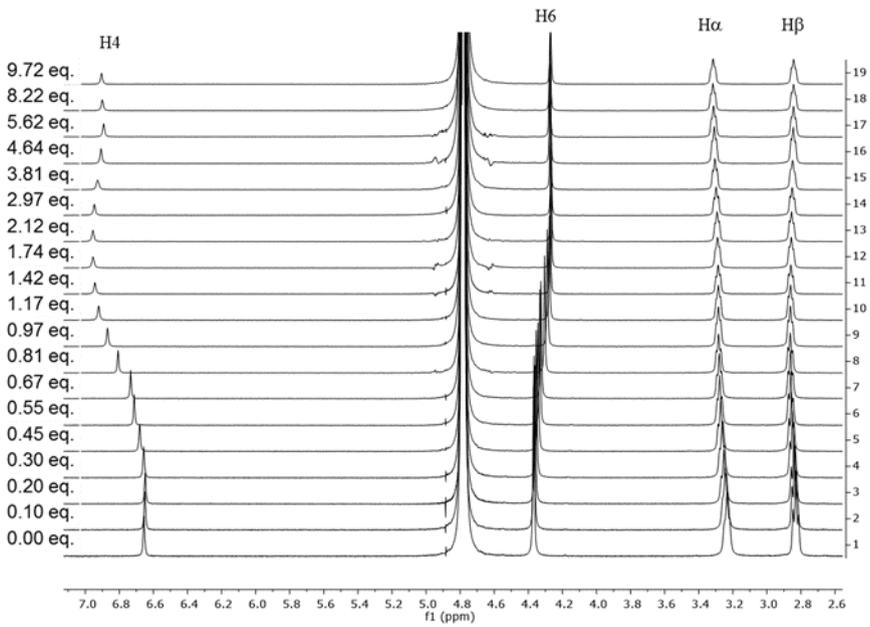
**Tabla A.6.5.** Datos cristalográficos para los compuestos **CR6 17-19**.

Compuesto	CR6-17	CR6-18	CR6-19
<b>Fórmula</b>	C <sub>51</sub> H <sub>94</sub> Cu <sub>6</sub> N <sub>34</sub> O <sub>20</sub>	C <sub>62</sub> H <sub>144</sub> Cl <sub>6</sub> Cu <sub>6</sub> N <sub>34</sub> O <sub>24</sub>	C <sub>110</sub> H <sub>252</sub> Cl <sub>16</sub> N <sub>56</sub> O <sub>27</sub> Pd <sub>8</sub>
<b>Peso Molecular</b>	1920.87	2344.11	4210.06
<b>T (K)</b>	293(2)	293(2)	293(2)
<b>Sist. cristalino</b>	ortorrómbico	monoclínico	tetragonal
<b>Grupo espacial</b>	Pcab	P2 <sub>1</sub> /n	I-4
<b>a (Å)</b>	29.5070(4)	17.2950(7)	24.8988(3)
<b>b (Å)</b>	12.2300(2)	12.2060(4)	24.8988(3)
<b>c (Å)</b>	20.9780(3)	23.1240(10)	14.4065(3)
<b>α (°)</b>	90	90	90
<b>β (°)</b>	90	95.390(2)	90
<b>γ (°)</b>	90	90	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	7570.34(19)	4860.0(3)	8931.3(3)
<b>Z</b>	4	2	2
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.685	1.602	1.565
<b>λ (Å)</b>	0.71073	0.71073	1.5418
<b>F(000)</b>	1.748	1.525	5.084
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	3960	2444	4751.9
<b>2θ range</b>	4.74 - 55	2.8 - 55	6 - 134
<b>Refls. totales</b>	29520	19360	49666
<b>Refls. únicas</b>	8477	10893	20216
<b>R(int)</b>	0.0501	0.0329	0.0239
<b>restr/param</b>	80/570	90/613	281/1254
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0428	0.0662	0.0975
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1255	0.2122	0.3382
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.028	1.021	1.542

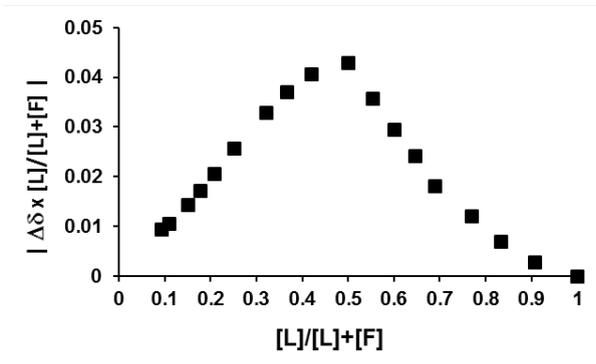
## 6.7. Anexo B.



**Figura A.6.1.** Valoración seguida por  $^1\text{H}$  RMN del receptor **L3** con  $\text{Cl}^-$  en  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pH}=2$ . Los números a la derecha indican los equivalentes de  $\text{Cl}^-$  añadidos.



**Figura A.6.2.** Valoración seguida por  $^1\text{H}$  RMN del receptor **L3** con  $\text{F}^-$  en  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pH}=2$ . Los números a la derecha indican los equivalentes de  $\text{F}^-$  añadidos.



**Figura A.6.3.** Diagrama de Job de la valoración de **L3** con  $\text{F}^-$  en  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pH}=2$ .

### 6.8. Anexo C

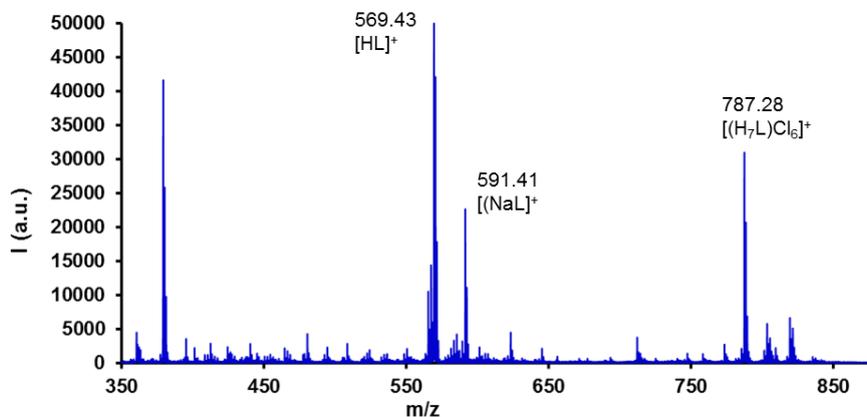


Figura A.6.4. Espectro MALDI-TOF del cristal CR6-9.

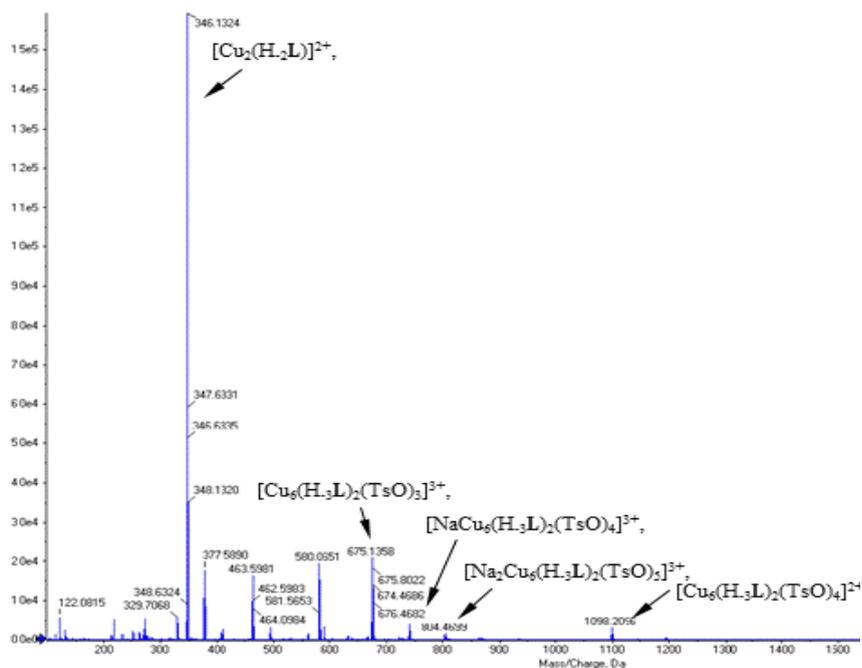
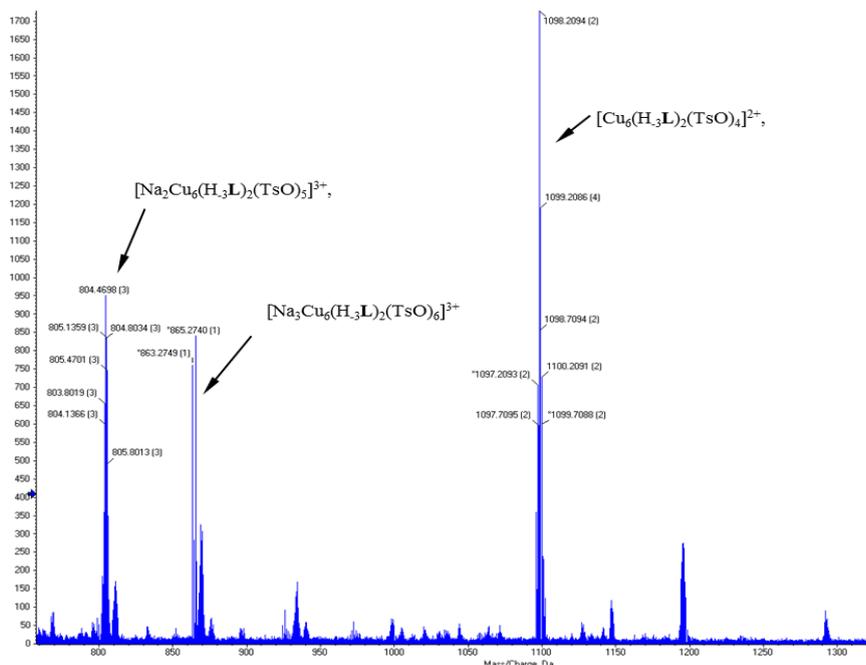
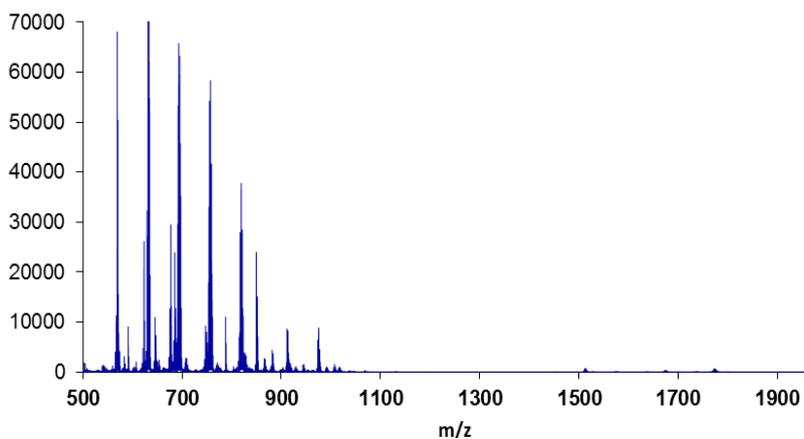


Figura A.6.5. Espectro HR-ESI-MS del compuesto CR6-16.



**Figura A.6.6.** Espectro HR-ESI-MS del compuesto **CR6-16** en el intervalo  $m/z = 750-1350$ .



**Figura A.6.7.** Espectro MALDI-TOF del cristal **CR6-19**.

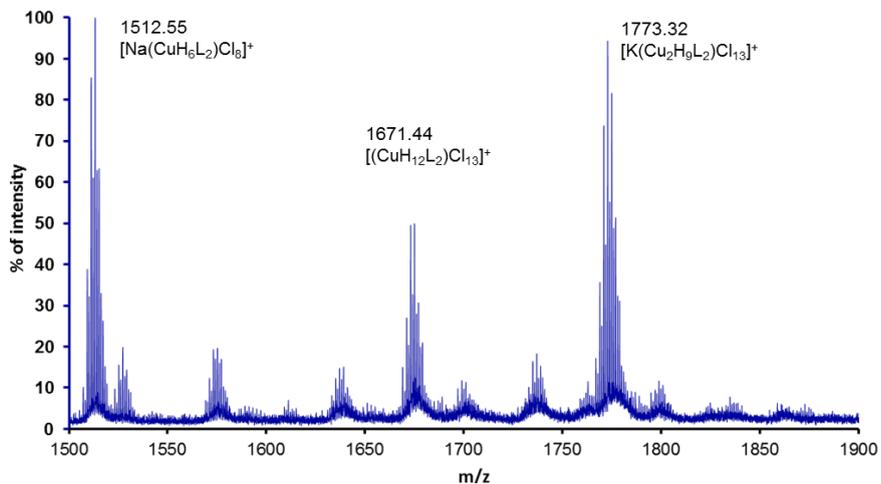


Figura A.6.10. Espectro MALDI-TOF del cristal CR6-19 en el intervalo  $m/z$  = 1500 – 1850.

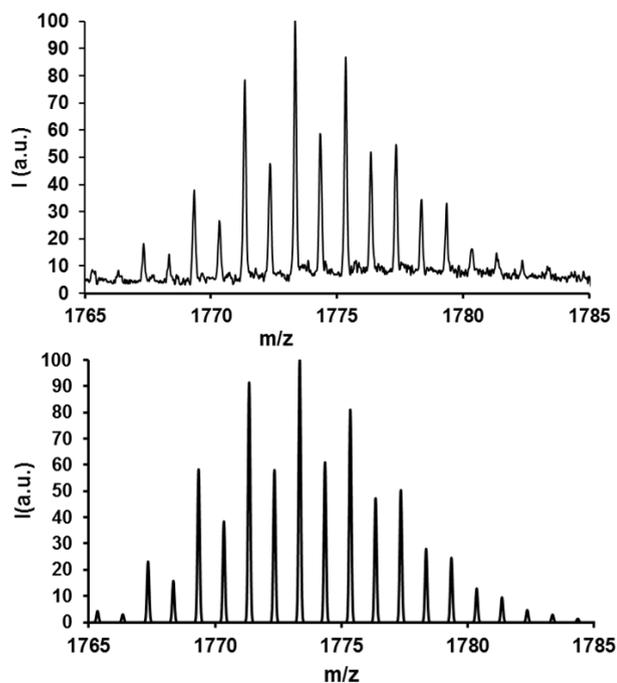


Figura A.6.11. Pico del espectro de MALDI-TOF de la especie  $[\text{K}(\text{Cu}_2\text{H}_9\text{L}_2)\text{Cl}_{13}]^+$  experimental (arriba) y simulado (abajo).

## 6.9. Anexo D

**Tabla A.6.6.** Logaritmos de las constantes de estabilidad de formación de complejo entre el Zn(II) y el receptor **L3** en disolución acuosa (I = 0.15 M de NaCl, T = 298.1 K).

Reacción	Log K
$\text{Zn} + \text{L} + 3 \text{H} = \text{ZnH}_3\text{L}^{[\text{a}]}$	32.72(2) <sup>[b]</sup>
$\text{Zn} + \text{L} + 2 \text{H} = \text{ZnH}_2\text{L}$	27.42(3)
$\text{Zn} + \text{L} + \text{H} = \text{ZnHL}$	22.27(9)
$\text{Zn} + \text{L} = \text{ZnL}$	14.12(2)
$\text{Zn} + \text{L} = \text{ZnH}_{-1}\text{L} + \text{H}$	3.91(2)
$2 \text{Zn} + \text{L} = \text{Zn}_2\text{L}$	20.19(3)
$2 \text{Zn} + \text{L} = \text{Zn}_2\text{H}_{-1}\text{L} + \text{H}$	14.71(1)
$2 \text{Zn} + \text{L} = \text{Zn}_2\text{H}_{-2}\text{L} + 2 \text{H}$	4.75(2)
$3 \text{Zn} + \text{L} = \text{Zn}_3\text{H}_{-3}\text{L} + 3 \text{H}$	1.80(4)
$\text{ZnH}_2\text{L} + \text{H} = \text{ZnH}_3\text{L}$	5.30
$\text{ZnHL} + \text{H} = \text{ZnH}_2\text{L}$	5.19
$\text{ZnL} + \text{H} = \text{ZnHL}$	8.11
$\text{ZnL} = \text{ZnH}_{-1}\text{L} + \text{H}$	-10.21
$\text{ZnL} + \text{Zn} = \text{Zn}_2\text{L}$	6.07
$\text{Zn}_2\text{L} = \text{Zn}_2\text{H}_{-1}\text{L} + \text{H}$	-5.48
$\text{Zn}_2\text{H}_{-1}\text{L} = \text{Zn}_2\text{H}_{-2}\text{L} + \text{H}$	-9.96
$\text{Zn}_2\text{L} = \text{Zn}_2\text{H}_{-2}\text{L} + 2 \text{H}$	-15.44

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

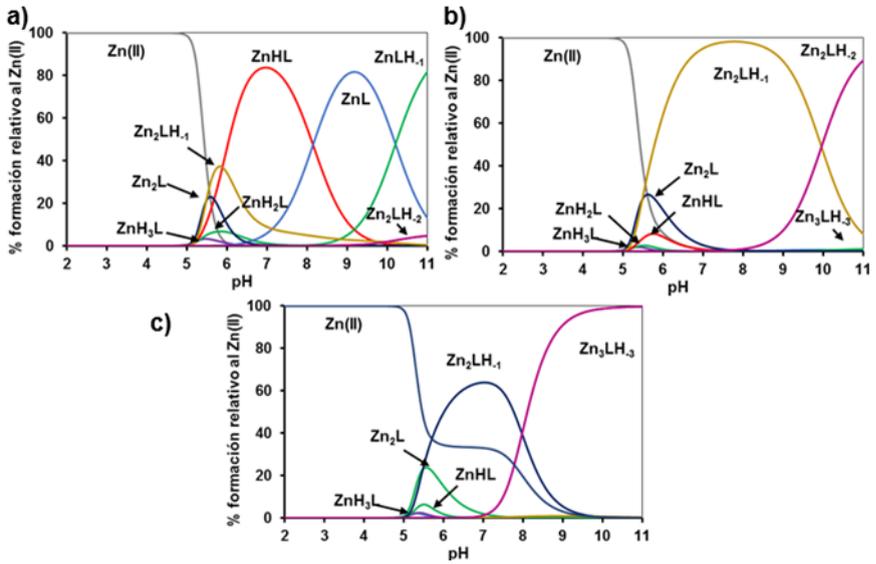
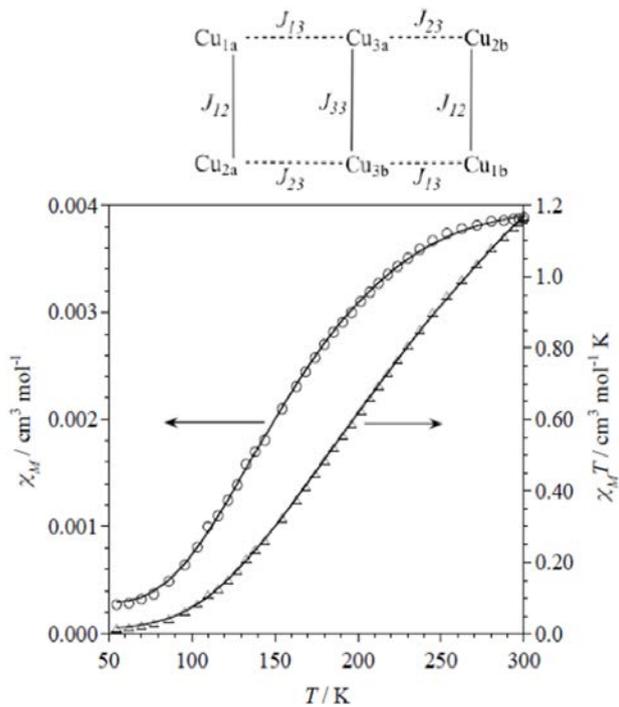


Figura A.6.13. Diagrama de complejos en función del pH para una relación molar Zn(II):L3 a) 1:1, b) 2:1 y c) 3:1. ([L3] = 0.001 M, 0.15 M NaCl, T = 298.1 K).

### 6.10. Anexo E.



**Figura A.6.12.** Dependencia térmica de  $\chi_M$  y  $\chi_{MT}$  para el complejo **CR6-16**. La línea curva es la curva teórica con mejor ajuste de los parámetros.

### 6.11. Anexo F

**[Cu<sub>6</sub>(L3H-3)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](TsO)<sub>6</sub>·22H<sub>2</sub>O (CR6-17).** Se adicionó una disolución de Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (18.9 mg, 0.00.051 mmol) en agua (2 mL) a una disolución de **L3** (10 mg, 0.017 mmol) en 2 mL de agua acidificada con ácido p-toluenesulfónico hasta pH = 2. Finalmente, el pH se ajustó a 6 con NaOH 0.1 M. La disolución azul resultante se dejó evaporar lentamente hasta obtener unos cristales azules. R = 95%. Anal. Calcd. para C<sub>96</sub>H<sub>182</sub>Cu<sub>6</sub>N<sub>28</sub>O<sub>43</sub>S<sub>6</sub>: C, 38.59; H, 6.42; N, 13.13, S,6.42. Encontrado: C, 38.7; H, 6.2; N, 13.1, S, 6.5.

**[Cu<sub>6</sub>(L3H-3)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (CR6-18).** Una disolución de (12.32 mg, 0.00.051 mmol) en agua (2 mL) se adicionó en agitación sobre una disolución de **L3** (10 mg, 0.017 mmol) en 2 de agua a pH = 7. Después de 2 h, el pH fue ajustado a 6 con NaOH 0.1M. A partir de la disolución azul se obtuvieron cristales al evaporar lentamente. R = 75%. Anal. Calcd. para C<sub>54</sub>H<sub>94</sub>Cu<sub>6</sub>N<sub>34</sub>O<sub>20</sub>: C, 33.81; H, 4.94; N, 24.84. Encontrado: C, 33.7; H, 5.0; N, 24.7.

**[Cu<sub>6</sub>(L3H-3)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>](Cl)<sub>4</sub>, (C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>·14.35H<sub>2</sub>O (CR6-19).** Una disolución de CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.00.051 mmol) en 2 mL de metanol fue adicionada a una disolución de 2 mL de metanol que contenía el receptor **L3** (10 mg, 0.017 mmol). Después de 2 h, una solución acuosa de citosina fue adicionada y la agitación se mantuvo durante 2 h. Se filtró y la disolución azul resultante fue llevada a sequedad lentamente durante un mes obteniéndose unos cristales azules. R = 75%. Anal. Calcd. para C<sub>62</sub>H<sub>128.7</sub>Cl<sub>6</sub>Cu<sub>6</sub>N<sub>34</sub>O<sub>16.35</sub>: C, 33.75; H, 5.88; N, 21.59; Encontrado: C, 34.6; H, 5.4; N, 22.1.

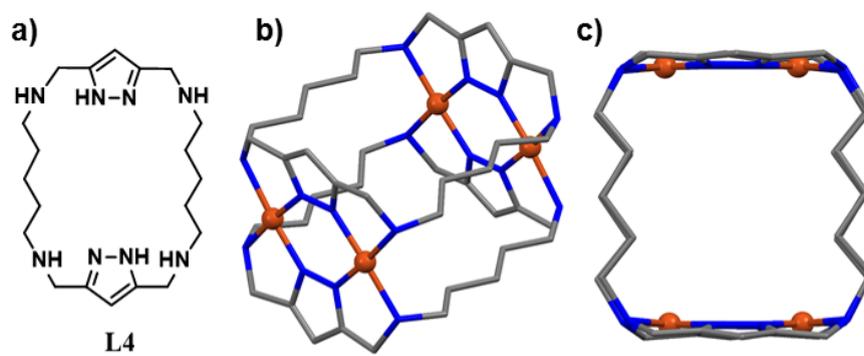


Estudio de la formación  
de complejos de Cu(II) con  
los receptores L4-L7.



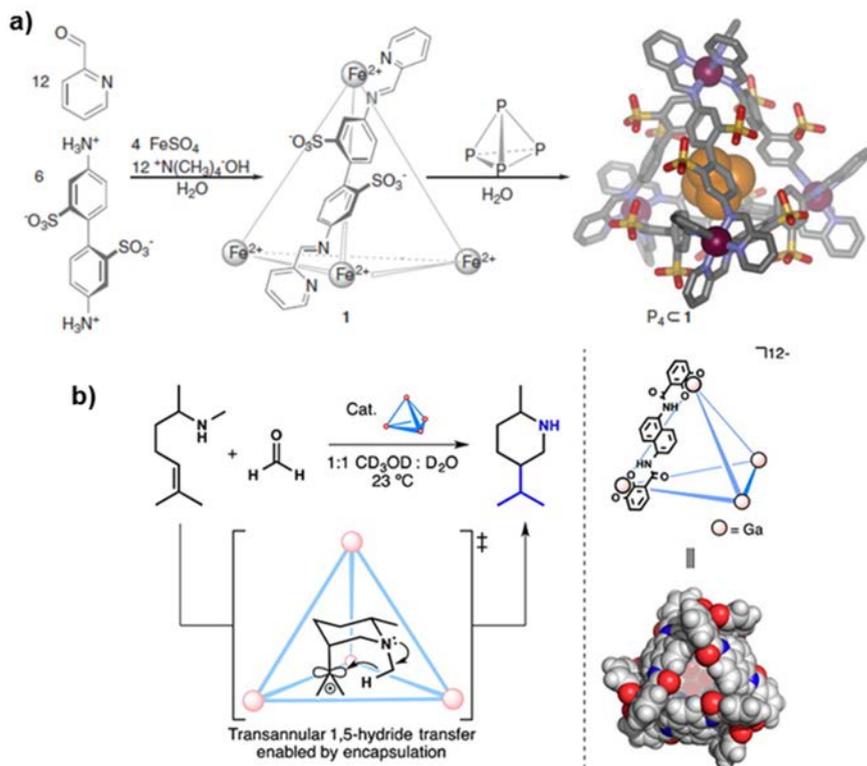
## 7.1. Introducción

En el año 2002 los grupos de investigación de los doctores Pilar Navarro (IQM-CSIC) y Enrique-García-España (ICMol-Universidad de Valencia) publicaron un artículo que describía la síntesis del macrociclo **L4** y su capacidad de formar complejos con Cu(II).<sup>1</sup> En el artículo se presentaba una estructura donde **L4** formaba un complejo dimérico [4+2] ( $[\text{Cu}_4(\text{L4H-2})_2]^{4+}$ ), con cuatro iones Cu(II) y dos unidades de **L4**, en forma de caja metal-orgánica (figura 7.1).



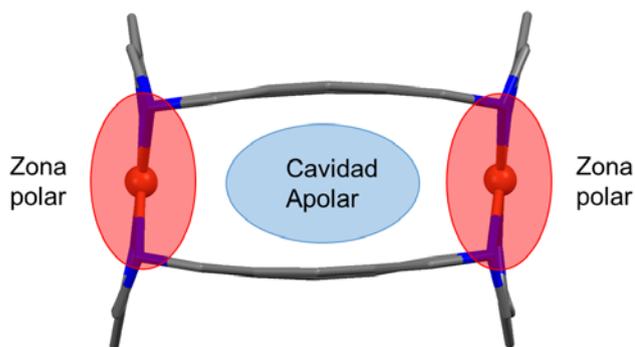
**Figura 7.1.** a) Receptor **L4**, b y c) representaciones del complejo  $[\text{Cu}_4(\text{L4H-2})_2]^{4+}$ .

Este complejo presenta una estructura definida por dos caras donde se encuentran dos unidades de pirazol de cada macrociclo que coordinan con dos Cu(II) y que están conectados por las cadenas hidrocarbonadas de los macrociclos. El complejo  $[\text{Cu}_4(\text{L4H-2})_2]^{4+}$  posee una cavidad que tiene un volumen de alrededor de 100 Å<sup>3</sup>. La formación de esta cavidad es interesante ya que en ella se pueden encapsular diferentes sustratos. En la actualidad se han descrito muchos ejemplos de cajas metal-orgánicas o contenedores autoensamblados, cuyas cavidades tienen unas características químicas que permiten el reconocimiento y la encapsulación de diferentes sustratos (figura 7.2 a),<sup>2-6</sup> así como la generación de unas condiciones adecuadas de reactividad química (figura 7.2 b).<sup>7-12</sup>



**Figura 7.2.** a) Síntesis de la caja tetraédrica **1** y encapsulación de una molécula de  $P_4$  en su interior. (Fe, violeta; N, azul; C, gris; O, rojo; S, amarillo; P, naranja).<sup>3</sup> b) Ejemplo de catálisis de la ciclación de aza-Prins por una caja metal-orgánica de Ga(III).<sup>9</sup>

La caja metal-orgánica  $[Cu_4(L4H-2)]^{4+}$  presenta tres zonas diferenciadas. Dos zonas con características polares cargadas positivamente debido a la presencia de los átomos de Cu(II) y las unidades pirazolato y una zona apolar situada en la parte central de la cavidad delimitada por las cadenas hidrocarbonadas de los receptores macrocíclicos (figura 7.3).

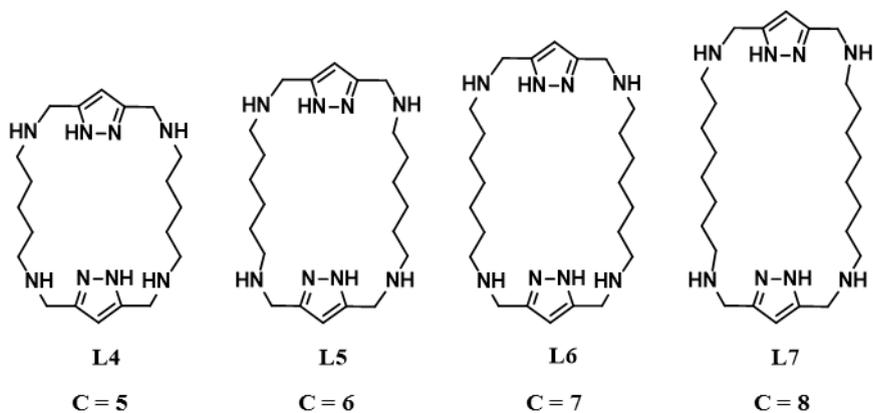


**Figura 7.3.** Esquema del complejo  $[\text{Cu}_4(\text{L4H-2})_2]^{4+}$

Además, la presencia de las cadenas hidrocarbonadas confiere un cierto grado de flexibilidad a las cajas lo que puede permitir el acceso de sustratos a su interior, así como la posibilidad de adaptar su tamaño para que la interacción con el sustrato sea máxima.

A pesar de estas características, hasta ahora no se habían realizado estudios de inclusión de sustratos en el interior de  $[\text{Cu}_4(\text{L4H-2})_2]^{4+}$ . En los apartados siguientes presentamos algunos sistemas en los que se describen procesos de inclusión en esta caja.

Por otra parte, teniendo como referencia a la caja formada por el receptor **L4** y a partir de los resultados obtenidos, se pensó en crear nuevas cajas que tuvieran cavidades macrocíclicas con las mismas características pero con un tamaño mayor. Por lo tanto, se sintetizó una nueva familia de receptores donde la longitud de la cadena hidrocarbonada aumenta desde los cinco átomos de carbonos de **L4** hasta los ocho átomos de carbono de **L7** (figura 7.4).



**Figura 7.4.** Familia de receptores macrocíclicos.

## 7.2. Estudios ácido-base.

El estudio del comportamiento ácido-base de los receptores **L4-L7** mediante potenciometría permitió la determinación de cuatro constantes para cada uno de los ligandos (tabla 7.1), que se corresponden con la protonación de las cuatro aminas secundarias presentes en ellos.

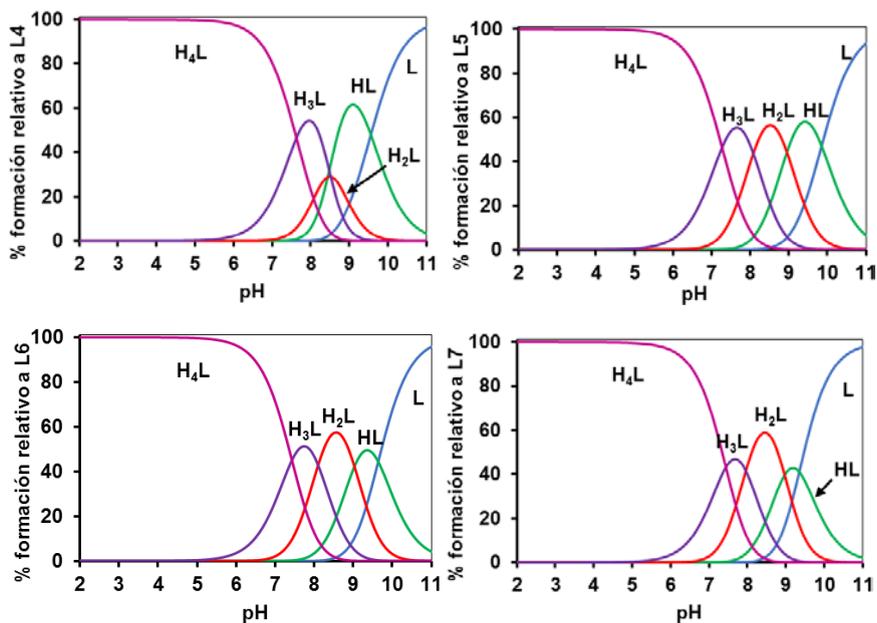
**Tabla 7.1.** Logaritmos de las constantes de protonación de los receptores **L4-L7** en disolución acuosa de NaClO<sub>4</sub> 0.15 M a T = 298.1 K.

Reacción	L4 <sup>[d]</sup>	L5	L6	L7
L + H ⇌ HL <sup>[a]</sup>	9.56(1) <sup>[b]</sup>	9.86(1)	9.64(1)	9.35(2)
HL + H ⇌ H <sub>2</sub> L	8.94(1)	8.95(1)	9.03(1)	8.98(3)
H <sub>2</sub> L + H ⇌ H <sub>3</sub> L	8.02(1)	8.07(1)	8.10(1)	7.96(3)
H <sub>3</sub> L + H ⇌ H <sub>4</sub> L	7.63(1)	7.27(1)	7.42(2)	7.44(3)
Log β <sup>[c]</sup>	34.15(2)	34.15(2)	34.19(1)	33.71(2)

<sup>[a]</sup> Cargas omitidas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa. <sup>[c]</sup> La constante de basicidad global β se define como:  $\log_{10} \beta = \sum \log_{10} K_{HjL}$ .

Los valores de las constantes para los diferentes receptores son muy parecidos entre sí. Las dos primeras constantes de protonación son más básicas con un valor de nueve unidades logarítmicas y las dos constantes siguientes tienen un valor de alrededor de ocho unidades. Las diferencias entre los valores de la primera y segunda constantes así como los de la tercera y cuarta constantes se pueden justificar prácticamente en función de criterios estadísticos. Sin embargo, las diferencias entre las segundas y terceras constantes son algo mayores de las que se pueden justificar en función del efecto estadístico.<sup>13</sup> En este sentido cabe considerar que la repulsión electrostática entre grupos amonio separados por cadenas de más de cuatro átomos de carbono no es significativa.

En los diagramas de distribución en función del pH (figura 7.5) se observa que la especie  $[\text{H}_4\text{L}]^{4+}$  predomina por debajo de pH 7 en todos los casos.



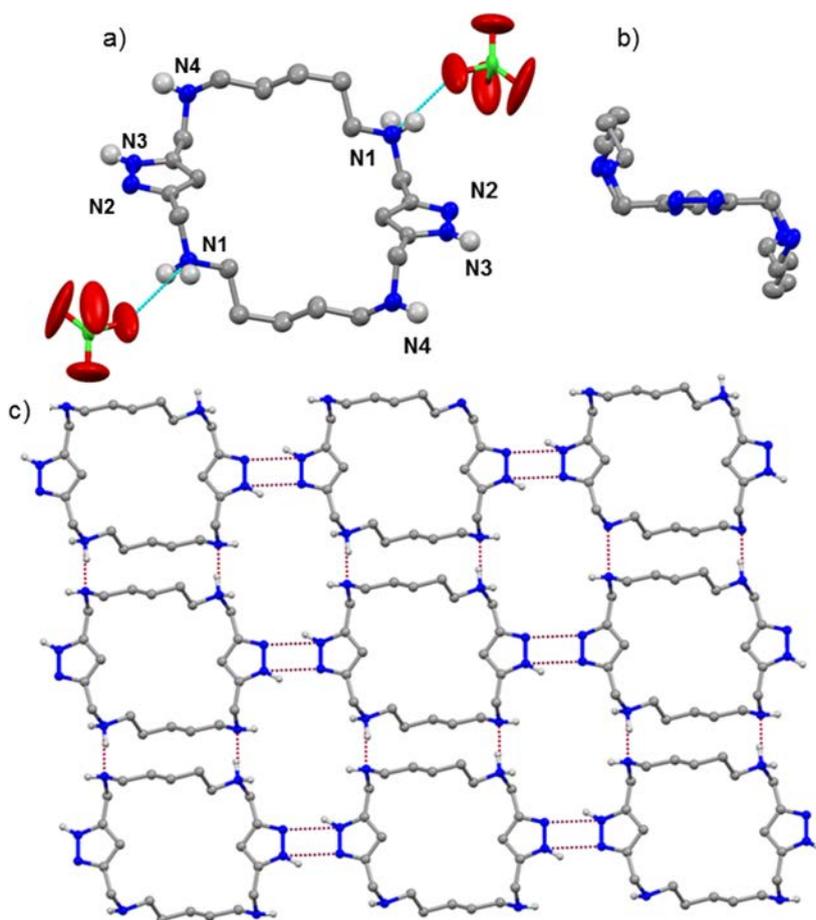
**Figura 7.5.** Diagramas de distribución de especies en función del pH para los receptores a) **L4**, b) **L5**, c) **L6** y d) **L7** en disolución acuosa de  $\text{NaClO}_4$  0.15 M ( $[\text{L}] = 0.001\text{M}$ ).

Por otra parte, la evaporación de una disolución acuosa (2 mL) de **L4** (10 mg, 0.026 mmol) acidificada con  $\text{HClO}_4$  hasta pH 7, llevó a la obtención de cristales incoloros de fórmula molecular  $[\text{H}_2\text{L}_4](\text{ClO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (**CR7-1**).\*

La estructura cristalina de **CR7-1** está formada por cationes  $[\text{H}_2\text{L}_4]^{2+}$ , aniones perclorato y moléculas de agua de cristalización. El

\* Los datos cristalográficos de todos los cristales se muestran en el Anexo A.

macrociclo se encuentra diprotonado habiéndose podido determinar a partir de los mapas de densidad electrónica que los protones se sitúan en los nitrógenos N1 que se encuentra en posiciones opuestas (figura 7.6). Esta disposición de las cargas en el macrociclo está favorecida por la formación de una red bidimensional de enlaces de hidrógeno.



**Figura 7.6.** a) Representación del complejo  $[H_2L4](ClO_4)_2$  (se muestran solo los hidrógenos de los nitrógenos). b) Conformación de silla del receptor **L4**. c) Representación de los enlaces de hidrógeno (rojo) entre los macrociclos.

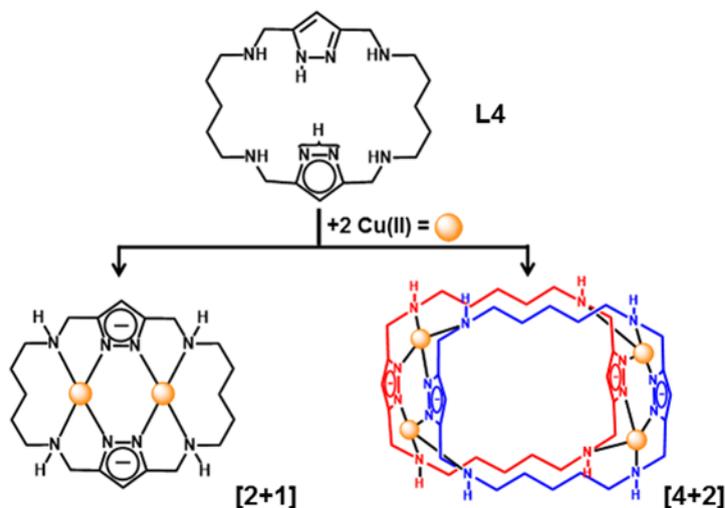
En esta red se establecen enlaces de hidrógeno entre las aminas protonadas y las aminas no protonadas de macrociclos contiguos. Por

otra parte, los pirazoles de diferentes macrociclos están conectados mediante enlaces de hidrógeno en los que el nitrógeno pirrólico actúa como dador y el nitrógeno piridínico como aceptor (figura 7.6 c). Además, cada grupo amonio forma un enlace de hidrógeno con un anión perclorato

El receptor **L4** se encuentra en una conformación de “silla” posicionándose las cadenas hidrocarbonadas del macrociclo una hacia arriba y otra hacia abajo del plano medio definido por los anillos de pirazol. Esta estructura muestra que las unidades de pirazol se encuentran con los nitrógenos orientados hacia fuera del macrociclo.

### 7.3. Complejos [2+1] y [4+2] de Cu(II) con L4.

Como se ha indicado anteriormente, los trabajos previos apuntaban a que los complejos que forma **L4** con Cu(II) en relación 2:1 eran exclusivamente complejos [4+2] (figura 7.7), donde cuatro átomos de Cu(II) se encontraban coordinados por dos macrocíclicos. Sin embargo, al realizar síntesis de estos complejos en relación 2:1 con diferentes concentraciones y disolventes, se obtuvieron cristales cuyas estructuras revelaron que en función de las concentraciones iniciales, estaban formados bien por solo la especie [2+1], por mezclas de los complejos [2+1] y [4+2] o bien solo por los complejos [4+2].



**Figura 7.7.** Esquema de los posibles complejos del receptor **L4** con Cu(II) en relación 2:1.

Concretamente, los complejos [2+1] se obtuvieron para concentraciones iniciales de **L4** inferiores a 0.001 M en metanol, etanol, propanol y agua. Cuando la concentración de macrociclo es mayor de 0.01 M, y la síntesis se realiza en metanol o agua, se forman los complejos exclusivamente [4+2]. Finalmente, para concentraciones

intermedias se obtiene una mezcla de los complejos [2+1] y [4+2] en disolución acuosa.

De esta manera se han podido estudiar en disolución y en estado sólido los dos tipos de complejos.

### 7.3.1. Estudios de especiación con Cu(II).

Mediante valoraciones potenciométricas en las que la relación molar Cu(II):L se varió desde 1:2 hasta 2:1 y la concentración total de Cu(II) entre  $5 \times 10^{-4}$  M y  $5 \times 10^{-3}$  M se han podido determinar las constantes de estabilidad que se muestran en la tabla 7.2.

**Tabla 7.2.** Logaritmo de las constantes de estabilidad para la formación de complejo de Cu(II) con L4-L7 en disolución acuosa de NaClO<sub>4</sub> 0.15 M a T = 298.1 K.

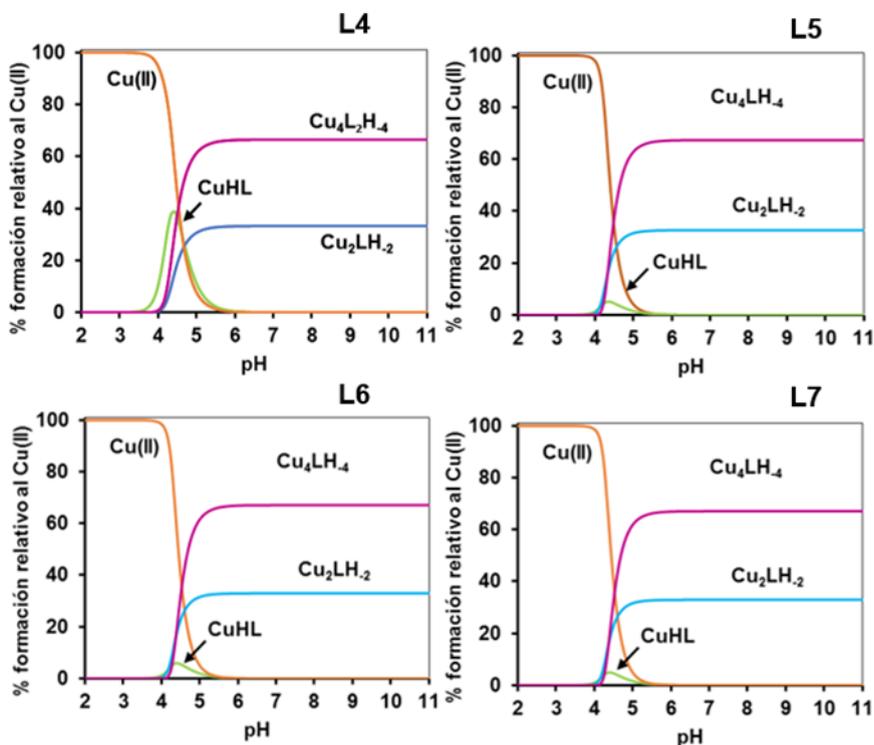
	L4	L5	L6	L7
Reaccion <sup>a</sup>	Log K	Log K	Log K	Log K
$\text{Cu} + \text{L} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CuHL}^{[\text{a}]}$	23.69(4)	23.31(2)	23.30(1) <sup>b</sup>	22.73(1) <sup>b</sup>
$\text{Cu} + \text{L} \rightleftharpoons \text{CuL}$	-	-	15.84(8)	15.79(8)
$2\text{Cu} + \text{L} + \rightleftharpoons \text{Cu}_2\text{LH}_{-2} + 2\text{H}$	13.24(1)	13.42(1)	13.20(1)	12.72(1)
$4\text{Cu} + 2\text{L} + \rightleftharpoons \text{Cu}_4\text{L}_2\text{H}_{-4} + 4\text{H}$	29.96(3)	30.32(2)	29.91(1)	28.92(1)

<sup>[a]</sup> Se omiten las cargas. <sup>[b]</sup> Los números entre paréntesis indican las desviaciones estándar en la última cifra significativa.

Para los cuatro macrociclos se ha obtenido la especie mononuclear [CuHL]<sup>3+</sup>, la especie binuclear [Cu<sub>2</sub>LH<sub>-2</sub>]<sup>2+</sup> y la especie tetranuclear [Cu<sub>4</sub>(LH<sub>-2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>4+</sup>. Además para L6 y L7 se ha detectado la especie [CuL]<sup>2+</sup>.

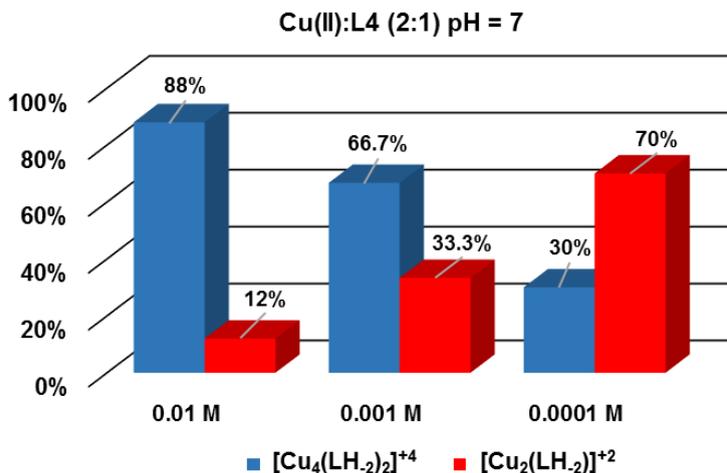
Cuando la relación molar Cu(II):L es 2:1 y la concentración de L 0.001 M los diagramas de distribución muestran que se forman principalmente la especie binuclear [Cu<sub>2</sub>LH<sub>-2</sub>]<sup>2+</sup> y la especie tetranuclear [Cu<sub>4</sub>(LH<sub>-2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>4+</sup> desde pH 4 hasta 11 siendo la especie tetranuclear la que se forma en una mayor proporción. La especie

mononuclear  $[\text{CuHL}]^{+3}$  se forma en menor proporción a valores de pH ácidos (figura 7.8).



**Figura 7.8.** Diagramas de distribución de especies complejas de Cu(II) para una relación Cu(II):L de 2:1 (L = L4-L7) en  $\text{NaClO}_4$  0.15 M ( $[\text{L}] = 0.001$  M).

Como ya se ha indicado, la formación de la especie tetranuclear y binuclear está interrelacionada y depende de la concentración inicial. En la figura 7.9 se muestra el porcentaje de formación de las dos especies a  $\text{pH} = 7$  en función de la concentración y se observa que la especie tetranuclear pasa de un 88% de formación a una concentración 0.01 M, a una formación de un 30% a concentración 0.0001 M (Anexo C).



**Figura 7.9.** Porcentaje de formación de las especies complejas  $[\text{Cu}_2(\text{LH}_2)]^{2+}$  y  $[\text{Cu}_4(\text{LH}_2)_2]^{4+}$  en función de la concentración a pH = 7.

Este comportamiento es similar para el resto de receptores como se muestra en la tabla 7.3.

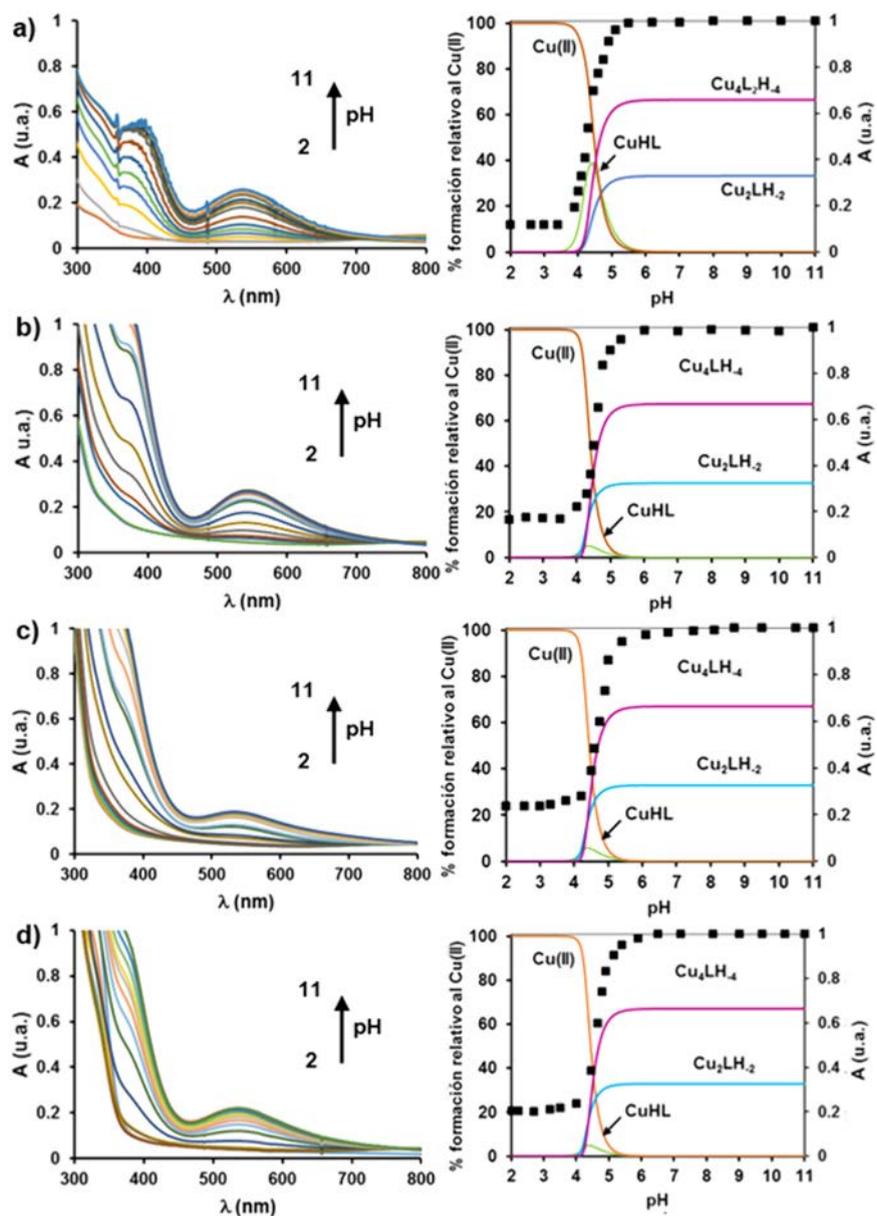
La formación de los complejos de Cu(II) también puede seguirse por espectroscopía UV-visible. Los complejos de Cu(II) tienen un color rojo característico. Esto se debe a que el Cu(II) adquiere una geometría de coordinación cuadrada. Según datos cristalográficos en ocasiones los átomos de Cu(II) pueden coordinar un oxígeno de un agua o de un anión como el perclorato, en una posición axial muy elongada. Esta coordinación no produce cambios en el color de los complejos por lo que la contribución de la geometría plano cuadrada es la que más influye en la absorbancia.

**Tabla 7.3.** Porcentaje de formación de las especies  $[\text{Cu}_2(\text{LH}_2)]^{2+}$  y  $[\text{Cu}_4(\text{LH}_2)_2]^{4+}$  en función de la concentración a pH =7.

		Concentración L		
		0.01 M	0.001 M	0.0001 M
<b>L4</b>	$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L})]^{-2}$	12%	33.3%	70%
	$[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L})_2]^{-4}$	88%	66.7%	30%
<b>L5</b>	$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L})]^{-2}$	11.8%	32.6%	69%
	$[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L})_2]^{-4}$	88.2%	67.4%	31%
<b>L6</b>	$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L})]^{-2}$	11.8%	32.9%	69.8%
	$[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L})_2]^{-4}$	88.2%	67.1%	30.2%
<b>L7</b>	$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L})]^{-2}$	12%	32.9%	69.8%
	$[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L})_2]^{-4}$	88%	67.1%	30.2%

En los espectros UV-visible de los complejos binucleares se observan varias bandas en la región del UV y una banda con un máximo de 539 nm debida a las transiciones electrónicas d-d de los iones Cu(II) (figura 7.10). La presencia de esta banda en los complejos binucleares de los cuatro receptores y la similitud de los espectros indican que el modo de coordinación de los cationes Cu(II) es similar en todos los casos.

Para comprobar la formación de los complejos de Cu(II) en función del pH mediante espectroscopía UV-visible, se prepararon disoluciones 0.001 M de los diferentes macrociclos con dos equivalentes de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y se registraron los espectros de los complejos a diferentes valores de pH. Los espectros a pH 2 no muestran la banda a 539 nm, la cual se empieza a formar a partir de pH 3.75 en el caso del receptor **L4** y a partir de pH 4 en el caso de los receptores **L5-L7**. La absorbancia de la banda aumenta hasta un valor de pH alrededor de seis, manteniéndose constante a valores de pH más básicos.



**Figura 7.10.** (Derecha) Espectros UV-visible de la valoración de pH de una disolución acuosa de Cu(II) y diagramas de distribución de especies de Cu(II) para una relación Cu(II):L de 2:1 de los receptores a) L4, b) L5, c) L6 y d) L7 en relación 2:1 ( $[L] = 0.001 \text{ M}$ ).

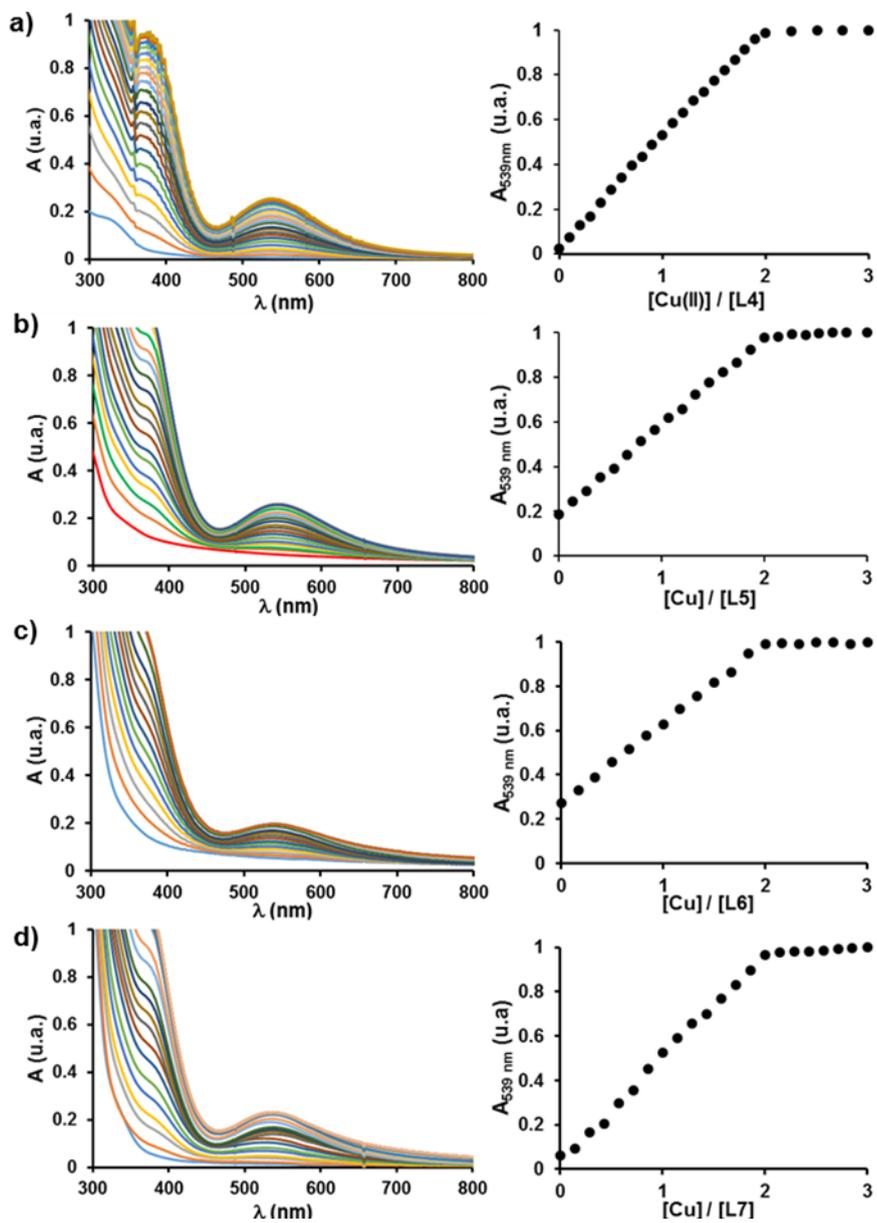
La representaciones de la absorbancia a 539 nm junto con los diagramas de distribución de especies (figura 7.10), permiten deducir que el aumento de la intensidad de la absorción coincide con la formación de los complejos mononucleares y binucleares de Cu(II).

A continuación, se estudió la variación de la absorbancia al adicionar cantidades crecientes de Cu(II) a disoluciones acuosas que contienen a los diferentes receptores a un pH de 7.

Para ello, se prepararon disoluciones 0.001 M de los macrociclos y se ajustaron a pH 7 adicionando HClO<sub>4</sub> y/o NaOH. A estas disoluciones se les adicionaron cantidades crecientes de una disolución de Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 6H<sub>2</sub>O 0.1 M y se adquirieron los espectro UV-visible tras cada adición de Cu(II) (figura 7.11). Todos los espectros muestran la banda a 539 nm correspondiente a la formación de los complejos de Cu(II) de geometría cuadrado plana. La intensidad de esta banda aumenta al adicionar cantidades crecientes de Cu(II) hasta alcanzar un máximo para relación Cu(II):L de 2:1, manteniéndose constante a partir de este valor.

La representación de la variación de la absorbancia frente al cociente [Cu(II)]/[L] se ajusta a una recta hasta una relación 2:1, lo que sugiere que no hay diferencias en el modo de coordinación del primer y el segundo Cu(II) (figura 7.11).

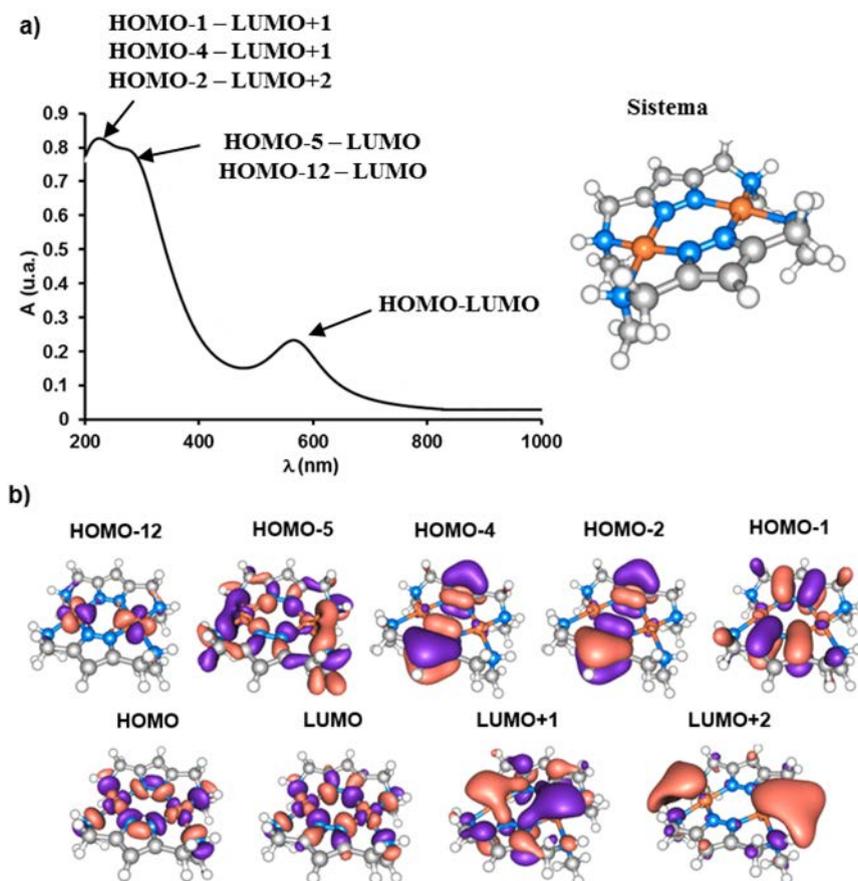
Para interpretar los espectro UV-visible adecuadamente se realizó un cálculo de TD DFT de un fragmento formado por dos átomos de Cu(II) coordinados por dos anillos de pirazolato y cuatro aminas secundarias (Figura 7.12). Los cálculos indican que la banda situada alrededor de 550 nm es debida principalmente a la transición entre



**Figura 7.11.** (Derecha) Espectros UV-visible de la valoración con Cu(II) de una disolución acuosa de los receptores a) L4, b) L5, c) L6 y d) L7 ( $[\text{L}] = 0.001 \text{ M}$ ). (Izquierda) Representación de la absorbancia a 539 nm frente al cociente  $[\text{Cu(II)}] / [\text{L}]$ .

los orbitales moleculares HOMO→LUMO (figura 7.12) y que las bandas situadas entre 200 y 350 nm son el resultado de transiciones:

HOMO-1→LUMO+1, HOMO-4→LUMO+1, HOMO-2→LUMO+2,  
HOMO-5→LUMO, HOMO-12→LUMO.



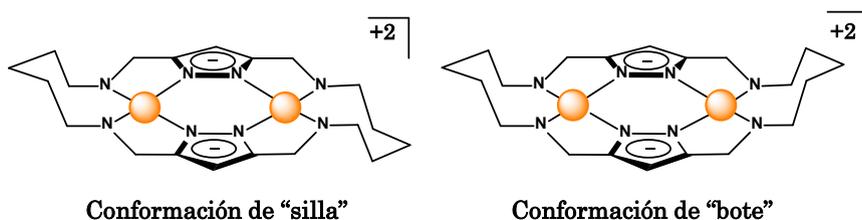
**Figura 7.12.** a) Espectro de absorción teórico calculado (TDDFT) usando como bases de cálculo B3LYP / 6-31G\*\*//LANL2DZ para el sistema formado por el complejo binuclear de Cu(II). Las bandas son complejas e incluyen varias transiciones. La mayor contribución a cada banda se indica en la figura. B) Topología de los orbitales moleculares que intervienen en las principales transiciones.

### 7.3.1.1. Complejos binucleares de Cu(II) [2+1] con L4.

Como se ha indicado previamente, al realizar las síntesis con concentraciones iniciales inferiores a 0.001 M se obtuvieron esencialmente cristales de los complejos [2+1].

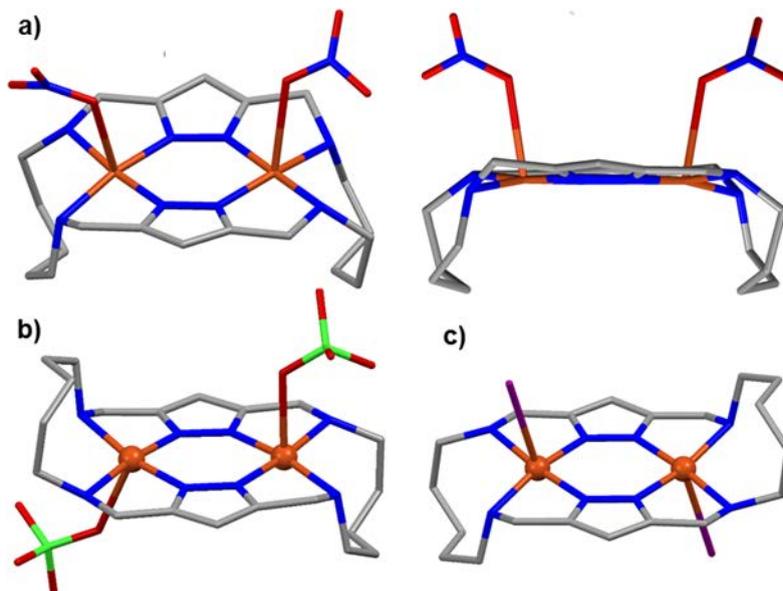
Las estructuras obtenidas (figura 7.13) muestran que en el complejo binuclear [2+1], cada Cu(II) está coordinado con una geometría plana cuadrada por dos aminas secundarias y dos nitrógenos de las dos unidades pirazolato diferentes que actúan como ligandos puente  $\eta^1:\eta^1$  bis(monodentados).

En la mayor parte de los casos los iones Cu(II) coordinan por una de las posiciones axiales con un anión, siendo la geometría de coordinación en estado sólido de pirámide de base cuadrada muy distorsionada. Por su parte, en función de la disposición de las cadenas hidrocarbonadas los complejos pueden adoptar conformación de silla o de bote (figura 7.13).



**Figura 7.13.** Conformación de “silla” y “bote” del complejo [Cu<sub>2</sub>L<sub>4</sub>H<sub>-2</sub>]<sup>2+</sup>.

Cuando la conformación es de tipo bote, las posiciones axiales de las dos esferas de coordinación del metal están dispuestas en *cis* en sentido opuesto al de las cadenas hidrocarbonadas del macrociclo. Por ejemplo, en la figura 7.14 a, está representada la estructura cristalina del compuesto **CR7-2** de fórmula [Cu<sub>2</sub>(H<sub>-2</sub>L<sub>4</sub>)](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, en la que el complejo binuclear [2+1] presenta una conformación de bote con los dos aniones nitrato en las posiciones axiales.



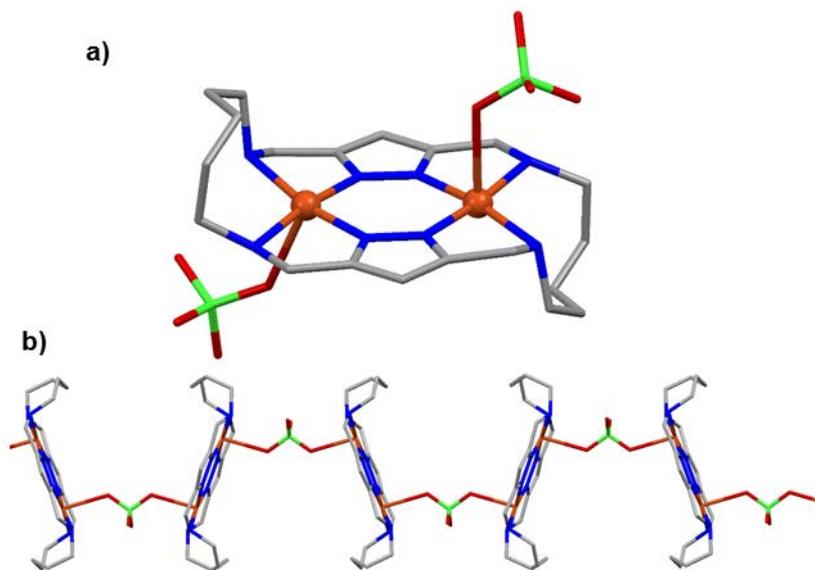
**Figura 7.14.** a) Representación de la conformación de bote del cristal **CR7-2** y de la conformación de silla en los cristales b) **CR7-3** y c) **CR7-4**.

Cuando el complejo adopta una conformación de silla, las posiciones axiales de los átomos de Cu(II) se orientan en *trans*, cada una de ellas en sentido opuesto a la cadena hidrocarbonada que está en el mismo lado de la cavidad macrocíclica.

Por ejemplo, los cristales **CR7-3** ( $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L4})](\text{ClO}_4)_2$ ) y **CR7-4** ( $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L4})]\text{I}_2 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ ) contienen complejos [2+1] con conformación de silla con dos aniones perclorato o dos yoduros en las posiciones axiales (figura 7.14 b y c).

La conformación de silla es especialmente interesante desde el punto de vista coordinativo ya que la coordinación hacia arriba y abajo del plano macrocíclico hace posible que los aniones coordinados en posición axial puedan ser compartidos por complejos diferentes dando lugar a polímeros de coordinación unidimensionales. Así, en la estructura cristalina del compuesto de fórmula  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L4})]$

$2\text{L4}]]_2(\text{ClO}_4)_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**CR 7-5**) se observan unidades  $[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L4})]^{2+}$  con conformación de silla en las que cada Cu(II) está coordinado a un anión perclorato. Estos aniones actúan como puente entre átomos de Cu(II) de dos macrociclos generando un polímero de coordinación unidimensional (figura 7.15).

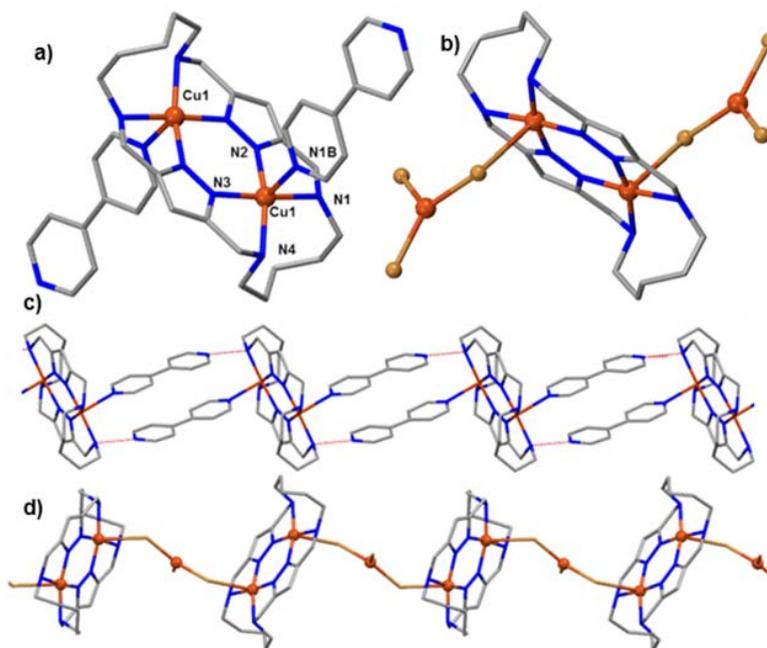


**Figura 7.15.** a) Representación del cristal **CR7.5**. b) Vista del polímero de coordinación.

Cuando la síntesis se realiza con  $\text{CuBr}_2$  en metanol, se produce un proceso redox donde parte del Cu(II) se reduce a Cu(I) y el bromuro se oxida a  $\text{Br}_2$ . Como resultado de este proceso se forma la especie aniónica de Cu(I),  $[\text{CuBr}_3]^{2-}$ . De esta manera, la estructura cristalina del compuesto de fórmula  $[\text{Cu}_2\text{L4H}_2](\text{CuBr}_3)$  (**CR7-6**), consiste en un polímero de coordinación unidimensional en el que los aniones  $[\text{CuBr}_3]^{2-}$  actúan como puente enlazando a través de 2 bromuros a unidades complejas  $[\text{Cu}_2\text{L4H}_2]^{2+}$  consecutivas (figura 7.16 b y d).

Aparte de especies aniónicas, se pueden usar ligandos bidentados como la 4,4'-bipiridina para ocupar las posiciones axiales. Los cristales

**CR7-7** de fórmula  $[(\text{Cu}_2\text{L4H}_2)(4,4'\text{-Bipy})_2][\text{Cu}_2\text{L4H}_2](\text{ClO}_4)_4$ , consisten en dos complejo [2+1] con conformación de silla, uno de los cuales coordina a dos unidades 4,4'-bipiridina en las posiciones axiales dispuestas en *trans* mientras que el otro complejo [2+1] no forma polímeros y tiene las posiciones axiales vacantes.



**Figura 7.16.** Representaciones de los cristales **CR7-6** (b y d) y **CR7-7** (a y c).

Cada bipiridina actúa como ligando monodentado y el nitrógeno de la piridina no coordinada forma un enlace de hidrógeno con el protón de un grupo amina coordinado del complejo adyacente por lo que no se puede hablar estrictamente de formación de polímeros de coordinación. Las piridinas se encuentran apiladas a una distancia de 3.575 Å lo que produce una interacción  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos de bipiridina (figura 7.16 a y c).

### 7.3.1.2. Complejos tetranucleares de Cu(II) [4+2] con L4..

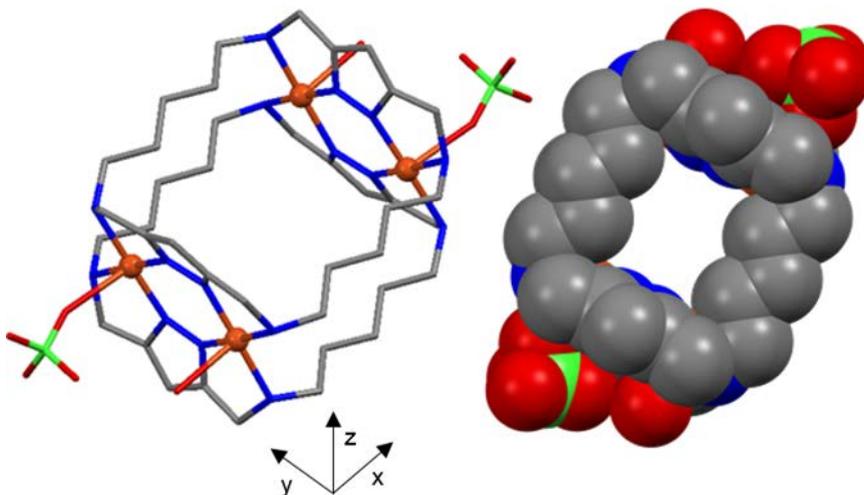
Como se indicó en la introducción de este capítulo, uno de los objetivos de la síntesis de los nuevos receptores **L4-L7** era la preparación de complejos [4+2] y el estudio de su capacidad para incluir sustratos de diferente naturaleza. En este apartado se discuten las estructuras cristalinas de complejos [4+2] de los cuatro macrociclos sintetizados.

#### Estructura del complejo $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4.66\text{H}_2\text{O}$ (CR7-8).

Los cristales **CR7-8**, con fórmula  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4.66\text{H}_2\text{O}$ , se obtuvieron adicionando dos equivalentes de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  a una disolución acuosa de **L4** de concentración 0.012 M acidificada previamente con  $\text{HClO}_4$ , y llevada después hasta pH 7 con  $\text{NaOH}$ .

La estructura del complejo de estequiometría  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$ , consiste en cuatro iones Cu(II) unidos a dos moléculas de **L4**. Cada uno de los cuatro centros metálicos está enlazado por dos aminas secundarias y dos nitrógenos de dos anillos de pirazol, pertenecientes a unidades macrocíclicas diferentes (figura 7.20), formando la base de una pirámide de base cuadrada altamente distorsionada. Las unidades pirazol se encuentran desprotonadas y actúan como ligandos puentes  $\eta^1:\eta^1$  bis(monodentados). Las distancias Cu-N con los nitrógenos  $\text{sp}^2$  de los pirazolatos son ligeramente más cortas (1.87-1.93 Å) que las distancias que implican a las aminas secundarias (2.06-2.08 Å). La distancia Cu(1)-Cu(2) es de 3.920 Å y es muy similar a la descrita en complejos análogos. La posición axial de los Cu(II) está ocupada por un átomo de oxígeno de un anión perclorato ( $d(\text{Cu}1-\text{O}1) = 2.502(6)$  Å) o por una molécula de agua ( $d(\text{Cu}2-\text{O}1) = 2.465(6)$  Å) (figura 7.17). El resto de aniones perclorato y moléculas de agua se encuentran alrededor de los complejos formando una red de enlaces de hidrógeno.

La caja presenta una estructura rectangular prismática con dos caras opuestas definidas por los átomos de Cu(II) coordinados. Estas caras están unidas por cuatro aristas formadas por las cadenas pentametilénicas de los dos receptores, lo cual aporta un carácter hidrofóbico al interior de la caja. Los ángulos de torsión de las cadenas hidrocarbonadas presentan valores entre 166-172°.



**Figura 7.17.** Representación en “sticks” (izquierda) y “spacefill” (derecha) del complejo  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$  del cristal **CR7-8**.

Las dimensiones de la caja se pueden estimar a partir de la distancia entre las aminas secundarias de caras distintas unidas a la misma cadena hidrocarbonada (x), la distancia entre las dos aminas secundarias adyacentes a un mismo anillo de pirazol (y) y la distancia entre las aminas coordinadas al mismo átomo de cobre (z), dando como dimensiones 7.555 x 6.583 x 3.214 Å, respectivamente. La separación máxima entre las cadenas hidrocarbonadas es de algo más de 4.5 Å.

Es interesante observar que la cavidad de la caja se encuentra vacía y se ha calculado con el programa PLATON que tienen un volumen

accesible de unos 100 Å<sup>3</sup>. Dicha cavidad es suficientemente grande para ser ocupada por moléculas de disolvente o aniones no muy voluminosos.

Es importante destacar que las diferentes cajas se muestran aisladas entre si no habiendo ningún tipo de interacción entre ellas.

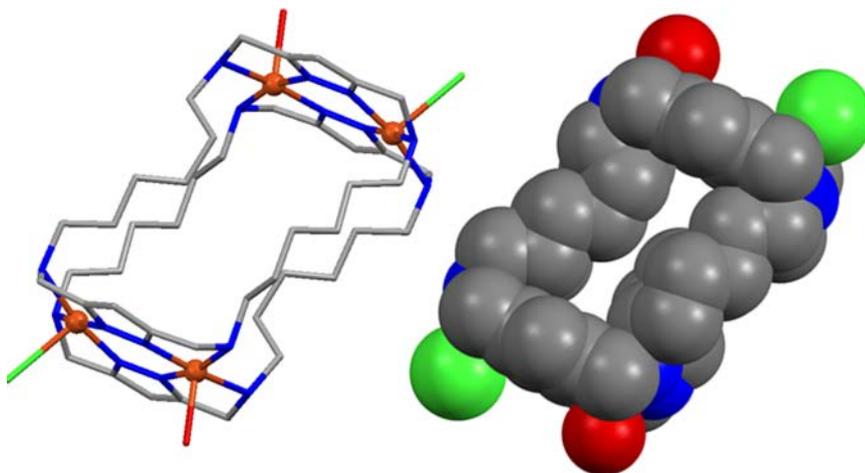
### **Estructura del complejo [Cu<sub>4</sub>(H<sub>-2</sub>L5)<sub>2</sub>](Cl)<sub>4</sub>·9.5H<sub>2</sub>O (CR7-9).**

Los cristales **CR7-9**, con fórmula [Cu<sub>4</sub>(H<sub>-2</sub>L5)<sub>2</sub>](Cl)<sub>4</sub>·9.5H<sub>2</sub>O se obtuvieron a partir de la adición de dos equivalentes de Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O a una disolución acuosa de **L5** (0.01 M) acidificada con HCl hasta pH 2 y llevada continuación hasta pH 7 con NaOH.

En el complejo [Cu<sub>4</sub>(H<sub>-2</sub>L5)<sub>2</sub>]<sup>4+</sup> el entorno de coordinación de los iones Cu(II) es similar al del complejo [Cu<sub>4</sub>(H<sub>-2</sub>L4)<sub>2</sub>]<sup>4+</sup>, estando cada uno de ellos coordinado por dos aminas secundarias, dos nitrógenos de los pirazolatos y, en las posición axiales, uno de ellos por una molécula de agua y el otro por un anión cloruro (figura 7.18). La geometría de los átomos metálicos es de pirámide de base cuadrada ligeramente distorsionada ( $\tau(\text{Cu1}) = 0.10$  y  $\tau(\text{Cu2}) = 0.07$ ).<sup>14</sup>

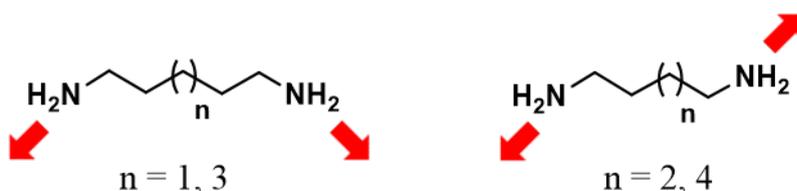
Las distancias de enlace son muy parecidas a las del complejo de **L4**, siendo las distancias de enlace con las aminas secundarias más largas que las distancias con los nitrógenos de los pirazolatos. La distancia del enlace axial con la molécula de agua Cu1-O1 es 2.304 Å y la distancia de enlace Cu2-Cl1 es de 2.664 Å. Por su parte, la distancia entre los dos iones Cu(II) es de 3.945 Å.

Los complejos se encuentran interaccionando unos con otros mediante enlaces de hidrógeno entre los cloruros coordinados a los Cu(II) y las aminas secundarias.



**Figura 7.18.** Representación en “sticks” (izquierda) y “spacefill” (derecha) del complejo  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L5})_2]^{4+}$  del cristal **CR7-9**.

Una diferencia importante respecto al complejo formado por **L4**, es que las cadenas hidrocarbonadas se encuentran en este caso dobladas sobre sí mismas siendo el ángulo de torsión entre los átomos C6-C7-C8-C9 de  $47.53^\circ$ . La pérdida de la linealidad es debida a que la cadena al tener un número par de átomos de carbono orienta los grupos amino en anti hacia lados opuestos, por lo que para compensar esta diferencia de orientación la cadena se tiene que doblar sobre sí misma (figura 7.22). Esto no ocurre cuando el número de átomos de carbono es impar ya que, en este caso, los grupos amino están orientados hacia el mismo lado (figura 7.19).



**Figura 7.19.** Orientaciones de las cadenas poliamínicas.

Las dimensiones calculadas de la caja son  $8.332 \times 6.383 \times 3.228 \text{ \AA}$ , siendo la altura de la misma (parámetro  $x$ )  $0.775 \text{ \AA}$  mayor que la del

complejo del receptor **L4**. Por lo tanto aunque la caja debería tener una cavidad macrocíclica mayor, no es posible calcular el volumen efectivo de la cavidad del complejo debido a la torsión de las cadenas laterales.

### **Estructura del complejo [Cu<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>L6)<sub>2</sub>](Cl)<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (CR7-10).**

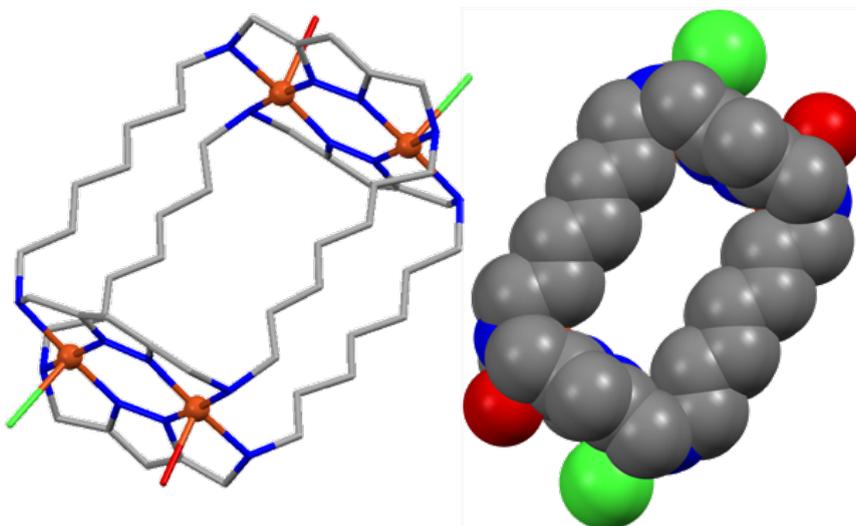
El cristal **CR7-10**, de fórmula [Cu<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>L6)<sub>2</sub>](Cl)<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, se sintetizó de igual manera que el anterior.

El complejo [Cu<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>L6)<sub>2</sub>]<sup>4+</sup> está formado por dos unidades macrocíclicas que unen a cuatro iones Cu(II). Los iones Cu(II) se encuentran coordinando a dos aminas primarias y dos nitrógenos pirazólicos de cada unidad macrocíclica. Una posición axial está ocupada por una molécula de agua (d(Cu1-O1) = 2.664 Å) y la otra por un anión cloruro (d(Cu2-Cl1) = 2.664 Å), siendo la geometría de coordinación de pirámide de base cuadrada (τ(Cu1) = 0.01 y τ(Cu2) = 0.02).

La separación entre los Cu(II) (3.954 Å) es prácticamente la misma que en el caso anterior, ya que viene marcada por las unidades pirazolato que actúan como ligandos puentes η<sup>1</sup>:η<sup>1</sup>-bis(monodentado) (figura 7.20).

En este caso, las cadenas hidrocarbonadas tienen una disposición menos torsionada (C7-C8-C9-C10 178.38°). Las dimensiones calculadas de la caja son 10.019 x 6.564 x 3.225 Å. La altura de la caja (parámetro x) es 2.5 Å superior a la de la caja análoga con el ligando de cadenas pentametilénicas (**L4**), mientras que las otras dos dimensiones se mantienen prácticamente constantes ya que están definidas por las unidades complejas que son las mismas en todas estas cajas. El volumen accesible a disolventes, calculado con el programa PLATON, es en este caso de 147 Å<sup>3</sup>.

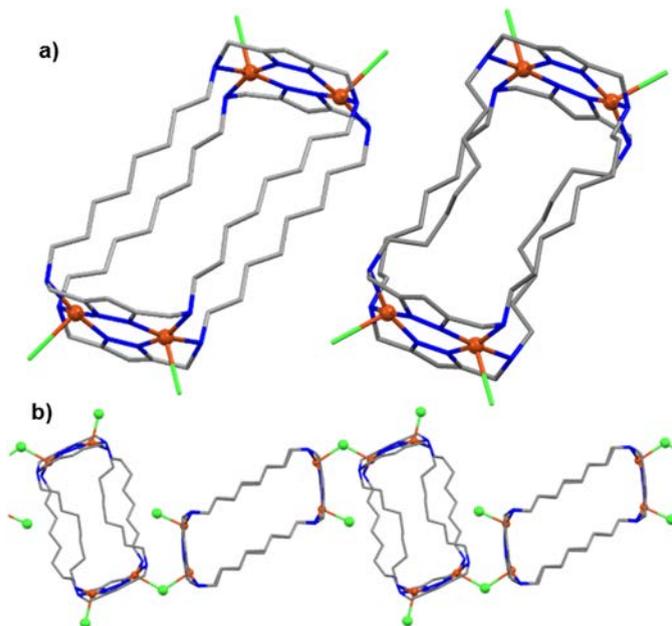
Los diferentes cationes complejos  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L6})_2]^{4+}$  interactúan entre sí mediante enlaces de hidrógeno entre los cloruros y moléculas de agua coordinados a los Cu(II).



**Figura 7.20.** Representación en “sticks” (izquierda) y “spacefill” (derecha) del complejo  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L6})_2]^{4+}$  del cristal **CR7-10**.

**Estructura del complejo  $[(\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L7})_2)]_2\text{Cl}_8 \cdot 15\text{H}_2\text{O}$  (CR7-11).**

Los cristales **CR7-11** del complejo  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L7})_2]^{4+}$  se obtuvieron de manera similar a los de los receptores **L5** y **L6**. La estructura, con fórmula  $[(\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L7})_2)]_2\text{Cl}_8 \cdot 15\text{H}_2\text{O}$ , muestra dos unidades del complejo  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L7})_2]^{4+}$  distintas. Estas unidades están formadas por dos receptores **L7** que coordinan a cuatro átomos de Cu(II). Cada átomo de Cu(II) coordina a los macrociclos de manera similar a los otros complejos  $[4+2]$ , enlazando con dos aminas secundarias y dos nitrógenos de dos unidades pirazolato de macrociclos diferentes. La geometría de los iones Cu(II) es de pirámide de base cuadrada distorsionada, ya que en la posición axial cada Cu(II) enlaza a un anión cloruro, siendo ésta la distancia de enlace más larga (figura 7.21).



**Figura 7.21.** a) Representación de las dos unidades de  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L7})_2]^{4+}$  diferentes del cristal **CR7-11**. b) Representación de las cadenas poliméricas.

Las dos unidades  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L7})_2]^{4+}$  son diferentes debido a su forma. Una de ellas no tiene forma de caja rectangular sino que tiene más bien

una forma trapezoidal. Las caras formadas por los átomos de Cu(II) y los pirazolatos no se encuentran enfrentadas directamente, sino que se encuentran ligeramente desplazadas. Esto es debido a que las cadenas hidrocarbonadas se encuentran en una disposición totalmente lineal no torsionada donde las aminas se dirigen hacia lados opuestos. El otro complejo sí que tiene una forma rectangular y las cadenas se encuentran torsionadas perdiendo la linealidad. Los dos tipos de caja están unidos entre sí a través de aniones cloruro, formando polímeros de coordinación monodimensionales en forma de zigzag (figura 7.21 b). La proximidad de dos de los aniones cloruros de las cajas trapezoidales vecinas es responsable de la distorsión observada en las cadenas de la caja rectangular.

Las dimensiones de la caja con las cadenas lineales son 11.145 x 6.202 x 3.256 Å y la de las cadenas torsionadas son 10.185 x 6.278 x 3.234 Å. La diferencia de altura (x) entre las dos es de 1 Å, lo que equivale a un 10%.

De esta manera se puede comprobar que los complejos [4+2] tienen la capacidad para variar la estructura mediante la torsión de las cadenas hidrocarbonadas de los macrociclos, siendo capaces por tanto, de modificar el volumen de la cavidad macrocíclica.

### 7.3.2. Encapsulación de disolventes y especies aniónicas en los complejos [4+2].

Una de las finalidades de la síntesis de los receptores **L4-L7** es la potencialidad que tienen sus complejos [4+2] de Cu(II) para actuar como contenedores moleculares de sustratos de pequeño tamaño

Como ya se ha dicho anteriormente, la introducción de cadenas alifáticas de diferente longitud entre las aminas secundarias de los macrociclos modula el tamaño y flexibilidad de las cajas metal-orgánicas de Cu(II). Así la caja formada por el macrociclo con cadenas pentametilénicas tiene un volumen disponible de alrededor de 100 Å<sup>3</sup> y podrá alojar en su interior de forma óptima sustratos que ocupen no más de un 60% de este espacio.<sup>15</sup> Una molécula de agua, con un volumen de aproximadamente 40 Å<sup>3</sup>, podría ser un sustrato adecuado para alojarse en el interior de esta caja. Las cajas formadas por los macrociclos más grandes podrán, en principio alojar, sustratos de mayor tamaño. También hay que considerar que, como se ha discutido previamente, en función de si el número de átomos de carbono en las cadenas es par o impar a conformación de las cajas y el volumen disponible en ellas cambian.

En las siguientes secciones se van a estudiar distintos ejemplos de encapsulación de sustratos por estas cajas. Los estudios se van a hacer por difracción de rayos X de monocristal, espectrometría de masas y espectroscopia UV-Visible. La técnica de RMN podría ser adecuada para estos estudios, sin embargo aunque los Cu(II) están acoplados antiferromagnéticamente, su contribución paramagnética residual impide realizar estudios convencionales de <sup>1</sup>H-RMN o <sup>13</sup>C-RMN.

### 7.3.2.1. Encapsulación de moléculas de disolvente en el complejo $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$ .

Como se ha indicado previamente, el pequeño tamaño de la cavidad macrocíclica del complejo  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$  hace que solo se pueden encapsular en ella moléculas pequeñas, por lo que una primera opción se intentó encapsular moléculas de disolventes, las cuales están presentes en la síntesis del complejo y podrían, en principio, acceder fácilmente al interior de la cavidad.

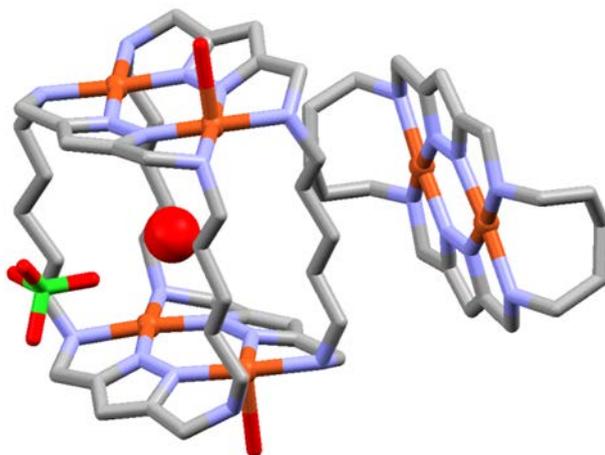
**L4** es soluble en disolución acuosa ligeramente ácida, en DMSO o en alcoholes por lo que se realizaron las síntesis en agua, DMSO, metanol, etanol, propanol y butanol en las mismas condiciones experimentales que se emplearon para obtener las cajas vacías. Estas condiciones son básicamente concentraciones superiores a 0.01 M del receptor y adición lenta de las sales de Cu(II). En el caso de las síntesis realizadas en agua en las que se parte de una disolución ácida del receptor y de la sal de Cu(II), se debe adicionar base lentamente hasta alcanzar valores de pH de 6 o superiores.

Sin embargo, en la síntesis realizada en DMSO se obtuvo la caja [4+2] vacía, en etanol, propanol y butanol se obtuvieron solamente complejos [2+1], y solamente cuando se realizó la síntesis del complejo en disolución acuosa se obtuvieron cristales donde se encontraba encapsulada una molécula de agua.

La estructura cristalina de  $(\text{H}_2\text{O}@[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2(\text{ClO}_4)_2])[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L4})(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (**CR7-12**) está formada por una mezcla de un complejo [4+2] y un complejo [2+1]. Las cajas contienen una molécula de agua que se encuentra en la parte central de la cavidad y que, sorprendentemente, no está formando enlaces de hidrógeno con ningún componente de la caja. El único posible contacto que se

establece es un enlace de hidrógeno largo con un perclorato situado en el exterior. De hecho, la molécula de agua está ligeramente desplazada (0.149 Å) desde el centro de la caja hacia el perclorato.

El hueco existente en la caja es suficientemente grande para alojar sin tensiones a la molécula de agua, por lo que las cadenas de los macrociclos no están tensionadas y tienen una conformación análoga a la que presentan en la caja metal-orgánica vacía (figura 7.22).

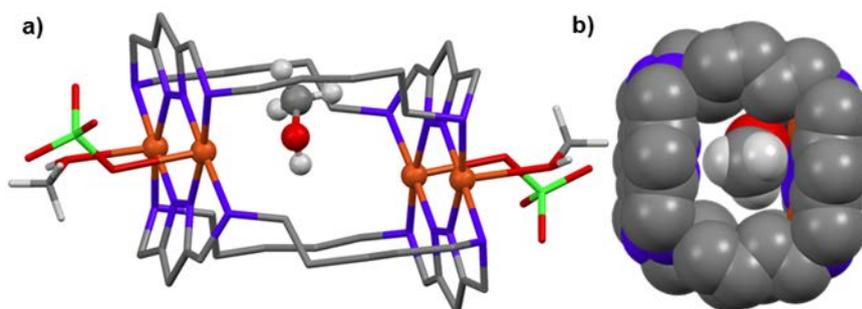


**Figura 7.22.** Representación de las unidades  $(\text{H}_2\text{O}@[Cu_4(\text{H}_2\text{L4})_2(\text{ClO}_4)_2]) [Cu_2(\text{H}_2\text{L4})(\text{ClO}_4)]$  del cristal **CR7-12**.

Cuando la síntesis del complejo se realizó utilizando metanol como disolvente se obtuvieron cristales en los que una molécula de metanol se encuentra encapsulada dentro de la cavidad.

Los cristales de fórmula  $(\text{CH}_3\text{OH}@[Cu_4(\text{H}_2\text{L4})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2])(\text{ClO}_4)_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (**CR7-13**) constan de un complejo  $[Cu_4(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$  el cual contienen una molécula de metanol situada en el interior de la caja. Los iones Cu(II) coordinan en las posiciones axiales a dos aniones perclorato y dos moléculas de metanol (figura 7.23).

La molécula de metanol encapsulada no está situada en el centro de la cavidad, sino que está situada de forma que el grupo OH está próximo a uno de los átomos de Cu(II) ( $d(\text{Cu1-O1M}) = 2.905 \text{ \AA}$ ), mientras que la distancia al Cu(II) opuesto es mayor ( $d(\text{Cu2-O1M}) = 4.506 \text{ \AA}$ ). La distancia entre el Cu1 y el grupo OH del metanol es demasiado larga para ser considerado como un enlace de coordinación y se puede considerar más bien como una interacción ion-dipolo entre el Cu(II) y la moléculas de metanol. La molécula de metanol es más voluminosa que la molécula de agua y, en este caso, las cadenas hidrocarbonadas de los receptores se encuentran deformadas para así adaptar el hueco de la caja al metanol. El ensanchamiento de la cavidad hace que se acorte la longitud de la caja y si comparamos las dimensiones de la caja que incluye metanol ( $6.904 \times 6.596 \times 3.199 \text{ \AA}$ ) con las de la caja vacía con las cadenas hidrocarbonadas sin deformar ( $7.555 \times 6.583 \times 3.214 \text{ \AA}$ ), vemos que la diferencia en la longitud de la caja es de  $0.65 \text{ \AA}$ .



**Figura 7.23.** a) Representación del cristal **CR7-13**. b) Representación en “spacefill”. Los hidrógenos de los macrociclos se han omitido.

### 7.3.2.2. Interacción de la caja metalocaja $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$ con aniones haluro. Encapsulación selectiva de cloruros en el complejo $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$ .

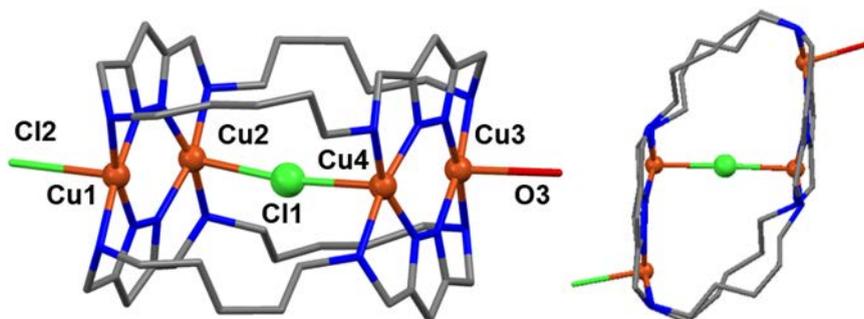
Una de las características más interesantes de las cajas metalo-orgánicas [4+2] de Cu(II) de **L4** resultó ser la encapsulación selectiva de aniones cloruro frente a los otros aniones haluro, fluoruro, bromuro o yoduro. Éste encapsulamiento selectivo se pudo comprobar por las estructuras cristalinas obtenidas, los estudios de espectroscopia UV-visible y los espectros de masas.

Para la obtención de los cristales, se partió de disoluciones acuosas a pH 7 o en metanol del complejo  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$  a las que se adicionaron excesos (**L4**:Anión = 1:4) de fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro de tetrabutilamonio. Inicialmente se observa el color rojo de la disolución del complejo  $[\text{Cu}_4(\text{L4H}_2)_2]^{4+}$  y a continuación cambia hacia color azul cuando la sal añadida contiene cloruro. Sin embargo, el color rojo se mantiene cuando se adicionan el resto de aniones.

Los cristales obtenidos respondían a la fórmula  $(\text{Cl}@\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O}))\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (**CR7-14**) (figura 7.24) y resultaron ser adecuados para ser examinados por difracción de rayos X de monocristal.

La estructura muestra que un anión cloruro se encuentra en el interior de la cavidad coordinando axialmente, como ligando puente, a dos iones Cu(II) que están situados en posiciones opuestas de dos caras de la caja. El cloruro se encuentra en dos posiciones distintas, con una ocupación del 50 % cada una, y está situado por encima o por debajo del eje que une los dos átomos de Cu(II) ( $d(\text{Cu}2-\text{Cl}1a) = 2.665(3) \text{ \AA}$ ,  $d(\text{Cu}2-\text{Cl}1b) = 2.629(2) \text{ \AA}$ ,  $d(\text{Cu}4-\text{Cl}1a) = 2.624(3) \text{ \AA}$ ,  $d(\text{Cu}4-\text{Cl}1b) = 2.615(2) \text{ \AA}$ ).

El ángulo Cu(II)-Cl-Cu(II) es de  $162.7^\circ$  en una de las posiciones, y  $171.2^\circ$  en la otra.



**Figura 7.24.** Vistas lateral y superior del catión  $\text{Cl}@\text{[Cu}_4(\text{L4H.2})_2\text{Cl(H}_2\text{O)}]^{2+}$  del cristal **CR7-14**.

La coordinación del cloruro hace que la caja se deforme. Las dos caras de la caja formadas por los pirazolatos y los iones Cu(II) se desplazan, quedando enfrentados los iones Cu(II) opuestos que originalmente se situaban en diagonal.

Las cadenas hidrocarbonadas se encuentran muy torsionadas (ángulos de torsión de alrededor de  $60^\circ$ ) y presentan dos posibles posiciones debido a las dos posiciones que puede tener el cloruro del interior.

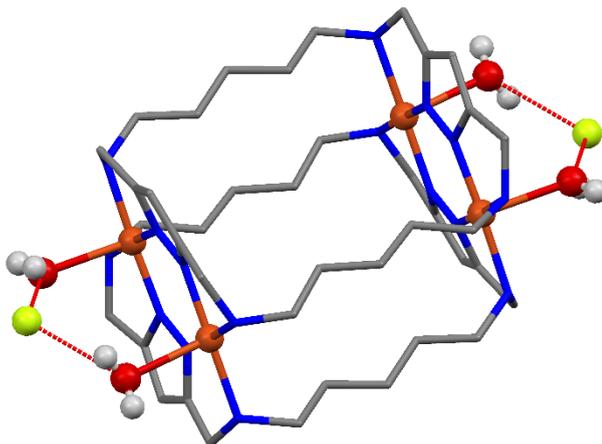
Un cloruro o una molécula de agua situados en el exterior de la caja ocupan las posiciones axiales de los dos átomos de Cu(II) restantes ( $d(\text{Cu1-Cl2}) = 2.649(2) \text{ \AA}$ ,  $d(\text{Cu3-O3}) = 2.501(3) \text{ \AA}$ ).

Una vez obtenida esta estructura cristalina se procedió a la obtención de cristales con los otros aniones haluro. Para ello, se dejaron evaporar lentamente disoluciones acuosas que contenían **L4**, dos equivalentes de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  exceso de fluoruro, bromuro o yoduro de tetrabutilamonio. En el caso de la disolución de fluoruro se obtuvieron cristales de mala calidad que aunque se pudieron resolver

por difracción de rayos X, se recrystalizaron con hexafluorofosfato potásico ( $\text{KPF}_6$ ); como es sabido el  $\text{PF}_6^-$  es un anión voluminoso no coordinante que favorece los procesos de cristalización.

Este procedimiento no funcionó para el bromuro, por lo que en este caso, se realizó una segunda síntesis en la que se disolvió la amina libre **L4** en agua acidificando con ácido bromhídrico y a continuación se adicionaron dos equivalentes de  $\text{CuBr}_2$ .

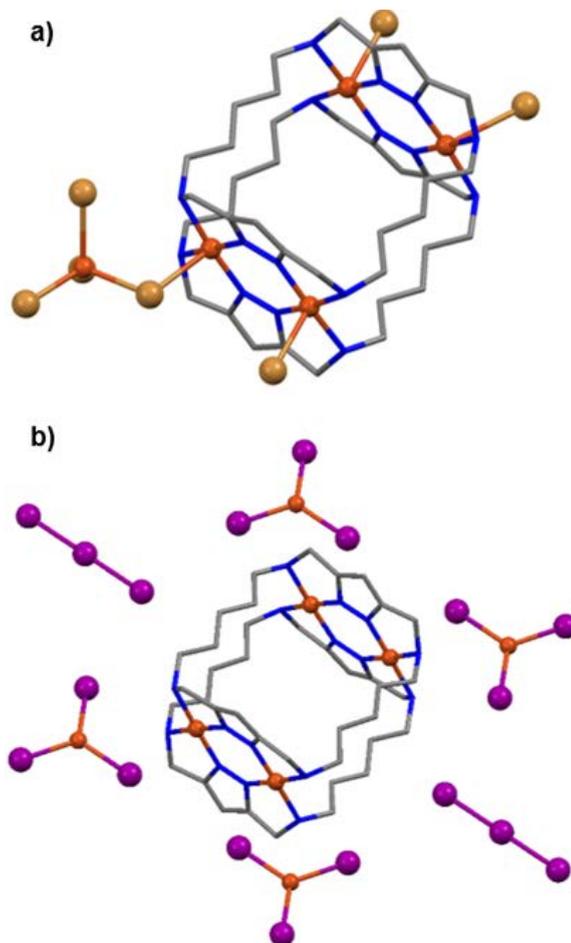
La estructura del compuesto  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2(\text{H}_2\text{O})_4]\text{F}_2(\text{PF}_6)_2 \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$  (**CR7-15**), consiste en complejos  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$  en los cuales las posiciones axiales de la esferas de coordinación de los átomos de cobre están ocupadas por moléculas de agua que se sitúan en el exterior de la caja. La caja se encuentra completamente vacía y los aniones fluoruro y hexafluorofosfato se encuentran formando una red de enlaces de hidrógenos con las aguas de cristalización (figura 7.25).



**Figura 7.25.** Representación del catión  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{4+}$  del cristal **CR7-15**.

Los cristales que contienen bromuro (**CR7-16**) de fórmula  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2\text{Br}_3(\text{CuBr}_4)]([\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L4})]_2\text{Br}_3)$ , son una mezcla de complejos [4+2] y [2+1]. Los complejos  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2]^{4+}$  coordinan en las posiciones

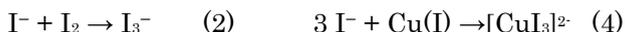
axiales exteriores a tres aniones bromuro y un anión  $[\text{CuBr}_4]^{2-}$ . La presencia del  $[\text{CuBr}_4]^{2-}$  puede ser debida a un pequeño exceso de  $\text{Cu(II)}$  o a que parte del  $\text{Cu(II)}$  no haya formado complejos con **L4**. La cavidad del complejo se encuentra vacía igual que en el caso del fluoruro. También están presentes dos complejos  $[2+1]$  y tres aniones bromuro por cada caja  $[4+2]$  (figura 7.26 a).



**Figura 7.26.** a) Representación del catión  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2\text{Br}_3(\text{CuBr}_4)]$  del cristal CR7-16. b) Representación del cristal (CR7-17).

La estructura de los cristales obtenidos al adicionar un exceso de yoduro de fórmula  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2](\text{I})(\text{I}_3)(\text{CuI}_3) \cdot \text{H}_2\text{O}(\text{CR7-17})$ , consiste en una caja [4+2] vacía, un anión yoduro, un anión triyoduro ( $\text{I}_3^-$ ), un anión triyodocuprato(I) ( $[\text{CuI}_3]^{2-}$ ) y una molécula de agua.

La formación del  $\text{I}_3^-$  y del  $[\text{CuI}_3]^{2-}$  se debe a un proceso redox donde los aniones yoduro se han oxidado para formar el triyoduro, y un ion Cu(II) se ha reducido a Cu(I) que posteriormente reacciona con tres yoduros para formar el  $[\text{CuI}_3]^{2-}$ .



La caja se encuentra vacía estando los aniones  $[\text{CuI}_3]^{2-}$  situados cerca de los Cu(II) y los aniones triyoduro en los huecos entre las cajas (figura 7.26 b).

Aparte de los estudios de difracción de rayos X, se realizaron estudios de espectrometría de masas EM-ESI(+) de alta resolución de la disolución inicial a partir de la cual se formaron los cristales con cloruro.

En los espectros de masas se observan picos a valores de  $m/z$  de 353.0892, 547.1182 y 1129.2057 correspondientes a las especies  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2\text{Cl}]^{3+}$ ,  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2\text{Cl}_2]^{2+}$  y  $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L4})_2\text{Cl}_3]^+$ .

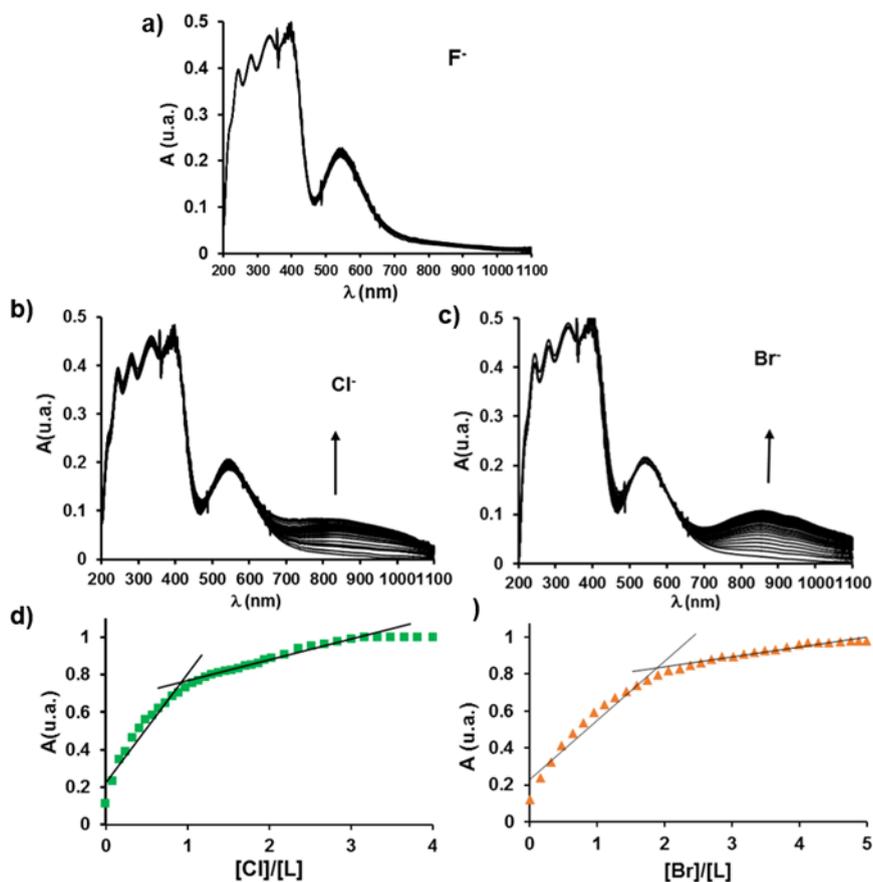
También se realizaron estudios de espectroscopía UV-visible registrando los espectros de las disoluciones resultantes al adicionar cantidades crecientes de la sal de tetrabutylamonio de cada anión haluro a una disolución acuosa de la caja [4+2] de concentración 0.001 M a pH 7. Los espectros muestran que mientras que la adición de fluoruro no produce cambios en el espectro UV-visible sugiriendo que los fluoruros no interaccionan con la caja (figura 7.27), la adición de

---

cloruro conlleva la aparición de una banda ancha centrada a 812 nm que puede atribuirse a la coordinación del Cl con los iones Cu(II). La adición del primer equivalente produce un aumento grande de la señal. La adición de un segundo y tercer equivalente aumenta la intensidad de la banda pero en mucha menor medida. Esto parece indicar que el primer equivalente de cloruro adicionado es encapsulado por la caja coordinando con los dos Cu(II). Mientras que los siguientes aniones cloruro coordinarán con los dos iones Cu(II) restantes hacia el exterior de la caja.

Cuando se adiciona la sal de bromuro aparece en el espectro una banda centrada a 855 nm debida a la coordinación de los aniones bromuro con el Cu(II). Esta banda aumenta de intensidad de forma acusada hasta una relación molar caja:bromuro 1:2. La absorbancia continua aumentando hasta una relación caja:bromuro de 1:4, manteniéndose constante al adicionar un quinto equivalente. Esto se puede explicar considerando que los cuatro bromuros coordinan con los Cu(II) hacia el exterior de la caja.

El anión yoduro no pudo ser estudiado ya que al adicionarlo a la disolución se produjo la aparición de un precipitado debido a la posible formación de triyoduro o de I<sub>2</sub>.



**Figura 7.27.** Espectros UV-visible de disoluciones acuosas 0.002 M del complejo  $[Cu_4(H_4L_4)_2](ClO_4)_4 = L$ , al adicionar: a) fluoruro, b) cloruro y c) bromuro. d) Representación de la absorbancia normalizada a 812 nm frente al cociente  $[Cl^-]/[L]$ . e) Representación de la absorbancia normalizada a 855 nm frente al cociente  $[Br^-]/[L]$ .

### 7.3.3. Encapsulación del anión $[\text{Cu}(\text{ox})_2]^{2-}$ en el interior del complejo $[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L5})_2]^{4+}$ .

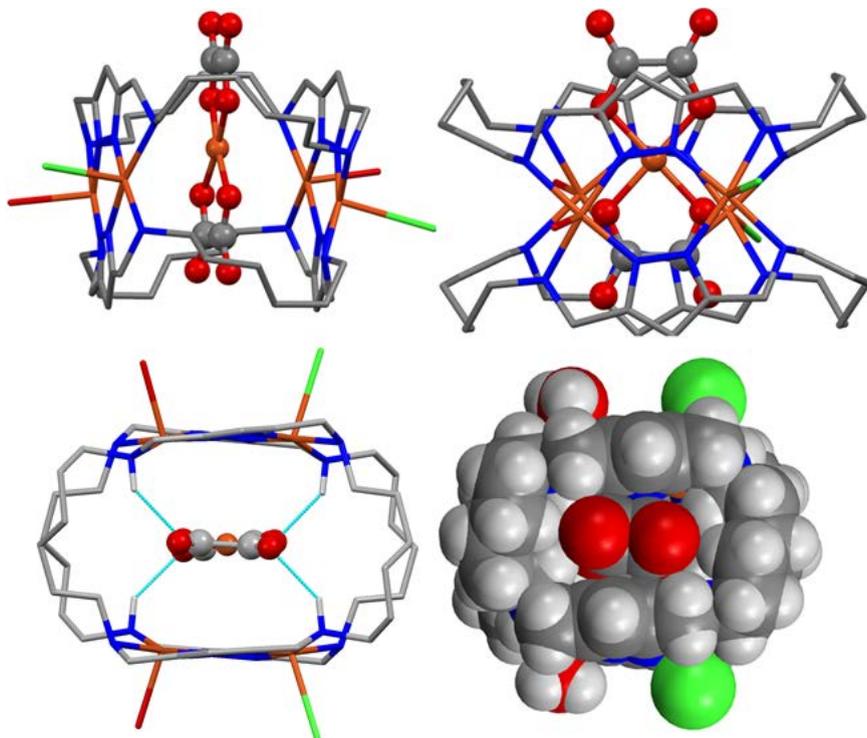
Las cajas [4+2] formadas a partir de los receptores con cadenas hidrocarbonadas mayores (**L5**, **L6** y **L7**) ofrecen la posibilidad de encapsular sustratos de mayor tamaño.

En un primer intento de encapsular aniones mayores se estudió el anión oxalato ( $\text{ox}^{2-}$ ). El anión oxalato está formado por la fusión de dos grupos carboxilato y posee carga  $-2$ . Es un ligando que ofrece múltiples modos de coordinación. Teniendo en cuenta estas características así como su tamaño, se pensó que el anión oxalato podría ser adecuado para incorporarse en el interior de la caja metalo-orgánica del ligando de cadenas hexametilénicas (**L5**) coordinando a su vez a iones  $\text{Cu}(\text{II})$  situados en caras opuestas.

Para ello, se adicionó un exceso de oxalato (**L5** :  $\text{ox}^{2-}$  = 1:5) a una disolución donde se había preformado la caja [4+2] acidificando con  $\text{HCl}$  una disolución de **L5** en forma de amina, y dos equivalentes de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Posteriormente, se llevó a  $\text{pH}$  7 con  $\text{NaOH}$ . Al evaporar lentamente la disolución se obtuvieron cristales rojos de fórmula  $(\text{Cu}(\text{ox})_2)@[\text{Cu}_4(\text{H}_2\text{L5})_2](\text{Cl})_2 \cdot 13.75\text{H}_2\text{O}$  (**CR7-18**).

La estructura cristalina **CR7-18** consta de una caja [4+2], en cuyo interior se dispone un anión  $[\text{Cu}(\text{ox})_2]^{2-}$  (figura 7.28) de geometría cuadrada.

La formación del anión  $[\text{Cu}(\text{ox})_2]^{2-}$  puede deberse a que el exceso de oxalato utilizado en la síntesis haya sido capaz de competir con **L5** por la formación de complejos.



**Figura 7.28.** Representaciones del catión  $(\text{Cu}(\text{ox})_2)@[\text{Cu}_4(\text{H}\cdot 2\text{L5})_2]^{2+}$ .

El anión  $[\text{Cu}(\text{ox})_2]^{2-}$  se encuentra situado en el medio de la caja pero ligeramente desplazado hacia una de las paredes hidrófobas de la caja (figura 7.30). Las cadenas hidrocarbonadas de los macrociclos están deformadas ya que ha habido un proceso de adaptación del complejo al tamaño y forma del anión  $[\text{Cu}(\text{ox})_2]^{2-}$ . La torsión de las cadenas hace que cuatro de las aminas secundarias de los receptores (N1, N5, N12 y N16) estén orientadas hacia el interior de la cavidad formando enlaces de hidrógeno con cuatro de los oxígenos de los oxalatos ( $d(\text{N1}\cdot\text{H1}\cdots\text{O8C}) = 2.307 \text{ \AA}$ ,  $d(\text{N5}\cdot\text{H5}\cdots\text{O5C}) = 2.244 \text{ \AA}$ ,  $d(\text{N12}\cdot\text{H12}\cdots\text{O3C}) = 2.156 \text{ \AA}$ ,  $d(\text{N16}\cdot\text{H16}\cdots\text{O2C}) = 2.170 \text{ \AA}$ ).

De esta forma, el anión  $[\text{Cu}(\text{ox})_2]^{2-}$  se encuentra estabilizado en el interior de la cavidad tanto por la formación de cuatro enlaces de

hidrógeno con las aminas secundarias como por las atracciones electrostáticas que se crean con las dos caras de la caja cargadas positivamente, donde se ubican las unidades complejas binucleares.

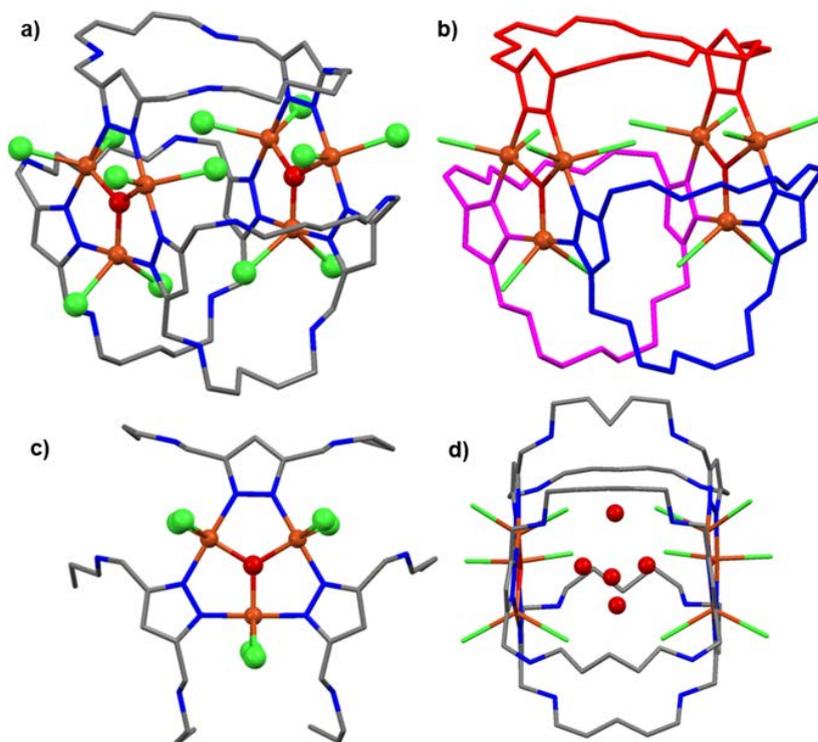
#### 7.3.4. Formación de Cajas [6+3] con los receptores L4 y L6.

Una vez conocida la química de coordinación del Cu(II) con los receptores L4-L7 a valores de pH superiores 4, se procedió a analizar la formación de complejos a valores de pH más ácidos. Los estudios potenciométricos indican que los complejos [2+1] y [4+2] no se forman a valores de pH inferiores a 4, ya que partir de ese pH se produce la protonación de las aminas secundarias de los receptores, lo que impide que éstas coordinen a los iones Cu(II).

Teniendo en cuenta todo esto, se propuso el estudio de la formación de complejos a pH 3, pH en el que los grupos amino de los macrociclos están protonados y los iones Cu(II) pueden coordinarse sólo a través de los anillos de pirazol. El pirazol en medios no muy ácidos como éste y en presencia de cationes metálicos puede desprotonarse para formar el anión pirazolato, el cual puede actuar como ligando bidentado.<sup>1,16-20</sup>

Para ello se procedió a la formación de los complejos [4+2] con L4 en disolución acuosa siguiendo el procedimiento general antes discutido, y posteriormente se llevó la disolución a pH 3 adicionando HCl. La disolución pasó de un color rojo, característico de las cajas, a un color verde pálido. Al dejar evaporar esta disolución se obtuvieron cristales de coloración verdosa de fórmula  $[\text{Cu}_6(\text{H}_2\text{L4})_3\text{Cl}_{11}(\text{OH})_2]_2\text{Cl}_{10} \cdot 17\text{H}_2\text{O}$  (CR7-19) que conforman un nuevo tipo de caja [6+3]. Esta caja es un trímero hexanuclear de Cu(II) que consta de tres receptores L4 con todas las aminas secundarias protonadas y los anillos de pirazol en forma de pirazolato (figura 7.32). Al igual que en la caja [4+2], dos de las caras están formadas por los átomos de Cu(II) que coordinan con los

pirazolatos. En cada cara los tres pirazolatos, pertenecientes cada uno a un receptor, actúan como ligandos puentes  $\eta^1:\eta^1$ -bis(monodentados) coordinando a los tres Cu(II) que se disponen en forma de triángulo (figura 7.29). Cada ion Cu(II) enlaza con dos pirazolatos de dos receptores diferentes. Aparte de a los átomos de nitrógeno de los anillos pirazolato, los tres Cu(II) están coordinados a un anión hidroxilo  $\text{OH}^-$  que se sitúa en el centro del triángulo actuando como un ligando tridentado  $\mu^3\text{-OH}$  (Figura 7.29 c).

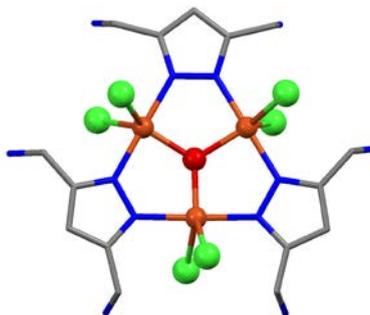


**Figura 7.29.** a) Representación del complejo hexanuclear  $[\text{Cu}_6(\text{H}_2\text{L4})_3\text{Cl}_{11}(\text{OH})_2]^{10+}$ . b) Representación con los diferentes receptores coloreados. c) Vista frontal. d) Vista lateral con las moléculas de agua incluidas en la cavidad.

Cada Cu(II) está finalmente unido a dos aniones cloruro que completan una geometría de coordinación de tipo bipirámide trigonal

distorsionada en la que las posiciones axiales están ocupadas por nitrógenos de los anillos pirazolato (figura 7.32). Las distancias de enlace más largas corresponden a los enlaces Cu(II)-Cl que tienen unas distancias comprendidas entre 2.565 y 2.438 Å, las distancias de enlace de los Cu(II) con el OH<sup>-</sup> oscilan entre 1.954 y 1.899 Å y las distancias Cu(II)-N(pz) fluctúan entre 1.92 y 1.99 Å.

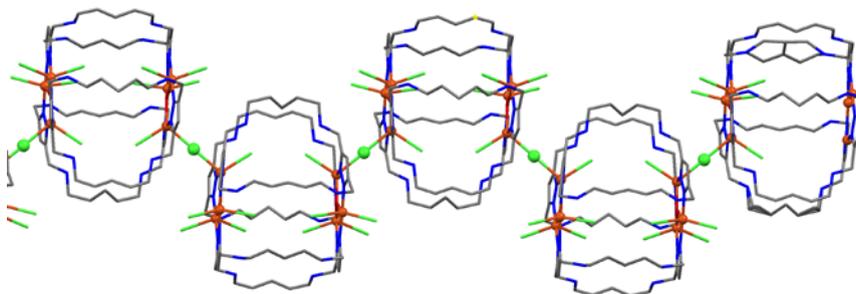
La formación de este tipo de complejos triangulares ya se había descrito anteriormente, siendo los iones metálicos más estudiados Ag(I), Cu(I) y Au(I) que son interesantes debido a sus propiedades fosforescentes y fluorescentes.<sup>21-30</sup> Los precedentes bibliográficos de triángulos de Cu(II) y pirazol suelen siempre incluir el grupo hidroxilo en el medio.<sup>31-39</sup> Sin embargo, hay muy pocos ejemplos en los que se han descrito complejos hexanucleares que contengan dos triángulos en la misma estructura.<sup>40-42</sup> Por otra parte, en todos los sistemas descritos hasta ahora, los ligandos de pirazol utilizados han sido de naturaleza acíclica y no macrocíclica como en este caso (figura 7.30).



**Figura 7.30.** Representación del trímero triangular formado por las unidades pirazolato y tres iones Cu(II).

Las otras caras de las cajas están delimitadas por las cadenas hidrocarbonadas de los receptores, las cuales están deformadas.

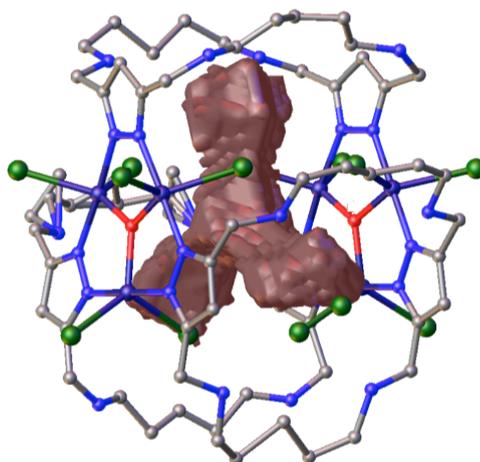
Las cajas están unidas entre sí a través de uno de los aniones cloruro (Cl3) que está enlazado a dos Cu(II) (Cu2) de dos cajas diferentes formando un polímero de coordinación monodimensional (figura 7.31).



**Figura 7.31.** Vista de un polímero de coordinación del cristal **CR7-19**.

Seis de los aniones cloruro enlazados a los átomos de Cu(II) en posición ecuatorial se orientan hacia el interior de la caja. En el resto del espacio disponible en la caja se incluyen cinco moléculas de agua (una de ellas ocupando tres posiciones diferentes con porcentaje de ocupación del 33%). El volumen accesible calculado para disolventes en la caja es de  $209 \text{ \AA}^3$  que es el doble que el que tienen las cajas [4+2] del receptor **L4** (figura 7.32).

La cavidad macrocíclica tiene una forma triangular que coincide con la posición de las moléculas de agua que se encuentran encapsuladas. Esta forma triangular se debe a que los aniones cloruro ocupan una parte de ésta cavidad. El interior de la caja debido a la presencia de los aniones cloruro tiene un carácter electronegativo, que solo permitirá la entrada de moléculas electropositivas o moléculas de disolventes que puedan formar enlaces de hidrógeno con los cloruros. El tamaño y forma de la cavidad accesible hace difícil que entren sustratos grandes (figura 7.34).

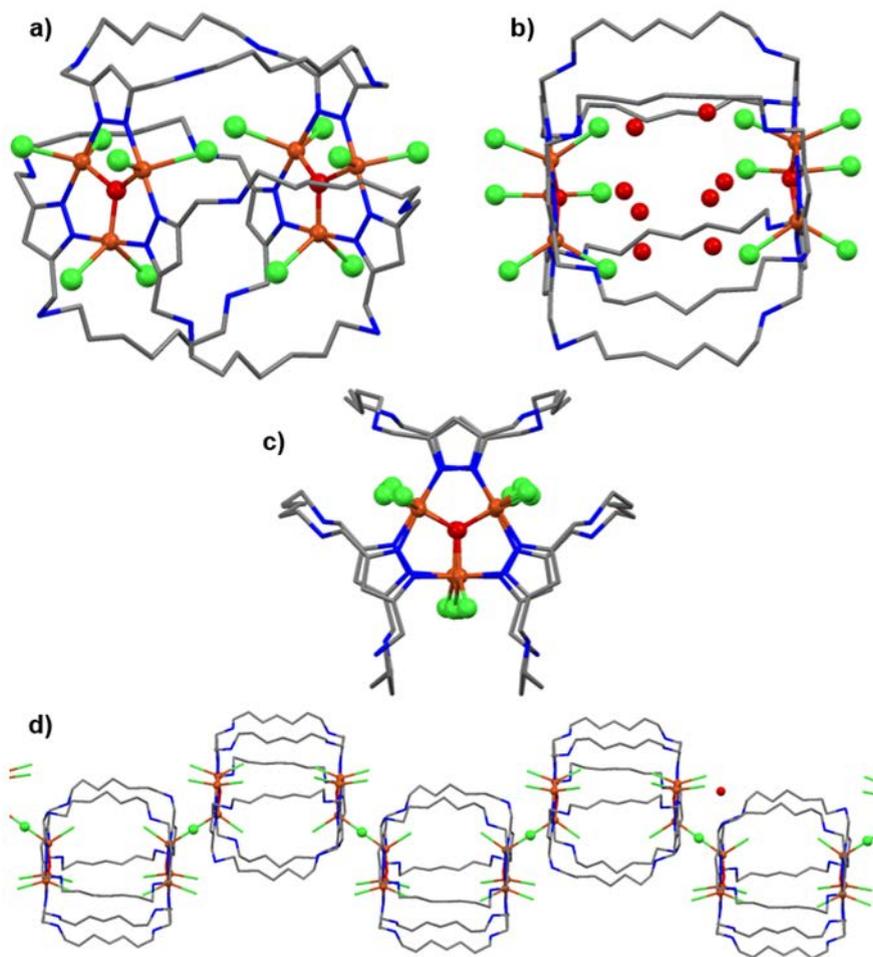


**Figura 7.32.** Representación de la cavidad accesible calculada para la caja [6+3] formada con el receptor **L4**.

Una vez obtenida la caja [6+3] con el receptor **L4** se procedió a la síntesis y cristalización de las correspondientes cajas de los receptores **L5-L7**. Estos receptores, al tener cadenas hidrocarbonadas más largas, podrán formar cajas con cavidades de mayor tamaño.

La estructura cristalina del compuesto de fórmula  $[\text{Cu}_6(\text{H}_2\text{L6})_3\text{Cl}_{11}(\text{OH})_2]_2\text{Cl}_{10} \cdot 13\text{H}_2\text{O}$  (**Cr7-20**), tiene como única diferencia la cavidad accesible, que en este caso tiene un volumen de  $440.9 \text{ \AA}^3$ , el doble que en el caso de la caja [6+3] del receptor **L4**. Al ser más grande, en su cavidad se encuentran encapsuladas diez moléculas de agua, el doble de las incluidas en la caja correspondiente de **L4**. Algunas de éstas moléculas de agua no tiene una ocupación completa y se encuentran desordenadas en varias posiciones (figura 7.33).

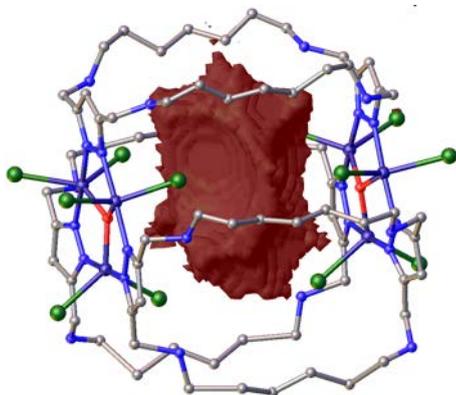
La forma de la cavidad es diferente a la del receptor **L4** ya que la separación entre los cloruros que se encuentran opuestos en la cavidad es mayor (figura 7.34).



**Figura 7.33.** a) y c) Representaciones del complejo  $[\text{Cu}_6(\text{H}_2\text{L6})_3\text{Cl}_{11}(\text{OH})_2]_2$ . b) Vista lateral con las moléculas de agua incluidas en la cavidad. d) Vista del polímero unidimensional.

De igual manera que con la caja formada por el receptor **L4**, cada caja [6+3] está conectada a través de dos cloruros a otras cajas contiguas formando un polímero de coordinación monodimensional (figura 7.33.d).

A pesar de haber realizado numerosos intentos, hasta ahora no se ha podido cristalizar cajas [6+3] de los receptores **L5** y **L7**.



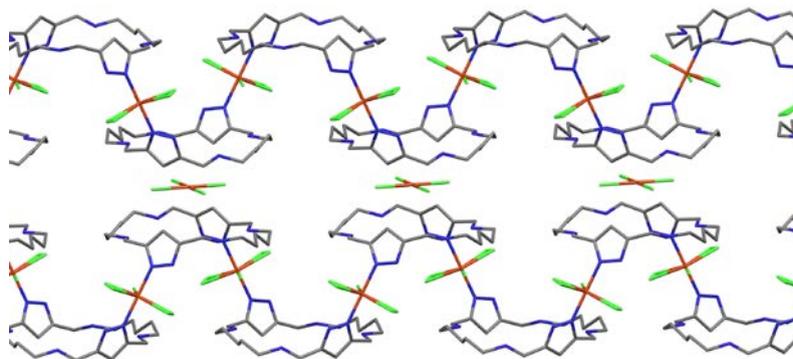
**Figura 7.34.** Representación de la cavidad accesible calculada para la caja [6+3] formada con el receptor **L6**.

### 7.3.5. Formación de Polímeros de coordinación con los receptores L4-L7.

Para completar el estudio de la química de coordinación del Cu(II) con los receptores **L4-L7** se procedió a analizar la formación de complejos a valores de pH muy ácidos ( $\text{pH} < 3$ ). A estos valores de pH el pirazol no se desprotona en presencia de Cu(II) y solo puede actuar como ligando monodentado.<sup>20</sup>

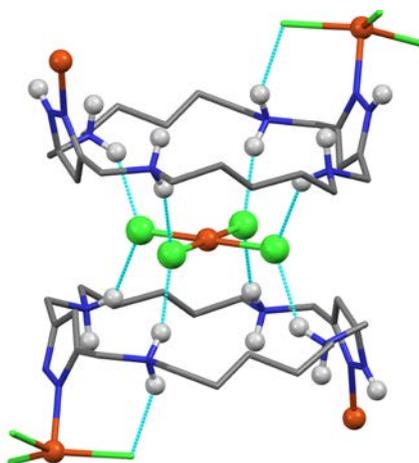
Se prepararon diferentes disoluciones acuosas de los macrociclos **L4-L7** acidificadas a pH 2 con HCl, a las que se añadió dos equivalentes de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

A partir de la disolución del receptor **L4** se obtuvieron unos cristales de color verde de fórmula empírica  $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{L4})\text{Cl}_3]_2(\text{ClO}_4)_4[\text{CuCl}_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (**CR7-21**). Los cristales consisten en macrociclos **L4** con las cuatro aminas secundarias protonadas que coordinan, a través de cada unidad de pirazol, a un átomo de Cu(II) formando una estructura polimérica unidimensional. Los pirazoles se encuentran en su forma neutra y actúan como ligandos monodentados. Cada átomo de Cu(II) tiene geometría de bipirámide trigonal situándose en las posiciones ecuatoriales y coordina tres aniones cloruro ( $d(\text{Cu1-Cl}) = 2.408(1)$  y  $2.347(1) \text{ \AA}$ ), mientras que las posiciones axiales, más cortas, están ocupadas por los átomos de nitrógeno de los pirazoles ( $d(\text{Cu1-N1}) = 2.007(1) \text{ \AA}$ ) (figura 7.35). Cada macrociclo de la cadena está girado  $68.3^\circ$  respecto al anterior.



**Figura 7.35.** Representación de dos cadenas poliméricas entre las que se encuentran los aniones  $(\text{CuCl}_4)^{2-}$ .

Un anión  $[\text{CuCl}_4]^{2-}$  está interaccionando entre dos unidades macrocíclicas de dos cadenas poliméricas diferentes de manera que las cuatro aminas secundarias protonadas de cada macrociclo forma un total de ocho enlaces de hidrógeno con los cloruros (figura 7.36).



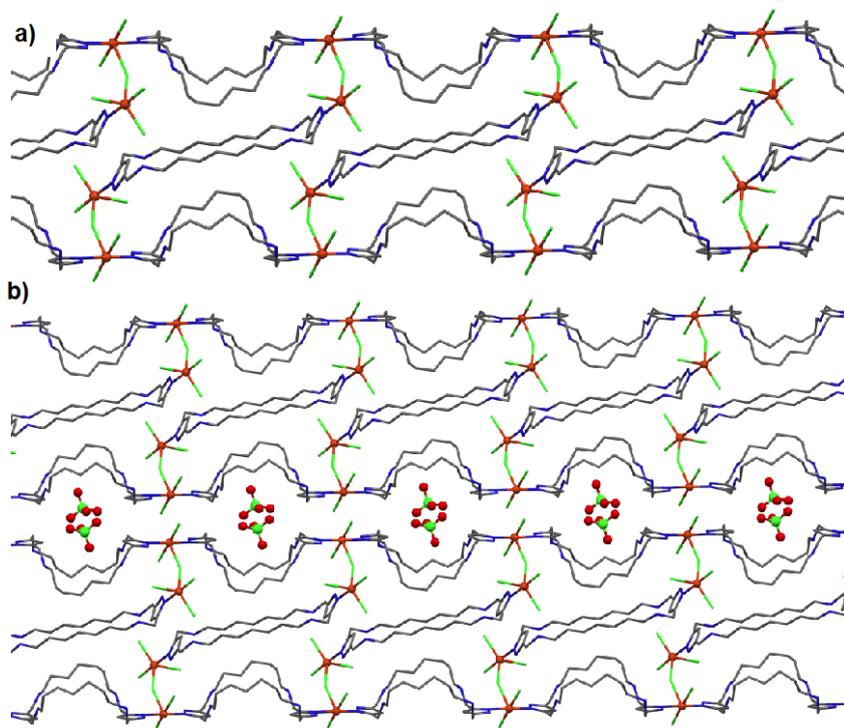
**Figura 7.36.** Representación de los enlaces de hidrógeno entre las aminas de los dos receptores y el anión  $(\text{CuCl}_4)^{2-}$ .

De la disolución de **L6** también se obtuvieron cristales que resultaron ser adecuados para su resolución por difracción de rayos X de monocristal. Los cristales de fórmula empírica  $[\text{Cu}_2(\text{H}_4\text{L}_6)_{1.5}\text{Cl}_5]\text{Cl}(\text{ClO}_4)_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (**CR7-22**), consisten en una cadena

polimérica donde macrociclos **L6**, con los grupos amino protonados, están interconectados por fragmentos  $\text{CuCl}_3^-$  unidos a átomos de nitrógeno de pirazoles de macrociclos vecinos actuando como ligandos monodentados. Cada Cu(II), al igual que en el caso anterior, está pentacoordinado con geometría de bipirámide trigonal comprimida, donde las posiciones ecuatoriales están ocupadas por los cloruros y las axiales por los átomos de nitrógeno de los anillos de pirazol. Sin embargo, en este caso, uno de los cloruros en posición ecuatorial coordina a su vez con otro Cu(II) que está coordinado por otro macrociclo diferente a los de la cadena. Este macrociclo actúa de puente generando otra cadena diferente que tiene una disposición inversa (figura 7.37).

Los macrociclos puente que unen las dos cadenas, también tienen las aminas protonadas, y se diferencian de los macrociclos en la disposición más tensionada que adoptan sus cadenas hidrocarbonadas. Por otra parte, los macrociclos de las cadenas poliméricas tienen las cadenas hidrocarbonadas dispuestas en forma cóncava.

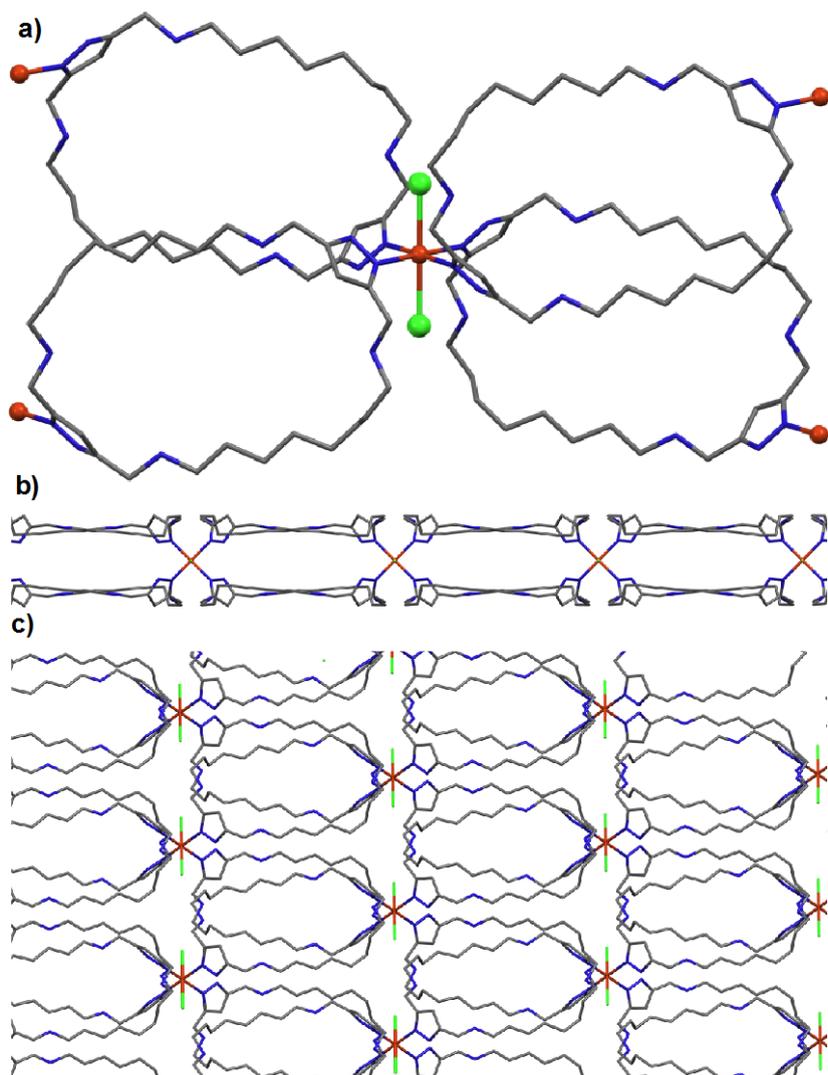
Los distintos fragmentos polímeros se apilan entre sí coincidiendo los macrociclos deformados uno sobre otro de forma que se generan cavidades grandes entre ellos. En dichas cavidades se alojan dos aniones perclorato y cuatro moléculas formando enlaces de hidrógeno con los grupos amonio de los macrociclos (figura 7.37).



**Figura 7.37.** a) Representación de una cadena polimérica del cristal **CR7-22**. b) Representación de dos cadenas poliméricas que contienen dos percloratos en las cavidades entre ellas.

En el caso de **L7** se obtuvieron cristales de fórmula  $[\text{Cu}(\text{H}_4\text{L7})_2\text{Cl}_2]_2 \text{Cl}(\text{ClO}_4)_{15} \cdot 30.332\text{H}_2\text{O}$ . (**CR7-23**).

La estructura molecular de **CR7-23** consiste en macrociclos **L7** con las cuatro aminas protonadas que se coordinan a través de los átomos de nitrógeno de los anillos de pirazol, que actúan como ligandos monodentados. Cada átomo de  $\text{Cu}(\text{II})$  está coordinado por cuatro receptores diferentes y cada receptor está unido a dos iones  $\text{Cu}(\text{II})$  distintos. De esta forma se forma un polímero de coordinación bidimensional (figura 7.38).



**Figura 7.38.** a) Representación de la coordinación de un Cu(II) con cuatro receptores **L7** y dos cloruros. b) Vista lateral del polímero bidimensional. c) Vista expandida de la estructura polimérica.

Los iones Cu(II) están hexacoordinados presentando una geometría octaédrica distorsionada axialmente. Los Cu(II) coordinan con cuatro átomos de nitrógeno de los anillos de pirazol, pertenecientes a cuatro macrociclos diferentes ( $d(\text{Cu1-N1}) = 2.034 \text{ \AA}$ ,  $d(\text{Cu1-N5}) = 2.048 \text{ \AA}$ ) en

las posiciones ecuatoriales y con dos aniones cloruro en las posiciones axiales ( $d(\text{Cu1-C11}) = 2.718 \text{ \AA}$ ,  $d(\text{Cu1-C12}) = 2.751 \text{ \AA}$ ).

Este cristal ofrece un nuevo modo de coordinación para los iones Cu(II) con este tipo de macrociclos, debido a que la relación Cu(II):**L7** es 1:2 y cada átomo de Cu(II) está coordinado por cuatro macrociclos diferentes.

#### 7.4. Bibliografía.

- (1) Escarti, F.; Miranda, C.; Lamarque, L.; Latorre, J.; Garcia-Espana, E.; Kumar, M.; Aran, V. J.; Navarro, P. *Chem. Commun.* **2002**, 936.
- (2) Sato, S.; Iida, J.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M. *Science* **2006**, *313*, 1273.
- (3) Mal, P.; Breiner, B.; Rissanen, K.; Nitschke, J. R. *Science* **2009**, *324*, 1697.
- (4) Meng, W.; Ronson, T. K.; Nitschke, J. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110*, 10531.
- (5) Conn, M. M.; Rebek, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647.
- (6) Cram, D. J. *Nature* **1992**, *356*, 29.
- (7) Nishioka, Y.; Yamaguchi, T.; Yoshizawa, M.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7000.
- (8) Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P. W. N. *M. Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734.
- (9) Kaphan, D. M.; Toste, F. D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9202.
- (10) Kang, J.; Hilmersson, G.; Santamaría, J.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3650.
- (11) Nishioka, Y.; Yamaguchi, T.; Kawano, M.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8160.
- (12) Wiester, M. J.; Ulmann, P. A.; Mirkin, C. A. *Angewandte Chemie* **2011**, *50*, 114.
- (13) Bencini, A.; Bianchi, A.; Garcia-España, E.; Micheloni, M.; Ramirez, J. A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 97.

- 
- (14) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. *C. J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 1349.
- (15) Mecozi, S.; Rebek, J. J. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1016.
- (16) Pitarch, J.; Clares, M. P.; Belda, R.; Costa, R.; Navarro, P.; Ortí, E.; Soriano, C.; García-españa, E. **2010**, 1.
- (17) Belda, R.; Pitarch-Jarque, J.; Soriano, C.; Llinares, J. M.; Blasco, S.; Ferrando-Soria, J.; García-España, E. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 10795.
- (18) Lamarque, L.; Navarro, P.; Miranda, C.; Aran, V. J.; Ochoa, C.; Escarti, F.; Garcia-España, E.; Latorre, J.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10560.
- (19) Miranda, C.; Escarti, F.; Lamarque, L.; Garcia-Espana, E.; Navarro, P.; Latorre, J.; Lloret, F.; Jimenez, H. R.; Yunta, M. J. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 189.
- (20) Pitarch-Jarque, J.; Belda, R.; Lloret, F.; Ferrando-Soria, J.; Navarro, P.; Lopera, A.; Garcia-Espana, E. *Dalton Trans.* **2015**, 44, 3378.
- (21) Zhang, J.-P.; Kitagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 907.
- (22) Zhan, S.-Z.; Li, M.; Zhou, X.-P.; Li, D.; Weng Ng, S. *RSC Adv.* **2011**, 1, 1457.
- (23) Raptis, R. G.; Fackler, J. P. *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 4179.
- (24) Yang, G.; Raptis, R. G. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 261.
- (25) Yang, G.; Baran, P.; Martínez, A. R.; Raptis, R. G. *Cryst. Growth Des.* **2013**, 13, 264.
- (26) Osuga, T.; Murase, T.; Hoshino, M.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 126, 11368.
- (27) Wang, J.-H.; Li, M.; Zheng, J.; Huang, X.-C.; Li, D. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9115.

- (28)Hettiarachchi, C. V.; Rawashdeh-Omary, M. A.; Korir, D.; Kohistani, J.; Yousufuddin, M.; Dias, H. V. R. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 13576.
- (29)Jahnke, A. C.; Pröpper, K.; Bronner, C.; Teichgräber, J.; Dechert, S.; John, M.; Wenger, O. S.; Meyer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2938.
- (30)Ni, W.-X.; Li, M.; Zheng, J.; Zhan, S.-Z.; Qiu, Y.-M.; Ng, S. W.; Li, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13472.
- (31)Rivera-Carrillo, M.; Chakraborty, I.; Mezei, G.; Webster, R. D.; Raptis, R. G. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 7644.
- (32)Davydenko, Y. M.; Demeshko, S.; Pavlenko, V. A.; Dechert, S.; Meyer, F.; Fritsky, I. O. *Z. anorg. allg. Chem.* **2013**, *639*, 1472.
- (33)Angaridis, P. A.; Baran, P.; Boča, R.; Cervantes-Lee, F.; Haase, W.; Mezei, G.; Raptis, R. G.; Werner, R. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2219.
- (34)Di Nicola, C.; Karabach, Y. Y.; Kirillov, A. M.; Monari, M.; Pandolfo, L.; Pettinari, C.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 221.
- (35)Casarin, M.; Corvaja, C.; di Nicola, C.; Falcomer, D.; Franco, L.; Monari, M.; Pandolfo, L.; Pettinari, C.; Piccinelli, F.; Tagliatesta, P. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 5865.
- (36)Di Nicola, C.; Garau, F.; Gazzano, M.; Monari, M.; Pandolfo, L.; Pettinari, C.; Pettinari, R. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 3120.
- (37)Casarin, M.; Corvaja, C.; Di Nicola, C.; Falcomer, D.; Franco, L.; Monari, M.; Pandolfo, L.; Pettinari, C.; Piccinelli, F. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 6265.
- (38)Alsalmeh, A.; Ghazzali, M.; Khan, R. A.; Al-Farhan, K.; Reedijk, J. *Polyhedron* **2014**, *75*, 64.

(39) Casarin, M.; Cingolani, A.; Di Nicola, C.; Falcomer, D.; Monari, M.; Pandolfo, L.; Pettinari, C. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 676.

(40) Mezei, G.; Rivera-Carrillo, M.; Raptis, R. G. *Dalton Trans.* **2007**, 37.

(41) Kamiyama, A.; Kajiwarra, T.; Ito, T. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 980.

(42) Sakai, K.; Yamada, Y.; Tsubomura, T.; Yabuki, M.; Yamaguchi, M. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 542.

## 7.5. Anexo A.

Tabla A.7.1. Datos cristalográficos para los compuestos 1-4.

Compuesto	CR7-1	CR7-2	CR7-3	CR7-4
<b>Fórmula</b>	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>51</sub> Cl <sub>3</sub> Cu <sub>3</sub> N <sub>12</sub> O <sub>12</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> Cu <sub>2</sub> I <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O
<b>Peso Molecular</b>	589.48	655.67	1068.79	795.44
<b>T (K)</b>	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
<b>Sist. cristalino</b>	triclinico	monoclinico	triclinico	monoclinico
<b>Grupo espacial</b>	P-1	C2/c	P-1	C2/c
<b>a (Å)</b>	8.9190(3)	12.9026(16)	10.5207(5)	19.2480(10)
<b>b (Å)</b>	9.3360(4)	19.679(3)	13.5283(9)	8.5160(3)
<b>c (Å)</b>	9.7410(3)	11.7722(18)	15.1583(11)	16.6500(12)
<b>α (°)</b>	65.970(2)	90	80.768(6)	90
<b>β (°)</b>	89.173(2)	115.252(17)	79.634(5)	92.821(2)
<b>γ (°)</b>	70.563(2)	90	77.674(5)	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	691.66(5)	2703.4(7)	2056.5(2)	2725.9(3)
<b>Z</b>	1	4	2	4
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.415	1.611	1.726	1.938
<b>λ (Å)</b>	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
<b>F(000)</b>	312	1360	1098	1552
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	0.293	1.633	1.807	3.855
<b>Θ range</b>	4.89 a 50°	6.52 a 50°	6.47 a 50°	5.23 a 50°
<b>Refls. totales</b>	4750	5047	17194	4297
<b>Refls. únicas</b>	2440	2371	7216	2360
<b>R(int)</b>	0.0247	0.0488	0.0397	0.0372
<b>restr/param</b>	8/221	2/179	311/685	0/159
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0507	0.0459	0.0525	0.0445
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1403	0.1193	0.1441	0.1328
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.033	1.051	1.025	1.019

Tabla A.7.2. Datos cristalográficos para los compuestos 5-8.

Compuesto	CR7-5	CR7-6	CR7-7	CR7-8
<b>Fórmula</b>	C <sub>40</sub> H <sub>70</sub> Cl <sub>4</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>16</sub> O <sub>17</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> Br <sub>3</sub> Cu <sub>3</sub> N <sub>8</sub>	C <sub>60</sub> H <sub>84</sub> Cl <sub>4</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>20</sub> O <sub>16</sub>	C <sub>40</sub> H <sub>72</sub> Cl <sub>4</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>16</sub> O <sub>18.33</sub>
<b>Peso Molecular</b>	1443.08	816.9	1737.43	1466.45
<b>T (K)</b>	293(2)	293(2)	293(2)	293.15
<b>Sist. cristalino</b>	monoclínico	monoclínico	monoclínico	triclínico
<b>Grupo espacial</b>	C2/c	C2/c	C2/c	P-1
<b>a (Å)</b>	23.5030(7)	16.142(5)	13.4020(2)	12.1381(3)
<b>b (Å)</b>	14.4620(4)	17.486(5)	23.9840(2)	14.4004(3)
<b>c (Å)</b>	17.1670(4)	10.386(5)	22.2670(3)	18.7780(4)
<b>α (°)</b>	90	90	90	88.0238(18)
<b>β (°)</b>	101.723(10)	112.149(5)	90.9790(10)	80.0754(18)
<b>γ (°)</b>	90	90	90	70.7862(19)
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	5713.4(3)	2715.2(17)	7156.32(16)	3052.18(12)
<b>Z</b>	4	4	4	2
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.678	1.998	1.613	1.596
<b>λ (Å)</b>	0.71073	0.71069	0.71073	0.71073
<b>F(000)</b>	2968	1608	3584	1509
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	1.736	6.769	1.402	1.628
<b>Θ range</b>	3.54 a 50°	4.698 a 50°	3.858 a 50°	5.894 a 50
<b>Refls. totales</b>	9815	4939	24452	34592
<b>Refls. únicas</b>	5032	2538	6304]	10746
<b>R(int)</b>	0.0406	0.0238	0.0346,	0.0764
<b>restr/param</b>	121/433	12/155	1/464	68/865
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0717	0.0428	0.0368,	0.0537
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.2247	0.126	0.1002	0.1621
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.038	1.060	1.024	1.065

Tabla A.7.3. Datos cristalográficos para los compuestos 9-12.

Compuesto	CR7-9	CR7-10	CR7-11	CR7-12
<b>Fórmula</b>	C <sub>44</sub> H <sub>90</sub> Cl <sub>4</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>16</sub> O <sub>9.5</sub>	C <sub>48</sub> H <sub>96</sub> Cl <sub>4</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>52</sub> H <sub>100</sub> Cl <sub>4</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>16</sub> O <sub>8</sub>	C <sub>60</sub> H <sub>112</sub> Cl <sub>6</sub> Cu <sub>6</sub> N <sub>24</sub> O <sub>29</sub>
<b>Peso Molecular</b>	1391.27	1389.36	1473.43	2227.67
<b>T (K)</b>	120(2)	120(2)	120(2)	293(2)
<b>Sist. cristalino</b>	triclínico	monoclínico	triclínico	ortorrómbico
<b>Grupo espacial</b>	P-1	C2/c	P-1	Pnma
<b>a (Å)</b>	9.2944(7)	30.5100(7)	15.1410(5)	28.487(2)
<b>b (Å)</b>	12.5710(7)	9.3770(3)	16.4162(4)	24.612(4)
<b>c (Å)</b>	14.8415(10)	23.5540(3)	17.1264(5)	12.984(5)
<b>α (°)</b>	69.569(6)	90	110.180(3)	90
<b>β (°)</b>	79.160(6)	101.4140(12)	114.125(3)	90
<b>γ (°)</b>	71.117(6)	90	98.351(2)	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	1532.01(19)	6605.3(3)	3437.0(2)	9103(4)
<b>Z</b>	1	4	2	4
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.508	1.397	1.424	1.625
<b>λ (Å)</b>	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
<b>F(000)</b>	726	2912	1544	4592
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	1.607	1.487	1.435	1.64
<b>Θ range</b>	6.482 a 50	4.552 a 52	6.014 a 50	3.304 a 50
<b>Refls. totales</b>	10418	9786	27484	19881
<b>Refls. únicas</b>	5371	6181	12067	6879
<b>R(int)</b>	0.0388	0.027	0.0239	0.1029
<b>restr/param</b>	1/389	4/360	42/800	323/675
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0506	0.0343	0.0515	0.0926
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1392	0.0943	0.144	0.33
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.085	1.043	1.02	0.915

Tabla A.7.4. Datos cristalográficos para los compuestos 13-16.

Compuesto	CR7-13	CR7-14	CR7-15	CR7-16
<b>Fórmula</b>	C <sub>43</sub> H <sub>81</sub> Cl <sub>4</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>16</sub> O <sub>20</sub>	C <sub>40</sub> H <sub>74</sub> Cl <sub>4</sub> Cu <sub>4</sub> N <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>40</sub> H <sub>76</sub> Cu <sub>4</sub> F <sub>14</sub> N <sub>16</sub> O <sub>5.33</sub> P <sub>2</sub>	C <sub>80</sub> H <sub>136</sub> Br <sub>10</sub> Cu <sub>9</sub> N <sub>32</sub>
<b>Peso Molecular</b>	1538.19	1223.11	1448.6	2917.16
<b>T (K)</b>	120(2)	120(2)	120(2)	123.01(10)
<b>Sist. cristalino</b>	triclínico	triclínico	ortorrómbico	monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	P-1	P-1	Ibam	I2/m
<b>a (Å)</b>	12.9162(5)	12.0598(7)	13.861(3)	14.34035(14)
<b>b (Å)</b>	12.9613(4)	14.3764(8)	20.5434(17)	18.7171(2)
<b>c (Å)</b>	13.0659(4)	15.6936(6)	23.7890(18)	19.8559(2)
<b>α (°)</b>	112.042(2)	108.589(4)	90	90
<b>β (°)</b>	102.519(2)	90.753(4)	90	96.1863(10)
<b>γ (°)</b>	109.806(2)	99.531(5)	90	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	1752.95(11)	2537.0(2)	6774.0(18)	5298.49(10)
<b>Z</b>	1	2	4	2
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.457	1.601	1.42	1.828
<b>λ (Å)</b>	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
<b>F(000)</b>	795	1268	2971	2902
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	1.423	1.92	1.373	5.596
<b>Θ range</b>	6.79 a 50	6.078 a 50	6.436 a 50	3.592 a 52
<b>Refls. totales</b>	13168	19065	8268	20573
<b>Refls. únicas</b>	6148	8912	3057	5217
<b>R(int)</b>	0.0253	0.0406	0.0603	0.0184
<b>restr/param</b>	20/460	54/631	3/209	34/331
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0653	0.0505	0.0687	0.0787
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1919	0.01435	0.2291	0.2136
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.072	1.029	1.055	1.021

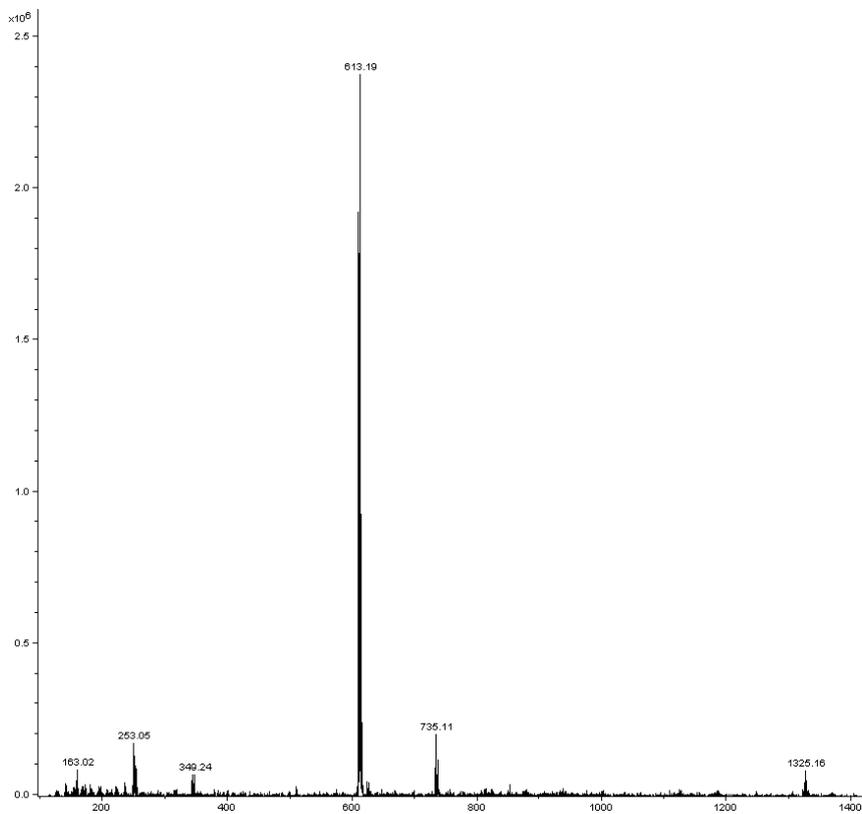
Tabla A.7.5. Datos cristalográficos para los compuestos 17-20.

Compuesto	CR7-17	CR7-18	CR7-19	CR7-20
<b>Fórmula</b>	C <sub>40</sub> H <sub>68</sub> Cu <sub>5</sub> I <sub>7</sub> N <sub>16</sub> O	C <sub>48</sub> H <sub>102.5</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>5</sub> N <sub>16</sub> O <sub>23.8</sub>	C <sub>60</sub> H <sub>103</sub> Cl <sub>14</sub> Cu <sub>6</sub> N <sub>24</sub> O <sub>19</sub>	C <sub>144</sub> H <sub>232</sub> Cl <sub>28</sub> Cu <sub>12</sub> N <sub>48</sub> O <sub>30</sub>
<b>Peso Molecular</b>	1995.1	1672.55	2342.2	4870.84
<b>T (K)</b>	120(2)	120(2)	120(2)	120(2)
<b>Sist. cristalino</b>	ortorrómbico	monoclínico	ortorrómbico	monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	Immm	P2 <sub>1</sub> /n	Pnma	P2/n
<b>a (Å)</b>	20.5739(9)	14.5700(3)	16.5901(4)	19.0343(13)
<b>b (Å)</b>	14.4716(5)	23.0450(4)	23.4474(9)	15.9175(6)
<b>c (Å)</b>	11.8083(4)	22.7810(4)	27.1589(10)	21.3351(8)
<b>α (°)</b>	90	90	90	90
<b>β (°)</b>	90	107.1200(11)	90	92.386(5)
<b>γ (°)</b>	90	90	90	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	3515.8(2)	7310.1(2)	10564.7(6)	6458.5(6)
<b>Z</b>	2	4	4	1
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.885	1.52	1.473	1.252
<b>λ (Å)</b>	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
<b>F(000)</b>	1888	3486	4780	2496
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	4.6	1.595	1.606	1.314
<b>Θ range</b>	6.574 a 50	5.852 a 50	2.92 - 25	2.92 - 25
<b>Refls. totales</b>	9900	35346	43498	38352
<b>Refls. únicas</b>	1745	12800	9499	11369
<b>R(int)</b>	0.0332	0.0739	0.05	0.036
<b>restr/param</b>	36/110	16/931	62/645	103/696
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0554	0.0367	0.1071	0.1363
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1902	0.1044	0.3628	0.423
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.087	1.011	1.219	1.157

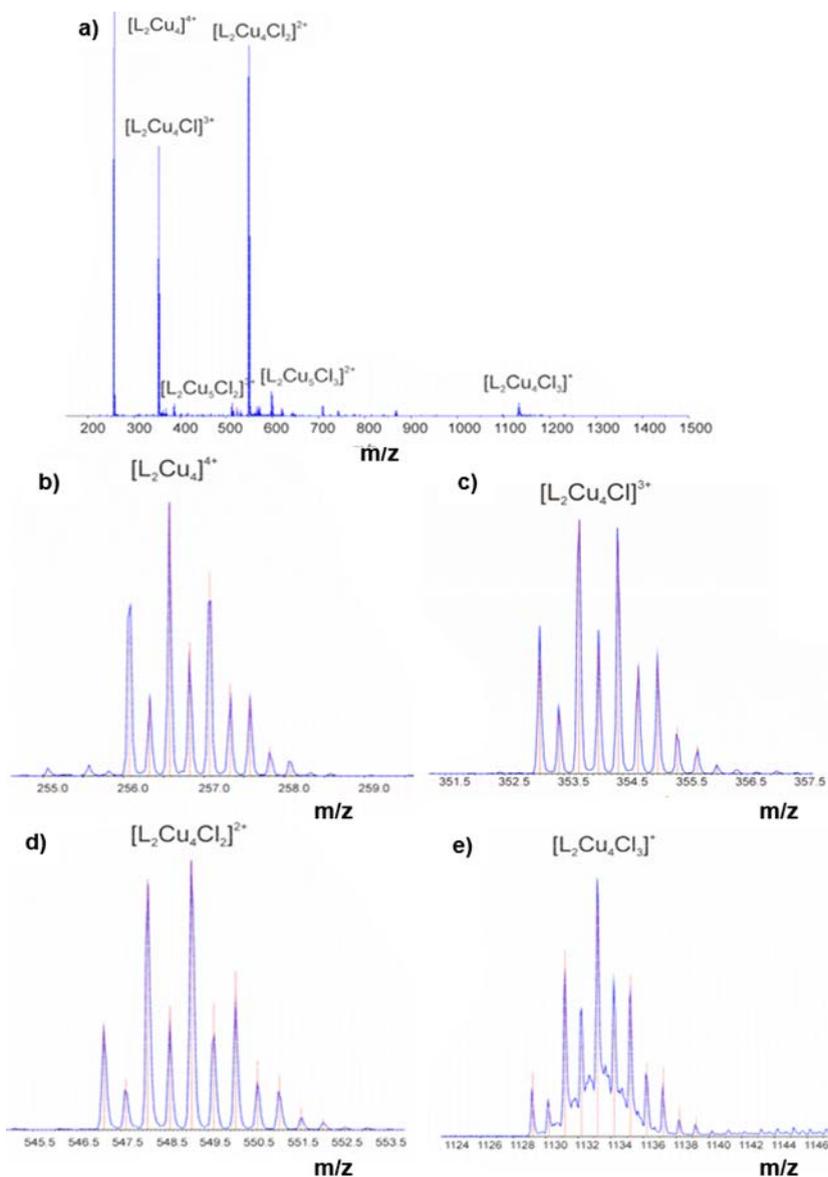
Tabla A.7.6. Datos cristalográficos para los compuestos **21-23**.

Compuesto	CR7-21	CR7-22	CR7-23
<b>Fórmula</b>	C <sub>40</sub> H <sub>68</sub> Cu <sub>5</sub> I <sub>7</sub> N <sub>16</sub> O	C <sub>48</sub> H <sub>102.5</sub> Cl <sub>2</sub> Cu <sub>5</sub> N <sub>16</sub> O <sub>23.8</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>63.5</sub> Cl <sub>5</sub> Cu <sub>0.5</sub> N <sub>4</sub> O <sub>23.25</sub>
<b>Peso Molecular</b>	1995.1	1672.55	1061.36
<b>T (K)</b>	120(2)	120(2)	120(2)
<b>Sist. cristalino</b>	ortorrómbico	monoclínico	monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	Immm	P2 <sub>1</sub> /n	I2
<b>a (Å)</b>	20.5739(9)	14.5700(3)	15.1137(8)
<b>b (Å)</b>	14.4716(5)	23.0450(4)	13.0092(6)
<b>c (Å)</b>	11.8083(4)	22.7810(4)	23.7293(9)
<b>α (°)</b>	90	90	90
<b>β (°)</b>	90	107.1200(11)	98.152(4)
<b>γ (°)</b>	90	90	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	3515.8(2)	7310.1(2)	4618.5(4)
<b>Z</b>	2	4	4
<b>d. calc. (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.885	1.52	1.526
<b>λ (Å)</b>	0.71073	0.71073	0.71073
<b>F(000)</b>	1888	3486	2228
<b>μ(mm<sup>-1</sup>)</b>	4.6	1.595	0.623
<b>Θ range</b>	6.574 a 50	5.852 a 50	3.36 - 30
<b>Refls. totales</b>	9900	35346	11647
<b>Refls. únicas</b>	1745	12800	8617
<b>R(int)</b>	0.0332	0.0739	0.036
<b>restr/param</b>	36/110	16/931	1/594
<b>R1 (I&gt;4σ)</b>	0.0554	0.0367	0.0839
<b>wR<sup>2</sup></b>	0.1902	0.1044	0.2412
<b>GOF (F<sup>2</sup>)</b>	1.087	1.011	1.035

## 7.6. Anexo B.



**Figura A.7.1.** Espectro de masas ESI-MS(+) de una disolución de y  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  y L4 ( $[\text{L4}] = 0.01 \text{ M}$ ) en relación molar 2:1.

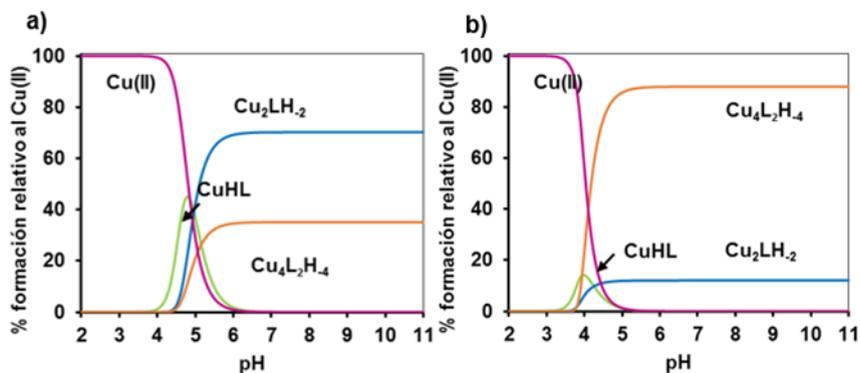


**Figura A.7.2.** a) Espectro de masas ESI(+)-MS de una disolución H<sub>2</sub>O/ACN del cristal CRxx. Ampliación de los picos b) 256.0744, c), 353.0892, d) 547.1182, e) 1129.2057 (m/z). En líneas rojas distribución isotópica teórica.

**Tabla A.7.7.** Iones observados en el espectro ESI(+)-MS medido a partir de una disolución de: **CR7.14**. Iones, formulas, valores  $m/z$  teóricos y experimentales (monoisotópicos), y variación de masa absoluta.-

ion	carga	fórmula	$m/z$ (teor)	$m/z$ (exp)	$\Delta(m/z)$
$[L_2Cu_2]^{4+}$	4+	$C_{40}H_{68}N_{16}Cu_4$	256.0744	256.0783	-0.0039
$[L_2Cu_4Cl]^{3+}$	3+	$C_{40}H_{68}N_{16}Cu_4$	353.0892	353.0921	-0.0029
$[L_2Cu_5Cl_2]^{3+}$	3+	$C_{40}H_{68}N_{16}Cu_5$	385.7218	385.7254	-0.0036
$[L_2Cu_4Cl_2]^{2+}$	2+	$C_{40}H_{68}N_{16}Cu_4$	547.1182	547.122	-0.0038
$[L_2Cu_5Cl_3]^{2+}$	2+	$C_{40}H_{68}N_{16}Cu_5$	596.0674	596.0797	-0.0123
$[L_2Cu_4Cl_3]^+$	1+	$C_{40}H_{68}N_{16}Cu_4$	1129.2057	1129.183	0.0227

## 7.7. Anexo C



**Figura A.7.3.** Diagrama de distribución de especies para una relación molar Cu(II):L4 2:1. a)  $[L4] = 0.0001$  M y b)  $[L4] = 0.01$  M.

# Conclusions

**Note: This chapter has intentionally been written in English in order to obtain the European Doctorate.**

*Nota: Este capítulo ha sido intencionadamente escrito en inglés para la obtención del Doctorado Europeo.*



This work has been divided in four main aims: the synthesis of the macrocyclic polyamine receptors with 1*H*-pyrazole units as aromatic spacers (**L1-L7**), the study of the interaction of transition metals with the fluorescent receptors **L1** and **L2**, the study of the formation of anionic and metal ion complexes with **L3**, and the study of the formation of Cu(II) complexes with the receptors **L4-L7** and their capability to encapsulate host species.

### 8.1. Synthesis of the receptors L1-L7.

A family of macrocyclic polyamine receptors with 1*H*-pyrazole units as spacers was synthesised to develop the three following topics.

The synthesis of each receptors was done using either the 2+2 or the 3+2 condensation reaction of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde with the corresponding amine. The resulting imine was reduced with NaBH<sub>4</sub> to obtain the target macrocyclic polyamine.

The structures of **L1** and **L2** consist of two pyrazole rings and two polyamines that have chromophore groups. In these cases, the chromophore moiety was attached to the central amino group of the polyamine before the condensation reaction. In order to avoid side reactions, it was necessary to protect the two primary amines during installation of the chromophores and then remove the protecting groups before the condensation.

Receptors **L3** and **L4** were synthesised according to the procedure previously described by Dr. Pilar Navarro and Dr. Enrique García-España. In this case, any modification was done in the polyamine precursor. **L3** was obtained from a 3+2 condensation of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde with tren and receptor **L4** from a 2+2 condensation of 1*H*-pyrazole-3,5-dicarbaldehyde and cadaverine. Receptors **L5**, **L6**, and **L7** are similar to **L4**. They differ in the number of carbon atoms

between the two amino groups. They have not been reported previously but their synthesis was achieved using the same general procedure as for receptor **L4**.

The receptors have been fully characterised and the synthesis of all of them was done in a relatively good yield, except receptor **L2** where a lower yield resulted due to the insolubility of the imine.

## **8.2. Study of the fluorescent receptors L1 and L2 with transition metal.**

The main aim of this chapter is the study of the interaction of **L1** and **L2** with transition metals using different techniques.

Previously, the acid-base behaviour of both ligands was studied. A total of five step-wise protonation constants were determined for **L1**. The first four constants correspond to the protonation of secondary amines and the third one to one of the two tertiary amines of the macrocycle.

The fluorescence behaviour was also studied as function of pH. The protonation of the tertiary amine at pH 2 enhance the fluorescence emission of the naphthalene moieties at 335 nm, reaching its maximum at this pH.

In the case of **L2**, six protonation constants were determined. Four of them correspond to the secondary amino groups of the macrocycle core and the other two to the tertiary amines of the dansyl units. As in **L1**, the fluorescence behaviour was studied as a function of pH. However, for **L2**, the maximum emission of fluorescence was reached at basic pH values (550 nm) where the tertiary amines of the dansyl units are totally deprotonated.

**Metal ions complexes.**

Potentiometric titration shown that receptor **L1** forms stable mononuclear and binuclear metal complexes with Cu(II), Zn(II), and Cd(II).

Fluorescence studies suggest that the coordination of one equivalent of Zn(II) with **L1** leads to the formation of an excimer band at 393 nm which is three times more intense than the emission from the monomer. The results suggest that the Zn(II) is placed in the macrocyclic cavity, coordinated to the two pyrazole rings, the two secondary amine groups close to them, and one of the tertiary amines of the central part of the polyamine. The maximum emission observed could be due to the boat-like conformation of the receptor in which the naphthalene units get closer to each other and an intramolecular interaction between them is produced. The dimer is not preformed in the ground state and is only formed after irradiation. Density functional theory calculations support the experimental data. The detection limit for Zn(II) in an aqueous solution of **L1** ( $1 \times 10^{-5}$  M) at pH 7 was 9 ppb.

The Cu(II) coordination allows a photoinduced electron transfer process (PET) from d electrons of the Cu(II) atom to the unoccupied  $\pi^*$  orbitals of naphthalene, which quenches the emission of the naphthalene moieties. The crystal structure of the complex  $[\text{Cu}_2\text{L1H}_2]^{2+}$  shows two Cu(II) atoms placed in the cavity of the macrocycle. Each Cu(II) atom is coordinated to one of the nitrogen atoms of each pyrazolate ring and the secondary amino groups close to them. The tertiary amino group of the macrocycle occupies the axial position. The receptor adopts a boat-like conformation where the naphthalene moieties are close one each other forming a  $90^\circ$  angle.

The Cd(II) interaction with **L1** leads to the formation of an excimer but the fluorescence emission is less intense than for the Zn(II) interaction.

The receptor **L2** can form mononuclear and binuclear complexes with Cu(II). The addition of one equivalent of Cu(II), at pH 7, to a solution of **L2** produces a quenching of the fluorescence emission due to a photoinduced electron transfer (PET) from d electrons of the Cu(II) atom to the unoccupied  $\pi^*$  orbitals of dansyl units. The DFT model shows that the Cu(II) atom is coordinated to the pyrazole rings, the secondary amino groups of the macrocyclic core, and the sulphonamide group of the dansyl.

In contrast to **L1**, the addition of Zn(II) to a solution of **L2** does not affect to the fluorescence emission of the receptor. The DFT calculations indicate that Zn(II) ions do not coordinate to the sulphonamide groups.

The capability of **L2** as a metal ion fluorescent chemosensor with Cr(III), Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Ag(I) and Cd(II) ions was studied. The addition of one equivalent of the metal ions produces a slight decrease of fluorescence emission in all cases except for Cu(II), where the emission is reduced to 50%. The detection limit for Cu(II) in an aqueous solution of **L2** ( $1 \times 10^{-5}$  M) at pH 7 was 10 ppb.

### **8.3. Study of complex formation by receptor L3 with anions and transition metal ions.**

Polyamines are ambivalent receptors. They can interact with anions and cations depending on the pH value of the media. The main aim of this chapter was the study of the interaction of the bis-macrocyclic receptor **L3** with anions at acidic pH and with metals.

### Acid-base properties

First, the acid-base behaviour of the receptor was studied. Step-wise constants for the protonation of the secondary amino group of the receptor were determined by potentiometric titrations. The values obtained using different ionic strengths are similar to those reported previously. However, the basicity constants of the pyrazole rings of the macrocycle are outside the range of potentiometric titration. Nevertheless, it was possible to determine them by UV-vis spectroscopic titrations.

Two crystal structures of the receptor **L3** corresponding to the species **[L3]** and **[H<sub>2</sub>L3]<sup>2+</sup>** were obtained. In both structures, two water molecules occupy the macrocyclic cavity of the receptor.

### Anion complexes.

The ability of receptor **L3** to interact with oxyanions and halide anions was studied in solution and in the solid state.

Potentiometric studies show that **L3** forms stable complexes with the oxyanions **SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>**, **PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>**, **CrO<sub>4</sub><sup>2-</sup>**, and **AsO<sub>4</sub><sup>3-</sup>** mainly at acidic pH values.

Crystal structures of the cationic species **[H<sub>6</sub>L3(NO<sub>3</sub>)]<sup>5+</sup>**, **[H<sub>11</sub>L3(H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)]<sup>10+</sup>**, **[H<sub>6</sub>L3(HSO<sub>4</sub>)]<sup>5+</sup>**, **[H<sub>7</sub>L3(ClO<sub>4</sub>)]<sup>6+</sup>**, **[H<sub>8</sub>L3(H<sub>2</sub>AsO<sub>4</sub>)]<sup>7+</sup>**, and **[H<sub>6</sub>L3(ReO<sub>4</sub>)]<sup>5+</sup>** were obtained. In all cases the anion is placed in the macrocyclic cavity of the receptor and is stabilized by electrostatic interaction and hydrogen bonds.

**L3** can form complexes with fluoride, chloride and bromide anions. The complex formation with chloride in solution was studied by potentiometric titrations. It forms anionic complexes with **[H<sub>n</sub>L3Cl]<sup>(n-1)+</sup>** (n = 2-6) stoichiometry. The fluoride complex formation was

determined by  $^{19}\text{F}$ -NMR at acidic pH. The results show that **L3** has more affinity for chloride than fluoride anions.

The crystal structure of the chloride complex  $[\text{H}_6\text{L3Cl}(\text{H}_2\text{O})_2]^{5+}$  shows that **L3** encapsulates a chloride anion and two water molecules in the cavity. The bromide anions in  $[\text{H}_8\text{L3ClBr}_3]^{5+}$  and  $[\text{H}_9\text{L3ClBr}_3]^{6+}$  complexes are placed outside the cavity, in the clefts between two chains of the macrocycle

### **Metal ion complexes.**

As above, it was possible to study the **L3** behaviour with metal ions in solution and in the solid state. The stability constants of Mn(II), Zn(II), and Cu(II) complexes with **L3** were determined by potentiometric titration. They show that **L3** can form mononuclear complexes with Mn(II) at neutral or basic pH and mononuclear, binuclear, and trinuclear complexes with Zn(II) at pH values above 5. In the case of Cu(II), **L3** can form mononuclear complexes in a Cu(II):**L3** 1:1 molar ratio, binuclear in a 2:1 molar ratio, and a dimeric hexanuclear complex  $[\text{Cu}_6(\text{L3H}_{-3})_2]^{6+}$  when the Cu(II):**L3** molar ratio is 3:1. Mass spectrometry supports the formation of the hexanuclear complex.

Crystal structures of the mononuclear metal complexes with Mn(II), Ni(II), and Zn(II) were obtained from crystals produced by slow evaporation from a solution containing M(II):**L3** in a 1:1 molar ratio. The metal ions are placed in one of the two binding positions of the macrocycle cavity. Crystal structures of binuclear complexes with Cu(II) and Pd(II) were also obtained crystals produced by slow evaporation of an aqueous solutions containing M(II):**L3** in a 2:1 molar ratio. In this case, the metal ions are placed between two pyrazolate units of the macrocycle cavity. One of the bridges remains free for

further metal coordination. This fact was demonstrated with the three crystal structures of  $[\text{Cu}_6(\mathbf{L3H-3})_2]^{6+}$  complexes obtained from crystals produced by slow evaporation of a solution containing  $\text{Cu(II)}:\mathbf{L3}$  in a 3:1 molar ratio. Each consists of a dimeric hexanuclear complex (as previously determined in solution) where two monomeric binuclear complexes (as described above) were linked through the pyrazole units belonging to two different binuclear complexes, and the two secondary amino groups close to them, coordinating two  $\text{Cu(II)}$  atoms.

The magnetic behaviour of the  $\text{Cu(II)}$  complexes  $[\text{Cu}_2\mathbf{L3H-2}]^{2+}$  and  $[\text{Cu}_6(\mathbf{L3H-3})_2]^{6+}$  were measured. In both cases, there is a strong antiferromagnetic coupling between two  $\text{Cu(II)}$  ions through the double pyrazolato bridge in the equatorial plane.

Finally, the formation of the 1D hybrid inorganic-organic helical polymeric complex of  $\mathbf{L3}$  with  $\text{Cu(II)}$  at acidic pH was studied in solution and in the solid state. The polymeric structure was formed by several  $\mathbf{L3}$  receptors, linked through  $\text{Cu(II)}$  atoms. In this case, the pyrazole nitrogen atoms of the macrocycle are pointing outside the macrocyclic cavity acting as monodentate ligands, the  $\text{Cu(II)}$  atoms are in an exo conformation coordinated to two pyrazole rings belonging to different receptors, and there is a chloride anion encapsulated inside the cavity of each receptor.

#### **8.4. Study of the formation of $\text{Cu(II)}$ complexes with receptors $\mathbf{L4-L7}$ .**

The  $\text{Cu(II)}$  interaction with receptors  $\mathbf{L4-L7}$  was the main aim of this chapter of the thesis. These receptors consist of two pyrazole rings attached to two diamines. The size of the macrocyclic cavity allows two different coordination modes of  $\text{Cu(II)}$  atoms. The pyrazole rings could be oriented towards the inside of the cavity (endo conformation, as in

binuclear complexes) or pointing out of the cavity (exo conformation, tetranuclear or hexanuclear complexes).

### **Acid-base properties**

The acid-base behaviour of all the receptors was studied. Four protonation constants, corresponding to the protonation of the secondary amines of the macrocycle, were determined by potentiometric titrations. The values determined for each protonation step of the receptors are very similar, reflecting the similarity of the receptors.

### **Cu(II) coordination complexes.**

The Cu(II) complex formation of receptors **L4-L7** was studied using different techniques such potentiometric measurements, UV-visible spectroscopy and x-ray diffraction.

All of them can form mononuclear, binuclear, and dimeric tetranuclear Cu(II) complexes at pH values above 4. Their formations were followed by UV-visible spectroscopic studies. The band observed at 550 nm indicates the coordination of the Cu(II) atoms by the pyrazole rings of the macrocycles.

The formation of binuclear complexes  $[\text{Cu}_2\text{L4H}_2]^{2+}$  or tetranuclear dimer complexes  $[\text{Cu}_4(\text{L4H}_2)_2]^{4+}$  with **L4** depends on the receptor concentration used during the complex formation. If the receptor concentration is higher than 0.01 M then, the dimeric tetranuclear complex formation is predominant. On the other hand, binuclear complexes tend to be formed when the receptor concentration is less than 0.001 M.

The crystal structures of Cu(II) binuclear complexes with **L4** show that the receptor can adopt either chair or boat conformation, and the

Cu(II) ions placed in the cavity can bind anions in only one of the axial positions.

The crystal structures of the Cu(II) tetranuclear complexes with receptors **L4-L7** are of the metal-organic cage type. The volume of the cavity of the complexes increases with the number of carbon atoms in the aliphatic chains of the macrocycles. These chains confer flexibility to the receptors and they can adapt themselves to the substrate shape.

The Cu(II) tetranuclear complex of **L4** encapsulates solvent molecules such as water or methanol and is selective to encapsulate chloride anions. The cage complex of **L5** can encapsulate larger anions such oxalate  $[\text{Cu}(\text{Oxalate})_2]^{2-}$ .

At acidic pH values (2-3) receptors **L4** and **L6** form hexanuclear trimer complexes with Cu(II) ions. These cage-like complexes have three macrocyclic units that bind the Cu(II) through the pyrazole unit forming two Cu(II) triangles on two faces of the cage. The cavity of the **L6** cage is a factor of two larger than the **L4** cage, and there are water molecules in the cavities.

The pyrazole ring acts as an exo-monodentate ligand at lower pH values in the presence of Cu(II). Under those conditions, the receptors form polymeric structures where the pyrazole macrocyclic units are connected by the Cu(II) ions.







## Publicaciones.

### Trabajos publicados de esta tesis:

-Pitarch, J.; Clares, M. P.; Belda, R.; Costa, R. D.; Navarro, P.; Ortí, E.; Soriano, C.; García-España, E. *Dalton transactions* **2010**, *39*, 7741.

-Pitarch-Jarque, J.; Belda, R.; Garcia-Espana, L.; Llinares, J. M.; Pan, F.; Rissanen, K.; Navarro, P.; Garcia-Espana, E. *Dalton Transactions* **2015**, *44*, 7761.

-Pitarch-Jarque, J.; Belda, R.; Lloret, F.; Ferrando-Soria, J.; Navarro, P.; Lopera, A.; Garcia-Espana, E. *Dalton Transactions* **2015**, *44*, 3378

### Otros trabajos relacionados:

-Gonzalez, J.; Llinares, J. M.; Belda, R.; Pitarch, J.; Soriano, C.; Tejero, R.; Verdejo, B.; Garcia-Espana, E. *Organic & biomolecular chemistry* **2010**, *8*, 2367.

-García-España, E.; Belda, R.; González, J.; Pitarch, J.; Bianchi, A. In *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials* Gale, P. A., Steed, J. W., Eds.; John Wiley & sons **2012**; Vol. 3, p 1225.

-Belda, R.; Pitarch-Jarque, J.; Soriano, C.; Llinares, J. M.; Blasco, S.; Ferrando-Soria, J.; García-España, E. *Inorganic Chemistry* **2013**, *52*, 10795.

-Carbonell, E.; Delgado-Pinar, E.; Pitarch-Jarque, J.; Alarcón, J.; García-España, E. *The Journal of Physical Chemistry C* **2013**, *117*, 14325.

-Acosta-Rueda, L.; Delgado-Pinar, E.; Pitarch-Jarque, J.; Rodriguez, A.; Blasco, S.; Gonzalez, J.; Basallote, M. G.; Garcia-Espana, E. *Dalton Transactions* **2015**, *44*, 8255.