



Universidad
de La Laguna

Escuela de Doctorado
y Estudios de Posgrado

TÍTULO DE LA TESIS DOCTORAL

Sistemas Moleculares Sensibles a un Estímulo: Síntesis Eficiente y Estudio de sus Propiedades Físico-Químicas

AUTOR/A

Tanausú

Santos

Sierra

DIRECTOR/A

Romén

Carrillo

Fumero

CODIRECTOR/A

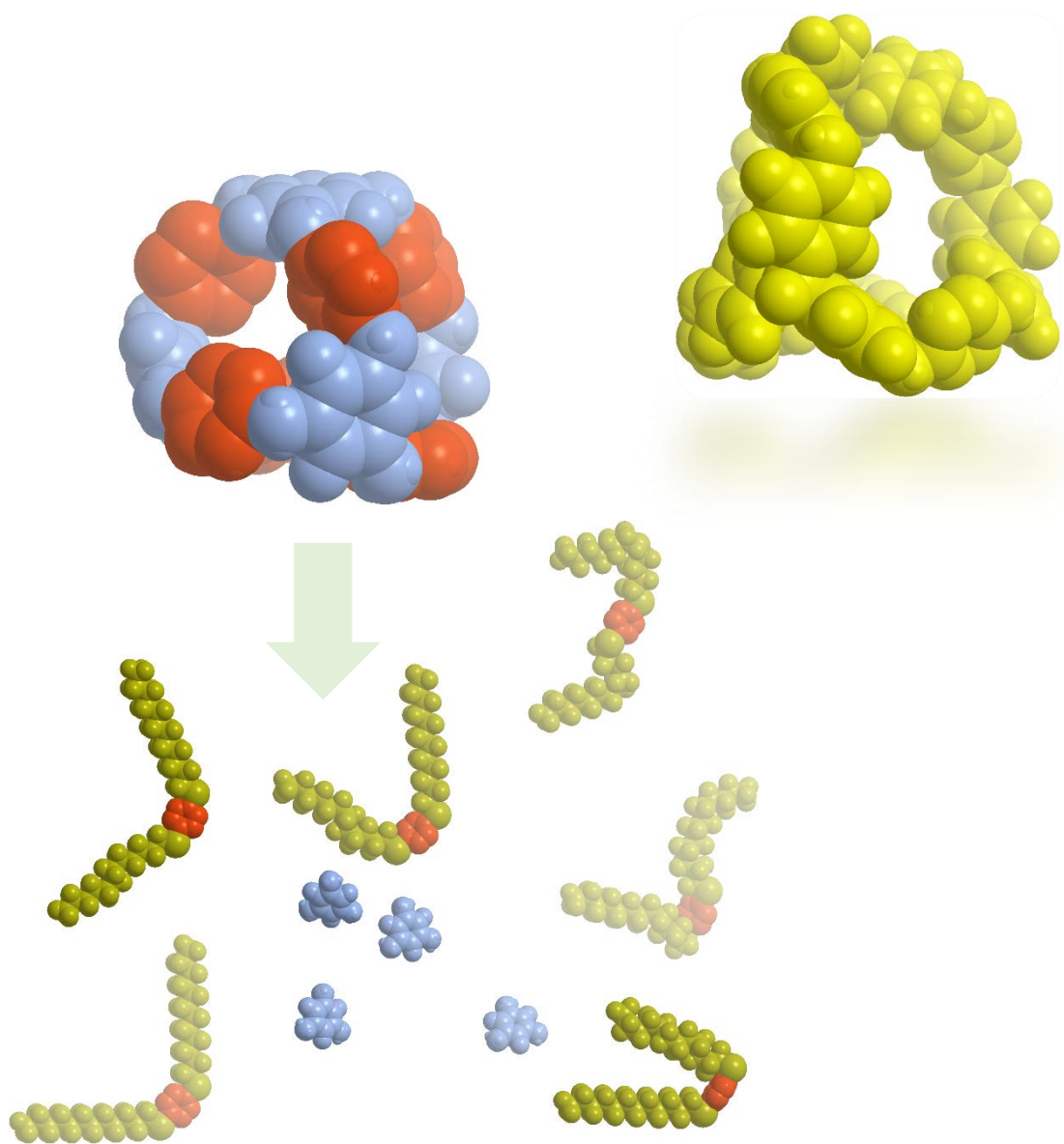
DEPARTAMENTO O INSTITUTO UNIVERSITARIO

FECHA DE LECTURA

10/09/21

Sistemas Moleculares Sensibles a un Estímulo: Síntesis Eficiente y Estudio de sus Propiedades Físico-Químicas

TESIS DOCTORAL



Tanausú Santos Sierra

Instituto de Productos Naturales y Agrobiología
IPNA-CSIC



Universidad de La Laguna



Tenerife 2021



Dr. D. Romen Carrillo Fumero, Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, IPNA-CSIC.

INFORMA: Que la memoria de tesis titulada “**Sistemas moleculares sensibles a un estímulo: Síntesis eficiente y estudio de sus propiedades físico-químicas**” realizada en las dependencias del Instituto Universitario de Bio Orgánica “Antonio González” y el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, IPNA-CSIC durante los cursos académicos comprendidos entre los años 2016 y 2021, reúne los requisitos de calidad necesarios para constituir la Tesis Doctoral que presenta el Licenciado Tanausú Santos Sierra para optar al grado de Doctor en Química e Ingeniería Química por la Universidad de La Laguna.

La Laguna, 23 de junio de 2021

CARRILLO FUMERO ROMEN - 78696081 V
Firmado digitalmente por CARRILLO FUMERO ROMEN - 78696081V
Fecha: 2021.06.23 11:47:34 +01'00'

Fdo: Dr. Romen Carrillo Fumero

Agradecimientos

La presente Tesis ha sido llevada a cabo en las dependencias del Instituto de Biorgánica “Antonio González” y el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología IPNA-CSIC bajo la supervisión del Dr. Romen Carrillo Fumero, al cual me gustaría particularmente agradecer por haber siempre creído en mí y permitirme formar parte de su grupo de investigación “Sistemas Moleculares Funcionales” para la realización de esta Tesis. Sinceramente, no hubiera encontrado mejor grupo que el tuyo para realizar este camino tan tortuoso. No solo por todo lo que he aprendido sino también por haberme transmitido esta pasión por la ciencia. Y lo que es más importante, esa humanidad y preocupación por mí y por todos. Muchas gracias por todo.

También me gustaría agradecer al Prof. Christoph Schalley por haberme permitido hacer una estancia Erasmus+ en su grupo de investigación en la Freire Universität Berlin, Alemania. Gracias a ello he aprendido nuevas técnicas de espectroscopía de masas que me han permitido la elucidación y el estudio de estructuras complejas.

Por supuesto, al Prof. Nazario Martín de la Universidad Complutense de Madrid, por haberme dado algunos buenos consejos sobre fullerenos durante el desarrollo de la Tesis.

Como no mencionar a las personas que constituyen los diferentes grupos de investigación y que han formado parte de mi día a día en el laboratorio. Tanto a los pertenecientes al IUBO-AG como a los del IPNA-CSIC. Pero de manera especial, quiero recalcar a mis compañeros de grupo durante todos estos años. Algunos que ya han acabado y otros que siguen en este proceso. Actualmente, David, Endika, Lidia, Marcelle, Jimena, Yaiza y Rafa. Gracias por haberme ayudado a concluir este viaje. Gracias chicos.

Y por supuesto la parte más importante de todo este trayecto. Mi familia y todos los que se han preocupado porque finalmente pueda cumplir con este objetivo, aportando de una manera u otra su pequeño granito de arena. Entre ellos el apoyo incondicional de mi pareja Mary e hijo Manuel. Que han sufrido probablemente algo más que yo durante el desarrollo de este sinuoso viaje. Mil

Tanausú Santos Sierra

gracias por estar siempre a mi lado y nuevamente por permitirme cumplir este sueño. Mil gracias.

ÍNDICE

1. Introducción.....	11
1.1. Perspectiva histórica.....	11
1.2. Interacciones no covalentes (I). Naturaleza física de la interacción.....	15
1.2.1. Electrostática.....	16
1.2.2. Inducción.....	17
1.2.3. Dispersión.....	17
1.2.4. Repulsión de intercambio.....	17
1.2.5. Transferencia de carga.....	18
1.3. Interacciones no covalentes (II). Una clasificación más fenomenológica.....	18
1.3.1. Interacciones electrostáticas.....	19
1.3.1.1. Interacciones ión-ión (efecto salino).....	19
1.3.1.2. Enlace de hidrógeno.....	20
1.3.1.3. Enlace de halógeno.....	22
1.3.2. Fuerzas de Van der Waals.....	25
1.3.2.1. Interacciones dipolo-dipolo permanentes (fuerzas de Keesom).....	26
1.3.2.2. Interacciones dipolo permanente-dipolo inducido (Fuerza de Debye).....	27
1.3.2.3. Interacciones dipolo inducido-dipolo inducido (Fuerzas de dispersión de London).....	28
1.3.3. Interacciones ión-dipolo.....	29
1.3.4. Efectos π	30
1.3.4.1. Interacciones π - π	30
1.3.4.2. Interacciones catión- π	34
1.3.4.3. Interacciones anión- π	37
1.3.4.4. Interacciones CH- π	40
1.3.5. Otras interacciones.....	42
1.3.6. Efecto hidrofóbico.....	43
1.4. Reconocimiento molecular.....	44
1.5. Receptores moleculares.....	46
1.6. Sistemas moleculares complejos.....	48
2. Cápsulas moleculares aromáticas.....	53

2.1. Antecedentes.....	53
2.2. Objetivos.....	57
2.3. Discusión de resultados.....	57
2.3.1. Selección de precursores.....	57
2.3.2. Síntesis de las cápsulas.....	59
2.3.3. Experimentos de encapsulación.....	61
2.3.3.1. Consideraciones previas.....	61
2.3.3.2. Procedimiento experimental.....	62
2.3.4. Experimentos con estímulos.....	68
2.3.4.1. Estímulo físico.....	68
2.3.4.1.1. Consideraciones previas.....	68
2.3.4.1.2. Procedimiento experimental.....	70
2.3.4.2. Estímulo químico.....	71
2.3.4.2.1. Consideraciones previas.....	71
2.3.4.2.2. Procedimiento experimental.....	71
2.4. Parte experimental.....	72
2.4.1. Síntesis de ácido 4,4'-azobencenodicarboxílico 6.....	72
2.4.2. Síntesis de 4', 4'' - (propano-2,2-diil) bis ([[1,1'-bifenil] -4-ácido carboxílico)).....	72
2.4.3. Síntesis de ácido 1,5 dimetoxinaftaleno-2,6-dicarboxílico.....	74
2.4.4. Procedimiento general para la síntesis de las cápsulas.....	75
2.4.5. Caracterización de las Cápsulas.....	75
3. Sustitución nucleofílica aromática dinámica de tetrazinas.....	81
3.1. Antecedentes.....	81
3.2. Objetivos.....	84
3.3. Discusión de resultados.....	85
3.3.1. Estudio del equilibrio.....	85
3.3.2. Estudios de dinámica covalente: experimentos de ¹ H-RMN.....	92
3.3.3. Estudios de dinámica covalente: experimentos de ¹³ C-RMN cuantitativo.....	96
3.3.4. Post-funcionalización y estabilización.....	101
3.4. Parte experimental.....	105
3.4.1. Síntesis de la 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina Cl-Tz-Cl.....	105
3.4.1.1. Síntesis de hidracinacarbohidrazonhidrazida I.....	105
3.4.1.2. Síntesis de 3,6-bis(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazina II.....	106
3.4.1.3. Síntesis de 3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-(3,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-1,2,4,5-tetrazina.....	107

3.4.1.4.	Síntesis de 3,6-dihidrazino-1,2,4,5-tetrazina IV.....	107
3.4.1.5.	Síntesis de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina Cl-Tz-Cl	108
3.4.2.	Síntesis de derivados de O, O-tetrazina.....	108
3.4.2.1.	3,6-bis(p-toliloxi)-1,2,4,5-tetrazina 11-Tz-11.....	108
3.4.2.2.	3,6-bis(4-metoxifenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 12-Tz-12.....	109
3.4.2.3.	3,6-bis(4-bromofenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 13-Tz-13.....	109
3.4.2.4.	3,6-bis(perfluorofenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 14-Tz-14.....	110
3.4.2.5.	3,6-bis(2-isopropilfenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 15-Tz-15.....	110
3.4.2.6.	3,6-bis(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 16-Tz-16.....	111
3.4.2.7.	4,4'-(1,2,4,5-tetrazina-3,6-diil)dibenzaldehidotetrazina 20-Tz-20.....	111
3.4.2.8.	1,1'-((1,2,4,5-tetrazina-3,6-diil)bis(4,1-fenilene))bis(N-p-tolilmetanimina) 21-Tz-21.....	112
3.4.3.	Síntesis de derivados de S, S-tetrazina.....	112
3.4.3.1.	3,6-bis(dodeciltio)-1,2,4,5-tetrazina 17-Tz-17.....	112
3.4.3.2.	3,6-bis(benciltio)-1,2,4,5-tetrazina 18-Tz-18.....	113
3.4.3.3.	3,6-bis(tio 2-etanosulfonato de sodio)-1,2,4,5-tetrazina 19-Tz-19.....	113
3.4.4.	Síntesis de derivados de O, S-tetrazina.....	114
3.4.4.1.	3-(dodeciltio)-6-(p-toliloxi)-1,2,4,5-tetrazina 11-Tz-17.....	114
3.4.5.	Productos de la fotólisis.....	115
3.4.6.	Reacciones de Diels-Alder de Demanda Electrónica Inversa (IDDEA).....	115
3.4.6.1.	Síntesis de 3,6-bis(4-metoxifenoxi)piridazina 12-Dz-12.....	115
3.4.6.2.	3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5H-benzo[2,3][1,4]dioxepino[5,6-c]piridazina 16-Dz.....	116
3.4.6.3.	Síntesis de dimetil-1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato 22.....	116
3.4.7.	Estudios de dinámica covalente: experimentos de ¹³ C-RMN cuantitativo.....	118
3.4.8.	Estudios cinéticos.....	129
3.4.8.1.	Intercambio fenol-fenol.....	129
3.4.8.2.	Intercambio fenol-tiol.....	134
3.4.8.3.	Intercambio tiol-tiol.....	136
3.4.9.	Reacciones redox competitiva con los fenoles.....	137
4.	Sistemas moleculares.....	145
4.1.	Antecedentes.....	145
4.2.	Objetivos.....	146
4.3.	Discusión de resultados.....	148
4.3.1.	Síntesis de macrociclo foto-escindible 25.....	148
4.3.1.1.	Determinación de la constante de asociación.....	150

4.3.1.2.	Estudios de fotólisis.....	151
4.3.2.	Síntesis de las cápsulas.....	153
4.3.2.1.	Síntesis de la cápsula 11 Cap 11.....	153
4.3.2.2.	Síntesis de la cápsula 12 Cap 12.....	157
4.3.2.3.	Síntesis de la cápsula 13 Cap 13.....	158
4.3.2.4.	Síntesis de la cápsula 14 Cap 14.....	161
4.3.3.	Estudios de fluorescencia.....	162
4.3.3.1.	Tiempo de vida de la fluorescencia.....	164
4.3.3.2.	Comparación entre las aristas libres y la cápsula.....	165
4.3.3.3.	Cálculo del volumen de la cápsula mediante el decaimiento de la anisotropía de la fluorescencia.....	168
4.4.	Parte experimental.....	172
4.4.1.	Síntesis del macrociclo 25.....	172
4.4.1.1.	Procedimiento directo.....	172
4.4.1.2.	Procedimiento en dos etapas.....	173
4.4.1.3.	Productos de la fotólisis.....	174
4.4.1.4.	Medidas de la constante de asociación para el macrociclo 25.....	174
4.4.2.	Síntesis de la cápsula 11.....	174
4.4.3.	Post-funcionalización de la cápsula 11. Síntesis de la cápsula 12.....	175
4.4.4.	Síntesis de 4,4''-dimetoxifenil)-1,1',3', 1''-terfenil 27.....	176
4.4.5.	Síntesis de 5''-(4-hidroxifenil)-[1,1',3', 1''-terfenil]-4,4''-diol 28.....	176
4.4.6.	Síntesis del macrociclo 29.....	176
4.4.7.	Síntesis de 4,4', 4' '- (1,3,5-triazina-2,4,6-triil) trifenol pre 13.....	177
4.4.8.	Síntesis de la cápsula 13.....	177
4.4.9.	Síntesis de la cápsula 13'.....	178
4.4.10.	Síntesis de 4,4', 4' '- metanetriiltrifenol pre 14.....	178
4.4.11.	Síntesis de la cápsula 14.....	178
4.4.12.	Estudio de fluorescencia.....	179
4.4.12.1.	Cálculo del rendimiento cuántico (QY).....	180
4.4.13.	Datos de cristal y estructura molecular de rayos X de la cápsula 11.....	183
5.	Conclusiones.....	187
6.	Anexo.....	191
6.1.	Espectros capítulo 2.....	191
6.2.	Espectros capítulo 3.....	199
6.3.	Espectros capítulo 4.....	218

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

**Պատն ուղղահայաց բարձրացնելու համար պետք է նախ հիմքը
կառուցել:**

David Anhaght (David el invencible) siglo VI a.C.

“Para levantar una pared en forma vertical primero hay que construir la base”

1. Introducción

1.1. Perspectiva histórica

Un buen punto para comenzar es sin lugar a dudas el principio. Es decir, el principio de todo lo que conocemos, la “explosión” del Big Bang hace unos 13,800 millones de años. Según la física, a partir de ese momento se favoreció la expansión y creación de la materia, el espacio y el tiempo.¹ **Figura 1**

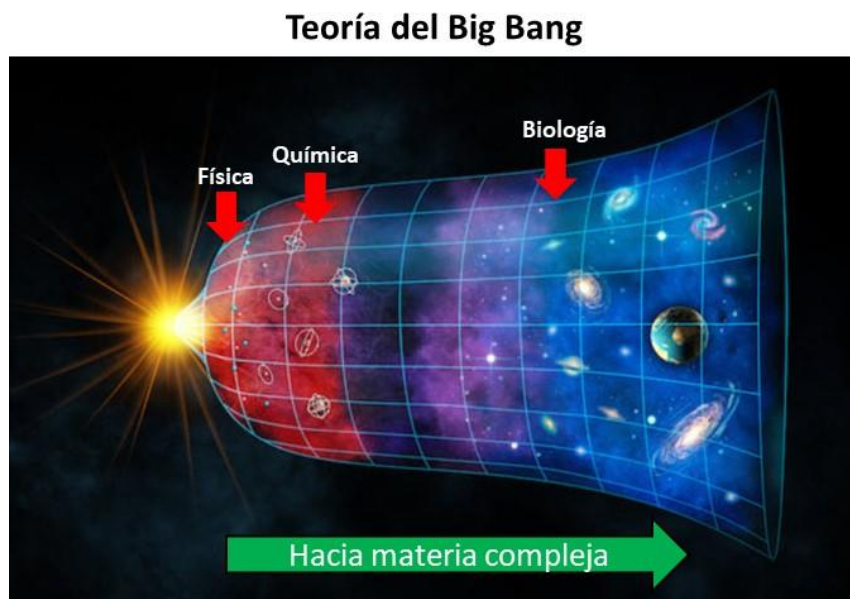


Figura 1. Representación del Big Bang.

La materia originó a su vez partículas subatómicas que se combinaron para dar lugar a los átomos y estos de la misma manera dieron lugar a las moléculas. Es desde ese momento cuando podemos considerar que aparece la química. Desde entonces las moléculas inicialmente sencillas comenzaron a interactuar entre ellas dando lugar a un amplio abanico de diversidad y complejidad estructural. Dichas moléculas interactuaban mutuamente favoreciéndose la aparición de la vida y, por tanto, de la biología. Considerándose por tanto la química como una ciencia puente entre la física y la biología, que permite la unión de las leyes del

¹ J. García-Bellido; *R. Soc. Lond.*; **1999**, 357, 3237–3257.

universo con las reglas de la vida mediante la autoorganización de la materia compleja.²

Tras la consolidación de la química moderna, que comienza formalmente con los trabajos de Antoine Lavoisier, esta ha experimentado su división en varias disciplinas. Una extensión de ellas es la química molecular que estudia el enlace covalente, es decir, la manera en la que se unen los átomos para generar moléculas, pero sin atender a las interacciones que estas puedan presentar entre sí. Bajo estas directrices aparece la síntesis química capaz de construir una amplia variedad de moléculas, aunque queda delimitada igualmente por la complejidad estructural y la capacidad de las moléculas a responder a estímulos o fenómenos físico-químicos de asociación o autoensamblaje. En respuesta a ello, aparece un área que se encarga del estudio de las interacciones intermoleculares y de todos los factores implicados en la formación de estas estructuras complejas, estamos hablando de la química supramolecular.³

Alrededor de 1960 comienza el desarrollo de la química supramolecular como nuevo campo de estudio con pioneros como Charles J. Pedersen, Donald J. Cram y Jean-Marie Lehn, cuyos trabajos les sirvieron para recibir el Premio Nobel de Química en 1987. **Figura 2**



Figura 2. De izquierda a derecha, los estadounidenses Charles J. Pedersen de la compañía DuPont, en Wilmington, Donald J. Cram de la Universidad de California, y el francés Jean-Marie Lehn de la Universidad de Estrasburgo, galardonados con el Premio Nobel de Química en el año 1987.

² J. M. Lehn; *Angewandte reviews, Angew. Chem. Int. Ed.*; **2013**, 52, 2836 – 2850.

³ J. M. Lehn; *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*; VCH: Weinheim, Germany, **1995**.

Hoy día, se habla de “la química más allá de la molécula” para definir la química supramolecular. De hecho, supra en latín significa por encima, lo que en una traducción literal equivale a decir, por encima de la molécula. Una definición que se toma como referencia es la dada por el Prof. Jean Marie Lehn, quién la define como "rama de la ciencia extensivamente interdisciplinar en la frontera de la química, la física y la biología de especies químicas complejas que se mantienen unidas y organizadas gracias a interacciones intermoleculares no covalentes".⁴

Estas especies químicas que constituyen un agregado o entidad molecular superior con tamaños muy diversos (desde nm a μm) no se asocian covalentemente entre sí, sino que se asocian por su afinidad estructural y/o electrónica, es decir por reconocerse de manera supramolecular.

Merece la pena comentar que esta disciplina a alcanzado un avance tan trascendental que nuevamente se han galardonado con el Premio Nobel Química en el año 2016 a los investigadores Jean-Pierre Sauvage, Sir James F. Stoddart y B. L. Feringa por el diseño y síntesis de máquinas moleculares basadas en estos principios. **Figura 3**



Figura 3. De izquierda a derecha, Jean-Pierre Sauvage de la Universidad de Estrasburgo, Sir James Fraser Stoddart de la Universidad Northwestern y Bernard L. Feringa de la Universidad de Groninga, galardonados con el Premio Nobel de Química en el año 2016.

⁴ [a] J. M. Lehn; *Science*; **1993**, 260, 1762-3. [b] A. Hriciga; J. M. Lehn; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*; **1983**, 80, 6426-6428. [c] J. P. Behr; J. M. Lehn; A. C. Dock; D. Moras; *Nature*; **1982**, 295, 526-527.

Si se comparan las interacciones intermoleculares con las interacciones covalentes, se aprecia que estas últimas presentan mayor fuerza de unión, **Figura 4**. Por lo que, las moléculas son termodinámicamente más estables, con una cinética más lenta y dinámicamente menos flexibles que las especies supramoleculares.

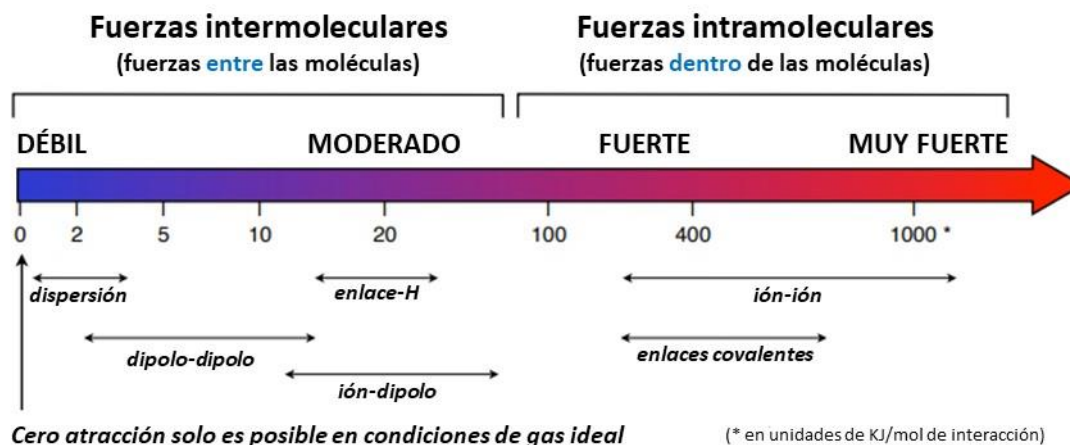


Figura 4. Representación de los diferentes tipos de interacciones en función de su fuerza de enlace en KJ/mol. (imagen traducida tomada de " <http://ch301.cm.utexas.edu/index.php>")

Dentro de la química supramolecular, una de sus áreas de investigación se centra en los denominados procesos de autoensamblaje, como ya se ha mencionado anteriormente.

Este método es una herramienta potente y eficaz para la formación espontánea y prediseñada de estructuras supramoleculares a partir de unidades moleculares más pequeñas, las cuales poseen de manera intrínseca en su esqueleto covalente la información necesaria para dirigir dichos procesos.

Al igual que química supramolecular, varias han sido las definiciones para autoensamblaje. Whitesides lo definió como "la unión espontánea de moléculas en agregados perfectamente estructurados, estables y unidos de forma no-covalente".⁵

Este proceso por tanto implica inherentemente un aumento en la complejidad de la nueva especie formada. Fijándonos en la naturaleza, uno de los ejemplos

⁵ G. M. Whitesides; B. Grzybowski; *Science*; **2002**, 295, 2418-2421.

supramoleculares más relevantes se trata de la doble hélice de ADN,⁶ formada a partir de dos cadenas complementarias de ácido desoxirribonucleico. Las interacciones de los enlaces de hidrógeno entre esas bases complementarias hacen que se obtenga una estructura helicoidal y flexible con la capacidad de organizarse en función de condiciones específicas, como pueden ser procesos biológicos fundamentales de replicación y/o transcripción del ADN. **Figura 5**



Figura 5. Estructura helicoidal y flexible del ADN en células eucariotas.

Se ha comentado que estas interacciones suelen ser débiles o muy débiles en comparación con las covalentes pero el hecho de que aparezcan juntas hace que la estructura formada en sí sea termodinámicamente estable y reversible.

1.2. Interacciones no covalentes (I). Naturaleza física de la interacción.

Partiendo de la idea de que la materia está constituida por átomos y estos forman a su vez las moléculas, resulta evidente pensar que entre los átomos existe una atracción que en cierta manera los mantiene unidos.

⁶ J. D. Watson; F. H. Crick; *Nature*; **1953**, 171, 737-738.

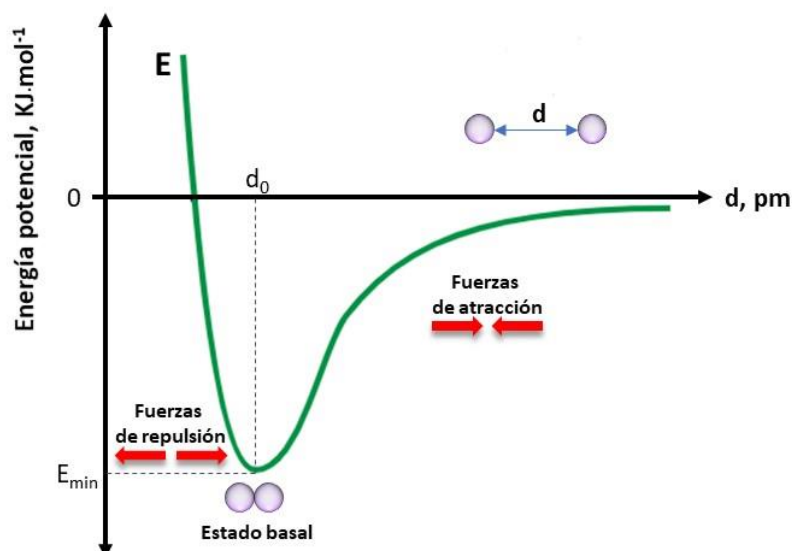


Figura 6. Curva de energía potencial interatómica en función de la distancia entre dos átomos.

Efectivamente, existen sustancias que al aplicarles una fuerza de compresión llegará un punto en el que no es posible disminuir su volumen, tómesese como ejemplo el agua. Por lo tanto, se puede entender que a distancias lo suficientemente cortas, la fuerza de interacción entre ellas se convierte en repulsiva. De ahí podemos deducir que la energía de interacción entre dos átomos, en función de la distancia d , debe adoptar la forma descrita en la **Figura 6**. Si tomamos como referencia el mínimo de la curva de energía potencial, aquí la energía de interacción entre las dos moléculas es mínima E_{\min} , a una distancia de separación entre ellas de d_0 . Al desplazarnos hacia la derecha nos encontraremos con una región atractiva de largo alcance y por el contrario si nos movemos hacia la izquierda nos encontramos con una región fuertemente repulsiva. Por lo que las interacciones electromagnéticas que involucran la unión entre ellas se volverán más relevantes.

1.2.1. Electrostática

Corresponden a la clásica distribución de cargas estática o multipolos permanentes de las moléculas que van a interactuar. Estas interacciones pueden ser tanto atractivas como repulsivas, pero son estrictamente aditivas por pares.

1.2.2. Inducción

La naturaleza de esta interacción surge con la distorsión de una molécula determinada cuando siente el campo eléctrico de todas las moléculas vecinas. Esta interacción puede anularse o reforzarse. Sin embargo, el efecto siempre es atractivo y no aditivo.

1.2.3. Dispersión

No hay una definición clásica para esta interacción puesto que aparece por la distribución fluctuante de la carga electrónica presente en las moléculas y que viene determinada por la mecánica cuántica.

También pueden aparecer contribuciones de resonancia menores debido a que al menos una de las moléculas se encuentra en un estado degenerado normalmente excitado, de la misma manera también hay interacciones magnéticas de muy pequeña magnitud siempre que ambas moléculas tengan espines no apareados o núcleos con giro distinto de cero.

1.2.4. Repulsión de intercambio

Otras contribuciones a la energía surgen a corto alcance, es decir, a distancias donde las funciones de onda molecular se superponen significativamente y el intercambio de electrones entre las moléculas se hace posible. El más importante se describe como intercambio-repulsión o simplemente intercambio. Se puede considerar que comprende dos efectos: una parte atractiva, que surge porque los electrones presentan libertad para moverse sobre ambas moléculas en lugar de solo una, aumentando la incertidumbre en sus posiciones y permitiendo que el impulso y la energía disminuyan; y una parte repulsiva que surge porque la función de onda tiene que adaptarse para mantener el requisito de antisimetría de Pauli donde los electrones con mismo spin no pueden estar en el mismo lugar, y esto cuesta energía. Esta última contribución es dominante por lo que la energía neta tiene carácter repulsivo.

1.2.5. Transferencia de carga

La transferencia de carga, descrita por primera vez por Mulliken en 1952,⁷ también surge cuando las funciones de onda se superponen. Esta interacción es a menudo vista como un efecto separado, pero se considera mejor como parte de la energía de inducción.

1.3. Interacciones no covalentes (II). Una clasificación más fenomenológica.

La química supramolecular nos presenta una clasificación, que atiende a todos estos fenómenos y no a las causas que los producen, aunque con diferentes matices.

Esta se esquematiza a continuación:

1.3.1 Interacciones electrostáticas

1.3.2 Fuerzas de Van der Waals

1.3.2.1 Interacciones dipolo-dipolo permanentes (Fuerzas de Keesom)

1.3.2.2 Interacciones dipolo permanente-dipolo inducido (Fuerzas de Debye)

1.3.2.3 Interacciones dipolo inducido-dipolo inducido (Fuerzas de dispersión de London)

1.3.3 Interacciones ión-dipolo

1.3.4 Efectos π

1.3.4.1 Interacciones π - π

1.3.4.2 Interacciones catión- π

1.3.4.3 Interacciones anión- π

1.3.4.4 Interacciones CH- π

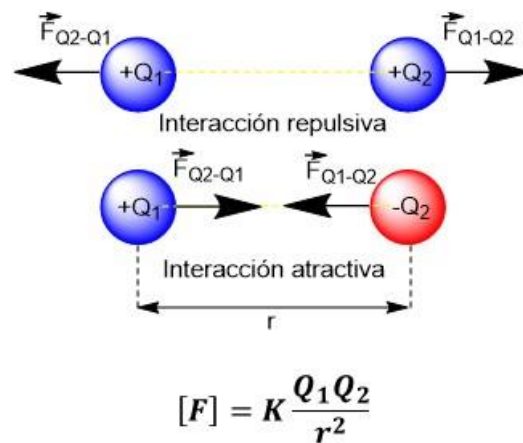
1.3.5 Otras interacciones

1.3.6 Efecto hidrofóbico

⁷ R. S. Mulliken; *J. Am. Chem. Soc.*; **1952**, *74*, 811.

1.3.1. Interacciones electrostáticas

Las interacciones electrostáticas se presentan entre iones, dipolos y cuadrupolos permanentes o inducidos. La magnitud de cada una de las fuerzas eléctricas con que interactúan dos cargas puntuales en reposo viene dada por la ley de Coulomb y es directamente proporcional al producto de la magnitud de ambas cargas e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que las separa y tiene la dirección del enlace entre ellas. La fuerza es de repulsión si las cargas son de igual signo, y de atracción si son de signo contrario, **Figura 7**.



- $[F]$ es el módulo de la fuerza eléctrica que actúa entre dos átomos.
- Q_1 y Q_2 representan la magnitud de las cargas de cada átomo.
- r es la distancia de separación entre átomos
- K es la constante de Coulomb. La constante de proporcionalidad depende de la constante dieléctrica del medio en el que se encuentran las cargas.

Figura 7. Representación física de la Ley de Coulomb.

1.3.1.1. Interacciones ión-ión (efecto salino)

Este tipo de interacción corresponde a la atracción electrostática entre iones de carga opuesta separados una distancia r . Según la ecuación descrita anteriormente por la ley de Coulomb.

Dentro de un cristal de NaCl, las interacciones electrostáticas son muy fuertes, tanto así que la presión de vapor es muy baja, de ahí que sea un compuesto

tremendamente estable. A estas interacciones se las denominan como enlace iónico y son capaces de equipararse en fortaleza al enlace covalente. Sin embargo, esta interacción particular se debilita en presencia de solventes altamente polares, como el agua. No obstante, presenta un papel primordial en la estabilización y conformación de proteínas además de actuar como nexo de unión entre el complejo enzima-sustrato, donde recibe el nombre de puente salino, **Figura 8**. Este tipo de interacción resulta atractiva a la hora de sintetizar nuevas estructuras moleculares, tales como polímeros.

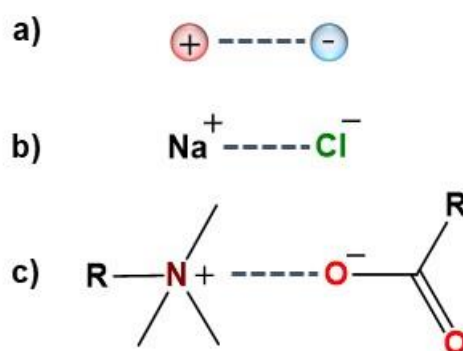


Figura 8. Representación de interacciones ión-ión.

1.3.1.2. Enlace de hidrógeno

En 1920 W. M. Latimer, W. H. Rodebush, G. N. Lewis y M. Huggins propusieron la idea de que el hidrógeno podría interactuar de manera simultánea con otros 2 átomos. A partir de ahí la importancia de esta interacción ha sido objeto de estudio en numerosos fenómenos de vital importancia.⁸

⁸ [a] W. M. Latimer; W. H. Rodebush; *J. Am. Chem. Soc.*; **1920**, *42*, 1419-1433. [b] M. L. Huggins; *Chemlech*; **1980**, 422-429. [c] M. L. Huggins; *Chem.*; **1919**. [d] G. N. Lewis; *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*; Dover, New York, **1966**, p. 109 (Reprint of **1923** edition). [e] J. H. Hildebrand; Wendell Mitchell Latimer; *Biogr. Mem. Nat. Acad. Sci.*; **1958**, *32*, 224-237. [f] G. C. Pimentel; A. L. McClellan; *The Hydrogen Bond*; Freeman, San Francisco, **1960**, p. 4. [g] H. M. Chadwell; *Chem. Rev.*; **1927**, *4*, 375-398.

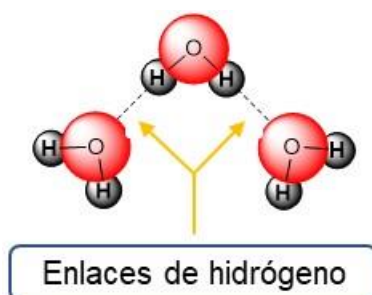


Figura 9. Representación de los enlaces de hidrógeno producidos por moléculas de H_2O .

Esta interacción es la responsable de que por ejemplo el agua se encuentre en estado líquido a temperatura ambiente a pesar de tener un peso molecular tan bajo, **Figura 9**. Se trata de un tipo especial y específico de interacción que involucra la atracción dipolo-dipolo entre un átomo que tiene un orbital lleno y que contiene un par de electrones que no está involucrado en la unión (base de Lewis) y un átomo de hidrógeno que ha sido parcialmente despojado de sus electrones porque está covalentemente enlazado a un átomo electronegativo (O, N, S o F). En un enlace de hidrógeno, la base de Lewis es el enlace aceptor de hidrogeno (A) y el protón parcialmente expuesto es enlazado al donador de enlace de hidrógeno (H-D). El hidrógeno es el único átomo que forma enlaces sigma covalentes con átomos electronegativos y usa su capa electrónica interna (1s) en la formación del enlace covalente. Una vez que se forma el enlace el átomo electronegativo retira del hidrógeno la nube electrónica enlazante dejando expuesta la cara distal del mismo y creándose así una relativa carga parcial positiva que hace que este sea más ácido y pueda así atraer la carga parcialmente negativa de un par de electrones solitarios. Por tanto, es lógico pensar que en cuanto mayor sea la electronegatividad del átomo enlazado al hidrógeno, aumentará la carga parcial positiva y en consecuencia la fuerza de la interacción del enlace de hidrógeno.

Dicho esto, no quiere decir que el protón sea transferido totalmente desde H-D a A para formar D^- y HA^+ como si de una reacción ácido-base se tratase, pues el enlace covalente de H-D permanece intacto, **Figura 10**.

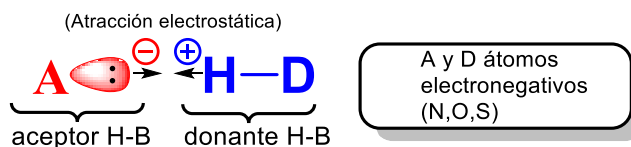


Figura 10. Esquema de un enlace de hidrógeno, la base de Lewis es el enlace aceptor de hidrógeno (A) y el protón parcialmente expuesto es enlazado al donador de enlace de hidrógeno (H-D).

En las macromoléculas biológicas, los enlaces de hidrógeno aparecen normalmente con la presencia de átomos electronegativos como el N y O, que se unen covalentemente al hidrógeno, mientras que el S, por ejemplo, no tiene mucha presencia en este tipo de interacciones ya que no es demasiado electronegativo por lo que los enlaces de hidrógeno son normalmente débiles e infrecuentes.

Cada enlace de hidrógeno que coopera con otro adyacente es estabilizado por resonancia y hace a su vez que este se fortalezca más que si de uno aislado se tratase. Esta característica de los enlaces de hidrógeno está presente en diversidad de sistemas biológicos. **Figura 11.**

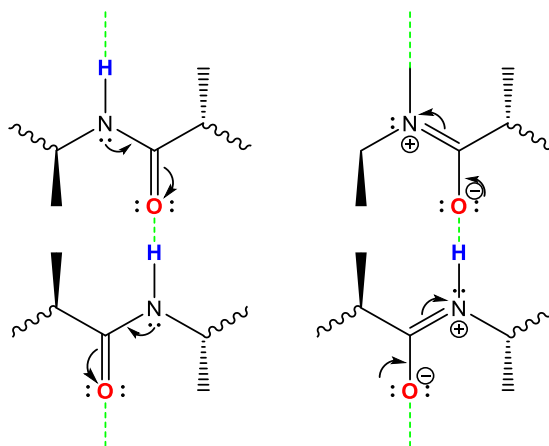


Figura 11. Esquema de la cooperatividad de los enlaces de hidrógeno en sistemas biológicos.

1.3.1.3. Enlace de halógeno

El enlace de halógeno es una interacción no covalente escasamente estudiada, aunque presenta un gran potencial en aplicaciones en química supramolecular.⁹

⁹ G. Resnati; P. Metrangolo; *Chem. Eur. J.*; **2001**, 7, 2511–2519.

A finales del siglo XIX, Guthrie identificó diferentes aductos entre el yodo y el amoníaco.¹⁰ Más tarde entre 1950 y 1960, Hassel, describió mediante el estudio de estructuras cristalinas entre halógeno molecular y complejos de Lewis la existencia de un "puente halógeno molecular".¹¹ Todo esto le sirvió para que en 1970 ganara el premio Nobel en Química.¹² En años posteriores, Bent sugiere que hay casos en los que esta interacción podría asemejarse energéticamente a un enlace de hidrógeno.¹³

Se encuentran tendencias similares en las propiedades energéticas y geométricas para las interacciones entre enlace de halógeno y los enlaces de hidrógeno. Sin embargo, el mayor tamaño del halógeno comparado con los hidrógenos hace que estas interacciones de halógeno sean más débiles. Es verdad que también es posible modular esta fuerza ya que podemos variar el átomo de halógeno y el motivo al que se une covalentemente.

W. Klemperer¹⁴ considero esta interacción como un "antienlace de hidrógeno". Estudios sobre la interacción covalente entre hidruros y átomos de halógeno realizados por T. Steiner¹⁵ y Alkorta¹⁶ hicieron considerar esta como un "enlace inverso de hidrógeno".

Los átomos de halógeno son especies químicas que poseen una elevada densidad electrónica gracias a su electronegatividad por lo que pueden formar interacciones atractivas ya que pueden actuar como sitios dadores de electrones.¹⁷ ($R - X \cdots Y - Z$)

¹⁰ [a] M. Colin; *Ann. Chim.*; **1814**, 91, 252–272. [b] Guthrie, F.; *J. Chem. Soc.*; **1863**, 16, 239–244.

¹¹ P. Groth; O. Hassel; T. Terho; U. M. Kantonen; Nilsson; *L. Acta Chem. Scand.*; **1964**, 18, 402–408

¹² O. Hassel; *Science*; **1970**, 170, 497–502.

¹³ H. A. Bent; *Chem. Rev.*; **1968**, 68, 587–648.

¹⁴ [a] S. E. Novick; K. C. Janda; W. J. Klemperer; *Chem. Phys.*; **1976**, 65, 5115–5121. [b] F. A. Baiocchi; T. A. Dixon; W. J. Klemperer; *Chem. Phys.*; **1982**, 77, 1632–1638.

¹⁵ G. R. Desiraju; T. Steiner; *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*; Oxford University Press: Oxford, U.K.; **1999**.

¹⁶ I. Alkorta; J. Elguero; *Chem. Soc. Rev.*; **1998**, 27, 163–170.

¹⁷ G. R. Desiraju; P. S. Ho; L. Kloo; A. C. Legon; R. Marquardt; P. Metrangolo; P. Politzer; G. Resnati; K. Rissanen; *Pure Appl. Chem.*; **2013**, 85, 1711–1713.

Una característica clave para esta interacción es la distribución anisotrópica de la densidad electrónica alrededor del átomo de halógeno, **Figura 12**, que es resultado de la unión covalente de sí mismo con otro átomo.

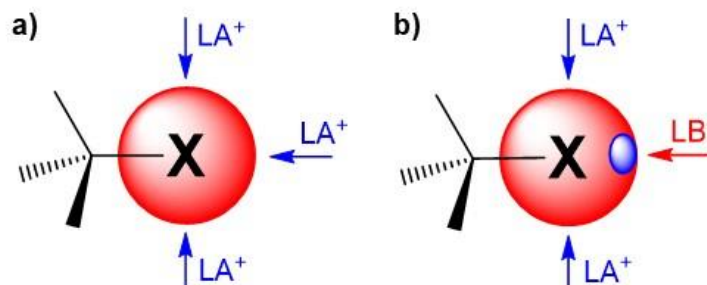


Figura 12. a) Descripción tradicional del enlace de halógeno. b) Descripción actual basada en cálculos moleculares y en mapas de densidad electrónica.

Convencionalmente a los halógenos covalentemente unidos se les asigna una carga parcial negativa, **Figura 12a**. Esto en algunos casos explica el comportamiento electrofílico del carbono halogenado^{18,19} y en cierto grado la capacidad de enlace de hidrógeno en los halógenos^{20,21}. Sin embargo, este modelo resulta demasiado simplista para la interpretación general de sus interacciones secundarias. Tras los trabajos cristalográficos de Parthasarathy,²² pasando por Price²³ y llegando a Murray y Politzer²⁴ entre otros, se ha optado por modificar el modelo por uno que refleja mejor la distribución anisotrópica de los electrones del halógeno, **Figura 12b** y que es capaz de explicar la interacción de halógenos con átomos electrón donantes y electrón aceptores.

¹⁸ L. G. J. Wade; *Organic Chemistry*, Pearson Education Inc.; Upper Saddle River, 7th edn, **2010**.

¹⁹ J. McMurry; *Organic Chemistry*, Wadsworth Inc.; Belmont, 3rd edn, **1992**.

²⁰ A. Kovacs; Z. Varga; *Coord. Chem. Rev.*; **2006**, 250, 710–727.

²¹ G. R. Desiraju; R. Parthasarathy; *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, 111, 8725–8726.

²² N. Ramasubbu, R. Parthasarathy; P. Murrayrust; *J. Am. Chem. Soc.*; **1986**, 108, 4308–4314.

²³ S. L. Price; A. J. Stone; J. Lucas; R. S. Rowland; A. E. Thornley; *J. Am. Chem. Soc.*; **1994**, 116, 4910–4918.

²⁴ [a] P. Politzer; P. Lane; M. C. Concha; Y. G. Ma; J. S. Murray; *J. Mol. Model.*; **2007**, 13, 305–311. [b] J. S. Murray; Z. P. Shields; P. Politzer; *Int. J. Quantum Chem.*; **2010**, 110, 2823–2832.

En compuestos con un átomo de halógeno involucrado en la formación de un enlace covalente, hay una región de mayor densidad electrónica, donde el potencial electrostático es mayormente negativo mientras que en el centro aparece una región de baja densidad electrónica llamada "sigma" σ -hole, donde se retiene el potencial intrínseco positivo del átomo neutro. Esta región puede formar interacciones atractivas con zonas electrónicamente ricas.

Este modelo σ -hole implica que la interacción antienlazante²⁵ de R–X (el LUMO localizado en el halógeno) con las bases de Lewis, B (el HOMO) se vea gobernada por la linealidad y el acortamiento de hasta un 20% de la distancia interatómica de los átomos implicados,²⁶ aunque también existe la posibilidad de la interacción lateral para el caso de sitios positivos.²⁷

1.3.2. Fuerzas de Van der Waals

Las fuerzas de Van der Waals son un subconjunto de interacciones electrostáticas débiles de dispersión o de repulsión de intercambio que involucran dipolos o multipolos permanentes o inducidos. Esta interacción de largo alcance ($1/r^{12}$) muy débil y no direccional aparece como efecto secundario en las supramoléculas y aunque podrían en muchos casos menospreciarse, debido a su frecuencia se deben tomar en cuenta, pues son las responsables de fenómenos como la condensación de los gases nobles a baja temperatura o del agrupamiento compacto en el empaquetamiento cristalino.

En este tipo de fuerzas se incluyen:

- interacciones dipolo-dipolo permanentes, llamadas también fuerzas de Keesom
- interacciones dipolares inducidas por dipolos, o fuerzas de Debye
- interacciones dipolo inducidas inducidas por dipolos, comúnmente conocidas como fuerzas de dispersión de London

²⁵ N. Ramasubbu; R. Parthasarathy; P. Murrayrust; *J. Am. Chem. Soc.*; **1986**, *108*, 4308–4314.

²⁶ A. Bondi; *J. Phys. Chem.*; **1964**, *68*, 441–451.

²⁷ [a] P. Murray-Rust; W. D. S. Motherwell; *J. Am. Chem. Soc.*; **1979**, *101*, 4374–4376. [b] P. Murray-Rust; W. C. Stallings; C. T. Monti; R.K. Preston; J. P. Glusker; *J. Am. Chem. Soc.*; **1983**, *105*, 3206– 3214. [c] N. Ramasubbu; R. Parthasarathy; P. Murray-Rust; *J. Am. Chem. Soc.*; **1986**, *108*, 4308–4314. [d] Y. Lu; J. Zou; H. Wang; Q. Yu; H. Zhang; Y. Jiang; *J. Phys. Chem. A.*; **2005**, *109*, 11956–11961.

Los enlaces de hidrógeno y enlace de halógeno no suelen clasificarse como fuerzas de Van der Waals.

1.3.2.1. Interacciones dipolo-dipolo permanentes (Fuerzas de Keesom)

Las interacciones dipolo-dipolo son interacciones electrostáticas entre dipolos permanentes en las moléculas. La fuerza de esta interacción depende de la proximidad y orientación de los dipolos implicados y la energía neta entre ellos puede ser positiva o negativa, **Figura 13a**.

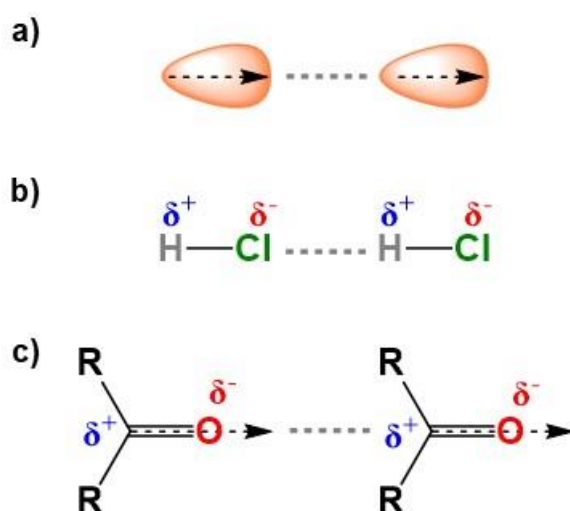


Figura 13. Representación de las interacciones dipolo-dipolo (Fuerzas de Keesom).

Normalmente, los dipolos se asocian a átomos electronegativos como O, N, S o F, **Figura 13b**. Un ejemplo de ello es la acetona que tiene un dipolo neto asociado con el carbonilo, **Figura 13c**. Debido a la mayor electronegatividad del oxígeno la nube electrónica estará más desplazada hacia él, generándose una carga parcial negativa (δ^-) en el oxígeno y una carga parcial positiva (δ^+) en el carbono. Estas cargas no son completas porque los electrones son compartidos entre ambos a través del enlace. Si esto no fuera así entonces el enlace oxígeno-carbono sería una interacción electrostática.

Hay moléculas que contienen dipolos permanentes de manera intrínseca, pero debido a su simetría hacen que la suma de todos ellos, sea nula. Ej: tetraclorometano.

1.3.2.2. Interacciones dipolo permanente-dipolo inducido (Fuerzas de Debye)

Cuando la densidad electrónica de una molécula polarizable inicialmente con momento dipolar nulo, es modificada por los campos eléctricos circundantes de moléculas polares, aparece en ella un momento dipolar nuevo, al que se denomina dipolo inducido o Fuerza de Debye, **Figura 14a y 14b**. Esta facilidad con la que la densidad electrónica es desplazada por un campo eléctrico se le llama polarización. El dipolo puede causar de manera ambigua repulsión o atracción, esto dependerá de la orientación del dipolo inductor.

Los átomos de mayor tamaño son más polarizables que los pequeños por la presencia de un mayor número de capas de electrones π . Un ejemplo de ello se aprecia en las cadenas laterales de aminoácidos como la fenilalanina y el triptófano que son más polarizables que las cadenas laterales de isoleucina que carecen de estos electrones π .

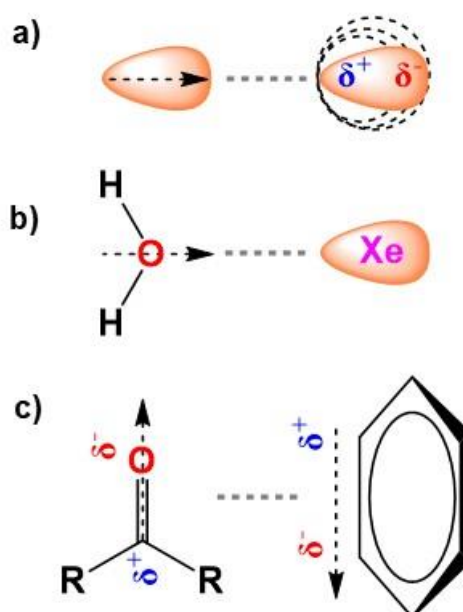


Figura 14. Representación de las interacciones dipolo-dipolo inducido (Fuerzas de Debye).

La **Figura 14c** muestra cómo un dipolo estático puede inducir un dipolo en una molécula adyacente. Los electrones π son más polarizables (más fácilmente perturbados por un dipolo adyacente) que los electrones σ . La fuerza de una

interacción dipolo inducida por dipolo depende del tamaño del momento dipolar de la primera molécula y de la polarización de la segunda.

Las interacciones dipolo inducidas por dipolos son importantes incluso entre moléculas con dipolos permanentes. Por ejemplo, una molécula de agua líquida es capaz de polarizar todas las moléculas de agua adyacentes. Estas interacciones son siempre atractivas y pueden contribuir a la estabilización de asociaciones moleculares.

1.3.2.3. Interacciones dipolo inducido-dipolo inducido (Fuerzas de dispersión de London)

Las interacciones dipolo inducido-dipolo inducido o fuerzas de dispersión de London^{28,29,30,31} son el tipo más débil de interacción no covalente, a pesar de ello se presentan en todo tipo de moléculas, incluso en aquellas que no presentan a priori dipolos permanentes. La multitud de contactos de estas interacciones pueden ocasionar una contribución global importante. Estas interacciones de origen dispersivo aumentan con la polarización de los grupos interactuantes, pero se debilitan con disolventes de mayor polarización,³² **Figura 15a**. Un buen ejemplo de ello es el hexano pues se trata de una molécula apolar, que es líquido a temperatura ambiente debido principalmente a estas fuerzas de dispersión. Espontáneamente podría generarse un dipolo temporal, débil y parcialmente negativo que cuando se acerque a otra molécula puede influir en la nube electrónica de ella y originarse así un dipolo parcialmente positivo.

Otro ejemplo, podría corresponder a los gases nobles como Helio o Xenón, pues estas interacciones permiten que estos pasen por el estado líquido. La nube electrónica de estos átomos que se consideran en promedio esféricos puede

²⁸ S. Scheiner; *Noncovalent Forces*. Springer; **2015**, ISBN 978-3-319-14162-6.

²⁹ A. Otero de la Roz; G. A. DiLabio; *Non-covalent Interactions in Quantum Chemistry and Physics: Theory and Applications*; Elsevier, **2017**, ISBN 012809835X.

³⁰ A. M. Maharramov, K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, A. J. L. Pombeiro; *Non-covalent Interactions in the Synthesis and Design of New Compounds*; Wiley, **2016**, ISBN 9781119109891.

³¹ P. Hobza; K. Müller-Dethlefs; *Non-Covalent Interactions: Theory and Experiment (Theoretical and Computational Chemistry Series)*; Royal Society of Chemistry; **2009**, ISBN 1847558534.

³² H. J. Schneider; *Acc. Chem. Res.*; **2015**, *48*, 1815–1822.

fluctuar con el tiempo y de hecho en un estado transitorio instantáneo probablemente esta nube se vea irregular y de esta manera haya un dipolo inducido instantáneo que puede oscilar con el tiempo. Estos dipolos se podrían acoplar unos con otros y de esta manera oscilar en sincronía ya que experimentan una interacción electrostática favorable que es lo que se conoce como interacciones dispersivas, **Figura 15b**.

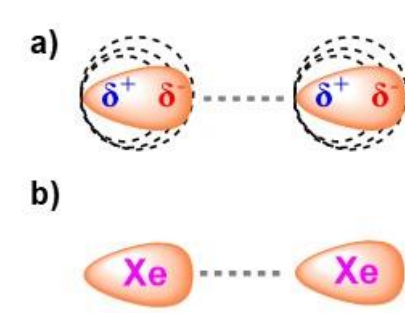


Figura 15. Representación de las interacciones dipolo inducido-dipolo inducido (Fuerzas de dispersión de London).

1.3.3. Interacciones ión-dipolo

Los iones, tanto cationes como aniones, pueden interactuar con una molécula que presente un dipolo permanente. Este tipo de interacción a la que denominamos ión-dipolo es la razón por la que las sales se disuelven en solventes polares como el agua. A este fenómeno se le denomina solvatación, y ocurre tras liberarse la energía libre de solvatación correspondiente a la rotura de la red cristalina de la sal debido a las interacciones de esta con los dipolos que la rodean, **Figura 16**.

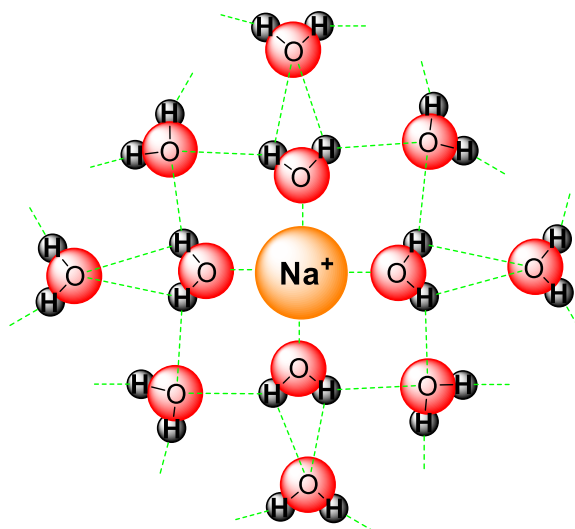


Figura 16. Representación de un ión de sodio solvatado por moléculas de agua.

1.3.4. Efectos π

Los efectos π pueden dividirse en numerosas categorías, incluidas las interacciones π - π , las interacciones catión- π y anión- π , y las interacciones polares- π . En general, los efectos π están asociados con las interacciones de las moléculas con los sistemas π de moléculas conjugadas como el benceno,³³

Figura 17.

1.3.4.1. Interacciones π - π

Este tipo de interacciones entre sistemas π son conocidas desde la mitad del siglo pasado. Estas controlan diversidad de fenómenos importantes como la estabilidad de la estructura helicoidal del ADN,³⁴ o la intercalación de fármacos en el ADN,³⁵ la formación de la estructura terciaria de las proteínas,³⁶ la

³³ E. Anslyn; *Modern Physical Organic Chemistry*. Sausalito, CA: University Science; **2014**, ISBN 978-1-891389-31-3.

³⁴ W. Saenger; *Principles of Nucleic Acid Structure*; Springer-Verlag: New York; **1984**; 132-140.

³⁵ L. P. G. Wakelin; *Med. Res. Rev.*; **1986**, 6, 275-340.

³⁶ S. K. Burley; G. A. Petsko; *Adv. Protein Chem.*; **1988**, 39, 125-192.

complejación de muchos sistemas host-guest³⁷ o la agregación de porfirinas³⁸ por decir unos cuantos.

Desde entonces han sido objeto de un profundo estudio por lo que varios han sido los modelos descritos para explicar estas interacciones. Desde sus inicios se propuso un modelo solvofóbico donde el apilamiento- π se debía a efectos entrópicos.³⁹ Posteriormente, se sugirió que la fuerte atracción se debía a la interacción electrónica entre un dador y un aceptor de electrones. También se habló del modelo de carga atómica que surge de la distribución anisotrópica de los sistemas π .⁴⁰ Hasta llegar a un modelo electrostático simple que explica muchas de las observaciones experimentales anteriores, aunque con algunos matices puesto que los términos comúnmente utilizados "apilamiento- π " e "interacciones π " se suelen usar en exceso, y en realidad no son significativos.⁴¹

³⁷ El modelo host-guest es la terminología inglesa para referirse a el modelo receptor-sustrato. En esta tesis se optará por la terminología inglesa cada vez que se haga alusión alguna de estas moléculas. **[a]** B. Askew; P. Ballester; C. Buhr; K. S. Jeong; S. Jones; K. Parris; K. Williams; J. Rebek; *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, 3, 1082-1090. **[b]** S. C. Zimmerman; C. M. VanZyl; G. S. Hamilton; *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, 111, 1373-1381. **[c]** T. J. Shepodd; A. Petti; D. A. Dougherty; *J. Am. Chem. Soc.*; **1988**, 110, 1983-1985. **[d]** S. B. Ferguson; F. Diederich; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1986**, 25, 1127-1129. **[e]** F. Diederich; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1988**, 27, 362-386. **[f]** J. Jazwinski; A. J. Blacker; J.-M. Lehn; M. Cesario; J. Guilhem; C. Pascard; *Tetrahedron Lett.*; **1987**, 28, 6057-6060. **[g]** R. E. Sheridan; H. W. Whitlock; *J. Am. Chem. Soc.*; **1988**, 110, 4071-4073. **[h]** H.-J. Schneider; T. Blatter; S. Simova; I. Theis; *Chem. Commun.*; **1989**, 580-581. **[i]** J. Y. Ortholand; A. Z. Slawin; N. Spencer; J. F. Stoddart; D. J. Williams; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1989**, 1394-1395.

³⁸ C. A. Hunter; J. K. M. Sanders; *J. Am. Chem. Soc.*; **1990**, 112, 5525-5534.

³⁹ **[a]** H.-J. Schneider; K. Philippi; J. Pdhlmann; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1984**, 23, 908-910. **[b]** J. Canceill; L. Lacombe; A. Collet; *Chem. Commun.*; **1987**, 219-211. **[c]** A. R. Fersht; *Enzyme Structure and Mechanism*; Freeman: New York; **1985**; 293-310.

⁴⁰ A. V. Muehldorf; D. Van Engen; J. C. Warner; A. D. Hamilton; *J. Am. Chem. Soc.*; **1988**, 110, 6561-6562.

⁴¹ S. Grimme; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2008**, 47, 3430-3434.

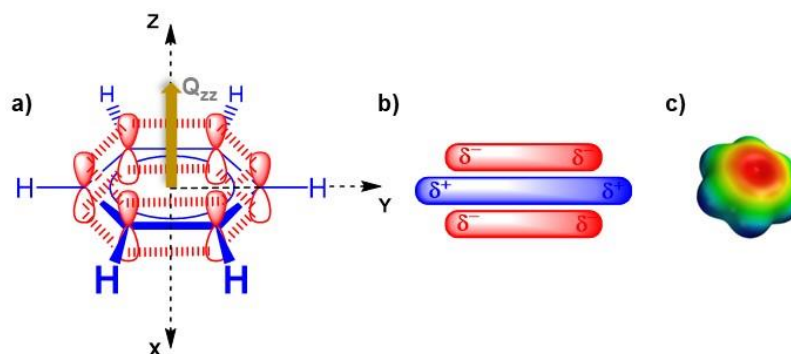


Figura 17. a) Representación de la disposición de los orbitales de molécula de benceno y de su vector momento cuadrupolar asociado, Q_{zz} . b) Esquema simplificado de la representación del apartado a, basada en bloques apilados. c) Dibujo de la molécula de benceno basado en cálculos moleculares. (Para todos los casos el color azul corresponde a zonas de deficiencia electrónica mientras que el rojo corresponde a zonas de elevada densidad electrónica).

En los sistemas π , las interacciones se suelen presentar de 4 formas geométricas características: apiladas en paralelo **PS**, desplazadas en paralelo **PD**, de borde a cara y en forma de "T", **Figura 18**.

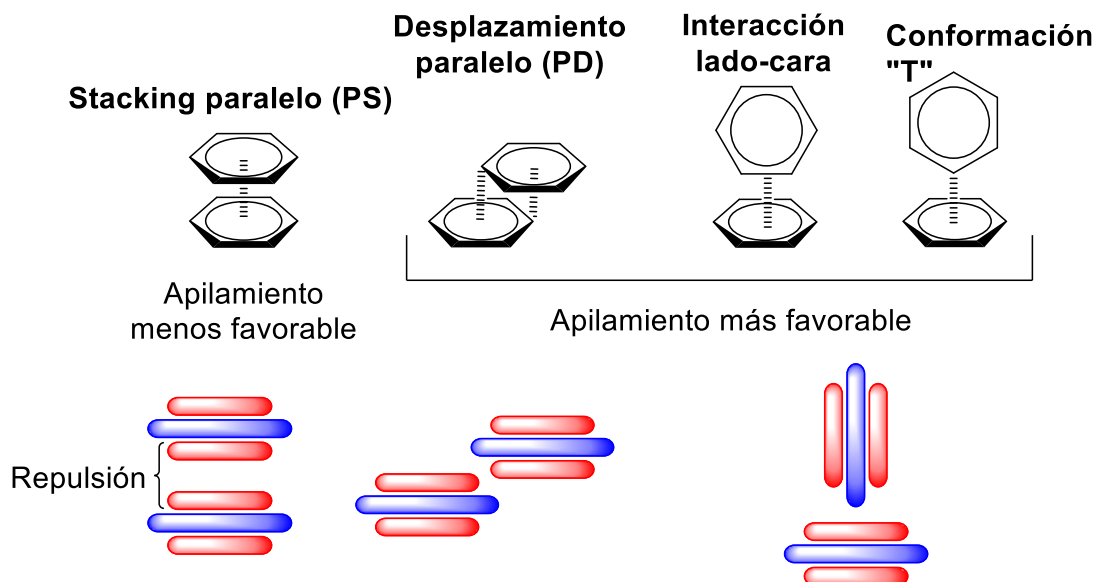


Figura 18. a) Representación geométrica de las diferentes interacciones que se pueden presentar entre sistemas aromáticos como el benceno.

Se ha encontrado que, para el dímero de benceno, las geometrías en forma de **T** y **PD** tienen aproximadamente la misma estabilidad energética unos -2,5 Kcal.mol⁻¹ mientras que **PS** tiene -1,6 Kcal.mol⁻¹.

Cualitativamente, esto se explica en base a la existencia de un momento cuadrupolar molecular cuyo origen corresponde a los 6 enlaces radiales C-H. Este viene definido por la componente z^2 del vector momento cuadrupolar, **Q_{zz}**. Lo que implica que las regiones de potencial electrostático negativo se encuentran por encima y por debajo del plano del anillo y las regiones de potencial positivo alrededor de la periferia del anillo, **Figura 17a**.

Por tanto, podremos considerar que las geometrías en forma de **T** y **PD** presentan una interacción entre regiones de potenciales opuestos, mientras que la **PS** es electrostáticamente repulsiva debido a una superposición de las zonas con potencial negativo.

Se ha visto que hay un efecto electrostático importante cuando se comparan las fuerzas de interacción de diferentes aromáticos sustituidos.

Hasta hace poco Hunter y Sanders argumentaban que la introducción de sustituyentes electrón-atrayentes en el sistema aromático podrían ocasionar efectos resonantes^{42,43,44,45} en el que las interacciones más desfavorecidas, como **PS** se fortalezcan debido a la disminución de la repulsión entre ellos y viceversa, aunque no dicen que la introducción de sustituyentes podría tener un efecto aditivo, **Figura 19**.

Más recientemente se ha visto que hay otros parámetros que influyen directamente en las interacciones aromáticas. En investigaciones sobre ciclofanos, Diederich, Castellanos y Meyer encontraron efectos termodinámicos

⁴² C. A. Hunter; C. M. R. Low; J. G. Vinter; C. Zonta; *J. Am. Chem. Soc.*; **2003**, *125*, 9936–9937.

⁴³ S. L. Cockroft; C. A. Hunter; K. R. Lawson; J. Perkins; C. J. Urch; *J. Am. Chem. Soc.*; **2005**, *127*, 8594–8595.

⁴⁴ F. Cozzi; M. Cinquini; R. Annunziata; T. Dwyer; J. S. Siegel; *J. Am. Chem. Soc.*; **1992**, *114*, 5729–5733.

⁴⁵ F. Cozzi; R. Annunziata; M. Benaglia; M. Cinquini; L. Raimondi; K. K. Baldrige; J. S. Siegel; *Org. Biomol. Chem.*; **2003**, *1*, 157-162.

causados por el disolvente.⁴⁶ Al igual que estudios de Gellman⁴⁷ y Newcomb,⁴⁸ donde se observa la tendencia de apilamiento en medio acuoso para un sistema compuesto por una bis-adenina y un bis-naftilo conectados por un enlazador flexible.

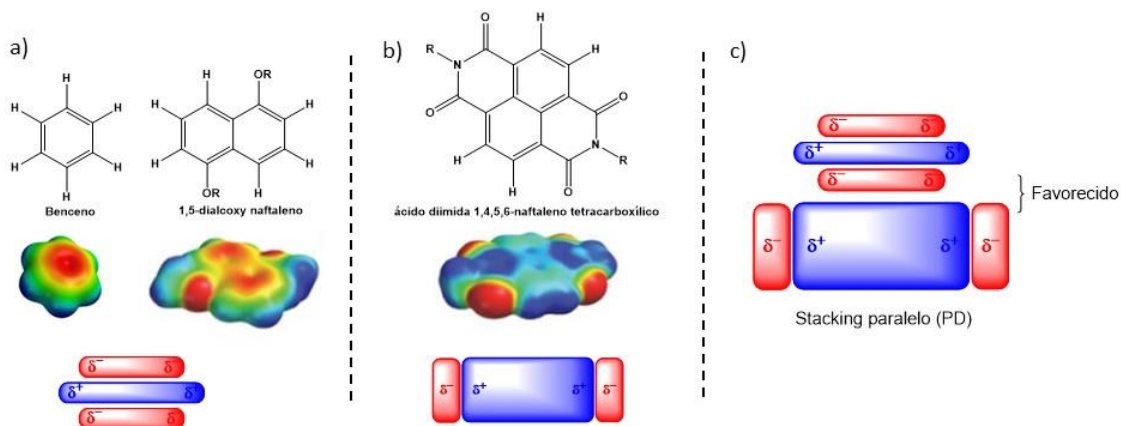


Figura 19. **a)** Anillos aromáticos ricos en electrones. **b)** Anillos aromáticos pobres en electrones. **c)** Stacking paralelo entre un anillo aromático rico en electrones y otro pobre.

Esto se explica diciendo que cuando las interacciones disolvente-disolvente son más fuertes que las de disolvente-aromático, las moléculas de disolvente se excluyen del mismo y se “obliga” a que las moléculas aromáticas tiendan a apilarse. Este fenómeno se acentúa en el caso de moléculas de disolvente más polares.

1.3.4.2. Interacciones catión- π

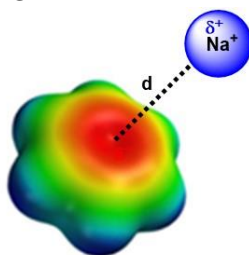


Figura 20. Cation sodio a una distancia d determinada, en la perpendicular del anillo aromático de benceno.

⁴⁶ E. A. Meyer; R. K. Castellano; F. Diederich; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2003**, 42, 1210–1250.

⁴⁷ L. F. Newcomb; S. H. Gellman; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11, 4993–4994.

⁴⁸ S. Gellman; *Acc. Chem. Res.*; **1998**, 31, 173–180.

Este tipo de interacciones se conocían desde hace tiempo puesto que suelen ser más significativas que las interacciones de apilamiento π .^{49,50} Las interacciones catión- π han sido reconocidas por una amplia gama de campos en química y biología.⁵¹

Se ha demostrado que el origen de la interacción catión- π no covalente es fundamentalmente electrostático, ya que un catión cargado positivamente interactúa con la nube electrónica de sistemas- π neutrales.⁵² En 1981, Kebarle encontró que los cationes alcalinos presentan una tendencia atractiva a interactuar con compuestos aromáticos.⁵³ En este sentido los metales se disponen perpendicularmente al anillo de benceno, sobre el eje C_6 del mismo, **Figura 20.**

Debido a la fortaleza de tales interacciones se espera que estas tengan una fuerte influencia en el control estructural vecino. La fuerza de esta interacción dependerá tanto de la naturaleza del grupo π como de los sustituyentes presentes, como en el caso de heterociclos de nitrógeno, azinas, etc.⁵⁴

Se ha visto cualitativamente, mediante mapas de potencial electrostático que la sustitución del anillo con grupos electrón-donantes hacen que el momento cuadrupolar Q_{zz} sea más negativo por lo que las nubes electrónicas por encima y por debajo del anillo se vean más fortalecidas y se prediga una mayor

⁴⁹ C. A. Hunter; J. K. M. Sanders; *J. Am. Chem. Soc.*; **1990**, *112*, 5525.

⁵⁰ M. O. Sinnokrot; E. F. Valeev; C. D. Sherrill; *J. Am. Chem. Soc.*; **2002**, *124*, 10887.

⁵¹ [a] J. C. Ma; D. A. Dougherty; *Chem. Rev.*; **1997**, *97*, 1303–1324. [b] D. A. Dougherty; *Acc. Chem. Res.*; **2013**, *46*, 885–893. [c] A. S. Mahadevi; G. N. Sastry; *Chem. Rev.*; **2013**, *113*, 2100–2138. [d] D. A. Dougherty; *Science*; **1996**, *271*, 163–168. [e] S. K. Burley; G. A. Petsko; *FEBS Lett.*; **1986**, *203*, 139–143. [f] N. S. Scrutton; A. R. Raine; *Biochem. J.*; **1996**, *319*, 1–8. [g] D. A. Dougherty; *J. Org. Chem.*; **2008**, *73*, 3667–3673. [h] D. A. Dougherty; *Chem. Rev.*; **2008**, *108*, 1642–1653. [i] E. A. Meyer; R. K. Castellano; F. Diederich; *Angew. Chem., Int. Ed.*; **2003**, *42*, 1210–1250. [j] L. M. Salonen; M. Ellermann; F. Diederich; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2011**, *50*, 4808–4842. [k] G. W. Gokel; S. L. DeWall; E. S. Meadows; *Eur. J. Org. Chem.*; **2000**, 2967–2978.

⁵² [a] A. S. Reddy; G. N. Sastry; *J. Phys. Chem. A*; **2005**, *109*, 8893. [b] G. W. Gokel; S. L. De Wall; E. S. Meadows; *Eur. J. Org. Chem.*; **2000**, 2967. [c] G. W. Gokel; L. J. Barbour; S. L. De Wall; E. S. Meadows; *Coord. Chem. Rev.*; **2001**, *222*, 127.

⁵³ J. Sunner; K. Nishizawa; P. Kebarle; *J. Phys. Chem.*; **1981**, *85*, 1814–1820.

⁵⁴ S. Tsuzuki; M. Mikami; S. Yamada; *J. Am. Chem. Soc.*; **2007**, *129*, 8656–8662.

interacción catión- π . Aunque parece ser que el tamaño del sistema aromático influye más significativamente que la sustitución del mismo. Además, hay casos en los que esta fortaleza se pueda ver afectada, dependiendo de la naturaleza con la que se coordina el catión por lo que el rango que abarcan es bastante extenso. Como las interacciones electrostáticas y de inducción son las fuerzas predominantes en esta interacción catión- π , la distancia intermolecular no se ve afectada y podría ser incluso más grande que la propia distancia de interacción orbital.

Desde que se propuso el término "interacción catión- π " en 1990⁵⁵ Dougherty y colaboradores identificaron una gran cantidad de interacciones en sistemas modelo host-guest, como receptores macrocíclicos.⁵⁶ También se han demostrado la importancia de las interacciones catión- π en el transporte de cationes utilizando canales hidrófilos, que poseen una conformación activa y estable.⁵⁷

Otras estructuras como, criptofanos^{58,59} o calixarenos⁶⁰ han mostrado una fuerte habilidad para interaccionar con cationes, como el tetrametilamonio. Trabajos de Rebek⁶¹ y col. sobre receptores sintéticos con cavidades aromáticas profundas han presentado buenas interacciones con moléculas

⁵⁵ [a] D. A. Stauffer; R. E., Jr. Barrans; D. A. Dougherty; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1990**, 29, 915–918. [b] J. C. Ma; D. A. Dougherty; *Chem. Rev.*; **1997**, 97, 1303–1324. [c] D. A. Dougherty; *Acc. Chem. Res.*; **2013**, 46, 885–893.

⁵⁶ [a] P. C. Kearney; L. S. Mizoue; R. A. Kumpf; J. E. Forman; A. McCurdy; D. A. Dougherty; *J. Am. Chem. Soc.*; **1993**, 115, 9907. [b] R. A. Kumpf; D. A. Dougherty; *Science*; **1993**, 261, 1708. [c] D. A. Stauffer; R. E. Jr. Barrans; D. A. Dougherty; *J. Org. Chem.*; **1990**, 55, 2762. [d] J. E. Forman; R. E. Jr. Barrans; D. A. Dougherty; *J. Am. Chem. Soc.*; **1995**, 117, 9213. [e] S. Mecozzi; A. P. Jr. West; D. A. Dougherty; *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*; **1996**, 93, 10566. [f] S. M. Ngola; D. A. Dougherty; *J. Org. Chem.*; **1996**, 61, 4355. [g] S. M. Ngola; D. A. Dougherty; *J. Org. Chem.*; **1998**, 63, 4566. [h] J. P. Gallivan; D. A. Dougherty; *J. Am. Chem. Soc.*; **2000**, 122, 870. [i] A. McCurdy; L. Jimenez; D. A. Stauffer; D. A. Dougherty; *J. Am. Chem. Soc.*; **1992**, 114, 10314.

⁵⁷ M. E. Weber; E. K. Elliott; G. W. Gokel; *Org. Biomol. Chem.*; **2006**, 4, 83.

⁵⁸ C. Garcia; D. Humilière; N. Riva; A. Collet; J. Dutasta; *Org. Biomol. Chem.*; **2003**, 1, 2207.

⁵⁹ O. Perraud; V. Robert; H. Gornitzka; A. Martinez; J. Dutasta; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2011**, 50, 1.

⁶⁰ A. H. Tran; D. O. Miller; P. E. Georghiou; *J. Org. Chem.*; **2005**, 70, 1115.

⁶¹ P. Ballester; A. Shivanyuk; A. R. Far; J. Jr. Rebek; *J. Am. Chem. Soc.*; **2002**, 124, 14014.

biológicas cargadas positivamente, como la colina. Más recientemente, Rissanen⁶² y col. han estudiado la interacción de sales de alquilamonio con diferentes derivados del metil resorcinareno.

1.3.4.3. Interacciones anión- π

Las interacciones anión- π a diferencia de las catión- π han pasado desapercibidas durante mucho tiempo. Debido probablemente a que a priori esta interacción puede parecer contraintuitiva considerando que es de esperar una repulsión entre el anión y la nube electrónica π del areno. Schneider⁶³ fue quién inicialmente encontró evidencia experimental para estas interacciones. Posteriormente Mascal, Alkorta y Deyà mediante estudios computacionales introdujeron el término anión- π , explicando que era posible una interacción atractiva entre aniones y arenos deficientes electrónicamente.⁶⁴

Estos primeros avances surgen de las interacciones anión- π basadas en derivados de aromáticos heterocíclicos⁶⁵ como la piridina,⁶⁶ triazinas o tetrazinas,⁶⁷ ácidos cianúricos,⁶⁸ etc. También se emplearon sistemas neutros

⁶² H. Mansikkamäki; M. Nissinen; K. Rissanen; *CrystEngComm.*; **2005**, 7, 519.

⁶³ H. J. Schneider; F. Werner; T. Blatter; *J. Phys. Org. Chem.*; **1993**, 6, 590–594.

⁶⁴ D. Quiñero; C. Garau; C. Rotger; A. Frontera; P. Ballester; A. Costa; P. M. Deyà; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2002**, 41, 3389–3392.

⁶⁵ [a] B. L. Schottel; H. T. Chifotides; K. R. Dunbar; *Chem. Soc. Rev.*; **2008**, 37, 68–83. [b] P. Ballester; R. Vilar; *In Recognition of Anions*; Ed. Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, **2008**; Vol. 129. [c] P. Gamez; T. J. Mooibroek; S. J. Teat; J. Reedijk; *Acc. Chem. Res.*; **2007**, 40, 435–444.

⁶⁶ D. Quiñero; A. Frontera; P. M. Deyà; *ChemPhysChem.*; **2008**, 9, 397–399.

⁶⁷ [a] M. Mascal; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2006**, 45, 2890–2893. [b] Q. He; Z. T. Huang; D. X. Wang; *Chem. Commun.*; **2014**, 50, 12985–12988. [c] I. A. Gural'skiy; D. Escudero; A. Frontera; P. V. Solntsev; E. B. Rusanov; A. N. Chernega; H. Krautscheid; K. V. Domasevitch; *Dalton Transactions*; **2009**, 2856–2864.

⁶⁸ [a] M. Mascal; I. Yakovlev; E. B. Nikitin; J. C. Fettinger; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2007**, 46, 8782–8784. [b] A. Frontera; F. Sączewski; M. Gdaniec; E. Dziemidowicz-Borys; A. Kurland; P. M. Deyà; D. Quiñero; C. Garau; *Chem. Chem. Eur. J.*; **2005**, 11, 6560–6567.

con diferentes sustituyentes basados en cianobenceno,⁶⁹ nitrobenzeno⁷⁰ o naftaleno diimida.⁷¹ Estudios recientes, tanto computacionales como experimentales han demostrado la relevancia de este tipo de interacciones anión- π ^{72, 73, 74, 75} así como el papel tan importante que presenta en infinidad de procesos biológicos.^{76, 77, 78}

Pero en comparación con las interacciones catión- π , los requisitos geométricos no son tan restrictivos lo que hace que se presenten más diversidad de formas de interacción que las catión- π , aunque estas sean más débiles, **Figura 21**.

⁶⁹ [a] B. Han; J. Lu; J. K. Kochi; *Cryst. Growth Des.*; **2008**, *8*, 1327–1334. [b] O. B. Berryman; V. S. Bryantsev; D. P. Stay; D. W. Johnson; B. P. Hay; *J. Am. Chem. Soc.*; **2007**, *129*, 48–58.

⁷⁰ [a] L. Adriaenssens; C. Estarellas; A. Vargas Jentzsch; M. Martinez Belmonte; S. Matile; P. Ballester; *J. Am. Chem. Soc.*; **2013**, *135*, 8324–8330. [b] G. Gil-Ramírez; E. C. Escudero-Adán; J. Benet-Buchholz; P. Ballester; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4114–4118. [c] O. B. Berryman; A. C. Sather; B. P. Hay; J. S. Meisner; D. W. Johnson; *J. Am. Chem. Soc.*; **2008**, *130*, 10895–10897.

⁷¹ [a] K. Fujisawa; C. Beuchat; M. Humbert-Droz; A. Wilson; T. A. Wesolowski; J. Mareda; N. Sakai; S. Matile; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2014**, *53*, 11266–11269. [b] Y. Zhao; Y. Domoto; E. Orentas; C. Beuchat; D. Emery; J. Mareda; N. Sakai; S. Matile; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2013**, *52*, 9940–9943. [c] Y. Zhao; N. Sakai; S. Matile; *Nat. Commun.*; **2014**. [d] J. Mareda; S. Matile; *Chem. - Eur. J.*; **2009**, *15*, 28–37. [e] S. Guha; S. Saha; *J. Am. Chem. Soc.*; **2010**, *132*, 17674–17677. [f] S. Saha; B. Akhuli; I. Ravikumar; P. S. Lakshminarayanan; P. Ghosh; *CrystEngComm.*; **2014**, *16*, 4796–4804.

⁷² A. Frontera; P. Gamez; M. Mascal; T. J. Mooibroek; J. Reedijk; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2011**, *50*, 9564–9583.

⁷³ B. L. Schottel; H. T. Chifotides; K. R. Dunbar; *Chem. Soc. Rev.*; **2008**, *37*, 68–83.

⁷⁴ P. Gamez; T. J. Mooibroek; S. J. Teat; J. Reedijk; *Acc. Chem. Res.*; **2007**, *40*, 435–444.

⁷⁵ A. Bauzá; P. M. Deyà; A. Frontera; *In Noncovalent Forces*; S. Scheiner, Ed.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, **2015**; Vol. 19.

⁷⁶ V. Philip; J. Harris; R. Adams; D. Nguyen; J. Spiers; J. Baudry; E. E. Howell; R. J. Hinde; *Biochemistry*, **2011**, *50*, 2939–2950.

⁷⁷ S. Chakravarty; Z. Z. Sheng; B. Iverson; B. Moore; *FEBS Lett.*; **2012**, *586*, 4180–4185.

⁷⁸ C. Estarellas; A. Frontera; D. Quiñero; P. M. Deyà; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2011**, *50*, 415–418.

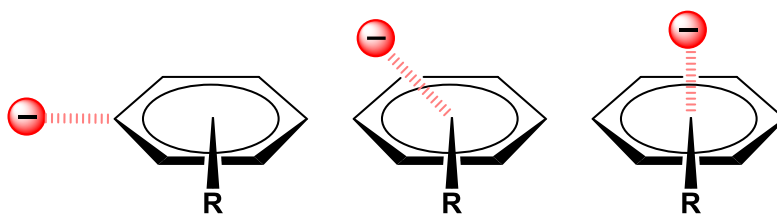


Figura 21. Representación de diferentes sistemas geométricos para la interacción anión- π .

La naturaleza de estas interacciones se les atribuye a efectos electrostáticos y de polarización, que son descritos por la componente Q_{zz} del momento cuadrupolar del areno. Dicho esto, Frontera ⁷⁹ y col. demostraron computacionalmente que la variación de uno de estos efectos implicaba un efecto compensatorio general sobre el areno. Como la polarizabilidad tiene un papel importante en estas interacciones, la naturaleza del anión es determinante. Así, por ejemplo, los aniones más pequeños inducen una mayor polarización o aniones como NO_3^- al ser planos pueden beneficiarse mediante una interacción π - π adicional.

Por otra parte, a la introducción de sustituyentes electrón-atrayentes que contribuyen a obtener un valor de Q_{zz} más positivo y por tanto una mejor polarizabilidad se le han sumado interacciones directas descritas por el modelo de Wheeler-Houk, ⁸⁰ en el que se dice que un anión experimenta interacciones directas y estabilizadoras con los dipolos de los enlaces C-X ubicados en la periferia del areno.^{81, 82}

Matile⁸³ demostró la capacidad estabilizadora de las interacciones anión- π mediante un sistema modelo, construido a partir de una naftalenodiimida (NDI) y

⁷⁹ A. Frontera; F. Saczewski ; M. Gdaniec; E. Dziemidowicz-Borys; A. Kurland; P. M. Deyà ; D. Quiñero; C. Garau; *Chem. Eur. J.*; **2005**, *11*, 6560 – 6567.

⁸⁰ S. E. Wheeler; K. N. Houk; *J. Am. Chem. Soc.*; **2008**, *130*, 10854–10855.

⁸¹ T. Lu; S. E. Wheeler; *Org. Lett.*; **2014**, *16*, 3268–3271.

⁸² S. E. Wheeler; J. W. G. Bloom; *Chem. Commun.*; **2014**, *50*, 11118–11121.

⁸³ [a] Y. Zhao; Y. Domoto; E. Orentas; C. Beuchat; D. Emery; J. Mareda; N Sakai; S. Matile; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2013**, *52*, 9940 –9943. [b] Y. Zhao; N. Sakai; S. Matile; *Nat. Commun.*; **2014**, *5*,

un malonato situado cerca de la superficie aromática. Mediante la introducción de diferentes sustituyentes electrón atrayentes en la periferia de la NDI se vio que el momento cuadrupolar se hizo notablemente más positivo reforzándose así la interacción anión- π entre el NDI y el malonato y contribuyendo al reajuste de su pK_a . Esta tendencia se correlacionó con la capacidad de la superficie NDI para atraer hacia ella las bases conjugadas de enolato.

Un campo de investigación bastante importante que se basa en el uso de este tipo de interacciones anión- π , corresponde al diseño de receptores de aniones y canales de transporte.^{84, 85, 86} Pues es incuestionable el papel fundamental de los aniones en diversidad de fenómenos bioquímicos.^{87, 88, 89, 90, 91}

1.3.4.4. Interacciones CH- π

Estas interacciones consideradas como débiles enlaces de hidrógeno fueron principalmente estudiadas a partir de la primera mitad del siglo XX. Tamres mediante la comparación de medidas calorimétricas de compuestos aromáticos con cloroformo y tetracloruro de carbono (ácidos protónicos relativamente débiles), vio que los aromáticos se comportan como donantes de electrones en la formación del enlace de hidrógeno.⁹² En 1960, Pimentel y McClellan⁹³ fueron

3911. [c] Y. Zhao; S. Benz; N. Sakai; S. Matile; *Chem. Sci.*; **2015**, *6*, 6219–6223. [d] Y. Zhao; Y. Cotellet; A. J. Avestro; N. Sakai; S. Matile; *J. Am. Chem. Soc.*; **2015**, *137*, 11582–11585.

⁸⁴ J. Luo; Y-F. Ao; C. Malm; J. Hunger; Q-Q. Wang; D-X. Wang; *Dalton trans.*; **2018**, *47*, 7883-7887.

⁸⁵ R. E. Dawson; A. Hennig; D. P. Weimann; D. Emery; V. Ravikumar; J. Montenegro; T. Takeuchi; S. Gabutti; M. Mayor; J. Mareda; C. A. Schalley; S. Matile; *Nat. Chem.*; **2010**, *2*, 533–538.

⁸⁶ N. Sakai; J. Mareda; E. Vauthey; S. Matile; *Chem. Commun.*; **2010**, *46*, 4225–4237.

⁸⁷ P. A. Gale; *Chem. Commun.*; **2011**, *47*, 82–86.

⁸⁸ M. Wenzel; J. R. Hiscock; P. A. Gale; *Chem. Soc. Rev.*; **2012**, *41*, 480–520.

⁸⁹ P. A. Gale; C. Caltagirone; *Chem. Soc. Rev.*; **2015**, *44*, 4212–4227.

⁹⁰ A. Caballero; F. Zapata; P. D. Beer; *Coord. Chem. Rev.*; **2013**, *257*, 2434–2455.

⁹¹ P. A. Gale; N. Busschaert; C. J. E. Haynes; L. E. Karagiannidis; I. L. Kirby; *Chem. Soc. Rev.*; **2014**, *43*, 205–241.

⁹² M. Tamres; *J. Am. Chem. Soc.*; **1952**, *74*, 3375–3378.

⁹³ G. C. Pimentel; A. L. McClellan; *The Hydrogen Bond*, W. H. Freeman, San Francisco, **1960**.

los pioneros en proponer la existencia de este enlace de hidrógeno entre un grupo funcional (A-H) y un átomo o grupo de átomos (B) que interacciona con el hidrógeno unido covalentemente a A. Este átomo B puede ser propio de la molécula y verse involucrado por ejemplo en fenómenos de asociación o proceder de otra molécula, **Figura 22**.

Nishio e Hirota hicieron una clasificación en 4 categorías para el enlace de hidrógeno,⁹⁴ atendiendo al principio de ácidos y bases blandos y duros de Pearson.⁹⁵ La primera corresponde a los convencionales enlaces de hidrógeno. La segunda a los enlaces de hidrógeno X-H/ π , luego los enlaces de hidrógeno C-H/ n (n electrones del par solitario) y, por último, los enlaces de hidrógeno CH- π . Los tres primeros presentan una fuerte contribución electrostática, mientras que, en el caso del enlace de hidrógeno CH- π la energía de dispersión es muy importante, sobre todo en los casos en los que se involucran sp^3 - y sp^2 -CH como donantes de CH, es por ello que esta interacción juega un papel importante en los medios polares y próticos. También, la introducción de un grupo electrón-atrayente, tipo halógeno hace que se refuerce la intensidad de la interacción. Aunque esto no quiere decir que la fuerza del enlace de hidrógeno sea equiparable a las fuerzas de Van der Waals.

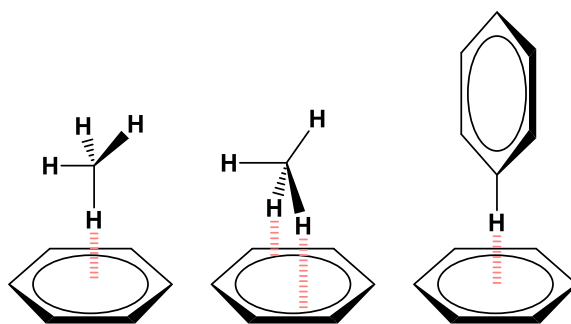


Figura 22. Representación de varios sistemas geométricos para la interacción enlace de hidrógeno CH- π

⁹⁴ M. Nishio; M. Hirota; *Tetrahedron*; **1989**, 45, 7201–7245.

⁹⁵ R. G. Pearson; *Science*; **1966**, 151, 172–177.

Estudios con derivados del calixareno ⁹⁶ y de ciclotriveratrilenos ⁹⁷ realizados por Atwood y col. demuestran que disolventes halogenados como el CHCl₃ o CH₂Cl₂ pueden perturbar la interacción del C₆₀ sobre el receptor gracias a los grupos CH activados.

También Davis y col.⁹⁸ observaron que la introducción de disolventes orgánicos polares como MeOH o DMSO disminuyen la constante de afinidad de carbohidratos ya que los grupos metilo de estos compiten con las uniones CH de los grupos axiales de los carbohidratos con los receptores aromáticos.

La direccionalidad es un requisito para el enlace de hidrógeno CH-π, que lo distingue de la mera fuerza de dispersión de London. La dependencia de un sistema de interacción sigue el orden de la fuerza: cuanto más fuerte es el enlace, más fuerte es la tendencia a la linealidad.^{99, 100} Una característica destacada del enlace de hidrógeno CH-π es que funciona de manera cooperativa. En la mayoría de los casos, varios grupos CH interactúan simultáneamente con el anillo aromático de benceno. Un caso curioso es el estudiado por S. Toyota y col.¹⁰¹ que corresponde a un anillo cíclico de antraceno, llamado nano-saturn capaz de complejar en su parte central fullereno C₆₀ mediante interacciones CH-π.

1.3.5. Otras interacciones

Para finalizar esta sección y aunque en la mayoría de los casos no se tienen en cuenta puesto que suelen ser prácticamente despreciables frente al resto de las

⁹⁶ J. L. Atwood, G. A. Koutsantonis; C. L. Raston; *Nature*; **1994**, 368, 229–231.

⁹⁷ J. W. Steed, P. C. Junk, J. L. Atwood, M. J. Barnes, C. L. Raston; R. S. Burkhaller; *J. Am. Chem. Soc.*; **1994**, 116, 10346–10347.

⁹⁸ Y. Ferrand; E. Klein; N. P. Barwell; M. P. Crump; J. Jiménez-Barbero; C. Vicent; G. J. Boons; S. Ingale; A. P. Davis; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2009**, 48, 1775–1779.

⁹⁹ G. R. Desiraju; T. Steiner; *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford Univ. Press, Oxford; **1999**, ch. 2 and 3.

¹⁰⁰ T. Steiner; G. R. Desiraju; *Chem. Commun.*; **1998**, 891–892.

¹⁰¹ Y. Yamamoto; E. Tsurumaki; K. Wakamatsu; S. Toyota; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2018**, 57, 8199–8202.

interacciones, hay que tener en cuenta interacciones como la S- π , entre un átomo de S y un anillo aromático, que aparecen en algunos casos en proteínas con restos azufrados¹⁰² o incluso la interacción entre fluoruros orgánicos y grupos amida.¹⁰³

1.3.6. Efecto hidrofóbico

Fenómenos tan simples como, la evidente falta de afinidad entre el aceite y el agua, la sencillez con la que una gota de lluvia se desliza por una hoja o incluso la capacidad de las moléculas lipídicas de los glóbulos rojos para formar bicapas,¹⁰⁴ **Figura 23**, condujeron a la cuestión de que si la falta de afinidad del aceite por el agua se debía a la afinidad del aceite por el aceite o por contrario a la del agua por el agua.^{105,106}



Figura 23. Imagen de gota de agua adquiriendo una forma esférica para minimizar el contacto con la hoja hidrofóbica

Sea como sea, una definición bastante rotunda sería que, una sustancia es hidrofóbica si no es miscible con el agua. Básicamente la hidrofobicidad ocurre cuando la molécula en cuestión no es capaz de interactuar con las moléculas de agua ni por interacciones ión-dipolo ni mediante puentes de hidrógeno. En

¹⁰² M. L. Ludwig; K. A. Patridge; A. L. Metzger; M. M. Dixon; M. Eren; Y. Feng; R. P. Swenson; *Biochemistry*, **1997**, 36, 1259–1280.

¹⁰³ F. Hof; D. M. Scofield; W. B. Schweizer; F. Diederich; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2004**, 43, 5056-5059.

¹⁰⁴ E. Gorter; F. Grendel; *J. Exp. Med.*; **1925**, 41, 439.

¹⁰⁵ K. J. Palmer; *J. Phys. Chem.*; **1944**, 48, 12.

¹⁰⁶ P. Debye; *Ann. N Y Acad. Sci.*; **1949**, 51, 575.

este sentido las moléculas de agua que rodean la periferia de la molécula apolar en cuestión se orientan y asocian creando una especie de caja de agua con una estructura cristalina similar a la del hielo. Una manera más precisa de describir esto sería en base a conceptos termodinámicos de transferencia de estos compuestos apolares, ya sea desde su estado líquido o de una solución en un disolvente apolar, al agua. Para ello se debe tener en cuenta la ecuación de la variación de la energía de Gibbs para un proceso a temperatura y presión constantes.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \qquad \text{Ecuación 1}$$

Se observa que son dos factores termodinámicos a tener en cuenta, uno es ΔH (entalpía) y el otro ΔS (entropía).

Considerando el caso anterior en el que introducimos una molécula apolar, sea por ejemplo benceno, en un disolvente polar como el agua. El término entálpico podría considerarse despreciable frente al entrópico ya que el ordenamiento de las moléculas de agua para rodear el benceno implica que disminuya la entropía del agua y como en este caso la temperatura la suponemos constante, el término $-T\Delta S$ también disminuye por lo que el sistema tiende a expulsar el benceno para volver a su estado inicial.

Extrapolando esto a un proceso de reconocimiento molecular entre por ejemplo el sitio activo de una enzima y su sustrato, podemos decir que la interacción entre ellos se ve favorecida por lo que la entalpía será una condición fuertemente energética ya que el bolsillo de la enzima suele ser hidrofóbico y tiende a no interaccionar con el agua, aunque hay casos en los que hay moléculas de agua implicadas en la interacción enzima-sustrato. Mientras que por otro lado al expulsar esas moléculas de agua desde el interior del centro activo hacia fuera aumenta el término entrópico del agua circundante haciendo todo esto que la energía de Gibbs a temperatura y presión constantes disminuya.

1.4. Reconocimiento molecular

La química supramolecular ha experimentado un gran desarrollo gracias al estudio y el entendimiento de las interacciones intermoleculares no-covalentes. Además de manera paralela ha servido para comprender mejor multitud de

estructuras complejas y procesos biológicos que se encuentran en la naturaleza. De hecho, una familia de estas estructuras o moléculas biológicas que llevan a cabo procesos bioquímicos muy importantes son las enzimas, las cuales reconocen selectivamente a un sustrato determinado y se unen a él para realizar una acción concreta, mediante interacciones no covalentes. Este hecho sobre el reconocimiento molecular fue planteado por primera vez, por Emil Fischer ¹⁰⁷, quién investigó diferentes complejos enzima-sustrato, proponiendo el modelo de llave-cerradura al ensamblaje entre ellos, siendo la llave el sustrato y la cerradura, la enzima, **Figura 24**.

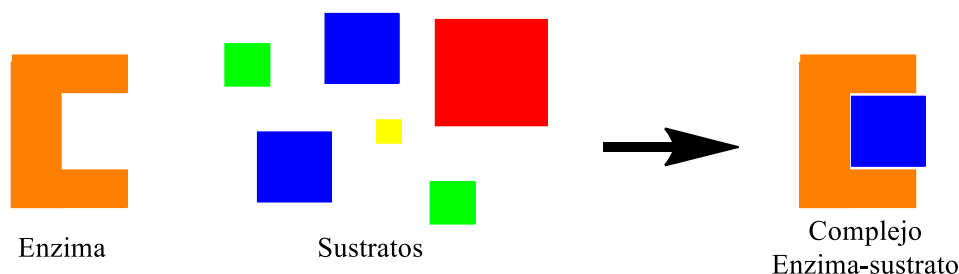


Figura 24. Representación del complejo enzima-sustrato propuesto por Emil Fischer.

Esta asociación de reconocimiento, como ya se ha dicho previamente resulta vital en diversidad de procesos biológicos tales como el transporte de moléculas a través de las membranas, las reacciones inmunes debido a procesos infecciosos, entre otros. Indagando más en este tema hay que decir que debe existir complementariedad geométrica tanto en la forma como en el tamaño del sustrato y el correspondiente centro activo del receptor. Este ensamblaje debido a las interacciones enzima-sustrato corresponde a un equilibrio termodinámico al que se le asocia una energía libre de Gibbs, ΔG^0 , la cual teóricamente podría ser positiva o negativa, dependiendo de la energía relativa de las dos contribuciones termodinámicas, la entálpica y la entrópica. **Ecuación 1**

Considerando el equilibrio:



¹⁰⁷ E. Fischer; *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*; **1894**, 27, 2985.

donde **R** es el receptor, **S** el sustrato y **R-S** el complejo formado entre ellos la constante de asociación corresponde a:

$$K_a = \frac{[R-S]^p}{[R]^r[S]^s} \quad \text{Ecuación 3}$$

donde **K_a** puede relacionarse con la energía libre mediante la **Ecuación 4**:

$$\Delta G^0 = -RT \ln K_a \quad \text{Ecuación 4}$$

Podemos deducir que para un valor grande de **K_a** las moléculas de **R** y **S** interactúan fuertemente para formar el complejo **R-S**. Y de manera análoga se puede decir que el cambio en la energía libre del proceso disminuye, siendo así un proceso que ocurre de manera favorable a temperatura y presión constantes.

Esta energía de enlace del complejo formado, depende de la contribución de cada una de las energías que representan a los diferentes tipos o fenómenos de interacción responsables del ensamble **R-S**. Fenómenos como cooperatividad, efecto quelato, macrociclación, rigidez estructural, entre otros, pueden tener una contribución positiva al cambio entrópico haciéndose este más negativo y por tanto aumentando la estabilidad de la interacción **R-S**.

1.5. Receptores moleculares

La naturaleza siempre ha sido fuente de inspiración para los químicos, pues durante millones de años esta ha actuado como criba de diversidad de moléculas, estructuras y aglomerados que responden para una función determinada, seleccionando obviamente las más eficientes. Observaciones de este hecho, han permitido que el campo del reconocimiento molecular de iones o moléculas biológicas por receptores moleculares sintéticos se haya convertido en una de las áreas más importantes en la química supramolecular debido al papel tan importante que juegan los iones y las moléculas en diversidad de procesos bioquímicos. No obstante, y a pesar del enorme progreso logrado en este campo, el reconocimiento selectivo de iones o moléculas específicas sigue siendo un verdadero desafío, especialmente en agua y medios biológicos.

Hay multitud de posibilidades a la hora de diseñar un sistema molecular, ya que se tendrán que tener en cuenta las interacciones no covalentes implicadas entre dicho sistema receptor y el sustrato, además de la geometría estructural y el tamaño de ambos. Los factores más importantes a tener en cuenta y que afectan al reconocimiento son diversos: la complementariedad y cooperatividad, el efecto quelato y macrocíclico, la preorganización y los efectos cinéticos y termodinámicos, son las más importantes.

Dicho esto, se puede decir que cuando un receptor se une a un sustrato entre ellos debe existir complementariedad geométrica y electrónica, es decir, que los volúmenes tridimensionales de ambas estructuras sean adecuados para su interacción mutua. Considerando que pueden ser varias estas interacciones. Si el sustrato presentase dos o más sitios de unión al receptor, estos podrían cooperar entre ellos. A este fenómeno se le denomina cooperatividad, si la estabilidad global del complejo formado es mayor que la suma de las energías relativas de las interacciones entre el receptor y los varios sitios de unión del sustrato, entonces se considera que hay una cooperatividad positiva. Contrariamente, si los efectos estéricos y/o electrónicos entre receptor y sustrato son desfavorables y causan que la energía libre de unión general para el complejo formado sea menor que suma de sus partes individuales, entonces hay una cooperatividad negativa. La cooperatividad del sitio de unión entre la interacción receptor-sustrato se puede considerar como una generalización del efecto quelato, correspondiente a la química de coordinación clásica. El efecto quelato se relaciona con la observación de que los complejos metálicos de ligandos tridentados son significativamente más estables que los que contienen ligandos bidentados, y así sucesivamente. La estabilidad que presentan los complejos de quelatos en solución puede atribuirse a efectos termodinámicos y cinéticos.

Otra manera de contribuir a la disminución de la energía libre sería mediante un diseño adecuado del receptor, es decir, que se minimizen los aspectos conformacionales y electrostáticos de las interacciones sustrato-receptor. Esto se consigue con el llamado efecto macrocíclico. Este efecto se relaciona no solo con la quelación del sustrato por diferentes sitios de unión, sino también con la organización de esos sitios en el espacio antes de la unión del huésped, es decir,

la organización previa o preorganización, de esta forma la energía no se emplea en el simple hecho de envolver el sustrato, sino que forma parte de la ganancia entrópica. Se podría decir por tanto que, si una molécula no sufre un cambio drástico en su conformación durante el proceso de unión sustrato-receptor entonces existe una preorganización.

El disolvente juega un papel fundamental en este proceso de unión receptor-sustrato puesto que hay disolventes con capacidad coordinante capaces de competir con el propio sustrato por el centro de unión. O por contrario favorecer la unión entre ellos mediante algún tipo de unión de refuerzo, que disminuya la energía libre del proceso. Pero obviando estos efectos ocasionados por el disolvente se podría decir que, el proceso de unión sustrato receptor se divide en dos etapas. La energía libre global de complejación representa la diferencia entre la energía de reorganización desfavorable y la energía de unión favorable. Si la energía de reorganización es grande, entonces la energía libre total se reduce, desestabilizando el complejo. Si el huésped está preorganizado, esta energía de reordenamiento es pequeña. Una consecuencia lógica de esto corresponde con la cinética de unión del sustrato. Los receptores rígidamente preorganizados pueden tener dificultades significativas al pasar por un estado de transición de complejación y, por lo tanto, tienden a exhibir una cinética de unión más lenta con el sustrato. Sin embargo, los receptores conformacionalmente más móviles pueden adaptarse rápidamente a las condiciones cambiantes, y tanto la complejación como la descomplejación son más rápidas.

1.6. Sistemas moleculares complejos

La evolución de nuestro nivel de vida, de la misma manera que el continuo progreso requerido por nuestra sociedad ha hecho que cada vez se reclamen nuevos sistemas con una mejor eficiencia y funcionalidad. Por esta razón, la química actual ha experimentado recientemente un enorme progreso en nuevos campos transversales, como la nanotecnología o la ciencia de materiales. Y por supuesto, este cambio ha permitido nuevos nichos susceptibles de estudio que aún están prácticamente inexplorados.

De la misma manera la evolución de la informática y el desarrollo de superordenadores está permitiendo calcular y desarrollar nuevas estructuras, que hace relativamente poco tiempo eran imposibles.

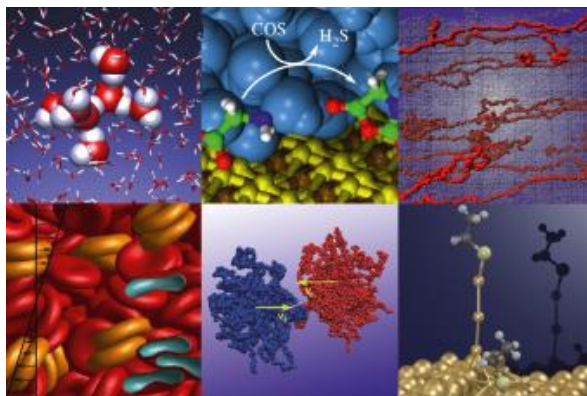


Figura 25. Sistemas moleculares complejos. Imagen tomada de IAS Winter School; 5 – 9 March 2012. Forschungszentrum Jülich. Hierarchical Methods for Dynamics in Complex Molecular Systems.

Actualmente, existe una creciente investigación para la síntesis de nanosistemas capaces de realizar una o varias funciones. Un ejemplo de ellos, podrían ser las cápsulas o cajas moleculares que podrían actuar como transportadores de iones o moléculas de interés biológico.¹⁰⁸ También sistemas capaces de proporcionar una detección eficaz que permitan el control de ciertas enfermedades.¹⁰⁹ O incluso nuevos materiales funcionales complejos.¹¹⁰ **Figura 25**

¹⁰⁸ I. Alfonso, L. Tapia, Y. Pérez, M. Bolte, J. Casas, J. Solà, R. Quesada; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2019**, *58*, 2465–12468.

¹⁰⁹ [a] S. P. Gholap; C. Yao; O. Green; M. Babjak; P. Jakubec; T. Malatinský; J. Ihssen; L. Wick; U. Spitz; D. Shabat; *Bioconjugate Chem.*; **2021**, *32*, 5, 991–1000. [b] B. M. Babin; G. Fernandez-Cuervo; J. Sheng; O. Green; A. A. Ordonez; M. L. Turner; L.J. Keller; S. K. Jain; D. Shabat; M. Bogyo; *ACS. Cent. Sci.*; **2021**, *7*, 5, 803–814. [c] J.I. Scott; S. Gutkin; O. Green; E. J. Thompson; T. Kitamura; D. Shabat; M. Vendrell; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2021**, *60*, 5699-5703.

¹¹⁰ [a] H. Sakaino; B. A. G. Lamers; S. C. J. Meskers; E. W. Meijer; G. Vantomme; *Journal of Polymer Science*; **2021**. [b] Y. Abdouni; G. M. ter Huurne; G. Yilmaz; A. Monaco; C. Redondo-Gómez; E. W. Meijer; A. R. A. Palmans; C. Remzi Becer; *Biomacromolecules*; **2021**, *22*, 2, 661–670.

Capítulo 2

CÁPSULAS MOLECULARES AROMÁTICAS

Ռիսկը գործի կեսն է:

Proverbio popular armenio

“El riesgo es la mitad del trabajo”

2. Cápsulas moleculares aromáticas

2.1. Antecedentes

No cabe duda de que la química supramolecular ha cambiado el panorama de la química actual. Gracias a ella, se han conseguido múltiples avances, aplicaciones e incluso cambios de paradigma.¹¹¹ Y todo ello ha sido posible gracias al entendimiento de las interacciones intermoleculares así como al desarrollo de nuevas metodologías sintéticas y a la existencia de plataformas moleculares que sirven como andamio para construir complejidad sobre ellas. Algunas de dichas plataformas son tremendamente conocidas: calixarenos, cavitandos, cucurbiturilos, ciclotriveratrilenos (CTV) o pillararenos, por nombrar solo unas pocas. **Figura 26.** Como factor común entre todas estas plataformas moleculares, se encuentra su geometría rígida, que facilita el diseño de superestructuras y una topología cóncava o hueca, que facilita los procesos de asociación y reconocimiento molecular.

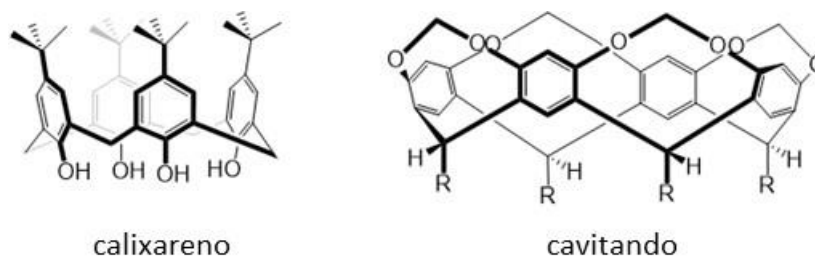


Figura 26. Plataformas comúnmente usadas en química supramolecular.

Un tipo particular de estructuras supramoleculares son las cajas o cápsulas moleculares **Figura 27.**¹¹² Este tipo de superestructura se compone de dos o más moléculas que se ensamblan formando un sistema hueco que puede contener a su vez otros compuestos.

¹¹¹ J. W. Steed; J. L. Atwood; *Supramolecular Chemistry*; 2nd edition, John Wiley & Sons, **2009**.

¹¹² F. Hof; S. L. Craig; C. Nuckolls; J. Rebek; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2002**, *41*, 1488.

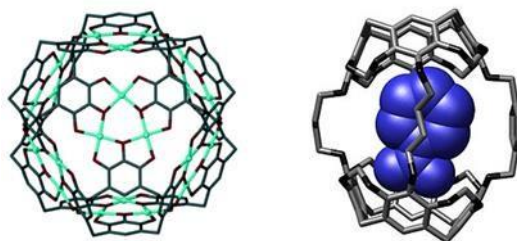


Figura 27. Cápsulas moleculares.

Por ello, desde la década de los 90 del siglo XX, este tipo de sistemas ha encontrado multitud de aplicaciones como contenedores/transportadores,¹¹³ nano-reactores¹¹⁴ o incluso filtros moleculares.¹¹⁵

Las cápsulas moleculares covalentes son, sin duda, las más estables, y su robustez es ventajosa para muchas aplicaciones, lo que se ha traducido en avances significativos en numerosos campos.¹¹⁶ Sin embargo, unir varios fragmentos moleculares con el objetivo de construir una cápsula covalente generalmente no es trivial. De hecho, una cápsula covalente es esencialmente una molécula relativamente grande y hueca.¹¹⁷ Existen dos enfoques sintéticos, el termodinámico y el cinético. El enfoque cinético puede ser mucho más rápido y da acceso a una amplia gama de grupos funcionales. Sin embargo, las arquitecturas moleculares generadas bajo control cinético son todo un desafío y

¹¹³ S. K. Ko; S. K. Kim; A. Share; V. M. Lynch; J. Park, W. Namkung; W. Van Rossom; N. Busschaert; P. A. Gale; J. L. Sessler; I. Shin; *Nat. Chem.*; **2014**, *6*, 885.

¹¹⁴ *Organic Nanoreactors: From Molecular to Supramolecular Organic Compounds*; Elsevier, **2016**, edited by Samahe Sadjadi.

¹¹⁵ T. Hasell; A. I. Cooper; *Nat. Rev. Mater.*; **2016**, *1*, 16053.

¹¹⁶ [a] O. Perraud; V. Robert; H. Gornitzka; A. Martinez; J. P. Dutasta; *Angew. Chem. Int. Ed*; **2012**, *51*, 504–508. [b] Y. Shi; K. Cai; H. Xiao; Z. Liu; J. Zhou; D. Shen; Y. Qiu; Q. H. Guo; C. Stern; M. R. Wasielewski; F. Diederich; W. A. Goddard; J. F. Stoddart; *J. Am. Chem. Soc.*; **2018**, *140*, 13835–13842. [c] Y. Wu; M. D. Krzyaniak; J. F. Stoddart; M. R. Wasielewski; *J. Am. Chem. Soc.*; **2017**, *139*, 2948–2951. [d] J. Cremers; R. Haver; M. Rickhaus; J. Q. Gong; L. Favereau; M. D. Peeks; T. D. W. Claridge; L. M. Herz; H. L. Anderson; *J. Am. Chem. Soc.*; **2018**, *140*, 5352–5355.

¹¹⁷ S. L. Huang; G. X. Jin; H. K. Luo; T. S. A. Hor; *Chem. Asian J.*; **2015**, *10*, 24–42.

difíciles de sintetizar.¹¹⁸ Si observamos la cápsula de la **Figura 28.**, para su síntesis se requiere de la formación de 3 enlaces y no de cualquier manera, sino de la precisa y adecuada para que se forme la cápsula perfectamente. Pues el fallo de uno de ellos haría que esas moléculas ya no formasen parte del rendimiento total.

De aquí deducimos que los rendimientos no serán demasiado buenos a pesar de cumplir con las condiciones de alta dilución requeridas para la síntesis de estas estructuras.

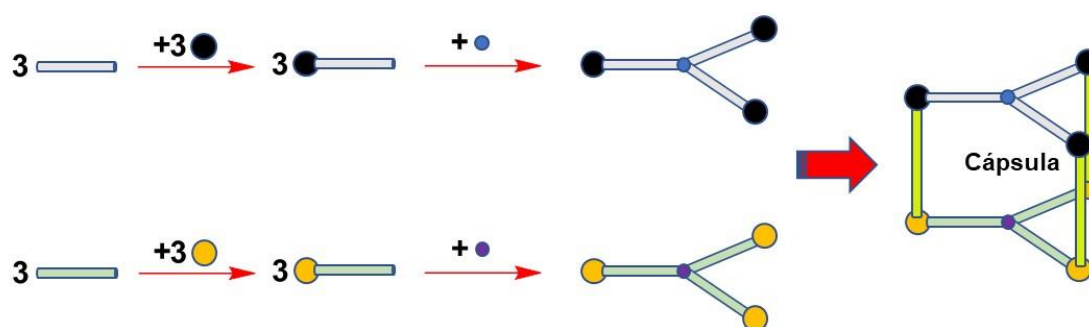


Figura 28. Esquema sintético de una cápsula molecular

Por lo que, además se requieren precursores preorganizados que mejoren la eficiencia de dicha síntesis. Existen diversidad de sistemas preorganizados como las plataformas que se han nombrado al principio del capítulo, pero queremos centrar nuestra atención en uno de ellos en particular, el 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trietilbenceno, **1**. Esta estructura es perfectamente conocida y existen multitud de trabajos en la bibliografía que la usan para la construcción de receptores y cápsulas.¹¹⁹

¹¹⁸ [a] Y. Jin; Q. Wang; P. Taynton; W. Zhang; *Acc. Chem. Res.*; **2014**, *47*, 1575–1586. [b] Y. Jin; C. Yu; R. J. Denman; W. Zhang; *Chem. Soc. Rev.*; **2013**, *42*, 6634–6654. [c] S. J. Rowan; S. J. Cantrill; G. R. L. Cousins; J. K. M. Sanders; J. F. Stoddart; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2002**, *41*, 898–952.

¹¹⁹ [a] A. Metzger; V. M. Lynch; E. V. Anslyn; *Angewandte. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1991**, *36*, 8. [b] K. Niikura; A. Metzger; E. V. Anslyn; *J. Am. Chem. Soc.*; **1998**, *120*, 33, 8533–8534. [c] S. I. Etkind; D. A. Vander Griend; T. M. Swager; *J. Org. Chem.*; **2020**, *85*, 15, 10050–10061. [d] S. B. Lu; H. Chai; J. S.

Por otro lado, se necesita una reacción lo suficientemente eficiente, que permita obtener el mejor rendimiento. Una reacción que cumple con este requisito es la sustitución nucleofílica bimolecular, S_N2 .

Un ejemplo de ello fue dado por Schalley y col.¹²⁰ donde se describe una nafto-caja sintetizada mediante una reacción S_N2 a partir de **1** y el correspondiente derivado de naftaleno.

Otro aspecto que considerar en la síntesis de las cápsulas es, su funcionalidad. Este factor podría estar en contraposición a la rigidez estructural de los precursores. Pues si no fueran posibles pequeños cambios estructurales en la cavidad del hospedador quizás el acceso de un huésped quede impedido.^{121,122}

Este hecho ha condicionado que cada vez se encuentren sistemas más flexibles y conformacionalmente adaptables capaces de tolerar estos cambios inducidos por el huésped. Parece contraintuitivo esperar una alta selectividad de esta manera, pero la existencia de cooperatividad y/o aditividad entre las diferentes interacciones no covalentes podría compensar esa pérdida entrópica.¹²³

Otra aplicabilidad de las cápsulas podría ser su respuesta a un estímulo como, por ejemplo: la luz, la temperatura, diferencia de potencial, etc. Curiosamente la nafto-caja descrita anteriormente, mediante procesos redox es capaz de modular la entrada o salida de huéspedes cargados.¹²⁴

Ward; M. Quan; J. Zhang; K. Rissanen; R. Luo; L. P. Yang; W. Jiang; *Chem. Commun.*; **2020**, 56, 888-891.

¹²⁰ F. Jia; H. Hupatz; L. P. Yang; H. V. Schröder; D. H. Li; S. Xin; D. Lentz; F. Witte; X. Xie; B. Paulus; C. A. Schalley; W. Jiang; *J. Am. Chem. Soc.*; **2019**, 141, 4468–4473.

¹²¹ J. B. Wittenberg; L. Isaacs; *Complementarity and Preorganization. In Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*; John Wiley & Sons, Ltd, **2012**.

¹²² [a] G. Zhang; M. Mastalerz; *Chem. Soc. Rev.*; **2014**, 43, 1934. [b] T. Hasell; A. I. Cooper; *Nat. Rev. Mater.*; **2016**, 1, 16053. [c] A. P. Bisson; V. M. Lynch; M. K. C. Monahan; E. V. Anslyn; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1997**, 36, 2340. [d] R. A. Tromans; T. S. Carter; L. Chabanne; M. P. Crump; H. Y. Li; J. V. Matlock; M. M. Orchard; A. P. Davis; *Nat. Chem.*; **2019**, 11, 52.

¹²³ A. Borgia; M. B. Borgia; K. Bugge; V. M. Kissling; P. O. Heidarsson; C. B. Fernandes; A. Sottini; A. Soranno; K. J. Buholzer; D. Nettels; B. B. Kragelund; R. B. Best; B. Schuler; *Nature*; **2018**, 555, 61.

¹²⁴ F. Jia; H. V. Schröder; L. P. Yang; C. von Essen; S. Sobottka; B. Sarkar; K. Rissanen; W. Jiang; C. A. Schalley; *J. Am. Chem. Soc.*; **2020**, 142, 3306–3310.

2.2. Objetivos

El objetivo de este capítulo consiste en encontrar una reacción cinética eficiente, rápido, económico y con el mayor rendimiento posible para la síntesis de cápsulas supramoleculares covalentes de naturaleza aromática.

Una vez encontrado ese método se intentará sintetizar diferentes tipos de cápsulas a partir de varios precursores, algunos de los cuales pudieran tener propiedades fisicoquímicas diferentes y/o relevantes.

De las cápsulas obtenidas al menos las de mejor rendimiento o las que presenten mayor potencial en cuanto a su estructura se refiere, serán seleccionadas para hacerles un estudio de constantes de asociación. Al ser cápsulas aromáticas se supone que las interacciones intermoleculares que pudiese haber entre la cápsula y el huésped sean precisamente interacciones tipo π . Por lo tanto, los huéspedes serán seleccionados atendiendo a estas premisas.

Una vez encontrado el huésped adecuado para las cápsulas, o lo que es lo mismo, que presente/n cierta constante de asociación con respecto a ella, las cápsulas que posean grupos funcionales responsivos a algún estímulo físico o químico serán estudiadas para ver cómo afectan estos cambios a el valor de la constante de asociación.

2.3. Discusión de resultados

2.3.1. Selección de precursores

Se ha desarrollado un nuevo método sintético que permite la construcción de cápsulas aromáticas covalentes mediante una sustitución nucleofílica bimolecular, S_N2 . En esta reacción están implicados el 1,3,5-tris(bromometil)-2,4,6-trietilbenceno **1** y varios di-ácidos carboxílicos **2-10**, que presentan diferentes disposiciones, **Figura 29**.

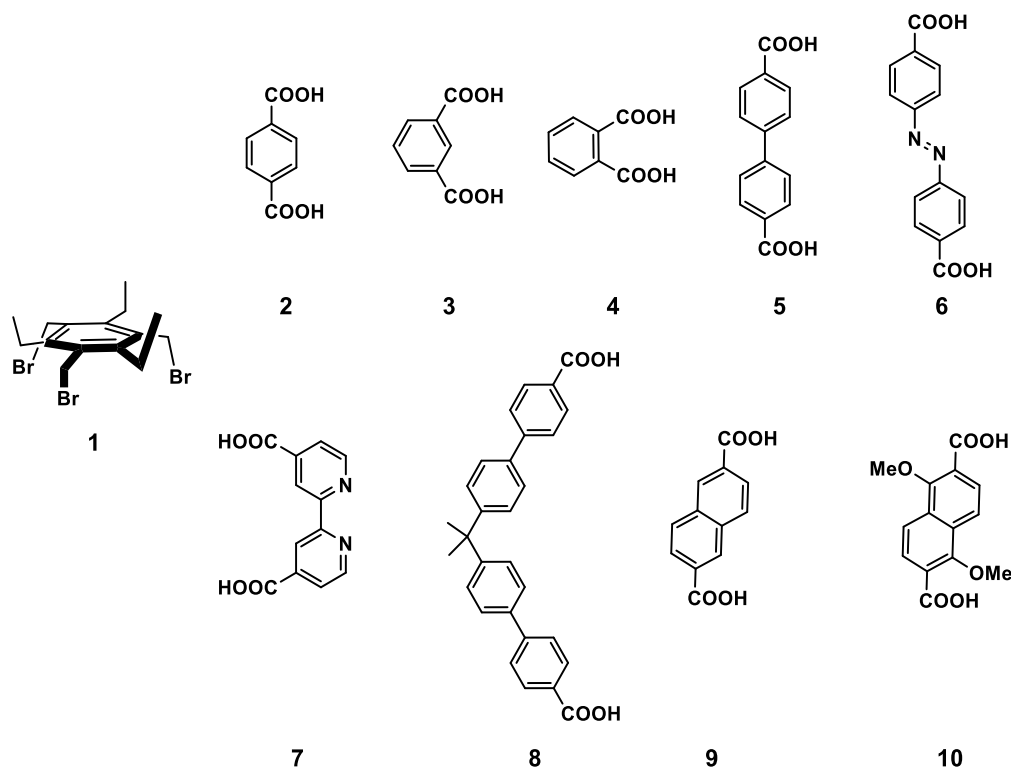


Figura 29. Esquema de los precursores empleados en la síntesis de las cápsulas supramoleculares covalentes de naturaleza aromática.

Como ya se ha comentado en los antecedentes para la obtención de los mejores rendimientos es fundamental la alta dilución y utilizar estructuras preorganizadas. Es esta última una de las principales razones por las que se ha decidido utilizar como producto de partida 1, pues su estructura es perfectamente conocida y está preorganizada en la disposición adecuada para la síntesis de las cápsulas que aquí presentamos. Por otro lado, respecto a los di-ácidos carboxílicos; 2, 3, 4, 5, 7 y 9 son comerciales mientras que 6,¹²⁵ 8¹²⁶ y 10¹²⁷ han sido sintetizados.

Es necesario comentar que la disposición geométrica y rigidez de estos ácidos

¹²⁵ C. C. Epley; M. D. Love; A. J. Morris; *Inorg. Chem.*; **2017**, 56, 22, 13777–13784.

¹²⁶ Nos hemos inspirado en este paper: P. Ji; K. Manna; Z. Lin; A. Urban; F. X. Greene; G. Lan; W. Lin; *J. Am. Chem. Soc.*; **2016**, 138, 37, 12234-12242.

¹²⁷ Nos hemos inspirado en este paper: K. Sylvester-Hvid; J. Sørensen; K. Schaumburg; K. Bechgaard; J. B. Christensen; *Synthetic Communications*; **2006**; 1905-1914.

no puede ser arbitraria, sino que tiene que ser la adecuada para conseguir su cometido. Como ejemplo de ello, son las cápsulas organometálicas aromáticas sintetizadas por Nitschke y col.¹²⁸ donde se expone que pequeños cambios en la longitud, forma y geometría de los paneles aromáticos que las componen pueden tener grandes efectos sobre la síntesis y el volumen de la cavidad. De la misma manera deben proporcionar una buena combinación de tamaño y forma para la inclusión de huéspedes específicos, al igual que la mejora en la capacidad de unión del hospedador.

2.3.2. Síntesis de las cápsulas

Una vez seleccionados los precursores se puede dar paso al método sintético para la construcción de las cápsulas. La reacción consiste básicamente en poner en la estequiometría adecuada los precursores. Ambos disueltos en (dimetilformamida) DMF a una concentración de 0,02 M respecto del reactivo de partida 1, añadirle K_2CO_3 como base y calentar a $80^\circ C$ durante unas 16 h, **Figura 30**.

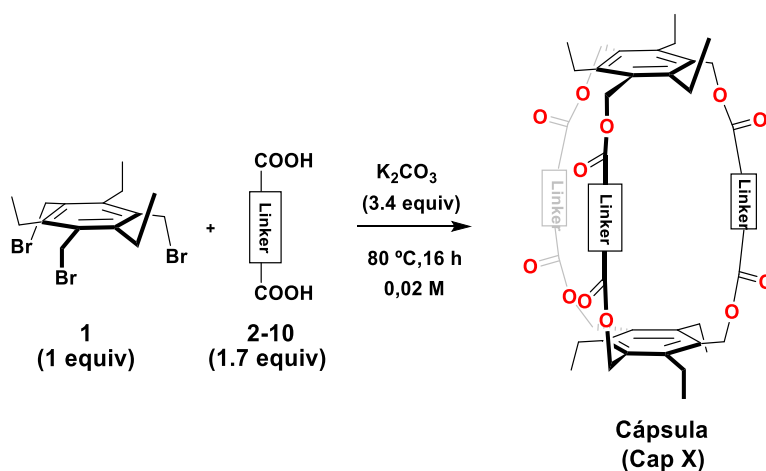


Figura 30. Esquema general para la síntesis de las cápsulas.

En cuanto a la estequiometría de la reacción se requiere 1 equivalente de 1, 1.7 equivalentes de 2-10 y 3.4 equivalentes de K_2CO_3 . Para el transcurso eficiente de la reacción, ambos precursores deben estar perfectamente disueltos. Siendo uno de ellos un di-ácido carboxílico es primordial que se use como disolvente

¹²⁸ T. K. Ronson; W. Meng; J. R. Nitschke; *J. Am. Chem. Soc.*; **2017**, 139, 9698–9707.

DMF. Como se aprecia en la figura siguiente, **Figura 31**, las cápsulas sintetizadas poseen dos plataformas aromáticas eclipsadas separadas también por espaciadores aromáticos, que dan lugar a una geometría tubular dependiente de la longitud de los di-ácidos empleados.

La **cápsula 3** y la **cápsula 9** no poseen ningún grupo funcional particular a excepción de los grupos ésteres que se forman tras la síntesis de estas. La **cápsula 6**, si posee grupos funcionales tipo diazoareno, que podrían isomerizarse al aplicar una longitud de onda apropiada. De la misma manera, la **cápsula 7** presenta grupos bipiridilo que podrían responder a iones o complejos metálicos. Por otra parte, la **cápsula 10** contiene grupos metoxilo en posición α respecto a los grupos éster sobre los anillos de naftaleno, que podría proporcionar una zona más rica en electrones. Por último, la **cápsula 2** y la **cápsula 5** fueron detectadas mediante espectrometría de masas. De hecho, se pudo aislar una pequeña fracción de las mismas, aunque debido a su difícil purificación no se las caracterizó adecuadamente y se decidió no incluirlas aquí. La **cápsula 4** y la **cápsula 8** desafortunadamente no fueron detectadas.

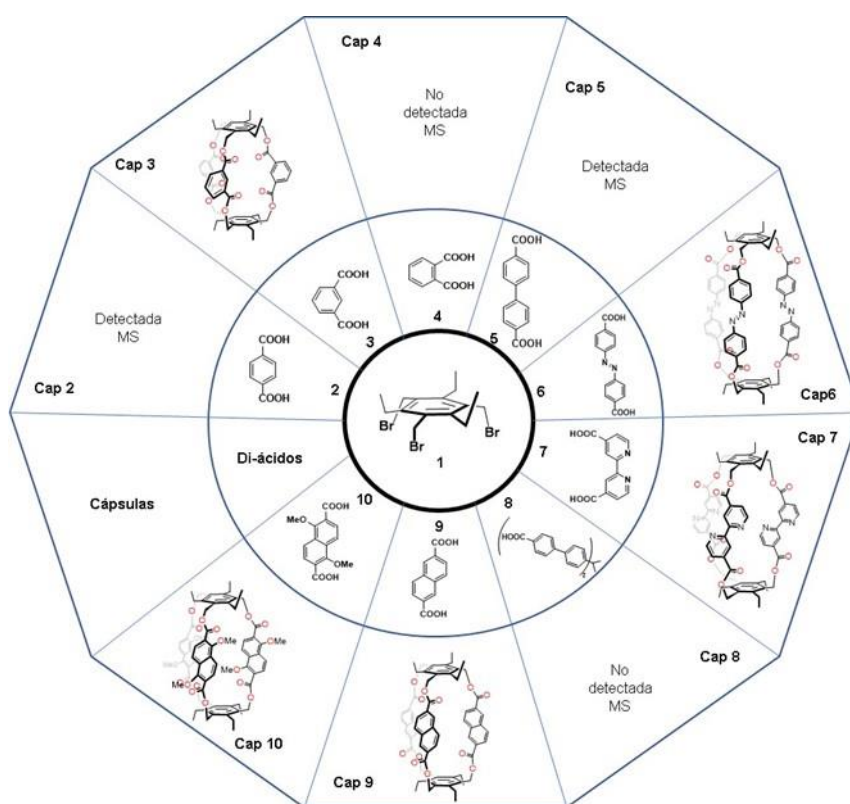


Figura 31. Esquema resumen de los precursores empleados en la síntesis y las cápsulas obtenidas.

A la vista de los di-ácidos empleados, tanto la extensión en la longitud, como el ángulo de los mismos, deben permitir que la rigidez estructural y la tensión en los enlaces de la estructura final sea la adecuada para obtener buenos resultados. Por lo que el diseño de las cápsulas debe ser un compromiso entre los factores que hemos comentado. Los rendimientos obtenidos para las cápsulas oscilan entre **5-23 %**. **Tabla 1.**

Cápsula	Rdto. (%)	Observaciones
2	7	con impurezas
3	5	
4	-	no detectada
5	8	con impurezas
6	22	
7	15	
8	-	no detectada
9	23	
10	21	

Tabla 1. Relación de las diferentes cápsulas con su rendimiento tras la síntesis de las mismas.

Como se ha comentado anteriormente, la purificación de este tipo de cápsulas no es fácil pues al ser estructuras mayormente aromáticas, no se disuelven bien en los solventes usuales y tienden a quedarse retenidas en la gel de sílice.

2.3.3. Experimentos de encapsulación

2.3.3.1. Consideraciones previas

En general, las cápsulas sintetizadas poseen una estructura poliaromática. Por lo que las interacciones que pudiera haber entre ellas y un posible huésped deberían ser de alguno de los tipos de interacciones π . Haciendo alusión a la introducción inicial, aunque no es descabellado pensar que pudiese haber alguna interacción catión- π o anión- π . Se anticipa que nuestras estructuras aromáticas solo poseen ésteres como grupos funcionales, por lo que no son sistemas ni fuertemente ricos, ni pobres en electrones capaces de interactuar

con iones. Además, la cavidad interna que presentan es relativamente pequeña. Lo más sensato es pensar que los huéspedes adecuados sean cationes y/o pequeñas moléculas también aromáticas y que las interacciones intermoleculares entre ellos sean las debidas a las interacciones tipo π . Algunas de estas interacciones son bastante débiles por lo que se traduce en que las constantes de afinidad que se pudiesen encontrar deberán ser proporcionales, en decir serán también bastante pequeñas. Al ser sistemas básicamente compuestos de aromáticos, el uso de un disolvente apropiado se limita bastante, puesto que no solo se tiene que disolver perfectamente nuestra cápsula sino también el huésped.

2.3.3.2. Procedimiento experimental

En un primer intento para determinar si hay alguna constante de asociación entre las cápsulas y algún huésped, y atendiendo a consideraciones previas como que las cápsulas se disuelven en (cloroformo) CHCl_3 , se decidió seleccionar una de ellas como test para realizar las medidas. Puesto que todas ellas presentan una estructura similar, la razón de escoger la **cápsula 10**, radica básicamente en que fue una de las que se sintetizó con un mejor rendimiento y que su estructura posee grupos naftaleno más ricos en electrones que podrían interaccionar con cationes mediante interacciones catión- π .

Como una primera aproximación, se decidió explorar una serie de cationes metálicos, tales como Li^+ , K^+ , Cs^+ y NH_4^+ , como posibles huéspedes basándonos en la aplicación del método de extracción de picratos. Este método fue descrito en 1971 por Frensdorff,¹²⁹ permitiendo evaluar los procesos de unión entre los éteres corona e iones metálicos. Posteriormente Cram fue quién lo sugirió para la determinación de las constantes de asociación.¹³⁰

¹²⁹ H. K. Frensdorff; *J. Am. Chem. Soc.*; **1971**, 93, 4684- 4688.

¹³⁰ [a] K. E. Koenig; G. M. Lein; P. Stuckler; T. Kaneda; D. J. Cram; *J. Am. Chem. Soc.*; **1979**, 101, 3553-3566. [b] M. Newcomb; J. M. Timko; D. M. Walba; D. J. Cram; *J. Am. Chem. Soc.*; **1977**, 99, 6392-6398. [c] S. S. Moore; T. L. Tarnowski; M. Newcomb; D. J. Cram; *J. Am. Chem. Soc.*; **1977**, 99, 6398-6405. [d] J. M. Timko; S. S. Moore; D. M. Walba; P. Hiberty; D. J. Cram; *J. Am. Chem. Soc.*; **1977**, 99, 4207-4219.

Resumiendo, este método consiste básicamente en un proceso de extracción entre una solución acuosa que contiene los picratos de metales alcalinos señalados y de concentración perfectamente conocida y una solución orgánica hidrofóbica (CHCl_3) que contiene una concentración conocida del receptor. Esta descrito que la reacción de complejación, entre el receptor y el ión metálico se produce con una estequiometría equimolar.

Una característica esencial de este método es que es muy visual, gracias a que los picratos de metales alcalinos poseen un color amarillo brillante capaz de usarse para una medida espectrofotométrica a 380 nm con el fin de conocer la concentración de picratos extraídos desde la fase acuosa. Todo ello, mediante la conocida ley de Lambert-Beer. Esta concentración se puede relacionar fácilmente con la constante de asociación del sistema en estudio.

Desafortunadamente, a simple vista no se observó que la fase orgánica conteniendo la **cápsula 10** inicialmente incolora, adquiriese el color amarillo característico de los picratos. Esto mismo ocurrió para los 4 casos con los diferentes cationes, Li^+ , K^+ , Cs^+ y NH_4^+ . Por lo que no se procedió a hacer ninguna medida espectrofotométrica y se asumió que no había constante de asociación con esos iones. Finalmente, habiendo descartado los cationes como posibles huéspedes se decidió seguir los experimentos de encapsulación con moléculas pequeñas aromáticas. Se seleccionaron 5 posibles candidatos, **Figura 32.**, todos ellos comerciales y solubles en CHCl_3 .

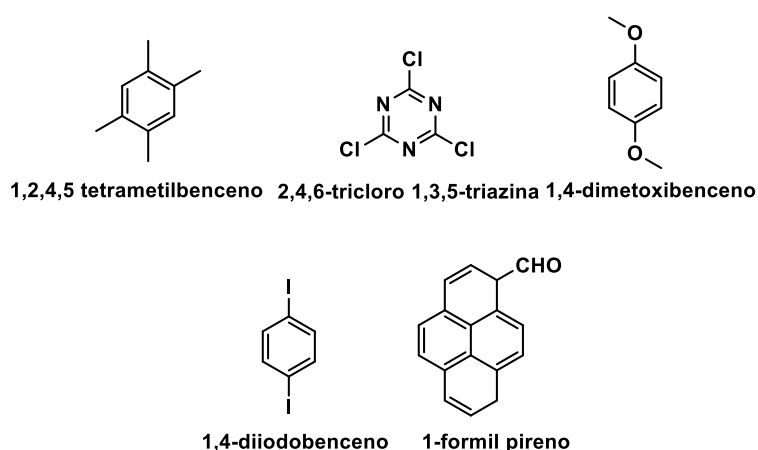


Figura 32. Relación de moléculas comerciales seleccionadas para ser examinadas como posibles candidatos a presentar cierta constante de asociación con las cápsulas supramoleculares sintetizadas.

En este caso fue la **cápsula 9** la seleccionada para hacer las pruebas. En primera instancia, las pruebas fueron realizadas cualitativamente mediante experimentos de ^1H -RMN. Al tratarse de interacciones tipo π , se espera un notable desplazamiento de los picos por efecto anisotrópico al encontrarse el sustrato encapsulado en el interior de la cavidad formada por paredes aromáticas. Por ello, observar un desplazamiento de las señales en el espectro de RMN, tras la adición del sustrato sobre una disolución del receptor, sería un buen indicador de la existencia de un equilibrio de asociación entre ambos y se procedería al cálculo del valor de la constante asociada. Esta se podría calcular de varias maneras, como por ejemplo por valoración en ^1H -RMN o mediante ITC.

Se preparó una disolución de 15 mM de la **cápsula 9** y se dividió en 6 tubos de resonancia. A 5 de ellos se les añadieron los diferentes sustratos en ligero exceso, suponiendo que el equilibrio de asociación presenta una estequiometría 1:1. **Tabla 2.**

	Equilibrio R+H	
Espectro	Receptor (R)	Huésped (H)
1	Cápsula 9	-
2		1,2,4,5 tetrametilbenceno
3		1,4-diiodobenceno
4		1-formil pireno
5		2,4,6-tricloro 1,3,5-triazina
6		1,4-dimetoxibenceno

Tabla 2. Relación entre cada espectro de RMN con su contenido, la **cápsula 9** tomada como referencia y las diferentes moléculas seleccionadas.

Luego, se adquirió el espectro de ^1H -RMN a cada uno de los tubos y se compararon con el que contenía solo la cápsula. Para simplificar el experimento solo nos fijamos en el desplazamiento de las señales propias de esta. **Figura 33.**

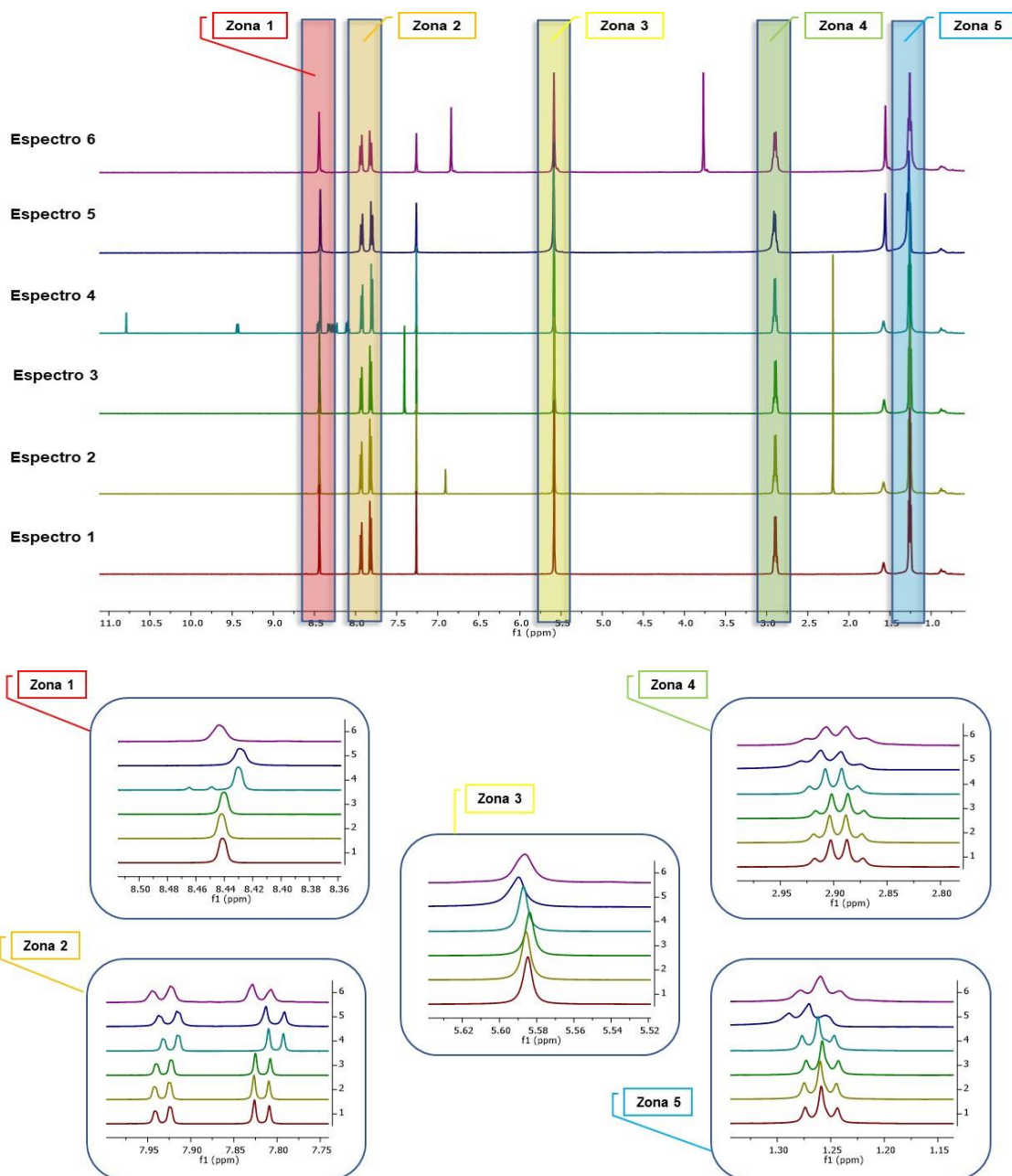


Figura 33. Representación de los espectros apilados de ^1H -RMN de la **cápsula 9** sola y con diferentes guests.

Como se puede ver en la **Figura 33** se han apilado todos los espectros anteriores y se han seleccionado 5 bloques correspondientes a las señales de la cápsula. Tras ampliar estas zonas podemos ver más claramente los cambios en los desplazamientos químicos.

Sólo se observa un ligero desplazamiento muy similar en ambos casos, para las señales de la cápsula en los espectros de protón de 4 y 5, cuando los guests son 1 formil pireno y 2,4,6-tricloro 1,3,5-triazina respectivamente. Para el resto de los espectros, las señales son prácticamente indistinguibles.

Desentrañando la información contenida en la **Figura 33** para el espectro de protón de 4 podemos resumir lo siguiente, **Tabla 3**:

	Zona 1	Zona 2		Zona 3	Zona 4	Zona 5
Tipo protón	Aromático (H ₁)	Aromático (H ₂)	Aromático (H ₃)	Bencílico (H ₄)	Alquílico (H ₅)	Alquílico (H ₆)
Tipo señal implicada	Singlete	Doblete	Doblete	Singlete	Cuartete	triplete
Desplazamiento químico inicial	8.44	7.93	7.82	5.58	2.89	1.26
Desplazamiento químico final	8.43	7.92	7.80	5.59	2.90	1.27
Variación desplazamiento	0.01	0.01	0.02	-0.01	-0.01	-0.01
Movimiento de señal en el espectro	Campo bajo	Campo bajo	Campo bajo	Campo alto	Campo alto	Campo alto

Tabla 3. Resumen de las diferentes características observadas para las diferentes señales correspondientes a la cápsula 9 respecto del guest 1-formil pireno.

Como se puede apreciar en los resultados del experimento, los datos arrojados no son nada espectaculares por lo que la constante de asociación debe ser pequeña. De hecho, esto era de esperar pues hay información acerca de las bajas constantes de asociación del pireno con estructuras aromáticas y que incrementa algo su valor mediante un efecto positivo debido al apilamiento π , siempre y cuando quepan en el volumen interno de la cápsula.¹³¹ Un ejemplo

¹³¹ V. Martínez-Agramunt; E. Peris; *Chem. Commun.*; **2019**, 55, 14972-14975.

claro de ello, lo presenta Stoddart y col.¹³² mediante una capsula aromática hexacatiónica triangular y covalente, $\text{AzaEx}_2\text{Cage}^{6+}\cdot 6\text{PF}_6^-$, compuesta de 2 plataformas con esqueleto de triazina separadas a una distancia aproximada de 11 Å y enlazadas covalentemente, cara a cara mediante 3 espaciadores que corresponden a 4,4 bipiridinas, **Figura 34**.

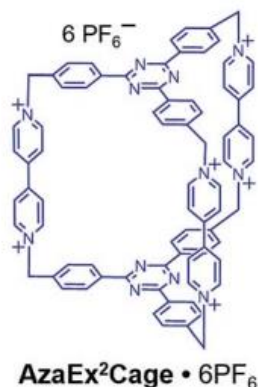


Figura 34. Representación de la estructura tridimensional de la $\text{AzaEx}_2\text{Cage}^{6+}\cdot 6\text{PF}_6^-$.

Esta distancia permite a la caja acomodar huéspedes aromáticos capaces de interactuar mediante interacciones π - π de manera que formen un sistema A-D-D-A (Aceptor-Donor-Donor-Aceptor). En esta cápsula además de las 2 plataformas pobres de la triazina los espaciadores tipo bipiridina juegan un papel fundamental, pues son capaces de interactuar con el grupo aldehído del 1-formilpireno, ya que se introduce una interacción catión-dipolo o dipolo-dipolo lateral. Como resultado de esto la constante de asociación aumenta ligeramente desde $11.1 \pm 0.2 \text{ M}^{-1}$ a $23 \pm 3 \text{ M}^{-1}$ en un sistema con estequiometría 1:1, si se compara el 1-formilpireno frente al pireno, el primero se considera un poco mejor donante π . Además, la introducción de un segundo 1-formilpireno, permite que la constante se incremente hasta $730 \pm 160 \text{ M}^{-1}$ en un sistema con estequiometría 1:2.

En nuestro caso particular, considerando que el volumen interno de nuestras cápsulas es más pequeño, la posibilidad de aumentar el valor de la constante de asociación debido al apilamiento π queda descartada, pues en el mejor de los

¹³² T. Jiao; K. Cai; Z. Liu; G. Wu; L. Shen; C. Cheng; Y. Feng; C. L. Stern; J. F. Stoddart; H. Li; *Chem. Sci.*; **2019**, *10*, 5114-5123.

casos solo entraría un huésped. Por otro lado, tanto las plataformas enfrentadas cara a cara como los espaciadores aromáticos no presentan interacciones adicionales a las ya comentadas anteriormente.

Un dato curioso es que para el 1 formilpireno y TCT¹³³ los cambios en los desplazamientos parecen ser prácticamente iguales a pesar de ser dos huéspedes de naturaleza electrónica diferente, rico y pobre respectivamente.

2.3.4. Experimentos con estímulos

2.3.4.1. Estímulo físico

2.3.4.1.1. Consideraciones previas

Hay multitud de estudios en los que se involucran grupos diazoarenos como sistemas fotosensibles capaces de isomerizarse de trans(E) a cis(Z) y viceversa por radiación con la longitud de onda apropiada. En la gran mayoría de los casos esto ocurre en moléculas que poseen un alto grado de libertad, pero cuando están confinadas en espacios rígidos y relativamente pequeños, esta propiedad se pierde drásticamente.¹³⁴

Estructuras bidimensionales tipo macrociclos poseedores de estos grupos fotosensibles han sido bastante estudiados por Tamaoki¹³⁵ y Wegner¹³⁶. Uno de ellos consiste en un macrociclo simétrico constituido por 4 grupos diazoareno que tras irradiarlo con luz a unos 424 nm pasa de su estado estacionario por

¹³³ TCT uno de los nombres de la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina.

¹³⁴ A. B. Grommet; L. M. Lee; R. Klajn; *Acc. Chem. Res.*; **2020**, *53*, 11, 2600–2610.

¹³⁵ [a] M. Mathews; N. Tamaoki; *J. Am. Chem. Soc.*; **2008**, *130*, 11409-11416. [b] M. Mathews; N. Tamaoki; *Chem. Commun.*; **2009**, 3609-3611. [c] Y. Oka; N. Tamaoki; *Inorg. Chem.*; **2010**, *49*, 4765-4767. [d] P.K. Hashim; R. Thomas; N. Tamaoki; *Chem. Eur. J.*; **2011**, *17*, 7304-7312. [e] R. Thomas; N. Tamaoki; *Org. Biomol. Chem.*; **2011**, *3*, 5389-5393.

¹³⁶ [a] Z. Lu; H. Quanz; J. Ruhl; G. Albrecht; C. Logemann; D. Schlettwein, P. R. Schreiner; H. A. Wegner; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2019**, *58*, 4259-4263. [b] C. Boumrifak; C. Yang; S. Bellotto; H. A. Wegner; J. Wachtveitl; A. Dreuw; C. Slavov; *ChemPhotoChem*; **2019**, *3*, 411-417. [c] A. H. Heindl; J. Becker; H. A. Wegner; *Chem. Sci.*; **2019**, *10*, 7418-7425. [d] C. Slavov; C. Yang; A. H. Heindl; T. Stauch; H. A. Wegner; A. Dreuw; J. Wachtveitl; *J. Phys. Chem. Lett.*; **2018**, *9*, 4776–4781. [e] S. Slavov; C. Yang; L. Schweighauser; H. A. Wegner; A. Dreuw; A. Wachtveitl; *Chem. Phys. Chem.*; **2017**, *18*, 2137-2141.

diferentes isómeros constitucionales con diferentes estados energéticos. Mediante diversos estudios de resonancia, UV y cálculos moleculares concluyen que las constantes de isomerización térmica de dicho macrociclo son más lentas que los mismos grupos diazo libres.

Finalmente, si se aumenta la complejidad de las estructuras hasta obtener sistemas tridimensionales, el hecho de poseer grupos diazoarenos formando parte de la estructura intrínseca, hace más complicada la isomerización de estos, sobre todo si se forman estructuras rígidas y/o persistentes. De hecho, M. J. Hardie y col.¹³⁷ presentaron una caja de este tipo a la que tuvieron que aplicar un láser de alta energía para obtener la isomerización E/Z de los grupos diazo obteniéndose un 40 % de los grupos isomerizados. Sorprendentemente, fueron capaces de revertir la isomerización mediante exposición a la luz azul, manteniendo la completa integridad de la estructura. De la misma manera J. Liu y col.¹³⁸ desarrollaron una nueva caja de coordinación tipo M_2L_4 foto-responsiva con ligandos conteniendo este tipo de grupos. En este caso la caja puede ser ensamblada y desensamblada mediante la isomerización de los grupos azo.

En nuestro caso, se pretende que la **cápsula 6** sintetizada, la cual posee 3 grupos diazoareno pueda ser una cápsula foto-responsiva. La idea es que tras la aplicación de una determinada longitud de onda se provoque la isomerización de los grupos diazo y esta pueda modificar su geometría, sin verse alterada su constitución estructural. Si esto fuese posible, podría considerarse que un huésped contenido en la cápsula en un estado inicial, pueda abandonar ésta tras la aplicación del estímulo. **Figura 35.**

¹³⁷ S. Oldknow; D. R. Martir; V. E. Pritchard; M. A. Blitz; C. W. G. Fishwick; E. Zysman-Colman; M. J. Hardie; *Chem. Sci.*; **2018**, 9, 8150-8159.

¹³⁸ S. Fu; Q. Luo; M. Zang; J. Tian; Z. Zhang; M. Zeng; Y. Ji; J. Xu; J. Liu; *Mater. Chem. Front.*; **2019**, 3, 1238-1243.

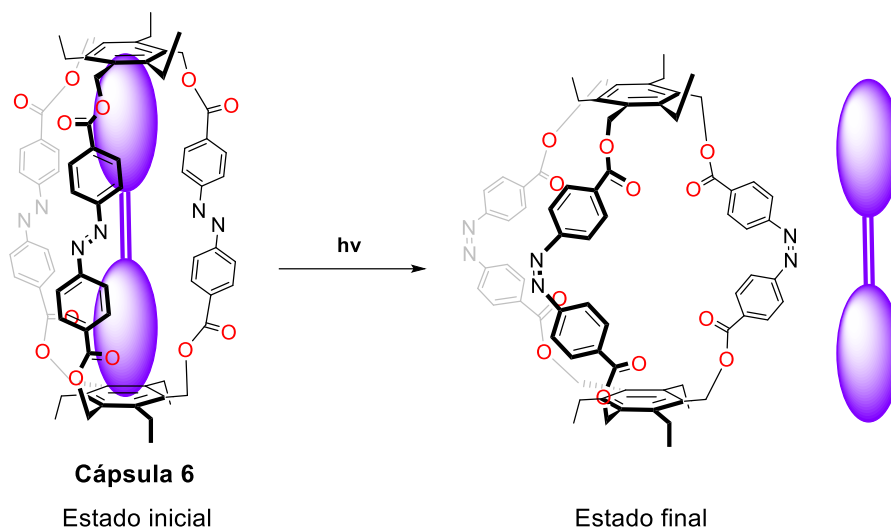


Figura 35. Esquema representativo de la isomerización de la cápsula 6 tras aplicar luz como estímulo físico.

2.3.4.1.2. Procedimiento experimental

Para realizar el experimento se preparó una disolución 10^{-5} M de la **cápsula 6** en CHCl_3 . Se depositaron 2 mL de la misma en una celda de cuarzo que se introdujo en el espectrómetro de UV-Vis.

Posteriormente la muestra se la irradió con UV procedente de una lámpara Hanovia de media presión de Hg (450W) durante varias horas y haciéndole periódicamente un espectro UV-Vis. Tras ese tiempo, el espectro seguía igual.

Por lo tanto, consideramos que no había ocurrido ningún cambio en la estructura. De hecho, según la bibliografía comentada anteriormente este experimento no parecía ser trivial. En efecto, debemos considerar que la rigidez de nuestra estructura unida mediante enlaces covalentes no permite la isomerización de los grupos diazoareno y que probablemente el uso de una intensidad de radiación más fuerte como un láser o similar pueda hacer que la estructura se dañe y pierda su integridad estructural.

2.3.4.2. Estímulo químico

2.3.4.2.1. Consideraciones previas

En nuestro caso particular y como prueba de concepto, lo que pretendemos es que nuestra **cápsula 7**, pueda modificar su geometría mediante la adición de un complejo metálico bidentado, **Figura 36**. Al igual que para la **cápsula 6** esta podría liberar un huésped después de cambiar su forma.

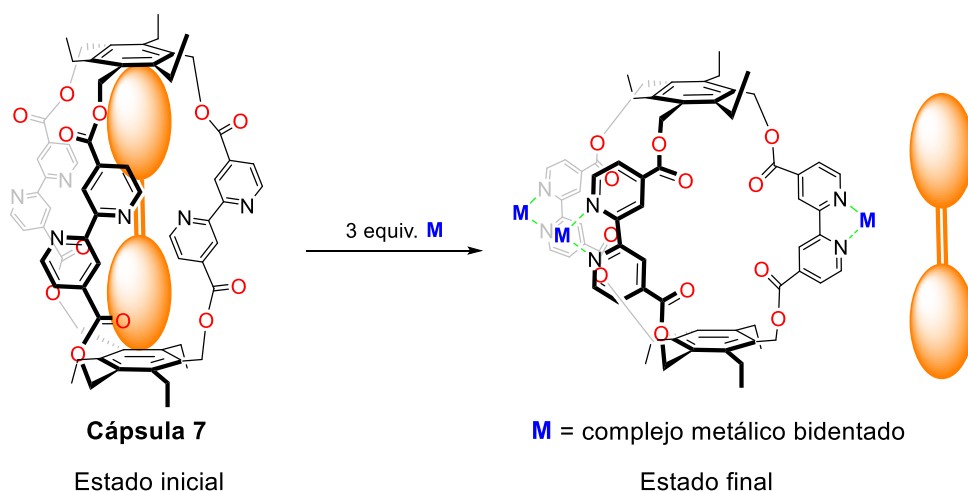


Figura 36. Esquema representativo de la cápsula 7 antes y después de añadir 3 equivalentes de un metal *M* como estímulo químico.

2.3.4.2.2. Procedimiento experimental

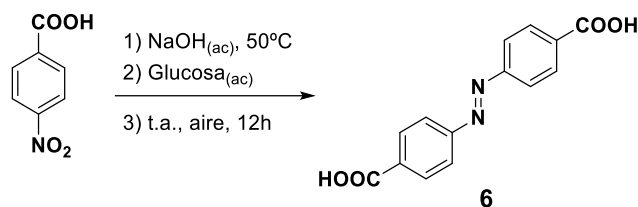
Desafortunadamente por motivos de solubilidad y/o estabilidad no se pudo encontrar un metal adecuado para desarrollar esta sección.

En este capítulo la síntesis cinética de las cápsulas aromáticas ha demostrado ser compleja y proporciona rendimientos pobres y un grupo de estructuras poco versátiles. Por ello, decidimos explorar métodos más eficientes de síntesis como los que facilita la química covalente dinámica (Dynamic Covalente Chemistry, **DCC**)¹³⁹ que será el argumento principal en los siguientes capítulos de esta tesis.

¹³⁹ **DCC** se refiere a la química covalente dinámica que se lleva a cabo de manera reversible bajo condiciones de equilibrio termodinámico.

2.4. Parte experimental

2.4.1. Síntesis de ácido 4,4'-azobencenodicarboxílico 6



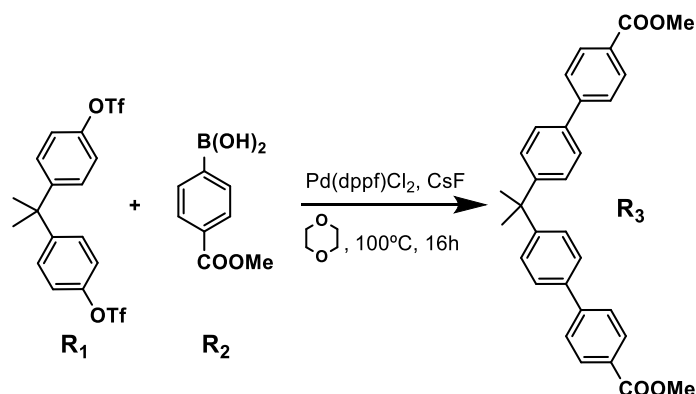
En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añadieron 13 g de ácido 4-nitrobenzoico y 250 mL de una disolución 5 M de NaOH, entonces la mezcla se calentó a 50 °C durante 10 minutos. Luego, 150 mL de una disolución acuosa 3,7 M de D-glucosa fue añadida lentamente al balón anterior con agitación vigorosa. Una vez finalizada la adición se dejó 10 minutos y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Después, se aplicó un flujo de aire a la mezcla de reacción y se dejó burbujeando durante 12 horas. Finalmente se añadieron 200 mL de una disolución 5 M de ácido acético acuoso para precipitar el diácido 6. El sólido naranja fue filtrado bajo vacío y secado a presión reducida. (Rdto: 91 %). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.12 (s, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.62, 154.17, 133.39, 130.70, 122.84. **Análisis Elemental.** Calcd. for C₁₄H₁₀N₂O₄: C, 62.22; H, 3.73; N, 10.37; O, 23.68 encontrado: C, 62.15; H, 4.071; N, 10.20; O, 23.58.

2.4.2. Síntesis de 4',4''-(propano-2,2-diil) bis ([[1,1'-bifenil]-4-ácido carboxílico))

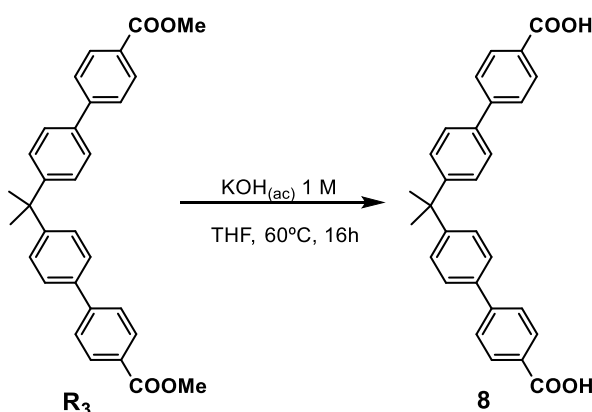


En un matraz de fondo redondo de 250 mL sumergido en un baño de agua hielo, fueron añadidos 585,7 mg de bisfenol A, 3,7 mL de piridina y 75 mL de DCM manteniendo la temperatura a 0 °C. Tras unos 15 minutos se añadió Tf₂O gota a gota. Una vez finalizada la adición se retiró el baño de hielo y se permitió alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se dejó unas 16 horas, siempre

bajo atmósfera inerte. Después, se concentró a presión reducida, se le añadió agua y se extrajo con DCM (x3 veces). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt / Hexano (10:90). Obteniéndose un sólido blanco (Rdto.: 95%) que fue directamente usado en la etapa siguiente.



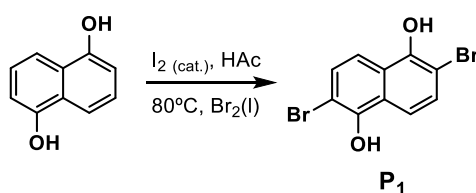
En un matraz de fondo redondo de 100 mL fueron añadidos consecutivamente R_1 (1,23 g), R_2 (9,99 g), Pd(dppf)Cl_2 (0,183 g), luego CsF (1,5 g) y 25 mL de dioxano. A esta mezcla se le hicieron repetidos ciclos de vacío-nitrógeno y finalmente se calentó hasta 100°C durante unas 16 horas. Entonces se le añadió una mezcla equimolar de DCM/ H_2O y se filtró por celita, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Finalmente, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/ Hexano (5:95 \rightarrow 30:70). Obteniéndose un sólido blanco (Rdto.: 82%). Este sólido se usó directamente en la siguiente reacción.



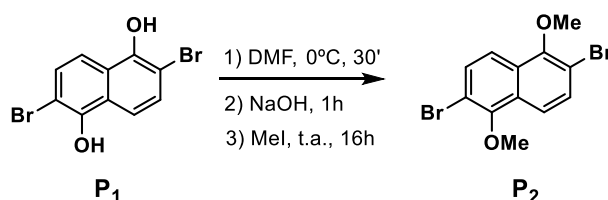
En un matraz de fondo redondo de 50 mL con 15 mL de THF, se añadió 690,2 mg de R_3 . Luego, 15 mL de una disolución de KOH 1M y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 16 horas. Pasado ese tiempo se dejó enfriar y se concentró.

Se añadió cuidadosamente HCl 3 M hasta pH=1. El precipitado formado se filtró y se lavó con H₂O y éter, de manera que se obtuvo un sólido blanco (Rdto.: 85%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (s, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.07, 150.18, 136.35, 129.88, 129.42, 127.23, 126.67, 126.56, 30.12. HR-MS (ESI⁻, *m/z*): [M-H]⁻ = C₂₉H₂₃N₆O₄, calcd.: 435.1596; encontrado 435.1602.

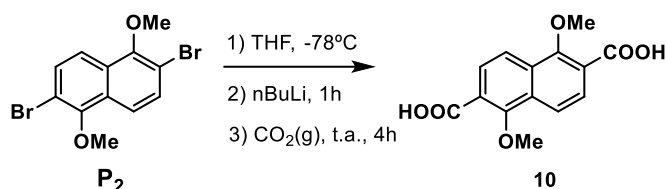
2.4.3. Síntesis de ácido 1,5 dimetoxinaftaleno-2,6-dicarboxílico



En un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió 1,5-dihidroxi naftaleno (1477 mg, 8,94 mmol), iodo (catalítico) y 44 mL de ácido acético glacial. Entonces se calentó la mezcla a 80 °C durante 5 min, entonces se adicionó lentamente Br₂(l) (0,92 mL, 17,89 mmol). Tras finalizar la adición se agitó durante 30 min y entonces se permitió que la mezcla de reacción llegara a temperatura ambiente. El producto crudo P₁ fue filtrado y lavado con hexano, obteniéndose un sólido negruzco con un 57% de rendimiento.



En un matraz de fondo redondo de 100 mL conteniendo 30 mL de DMF se añadió P₁(2113 mg, 6,64 mmol), entonces la disolución se enfrió a 0°C bajo atmósfera inerte. Después de agitar 30 minutos, se añadió NaOH (582.14 mg, 14.55 mmol). Tras una hora de reacción se le añadió yodometano (0.91 mL, 14.55 mmol). Luego, se retiró el baño de hielo y se dejó reaccionar durante unas 16 horas. El producto crudo P₂ se lavó con agua y se extrajo con AcOEt, se secó sobre MgSO₄, filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose un sólido marrón (93%).



En un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió 100 mL de THF seco y luego P₂ (566mg, 1,64 mmol). Esta disolución se enfrió a -78 °C. Entonces se le añadió una disolución 1,5 M de nBuLi en hexano (2,40 mL, 3,60 mmol). Tras una hora a esa misma temperatura se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se hizo borbotear un flujo positivo de CO₂ (g) durante 4 horas. Pasado este tiempo el precipitado formado fue filtrado. Se redisolvió en H₂O y se acidificó. Finalmente se volvió a filtrar y lavó con H₂O. Obteniéndose un sólido blanco en un 67% de rendimiento. **¹H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.23 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 6H). **¹³C-RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.10, 156.47, 130.96, 127.26, 122.50, 118.52, 63.07. **HR-MS** (ESI⁺, *m/z*): [M-H+2Na]⁺= C₁₄H₁₀N₆Na₂, calcd.: 321.0351; encontrado 321.0349.

2.4.4. Procedimiento general para la síntesis de las cápsulas

A una disolución de **1** (0.5 mmol, 1 eq) y un di-ácido 2-10 (0.85 mmol, 1.7 eq) en DMF seco (25 mL, 0.02 M) fue añadido K₂CO₃ (1.7 mmol, 3.4 eq). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante unas 16 horas. Luego se retiró el calor y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Posteriormente se filtró y el disolvente se concentró bajo presión reducida. Entonces se redisolvió en AcOEt y se lavó con agua varias veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo se purificó mediante columna cromatográfica usando una mezcla de eluyente AcOEt/Hexano en proporción variable dependiendo de la cápsula.

2.4.5. Caracterización de las Cápsulas

- **Cap 3**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.48 (s, 3H), 8.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 6H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 5.42 (s, 12H), 2.73 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 18H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 167.0, 148.1, 135.8, 130.4, 129.8, 128.9,

128.8, 62.1, 23.2, 16.0. **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₅₄H₅₄O₁₂Na, calcd.: 917.3513; encontrado 917.3510.

- **Cap 6**

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 12H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 12H), 5.54 (s, 12H), 2.89 (q, *J* = 7.5 Hz, 12H), 1.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 18H). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 165.8, 155.2, 147.0, 132.8, 130.9, 130.5, 123.1, 61.0, 23.0, 16.6. **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₇₂H₆₆N₆O₁₂Na, calcd.: 1229.4636; encontrado 1229.464.

- **Cap 7**

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.52 (s, 6H), 8.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 6H), 7.68 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1.6 Hz, 6H), 5.60 (s, 12H), 2.99 (q, *J* = 7.5 Hz, 12H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 18H). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 165.1, 157.0, 149.9, 147.7, 138.8, 130.5, 123.1, 121.5, 61.0, 23.1, 16.6. **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₆₆H₆₀N₆O₁₂Na, calcd.: 1151.4167; encontrado 1151.4171.

- **Cap 9**

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.44 (s, 6H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 6H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H), 5.58 (s, 12H), 2.90 (q, *J* = 7.5 Hz, 12H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 18H). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 165.8, 146.7, 134.7, 131.0, 130.9, 129.9, 129.5, 125.9, 61.6, 22.9, 16.7. **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₆₆H₆₀O₁₂Na, calcd.: 1067.3982; encontrado 1067.3982.

- **Cap 10**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H), 5.56 (s, 12H), 3.67 (s, 18H), 2.91 (q, *J* = 7.5 Hz, 12H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 18H). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 165.8, 158.1, 146.8, 132.2, 130.9, 127.3, 122.0, 119.1, 63.6, 61.3, 23.00, 16.8. **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₇₂H₇₂O₁₈Na, calcd.: 1247.4616; encontrado 1247.4612.

Capítulo 3:

**SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA DINÁMICA DE
TETRAZINAS**

**Ամպրոպից հետո երկինքն ավելի կապույտ է լինում, խոտերն ավելի
կանաչ են լինում:**

Hamo Sahyan s. XX

“Después del trueno el cielo es más azul y las hierbas son más verdes”

3. Sustitución nucleofílica aromática dinámica de tetrazinas

3.1. Antecedentes

Desde los inicios de la síntesis orgánica se ha intentado encontrar las vías de reacción más favorables y que nos proporcionen el mayor rendimiento posible de un determinado producto. En las reacciones controladas cinéticamente,¹⁴⁰ se forma un producto determinado en unas condiciones específicas donde sus enlaces covalentes (fuertes) de naturaleza irreversible garantizan que una vez que se forme el mismo, este no pueda transformarse, modificarse o reconvertirse en otro. Como acabamos de ver en el capítulo 2, esto puede suponer una grave limitación en la síntesis de arquitecturas moleculares complejas. Por esta razón ha surgido un creciente interés en utilizar enlaces covalentes reversibles bajo control termodinámico.¹⁴¹ Precisamente, esta característica presenta la ventaja de que es posible en las condiciones adecuadas y mediante un diseño inteligente del precursor, favorecer la estructura más estable mediante un proceso de corrección de errores. De esta manera, los enlaces que forman parte de intermedios inestables podrían erradicarse y reutilizarse nuevamente. Gracias a este proceso, el enfoque termodinámico suele ser el preferido para sintetizar sistemas complejos, como podrían ser las cápsulas moleculares. Además, los rendimientos suelen ser mucho mejores que los obtenidos mediante la síntesis cinética.

Para que las reacciones de DCC sean favorables en el sentido de formación de productos, el intercambio de energía libre del proceso, ΔG^0 debe ser negativo.

Ecuación 5

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 = -RT \ln K \quad \text{Ecuación 5}$$

Efectivamente factores externos como la temperatura, la concentración, la presión y hasta las impurezas pueden tener efectos determinantes sobre el alcance del equilibrio incluso una vez formado el producto deseado. No obstante,

¹⁴⁰ D. Seebach; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1990**, 29, 1320-1367.

¹⁴¹ J. M. Lehn; *Chem. Eur. J.*; **1999**, 5, 2455-2463.

esta capacidad de adaptación de los enlaces covalentes dinámicos nos permite un amplio abanico de posibilidades para diseñar estructuras potencialmente responsivas a cambios externos como ya se han comentado.

Dicho esto, sería particularmente interesante imaginar un nuevo proceso dinámico que combine inherentemente propiedades físico-químicas relevantes y que permita un mayor control de la funcionalización de estructuras moleculares robustas y complejas. En este sentido, pensamos que una excelente opción para una reacción de DCC robusta y versátil podría ser la sustitución nucleofílica aromática S_NAr de tetrazinas Tz, que llamaremos en adelante S_{NTz} . De hecho, se sabe que S_NAr puede ser reversible en algunos casos.¹⁴² Sin embargo, su naturaleza dinámica se ha pasado por alto casi por completo.¹⁴³ Obviamente, la S_NAr requiere de la participación de un anillo aromático pobre en electrones, requisito que ofrecen las tetrazinas como moléculas potencialmente óptimas para un proceso dinámico extremadamente versátil. De hecho, las tetrazinas no solo son anillos aromáticos pobres en electrones susceptibles de S_NAr , sino que también presentan una estructura tremendamente útil.¹⁴⁴ En este sentido, se han utilizado profusamente como una forma de unir diferentes compuestos mediante la reacción de Diels-Alder de demanda electrónica inversa IEDDA,¹⁴⁵ que ha

¹⁴² *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution* (F. Terrier), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., **2013**.

¹⁴³ W. J. Ong; T. M. Swager; *Nat. Chem.*; **2018**, *10*, 1023–1030. [b] X. Li; H. Wang; H. Chen; Q. Zheng; Q. Zhang; H. Mao; Y. Liu; S. Cai; B. Sun; C. Dun; M. P. Gordon; H. Zheng; J. A. Reimer; J. J. Urban; J. Ciston; T. Tan; E. M. Chan; J. Zhang; Y. Liu; *Chem.*; **2020**, *6*, 933–944.

¹⁴⁴ G. Clavier; P. Audebert; *Chem. Rev.*; **2010**, *110*, 3299–3314.

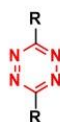
¹⁴⁵ [a] (IEDDA) corresponde a las siglas inglesas de la reacción de “inverse Electron Demand Diels-Alder”. Su traducción en español la reacción de Diels-Alder de demanda electrónica inversa implica la interacción entre un dienófilo rico (LUMO) en electrones con un dieno pobre (HOMO) en electrones. [b] Z. M. Png; H. Zeng; Q. Ye; J. Xu; *Chem. An Asian J.*; **2017**, *12*, 2142–2159.

encontrado muchas aplicaciones en biología ¹⁴⁶ y en ciencia de materiales, ¹⁴⁷

Figura 37.

Tetrazinas (Tz)

R = (X = halógeno, alquilo, metoxi, fenoxi, ...)



- ✓ Anillo aromático pobre en electrones
- ✓ Estructura altamente versátil
- ✓ Propiedades físico-químicas interesantes
- ✓ Adecuada para la post-funcionalización

Figura 37. Estructura de las tetrazinas y su versatilidad química.

Las tetrazinas forman parte de arquitecturas moleculares estimulantes como los corona[n]arenos. ¹⁴⁸ También muestran un comportamiento redox interesante, ¹⁴⁹ y además en algunos casos poseen fluorescencia. ¹⁵⁰

¹⁴⁶ [a] B. L. Oliveira; Z. Guo; G. J. L. Bernardes; *Chem. Soc. Rev.*; **2017**, *46*, 4895–4950. [b] M. Pagel; *J. Pept. Sci.*; **2019**, *25*, 1–9. [c] M. L. Blackman; M. Royzen; J. M. Fox; *J. Am. Chem. Soc.*; **2008**, *130*, 13518–13519. [d] E. Ros; M. Bellido; X. Verdaguer; L. R. de Pouplana; A. Riera; *Bioconjugate Chem.*; **2020**, *31*, 933–938. [e] C. Canovas; M. Moreau; C. Bernhard; A. Oudot; M. Guillemin; F. Denat; V. Goncalves; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2018**, *57*, 10646–10650. [f] C. Canovas; M. Moreau; J.-M. Vrigneaud; P.-S. Bellaye; B. Collin; F. Denat; V. Goncalves; *Bioconjugate Chem.*; **2019**, *30*, 888–897.

¹⁴⁷ [a] V. Kardelis; M. M. Denk; A. Adronov; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2021**, *60*, 2980–2986. [b] A. C. Knall; S. Kovačić; M. Hollauf; D. Reishofer; R. Saf; C. Slugovc; *Chem. Commun.*; **2013**, *49*, 7325–7327. [c] A. C. Knall; C. Slugovc; *Chem. Soc. Rev.*; **2013**, *42*, 5131–5142. [d] C. Chen; C. A. Allen; S. M. Cohen; *Inorg. Chem.*; **2011**, *50*, 10534–10536. [e] C. F. Hansell; P. Espeel; M. M. Stamenović; I. A. Barker; A. P. Dove; F. E. Du Prez; R. K. Oreilly; *J. Am. Chem. Soc.*; **2011**, *133*, 13828–13831.

¹⁴⁸ [a] Z. Da Fu; Q. H. Guo; L. Zhao; D. X. Wang; M. X. Wang; *Org. Lett.*; **2016**, *18*, 2668–2671. [b] Q. H. Guo; L. Zhao; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2015**, *54*, 8386–8389. [c] Q. H. Guo; Z. Da Fu; L. Zhao; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 13548–13552. [d] H. B. Liu; Q. Zhang; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2018**, *57*, 6536–6540. [e] S. Y. Guo; Q. H. Guo; S. Tong; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2020**, *59*, 8078–8083. [f] Z. C. Wu; Q. H. Guo; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2017**, *56*, 7151–7155.

¹⁴⁹ [a] Q. Zhou; P. Audebert; G. Clavier; R. Méallet-Renault; F. Miomandre; Z. Shaukat; T. T. Vu; J. Tang; *J. Phys. Chem. C*; **2011**, *115*, 21899–21906. [b] Y. H. Gong; P. Audebert; J. Tang; F. Miomandre; G. Clavier; S. Badré; R. Méallet-Renault; J. Marrot; *J. Electroanal. Chem.*; **2006**, *592*, 147–152. [c] P. Audebert; S. Sadki; F. Miomandre; G. Clavier; M. C. Vernières; M. Saoud; P. Hapiot; *New J. Chem.*; **2004**, *28*, 387–392.

¹⁵⁰ [a] P. Audebert; F. Miomandre; G. Clavier; M. C. Vernières; S. Badré; R. Méallet-Renault; *Chem. A. Eur. J.*; **2005**, *11*, 5667–5673. [b] Y. H. Gong; F. Miomandre; R. Méallet-Renault; S. Badré; L. Galmiche; J. Tang; P. Audebert; G. Clavier; *European J. Org. Chem.*; **2009**, 6121–6128. [c] Z. Qing; P. Audebert; G. Clavier; F. Miomandre; J. Tang; T. T. Vu; R. Méallet-Renault; *J. Electroanal. Chem.*; **2009**, *632*, 39–44.

A pesar de que se sabe que algunas tetrazinas, como la 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina Cl-Tz-Cl son capaces de llevar a cabo S_NAr ,¹⁵¹ la reversibilidad de esta sustitución en tetrazinas está completamente inexplorada. En este sentido, los fenoles o tioles deberían actuar a la vez como buenos nucleófilos y como grupos salientes eficientes. Por lo tanto, parece razonable centrarse en ellos como buenos candidatos para lograr un sistema reversible en la S_NAr de tetrazinas.

3.2. Objetivos

El objetivo que se persigue en este capítulo se focaliza en encontrar una nueva reacción de DCC basada en tetrazinas para su posible aplicación en sistemas moleculares con interesantes propiedades físico-químicas, sensibles a estímulos y post-funcionalizables. **Figura 38.**

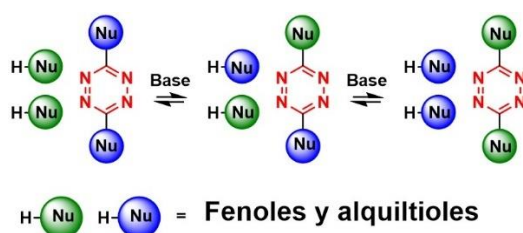


Figura 38. Esquema de la reacción nucleofílica aromática dinámica de tetrazinas, S_NTz .

En concreto se desarrollará la sustitución nucleofílica aromática de tetrazinas S_NTz . Esta reacción de intercambio rápido combina las ventajas intrínsecas de la química dinámica covalente con la versatilidad química de la estructura de la tetrazina. Por lo tanto, permitirá no solo obtener bibliotecas dinámicas de compuestos, o estructuras moleculares complejas de una manera más fácil, sino que también aprovecharemos las interesantes propiedades físico-químicas de la tetrazina que ya se han comentado previamente.

[d] W. Mao; J. Tang; L. Dai; X. He; J. Li; L. Cai; P. Liao; R. Jiang; J. Zhou; H. Wu; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2021**, *60*, 2393–2397.

¹⁵¹ [a] N. Saracoglu; *Tetrahedron*; **2007**, *63*, 4199–4236. [b] Z. Novák; B. Bostai; M. Csékei; K. Lőrincz; A. Kotschy; *Heterocycles*; **2003**, *60*, 2653–2668.

3.3. Discusión de resultados

3.3.1. Estudio del equilibrio

Para empezar, parece lógico demostrar que la reacción S_NAr es verdaderamente un equilibrio dinámico.

Para ello se sintetizaron una serie de derivados de tetrazina 3,6-disustituidos a partir del nucleófilo correspondiente y la 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina, **Figura 39a**, siguiendo el esquema de reacción representado en la **Figura 39b**.

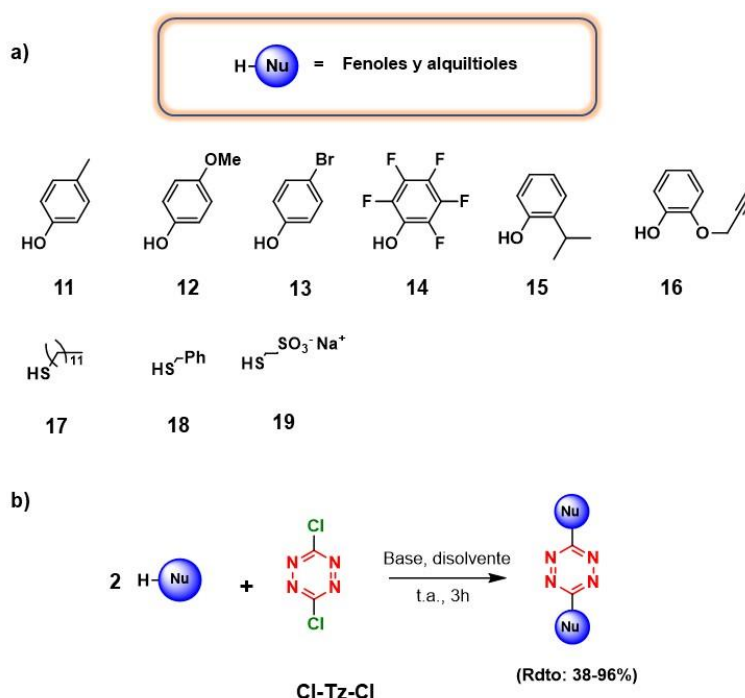


Figura 39. a) Esquema de los diferentes fenoles y alquiltioles seleccionados para su estudio. **b)** Esquema general de la reacción de S_NAr de tetrazinas.

La 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina es comercial, aunque cara, pero se puede sintetizar fácilmente en cinco sencillos pasos en escala de gramos.¹⁵² Respecto del nucleófilo, se debe comentar que las aminas y los alcoholes alifáticos se

¹⁵² Estos pasos están perfectamente descritos en la parte experimental.

descartaron porque estudios previos,^{153, 154, 155} mostraron que las tetrazinas disustituidas son frecuentemente difíciles de obtener con ese tipo de nucleófilos. De hecho, se requieren condiciones severas y normalmente solo se obtienen rendimientos bajos. Mientras que para el caso de los fenoles y los tioles estos suelen dar buenos rendimientos de tetrazinas disustituidas a temperatura ambiente, **Figura 40**.

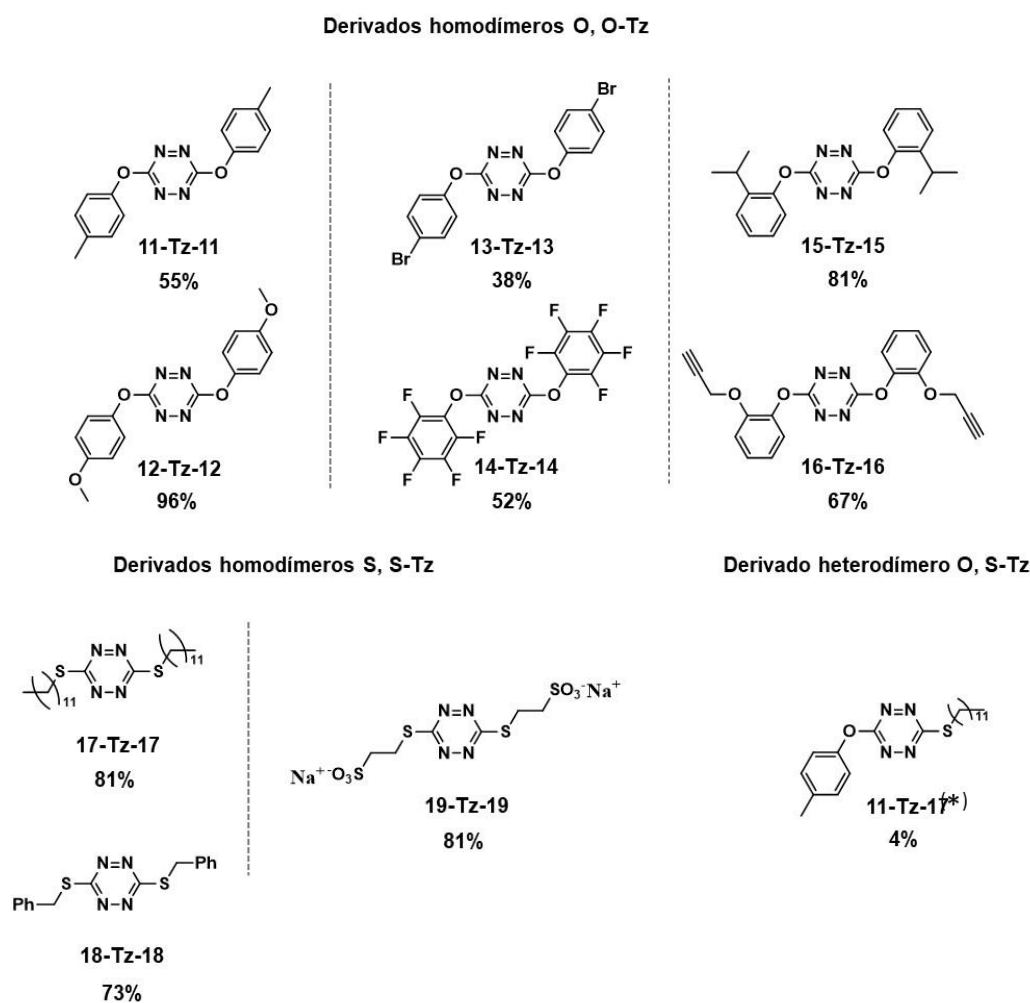


Figura 40. Alcance de los diferentes derivados sintetizados mediante la reacción S_NAr de tetrazinas. (*) El bajo rendimiento del derivado **11-Tz-17** se debe a que el sistema tiende a dar el dímero de tiol y el fenol libre.

¹⁵³ G. Clavier; P. Audebert; *Chem. Rev.*; **2010**, 110, 3299–3314.

¹⁵⁴ Z. Novák; B. Bostai; M. Csékei; K. Lőrincz; A. Kotschy; *Heterocycles*; **2003**, 60, 2653–2668.

¹⁵⁵ L. Pellegatti; E. Vedrenne; J. M. Leger; C. Jarry; S. Routier; *Tetrahedron*; **2010**, 66, 4383–4389.

En una primera aproximación se seleccionó como referencia una pareja de los derivados obtenidos, a la que se le designó como **sistema 1**.

De esta manera se podría hacer un primer intento que permita demostrar la reversibilidad y la capacidad de intercambio en la reacción de S_NTz . En concreto, si la reacción es reversible debería alcanzar el equilibrio independientemente de por donde se comience.

Por tanto, se considera la reacción entre el p-cresol **11** y el homodímero **12-Tz-12** como sentido directo mientras que el sentido inverso es la reacción entre el homodímero **11-Tz-11** y 4-metoxifenol **12**. Por otro lado, la reacción partiendo de **Cl-Tz-Cl** y los correspondientes fenoles en la estequiometría adecuada se considera como sentido neutro, **Figura 41**.

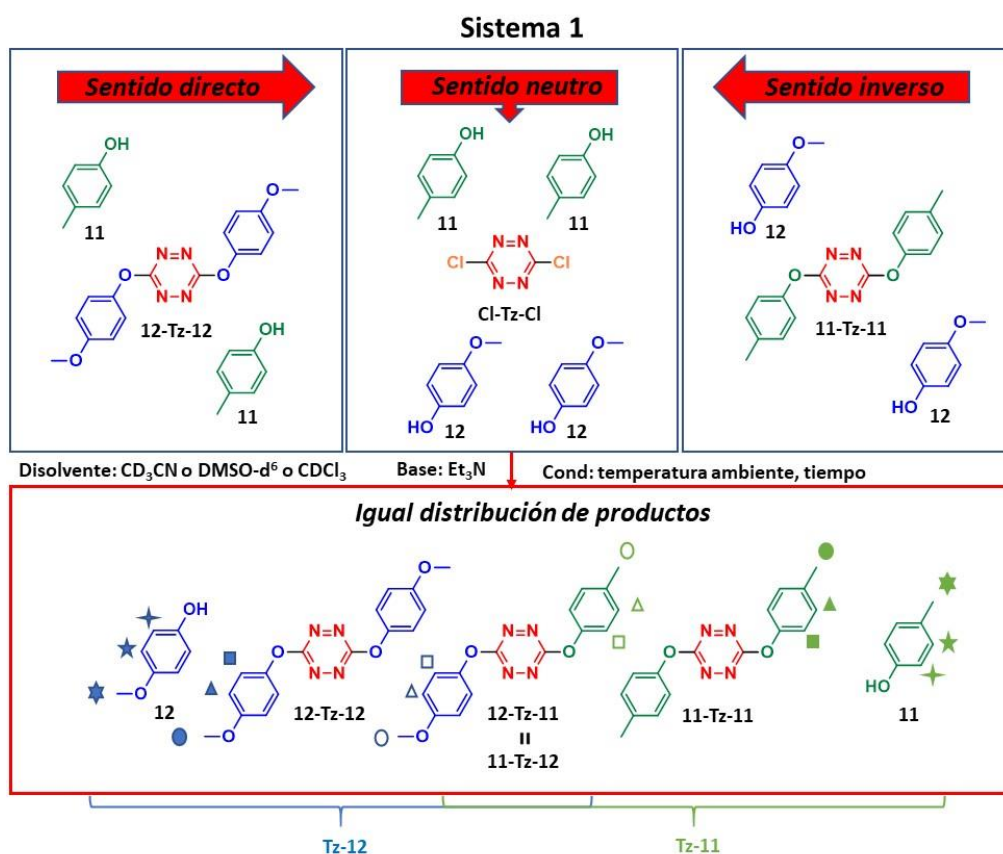


Figura 41. Desarrollo de las reacciones en ambos sentidos del equilibrio, (directo e inverso) y también directamente a través de la **Cl-Tz-Cl** (sentido neutro). En todos los casos se conduce a la misma distribución de productos.

En todos estos casos la reacción debería proporcionar la misma distribución de compuestos.

Afortunadamente, los espectros de ^1H -RMN obtenidos en acetonitrilo (CD_3CN) y con Et_3N como base (3 equiv.) fueron experimentalmente indistinguibles en ambos sentidos, directo e inverso, así como en el neutro, demostrándose que se alcanza verdaderamente el equilibrio, **Figura 42**.

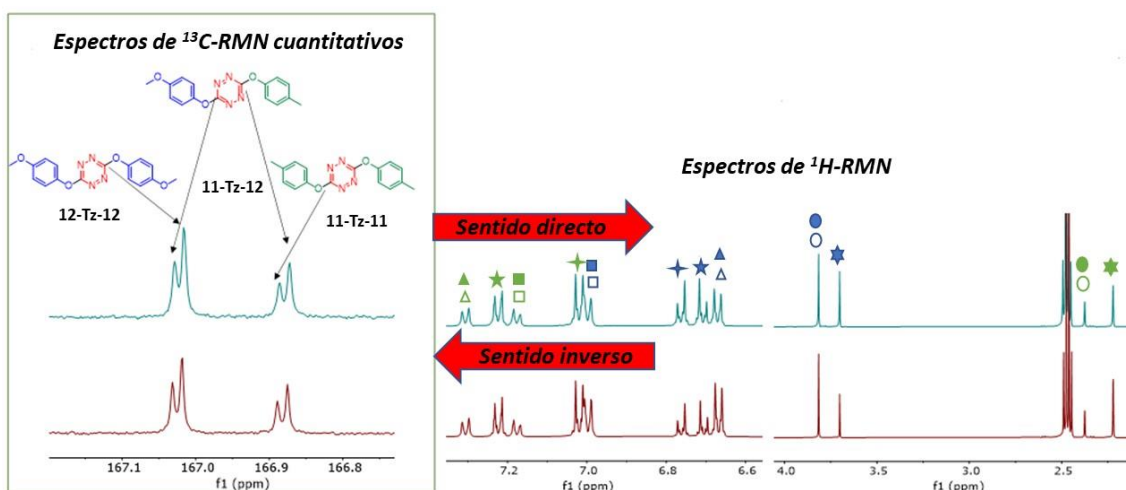
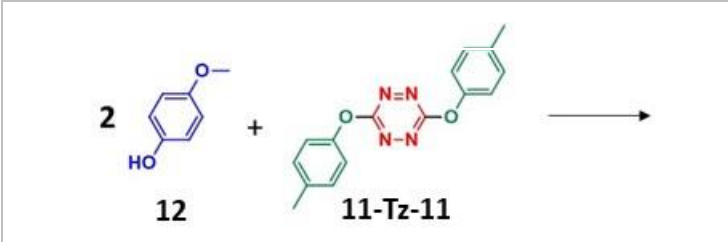


Figura 42. Espectros en CD_3CN , para el sentido directo e inverso del sistema 1 tomado como referencia. En el caso de los ^1H -RMN es imposible distinguir los picos del heterodímero **11-Tz-12** frente a los de los correspondientes homodímeros. En el caso de los espectros de ^{13}C -RMN se muestra una ligera diferencia entre ellos que permite llevar a cabo este experimento de manera cuantitativa, pudiéndose obtener las ratios de todas las especies en el equilibrio.

Como en cualquier sistema reversible, dominado por un proceso termodinámico se deben considerar factores tan importantes como la temperatura y el disolvente. Por ello, nos dispusimos a realizar un estudio cinético sobre estos dos parámetros. Como era de esperar, los disolventes apróticos polares aceleran la reacción. De hecho, en CDCl_3 la reacción fue muy lenta a temperatura ambiente, aunque la progresión fue evidente a $50\text{ }^\circ\text{C}$, y después de 15 horas a esa temperatura, se alcanzó el equilibrio. Por otro lado, en $\text{DMSO-}d_6$ a temperatura ambiente, la reacción alcanzó el equilibrio tan rápido que fue imposible seguirla por RMN, mientras que en acetonitrilo se completó en menos de dos horas a temperatura ambiente o en 30 minutos calentando a $50\text{ }^\circ\text{C}$ (**sección 3.4.8**).

Otro aspecto a destacar es la elección de la base, pues esta afecta directamente a la cinética del intercambio. **Tabla 6**



Disolvente	Base	Tiempo (min)
CDCl ₃	Et ₃ N	1000 ^[a]
CD ₃ CN	Et ₃ N	90 (30) ^[a]
DMSO- <i>d</i> ₆	Et ₃ N	<5 ^[b]
DMSO- <i>d</i> ₆	DIPEA	<5
DMSO- <i>d</i> ₆	NMM	600
DMSO- <i>d</i> ₆	Piridina	n.r. ^[c]
DMSO- <i>d</i> ₆	Cs ₂ CO ₃	- ^[d]

[a] Calentando a 50°C. **[b]** Equilibrio alcanzado en el momento de hacer la adquisición del primer espectro. **[c]** No se observe progreso de la reacción incluso 5 días después. **[d]** Descomposición de los productos de partida.

Tabla 6. Tiempo de equilibrio observado para la reacción de referencia (**sistema 1**) según dos parámetros: el disolvente y la base.

Considerando nuevamente la reacción inversa del **sistema 1**, se ha comprobado que la Et₃N y la diisopropiletilamina (DIPEA) producen el intercambio más rápido, mientras que los compuestos menos básicos como la N-metilmorfolina (NMM) hacen que el equilibrio tarde más en completarse. Curiosamente, una base como la piridina no pudo inducir el intercambio, **Figura 43**. Por otra parte, la combinación de DMSO-*d*₆ con bases inorgánicas como Cs₂CO₃ fueron perjudiciales para la reacción.

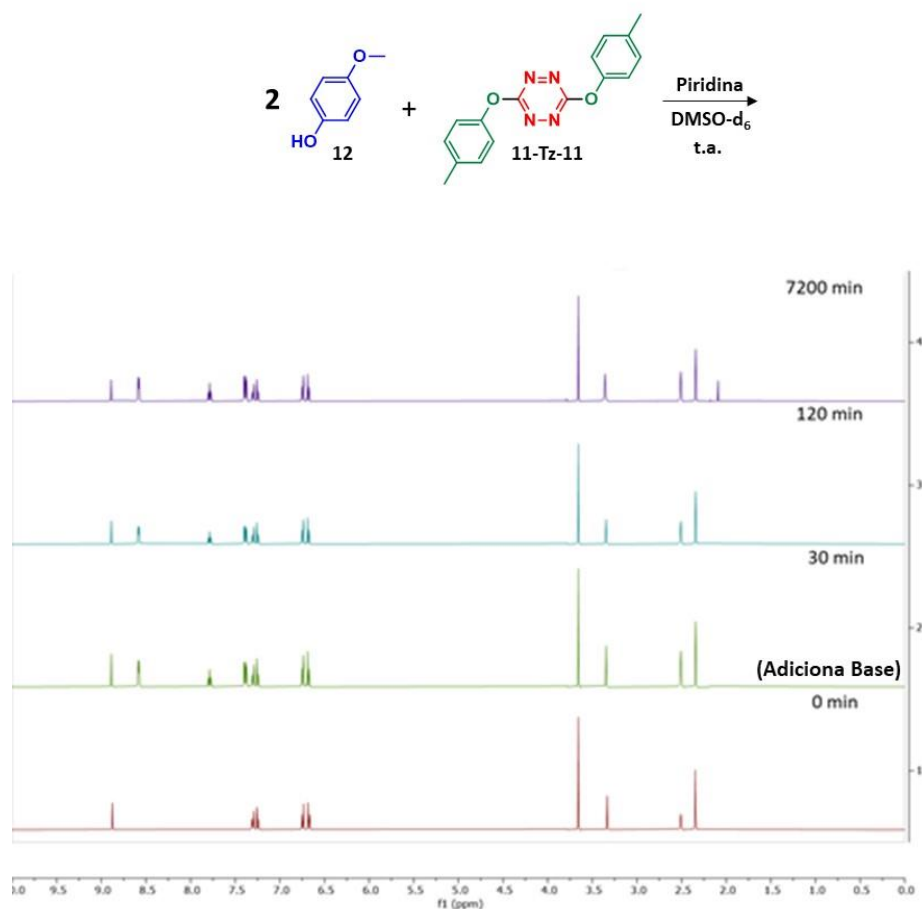
Espectros de $^1\text{H-RMN}$: Sistema 1 (sentido inverso)

Figura 43. Espectros apilados de $^1\text{H-RMN}$ en DMSO-d_6 para el sistema 1 en su sentido inverso, utilizado piridina como base y a temperatura ambiente.

Dicho esto, queda claro que se requiere una base adecuada para obtener una reacción de intercambio de fenoles exitosa. Esto fue motivo suficiente para pensar que podría ser posible parar y reiniciar de manera controlada la reacción sin más que manipular el pH de la mezcla. Para ello se preparó una disolución del homodímero de referencia **11-Tz-11** (0,011 mmol) y el fenol **12** en 0,5 mL de CD_3CN a la que se añadió Et_3N (0,033 mmol). Tras la adición de la base, la mezcla de reacción fue seguida por $^1\text{H-RMN}$ a 25°C . Tras 10 minutos de reacción, se adicionaron (0,034 mmol) de ácido trifluoroacético (TFA), siguiendo nuevamente la reacción por $^1\text{H-RMN}$ a la misma temperatura durante otros 10 minutos más. Finalmente, se le añadió 0,070 mmol de Et_3N a la mezcla de reacción continuando con su monitorización, **Figura 44**.

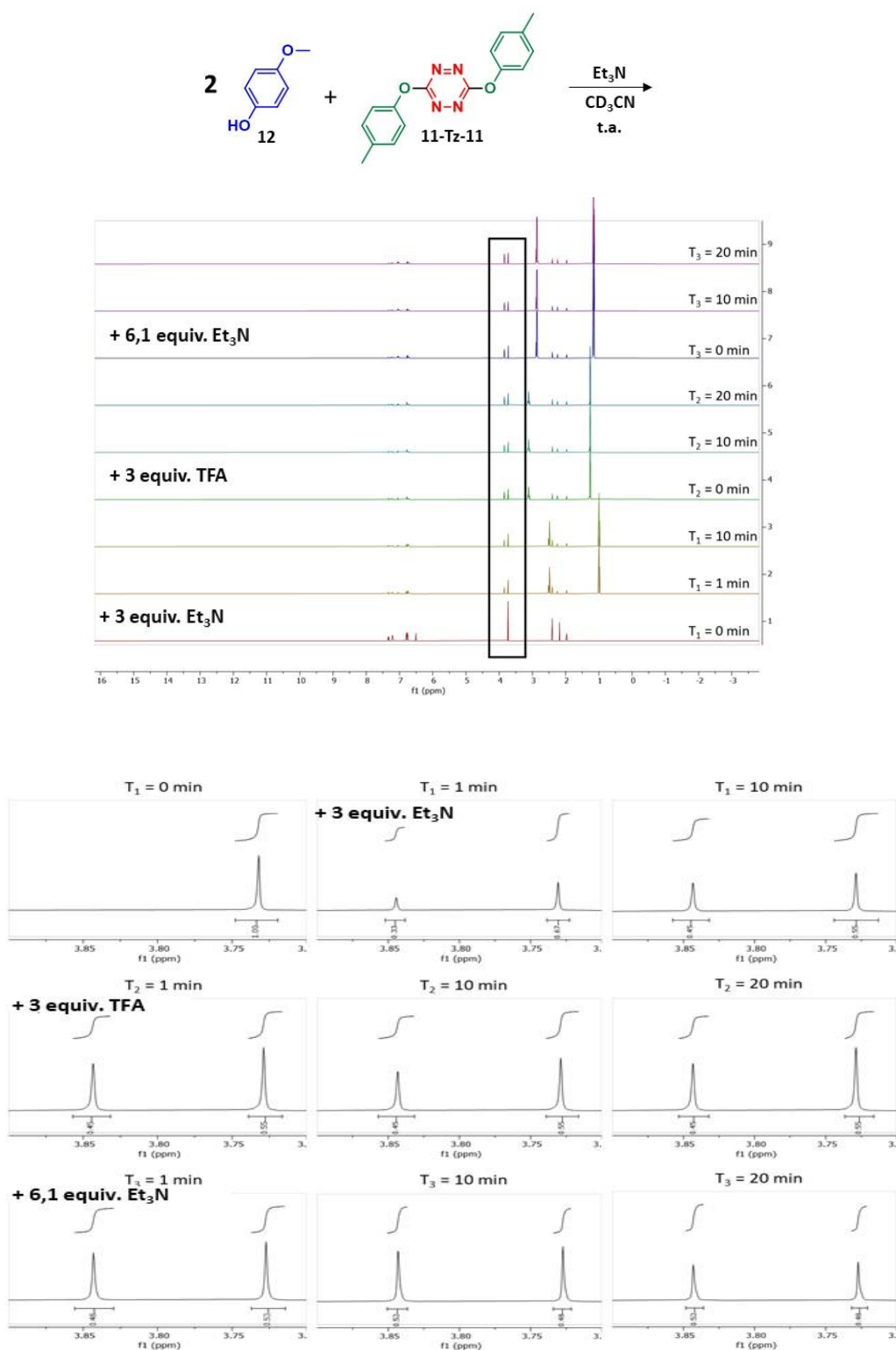
Espectros de ^1H -RMN: Sistema 1 (sentido inverso)

Figura 44. Espectros apilados de ^1H -RMN en CD_3CN para el **sistema 1** en su sentido inverso, permite comprobar el avance-estabilización-avance de la reacción, tras la adición de Et_3N y TFA de manera alternada.

Ampliando la zona señalada por el recuadro se aprecia que las integrales de los picos correspondientes al fenol libre **12** y fenol unido a tetrazina **Tz-11**,¹⁵⁶ tras la adición inicial de la base van viéndose modificados, pues la reacción inicia su proceso para alcanzar el equilibrio. En el momento en el que se añade el TFA los valores permanecen constantes, puesto que el transcurso de la reacción se ha conseguido parar hasta el momento en el que nuevamente se reinicia tras la última adición de la base.

De esta manera se concluye que la S_NTz se puede parar o reiniciar mediante la adición controlada de ácido o base, respectivamente. En este sentido es inevitable compararlo con el intercambio de iminas, pero lógicamente con el esquema opuesto de activación y desactivación.

3.3.2. Estudios de dinámica covalente: experimentos de 1H -RMN.

Como en cualquier reacción en equilibrio, una parte verdaderamente importante consiste en la cuantificación de todas las especies coexistentes una vez alcanzada dicha situación. Para examinar el alcance de este proceso dinámico y el efecto de la naturaleza del nucleófilo en los resultados del equilibrio, se seleccionaron diferentes sistemas y disolventes deuterados a temperatura ambiente.

De esta manera se hicieron espectros de 1H -RMN a cada uno de ellos, verificando que como ya se había anticipado anteriormente, tras alcanzar el equilibrio, que estos eran totalmente indistinguibles, **Figura 45-50**.

¹⁵⁶ La notación Tz-X (X=correspondiente a los diferentes fenoles y alquiltioles de la figura 39a) se refiere a todos los derivados de fenoles o alquiltioles que están unidos a la tetrazina, es decir a los homo y los heterodímeros.

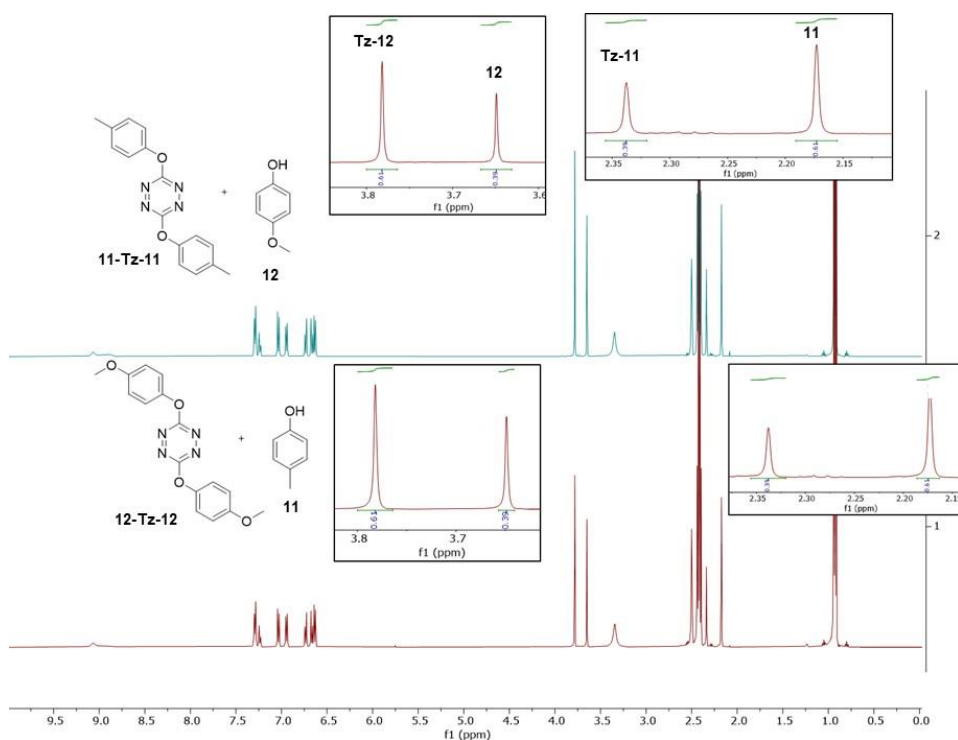


Figura 45. Espectros apilados de ¹H-RMN para el sistema formado por 12 + 11-Tz-11 confirman que una vez alcanzado el equilibrio estos son indistinguibles.

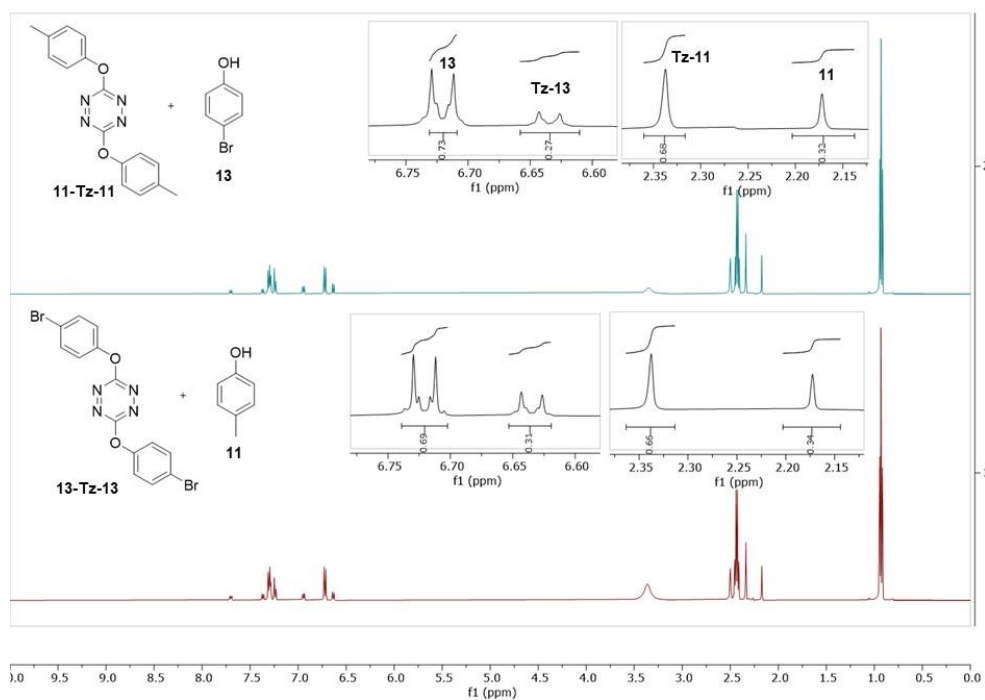


Figura 46. Espectros apilados de ¹H-RMN para el sistema formado por 13 + 11-Tz-11 confirman que una vez alcanzado el equilibrio estos son indistinguibles.

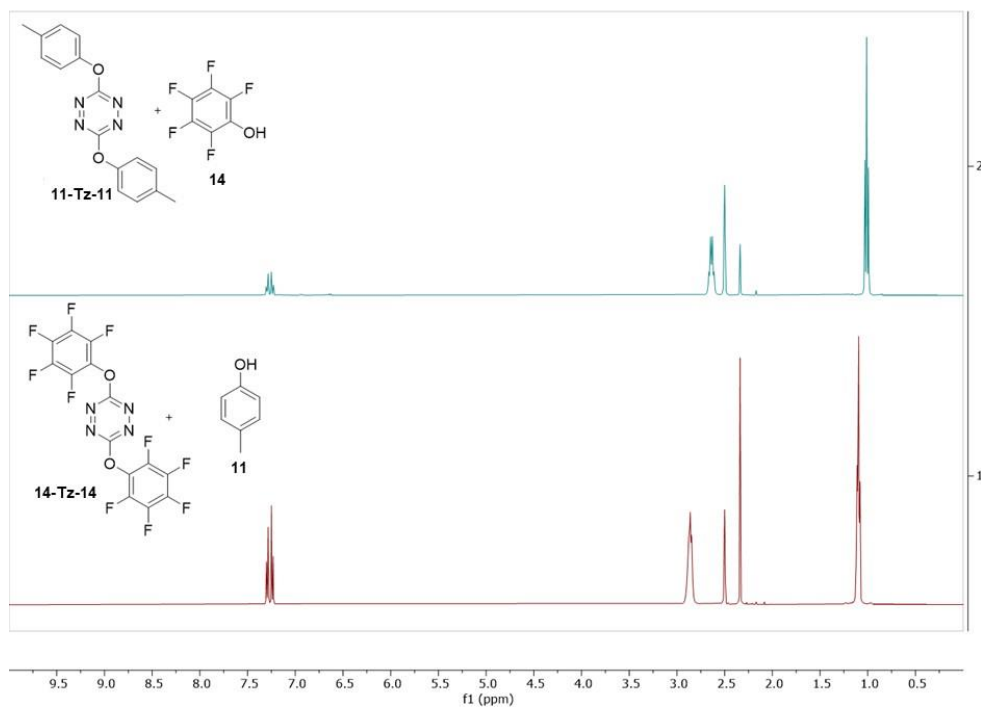


Figura 47. Espectros apilados de ¹H-RMN para el sistema formado por 14 + 11-Tz-11 confirman que una vez alcanzado el equilibrio estos son indistinguibles.

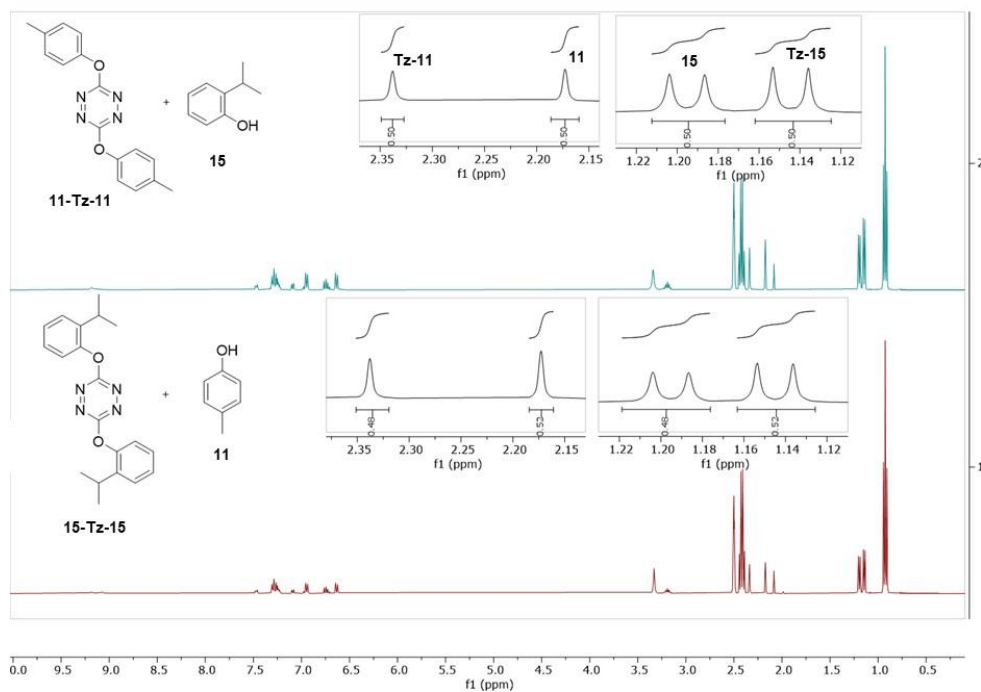


Figura 48. Espectros apilados de ¹H-RMN para el sistema formado por 15 + 11-Tz-11 confirman que una vez alcanzado el equilibrio estos son indistinguibles.

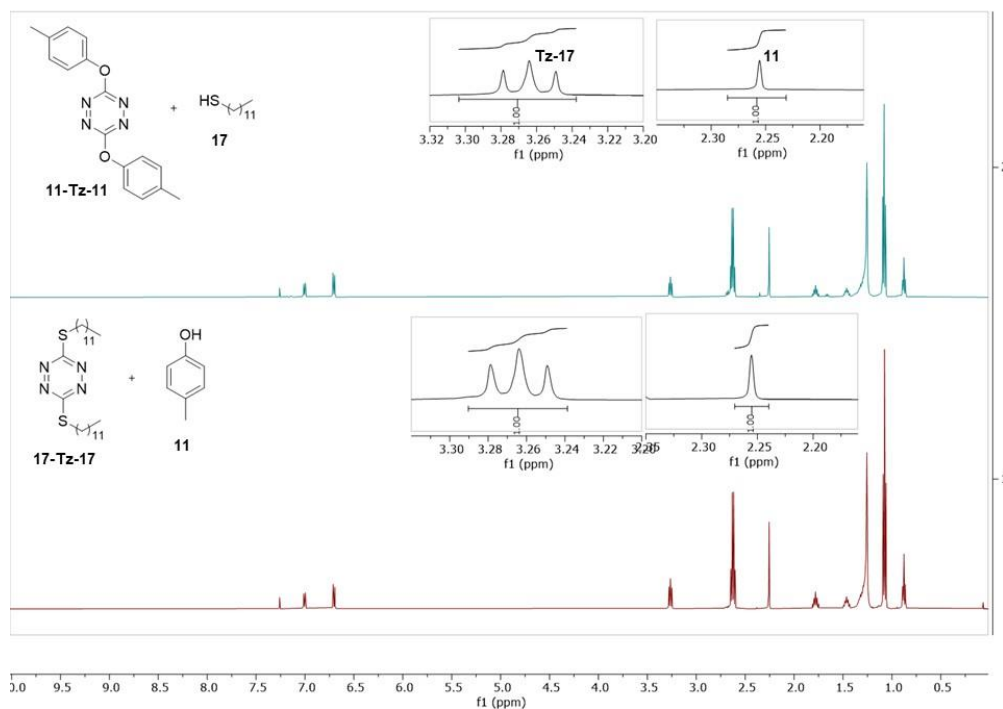


Figura 49. Espectros apilados de $^1\text{H-RMN}$ para el sistema formado por 17 + 11-Tz-11 confirman que una vez alcanzado el equilibrio estos son indistinguibles.

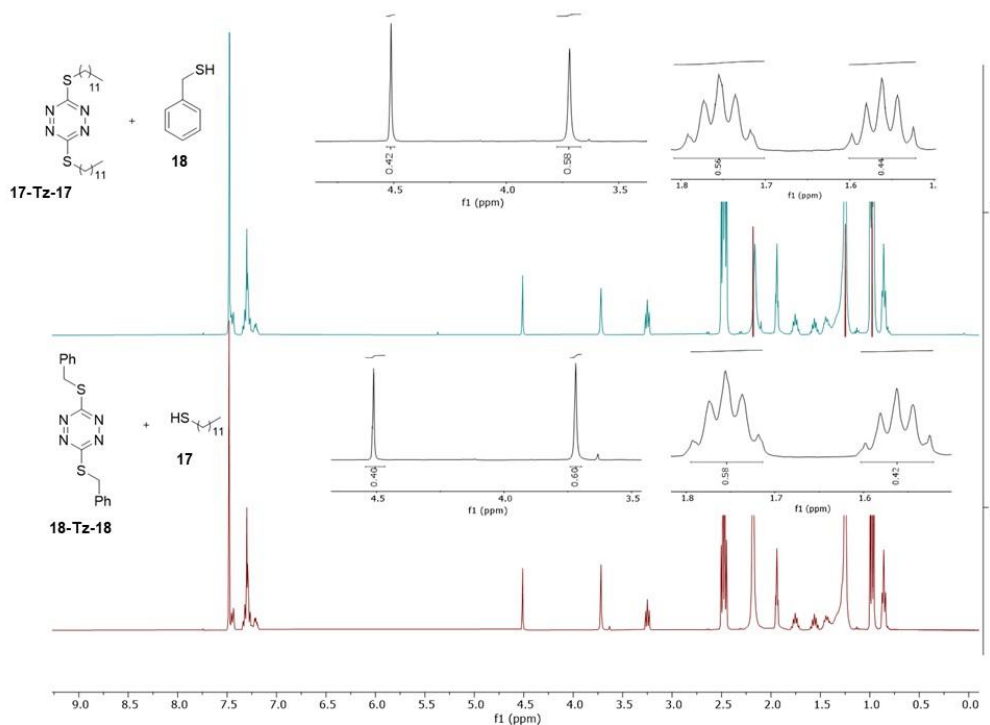


Figura 50. Espectros apilados de $^1\text{H-RMN}$ para el sistema formado por 18 + 17-Tz-17 confirman que una vez alcanzado el equilibrio estos son indistinguibles.

A pesar de ello, en casi cada caso, como se puede apreciar en los espectros, los picos correspondientes a los homo y heterodímeros se solapan y son indistinguibles, lo que supone un gran inconveniente para la cuantificación de las especies químicas una vez alcanzado el equilibrio. Sólo podría ser posible la cuantificación mediante ^1H -RMN para el sistema formado por **13 + 11-Tz-11**.

Por otra parte, se observó que en los espectros de ^{13}C -RMN correspondientes a cada sistema, se podían diferenciar los picos de las diferentes especies, por lo que esto abrió la posibilidad de realizar una cuantificación adecuada mediante ^{13}C -RMN cuantitativo.

3.3.3. Estudios de dinámica covalente: experimentos de ^{13}C -RMN cuantitativo.

La única manera de distinguir los picos de los homo y heterodímeros y además cuantificarlos, es mediante ^{13}C -RMN cuantitativo.

Curiosamente, hay muy pocos antecedentes donde se calculen las constantes de equilibrio de los intercambios en reacciones de DCC,¹⁵⁷ aun cuando es una propiedad fisicoquímica clave para un proceso reversible y aporta gran cantidad de información. **Tabla 7**

¹⁵⁷ [a] P. J. Boul; P. Reutenauer; J. M. Lehn; *Org. Lett.*; **2005**, 7, 15–18. [b] C. Bravin; C. A. Hunter; *Chem. Sci.*; **2020**, 11, 9122-9125.

[a]

[b]

$$2 A + B-Tz-B \xrightleftharpoons{K_1} A + A-Tz-B + B \xrightleftharpoons{K_2} 2 B + A-Tz-A$$

$$K_1 = \frac{[B][A-Tz-B]}{[A][B-Tz-B]}$$

$$K_2 = \frac{[B][A-Tz-A]}{[A][A-Tz-B]}$$

Entrada

1

Disolvente: CD₃CN

0.457	0.043	0.135	0.108	0.257
-------	-------	-------	-------	-------

$$K_1 = \frac{[12][11-Tz-12]}{[11][12-Tz-12]} = 0.70$$

$$K_2 = \frac{[12][11-Tz-11]}{[11][11-Tz-12]} = 0.18$$

2

Disolvente: CD₃CN

0.205	0.214	0.036	0.045	0.500
-------	-------	-------	-------	-------

$$K_1 = \frac{[13][11-Tz-13]}{[11][13-Tz-13]} = 1.95$$

$$K_2 = \frac{[13][11-Tz-11]}{[11][11-Tz-13]} = 14.50$$

3

Disolvente: DMSO-d₆

0	0.333	0	0	0.667
---	-------	---	---	-------

Completamente desplazado

4

Disolvente: CD₃CN

0.427	0.071	0.130	0.081	0.290
-------	-------	-------	-------	-------

$$K_1 = \frac{[15][11-Tz-15]}{[11][15-Tz-15]} = 1.09$$

$$K_2 = \frac{[15][11-Tz-11]}{[11][11-Tz-15]} = 0.37$$

5

Disolvente: CD₃CN

0.337	0.081	0.116	0.090	0.376
-------	-------	-------	-------	-------

$$K_1 = \frac{[16][15-Tz-16]}{[15][16-Tz-16]} = 1.25$$

$$K_2 = \frac{[16][15-Tz-15]}{[15][15-Tz-16]} = 0.75$$

6

Disolvente: CDCl₃

0.667	0	0	0.333	0
-------	---	---	-------	---

Completamente desplazado

7

Disolvente: CD₃CN/CDCl₃ (1:1)

0.210	0.290	0.200	0.300
-------	-------	-------	-------

$$K_1 = \text{no determinada}$$

$$K_2 = \text{no determinada}$$

[a] Nucleófilos empleados. [b] Esquema del equilibrio y sus correspondientes constantes [c] Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en 0.5 mL de disolvente específico y 0.02 mL del correspondiente fenol o tiol, que fue ajustado en la correcta estequiometría antes de añadir 5 µL de trietilamina.

Tabla 7. Cuantificación de diferentes equilibrios y sus correspondientes constantes.

En todos los casos la reacción fue seguida en ambos sentidos hasta cerciorarse que se llegaba al equilibrio.

Dicho esto, y a la vista de los resultados obtenidos queda claro que fenoles ricos en electrones tienden a permanecer unidos al anillo de tetrazina mientras que, los pobres son más propensos a liberarse de ella. Efectivamente, el 4-bromofenol **13** (entrada 2) se encuentra mayoritariamente libre en el equilibrio, y cuando se compara el pentafluorofenol **14** extremadamente pobre en electrones, con el cresol **11** (entrada 3), el equilibrio se desplaza completamente hacia la liberación de **14**. Cabe mencionar que los fenoles con sustituyentes en posición orto también alcanzaron el equilibrio, aunque mucho más lentamente. De hecho, **15** y **16** solo se equilibraron tras 24 horas en acetonitrilo (entrada 5). Los tioles, por otro lado, pueden ser problemáticos en esta reacción. Muchos tioles, en especial los tiofenoles, dan lugar a una reacción redox competitiva (**sección 3.4.9.**) Solo algunos tioles alifáticos como el dodecanotiol y el bencilmercaptopano muestran un intercambio eficaz que alcanza el equilibrio tan rápido que no puede ser seguido por RMN (entrada 7). Curiosamente, los alquiltioles tienden a desplazar los fenoles de la tetrazina de manera muy eficiente. De hecho, el dodecanotiol **17** desplaza completamente al cresol de la tetrazina en 4 horas (entrada 6), mientras que, en la otra dirección de la reacción, el cresol **11** no puede sustituir el tiol unido al núcleo de la tetrazina.

Respecto al sistema de referencia, sistema 1 en la **Tabla 7**, se desprende claramente que el equilibrio se desplaza hacia la liberación de cresol **11**, mientras que el fenol **12** tiende a unirse a la tetrazina. Este resultado es razonable considerando el sigma de Hammett respectivo de ambos sustituyentes en el fenol, siendo **11** el mejor grupo saliente ($\sigma_p = -0,268$ para metoxi, $\sigma_p = -0,170$ para grupo metilo). La reversibilidad de este proceso se demostró aún más desplazando el equilibrio hacia atrás, es decir, hacia la dirección desfavorable aumentando la concentración de una de las especies químicas en solución.¹⁵⁸ Específicamente, una vez alcanzado el equilibrio en la reacción entre **12** y **11-Tz-11**, lo que implica que la mayor parte de **12** está unido al anillo de tetrazina, agregamos 10 equivalentes más de cresol **11**, para forzar la liberación de fenol

¹⁵⁸ T. H. G. Schick; F. Rominger; M. Mastalerz; *J. Org. Chem.*; **2020**, *85*, 13757–13771.

12. Se ve claramente por RMN que tras dicha adición de cresol, **12** está casi completamente separado del anillo de tetrazina. **Figura 51**

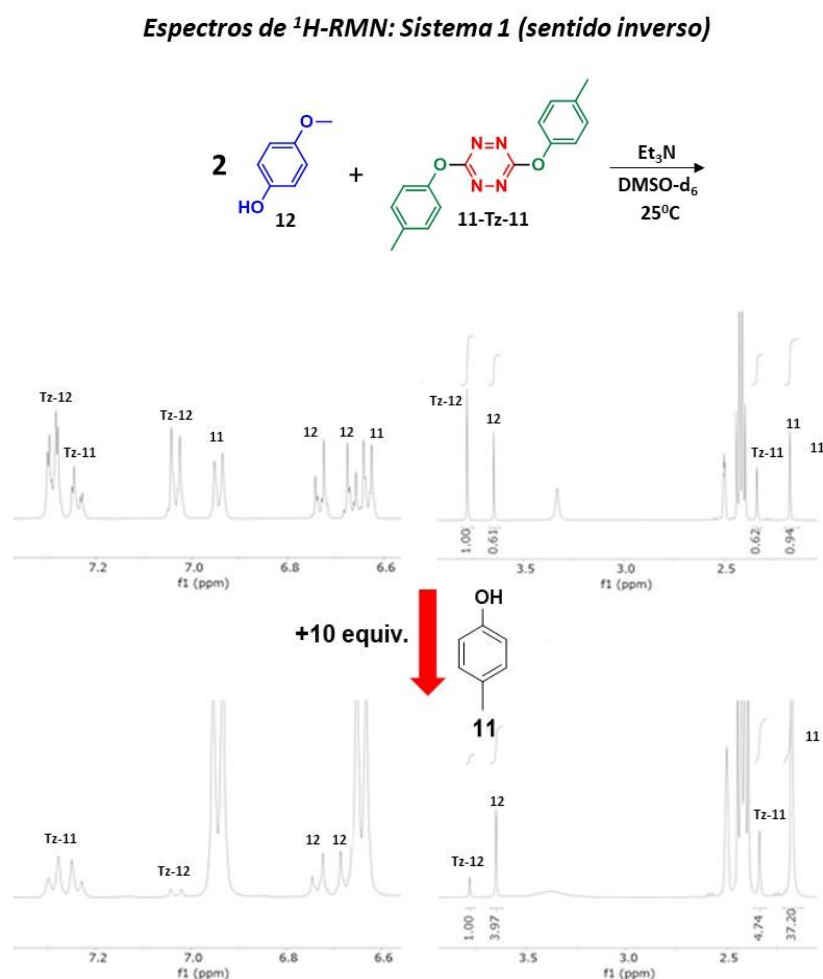


Figura 51. Espectros de ^1H -RMN para el **sistema 1** en su sentido inverso. Se confirma la liberación del fenol **12** tras agregar 10 equivalentes del cresol **11**.

Con el fin de extrapolar esta nueva reacción de DCC a otros ambientes químicos, nos pareció desafiante intentar ésta en medios acuosos. El agua supone todo un desafío en otras reacciones de DCC comunes como los intercambios de iminas y ésteres borónicos debido a la naturaleza lábil de dichos grupos.¹⁵⁹

¹⁵⁹ [a] Y. Lei; Q. Chen; P. Liu; L. Wang; H. Wang; B. Li; X. Lu; Z. Chen; Y. Pan; F. Huang; H. Li; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2021**, *60*, 4705–4711. [b] T. Hasell; M. Schmidtman; C. A. Stone; M. W. Smith; A. I. Cooper; *Chem. Commun.*; **2012**, *48*, 4689–4691. [c] F. Klepel; B. J. Ravoo; *Org. Biomol. Chem.*; **2017**, *15*, 3840–3842.

Sin embargo, los enlaces involucrados en S_NTz son más robustos. Por lo tanto, probamos un intercambio entre **11-Tz-11** y 2-mercaptoetanosulfonato de sodio **19** en una mezcla de (agua deuterada) D_2O y CD_3CN (8:2). Descubrimos que el carbonato de sodio 0,1 M era suficiente para promover el intercambio de manera eficiente, **Figura 52**. La suspensión inicial de **11-Tz-11** reacciona lentamente, y mientras la mezcla se homogeneiza poco a poco, la solución se colorea progresivamente. El resultado final es una mezcla de compuestos solubles en agua: cresol **11**, **19-Tz-19** y **11-Tz-19**, que son estables durante días en esas condiciones.

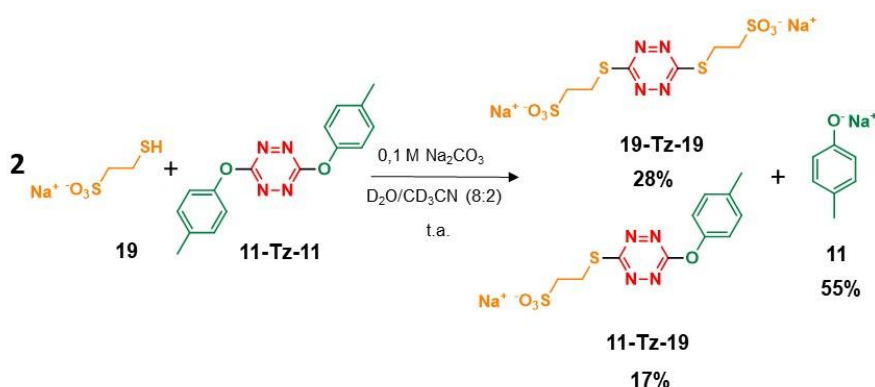


Figura 52. Reacción de S_NTz en ambiente acuoso.

Nuevamente y teniendo en cuenta las condiciones básicas requeridas para S_NTz , pensamos que sería posible combinar esta reacción con la química de iminas que generalmente se realiza en condiciones ácidas. La combinación de dos o más reacciones de dinámica covalente de forma ortogonal podría facilitar la síntesis de arquitecturas moleculares multifuncionales.¹⁶⁰

Como prueba de concepto se sintetizó el dialdehído **20-Tz-20**, que posteriormente se disolvió en CD_3CN y luego se le añadió la cantidad estequiométrica necesaria de toluidina, **Figura 53**.

¹⁶⁰ [a] A. Wilson; G. Gasparini; S. Matile; *Chem. Soc. Rev.*; **2014**, *43*, 1948–1962. [b] S. Lascano; K. Da Zhang; R. Wehlauch; K. Gademann; N. Sakai; S. Matile; *Chem. Sci.*; **2016**, *7*, 4720–4724. [c] N. Christinat; R. Scopelliti; K. Severin; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2008**, *47*, 1848–1852. [d] B. İçli; N. Christinat; J. Tönnemann; C. Schüttler; R. Scopelliti; K. Severin; *J. Am. Chem. Soc.*; **2009**, *131*, 3154–3155. [e] K. D. Okochi; G. S. Han; I. M. Aldridge; Y. Liu; W. Zhang; *Org. Lett.*; **2013**, *15*, 4296–4299. [f] J. F. Reuther; S. D. Dahlhauser; E. V. Anslyn; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2019**, *58*, 74–85.

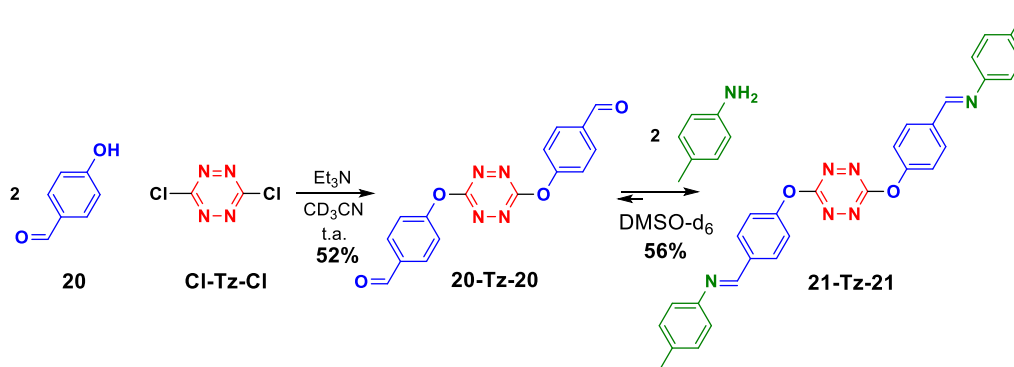


Figura 53. Combinación de S_NTz y la química de iminas.

La imina correspondiente precipitó de la mezcla de reacción, se filtró y se disolvió en $DMSO-d_6$. El espectro de 1H -RMN demuestra claramente la formación de **21-Tz-21** y, por lo tanto, confirma que la reacción de S_NTz es compatible con la química de las anilinas.

3.3.4. Post-funcionalización y estabilización

Hay dos alternativas para manipular algunos de los compuestos de tetrazina obtenidos por S_NTz . Una corresponde a la fotólisis de los derivados S,S-tetrazina¹⁶¹ y la otra a la postfuncionalización mediante la reacción de IEDDA.

Para comprobar la fotólisis, se realizó un experimento que consiste básicamente en preparar una disolución de 0,01 M de **17-Tz-17** en $CDCl_3$ e introducirla en un tubo de RMN de cuarzo. A esta disolución se le hace un espectro de 1H -RMN que será utilizado de referencia para posteriormente comenzar a irradiar la muestra con luz UV procedente de una lámpara de presión media de Hg de 450W, a intervalos de 30 minutos cada uno. Al finalizar cada uno de los intervalos se le hizo un espectro de 1H -RMN. Una vez finalizado el experimento los espectros se apilaron demostrándose que en aproximadamente 2 horas todo el producto de partida se había transformado en dos moléculas de tiocianato **24**.

Figura 54.

¹⁶¹ [a] M. J. Tucker; J. R. Courter; J. Chen; O. Atasoylu; A. B. Smith; R. M. Hochstrasser; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2010**, *49*, 3612–3616. [c] S. P. Brown; A. B. Smith; *J. Am. Chem. Soc.*; **2015**, *137*, 4034–4037.

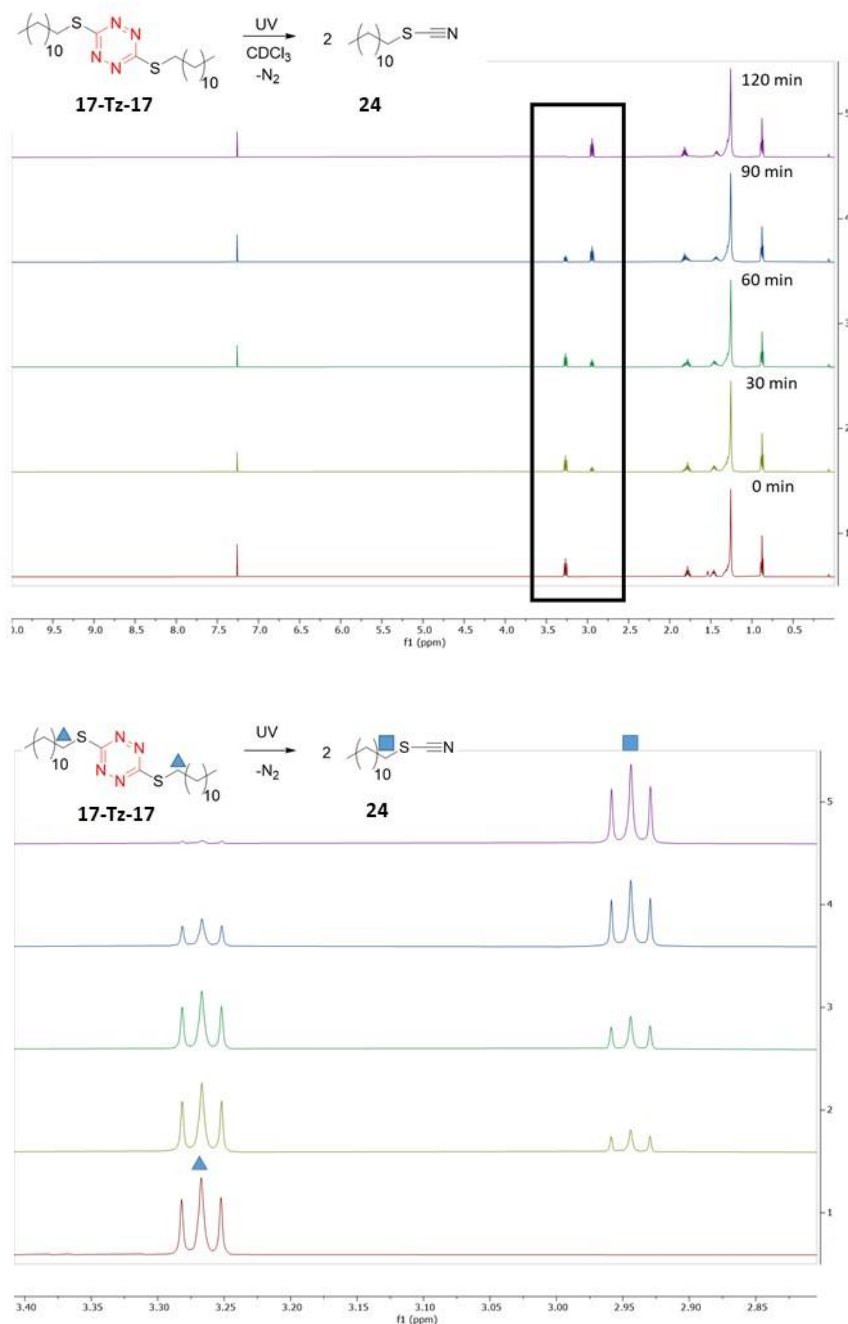


Figura 54. Espectros de ^1H -RMN apilados que demuestran la escisión de **17-Tz-17** tras ser sometido a irradiación UV.

Por otra parte, se puede realizar la post-funcionalización de los derivados de tetrazina mediante la reacción de IEDDA. Pero lo que sería aún más interesante comprobar es si, una vez que la reacción de Diels-Alder transforma la tetrazina en una 1,2-diazina más rica en electrones, el intercambio se interrumpe.

Por ello, nos dispusimos a examinar la reacción de IDDEA entre **12-Tz-12** y un ligero exceso de compuesto bicíclico **22**, **Figura 55a**. La selección de **22** radica

básicamente en que parece ser un dienófilo óptimo para seguir el progreso de la reacción por ^1H -RMN. De hecho, muestra solo tres picos singlete, y una vez que termina la cicloadición inicial, se libera una molécula de N_2 y ocurre una retro Diels-Alder, dando la diazina **12-Dz-12** y el furano **23** que muestra solo dos singletes en el espectro de ^1H -RMN. Afortunadamente, la reacción de IDDEA se llevó a cabo con un alto rendimiento, como puede verse en los espectros de ^1H -RMN apilados de la **Figura 55b**. Después de 48 horas de calentamiento de la reacción a una temperatura constante de 50°C en CDCl_3 , el espectro de ^1H -RMN solo mostró los picos correspondientes a los productos finales esperados y los del exceso de **22**. El rendimiento aislado de tal post-funcionalización fue del 94%. Un hecho muy importante, implica que la reacción de intercambio se inhibió después de la funcionalización **Figura 55c**. De hecho, cuando se calentó a 50°C , **12-Dz-12** con Et_3N en CDCl_3 en presencia de cresol **11** o dodecanetiol **17**, no se apreció ningún cambio en la reacción, incluso después de 5 días. Tampoco en DMSO a temperatura ambiente. Por lo tanto, la post-funcionalización por IDDEA no solo es una forma eficiente de unir diferentes moléculas a las bibliotecas dinámicas de compuestos obtenidos, sino que también es una forma complementaria de bloquear el intercambio.

Un experimento adicional, consistió en utilizar el compuesto homodímero **16-Tz-16**, pues es posible una reacción de IDDEA intramolecular. Tras calentar la mezcla se obtuvo la diazina correspondiente **16-Dz** con un rendimiento del 96%. Este resultado implica que es posible una autoinhibición irreversible del intercambio inducido por calentamiento. Esta propiedad podría usarse para el control cinético de las bibliotecas dinámicas de los compuestos obtenidos.¹⁶²

¹⁶² [a] Q. Ji; R. C. Lirag; O. Š. Miljanić; *Chem. Soc. Rev.*; **2014**, *43*, 1873–1884. [b] K. Osowska; O. Š. Miljanić; *J. Am. Chem. Soc.*; **2011**, *133*, 724–727. [c] K. Osowska; O. Š. Miljanić; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2011**, *50*, 8345–8349. [d] Q. Ji, O. Š. Miljanić; *J. Org. Chem.*; **2013**, *78*, 12710–12716. [e] C. W. Hsu; O. Š. Miljanić; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2014**, *54*, 2219–2222. [f] C.-W. Hsu; O. Š. Miljanić; *Chem. Commun.*; **2016**, *52*, 12357–12359.

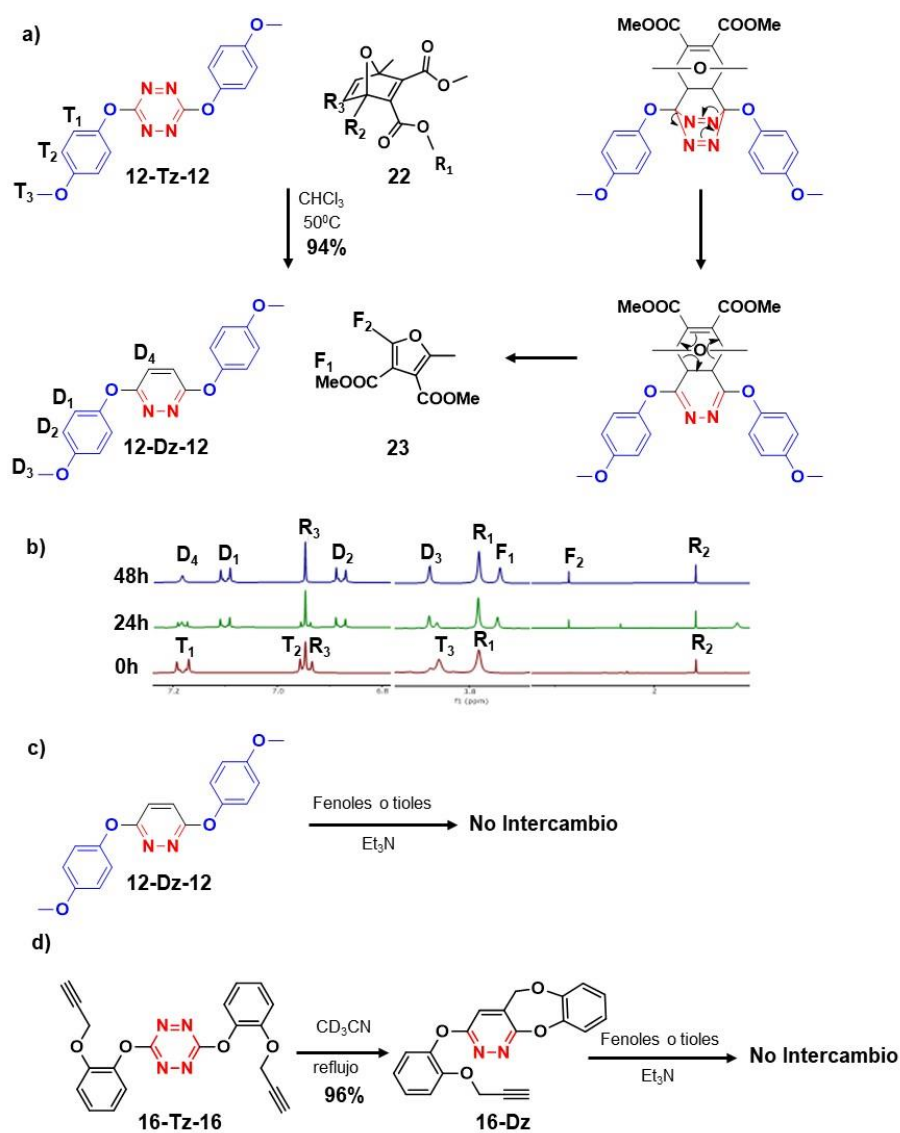


Figura 55. a) Reacción de Diels-Alder de Demanda Electrónica Inversa (IDDEA) sobre **12-Tz-12** con el dienófilo bicíclico **22**. b) Espectros de ^1H -RMN apilados de la mezcla de reacción antes y después de calentar durante 24 y 48 h. c) Las diazinas no conducen a reacciones de $\text{S}_{\text{N}}\text{Tz}$. d) El calor convierte **16-Tz-16** en una diazina no reactiva **16-Dz** mediante una reacción de IDDEA intramolecular.

3.4. Parte experimental

3.4.1. Síntesis de la 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina Cl-Tz-Cl.

La 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina es la molécula central de este capítulo y los posteriores, por lo que fue de vital importancia acceder a grandes cantidades de la misma. Incluso siendo esta una molécula comercial (CAS número: 106131-61-7), es relativamente cara. No obstante, es bastante sencilla de sintetizar en 5 etapas de reacción en escala de gramos, **Figura 56**. La síntesis de la 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina ha sido descrita en la bibliografía.¹⁶³ De todos modos, nosotros hemos conseguido optimizar algunas de las etapas para incrementar su rendimiento y reproducibilidad.

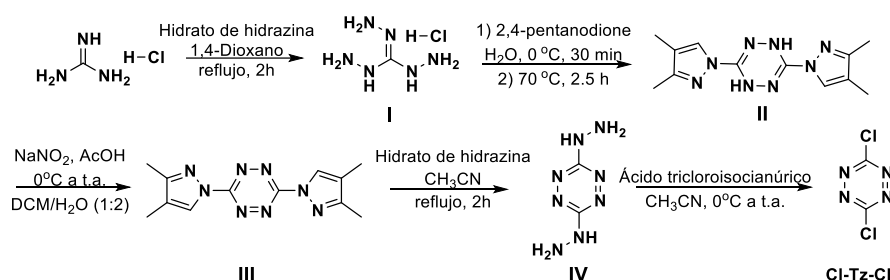


Figure 56. Esquema de la síntesis de la **Cl-Tz-Cl**.

3.4.1.1. Síntesis de hidracinacarbohidrazonhidrazida I

A un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con un condensador de reflujo y un agitador se le añadió el clorhidrato de guanidina (24,0 g, 251,2 mmol) y 1,4-dioxano (125 mL). Este disolvente pareció ser clave para un buen

¹⁶³ [a] M. D. Coburn; G. A. Buntain; B. W. Harris; M. A. Hiskey; K. Y. Lee; D. G. Ott; *J. Heterocycl. Chem.*; **1991**, 28, 2049. [b] D. E. Chavez; M. A. Hiskey; *J. Heterocycl. Chem.*; **1998**, 35, 1329. [c] M. D. Helm; A. Plant; J. P. A. Harrity; *Org. Biomol. Chem.*; **2006**, 4, 4278. [d] Y. H. Gong; F. Miomandre; R. M. Renault; S. Badre, L. Galliche; J. Tang; P. Audebert; G. Clavier; *Eur. J. Org. Chem.*; **2009**, 35, 6121. [e] R. E. Bagge; T. C. Mauldin; D. J. Boday; B. M. Kobilka; D. A. Loy; *Chem. Mater.*; **2017**, 29, 7953.

rendimiento, ya que las reacciones llevadas a cabo en THF dieron resultados mucho peores.

Después de 5 minutos, se disolvió la guanidina y se añadió la hidrazina monohidrato (36,6 mL, 753,7 mmol) en una porción y se mantuvo a reflujo durante 2 h. Durante este tiempo se formó un precipitado blanco. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró y se aclaró con 1,4-dioxano (2 x 50 mL). Nuevamente, fue importante usar dioxano para lavar el precipitado, porque cuando se usó THF, se obtuvieron resultados insatisfactorios. El sólido se secó a alto vacío durante 24 h obteniéndose un polvo blanco de 35,3 g (99%). Este compuesto debe secarse completamente, de lo contrario se percibe una ligera coloración rosa y el siguiente paso no funcionará correctamente.

¹³C-RMN (125 MHz, D₂O, δ ppm): 159.5 (C). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M]⁺ = CH₉CIN₆, calcd.: 177.0236; encontrado 177.0242.

3.4.1.2. Síntesis de 3,6-bis(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)-1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazina II

A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le añadió I (10 g, 71,1 mmol), una barra magnética y H₂O (80 mL). El sólido blanco se disolvió a temperatura ambiente y la mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió gota a gota 2,4-pentanodiona (14,6 mL, 142,3 mmol). Progresivamente, la solución se volvió amarilla y apareció un precipitado blanco. Una vez añadida la 2,4-pentanodiona, la mezcla se calentó a 70 °C hasta que no se observó más precipitación. Durante este tiempo, el sólido blanco se disolvió y apareció un precipitado amarillo. Este paso no debe dejarse nunca más de 2 h. Los tiempos de reacción más largos conducen a una reacción fallida, porque en su lugar se forma un sólido amarillo pegajoso. Dicho sólido pegajoso también aparece si esta etapa se establece con material de partida I secado incorrectamente. El sólido amarillo se filtró en caliente, se lavó con agua (3 x 50 mL) y se secó a alto vacío. Como resultado, se obtuvieron 8,1 g (83%) de un sólido amarillo.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.24 (s, 6H, 2 CH₃), 2.50 (s, 6H, 2 CH₃), 5.98 (s, 2H, 2 CH), 8.11 (br. s., 2H, 2 NH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 13.6 (2 CH₃), 14.0 (2 CH₃), 110.1 (2 CH), 142.7 (2 C), 145.7 (2 C), 150.1 (2 C). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ = C₁₂H₁₆N₈Na, calcd.: 295.1396; encontrado: 295.1394.

Nota: Si la reacción se desarrolla con cantidades superiores a 15 g de I, la cantidad de tiempo necesaria para obtener el sólido amarillo aumenta mientras que el rendimiento disminuye. El producto final puro II es en realidad un sólido blanco. El color amarillo se debe a una impureza que puede eliminarse fácilmente mediante cromatografía en columna (DCM), aunque no afecta a los pasos posteriores.

3.4.1.3. Síntesis de 3-(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-(3,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-1,2,4,5-tetrazina III

Se colocó NaNO₂ (8,0 g, 115,7 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con una barra agitadora y la salida de gas del embudo de adición se conectó a una trampa que contenía una solución de NaOH 1M. Se añadió 3,6-bis (3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il) -1,4-dihidro-1,2,4,5-tetrazina II (10,5 g, 38,6 mmol) y la mezcla se disolvió con 430 mL de una mezcla 1: 2 de DCM / H₂O. Luego se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido acético (11 mL, 192,8 mmol) mientras el color cambia de amarillo a rojo brillante con la generación concomitante de un gas naranja. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h hasta que se detuvo el desprendimiento de gas y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución sat. NaHCO₃ (2 x 100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y se concentró al vacío. El sólido rojo oscuro obtenido se suspendió en H₂O, se filtró al vacío, se lavó con H₂O (1 x 50 mL) y MeOH frío (2 x 25 mL) obteniendo 8,3 g (80%) de un polvo rojo brillante.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.39 (s, 6H, 2 CH₃), 2.71 (s, 6H, 2 CH₃), 6.19 (s, 2H, 2 CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14.0 (2 CH₃), 14.8 (2 CH₃), 112.1 (2 CH), 144.0 (2 C), 154.6 (2 C), 159.5 (2 C). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₁₂H₁₄N₈Na, calcd.: 293.1239; encontrado: 293.1239.

3.4.1.4. Síntesis de 3,6-dihidrazinail-1,2,4,5-tetrazina IV

A una solución de 3- (3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il) -6- (3,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) -1,2. Se añadió 4,5-tetrazina III (8,3 g, 30,7 mmol) en acetonitrilo (150

mL), hidrazina monohidrato (4,5 mL, 92,1 mmol) obteniendo un cambio inmediato de color de la solución de rojo a granate. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a 25 °C y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL) y se secó a alto vacío proporcionando 4,3 g (99%) un polvo marrón.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.25 (s, 4H), 8.39 (s, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 163.4

3.4.1.5. Síntesis de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina Cl-Tz-Cl

La 3,6-dihidrazino-1,2,4,5-tetrazina **IV** (4,3 g, 27,5 mmol) fue suspendida en acetonitrilo (200 mL), entonces se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Luego, se conectó la salida de gas del embudo de adición a una trampa (solución de NaOH 1 M). Se disolvió ácido tricloroisocianúrico (19,2 g, 82,6 mmol) en acetonitrilo (75 mL) y se añadió gota a gota a la solución que cambió inmediatamente de granate a naranja brillante apareciendo un precipitado blanco. Una vez finalizada la adición se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo a esa temperatura durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y se lavó con acetonitrilo frío. El disolvente se evaporó en alto vacío y el aceite naranja resultante se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / Hexano, 1: 1) obteniéndose 4,2 g (99%) de cristales de color naranja brillante.

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 168.3 (2 C).

3.4.2. Síntesis de derivados de O, O-tetrazina.

A una disolución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (1 equivalente) en DCM (0,1 M) se añadió el fenol correspondiente (2,2 equivalentes) y Et₃N (2,2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto deseado.

3.4.2.1. 3,6-bis(p-toliloxi)-1,2,4,5-tetrazina **11-Tz-11**.

Se siguió el procedimiento general utilizando p-cresol **1** (2,2 mmol, 0,237 g) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una

elución de hexano/DCM (20:80), obteniéndose 0,161 g (55%) de un sólido rojo identificado como **11-Tz-11**. (p.f. 147-149 °C). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.38 (s, 6H, 2 CH₃), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 4H, 4 CH), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 4H, 4 CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 21.1 (2 CH₃), 120.7 (4 CH), 130.7 (4 CH), 136.4 (2 C), 150.4 (2 C), 167.5 (2 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3046 (w), 2857 cm⁻¹ (w, C-H metil); 1598 (s), 1508 cm⁻¹ (w, C=C); 1196 cm⁻¹ (s, C-O-C asimétrico); 1064 (s), 1013 cm⁻¹ (s, C-H). **UV/Vis** (CHCl₃): λ_{\max} (ε) = 352 (5223), 535 nm (1962 mol⁻¹dm³cm⁻¹). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ = C₁₆H₁₄N₄NaO₂, calcd.: 317.1014; encontrado 317.1019. **Análisis Elemental**. calcd. para C₁₆H₁₄N₄O₂: C, 65.30; H, 4.79; N, 19.04; O, 10.8; encontrado: C, 65.10; H, 4.97; N, 18.92; O, 11.01.

3.4.2.2. 3,6-bis(4-metoxifenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 12-Tz-12.

Se siguió el procedimiento general usando 4-metoxifenol **12** (2.2 mmol, 0.272 g) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una elución de hexano / DCM (2: 8), obteniéndose 0.312 g (96%) de un sólido rojo identificado como **12-Tz-12**. (p.f. 164-166 °C). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.82 (s, 6H, 2 OCH₃), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 4H, 4 CH), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 4H, 4 CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 55.8 (2 OCH₃), 115.1 (4 CH), 122.0 (4 CH), 146.0 (2 C), 157.8 (2 C), 167.7 (2 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2971 (w), 2838 cm⁻¹ (w, C-H metoxi); 1385 cm⁻¹ (s, C-H metoxi); 1249 cm⁻¹ (s, alquil-aril éter); 1175 cm⁻¹ (s, C-O-Tz); 840 (s), 803 cm⁻¹ (m, 1,4-aromático). **UV/Vis** (CHCl₃): λ_{\max} (ε) = 315 (7497), 537 nm (1640 mol⁻¹dm³cm⁻¹). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ = C₁₆H₁₄N₄NaO₄, calcd.: 349.0913; encontrado 349.0914.

3.4.2.3. 3,6-bis(4-bromofenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 13-Tz-13.

Se siguió el procedimiento general utilizando 4-bromofenol **13** (0,81 mmol, 0,101 g) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución de hexano / DCM (1: 1), obteniéndose 0,060 g (38%) de un sólido rojo identificado como **13-Tz-13**. (p.f. 220-221 °C). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 4H, 4 CH), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 4H, 4 CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 119.8 (2 C), 122.8 (4 CH), 133.3 (4 CH), 151.4 (2 C), 167.3 (2 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1161 cm⁻¹ (s, C-O-Tz); 847 (w); 831 cm⁻¹ (s, 1,4-

aromático); 642 cm^{-1} (s. C-Br). **UV/Vis** (CHCl_3): λ_{max} (ϵ)= 342 (4642), 533 nm (1459 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+= \text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$, calcd.: 444.8912; encontrado 444.8916. **Análisis Elemental**. calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2$: C, 39.54; H, 1.88; N, 12.84; encontrado: C, 39.65; H, 1.90; Br, 37.69; N, 13.21; O, 7.55

3.4.2.4. 3,6-bis(perfluorofenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 14-Tz-14.

Se siguió el procedimiento general usando 2,3,4,5,6-pentafluorofenol **14** (2,2 mmol, 0,404 g) dando 0,231 g (52%) de un sólido rojo identificado como **14-Tz-14**. (p.f. 171-172 °C). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 137.3 (2 CF), 139.5 (4 CF), 140.3 (2 CF), 142.4 (4 CF), 166.6 (2 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1369 \text{ cm}^{-1}$ (vs, C-F); 992 cm^{-1} (s, aromático pentasustituido); 733 cm^{-1} (w, C-O). **UV/Vis** (CHCl_3): λ_{max} (ϵ)= 321 (5676), 519 nm (1236 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$). **HR-MS** (ESI⁻, m/z): $[\text{M}]^- = \text{C}_{14}\text{F}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, calcd.: 445.9862; encontrado 445.9867. **Análisis Elemental**. calcd. para $\text{C}_{14}\text{F}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 37.69; F, 42.58; N, 12.56; O, 7.17; encontrado: C, 37.92; N, 12.81.

3.4.2.5. 3,6-bis(2-isopropilfenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 15-Tz-15.

Se siguió el procedimiento general utilizando 2-isopropilfenol **15** (1,18 mmol, 0,16 mL) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución de hexano / DCM (7: 3), obteniéndose 0,153 g (81%) de un sólido rojo identificado como **15-Tz-15**. (p.f. 131-133 °C). **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.22 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 12H, 4 CH_3), 3.14 (hept, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H, 2 CH), 7.13-7.06 (m, 2H, 2 CH), 7.30-7.21 (m, 4H, CH), 7.40 (dd, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2.0 Hz, 2H, 2 CH). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 23.2 (4 CH_3), 27.5 (2 CH), 121.2 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.4 (2 CH), 127.6 (2 CH), 140.4 (2 C), 150.1 (2 C), 167.6 (2 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2962 \text{ cm}^{-1}$ (w), 2875 cm^{-1} (w, C-H metil); 1178 cm^{-1} (s, C-O-C asimétrico); 875 cm^{-1} (1,4-aromático); 790 (m), 752 cm^{-1} (o-aromático sustituido). **UV/Vis** (CHCl_3): λ_{max} (ϵ)= 342 (11476), 537 nm (2662 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{NaO}_2$, calcd.: 373.1640; encontrado 373.1642. **Análisis Elemental**. calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{NO}_2$: C, 68.55; H, 6.33; N, 15.99; O, 9.13; encontrado: C, 68.47; H, 6.61; N, 15.92; O, 9.00.

3.4.2.6. 3,6-bis(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenoxi)-1,2,4,5-tetrazina 16-Tz-16.

Se siguió el procedimiento general utilizando 2- (prop-2-in-1-il) fenol **16** (0,4 mmol, 0,059 g) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución de hexano / DCM (1: 1), obteniéndose 0.050 g (67%) de un sólido rojo identificado como **16-Tz-16**. (p.f. 176-178 °C). **¹H-RMN** (500 MHz, CD₃CN, δ ppm): 2.79 (s, 1H, 1 CH), 4.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H, 2 CH₂), 7.12 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 2H, 2 CH), 7.26-7.21 (m, 2H, 2 CH), 7.38-7.32 (m, 3H, CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CD₃CN, δ ppm): 57.4 (2 CH₂), 77.2 (2 CC), 78.9 (2 CC), 115.7 (2 CH), 123.2 (4 CH), 128.3 (2 CH), 142.6 (2 C), 149.8 (2 C), 168.1 (2 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3750 cm⁻¹ (br, Ph-OH); 3279 (s), 3255 cm⁻¹ (s, C-H alquino); 2122 cm⁻¹ (w, C-C alquino); 1390 cm⁻¹ (m, Ph-OH); 1261 cm⁻¹ (s, -O-CH₂-alquino); 1182 cm⁻¹ (s, C-O-Tz); 732, 750 cm⁻¹ (s, 1,4-sobretonos aromáticos). **UV/Vis** (CHCl₃): λ_{\max} (ϵ) = 330 (12462), 525 nm (2561 mol⁻¹dm³cm⁻¹). **HR-MS** (ESI⁺, *m/z*): [M+Na]⁺ = C₂₀H₁₄N₄NaO₂, calcd.: 397.0913; encontrado 397.0915.

3.4.2.7. 4,4'-(1,2,4,5-tetrazina-3,6-diil)dibenzaldehidotetrazina 20-Tz-20.

Se siguió el procedimiento general utilizando 4-hidroxibenzaldehído **20** (2,2 mmol, 0,269 g) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución de DCM, obteniéndose 0,168 g (52%) de un sólido rojo identificado como **20-Tz-20**. (p.f. 227-228 °C). **¹H-RMN** (400 MHz, CD₃CN, δ ppm): 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, 4 CH), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, 4 CH), 10.02 (s, 2H, 2 CHO). **¹³C-RMN** (100 MHz, CD₃CN, δ ppm): 122.4 (4 CH), 132.6 (4 CH), 135.6 (2 C), 157.9 (2 C), 168.2 (2 C), 192.2 (2 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3072 (w), 2850 cm⁻¹ (w, C-H aldehído); 1691 cm⁻¹ (s, C=O); 1205 cm⁻¹ (s, C-O-Tz); 853 (s), 819 (s, 1,4-aromático). **UV/Vis** (CHCl₃): λ_{\max} (ϵ) = 339 (11677), 533 nm (2977 mol⁻¹dm³cm⁻¹). **HR-MS** (ESI⁻, *m/z*): [M+Cl]⁻ = C₁₆H₁₀N₄³⁵ClO₂, calcd.: 357.0391; encontrado 357.0399. [M+Cl]⁻ = C₁₆H₁₀N₄³⁷ClO₂, calcd.: 359.0361; encontrado 359.0367. **Análisis Elemental**. calcd. para C₁₆H₁₀N₄O₂: C, 59.63; H, 3.13; N, 17.38; O, 19.86; encontrado: C, 59.56; H, 3.41; N, 17.54; O, 19.49.

3.4.2.8. 1,1'-((1,2,4,5-tetrazina-3,6-diil)bis(4,1-fenilene))bis(N-p-tolilmetanimina) 21-Tz-21.

A una solución de 4,4'-((1,2,4,5-tetrazina-3,6-diil) dibenzaldehidotetrazina (**20-Tz-20**) (0.02 mmol, 6.4 mg) en CD₃CN (0.5 mL) en un tubo de RMN, se añadió p-metilanimina (0,1 mmol, 10,7 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente e inmediatamente comenzó a aparecer un precipitado rojo. Después de 1 h no se observaron señales claras en el RMN-¹H. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetonitrilo y el disolvente se eliminó al vacío en un rotavapor. El sólido rojo resultante (5,6 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 56%) se resolvió en DMSO-d₆ y se identificó como la imina doble **21-Tz-21**. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 2.33 (s, 6H, 2 CH₃), 7.22 (d, J = 3.8 Hz, 8H, 8 CH), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 4H, 4 CH), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 4H, 4 CH), 8.67 (s, 2H, 2 CNC).

3.4.3. Síntesis de derivados de S, S-tetrazina

A una disolución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (1 equivalente) en DCM (0,1 M) se le añadió el tiol correspondiente (2,2 equivalentes) y Et₃N (2,2 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó al vacío y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice obteniéndose el producto deseado

3.4.3.1. 3,6-bis(dodeciltio)-1,2,4,5-tetrazina 17-Tz-17.

Se siguió el procedimiento general usando dodecano-1-tiol **17** (1.73 mmol, 0.4 mL) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un eluyente de 0-1% de AcOEt / hexano, obteniéndose 0.281 g (81%) de un sólido rojo identificado como **17-Tz-17**. (p.f. 72-74 °C). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6H, CH₃), 1.26-1.34 (m, 32H, CH₂), 1.44-1.50 (m, 4H, CH₂), 1.75-1.81 (m, 4H, CH₂), 3.27 (t, J = 7.4 Hz, 4H, CH₂). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14.3 (2 CH₃), 22.9 (2 CH₂), 28.9 (2 CH₂), 29.0 (2 CH₂), 29.2 (2 CH₂), 29.5 (2 CH₂), 29.6 (2 CH₂), 29.7 (2 CH₂), 29.8 (2 CH₂), 29.9 (2 CH₂), 30.7 (2 CH₂), 32.1 (2 CH₂), 172.9 (2 C). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2935 (s), 2866 cm⁻¹ (s, C-H); 1464 cm⁻¹ (s, C-H "bending"); 1261 (s), 1230 cm⁻¹ (s, CH₃); 875 (s), 803 cm⁻¹ (w,

1,4-aromático); 714 cm^{-1} (m, C-S). **UV/Vis** (CHCl_3): λ_{max} (ϵ)= 426 (2853), 529 nm (1793 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+= \text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{NaS}_2$, calcd.: 505.3377; encontrado 505.3381. **Análisis Elemental**. calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{S}_2$: C, 64.05; H, 10.32; N, 11.95; S, 13.68; encontrado: C, 63.92; H, 10.46; N, 11.63; S, 13.74.

3.4.3.2. 3,6-bis(benciltio)-1,2,4,5-tetrazina 18-Tz-18.

Se siguió el procedimiento general usando fenilmetanotiol **18** (1.79 mmol, 0.21 mL) y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un eluyente de 1-5% de AcOEt en hexano, obteniéndose 0.176 g (73%) de un sólido rojo identificado como **18-Tz-18**. (p.f. 157-159 °C). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 4.51 (s, 4H, CH_2), 7.27-7.37 (m, 6H, CH), 7.48-7.43 (m, 4H, CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 35.0 (2 CH_2), 128.0 (2 CH), 128.9 (4 CH), 129.4 (4 CH), 135.7 (2 C), 175.5 (2 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3084 (w), 3033 cm^{-1} (w, C-H); 1452 cm^{-1} (m, C-H “bending”); 882 (m), 802 cm^{-1} (w, 1,4-aromático); 719 cm^{-1} (s, C-S). **UV/Vis** (CHCl_3): λ_{max} (ϵ)= 422 (2496), 531 nm (1659 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+= \text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaS}_2$, calcd.: 349.0556; encontrado 349.0558. **Análisis Elemental**. calcd. para $\text{S}_{10}\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_2$: C, 58.87; H, 4.32; N, 17.16; S, 19.64; encontrado: C, 58.6; H, 4.66; N, 17.26; S, 19.79.

3.4.3.3. 3,6-bis (tio 2-etanosulfonato de sodio)-1,2,4,5-tetrazina 19-Tz-19.

Una disolución de 3,6-dicloro-1,2,4,5-tetrazina (1 mmol, 151 mg) en 10 mL de CHCl_3 (0,1 M) y una solución de 2-mercaptoetanosulfonato de sodio **19** (2 mmol, 328 mg) en agua destilada (10 mL) se agitaron juntos en un embudo de extracción durante 2 minutos. Pasado ese tiempo, la fase acuosa se coloreó mientras que la orgánica fue casi incolora. La fase acuosa se separó y se secó a presión reducida. El sólido naranja resultante se secó a alto vacío obteniéndose 329 mg de **19-Tz-19** (81%). (p.f. 295-297 °C “gas”). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.72-3.65 (m, 4H, CH_2), 3.43-3.37 (m, 4H, CH_2). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.8 (2 CH_2), 49.8 (2 CH), 171.8 (2C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3609 (m), 3540 cm^{-1} (m, C-H); 1204 (s), 1170 (s), 1046 cm^{-1} (s, S=O); 803 cm^{-1} (m, 1,4-

aromático); 742 cm^{-1} (m, C-S de SO_3Na); 717 cm^{-1} (w, C-S). **UV/Vis** (H_2O): λ_{max} (ϵ)= 415 (833), 501 nm ($402 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$).

HR-MS (ESI⁻, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^- = \text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{NaO}_6\text{S}_4$, calcd.: 382.9224; encontrado 382.9229.

3.4.4. Síntesis de derivados de O, S-tetrazina

La síntesis de este tipo de derivados de tetrazina (heterodímeros) es más complicada que la de O, O- o S, S-tetrazinas (homodímeros). De hecho, la tendencia es obtener los homodímeros y solo pequeñas cantidades del heterodímero. Los primeros intentos fueron sintetizar la tetrazina monosustituida **1-Tz-Cl** o **7-Tz-Cl**. Este último se obtuvo con muy escaso rendimiento en diclorometano y en acetonitrilo. Partiendo de **1-Tz-Cl**, añadiendo 1 equivalente de tiol **7**, solo se aisló **7-Tz-7**. Entonces decidimos sustituir uno de los cresoles de **1-Tz-1** con el tiol:

3.4.4.1. 3-(dodeciltio)-6-(p-toliloxi)-1,2,4,5-tetrazina **11-Tz-17**

A una disolución de 3,6-bis (4-metilfenoxi) -1,2,4,5-tetrazina **11-Tz-11** (0,45 mmol, 0,133 g) en DCM (45 mL) se le añadió una disolución de dodecanotiol **17** (0,27 mmol, 0,05 mL) y DIPEA (0,23 mmol, 0,05 mL) en DCM (10 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la adición. Luego, el disolvente de la mezcla de reacción se eliminó al vacío y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de HCl 1M. La fase orgánica se secó con MgSO_4 y el disolvente se eliminó al vacío. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente AcOEt al 1% en hexano para producir 0,0075 g (4%) de un sólido rojo identificado como **11-Tz-17**. (p.f. 59-61 °C). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.26-1.33 (m, 15H, CH_2), 1.42-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.74-1.80 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 3.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, SCH_2), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2 CH), 7.26(d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2 CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14.3 (CH_3), 21.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 28.90 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.8 (CH_3), 29.9 (CH_2), 31.1 (CH_2), 32.0 (CH_2), 120.7 (2 CH), 130.7 (2 CH), 136.4 (C), 150.0 (C), 167.3 (C) 173.1

(C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2915 (s), 2860 cm^{-1} (s, C-H); 1448 cm^{-1} (s, C-H "bending"); 1058 (s), 1018 cm^{-1} (s, C-H); 814 (s), 795 cm^{-1} (w, 1,4-aromático); 718 cm^{-1} (m, C-S). **UV/Vis** (CHCl_3): λ_{max} (ϵ) = 404 (4999), 534 nm ($2512 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ cm}^{-1}$). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ = $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_8$, calcd.: 411.2195; encontrado 411.2197. **Análisis Elemental**. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_8$: C, 64.91; H, 8.30; N, 14.42; O, 4.12; S, 8.25; encontrado: C, 65.03; H, 8.00; N, 14.41; O, 3.93; S, 8.63.

3.4.5. Productos de la fotólisis

Tiocianato 24

¹H-RMN (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2), 1.79 (p, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2), 1.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.33-1.20 (m, 16H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14.2 (3 CH_3), 22.8 (2 CH_2), 28.1 (2 CH_2), 28.9 (2 CH_2), 29.4 (4 CH_2), 29.6 (2 CH_2), 30.0 (CH_2), 31.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 34.2 (CH_2), 112.5 (SCN). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺ = $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NNaS}$, calcd.: 250.1605; encontrado 250.1606.

3.4.6. Reacciones de Diels-Alder de Demanda Electrónica Inversa (IDDEA).

3.4.6.1. Síntesis de 3,6-bis(4-metoxifenoxi) piridazina 12-Dz-12

A una disolución de 3,6-bis (4-metoxifenoxi) -1,2,4,5-tetrazina (**12-Tz-12**) (0,32 mmol, 0,105 g) en CHCl_3 (5 mL), se añadió dimetil-1,4- dimetil-7-oxabicyclo [2.2.1] hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato (0,89 mmol, 0,211 g) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 48 h. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó al vacío y al residuo obtenido se añadió éter y se formó un precipitado blanco (0,104 g, 94%) identificado como **12-Dz-12**. (p.f. 195-197 °C). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.79 (s, 6H, 2 OCH_3), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 4H, 4 CH), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 4H, 4 CH), 7.18 (s, 2H, 2 CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 55.8 (2 OCH_3), 114.8 (4 CH), 121.6 (2 CH), 122.3 (4 CH), 147.2 (2 C), 157.0 (2 C), 163.4 (2 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2960 (w), 2835 cm^{-1} (w, C-H metoxi); 1615 (w), 1595 cm^{-1} (w, C=C); 1428 cm^{-1} (s, C-H metoxi); 1243 cm^{-1} (s, alquil-aril éter); 1184 cm^{-1} (s, C-O-Tz); 832 (s), 814 cm^{-1} (w, 1,4-aromático). **UV/Vis**

(CHCl₃): $\lambda_{\max} (\epsilon) = 279 \text{ nm}$ (16497 mol⁻¹dm³cm⁻¹). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₁₈H₁₆N₂NaO₄, calcd.: 347.1008; encontrado 347.1012.

3.4.6.2. 3-(2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)-5Hbenzo[2,3][1,4] dioxepino [5,6-c] piridazina 16-Dz

Una disolución de 3,6-bis (2- (prop-2-in-1-iloxi) fenoxi) -1,2,4,5-tetrazina **16-Tz-16**. (1 mmol, 0,397 g) en CH₃CN (10 mL) se agitó a 80 °C durante 72 h. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó al vacío y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente DCM, para obtener 0,332 g (94%) de un sólido blanco identificado como **16-Dz**. (m.p. 150-152 °C). **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.34 (t, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H, CCH), 4.55 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2H, CH₂), 5.07 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 2H, CH₂), 6.97-6.90 (m, 1H, CH), 7.02-6.94 (m, 4H, CH), 7.08 (dd, $J = 8.2, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, CH), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 56.9 (CH₂), 69.0 (CH₂), 75.9 (CCH), 78.3 (CCH), 115.2 (CH), 117.7 (CH), 121.4 (CH), 122.6 (CH), 122.7 (CH), 123.1 (CH), 124.2 (CH), 125.2 (CH), 126.6 (CH), 132.1 (C), 142.9 (C), 145.0 (C), 148.1 (C), 149.5 (C), 162.8 (C), 163.4 (C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3488 \text{ cm}^{-1}$ (br, Ph-OH); 3283 (s), 3073 cm⁻¹ (s, C-H alquino); 2141 cm⁻¹ (w, C-C alquino); 1490 cm⁻¹ (m, C-H "bending"); 1361 cm⁻¹ (w, Ph-OH); 1235 cm⁻¹ (s, -O-CH₂-alquino); 1181 cm⁻¹ (s, C-O-Tz). **UV/Vis** (CHCl₃): $\lambda_{\max} (\epsilon) = 300 \text{ nm}$ (9886 mol⁻¹dm³cm⁻¹). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₂₀H₁₄N₂NaO₃, calcd.: 330.1004; encontrado 330.1002. **Análisis Elemental**. calcd. para C₂₀H₁₄N₂O₄: C, 69.36; H, 4.07; N, 8.09; O, 18.48; encontrado: C, 69.46; H, 4.06; N, 7.79; O, 18.70.

3.4.6.3. Síntesis de dimetil-1,4-dimetil-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato 22

A una disolución de 2-butinodioato de dimetilo, comúnmente llamada acetilendicarboxilato de dimetilo (7,15 mmol, 0,88 mL) en dioxano (5 mL), se añadió 2,5-dimetilfurano (9,3 mmol, 0,903 g) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó al vacío y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla eluyente de AcOEt / hexano (2:8) para obtener 1,251 g (73%)

de un aceite amarillo identificado como **22**. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.79 (s, 6H, 2 CH₃), 3.79 (s, 6H, 2 OCH₃), 6.94 (s, 2H, 2 CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 15.5 (2 CH₃), 52.3 (2 OCH₃), 92.2 (2 C), 147. (2 =CH), 155.0 (2 =C), 164.5 (2 CO). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₁₂H₁₄NaO₅, calcd.: 261.0739; encontrado 261.0741.

3.4.7. Estudios de dinámica covalente: experimentos de ^{13}C -RMN cuantitativo.

Todos los espectros de RMN se registraron a 298 K en un espectrómetro Bruker NEO 500 equipado con una sonda CryoProbeTM Prodigy BBO de 5 mm. Se realizaron mediciones cuantitativas de ^{13}C -RMN usando la secuencia de pulsos de desacoplamiento de compuerta inversa que permite obtener espectros cuantitativos de ^{13}C -RMN desacoplados con ^1H . El desacoplamiento de protones se logró utilizando el esquema WALTZ65 y se usó solo durante el tiempo de adquisición, evitando mejoras diferenciales de NOE para cada carbono. Los espectros de ^{13}C -RMN se adquirieron utilizando un tamaño de FID de 128k, un ancho espectral de 25 KHz, un tiempo de adquisición de 2.62 s que resulta en una resolución de FID de 0,38 Hz, pulsos de 12 μs a 90° y un número de transitorios entre 2500 y 3000. Se utilizaron tiempos de recuperación entre 45 y 60 segundos. No se observaron cambios en las intensidades de la señal utilizando retrasos más largos.

Los espectros de RMN se procesaron y analizaron utilizando el software Bruker Topspin 4.1 y MestreNova. A estos, se aplicó una función de apodización exponencial de 0,2 Hz a los FID antes de la transformación de Fourier, seguida de la corrección de la línea base. Las áreas de los picos se calcularon usando el ajuste de línea a funciones de Lorentz-Gauss usando rutinas incorporadas en el software mencionado anteriormente.

- **Sistema 1**

Representado por la reacción que hemos tomado como referencia desde un principio, constituida por el fenol libre **11** y el homodímero **12-Tz-12**. Se definió el siguiente esquema para todas las especies en el equilibrio, **Figura 57**.

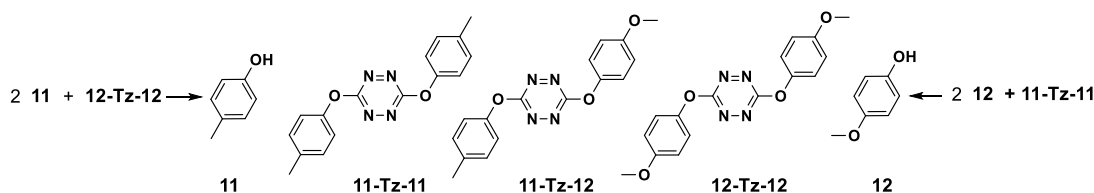


Figura 57. Representación de las diferentes especies implicadas en el equilibrio 1.

Tras usar CD_3CN como disolvente y realizar los espectros de ^{13}C -RMN cuantitativo, se puede observar que efectivamente podemos discernir entre todas las especies representadas arriba, **Figura 58**.

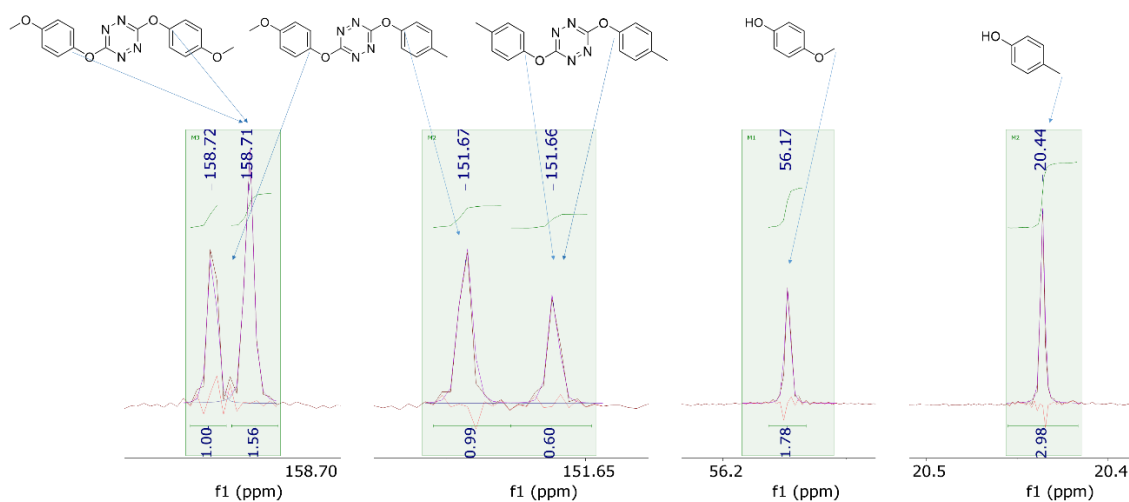


Figura 58. Diferentes señales de ^{13}C -RMN cuantitativo obtenidas para todas las especies implicadas en el **sistema 1** tras llegar al equilibrio en CD_3CN .

Todos los valores necesarios obtenidos del experimento se detallan en la **Tabla 8** que se presenta a continuación:

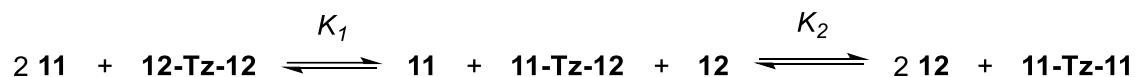
Compuesto	δ (ppm)	Intensidad	Ancho	Área	Área relativa	Fracción Molar
11-Tz-12	158.72	456742.6	0.32	877567.73	877567.73	0.135
12-Tz-12	158.71	793474.6	0.30	1516147.79	758073.895	0.108
11-Tz-12	151.67	481824.3	0.36	1031188.49	1031188.49	0.135
11-Tz-11	151.66	339595.7	0.29	612668.42	306334.21	0.043
12	56.17	826983.8	0.35	1811972.72	1811972.72	0.257
11	20.44	1395967.5	0.35	3220554.45	3220554.45	0.457

Tabla 8. Resultados recogidos del espectro de ^{13}C -RMN cuantitativo para el **sistema 1** en CD_3CN .

El área relativa fue calculada dividiendo el área de cada pico entre el número de carbonos equivalentes. La suma de todas las áreas fue calculada teniendo en cuenta que, para el compuesto heterodímero formado, se hace una media previa de las dos áreas correspondientes a dicha molécula, para evitar sumar dos veces

la contribución de esta. De la misma manera, en el caso del heterodímero tras el cálculo de la fracción molar se hace una media de ambos picos.

Posteriormente, al sustituir estos valores en las ecuaciones para el cálculo de las constantes de equilibrio, se obtiene:



$$K_1 = \frac{[\text{12}][\text{11} - \text{Tz} - \text{12}]}{[\text{11}][\text{12} - \text{Tz} - \text{12}]} = 0.70 \quad K_2 = \frac{[\text{12}][\text{11} - \text{Tz} - \text{11}]}{[\text{11}][\text{11} - \text{Tz} - \text{12}]} = 0.18$$

Para confirmar que un cambio en el disolvente no debería alterar el valor de dicha constante se realizó el mismo experimento, pero ahora en DMSO- d_6 , **Figura 59**.

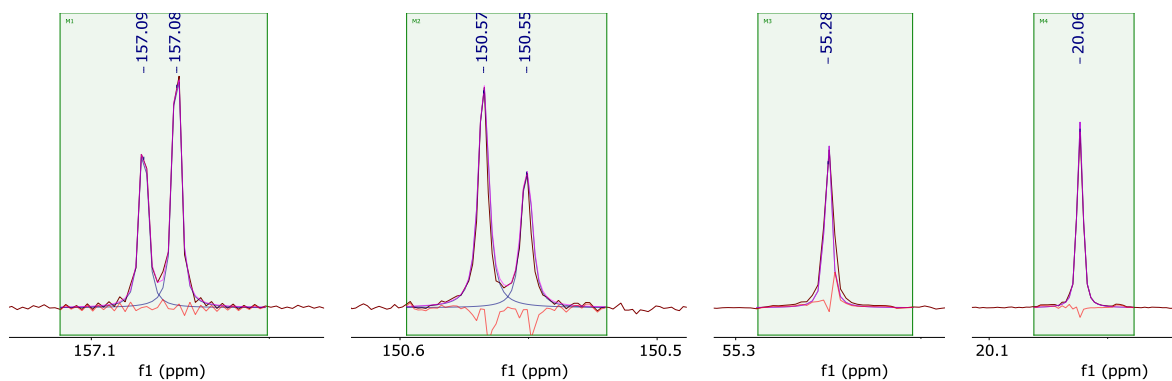


Figura 59. Diferentes señales de ^{13}C -RMN cuantitativo obtenidas para todas las especies implicadas en el **sistema 1** tras llegar al equilibrio en DMSO- d_6 .

Recogiéndose los valores en la **Tabla 9**:

Compuesto	δ (ppm)	Intensidad	Ancho	Área	Área relativa	Fracción Molar
11-Tz-12	157.09	818836.6	0.25	1696841.24	1696841.24	0.156
12-Tz-12	157.08	1491896.7	0.20	2359884.26	1179942.13	0.111
11-Tz-12	150.57	411232.8	0.49	1628626.73	1628626.73	0.156
11-Tz-11	150.55	249117.8	0.52	1060491.24	530245.62	0.050
12	55.28	1200024.6	0.27	2419548.70	2419548.70	0.227
11	20.06	1782126.0	0.38	4855727.86	4855727.86	0.456

Tabla 9. Resultados recogidos del espectro de ^{13}C -RMN cuantitativo para el **sistema 1** en CD_3CN .

Si los sustituimos en las ecuaciones anteriores podemos ver que prácticamente el valor de las constantes permanece inalterado.

$$K_1 = \frac{[12][11 - Tz - 12]}{[11][12 - Tz - 12]} = 0.70 \quad K_2 = \frac{[12][11 - Tz - 11]}{[11][11 - Tz - 12]} = 0.16$$

Por lo que el cálculo de las mismas efectivamente es independiente del disolvente utilizado.

Actuando de la misma forma se calcularon los valores de las constantes de equilibrio asociadas a los demás sistemas. Todos los cálculos se detallan justo debajo.

- **Sistema 2**

Constituido por el fenol libre **13** y el homodímero **11-Tz-11**. Se define el siguiente esquema para todas las especies en el equilibrio, **Figura 60**.

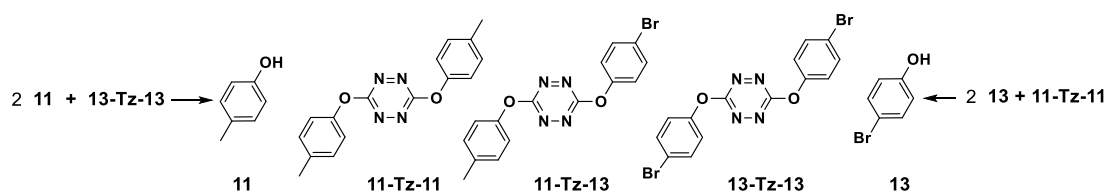


Figura 60. Representación de las diferentes especies implicadas en el equilibrio 2 en CD_3CN .

Curiosamente, sólo en este caso fue posible distinguir todas las especies del equilibrio tanto en los espectros de 1H -RMN como en los de ^{13}C -RMN cuantitativo, usando CD_3CN como disolvente. Seleccionando el espectro de 1H -RMN se puede observar que efectivamente podemos discernir entre las especies representadas arriba, **Figura 61**.

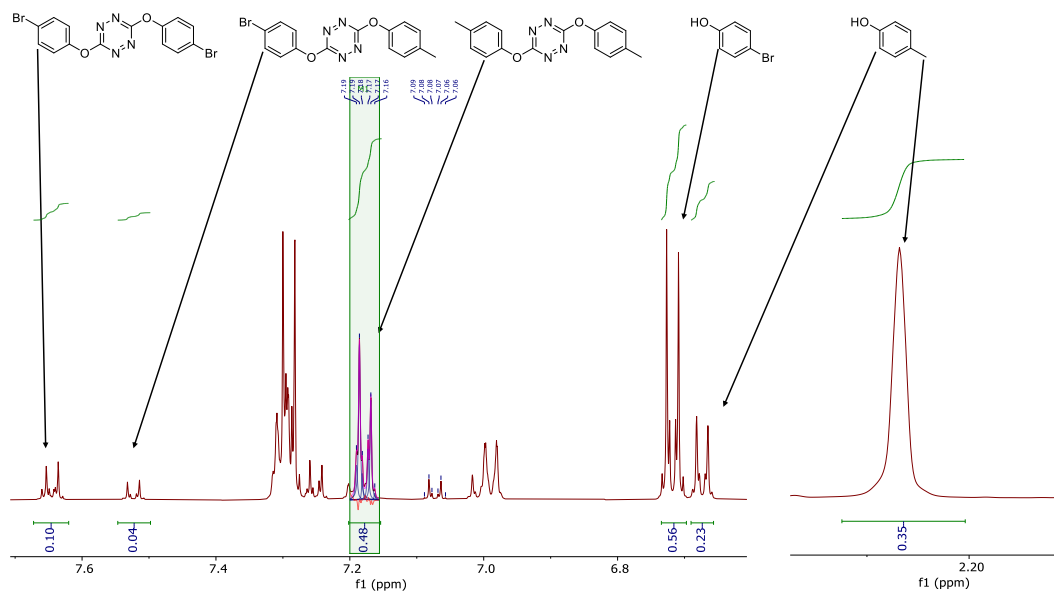


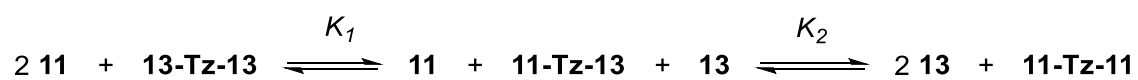
Figura 61. Diferentes señales de ^1H -RMN obtenidas para todas las especies implicadas en el sistema 2 tras llegar al equilibrio en CD_3CN .

Los valores obtenidos se detallan en la **Tabla 10**.

Compuesto	δ (ppm)	Área	Área Relativa	Fracción Molar
13-Tz-13	7.65	0.10	0.025	0.045
11-Tz-13	7.52	0.04	0.02	0.036
11-Tz-11	7.18	0.48	0.12	0.214
13	6.72	0.56	0.28	0.500
11	6.68	0.23	0.115	0.205

Tabla 10. Resultados recogidos del espectro de ^{13}C -RMN cuantitativo para el sistema 2 en CD_3CN .

Sustituyendo los resultados calculados en las ecuaciones se obtiene:



$$K_1 = \frac{[\text{13}][\text{11-Tz-13}]}{[\text{11}][\text{13-Tz-13}]} = 1.95 \quad K_2 = \frac{[\text{13}][\text{11-Tz-11}]}{[\text{11}][\text{11-Tz-13}]} = 14.50$$

- **Sistema 3**

Constituido por el fenol libre **11** y el homodímero **14-Tz-14**. Se define el siguiente esquema para todas las especies en el equilibrio, **Figura 62**.

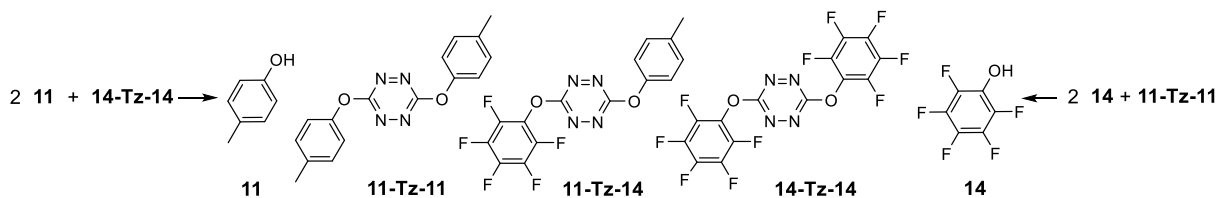


Figura 62. Representación de las diferentes especies implicadas en el equilibrio 3 en DMSO- d_6 .

Este equilibrio está completamente desplazado hacia la formación de **11-Tz-11** y **14**, considerando que el equilibrio se alcanza cuando las fracciones molares de estos, coinciden con 0.333 y 0.667, respectivamente. De esta manera se puede considerar que la reacción consiste en un proceso irreversible.



- **Sistema 4**

Constituido por el fenol libre **11** y el homodímero **15-Tz-15**. Se define el siguiente esquema para todas las especies en el equilibrio, **Figura 63**.

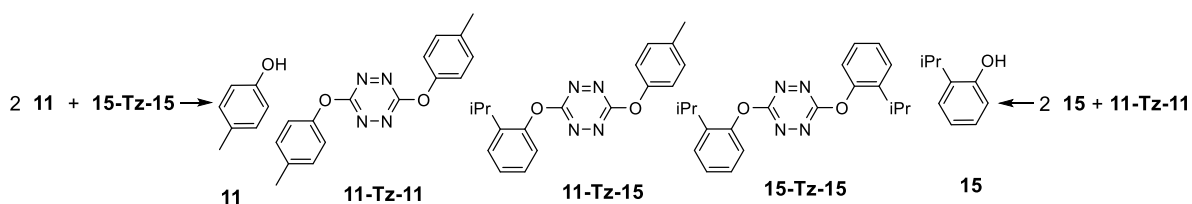


Figura 63. Representación de las diferentes especies implicadas en el equilibrio 4 en CD_3CN .

Tras usar CD_3CN como disolvente y realizar los espectros de ^{13}C -RMN cuantitativo, se puede observar que efectivamente podemos discernir entre todas las especies representadas arriba, **Figura 64**.

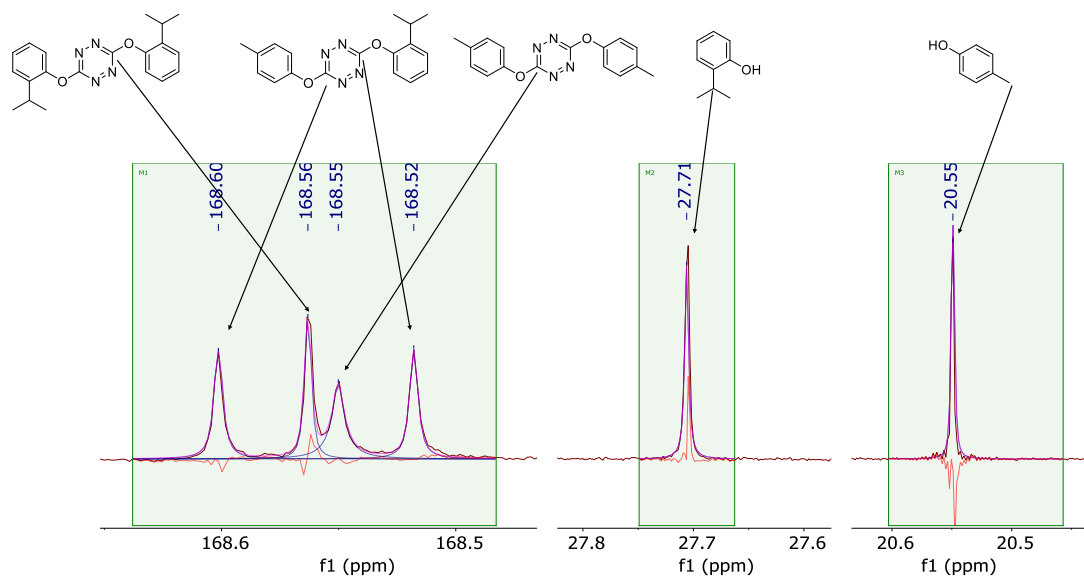


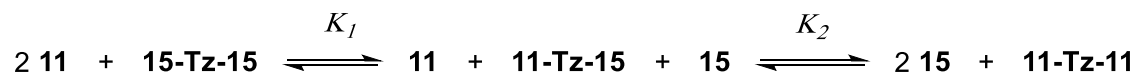
Figura 64. Diferentes señales de ^{13}C -RMN cuantitativo obtenidas para todas las especies implicadas en el **sistema 4** tras llegar al equilibrio en CD_3CN .

Los valores obtenidos se detallan en la **Tabla 11**.

Compuesto	$\delta(\text{ppm})$	Intensidad	Ancho	Área	Área Relativa	Fracción Molar
11-Tz-15	168.60	352837.7	0.54	1498670.82	1498670.82	0.130
15-Tz-15	168.56	526732.7	0.56	1917844.04	958922.02	0.081
11-Tz-11	168.55	252016.1	0.82	1683724.36	841862.18	0.071
11-Tz-15	168.52	354912.8	0.54	1564539.72	1564539.72	0.130
15	27.71	757859.2	0.55	3426675.85	3426675.85	0.290
11	20.55	1588539.5	0.46	5033483.52	5033483.52	0.427

Tabla 11. Resultados recogidos del espectro de ^{13}C -RMN cuantitativo para el **sistema 4** en CD_3CN .

Sustituyendo y procediendo al cálculo de las constantes se tiene:



$$K_1 = \frac{[\text{15}][\text{11-Tz-15}]}{[\text{11}][\text{15-Tz-15}]} = 1.09 \quad K_2 = \frac{[\text{15}][\text{11-Tz-11}]}{[\text{11}][\text{15-Tz-15}]} = 0.37$$

- Sistema 5

Constituido por el fenol libre **15** y el homodímero **16-Tz-16**. Se define el siguiente esquema para todas las especies en el equilibrio, **Figura 65**.

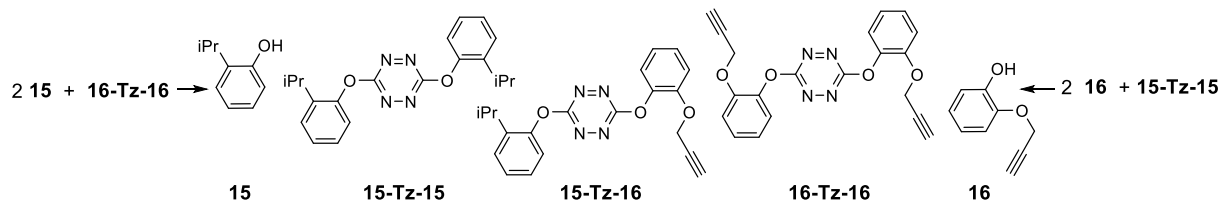


Figura 65. Representación de las diferentes especies implicadas en el equilibrio 5 en CD_3CN .

Tras usar CD_3CN como disolvente y realizar los espectros de ^{13}C -RMN cuantitativo, se puede observar que efectivamente podemos discernir entre todas las especies representadas arriba, **Figura 66**.

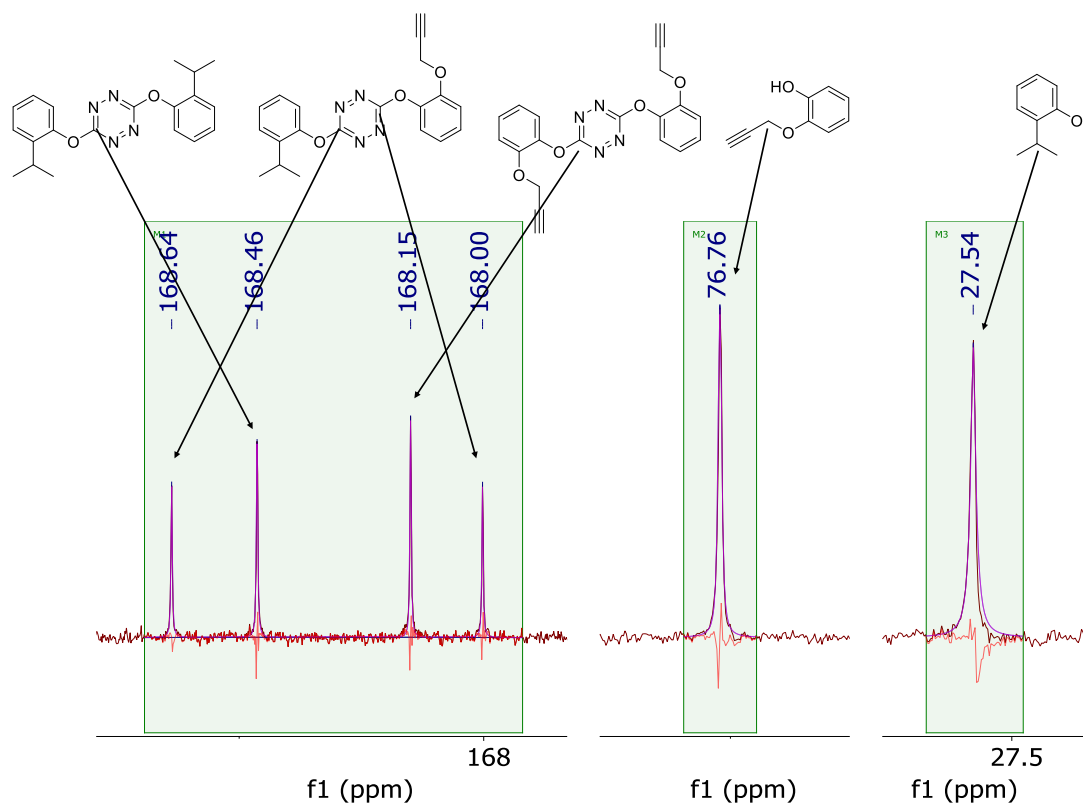


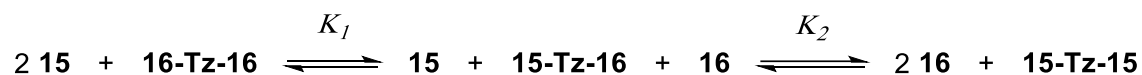
Figura 66. Diferentes señales de ^{13}C -RMN cuantitativo obtenidas para todas las especies implicadas en el sistema 5 tras llegar al equilibrio en CD_3CN .

Los valores obtenidos se detallan en la **Tabla 12**.

Compuesto	δ (ppm)	Intensidad	Ancho	Área	Área Relativa	Fración Molar
15-Tz-16	168.64	177989.6	0.41	590979.08	590979.08	0.116
15-Tz-15	168.46	227737.9	0.47	811772.13	405886.065	0.081
16-Tz-16	168.15	257797.9	0.47	908966.50	454483.25	0.090
15-Tz-16	168.00	179029.3	0.41	580681.66	580681.66	0.116
16	76.76	390641.0	0.58	1697827.76	1697827.76	0.337
15	27.54	289626.7	0.74	1894189.30	1894189.30	0.376

Tabla 12. Resultados recogidos del espectro de ^{13}C -RMN cuantitativo para el sistema 5 en CD_3CN .

Sustituyendo en las ecuaciones, se tiene:



$$K_1 = \frac{[\text{16}][\text{15} - \text{Tz} - \text{16}]}{[\text{15}][\text{16} - \text{Tz} - \text{16}]} = 1.16 \quad K_2 = \frac{[\text{16}][\text{15} - \text{Tz} - \text{15}]}{[\text{15}][\text{15} - \text{Tz} - \text{16}]} = 0.63$$

- **Sistema 6**

Constituido por el fenol libre **11** y el homodímero **17-Tz-17**. Se define el siguiente esquema para todas las especies en el equilibrio, **Figura 67**.

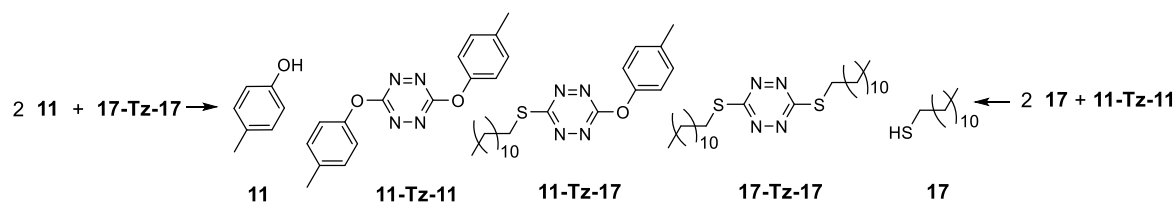


Figura 67. Representación de las diferentes especies implicadas en el equilibrio 6 en CDCl_3 .

Este equilibrio está completamente desplazado hacia la formación del homodímero **17-Tz-17** y el fenol libre **11**. Se considera que para este caso las fracciones molares de más especies en el equilibrio corresponden a 0.333 y 0.667, respectivamente. Esta situación se podría considerar como una reacción irreversible.

En este caso también se observa que en el espectro de ^1H -RMN, se puede discernir entre las diferentes especies implicadas una vez se alcance el equilibrio. **Figura 70.**

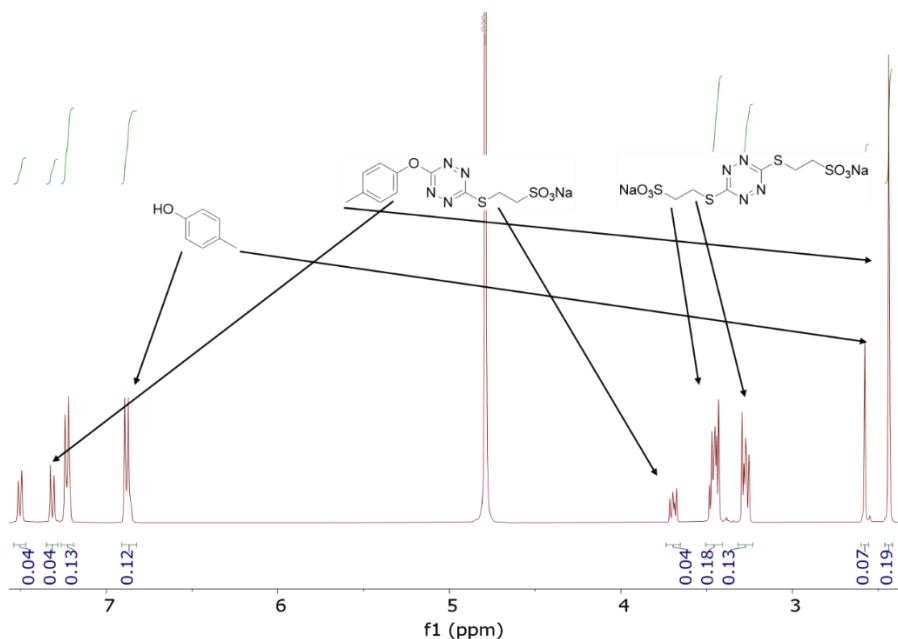


Figura 70. Representación de las diferentes especies implicadas en el equilibrio acuoso en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (8:2)

Los valores obtenidos se detallan en la **Tabla 14.**

Compuesto	δ (ppm)	Área	Área Relativa	Fracción Molar
11-Tz-19	7.31	0.04	0.02	0.170
11	7.23	0.13	0.065	0.553
19-Tz-19	3.27	0.13	0.0325	0.277
11-Tz-11	-	0	0	0
19	-	0	0	0

Tabla 14. Resultados recogidos del espectro de ^{13}C -RMN cuantitativo para el sistema acuoso en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (8:2)

3.4.8. Estudios cinéticos

En este apartado se definieron 3 experimentos correspondientes a los tres tipos de sistemas posibles.

Para facilitar su estudio lo que se hizo fue establecer la ratio entre el fenol/tiol libre y el fenol/tiol enlazado a la tetrazina, siendo este último caso, el correspondiente al conjunto de homo y heterodímero, los cuales han sido denominados, **Tz-X**, como ya se ha comentado anteriormente. De esta manera se puede examinar la tendencia de unión o ruptura del fenol/tiol respecto a la tetrazina.

3.4.8.1. Intercambio fenol-fenol

Un caso particular de ello sería el **sistema 1**. En cualquiera de los sentidos, directo o inverso daría el mismo resultado, puesto que, una vez alcanzado el equilibrio, la proporción de especies es indistinguible. No obstante, se escogió el sentido inverso de dicho sistema, formado por el fenol **12** y el homodímero **11-Tz-11**.

Para ello, el procedimiento general consistió en preparar una disolución de **11-Tz-11** (0,011 mmol) y el fenol **12** (0,022 mmol) en el correspondiente disolvente deuterado. Luego, tras comprobar que ambos productos estaban perfectamente disueltos y en la estequiometría adecuada se les añadió la base (0,033 mmol). Entonces, la mezcla de reacción fue monitorizada directamente mediante ^1H -RMN a una temperatura dada.

Inicialmente, cuando se utilizó $\text{DMSO-}d_6$ como disolvente a temperatura ambiente, la reacción fue tan rápida que fue imposible de seguir mediante RMN. De hecho, tras la primera adquisición del espectro esta ya había alcanzado el equilibrio. Ésto era de esperar, ya que las $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ van mejor en disolventes polares, **Figura 71**.

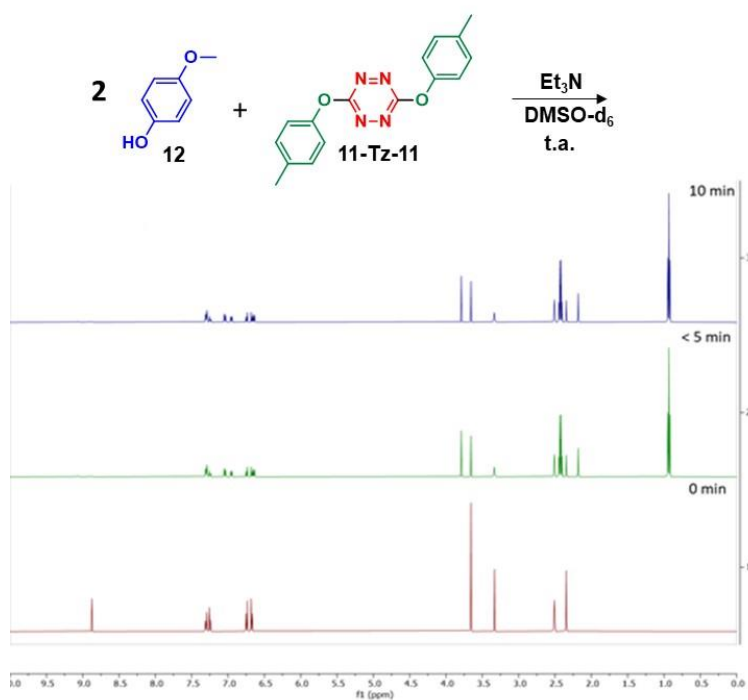
Espectros de ^1H -RMN: Sistema 1 (sentido inverso)

Figura 71. Espectros apilados de ^1H -RMN en DMSO-d_6 para el sistema 1 en su sentido inverso, utilizado Et_3N como base y a temperatura ambiente.

Por lo que se decidió mantener la temperatura, pero utilizar CD_3CN como nuevo disolvente. De esta manera se consiguió obtener una serie de espectros en función del tiempo, **Figura 72**.

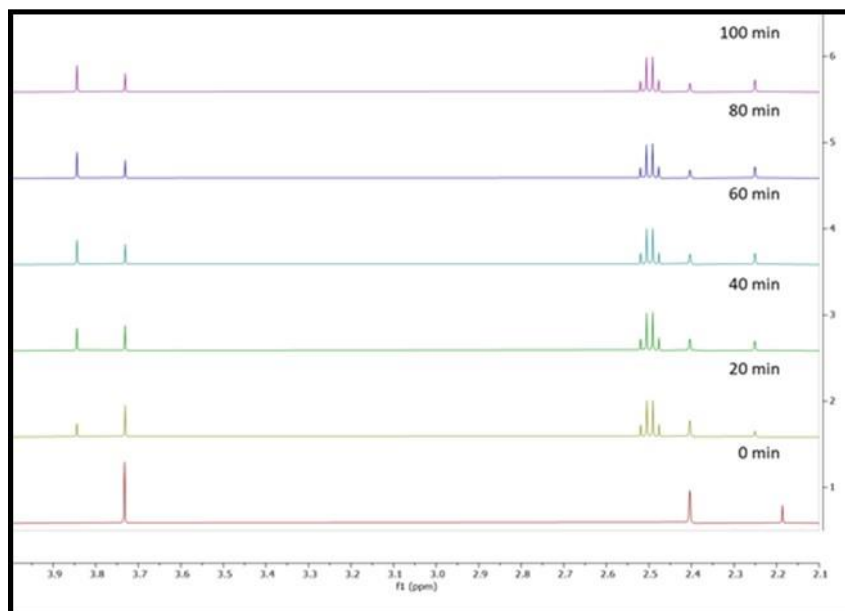
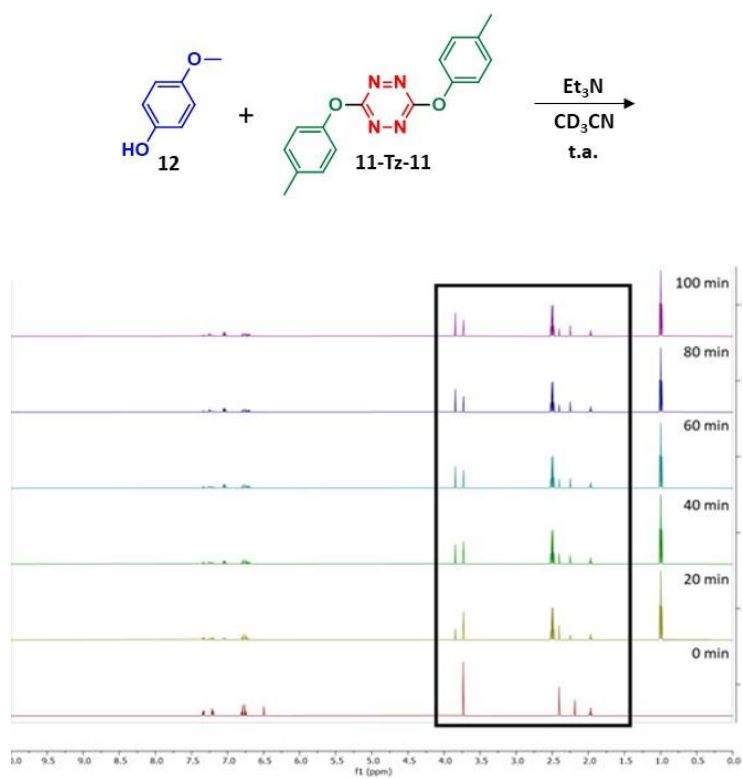
Espectros de ^1H -RMN: Sistema 1 (sentido inverso)

Figura 72. Espectros apilados de ^1H -RMN en CD_3CN para el **sistema 1** en su sentido inverso, utilizado Et_3N como base y a temperatura ambiente.

Según los espectros obtenidos, el equilibrio es alcanzado en menos de 2 horas.

Tras aumentar la temperatura hasta los 50°C, se obtuvieron los siguientes resultados, **Figura 73**.

Espectros de ^1H -RMN: Sistema 1 (sentido inverso)

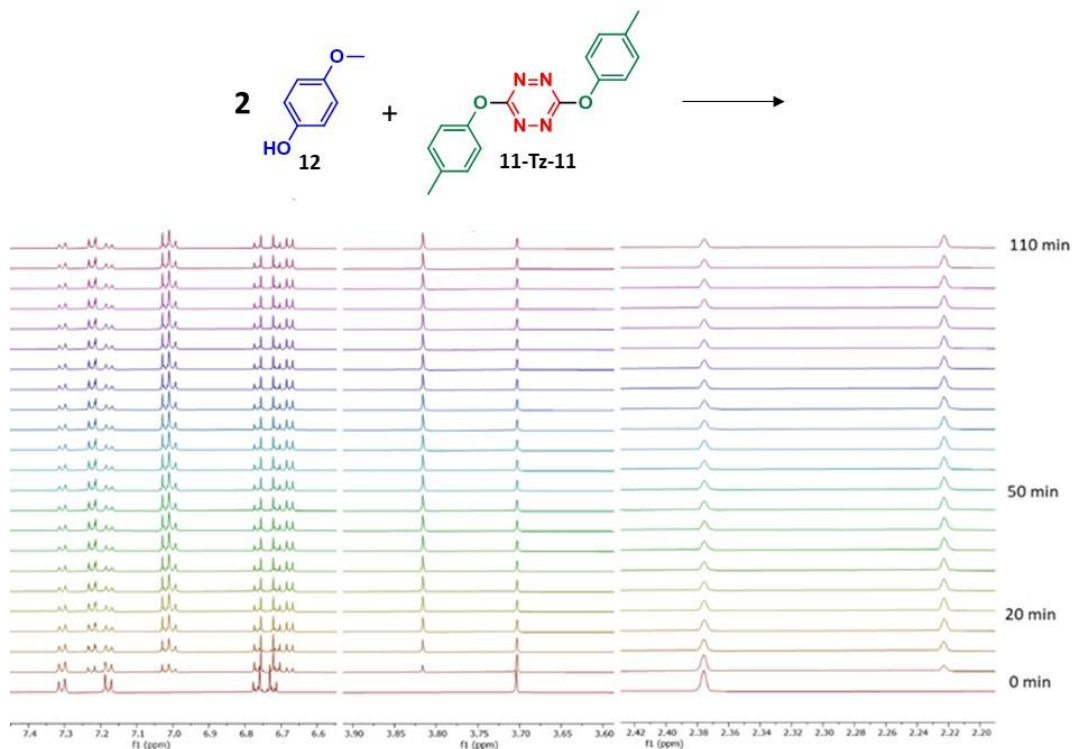


Figura 73. Espectros apilados de ^1H -RMN en CD_3CN para el **sistema 1** en su sentido inverso, utilizado Et_3N como base y a una temperatura constante de 50°C.

Es posible determinar el tiempo que se tarda en alcanzar el equilibrio, además de la fracción molar de las especies tras alcanzar esta condición. Para ello, se representó la fracción molar de fenol libre **12**, correspondiente a los puntos azules y por otro lado la fracción molar de los fenoles unidos a la tetrazina, correspondientes al homo y heterodímero **Tz-12**, **Figura 74**.

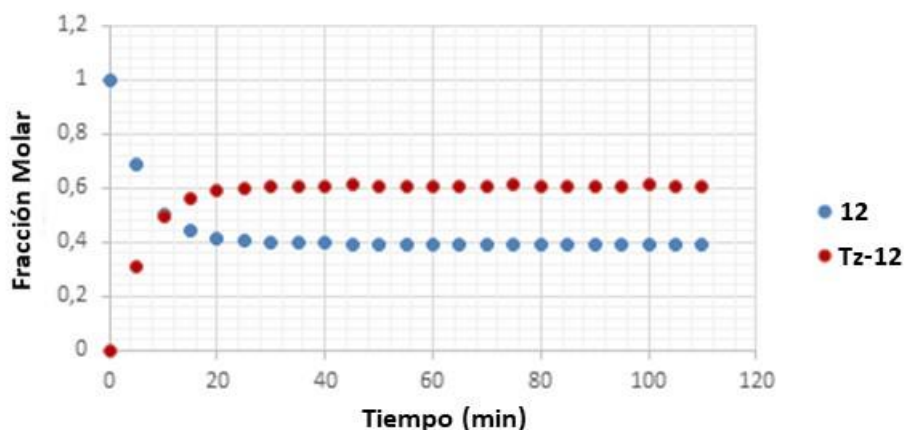


Figura 74. Gráfico que representa la fracción molar frente al tiempo en CD_3CN a 50°C . Los puntos azules corresponden a la fracción molar del fenol **12** libre, mientras que, los puntos rojos corresponden a la fracción molar del fenol **12** formando parte de los derivados de tetrazina **Tz-12**.

Según el gráfico en aproximadamente 30 minutos se alcanza el equilibrio. De la misma manera y manteniendo la temperatura constante a 50°C se cambió el disolvente, usándose en este caso CDCl_3 , **Figura 75**.

Espectros de ^1H -RMN: Sistema 1 (sentido inverso)

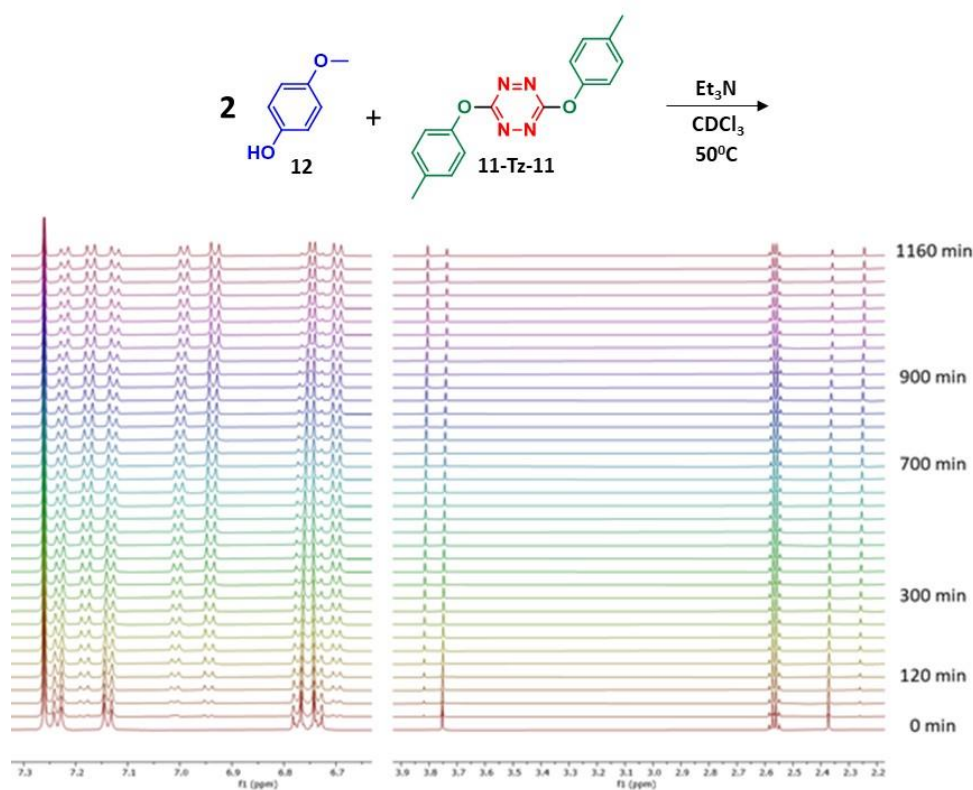


Figura 75. Espectros apilados de ^1H -RMN en CDCl_3 para el **sistema 1** en su sentido inverso, utilizado Et_3N como base y a una temperatura constante de 50°C .

Considerando lo mismo que el caso anterior, se representó nuevamente la fracción molar del fenol libre **12** (puntos azules) y la fracción molar de fenol unido a tetrazina **Tz-12** (puntos rojos) para obtener el siguiente gráfico, **Figura 76**.

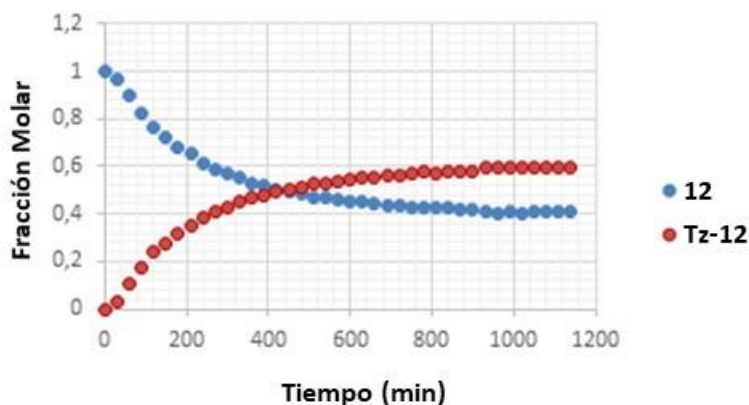


Figura 76. Gráfico que representa la fracción molar frente al tiempo CDCl_3 a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Los puntos azules corresponden a la fracción molar del fenol **12** libre, mientras que, los puntos rojos corresponden a la fracción molar del fenol **12** formando parte de los derivados de tetrazina **Tz-12**.

Para estas condiciones el sistema alcanzó el equilibrio después de 15 horas. Para CDCl_3 a temperatura ambiente la reacción no parece evolucionar significativamente.

A la vista de los resultados, y como era de esperar parece ser que los disolventes apróticos polares y un aumento de la temperatura de la reacción permiten que este alcance su condición de equilibrio más rápidamente.

3.4.8.2. Intercambio fenol-tiol

En este caso centramos nuestra atención en el formado por el dodecanetiol **17** y el homodímero **11-Tz-11**, en su sentido inverso.

El procedimiento consistió en preparar una disolución de **11-Tz-11** (0,011 mmol) y el dodecanetiol **17** (0,022 mmol) en 0,5 mL de CDCl_3 . Luego se le añadió la Et_3N (0,033 mmol) y se monitorizó la muestra mediante $^1\text{H-RMN}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$, **Figura 77**.

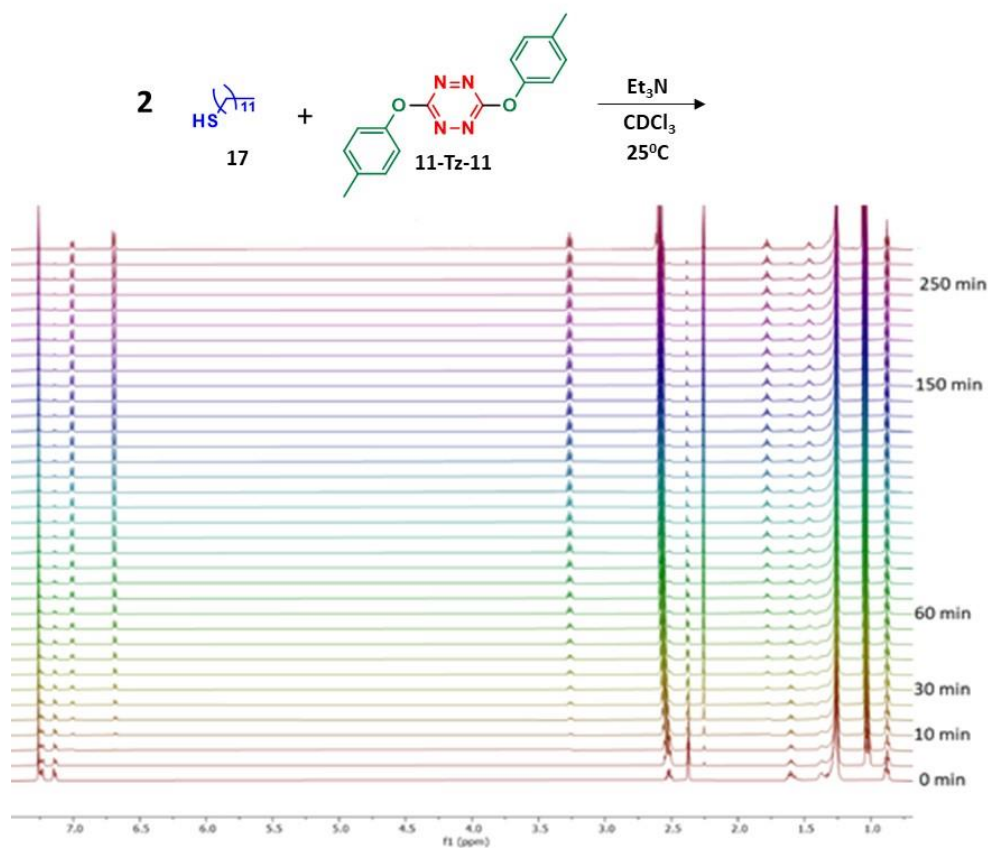
Espectros de ^1H -RMN: Sistema 17 + 11-Tz-11 (sentido inverso)

Figura 77. Espectros apilados de ^1H -RMN en CDCl_3 para el **sistema 5** en su sentido inverso, utilizado Et_3N como base y a una temperatura constante de 25°C .

Haciendo nuevamente una representación de la fracción molar de **Tz-11** (puntos rojos) y de fenol libre **11** (puntos azules). Se obtiene el gráfico siguiente, **Figura 78**.

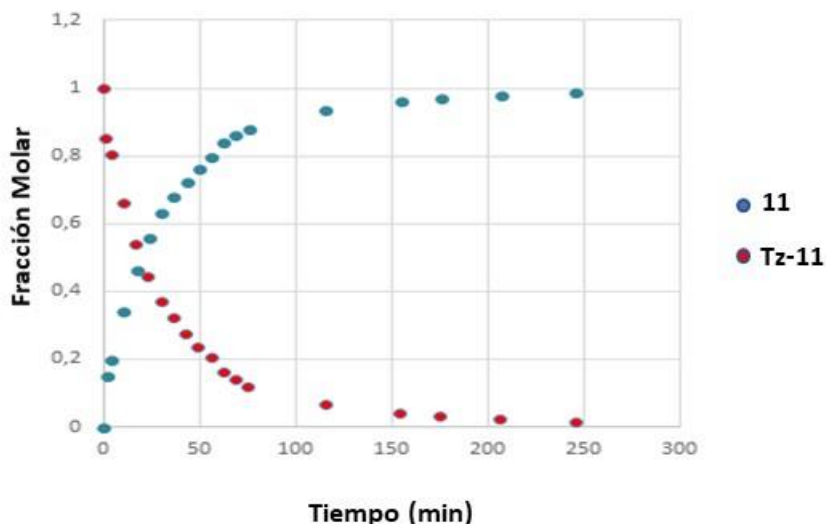


Figura 78. Gráfico que representa la fracción molar frente al tiempo CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$. Los puntos azules corresponden a la fracción molar del fenol **11** libre, mientras que, los puntos rojos corresponden a la fracción molar del fenol **12** formando parte de los derivados de tetrazina **Tz-11**.

Según la gráfica se alcanza el equilibrio tras 250 minutos bajo esas condiciones para el sistema es estudio.

3.4.8.3. Intercambio tiol-tiol

Para este caso seleccionamos como ejemplo la reacción inversa del sistema formado por el correspondiente homodímero **17-Tz-17** y el tiol libre **18**.

El procedimiento experimental seguido consistió en preparar una disolución de **17-Tz-17** (0,011 mmol) y el tiol **18** (0,022 mmol) en 0,5 mL de CDCl_3 o CD_3CN , también una mezcla de ambos en proporción 1:1 es posible. Para finalmente añadirle la Et_3N (0,033 mmol) y monitorizar la mezcla de reacción mediante ^1H -RMN a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

Desafortunadamente la reacción no se pudo seguir mediante RMN puesto que tras la primera adquisición esta había llegado al equilibrio. Además, se detectó una progresiva y desconocida descomposición de los compuestos, lo que finalmente excluyó cualquier tipo de cuantificación. Incluida la ^{13}C -RMN pues al

necesitarse largos tiempos de adquisición la descomposición alteraría totalmente el equilibrio y no se obtendrían datos fiables.

3.4.9. Reacciones redox competitiva con los fenoles

Todos los intentos de realizar S_NTz con tiofenoles y con algunos tioles alifáticos como N-acetil-L-cisteína y 2-mercaptoetanol fueron infructuosos debido a una reacción competitiva. Incluso cuando la síntesis de los correspondientes dímeros de tetrazina se llevó a cabo sin problemas, la reacción de intercambio no progresó de la forma esperada. En efecto, mientras que las mezclas de reacción de tetrazina se caracterizan por una coloración intensa (naranja, rosa o rojo, según el sustrato), en el caso de algunos tioles se observó una decoloración progresiva, que en DMSO fue relativamente rápida (unos minutos). Se hipotetizó que la decoloración era causada por una reducción de la tetrazina por el tiol, produciendo la correspondiente dihidro-tetrazina (incolores o amarillo pálido) y el disulfuro,¹⁶⁴ **Figura 79**.

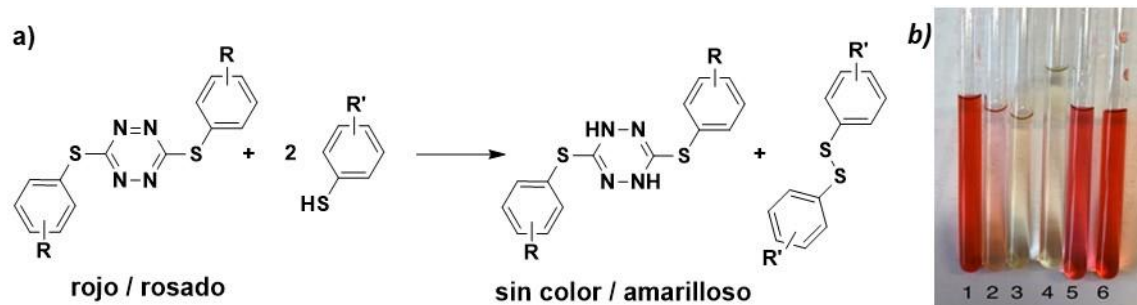


Figura 79. a) Reacción de reducción de los derivados de tetrazina *S, S*-Tz. b) Comparación de diferentes tubos de resonancia conteniendo fenoles y alquiltioles en su reacción (tubos 1, 5 y 6) y tubos conteniendo reacciones con tiofenoles (2, 3 y 4).

¹⁶⁴ La Tz es bien conocida por su habilidad de actuar como agente reductor de varios tioles, como la N-acetil cisteína y muchos tiofenoles, particularmente aquellos que poseen sustituyentes electrón donantes. Adicionalmente, algunas tetrazinas han sido usadas como oxidantes para obtener disulfuros: **[a]** S. Samanta; S. Ray; A. B. Ghosha; P. Biswas; *RSC Adv.*; **2016**, 6, 39356–39363. **[b]** A. G. Larsen; A. H. Holm; M. Roberson; K. Daasbjerg; *J. Am. Chem. Soc.*; **2001**, 123, 1723–1729.

Para contrastar esa hipótesis, realizamos un intento de reacción de “intercambio” entre p-metiltiofenol y su dímero de tetrazina, con el fin de simplificar los espectros de RMN y poder seguir la reacción de una forma más sencilla. Como anticipamos, los picos del material de partida disminuyeron progresivamente y creció un nuevo conjunto de picos, correspondientes al disulfuro y la tetrazina reducida, lo que también fue confirmado por RMN, **Figura 80** y por espectrometría de masas, **Figura 81**.

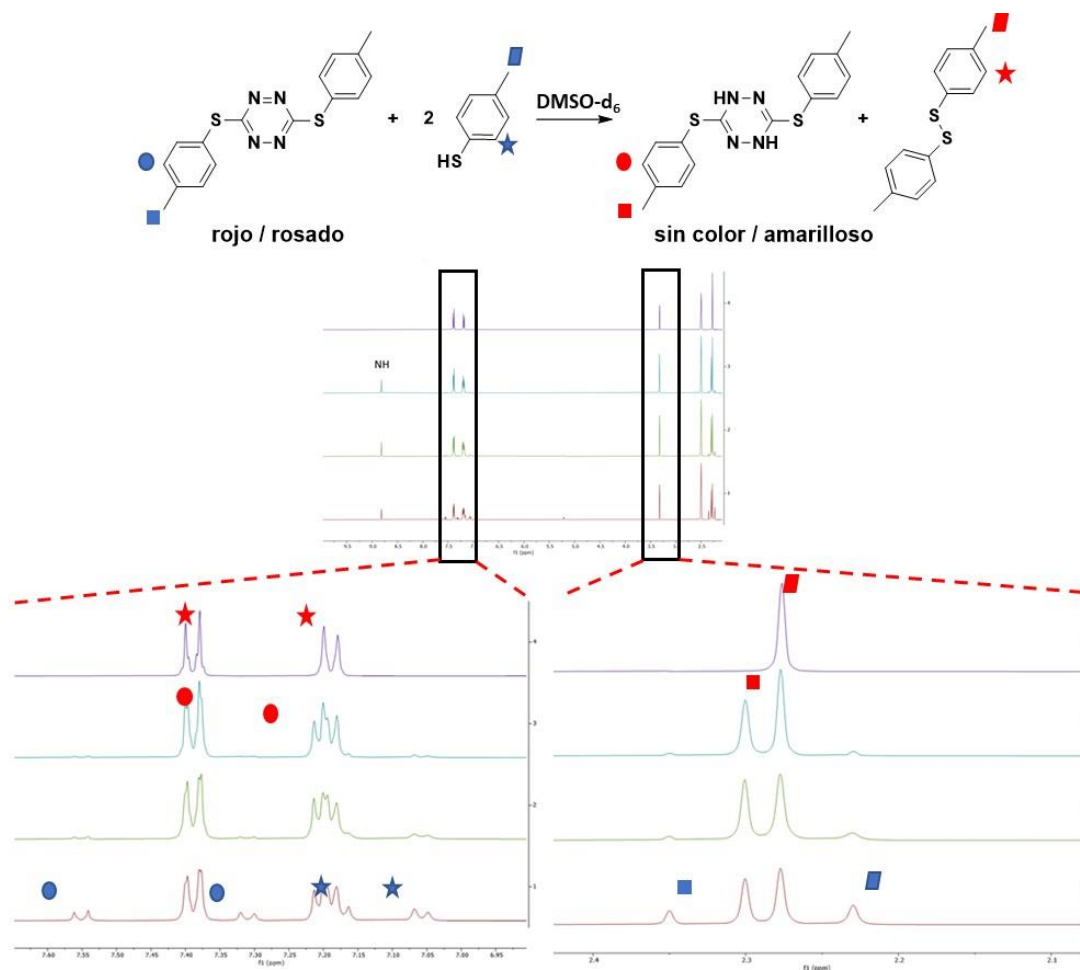


Figura 80. Representación de los espectros de ¹H-RMN apilados para la adición de 4-metiltiofenol a una solución del correspondiente dímero de la tetrazina en DMSO-d₆. El espectro rojo corresponde a 5 minutos después de dicha adición. El verde a los 10 minutos. El azul a 1 hora después y el púrpura corresponde al p-tolil disulfuro.

Elemental Composition Report

Page 1

Multiple Mass Analysis: 3 mass(es) processed

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

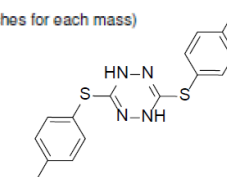
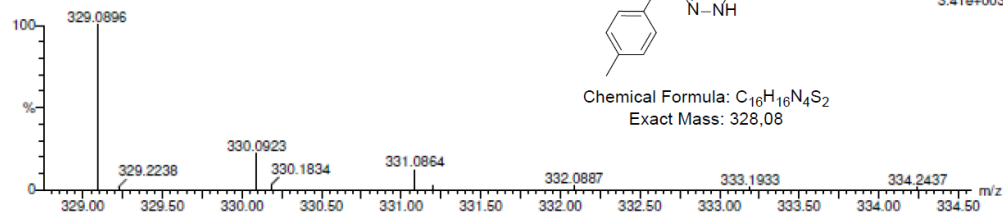
378 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 0-48 H: 0-63 N: 0-4 Na: 0-1 S: 0-2

Yaiza

ESI (21-105) Yaiza (YPP R 116) 4 (0.138)

Chemical Formula: C₁₆H₁₆N₄S₂
Exact Mass: 328.081: TOF MS ES+
3.41e+003

Mass	RA	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	1-FIT	1-FIT (Norm)	Formula
329.0896	100.00	329.0895	0.1	0.3	10.5	32.1	0.0	C16 H17 N4 S2
330.0923	21.64	---						
331.0864	12.13	---						

[M + H]⁺

Figura 81. Espectro ESI⁺-MS de la mezcla de reacción.

Además, aunque se pueden sintetizar derivados de S, S-tetrazina con tiofenol, cuando se llevó a cabo la reacción con 4 equivalentes de tiofenol y 1 equivalente de Cl-Tz-Cl, se obtuvo limpiamente el correspondiente disulfuro, **Figura 82**. Curiosamente, no se observa ningún pico de tetrazina en el ¹³C-RMN de la mezcla de reacción, **Figura 83**.

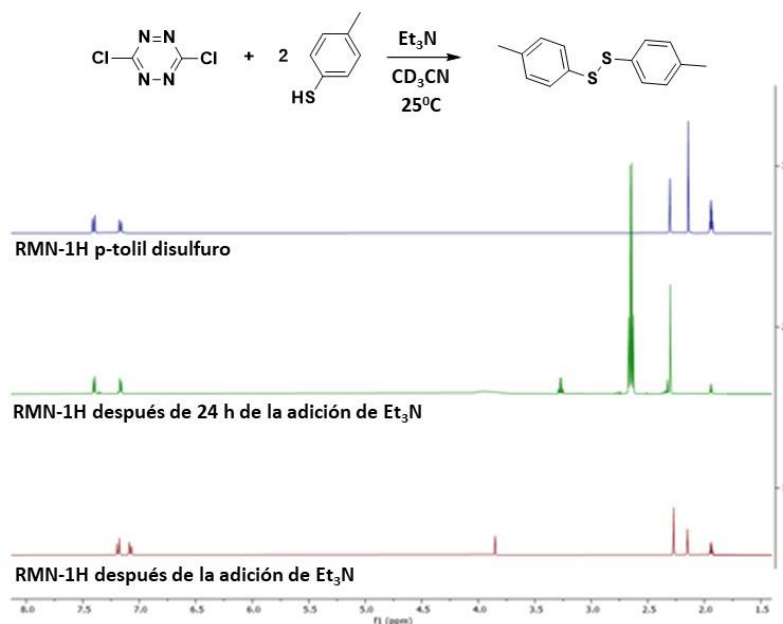


Figura 82. Espectros de ¹H-RMN apilados para comprobar la formación del compuesto disulfuro como producto secundario en la mezcla de reacción para el uso de tiofenoles.

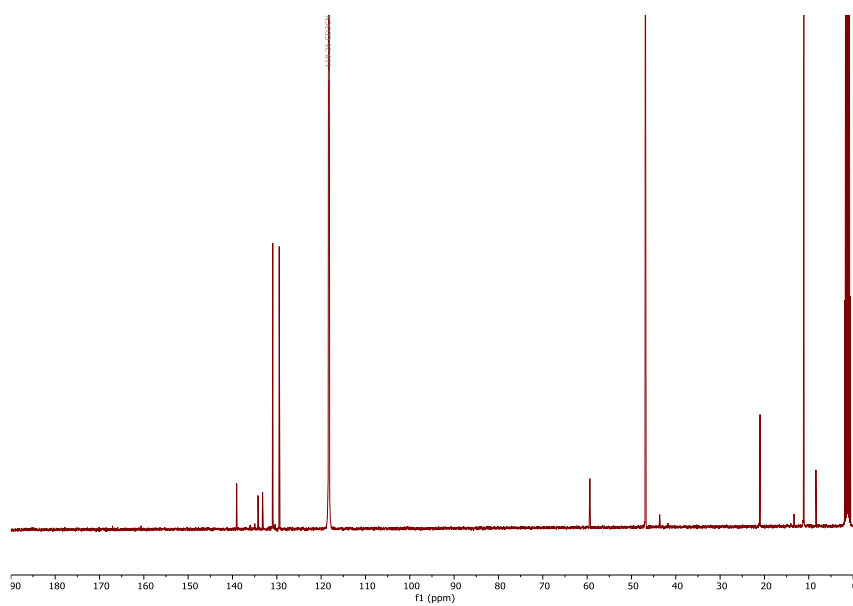


Figura 83. Espectro de ^{13}C -RMN para la mezcla de reacción en CD_3CN tras 24 horas después de la adición de Et_3N .

Capítulo 4

SISTEMAS MOLECULARES

Նպատակը կատարմամբ է գեղեցիկ:

Mkhitar de Sebastea s.XVII

“La meta es bonita en su realización”

4. Sistemas moleculares

4.1. Antecedentes

Como se ha visto en el capítulo 2, la síntesis bajo control cinético de estructuras moleculares complejas no es para nada sencilla. Factores tan importantes como la alta dilución o la preorganización juegan un papel clave en la síntesis de estas arquitecturas. El enfoque cinético parece ser una herramienta que queda limitada en muchos casos por la irreversibilidad de los enlaces formados dando lugar a mezclas complejas de productos, muchos de los cuales se deben a zonas de mínima energía, como pueden ser los pozos cinéticos. Esta dispersión debida a la elevada distribución de productos ocasiona efectivamente una gran pérdida del rendimiento final. Por lo que la introducción de la DCC ha sido un punto de inflexión para la síntesis eficiente de estructuras complejas a partir de bloques de construcción bastante simples bajo control termodinámico,¹⁶⁵ gracias a la autocorrección de errores de los enlaces covalentes dinámicos, permitiendo la formación del producto más estable. Hoy en día, los tipos de enlace covalente dinámicos para la síntesis de cápsulas son bastante limitados, algunos de ellos corresponden a ésteres borónicos,¹⁶⁶ disulfuro,¹⁶⁷ metátesis de alquenos,¹⁶⁸ entre otros. No obstante, han permitido la síntesis de nuevos macrociclos,¹⁶⁹

¹⁶⁵ [a] M. Mastalerz; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2010**, *49*, 5042; [b] N. M. Rue; J. Sun; R. Warmuth; *Isr. J. Chem.*; **2011**, *51*, 743.

¹⁶⁶ [a] K. Kataoka; T. D. James; Y. Kubo; *J. Am. Chem. Soc.*; **2007**, *129*, 15126. [b] K. Ono; K. Johmoto; N. Yasuda; H. Uekusa; S. Fujii; M. Kiguchi; N. Iwasawa; *J. Am. Chem. Soc.*; **2015**, *137*, 7015.

¹⁶⁷ [a] S. W. Tam-Chang; J. S. Stehouwer; J. Hao; *J. Org. Chem.*; **1999**, *64*, 334. [b] Y. C. Horng; T. L. Lin; C. Y. Tu; T. J. Sung; C. C. Hsieh; C. H. Hu; H. M. Lee; T. S. Kuo; *Eur. J. Org. Chem.*; **2009**, 1511.

¹⁶⁸ [a] S. Hiraoka; Y. Yamauchi; R. Arakane; M. Shionoya; *J. Am. Chem. Soc.*; **2009**, *131*, 11646. [b] K. D. Okochi; G. S. Han; I. M. Aldridge; Y. Liu; W. Zhang; *Org. Lett.*; **2013**, *15*, 4296.

¹⁶⁹ [a] Y. Jin; Q. Wang; P. Taynton; W. Zhang; *Acc. Chem. Res.*; **2014**, *47*, 1575. [b] A. J. Gallant; M. J. MacLachlan; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2003**, *42*, 5307.

cajas o cápsulas moleculares,¹⁷⁰ MOF,¹⁷¹ COF¹⁷² e incluso materiales microporosos,¹⁷³ que mediante otras vías hasta el momento eran inaccesibles. Teniendo en cuenta el potencial que las reacciones de DCC presentan, nos pareció inevitable usar la reacción de DCC que hemos desarrollado en el capítulo anterior. Esta nueva reacción no solo nos permitirá sintetizar nuevas estructuras complejas, sino que, debido a la presencia de Tz en su estructura, seremos capaces de poder post-funcionalizarlas o post-estabilizarlas mediante otras reacciones compatibles. Por otra parte, como también se ha comentado en capítulos anteriores las tetrazinas poseen importantes propiedades. Una de ellas es que exhiben fluorescencia de manera intrínseca. Por lo que nos sugiere que las estructuras sintetizadas desplegarán estas interesantes propiedades físico-químicas, permitiendo realizar un adecuado estudio de éstas.

4.2. Objetivos

El objetivo que se persigue en este capítulo consiste en la aplicación de la reacción de dinámica covalente que hemos desarrollado profusamente en el capítulo 3. Esta reacción centrada en la sustitución nucleofílica aromática de tetrazinas $S_N Tz$ nos deberá permitir sintetizar sistemas moleculares con

¹⁷⁰ [a] M. Mastalerz; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2010**, *49*, 5042. [b] G. Zhang; M. Mastalerz; *Chem. Soc. Rev.*; **2014**, *43*, 1934.

¹⁷¹ [a] H. Furukawa; K. E. Cordova; M. O’Keeffe; O. M. Yaghi; *Science*; **2013**, *341*, 1230444. [b] H. Furukawa; N. Ko; Y. B. Go; N. Aratani; S. B. Choi; E. Choi; A. O. Yazaydin; R. Q. Snurr; M. O’Keeffe; J. Kim; O. M. Yaghi; *Science*; **2010**, *329*, 424. [c] H. Deng; M. A. Olson; J. F. Stoddart; O. M. Yaghi; *Nat. Chem.*; **2010**, *2*, 439. [d] M. Eddaoudi; J. Kim; N. Rosi; D. Vodak; J. Wachter; M. O’Keeffe; O. M. Yaghi; *Science*; **2002**, *295*, 469. [d] S. Kitagawa; R. Kitaura; S. Noro; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2004**, *43*, 2334.

¹⁷² [a] A. P. Côté; A. I. Benin; N. W. Ockwig; M. O’Keeffe; A. J. Matzger; O. M. Yaghi; *Science*; **2005**, *310*, 1166. [b] A. P. Côté; H. M. El-Kaderi; H. Furukawa; J. R. Hunt; O. M. Yaghi; *J. Am. Chem. Soc.*; **2007**, *129*, 12914. [c] S. Y. Ding; W. Wang; *Chem. Soc. Rev.*; **2013**, *42*, 548. [d] J. L. Segura; M. J. Mancheno; F. Zamora; *Chem. Soc. Rev.*; **2016**, *45*, 5635–5671. [e] J. W. Colson; A. R. Woll; A. Mukherjee; M. P. Levendorf; E. L. Spittler; V. B. Shields; M. G. Spencer; J. Park; W. R. Dichtel; *Science*; **2011**, *332*, 228. [f] A. P. Côté; A. I. Benin; N. W. Ockwig; M. O’Keeffe; A. J. Matzger; O. M. Yaghi; *Science*; **2005**, *310*, 1166. [g] S. Y. Ding; W. Wang; *Chem. Soc. Rev.*; **2013**, *42*, 548.

¹⁷³ [a] J. X. Jiang; F. Su; A. Trewin; C. D. Wood; N. L. Campbell; H. Niu; C. Dickinson; A. Y. Ganin; M. J. Rosseinsky; Y. Z. Khimiyak; A. I. Cooper; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2007**, *46*, 8574. [b] N. B. McKeown; P. M. Budd; *Macromolecules*; **2010**, *43*, 5163. [c] F. Vilela; K. Zhang; M. Antonietti; *Energy Environ. Sci.*; **2012**, *5*, 7819.

arquitecturas complejas. Un aspecto particularmente interesante y en el que nos centraremos, consiste en que las estructuras sintetizadas presenten la peculiaridad de responder a un estímulo externo.

Controlar este comportamiento es fundamental para desarrollar sistemas funcionales. Como se ha demostrado en el capítulo anterior, S_NTz permite un control químico preciso de los compuestos obtenidos ya sea a través de la sustitución por un mejor nucleófilo (normalmente tioles) o por fotodegradación bajo luz ultravioleta.

Además, una característica clave de estos sistemas es que podemos post-funcionalizarlos mediante la reacción de IDDEA con el añadido de que esto permite la estabilización del sistema generado, es decir, que el intercambio dinámico se detiene.

Estas propiedades, junto con su naturaleza dinámica, hacen de la S_NTz una herramienta potencialmente valiosa para la síntesis de sistemas funcionales. Con todo esto en mente, decidimos probar algunas de sus posibles aplicaciones a través de algunos ejemplos.

Por un lado, decidimos demostrar que la S_NTz permite la síntesis fácil de receptores fotodegradables. En este sentido, se debe comentar que la liberación controlada de guests por la luz es muy atractiva puesto que es un proceso limpio.¹⁷⁴

Debido a las propiedades intrínsecas mencionadas anteriormente de las S, S-tetrazinas, podrían emplearse para crear receptores con la capacidad de liberar a su guest después de la escisión provocada por la luz.

Por estas razones, se pretende sintetizar un macrociclo formado por éteres corona con tetrazina, **Figura 84**.

¹⁷⁴ [a] D. H. Qu; Q. C. Wang; Q. W. Zhang; X. Ma, H. Tian; *Chem. Rev.*; **2015**, *115*, 7543–7588. [b] Y. Liu; H. Wang; P. Liu; H. Zhu; B. Shi; X. Hong; F. Huang; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2021**, *60*, 5766–5770. [c] F.A. Arroyave; P. Ballester; *J. Org. Chem.*; **2015**, *80*, 10866–10873. [d] N. Basílio; U. Pischel; *Chem. - A Eur. J.*; **2016**, *22*, 15208–15211. [e] A. Díaz-Moscoso; P. Ballester; *Chem. Commun.*; **2017**, *53*, 4635–4652.

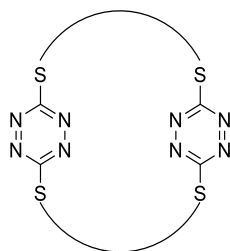


Figura 84. Estructura del macrociclo propuesto para su síntesis.

Por otro lado, S_NTz permite unir fenoles y eliminarlos con tioles.¹⁷⁵ Tal capacidad podría usarse para sintetizar arquitecturas moleculares sensibles a estos compuestos y que se fragmentarían ante la presencia del entorno químico adecuado.

Por esta razón, decidimos sintetizar estructuras tridimensionales más complejas, como pueden ser las cápsulas. De hecho, como ya se ha comentado esta es una vertiente muy usada en cuanto al uso de la DCC se refiere.¹⁷⁶ Debido a las propiedades intrínsecas de la tetrazina se espera que las estructuras resultantes posean características físico-químicas peculiares que permitan su estudio.

4.3. Discusión de resultados

4.3.1. Síntesis de macrociclo foto-escindible 25

Para cumplir con el primer objetivo se diseñó la síntesis de un macrociclo tipo éter corona, unido mediante tetrazinas. Para realizar este acometido se escogió el tetraetilenglicol, pues este tipo de moléculas han sido usadas desde hace

¹⁷⁵ K. L. Diehl; I. V. Kolesnichenko; S. A. Robotham; J. L. Bachman; Y. Zhong; J. S. Brodbelt; E. V. Anslyn; *Nat. Chem.*; **2016**, *8*, 968–973.

¹⁷⁶ [a] M. Mastalerz; *Acc. Chem. Res.*; **2018**, *51*, 2411–2422. [b] K. Ono; K. Johmoto; N. Yasuda; H. Uekusa; S. Fujii; M. Kiguchi; N. Iwasawa; *J. Am. Chem. Soc.*; **2015**, *137*, 7015–7018. [c] S. Klotzbach; F. Beuerle; *Angew. Chem Int. Ed.*; **2015**, *54*, 10356–10360. [d] T. Tozawa; J. T. A. Jones; S. I. Swamy; S. Jiang, D. J. Adams; S. Shakespeare; R. Clowes; D. Bradshaw; T. Hasell, S. Y. Chong; C. Tang, S. Thompson; J. Parker; A. Trewin; J. Bacsá; A. M. Z. Slawin; A. Steiner; A. I. Cooper; *Nature Mater.*; **2009**, *8*, 973–978. [e] J. R. Holst; A. Trewin; A. I. Cooper; *Nature Chem.*; **2010**, *2*, 915–920. [f] K. E. Jelfs; X. Wu; M. Schmidtman; J. T. A. Jones; J. E. Warren; D. J. Adams and A. I. Cooper; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2011**, *50*, 10653–10656. [g] M. Mastalerz; M. W. Schneider; I. M. Oppel; O. Presly; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2011**, *50*, 1046–1051. [h] G. Zhang; O. Presly; F. White; I. M. Oppel; M. Mastalerz; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2014**, *53*, 1516–1520. [i] G. Zhang; O. Presly; F. White; I. M. Oppel; M. Mastalerz; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2014**, *53*, 5126–5130. [j] J. L. Katz; K. J. Selby; R. R. Conry; *Org. Lett.*; **2005**, *7*, 3505–3507.

tiempo por su versatilidad y, además, se conoce su capacidad para interactuar con cationes entre otros.¹⁷⁷

La síntesis a priori parece bastante sencilla. Simplemente se deben transformar los grupos hidroxilo de los extremos del tetraetilenglicol en tioles, para poder formar el macrociclo, puesto que son únicamente los dímeros S, S de tetrazina los que poseen la propiedad de romperse con irradiación UV. Este proceso de transformación de alcoholes a tioles está perfectamente descrito en la bibliografía.¹⁷⁸

En un primer intento y bajo las condiciones típicas de dilución, la reacción entre los precursores mediante un procedimiento directo originó dos productos de reacción. El producto mayoritario fue el de estequiometría 1:1, con un 60% de rendimiento frente al 9% del macrociclo buscado 2:2.

Con el fin de mejorar el rendimiento anterior se ideó sintetizar el macrociclo 2:2 mediante un procedimiento consistente en 2 pasos de reacción mejorándose el rendimiento hasta un 42%. **Figura 85.**

Curiosamente, no se observó efecto plantilla con distintos huéspedes estudiados.

¹⁷⁷ [a] P. Dominique; M. Schnurr; B. Lewandowski; *Chem. Commun.*; **2021**, 57, 3476. [b] J. Shang; B. Li; X. Shen; T. Pan; Z. Cu; Y. Wang; Y. Ge; Z. Qi; *J. Org. Chem.*; **2021**, 86, 2, 1430–1436. [c] H. Löw; E. Mena-Osteritz; M. von Delius; *Chemical Communications*; **2019**, 55, 11434-11437 [e] X. Wang; O. Shyshov; M. Hanževački; C. Jäger; M. von Delius; *Journal of the American Chemical Society*; **2019**, 141, 8868–8876. [f] O. Shyshov; R. Brachvogel; T. Bachmann; R. Srikantharajah; D. Segets; F. Hampel; R. Puchta; M. von Delius; *Angew. Chem. Inter. Ed.*; **2017**, 56, 776-781.

¹⁷⁸ S. Tamesue; T. Endo; Y. Ueno; F. Tsurumaki; *Macromolecules*; **2019**, 52, 15, 5690–5697.

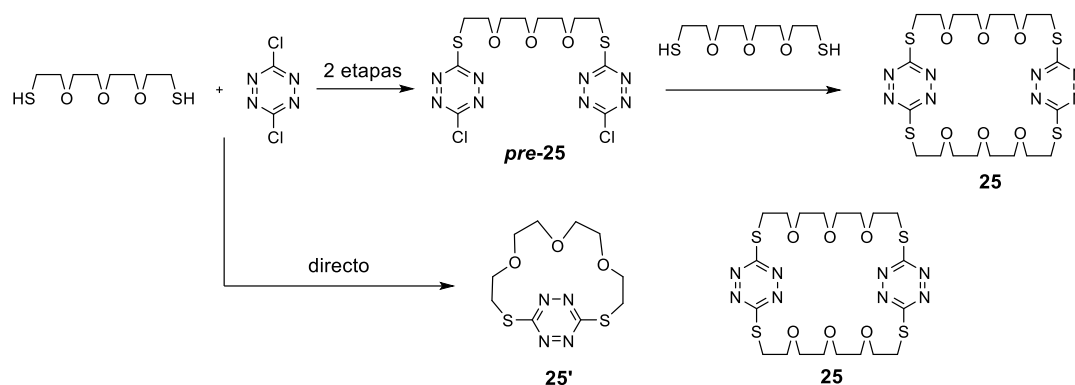


Figura 85. Esquema de la síntesis del macrociclo 25' y 25 mediante dos métodos.

4.3.1.1. Determinación de la constante de asociación

Una vez obtenido el macrociclo se exploró su constante de asociación con un catión, ya que se ha demostrado que los glicoles tienen esta capacidad.

Se exploró un catión relativamente grande para complementar el gran tamaño del éter corona sintetizado. La acetilcolina nos pareció un huésped óptimo ya que presenta un tetraalquilamonio suficientemente voluminoso y a la vez es una molécula muy relevante en biología.

En una primera aproximación se realizó un espectro de ¹H-RMN entre el hospedador y su huésped en proporción equimolar, pero no se observó ningún desplazamiento en las señales del receptor, **Figura 86**.



Figura 86. Comparación de espectros de ¹H-RMN para línea roja: macrociclo 25, línea verde: acetilcolina PF₆ y línea azul mezcla equimolar de ambos.

No obstante, un factor que juega a nuestro favor es que los compuestos derivados de tetrazinas son coloreados, por lo que fue sencillo utilizar un método espectrofotométrico para medir la constante de asociación y comprobar su valor. Dicha constante fue medida mediante una valoración UV. Esta valoración fue llevada a cabo mediante la adición de alícuotas de una disolución de acetilcolina PF₆ en acetonitrilo ($5.81 \cdot 10^{-3}$ M), sobre una disolución del macrociclo ($2.5 \cdot 10^{-4}$ M) en el mismo disolvente, contenida en una celda de cuarzo para UV.

La absorbancia fue registrada a 3 diferentes longitudes de onda (410, 425 y 525nm) y los valores obtenidos, tras aplicar la corrección por dilución fueron introducidos en una plataforma web “supramolecular.org” que permite el ajuste de las isotermas además de generar un valor para la constante de asociación del sistema en estudio, **Figura 87**.

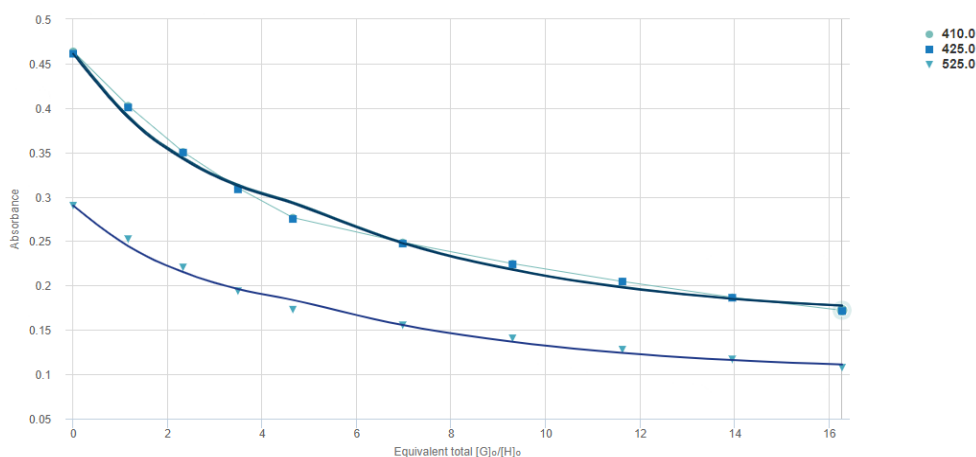


Figura 87. Isotermas de asociación para el macrociclo **25** y la acetilcolina PF₆.

El macrociclo **25** presenta una constante de asociación con el neurotransmisor acetilcolina PF₆, correspondiente a $1,1 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$.¹⁷⁹

4.3.1.2. Estudios de fotólisis

Una de las finalidades que se quería conseguir tras la síntesis del macrociclo consistía en que fuese fotosensible. Por ello, se diseñó esa estructura

¹⁷⁹ [a] ver parte experimental. [b] P. Thordarson; *Chem. Soc. Rev.*; **2011**, *40*, 1305–1323. [c] D. B. Hibbert; P. Thordarson; *Chem. Commun.*; **2016**, *52*, 12792–12805.

determinada a base de tioles. Como se comprobó en el capítulo anterior el homodímero de tetrazina **17-Tz-17**, se puede romper fácilmente mediante luz UV. De la misma manera se pudo romper el macrociclo sintetizado, **Figura 88**.

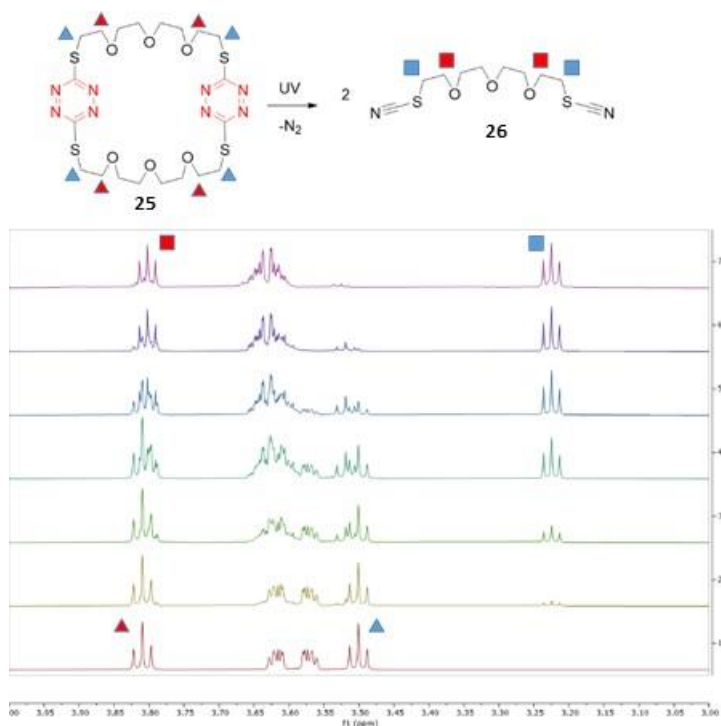


Figura 88. Espectros apilados de 1H -RMN de la irradiación del macrociclo **25** bajo luz UV.

Los dos tiocianatos derivados de la ruptura no presentan ninguna unión con la acetilcolina, por lo que una vez irradiado, el sistema libera acetilcolina.

Por lo tanto, S_NTz no solo es una forma eficiente de unir fragmentos moleculares para generar una estructura funcional, sino que además confiere propiedades interesantes, como la capacidad de liberar un neurotransmisor por irradiación con UV. **Figura 89**.

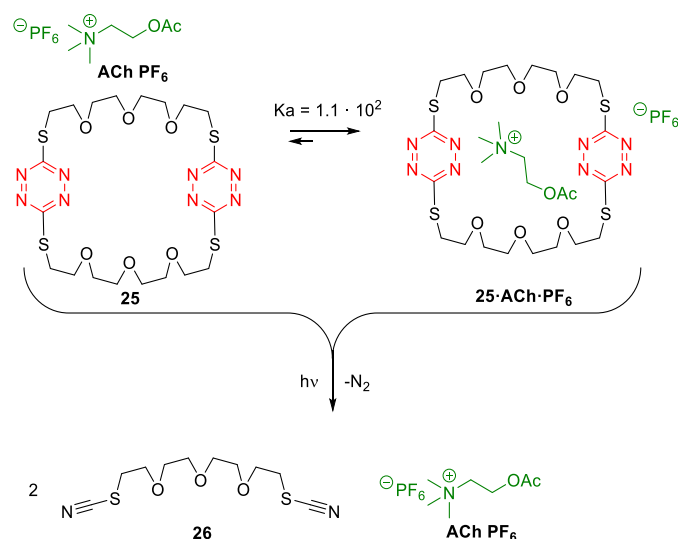


Figura 89. Representación de la liberación de acetilcolina PF_6 tras la ruptura del macrociclo **25** mediante radiación UV.

4.3.2. Síntesis de las cápsulas

4.3.2.1. Síntesis de cápsula 11 Cap 11

La primera cápsula se diseñó tras analizar la estructura del macrociclo conocido como *i*-corona[6]areno. Este macrociclo consiste básicamente en 3 anillos de resorcinol enlazados por 3 moléculas de 3,6 diclorotetrazina.¹⁸⁰ **Figura 90**

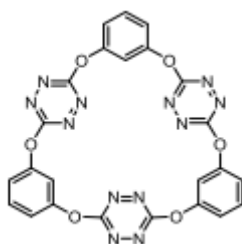


Figura 90. Representación del macrociclo *i*-corona[6]areno.

¹⁸⁰ [a] Z. Da Fu; Q. H. Guo; L. Zhao; D. X. Wang; M. X. Wang; *Org. Lett.*; **2016**, *18*, 2668–2671. [b] Q. H. Guo; L. Zhao; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2015**, *54*, 8386–8389. [c] Q. H. Guo; Z. Da Fu; L. Zhao; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2014**, *53*, 13548–13552. [d] H. B. Liu; Q. Zhang; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6536–6540. [e] S. Y. Guo; Q. H. Guo; S. Tong; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2020**, *59*, 8078–8083. [f] Z. C. Wu; Q. H. Guo; M. X. Wang; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2017**, *56*, 7151–7155.

Se puede observar que presenta una geometría triangular capaz de corresponder con la cara de un tetraedro. Por tanto, la reacción entre el fluoroglucinol y la Cl-Tz-Cl deberían conducir a una caja tetraédrica truncada del tipo [4 + 6], donde cada una de las cuatro caras es en realidad un i-corona[6]areno, como se ha anticipado, **Figura 91a**.

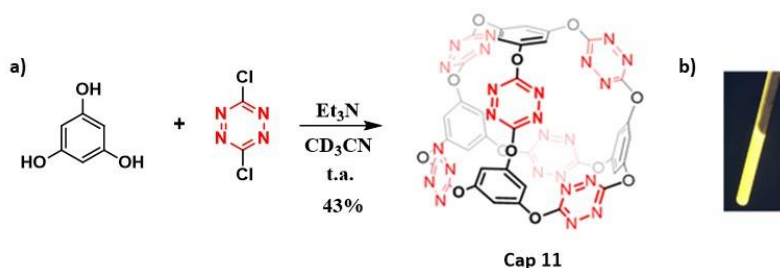


Figura 91a. Esquema de la reacción de la **Cap 11**. **91b.** La **Cap 11** presenta una fluorescencia naranja.

El procedimiento experimental conlleva un solo paso de reacción. Y básicamente consiste en preparar una disolución en CH_3CN de una mezcla de los reactivos en la estequiometría adecuada y dejarlos gotear sobre una disolución de la base (Et_3N) también en CH_3CN en condiciones de alta dilución.

Afortunadamente, la cápsula se sintetizó con éxito en un rendimiento del 43%. Esta cápsula molecular covalente muestra una intensa fluorescencia naranja, **Figura 91b**. Ésto nos motivó a determinar su longitud de onda de emisión máxima en acetona (1 mL de una disolución $1,52 \cdot 10^{-5}$ M), utilizando un espectrofluorímetro Cary Eclipse Varian (Mulgrave, Victoria, Australia). El ancho de la rendija se fijó en 2,5 nm tanto para los experimentos de excitación como para los de emisión utilizando una celda de cuarzo para las mediciones, **Figura 92**.

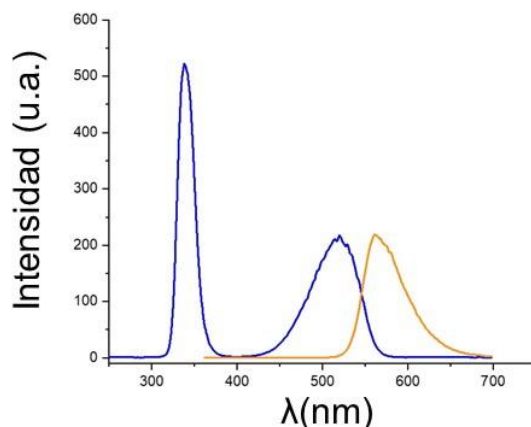


Figura 92. Gráfica de los espectros de absorción y emisión de la **Cap 11** en acetona. Azul espectro de emisión, Naranja: espectro de excitación.

A la vista de los resultados se establece que la longitud de onda de emisión máxima en acetona es de 532 nm.

Por otra parte, se obtuvo un monocristal adecuado mediante la difusión lenta de hexano en acetona / diclorometano (1: 1). Este compuesto **Cap 11** cristaliza en el grupo espacial Pna21 no centrosimétrico como una sola caja y dos moléculas de disolvente de acetona forman su unidad asimétrica, **Figura 93.** (sección 4.4.11.).

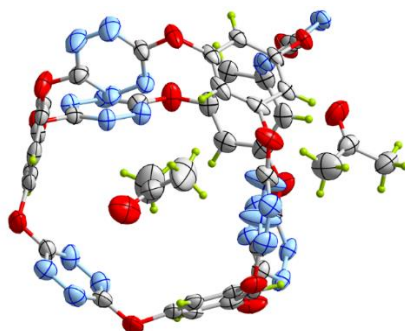


Figura 93. Estructura de rayos X de la **cápsula 11**.

Cada caja tetraédrica está formada por cuatro fluoroglucinoles ubicados en los vértices y seis grupos tetrazina en las aristas. Esta disposición forma un tetraedro casi perfecto capaz de albergar una esfera de 7 Å de diámetro en su interior.

Figura 94.

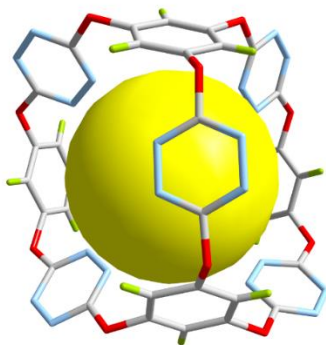


Figura 94. El volumen interno de la cápsula 11 coincide con el volumen de una esfera de 7 Å de diámetro.

Desafortunadamente y a pesar de las buenas capacidades de unión para aniones reportadas para los i-corona[6]arenos,¹⁸⁰ **Cap 11** no muestra constante de asociación con ningún anión de los explorados (Cl^- , NO_3^- , I^- , PF_6^-). Este hecho se debe probablemente a la rigidez de la cápsula en comparación con los i-corona[6]arenos: En el macrociclo el protón aromático puede acomodarse hacia la cavidad y juega un papel clave en el evento de unión con el anión, lo que obviamente no es posible con la caja.

No obstante, **Cap 11** es capaz de responder a un estímulo químico como puede ser la presencia de un tiol. El dodecanotiol **17** en presencia de trietilamina es capaz de fragmentar rápidamente la cápsula en fluoroglucinol y **17-Tz-17**. Tal reacción puede ser seguida por ^1H -RMN donde el pico singlete de la **Cap 11** desaparece completamente en menos de 30 minutos, y aparece un singlete a campos altos correspondiente al fluoroglucinol, **Figura 95**.

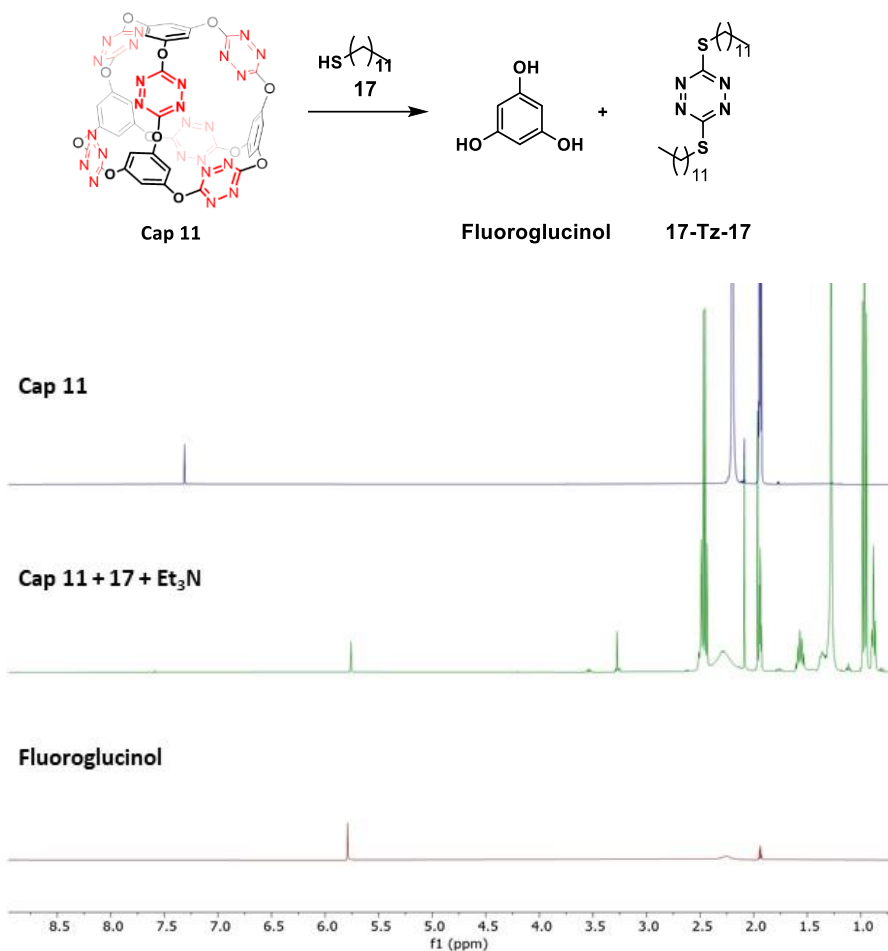


Figura 95. Comparativa de los espectros apilados de ^1H -RMN para la **Cap 11**, el fluoroglucinol y tras añadir **17** con Et_3N a la **Cap 11**.

Este hecho se aprecia visualmente tras la pérdida de la fluorescencia en la mezcla de reacción puesto que ninguno de los productos finales es fluorescente.

4.3.2.2. Síntesis de la cápsula 12 Cap 12

Por otra parte, razonamos que el desensamble inducido por tioles podría ser evitado a través de una reacción de Diels Alder inversa. Para ello se disolvió la cápsula en CD_3CN y se añadió un exceso de ciclooctino.¹⁸¹ En este caso no fue necesario calentar, pues al poco tiempo se observó la pérdida de coloración propia de estos sistemas tras ser sujetos a la reacción de IDDEA, **Figura 96**. La

¹⁸¹ D. A. Roberts; B. S. Pilgrim; G. Sirvinskaite; T. K. Ronson; J. R. Nitschke; *J. Am. Chem. Soc.*; **2018**, *140*, 9616.

cápsula post-funcionalizada con ciclooctinos, **Cap 12** fue aislada en un **58 %** de rendimiento.

Posteriormente, para comprobar la post-estabilización de dicha caja, se le añadió un exceso de dodecanotiol en presencia de Et₃N. Se pudo comprobar mediante RMN que la estructura permanecía inalterada. Cabe resaltar que solo hay dos precedentes de tal post-estabilización por Diels-Alder y, en ambos casos, solo para productos DCC basados en intercambio de iminas.¹⁸²

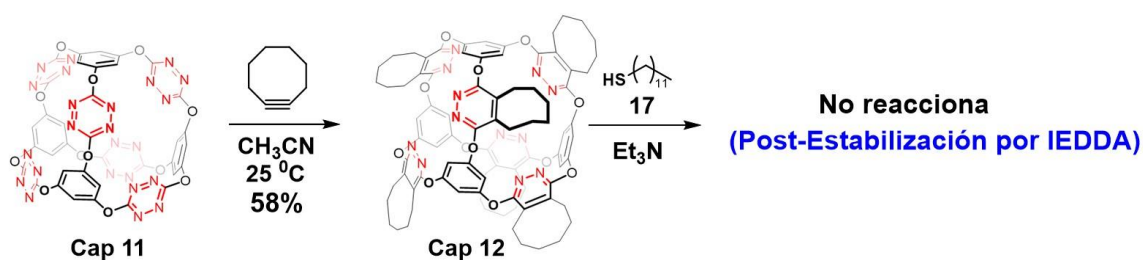


Figure 96. Síntesis de la **Cap 12** con ciclooctino. Tras la postfuncionalización la **Cap 12** es estable al ataque de **17**.

Visto el potencial que presenta esta reacción. Decidimos sintetizar otras cápsulas.

4.3.2.3. Síntesis de cápsula 13 Cap 13

En este caso y como extensión de la caja anterior. Pensamos en sintetizar una nueva plataforma trigonal plana análoga a la de fluoroglucinol, que nos permita obtener una caja más grande y con un mayor poro. Dicho esto, un primer candidato fue la plataforma de la **Figura 97**.

¹⁸² [a] X. Li; C. Zhang; S. Cai; X. Lei; V. Altoe, F. Hong; J. J. Urban; J. Ciston; E. M. Chan; Y. Liu; *Nat. Commun.*; **2018**, 9, 2998. [b] P. E. Alexandre; W. S. Zhang; F. Rominger; S. M. Elbert; R. R. Schröder; M. Mastalerz; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2020**, 59, 19675–19679.

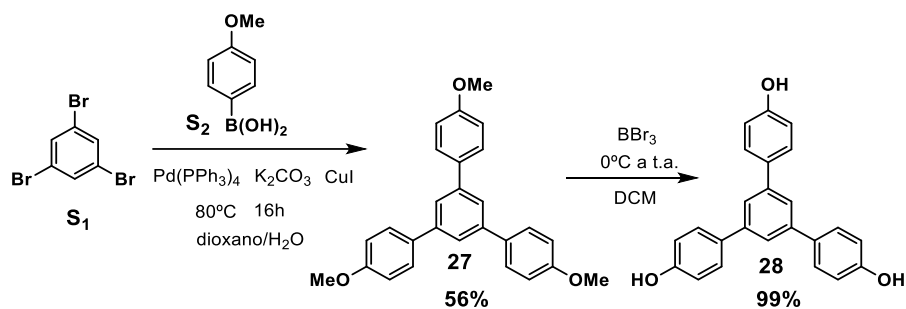


Figura 97. Esquema sintético del precursor **28**.

Esta estructura trigonal fue sintetizada en 2 pasos con un rendimiento global de 55% (**sección 4.4.4.** y **sección 4.4.5.**).

Posteriormente se procedió a sintetizar la cápsula correspondiente. Para ello, se siguió el procedimiento general (**sección 4.4.6.**).

Desafortunadamente y bajo estas condiciones no se detectó la caja que se esperaba, sino que en su lugar se detectaron trazas del macrociclo **29** de la **Figura 98**.

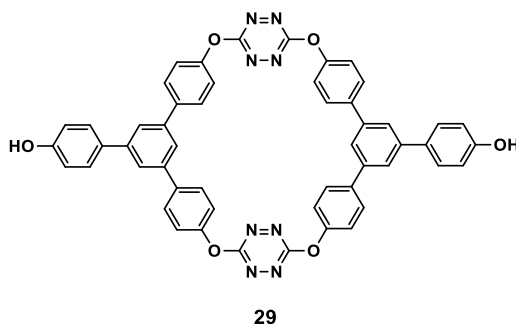


Figura 98. Estructura del macrociclo **29**.

Este hecho nos condujo a pensar que la no planaridad de la plataforma influía de alguna manera sobre la formación de la caja. En efecto, el triol **28** no es completamente plano, ya que los fenoles describen cierta torsión con respecto al anillo central de benceno. Por ello, se decidió sintetizar otra plataforma análoga, pero en este caso con un anillo central de triazina para forzar la planaridad.

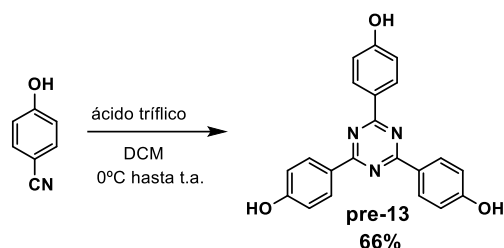


Figura 99. Esquema sintético del precursor **pre-13**.

La síntesis de **pre-13** se realizó a partir del 4-hidroxibenzonitrilo y ácido trifluoroacético en un solo paso de reacción (**sección 4.4.7.**), con un **66%** de rendimiento como se muestra en la **Figura 99**.

Posteriormente se procedió a la síntesis de la cápsula mediante el procedimiento general (**sección 4.4.8.**).

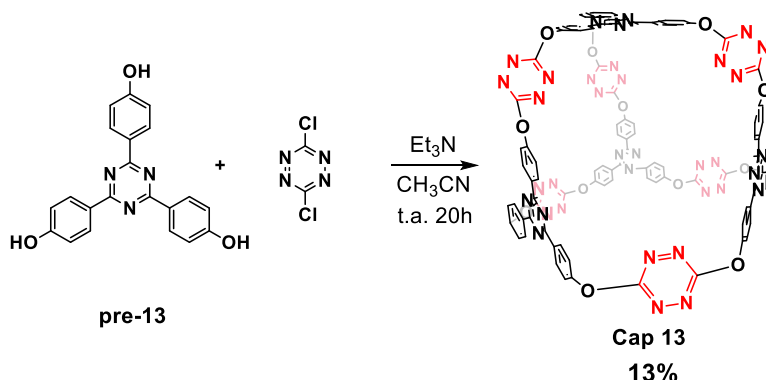


Figura 100. Esquema sintético de la **Cap 13**.

Afortunadamente, se pudo obtener la **cápsula 13** con un rendimiento del 13%. **Figura 100.** De la misma manera que la cápsula anterior esta también presenta fluorescencia naranja.

Por otro lado, a diferencia de la cápsula anterior, aún no se ha podido conseguir un cristal con la calidad necesaria para obtener su estructura cristalina. No obstante, se ha reconocido y caracterizado su estructura perfectamente mediante RMN y MS.

De la misma manera intentos para llevar a cabo la postfuncionalización de la Cap 13 mediante la reacción de IDDEA, siguiendo el procedimiento general (**sección 4.4.9.**), permitió obtener un sólido tras la decoloración de la muestra, pero no fue

posible encontrar un disolvente adecuado para solubilizar el producto y en consecuencia permitir su caracterización.

4.3.2.4. Síntesis de cápsula 14 Cap 14

Con el fin de testar nuevas geometrías decidimos cambiar el ángulo de las plataformas para ver si esta modificación permitía obtener de la misma manera nuevas cápsulas moleculares, **Figura 101**.

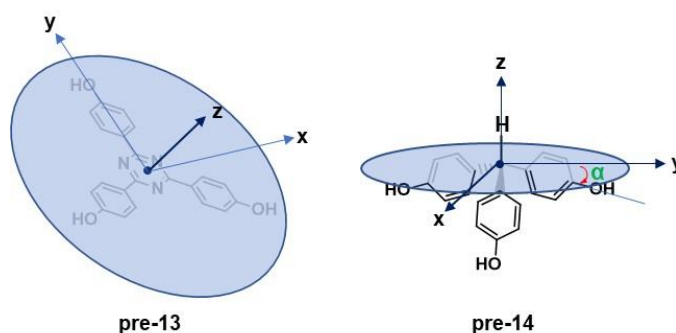


Figura 101. Comparativa de 2 precursores.

Por ello, se pensó que un buen candidato podría ser **pre-14**, pues se sintetiza en un solo paso de reacción y en escala de gramos mediante reactivos comunes y baratos.

La síntesis de **pre-14** se lleva a cabo entre el 4-hidroxibenzaldehído y el fenol en medio ácido bajo las condiciones establecidas (**sección 4.4.10.**). Obteniéndose el producto final en un **56%** de rendimiento, **Figura 102**.

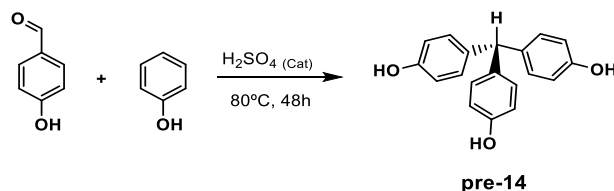


Figura 102. Esquema sintético del precursor **pre-14**.

Esta plataforma tripodal presenta un ligero ángulo, α , respecto de la horizontal. Este pequeño ángulo en un principio podría permitir sintetizar otro tipo de

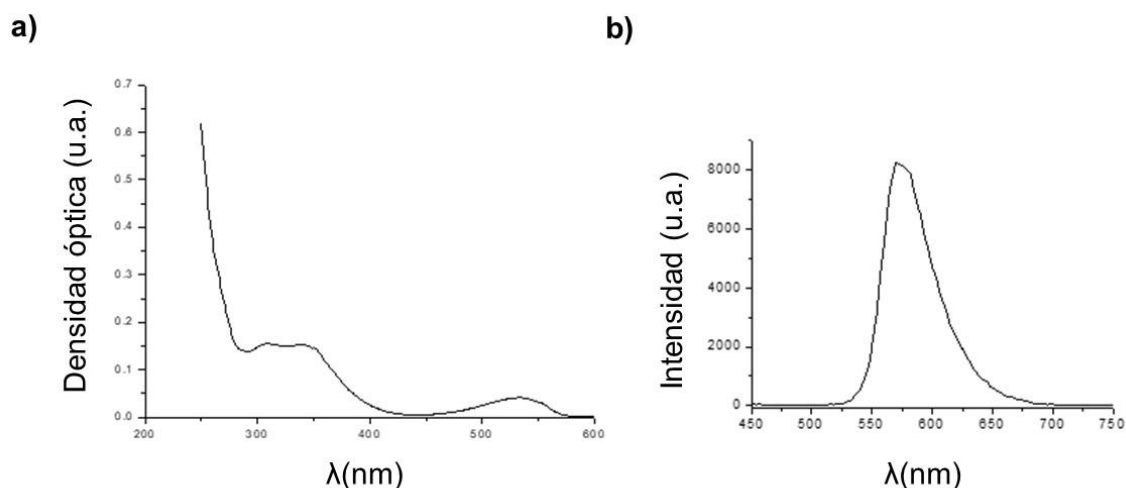


Figura 104a. Espectro de absorción de fluorescencia de la cápsula a $10 \mu\text{M}$ en DCM; **104b.** Espectro de emisión de fluorescencia de la cápsula a $100 \mu\text{M}$ en DCM bajo $\lambda_{\text{excitación}} = 375\text{nm}$.

Se observa que en la región visible entre 400 y 700 nm aparece una banda con un máximo de absorción en 545 nm aproximadamente. Luego se obtuvo el espectro de emisión de fluorescencia a partir de la variación de la intensidad de fluorescencia con la longitud de onda de emisión, a una longitud de onda de excitación fija seleccionada en 375 nm. **Figura 104b.** El máximo de la banda de emisión corresponde en torno a los 575 nm.

Un factor importante es el cálculo del tiempo de vida media de la fluorescencia τ_0 de la caja. Estos procesos de primer orden corresponden al tiempo requerido para que la intensidad de fluorescencia de la caja decrezca hasta $1/e$.

Para ello primero se seleccionaron las 2 concentraciones de la **Cap 14**, a $10 \mu\text{M}$ y $100 \mu\text{M}$, ambas en DCM. Tras seleccionar la longitud de onda de excitación a 375 nm y la detección del máximo de la banda de emisión a 575 nm, se puede observar en la **Figura 105a.** que para ambas concentraciones la gráfica del decaimiento de la fluorescencia es prácticamente el mismo.

4.3.3.1. Tiempo de vida de la Fluorescencia

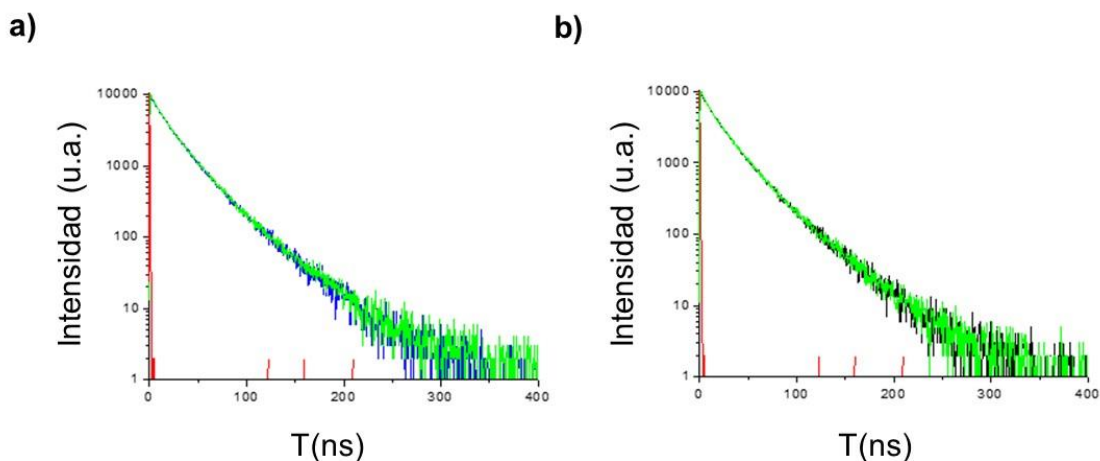


Figura 105a. Representación de la caída de la intensidad de la emisión de la fluorescencia a $\lambda_{excitación} = 375\text{nm}$ y la detección de la emisión a 575 nm . (línea roja: IR Fluoresceína; línea verde: 1 cápsula $10\ \mu\text{M}$; línea azul: 1 cápsula a $100\ \mu\text{M}$); **105b.** Representación de la intensidad de la emisión de la fluorescencia a $\lambda_{excitación} = 375\text{nm}$ y $\lambda_{excitación} = 470\text{nm}$ y manteniendo la detección de la emisión a 575 nm . (línea roja: IR Fluoresceína; línea verde: 1 cápsula $100\ \mu\text{M}$ a $\lambda_{excitación} = 470\text{nm}$; línea negra: 1 cápsula $100\ \mu\text{M}$ a $\lambda_{excitación} = 375\text{nm}$)

Por otra parte, se seleccionó la muestra de $100\ \mu\text{M}$. Se fijó el máximo de la banda de emisión, sobre los 575 nm pero se excitó la muestra a 2 diferentes longitudes de onda, 375 y 470 nm , correspondientes a dos diferentes bandas de absorción, respectivamente. **Figura 105b.**

Según la gráfica, se puede ver que el decaimiento de la curva en ambos casos es igual, e independiente de la longitud de onda de excitación. Esto confirma que ambas bandas de absorción están asociadas a la misma molécula emisiva.

Otro factor característico de la fluorescencia es el rendimiento cuántico. El rendimiento cuántico o eficiencia cuántica de fluorescencia corresponde al cociente entre el número de fotones absorbidos por el sistema y los fotones que emiten fluorescencia. Este proceso no es tan sencillo, pues se deben tener en cuenta otros procesos por los que el fluoróforo se desactiva, procesos no radiativos, como el cruce entre sistemas, relajación vibracional, etc. No obstante, una manera relativamente sencilla de calcular el rendimiento cuántico en disolución consiste en utilizar como referencia otra molécula emisiva conocida,

como por ejemplo la fluoresceína. La **Ecuación 6** es la que se utiliza para estos casos:

$$QY = QY_R \frac{I}{I_R} \frac{A_R}{A} \frac{n^2}{n_R^2} \quad \text{Ecuación 6}$$

- QY_R : rendimiento cuántico de la sustancia de referencia
- I_R : área de la banda de emisión del compuesto de referencia
- A_R : absorbancia del compuesto de referencia a una determinada longitud de onda de excitación
- n_R : índice de refracción del compuesto de referencia en el disolvente en el que se encuentra disuelto
- QY : rendimiento cuántico de la sustancia a estudiar
- I : área de la banda de emisión de la sustancia a estudiar
- A : absorbancia del compuesto a estudiar a una determinada longitud de onda de excitación
- n : índice de refracción del compuesto a estudiar en el disolvente en el que se encuentra disuelto

Realizando los cálculos pertinentes, (**sección 4.4.11.1.1.**) se obtuvo que los rendimientos cuánticos para 2 diferentes longitudes de onda de excitación son:

- $QY_{(\lambda_{emisión} = 375nm)}$: 1.1%
- $QY_{(\lambda_{emisión} = 470nm)}$: 2%

4.3.3.2. Comparación entre las aristas libres y la cápsula

Un aspecto que nos pareció interesante fue comparar las propiedades fluorescentes de las aristas libres, basadas en fluoróforos tipo **11-Tz-11**, con respecto a estas contenidas en la caja formando parte de su estructura intrínseca. **Figura 106**

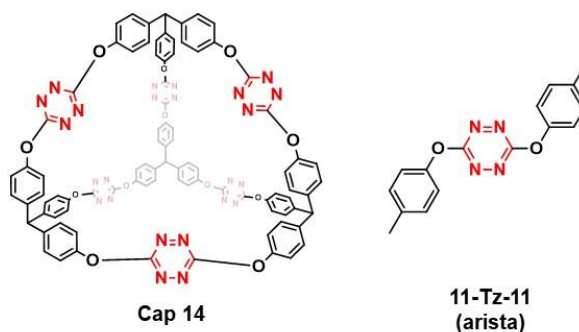


Figura 106. Comparación entre la Cap 14 y el dímero 11-Tz-11 (arista).

Para ello se preparó una muestra de la arista en DCM a una concentración de 10 μM . Junto a una muestra de la caja a la misma concentración se realizó un espectro de absorción. **Figura 107a**.

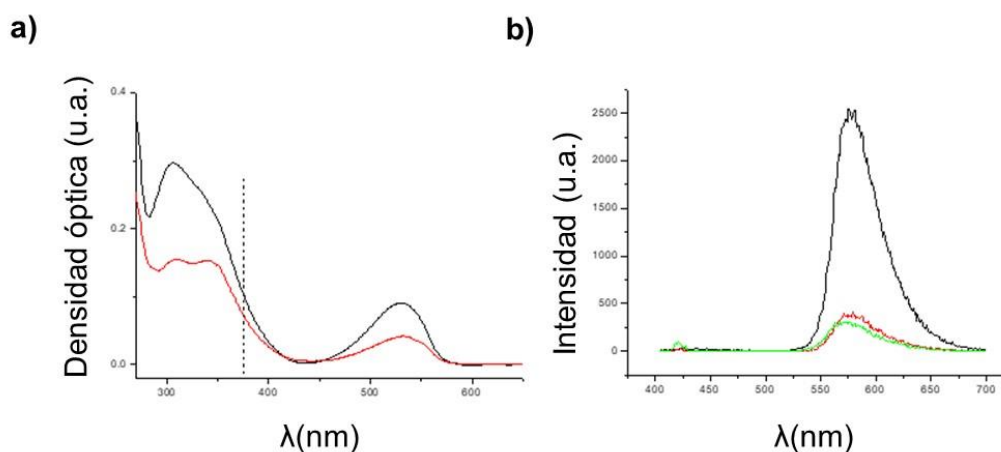


Figura 107a. Espectro de absorción de la fluorescencia (línea negra: arista 10 μM en DCM a $\lambda_{\text{excitación}} = 375\text{nm}$ corresponde una absorbancia de 0.105; línea roja: cápsula 10 μM en DCM a $\lambda_{\text{excitación}} = 375\text{nm}$ corresponde una absorbancia de 0.074). **107b.** Espectro de emisión de la fluorescencia (línea negra: cápsula 100 μM en DCM a $\lambda_{\text{excitación}} = 375\text{nm}$; línea roja: arista 100 μM en DCM a $\lambda_{\text{excitación}} = 375\text{nm}$; línea verde: arista 10 μM en DCM a $\lambda_{\text{excitación}} = 375\text{nm}$).

En este se observa una forma similar para ambas muestras, con una banda de absorción en la región del visible centrada sobre 540 nm y 2 bandas que se solapan en la región UV, alrededor de 340 y 310 nm.

Por otra parte, se realizó un espectro de emisión de la arista a concentraciones de 10 μM y 100 μM y de la caja a una concentración de 100 μM utilizando una longitud de onda de excitación de 375 nm. En todos los casos se observa que la banda de emisión está centrada sobre 579 nm. El ancho completo a la mitad del máximo (FWHM) es de alrededor de 48 nm, **Figura 107b**.

La forma de la banda de emisión es ligeramente asimétrica debido a la reabsorción parcial del lado de alta energía de la banda de emisión. La banda de emisión de la arista es muy similar a la de la cápsula. Muestra un máximo a 576 nm y aproximadamente el mismo FWHM. Sin embargo, la intensidad de emisión es notablemente menor para la arista en comparación con la misma en la

cápsula. Teniendo en cuenta todos los parámetros espectroscópicos que aparecen en la **Ecuación 9**, se ha calculado el rendimiento cuántico de la arista y el resultado es 0.001 (0.1%) a 375 nm de excitación. Esto significa que el rendimiento cuántico de la cápsula es un orden de magnitud más alto que el de las aristas libres. La razón de este alto aumento en el QY de cápsula puede estar relacionada con el hecho de que la estructura tetraédrica de la misma puede evitar la existencia de dímeros u otros agregados de orden superior que podrían aparecer en una disolución de la arista libre.

Con el fin de obtener más información sobre este tema, se llevaron a cabo mediciones de decaimiento de la fluorescencia en función del tiempo, **Figura 108**.

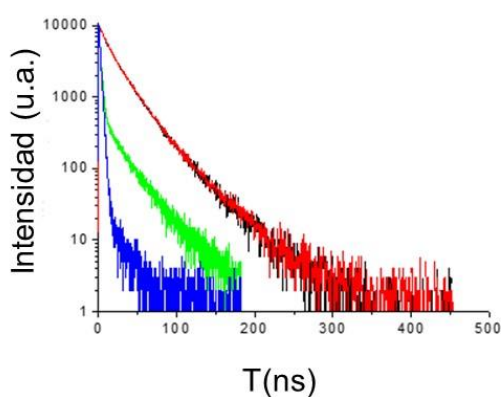


Figura 108. Representación de la caída de la intensidad de la emisión de la fluorescencia a $\lambda_{excitación} = 375\text{nm}$ y la detección de la emisión a 575 nm. (línea negra: I cápsula a 100 μM ; línea roja: I cápsula a 10 μM ; línea verde: I arista a 10 μM ; línea azul: I arista a 100 μM).

Esta figura muestra la desintegración de la fluorescencia de las moléculas de la **Cap 14** y de las aristas a dos concentraciones, 10 μM y 100 μM , en ambos casos. La longitud de onda de excitación fue de 375 nm y la detección se efectuó en el máximo de la banda de emisión, alrededor de 576 nm. Las desintegraciones de la fluorescencia de las aristas muestran una desintegración inicial rápida seguida de un componente de desintegración mucho más lento. Además, la contribución del componente de descomposición rápida aumenta notablemente a medida que lo hace la concentración de la solución, lo que sugiere que esta contribución de descomposición rápida podría estar asociada a agregados, mientras que el componente de descomposición lenta estaría relacionada con monómeros

aislados. Curiosamente, la desintegración de la fluorescencia de las disoluciones de la **Cap 14** es completamente diferente. No hay ningún componente de desintegración inicial rápida incluso a la concentración más alta. Además, las soluciones de 10 μM y 100 μM muestran exactamente las mismas curvas de desintegración y son ambas muy similares al componente de desintegración lenta de las disoluciones de la arista, que se atribuyen a los monómeros de borde.

Este análisis de fluorescencia resuelto en el tiempo confirma la existencia de agregados en las disoluciones de arista, mientras que los complejos de la cápsula muestran una estructura que evita la presencia de agregaciones de las aristas.

También y como prueba adicional se pudo calcular el volumen de la estructura obtenida mediante precisamente el decaimiento de la anisotropía de la fluorescencia.

4.3.3.3. Cálculo del volumen de la cápsula mediante el decaimiento de la anisotropía de la fluorescencia

La rotación de las moléculas durante el tiempo de vida del estado excitado determina la polarización o anisotropía de la emisión de dichas moléculas. La anisotropía de fluorescencia depende, entre otros factores, del tamaño de las moléculas emisoras. En la bibliografía se puede encontrar una descripción detallada de los principios físicos implicados en la anisotropía de fluorescencia.¹⁸³

Según esos principios nos pareció interesante medir el volumen de la cápsula mediante el decaimiento de la anisotropía de la fluorescencia. Pues esto sería una forma de confirmar su estructura geométrica pues desafortunadamente no hemos sido capaces de obtener un cristal adecuado para elucidar su estructura mediante rayos X.

¹⁸³ J.R. Lakowicz, *Princ. Fluoresc. Spectrosc.*, 3ed., Springer, New York, **2006**.

En resumen, cuando un bombeo láser linealmente polarizado ilumina un conjunto de moléculas absorbentes, las que tienen el momento dipolar eléctrico paralelo a los ejes de polarización se excitan principalmente. La probabilidad de absorción óptica es mayor cuando el dipolo eléctrico de absorción de la molécula y las direcciones de polarización del pulso son paralelas, y disminuye cuando el ángulo entre ellas aumenta, desde cero hasta 90°. En consecuencia, bombeo láser linealmente polarizado selecciona principalmente las moléculas absorbentes con momento dipolar eléctrico en la dirección paralela. Además, después de la excitación óptica, la molécula se relaja radiativamente mediante la emisión de un fotón con el campo eléctrico en la misma dirección que el momento dipolar eléctrico de emisión molecular. En la mayoría de los casos, los momentos dipolares de absorción y de emisión son aproximadamente paralelos. Por lo tanto, se espera que la intensidad de emisión medida usando un polarizador de detección lineal paralelo a la polarización del bombeo, $I_{//}$, sea diferente de la intensidad de emisión en la dirección normal, I_{\perp} .

Este fenómeno se cuantifica utilizando el parámetro de anisotropía de fluorescencia adimensional definiendo r , como el tiempo después del pulso de bombeo de excitación, **Ecuación 7**.

$$r(t) = \frac{I_{//}(t) - I_{\perp}(t)}{I_{//}(t) + 2I_{\perp}(t)} \quad \text{Ecuación 7}$$

Sin embargo, el grado de polarización de las moléculas emisoras disminuye en función del tiempo debido a la rotación térmica de las macromoléculas, que se produce durante el tiempo de excitación de los fluoróforos. En consecuencia, se espera que la anisotropía más alta se encuentre para $t = 0$ s, r_0 , y disminuya a cero con el tiempo de acuerdo con la **Ecuación 8**.

$$r(t) = r_0 e^{-\frac{t}{\theta}} \quad \text{Ecuación 8}$$

Donde el parámetro θ se conoce como tiempo de correlación rotacional. Depende de la temperatura, T , el volumen de la molécula, V , y la viscosidad, η , del medio en el que se encuentra. Para un dendrímero esférico, θ viene dado por la **Ecuación 9**:

$$\theta = \frac{V\eta}{K_B T} \quad \text{Ecuación 9}$$

La gráfica que representa la anisotropía de fluorescencia en función del tiempo para la arista de la cápsula se puede observar en la **Figura 109**, esta se realizó bajo la excitación a 375 nm y la detección a 575 nm. Se puede observar que en cualquier momento la anisotropía de fluorescencia es nula. Esto podría deberse a la rápida desintegración de la fluorescencia, que se espera para moléculas pequeñas y está más allá de la resolución temporal de nuestro sistema de detección.

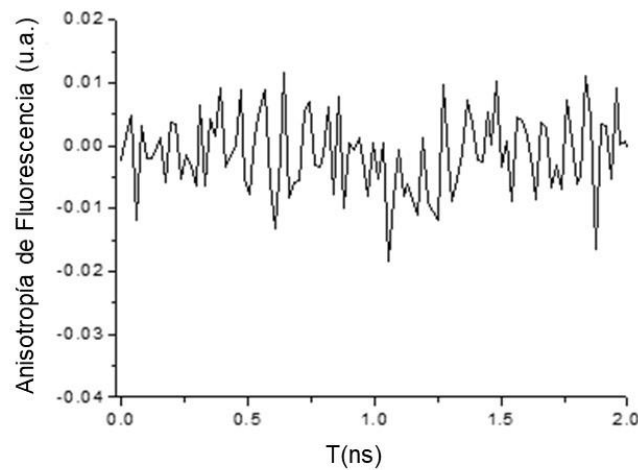


Figura 109. Representación de la anisotropía de fluorescencia en función del tiempo de la arista.

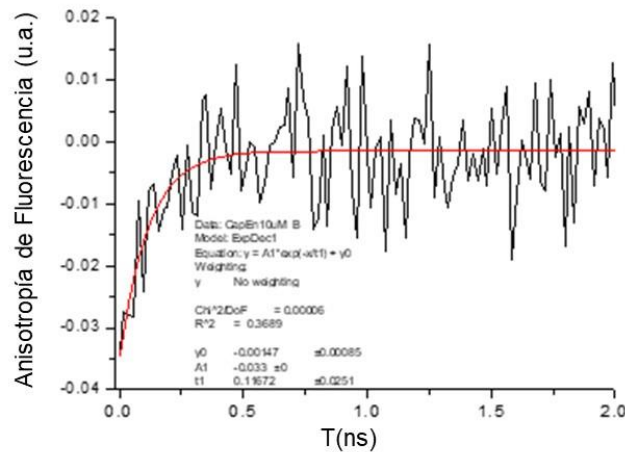


Figura 110. Representación de la anisotropía de fluorescencia en función del tiempo para la cápsula.

Sin embargo, el resultado cambia completamente para la cápsula, ver **Figura 110**. Se observa un valor inicial negativo de $r_0 = -0.034$, que decae a cero

exponencialmente. Para una solución homogénea, en la que las moléculas están orientadas al azar, se espera que r_0 sea 0.4. Sin embargo, el inusual valor negativo de r_0 , observado experimentalmente en nuestro caso, puede explicarse en términos de la forma tetraédrica de las moléculas de la cápsula. De hecho, como se ha explicado anteriormente la cápsula está formada por restos fluorescentes ubicados en las aristas del tetraedro. Por lo tanto, podría ocurrir un rápido proceso de transferencia de energía entre las aristas adyacentes, que forman un ángulo plano de 60° , en el caso de un tetraedro. Este efecto proporcionaría un valor diferente para r_0 según la expresión:

$$r_0 = \frac{2}{5} \left(\frac{3\cos^2\beta - 1}{2} \right) \quad \text{Ecuación 10}$$

Donde β es el ángulo entre los momentos dipolares de absorción y emisión. Según la **Ecuación 10**, un valor r_0 negativo de -0.034 corresponde a un ángulo β de 58.3° ; siendo este un valor muy cercano al ángulo esperado para una estructura molecular tetraédrica, lo que podría confirmar la estructura espacial de la cápsula.

Además, la desintegración de la anisotropía de fluorescencia de la cápsula se ha ajustado a una desintegración exponencial, obteniéndose el mejor ajuste para tiempos de rotación de correlación de $(\theta = 0.11 \pm 0.03)$ ns. A pesar de que la cápsula no tiene forma esférica, proponemos utilizar la **Ecuación 9** para deducir de forma aproximada el volumen esperado para la cápsula. Teniendo en cuenta la viscosidad del medio, el volumen de la molécula en rotación es de aproximadamente 1.1 nm^3 , lo que puede considerarse como una estimación aproximada del volumen real de la cápsula solvatada.

En un futuro se pretende medir las propiedades de fluorescencia del resto de las cápsulas, así como la porosidad de todas esas estructuras.

4.4. Parte experimental

4.4.1. Síntesis del macrociclo 25

El ditiol 2,2'-((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-1-tiol) fue sintetizado según lo reportado en la bibliografía.¹⁸⁴

4.4.1.1. Procedimiento directo

A una solución de diisopropiletilamina (2.54 mmol, 0.44 mL) en 50 mL de tetrahidrofurano, se le añadió simultáneamente gota a gota una solución de Cl-Tz-Cl (1.27 mmol, 0.191 g) en THF (20 mL) y una solución de 2,2'-((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-1-tiol) (1,27 mmol, 0,287 g) en THF (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó al vacío y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo / hexano (4: 8 → 8: 2), obteniéndose 0,232 g (60%) de un sólido rojo identificado como 15' (p.f. 121-123 °C) y 0.070 g de otro sólido rojo (9%) de **25** (p.f. 104-105 °C).

Caracterización de **25'**

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.80 (dd, *J* = 5.7, 4.7 Hz, 4H, 2 CH₂), 3.61 (dd, *J* = 5.7, 4.7 Hz, 4H, 2 CH₂), 3.52 – 3.48 (m, 4H, 2 CH₂), 3.36 – 3.31 (m, 4H, 2 CH₂). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 31.0, 70.5, 70.7, 71.5, 172.3. **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2904 (m), 2857 cm⁻¹ (m, C-H); 1245 cm⁻¹ (s, alquil-aril éter); 1134 (m), 1098 cm⁻¹ (m, C-O-C asimétrico); 878 (m), 826 cm⁻¹ (w, 1,4-aromático); 673 cm⁻¹ (w, C-S). **UV/Vis** (CHCl₃): λ_{\max} (ϵ) = 408 (1491), 522 nm (944 mol⁻¹dm³cm⁻¹). **HR-MS** (ESI⁺, *m/z*): [M+Na]⁺ = C₁₀H₁₆N₄O₃NaS₂, calcd.: 327.0562; encontrado 327.0559. **Análisis Elemental**. calcd. para C₁₀H₁₆N₄O₃S₂: C, 39.46; H, 5.30; N, 18.41; O, 15.77; S, 21.07; encontrado: C, 39.67; H, 5.45; N, 18.8; O, 14.98, S, 21.10.

¹⁸⁴ D. J. Keddie; J. B. Grande; F. Gonzaga; M. A. Brook; T. R. Dargaville; *Org. Lett.*; **2011**, *13*, 6006-6009.

Caracterización de **25**

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.84 (t, *J* = 6.3 Hz, 8H, 4 CH₂), 3.65 (h, *J* = 3.6 Hz 16H, 8 CH₂), 3.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 8H, 4 CH₂). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 30.4 (4 CH₂), 69.1 (4 CH₂), 70.7 (4 CH₂), 70.9 (4 CH₂), 172.6 (4 C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2944 (m), 2866 cm⁻¹ (m, C- H); 1235 cm⁻¹ (s, alquil-aril éter); 1106 (m), 1089 cm⁻¹ (m, C-O-C asimétrico); 876 (m), 823 cm⁻¹ (w, 1,4-aromático); 672 cm⁻¹ (w, C-S). **UV/Vis** (CHCl₃): λ_{max} (ϵ) = 423 (4917), 528 nm (3097 mol⁻¹dm³cm⁻¹). **HR-MS** (ESI⁺, *m/z*): [M+Na]⁺ = C₂₀H₃₂N₈NaO₆S₄, calcd.: 631.1225; encontrado 631.1228. **Análisis Elemental**. calcd. para C₂₀H₃₂N₈O₆S₄: C, 39.46; H, 5.30; N, 18.41; O, 15.77; S, 21.07; encontrado: C, 39.77; H, 5.51; N, 18.24; O, 15.70, S, 20.78.

4.4.1.2. Procedimiento en dos etapas

A una solución de Cl-Tz-Cl (2,92 mmol, 0,441 g) en THF (10 mL) se le añadió gota a gota una solución de 2,2'-((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-1-tiol) (1,46 mmol, 0,331 g) y diisopropiletilamina (2,92 mmol, 0,52 mL) en THF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo / hexano (8: 2) para proporcionar 0,412 g (62%) de un sólido rojo identificado como pre-25. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 3.68-3.61 (m, 8H), 3.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 30.9, 68.8, 70.7, 165.8, 176.0. **HR-MS** (ESI⁺, *m/z*): [M+Na]⁺ = C₁₄H₂₂N₈O₅NaS₂, calcd.: 469.1052; encontrado 469.1048.

A una disolución de diisopropiletilamina (0.36 mmol, 0.063 mL) en 20 mL de THF, se le añadió simultáneamente gota a gota una solución de **pre-25** (0.18 mmol, 0.082 g) en THF (12 mL) y una solución de 2,2'-((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etano-1-tiol) (0,18 mmol, 0,041 g) en THF (12 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó al vacío y el aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo / hexano (8: 2) para producir 0,078 g (71%) de un sólido rojo

identificado como **25**. Obteniéndose un rendimiento global del 42% en las dos etapas.

4.4.1.3. Productos de la fotólisis

Tiocianato 26

¹H-RMN (500 MHz, CD₃CN, δ ppm): 3.20 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H, CH₂), 3.59 (ddd, $J = 6.0, 3.2, 1.4$ Hz, 4H), 3.62 (ddd, $J = 5.8, 3.1, 1.2$ Hz, 4H), 3.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H).
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14.2 (3 CH₃), 22.8 (2 CH₂), 28.1 (2 CH₂), 28.9 (2 CH₂), 29.4 (4CH₂), 29.6 (2CH₂), 30.0 (CH₂), 31.0 (CH₂), 32.0 (CH₂) 34.2 (CH₂), 112.5 (SCN).

4.4.1.4. Medidas de la constante de asociación para el macrociclo 25

Los datos experimentales obtenidos se analizaron mediante la plataforma <http://supramolecular.org/>. Con el fin de confirmar el valor de la constante de asociación se hicieron 2 réplicas. Los resultados detallados se pueden visualizar en las direcciones de la tabla:

Huésped	Ka (M ⁻¹)	URL
ACh PF ₆	102.69 M ⁻¹ ± 1.7558 %	http://app.supramolecular.org/bindfit/view/bb2292b2-d417-4490-9218-68796c03c967
	114.61 M ⁻¹ ± 1.9029 %	http://app.supramolecular.org/bindfit/view/bcf15556-6a7b-411d-a284-39e6cfada62a

4.4.2. Síntesis de la cápsula 11.

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añadieron 200 mL de acetonitrilo, seguido de Et₃N (0,75 mL, 5,4 mmol). Se disolvieron fluoroglucinol (150 mg, 1,2 mmol) y 3,6-diclorotetrazina (270 mg, 1,8 mmol) en 50 mL de acetonitrilo y se añadieron gota a gota a la primera solución empleando un embudo de adición

durante un período de 2 h. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadieron 2 mL de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando, primero, una mezcla eluyente de DCM / Hex (50:50) y luego con DCM / Acetona (95: 5) obteniéndose 0,126 g (43%) de un sólido rosa. (p.f. ≥ 345 °C “descompone”). **$^1\text{H-RMN}$** (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 7.13 (s, 12H, 12 CH). **$^{13}\text{C-RMN}$** (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 116.0 (CH), 154.0 (C), 167.8 (C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1620 cm^{-1} (s, C-H aromático); 1380 cm^{-1} (s, C-O); 1125 cm^{-1} (s, C-O-C asimétrico); 891 (m), 854 cm^{-1} (w, 1,3,5-aromático). **UV/Vis** (CHCl_3): λ_{max} (ϵ)= 334 nm (38822 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$), 532 nm (6417 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{C}_{36}\text{H}_{12}\text{N}_{24}\text{NaO}_{12}$, calcd.: 995.0964; encontrado 995.0977.

4.4.3. Post-funcionalización de la cápsula 11. Síntesis de la cápsula 12

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se añadió 1 mL de acetonitrilo seco y DCM en proporción (8: 2), seguido de la **Cap 11** (5 mg, 0,005 mmol) y ciclooctino (56 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del color rojo. Entonces un sólido precipitó en la disolución. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se lavó con hexano y se secó a alto vacío, proporcionando 4,2 mg (rendimiento del 58%) de un sólido de color blanco rosado. (p.f. ≥ 318 °C “se descompone”).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 6.75 (s, 12H, 12 CH), 2.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 24H), 1.80-1.72 (m, 24H), 1.48-1.41 (m, 24H). **$^{13}\text{C-RMN}$** (125 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 24.4 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 115.3 (CH), 132.2 (C), 155.3 (C), 161.6 (C). **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3737-2997 cm^{-1} (br, C-H “stretching” alcano); 2927 cm^{-1} (m, C-H “stretching” alqueno); 1617 cm^{-1} (m, C=C “stretching” alqueno); 1455 cm^{-1} (m, C-H “bending” alcano); 1375 cm^{-1} (vs, C-O éter aromático); 1118 cm^{-1} (s, C-O-C asimétrico); 977 cm^{-1} (s, C=C “bending”); 879 (m), 833 cm^{-1} (w, 1,3,5-aromático). **UV/Vis** (CHCl_3): λ_{max} (ϵ)= 283 nm (26478 $\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$). **HR-MS** (ESI⁺, m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{C}_{84}\text{H}_{84}\text{N}_{24}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{Na}$, calcd.: 1475.6229; encontrado 1475.6230. **Análisis Elemental**. calcd. para $\text{C}_{84}\text{H}_{84}\text{N}_{24}\text{N}_{12}\text{O}_{12}$: C, 69.67; H, 5.95; N, 11.18; O, 13.20; encontrado: C, 39.77; H, 5.51; N, 18.24; O, 15.70, S, 20.78.

4.4.4. Síntesis de 4,4''-dimetoxifenil)-1,1',3', 1''-terfenil 27

En un matraz de fondo redondo de 250 mL con 100 mL de una mezcla de dioxano/H₂O (1:1) se añadió S₁ (200 mg, 0.64 mmol, 1 equiv.), S₂ (3.3 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), K₂CO₃ (4 equiv.) y CuI_(cat). Tras previa desgasificación de la mezcla se calentó hasta 80°C durante 16 horas. Pasado ese tiempo el crudo se hizo pasar por celita y se extrajo con DCM (x 3veces). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con Na₂SO₄. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano como eluyente, obteniéndose 141 mg (0,013 mmol, 56%) de un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, acetona-*d*₆, δ ppm): 7.77-7.75 (m, 9H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 9H), 3.86 (s, 9H). **¹³C-RMN** (125 MHz, acetona-*d*₆, δ ppm): 159.6, 141.8, 133.5, 128.3, 123.2, 114.2, 54.8. **HR-MS** (ESI⁺, *m/z*): [M-C₃H₆]⁻= C₂₄H₁₇N₃O₃, calcd.: 353.1178; encontrado: 353.1178

4.4.5. Síntesis de 5'-(4-hidroxifenil)-[1,1',3', 1''-terfenil]-4,4''-diol 28

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con 50 mL de DCM seco fue disuelto **27** (1equiv.). Entonces BBr₃ (4 equiv.) fue añadido gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, antes de que la reacción se pare con H₂O. Luego se extrajo con AcOEt (x3 veces) y las fases orgánicas se reunieron y secaron con Na₂SO₄. Tras concentrar la disolución a alto vacío se obtuvo un sólido blanco (Rdto: 99%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. **¹H-RMN** (500 MHz, acetona-*d*₆, δ ppm): 8.44 (s, 3 OH), 7.69 (s, 3H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H). **¹³C-RMN** (125 MHz, acetona-*d*₆, δ ppm): 158.2, 142.9, 133.5, 129.2, 123.7, 116.6. **HR-MS** (ESI⁻, *m/z*): [M]⁻= C₂₄H₁₇O₃, calcd.: 353.1178; encontrado: 353.1180

4.4.6. Síntesis del macrociclo 29

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añadieron 200 mL de acetonitrilo, seguido de Et₃N (0,75 mL, 5,4 mmol). Se disolvieron **27** (150 mg, 1,2 mmol) y

3,6-diclorotetrazina (270 mg, 1,8 mmol) en 50 mL de acetonitrilo y se añadieron gota a gota a la primera solución empleando un embudo de adición durante un período de 2 h. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Mediante la monitorización mediante capa fina se observó un solo producto que resultó ser trazas del macrociclo 29. Esto fue confirmado mediante un MS del crudo de reacción. De la misma manera que no se detectaron trazas de la cápsula esperada.

4.4.7. Síntesis de 4,4', 4' '- (1,3,5-triazina-2,4,6-triil) trifenol pre-13

En un matraz de fondo redondo de 250 mL con 100 mL de DCM seco fue añadido 4-hidroxibenzonitrilo (2 g, 16.8 mmol) entonces la disolución se enfrió a 0 °C. A esta temperatura, se añadió el ácido tríflico (4.3 mL, 48.7 mmol) gota a gota. Entonces la mezcla de reacción fue agitada 10 minutos y se dejó 2 horas más a temperatura ambiente. Después se añadieron 80 mL de una disolución saturada de NH₄Cl. El precipitado formado fue filtrado y lavado con agua y DCM obteniéndose 3.99 g (11.2 mmol, 66%) de un sólido blanco. **¹H-RMN** (500 MHz, acetona-*d*₆, δ ppm): 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H, 6 CH), 8.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H, 6 CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, acetona-*d*₆, δ ppm): 116.4 (12 CH), 128.9 (3 C), 131.8 (12 CH), 162.6 (3 C), 171.7 (3 C). **HR-MS** (ESI⁺, *m/z*): [M]⁺ = C₂₁H₁₅N₃O₃, calcd.: 357.1113; encontrado: 357.1035

4.4.8. Síntesis de la cápsula 13.

En un matraz de fondo redondo de 1 L se añadieron 500 mL de acetona seca, seguido de Et₃N (0,20 mL, 1,4 mmol). 4,4', 4' '- (1,3,5-triazina-2,4,6-triil) trifenol (150 mg, 0,42 mmol) y 3,6-diclorotetrazina (94 mg, 0,63 mmol) se disolvieron en 20 mL de CH₃CN y añadieron gota a gota a la primera disolución empleando una jeringa automática monitoreada durante un período de 20h (1 mL / h). Una vez completada la adición, se añadieron 0,2 mL de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo rojo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando DCM y luego con DCM / Acetona (98: 2) como eluyentes, obteniéndose 25 mg (0,013 mmol, 13%)

de un sólido rosa. **¹H-RMN** (500 MHz, acetona-*d*₆, δ ppm): 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 24H, 24 CH), 8.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 24H, 24 CH). **¹³C-RMN** (125 MHz, acetona-*d*₆, δ ppm): 122.1 (24 CH), 130.9 (24 CH), 133.4 (12 C), 155.9 (12 C), 167.2 (12 C), 170.1 (12 C). **HR-MS** (ESI⁺, *m/z*): [M+MeOH]⁺= C₉₆H₄₈N₃₆NO₁₂, calcd.: 1928.4515; encontrado: 1928.4583.

4.4.9. Síntesis de cápsula 13'.

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se añadieron 5 mL de CH₃CN seco, seguido de **Cap 13** (10 mg, 0,005 mmol) y ciclooctino (56 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del color rojo y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido parece no ser soluble.

4.4.10. Síntesis de 4,4', 4' '- metanetriiltrifenol pre-14

En un matraz de fondo redondo se mezcló el 4-hidroxibenzaldehido (1equiv) con el fenol (4 equiv). Entonces se le añadió H₂SO₄ (cat) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 48 horas. Luego, se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Entonces el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla 70/30 de Hexano: AcOEt obteniéndose un sólido ligeramente rojo en un rendimiento del 56%. **¹H-RMN** (500 MHz, Acetone-*d*₆, δ ppm): 8.15 (s, 3H), 6.91-6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H), 6.73-6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 6H), 5.32 (s, 1H). **¹³C-RMN** (125 MHz, Acetone-*d*₆, δ ppm): 155.58, 136.05, 130.07, 114.84, 54.33. **HR-MS** (ESI⁺, *m/z*): [M-H]⁻= C₁₉H₁₅O₃, calcd.: 291.1021; encontrado 291.1021.

4.4.11. Síntesis de cápsula 14.

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añadieron 250 mL de CH₃CN seco, seguido de DIPEA (0,58 mL, 3,33 mmol). **Pre-14** (326 mg, 1,11 mmol) y 3,6-diclorotetrazina (251 mg, 1,67 mmol) se disolvieron en 20 mL de CH₃CN y añadieron gota a gota a la primera disolución mediante un embudo de adición durante un período de 4 h. Una vez completada la adición, se añadieron 0,2 mL de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y el disolvente se evaporó a presión

reducida. El crudo rojo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando AcOEt (50:50) y luego con AcOEt como eluyentes, obteniéndose 454.42 mg (0,28 mmol, 25%) de un sólido rosa. **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.22 – 7.06 (m, 56H), 5.49 (s, 4H). **¹³C-RMN** (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 167.6, 151.2, 141.8, 130.9, 121.5, 55.7. **HR-MS** (ESI⁺, m/z): [M+Na]⁺= C₈₈H₅₂N₂₄O₁₂, calcd.: 1659.4094; encontrado 1659.4063

4.4.12. Estudio de fluorescencia

Una vez obtenido el espectro de absorción de la cápsula, si conocemos la longitud de la celda, la concentración de la muestra y los valores obtenidos de absorbancia, podemos calcular la curva correspondiente para el coeficiente de extinción molar según la Ley de Beer, **Ecuación 14**, obteniéndose la gráfica de la **Figura 111**.

$$A = \varepsilon Cl$$

Ecuación 14

- A: absorbancia
- C concentración de la especie responsable de la absorción (M)
- d es el camino óptico (cm)
- ε coeficiente de extinción molar de la especie dada.

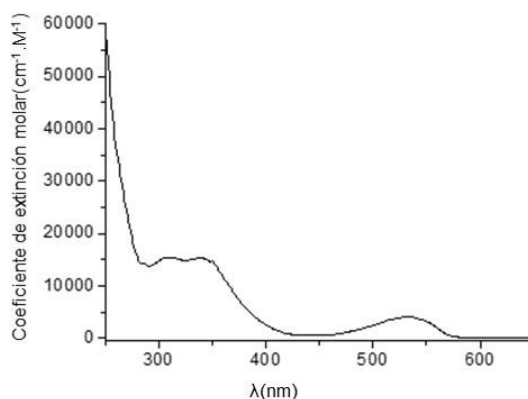


Figura 111. Representación gráfica del coeficiente de extinción molar de la **Cap 14** en DCM.

4.4.12.1. Cálculo del rendimiento cuántico (QY)

Realizando un espectro de emisión para la fluoresceína y la caja a una concentración de 1 μM y 10 μM , respectivamente, y para una longitud de onda de excitación de 375 nm podemos ver la siguiente **Figura 112**.

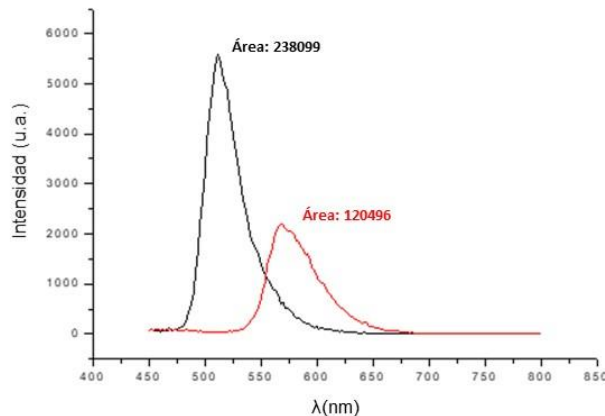


Figura 112. Representación de la intensidad de la emisión de la fluorescencia a $\lambda_{\text{excitación}} = 375\text{nm}$ (línea negra: banda de emisión fluoresceína a 1 μM en $\text{H}_2\text{O NaOH 0.1 M}$; línea roja: banda de emisión de la cápsula a 10 μM en DCM).

Integrando las curvas para la fluoresceína y para la caja se obtiene los valores de las áreas correspondientes. Por otro lado, se hizo la comparación de los espectros de absorción de la fluoresceína y la caja para las concentraciones establecidas, utilizando la longitud de onda de excitación a 375 nm, obteniéndose los correspondientes valores de absorbancia, **Figura 113**.

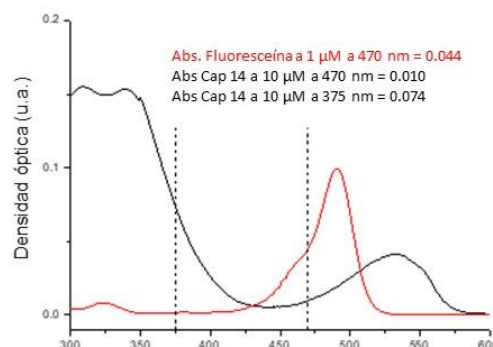


Figura 113. Espectro de absorción de la fluorescencia (línea negra: Cap 14 a 10 μM ; línea roja: fluoresceína a 1 μM en $\text{H}_2\text{O NaOH 0.1 M}$).

Si finalmente conocemos los valores de los índices de refracción para las muestras, se puede obtener en la **Tabla 15**.

QY_R	n_R	I_R	A_R	n	I	A	QY
0.93	1.3346	238099	0.0017	1.424	120496	0.0736	0.012

Tabla 15. Valores experimentales para el cálculo del QY.

Sustituyendo todos los valores obtenidos en la ecuación junto a los valores de los índices de refracción, se tiene:

$$QY = 0,93 \frac{120496 \cdot 0.0017 \cdot 1.424^2}{238099 \cdot 0.0736 \cdot 1.3346^2} = 0.012: 1.2 \%$$

No obstante, se volvieron a repetir las medidas de QY porque tras excitar en 375 nm el valor obtenido para A_R , era muy pequeño y podría tener un error asociado significativo.

Por lo que fue conveniente repetir los cálculos para QY excitando nuevamente en 375 nm y, además en 470 nm:

De esta manera, los nuevos espectros de absorción se representan en la **Figura 114**.

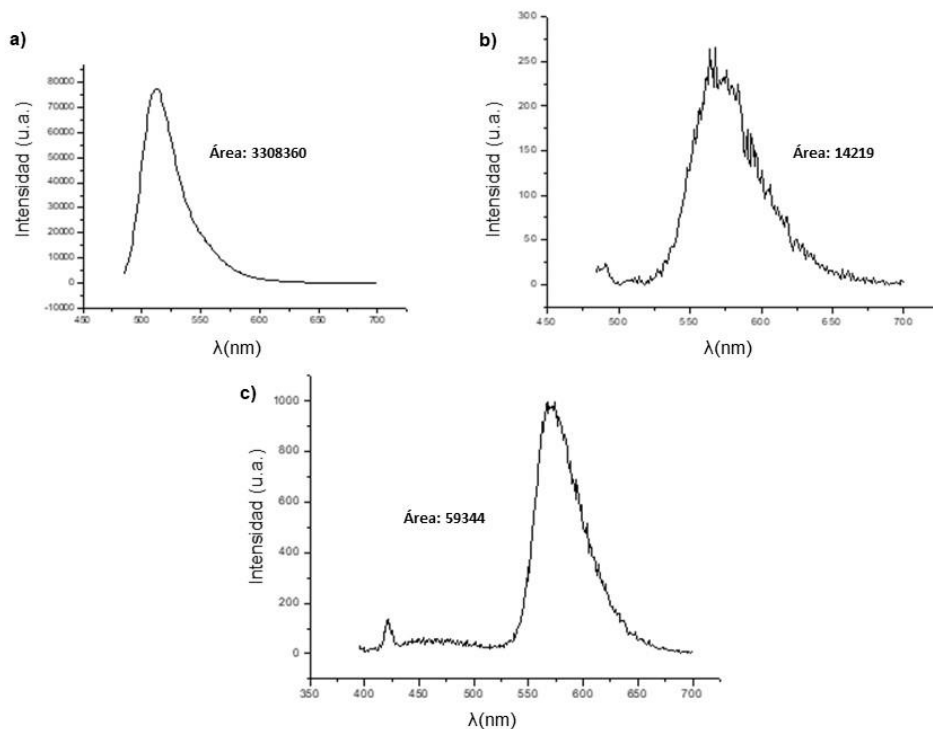


Figura 114a. Representación de la intensidad de la emisión de la fluorescencia a $\lambda_{excitación} = 470\text{nm}$ de la Fluoresceína $1\ \mu\text{M}$ en H_2O $0,1\ \text{NaOH}$. **114b.** Representación de la intensidad de la emisión de la fluorescencia a $\lambda_{excitación} = 470\text{nm}$ de la Cap 14 a $10\ \mu\text{M}$ en DCM. **114c.** Representación de la intensidad de la emisión de la fluorescencia a $\lambda_{excitación} = 375\text{nm}$ de la Cap 14 a $10\ \mu\text{M}$ en DCM.

Los nuevos resultados obtenidos se recogen en la **Tabla 16**:

QY_R	n_R	I_R	A_R	n	I	A	QY	
0.93	1.3346	238099	0.0017	1.424	120496	0.0736	0.01237619	
0.91	1.3346	3308360	0.044	1.424	59354	0.074	0.0110514	nuevos cálculos para Cap exc 375 y Ref exc 470
0.91	1.3346	3308360	0.044	1.424	14219	0.01	0.01959152	nuevos cálculos para Cap exc 470 y Ref exc 470

Tabla 16. Valores experimentales para el cálculo del QY.

Sustituyendo en la ecuación se tiene por tanto que:

- i) QY at 375 nm : 1.1%
- ii) QY at 470 nm : 2%

4.4.13. Datos de cristal y estructura molecular de rayos X de la cápsula 11

La recopilación de datos para los cristales individuales de la **Cap 11** se realizó en un difractor de foco μ de rayos X Agilent Supernova a 293 K utilizando radiación de Mo ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Los datos se indexaron, integraron y escalaron con el software Rigaku CrysAlisPro. La estructura cristalina se resolvió por fase intrínseca con el software SHELXT y se refinó con las técnicas de mínimos cuadrados de matriz completa de F2 utilizando el programa SHELXL dentro del software Olex2. Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno de los ligandos orgánicos y las dos moléculas de disolvente de acetona se colocaron en posiciones geométricas y se refinaron con un modelo de conducción. Algunos átomos de nitrógeno de las moléculas de tetrazina tienen factores de desplazamiento anisotrópicos mayores de lo habitual, lo que refleja la capacidad de rotación libre de estos grupos. Modelar este trastorno aumentará el número de parámetros, sin una gran mejora en los factores R.

El conjunto de datos final tiene una mala relación $I / |I| > 2\sigma(I)$ debido a la escasa potencia de difracción de la muestra en ángulos altos. Esto se refleja no solo en los valores de R y wR2 cuando se tiene en cuenta el número total de reflexiones, sino también en la falta de fiabilidad del factor Flack, aunque el número de pares de Friedel recogidos es casi completo.

El archivo cif se depositó en Cambridge Structural Database con el identificador CCDC 2067785.

Las cápsulas están empaquetadas estrechamente en el plano cristalográfico bc formando capas onduladas con una celosía cuadrada de cápsulas ubicadas en el mismo plano y la cápsula que ocupa el centro de los cuadrados está ligeramente desplazada de la celosía. Estas capas de cápsulas se apilan a lo

largo del eje a, lo suficientemente separadas para acomodar la molécula de disolvente de acetona en los huecos. **Figura 115.**

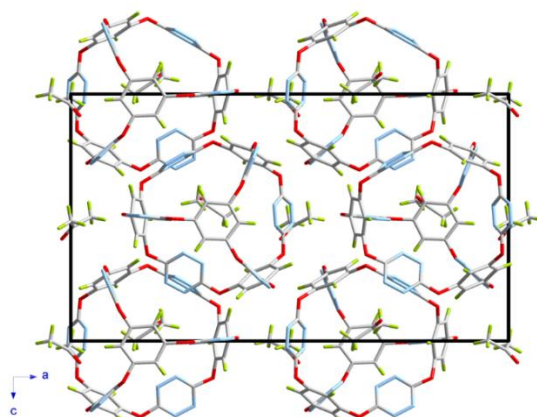


Figura 115. Empaquetamiento compacto de las cápsulas **Cap 11** en el plano cristalográfico *bc*.

5. Conclusiones

A lo largo de esta tesis se ha descrito una trayectoria formativa e investigadora bastante amplia. Se han desarrollado arquitecturas moleculares de complejidad diversa, desde muy simples hasta estructuras sofisticadas. Se han experimentado los procesos de síntesis controlados cinéticamente así como los termodinámicos. Se han llevado a cabo medidas químico-físicas como la determinación de constantes de asociación y de equilibrio o la caracterización de los parámetros de luminiscencia de fluoróforos. Y quizás lo más relevante, se ha descubierto una nueva reacción de dinámica covalente, que debido a sus inmensas posibilidades, auguran resultados muy prometedores en el futuro.

Se ha optimizado un nuevo método cinético para la síntesis de cápsulas de naturaleza aromática mediante una reacción S_N2 entre la plataforma preorganizada de 1, 3, 5-trietil-2, 4, 6-bromometil benceno, y varios diácidos aromáticos.

La síntesis de dichas cápsulas se llevó cabo con rendimientos moderados, y se observó que el curso de la síntesis está directamente relacionada con la geometría de los precursores: Se han de cumplir unos determinados requisitos geométricos para un rendimiento aceptable.

Desafortunadamente, las cápsulas obtenidas no presentan constantes de asociación significativas con respecto a los diferentes huéspedes examinados. Probablemente sea debido a la rigidez estructural de las mismas, a las pobres interacciones no-covalentes disponibles y a su limitado volumen interno. Diversas capsulas que presentaban grupos potencialmente modificables como diazoarenos o bupiridinas, no desplegaron ningún potencial en este sentido.

Tras la agri dulce experiencia de la síntesis cinética de las cápsulas aromáticas, que no demostraron ningún comportamiento supramolecular relevante, decidimos explorar métodos más eficientes de síntesis como los que facilita la DCC.

Quizás el mayor logro de esta tesis reside en el hecho de que hemos descrito una nueva reacción dinámica covalente: La sustitución nucleofílica aromática de tetrazinas (S_NTz) con fenoles y alquiltioles.

Los ejemplos presentados en esta tesis pueden servir para hacerse una idea de las numerosas aplicaciones que puede encontrar la S_NTz . Dichas posibilidades están relacionadas no solo con la naturaleza dinámica del proceso en sí, sino también con las propiedades químicas inherentes de la tetrazina.

En efecto, se ha comprobado que la post-funcionalización por IEDDA de los compuestos obtenidos permite la unión de fragmentos moleculares y al mismo tiempo inhibe el intercambio. Además, los derivados de tiol se pueden fotolizar mediante irradiación UV como una forma eficiente y limpia de descomponer irreversiblemente esos compuestos.

Teniendo en cuenta las virtudes sintéticas de S_NTz y el potencial que confiere a las estructuras sintetizadas a través de ella, se construyeron diversas estructuras complejas de manera relativamente rápida y eficiente, un macrociclo y 5 cápsulas covalentes.

El macrociclo se demostró capaz de complejar acetilcolina y liberarla tras escindirle por irradiación UV.

Además, las cápsulas sintetizadas poseen la habilidad de responder a estímulos químicos como la presencia de tioles, lo cual degrada las estructuras rápidamente. La reacción de IEDDA sobre dichas cápsulas permite estabilizarlas ante la degradación. Cabe destacar que dicha post-estabilización es infrecuente o relativamente complicada en otras reacciones de DCC.

Una propiedad común a las cápsulas es que presentan una fluorescencia naranja, que no aparece en compuestos de tetrazina más sencillos. Por ello, se hizo un estudio de fluorescencia con una de ellas, comparándola con el fluoróforo aislado, es decir, no formando parte de la cápsula. Se observó un aumento notable del rendimiento cuántico de fluorescencia y del tiempo de vida media. También se pudo estimar un volumen aproximado de la cápsula mediante el decaimiento de la anisotropía de fluorescencia.

Definitivamente, S_NTz es una reacción covalente dinámica robusta y versátil y, por lo tanto, posee un enorme potencial de aplicación en la síntesis de cápsulas

orgánicas porosas, de rotaxanos y catenanos, de polímeros covalentes dinámico y de COFs. Es interesante tener en cuenta que todas estas estructuras serían susceptibles de ser post-funcionalizadas y, en algunos casos, también podrían responder a estímulos, ya sea mediante irradiación UV o un reactivo químico específico.

Además, otras propiedades conocidas de las tetrazinas, como la fluorescencia o su interesante comportamiento redox, auguran también un futuro brillante a S_NTz en el campo de los sensores moleculares y la electrónica molecular. Sin duda, hay enormes posibilidades para esta nueva reacción covalente dinámica esperando simplemente a ser exploradas.

6. ANEXO

6.1. Espectros capítulo 2

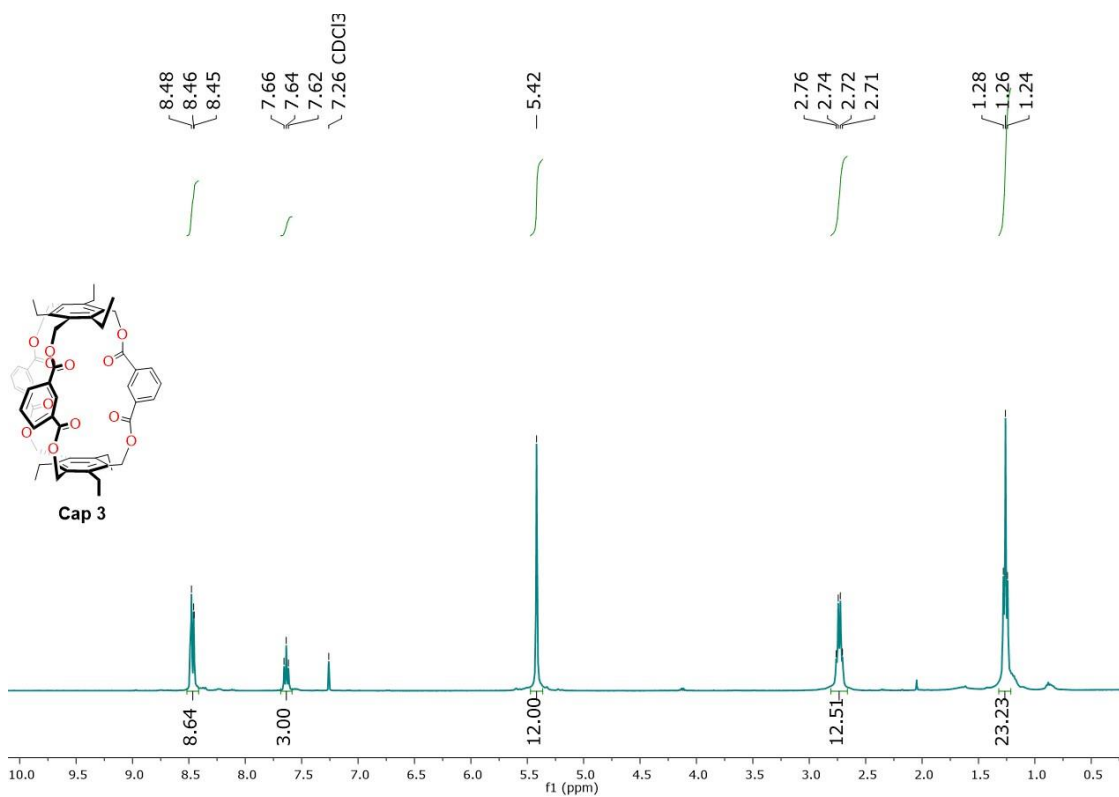


Figura 116. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 3**.

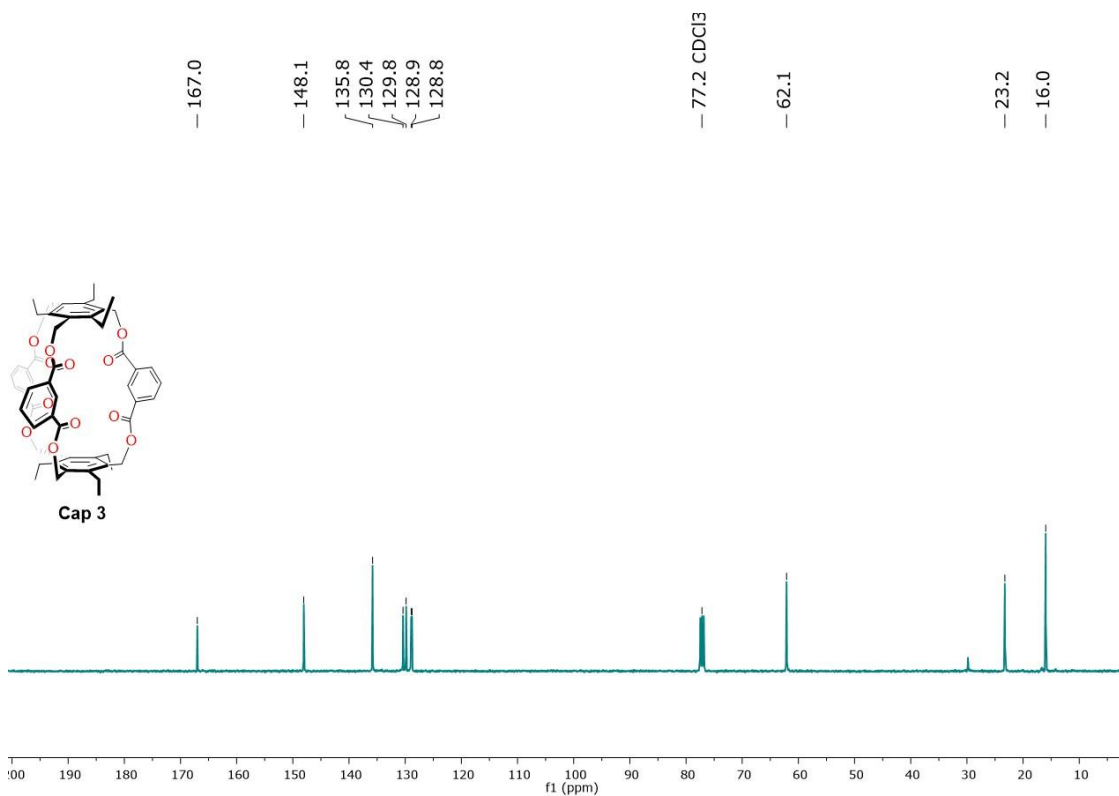


Figura 117. Espectro ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 3**.

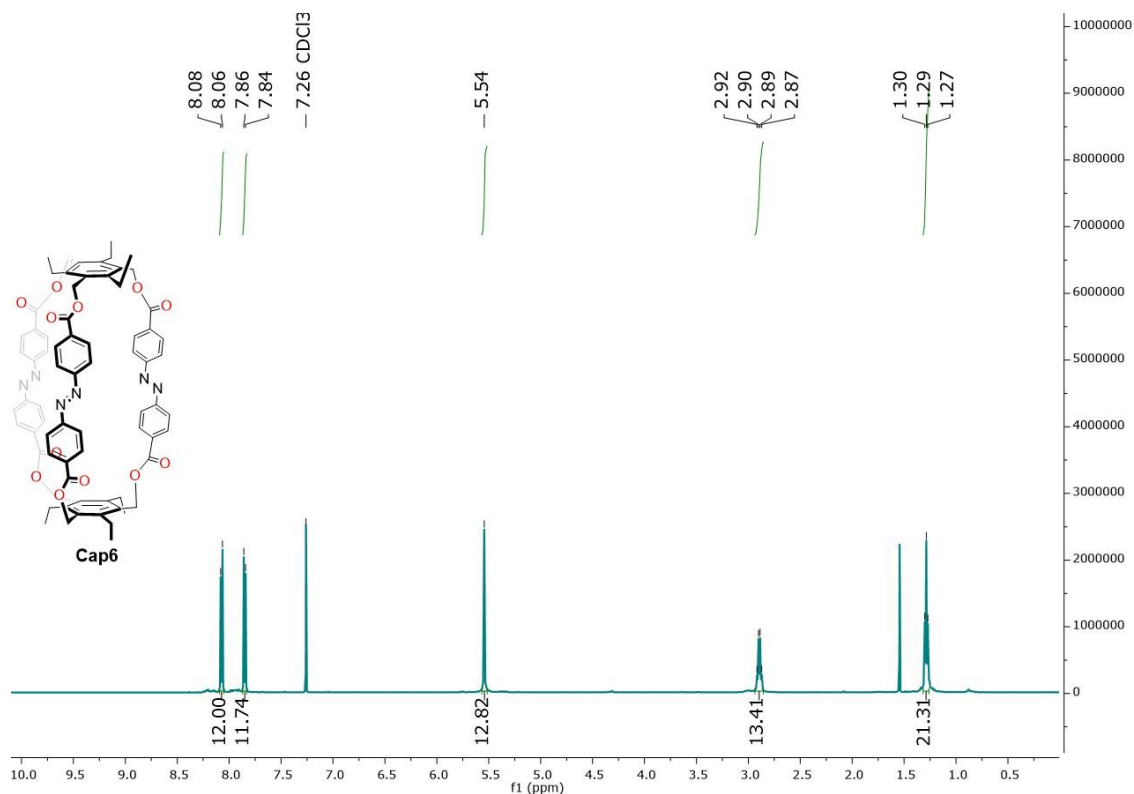


Figura 118. Espectro $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 6**.

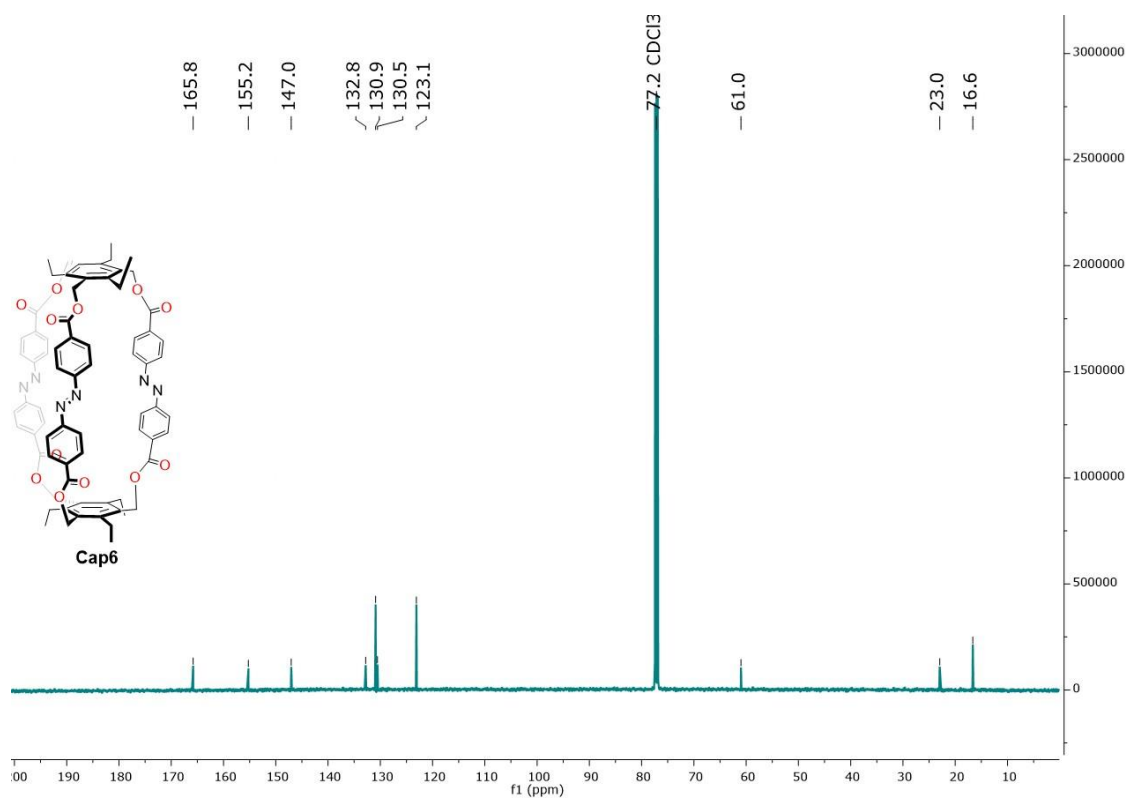


Figura 119. Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 6**.

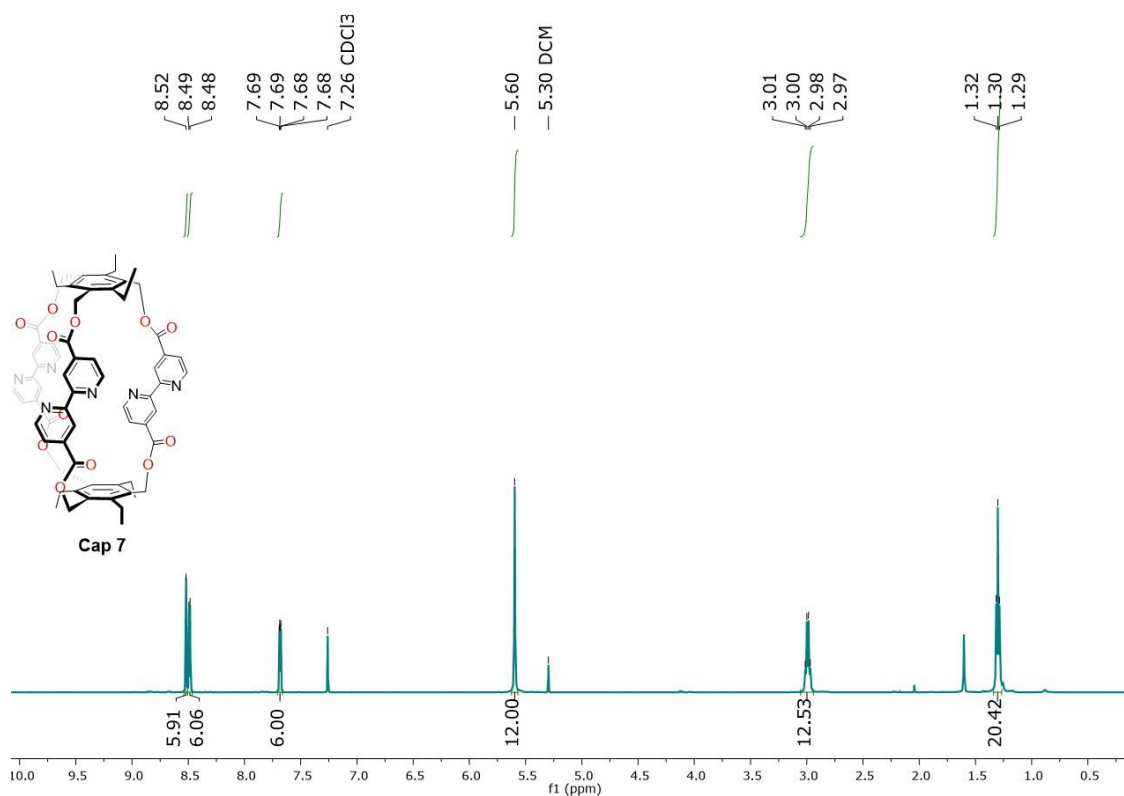


Figura 120. Espectro $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 7**.

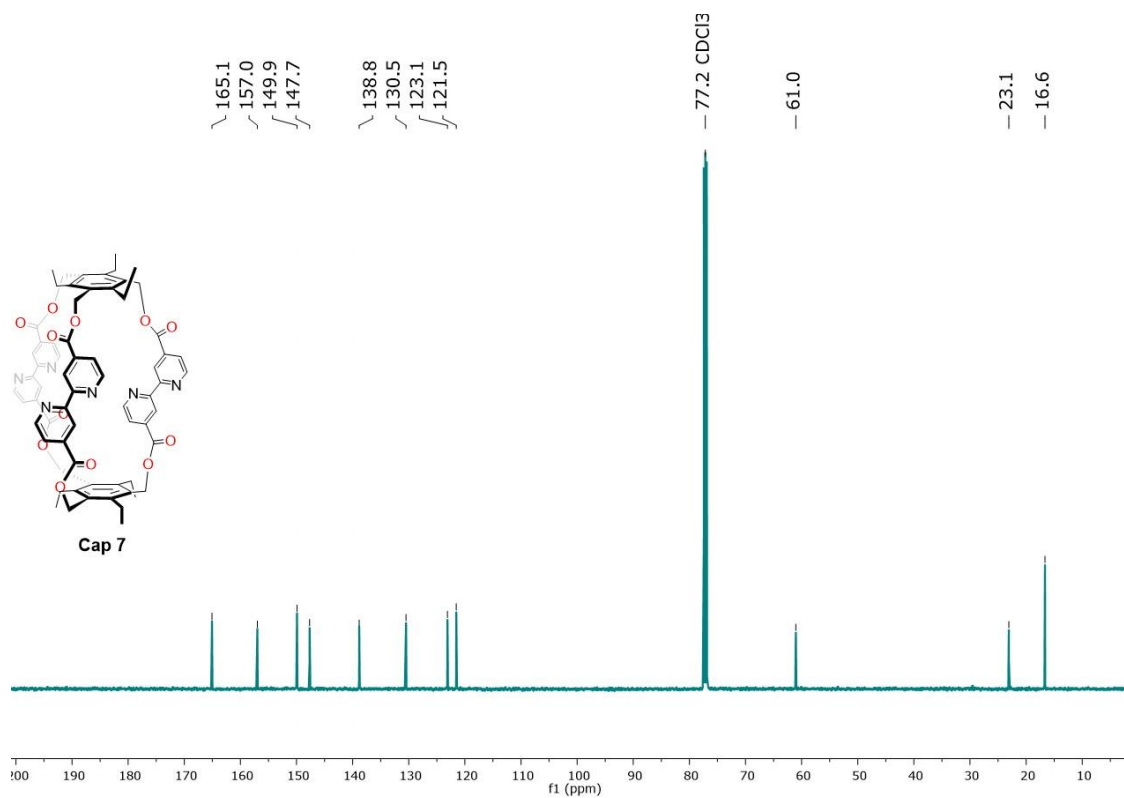


Figura 121. Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 7**.

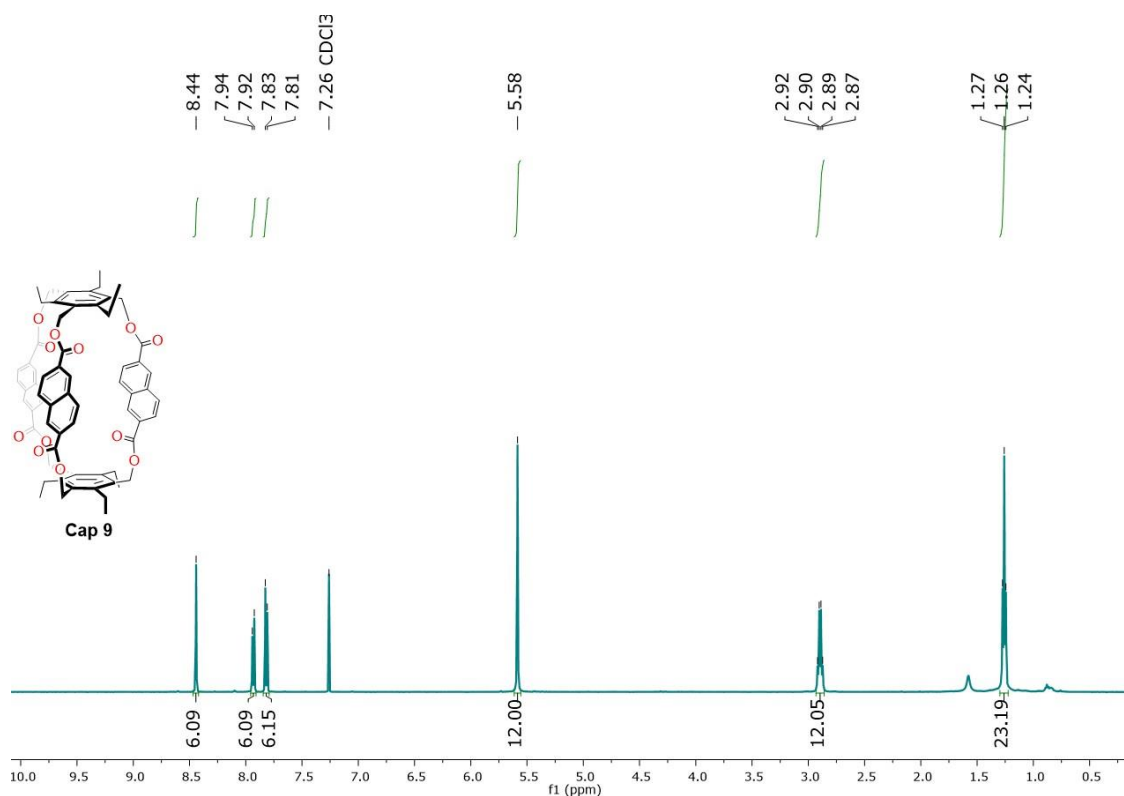


Figura 122. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 9**.

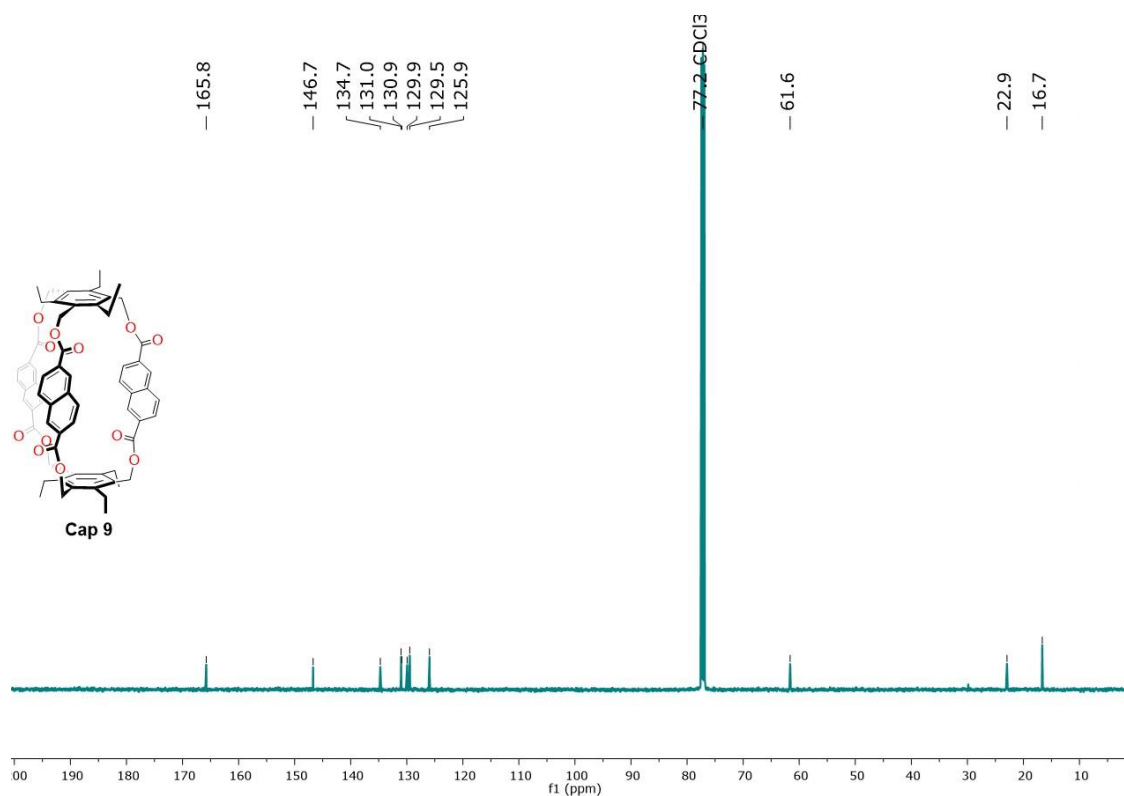


Figura 123. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 9**.

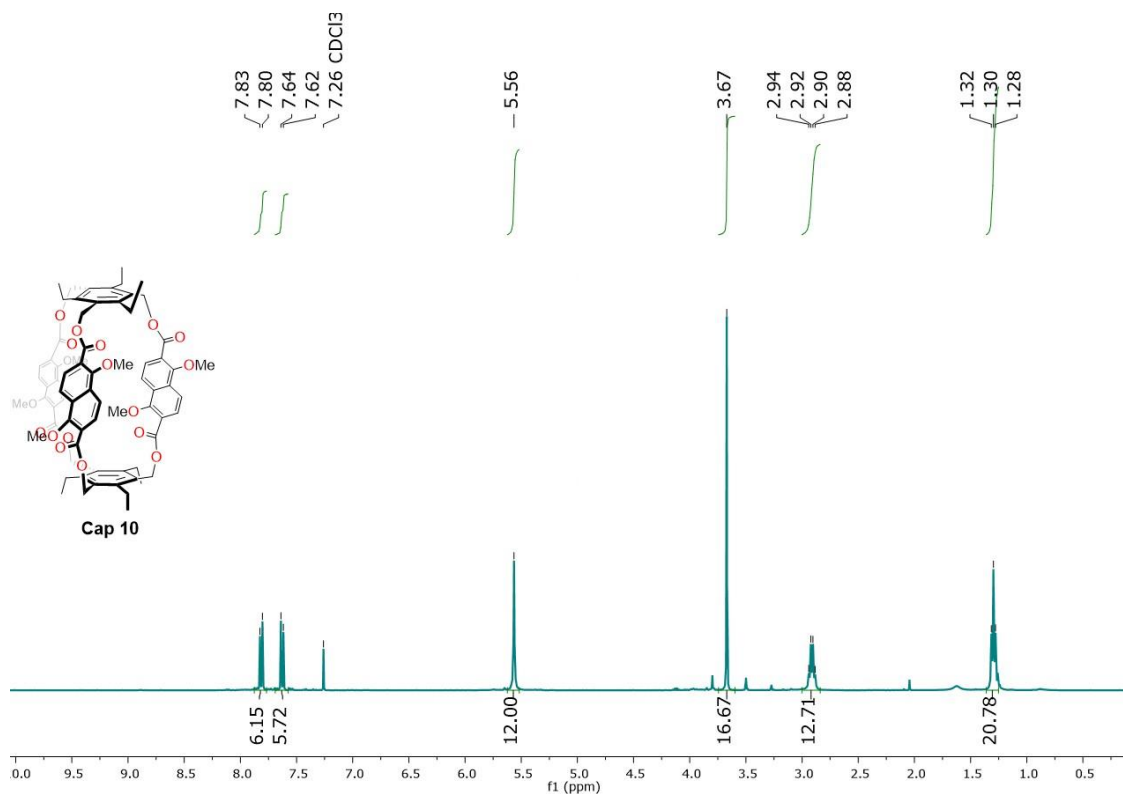


Figura 124. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K) de Cap 10.

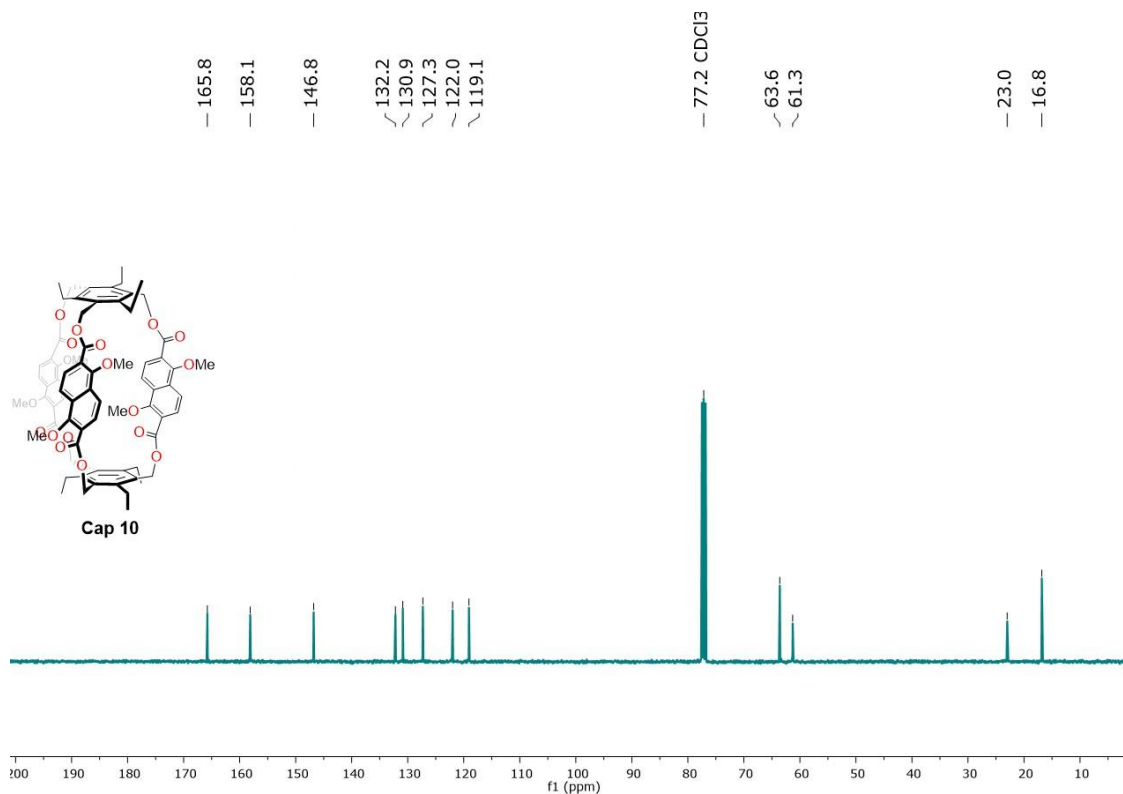


Figura 125. Espectro ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K) de Cap 10.

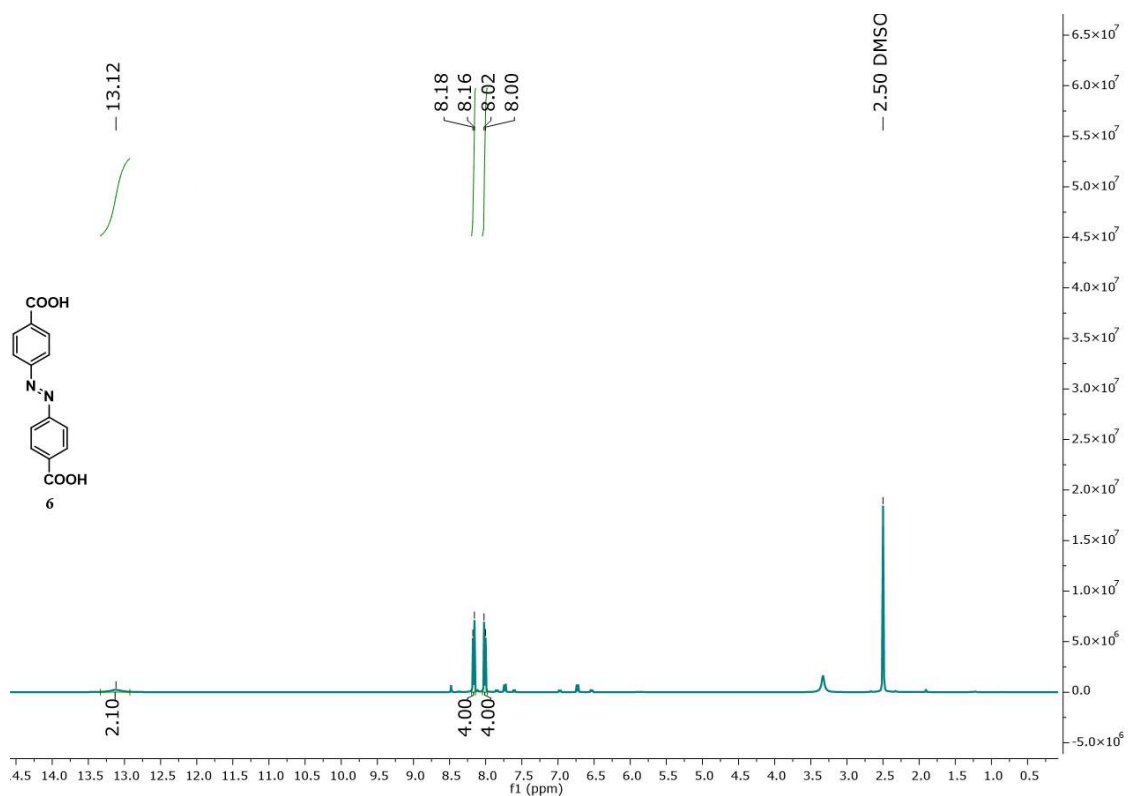


Figura 126. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) de **6**.

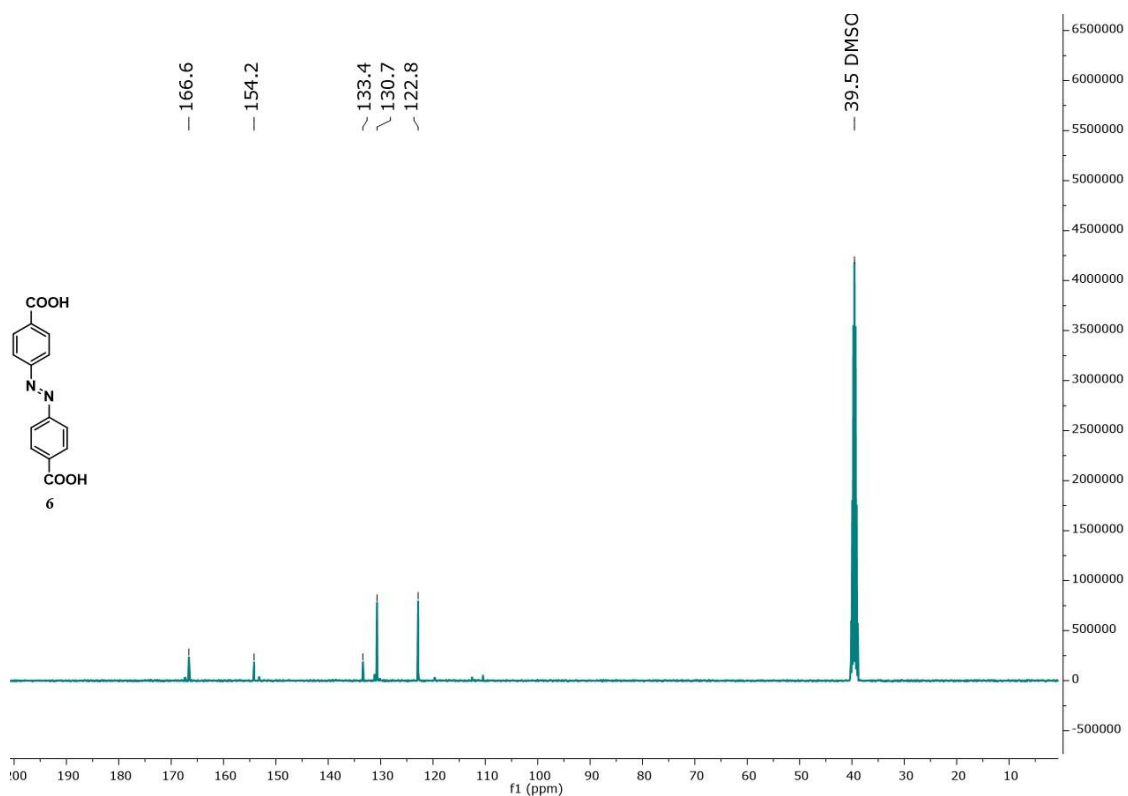


Figura 127. Espectro ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆, 298 K) de **6**.

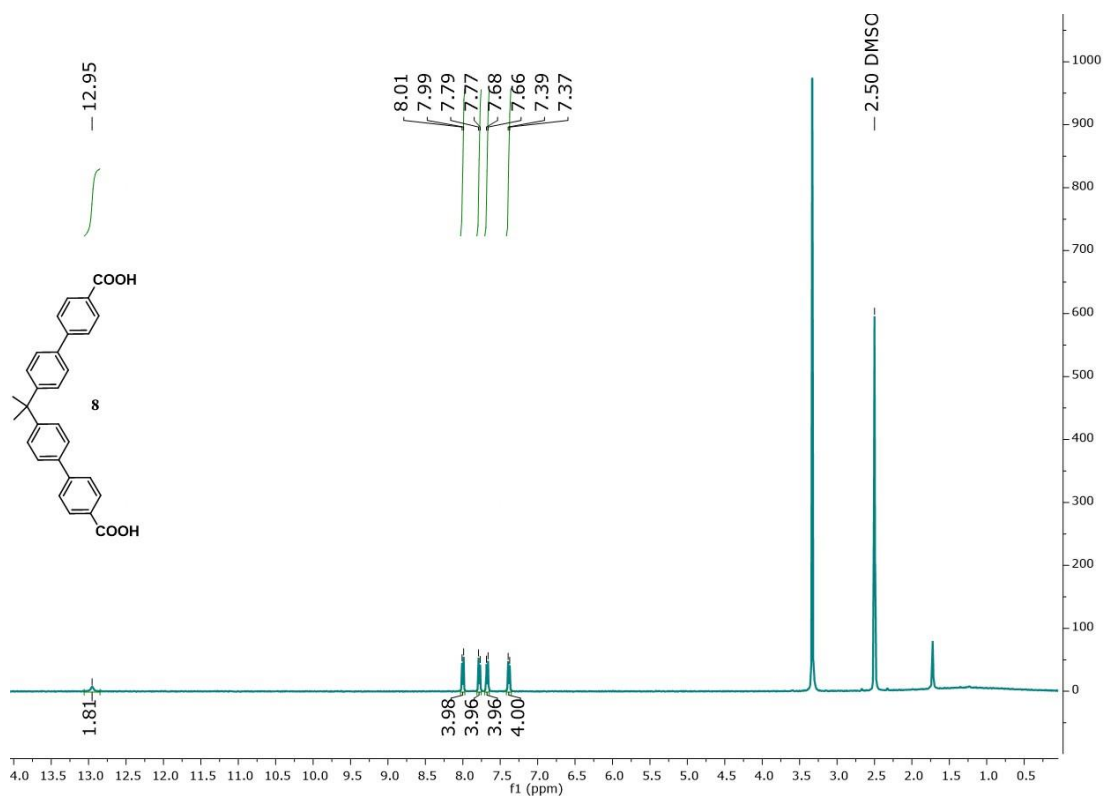


Figura 128. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) de **8**.

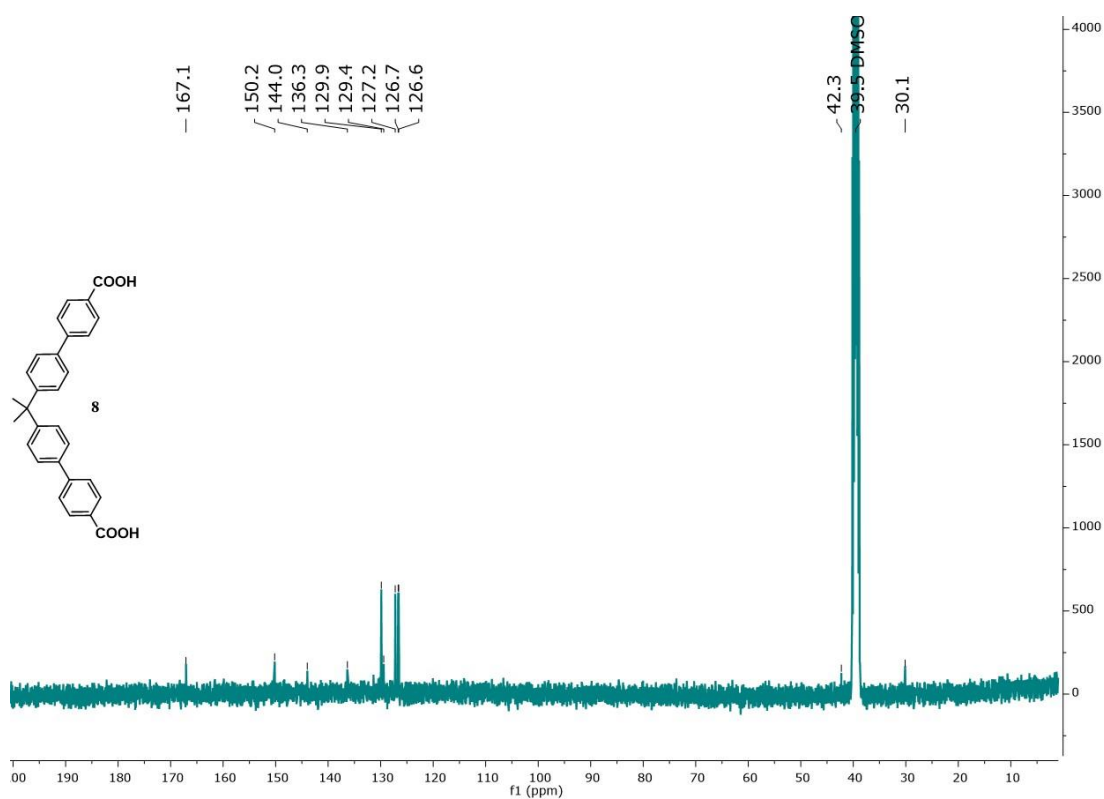


Figura 129. Espectro ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) de **8**.

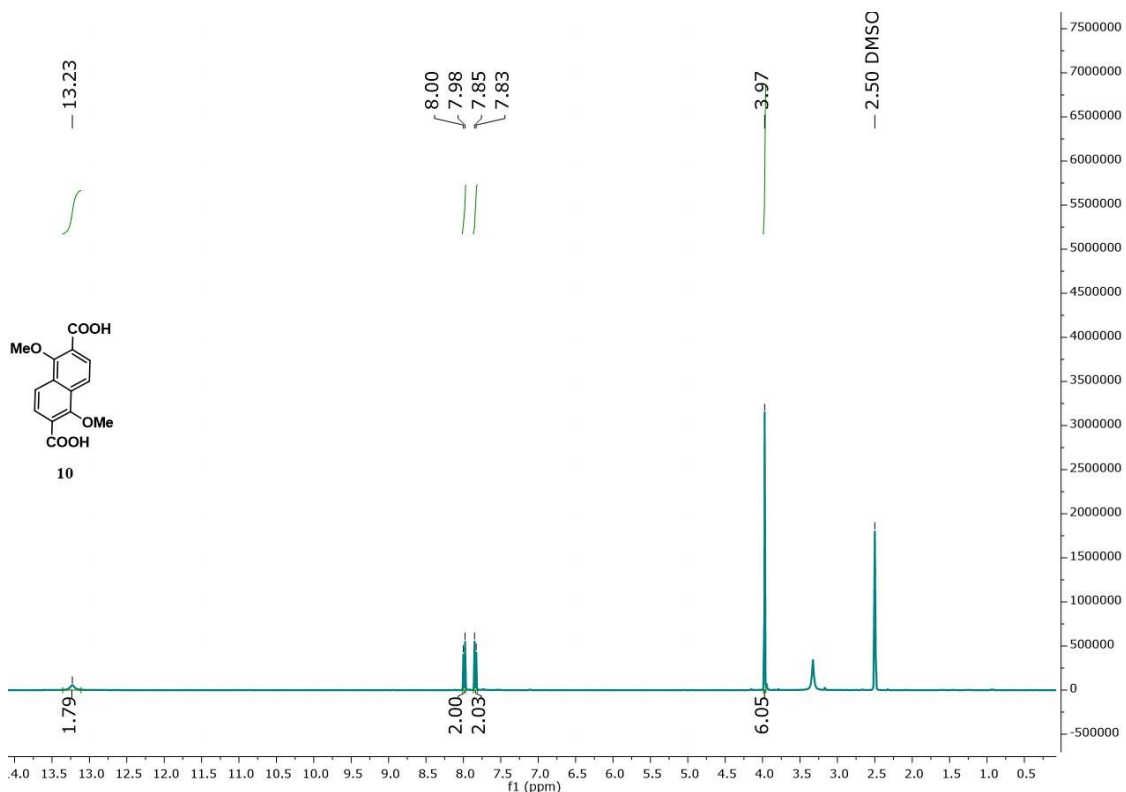


Figura 130. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K) de 10.

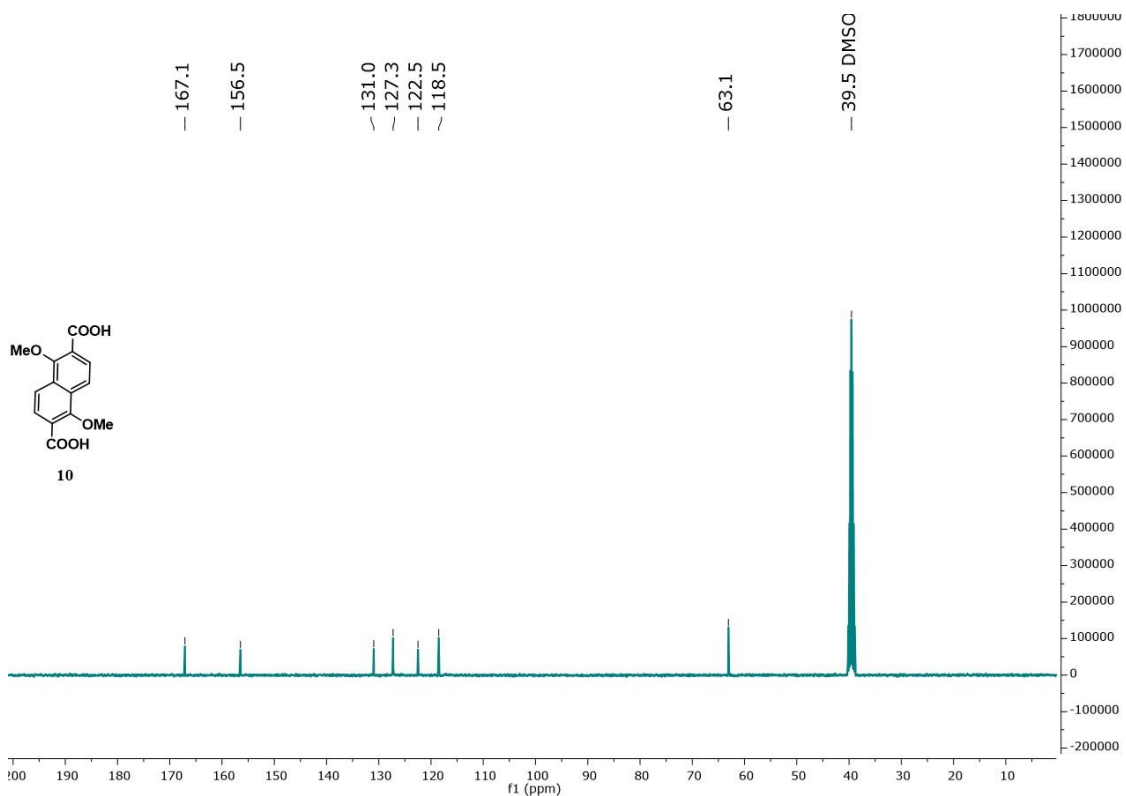
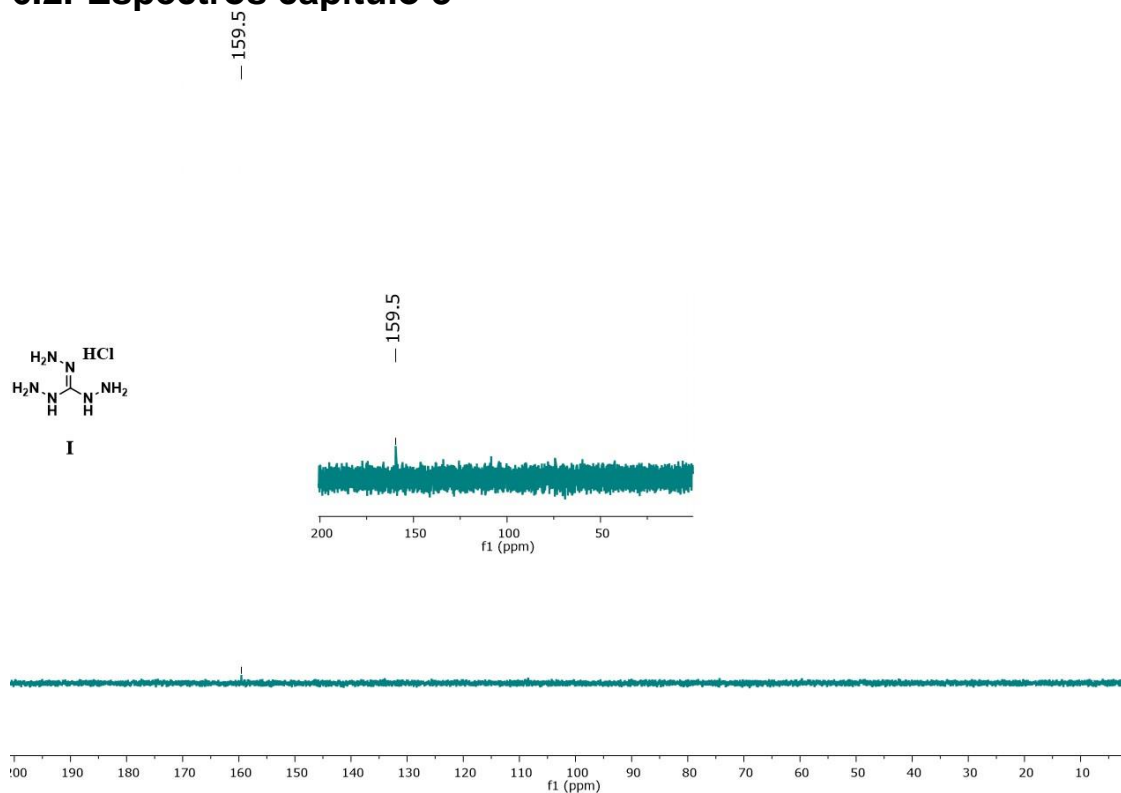
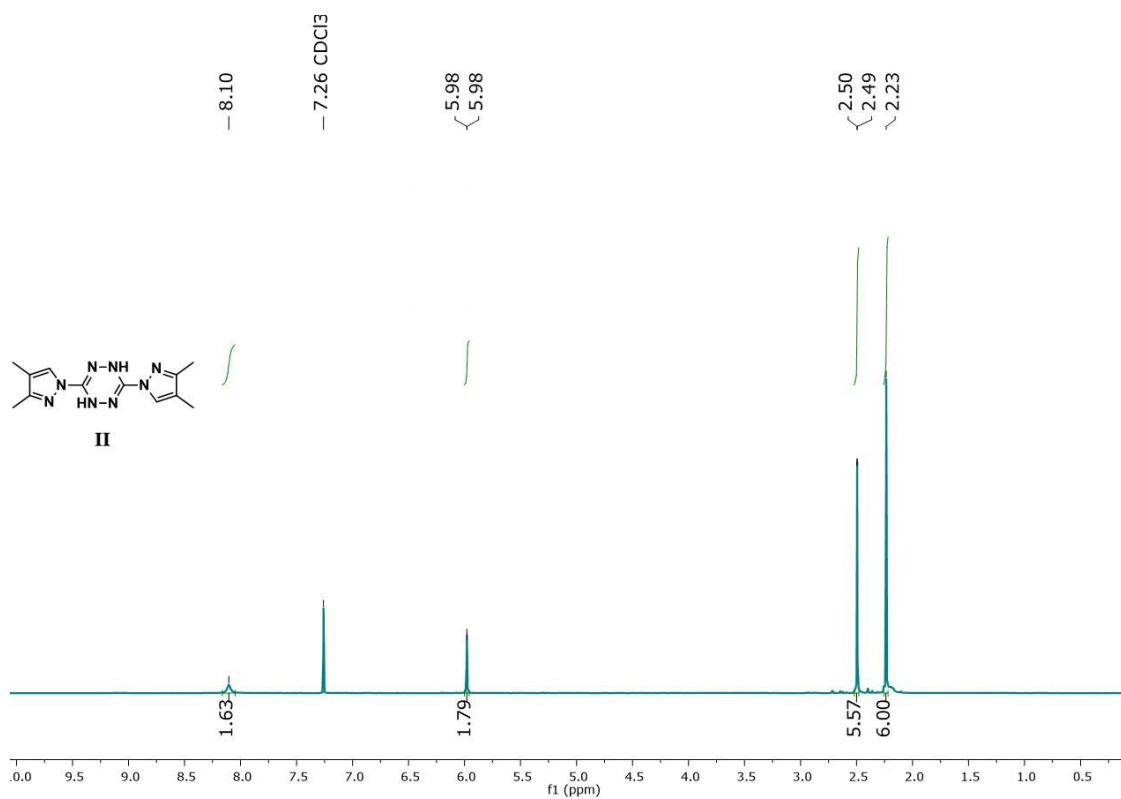


Figura 131. Espectro ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO-d_6 , 298 K) de 10.

6.2. Espectros capítulo 3

Figura 132. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, D_2O , 298 K) de I.Figura 133. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de II.

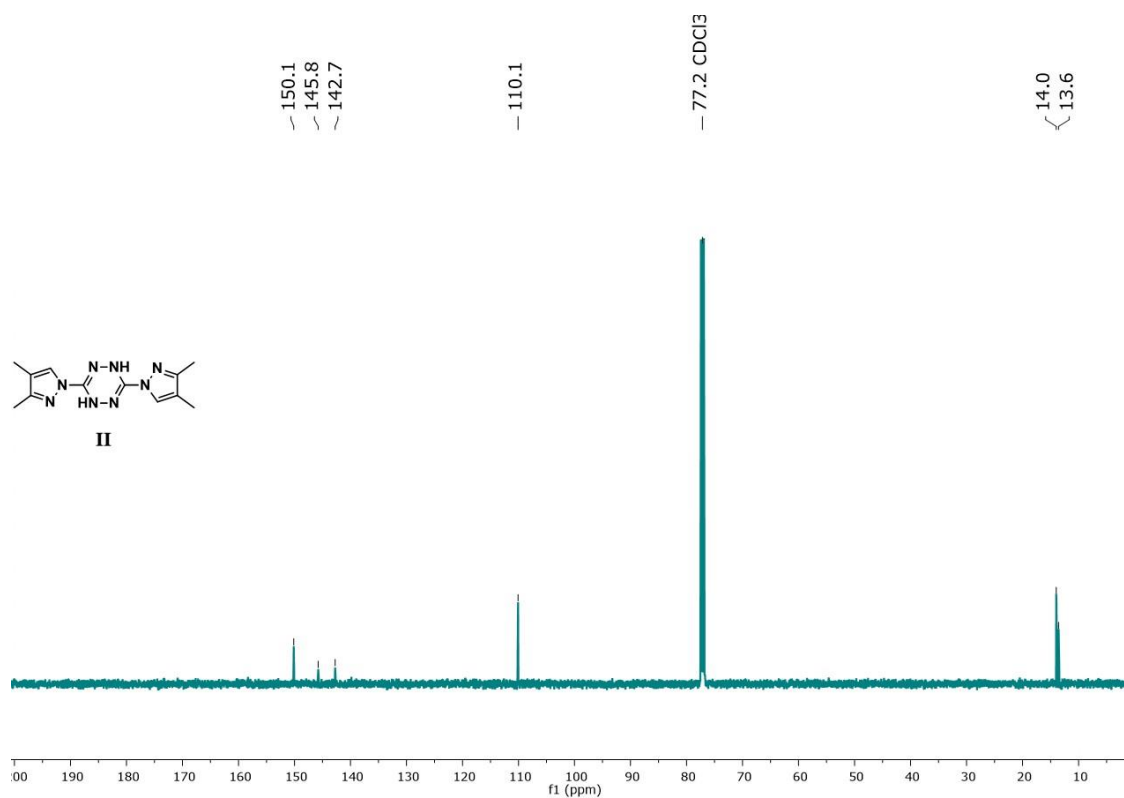


Figura 134. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de II.

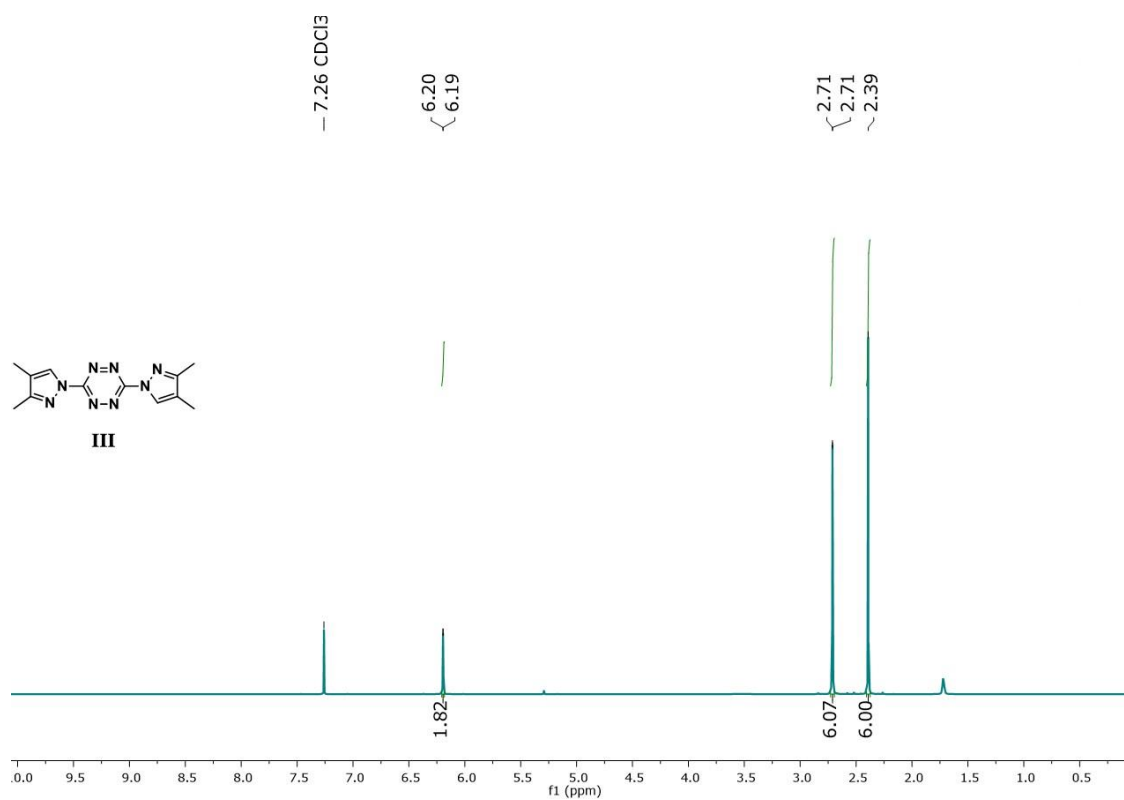


Figura 135. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de III.

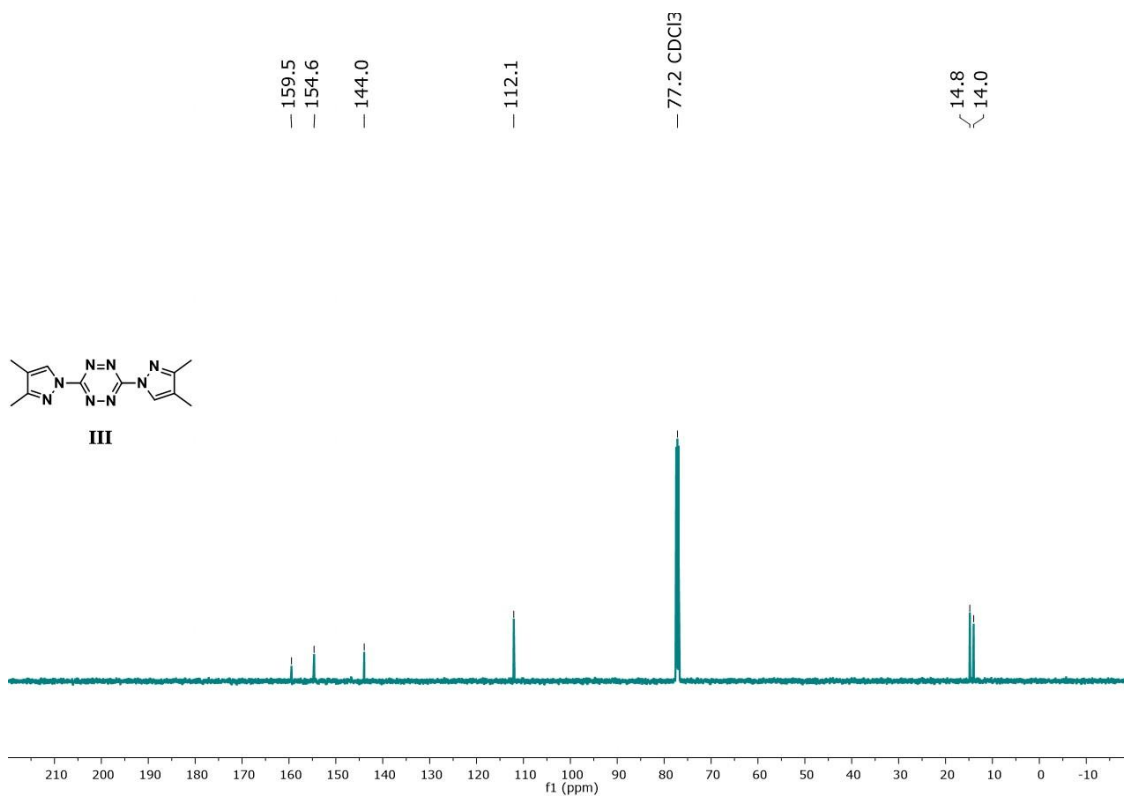


Figura 136. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de III.

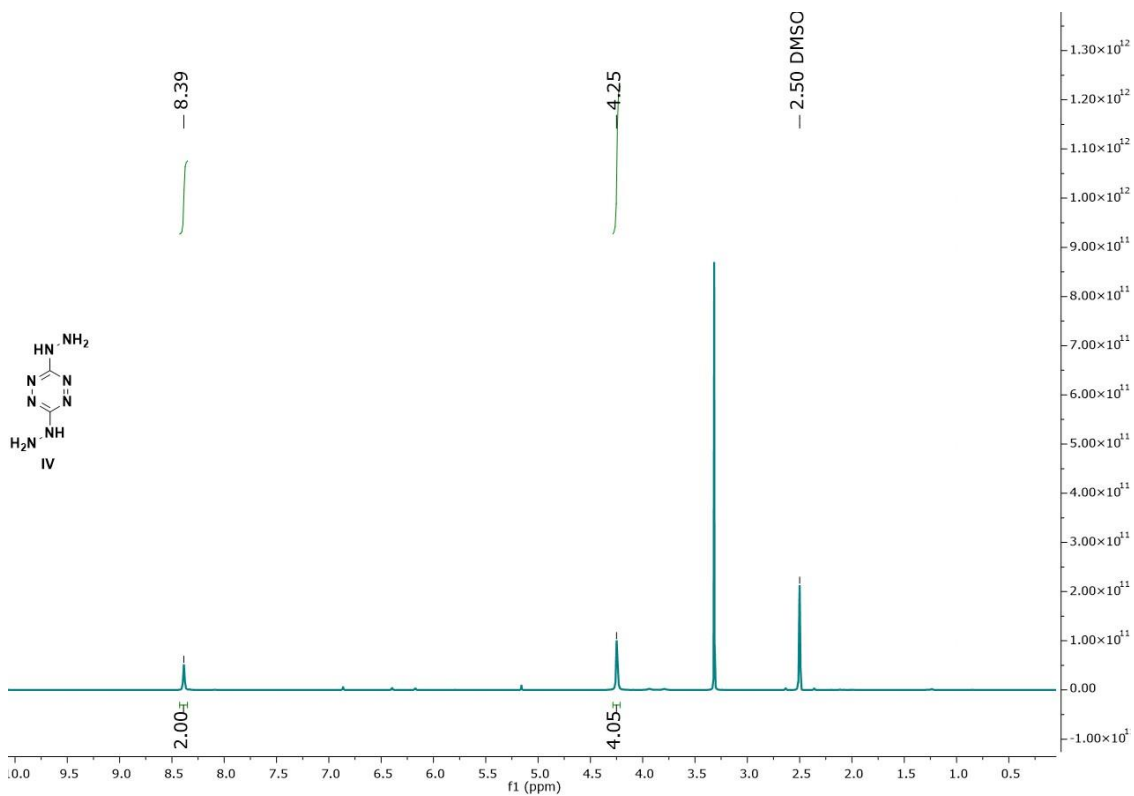


Figura 137. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 298 K) de IV.

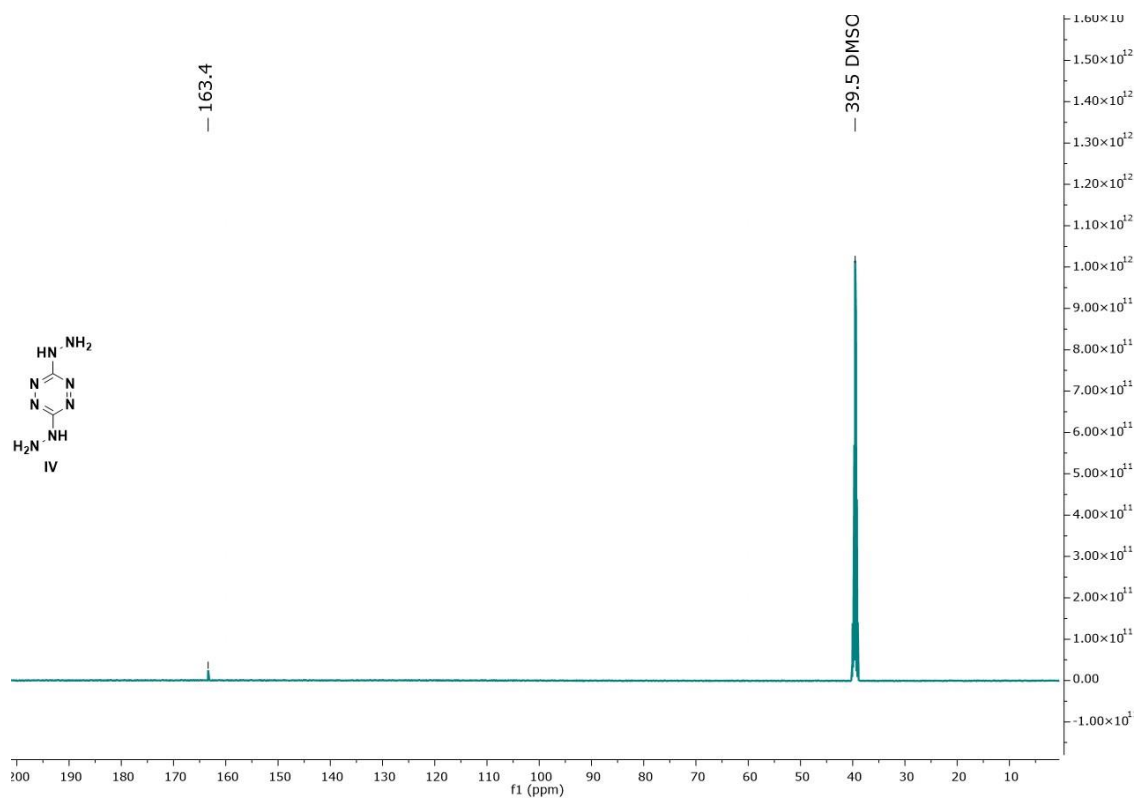


Figura 138. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) de IV.

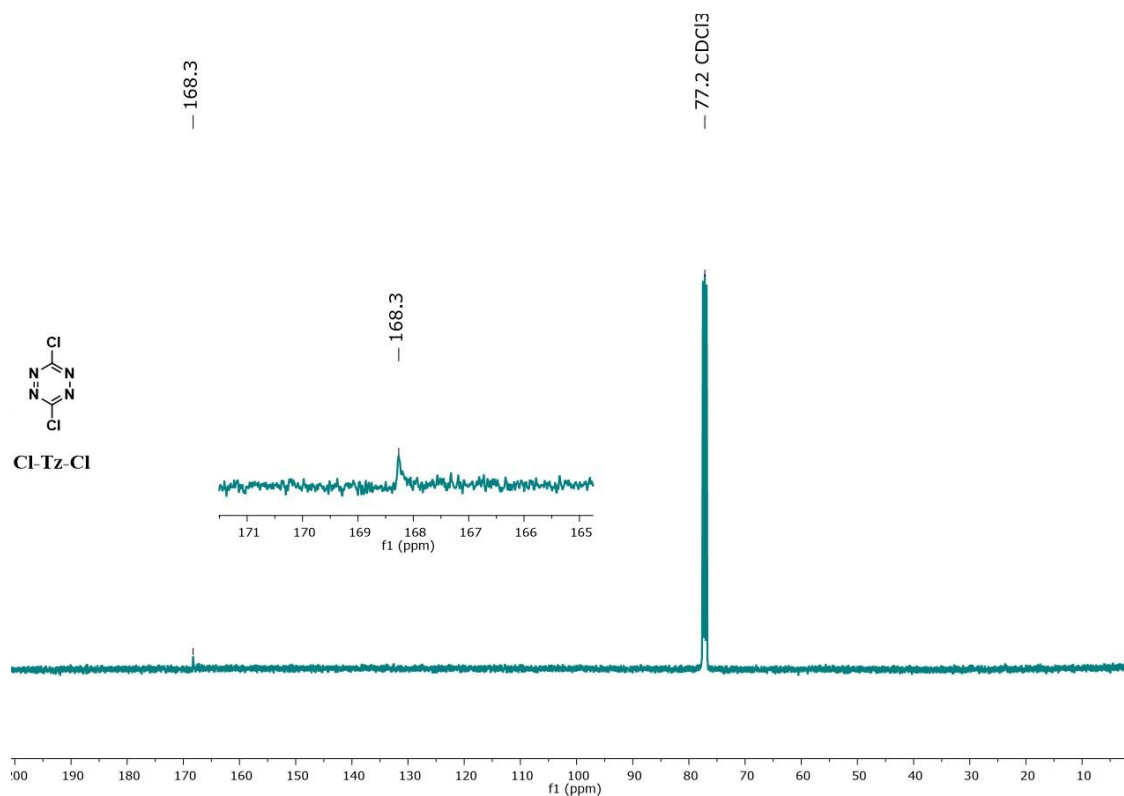


Figura 139. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de Cl-Tz-Cl.

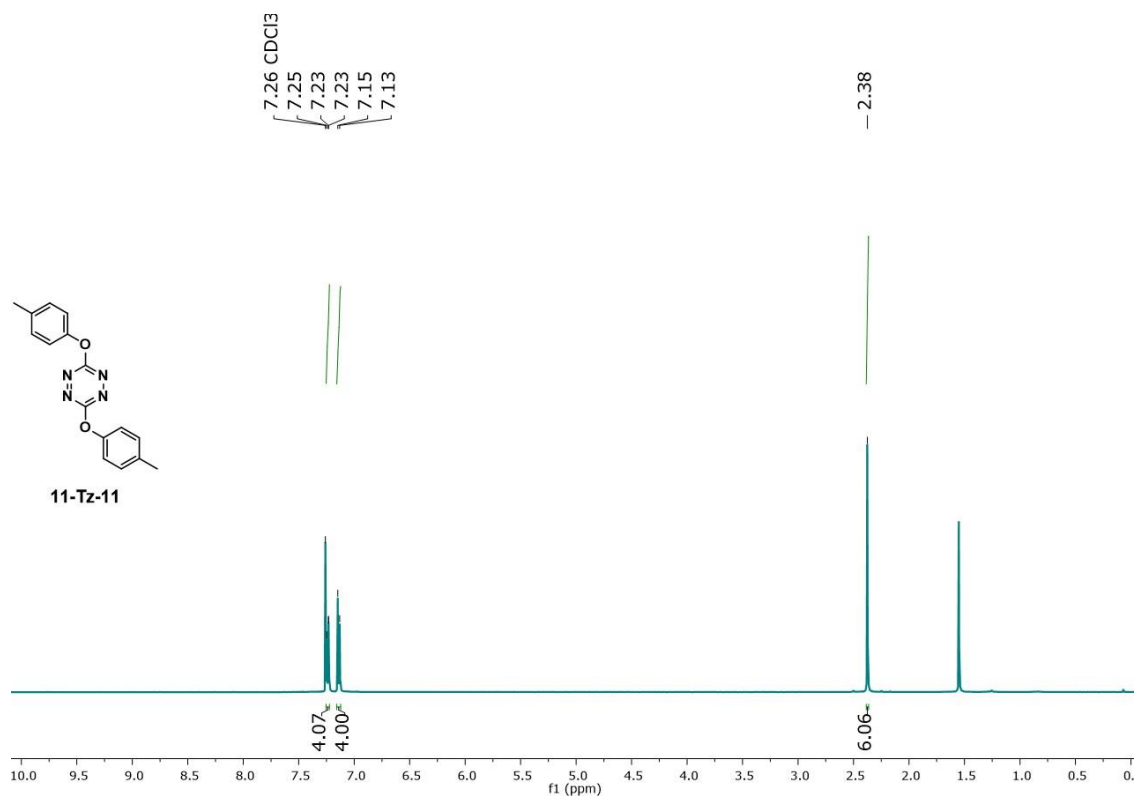


Figura 140. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de 11-Tz-11.

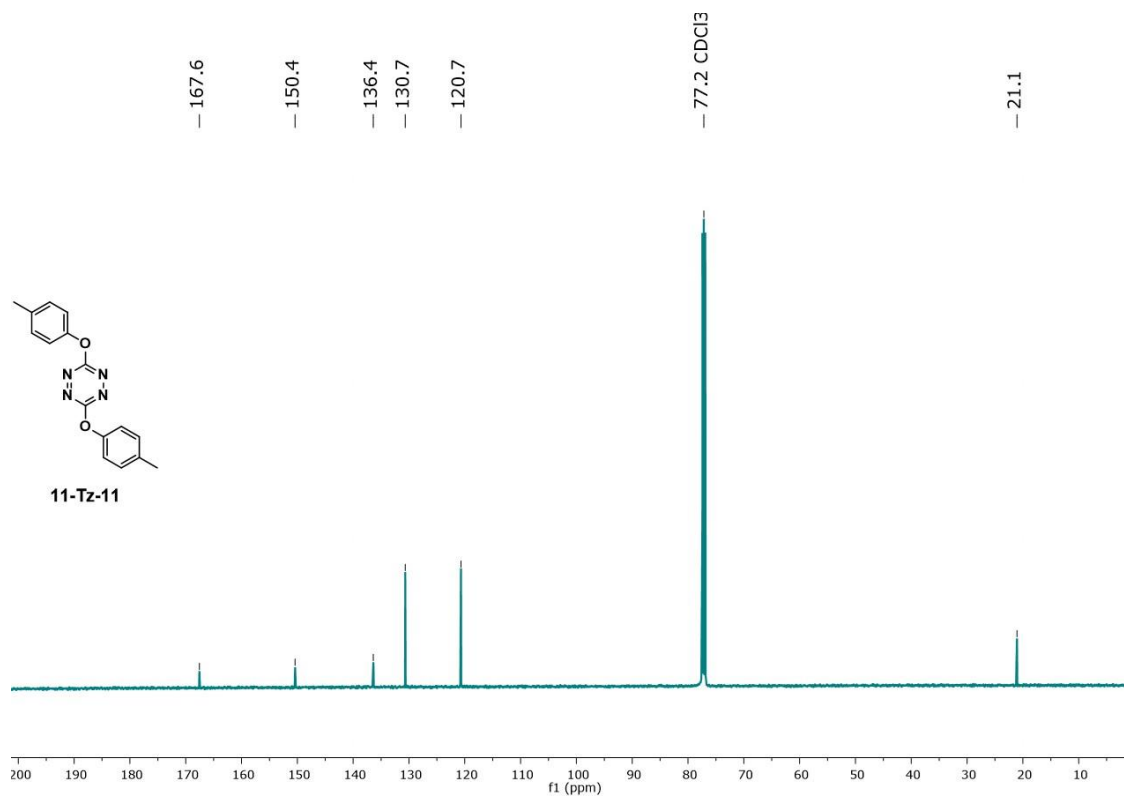


Figura 141. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de 11-Tz-11.

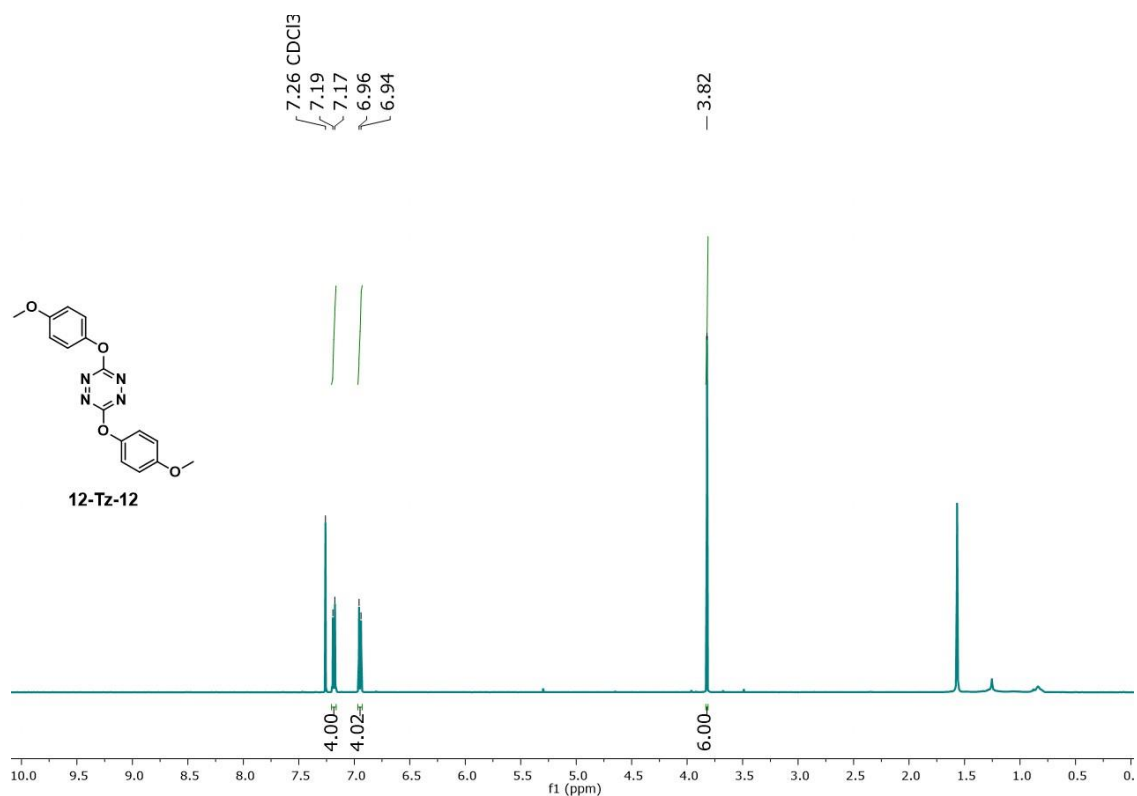


Figura 142. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 12-Tz-12.

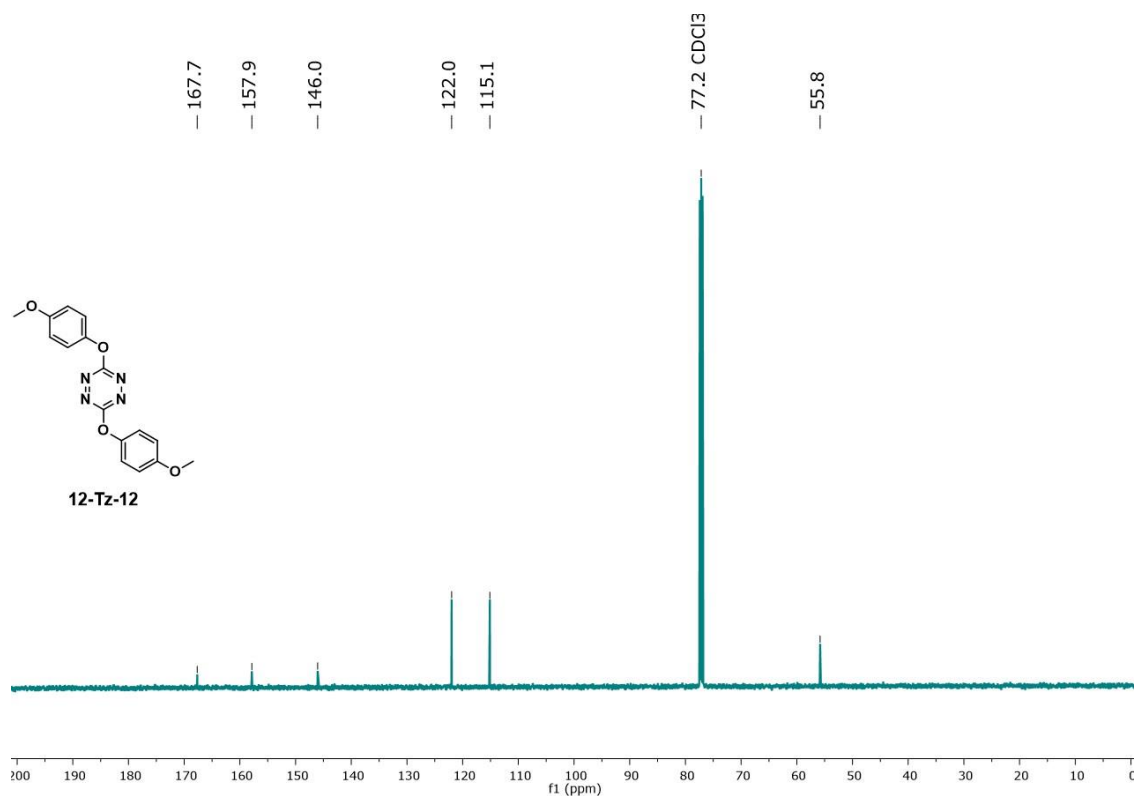


Figura 143. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 12-Tz-12.

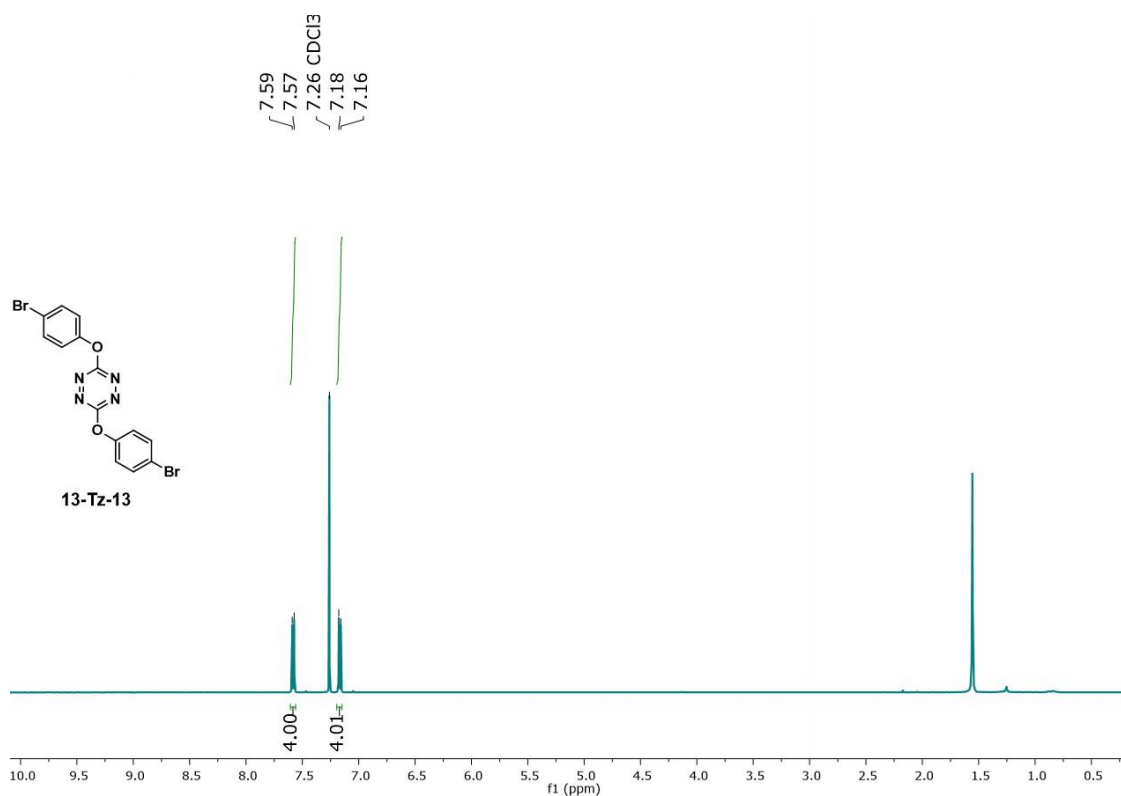


Figura 144. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de 13-Tz-13.

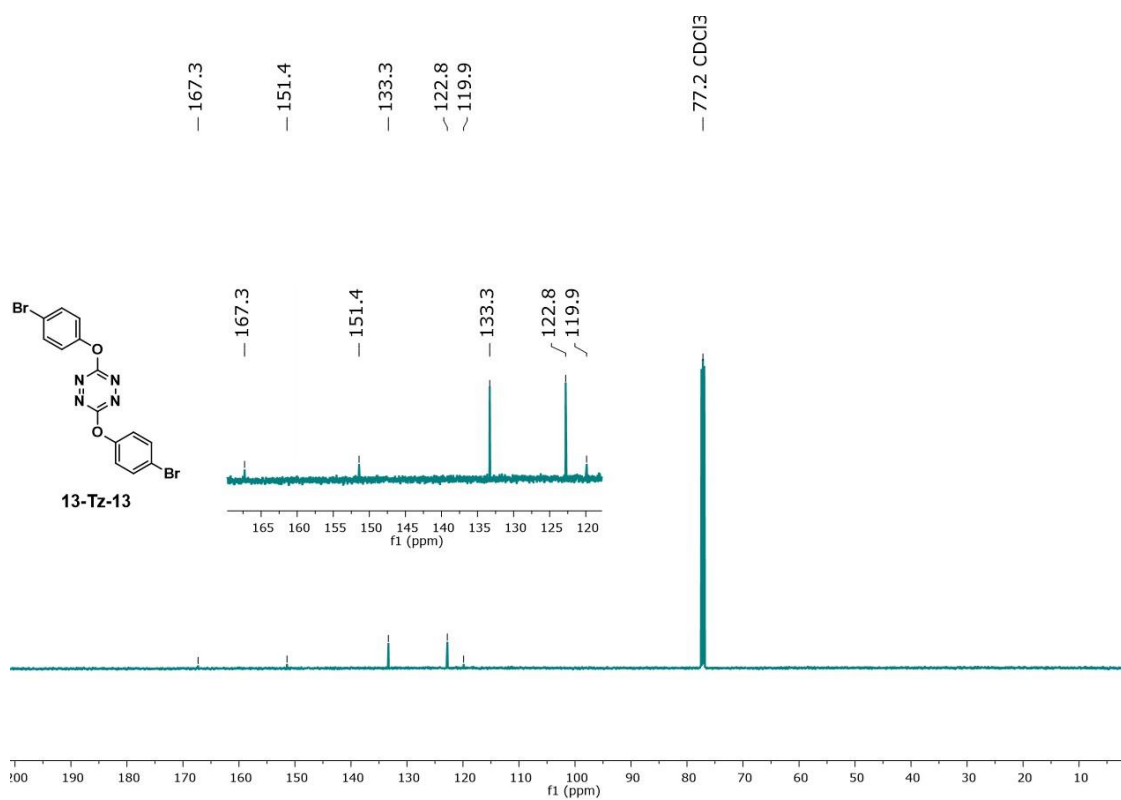


Figura 145. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de 13-Tz-13.

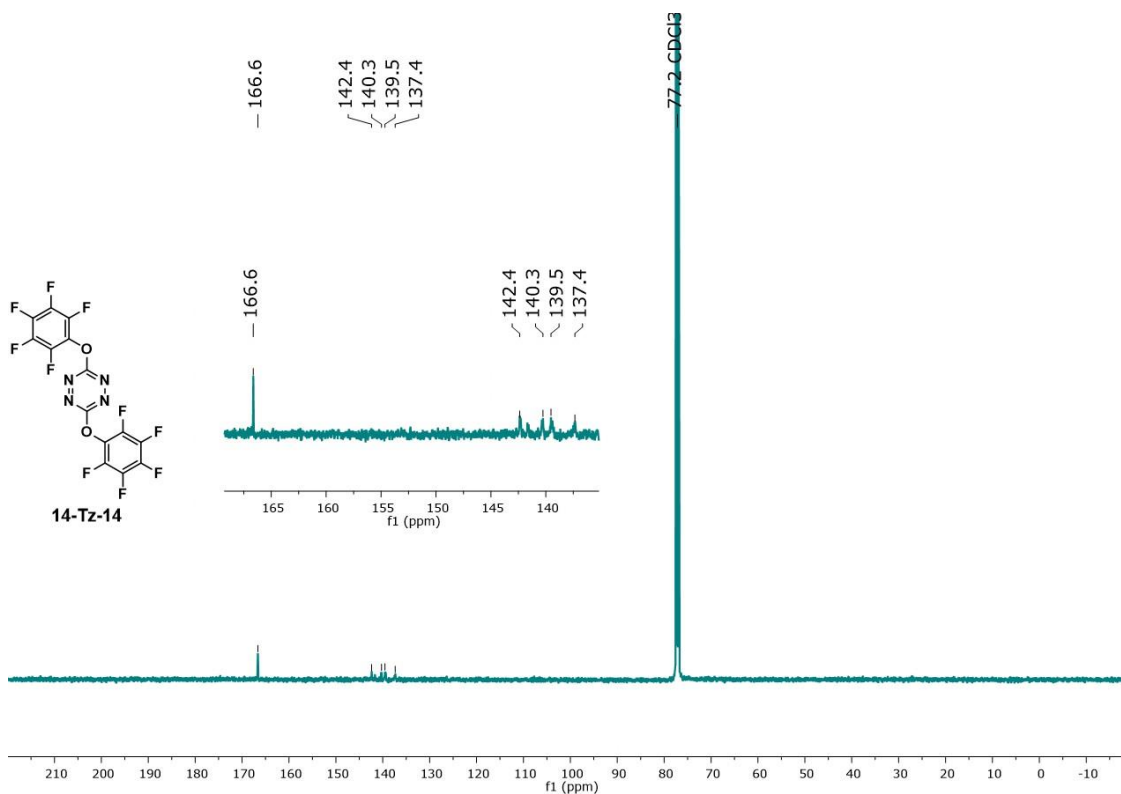


Figura 146. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de 14-Tz-14.

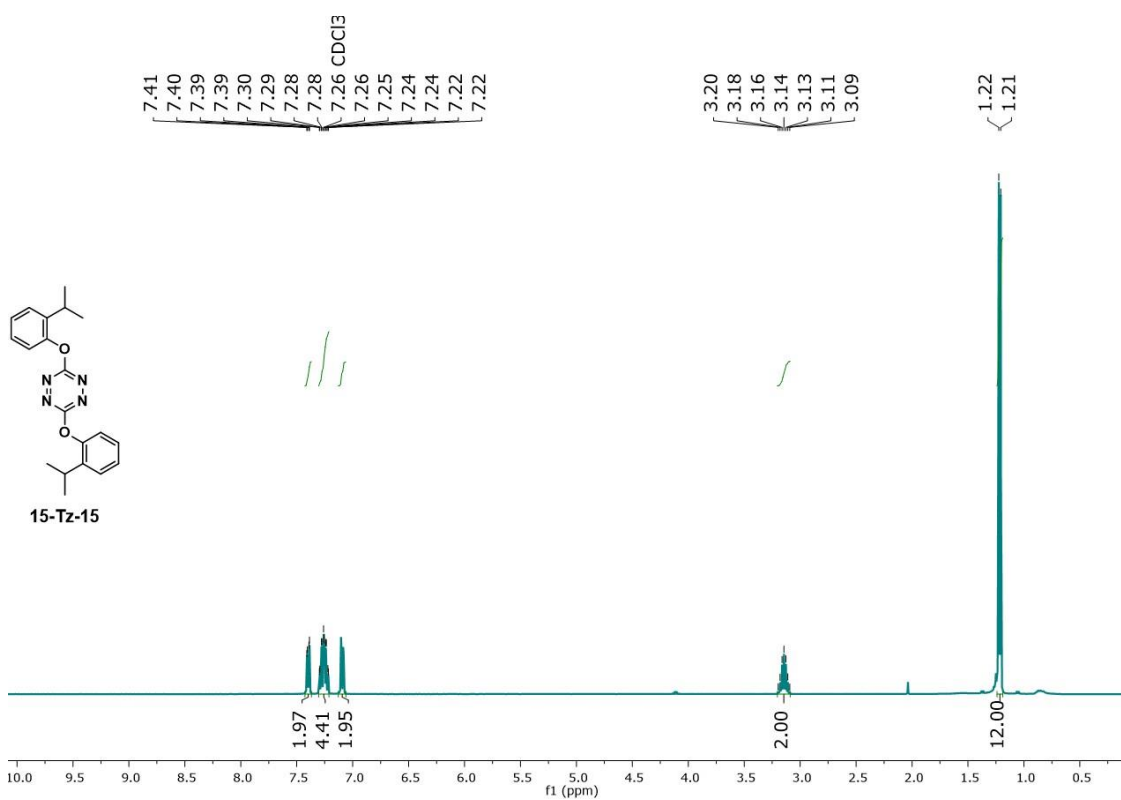


Figura 147. Espectro ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K) de 15-Tz-15.

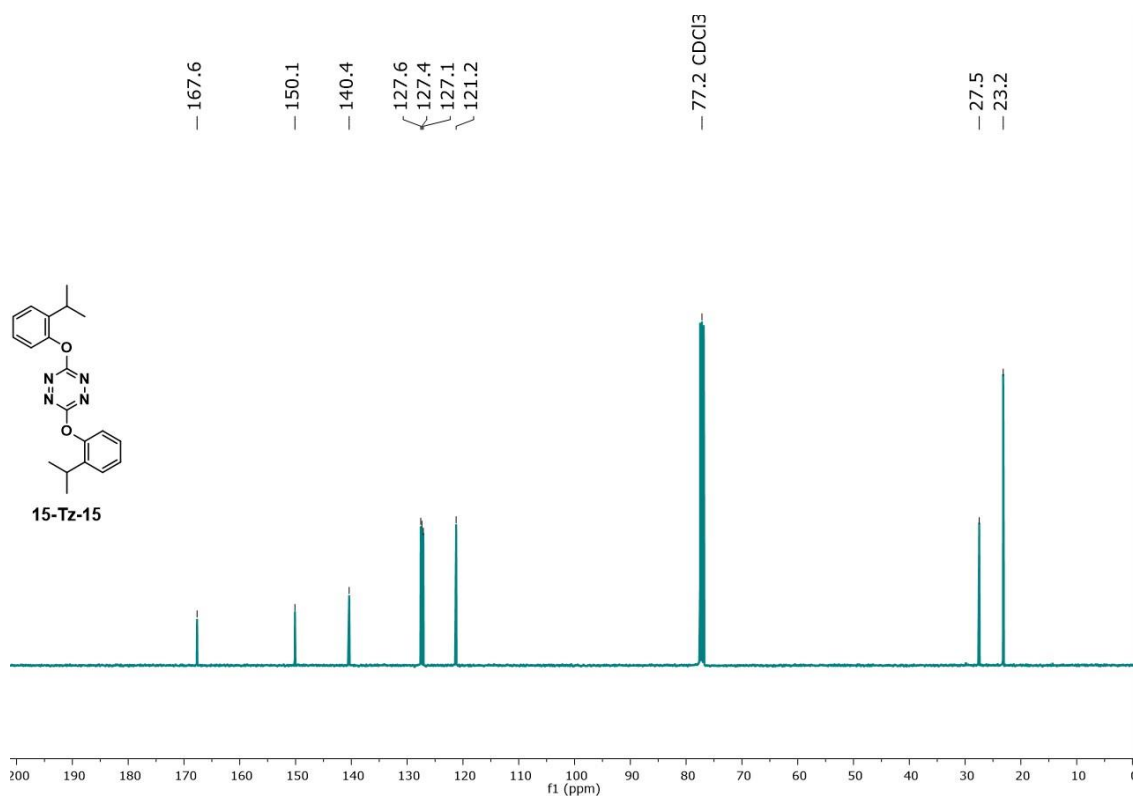


Figura 148. Espectro ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl₃, 298 K) de 15-Tz-15.

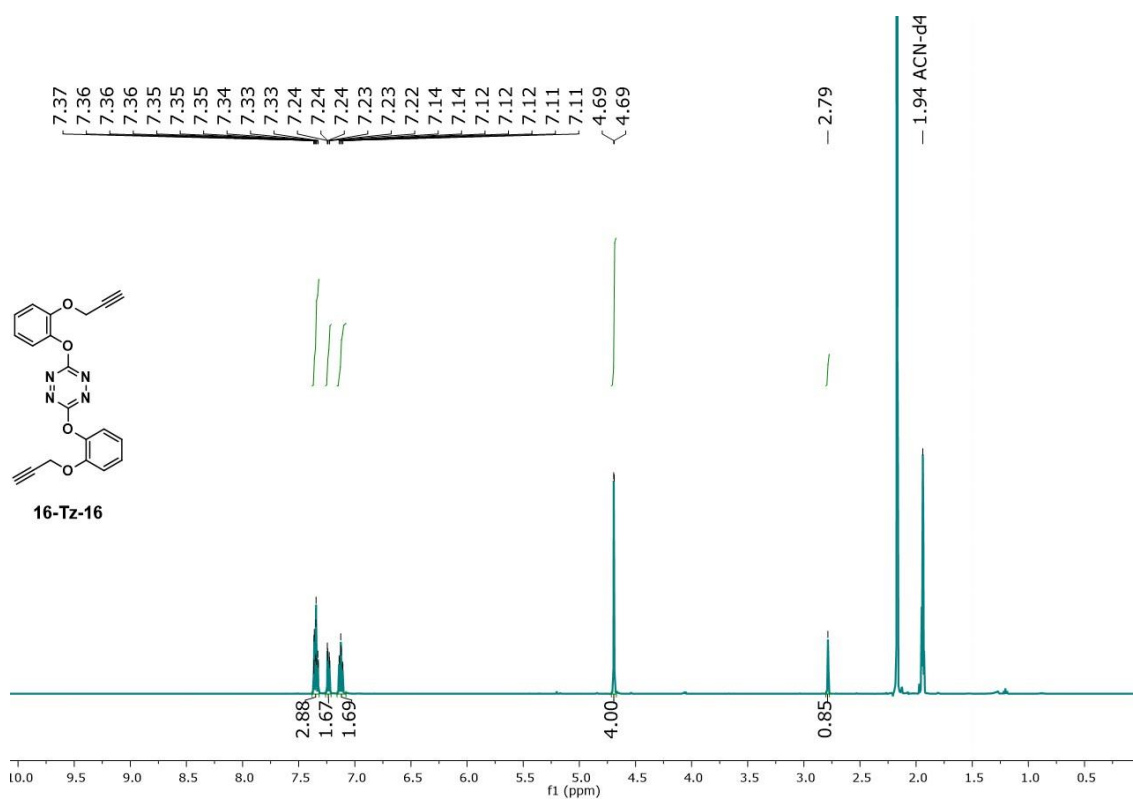


Figura 149. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CD₃CN, 298 K) de 16-Tz-16.

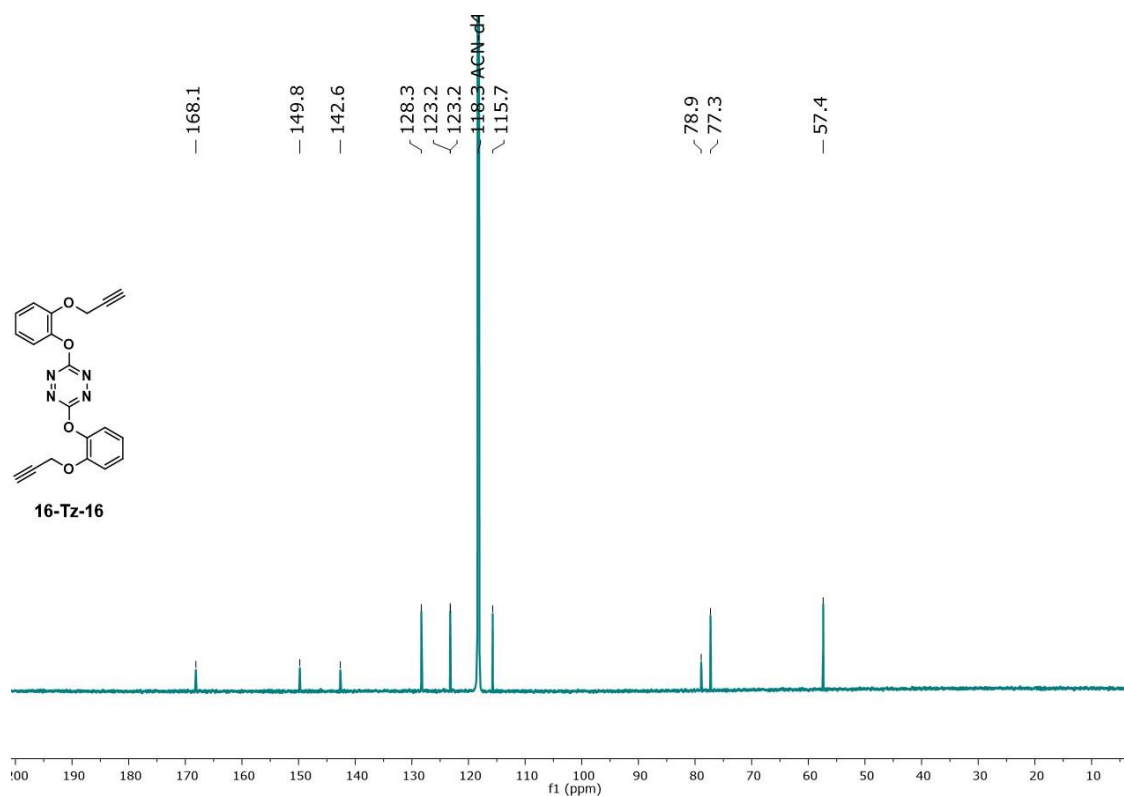


Figura 150. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CD_3CN , 298 K) de 16-Tz-16.

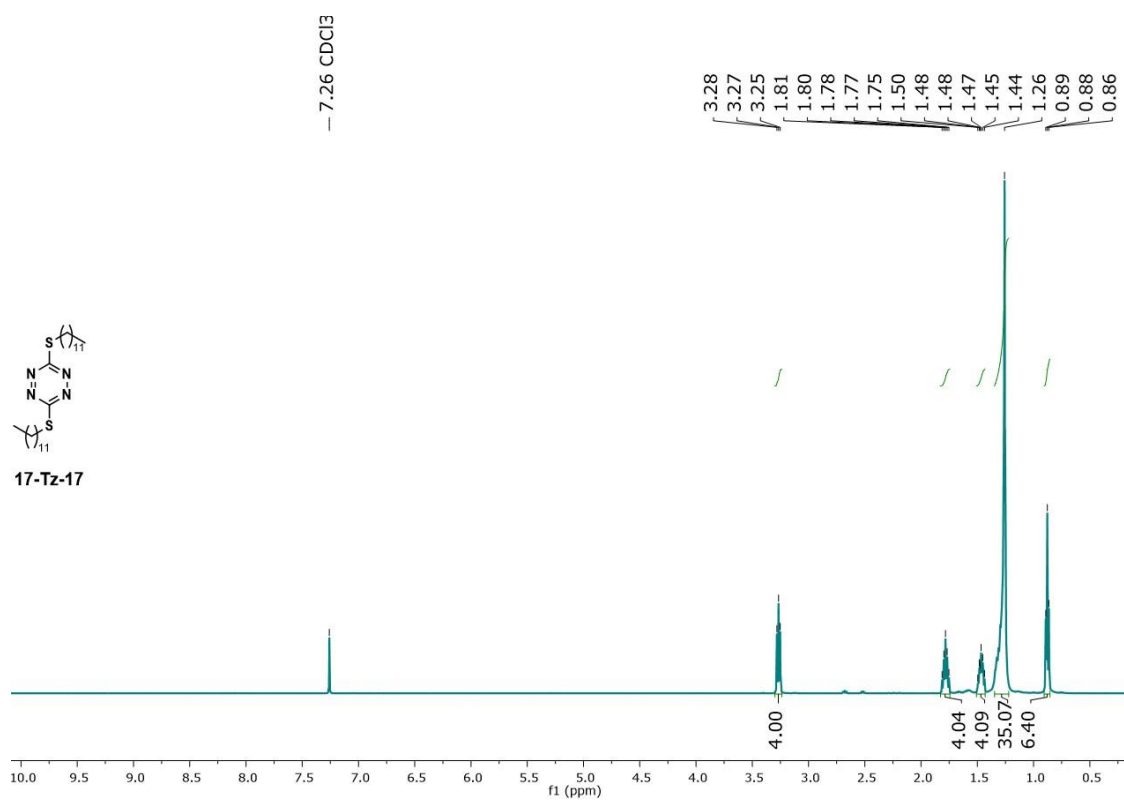


Figura 151. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 17-Tz-17.

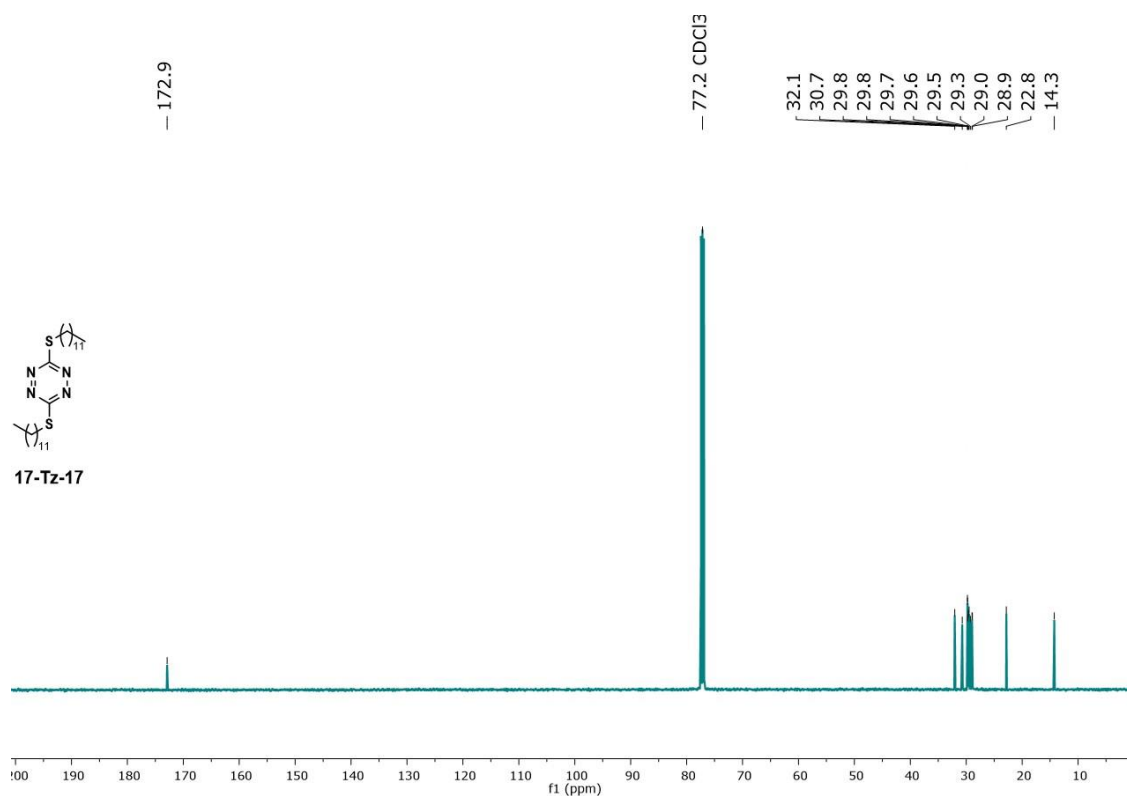


Figura 152. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de 17-Tz-17.

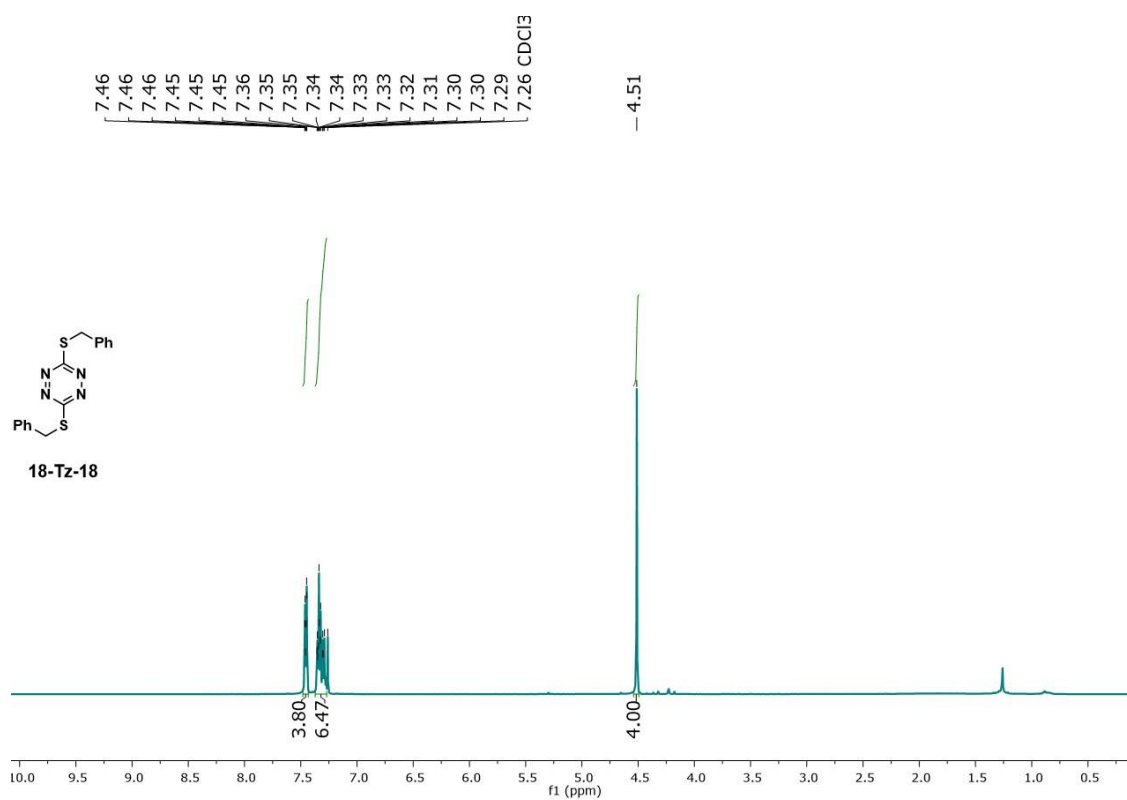


Figura 153. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de 18-Tz-18.

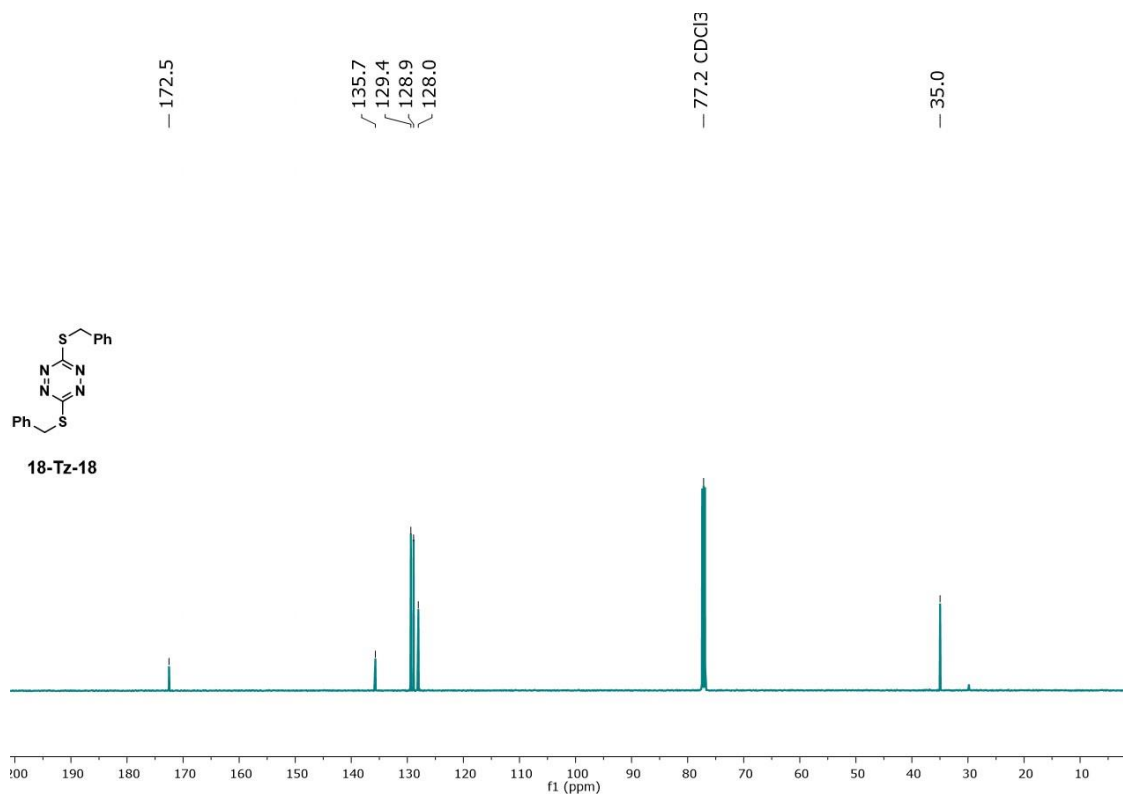


Figura 154. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de 18-Tz-18.

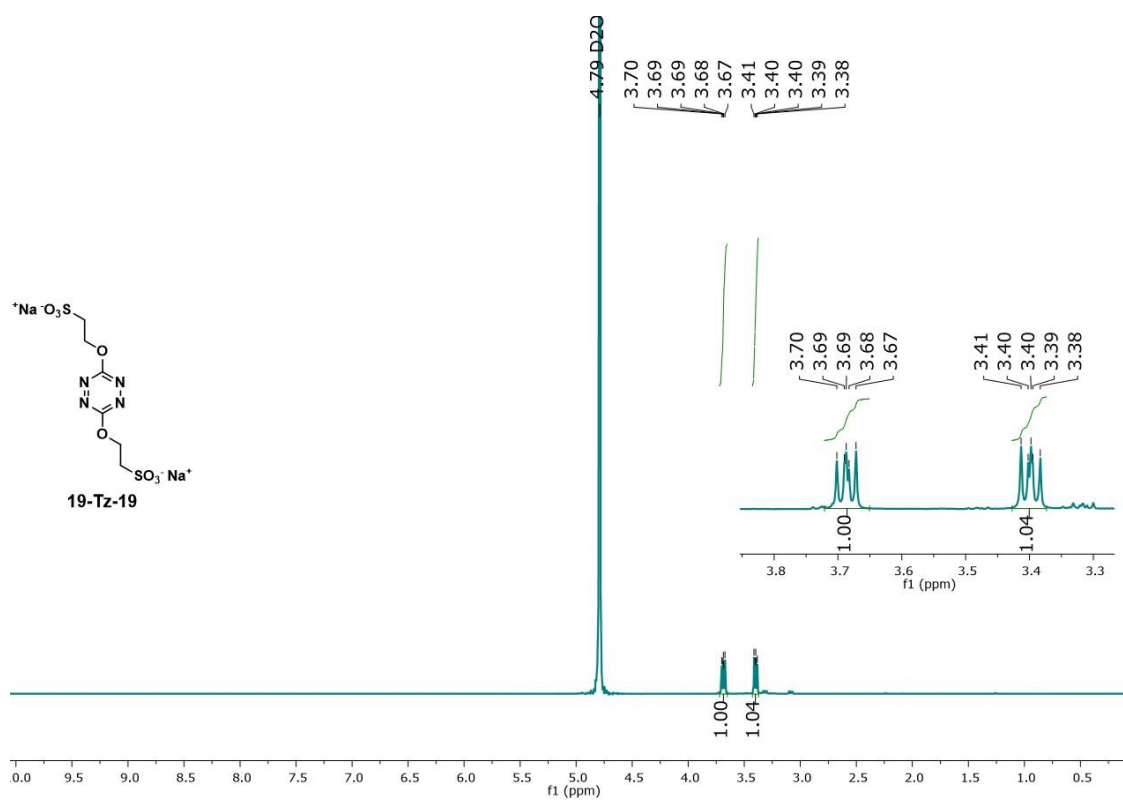


Figura 155. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, D₂O, 298 K) de 19-Tz-19.

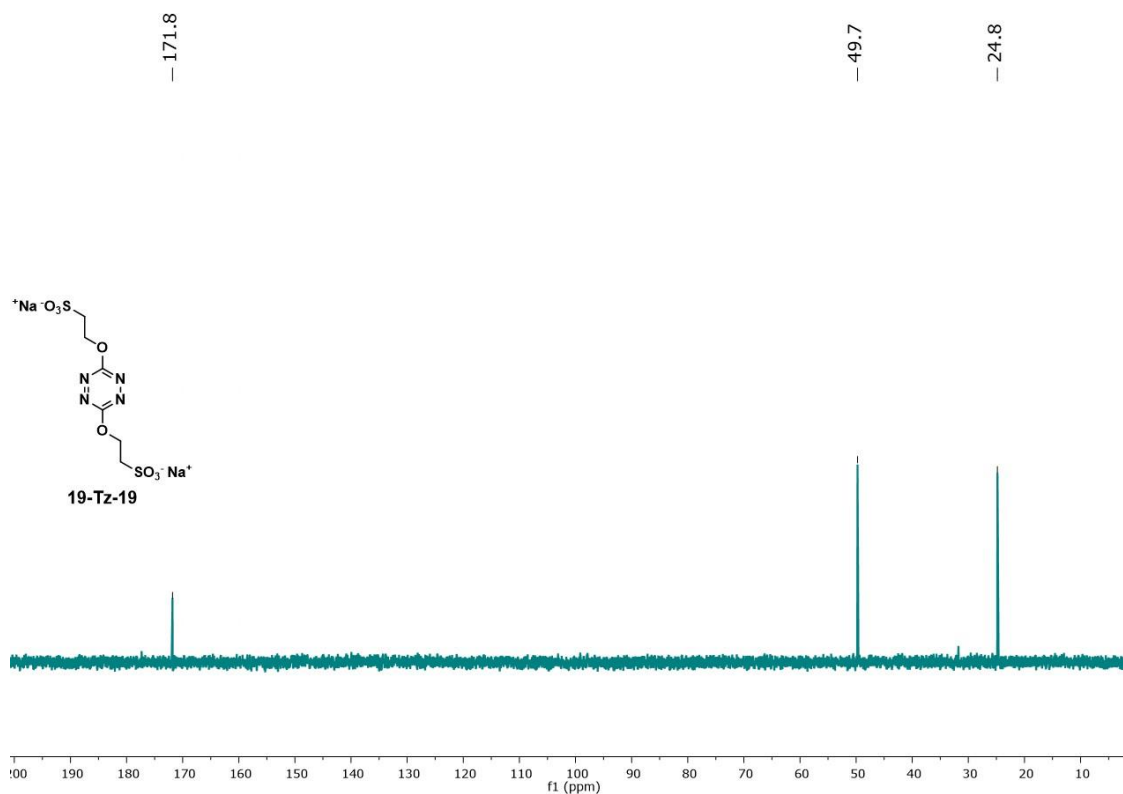


Figura 156. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, D_2O , 298 K) de 19-Tz-19.

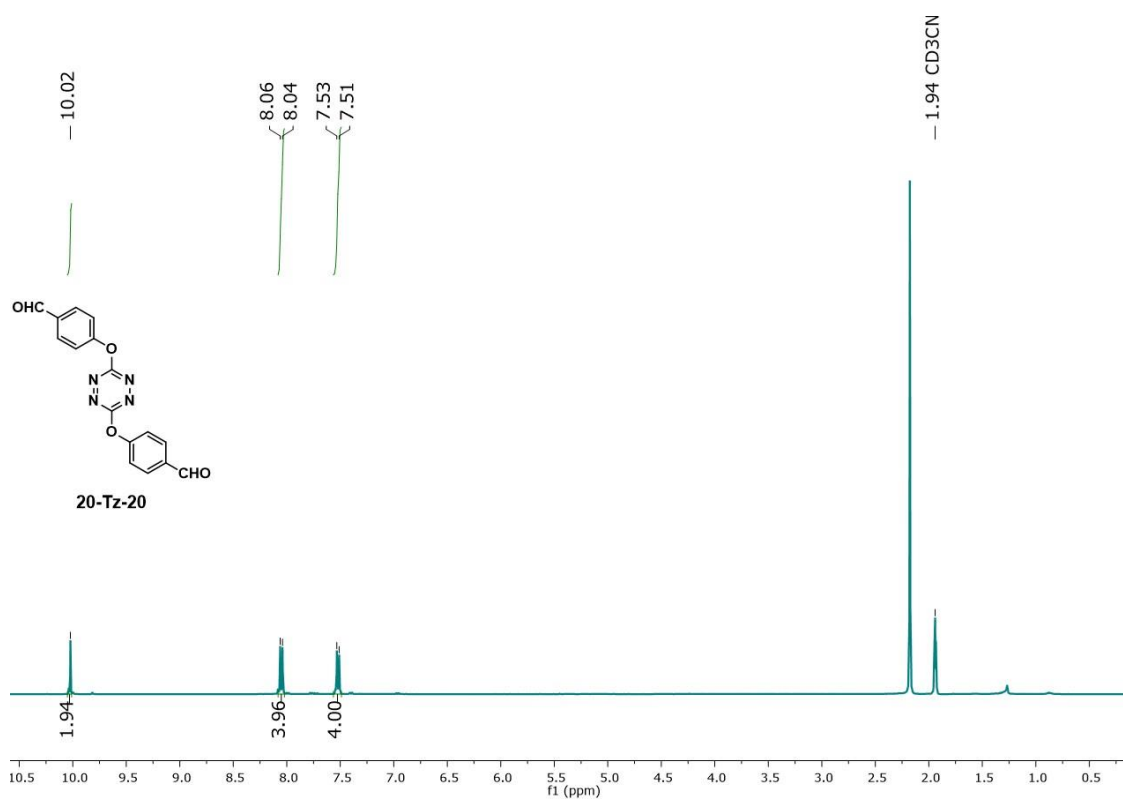


Figura 157. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CD_3CN , 298 K) de 20-Tz-20.

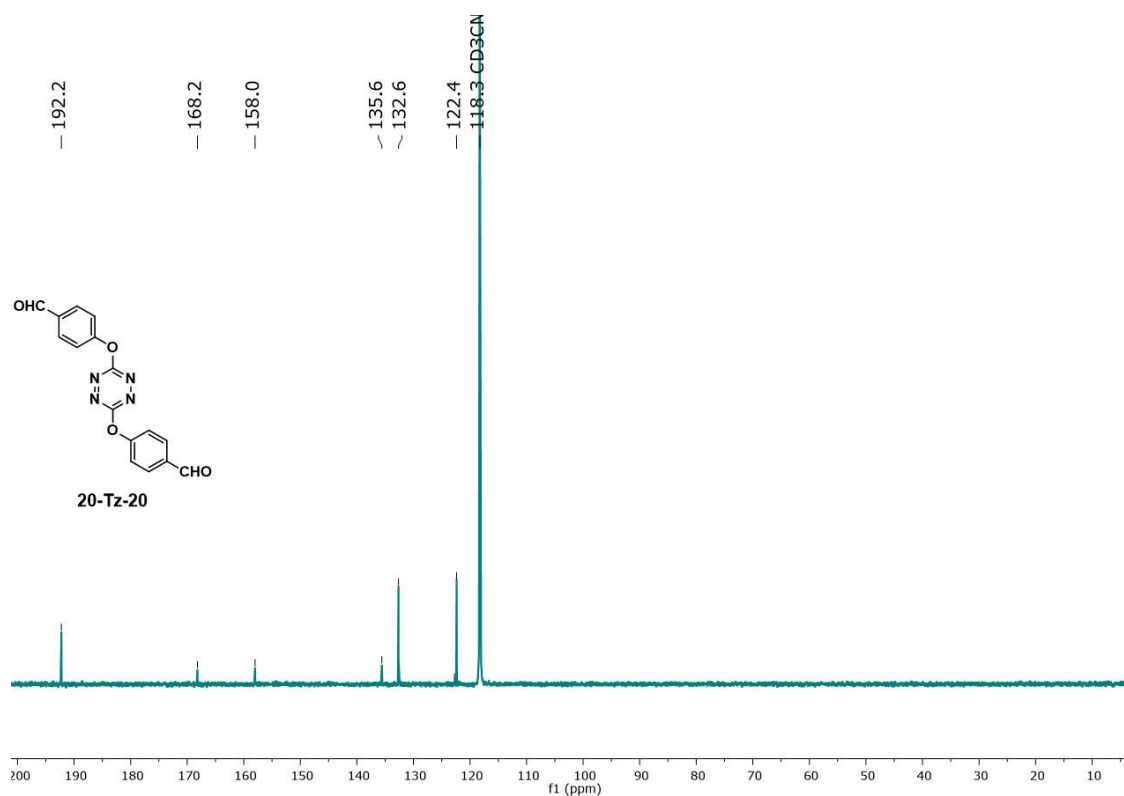


Figura 158. Espectro ¹³C-RMN (100 MHz, CD₃CN, 298 K) de 20-Tz-20.

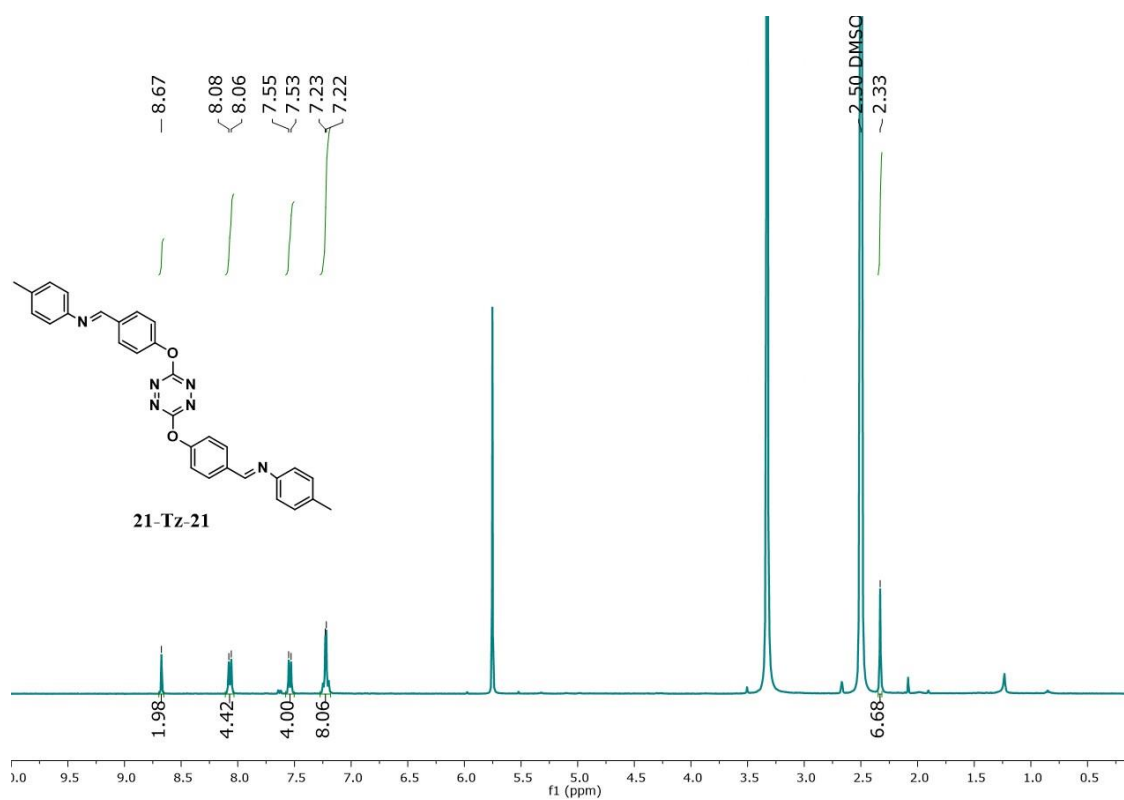


Figura 159. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 298 K) of 21-Tz-21.

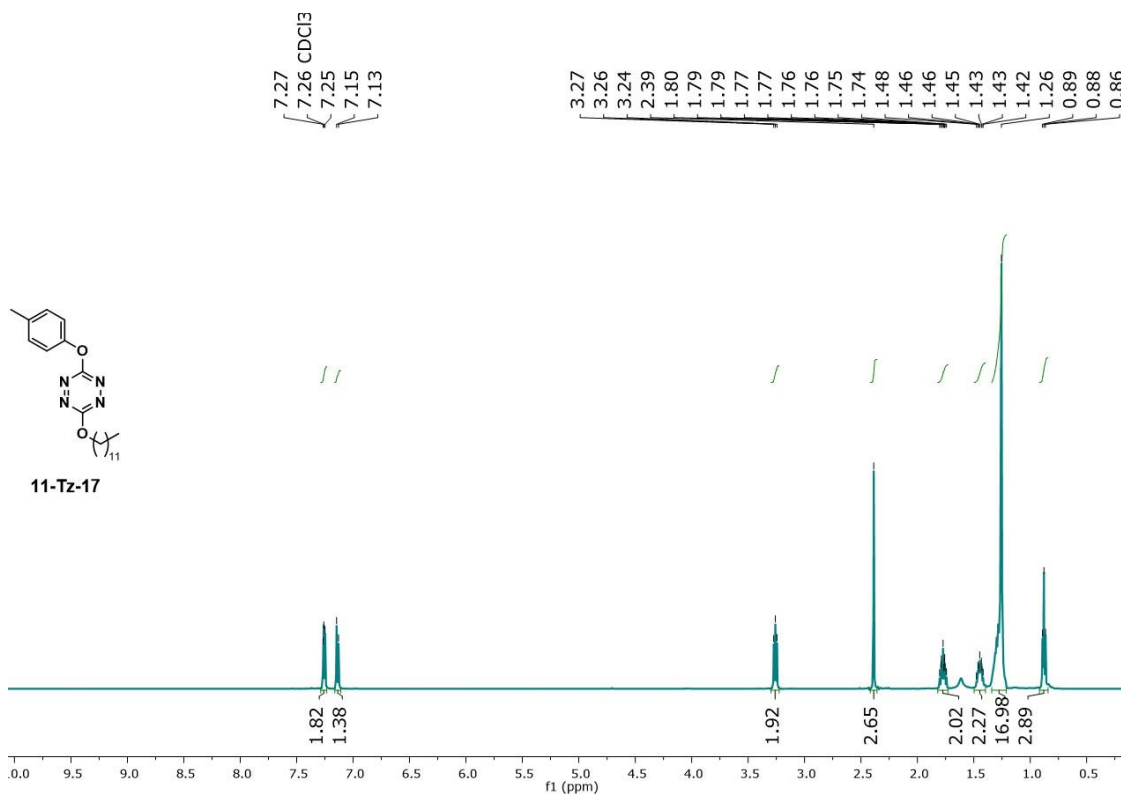


Figura 160. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 11-Tz-17.

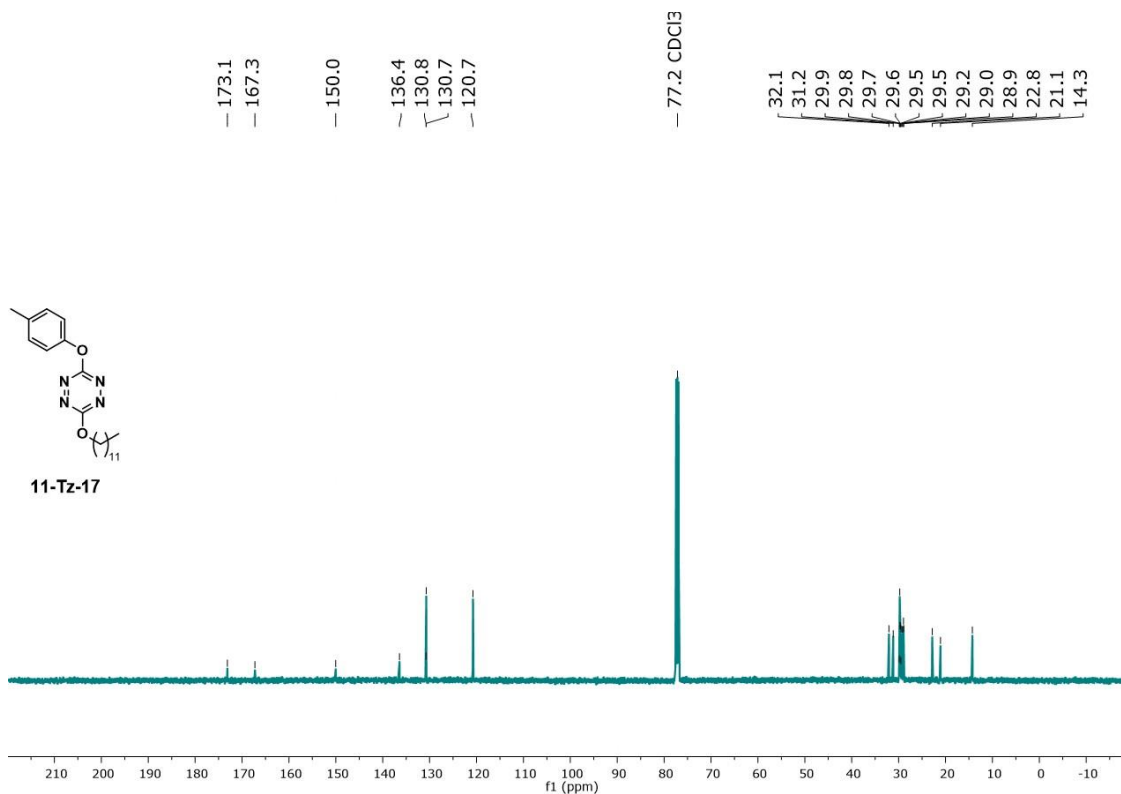


Figura 161. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 11-Tz-17.

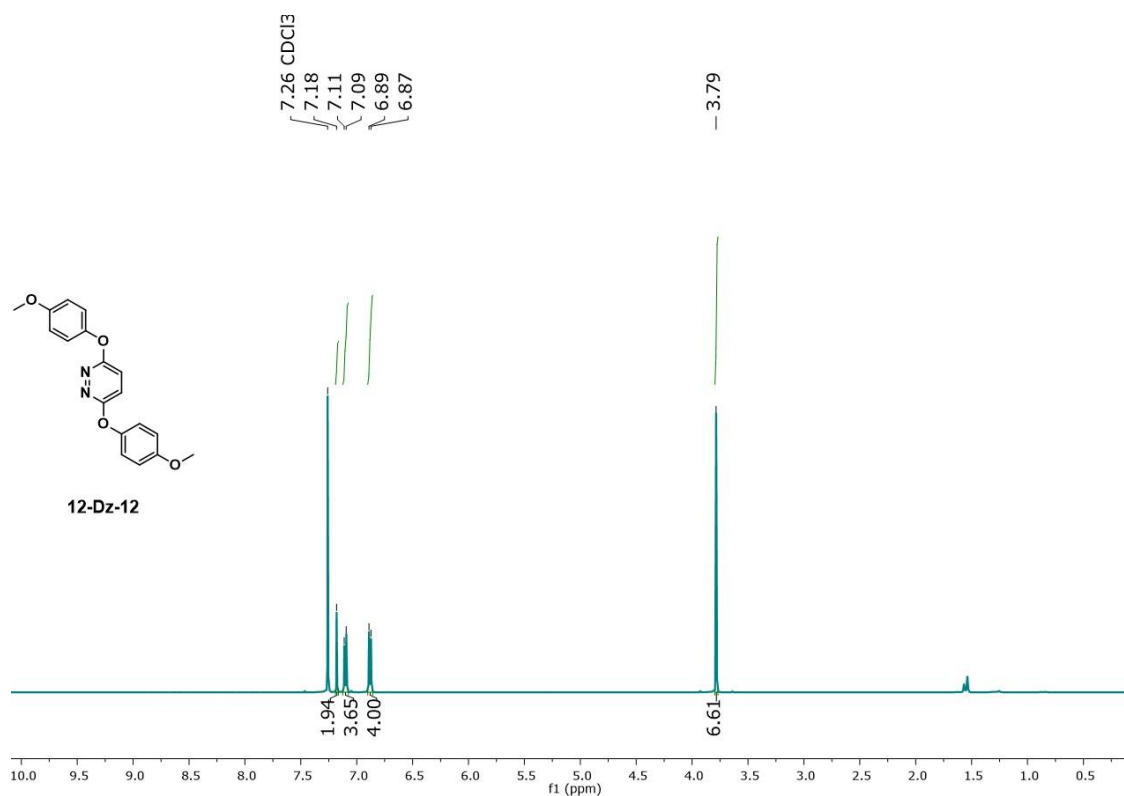


Figura 162. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 12-Dz-12.

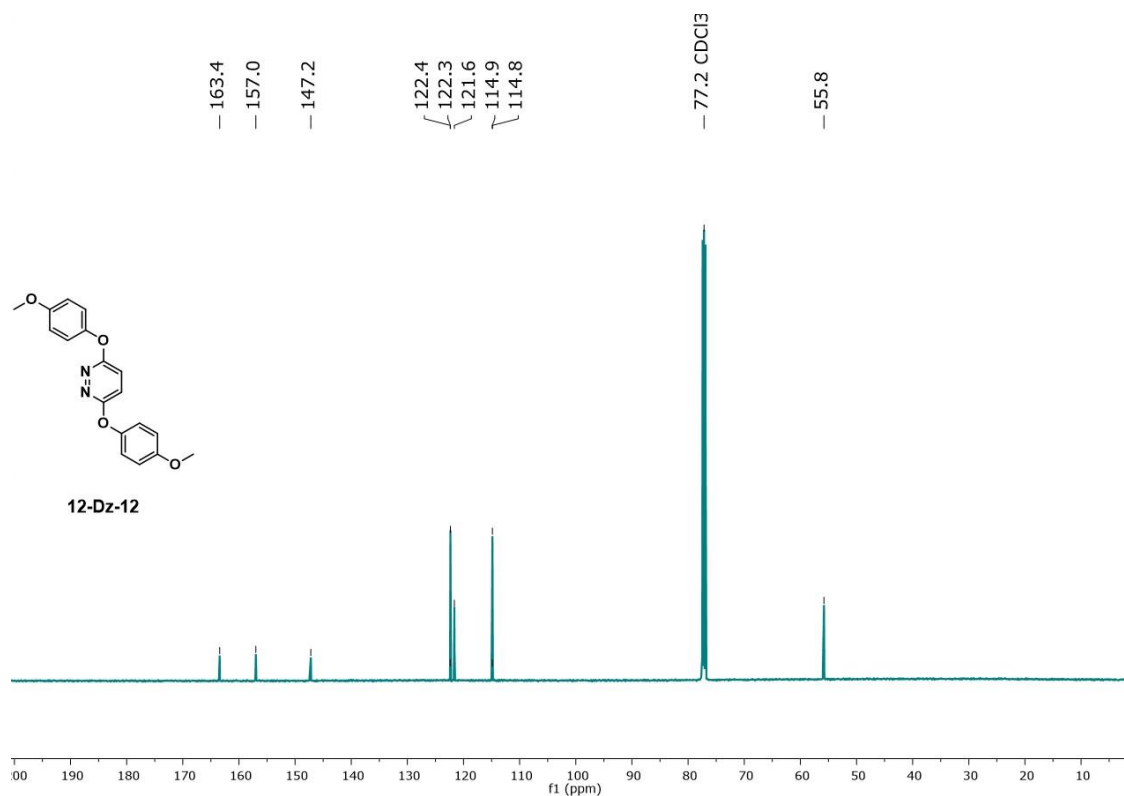


Figura 163. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 12-Dz-12.

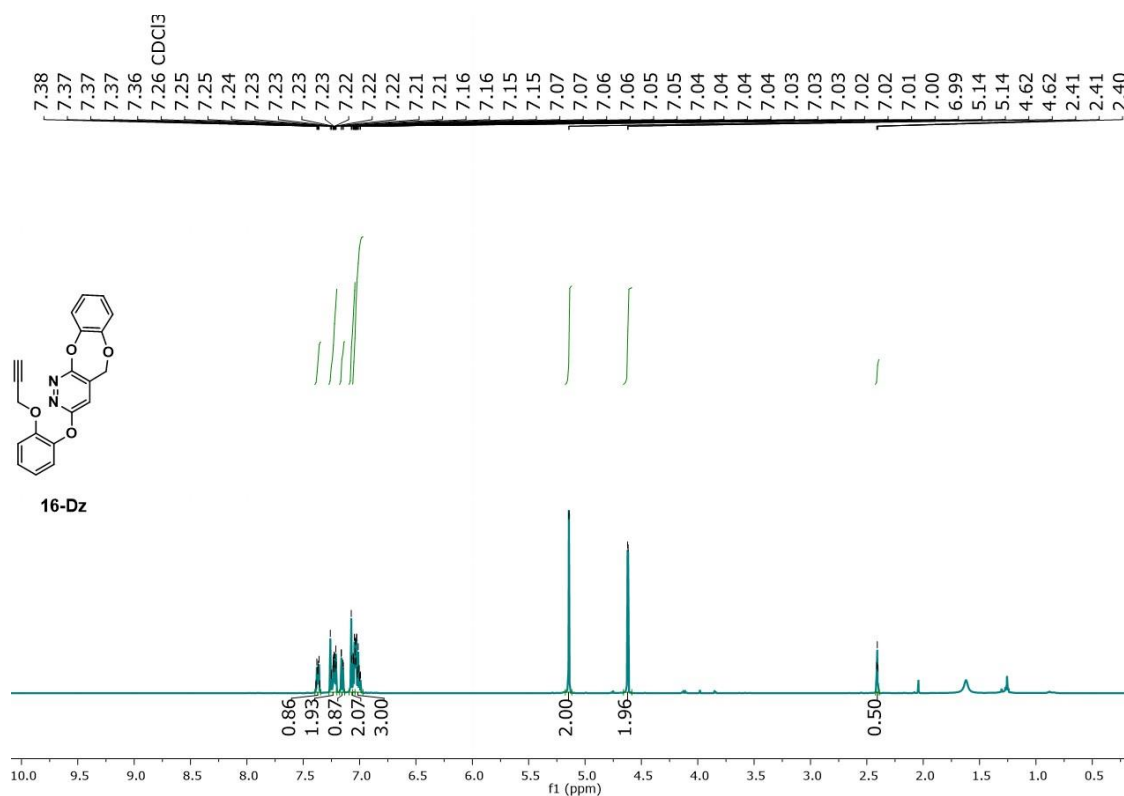


Figura 164. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de 16-Dz.

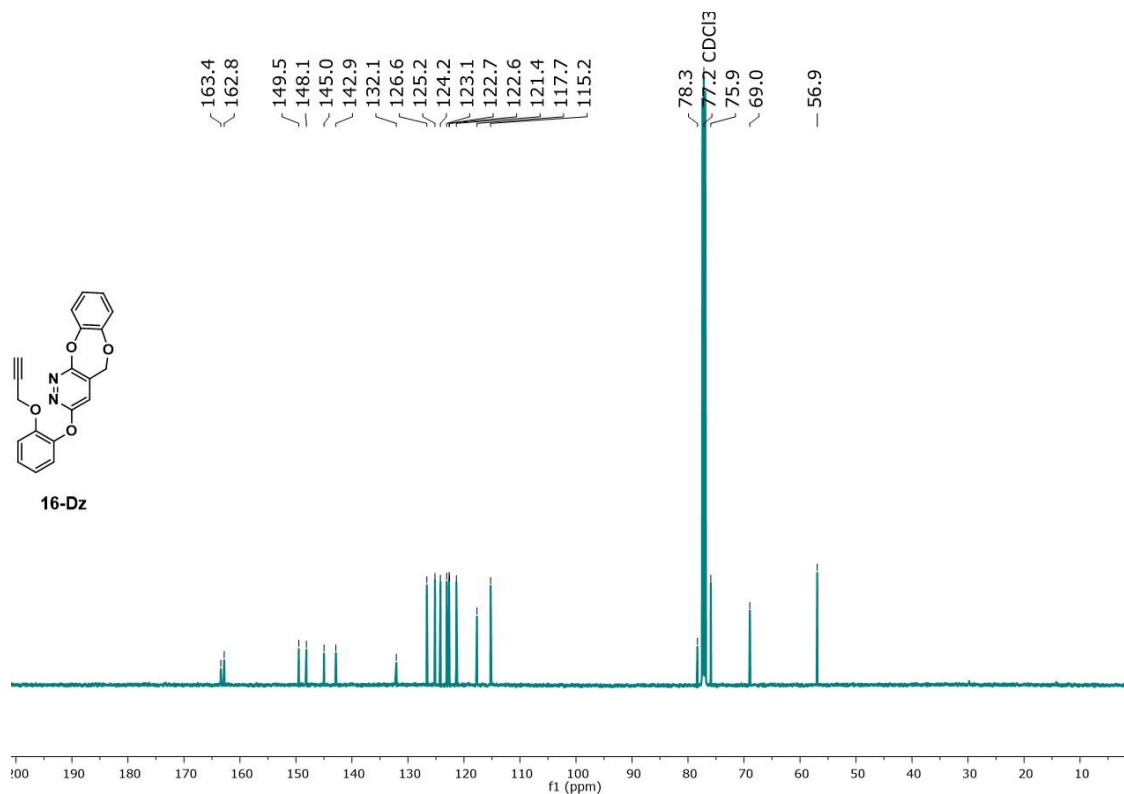


Figura 165. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de 16-Dz.

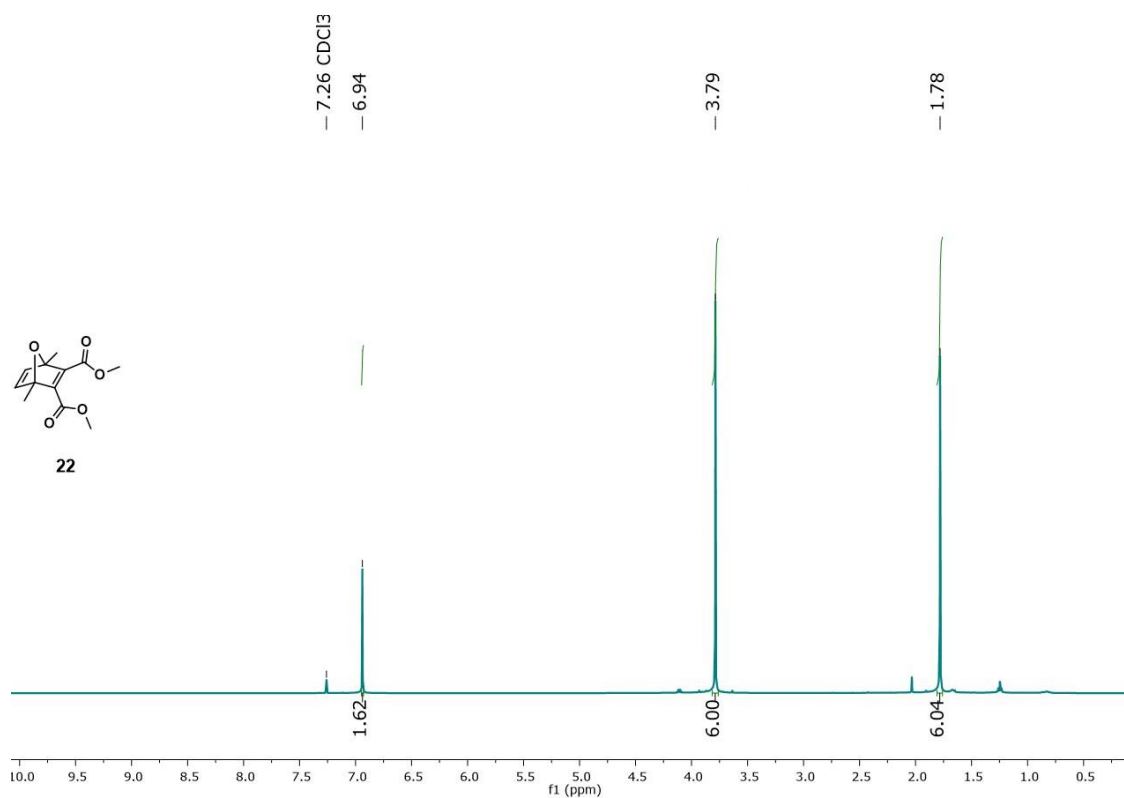


Figura 166. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de 22.

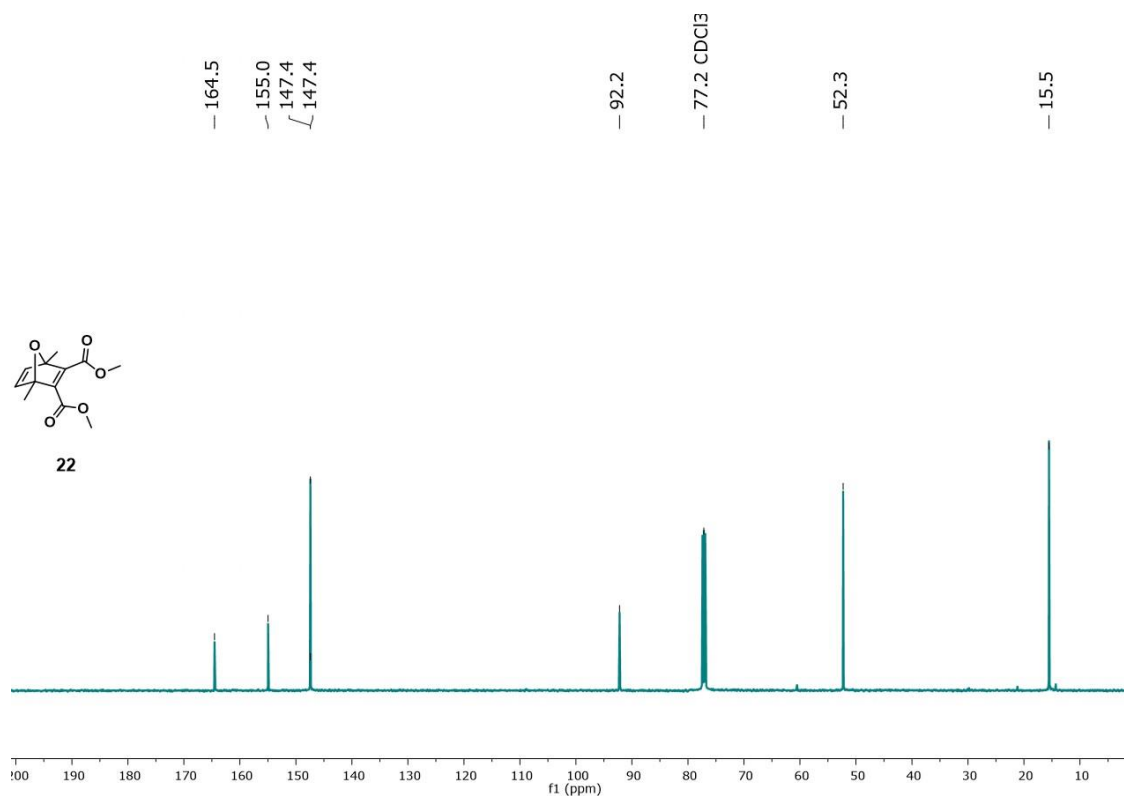


Figura 167. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de 22.

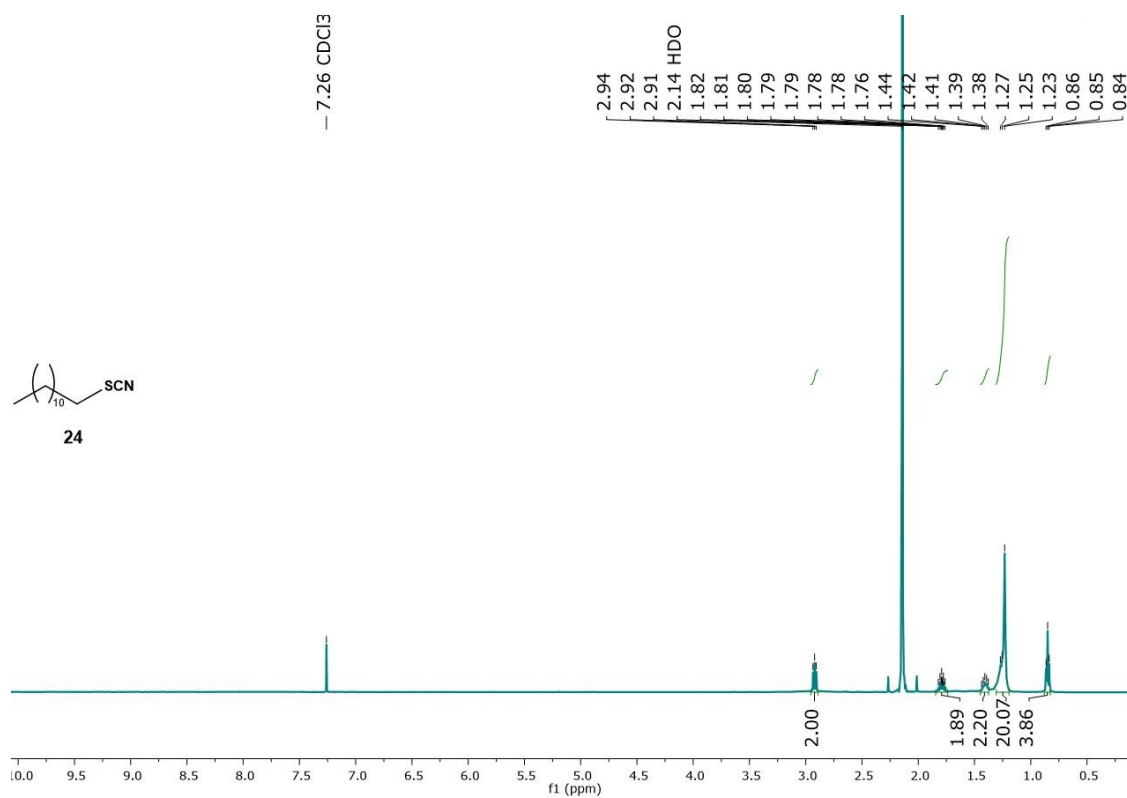


Figura 168. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de **24**.

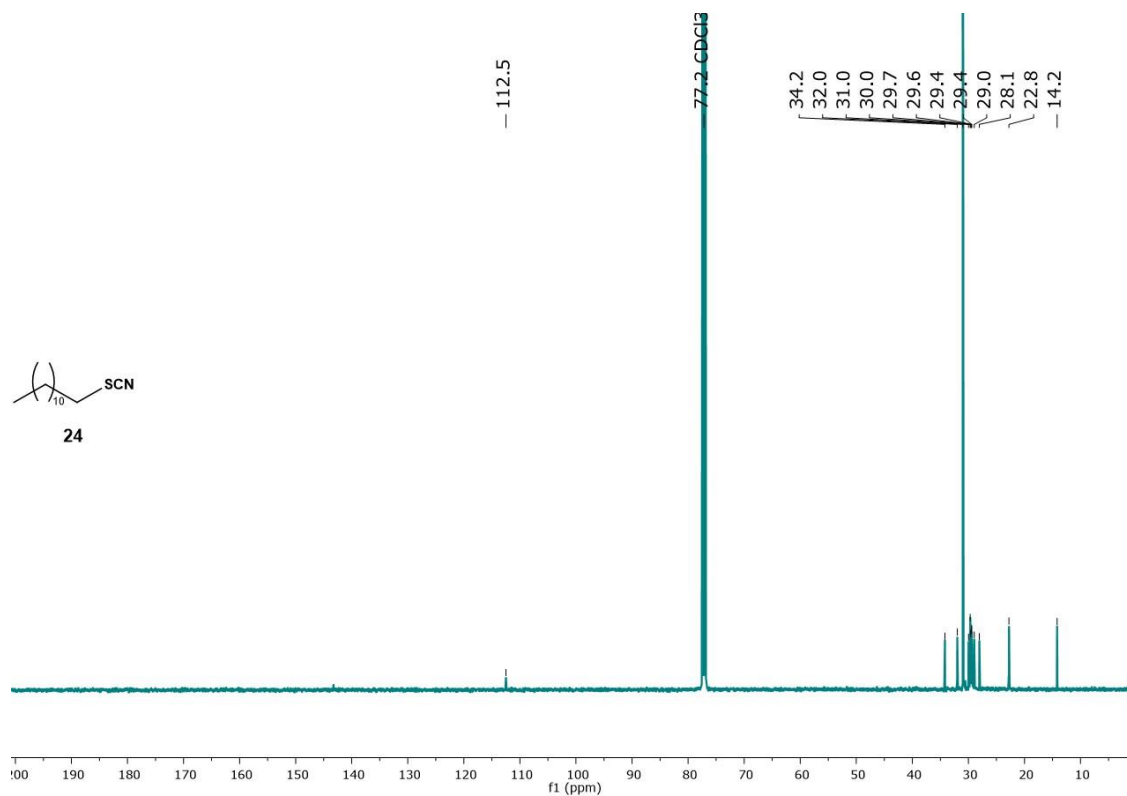


Figura 169. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de **24**.

6.3. Espectros capítulo 4

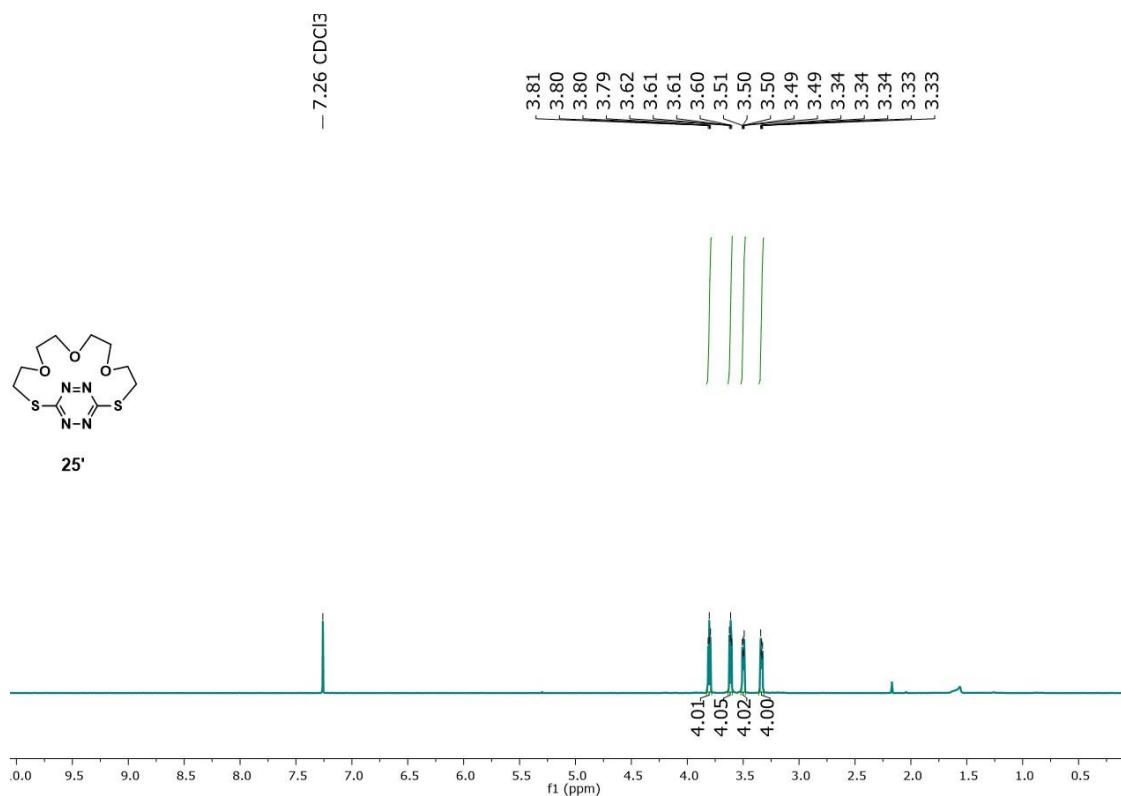


Figura 170. Espectro $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **25'**.

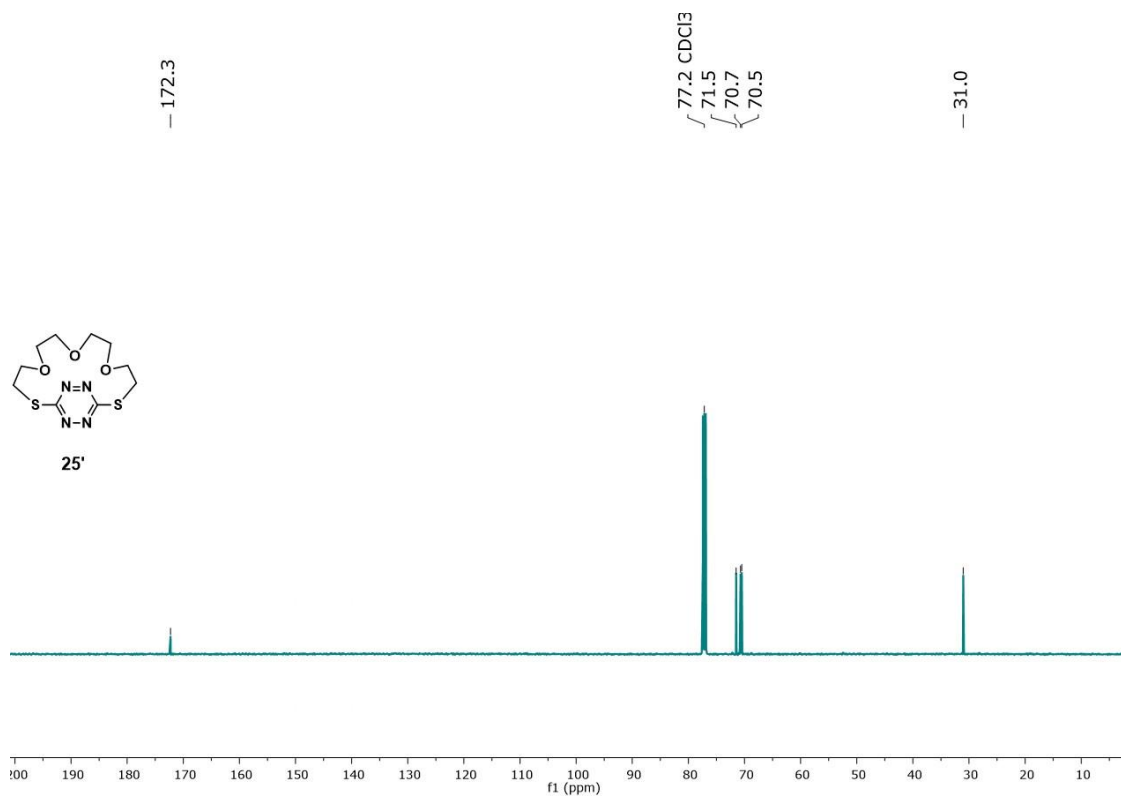


Figura 171. Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **25'**.

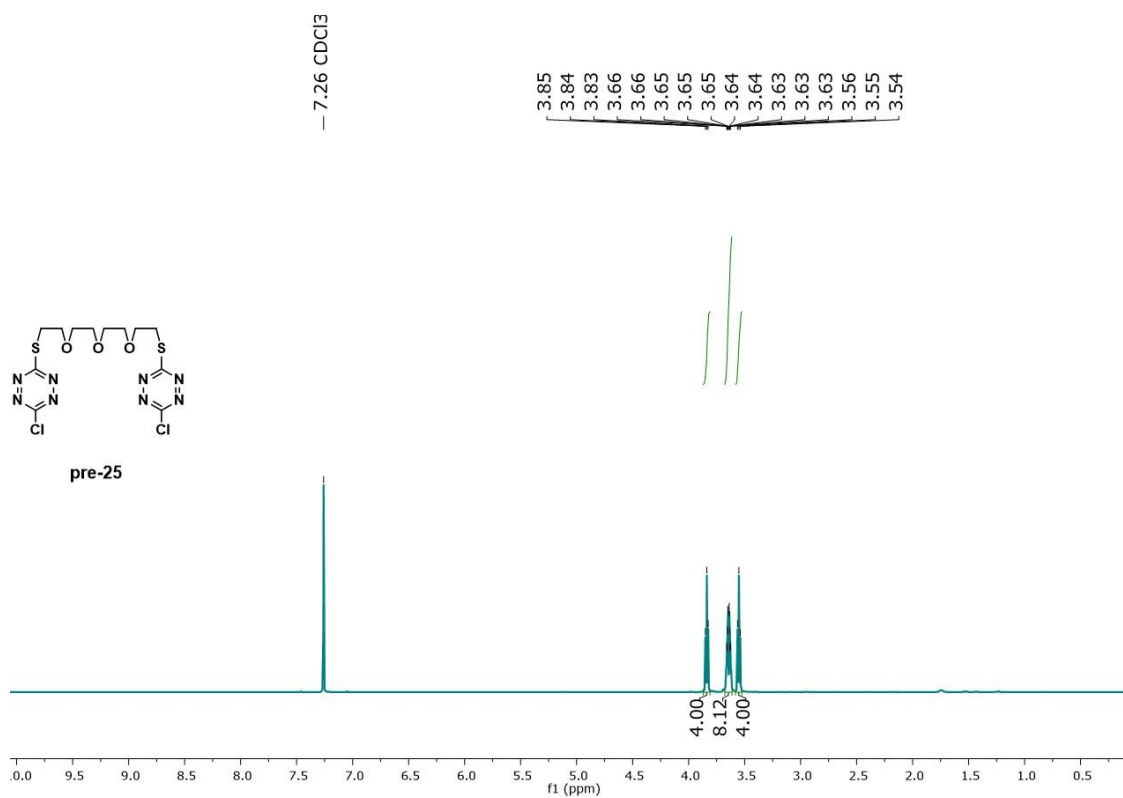


Figura 172. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de **pre-25**.

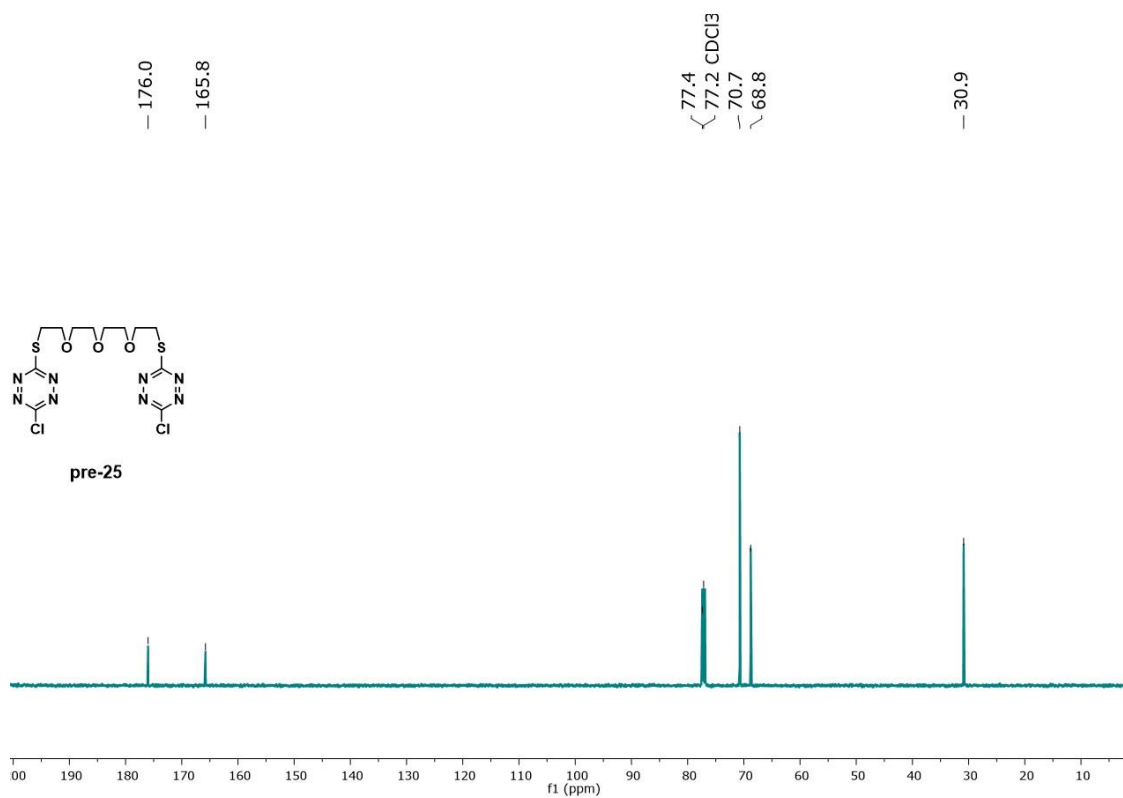


Figura 173. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de **pre-25**.

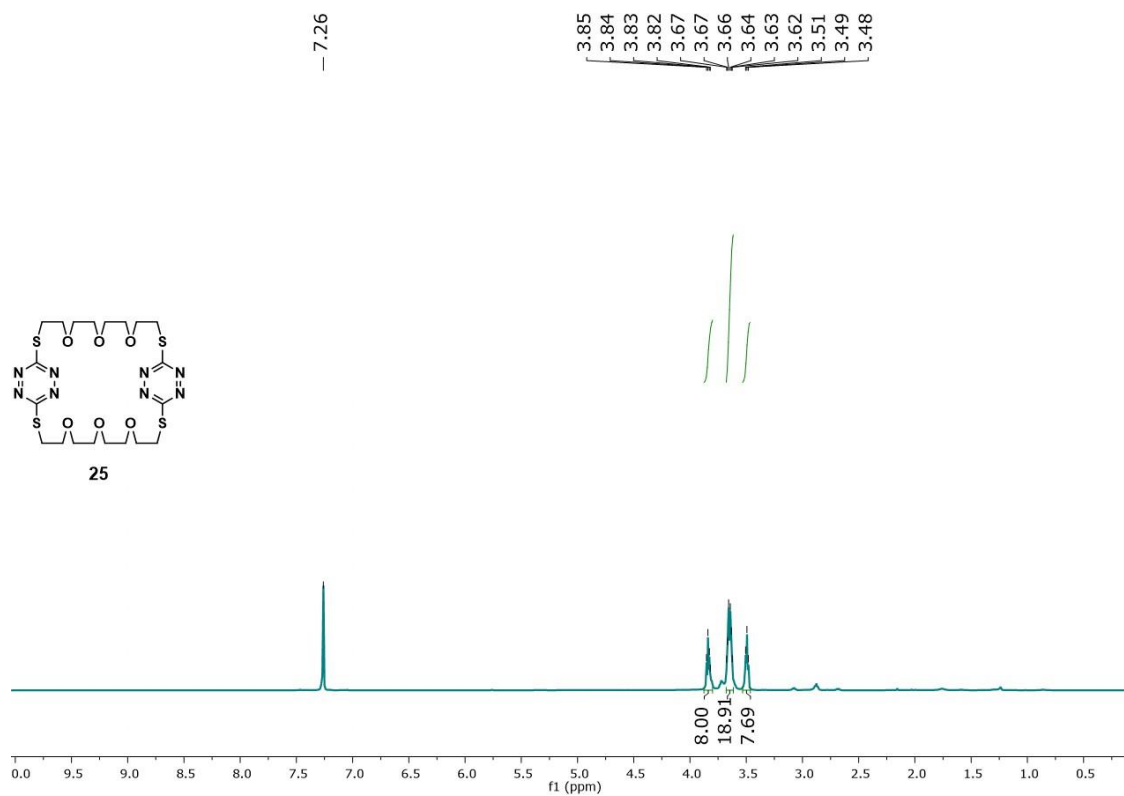


Figura 174. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃, 298 K) de **25**.

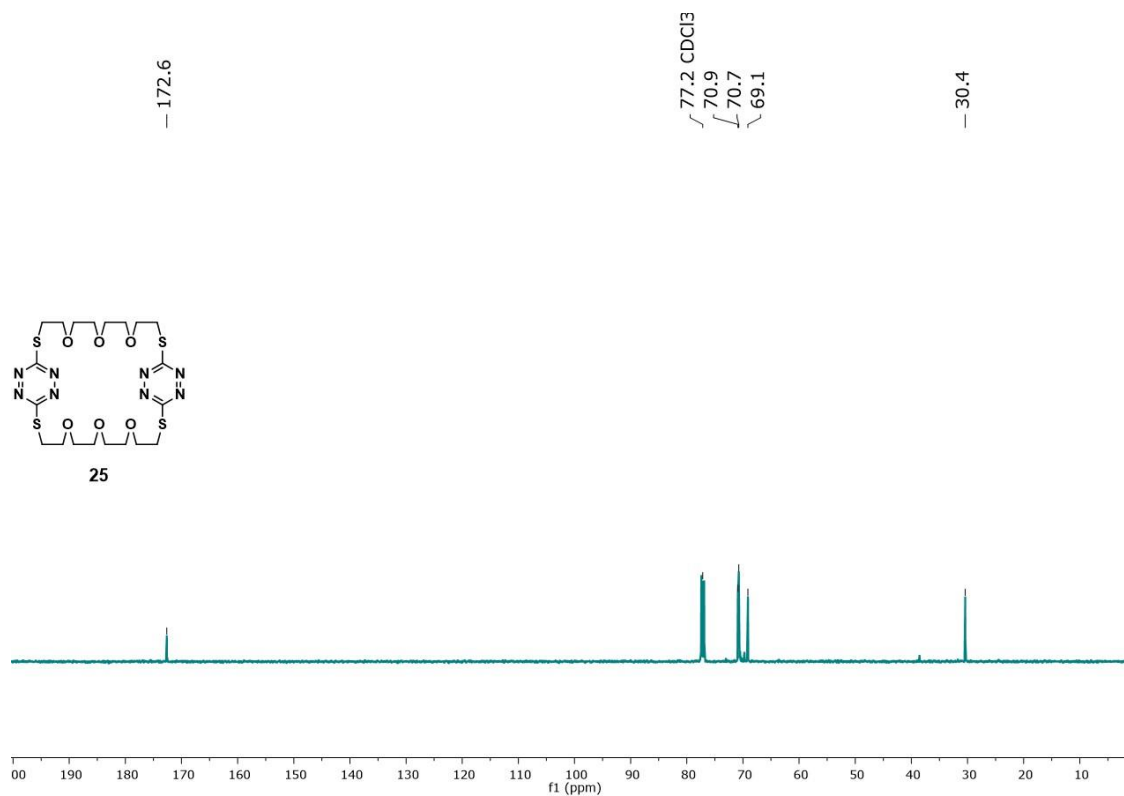


Figura 175. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de **25**.

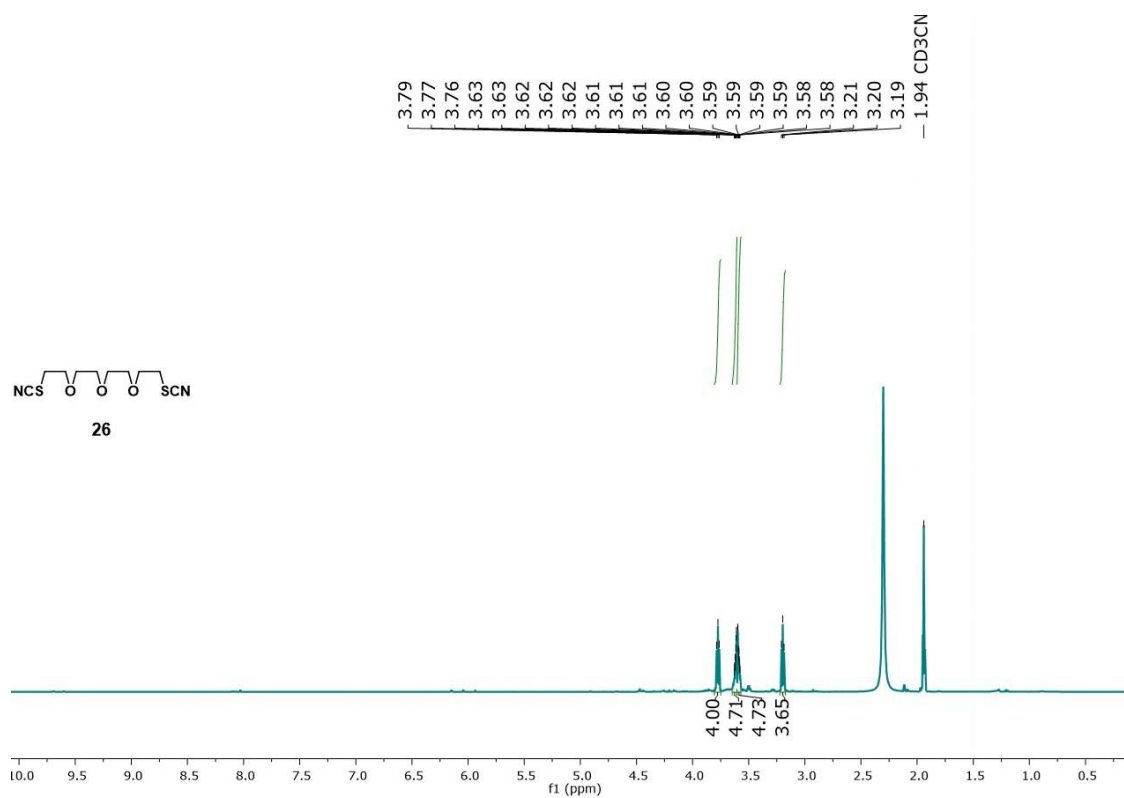


Figura 176. Espectro ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 26.

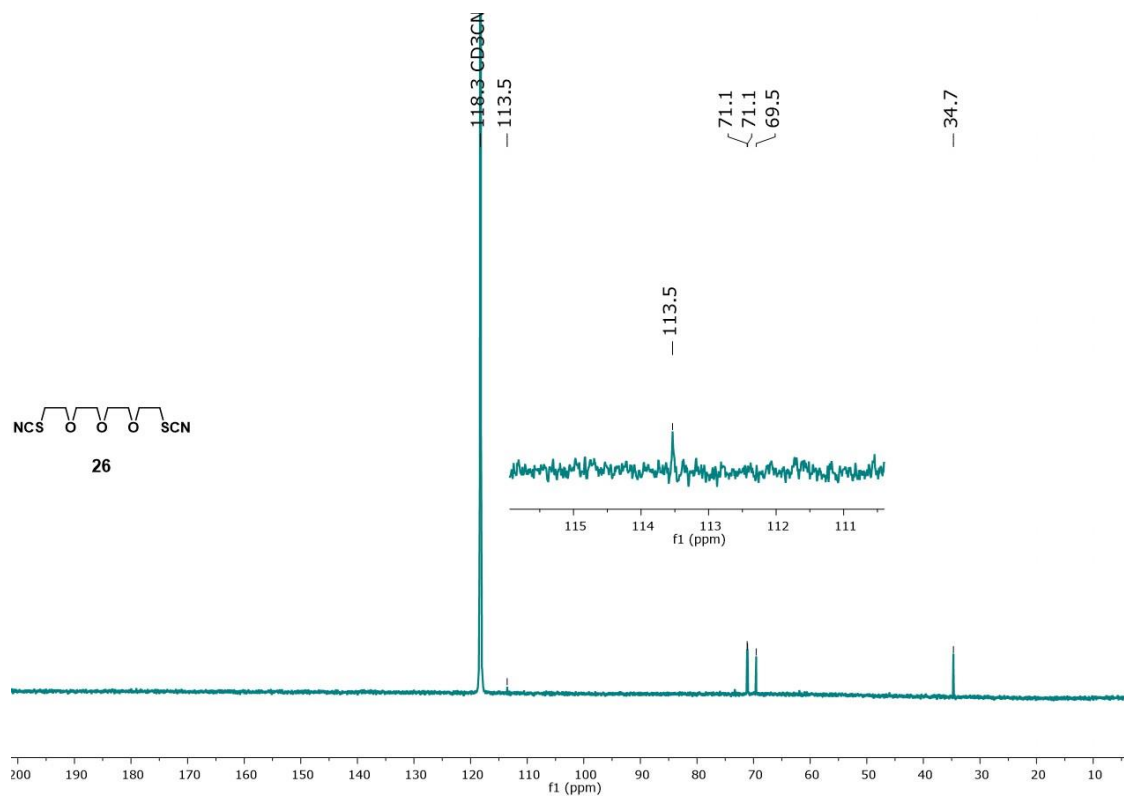


Figura 177. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de 26.

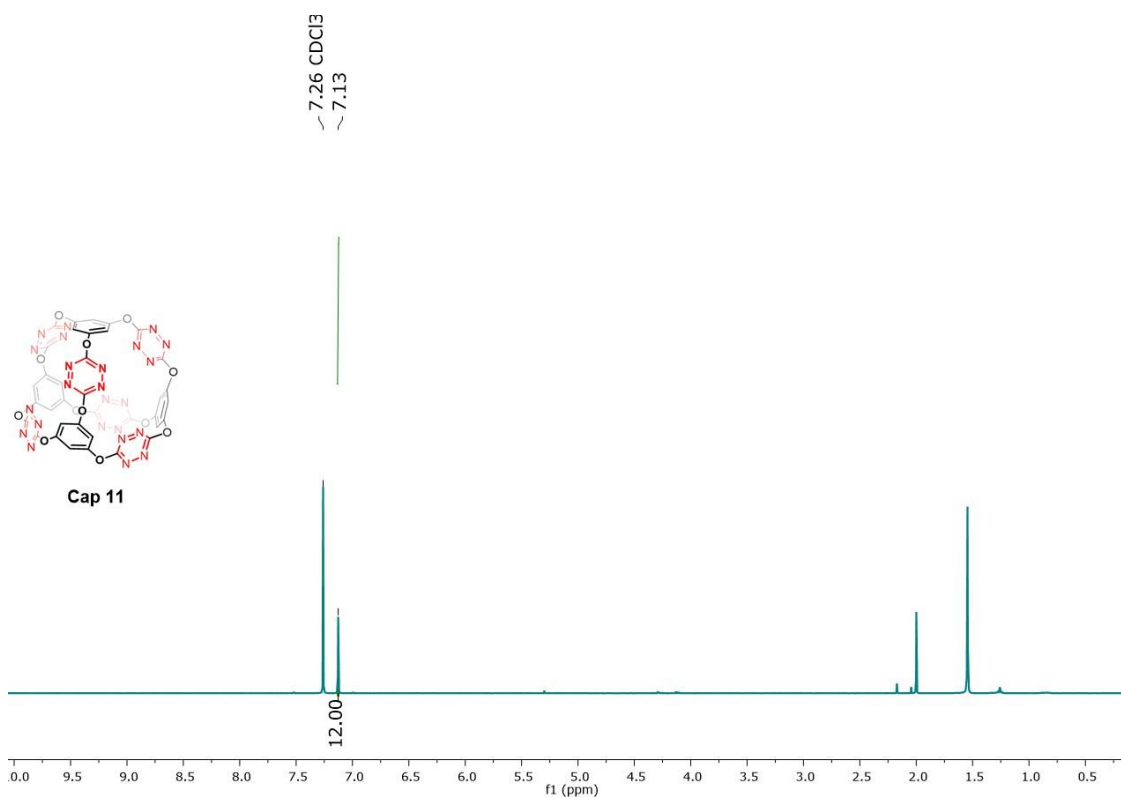


Figura 178. Espectro $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 11**.

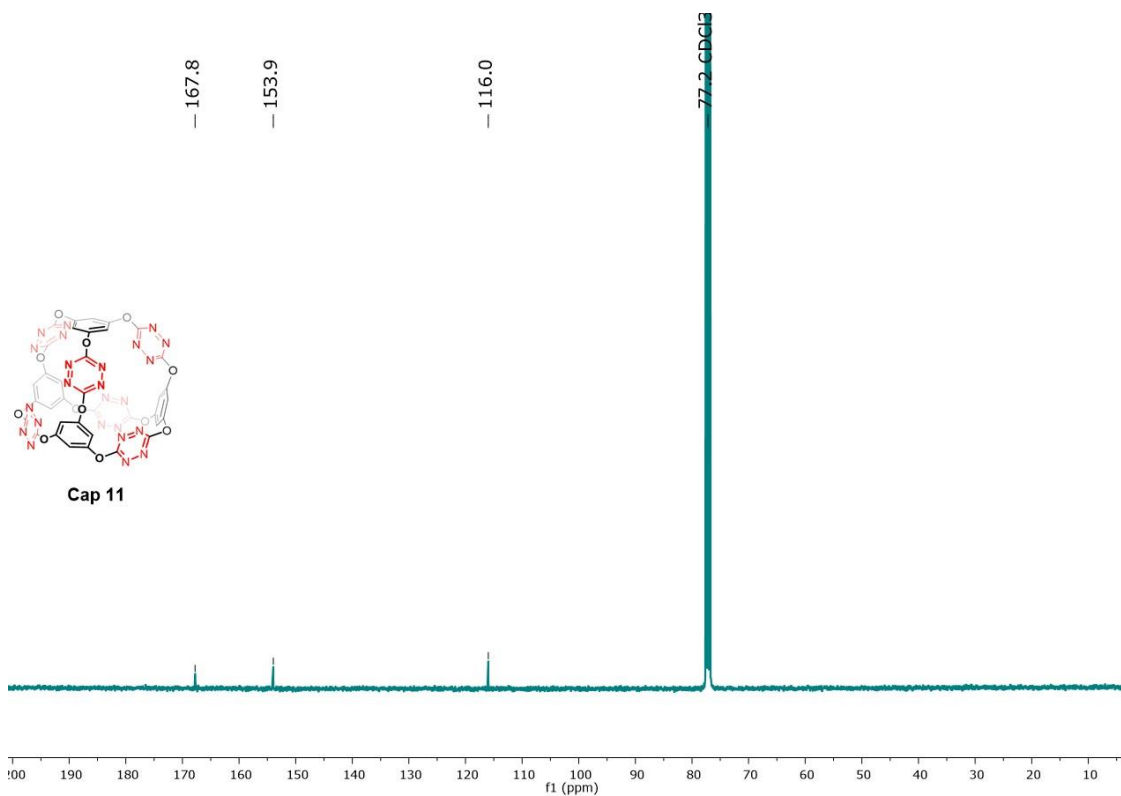


Figura 179. Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 11**.

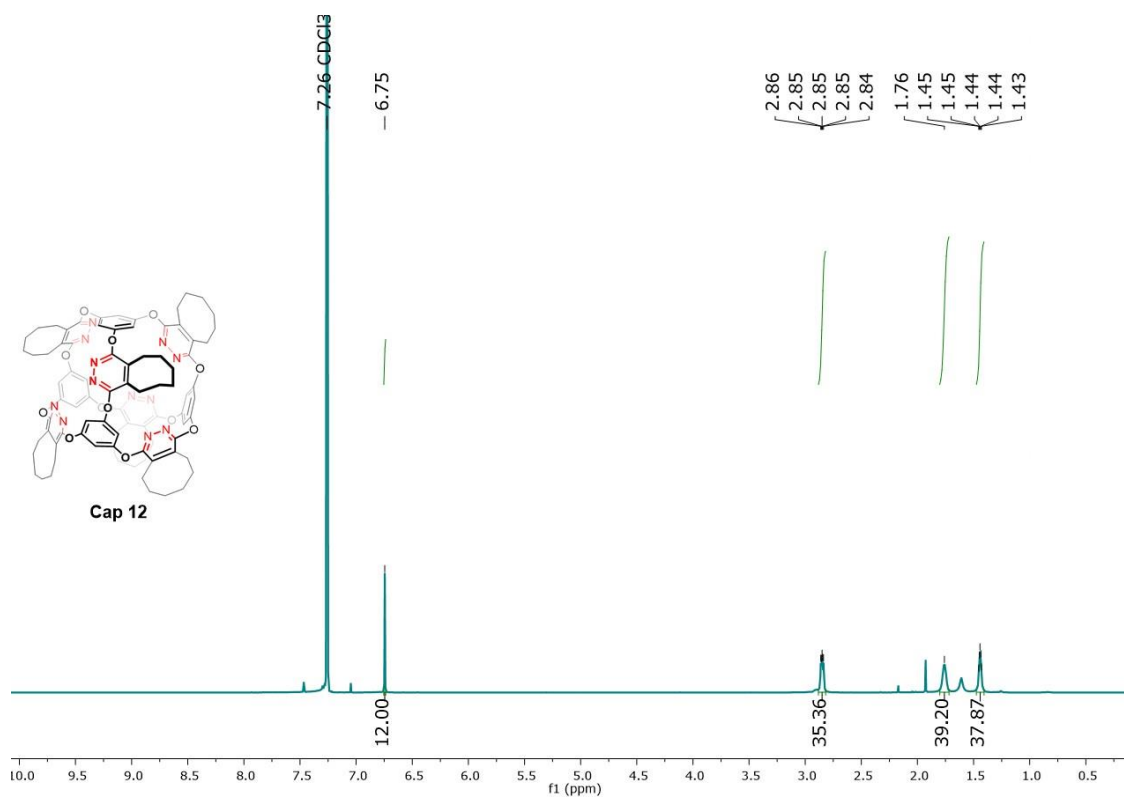


Figura 180. Espectro $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 12**.

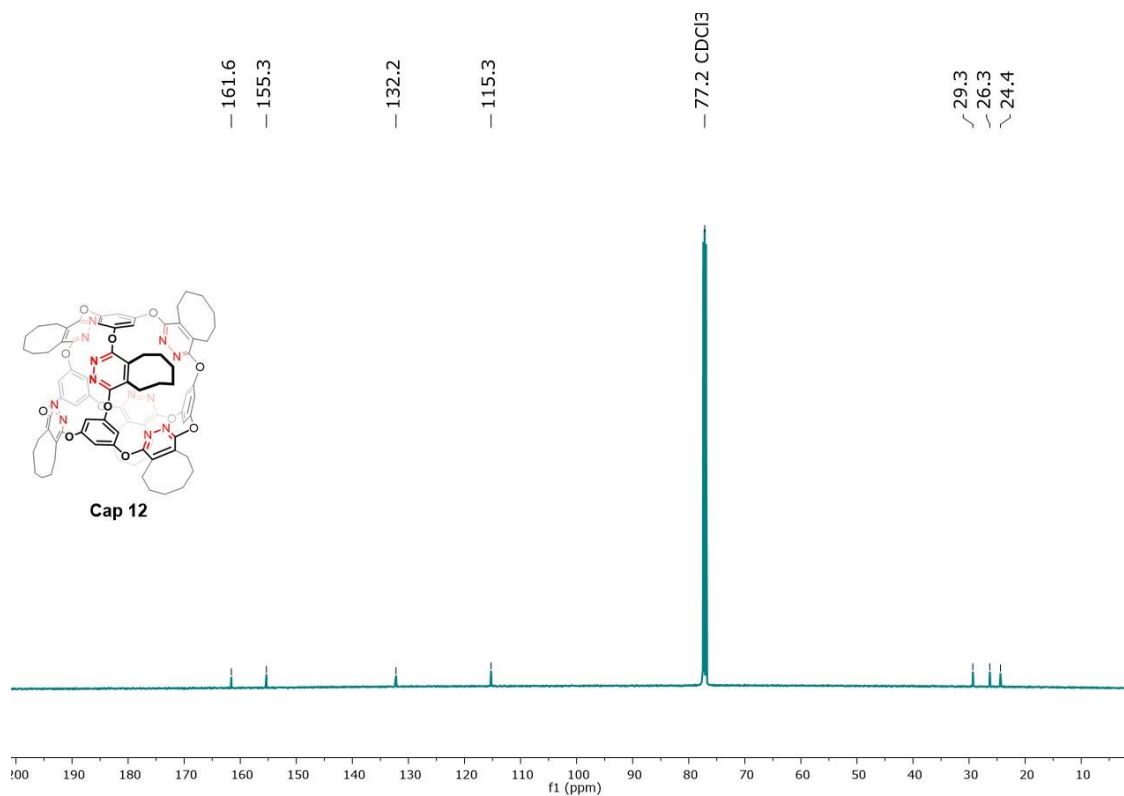


Figura 181. Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **Cap 12**.

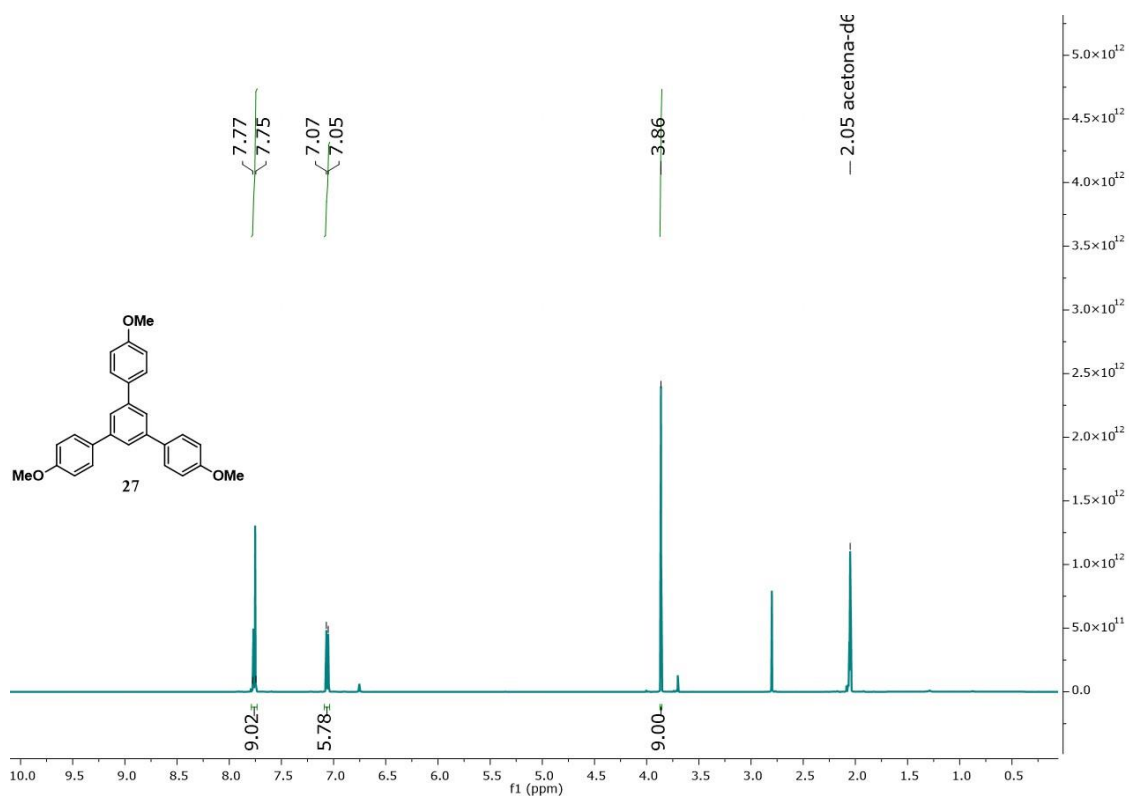


Figura 182. Espectro ¹H-RMN (500 MHz, acetona-d₆, 298 K) de 27.

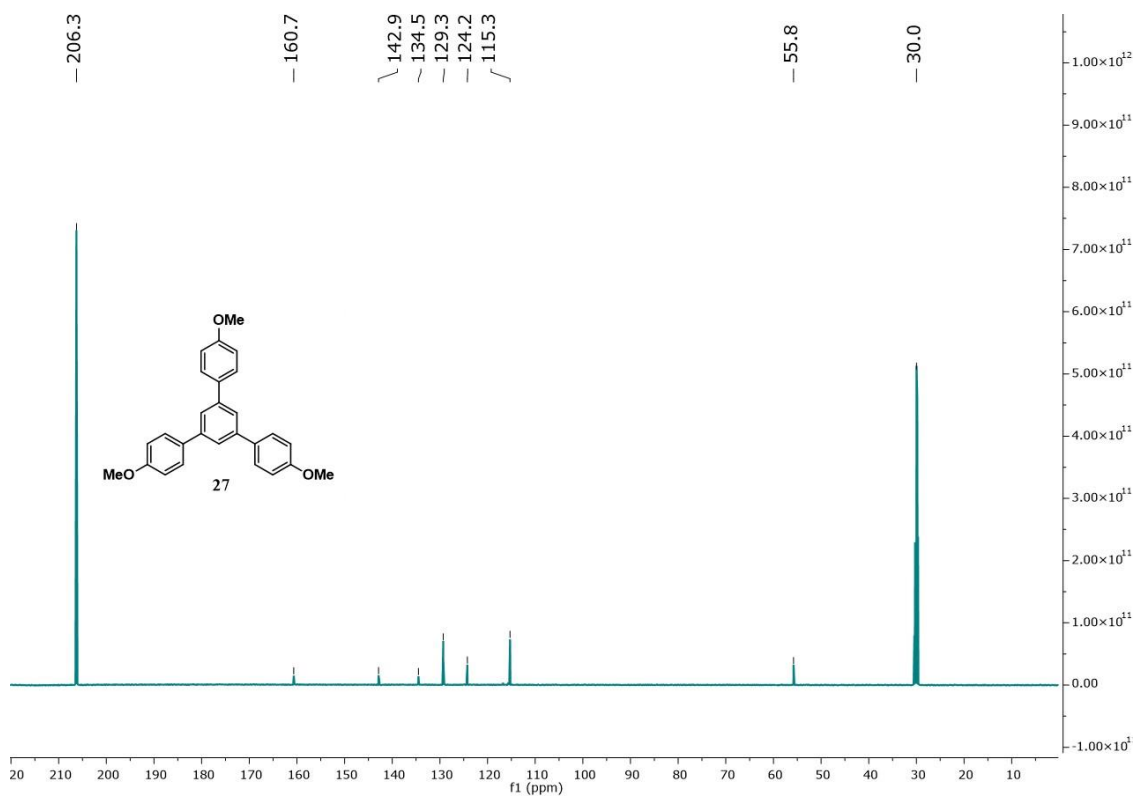


Figura 183. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, acetona-d₆, 298 K) de 27.

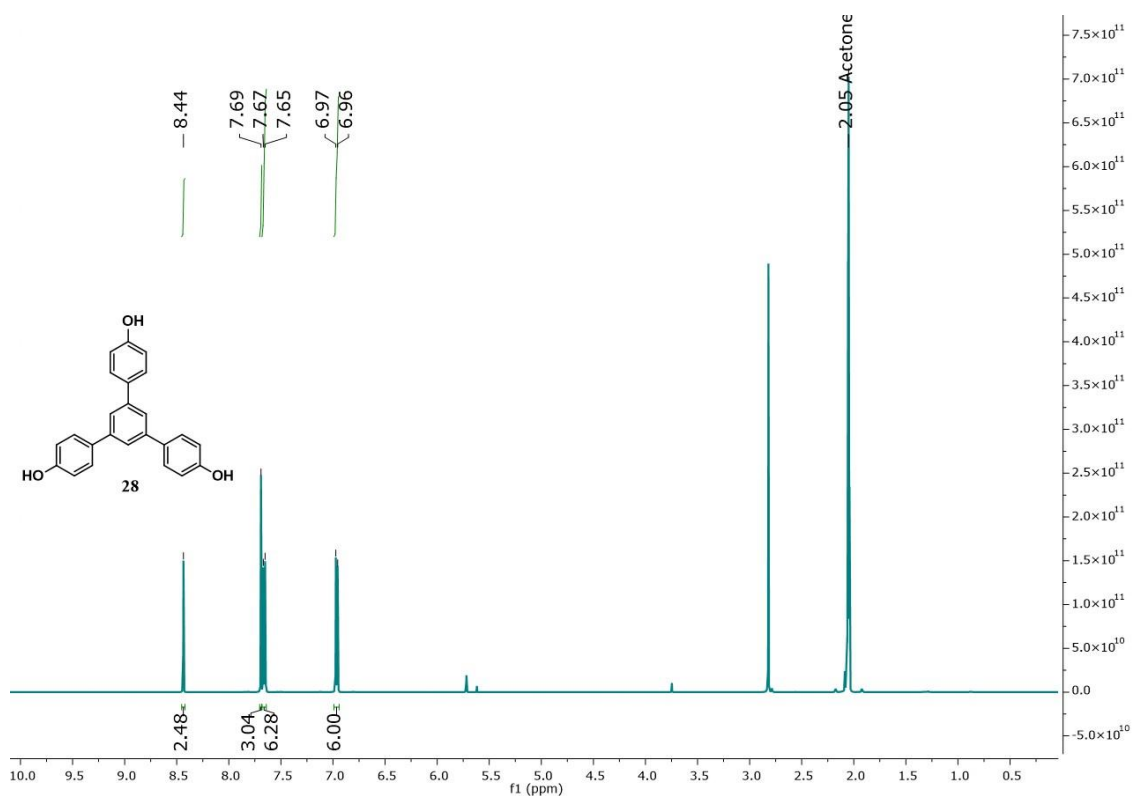


Figura 184. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, acetona- d_6 , 298 K) de **28**.

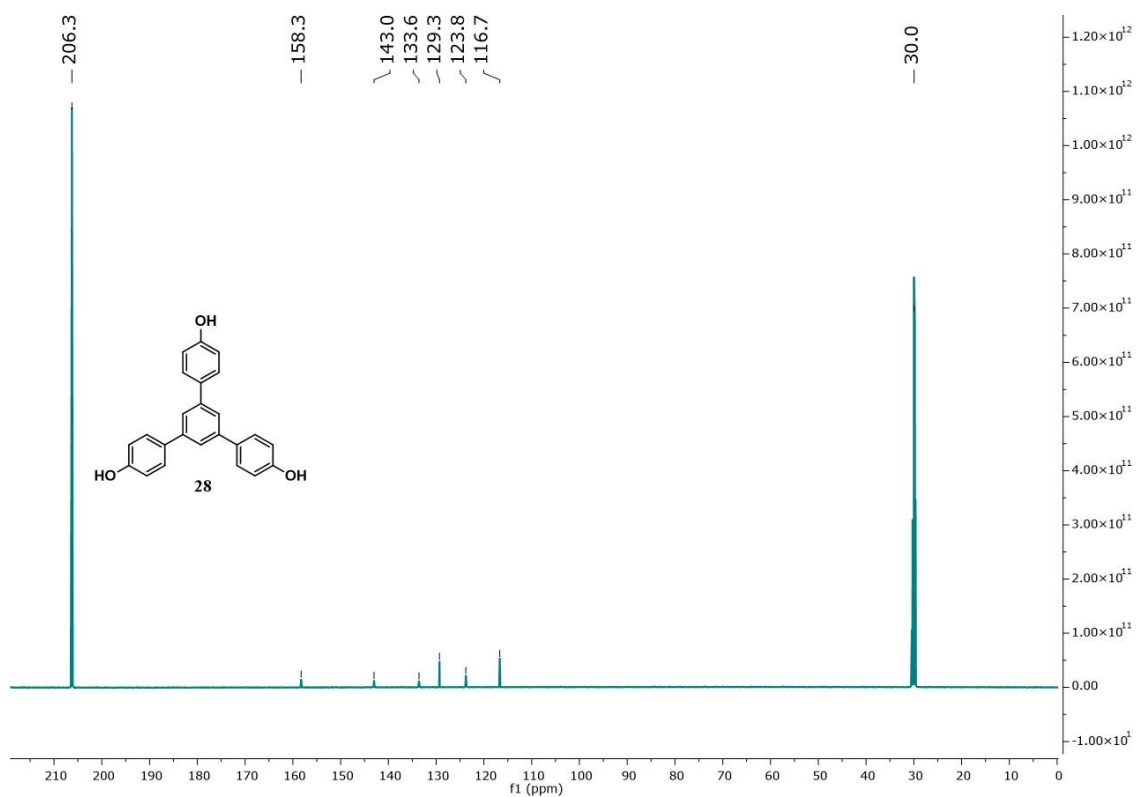


Figura 185. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, acetona- d_6 , 298 K) de **28**.

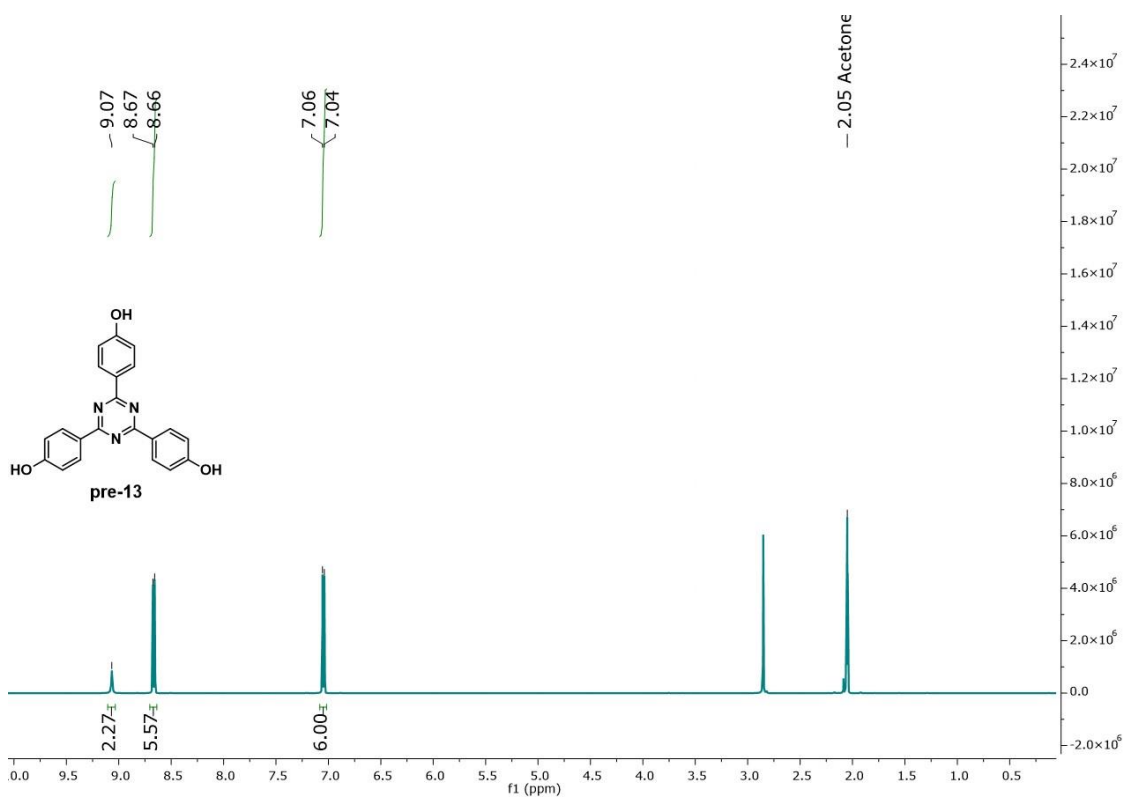


Figura 186. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **pre-13**.

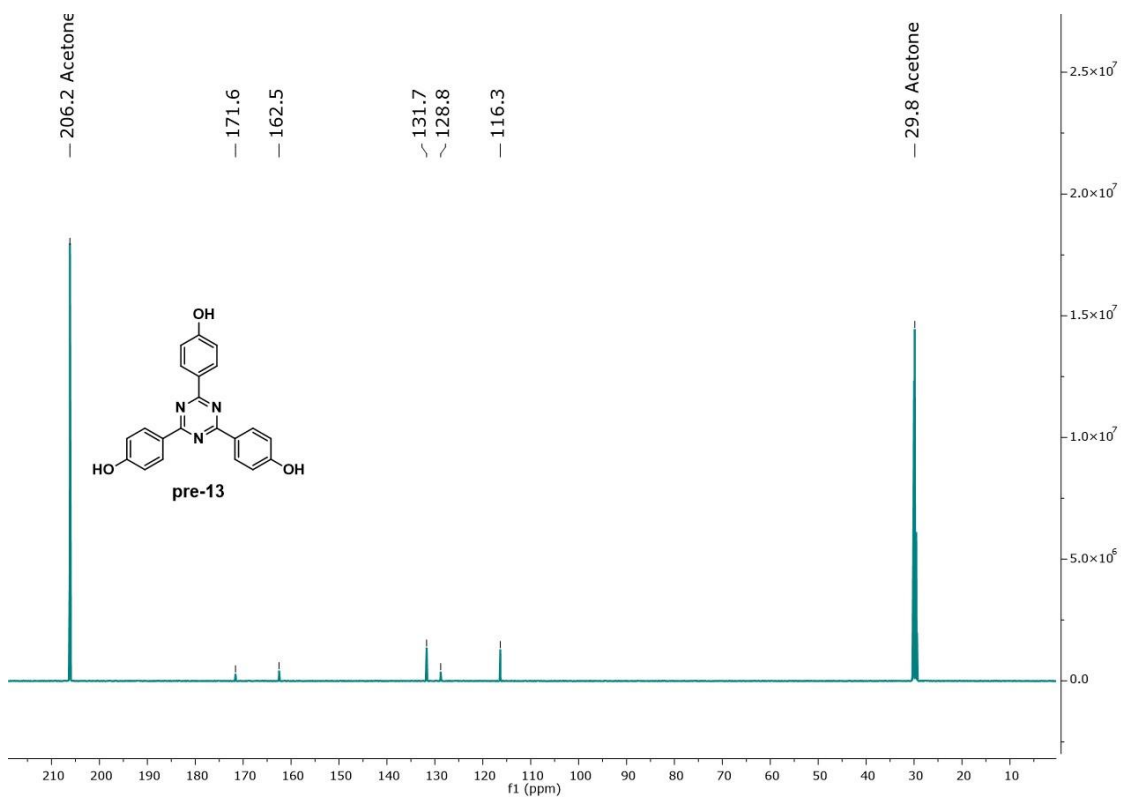


Figura 187. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **pre-13**.

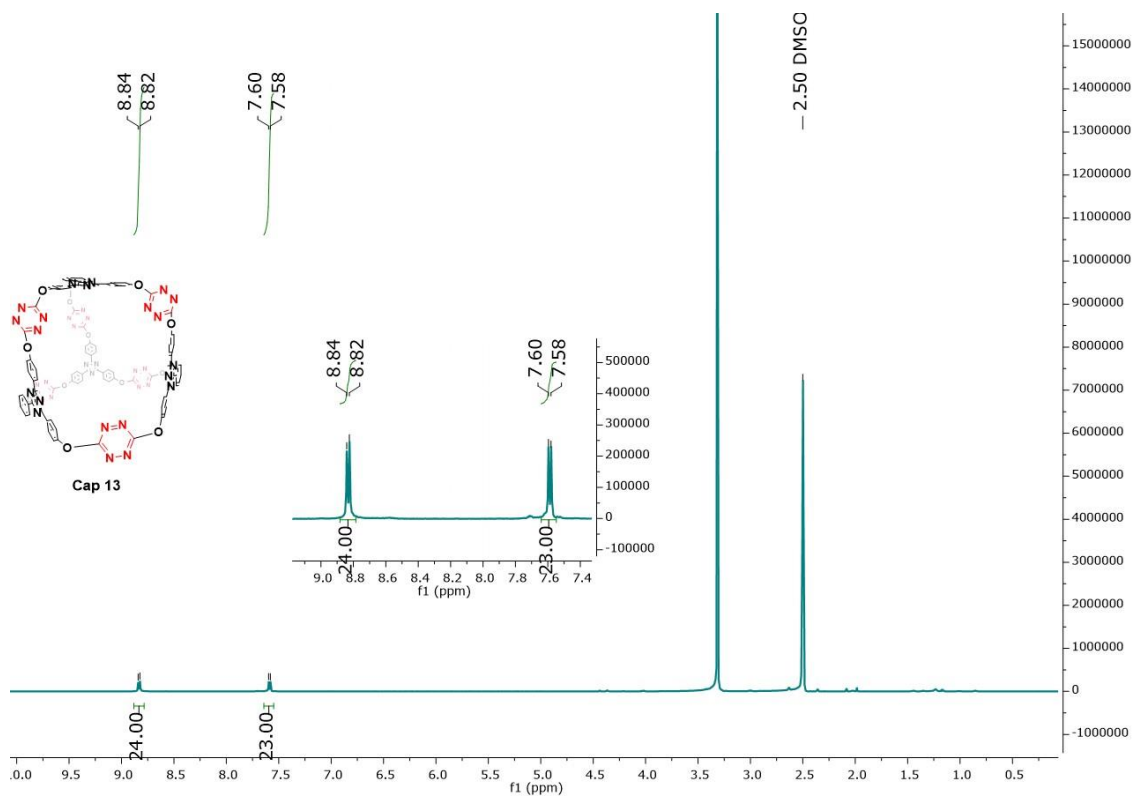


Figura 188. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de Cap 13.

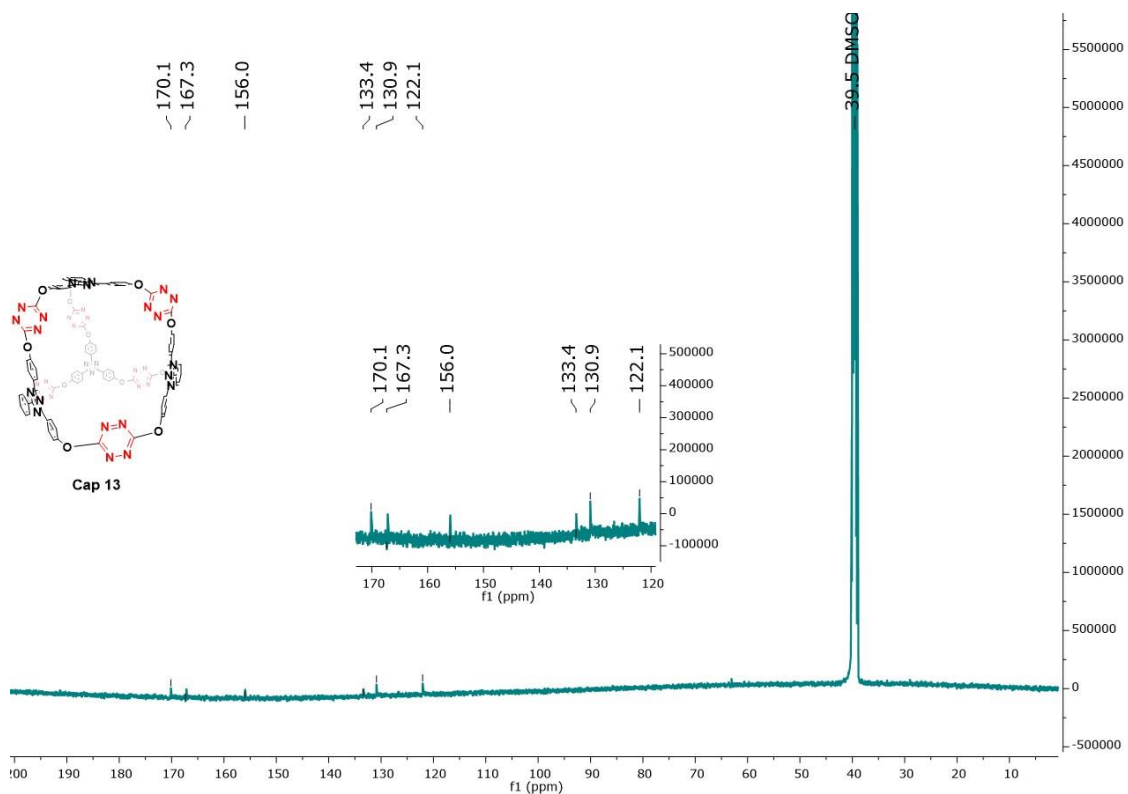


Figura 189. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de Cap 13.

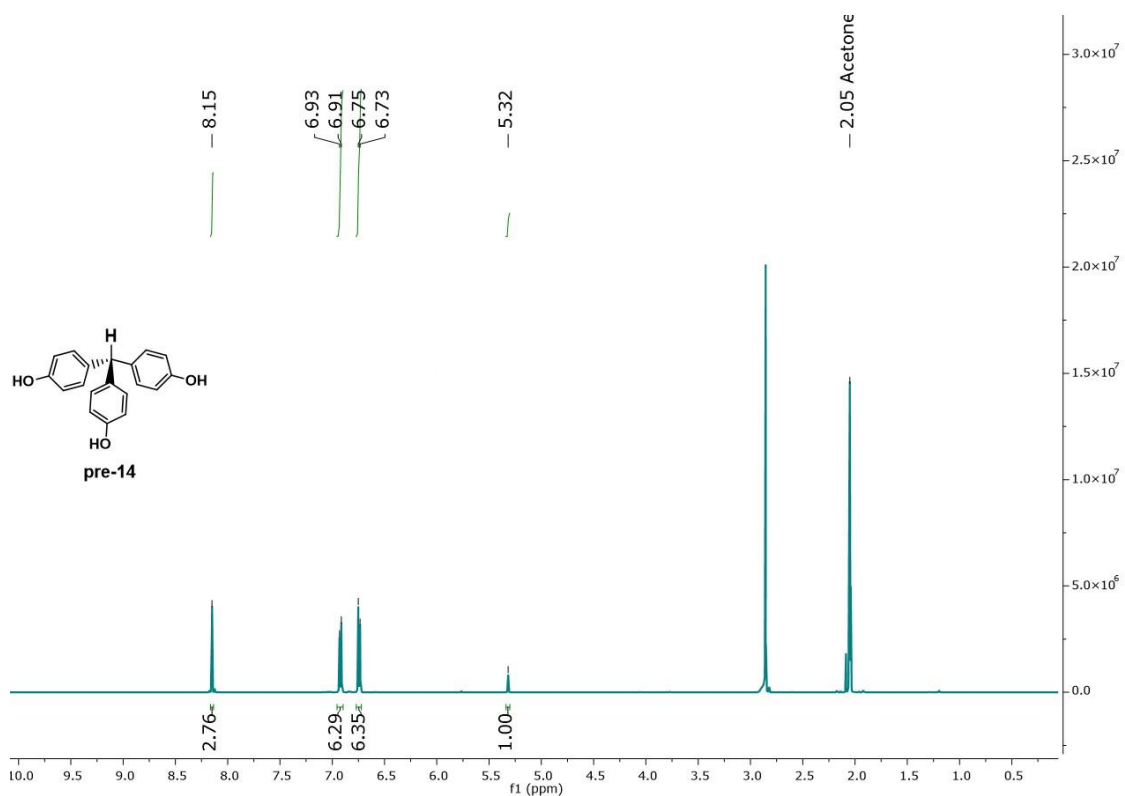


Figura 190. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **pre-14**.

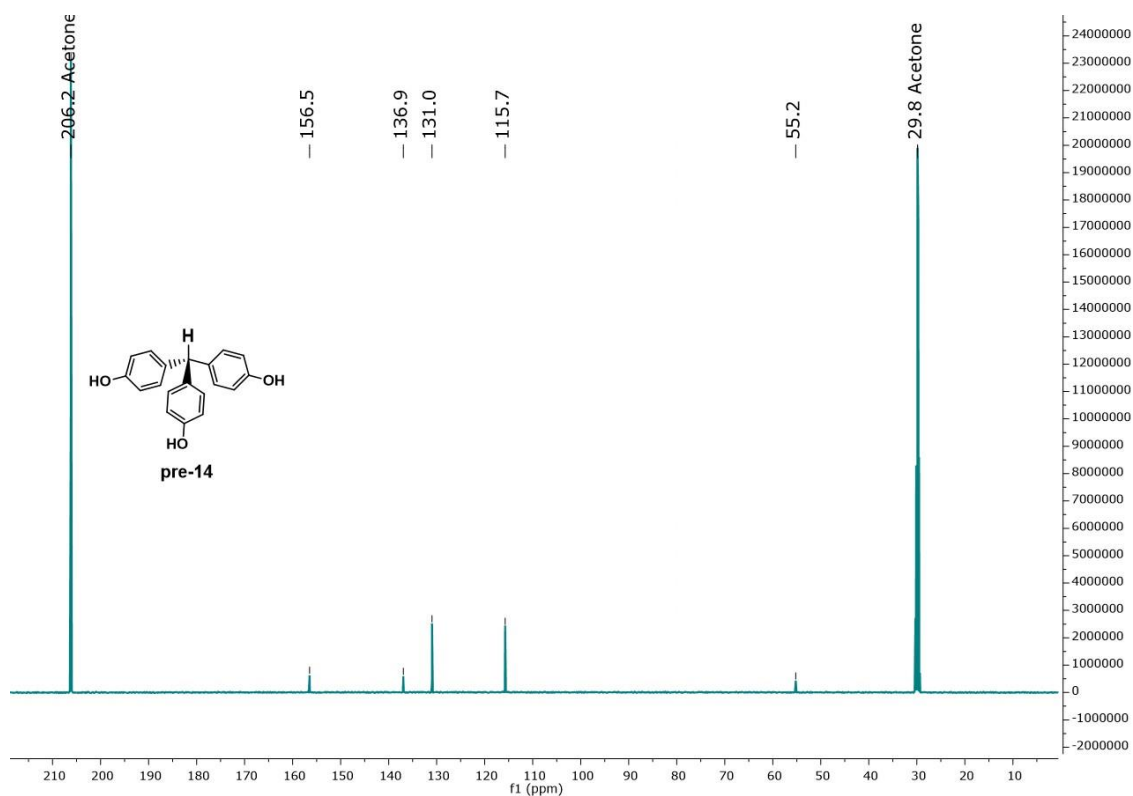


Figura 191. Espectro ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , 298 K) de **pre-14**.

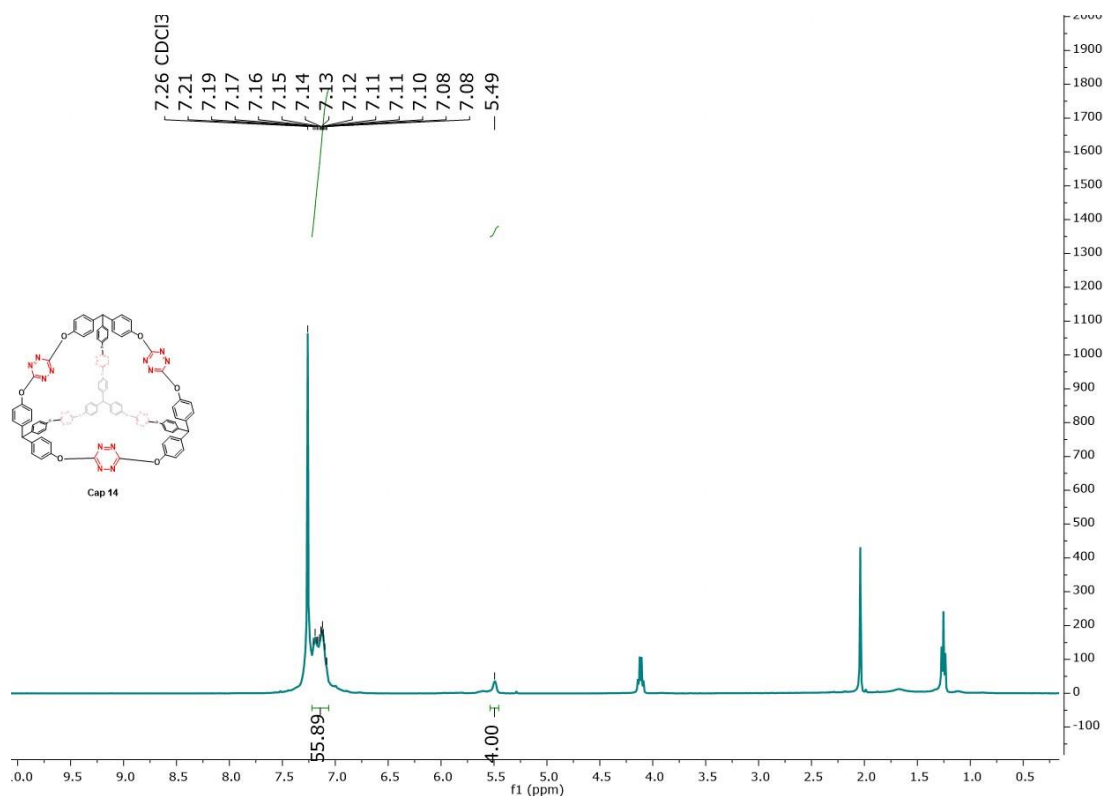


Figura 192. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de Cap 14.

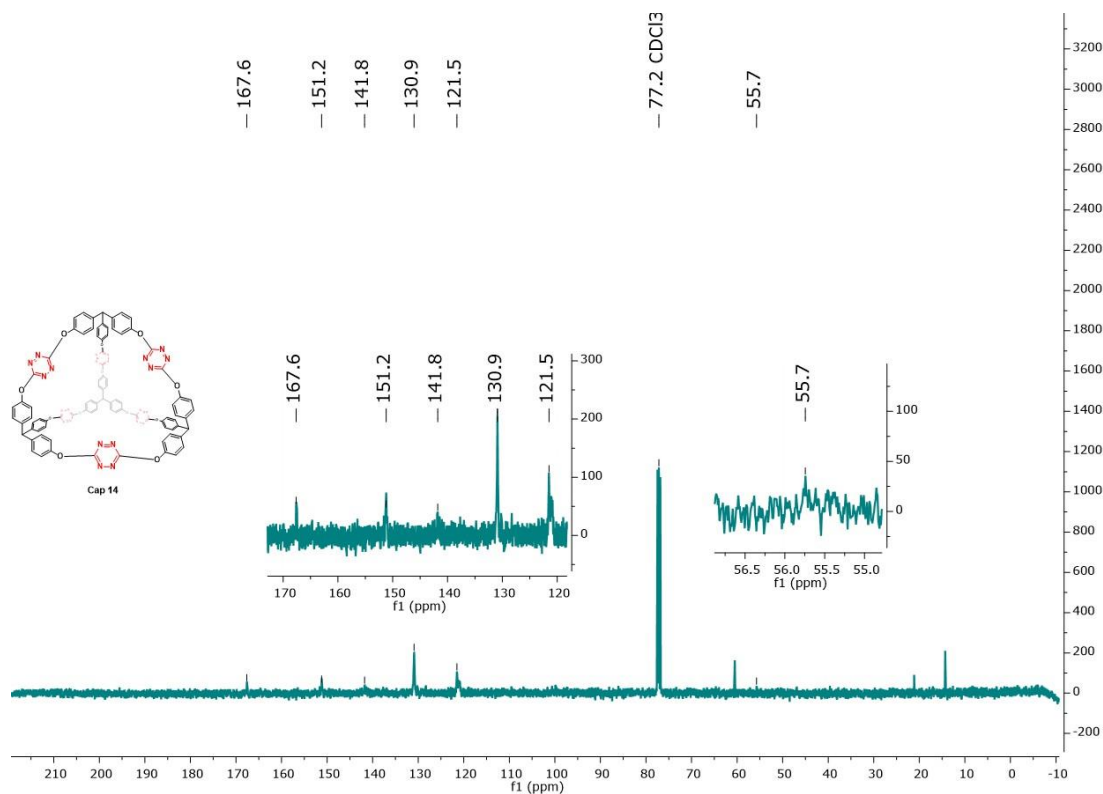


Figura 193. Espectro ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, 298 K) de Cap 14.