



**Universitat de les Illes Balears**

**DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN  
DE CÁPSULAS Y RECEPTORES TRIPODALES  
DE INTERÉS BIOORGÁNICO**

**Tesis doctoral**

Bartolomé Soberats Reus

2010





**Universitat de les Illes Balears**  
**Departament de Química**  
**Àrea de Química Orgànica**

**DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN  
DE CÁPSULAS Y RECEPTORES TRIPODALES  
DE INTERÉS BIOORGÁNICO**

**Tesis Doctoral** Presentada para optar al grado de **Doctor en Química** en el programa de **Doctorado en química orgánica en la industria químico-farmacéutica**. El presente trabajo titulado “*Diseño, síntesis y caracterización de cápsulas y receptores tripodales de interés bioorgánico*” ha sido realizado por **Bartolomé Soberats Reus**, bajo la dirección del **Dr. Antoni Costa Torres**, en el Departamento de Química (Área de Química orgánica) de la Universitat de les Illes Balears durante los años 2005-2010.

Palma de Mallorca, 08 de Noviembre de 2010

Fdo. **Bartolomé Soberats Reus**

Fdo. **Antoni Costa Torres**



- toc, toc,
- Endavant.....
- Hola, bon dia,..... venia a parlar amb tú si tens temps
- D'acord. Que volies?
- M'agradaria saber si podria fer el doctorat amb tú.
- Vaja, que ho sou de directes els joves de avui en dia....

.....

Més o manco així va començar sa historia que acaba en aquesta memòria, tot i que jo m'estimaria més dir que tot just acaba de començar. Després de cinc anys, quan toco a la porta d'en Toni, sense saber encara qui és, ja diu: ...Qué vols, Tomeu?. Per aquests i altres motius en primer lloc volia agrair al Prof. Antoni Costa, director de la Tesis, per tot el que m'ha ensenyat i la paciència que ha tengut. Ara ja el consideraré el meu "jefe" per sempre.

En segón lloc vull agrair a la meua família per animar-me a realitzar la empresa doctoral, i per haver estat sempre al meu costat. Tant als meus pares i germanes com la meva parella i a la criatura.

De part de la Universitat, haig d'agrair a tot el grup: Angel, Frontera, Jeroni, David, Pere, Carme, Lluís, Elena, Carol, Kenia y Manel, i també els que ja no hi son, Alex, Neus y Magdalena, així com els que he conegut en la distancia d'altres grups, Pau, Nijnemitos e Iciquis. Amb la cooperació de tots hem fet la feina un poc més divertida, i hem après coses els uns dels altres.

També volia agrair al personal dels Serveis Cientificotècnics de la UIB, especialment als tècnics Biel, Joan y Jose.

Si em deixo qualcú posar aquí \_\_\_\_\_

dōmo arigatō gozaimasu,..... sayonara.



## Tabla de contenidos

### 1. Introducción general

<i>1.1 Química Supramolecular</i> .....	1
<i>1.2 Interacciones no covalentes</i> .....	2
<i>1.3 Complementariedad estructural y funcional</i> .....	5
<i>1.4 Autoensamblaje y agregación</i> .....	9
<i>1.5 Receptores artificiales</i> .....	11
<i>1.6 Escuaramida como unidades de reconocimiento</i> .....	16

### 2. Reacción Sonogashira “on water”: preparación de espaciadores moleculares

<i>2.1 Introducción</i> .....	23
<i>2.1.1 Acoplamiento cruzado Sonogashira</i> .....	23
<i>2.1.2 Química “on water”</i> .....	26
<i>2.2 Objetivos del trabajo</i> .....	29
<i>2.3 Diseño de espaciadores</i> .....	31
<i>2.4 Estudios iniciales</i> .....	32
<i>2.5 Optimización de la reacción</i> .....	35
<i>2.5.1 Catalizadores</i> .....	35
<i>2.5.2 Temperatura y tiempo de reacción</i> .....	36
<i>2.6 Resultados y discusión</i> .....	39
<i>2.7 Conclusiones</i> .....	45
<i>2.8 Parte experimental</i> .....	47
<i>2.8.1 Métodos generales</i> .....	47
<i>2.8.2 Procedimiento experimental</i> .....	47

### 3. Receptores de esqueleto trietinilbenzénico

<i>3.1 Introducción</i> .....	57
-------------------------------	----

2.1.1	Receptores tripodales	57
3.1.2	Reconocimiento de pares iónicos y bioanalitos cargados	59
<b>3.2</b>	<b>Objetivos del trabajo</b>	<b>63</b>
<b>3.3</b>	<b>Diseño de nuevos receptores tripodales</b>	<b>65</b>
<b>3.4</b>	<b>Síntesis de los ligandos</b>	<b>69</b>
3.4.1	Estrategia de síntesis	69
3.4.2	Síntesis de receptores tripodales	70
<b>3.5</b>	<b>Estudios de solubilidad y agregación de los receptores tripodales</b>	<b>77</b>
3.5.1	Estudios de agregación del compuesto <b>28</b> en DMSO	78
3.5.2	Estudios de agregación del compuesto <b>30</b> en cloroformo	83
3.5.3	Estudios de agregación del compuesto <b>30</b> en fase sólida	89
<b>3.6</b>	<b>Reconocimiento molecular vía ligandos tripodales</b>	<b>93</b>
3.6.1	Estudios de reconocimiento de moléculas neutras	93
3.6.2	Estudios de reconocimiento de sales de amonio cuaternario	95
3.6.3	Estudios de reconocimiento de aniones	107
<b>3.7</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>125</b>
<b>3.8</b>	<b>Parte experimental</b>	<b>127</b>
3.8.1	Métodos generales	127
3.8.2	Determinación de las constantes de asociación de los receptores tripodales <b>28</b> y <b>30</b> frente a sales de catión tetraalquilamonio por <sup>1</sup> HRMN	128
3.8.3	Determinación de las constantes de asociación de <b>30</b> frente a sales trianiónicas por UV-Vis	128
3.8.4	Procedimiento experimental	129
<b>4.</b>	<b>Cavidades y cápsulas Supramoleculares</b>	
<b>4.1</b>	<b>Introducción</b>	<b>139</b>
<b>4.2</b>	<b>Objetivos del trabajo</b>	<b>145</b>
<b>4.3</b>	<b>Cápsulas moleculares de base escuaramida</b>	<b>147</b>

4.3.1 Aspectos generales .....	147
4.3.2. Cápsulas pequeñas .....	148
4.3.2.1 Diseño y síntesis .....	148
4.3.2.2 Resultados .....	152
4.3.3 Cápsulas con derivados de resorcinarenos extendidos .....	153
4.3.2.1 Diseño y síntesis .....	153
<b>4.4 Cavidades y cápsulas moleculares con unidades 2-aminobencimidazol.....</b>	<b>158</b>
4.4.1 Diseño y síntesis .....	158
4.4.2. Resultados .....	162
4.4.2.1 Equilibrios conformacionales.....	162
4.4.2.2 Solubilidad y estadios de protonación del compuesto <b>53</b> .....	164
4.4.2.3 Estudios de reconocimiento .....	166
<b>4.5 Conclusiones.....</b>	<b>177</b>
<b>4.6 Parte experimental.....</b>	<b>179</b>
4.6.1 Métodos generales .....	179
4.6.2 Procedimiento seguido en las valoraciones por <i>1HRMN</i> .....	179
4.6.3 Procedimiento experimental .....	180
<b>5. Anexo</b>	
<b>5.1 Colección de espectros capítulo 2.....</b>	<b>195</b>
<b>5.2 Colección de espectros capítulo 3.....</b>	<b>205</b>
<b>5.3 Colección de espectros capítulo 4.....</b>	<b>209</b>
<b>5.4 Artículo seleccionado .....</b>	<b>211</b>

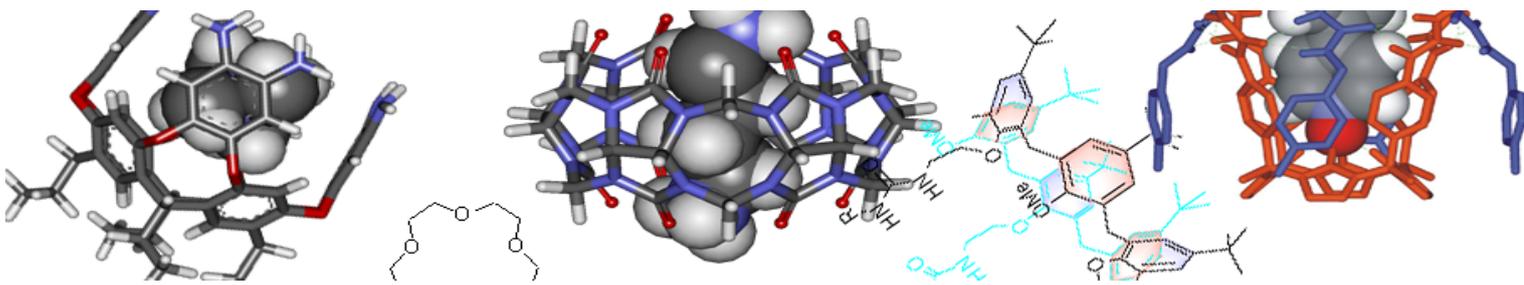


## Abreviaturas

2D RMN	resonancia magnética nuclear bidimensional
ABZ	aminobencimidazol
AcTEA	acetato de tetraetilamonio
Boc	terc-butiloxicarbonil
BrTEA	Bromuro de tetraetilamonio
Ch	1,3,5-ciclohexanotricarboxilato
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DIEA	diisopropiletilamina
EtOH	etanol
g	gramo
IACCho	Ioduro de acetilcolina
IBnTMA	Ioduro de benciltetrametilamonio
ITBA	Ioduro de tetrabutilamonio
ITEA	Ioduro de tetraetilamonio
Kmp	tricarboxilato de Kemp
M	Molar
MeOH	metanol
mg	miligramo
mL	mililitro
Mm	milimolar
Mmol	milimol
nm	nanómetro
NOESY	<i>nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
NTA	Nitrilotriacetato
t.a.	temperatura ambiente
TBA	tetrabutilamonio
TEA	tetraetilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
Tft Na	tereftalato sódico
THF	tetrahidrofurano
TMA	tetrametilamonio
ppb	partes por billón
ppm	partes por millón
RMN	resonancia magnética nuclear
<sup>1</sup> H RMN	resonancia magnética nuclear de protón
<sup>13</sup> C RMN	resonancia magnética nuclear de carbono
ROESY	<i>rotating frame Overhauser effect spectroscopy</i>



# 1. Introducción general



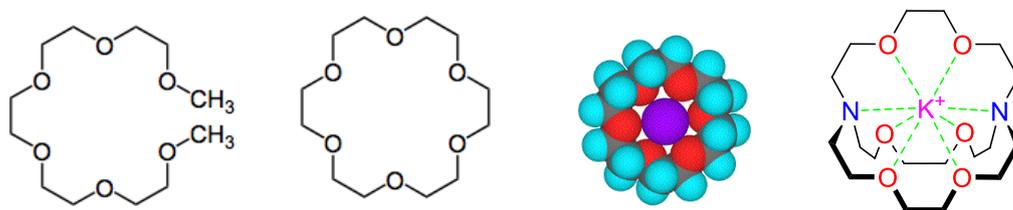


## 1 Introducción

### 1.1 Química Supramolecular

En 1978 el profesor y premio Nobel Jean Marie Lehn introdujo el término “química supramolecular”,<sup>1</sup> definiéndola como la química de las agrupaciones moleculares y de los enlaces intermoleculares. Sin embargo, el reconocimiento explícito de esta nueva rama de la química no surgió espontáneamente sino que fue la culminación de esfuerzos anteriores de muchos autores. En este sentido, en una breve perspectiva histórica, caben citar las aportaciones clásicas de Paul Ehrlich sobre receptores, “*corpora non agunt nisi fixata*”<sup>2,3</sup> principio básico de la quimioterapia; de Alfred Werner sobre la química de los compuestos de coordinación,<sup>4</sup> así como la analogía “llave-cerradura” de Emil Fischer,<sup>5</sup> para explicar la formación de complejos receptor-ligando en sistemas naturales.

Ya en la década de los sesenta se caracterizaron un buen número de complejos de tipo “supramolecular”, es decir complejos cuya formación dependía de la existencia de fuerzas intermoleculares entre las especies que intervenían. Así por ejemplo se describieron, poliéteres y poliaminas tanto acíclicos, como cíclicos y policíclicos, que ponían de manifiesto la importancia del grado de “organización” de los ligandos.



**Figura 1.** (izq.) Podando y cavitando (18[corona]6), (centro) complejo con  $K^+$ . (dcha.) Criptando macrobicclico mixto con dos tipos de átomos donadores (O y N) de Lehn.

<sup>1</sup> (a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1021. (b) J.-M. Lehn, “*Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*”, VCH, New York, **1995**.

<sup>2</sup> “Los cuerpos no actúan sino están fijados”

<sup>3</sup> (a) H. Gohlke, G. Klebe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2644 - 2676; (b) cita original, P. Ehrlich, *Lancet* **1913**, II, 445 - 451.

<sup>4</sup> K. Bowman-James, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, 38, 671 - 678.

<sup>5</sup> (a) J.-P. Behr, Ed. *Perspectives In Supramolecular Chemistry I*; John Wiley & Sons, Chichester, **1994**. (b) cita original, E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985 - 2993.

Una parte importante de las aportaciones proceden de los trabajos de autores como Donald Cram, Jean-Marie Lehn y Charles Pedersen,<sup>6</sup> que recibieron conjuntamente el premio Nobel de química en 1987. En los primeros ejemplos estudiados, la estrategia original consistía en reemplazar la capa de solvatación de un catión o anión por un ligando tridimensional de tipo caja (criptando) de dimensiones adecuadas para “enterrar” al catión (anión) y así aumentar la estabilidad cinética y termodinámica del complejo.<sup>7</sup>

A pesar de estos inicios prometedores, transcurrieron casi dos décadas hasta que se desarrollaron algunos aspectos conceptuales básicos de la química supramolecular, como son los conceptos de reconocimiento molecular,<sup>8</sup> de preorganización<sup>9</sup> y de autoensamblaje,<sup>10</sup> entre otros, sin los cuales resulta imposible imaginar la química supramolecular<sup>11</sup> como disciplina.

## ***1.2 Interacciones no covalentes***

Por su naturaleza, la química supramolecular es un campo interdisciplinario ya que incorpora aspectos químicos, físicos y biológicos de las entidades supramoleculares. Uno de los objetivos de la química supramolecular es el de predecir y controlar las interacciones entre moléculas a fin de obtener supramoléculas y que éstas, además, puedan realizar funciones específicas.<sup>12</sup> Las interacciones no covalentes útiles para la formación de complejos supramoleculares es muy variado tanto en su origen como en la energía de la interacción. Así por ejemplo, se utilizan interacciones electrostáticas de tipo ión-ión y metal-ligando cuyas energías de enlace oscilan entre 50 – 300 kJmol<sup>-1</sup> (Tabla 1).

---

<sup>6</sup> J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2000**.

<sup>7</sup> J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 871-892.

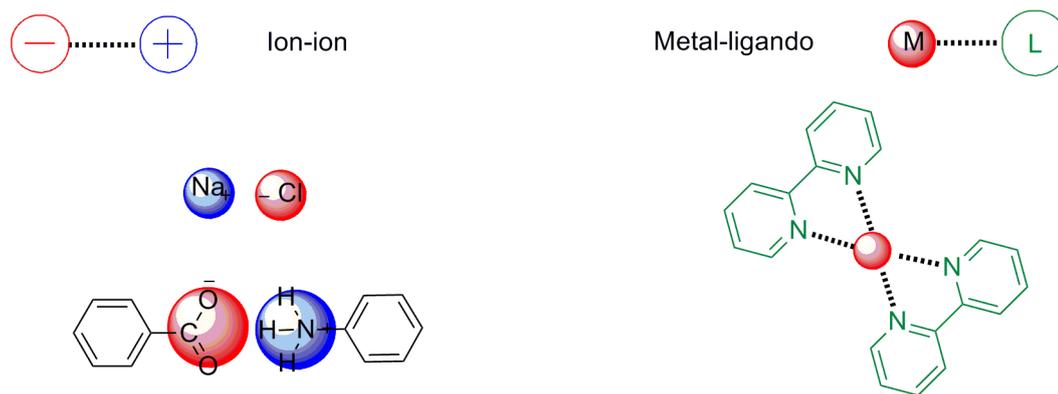
<sup>8</sup> S. H. Gellman, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1231-1232.

<sup>9</sup> D. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 1039-1057.

<sup>10</sup> (a) G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science*, **1991**, *254*, 1312-1319; (b) G. M. Whitesides, M. Boncheva, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, *99*, 4769-4774.

<sup>11</sup> (a) J.-M. Lehn, *Science*, **1993**, *260*, 1762-1763.

<sup>12</sup> (a) A. Shanzer, J. Libman, H. Weizman, B. Mester, Y. Hadar, Y. Chen, E. Jurkevitch, O. Ardon, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 757-766; (b) A. C. Wallace, R. A. Laskowsky, J. Singh, J. M. Thornton, *Biochem. Soc. Trans.*, **1996**, *26*, 280-285; (c) D. M. Lilley, *J. Mol. Recognit.*, **1994**, *7*, 71-80; (d) G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 37-44; (e) M. Mammen; S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2754-2794.



**Figura 2.** Ejemplos de interacciones ión-ión y metal-ligando. La interacción carboxilato-amonio, es un caso límite de enlace hidrógeno entre especies cargadas. Esta interacción denominada “puente salino” presenta una componente electrostática muy mayoritaria.

En otros casos, existen interacciones atractivas cuya energía tiene una componente mayoritaria de naturaleza electrostática pero que presentan otras contribuciones importantes de tipo inductivo y/o dispersivo ya sean interacciones de tipo ión-dipolo (o multipolo) y dipolo-dipolo (o multipolo-multipolo). Entre éstas últimas cabe incluir el enlace hidrógeno y las interacciones de apilamiento aromático o “*stacking*”, si bien en ambos casos se dan una serie de peculiaridades distintivas.<sup>13</sup>

Las interacciones inductivas se originan por el efecto del campo eléctrico de una molécula polar sobre otra polarizable. Por su parte las interacciones dispersivas (fuerzas de London) surgen a partir de fluctuaciones de densidad electrónica que producen dipolos instantáneos. Ambas son de pequeña magnitud ( $<10 \text{ kJmol}^{-1}$ ) y su participación en la energía de interacción global entre dos especies resulta inevitable. Este hecho se da incluso en las interacciones de Van der Waals,<sup>14</sup> que son de carácter universal, y que también presentan los tres tipos de contribuciones: electrostática (Keesom), inductiva (Debye) y dispersiva (London). En conjunto disponemos de un verdadero arsenal que, utilizado de forma adecuada, nos permitirá generar especies supramoleculares.

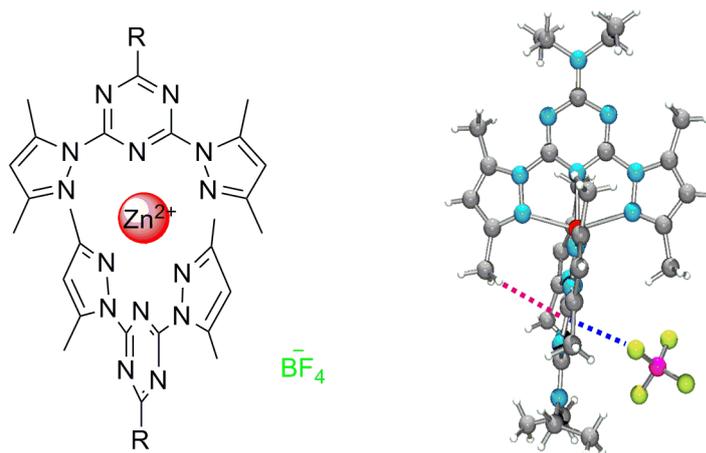
<sup>13</sup> (a) G. A. Jeffrey, “*An introduction to hydrogen bonding*” Oxford Univ. Press, New York, **1997**; (b) C. A. Hunter, J. K. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525-5534; (c) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1210-1250.

<sup>14</sup> C. Farina, F. C. Santos, A. C. Tort, *Am. J. Phys.*, **1999**, *67*, 344-349.

**Tabla 1.** Intervalo de energías de algunas fuerzas intermoleculares<sup>15</sup>

Tipo de interacción	E (kJmol <sup>-1</sup> )
ión – ión	50 – 300
metal – ligando	50 – 300
ión – dipolo (multipolo)	50 – 200
dipolo – dipolo (multipolo)	5 – 50
enlace hidrógeno	4 – 120
cación – $\pi$ (anión – $\pi$ )	5 – 80
$\pi$ – $\pi$	0 – 50
Van der Waals	< 10

Las interacciones débiles muchas veces son difíciles de poner de manifiesto, aunque resultan imprescindibles para explicar la afinidad y la selectividad en complejos de tipo anfitrión – huésped o “*host – guest*”. Sin embargo, en estado sólido la influencia de las interacciones débiles sobre el empaquetamiento cristalino resulta evidente. La Figura 3, obtenida por difracción de rayos X, muestra la estructura correspondiente a un complejo metálico de dos unidades triazina disustituida.<sup>16</sup> El empaquetamiento resultante permite poner de manifiesto las interacciones C-H/  $\pi$  y Anión/ $\pi$  además de los enlaces metal-ligando.



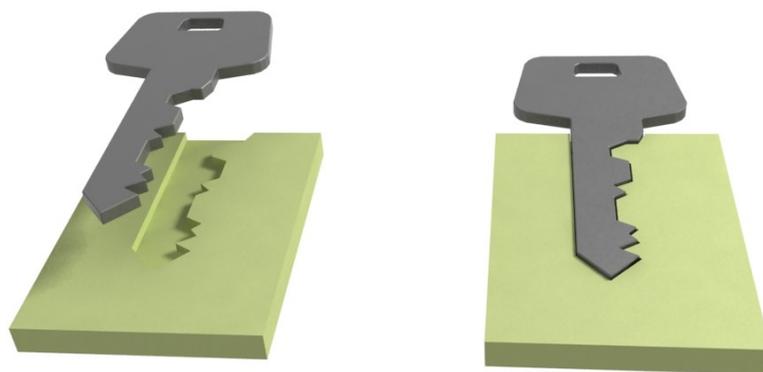
**Figura 3.** Estructura resuelta de rayos X de un complejo metálico con un derivados de triazina. Se pueden apreciar las interacciones débiles C-H/  $\pi$  (rojo) y Anión/ $\pi$  (azul).

<sup>15</sup> J. W. Steed, J. L. Atwood, “*Supramolecular Chemistry*” pp. 20-30, John Wiley, New York, **2000**.

<sup>16</sup> D. Quiñero, P. M. Deyà, M. P. Carranza, A. M. Rodríguez, F. A. Jalón, B. R. Manzano, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 794-806

### 1.3 Complementariedad estructural y funcional

En la formación de supramoléculas es necesario un reconocimiento mutuo entre las especies que la forman. Fisher explicó este reconocimiento con la analogía llave-cerradura, presentada en la Figura 4, que ilustra los aspectos geométricos involucrados en el mecanismo de reconocimiento molecular.<sup>17</sup>



**Figura 4.** Representación de la analogía llave-cerradura de Fisher

El concepto “llave-cerradura” con los años ha evolucionado incorporando otros aspectos como la preorganización del anfitrión o ligando,<sup>18</sup> la complementariedad anfitrión – huésped y la adaptación inducida.<sup>19</sup>

Cram describió en 1987 los complejos anfitrión-huésped, como complejos formados por dos o más moléculas o iones unidos por fuerzas intermoleculares.<sup>20</sup> En general se distingue un componente anfitrión y un huésped, organizados de manera que exista una complementariedad estructural y funcional.

En la Figura 5 se muestra un complejo formado entre la 9-etiladenina, y un receptor sintético que actúa de anfitrión.<sup>21</sup> La molécula de adenina se acomoda perfectamente en la cavidad generada por el receptor ciclofánico. En presencia de otras bases nitrogenadas como hipoxantina, citosina, uracil, o timina no se observa la formación de complejo alguno.

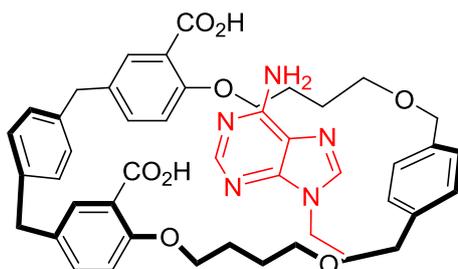
<sup>17</sup> (a) F. W. Lichtenhaler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *33*, 2364-2374. (b) Cita original, E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985 - 2993.

<sup>18</sup> (a) F. Eblinger; J.-H. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 826-829. (b) D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 1039-1040.

<sup>19</sup> D. E. Koshland Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1958**, *44*, 98-100.

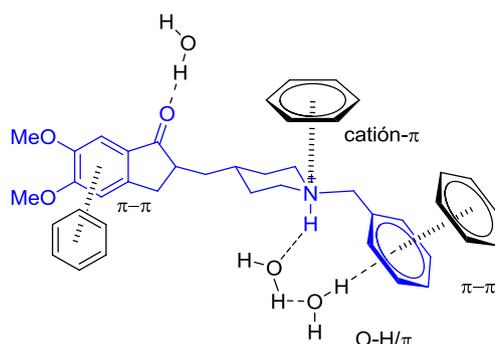
<sup>20</sup> D.J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 1039-1134.

<sup>21</sup> M. C. Rotger, J. F. González, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4501-4505



**Figura 5.** Complejo afintrión-huésped entre un ciclofano sintético y un derivado de adenina.

Otro ejemplo de un complejo anfitrión-huésped, en este caso tomado de un sistema natural, es el formado en el centro activo de una acetilcolinesterasa, que actúa de anfitrión frente a un huésped de origen sintético, que en este ejemplo es un fármaco utilizado para combatir la enfermedad de Alzheimer.<sup>22</sup> En la Figura 6 se resaltan algunas interacciones importantes para el reconocimiento del fármaco, interacciones  $\pi$ - $\pi$ , una OH- $\pi$ , una catión- $\pi$  y dos enlaces hidrógeno.



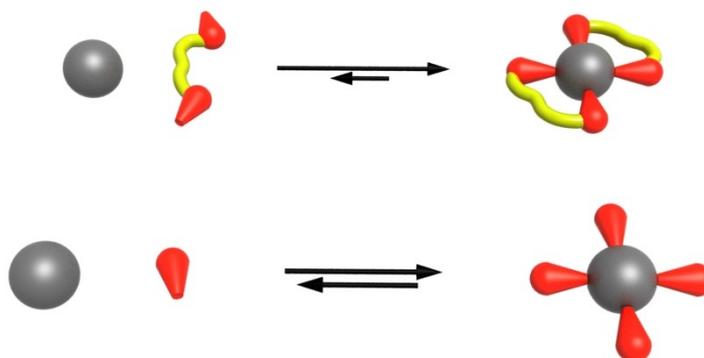
**Figura 6.** Reconocimiento molecular mediante la acción combinada de diferentes interacciones.

Para la formación de estos complejos no solo son importantes las magnitudes de las interacciones que se establecen, sino que además existen otros factores que influyen en la asociación como son los efectos cooperativos y el efecto quelato, la preorganización, y/o la adaptación inducida, etc.

La cooperatividad y el efecto quelato se ponen de manifiesto cuando el receptor posee varios puntos de interacción con el sustrato. De este modo cada sitio de unión actúa de una forma concertada produciendo una interacción combinada que, en ausencia de restricciones estereoelectrónicas, es de mayor fortaleza que las interacciones

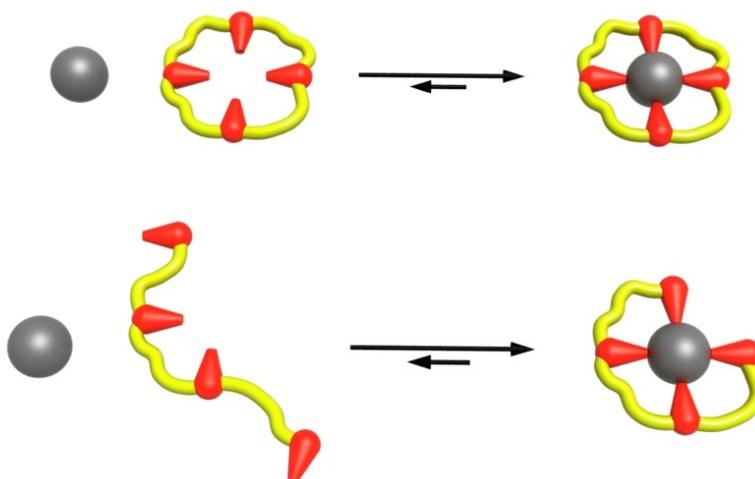
<sup>22</sup> E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 43, 1210-1250.

independientes de cada sitio de unión. Se habla de efecto quelato cuando estas interacciones múltiples se producen entre ligandos multidentados y metales<sup>23</sup>.



**Figura 7.** Representación de la formación de un complejo donde existe cooperatividad (arriba) y otro donde no existe ningún tipo de efecto cooperativo (abajo).

La preorganización o la complejación inducida son efectos que tienen en cuenta la disposición espacial y la libertad conformacional del receptor antes y después del reconocimiento. En la Figura 8 se representa esquemáticamente un receptor con un alto grado de preorganización y otro que opera mediante adaptación inducida.



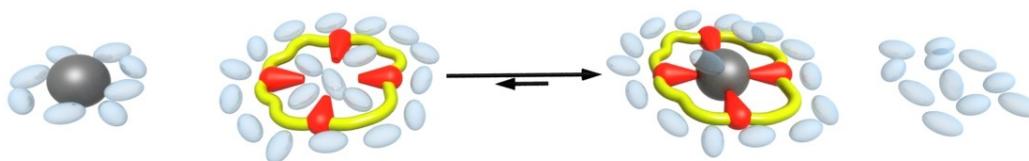
**Figura 8.** Representación de la formación de un complejo a partir de un anfitrión altamente preorganizado (arriba) un proceso de formación de un complejo mediante complejación inducida (abajo).

Una preorganización elevada implica una disposición espacial óptima para la acomodación del huésped sin la necesidad una adaptación conformacional por parte del anfitrión. Esto conlleva un bajo coste energético en la adaptación del receptor al sustrato, pero por otro lado demasiada rigidez estructural puede dificultar el establecimiento de interacciones simultáneas, lo cual se traduce en un efecto negativo sobre la afinidad del

<sup>23</sup> R. D. Hancock, *J. Chem. Ed.*, **1992**, 69, 615-621

complejo resultante. Por otro lado el mecanismo de adaptación inducida requiere una acomodación del anfitrión alrededor del huésped formando complejos de elevada estabilidad a cambio de un elevado coste entrópico.

En este sentido los efectos de los disolventes utilizados pueden favorecer o desfavorecer la formación de un complejo supramolecular desde un punto de vista termodinámico. Basándonos en el hecho que las moléculas en disolución se encuentran rodeadas por moléculas de disolvente que interactúan con ellas, es necesario que estas moléculas se desolvaten al menos parcialmente, para que ocurra el fenómeno de reconocimiento molecular. La rotura de los enlaces con el disolvente tiene consecuencias entálpicas y entrópicas. Desde el punto de vista entálpico se necesita un aporte energético para romper la asociación intermolecular entre el disolvente y las diferentes especies involucradas, receptores y sustratos. Las moléculas de disolvente liberadas pasan a tener mayor libertad de movimiento en el seno del disolvente, con lo cual se produce un aumento de la entropía del sistema.



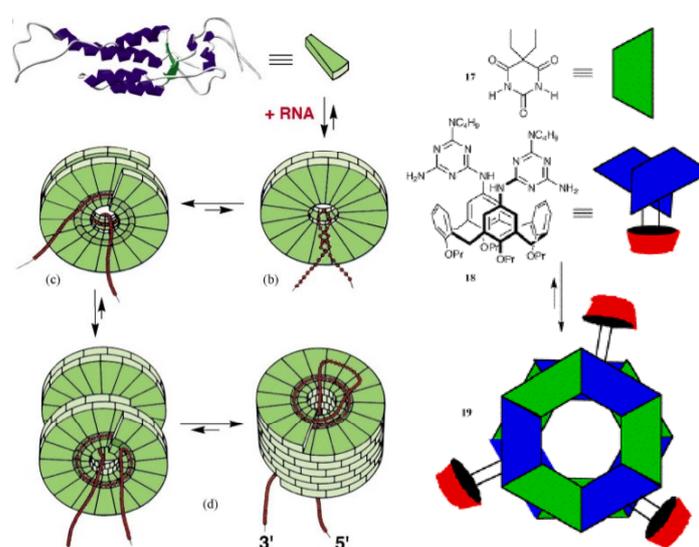
**Figura 9.** Representación de la redistribución del disolvente en la formación de un complejo supramolecular.

La importancia relativa de este tipo de efectos viene determinada por la naturaleza de las interacciones que se establecen entre las moléculas de disolvente y el anfitrión, huésped y/o supramolécula. Por ejemplo, cuando el disolvente de trabajo es el agua, y el reconocimiento molecular transcurre entre moléculas apolares o parcialmente apolares, se produce una exclusión de las moléculas de agua de las esferas de coordinación de estas moléculas. Las interacciones generadas entre las moléculas de agua desplazadas son de mayor magnitud que las destruidas en la desolvatación, produciéndose una ganancia entálpica de gran magnitud. Este fenómeno se conoce como efecto hidrofóbico y es de gran transcendencia en los sistemas de reconocimiento de moléculas neutras en agua.<sup>24</sup>

<sup>24</sup> Core concepts in Supramolecular Chemistry and Nanotechnology, J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Wiley*, England, 2007.

### 1.4 Autoensamblaje y agregación

Un tipo de asociación molecular de gran relevancia en química supramolecular es el autoensamblaje. Se denomina así, a la asociación no covalente y espontánea de dos o más moléculas en condiciones de equilibrio para formar estructuras moleculares superiores.<sup>25</sup> En sistemas naturales el autoensamblaje es responsable por ejemplo de la formación de membranas celulares, la doble hélice de los ácidos nucleicos e incluso de ciertas estructuras virales. Por otra parte en sistemas artificiales el autoensamblaje conduce a la obtención de catalizadores, receptores y materiales, Figura 10.<sup>26</sup>



**Figura 10.** (Izq.) Autoensamblaje del virus del tabaco. La Figura muestra como subunidades proteínicas se asocian al ADN viral para formar una estructura de doble disco. (Der.) Autoensamblaje de una doble roseta mediante la interacción de unidades barbiturato y melanina

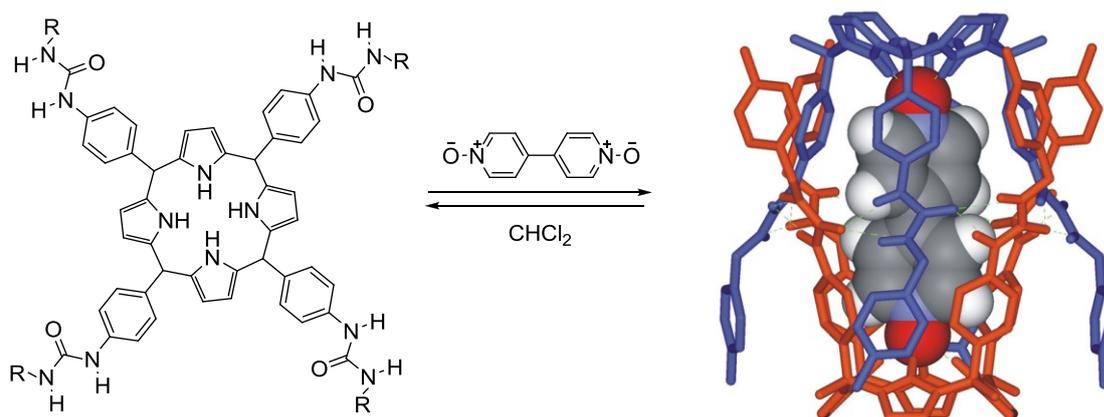
El autoensamblaje permite construir arquitecturas supramoleculares a partir de bloques moleculares perfectamente ordenados. Así se pueden obtener supramoléculas de diferentes formas o tamaños, y con diferentes funciones.

Otro tipo de estructuras construidas a partir de autoensamblaje son las cápsulas supramoleculares. Éstas se forman mediante interacciones complementarias entre dos unidades moleculares, que pueden ser iguales o no, formando así cápsulas homo o heterodiméricas. La característica especial que distingue las cápsulas supramoleculares de

<sup>25</sup> (a) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 2097-2102; (b) S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 853-908; (c) P. J. Stang, *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 19-27; (d) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1154-1196; (e) D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2229-2260. (f) J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 1304-1319.

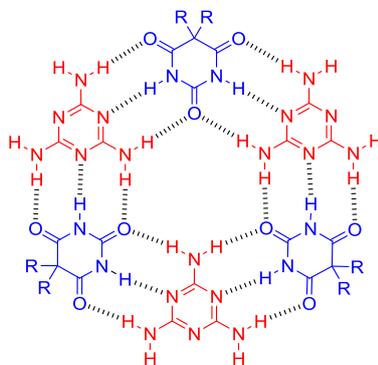
<sup>26</sup> L. M. Greig, D. Philp, *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *30*, 287-302.

otras supramoléculas, es la definición de un espacio cerrado separado del medio por las paredes de la cápsula. Este espacio debe estar siempre ocupado, ya sea por moléculas de disolvente o por diferentes sustratos de interés. En la Figura 11 se observa el autoensamblaje homodimérico inducido por bis-piridina bis-N-óxido de dos cavidades calixpirrol-tetraurea autocomplementarias en diclorometano.<sup>27</sup>



**Figura 11.** Formación de una cápsula supramolecular homodimérica entre dos calixpirroles extendidos inducida por la encapsulación de bis-piridina bis N-óxido.

La formación de cápsulas diméricas o de cualquier otra especie supramolecular autoensamblada depende en mayor medida de la complementariedad existente entre las moléculas que la forman. Según la estructura relativa de los espaciadores y los grupos funcionales activos se formaran estructuras supramoleculares de diferente geometría y número de especies. La Figura 12 muestra otro ejemplo de autoensamblaje, en este caso formando un agregado oligomérico. Consiste en una especie hexamérica bidimensional formada por autoensamblaje dirigido por enlaces hidrógeno



**Figura 12.** Representación de una “roseta” hexamérica

<sup>27</sup> P. Ballester, G. Gil-Ramírez, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2009**, *106*, 10455-10459.

La formación de una red de enlaces hidrógeno entre unidades barbiturato y melamina complementarias, conduce a la formación de “rosetas”.<sup>28</sup>

Cuando el autoensamblaje se produce entre dos unidades de un mismo tipo de molécula se habla de dimerización. El término “agregado molecular” se reserva para designar la interacción de varias moléculas iguales. Estos agregados suelen formarse por interacción autocomplementaria. En la Figura 13 se representa un agregado formado en base a interacciones de unidades de ureidopirimidonas, que se mantienen ensambladas mediante enlaces hidrógeno, formando cadenas lineales poliméricas.<sup>29</sup>

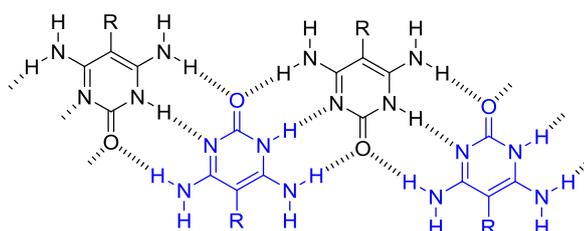


Figura 13. Formación de agregados moleculares

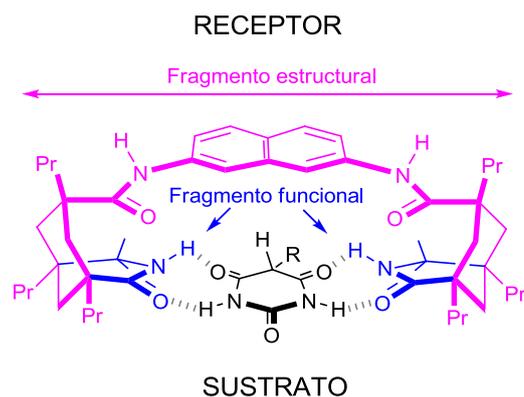
### 1.5 Receptores artificiales

Usando como referencia el concepto anfitrión-huésped explicado anteriormente podemos definir como receptor molecular, aquella molécula que, estructuralmente, posee un determinado número de lugares de interacción que pueden actuar de manera cooperativa y convergente sobre un sustrato que posee lugares de interacción complementarios. Los receptores de naturaleza sintética presentan diferentes unidades o fragmentos estructurales y funcionales que participan activamente en la formación del complejo. Las unidades estructurales consisten en espaciadores que definen la situación espacial de las unidades funcionales que son las que interactúan con los sustratos. En la Figura 14 se muestra un receptor en forma de pinza para dicetopiperazinas<sup>30</sup> donde se puede apreciar la complementariedad funcional, así como la función espaciadora del fragmento estructural.

<sup>28</sup> (a) J. P. Mathias, C. T. Seto, E. E. Simanek, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1725-1736; (b) D. C. Sherrington, K. A. Taskinen, *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *30*, 83-93.

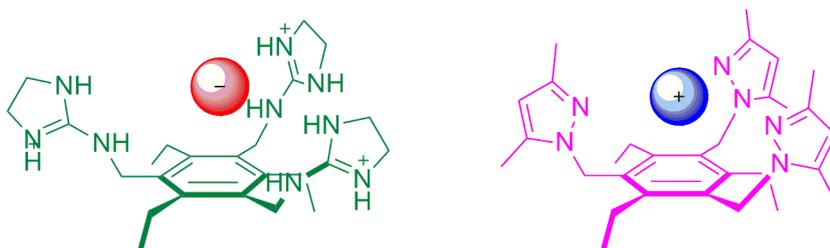
<sup>29</sup> J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*, **1995**, VCH.

<sup>30</sup> K.S. Jeong, A.V. Muehldorf, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6144-6145.



**Figura 14.** Complejo receptor-sustrato.

En las últimas décadas se han desarrollado muchos receptores moleculares diferentes dependiendo del sustrato que se desee reconocer. En este sentido, los fragmentos funcionales o de reconocimiento determinan el tipo de sustratos que se van a reconocer. En la Figura 15 se observa como dos receptores basados en el mismo espaciador (2,4,6-trietilbenceno-1,2,3-sustituido) forman complejos con aniones o cationes según cual sea la unidad de reconocimiento.<sup>31</sup>



**Figura 15.** Receptores moleculares basados en el espaciador 1,3,5-etilbenceno para el reconocimiento de aniones (dcha.) y cationes (izq.).

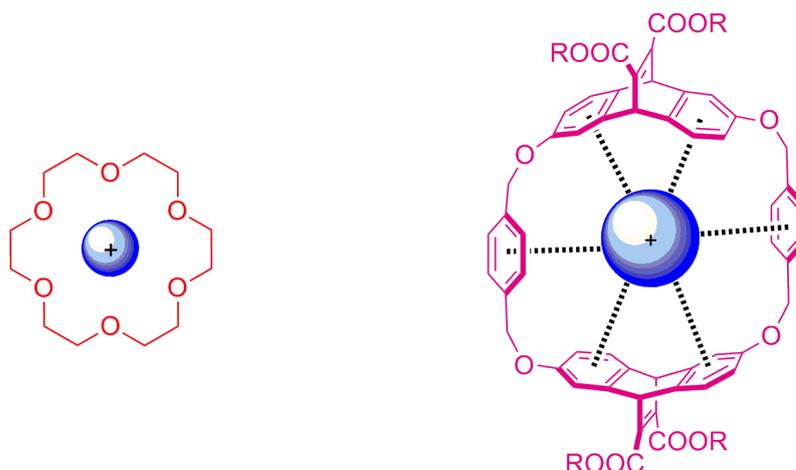
Muchos de los receptores utilizados actualmente, poseen estructura macrocíclica. Estos compuestos cíclicos contienen cavidades estables y bien definidas, y su capacidad de actuar como moléculas receptoras de iones y moléculas orgánicas neutras ha sido demostrada ampliamente. Los macrociclos más comunes son los que se basan, entre otros, en éteres corona, ciclofanos, calixarenos, resorcinarenos, cucurbituriles y calixpirroles.<sup>32</sup>

Los receptores moleculares sean o no macrocíclicos se pueden clasificar en 4 grupos según las moléculas con las que se asocian: receptores de cationes, de aniones, de pares iónicos o zwitteriones y de moléculas neutras.

<sup>31</sup> G. Henrich, E. V. Anslyn, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 2219-2224.

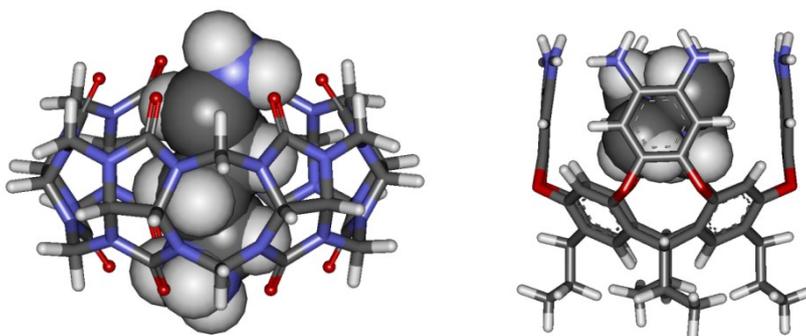
<sup>32</sup> T. Schrader, A. D. Hamilton, *Functional Synthetic Receptors*, **2005**, Wiley-VCH.

Los ejemplos clásicos de receptores para cationes incluyen éteres corona, criptandos, esferandos y ciclofanos diversos, Figura 16.<sup>33,34</sup>



**Figura 16.** Receptores moleculares para cationes basados en éter corona (izq.) y ciclofano (dcha.).

En los últimos años se han desarrollado receptores catiónicos entre los que cabe destacar los basados en cavidades de resorcinarenos extendidos y cucurbituriles. Este grupo de receptores ofrecen un entorno envolvente al catión permitiendo la inclusión total de éste, lo que genera elevadas constantes de asociación, especialmente en disolventes orgánicos apolares. En la Figura 17 se observan un cucurbituril CB6<sup>35</sup> y una cavidad molecular<sup>36</sup> formando complejos con sales de amonio.



**Figura 17.** Receptores moleculares para sales de amonio constituidos por cucurbituril CB6 (izq.) y resorcinareno extendido(dcha.).

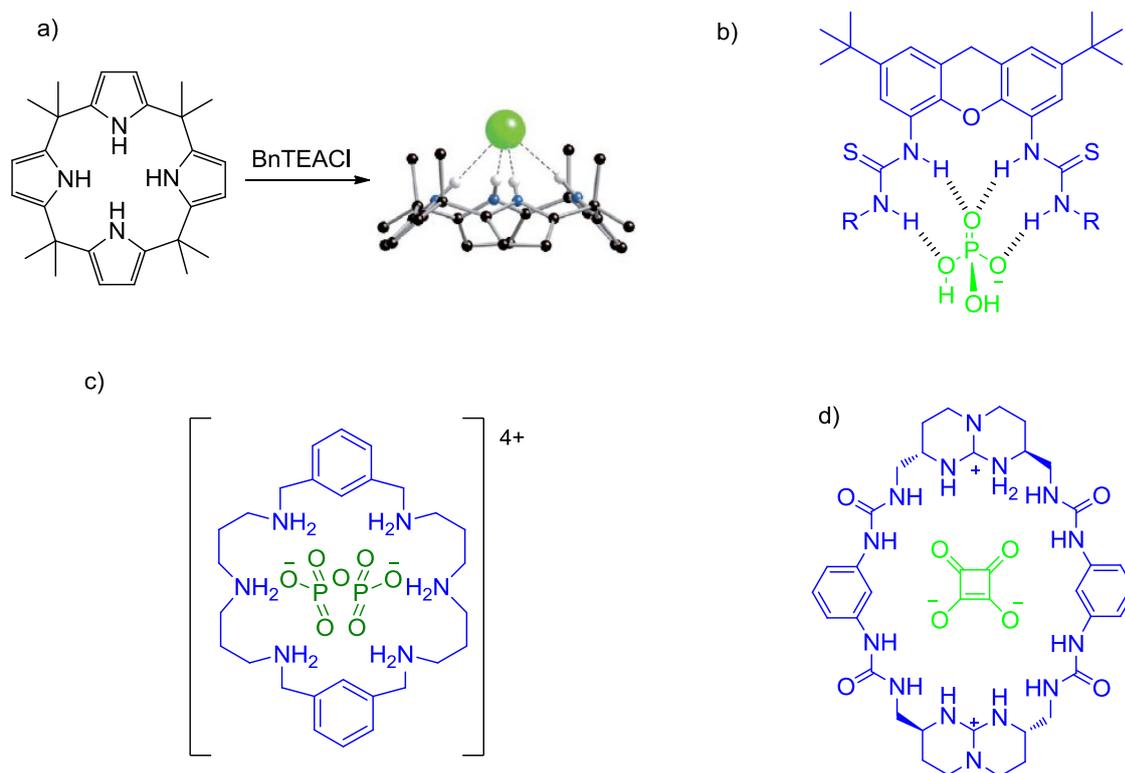
<sup>33</sup> a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2495. b) D. J. Cram, *Science*, **1983**, *219*, 1177-1183. c) J. M. Lehn, *Science*, **1985**, *227*, 849-856.

<sup>34</sup> a) Cyclophanes, F. Diederich, *Royal Society of Chemistry*, Cambridge, **1991**. b) M. A. Petti, T.J. Shepodd, R. E. Barrans, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6825-1640. c) P. C. Kearney, L. S. Mizoue, R. A. Kumpf, J. E. Forman, A. McCurdy, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9907-9915.

<sup>35</sup> Modern Supramolecular Chemistry, F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski, *Wiley-VCH*, Weinheim, **2008**.

<sup>36</sup> P. Ballester, A. Shivanyuk, A. Rafai Far, J. Rebek, Jr *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14014-14016.

Los receptores de aniones generalmente interactúan con los sustratos mediante el establecimiento de enlaces hidrógeno y/o atracciones electrostáticas, sin olvidar la coexistencia de interacciones débiles, importantes para definir la selectividad de un receptor. La mayor parte de los aniones de interés, con la salvedad de los halogenuros, son poliatómicos lo cual significa que, en general, son de mayor tamaño que los cationes. Ello se traduce en una carga efectiva menor que implica una interacción comparativamente menor frente a grupos cargados que en el caso de los cationes. Además muchos receptores de aniones son sensibles a la acidez del medio, captando un protón a pH bajos y perdiendo total o parcialmente su carga. En la Figura 18 se muestra algunos complejos de aniones con receptores basados en (a) calixpirroles,<sup>37</sup> (b) tioureas,<sup>38</sup> (c) poliaminas,<sup>39</sup> y d) guanidinio.<sup>40</sup>



**Figura 18.** Receptores para el reconocimiento de aniones. a) Complejo calixpirrol y anión cloruro. b) Complejo entre un derivado de tiourea frente al anión dihidrógeno fosfato. c) Poliamina cíclica y pirofosfato. d) Macrociclo de guanidinos frente al anión escuarato.

<sup>37</sup> D. E. Gross, F. P. Schmidtchen, W. Antonius, P. A. Gale, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7822-7827.

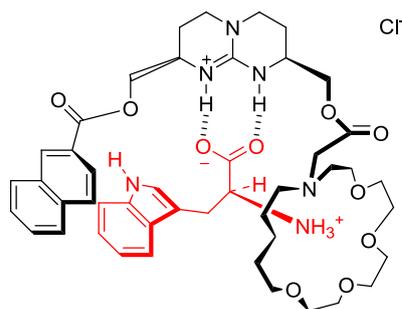
<sup>38</sup> P. Bühlmann, S. Nishiazawa, K. P. Xiao, Y. Umezawa, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1647-1654.

<sup>39</sup> C. Anda, A. Llobet, A. E. Martell, B. Donnadieu, T. Parella, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 8545-8550.

<sup>40</sup> V. D. Jadhav, F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1077-1087.

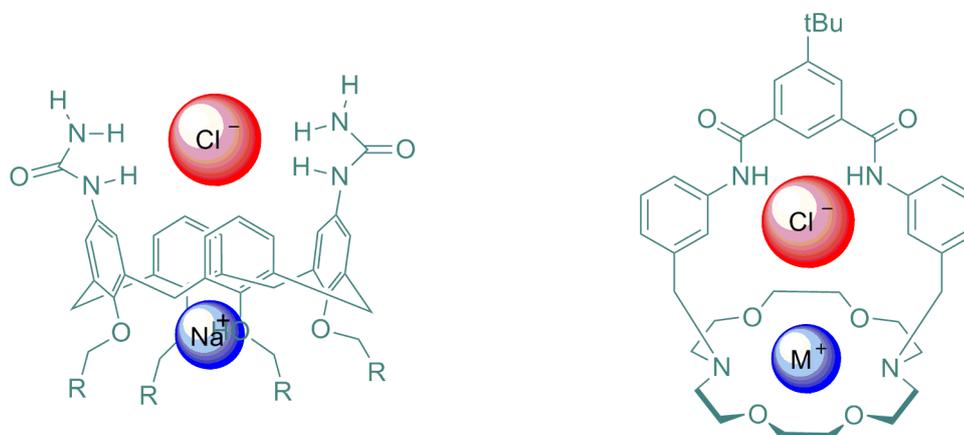
Para el reconocimiento de pares iónicos o moléculas zwitteriónicas se suelen usar estructuras que combinan unidades de reconocimiento de cationes con unidades de reconocimiento de aniones.

En la Figura 19 se muestra un complejo formado entre el triptófano y un receptor sintético que actúa de anfitrión.<sup>24</sup> El complejo se forma gracias a la aportación sinérgica de las unidades guanidinio y el éter corona que reconocen los grupos cargados del aminoácido.



**Figura 19.** Ejemplo de un receptor sintético para aminoácidos. En concreto se representa el complejo resultante del reconocimiento de triptófano en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Otros receptores se basan en el mismo concepto para atrapar pares iónicos. Los receptores siguientes son capaces de reconocer diferentes sales interaccionando con el anión y catión simultáneamente.<sup>41</sup>



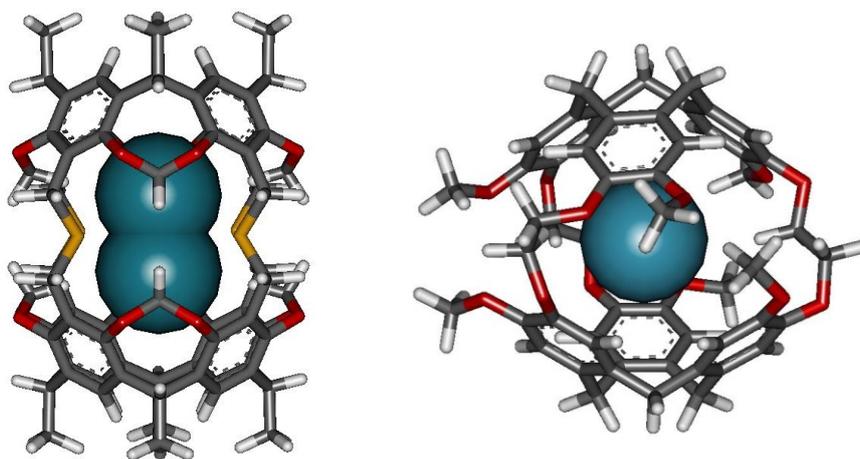
**Figura 20.** Receptores moleculares para pares iónicos, que presentan unidades de reconocimiento para aniones y para cationes. urea y éter (izq.) amida y éter corona (dcha.).

En general, las interacciones implicadas en el reconocimiento de moléculas neutras son más débiles que las implicadas en asociaciones iónicas. Para lograr estos ensamblajes es necesario un alto grado de complementariedad además de la contribución de varios grupos

<sup>41</sup> A. Galan, D. Andreu, A. M. Echavarren, P. Prados, J. De Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1511-1512.

funcionales. Las interacciones que intervienen en estos ensamblajes son generalmente enlaces hidrógeno y, en menor medida fuerzas de Van der Waals. Cabe destacar que los fenómenos asociados al disolvente suelen tener un papel de gran relevancia en la formación estos complejos.

La geometría de los receptores para moléculas neutras son variadas, y normalmente se basan en ciclofanos, calixarenos y resorcinarenos, carcerandos y hemicarcerandos, criptófanos y hemicriptófanos, ciclodextrinas, etc. La Figura 21 (izq.) corresponde a un carcerando que está compuesto por dos cavitandos covalentemente unidos que encierran irreversiblemente el sustrato que recoge del entorno de la reacción (disolvente, Ar, Cs<sup>+</sup> o Cl<sup>-</sup>). El complejo de la Figura 21(dcha.) presenta un criptófano que permite la entrada y la salida de las moléculas neutras encerradas en este caso una molécula de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>39</sup>



**Figura 21.** Receptores moleculares para el reconocimiento de moléculas neutras basados en carcerando (izq.) y criptando (dcha.)

### ***1.6 Escuaramidas como unidades de reconocimiento***

En la bibliografía existe una gran variedad de grupos funcionales con potencial para establecer enlaces no covalentes con otras especies. Muchas unidades de reconocimiento basan su capacidad de interacción en el establecimiento de enlaces hidrógeno de elevada estabilidad. Así, la utilización de grupos hidroxilo, amidas, ureas y tioureas, carboxilato, amonio, guanidinio, etc. son habituales en todo tipo de receptores, tanto naturales, como artificiales.

Dentro del grupo de compuestos de tipo amídico son de gran interés los derivados nitrogenados del ácido escuárico (3,4-dihidroxi-3-ciclobuten-1,2-diona), conocidas como escuaramidas. Estos compuestos poseen un esqueleto ciclobuténico con dos grupos carbonilo y dos grupos N-H adyacentes. Las escuaramidas pueden considerarse como amidas vinílicas, ya que el grupo -NH entra en resonancia con el grupo C=O más alejado a través del doble enlace.

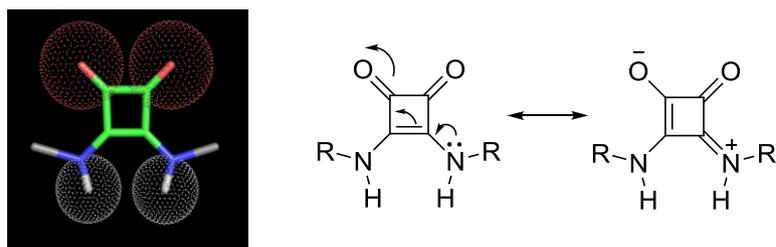
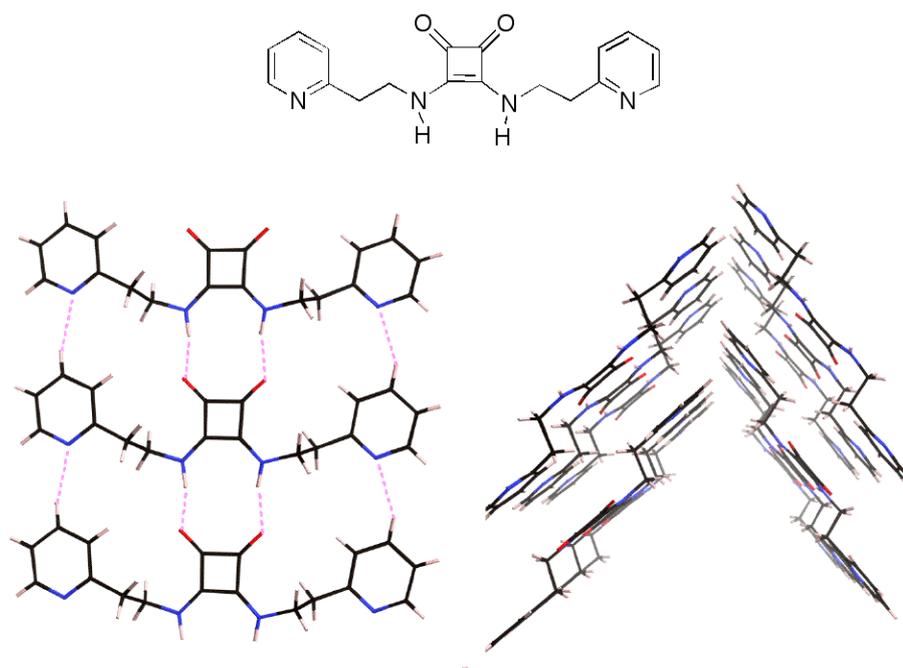


Figura 22. Escuaramida disustituida y estructura resonante.

La disposición relativa de los grupos carbonilo y los N-H escuaramídicos confiere a esta unidad una doble capacidad aceptora (C=O) y dadora (N-H) de enlaces hidrógeno. Esta capacidad se manifiesta en la formación de autoagregados escuaramídicos mediante interacciones cabeza cola. La Figura 23, obtenida a partir de la estructura resuelta por difracción de rayos X, muestra la estructura correspondiente a una diescuaramida modelo sintetizada en nuestro grupo.<sup>42</sup> El empaquetamiento resultante permite poner de manifiesto las interacciones cabeza cola basadas en enlaces hidrógeno de las escuaramidas secundarias así como otras interacciones mas débiles frecuentes en estado sólido.

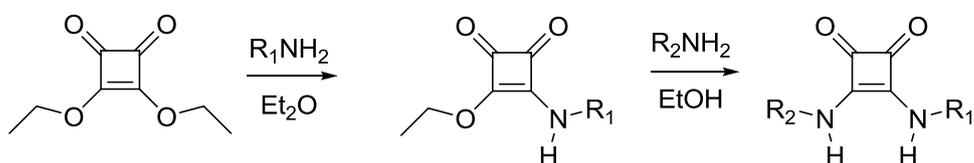
<sup>42</sup> C. Rotger, B. Soberats, D. Quiñonero, A. Frontera, P. Ballester, J. Benet-Buchholz, P. M. Deyà, A. Costa, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1864-1868.



**Figura 23.** Interacciones cabeza-cola entre escuaramidas disecundarias y empaquetamiento en estado sólido.

Una ventaja interesante inherente a las escuaramidas es la facilidad de síntesis. Ésta se consigue mediante la introducción secuencial de aminas en las posiciones 3,4 del anillo. Así pues mediante la condensación en etanol de esteres (dietil, dimetil éster) o cloruros de ácido escuárico y aminas se obtienen las diescuaramidas sin necesidad de ningún agente externo para promover la reacción.

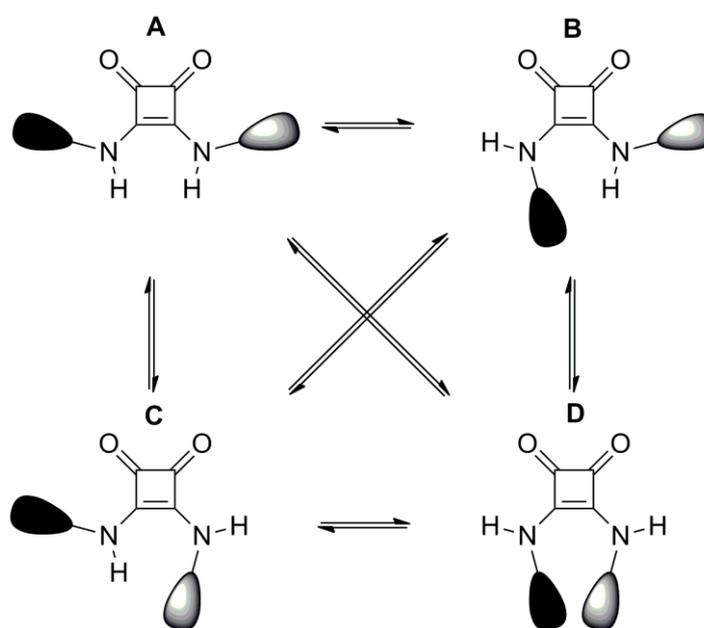
La introducción de un solo grupo amina se consigue mediante la reacción del escuarato de dietilo y un equivalente de amina en éter. La semiescuaramida éster se aísla, generalmente, mediante filtrado y permite la introducción secuencial de otro grupo amina diferente en medio etanólico.



**Figura 24.** Esquema de reacción para la obtención de escuaramidas monosustituidas y disecundarias.

Desde el punto de vista supramolecular es de gran importancia conocer la disposición conformacional de los sustituyentes y así contemplar los posibles efectos de preorganización, cooperatividad y/o efectos de los disolventes. En el caso de las

escuaramidas, la posibilidad de rotación de los enlaces C-N genera varias conformaciones posibles, como se presenta en la Figura siguiente.



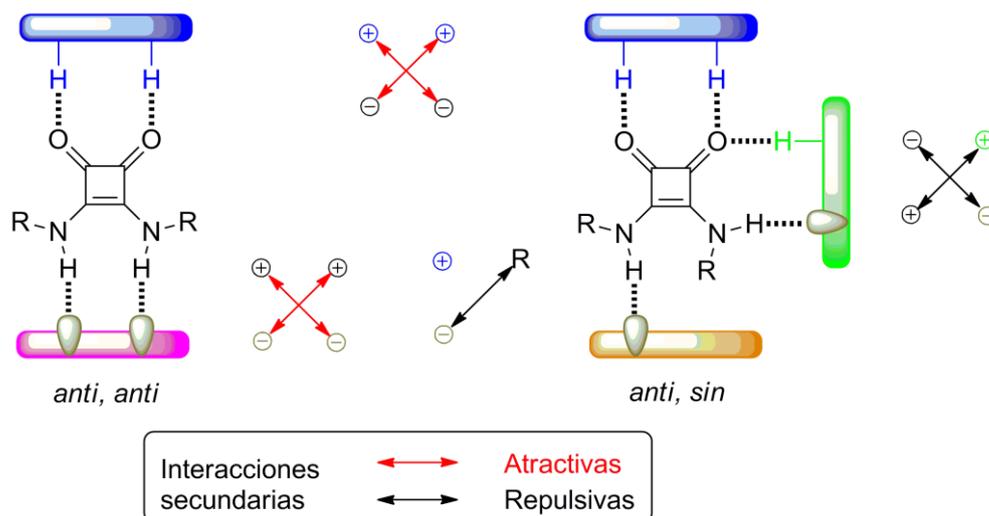
**Figura 25.** Conformaciones posibles en escuaramidas desigualmente sustituidas asumiendo la posibilidad de rotación de los enlaces.

Los estudios realizados mediante  $^1\text{H}$ -RMN de semiescuaramidas éster y escuaramidas disecundarias en disolventes orgánicos, revelan la existencia simultánea de varios conformeros siendo el A el más apto para el reconocimiento aunque no siempre sea el mayoritario. La proporción relativa de los conformeros varía dependiendo de la naturaleza de las cadenas laterales así como de factores como la temperatura, disolventes o la presencia de sustratos externos capaces de interactuar con el compuesto.<sup>43,44</sup>

Teniendo en cuenta las conformaciones más pausibles: *anti,anti* (A), *anti,sin* (B, C), y excluyendo el conformero D, que presenta un fuerte impedimento estérico, se postulan diferentes patrones de interacción mediante enlace hidrógeno a tener en cuenta en estudios de reconocimiento molecular como se muestra en la Figura 26.

<sup>43</sup> M. C. Rotger, M. N. Piña, A. Frontera, G. Martorell, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2302-2308.

<sup>44</sup> R. Prohens, M. C. Rotger, M. N. Piña, P. M. Deyà, J. Morey, P. Ballester, A. Costa, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *29*, 4933-4936.



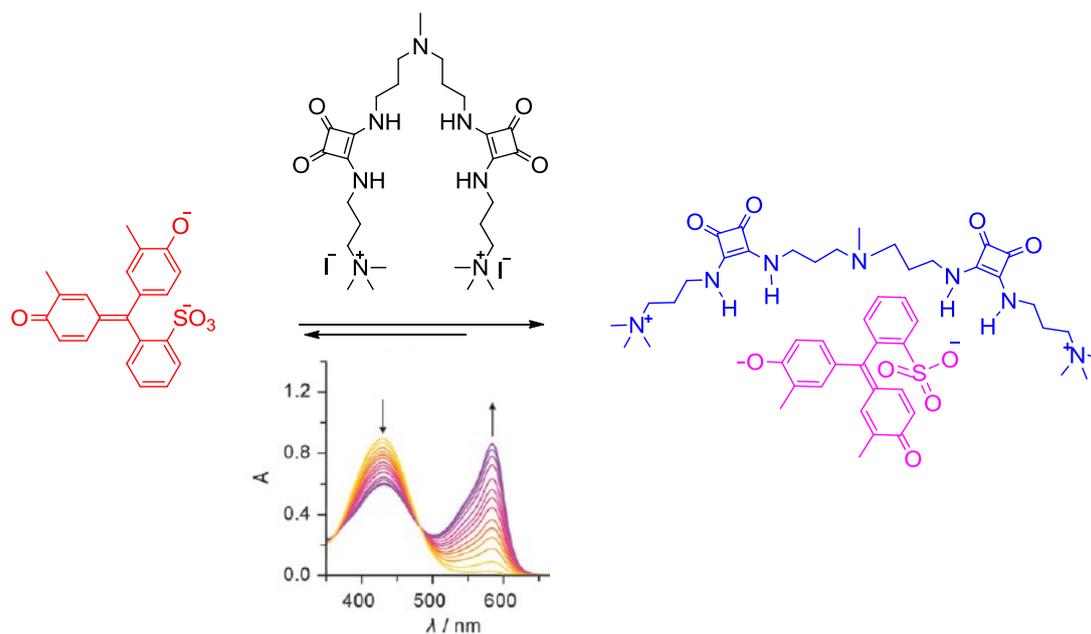
**Figura 26.** Patrón de enlaces de hidrógeno de una escuaramida disecundaria en conformación *anti,anti* y *anti,sin*.

El establecimiento de interacciones dobles por grupos adyacentes, genera otras interacciones cruzadas secundarias que pueden ser atractivas o repulsivas.<sup>45</sup> En las escuaramidas, la conformación denominada *anti,anti* presenta un patrón de interacción muy favorable debido a las fuerzas atractivas secundarias. En cambio la conformación *anti,sin* genera repulsiones en las interacciones cruzadas y se prevé menos efectiva que la anterior. Asimismo, el hecho de poseer grupos aceptores y/o dadores de enlace hidrogeno, implica que las escuaramidas se puedan usar para el reconocimiento de especies de diferente naturaleza.

El sensor lineal presentado a continuación interacciona con la forma dibásica de rojo de cresol, formando un complejo de estequiometría 1:1 y provocando un cambio en los espectros de ultravioleta-visible del rojo de cresol.<sup>46</sup>

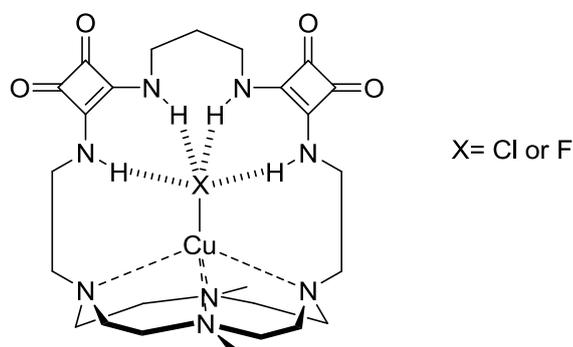
<sup>45</sup> W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11225-11236.

<sup>46</sup> M. N. Piña, B. Soberats, C. Rotger, P. Ballester, P. M. Deyà Antoni Costa, *New J. Chem.*, **2008**, *32*, 1919-1923.



**Figura 27.** Formación de un complejo 1:1, entre un receptor disquaramídico lineal y rojo de cresol. Espectros de UV-vis de rojo de cresol frente a adiciones sucesivas de receptor.

En este otro caso<sup>47</sup> se presenta un receptor bicíclico que contiene dos unidades escuaramida que forman enlaces hidrógeno con un halógeno ligado a un átomo de cobre.

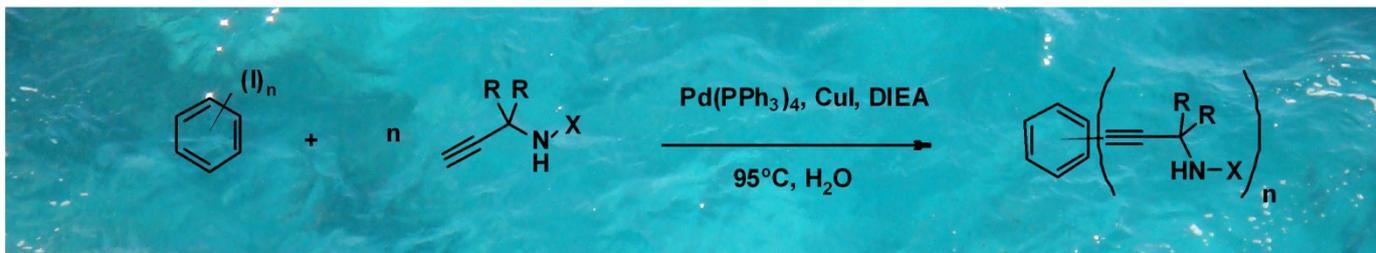


**Figura 28.** Complejo formado por la asociación de un receptor constituido por escuaramidas y una sal metálica de cobre.

<sup>47</sup> G. Ambrosi, M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, A. Guerri, M. Micheloni, P. Paoli, R. Pontellini, P. Rossi *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 702-712.



## 2. Reacción Sonogashira “on water”: preparación de espaciadores moleculares



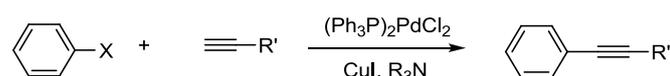


## 2 Reacción Sonogashira “on water”: preparación de espaciadores moleculares

### 2.1 Introducción

#### 2.1.1 Acoplamiento cruzado Sonogashira

El acoplamiento cruzado Sonogashira es una reacción de formación de enlaces C-C, entre alquinos terminales y haluros de vinilo o arilo.<sup>48</sup>



**Figura 29.** Esquema de reacción típico del acoplamiento cruzado tipo Sonogashira.

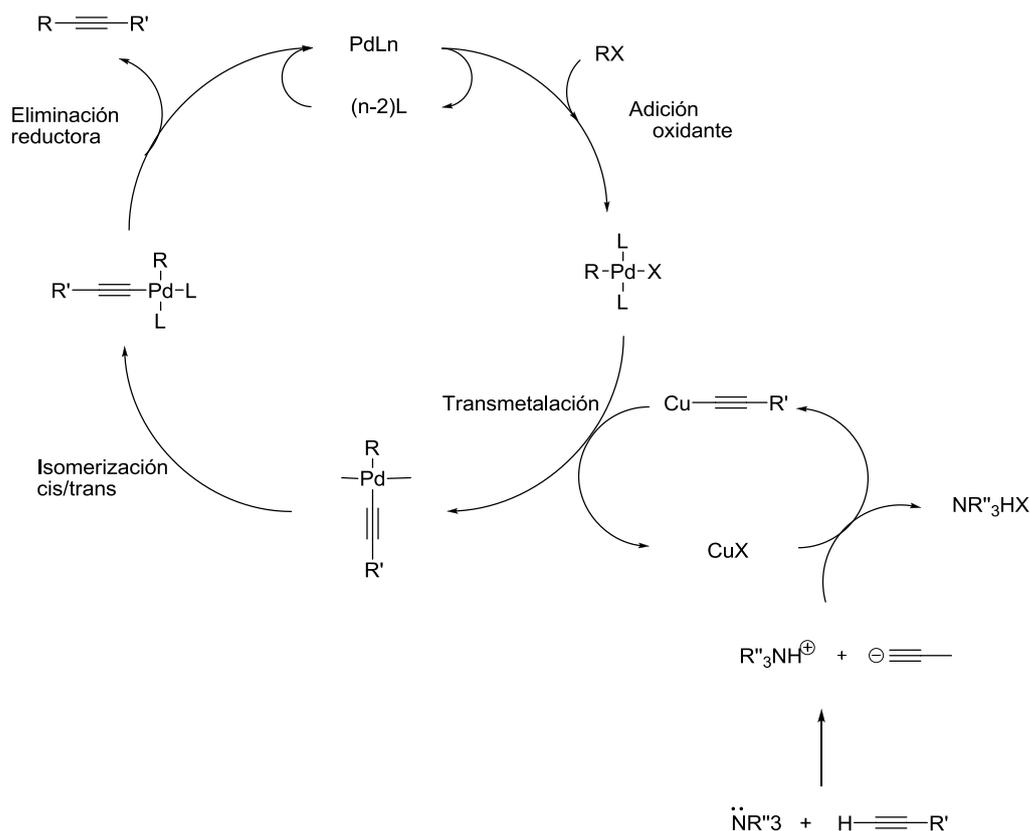
Típicamente son necesarios dos catalizadores para esta reacción, por una parte un complejo de paladio y por otra un haluro de cobre (I). De acuerdo con el mecanismo clásico, la especie de paladio se encuentra en el medio de reacción formando un complejo de 14 e<sup>-</sup> con dos ligandos fosfina Pd(0)L<sub>2</sub>. En muchas ocasiones esta especie se obtiene *in situ* a partir de un precatalizador de Pd(II) que se transformará en Pd(0) durante la eliminación reductora que tiene lugar al final del ciclo catalítico. Por su parte el cobre se introduce como haluro de Cu(I) y reacciona con el alquino terminal formando una especie organocúprica activada. Este proceso requiere la intervención de una base, generalmente una base terciaria, cuyo papel se cree que sería el de desprotonar el alquino. El mecanismo de reacción plausible, que se basa en la detección de algunas especies intermedias, es el que se muestra en la Figura 30.

El esquema muestra la formación de una especie organocuprosa intermedia. Sin embargo recientemente se ha demostrado que la reacción puede llevarse a cabo sin la utilización del cocatalizador de cobre.<sup>49</sup> En este caso el mecanismo solo incluye un ciclo catalítico (Pd) y la naturaleza exacta de las especies intermedias todavía es objeto de controversia.<sup>50</sup>

<sup>48</sup> K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467-4470.

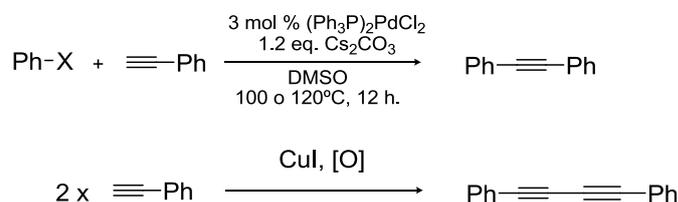
<sup>49</sup> A. R. Gholap, K. Venkatesan, R. Pasricha, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4869-4872.

<sup>50</sup> R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.



**Figura 30.** Mecanismo propuesto del acoplamiento Sonogashira.

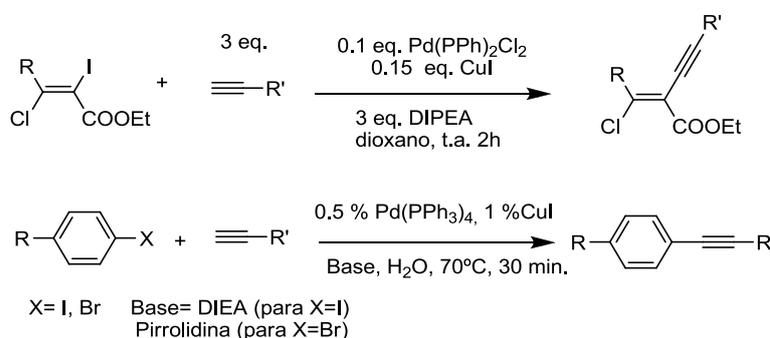
El acoplamiento Sonogashira realizado sin un co-catalizador cuproso, permite plantearse la realización de acoplamientos en condiciones aeróbicas. Ello se debe a que las sales de Cu(I) en presencia de oxígeno catalizan procesos de homoacoplamiento que compiten con el acoplamiento cruzado.



**Figura 31.** Ejemplo de reacción de acoplamiento cruzado tipo Sonogashira libre de Cu y esquema de homoacoplamiento “reacción de Glaser”

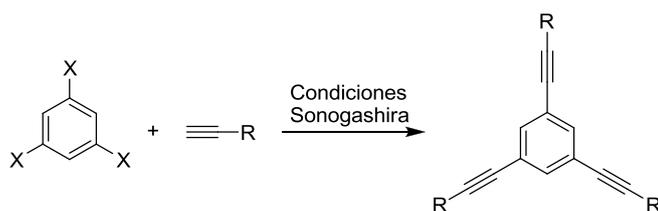
En el plano experimental la reacción admite una gran variedad de condiciones experimentales, de tal manera que se puede realizar con diferentes disolventes y temperaturas. Lo mismo sucede con el tiempo de reacción que es muy variable. En

general la reacción es muy sensible al sustituyente halogenado, la reactividad sigue un orden  $I > Br > Cl$ . En la Figura 32 se muestran algunos ejemplos típicos.<sup>51,52,53</sup>



**Figura 32.** Ejemplos de acoplamiento Sonogashira.

Una opción muy interesante del acoplamiento Sonogashira reside en la posibilidad de realizar acoplamientos cruzados múltiples, es decir sobre un mismo anillo aromático, mediante sustratos multihalogenados y un exceso del alquino terminal.



**Figura 33.** Acoplamientos Sonogashira en cascada permiten la formación de derivados aromáticos polialquínicos y dendrímeros

Algunos ejemplos de reacciones múltiples muestran las posibilidades que ofrece esta alternativa para generar esqueletos carbonados aromáticos ramificados.<sup>54,55,56</sup>

<sup>51</sup> A. B. Lemay, K. S. Vulic, W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3615-3618.

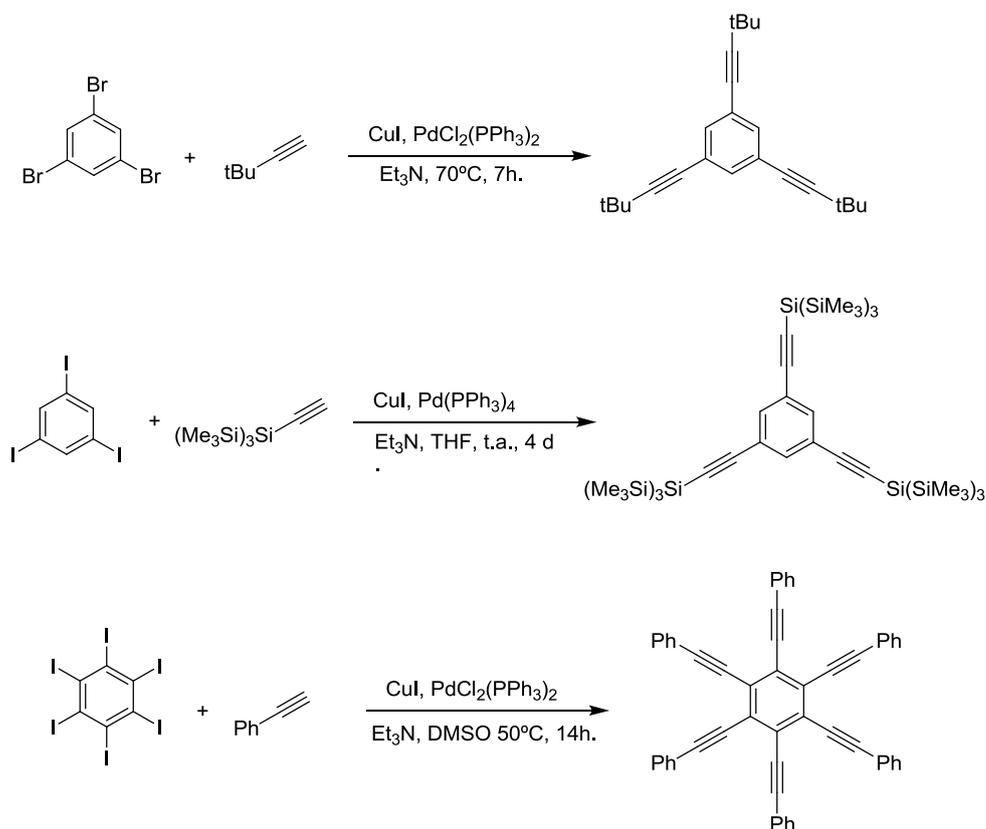
<sup>52</sup> A. R. Gholap, K. Venkatesan, R. Pasricha, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4869-4872.

<sup>53</sup> S. Bhattacharya, S. Sengupta, *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 8733-8736.

<sup>54</sup> W. Uhl, F. Breher, S. Haddadpour, F. Rogel, *Organometallics*, **2005**, *24*, 2210-2213.

<sup>55</sup> C. Mechtler, M. Zirngast, W. Gaderbauer, A. Wallner, J. Baumgartner, C. Marschner, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 150-158.

<sup>56</sup> W. Tao, S. Nesbitt, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 63-69.



**Figura 34.** Ejemplos de acoplamientos tipo Sonogashira múltiples.

### 2.1.2 Química “on water”

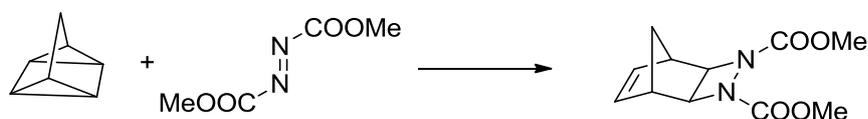
El uso de agua como disolvente ofrece una química más barata y segura además de reducir efectos nocivos sobre el medio ambiente.<sup>57</sup> En este punto se puede definir que las reacciones orgánicas en medio acuoso pueden transcurrir de dos maneras distintas: en agua (“in water”) o “on water”. En la primera de ellas la reacción se lleva a cabo con los reactivos disueltos en agua, o altamente dispersos en el medio acuoso, por otro lado las reacciones “on water” transcurren en fases separadas, pudiéndose distinguir una fase orgánica dispersa en el agua.

Sharpless fue el primero en introducir el término “on water” para describir las reacciones que transcurren en medio acuoso sin la solubilización de los reactivos y productos.<sup>58</sup> Sharpless estudió algunas reacciones orgánicas típicas sustituyendo el disolvente orgánico

<sup>57</sup> a) *Organic Synthesis in Water* (Ed.: P. A. Grieco), Blackie, London, **1998**. b) C.J. Li, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2023-2035. c) U. M. Lindstrom, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2751-2771.

<sup>58</sup> S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3275-3279.

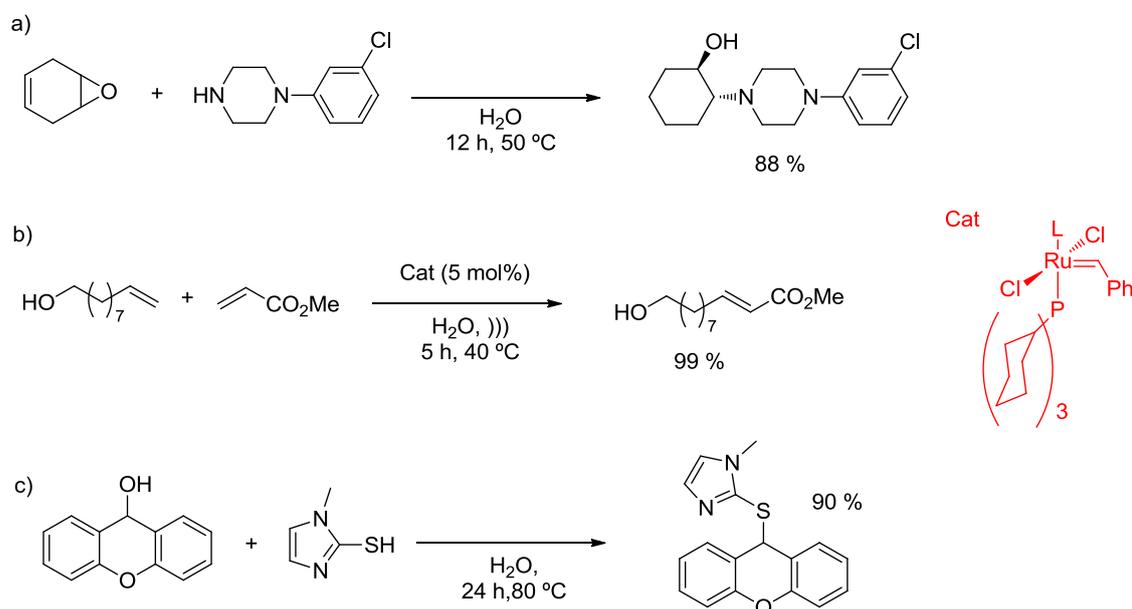
por agua. Inicialmente estudiaron la preparación de diaceto1,2-diazetidinas a partir de quadriciclano mediante una  $2s+2s+2p$  cicloadición con azodicarboxilato.



**Figura 35.** Esquema de reacción para  $2s+2s+2p$  cicloadición

Las condiciones típicas de la reacción implican calentar la mezcla de los reactivos en benceno o tolueno a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas. Sin embargo cuando la mezcla de los reactivos (insolubles) se agita vigorosamente en agua, la reacción se completa en solo unos minutos a temperatura ambiente.

En esta reacción ni los reactivos ni los productos son miscibles en agua, sin embargo cuando se agita vigorosamente se forma una mezcla heterogénea donde cohabitan gotas de la fase orgánica suspendidas en agua. Este medio bifásico permite la evolución de la reacción, en condiciones muy versátiles:

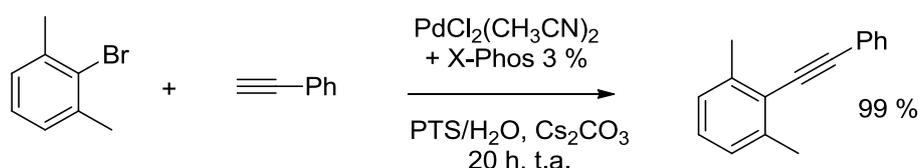


**Figura 36.** Ejemplos de reacciones “on water”

En el ejemplo (a) se produce la apertura del epóxido mediante un ataque nucleófilo con un alto rendimiento a pesar de la competitividad del medio.<sup>61</sup> El esquema (b) presenta una reacción de metátesis que combina la metodología “on water” con la aplicación de

microondas con resultados relevantes.<sup>59</sup> El último ejemplo consiste en la condensación mediante un grupo hidroxilo y un grupo sulfhídrico de dos sistemas aromáticos conjugados.<sup>60</sup>

El acoplamiento Sonogashira también se ha realizado en condiciones “on water” en presencia de un agente dispersante, el PTS que favorece la formación de los agregados apolares en el seno acuoso, en este sistema además se consigue prescindir del cocatalizador de cobre.<sup>61</sup>



**Figura 37.** Ejemplos de acoplamiento Sonogashira “on water”

En general esta metodología de reacción presenta muchas ventajas y muy pocos inconvenientes, como son:

- Evitar la utilización de disolventes orgánicos nocivos para el medio ambiente.
- En casos favorables, rendimientos más elevados que los procedimientos habituales.
- La selectividad se modifica favorablemente.
- En muchas ocasiones, las velocidades de reacción aumentan y permiten la reducción de las temperaturas de trabajo.

La formación de un medio bifásico es un factor clave en el aumento de las velocidades y en algunos casos de los rendimientos de reacción. La razón mecanística por la cual éstas y otras reacciones se aceleran en suspensión acuosa no está totalmente clarificado, pero se atribuye a efectos como la agregación hidrofóbica, o la desestabilización de los estados fundamentales. También cabe esperar que los reactivos y catalizadores, insolubles en agua, se encuentren en concentraciones elevadas en el interior de las gotas orgánicas que actúan a modo de “microcontenedores” en el medio de reacción.

<sup>59</sup> D. Burtscher, K. Grela, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 442-454.

<sup>60</sup> P. G. Cozzi, L. Zoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4162-4166.

<sup>61</sup> B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3793-3796.

## 2.2 *Objetivos del trabajo*

El objetivo que se describe en el presente capítulo es, utilizar la reacción Sonogashira para la síntesis de espaciadores moleculares útiles para la síntesis de nuevos receptores supramoleculares. En este caso se marcó como objetivo la síntesis de derivados polipropargilamino bencénicos mediante el acoplamiento cruzado Sonogashira en condiciones . “on water”.

En este sentido, los objetivos consisten en:

- Optimización de una metodología de reacción para el acoplamiento múltiple Sonogashira en condiciones “on water”.
- Preparación de intermedios polipropargilaminobencénicos mediante acoplamiento Sonogashira optimizado. Esto implica lograr el acoplamiento con propargilaminas libres o Boc protegidas.



### 2.3 Diseño de espaciadores

En química supramolecular el diseño de espaciadores es un apartado de gran relevancia para el desarrollo de nuevos receptores. Es importante que el espaciador esté funcionalizado adecuadamente para poder acoplar las unidades reconocimiento de la manera más simple posible, además de tener en cuenta factores estereoelectrónicos a tener en cuenta en su utilización posterior como receptores.

Durante las última década nuestro grupo ha sintetizado receptores y sensores de base escuaramida para el reconocimiento de sustratos iónicos. En la Figura 38 se muestran algunos espaciadores usados en estos trabajos.<sup>62,63,64</sup>

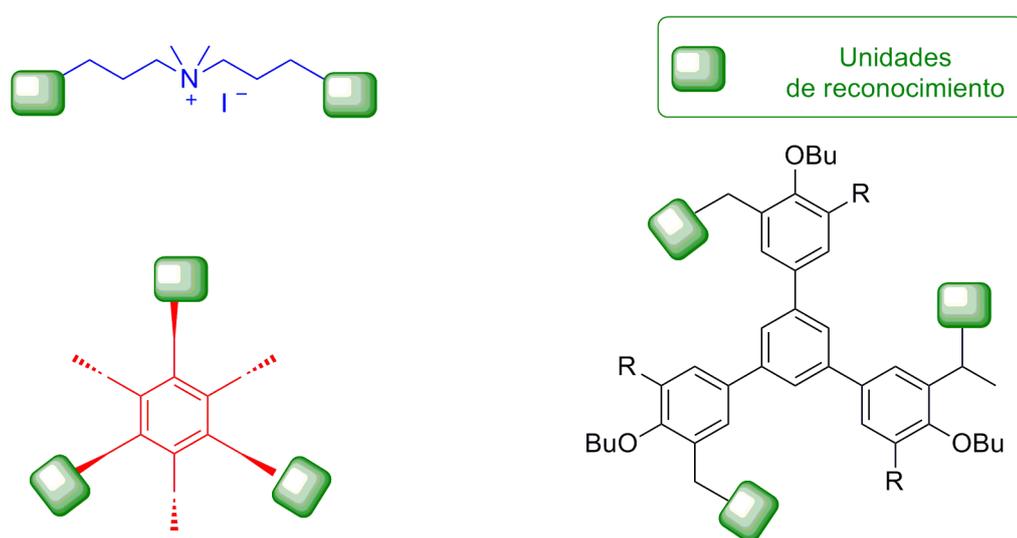


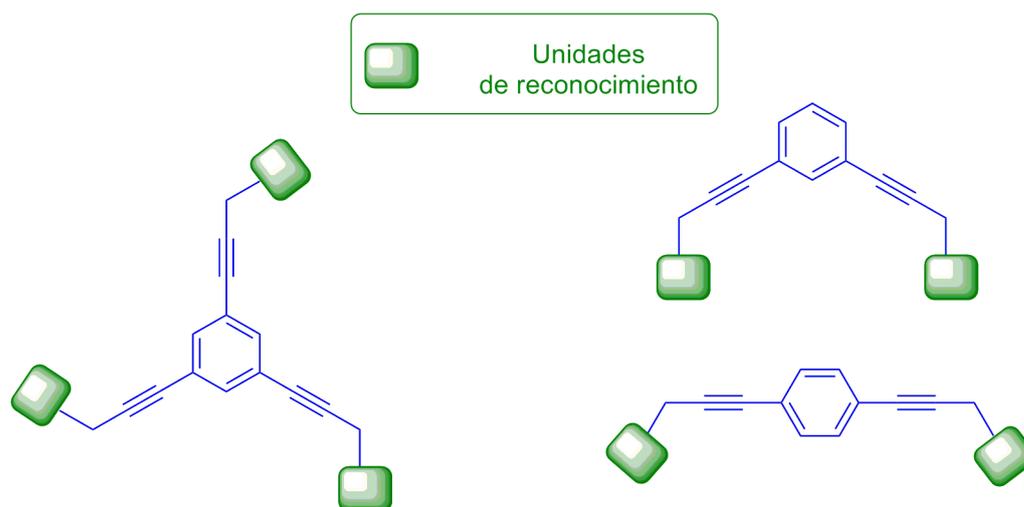
Figura 38. Ejemplos otros espaciadores moleculares sintetizados en el grupo.

En este trabajo se optó por un diseño mas rígido, con una mayor separación entre los puntos de anclaje de las unidades de reconocimiento, para disponer de mayor espacio y acomodar sustratos más grandes. Las unidades etinilbencénicas resultaron unos candidatos adecuados para ese objetivo, Figura 39.

<sup>62</sup> R. Prohens, S. Tomas, J. Morey, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1063-1066.

<sup>63</sup> M. N. Piña, C. Rotger, B. Soberats, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *Chem. Commun.*, **2007**, 963-965.

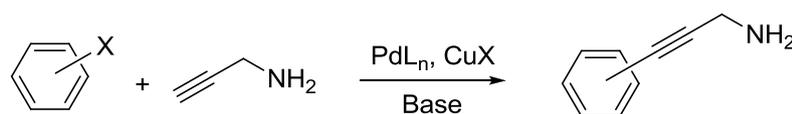
<sup>64</sup> A. Frontera, J. Morey, A. Oliver, M. N. Piña, D. Quiñonero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, E.V. Anslyn, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7185-7195.



**Figura 39.** Espaciadores basados en una estructura poli etinil bencénica.

Teniendo en cuenta la necesidad de acoplar unidades funcionales, se buscó un grupo funcional que permitiera una fácil y rápida condensación. Los grupos amina debido a su alta reactividad con otros grupos funcionales resultaron una opción satisfactoria. Con este fin se decidió la síntesis de aril polipropargilaminas, incorporando el grupo funcional amino para la futura condensación con unidades de reconocimiento.

Para la síntesis de arilpropargilaminas, la reacción de acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira resultaba adecuada. Mediante esta reacción, a partir de polihalobencenos y propargilaminas, en un solo paso puede obtenerse el producto deseado.



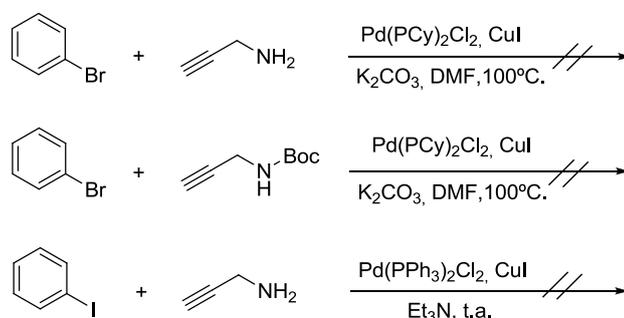
**Figura 40.** Esquema de una reacción Sonogashira entre propargilamina y halobenceno.

## 2.4 Estudios iniciales

En su versión original, la reacción de Sonogashira se llevó a cabo en presencia de catalizadores de Pd(0) y Cu(I), normalmente en condiciones anhidras y en atmósfera inerte. Con el fin de optimizar la reacción, inicialmente se hicieron una serie de pruebas a partir de iodobenceno y bromobenceno como componentes aromáticos, cambiando el disolvente, los catalizadores y usando propargilaminas con y sin protección del grupo amino como componentes alquino. En resumen, inicialmente se trató de buscar las

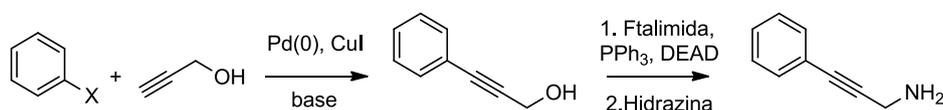
mejores condiciones para realizar el acoplamiento en condiciones ya descritas en la bibliografía.<sup>65,66,67,68</sup>

En este sentido cabe resaltar que el acoplamiento Sonogashira entre haluros de arilo y propargilamina está descrito que transcurre con rendimientos moderados.<sup>69</sup> Sin embargo en la práctica los resultados fueron decepcionantes, tanto por lo que respecta al haluro de arilo como de la propargilamina. En todos los casos se observó que la reacción apenas avanzaba, incluso a temperatura elevada y tiempos de reacción de varios días. Además, se detectaba la formación de mezclas de productos no deseados cuya estructura no fue estudiada.



**Figura 41.** Pruebas iniciales negativas de la reacción de acoplamiento cruzado.

Después de algunos resultados negativos iniciales, una solución alternativa pasaba por efectuar el acoplamiento Sonogashira utilizando un alcohol propargílico como componente alquino ya que son más reactivos que las correspondientes aminas propargílicas. En este caso, posteriormente se debería transformar el grupo hidroxilo en amina.



**Figura 42.** Síntesis indirecta de fenilpropargilamina vía alcohol propargílico.

<sup>65</sup> G. T. Crisp, P. D. Turner, K. A. Stephens, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, 570, 219-224.

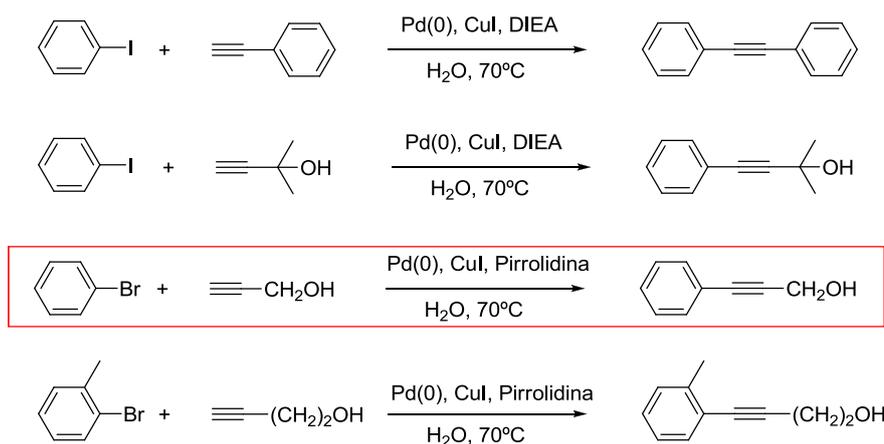
<sup>66</sup> N. K. Garg, C. C. Woodroffe, C. J. Lacenere, S. R. Quake, B. M. Stoltz, *Chem. Commun.*, **2005**, 4551-4553.

<sup>67</sup> C. J. Moody, K. F. Rahimtoola, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2105-2114.

<sup>68</sup> J. A. H. MacBride, K. Wade, *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 2309-3316.

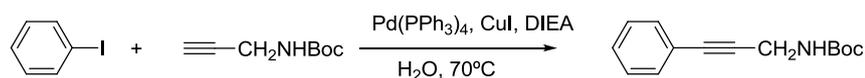
<sup>69</sup> M. Lemhadri, H. Doucet, M. Santelli, *Synthesis*, **2005**, 8, 1359-1367.

La síntesis de alquinilbencenos vía alcoholes propargílicos puede realizarse en una variedad de condiciones, incluso en agua.<sup>70</sup> En nuestro caso se consiguieron reproducir los resultados de la síntesis de propargilalcoholes. Sin embargo, paralelamente se realizaron otros experimentos utilizando propargilaminas protegidas en las mismas condiciones de reacción. Dado que los resultados también fueron positivos incluso en agua, se volvió a retomar la síntesis vía propargilaminas.



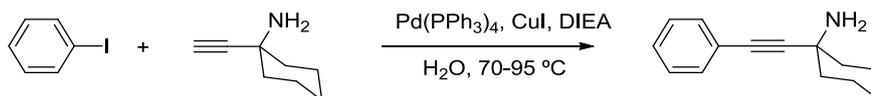
**Figura 43.** Reacciones de acoplamiento cruzado de alcoholes propargílicos en agua.

En concreto, se logró optimizar el acoplamiento frente a iodobenceno, ya que el bromobenceno produjo siempre rendimientos muy bajos (10-20 %). Por otro lado se optó por utilizar propargilaminas protegidas como *t*-butoxicarbonilderivados (Boc).



**Figura 44.** Acoplamiento del iodobenceno y propargilamina Boc-protégida.

En estudios posteriores utilizando etinil ciclohexilamina como reactivo se observó que la reacción transcurría sin la necesidad de la protección del grupo amino con unos resultados sorprendentes.



**Figura 45.** Acoplamiento del iodobenceno y etinilpropargilamina.

<sup>70</sup> S. Bhattacharya, S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8733-8736.

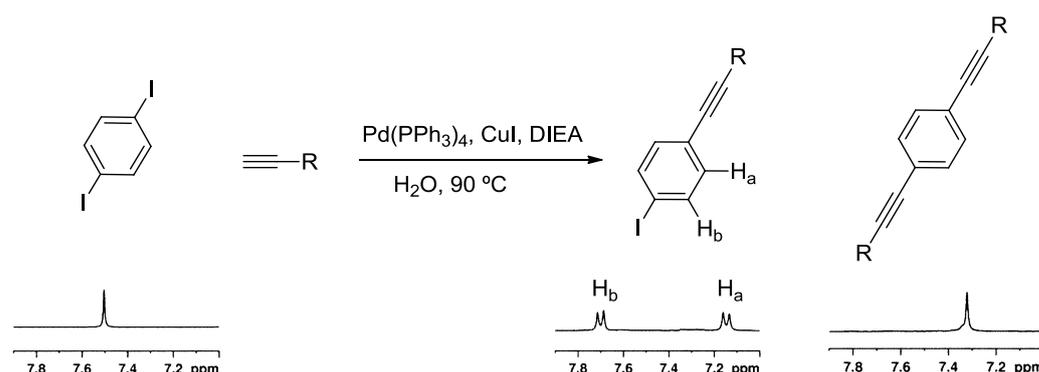
Una vez establecidas estas condiciones de reacción se procedió a la síntesis de los espaciadores utilizando diferentes combinaciones.

### 2.5 Optimización de la reacción

La reacción transcurre con diferentes proporciones de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{CuI}$ , DIEA, propargilamina y el derivado iodobencénico con  $n$  posiciones iodadas. En general la reacción se lleva a cabo en agua con agitación vigorosa durante un periodo de 24-48 horas a  $70\text{-}90^\circ\text{C}$ .

En los estudios realizados parece ser de gran importancia el uso de frascos Schlenk o similar en detrimento de matraces esféricos. La forma cilíndrica del frasco del Schlenk permite una mayor eficacia de la agitación, favoreciendo la suspensión de los reactivos en agua además de impedir que se acumulen en el fondo del tubo.

Para seguir el curso de la reacción se usó como modelo el acoplamiento del 1,4-diiodobenceno y la etinilciclohexil amina. Esta reacción puede seguirse por  $^1\text{HRMN}$ :



**Figura 46.** Reacción modelo del acoplamiento Sonogashira mostrando los cambios que presentan los espectros  $^1\text{HRMN}$  de la zona aromática.

#### 2.5.1 Catalizadores

Con el fin de optimizar las proporciones de los catalizadores se realizaron experimentos variando las proporciones de las especies metálicas. En la bibliografía se describe la utilización del catalizador (Pd) y cocatalizador (Cu) en el entorno del 5% molar de cada uno de ellos.<sup>71</sup> Sin embargo estas cantidades generaban la formación de masas sólidas compactas y los rendimientos resultaban bajos. Al reducir la cantidad de ambos catalizadores se evitó la formación de agregados sólidos. El valor óptimo se situó en una proporción de Cu de 1,5-2 mol %.

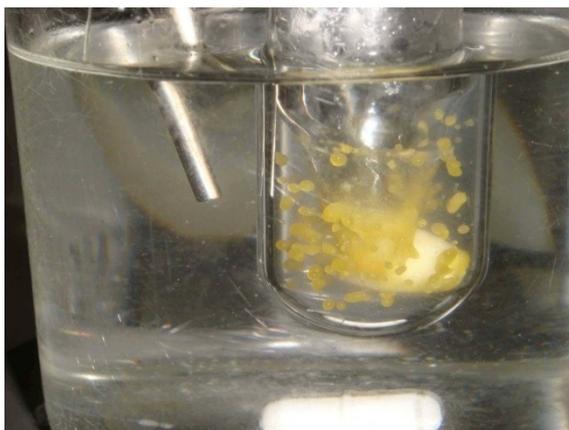
En el caso de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  se consiguió reducir la cantidad desde 5 mol % hasta 0,1-0,2 mol %. La mínima cantidad de catalizador (Pd) sorprende pues es hasta 20 veces menor que la descrita en la bibliografía para reacciones similares. La naturaleza apolar del catalizador de paladio juega un papel determinante en la eficacia de la reacción pues la presencia de los grupos trifenilfosfina permite una alta concentración del catalizador en los agregados apolares en suspensión acuosa. En este punto los reactivos y catalizadores se encuentran atrapados en el interior de las “gotas” de reactivos que se forman “on water” (Figura 47)

En resumen las condiciones óptimas de reacción son:

- 0,1 mol % de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$
- 2,5 mol % de CuI
- 1,1n equivalentes de propargilamina
- $1,2 \times n$  equivalentes de DIEA
- 1 equivalente del derivado de iodobenceno con n posiciones iodadas
- 5 ml de agua

### 2.5.2 Temperatura y tiempo de reacción

La temperatura es un factor muy importante para la evolución de este tipo de reacciones “on water”. En este caso se ajustó la temperatura a 90-100 °C, teniendo en cuenta la óptima formación de las gotas en suspensión acuosa.

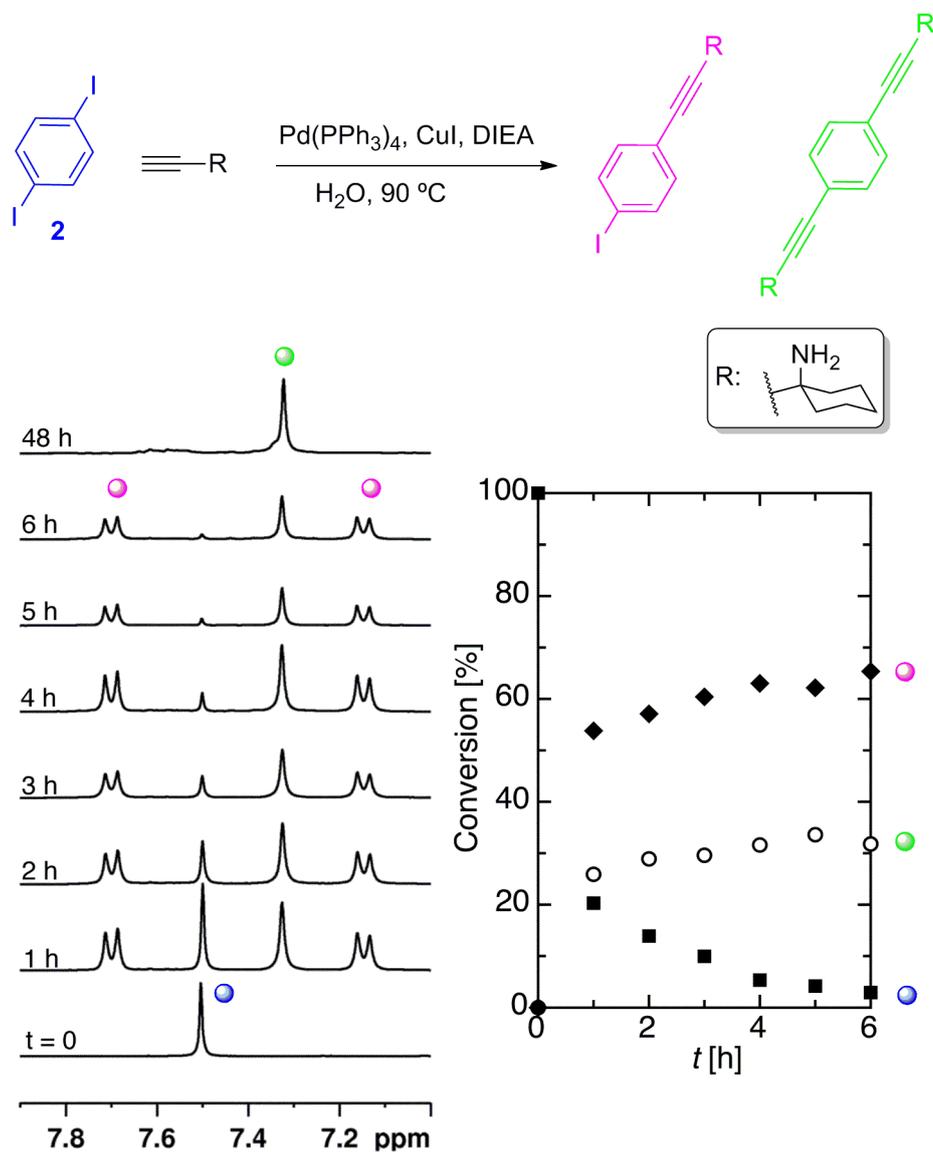


**Figura 47.** Aspecto de un acoplamiento “on water” con agitación vigorosa.

La formación de las gotas apolares es de vital importancia en esta reacción pues se aumenta de la concentración efectiva de reactivos y catalizadores en el interior de las gotas aceitosas. Esto se traduce en unos buenos rendimientos y en algunos casos en una

aceleración de la reacción. El trabajo a temperaturas algo elevadas también parece tener importancia porque evita la solidificación de las mezclas apolares compuestas por los reactivos y catalizadores permitiendo la evolución de los productos.

Para determinar el tiempo necesario para completar el acoplamiento se estudió la reacción modelo entre 1,4-didiodobenceno y etinilciclohexilamina. Para ello, se tomaron muestras del crudo de reacción a diferentes intervalos de tiempo y se estudiaron la composición de la mezcla por  $^1\text{HRMN}$ . Se observó que durante la primera hora de reacción la evolución de la reacción es rápida, observándose la formación del producto de monoacoplamiento en un 55% y hasta un 25% del producto de acoplamiento doble. Después de la rápida reacción inicial donde se consumen casi el 80 % de los reactivos, la reacción se ralentiza hasta que se completa en 24-48 horas. En la Figura 48 se observan los espectros de  $^1\text{HRMN}$  en la zona aromática de alícuotas del crudo de reacción tomadas a diferentes tiempos. En ellos se puede apreciar la rápida desaparición del producto de partida y la formación del producto de monoacoplamiento y en menor proporción el producto del doble acoplamiento. En el transcurso de las 48 h la conversión es total.

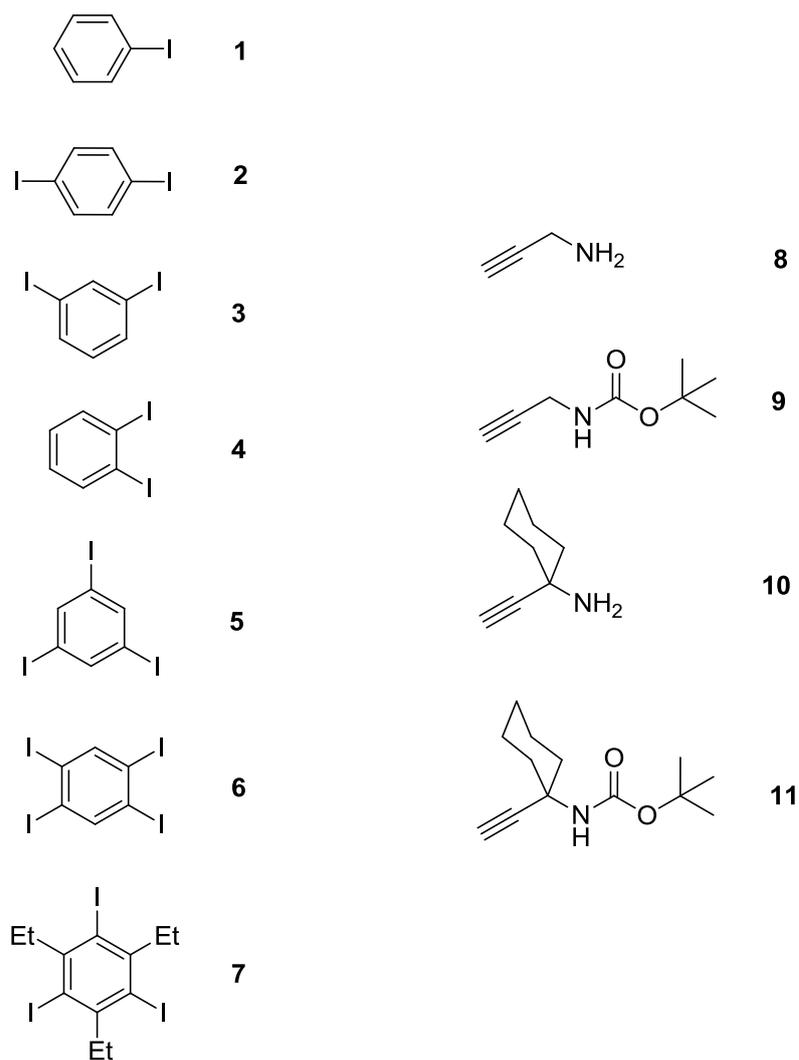


**Figura 48.** (dcha.) Evolución de los productos y reactivos de reacción seguidos por  $^1\text{HRMN}$  a diferentes tiempos de reacción. (izq.) Gráfico que representa los porcentajes totales de los productos y reactivos en función del tiempo de reacción.

## 2.6 Resultados y discusión

Una vez optimizada la reacción se procedió a la síntesis de diversos espaciadores a partir de una serie de bencenos poliiodados y derivados propargilamínicos.

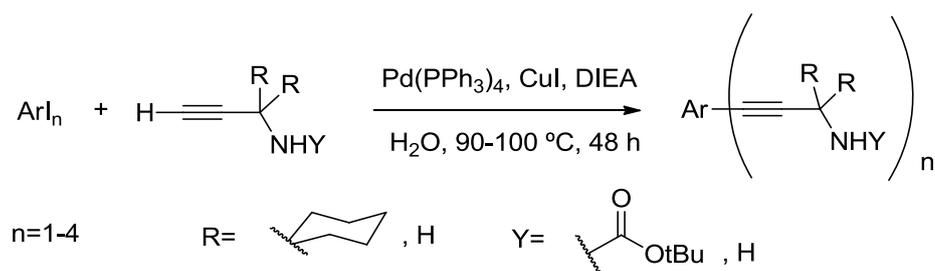
Los reactivos que se utilizaron para la síntesis de espaciadores fueron los siguientes:

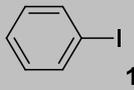
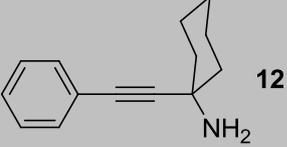
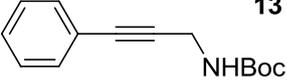
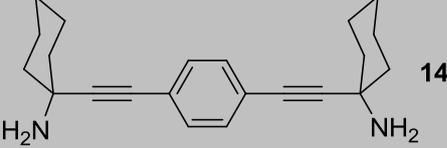
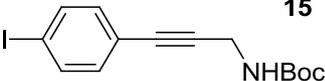
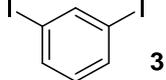
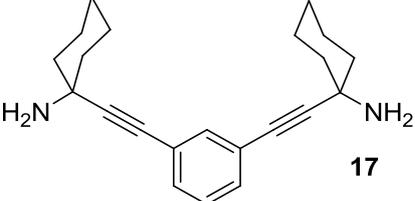
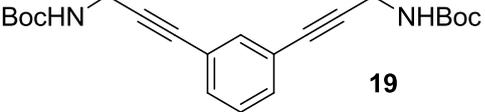


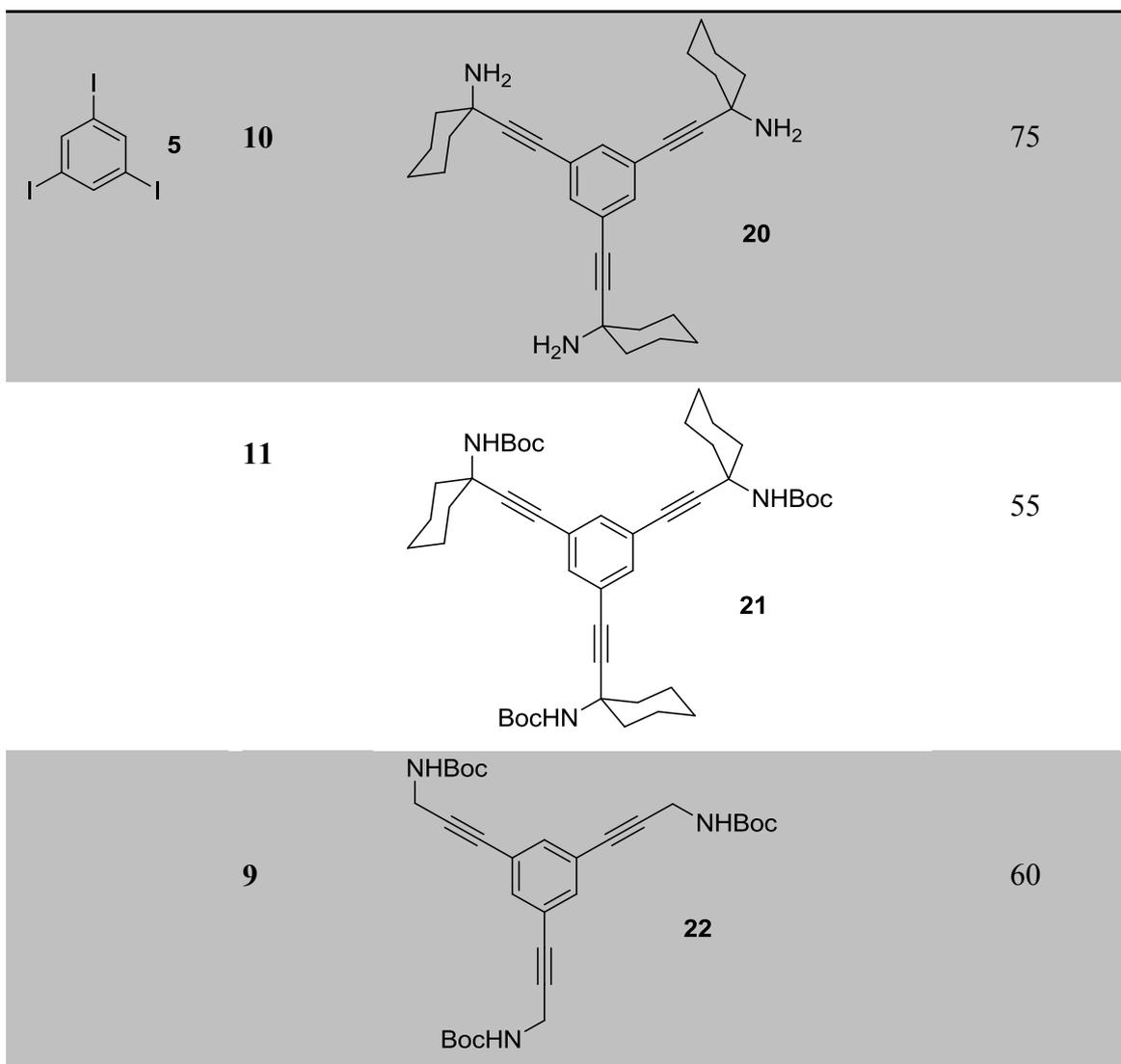
**Figura 49.** Relación de compuestos iodoaromáticos y propargilaminas o derivados utilizados como productos de partida.

En general se consiguieron acoplamientos con rendimientos notables. En la siguiente tabla se muestran las reacciones llevadas a cabo con éxito.

Tabla 2.



ArI	Alquino	Producto	Rdto (aisl.)
 1	10	 12	65
	9	 13	40
 2	10	 14	85
	9	 15	25
		 16	50
 3	10	 17	80
	9	 18	25
		 19	40



En las reacciones en las que interviene la etinilciclohexilamina **10** se obtuvieron los productos de acoplamiento con unos rendimientos comprendidos entre el 65 y el 85 %, lo que supone unos 1000 ciclos del catalizador. Además no se detectó la presencia de productos secundarios en el tiempo de reacción fijado de 48 h.

El acoplamiento entre el iodobenceno **1** y el alquino **10** transcurre con un rendimiento menor que los observados en los acoplamientos de los demás derivados poliiodados y el alquino **10**. Este hecho se puede explicar considerando que la lipofilia de la molécula aumenta tras el primer acoplamiento, lo que facilita la desolvatación necesaria para un segundo acoplamiento. Por otra parte, asumiendo un rendimiento similar en las reacciones con los derivados iodados **2** y **3**, parece ser que no existe ninguna influencia significativa en la reactividad atribuible a la distinta posición relativa del yodo en sustratos poliiodados.

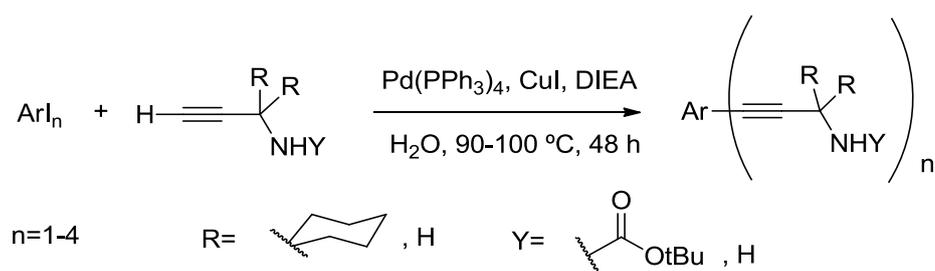
El comportamiento de la reacción cuando interviene el alquino Boc-prottegido, difiere bastante del observado con la ciclohexilpropargilamina. En primer lugar se detectan, y pueden aislarse, los productos de acoplamiento intermedios y, en general, los rendimientos globales son algo inferiores. La variación de la lipofilia de la molécula de partida así como la propia reactividad de grupos carbamato afectan negativamente el resultado del acoplamiento.

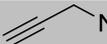
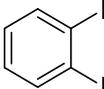
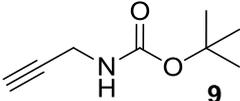
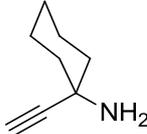
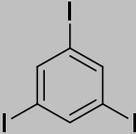
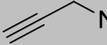
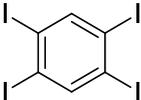
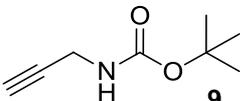
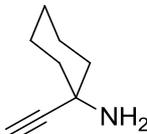
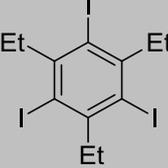
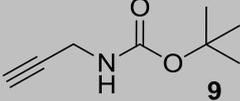
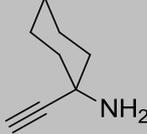
A simple vista se observa que los alquinos con grupos ciclohexilo producen una fase lipofílica de aspecto oleoso. En los otros casos la fase lipófila presenta un aspecto semisólido. Observando los rendimientos de los productos **20** y **21** se puede apreciar el descenso del rendimiento de reacción atribuible a la presencia del grupo carbamato en lugar de la amina libre.

Cabe indicar que en ninguna de las reacciones se observó la presencia de productos secundario indeseados, como podrían ser productos de homoacoplamiento de alquinos, habituales en los acoplamientos Sonogashira.

En algunos casos el acoplamiento Sonogashira “on water” resultó infructuoso, detectándose los productos de partida además de algunos productos no deseados en cantidades mínimas y cuyas estructuras no se elucidaron.

**Tabla 3**



Especie iodada	Alquino	
 1	 8	
 4	 9	 10
 5	 8	
 6	 9	 10
 7	 9	 10

Como muestra la tabla 3 no se consiguió obtener el producto de acoplamiento con la propargilamina **8**. Ello se debe a la notable solubilidad de la propargilamina en agua. Al ser ésta soluble en agua su presencia en las gotas apolares en suspensión es mínima, con lo cual la reacción no avanza.

Tampoco se consiguió el acoplamiento de ningún alquino con especies bencénicas 1,2-diidodadas. El hecho que no se detectara ningún producto de acoplamiento intermedio indica que la reacción es sensible al impedimento estérico de los yodos vecinales. Este efecto también se observó en el caso del compuesto **7**, aunque en este caso el bloqueo se produce por la influencia de los grupos etilo unidos al anillo aromático.

Con el fin de comparar la “bondad” del acoplamiento Sonogashira “on water”, se prepararon varias reacciones bajo las mismas condiciones experimentales cambiando el disolvente. En los experimentos se usaron disolventes usados típicamente en reacciones Sonogashira, y que además, pudieran soportar temperaturas de 90 °C. Los disolventes utilizados para ese propósito fueron DMF, dioxano y tolueno. Sin embargo el análisis por

<sup>1</sup>HMRN de los crudos de reacción muestran rendimientos inferiores de un 8%, que confirman el efecto beneficioso de las condiciones “on water”.

## 2.7 Conclusiones

En los estudios realizados se ha conseguido optimizar una reacción Sonogashira “on water” para la síntesis de espaciadores moleculares polietinilbencénicos que presenta una serie de ventajas respecto a otros métodos tradicionales:

- Se logra el acoplamiento de propargilaminas no protegidas las cuales presentan una baja reactividad como sustratos en reacciones Sonogashira ordinarias.
- Se utilizan muy bajas cantidades de catalizador sobre todo de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.1-0.2 % mol) que llega a presentar una actividad de 1000 ciclos durante 48 h.
- Se utiliza agua como medio de reacción en vez de disolventes orgánicos perjudiciales para el medio ambiente.



## 2.8 Parte experimental

### 2.8.1 Métodos generales

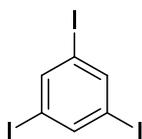
Todos los disolventes usados fueron adquiridos de las casas comerciales Scharlau y SDS. El agua utilizada en las valoraciones se purificó por electroósmosis con un equipo ELIX10 (Millipore) y, posteriormente, por tratamiento a través de un equipo MilliQ (Millipore) hasta alcanzar una resistividad máxima de 18,2 MΩ. Los disolventes deuterados utilizados en los experimentos de resonancia, se compraron con calidad espectroscópica RMN con una riqueza del 99.98% y se usaron sin tratar.

Los derivados bencénicos poliiodados excepto los compuestos **5** y **7** así como todas las bases, los derivados alquínicos **8**, **9** y **10** y los catalizadores usados en los procesos de de acoplamiento fueron suministrados por Aldrich y se usaron sin purificar.

Los espectros de RMN 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) se registraron en un instrumento *Bruker AVANCE-300*, usando tetrametilsilano como patrón interno. Los espectros de masas, se registraron con un espectrómetro de masas de alta resolución (HRMS) *MICROMASS Autospec3000*, provisto de una entrada de muestra mediante electrospray (ESI).

### 2.8.2 Procedimiento experimental

#### Preparación de 1,3,5-Triiodobenzeno (**5**)



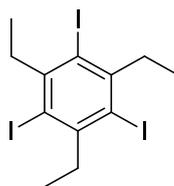
Preparado según el procedimiento experimental descrito previamente.<sup>71</sup> En un tubo Schlenk de 100 ml se introducen 2,2 g (7 mmol) de 1,3,5-tribromobenzeno, 7 g (42 mmol) de KI, 10.20 g (40 mmol) de iodo, 4 g de Ni metal. A continuación se añaden 25 ml de DMF anhidro. La suspensión se agita a 0°C a presión reducida durante 15 min y a continuación se calienta a reflujo en un baño de aceite de silicona a 185-190°C en

<sup>71</sup> U. Schberl, T. F. Magnera, R. M. Harrison, F. Fleischer, J. L. Pflug, P. F. H. Schwab, X. Meng, D. Lipiak, B. C. Noll, V. S. Allured, T. Rudalevige, S. Lee, J. Michl. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3907-3917.

atmósfera inerte. Al cabo de 3 h. la mezcla se deja enfriar y se transfiere a un embudo de decantación. Seguidamente el crudo de reacción se trata con 100 ml de una disolución acuosa de HCl al 3% y 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las dos fases se separan, y la fracción acuosa se extrae por dos veces con 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos, se reúnen y se lavan exhaustivamente con una disolución acuosa al 5% de LiCl ( 5-10 lavados de 50 ml), se seca con MgSO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica por sublimación, primero calentando a 70°C durante 8 h, con el fin de eliminar los productos de sustitución parcial. Finalmente una muestra de elevada pureza se obtiene por sublimación, a 120-140 °C (3 mmHg), 2.38 g con un rendimiento de un 75%.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 79, 128.<sup>72</sup>

### Preparación de 1,3,5-tri-etil-2,4,6-iodobenceno (7)

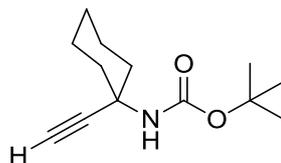


Preparado según el procedimiento experimental descrito previamente.<sup>73</sup> En un balón de 100 ml se introducen 1.4 g (3.64 mmol) de 1,3,5-trietilbenceno, 2.86 g (12.72 mmol) de N-Iodoosuccinimida recién cristalizada de acetona/éter y 30 mL de 1,2-dicloroetano. Se añade lentamente 0.55 g (3.64 mmol) de ácido trifluorometano sulfónico y se calienta la mezcla a reflujo durante 2h. Después se añaden 0.41 g adicionales de N-iodoosuccinimida y se deja 1 h más a reflujo. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en 10 mL de hexano y se lava con 10 mL de agua. El producto se separa por cromatografía de sílica-gel en hexano. Se obtienen 1.42 g (2.3 mmol, 65 % Rdto.)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (9H, t, J=7.5, CH<sub>3</sub>), 3.43 (6H, q, J=7.5, CH<sub>2</sub>).

<sup>72</sup> S. Z. Vetsadze, I.D. Titanyuk, A. V. Chernikov, N. V. Zyk, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2004**, 53, 471-473.

<sup>73</sup> K. G. Estep, K. A. Josef, E. R. Bacon, C. R. Illig, J. L. Toner, D. Mishra, W. F. Blazak, D. M. Miller, D. K. Johnson, J. M. Allen, A. Spencer, S. A. Wilson. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 1940-1948.

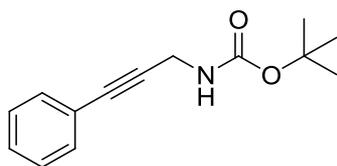
**Preparación de Terc-butil (1-etinilciclohexil)carbamato (11)**

En un balón de 100 ml se añade 1.23 g (10 mmol) de ciclohexilpropargilamina, 2.6 g (12 mmol) de Boc<sub>2</sub>O y 35 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se deja en agitación durante 24h a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente, y se añaden 30 ml de pentano. El producto solidifica y se lava con pentano. Se obtiene con un rendimiento de un 90 % (2 g).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (1H, m), 1.45 (9H, s, CH<sub>3</sub>), 1.57-1.69 (7H, s ancha), 2.08 (2H, m), 2.36 (1H, s, CH), 4.59 (1H, s, NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154.1, 86.4, 80.0, 77.1, 71.6, 51.4, 37.4, 28.5, 25.7, 22.2. ESI-HMRS calc. C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 469.3042; exp. 469.2968 [2M+Na]<sup>+</sup>.

**Procedimiento general A: para derivados de propargilamina N-Boc protegida.**

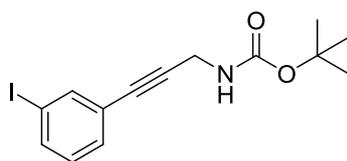
En un frasco Schlenk de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se añade el derivado aril iodado (**1-7**, 1 mmol), la propargilamina Boc protegida (**9** o **11**, 1.1 x N mmol) y 3 mL de agua desionizada. A continuación se añade DIEA (1.2 x N mmol) y la mezcla se calienta a 50 ° C con agitación vigorosa (700 rpm). Después de 5 minutos se añade Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ( 2-4 mg, 0.1-0.2 % mol ), CuI (1,9-3 mg, 2 % mol) y 4 mL de agua. Después de calentar a 95 °C bajo atmosfera de Ar durante 48 la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrae 3 veces con éter. La fase orgánica se evapora al vacío y los productos de acoplamiento se purifican por cromatografía (sílica-gel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0-4 %).

**Preparación de terc-Butil (3-fenilprop-2-inil)carbamato (13)**

Según el procedimiento general A, a partir de 0.2 g de iodobenceno (1 mmol), 0.180 g de N-Boc propargilamina (1.1 mmol), 0.150 g of DIEA (1.1 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 20 mg de CuI. Se obtienen 70-90 mg de **13** (30-40 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.47 (9H, s, CH<sub>3</sub>), 4.15 (2H, d, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.75 (1H, s ancho, NH), 7.30 (3H, m, Ar-H), 7.42 (2H, m, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.5, 131.7, 128.3, 128.2, 123.0, 85.4, 83.4, 80.2, 31.5, 28.6.

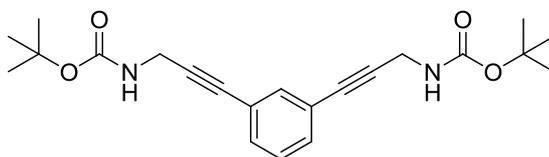
ESI-HMRS: calc. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> 232.1338; exp. 232.1327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de terc-Butil (3-(3-iodofenil)prop-2-inil)carbamato (18)**

Según del procedimiento general A, a partir de 0.2 g de 1,3-diiodobenceno (0.6 mmol), 0.211 g de N-Boc propargilamina (1.3 mmol), 0.170 g de DIEA (1.3 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 20 mg de CuI para dar 80-95 mg de **17** (25-30 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (9H, s, CH<sub>3</sub>), 4.13 (2H, d, J = 5.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.75 (1H, s ancho, NH), 7.02 (1H, dd, J= 7.8, 8.1 Hz, Ar-H), 7.35 (1H, d, J= 8 Hz, Ar-H), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz, Ar-H), 7.76 (1H, s, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.4, 140.5, 131.0, 129.9, 125.0, 93.7, 87.0, 81.6, 80.3, 29.9, 28.5. ESI-HMRS: calc. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub> 358.0304; exp. 358.0319 [M+H]<sup>+</sup>.

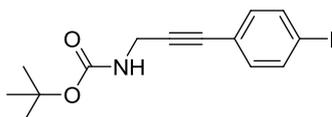
### Preparación de Di-terc-Butil (1,3-(1,3-fenilenbis(prop-2-ino-3,1-diil)dicarbamato (19)



Según del procedimiento general A, a partir de 0.2 g de 1,3-diiodobenceno (0.6 mmol), 0.211 g de N-Boc propargilamina (1.3 mmol), 0.170 g de DIEA (1.3 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 20 mg de CuI, se obtienen 100-140 mg de **19** (30-40 %)

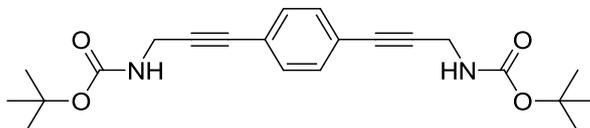
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (18H, s, CH<sub>3</sub>), 4.13 (4H, d, J = 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.7 (1H, s ancho, NH), 7.23 (1H, d, J = 7.2 Hz, Ar-H), 7.33 (2H, d, J = 7.5 Hz, Ar-H), 7.44 (1H, s, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.3, 134.7, 131.4, 128.3, 123.0, 86.3, 82.0, 79.9, 29.6, 28.4. ESI-HMRS: calc. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 407.1947; exp. 407.2068 [M+Na]<sup>+</sup>.

### Preparación de terc-Butil (3-(4-iodofenil)prop-2-ynil)carbamato (15)



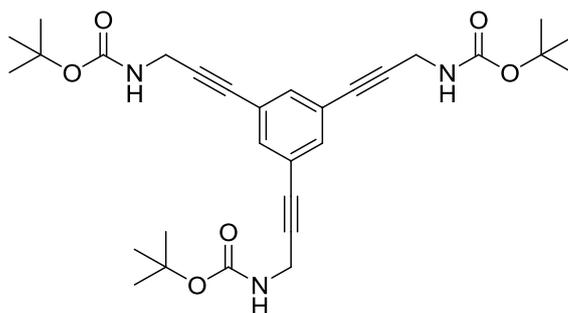
Según del procedimiento general A, a partir de 0.2 g de 1,4-diiodobenceno (0.6 mmol), 0.211 g de N-Boc propargilamina (1.3 mmol), 0.170 g de DIEA (1.3 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 20 mg de CuI, se obtienen 80-95 mg de **15** (25-30 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (9H, s, CH<sub>3</sub>), 4.12 (2H, d, J = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.73 (1 H, s ancho, NH), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.63 (2 H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.7, 138.0, 133.73, 122.7, 94.7, 87.4, 82.7, 80.1, 30.2, 28.9. ESI-HMRS: calc. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub> 358.0304; exp. 358.0304 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de Di-terc-butil (1,4-fenilenbis(prop-2-ino-3,1-diil)dicarbamato (16)**

Según del procedimiento general A, a partir de 0.2 g de 1,4-diiodobenceno ( 0.6 mmol), 0.211 g de N-Boc propargilamina (1.3 mmol), 0.170 g de DIEA (1.3 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 20 mg de CuI, se obtienen 150-190 mg de **16** (45-55 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (18H, s, CH<sub>3</sub>), 4.15 (4H, d, J = 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.75 (2H, s ancho, NH), 7.33 (4H, s, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.5, 131.7, 122.8, 87.4, 82.8, 80.2, 31.2, 28.6. ESI-HMRS: calc. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 407.1947; exp. 407.1957 [M+Na]<sup>+</sup>

**Preparación de tert-butil 3,3',3''-(benceno-1,3,5-triil)tris(prop-2-ino-3,1-diil)tricarbamato (22)**

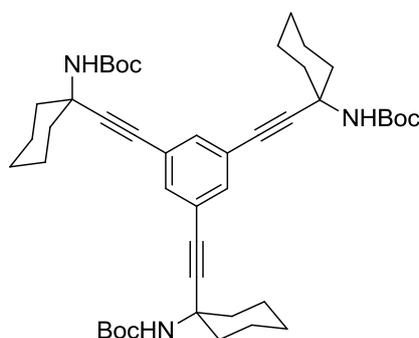
Según del procedimiento A, a partir de 0.3 g de 1,3,5-triiodobenzene<sup>74</sup> (0.65 mmol), 0.340 g de N-Boc propargilamina (2.2 mmol), 0.292 g de DIEA (2.2 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 20 mg of CuI, se obtienen 140-380 mg de **22** (40-60 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (27H, s, CH<sub>3</sub>), 4.12 (6H, d, J = 4.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.74 (1H, s ancho, NH), 7.35 (3H, s, Ar-H).

<sup>74</sup> U. Schberl, T. F. Magnera, R. M. Harrison, F. Fleischer, J. L. Pflug, P. F. H. Schwab, X. Meng, D. Lipiak, B. C. Noll, V. S. Allured, T. Rudalevige, S. Lee, J. Michl. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3907-3917.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.5, 134.6, 123.6, 87.1, 81.3, 80.4, 31.2, 28.6. ESI-HMRS calc.  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NaO}_6$  560.2737; exp. 560.2789  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### Preparación de Tri-terc-butil (benceno-1,3,5-triiltris(prop-2-in-3,1-diil)) tricarbamato (**22**)



Según del procedimiento general A, a partir de 0.3 g de 1,3,5-triiodobenzene (0.65 mmol), 0.490 g de N-Boc ciclohexilpropargilamina (2.2 mmol), 0.292 g de DIEA (2.2 mmol), 2 mg de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y 20 mg of  $\text{CuI}$ , se obtienen 385-460 mg de **22** (40-60 %).

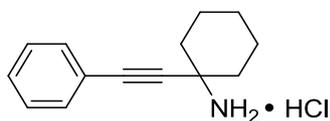
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (3H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.45 (27H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.59-1.75 (21H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.12 (6H, m), 4.67 (3H, s, NH), 7.37 (3H, s, Ar-H.).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.2, 134.3, 124.1, 93.3, 82.4, 80.6, 52.6, 37.0, 28.6, 25.8, 23.6. ESI-HMRS calc  $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{NaO}_6$  764.4615; exp. 764.4456  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### Procedimiento general B para derivados de 1-etinilciclohexilamina.

En un frasco Schlenk de 25 ml equipado con un condensador de reflujo se añade el derivado aril iodado (**1-7**, 1 mmol), la 1-etinilciclohexilamina (**10**, 1.1 x N mmol) y 3 mL de agua desionizada. A continuación se añade DIEA (1.2 x N mmol) y la mezcla se calienta a 50 °C con agitación vigorosa (700 rpm). Después de 5 minutos se añade  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2-4 mg, 0.1-0.2 % mol),  $\text{CuI}$  (1.9-3 mg, 2 % mol) y 4 mL de agua. Después de calentar a 95 °C bajo atmósfera de Ar durante 48h la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrae 3 veces con éter. La fase orgánica se trata con una disolución 1 molar de HCl en dietil éter. El precipitado de color marrón

pálido se filtra y se lava con dietil éter. La amina libre se obtiene por extracción con diclorometano tratando el clorhidrato con una solución acuosa de NaOH 1M.

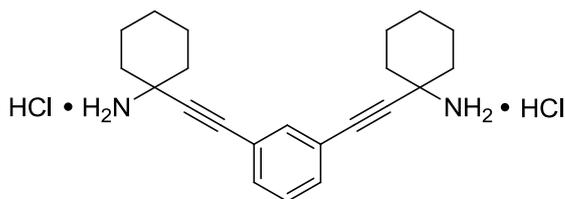
### Preparación de 1-(feniletinil)ciclohexilamina hidrocloreto (**12**•HCl)



Según el procedimiento B, a partir de 0.2 g de 1-iodobenceno (1 mmol), 0.145 g de 1-etinilciclohexilamina (1.1 mmol), 0.150 g de DIEA (1.1 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 20 mg de CuI, se obtienen 95-135 mg de **6** (50-70 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.15 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 1.70 (7H, m, CH<sub>2</sub>), 2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 7.26 (3H, m, Ar-H), 7.39 (2H, m, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 131.7, 129.4, 128.6, 120.9, 87.5, 85.7, 53.3, 35.8, 24.0, 22.3. ESI-HMRS: calc. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN 200.1439; exp. 200.1439 [M-Cl]<sup>+</sup>.

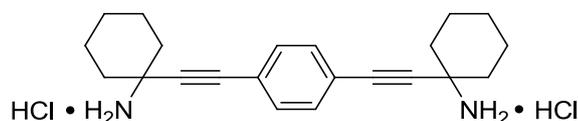
### Preparación de 1,1'-(1,3-fenilenbis(etino-2,1-diil))diciclohexilamina dihidrocloreto (**17**•(2×HCl))



Según el procedimiento B, a partir de 0.3 g de 1,3-diiodobenceno (0.9 mmol), 0.250 g de 1-etinilciclohexilamina (1.98 mmol), 0.260 g de DIEA (1.98 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> and 20 mg de CuI, se obtienen 205-230 mg de **17** (70-80 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.22 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.7-1.9 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 2.17 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7.41 (1H, t, J= 7.5 Hz, Ar-H), 7.55 (2H, d, J= 7.8 Hz, Ar-H), 7.65 (1H, s, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 134.6, 132.5, 129.0, 121.6, 86.5, 53.3, 35.8, 23.9, 22.3. ESI-HMRS: calc. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub> 321.2331; exp. 321.6938 [M-HCl-Cl]<sup>+</sup>

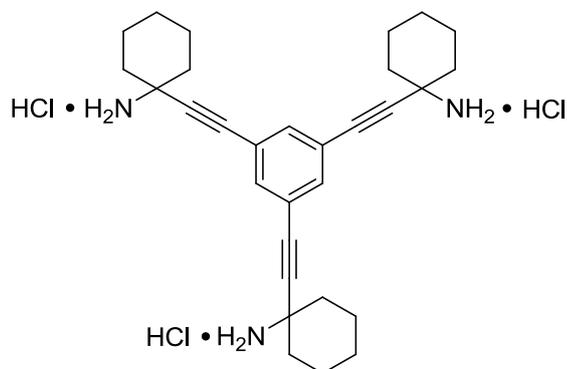
**Preparación de 1,1'-(1,4-fenilenbis(etino-2,1-diil))diciclohexilamina dihidrocloruro (14•(2×HCl))**



Según el procedimiento B, a partir de 0.3 g de 1,4-diiodobenceno (0.9 mmol), 0.250 g de N-1-etinilciclohexilamina (1.98 mmol), 0.260 g de DIEA (1.98 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 20 mg de CuI, se obtienen 230-260 mg de **14** (80-90 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.2 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.6-1.9 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 2.17 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7.55 (4H, s, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 131.8, 121.9, 87.6, 86.9, 53.3, 35.7, 23.9, 22.3. ESI-HMRS: calc. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub> 321.2331; exp. 321.2330 [M-HCl-Cl]<sup>+</sup>

**Preparación de 1,1',1''-(benceno-1,3,5-triiltris(etino-2,1-diil))tricyclohexilamina trihidrocloruro (20•(3×HCl))**

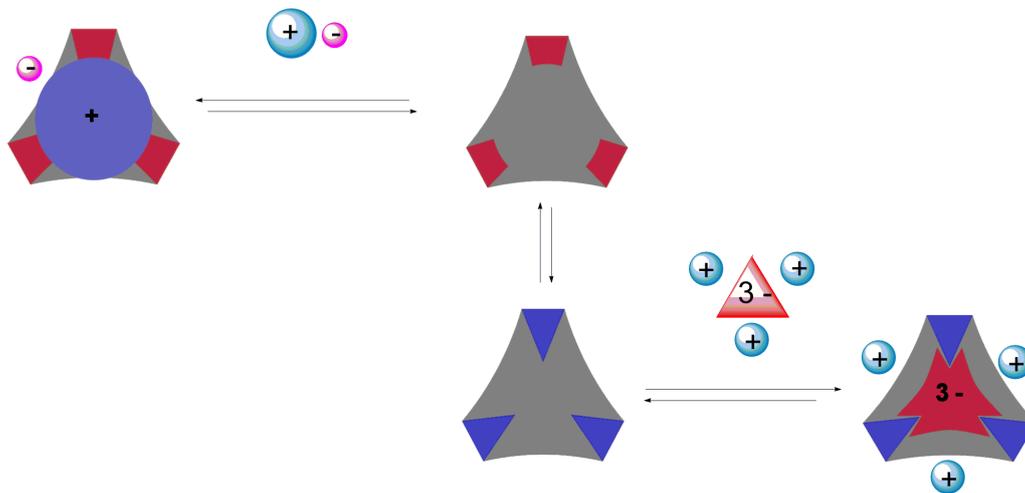


Según el procedimiento B, a partir de 0.3 g de 1,3,5-triiodobenceno (0.65 mmol), 0.280 g de 1-etinilciclohexilamina (2.2 mmol), 0.290 g de DIEA (2.2 mmol), 2 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 20 mg de CuI, se obtienen 200-240 mg de **20** (70-85 %)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.2 (3H, m, CH<sub>2</sub>), 1.4-1.8 (21H, m, CH<sub>2</sub>), 2.13 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 7.65 (3H, s, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 135.1, 122.1, 87.1, 85.4, 53.1, 35.6, 23.9, 22.2. ESI-HMRS: calc C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub> 442.3222; exp. 442.3226 [M-2HCl-Cl]<sup>+</sup>



### 3. Receptores de esqueleto trietinilbencénico



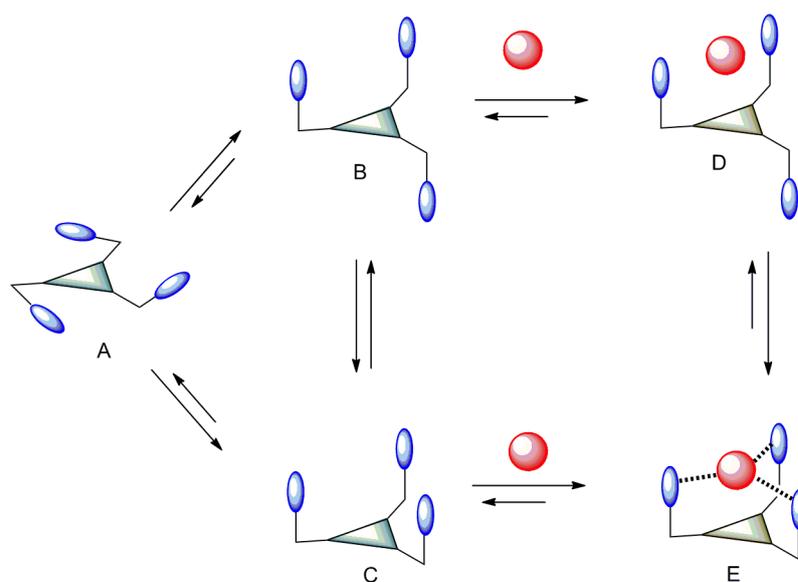


### 3. Receptores de esqueleto trietnilbencénico

#### 3.1 Introducción

##### 3.1.1 Receptores tripodales

En un receptor molecular se distinguen típicamente el espaciador y la o las unidades de reconocimiento. El espaciador es la parte de la molécula que separa y determina el número de sitios de unión disponibles y, en algunos casos, puede también interactuar con el sustrato complejo. Las unidades de reconocimiento son las que interactúan directamente con los sustratos a través de grupos funcionales adecuados, mediante interacciones supramoleculares. La geometría del espaciador es determinante en la capacidad de interacción del receptor con los sustratos “diana”. En la bibliografía existe muchos tipos de espaciadores, y según la naturaleza de los huéspedes se utilizan espaciadores lineales, bifurcados, etc. que originan multitud de receptores.



**Figura 50.** Conformaciones relativas entre el esqueleto central y los módulos articulados de un receptor tripodal modelo en su forma aislada y formando un complejo 1:1.

Cuando los espaciadores incluyen tres brazos equidistantes sobre una misma plataforma central, se habla de espaciadores de tipo tripodal. En su forma aislada, los receptores tripodales poseen una relativa preorganización debido a la libertad de rotación de cada uno de los “brazos” que soportan las diferentes unidades de reconocimiento. Éstos receptores, en principio, son adecuados para el reconocimiento molecular de sustratos de geometría esférica, o bien con simetría  $C_3$ . El diseño, incluye la posibilidad de formar complejos frente a sustratos complementarios mediante la interacción simultánea de las

tres unidades de reconocimiento, de tal forma que la energía de interacción compense el coste energético derivado de la falta de preorganización inicial. En la Figura 50 se muestra, esquemáticamente, el equilibrio conformacional inicial y la formación de un complejo 1:1.

En disolución un receptor tripodal modelo presenta libertad conformacional. Con la presencia de un sustrato complementario, la conformación con simetría  $C_{3v}$  posee el grado de preorganización requerido a la hora de acomodar el sustrato y aunque ésta no sea la simetría del conformero energéticamente más favorecido, la formación del complejo suele desplazar el equilibrio conformacional hacia esta forma.

Los derivados bencénicos 1,3,5-trisustituídos constituyen una de las plataformas centrales que pueden utilizarse con este fin. Cuando los tres sustituyentes del núcleo central aromático son idénticos el ligando presenta simetría  $C_3$ , al menos en una conformación ideal.<sup>75</sup> Esta situación es ventajosa a nivel experimental ya que la síntesis es más sencilla y a nivel espectroscópico los espectros RMN presentan una importante simplificación. Existen otros espaciadores también usados en diferentes receptores de tipo tripodal, como son esqueletos de trietilenaminas, derivados del ácido cianúrico, del ácido cólico o ciclohexanos 1,3,5 sustituidos, como son los derivados del triácido de Kemp y similares.<sup>76</sup>

El modelo general tripodal abre muchas posibilidades para el reconocimiento molecular incluyendo la discriminación enantioselectiva de sustratos quirales,<sup>77,78</sup> así como la formación de cápsulas.<sup>79</sup> Por ejemplo, el ligando tripodal de la Figura 51 es capaz de efectuar el reconocimiento enantioselectivo de iones amonio primarios quirales.

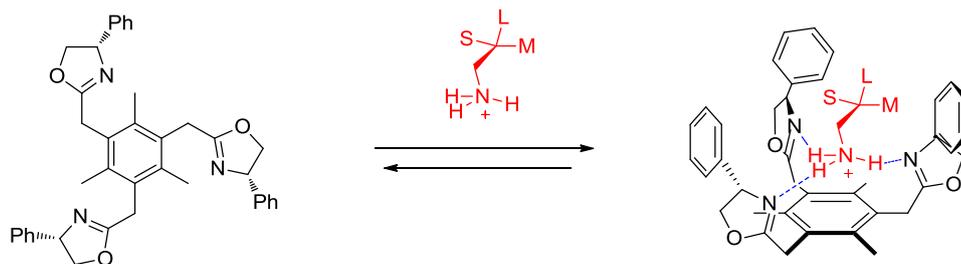
<sup>75</sup> J. Kim, D. Ryu, Y. Sei, K. Yamaguchi, K. H. Ahn, *Chem. Commun.*, **2006**, 1136-1138.

<sup>76</sup> a) B. Kuswandi, Nuriman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Sensors*, **2006**, *6*, 978-1017, b) A. G. Blackman, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, *17*, 2633-2647, c) Z. Dai, J. W. Canary, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 1708-1718, d) A. G. Blackman, *Polyhedron*, **2005**, *24*, 1-39

<sup>77</sup> S. Kim, K. Kim, J. Jung, S. K. Shin, K. H. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 591-596.

<sup>78</sup> S. Kim, K. Kim, Y. K. Kim, S. K. Shin, K. H. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13819-13824.

<sup>79</sup> F. Hof, S. L. Graig, C. Nuckolls, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1488-1508.



**Figura 51.** Reconocimiento enantioselectivo de sales de amonio quirales sobre un ligando tripodal.

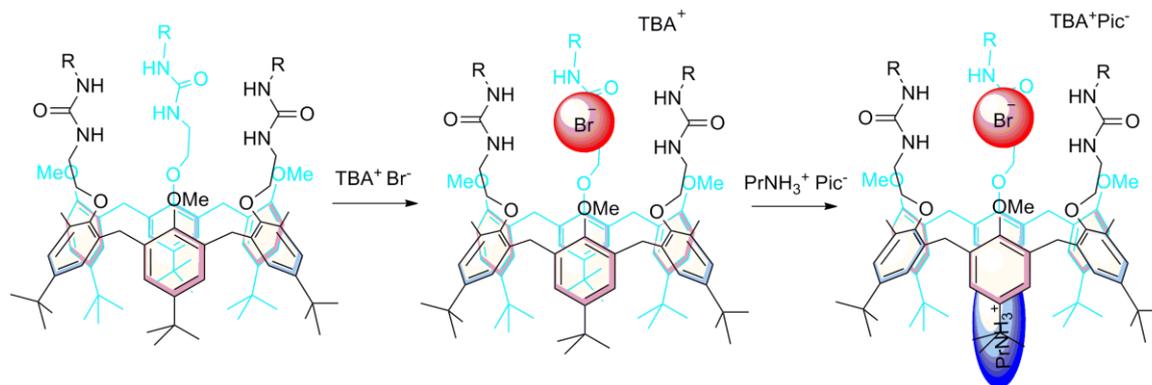
### 3.1.2 Reconocimiento de pares iónicos y bioanalitos cargados

Los receptores tripodales permiten el ensamblaje reversible de entidades discretas mediante el establecimiento de múltiples interacciones débiles. Este fenómeno es fundamental en sistemas biológicos, como en el reconocimiento selectivo entre enzimas y sustratos. En los sistemas biológicos tienen gran relevancia los procesos de reconocimiento que involucran especies con cargas eléctricas netas. Existen gran variedad de sustratos cargados o en forma zwitteriónica como por ejemplo: aminoácidos y péptidos, nucleótidos, componentes de membranas celulares, etc. que son capaces de formar complejos con enzimas y otras proteínas formando complejos proteína-sustrato de elevada afinidad mediante interacciones complementarias con grupos cargados.

Existen gran variedad de receptores artificiales funcionales que se aproximan al reconocimiento de sales y bioanalitos mediante interacciones específicas con grupos cargados eléctricamente. Cuando los receptores poseen centros de reconocimiento tanto para cationes como de aniones es posible plantear el reconocimiento de pares iónicos y zwitteriones. En el caso de pares iónicos cercanos se evita una separación de cargas y la correspondiente penalización coulombica. En estos sistemas los disolventes también son de gran importancia pues la polaridad del medio y la consiguiente solvatación de receptor y sustrato puede condicionar el proceso de reconocimiento.

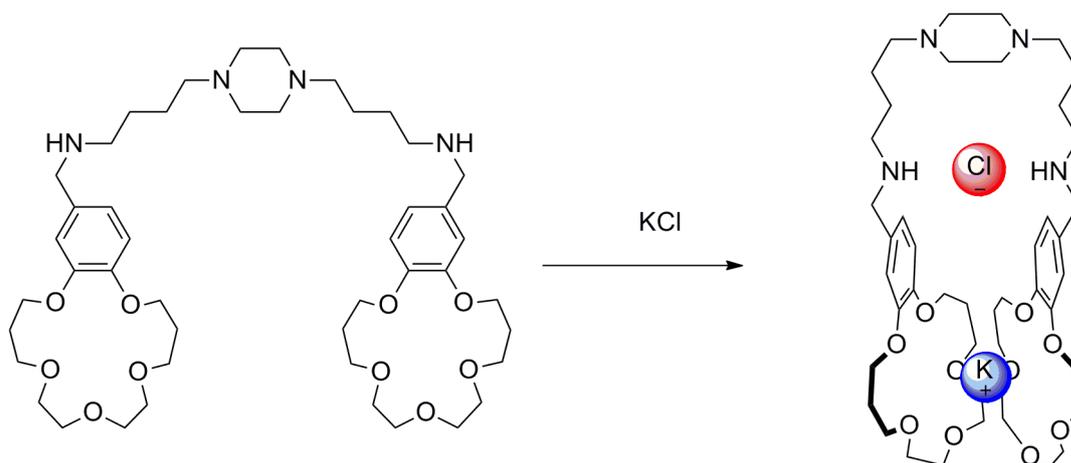
Un ejemplo referido al reconocimiento de pares iónicos es el descrito recientemente por Jabin y colaboradores. En este caso, los receptores presentan estructuras calix[6]arénicas funcionalizadas con tres unidades urea.<sup>80</sup>

<sup>80</sup> M. Hamon, M. Ménand, S. Le Gac, M. Luhmer, V. Dalla, I. Jabin, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7067-7071



**Figura 52.** Formación de un complejo entre un calix[6]areno funcionalizado y el bromuro de propilamonio. El sistema se forma mediante la adición de TBA<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> y PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Pic<sup>-</sup> en dos pasos.

La cavidad generada por el calixareno queda fijada mediante la asociación inicial del anión con los grupos urea, sin embargo el contraanión TBA no cabe en la cavidad, que es ocupada por PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup> mediante la adición de picrato de propilamonio en un segundo paso. La complejación mediante un mecanismo de adaptación inducida es común en los receptores salinos ditópicos. En estos casos la complejación de un ión induce un cambio conformacional en la molécula que incrementa la afinidad por el contraión. Este mecanismo se relaciona conceptualmente con la acción alostérica en enzimas y sistemas biológicos. En la Figura 53 se presenta un complejo desarrollado por Lockhart y colaboradores donde el fragmento poliamínico atrapa al ion cloruro que aproxima las dos unidades de benzo-5-corona-15-éter y permite la unión con el catión potasio.<sup>81</sup>



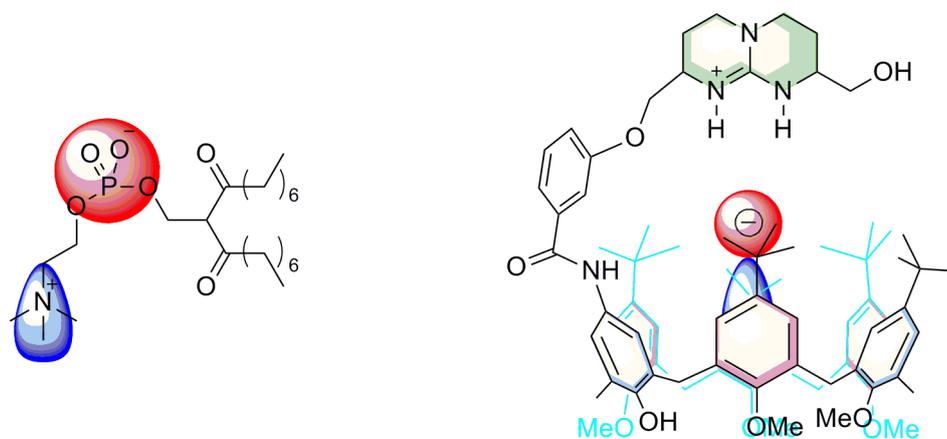
**Figura 53.** Formación de un complejo mediante un mecanismo de adaptación inducida.

El diseño de los receptores se complica cuando el objetivo del reconocimiento son moléculas zwitteriónicas. Este tipo de moléculas contienen cargas de distinto signo en la

<sup>81</sup>E.A. Arafá, K.I. Kinnear, J.C. Lockhart, *Chem. Commun.*, **1992**, 61-64.

misma molécula. Para el diseño de receptores para zwitteriones se requieren dos subunidades de reconocimiento, una para la porción catiónica y otra para la aniónica, dispuestas geoméricamente para unirse complementariamente al sustrato. Sin embargo, existen dos inconvenientes que dificultan la formación de estos pares de reconocimiento. La primera dificultad reside en que la mayoría de los zwitteriones están fuertemente solvatados y presentan una alta competencia entre receptor y disolvente. En segundo lugar, existe un problema de autoagregación del sustrato mediante interacciones electrostáticas intermoleculares. Para solventar estos problemas es necesaria una alta complementariedad y el uso de los disolventes adecuados para minimizar la competencia del medio.

En el ejemplo siguiente se observa un receptor calixarénico diseñado para el reconocimiento de un derivado de fosfatidilcolina. En una mezcla cloroformo/diclorometano la cavidad molecular envuelve el catión tetraalquilamónico mientras que el fragmento guanidínico interacciona con el grupo fosfato formando un complejo de alta afinidad.



**Figura 54.** Complejo entre un receptor calix[6]arénico modificado y un derivado de fosfatidilcolina.



### 3.2 *Objetivos del trabajo*

El objetivo principal de este capítulo es la obtención de una nueva familia de receptores tripodales escuaramídicos, con capacidad de reconocimiento frente a especies de diferentes naturaleza eléctrica. Este objetivo se plantea en base a las habilidades mostradas por las escuaramidas en el reconocimiento de aniones, cationes, y moléculas neutras.

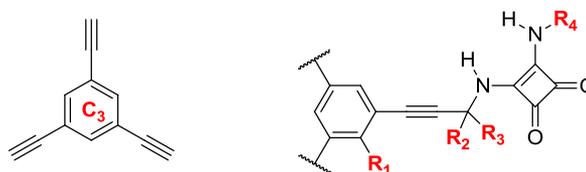
Con este fin se marcan los siguientes sub-objetivos:

- Sintetizar y caracterizar nuevos receptores de esqueleto trietnilbencénico con unidades escuaramida como unidades de reconocimiento. En este punto es de vital importancia lograr que los nuevos receptores posean una solubilidad aceptable en el medio de trabajo.
- Estudiar la autoagregación de la nueva familia de receptores escuaramídicos. Estos estudios son básicos para conocer el comportamiento en disolución de los receptores.
- Establecer las posibilidades de reconocimiento de los nuevos receptores frente especies de diferente naturaleza: cationes, aniones y moléculas neutras. En este sentido será de gran interés demostrar la versatilidad del reconocimiento frente a especies catiónicas y aniónicas por parte de la unidad de reconocimiento escuaramídica.



### 3.3 Diseño de nuevos receptores tripodales

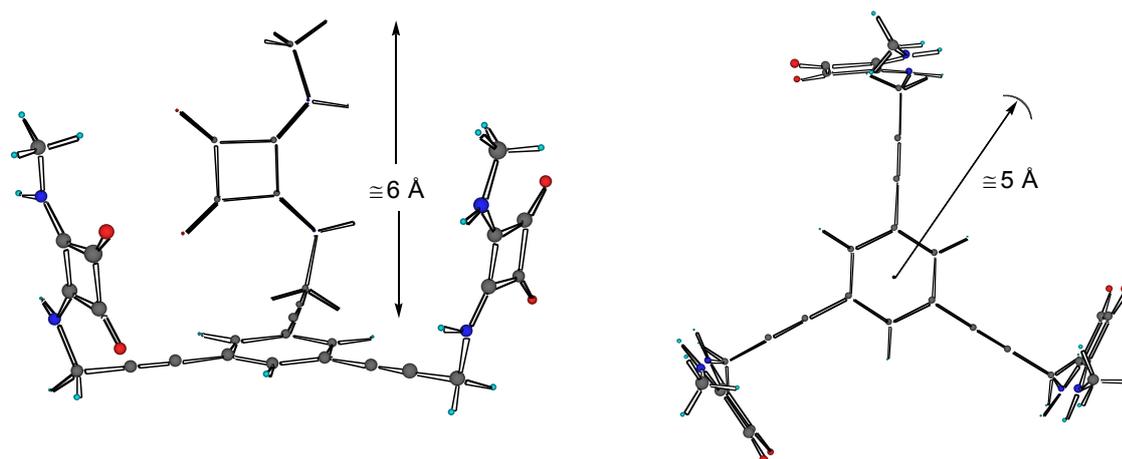
Para el diseño de nuevos receptores artificiales escuaramídicos se decidió utilizar un esqueleto de 1,3,5-trietinilbenceno situando una unidad escuaramida en cada uno de los brazos articulados de la estructura que se muestra en la Figura 55. Este esqueleto deja posiciones libres en el anillo aromático ( $R_1$ ) y el puente metilénico ( $R_2$  y  $R_3$ ), lo que ofrece una versatilidad en cuanto a la introducción de otros grupos funcionales. Además el residuo escuaramídico ( $R_4$ ), ofrece un margen de maniobra suficiente para poder modular las propiedades fisicoquímicas de los ligandos resultantes. En este estadio inicial resultará fundamental que la combinación de sustituyentes  $R_1$  a  $R_4$  permita obtener ligandos tripodales solubles en disolventes orgánicos típicos, mientras que en un estadio posterior la solubilidad en medios acuosos resultará crucial.



**Figura 55.** (izq.) Esqueleto de 1,3,5-trietinilbenceno. (dcha.) Estructura base de los ligandos tripodales escuaramídicos.

La estructura tridimensional básica correspondiente al mínimo de energía obtenido por cálculos de mecánica molecular<sup>82</sup> evidencia la simetría  $C_3$  del ligando, Figura 56. Asimismo se aprecia la estructura cóncava que configuran las tres unidades de escuaramida sobre una base formada por el espaciador de 1,3,5-trietinilbenceno. En concreto resulta una cavidad de unos 10 Å de diámetro y 6 Å de altura, cuyas paredes están definidas por las tres unidades escuaramida.

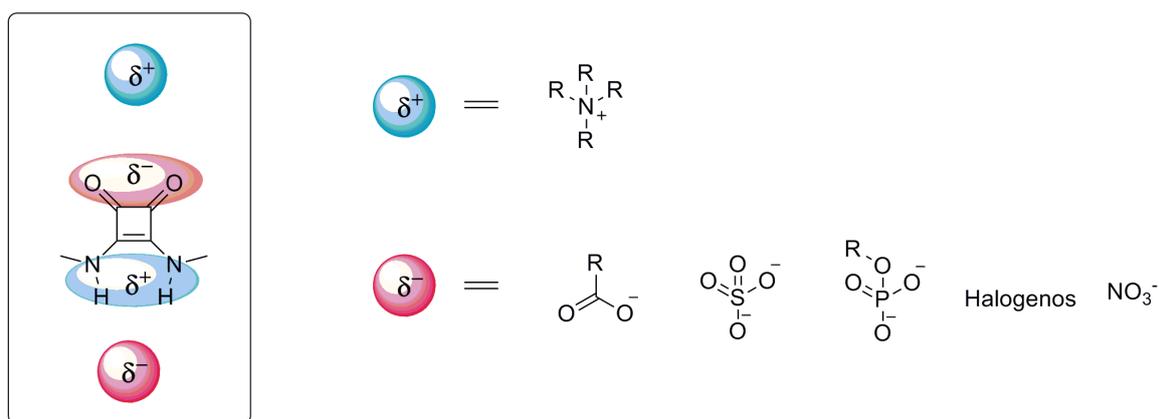
<sup>82</sup> Los cálculos de mecánica molecular se realizaron mediante el paquete de programas Spartan'04 utilizando la parametrización MMFF94 sin modificaciones. Ref. MacSpartabn'04 para MacIntosh, Wavefunction Inc., Irvine, CA.



**Figura 56.** Representación tridimensional de la estructura básica. (izq.) Visión lateral. (dcha.) visión cenital.

El esqueleto tripodal central extendido con los grupos alquino ofrece una cavidad de mayor tamaño respecto a los receptores tripodales típicos de esqueleto metilbenzénicos. Este espacio podrá aprovecharse para el reconocimiento de sustratos de gran tamaño.

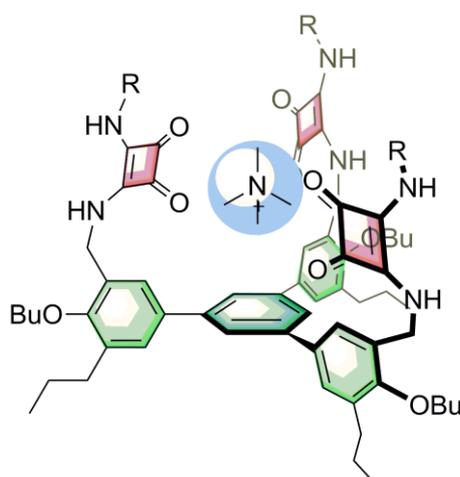
Respecto a las características del receptor, las unidades escuaramidas ofrecen una gran versatilidad para el reconocimiento de especies de carga opuesta. La disposición en el esqueleto escuaramídico de dos grupos N-H opuestos a los dos grupos C=O permite la interacción con grupos donadores y/o aceptores de enlace hidrógeno. Además estos efectos pueden ser cooperativos en presencia de pares cargados ya que la interacción inicial con un ión puede aumentar la afinidad frente a aniones de carga opuesta, debido a la polarización inducida sobre la escuaramida.<sup>83</sup>



**Figura 57.** Posibilidades de interacción de la escuaramida con iones positivos y negativos.

<sup>83</sup> D. Quiñero, R. Prohens, C. Garau, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Chem. Phys. Lett.*, **2002**, 351, 115-120.

A finales de la década de los 90 nuestro grupo de investigación desarrolló un receptor tripodal basado en escuaramidas con capacidad de reconocimiento frente a diferentes sales derivadas de cationes tetraalquilamonio. Mediante la adición de una sal de tetraalquilamonio sobre una disolución del receptor en cloroformo se consiguió caracterizar la formación de complejos 1:1, Figura 58, con unas constantes de asociación de  $10^4$ - $10^5$  M<sup>-1</sup>.<sup>84</sup> De este modo se puso de manifiesto la elevada capacidad de interacción de las escuaramidas frente a cationes en disolventes apolares, mediante el establecimiento de múltiples interacciones con los grupos carbonilo de las escuaramidas. En este caso cabe resaltar la formación de una red de interacciones de tipo N<sup>+</sup>C–H···O=C, responsables del reconocimiento, sin precedentes hasta aquel momento.



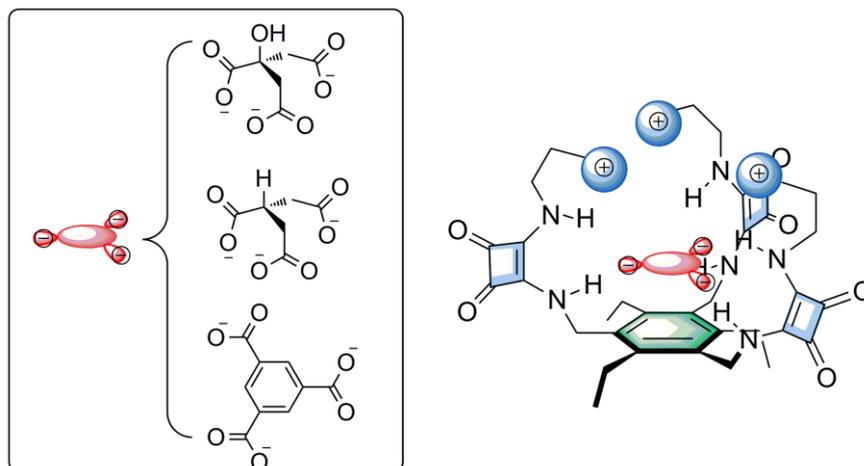
**Figura 58.** Complejo entre un receptor tripodal escuaramídico y una sal de amonio cuaternaria.

Unos años más tarde y continuando el trabajo sobre sistemas basados en escuaramidas, se consiguió poner de manifiesto las interacciones entre receptores escuaramídicos y varios aniones.<sup>85</sup> Los aniones triplemente cargados se adaptan perfectamente a la estructura tripodal (Figura 59) estableciendo varias interacciones simultáneas entre los grupos carboxilato del anión y los grupos NH escuaramídicos. La electroneutralidad del conjunto se consigue gracias a los grupos amonio presentes en las cadenas escuaramídicas laterales.<sup>86</sup>

<sup>84</sup> S. Tomas, R. Prohens, G. Deslongchamps, P. Ballester, A Costa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2208-2211.

<sup>85</sup> M. N. Piña, C. Rotger, B. Soberats, P. Ballester, P. M. Deya, A. Costa, *Chem. Commun.*, **2007**, 963-965.

<sup>86</sup> A. Frontera, J. Morey, A. Oliver, M. N. Piña, D. Quiñonero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, E. V. Anslyn, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7185-7195.



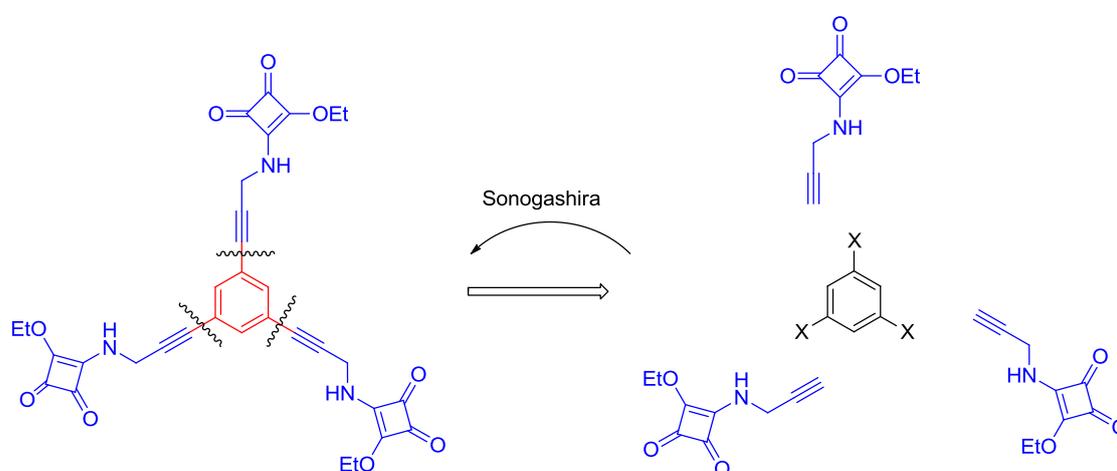
**Figura 59.** Complejo entre un receptor tripodal escuadamídico y aniones tricarboxilato.

Teniendo en cuenta los precedentes descritos, se pone de manifiesto la versatilidad de las unidades escuaramida. Además se confirma que la configuración tripodal ofrece un marco de reconocimiento con un alto grado de sinergia. Con el diseño de estos nuevos receptores escuaramídicos de esqueleto tritininilbencénico se pretende aprovechar esta capacidades obteniendo receptores camaleónicos capaces de reconocer tanto la porción aniónica como la catiónica frente a especies cargadas.

### 3.4 Síntesis de los ligandos

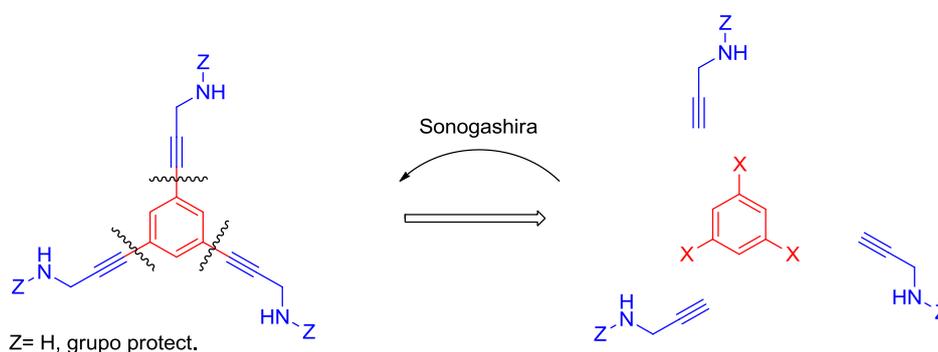
#### 3.4.1 Estrategia de síntesis

Una estrategia general adecuada para la síntesis de los ligandos se fundamenta en la construcción del esqueleto carbonado mediante una triple alquilación de un 1,3,5-trihalobenceno, mediante acoplamientos cruzados de tipo Sonogashira, Figura 60. Inicialmente se diseñaron dos rutas sintéticas para obtener los derivados trisubstituidos. En la primera de ellas el triple acoplamiento con 1,3,5-trihaloderivado se lleva a cabo con la semiescuaramida éster de la correspondiente propargilamina.



**Figura 60.** Esquema retrosintético, triple Sonogashira con una alquinilescuarimida éster.

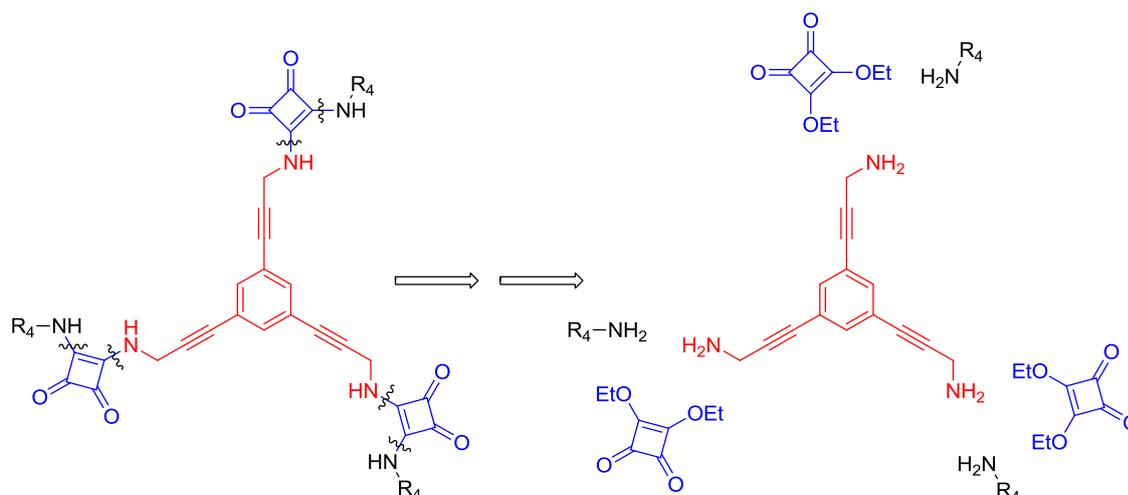
La segunda posibilidad se basa en métodos de alquilación contrastados introduciendo la amina propargílica en un primer paso, ya sea protegida o no.



**Figura 61.** Construcción del esqueleto carbonado (ruta B).

En el siguiente paso se efectuará una triple condensación de la unidad escuarimida. Esta condensación se puede llevar a cabo a partir de una escuarimida-éster directamente, o

bien por condensación primero con escuarato de dietilo seguido de la condensación de la amina- $R_4$ , Figura 62.

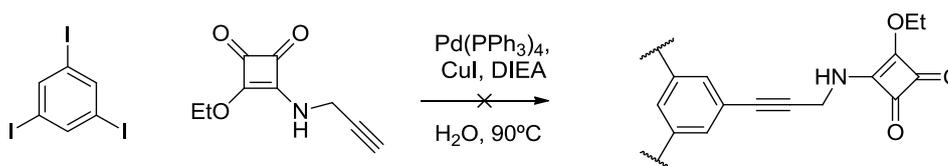


**Figura 62.** Esquema retrosintético. Incorporación de escuaramidas.

En el caso de requerir la introducción de sustituyentes  $R_1$  a  $R_4$  el esquema retrosintético básico no variará, en lo que se refiere a la construcción del esqueleto carbonado.

### 3.4.2 Síntesis de receptores tripodales

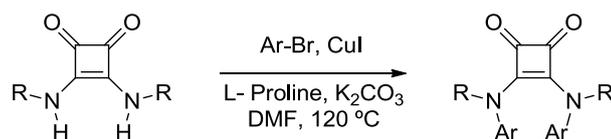
Inicialmente se intentó acoplar directamente el escuarato éster con la propargilamina al triiodobenceno con las condiciones Sonogashira “on water” descritas en el capítulo anterior.



**Figura 63.** Esquema de reacción para acoplamiento Sonogashira triple con alquinescuaramida éster.

Sin embargo las condiciones de reacción provocaron la degradación de la escuaramida. Este resultado se atribuye a la competencia entre la reacción de Sonogashira y la reacción de N-arilación de escuaramidas secundarias con haluros de arilo en presencia de CuI descrita recientemente.<sup>87</sup>

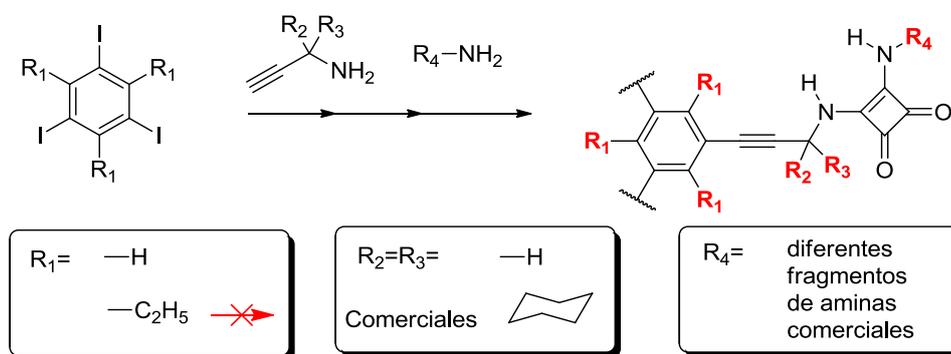
<sup>87</sup> V. Ramalingam, N. Bhagirath, R. S. Muthyala, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3976-3979.



**Figura 64.** N-arilación de escuarlamidas disecundarias catalizada por CuI.

Por este motivo se decidió seguir la ruta alternativa, que implica el acoplamiento con la propargilamina y la condensación posterior con escuarato de dietilo.

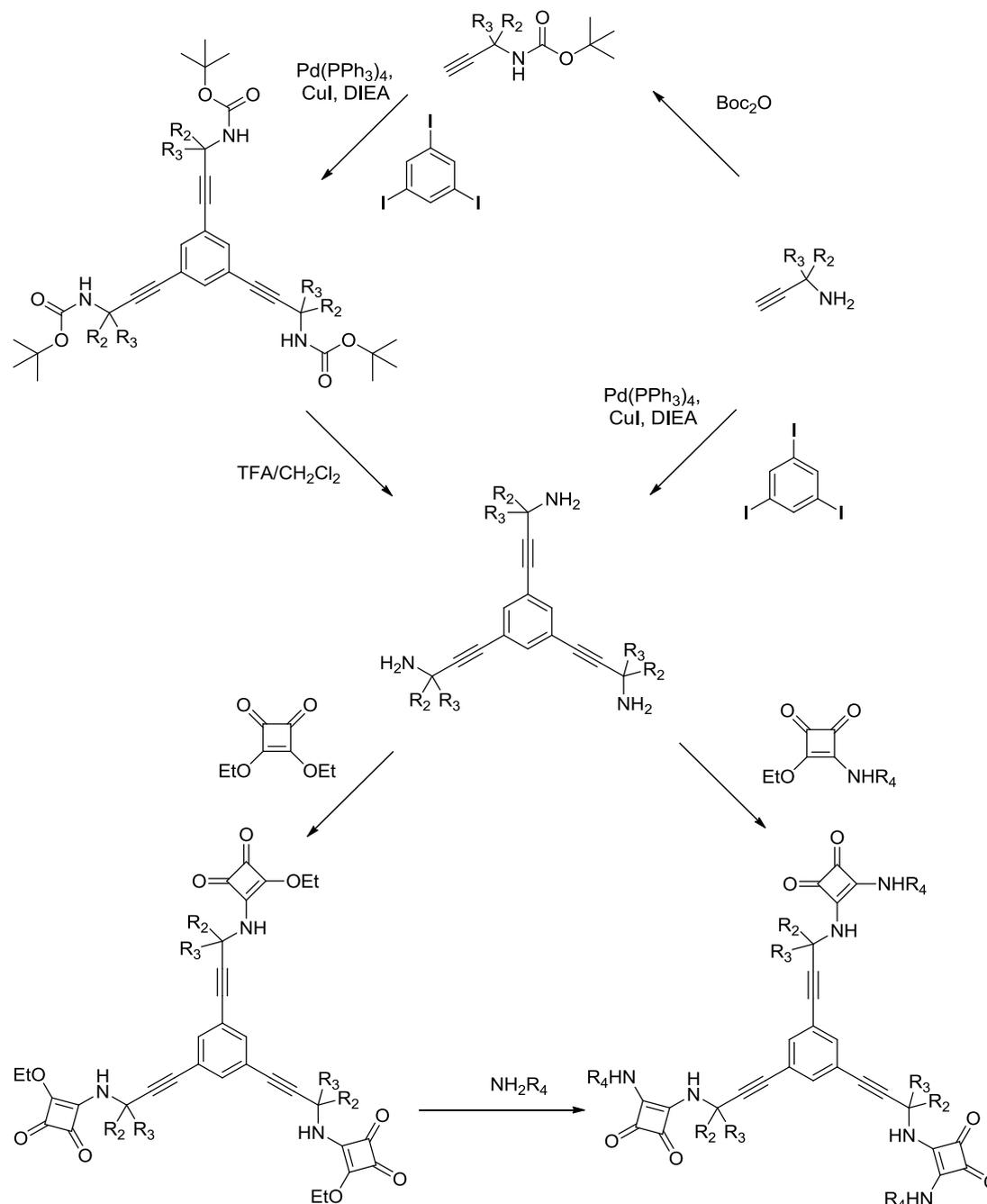
Para la síntesis de los receptores tripodales se usaron los fragmentos 1,3,5-trietnilbencénicos obtenidos mediante el acoplamiento múltiple Sonogashira en condiciones “on water”, descritas en el capítulo 2. Las posibilidades de disponer de grupos alquilo en la posición  $R_1$  de los anillos bencénicos se vieron frustradas al no poder lograr ningún acoplamiento con la 2,4,6-trietil-1,3,5-triodobenceno, probablemente debido a las restricciones estéricas del acoplamiento Sonogashira. Por otro lado los grupos  $R_2$  y  $R_3$ , vienen definidos según su disponibilidad comercial. Finalmente, respecto la posición  $R_4$ , ésta ofrece una mayor versatilidad, ya que cualquier amina comercial se puede introducir de una manera sencilla.



**Figura 65.** Esquema sintético abreviado y relación de grupos  $R_x$  del receptor diseñado.

En la Figura 66 se muestra un esquema general de la síntesis de los receptores tripodales. Las triaminas intermedias se pueden obtener mediante el acoplamiento directo de un derivado de propargilamina con 1,3,5-triodobenceno. La otra ruta utilizada contempla el uso de propargilamina protegida para el acoplamiento Sonogashira y la posterior desprotección de los grupos Boc. Cuando los grupos  $R_2$  y  $R_3$  son grupos voluminosos como es el caso de grupos ciclohexilo, es necesaria la introducción del grupo escuaramida mediante la reacción con escuarato de dietilo, formando una monoescuaramida-éster, y a

continuación la diescaramida se forma mediante la condensación con la correspondiente amina.

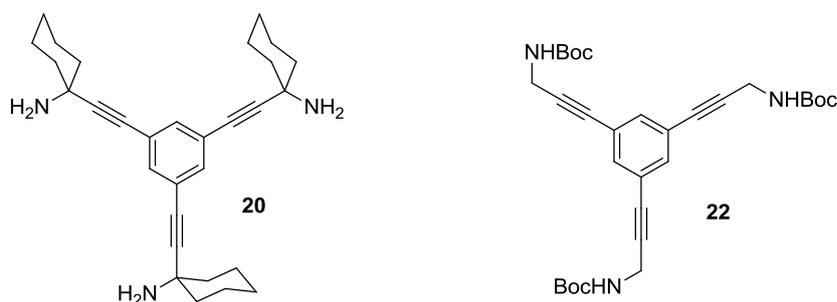


**Figura 66.** Esquema sintético general de los receptores escuaramídicos con esqueleto 1,3,5-trietinilbencénico.

Cuando los grupos  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  corresponden a hidrógenos, se puede llevar a cabo la condensación directa con la semiescaramida éster sintetizada previamente.

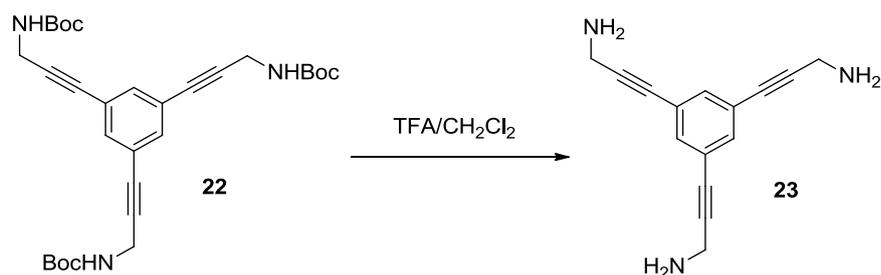
Los esqueletos carbonados de partida utilizados para la síntesis de los ligandos tripodales corresponden a dos de los productos obtenidos mediante acoplamiento cruzado

Sonogashira estudiado en el capítulo 2. En concreto las sustancias utilizadas corresponden a las entradas **20** y **22**.



**Figura 67.** Productos 1,3,5-trietnilbencénicos, precursores de los receptores diseñados.

Para la desprotección de las aminas BOC-protegidas, éstas se trataron con una mezcla 1:1 de diclorometano y trifluoroacético seguido de la extracción en Acetato de etilo tratando el crudo con NaOH 1M. La amina libre se utilizó directamente en el siguiente paso ya que evidencia cierta descomposición cuando se intenta aislar.



**Figura 68.** Desprotección de los grupos aminaBOC.

La introducción de grupos escuaramida en los esqueletos trietnilbencénicos se realizó por dos vías distintas, pues la reactividad de las triaminas **20** y **23** condiciona el método sintético a seguir. A partir de la triamina **20** liberada (NaOH 1M y extracción con Acetato de etilo) es posible la reacción con escuarato de dietilo obteniendo como producto, una triple monoescuaramida-éster, **26**. En este caso, a pesar de utilizar EtOH, no se observó la formación de productos de doble entrada, probablemente debido a que la segunda condensación sobre el anillo de escuarato es suficientemente lenta comparada con la primera condensación.

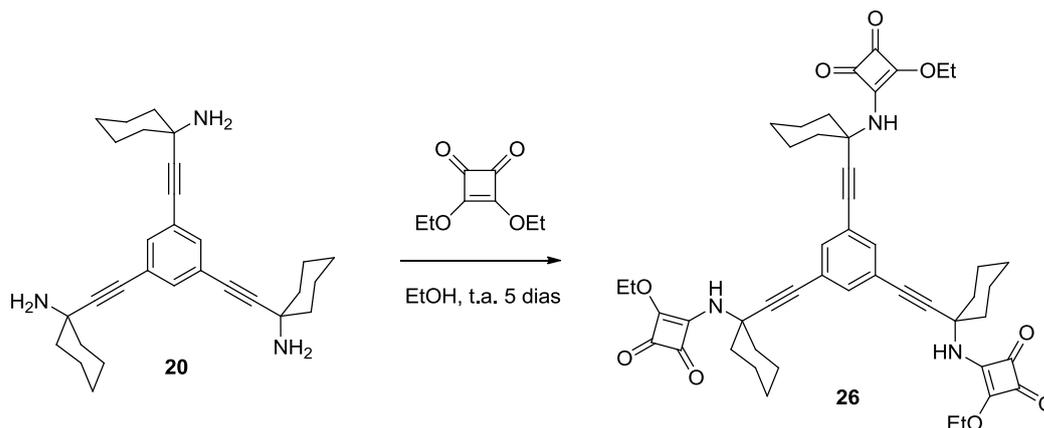


Figura 69. Síntesis del intermedio 26.

La otra vía de introducción de la escuaramida consiste en la condensación del producto **23** con una monoescuaramida-éster previamente formada, para obtener directamente el receptor tripodal final. Este procedimiento se realizó con las monoescuaramidas éster **24** y **25**, pero sólo se consiguió aislar el producto final con la triamina **24** que conduce al compuesto **27**. Este producto se obtuvo como un sólido amorfo blanquecino. Sin embargo dado que el producto se descompone rápidamente (24h) en DMSO no se evaluó su capacidad de reconocimiento.

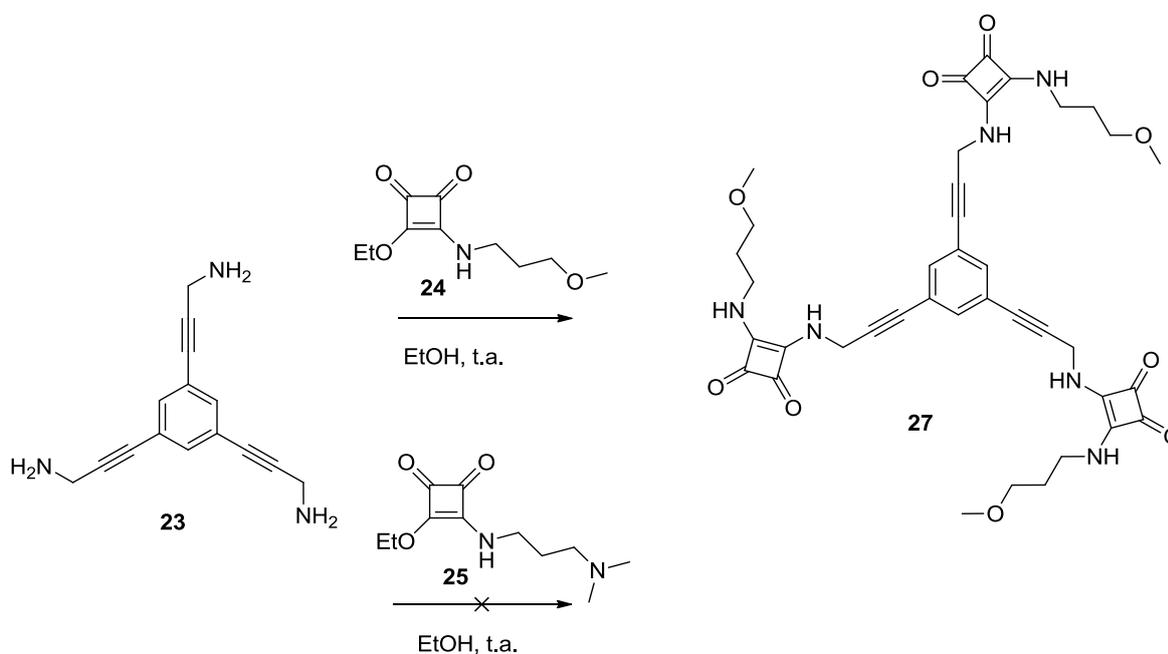


Figura 70. Síntesis receptor tripodal 27.

La aproximación más exitosa se logró a partir del intermedio **26** por reacción con diferentes alquilaminas en etanol. En este caso el producto final se obtiene por precipitación a partir de una mezcla de los reactivos en EtOH después de varios días de reacción a temperatura ambiente. Los productos obtenidos son sólidos amorfos blanquecinos solubles en dimetilsulfóxido que se descomponen a altas temperaturas.

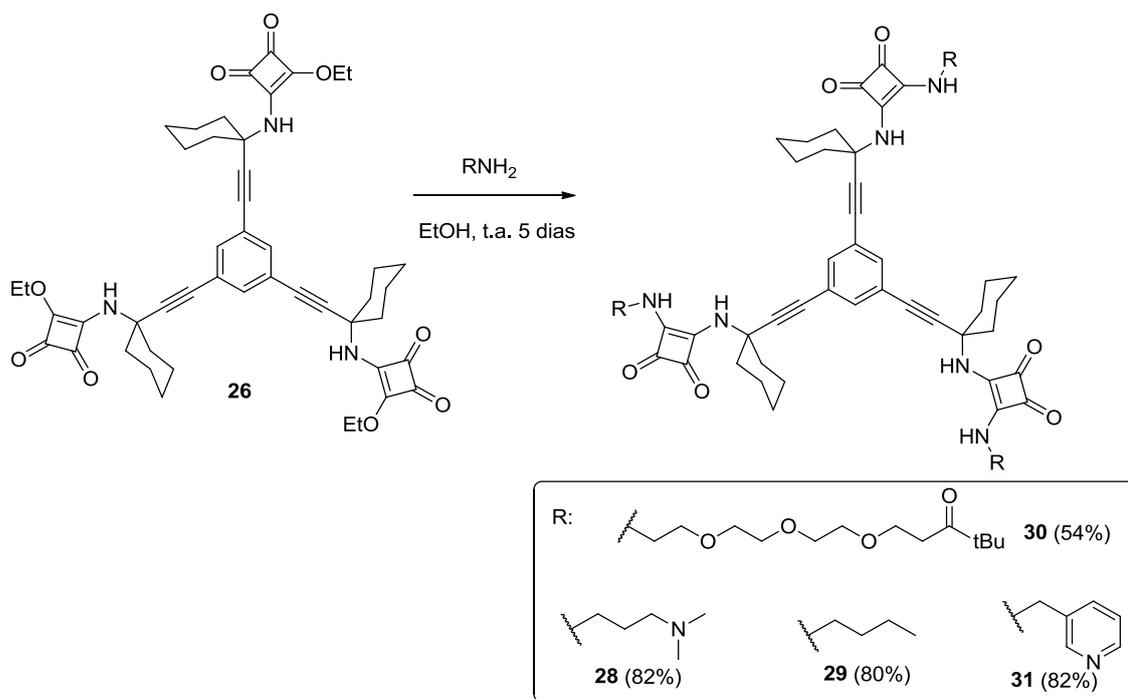


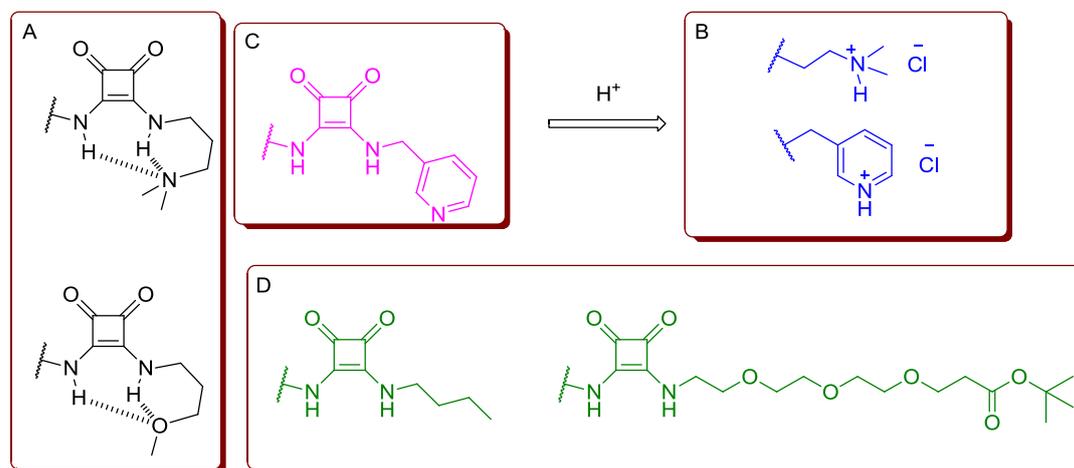
Figura 71. Síntesis de los receptores tripodales **28-31**.



### 3.5 Estudios de solubilidad y agregación de los receptores tripodales

La alta capacidad de interacción de los compuestos escuaramídicos es de gran relevancia para la formación de sistemas supramoleculares. Sin embargo las fuertes interacciones cabeza-cola entre unidades escuaramídicas puede provocar la agregación de los compuestos. Estos agregados pueden estar formados por un gran número de moléculas y pueden producir precipitación, especialmente en disolventes de baja polaridad. Para resolver este problema una alternativa válida es la utilización de disolventes competitivos que rompen los agregados, si bien también se produce una pérdida de afinidad receptor-sustrato. Una segunda alternativa viable, pasa por utilizar cadenas auxiliares que bloqueen parcialmente los sitios de unión mediante interacciones intramoleculares o por impedimento estérico. Finalmente, también es posible introducir cadenas funcionalizadas de forma que incrementen la solubilidad en el medio de interés: ej. grupos cargados para incrementar la solubilidad en agua o bien cadenas carbonadas lipofílicas para trabajar en disolventes apolares.

En nuestro caso, se tuvieron en cuenta estos efectos para la síntesis de los receptores tripodales, y se utilizaron cadenas laterales específicas para contrarrestar la baja solubilidad en disolventes apolares de las escuaramidas secundarias.



**Figura 72.** Cadenas auxiliares usadas en los receptores.

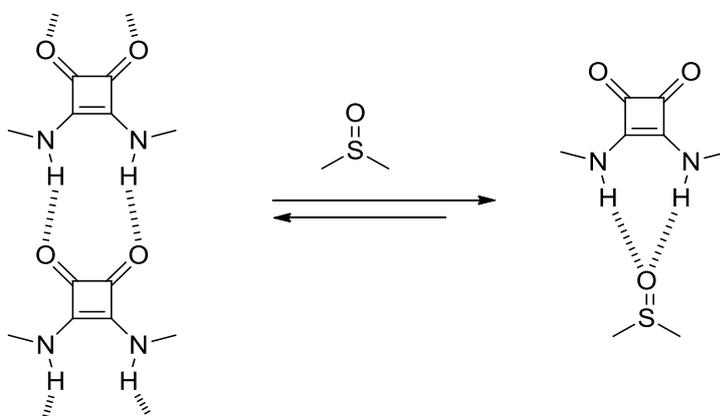
En la figura se muestran los fragmentos escuaramídicos con las cadenas laterales utilizadas. En el grupo **A** las cadenas laterales están diseñadas para interactuar con los N-H escuaramídicos formando enlaces hidrógeno intramoleculares. En el grupo **B** y **C** se muestran dos cadenas con aminas que pueden transformarse en clorhidratos para

conseguir solubilidad en agua. Finalmente se utilizaron cadenas alifáticas y polioxietilénicas (grupo D) con el fin de obtener receptores solubles en disolventes apolares.

En todos los casos los receptores resultaron solubles en DMSO, sin embargo tan solo el compuesto **30**, provisto de cadenas polioxietilénicas, resultó soluble en DMSO y en disolventes apolares tales como benceno, diclorometano y cloroformo. Cabe destacar que tampoco se consiguió la solubilización en agua a pH ácido de los compuestos **28** y **31** a pesar de la esperada formación de una sal de amonio cuaternaria.

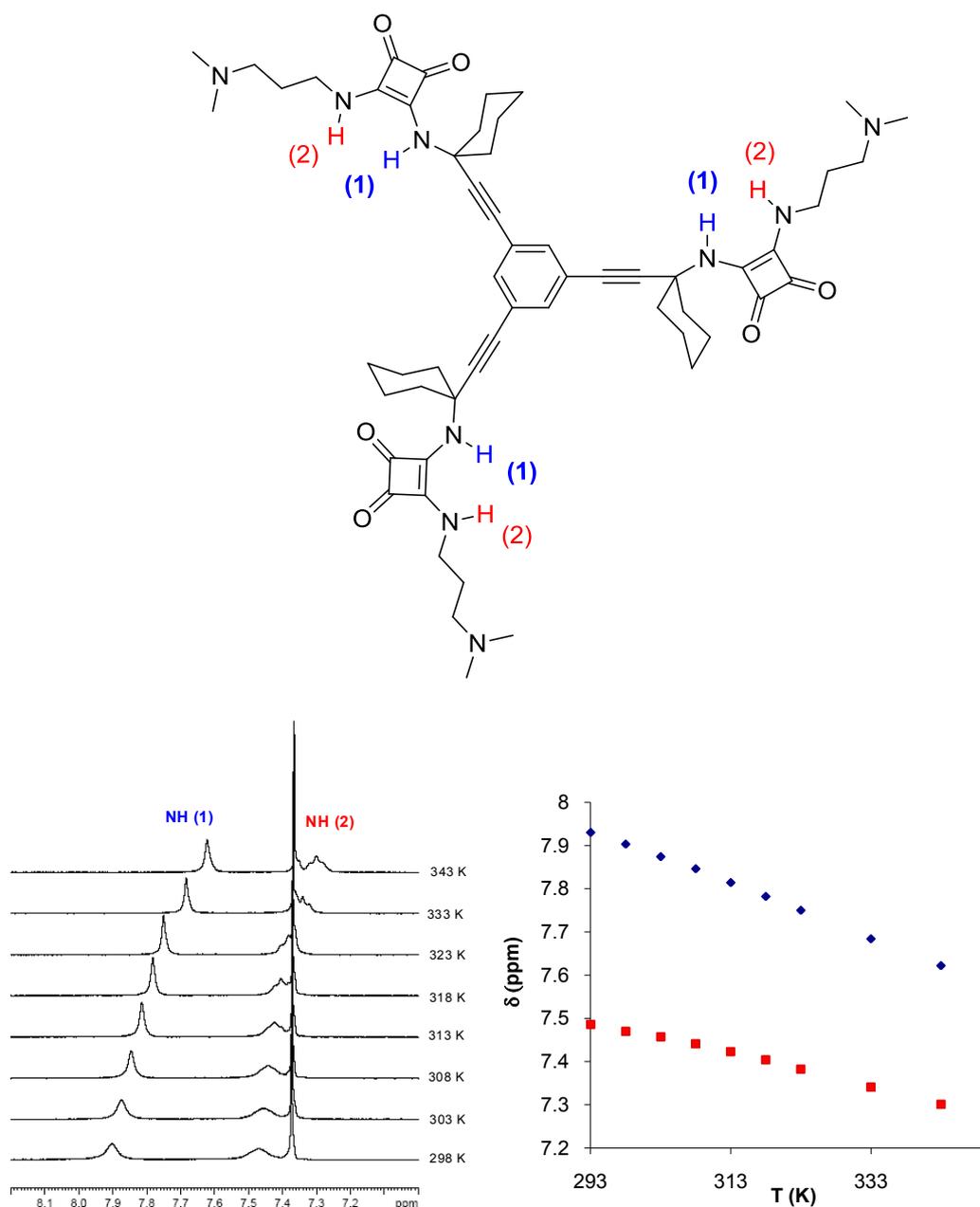
### 3.5.1 Estudios de agregación del compuesto **28** en DMSO.

Para el estudio de las interacciones del ligando en disolución se utilizó DMSO, un disolvente aprótico y competitivo. El hecho de que los ligandos resulten solubles en este disolvente es un indicio que apoya la formación de agregados cabeza-cola, ya que este disolvente compite con los C=O de las escuaramidas como aceptor de enlace hidrógeno y “rompe” los agregados intermoleculares, Figura 73.



**Figura 73.** Rotura de agregados moleculares por la acción del DMSO

Para estudiar la agregación en DMSO se analizaron los cambios sobre el espectro  $^1\text{H}$  RMN del ligando producidos por efecto de la temperatura y de la concentración. Para ello decidió utilizar el ligando **28** por ser el que mayor solubilidad presenta en este disolvente.



**Figura 74.** Efecto del incremento de T sobre el desplazamiento químico de los protones escuaramídicos. (Izq.) Aspecto de una zona del espectro a diferentes temperaturas. (Der.) Representación del desplazamiento químico frente a la temperatura.

En general el espectro <sup>1</sup>H RMN del compuesto **28** en DMSO-d<sub>6</sub> muestra señales algo anchas que pueden interpretarse como resultado de la existencia de diversas conformaciones de energía similar que se interconvierten lentamente en la escala de tiempo de la RMN, Figura 74. Este hecho se confirma ya que a medida que aumenta la temperatura el aspecto del espectro <sup>1</sup>H RMN cambia, las señales se vuelven agudas indicando con ello que el intercambio conformacional es más rápido a temperatura elevada. A temperatura ambiente (298 K) los protones escuaramídicos aparecen como

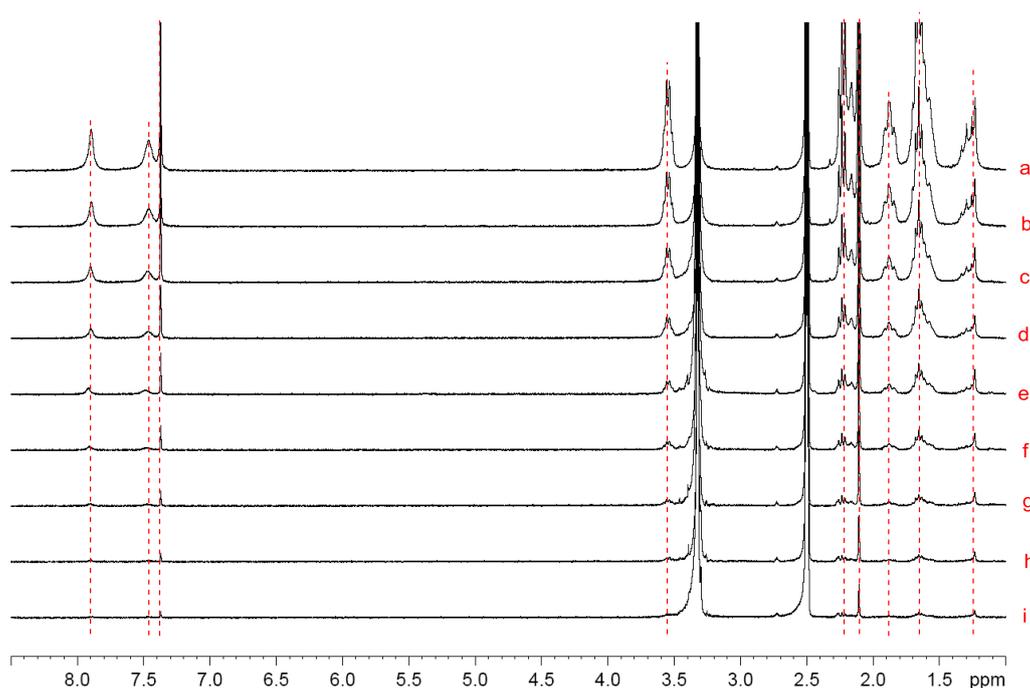
señales anchas centradas a 7.92 y 7.47 ppm, respectivamente, valores comparables a los observados para otras escuaramidas en DMSO- $d_6$ . En la Figura 74 se puede observar el desplazamiento a campo alto de las señales correspondientes a los dos protones NH al aumentar la temperatura. Al mismo tiempo se observa la agudización de estas señales. Al tratarse de dos protones donadores de enlace hidrógeno el desplazamiento a campo alto que experimentan ambas señales debe interpretarse como consecuencia de la rotura de enlaces hidrógeno. La magnitud del desplazamiento también es significativa ya que los coeficientes obtenidos  $\Delta\delta/\Delta T = -4.4$  y  $-6.6$  ppb/K, respectivamente, son valores intermedios que corresponden que indican la rotura de enlaces hidrógeno sin poder precisar si se trata de enlaces hidrógeno inter- o intramoleculares.<sup>88</sup>

Conocer el estado de agregación de los ligandos es importante como paso previo a la realización de experimentos de reconocimiento molecular. En este caso, para discernir si la triescuaramida **28** se encuentra agregada en disolución se realizaron experimentos de dilución a temperatura ambiente. Cuando se trata de una agregación intermolecular la dilución produce el desplazamiento del equilibrio de agregación hacia formas monoméricas. Como quiera que el desplazamiento del equilibrio implica la rotura de enlaces hidrógeno intermoleculares debería producirse un desplazamiento a campo alto de los dos NH escuaramídicos.

Los experimentos de dilución en RMN permiten una variación en un factor de diez de la concentración nominal del sustrato ( $10^{-3} - 10^{-4}$  M). En la figura 75 puede observarse el resultado de un experimento de dilución realizado sobre **28**.

---

<sup>88</sup> (a) N. H. Andersen, J. W. Neidigh, S. M. Harris, G. M. Lee, Z. Liu, T. Tong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8547-8561, (b) M. C. Rotger, M. N. Piña, A. Frontera, G. Martorell, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2302-2308.



**Figura 75.** Espectro de protón en DMSO-*d*6 obtenidos a partir de **28** a las siguientes concentraciones: a)  $7.73 \cdot 10^{-3}$  M; b)  $4.64 \cdot 10^{-3}$  M; c)  $2.78 \cdot 10^{-3}$  M; d)  $1.67 \cdot 10^{-3}$  M; e)  $1.00 \cdot 10^{-3}$  M; f)  $6.01 \cdot 10^{-4}$  M; g)  $3.61 \cdot 10^{-4}$  M; h)  $2.16 \cdot 10^{-4}$  M; i)  $1.54 \cdot 10^{-4}$  M.

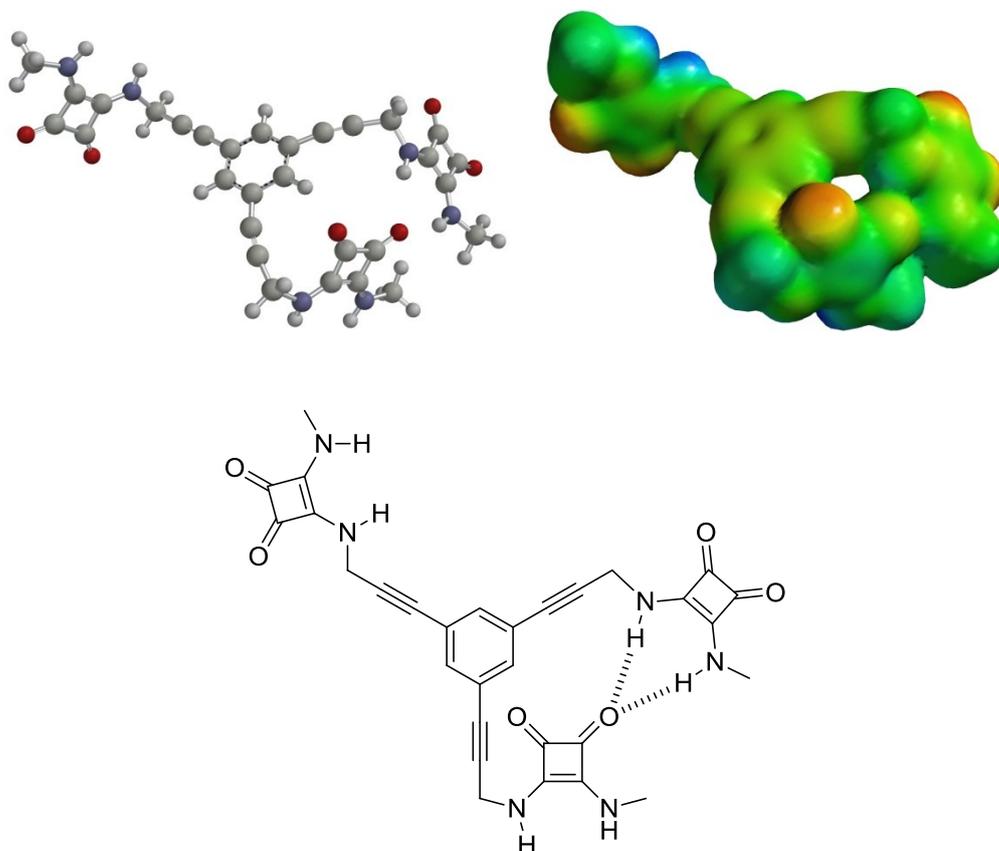
Como puede apreciarse no se observa el desplazamiento de ninguna señal al diluir la muestra. Este resultado confirma que no existen enlaces hidrógeno intermoleculares, y que los desplazamientos de las señales de NH observados en los estudios a temperatura variable corresponden a las roturas de enlaces hidrógeno intramoleculares.

Para explicar la formación de enlaces hidrógeno intramoleculares se realizaron algunos cálculos teóricos a nivel HF/3-21G sobre una estructura tripodal básica.<sup>89</sup> La estructura inicial se minimizó previamente mediante cálculos de mecánica molecular y posteriormente se utilizó la estructura de mínima energía como estructura de partida en los cálculos a nivel HF.

La estructura de equilibrio resultante muestra precisamente que dos de los tres brazos del ligando pueden aproximarse dando lugar a la formación de enlaces hidrógeno intramoleculares, Figura 76. Esta situación, sin que pueda afirmarse que sea la correspondiente a la estructura en disolución, si que apunta hacia un escenario en el que

<sup>89</sup> Los cálculos HF/3-21G, se realizaron utilizando el módulo Hartree-Fock del paquete de programas Spartan'04 Ref. MacSpartan'04 for MacIntosh, Wavefunction Inc., Irvine, CA.

los brazos de **28**, monomérico, fluctúan y forman enlaces hidrógeno parciales entre ellos, de acuerdo con los experimentos de agregación realizados.

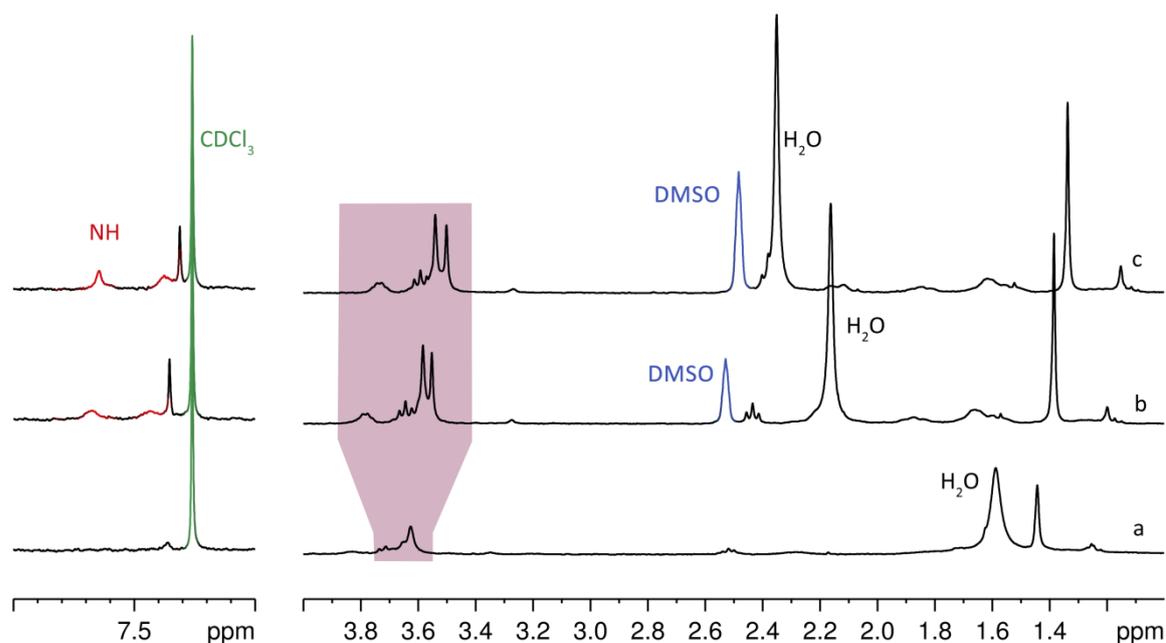


**Figura 76.** (Izq.) Estructura tripodal de mínima energía. (Der.) Superficie de potencial electrostático de la estructura anterior (HF/3-21G). El código de color varía desde  $-63$  (rojo) a  $+79$  KJ/mol (azul)(Abajo) Representación esquemática de la formación de enlaces hidrógeno intramoleculares entre dos de los tres brazos del ligando **28**.

### 3.5.2 Estudios de agregación del compuesto **30** en cloroformo.

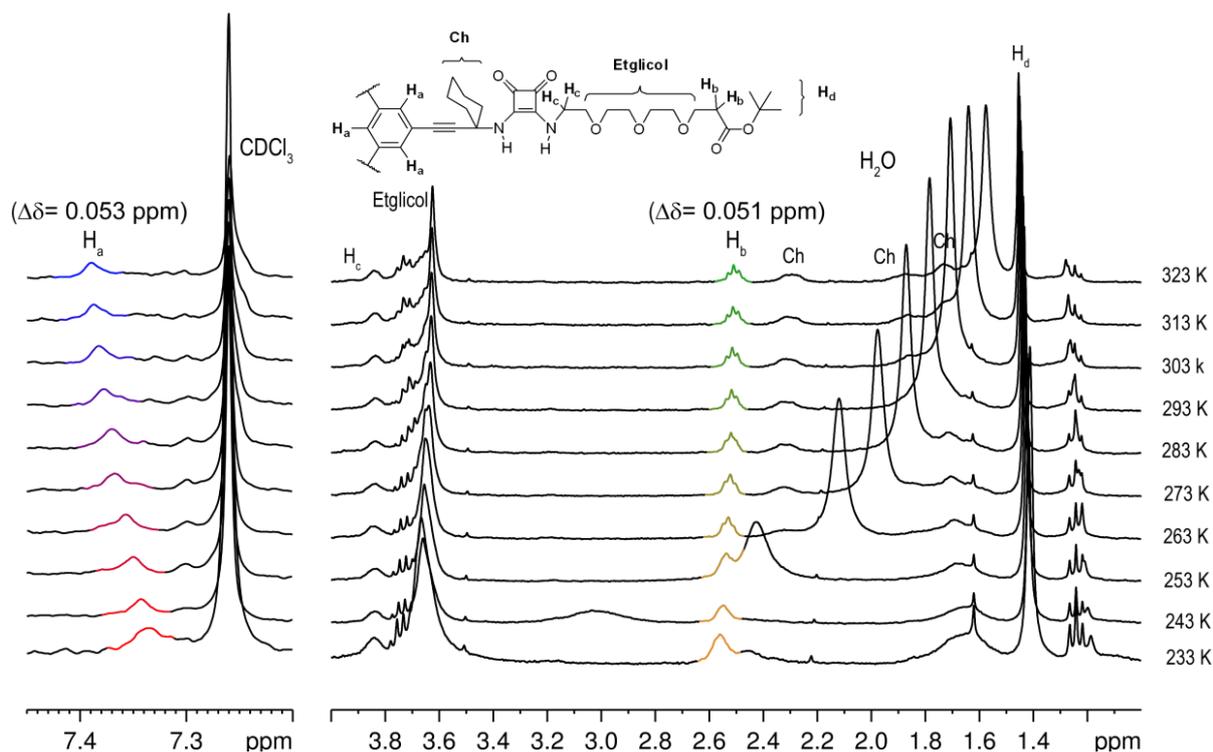
En este compuesto los estudios de agregación molecular se realizaron, inicialmente, en cloroformo. En primer lugar se observó que la disolución de la muestra era lenta ya que requería agitar la muestra con el disolvente durante períodos largos de 4 a 48 h, dependiendo de las cantidades de disolvente y muestra. Por su parte, la disolución resultante manifestaba una elevada viscosidad sin llegar a un comportamiento de gel.

En la Figura 77a se observa el espectro de protón del receptor en  $\text{CDCl}_3$ . En general el aspecto del espectro muestra una colección de señales anchas que corresponden a fenómenos de agregación y/o intercambio conformacional. La adición de pequeñas cantidades de DMSO produce un cambio evidente, Figuras 77b y c.. En este caso el DMSO actúa rompiendo los enlaces no covalentes inter y/o intramoleculares, esto provoca la simplificación del espectro y la consiguiente agudización de las señales.



**Figura 77.** Espectro parcial de  $^1\text{H}$  RMN de **30** a)  $5 \times 10^{-4}$  mM en  $\text{CDCl}_3$ . b) adición de 10  $\mu\text{l}$  de DMSO sobre 600  $\mu\text{l}$  de la disolución anterior. c) ídem, con 20  $\mu\text{l}$  de DMSO.

Cabe resaltar que en  $\text{CDCl}_3$  no se visualizan las señales correspondientes a los N-H, sin embargo éstas aparecen con la adición de DMSO a unos valores de desplazamiento químico comprendidos entre 7.4 y 8.0 ppm, valores que son habituales para protones escuaramídicos formando enlaces hidrógeno. Para conocer mejor la naturaleza de las interacciones se realizaron experimentos de RMN a temperatura variable.

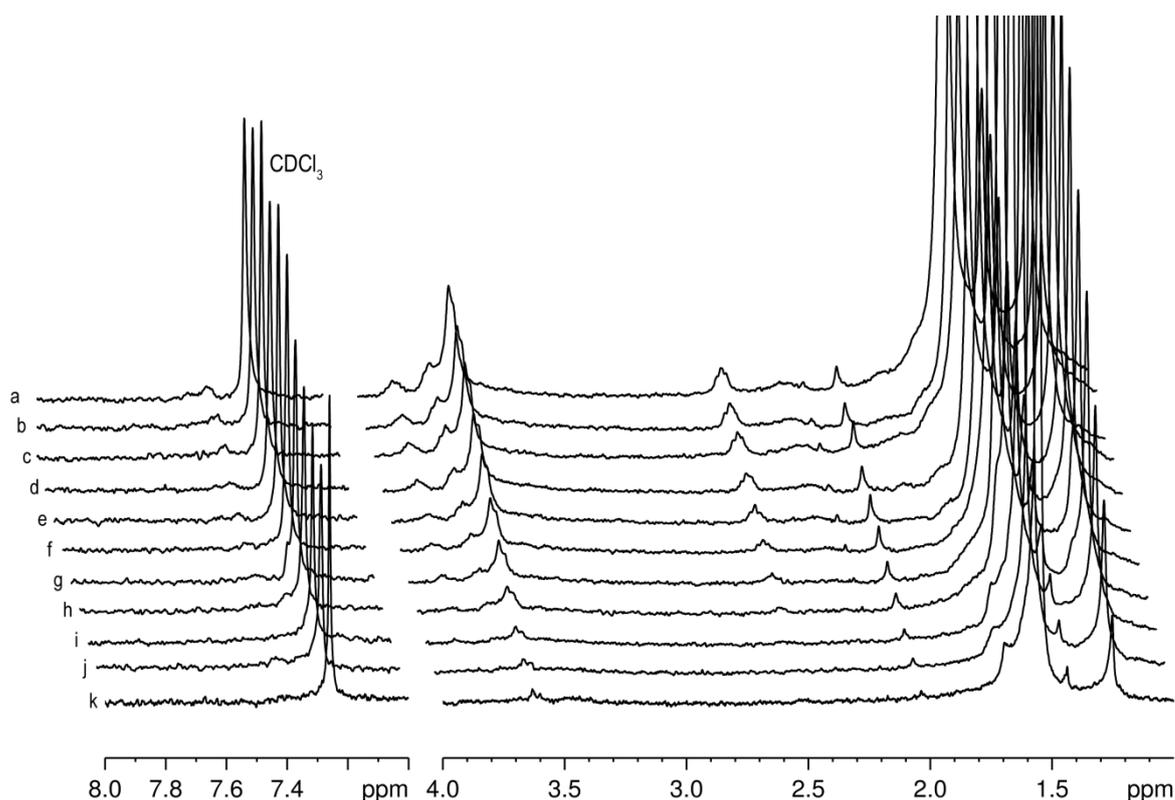


**Figura 78.** Aspecto de las zonas relevantes del espectro  $^1\text{H}$  RMN de **30** (1 mM) en  $\text{CDCl}_3$  a diferentes temperaturas.

En la Figura 78 se observa la superposición de los espectros  $^1\text{H}$  RMN de una muestra del compuesto **30** en  $\text{CDCl}_3$  a diferentes temperaturas. Se aprecia el desplazamiento de la señal aromática del receptor además de la del protón correspondiente al  $\text{CH}_2$  adyacente al grupo éster, mientras que otras señales permanecen invariables. Estos desplazamientos son del orden de 0.05 ppm, pequeños en valor absoluto, pero significativos ya que se trata de protones unidos a carbono, que señalan la existencia de fenómenos de agregación. En concreto el desplazamiento diamagnético desde 7.80 a 7.35 ppm del protón aromático al enfriar la muestra, es consistente con un fenómeno de apilamiento paralelo de sistemas aromáticos, dentro del radio de acción de un anillo aromático que debe ser inferior a  $7\text{Å}$ .<sup>90</sup> Para intentar esclarecer este comportamiento, se realizaron experimentos de dilución a temperatura ambiente.

Los experimentos de dilución en RMN en  $\text{CDCl}_3$  permiten una variación aproximada un factor de 10 a 100 de la concentración nominal del sustrato **30** ( $10^{-3}$  -  $10^{-5}$  M). En la Figura 79 puede observarse el resultado de un experimento de dilución realizado sobre el receptor **30**.

<sup>90</sup> J.C. Nelson, J.G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes, *Science*, **1997**, 277, 1793-1796.

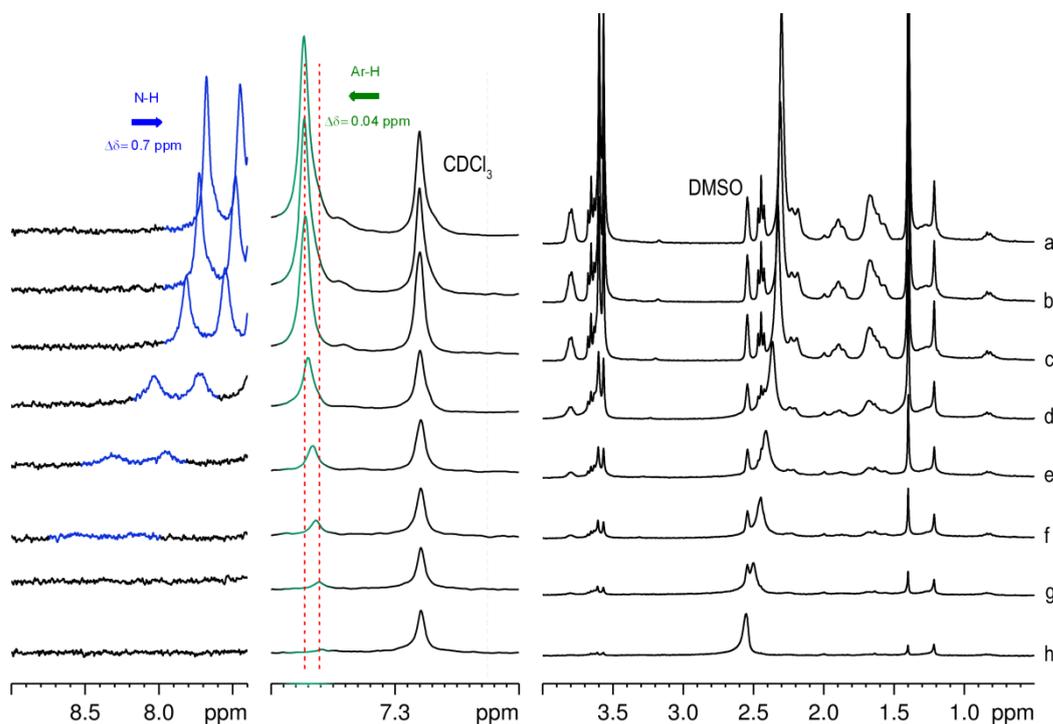


**Figura 79.** Espectros parciales de protón en  $\text{CDCl}_3$  del receptor **30** registrados a las siguientes concentraciones: a)  $1.56 \times 10^{-3}$  M; b)  $1.38 \times 10^{-3}$  M; c)  $1.19 \times 10^{-3}$  M; d)  $9.83 \times 10^{-4}$  M; e)  $8.04 \times 10^{-4}$  M; f)  $5.9 \times 10^{-4}$  M; g)  $4.39 \times 10^{-4}$  M; h)  $2.68 \times 10^{-4}$  M; i)  $1.4 \times 10^{-4}$  M; j)  $7.19 \times 10^{-5}$  M; k)  $3.69 \times 10^{-5}$  M.

Como puede apreciarse no se observa el desplazamiento de señal alguna, ni tampoco evidencias de desagregación al diluir la muestra como podría ser la agudización de las señales del espectro. De hecho, el espectro muestra señales muy anchas y mal definidas. Asimismo, cuando los experimentos de dilución se siguen por UV en el intervalo  $10^{-5}$ - $10^{-6}$  M, también se observa una desviación de la linealidad en una representación de la ley de Lambert-Beer. Tampoco debe olvidarse que las disoluciones del compuesto **30** en cloroformo presentan cierta viscosidad apreciable a simple vista, lo cual sólo es explicable por autoagregación. El conjunto de observaciones descrito indica que la trisescuaramida **30** se encuentra fuertemente agregada en este rango de concentraciones.

Con el fin de disminuir el efecto de la agregación intermolecular, se realizó otra tanda de experimentos de dilución en  $\text{CDCl}_3$  incorporando un 2.5 % v/v de  $\text{DMSO-}d_6$  en el disolvente. En este caso la presencia del DMSO permiten visualizar mejor las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN e incluso resulta factible visualizar los NH escuaramídicos. Esto es posible gracias a la desagregación parcial del sistema mediante la interacción de las

moléculas de DMSO con las escuaramidas. En la Figura 80 se muestra un experimento de dilución del compuesto **30** en una mezcla cloroformo–dimetilsulfóxido al 2.5% (v/v).



**Figura 80.** Espectros parciales en  $\text{CDCl}_3$  con un 2.5 % de  $\text{DMSO-}d_6$ . Los espectros se han registrado a partir del compuesto **30** con las siguientes concentraciones: a)  $1.95 \times 10^{-3}$  M; b)  $1.64 \times 10^{-3}$  M; c)  $1.28 \times 10^{-3}$  M; d)  $7.66 \times 10^{-4}$  M; e)  $4.26 \times 10^{-4}$  M; f)  $2.67 \times 10^{-4}$  M; g)  $1.39 \times 10^{-4}$  M; h)  $4.73 \times 10^{-5}$  M. La intensidad de las señales en la parte del espectro correspondiente al desplazamiento de los NH, entre 7.5 y 9.0 ppm se ha incrementado ( $\times 10$ ).

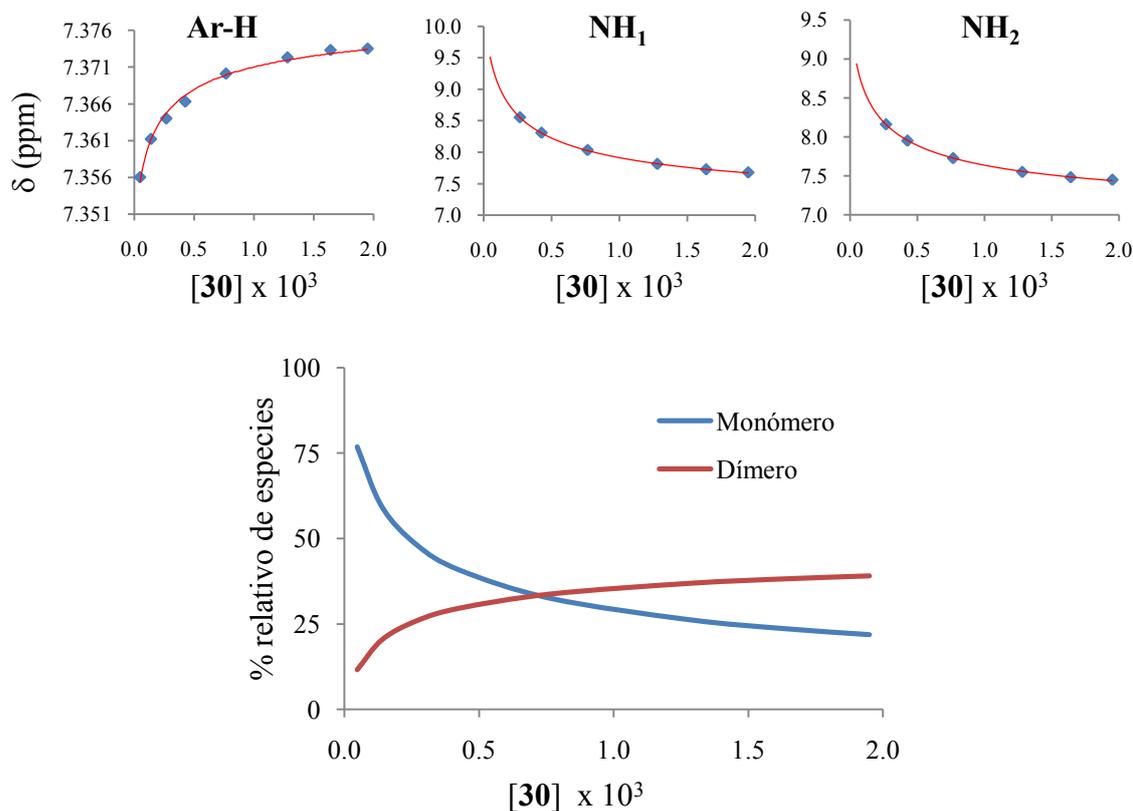
Inicialmente no se aprecian los picos de los NH, pero al aumentar la concentración de la muestra éstos aparecen y presentan un desplazamiento a campo alto. Si se asume que, en una disolución muy diluida, el desplazamiento de los NH es debido al monómero complejoado con DMSO, Figura 80, la dirección del desplazamiento evidencia el incremento de especies agregadas formando enlaces de tipo  $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$  en lugar de  $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{S}$  al aumentar la concentración de la trisescuaramida **30**. Asimismo, el protón arílico también experimenta un ligero desapantallamiento (0.04 ppm), atribuido a los cambios conformacionales que tienen lugar.

El conjunto de valores experimentales de desplazamiento químico se ajustaron a un modelo matemático de dimerización simple que permite obtener una constante de dimerización aparente de  $4.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  en cloroformo y de  $3,9 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  en  $\text{CDCl}_3$ -DMSO (2.5%).<sup>91</sup> En la Figura 81 se puede apreciar como la curva teórica obtenida se

<sup>91</sup> El término dimerización aparente, se refiere a la existencia de dimerización intramolecular cuyo resultado práctico resulta en la disminución de la concentración del receptor **30** libre.

ajusta simultáneamente a los valores experimentales de las tres señales que se siguieron, el protón aromático y los dos N-H de la trisescuaramida **30**.

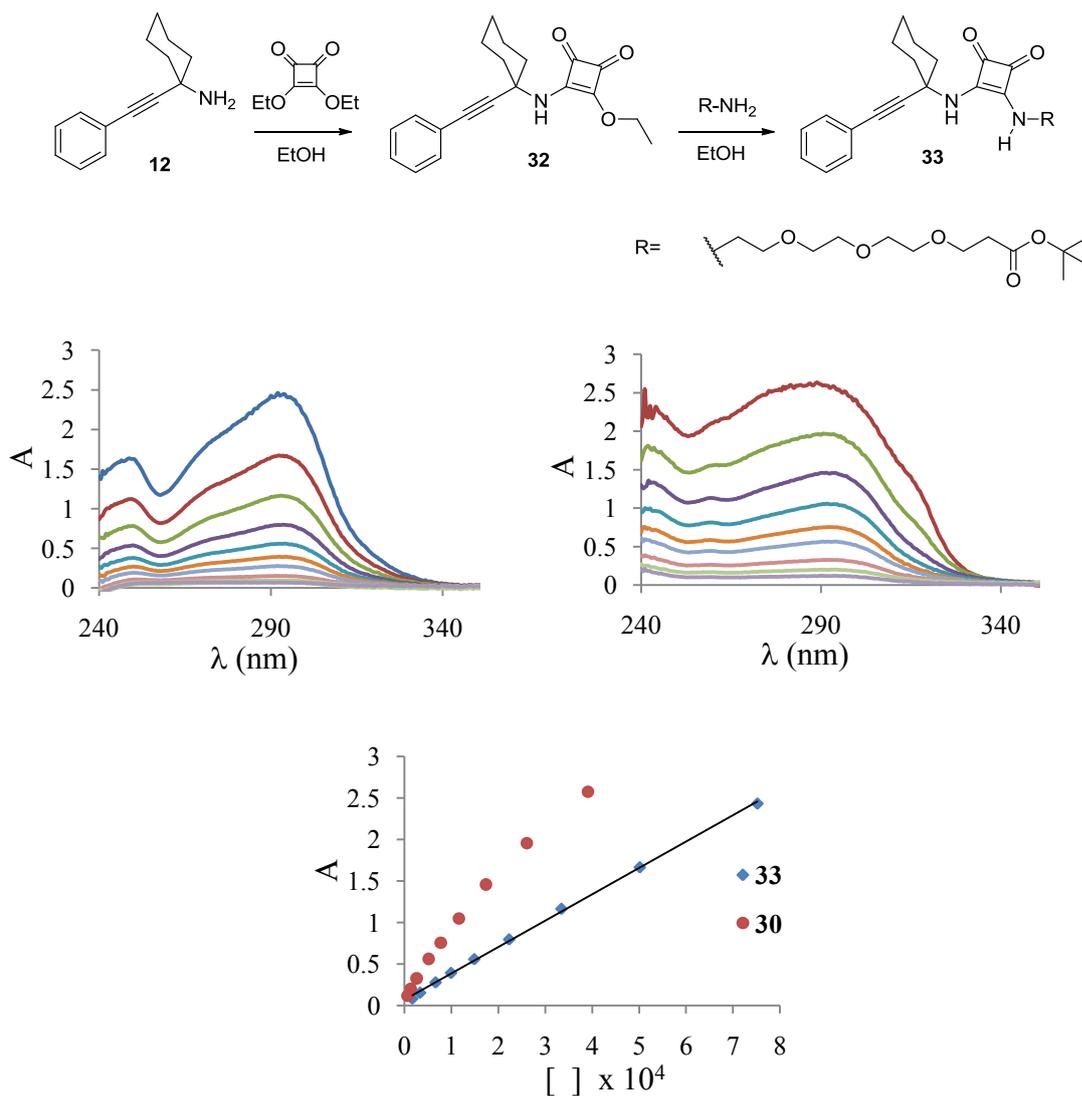
$$2 A = A_2 \quad K_D = \frac{[A_2]}{[A]^2}$$



**Figura 81.** (Arriba) Correlación existente entre los puntos experimentales (puntos azules) y un modelo matemático de dimerización (trazo rojo) de las señales de los protones arílico (izq.) NH<sub>1</sub> (centro) y NH<sub>2</sub> (dcha.).(abajo) Especiación. Concentración de especies (M).

Los valores de dimerización hallados mediante experimentos de dilución se utilizarán como valores constantes al ajustar los datos experimentales correspondientes al reconocimiento de sales de amonio cuaternario.

Por otro lado se sintetizó el la monoescuaramida **33** análoga al receptor **30**, a efectos de comparación de la agregación. En este caso, se llevo a cabo un experimento de dilución seguido por espectroscopía UV-vis en CHCl<sub>3</sub>/DMSO 2.5%.

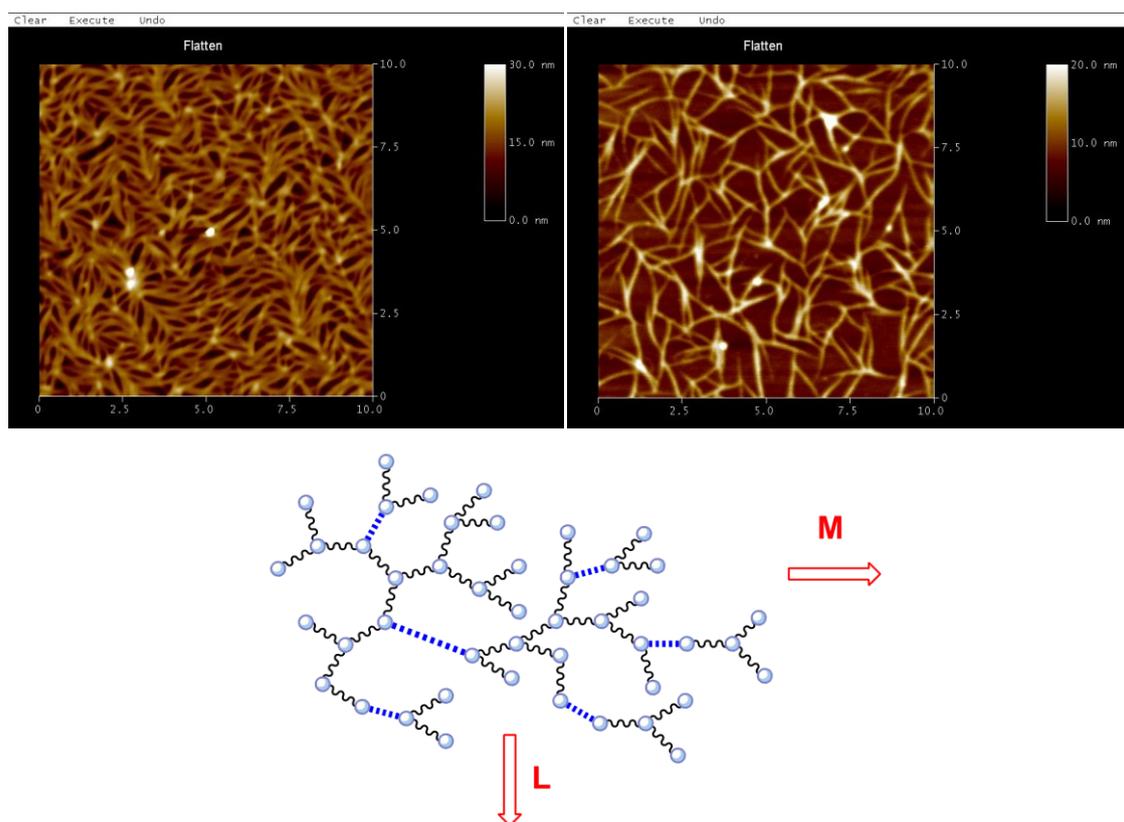


**Figura 82.** (Arriba) Esquema sintético del compuesto **33**. (centro izq.) Experimento de dilución del compuesto **33** por UV-Vis a las concentraciones 7.52, 5, 3.3, 2.2, 1.5, 0.9, 0.6, 0.3, 1.6, 0.08  $\times 10^{-4}$  M (centro dcha.) Experimento de dilución del compuesto **30** por UV-Vis a las concentraciones 3.9, 2.6, 1.74, 1.16, 0.7, 0.5, 0.2, 0.1, 0.06  $\times 10^{-4}$  M. (abajo) Ajuste de la ley de Lambert Beer del receptor **33** y **30** a 293 nm.

En la Figura 82 se observa el experimento de dilución y el ajuste a la ecuación de Lambert Beer ( $A = \epsilon lc$ ) a 293 nm. El ajuste lineal de esta ecuación indica que no existe ningún tipo de agregación para este compuesto en el rango de concentraciones utilizadas. Por otro lado en la misma gráfica se observa la curva obtenida para el experimento de dilución del compuesto **30** donde no es posible el ajuste lineal. De este modo cabe deducir que la formación de agregados moleculares en el caso de **30** implica la asociación intramolecular de unidades escuaramida combinada con cierta asociación intermolecular.

### 3.5.3 Estudios de agregación en fase sólida

Teniendo en cuenta la alta viscosidad de las disoluciones en cloroformo del producto **30**, resultaba interesante visualizar la microestructura responsable de tal viscosidad. Con este fin se prepararon muestras del compuesto **30** en cloroformo que se depositaron sobre placas de mica.<sup>92</sup>



**Figura 83.** Imágenes de AFM de **30**  $5 \times 10^{-4}$  M (arriba izq.) y  $2.5 \times 10^{-5}$  M (arriba dcha.) tras la evaporación del disolvente (50  $\mu$ L) sobre una superficie de mica. Esquema de un crecimiento fibrilar no radial en las coordenadas M y L (abajo)

Las imágenes de AFM muestran la formación de estructuras fibrilares que forman una red nanométrica. La imagen corresponde a un crecimiento no radial, caracterizado por la presencia de fibras entrecruzadas en dos direcciones (M) y (L) cuyo grado de entrecruzamiento depende de la concentración de la disolución. Esta estructura es una de las topologías representativas en procesos de gelificación.<sup>93</sup>

<sup>92</sup> Se depositan 50  $\mu$ L de una disolución del compuesto sobre una superficie de mica recién cortada y se deja evaporar el disolvente a temperatura ambiente durante 30 minutos.

<sup>93</sup> S. Tang, X. Y. Liu, C. S. Strom, *Adv. Funct. Mater.*, **2009**, *14*, 2252-2259.

Si se examina una fibra en solitario se puede conocer la anchura y la altura aproximada, Figura 84. En nuestro caso la fibra observada, representativa del conjunto, tiene una altura de 9.2 nm, y una anchura de 200 nm.

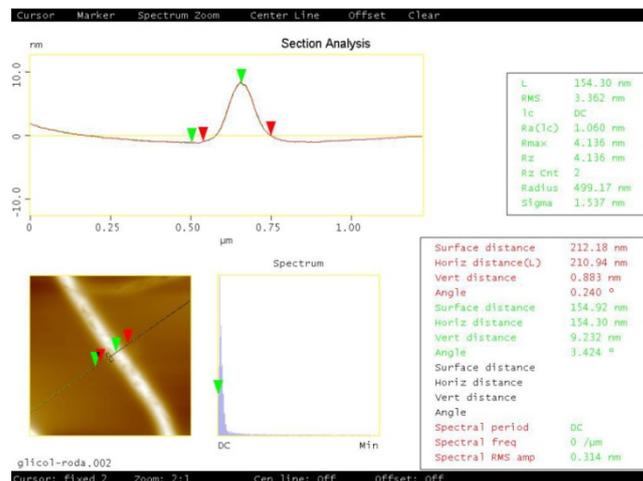


Figura 84. Sección transversal de una fibra observada por AFM.

Las imágenes obtenidas por microscopia electrónica de barrido (SEM), en las mismas condiciones muestran también un patrón fibrilar, pero en este caso se puede observar un mayor rango en el grosor de las fibras. Las fibras más delgadas tienen un grosor de 23 nm aproximadamente, mientras que las más gruesas miden alrededor de 200 nm.

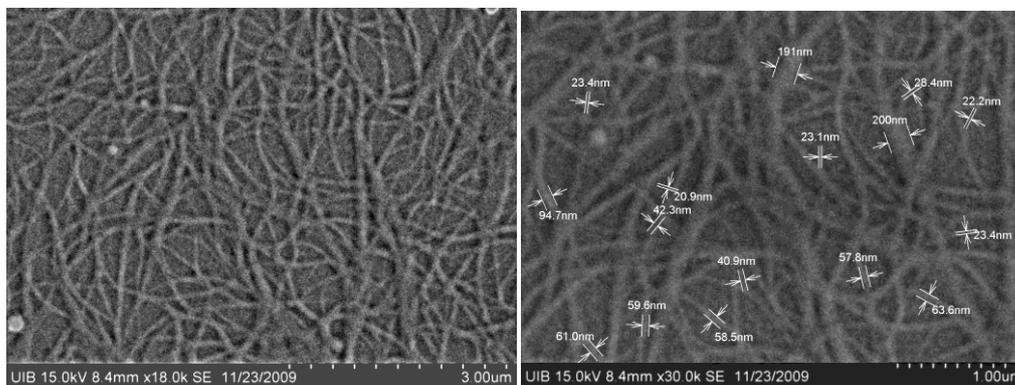
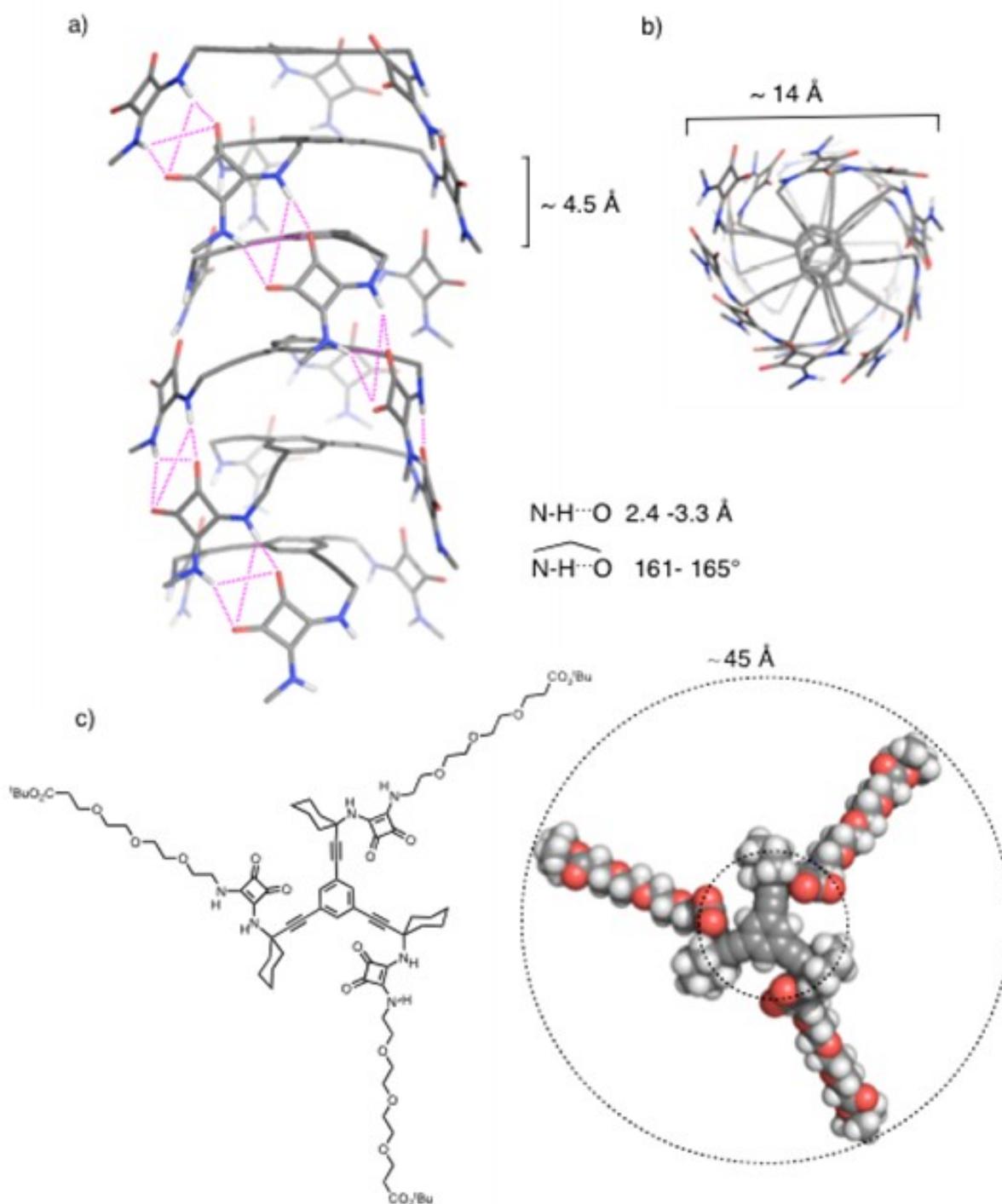


Figura 85. Imágenes SEM de **30** ( $5 \times 10^{-4}$  M) (izq.). Imagen ampliada (dcha.)

En este punto no resulta evidente relacionar la formación de estructuras fibrilares con la estructura molecular de la trisescuaramida **30**. La modelización molecular mediante cálculos de mecánica molecular, muestra la molécula **30** puede formar agregados mediante interacciones cabeza-cola entre escuaramidas, situando los anillos aromáticos uno encima de otro como se muestra en la figura 86a. La modelización sugiere la posible formación de agregados cuya formación estaría gobernada por una combinación de

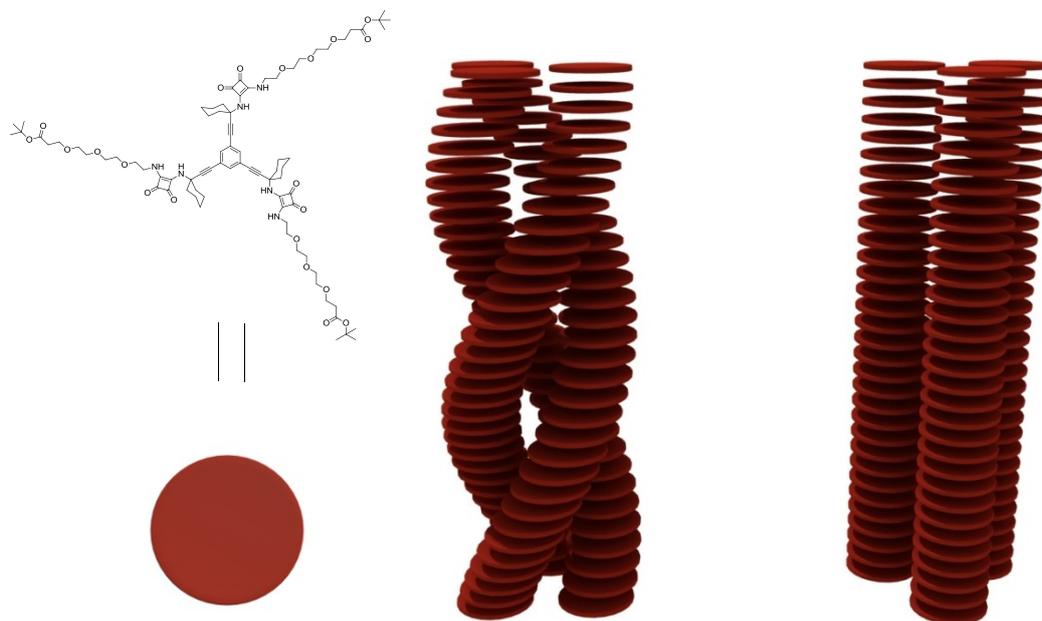
enlaces hidrógeno y de interacciones de apilamiento ( $\pi$ - $\pi$ ). En este sentido, la distancia entre dos anillos aromáticos consecutivos es de 4.5 Å mientras que, simultáneamente los enlaces hidrógeno de las uniones cabeza-cola presentan una distancia NH-O situada entre 2.4 y 3.3 Å, con ángulos de enlace aproximados de 161° que, en ambos casos, son valores muy frecuentes para esta clase de interacciones.



**Figura 86.** (a) Representación esquemática del núcleo cilíndrico de un agregado del compuesto **30**. (b) *Ídem* en vista axial. (c) Representación tridimensional de la triscuaramida con las cadenas laterales totalmente extendidas.

A este respecto, un tipo de interacción combinada similar a la propuesta en esta Memoria ha sido descrita por Nolte, sobre una molécula tris(amido porfirínica) que forma fibras ordenadas mediante autoagregación.<sup>94</sup>

Cuando la molécula se dispone totalmente extendida posee un diámetro de 45Å, valor muy inferior al diámetro de la fibra observada con el menor grosor, 22 nm. Este hecho se atribuye a la formación de “haces” fibrilares formados por  $n$  fibras simples situadas una al lado de otra formando una fibra de mayor tamaño.<sup>95</sup> En la Figura 87 se muestra la formación de una fibra de mayor diámetro a partir de tres fibras monoméricas



**Figura 87.** Representación de la formación de fibras a partir del apilamiento de **30**, y la autoasociación de varias fibras (en este caso tres).

Considerando la variedad en el grosor de las fibras detectadas en nuestro sistema, ésta sería la explicación más plausible para la trisescuaramida **30**. Donde el valor  $n$ , el número de fibras simples que forman una de las estructuras fibrilares observadas, comprende un rango de valores muy amplio. Por otro lado, tampoco se conoce la forma en que se asocian entre sí las fibras simples. En la Figura 87 se proponen dos posibilidades, una por simple yuxtaposición, o entrelazadas formando una estructura helicoidal, aspecto que no ha podido establecerse hasta el momento.

<sup>94</sup> S. V. Lazarenko, J. W. Gerritsen, H. Engelkamp, P. C. M. Christianen, H. A. Heus, J. C. Maan, T. Rasing, S. Speller, A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *Science*, **2006**, *314*, 1433-1436.

<sup>95</sup> F. García, L. Sánchez, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3138-3146.

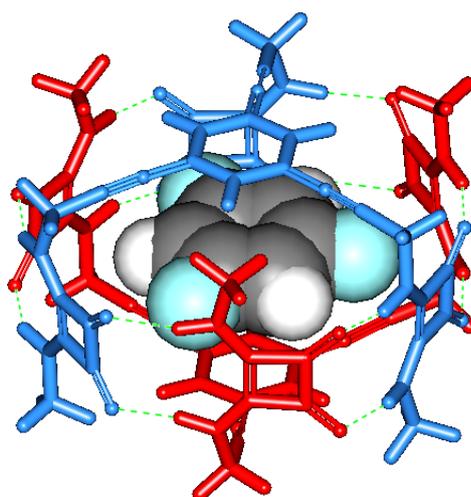
### 3.6 Reconocimiento molecular vía ligandos tripodales

Uno de los objetivos planteados persigue estudiar la capacidad de la triescuaramida **30** para actuar como ligando efectivo frente a sustratos complementarios en procesos de reconocimiento molecular. Con este fin se realizaron estudios de reconocimiento con los ligandos **28** y **30** en diferentes disolventes según su solubilidad. Los demás receptores no se estudiaron debido a su baja solubilidad en disolventes adecuados.

La solubilidad del compuesto **30** en cloroformo permite plantear los estudios de reconocimiento desde otro punto de vista, pues permite poner de manifiesto interacciones de carácter más débil que las que se observan en DMSO. Por este motivo los estudios de reconocimientos se centran básicamente en este receptor.

#### 3.6.1 Estudios de reconocimiento de moléculas neutras

Inicialmente se pensó que el receptor **30** podía tener capacidad de interacción en cloroformo frente a moléculas aromáticas neutras. Teniendo en cuenta el esqueleto trietinilbencénico del receptor, se estudió la posible formación de complejos supramoleculares ensamblados mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre la parte central del sustrato tripodal y un huésped aromático. Además este tipo de reconocimiento abría la posibilidad de formar complejos tipo “sándwich” de estequiometría 2:1.



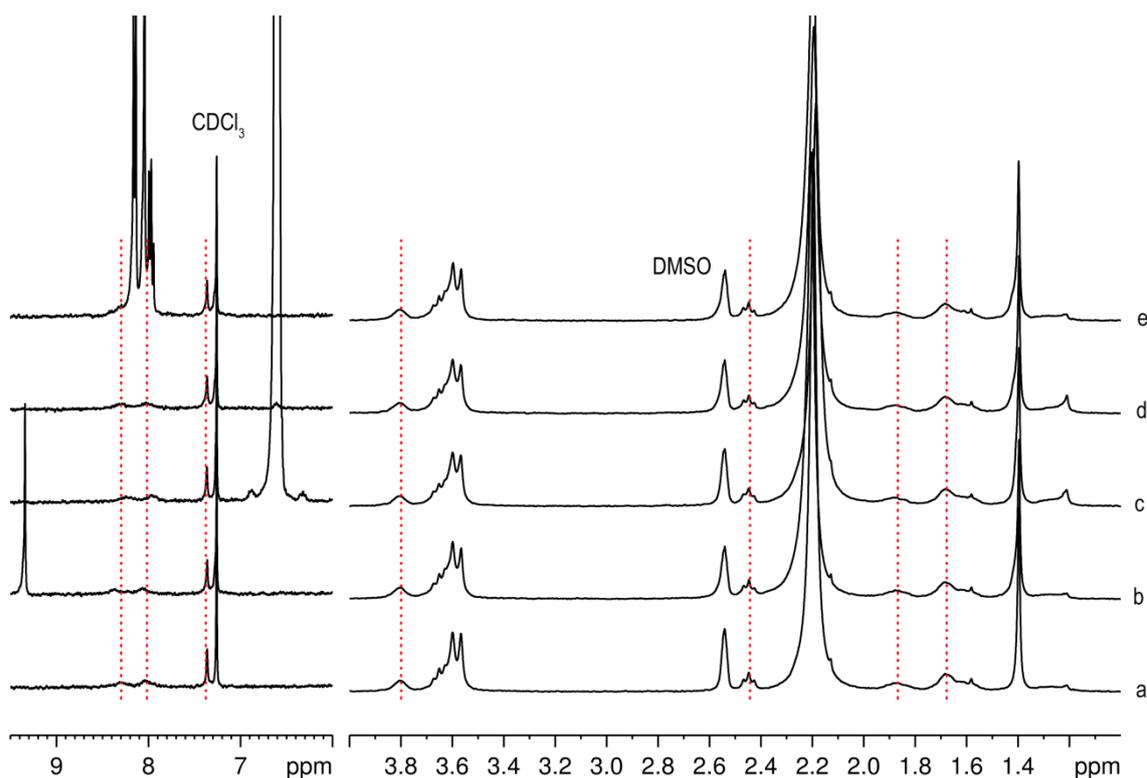
**Figura 88.** Estructura tridimensional de una cápsula compuesta por dos unidades de receptor tripodal y 1,3,5-trifluorobenceno.

En la Figura 88 se representa la estructura minimizada (MM2) de una cápsula formada por dos unidades del receptor **30**, que se mantienen unidas mediante las interacciones cabeza-cola entre escuaramidas que forman 12 enlaces de hidrogeno. En el interior de la estructura se situaría una molécula de 1,3,5-trifluorobenceno que permite la formación de la cápsula

Las moléculas neutras seleccionadas para observar algún fenómeno de asociación con el sustrato tripodal fueron: pireno, 1,3,5-trinitrobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno y hexafluorobenceno, debido a su aromaticidad, tamaño relativamente reducido. Además, a excepción del pireno, los demás compuestos poseen un anillo aromático electrónicamente empobrecido, característica que favorece la interacción con fragmentos tritinitrobenzénicos.

Los estudios en disolución para la formación de los complejos se realizaron en  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Inicialmente en estas condiciones ( $5 \times 10^{-4}$  M) el ligando de partida se encuentra fuertemente agregado y no se detectaron cambios significativos en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN producidos por la adición de cantidades crecientes de pireno, 1,3,5-trinitrobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno y hexafluorobenceno sobre una disolución del ligando.

Para disminuir el efecto de la agregación se añadió un 2.5% de  $\text{DMSO-}d_6$  a la muestra en  $\text{CDCl}_3$  y se repitieron los experimentos. Sin embargo tampoco se apreciaron cambios significativos en los espectros tal como se muestra en la Figura 88.



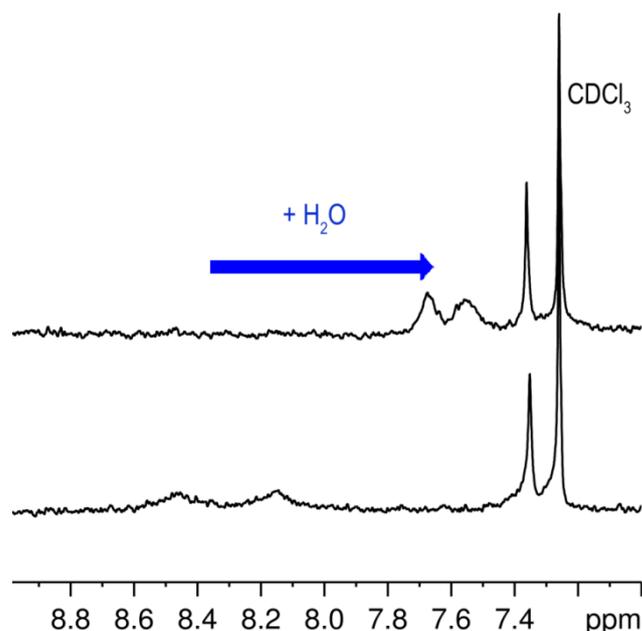
**Figura 89.** a) Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de una muestra  $5 \times 10^{-4}$  mM del receptor **30** en  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{DMSO-}d_6$  2.5%, b) adición de exceso de 1,3,5-trinitrobenzeno, c) adición de exceso de 1,3,5-trifluorobenceno, d) adición de exceso de hexafluorobenceno, e) adición de exceso de pireno.

En este caso se concluyó que no existe ningún tipo de asociación supramolecular entre el receptor **30** y las moléculas aromáticas usadas en estos ensayos. Este resultado se explicaría por la formación de agregados del receptor **30**, que sería más favorable que la formación de complejos frente a moléculas neutras.

#### 4.6.2. Estudios de reconocimiento de sales de amonio cuaternario

Considerando la capacidad de las escuaramidas para interactuar con moléculas con densidades de carga positiva vía grupos carbonilo, se decidió estudiar la capacidad de asociación del receptor **30** frente a sales de amonio cuaternarias en  $\text{CDCl}_3$ .

En los estudios previos se observó que el desplazamiento químico de los NH escuaramídicos resultaban muy sensible a la cantidad de agua en el medio. Los picos correspondientes a estos protones experimentan un desplazamiento a campo alto con la adición de agua, Figura 90. Debido a esta variabilidad se intentó trabajar en las condiciones más anhidras posibles, para conseguir reproducibilidad y poder comparar los diferentes experimentos.

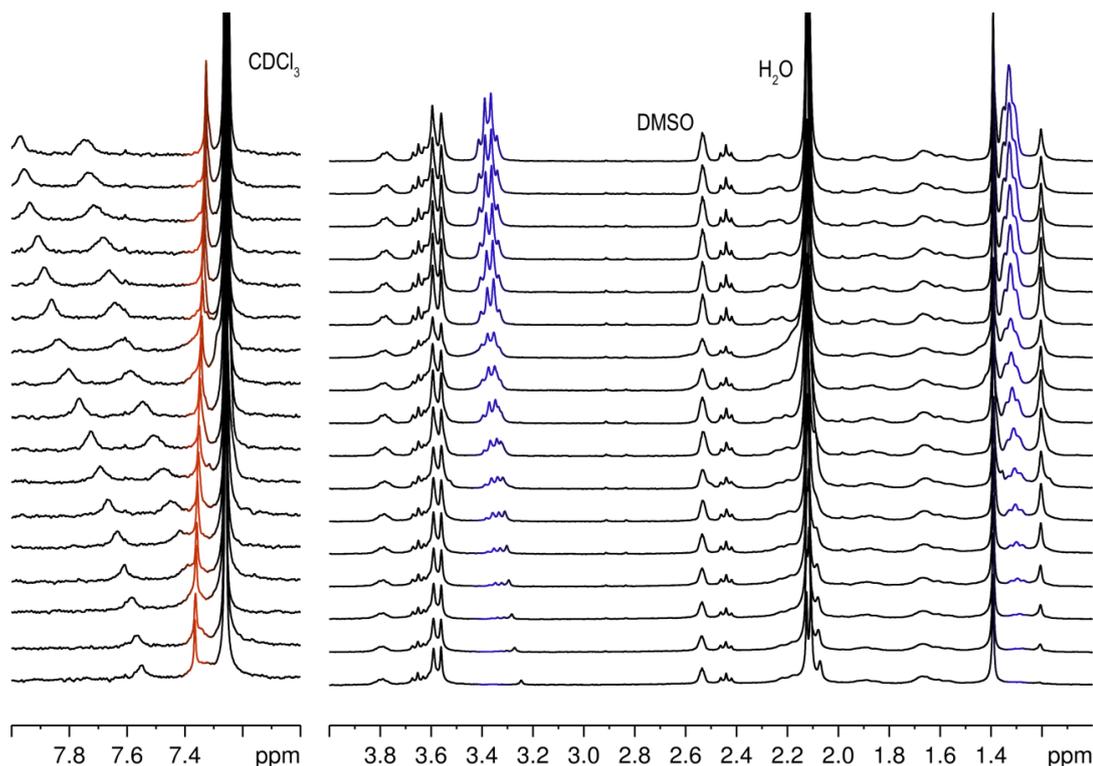


**Figura 90** Desplazamiento de las señales correspondientes a los NH escuaramídicos con la adición de 10  $\mu$ L de agua a una muestra  $10^{-4}$  M de **30** en CDCl<sub>3</sub>.

La formación de complejos, la estequiometría así como la afinidad de las distintas sales de amonio utilizadas, se analizaron por <sup>1</sup>H RMN mediante valoraciones de **30** frente a las siguientes sales de alquilamonio: Ioduro de tetraetilamonio (ITEA), ioduro de benciltetrametilamonio (IBnTMA), ioduro de acetilcolina (IAcCho), ioduro de tetrabutilamonio (ITBA), bromuro de tetraetilamonio (BrTEA) y acetato de tetraetilamonio (AcOTEa). Todas las valoraciones se realizaron en CDCl<sub>3</sub> sólo o conteniendo un 2.5 % de DMSO-*d*<sub>6</sub> para disminuir los efectos debidos a la agregación del receptor.

Los experimentos realizados muestran que la adición de cantidades crecientes de una sal de amonio provocan cambios notables en el espectro RMN, tanto los realizados de forma directa: adición de la sal de amonio sobre **30**, como inversa mediante la adición de **30** sobre una disolución de la sal de amonio, manteniendo constante la concentración de la especie valorada.

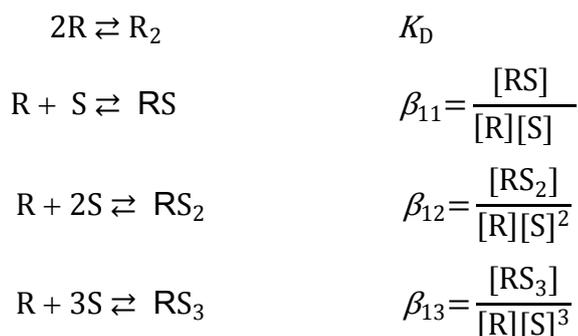
En la Figura 91 se muestra el efecto de la adición de cantidades crecientes de ITEA sobre **30** (concentración constante) en CDCl<sub>3</sub> con un 2.5 % de DMSO.



**Figura 91.** Representación de la porción significativa de los espectros correspondientes a la adición de ITEA sobre el ligando **30** [0.5 mM]. El espectro de la parte inferior corresponde al ligando **30**. El resto de espectros permiten apreciar el efecto producido por la adición paulatina del ITEA (marcado en azul).

La adición de ITEA, produce una variación en los desplazamientos químicos de varias señales, Figura 91. En este sentido resultan especialmente significativos los desplazamientos a campo bajo que experimentan los dos protones NH escuaramídicos, así como el desplazamiento a campo alto del hidrógeno aromático del ligando (marcado en rojo). Asimismo los protones del grupo TEA muestran desplazamientos notables.

Los valores de desplazamiento químico de todos los protones sensibles al proceso de complejación, se obtiene mediante valoraciones directas e inversas del receptor trisescuaramídico **30** frente a las diferentes sales de amonio cuaternario. Los datos resultantes se analizaron en base a un modelo de cuatro equilibrios,



siendo,

$K_D$ : constante de dimerización (determinada previamente).

$\beta_{ij}$ : constantes globales de formación de los complejos con estequiometría 1:1; 1:2 y 1:3, respectivamente.

A partir de las constantes globales ( $\beta_{ij}$ ) se hallan las constantes termodinámicas macroscópicas ( $K_{ij}$ ) de cada paso. Las constantes microscópicas ( $K_{ij(m)}$ ) se han calculado a partir de éstas aplicando la corrección estadística adecuada,<sup>96</sup> según se indica en las expresiones siguientes:

$$K_{11} = \beta_{11} = 3 K_{11(m)}$$

$$K_{12} = \frac{\beta_{12}}{\beta_{11}} = K_{12(m)}$$

$$K_{13} = \frac{\beta_{13}}{\beta_{12}} = \frac{1}{3} K_{13(m)}$$

Respecto al modelo de equilibrio propuesto, cabe decir que con este modelo se ha logrado ajustar razonablemente bien todas las valoraciones realizadas, directas e inversas, tanto en cloroformo puro como en cloroformo conteniendo DMSO. Además si se intenta obviar la existencia de cualquiera de los equilibrios propuestos no se logran ajustar en ningún caso los valores experimentales a las curvas teóricas. Asimismo la inclusión de especies distintas, como:  $R_2S_2$ ;  $R_2S_3$  y otras, no produce ningún efecto favorable sobre la bondad del ajuste obtenido.

Los valores obtenidos para todas las constantes por aplicación de este modelo se muestran en las tablas siguientes.

---

<sup>96</sup> C. A. Hunter, H. L. Anderson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2 - 14.

**Tabla 4.** Valoración de **30** vs ITEA

ITEA		$\log\beta_{ij}$	$\beta_{ij}$	$K_{ij}$	$K_{ij(m)}$
CDCl <sub>3</sub> método directo log K <sub>d</sub> = 4.68	K <sub>11</sub>	3.82	6.61E+03	6.61E+03	2.20E+03
	K <sub>12</sub>	7.04	1.10E+07	1.66E+03	1.66E+03
	K <sub>13</sub>	11.44	2.75E+11	2.51E+04	7.54E+04
CDCl <sub>3</sub> método inverso log K <sub>d</sub> = 4.68	K <sub>11</sub>	3.72	5.22E+03	5.22E+03	1.74E+03
	K <sub>12</sub>	8.36	2.29E+08	4.39E+04	4.39E+04
	K <sub>13</sub>	10.74	5.50E+10	2.40E+02	7.20E+02
CDCl <sub>3</sub> 2.5 % DMSO log K <sub>d</sub> = 3.68	K <sub>11</sub>	4.29	1.97E+04	1.97E+04	6.56E+03
	K <sub>12</sub>	8.46	2.87E+08	1.46E+04	1.46E+04
	K <sub>13</sub>	11.51	3.21E+11	1.12E+03	3.35E+03

**Tabla 5.** Valoración de **30** vs BrTEA

BrTEA		$\log\beta_{ij}$	$\beta_{ij}$	$K_{ij}$	$K_{ij(m)}$
CDCl <sub>3</sub> método directo log K <sub>d</sub> = 4.68	K <sub>11</sub>	4.37	2.33E+04	2.33E+04	7.76E+03
	K <sub>12</sub>	7.59	3.89E+07	1.67E+03	1.67E+03
	K <sub>13</sub>	10.49	3.08E+10	7.91E+02	2.37E+03
CDCl <sub>3</sub> método inverso log K <sub>d</sub> = 4.68	K <sub>11</sub>	4.54	3.47E+04	3.47E+04	1.16E+04
	K <sub>12</sub>	7.77	5.89E+07	1.70E+03	1.70E+03
	K <sub>13</sub>	10.48	3.02E+10	5.13E+02	1.54E+03
CDCl <sub>3</sub> 2.5 % DMSO log K <sub>d</sub> = 3.68	K <sub>11</sub>	4.13	1.35E+04	1.35E+04	4.51E+03
	K <sub>12</sub>	6.48	3.05E+06	2.26E+02	2.26E+02
	K <sub>13</sub>	11.18	1.52E+11	4.98E+04	1.49E+05

**Tabla 6.** Valoración de **30** vs IBnTMA

IBnTMA		$\log\beta_{ij}$	$\beta_{ij}$	$K_{ij}$	$K_{ij(m)}$
CDCl <sub>3</sub> método directo log K <sub>d</sub> = 4.68	K <sub>11</sub>	3.70	5.01E+03	5.01E+03	1.67E+03
	K <sub>12</sub>	7.38	2.40E+07	4.79E+03	4.79E+03
	K <sub>13</sub>	12.20	1.58E+12	6.61E+04	1.98E+05
CDCl <sub>3</sub> método inverso log K <sub>d</sub> = 4.68	K <sub>11</sub>	4.80	6.31E+04	6.31E+04	2.10E+04
	K <sub>12</sub>	8.02	1.05E+08	1.66E+03	1.66E+03
	K <sub>13</sub>	10.92	8.32E+10	7.94E+02	2.38E+03
CDCl <sub>3</sub> 2.5 % DMSO log K <sub>d</sub> = 3.68	K <sub>11</sub>	3.54	3.47E+03	3.47E+03	1.16E+03
	K <sub>12</sub>	6.96	9.12E+06	2.63E+03	2.63E+03
	K <sub>13</sub>	12.24	1.74E+12	1.91E+05	5.72E+05

**Tabla 7.** Valoración de **30** vs AcOTEA

AcOTEA		$\log\beta_{ij}$	$\beta_{ij}$	$K_{ij}$	$K_{ij(m)}$
CDCl <sub>3</sub> método directo log K <sub>d</sub> = 4.68	K <sub>11</sub>	4.32	2.09E+04	2.09E+04	6.96E+03
	K <sub>12</sub>	7.52	3.31E+07	1.58E+03	1.58E+03
	K <sub>13</sub>	9.65	4.47E+09	1.35E+02	4.05E+02
CDCl <sub>3</sub> método inverso log K <sub>d</sub> = 4.68	K <sub>11</sub>	5.46	2.88E+05	2.88E+05	9.61E+04
	K <sub>12</sub>	9.56	3.63E+09	1.26E+04	1.26E+04
	K <sub>13</sub>	12.68	4.79E+12	1.32E+03	3.95E+03

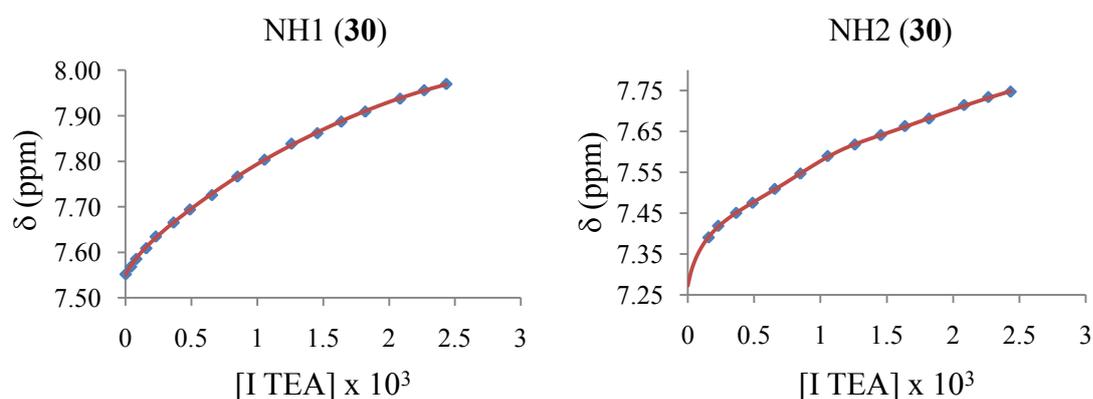
**Tabla 8.** Valoración de **30** vs IAcCho

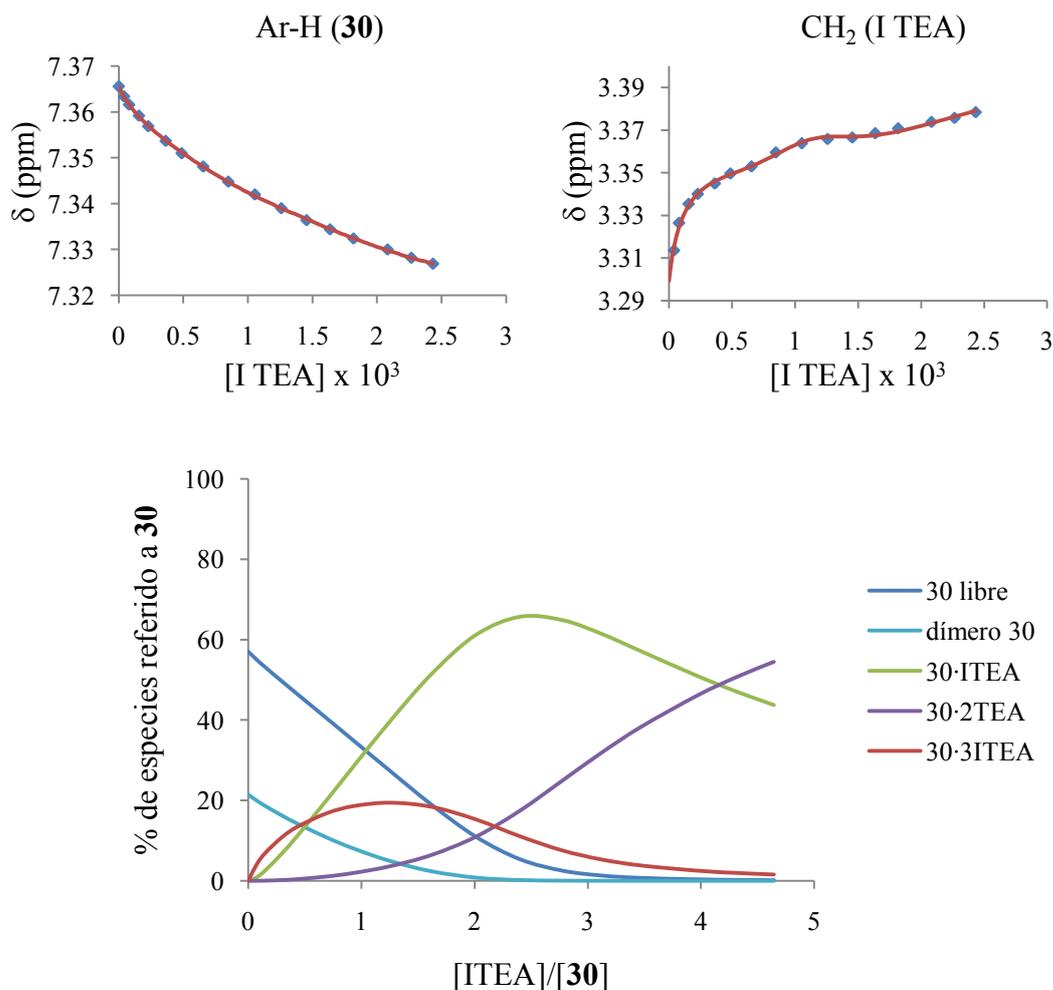
IAcCho		$\log\beta_{ij}$	$\beta_{ij}$	$K_{ij}$	$K_{ij(m)}$
CDCl <sub>3</sub> método inverso log K <sub>d</sub> = 4.68	K <sub>11</sub>	4.94	8.71E+04	8.71E+04	2.90E+04
	K <sub>12</sub>	7.51	3.24E+07	3.72E+02	3.72E+02
	K <sub>13</sub>	11.85	7.08E+11	2.19E+04	6.56E+04

**Tabla 9.** Valoración de **30** vs ITBA

ITBA		$\log\beta_{ij}$	$\beta_{ij}$	$K_{ij}$	$K_{ij(m)}$
CDCl <sub>3</sub> 2.5 % DMSO log K <sub>d</sub> = 3.68	K <sub>11</sub>	4.51	3.24E+04	3.24E+04	1.08E+04
	K <sub>12</sub>	7.12	1.32E+07	4.07E+02	4.07E+02
	K <sub>13</sub>	12.40	2.51E+12	1.91E+05	5.72E+05

La Figura 92 muestran el la “bondad” del ajuste de los valores experimentales de desplazamiento químico a las curvas teóricas de distintos protones que pertenece, tanto al receptor como a la sal de amonio.





**Figura 92.** Representación gráfica del ajuste no lineal de los datos experimentales (cuatro señales) a las curvas teóricas utilizados para obtener los valores de las constantes de asociación para un sistema **30** vs **ITEA** en  $\text{CDCl}_3$  con un 2.5% de  $\text{DMSO-}d_6$ . La grafica de la parte inferior corresponde a la especiación del sistema. Concentración de especies (M).

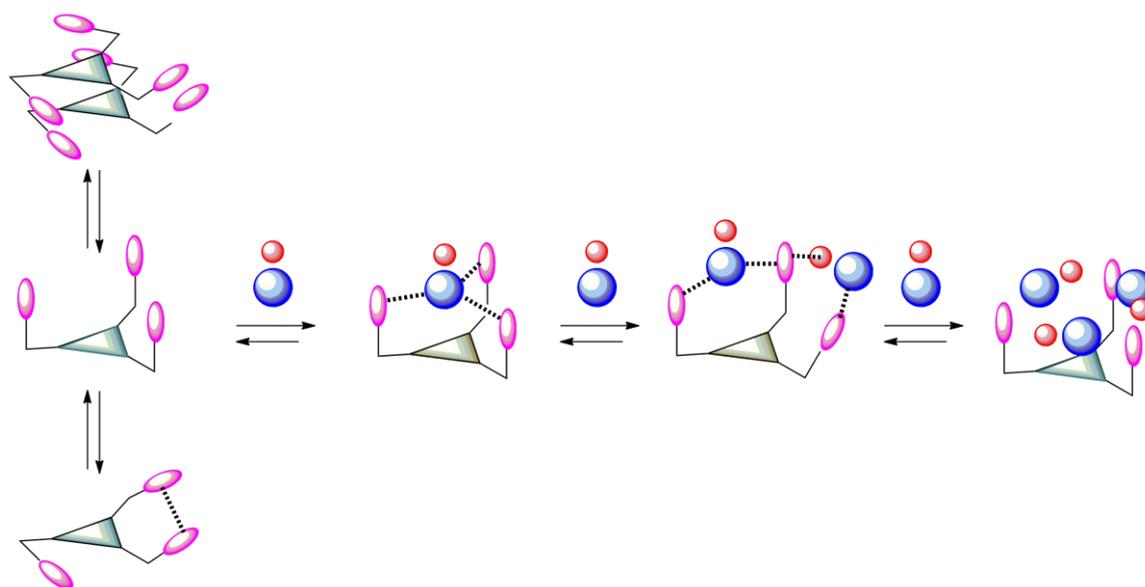
En general se obtienen valores razonables para las constantes microscópicas. Así, las constantes de asociación para la formación del complejo de estequiometría 1:1 presentan valores alrededor de  $10^3 \text{ M}^{-1}$ , que son del mismo orden de magnitud que los hallados para un receptor tripodal distinto, pero referible a **30**, descrito con anterioridad.<sup>97</sup>

<sup>97</sup> S. Tomás, R. Prohens, M. Vega, M. C. Rotger, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9394 - 9401.

**Tabla 10.** Comparación de la afinidad de **30** frente a sales de amonio

log $K_{11}$	ITEA	BrTEA	IBnTMA	AcOTEA	IACCho	ITBA
CDCl <sub>3</sub> método directo	3.82	4.37	3.70	4.32	-	-
CDCl <sub>3</sub> método inverso	3.72	4.54	4.80	5.46	4.94	-
CDCl <sub>3</sub> 2.5 % DMSO	4.29	4.13	3.54	-	-	4.51

En general, los valores de las constantes denotan un proceso de complejación secuencial en el que la segunda constante de complejación suele tener un valor inferior a la primera y a la tercera. Esta tendencia sugiere que la segunda complejación presentaría cooperatividad negativa, lo cual se entiende si a partir de la formación de un primer complejo de geometría “óptima” se requieren cambios conformacionales, con el correspondiente coste energético, para acomodar un segundo par iónico, según se indica en la representación esquemática de la Figura 93.

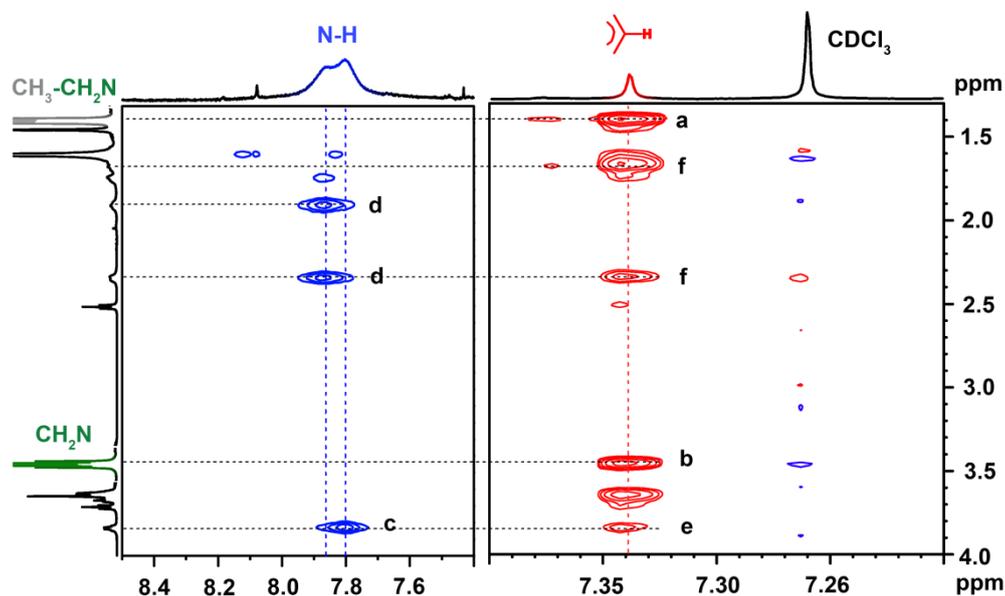
**Figura 93.** Representación del proceso complejación secuencial.

También se puede apreciar que las constantes de asociación, se ven afectadas por la naturaleza tanto del catión como del anión. Este hecho es lógico si se tiene en cuenta que en disolventes poco polares como el cloroformo, las sales de amonio cuaternario se encuentran formados pares iónicos interpenetrados.<sup>98</sup> Por ejemplo en caso del catión

<sup>98</sup> En los pares iónicos interpenetrados la distancia entre el catión y el anión es menor que la suma de los radios de van der Waals del catión y del anión, ver: (a) G. Boche, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, *31*, 731-2; (b) A. P. Abbott, D. J. Schiffrin *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1990**, *86*, 1453-1459.

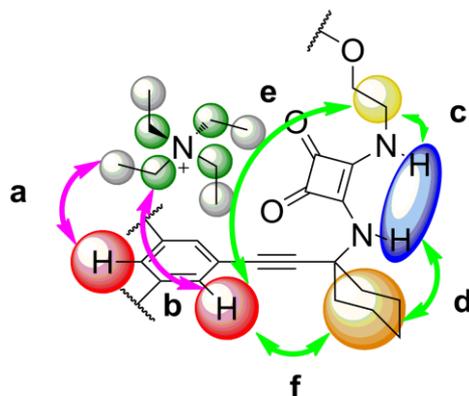
TEA, las constantes de mayor magnitud se observan cuando el contraión es el acetato, y del mismo modo con bromuro se obtienen constantes más elevadas que con ioduro. Por otro lado también se puede observar que las constantes para el catión TEA son más elevadas que para BnTMA.

Para conocer la disposición relativa de las especies en los complejos, se realizaron estudios de RMN bidimensional. Es importante destacar que, a pesar de obtener tres constantes de asociación correspondientes a complejos de diferentes estequiometrías, el complejo 1:1 es el más abundante en nuestras concentraciones de trabajo que implican disoluciones  $10^{-4}$ - $10^{-3}$  M de **30** y 2-4 equivalentes de la sal de amonio (Figura 92 abajo). En la Figura 94 se muestran las zonas más relevantes de los espectros de NOESY (izq.) y ROESY (dcha.) de una muestra 1 mM de **30** con 2.5 equivalentes de ITEA en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 94.** Zonas relevantes de los espectros de NOESY (izq.) y ROESY (dcha.) de una muestra de **30** y ITEA (1:2.5).

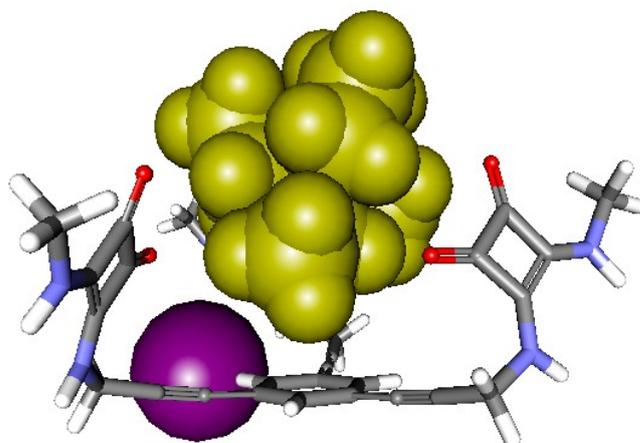
En el espectro ROESY, como contactos más relevantes, se observa proximidad entre el grupo etilo del TEA y los grupos Ar-H del receptor (ver Figura 95a y b). Este protón a su vez muestra contactos intramoleculares con los  $\text{CH}_2$  ciclohexánicos y el  $\text{CH}_2$  adyacente a la escuaramida (f y e respectivamente). Por otro lado, en el espectro NOESY se pueden observar contactos intermoleculares entre los N-H escuaramídicos y los grupos  $\text{CH}_2$  ciclohexánicos y el adyacente a la escuaramida (d y c respectivamente).



**Figura 95.** Representación gráfica de los contactos inter- e intramoleculares más relevantes observados en los espectros 2D NOESY y ROESY para el complejo formado entre **30** y ITEA (1:2.5).

El patrón de contactos entre protones estudiados por 2D RMN resulta muy similar para todas las sales de amonio estudiadas, lo que indica que todas forman complejos siguiendo un patrón similar. Por otra parte el hecho de que el espectro muestre un único conjunto de señales interpretables, indica la formación de complejos de simetría pseudo  $C_3$ .

Teniendo en cuenta los contactos detectados para el sistema ITEA y **30** a una concentración 1mM de receptor y 3.5 mM de sal de amonio cuaternaria, de acuerdo con las curvas de especiación, los complejos más abundante corresponden a una estequiometría 1:1 y 1:2. Una representación del complejo 1:1 se ha obtenido mediante cálculos de mecánica molecular (MM2). La estructura resultante sitúa el catión en el centro de la estructura tripodal, encima del anillo aromático, e interaccionando con los grupos carbonilo de las tres unidades escuaramida. El anión por su parte se sitúa cerca del catión y de grupos N-H entre dos brazos del receptor. Esta estructura se adapta perfectamente a los contactos observados en los experimentos 2D RMN.



**Figura 96.** Representación tridimensional del complejo **30**-ITEA.

La formación de complejos supramoleculares entre el receptor **30** y compuestos de amonio cuaternario se detecta también por espectrometría de masas en casos favorables. Así por ejemplo, el espectro MALDI-TOF de una mezcla equimolar de **30** y el yoduro benciltrimetilamonio permite detectar las señales correspondientes a un complejo 1:1 entre el receptor y el catión benciltrimetilamonio [**30**·BnTMA]<sup>+</sup> (m/e calc.1656.932; Exp.1657.983).

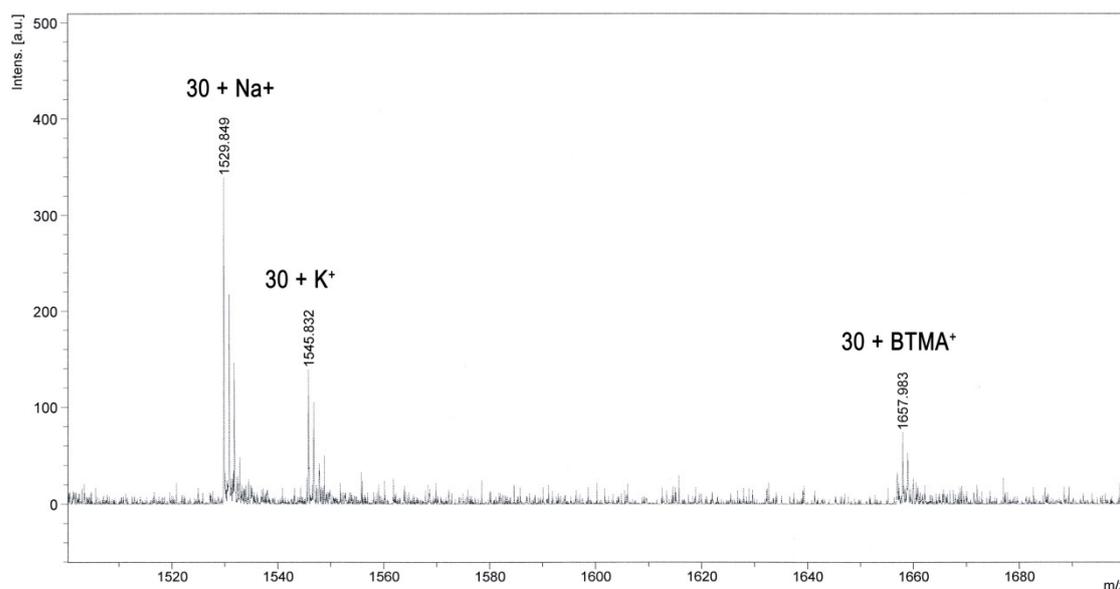
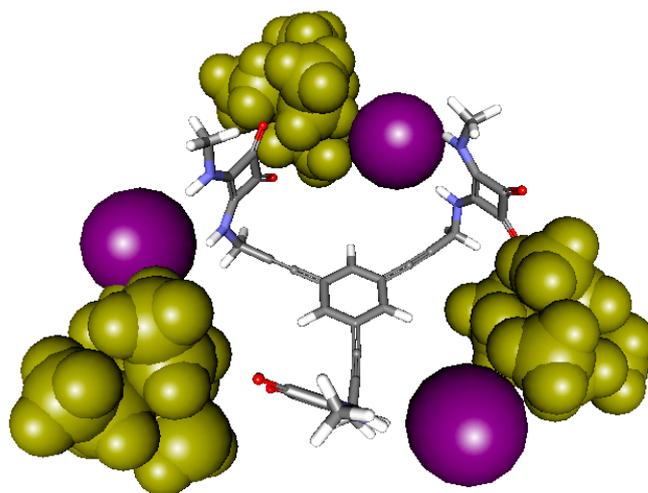


Figura 97. Espectro MALDI-TOFF de una muestra de **30**·IBnTMA.

Para el complejo de estequiometría 1:3 la estructura de mínima energía sitúa los pares iónicos entre los brazos de la estructura tripodal, actuando de puente entre las escuaramidas, alrededor del anillo aromático. A continuación se muestra una estructura de energía mínima que resulta concordante con los contactos detectados, en especial con la proximidad entre las cadenas de TEA y el protón aromático de **30**, contacto que se detecta en todos los casos.

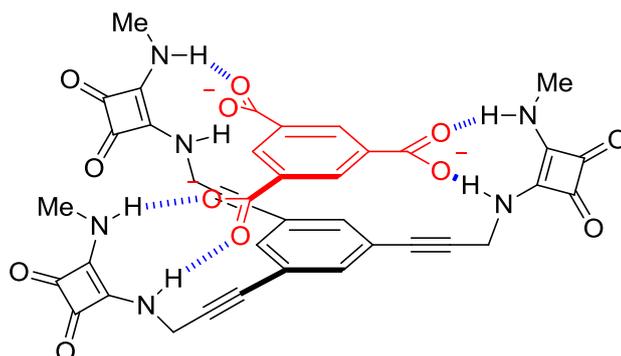


**Figura 98.** Representación tridimensional del complejo [30·3ITEA].

Este modelo de interacción entre los pares iónicos y el receptor triscuaramídico **30**, consideramos que puede extenderse a todos los ligandos estudiados ya que el patrón de contactos detectados mediante 2D RMN es muy similar para todos los pares salinos estudiados.

### 3.6.3 Estudio de reconocimiento de aniones

A la vista de la estructura base del ligando tripodal, parece claro que los nuevos ligandos presentan complementariedad estructural frente a sustratos aromáticos aceptores de enlace hidrógeno. Un ejemplo simple sería la formación de complejos entre ligandos tripodales y el trianión derivado del ácido trimésico, Figura 99.<sup>99</sup>

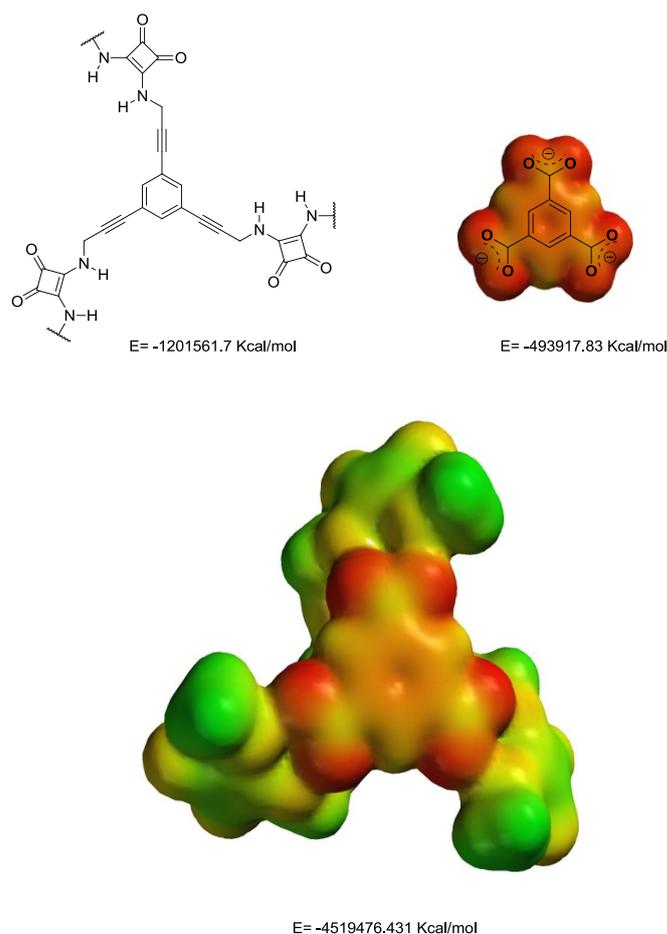


**Figura 99.** Representación general de un complejo entre los ligandos y el trianión derivado del ácido trimésico.

Una representación de la geometría del complejo representado en la Figura 100 se obtuvo mediante cálculos de mecánica molecular para hallar una estructura de mínima energía. La estructura resultante se utilizó como estructura de partida en un cálculo a nivel HF/3-21G. En una aproximación simple, la formación del complejo 1:1 resulta energéticamente muy favorecida – 0.319747 Hartrees, lo cual implica que la formación del complejo es favorable energéticamente en 200,64 kcal/mol,<sup>100</sup> al menos a nivel de cálculo HF/3-21G, Figura 100. El cálculo también permite construir las superficies de potencial electrostático del complejo, Figura 100. Como puede observarse la estructura resultante es altamente simétrica y en ella se aprecia la elevada componente electrostática del anión tricarboxilato (en rojo, –219 kcal/mol). Este valor siendo elevado resulta menor que el valor máximo calculado para el anión tricarboxilato aislado (– 279 kcal/mol) por lo que parte de la carga negativa del trianión carboxilato se deslocaliza hacia el ligando.

<sup>99</sup> Ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico

<sup>100</sup> 1 hartree = 627.503 kcal/mol

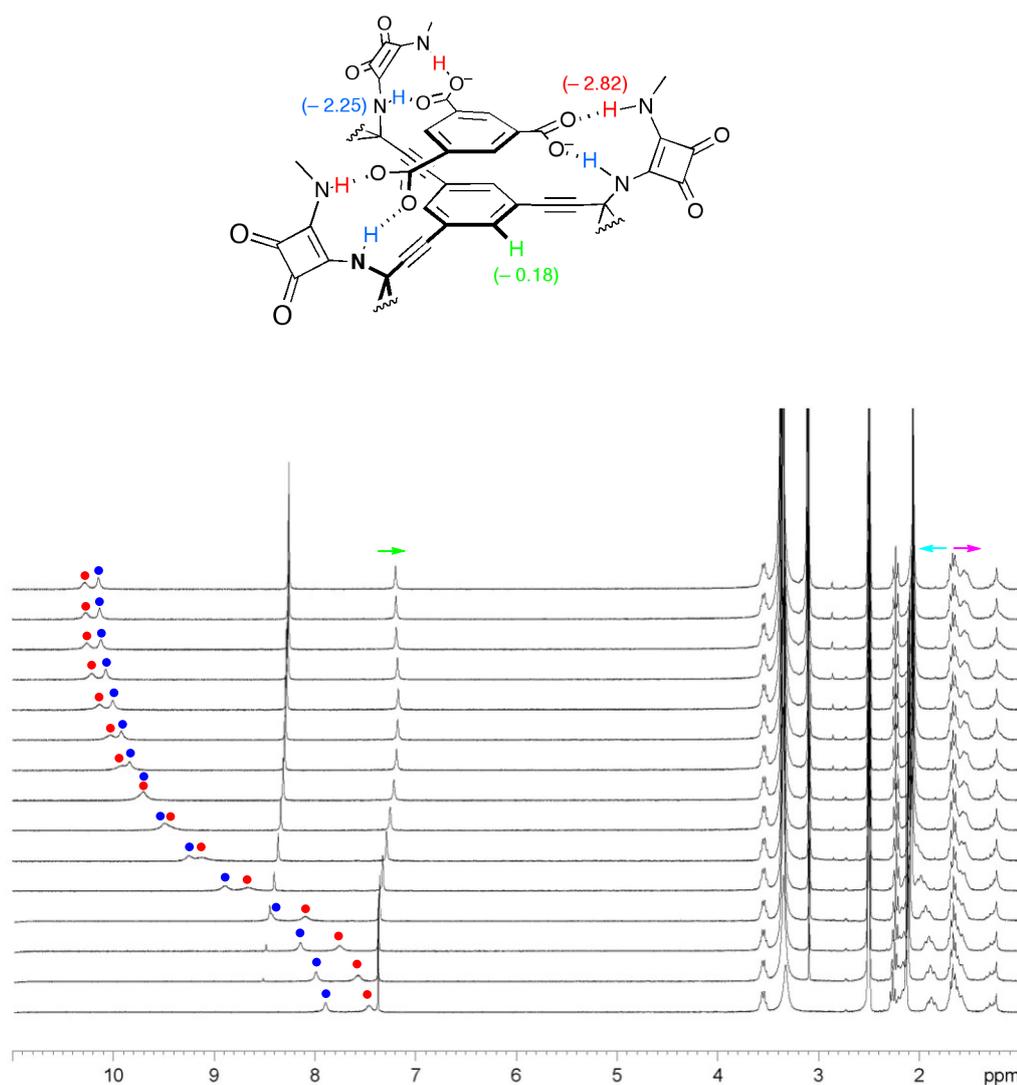


**Figura 100.** Energía de las especies que intervienen en la formación de un complejo simple de estequiometría 1:1 entre un ligando tripodal general y el anión trimesoato y superficies de isopotencial calculadas (HF/3-21G) para el anión trimesoato y el complejo trimesoato-ligando, respectivamente. En el anión trimesoato el código de color abarca desde  $-279$  hasta  $0$  KJ/mol y en el complejo desde  $-210$  a  $0$  KJ/mol.

A nivel experimental la formación de complejos entre el anión trimesoato y el ligando tripodal **28** se estudió mediante  $^1\text{H}$  RMN. A temperatura ambiente la adición de un exceso de trimesoato de tetrametilamonio (TMA) sobre una disolución de ligando **28** en  $\text{DMSO-}d_6$  produce una variación en los desplazamientos químicos de varias señales, Figura 101. En este sentido resultan especialmente significativos los desplazamientos a campo bajo que experimentan los dos protones NH escuaramídicos,  $+2.82$  y  $+2.25$  ppm respectivamente, así como el desplazamiento a campo alto del hidrógeno aromático del ligando ( $-0.18$  ppm). Asimismo los protones axiales del anillo ciclohexánico muestran desplazamientos notables.

La simetría del espectro así como el conjunto de desplazamientos químicos observados deben atribuirse a la formación de un complejo trimesoato-**28**, de simetría  $C_3$ , en el que los grupos carboxilato del anión estarían formando enlace hidrógeno con los grupos NH

de las tres unidades escuaramida. La formación del complejo implica que los anillos aromáticos del ligando y del anión se sitúen uno encima de otro. Este hecho estaría apoyado por la observación de un desplazamiento a campo alto del protón aromático del ligando, cuyo protón se colocaría en el cono de influencia diamagnético del anión aromático.<sup>101</sup>



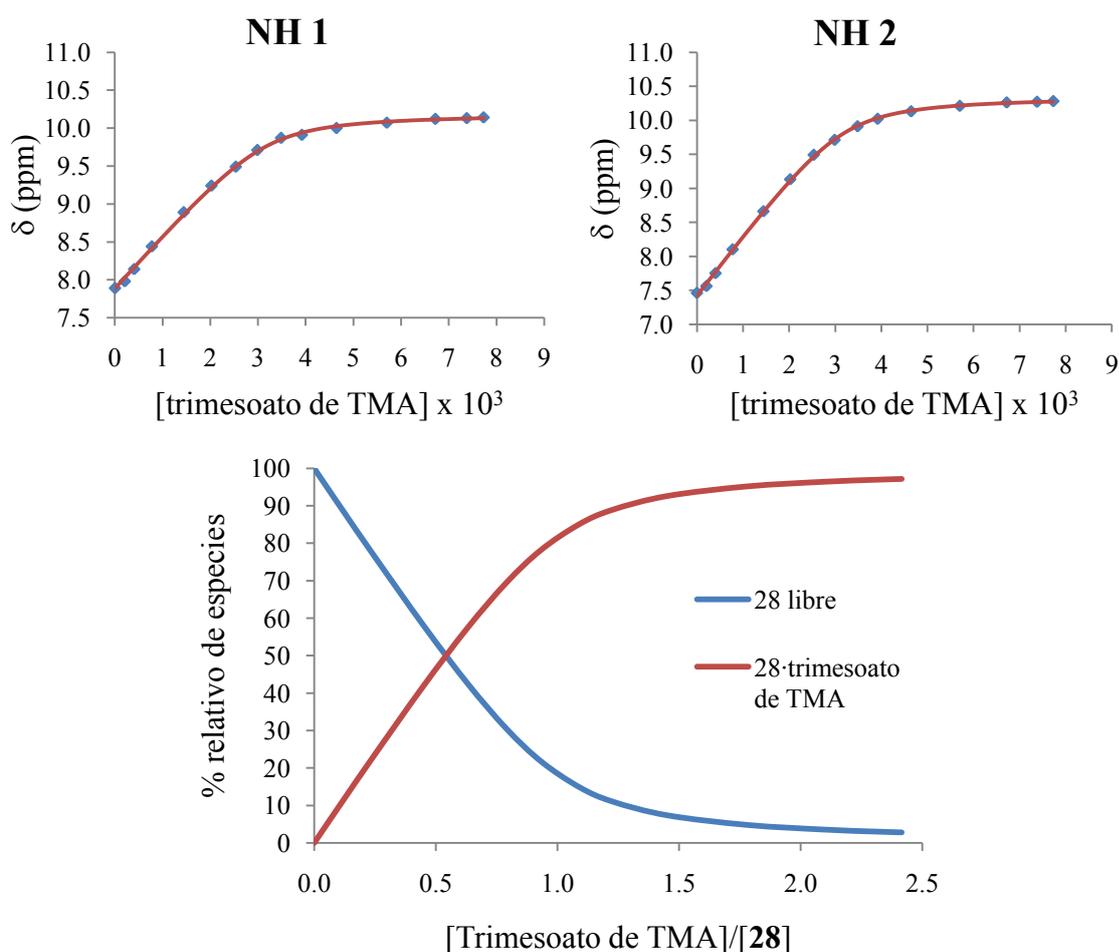
**Figura 101.** El espectro de la parte inferior corresponde al ligando **28**. El resto de espectros permiten apreciar el efecto producido por la adición paulatina del anión trimesoato.

Si los cambios observados corresponden a la formación de un complejo trimesoato-**28** es posible conocer la estequiometría del complejo. Por ejemplo, para un modelo de complejación de estequiometría 1:1, el desplazamiento químico de un protón escuaramídico siempre correspondiente al balance ponderado de un protón seleccionado

<sup>101</sup> S. Klod, E. Kleinpeter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1893-1898.

en los dos entornos, en el ligando libre y en el complejo, ambos en equilibrio rápido en la escala de tiempo de la RMN.

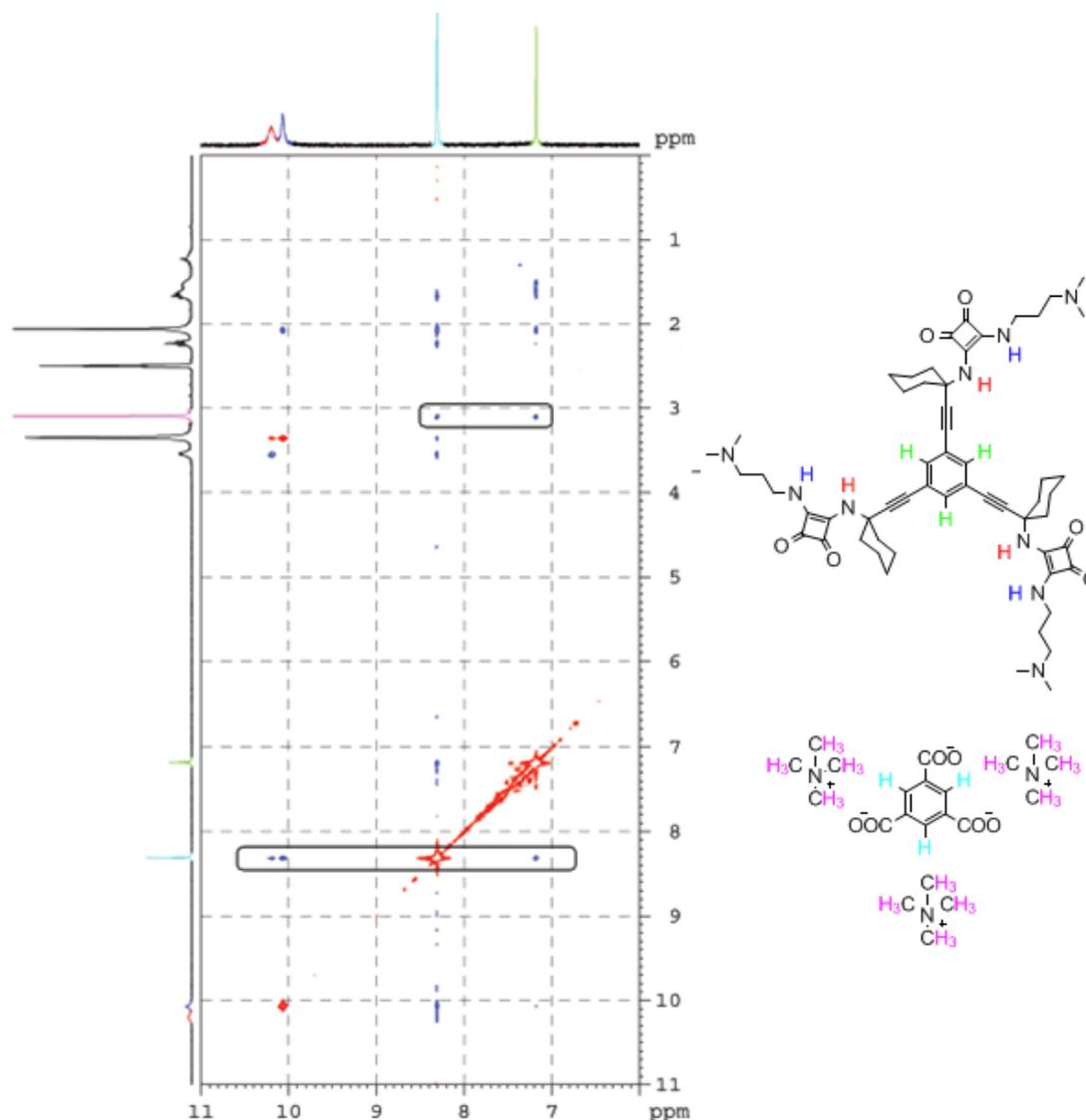
Los valores experimentales de desplazamiento químico se ajustaron a un modelo de equilibrio de estequiometría 1:1. La Figura 102, corresponde a la representación gráfica del desplazamiento de los dos NHs presentes en **28**. La concordancia entre los valores experimentales (puntos azules) y la curva teórica (trazo continuo rojo) permiten concluir que los complejos **28** - trimesoato (TMA), tienen una estequiometría 1:1. El valor de la constante de asociación es de  $7470 \pm 80 \text{ M}^{-1}$ .



**Figura 102** (arriba) Representación gráfica del ajuste no lineal de los datos experimentales a la curva teórica correspondientes a las dos señales de los NH. (abajo) Especiación del sistema.

Una mayor información acerca de la geometría del complejo 1:1 se obtuvo comparando los espectros ROESY de ligando libre y complejo. En la Figura 103, se muestra una parte del espectro ROESY de una disolución que contiene proporciones equimolares del ligando y del anión trimesoato. De acuerdo con la elevada constante de asociación una gran parte de los componentes del equilibrio se encontrarán formando el complejo **28** - trimesoato (TMA). Como puede apreciarse se detectan picos correspondientes a contactos

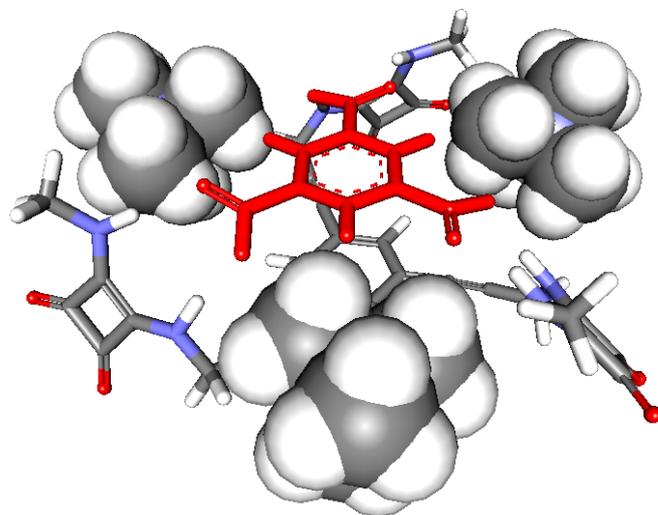
intermoleculares muy evidentes entre el protón aromático del anión trimesoato (código azul turquesa), y los dos NH escuaramídicos (rojo, azul), y también entre el primero y el protón aromático del ligando (código verde). A nuestro juicio este espectro solo puede obtenerse como resultado de la formación de un complejo como el ya propuesto (véase la Figura 99).



**Figura 103.** Representación parcial de la porción más significativa del espectro ROESY de una muestra equimolar de **28** y del anión trimesoato.

Adicionalmente el espectro ROESY muestra contactos intermoleculares entre el protón del catión tetrametilamonio (código violeta) y los dos protones aromáticos, tanto el del ligando (verde) como el del anión (azul turquesa). En definitiva este experimento permite

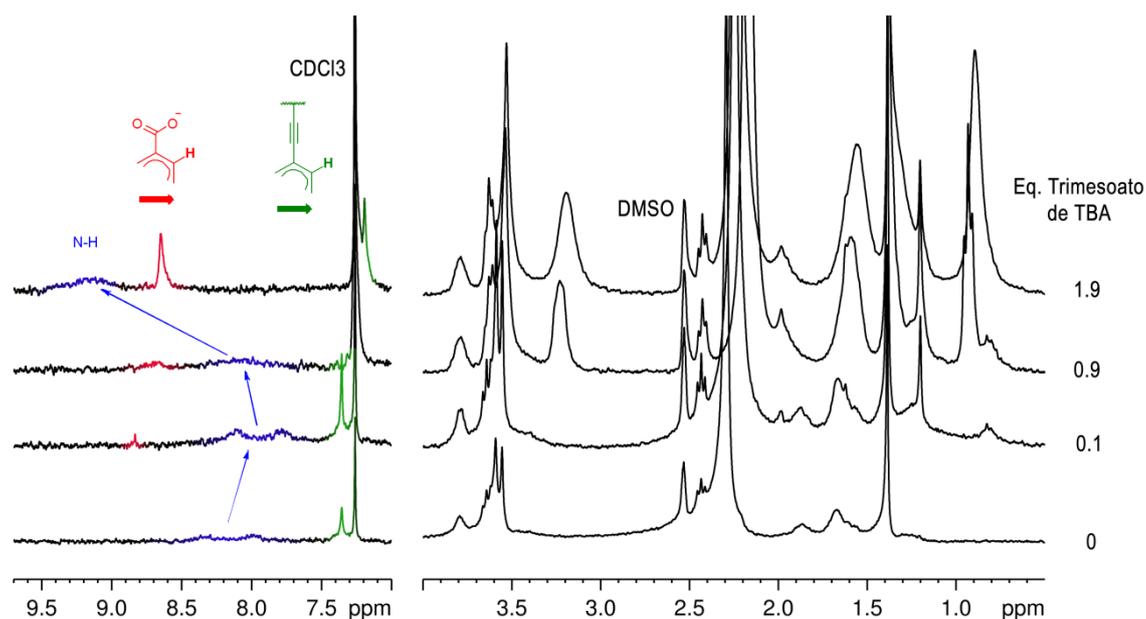
concluir que el contraión (TMA) se encuentra en las proximidades de ambos sistemas aromáticos, formando un complejo supramolecular cuya posible estructura se muestra en la Figura 104.



**Figura 104.** Estructura tridimensional de un complejo plausible que incluye el ligando **28**, el anión trimesoato y tres cationes tetraalquilamonio.

El reconocimiento molecular del trimesoato de TMA por parte del receptor **28** en DMSO, demuestra la capacidad de reconocimiento de las trisesquaramidas frente a aniones tripodales. Esta capacidad de reconocimiento también se estudió en cloroformo con el receptor **30** y el trimesoato de TBA.

Los experimentos se realizaron mediante  $^1\text{H}$  RMN a temperatura ambiente realizando valoraciones directas sobre una disolución del ligando **30** en  $\text{CDCl}_3$ -DMSO-*d*6 (2.5%). La adición de la sal de trianión produce una variación en los desplazamientos químicos del protón arílico y de los dos NH del receptor, además del desplazamiento del pico aromático del propio trimesoato, Figura 105.

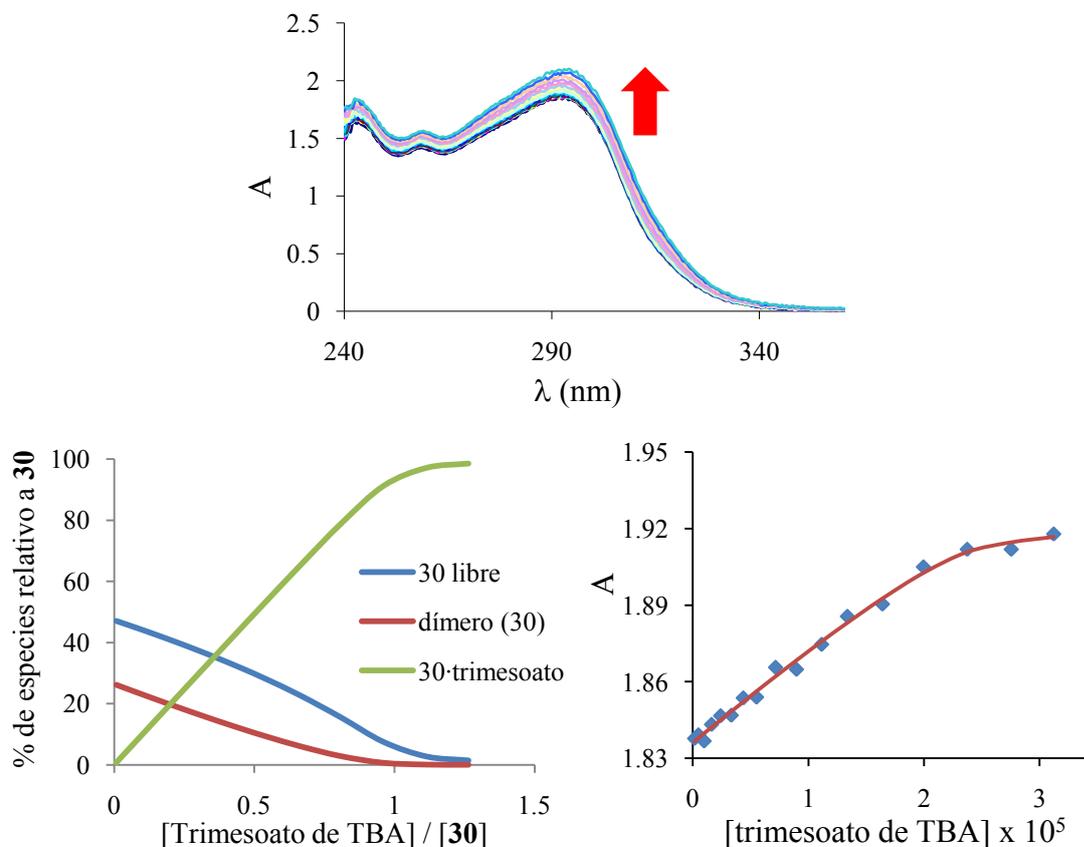


**Figura 105.** Espectro de <sup>1</sup>H RMN de **30** (parte inferior) antes y después de la adición de cantidades variables (0.1, 0.9 y 1.9 equivalentes) de trimesoato de TBA a concentración constante (0.5 mM) de receptor

En este sentido resultan especialmente significativos los desplazamientos a campo bajo que experimentan los dos protones NH escuaramídicos. Inicialmente se desplazan a campo alto, debido a la desagregación del medio y/o a interacciones con TBA pero con la adición de trimesoato de TBA se produce la desaparición de las señales NH, así como de la señal aromática del trimesoato, indicando con ello la existencia de equilibrios de intercambio. Con un exceso de trimesoato de TBA las señales vuelven a aparecer con un desplazamiento de +1 ppm para los NH, y -0.3 ppm para la señal de trimesoato. También sufre un desplazamiento a campo alto el hidrógeno aromático del receptor (-0.21 ppm). En la zona alifática del espectro no se observan cambios relevantes.

Debido a la elevada constante de asociación esperada, se descartó realizar los estudios de asociación por RMN y se optó por utilizar espectroscopía ultravioleta-visible. En la Figura 106 (izq.) se muestran los espectros de absorción UV-vis de una disolución de **30** ( $2.47 \times 10^{-5}$  M) que se obtienen con sucesivas adiciones de trimesoato de TBA en cloroformo. Los espectros muestran un máximo de absorción a 295 nm que sufre un pequeño desplazamiento batocrómico cuando se forma el complejo. Estos valores experimentales se ajustaron a un modelo de estequiometría 1:1 y añadiendo el equilibrio

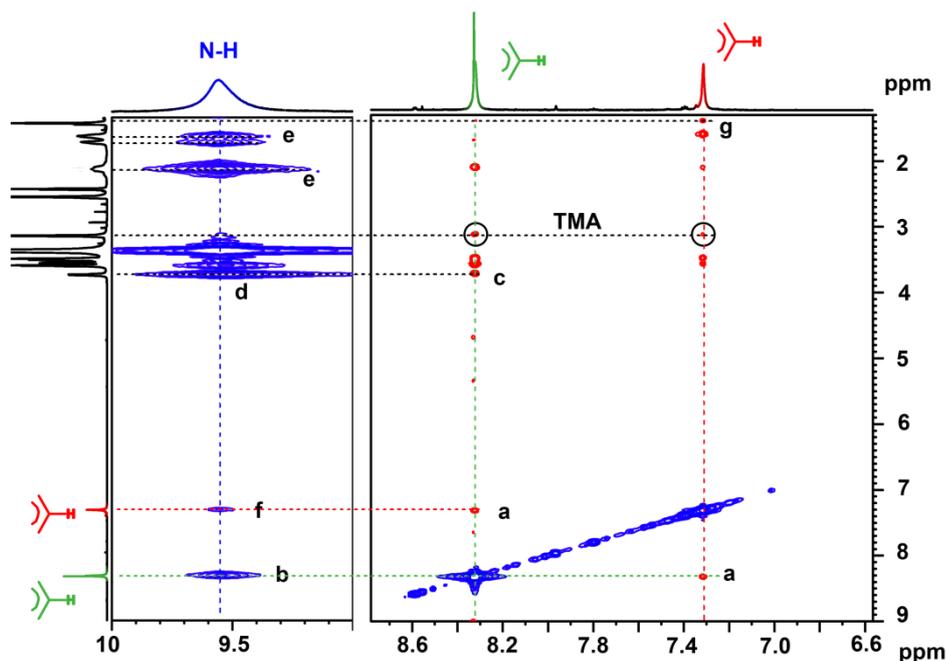
de dimerización para **30** ( $\log K_d = 4.68$ ). El valor de la constante de asociación estimado es  $K_a = 1.02 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ <sup>102</sup>.



**Figura 106.** Espectros UV-Vis en  $\text{CHCl}_3$  obtenidos a partir de adiciones paulatinas de trimesoato de TBA sobre **30** ( $2.47 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) (izq.). % relativo de especies frente a la relación trimesoato de TBA/30 (arriba dcha). Representación del ajuste de los valores experimentales a la curva teórica a 292 nm (abajo dcha.).

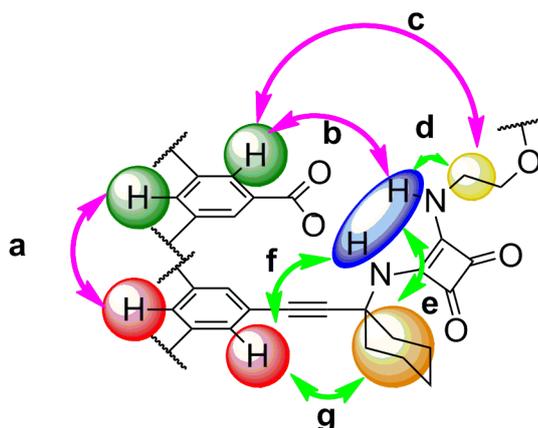
El complejo también se estudió mediante experimentos 2D RMN similares a los descritos en el caso del receptor **28**. En este caso también se optó por realizar los experimentos con trimesoato de tetrametilamonio (TMA), debido a que el catión TBA es muy voluminoso y en ocasiones es difícil determinar su posición relativa; además las señales de TBA dificultan la observación de las zonas alifáticas del espectro. Este cambio de catión nos obligó a realizar los estudios en  $\text{DMSO}-d_6$  por motivos de solubilidad. En Figura 107 se observan los espectros de NOESY (izq.) y ROESY (dcha.) de una muestra de **30** (1 mM) con un equivalente de trimesoato de TMA.

<sup>102</sup> La constante de asociación se ha calculado con el programa Hypspec que forma parte del paquete Hyperquad: a) P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta*, **1996**, *43*, 1739-1753; b) P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Annali di Chimica* **1999**, *89* 45-49



**Figura 107.** Zonas relevantes de los espectros de NOESY (izq.) y ROESY (dcha.) de una muestra equimolar de **30** y trimesoato de TMA.

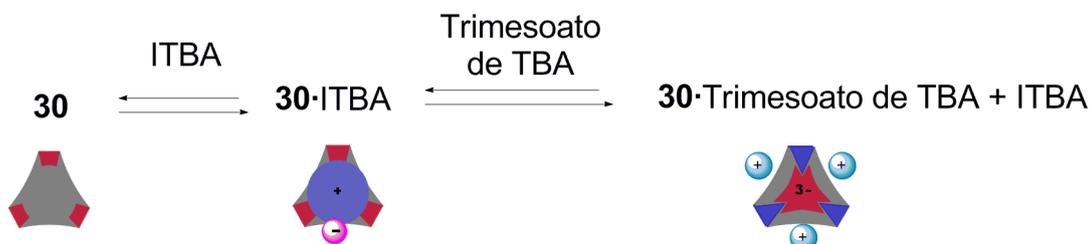
Los contactos más relevantes son los que revelan la proximidad existente entre los protones arílicos de receptor y sustrato. Figura 108 (a), así como los observados entre las señales aromáticas (trimesoato y **30**) con los NH escuaramídicas (**b** y **f**). Respecto al catión TMA, al igual que en el complejo con el compuesto **28**, muestra proximidad con los protones arílicos de trimesoato y **30**. De este modo se obtiene un mapa de proximidades muy similar al observado para el sistema **28**·trimesoato de TMA, ver Figura 104.



**Figura 108.** Mapa de los contactos más relevantes observados en los espectros de 2D RMN para el complejo **30** y trimesoato de TMA.

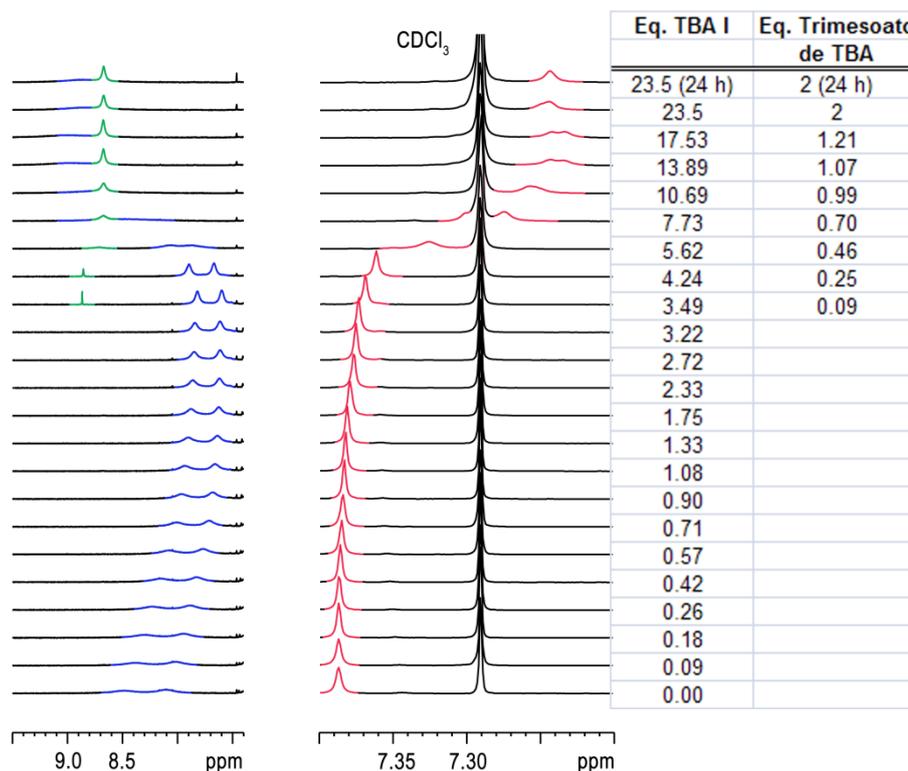
Después de estudiar la capacidad de interacción del compuesto **30** frente a diferentes sales de amonio cuaternario, se decidió realizar un experimento mixto con la adición secuencial

de dos especies salinas de distinto grado de afinidad frente al receptor **30**. La pareja de sales elegida fueron el ITBA y el trimesoato de TBA. Conceptualmente se pretende la formación inicial del complejo **30**·TBA, mediante la adición de ITBA, después, la adición del trimesoato de TBA debería provocar un cambio en el sistema, situando el anión trimesoato en el centro de la estructura con simetría pseudo C<sub>3</sub> y desplazando al TBA.



**Figura 109.** Esquema del experimento de complejación competitiva.

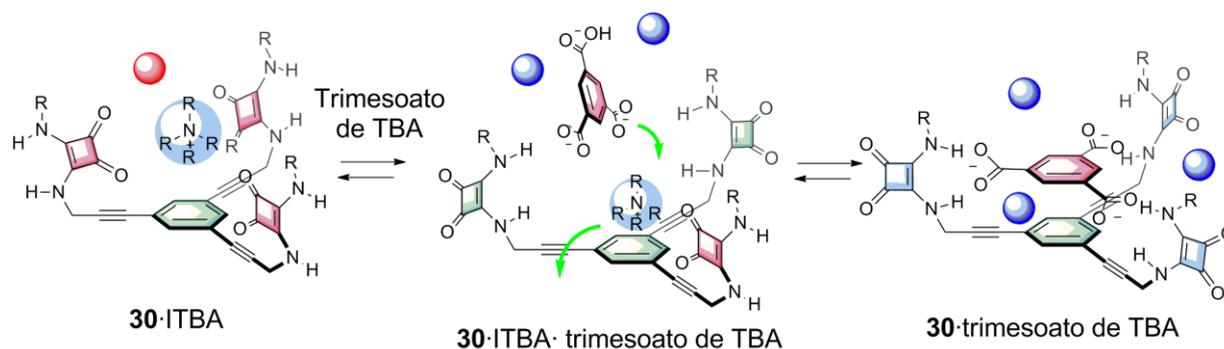
Los experimentos se realizaron mediante la adición de ITBA (3 eq.) sobre una muestra de **30** (0.5 mM) y posteriormente se adicionaron 2 equivalentes de trimesoato de TBA. Este experimento se llevó a cabo en CDCl<sub>3</sub> con un 2.5% de DMSO siguiendo los cambios por <sup>1</sup>H RMN.



**Figura 110.** El espectro de la parte inferior corresponde al ligando **30**. El resto de espectros permiten apreciar el efecto producido por la adición de cantidades crecientes, primero de ITBA y, posteriormente, de trimesoato de TBA.

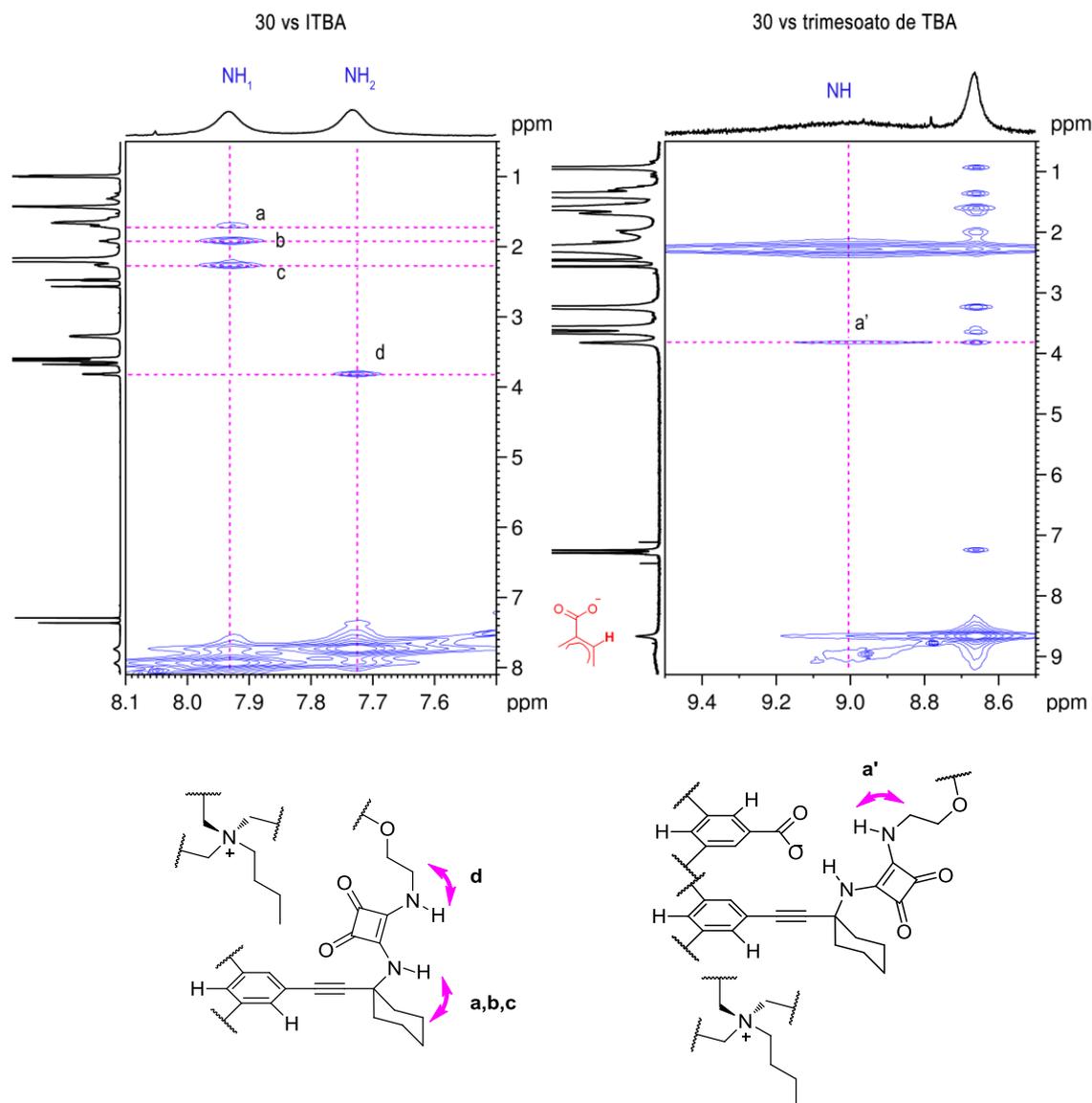
En la Figura 110 se muestra la parte más relevante de los espectros  $^1\text{H}$  RMN correspondientes. Como puede observarse, primero la adición del ITBA produce un desplazamiento a campo alto de los protones NH escuaramídicos (azul) y arílico (rojo). Cuando se empieza a añadir el anión trimesoato el protón arílico sufre un desplazamiento mucho más pronunciado también a campo alto. Por otro lado las señales de NH se van ensanchando y en este caso el desplazamiento es a campo bajo. También se puede observar que las señales aromáticas de **30** después de la adición de 1.21 y 1.07 equivalentes de trimesoato se desdoblan. Este desdoblamiento indica la existencia de más de una especie en equilibrio. Finalmente, cuando se ha añadido una cantidad suficiente de trimesoato vuelve a observarse solamente un único conjunto de picos.

Este experimento se interpreta mediante la formación inicial de un complejo con la sal de tetraalquilamonio por interacción con los grupos C=O de las escuaramidas. A continuación la adición del trimesoato provoca la formación del complejo **30**-trimesoato lo cual implica un giro de las unidades escuaramídicas, que ahora situarían los grupos NH hacia el interior del receptor tripodal.



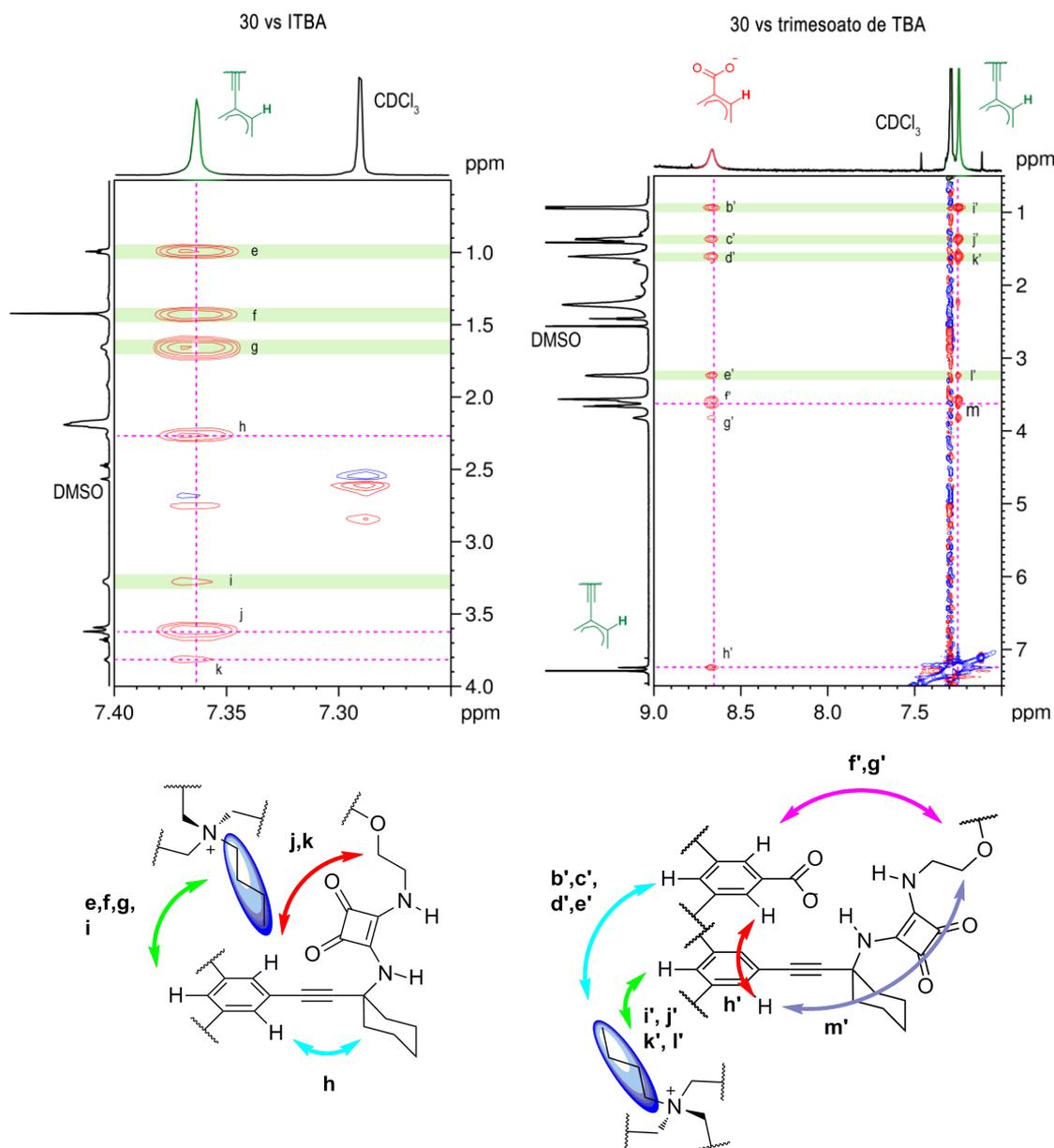
**Figura 111.** Desplazamiento competitivo del receptor tripodal con una sal de tetraalquilamonio y con un anión trimesoato.

Para investigar este cambio conformacional se compararon los espectros de 2D RMN ROESY y NOESY del receptor **30** en presencia de ITBA y en presencia trimesoato de TBA.



**Figura 112.** Comparación de los contactos detectados mediante NOESY para los NH de los de una muestra **30**·ITBA (izq.) y **30**·trimesoato de TMA(dcha.).

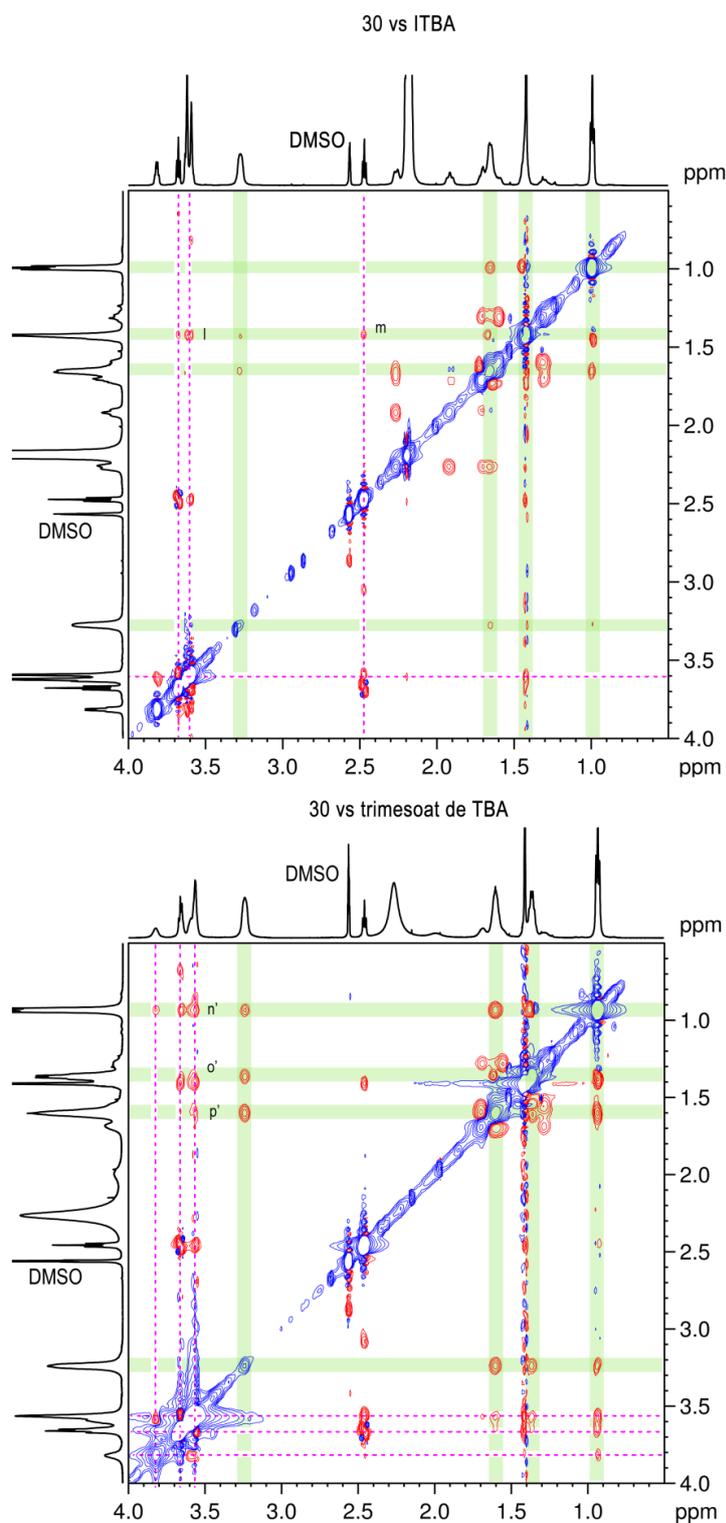
En el espectro NOESY es posible observar picos de cruzamiento en los que intervienen los protones NH. En el complejo con ITBA se observan dos picos NH y éstos muestran contactos con los grupos ciclohexilo (a,b,c) y con el grupo CH<sub>2</sub> adyacente a la escuaramida (d). Por otro lado, en el complejo con trimesoato de TBA no se observan contactos NH con los grupos ciclohexilo. Tan solo se puede observar un contacto de proximidad entre el NH y el CH<sub>2</sub> adyacente.



**Figura 113.** Zona aromática de los espectros ROESY de una muestra **30**·ITBA (izq.) y **30**·trimesoato de TBA(dcha.).

En la Figura 113 se muestra la zona aromática de los espectros ROESY de ambos complejos. En el caso del complejo **30**·ITBA, se detecta proximidad entre todos los protones del TBA (marcados con una banda verde) y el protón aromático de **30** (e, f, g, i). En el otro complejo con trimesoato se observan también estos contactos ( $i'$ ,  $j'$ ,  $k'$ ,  $l'$ ), además de los contactos análogos con el trimesoato ( $b'$ ,  $c'$ ,  $d'$ ,  $e'$ ). En este complejo también se aprecia proximidad entre ambos anillos arílicos ( $h'$ ), confirmando la formación de complejos de simetría  $C_3$  determinada para los receptores tripodales **28** y **30** con trimesoato. Los otros contactos, son comunes en ambos complejos y corresponden a contactos aromáticos con grupos ciclohexilo (h) y con la cadena etilenglicólica ( $g'$ ,  $m'$ ).

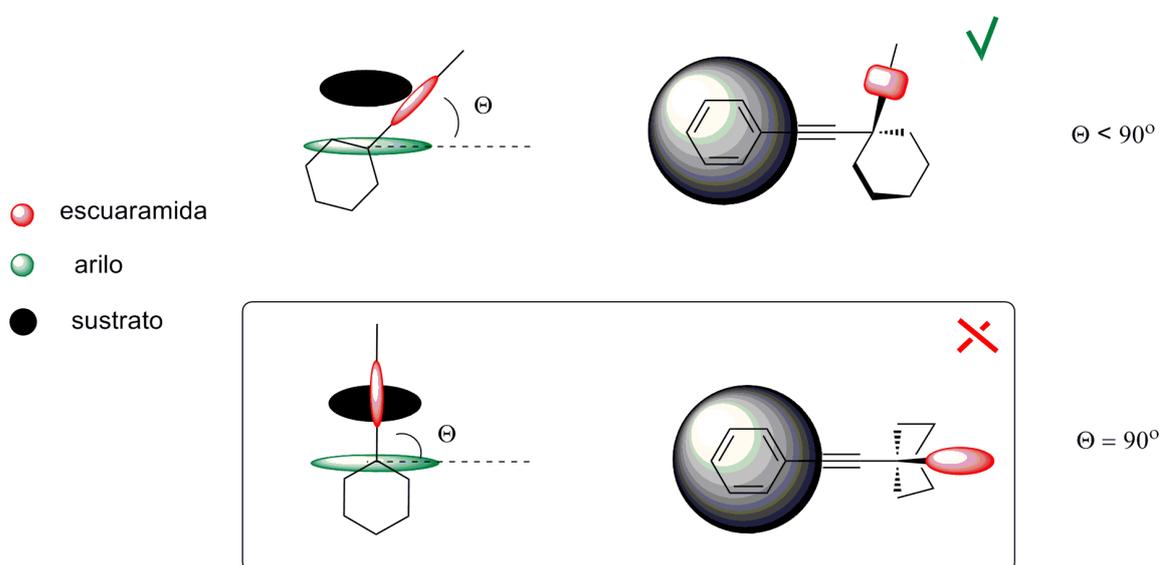
En la porción alifática de los espectros ROESY los contactos más relevantes que se observan son entre los grupos TBA y los grupos ciclohexilo además de la cadena etilenglicólica de **30**.



**Figura 114.** Zona alifática de los espectros d ROESY de una muestra **30**·ITBA (espectro superior) y **30**·trimesoato de TBA(espectro inferior).

En el complejo **30**·trimesoato de TBA, se observan contactos entre los tres protones exteriores del TBA con la cadena polioxocarbonada (n', o', p'). Por otro lado en el espectro **30**·ITBA tan solo se detecta un contacto de baja intensidad entre estos protones (l). Esto indica que la posición del TBA respecto al receptor es diferente en ambos complejos.

En las modelizaciones realizadas, tanto el trianión como la sal de tetraalquilamonio, disponen las escuaramidas fuera del plano (y de su plano perpendicular) que describe el esqueleto trietinil-benceno, mostrando una inclinación de las escuaramidas. Este efecto explica los contactos de proximidad detectados (ROESY) entre los protones aromáticos de **30** y los grupos ciclohexilo o incluso con la cadena polioxocarbonada. En la Figura 115 se observa la disposición relativa de estos grupos a dos ángulos  $\Theta$  diferentes.



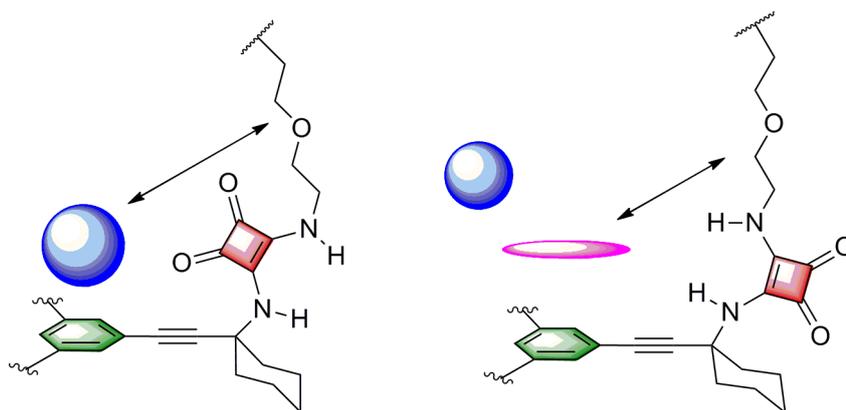
**Figura 115** Representación de la disposición relativa de los grupos arilo, ciclohexilo y escuaramida en un complejo receptor tripodal. (arriba) Complejo minimizado (MM2): Vista lateral (izq.) vista cenital (dcha). (abajo) Complejo cuando  $\Theta=90^\circ$ : Vista lateral (izq.) vista cenital (dcha)

El gran tamaño del TBA dificulta la determinación de la estructura exacta del sistema, pues se observan muchos contactos entre el catión y el receptor. De este modo solo podemos observar diferencias entre los dos complejos para conocer un poco más sobre la posición relativa de los grupos escuaramida, TBA, y trimesoato respecto al esqueleto trietinilbencénico.

En este sentido, se observan algunas diferencias en los espectros de 2D RMN que son relevantes. Así, en el caso de los NH, en el complejo **30**·ITBA estos protones muestran proximidad solo con los grupos metilénicos del ciclohexilo. En el complejo con trimesoato, éste se sitúa en el centro del receptor (contacto ROE h') y por lo tanto las

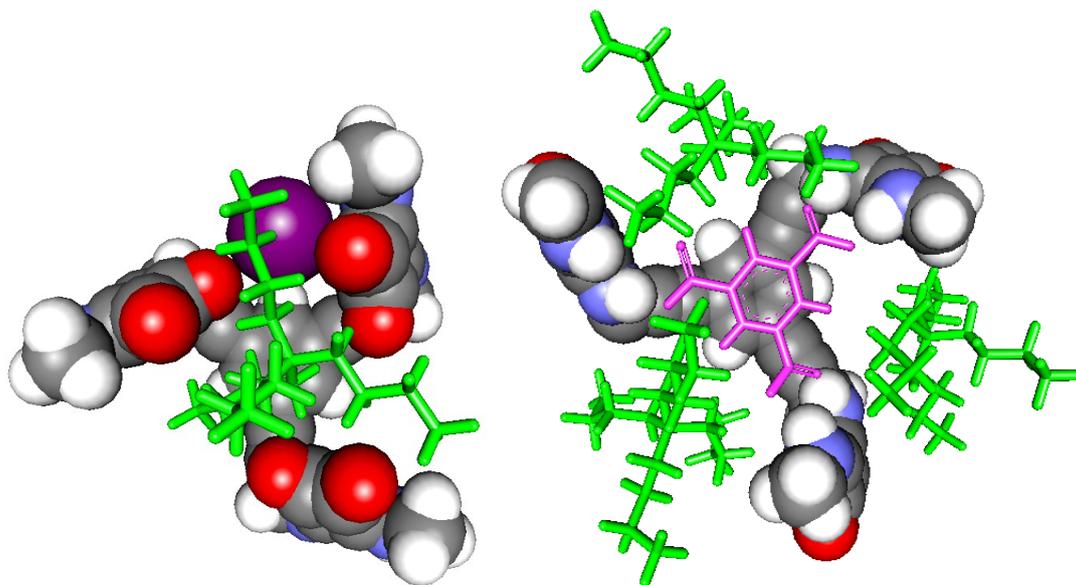
unidades escuaramida tendrían que estar orientadas con los NH hacia el centro del complejo. Este modelo se refuerza mediante la detección de un contacto entre el protón del trimesoato con el CH<sub>2</sub> adyacente a la escuaramida (g') que a su vez presenta contacto de proximidad con el NH escuaramídico (a')

Otro efecto intrínseco debido a la posición de la escuaramida, reside en la distancia a la que se encuentra la cadena lateral del centro del receptor. En la Figura 116 puede observarse que la cadena etilenglicólica está más alejada del centro de la estructura cuando los NH de la escuaramida se orientan hacia la parte exterior del sistema. De este modo en el complejo **30**·TBA, asumiendo que el TBA está centrado encima del anillo aromático de **30**, no se observa proximidad con estas cadenas. Por otro lado en el complejo **30**·trimesoato de TBA, se observan estos contactos debido al cambio de orientación de la escuaramida y al desplazamiento del TBA del centro de la cavidad tripodal. Los cationes TBA, considerando los contactos de proximidad detectados, se sitúa en la periferia de la estructura tripodal.



**Figura 116.** Representación de la disposición relativa de los grupos arilo, ciclohexilo y escuaramida un de receptor tripodal en presencia de catión (izq.) de catión y anión (dcha).

Las estructuras resultantes, obtenidas mediante cálculos de mecánica molecular (MM2) permiten visualizar las estructuras propuestas. Por nuestra parte, los esfuerzos realizados en la cristalización de estos complejos para obtener una estructura que pudiera resolverse mediante rayos X no resultaron satisfactorios.



**Figura 117.** Minimización (MM2) de las estructuras **30-ITBA** (izq.) y **30-trimesoato de TBA**.



### 3.7 Conclusiones

Con los trabajos realizados en este capítulo se ha demostrado la versatilidad de las escuaramidas disecundarias como unidades de reconocimiento tanto de aniones como de cationes. Además se ha constatado que el esqueleto triquinilbencénico, como espaciador molecular, ofrece un buen marco para estudios de reconocimiento.

En este sentido, se pueden extraer las siguientes conclusiones del trabajo realizado:

- Se ha preparado con buen rendimiento una serie de compuestos **27-31**, diseñados para poder actuar como receptores versátiles frente a especies catiónicas y aniónicas.
- Se ha conseguido introducir una cadena polioxicarbonada en las escuaramidas de un receptor tripodal (**30**) que ha permitido solubilizar este receptor en cloroformo. Esto ha permitido demostrar la existencia de agregación intermolecular en disolución y observar la formación de patrones fibrilares en fase sólida.
- Se ha constatado la propiedad de las escuaramidas para formar interacciones cabeza cola. Este efecto provoca en ocasiones insolubilidad de los compuestos, excepto en DMSO, debido a la rotura de estas interacciones. En otros disolventes orgánicos se forman agregados moleculares y se observa la formación de agregados fibrilares en fase sólida.
- Los receptores **28** y **30**, interaccionan fuertemente frente al trimesoato formando complejos de elevada afinidad. Además se ha propuesto una estructura tridimensional del sistema, mediante técnicas de 2D RMN.
- El receptor **30**, forma complejos con varias estequiometrías 1:1; 1:2 y 1:3 con sales de amonio cuaternarias. Las valoraciones realizadas por <sup>1</sup>H RMN han permitido establecer un modelo de interacción y determinar las constantes de asociación en cloroformo. Además se ha conseguido conocer la estructura tridimensional del sistema, mediante técnicas de 2D RMN en disolución.

- Se han detectado evidencias de un cambio conformacional en el receptor **30**, cuando forma complejos con ITBA, respecto al complejo formado con trimesoato de TBA. Esta modificación conformacional implica un cambio de orientación de la escuaramida respecto al centro del receptor tripodal.

### 3.8 Parte experimental

#### 3.8.1 Métodos generales

Los disolventes utilizados fueron adquiridos a las casas comerciales Scharlau y SDS. Los utilizados para llevar a cabo las reacciones de síntesis se destilaron y secaron antes de su uso siguiendo los procedimientos usuales.<sup>103</sup> Los disolventes deuterados utilizados para los experimentos de resonancia, se compraron con calidad espectroscópica RMN con una riqueza mínima del 99.98% y se usaron sin tratar.

El escuarato de dietilo así como todas las aminas, sales de tetraalquilamonio, y productos utilizados para la síntesis de los receptores y en los estudios de reconocimiento son de origen comercial, suministrados por Aldrich, Alfa Aesar o TCI europe y se utilizaron directamente sin purificar.

Las sales derivadas de triácidos se prepararon mediante la neutralización del triácido correspondiente con hidróxido de tetrametil o tetrabutilamonio. Las sales resultantes son muy hidrosópicas y para su uso se mantienen en estufa a 115°C hasta el momento de su utilización.

Los espectros rutinarios de RMN se registraron en un instrumento *Bruker AVANCE-300*, usando la señal residual del disolvente como referencia interna. Los espectros de RMN bidimensionales se registraron en un instrumento *Bruker AVANCE-III 600* con criosonda. Los espectros de UV-Vis se registraron en un espectrógrafo *VARIAN Cary 300Bio*. Los espectros de masas se registraron con un espectrómetro de masas de alta resolución (HRMS) *MICROMASS Autospec3000*, provisto de una entrada de muestra mediante electrospray (ESI) o bien con un MALDI-TOF, *Bruker Autoflex*. Las imágenes de microscopía de fuerzas atómicas se registraron en un microscopio *Veeco Nanoscope III*.

---

<sup>103</sup> D.D. Perrin; W. L. F. Armarego; Perrin, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals*; 2<sup>nd</sup> ed.; Pergamon Press; 1980.

### 3.8.2 *Determinación de las constantes de asociación de los receptores tripodales 28 y 30 frente a sales de tetraalquilamonio por <sup>1</sup>HRMN.*

Una muestra de receptor se disuelve para dar una disolución entre un rango de concentraciones 0.5-1.5 mM. Una porción de esta disolución (0.5 mL) se utiliza para registrar el espectro inicial y el resto se usa para disolver el valorante y mantener la concentración de receptor constante durante toda la valoración. La valoración se realiza por la adición de alícuotas sucesivas del valorante a la muestra de partida, los espectros de <sup>1</sup>HRMN se registra a 298 K.

#### Relación de concentraciones para las valoraciones de 30 frente a sales de tetraalquilammonio.

Valoraciones directas, manteniendo constante la concentración de **30**.

Concentración de **30** :  $5 \times 10^{-4}$  M

Concentración de sal  $2.1 \times 10^{-3}$  M

Las valoraciones inversas se realizaron del mismo modo, manteniendo constante la concentración de la sal.

Concentración de sal:  $6 \times 10^{-4}$  M

Concentración de **30**  $1 \times 10^{-3}$  M

#### Relación de concentraciones para las valoraciones de los receptores tripodales 30 y 28 frente a trianiones de tetraalquiamonio.

Concentración de **30** y **28**:  $5 \times 10^{-4}$  M

Concentración del trianión  $1.3 \times 10^{-3}$  M

### 3.8.3 *Determinación de las constantes de asociación de 30 frente a sales trianiónicas por UV-Vis.*

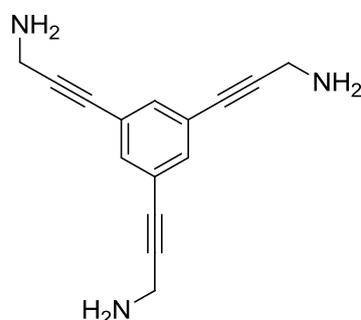
Una muestra de receptor se disuelve para dar una disolución entre un rango de concentraciones 0.05-0.5 mM. Una porción de esta disolución (2 mL) se utiliza para registrar el espectro inicial y el resto se usa para disolver el valorante y mantener la concentración de receptor constante durante toda la valoración. La valoración se realiza

por la adición de alícuotas sucesivas del valorante a la muestra de partida, los espectros de UV-Vis se registra a 298 K.

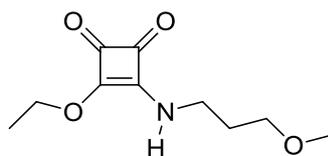
Concentración de **30**:  $5 \times 10^{-5}$  M  
Concentración de sal  $2.1 \times 10^{-4}$  M

### 3.8.4 Procedimiento experimental

**Preparación de 3-(3,5-bis(3-aminoprop-1-inil)fenil)prop-2-in-1-amina. Trispropargilamina (23).**

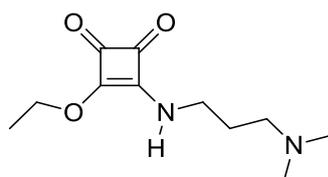


En un balón de 25 mL se introduce la triamina Boc protegida **22** (137 mg, 0.25 mmol) y 3 mL de una mezcla 1:1 de TFA y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se deja en agitación durante 4 h. A continuación se añaden 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se neutraliza con una disolución de carbonato sódico al 5 % hasta que la disolución sea ligeramente básica. La mezcla se evapora a sequedad y la triamina se extrae del residuo con EtOH (3 x 10 mL). El producto **23** (47 mg, 0.2 mmol, Rdto. 80 %) se descompone fácilmente, con lo que se usa directamente en el siguiente paso.

**Preparación de 3-(3-metoxipropilamino)-4-etoxiciclobut-3-en-1,2-diona (24)**

En un balón de 100 mL se añade gota a gota una disolución de (0.49 g, 5.5 mmol) de la amina disuelta en 15 mL de éter sobre una disolución de escuarato de dietilo (1,0 g, 6 mmol) en 15 mL de éter. La mezcla se deja agitando durante 24h a temperatura ambiente. A continuación, se concentra la mezcla y el crudo resultante se trata con la mínima cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta su disolución. A continuación se añade un volumen 10 veces mayor de hexano. De esta forma la monoamida se separa en forma de aceite. Este procedimiento se repite hasta eliminar totalmente los restos de escuarato de dietilo y de amina sin reaccionar. El rendimiento total de la reacción es de un 85 % (1,0 g, 4.6 mmol

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 6.71 (3/4H, s, NH), 6.07 (1/4H, s, NH), 4.73 (3H, q, J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.8 (1/4H, t, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.55 (3/4H, t, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.49 (2H, t, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.87 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.22 (3H, t, J = 6.9, CH<sub>3</sub>), HMRS calc C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 449.1900; exp. 449.1950 [2M+Na]<sup>+</sup>.

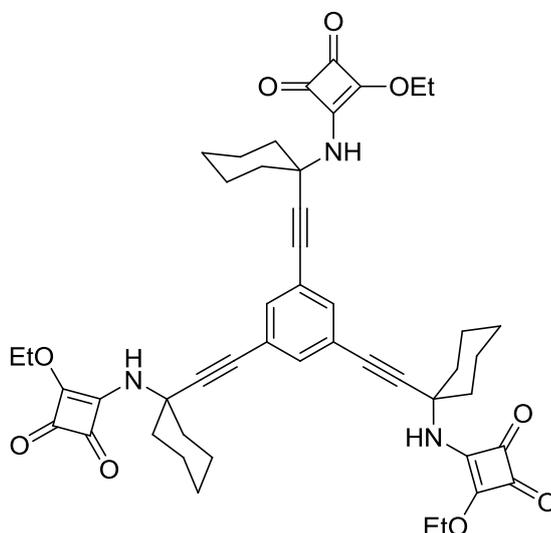
**Preparación de 3-(3-(dimetilamino)propilamino)-4-etoxiciclobut-3-en-1,2-diona (25)<sup>104</sup>**

El compuesto **25** se prepara por adición de 3-(dimetilamino)propilamina (1.02 g, 10 mmol) en éter (30 mL) a una disolución de dietilescuarato (2 g, 11.7 mmol) en dietil éter (4mL). El precipitado resultante se filtra de la mezcla de reacción y se lava con dietiléter frío (2 x 10 mL). Se recristaliza el producto en THF/Hexano (70:30) dando agujas amarillas. (2.0 g, 88%).

<sup>104</sup> M. C. Rotger, M. N. Piña, A. Frontera, G. Martorell, P. Ballester, P.M. Deyà, A. Costa, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2302-2308.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (0.66H, s ancho, NH), 7.60 (0.33H, s ancho, NH), 4.75 (2H, q,  $J = 6.99$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (0.74H, s ancho,  $\text{CH}_2$ ), 3.56 (1.7H, s ancho,  $\text{CH}_2$ ), 2.46 (2H, q,  $J = 5.34$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 2.23 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.44 (3H, t,  $J = 7.08$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 189, 183, 177, 173, 70, 59, 59, 45, 45, 27, 16. IR (KBr): ESI HMRS calculado  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  226.1317; exp. 226.5 [M<sup>+</sup>] Análisis elemental calc (%) para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : C 58.39, H 8.02, N 12.38; exp: C 57.41, H 8.37, N 12.26.

**Preparación de 4,4',4''-(1,1',1''-(benceno-1,3,5-triiltris(etin-2,1-diil))tris(ciclohexan-1,1-diil))tris(azanediiil)tris(3-etoxiciclobut-3-en-1,2-diona) (26)**

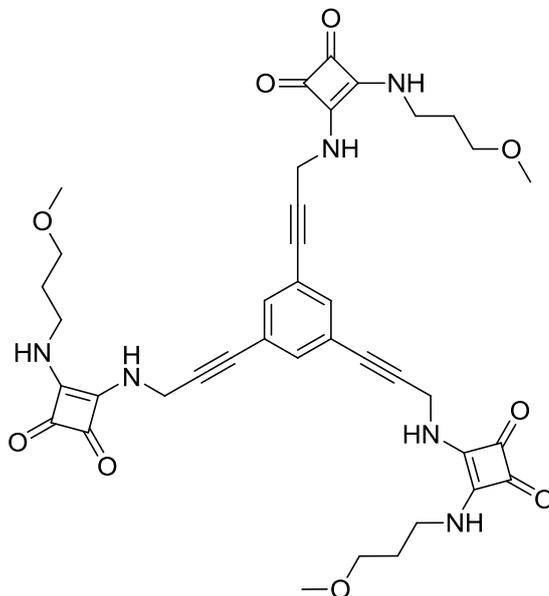


En un balón de 50 mL que contiene una disolución de de escuarato de dietilo (0.34g, 2 mmol) en 10 mL  $\text{Et}_2\text{O}$ , se adicionan gota a gota una solución de **20** (0.3g, 0.68 mmol) en 15 mL de  $\text{EtOH}$ . La reacción se deja en agitación a  $35^\circ\text{C}$  durante 3 días. La mezcla se lleva a sequedad y se adicionan, primero 2 mL de diclorometano y a continuación 30 mL de hexano. El sólido resultante se seca al vacío. El producto **26** se purifica por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{AcOEt}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 30/70 v/v), ( $R_f = 0.27$ ) Rdto. 0.2 g, (36 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.25 (3H, m), 1.41 (9H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.64-1.82 (21H, s ancha,  $\text{CH}_2$ ), 2.23 (6H, m), 4.79 (6H, q,  $J = 7$  Hz), 6.55 (3 H, bs, NH), 7.37 (3H, s, Ar-H.).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184.3, 177.0, 134.1, 123.9, 91.5, 83.6, 69.6,

55.0, 38.1, 24.6, 23.2, 16.1, ESI HMRS: calc  $C_{48}H_{51}N_3O_9$  Na 836.35; exp. 836.3349  
 $[M+Na]^+$

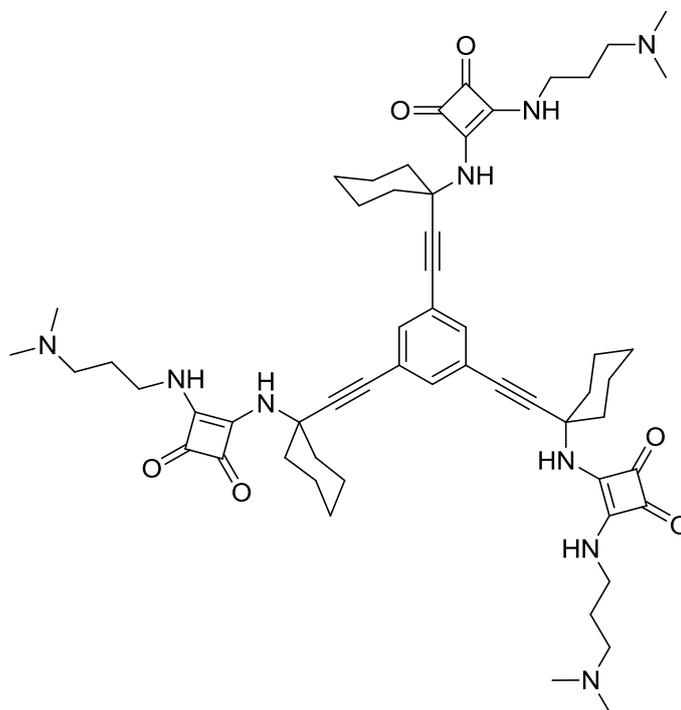
**Preparación de 4,4',4''-((benceno-1,3,5-triiltris(prop-2-in-3,1-diil))tris(azanodiil))tris(3-((3-metoxipropil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona) (27)**



Se trasvasa una disolución etanólica que contiene la triamina **23** (aprox. 47 mg, 0.2 mmol) a un balón de 50 ml y, a continuación, se adiciona el compuesto la escuaramida éster **24** (0.2 g, 0.85 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Se evapora el disolvente y se trata el crudo con 10 ml de agua. Se centrifuga, se descarta la fase acuosa y se seca el producto al vacío. El residuo sólido se trata con 10 ml de éter y se centrifuga a continuación descartando la fase etérea. Finalmente se seca el producto al vacío, Rdto. 0.04 g (21%).

$^1H$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  1.72 (6H, m,  $CH_2$ ), 3.19 (9H, s,  $CH_3$ ), 3.34 (6H, m,  $CH_2$ ), 3.52 (6H, m,  $CH_2$ ), 4.58 (6H, s,  $CH_2$ ), 7.42 (3H, s, Ar-H.), 7.79 (6H, s ancha, NH).  
 HMRS calculado para  $C_{39}H_{42}N_6NaO_9$  761.2911; exp. 761.3238  $[M+Na]^+$ .

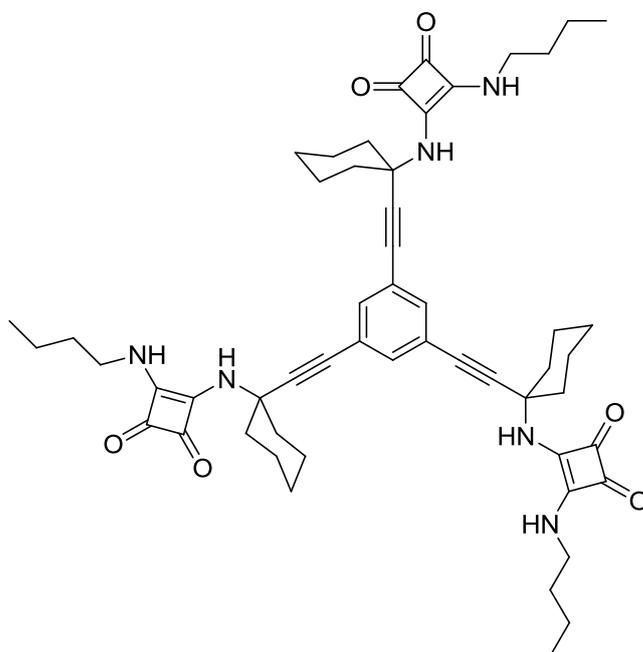
Preparación de 4,4',4''-(((benceno-1,3,5-triiltris(etino-2,1-diil))tris(ciclohexano-1,1-diil))tris(azanodiil))tris(3-((3-(dimetilamino)propil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona) (**28**).



En un balón de 50 ml se introducen el triéster **26** (0.20 g, 0.25 mmol) y 3-(dimetilamino)-1-propilamina (0.10 g, 0.98 mmol) en 20 ml de EtOH. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24h. Se filtra y el sólido resultante se lava con cloroformo frío (2 x 15 ml) y se seca produciendo la triescuaramida **28**, 203 mg con un rendimiento de 82 % y con un grado de pureza suficiente.

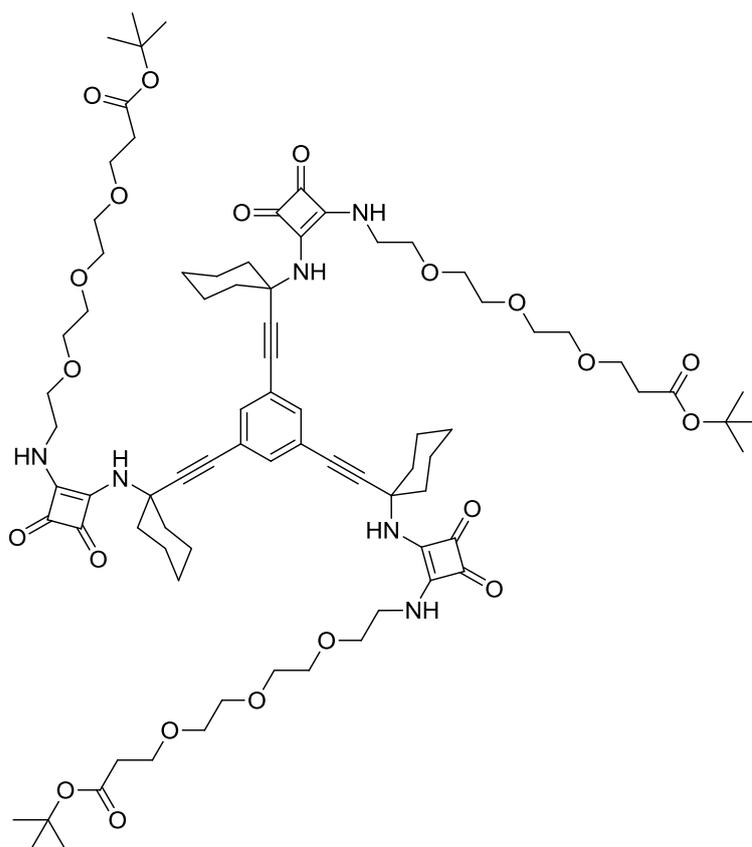
$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  1.2 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.63 (12H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.87 (6H, t,  $J=9.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.08 (18H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.2 (12H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.5 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7.37 (3H, s, Ar-H.), 7.45 (3H, s ancha, NH), 7.88 (3H, s ancha, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta = 183.9$ , 181.0, 169.2, 167.7, 134.2, 123.7, 93.9, 82.5, 79.6, 56.5, 54.0, 45.5, 42.2, 38.4, 29.1, 24.7, 23.0. ESI HMRS calculado para  $\text{C}_{57}\text{H}_{76}\text{N}_9\text{O}_6$ , 982.5919; exp. 982.6486  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación de 4,4',4''-(((benceno-1,3,5-triiltris(etino-2,1-diil))tris(ciclohexano-1,1-diil))tris(azanodiil))tris(3-(butilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona) (29)**



En un balón de 50 ml se introducen **26** (0.22 g, 0.246 mmol) y butilamina (72 mg, 0.98 mmol) en 20 ml de EtOH. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 24h. La suspensión resultante se filtra y el sólido se lava con cloroformo frío (2 x 15 ml). Se obtienen 176 mg (0.196 mmol) de **29** con un rendimiento de 80 %. El producto resulta ser muy insoluble y solo se disuelve en DMSO.

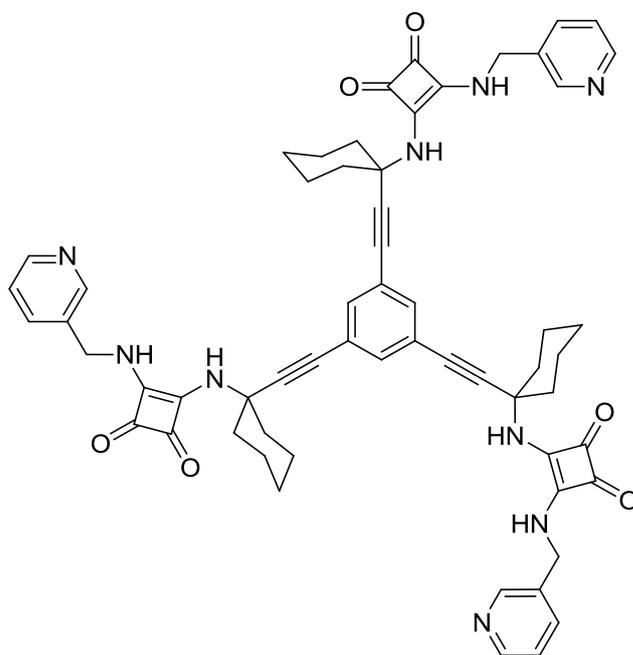
$^1\text{H NMR}$  (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  0.89 (9H, t,  $J=7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (12H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.50-1.65 (18H, m ancho,  $\text{CH}_2$ ), 1.87 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.16 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.55 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 7.37 (3H, s, Ar-H.), 7.43 (3H, s ancha, NH), 7.85 (3H, s ancha, NH).

Preparación de la trialquinilescuaramida **30**

En un matraz de 50 ml se introducen la escuaramida-éster **26** (0.1g, 0.123 mmol) y 12-amino-4,7,10-trioxododecanoato de t-butilo (0.2 g, 0.721 mmol) en 20 ml de EtOH. La disolución se deja en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. Al final de este período, se evapora el disolvente y el crudo se lava con éter (2 x 15 ml). El sólido resultante se separa por centrifugación, se decante líquido y el producto se seca al vacío. Se obtienen 100 mg de **30** con un rendimiento de 54 %. El producto se obtiene como un sólido ceroso que se descompone a 230 °C.

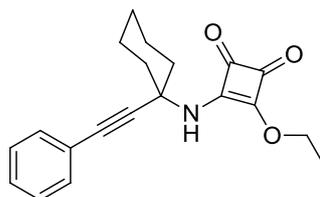
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO):  $\delta$  1.30 (3H, s ancho), 1.38 (27H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.55-1.71 (15H, m), 1.89 (6H, t,  $J = 10\text{Hz}$ ), 2.19 (6H, d,  $J = 10\text{Hz}$ ), 2.4 (6H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 3.45-3.60 (36 + (6 x 0.2)H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 ((6 x 0.8)H, dd,  $\text{CH}_2$ ,  $J_a = 11$ ,  $J_b = 5\text{Hz}$ ), 7.37 (3H, s, Ar-H), 7.59(3H, s, NH), 7.98 (3H, s, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  183.9, 181.0, 170.8, 169.1, 167.7, 134.2, 123.7, 93.9, 82.5, 80.1, 7.5, 70.2, 70.1, 66.7, 65.4, 54.0, 43.8, 38.4, 36.3, 28.2, 24.7, 23.0, 15.6. MALDI-TOFF: calc  $\text{C}_{81}\text{H}_{114}\text{N}_6\text{NaO}_{21}$  1529.7935; exp. 1529.849  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Análisis elemental. calc. C, 64.52; H, 7.62; N, 5.57; O, 22.28; exp. C, 64.01; H, 7.37; N, 5.70.

**Preparación de 4,4',4''-(((benceno-1,3,5-triiltris(etino-2,1-diil))tris(ciclohexano-1,1-diil))tris(azanodiil))tris(3-((piridin-3-ilmetil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona) (31)**



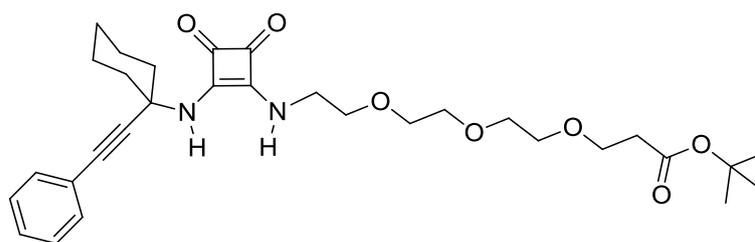
En un balón de 50 ml se introduce la escuaramida éster **26** (0.071 g, 0.09 mmol) y 4-(aminometil)piridina (0.05 g, 0.46 mmol) disueltos en 20 ml de EtOH. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. El sólido resultante se filtra y se lava con cloroformo frío (2 x 15 ml). Se obtienen 67 mg de la triescuaramida **31** con un rendimiento de 82 %.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  1.26 (3H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.63 (15H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.84 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.2 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.77 (6H, d,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6\text{Hz}$ ), 7.30 (6 H, d,  $J = 4.2\text{Hz}$ , pir.) 7.35 (3 H, s, Ar-H), 7.86 (3H, s, NH), 7.99 (3H, s, NH), 8.51 (12H, d,  $J = 4.2\text{Hz}$ , pir.).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  183.8, 181.5, 168.8, 168.1, 161.2, 150.3, 148.0, 134.3, 123.7, 122.6, 93.7, 83.1, 62.6, 54.1, 46.2, 38.2, 24.7, 23.0. ESI HMRS calc.  $\text{C}_{60}\text{H}_{58}\text{N}_9\text{O}_6$ , 1000.4510; exp. 1000.4396  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Preparación de 3-etoxi-4-((1-(feniletinil)ciclohexi)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (32)**

En un balón de 50 mL que contiene una disolución de de escuarato de dietilo (0.154 mg, 0.9 mmol) en 10 mL EtOH, se adicionan gota a gota una solución de **12** (0 60 mg, 0.3 mmol) en 15 mL de EtOH. La reacción se deja en agitación a 35°C durante 3 días. La mezcla se lleva a sequedad y se adicionan, primero 2 mL de diclorometano y a continuación 30 mL de hexano. El sólido resultante se seca al vacío. El producto **32** se purifica por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30/70 v/v Rdto. 27 mg, (27 %).

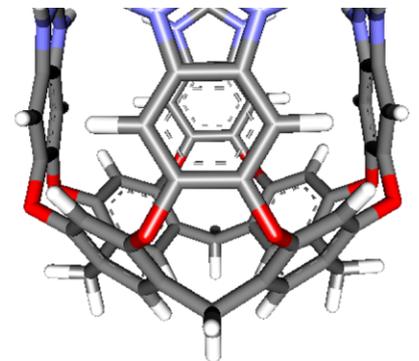
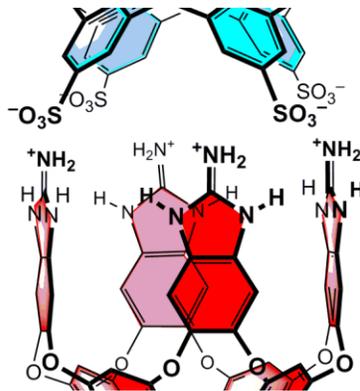
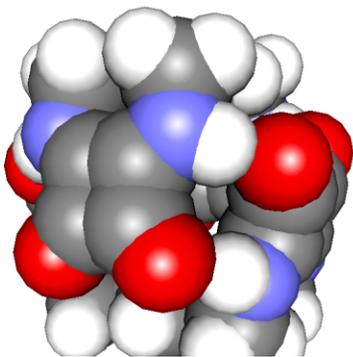
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.91 (1H, m), 1.27-1.46 (8H, m), 1.66 (2 H, m), 2.22 (2H, m), 4.81 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.09(1 H, ancha, NH), 7.28-7.43 (5H, m, Ar-H).

**Preparación de terc-butil 3-(2-(2-(3-((3,4-dioxo-2((1(feniletinil)ciclohexil)amino)ciclobut-1-en-1-ilo)amino)propoxi)etoxi)etoxi)propanoato (33)**

En un matraz de 50 ml se introducen la escuaramida-éster **32** (27 mg, 0.083 mmol) y 12-amino-4,7,10-trioxododecanoato de t-butilo (58 mg, 0.167 mmol) en 20 ml de EtOH. La disolución se deja en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. Al final de este período se evapora el disolvente y el crudo se lava con hexano (2 x 15 ml). El sólido resultante se separa por centrifugación y el producto se seca al vacío. Se obtienen 35 mg de **33** con un rendimiento de 73%.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (1H, m), 1.38 (9 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.60-1.86 (7H, m), 2.16 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.52-3.63 (10 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.90 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 6.21 (1H, s ancha, NH), 6.59 (1H, s ancha, NH), 7.28-7.47 (5H, m, Ar-H). ESI HMRS calc.  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_7$ , 577.2890; exp. 577.3422  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

## 4. Cavidades y cápsulas Supramoleculares





## 4 Cavidades y cápsulas supramoleculares

### 4.1 Introducción

La manera en que las moléculas se encajan unas con otras de forma no covalente considerando la complementariedad estructural y funcional es de gran relevancia para obtener estructuras supramoleculares. Un ejemplo claro es el que proporciona la estructura de doble hélice del ADN. Moléculas menos complejas como son los éteres corona de Pedersen<sup>33</sup> tuvieron, en su momento, un gran impacto en el campo de la química supramolecular de forma que aún hoy en día se siguen sintetizando poliéteres macrocíclicos capaces de "envolver" cationes metálicos y amonio. En este sentido en las últimas décadas se han desarrollado nuevos receptores sintéticos con diferentes formas cóncavas, como cavidades, pinzas, hendiduras, etc. que originan una disposición convergente de las unidades o grupos funcionales responsables del reconocimiento.



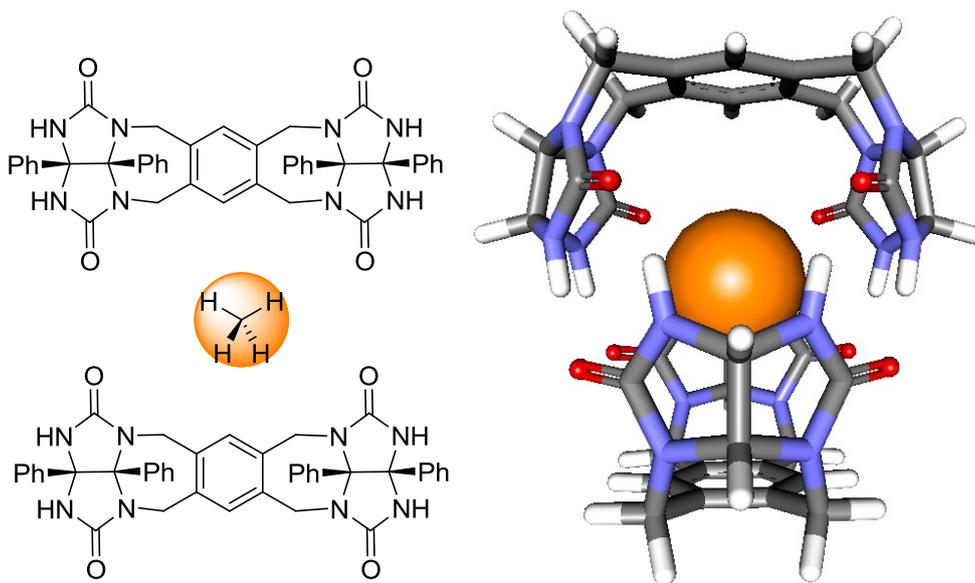
**Figura 118.** Representación de diferentes tipos de receptores

Los carcerandos o criptófanos son moléculas covalentes con capacidad de reconocimiento, de forma que el sustrato queda atrapado de forma más o menos irreversible en su interior.<sup>105</sup> No obstante este tipo de estructuras cerradas también se pueden generar mediante interacciones no covalentes, en este caso las subunidades que conforman la cápsula se ensamblan mediante interacciones no covalentes.

La formación de cápsulas supramoleculares requiere que el espacio interior de la cápsula esté ocupado, o bien por el disolvente, o bien por un huésped. El ejemplo de la Figura 119 corresponde al autoensamblaje de dos moléculas autocomplementarias alrededor de una molécula de metano en cloroformo. Como resultado, se forma una

<sup>105</sup> J. Canceill., L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4230-4232; D. J Cram, M. E Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1024-1027; J. C Sherman, C. B. Knobler, D. J Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2194-2204.

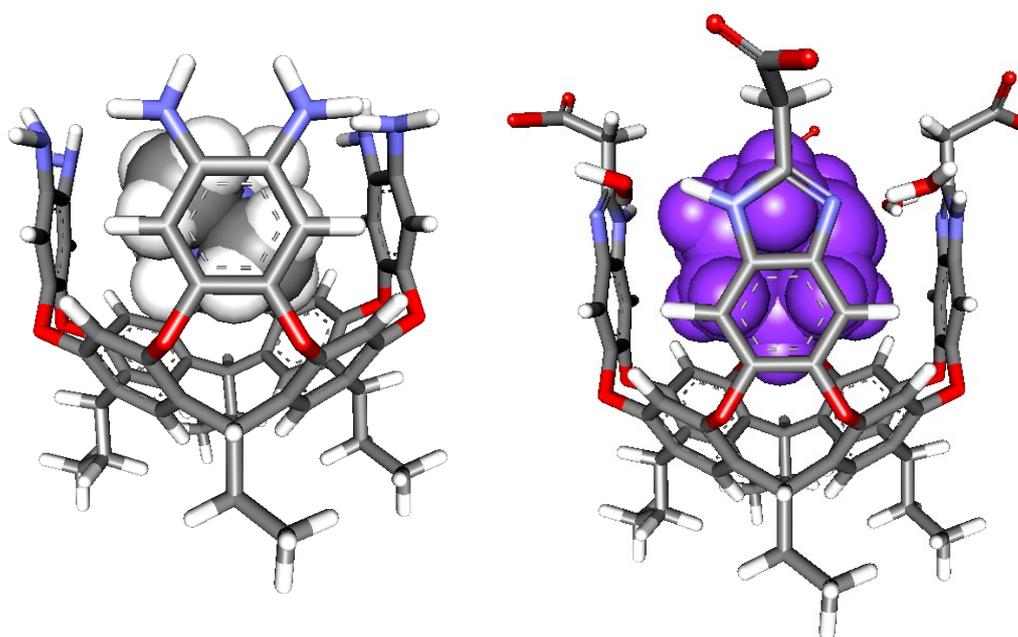
cápsula supramolecular pequeña cuya forma recuerda a la de una pelota de tenis.<sup>106</sup> La estructura se mantiene unida gracias a la preorganización molecular idónea para la formación de enlaces hidrógeno entre los distintos grupos N-H y los C=O de las unidades glicourilo. En la Figura 119 se aprecia la proximidad espacial de los N-H y del O del grupo carbonilo de las unidades de glicourilo.



**Figura 119.** Dos moléculas del receptor “envuelven” el metano formando una cápsula que por su forma recuerda a una pelota de tenis.

Por su parte, los denominados “cavitandos” son un grupo de compuestos orgánicos sintéticos cuya estructura tridimensional presenta una cavidad rígida de dimensiones nanométricas. Debido a sus especiales características resultan ser receptores muy versátiles y son utilizados extensamente en reconocimiento molecular. En concreto los cavitandos basados en resorcinarenos extendidos proporcionan un amplio abanico de posibilidades frente a distintos huéspedes dependiendo del medio de trabajo.

<sup>106</sup> N. Branda, R. Wyler, J. Rebek, *Science*, **1994**, 263 (5151), 1267-1268.



**Figura 120.** Estructura de dos cavitandos formando complejos mediante internalización de un huésped.. (izq.) Tetrametilamonio y (dcha.) Adamantano.

En la Figura 120 se observa un complejo formado entre un cavitando octaamínico y un catión tetraalquilamonio (izq.) en DMSO.<sup>107</sup> En el ejemplo de la derecha un cavitando tetracarboxílico es capaz de formar un complejo supramolecular con adamantano en agua.<sup>108</sup> Estos tipos de reconocimientos también se dan con receptores macrocíclicos tales como calixarenos, cucurbituriles y ciclodextrinas<sup>109,110,111</sup> entre otros. En todos estos casos el reconocimiento se basa en interacciones con las paredes aromáticas de la molécula anfitrión ( $\pi$ - $\pi$ , catión- $\pi$ , C-H- $\pi$ , fuerzas de Van der Waals) no obstante otros fenómenos como el efecto hidrofóbico también juegan un papel importante.

Cuando los receptores cóncavos se funcionalizan adecuadamente en su borde exterior es posible la formación de cápsulas supramoleculares. En el ejemplo de la Figura 121 se consigue el autoensamblaje de dos unidades autocomplementarias de un cavitando modificado con succinimidias en el borde superior. La cápsula se mantiene mediante la formación de una red de enlaces de hidrógeno alrededor de la cápsula. Esta estructura es

<sup>107</sup> P. Ballester, A. Shivanyuk, A. R. Far, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14014-14016.

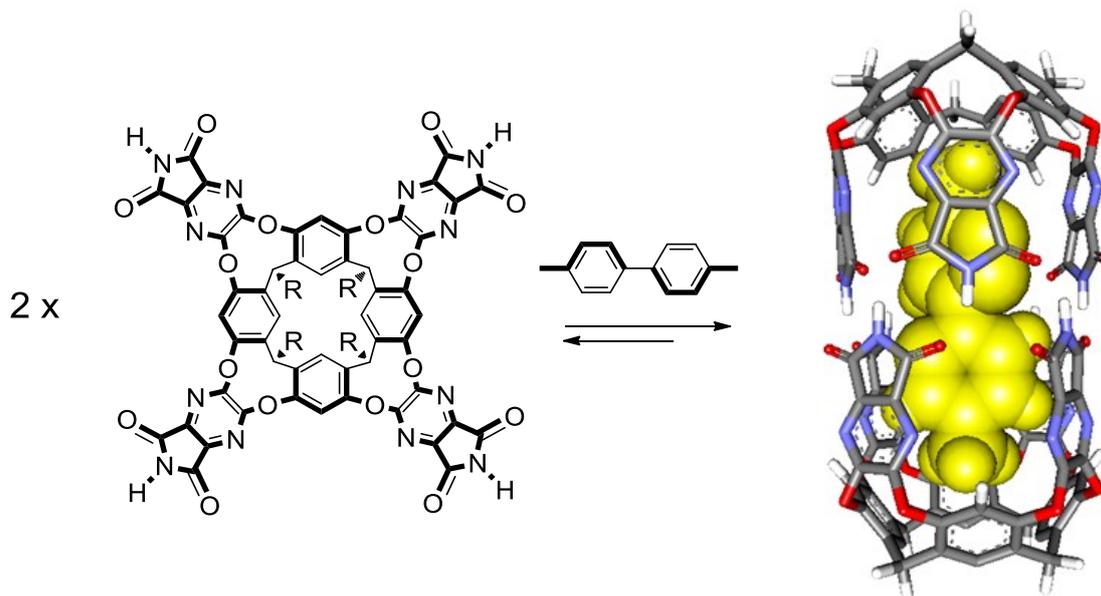
<sup>108</sup> F. Hof, L. Trembleau, E. C. Ullrich, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3150-3153.

<sup>109</sup> J. Szejtli, *Pure Appl. Chem.*, **2004**, *76*, 1825-1845.

<sup>110</sup> V. Böhmer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *37*, 713-745.

<sup>111</sup> K. Kim, N. Selvapalam, Y. Ho Ko, K. Min Park, D. Kim, J. Kim, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 267-279

capaz de encerrar de manera reversible gran variedad de moléculas orgánicas e incluso es capaz de contener selectivamente pares de moléculas en cloroformo.<sup>112</sup>



**Figura 121.** Formación de una cápsula supramolecular cilíndrica mediante el reconocimiento de 4,4'-dimetilbifenilo.

Es importante destacar que para la formación de las cápsulas es indispensable ocupar el espacio generado en su interior. Este hueco se puede ocupar por los compuestos orgánicos que se reconocen o bien por moléculas del disolvente. Para evitar la competencia debida a la encapsulación del disolvente, en ocasiones se usan disolventes muy voluminosos, que no caben en el interior de la cápsula, y así se favorece la encapsulación de compuestos de interés.<sup>113</sup> Por otro lado también es muy importante conocer el volumen útil del interior de la cápsula, pues debido a las repulsiones electrónicas del interior de la estructura solo se puede ocupar aproximadamente un 55 % del volumen.<sup>114</sup> Este dato es muy importante a tener en cuenta para diseñar experimentos de reconocimiento con diferentes huéspedes.

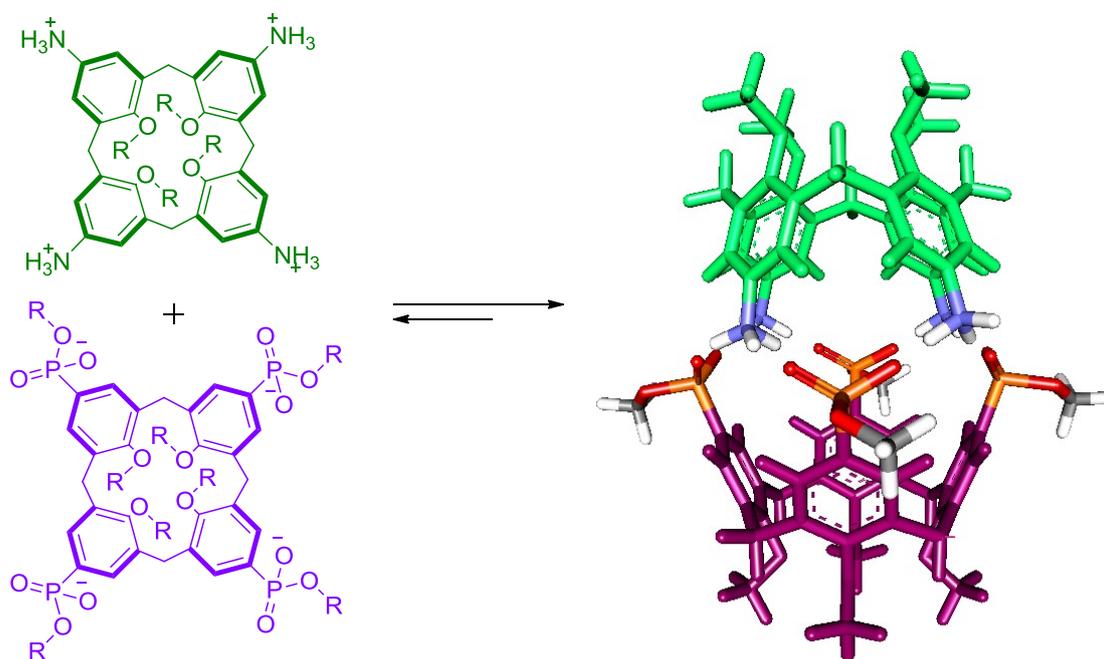
El diseño de cápsulas supramoleculares varía bastante cuando se cambia el medio de trabajo de disolventes orgánicos apolares a agua. En un medio acuoso se requieren interacciones electrostáticas, o ensamblajes hidrofóbicos para conseguir la formación de cápsulas. Así por ejemplo, Ramamurthy ha descrito una serie de cavitandos octacarboxílicos solubles en agua en condiciones de pH adecuado. La formación de las cápsulas se consigue por “atrapamiento” de moléculas apolares en su interior, formando

<sup>112</sup> L. C. Palmer, J. Rebek, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 3051-3059.

<sup>113</sup> O. Hayashida, L. Sebo, J. Rebek, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8291-8298.

<sup>114</sup> S. Mecozzi, J. Rebek, *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1016-1022.

una agrupación supramolecular que se mantiene unida gracias a una marcada componente hidrofóbica.<sup>115</sup> En el caso de cápsulas formadas mediante interacciones electrostáticas, éstas solo se forman de manera heterodimérica, es decir mediante estructuras cóncavas con grupos funcionales que proporcionan cargas electrostáticas de signo contrario. En el ejemplo de la Figura 122 se muestra la formación de una cápsula heterodimérica formada por dos calixarenos uno funcionalizado con grupos fosfonato y otro con grupos amina protonados.<sup>116</sup> En este caso moléculas de disolvente ocupan el interior de la cápsula.



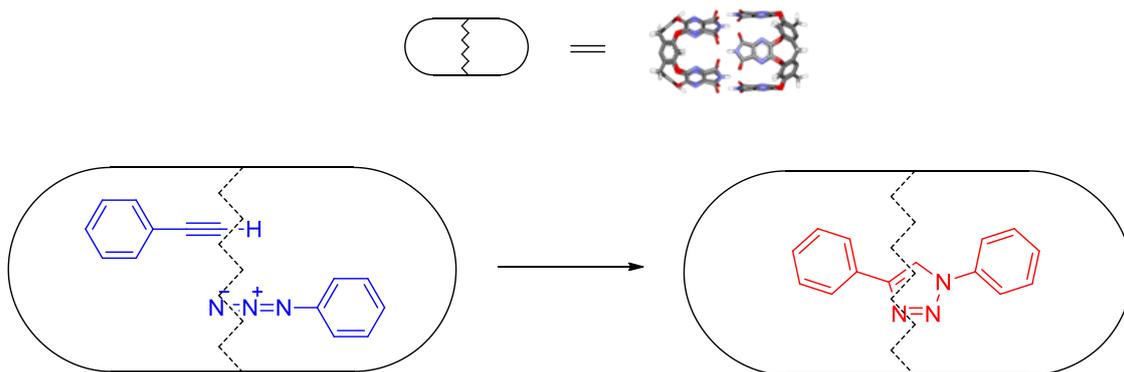
**Figura 122.** Formación de una cápsula supramolecular heterodimérica mediante fuerzas electrostáticas (R = Et, iPr).

Este tipo agregados moleculares, aparte del propio reconocimiento molecular selectivo, pueden tener diversas aplicaciones. Entre éstas cabe destacar las relacionadas con la estabilización de intermedios reactivos o bien de moléculas en conformaciones moleculares inestables, así como la posibilidad de construir nanoreactores catalíticos.<sup>117</sup>

<sup>115</sup> M. Porel, N. Jayaraj, L. S. Kaanumalle, M. V. S. N. Maddipatla, A. Parthasarathy, V. Ramamurthy, *Lagmuir*, **2009**, *25*, 3473-3481.

<sup>116</sup> R. Zadmar, T. Schrader, T. Grawe, A. Kraft, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1687-1690.

<sup>117</sup> C. Schmuck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5830-5833.



**Figura 123.** Ejemplo de cápsula como nanoreactor. La cicloadición que se muestra resulta regioselectiva y transcurre a mayor velocidad, comparada con las condiciones tradicionales.

En este caso se realiza una cicloadición [2+3] entre acetileno y fenilazida,<sup>118</sup> La reacción tiene lugar en el interior de la cápsula, que actúa como catalizador regioselectivo. Como único producto de reacción se obtiene el isómero 1,4 tal y como se observa en la Figura 123.

<sup>118</sup> J. Chen, J. Rebek, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 327-329.

## 4.2 *Objetivos*

El objetivo que se describe en el presente capítulo consiste en explorar la capacidad de la escuaramida como unidad de autoreconocimiento en la formación de cápsulas supramoleculares. Por otro lado también se van a explorar otras unidades de reconocimiento para la síntesis de cavitandos precursores de cápsulas heterodiméricas

El objetivo propuesto se realizará a través de los siguientes pasos:

- Diseñar compuestos que contengan la unidad escuaramida o nuevas unidades y evaluar la capacidad para el autoreconocimiento complementario y la formación de cápsulas.
  
- Sintetizar y caracterizar los compuestos diseñados, que se consideren más viables.
  
- Estudiar la solubilidad y agregación, así como de la capacidad para formar cápsulas y/o encerrar en su interior sustratos de interés

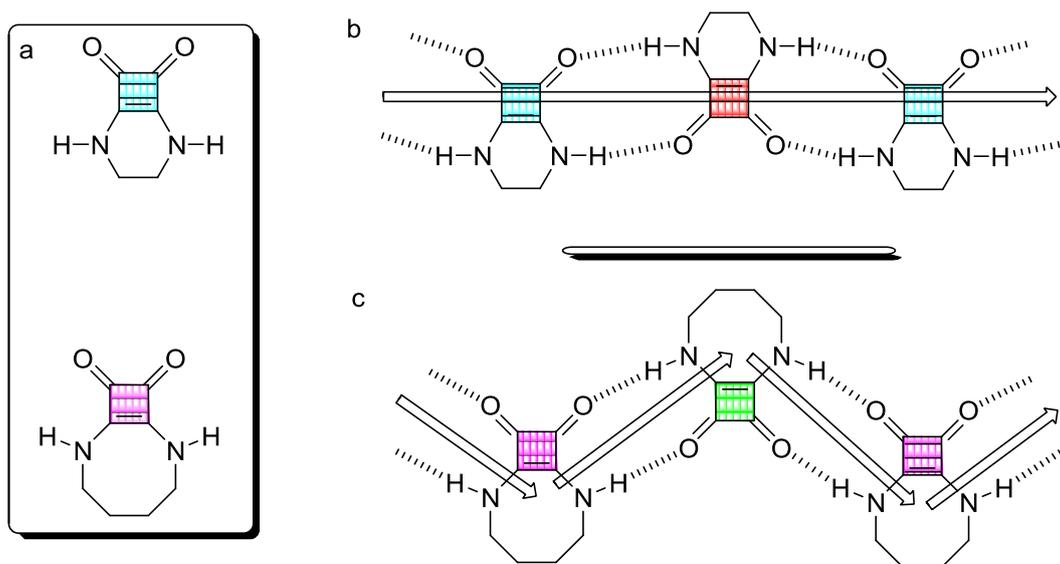


### 4.3 Cápsulas supramoleculares de base escuaramida

#### 4.3.1 Aspectos generales

En esta tesis doctoral, se decidió explorar la utilidad de la unidad escuaramida para promover mediante enlaces de hidrógeno la formación de estructuras capsulares. Para avanzar en ese objetivo nos basamos en los trabajos realizados por Rebek y col., tanto en las cápsulas pequeñas también llamadas “tennis ball” como en las “cilíndricas” de mayor tamaño.<sup>106,112</sup>

Con esta finalidad se optó por estudiar las posibilidades de interacción de las escuaramidas adoptando conformaciones *sin,sin*. En la que los dos NH escuaramídicos son divergentes. Esta conformación se consigue formando ciclos entre los dos N-H, que pueden ser de seis u ocho miembros (Fig. 124a)



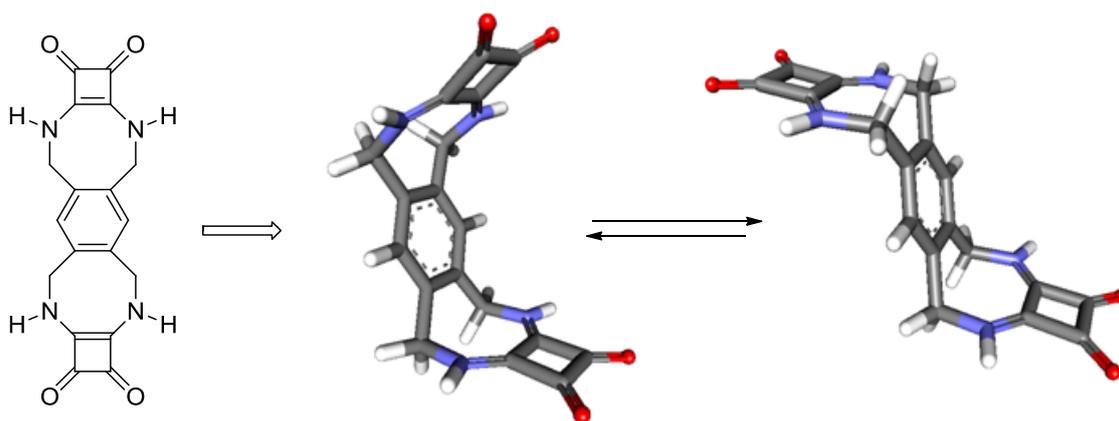
**Figura 124.** Diseño de estructuras escuaramídicas bicíclicas (izq.). Patrones de enlaces hidrógeno entre escuaramidas bicíclicas (dcha.)

De esta manera es posible pensar un patrón de interacciones atractivas mediante la formación de pares de enlaces de hidrógeno entre escuaramidas disecundarias con orientaciones invertidas. Según el tamaño del ciclo formado, ya sea de 6 u 8 miembros, el ángulo de interacción varía cualitativamente tal y como se muestra en las Figuras 124b y c. Además teniendo en cuenta que los enlaces hidrógeno pueden ser angulares, se abre la puerta a la formación de estructuras tridimensionales a partir de estos derivados.

### 4.3.2 Cápsulas “pequeñas”

#### 4.3.2.1 Diseño y síntesis

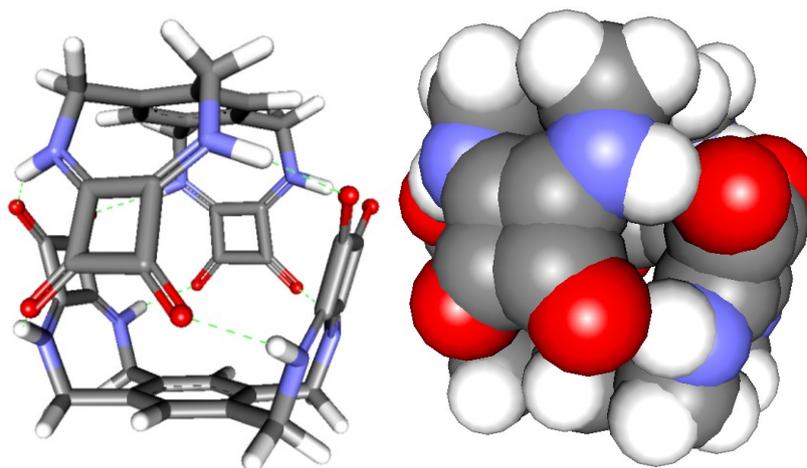
La primera aproximación a cápsulas moleculares de base escuaramida, se centró en el diseño y síntesis de una cápsula de pequeñas dimensiones. Teniendo en cuenta la pequeña cápsula molecular desarrollada por Rebek,<sup>106</sup> el diseño resulta similar. La estructura elegida consiste en un anillo bencénico tetrasustituido con puentes metilénicos que se enlazan a dos escuaramidas formando ciclos de ocho miembros. Como se muestra en la Figura 125 la molécula es parcialmente flexible gracias a los puentes metilénicos.



**Figura 125.** Monómero diescuaramídico que origina dos estructuras tridimensionales de baja energía.

La estructura tridimensional presenta dos conformaciones posibles, en un caso las dos escuaramidas se orientan hacia el mismo lado, dispuestas una sobre otra, mientras que en la otra conformación las dos escuaramidas son antiparalelas. La conformación paralela, permite la interacción con otra molécula colocada de forma especular respecto a la primera y girada 90°. La modelización de esta estructura dimérica,<sup>119</sup> muestra el ensamblaje en forma de cápsula gracias a la formación de ocho enlaces hidrógeno entre las escuaramidas.

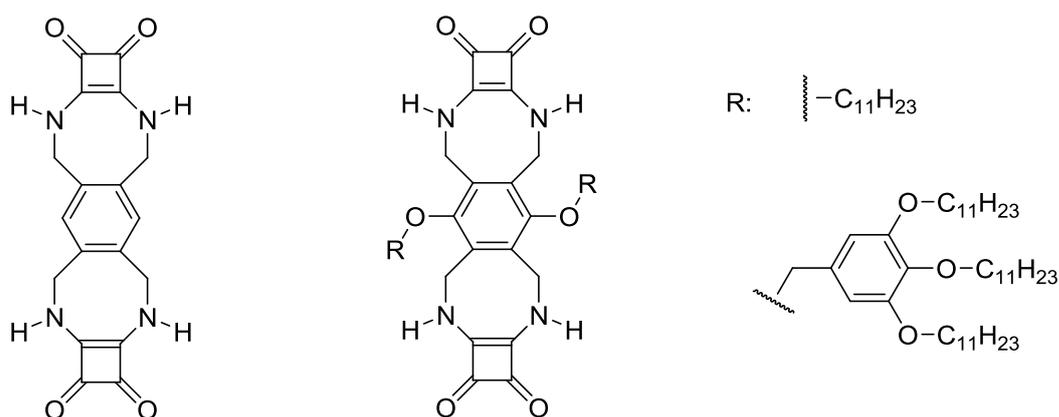
<sup>119</sup> Cálculos realizados a nivel MM2, con MacSpartan08.



**Figura 126.** Estructura tridimensional de mínima energía que resulta de la dimerización de dos monómeros escuaramídicos.

Este tipo de cápsula tiene las dimensiones adecuadas para poder contener moléculas o átomos de gases de pequeño tamaño, como  $H_2$ ,  $O_2$ ,  $CO$ ,  $N_2$  etc. Cabe resaltar que la interpenetración entre ambas subunidades es bastante alta, lo que reduce los huecos de la estructura, requiriendo la apertura total o parcial de la cápsula para posibilitar algún tipo de intercambio entre el exterior y el interior de la cápsula.

Para la síntesis de estos compuestos se exploraron dos variantes, una dirigida a la formación del monómero más simple ( $R'=H$ ) y la otra teniendo en cuenta la posible incorporación de grupos capaces de incrementar la solubilidad en medios apolares.



**Figura 127.** Monómeros diescuaramídicos propuestos para la formación de cápsulas

La ruta sintética diseñada es la siguiente:

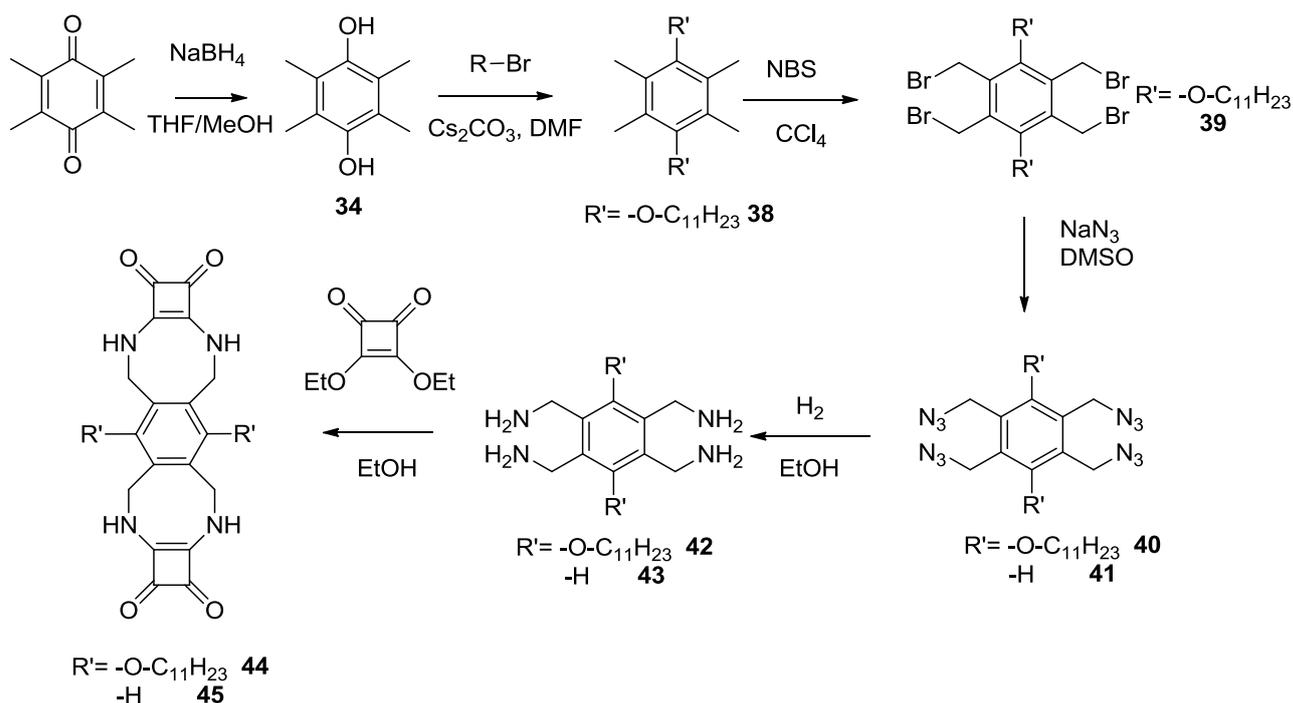


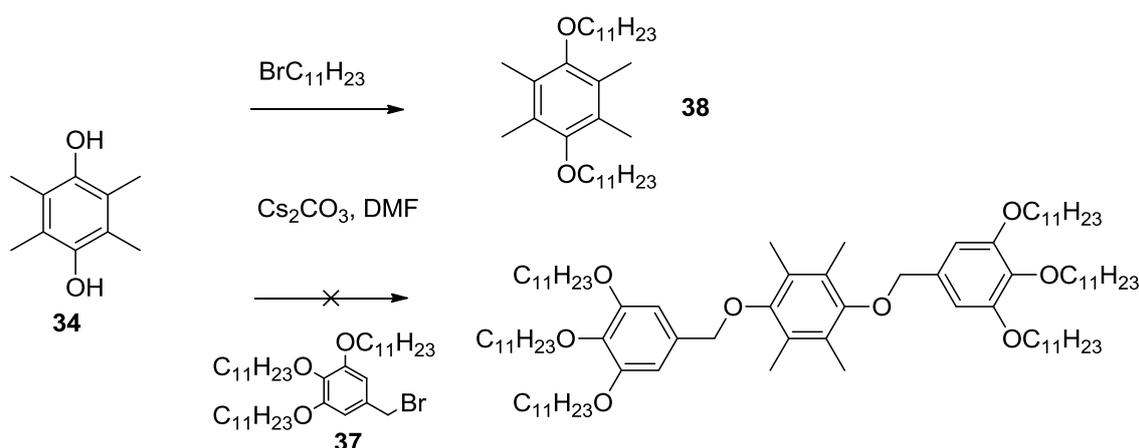
Figura 128. Esquema sintético de los monómeros 44 y 45.

A priori se pensó que esta cápsula resultaría poco soluble en disolventes apolares, con lo que se estudió otra vía sintética que contempla la posibilidad de introducir grupos alcoxi bencílicos suficientemente lipofílicos en las dos posiciones bencénicas libres ( $\text{R}' = \text{OR}$ ).

Para la síntesis del derivado simple, el primer paso consiste en la reducción de la duroquinona a hidroduroquinona con  $\text{NaBH}_4$ . Para la obtención de derivados más solubles en medios apolares se pensó en la utilización de trialcoxibencil éteres derivados del 3,4,5-trihidroxibencil alcohol, cuya síntesis se realiza a partir de del metiléster del ácido gálico.<sup>120</sup> En un primer paso los tres grupos hidroxifenólicos se eterifican con cadenas undecílicas. Este paso se realiza mediante una triple reacción de Williamson a partir del 3,4,5-trihidroxibenzoato de metilo con exceso de carbonato de cesio. El grupo éster se reduce al alcohol bencílico con  $\text{LiAlH}_4$ , y finalmente se transforma el grupo hidroxifenólico en un mejor grupo saliente transformándolo en bromuro. Las tres reacciones en su conjunto pueden realizarse a escala de multigramo.

Tanto el bromuro 37 y como el bromuro de undecilo se condensan con la hidroduroquinona mediante una reacción tipo Williamson.

<sup>120</sup> G.S. Lim, B. M. Jung, S. J. Lee, H. H. Song, C. Kim, J. Y. Chang, *Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 460-467.

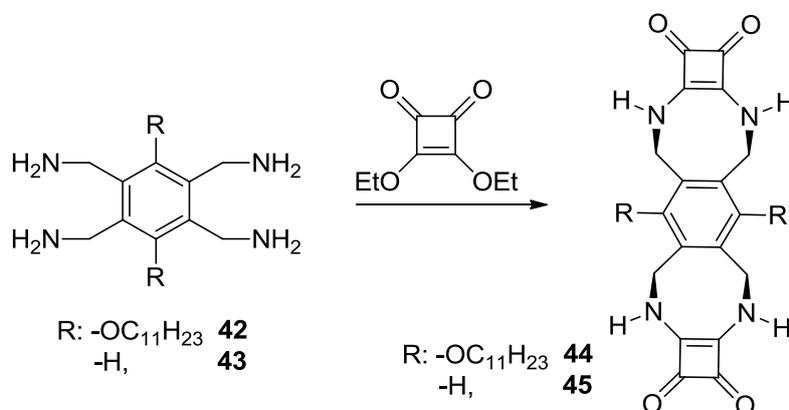


**Figura 129.** Reacciones de Williamson sobre la hidroquinona.

Desafortunadamente la introducción de grupos benciléter no se logró en las condiciones de reacción utilizadas ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF) que, por el contrario, si resultan eficaces para la introducción de los restos undecílicos.

La bromación bencílica de los grupos metilo en el producto **34** se realiza mediante bromación radicalaria con NBS en tetracloruro de carbono. Después se transforma el bromoderivado en azida mediante una sustitución nucleófila ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) en DMSO, con azida sódica sobre el tetrabromoderivado **39** o 1,2,4,5-tetrabromometilbenzo. La reducción de la azida a amina se realiza mediante hidrogenación catalítica (5% Pd-C).

Finalmente, ambas tetraaminas **42** y **43** se condensaron con dos equivalentes de escuarato de dietilo en etanol a temperatura ambiente para obtener los monómeros diescuaramídicos **44** y **45**.



**Figura 130.** Condensación con escuarato de dietilo y formación del monómero diescuaramídico.

#### 4.3.2.2 Resultados

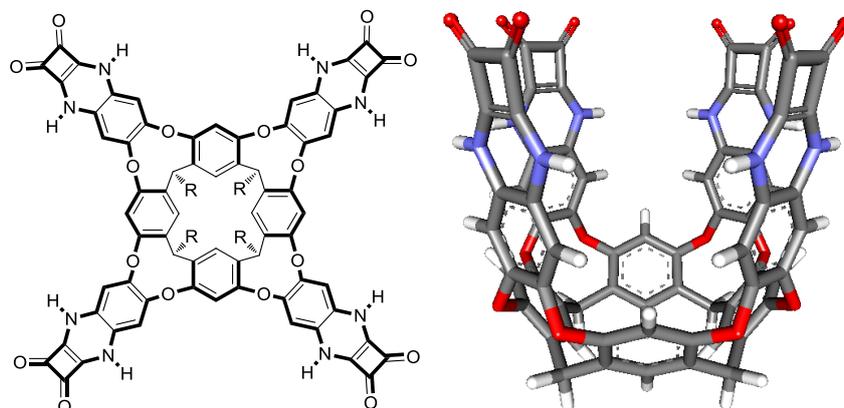
A pesar de que se consiguieron obtener dos de los compuestos diseñados, éstos no resultaron solubles en disolventes apolares adecuados para estudiar la formación de cápsulas. El compuesto **45** muestra una solubilidad aceptable en DMSO, sin embargo el compuesto **44**, funcionalizado con residuos undecilo presenta una solubilidad muy baja incluso en DMSO.

Las interacciones que deberían permitir el ensamblaje para formar la cápsula consisten en enlaces hidrógeno y el DMSO compite directamente con estas interacciones. No obstante se borbotearon en una disolución 0.5 mM de los compuestos **44** y **45** en DMSO-*d*6, los gases N<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> y Ar, sin apreciar cambio alguno en su espectro de <sup>1</sup>H-RMN. En otro experimento se suspendió el compuesto **44** en CDCl<sub>3</sub>, y posteriormente se borbotearon los mismos gases anteriores, este estudio persigue la solubilización del compuesto mediante la interacción con un huésped adecuado para la formación de una cápsula. Desafortunadamente estos experimentos tampoco fructificaron por lo que se abandonó esta línea de trabajo.

### 4.3.3 Cápsulas con derivados de resorcinarenos extendidos

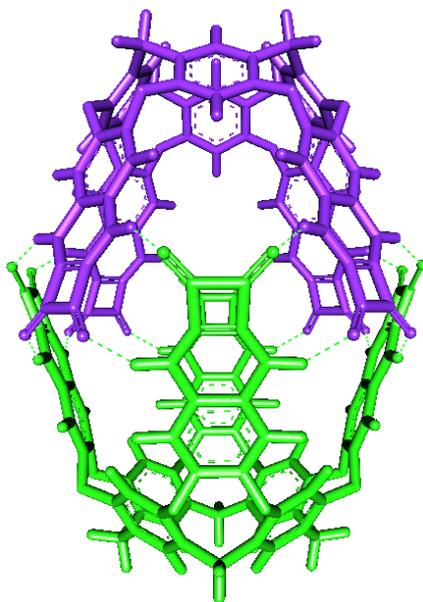
#### 4.3.3.1 Diseño y síntesis

La segunda aproximación a cápsulas moleculares pretende la construcción de cavidades moleculares grandes con capacidad de autoensamblaje gracias a la interacción sinérgica de unidades escuaramida. En ese ámbito se optó por utilizar derivados de resorcinarenos extendidos con paredes aromáticas, funcionalizados en los anillos superiores con grupos escuaramida disecundarios.



**Figura 131.** Estructura bidimensional y tridimensional del monómero propuesto

Las unidades escuaramidas forman un ciclo de 6 miembros con los grupos amino aromáticos del resorcinareno. De esta manera los grupos carbonilo se sitúan en el borde superior de la estructura mientras que los N-H se sitúan en los lados de las paredes aromáticas. Esta configuración ofrece la posibilidad de la formación de especies dimericas mediante autoensamblaje mediante 16 enlaces hidrogeno que forman un cinturón alrededor de la cápsula.



**Figura 132.** Representación tridimensional de la cápsula que se pretende construir.

Este tipo de cápsulas podrían contener moléculas de mayor tamaño como por ejemplo derivados bencénicos, adamantanos o sales de amonio.

Para la síntesis de estos compuestos se planificó una ruta ya descrita excepto en su parte final con la introducción de las unidades escuaramida. Desde el principio se decidió la síntesis de dos derivados cambiando tan solo los residuos alquílicos situados en el calixareno (etilo y undecilo). La ruta sintética es la siguiente:

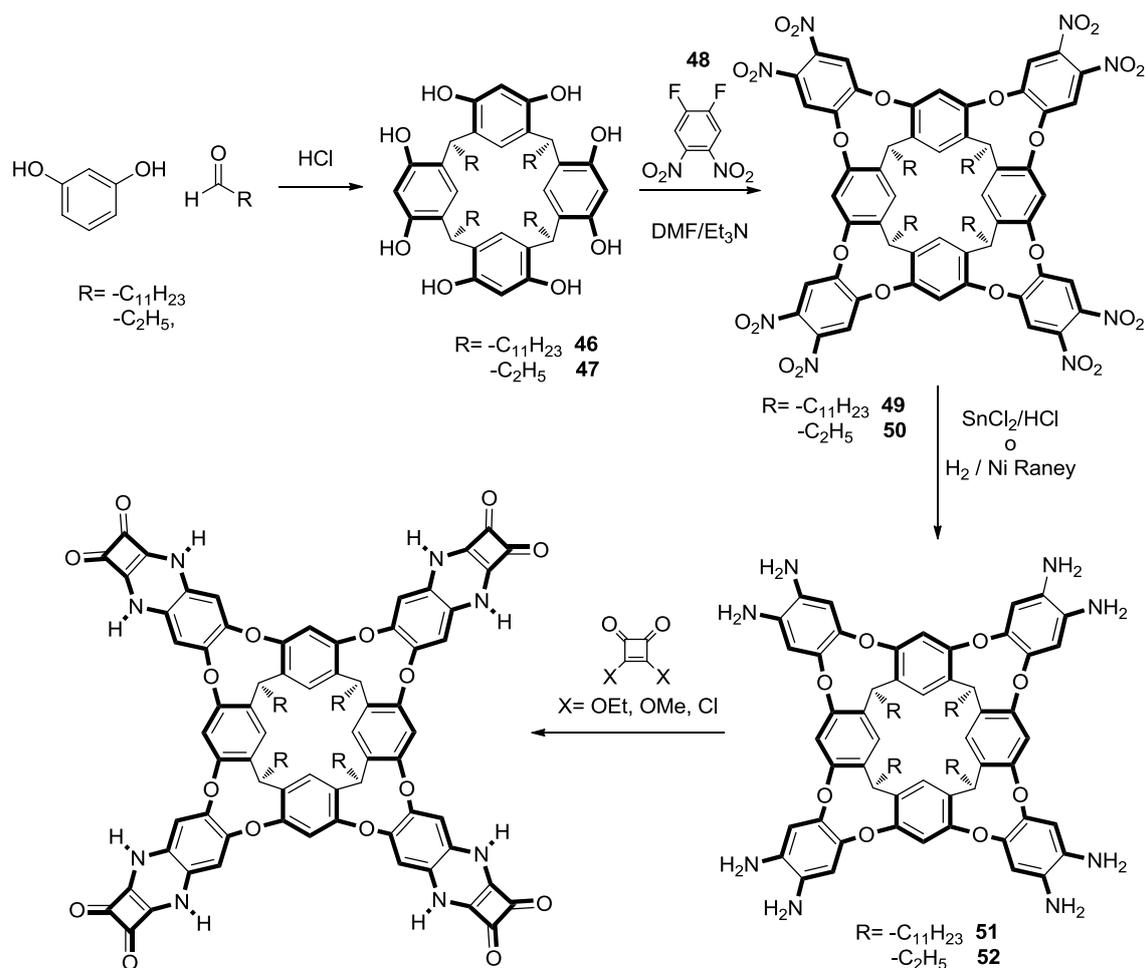


Figura 133. Esquema sintético del monómero compuesto tetraescuaramídico

En el primer paso se realiza la formación del macrociclo que servirá de soporte para toda la estructura. Los resorcinarenos se sintetizan por condensación fenol-aldehído de tipo Friedel y Craft mezclando el aldehído adecuado y el resorcinol en presencia de ácido clorhídrico en mezclas etanol agua.<sup>121</sup>

El crecimiento de las paredes aromáticas a partir del resorcinareno requiere la utilización del 4,5-difluoro-1,2-dinitrobenzoceno (48). Este compuesto se sintetiza a partir de 3,4-difluoronitrobenzoceno, tratándolo con una mezcla de ácido nítrico y sulfúrico fumantes.

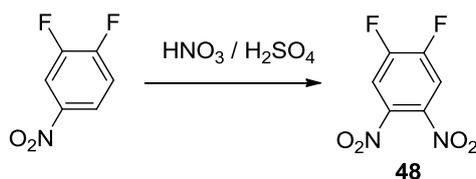


Figura 134. Síntesis de 4,5-difluoro-1,2-dinitrobenzoceno

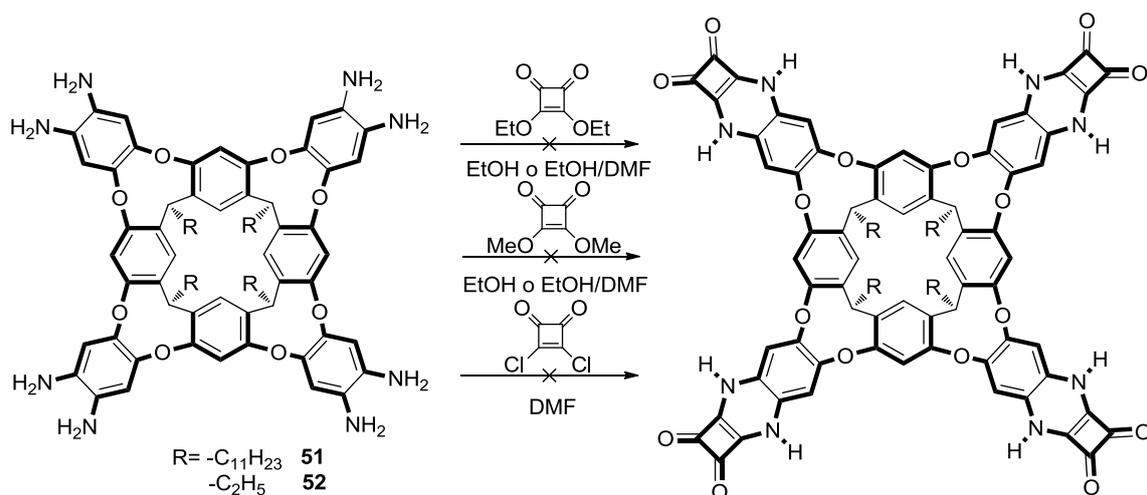
<sup>121</sup> L. M. Tunstad, J. A. Tucker, E. Dalcanale, J. Weiser, J. A. Bryant, J. C. Sherman, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1305-1312.

Posteriormente, mediante sustitución nucleófila aromática, se hace reaccionar el 4,5-difluoro-1,2-dinitrobenceno con el resorcinareno en DMF y trietilamina anhidros. De este modo después de 24h de reacción se aísla el producto octanitrado con unos rendimientos de un 40-86% según cual sea el residuo alquílico del resorcinareno. En el caso del derivado con los residuos undecilo requiere una purificación por cromatografía en columna para aislar el producto con la pureza adecuada.

Los grupos nitro se reducen a amina de dos formas diferentes, según el derivado implicado. En el caso del producto **49**, éste se reduce en tolueno con hidrógeno usando Ni/Raney en exceso como catalizador. El producto final, octaamino derivado (**51**), resulta muy reactivo por lo cual debe utilizarse inmediatamente en el siguiente paso sin pretender aislarlo.

Para la reducción del compuesto **50** se usa un procedimiento más sencillo. El producto se deja en suspensión en una mezcla etanol-clorhídrico y se añade cloruro de estaño. En unas horas el octaamino derivado precipita como octaclorhidrato. En este caso, la amina neutra también es reactiva, con lo que se usa inmediatamente después de la deprotonación del octaclorhidrato, que se realiza por extracción en acetato de etilo con amoníaco.

En el último paso de la ruta sintética se intentó introducir los grupos escuaramida por varias vías diferentes. En primera instancia se intentó utilizando escuarato de etilo en etanol, sin embargo solo se obtuvo un crudo correspondiente a un producto de entradas parciales. Para evitar que este producto precipitara antes de finalizar la introducción de las cuatro unidades de escuaramida, se añadió dimetilformamida como codisolvente, con resultados similares. Reacciones análogas usando escuarato de metilo y/o el dicloruro del ácido escuárico resultaron también fallidas.



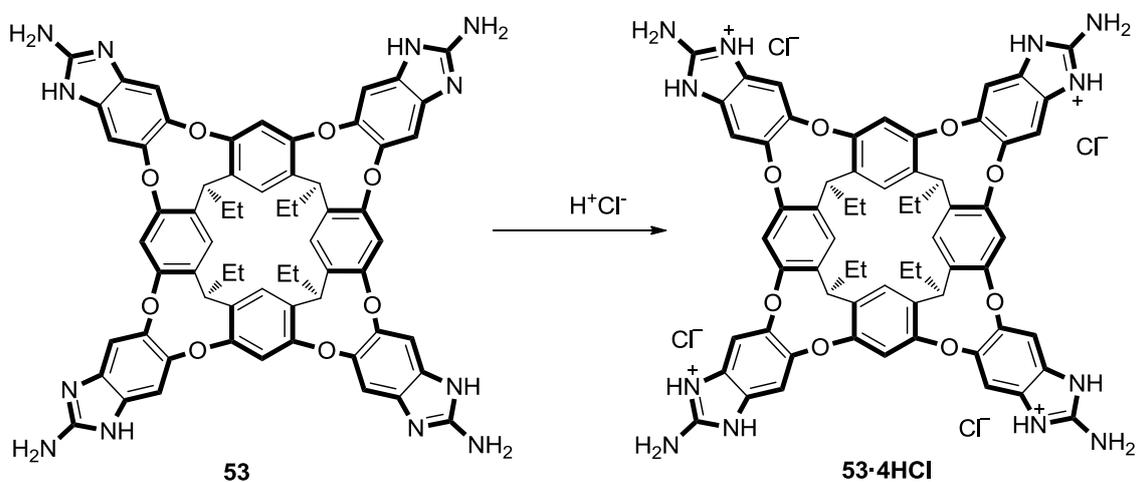
**Figura 135.** Intentos fallidos de la introducción de escuaramidas en el esqueleto resorcinarénico.

La precipitación en el medio de reacción de productos de reacción que muestran solo la entrada parcial de escuaramidas, hace pensar en la baja solubilidad de estos compuestos. A este respecto pensamos que, incluso obteniendo los productos finales la barrera impuesta por la falta de solubilidad hubiese impedido la realización de los experimentos de reconocimiento y encapsulación en disolventes adecuados.

#### 4.4 Cavidades y cápsulas moleculares con unidades 2-amino bencimidazol

##### 4.4.1 Diseño y síntesis

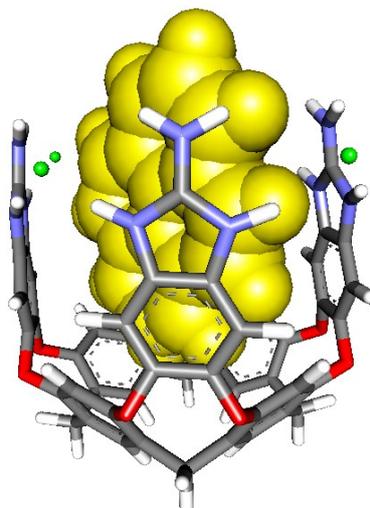
Paralelamente a la síntesis de las cavidades moleculares con unidades escuaramida, se estudió la posibilidad de funcionalizar la parte superior con otros fragmentos capaces de establecer interacciones distintas. Considerando los intermedios que se sintetizaron anteriormente se pensó en la funcionalización con unidades 2-aminobencimidazol (2-ABZ) del compuesto **52**. De este modo se obtiene una cavidad molecular con la posibilidad de interactuar por formación de enlaces de hidrógeno efectivos por el borde superior, ya sea con los grupos amino en forma básica o ácida.



**Figura 136.** Compuesto **53** en forma básica y ácida, respectivamente

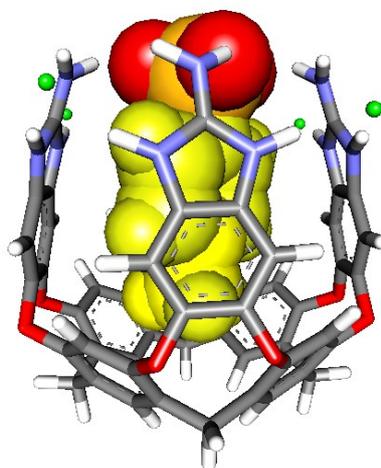
La estructura protonada de **53** debería presentar cuatro cargas positivas netas, concentradas en los ciclos 2-ABZ superiores. Esta configuración posibilita la solubilidad en agua o en disolventes polares, y abre la puerta a tres tipos de interacciones:

a) Frente a moléculas orgánicas de baja solubilidad en agua: El cavitando ofrece un interior apolar, óptimo para moléculas orgánicas neutras e hidrófobas. En este contexto el efecto hidrofóbico puede ser de gran importancia para el reconocimiento de estas especies. Por otro lado en el interior de la cavidad las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y catión- $\pi$  y las fuerzas de Van der Waals permitirían la formación de agregados de gran afinidad en medios próticos.



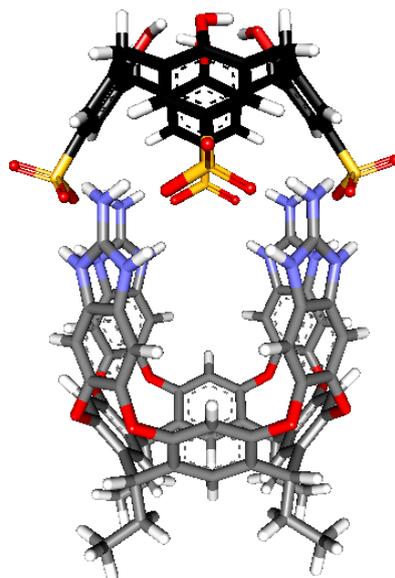
**Figura 137.** Representación tridimensional de un complejo entre el cavitando **53·4HCl** y pireno.

b) Frente a moléculas orgánicas con grupos funcionales aniónicos: De la misma forma que en apartado (a), las moléculas apolares se acomodan perfectamente en el interior de la cavidad. Si además existe un grupo con carga negativa en un extremo, éste puede interactuar con las partes cargadas en la parte superior del cavitando formando complejos de alta estabilidad.



**Figura 138.** Representación tridimensional de un complejo entre el cavitando **53·4HCl** y un anión p-toluensulfonato.

c) Frente a moléculas orgánicas rígidas con cuatro centros aniónicos complementarios: Con este tipo de moléculas puede conseguirse cuatro interacciones electrostáticas entre las dos moléculas cargadas, formando una cápsula molecular. Este tipo de ensamblajes son muy fuertes y conducen a sistemas muy estables.



**Figura 139.** Representación tridimensional de una heterocápsula formada entre el cavitando **53·4HCl** y un sulfocalix[4]areno.

La ruta sintética que conduce a este compuesto comparte la mayoría de los pasos descritos para el resorcinareno tetraescuaramídico, excepto por el acoplamiento final. En este caso los residuos alquílicos en el resorcinareno son etilos, debido a que estos son más adecuados que los grupos undecilo si se precisa solubilidad en disolventes polares.

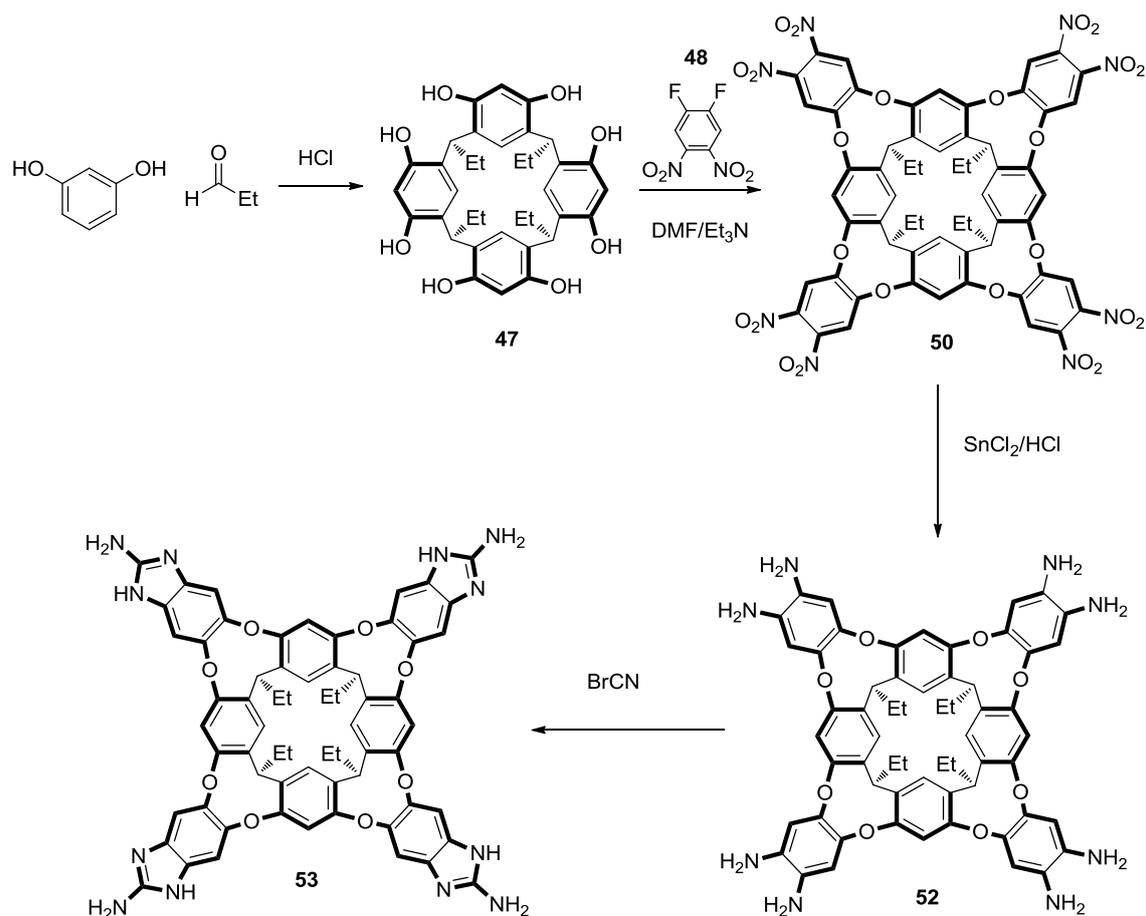


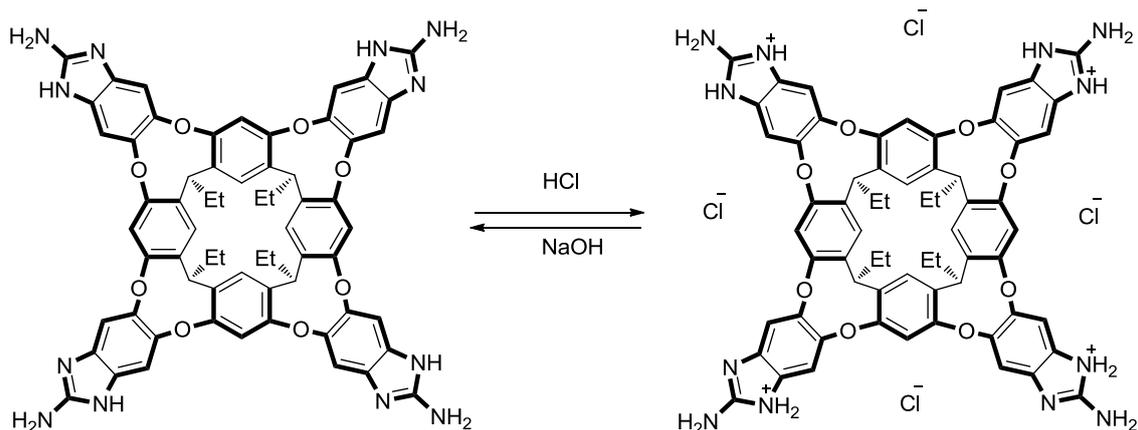
Figura 140. Esquema sintético para el compuesto 53

En el último paso el compuesto 52 se trata con bromuro de cianógeno en etanol. El producto final se obtiene como clorhidrato tratándolo en metanol y añadiendo cloruro de hidrógeno en éter.

#### 4.4.2 Resultados

##### 4.4.2.1 Equilibrios conformacionales

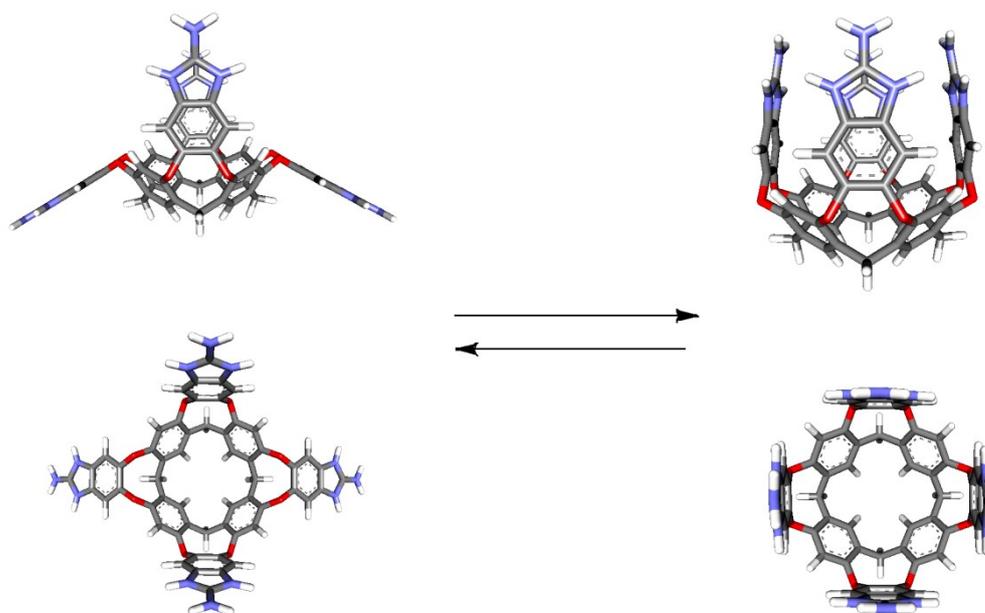
Desde el inicio se pretendió trabajar en agua o en mezclas acuosas por lo que se optó por iniciar los estudios con el derivado **53** protonado. No obstante el producto en forma neutra es soluble en etanol, metanol, DMSO y THF.



**Figura 141.** Especies **53** y **53·4HCl**

Los estudios iniciales del ligando libre en disolución desvelaron la existencia de dos conformaciones intercambiables, una forma abierta o “kite” y otra en forma de vaso, con simetrías  $C_{2v}$  y  $C_{4v}$  respectivamente.<sup>122</sup>

<sup>122</sup> T. Haino, D. M. Rudkevich, A. Shivanyuk, K. Rissanen, J. Rebek, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 3797-3805.



**Figura 142.** Estructuras tridimensionales de las conformaciones pausibles para el cavitando **53**. Conformación abierta “kite” con simetría  $C_{2v}$  (izq.) y conformación vaso con simetría  $C_{4v}$  (dcha.).

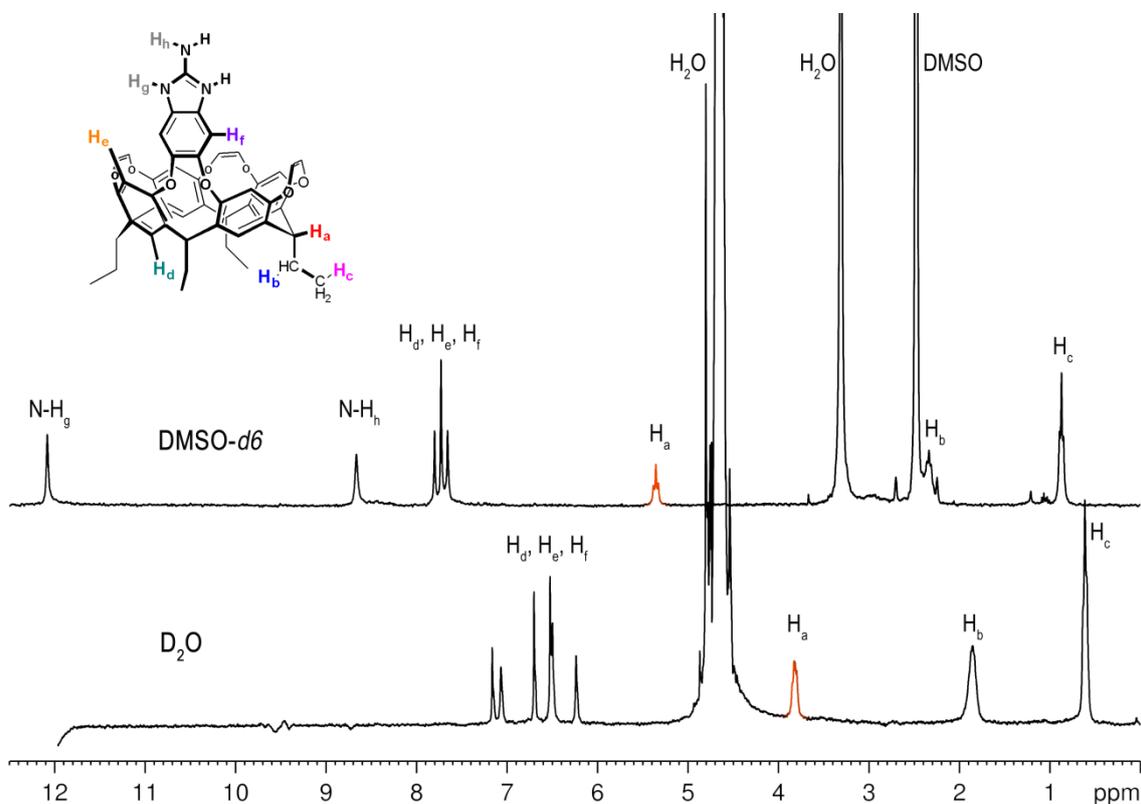
Este equilibrio está directamente relacionado con la posible inclusión de especies moleculares (huéspedes o moléculas de disolvente) o también con la temperatura de trabajo y está extensamente descrito en la bibliografía.<sup>123</sup> Así pues dependiendo del disolvente o de las especies en disolución tendremos mayoritariamente una u otra conformación. El equilibrio conformacional puede seguirse fácilmente a partir del desplazamiento químico de  $^1\text{HRMN}$  del protón metínico situado entre los anillos aromáticos del resorcinareno. En una conformación abierta éste aparece entre 3.5-4.5 ppm mientras que en la forma vaso aparece entre 5-6 ppm independientemente del disolvente.

En la Figura 143 se muestra el espectro de  $^1\text{HRMN}$  del compuesto **53**·nHCl en agua deuterada. Considerando la señal a 3.8 ppm del C-H del resocinareno (asignado mediante COSY) y el patrón aromático podemos decir que en estas condiciones el cavitando se encuentra en la conformación  $C_{2v}$ . Para corroborar que realmente se trata de esta conformación se comparó el espectro con otro tetraamonio cavitando similar desarrollado por Rebek.<sup>124</sup> Ambos cavitandos muestran el mismo patrón de señales y desplazamientos químicos, confirmando una conformación tipo “kite” en  $\text{D}_2\text{O}$ . No obstante cuando se registra el espectro de protón del mismo compuesto en  $\text{DMSO-}d_6$

<sup>123</sup> J. R. Moran, J. L. Ericson, E. Dalcanale, J. A. Bryant, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5707-5714.

<sup>124</sup> C. H. Haas, S. M. Biros, J. Rebek, *Chem. Commun.*, **2005**, 6044-6045.

esta señal aparece a 5.3 ppm, indicando con ello que se encuentra en la conformación en vaso.

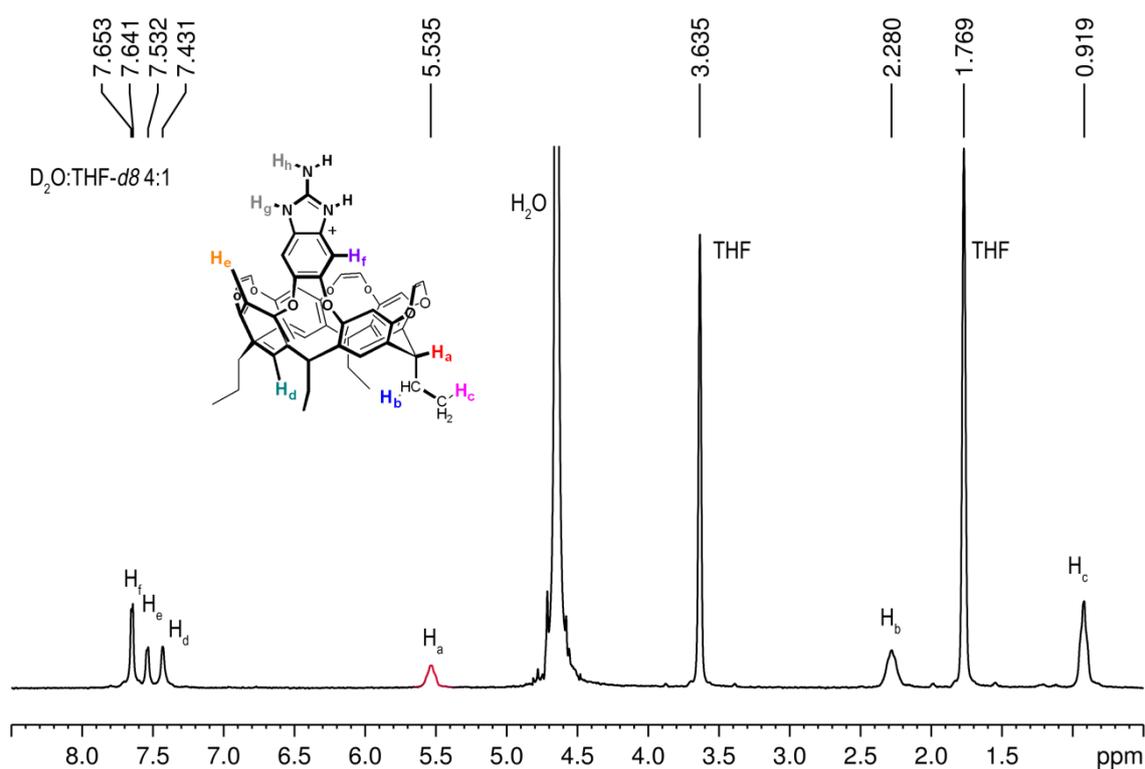


**Figura 143.** Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (600 MHz) del compuesto **53**· $n\text{HCl}$  en  $\text{D}_2\text{O}$  (abajo) y  $\text{DMSO-}d_6$  (arriba).

#### 4.4.2.2 Solubilidad y estadios de protonación del compuesto **53**·

El compuesto **53** tratado con  $\text{HCl}$  presenta una solubilidad moderada en agua, aunque resulta posible preparar muestras de una concentración aproximada de 1 mM. Asimismo esta concentración es suficiente para estudiar la evolución del cavitando por  $^1\text{H}$ RMN.

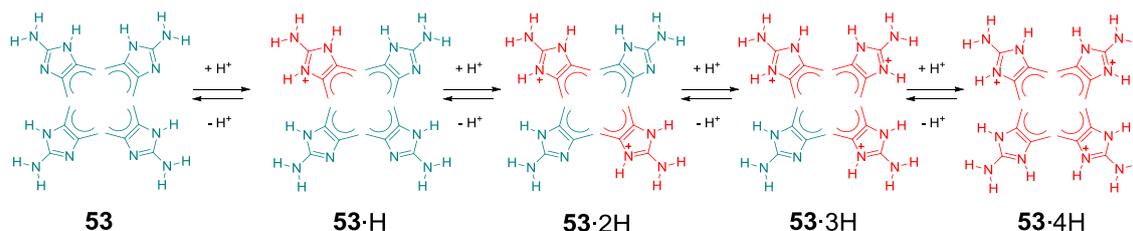
Por otro lado, se buscaron otros disolventes para poder trabajar a mayores concentraciones que en agua. Después de estudiar varias mezclas de disolventes, se consiguió obtener un espectro claro y bien definido en mezclas  $\text{H}_2\text{O}$ -THF. En concreto se optó por el uso de mezclas 4:1 y 2:1. En principio la mezcla  $\text{H}_2\text{O}$ -THF 4:1 v/v parece óptima para el reconocimiento de moléculas neutras debido a la mayor proporción de agua que debería favorecer el efecto hidrofóbico. En cambio las mezclas 2:1 deberían favorecer las interacciones electrostáticas por la mayor proporción del disolvente orgánico. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN en estas condiciones son muy similares y muestran el protón metilénico a 5.53 ppm, lo que indica una conformación en “vaso”.



**Figura 144.** Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz) del compuesto **53-nHCl** en  $\text{D}_2\text{O}:\text{THF-}d_8$  2:1. Los protones  $\text{H}_h$  i  $\text{H}_g$  no aparecen debido al intercambio químico con  $\text{D}_2\text{O}$ .

Finalmente se exploró el DMSO como disolvente de trabajo. Si bien el cavitando muestra una buena solubilidad en DMSO, éste no es muy adecuado para favorecer el reconocimiento vía enlaces hidrógeno, fuerzas de Van der Waals o efectos hidrofóbicos, ya que el DMSO puede competir directamente con el sustrato. Sin embargo utilizar DMSO puede ser una opción cuando las interacciones que se estudian son de carácter electrostático.

En cuanto al estado de protonación del compuesto **53**, éste puede encontrarse hasta en cinco estadios de protonación.



**Figura 145.** Equilibrios de protonación del cavitando **53**.

En concreto el compuesto **53** después del tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter, y teniendo en cuenta el  $pK_a$  (7.18) del 2-aminobenzimidazol,<sup>125</sup> cabe suponer que está protonado totalmente (**53·4HCl**). De acuerdo con lo anterior cuando se disuelve el producto en agua no tamponada el pH disminuye hasta 3-4 dependiendo de la concentración del cavitando en la disolución. Este efecto es debido a la liberación de protones al medio como consecuencia del equilibrio ácido-base, de forma que en disolución el cavitando se encuentra en equilibrio parcialmente desprotonado. Al no conocer el estadio de protonación exacto del compuesto, llamaremos a la forma ácida del compuesto **53·nHCl**.

A falta de la determinación concreta de los  $pK_a$ 's se decidió realizar los estudios sin controlar el pH, debido a que éste no debería afectar al reconocimiento de moléculas neutras y/o de sales de amonio cuaternario tetrasustituidas, para evitar que la presencia de tampones encubra la capacidad de reconocimiento del cavitando.

#### 4.4.2.3 Estudios de reconocimiento

En estos estudios se fijó como objetivo la detección complejos supramoleculares formados mediante la penetración de compuestos dentro de la cavidad. Este tipo de internalización es fácilmente detectable, puesto que los protones situados dentro de la cavidad sufren un apantallamiento detectable por  $^1\text{H}$ -RMN. Como consecuencia del apantallamiento las señales de protón correspondientes a las moléculas que se encuentren dentro de la cavidad aparecerán a campo más alto (desplazamiento diamagnético) que en la molécula libre. De este modo, si el intercambio es lento, es posible detectar en un mismo espectro, dos señales distintas para un mismo protón, pertenecientes a la misma molécula dentro y fuera de la cavidad. Los experimentos realizados se han dividido en tres grupos que se presentan a continuación.

a) Reconocimiento de moléculas orgánicas neutras:

Hexano, heptano, octano, fulereno (C60), tris(hidroximetil)metano hexilamida, 1,2-epoxihexano, O-glucosidil hexano.

---

<sup>125</sup> S. Schenkeveld, K. K. Donkor. Spectrometric Determination of Aqueous Ionization Constants ( $pK_a$ ) of Benzimidazoles, *Directed Studies Report, Thompson Rivers University Library*, **2002**.

Cuando se trató una disolución aproximadamente 1 mM del compuesto **53·nHCl** en agua con los compuestos enumerados, se observó generalmente la precipitación del cavitando. En algunos casos no se apreció tal precipitación, sin embargo los picos del espectro del cavitando desaparecían en el ruido de fondo, después de la adición de los sustratos enumerados anteriormente. Este efecto indica la formación de agregados insolubles en estado coloidal, debido a la formación de agrupaciones moleculares no detectables en la escala de tiempo de RMN.<sup>126</sup> Cuando se aislaron los precipitados por centrifugación, la posterior redisolución en DMSO se detectó la presencia de ambas especies, cavitando y huésped, lo cual sugiere que el precipitado se forma debido a algún tipo de complejación.

Con la adición de THF se intentó paliar la falta de solubilidad de los complejos. Los experimentos se realizaron con mezclas 4:1 D<sub>2</sub>O-THF-*d*8, intentando aumentar al máximo la presencia de agua para favorecer la entrada de las moléculas apolares dentro de la cavidad por efecto hidrofóbico. Sin embargo los espectros de protón de las mezclas de ambos componentes (cavitando + hexano o equivalente), son idénticos al del cavitando y el otro componente por separado. Una posible explicación de la no observación de complejos reside en la interacción más favorable entre las moléculas de THF y el cavitando respecto a los sustratos utilizados, debido seguramente a la gran concentración del codisolvente. En DMSO se obtuvieron resultados análogos. Al parecer al igual que en mezclas THF:agua, las moléculas de DMSO se acomodan en el interior de la cavidad y las moléculas neutras no son capaces de desalojar al codisolvente del interior de la cavidad.

b) Reconocimiento de aniones carboxilato: benzoato sódico, 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxil]acetato sódico, tereftalato disódico:

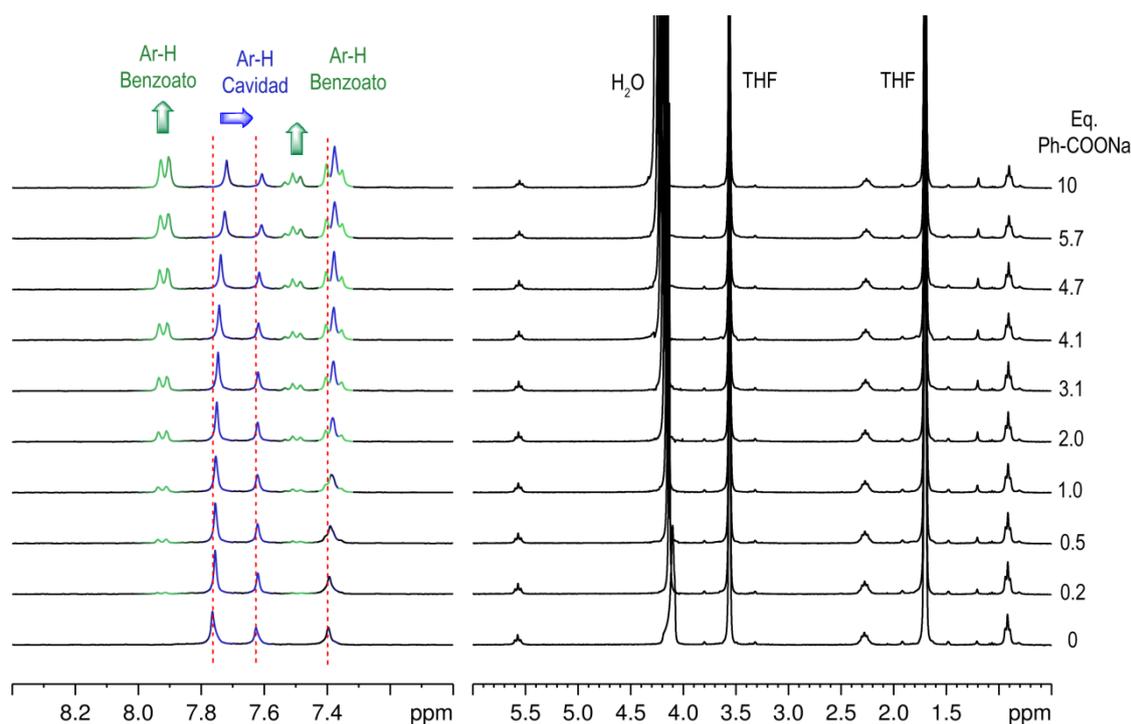
En estos experimentos se pretendía forzar la acomodación de la parte apolar del sustrato hacia el interior de la cavidad mientras que el grupo carboxilato se situaba interaccionando con los grupos imidazolio del compuesto **53·nHCl**.

---

<sup>126</sup> M. Ebbing, M. J. Villa, J. M. Valpuesta, P. Prados, J. de Mendoza, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2002**, *99*, 4962-4966.

Sin embargo, al igual que en el apartado anterior, en agua como disolvente se obtuvieron precipitados como resultado de la mezcla del cavitando y el anión que actúa de sustrato.

Cuando los experimentos se realizaron utilizando mezclas 2:1 D<sub>2</sub>O-THF-*d*8 frente al benzoato sódico, se observaron cambios en el patrón aromático del resorcinareno extendido. Sin embargo, no se observaron contactos intermoleculares en experimentos NOESY, ROESY, dirigidos a detectar la presencia del anillo aromático del benzoato en el interior de la cavidad.

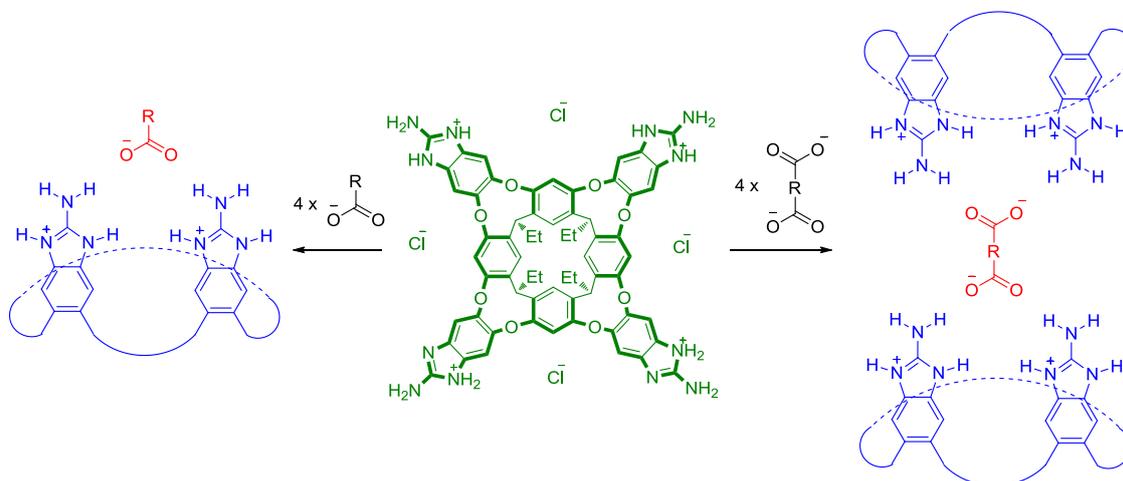


**Figura 146.** Valoración del compuesto **53·nHCl** (1 mM) frente a benzoato sódico en D<sub>2</sub>O:THF-*d*4 4:1.

Los desplazamientos observados por <sup>1</sup>H-RMN se muestran en la Figura 146. Se aprecia un ligero desplazamiento a campo alto de las señales arílicas del cavitando. Este comportamiento se intentó ajustar a diferentes modelo estequiométricos (1:1, 2:1, 3:1 y 4:1 **53·nHCl**:Benzoato sódico), sin embargo no se obtuvo ningún ajuste óptimo. En todo caso todo apunta a un equilibrio que implica varias especies. Cuando los mismos experimentos se realizaron en DMSO, se observaron movimientos análogos a los detectados en mezclas THF-agua.

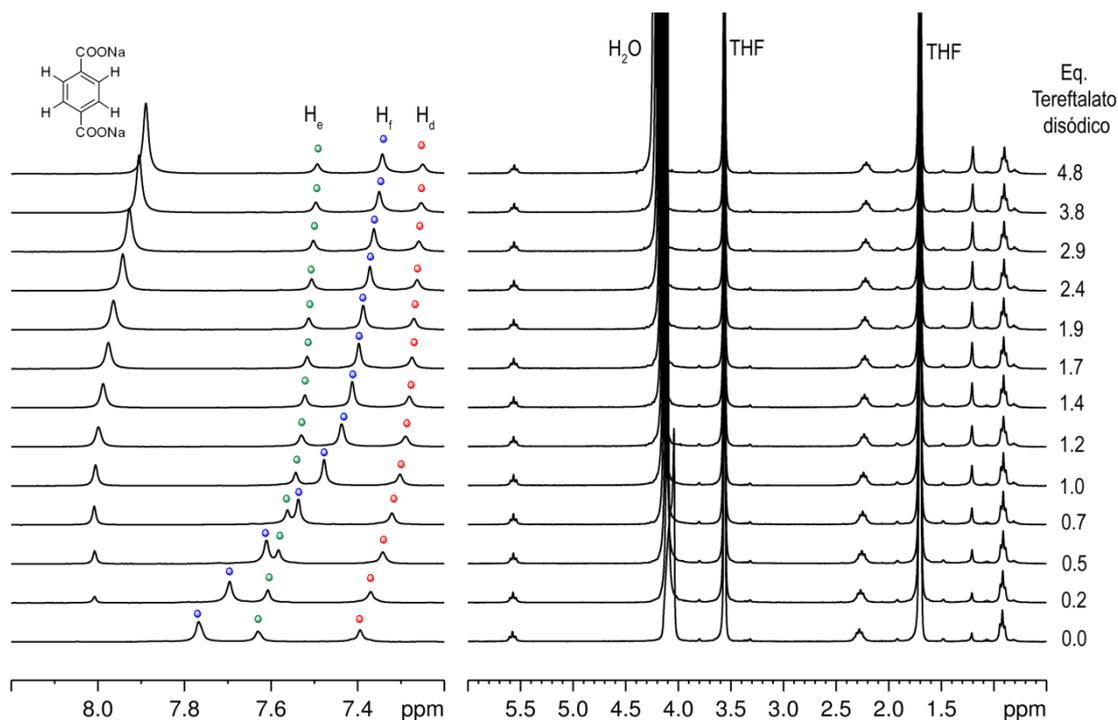
Finalmente, tampoco se detectó ningún complejo o agregado en los experimentos ESI-MS o MALDI-TOF. Experimentos análogos realizados con 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxil]acetato sódico y p-toluensulfonato sódico, produjeron resultados similares a los descritos para el benzoato sódico.

Suponiendo que los grupos carboxilato se sitúan en el borde externo interactuando con los grupos 2-ABZ de la parte superior de la supramolécula, se pensó que varias moléculas dianiónicas podrían actuar de puente para inducir un ensamblaje entre dos unidades resorcinarénicas.



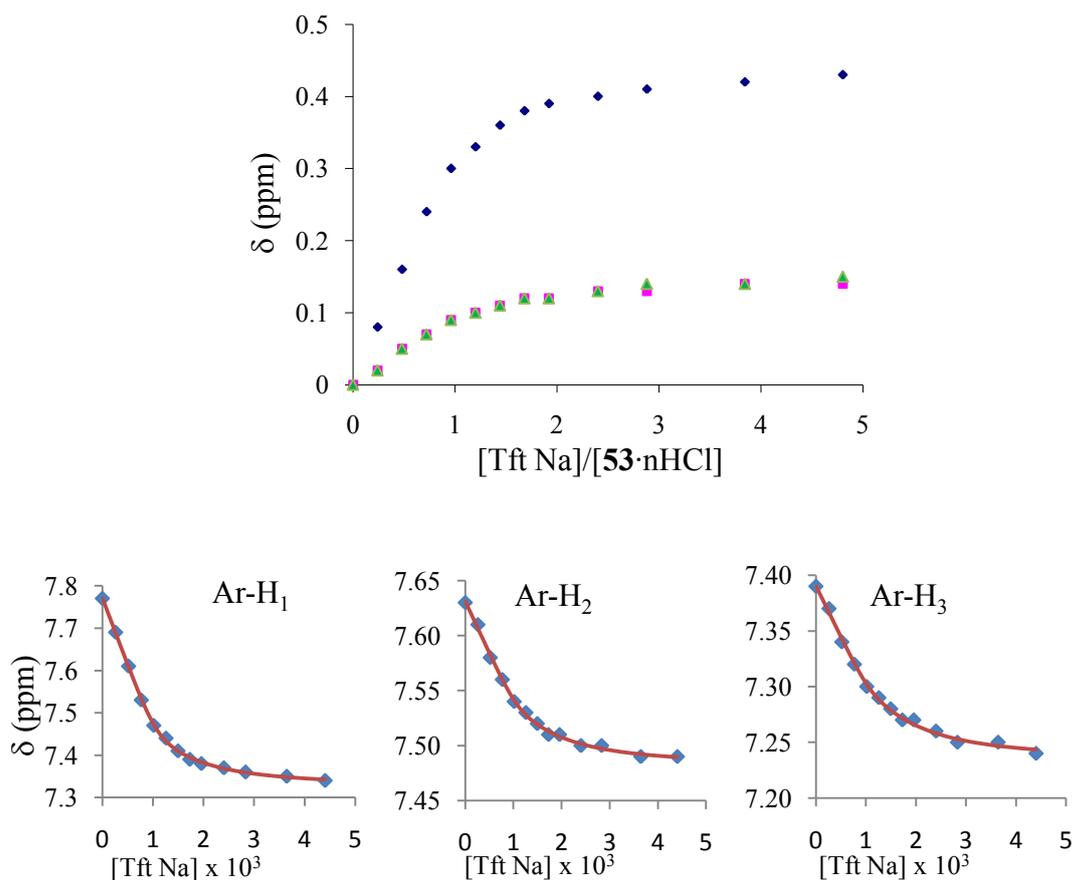
**Figura 147.** Esquema de interacciones entre el compuesto **53·nHCl** y grupos mono y dicarboxilatos

En la Figura 147 se representan las posibles estructuras obtenidas entre la cavidad y carboxilatos, mono y bidentados. En el caso de carboxilatos bidentados es posible la formación de una supraestructura capsular que implicaría la participación de seis componentes, cuatro dianiones tereftalato, y dos unidades de cavitando. Para explorar esta posibilidad se realizaron valoraciones por  $^1\text{H}$ -RMN en agua-THF 2:1, añadiendo Tereftalato sódico (Tft Na) sobre **53·nHCl**.



**Figura 148.** Valoración del compuesto **53·nHCl** (1 mM) frente a tereftalato sódico en  $D_2O:THF-d_4$  4:1.

En la Figura 148 se aprecia un desplazamiento importante a campo alto de las señales aromáticas del receptor. En concreto, el protón aromático de la unidad bencimidazol de las paredes de la cavidad sufren un desplazamiento de  $-0.43$  ppm. Mientras que los otros dos protones aromáticos de la unidad del resorcinareno de  $-0.15$  y  $-0.14$  ppm, respectivamente. Por otra parte, el protón del tereftalato se desplaza a campo bajo,  $+0.08$  ppm debido a la presencia del cavitando. Si se representa la variación del desplazamiento químico frente a la relación molar entre ambas especies se observa un patrón de interacción 2:1 tereftalato:cavitando. Esta relación se puede adaptar también a una estequiometría 4:2 en concordancia con la estructura capsular propuesta.



**Figura 149.** (Arriba) Variación del desplazamiento químico de los protones aromáticos de **53·nHCl** por adición de una cantidad creciente de tereftalato sódico. (Abajo) Representación gráfica del ajuste no lineal de los datos experimentales (tres señales) a las curvas teóricas utilizados para una estequiometría 2:1.

Los datos experimentales se ajustaron a una estequiometría 2:1 obteniendo unas constantes globales de  $7.6 \times 10^4$  y  $1.1 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ , respectivamente. Sin embargo, los experimentos de masas realizados a partir de una mezcla 2:1 de ambos componentes no ofrecieron información al respecto. Adicionalmente se realizaron experimentos 2D NOESY y ROESY en mezclas 2:1  $\text{D}_2\text{O}:\text{THF-}d_4$ , a partir de muestras del complejo 2:1 (tereftalato: **53·nHCl**) precipitado en mezclas THF:agua mediante la evaporación lenta del THF. Desafortunadamente estos experimentos no revelaron contactos intermoleculares, ni se apreciaron datos relevantes en los experimentos DOSY.

Tampoco se observó ninguna especie de interés en los experimentos de masas ESI-MS resolución ni en MALDI-TOFF. Como último recurso se intentó sin éxito la obtención de un monocristal del complejo. Finalmente, cuando los experimentos se realizaron usando DMSO como codisolvente se obtuvieron resultados similares a los descritos.

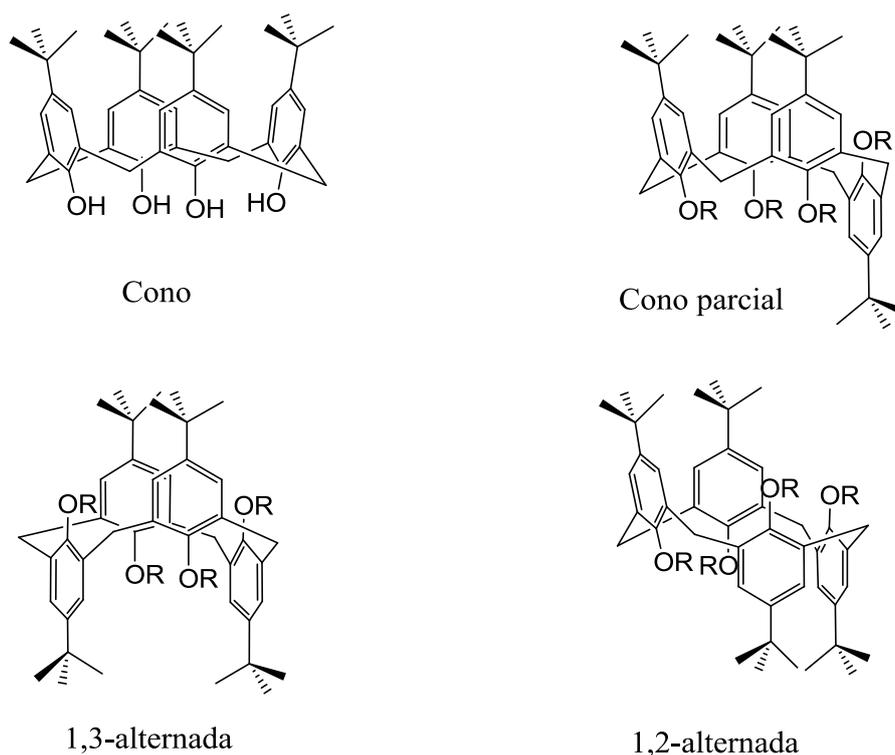
Así pues, ante la falta de evidencias suficientes para describir la composición de este sistema se decidió abandonar esta línea. Atendiendo además al hecho que el objetivo fundamental del trabajo persigue la inclusión de moléculas dentro de la cavidad

c) Reconocimiento del tetraanión sulfocalix[4]areno (sal sódica):

El sulfocalix[4]areno (Sulfocalix) es un calixareno comercial que cumple con los requisitos de complementariedad estructural y funcional con respecto al cavitando **53·nHCl**. Este compuesto es un macrociclo calix[4]arénico con cuatro grupos OH fenólicos en la parte inferior y cuatro grupos sulfonato en el borde superior. El compuesto en forma ácida (pD=0.4) es tetra- o pentaaniónico ya que los cuatro grupos Ar-SO<sub>3</sub>Na se encuentran ionizados, además de un grupo Ar-ONa.<sup>127</sup> Este macrociclo, al igual que los resorcinarenos extendidos presenta diferentes conformaciones intercambiables. Típicamente los calix[4]arenos se encuentran en una conformación intercambiable, y solo se observa una señal metilénica. Por otro lado cuando esta fijado en la conformación cono o vaso, presenta dos dobletes correspondientes a los protones endo y exo a 3.2 y a 4.2 ppm respectivamente, En nuestro caso, el sulfocalix[4]areno en disolución acuosa se encuentra en conformación cono .

---

<sup>127</sup> S. Shinkai, K. Araki, T. Matsuda, N. Nishiyama, H. Ikeda, I. Takasu, M. Iwamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*,, 9053-9058

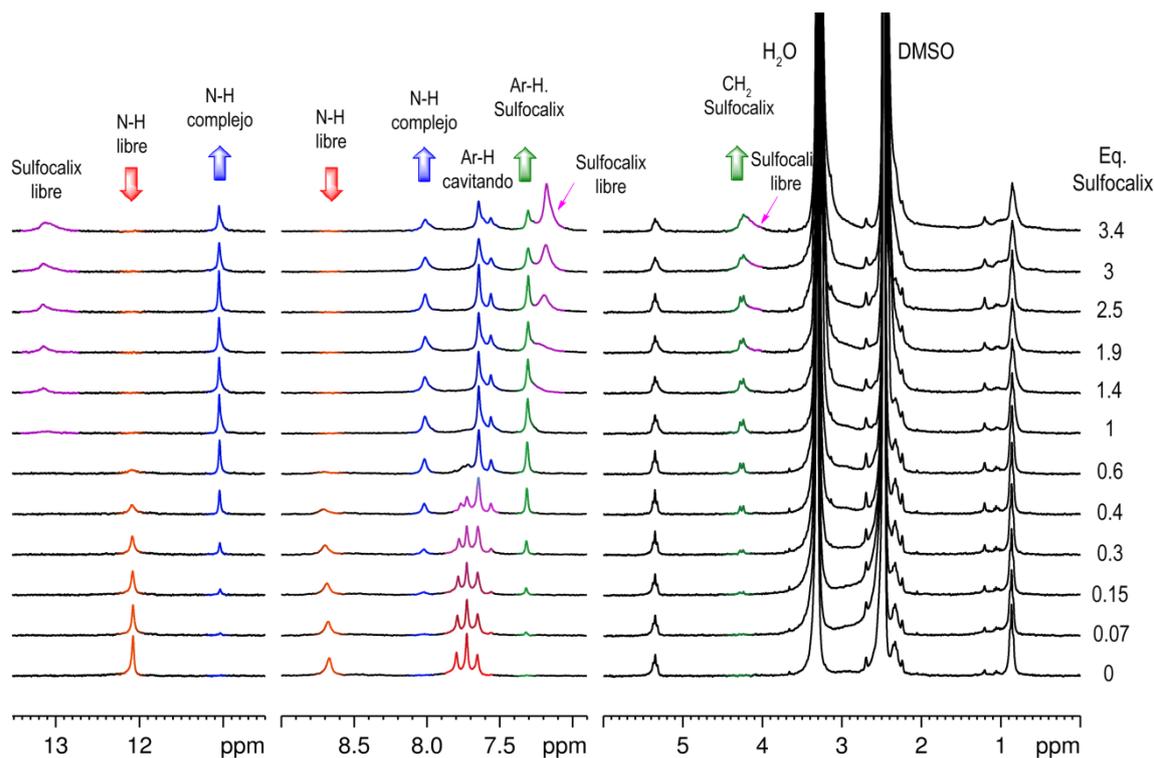


**Figura 150.** Conformaciones calixarénicas posibles

La sal sódica del sulfocalix[4]areno es soluble en disolventes polares como agua, MeOH, EtOH, THF, DMSO, pero también en acetonitrilo lo que posibilita estudios de reconocimiento con el compuesto **53·nHCl**.

Así, al añadir sulfocalix[4]areno sólido a una disolución en agua o agua:THF del cavitando **53·nHCl**, se aprecia la precipitación de un producto, y la desaparición de las señales de  $^1\text{H}$  RMN correspondientes al cavitando, probablemente como consecuencia de la formación de un agregado iónico insoluble.

En DMSO la mezcla se mantiene en disolución lo cual permite observar el comportamiento por RMN. La adición de una cantidad creciente del sulfocalixareno en DMSO-*d*<sub>6</sub> permite observar cambios importantes en el espectro RMN.



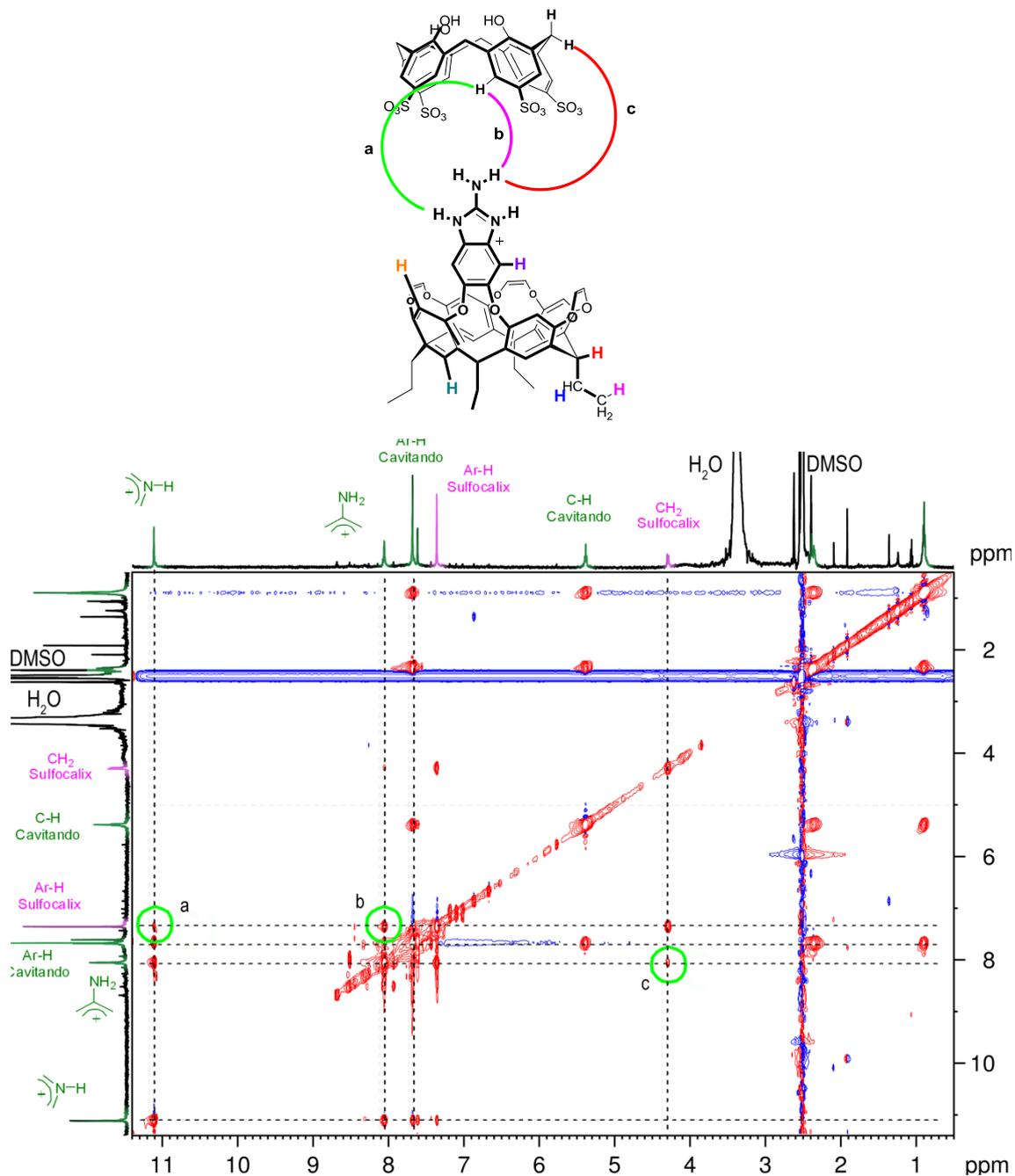
**Figura 151.** Valoración del compuesto **53·nHCl** (1 mM) frente a Sulfocalix en  $\text{DMSO-}d_6$ .

Los experimentos de 2D RMN (COSY) y la comparación de los espectros respecto a los productos de partida aislados, permiten asignar todos los picos. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN, se aprecia la desaparición de las señales correspondientes a los N-H (12.1 y 8.65 ppm) del compuesto **53·nHCl** con la adición del sulfocalixareno. Por otro lado aparecen dos nuevas señales a 11.0 y 8.0 ppm, respectivamente, que corresponden a los N-H del nuevo complejo formado. La señales arílicas del cavitando libre también desaparecen, y reaparecen de nuevo a campo más alto en el complejo. Además las señales aromática y metilénica del sulfocalixareno aparecen en su forma complejada a 7.3 y 4.2 ppm. Cabe destacar que en forma de cono fijada, el sulfocalixareno presenta dos dobletes correspondientes a los  $\text{CH}_2$ , en este caso sabemos que la conformación está fijada en cono porque aparece un doblete correspondiente al protón exo a 4.2 ppm, mientras que el otro protón endo se encuentra debajo de la señal de  $\text{H}_2\text{O}$ .

Después de la adición de un equivalente del sulfocalixareno las señales del cavitando libre desaparecen totalmente y se empiezan a observar los protones del calixareno en su forma libre a 13.3, 7.2 y 4.1 ppm. Este hecho señala la formación de un complejo de alta estabilidad entre el cavitando **53·nHCl** y el sulfocalixareno con una estequiometría 1:1. La desaparición de las señales tanto de los N-Hs como aromáticas de la forma libre del

cavitando y la aparición simultánea de la señales en la forma complejada a partir de la adición de un equivalente indica una fuerte afinidad entre ambas especies cuya constante de asociación no se puede determinarse por RMN.

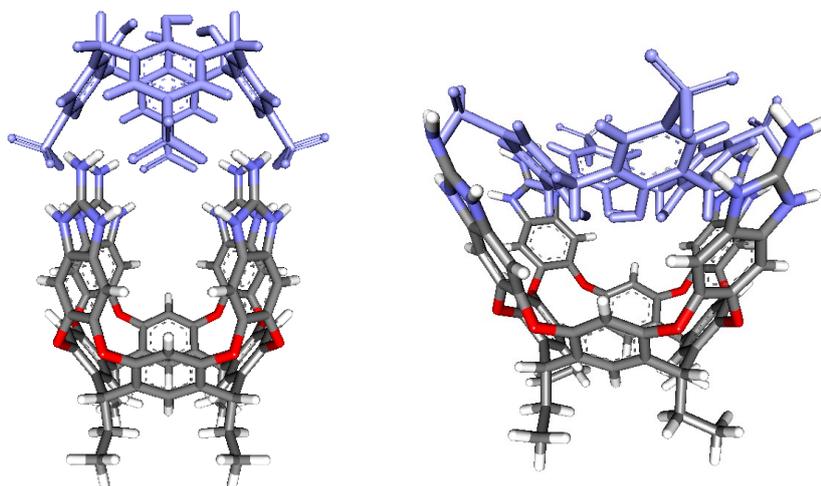
Asimismo pudo comprobarse que el complejo precipitado en agua por adición del sulfocalixareno sobre la cavidad, corresponde al mismo complejo observado en DMSO con una estequiometría 1:1. A continuación se muestra el espectro 2D NOESY de una muestra 1:1 en DMSO-*d*<sub>6</sub>.



**Figura 152.** Espectro NOESY de una muestra 1:1 53-nHCl:sulfocalix[4]areno (1mM) en DMSO-*d*<sub>6</sub>.

En el espectro de la Figura 152 se han resaltado mediante círculos verdes, los picos de cruzamiento entre las señales de ambos N-H del compuesto **53·nHCl** con la señal aromática del compuesto calixarénico que, al tratarse de contactos intermoleculares, prueban la proximidad de ambas subunidades. Adicionalmente se detecta también proximidad entre el CH<sub>2</sub> calixarénico del Sulfocalixareno con los NH de los grupos amínicos del borde superior del cavitando.

Dada la detección de contactos intermoleculares significativos, así como algunos antecedentes bibliográficos referidos a la formación de cápsulas que se mantienen unidas mediante interacciones iónicas múltiples,<sup>128</sup> puede proponerse la formación de una cápsula heterodimérica, cuyas estructuras factibles se muestran en la Figura 153.



**Figura 153.** Representación tridimensional de las posibles especies 1:1 entre los compuestos **53·nHCl** y Sulfocalix[4]areno.

Las dos posibilidades contemplan cuatro interacciones electrostáticas, sin embargo la orientación relativa del sulfocalixareno cambia. En el primer caso se forma una cápsula cilíndrica produciéndose el ensamblaje enfrentando ambas cavidades por el borde superior del vaso. En el segundo caso, las cavidades encajan una dentro de otra en conformación cono. En todo caso teniendo en cuenta los contactos intermoleculares detectados por NOESY así como los precedentes bibliográficos, la primera configuración parece la más plausible.

<sup>128</sup> F. Corbellini, R. Fiammengo, P. Timmerman, M. Crego-Calama, K. Versluis, A. J. R. Heck, I. Luyten, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6569-6575.

#### 4.5 Conclusiones

En este capítulo se ha descrito la síntesis de varios compuestos escuaramídicos como precursores para la formación de cápsulas moleculares. Además se ha descrito un nuevo cavitando basado en resorcinarenos extendidos, provisto de unidades 2-aminobencimidazol con el que se han realizado estudios de reconocimiento molecular.

En este sentido, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- Se han sintetizado y caracterizado dos compuestos escuaramídicos, con capacidad potencial para la formación de cápsulas homodiméricas. La baja solubilidad de los productos ha imposibilitado los estudios de formación de cápsulas en los disolventes adecuados.
- No se consiguió la síntesis de un derivado tetraescuaramídico de un resorcinareno extendido, para el uso en la formación de cápsulas homodiméricas. En este sentido se puede concluir que la baja solubilidad de los compuestos con escuaramidas impide que se puedan llevar a cabo estudios de autoensamblaje en disolventes orgánicos adecuados.
- Se ha sintetizado y caracterizado un nuevo cavitando que consiste en un derivado de resorcinareno extendido con unidades 2-aminobencimidazol.
- Los estudios de reconocimiento demuestran la capacidad de interacción de este compuesto en forma ácida, frente a aniones. Estas interacciones se producen mediante atracciones electrostáticas con los grupos 2-ABZ en la parte superior de la molécula.
- También se han obtenido evidencias de la formación de una estructura capsular entre este derivado y el sulfocalix[4]areno complementario con cuatro grupos sulfonato.
- No se ha conseguido detectar la inclusión de ningún sustrato neutro o cargado en el interior del cavitando.



## 4.6 Parte experimental

### 4.6.1 Métodos generales

Todos los disolventes usados fueron adquiridos de la casa comercial Scharlau. Los disolventes deuterados utilizados para los experimentos de resonancia, se compraron con calidad espectroscópica RMN con una riqueza del 99.98% y se usaron sin tratar.

Todos los compuestos orgánicos utilizados en la síntesis y en los estudios de reconocimiento fueron utilizados sin purificación previa. Estos compuestos fueron suministrados por Sigma-Aldrich, Acros, TCI-europe y Alfa Aesar.

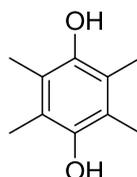
Los espectros de RMN 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) se registraron en un instrumento *Bruker AVANCE-300*, usando tetrametilsilano como patrón interno. Los estudios de RMN bidimensional se realizaron en un instrumento *Bruker AVANCE* a 600 MHz. Los espectros de masas, se registraron con un espectrómetro de masas de alta resolución (HRMS) *MICROMASS Autospec3000*, provisto de una entrada de muestra mediante electrospray (ESI) o bien con un MALDI-TOF *Bruker autoflex*. Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en un hidrogenador *Parr* a temperatura ambiente.

### 4.6.2 Procedimiento seguido en las valoraciones por $^1\text{H}$ RMN

La cantidad adecuada de receptor se disuelve para dar una disolución entre un rango de concentraciones 0.5-1.5 mM. Una porción de esta disolución (0.5 mL) se introduce en el tubo de resonancia y se utiliza para registrar el espectro de partida. El resto de la disolución se usa para disolver el valorante y mantener la concentración de receptor constante durante toda la valoración. Se añaden alícuotas sucesivas del valorante mediante una microjeringa a la muestra de partida y el espectro de  $^1\text{H}$ RMN se registra a 298 K.

### 4.6.3 Procedimiento experimental

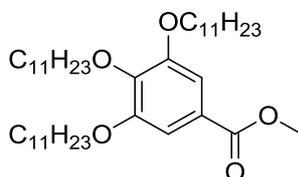
#### Preparación de 2,3,5,6-Tetrametilhidroquinona (34)



Preparado según el procedimiento experimental descrito en la bibliografía<sup>129</sup> con algunas modificaciones. A una suspensión de duroquinona (1.0 g, 6.1 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (2 mL), se añade lentamente NaBH<sub>4</sub> (600 mg, 16 mmol) con agitación y manteniendo la temperatura a 0°C. Después, a temperatura ambiente, se añade lentamente una cantidad adicional de NaBH<sub>4</sub> (300 mg, 8 mmol) y se deja 30 min. con agitación. Se enfría nuevamente a 0°C y se añade lentamente MeOH hasta que no se desprendan gases en forma de burbujas. Se añade una pequeña cantidad de agua y precipita un sólido, que se filtra y se lava con éter dietílico. Se obtiene 1 g del compuesto **34** (Rdto. 100 %). El producto se usa sin purificar en el siguiente paso debido a que se oxida fácilmente por lo que conviene utilizarlo lo antes posible, o guardarlo en atmosfera inerte.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.19 (12H, s, CH<sub>3</sub>), 4.2 (2H, s, OH).

#### Preparación de 3,4,5-triundeciloxi-1-benzoato de metilo (35)



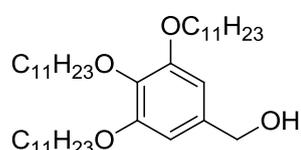
En un balón de 250 mL se disuelve 3,4,5-trihidroxi-1-benzoato de metilo (3.0 g, 16.3 mmol) en 100 mL de DMF anhidro. Se añade Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26.5 g, 81 mmol) y la suspensión se deja en agitación a 60°C y atmósfera de Ar durante 90 minutos. Después se añade gota a gota vía septum undecilbromo (11.8 g, 50.5 mmol) y la reacción se deja en agitación a

<sup>129</sup> A. M. Echevarren, C. Nevado, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3155-3164.

60°C durante 24 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden 700 mL de agua formándose un precipitado. Se filtra la suspensión, se lava el precipitado con agua y se seca al vacío. El producto **35** (8.64 g, 13.3 mmol) se obtiene con un 82% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (2H, s, Ar-H), 4.02 (6H, t,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.9 (3 H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.81 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.48 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.28 (42H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (9H, t,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

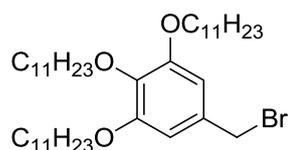
### Preparación de 3,4,5-triundeciloxi-1-hidroximetilbenceno (**36**)



En un balón de 50 mL, se suspende  $\text{LiAlH}_4$  (67 mg, 1.76 mmol) en 10 mL de éter anhidro y se añade lentamente manteniendo la reacción a 0 °C, una disolución de de 3,4,5-triundeciloxi-1-benzoato de metilo (1.14 g, 1.76 mmol) en 2 mL de éter anhidro. Se deja en agitación durante dos horas a temperatura ambiente, y se enfría en un baño de agua-hielo. Se añade agua lentamente hasta que no se observe desprendimiento de gases. El precipitado amarillo formado se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca, y evapora para dar el producto **36** (0.736 g, 1.18 mmol) con un 67 % de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.57 (2H, s, Ar-H), 4.6 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ) 3.96 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.80 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.45 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.28(42H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (9H, t,  $J=6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### Preparación de 3,4,5-triundeciloxi-1-bromometilbenceno (**37**)

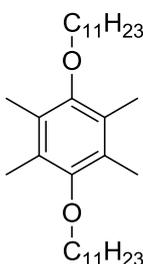


A una disolución de 3,4,5-triundeciloxi-1-hidroximetilbenceno (1.0 g, 1.61 mmol) en 35 mL de diclorometano seco, con agitación y a 0 °C, se añade lentamente, una disolución de  $\text{PBr}_3$  (0.883 g, 3.23 mmol) en 20 mL de diclorometano seco. Se deja a temperatura

ambiente durante 4 horas y se trasvasa la mezcla a un erlenmeyer con 150 mL de agua. El producto se extrae añadiendo 50 mL de diclorometano, lavando con salmuera, y secando con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Con la evaporación del disolvente se obtiene un sólido amarillento que corresponde al producto **37** (0.9 g, 1.32 mmol) rendimiento 82 %.

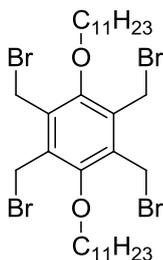
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.58 (2H, s, Ar-H), 4.45 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ) 3.97 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.78 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.48 (6H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.29 (42H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (9H, t,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### Preparación de 1,2,4,5-tetrametil-3,6-diundeciloxibenceno (**38**)



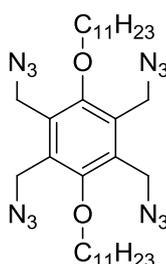
En un balón de 100 ml se introduce  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (16.7 g, 51.3 mmol) en 25 mL de DMF seco y se deja en agitación durante 30 min en atmósfera de Ar. A continuación, se añade 2,3,5,6-hidroquinona (2.13 g, 12.8 mmol) y, en atmósfera inerte, se añade lentamente vía septum undecilbromo (7.07 g, 29.5 mmol) durante un periodo de 2 horas. La reacción se deja con agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añade 20 ml de hielo y el precipitado que se forma se filtra y lava con EtOH. El producto **38** se obtiene puro con un rendimiento del 44% (2.68 g).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.63 (4H, t,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.15 (12H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.78 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.48 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.27 (28H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.88 (6H, t,  $J=6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**Preparación de 1,2,4,5-tetra(bromometil)-3,6-diundeciloxibenceno (39)**

Se disuelve 1,2,4,5-tetrametil-3,6-diundeciloxibenceno (100 mg, 0.21 mmol) en 20 mL de tetracloruro de carbono seco y se añade N-Bromosuccinimida (187 mg, 1 mmol). La disolución se calienta a reflujo en atmósfera de Ar en presencia de una lámpara incandescente de 200 W durante cuatro horas. La fase orgánica resultante se lava con agua (3 x 20 mL), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a sequedad. El producto final se obtiene con un 76 % de rendimiento (126 mg, 0.160) en forma de un polvo amarillo.

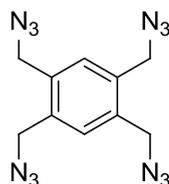
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.76 (8H, s, CH<sub>2</sub>), 4.14 (4 H, t, J=6.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.94 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1.70 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 1.28 (28 H, m, CH<sub>2</sub>), 0.93 (6 H, t, J= 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>).

**Preparación de 1,2,4,5-tetra(acidometil)-3,6-diundeciloxibenceno (40)**

Se mezcla el tetrabromoderivado (880 mg, 1.1 mmol) y azida sódica (875 mg, 13.3 mmol) en 5 mL de DMSO. La suspensión se deja en agitación a 90°C durante 4 horas y se deja enfriar. El producto precipita con la adición de 5 mL de agua. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca en un desecador con pentóxido de fósforo. El producto **40** se obtiene con un 50 % de rendimiento (351 mg, 0.55 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.54 (8H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (4H, t,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.86(4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.52 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.28 (28H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (6H, t,  $J= 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

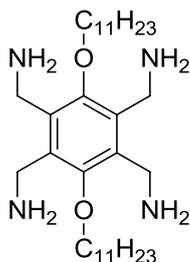
### Preparación de 1,2,4,5-tetra(acidometil)benceno (41)



Una suspensión de 1,2,4,5-tetrabromometilbenceno (1.2 g, 2.62 mmol) y azida sódica (1.3, 21 mmol) en 10 mL de DMSO se calienta a  $90^\circ\text{C}$  con agitación durante 4 horas. Una vez frío el producto precipita. Se añaden 20 mL de agua, se filtra el sólido, se lava con agua y se seca en un desecador sobre pentóxido de fósforo. El producto 41 se obtiene con un 40 % de rendimiento (669 mg, 2.2 mmol).

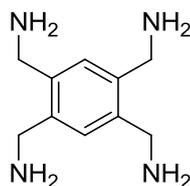
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39 (2H, s, Ar-H), 4.47 (8H, s,  $\text{CH}_3$ ).

### Preparación de 1,2,4,5-tetraaminometil-3,6-diundeciloxibenceno (42)



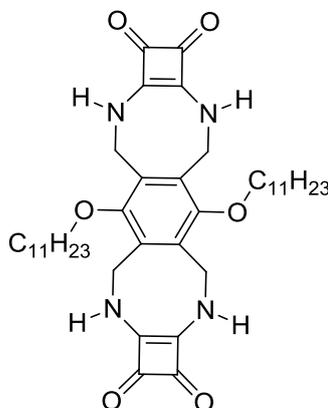
En un frasco de hidrogenación se disuelve el tetraazidabenceno derivado **42** (100 mg, 0.15 mmol) en 20-30 mL de EtOH. Se añaden 20 mg de (10%)Pd-C y se somete a hidrogenación bajo una presión de 45 psig de  $\text{H}_2$  durante una noche. Se filtra la disolución sobre CELITA-R para eliminar el catalizador y se evapora el disolvente del filtrado. El producto se obtiene con un rendimiento aproximado del 100% (83 mg, 0.15 mmol).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.91 (8H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.8 (4H, t,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.94 (8H, s ancha, N-H), 1.83(4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.45 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.27 (28H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.88 (6H, t,  $J= 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**Preparación de 1,2,4,5-tetraaminometilbenceno (43)**

En un frasco de hidrogenación se disuelve 1,2,4,5-tetraazidometilbenceno (535 mg, 1.8 mmol) en 20-30 mL de EtOH. Se añaden 20 mg de (10%)Pd-C y se deja reaccionar en el hidrogenador a 45 psig de H<sub>2</sub> durante una noche. Se filtra la disolución sobre CELITA-R para eliminar el catalizador y se evapora el disolvente. El producto se obtiene con un rendimiento aproximado del 100% (380 mg, 1.78 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26 (2H, s, H Ar-H), 3.9 (8H, s, CH<sub>3</sub>).

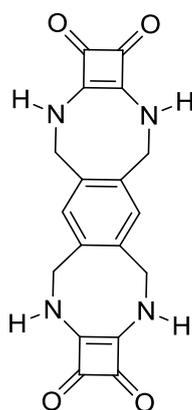
**Preparación de Bis-diescuaramida (44)**

Sobre una disolución de 1,2,4,5-tetraaminometil-3,6-diundeciloxibenceno (100 mg, 0.18 mmol) en 100 ml de una mezcla DMF-EtOH 1:1 se añade durante un periodo de 8 horas con ayuda de una bomba de jeringa Harvard, escuarato de dietilo (85 mg, 0.5 mmol) en 10 ml de EtOH. La reacción se mantiene con agitación 48 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado que se forma y éste se lava secuencialmente con EtOH y CHCl<sub>3</sub>. Se obtienen 31 mg del compuesto (0.045 mmol) con un 25% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  9.02 (4H, s ancha, N-H), 4.6 (8H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.03 (4H, s,  $\text{CH}_2$ ), 1.85 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.49 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (28H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.85 (6H, s,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  182.8, 168.7, 162.7, 152.4, 133.4, 76.2, 36.2, 31.7, 31.2, 30.4, 29.8, 29.5, 29.2, 25.7, 23.2, 15.0.

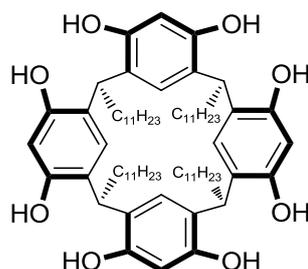
### Preparación de Bis-diescuaramida (45)



Se disuelve 1,2,4,5-tetraaminometilbenceno (114 mg, 0.52 mmol) en 100 ml de una mezcla DMF-EtOH 1:1 y se añade escuarato de dietilo (180 mg, 1 mmol) en 10 ml de EtOH durante un periodo de 8 horas con una “bomba Harvard”. La reacción se mantiene a temperatura ambiente con agitación durante una noche. Se filtra el precipitado que se ha formado y se lava con EtOH y  $\text{CHCl}_3$ . Se obtienen 167 mg del compuesto (0.47 mmol) con un 90% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8.84 (4H, s ancha, N-H), 7.25 (2H, s, Ar-H), 4.28 (8H, s,  $\text{CH}_2$ ). ESI-MS: calc  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$ : 351.1093; exp. 351.1499  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

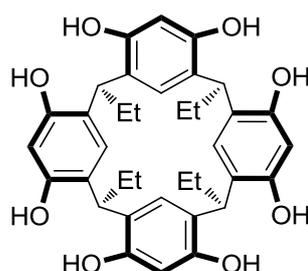
### Preparación de C<sub>11</sub> resorcinareno (46)



Según procedimiento experimental descrito en la bibliografía.<sup>121</sup> Una disolución de resorcinol (19.8 g, 0.18 mmol) en 75 mL de EtOH y 25 mL de ácido clorhídrico concentrado se enfría a 0° C y se añade gota a gota dodecanal (33.2 g, 0.18 mmol) en 50 mL de EtOH durante 2 horas con agitación y atmosfera de Argón. La disolución se deja que alcance la temperatura ambiente y después se calienta a 75 °C durante 21 horas. El precipitado se filtra, se lava con metanol frio y se seca. El producto puro se obtiene tras dos recristalizaciones en metanol (36 g, 32.6 mmol) con un 76 % de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO): δ 8.44 (8H, s, OH), 7.54 (4H, s, Ar-H), 6.24 (4H, s, Ar-H), 4.31 (4H, t, J=7.82 Hz, CH), 2.30 (8 H, m, CH<sub>2</sub>), 1.30 (72 H, m, CH<sub>2</sub>), 0.89 (12 H, t, J=6.46 Hz, CH<sub>3</sub>).

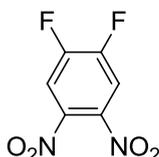
### Preparación de C<sub>2</sub> resorcinareno (47)



Se disuelve resorcinol (11.3 g, 103 mmol) en 20 mL de EtOH, 10 mL de agua y 10 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría a 0 °C y se añade propanal (5.96 g, 103 mmol) gota a gota durante un periodo de 3 horas. Se deja que suba la temperatura hasta la temperatura ambiente y se calienta a mezcla a 75 °C durante 20 horas. El precipitado se filtra, y se lava con una mezcla 1:1 etanol-agua fría. El octol se recristaliza en EtOH-agua para obtener el producto 47 (4.7 g, 7.82 mmol) con un 30 % de rendimiento.

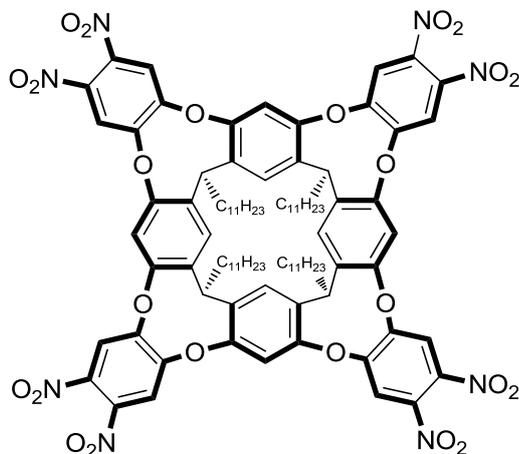
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_3\text{CO}$ ):  $\delta$  8.44 (8H, s, OH), 7.53 (4H, s, Ar-H), 6.21 (4H, s, Ar-H), 4.16 (4 H, t,  $J=7.8$  Hz, CH), 2.30 (8 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.83 (12 H, t,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### Preparación de 1,2-difluoro-4,5-dinitrobenceno (**48**)



En un balón de 2 L se mezclan cuidadosamente 62 mL de ácido sulfúrico fumante y 47 mL de ácido nítrico fumante en un baño de hielo. Se añade 1,2-difluoronitrobenceno (17.35 g, 157 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 minutos y se mantiene la mezcla a 0 °C con agitación durante 4 horas. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente, después se calienta lentamente hasta 100 °C y se deja en caliente durante 12 horas con dos condensadores superpuestos. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se añaden 125 g de hielo. A continuación se borbotea argón durante 2 horas mientras aparece un sólido amarillo. El sólido se filtra y se lava con agua hasta que el agua de filtrado sea neutra. Se seca el producto **48** (17.8 g, 87 mmol) con un rendimiento del 55 %.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , Ar-H).

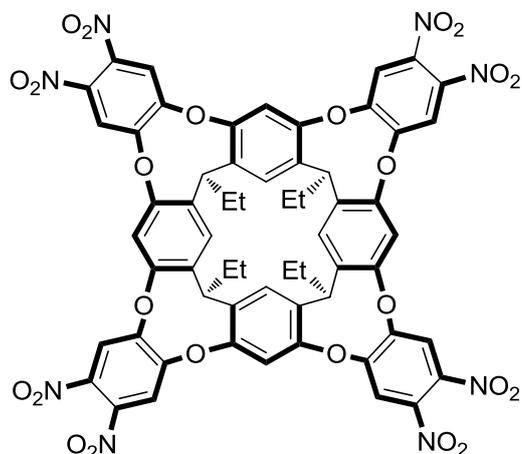
**Preparación de C<sub>11</sub> octanitro cavitando (49)**

Según procedimiento experimental descrito.<sup>130</sup> El resorcinareno **46** (2.2 g, 2 mmol) y 1,2-difluoro-3,4-dinitrobenceno (1.8 g, 8.8 mmol) se suspenden en 45 mL de DMF anhidro y después se añade gota a gota 2.23 mL de trietilamina. La disolución resultante se agita lentamente hasta 70 °C durante 16 horas. Se deja enfriar la reacción y ésta se vierte sobre una disolución (100 mL) de ácido clorhídrico a pH=1 con lo que precipita un sólido amarillo. Se filtra el sólido y se lava con abundante agua, después se tritura en MeOH se filtra y se deja secar al vacío. El producto **49** se obtiene después de una cromatografía de sílica gel en hexano:DCM 1:1, (1.4 g, 0.795 mmol) Rdto. 40 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66, 7.60 (8H, 2 x s, Ar-H), 7.23, 6.22 (4H, 2 x s, Ar-H), 7.10, 7.08 (4H, 2 x s, Ar-H), 3.93 (4H, m, CH), 2.1 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 1.4-1.2 (72H, m, CH<sub>2</sub>), 0.89 (12 H, t, J=7.2 Hz, CH<sub>3</sub>). ESI-HMRS: calc. C<sub>96</sub>H<sub>113</sub>N<sub>8</sub> NaO<sub>24</sub>: 1784.7765; exp. 1784.8160 [M+H+Na]<sup>2+</sup>.

<sup>130</sup> F. C. Tucci, D. M. Rudkevich, J. Rebek. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4555-4559.

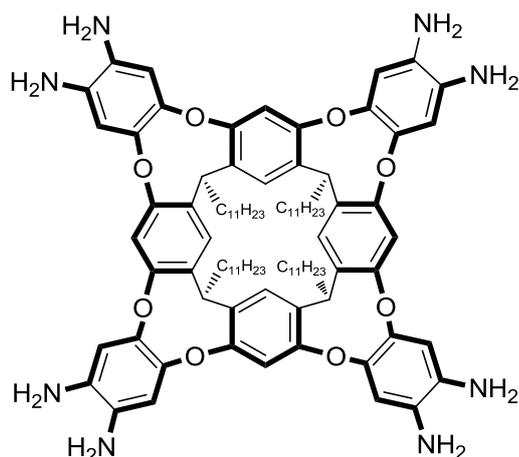
### Preparación de C<sub>2</sub> octanitro cavitando (50)



Según procedimiento experimental descrito<sup>130</sup> pero modificado por nosotros. El resorcinareno **47** (5 g, 8.32 mmol) y 1,2-difluoro-3,4-dinitrobenzoceno (6.8 g, 33.3 mmol) se suspenden en 300 mL de DMF anhidro y después se añade gota a gota 11 mL de trietilamina. La disolución resultante se calienta lentamente hasta 70 °C y se deja en agitación durante 16 horas. Se deja enfriar la mezcla de reacción y se vierte sobre 500 g de hielo, lo cual provoca la formación de un sólido amarillo. El sólido se suspende en MeOH y se disgrega finamente con ayuda de un baño de ultrasonidos. El sólido resultante se separa por filtración y el mismo tratamiento anterior se repite dos veces más. A continuación el sólido se trata con diclorometano y se filtra (dos veces), después se seca obteniendo el octanitrocavitando (9 g, 7.16 mmol) Rdto 86 % .

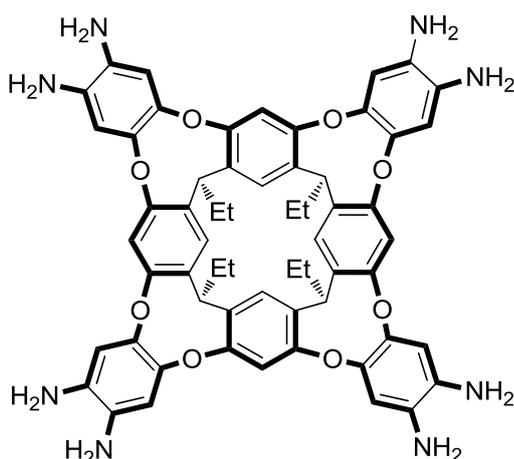
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO): δ 8.14 (16H, s, Ar-H), 7.36 (4 H, s, Ar-H), 4.24 (4H, ancha, CH), 2.29 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 0.92 (12H, t, J=6.8 Hz, CH<sub>3</sub>).

### Preparación de C<sub>11</sub> octamino cavitando (51)



Según procedimiento experimental descrito<sup>130</sup> pero modificado. Se disuelve el octanitro cavitando **49** (704 mg, 0.4 mmol) en 150 mL de tolueno. A continuación se añade una cantidad catalítica de Ni/Raney lavado previamente con EtOH y tolueno. La mezcla se evacúa a presión reducida y se recupera la presión atmosférica desde un globo de H<sub>2</sub> (esta operación se repite 3 veces). La mezcla se agita a 45 °C en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla se filtra el catalizador a través de CELITA-R y se lava con 50 mL de tolueno y 100 mL de MeOH. La combinación de los extractos orgánicos se evapora para obtener el compuesto **51** (563 mg, 0.37 mmol) Rdto. 93 %. El compuesto es químicamente inestable y se usa directamente sin purificar.

### Preparación de C<sub>2</sub> octamino cavitando (52)



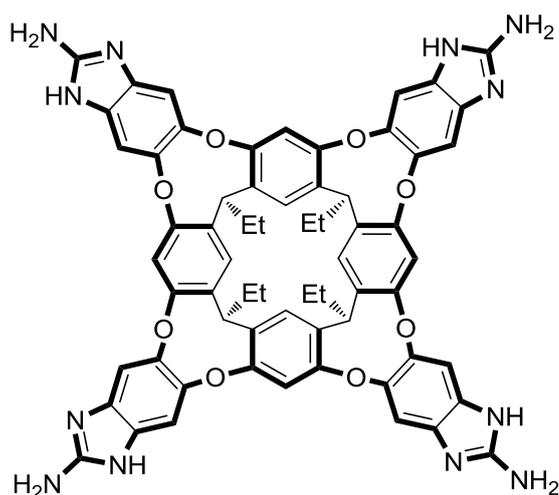
Según un procedimiento experimental descrito<sup>131</sup> pero modificado. A una suspensión del octanitro cavitando **50** (0.5 g, 0.4 mmol) en 40 mL de EtOH, se añaden 50 mL de ácido

<sup>131</sup> M. A. Sarmentero, P. Ballester, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 3046-3054.

clorhídrico concentrado y  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{xH}_2\text{O}$  (6.7 g, 29.8 mmol). La reacción se deja con agitación a 70 °C durante 16 horas. Una vez enfriada la reacción el precipitado se centrifuga y se lava con agua-EtOH 1:1. El crudo se trata con 200 mL de acetato de etilo y 150 mL de amoníaco en agitación durante 30 minutos. Se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora para obtener el producto **52** (395 mg, 0.39 mmol) Rdto. 98 %.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  7.59 (4 H, s, Ar-H), 7.05 (4 H, s, Ar-H), 6.63 (4 H, s, Ar-H) 5.33 (4 H, s ancha, CH), 4.16 (8 H, s ancha,  $\text{NH}_2$ ) 2.26 (8 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.81 (12 H, m,  $\text{CH}_3$ )

### Preparación de Tetra 2-aminobencimidazol cavitando (**53**)



Sobre una suspensión del octaaminoderivado **52** (454 mg, 0.446 mmol) en 80 mL de EtOH se añade lentamente BrCN (300 mg, 2.83 mmol) y la mezcla se mantiene agitando en atmósfera inerte durante 20 horas. A continuación se enfría la mezcla en agua-hielo y se añade lentamente NaOH 1 M hasta pH 7. Después, el crudo se evapora a sequedad al vacío y el bencimidazol resultante se lava con agua fría, se filtra y se suspende en MeOH. A continuación se forma el clorhidrato añadiendo 3 mL de una disolución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter. El precipitado se filtra y se lava con EtOH (3 x 20 mL) y MeOH (2 x 10 mL) obteniendo el clorhidrato puro. A partir del clorhidrato el tetrabencimidazol **53** se obtiene por precipitación en agua básica (100 mg, 0.09 mmol) Rdto. 20 %. El compuesto se caracteriza en forma de clorhidrato.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  12.1 (8H, s, N-H), 8.7 (8H, s, N-H), 7.79 (4H, s, Ar-H), 7.73 (8H, s, Ar-H), 7.65 (4H, s, Ar-H), 5.33 (4H, t,  $J=7.8$  Hz, CH), 2.24 (8H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.85 (9H, t,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO): 155.9, 152.0, 148.7, 135.6, 130.3, 127.1, 125.3, 117.1, 107.4, 35.7, 30.2, 25.2. ESI-HMRS: calc  $\text{C}_{64}\text{H}_{53}\text{C}_{14}\text{N}_{12}\text{O}_8$ : 1117.41; exp. 1117.47  $[\text{M}-4\text{Cl}-3\text{H}]^+$ .

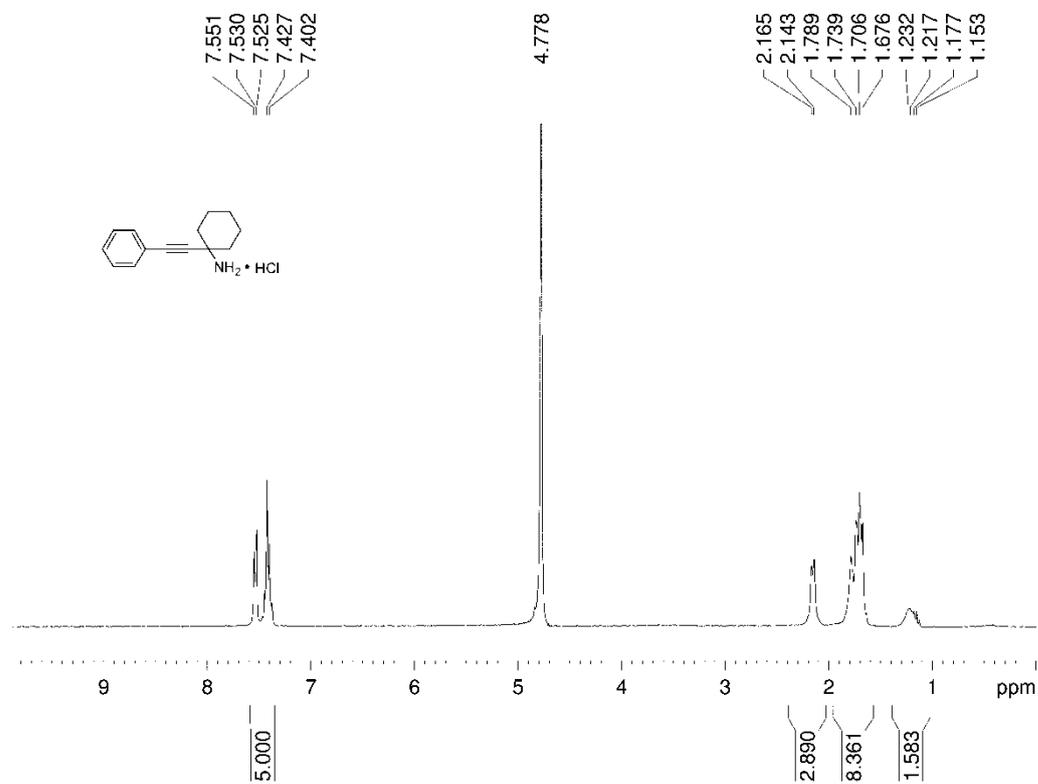
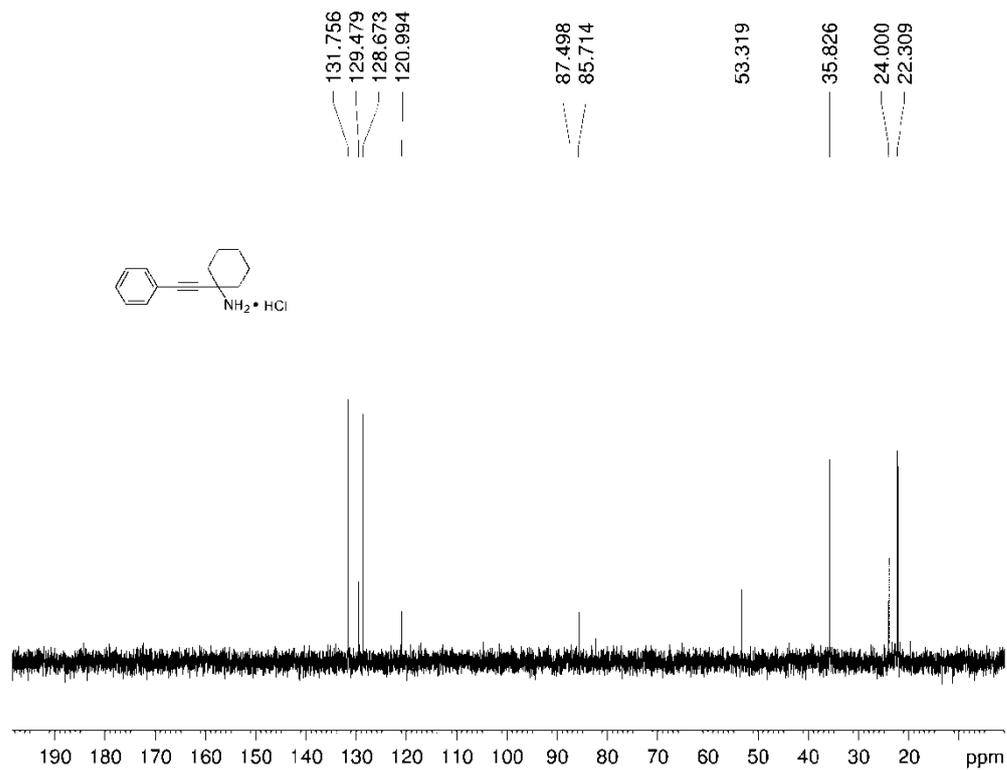


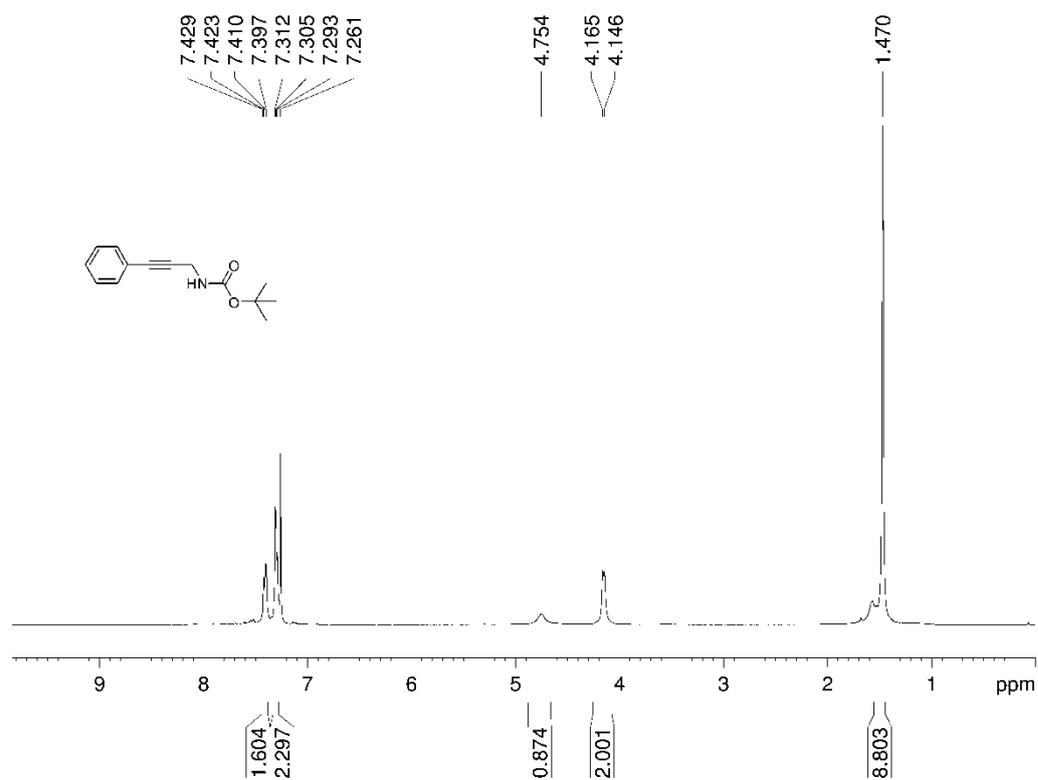
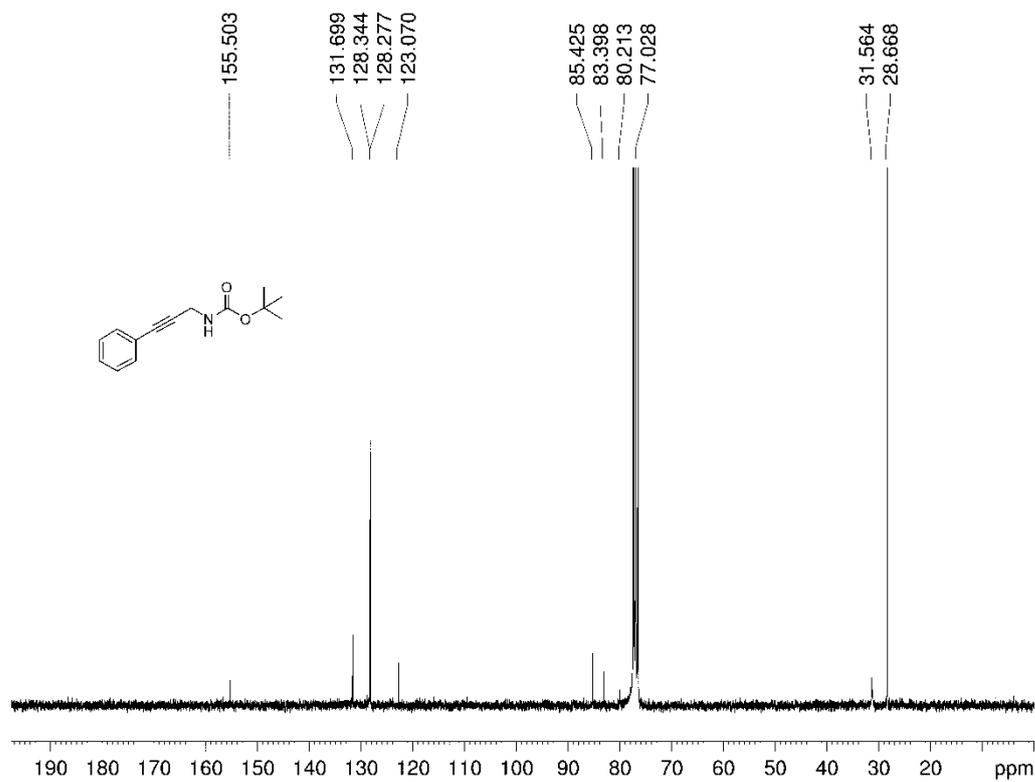


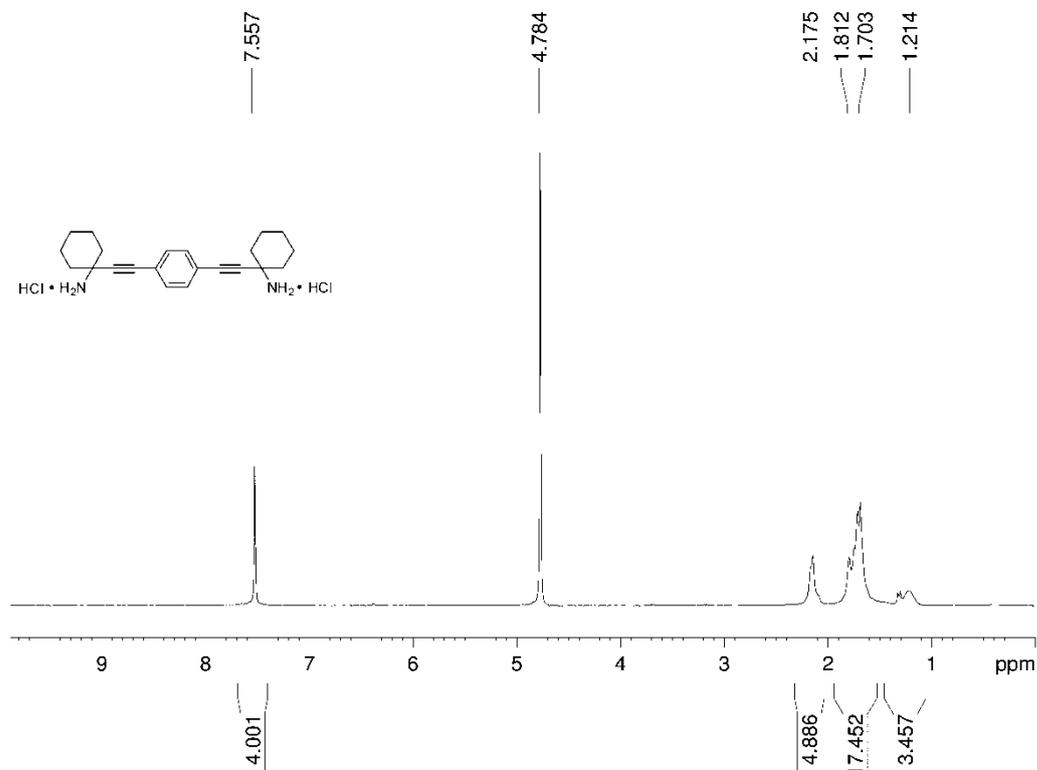
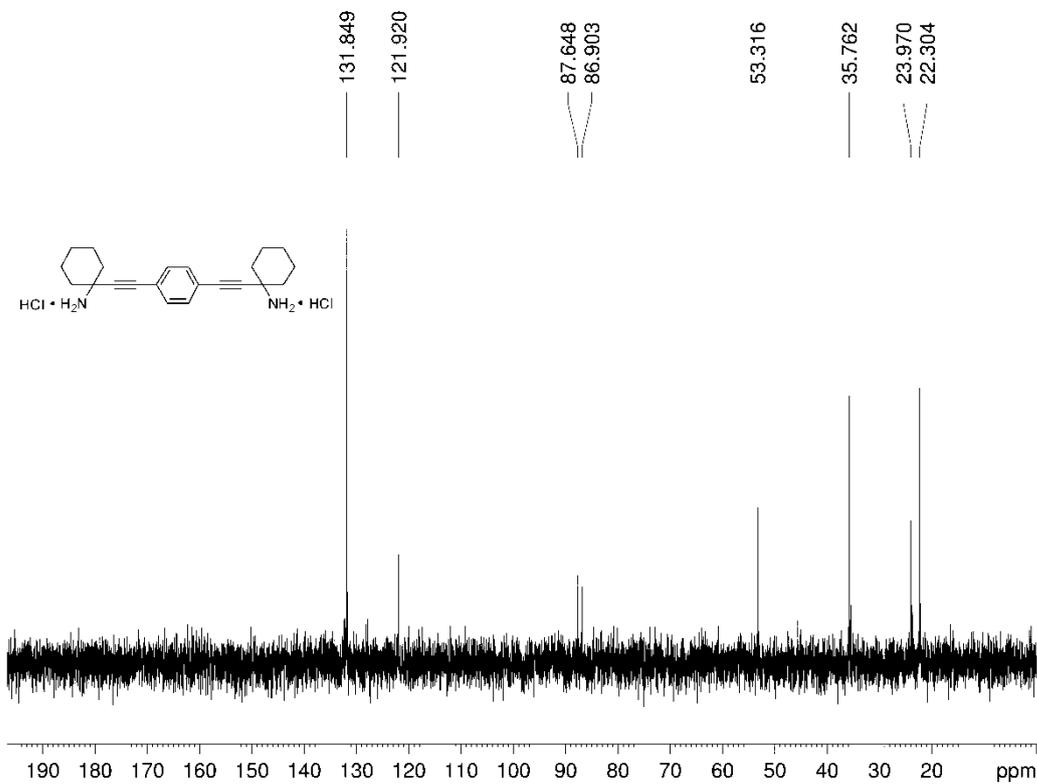


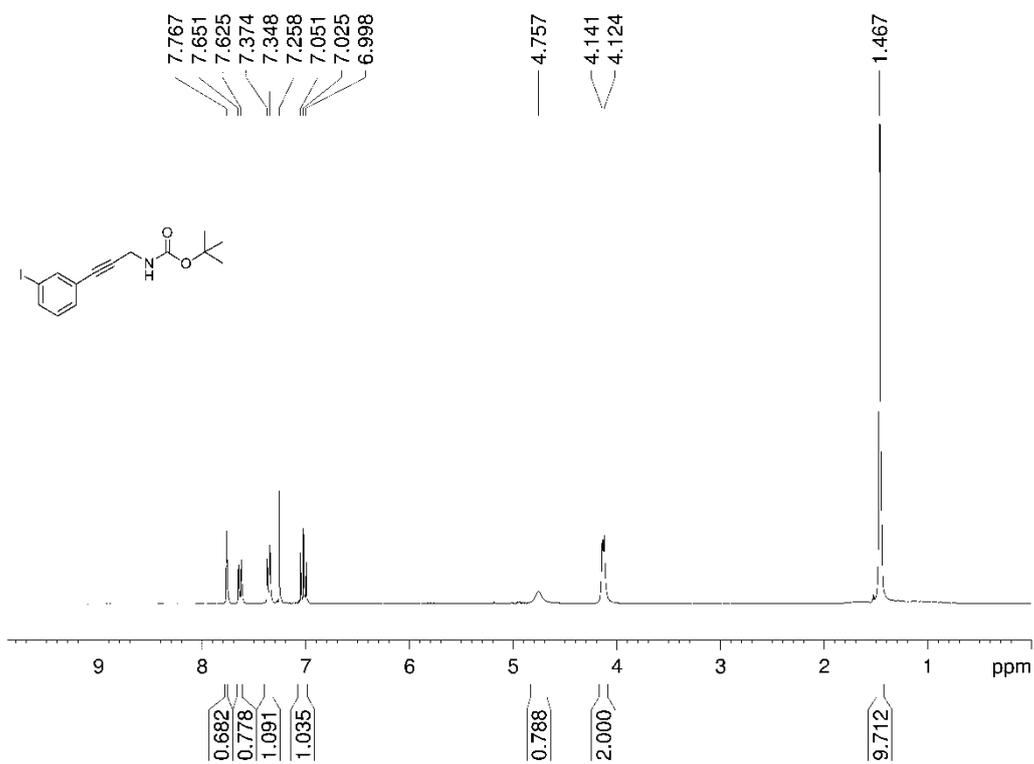
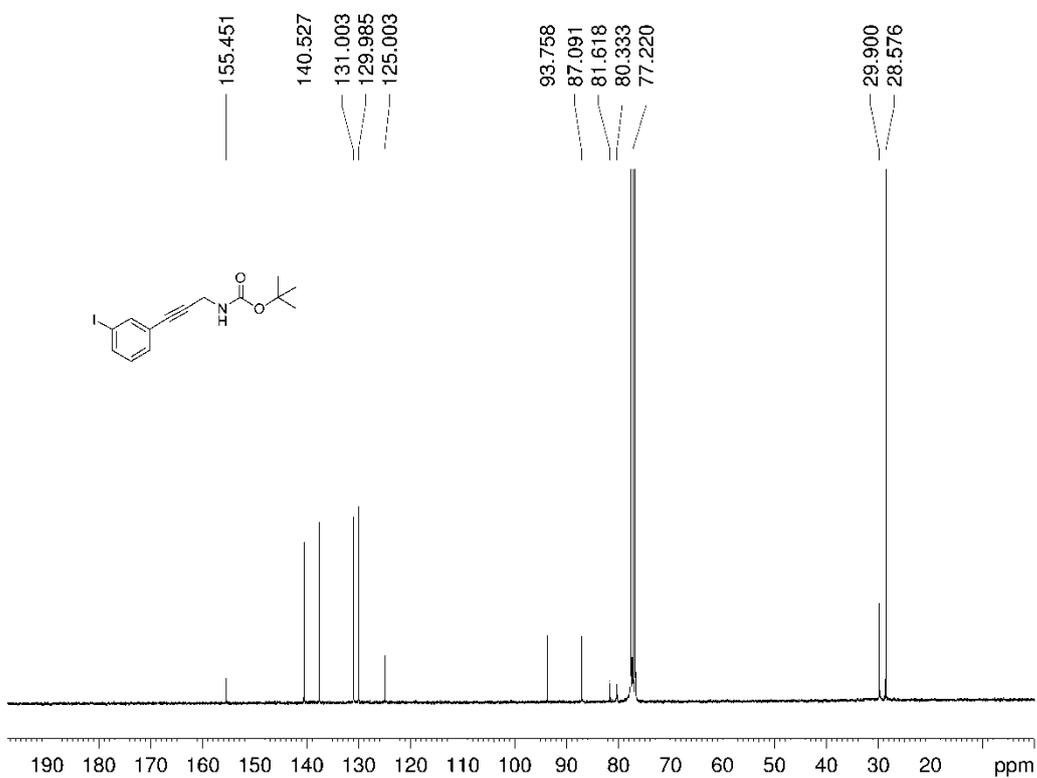
## 5 Anexo

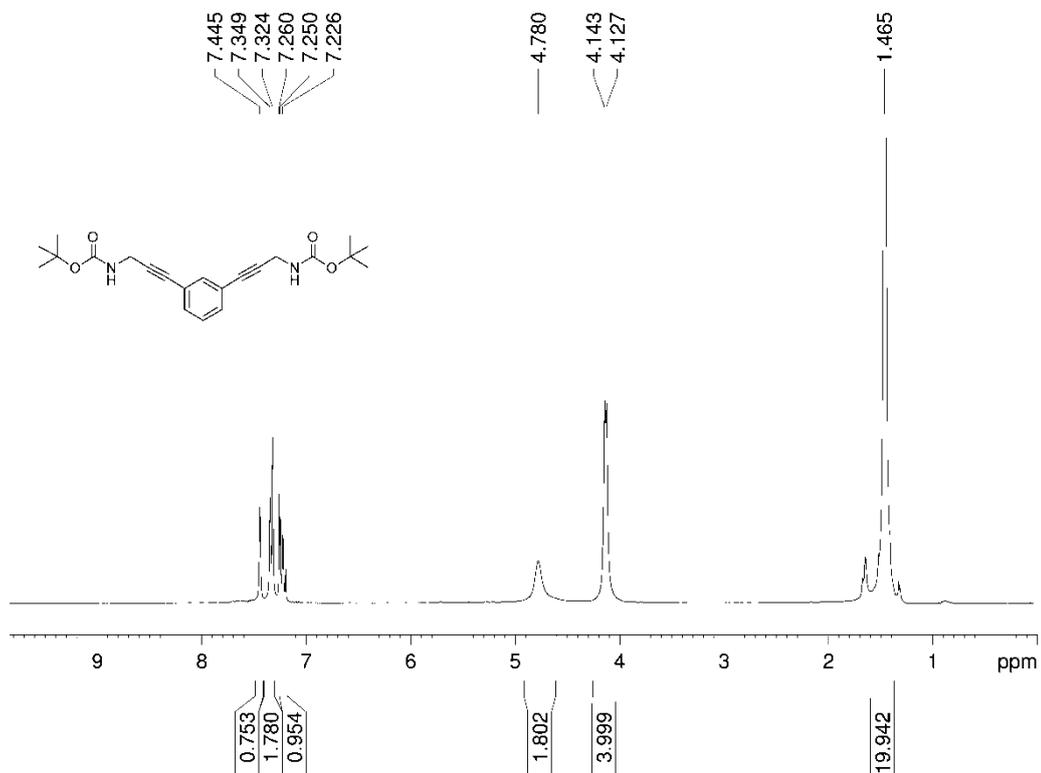
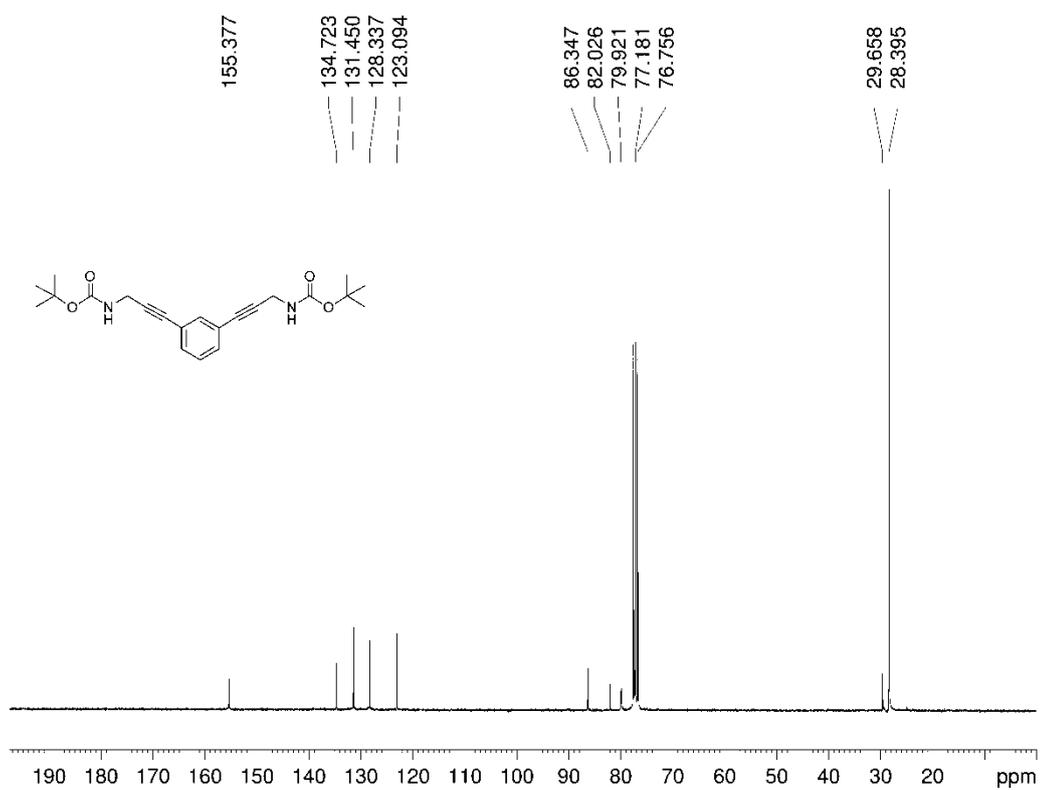
## 5.2 Colección de espectros Capítulo 2

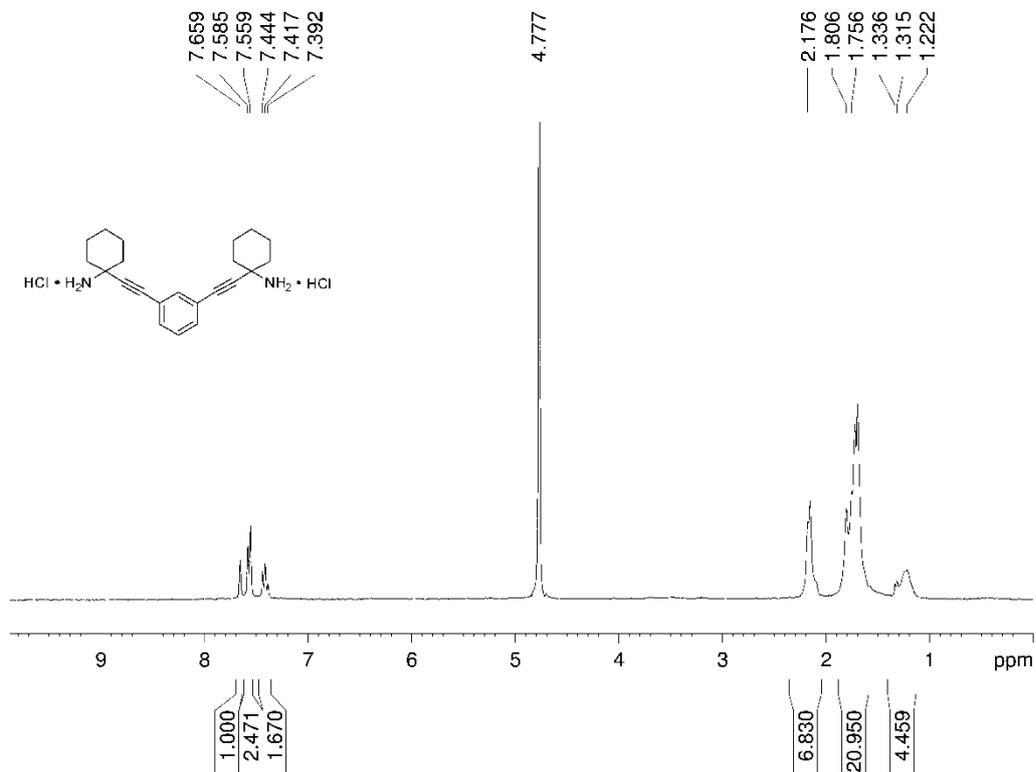
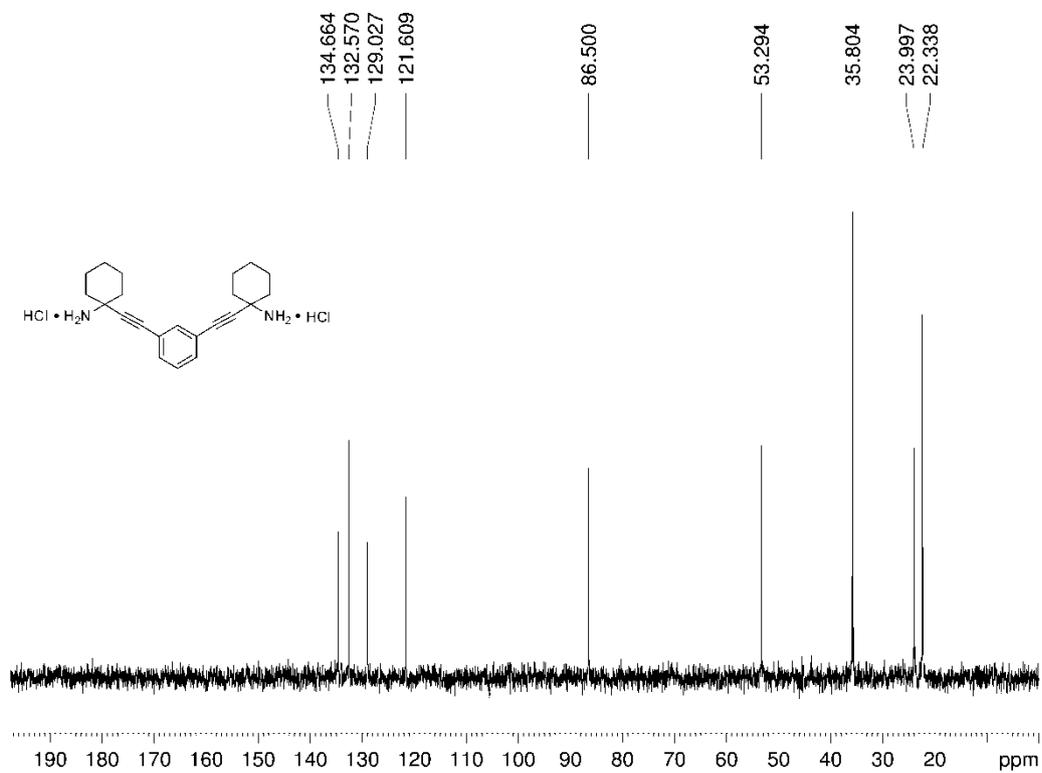
Compuesto **12**·HCl $^1\text{H}$  RMN $^{13}\text{C}$  RMN

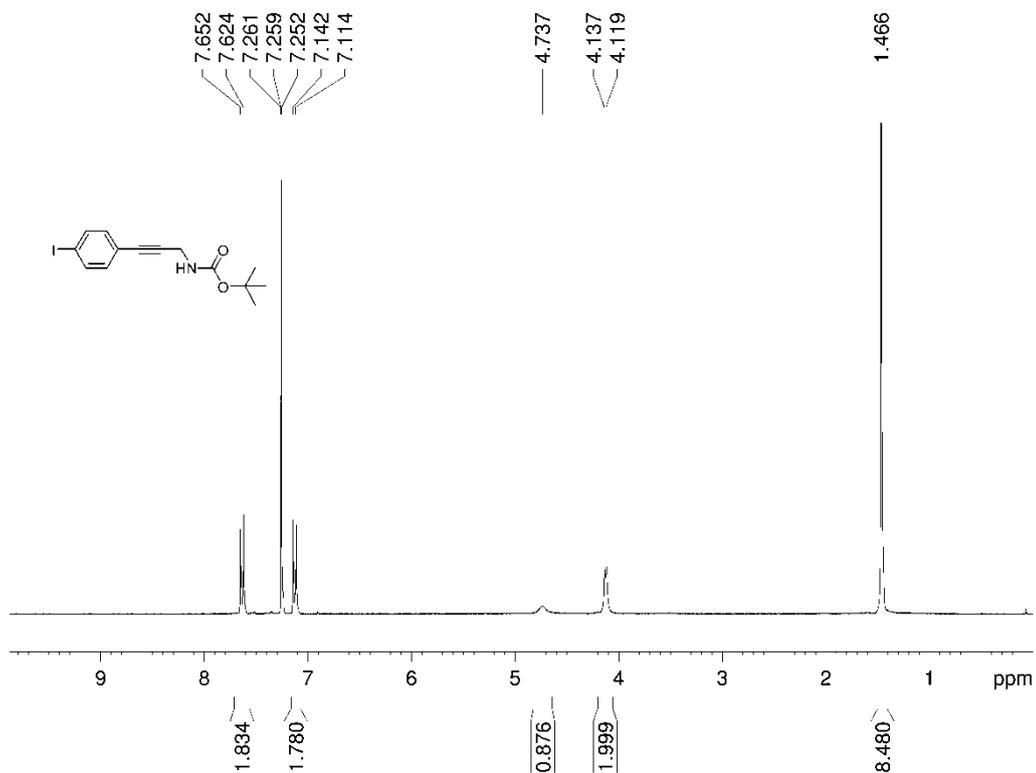
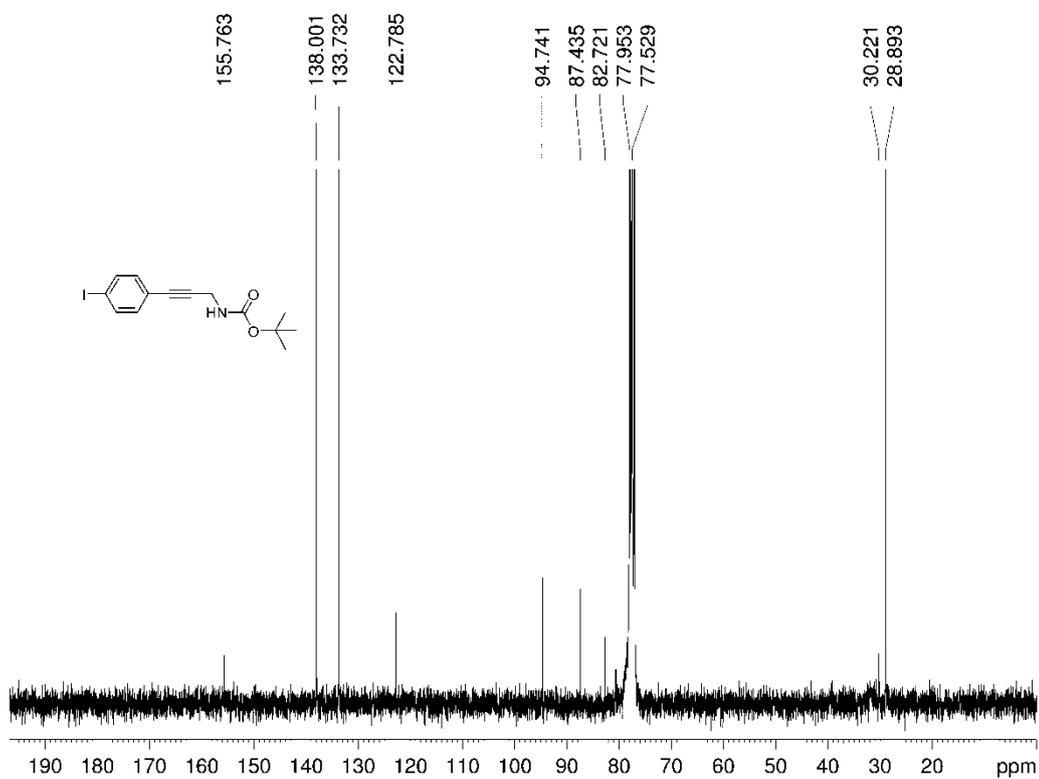
**Compuesto 13**<sup>1</sup>H RMN<sup>13</sup>C RMN

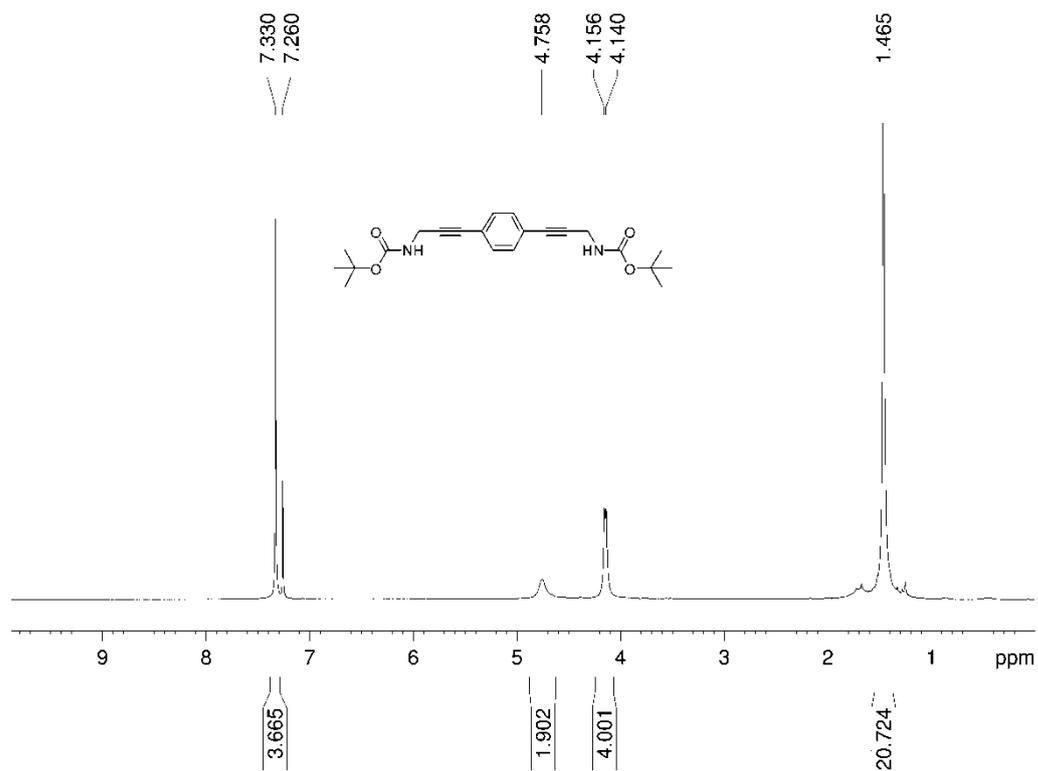
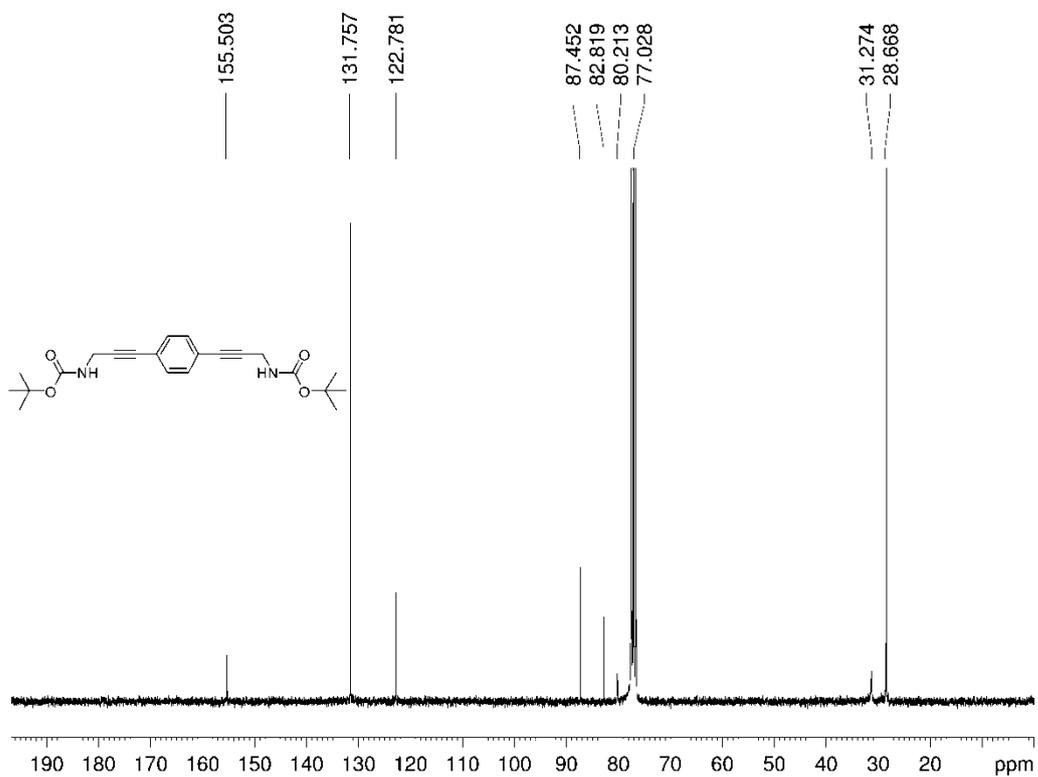
Compuesto 14·2HCl<sup>1</sup>H RMN<sup>13</sup>C RMN

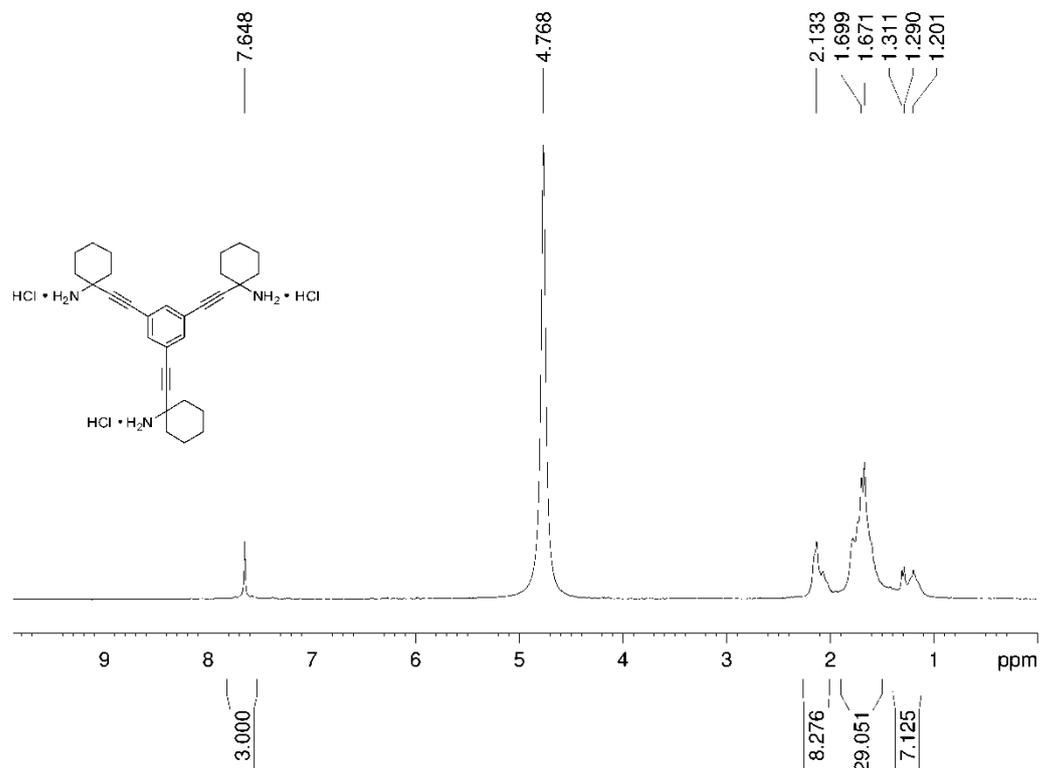
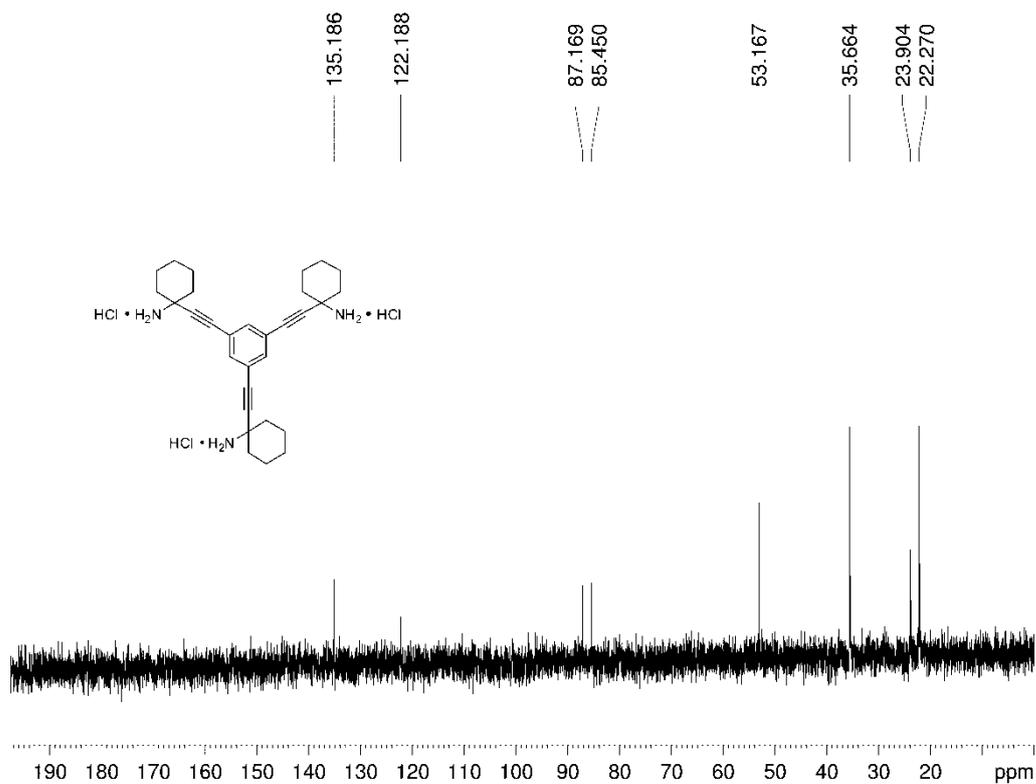
**Compuesto 15** $^1\text{H}$  RMN $^{13}\text{C}$  RMN

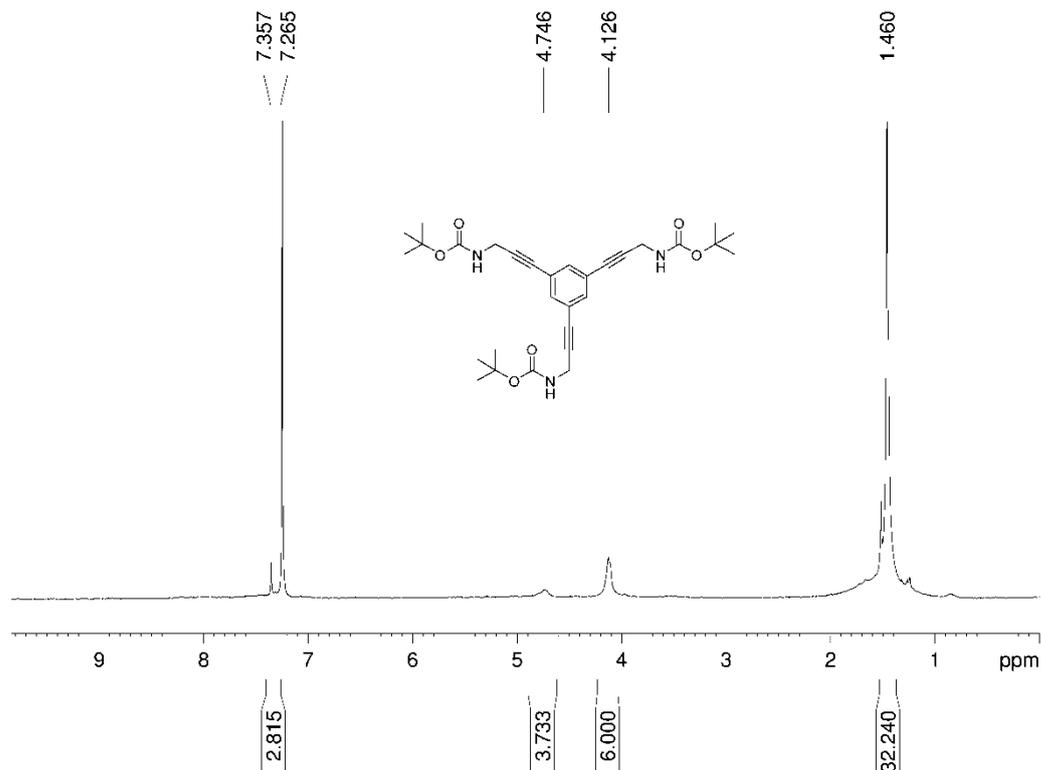
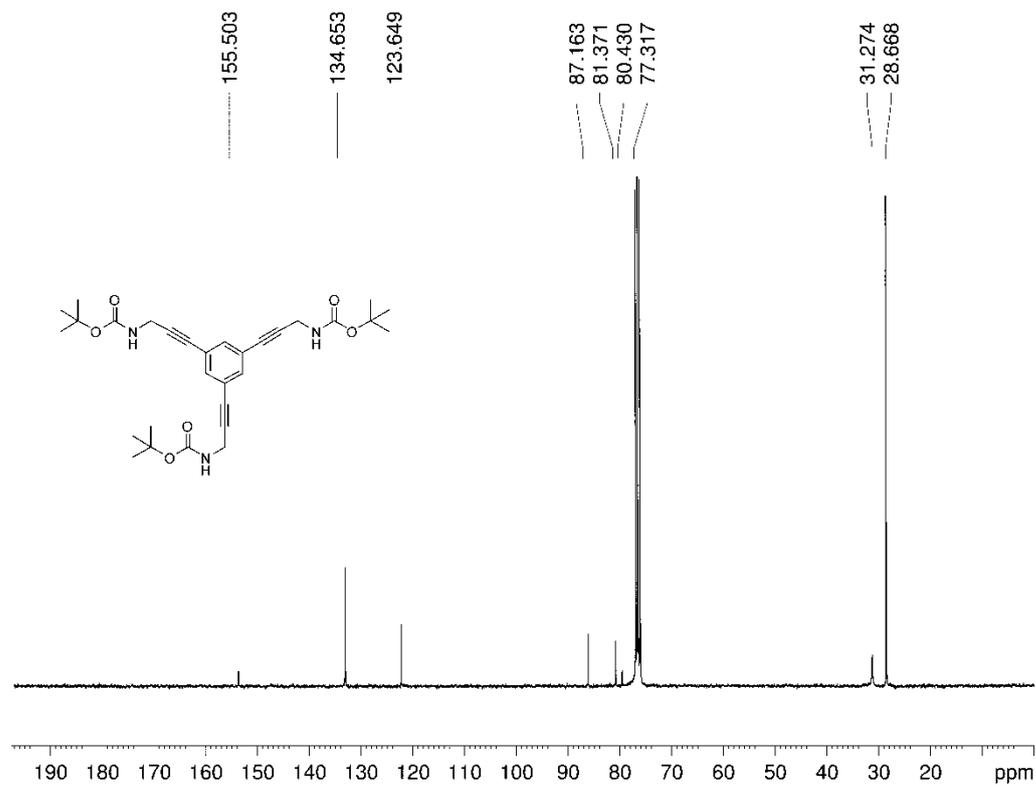
**Compuesto 16** $^1\text{H}$  RMN $^{13}\text{C}$  RMN

**Compuesto 17·2HCl**<sup>1</sup>H RMN<sup>13</sup>C RMN

**Compuesto 18** $^1\text{H}$  RMN $^{13}\text{C}$  RMN

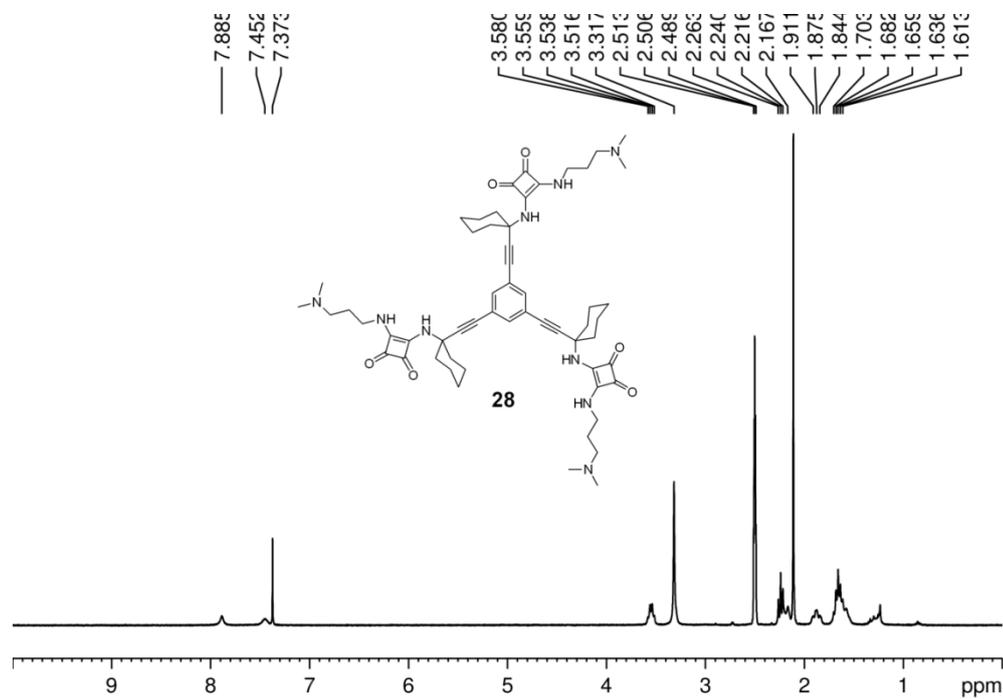
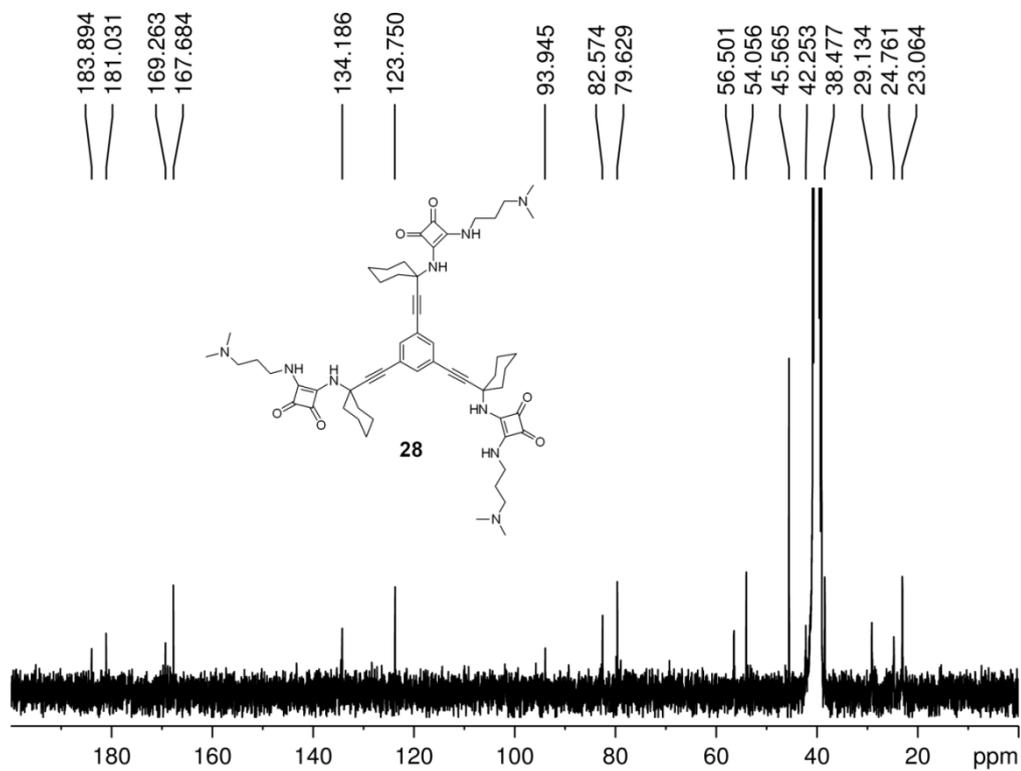
**Compuesto 19**<sup>1</sup>H RMN<sup>13</sup>C RMN

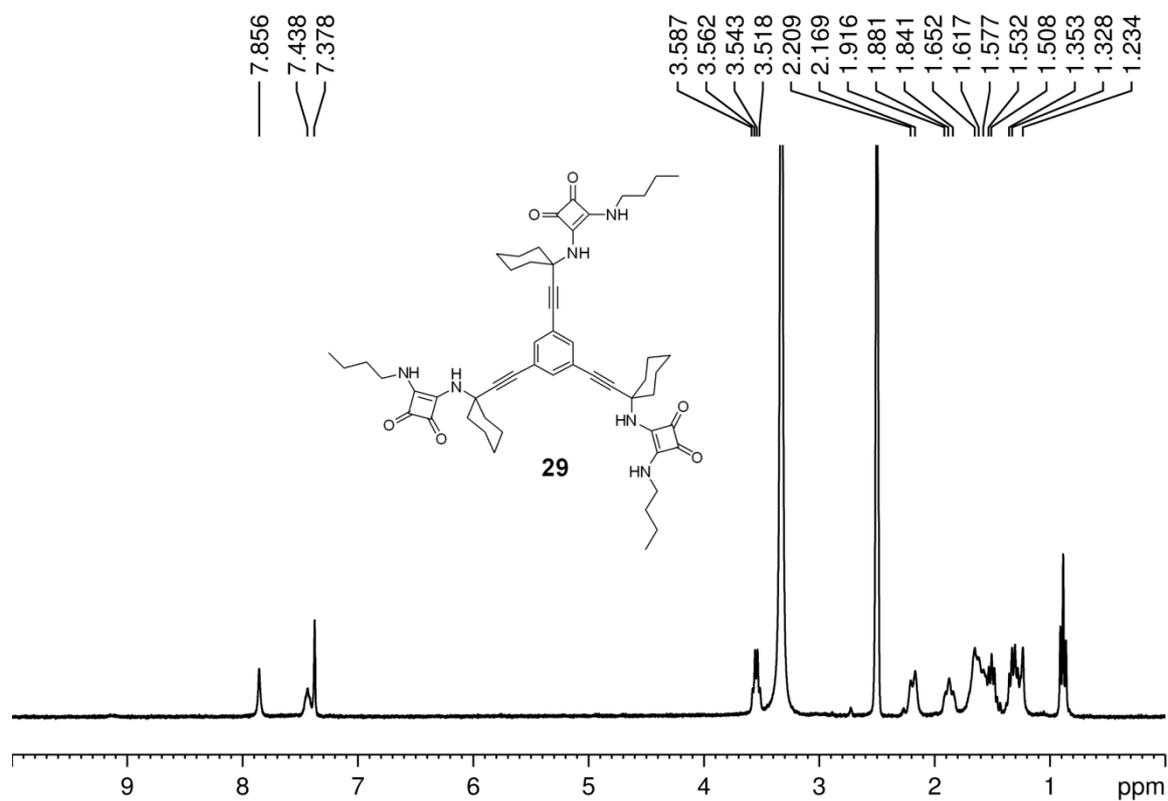
Compuesto 20·3HCl $^1\text{H}$  RMN $^{13}\text{C}$  RMN

**Compuesto 21**<sup>1</sup>H RMN<sup>13</sup>C RMN

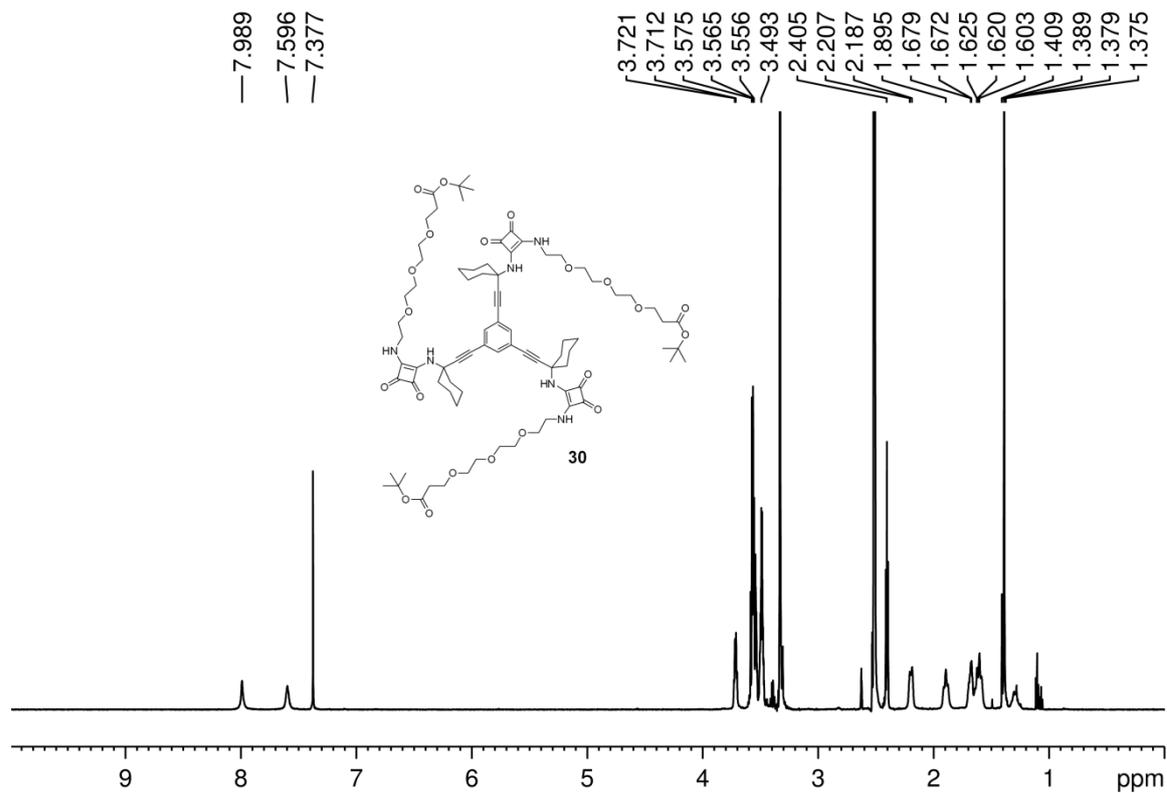
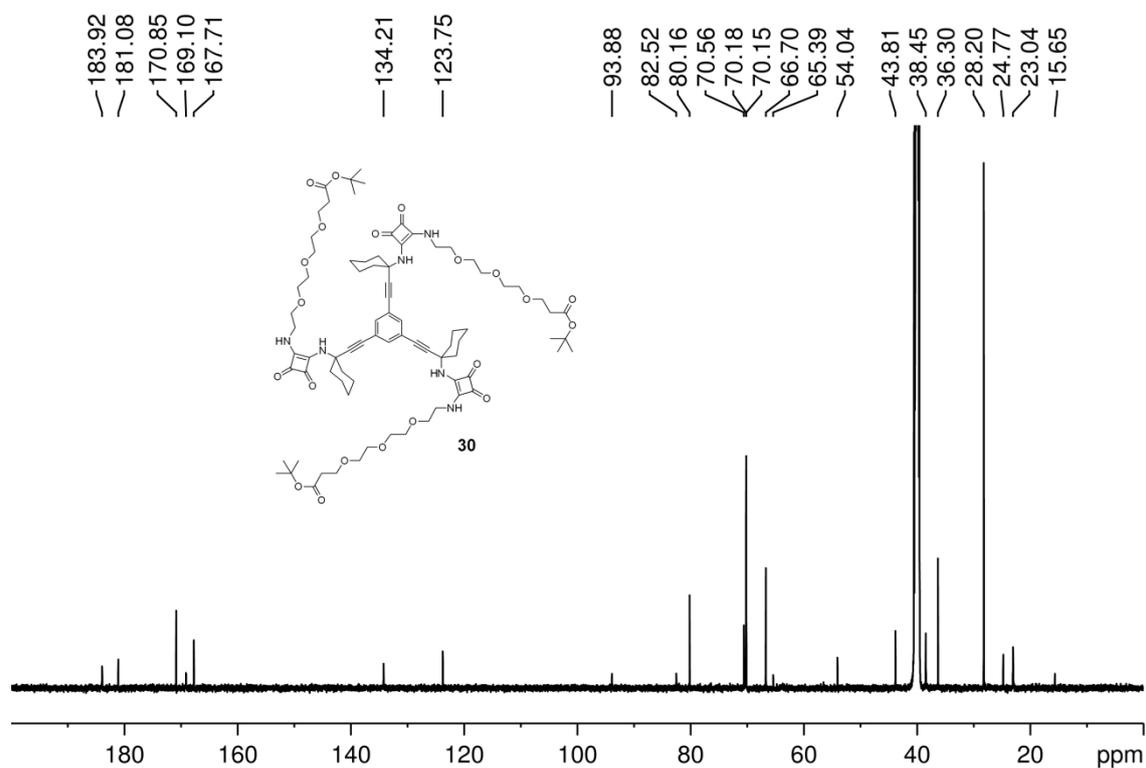
## 5.2 Colección de espectros Capítulo 3

## Compuesto 28

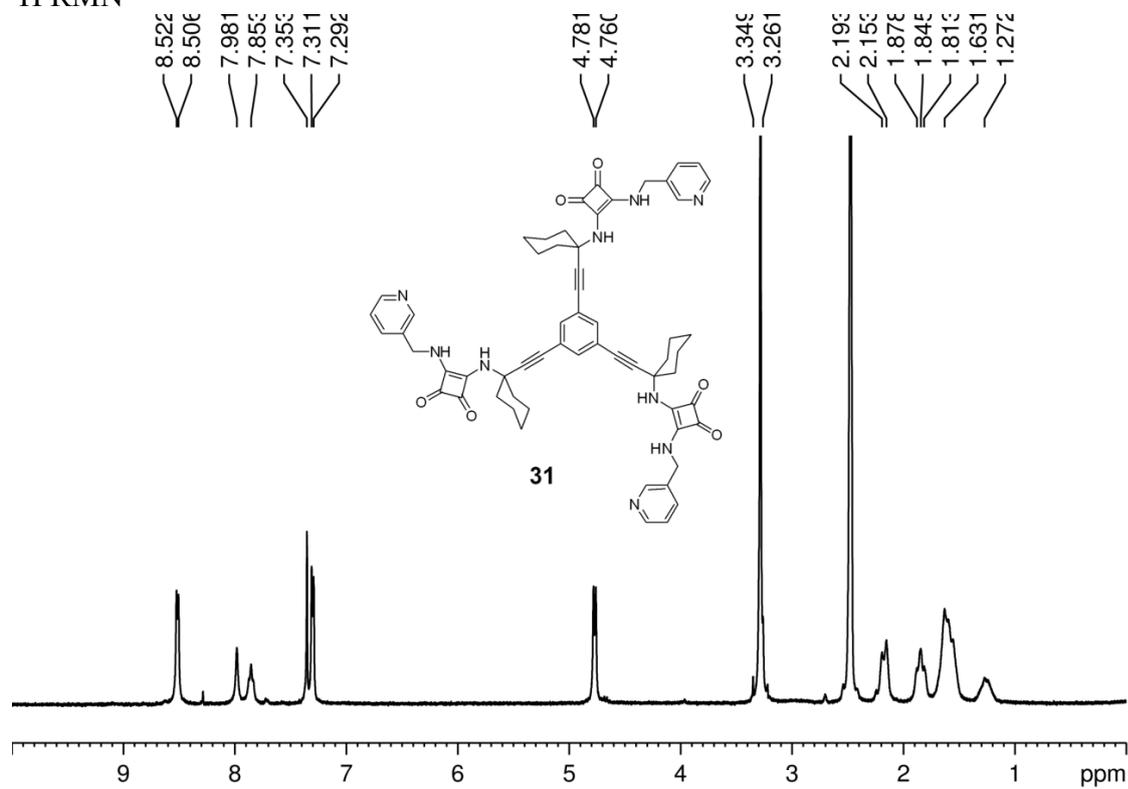
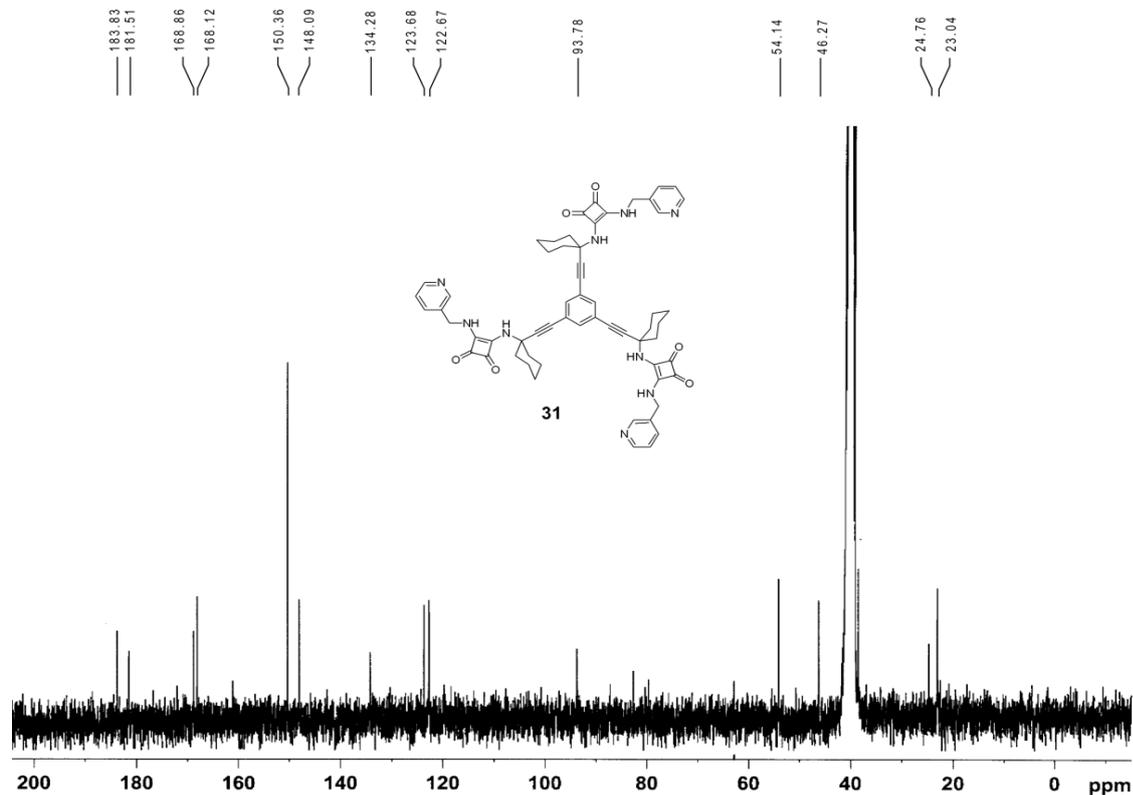
 $^1\text{H}$  RMN $^{13}\text{C}$  RMN

Compuesto 29 $^1\text{H}$  RMN

## Compuesto 30

 $^1\text{H}$  RMN $^{13}\text{C}$  RMN

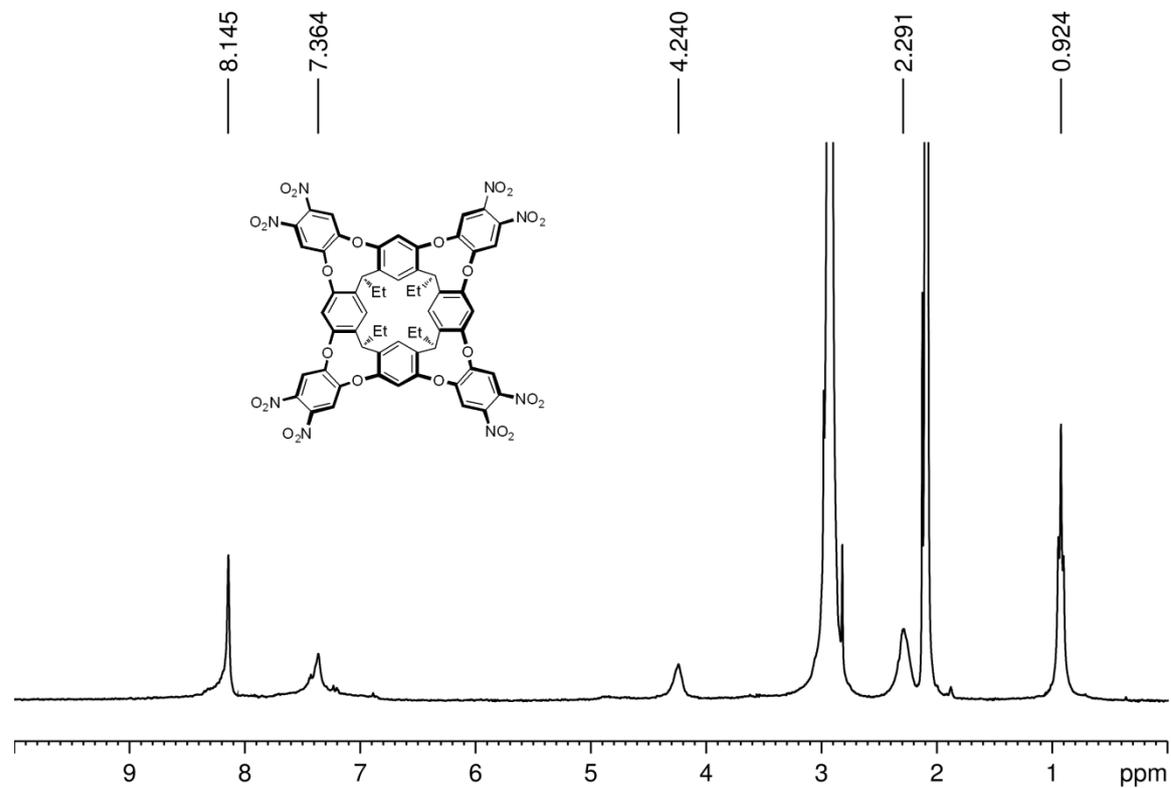
## Compuesto 31

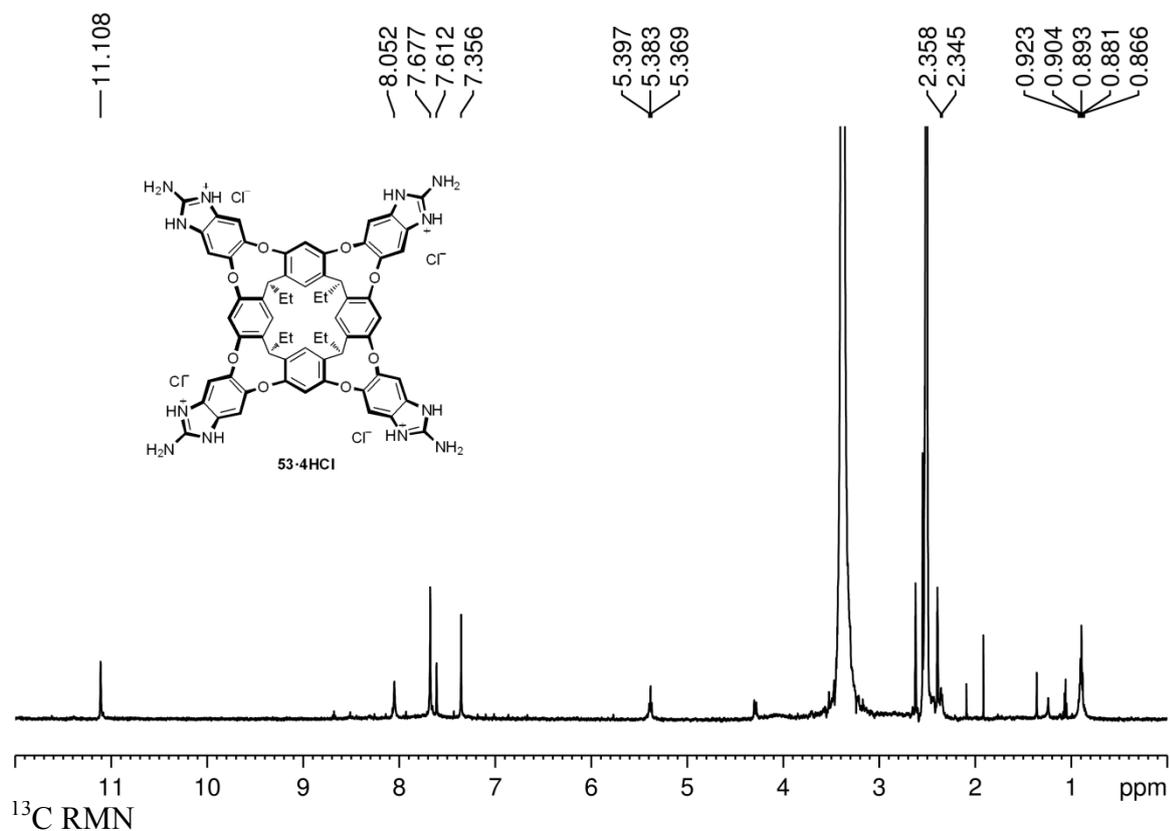
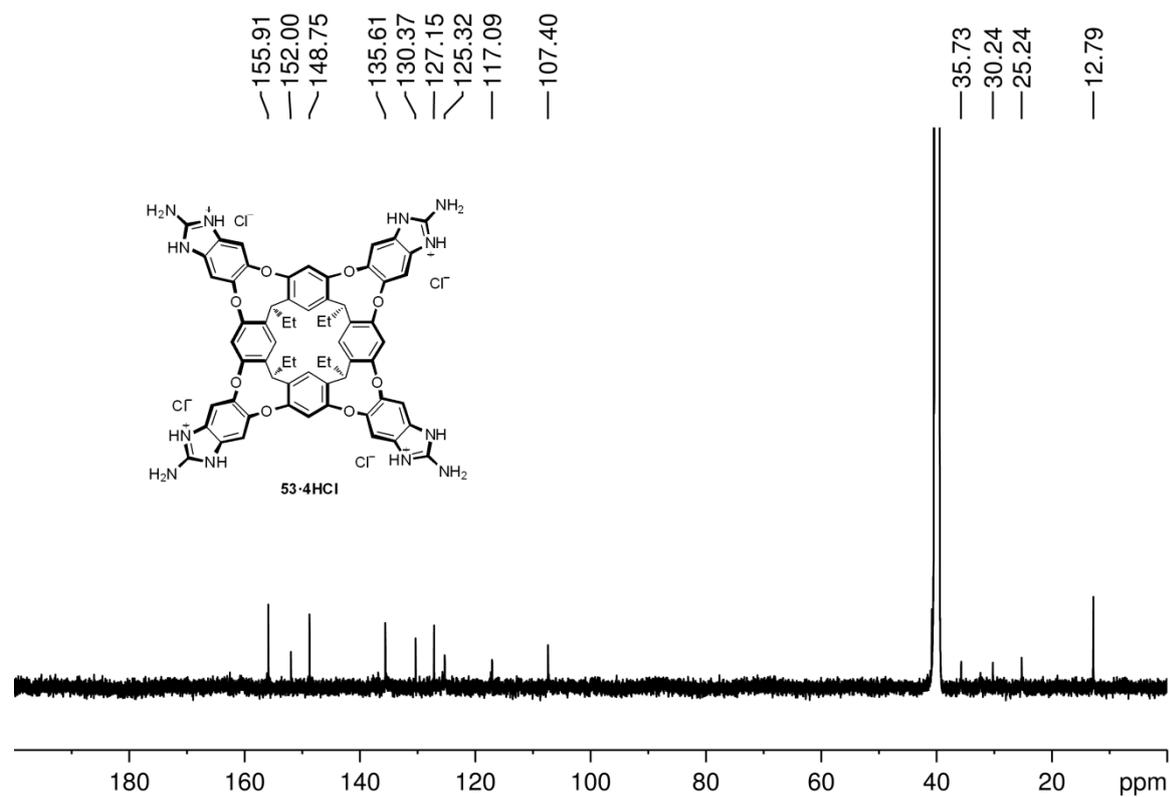
 $^1\text{H}$  RMN $^{13}\text{C}$  RMN

### 5.3 Colección de espectros Capítulo 4

#### Compuesto 50

$^1\text{H}$  RMN



**Compuesto 53·nHCl**<sup>1</sup>H RMN<sup>13</sup>C RMN

# Conventional Tetrakis(triphenylphosphine)palladium-Copper(I) Iodide-Catalyzed Sonogashira Coupling of Free and BOC-Protected Propargylic Amines “On Water”

Bartomeu Soberats,<sup>a</sup> Luis Martínez,<sup>a</sup> Manuel Vega,<sup>a</sup> Carmen Rotger,<sup>a</sup> and Antoni Costa<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department de Química, Universitat de les Illes Balears, 07122 Palma de Mallorca, Spain  
Fax: (+34)-971-173266; e-mail: antoni.costa@uib.es

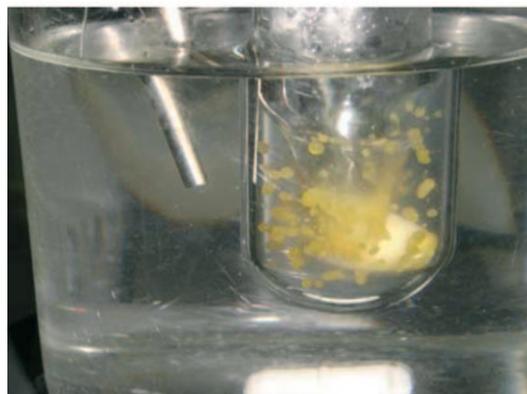
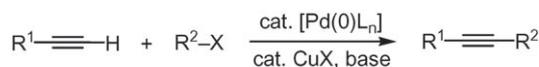
Received: April 8, 2009; Revised: June 3, 2009; Published online: July 16, 2009

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.200900240>.

**Abstract:** Alkynylation of aryl iodides with propargylic amines has been achieved by means of a Sonogashira coupling using “on water” methods. The use of less than 0.2 mol% of tetrakis(triphenylphosphine)palladium [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] and 1.5 mol% copper(I) iodide [CuI] in the presence of diisopropylethylamine (DIPEA) allows the coupling to proceed at 95 °C yielding moderate to good yields of mono-, bis-, and tris-aminoalkynylbenzene derivatives.

**Keywords:** “on water” reactions; palladium-catalyzed reactions; propargylic amines; Sonogashira reaction

The Sonogashira coupling of terminal alkynes with aryl or vinyl halides provides a powerful and widely used tool for carbon-carbon bond formation in organic synthesis.<sup>[1]</sup> The reaction has a broad scope, although it works better using electron-poor aryl iodides in combination with electron-rich alkynes, tolerating the presence of a variety of functional groups. In the classical and, probably, the more common formulation, this coupling is performed in the presence of a base, copper(I) iodide as co-catalyst and a palladium catalyst such as [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] or Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in organic solutions under an inert atmosphere (Figure 1).<sup>[2]</sup> Recent alternatives include copper- and ligand-free reactions,<sup>[3]</sup> new palladium catalyst systems,<sup>[4]</sup> as well as significant changes in the reaction conditions and solvents. Among these, the use of water as a solvent or co-solvent has attracted increasing attention,<sup>[5]</sup> not just for the sake of environmental sustainability, but for selectivity and activation rea-



**Figure 1.** Sonogashira coupling performed under “on water” conditions.

sons as well. A number of the palladium-catalyzed alkynylations carried out under more or less aqueous conditions which have been described so far are mediated by solubilizing additives or a co-solvent,<sup>[6]</sup> and/or they are performed under forced conditions such as microwave heating,<sup>[7]</sup> and/or superheated water.<sup>[8]</sup> In addition, the coupling also works well in heterogeneous aqueous media with supported Pd catalysts.<sup>[9]</sup> In pure water, the Sonogashira coupling is effective in the presence of hydrophilic Pd catalysts,<sup>[10]</sup> a modification which is the key for the synthesis of water-soluble biomolecules.<sup>[11]</sup> In all the above experiments the different components are mixed “in water” and much emphasis is put on increasing the overall solubility of the reactants.

In spite of the problems associated with the lack of solubility of organic substrates in water, recent work by Bhattacharya and Sengupta<sup>[12]</sup> has demonstrated

the feasibility of conducting Sonogashira couplings in pure water without the need for soluble catalysts. In this context, we postulated that Sonogashira couplings in pure water could experience beneficial effects with regard to rate and selectivity parameters when carried out under “on water” conditions according to the definition coined by Sharpless.<sup>[13]</sup>

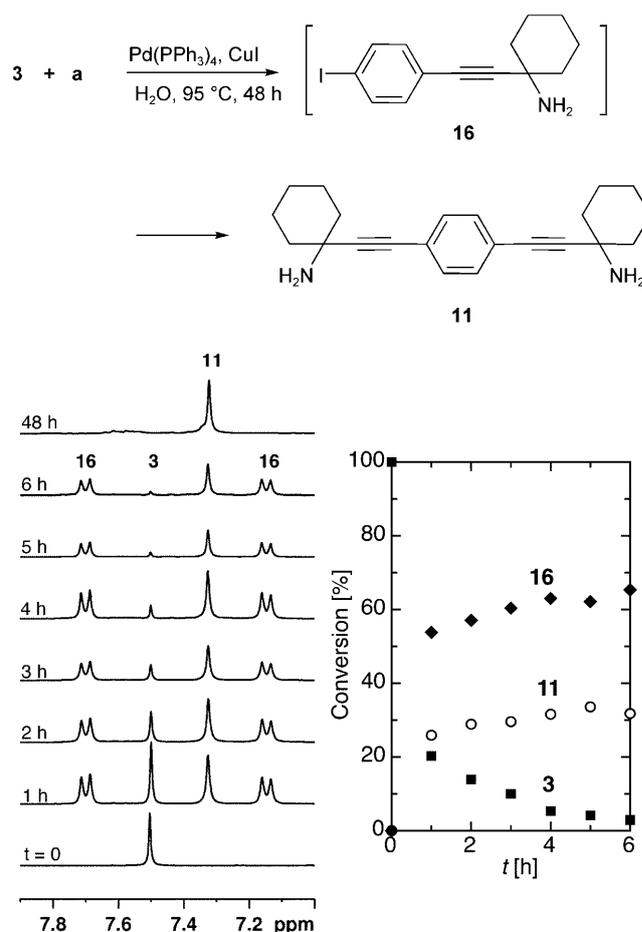
In order to assess the utility of this protocol for Pd-catalyzed alkyne couplings and, in connection with our studies on the preparation of squaramide-based receptors,<sup>[14]</sup> we report here the direct alkyne coupling of aryl iodides using relatively unreactive propargylic amines<sup>[4]</sup> in order to prepare di- and tripodal free and Boc-protected arylpropargylic amines. We expected that the resulting bis- or tris-derivatives, due to their primary amino groups being separated, could serve as versatile non-collapsible spacer units for molecular recognition studies.

A brief survey of different substrates identified the hydrophobic alkynes **a** and **b** (Table 1) as effective components for the coupling “on water”. To take advantage of the “on water” conditions the hydrophobic tetrakis(triphenylphosphine)palladium was selected. Copper(I) iodide was used as co-catalyst because it is insoluble in water and readily emulsified within the organic droplets. Using DIPEA as base,<sup>[15]</sup> the reactions proceeded typically at 90–95 °C in an Schlenk tube with mechanical stirring as shown in Figure 1. Remarkably, these couplings are performed with as little as 0.1–0.2 mol% Pd and (1–1.5) × N mol% CuI/substrate ratio in a 0.6–1 mmol scale. Under these conditions water-insoluble reactants and catalysts form droplets that move quickly “on water”, Figure 1. The use of larger amounts of CuI, i.e., >3 mol% led to the formation of a semisolid sticky paste and a marked decrease in the product yield.

Initial experiments were carried out under ultrasonic irradiation (130 W, 20 kHz); however, we soon learned this was not advantageous but sometimes harmful to the reaction. In addition, although we never observed the competitive formation of homo-coupling products<sup>[16]</sup> we used simple inert gas balloon protection as a routine.

To test the validity of the method “on water” we examined the reaction of 1,4-diiodobenzene **3** with 1-ethynylcyclohexylamine **a** dissolved either in DMF, in dioxane or in toluene for homogeneous coupling. These reactions, performed under the same experimental conditions with regard to temperature, base and catalysts as were used with water, all afforded significantly low yields (<8%) of the coupling products **11** and **16**. On the other hand, aryl bromides do not react with propargylic amines under identical experimental conditions.

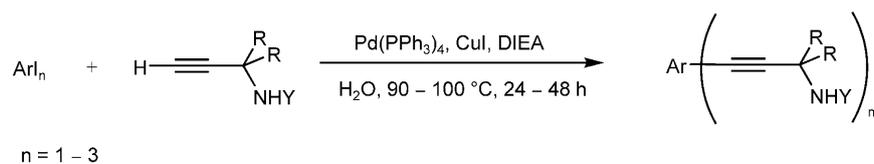
The progress of the coupling “on water” was monitored by <sup>1</sup>H NMR. Figure 2 shows the changes observed over time in the aromatic protons of the initial

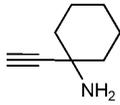
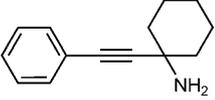
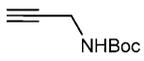
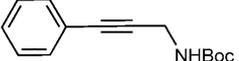
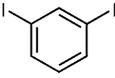
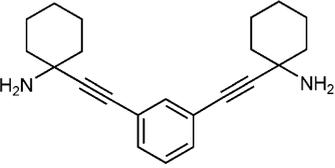
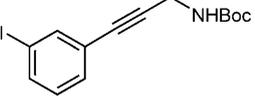
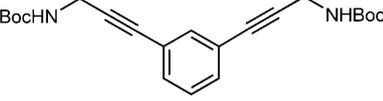
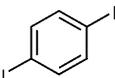
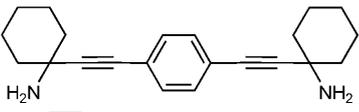
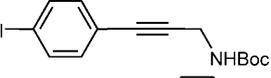
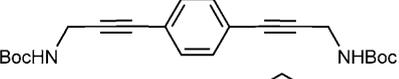
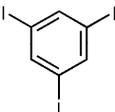
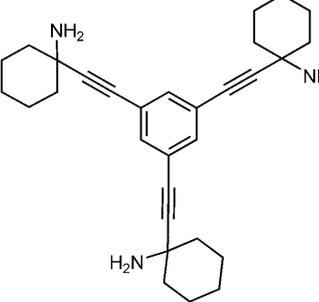
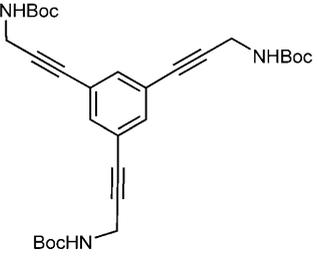


**Figure 2.** Evaluation of the “on water” protocol for the Sonogashira coupling of diiodide **3** with alkyne **a**. (Left) Relative changes in the aromatic portion of the <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) spectra over time. (Right) Percentage of **3** converted and formed by coupling, **16** and **11**. The relative amounts of **3**, **16** and **11** were determined by integration.

1,4-diiodobenzene **3** as well as in those corresponding to the mono- and bis-propargylamine derivatives, **16** and **11**, respectively. Within one hour of the addition of the reactants the intermediate monocoupled iodo-phenyl propargylamine **16** was produced in 55% yield along with the bis-propargylamine **11** in 25% yield. After this initial fast reaction, which consumed nearly 80% of the initial diiodobenzene, the reaction slowed and longer reaction times, 24–48 h, were required for complete evolution. No other significant products were detected during this reaction period, thus allowing the bis-propargylamine **11** to be isolated in good yield, Table 1.

Coupling of iodobenzene derivatives **2–4** with propargylic amines **a** and **b** under the same experimental conditions afforded moderate to good yields of mono-, bis-, and tris-aminoalkynylbenzene derivatives. A somewhat incomplete reaction was observed for the Boc-protected series, but it still produced satisfactory

**Table 1.** “On water” alkylation of mono-, di- and triiodobenzenes.

Iodide		Alkyne	Product	Yield [%] <sup>[a,b]</sup>
	<b>1</b>	<b>a</b> 		<b>6</b> 65
	<b>1</b>	<b>b</b> 		<b>7</b> 40
	<b>2</b>	<b>a</b>		<b>8</b> 80
	<b>2</b>	<b>b</b>		<b>9</b> 25
				<b>10</b> 40
	<b>3</b>	<b>a</b>		<b>11</b> 85
	<b>3</b>	<b>b</b>		<b>12</b> 25
				<b>13</b> 50
	<b>4</b>	<b>a</b>		<b>14</b> 75
	<b>4</b>	<b>b</b>		<b>15</b> 60 <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup> See Experimental Section.

<sup>[b]</sup> Isolated yields from aryl iodides at 0.6–1 mmol scale.

<sup>[c]</sup> Estimated by <sup>1</sup>H NMR.

results. In fact, in this case the procedure can be optimized, by shortening the time of reaction, towards the obtention of monocoupled products.

In general, it was observed that the reaction proceeds better with unprotected alkyne **a** with TONs around 1000. This result was somewhat unexpected as free unsubstituted propargylic amines are known to be quite unreactive substrates for Sonogashira coupling.<sup>[4]</sup>

In the present case, the success of the alkynylation of aryl iodides with 1-ethynylcyclohexylamine and NBoc-protected propargylamine is mainly attributed to the increase in the effective local concentration of water-insoluble substrates and catalysts within the organic droplets compared to the concentration found in organic solution. Although other factors, such as favourable desolvation energies and hydrogen bond interactions of polar amino or amido groups with the surrounding aqueous environment, cannot be ruled out on this basis alone. Hence, we attributed the unsatisfactory results observed with propargylamine itself (3-aminopropyne), not to the already known low reactivity of this amine,<sup>[17]</sup> but to its miscibility with water which decreases the local concentration of the alkyne substrate within the organic droplets with a concomitant reduction in the rate of coupling.

In conclusion, we succeeded in applying “on water” conditions to the synthesis of arylpropargylic amines from the corresponding aryl iodides and propargylic amines *via* Sonogashira coupling. In the examples presented here, the use of “on water” conditions has a number of advantages over traditional methods, including enhanced reactivity of otherwise unreactive propargylic amines, a minimum use of Pd catalyst and the use of neat water as reaction medium. Overall, these are attractive features when considering multiple reactions for library generation or for large-scale applications.

## Experimental Section

### Representative Procedure for the Reaction “On Water”

A 25-mL Schlenk flask fitted with a reflux condenser was charged with an aryl iodide ( $n=1$ ), diiodide ( $n=2$ ) or triiodide ( $n=3$ ), (**1–4**, 1 mmol), a propargylic amine (**a**, **b**,  $1.1 \times n$  mmol) and 3 mL of deionized water. Then, DIPEA ( $1.1 \times n$  mmol) was added and the mixture stirred at 700 rpm and 95 °C. After 5 min, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2–4 mg, 0.1–0.2 mol%), CuI [1.9–2.8 mg,  $(1–1.5) \times 2$  mol%] and 4 mL of water were added. After heating at 95 °C under argon for 48 h, the mixture was cooled at room temperature. Then the aqueous mixture was extracted three times using ether from which the propargylic amines were isolated by conversion into hydrochlorides by slow addition of HCl in cold ether. More

detailed experimental procedures are provided as Supporting Information.

## Acknowledgements

This work is supported by a MEC grant ref. CTQ2008-00841/BQU and a CAIB grant ref. PCTIB-2005GC3-08 contract. B. S. thanks the DGR+D+I (Govern Balear) for a predoctoral fellowship.

## References

- [1] For selected recent reviews, see: a) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922; b) A. Nagy, Z. Novák, A. Kotschy, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4453–4461; c) C. J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3165; d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; e) E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2018; f) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46–49.
- [2] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; b) H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263; c) L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.
- [3] S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752–5755.
- [4] For a comprehensive recent review on palladium-based catalysts, see: H. Doucet, J. C. Hierso, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 850–888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834–871, and references cited therein.
- [5] For some recent reviews, see: a) J. Pierre Genet, M. Savignac, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 305–317; b) ref.<sup>[c]</sup>; c) L. Chen, C. J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1459–1484; d) K. H. Shaughnessy, R. B. De Vasher, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 585–604.
- [6] a) M. S. M. Ahmed, A. Sekiguchi, K. Masui, A. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 160–168; b) A. Mori, M. S. M. Ahmed, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Koike, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 756–757; c) M. Pal, V. Subramanian, K. Parasuraman, K. R. Yeleswarapu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9563–9570; 60–168; d) C. Najera, J. Gil-Molto, S. Karlstrom, L. R. Falvello, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1451–1454; e) J. Gil-Molto, C. Najera, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *19*, 4073–4081; f) C. Wolf, R. Lerebours, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2161–2164; g) B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793–3796; h) J. Z. Jiang, C. Cai, *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *307*, 300–303; i) V. R. Batchu, V. Subramanian, K. Parasuraman, N. K. Swamy, S. Kumar, M. Pal, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9869–9877; j) B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391–393.
- [7] a) G. Chen, X. Zhu, J. Cai, Y. Wan, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1355–1361; b) H. Kawanami, K. Matsushima, M. Sato, Y. Ikushima, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5221; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5129.
- [8] a) J. T. Guan, T. Q. Weng, G. A. Yu, S. H. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7129–7133; b) P. Appukkuttan, W.

- Dehaen, E. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713–4716.
- [9] a) R. J. Brea, M. P. López-Deber, L. Castedo, J. R. Granja, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7870–7873; b) P. Rollet, W. Kleist, V. Dufaud, L. Djakovitch, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *241*, 39–51; c) K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173; d) J. Gil-Moltó, S. Karlström, C. Nájera, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12168–12176; e) P. H. Li, L. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 681–685; f) C. Sotiriou-Leventis, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2285–2298; g) Z. Novák, A. Szabó, J. Répási, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3327–3329; h) Z. W. Ye, W. B. Yi, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1124–1128; i) C. Xue, K. Palaniappan, G. Arumugam, S. A. Hackney, J. Liu, H. Liu, *Catal. Lett.* **2007**, *116*, 94–100; j) S. Raju, P. R. Kumar, K. Mukkanti, P. Annamalai, M. Pal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6185–6189; k) Y. Uozumi, Y. Kobayashi, *Heterocycles* **2003**, *59*, 71–74; l) B. Inés, R. SanMartin, F. Churruca, E. Domínguez, M. K. Urriaga, M. I. Arriortua, *Organometallics* **2008**, *27*, 2833–2839.
- [10] a) K. H. Shaughnessy, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *8*, 1827–1835; b) E. Genin, R. Amengual, V. Michelet, M. Savignac, A. Jutand, L. Neuville, J. P. Genet, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1733–1741.
- [11] a) H. Dibowski, F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 525–528; b) D. T. Bong, M. R. Ghadiri, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2509–2512.
- [12] S. Bhattacharya, S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8733–8736.
- [13] a) S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, H. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3339–3343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275–3279; for some recent examples of “on water” reactions see: b) A. Podgorsek, S. Stavber, M. Zupan, J. Iskra, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1097–1099; c) S. Tiwari, A. Kumar, *Chem. Commun.* **2008**, 4445–4447; d) P. G. Cozzi, L. Zoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4230–4234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4162–4166; e) D. Bürtscher, K. Grela, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2–2; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2–15.
- [14] a) S. Tomas, R. Prohens, G. Deslongchamps, P. Ballester, A. Costa, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2346–2349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2208–2211; b) C. Rotger, M. N. Pina, M. Vega, P. Ballester, P. M. Deyà, A. Costa, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6998–7002; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6844–6848.
- [15] Pyrrolidine produced similar yields in this coupling. However, triethylamine led to incomplete reactions and reduced yields in the same experimental conditions.
- [16] In this respect, it must be emphasized that oxygen solubility in water is at least one order of magnitude lower than in common organic solvents, see: R. Battino, T. R. Rettich, T. Tominaga, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1983**, *12*, 163–178.
- [17] A. S. K. Hashmi, P. Haufe, A. R. Nass, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 421–424.