



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Química

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

*Nuevos receptores macrocíclicos y sus
complejos metálicos*

*Novos receptores macrocíclicos e os seus
complexos metálicos*

*New macrocyclic receptors and their metal
complexes*

**Directores: M^a Rufina Bastida de la Calle (USC)
M^a Elena Labisbal Viqueira (USC)**

Tutor: M^a Teresa Rodríguez Blas (UDC)

Carlos Javier Laglera Gándara

Curso: 2015/2016 – Convocatoria: Diciembre



Dr. Dña **M^a Teresa Rodríguez Blas**, Catedrática de Universidad, adscrita al Departamento de Química Fundamental de la Universidad de A Coruña (UDC), en calidad de **TUTORA** del **Trabajo de Fin de Grado** realizado por **D. Carlos J. Laglera Gándara** y que lleva por título "*Nuevos Receptores Macrocíclicos y sus Complejos Metálicos*",

INFORMA:

que dicho trabajo se ha realizado en el laboratorio de Química Inorgánica en la Universidad de Santiago de Compostela bajo la dirección de las Dras M^a Rufina Bastida de la Calle y Elena Labisbal Viqueira.

Visto el informe emitido por las directoras, y revisada la memoria, entiende que dicho trabajo está concluido y **AUTORIZA** su defensa.

En A Coruña, a 10 de Diciembre de 2015



M^a Teresa Rodríguez Blas

M^a RUFINA BASTIDA DE LA CALLE, CATEDRÁTICA DE QUÍMICA INORGÁNICA, Y M^a ELENA LABISBAL VIQUEIRA, PROFESORA CONTRATADA DOCTORA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA.

INFORMAN:

Que la presente memoria titulada: “Nuevos receptores macrocíclicos y sus complejos metálicos”, que constituye el Trabajo Fin de Grado del Grado de Química, fue realizada bajo nuestra dirección por el alumno CARLOS JAVIER LAGLERA GÁNDARA en el departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Santiago de Compostela, y que encontrándose concluida, autorizan su presentación con el fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que conste, expiden y firman el presente informe en Santiago de Compostela a siete de diciembre de 2015:



M^a Rufina Bastida de la Calle



M^a Elena Labisbal Viqueira

Abreviaturas

AE	Análisis Elemental
CHCl ₃	Cloroformo
CHCl ₂	Diclorometano
d	Doblete
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOH	Etanol
Fig.	Figura
g	Gramos
h	Horas
IR	Infrarrojo
L	Ligando
M	Metal
MeOH	Metanol
mL	Mililitro
mmol	Milimol
ppm	Partes por millón
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
t	Triplete
u.m.a	Unidad de masa atómica

INDICE

ABSTRACT	1
1. PARTE TEÓRICA.....	5
1.1 Antecedentes	7
1.2 Objetivos	7
1.3 Plan de trabajo	8
1.4 Características de los ligandos macrocíclicos.....	10
1.4.1 <i>La cavidad macrocíclica</i>	10
1.4.2 <i>El efecto macrocíclico</i>	11
1.4.3 <i>Clasificación</i>	12
1.4.3.1 <i>Tipos de átomos dadores. Teoría de Pearson.</i>	12
1.4.3.2 <i>Tamaño de los átomos dadores.....</i>	12
1.4.3.3 <i>Hibridación de los átomos dadores.....</i>	12
1.4.3.4 <i>Insaturaciones en sistemas macrocíclicos</i>	13
1.4.3.5 <i>Efecto del anión.....</i>	13
1.5 Síntesis de ligandos macrocíclicos.....	13
1.5.1 <i>Síntesis directa</i>	15
1.5.1.1 <i>Bases de Schiff.....</i>	15
1.5.2 <i>Síntesis template o plantilla</i>	16
1.6 Los metales	18
1.6.1 <i>Metales de transición.....</i>	18
1.6.1.1 <i>Preferencias del átomo dador</i>	18
1.6.1.2 <i>Química bioinorgánica de los metales de transición y post-transicionales.....</i>	19
1.6.1.2.1 <i>Cobalto</i>	19
1.6.1.2.2 <i>Níquel.....</i>	19
1.6.1.2.3 <i>Cobre.....</i>	19
1.6.1.2.4 <i>Zinc.....</i>	20
1.7 Actividad catalasa.....	20
2. PARTE EXPERIMENTAL.....	23
2.1 Disolventes y reactivos.....	25

2.1.1	<i>Disolventes</i>	25
2.1.2	<i>Reactivos</i>	26
2.2	Técnicas de caracterización	27
2.3	Esquema general del proceso	28
2.4	Síntesis del precursor	29
2.4.1	<i>Síntesis 2,6-diformilpiridina</i>	29
2.5	Síntesis del ligando precursor L¹	30
2.6	Síntesis del ligando L²	31
2.7	Síntesis del ligando L³I₂	32
2.8	Síntesis del ligando L⁴	33
2.9	Síntesis del ligando L⁵	34
2.10	Síntesis de los complejos del ligando L⁵	35
2.11	Síntesis del ligando L⁶	37
2.12	Síntesis de los complejos del ligando L⁶	38
3.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	39
3.1	Síntesis del ligando precursor L¹	41
3.1.1	<i>Análisis elemental</i>	41
3.1.2	<i>Espectroscopia IR</i>	41
3.1.3	<i>Espectroscopia de RMN de ¹H</i>	42
3.1.4	<i>Espectroscopia de RMN de ¹³C</i>	43
3.2	Síntesis del ligando L²	44
3.2.1	<i>Análisis elemental</i>	44
3.2.2	<i>Espectroscopia IR</i>	44
3.2.3	<i>Espectrometría de masas</i>	45
3.2.4	<i>Espectroscopia de RMN de ¹H</i>	45
3.2.5	<i>Espectroscopia de RMN de ¹³C</i>	46
3.3	Síntesis del ligando L³I₂	47
3.3.1	<i>Análisis elemental</i>	47
3.3.2	<i>Espectroscopia IR</i>	48
3.3.3	<i>Espectrometría de masas</i>	48
3.3.4	<i>Espectroscopia de RMN de ¹H</i>	48
3.4	Síntesis del ligando L⁴	49
3.4.1	<i>Análisis elemental</i>	49
3.4.2	<i>Espectroscopia IR</i>	49

3.4.3 Espectrometría de masas.....	50
3.4.4 Espectroscopia de RMN de ^1H	50
3.4.5 Espectroscopia de RMN de ^{13}C	52
3.5 Síntesis del ligando L⁵.....	52
3.5.2 Espectroscopia IR	53
3.5.4 Espectroscopia de RMN de ^1H	54
3.6 Síntesis de los complejos del ligando L⁵.....	56
3.6.1 Análisis elemental.....	56
3.6.2 Espectroscopia IR	57
3.6.3 Espectrometría de masas.....	58
3.7 Síntesis del ligando L⁶.....	59
3.7.1 Espectroscopia IR	59
3.7.2 Espectroscopia de RMN de ^1H del ligando L ⁶	60
3.7.3 Espectroscopia RMN de ^{13}C	61
3.8 Síntesis de los complejos de ligando L⁶.....	63
3.8.1 Análisis elemental.....	63
3.8.2 Espectroscopia IR	64
3.8.3 Espectrometría de masas.....	65
3.9 Estudios de la actividad catalasa de los complejos de los ligandos L⁵ y L⁶.....	66
4. CONCLUSIONES	69
5. BIBLIOGRAFÍA	75

ABSTRACT

Este proyecto de investigación tiene por objeto el diseño, síntesis y caracterización de receptores macrocíclicos para una coordinación adecuada de ciertos centros metálicos de entornos coordinativos. Estos receptores fueron preparados por ciclocondensación de la correspondiente dicarbonilo y el precursor de la diamina y posteriormente funcionalizados con grupos amida, ureas y tioureas... con aplicabilidad en el reconocimiento aniónico. Estos estudios son de interés en los campos biológicos, químicos y ambientales. La caracterización de los complejos metálicos macrocíclicos y sus receptores se realizó mediante técnicas de: análisis elemental; conductividad, espectrometría de masas (EI), espectroscopia vibracional (IR), espectroscopia de RMN (^1H , ^{13}C). Una vez sintetizados los correspondientes complejos metálicos y realizados los estudios de sus estructuras en estado sólido y en solución, así como sus propiedades, se analizaron sus actividades biológicas. En particular, se estudió la posible actividad catalasa de los compuestos sintetizados, realizando mediciones de la actividad enzimática *in vitro* donde se cuantificó con el kit AmplexRed® fluorescente.

ABSTRACT

Este proxecto de investigación ten por obxectivo o deseño, síntese e caracterización de receptores macrocíclicos para a axeitada coordinación de certos centros metálicos de entornos coordinativos. Estes receptores foron preparados por ciclocondensación do correspondiente dicarbonilo e o precursor da diamina e posteriormente funcionalizados con grupos amida, ureas e tioureas... con aplicabilidade no recoñecemento aniónico. Este tipo de estudos son de interese nos campos biolóxicos, químicos e ambientais. A caracterización dos complexos metálicos macrocíclicos e os seus receptores realizouse mediante as técnicas de: análise elemental; medicións de conductividade, espectrometría de masas (EI), espectroscopia vibracional (IR), espectroscopia de RMN (^1H , ^{13}C). Unha vez sintetizados os correspondentes complexos metálicos e realizados os estudos das súas estruturas no estado sólido e en disolución, así como as súas propiedades, analizáronse as actividades biolóxicas. En particular, estudouse a posible actividade catalasa dos compostos sintetizados, realizando medicións da actividade enzimática *in vitro* onde se cuantificou co kit AmplexRed® fluorescente.

ABSTRACT

This research project is aimed at the design, synthesis and characterization of macrocyclic receptors for adequate coordination of certain metal centers in coordinative environments. These receptors were prepared by cyclocondensation of the corresponding dicarbonyl and diamine precursors, and subsequently functionalized with pendant- arms containing amide groups, ureas, thioureas ... with applicability in the anionic recognition. These kind of studies are of interest not only in the chemical but also in the biological and environmental fields. The characterization of the macrocyclic metal complexes and their receptors was performed using different techniques: elemental analysis; conductivity measurements, mass spectrometry (EI), vibrational spectroscopy (IR), NMR spectroscopy (^1H , ^{13}C). Once synthesized corresponding metal complexes, and studied their structures in solid state and in solution, as well as their properties, their biological activity was analyzed. In particular, we have studied the possible "catalase-like" activity of the synthesized compounds performing measurements of enzyme activity in vitro with fluorescent AmplexRed® kit was quantified.

1. PARTE TEÓRICA

1.1 Antecedentes

La química de los compuestos macrocíclicos es una de las áreas de investigación más importantes de la Química Inorgánica. La preparación y caracterización de los complejos con este tipo de ligandos macrocíclicos ha dado lugar a una importante área de investigación en la Química Inorgánica en las últimas décadas.

Una definición de “macrociclo” sería: *una molécula cíclica con tres o más átomos dadores en la que el anillo es de por lo menos nueve miembros.*¹

Los ligandos macrocíclicos están ampliamente implicados en sistemas biológicos de gran importancia, además de su función de transporte, participan en procesos como la fotosíntesis y el transporte de oxígeno en mamíferos o en otros sistemas respiratorios. Otro tipo de macrociclos son los antibióticos ionofóricos, que se encargan de transportar iones sodio y potasio a través de las membranas celulares.

La posibilidad de usar macrociclos sintéticos como modelo para sistemas biológicos provocó un gran interés en este tipo compuestos. El estudio de los complejos, al principio mediante derivados naturales y después a través de sistemas modelo, permitió establecer el papel que juega el ion metálico en estos compuestos y estudiar algunas propiedades de tipo cinético, termodinámico, espectroscópico y electroquímico asociadas con la formación de dichos complejos.

Los macrociclos sintéticos son habitualmente usados como:

- Trazadores de contaminantes orgánicos en la Química Ambiental
- Como marcadores biológicos en la eliminación de metales pesados *in vivo* y para la introducción de radioisótopos en la destrucción selectiva de tejidos cancerosos²
- En la metalurgia de los lantánidos ya que son muy buenos agentes selectivos en la extracción de iones metálicos
- En la síntesis de materiales cromatográficos, etc.

1.2 Objetivos

El objetivo de este trabajo es la síntesis y caracterización de nuevos ligandos azamacrocíclicos *trans*-disustituídos con *pendant-arms* (brazos colgantes) manteniendo el esqueleto macrocíclico (y por lo tanto el tamaño del anillo macrocíclico) para en un posterior estudio comparar su

capacidad de complejación frente a iones metálicos. Las modificaciones en los brazos colgantes, añaden nuevos átomos dadores con la finalidad de variar las capacidades coordinativas y selectivas del ligando.

La introducción de grupos *pendant-arms* confiere al ligando una mayor capacidad encapsulante y por lo tanto supondría un aumento de la estabilidad de los complejos metálicos formados.

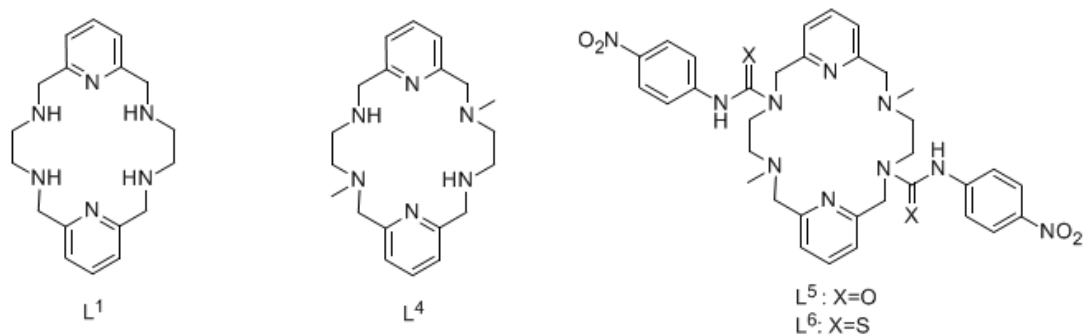
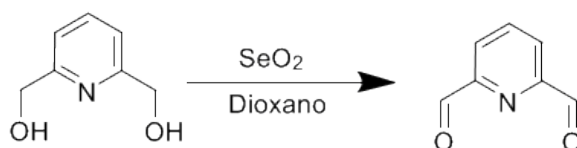


Fig 1.6: Ligandos L^1 , L^4 y $L^{5,6}$ respectivamente

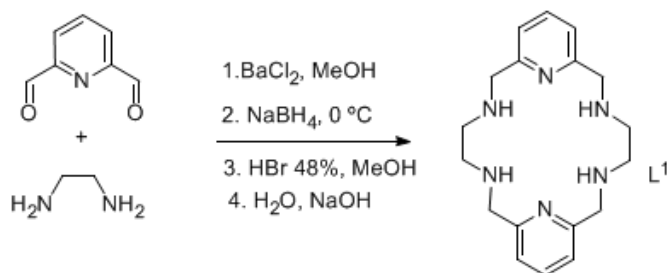
A partir de los macrociclos *trans*-disustituídos se realizaron las correspondientes reacciones de complejación con metales de transición y postransición, con el fin de analizar la capacidad coordinativa de estos ligandos, frente a distintos iones metálicos.

1.3 Plan de trabajo

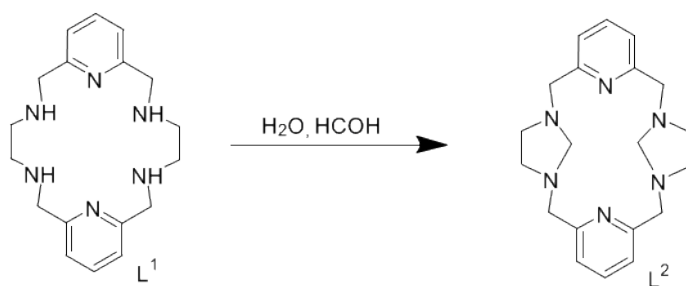
- Síntesis y caracterización del precursor 2, 6-diformilpiridina a partir de este esquema sintético:



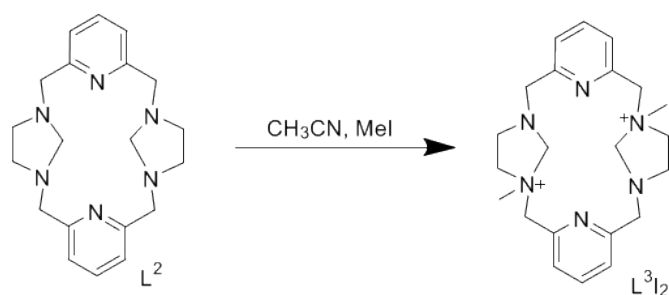
- Síntesis y caracterización del ligando macrocíclico L^1 a partir de este esquema sintético:



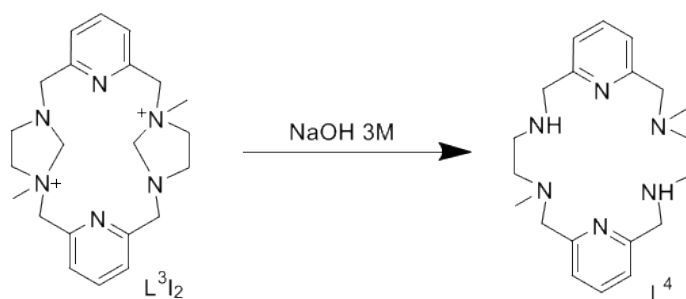
- Síntesis y caracterización del ligando macrocíclico L^2 a partir de este esquema sintético:



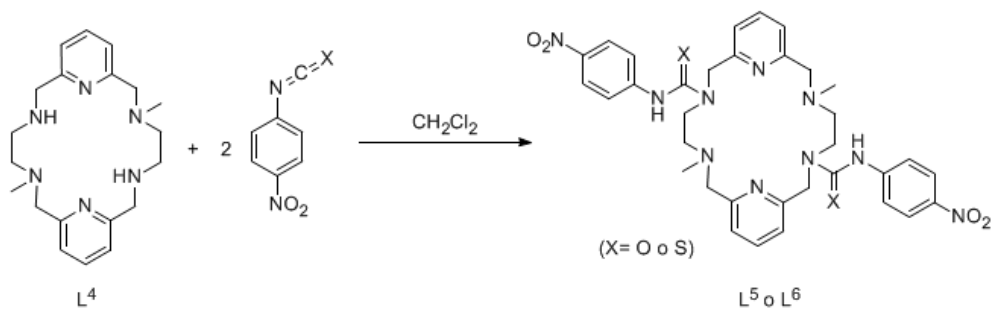
- Síntesis y caracterización del compuesto macrocíclico L^3I_2 a partir de este esquema sintético:



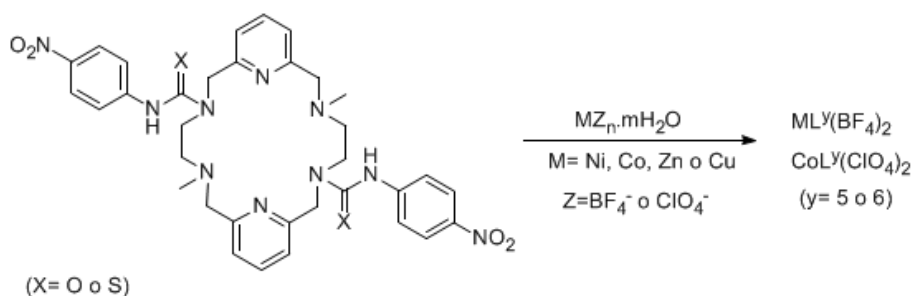
- Síntesis y caracterización del ligando macrocíclico L^4 a partir de este esquema sintético:



- Síntesis y caracterización del ligando macrocíclico $L^5(X=O)$ y $L^6(X=S)$ a partir de este esquema sintético:



- Síntesis y caracterización de los complejos metálicos L^5 y L^6 , por reacción con los tetrafluoroboratos de Cu(II), Ni(II) y Zn(II) y con el perclorato de Co(II) de acuerdo con el siguiente esquema sintético:



La caracterización se ha llevado a cabo con las siguientes técnicas instrumentales:

- Análisis elemental.
- Espectroscopia IR.
- Espectrometría de masas.
- Espectroscopia RMN de ^1H -y RMN de ^{13}C .

1.4 Características de los ligandos macrocíclicos

1.4.1 La cavidad macrocíclica

El tamaño de la cavidad interna del ligando será un factor determinante cuando interacciona y se coordina con el átomo metálico. Se trata de un parámetro estructural que influye de forma notable en las propiedades que tendrán los complejos que se forman así como su selectividad.

El tamaño de la cavidad viene determinado por el número de átomos del anillo macrocíclico:

$n = 3$, anillos pequeños; $n = 5-7$, anillos normales; $n = 8-11$, anillos medios; $n > 12$, anillos grandes.

De esta manera los macrociclos cuya cavidad sea grande tendrá preferencia para coordinarse con cationes de mayor tamaño, o bien darán cabida a más de un átomo en su interior. En el caso contrario, los macrociclos más pequeños tendrán preferencia por átomos de menor envergadura.

Los átomos dadores aparecen en los ligandos macrocíclicos normalmente de forma espaciada, de tal manera que cuando éstos se coordinan se forman anillos quelato de cinco, seis e incluso de siete miembros. Así, un macrociclo con tres átomos dadores presentará cavidades de entre nueve y trece miembros; uno con cuatro estará constituido por entre doce y diecisiete; y uno de seis entre dieciocho y veinticinco miembros.

En ocasiones, los anillos pueden expandirse o contraerse como consecuencia de la coordinación con iones metálicos cuyos radios son mayores o menores que el tamaño natural del hueco del macrociclo³. Si el metal es demasiado grande para la cavidad central, puede tener lugar un desplazamiento del metal fuera del plano de los átomos dadores del anillo. Pero si el metal fuese más pequeño que la cavidad central, el átomo metálico tiende a acomodarse provocando un plegamiento del macrociclo, de forma que la conformación del ligando libre es totalmente diferente a la del ligando coordinado⁴. Otra posibilidad sería la formación de complejos dinucleares⁵.

La compatibilidad de la cavidad central con el átomo metálico se reflejará en sus propiedades y con los requisitos tanto estéricos como electrónicos del metal. Cuando no existe concordancia entre la cavidad y el metal pueden surgir propiedades inusuales.

Los complejos macrocíclicos pueden contener al metal en un estado de oxidación poco habitual. Existe una gran tendencia de los anillos macrocíclicos pequeños a estabilizar estados de oxidación elevados para un metal dado.

La existencia de insaturaciones influye en el tamaño del hueco macrocíclico ya que se produce una pérdida de flexibilidad, restringiéndose los modos de coordinación posibles. Esto suele ir ligado a un aumento de la selectividad.

1.4.2 *El efecto macrocíclico*

Este término hace referencia a una estabilidad adicional (cinética^{6,7} y termodinámica) que presentan los complejos de ligandos cíclicos respecto a los complejos análogos de cadena abierta.

La pre-organización del ligando macrocíclico favorece la formación del complejo, mientras que en el caso del ligando acíclico debe someterse a un reordenamiento estérico previo a la coordinación. Sin embargo, no existe una única razón que explique este hecho, aunque el motivo tiene su origen en efectos entálpicos⁸ y entrópicos⁹.

Fijándonos en el efecto cinético, se ha encontrado que la velocidad de complejación y disociación de muchos ligandos macrocíclicos es más lenta que la de sus ligandos análogos de cadena abierta. Esto se debe a que al no poseer extremos, la salida de un ligando macrocíclico de la esfera de coordinación del metal es más difícil que la de un ligando de cadena abierta análogo.

1.4.3 Clasificación

1.4.3.1 Tipos de átomos dadores. Teoría de Pearson.

Los ligandos macrocíclicos se unen a los iones metálicos a través de átomos dadores.

Entre los diferentes heteroátomos que un sistema macrocíclico puede tener son O, N, S, P y As. De manera, que en función del heteroátomo que tenga el macrociclo podrá aumentar la selectividad del ligando a coordinarse a un cierto tipo de sustrato metálico.

Así, en primer lugar nos encontramos a los ligandos que contienen fundamentalmente N, S, P y As como átomos dadores, que presentan mayor afinidad por los metales de transición y otros iones de metales pesados. En segundo lugar, tenemos los ligandos que presentan O como átomos dadores y presentan mayor afinidad por los iones de metales alcalinos, alcalinotérreos y por los iones trivalentes de los lantánidos.

Esta clasificación está relacionada con el concepto ácido-base/duro-blando de R.G. Pearson¹⁰.

1.4.3.2 Tamaño de los átomos dadores

La naturaleza de los átomos dadores afecta al tamaño de la cavidad macrocíclica. Se espera que el cambio de un átomo dador pequeño por uno de mayor tamaño, (por ejemplo, el cambio de N por S) provoque una disminución de tamaño del hueco disponible para el ión metálico.

1.4.3.3 Hibridación de los átomos dadores

La hibridación del átomo dador es otro de los factores que influye en el tamaño del hueco del anillo macrocíclico. Por ejemplo, cuando se sustituye un átomo dador de tipo amina (sp^3) por uno de tipo imina (sp^2) la cavidad del anillo tiende a disminuir debido a que se reduce la distancia entre los átomos dadores contiguos. Puesto que los híbridos sp^2 son menos

voluminosos que los sp^3 , el solapamiento con el orbital sp^3 del metal conduce a una disminución de la longitud de enlace metal-N.

1.4.3.4 Insaturaciones en sistemas macrocíclicos

La presencia de insaturaciones en los ligandos macrocíclicos tiene influencia estérica y/o electrónica en la naturaleza del anillo. Por lo tanto, se puede producir una pérdida de flexibilidad del sistema, que puede dar lugar a una restricción en el número de modos de coordinación posibles y una reducción de las posibles vías de disociación del ligando, aumentando la estabilidad del macrociclo.

Se han podido sintetizar sistemas con alto grado de insaturación^{11,12}, como por ejemplo los sistemas aromáticos de tipo Hückel que contienen $(4n+2)$ electrones p, como las porfirinas.

1.4.3.5 Efecto del anión

El anión puede influir en la estructura del complejo dependiendo de su capacidad coordinativa al ión metálico. Por ejemplo, en algunos casos se produce una variación de la posición del catión al ser empujado este fuera de la cavidad debido a una interacción con un anión fuertemente quelante.

1.5 Síntesis de ligandos macrocíclicos

La síntesis de un macrociclo se puede realizar a partir de una cadena o de un grupo lineal de fragmentos. El paso más importante consiste en la conexión de los extremos de la cadena, lo que puede ocurrir dentro de la misma cadena o bien ser el resultado del ensamblaje *in situ* de unidades bifuncionales.

Hay diversas formas de obtener ligandos macrocíclicos:

- a) Ciclación simple.
- b) Ciclación conjunta con otra molécula, también conocida como cierre o captura.
- c) Condensación de dos o cuatro unidades, que pueden ser idénticas o diferentes.

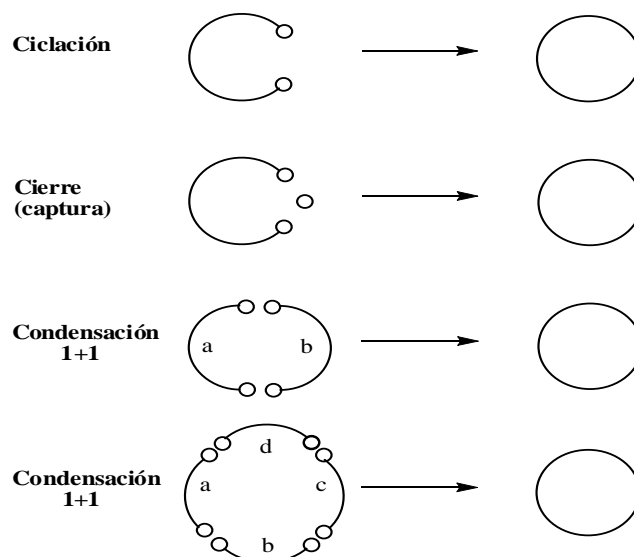


Fig. 1.3: Síntesis de ligandos.

La síntesis de ligandos de gran tamaño fue un problema durante muchos años dado que la reacción de ciclación es entrópicamente desfavorable, debido a la baja probabilidad de que dos partes terminales de la misma cadena se encuentren para formar una molécula cíclica. En general, el proceso de condensación intermolecular para dar lugar a productos de policondensación (oligómeros y/o polímeros) es mucho más favorable.

De tal modo que para sintetizar un ligando macrocíclico dado será necesario favorecer la reacción de ciclación frente a la de policondensación.

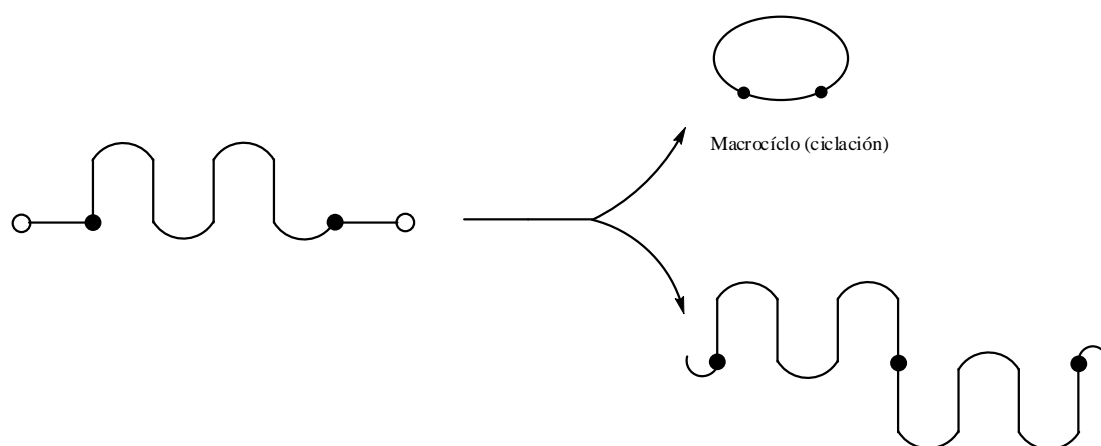


Fig. 1.3: Reacción de ciclación.

Los procedimientos de síntesis de ligandos macrocíclicos son muchos y muy variados. Sin embargo, se pueden dividir en dos grandes grupos: “Síntesis directa” y “Síntesis *template*”.

1.5.1 Síntesis directa

En este tipo de síntesis el proceso de ciclación sigue una reacción orgánica convencional y no depende de la influencia directa de ningún ión metálico. La síntesis directa implica la reacción en concentraciones equimolares de los reactivos requeridos que incorporan los fragmentos precisos para formar el macrociclo deseado. Para minimizar la competencia de las reacciones de policondensación, en estas síntesis es habitual realizarlas en condiciones de alta dilución¹³ o bien, utilizando un soporte polimérico que ponga en contacto ambos reactivos al mismo tiempo y los inmovilice favoreciendo la ciclación¹⁴.

Además de las reacciones de policondensación, otra de las dificultades que derivan de la preparación de macrociclos libres es que, tras la síntesis, se pueden obtener mezclas de un elevado número de isómeros. Por esto, es habitual la introducción de grupos rígidos (anillos aromáticos) que disminuyan las posibilidades de rotación de la cadena y signifiquen una pérdida de entropía¹⁵ del sistema facilitando la ciclación.

Las condiciones en las que se lleva a cabo la síntesis influyen tanto en el rendimiento de la reacción como en la naturaleza del producto obtenido. Factores tales como la pureza del disolvente o el impedimento estérico¹⁶ pueden forzar la formación de un determinado macrociclo distinto al esperado inicialmente.

1.5.1.1 Bases de Schiff

El nombre de base de Schiff¹⁷ hace referencia a la reacción orgánica que las origina. Son compuestos que contienen un grupo imino o azometina y se forma mediante la condensación de una amina primaria con un carbonilo activo que procede de un aldehído o cetona. El proceso consta de las siguientes etapas:

- (1) Adición nucleófila del grupo amino al carbonilo.
- (2) Transferencia protónica.
- (3) Formación del enlace imínico.
- (4) Pérdida de un protón que conduce a la formación de la base de Schiff y una molécula de agua.

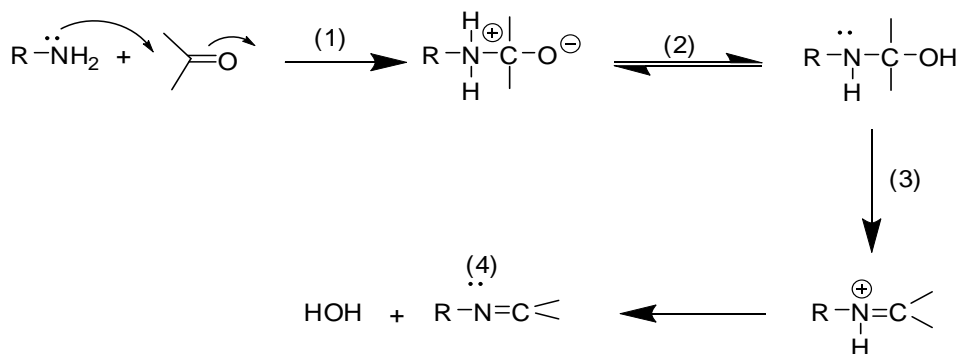


Fig. 1.3.1.1: Mecanismo de formación de las bases de Schiff

En la síntesis de ligandos macrocíclicos bases de Schiff a partir de precursores dicarbónicos y diamínicos, pueden obtenerse diversos productos de condensación según el número de subunidades que entren a formar parte del ligando macrocíclico. Los más habituales son los macrociclos con estequiometrias [1+1] y [2+2].

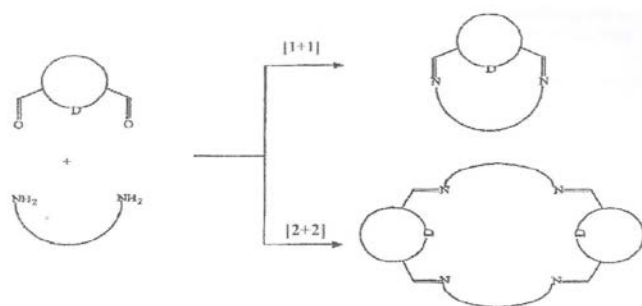


Fig. 1.3.1.1: Productos de condensación en síntesis de ligandos macrociclicos bases de Schiff.

La autocondensación de los precursores, carbonílicos apropiados con poliaminas adecuadas permite sintetizar ligandos macrocíclicos tipo base de Schiff con estructuras que van desde la simple planaridad hasta la formación de estructuras tridimensionales. Se sintetizaron numerosos complejos con ligandos de este tipo, tanto mono como polinucleares¹⁸.

1.5.2 Síntesis *template* o *plantilla*

Este método de síntesis consiste en realizar el proceso de ciclación en presencia de un ión metálico. La síntesis *template* implica la aproximación *in situ* de los fragmentos que componen el macrociclo en presencia de un catión metálico que actúa como “plantilla” en la formación del ligando. Se dice que el sustrato metálico es un *agente template* y a su influencia en el curso de la reacción se le denomina *efecto metálico template*¹⁹.

La presencia del ión metálico es favorable por factores como:

- Configuración electrónica.
- Tamaño de la cavidad macrocíclica.
- Tamaño del ión metálico.
- Número y naturaleza de átomos dadores.
- Posibles conformaciones en el macrociclo coordinado

Según Thompson y Busch²⁰ el sustrato metálico puede desempeñar dos efectos cuando actúa como *agente template*:

- Efecto termodinámico *template*: el ión metálico secuestra al producto cíclico desplazando el equilibrio de la reacción hacia la formación del macrociclo bajo la forma del complejo metálico.
- Efecto cinético *template*: el catión metálico puede dirigir el curso estérico de la reacción.

La esfera de coordinación del metal sirve de punto de encuentro, manteniendo los grupos reactivos en la posición adecuada para que se origine una reacción estéricamente muy selectiva.

Si la ciclación es llevada a cabo por el método *template*, tanto la elección del metal como el tamaño de la cavidad macrocíclica pueden ser decisivos a la hora de determinar cuál de los dos efectos será el predominante. Los metales de transición no son por lo general *agentes template* efectivos en la síntesis de macrociclos de gran tamaño.

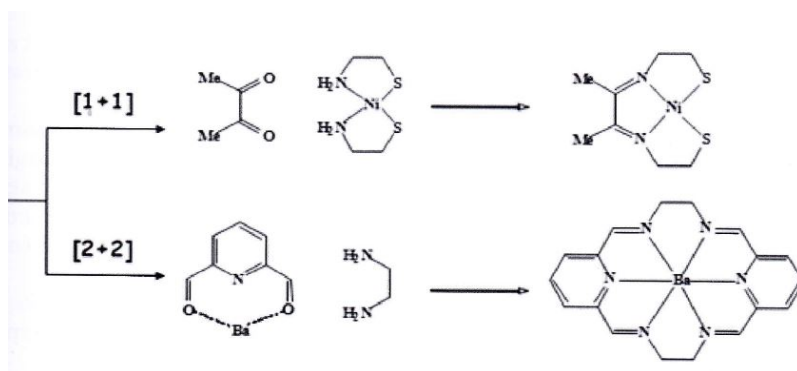


Fig. 1.3.2: Síntesis de macrociclos de gran tamaño

Cuando se obtiene el complejo por este método, es posible realizar algún tipo de reacción sobre el anillo. Se puede realizar reacciones de desmetalación que son inducidas bien por la

adición de un ligando que compita fuertemente por el metal o, en casos excepcionales, si el ión *template* está débilmente, coordinado disolviendo el complejo en un disolvente coordinante en el que el macrociclo tenga una baja solubilidad. Además, se pueden realizar reacciones de desmetalación reductivas en el caso de los complejos macrocíclicos bases de Schiff, en donde se reduce el grupo imina a amina. También es posible transmetalalar directamente.

El efecto *template* descubierto más recientemente es el inducido por el uso de aniones. Se utilizan para la obtención de rotaxanos.

1.6 Los metales

Los metales utilizados en la síntesis de los complejos que se presentan en este proyecto son metales de transición y postransición, concretamente se usaron los siguiente metales: Co, Ni, Cu y Zn.

1.6.1 Metales de transición

Mendeleev (1875) fue el primer autor que hizo referencia a los metales de transición, donde en sus estudios de periodicidad mencionaba este grupo de elementos que poseían propiedades transicionales.

La coordinación entre los iones metálicos con los ligandos macrocíclicos puede ser complicada. Si hay una serie de factores que afectan a la coordinación geométrica, al número de coordinación y, como resultado, a la estabilidad termodinámica:

- Para el ión metálico: radio iónico, geometría, preferencias donadoras.
- Para el ligando: tamaño de la cavidad macrocíclica, anillo quelato, tipo de átomo dador y su localización en el anillo.

1.6.1.1 Preferencias del átomo dador

En general, los iones de los metales de transición y post-transición en estado de oxidación +II, suelen presentar mayor afinidad por los átomo de N, seguido por el átomo de S y por último el átomo de O (N>S>O). Se puede explicar utilizando la teoría de Pearson²¹(duro-blando/ácido-base).

1.6.1.2 *Química bioinorgánica de los metales de transición y post-transicionales.*

Los metales de transición con los que se trabaja en este proyecto (Co, Ni, Cu o Zn) son de gran importancia para el metabolismo de muchos organismos, por eso se tratarán los aspectos de cada uno de ellos en los siguientes apartados.

1.6.1.2.1 *Cobalto*

Los estados de oxidación más habituales del Co son: +II y +III y ambos son importantes desde el punto de vista biológico. Los complejos de Co(II) suelen ser octaédricos de alto espín, mientras que los de Co(III) son octaédricos de bajo espín y diamagnéticos.

Desde el punto de vista biológico el Co, es un elemento muy importante ya que forma parte del centro activo de un gran número de enzimas, que pueden ser derivadas de la vitamina B₁₂ o no. La vitamina B₁₂ es un compuesto que presenta una función biológica importante, basada en la rotura del enlace Co-C. Además de dicha función, esta vitamina es interesante porque en su centro activo contiene estructuras macrocíclicas como el anillo de corrina. Algunas enzimas relevantes que contienen este metal son: Metilmalonil-CoA Mutasa²²; Glutamato mutasa²³ (enzimas dependientes del coenzima B₁₂); Metionina aminopeptidasa²² (enzima no dependiente del coenzima B₁₂).

1.6.1.2.2 *Níquel*

Presenta diversos estados de oxidación que van desde 0 hasta +IV, siendo el +II el más habitual. Los complejos de Ni (II) tienen tendencia a formar complejos octaédricos, aunque también se conocen complejos con índice de coordinación 5 (bipirámide trigonal o pirámide de base cuadrada) y complejos con índice de coordinación 4 (geometría plano cuadrada normalmente, además son de espín bajo).

Existen numerosas enzimas que contienen Ni en sus centro activos, por eso el Ni presenta un papel importante en la química biológica. Una de estas enzimas que tienen como centro activo el Ni es la ureasa o urea aminohidrolasa. Esta enzima se encuentra en enzimas que necesiten hidrolizar urea. Otras enzimas que contienen Ni en sus centros activos son: Hidrogenasa²⁴: Cataliza la oxidación reversible de H₂; Las enzimas CO deshidrogenasa²⁵; Acetil coenzima sintasa.²⁶

1.6.1.2.3 *Cobre*

El Cu es un metal que presenta varios estados de oxidación estables: +I, +II y +III. Pero los más habituales son +I y +II. El Cu(I) forma por lo general complejos con índices de

coordinación 4 y geometría tetraédrica, mientras que el Cu(II) forma complejos con índices de coordinación 4, 5 y 6.

Existen numerosas enzimas que contienen Cu y con gran interés biológico, como por ejemplo: Proteínas azules, implicadas en el transporte de electrones; Otro de grupo de proteínas formado por la tirosinasa y la querectinasa (oxigenasas); Aminooxidasas y lacasas (oxidadas) que están implicadas en la activación de dioxígeno.

Otra proteína que posee importancia biológica, y que contiene Cu en su centro activo es la Cu-Zn SOD²², proteína que tiene una función antioxidante.

1.6.1.2.4 Zinc

El Zn en condiciones normales alcanza el estado de oxidación +II, y no interviene en procesos redox biológicos directos.

Se trata de un metal postansicional, y al tener la capa *d* completa no presenta ninguna estereoquímica preferente. Además los complejos son incoloros o muy pálidos.

Los números de coordinación de los complejos de Zn son flexibles, suele ser el 4 el más común para sus complejos, y a veces el metal no forma enlaces muy fuertes (complejos lábiles). Esta flexibilidad es, sin duda, una cualidad excelente para funcionar como centro catalítico. Se conocen diversas proteínas que tengan Zn en su centro activo, entre ellas tenemos: Anhidrasa carbónica²²: Cataliza la reacción reversible de CO₂ con H₂O; Carboxipeptidasa²²: Son proteasas que catalizan la hidrólisis del enlace peptídico; Alcohol deshidrogenasa²²: cataliza la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos; Proteínas dedos de Zn²²: participan en la regulación de transcripción de ADN

1.7 Actividad catalasa

Uno de los grandes retos de la medicina moderna es el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la edad y con el envejecimiento celular. A pesar de la naturaleza multifactorial de los procesos neurodegenerativos, la neutralización de los radicales libres generados durante los procesos biológicos parece una vía común para hacer frente al daño celular. Para mitigar el efecto deletéreo ocasionado por estas especies reactivas, en el organismo existe un sistema de protección antioxidante formado por enzimas y compuestos de bajo peso molecular. Uno de estos catalizadores biológicos es la enzima catalasa^{27,28}, involucrada en la destrucción del H₂O₂ generado durante el metabolismo celular. Tomando

como modelo esta enzima, en este trabajo se estudia el efecto catalítico de estos compuestos macrocíclicos con la idea de diseñar herramientas útiles para el diseño de nuevos abordajes terapéuticos en patologías que desarrollan con lesiones oxidativas.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Disolventes y reactivos

2.1.1 Disolventes

Disolvente	Calidad	Casa comercial	Utilización
Agua destilada			-extracciones líquido-líquido - recristalización del ligando macrocíclico L ²
Agua deuterada		ALDRICH	Espectros de RMN
Acetonitrilo		MERK	Síntesis del L ³ y síntesis de complejos metálicos
Acetonitrilo deuterado		ALDRICH	Espectros de RMN
Cloroformo		SCHARLAU	extracciones líquido-líquido
Cloroformo deuterado		MERK	espectros de RMN
Diclorometano		SCHARLAU	extracciones líquido-líquido
Dimetilsulfóxido deuterado		MERK	espectro de RMN
1,4-Dioxano		PROLABO	síntesis del precursor 2,6-diformilpiridina
Éter etílico		TECHNICAL	Síntesis de los complejos
Éter de petróleo		PANREAC	recristalización del precursor 2,6-diformilpiridina
Metanol		SCHARLAU	disolvente en la síntesis del ligando L ¹
THF	99,5%	PANREAC SINTESIS	recristalización del ligando L ²

2.1.2 Reactivos

Reactivo	Calidad	Casa comercial	Utilización
Ácido bromhídrico	48%	PANREAC	síntesis del ligando L ¹
Borohidruro sódico	98,5%	SIGMA-ALDRICH	síntesis del ligando L ¹
Cloruro de bario dihidratado		PANREAC	Síntesis del ligando L ¹
2,6-Dihidroximetilpiridina		SIGMA-ALDRICH	síntesis del precursor 2,6-diformilpiridina
Dióxido de selenio		SIGMA-ALDRICH	síntesis del precursor 2,6-diformilpiridina
Etilendiamina		SIGMA-ALDRICH	síntesis del ligando L ¹
Formaldehido		ALDRICH	síntesis del ligando L ²
Hidróxido sódico		PANREAC	síntesis de los ligandos L ¹ y L ⁴
Iodometano		ALDRICH	síntesis del ligando L ³
Sulfato sódico anhidro		PANREAC	extracción líquido- líquido
4-Nitrofenilisocianato		ALDRICH	síntesis del ligando L ⁵
4-Nitrofeniltioisocianato		ALDRICH	síntesis del ligando L ⁶

2.2 Técnicas de caracterización

❖ Análisis Elemental.

Los porcentajes de C, H, N y S. Se determinaron en un analizador elemental FISON INSTRUMENTS modelo EA 1108 CHNS-O.

❖ Espectroscopia IR.

Los espectros se han realizado en un espectrofotómetro BIO-RAD modelo FTS 175-C. Las muestras se prepararon utilizando una pastilla de KBr y/o fluorolube.

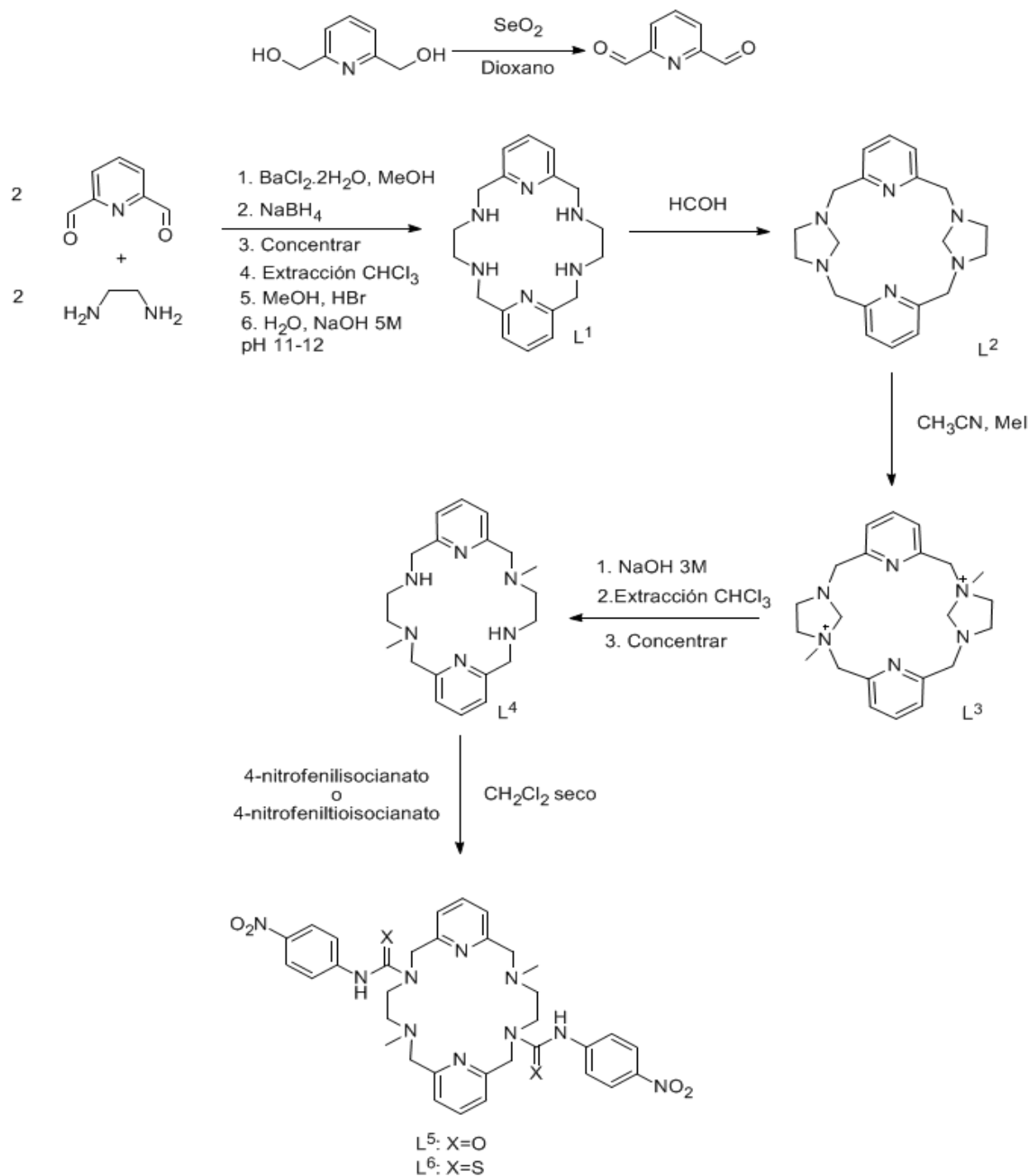
❖ Espectrometría de masas.

Los espectros ESI ión positivo se realizaron en un espectrómetro de masas micrOTOF. Los espectros Maldi fueron realizados en un espectrómetro ULTFLEX utilizando como matriz DCTB.

❖ Espectroscopia de RMN.

Para realizar los espectros de RMN de ^1H y RMN ^{13}C se utilizaron los espectrofotómetros BRUKER DPX-250 y VARIAN MERCURY 300.

2.3 Esquema general del proceso

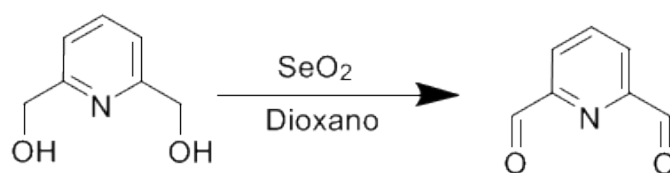


2.4 Síntesis del precursor

2.4.1 Síntesis 2,6-diformilpiridina²⁹

Se mezclan SeO₂ (176,00 mmol, 19,93g) y 2,6-dihidroxiacetilpiridina (179,61 mmol, 25,00 g) en 1,4-dioxano seco (400 mL), la mezcla se deja reaccionar durante 4 horas.

Precipita el selenio metal, se separa por filtración, y las aguas madres se concentran en el rotavapor, obteniendo un sólido que se recristaliza en una mezcla de cloroformo caliente y éter petróleo (40/60).



Rendimiento: 70%

Análisis elemental C₇H₅O₂ (%) experimental (teórico): %C: 61,7 (62,2); %N: 10,3 (10,4); %H: 3,7 (3,7).

Punto de fusión: 105°C

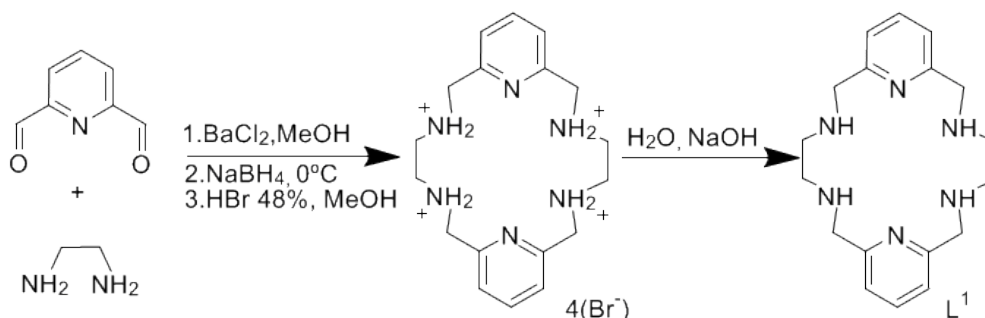
Espectro IR (KBr, cm⁻¹): [ν(C=N)]: 1580, [ν(C=O)]: 1720.

Espectro de masas ESI (m/z): 135.

2.5 Síntesis del ligando precursor L¹,³⁰

Se preparó una disolución de 2,6-diformilpiridina (12,94 mmol; 1,74g) con BaCl₂·2H₂O (6,47 mmol; 1,58g) en 64 mL de metanol. Sobre esta disolución, se fue añadió gota a gota una disolución de etilendiamina (12,20 mmol; 0,73g) en 8 mL de metanol seco. Esta mezcla reaccionó durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente, se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió con cuidado NaBH₄ (32,51mmol; 1,23g). Se obtuvo una mezcla que se agitó durante hora y media. Luego se llevó la mezcla a sequedad, y se realizó extracciones con CHCl₃ (4x40mL) y se filtró, utilizando al mismo tiempo el vacío.

El filtrado se concentra a sequedad y al aceite resultante se disuelve en 32 mL de metanol y 4,7 mL de HBr al 48%, consiguiendo un sólido blanco-amarillento correspondiente al bromohidrato del macrociclo (L₁H₄Br₄). Se filtró a vacío el sólido, y se disolvió en 20 mL de H₂O, donde se añadió gota a gota una disolución de NaOH 5M hasta un pH básico, y se dejó reposar hasta que precipitó todo el producto caracterizándolo como el ligando L¹.



Rendimiento: 30,9%

Análisis elemental C₁₈H₂₆N₆·2H₂O, (%) experimental (teórico): %C: 59,2 (59,6); %N: 22,0 (23,2); %H: 7,9 (8,2)

Punto de fusión: 184°C

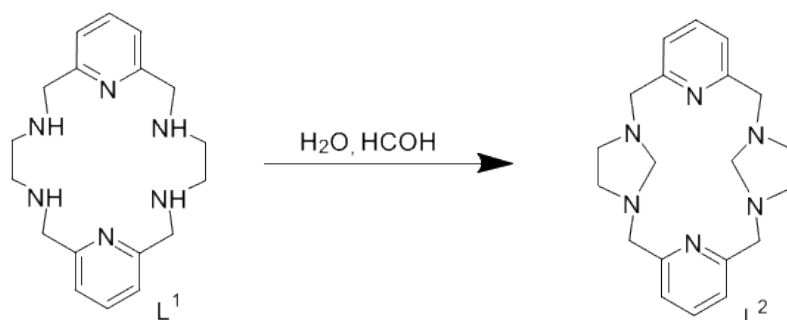
Espectro IR (KBr, cm⁻¹): [ν(NH)]: 3313, 3286, [ν(C=N)_{py}]: 1575, [ν(C=C)_{py}]: 1434.

Espectro de masas ESI (m/z): 327[L¹+H]⁺

2.6 Síntesis del ligando L^{2,31}

Se disolvió el L¹ (1,601 mmol; 0,525g) en 100 mL de H₂O a 0°C, se añadió 0,25 mL de formaldehído (37%, en agua), y se agitó la mezcla durante 2 horas. Pasado este tiempo, se obtuvo un precipitado blanco, que se centrifugó y se secó en la línea de vacío.

Se obtuvo un precipitado blanco que se cristalizó en una mezcla de THF/H₂O (80/20).



Rendimiento: 60,25%

Análisis elemental C₂₀H₂₆N₆0,5H₂O, % experimental (teórico): %C: 67,3 (66,8); %N: 22,9 (23,4); %H: 7,5 (7,6).

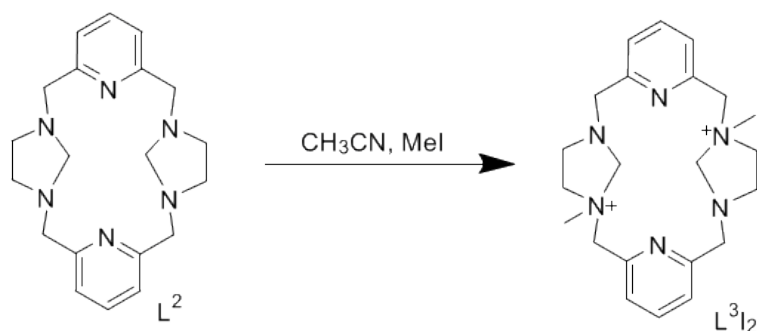
Punto de fusión: 197°C

Espectro IR (KBr, cm⁻¹): [ν(OH)]: 3292, [ν(C=N)_{py}]: 1591, [ν(C=C)_{py}]: 1465

Espectro de masas ESI (m/z): 351 [L²+H]⁺

2.7 Síntesis del ligando L^3I_2 ³²

Se mezcló una disolución de L^2 (0,966 mmol; 0,338g) en 6 ml de acetonitrilo y 0,12 mL de yodometano. La mezcla resultante se agitó durante dos horas formándose un precipitado blanco que se centrifugó y se secó en la línea de vacío.



Rendimiento: 37,6%

Análisis elemental $C_{22}H_{32}I_2N_6 \cdot H_2O$, % experimental (teórico): %C: 40,5 (40,4); %N: 12,8 (12,9); %H: 5,3 (5,3).

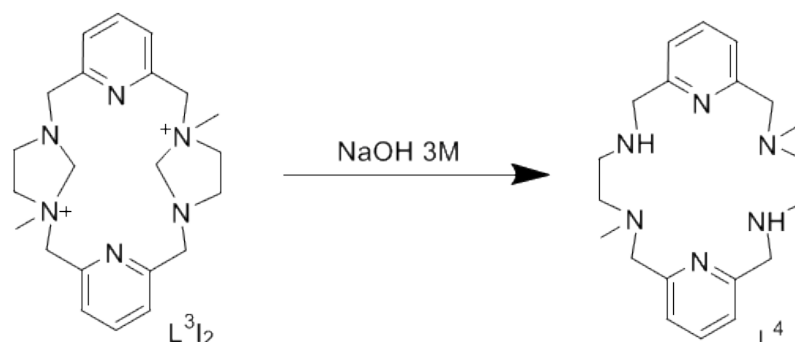
Punto de fusión: 214°C

Espectro IR (KBr, cm^{-1}): [$\nu(CH)$]: 2814, [$\nu(C=N)_{Py}$]: 1591, [$\nu(C=C)_{Py}$]: 1454

Espectro de masas ESI (m/z): 355 [L^3-2CH_2+3H]⁺, 377 [$L^3-2CH_2+3H+Na$]⁺.

2.8 Síntesis del ligando L^{4,33}

Se disolvió el L³I₂ (0,74 mmol; 0,127g) en 100 mL de una disolución de NaOH 3M. La mezcla se agitó durante 3 horas, y luego se extrajo la disolución con CH₂Cl₂ (5x30mL), secando con Na₂SO₄ anhidro la fase orgánica. A posteriori se concentró a vacío y se obtuvo un sólido amarillento.



Rendimiento: 31,4%.

Análisis elemental C₂₀H₃₀N₆.H₂O, % experimental (teórico): %C: 64,7 (64,5); %N: 21,5 (22,6); %H: 8,8(8,7).

Punto de fusión: 118°C.

Espectro IR (KBr, cm⁻¹): [ν(OH)]: 3427, [ν(NH)]: 3311, [ν(C=N)_{py}]: 1589, [ν(C=C)_{py}]: 1460.

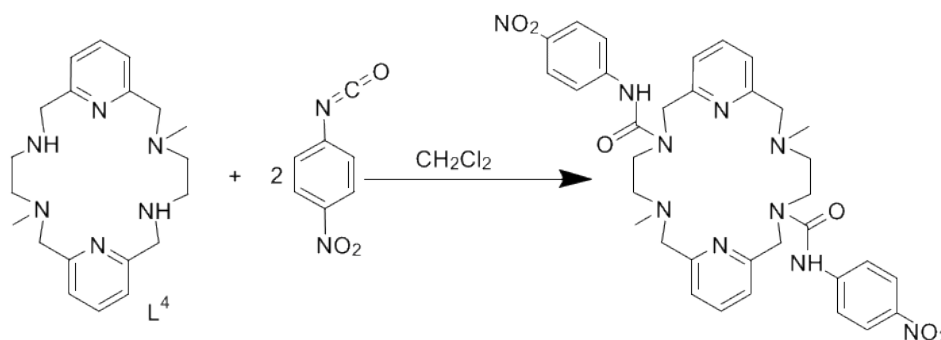
Espectro de masas ESI (m/z): 355 [L⁴+H]⁺.

2.9 Síntesis del ligando L⁵³³

Se añadió 7,4 mL de CH₂Cl₂ disolvente sobre el ligando L⁴ (0,10 mmol; 0,037g). Sobre esta disolución caliente, se añadió 4-nitrofenilisocianato (0,21 mmol; 0,034g), disueltos en una pequeña cantidad del mismo disolvente. Esta mezcla se mantuvo en agitación y reflujo durante 1 día, y se dejó enfriar para a continuación concentrarla.

Se obtuvo un sólido amarillo sobre el que se añadió agua y se realizó una extracción con diclorometano (4x50 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro.

Posteriormente se concentró la disolución y se obtuvo un sólido pulveriento de color verde/amarillo que luego se secó y se caracterizó.



Rendimiento: 25,4%.

Análisis elemental C₃₄H₃₈N₁₀O₆.CH₂Cl₂, % experimental (teórico): %C: 55,5, (54,8); %N: 18,2 (18,3), %H: 5,3 (5,3).

Espectro IR (KBr, cm⁻¹): [ν(C=N)_{Py}]: 1595, [ν(C=C)_{Py}]: 1458, [ν(C=O)]: 1682, [ν(NO₂)_{as}]: 1502, [ν(NO₂)_{sim}]: 1327 y 1301, [ν(C-N)]: 1111.

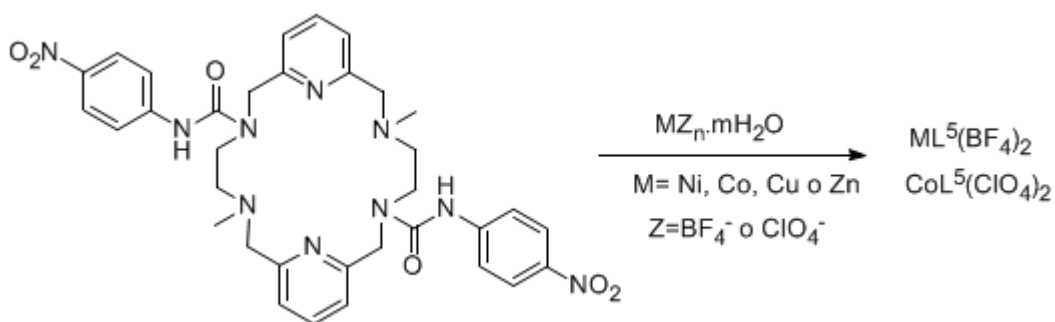
Espectro de masas ESI (m/z): 683 [L⁵+H]⁺.

2.10 Síntesis de los complejos del ligando L⁵³³

La síntesis de los complejos del ligando L⁵, se realizaron con una relación molar 2:1 para Ni(II) y Co(II), mientras que para Zn(II) y Cu(II) con relación molar 1:1 M:L.

Se disolvió el L⁵ en 10 mL de acetonitrilo, se añadió poco a poco la sal metálica, y se disolvieron las sales en el mismo disolvente antes de añadirlas al balón de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente.

Posteriormente, la disolución resultante, se concentró hasta un volumen aproximado de 5 mL, se añadió éter dietílico formándose un sólido pulverulento, que se centrifugó y se secó en la línea de vacío.



A continuación, se muestra una tabla con los datos correspondientes a la síntesis de los complejos metálicos del ligando L⁵:

Complejos metálicos	Sal metálica (g)	L ⁵ (g)	Rendimiento	Color
[ZnL ⁵](BF ₄) ₂ ·3H ₂ O	3,61 x 10 ⁻³	0,01	62%	Blanco
[CuL ⁵](BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	3,54 x 10 ⁻³	0,01	53%	Verde claro
[NiL ⁵](BF ₄) ₂ ·6CH ₃ CN·5Et ₂ O	0,0101	0,01	65%	Verde
[CoL ⁵](ClO ₄) ₂ ·4H ₂ O·3CH ₃ CN	7,27 x 10 ⁻³	0,01	47%	Rojo

Es importante señalar que se intentó sintetizar los cuatro complejos metálicos con las sales de M(BF₄)_y·H₂O, pero en el caso del Co(II) no precipitó el complejo. Por lo tanto, se realizó en este caso con Co(ClO₄)₂·H₂O.

El poder catalítico de estos compuestos se ha evaluado cuantificando la fluorescencia emitida por la resorufina, un producto formado tras la reacción de oxidación del reactivo comercial Amplex-Red[®] mediada por el H₂O₂ presente en la reacción. El ensayo se ha realizado simulando las condiciones fisiológicas, en una solución acuosa con pH 7.2-7.4 y a 37°C. La cantidad de H₂O₂ no degradada por los compuestos es inversamente proporcional a la cantidad de resorufina formada, y por tanto a la intensidad de fluorescencia. Con fines comparativos se expresan los resultados como porcentajes de Actividad Relativa de Catalasa (ARC), considerando el porcentaje máximo el poder catalítico ejercido por 0,5 U/ml de catalasa comercial obtenida de hígado bovino.

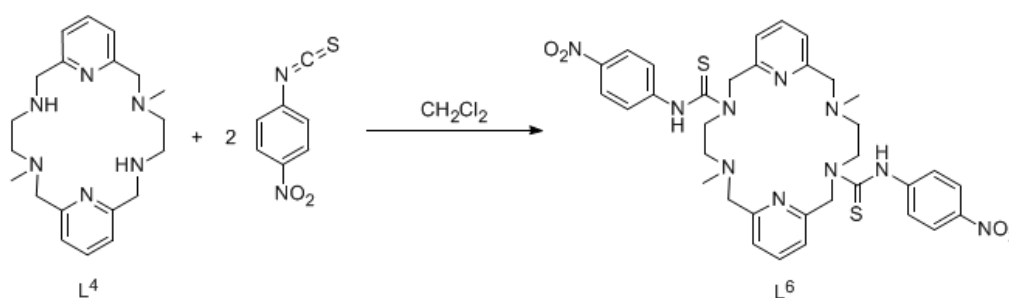
Por último, se realizó un estudio sobre la posible actividad catalasa de estos complejos. Los resultados obtenidos serán discutidos en el apartado de discusión de resultados.

2.11 Síntesis del ligando L⁶

La síntesis del ligando L⁶ se realizó igual que la síntesis del L⁴. En este caso, Se añadieron 38 mL de CH₂Cl₂ disolvente sobre el ligando L⁴ (0,51 mmol; 0,38g). Sobre esta disolución caliente, se añadió 4-nitrofeniltioisocianato (0,56 mmol; 0,091g), disueltos en una pequeña cantidad del mismo disolvente. Esta mezcla se mantuvo en agitación y reflujo durante 1 día, luego se retiró y se dejó enfriar para luego concentrarla.

Se obtuvo un sólido amarillo sobre el que se añadió agua y se realizó una extracción con diclorometano (4x50 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro.

Posteriormente se concentró la disolución y se obtuvo un sólido pulverulento de color verde/amarillo que luego se secó y caracterizó.



Rendimiento: 59,3%

Análisis elemental C₃₄H₃₈N₁₀O₄S₂.CH₂Cl₂, % experimental (teórico): %C: 52,3(52,5); %N: 17,9 (17,5), %H: 5,1 (5,0)

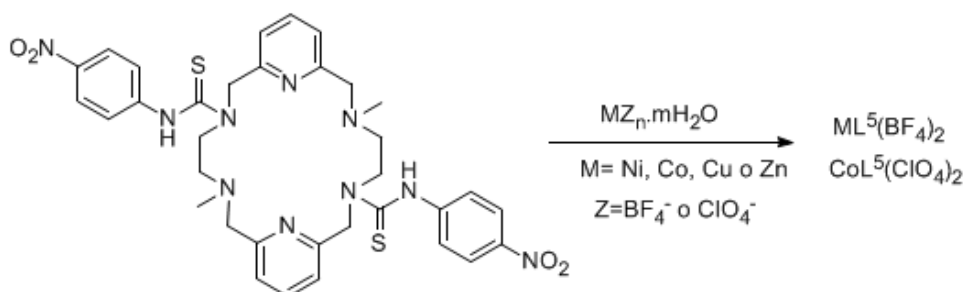
Espectro IR (KBr, cm⁻¹): [ν(C=N)_{Py}]: 1595, [ν(C=C)_{Py}]: 1454, [ν(C=S)]: 851, [ν (NO₂)_{as}]: 1506, [ν (NO₂)_{sim}]: 1315 y 130, [ν (C-N)]: 1100.

2.12 Síntesis de los complejos del ligando L⁶

La síntesis de los complejos del L⁶, se realizaron con una relación molar 2:1 M:L para Ni(II), y para Co(II), Cu(II) y Zn(II) siguen una relación molar 1:1 M:L.

Se disolvió el L⁶ en 10 mL de acetonitrilo, se añadió poco a poco la sal metálica, y se disolvieron las sales en el mismo disolvente antes de añadirlas al balón de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente.

Posteriormente, la disolución resultante, se concentró hasta un volumen aproximado de 5 mL, se añadió éter dietílico formándose un sólido pulverulento, que se centrifugó y se secó en la línea de vacío.



Complejos metálicos	Sal metálica (g)	L ⁵ (g)	Rendimiento	Color
[ZnL ⁶](BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,018	0,05125	61%	Blanco
[CuL ⁶](BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	0,018	0,05125	59%	Verde claro
[NiL ⁶](BF ₄) ₂ ·6CH ₃ CN·6Et ₂ O	0,051	0,05125	64%	Verde
[CoL ⁶](ClO ₄) ₂ ·5H ₂ O·4CH ₃ CN	0,026	0,05125	43%	Rojo

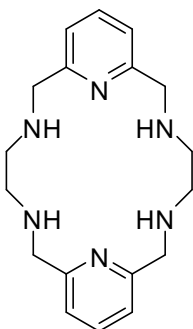
Es importante señalar que, igual que con los complejos metálicos de L⁵, se intentó sintetizar los cuatro complejos metálicos con las sales de M(BF₄)_n·H₂O, pero igual que en anterior, no se obtuvieron los complejos de Co(II). Por lo que, se realizó otra vez con Co(ClO₄)₂·H₂O.

De la misma manera, se estudiaron las actividades catalíticas de los complejos de L⁶, siguiendo el mismo procedimiento descrito en el apartado 2.10. Sus resultados serán discutidos en el apartado de la discusión de resultados

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1 Síntesis del ligando precursor L¹

El ligando L¹ se sintetizó mediante una síntesis “*template*”, también conocida como síntesis plantilla (condensación [2+2]), utilizando Ba(II). La razón por la que se ha usado este método de síntesis ha sido porque para macrociclos con este tamaño de cavidad, el Ba(II), mostró una gran efectividad. Luego se llevó a cabo la desmetalación reductora *in situ* con NaBH₄ para aislar el ligando libre.



Este ligando ha sido caracterizado mediante las siguientes técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR y RMN de ¹H y ¹³C.

3.1.1 Análisis elemental

Los siguientes datos del análisis elemental corresponden a la fórmula; C₁₈H₂₆N₆·2H₂O

Tabla 3.1.1.1: Datos del análisis elemental del ligando L¹.

AE % experimental (teórico)			
	%C	%N	%H
C ₁₈ H ₂₆ N ₆ ·2H ₂ O	59,2(59,6)	22,0(23,2)	7,9(8,2)

3.1.2 Espectroscopia IR

En el espectro IR del ligando L¹ no se observa ninguna señal que indique la presencia de reactivos utilizados en esta reacción. Se producen las reacciones de condensación y reducción de manera efectiva.

La ausencia de una banda en torno a 1620 cm⁻¹ es indicativo de que la reducción es efectiva, ya que esta banda sería la correspondiente a la banda [ν(C=N)_{imínico}].

Las bandas más significativas del IR son: 3313 cm^{-1} y 3286 cm^{-1} para la vibración del enlace $[\nu(\text{NH})]$, 2819 cm^{-1} asignable a $[\nu(\text{CH})]$ y 1575 cm^{-1} y 1434 cm^{-1} , señales debidas a las piridina: $[\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}]$ y $[\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{py}}]$.

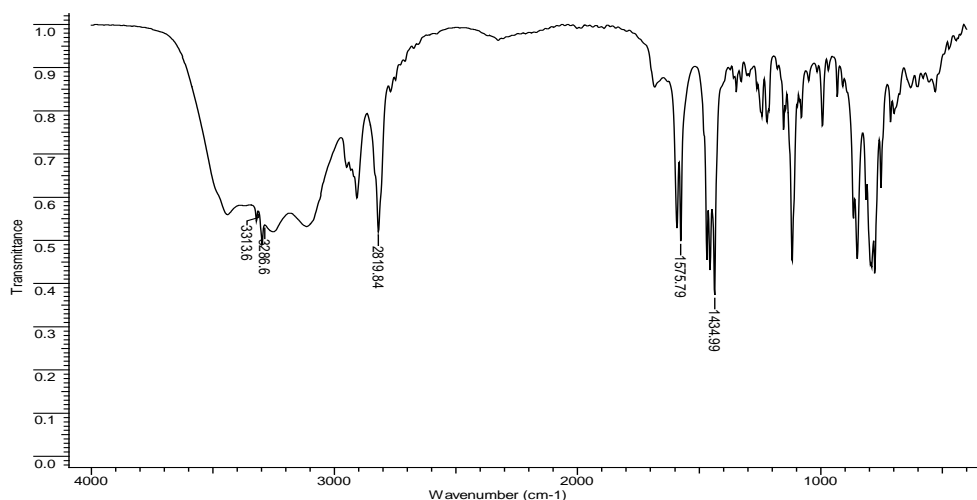


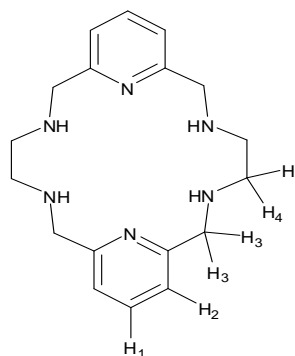
Fig. 3.1.2.1 Espectro de IR del ligando macrocíclico L^1

3.1.3 Espectroscopia de RMN de ^1H

El espectro de RMN de ^1H del L^1 fue realizado en D_2O (fig. 3.1.3.1). El desplazamiento químico, las integrales y la multiplicidad de las señales confirman la integridad del macrociclo.

Tabla 3.1.3.1 Datos RMN de ^1H del L^1 .

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicidad	Nº de H	Asignación
2,65	s	8	H_4, H_4
3,75	s	8	H_3, H_3
7,24	d	4	H_2
7,72	t	2	H_1



Las señales de los protones piridínicos H_1 y H_2 aparecen a campo bajo como un triplete y un doblete, respectivamente. Al ser una molécula simétrica H_3 y H_4 aparecen como singletes.

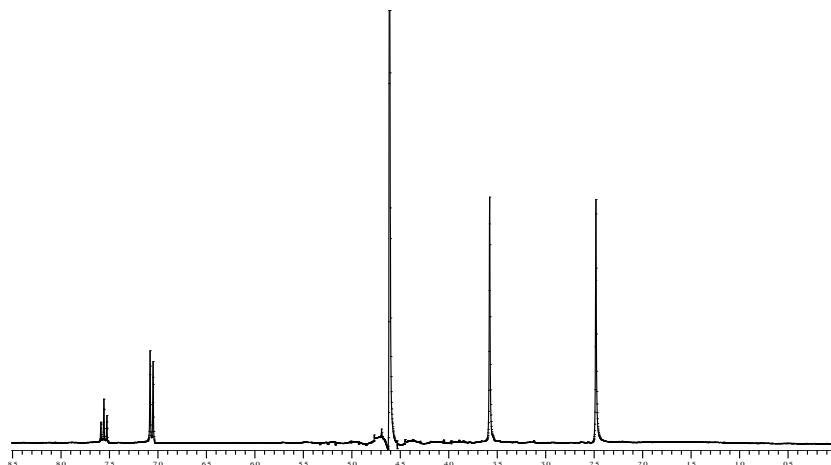


Fig. 3.1.3.1 Espectro RMN de ^1H de L^1 en D_2O

3.1.4 Espectroscopia de RMN de ^{13}C

El espectro de RMN de ^{13}C del L^1 fue realizado en D_2O (fig. 3.1.3.1) y observándose las siguientes señales:

δ (ppm)	Asignación
46,49	C_5
52,49	C_4
122,23	C_3
138,50	C_2
156,80	C_1

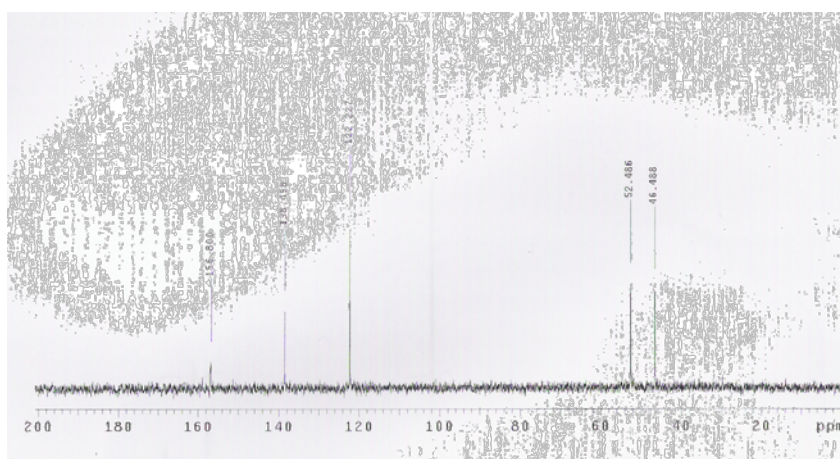
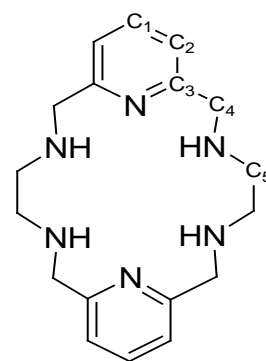
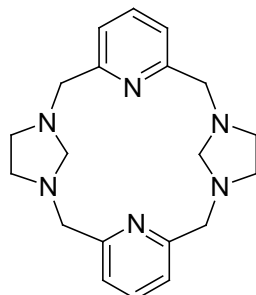


Fig. 3.1.4.1 Espectro RMN de ^{13}C de L^1 en D_2O

3.2 Síntesis del ligando L²

Para la síntesis del ligando L² se partió de una disolución acuosa de L¹, a la cual se le añadió formaldehído, compuesto que actuó como agente alquilante de los grupos amina (reacción molar 1:2) presentes en el ligando L¹.



El ligando L² fue caracterizado por las siguientes técnicas: análisis elemental, espectroscopia de IR, espectrometría de masas y espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C.

3.2.1 Análisis elemental

Los datos de este análisis se ajustan a la fórmula C₂₀H₂₆N₆·0,5H₂O.

Tabla 3.2.1.1 Datos del análisis elemental para el ligando L².

AE % experimental (teórico)			
	%C	%N	%H
C ₂₀ H ₂₆ N ₆ ·0,5H ₂ O	67,3(66,8)	22,9(23,4)	7,5(7,6)

3.2.2 Espectroscopia IR

En el IR de este ligando L² se observa una banda ancha en torno a 3292 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de la tensión [ν(OH)] debido a la presencia de agua, que dificulta el análisis de las bandas [ν(N-H)], entre 3300 y 3400 cm⁻¹ que deberían desaparecer como consecuencia de la alquilación de los grupos amina.

También se puede observar las bandas correspondientes a los grupos [ν(CH)]: 2846 cm⁻¹ y a los modos de vibración de la piridina [ν(C=N)_{py}] y [ν(C=C)_{py}]: 1591 y 1465 cm⁻¹.

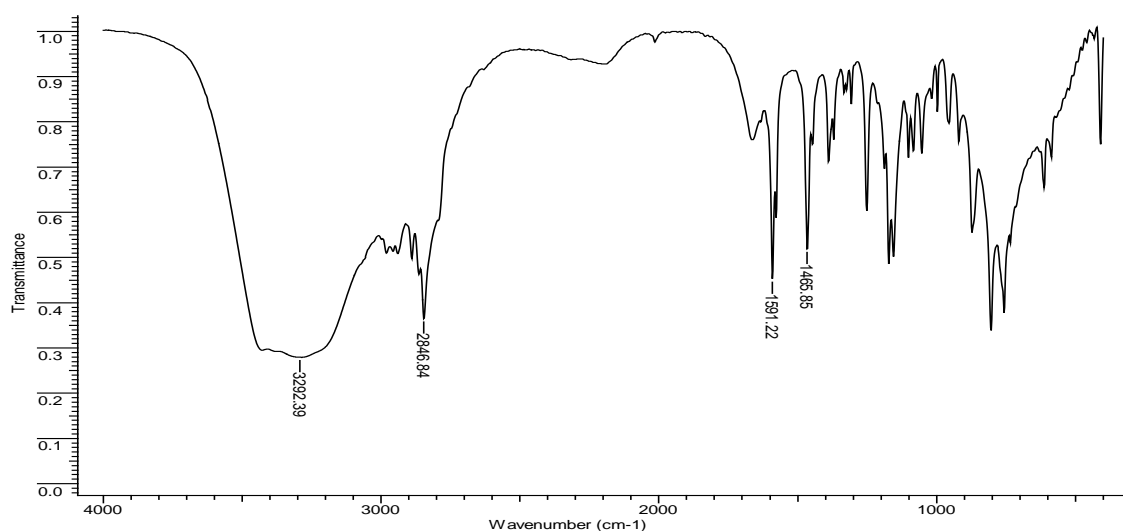


Fig. 3.2.2.1: Espectro de IR del ligando L².

3.2.3 Espectrometría de masas

El espectro de masas del L² se registró mediante el uso de la técnica ESI.

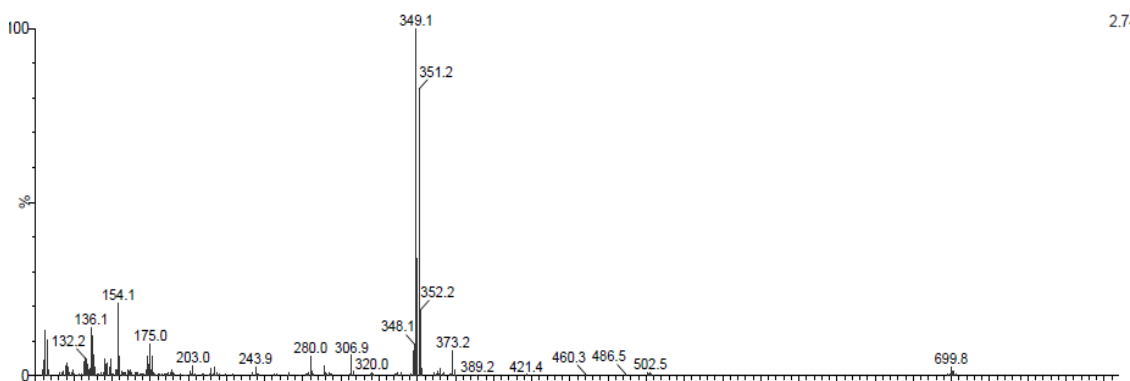


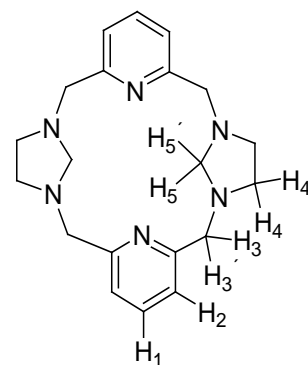
Fig. 3.2.3.1: Espectro de masas ESI del ligando L².

El espectro de masas ESI del ligando L² confirma la presencia del macrociclo, porque aparece un pico de elevada intensidad con valor m/z de 351 u.m.a correspondiente al ligando protonado [L² + H]⁺.

3.2.4 Espectroscopia de RMN de ¹H

Se realizó en CDCl₃ (Fig. 3.2.4.1) El desplazamiento químico, las integrales y la multiplicidad de las mismas confirman la integridad del macrociclo.

δ (ppm)	Multiplicidad	N° de H	Asignación
3,05	s	8	H ₄
3,30	s	4	H ₃
3,79	s	8	H ₃
7,15	d	4	H ₂
7,55	t	2	H ₁



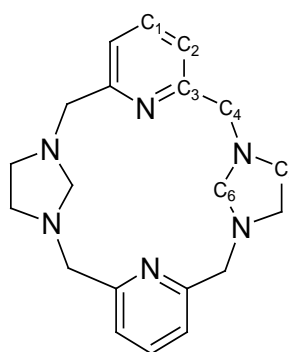
Al comparar este espectro con el del anterior ligando, se observa que en el espectro del L² aparece una nueva señal a 3,30 ppm, correspondiente a los puentes metilénicos entre los nitrógenos (N-CH₂-N).

Fig. 3.2.4.1: Espectro RMN de ¹H de L² en CDCl₃

3.2.5 Espectroscopia de RMN de ¹³C

El espectro RMN de ¹³C del ligando L² fue realizado en CDCl₃ (Fig. 3.2.5.1) y se observan las siguientes señales:

δ (ppm)	Asignación
53,09	C ₅
60,92	C ₄
73,91	C ₆
122,47	C ₃
136,99	C ₂
157,38	C ₁



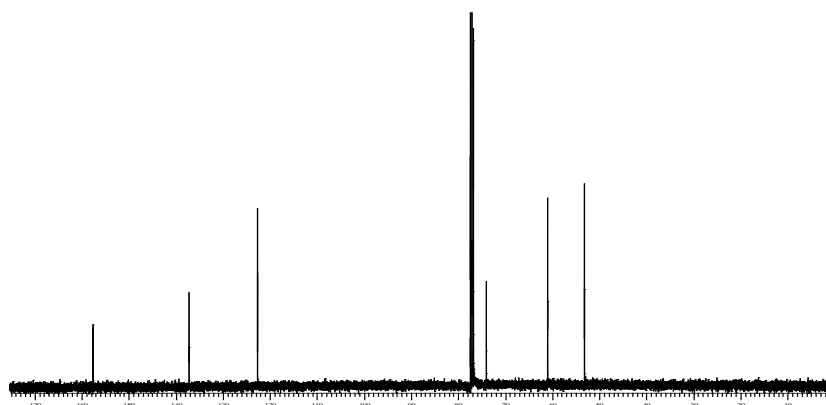
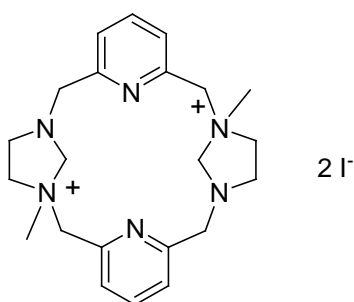


Fig. 3.2.5.1: Espectro RMN de ^{13}C de L^2 en CDCl_3

3.3 Síntesis del ligando L^3I_2

La síntesis de este compuesto *trans*-disustituido L^3I_2 se llevó a cabo a partir de una disolución del ligando L^2 en CH_3CN y adición de iodometano como agente alquilante. Esta reacción permitió la obtención del ligando con dos grupos amino cuaternarios en posición *trans*.



El compuesto se caracterizó mediante las siguientes técnicas: análisis elemental, espectroscopia de IR y espectrometría de masas.

3.3.1 Análisis elemental

Los datos de este análisis se ajustan a la siguiente fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{N}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Tabla 3.3.1.1 Datos del análisis elemental para el $\text{L}^3\text{I}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

AE % experimental (teórico)			
	%C	%N	%H
$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{N}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	40,4(40,4)	12,8(12,9)	5,3(5,3)

3.3.2 Espectroscopia IR

En este IR se observan las siguientes bandas: 3501 y 3435 cm^{-1} correspondiente a los modos de vibración de tensión $[\nu(\text{OH})]$ de las moléculas de agua, 2970 y 2814 cm^{-1} asignable a $[\nu(\text{CH})]$ de los grupos $\text{CH}_3\text{-N}$ y $\text{CH}_2\text{-N}$ y 1591 y 1454 cm^{-1} , correspondientes a los modos de vibración del anillo de piridina, $[\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}]$ y $[\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{py}}]$ respectivamente.

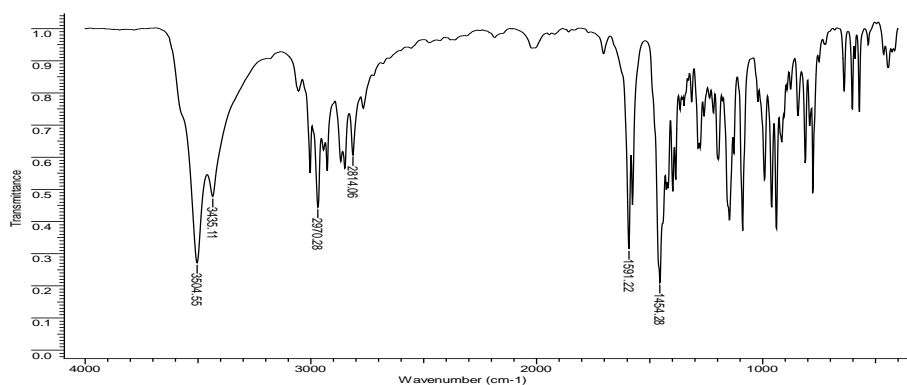


Fig. 3.3.2.1: Espectro IR del compuesto L^3I_2 .

3.3.3 Espectrometría de masas

El espectro de masas del ligando L^3I_2 se registró mediante la técnica ESI-MS de ión positivo.

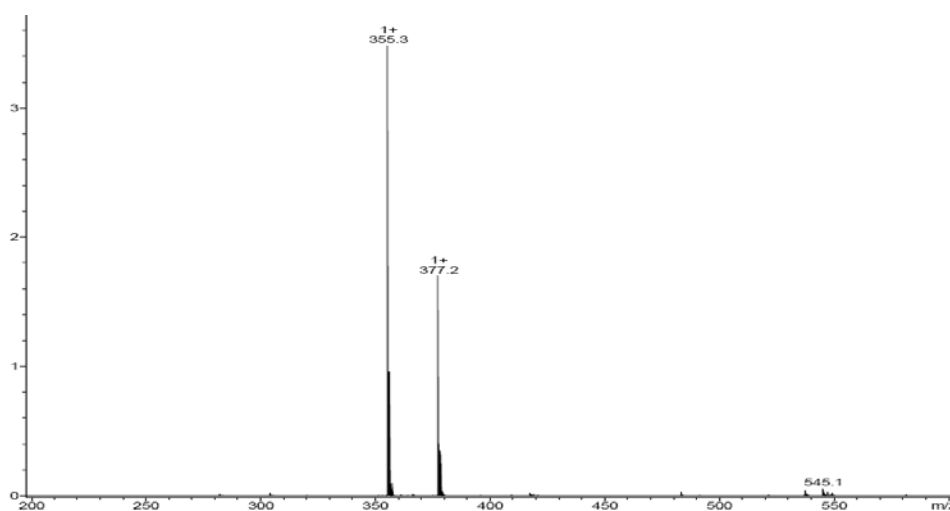


Fig. 3.3.3.1: Espectro ESI del ligando L^3I_2

En el espectro se observan dos picos con valores m/z correspondientes a los siguientes fragmentos: $[\text{L}^3 - 2\text{CH}_2 + 3\text{H}]^+$ y $[\text{L}^3 - 2\text{CH}_2 + 3\text{H} + \text{Na}]^+$.

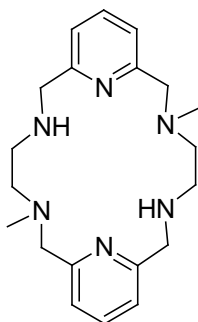
3.3.4 Espectroscopia de RMN de ^1H

Se registraron los espectros de RMN de ^1H en agua deuterada, dimetilsulfóxido, acetonitrilo deuterado y cloroformo deuterado del ligando L^3I_2

No se obtuvo ninguna información sobre esta técnica por la baja resolución de las señales.

3.4 Síntesis del ligando L⁴

La síntesis de este ligando se hizo a partir de una disolución del compuesto L³I₂ en NaOH. Mediante hidrólisis básica se produce la ruptura de los puentes metilénicos y como consecuencia de esta reacción, se obtuvo un ligando macrocíclico con dos grupos amino secundarios y dos grupos amino terciarios no adyacentes y en posición *trans*.



Este ligando fue caracterizado por las siguientes técnicas: análisis elemental espectroscopia de IR, espectrometría de masas y espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C.

3.4.1 Análisis elemental

Los datos del análisis se ajustan a la fórmula C₂₀H₃₀N₆.H₂O.

Tabla 3.4.1.1 Datos del análisis elemental del ligando L⁴.

AE % experimental (teórico)			
	%C	%N	%H
C ₂₀ H ₃₀ N ₆ .H ₂ O	64,7(64,5)	21,5(22,6)	8,8(8,7)

3.4.2 Espectroscopia IR

En el espectro de IR de L⁴, aparece una banda a 3311 cm⁻¹, que es asignable a la vibración de tensión [ν(NH)]. A 3427 cm⁻¹ se observa una banda debida a la presencia de agua.

Otras bandas significativas, aparecen a 2943 y 2787 cm⁻¹ correspondientes a la vibración [ν(CH)], procedentes a los grupos CH₃-N y CH₂-N, y las bandas que aparecen a 1589 y 1460 cm⁻¹ corresponden a los modos de vibración del anillo de piridina: [ν (C=N)_{py}] y [ν (C=C)_{py}].

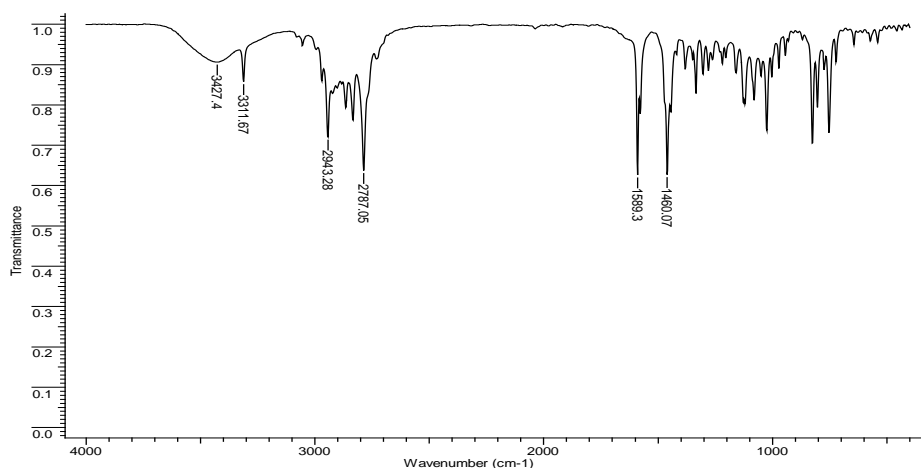


Fig. 3.4.2.1: Espectro IR del L⁴

3.4.3 Espectrometría de masas

Se registró mediante la utilización de la técnica ESI-MS de ión positivo.

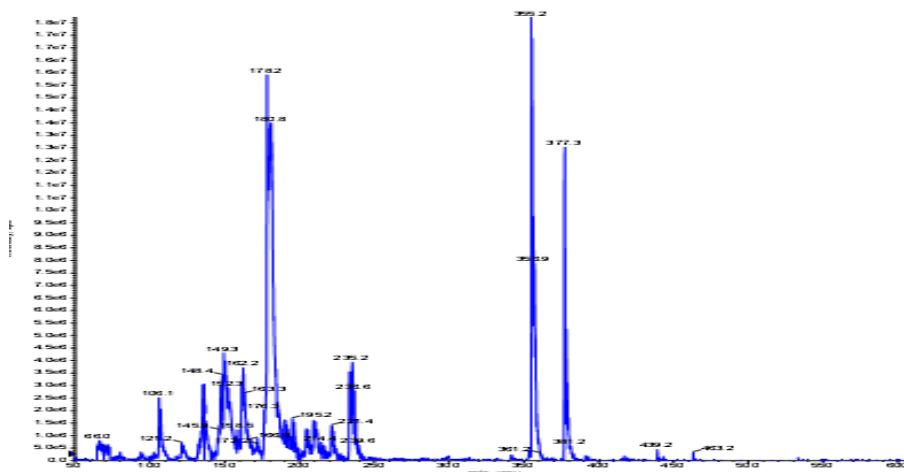


Fig. 3.4.3.1: Espectro ESI-MS del L⁴.

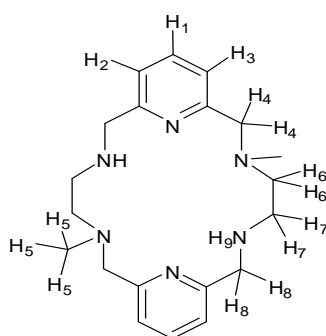
Se observa un pico de elevada intensidad con un valor m/z de 355 u.m.a correspondiente al ligando protonado $[L^4+H]^+$.

3.4.4 Espectroscopia de RMN de ¹H

Fue realizado en CDCl₃. El desplazamiento químico, las integrales y la multiplicidad de las mismas confirman la integridad del ligando macrocíclico.

Tabla 3.4.4.1 Datos RMN de ^1H del ligando L⁴

δ (ppm)	Multiplicidad	Nº de H	Asignación
2,02	s	2	H ₉
2,27	s	6	H ₅ , H ₅ , H ₅
2,58	t	4	H ₆ , H ₆
2,75	t	4	H ₇ , H ₇
3,58	s	4	H ₄ , H ₄
3,74	s	4	H ₈ , H ₈
7,04	d	2	H ₃
7,15	d	2	H ₂
7,55	t	2	H ₁



Al comparar este espectro con el de los anteriores ligandos, se observa que la geometría del compuesto disminuye como consecuencia de la alquilación de las dos aminas en trans y de la ruptura de los puentes metilénicos.

Fig. 3.4.3.1 Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3

3.4.5 Espectroscopia de RMN de ^{13}C

δ (ppm)	Asignación
43,54	C_6
46,66	C_8
55,01	C_9
56,54	C_7
63,61	C_5
120,92	C_3
122,06	C_2
136,50	C_1
157,97	C_4
159,99	C_{10}

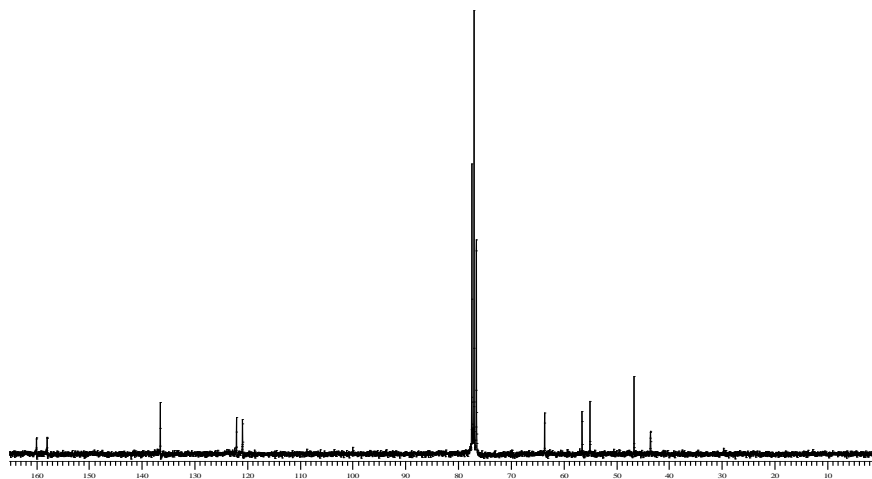
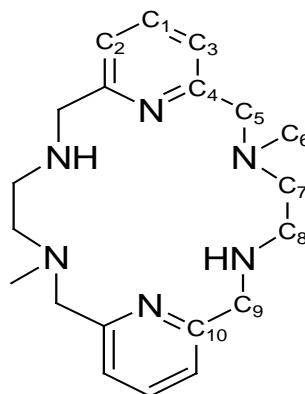
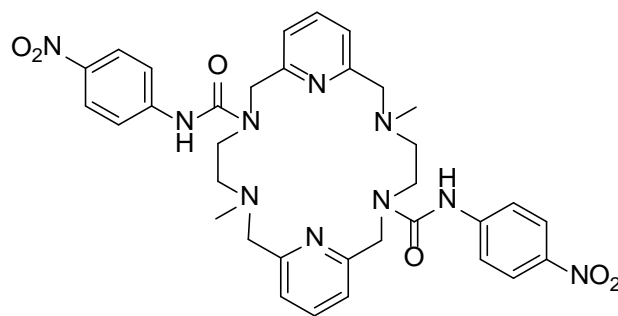


Fig. 3.4.3.1 Espectro RMN de ^{13}C en CDCl_3

3.5 Síntesis del ligando L^5

La síntesis de este ligando se realizó a partir de una disolución de L^4 en CH_2Cl_2 seco mediante la alquilación de los grupos amina presentes en dicho macrociclo.

En esta reacción, se utilizó 4-nitrofenilisocianato como agente alquilante, en relación molar 1:2.



Las técnicas instrumentales usadas para la caracterización de este ligando han sido: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas y espectroscopia de RMN de ^1H .

3.5.1 Análisis elemental

Los datos del análisis elemental se ajustan a la fórmula: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_{10}\text{O}_6 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$

Tabla 3.5.1.1 Datos del análisis elemental para el ligando L^5 .

AE % experimental (teórico)			
	%C	%N	%H
$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_{10}\text{O}_6 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	55,5(54,8)	18,2(18,3)	5,3(5,3)

3.5.2 Espectroscopia IR

Comparándolo con el espectro del L^4 vemos que desaparece la banda a 3311 cm^{-1} asignable a $[\nu(\text{NH})]$. También aparece una banda ancha a 3404 cm^{-1} , que puede deberse a la presencia de agua del KBr.

Las bandas correspondientes a los anillos de piridina aparecen a 1595 cm^{-1} y 1458 cm^{-1} .

Las señales de mayor interés del espectro son las siguientes: $[\nu(\text{CO})]$: 1682 cm^{-1} ; $[\nu(\text{NO}_2)_{\text{as}}]$: 1503 cm^{-1} ; $[\nu(\text{NO}_2)_{\text{sim}}]$: 1327 y 1302 cm^{-1} ; $[\nu(\text{C-N})]$: 1111 cm^{-1}

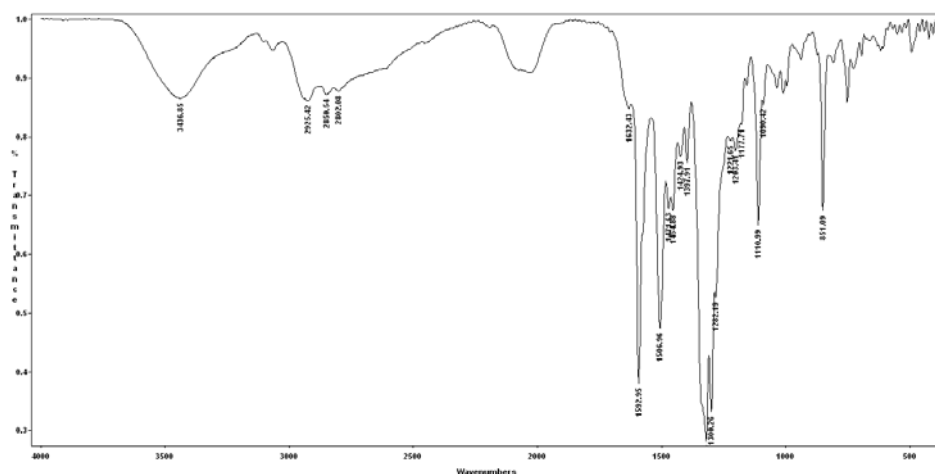


Fig. 3.5.2.1: Espectro IR del ligando L⁵

3.5.3 Espectrometría de masas

Se registró mediante la técnica ESI-MS de ión positivo.

El espectro de masas ESI de ión positivo confirma la presencia del macrociclo, puesto que se observa un pico de elevada intensidad con un valor de m/z de 683 u.m.a correspondiente al ligando protonado [L⁵+H]⁺.

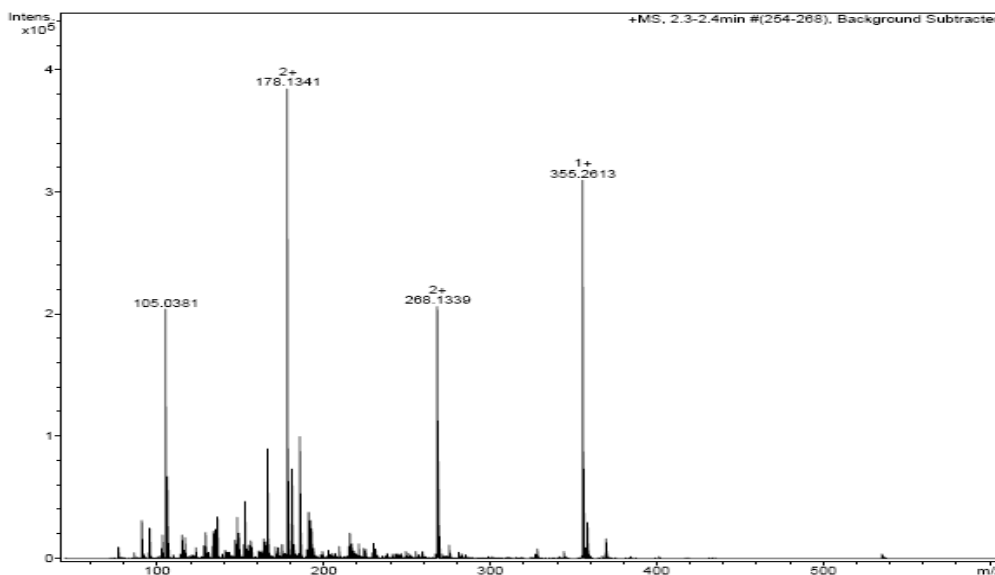


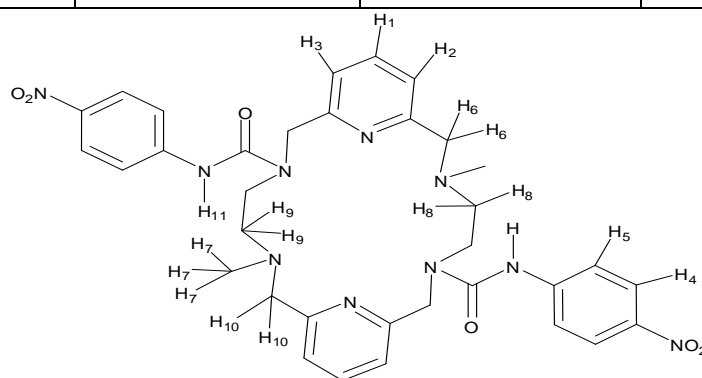
Fig. 3.5.3.1 Espectro ESI-MS del ligando L⁵.

3.5.4 Espectroscopia de RMN de ¹H

Fue realizado en CDCl₃ (Fig. 3.5.4.1). El desplazamiento químico, las integrales y la multiplicidad de las mismas confirman la presencia del macrociclo

Tabla 3.5.4.1 Datos RMN de ^1H del ligando L^5 .

δ (ppm)	Multiplicidad	Nº de H	Asignación
2,37	s	6	$\text{H}_7, \text{H}_7, \text{H}_7$
2,89	s	4	H_8, H_8
3,34	s	4	H_9, H_9
3,78	s	4	H_6, H_6
4,58	s	4	$\text{H}_{10}, \text{H}_{10}$
7,04	d	2	H_2
7,22	d	2	H_3
7,41	d	2	H_5
7,58	t	2	H_1
8,05	d	2	H_4
11,81	s	2	H_{11}



Al comparar los espectros de RMN de ^1H de los ligandos L^5 y L^4 , se observan nuevas señales en el espectro del L^5 , en la región de los protones aromáticos, debido a la presencia de los fenilos de los *pendant-arms*.

Otra diferencia es la aparición de un singlete ancho a campo bajo, exactamente a 11,81 ppm, asignable al protón del grupo NH, de los *pendant-arms*.

Fig. 3.5.4.1 Espectro de RMN ¹H de L⁵ en CDCl₃

3.6 Síntesis de los complejos del ligando L⁵

Se sintetizaron los complejos metálicos de este ligando con diversos metales de transición. Para este estudio se utilizaron los tetrafluoroboratos de Ni(II), Zn(II), y Cu(II), y el perclorato de Co(II).

Se consiguió aislar y caracterizar los complejos metálicos citados anteriormente, pero destacando el caso de Co, que pone de manifiesto el carácter selectivo del ligando a la hora de coordinar unos u otros cationes.

La síntesis se realizó en relación molar M:L 2:1 para Ni y Co y 1:1 para Zn y Cu.

Los complejos metálicos obtenidos fueron caracterizados mediante las siguientes técnicas: análisis elemental, espectroscopia de IR y espectrometría de masas.

3.6.1 Análisis elemental

Los datos del análisis elemental de los complejos del ligando L⁵ releva que todos los complejos metálicos se encuentran en una relación metal-ligando 1:1.

Tabla 3.6.1.1. Datos del análisis elemental para los complejos metálicos del ligando L⁵.

AE % experimental (teórico)			
	%C	%N	%H
[ZnL ⁵](BF ₄) ₂ .3H ₂ O	42,76(41,83)	14,35(15,53)	3,32(4,1)
[NiL ⁵](BF ₄) ₂ .6CH ₃ CN.5Et ₂ O	30,99(31,38)	10,54(10,06)	3,34(3,33)
[CoL ⁵](ClO ₄) ₂ .3CH ₃ CN.4H ₂ O	38,10(38,06)	13,05(12,69)	4,30(3,79)
[CuL ⁵](BF ₄) ₂ .6H ₂ O	39,81(39,71)	14,0(13,63)	3,07(3,89)

Los complejos sintetizados, son estables al aire y su solubilidad viene recogida en la tabla 3.7.1.2.

Tabla 3.6.1.2. Tabla de solubilidades de los complejos del ligando L⁵.

Complejos metálicos				
Disolvente	[ZnL ⁵](BF ₄) ₂	[NiL ⁵](BF ₄) ₂	[CoL ⁵](ClO ₄) ₂	[CuL ⁵](BF ₄) ₂
Et ₂ O	INS	INS	INS	INS
Hexano	INS	INS	INS	INS
THF	PS	PS	PS	PS
EtOH	PS	PS	PS	PS
MeOH	PS	PS	PS	PS
H ₂ O	S	S	S	S
Acetonitrilo	S	S	S	S
DMSO	MS	MS	MS	MS
CHCl ₃	S	S	S	S

3.6.2 Espectroscopia IR

Los espectros IR se han realizado en KBr, y las bandas más significativas de dichos espectros se reúnen en la tabla 3.7.2.1:

Tabla 3.6.2.1. Datos de espectroscopia de IR de los complejos metálicos del ligando L⁵.

Complejos metálicos	$[\nu(\text{C}=\text{O})]/\text{cm}^{-1}$	$[\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}]/\text{cm}^{-1}$ $[\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{py}}]/\text{cm}^{-1}$	$[\nu(\text{BF}_4^-)]/\text{cm}^{-1}$ $\text{Co}[\nu(\text{ClO}_4^-)]/\text{cm}^{-1}$	$[\nu(\text{NO}_2)_{\text{as}}]/\text{cm}^{-1}$ $[\nu(\text{NO}_2)_{\text{sym}}]/\text{cm}^{-1}$
[ZnL ⁵](BF ₄) ₂ .CH ₃ CN.3H ₂ O	1674	1578,1414	1084	1454,1246,953
[NiL ⁵](BF ₄) ₂ .6CH ₃ CN.5Et ₂ O	1614	1573,1410	1084	1471,1305,956
[CoL ⁵](ClO ₄) ₂ .3CH ₃ CN.4H ₂ O	1665	1577,1385	1087	1468,1306,959
[CuL ⁵](BF ₄) ₂ .6H ₂ O	1667	1580,1383	1083	1467,1247,960

Los espectros IR de los distintos complejos metálicos son muy parecidos entre sí, en el espectro se puede observar señales asignables a los grupo nitro y carbonilo, existentes en los *pendant-arms*. Estos grupos carbonilo se encuentran desplazados respecto al espectro de IR del macrociclo libre, 1682 cm⁻¹, lo que puede indicar que estos grupos se encuentren

coordinados a los átomos metálicos centrales. Además, la posición de las bandas de los anillos de piridina, sugieren la presencia de piridina coordinada. Las bandas asignadas a los grupos NO₂ apenas modifican su posición con respecto a las del ligando.

La banda que aparece en torno a 3400 cm⁻¹, se corresponde al modo de vibración de tensión [ν(OH)] del agua.

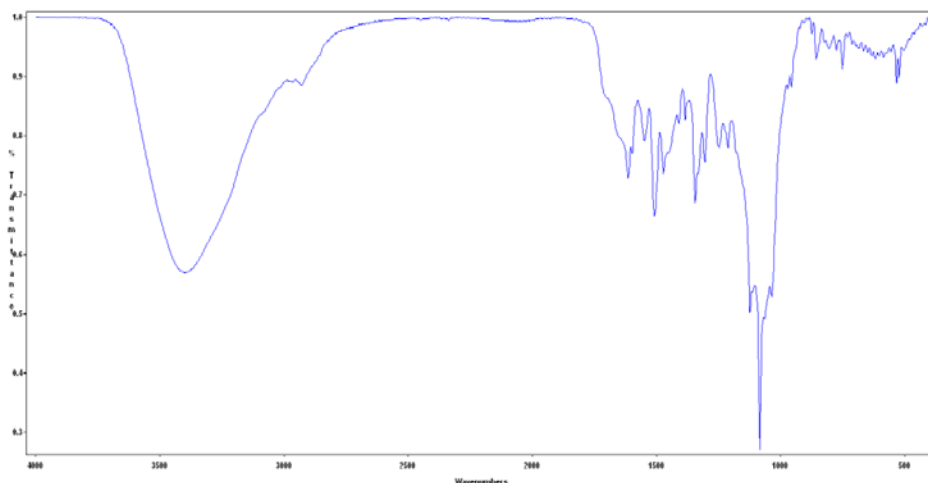


Fig. 3.6.2.1 Espectro de IR de $[\text{NiL}^5](\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5\text{Et}_2\text{O}$.

3.6.3 Espectrometría de masas

Los espectros de los complejos metálicos con el ligando macrocíclico L⁵ se registraron mediante la técnica MALDI, usando como matriz DCTB.

En todos los casos se observa la presencia de un pico que indica la existencia de nuestro complejo metálico. Los metales usados en estas síntesis se encuentran en el estado de oxidación +II, sin embargo los picos que se encuentran tras los experimentos de MALDI son especies monocargadas el laser impacta en la muestra y los metales se reducen.

Tabla 3.6.3.1. Datos de espectrometría de masas para los complejos del ligando L⁵.

Complejo metálico	Pico (u.m.a)	Asignación
$[\text{ZnL}^5](\text{BF}_4)_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	745	$[\text{ZnL}^5]^+$
$[\text{NiL}^5](\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5\text{Et}_2\text{O}$	740	$[\text{NiL}^5]^+$
$[\text{CoL}^5](\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{CH}_3\text{CN} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	763	$[\text{CoL}^5 + \text{Na}]$
$[\text{CuL}^5](\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	745	$[\text{CuL}^5]^+$

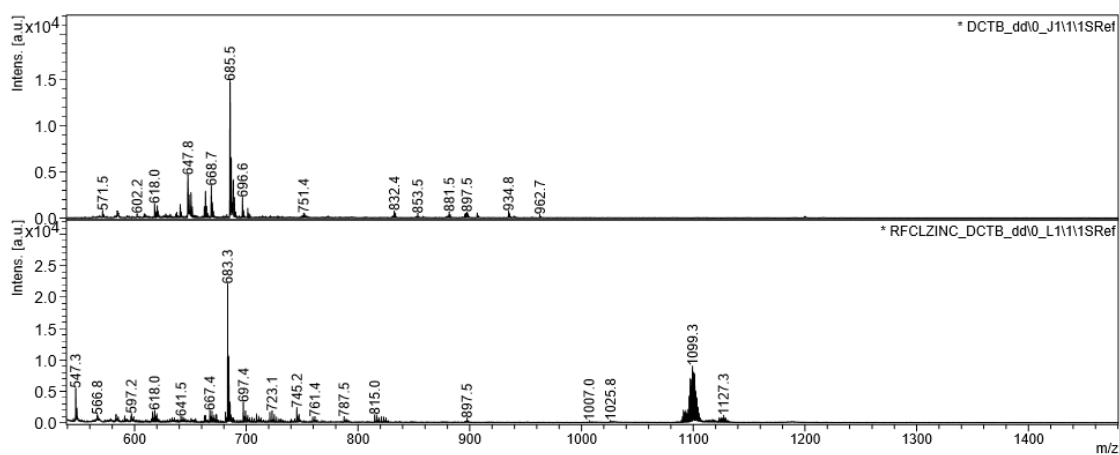
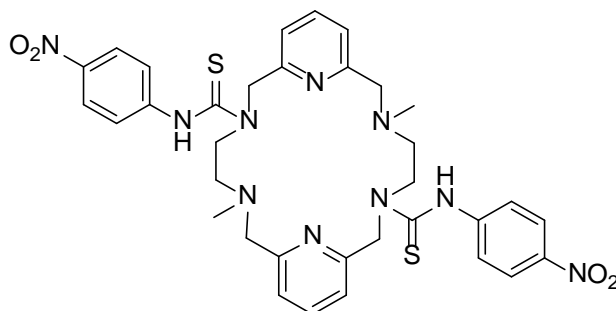


Fig. 3.6.3.1 Espectro de MALDI de $[ZnL^5](BF_4)_2 \cdot CH_3CN \cdot 3H_2O$

3.7 Síntesis del ligando L^6

La síntesis de este ligando se realizó a partir de una disolución de L^4 en CH_2Cl_2 seco mediante la alquilación de los grupos amina presentes en dicho macrociclo.

En esta reacción, se utilizó 4-nitrofenilisotiocianato como agente alquilante. Este ligando es prácticamente similar al anteriormente descrito, ya que solo se diferencian en los *pendant-arms*.



Las técnicas que se usaron para la caracterización de este ligando han sido: espectroscopia IR y espectroscopia RMN de 1H y ^{13}C .

3.7.1 Espectroscopia IR

Las bandas correspondientes a los anillos de piridina aparecen a 1592 cm^{-1} y 1454 cm^{-1} .

Las señales de mayor interés del espectro son las siguientes: $[\nu(CO)]: 1682\text{ cm}^{-1}$; $[\nu(NO_2)_{as}]: 1506\text{ cm}^{-1}$; $[\nu(NO_2)_{sim}]: 1315$ y 1300 cm^{-1} ; $[\nu(C-N)]: 1100\text{ cm}^{-1}$

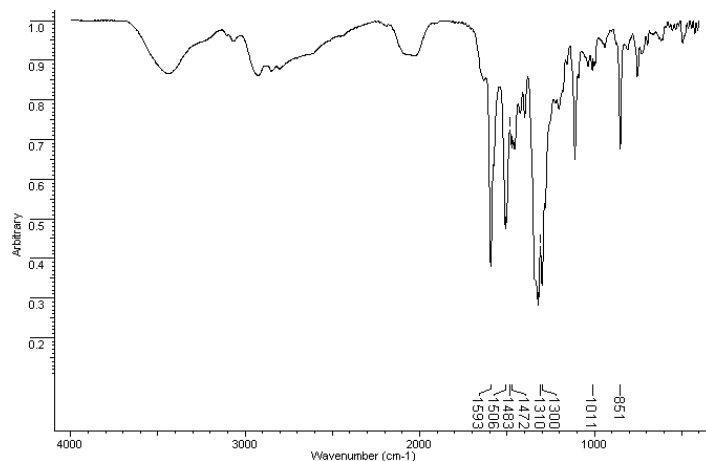


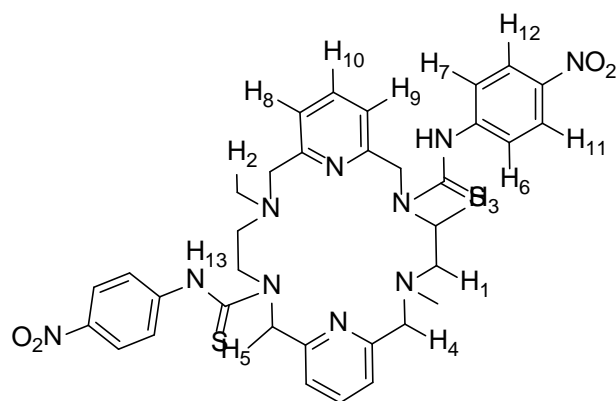
Fig. 3.7.1.1: Espectro IR del ligando L⁶

3.7.2 Espectroscopia de RMN de ¹H del ligando L⁶

El espectro de RMN ¹H del ligando L⁶ fue realizado en CDCl₃ (Fig. 3.6.1). El desplazamiento químico, las integrales y la multiplicidad de las mismas confirman la presencia del macrociclo.

Tabla 3.7.2. Datos RMN de ¹H del ligando L⁶.

δ (ppm)	Multiplicidad	Nº de H	Asignación
2,17	s	4	H ₁
2,32	s	6	H ₂
2,44	s	4	H ₃
3,86	s	4	H ₄
5,29	s	4	H ₅
7,11	d	2	H ₆
7,34	d	2	H ₇
7,41	d	2	H ₈
7,56	d	2	H ₉
7,65	t	2	H ₁₀
8,09	d	2	H ₁₁
8,25	d	2	H ₁₂
12,73	s	2	H ₁₃



Al comparar los espectros de RMN de ^1H de los ligandos L^6 con los anteriores en CDCl_3 , se observan nuevas señales, en el espectro de L^6 , en la región de los protones aromáticos, debido a la presencia de los fenilos de los *pendant-arms*.

Otra diferencia que se observa es la aparición de un singlete ancho a campo bajo, exactamente a 12,73 ppm, asignable al protón del grupo NH, de los *pendant-arms*.

Fig. 3.7.2.1 Espectro de RMN ^1H del L^6

3.7.3 Espectroscopia RMN de ^{13}C

El espectro de RMN de ^{13}C del ligando L^6 fue realizado en CDCl_3 (Fig. 3.7.3.1) y se observan las siguientes señales:

Tabla 3.7.3.1. Datos RMN de ^{13}C del ligando L⁶.

δ (ppm)	Asignación
40,49	C ₁
58,51	C ₂
59,78	C ₃
63,02	C ₄
64,40	C ₅
121,11	C ₆
121,70	C ₇
122,80	C ₈
122,98	C ₉
123,81	C ₁₀
124,30	C ₁₁
142,38	C ₁₂
147,47	C ₁₃
155,13	C ₁₄
156,91	C ₁₅
182,92	C ₁₆

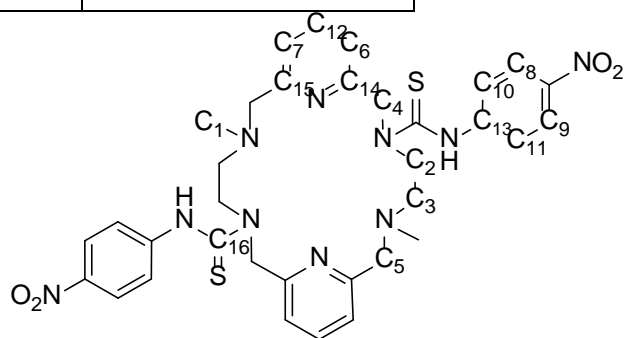


Fig. 3.7.3.1 Espectro de RMN de ^{13}C del L^6

3.8 Síntesis de los complejos de ligando L^6

La síntesis de estos complejos ha sido similar que la de los complejos de L^5 . De la misma manera, utilizamos las mismas sales metálicas descritas en el apartado anterior, y caracterizamos los complejos de diversos metales de transición y postransición, siendo este el Ni(II), Co(II), Zn(II) y Cu(II).

La síntesis se realizó en relación molar M:L 2:1 para Ni y 1:1 para Zn, Co y Cu.

Los complejos metálicos obtenidos fueron caracterizados mediante las siguientes técnicas: análisis elemental, espectroscopia de IR y espectrometría de masas.

3.8.1 Análisis elemental

Los datos del análisis elemental de los complejos del ligando L^6 releva que todos los complejos metálicos se encuentran en una relación metal-ligando 1:1.

Tabla 3.8.1.1. Datos del análisis elemental para los complejos metálicos del ligando L^6 .

AE % experimental (teórico)				
	%C	%N	%H	%S
$[\text{ZnL}^6](\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	37,6(38,4)	12,7(13,2)	3,9(3,8)	5,9(6,0)
$[\text{NiL}^6](\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{CH}_3\text{CN} \cdot 6\text{Et}_2\text{O}$	29,24(29,32)	10,1(9,4)	4,2(3,1)	4,1(3,9)
$[\text{CoL}^6](\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{CH}_3\text{CN} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	33,8(35,2)	12,65(12,55)	4,2(3,5)	5,0(5,2)
$[\text{CuL}^6](\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	38,1(38,5)	15,1(13,2)	3,6(3,7)	4,7(6,0)

Los complejos sintetizados, son estables al aire y su solubilidad viene recogida en la tabla 3.8.1.2.

Tabla 3.8.1.2. Tabla de solubilidades de los complejos del ligando L⁶.

Complejos metálicos				
Disolvente	[ZnL ⁶](BF ₄) ₂	[NiL ⁶](BF ₄) ₂	[CoL ⁶](ClO ₄) ₂	[CuL ⁶](BF ₄) ₂
Et ₂ O	INS	INS	INS	INS
Hexano	INS	INS	INS	INS
THF	PS	PS	PS	PS
EtOH	PS	PS	PS	PS
MeOH	PS	PS	PS	PS
H ₂ O	S	S	S	S
Acetonitrilo	S	S	S	S
DMSO	MS	MS	MS	MS
CHCl ₃	S	S	S	S

3.8.2 Espectroscopia IR

Los espectros IR se han realizado en KBr, y las bandas más significativas de dichos espectros se reúnen en la tabla 3.7.2.1:

Tabla 3.8.2.1. Datos de espectroscopia de IR de los complejos metálicos del ligando L⁵.

Complejos metálicos	$[\nu(\text{C}=\text{O})]/\text{cm}^{-1}$	$[\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}]/\text{cm}^{-1}$ $[\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{py}}]/\text{cm}^{-1}$	$[\nu(\text{BF}_4)]/\text{cm}^{-1}$ $\text{Co}[\nu(\text{ClO}_4^-)]/\text{cm}^{-1}$	$[\nu(\text{NO}_2)_{\text{as}}]/\text{cm}^{-1}$ $[\nu(\text{NO}_2)_{\text{sym}}]/\text{cm}^{-1}$
[ZnL ⁵](BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	1708	1673,1545	1083	1595,1384,1038
[NiL ⁵](BF ₄) ₂ ·6CH ₃ CN·6Et ₂ O	1684	1602,1507	1083	1540,1339,1037
[CoL ⁵](ClO ₄) ₂ ·4CH ₃ CN·5H ₂ O	1721	1577,1460	1120	1509,1244,969
[CuL ⁵](BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	1703	1648,1403	1083	1458,1163,964

Los espectros IR de los distintos complejos metálicos son muy parecidos entre sí, en el espectro se puede observar señales asignables a los grupo nitro y carbonilo, existentes en los *pendant-arms*. La posición de las bandas de los anillos de piridina, sugieren la presencia de piridina coordinada. Las bandas asignadas a los grupos NO₂ apenas modifican su posición con respecto a las del ligando.

La banda que aparece en torno a 3400 cm^{-1} , se corresponde al modo de vibración de tensión $[\nu(\text{OH})]$ del agua.

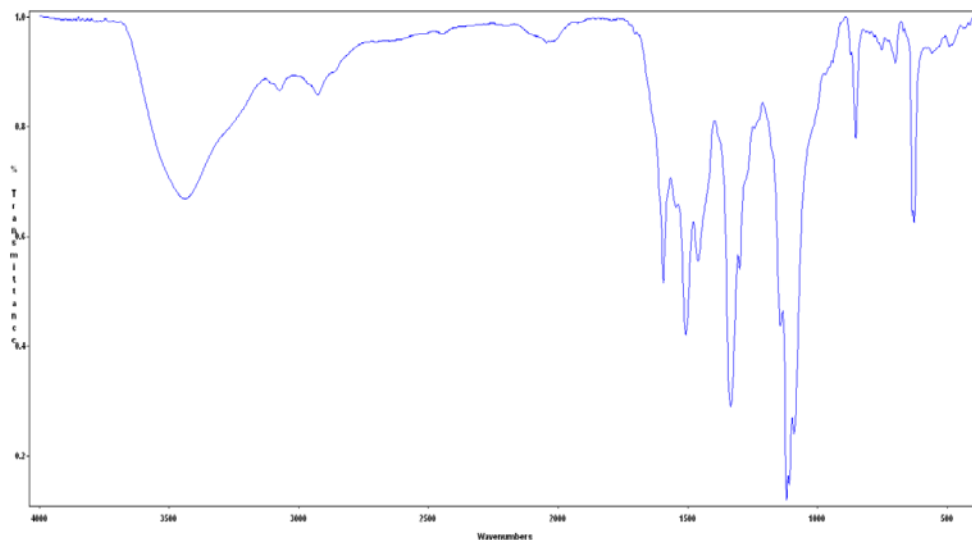


Fig. 3.8.2.1 Espectro de IR de $[\text{CoL}^6](\text{ClO}_4)_2.4\text{CH}_3\text{CN}.5\text{H}_2\text{O}$

3.8.3 Espectrometría de masas

Los espectros de los complejos metálicos con el ligando macrocíclico L^6 se registraron mediante la técnica MALDI, usando como matriz DCTB.

En todos los casos se observa la presencia de un pico que indica la existencia de nuestro complejo metálico. Los metales usados en estas síntesis se encuentran en el estado de oxidación +II, sin embargo los picos que se encuentran tras los experimentos de MALDI son especies monocargadas, el laser impacta en la muestra y los metales se reducen.

Tabla 3.8.3.1. Datos de espectrometría de masas para los complejos del ligando L^6 .

Complejo metálico	Pico (u.m.a)	Asignación
$[\text{ZnL}^6](\text{BF}_4)_2.\text{CH}_3\text{CN}.3\text{H}_2\text{O}$	780,27	$[\text{Zn}(\text{L}^5-3\text{H}^+)]$
$[\text{NiL}^6](\text{BF}_4)_2.6\text{CH}_3\text{CN}.5\text{Et}_2\text{O}$	771,1	$[\text{Ni}(\text{L}^5-2\text{H}^+)]$
$[\text{CoL}^6](\text{ClO}_4)_2.3\text{CH}_3\text{CN}.4\text{H}_2\text{O}$	773,79	$[\text{Co}(\text{L}^5-\text{H}^+)]$
$[\text{CuL}^6](\text{BF}_4)_2.6\text{H}_2\text{O}$	778,41	$[\text{Cu}(\text{L}^5-3\text{H}^+)]$

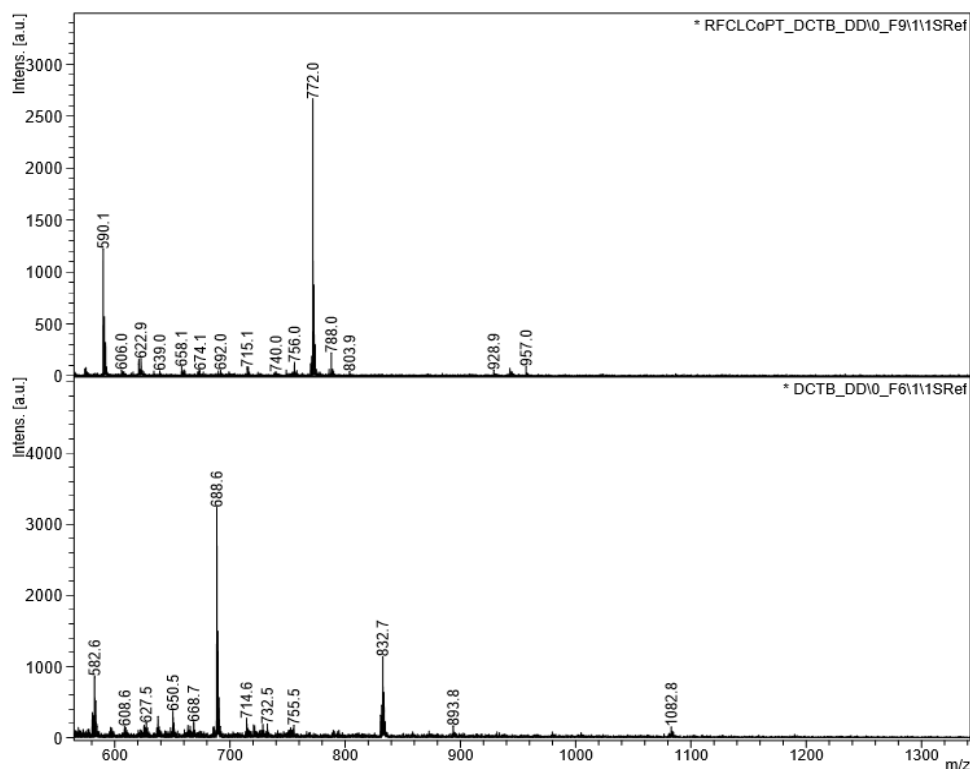


Fig. 3.7.3.1 Espectro de MALDI de $[CoL^6](ClO_4)_2 \cdot 3CH_3CN \cdot 4H_2O$

3.9 Estudios de la actividad catalasa de los complejos de los ligandos L⁵ y L⁶

En este trabajo se estudia la actividad catalítica de estos compuesto con la idea de diseñar herramientas útiles para el diseño nuevos agentes terapéuticos en patologías que causen lesiones oxidativas. La enzima catalasa, involucrada en la destrucción del H₂O₂ generado durante el metabolismo celular. Tomando como modelo esta enzima, en este trabajo se estudia el efecto catalítico de estos compuestos con la idea de diseñar herramientas útiles para el diseño de nuevos abordajes terapéuticos en patologías que causen con lesiones oxidativas.

El poder catalítico de estos compuestos se ha evaluado cuantificando la fluorescencia emitida por la resorufina, un producto formado tras la reacción de oxidación del reactivo comercial Amplex-Red[®] mediada por el H₂O₂ presente en la reacción³⁴. El ensayo se ha realizado simulando condiciones fisiológicas, en una solución acuosa con pH 7.2-7.4 y a 37°C. La cantidad de H₂O₂ no degradada por los compuestos es inversamente proporcional a la cantidad de resorrufina formada, y por tanto a la intensidad de fluorescencia. Con fines comparativos se expresan los resultados como porcentajes de Actividad Relativa de Catalasa (ARC), considerando el porcentaje máximo el poder catalítico ejercido por 0,5 U/ml de catalasa comercial obtenida de hígado bovino.

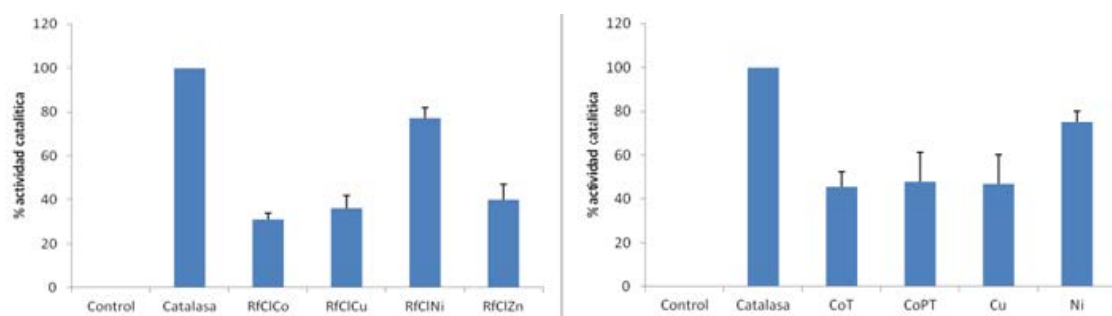


Fig 3.9.1. Porcentajes de actividad catalítica de los compuestos indicados a una concentración $20 \mu\text{M}$. Cada valor está calculado asumiendo un 0% de actividad para el pocillo control (con DMSO) y un 100% para la actividad proporcionada por $0,5 \text{ U/ml}$ de catalasa bovina. Los valores representados son la media de 5 experimentos independientes $\pm \text{E.S.M.}$

Como podemos ver en las figuras, todos los complejos presentan actividad catalítica, y como vemos, el complejo de Ni tanto del ligando L^5 y del ligando L^6 son los que presentan mayor actividad catalítica y los complejos de Co los que menos.

4. CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES

En el presente TFG se han preparado, y caracterizado, seis ligandos macrocíclicos relacionados entre sí, basados en un esqueleto hezaaza que incorpora dos grupos piridina. La síntesis del macrociclo más sencillo de la serie, y punto de partida de los demás, (L^1) requiere la utilización del llamado método *template*, observándose que el catión Ba(II) es una plantilla adecuada.

Los receptores L^5 y L^6 incorporan brazos colgantes conteniendo grupos urea y tiourea, respectivamente, que les confieren una mayor capacidad encapsulante. Se estudiaron sus correspondientes complejos metálicos de Ni(II), Co(II), Zn(II) y Cu(II). En todos los casos se obtienen complejos con relación molar M:L 1:1, independientemente de la relación molar sal metálica:ligando que se hubiese utilizado (1:1 o 1:2). Todos los compuestos preparados se aislaron como sales de tetrafluoroborato con excepción de los derivados de Co(II), que se aislaron como sales de perclorato. En este caso, no está clara la razón por la que no hemos podido aislar el tetrafluoroborato derivado, si bien este resultado demuestra la importancia que tiene la correcta elección del anión.

Se realizaron estudios sobre la actividad catalasa de los ocho complejos metálicos preparados, observándose que todos ellos muestran actividad catalítica, siendo los derivados de Ni(II) los que mayor actividad muestran, y los de Co(II) los que menor actividad presentan.

4. CONCLUSIONES

No presente TFG preparáronse, e caracterizáronse, seis ligandos macrocíclicos relacionados entre si, baseados nun esqueleto hezaaza que incorpora dous grupos piridina. A síntese do macrociclo máis sinxelo da serie, e punto de partida dos demais, (L^1) require a utilización do chamado método *template*, observándose que o catión Ba(II) é unha guía axeitada.

Os receptores L^5 y L^6 incorporan brazos colgantes contendo grupos urea e tiourea, respectivamente, o que lles confire unha maior capacidade encapsulante. Estudiáronse os seus correspondentes complexos metálicos de Ni(II), Co(II), Zn(II) e Cu(II). En tódolos casos obtéñense complexos con relación molar M:L 1:1, independentemente da relación molar sal metálica:ligando que se utilice (1:1 o 1:2). Tódolos compostos preparados aisláronse como sales de tetrafluoroborato agás os derivados de Co(II), que foron aislados como sales de perclorato. Neste caso, non é clara a razón pola que non se poideron aislar os tetrafluoroborato derivados, se ben este resultado demostra a importancia que ten a correcta elección do anión.

Realizáronse estudos sobre a actividade catalasa dos oito complexos metálicos preparados, observándose que todos eles mostran actividade catalítica, sendo os derivados de Ni(II) os que maior actividade mostran, e os de Co(II) os que menor actividade presentan.

4. CONCLUSIONS

In the present TFG we have prepared, and characterized, six related macrocyclic ligands, based on a hezaaza skeleton, which incorporates two pyridine groups. The synthesis of the basic macrocycle of this series, and starting point for the others, (L^1) requires the use of the so-called *template* method, observing that the cation Ba (II) is a successful template.

Receptors L^5 and L^6 incorporate *pendant-arms* containing urea and thiourea groups, respectively, which give them a higher capacity of encapsulation. Their corresponding metal complexes of Cu(II), Co (II), Zn (II) and Cu (II) were studied. In all cases, we have obtained complexes with molar ratio M: L 1:1, regardless of the used molar ratio metal: ligand (1:1 or 1:2). All these compounds were prepared and isolated as tetrafluoroborate salts, with the exception of the Co(II) derivatives, which were isolated as perchlorate salts. In this case, it is not clear the reason why we have not been able to isolate the tetrafluoroborate salt, although this result demonstrates the importance that the correct selection of the anion has.

We have carried out the study of the "catalase-like" activity for the eight metal complexes prepared, finding that all of them show activity. The derivatives of Ni (II) show the greatest activity, whereas those containing Co (II) show the lowest one.

5. BIBLIOGRAFÍA

5. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ G. A. Nelson, Ed., *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Plenum Press. New York (1979).
- ² D. E. Milenio, K. Garmentani, L. L. Dadachova, A. Yordanov, D. Ma, J. Schtom, M. W. Brechbiel, *Nuclear Medicine and Biology*, **29**, 431 (2002).
- ³ M. G. B. Drew, J. Nelson, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1678 (1981).
- ⁴ R. Higenfeld et al., *Topics in Current Chem.* **1**, 101 (1982).
- ⁵ D. L. Huges, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2374 (1975).
- ⁶ M. Kodama, E. Kimura, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2341 (1976).
- ⁷ F. P. Hinz, D. W. Maregeum, *Inorg Chem.* **13**, 2941 (1974).
- ⁸ L. F. Lindoy, D. H. Bruschi, *Preparative Inorganic Reactions*, **6**, (1971).
- ⁹ L. F. Lindoy, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*. Cambridge University Press (1989).
- ¹⁰ R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3533 (1983).
- ¹¹ S. Ogawa, S. Shiraishi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2527 (1980).
- ¹² T. J. Truex, R. H. Holm, *J. Am Chem. Soc.*, **94**, 4529 (1972).
- ¹³ P. Ruggli, *Liebigs Ann.*, **92**, 392 (1912); **174**, 399 (1913); **1**, 412 (1917).
- ¹⁴ J. S. Bradshaw, J. Y. Hui, Y. Chan, B. L. Haymore, R. M. Izatt, J. J Christensen, *J Heterocyclic Chem.* **11**, 45 (1974).

-
- ¹⁵ B. L. Shaw, *J. Am. Chem. Acta*, **17**, 3856 (1975).
- ¹⁶ J. de O. Cabral, M. F. Cabral, M. G. B. Drew, F. S. Esho, O. Haas, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1066 (1982).
- ¹⁷ H. Schiff, *Ann.* **131**, 118, (1984).
- .
- ¹⁸ N. E. Nataliya, M. D. Reshetova, Y. A. Ustynyuk, *Chem. Rev.* **107**, 46 (2007)
- ¹⁹ L. F. Lindoy, D. W. Margeum, *Inorg. Chem.* **13**, 2941 (1974).
- ²⁰ M. C. Thompson, D. H. Busch, *J. Ann. Chem. Soc.* **86**, 3651, (1964).
- ²¹ R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3533 (1983).
- ²² J. S. Casas, V. Moreno, A. Sánchez, J. L. Sánchez, J. Sordo, *Química Bioinorgánica, Ed. Síntesis* (2002).
- ²³ A. J. Brooks, C. C. Fox, E. Marsh, M. Vlasie, R. Banerjee, T. C. Brunold, *Biochemistry* **44**, 15167 (2005).
- ²⁴ H. Ogata, W. Lubitz and Y. Higuchi, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, 7577 (2009).
- ²⁵ T. Immacolata, A. Michele, G. Potenzo, Q. Eugenio, F. Carlo, *Inorg. Chem.* **38**, 272 (1998).
- ²⁶ C. L. Drenann, T. I. Doukov, S. W. Ragsdale, *J. of Bio. Inorg. Chem.*, **9**, 511 (2004).
- ²⁷ D. W. May *Science*, **14**, 815 (1901)
- ²⁸ E. Labisbal, L. Rodríguez, O. Souto, A. Sousa-Pedrares, J. A. García-Vázquez, J. Romero, A. Sousa, M. Yáñez, F. Orallo, J. A. Real, *Dalton Trans.*, 8644 (2009).

-
- ²⁹ Leo A. Paquette, *Encyclopedia of reagents for Organic Synthesis* (1995).
- ³⁰ ORTEP-3, L. J. Farrugia, *Appl. Cryst* **30**. 565 (1997).
- ³¹ G. Royal, V. Dahaoui-Gindrey, S. Dahahoui, A. Tabard, R. Guilard, P. Pullumbi, C. Lecomte, *Eur. J. Org. Chem* 1971 (1998).
- ³² A. Liñares, *Síntesis e Caracterización de Complejos de Cinc, Cadmio e Chumbo con Ligandos Macrocíclicos*. Tesis de máster (2011).
- ³³ R. Lamelas, *Síntesis , Caracterización y Aplicaciones de Nuevos Receptores Macrocíclicos de sus Complejos Metálicos*. Tesis de máster (2012).
- ³⁴ M. Zhou, Z. Diwu, N. Panchuk-Voloshina, R. P. Haugland, *Anal Biochem.* **253** 162 (1997).