UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA



SÍNTESIS , CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES DE NUEVOS RECEPTORES MACROCÍCLICOS. INTERACCIÓN CON CENTROS METÁLICOS Y ANIONES

Verónica García González
Julio 2014

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Memoria presentada por la Licenciada *Verónica García González* para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Dña. Mª RUFINA BASTIDA DE LA CALLE, CATEDRÁTICA, DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA, D. ALEJANDRO A. MACÍAS LUACES, PROFESOR TITULAR, DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

HACEN CONSTAR:

Que el trabajo que se recoge en la memoria titulada SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES DE NUEVOS RECEPTORES MACROCÍCLICOS. INTERACCIÓN CON CENTROS METÁLICOS Y ANIONES, fue realizado, bajo nuestra dirección, por la Licenciada en Química Dña. *Verónica García González*, en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Santiago de Compostela, y que autorizamos su presentación como Tesis Doctoral, para la obtención del grado de Doctora en Química por parte de la interesada.

Santiago de Compostela, 22 de Mayo de 2014

Fdo.: Mª Rufina Bastida

Fdo.: Alejandro A. Macías

Fdo.: Verónica García González

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

No, no lo intentes. Hazlo o no lo hagas, pero no lo intentes.

(Maestro Yoda)

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A mi familia

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no estaría completa si no expresara aquí mi agradecimiento a todas aquellas personas que de una manera u otra han ayudado a poner el punto final a este trabajo.

A mis directores de tesis, *Dra. Rufina Bastida de la Calle* y *Dr. Alejandro Alberto Macías Luaces*, por acogerme en su grupo de investigación, por la dirección de este trabajo, su implicación continua y su gran ayuda en todo momento. Muchas gracias a los dos, por haber confiado en mí a lo largo de todos estos años.

A la Dra. Elena Labisbal, por su ayuda y simpatía. Agradecer también *al Dr. Adolfo Rodríguez* su amabilidad y buen humor. A todos los profesores del Departamento de Química Inorgánica por la ayuda prestada durante la realización de este trabajo.

A la *Dra. Matilde Yáñez Jato*, por su colaboración en los estudios biológicos.

Al grupo BIOSCOPE de la Universidade Nova de Lisboa, por su contribución en los estudios fotoquímicos, en especial a la *Dra. Cristina Núñez* por su desinteresada ayuda y aclarar mis infinitas dudas con tanta paciencia.

Al Dr. Ricardo Alonso, por la amable ayuda prestada.

A mis compañeros del grupo de investigación, *Xela, Ara, Rodri*, Javi, Ledi, Pablo Caramés, con los que he compartido gran parte de este trabajo, agradeceros todas las horas que hemos pasado juntos, vuestros ánimos y excelente humor.

A mis queridos compañeros del Departamento de Química Inorgánica, *Porte, Polito, Marcelo, Brais, Fátima, Adolfo, Paula, Pablo,*

Lucía, Marisa, Pabliño, Magda, José Manuel, Luis, Jaime, algunos de los cuales ya han emprendido otros caminos y con quienes he compartido los mejores y peores momentos, agradeceros que a pesar de las dificultades del camino habéis conseguido que sólo las risas acompañen nuestro trabajo diario.

A Juan Gil y a *Cristina Viñas*, por intentar solucionar mis problemas con la mejor intención y amabilidad.

También deseo mostrar mi gratitud a las personas de los servicios generales de la Universidad de Santiago de Compostela, por los análisis y espectros realizados, especialmente a *Ramón* y *Mencha* de RMN.

Por último, quiero mostrar mi agradecimiento y cariño, de forma especial, a las personas más importantes:

A mis padres. Es muy difícil resumir en dos o tres líneas todo lo que os tengo que agradecer. Gracias por vuestro apoyo y comprensión en todo momento. Sois los mejores y por eso os quiero tanto.

A mi hermano. Me has hecho la vida más divertida. Gracias por estar siempre ahí.

A Rubén. Por toda la paciencia que tuviste durante todos estos años y por toda la que espero que sigas teniendo. Muchas gracias por todo.

A mi otra familia: Lobato, Loli, Emilio, Nati y Fátima, por su cariño y apoyo.

Finalmente, a la *Xunta de Galicia* por la financiación de este trabajo a través del proyecto: *PGIDI10PXIB209028PR.*

A todos vosotros, y a los que echéis un vistazo a esta tesis:

Muchas gracias

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ABREVIATURAS

a	Ancho
Ar	Aromático
Asig.	Asignación
COSY	Correlation Spectroscopy
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectro de masas
EtOH	Etanol
FAB	Fast atom Bombardment
h	Hora
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
IR	Infrarrojo
m	Multiplete
M	Metal
M:L	Relación estequiométrica entre el metal y el ligando
MeOH	Metanol
Mnba	Alcohol 3-nitrobencílico
PET	Transferencia electrónica fotoinducida
Py	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
u.m.a.	Unidades de masa atómica

mmol	Milimoles
Rdto.	Rendimiento
RMI	Resonancia Magnética de Imagen
s	Singlete
t	Triplete
t.a	Temperatura ambiente

ÍNDICE

PARTE I: INTRODUCCIÓN **3**

1. QUÍMICA MACROCÍCLICA 3
   1.1. Introducción histórica 3
   1.2. Características generales 7
      1.2.1. Clasificación de los sistemas macrocíclicos 8
      1.2.2. El efecto macrocíclico 12
      1.2.3. El tamaño de la cavidad y del catión metálico 13
      1.2.4. Otras consideraciones 16
2. SÍNTESIS DE MACROCICLOS 19
   2.1. Síntesis directa 20
   2.2. Síntesis *template* 22
3. MACROCICLOS CON PENDANT-ARMS 27
4. SÍNTESIS DE COMPLEJOS MACROCÍCLICOS 31
   4.1. Características generales de los metales 32
      4.1.1. Co(II) 32
      4.1.2. Ni(II) 33
      4.1.3. Cu(II) 34
      4.1.4. Zn(II) 34
      4.1.5. Cd(II) 35
5. APLICACIONES DE LOS MACROCICLOS Y DE SUS COMPLEJOS METÁLICOS 37
   5.1. Agentes de contraste en medicina 37
   5.2. Biocatálisis 40
   5.3. Receptores aniónicos 40
   5.4. Sensores químicos de fluorescencia 43
   5.5. Catalizadores biológicos 47

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 49
7. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO 65

PARTE II: EXPERIMENTAL 71

1. DISOLVENTES Y REACTIVOS 71
   1.1. Disolventes 71
      1.1.1. Secado de disolventes 71
   1.2. Disolventes deuterados 72
   1.3. Reactivos 72
2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN 77
   2.1. Análisis elemental 77
   2.2. Difracción de Rayos-X 77
   2.3. Espectrometría de masas 78
   2.4. Espectroscopia IR 78
   2.5. Espectroscopia UV-Vis 78
   2.6. Espectroscopia de emisión de fluorescencia 78
   2.7. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear 79
   2.8. Estudios biológicos 79
   2.9. Medidas de conductividad 80
   2.10. Puntos de fusión 80
3. SÍNTESIS DE LOS PRECURSRES DICARBONÍLICOS 81
   3.1. O^1,O^7-bis(2-formilfenil)-1,4,7-trioxaheptano 81
   3.2. 2,6-Diformilpiridina 81
4. SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS Y SUS COMPLEJOS 83
   4.1. Síntesis del ligando precursor L' 83
   4.2. Síntesis del ligando L^1 85
      4.2.1. Síntesis de los complejos de L^1 86
   4.3. Síntesis del ligando L^2 87

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3.1. Síntesis de los complejos de L^2 88
4.4. Síntesis del ligando precursor L'' 89
4.5. Síntesis de los ligandos L^3, L^3I_2 y L^4 91
4.5.1. Síntesis de L^{3a} 91
4.5.2. Síntesis de L^3I_2 y L^4 92
4.5.3. Síntesis de los complejos de L^4 95
4.6. Síntesis del ligando L^5 96
4.6.1. Síntesis de los complejos de L^5 98
4.7. Síntesis del ligando L^6 99
4.7.1. Síntesis de los complejos de L^6 101
4.8. Síntesis de los ligandos L^7 y L^8 102
4.8.1. Síntesis de los complejos de L^8 104
4.9. Síntesis del ligando L^9 105
4.9.1. Síntesis de los complejos de L^9 106
4.10. Síntesis del ligando L^{10} 107
4.10.1. Síntesis de los complejos de L^{10} 108
4.11. Síntesis del ligando precursor L''' 109
4.12. Síntesis del ligando L^{11} 111
4.12.1. Síntesis de los complejos de L^{11} 112

PARTE III: DISCUSIÓN DE RESULTADOS 115

1. LIGANDO L^1 115
1.1. Síntesis del ligando L^1 115
1.2. Síntesis de los complejos 121
1.3. Estudios espectrofotométricos 132
1.3.1. Espectroscopia de emisión de fluorescencia 132
1.3.2. Efecto de la protonación en L^1 137
1.3.3. Valoraciones con metales 139
1.4. Conclusiones 141

2. LIGANDO L^2 143
2.1. Síntesis del ligando L^2 143
2.2. Síntesis de los complejos 147
2.3. Conclusiones 154
3. LIGANDOS L^{3a}, L^3I_2 y L^4 157
3.1. Síntesis del ligando L^{3a} 157
3.2. Síntesis del ligando L^3I_2 163
3.3. Síntesis del ligando L^4 167
3.3.1. Síntesis de los complejos de L^4 175
3.4. Conclusiones 182
4. LIGANDO L^5 185
4.1. Síntesis del ligando L^5 185
4.2. Síntesis de los complejos 191
4.3. Estudios espectrofotométricos 196
4.3.1. Valoraciones con aniones 197
4.4. Estudios de RMN 201
4.5. Conclusiones 202
5. LIGANDO L^6 205
5.1. Síntesis del ligando L^6 205
5.2. Síntesis de los complejos 212
5.3. Conclusiones 219
6. LIGANDOS L^7 y L^8 221
6.1. Síntesis del ligando L^7 221
6.2. Síntesis del ligando L^8 225
6.3. Síntesis de los complejos de L^8 228
6.4. Conclusiones 235
7. LIGANDOS L^9 y L^{10} 237
7.1. Síntesis del ligando L^9 237

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7.2. Síntesis de los complejos de L^9 242
7.3. Síntesis del ligando L^{10} 248
7.4. Síntesis de los complejos de L^{10} 252
7.5. Estudios espectrofotométricos 257
7.5.1. Valoraciones con aniones 258
7.6. Estudios de RMN 265
7.7. Puertas lógicas 268
7.8. Estudios biológicos 271
7.9. Conclusiones 274
8. LIGANDO L^{11} 277
8.1. Síntesis del ligando L^{11} 277
8.2. Síntesis de los complejos 283
8.3. Valoración con aniones fluoruro 290
8.4. Estudios de RMN 291
8.5. Conclusiones 292

9. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS 296

PARTE IV: ANEXO

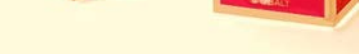
El anexo se encuentra en el CD adjunto a esta memoria. Incluye el archivo *espectros.pdf* en donde se recogen los espectros IR, masas y RMN, de los compuestos descritos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

INTRODUCCIÓN

1. Química macrocíclica
2. Síntesis de macrociclos
3. Macrociclos con *pendant-arms*
4. Síntesis de complejos macrocíclicos
5. Aplicaciones de los macrociclos y de sus complejos metálicos
6. Revisión bibliográfica
7. Objetivos y plan de trabajo



1. QUÍMICA MACROCÍCLICA

1.1. Introducción histórica

Los ligandos macrocíclicos y sus complejos metálicos tienen una gran importancia debida en gran medida a la existencia de compuestos de este tipo en la naturaleza, es el caso de la hemoglobina y la clorofila que son macrociclos naturales de porfirina y clorina (Figura 1) y que complejan átomos de hierro y magnesio respectivamente.[1] En estas especies el ion metálico se mantiene firmemente en la cavidad macrocíclica de tal manera que el papel biológico de estas especies no se ve afectado, por ejemplo, compitiendo con reacciones de desmetalación. Esta estabilidad es típica de muchos complejos macrocíclicos sintéticos que también a menudo muestran altas estabilidades térmicas y una mayor resistencia a la degradación, a los ácidos y álcalis, en comparación con sus análogos de cadena abierta.[2]

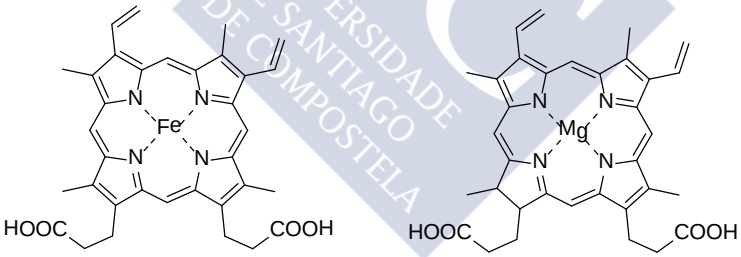


Figura 1. Estructura de la hemoglobina y de la clorofila

[1] I. Degtyarenko, X. Biarnés, R. M. Nieminen, C. Rovira, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, *252*, 1497.

[2] L. F. Lindoy, K-M. Park, S. S. Lee, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42(4)*, 1713.

A mediados del siglo XX se obtuvieron los primeros macrociclos sintéticos, las ftalocianinas,[3,4] cuya síntesis era controlada mediante iones metálicos. El hecho de que complejos de ligandos macrocíclicos estuvieran involucrados en gran número de sistemas biológicos ha servido para reconocer la importancia de estos compuestos, puesta de manifiesto en procesos tan importantes como la fotosíntesis o el transporte de oxígeno en mamíferos. Todo ésto ha proporcionado una motivación para la investigación de la química de coordinación de estos sistemas.[5]

Sin embargo, el auge de la Química Macrocíclica se produce con la aparición de los éteres corona de Pedersen.[6] En 1960, Pedersen trabajaba con complejos de cobre y vanadio, y pretendía preparar el ligando **1** a partir del catecol monoprotegido (Figura 2). Al intentar purificar el producto esperado aísla cristales de una "impureza", con un rendimiento del 0,4%, capaz de solubilizar sales de sodio en metanol, que caracteriza como el macrociclo **2,** e identifica que proviene de la presencia en el segundo paso de la síntesis de catecol sin proteger y de Na(I) que actúa como patrón. Pedersen denomina a estos compuestos capaces de formar complejos estables con los metales alcalinos y alcalinotérreos como éteres corona, y dedica los siguientes años a estudiarlos.

[3] J. L. Atwood, J. Eric, D. Davies, *Compreh. Supramol. Chem.*, **1995**, *9*, 14.

[4] O. Bekaroglu, *Appl. Organomet. Chem.*, **1996**, *10*, 605.

[5] J. S. Archibald, *Inorg. Chem.*, **2007**, *103*, 264.

[6] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7017.

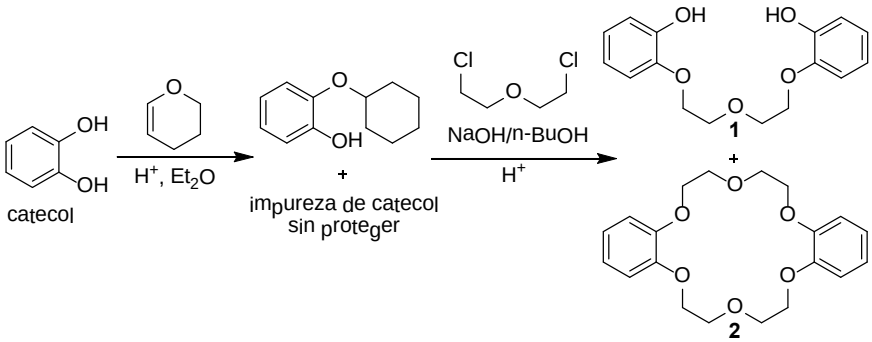


Figura 2. Descubrimiento por serendipia de los éteres corona

Tras la aparición de los éteres corona, J.-M. Lehn desarrolló una gran variedad de agentes complejantes de diferentes iones metálicos, adentrándose en lo que más tarde él mismo denominó Química Supramolecular[7] tratando de describir estructuras moleculares unidas por interacciones no covalentes, enlaces de hidrógeno o las fuerzas de van der Waals.

El interés de Lehn en el transporte selectivo de iones metálicos a través de las membranas, fue lo que le llevó a idear los primeros polimacrociclos, llamados criptandos (Figura 3).

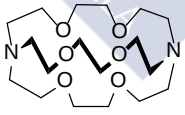


Figura 3. Ejemplo de criptando

Estas estructuras tridimensionales con enlaces éter, aprovechan la capacidad de complejación de los éteres corona, para formar estructuras supramoleculares tridimensionales muy

[7] J.-M. Lehn, *J. Inclus. Phenom.*, **1988**, *6*, 351.

estabilizadas debido al mayor carácter encapsulante del ligando formado.

El reconocimiento por parte de la comunidad científica de la importancia de este campo de la química llega en 1987 cuando Charles J. Pedersen, Donald J. Cram y Jean-Marie Lehn fueron galardonados conjuntamente con el Premio Nobel de Química por sus trabajos en la Química de Coordinación Macrocíclica.

Durante el último medio siglo, ha habido un crecimiento notable en la química macrocíclica sintética. Con el desarrollo de nuevas vías de obtención de dichos ligandos[8] se han podido sintetizar y estudiar una gran variedad de macrociclos, incrementando su complejidad estructural y dando lugar a: poliazamacrociclos saturados, macrociclos imínicos bases de Schiff, polioxa- y polioxaaza-macrociclos, criptandos, ciclodextrinas, calixarenos,[9] etc.

El estudio de la química de coordinación de los ligandos macrocíclicos se ha convertido en objeto de importantes investigaciones, logrando obtener complejos macrocíclicos cinética y termodinámicamente más estables que sus análogos acíclicos. La alta estabilidad de los complejos ha sido utilizada en el diseño de modelos para metaloproteínas y en un amplio campo de aplicaciones tecnológicas. Disciplinas tales como la bioinorgánica, la catálisis, la hidrometalurgia, la

[8] J. D. Chartres, L. F. Lindoy, G. V. Meehan, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, *216*, 249.
[9] P. C. Chiang, W. S. Chung, *Huaxue*, **2003**, *61(4)*, 551.

radioinmunoterapia, etc., han experimentado un considerable estímulo debido al empleo de este tipo de ligandos.[10,11,12]

Este campo se ha extendido también al estudio de nuevos temas tales como sensores moleculares en sistemas biológicos,[13] química supramolecular, nanotubos complejos con lantánidos y complejos en las denominadas "máquinas moleculares" (Figura 4).[14]

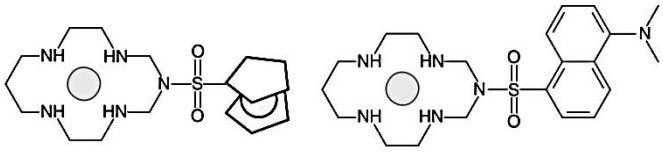


Figura 4. Ejemplo de máquina molecular basada en unidades cyclam

1.2. Características generales

Se denomina macrociclo a una estructura cíclica con tres o más átomos dadores en un anillo de al menos nueve átomos. Aunque esta definición es pragmática y empírica, principalmente quiere decir que un ligando macrocíclico puede enlazar a un átomo metálico dentro de su cavidad central, por lo que moléculas

[10] C. Lodeiro, V. Lippolis, M. Mameli, *Macrocyclic Chemistry: New Research Developments*, Nova Science Publishers, New York, **2013**.

[11] K. Rurack, U. Resch-Genger, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 116.

[12] L. Fabbrizzi, M. Licchelli, G. Rabaioli, A. F. Taglietti, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, *205*, 85.

[13] F. Sansone, L. Baldini, A. Casnati, R. Ungaro, *New J. Chem.*, **2010**, *34(12)*, 2715.

[14] L. Fabbrizzi, A. Poggi, *Chemistry at the Beginning of the Third Millennium, Molecular Design, Supramolecules, Nanotechnology and Beyond*, Springer-Verlag, Berlin, **2000**.

demasiado pequeñas o que no contienen el número suficiente de átomos dadores no se ajustan a esta definición (Figura 5).

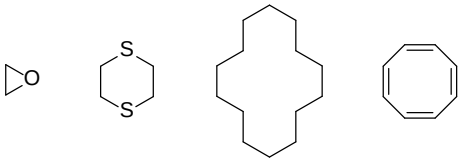


Figura 5. Algunos ejemplos de moléculas cíclicas que no son macrociclos

1.2.1. Clasificación de los sistemas macrocíclicos

Prácticamente es imposible establecer una clasificación única de los ligandos macrocíclicos debido a su gran diversidad, es probable que un macrociclo dado pertenezca a más de un grupo. Así, se pueden establecer categorías en función de la naturaleza de los átomos dadores, en base a su topología, la capacidad encapsulante o el número de metales alojados.

- En función de la naturaleza de los átomos dadores.[15] En primer lugar están los sistemas que contienen fundamentalmente nitrógeno, azufre, fósforo o arsénico como átomos dadores, dando lugar a macrociclos que forman complejos muy estables con la mayoría de los metales de transición y con otros metales pesados, siendo menos estables, en cambio, con metales alcalinos y alcalinotérreos. En segundo lugar están aquellos ligandos macrocíclicos que incorporan átomos de oxígeno, como es el caso de los éteres corona.

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

Esta clasificación está íntimamente relacionada con el concepto ácido-base, duro-blando introducido por R. G. Pearson.[16] Según la teoría de Pearson, podemos decir que los ligandos con átomos dadores de oxígeno y/o nitrógeno (éste último en menor medida), presentan una mayor afinidad por los cationes metálicos duros como son los alcalinos, alcalinotérreos y lantánidos, mientras que los ligandos que contienen azufre, fósforo o arsénico, tienden a formar complejos más estables con los metales de transición y otros iones de metales pesados.

Hay que señalar que la división entre duro, intermedio y blando es "artificial", y por lo tanto no debe ser considerada estrictamente. Un ejemplo es el caso del éter corona 16-corona-6 (Figura 6) que muestra en agua afinidad por el Pb(II) y no por los lantánidos que son típicamente duros; la explicación se debe por un lado a que el Pb(II) es un ion que no posee fuertes preferencias geométricas a la hora de coordinarse, algo parecido ocurre con lo iones alcalinos y alcalinotérreos, y por otro lado, los lántanidos están fuertemente hidratados en disolución acuosa y su complejación requiere un elevado gasto de entalpía de desolvatación del ion, que en este caso no está compensada por la entalpía del enlace ion-ligando.

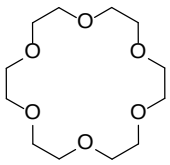


Figura 6. Éter corona 16-corona-6

[16] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *85*, 3533.

Es interesante señalar que las diferentes características de los átomos dadores pueden darse al mismo tiempo en un mismo ligando, logrando así una mayor selectividad para coordinar a un sustrato determinado. Este es el caso de los oxatía y oxaazamacrociclos (Figura 7).

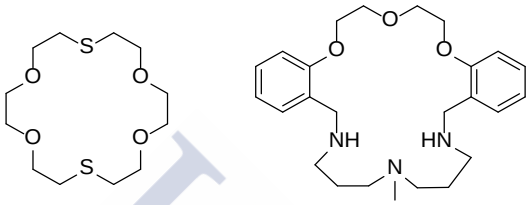


Figura 7. Ejemplos de macrociclos oxatía y oxaaza

Una de las características más importantes de los ligandos oxaazamacrociclos, es que poseen propiedades intermedias entre los éteres corona y los poliazamacrociclos. El primer ejemplo de un oxaazamacrociclo (Figura 8) fue obtenido por J.-M. Lehn y colaboradores.[17]

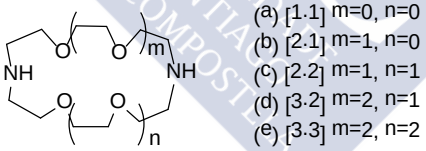


Figura 8. Primer oxaazamacrociclo

[17] B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry: Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry*, Weinheim, New York, Basel, Cambridge: VCH **1992**.

➢ <u>En base a su topología</u>.[18] Los macrociclos pueden ser mono, bi, tri o policíclicos, dependiendo del número de ciclos que conforman (Figura 9).

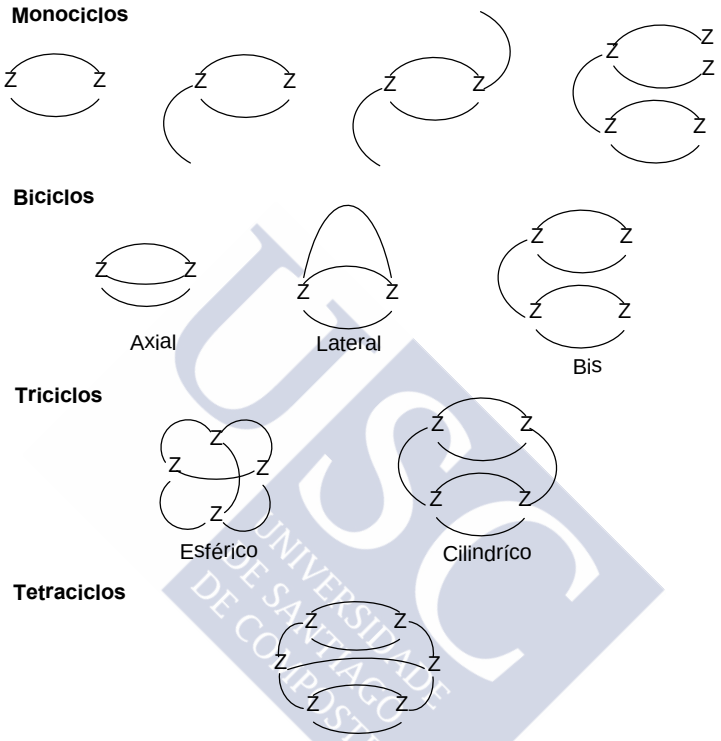


Figura 9. Topología de los ligandos macrocíclicos

Los macrociclos monociclos simples, sin ninguna ramificación, definen una cavidad circular de dos dimensiones; el resto definen una cavidad tridimensional, como los macrobiciclos y los ligandos macrotricíclicos. Estos últimos pueden ser de topología cilíndrica o esférica y forman complejos de inclusión en los cuales el sustrato está contenido dentro de la cavidad

[18] J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11(2)*, 49.

molecular. Los bismacrociclos tipo Bis se obtienen en el curso de la síntesis de los macrotriciclos cilíndricos, los cuales conducen a los macrotetraciclos.

1.2.2. El efecto macrocíclico

Este término fue introducido por Cabbiness y Margerum[19] para referirse a una estabilidad adicional, cinética y termodinámica, que se presenta en los complejos de los ligandos cíclicos respecto sus análogos de cadena abierta, lo cual corresponde al equilibrio:

$$[M(\text{cadena abierta})]^{n+} + \text{macrociclo} \leftrightarrow [M(\text{macrociclo})]^{n+} + \text{cadena abierta}$$

A pesar de la unanimidad entre los autores con respecto a la existencia del efecto macrocíclico, no está del todo definido cuál es el origen termodinámico de dicho efecto, ya que unos autores afirman que se debe a factores entrópicos,[20] mientras que otros apuntan a un origen entálpico del efecto macrocíclico.

Además de los factores mencionados anteriormente, existen otros que también pueden afectar a la estabilidad termodinámica de los complejos macrocíclicos, como son los cambios de los reactivos y productos en disolución, diferencias en las interacciones de enlace de hidrógeno entre las aminas cíclicas y sus homólogos abiertos, etc.

[19] D. K. Cabbiness, D. W. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6540.
[20] D. Munro, *Chem. Br.*, **1977**, *13*, 100.

También se puede hablar de un efecto macrocíclico cinético ya que normalmente las reacciones de complejación en compuestos macrocíclicos son más lentas que la de sus ligandos análogos de cadena abierta. Esto se debe a que al no poseer extremos, la salida de un ligando macrocíclico de la esfera de coordinación del metal o viceversa, es más difícil.

1.2.3. El tamaño de la cavidad y del catión metálico

El tamaño de la cavidad interna de un ligando macrocíclico es un parámetro estructural de gran importancia, ya que influye de forma notable en las propiedades de los complejos cíclicos y esto repercute en su selectividad.

La complementariedad del tamaño entre la cavidad macrocíclica y el catión es un factor importante, pero no el único a tener en cuenta en la selectividad y estabilidad de los complejos macrocíclicos.

El tamaño de la cavidad macrocíclica está determinado por el número de átomos del anillo macrocíclico. Además, existe una cierta proporcionalidad entre el número de átomos del anillo y el número de átomos dadores; de esta forma, un macrociclo con tres átomos dadores presentará cavidades de entre nueve y trece miembros, uno con cuatro de entre doce y diecisiete, y uno de seis entre dieciocho y veinticinco miembros.

Si la complementariedad de tamaños es perfecta (el radio del ion metálico y el radio de la cavidad son adecuados) y la disposición de los átomos dadores adecuada, el catión se sitúa en el centro de la cavidad del ligando y en su mismo plano, de

manera que las distancias entre el centro metálico y los átomos dadores del ligando son óptimas. Esto permite la obtención de un complejo en el que la estabilidad es máxima.

En el caso de que el catión metálico sea más grande que la cavidad macrocíclica, existen tres posibilidades para la estabilización del complejo:

- El metal se sitúa por encima del plano macrocíclico completando su esfera de coordinación con moléculas de disolvente.
- Estructuras tipo *sándwich* de relación metal:ligando 1:2 o 2:3.
- En algunos casos pueden producirse expansiones del anillo. [21]

Cuando el tamaño del catión es menor que la cavidad macrocíclica, las posibilidades de estabilización son:

- El metal ocupa parcialmente la cavidad coordinándose sólo a una parte de los átomos dadores, dando opción a la entrada de más centros metálicos formándose complejos polinucleares.
- El macrociclo se pliega para coordinar lo más efectivamente posible al metal, de tal forma que la

[21] M. G. Drew, J. Nelson, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1981**, *8*, 1685.

conformación del complejo es distinta a la del ligando libre. [22]

- ❖ Pueden darse contracciones del anillo. [23]

El cambio de un átomo dador pequeño por otro de mayor tamaño afecta a la cavidad disponible, reduciéndola. Pero este efecto tiene como contrapartida el incremento de la circunferencia del anillo macrocíclico que provoca la formación de enlaces más largos con el átomo de mayor tamaño. Así, esto es lo que suele ocurrir cuando se sustituye un átomo de nitrógeno por uno de azufre.

La hibridación del átomo dador es otro factor que influye en el tamaño del hueco del anillo macrocíclico. Los ligandos a los que se les sustituye un determinado átomo dador de tipo amina (sp^3) por otro tipo imino (sp^2) tienden a reducir la cavidad del anillo al disminuir la distancia entre los átomos dadores contiguos. Pero este efecto se ve compensado por el menor volumen de los híbridos sp^2. El solapamiento con el orbital del metal conduce a una disminución de la longitud de enlace M–N(sp^2).

La existencia de insaturaciones en el anillo macrocíclico influye en el tamaño del hueco macrocíclico; se produce una pérdida de flexibilidad, restringiendo los modos de coordinación posibles y, por lo tanto, un aumento de la selectividad.

---

[22] R. Higenfeld, W. Saenger, *Top.Cur. Chem.*, **1982**, *1*, 101.

[23] M. G. Drew, J. Nelson, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1981**, *8*, 1678.

1.2.4. Otras consideraciones

Los macrociclos no flexibles tienen constantes de estabilización mayores que sus análogos flexibles, debido a su mayor preorganización. En general, todo lo que reduzca la flexibilidad del macrociclo aumenta su selectividad y estabilidad frente a los iones correspondientes.

La complejación de un catión metálico por parte de un ligando macrocíclico debe de ir precedida por la reorganización y desolvatación del mismo, con lo que se produciría una disminución de la estabilidad del complejo resultante. Por este motivo, se enunció el *principio de complementariedad* y el *principio de preorganización,* para aplicarlos en el diseño y síntesis de nuevos receptores moleculares.[24]

- Principio de complementariedad. En un complejo, la molécula receptora debe poseer unos puntos de enlace que puedan contactar y atraer al sustrato sin que se generen repulsiones internas. Para conseguir esto, es necesario obtener un receptor que se enlace perfectamente al sustrato, es decir, que se adapte de forma óptima a los requerimientos del sustrato, en términos de tamaño, número, tipo y distribución de los átomos dadores, conformación, compatibilidad esférica de grupos vecinos, etc.

- Principio de preorganización. Se dice que un ligando está preorganizado cuando la conformación que adopta al enlazarse a

[24] H. J. Scheneider, A. K. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, England, **2000**.

un sustrato es prácticamente idéntica a la que tiene en estado libre. Cuanto menos solvatado y más organizado esté un ligando antes de la complejación, más estables serán los complejos formados.

Existen también otros factores que afectan a la estabilidad de los complejos macrocíclicos como pueden ser la elección del disolvente o la del contraión de la sal metálica.

La capacidad coordinativa del anión resulta influyente en la estructura final del complejo. Si el anión posee propiedades quelatantes, su presencia puede dar lugar a variaciones en la posición del catión en el complejo, al ser "empujado" fuera de la cavidad macrocíclica debido a la fuerte interacción con el anión. Otros aniones pueden favorecer la formación de complejos con disposiciones tipo *sándwich*, o modificar la conformación estructural de los anillos, favoreciendo incluso la formación de complejos binucleares, donde el anión actuaría como puente.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. SÍNTESIS DE MACROCICLOS

En la síntesis de un ligando macrocíclico el paso más importante es la conexión entre los terminales de una cadena, ésta puede ser el material de partida, o bien el resultado del ensamblaje *in situ* de unidades bifuncionales.

La preparación de ligandos grandes ha sido un problema sintético durante muchos años. El origen del mismo está en que la reacción de ciclación es entrópicamente desfavorable debido a la baja probabilidad de que dos terminales de una misma cadena se encuentren para formar una molécula cíclica. En general, el proceso de condensación intermolecular para dar lugar a productos de policondensación (oligómeros y/o polímeros) es mucho más favorable. Para efectuar con éxito la síntesis de un ligando macrocíclico dado es necesario favorecer la condensación intramolecular (ciclación) frente a la reacción intermolecular (policondensación).

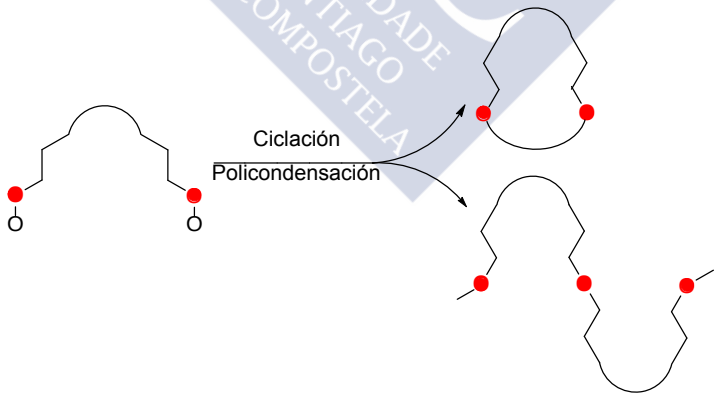


Figura 10. Reacción de ciclación frente a una de polimerización

Los procedimientos de síntesis de ligandos macrocíclicos son muchos y muy variados, sin embargo los principales procesos

se pueden dividir en dos grupos: *la síntesis directa y la síntesis template.*

2.1. Síntesis directa

En este tipo de síntesis el proceso de ciclación sigue una reacción orgánica convencional y no depende de la influencia directa de un ion metálico.

Un procedimiento sintético directo implica la reacción, en concentraciones equimolares, de los dos reactivos requeridos que proporcionan los fragmentos necesarios para la obtención del macrociclo, de modo que tiene lugar una condensación.

Los rendimientos suelen ser bajos debido a la competitividad que se genera entre la síntesis directa propiamente dicha y las reacciones de policondensación. Para minimizar esta competencia, estas reacciones son normalmente llevadas a cabo en condiciones de alta dilución, técnica creada por P. Ruggli[25] en 1912 en la formación de amidas cíclicas, las cuales tienden a favorecer la ciclación intramolecular frente a los procesos de polimerización o ciclación intermolecular.

El método de alta dilución fue desarrollado y ampliamente utilizado por Ziegler y Lüttringhans y fue analizado teóricamente por Stoll y Salomon[26,27] en 1935. Más recientemente se han hecho estudios sobre esta técnica trabajando en medio líquido

[25] P. Ruggli, *Liebigs Ann.*, **1912**, *92*, 392; **1913**, *174*, 399; **1917**, *1*, 412.
[26] G. Salomon, *Helv. Chim. Acta*, **1934**, *17*, 851; **1936**, *19*, 743.
[27] W. Baker, J. F. W. McOmie, W. D. Ollis, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 100.

homogéneo, heterogéneo y en medio sólido-líquido heterogéneo.[28]

Algunos autores[29-31] han llegado a la conclusión de que la máxima concentración que favorece las interacciones intramoleculares a expensas de las intermoleculares es de alrededor de $1 \cdot 10^{-2}$ - $1 \cdot 10^{-3}$ M. Usualmente las altas temperaturas favorecen las reacciones intramoleculares, mientras que las temperaturas bajas las de oligomerización.[32]

Otro método más reciente que minimiza las reacciones secundarias se basa en la utilización de un soporte polimérico que pone en contacto ambos reactivos y, al mismo tiempo, los inmoviliza favoreciendo la ciclación.[33]

Además de las reacciones de polimerización, otra de las dificultades que derivan de la preparación del macrociclo libre es la obtención de mezclas de un elevado número de isómeros. En este caso, no es necesario emplear la técnica de alta dilución ya que con el uso de grupos rígidos, como pueden ser anillos

---

[28] P. Knops, N. Send-Hoff, H. B. Mekelburger, F. Vögtle*, Top. Curr. Chem.*, **1991***, 161,* 3.

[29] C. Galli, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, *4*, 251.

[30] W. L. Mattice, G. R. Newkome, *J. Am. Chem. Soc.,* **1982**, *104(22)*, 5942.

[31] J. Chojnowski, S. Rubinsztajn, L. Wilczek, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.,* **1984**, *2*, 69.

[32] P. J. Hammond, P. D. Beer, C. D. Hall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.,* **1983**, *20,* 1161.

[33] J. S. Bradshaw, J. Y. Hui, Y. Chan, B. L. Haymore, R. M. Izatt, J. J. Christensen, *J. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *11(1)*, 45.

aromáticos, se disminuyen las posibilidades de rotación de la cadena, lo que implica una pérdida de entropía del sistema y se facilita la ciclación.[34]

2.2. Síntesis *template*

En este método el proceso de ciclación implica el acercamiento *in situ* de los fragmentos que componen el macrociclo en presencia de un ion metálico, que actúa como "plantilla" en la formación del ligando, y puede ser eliminado o no, después de que la reacción se complete. Se dice entonces que el sustrato metálico es un *agente template* y su influencia en el curso de la reacción se denomina *efecto metálico template*.[35] En general, se consigue una notable mejora en el rendimiento del producto cíclico.

La habilidad de algunos iones metálicos para afectar el curso de una reacción orgánica ha sido estudiada sistemáticamente desde comienzos de los años 60 debido a los trabajos de investigación realizados por Curtis,[36] trabajando en la formación de complejos tetraazamacrocíclicos por reacción de $[Ni(en)_2(ClO_4)_2]$ con acetilacetona (Figura 11). Esto llevó a generalizar la reacción entre aminas y aldehídos o cetonas en presencia de iones metálicos, como método de obtención de complejos de ligandos macrocíclicos.

[34] B. L. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3856.

[35] L. F. Lindoy, D. H. Busch, *Preparative Inorganic Reactions,* vol. 6. Wiley-Interscience, New York, **1971**.

[36] D. A. House, N. F. Curtis, *Chem. Ind.*, **1961**, 1708.

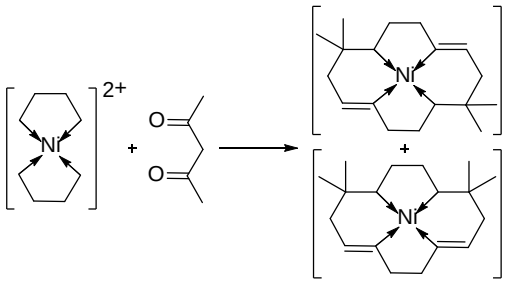


Figura 11. Síntesis de Curtis

Pueden distinguirse dos posibles papeles de actuación para el ion metálico.[37] En primer lugar, el ion metálico puede secuestrar al producto cíclico de una mezcla en equilibrio desplazando el equilibrio de la reacción hacia la formación del complejo. Este proceso se conoce como *efecto termodinámico template*. El segundo papel que puede adoptar el catión metálico es el de controlar el curso estérico de la reacción haciendo de punto de encuentro y manteniendo así los grupos reactivos en la posición adecuada para que se produzca una reacción estéricamente muy selectiva. Se habla entonces de *efecto cinético template*.

Una vez obtenido el complejo macrocíclico por síntesis *template* es posible aislar el ligando libre por diferentes métodos:

- Adición de ácidos a macrociclos que contienen grupos amino quelatados puede causar su desmetalación.
- Adición de un ligando competidor fuertemente coordinante, puede secuestrar el ion metálico.

[37] M. C. Thompson, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3651.

- ❖ Disolución del complejo en un disolvente coordinante en el cual el macrociclo libre sea poco soluble.
- ❖ Reducción del complejo metálico, siempre y cuando el ion metálico sea cinéticamente inerte en su estado de oxidación original.

Aunque las primeras especies utilizadas como agentes plantilla fueron los iones metálicos, es interesante destacar que no sólo la presencia de éstos puede promover la formación de un macrociclo de forma mayoritaria (Figura 12a). En los últimos años se han desarrollado otras estrategias para llevar a cabo la síntesis *template*, donde se emplean diferentes tipos de interacciones no covalentes que mejoran los rendimientos y evitan la formación de productos secundarios.

Para conseguir la preorganización de los reactivos, Stoddart y colaboradores usaron las interacciones π-aceptor π-dador.[38] Como ejemplo, la interacción entre precursores macrocíclicos electrónicamente pobres e hidroquinonas o naftoquinonas ha sido usada convenientemente para mejorar esa preorganización (Figura 12b).

La formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares puede obligar a los precursores a adoptar una conformación

[38] F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Organic Template Directed Synthesis of Catenanes, Rotaxanes and Knots,* Wiley-VCH Verlag GmbH, **1999**, 143.

determinada, algunos autores lo denominan *efecto template interno*. [39]

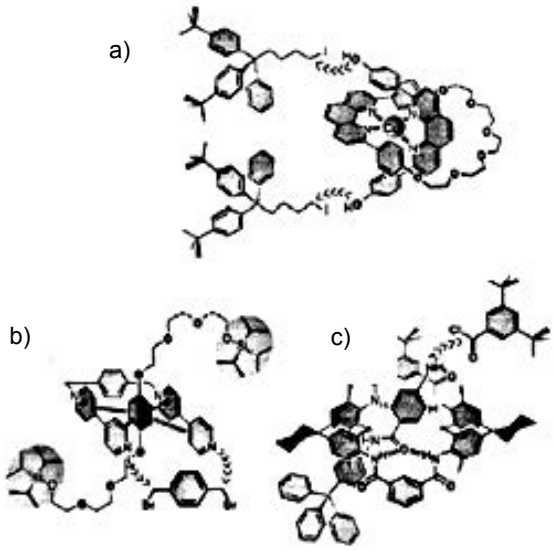


Figura 12. Diferentes estrategias de síntesis *template*: a) Iones metálicos, b) Interacciones π-aceptor π-dador y c) Enlaces de hidrógeno

El efecto *template* descubierto más recientemente, es el inducido por el uso de aniones.[40] Este tipo de agente *template* se utiliza fundamentalmente para la obtención de rotaxanos. Se obtiene un resultado sorprendente y fructífero cuando el control de la síntesis *template* es ejercido por una amida, este tipo de

[39] R. Anunziata, F. Montaneri, S. Quici, M. T. Vitali, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 777.

[40] G. M. Hübner, J. Gläser, C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.*, **1999**, *111*, 395; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 383.

síntesis también resulta ser exitosa cuando se usan ésteres y acetales.[41]

En relación a este tipo de síntesis también se encuentran en la bibliografía[42] efectos *template* destructivos, es decir, el metal forma el complejo destruyendo parte del ligando inicial (Figura 13).

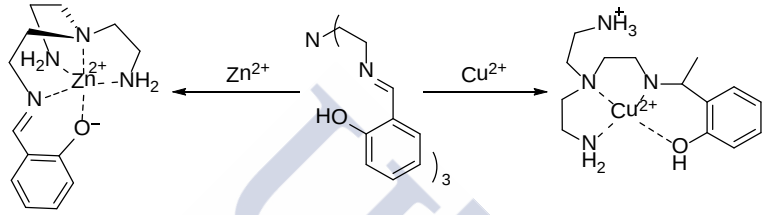


Figura 13. Ejemplo de efecto *template* destructivo sobre un ligando trípode

Otras desventajas de este método son:

- ❖ No todos los metales pueden ser usados como "plantilla" y a veces no es fácil encontrar el metal adecuado para una reacción específica.
- ❖ Los complejos obtenidos así suelen ser no lábiles, por lo que suele resultar difícil obtener el ligando macrocíclico libre.
- ❖ No siempre los productos obtenidos por este método son los deseados.

---

[41] (a) C. Reuter, W. Wienand, G. M. Hübner, C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 2692; (b) X. Y. Li, J. Illigen, M. Nieger, S. Michel, C. A. Schalley, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 1332.

[42] (a) D. E. Feton, G. P. Westwood, A. Bashal, M. McPartlin, I. J. Scowen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1994**, 2213. (b) P. Bhattacharyya, J. Parr, M. Z. Slawin, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 3263.

3. MACROCICLOS CON *PENDANT-ARMS*

Aunque el término surge en 1980,[43] fue en el año 1976 cuando se publicó el primer macrociclo con *pendant-arms* o "brazos colgantes" (Figura 14) que incorpora átomos dadores.[44] Desde entonces, el interés por esta clase de compuestos ha ido aumentando.

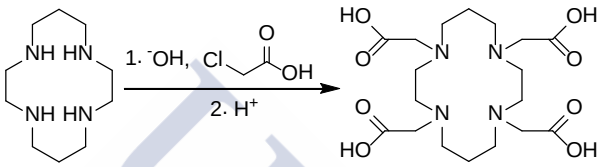


Figura 14. Síntesis del primer macrociclo con *pendant-arms*

Los "brazos" contienen grupos donadores adicionales (N, O, etc.) que bajo ciertas condiciones pueden ser funcionalizados conduciendo a la modificación de las preferencias coordinantes del receptor.

Los macrociclos con *pendant-arms* son similares tanto a los macrociclos simples como a los ligandos de cadena abierta. Así por ejemplo, muchos de sus complejos exhiben la inercia cinética característica de los sistemas cíclicos y al mismo tiempo siguen mostrando cierta flexibilidad de coordinación frecuentemente asociada a los ligandos de cadena abierta.

Para elaborar esta clase de compuestos la estrategia sintética más empleada (Figura 15, ruta a) consiste en incorporar

[43] K. P. Wainwright, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1980**, 2117.

[44] H. Setetter, W. Frank, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 686.

los brazos directamente sobre un macrociclo previamente sintetizado. Esta estrategia es la empleada en la síntesis de los ligandos con *pendant-arms* recogidos en esta memoria.

Rutas alternativas son la ciclación de tal forma que se genera el nuevo brazo (Figura 15, ruta b), y la ciclación de precursores acíclicos con potenciales *pendant-arms* (Figura 15, ruta c).

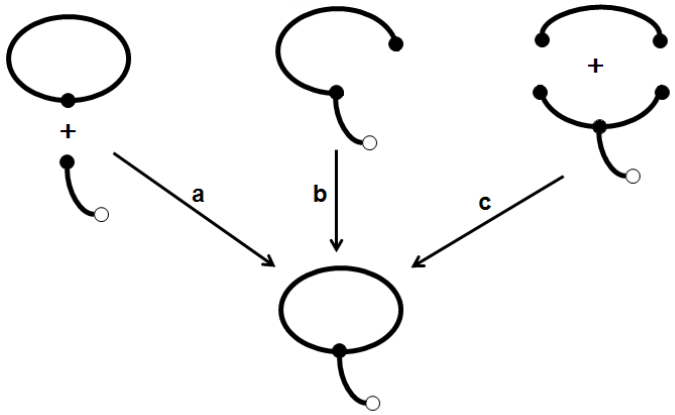


Figura 15. Diferentes estrategias de síntesis para ligandos con *pendant-arms*

Existe gran variedad de compuestos susceptibles de actuar como *pendant-arms*. Estas cadenas pueden tener un único átomo dador o varios, pueden ser rígidas con un elevado número de insaturaciones, pueden ser flexibles, largas, cortas, etc. La presencia de átomos dadores en los brazos, confiere a estos ligandos una estabilidad adicional, ya que estos grupos se sitúan al lado del ion metálico facilitando su coordinación. Por otro lado, los grupos *pendant-arms* funcionalizados pueden ser modificados alterando consecuentemente las propiedades del sistema, como

puede ser la inserción de fluoróforos o formación de entidades más complejas como son los bismacrociclos.

Una propiedad importante a tener en cuenta es la solubilidad. Así, para el uso industrial de macrociclos con *pendant-arms* en procesos de separación, es necesario que éstos sean solubles en disolventes no coordinantes. Por el contrario, en aplicaciones biológicas resulta casi imprescindible que sean solubles y estables en agua, lo que se consigue utilizando grupos colgantes de naturaleza iónica como pueden ser los acetatos, fosfonatos o fosfinatos.[45]

Hasta mediados de los 90, el interés en este tipo de ligandos estaba centrado en las técnicas sintéticas y en el establecimiento de sus características coordinativas. En la actualidad se diseñan macrociclos con *pendant-arms* de segunda generación, pensando en aplicaciones concretas en diferentes áreas de investigación científica,[46,47] como puede ser en el campo de la bioinorgánica ya que pueden ser utilizados como miméticos de sistemas enzimáticos (ej: enzimas fosfatasas). También cabe señalar su aplicación como sensores químicos de fluorescencia, etc. Todas estas aplicaciones serán comentadas posteriormente en mayor profundidad.

[45] I. Lukes, J. Kotek, P. Vojtíšek, P. Hermann, *Coord. Chem. Rev.*, **2001,** 216.

[46] K. P. Wainwright, *Adv. Inorg. Chem.*, **2001**, *52*, 293.

[47] S. González, L. Valencia, R. Bastida, D. E. Fenton, A. Macías, A. Rodríguez, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.,* **2002**, 3551.

A la hora de hablar de macrociclos que incorporan grupos *pendant-arms*, no podemos pasar por alto el extenso estudio de estos sistemas y de sus complejos metálicos que ha realizado nuestro grupo de investigación.[48-50] A modo de ejemplo, en la Figura 16 se muestran algunos de ellos:

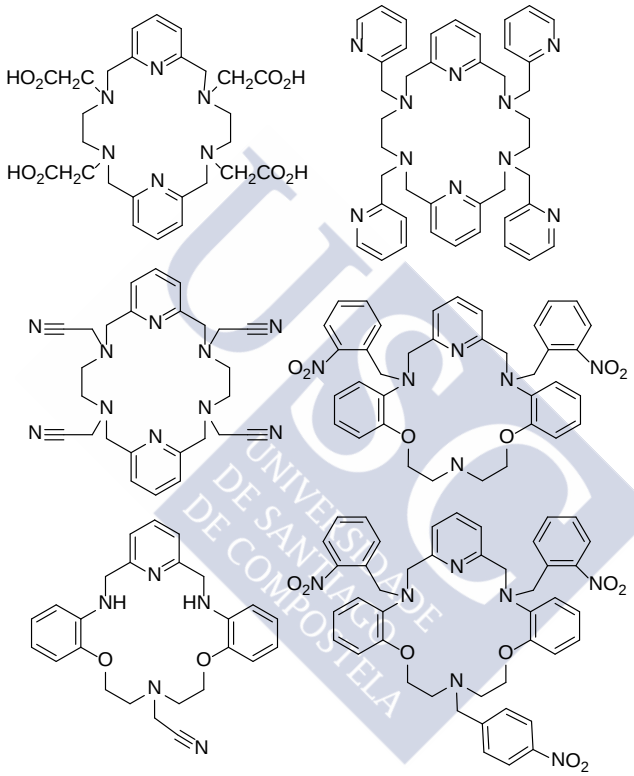


Figura 16. Algunos de los macrociclos con *pendant-arms* estudiados por nuestro grupo

[48] L. Valencia, H. Adams, R. Bastida, D. A. Fenton, A. Macías, J. Mahia, S. E. Spey, *Polyhedron*, **2001**, *20(26)*, 3091.

[49] L. Valencia, J. Martínez, A. Macías, R. Bastida, R. A. Carvalho, C. F. G. C. Geraldes, *Inorg. Chem.*, **2002**, *41(20)*, 5300.

[50] L. Botana, R. Bastida, A. Macías, P. Pérez-Lourido, L. Valencia, *Inorg. Chim. Acta*, **2009**, *362(9)*, 3351.

4. SÍNTESIS DE COMPLEJOS MACROCÍCLICOS

Debido a la importancia que han adquirido los complejos con ligandos macrocíclicos, los investigadores han hecho grandes esfuerzos para optimizar las rutas de síntesis más adecuadas para su obtención.

Al igual que ocurría en el caso de los ligandos, existen básicamente dos estrategias sintéticas:

❖ **Síntesis directa**. Requiere que el ligando macrocíclico sea obtenido previamente en su forma libre. Una vez purificado éste, se hace reaccionar con diferentes sales metálicas en disolución. La relación molar metal:ligando se elige en función del tipo de complejo que se quiera obtener: mono, di, trinuclear, etc., teniendo siempre en cuenta el tamaño del catión y de la cavidad macrocíclica, factores comentados anteriormente.

❖ **Síntesis *template***. Además de servir como método de síntesis del ligando macrocíclico en presencia del ion metálico, como ya se ha comentado anteriormente, es un método que ha sido ampliamente utilizado para hacer una síntesis *in situ* del complejo metálico deseado.

Otro método de obtención de complejos macrocíclicos, es la ***transmetalación directa***. Así, se encontró que en general los cationes de los metales de transición no son efectivos en la síntesis de los macrociclos base de Schiff de mayor tamaño. Sin embargo, el uso de metales alcalinos, alcalinotérreos y otros cationes de los grupos principales como agentes *template*

permitieron la síntesis de los correspondientes complejos de los metales de transición a través de reacciones de *transmetalación*, aprovechando la labilidad cinética de los complejos de los metales alcalinotérreos.[51]

4.1. Características generales de los metales

Los iones metálicos empleados en la síntesis de los complejos que se recogen en esta memoria son:

- Metales de transición: Co(II), Ni(II) y Cu(II)
- Metales post-transicionales: Zn(II) y Cd(II)

A continuación, se comentan algunas de las propiedades de estos iones desde el punto de vista de la Química de Coordinación.

4.1.1. Co(II)

El cobalto es uno de los metales menos abundantes en la naturaleza, ocupa la trigésima posición en el orden de distribución de elementos químicos en la corteza terrestre y es el más escaso de los metales de la primera serie de transición. Se conocen sus óxidos, haluros, sulfuros y otras sales. Suele presentar estados de oxidación bajos, siendo Co(II) y Co(III) los más habituales.

Los complejos de Co(II) presentan, en su mayoría, índices de coordinación 4 y 6 con geometrías tetraédricas y octaédricas respectivamente, siendo el metal que forma mayor número de

[51] P. Guerreiro, S. Tamburini and P. A. Vigato, *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, *139*, 17.

complejos tetraédricos debido a la alta energía de estabilización que tiene un sistema d^7 en ese entorno. Debido a la escasa diferencia de estabilidad entre las geometrías tetraédricas y octaédricas, en algunos casos ambas se encuentran en equilibrio. Se conocen también compuestos con geometría planocuadrada, bipiramidal trigonal y piramidal de base cuadrada.

El cobalto posee una única función biológica, debido a su presencia en la Vitamina B_{12}, participando como cofactor en un gran número de reacciones enzimáticas.[52,53]

4.1.2. Ni(II)

El níquel ocupa la vigesimosegunda posición en abundancia entre los elementos de la corteza terrestre. Sus menas principales son sulfuros, óxidos, silicatos y arseniuros, aunque también puede formar compuestos binarios con P, Sb, Se, Te, C y B. Su estado de oxidación más frecuente es Ni(II), pudiendo formar complejos de geometría octaédrica y planocuadrada, y ocasionalmente bipiramidal trigonal, piramidal de base cuadrada y tetraédrica.

El níquel es considerado un componente necesario para el crecimiento de algunas bacterias anaeróbicas. Este metal está presente en cuatro tipos de enzimas distintos, con estados de oxidación y entornos de coordinación diferentes.[54,55]

---

[52] Z. Schneider, A. Stroinski, *Comprehensive B_{12}*, de Gruyter, Berlín, **1978**.

[53] P. J. Toscano, L. G. Marzilli, *Prog. Inorg. Chem.*, **1985**, *31*, 105.

[54] A. B. Costa, *Chem. Br.*, **1989**, *25(8)*, 788.

[55] C. Zirngibl, W. Van Dongen, R. von Bünau, M. Ritcher, A. Klein, R. K. Thauer, *Eur. J. Biochem.*, **1992**, *208(2)*, 511.

4.1.3. Cu(II)

El cobre es un metal bastante abundante y ocupa la vigesimoquinta posición en el orden de abundancia de los elementos químicos en la naturaleza. El estado de oxidación más frecuente es Cu(II), los índices de coordinación más habituales son 4, 5 y 6, pero en raras ocasiones presenta geometrías regulares. Debido a que el Cu(II) presenta una configuración d^9, los complejos octaédricos y tetraédricos tienden a sufrir una distorsión por efecto Jahn-Teller.

El cobre se encuentra en un gran número de metaloproteínas, estando asociado a procesos que implican la utilización de oxígeno por parte de sistemas biológicos, así como a sistemas transportadores de electrones.

4.1.4. Zn(II)

El cinc es un poco más abundante que el cobre. El estado de oxidación más habitual es Zn(II), el estado monovalente no tiene gran importancia, aunque hay evidencias de que se pueden obtener iones Zn(I), fuertemente reductores y muy inestables.

Debido a la estabilidad que le confiere la capa *d* completa, y a pesar de su posición en la tabla periódica, este elemento posee pocas de las propiedades características de los metales de transición. Los compuestos de Zn(II) son diamagnéticos e incoloros, su química de coordinación es abundante, aunque menos extensa que la de los metales transicionales. Dado que la configuración d^{10} no favorece ninguna geometría sobre otra, la estructura de un determinado compuesto vendrá dada por el

volumen y el carácter polarizante del catión Zn(II) y por los requerimientos estéricos de los ligandos.

Los complejos con geometría tetraédrica son los más comunes en la química de coordinación del Zn(II), también es posible encontrar aductos como el $[Zn(acac)_2(H_2O)]$ con geometría de prisma trigonal y cuyo índice de coordinación es cinco, además es frecuente el índice de coordinación seis y en consecuencia la geometría octaédrica.

Desde el punto de vista metabólico, después del hierro el cinc es el metal más importante, ya que se conocen un elevado número de sistemas biológicos que lo contienen, como es el caso de la *anhidrasa carbónica*,[56,57] *carboxipeptidasa A*[58] y el *alcohol deshidrogenasa*.[59] De especial importancia son las proteínas capaces de reconocer secuencias de bases de ADN que presentan dominios típicos, constituidos por amioácidos coordinados a iones Zn(II) que se conocen como *dedos de cinc*,[60] en ellos el Zn(II) tiene un entorno tetraédrico.

4.1.5. Cd(II)

El cadmio es un elemento bastante escaso. Su química se reduce prácticamente al estado de oxidación II, y al igual que el cinc, nunca adopta estados de oxidación mayores que éste.

---

[56] F. Botrè, G. Gros, B. T. Storey, *Carbonic Anhydrase*, VCH, Weinheim, **1991**.
[57] Y. J. Zhemg, K. M. Merz, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1498.
[58] D. W. Christianson, W. N. Lipscomb, *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22(2)*, 62.
[59] P. Tse, R. K. Scopes, A. G. Wedd, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *111(23)*, 8703.
[60] B. A. Krizek, J. M. Berg, *Inorg. Chem.*, **1992**, *31(13)*, 2984.

Los compuestos de Cd(II) son diamagnéticos e incoloros, al igual que el Zn(II), dado que la configuración d^{10} no favorece ninguna geometría sobre otra, la estructura de un determinado compuesto vendrá dada por el volumen y el carácter polarizante del catión Cd(II) y por los requerimientos estéricos de los ligandos.

Para el caso del cadmio sólo se han encontrado efectos negativos desde el punto de vista biológico, pudiendo desplazar e incluso reemplazar al cinc coordinado a grupos cisteína en determinados enzimas.[61]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[61] N. M. Price, F. M. M. Morel, *Nature*, **1990**, *344(6267)*, 658.

5. APLICACIONES DE LOS MACROCICLOS Y DE SUS COMPLEJOS METÁLICOS

Una de las primeras aplicaciones de los ligandos macrocíclicos fue su uso como compuestos miméticos de enzimas y proteínas,[62] en el transporte selectivo de cationes a través de lípidos y de membranas biológicas. Hoy en día, son innumerables las áreas de la ciencia que estudian y emplean tanto ligandos macrocíclicos como sus complejos metálicos.

A continuación se resumen algunas de las aplicaciones que han adquirido más importancia en los últimos años.

5.1. Agentes de contraste en medicina

En el ámbito de la medicina, los ligandos macrocíclicos están siendo cada vez más empleados, sobre todo en radioinmunoterapia[63] y como agentes de contraste.[64]

En las últimas décadas, la Resonancia Magnética de Imagen (RMI) se ha ido convirtiendo en un método de diagnóstico clínico cada vez más popular en medicina.[65-67] Esta técnica

[62] E. Kimura, *Prog. Inorg. Chem.*, **1994**, *41*, 443.

[63] D. E. Milenic, K. Garmestani, L. L. Chappell, E. Dadachova, A. Yordanov, D. Ma, J. Schlom, M. W. Brechbiel, *Nucl. Med. Biol.*, **2002**, *29(4)*, 431.

[64] P. B. Tsitovich, J. R. Morrow, *Inorg. Chim. Acta*, **2012**, *393*, 3.

[65] A. E. Merbach, E. Toth, *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Resonance Imaging*, John Wiley & Sons, Chichester, UK, **2001**.

[66] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. P. Luffer, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 293.

[67] R. B. Luffer, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 901.

aprovecha los mismos principios que se utilizan en la espectroscopia química. Se detectan los protones del agua presentes en los diferentes tejidos, permitiendo diferenciar entre diferentes tipos de tejidos, y lo que es más importante entre tejidos sanos y enfermos. La toma de datos se hace en tres dimensiones, considerando las secciones transversales de los tejidos. Los agentes de contraste intensifican la señal de los protones con los que entra en contacto, para ello estos agentes deben poseer un elevado momento magnético efectivo y los complejos formados deben ser perfectamente solubles en agua y presentar una baja osmolaridad ya que se inyectan en bajos volúmenes pero en concentraciones altas.

El reciente progreso en la instrumentación y adquisición de protocolos en RMI, ha hecho que mejorara considerablemente la resolución espacial y temporal de las imágenes. La microscopía de RMI de campo alto ha sido desarrollada para examinar organismos vivos a nivel celular. Para conseguir explotar el avance de esta técnica es necesario desarrollar nuevos agentes de contraste y mejorar las técnicas de localización, movimiento, masa y funciones de las células *in vivo*. La mayoría de las técnicas han sido desarrolladas para marcar células *in vitro* con pequeñas partículas y así seguir la pista de las células marcadas *in vivo*.[68,69]

[68] S. Viswanathan, Z. Kovacs, K. N. Green, S. J. Ratnakar, A. D. Sherry, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 2960.

[69] Q. Zheng, H. Dai, M. E. Merritt, C. Malloy, C. Y. Pan, W. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127(46)*, 16178.

Dos de los principales agentes de contraste utilizados en RMI son: nanopartículas macromoleculares de óxido de hierro y quelatos de bajo peso molecular de Gd(III).

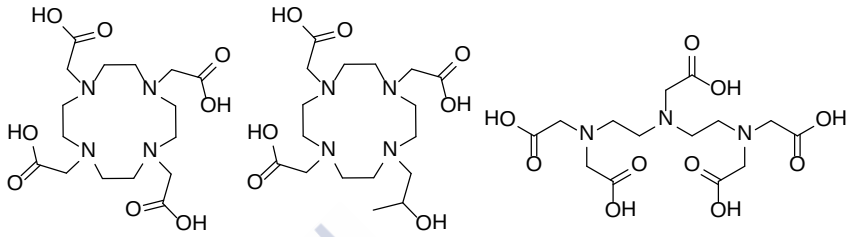


Figura 17. Ligandos con potencial uso como agentes de contraste en RMI

Una gran cantidad de aplicaciones se centran en el estudio de enfermedades del sistema nervioso central, tales como tumores,[70] esclerosis múltiple[71] o Alzheimer.[72] En este campo los complejos de los lantánidos cobran un especial interés, como consecuencia de su alta estabilidad, que impide que el ion metálico pueda liberarse dentro del organismo y provocar algún tipo de intoxicación. El Gd(III) se utiliza como agente de contraste con ligandos como los que se presentaron en la Figura 17.[73] Se diseña el ligando de tal modo, que manteniendo una gran estabilidad, queden posiciones libres en el metal en las que se coordinen lábilmente moléculas de agua que puedan ser

[70] M. Castillo, L. Kwock, *Top. Magn. Reson. Imaging*, **1999**, *10(2)*, 104.

[71] N. De Stefano, P. M. Matthews, L. Fu, S. Narayanan, J. Stanley, G. S. Francis, J. P. Antel, D. L. Arnold, *Brain*, **1998**, *121*, 1469.

[72] N. Schuff, D. Amend, F. Ezekiel, S. K. Steinman, J. Tanabe, D. Norman, W. Jagust, J. H. Kramer, J. A. Mastrianni, G. Fein, M. W. Weiner, *Neurology*, **1997**, *49(6)*, 1513.

[73] M. Botta, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 399.

intercambiadas con el medio. La baja osmolaridad se consigue usando preferentemente compuestos neutros.

5.2. Biocatálisis

Los ligandos macrocíclicos están siendo utilizados en el campo de la biocatálisis,[74] debido principalmente a la gran estabilidad cinética y termodinámica de los complejos que forman este tipo de ligandos con los metales de transición. Este tipo de propiedades quedan reflejadas en ligandos tipo *cyclam* que ofrecen la oportunidad de regular las propiedades redox de los iones metálicos por sustitución de los átomos dadores del ligando, quedando disponibles dos posiciones axiales para el enlace de sustratos.[75,76,77] Estos ligandos son particularmente importantes en las reacciones de oxidación implicando moléculas de dioxígeno u otros agentes oxidantes, y muy frecuentemente, complejos de hierro, manganeso y cobalto.

5.3. Receptores aniónicos

En las últimas tres décadas, un gran número de receptores macrocíclicos han sido sintetizados y evaluada su capacidad para complejar a cationes.

[74] D. E. Fenton, *Biocoordination Chemistry*, Oxford University Press, **1993**.

[75] L. Fabbrizzi, F. Gatti, P. Pallavicini, E. Zambarbieri, *J. Eur. Chem.*, **1999**, *5*, 682.

[76] E. Kent Barefield, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, *254(15)*, 1607.

[77] L. Fabbrizzi, M. Licchelli, L. Mosca, A. Poggi, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, *254(15)*, 1628.

Más recientemente, el interés se ha dirigido hacia los receptores aniónicos.[78,79]

Las investigaciones sobre receptores de aniones sintéticos han atraído la atención por parte de los químicos debido a los roles clave que desempeñan los aniones durante los procesos químicos, biológicos[80,81] y medioambientales.[82]

Las unidades de unión de receptores de aniones se componen a menudo de grupos amida,[83] urea,[84] tiourea,[85] sulfonamida,[86] pirrol[87] e indol.[88] Entre todos los sistemas explorados, los grupos urea y tiourea son excelentes para los receptores de oxoaniones tales como carboxilatos y fosfatos.[89]

---

[78] A. Frontera, *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, *257*, 1716.

[79] K. Bowman-James, A. Bianchi, E. Garcia-España, *Anion Coordination Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.

[80] J. M. Berg, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 14.

[81] F. M. Ashcroft, *Ion Channels and Disease*, Academic Press, San Diego and London, **2000**.

[82] T. Gunnlaugsson, M. Glynn, G. M. Tocci, P. E. Kruger, F. M. Pfeffer, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, 3094.

[83] M. J. Chmielewski, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3085.

[84] D. H. Burns, K. Calderon-Kawasaki, S. Kularatne, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2803.

[85] X. P. Bao, L. Wang, L. Wu, Z. Y. Li, *Supramol. Chem.*, **2008**, *20*, 467.

[86] S. D. Starnes, S. Arungundram, C. H. Saunders, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7785.

[87] C. B. Black, B. Andrioletti, A. C. Try, C. Ruiperez, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10438.

[88] J. O. Yu, C. S. Browning, D. H. Farrar, *Chem. Commun.*, **2008**, 1020.

[89] P. A. Gale, S. E. García-Garrido, J. Garric, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 151.

Existe una gran variedad de receptores para aniones, y son en muchos casos, simples modificaciones de ligandos que en principio encapsulaban cationes. Por ejemplo, macrociclos poliamínicos pueden complejar iones metálicos al mismo tiempo que son capaces de encapsular aniones, en muchas ocasiones, el mismo ligando puede actuar como receptor de cationes y como receptor de aniones.

Muchos de estos receptores sintéticos son moléculas neutras y solubles en disolventes orgánicos. Bajo estas condiciones las sales empleadas obstaculizan el reconocimiento de un único ion. Una estrategia para evitar este problema es el diseño de un receptor que tenga a la vez puntos de anclaje específicos, receptor ditópico (Figura 18), para cationes y para aniones.[90,91]

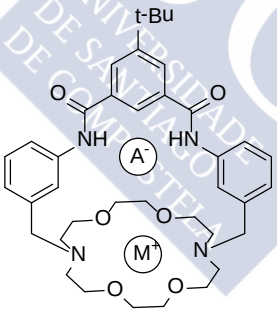


Figura 18. Ejemplo de receptor ditópico

[90] B. D. Smith, *Macrocyclic Chemistry*, **2005**,137.

[91] P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, *240*, 191.

En la actualidad, una gran cantidad de aniones están despertando preocupación a nivel medioambiental y biológico debido al aumento de la concentración de nitratos y fosfatos en superficies acuosas, percloratos y nitratos relacionados con la contaminación del agua potable que producen diferentes enfermedades, cromatos y dicromatos tóxicos, etc.

La sensibilidad de los analitos aniónicos inorgánicos como cloruro, fluoruro y fosfato tiene gran interés, debido a su uso extensivo en aditivos en la alimentación, drogas, fertilizantes en la agricultura, en el tratamiento de las caries dentales y contaminantes del medio ambiente. Por estos, y otros motivos, el diseño racional y eficiente de receptores aniónicos se está convirtiendo en una tarea prioritaria en el desarrollo de la química macrocíclica.

5.4. Sensores químicos de fluorescencia

En el campo de la Fotoquímica y de la Fotofísica,[92,93] el estudio y la aplicación de ligandos fotosensitivos, así como de complejos de Eu(III), Tb(III), Ca(II), Zn(II), Co(II), Cu(II), Pb(II), han sido objeto de estudio por parte de numerosos grupos de investigación en la búsqueda de sensores químicos que tuvieran una especificidad elevada.[94-96]

---

[92] V. Balzani, A. Credi, M. Ventura, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, *171*, 3.

[93] G. R. Choppin, D. R. Peterman, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, *174*, 283.

[94] C. Lodeiro, V. Lippolis, M. Mameli, *Macrocyclic Chemistry*, **2010**,159.

[95] M. A. Bernardo, F. Pina, E. García-España, J. Latorre, S. V. Luis, J. M. Llenares, J. A. Ramírez, C. Soriano, *Inorg. Chem.*, **1998**, *37*, 3935.

[96] G. De Santis, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, C. Mangano, D. Sacchi, N. Sardone, *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, *257*, 69.

Los sensores químicos de fluorescencia constan topológicamente de una unidad receptora, de un fluoróforo (que es el señalizador, unidad activa) y eventualmente de un mecanismo de comunicación entre ellos, el espaciador. El fluoróforo puede definirse como una molécula capaz de exhibir fluorescencia. (Figura 19)

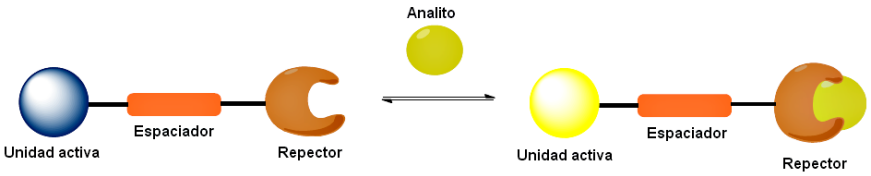


Figura 19. Representación esquemática de un sensor químico

De forma resumida, este fenómeno consiste en que la absorción de un fotón por una molécula promueve un electrón del estado fundamental, S_0, a uno o varios niveles vibracionales de un estado excitado, S_1. En disolución el estado excitado de la molécula se relaja rápidamente a un nivel vibracional más bajo. La energía acumulada en este estado excitado puede ser liberada de diferentes formas:

a) El electrón puede volver a S_0 liberando únicamente calor, decaimiento no radiactivo.
b) Emitiendo un fotón, fluorescencia.
c) Si la molécula tiene un tiempo de vida lo suficientemente largo en S_1, puede pasar a un estado triplete de baja energía T_1, cruce entre sistemas. De ahí puede llegar a S_0, bien emitiendo luz, fosforescencia, bien liberando energía por decaimiento no radiactivo, o bien por reacción química.

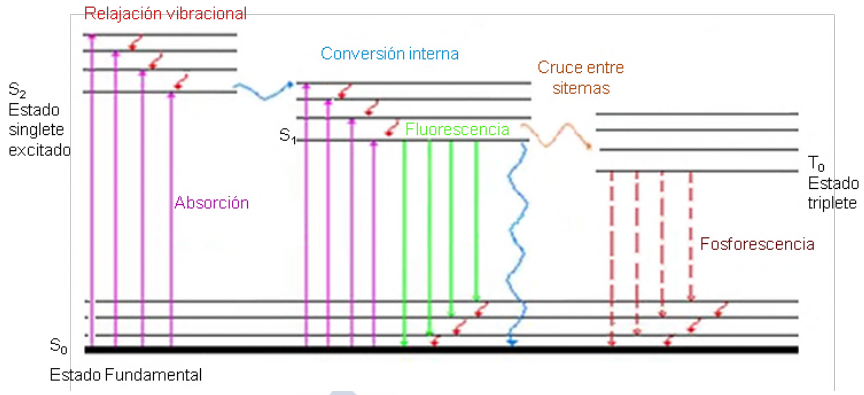


Figura 20. Diagrama de Jablonski

Las respuestas que más comúnmente adoptan los sensores fluorescentes son el efecto CHEF, *chelation enhancement of the fluorescence emission*, o "intensificación por complejación de la emisión de fluorescencia", y el efecto CHEQ, *chelation enhancement of the quenching*, que se podría traducir como "intensificación por complejación de la desactivación de la fluorescencia".[97,98]

Uno de los mecanismos que permite modificar la fluorescencia es la transferencia electrónica fotoinducida, que se designa por el acrónimo inglés PET (*photoinduced electron transfer*).

En contraste con muchos fenómenos químicos, la fluorescencia molecular puede ser fácilmente intensificada o

[97] E. U. Akkaya, M. E. Huston, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3590.
[98] K. Rurack, *Spectrochimica Acta Part A*, **2001**, *57*, 2161.

eliminada, dando lugar a un estado encendido-apagado. Si el efecto PET controla la acción del sensor, la molécula empleada no emite fluorescencia en ausencia de ion huésped. Un grupo dador de electrones en el receptor libre, una amina por ejemplo, transfiere los electrones de tal modo que llena el orbital HOMO del fluoróforo. La interacción con el huésped impide esta donación electrónica, produciéndose así la fluorescencia (Figura 21).[99]

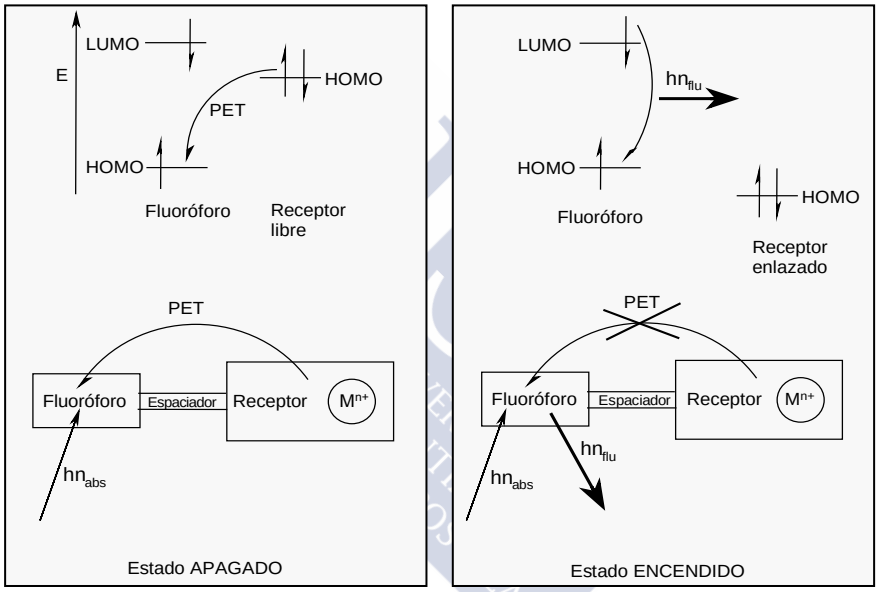


Figura 21. Diagrama de los orbitales frontera en el efecto PET y requerimientos espaciales en el diseño de sensores químicos

La selectividad de un sensor químico por los iones metálicos depende fuertemente del número, tipo y disposición geométrica de los grupos funcionales unidos a la unidad aromática y receptora.

[99] T. C. Harrop, P. K. Mascharak, *Chemtracts-Inorganic Chemistry*, **2001**, *14*, 442.

Los cationes paramagnéticos, Co(II) ([Ar]3d^7), Ni(II) ([Ar]3d^8) y Cu(II) ([Ar]3d^9) establecen, en general, enlaces más fuertes que los iones diamagnéticos Zn(II) ([Ar]3d^{10}) y Cd(II) ([Kr]4d^{10}), debido a que los iones paramagnéticos presentan orbitales moleculares que no están llenos y proporcionan interacciones con los orbitales del ligando que dan lugar a uniones más fuertes.

Hoy en día los ligandos macrocíclicos y sus complejos metálicos también poseen importantes e innumerables aplicaciones tecnológicas y medioambientales. Dentro de todas estas todas aplicaciones, es interesante destacar su utilidad en la extracción de metales, como sistema de separación de isótopos,[100,101] como componentes activos de electrodos de membrana selectivos de iones y en los últimos años tal y como ya se mencionó anteriormente, como sensores químicos y puertas lógicas.[102,103]

5.5. Catalizadores biológicos

Uno de los grandes retos de la medicina moderna es el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la edad y con el envejecimiento celular. A pesar de la naturaleza multifactorial de los procesos neurodegenerativos, la neutralización de los radicales libres generados durante los procesos biológicos parece

---

[100] A. Y. Tsivadze, V. I. Zhilov, S. V. Demin, *Russ. J. Coord. Chem.*, **1996**, *22(4)*, 229.

[101] D. W. Kim, Y. S. Jeon, S. U. Park, *J. Korean Chem. Soc.*, **1994**, *38(11)*, 841.

[102] K. Rurack, U. Resch-Genger, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 116.

[103] L. Fabbrizzi, M. Licchelli, G. Rabaioli, A. F. Taglietti, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, *205*, 85.

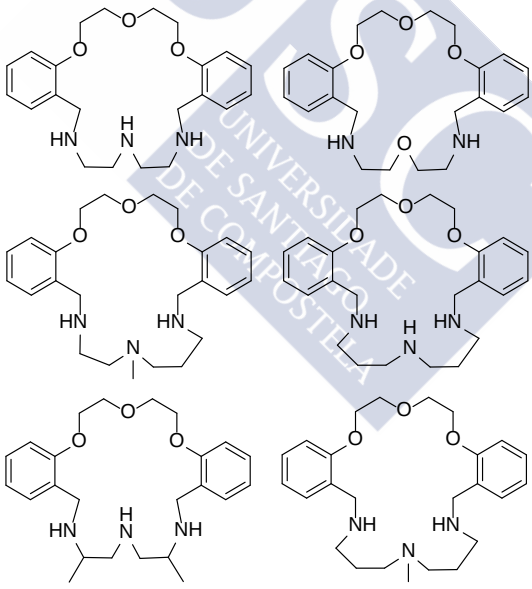
ser una vía común para hacer frente al daño celular. Para mitigar el efecto deletéreo ocasionado por estas especies reactivas, en el organismo existe un sistema de protección antioxidante formado por enzimas y compuestos de bajo peso molecular. Uno de estos catalizadores biológicos es la enzima ***catalasa***,[104] involucrada en la destrucción del H_2O_2 generado durante el metabolismo celular.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

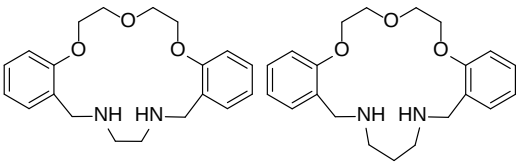
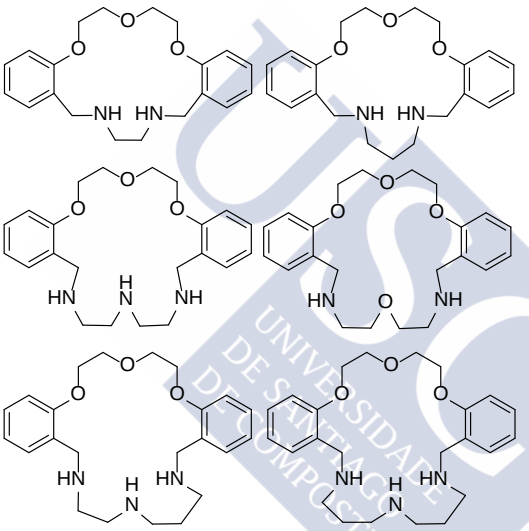
[104] D. W. May,*Science*, **1901**, *14(360)*, 815.

6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dado el auge que la Química de Coordinación Macrocíclica ha experimentado en los últimos años, no se pretende realizar una revisión bibliográfica exhaustiva en este amplio campo. Se ha optado por centrar esta revisión en aquellos ligandos macrocíclicos que en cierta medida presentan similitudes con los ligandos descritos en esta memoria, indicando en cada caso los complejos sintetizados y las técnicas de caracterización empleadas.

Ref.	Ligandos	Observaciones
105		Síntesis de los ligandos.

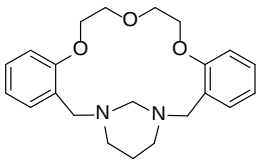
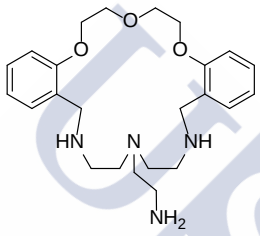
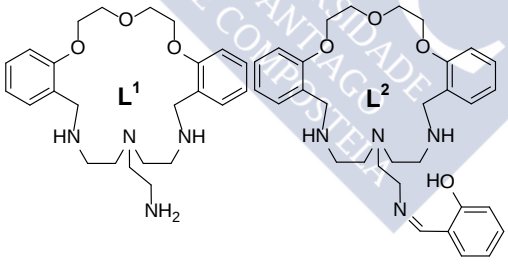
[105] C. A. Davis, P. A. Duckworth, L. F. Lindoy, W. E. Moody, *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48(11)*, 1819.

Ref.	Ligandos	Observaciones
106		Síntesis de los ligandos y de los complejos de Ni(II).
107 108		Complejos de Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Ag(I) y Pb(II) y estabilidad de estos complejos en MeOH 95%. Estudios de tiempos de relajación y desplazamiento inducido en ^{13}C-RMN. Estructura RX de un complejo de Ni(II).

[106] K. R. Adam, A. J. Leong, L. F. Lindoy, H. C. Lip, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105(14)*, 4645.

[107] C. A. Davis, P. A. Duckworth, A. J. Leong, L. F. Lindoy, A. Bashall, M. McPartlin, *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, *273(12)*, 372.

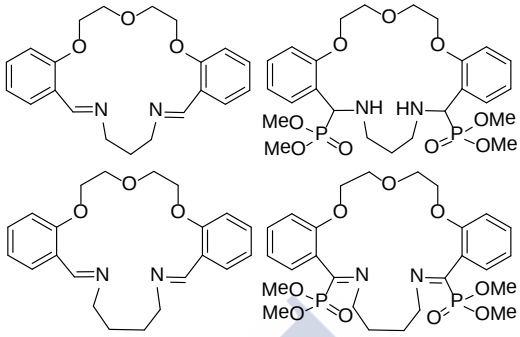
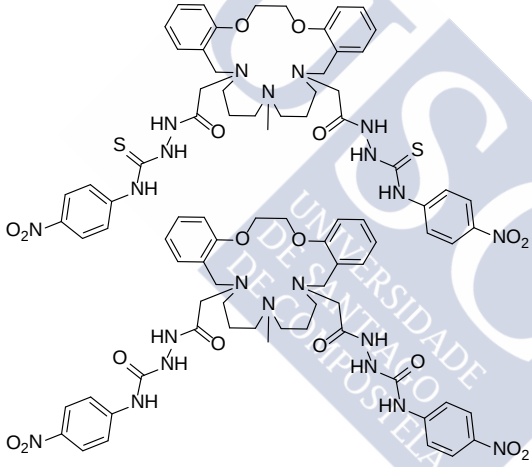
[108] C. A. Davis, A. J. Leong, L. F. Lindoy, J. Kim, S. H. Lee, *Aust. J. Chem.*, **1998**, *51(3)*, 189.

Ref.	Ligandos	Observaciones
109		Síntesis ligando y estructura cristalina del complejo tetranuclear organoaluminico.
110		Síntesis del ligando y los complejos de Ca(II), Sr(II). Ba(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II), Pb(II), La(III) y Er(III). Estructuras del ligando y de los complejos de Zn(II) y Pb(II).
111		Síntesis del ligando L^2. Complejos de Cu(II). Estructura cristalina del complejo de cobre de L^2.

[109] Q. Zhao, H. S. Sun, X. Z. You, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *572(1)*, 59.

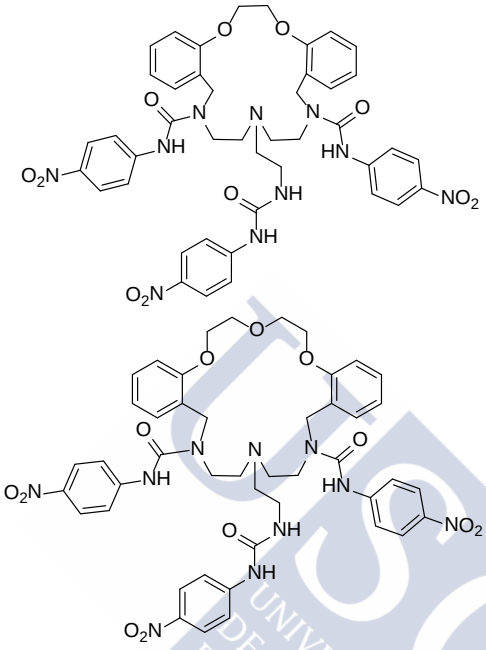
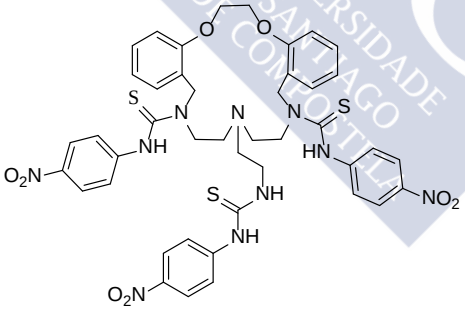
[110] M. Vicente, R. Bastida, C. Lodeiro, A. Macías, A. J. Parola, L. Valencia, S. E. Spey, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42(21)*, 6768.

[111] M. Vicente, R. Bastida, A. Macías, L. Valencia, C. F. G. C. Geraldes, C. D. Brondino, *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, *358(4)*, 1141.

Ref.	Ligandos	Observaciones
112		Síntesis de los ligandos. Estructura cristalina. ^{31}P-RMN.
113		Síntesis de los ligandos. Estudio de la interacción con cationes, Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) y Cd(II) y aniones OH^-, CN^-, $H_2PO_4^-$, CH_3COO^-, NO_3^-, ClO_4^-, F^-, Cl^-, Br^-, I^-.

[112] S. Bilge, A. Nadzagdorj, N. Akduran, T. Hökelek, Z, Kiliç, *J. Mol. Struct.*, **2002**, *611(1-3)*, 169.

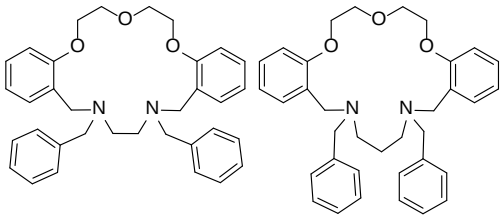
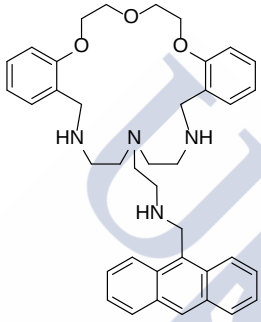
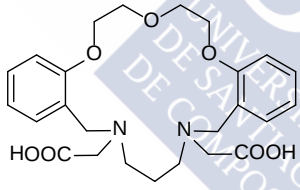
[113] A. Aldrey, V. García, C. Lodeiro, A. Macías, P. Pérez-Lourido, L. Valencia, R. Bastida, C. Núñez, *Tetrahedron*, **2013**, *69(23)*, 4578.

Ref.	Ligandos	Observaciones
114 115		Síntesis de los ligandos y sus correspondientes estructuras cristalinas. Valoraciones con aniones: OH^-, CN^-, $H_2PO_4^-$, NO_3^-, ClO_4^-, F^-, Cl^-, Br^-, I^-. Síntesis de los tetrafluoroborato y nitrato complejos de Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) y Cd(II).
116		Síntesis del ligando. Estudio de interacciones con aniones F^-, $CH_3CO_2^-$, HSO_4^-, Cl^-, Br-, I^-, NO_3^-.

[114] A. Aldrey, C. Núñez, V. García, R. Bastida, C. Lodeiro, A. Macías, *Tetrahedron*, **2010**, *66(47)*, 9223.

[115] C. Núñez, A. Aldrey, V. García, R. Bastida, A. Macías, C. Lodeiro, *Inorg. Chim. Acta*, **2012**, *381*, 85.

[116] A. Aldrey, A. Macías, R. Bastida, G. Zaragoza, G. Rama, M. Vázquez López, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10(28)*, 5379.

Ref.	Ligandos	Observaciones
117 118		Síntesis de los ligandos.
119		Síntesis del ligando y los complejos de Na(I), K(I), Li(I), Mg(II), Cr(III) Cu(II), Zn(II), Cd(II), Hg(II), Al(III).
120 121		Síntesis del ligando y complejos de K(I), Li(I), Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II), Hg(II).

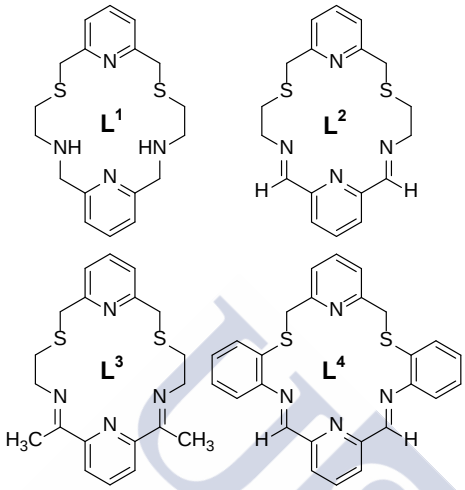
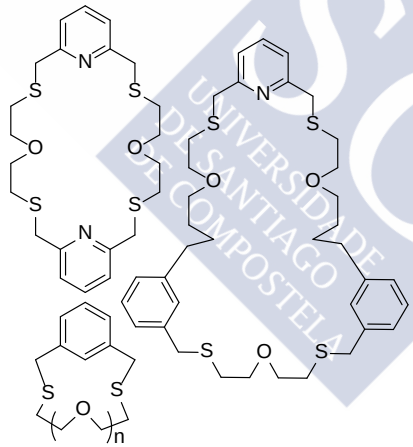
[117] J. Kim. Y. Lee, S. S. Lee, L. F. Lindoy, T. Strixner, *Aust. J. Chem.*, **1999**, *52(11)*, 1055.

[118] J. Kim, T. H. Ahn, M. Lee, A. J. Leong, L. F. Lindoy, B. R. Rumbel, B. W. Skelton, T. Strixner, G. Wei, A. H. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, *21*, 3993.

[119] E. Oliveira, M. Vicente, L. Valencia, A. Macías, E. Bértolo, R. Bastida, C. Lodeiro, *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, *360(8)*, 2734.

[120] X. Jide, N. Shisheng, C.Keshun, X. Zhiqian,Y. Lin, *Inorg. Chim. Acta*, **1990**, *171(2)*, 239.

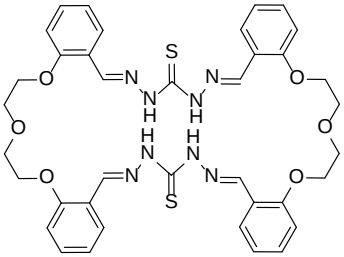
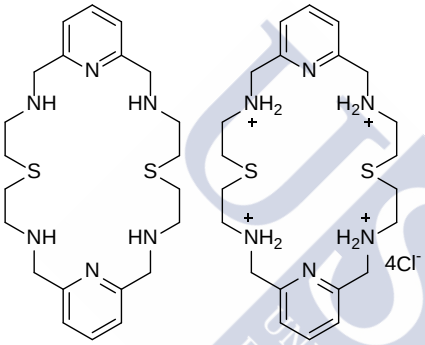
[121] Y. H. Zhang, Y. P. Tian, F. X. Xie, Z. Y. Chen, D. L. Long, J. T. Chen, J. S. Huang, *J. Coord. Chem.*, **1999**, *47(2)*, 289.

Ref.	Ligandos	Observaciones
122 123		Síntesis del ligando L^1. Complejos de Zn(II), Cd(II), Ag(I) , Hg(II) y Pb(II). Estructura cristalina $Pb(O_2CMe)(L^2)[PF_6]$, $[Hg(SCN)_2L^2]\cdot MeOH$.
124		Síntesis de los ligandos. Complejos de Rh(I) y Rh(II). Estructura cristalina de los ligandos.

[122] A. Bashall, M. McPartlin, B. P. Murphy, H. R. Powell, S. Waikar, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1994**, *9*, 1383.

[123] E. C. Constable, C. Sacht, G. Palo, D. A. Tocher, M. R. Truter, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, *8*, 1307.

[124] J. M. Helps, K. E. Matthes, D. Parker, G. Ferguson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1989**, *5*. 915.

Ref.	Ligandos	Observaciones
125		Síntesis del ligando. Estructura cristalina.
126 127 128 129		Síntesis de los ligandos y complejos de Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Fe(II) de L[1]. Estructura cristalina del ligando y varios complejos.

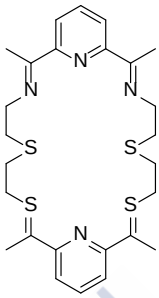
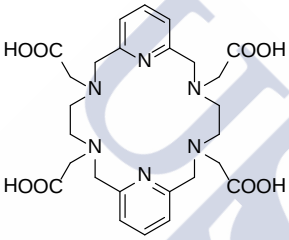
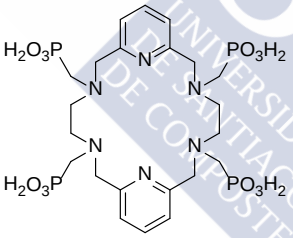
[125] Z. Kin, H. Chen, J. Zhuang, Y. Wu, Y. Lin, *J. Incl. Phenom.*, **1998**, *30*, 13.

[126] M. W. A. Steenland, W. Lippens, G. G. Herman, A. M. Goeminne, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1993**, *102(3-4)*, 239.

[127] C. Núñez, R. Bastida, L. Lezama, A. Macías, P. Perez-Lourido, L. Valencia, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50(12)*, 5596.

[128] C. Núñez, R. Bastida, A. Macías, L. Valencia, N. I. Neuman, A. C. Rizzi, C. D. Brondino, P. J. González, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *Dalton Trans.*, **2010**, *39(48)*, 11654.

[129] C. Núñez, R. Bastida, A. Macías, L. Valencia, J. Ribas, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *Dalton Trans.*, **2010**, *39(33)*, 7673.

Ref.	Ligandos	Observaciones
130		Complejos de Cu(II). Estructura cristalina. $[CuL_2(mi)_2(OH_2)_2(ClO_4)_4]^{2+}$
131 132 133		Electroforesis. Luminiscencia. Complejos de Sm(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III).
134		Síntesis del ligando. Estructura cristalina.

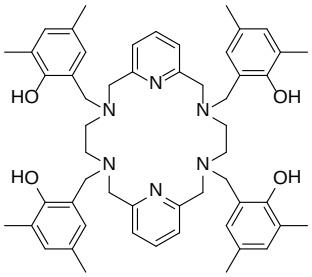
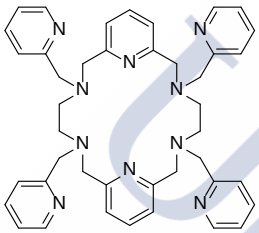
[130] M. G. B. Drew, C. Cairns, A. Lavery, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, *23*, 1122.

[131] W. D. Kim, G. E. Kiefer, F. Maton, K. McMillan, R. N. Muller, A. D. Sherry, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34(8)*, 2233.

[132] L. Miao, D. Bell, G. L. Rothremel Jr., L. H. Bryant, P. Fitzsimmons, P. Michelle, S. C. Jackels, *Supramol. Chem.*, **1996**, *6(3-4)*, 365.

[133] L. Valencia, J. Martínez, A. Macías, R. Bastida, R. A. Carvalho, C. F. G. C. Geraldes, *Inorg. Chem.*, **2002**, *41(20)*, 5300.

[134] S. W. A. Bligh, N. Choi, C. F. G. C. Geraldes, S. Knoke, M. McPartlin, M. J. Sanganee, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, *21*, 4119.

Ref.	Ligandos	Observaciones
135 136		Síntesis del ligando y complejos de Gd(III). Estructuras cristalina del ligando H_4L y de $[Gd(H_3L)(NO_3)]NO_3{\cdot}3H_2O$.
137 138 139 140 141 142 143		Complejos de Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II), Ag(I). Estructuras cristalinas.

[135] S. W. A. Bligh, N. Choi, W. J. Cummis, E. G. Evagorou, J. D. Kelly, M. McPartlin, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, *24*, 3829.

[136] S. W. A. Bligh, N. Choi, E. G. Evagorou, M. McPartlin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.,* **1997**, *21(1)*, 3151.

[137] R. Bastida, D. E. Fenton, M. López-Deber, A. Macías, L. Valencia, M. Vicente, *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, *355*, 292.

[138] L. Valencia, R. Bastida, A. Macías, M. Vicente, P. Pérez-Lourido, *New J. Chem.*, **2005**, *29(3)*, 424.

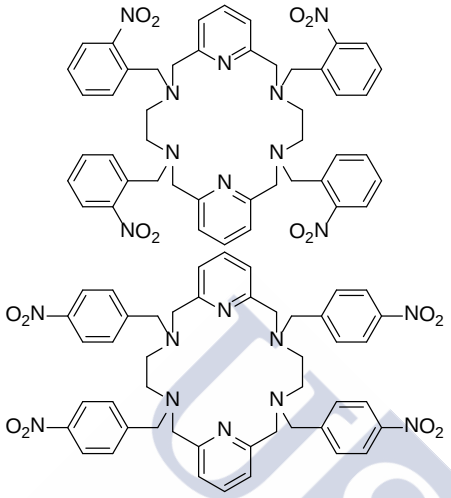
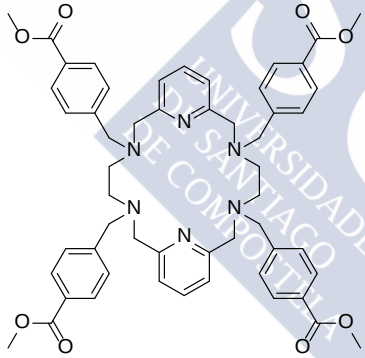
[139] M. C. Fernández-Fernández, R. Bastida, A. Macías, L. Valencia, P. Pérez-Lourido, *Polyhedron*, **2006**, *25(3)*, 783.

[140] R. Bastida, A. Macías, P. Pérez-Lourido, C. Platas-Iglesias, L. Valencia, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45(11)*, 4484.

[141] L. Valencia, P. Pérez-Lourido, R. Bastida, A. Macías, *Crystal Growth & Design*, **2008**, *8(7)*, 2080.

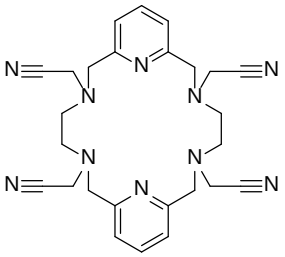
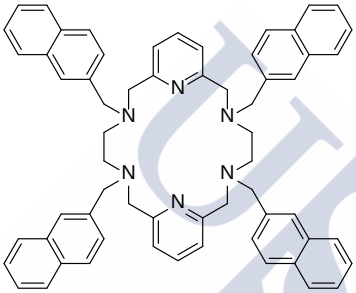
[142] L. Botana, R. Bastida, A. Macías, P. Pérez-Lourido, L. Valencia, *Inorg. Chem. Commun.,* **2009**, *12(3)*, 249.

[143] L. Botana, R. Bastida, A. Macías, P. Pérez-Lourido, L. Valencia, *Inorg. Chim. Acta,* **2009**, *362(9)*, 3351.

Ref.	Ligandos	Observaciones
144		Complejos de Co(II), Ni(II), Cu(II).
145		Síntesis ligando y complejos nitratos Nd(III), Eu(III), Gd(III), Tb(III). Estructuras cristalinas del ligando y del complejo de Eu(III).

[144] J. Martínez, R. Bastida, A. Macías, L. Valencia, M. Vicente, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2005**, *631*, 2046.

[145] J. M. Martínez-Sánchez, R. Bastida, A. Macías, P. Pérez-Lourido, L. Valencia, *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, *378(1)*, 127.

Ref.	Ligandos	Observaciones
146 147 148 149		Complejos de Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II), Ag(I).
150		Síntesis ligando y complejos Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Ag(I) (RX).

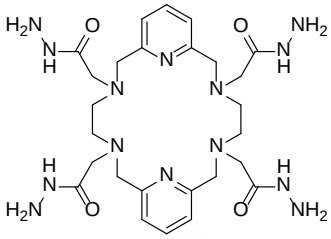
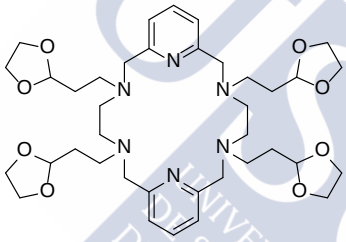
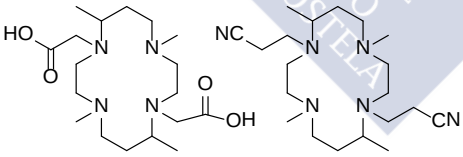
[146] S. González, L. Valencia, R. Bastida, D. E. Fenton, A. Macías, A. Rodríguez, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, *18*, 3551.

[147] L. Valencia, R. Bastida, M. C. Fernández-Fernández, A. Macías, M. Vicente, *Inorg. Chim. Acta*, **2005**, *358*, 2618.

[148] L. Valencia, R. Bastida, A. Macías, P. Pérez-Lourido, *Polyhedron*, **2008**, *27*, 3509.

[149] M. C. Fernández-Fernández, R. Bastida, A. Macías, P. Pérez-Lourido, L. Valencia, *Polyhedron*, **2007**, *26*, 5317.

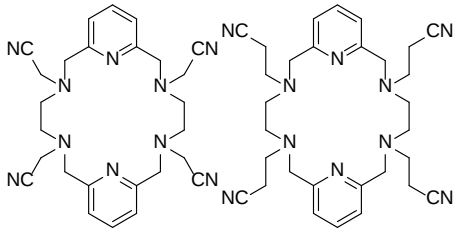
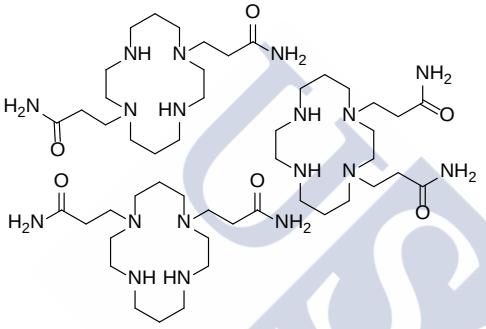
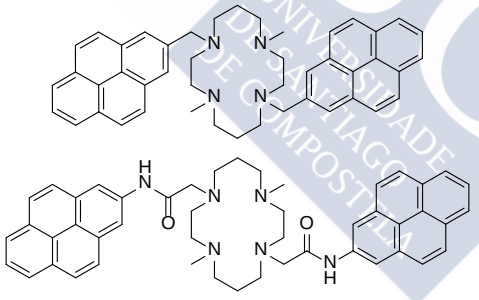
[150] C. Nuñez, E. Oliveira, L. Giestas, L. Valencia, A. Macias, J. C. Lima, R. Bastida, C. Lodeiro, *Inorg. Chim. Acta*, **2008**, *361(8)*, 2183.

Ref.	Ligandos	Observaciones
151		Síntesis ligando y los complejos de La(III), Ce(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III), Cd(II), Tb(III), Dy(III), Ho(III), Er(III). Estructuras cristalinas del ligando y del complejo de La(III).
152		Síntesis ligando y complejos Co(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II), La(III), Ce(III), Nd(III), Sm(III), Eu(III), Er(III). Estructuras cristalinas $[CoL][CoBr_{0,5}(NO_3)_{3,5}]$, $[(H_2O)H_2L][Nd(NO_3)_4(H_2O)_3]NO_3{\cdot}3{,}5H_2O$.
153		Complejos de Cu(II). Estructuras cristalinas.

[151] C. Núñez, R. Bastida, A. Macías, M. Mato-Iglesias, C. Platas-Iglesias, L. Valencia, *Dalton Trans.*, **2008**, *29*, 3841.

[152] C. Núñez, R. Bastida, A. Macías, A. Aldrey, L. Valencia, *Polyhedron*, **2010**, 29(1), 126.

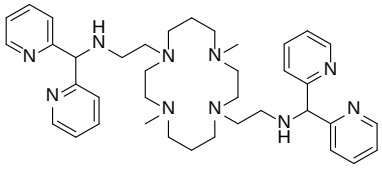
[153] H. Aneetha, Y. Lang, S. Lin, K. Pannerselvam, T. Lu and C. Chung, *J. Chem. Soc.*, *Dalton Trans.*,**1999**, 2885.

Ref.	Ligandos	Observaciones
154		Síntesis de los ligandos.
155		Síntesis de los ligandos.
156		Síntesis de los ligandos.

[154] L. Valencia, P. Pérez-Lourido, R. Bastida, A. Macías, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 2185.

[155] H. Fensterbank, P. Berthault, C. Larpent*, Eur. J. Org. Chem.,* **2003**, *20*, 3985.

[156] E. K. Barefield, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, *254*, 1607.

Ref.	Ligandos	Observaciones
157		Síntesis del ligado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

[157] P. Comba, L. R. Gahan, G. R. Hanson, V. Mereacre, C. J. Noble, A. K. Powell, I. Prisecaru, G. Schenk, M. Zajaczkowski-Fisher, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18(6)*, 1700.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

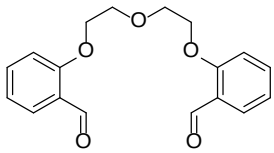
7. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El objetivo del presente trabajo es el diseño y la síntesis de nuevos receptores macrocíclicos adecuados para el reconocimiento selectivo de cationes de metales de transición, post-transicionales y/o aniones a partir de sistemas oxaaza- y tiooxaaza-macrocíclicos. Se llevará a cabo su funcionalización exocíclicamente con grupos *pendant-arms*, de manera que se puedan obtener receptores con una mayor capacidad encapsulante, con distintas propiedades coordinativas, y una funcionalización más específica de cara a sus potenciales aplicaciones. Se analizará su capacidad coordinativa frente a diferentes sustratos iónicos, así como sus propiedades de cara a su aplicabilidad como sensores químicos.

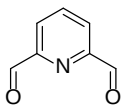
Con ello, se espera aportar nuevos conocimientos sobre la Química de Coordinación Macrocíclica.

Para llevar a cabo los objetivos descritos se propone el siguiente plan de trabajo:

❖ En primer lugar, la síntesis de los precursores dicarbonílicos:

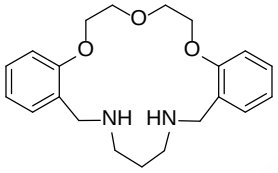


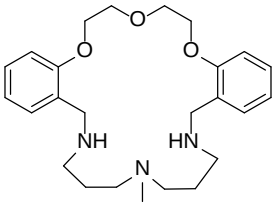
O^{1}, *O*^{7}-bis(2-formilfenil)-1,4,7-trioxaheptano

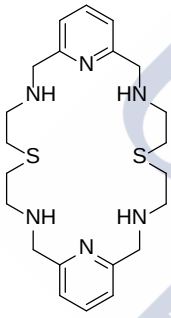


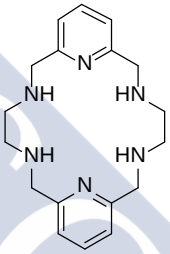
2,6-diformilpiridina

❖ Síntesis de los ligandos macrocíclicos precursores por síntesis directa o *template* entre los correspondientes precursores dicarbonílico y diamínico, y posterior reducción *in situ* del ligando base de Schiff.





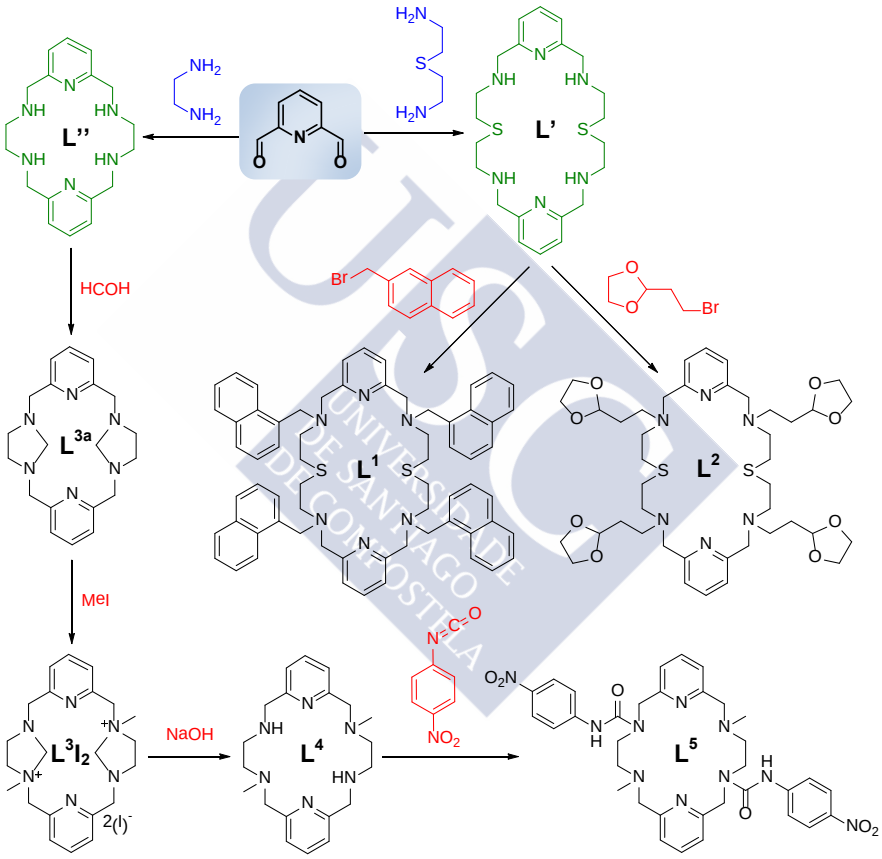




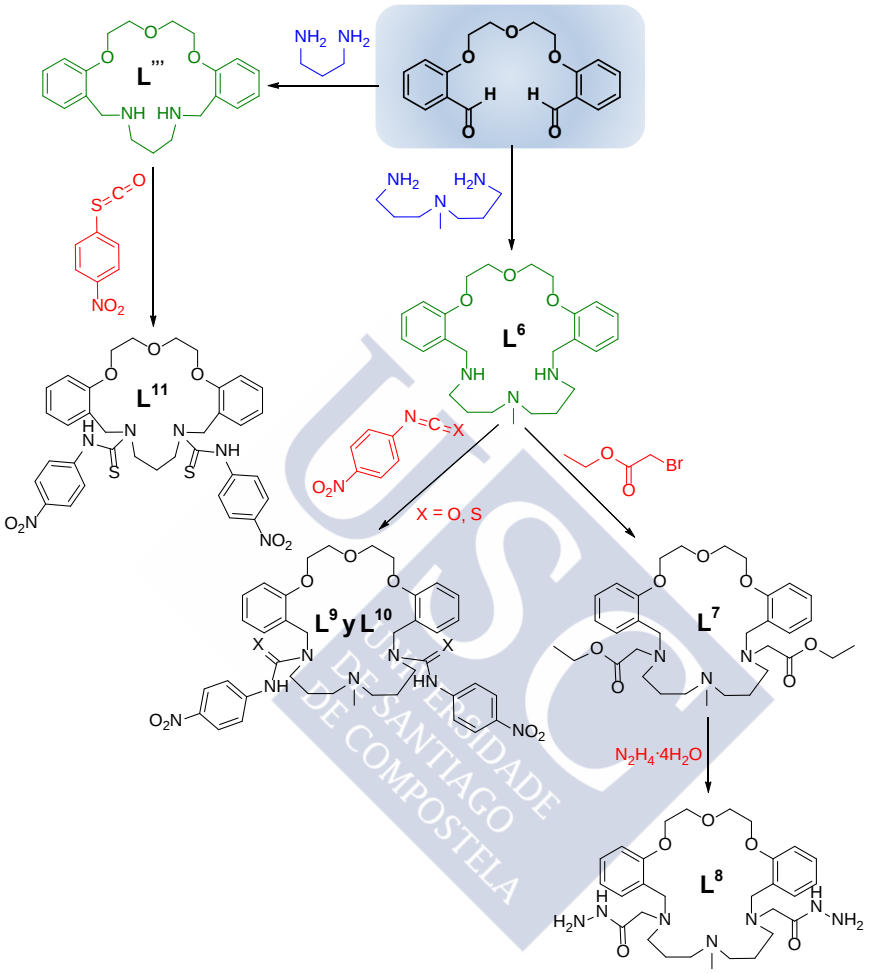
❖ A partir de los macrociclos reducidos, se abordará la síntesis de los correspondientes receptores macrocíclicos funcionalizados por sustitución de los hidrógenos de los grupos NH con diferentes *pendant-arms* (Esquemas 1 y 2)

❖ Síntesis de los complejos por reacción directa de los receptores macrocíclicos funcionalizados con las correspondientes sales metálicas, estudiándose las condiciones de reacción que nos permitan optimizar los rendimientos de los procesos de síntesis. Con el fin de estudiar la capacidad de complejación de nuestros receptores macrocíclicos se emplearán sales de iones metálicos de transición y post-transicionales con diferentes contraiones como nitratos, percloratos y tetrafluoroboratos.

❖ Caracterización del los compuestos obtenidos mediante la técnicas habituales: análisis elemental, medidas de conductividad, determinación de puntos de fusión, espectroscopia IR y UV-Visible, espectrometría de masas, espectroscopia de RMN, estudios de difracción de Rayos X de monocristal.



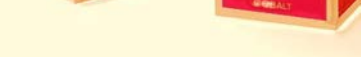
Esquema 1. Ligandos derivados de la 2,6-diformilpiridina



Esquema 2. Ligandos derivados de O^1,O^7-bis(2-formilfenil)-1,4,7-trioxaheptano

EXPERIMENTAL

1. Disolventes y reactivos
2. Técnicas de caracterización
3. Síntesis de los precursores dicarbonílicos
4. Síntesis de los ligandos y sus complejos



1. DISOLVENTES Y REACTIVOS

1.1. Disolventes

Disolvente	Calidad	Casa comercial	Empleo
Acetona	Puro	FISHER	Crist., Sínt., Solub.
Acetonitrilo	Puro	J. T. BAKER	Crist., Sínt., Solub.
Cloroformo	Puro	FISHER	Crist., L-L, Solub.
Diclorometano	Puro	FISHER	Crist., L-L, Sínt., Solub.
DMSO	Puro	PANREAC	Sínt., Solub.
1,4-Dioxano	Puro	FISHER	Sínt.
Etanol	96%	SCHARLAU	Crist., Solub.
Etanol abs.	Puro	PANREAC	Crist., Sínt., Solub.
Éter dietílico	Puro	ALDRICH	Crist., Solub.
Éter petróleo	Puro	SCHARLAU	Crist.
Metanol	Puro	ALDRICH	Crist., Sínt., Solub.
Nitrometano	Puro	ALDRICH	Crist.
THF	Puro	FISHER	Sínt.

Crist. = Cristalización, L-L = Extracción líquido – líquido, Sínt. = Síntesis, Solub. = Pruebas de solubilidad

1.1.1. Secado de disolventes

En algunos casos fue necesaria la utilización de disolventes secos para garantizar la eficacia de la reacción.

A continuación se resumen los métodos de secado empleados:

Disolvente	**Secado**
Diclorometano (p.e. 40 ºC)	Refluir sobre P_4O_{10} (3% peso/volumen) y destilar.
Metanol (p.e. 65 ºC)	Refluir sobre Mg/I_2 (5g de Mg y 0,5 g de I_2 con 50-75 mL de MeOH) y destilar.
1,4-Dioxano (p.e. 101ºC)	Refluir sobre Na (1% peso/volumen) y benzofenona (0,2% peso/volumen) hasta coloración azul permanente y destilar.

1.2. Disolventes deuterados

Disolvente	**Casa comercial**
Acetonitrilo-d_3 (99,8%)	ALDRICH
Agua-d_2 (99,9%)	MERCK
Cloroformo-d_1 (99,8%)	ALDRICH
DMSO-d_6 (99,8%)	MERCK

1.3. Reactivos

Todos los reactivos empleados en la síntesis de los diferentes ligandos y complejos son productos comerciales que fueron utilizados sin previa purificación, salvo los precursores *O*^{1},*O*^{7}-bis(2-formilfenil)-1,4,7-trioxaheptano y 2,6-diformilpiridina que fueron sintetizados previamente como se indica en el apartado 3 de la parte experimental de esta memoria.

Reactivo	Calidad	Casa comercial
Ácido bromhídrico	48%	SCHARLAU
Ácido clorhídrico	37%	PANREAC
Ácido fluorobórico (disolución)	48%	ALDRICH
Borohidruro sódico	≥ 98%	ALDRICH
Bromoacetato de etilo	98%	ALDRICH
2-(2-Bromoetil)-1,3-dioxalano	98%	ALDRICH
2-Bromometilnaftaleno	96%	ALDRICH
Carbonato sódico	Puro	SCHARLAU
Cloruro de bario dihidratado	Puro	PANREAC
3,3'-Diamino-N-metilpropilamina	96%	ALDRICH
1,3-Diaminopropano	99%	ALDRICH
1,5-Diamino-3-tiopentano	96%	ABCR
1,5-Dicloro-3-oxapentano	Puro	FLUKA
2,6-Dihidroximetilpiridina	98%	ACROS
Dióxido de selenio	≥ 98%	ALDRICH
Etilendiamina	99,5%	ALDRICH
Formaldehido (disolución)	37%	ALDRICH
Hidrazina	99%	FLUKA
Hidróxido sódico	98%	PANREAC
Yodometano	98%	ALDRICH

Reactivo	Calidad	Casa comercial
4-Nitrofenilisocianato	98%	ALDRICH
4-Nitrofenilisotiocianato	98%	ALDRICH
Salicilaldehído	Puro	ALDRICH
Sulfato sódico anhidro	Puro	ALDRICH

En la síntesis de los complejos metálicos de los diferentes ligados recogidos en esta memoria se emplearon las siguientes sales metálicas:

Nitratos	Casa comercial
$Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	ALDRICH
$Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	PANREAC
$Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$	PANREAC
$Zn(NO_3)_2$	ALDRICH
$Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	PANREAC
$Pb(NO_3)_2$	ALDRICH
$Ag(NO_3)$	ALDRICH

Percloratos	Casa comercial
$Co(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	ALDRICH
$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	ALFA
$Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	ALDRICH

Percloratos	**Casa comercial**
$Zn(ClO_4)_2$	JOHNSON MATTHEY
$Cd(ClO_4)_2$	JOHNSON MATTHEY

Tetrafluoroboratos	**Casa comercial**
$Co(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$	ALDRICH
$Ni(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$	STREAM CHEMICALS
$Cu(BF_4)_2 \cdot 3H_2O$	ALDRICH
$Zn(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$	ALDRICH

Precaución**:** *Aunque no sucedieron incidentes durante el curso de este trabajo, se llama la atención sobre el carácter potencialmente explosivo de las sales de percloratos, por lo que deben ser manipuladas con cuidado y en pequeñas cantidades.*[158]

Para la realización de las valoraciones aniónicas se utilizaron las siguientes sales de tetrabutilamonio:

Sales de tetrabutilamonio	**Casa comercial**
$[(Bu)_4N]OH$ 40% en agua	ALDRICH
$[(Bu)_4N]F$ ≥98%	ALDRICH
$[(Bu)_4N]Cl$ ≥97%	ALDRICH
$[(Bu)_4N]Br$ ≥98%	ALDRICH

[158] W. C. Wolsey, *J. Chem. Ed.*, **1973**, *50*, 335.

Sales de tetrabutilamonio	Casa comercial
$[(Bu)_4N]I$ ≥98%	ALDRICH
$[(Bu)_4N]ClO_4$ ≥99%	ALDRICH
$[(Bu)_4N]NO_3$ ≥97%	ALDRICH
$[(Bu)_4N]CN$ 95%	ALDRICH
$[(Bu)_4N]OP(OH)_2$ ≥97%	ALDRICH
$[(Bu)_4N]OCOCH_3$ ≥97%	ALDRICH

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

2.1. Análisis Elemental

Los porcentajes de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre se determinaron en un analizador elemental THERMO FINNIGAN modelo FLASH 1112 de la Unidade de Análisis Elemental, RIAIDT, Universidade de Santiago de Compostela.

2.2. Difracción de Rayos X

La medida de las intensidades de las reflexiones de los monocristales obtenidos se realizaron en un difractómetro con detector de área X8 kappaAPEXII usando una radiación de MoK_α (λ = 0,71073 Å) de la Unidade de Raios X, RIAIDT, Universidade de Santiago de Compostela.

Las estructuras fueron resueltas por métodos directos usando el paquete de programas SHELX-97,[159] con el cual se determinaron las posiciones de todos los átomos no hidrógenos en la red cristalina. Las estructuras fueron refinadas por el procedimiento de mínimos cuadrados de F^2 usando parámetros de desplazamiento anisotrópicos[160] para todos los átomos, excepto los hidrógenos, que fueron localizados en sus posiciones calculadas y refinados utilizando el modelo del rotor rígido.

[159] G. M. Sheldrick, SHELX-97, *An integrated system for Solving and Refining Crystal Structures from Diffraction Data*, University of Göttingen, Germany, **1997**.
[160] G. M. Sheldrick, SHELX93, *Program for data Refinament of Crystal Structures,* University of Götingen, Germany, **1993**.

Para preparar el material para su publicación se utilizó el programa WINGX[161] y las representaciones de las estructuras cristalinas se realizaron utilizando el programa ORTEP-3.[162]

2.3. Espectrometría de masas

Los espectros ESI de ion positivo se realizaron en un espectrómetro Bruker Microtof; los espectros FAB fueron realizados en el espectrómetro Micromass Autospec, empleando como matriz MNBA y los espectros de masas MALDI-TOF se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker Autoflex, utilizando DCTB como matriz. Todos ellos se realizaron en la Unidade de Espectrometría de masas y proteómica, RIAIDT, Universidade de Santiago de Compostela.

2.4. Espectroscopia IR

Los espectros se registraron en pastillas de KBr en un espectrofotómetro BRUKER modelo IFS-66v de la Unidade de IR-RAMAN, RIAIDT, Universidade de Santiago de Compostela.

2.5. Espectroscopia UV-Vis

Los espectros de absorción de UV-Vis se realizaron utilizando espectrofotómetros Jasco 650 o Shimadzu 2450 UV-Vis.

2.6. Espectroscopia de emisión de fluorescencia

Los espectros de fluorescencia se registraron en un espectrofotómetro Horiba Jobin-Yvon Fluoromax 4 del

[161] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **1999**, *32*, 837.

[162] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **1997***, 30***,** 565.

REQUIMTE, Universidade Nova de Lisboa. La linealidad de la emisión de fluorescencia frente a la concentración se comprobó en el rango de concentración utilizado (10^{-5}-10^{-6} M).

Todas las valoraciones espectrofluorimétricas se realizaron como sigue: se preparó una disolución madre del ligando disolviendo una cantidad apropiada del mismo en CH_2Cl_2 o DMSO y se diluyó a la concentración deseada ([L] = $1{,}00 \cdot 10^{-5}$ - $6{,}84 \cdot 10^{-6}$ M). Las valoraciones se llevaron a cabo mediante la adición de cantidades de microlitros de disoluciones estándar de los iones disueltos en CH_3CN o DMSO. Todas las mediciones se realizaron a 298 K.

2.7. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN se realizaron en espectrómetros Bruker DPX 250 y Varian Inova 400. Para los espectros a baja temperatura, bidimensionales COSY y HMQC se utilizó un espectrómetro Varian Inova 500 de la Unidade de Resonancia Magnética, RIADT, Universidade de Santiago de Compostela.

2.8. Estudios biológicos

Los estudios de actividad biológica se realizaron en un multilector FLUOSTAR OPTIMA, en el Departamento de Farmacología de la Universidade de Santiago de Compostela.

El poder catalítico del compuesto **L^{10}** y sus perclorato-complejos se evaluó cuantificando la fluorescencia emitida por la resorufina, un producto formado tras la reacción de oxidación del reactivo comercial Amplex-Red® mediada por el H_2O_2 presente en

la reacción.[163] El ensayo se realizó simulando las condiciones fisiológicas, en una disolución acuosa con pH 7,2-7,4 y a 37 ºC. La cantidad de H_2O_2 no degradada por los compuestos es inversamente proporcional a la cantidad de resorufina formada, y por tanto a la intensidad de fluorescencia. Con fines comparativos se expresarán los resultados como porcentajes de Actividad Relativa de Catalasa (ARC), definida como la concentración de compuesto con un poder catalítico equivalente a 0,5 U/mL de catalasa comercial obtenida de hígado bovino.[164]

2.9. Medidas de conductividad

Se realizaron en un conductivímetro CRISON BASIC 30. La concentración de las disoluciones sometidas al estudio fue de $1{,}0 \cdot 10^{-3}$ M, el volumen utilizado 10 mL y las medidas se realizaron a temperatura ambiente, utilizando CH_3CN como disolvente.

2.10. Puntos de fusión

Se realizaron en un aparato Büchi.

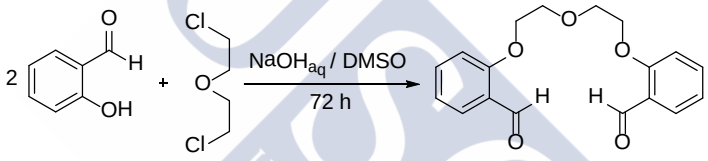
[163] M. Zhou, Z. Diwu, N. Panchuk-Voloshina, R. P. Haugland, *Anal. Biochem.*, **1997**, *253(2)*, 162.

[164] E. Labisbal, L. Rodríguez, O. Souto, A. Sousa-Pedrares, J. A. García-Vázquez, J. Romero, A. Sousa, M. Yáñez, F. Orallo, J. A. Real, *Dalton Trans.*, **2009**, *28(40)*, 8644.

3. SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DICARBONÍLICOS

3.1. O^1,O^7-bis(2-formilfenil)-1,4,7-trioxaheptano[165]

Se disuelve salicilaldehído (20,15 g; 165,0 mmol) en 20 mL de DMSO, a los que se le añaden 70 mL de una disolución de NaOH 2,5 M y 1,5-dicloro-oxapentano (11,80 g; 82,5 mmol) en 20 mL de DMSO. La disolución se agita a ebullición durante 72 h, en atmósfera de N_2. A continuación se añade hielo picado hasta que precipita una pasta marrón que se filtra y recristaliza en metanol 80% V/V, obteniéndose finalmente un sólido de color marrón.



Esquema 1

Rdto.: 55%. *AE* $C_{18}H_{18}O_5$, % experimental (teórico): C: 67,3 (67,5); H: 6,0 (5,9). *Pf:* 71-72 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 1684 ν(CO). *FAB*$^+$ (*m/z*): 315 $[P^1+H]^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 3,98 (t, 4H); 4,25 (t, 4H); 6,96-7,83 (m, 8H); 10,48 (s, 2H).

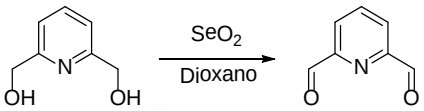
3.2. 2,6-Diformilpiridina[166]

Se mezclan SeO_2 (19,93 g; 176,0 mmol) y 2,6-dihidroximetilpiridina (25,05 g; 180,0 mmol) en 400 mL de

[165] K. R. Adam, A. J. Leong, L. F. Lindoy, H. C. Lip, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Am. Chem. Soc.*,**1983**, *105*, 4645.

[166] (a) E. P. Papadoupoulus, A. Jarrar, C. H. Issidorides, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31(2)*, 615. (b) D. Jerchel, J. Heider, H. Wagner, *Liebigs Ann. Chem.*, **1958**, *613*, 153.

1,4-dioxano seco. La mezcla se agita a ebullición durante 4 horas. El Se metal que precipita se separa por filtración y las aguas madres se concentran a sequedad, obteniéndose un producto que se recristaliza en una mezcla de cloroformo y éter de petróleo (40/60 V/V). Se obtiene un sólido de color beige.



Esquema 2

Rdto.: 70%. *AE* $C_7H_5NO_2$, % experimental (teórico): C: 61,7 (62,2); N: 10,3 (10,4); H: 3,7 (3,7). *Pf:* 104-105 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 1720 ν(CO), 1580 ν(C=N). *FAB*$^+$ (*m/z*): 135 [P^2+H]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 8,04-8,21 (m, 3H); 10,18 (s, 2H).

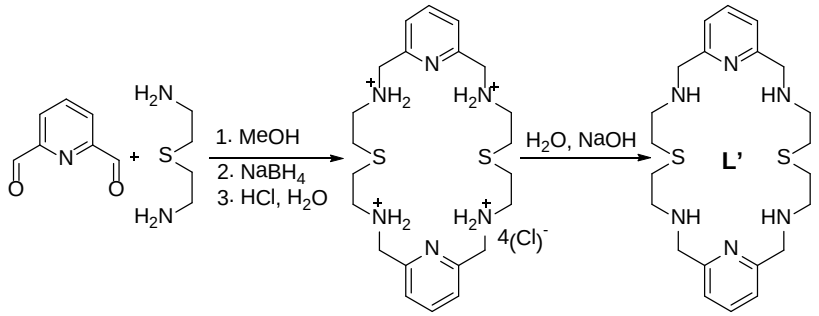
4. SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS Y SUS COMPLEJOS

4.1. Síntesis del ligando precursor L'

La síntesis se llevó a cabo a partir de un método descrito en la bibliografía.[167] Este ligando se utilizó como precursor en la síntesis de los ligandos macrocíclicos **L^1** y **L^2**.

Sobre una disolución de 2,6-diformilpiridina (2,02 g; 15,0 mmol) en 700 mL de MeOH seco se añade gota a gota una disolución de 1,5-diamino-3-tiopentano (1,88 g; 15,0 mmol) en 300 mL del mismo disolvente. La mezcla resultante se agita a t.a. durante 8 h. A continuación, se reduce el volumen hasta 250 mL y se adiciona $NaBH_4$ (4,50 g; 120,0 mmol) en pequeñas porciones, mientras se mantiene la agitación. Después de 12 h, la disolución resultante se lleva a sequedad y el residuo obtenido se disuelve en 200 mL de H_2O. Se ajusta el pH a 1 con HCl 6M, se filtra, se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en 200 mL de EtOH. Se ajusta el pH a 13 con NaOH 6M, se filtra, se concentra a sequedad, el residuo obtenido se disuelve en 50 mL de H_2O y se añade lentamente 25 mL de HCl 1M. Se lleva a pH 13 con NaOH, y se extrae con $CHCl_3$ (3x50 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor obteniéndose un aceite marrón que se seca en la línea de vacío y se caracteriza adecuadamente como **L'**.

[167] M. W. A. Steenland, W. Lippens, G.G. Herman, A. M. Goeminne, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1993**, *4*, 102.

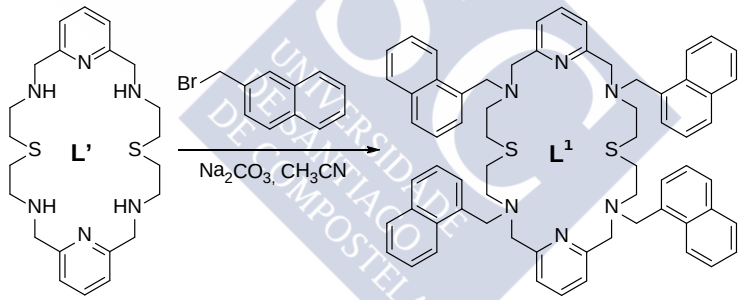


Esquema 3

Rdto.: 50%. *AE* $C_{22}H_{34}N_6S_2 \cdot 4H_2O$, % experimental (teórico): C: 51,4 (51,0); N: 16,2 (16,2); H: 8,0 (8,1); S: 12,0 (12,3). *IR* (cm^{-1}): 3294 ν(N-H); 1598 $\nu(C{=}N)_{py}$; 1440 $\nu(C{=}C)_{py}$. FAB^+ (*m/z*): 447 [**L'**+H]$^+$. ^{1}*H-RMN (250 MHz,* $CDCl_3$*), δ (ppm):* 2,69 (t, 8H); 2,83 (t, 8H); 3,89 (s, 8H); 7,15 (d, 4H); 7,57 (t, 2H). ^{13}*C-RMN* (*500 MHz,* $CDCl_3$*): δ (ppm):* 32,5; 48,4; 54,8; 120,6; 136,9; 159,1.

4.2. Síntesis del ligando L^1

Sobre una disolución del macrociclo L' (0,89 g; 2,0 mmol) en 50 mL de CH_3CN se adiciona Na_2CO_3 (2,12 g; 20,0 mmol). La disolución resultante se lleva a ebullición y se añade una disolución de 2-bromometilnaftaleno (2,43 g; 20,0 mmol) en 10 mL del mismo disolvente. La mezcla resultante se agita a ebullición durante 24 horas y se filtra en caliente para eliminar el exceso de bromometilnaftaleno presente en disolución. El sólido obtenido se disuelve en $CHCl_3$, la disolución resultante se filtra y se concentra a sequedad en el rotavapor. El producto obtenido se extrae con $H_2O/CHCl_3$ (3x50 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor obteniéndose un sólido marrón que se caracteriza como **L^1**.

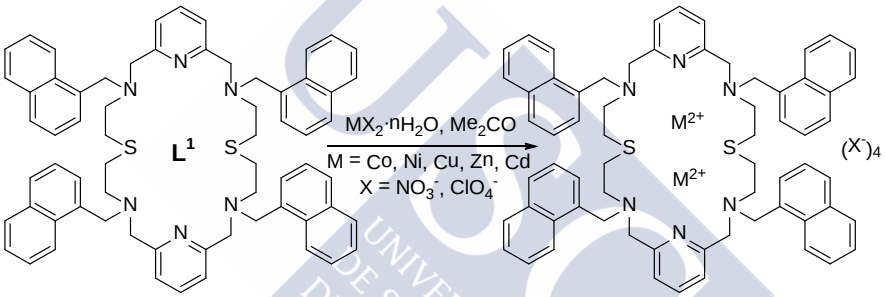


Esquema 4

Rdto.: 68%. *AE* $C_{66}H_{66}N_6S_2 \cdot 0{,}5CHCl_3$, % experimental (teórico): C: 75,2 (74,8); N: 7,3 (7,9); H: 6,2 (6,3); S: 5,7 (6,0). *Pf:* 63-65 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 1589 ν(C=N)$_{py}$, 1454 ν(C=C)$_{py}$, 854, 818, 752 δ(C-H)$_{naft}$. *ESI$^+$* (*m/z*): 1007 [**L^1**+H]$^+$, 867 [**L^1**-$C_{11}H_9$]$^+$, 727 [**L^1**-$C_{22}H_{18}$]$^+$, 504 [**L^1**+2H]$^{2+}$. *^{1}H-RMN (500 MHz, 0 ºC, $CDCl_3$), δ (ppm):* 2,55-2,71 (m, 16H); 3,61-3,77 (m, 16H); 7,41-7,84 (m, 34H). *^{13}C-RMN (500 MHz, 0 ºC, $CDCl_3$), δ (ppm):* 29,7; 53,2; 58,5; 59,8; 121,2-158,9.

4.2.1. Síntesis de los complejos de L^1

Sobre una disolución del macrociclo **L^1** (0,0403 g; 0,04 mmol) en 20 mL de acetona se adiciona lentamente una disolución de la correspondiente sal metálica (0,08 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se calienta suavemente y se mantiene en agitación durante 4 horas. La disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 5 mL, y se agita con éter dietílico hasta que precipita un sólido pulverulento, que se separa por centrifugación y se seca a vacío.



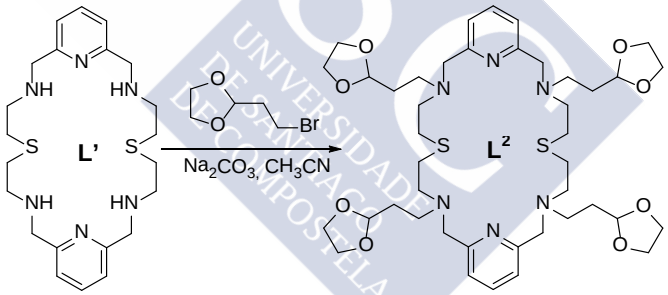
Esquema 5

Tabla 4.2.1. Complejos metálicos del ligando **L^1**

Complejos	Sal (g)	L^1 (g)	% rdto.	Color
$Co_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	0,0237	0,0403	77	rosa
$Co_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	0,0292	0,0403	87	marrón
$Ni_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	0,0237	0,0403	59	marrón
$Ni_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	0,0296	0,0403	67	marrón
$Cu_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	0,0193	0,0403	78	verde
$Cu_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	0,0296	0,0403	89	verde
$Zn_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}4H_2O$	0,0238	0,0403	71	marrón
$Zn_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	0,0299	0,0403	63	marrón
$Cd_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	0,0247	0,0403	63	marrón
$Cd_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	0,0336	0,0403	60	marrón

4.3. Síntesis del ligando L^2

Sobre una disolución de L' (0,89 g; 2,0 mmol) en 75 mL de CH_3CN se adiciona Na_2CO_3 (2,12 g; 20,0 mmol). La mezcla se lleva a ebullición y se añade una disolución de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxalano (3,66 g; 20,0 mmol) en 20 mL del mismo disolvente. La mezcla resultante se agita a ebullición durante 24 horas, en atmósfera de N_2. A continuación, se filtra, se concentra a sequedad y el residuo obtenido se extrae con H_2O/CH_2Cl_2 (3x50 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor obteniéndose un aceite marrón, que tras secar en la línea de vacío, se transforma en un sólido marrón que se caracteriza como **L^2**.

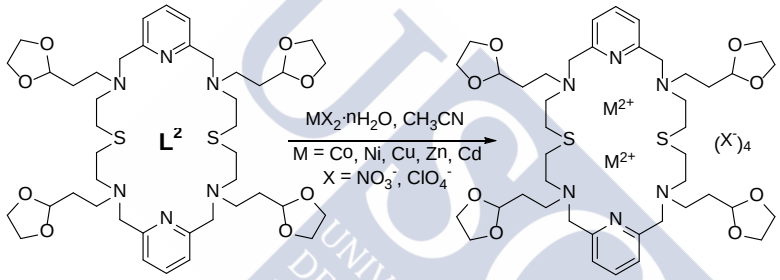


Esquema 6

Rdto.: 65%. *AE* $C_{42}H_{66}N_6O_8S_2 \cdot 2CH_2Cl_2$, % experimental (teórico): C: 52,4 (52,0); N: 8,2 (8,3); H: 6,9 (6,9); S: 6,9 (6,3). *Pf:* 132-133 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 2889 ν(C-O-C), 1609 $\nu(C{=}N)_{py}$, 1474 $\nu(C{=}C)_{py}$, 945 ν(C-O-C). *ESI*$^+$ (*m/z*): 847 $[\mathbf{L^2}{+}H]^+$, 847 $[\mathbf{L^2}{+}2H]^{2+}$. *^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 1,64-1,92 (m, 16H); 2,44-2,80 (m, 16H); 3,62-4,01 (m, 24H); 4,85-4,99 (m, 4H); 7,23-7,71 (m, 6H).

4.3.1. Síntesis de los complejos de L^2

Sobre una disolución del macrociclo **L^2** (0,0338 g; 0,04 mmol) en 20 mL de CH_3CN se adiciona lentamente una disolución de la correspondiente sal metálica (0,08 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se calienta suavemente y se mantiene en agitación durante 4 horas. La disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 5 mL, se agita con éter dietílico hasta su transformación en un sólido pulverulento, que se separa por centrifugación y se seca a vacío.



Esquema 7

Tabla 4.3.1. Complejos metálicos del ligando **L^2**

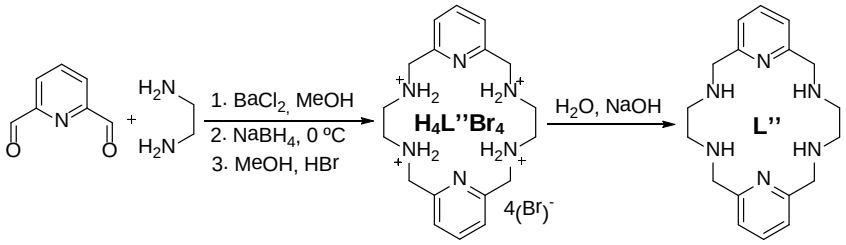
Complejos	Sal (g)	L^2 (g)	% rdto.	Color
$Co_2L^2(NO_3)_4 \cdot 6H_2O$	0,0237	0,0338	85	violeta
$Co_2L^2(ClO_4)_4 \cdot 8H_2O$	0,0292	0,0338	77	marrón
$Ni_2L^2(NO_3)_4 \cdot 3H_2O$	0,0237	0,0338	97	amarillo
$Ni_2L^2(ClO_4)_4 \cdot 7H_2O$	0,0296	0,0338	72	marrón
$Cu_2L^2(NO_3)_4 \cdot 6H_2O$	0,0193	0,0338	94	verde
$Cu_2L^2(ClO_4)_4 \cdot 9H_2O$	0,0296	0,0338	68	verde
$Zn_2L^2(NO_3)_4 \cdot 7H_2O$	0,0238	0,0338	52	marrón
$Zn_2L^2(ClO_4)_4 \cdot 3H_2O$	0,0299	0,0338	63	marrón
$Cd_2L^2(NO_3)_4 \cdot 6H_2O$	0,0247	0,0338	73	marrón
$Cd_2L^2(ClO_4)_4 \cdot H_2O$	0,0336	0,0338	79	marrón

4.4. Síntesis del ligando precursor L''[168]

Este ligando se utilizó como precursor en la síntesis del macrociclo **L^{3a}**.

Sobre una disolución de 2,6-diformilpiridina (1,61 g; 12,0 mmol) y $BaCl_2 \cdot 2H_2O$ (1,47 g; 6,0 mmol) en 60 mL de metanol seco, se añade lentamente una disolución de etilendiamina (0,72 g; 12,0 mmol) en 8 mL del mismo disolvente. La mezcla se mantiene a ebullición durante 4 horas y posteriormente se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se enfría la mezcla en un baño de hielo y se añade lentamente $NaBH_4$ (1,21 g; 32,0 mmol) manteniendo la agitación durante 30 minutos. Se adiciona una segunda porción de $NaBH_4$ (0,61 g; 16,0 mmol) y la mezcla resultante se agita durante una hora y media. Posteriormente, se lleva a sequedad, y se extrae con $CHCl_3/H_2O$ (4x40 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor obteniéndose un aceite que se disuelve en 32 mL de MeOH. Se añaden 4,6 mL de HBr 48% obteniéndose un sólido blanco-amarillento correspondiente al bromohidrato del macrociclo ($H_4L''Br_4$). El sólido se disuelve en 20 mL de H_2O, y se le añade gota a gota NaOH 5M hasta pH 13, precipitando un sólido blanco que se caracteriza como el ligando **L''**.

[168] G. L. Rothermel Jr., L. Miao, A. L. Hill, S. C. Jackels, *Inorg. Chem.*, **1992**, *31(23)*, 4854.



Esquema 8

Rdto.: 80%. *AE* $C_{18}H_{26}N_6 \cdot 2H_2O$, % experimental (teórico): C: 59,2 (59,6); N: 22,0 (23,2); H: 7,9 (8,2). *Pf:* 180-181 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 3320, 3302 ν(NH), 1589 $\nu(C{=}N)_{py}$, 1453 $\nu(C{=}C)_{py}$. *FAB$^+$* (*m/z*): 327 [**L**''+H]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 2,65 (s, 8H); 3,75 (s, 8H); 7,24 (d, 4H); 7,72 (t, 2H).

4.5. Síntesis de los ligandos L^{3a}, $L^{3}I_2$ y L^{4}

4.5.1. Síntesis de L^{3a}

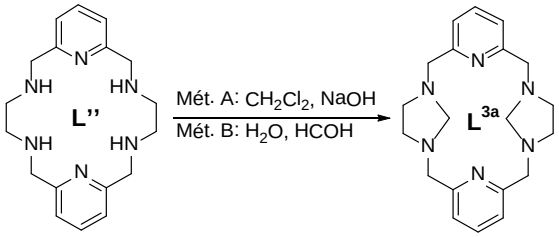
La síntesis se llevó a cabo empleando una modificación de un método recogido en la bibliografía para derivados de cyclam-*trans*-disustituidos.[169]

Método A: Sobre una disolución de L'' (0,16 g; 0,5 mmol) en 15 mL de CH_2Cl_2 se añaden 10 mL de una disolución acuosa de NaOH 7,5 M. La mezcla resultante se mantiene a ebullición durante 36 horas. A continuación se separan las dos fases, y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x50 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor obteniéndose un sólido amarillo que se recristaliza en THF/H_2O (80/20 V/V) obteniéndose cristales incoloros que se caracterizan como **L^{3a}**.

Método B: Sobre una disolución de L'' (0,52 g; 1,6 mmol) en 100 mL de agua a 0 ºC, se añaden 0,24 mL de formaldehído (37% en agua). La mezcla se mantiene en agitación durante 2 horas y se forma un precipitado blanco, que se separa por centrifugación y se recristaliza en una mezcla de THF/H_2O (80/20 V/V) obteniéndose cristales incoloros que se caracterizan como **L^{3a}**.

Los cristales de **L^{3a}** obtenidos resultaron ser adecuados para su estudio por difracción de Rayos X.

[169] G. Royal, V. Dahaoui-Gindrey, S. Dahaoui, A. Tabard, R. Guilard, P. Pullumby, C. Lecomte, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1971.



Esquema 9

La caracterización de ambos productos confirma que se trata del mismo ligando:

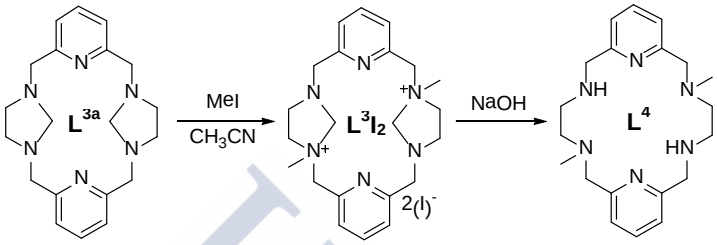
Rdto.: 71% (mét. A), 69% (mét. B). *AE* $C_{20}H_{26}N_6 \cdot 0{,}5H_2O$, % experimental (teórico): C: 67,3 (66,8); N: 22,9 (23,4); H: 7,5 (7,6). *Pf:* 194-195 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 3292 ν(OH), 1591 $\nu(C{=}N)_{py}$, 1465 $\nu(C{=}C)_{py}$. *FAB*$^+$ (*m/z*): 351 [$\mathbf{L^{3a}}$+H]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 3,05 (s, 8H); 3,30 (s, 4H); 3,79 (s, 8H); 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 4H); 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H). *^{13}C-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)*: 53,1; 60,9; 73,9; 122,5; 137,0; 157,4.

4.5.2. Síntesis de L^3I_2 y L^4

Sobre una disolución de L^{3a} (0,35 g; 1,0 mmol) en CH_3CN se añaden 0,12 mL de yodometano. La mezcla se agita durante 2 horas obteniéndose un precipitado blanco que se separa por centrifugación, se seca a vacío, y se caracteriza como $\mathbf{L^3I_2}$. Por recristalización lenta de $\mathbf{L^3I_2}$ en H_2O, se obtuvieron cristales incoloros adecuados para su estudio por difracción de Rayos X.

Para la síntesis del macrociclo $\mathbf{L^4}$, el compuesto L^3I_2 (0,95 g; 5,5 mmol) se disuelve en 100 mL de una disolución acuosa de NaOH 3M. La disolución resultante se mantiene en agitación

durante 3 horas, y posteriormente se extrae con $CHCl_3$ (5x30 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a sequedad obteniéndose un sólido amarillento que se caracteriza como el ligando **L^4**.



Esquema 10

Al intentar obtener cristales del complejo de cobre con **L^4**, por difusión de dos disoluciones del ligando y de la sal metálica en cloroformo y acetona respectivamente, se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de Rayos X, correspondientes al macrociclo de fórmula **L^4**$H_4(NO_3)_4$.

L^{3}I$_2$. *Rdto.*: 69%. *AE* $C_{22}H_{32}I_2N_6 \cdot H_2O$, % experimental (teórico): C: 40,5 (40,5); N: 12,8 (12,9); H: 5,3 (5,3). *Pf:* 212-213 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 3505, 3435 ν(OH), 2970, 2814 ν(CH), 1591 $\nu(C{=}N)_{py}$, 1454 $\nu(C{=}C)_{py}$. *ESI$^+$* (*m/z*): 355 [**L^3**-2CH_2+3H]$^+$, 377 [**L^3**-2CH_2+2H+Na]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz), δ (ppm):* No se pudo asignar el espectro debido a la baja resolución de las señales.

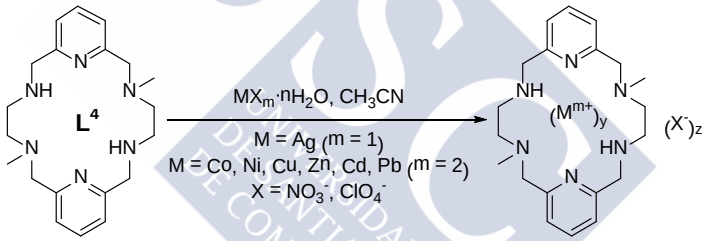
L^4. *Rdto.*: 49%. *AE* $C_{20}H_{30}N_6 \cdot H_2O$, % experimental (teórico): C: 64,7 (64,5); N: 21,5 (22,6); H: 8,8 (8,7). *Pf:* 121-122 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 3427 ν(OH), 3312 ν(NH), 2943, 2787 ν(CH), 1589 $\nu(C{=}N)_{py}$, 1460 $\nu(C{=}C)_{py}$. *FAB$^+$* (*m/z*): 355 [**L^4**+H]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz,*

$CDCl_3$), δ (ppm): 2,02 (sa, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,58 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 2,75 (t, J = 5,5 Hz, 4H), 3,58 (s, 4H), 3,74 (s, 4H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H). *^{13}C-RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 43,5; 46,7; 55,0; 56,5; 63,6; 120,9; 122,1; 136,5; 158,0; 160,0.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.5.3. Síntesis de los complejos de L^4

Sobre una disolución del macrociclo **L^4** (0,0149 g; 0,04 mmol) en 20 mL de CH_3CN se adiciona lentamente una disolución de la correspondiente sal metálica (0,04 mmol, M = Zn^{2+}, Cd^{2+}, Pb^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+}, Ag^+ y 0,08 mmol, M = Ni^{2+}) en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se calienta suavemente y se mantiene en agitación durante 4 horas. La disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta aproximadamente 5 mL, se agita con éter dietílico hasta su transformación en un sólido pulverulento. El producto se separa por centrifugación y se seca en la línea de vacío. La síntesis del complejo de Ag^+ se realiza además en ausencia de luz.



Esquema 11

Tabla 4.5.1. Complejos metálicos del ligando **L^4**

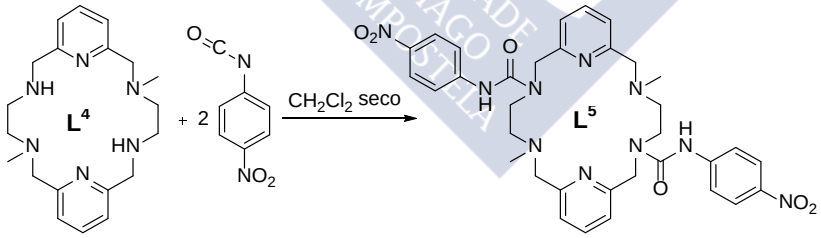
Complejos	Sal (g)	L^4 (g)	% rdto.	Color
$Co_2\mathbf{L^4}(NO_3)_4 \cdot 2CH_3CN \cdot Et_2O$	0,0119	0,0149	61	rojo
$Ni_2\mathbf{L^4}(NO_3)_4 \cdot H_2O$	0,0237	0,0149	53	verde
$Cu_2\mathbf{L^4}(NO_3)_4 \cdot 2CH_3CN \cdot Et_2O$	0,0010	0,0149	68	azul
$Zn\mathbf{L^4}(NO_3)_2$	0,0119	0,0149	67	amarillo
$Zn\mathbf{L^4}(ClO_4)_2$	0,0149	0,0149	63	blanco
$Cd\mathbf{L^4}(NO_3)_2$	0,0123	0,0149	64	amarillo
$Cd\mathbf{L^4}(ClO_4)_2$	0,0168	0,0149	54	blanco
$Ag_2\mathbf{L^4}(NO_3)_2 \cdot 5H_2O \cdot 2Et_2O$	0,0070	0,0149	47	blanco
$Pb\mathbf{L^4}(NO_3)_2$	0,0133	0,0149	59	amarillo

4.6. Síntesis del ligando L^5

La síntesis de llevó a cabo empleando una modificación de un método recogido en la bibliografía.[170]

Sobre una disolución en ebullición de L^4 (0,1 g; 0,28 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 seco se añade 4-nitrofenilisocianato (0,092 g; 0,56 mmol) disuelto en 5 mL del mismo disolvente. La mezcla resultante se mantiene en ebullición con agitación durante 24 horas. A continuación, se concentra a sequedad y el residuo obtenido se extrae con H_2O/CH_2Cl_2 (3x50 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor obteniéndose un sólido pulverulento de color amarillo, que se caracteriza como **L^5**.

Por recristalización lenta de **L^5** en $CDCl_3$ se obtuvieron cristales amarillos adecuados para su estudio por difracción de Rayos X.



Esquema 12

Rdto.: 63%. *AE* $C_{34}H_{38}N_{10}O_6 \cdot CH_2Cl_2$, % experimental (teórico): C: 55,5 (54,8); N: 18,2 (18,3); H: 5,3 (5,3).

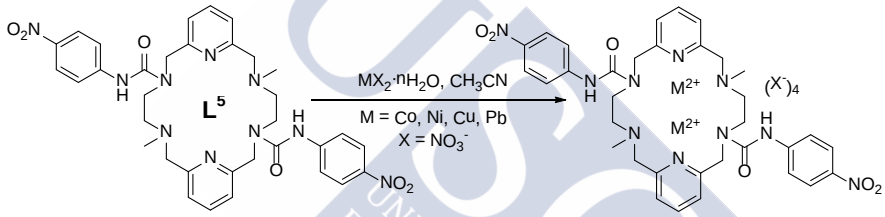
[170] A. Aldrey, C. Núñez, V. García, R. Bastida, C. Lodeiro, A. Macías, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9223.

Pf: 220-221 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 3404 ν(OH), 1682 ν(C=O), 1595 ν(C=N)$_{py}$, 1503 ν(NO$_2$)$_{as}$, 1458 ν(C=C)$_{py}$, 1327, 1302 ν(NO$_2$)$_{sim}$. *ESI$^+$* (*m/z*): 683 [**L^5**+H]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz, CDCl$_3$), δ (ppm):* 2,37 (s, 6H), 2,78-3,01 (m, 4H), 3,24-3,41 (m, 4H), 3,78 (s, 4H), 4,41 (s, 4H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 11,81 (s, 2H).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.6.1. Síntesis de los complejos de L^5

Sobre una disolución del macrociclo **L^5** (0,0273 g; 0,04 mmol) en 20 mL de CH_3CN[i] se adiciona lentamente una disolución de la correspondiente sal metálica (0,04 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se calienta suavemente y se mantiene en agitación durante 4 horas. La disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 5 mL, se agita con éter dietílico hasta su transformación en un sólido pulverulento, que se separa por centrifugación y se seca en la línea de vacío.



Esquema 13

Tabla 4.6.1. Complejos metálicos del ligando **L^5**

Complejos	Sal (g)	L^5 (g)	% rdto.	Color
$Co_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4 \cdot 5H_2O$	0,0119	0,0273	54	rosa
$Ni_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4 \cdot 3H_2O \cdot CH_3CN$	0,0119	0,0273	62	verde
$Cu_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4 \cdot 3H_2O$	0,0010	0,0273	65	verde
$Pb_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4 \cdot THF$	0,0133	0,0273	61	amarillo

[i] La síntesis del complejo de Pb(II) se realizó en una mezcla de disolventes miscibles, THF/H_2O.

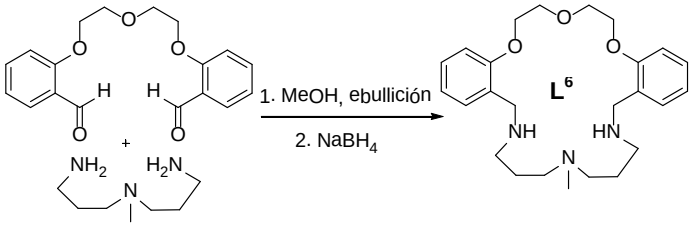
4.7. Síntesis del ligando L^6

La síntesis de llevó a cabo empleando una modificación de un método recogido en la bibliografía.[171] Este ligando se utilizó como precursor en la síntesis de los ligandos **L^7**, **L^8**, **L^9** y **L^{10}**.

Sobre una disolución en ebullición de *O^1,O^7*-bis(2-formilfenil)-1,4,7-trioxaheptano (0,628 g; 2,0 mmol) en 100 mL de metanol se añade una disolución de 3-3'-diamino-N-metilpropilamina (0,303 g; 2,0 mmol) en 20 mL del mismo disolvente. La disolución resultante se mantiene en ebullición durante 30 minutos. A continuación, se deja enfriar hasta t.a. y se adiciona cuidadosamente $NaBH_4$ (0,378 g; 10,0 mmol) en pequeñas porciones, manteniendo la agitación. Después de 2 horas, la disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 50 mL para seguidamente añadir hielo picado hasta triplicar este volumen. La mezcla resultante se deja con agitación a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se ajusta el pH hasta 12 y la disolución se extrae con diclorometano (3x50 mL), la fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor obteniéndose un aceite marrón que se seca en la línea de vacío. Finalmente se obtiene un sólido amarillento que se caracteriza adecuadamente como **L^6**.

Mediante recristalización lenta del ligando **L^6** en $CHCl_3$ se obtuvieron cristales amarillos adecuados para su estudio por difracción de Rayos X.

[171] C. A. Davis, P. A. Duckworth, L. F. Lindoy, W. E. Moody, *Aust. J. Chem.*,**1995**, *48*, 1819.

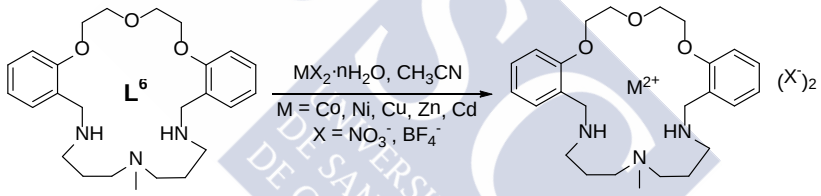


Esquema 14

Rdto.: 62%. *AE* $C_{25}H_{37}N_3O_3 \cdot 0{,}5H_2O$, % experimental (teórico): C: 68,7 (68,8); N: 9,7 (9,8); H: 9,2 (8,8). *Pf:* 176-178 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 3433 ν(OH), 3313 ν(NH), 1599 δ(NH), 1588 ν(C=C). *ESI$^+$* (*m/z*): 428 [**L^6**+H]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 1,66 (q, J = 6,5 Hz, 4H); 1,89 (sa, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 4H); 2,63 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 3,78 (s, 4H); 3,96 (m, 4H); 4,19 (m, 4H); 6,82-7,29 (m, 8H). *^{13}C-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 26,9; 42,1; 47,6 ; 49,6; 55,7; 67,1; 69,7 ; 111,1-156,5.

4.7.1. Síntesis de los complejos de L^6

Sobre una disolución del macrociclo **L^6** (0,0214 g; 0,05 mmol) en 20 mL de CH_3CN se adiciona lentamente una disolución de la correspondiente sal metálica (0,05 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se calienta suavemente y se mantiene en agitación durante 4 horas. Se separa por centrifugación el precipitado formado inicialmente, que no se pudo caracterizar. La aguas madres resultantes se concentran en el rotavapor hasta aproximadamente 5 mL, y se agitan con éter dietílico hasta su transformación en un sólido pulverulento. El producto se separa por centrifugación y se seca en la línea de vacío.



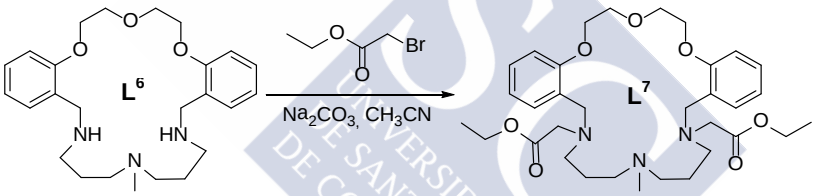
Esquema 15

Tabla 4.7.1. Complejos metálicos del ligando **L^6**

Complejos	Sal (g)	L^6 (g)	% rdto.	Color
Co**L**^{6}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	0,0148	0,0214	92	violeta
Co**L**^{6}$(BF_4)_2$	0,0162	0,0214	86	rojo
Ni**L**^{6}$(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	0,0148	0,0214	87	verde
Ni**L**^{6}$(BF_4)_2$	0,0125	0,0214	63	verde
Cu**L**^{6}$(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$	0,0121	0,0214	75	verde
Cu**L**^{6}$(BF_4)_2$	0,0125	0,0214	92	verde
Zn**L**^{6}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	0,0149	0,0214	69	blanco
Zn**L**^{6}$(BF_4)_2$	0,0125	0,0214	70	blanco
Cd**L**^{6}$(NO_3)_2 \cdot 0{,}5Et_2O$	0,0154	0,0214	66	blanco

4.8. Síntesis de los ligandos L^7 y L^8

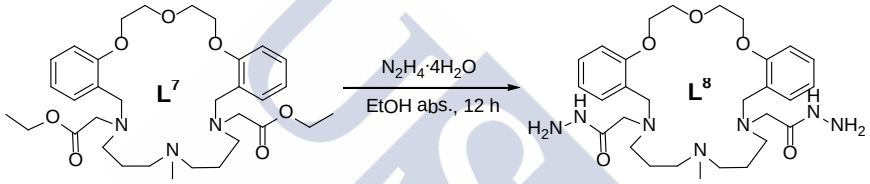
Sobre una disolución del ligando precursor L^6 (0,51 g; 1,2 mmol) en 50 mL de CH_3CN se adiciona Na_2CO_3 (1,27 g; 12,0 mmol). La mezcla se lleva a ebullición y se añade bromoacetato de etilo (0,33 mL; 2,9 mmol) disuelto en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se mantiene en ebullición durante 24 horas. Se filtra para eliminar la sal insoluble y el filtrado se concentra a sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se extrae con CH_2Cl_2/H_2O (3x50 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y posteriormente se concentra a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un aceite marrón que se caracteriza adecuadamente como el ligando **L^7**.



Esquema 16

Rdto.: 48%. *AE* $C_{33}H_{49}N_3O_7 \cdot H_2O$, % experimental (teórico): C: 64,4 (64,2); N: 6,9 (6,8); H: 8,1 (8,3). *IR* (cm^{-1}): 1992 ν(C-O), 1740 ν(C=O), 1603,1590 ν(C=C). *ESI*$^+$ (*m/z*): 600 [**L^7**+H]$^+$. ^{1}*H-RMN (250 MHz,* CD_3CN*), δ (ppm):* 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 6H); 1,75-1,85 (m, 4H); 2,48 (s, 3H); 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 4H); 2,83-2,95 (m, 4H); 3,35 (s, 4H); 3,81 (s, 4H); 3,90-3,94 (m, 4H); 4,13 (c, J = 7,1 Hz, 4H); 4,17-4,23 (m, 4H); 6,91-7,30 (m, 8H). ^{13}*C-RMN (250 MHz,* $CDCl_3$*), δ (ppm):* 14,2; 24,3; 51,4; 52,6; 54,5; 55,3; 60,4; 67,7; 69,8; 111,9-157,3; 171,7.

Para la síntesis del macrociclo **L[8]**, se disuelve el ligando L^7 (0,60 g; 1,0 mmol) en 10 mL de etanol absoluto, y se le añade hidrazina hidratada (1,31 g; 40,0 mmol). La disolución se mantiene en ebullición durante 12 h, posteriormente se concentra a sequedad y el residuo obtenido se extrae con CH_2Cl_2/H_2O (3x50 mL). La fase acuosa obtenida se concentra a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un sólido beige que se caracteriza como el ligando **L[8]**.

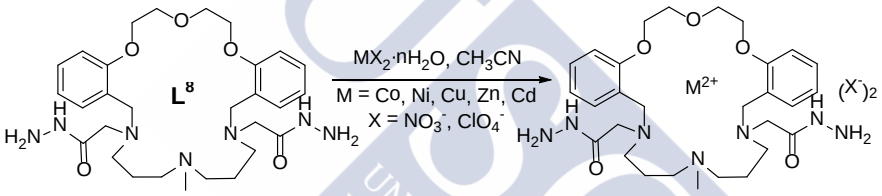


Esquema 17

Rdto.: 71%. *AE* $C_{29}H_{45}N_7O_5 \cdot 1{,}5H_2O$, % experimental (teórico): C: 60,0 (59,8); N: 12,7 (12,5); H: 5,8 (6,2). *IR (KBr, cm^{-1}): 3252* ν(NH), 1674 ν(C=O), 833 δ(NH). *ESI*$^+$ (*m/z*): 572 [**L[8]**+H]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz, D_2O), δ (ppm):* 1,77-1,99 (m, 4H); 2,63 (t, J = 2,6 Hz, 4H); 3,10 (s, 3H); 3,18-3,28 (m, 4H); 3,32-3,48 (m, 4H); 3,61 (s, 4H); 3,98-4,10 (m, 4H); 4,19-4,34 (m, 4H); 6,97-7,10 (m, 4H); 7,27 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H). *^{13}C-RMN (400 MHz, D_2O), δ (ppm):* 20,2; 49,6; 51,1; 54,2; 56,5; 61,3; 67,6; 69,5; 112,4-156,9; 172,4.

4.8.1. Síntesis de los complejos de L^8

Sobre una disolución del macrociclo **L^8** (0,0229 g; 0,04 mmol) en 20 mL de CH_3CN se adiciona lentamente una disolución de la correspondiente sal metálica (0,04 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se calienta suavemente y se mantiene en agitación durante 4 horas. La disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 5 mL, se agita con éter dietílico hasta su transformación en un sólido pulverulento que se separa por centrifugación y se seca en la línea de vacío.



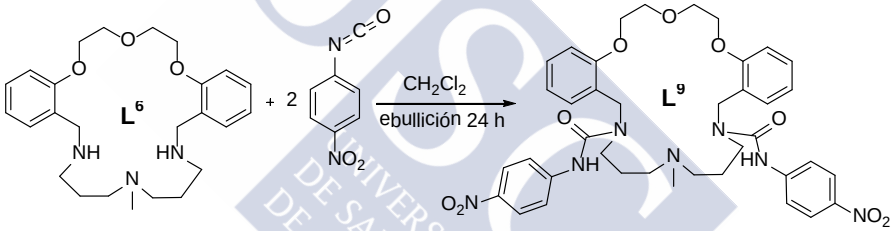
Esquema 18

Tabla 4.8.1. Complejos metálicos del ligando **L^8**

Complejos	Sal (g)	L^8 (g)	% rdto.	Color
Co**L^8**$(NO_3)_2 \cdot 9H_2O$	0,0119	0,0229	86	rosa
Co**L^8**$(ClO_4)_2 \cdot 8H_2O$	0,0146	0,0229	78	rosa
Ni**L^8**$(NO_3)_2 \cdot H_2O$	0,0119	0,0229	68	verde
Ni**L^8**$(ClO_4)_2 \cdot 8H_2O$	0,0146	0,0229	73	verde
Cu**L^8**$(NO_3)_2 \cdot 5H_2O$	0,0010	0,0229	82	verde
Cu**L^8**$(ClO_4)_2 \cdot 9H_2O$	0,0148	0,0229	88	verde
Zn**L^8**$(NO_3)_2 \cdot 7H_2O$	0,0119	0,0229	68	beige
Zn**L^8**$(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$	0,0148	0,0229	77	blanco
Cd**L^8**$(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	0,0123	0,0229	66	blanco
Cd**L^8**$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	0,0168	0,0229	53	blanco

4.9. Síntesis del ligando L^9

Sobre una disolución en ebullición de L^6 (0,21 g; 0,5 mmol) en 25 mL de diclorometano seco se añade una disolución de 4-nitrofenilisocianato (0,17 g; 1,0 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La mezcla resultante se agita a ebullición durante 24 horas en atmósfera de N_2. La disolución se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un aceite amarillo que se disuelve en diclorometano y se extrae con agua (3x50 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor, obteniéndose un sólido amarillo que se seca en la línea de vacío, y que se caracteriza adecuadamente como **L^9.**

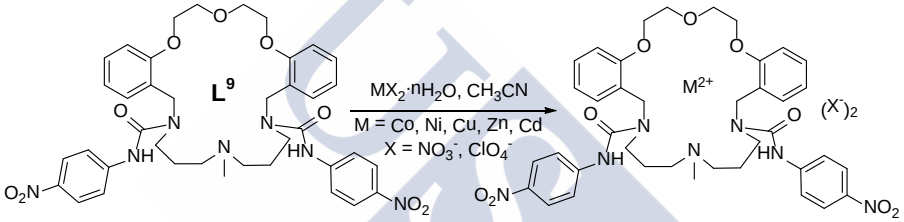


Esquema 19

Rdto.: 78%. *AE* $C_{39}H_{45}N_7O_9 \cdot 1{,}5H_2O$, % experimental (teórico): C: 60,0 (59,8); N: 12,7 (12,5); H: 5,8 (6,2). *Pf:* 118-120 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 1674 ν(C=O), 1501 $\nu(NO_2)_{as,}$ 1329, 1302 $\nu(NO_2)_{sim}$, 1113 ν(C-N). *ESI-MS* (*m/z*): 756 [$\mathbf{L^9}$+H]$^+$. *^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)* δ 1,40-1,55 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,26 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 3,36 (t, J = 6,0Hz, 4H), 3,70-3,77 (m, 4H), 3,99-4,06 (m, 4H), 4,48 (s, 4H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 4H). *^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 23,6; 41,4; 45,4; 47,7; 51,9; 67,6; 69,9; 111,8-155,8; 156,6.

4.9.1. Síntesis de los complejos de L^9

Sobre una disolución del macrociclo **L^9** (0,0302 g; 0,04 mmol) en 20 mL de CH_3CN se adiciona lentamente una disolución de la correspondiente sal metálica (0,04 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se calienta suavemente y se mantiene en agitación durante 4 horas. La disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 5 mL, y se agita con éter dietílico hasta su transformación en un sólido pulverulento, que se separa por centrifugación y se seca a vacío.



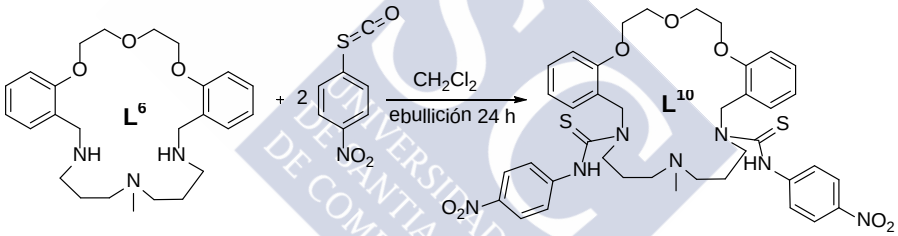
Esquema 20

Tabla 4.9.1. Complejos metálicos del ligando **L^9**

Complejos	Sal (g)	L^9 (g)	% rdto.	Color
$CoL^9(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	0,0119	0,0302	88	verde
$CoL^9(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$	0,0146	0,0302	57	verde
$NiL^9(NO_3)_2 \cdot 8H_2O$	0,0119	0,0302	45	verde
$NiL^9(ClO_4)_2 \cdot 3Et_2O \cdot 9H_2O$	0,0146	0,0302	82	verde
$CuL^9(NO_3)_2 \cdot 3CH_3CN \cdot 2H_2O$	0,0010	0,0302	85	naranja
$CuL^9(ClO_4)_2 \cdot 4Et_2O \cdot 4CH_3CN$	0,0148	0,0302	45	marrón
$ZnL^9(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	0,0119	0,0302	52	amarillo
$ZnL^9(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	0,0148	0,0302	40	amarillo
$CdL^9(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	0,0123	0,0302	83	amarillo
$CdL^9(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	0,0168	0,0302	40	amarillo

4.10. Síntesis del ligando L^{10}

Sobre una disolución en ebullición de L^6 (0,21 g; 0,5 mmol) en 25 mL de diclorometano seco, se añade 4-nitrofenilisotiocianato (0,18 g; 1,0 mmol) disuelto en 5 mL del mismo disolvente. La mezcla resultante se agita a ebullición durante 24 horas en atmósfera de N_2. La disolución se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un aceite amarillo que se disuelve en diclorometano y se extrae con agua (3x50 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro y se filtra. Posteriormente la disolución se concentra en el rotavapor obteniéndose un sólido amarillo que se seca en la línea de vacío y que se caracteriza adecuadamente como el ligando **L^{10}**.

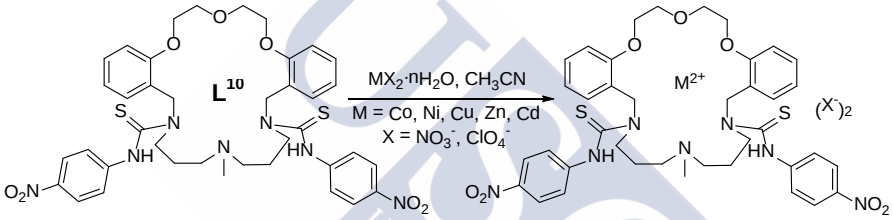


Esquema 21

Rdto.: 82%. *AE* $C_{39}H_{45}N_7O_7S_2 \cdot 0{,}5H_2O$, % experimental (teórico): C: 58,6 (58,8); N: 12,2 (12,3); H: 6,0 (5,8); S: 7,7 (8,0). *Pf:* 160-162 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 1506 $\nu(NO_2)_{as,}$ 1330, 1292 $\nu(NO_2)_{sim}$. *ESI*$^+$ (*m/z*): 788 [L^{10}+H]$^+$. *^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 1,57-1,80 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,42 (t, J = 8,0 Hz, 4H), 3,72-3,94 (m, 8H), 4,04-4,19 (m, 4H), 4,97 (s, 4H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,97 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,49 (d, J= 9,0 Hz, 4H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 4H). *^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 23,7; 42,2; 49,2; 51,1; 52,6; 68,1; 69,8; 107,5-151,6; 156,4.

4.10.1. Síntesis de los complejos de L^{10}

Sobre una disolución del macrociclo **L^{10}** (0,0315 g; 0,04 mmol) en 20 mL de CH_3CN se adiciona lentamente una disolución de la correspondiente sal metálica (0,04 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se calienta suavemente y se mantiene en agitación durante 4 horas. La disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 5 mL, y se agita con éter dietílico hasta su transformación en un sólido pulverulento que se separa por centrifugación y se seca a vacío.



Esquema 22

Tabla 4.10.1. Complejos metálicos del ligando **L^{10}**

Complejos	Sal (g)	L^{10} (g)	% rdto.	Color
Co**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$	0,0119	0,0315	65	verde
Co**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 8H_2O$	0,0146	0,0315	58	verde
Ni**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot CH_3CN$	0,0119	0,0315	78	verde
Ni**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 5H_2O$	0,0146	0,0315	73	verde
Cu**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot H_2O$	0,0010	0,0315	71	naranja
Cu**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 8H_2O$	0,0148	0,0315	69	amarillo
Zn**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$	0,0119	0,0315	63	amarillo
Zn**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 3H_2O$	0,0148	0,0315	59	amarillo
Cd**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	0,0123	0,0315	64	naranja
Cd**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O \cdot 3CH_3CN$	0,0168	0,0315	49	naranja

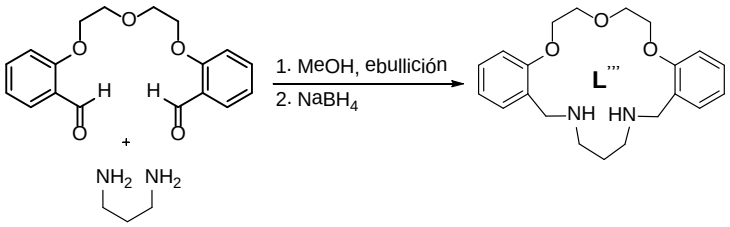
4.11. Síntesis del ligando precursor L'''

La síntesis se llevó a cabo empleando una modificación de un método recogido en la bibliografía.[172, 173] Este ligando fue utilizado como precursor en la síntesis del macrociclo **L[11]**.

Sobre una disolución en ebullición de *O[1],O[7]*-bis(2-formilfenil)-1,4,7-trioxaheptano (0,942 g; 3,0 mmol) en 150 mL de metanol se añade 1,3-diaminopropano (0,253 mL; 3,0 mmol) en 30 mL del mismo disolvente. La disolución resultante se mantiene en ebullición durante 30 minutos. A continuación, se deja enfriar hasta t.a. y se adiciona cuidadosamente $NaBH_4$ (0,567 g; 15,0 mmol) en pequeñas porciones mientras se mantiene la agitación. Después de 5 horas la disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 50 mL y se adiciona hielo picado hasta triplicar ese volumen. La mezcla resultante se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación se ajusta el pH de la disolución hasta 12, y se extrae con diclorometano (3x50 mL). La fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra en el rotavapor, obteniéndose un sólido anaranjado que se disuelve en éter dietílico. La disolución se filtra, y se deja evaporar lentamente, obteniéndose un sólido blanco que se caracteriza adecuadamente como el precursor **L'''**.

[172] K. R. Adam, A. J. Leong, L. F. Lindoy; H. C. Lip, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Am. Chem. Soc.*,**1983**, *105(14)*, 4645.

[173] T. Hökelek, N. Akduran, S. Bilge, Z. Kiliç, *Anal. Sci.*, **2001**, *17(6)*, 801.



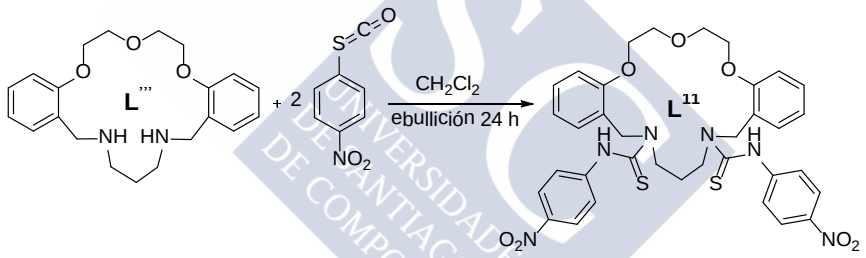
Esquema 23

Rdto.: 85%. *AE* $C_{21}H_{28}N_2O_3.1/3H_2O$, % experimental (teórico): C: 69,6 (69,9); N: 7,8 (7,7); H: 8,0 (8,0). *Pf:* 83-84 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 3360 ν(OH). *ESI$^+$* (*m/z*): 356 [**L**$'''$+H]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 1,69 (q, 2H); 2,21 (sa, 2H); 2,66 (t, 4H); 3,78 (s, 4H); 3,95 (m, 4H); 4,16 (m, 4H); 6,79-7,22 (m, 8H). *^{13}C-RMN (250 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 29,1; 46,6; 49,9; 67,9; 70,2; 111,4-156,9.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.12. Síntesis del ligando L^{11}

Sobre una disolución en ebullición de $L^{'''}$ (0,249 g; 0,7 mmol) en 30 mL de diclorometano seco, se añade 4-nitrofenilisotiocianato (0,237 g; 1,4 mmol) disuelto en 5 mL del mismo disolvente. La mezcla resultante se mantiene a ebullición durante 24 horas, en atmósfera de N_2. Pasado ese tiempo se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un aceite amarillo que se disuelve en diclorometano y se extrae con H_2O (3x50 mL), la fase orgánica extraída se seca con Na_2SO_4 anhidro y se filtra. La disolución se concentra en el rotavapor obteniéndose un sólido amarillo que se seca en la línea de vacío y se caracteriza adecuadamente como el ligando **L^{11}**.

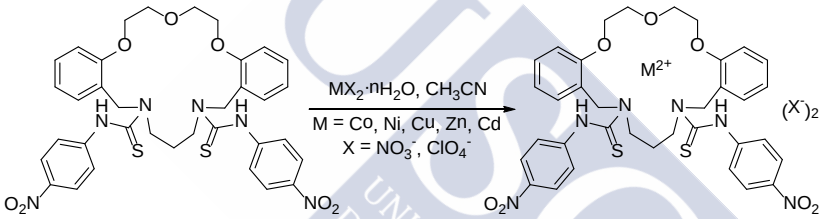


Esquema 24

Rdto.: 78%. *AE* $C_{35}H_{36}N_6O_7S_2 \cdot 1{,}5H_2O$, % experimental (teórico): C: 56,3 (56,5); N: 11,4 (11,3); H: 5,1 (5,3); S: 5,1 (5,3). *Pf:* 150-152 ºC. *IR (KBr, cm^{-1}):* 1596 $\nu(NO_2)_{as}$, 1327, 1294 $\nu(NO_2)_{sim}$. *ESI*$^+$ (*m/z*): 717 [**L^{11}**+H]$^+$. *^{1}H-RMN (250 MHz, CD_3CN), δ (ppm):* 2,30 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,87 (m, 4H); 4,07 (t, J = 8,0 Hz, 4H); 4,18 (m, 4H); 4,97 (s, 4H); 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,06 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 7,31-7,39 (m, 4H); 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 4H); 7,82 (s, 2H); 8,12 (d, J = 8,9 Hz, 4H). *^{13}C-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):* 25,8; 43,9; 44,2; 68,3; 69,8; 112,8-156,2; 181,4.

4.12.1. Síntesis de los complejos de L^{11}

Sobre una disolución del macrociclo **L^{11}** (0,0286 g; 0,04 mmol) en 20 mL de CH_3CN se adiciona lentamente una disolución de la correspondiente sal metálica (0,04 mmol) en 5 mL del mismo disolvente. La disolución se calienta suavemente y se mantiene en agitación durante 4 horas. La disolución resultante se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 5 mL, y se agita con éter dietílico hasta su transformación en un sólido pulverulento, que se separa por centrifugación y se seca en la línea de vacío.



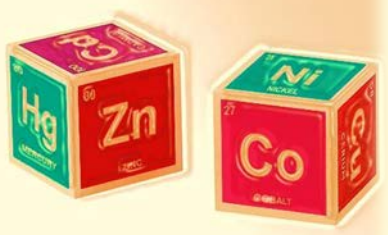
Esquema 25

Tabla 4.12.1. Complejos metálicos del ligando **L^{11}**

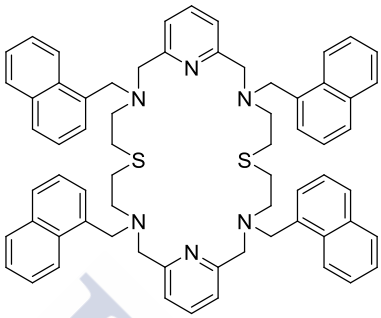
Complejos	Sal (g)	L^{11} (g)	% rdto.	Color
Co**L**^{11}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O \cdot 5H_2O$	0,0119	0,0286	65	verde
Co**L**^{11}$(ClO_4)_2 \cdot 9H_2O$	0,0146	0,0286	71	verde
Ni**L**^{11}$(NO_3)_2 \cdot 3Et_2O \cdot CH_3CN$	0,0119	0,0286	28	verde
Ni**L**^{11}$(ClO_4)_2 \cdot 2CH_3CN \cdot 5H_2O$	0,0146	0,0286	41	verde
Cu**L**^{11}$(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot 8H_2O$	0,0010	0,0286	24	rojo
Cu**L**^{11}$(ClO_4)_2 \cdot 4CH_3CN \cdot 7H_2O$	0,0148	0,0286	72	amarillo
Zn**L**^{11}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	0,0119	0,0286	59	amarillo
Zn**L**^{11}$(ClO_4)_2 \cdot 4H_2O$	0,0148	0,0286	73	amarillo
Cd**L**^{11}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	0,0123	0,0286	66	naranja
Cd**L**^{11}$(ClO_4)_2 \cdot H_2O$	0,0168	0,0286	68	naranja

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. Ligando L^1
2. Ligando L^2
3. Ligandos L^{3a}, L^3I_2 y L^4
4. Ligando L^5
5. Ligando L^6
6. Ligandos L^7 y L^8
7. Ligandos L^9 y L^{10}
8. Ligando L^{11}



1. LIGANDO L^1



La introducción de cuatro grupos *pendant-arms* metilnaftaleno se realizó con el objetivo de conferir al ligando propiedades emisivas, que combinadas con su capacidad coordinativa, permite el estudio del mismo como sensor para la detección de iones metálicos en disolventes no acuosos.

1.1. Síntesis del ligando L^1

Mediante una reacción de alquilación de los grupos amina presentes en el ligando precursor L', utilizando el derivado halogenado 2-bromometilnaftaleno como agente alquilante, CH_3CN como disolvente y Na_2CO_3 como base, se obtuvo un sólido marrón estable al aire, soluble en DMSO, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, acetona, parcialmente soluble en acetonitrilo e insoluble en Et_2O y H_2O, que se caracterizó como el ligando macrocíclico **L^1**, con un rendimiento del 68 %.

El ligando fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas ESI de ion positivo, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, DEPT, COSY y HMQC.

Los datos analíticos son concordantes con la formulación $C_{66}H_{66}N_6S_2 \cdot 0{,}5CHCl_3$.

En el espectro IR del ligando (Figura 1.1.1) no se observa la presencia de bandas características de amina secundaria en la zona de 3300-3400 cm^{-1}; esto pone de manifiesto la alquilación de todos los grupos amina, aunque sí se observa en esta zona una banda ancha centrada a 3441 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión ν(OH) de las moléculas de agua procedentes del KBr utilizado en el proceso de sinterización.

La incorporación de los *pendant-arms* metilnaftaleno se refleja por la presencia de bandas características de los compuestos aromáticos polinucleares, resultantes de la tensión de enlace C-H fuera del plano. Estas bandas están correlacionadas con el número de átomos de hidrógeno adyacentes en los anillos. Muchos naftalenos β-sustituidos presentan tres bandas debidas a movimientos fuera del plano, que corresponden a un átomo de hidrógeno aislado (862-835 cm^{-1}), dos átomos de hidrógeno adyacentes presentes en un anillo (835-805 cm^{-1}) y a cuatro átomos de hidrógeno adyacentes presentes en el otro anillo (760-735 cm^{-1}).[174] En el caso que nos ocupa, estas bandas debidas a la incorporación de los grupos metilnaftaleno se observan a 752, 818 y 854 cm^{-1}.

[174] *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Seventh Edition. Silverstein, Blaster and Morrill. Ed. Wiley, **2005**.

Se observan también las bandas correspondientes a los dos modos de vibración de la piridina ν(C=N) y ν(C=C) a 1589 y 1454 cm^{-1}, respectivamente.[175]

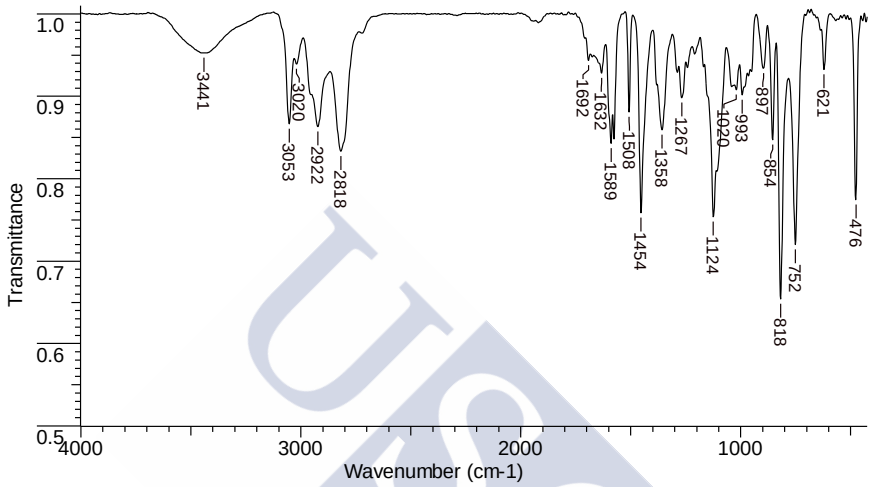


Figura 1.1.1. Espectro IR (pastilla KBr) del ligando **L¹**

El espectro de masas del ligando **L¹** (Figura 1.1.2) se registró empleando la técnica de Electrospray de ion positivo. El espectro confirma la presencia del macrociclo ya que puede observarse un pico con valor de *m/z* de 1007 correspondiente al ligando macrocíclico protonado $[\mathbf{L^1}+H]^+$ y otro a 504 correspondiente a $[\mathbf{L^1}+2H]^{2+}$. También se observan picos a 867 y 727 correspondientes a la pérdida de uno $[\mathbf{L^1}-C_{11}H_9]^+$ y dos *pendant-arms* $[\mathbf{L^1}-C_{22}H_{18}]^+$, respectivamente.

[175] N. S. Gill, R. H. Nuttall, D. E. Scaife, D. W. Sharp, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1961**, *18*, 79.

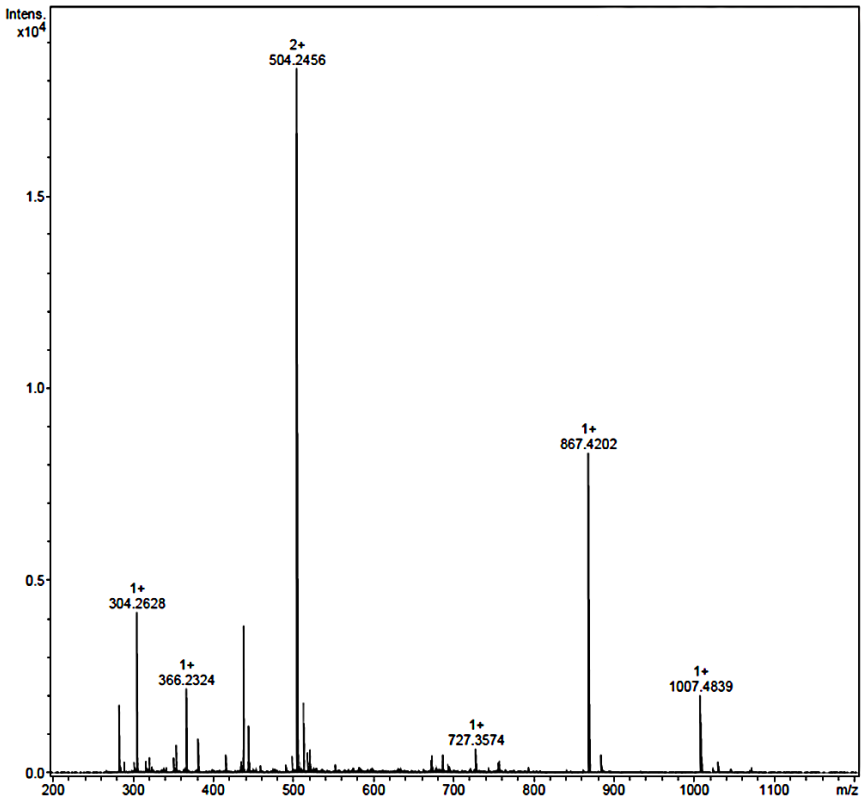


Figura 1.1.2. Espectro de masas ESI-TOF del ligando **L**[1]

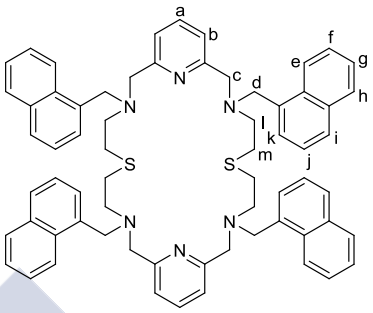
El espectro de ^{1}H-RMN del ligando **L**[1] se registró en $CDCl_3$ (Figura 1.1.3), y fue realizado a diferentes temperaturas. A medida que la temperatura desciende aparecen un menor número de señales. Ésto es debido a la existencia de distintos rotámeros en disolución, al bajar la temperatura el espectro se simplifica, observándose sólo el más estable.

El espectro confirma la integridad del ligando en disolución y muestra que los cuatro cuadrantes del ligando son equivalentes.

Para la asignación de las señales de los protones se registraron los espectros COSY y HMQC.

Tabla 1.1.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de **L^1**

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)			
δ (ppm)	mult.	nº H	asig.
2,55-2,71	m	16	H_l, H_m
3,61-3,77	m	16	H_c, H_d
7,41-7,84	m	34	H_{Ar}



Pueden observarse a campo bajo las señales de los protones piridínicos y las de los anillos naftaleno. Las señales de los protones H_c, H_d, H_l y H_m aparecen a campo alto.

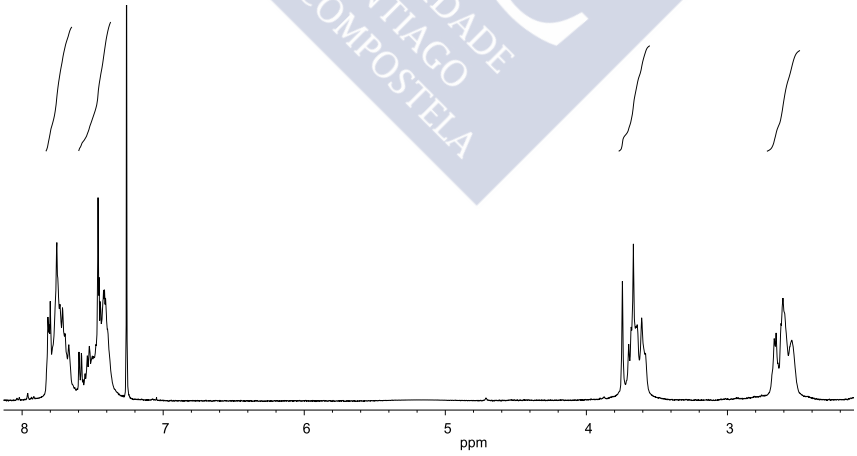
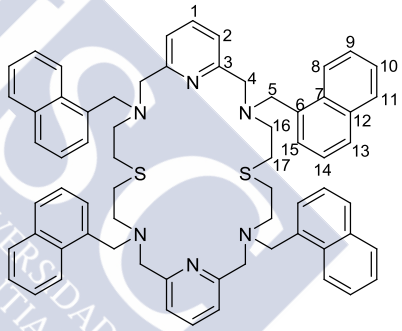


Figura 1.1.3. Espectro de ^{1}H-RMN (500 MHz, 0 ^{o}C) del ligando **L^1** en $CDCl_3$

El espectro de ^{13}C-RMN se registró también en $CDCl_3$ a 0 ºC (Figura 1.1.4) y al igual que el espectro de ^{1}H-RMN muestra que los cuatro cuadrantes del ligando son equivalentes, como es usual en este tipo de ligandos.

Tabla 1.1.2. Asignación del espectro de ^{13}C-RMN de **L¹**

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)	
δ (ppm)	asig.
29,7	C_{17}
53,2	C_{16}
58,5	C_4
59,8	C_5
121,2	C_2
125,6	C_8
126,0	C_{10}
127,1	C_9
127,3	C_{13}
127,4	C_{14}
127,7	C_{11}
128,0	C_{15}
132,7	C_7
133,2	C_{12}
136,7	C_1
137,0	C_6
158,9	C_3



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

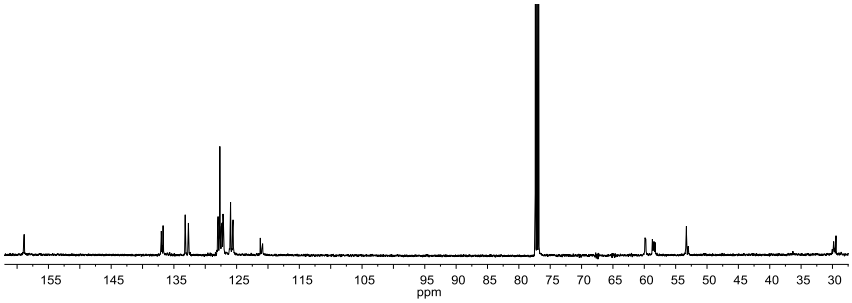


Figura1.1.4. Espectro de ^{13}C-RMN (500 MHz, 0 ºC) del ligando **L^{1}** en $CDCl_3$

1.2. Síntesis de los complejos

A partir del ligando **L^{1}** se llevó a cabo un estudio de su capacidad coordinativa con diferentes iones metálicos, utilizando para ello sales de diferentes metales de transición y post-transición.

La síntesis de los complejos se llevó a cabo en acetona, en una relación molar 2:1 metal:ligando.

Los complejos obtenidos fueron caracterizados por análisis elemental (C, N, H, S), espectroscopia IR, espectroscopia de ^{1}H-RMN de los complejos diamagnéticos (debido a la baja resolución de las señales, estos espectros no pudieron ser utilizados para su caracterización), espectroscopia UV-Vis, espectrometría de masas y conductividad molar.

Se obtuvieron sólidos de diferentes colores, todos ellos solubles en acetona, acetonitrilo y DMSO e insolubles en éter dietílico y agua. Además presentan diferentes solubilidades en otros disolventes orgánicos (Tabla 1.2.1).

Tabla 1.2.1. Solubilidad de los complejos de $\mathbf{L^1}$ en distintos disolventes orgánicos

Complejos	Color	$CHCl_3$	CH_2Cl_2	EtOH	MeOH
$Co_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	rosa	PS	PS	PS	PS
$Co_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	marrón	PS	PS	PS	PS
$Ni_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	marrón	PS	PS	PS	PS
$Ni_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	marrón	PS	I	PS	PS
$Cu_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	verde	I	I	I	PS
$Cu_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	verde	PS	PS	PS	PS
$Zn_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}4H_2O$	marrón	PS	I	PS	PS
$Zn_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	marrón	PS	I	PS	PS
$Cd_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	marrón	PS	PS	PS	PS
$Cd_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	marrón	PS	PS	PS	PS
$Ag_2\mathbf{L^1}(NO_3)_2{\cdot}7H_2O$	marrón	I	I	PS	PS

Se obtuvieron productos analíticamente puros que pudieron ser formulados como $M_2\mathbf{L^1}(X)_4{\cdot}nH_2O$ para M = Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+} y X = NO_3^-, ClO_4^-, y $Ag_2\mathbf{L^1}(NO_3)_2{\cdot}7H_2O$. Los datos analíticos se recogen en la Tabla 1.2.2.

Además de los complejos indicados, también se preparó un complejo de Hg^{2+}, utilizando como sal metálica $Hg(CF_3SO_3)_2$, cuyos datos analíticos son concordantes con la formulación $HgL(CF_3SO_3)_2{\cdot}3CH_3CN{\cdot}2Et_2O{\cdot}4H_2O$.

Tabla 1.2.2. Datos analíticos de los complejos de $\mathbf{L^1}$

Complejos	AE % experimental (teórico)			
	%C	%N	%H	%S
$Co_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	55,3(55,5)	9,4(9,8)	4,9(5,1)	4,6(4,5)
$Co_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	51,5(51,4)	5,3(5,4)	4,3(4,5)	4,6(4,5)

Tabla 1.2.2. (Continuación)

Complejos	AE % experimental (teórico)			
	%C	%N	%H	%S
$Ni_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	56,6(56,3)	9,2(9,9)	5,3(5,0)	3,9(4,5)
$Ni_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	51,2(51,5)	5,4(5,5)	4,4(4,5)	3,9(4,2)
$Cu_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	55,5(55,2)	9,2(9,7)	4,9(5,1)	4,5(4,5)
$Cu_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	51,1(51,1)	4,9(5,4)	4,6(4,4)	4,2(4,1)
$Zn_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}4H_2O$	54,4(54,4)	9,2(9,6)	4,7(5,1)	4,5(4,4)
$Zn_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	51,1(51,0)	5,7(5,4)	4,7(4,4)	4,2(4,1)
$Cd_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	52,1(52,3)	8,9(9,2)	4,6(4,7)	4,2(4,2)
$Cd_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	48,2(48,1)	5,1(5,1)	4,5(4,2)	3,9(3,9)
$Ag_2\mathbf{L^1}(NO_3)_2{\cdot}7H_2O$	53,3(53,8)	7,9(7,6)	6,3(5,6)	4,9(4,4)

Las medidas de los valores de conductividad molar para los complejos del ligando **L^1**, se realizaron a temperatura ambiente, utilizando CH_3CN como disolvente. Los valores encontrados (Tabla 1.2.3) se encuentran en el rango de electrolitos 2:1 en este disolvente,[176] indicando la presencia de grupos iónicos en disolución.

Tabla 1.2.3. Datos conductividad molar (CH_3CN) de los complejos de **L^1**

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}{\cdot}cm^2{\cdot}mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
$Co_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	220	2:1
$Co_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	218	2:1
$Ni_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	205	2:1

[176] W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, *7*, 81.

Tabla 1.2.3. (Continuación)

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
$Ni_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	215	2:1
$Cu_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4\cdot 3H_2O$	283	2:1
$Cu_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	290	2:1
$Zn_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4\cdot 4H_2O$	220	2:1
$Zn_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	235	2:1
$Cd_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4\cdot 2H_2O$	227	2:1
$Cd_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	210	2:1
$Ag_2\mathbf{L^1}(NO_3)_2\cdot 7H_2O$	230	2:1

Los espectros IR de los complejos sintetizados son similares entre sí. Las bandas correspondientes a los modos de vibración de los grupos piridina, ν(C=N) y ν(C=C), aparecen desplazadas hacia números de onda mayores con respecto a los del ligando libre, lo que sugiere la coordinación del nitrógeno piridínico a los átomos metálicos.[177]

Las bandas correspondientes a los grupos naftaleno también aparecen ligeramente desplazadas hacia números de onda mayores.

También es de destacar la presencia de una banda ancha centrada en torno a 3440 cm^{-1}, correspondiente al modo de vibración de tensión ν(OH) de las moléculas de agua.

[177] U. Casselato, S. Tamburini, P. A. Vigato, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 5825.

En estos complejos es de gran interés el estudio de las bandas correspondientes a los grupos ClO_4^- y NO_3^-, puesto que varían en función de que éstos se encuentren coordinados o no, y en caso de estarlo también varían en función de que actúen como ligandos mono o bidentados.

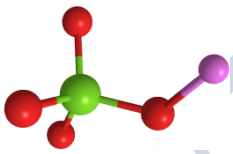
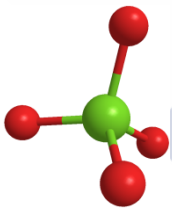
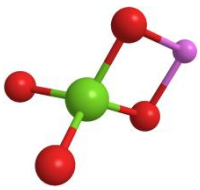
	ν_3 /cm^{-1} Tensión asimétrica	ν_4 /cm^{-1} Flexión asimétrica
 C_{3v}	**1040 1122** **MONODENTADO**	**616 632**
 T_d	**1110** Banda fuerte con un máximo poco definido **IÓNICO**	**626**
 C_{2v}	**1038 1125 1170** **BIDENTADO**	**617 623 635**

Figura 1.2.1. Valores promedio en cm^{-1} de las bandas del perclorato en IR

En lo que se refiere a los percloratos, un grupo perclorato iónico de simetría T_d presenta dos modos activos en IR (ν_3 y ν_4).

Con la coordinación del anión, la simetría disminuye, produciéndose un desdoblamiento de las bandas.

En la Figura 1.2.1 se resumen las diferentes posibilidades de coordinación del ion perclorato y las principales bandas activas expresadas en cm^{-1}.[178, 179]

En el espectro IR del complejo $[Cu_2\mathbf{L^1}](ClO_4)_4 \cdot H_2O$ se observan dos bandas muy intensas en torno a 1110 y 625 cm^{-1}, lo cual confirma la presencia de grupos perclorato iónicos. En los espectros IR del resto de los perclorato-complejos se observa un desdoblamiento de las bandas que pone de manifiesto la presencia de algún perclorato coordinado, bien en su forma monodentada o bidentada, al menos en estado sólido, aunque es difícil establecer de forma inequívoca dicho carácter. No hay que descartar la posibilidad de que este desdoblamiento sea debido a la existencia de una interacción de tipo enlace de hidrógeno del grupo perclorato con moléculas de agua, más que la coordinación al ion metálico, como ya fue observado para complejos macrocíclicos con estructura resuelta por difracción de Rayos X.[180,181,182]

[178] M. R. Rosenthal, *J. Chem. Educ.*, **1973**, *50*, 331.

[179] S. F. Pavkovic, D. W. Meek, *Inorg. Chem.*, **1965**, *4*, 1091.

[180] N. A. Bailey, D. E. Fenton, D. J. Winter, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1990**, *1*, 15.

[181] L. Valencia, H. Adams, R. Bastida, A. de Blas, D. E. Fenton, A. Macías, A. Rodríguez de Blas, *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, *300*, 234.

[182] A. Freiría, *Tesis Doctoral*, Santiago de Compostela, **2002**.

Tabla 1.2.4. Datos de espectroscopia IR de los perclorato-complejos de **L¹**

Complejos	δ(C-H)$_{naft}$	ν(C=N)$_{py}$, ν(C=C)$_{py}$	ν(ClO_4^-)
$Co_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	862, 823, 794	1607 1458	1121, 1108, 635, 624
$Ni_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	861, 823, 796	1606 1457	1121, 1108, 635, 624
$Cu_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	859, 823, 795	1607 1454	1119, 625
$Zn_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	862, 823, 796	1609 1462	1144,1120, 1089, 636, 624
$Cd_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	860, 822, 756	1603 1458	1121, 1109, 635, 625

A modo de ejemplo, en la Figura 1.2.2, se muestra el espectro IR del complejo $Cd_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$.

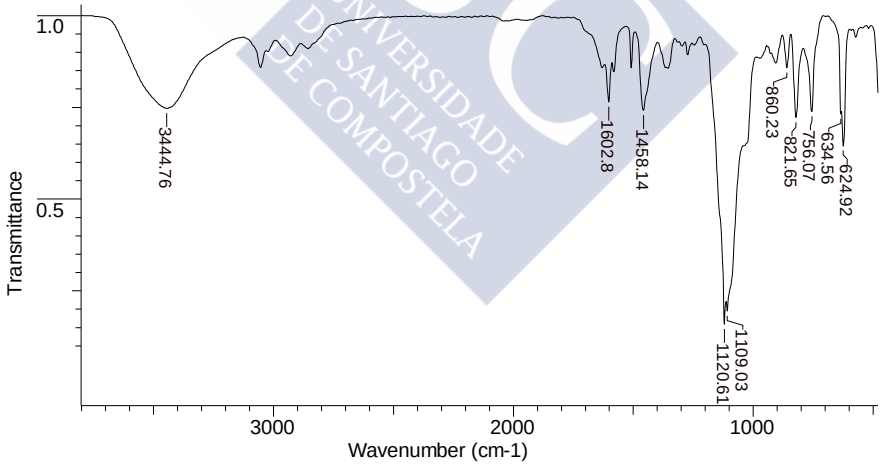


Figura 1.2.2. Espectro IR (KBr) del complejo $Cd_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4\cdot H_2O$

En lo que se refiere a las bandas del grupo NO_3^-, su estudio es de gran interés, aunque resulta difícil asignar el tipo de enlace que presenta con el metal (mono o bidentado).

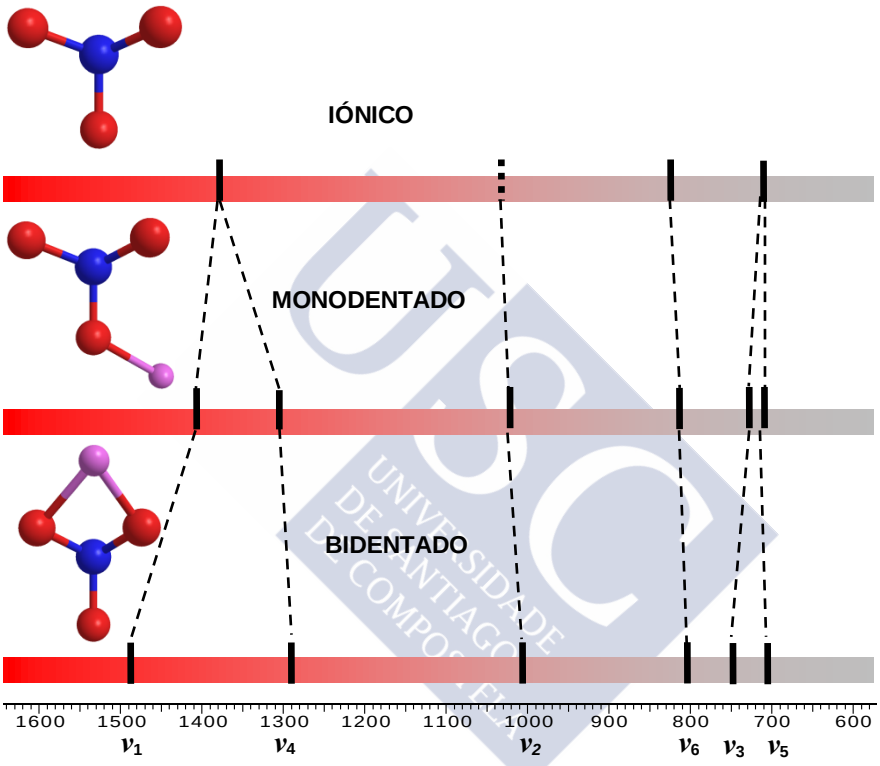


Figura 1.2.3. Valores promedio en cm^{-1} de las bandas del nitrato en IR

Un nitrato iónico, con simetría D_{3h}, posee tres modos activos en IR, en torno a 1390, 830 y 720 cm^{-1}. El modo ν_2 es inactivo en IR, aunque en ocasiones se vuelve débilmente activo debido a interacciones en el estado cristalino. Con la coordinación del anión, la simetría disminuye, y las vibraciones de menor y mayor energía se desdoblan en dos componentes, de tal modo que se

pueden observan seis vibraciones IR: ν_4 y ν_1 en torno a 1300 y 1500 cm^{-1}, ν_6 a 820 cm^{-1}, ν_2 a 1030 cm^{-1}, y ν_5 y ν_3 a 710 y 740 cm^{-1} (Figura 1.2.3).[183, 184]

Los espectros IR de los nitrato-complejos sintetizados no muestran evidencias de la presencia de grupos nitrato coordinados al ion central, ya que en todos ellos se observa una banda muy intensa a 1384 cm^{-1}, que pone de manifiesto la presencia en estado sólido de grupos nitrato iónicos. Sin embargo, no es de descartar la presencia de grupos nitrato coordinados al metal, ya que la aparición de esta banda también puede ser debida al desplazamiento de los iones nitrato de la esfera de coordinación del metal por el ion bromuro procedente de la pastilla de KBr, como ya fue observado para complejos macrocíclicos con estructura resuelta por difracción de Rayos X.[185]

Tabla 1.2.5. Datos de espectroscopia IR de los nitrato-complejos de **L^1**

Complejos	$\delta(C\text{-}H)_{naft}$	$\nu(C{=}N)_{py}$	$\nu(C{=}C)_{py}$	$\nu(NO_3^-)$
$Co_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	860, 822, 756	1607	1470	1385
$Ni_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	861, 823, 757	1606	1459	1384
$Cu_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	859, 824, 756	1606	1462	1384
$Zn_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}4H_2O$	860, 821, 756	1609	1470	1384
$Cd_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	860, 819, 756	1602	1460	1384
$Ag_2\mathbf{L^1}(NO_3)_2{\cdot}7H_2O$	861, 821, 755	1603	1458	1384

[183] J-C. Bünzli, D. Wessner, *Coord. Chem. Rev.*, **1984**, *60*, 191.

[184] N. F. Curtis, Y. N. Curtis, *Inorg. Chem.*, **1965**, *4*, 804.

[185] C. Núñez, E. Oliveira, L. Giestas, L. Valencia, A. Macías, J. C. Lima, R. Bastida, C. Lodeiro, *Inorg. Chim. Acta*, **2008**, *361*, 2183.

A modo de ejemplo, en la Figura 1.2.4, se muestra el espectro IR del complejo $Co_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$.

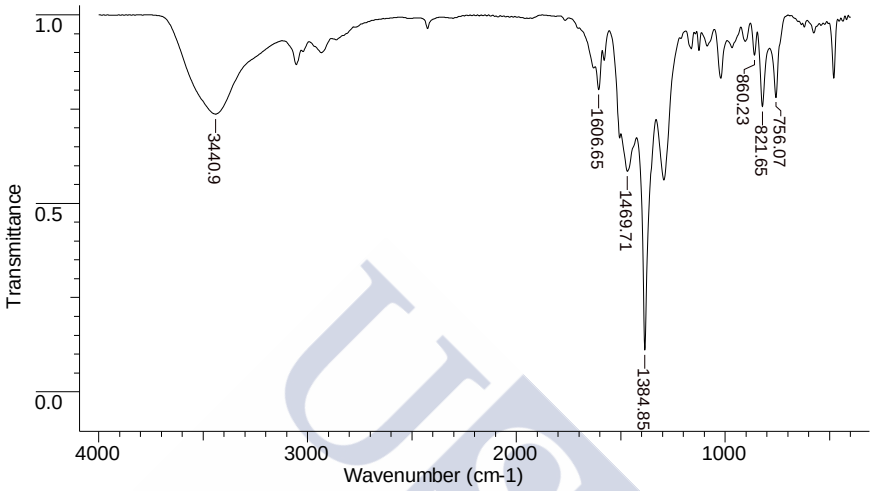


Figura 1.2.4. Espectro IR (KBr) del complejo $Co_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$

Los espectros de masas para todos los complejos se realizaron mediante la técnica de MALDI utilizando como matriz DCTB (Tabla 1.2.6).

En todos ellos se observan picos que indican la presencia del ligando macrocíclico y el ion metálico. Los resultados para los complejos dinucleares de Ni^{2+} proporcionan pruebas importantes para confirmar la estequiometria 2:1 de los complejos, al haberse podido asignar picos a los fragmentos $[Ni_2\mathbf{L^1}X_3]^+$. En el caso del complejo de Ag^+ no se observó ningún fragmento significativo.

Tabla 1.2.6. Datos de espectrometría de masas MALDI (DCTB) de los complejos del ligando **L¹**

Complejos	*m/z*	Asignación
$Co_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	1127	$[Co\mathbf{L^1}(NO_3)]^+$
$Co_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	1007, 1164	$[\mathbf{L^1}{+}H]^+$, $[Co\mathbf{L^1}(ClO_4)]^+$
$Ni_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	1007, 1308	$[\mathbf{L^1}{+}H]^+$, $[Ni_2\mathbf{L^1}(NO_3)_3]^+$
$Ni_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	1163, 1419	$[Ni\mathbf{L^1}(ClO_4)]^+$, $[Ni_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_3]^+$
$Cu_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	1194	$[Cu\mathbf{L^1}(H)(NO_3)_2]^+$
$Cu_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	1168	$[Cu\mathbf{L^1}(ClO_4)]^+$
$Zn_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}4H_2O$	1007, 1132	$[\mathbf{L^1}{+}H]^+$, $[Zn\mathbf{L^1}(NO_3)]^+$
$Zn_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	-	-
$Cd_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}2H_2O$	1007, 1182	$[\mathbf{L^1}{+}H]^+$, $[Cd\mathbf{L^1}(NO_3)]^+$
$Cd_2\mathbf{L^1}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	1007, 1219	$[\mathbf{L^1}{+}H]^+$, $[Cd\mathbf{L^1}(ClO_4)]^+$

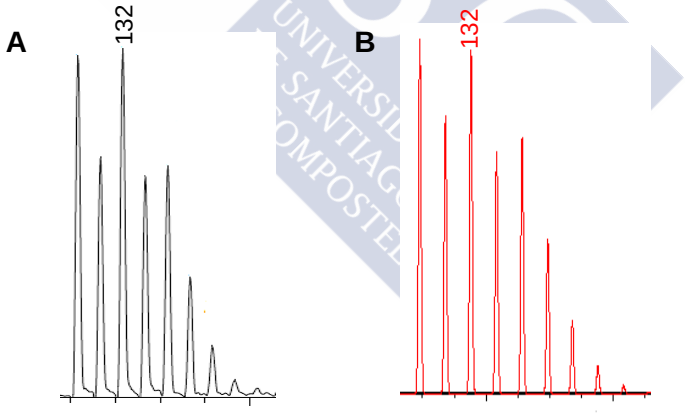


Figura 1.2.5. (A) Detalle del espectro MALDI del complejo $Zn_2\mathbf{L^1}(NO_3)_4{\cdot}4H_2O$. (B) Simulación isotópica del fragmento $[Zn\mathbf{L^1}(NO_3)]^+$

En la Figura 1.2.5 se compara, a modo de ejemplo, el fragmento $[Zn\mathbf{L^1}(NO_3)]^+$ con su simulación isotópica realizada con

el programa ISOPRO.[186] Podemos observar que los dos perfiles isotópicos encontrados coinciden.

1.3. Estudios espectrofotométricos

Las propiedades emisivas del ligando **L¹** se evaluaron mediante valoración espectrofotométrica con el ácido HBF_4, con hidróxido de tetrabutilamonio y con sales de diferentes cationes metálicos (Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+} y Ag^{+}).

1.3.1. Espectroscopia de emisión de fluorescencia

Los espectros de absorción, emisión y excitación del ligando **L¹** en CH_2Cl_2 a 298 K se presentan en la Figura 1.3.1.1.

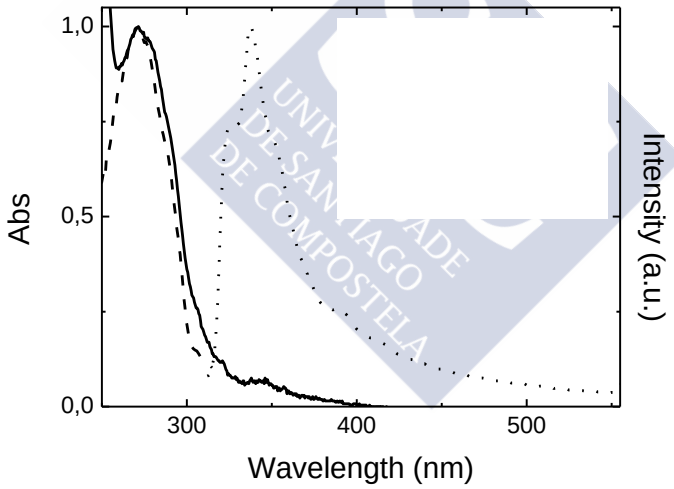


Figura 1.3.1.1. Espectros de absorción (——), emisión (·····) y excitación (------) de **L¹** a t.a. (λ_{exc} = 282 nm; λ_{em} = 325 nm, [**L¹**] = 1,00·10^{-5} M) en CH_2Cl_2

[186] M. Senko, IsoPro 3.0 MS/MS software, *Isotopic abundance simulator version 3.0*. National High Magnetic Field Laboratory, 243 Buena Vista Ave, #502, Sunnyvale, CA 94086.

El espectro de absorción del ligando muestra la banda típica del cromóforo naftaleno con absorción en el intervalo de 220 nm a 330 nm, formada por dos transiciones electrónicas de las bandas ^1L_a y ^1L_b y con un máximo a aproximadamente 272 nm. Para el naftaleno el máximo de absorción, en disolventes no polares, aparece a 276 nm y el de la transición electrónica $^1A \rightarrow {}^1L_b$ a aproximadamente 310 nm.[187] Como se muestra en la Figura 1.3.1.1, el espectro de absorción del ligando **L[1]** muestra estas bandas características con algunos cambios energéticos: máximo a 272 nm y la transición prohibida $^1A \rightarrow {}^1L_b$ a aproximadamente 340 nm.

El espectro de emisión de fluorescencia del ligando presenta una banda con un máximo a 338 nm (para el naftaleno, los datos de la bibliografía dan un valor de 322 nm), asignada a la emisión del monómero de naftaleno, con un hombro a aproximadamente 390 nm, lo que sugiere la presencia de un excímero.[188,189]

Los espectros de absorción y excitación coinciden, lo que confirma que no hay ningún otro producto emisivo en disolución, y por tanto es indicativo de la pureza de la muestra (Figura 1.3.1.1).

[187] M. Montali, A. Credi, L. Prodi, M. Gandolfi, *Handbook of Photochemistry. 3rd ed.*; CRC Press: Boca Raton, **2006**.

[188] M. Engeser, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, D. Sacchi, *Chem. Commun.*, **1999**, *13*, 1191.

[189] M. T. Albelda, E. García-España, L. Gil, J. C. Lima, C. Lodeiro, J. Seixas de Melo, M. J. Melo, A. J. Parola, F. Pina, C. Soriano, *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, 6573.

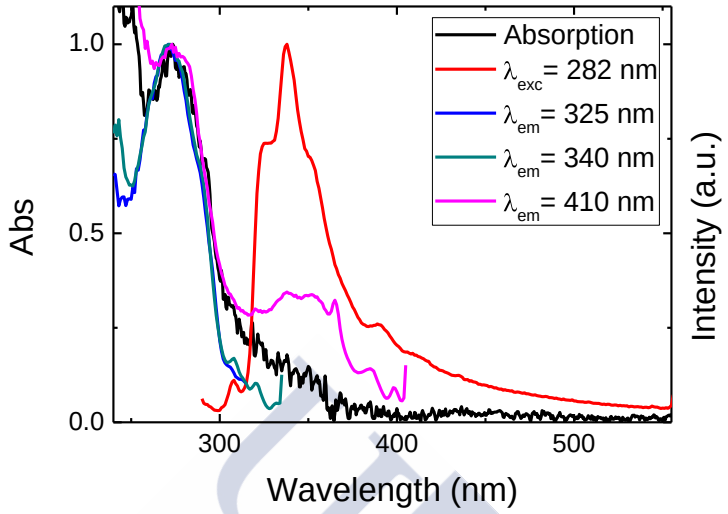


Figura 1.3.1.2. Espectros de absorción, emisión y excitación (representados en tres regiones de emisión diferentes) para el ligando **L¹** en diclorometano

Sin embargo, la característica más interesante se observa cuando los espectros de excitación se registran a 410 nm, en la región de emisión del excímero. Además de la coincidencia entre la banda del monómero (absorción y excitación) a aproximadamente 272 nm, se observa una nueva banda que oscila entre 320 y 390 nm. Esta banda probablemente refleja el hecho de que la interacción entre los cromóforos naftaleno tiene lugar en el estado fundamental, lo que sugiere la existencia de dímeros en el estado fundamental.

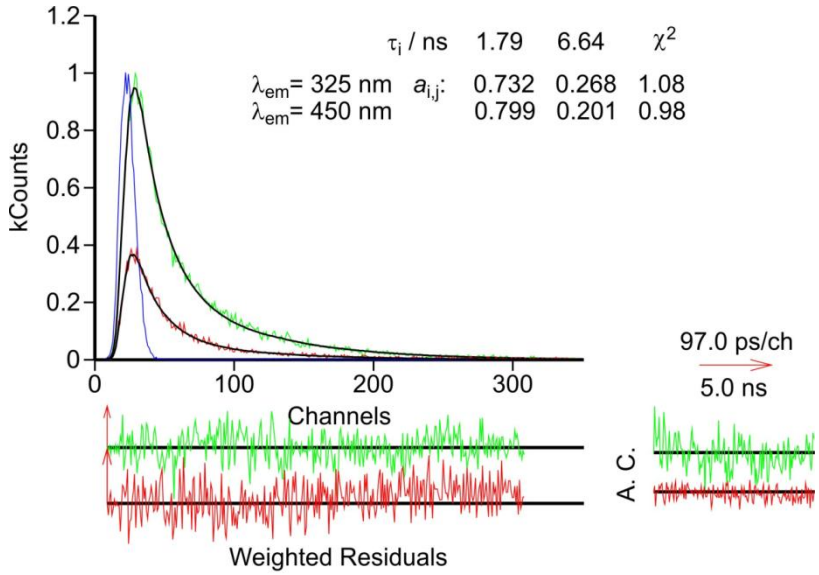


Figura 1.3.1.3. Decaimientos de fluorescencia de **L¹** en diclorometano obtenidos a T= 293 K y con λ_{exc}= 282 nm y λ_{em}= 325 nm, 450 nm. (Los residuos de correlación se muestran para indicar los mejores ajustes)

El cálculo de los tiempos de vida permite obtener información acerca de las especies presentes en disolución. Se han obtenido los decaimientos de fluorescencia del ligando **L¹** en diclorometano con λ_{exc} = 282 nm y λ_{em} = 325 y 450 nm (sin desgasificar las disoluciones, es decir, en presencia de oxígeno). Estas son las condiciones experimentales en las que estamos excitando el monómero y también el posible dímero existente en el estado fundamental (Figura 1.3.1.3).

Los decaimientos de **L¹** en diclorometano, obtenidos excitando a 282 nm y recogiendo la emisión a 325 y 450 nm están ajustados a la suma de dos exponenciales, con tiempos de

decaimiento de 1,8 ns y 6,6 ns, lo que refleja la existencia de dos especies, según la ecuación:

$$I_\lambda(t) = \sum_{\substack{i=1 \\ j=1}}^{m} a_{i,j}\, e^{\,-t/\tau_i}$$

Donde la emisión a 325 nm y 450 nm se obtiene respectivamente:

$$I_{325\ nm}\ t\ = a_{1,1} e^{\,-t/\tau_1}\ + a_{1,2} e^{\,-t/\tau_2}$$

$$I_{450\ nm}\ t\ = a_{2,1} e^{\,-t/\tau_1}\ + a_{2,2} e^{\,-t/\tau_2}$$

Donde: $\tau_1 = 1{,}8\ \text{ns}; \tau_2 = 6{,}6\ \text{ns}; a_{1,1} = 0{,}732; a_{1,2} = 0{,}268; a_{2,1} = 0{,}799; a_{2,2} = 0{,}201$

De hecho, la ausencia de un componente en aumento (generalmente asociado a un componente pre-exponencial negativo) a 450 nm muestra que la banda de emisión probablemente sea debida a un dímero en estado fundamental en lugar de a un dímero en el estado excitado (excímero).

Teniendo en cuenta la naturaleza bi-exponencial de los decaimientos, con ausencia del aumento de uno de los componentes, y de la relativa invariabilidad de los factores pre-exponenciales en las dos longitudes de onda de emisión (el decaimiento de fluorescencia es idéntico en las dos longitudes de onda de emisión), resulta compleja la asignación de los tiempos de decaimiento a cada una de las especies: monómero y dímero.

Sin embargo, la componente más corta tiene una contribución del 42% de la contribución total de la emisión a

325 nm, mientras que aumenta al 51% a 450 nm. La componente más larga (6,6 ns) disminuye su contribución del 58% al 49% al pasar de 325 nm a 450 nm.

En base a los espectros de emisión, se puede observar que el dímero tiene una mayor contribución a emisiones más largas (λ> 400 nm). Esto, junto con el hecho de que a 325 nm (región de emisión donde es probable que la emisión del monómero sea dominante) el componente 6,6 ns contribuye más, sugieren que el componente más corto debe ser identificado con el tiempo de vida del dímero y el más largo con el del monómero.

Por lo tanto, existe un equilibrio en el estado fundamental que implica al monómero y al dímero, que se excitan simultáneamente a 282 nm conduciendo a la emisión de estas dos especies.

1.3.2. Efecto de la protonación en L[1]

Para cambiar las condiciones de pH de la disolución del ligando **L[1]** en diclorometano se utilizaron HBF_4 e hidróxido de tetrabutilamonio.

En los espectros de absorción y emisión del ligando **L[1]** en diclorometano en función de cantidades crecientes de HBF_4 añadidas a temperatura ambiente, no se observaron cambios, pero el comportamiento observado fue diferente después de la adición de hidróxido de tetrabutilamonio.

La Figura 1.3.2 muestra los espectros de absorción y emisión de **L¹** en diclorometano en función de la concentración de $[(Bu)_4N]OH$, a temperatura ambiente. El recuadro de la Figura 1.3.2A muestra como a 289 nm, la absorbancia aumenta con el número de equivalentes de base añadidos a la disolución, estabilizándose después de la adición de dos equivalentes de hidroxilo.

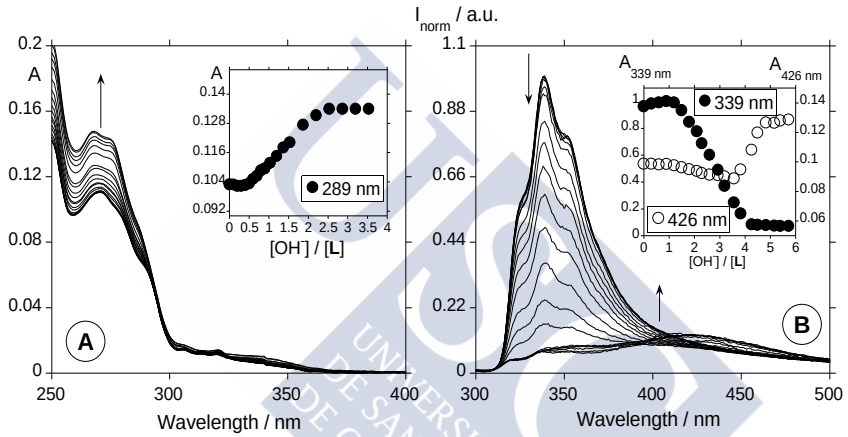


Figura 1.3.2. Espectros de absorción (A) y emisión (B) del ligando **L¹** en función del aumento de equivalentes de $[(Bu)_4N]OH$. El recuadro muestra la absorción a 289 nm (A) y la intensidad de fluorescencia normalizada a 339 y 426 nm (B). ($[\mathbf{L^1}] = 1{,}00 \cdot 10^{-5}$ M, $\lambda_{exc} = 289$ nm)

La Figura 1.3.2B muestra el efecto de la desprotonación en la intensidad de fluorescencia. En el recuadro se puede observar que la banda de emisión a 339 nm, atribuible al naftaleno, disminuye en intensidad con la adición de base hasta que se añade el cuarto equivalente de hidroxilo. La disminución de la intensidad se puede atribuir a la desprotonación de las aminas secundarias, y consecuentemente a la activación del mecanismo de transferencia de electrones fotoinducida de los pares

electrónicos libres de los grupos amínicos al cromóforo naftaleno.[190,191,192] El recuadro de la Figura 1.3.2B muestra también cómo la intensidad de la banda dímero a 426 nm aumenta con la adición de base.

1.3.3. Valoraciones con metales

Con el fin de explorar el comportamiento del compuesto **L[1]** como un sensor químico hacia Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+} y Ag^{+} se realizaron varias valoraciones de metal, seguidas por absorción y emisión. Todos los estudios de complejación se han realizado en diclorometano.

A modo de ejemplo, la Figura 1.3.3 representa los espectros de absorción y emisión de una disolución de **L[1]** en diclorometano en presencia de cantidades crecientes de $Hg(CF_3SO_3)_2$. La adición de cantidades crecientes de Hg^{2+} a una disolución del ligando **L[1]** ($1{,}00 \cdot 10^{-5}$ M), a 298 K, condujo a una pequeña disminución en la intensidad de fluorescencia. Los resultados obtenidos para Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+} y Ag^{+} fueron similares y no se presentan.

El espectro de absorción (Figura 1.3.3A) no se ve afectado por la protonación. El recuadro muestra la intensidad de fluorescencia normalizada a 337 nm (monómero de emisión). Tras

[190] A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, C. P. McCoy, *Chem. Commun.*, **1996**, *21*, 2399.

[191] S. A. de Silva, A. Zavaleta, D. E. Baron, O. Allam, E. V. Isidor, N. Kashimura, J. M. Percarpio, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2237.

[192] A. Tamayo, C. Lodeiro, L. Escriche, J. Casabó, B. Covelo, P. González, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 8105.

la adición de 2 equivalentes de ion metálico, la emisión del monómero disminuye, y al mismo tiempo, en todos los casos, la banda se desplaza hacia el rojo, centrada a aproximadamente 426 nm, y aumenta en intensidad. Este resultado sugiere que la coordinación con el ion metálico incrementa el nivel de absorción del dímero en el estado fundamental, y por lo tanto el nivel de emisión del dímero.

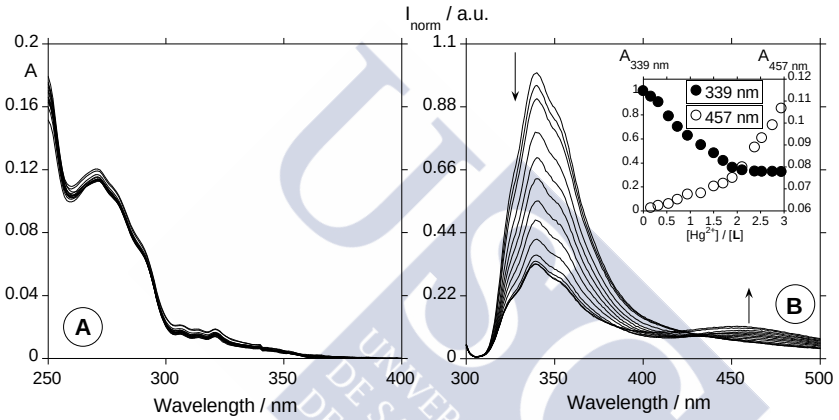
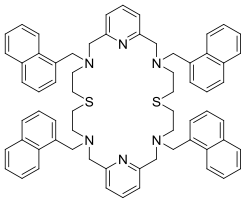


Figura 1.3.3. Espectros de absorción (A) y emisión (B) de **L¹** en CH_2Cl_2 en función de la concentración de $Hg(CF_3SO_3)_2$. El recuadro muestra la intensidad de fluorescencia normalizada a 339 nm. [**L¹**]=1,00·10^{-5} M, λ_{exc}=289 nm

Las constantes de estabilidad para la interacción del ligando **L¹** con Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+} y Ag^{+} fueron calculadas utilizando el programa HypSpec y se recogen el la Tabla 1.3.3.

Los resultados obtenidos indican que la interacción más fuerte es para el sensor **L¹** con Hg^{2+}.

Tabla 1.3.3. Constantes de estabilidad para el sensor químico **L¹** en presencia de Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Ag^{+} y Hg^{2+} en diclorometano

Compuesto **L¹**	Interacción (M:L)	Σ log β
	Co^{2+} (2:1)	$5{,}14 \pm 1{,}22 \cdot 10^{-3}$
	Cu^{2+} (2:1)	$5{,}52 \pm 1{,}72 \cdot 10^{-3}$
	Zn^{2+} (2:1)	$5{,}46 \pm 1{,}96 \cdot 10^{-3}$
	Ag^{+} (2:1)	$5{,}19 \pm 1{,}58 \cdot 10^{-3}$
	Hg^{2+} (2:1)	$6{,}58 \pm 1{,}23 \cdot 10^{-3}$

1.4. Conclusiones

Por reacción del ligando L' con 2-bromometilnaftaleno, en relación molar 1:4 en acetonitrilo y en presencia de Na_2CO_3, se consiguió sintetizar el primer ligando macrocíclico $Py_2N_4S_2$ sustituido, **L¹**, que contiene cuatro grupos *pendant-arms* metilnaftaleno.

Se consiguieron sintetizar y aislar los complejos dinucleares de **L¹** por reacción directa en acetona con las sales de diferentes iones, obteniéndose los complejos $[M_2\mathbf{L^1}](X)_4 \cdot nH_2O$ (M = Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Ag^{+} y X = NO_3^-, ClO_4^-.

Mediante espectrometría de masas se han podido observar para los complejos fragmentos $[M\mathbf{L^1}(X)]$ (X = NO_3^-, ClO_4^-). Los resultados encontrados para los complejos dinucleares de Ni^{2+} proporcionan pruebas importantes para confirmar la estequiometría 2:1 de los complejos, predicha también por los datos analíticos.

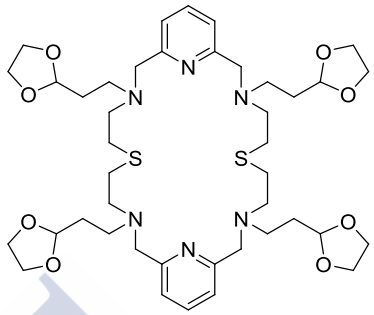
Los estudios espectrofotométricos indican que el ligando libre presenta dos bandas de emisión que están relacionadas con la emisión del monómero naftaleno y una banda desplazada al rojo atribuible a dímeros en estado fundamental, lo que fue validado a partir de datos de resolución temporal, con decaimiento bi-exponencial con ausencia de componentes dinámicos.

No se observaron cambios en los espectros de absorción y emisión del ligando **L^1** en diclorometano en función de cantidades crecientes de HBF_4 a temperatura ambiente, pero sí después de la adición de hidróxido de tetrabutilamonio.

La espectroscopia UV-Vis ha revelado una estequiometría de unión 2:1 (M:L) para Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+} y Ag^{+} en disolución, siendo la interacción más fuerte para Hg^{2+}.

Los resultados de este capítulo se encuentran recogidos en la publicación: **The first substituted macrocyclic ligand $Py_2N_4S_2$ containing four naphthylmethylene pendant-armed groups: Synthesis and photophysical properties,** *Inorg. Chem. Comm.*, **2013**, *36*, 22-26.

2. LIGANDO L^2



La introducción de cuatro grupos *pendant-arms* etildioxalano se llevó a cabo con el objetivo de incrementar la capacidad coordinativa del ligando precursor L', al introducir un mayor número de átomos dadores de oxígeno.

2.1. Síntesis del ligando L^2

Mediante una reacción de alquilación de los grupos amina presentes en el ligando precursor L', utilizando el derivado halogenado 2-(2-bromometil)-1,3-dioxalano como agente alquilante, CH_3CN como disolvente y Na_2CO_3 como base se obtuvo un sólido marrón estable al aire, soluble en DMSO, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, acetona, parcialmente soluble en acetonitrilo e insoluble en Et_2O y H_2O, que se caracterizó como el ligando macrocíclico **L^2**, con un rendimiento del 65 %.

El ligando fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas ESI de ion positivo, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, COSY y HMQC.

Los datos analíticos son concordantes con la formulación $C_{42}H_{66}N_6O_8S_2 \cdot 2CH_2Cl_2$.

En el espectro IR (Figura 2.1.1) del ligando **L²** no se observa la presencia de la banda característica de amina secundaria a 3300-3400 cm^{-1}; esto pone de manifiesto la alquilación de todos los grupos amina, aunque sí se observa en esta zona una banda ancha centrada a 3443 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión ν(OH) de las moléculas de agua, probablemente procedente del KBr utilizado en el proceso de sinterización.

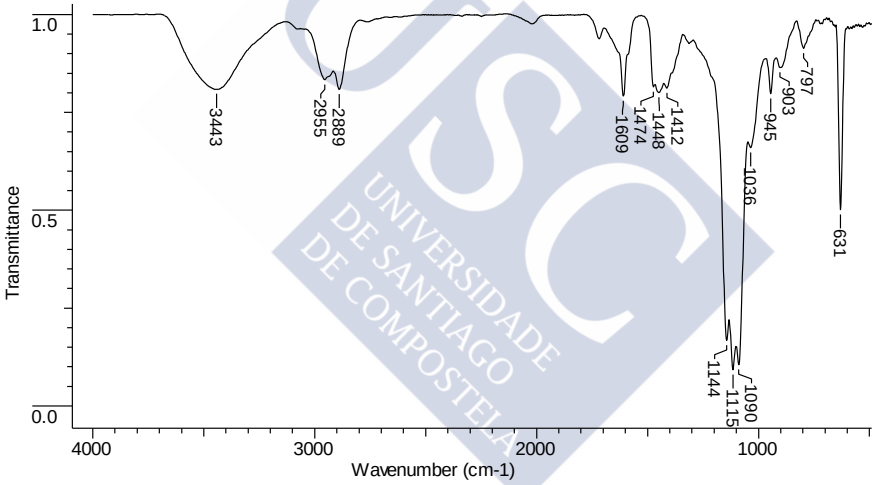


Figura 2.1.1. Espectro IR (pastilla KBr) del ligando **L²**

Las bandas debidas a la incorporación de los grupos *pendant-arms* etildioxalano aparecen a 2889 y 945 cm^{-1}, asignables a los modos de vibración ν(C-H) y ν(C-O-C),

respectivamente.[193] Las bandas correspondientes a los dos modos de vibración de la piridina ν(C=N) y ν(C=C) aparecen a 1609 y 1474 cm^{-1}.[194]

El espectro de masas del ligando **L²** se registró empleando la técnica de Electrospray de ion positivo.

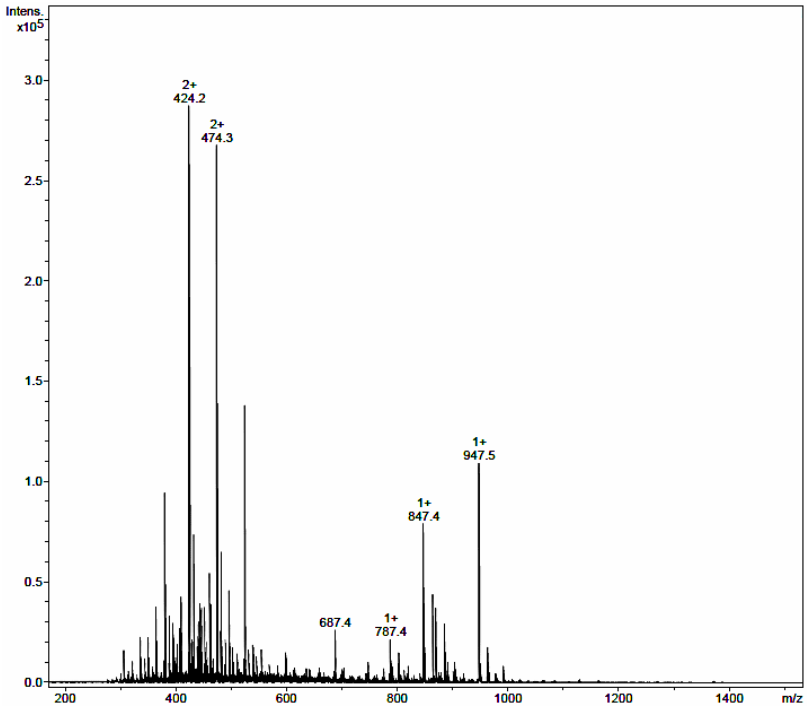


Figura 2.1.2. Espectro de masas ESI-TOF del ligando **L²**

[193] *Spectrometric Identification of Organis Compound*, Seventh Edition, Silverstein, Blaster and Morrill, Ed. Wiley, **2005**.

[194] N. S. Gill, R. H. Nuttall, D. E. Scaife, D. W. Sharp, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1961**, *18*, 79.

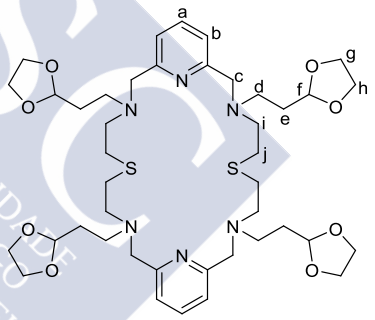
El espectro de masas confirma la presencia del macrociclo, ya que puede observarse un pico con valor de *m/z* de 847 correspondiente al ligando macrocíclico protonado $[\mathbf{L^2}+H]^+$ y otro a 424 correspondiente a $[\mathbf{L^2}+2H]^{2+}$.

El espectro de ^{1}H-RMN se realizó en $CDCl_3$ y confirma la integridad del ligando en disolución. Para la asignación de los protones se registraron los espectros COSY y HMQC. Los espectros muestran que los cuatro cuadrantes del macrociclo son equivalentes.

Tabla 2.1.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de $\mathbf{L^2}$

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)

δ (ppm)	multipl.	nº H	asig.
1,64-1,92	m	16	H_d, H_e
2,44-2,80	m	16	H_i, H_j
3,62-4,01	m	24	H_c, H_g, H_h
4,85-4,99	m	4	H_f
7,23-7,71	m	6	H_a, H_b



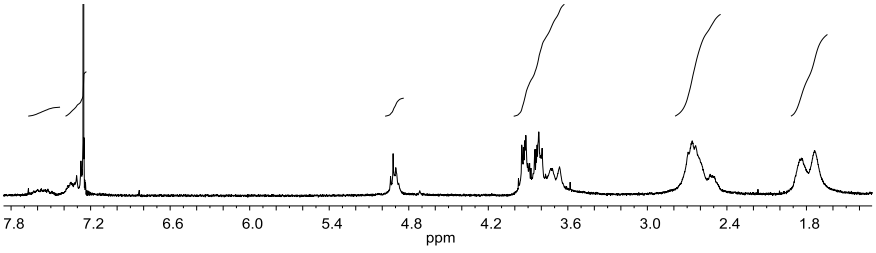


Figura 2.1.3. Espectro ^{1}H-RMN (250 MHz) del ligando $\mathbf{L^2}$ en $CDCl_3$

2.2. Síntesis de los complejos

A partir del ligando **L^2** se llevó a cabo un estudio de su capacidad coordinativa con diferentes iones metálicos, utilizando para ello sales de diferentes metales de transición y post-transición.

Se realizó la síntesis con percloratos y nitratos de Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) y Cd(II). La síntesis de los complejos se llevó a cabo en CH_3CN, en una relación molar 2:1 metal:ligando.

Todos los complejos metálicos fueron aislados, obteniéndose sólidos de diferentes colores, todos ellos solubles en acetona y DMSO e insolubles en éter dietílico y agua. Además, presentan diferentes solubilidades en otros disolventes orgánicos (Tabla 2.2.1).

Tabla 2.2.1. Solubilidad de los complejos de **L^2** en distintos disolventes orgánicos

Complejos	Color	$CHCl_3$	CH_2Cl_2	CH_3CN	EtOH	MeOH
$Co_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	violeta	PS	I	S	PS	PS
$Co_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}8H_2O$	marrón	PS	I	S	PS	PS
$Ni_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	amarillo	PS	PS	S	PS	PS
$Ni_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}7H_2O$	marrón	PS	PS	S	PS	PS
$Cu_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	verde	I	I	S	I	PS
$Cu_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}9H_2O$	verde	I	I	S	I	PS
$Zn_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}7H_2O$	marrón	PS	PS	S	PS	PS
$Zn_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}3H_2O$	marrón	PS	PS	S	PS	PS
$Cd_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	marrón	PS	I	S	PS	PS
$Cd_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	marrón	PS	I	S	PS	PS

Los complejos fueron caracterizados por análisis elemental, espectroscopia IR, espectroscopia de ^{1}H-RMN de los complejos diamagnéticos (debido a la baja resolución de las señales, estos espectros no pudieron ser utilizados para su caracterización), espectrometría de masas y conductividad molar.

Se obtuvieron productos analíticamente puros que pudieron ser formulados como $M_2\mathbf{L^2}(X)_4{\cdot}nH_2O$ para M = Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+} y X = NO_3^-, ClO_4^-. Los datos analíticos se recogen en la Tabla 2.2.2.

Tabla 2.2.2. Datos analíticos de los complejos de $\mathbf{L^2}$

Complejos	AE % experimental(teórico)			
	%C	%N	%H	%S
$Co_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	38,3(38,2)	10,9(10,6)	5,3(5,9)	4,6(4,8)
$Co_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}8H_2O$	33,5(33,5)	5,6(5,6)	5,3(5,5)	4,1(4,3)
$Ni_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	40,2(39,8)	10,9(11,1)	5,8(5,7)	4,1(5,0)
$Ni_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}7H_2O$	33,9(33,9)	6,2(5,7)	5,4(5,4)	3,9(4,1)
$Cu_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	37,6(37,9)	10,5(10,5)	5,3(5,9)	4,7(4,8)
$Cu_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}9H_2O$	32,5(32,8)	5,1(5,5)	5,4(5,5)	3,9(4,2)
$Zn_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}7H_2O$	37,1(37,3)	10,7(10,4)	5,2(5,9)	4,7(4,7)
$Zn_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}3H_2O$	35,1(35,3)	6,1(5,9)	5,6(5,9)	4,5(4,5)
$Cd_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	35,3(35,3)	10,3(9,9)	4,9(4,5)	4,6(4,6)
$Cd_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	33,9(33,9)	5,4(5,6)	4,3(4,6)	4,2(4,3)

Los valores de conductividad molar (Tabla 2.2.3) para los complejos de $\mathbf{L^2}$, medida en CH_3CN a 25 ºC, se encuentran dentro

del rango de electrolitos 2:1 en este mismo disolvente,[195] indicando la presencia de grupos iónicos en disolución.

Tabla 2.2.3. Datos de conductividad molar (CH_3CN) de los complejos de **L^2**

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
$Co_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4\cdot 6H_2O$	230	2:1
$Co_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4\cdot 8H_2O$	228	2:1
$Ni_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4\cdot 3H_2O$	217	2:1
$Ni_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4\cdot 7H_2O$	219	2:1
$Cu_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4\cdot 6H_2O$	273	2:1
$Cu_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4\cdot 9H_2O$	280	2:1
$Zn_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4\cdot 7H_2O$	231	2:1
$Zn_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4\cdot 3H_2O$	243	2:1
$Cd_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4\cdot 6H_2O$	237	2:1
$Cd_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4\cdot H_2O$	220	2:1

Los espectros IR de los complejos sintetizados son similares entre sí. Las bandas correspondientes a los modos de vibración de los grupos piridina, ν(C=N) y ν(C=C), aparecen ligeramente desplazadas hacia números de onda menores con respecto al ligando libre, lo que sugiere la coordinación del nitrógeno piridínico a los átomos metálicos.[196]

Las bandas debidas a la incorporación de los grupos *pendant-arms* no experimentan un desplazamiento significativo

[195] W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, *7*, 81.

[196] U. Casselato, S. Tamburini, P. A. Vigato, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 5825.

con respecto al ligando libre, lo que sugiere que los grupos etildioxalano no interaccionan con el centro metálico.

Los perclorato-complejos muestran bandas, situadas en torno a 1145, 1115, 1090, 636 y 627 cm^{-1}, originadas por el desdoblamiento de las bandas originales correspondientes al ion perclorato libre (ver Figura 1.2.1), lo que sugiere la presencia de grupos perclorato coordinados o su implicación en interacciones por enlace de hidrógeno.[197]

Tabla 2.2.4. Datos de espectroscopia IR de los perclorato complejos de **L^2**

Complejos	ν(C-H)	ν(C-O-C)	$\nu(C{=}N)_{py}$, $\nu(C{=}C)_{py}$	$\nu(ClO_4^-)$
$Co_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}8H_2O$	2888	944	1608 1469	627, 1088, 1119, 1143
$Ni_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}7H_2O$	2890	942	1608 1472	627,636,1090, 1109,1142
$Cu_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}9H_2O$	2891	941	1609 1452	627, 1090, 1109, 1121, 1140
$Zn_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}3H_2O$	2890	948	1609 1442	627, 1089, 1121, 1143
$Cd_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	2987	941	1609 1448	627, 1090, 1120, 1143

Fijémonos como ejemplo en el espectro IR del perclorato-complejo de níquel (Figura 2.2.1), observamos una banda fuerte con máximos a 1142, 1109 y 1090 cm^{-1}, y otra

[197] M. F. Rosenthal, *J. Chem. Educ.*, **1973**, *50*, 331.

desdoblada en dos a 636 y 627 cm^{-1}. El desdoblamiento de las bandas es indicativo de la presencia de por lo menos un perclorato coordinado en estado sólido, aunque no es posible establecer de forma inequívoca el carácter monodentado o bidentado de dichos grupos. No es de descartar, como ya se ha mencionado, que el desdoblamiento puede ser debido a la presencia de grupos perclorato implicados en interacciones por enlace de hidrógeno.

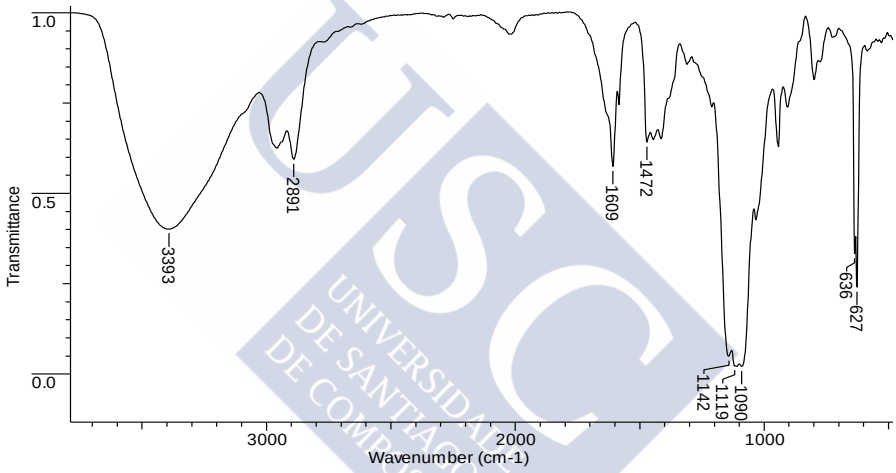


Figura 2.2.1. Espectro IR (KBr) de $Ni_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4 \cdot 7H_2O$

En lo que se refiere a los nitrato-complejos, y siguiendo un razonamiento análogo al del apartado 1.2, no se observa la presencia de grupos nitrato coordinados al ion central, ya que en ellos se observa una banda muy intensa a 1384 cm^{-1}, que aparece sin desdoblar, poniendo de manifiesto la presencia de grupos nitrato iónicos[198] en estado sólido. En la Tabla 2.2.5 se recogen

[198] J. C. G. Bünzli, D. Wessner, *Coord. Chem. Rev.*, **1984**, *60*, 191.

los datos de las bandas más relevantes de los nitrato-complejos sintetizados.

Tabla 2.2.5. Datos de espectroscopia IR de los nitrato-complejos de **L²**

Complejos	ν(C-H)	ν(C-O-C)	$\nu(C{=}N)_{py}, \nu(C{=}C)_{py}$	$\nu(NO_3^-)$
$Co_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	2889	947	1608, 1471	1384
$Ni_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	2889	946	1609, 1464	1385
$Cu_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	2886	946	1609, 1471	1384
$Zn_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}7H_2O$	2887	948	1608, 1463	1384
$Cd_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	2889	947	1608, 1470	1384

Los espectros IR de los nitrato-complejos son similares. A modo de ejemplo, en la Figura 2.2.2, se muestra el espectro IR del complejo $Ni_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$.

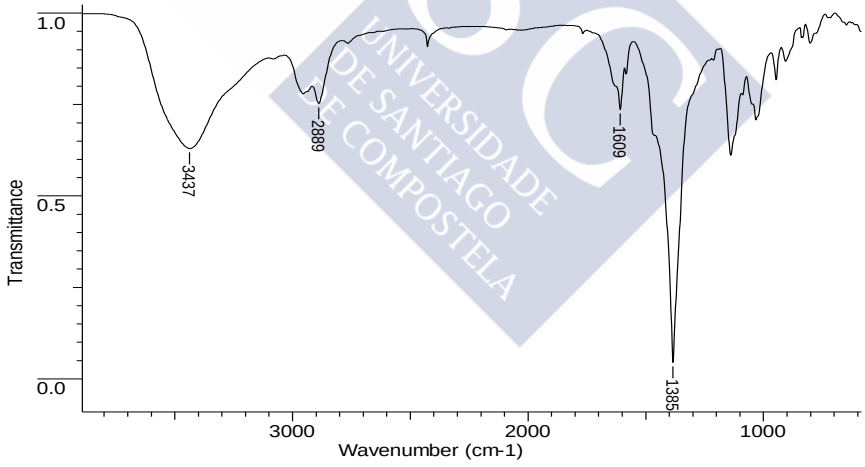


Figura 2.2.2. Espectro IR (KBr) de $Ni_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$

Los espectros de masas de los complejos se realizaron mediante la técnica ESI de ion positivo. Se observan señales asignables a fragmentos correspondientes al ligando macrocíclico protonado y metal-ligando.

Tabla 2.2.6. Datos de espectrometría de masas de los complejos de $\mathbf{L^2}$

Complejos	*m/z*	Asignación
$Co_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	847, 967	$[\mathbf{L^2}+H]^+$, $[Co\mathbf{L^2}(NO_3)]^+$
$Co_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}8H_2O$	452	$[Co\mathbf{L^2}]^{2+}$
$Ni_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	452	$[Ni\mathbf{L^2}]^{2+}$
$Ni_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}7H_2O$	452	$[Ni\mathbf{L^2}]^{2+}$
$Cu_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	455, 909	$[Cu\mathbf{L^2}]^{2+}$, $[Cu\mathbf{L^2}]^+$
$Cu_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}9H_2O$	455, 909	$[Cu\mathbf{L^2}]^{2+}$, $[Cu\mathbf{L^2}]^+$
$Zn_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}7H_2O$	424, 847	$[\mathbf{L^2}+H]^{2+}$, $[\mathbf{L^2}+H]^+$
$Zn_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}3H_2O$	424	$[\mathbf{L^2}+H]^{2+}$
$Cd_2\mathbf{L^2}(NO_3)_4{\cdot}6H_2O$	424, 869	$[\mathbf{L^2}+H]^{2+}$, $[\mathbf{L^2}+Na]^+$
$Cd_2\mathbf{L^2}(ClO_4)_4{\cdot}H_2O$	424	$[\mathbf{L^2}+H]^{2+}$

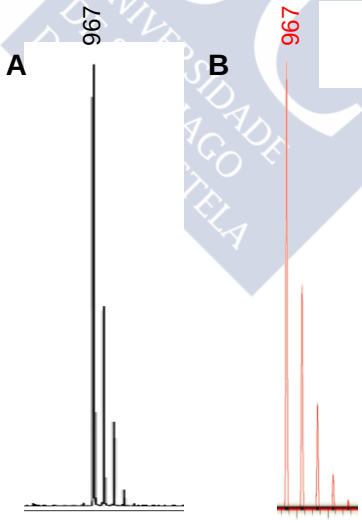


Figura 2.2.3. (A) Ampliación del espectro de masas del complejo $Co\mathbf{L^2}(NO_3)_2{\cdot}6H_2O$. (B) Simulación isotópica del fragmento $[Co\mathbf{L^2}(NO_3)]^+$

En la Figura 2.2.3 se compara, a modo de ejemplo, el fragmento $[Co\mathbf{L^2}(NO_3)]^+$ con su simulación isotópica realizada con el programa ISOPRO. [199] Podemos observar que los dos perfiles isotópicos encontrados coinciden.

2.3. Conclusiones

Por reacción del ligando L' con 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxalano, en acetonitrilo y en presencia de Na_2CO_3, se consiguió la alquilación del los grupos NH, obteniéndose así el ligando con *pendant-arms* **L²**, que se consiguió caracterizar adecuadamente por diferentes técnicas.

Se consiguieron sintetizar y aislar los complejos dinucleares de **L²** por reacción directa en acetonitrilo con las sales de iones de Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+} y Cd^{2+}. Los datos analíticos obtenidos verifican la dinuclearidad de los complejos formados, $[M_2L^2](X)_4 \cdot nH_2O$.

En los espectros IR de los complejos sintetizados se observa un ligero desplazamiento de las bandas de vibración características del anillo de piridina con respecto al ligando libre, siendo indicativo de la existencia de coordinación del nitrógeno piridínico a los centros metálicos.

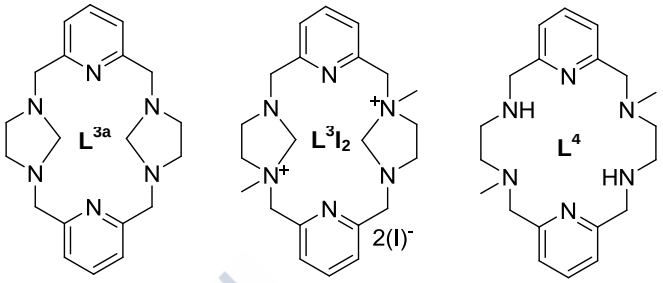
[199] M. Senko, IsoPro 3.0 MS/MS software, *Isotopic abundance simulator version 3.0*. National High Magnetic Field Laboratory, 243 Buena Vista Ave, #502, Sunnyvale, CA 94086.

El análisis de los espectros de masas de los complejos evidencia la presencia de éstos, observándose picos correspondientes a las especies $[M\mathbf{L^2}(X)]^+$ o $[M\mathbf{L^2}]^{2+}$.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3. LIGANDOS L^{3a}, $L^{3}I_2$ Y L^{4}



El objetivo de la síntesis de estos ligandos es la obtención del primer ligando hexaaza macrocíclico de 18 miembros *trans*-disustituido, **L^4**, que contiene unidades de piridina. La presencia de estas unidades de piridina en el esqueleto macrocíclico aumenta la capacidad de coordinación del ligando y ofrece la posibilidad de obtener complejos de diferentes nuclearidades, con respecto a los ligandos tipo *cyclam*.

3.1. Síntesis del ligando L^{3a}

La síntesis de este ligando se llevó a cabo empleando una modificación de un método recogido en la bibliografía para derivados de *cyclam trans*-disustituidos.[200]

Mediante una reacción de alquilación de los grupos amina secundaria presentes en el ligando precursor tetramínico L'', utilizando formaldehído como agente alquilante y H_2O como disolvente se obtuvo un precipitado que fue separado y

[200] G. Royal, V. Dahaoui-Gindrey, S. Dahaoui, A. Tabard, R. Guilard, P. Pullumby, C. Lecomte, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1971.

recristalizado en una mezcla de THF/H_2O (80/20), obteniéndose cristales incoloros, solubles en DMSO, CH_3CN, H_2O, acetona, parcialmente soluble en EtOH, MeOH, THF e insoluble en $CHCl_3$ y CH_2Cl_2, que se caracterizó como el ligando macrocíclico **L^{3a}**, con un rendimiento del 69 %.

El ligando **L^{3a}** fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas FAB^+, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN y difracción de Rayos X.

Los datos analíticos obtenidos son concordantes con la formulación $C_{20}H_{26}N_6 \cdot 0{,}5H_2O$.

En el espectro IR del ligando **L^{3a}** (Figura 3.1.1) la presencia de una banda ancha en el intervalo de 3300-3400 cm^{-1}, correspondiente a la vibración de tensión ν(OH) de las moléculas de agua, dificulta el análisis del espectro en la zona de las bandas características de amina secundaria.

Se observan también las bandas correspondientes a los dos modos de vibración de la piridina ν(C=N) y ν(C=C) a 1591 y 1465 cm^{-1}, respectivamente.[201]

[201] N. S. Gill, R. H. Nuttall, D. E. Scaife, D. W. Sharp, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1961**, *18*, 79.

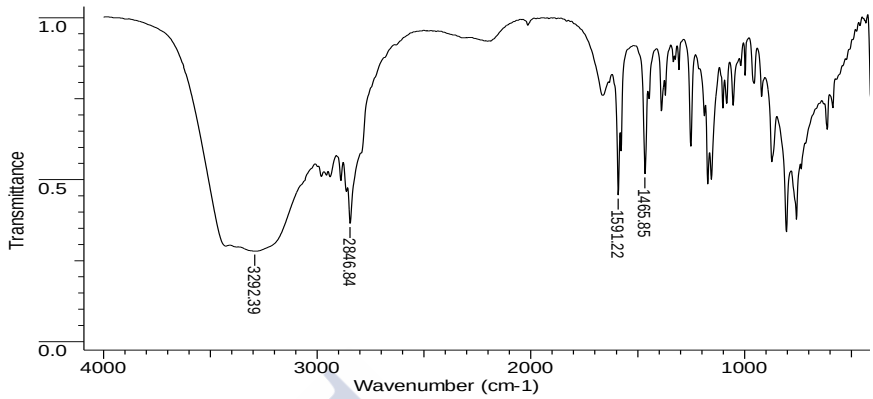


Figura 3.1.1. Espectro de IR (KBr) del ligando **L^{3a}**

El espectro de masas del ligando **L^{3a}** (Figura 3.1.2) se registró empleando la técnica de FAB^+, empleando como matriz *alcohol m-nitrobencílico* (mnba). El espectro confirma la presencia del macrociclo ya que puede observarse un pico de elevada intensidad con valor de *m/z* de 351 correspondiente al ligando macrocíclico protonado $[\mathbf{L^{3a}}+H]^+$.

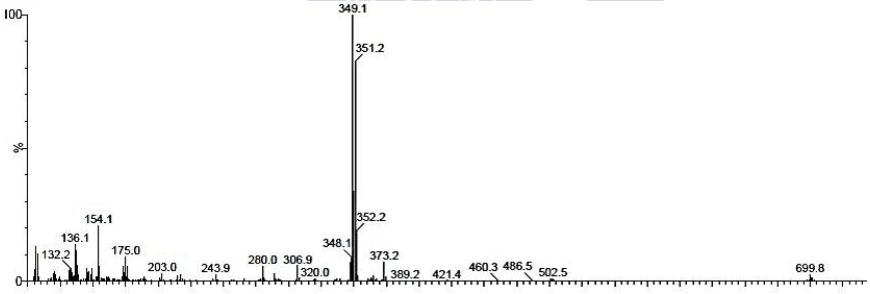
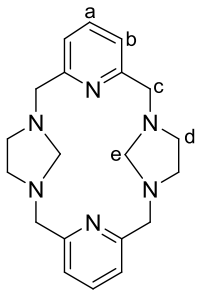


Figura 3.1.2. Espectro de masas FAB^+ del ligando **L^{3a}**

El espectro de ^{1}H-RMN se registró en $CDCl_3$ (Figura 3.1.3). El desplazamiento químico, las integrales y la multiplicidad de las señales confirman la integridad del macrociclo.

Tabla 3.1.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de **L^{3a}**

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)			
δ (ppm)	multiplicidad	nº H	asig.
3,05	s	8	H_d
3,30	s	4	H_e
3,79	s	8	H_c
7,16	d	4	H_b
7,55	t	2	H_a



El espectro muestra que los cuatro cuadrantes del ligando son equivalentes. Las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno piridínicos aparecen como un triplete y un doblete, mientras que en la región alifática del espectro se observan las señales correspondientes a H_c, H_d y H_e como singletes.

Si comparamos los espectros de ^{1}H-RMN del ligando precursor L'' y **L^{3a}**, se observa que en éste último aparece una nueva señal singlete a 3,30 ppm correspondiente a los puentes metilénicos formados entre los nitrógenos.

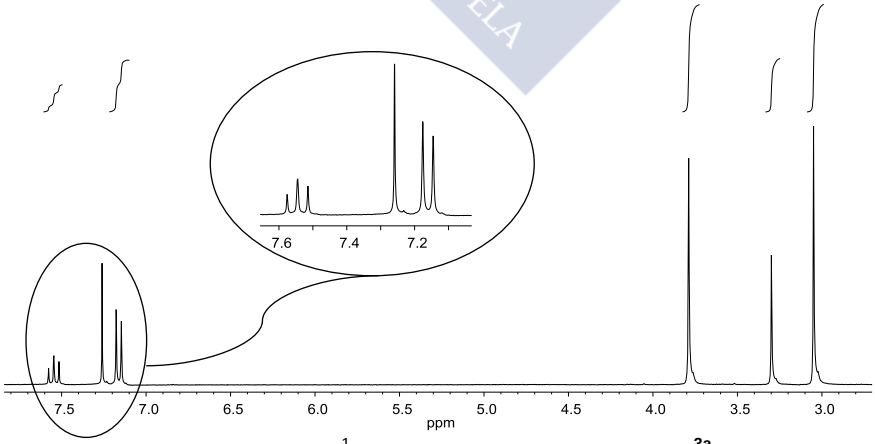
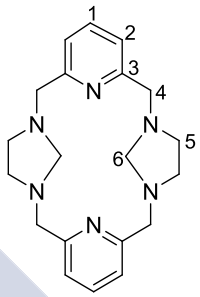


Figura 3.1.3. Espectro de ^{1}H-RMN (250 MHz) del ligando **L^{3a}** en $CDCl_3$

El espectro de ^{13}C-RMN del ligando **L^{3a}** se registró en $CDCl_3$, y muestra cinco señales para los átomos de carbono del ligando, lo cual corrobora junto con el espectro de ^{1}H-RMN que los cuatro cuadrantes del ligando son equivalentes. A continuación se recogen las señales observadas en dicho espectro.

Tabla 3.1.2. Asignación del espectro de ^{13}C-RMN de **L^{3a}**

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)	
δ (ppm)	asig.
53,1	C_5
60,9	C_4
73,9	C_6
122,5	C_2
137,0	C_1
157,4	C_3



Por recristalización lenta de una disolución de **L^{3}** en una mezcla de THF/H_2O (80/20) se obtuvieron cristales incoloros adecuados para su estudio por difracción de Rayos X correspondientes al ligando macrocíclico de fórmula **L^{3a}**·$8H_2O$.

Los datos de distancias y ángulos de enlace del ligando macrocíclico **L^{3a}** se encuentran dentro de los valores esperados para compuestos orgánicos de este tipo y no muestran desviaciones significativas. Los datos cristalográficos se encuentran recogidos en la Tabla 3.1.3.

Tabla 3.1.3. Datos cristalográficos del ligando $\mathbf{L^{3a}}\cdot 8H_2O$

Fórmula empírica	$C_{20}H_{42}N_6O_8$	
Peso fórmula	494,60	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P1	
Dimensiones celda unidad	a = 6,568(5) Å	α = 98,458(3)°
	b = 8,6032(5) Å	β = 98,389(4)°
	c = 12,679865) Å	γ = 110,160(3)°
Volumen	644,1(7) $Å^3$	
Z	1	
Densidad (calculada)	1,275 Mg/m^3	
Coeficiente de absorción	0,098 mm^{-1}	
F(000)	268	
Dimensiones del cristal	0,58 x 0,12 x 0,08 mm^3	
Intervalo de θ para la toma de datos	1,66 a 26,02 °	
Intervalo de los índices de Miller	$-8\leq h\leq 7$, $-10\leq k\leq 10$, $0\leq l\leq 15$	
Reflexiones medidas	14297	
Reflexiones independientes	2514 [R(int) = 0.0312]	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de F^2	
Datos/Restricciones/Parámetros	2514 / 8 / 195	
Calidad del ajuste de F^2	1,093	
Índices de acuerdo R finales [1 > 2σ(I)]	R_1 = 0,0403, wR_2 = 0,0938	
Índices R (todos los datos)	R_1 = 0,0504, wR_2 = 0,0989	
Densidad electrónica residual máx. y mín.	0,235 y -0,194 $e.Å^3$	

La unidad asimétrica de $\mathbf{L^{3a}}\cdot 8H_2O$ contiene media molécula de ligando y cuatro moléculas de agua. La estructura cristalina confirma la obtención del compuesto esperado. La estructura molecular de $\mathbf{L^{3a}}$ se muestra en la Figura 3.1.4.

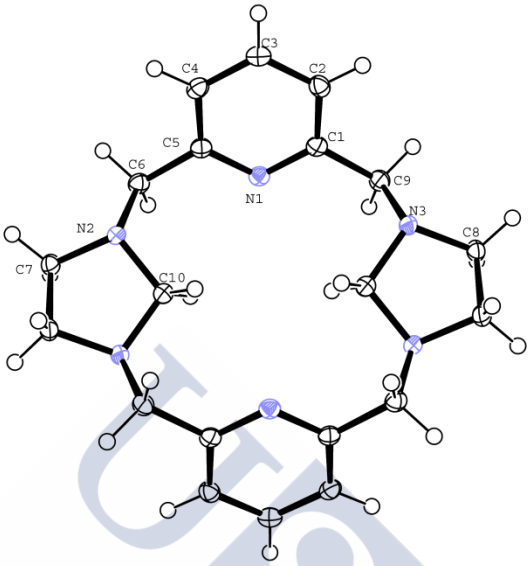


Figura 3.1.4. Estructura cristalina de $\mathbf{L^{3a}}\cdot 8H_2O$

3.2. Síntesis del ligando L^3I_2

Mediante una reacción de alquilación de los grupos amina presentes en el ligando L^{3a}, utilizando yodometano como agente alquilante y CH_3CN como disolvente, se obtuvo un sólido blanco estable al aire, soluble en DMSO, CH_3CN, H_2O, acetona, parcialmente soluble en EtOH, MeOH, THF e insoluble en $CHCl_3$ y CH_2Cl_2, que se caracterizó como el ligando macrocíclico $\mathbf{L^3I_2}$, con un rendimiento del 69 %.

El ligando fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas ESI de ion positivo, , espectroscopia de ^{1}H-RMN (aunque ésta última técnica no permitió la asignación del espectro debido a la baja resolución de las señales), y difracción de Rayos X.

Los datos de análisis elemental se ajustan a la fórmula $C_{22}H_{32}I_2N_6 \cdot H_2O$.

En el espectro de IR del ligando **L^3I_2** (Figura 3.2.1) se observan bandas a 3505 cm^{-1} y 3435 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión ν(OH) de las moléculas de agua, tal y como sugieren los datos de análisis elemental, y bandas a 2970 y 2814 cm^{-1} asignables a ν(CH) de los grupos CH_3-N y CH_2-N.

Se observan también las bandas correspondientes a los dos modos de vibración de la piridina ν(C=N) y ν(C=C) a 1591 y 1454 cm^{-1}, respectivamente.

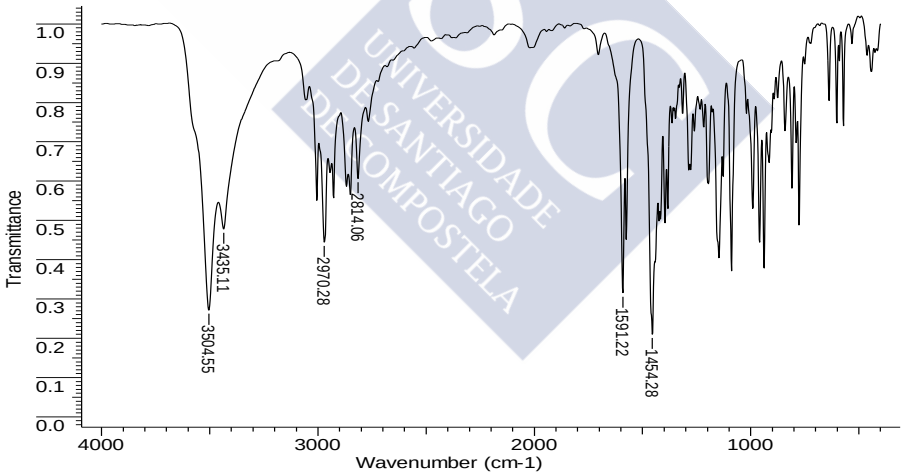


Figura 3.2.1. Espectro IR (KBr) del ligando **L^3I_2**

El espectro de masas del ligando **L^3I_2** (Figura 3.2.2) se registró empleando la técnica de Electrospray de ion positivo. En el espectro pueden observarse picos a *m/z* 355 y 377

correspondientes a $[\mathbf{L^3}\text{-}2CH_2\text{+}3H]^+$ y $[\mathbf{L^3}\text{-}2CH_2\text{+}2H\text{+}Na]^+$, respectivamente.

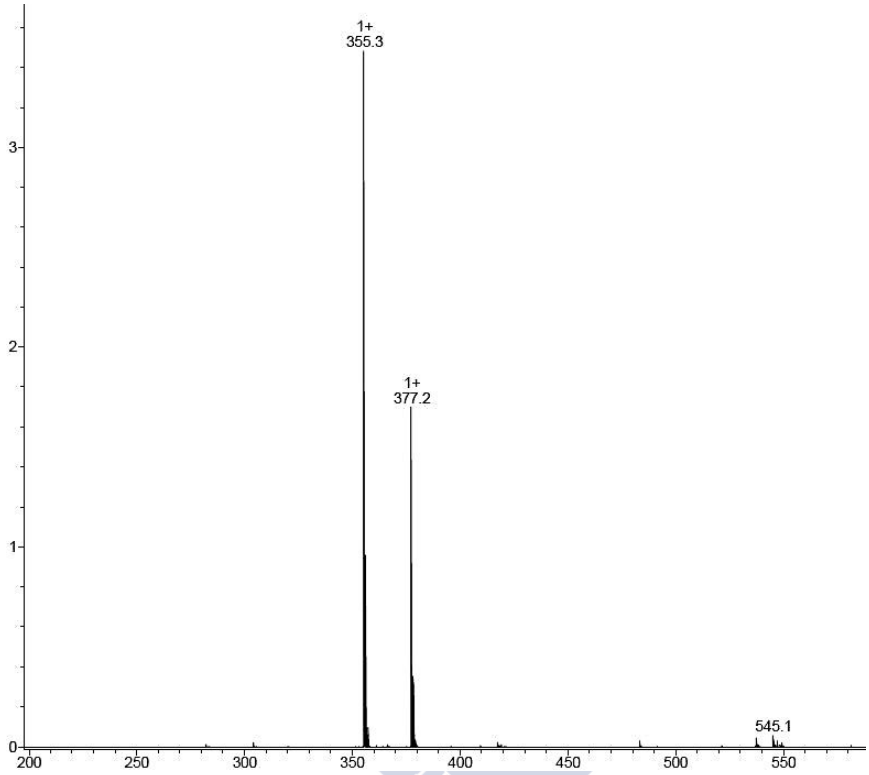


Figura 3.2.2. Espectro de masas ESI^+ de $\mathbf{L^3I_2}$

Los espectros de ^{1}H-RMN del ligando $\mathbf{L^3I_2}$ se registraron en diversos disolventes deuterados, sin embargo no han podido ser asignadas las señales dada la baja resolución obtenida.

Por recristalización lenta de una disolución de $\mathbf{L^3I_2}$ en agua se obtuvieron cristales incoloros adecuados para su estudio por difracción de Rayos X, correspondientes al macrociclo de fórmula $\mathbf{L^3I_2}\cdot H_2O$.

Los datos de distancias y ángulos de enlace del ligando macrocíclico $\mathbf{L^3I_2}$ se encuentran dentro de los valores esperados para compuestos orgánicos de este tipo. Los datos cristalográficos se encuentran recogidos en la Tabla 3.2.1.

Tabla 3.2.1. Datos cristalográficos del ligando $\mathbf{L^3I_2}\cdot H_2O$

Fórmula empírica	$C_{22}H_{34}I_2N_6O$	
Peso fórmula	652,35	
Temperatura	100 K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)/c	
Dimensiones celda unidad	a=14,205(5)	
	b=13,273(5)	β=100,488(5)º
	c=13,445(5)	
Volumen	2492,6(16) $Å^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,738 Mg/m^3	
Coeficiente de absorción	2,549 mm^{-1}	
F(000)	1288	
Dimensiones del cristal	0,20 x 0,16 x 0,10 mm^3	
Intervalo de θ para la toma de datos	1,46 / 26,42º	
Intervalo de los índices de Miller	-17≤h≤17, 0 ≤k≤16, 0≤l≤ 16	
Reflexiones medidas	28562	
Reflexiones independientes	5121 [R(int) = 0,0661]	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de F^2	
Calidad del ajuste de F^2	1,044	
Índices de acuerdo R finales [1 > 2σ(I)]	R_1 = 0,0356, wR_2 = 0,0569	
Índices R (todos los datos)	R_1 = 0,0496, wR_2 = 0,0619	
Densidad electrónica residual máx. y mín.	0,660 y -0,712 $e.Å^3$	

La estructura molecular del catión $[L^3]^{2+}$ de $\mathbf{L^3I_2}\cdot H_2O$ se muestra en la Figura 3.2.3.

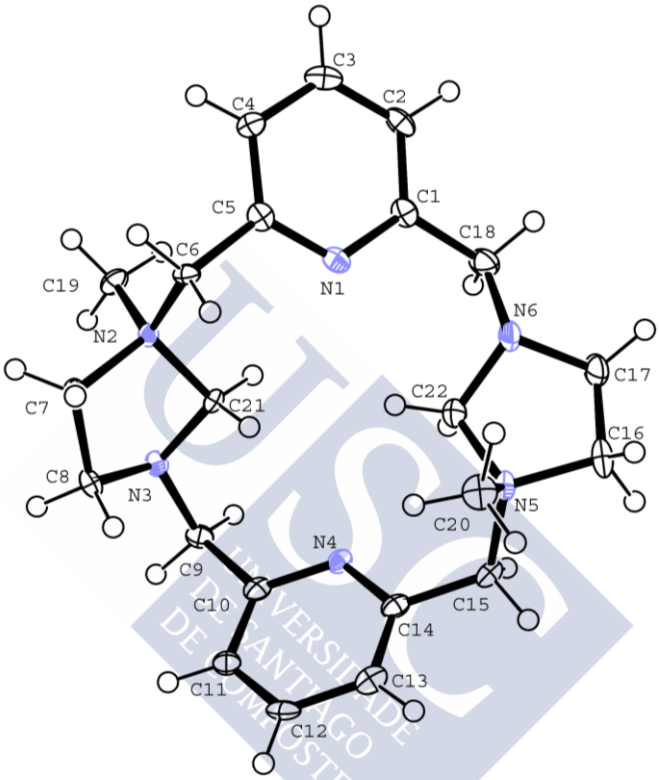


Figura 3.2.3. Estructura cristalina del catión $[L^3]^{2+}$ de $\mathbf{L^3I_2}\cdot H_2O$

3.3. Síntesis del ligando L^4

Mediante hidrólisis básica de L^3I_2 con NaOH se produce la ruptura de los puentes metilénicos y como consecuencia se obtiene un sólido amarillento estable al aire, soluble en DMSO, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, acetona, acetonitrilo, parcialmente soluble en etanol, metanol, THF e insoluble en Et_2O y H_2O que se caracterizó como el ligando macrocíclico $\mathbf{L^4}$, con un rendimiento del 49%.

El ligando **L^4** fue caracterizado por diversas técnicas instrumentales: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN y difracción de Rayos X.

Los datos del análisis elemental se ajustan a la fórmula $C_{20}H_{30}N_6 \cdot H_2O$.

En el espectro de IR de **L^4** (Figura 3.3.1) se observa una banda ancha a 3427 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión ν(OH) de las moléculas de agua. A 3312 cm^{-1} aparece una banda asignable a la vibración de tensión ν(NH), esto pone de manifiesto la presencia de grupos amina secundarios.

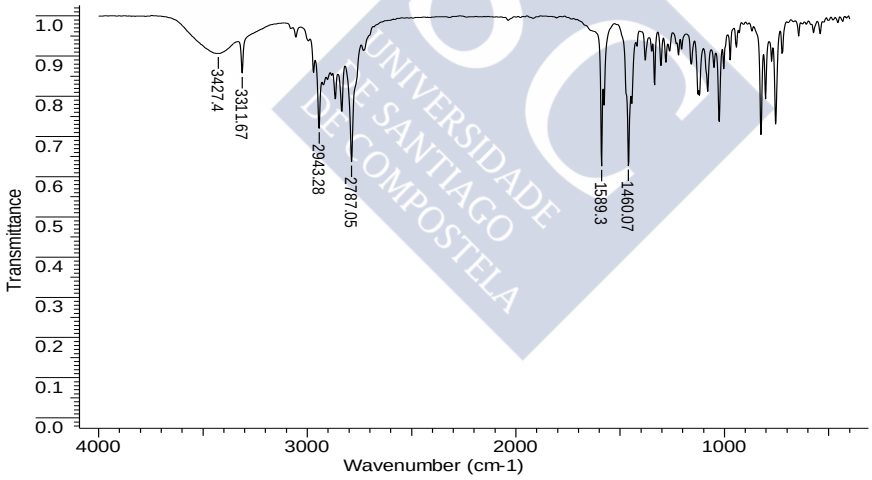


Figura 3.3.1. Espectro de IR(KBr) del ligando **L^4**

Otras bandas significativas, aparecen a 2943 y 2787 cm^{-1}, señales correspondientes a la vibración ν(CH), procedente de los grupos CH_3-N y CH_2-N, y las bandas que aparecen a 1589 y

1460 cm^{-1} son las correspondientes a los modos de vibración del anillo de piridina, $\nu(C=N)_{py}$ y $\nu(C=C)_{py}$.

El espectro de masas correspondiente al ligando **L^4** fue realizado mediante la utilización de la técnica ESI de ion positivo (Figura 3.3.2).

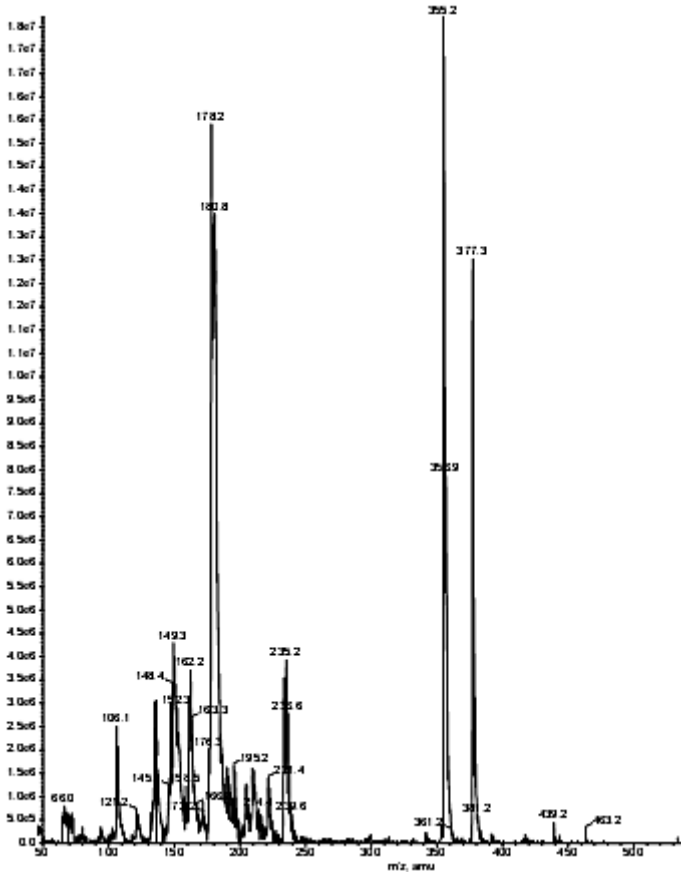


Figura 3.3.2. Espectro de masas ESI del ligando **L^4**

El espectro confirma la presencia del macrociclo, ya que se observa un pico de elevada intensidad con un valor de *m/z* de 355 u.m.a correspondiente al ligando protonado $[\mathbf{L^4}+H]^+$.

El espectro de ^{1}H-RMN del ligando $\mathbf{L^4}$ fue realizado en $CDCl_3$ (Figura 3.3.3). El desplazamiento químico, las integrales y la multiplicidad de las mismas confirman la integridad del ligando macrocíclico en disolución.

Comparando el espectro de ^{1}H-RMN del ligando $\mathbf{L^4}$ (Figura 3.3.3) con el espectro del ligando $\mathbf{L^{3a}}$ (Figura 3.1.3), se puede observar que como consecuencia de la alquilación de las dos aminas en *trans* y de la ruptura de los puentes metilénicos, la simetría de la molécula disminuye, pero dado que la molécula conserva un centro de inversión y las dos mitades del macrociclo presentan el mismo entorno químico, se observan las señales correspondientes a la mitad de los protones.

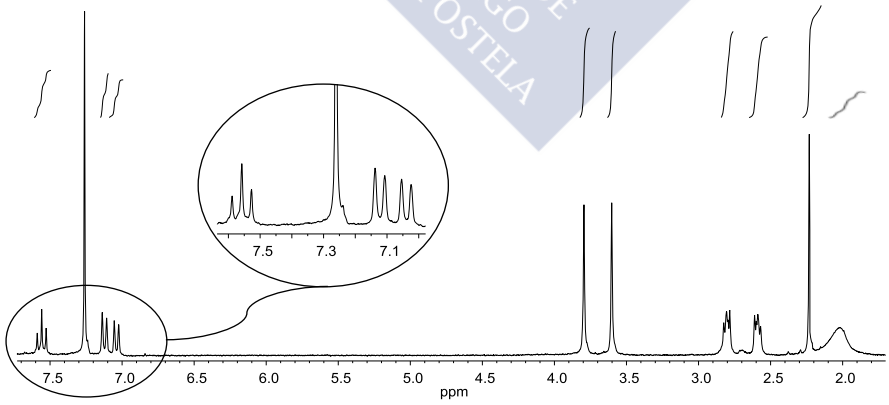
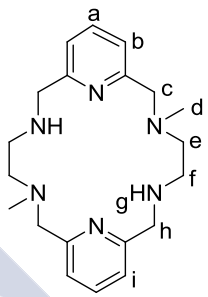


Figura 3.3.3. Espectro de ^{1}H-RMN (250 MHz) del ligando $\mathbf{L^4}$ en $CDCl_3$

Así, se observan dos dobletes y un triplete a campo bajo correspondientes a los protones aromáticos de la piridina H_b, H_i y H_a. Los protones H_e y H_f dejan de ser equivalentes y aparecen dos tripletes a campo alto. Lo mismo ocurre con los protones H_c y H_h.

Tabla 3.3.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de **L^4**

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)			
δ (ppm)	multiplicidad	nº H	asig.
2,02	sa	2	H_g
2,27	s	6	H_d
2,58	t	4	H_e
2,75	t	4	H_f
3,58	s	4	H_c
3,74	s	4	H_h
7,04	d	2	H_b
7,15	d	2	H_i
7,55	t	2	H_a

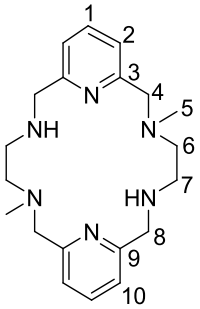


El espectro de ^{13}C-RMN del ligando **L^4** fue realizado en $CDCl_3$ y corrobora que las dos mitades de macrociclo son equivalentes.

En este espectro se pueden observan diez señales diferentes para los átomos de carbono del macrociclo, que se recogen en la Tabla 3.3.2.

Tabla 3.3.2. Asignación del espectro de ^{13}C-RMN de **L^4**

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)	
δ (ppm)	asig.
43,5	C_5
46,7	C_7
55,0	C_8
56,6	C_6
63,6	C_4
120,9	C_2
122,1	C_{10}
136,5	C_1
158,0	C_3
160,0	C_9



Al intentar obtener cristales del complejo de cobre con **L^4**, por difusión de dos disoluciones del ligando y de la sal metálica en cloroformo y acetona respectivamente, se obtuvieron cristales incoloros adecuados para su estudio por difracción de Rayos X, correspondientes al macrociclo protonado de fórmula $L^4H_4(NO_3)_4$.

La unidad asimétrica de $L^4H_4(NO_3)_4$ contiene media molécula de ligando. La estructura molecular del catión $[L^4H_4]^{4+}$ se muestra en la Figura 3.3.4. Las longitudes y ángulos de enlace están dentro de los valores esperados. Los datos cristalográficos se encuentran recogidos en la Tabla 3.3.3.

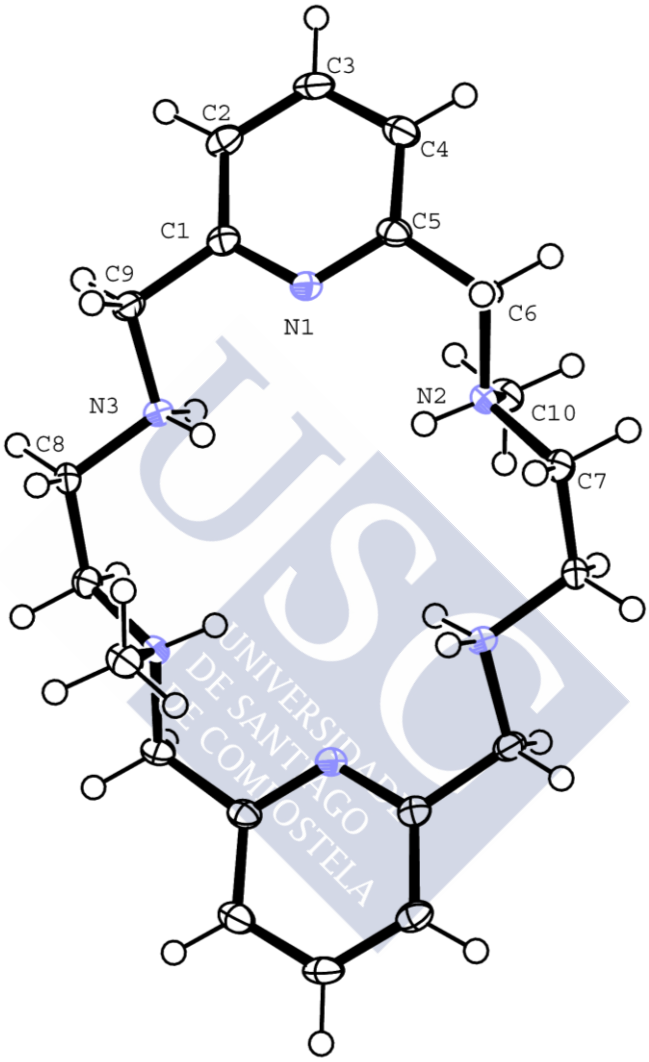


Figura 3.3.4. Estructura cristalina del catión $[L^4H_4]^{4+}$ de $L^4H_4(NO_3)_4$

Tabla 3.3.3. Datos cristalográficos del ligando $L^4H_4(NO_3)_4$

Fórmula empírica	$C_{20}H_{34}N_{10}O_{12}$
Peso fórmula	606,57
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2(1)/c
Dimensiones celda unidad	a = 8,756(4) Å
	b = 8,969(4) Å β= 98,741(7)°
	c = 16,973(8) Å
Volumen	1317,5(10) $Å^3$
Z	2
Densidad (calculada)	1,529 Mg/m^3
Coeficiente de absorción	0,127 mm^{-1}
F(000)	640
Dimensiones del cristal	0,27 x 0,17 x 0,05 mm^3
Intervalo de θ para la toma de datos	2,35 a 27,48°
Intervalo de los índices de Miller	-11<=h<=11, 0<=k<=11, 0<=l<=22
Reflexiones medidas	23775
Reflexiones independientes	3023 [R(int) = 0,0717]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de F^2
Calidad del ajuste de F^2	1,032
Índices de acuerdo R finales [1 > 2σ(I)]	R_1 = 0,0438, wR_2 = 0,0965
Índices R (todos los datos)	R_1 = 0,0690, wR_2 = 0,1087
Densidad electrónica residual máx. y mín.	0,302 y -0,252 $e.Å^{-3}$

3.3.1. Síntesis de los complejos de L^4

A partir del ligando **L^4** se llevó a cabo un estudio de su capacidad coordinativa con diferentes iones metálicos, utilizando para ello sales de diferentes metales de transición y post-transición.

La síntesis de los complejos metálicos se llevo a cabo utilizando como disolvente acetonitrilo y relación molar metal:ligando 1:1. Los complejos obtenidos se caracterizaron utilizando diversas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas y conductividad molar.

Se obtuvieron sólidos de diferentes colores, todos ellos solubles en acetona, acetonitrilo, agua y DMSO e insolubles en éter dietílico, además presentan diferentes solubilidades en otros disolventes orgánicos (Tabla 3.3.3.1).

Tabla 3.3.3.1. Solubilidad de los complejos de **L^4** en distintos disolventes

Complejos	Color	$CHCl_3$	CH_2Cl_2	EtOH	MeOH
$[Co_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4{\cdot}2CH_3CN{\cdot}Et_2O$	rojo	S	S	PS	PS
$[Ni_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4{\cdot}H_2O$	verde	S	S	PS	PS
$[Cu_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4{\cdot}2CH_3CN{\cdot}Et_2O$	azul	S	S	PS	PS
$[Zn\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	amarillo	S	S	PS	PS
$[Zn\mathbf{L^4}](ClO_4)_2$	blanco	S	S	PS	PS
$[Cd\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	amarillo	S	S	PS	PS
$[Cd\mathbf{L^4}](ClO_4)_2$	blanco	S	S	PS	PS
$[Ag_2\mathbf{L^4}](NO_3)_2{\cdot}5H_2O{\cdot}2Et_2O$	blanco	S	S	PS	PS
$[Pb\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	amarillo	S	S	PS	PS

Los datos analíticos, recogidos en la Tabla 3.3.3.2, indican que los complejos sintetizados, son concordantes con las siguientes fórmulas: $[M\mathbf{L^4}](X)_2$ para $M = Zn^{2+}$, Cd^{2+}, Pb^{2+} y $X = NO_3^-$, ClO_4^-, $[M_2\mathbf{L^4}](NO_3)_x$ para $M = Co^{2+}$, Ni^{2+}, Cu^{2+} y Ag^+.

Tabla 3.3.3.2. Datos analíticos de los complejos de $\mathbf{L^4}$

Complejos	AE % experimental(teórico)		
	%C	%N	%H
$[Co_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4 \cdot 2CH_3CN \cdot Et_2O$	37,6(38,4)	19,1(19,2)	5,5(5,3)
$[Ni_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4 \cdot H_2O$	33,3(32,6)	11,5(12,0)	4,5(6,5)
$[Cu_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4 \cdot 2CH_3CN \cdot Et_2O$	38,0(38,0)	19,0(19,0)	5,2(5,2)
$[Zn\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	43,7(44,2)	20,3(20,6)	5,3(5,6)
$[Zn\mathbf{L^4}](ClO_4)_2$	38,0(38,8)	13,6(13,6)	4,7(4,9)
$[Cd\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	38,0(38,0)	19,0(19,0)	5,2(5,2)
$[Cd\mathbf{L^4}](ClO_4)_2$	35,7(36,1)	12,8(12,6)	4,4(4,5)
$[Ag_2\mathbf{L^4}](NO_3)_2 \cdot 5H_2O \cdot 2Et_2O$	36,5(36,1)	11,5(12,0)	4,5(6,5)
$[Pb\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	31,1(32,2)	15,1(15,0)	3,6(4,9)

Las medidas de los valores de conductividad molar para los complejos del ligando $\mathbf{L^4}$, se realizaron a temperatura ambiente, utilizando CH_3CN como disolvente. Los valores encontrados (Tabla 3.3.3.3) se encuentran en el rango de electrolitos 1:1 en este mismo disolvente,[202] excepto para el caso del complejo de Ag(I) que se trata de un electrolito 2:1.

[202] W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, *7*, 81.

Tabla 3.3.3.3. Datos conductividad molar (CH_3CN) de los complejos de $\mathbf{L^4}$

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
$[Co_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4\cdot 2CH_3CN\cdot Et_2O$	146	1:1
$[Ni_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4\cdot H_2O$	153	1:1
$[Cu_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4\cdot 2CH_3CN\cdot Et_2O$	160	1:1
$[Zn\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	140	1:1
$[Zn\mathbf{L^4}](ClO_4)_2$	146	1:1
$[Cd\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	151	1:1
$[Cd\mathbf{L^4}](ClO_4)_2$	154	1:1
$[Ag_2\mathbf{L^4}](NO_3)_2\cdot 5H_2O\cdot 2Et_2O$	212	2:1
$[Pb\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	159	1:1

Los espectros de IR de los complejos metálicos fueron realizados en KBr, y las bandas más significativas se recogen en la Tabla 3.3.3.4 y Tabla 3.3.3.5.

En los espectros IR de los complejos del ligando $\mathbf{L^4}$, las bandas correspondientes a los dos modos de vibración de la piridina $\nu(C{=}N)_{py}$ y $\nu(C{=}C)_{py}$, así como las de los grupos NH, aparecen desplazadas a números de onda menores y en algún caso desdoblada, con respecto al macrociclo libre, lo que sugiere que la coordinación del metal al ligando se produce mediante la interacción del metal con los átomos dadores de esos grupos funcionales.

En los nitrato-complejos, es de gran interés el estudio de las bandas correspondientes a los grupos NO_3^-, ya que estas bandas varían dependiendo de si el ion nitrato está o no coordinado y en

función de si el ligando actúa como mono o bidentado, como ya se discutió en el apartado 1.2.

Tabla 3.3.3.4. Datos de espectroscopia IR de los nitrato-complejos de **L^4**

Complejos	ν(NH)	$\nu(C=N)_{py}$	$\nu(C=C)_{py}$	$\nu(NO_3^-)$
$[Co_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4 \cdot 2CH_3CN \cdot Et_2O$	3219 3195	1607	1461	1380
$[Ni_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4 \cdot H_2O$	-	1609	1462	1379
$[Cu_2\mathbf{L^4}](NO_3)_4 \cdot 2CH_3CN \cdot Et_2O$	3197	1606	1449	1385
$[Zn\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	3224 3125	1607	1450	1385,839, 727
$[Cd\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	3170	1600	1465	1385,837, 729
$[Ag_2\mathbf{L^4}](NO_3)_2 \cdot 5H_2O \cdot 2Et_2O$	3224	1599	1462	1379
$[Pb\mathbf{L^4}](NO_3)_2$	3061	1596	1448	1384,838, 723

Los espectros IR de los nitrato-complejos del ligando **L^4** son similares, por lo que se muestra a modo de ejemplo el espectro IR (Figura 3.3.3.1) del complejo metálico de Zn(II).

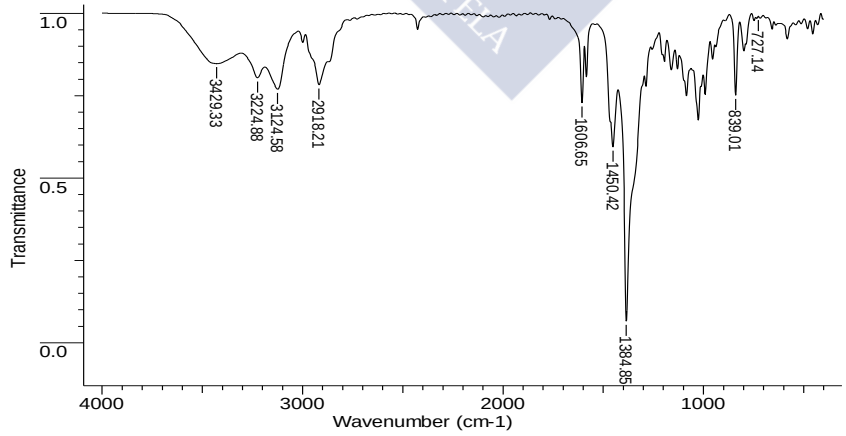


Figura 3.3.3.1. Espectro IR (KBr) del complejo $[Zn\mathbf{L^4}](NO_3)_2$

Los espectros, no muestran evidencias de que exista coordinación de los grupos NO_3^- a los iones metálicos, se observa una banda intensa en el intervalo 1380-1385 cm^{-1}, que pone de manifiesto la presencia en estado sólido de grupos nitrato iónicos.

Sin embargo, en estos casos no es de descartar la presencia de grupos nitrato coordinados al metal, ya que la banda observada aproximadamente a 1384 cm^{-1} presenta un hombro en la zona de 1300 cm^{-1} que puede ser indicativo de la presencia de grupos coordinados. Además, en la realización de los espectros se usó KBr en el proceso de sinterización, por lo que no es de descartar que la aparición de la banda en torno a 1385 cm^{-1} sea debida al desplazamiento de los iones nitrato de la esfera de coordinación del metal por el ion bromuro.

En lo que se refiere a las bandas del grupo ClO_4^-, en ambos casos se observa un desdoblamiento de la banda en torno a 1100 cm^{-1} que pone de manifiesto la presencia de grupos perclorato coordinados, bien en su forma monodentada o bidentada. No es de descartar que el desdoblamiento de las bandas pueda ser debido a interacciones por enlace de hidrógeno, como ya se comentó previamente.

Tabla 3.3.3.5. Datos de espectroscopia IR de los perclorato-complejos de **L^4**

Complejos	ν(NH)	$\nu(C=N)_{py}$	$\nu(C=C)_{py}$	$\nu(ClO_4^-)$
$[Zn\mathbf{L^4}](ClO_4)_2$	3302,3150	1607	1450	1091,636,625
$[Cd\mathbf{L^4}](ClO_4)_2$	3312,3158	1603	1466	1086,627

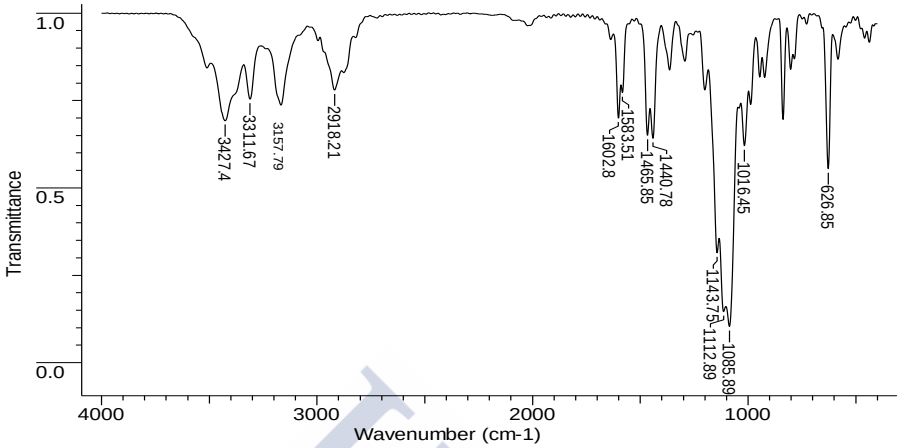


Figura 3.3.3.2. Espectro IR (KBr) del complejo $[Cd\mathbf{L}^4](ClO_4)_2$

Los espectros de masas de los complejos metálicos se realizaron mediante la técnica ESI^+ (Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+} y Ag^+) y FAB^+ (Zn^{2+}, Cd^{2+}, Pb^{2+}) utilizando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico.

Tabla 3.3.3.6. Datos de espectrometría de masas de los complejos de $\mathbf{L}^4$

Complejos	*m/z*	Asignación
$[Co_2\mathbf{L}^4](NO_3)_4{\cdot}2CH_3CN{\cdot}Et_2O$	412, 475	$[Co\mathbf{L}^4\text{-}H]^+$, $[Co\mathbf{L}^4(NO_3)]^+$
$[Ni_2\mathbf{L}^4](NO_3)_4{\cdot}H_2O$	411, 474	$[Ni\mathbf{L}^4\text{-}H]^+$, $[Ni\mathbf{L}^4(NO_3)]^+$
$[Cu_2\mathbf{L}^4](NO_3)_4{\cdot}2CH_3CN{\cdot}Et_2O$	416	$[Cu\mathbf{L}^4\text{-}H]^+$
$[Zn\mathbf{L}^4](NO_3)_2$	355, 417, 480	$[\mathbf{L}^4\text{+}H]^+$, $[Zn\mathbf{L}^4\text{-}H]^+$, $[Zn\mathbf{L}^4(NO_3)]^+$
$[Zn\mathbf{L}^4](ClO_4)_2$	355, 417, 517	$[\mathbf{L}^4\text{+}H]^+$, $[Zn\mathbf{L}^4\text{-}H]^+$, $[Zn\mathbf{L}^4(ClO_4)]^+$
$[Cd\mathbf{L}^4](NO_3)_2$	355, 467, 530	$[\mathbf{L}^4\text{+}H]^+$, $[Cd\mathbf{L}^4\text{-}H]^+$, $[Cd\mathbf{L}^4(NO_3)]^+$
$[Cd\mathbf{L}^4](ClO_4)_2$	355, 567	$[\mathbf{L}^4\text{+}H]^+$, $[Cd\mathbf{L}^4(ClO_4)]^+$
$[Ag_2\mathbf{L}^4](NO_3)_2{\cdot}5H_2O{\cdot}2Et_2O$	461	$[Ag\mathbf{L}^4]$
$[Pb\mathbf{L}^4](NO_3)_2$	355, 561, 687	$[\mathbf{L}^4\text{+}H]^+$, $[Pb\mathbf{L}^4\text{-}H]^+$, $[Pb(\mathbf{L}^4\text{+}H)(NO_3)_2]^+$

En los espectros se pueden observar fragmentos (Tabla 3.3.3.6) que evidencian la existencia de los complejos metálicos con el ligando macrocíclico **L^4**.

En la Figura 3.3.3.3 se compara, a modo de ejemplo, el fragmento $[NiL^4(NO_3)]^+$ con su simulación isotópica realizada con el programa ISOPRO.[203] Podemos observar que los dos perfiles isotópicos encontrados coinciden.

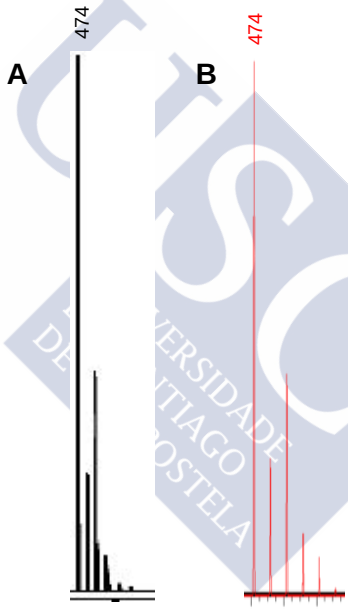


Figura 3.3.3.3. (A) Detalle del espectro ESI^+ del complejo $Ni_2L^4(NO_3)_4 \cdot H_2O$. (B) Simulación isotópica del fragmento $[NiL^4(NO_3)]^+$

[203] M. Senko, IsoPro 3.0 MS/MS software, *Isotopic abundance simulator version 3.0*. National High Magnetic Field Laboratory, 243 Buena Vista Ave, #502, Sunnyvale, CA 94086.

3.4. Conclusiones

Empleando una modificación de un método recogido en la bibliografía para derivados de *cyclam trans*-disustituidos, mediante reacción directa entre el ligando L'' con formaldehído, posterior alquilación con yodometano e hidrólisis básica de L^3I_2 con NaOH, se consiguió sintetizar el primer ligando hexaaza-macrocíclico *trans*-disustituido, **L^4**, con cabezas de piridina, y que permitirá la síntesis de nuevos macrociclos por sustitución de los hidrógenos amínicos.

Las estructuras cristalinas de los ligandos **L^{3a}**, **L^3I_2** y **L^4** fueron determinadas mediante difracción de Rayos X.

Se determinó la capacidad coordinativa del ligando **L^4** frente a sales de diferentes iones: Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Ag^+ y Pb^{2+}, obteniéndose de acuerdo con los datos de análisis elemental, compuestos dinucleares para Ni^{2+}, Cu^{2+} y Ag^+, y complejos mononucleares con los otros metales.

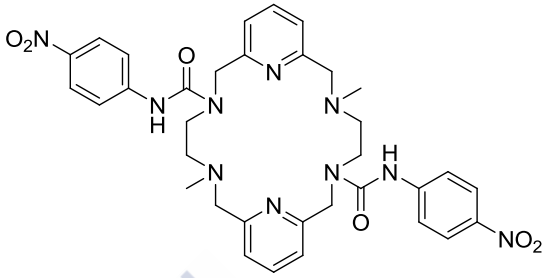
En los espectros IR de los complejos se observan las bandas de vibración características del anillo de piridina $\nu(C=N)_{py}$ y $\nu(C=C)_{py}$, así como las de los grupos NH, que aparecen desplazadas con respecto al macrociclo libre, lo que sugiere la implicación en la coordinación a los centros metálicos. En los espectros IR de los nitrato-complejos la aparición de una banda intensa a 1384 cm^{-1} es indicativo de la presencia de grupos nitrato iónicos. En los perclorato-complejos se observa un desdoblamiento de las bandas que pone de manifiesto la presencia de algún ion perclorato coordinado.

Por espectrometría de masas se han podido determinar fragmentos del tipo $[ML^{4}(X)]^{+}$ que evidencian la formación de los complejos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4. LIGANDO L^5



Con el objetivo de diseñar un nuevo receptor *trans*-tetrasustituido que contenga a la vez puntos de anclaje específicos para cationes y aniones (receptor ditópico), se sintetizó el ligando **L^5**, mediante la funcionalización del ligando L^4 con grupos *pendant-arms* 4-nitrofenilisocianato, que contiene grupos nitrofenilurea adecuados para el reconocimiento de aniones a través de interacciones por enlace de hidrógeno.

4.1. Síntesis del ligando L^5

Por reacción de los grupos amina presentes en el ligando precursor L^4, con 4-nitrofenilisocianato, utilizando CH_2Cl_2 seco como disolvente, se obtuvo un sólido amarillo estable al aire, soluble en DMSO, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, acetonitrilo e insoluble en Et_2O y H_2O, que se caracterizó como el ligando macrocíclico **L^5**, con un rendimiento del 63 %.

El ligando fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas ESI de ion positivo, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN y difracción de Rayos X.

Los datos analíticos son concordantes con la formulación $C_{34}H_{38}N_{10}O_6 \cdot CH_2Cl_2$.

En el espectro IR del ligando **L[5]** (Figura 4.1.1), la presencia de una banda ancha a 3404 cm^{-1}, correspondiente a la vibración de tensión ν(OH) de las moléculas de agua, dificulta el análisis del espectro en la zona de las bandas características de amina secundaria.

El espectro presenta una banda intensa a 1682 cm^{-1}, inexistente en el ligando precursor, que se puede asignar a la vibración de tensión ν(C=O). Además, se observa la aparición de las bandas características de los grupo nitro, una a 1503 cm^{-1} correspondiente a $\nu(NO_2)_{as}$, y dos a 1327 y 1302 cm^{-1} asociadas a $\nu(NO_2)_{sim}$, características de los nitrocompuestos aromáticos.[204] La presencia de estas bandas, debidas a la incorporación de los grupos *pendant-arms* nitrofenilisocianato, confirman la efectividad de la reacción.

Se observan también las bandas correspondientes a los dos modos de vibración de la piridina ν(C=N) y ν(C=C) a 1595 y1458 cm^{-1} respectivamente.[205]

[204] E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, Ed. Masson, Barcelona, **2005**.

[205] N. S. Gill, R. H. Nuttall, D. E. Scaife, D. W. Sharp, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1961**, *18*, 79.

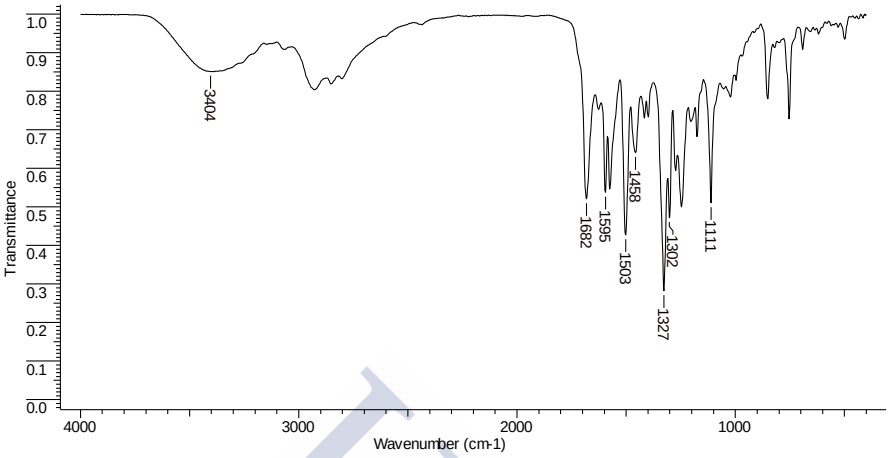


Figura 4.1.1. Espectro IR (KBr) del ligando **L[5]**

El espectro de masas del ligando **L[5]** (Figura 4.1.2) se registró empleando la técnica de Electrospray de ion positivo.

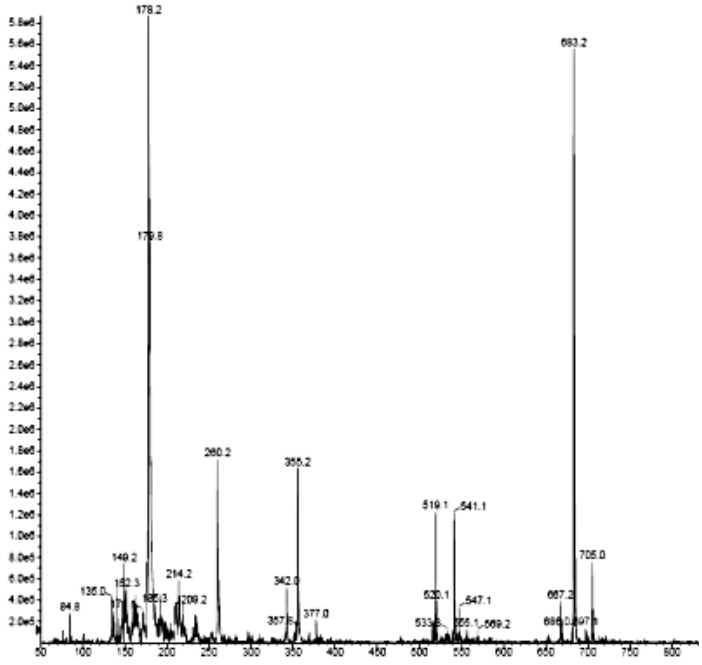


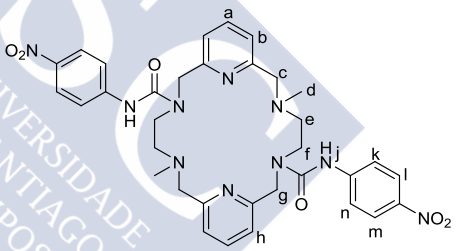
Figura 4.1.2. Espectro ESI-MS del ligando **L[5]**

El espectro confirma la presencia del macrociclo ya que puede observarse un pico de elevada intensidad con valor de *m/z* de 683 u.m.a, correspondiente al ligando macrocíclico protonado $[\mathbf{L^5}+H]^+$.

El espectro de ^{1}H-RMN del ligando $\mathbf{L^5}$ fue realizado en $CDCl_3$. El desplazamiento químico, las integrales y la multiplicidad de las mismas confirman la presencia del macrociclo.

Tabla 4.1.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN del ligando $\mathbf{L^5}$

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)			
δ (ppm)	mult.	nº H	asig.
2,37	s	6	H_d
2,78-3,01	m	4	H_e
3,24-3,41	m	4	H_f
3,78	s	4	H_c
4,41	s	4	H_g
7,04	d	2	H_b
7,22	d	2	H_h
7,41	d	4	H_k, H_n
7,58	t	2	H_a
8,05	d	4	H_l, H_m
11,81	s	2	H_j



Al comparar los espectros de ^{1}H-RMN de los ligandos L^5 (Figura 4.1.3) y L^4 (Figura 3.3.3) en $CDCl_3$, se observan nuevas señales en la región de los protones aromáticos, debido a la incorporación de los grupos *pendant-arms* 4-nitrofenilisocianato.

Otra diferencia que se observa es la aparición de una nueva señal a campo bajo, singlete ancho a 11,81 ppm, correspondiente al protón del grupo NH (H_j).

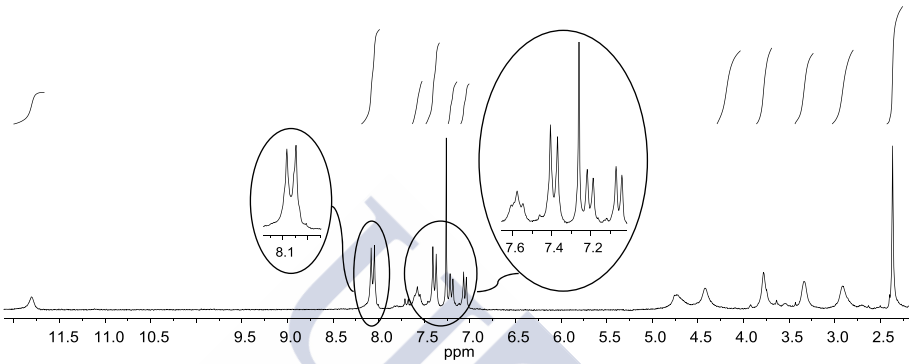


Figura 4.1.3. Espectro ^{1}H-RMN (250 MHz) de **L^5** en $CDCl_3$

Por recristalización lenta de una disolución del ligando **L^5** en $CDCl_3$ se obtuvieron monocristales amarillos aptos para su estudio por difracción de Rayos X, correspondientes al macrociclo libre de fórmula **L^5**·$CHCl_3$.

La estructura cristalina de **L^5** se muestra en la Figura 4.1.4 y los datos cristalográficos se recogen en la Tabla 4.1.1.

Los datos de distancias y ángulos del ligando se encuentran dentro de los valores esperados para un compuesto orgánico de este tipo.

Tabla 4.1.1. Datos cristalográficos del ligando $\mathbf{L^5}$·$CHCl_3$

Fórmula empírica	$C_{18}H_{20}Cl_3N_5O_3$
Peso fórmula	460,74
Temperatura	110 K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P1
Dimensiones celda unidad	a = 7,921 Å α = 61,804(3) b = 12,302 β = 88,663(4) c = 12,717Å γ = 75,259 (4)
Volumen	1049,4 $Å^3$
Z	2
Densidad (calculada)	1,458 Mg/m^3
Coeficiente de absorción	0,467 mm^{-1}
F(000)	476
Dimensiones del cristal	0,35x0,33x0,14 mm^3
Intervalo de θ para la toma de datos	1,83 a 25,35 °
Intervalo de los índices de Miller	-9≤h≤9,-12≤k≤14,-0≤l≤15
Reflexiones medidas	3846
Reflexiones independientes	9722 [R(int) = 0,00708]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de F^2
Datos / restricciones / parámetros	9722 / 0 / 266
Calidad del ajuste de F^2	0,931
Índices de acuerdo R finales [I > 2σ(I)]	R_1 = 0,0396, wR_2 = 0,0867
Índices R (todos los datos)	R_1 = 0,0550, wR_2 = 0,0949
Densidad electrónica residual máx. y mín.	0,316 y -0,304 e$Å^3$

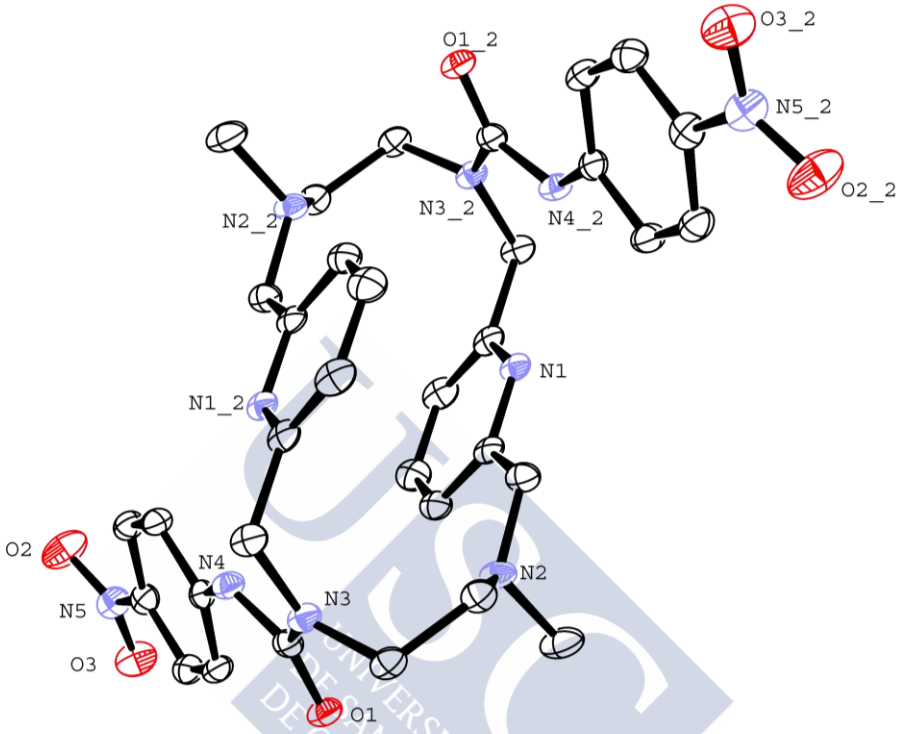


Figura 4.1.4. Estructura cristalina de **L⁵**·$CHCl_3$

4.2. Síntesis de los complejos

A partir del ligando **L⁵** se llevó a cabo un estudio de su capacidad coordinativa con diferentes iones metálicos, utilizando para ello sales de diferentes metales de transición y post-transición.

La síntesis de los complejos se llevó a cabo en CH_3CN, en una relación molar 1:1 metal:ligando. En el caso del complejo de Pb(II), la síntesis se realizó en una mezcla de disolventes miscibles THF/H_2O.

Los complejos fueron caracterizados por análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas y conductividad molar.

Se obtuvieron sólidos de diferentes colores, todos ellos solubles en acetonitrilo y DMSO e insolubles en éter dietílico y agua. Además, presentan diferentes solubilidades en otros disolventes orgánicos (Tabla 4.2.1).

Tabla 4.2.1. Solubilidad de los complejos de $\mathbf{L^5}$ en distintos disolventes orgánicos

Complejos	Color	$CHCl_3$	CH_2Cl_2	EtOH	MeOH
$Co_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}5H_2O$	rosa	S	S	PS	PS
$Ni_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O{\cdot}CH_3CN$	verde	S	S	PS	PS
$Cu_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	verde	S	S	PS	PS
$Pb_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}THF$	amarillo	PS	PS	PS	PS

Se obtuvieron productos analíticamente puros que pudieron ser formulados como $M_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}nH_2O$ para M = Co^{2+}, Ni^{2+} y Cu^{2+}, $Pb_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}THF$ y no se obtuvieron resultados satisfactorios en el caso de los complejos de Zn^{2+} y Cd^{2+}. Los datos analíticos se recogen en la Tabla 4.2.2.

Tabla 4.2.2. Datos analíticos de los complejos de $\mathbf{L^5}$

Complejos	AE % experimental(teórico)		
	%C	%N	%H
$Co_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}5H_2O$	36,7(36,5)	17,6(17,3)	4,0 (4,5)
$Ni_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O{\cdot}CH_3CN$	39,0(38,4)	18,1(18,7)	4,5(4,0)
$Cu_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	35,9(35,8)	17,7(17,2)	4,3(4,3)
$Pb_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}THF$	32,2(32,2)	13,4(13,8)	3,7(3,3)

Los valores de conductividad molar (Tabla 4.2.3) para los complejos de **L⁵**, en acetonitrilo a 25 ºC, se encuentran en el rango de electrolitos 2:1 en este mismo disolvente,[206] indicando la presencia de grupos iónicos en disolución.

Tabla 4.2.3. Datos de conductividad molar (CH_3CN) de los complejos de **L⁵**

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
$Co_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4\cdot 5H_2O$	161	2:1
$Ni_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4\cdot 3H_2O\cdot CH_3CN$	167	2:1
$Cu_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4\cdot 3H_2O$	183	2:1
$Pb_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4\cdot THF$	165	2:1

Los espectros de IR de los complejos fueron realizados en KBr, y las bandas más significativas se recogen en la Tabla 4.2.4.

Los espectros de IR de los distintos complejos son muy parecidos entre sí, en el espectro se puede observar señales asignables a los grupos nitro y carbonilo, existentes en los *pendant-arms*. Cabe destacar que estos grupos carbonilo, están desplazados respecto al espectro de IR del macrociclo libre, lo que puede indicar que estos grupos se encuentren coordinando a los átomos metálicos centrales.

Además, las vibraciones ν(C=N) y ν(C=C) correspondientes a los modos de vibración de los grupos piridina aparecen desplazadas generalmente, hacia números de onda mayores, con respecto a las

[206] W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, *7*, 81.

del ligando libre, lo que sugiere la coordinación del nitrógeno piridínico a los átomos metálicos.

Tabla 4.2.4. Datos de espectroscopia de IR de los complejos del ligando $\mathbf{L^5}$

Complejos	ν(CO)	$\nu(C{=}N)_{py}$ $\nu(C{=}C)_{py}$	$\nu(NO_2)_{as}$ y $\nu(NO_2)_{sim}$	$\nu(NO_3^-)$
$Co_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}5H_2O$	1671	1607 1470	1505, 1344, 1304	1385
$Ni_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O{\cdot}CH_3CN$	1693	1612 1474	1506, 1344, 1305	1385
$Cu_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	1676	1611 1470	1506, 1311, 1303	1384
$Pb_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}THF$	1666	1597 1456	1503, 1331, 1304	1385

Los espectros IR de los complejos sintetizados con el ligando macrocíclico $\mathbf{L^5}$ no muestran evidencias de que los grupos nitrato se encuentren coordinados a los átomos metálicos centrales, ya que en todos los casos se observa una banda muy intensa en torno a 1385 cm^{-1}, que aparece sin desdoblar y que pone de manifiesto la presencia en estado sólido de grupos nitrato iónicos. No hay que descartar que la aparición de dicha banda pueda ser debida al desplazamiento de los aniones nitrato de la esfera de coordinación del metal por el ion bromuro, procedente del KBr utilizado en el proceso de sinterización.

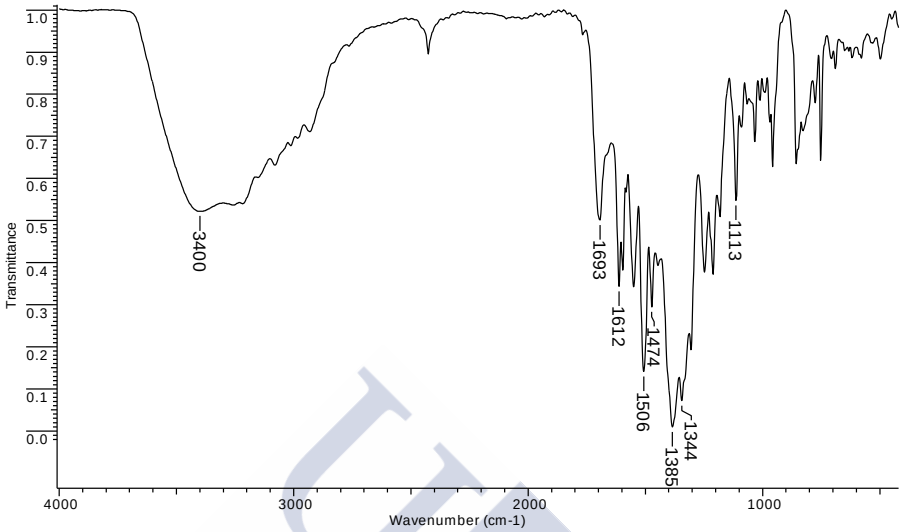


Figura 4.2.1. Espectro IR (KBr) del complejo $Ni_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O{\cdot}CH_3CN$

Los espectros de masas se registraron mediante la técnica MALDI usando como matriz DCTB.

Tabla 4.2.5. Datos de espectrometría de masas de los complejos de $\mathbf{L^5}$

Complejos	*m/z*	Asignación
$Co_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}5H_2O$	741	$[Co(\mathbf{L^5}\text{-}H)]^+$
$Ni_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O{\cdot}CH_3CN$	740	$[Ni(\mathbf{L^5}\text{-}H)]^+$
$Cu_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$	745	$[Cu(\mathbf{L^5}\text{-}H)]^+$
$Pb_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}THF$	683	$[\mathbf{L^5}+H]^+$

Para los complejos de Co(II), Ni(II) y Cu(II) se observa un pico asignable al fragmento $[M(\mathbf{L^5}\text{-}H)]^+$ que evidencia la existencia de los complejos, para el complejo de Pb^{2+} sólo es posible identificar un pico correspondiente al ligando macrocíclico protonado. Esta asignación se ve corroborada por la concordancia que presenta el

patrón de estos picos con la simulación isotópica de estas señales realizadas con el programa ISOPRO.[207]

En la Figura 4.2.2 se compara a modo de ejemplo el pico de mayor masa encontrado para el complejo de Cu(II) con su simulación isotópica.

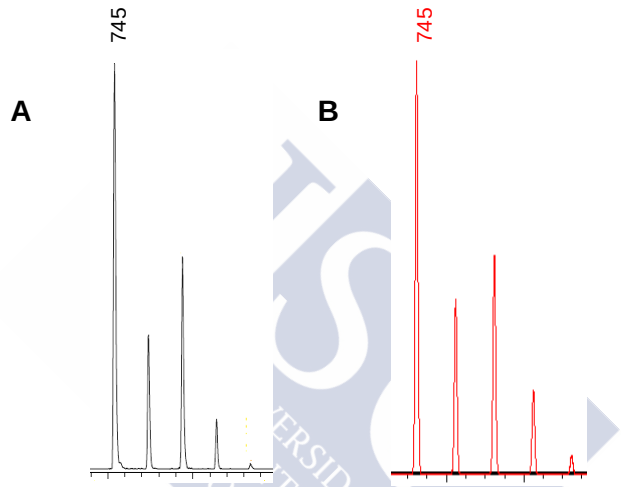


Figura 4.2.2. Ampliación del espectro de masas MALDI del complejo $Cu_2\mathbf{L^5}(NO_3)_4{\cdot}3H_2O$ (A) y simulación isotópica del fragmento $[Cu(\mathbf{L^5}\text{-}H)]^+$ (B)

4.3. Estudios espectrofotométricos

En la Figura 4.3 se representa el espectro de absorción UV-Vis del ligando **L[5]** en DMSO a 298 K. Se observa una banda centrada a 366 nm asignada a la transición π-π* del cromóforo nitrofenilurea. Cuando se excitó el compuesto en el máximo de

[207] M. Senko, IsoPro 3.0 MS/MS software, *Isotopic abundance simulator version 3.0*. National High Magnetic Field Laboratory, 243 Buena Vista Ave, #502, Sunnyvale, CA 94086.

absorción (366 nm), no se observó la formación de la banda de emisión, lo que evidencia el carácter no emisivo del ligando.

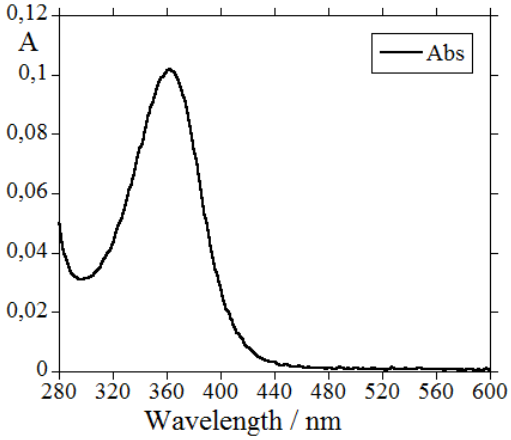


Figura 4.3. Espectro de absorción del ligando **L[5]** en DMSO a temperatura ambiente. (λ_{exc} = 366 nm, [**L[5]**] = 1,00·10^{-5} M)

4.3.1. Valoraciones con aniones

Los receptores macrocíclicos funcionalizados con grupos urea o tiourea han sido ampliamente utilizados en el reconocimiento selectivo de aniones (A^-),[208] con la formación de aductos a través de interacciones por enlace de hidrógeno. La fuerza de esta interacción también depende de la relativa acidez de los átomos de hidrógeno de los grupos NH_{urea}, que se puede ver incrementada por la presencia de grupos aceptores de electrones, y comportándose como ácidos de Brönsted en presencia de un exceso de ciertos aniones.[209,210]

[208] A. Ghosh, S. Verma, B. Ganguly, H. N. Ghosh, A. Das, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 2496.

[209] R. M. Duke, J. E. O'Brien, T. McCabe, T. Gunnlaugsson, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 4089.

Dado que el ligando **L⁵** presenta dos grupos nitrofenilurea en posición *trans*, adecuados para interaccionar con aniones en disolución, se llevó a cabo un estudio de su comportamiento como sensor de diferentes aniones (OH^-, CN^-, $H_2PO_4^-$, CH_3COO^-, F^-, Cl^-, Br^-, I^-, NO_3^- y ClO_4^-), mediante la adición de una disolución estándar de la correspondiente sal de tetrabutilamonio en DMSO a una disolución del ligando **L⁵** (10^{-5} M) a temperatura ambiente en el mismo disolvente.

Aunque el ligando **L⁵** no presenta propiedades emisivas, es posible la detección visual los aniones OH^-, CN^-, $H_2PO_4^-$ CH_3COO^- y F^- (Figura 4.3.1.1). La interacción de los hidrógenos de los grupos urea con los sustratos origina un aumento de la deslocalización π y un desplazamiento hacia el rojo de la banda π-π*, con la presencia de una nueva banda de transferencia de carga (CT) en la región visible, y la aparición de color naranja (F^-, CN^-) o amarillo intenso (OH^-, $H_2PO_4^-$, CH_3COO^-). No se produjo ningún cambio espectroscópico en presencia de diez equivalentes de los aniones NO_3^-, ClO_4^-, Cl^-, Br^- y I^-.

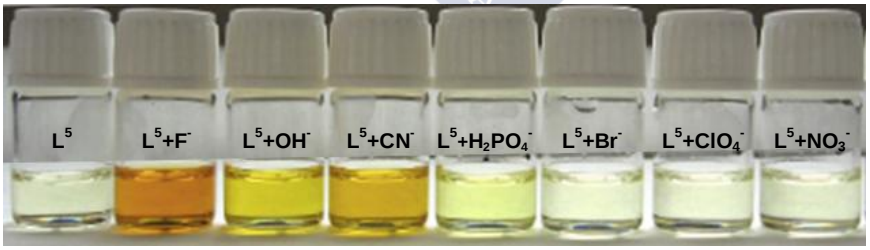


Figura 4.3.1.1. Efecto colorimétrico en **L⁵** (10^{-5} M) tras la interacción con diferentes aniones en DMSO

[210] V. Amendola, D. Boiocchi, B. Colasson, L. Fabbrizzi, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 6138.

La adición de los aniones hidroxilo y fluoruro, debido a la desprotonación del NH de los grupos nitrofenilurea, origina un desplazamiento hacia el rojo de la banda de absorción. La desprotonación reduce el impedimento estérico entre las unidades de nitrofenilo y el grupo NH y permite la formación de un sistema π-conjugado más deslocalizado.

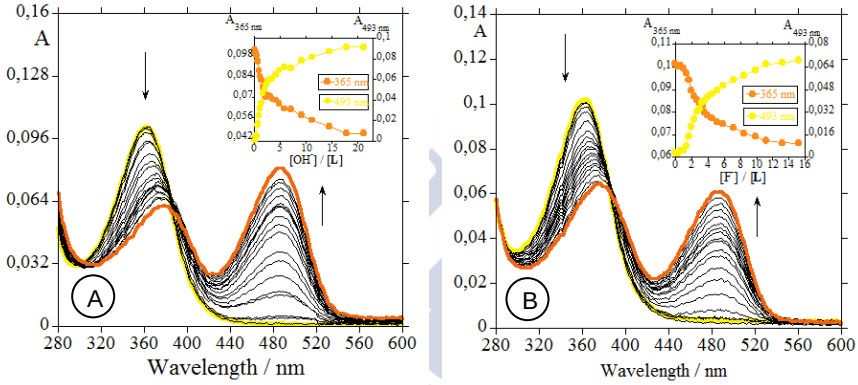


Figura 4.3.1.2. Espectros de UV-Vis de disoluciones de **L[5]** en DMSO con la adición de cantidades crecientes de $[(Bu)_4N]OH$ (A) y $[(Bu)_4N]F$ (B). Absorciones leídas a 365 y 493 nm; [**L[5]**] = $1{,}00 \cdot 0^{-5}$ M; $[(Bu)_4N]OH$ y $[(Bu)_4N]F$ = $1{,}00 \cdot 10^{-3}$ M

Como se puede observar en la Figura 4.3.1.2A (valoración con $[(Bu)_4N]OH$) y en la Figura 4.3.1.2B (valoración con $[(Bu)_4N]F$), la banda UV-Vis centrada a 365 nm, asignada a la transición π-π* del cromóforo decrece gradualmente en intensidad y se observa la formación de una nueva banda centrada a aproximadamente 493 nm, asignable a procesos de transferencia de carga. En ambos casos, se observa un punto isosbéstico a 384 nm, lo que sugiere la presencia de dos especies en disolución, el compuesto protonado y desprotonado. Resultados similares se obtuvieron con la adición de aniones CN^-.

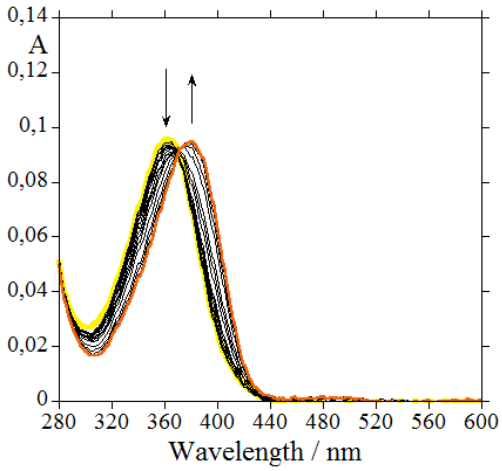
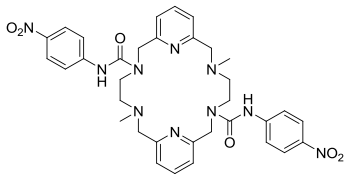


Figure 4.3.1.3. Espectros UV-Vis de disoluciones de **L[5]** en DMSO con la adición de cantidades crecientes de $[(Bu)_4N]CH_3COO$.
$[\mathbf{L^5}] = 1{,}00\cdot10^{-5}$ M; $[(Bu)_4N]CH_3COO = 1{,}00\cdot10^{-3}$ M

En la Figura 4.3.1.3 se muestra la variación de la absorción con la adición del anión CH_3COO^- al ligando **L[5]** en DMSO, produciéndose un desplazamiento de la banda hacia al rojo, y la formación de una nueva banda centrada a aproximadamente 383 nm, asignable a procesos de transferencia de carga. También se puede observar un punto isosbéstico a 372 nm que pone de manifiesto la existencia de dos especies en disolución: el compuesto protonado y desprotonado. Para $[(Bu)_4N]H_2PO_4$, los resultados obtenidos fueron similares.

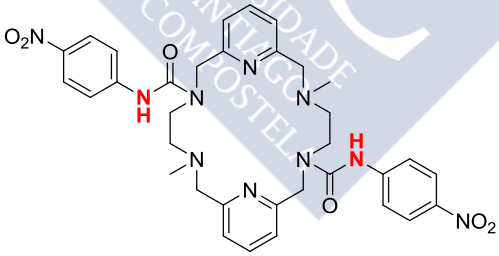
Se determinaron las constantes de estabilidad para la interacción del receptor **L[5]** con los iones F^-, OH^-, CN^-, CH_3COO^- y $H_2PO_4^-$ utilizando el programa HypSpec y se resumen en la Tabla 4.3.1. Teniendo en cuenta estos datos, la interacción más fuerte del sensor químico **L[5]** con los aniones estudiados, sigue la secuencia: $H_2PO_4^- > CH_3COO^- > CN^- > F^- > OH^-$.

Tabla 4.3.1. Constantes de estabilidad para **L[5]** en presencia de algunos aniones en DMSO

Compuesto L[5]	Interacción (M:L)	Σ log β
	OH^- (1:1)	$3{,}07 \pm 1{,}14 \times 10^{-2}$
	F^-(1:1)	$4{,}28 \pm 3{,}79 \times 10^{-3}$
	CN^- (1:1)	$4{,}61 \pm 2{,}76 \times 10^{-3}$
	CH_3COO^-(1:1)	$4{,}79 \pm 2{,}78 \times 10^{-2}$
	$H_2PO_4^-$(1:1)	$4{,}96 \pm 3{,}12 \times 10^{-3}$

4.4. Estudios de RMN

Con el fin de analizar el efecto de la adición de iones F^- sobre los protones de los grupos NH, se llevó a cabo la valoración por ^{1}H-RMN del receptor **L[5]** en DMSO-*d*$_6$. Los espectros de ^{1}H-RMN (Figura 4.4) muestran que la señal de los protones NH_{urea} se desplaza ligeramente a campo alto, y la adición de dos equivalentes de anión son suficientes para originar el proceso de deprotonación.



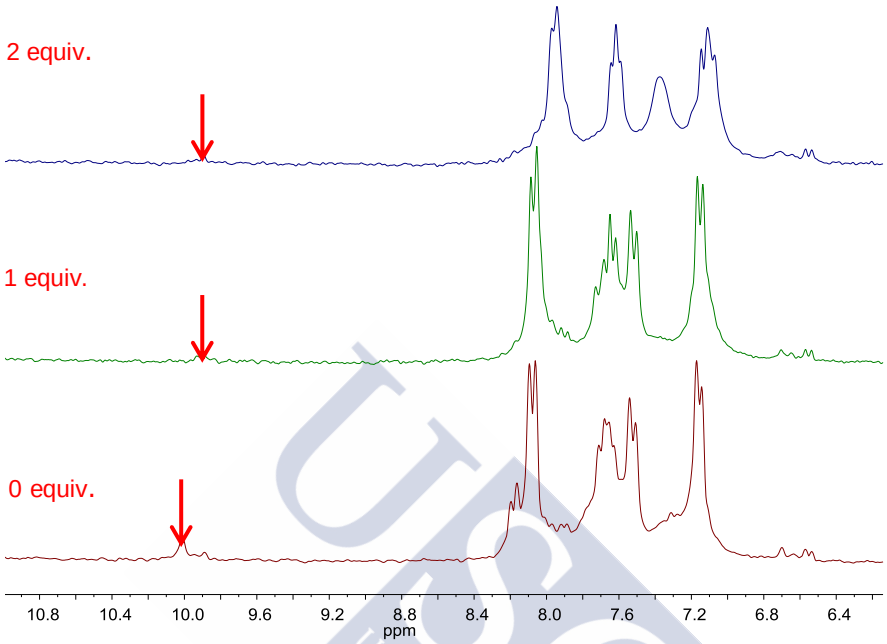


Figura 4.4. Valoración de ^{1}H-RMN de una disolución del receptor **L⁵** en DMSO-d_6 con una disolución estándar de $[Bu_4N]F$

4.5. Conclusiones

Por reacción entre el ligando L^4 y 4-nitrofenilisocianato, se obtuvo el primer ligando *trans*-tetrasustituido **L⁵**, conteniendo dos unidades de cabeza piridínicas y funcionalizado con grupos nitrofenilurea, cuya estructura se determinó por difracción de Rayos X.

Estudios espectrofotométricos evidencian que este receptor no presenta propiedades emisivas.

Se estudió la capacidad coordinativa de **L⁵** frente a diferentes iones metálicos. En la reacción directa entre **L⁵** y las sales de iones

de metales de transición y post-transición, se obtuvieron los complejos con una estequiometria 2:1 metal:ligando.

Los espectros IR de los complejos no muestran evidencias de que los grupos nitrato se encuentren coordinados a los átomos metálicos centrales, ya que en todos los casos se observa una banda muy intensa en torno a 1385 cm^{-1}.

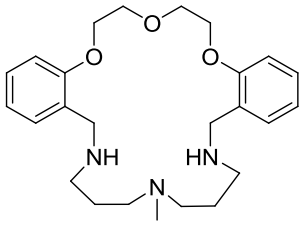
En los espectros de masas MALDI se observa un pico asignable al fragmento $[M(\mathbf{L^5}\text{-}H)]^+$ que evidencia la presencia de los complejos.

El ligando **L^5** resultó ser un sensor químico colorimétrico de aniones, que muestra una coloración selectiva para F^-, OH^-, CN^-, CH_3COO^- y $H_2PO_4^-$ en DMSO, pero no interacciona con los aniones NO_3^-, ClO_4^-, Cl^-, Br^- y I^-.

Teniendo en cuenta los valores de la constantes de estabilidad, la interacción del sensor **L^5** con los aniones sigue la secuencia: $H_2PO_4^- > CH_3COO^- > CN^- > F^- > OH^-$.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. LIGANDO L^6



La síntesis de este ligando oxaazamacrocíclico se llevó a cabo con el objetivo de estudiar su capacidad coordinativa frente a diferentes iones metálicos, además de poder ser utilizado como precursor en la síntesis de los ligandos L^7, L^8, L^9 y L^{10} recogidos en esta memoria.

5.1. Síntesis del ligando L^6

Por reacción directa en metanol entre la 3-3´-diamino-N-metildipropilamina y el precursor dicarbonílico *O*^{1},*O*^{7}-bis(2-formilfenil)-1,4,7-trioxaheptano en relación molar 1:1 y posterior reducción *in situ* con $NaBH_4$ en exceso, se obtuvo un sólido amarillento estable al aire, soluble en acetona, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, CH_3CN, DMSO, EtOH, MeOH e insoluble en H_2O y Et_2O, que se caracterizó como el ligando **L^6**, con un rendimiento del 62%.

El ligando fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas ESI de ion positivo, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN y difracción de Rayos X.

Los datos analíticos son concordantes con la formulación $C_{25}H_{37}N_3O_3 \cdot 0{,}5H_2O$.

En el espectro IR del ligando **L⁶** (Figura 5.1.1) no se observan bandas correspondientes a los grupos carbonilo o azometino que pudieran indicarnos la existencia de los reactivos precursores sin reaccionar. Esto nos indica la efectividad de la reacción de ciclocondensación y posterior reducción.

Las bandas más significativas son: ν(NH) 3313, δ(NH) 1599; ν(C=C) 1588 cm^{-1}

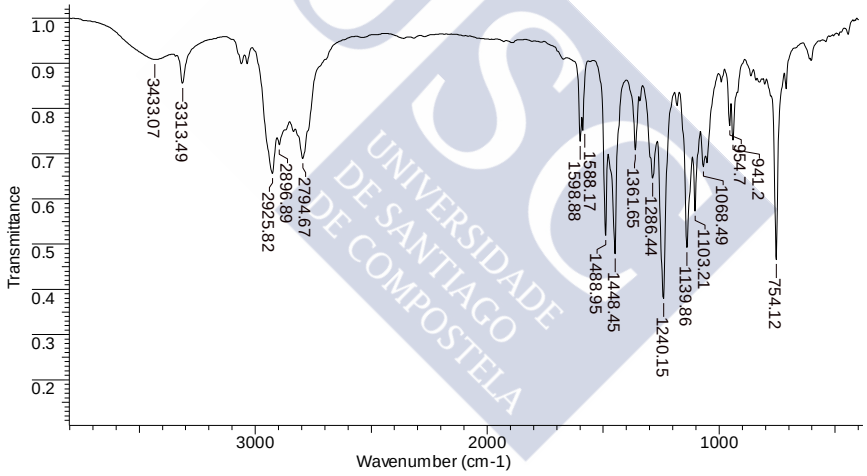


Figura 5.1.1. Espectro IR (KBr) del ligando **L⁶**

El espectro de masas del ligando **L⁶** (Figura 5.1.2), realizado con la técnica ESI-TOF, confirma la presencia del macrociclo, ya que puede observarse un pico de elevada intensidad con valor de *m/z* de 428 u.m.a correspondiente al ligando macrocíclico protonado $[\mathbf{L^6}+H]^+$.

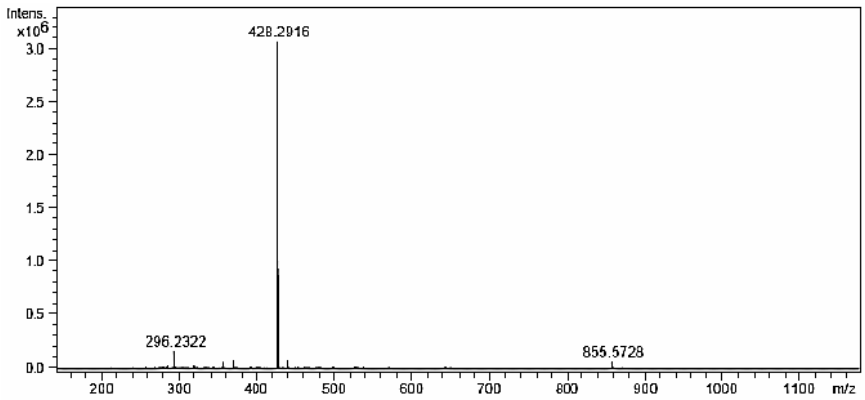
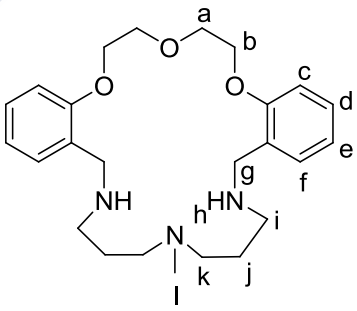


Figura 5.1.2. Espectro de masas ESI-TOF del ligando **L⁶**

Los espectros de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN se registraron en $CDCl_3$. El desplazamiento químico al que aparecen las señales, las integrales y la multiplicidad de las mismas confirman la integridad del macrociclo. El espectro de ^{1}H-RMN (Figura 5.1.3) confirma que en disolución existe un plano de simetría que contiene el oxígeno central de la cadena de poliéter y el nitrógeno terciario del macrociclo.

Tabla 5.1.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de **L⁶**

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)			
δ (ppm)	multiplicidad	nº H	asig.
1,66	q	4	H_j
1,89	sa	2	H_h
2,13	s	3	H_l
2,33	t	4	H_k
2,63	t	4	H_i
3,78	s	4	H_g
3,96	m	4	H_a
4,19	m	4	H_b
6,82-7,29	m	8	$H_{c,d,e,f}$



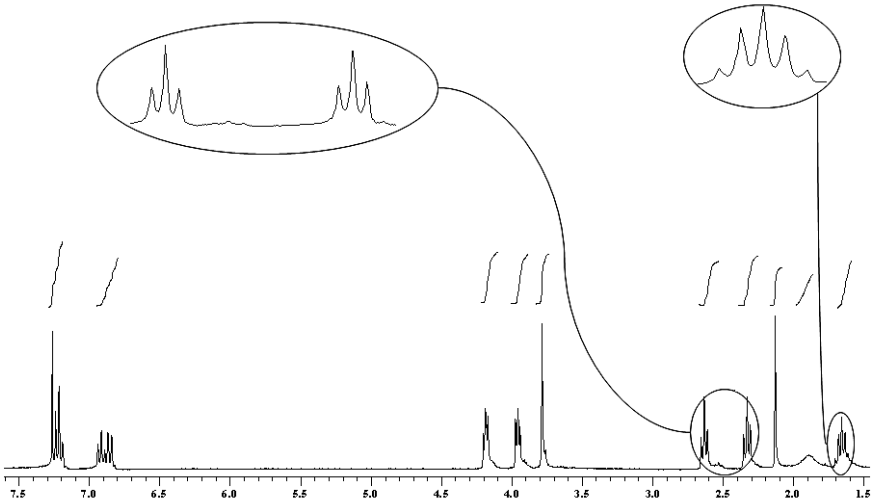
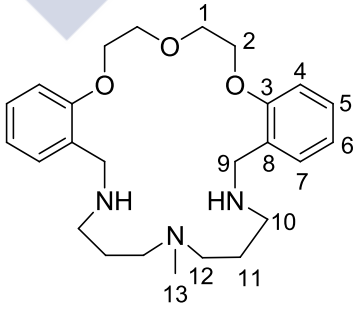


Figura 5.1.3. Espectro de ^{1}H-RMN (250 MHz) del ligando **L⁶** en $CDCl_3$

El espectro de ^{13}C-RMN presenta trece señales para los átomos de carbono del macrociclo, confirmando la existencia de este plano de simetría.

Tabla 5.1.2. Asignación del espectro de ^{13}C-RMN de **L⁶**

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)	
δ (ppm)	asig.
26,9	C_{11}
42,1	C_{13}
47,6	C_{10}
49,6	C_{12}
55,7	C_8
67,1	C_1
69,7	C_2
111,1-156,5	C_{Ar}



Mediante recristalización lenta del ligando **L⁶** en cloroformo se obtuvieron cristales amarillos adecuados para su estudio por difracción de Rayos X, correspondientes a la fórmula $C_{25}H_{37}N_3O_3$.

Los datos cristalográficos aparecen recogidos en la Tabla 5.1.3, los datos de distancias y ángulos en el ligando se encuentran dentro de los valores normales. La estructura cristalina se muestra en la Figura 5.1.4.

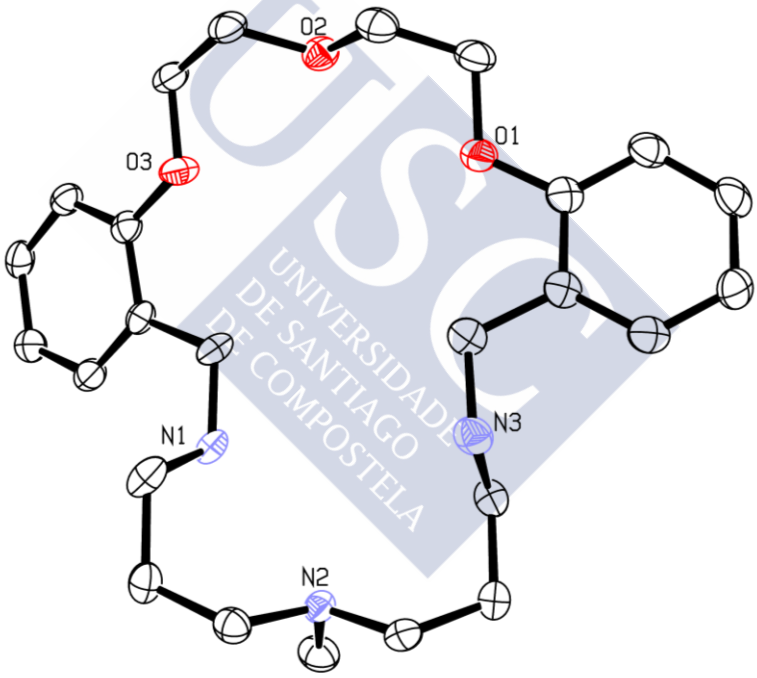


Figura 5.1.4. Estructura cristalina del ligando **L⁶**

Tabla 5.1.3. Datos cristalográficos del ligando **L⁶**

Fórmula empírica	$C_{25}H_{37}N_3O_3$
Peso fórmula	427,58
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/c
Dimensiones celda unidad	a = 20,8698(5) Å
	b = 15,4033 Å β = 90,0130 (10)°
	c = 14,9094 Å
Volumen	4792,8(3) $Å^3$
Z	8
Densidad (calculada)	1,185 Mg/m^3
Coeficiente de absorción	0,078 mm^{-1}
F(000)	1856
Dimensiones del cristal	0,46 x 0,27x 0,15 mm^3
Intervalo de θ para la toma de datos	1,32 a 26,37 °
Intervalo de los índices de Miller	$-26 \leq h \leq 20$, $-19 \leq k \leq 19$, $-18 \leq l \leq 18$
Reflexiones medidas	481494
Reflexiones independientes	9743 [R(int) = 0,0410]
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de F^2
Datos / restricciones / parámetros	9743 / 60 / 631
Calidad del ajuste de F^2	1,015
Índices de acuerdo R finales [I > 2σ(I)]	R_1 = 0,0447, wR_2 = 0,0971
Índices R (todos los datos)	R_1 = 0,0634, wR_2 = 0,1065
Densidad electrónica residual máx. y mín.	0,281 y -0,243 $eÅ^3$

Los grupos NH presentes en el ligando establecen interacciones de enlace de hidrógeno intramoleculares. Estas interacciones se recogen en la Tabla 5.1.4.

Tabla 5.1.4. Posibles interacciones de enlace de hidrógeno para **L⁶**

D-H	A	d(D-H)	d(H···A)/Å	d(D···A)/Å	α(DHA)
N1-H1$_N$	N2	0,853	2,391	3,009	129,76
N3'-H3$_N$	N2B	0,985	2,264	3,105	142,70
N3'-H3$_N$	N2A	0,985	2,270	2,973	127,34

En la unidad asimétrica se observa la presencia de dos moléculas de ligando independientes, con conformaciones ligeramente diferentes (Figura 5.1.5).

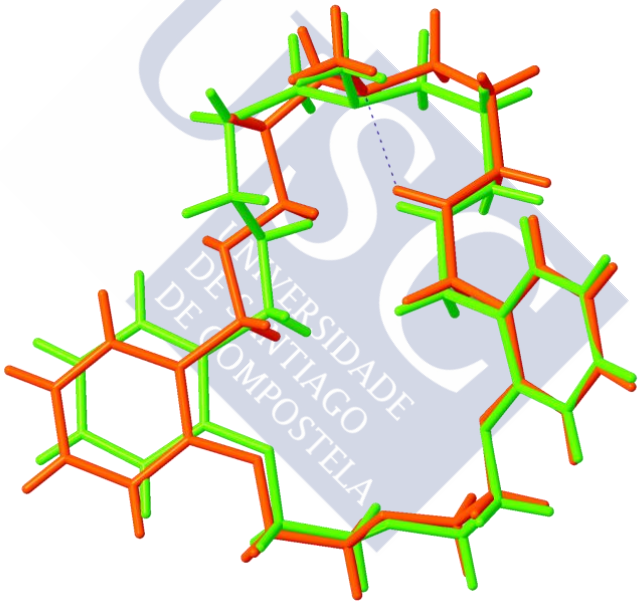


Figura 5.1.5. Superposición de las conformaciones de **L⁶**

El ángulo beta (90,013) es prácticamente 90º y como suele ocurrir en estos casos, la estructura se macla simulando una simetría ortorrómbica, aunque se trata en realidad de una celdilla

unidad monoclínica. La proporción de ambos dominios de la macla es próxima al 50% (~53,5% según el valor del parámetro BASF).

El ligando adopta una conformación casi planar, con los tres átomos de oxígeno y nitrógeno de la molécula describiendo un plano ligeramente distorsionado (rsm = 0,1519).

No se observan interacciones de tipo *π,π-stacking*.

5.2. Síntesis de los complejos

A partir del ligando **L⁶** se llevó a cabo un estudio de su capacidad coordinativa con diferentes iones metálicos, utilizando para ello sales de diferentes metales de transición y post-transición, utilizando contraiones de diferente capacidad coordinativa, nitratos y tetrafluoroboratos.

La síntesis de los complejos se llevó a cabo en acetonitrilo, en una relación molar 1:1 metal:ligando.

Se obtuvieron sólidos de diferentes colores, todos ellos solubles en acetona, CH_3CN y DMSO e insolubles en Et_2O. Además, presentan diferentes solubilidades en otros disolventes orgánicos (Tabla 5.2.1).

Los complejos fueron caracterizados por análisis elemental (C, N, H), espectroscopia IR, espectroscopia de ^{1}H-RMN de los complejos diamagnéticos, espectrometría de masas y conductividad molar.

Tabla 5.2.1. Solubilidad de los complejos de **L⁶** en distintos disolventes

Complejos	Color	$CHCl_3$	CH_2Cl_2	EtOH	MeOH	H_2O
Co**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	violeta	PS	S	PS	PS	I
Co**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	rojo	PS	S	PS	I	I
Ni**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	verde	PS	S	PS	S	I
Ni**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	verde	PS	S	PS	I	I
Cu**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$	verde	PS	S	PS	PS	PS
Cu**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	verde	PS	S	PS	I	I
Zn**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	blanco	PS	PS	PS	S	PS
Zn**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	blanco	PS	PS	PS	I	I
Cd**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot 0{,}5Et_2O$	blanco	PS	S	PS	S	I

Se obtuvieron productos analíticamente puros, concordantes con una estequiometría 1:1 M:L, que pudieron ser formulados como M**L⁶**$(X)_2 \cdot xEt_2O \cdot yH_2O$. Los datos analíticos se recogen en la Tabla 5.2.2.

Tabla 5.2.2. Datos analíticos de los complejos de **L⁶**

Complejos	AE % experimental(teórico)		
	%C	%N	%H
Co**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	50,9(50,9)	10,4(10,2)	7,2(6,9)
Co**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	44,5(45,5)	6,0(6,4)	5,6(5,6)
Ni**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	43,8(44,0)	11,3(10,3)	6,9(6,7)
Ni**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	45,8(45,5)	6,5(6,4)	5,0(5,6)
Cu**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$	44,1(44,9)	10,9(10,5)	6,4(6,5)
Cu**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	44,5(45,2)	6,4(6,3)	5,9(4,6)
Zn**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	50,1(50,4)	10,9(10,1)	7,7(6,9)
Zn**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	44,2(45,0)	6,6(6,3)	5,8(5,6)
Cd**L⁶(**$(NO_3)_2 \cdot 0{,}5Et_2O$	46,2(46,3)	10,8(10,0)	6,1(5,9)

Se determinaron las conductividades molares (Tabla 5.2.3) para los complejos sintetizados de **L⁶**, en acetonitrilo a 25 ºC. Los resultados obtenidos indican, en el caso de los nitrato-complejos, la presencia de grupos nitrato coordinados en disolución, ya que los valores obtenidos se encuentran fuera del rango de electrolitos en este mismo disolvente.[211] En el caso de los tetrafluoroborato-complejos los valores de la conductividad molar son concordantes con los de electrolitos 1:1, excepto en el caso del complejo de Co(II) que se corresponde con el de un electrolito 2:1.

Tabla 5.2.3. Datos de conductividad (CH_3CN) de los complejos de **L⁶**

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
Co**L⁶**$(NO_3)_2\cdot Et_2O$	117	No electrolito
Co**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	263	2:1
Ni**L⁶**$(NO_3)_2\cdot 4H_2O$	110	No electrolito
Ni**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	148	1:1
Cu**L⁶**$(NO_3)_2\cdot 3H_2O$	108	No electrolito
Cu**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	153	1:1
Zn**L⁶**$(NO_3)_2\cdot Et_2O$	85	No electrolito
Zn**L⁶**$\cdot(BF_4)_2$	125	1:1
Cd**L⁶**$(NO_3)_2\cdot 0{,}5Et_2O$	110	No electrolito

Los espectros IR de todos los complejos de **L⁶** sintetizados son similares entre sí. Se realizaron en fluorolube en el caso de los nitrato-complejos y los de los tetrafluoroborato-complejos en pastillas de KBr.

[211] W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, *7*, 81.

En algunos casos fue posible asignar las banda correspondiente a δ(NH), que aparece ligeramente desplazada con respecto al macrociclo libre, lo que sugiere la coordinación del ligando a los átomos metálicos a través de estos grupos. En los tetrafluoroborato-complejos se observa una banda ancha en torno a 3430 cm^{-1}, probablemente debida a la presencia de agua en el KBr utilizado en el proceso de sinterización.

Una vez más, en estos complejos es de gran interés el estudio de las bandas correspondientes a los grupos nitrato y tetrafluoroborato, ya que estas bandas varían en función de que estos iones se encuentren o no coordinados y en el caso de estarlo también varían en función de que actúen como ligandos mono o bidentados.

En los espectros IR de los nitrato-complejos sintetizados se observa la presencia de bandas en torno a 1280 y 1040 cm^{-1}, que sugiere la presencia en estado sólido de grupos nitrato coordinados. En la Tabla 5.2.4 se muestran las bandas correspondientes:

Tabla 5.2.4. Datos de espectroscopia IR de los nitrato-complejos de **L^6**

Complejos	δ(NH)	ν(NO_3^-)
Co**L^6**$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	1601	1278, 1040
Ni_2**L^6**$(NO_3)_4 \cdot 4H_2O$	1601	1279, 1042
Cu_2**L^6**$(NO_3)_4 \cdot 3H_2O$	1601	1279, 1042
Zn**L^6**$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$	1603	1279, 1041
Cd**L^6**$(NO_3)_2 \cdot 0{,}5Et_2O$	1603	1278, 1041

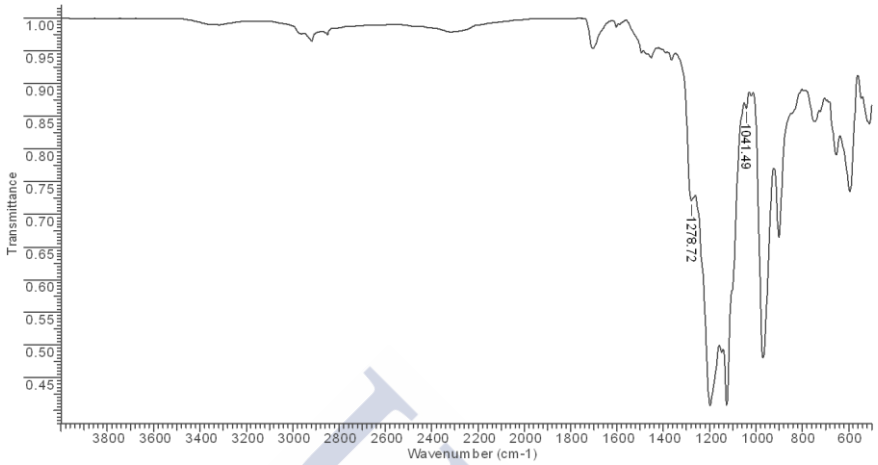


Figura 5.2.2. Espectro IR (fluorolube) de Co**L⁶**$(NO_3)_2 \cdot Et_2O$

En lo que se refiere a las bandas del grupo BF_4^-, el ion libre suele mostrar cuatro modos de vibración activos en IR (ν_1 777, ν_2 360, ν_3 1070 y ν_4 533 cm^{-1}). Para estudiar la coordinación de este ion es especialmente importante la banda ν_3 que corresponde al modo de vibración de tensión asimétrica ν_{as}(B-F), ya que si esta banda se encuentra desdoblada en tres bandas nos indica que el ion BF_4^- actúa como bidentado.[212,213]

En los complejos estudiados se observa que el ion BF_4^- actúa como bidentado, debido al mencionado desdoblamiento de la banda ν_3. Las bandas correspondientes a los demás modos de vibración del ion BF_4^-, en general, son difíciles de identificar debido a su solapamiento con otras señales características del ligando.

[212] A. S. Quist, J. B. Bates, G. E. Boyd, *J. Chem. Phys.*, **1971**, *54*, 124.
[213] O. L. Casagrande, A. E. Mauro, *Polyhedron*, **1997**, *16*, 2193.

Tabla 5.2.5. Datos de espectroscopia IR de los tetrafluoroborato-complejos de **L⁶**

Complejos	$\nu_3(BF_4^-)$	ν_1 y $\nu_4(BF_4^-)$
Co**L⁶**·$(BF_4)_2$	1064, 1085, 1123	763, 533
Ni**L⁶**·$(BF_4)_2$	1063, 1084, 1124	758, 533
Cu**L⁶**·$(BF_4)_2$	1063, 1084, 1123	757, 533
Zn**L⁶**·$(BF_4)_2$	1063, 1084, 1123	757, 533

Como ejemplo, en la Figura 5.2.3 se muestra el espectro IR del Cu**L⁶**$(BF_4)_2$.

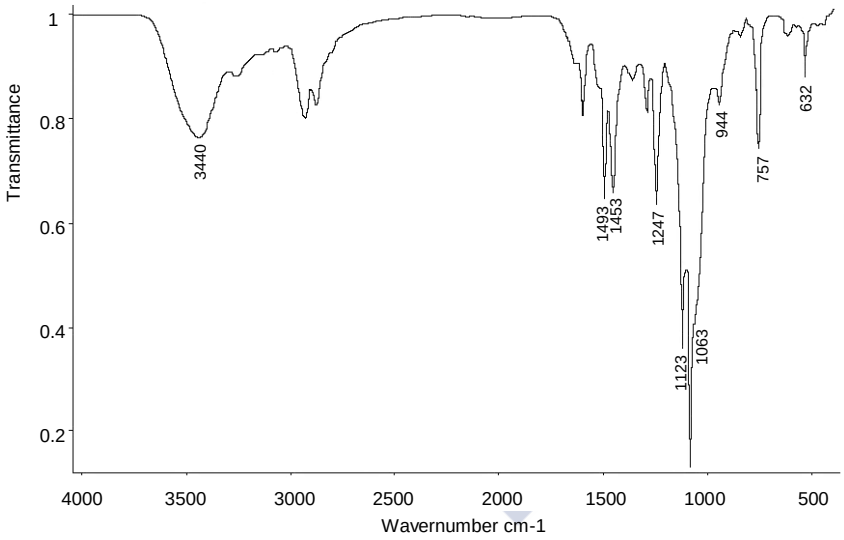


Figura 5.2.3. Espectro IR(KBr) del complejo Cu**L⁶**$(BF_4)_2$

Los espectros de masas de todos los complejos se realizaron utilizando la técnica de Electrospray de ion positivo.

En todos los casos se observa un pico a *m/z* 428 u.m.a, que corresponde al ligando macrocíclico protonado $[\mathbf{L^6}+H]^+$. Desafortunadamente, a pesar de haber utilizado una técnica de

ionización blanda, no fue posible observar ningún pico correspondiente a los complejos.

Se registraron los espectros de ^{1}H-RMN en CD_3CN de los complejos diamagnéticos. Si estos espectros se comparan con el ^{1}H-RMN del ligando libre en el mismo disolvente, se pueden apreciar cambios, tanto en el desplazamiento químico de las señales (generalmente hacia campo más bajo), como en el desdoblamiento de algunas de ellas, aunque es difícil hacer una asignación precisa de las señales. Estos cambios sugieren la coordinación del ligando al centro metálico.

Se muestra a modo de ejemplo, el espectro de Zn**L**^{6}$(NO_3)_2$·Et_2O en la Figura 5.2.4.

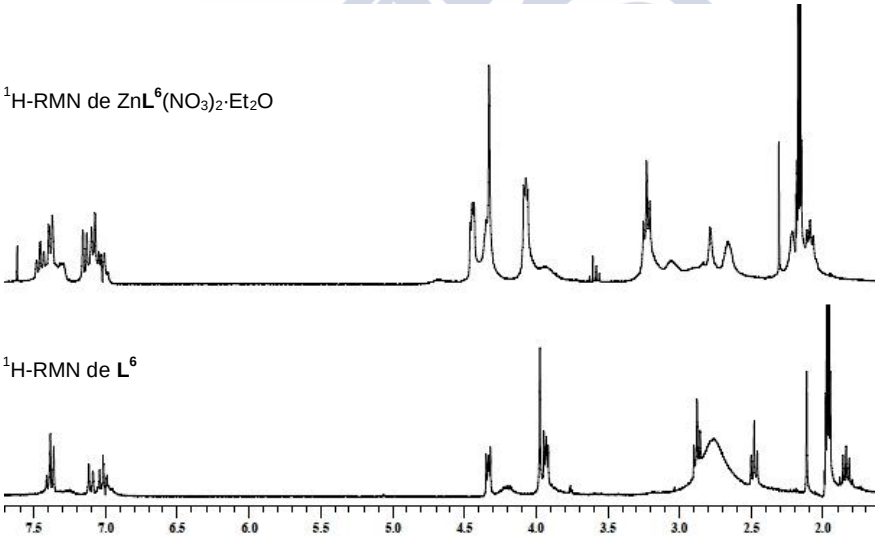


Figura 5.2.4. Comparación de los espectros de ^{1}H-RMN (CD_3CN) del complejo Zn**L**^{6}$(NO_3)_2$·Et_2O y **L**^{6}

5.3. Conclusiones

A partir del precursor dicarbonílico *O¹,O⁷*-bis(2-formilfenil)-1,4,7-trioxaheptano por reacción con la diamina 3,3'-diamino-N-metilpropilamina en metanol y posterior reducción *in situ* con $NaBH_4$, se obtuvo el ligando macrocíclico **L⁶**. La caracterización del macrociclo por diversas técnicas confirmó su integridad, y su estructura fue determinada por difracción de Rayos X.

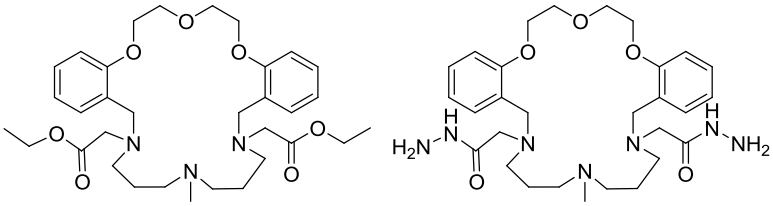
A partir del ligando **L⁶** se llevó a cabo un estudio de su capacidad coordinativa frente a diferentes iones metálicos, utilizando para ello sales de diferentes metales de transición y post-transición. Se obtuvieron complejos analíticamente puros con estequiometria 1:1 metal:ligando.

En los espectros IR de los nitrato-complejos se observan bandas correspondientes a los grupo nitrato coordinados. En los terafluoroborato-complejos, el desdoblamiento de la banda ν_{as}(B-F), sugiere que el anión tetrafluoroborato actúa como bidentado.

Los espectros de ^{1}H-RMN de los complejos diamagnéticos sugieren la coordinación del ligando al centro metálico, ya que se observan tanto variaciones en el desplazamiento químico de algunas señales como desdoblamiento de otras con respecto al ligando libre.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6. LIGANDOS L^7 y L^8



La introducción de los grupos *pendant-arms* acetohidrazida se realizó con el objetivo de incrementar el número de átomos dadores del ligando L^6. Además, con la introducción de estos grupos *pendant-arms*, se consiguió variar la solubilidad del mismo, haciendo que el nuevo ligando, **L^8**, sea soluble en disolución acuosa, lo que es de interés en sus potenciales aplicaciones bioanalíticas.

6.1. Síntesis del ligando L^7

El ligando **L^7**, sustituido con dos grupos éster, se utilizó como precursor en la síntesis de L^8.

Mediante una reacción de alquilación de los grupos amina secundaria presentes en el ligando precursor L^6, utilizando para ello como agente alquilante el derivado halogenado bromoacetato de etilo, CH_3CN como disolvente y Na_2CO_3 como base, se obtuvo un aceite marrón, soluble en acetona, $CHCl_3$, CH_3CN, DMSO, EtOH, MeOH e insoluble en H_2O y Et_2O, que se caracterizó como el ligando **L^7**, con un rendimiento del 48%.

El ligando fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de

masas ESI de ion positivo, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, COSY y HMQC.

Los datos analíticos son concordantes con la formulación $C_{33}H_{49}N_3O_7 \cdot H_2O$.

En el espectro IR del ligando **L⁷** (Figura 6.1.1) la banda más característica, que evidencia la presencia de los grupos éster, es la correspondiente a la vibración de tensión ν(C=O), la cual aparece a 1740 cm^{-1}. También se observa la banda ν(C-O) a 1992 cm^{-1}.

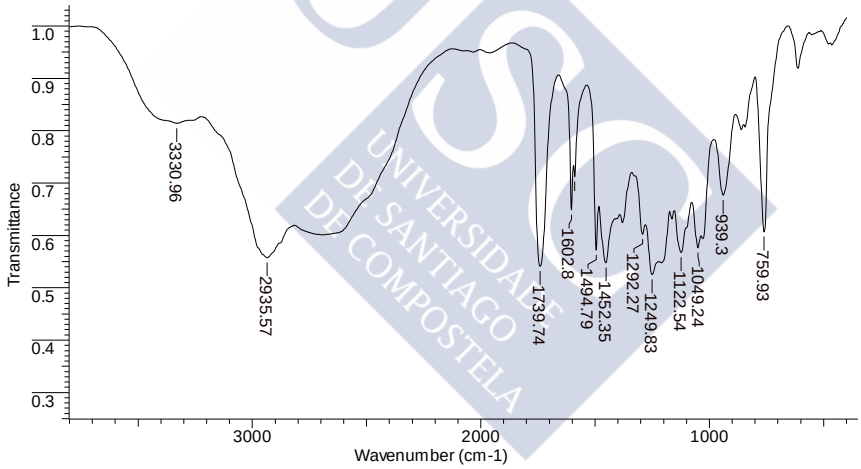


Figura 6.1.1. Espectro IR del ligando **L⁷**

El espectro de masas del ligando (Figura 6.1.2) se realizó mediante la técnica ESI de ion positivo. Este espectro confirma la presencia del ligando, ya que muestra un pico de elevada intensidad con valor de *m/z* de 600 u.m.a, correspondiente al ligando macrociclico protonado [**L⁷**+H]$^{+}$.

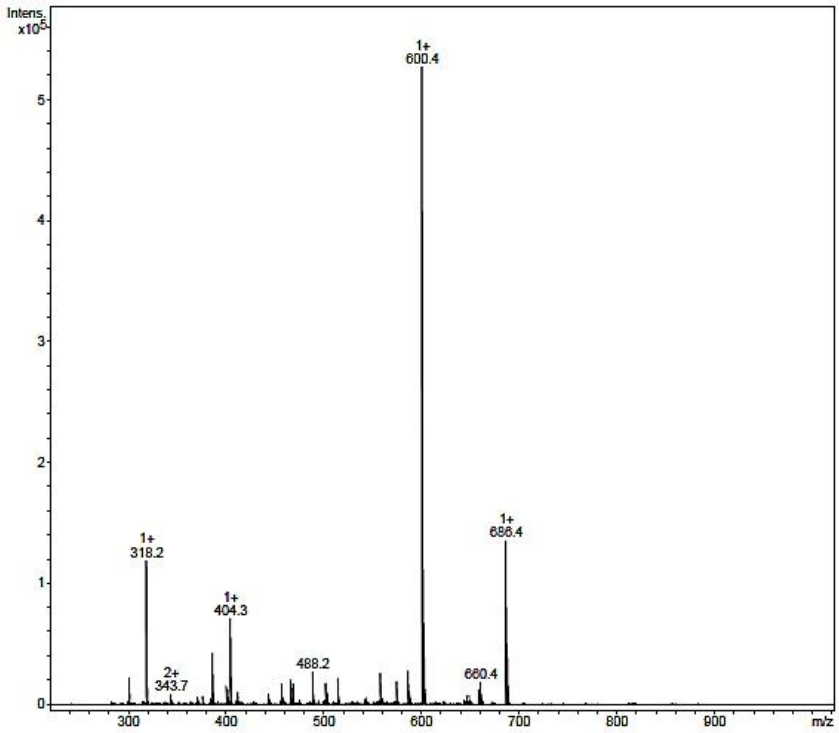


Figura 6.1.2. Espectro de masas ESI del ligando **L[7]**

El espectro de ^{1}H-RMN (Figura 6.1.3) del ligando **L[7]** se realizó en CD_3CN. El desplazamiento químico de las señales, las integrales y la multiplicidad de las mismas confirman la integridad del macrociclo.

El espectro pone de manifiesto la simetría del ligando, los hidrógenos de las dos mitades del ligando son magnéticamente y químicamente equivalentes, ya que en disolución existe un plano de simetría que contiene el oxígeno central de la cadena de poliéter y el nitrógeno terciario del macrociclo.

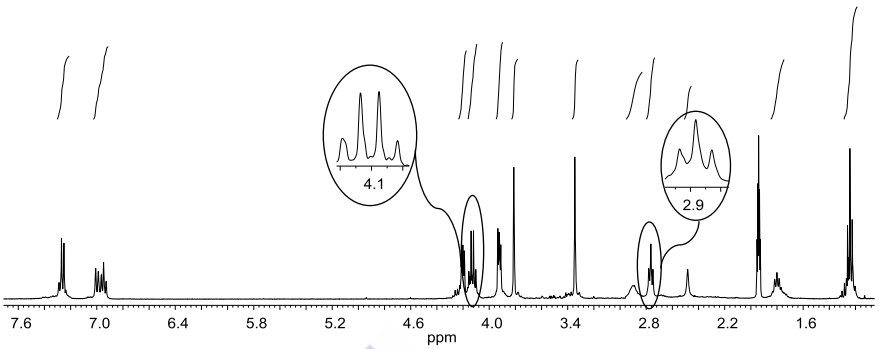
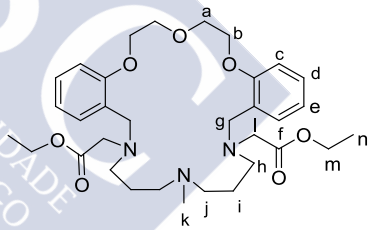


Figura 6.1.3. Espectro ^{1}H-RMN (250 MHz) del ligando **L[7]** en CD_3CN

Tabla 6.1.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de **L[7]**

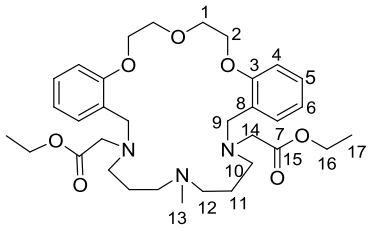
^{1}H-RMN (CD_3CN)			
δ (ppm)	multiplicidad	nº H	asig.
1,24	t	6	H_n
1,75-1,85	m	4	H_i
2,48	s	3	H_k
2,76	t	4	H_h
2,83-2,95	m	4	H_j
3,35	s	4	H_l
3,81	s	4	H_g
3,90-3,94	m	4	H_a
4,13	c	4	H_m
4,17-4,23	m	4	H_b
6,91-7,30	m	8	H_{Ar}



El espectro de ^{13}C-RMN del ligando **L[7]** fue realizado en $CDCl_3$, presenta dieciocho señales para los átomos de carbono del ligando, lo que corrobora la existencia de un plano de simetría en el ligando en disolución.

Tabla 6.1.2. Asignación del espectro de ^{13}C-RMN de **L^7**

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)	
δ (ppm)	asig.
14,2	C_{17}
24,3	C_{11}
51,4	C_{13}
52,6	$C_{10,12}$
54,5	C_9
55,3	C_{14}
60,4	C_{16}
67,7	C_2
69,8	C_1
111,9-157,3	C_{Ar}
171,7	C_{15}



6.2. Síntesis del ligando L^8

El tratamiento del ligando precursor **L^7** con hidrazina hidratada en etanol absoluto permitió obtener un sólido de color beige, estable al aire, soluble en H_2O, que se caracterizó como el ligando macrocíclico **L^8**, con un rendimiento del 71 %.

El ligando fue caracterizado por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas ESI de ion positivo, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, COSY y HMQC

Los datos analíticos son concordantes con la formulación $C_{29}H_{45}N_7O_5 \cdot 1{,}5H_2O$.

En el espectro IR del ligando **L^8** (Figura 6.2.1) se observan dos bandas a 3252 y 833 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones

de tensión y distorsión fuera del plano de los grupos hidrazina. También se observa otra banda a 1674 cm^{-1} asociada a la vibración de tensión ν(C=O) del grupo carbonilo.

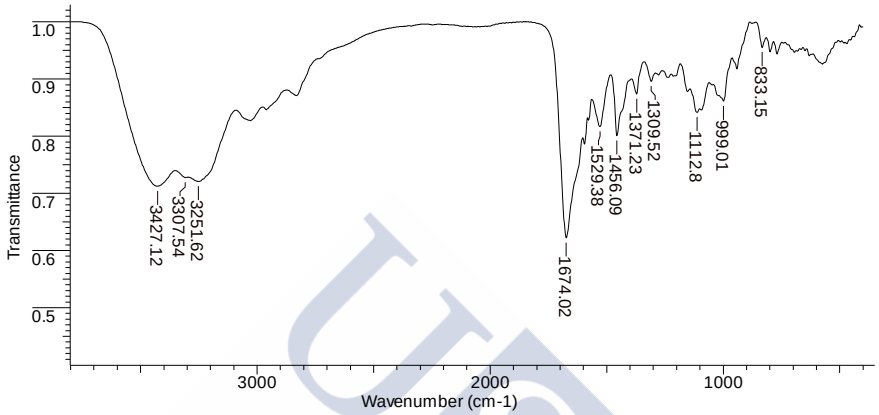


Figura 6.2.1. Espectro IR (KBr) del ligando **L^8**

El espectro de masas ESI^+ (Figura 6.2.2) confirma la modificación de los grupos *pendant-arms* en el esqueleto del ligando, ya que muestra un pico con valor de *m/z* a 572 u.m.a correspondiente al ligando macrocíclico protonado $[\mathbf{L^8}+H]^+$.

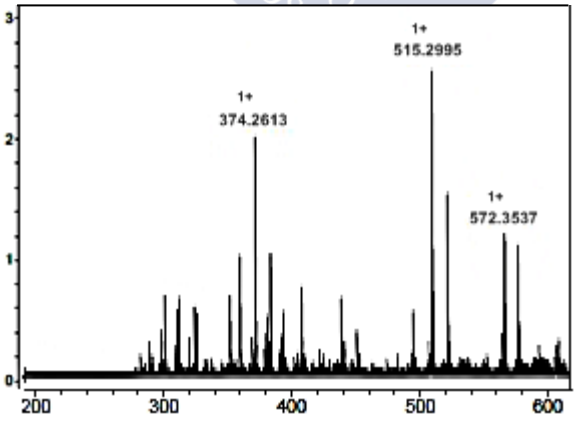


Figura 6.2.2. Espectro de masas ESI^+ de **L^8**

El espectro de ^{1}H-RMN del ligando **L^8** (Figura 6.2.3) se realizó en D_2O. El espectro muestra que las dos mitades del macrociclo son magnéticamente equivalentes, como cabe esperar para este tipo de ligandos. Para la asignación de las señales se registraron los espectros COSY y HMQC.

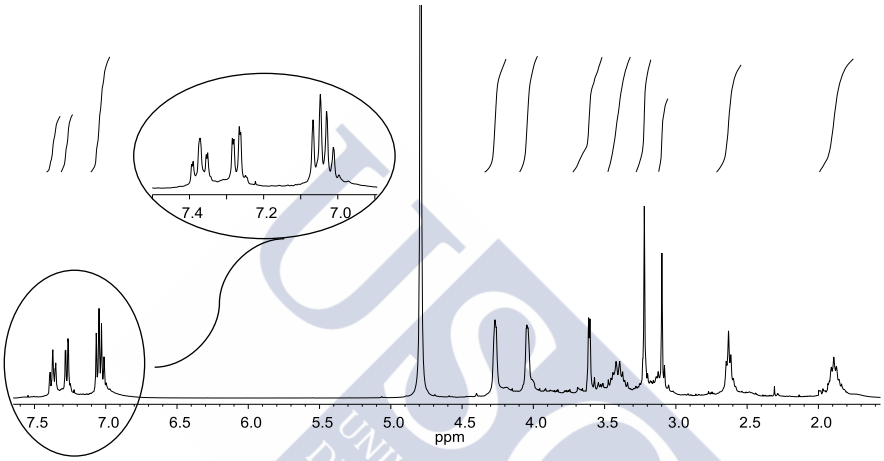
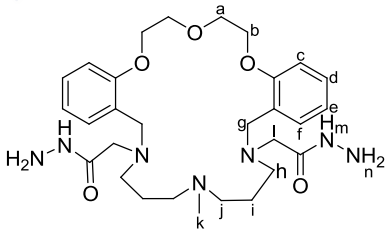


Figura 6.2.3. Espectro ^{1}H-RMN (250 MHz) del ligando **L^8** en D_2O

Tabla 6.2.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de **L^8**

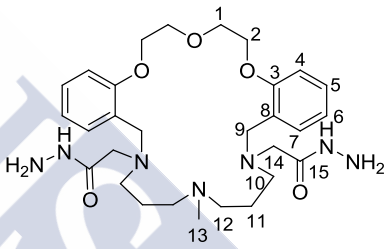
^{1}H-RMN (D_2O)			
δ (ppm)	multipl.	nº H	asig.
1,77-1,99	m	4	H_i
2,63	t	4	H_j
3,10	s	3	H_k
3,18-3,28	m	4	H_l
3,32-3,48	m	4	H_h
3,61	s	4	H_g
3,98-4,10	m	4	H_b
4,19-4,34	m	4	H_a
6,97-7,10	m	4	H_c, H_e
7,27	d	2	H_f
7,37	t	2	H_d



El espectro de ^{13}C-RMN del ligando **L^{8}** se realizó en D_2O, presenta 15 señales para los átomos de carbono del ligando, lo que corrobora que las dos mitades del macrociclo son equivalentes, y la existencia de un plano de simetría en disolución.

Tabla 6.2.2. Asignación del espectro de ^{13}C-RMN de **L^{8}**

^{13}C-RMN (D_2O)	
δ (ppm)	asig.
20,2	C_{11}
49,6	C_{13}
51,1	C_{10}
54,2	C_9
56,5	C_{12}
61,3	C_{14}
67,6	C_1
69,5	C_2
112,4-156,9	C_{Ar}
172,4	C_{15}



6.3. Síntesis de los complejos de L^{8}

A partir del ligando **L^{8}** se llevó a cabo un estudio de su capacidad de coordinación hacia determinados iones metálicos, utilizando para ello sales de iones de diferentes metales de transición y post-transición.

La síntesis de los complejos se llevó a cabo en acetonitrilo, utilizando una relación molar 1:1 metal:ligando.

Se obtuvieron sólidos de diferentes colores, todos ellos solubles en acetona, acetonitrilo y DMSO e insolubles en Et_2O y agua, además presentan distintas solubilidades (Tabla 6.3.1) en otros disolventes orgánicos.

Tabla 6.3.1. Solubilidad de los complejos de **L[8]** en distintos disolventes orgánicos

Complejos	Color	$CHCl_3$	CH_2Cl_2	EtOH	MeOH	H_2O
Co**L**[8]$(NO_3)_2{\cdot}9H_2O$	rosa	I	I	I	PS	PS
Co**L**[8]$(ClO_4)_2{\cdot}8H_2O$	rosa	I	I	PS	PS	PS
Ni**L**[8]$(NO_3)_2{\cdot}H_2O$	verde	I	I	I	PS	PS
Ni**L**[8]$(ClO_4)_2{\cdot}8H_2O$	verde	I	I	PS	PS	PS
Cu**L**[8]$(NO_3)_2{\cdot}5H_2O$	verde	I	I	I	PS	PS
Cu**L**[8]$(ClO_4)_2{\cdot}9H_2O$	verde	I	I	I	PS	PS
Zn**L**[8]$(NO_3)_2{\cdot}7H_2O$	beige	I	I	I	PS	PS
Zn**L**[8]$(ClO_4)_2{\cdot}3H_2O$	blanco	I	I	I	PS	PS
Cd**L**[8]$(NO_3)_2{\cdot}6H_2O$	blanco	I	I	I	PS	PS
Cd**L**[8]$(ClO_4)_2{\cdot}6H_2O$	blanco	I	I	I	PS	PS

Todos los complejos fueron caracterizados de forma adecuada por análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas, y medidas de conductividad.

Se obtuvieron productos analíticamente puros, concordantes con una relación 1:1 metal:ligando, y que pueden formularse como M**L**[8]$(X)_2{\cdot}nH_2O$ (X= NO_3^-, ClO_4^-). Los datos analíticos se recogen en la Tabla 6.3.2.

Tabla 6.3.2. Datos analíticos de los complejos de **L⁸**

Complejos	AE % experimental(teórico)		
	%C	%N	%H
Co**L⁸**$(NO_3)_2 \cdot 9H_2O$	37,5(38,0)	13,4(13,8)	6,6(6,9)
Co**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 8H_2O$	35,6(35,8)	10,2(10,1)	6,1(6,3)
Ni**L⁸**$(NO_3)_2 \cdot H_2O$	44,9(45,1)	16,3(16,3)	5,9(6,1)
Ni**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 8H_2O$	35,7(35,8)	10,2(10,1)	6,3(6,3)
Cu**L⁸**$(NO_3)_2 \cdot 5H_2O$	40,8(41,0)	15,0(14,8)	6,1(6,5)
Cu**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 9H_2O$	34,6(35,0)	10,1(9,8)	6,3(6,4)
Zn**L⁸**$(NO_3)_2 \cdot 7H_2O$	39,0(39,3)	14,1(14,2)	6,5(6,7)
Zn**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$	39,1(39,1)	10,8(11,0)	5,6(5,8)
Cd**L⁸(**$(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	37,9(38,0)	13,8(13,8)	6,5(6,3)
Cd**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	35,1(35,1)	9,7(9,9)	5,4(5,8)

Se determinaron las conductividades molares (Tabla 6.3.3) para los complejos sintetizados de **L⁸**, en acetonitrilo a 25 ºC. Los resultados obtenidos indican la presencia de grupos nitrato y perclorato iónicos en disolución, ya que los valores obtenidos se encuentran dentro del rango de electrolitos 1:1 en este mismo disolvente.[214]

[214] W. J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, *7*, 81.

Tabla 6.3.3. Datos de conductividad (CH_3CN) de los complejos de **L[8]**

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
Co**L**[8]$(NO_3)_2\cdot 9H_2O$	124	1:1
Co**L**[8]$(ClO_4)_2\cdot 8H_2O$	128	1:1
Ni**L**[8]$(NO_3)_2\cdot H_2O$	122	1:1
Ni**L**[8]$(ClO_4)_2\cdot 8H_2O$	123	1:1
Cu**L**[8]$(NO_3)_2\cdot 5H_2O$	135	1:1
Cu**L**[8]$(ClO_4)_2\cdot 9H_2O$	137	1:1
Zn**L**[8]$(NO_3)_2\cdot 7H_2O$	131	1:1
Zn**L**[8]$(ClO_4)_2\cdot 3H_2O$	129	1:1
Cd**L**[8]**(**$NO_3)_2\cdot 6H_2O$	131	1:1
Cd**L**[8]$(ClO_4)_2\cdot 6H_2O$	124	1:1

Los espectros IR (KBr) de todos los complejos de **L[8]** sintetizados son similares entre sí.

En todos los espectros, la banda asociada al modo de vibración de tensión ν(C=O) aparece desplazada con respecto a la del ligando libre, lo que puede ser indicativo de la interacción entre los iones metálicos y los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo.

Una vez más, en estos complejos es de gran interés el estudio de las bandas correspondientes a los grupos nitrato y perclorato, ya que estas bandas varían en función de que éstos se encuentren o no coordinados y en el caso de estarlo también varían en función de que actúen como ligandos mono o bidentados.

En todos los perclorato-complejos se observa un desdoblamiento de la banda intensa en torno a 1100 cm^{-1}, asociada a la presencia de grupos perclorato iónicos, lo cual podría indicar la presencia de perclorato coordinado, o bien la interacción por enlace de hidrógeno de estos iones con los grupos hidrazina presentes en el ligando o con moléculas de agua.[215]

Tabla 6.3.4. Datos de espectroscopia IR de los perclorato-complejos de **L⁸**

Complejos	ν(NH)	ν(CO)	ν(ClO_4^-)
Co**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 8H_2O$	3237	1665	1119, 1109, 1090, 628
Ni**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 8H_2O$	3236	1664	1119, 1114, 1089, 632
Cu**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 9H_2O$	3221	1666	1121, 1109, 636, 629
Zn**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$	3245	1670	1108, 1091,626
Cd**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	3273	1682	1121, 1109, 636, 627

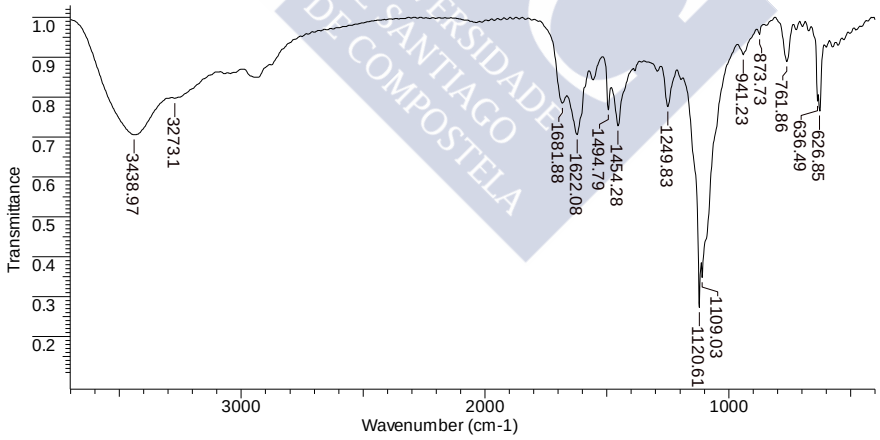


Figura 6.3.1. Espectro IR (KBr) del complejo Cd**L⁸**$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$

[215] M. F. Rosenthal, *J. Chem. Educ.*, **1973**, *50*, 331.

En los nitrato-complejos sintetizados, sus espectros IR no muestran evidencias de la presencia de grupos nitrato coordinados al ion central, ya que en todos ellos de observa una banda muy intensa a 1384 cm^{-1}, lo que pone de manifiesto la presencia en estado sólido de grupos nitrato iónicos. En la Tabla 6.3.5 se muestran las bandas correspondientes a los nitrato-complejos de **L[8]**.

Tabla 6.3.5. Datos de espectroscopia IR de los nitrato-complejos de **L[8]**

Complejos	ν(NH)	ν(CO)	$\nu(NO_3^-)$
Co**L[8]**$(NO_3)_2 \cdot 9H_2O$	3279	1651	1385
Ni**L[8]**$(NO_3)_2 \cdot H_2O$	3274	1654	1385
Cu**L[8]**$(NO_3)_2 \cdot 5H_2O$	3267	1669	1385
Zn**L[8]**$(NO_3)_2 \cdot 7H_2O$	-	1659	1385
Cd**L[8]**$(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	-	1707	1385

En algunos casos fue posible asignar las bandas correspondientes a ν(NH) y δ(NH), que aparecen ligeramente desplazadas con respecto al macrociclo libre, lo que sugiere la implicación de los grupos *pendant-arms* en la coordinación del ligando a los átomos metálicos. También se puede observar en todos ellos la banda ν(OH) correspondiente a las moléculas de agua.

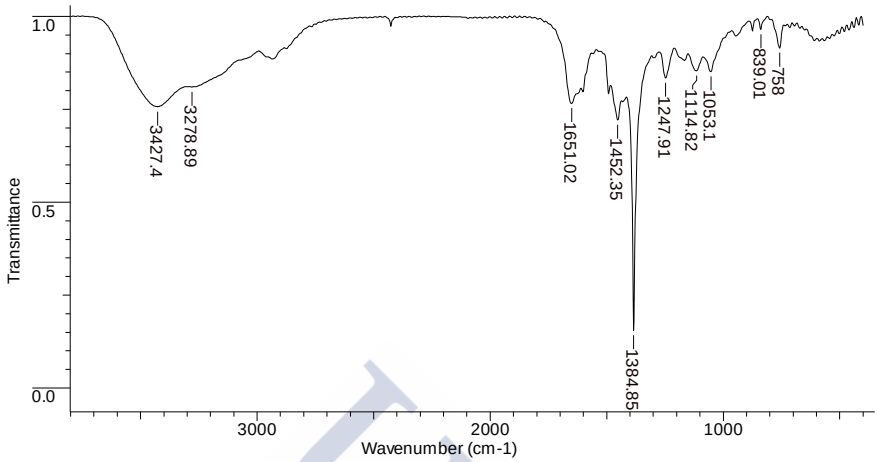


Figura 6.3.2. Espectro IR (KBr) del complejo Co**L**^{8}$(NO_3)_2 \cdot 9H_2O$

Los espectros de masas de todos los complejos se realizaron mediante la técnica ESI-TOF.

Tabla 6.3.6. Datos de espectrometría de masas de los complejos de **L**^{8}

Complejos	*m/z*	Asignación
Co**L**^{8}$(NO_3)_2 \cdot 9H_2O$	572, 692	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$, $[Co\mathbf{L}^{8}(NO_3)]^+$
Co**L**^{8}$(ClO_4)_2 \cdot 8H_2O$	572	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$
Ni**L**^{8}$(NO_3)_2 \cdot H_2O$	572	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$
Ni**L**^{8}$(ClO_4)_2 \cdot 8H_2O$	572	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$
Cu**L**^{8}$(NO_3)_2 \cdot 5H_2O$	572	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$
Cu**L**^{8}$(ClO_4)_2 \cdot 9H_2O$	572, 635	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$, $[Cu\mathbf{L}^{8}]^+$
Zn**L**^{8}$(NO_3)_2 \cdot 7H_2O$	572	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$
Zn**L**^{8}$(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$	572	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$
Cd**L**^{8}$(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	572	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$
Cd**L**^{8}$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	572	$[\mathbf{L}^{8}+H]^+$

En todos ellos se observa el pico a *m/z* 572 correspondiente al macrociclo protonado [$\mathbf{L^8}$+H]$^+$. Asimismo, en los espectros del perclorato-complejo de Cu(II) y del nitrato-complejo de Co(II), pueden observarse fragmentos del tipo [Cu$\mathbf{L^8}$(ClO_4)]$^+$ y [Co$\mathbf{L^8}$(NO_3)]$^+$, que proporcionan evidencias importantes para confirmar la formación de los complejos.

6.4. Conclusiones

Por reacción del ligando L^6 con bromoacetato de etilo, se consiguió un producto intermedio éster, $\mathbf{L^7}$, que por reacción con hidrazina hidratada en etanol permitió obtener el macrociclo $\mathbf{L^8}$, que resultó ser soluble en agua.

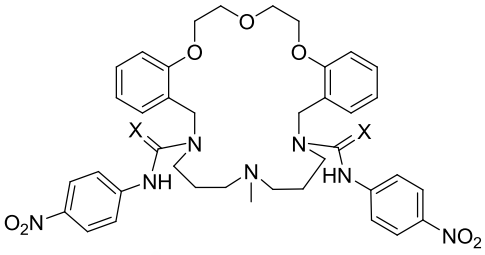
Por reacción entre $\mathbf{L^8}$ y las correspondientes sales de metales de transición y post-transición, se obtuvieron los complejos de este ligando con una estequiometría 1:1 metal:ligando, que se caracterizaron por diversas técnicas.

En los espectros IR de los complejos las bandas de vibración ν(C=O) aparecen desplazadas con respecto al ligando libre lo que sugiere la coordinación de los átomos metálicos. En los espectros de los nitrato-complejos la presencia de una banda intensa a 1384 cm^{-1}, pone de manifiesto la presencia en estado sólido de grupos nitrato iónicos. En los perclorato-complejos, se observa un desdoblamiento de la banda en torno a 1100 cm^{-1}, que podría indicar la presencia de perclorato coordinado.

Los espectros de masas del nitrato-complejo de Co(II) y el perclorato-complejo de Cu(II) evidencian la formación de los complejos metálicos, al observarse fragmentos del tipo $[M\mathbf{L}^8(X)]^+$.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7. LIGANDOS L^9 y L^{10}



X = O **L^9**

X = S **L^{10}**

Los ligandos oxaazamacrocíclicos **L^9** y **L^{10}**, funcionalizados con dos grupos nitrofenilurea y nitrofeniltiourea, respectivamente, son receptores adecuados para su uso como ligandos ditópicos, ya que presentan centros de reconocimiento adecuados para cationes y aniones. La influencia que presenta el tipo de átomos dadores de los grupos *pendant-arms* en la determinación colorimétrica de aniones se evaluó comparando los resultados obtenidos entre **L^9** y **L^{10}**.

7.1. Síntesis del ligando L^9

Mediante la reacción entre el ligando precursor L^6 y 4-nitrofenilisocianato, utilizando CH_2Cl_2 seco como disolvente, se obtuvo un sólido pulverulento de color amarillo, estable al aire, soluble en acetona, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, CH_3CN, DMSO, parcialmente soluble en EtOH, MeOH e insoluble en H_2O y Et_2O, que se caracterizó como el ligando **L^9**, con un rendimiento del 78%.

El ligando fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas ESI de ion positivo, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, DEPT-135, COSY y HMQC.

Los datos analíticos son concordantes con la formulación $C_{39}H_{45}N_7O_9 \cdot 1{,}5H_2O$.

El espectro IR del ligando **L[9]** (Figura 7.1.1) presenta una banda ancha a 3387 cm^{-1},[216] asignable a moléculas de agua, y que dificulta el análisis de las bandas ν(N-H) de los grupos nitrofenilurea.

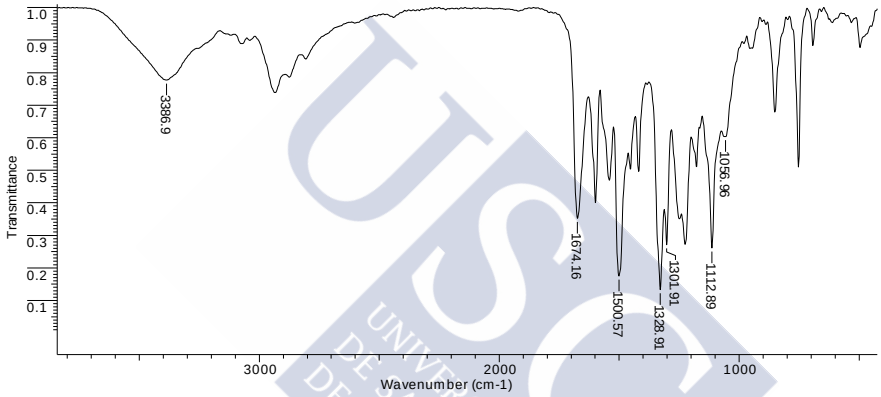


Figura 7.1.1. Espectro IR (KBr) del ligando **L[9]**

El espectro presenta una banda intensa a 1674 cm^{-1}, inexistente en el ligando precursor L^6, que se puede asignar a la vibración de tensión ν(C=O), también se observan la aparición de las bandas debidas a la incorporación de los grupos *pendant-arms*, de tal forma que aparece una banda a 1501 cm^{-1} correspondiente a $\nu(NO_2)_{as}$ y dos bandas a 1329 y 1302 cm^{-1} asociadas a $\nu(NO_2)_{sim}$, características de los nitrocompuestos

[216] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectraa of Inorganic and Coordination Compounds*, Ed. John Wiley and Sons, New York, 5ª Ed. **1997**.

aromáticos.[217] La presencia de estas bandas, debidas a la incorporación de los grupos *pendant-arms* nitrofenilisocianato, confirman la efectividad de la alquilación.

El espectro de masas del ligando **L[9]** fue realizado con la técnica ESI-TOF (Figura 7.1.2).

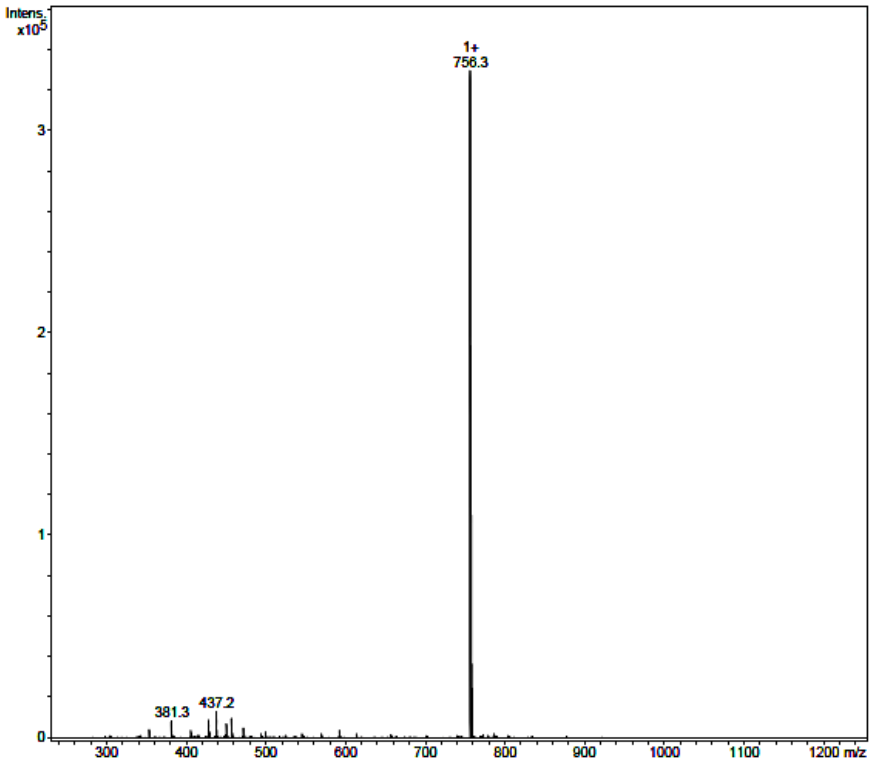


Figura 7.1.2. Espectro de masas ESI del ligando **L[9]**

[217] E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, Ed. Masson, Barcelona, **2005**.

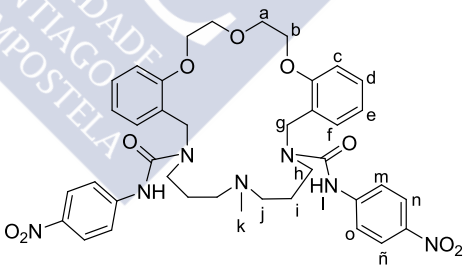
El espectro de masas confirma la integridad del macrociclo y la presencia de los grupos *pendant-arms* nitrofenilisocianato, ya que muestra un pico de elevada intensidad a *m/z* 756 correspondiente al ligando macrocíclico protonado $[\mathbf{L^9}+H]^+$.

El espectro de ^{1}H-RMN (Figura 7.1.3.) del ligando **L⁹** se realizó utilizando $CDCl_3$ como disolvente, y éste confirma la integridad del ligando y su estabilidad en disolución.

El espectro muestra que los protones de las dos mitades del macrociclo son químicamente equivalentes, como es de esperar para este tipo de ligandos.

Tabla 7.1.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de **L⁹**

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)			
δ (ppm)	mult.	nº H	asig.
1,40-1,55	m	4	H_i
2,20	s	3	H_k
2,26	t	4	H_j
3,36	t	4	H_h
3,70-3,77	m	4	H_a
3,99-4,06	m	4	H_b
4,48	s	4	H_g
6,66	d	2	H_c
6,91	t	2	H_e
7,17	t	2	H_d
7,21	d	2	H_f
7,43	d	4	H_m H_o
8,08	d	4	H_n $H_{ñ}$



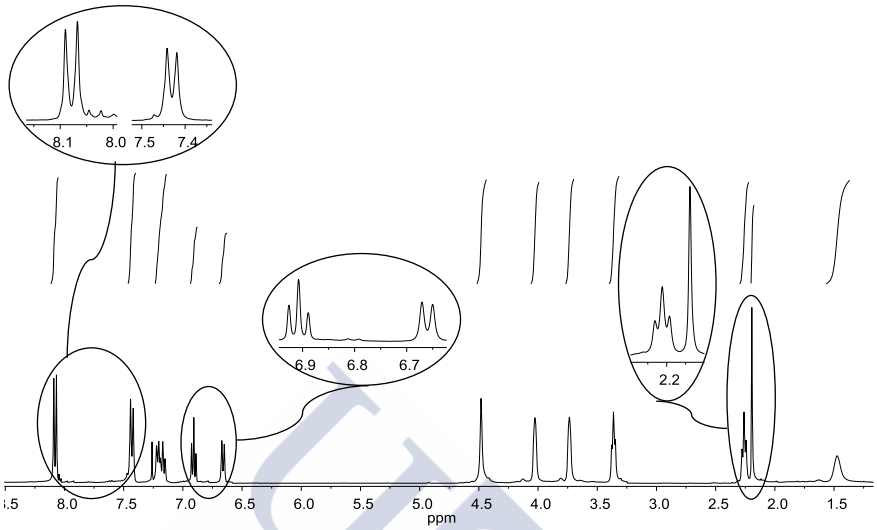
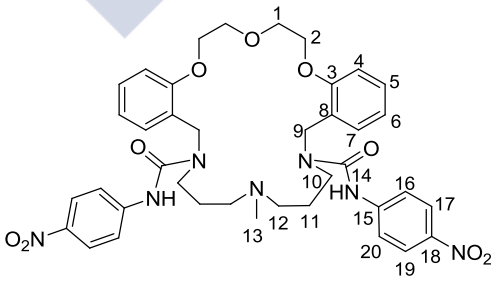


Figura 7.1.3. Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz) del ligando **L⁹**

El espectro de ^{13}C-RMN se registró en $CDCl_3$ y confirma que las dos mitades del ligando son equivalentes, como es usual en este tipo de ligandos

Tabla 7.1.2. Asignación del espectro de ^{13}C-RMN de **L⁹**

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)	
δ (ppm)	asig.
23,6	C_{11}
41,4	C_{13}
45,4	C_{10}
47,7	C_9
51,9	C_{12}
67,6	C_1
69,9	C_2
111,8-155,8	C_{Ar}
156,6	C_{14}



7.2. Síntesis de los complejos de L^9

A partir del ligando **L^9** se llevó a cabo un estudio de su capacidad coordinativa hacia determinados iones metálicos, utilizando para ello sales de iones de metales de transición y post-transición. La síntesis de los complejos metálicos se llevó a cabo en acetonitrilo, en una relación molar 1:1 metal:ligando.

Se obtuvieron sólidos de diferentes colores, todos ellos solubles en acetona, acetonitrilo y DMSO e insolubles en Et_2O y agua, además presentan distintas solubilidades (Tabla 7.2.1) en otros disolventes orgánicos.

Tabla 7.2.1. Solubilidad de los complejos de **L^9** en distintos disolventes orgánicos

Complejos	Color	$CHCl_3$	CH_2Cl_2	EtOH	MeOH
Co**L^9**$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	verde	PS	PS	S	S
Co**L^9**$(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$	verde	PS	PS	PS	PS
Ni**L^9**$(NO_3)_2 \cdot 8H_2O$	verde	S	S	PS	S
Ni**L^9**$(ClO_4)_2 \cdot 3Et_2O \cdot 9H_2O$	verde	S	S	PS	PS
Cu**L^9**$(NO_3)_2 \cdot 3CH_3CN \cdot 2H_2O$	naranja	S	S	I	I
Cu**L^9**$(ClO_4)_2 \cdot 4Et_2O \cdot 4CH_3CN$	marrón	S	S	PS	S
Zn**L^9**$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	amarillo	S	S	S	I
Zn**L^9**$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	amarillo	S	S	PS	I
Cd**L^9**$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	amarillo	S	S	PS	I
Cd**L^9**$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	amarillo	S	S	I	S

Todos los complejos fueron caracterizados de forma adecuada por análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas y conductividad molar.

Los datos de análisis elemental de los complejos sintetizados, recogidos en la Tabla 7.2.2, son concordantes con una relación M:L 1:1.

Tabla 7.2.2. Datos analíticos de los complejos de **L[9]**

Complejos	AE % experimental(teórico)		
	%C	%N	%H
Co**L**^{9}$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	42,2(41,9)	11,2(11,3)	5,9(5,9)
Co**L**^{9}$(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$	44,0(43,9)	9,2(9,2)	4,4(4,8)
Ni**L**^{9}$(NO_3)_2 \cdot 8H_2O$	43,0(43,3)	11,3(11,6)	5,3(5,7)
Ni**L**^{9}$(ClO_4)_2 \cdot 3Et_2O \cdot 9H_2O$	44,0(43,8)	6,9(7,0)	6,5(6,7)
Cu**L**^{9}$(NO_3)_2 \cdot 3CH_3CN \cdot 2H_2O$	45,7(45,9)	11,5(11,9)	4,9(5,0)
Cu**L**^{9}$(ClO_4)_2 \cdot 4Et_2O \cdot 4CH_3CN$	54,1(53,9)	13,0(13,0)	7,2(7,0)
Zn**L**^{9}$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	41,3(41,6)	11,3(11,2)	6,0(5,8)
Zn**L**^{9}$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	41,6(41,5)	8,5(8,7)	5,4(5,1)
Cd**L**^{9}$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	39,5(39,9)	10,8(10,8)	5,7(5,6)
Cd**L**^{9}$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	39,5(39,8)	8,6(8,3)	4,8(4,9)

Se determinaron las conductividades molares de los complejos sintetizados utilizando como disolvente CH_3CN a 25 ºC (Tabla 7.2.3). Tanto para los complejos que tienen como contraion grupos NO_3^- como para los que tienen ClO_4^-, los resultados obtenidos indican la presencia de algún grupo iónico, ya que los valores de conductividad se encuentran dentro del rango de electrolitos 1:1, en este mismo disolvente.[218]

[218] W.J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, **1971**, *7*, 81.

Tabla 7.2.3. Datos de conductividad molar (CH_3CN) de los complejos de $\mathbf{L^9}$

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
$Co\mathbf{L^9}(NO_3)_2\cdot 10H_2O$	145	1:1
$Co\mathbf{L^9}(ClO_4)_2\cdot 3H_2O$	143	1:1
$Ni\mathbf{L^9}(NO_3)_2\cdot 8H_2O$	144	1:1
$Ni\mathbf{L^9}(ClO_4)_2\cdot 3Et_2O\cdot 9H_2O$	133	1:1
$Cu\mathbf{L^9}(NO_3)_2\cdot 3CH_3CN\cdot 2H_2O$	149	1:1
$Cu\mathbf{L^9}(ClO_4)_2\cdot 4Et_2O\cdot 4CH_3CN$	148	1:1
$Zn\mathbf{L^9}(NO_3)_2\cdot 10H_2O$	145	1:1
$Zn\mathbf{L^9}(ClO_4)_2\cdot 6H_2O$	145	1:1
$Cd\mathbf{L^9}(NO_3)_2\cdot 10H_2O$	147	1:1
$Cd\mathbf{L^9}(ClO_4)_2\cdot 6H_2O$	142	1:1

Los espectros IR de todos los complejos fueron realizados en pastillas de KBr y son similares entre sí.

La banda asociada al modo de vibración ν(C=O) aparece desplazada hacia números de onda menores con respecto al ligando libre, lo que sugiere la interacción entre los iones metálicos y el oxígeno de los grupos carbonilo.

Las bandas correspondientes a los grupos nitro no experimentan un desplazamiento significativo con respecto a las mismas bandas en el ligando libre, proporcionando una evidencia de que éstos no interaccionan con el centro metálico.

En lo que se refiere a las bandas del grupo NO_3^-, su estudio es de gran interés, aunque resulta difícil asignar el tipo de enlace

que presenta (monodentado o bidentado) con el metal. Los espectros IR de los nitrato-complejos no muestran evidencias de la presencia de grupos nitrato coordinados al ion central, ya que en todos ellos se observa una banda intensa a 1385 cm^{-1}, que pone de manifiesto en estado sólido la presencia de grupos nitrato iónicos. Asimismo, como ya se ha mencionado anteriormente, la presencia de esta banda también puede ser debido al desplazamiento de los iones nitrato de la esfera de coordinación del metal por el ion bromuro procedente del KBr utilizado en el proceso de sinterización.

Tabla 7.2.4. Datos de espectroscopia IR (KBr) de los nitrato-complejos de **L[9]**

Complejos	ν(C=O)	$\nu(NO_2)_{as}$	$\nu(NO_2)_{sim}$	$\nu(NO_3^-)$
Co**L[9]**$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	1666	1495	1302, 1329	1385
Ni**L[9]**$(NO_3)_2 \cdot 8H_2O$	1667	1497	1303, 1329	1384
Cu**L[9]**$(NO_3)_2 \cdot 3CH_3CN \cdot 2H_2O$	1668	1501	1306, 1329	1383
Zn**L[9]**$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	1668	-	1331	1385
Cd**L[9]**$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	1668	1495	1302, 1329	1385

En la Figura 7.2.1. se presenta a modo de ejemplo el espectro IR del complejo Co**L[9]**$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$.

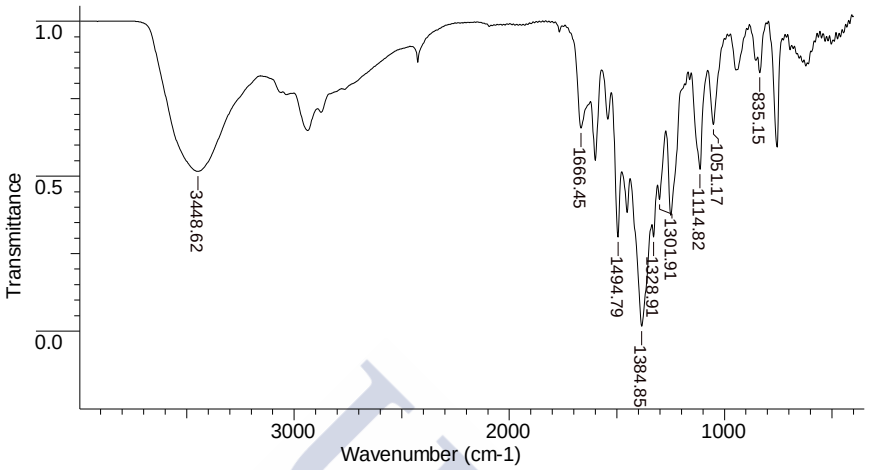


Figura 7.2.1. Espectro IR (KBr) de Co**L**^{9}$(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$

En el caso de los perclorato-complejos, como puede observarse en el espectro IR del complejo de Co(II) mostrado en la Figura 7.2.2, se observa un desdoblamiento de la banda en torno a 1100 cm^{-1}, lo que sugiere la presencia de grupos perclorato coordinados o su posible implicación en interacciones por enlace de hidrógeno.[219]

Tabla 7.2.5. Datos de espectroscopia IR (KBr) de los perclorato-complejos de **L**^{9}

Complejos	ν(CO)	$\nu(NO_2)_{as}$	$\nu(NO_2)_{sim}$	$\nu(ClO_4^-)$
Co**L**^{9}$(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$	1668	1497	1304 1329	627, 636,1109, 1121
Ni**L**^{9}$(ClO_4)_2 \cdot 3Et_2O \cdot 9H_2O$	1668	1496	1303 1329	627, 636, 1090, 1109, 1121

[219] M. F. Rosenthal, *J. Chem. Educ.*, **1973**, *50*, 331.

Tabla 7.2.5. (Continuación)

Complejos	ν(CO)	$\nu(NO_2)_{as}$	$\nu(NO_2)_{sim}$	$\nu(ClO_4^-)$
Cu**L⁹**$(ClO_4)_2 \cdot 4Et_2O \cdot 4CH_3CN$	1665	1497	1304 1329	627, 636, 1109, 1109, 1121
Zn**L⁹**$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	1661	1497	1304 1331	627, 636, 1088, 1117, 1146
Cd**L⁹**$(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	1666	1501	1304 1329	627, 636, 1109, 1121

Como ejemplo, se muestra en la Figura 7.2.2 el espectro del complejo Co**L⁹**$(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$.

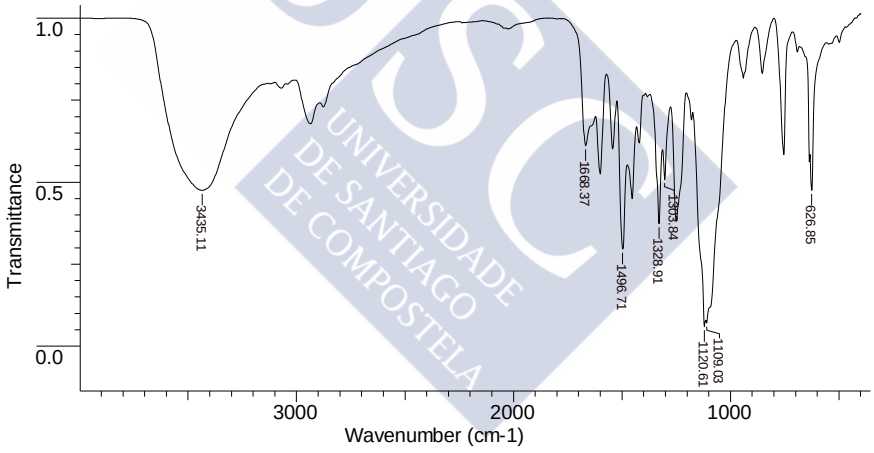


Figura 7.2.2. Espectro IR (KBr) de Co**L⁹**$(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$

Los espectros de masas de todos los complejos se realizaron mediante la técnica MALDI utilizando DCTB como matriz. En todos los casos se observa un pico a *m/z* 756 correspondiente al ligando **L⁹** protonado. Sin embargo, no es posible asignar ningún pico correspondiente al complejo, salvo en

el caso del $Co\mathbf{L}^9(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$, en el que es posible asignar un pico al fragmento $[Co\mathbf{L}^9(NO_3)]^+$

Tabla 7.2.6. Datos de espectrometría de masas de los complejos de $\mathbf{L}^9$

Complejos	*m/z*	Asignación
$Co\mathbf{L}^9(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	876	$[Co\mathbf{L}^9(NO_3)]^+$
$Co\mathbf{L}^9(ClO_4)_2 \cdot 3H_2O$	756	$[\mathbf{L}^9+H]^+$
$Ni\mathbf{L}^9(NO_3)_2 \cdot 8H_2O$	756	$[\mathbf{L}^9+H]^+$
$Ni\mathbf{L}^9(ClO_4)_2 \cdot 3Et_2O \cdot 9H_2O$	756	$[\mathbf{L}^9+H]^+$
$Cu\mathbf{L}^9(NO_3)_2 \cdot 3CH_3CN \cdot 2H_2O$	756	$[\mathbf{L}^9+H]^+$
$Cu\mathbf{L}^9(ClO_4)_2 \cdot 4Et_2O \cdot 4CH_3CN$	756	$[\mathbf{L}^9+H]^+$
$Zn\mathbf{L}^9(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	756	$[\mathbf{L}^9+H]^+$
$Zn\mathbf{L}^9(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	756	$[\mathbf{L}^9+H]^+$
$Cd\mathbf{L}^9(NO_3)_2 \cdot 10H_2O$	756	$[\mathbf{L}^9+H]^+$
$Cd\mathbf{L}^9(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	756	$[\mathbf{L}^9+H]^+$

7.3. Síntesis del ligando $\mathbf{L}^{10}$

Mediante la reacción entre el ligando precursor L^6 y 4-nitrofenilisotiocianato, utilizando CH_2Cl_2 seco como disolvente, se obtuvo un sólido amarillo estable al aire, soluble en acetona, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, CH_3CN, DMSO, parcialmente soluble en EtOH, MeOH e insoluble en H_2O y Et_2O, que se caracterizó como el ligando $\mathbf{L}^{10}$, con un rendimiento del 82%.

El ligando fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de

masas ESI de ion positivo, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, COSY, HMQC.

Los datos analíticos son concordantes con la formulación $C_{39}H_{45}N_7O_7S_2 \cdot 0{,}5H_2O$.

En el espectro IR del ligando **L^{10}** (Figura 7.3.1) se observa la aparición de las bandas correspondientes a los grupos *pendant-arms*, de tal forma que aparece una banda a 1506 cm^{-1} correspondiente a $\nu(NO_2)_{as}$ y dos bandas a 1329 y 1292 cm^{-1} asociadas a $\nu(NO_2)_{sim}$, características de los nitrocompuestos aromáticos.

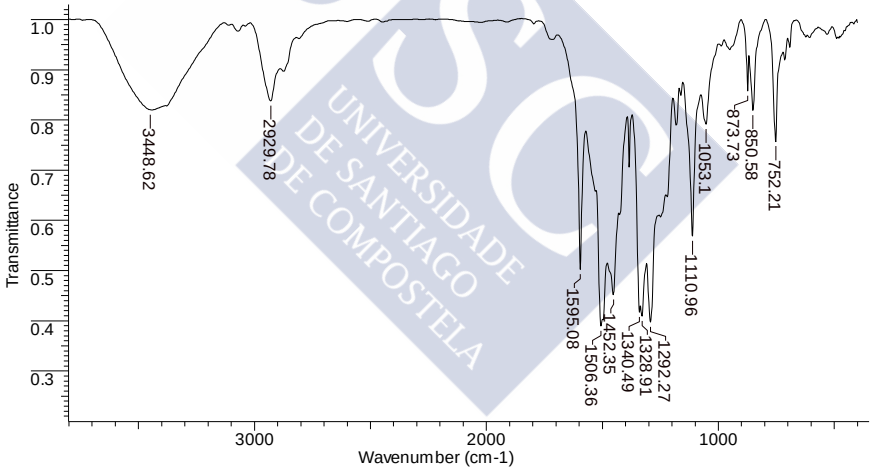


Figura 7.3.1. Espectro IR (KBr) del ligando **L^{10}**

La banda correspondiente a la vibración de tensión ν(C=S) en tioamidas aparece entre 1140-1090 cm^{-1}.[220] Dado que a estos

[220] E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, Ed. Masson, Barcelona, **2005**.

números de onda se observan también bandas características del ligando, no pudo hacerse la asignación de esta banda de forma precisa.

El espectro de masas del ligando **L**^{10}, realizado con la técnica ESI-TOF (Figura 7.3.2), confirma la integridad de dicho ligando, ya que muestra un pico de elevada intensidad a *m/z* 788 u.m.a correspondiente al ligando macrocíclico protonado [**L**^{10}+H]$^{+}$.

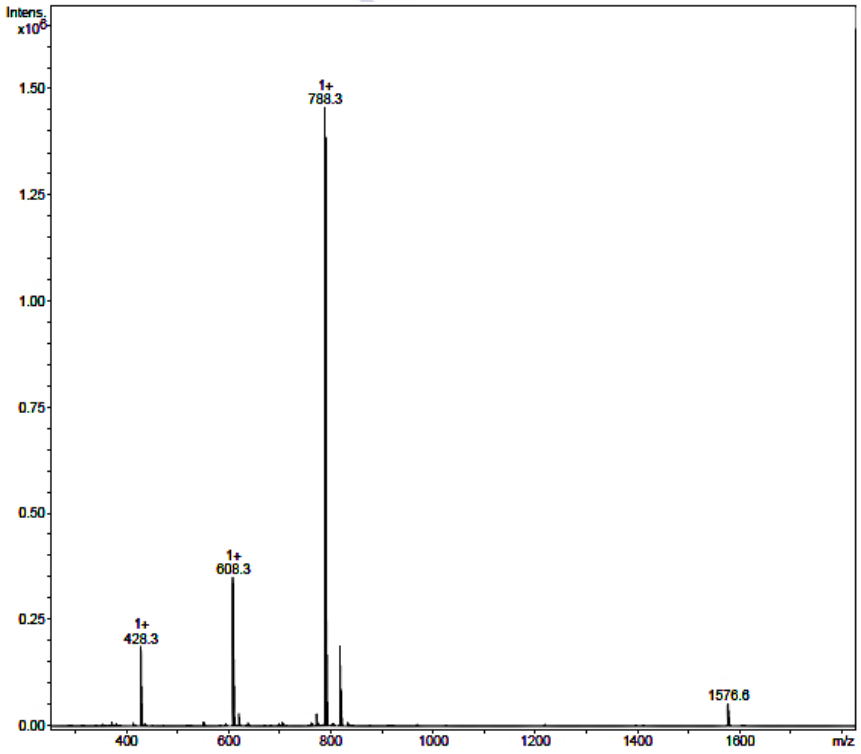


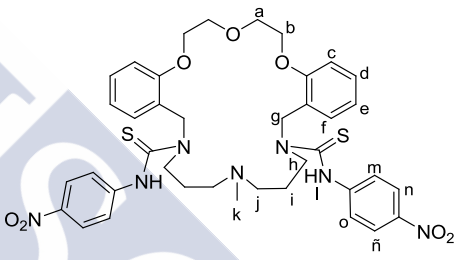
Figura 7.3.2. Espectro de masas ESI^{+} del ligando **L**^{10}

El espectro de ^{1}H-RMN (Figura 7.3.3) del ligando se realizó en $CDCl_3$.

Al igual que en el caso del ligando **L⁹**, el espectro confirma la estabilidad del ligando **L¹⁰** en disolución y muestra que los protones de las dos mitades del macrociclo son químicamente equivalentes.

Tabla 7.3.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de **L¹⁰**

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)			
δ (ppm)	multipl.	nº H	asig.
1,57-1,80	m	4	H_i
2,30	s	3	H_k
2,42	t	4	H_j
3,72-3,94	m	8	H_a, H_h
4,04-4,19	m	4	H_b
4,97	s	4	H_g
6,81	d	2	H_c
6,97	t	2	H_e
7,20-7,28	m	4	H_d, H_f
7,49	d	4	H_o H_m
8,12	d	4	H_n, $H_{ñ}$



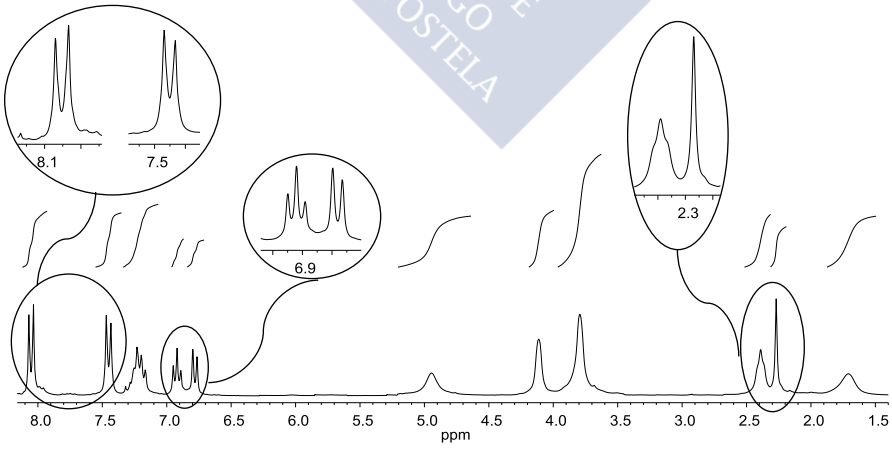
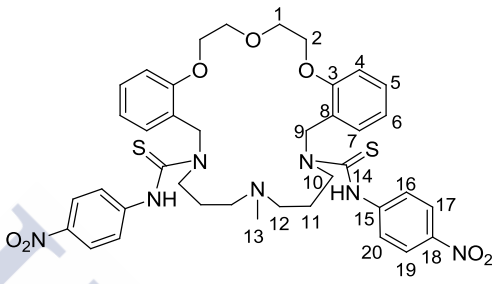


Figura 7.3.3. Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz) del ligando **L¹⁰**

Tabla 7.3.2. Asignación del espectro de ^{13}C-RMN de **L^{10}**

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)	
δ (ppm)	asig.
23,7	C_{11}
42,2	C_{13}
49,2	C_{10}
51,1	C_9
52,6	C_{12}
68,1	C_1
69,8	C_2
107,5-151,6	C_{Ar}
156,4	C_{14}



7.4. Síntesis de los complejos de L^{10}

La síntesis de los complejos metálicos del ligando **L^{10}** se llevó a cabo en acetonitrilo, en una relación molar 1:1 metal:ligando, utilizando para ello diferentes sales de iones de metales de transición y post-transición.

Se obtuvieron sólidos de diferentes colores, todos ellos solubles en acetona, acetonitrilo y DMSO e insolubles en Et_2O y agua, además presentan distintas solubilidades (Tabla 7.4.1) en otros disolventes orgánicos. Todos los complejos fueron caracterizados de forma adecuada por diferentes técnicas.

Tabla 7.4.1. Solubilidad de los complejos de **L**^{10} en distintos disolventes

Complejos	Color	$CHCl_3$	CH_2Cl_2	EtOH	MeOH
Co**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$	verde	PS	PS	PS	PS
Co**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 8H_2O$	verde	PS	PS	PS	PS
Ni**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot CH_3CN$	verde	PS	PS	PS	PS
Ni**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 5H_2O$	verde	PS	PS	PS	PS
Cu**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot H_2O$	naranja	S	S	PS	S
Cu**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 8H_2O$	amarillo	S	S	PS	S
Zn**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$	amarillo	S	S	PS	S
Zn**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 3H_2O$	amarillo	PS	PS	PS	S
Cd**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	naranja	S	S	PS	PS
Cd**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O \cdot 3CH_3CN$	naranja	S	S	PS	PS

Los datos de análisis elemental de los complejos son concordantes con una relación M:L 1:1 y se recogen en la Tabla 7.4.2.

Tabla 7.4.2. Datos analíticos de los complejos de **L**^{10}

Complejos	AE % experimental(teórico)			
	%C	%N	%H	%S
Co**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$	48,0(47,8)	11,5(11,7)	5,5(5,5)	5,6(5,9)
Co**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 8H_2O$	41,2(40,9)	7,4(7,8)	5,4(5,7)	5,2(5,1)
Ni**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot CH_3CN$	50,7(50,7)	11,9(12,1)	5,6(5,9)	5,9(5,5)
Ni**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 5H_2O$	42,7(42,7)	7,7(8,1)	5,5(5,4)	5,2(5,3)
Cu**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot H_2O$	49,8(49,5)	11,0(11,0)	6,2(5,9)	5,5(5,6)
Cu**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 8H_2O$	40,6(40,7)	7,3(7,7)	5,2(5,6)	5,4(5,1)
Zn**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$	47,5(47,5)	11,4(11,6)	5,8(5,5)	5,5(5,9)
Zn**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 3H_2O$	43,8(43,8)	7,9(8,3)	5,6(5,2)	5,1(5,4)
Cd**L**^{10}$(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	42,9(42,7)	11,1(11,5)	5,3(4,9)	5,5(5,8)
Cd**L**^{10}$(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O \cdot 3CH_3CN$	43,0(42,9)	11,1(11,1)	5,1(4,7)	5,1(5,1)

Se determinaron las conductividades molares de los complejos sintetizados utilizando como disolvente CH_3CN a 25 ºC (Tabla 7.4.3). Tanto para los complejos que tienen como contraion grupos NO_3^- como para los que tienen ClO_4^- los resultados obtenidos indican la presencia de algún grupo iónico, ya que los valores de conductividad se encuentran dentro del rango de electrolitos 1:1, en este mismo disolvente.

Tabla 7.4.3. Datos de conductividad molar (CH_3CN) de los complejos de $\mathbf{L^{10}}$

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
Co$\mathbf{L^{10}}(NO_3)_2\cdot Et_2O\cdot 2H_2O$	135	1:1
Co$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2\cdot Et_2O\cdot 8H_2O$	133	1:1
Ni$\mathbf{L^{10}}(NO_3)_2\cdot 2Et_2O\cdot CH_3CN$	134	1:1
Ni$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2\cdot Et_2O\cdot 5H_2O$	123	1:1
Cu$\mathbf{L^{10}}(NO_3)_2\cdot 2Et_2O\cdot H_2O$	139	1:1
Cu$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2\cdot Et_2O\cdot 8H_2O$	140	1:1
Zn$\mathbf{L^{10}}(NO_3)_2\cdot Et_2O\cdot 2H_2O$	141	1:1
Zn$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2\cdot Et_2O\cdot 3H_2O$	135	1:1
Cd$\mathbf{L^{10}}(NO_3)_2\cdot 4H_2O$	142	1:1
Cd$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2\cdot 2H_2O\cdot 3CH_3CN$	142	1:1

Los espectros IR de todos los complejos son similares entre sí. Los espectros IR de los nitrato-complejos no muestran evidencias de la presencia de grupos nitrato coordinados al ion central, ya que en todos ellos se observa una banda intensa a 1384 cm^{-1}, que pone de manifiesto en estado sólido la presencia de grupos nitrato iónicos. Como ya se ha mencionado anteriormente, la aparición de esta banda a 1384 cm^{-1} también

puede ser debido al desplazamiento de los iones nitrato de la esfera de coordinación del metal por el ion bromuro procedente del KBr utilizado en el proceso de sinterización.

Tabla 7.4.4. Datos de espectroscopia IR (KBr) de los nitrato-complejos de **L**^{10}

Complejos	$\nu(NO_2)_{as}$	$\nu(NO_2)_{sim}$	$\nu(NO_3^-)$
Co**L**$^{10}(NO_3)_2 \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$	1498	1130, 1302	1384
Ni**L**$^{10}(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot CH_3CN$	1501	1330, 1304	1384
Cu**L**$^{10}(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot H_2O$	1493	1329, 1297	1385
Zn**L**$^{10}(NO_3)_2 \cdot Et_2O \cdot 2H_2O$	1506	1329, 1296	1385
Cd**L**$^{10}(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	1497	1330, 1304	1384

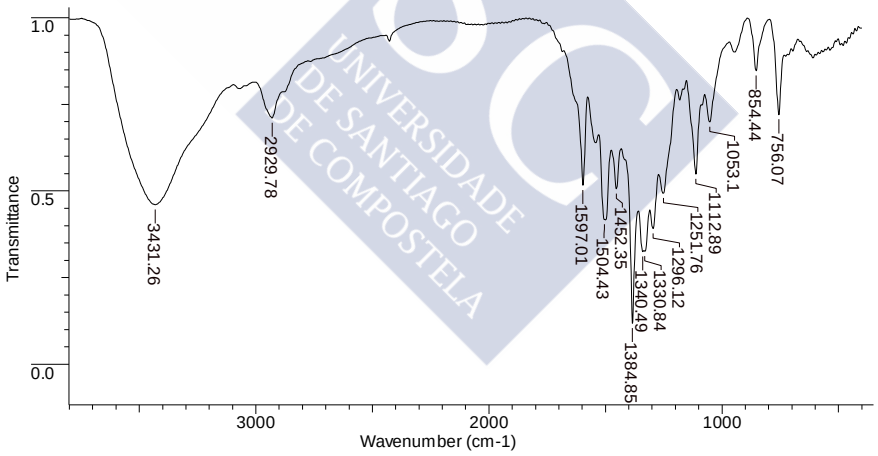


Figura 7.4.1. Espectro IR (KBr) de Ni**L**$^{10}(NO_3)_2 \cdot 2Et_2O \cdot CH_3CN$

En el caso de los perclorato-complejos, se observa un desdoblamiento de la banda en torno a 1100 cm^{-1}, lo que sugiere la presencia de grupos perclorato coordinados o su implicación en interacciones por enlace de hidrógeno.

Tabla 7.4.5. Datos de espectroscopia IR (KBr) de los perclorato-complejos de $\mathbf{L^{10}}$

Complejos	$\nu(NO_2)_{as}$	$\nu(NO_2)_{sim}$	$\nu(ClO_4^-)$
Co$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}8H_2O$	1497	1329, 1303	625, 636, 1090, 1113, 1121
Ni$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}5H_2O$	1495	1329, 1302	627, 636, 1109, 1121
Cu$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}8H_2O$	1495	1331	627, 636, 1094, 1109, 1121
Zn$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}3H_2O$	1497	1330,1305	625, 636, 1090, 1109, 1121
Cd$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2{\cdot}2H_2O{\cdot}3CH_3CN$	1496	1329, 1302	625, 1109, 1121

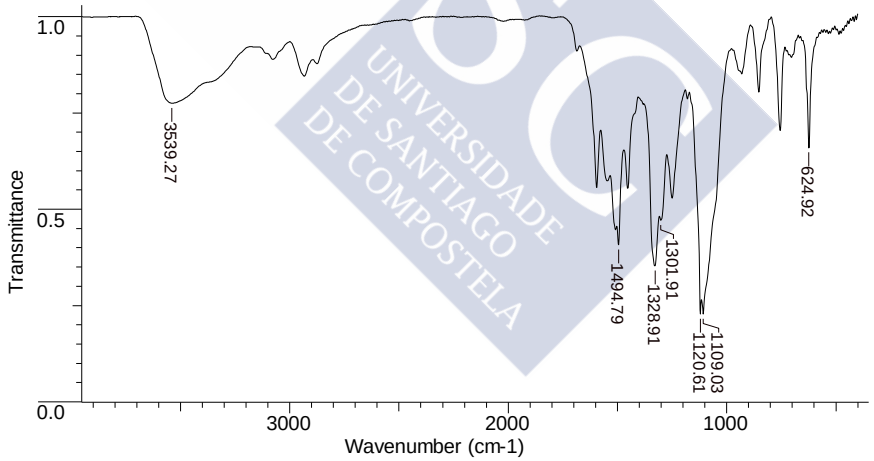


Figura 7.4.2. Espectro IR (KBr) de Cd$\mathbf{L^{10}}(ClO_4)_2{\cdot}2H_2O{\cdot}3CH_3CN$

Los espectros de masas de todos los complejos se realizaron mediante la técnica ESI de ion positivo. En todos los espectros podemos ver un pico a *m/z* 788 correspondiente al ligando macrocíclico protonado. Además, en los espectros de los

nitrato complejos de Co(II) y Zn(II), fue posible asignar un pico al fragmento $[M\mathbf{L}^{10}(NO_3)]^+$, que evidencia la formación de dichos complejos.

Tabla 7.4.6. Datos de espectrometría de masas de los complejos de $\mathbf{L}^{10}$

Complejos	*m/z*	Asignación
$Co\mathbf{L}^{10}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}2H_2O$	788, 908	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$, $[Co\mathbf{L}^{10}(NO_3)]^+$
$Co\mathbf{L}^{10}(ClO_4)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}8H_2O$	788	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$
$Ni\mathbf{L}^{10}(NO_3)_2{\cdot}2Et_2O{\cdot}CH_3CN$	788	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$
$Ni\mathbf{L}^{10}(ClO_4)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}5H_2O$	788	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$
$Cu\mathbf{L}^{10}(NO_3)_2{\cdot}2Et_2O{\cdot}H_2O$	788	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$
$Cu\mathbf{L}^{10}(ClO_4)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}8H_2O$	788	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$
$Zn\mathbf{L}^{10}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}2H_2O$	788, 913	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$, $[Zn\mathbf{L}^{10}(NO_3)]^+$
$Zn\mathbf{L}^{10}(ClO_4)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}3H_2O$	788	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$
$Cd\mathbf{L}^{10}(NO_3)_2{\cdot}4H_2O$	788	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$
$Cd\mathbf{L}^{10}(ClO_4)_2{\cdot}2H_2O{\cdot}3CH_3CN$	788	$[\mathbf{L}^{10}+H]^+$

7.5. Estudios espetrofotométricos

Se llevó a cabo un estudio de las propiedades luminiscentes de los receptores $\mathbf{L}^9$ y $\mathbf{L}^{10}$ en disolución Las propiedades luminiscentes de ambos receptores se evaluaron mediante la valoración espectrofotométrica con sales de tetrabutilamonio con diferentes aniones.

En la Figura 7.5 se representan los espectros de absorción, emisión y excitación de los ligandos $\mathbf{L}^9$ y $\mathbf{L}^{10}$ en DMSO a 298 K. En los espectros de absorción se observa una banda centrada a

355 y 365 nm, respectivamente, las cuales son atribuibles a la transición π-π* de los grupos cromóforos.[221] Incluso los espectros de emisión de ambos ligandos muestran bandas centradas a 451 y 439 nm, respectivamente, debidas a transiciones π-π* intraligando

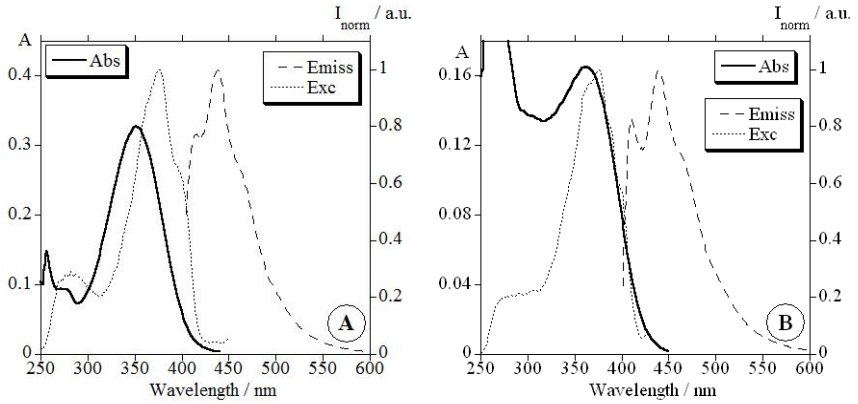


Figura 7.5. Espectros de absorción (línea continua), emisión (línea discontinua) y excitación (línea de puntos) de los compuestos **L⁹** (A) y **L¹⁰** (B) (λ_{exc1} = 352 nm; λ_{exc2} = 370 nm, λ_{emis1} = 451 nm, λ_{emis2} = 439nm, [**L⁹**] = [**L¹⁰**] = 1,00·10⁻⁵ M) en DMSO a temperatura ambiente

7.5.1. Valoraciones con aniones

Con el fin de llevar a cabo un estudio de los ligandos **L⁹** y **L¹⁰** como receptores aniónicos, se realizaron las valoraciones de los mismos en DMSO, con los siguientes aniones: OH^-, CN^-, $H_2PO_4^-$, CH_3COO^-, NO_3^-, ClO_4^-, F^-, Cl^-, Br^-, I^-. En la valoración del ligando **L⁹** con OH^- (Figura 7.5.1.1A) y F^- (Figura 7.5.1B), se observa la banda

[221] V. Amendola, M. Bonizzoni, D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, F. Sancenón, A. Taglietti, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 1451.

a 355 nm asignada a las transiciones π-π* del cromóforo, decrece gradualmente de intensidad, y aparece una nueva banda de absorción a 492 nm que experimenta un aumento de intensidad. En ambos casos, se observan puntos isosbésticos bien definidos a 294 y 405 nm. Este comportamiento sugiere la presencia de dos especies en disolución, el compuesto protonado y el desprotonado.

La adición de estos aniones produce un desplazamiento hacia el rojo de la banda de absorción debido a la desprotonación de los grupos -NH de los *pendant-arms* nitrofenilurea. La desprotonación reduce el impedimento estérico entre las unidades de nitrofenilo y el grupo NH y permite la formación de un sistema π-conjugado más deslocalizado. Como resultado, se observan cambios de color de amarillo pálido a naranja en presencia de F^- y OH^-.

Después de la adición de 80 equivalentes de CN^- a **L[9]**, el color de la disolución cambió de amarillo pálido a intenso y también se observó la presencia de una nueva banda de absorción centrada a 492 nm (Figura 7.5.1.1C). La valoración con otros aniones con menor carácter básico ($H_2PO_4^-$, CH_3COO^-, NO_3^-, ClO_4^-, Cl^-, Br^-, I^-) no provocó cambios significativos en el espectro UV-Vis del ligando, indicativo de la ausencia de interacción entre el receptor **L[9]** y estos aniones. Dado que solamente los aniones más básicos son capaces de desprotonar los –NH de los grupos nitrofenilurea, dando lugar a cambios visuales y espectrofotométricos, se podría concluir que el ligando **L[9]** puede

ser adecuado como sensor de de iones OH^-, F^- y CN^- y no de os restantes aniones estudiados.

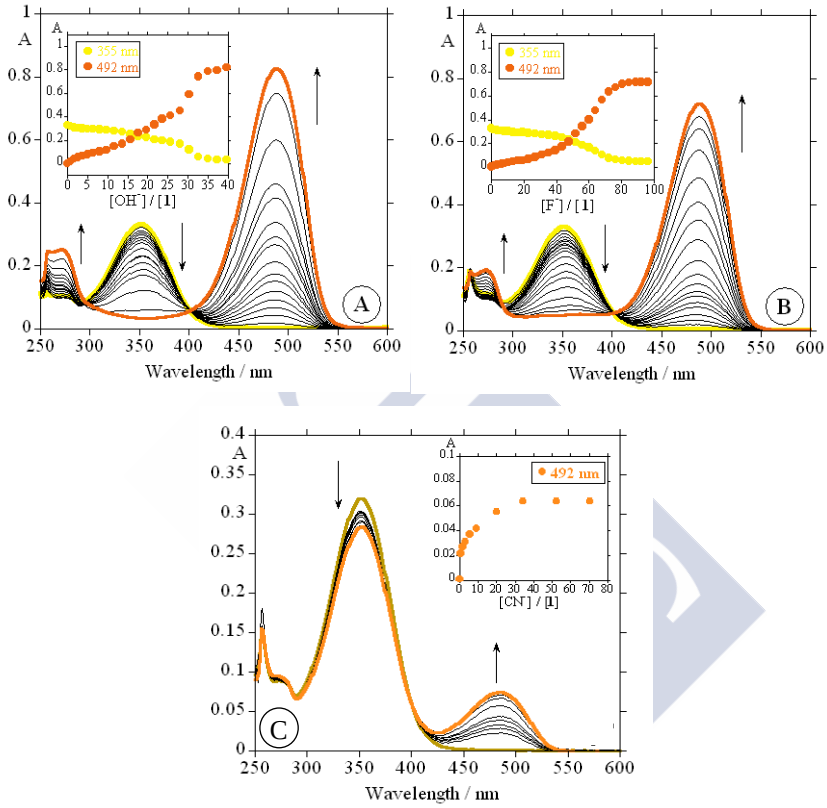


Figura 7.5.1.1. Espectros UV-Vis de disoluciones de **L⁹** en DMSO con la adición de $[(Bu)_4N]OH$ (A), $[(Bu)_4N]F$ (B) y $[(Bu)_4N]CN$ (C). Absorciones leídas a 355 y 492 nm; [**L⁹**] = $1{,}00 \cdot 10^{-5}$M

La Figura 7.5.1.2 muestra los espectros de absorción de las valoraciones del ligando **L¹⁰** en DMSO con OH^- (Figura 7.5.1.2A), F^- (Figura 7.5.1.2B), CN^- (Figura 7.5.1.2C) y H_2PO_4- (Figura 7.5.1.2D). El espectro de absorción de **L¹⁰** en DMSO presenta una banda a 365 nm, asignada a la transición π-π^* del grupo cromóforo.

Como se muestra en la Figura 7.5.1.2A y en la Figura 7.5.1.2B, la valoración con OH^- y F^-, produjo un desplazamiento hacia el rojo de dicha banda de absorción a 500 nm y 384 nm, respectivamente. El efecto observado fue debido a la formación de intensas bandas de transferencia de carga.

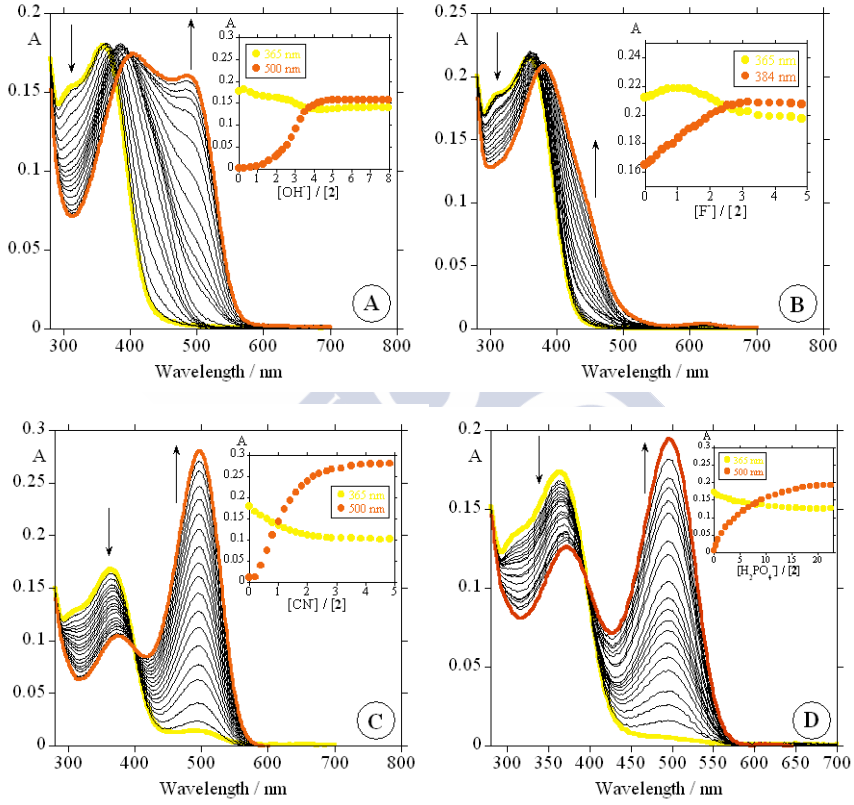


Figura 7.5.1.2. Espectros UV-Vis de disoluciones de **L^{10}** en DMSO con la adición de $[(Bu)_4N]OH$ (A), $[(Bu)_4N]F$ (B), $[(Bu)_4N]CN$ (C) y $[(Bu)_4N]H_2PO_4$ (D). Absorciones leídas a 365, 384 y 500 nm; [**L^{10}**] = 1,00x10^{-5} M

Los resultados obtenidos después de la valoración de **L^{10}** con CN^- (Figura 7.5.1.2C), $H_2PO_4^-$ (Figura 7.5.1.2D) y CH_3COO^- fueron similares a los resultados obtenidos después de la adición

de OH^- y F^- a **L^9**, con la formación de un punto isosbéstico a aproximadamente 400 nm.

En los recuadros de las figuras 7.5.1.2A-D se muestran los valores de absorbancia molar medidos a 365 y 500 nm en las valoraciones con OH^-, CN^- y $H_2PO_4^-$ y a 365 y 384 nm con F^-. En todos los casos, el número de equivalentes necesarios para estabilizar el equilibrio fue inferior a lo necesario para desprotonar el sistema **L^9** con OH^- y/o CN^-.

Los valores de las constantes de estabilidad para la interacción de los receptores **L^9** y **L^{10}** con los aniones, F^-, OH^-, CN^-, $H_2PO_4^-$, CH_3COO^-, en DMSO se determinaron con el programa HypSpec, y se recogen en la Tabla 7.5.1.

Tabla 7.5.1. Constantes de estabilidad para los sensores químicos **L^9** y **L^{10}** en presencia de algunos aniones F^-, OH^-, CN^-, CH_3COO^- y $H_2PO_4^-$ en DMSO, para una interacción 2:1 (A^-: L), (A^-: anión, L = receptor **L^9** o **L^{10}**)

Compuesto	Interacción (A^-:L)	Σlogβ
L^9	OH^- (2:1)	$5{,}14 \pm 1{,}89 \times 10^{-2}$
	F^- (2:1)	$5{,}67 \pm 1{,}54 \times 10^{-2}$
	CN^- (2:1)	$5{,}38 \pm 2{,}13 \times 10^{-3}$
L^{10}	OH^- (2:1)	$4{,}76 \pm 1{,}07 \times 10^{-2}$
	F^- (2:1)	$6{,}63 \pm 1{,}75 \times 10^{-2}$
	CN^- (2:1)	$5{,}82 \pm 1{,}13 \times 10^{-2}$
	CH_3COO^- (2:1)	$6{,}75 \pm 1{,}45 \times 10^{-2}$
	$H_2PO_4^-$ (2:1)	$4{,}08 \pm 1{,}89 \times 10^{-2}$

Considerando los valores recogidos en la Tabla 7.5.1, el ligando **L^{10}** es el que da lugar a una interacción más fuerte con dichos aniones. Este hecho, es probable que sea debido a la presencia de los átomos de azufre en los grupos tiourea. En

sistemas similares publicados anteriormente (Figura 7.5.1.3),[222] los átomos de azufre dan lugar a enlaces de hidrógeno intramoleculares más débiles que los átomos de oxígeno, y por lo tanto, las interacciones intermoleculares (*host-guest*) eran más favorables, permitiendo la disposición lineal de la funcionalidad tiourea y facilitando la interacción con los iones fluoruro, en comparación con el receptor conteniendo grupos urea.

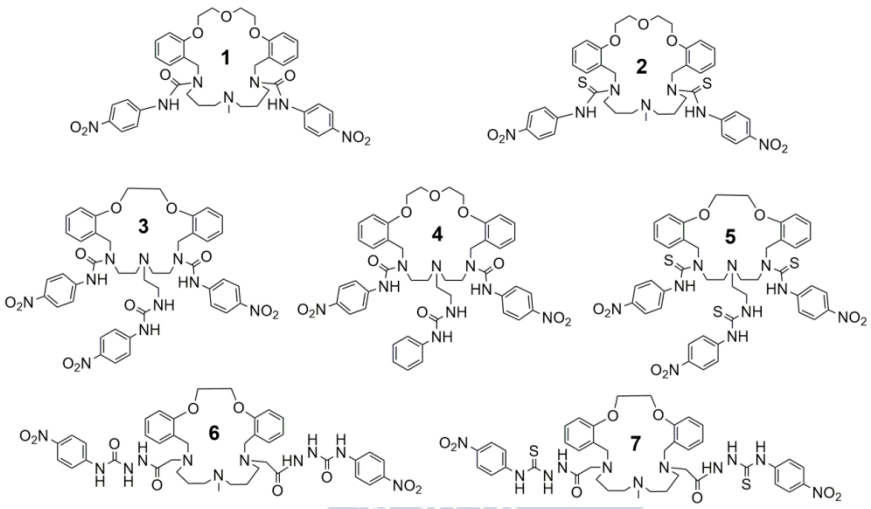


Figura 7.5.1.3. Representación esquemática de ligandos macrocíclicos que contienen grupos *pendant-arms* urea y tiourea recogidos en la bibliografía

Por tanto, es de esperar que **L[10]** actúe como mejor receptor de aniones a temperatura ambiente en comparación con **L[9]**. Estos resultados están de acuerdo con los cambios más intensos de

[222] (a) A. Aldrey, C. Núñez, V. García, R. Bastida, C. Lodeiro, A. Macías, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9223. (b) A. Aldrey, A. Macías, R. Bastida, G. Zaragoza, G. Rama, M. V. López, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 5379. (c) A. Aldrey, V. García, C. Lodeiro, A. Macías, P. Pérez-Lourido, L. Valencia, R. Bastida, C. Núñez, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 4578.

color observados en el sensor **L[10]** en presencia de los diferentes aniones. Asimismo, se puede establecer la siguiente secuencia de interacción, en orden decreciente, observada para la sonda **L[10]** con los diferentes aniones estudiados:

$$CH_3COO^- > F^- > CN^- > OH^- > H_2PO_4^-$$

En general, los valores de las constantes de estabilidad obtenidos con los ligandos **L[9]** y **L[10]**, son diferentes a los obtenidos con ligandos similares (Figura 7.5.1.3)[223], lo que sugiere que el número de átomos dadores presentes en los *pendant-arms* puede tener influencia en las propiedades colorimétricas del receptor en la determinación de aniones.

Por otra parte, como se muestra en la Figura 7.5.1.4, la adición de un equivalente de F^-, OH^-, CH_3COO^-, CN^- y $H_2PO_4^-$ a una disolución del compuesto **L[10]** ($1{,}00 \cdot 10^{-4}$ M) produce, en todos los casos, un cambio inicial del color de la disolución de amarillo pálido a naranja brillante. Sin embargo, después de 48 horas, el receptor **L[10]** podría discriminar entre estos diferentes aniones, puesto que daba diferente respuesta y cambios de color en cada caso. Probablemente, este efecto podría ser debido a los diferentes efectos competitivos entre cada anión y trazas de moléculas de agua presentes en el disolvente.

Estos resultados, también reflejan la influencia de la concentración del receptor en sus propiedades como sensores

[223] A. Aldrey, V. García, C. Lodeiro, A. Macías, P. Pérez-Lourido, L. Valencia, R. Bastida, C. Núñez, *Tetrahedron*, **2013**; *69*, 4578.

aniónicos. Cuando la concentración de **L**^{10} es 1,00·10^{-5} M, los efectos competitivos entre cada anión y trazas de moléculas de agua presentes en el DMSO son evidentes de forma inmediata, puesto que la concentración del ligando es muy pequeña en comparación con la cantidad de moléculas de agua del disolvente. Sin embargo, a mayores concentraciones (1,00·10^{-4} M), dichos efectos competitivos son visibles después de 48h, dado que la concentración del ligando es mayor, en relación con las moléculas de agua.

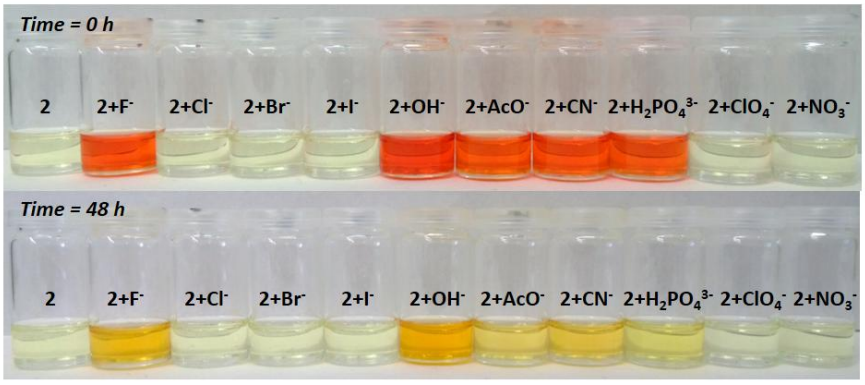


Figura 7.5.1.4. Efecto en el sistema colorimétrico **L**^{10} después de la interacción con diferentes aniones metálicos en DMSO (para tiempo = 0h y 48h después de la adición de los diferentes aniones)

7.6. Estudios de RMN

Con el fin de llevar a cabo el estudio de los ligandos **L**^{9} y **L**^{10} como receptores aniónicos, se realizaron las valoraciones por ^{1}H-RMN en DMSO-d_6 con aniones F$^-$.

Los espectros de ^{1}H-RMN de los compuestos **L^9** (Figura 7.6.1) y **L^{10}** (Figura 7.6.2) en DMSO-d_6 muetran cambios después de la adición de aniones fluoruro.

La señal de los protones de los grupos NH (9,46 ppm y 9,82 ppm para los macrociclos libres **L^9** y **L^{10}**, respectivamente) se desplaza a campo bajo cuando con la adición de F^-, siendo suficiente la adición de 2 equivalentes del anión para producir la total desprotonación del ligando.

Asimismo, la desprotonación de los grupos NH de los receptores puede inducir dos efectos en los grupos aromáticos:

i) Incrementar la densidad electrónica en los anillos fenílicos, mediante deslocalización a través del enlace, lo cual origina un efecto apantallante y un desplazamiento a campo alto de los protones C-H

ii) Inducir la polarización de los enlaces C-H a través del espacio; la carga parcial positiva sobre el protón origina un efecto desapantallante y un desplazamiento a campo bajo de dichos protones. Como puede observarse en las Figura 7.6.1 y en la Figura 7.6.2, las señales de los protones de los grupos nitrofenilo, H_n, $H_{ñ}$ y $H_{m,}$ H_o experimentan un ligero desplazamiento a campo alto; dada su lejanía de los grupos N-H los protones de los anillos fenílicos, H_c-H_f apenas se ven afectados por dichos efectos.

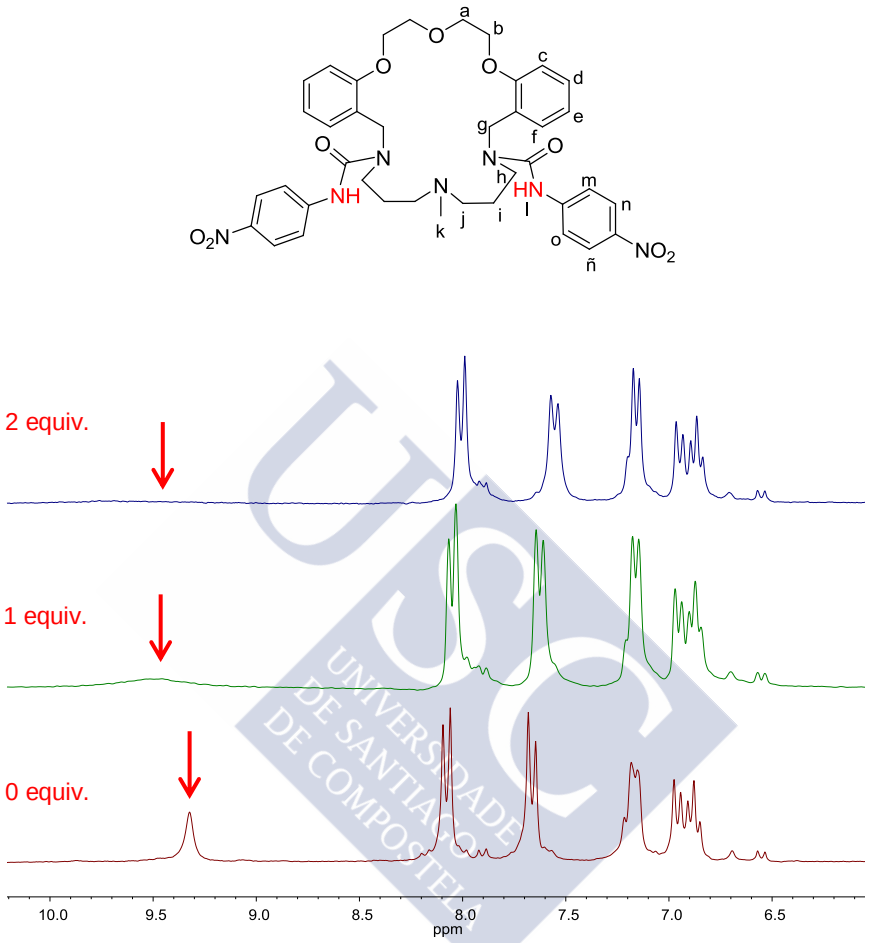


Figura 7.6.1. Valoración de ^{1}H-RMN de una disolución $1{,}3\cdot10^{-2}$ M del receptor **L[9]** en DMSO-d_6 con una disolución estándar de $[Bu_4N]F$

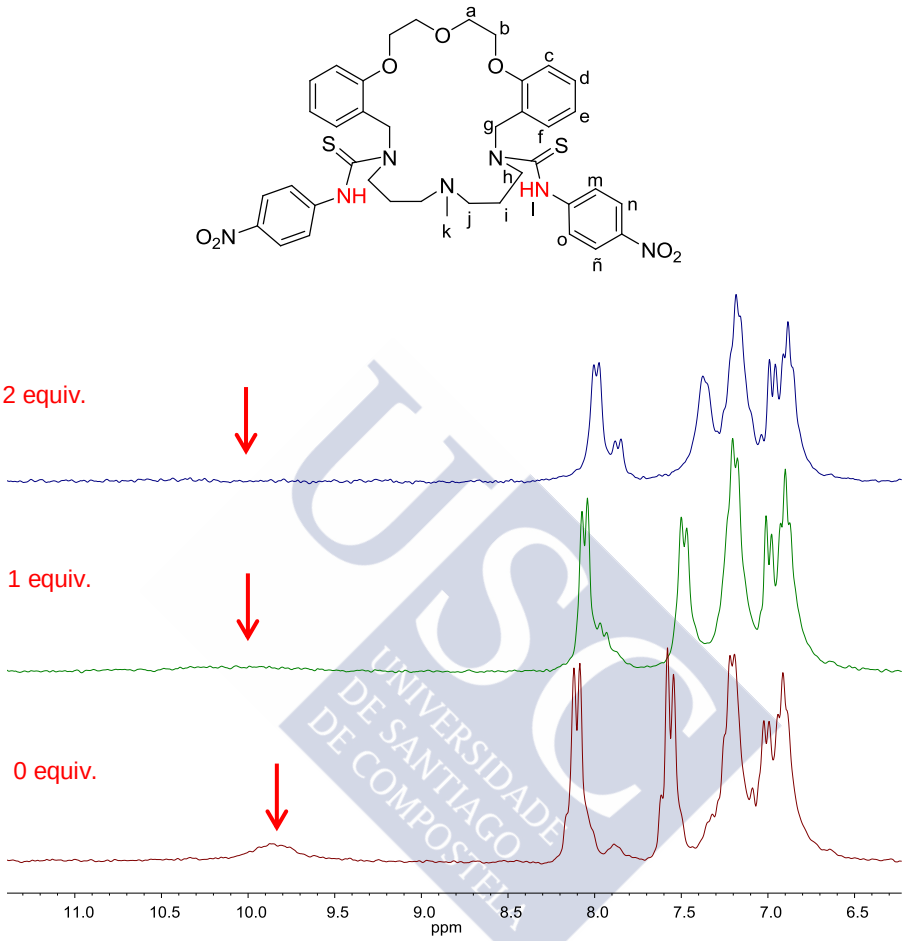


Figura 7.6.2. Valoración de ^{1}H-RMN de una disolución $1{,}4\cdot10^{-2}$ M del receptor **L**^{10} en DMSO-d_6 con una disolución estándar de $[Bu_4N]F$

7.7. Puertas lógicas

Los estudios recogidos en el apartado 7.5.1, evidencian que los receptores **L**^{9} y **L**^{10} pueden actuar como sensores de los aniones F^- (Figura 7.5.1.1B) y CN^- (Figura 7.5.1.2C), respectivamente. En la Figura 7.7.1A y 7.7.1B, se muestran los

cambios en los espectros de absorción de disoluciones en DMSO de **L⁹** y **L¹⁰** tras su desprotonación con F^- y CN^-, respectivamente (**L^{9}*** y **L^{10}*)**, tras la adición de iones Cu^{2+} y Hg^{2+}, respectivamente. Se observa que los receptores desprotonados **L^{9}*** y **L^{10}*** pueden detectar Cu^{2+} y Hg^{2+}, respectivamente.

Teniendo en cuenta esta consideración, los compuestos **L⁹** y **L¹⁰** se pueden utilizar para imitar la operación lógica IFNOT[224] utilizando como entradas lógicas F^- y/o Cu^{2+} en el caso del ligando **L⁹**, y CN^- y/o Hg^{2+} para **L¹⁰**, y como salida la relación de intensidades de absorción, $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$.

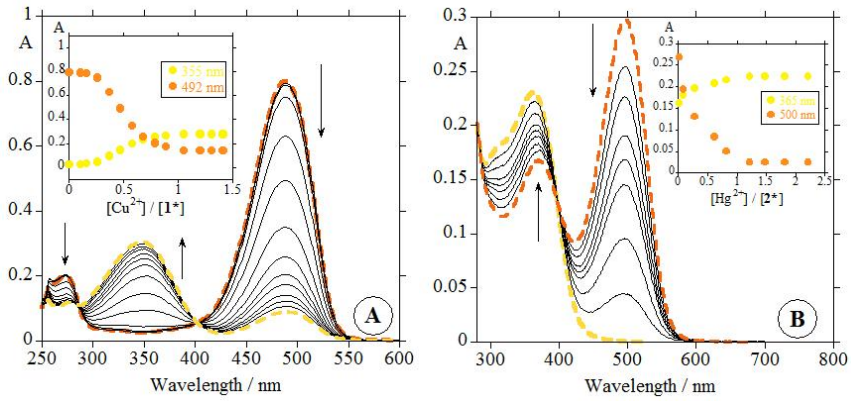


Figura 7.7.1. Espectros UV-Vis de disoluciones de **L^{9}*** (a) y **L^{10}*** (b) con la adición de Cu^{2+} y Hg^{2+} en DMSO, respectivamente. Absorciones leídas a 355 y 492 (a), 365 y 500 nm; [**L^{9}***] = [**L^{10}***] = $1{,}00\cdot10^{-5}$ M.

Inicialmente, se utilizaron como entradas F^- y Cu^{2+}, y en la Figura 7.7.1A se muestran los espectros de absorción de

[224] N. Wagner, G. Ashkenasy., *Chem. Eur. J.,* **2009**;*15*, 1765.

una disolución de **L**[9] en DMSO, en presencia de F^- (10 equivalentes) y/o Cu^{2+} (1 equivalente).

En la Figura 7.7.2 se muestra la relación de intensidades de absorción $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$ de **L**[9] en presencia de F^- y/o Cu^{2+}.

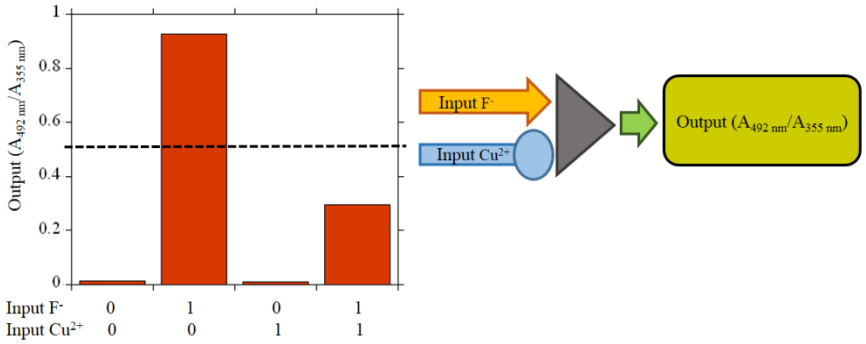


Figura 7.7.2. Relación de intensidades de absorción, $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$ de una disolución del compuesto **L**[9] en DMSO ($1{,}00\cdot10^{-5}$ M) en presencia de Cu^{2+} y/o F^-. Recuadro: procedimiento ejecutivo de la operación lógica IFNOT

Definimos el estado "1" como *output* (respueta) cuando $A_{492\ nm}/A_{355\ nm} > 0{,}5$ y el estado "0" cuando $A_{492\ nm}/A_{355\ nm} < 0{,}5$. En ausencia de dos *input* de F^- y Cu^{2+} (es decir, la combinación *input* "0,0"), *output* (respueta) $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$, es 0,014 correspondiendo, por tanto, al estado "0". Tras la presencia individual de F^- o Cu^{2+} (es decir, la combinación *input* "0,1" o "1,0"), *output* (respueta) $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$, es bastante alta en presencia de aniones F^- y bastante baja en presencia de Cu^{2+}, debido a la ausencia de interacción entre el compuesto **L**[9] y Cu^{2+}, lo que corresponde a los estados "1" y "0", respectivamente. En presencia simultánea de Cu^{2+} y F^- (es decir, la combinación *input* "1,1") da una *output* (respuesta) baja, A492nm/A355 nm, que muestra el estado "0".

El resultado anterior da una tabla de verdad típica para una puerta lógica IFNOT.[225]

Tabla 7.7.1. *Output*, $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$, del compuesto **L[9]** en DMSO ($1{,}00\cdot10^{-5}$ M) en presencia de Cu^{2+} y/o F^-, correspondiente a una puerta lógica IFNOT

$A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$	0	1	0	0
Input F^-	0	1	0	1
Input Cu^{2+}	0	0	1	1

Se obtuvieron resultados similares después de la interacción del compuesto **L[10]** con CN^- y/o Hg^{2+}, que se muestran en la Tabla 7.7.2.

Tabla 7.7.2. *Output*, $A_{500\ nm}/A_{365\ nm}$, del compuesto **L[10]** en DMSO ($1{,}00\cdot10^{-5}$ M) en presencia de Hg^{2+} y/o CN^-, correspondiente a una puerta lógica IFNOT

$A_{500\ nm}/A_{365\ nm}$	0	1	0	0
Input CN^-	0	1	0	1
Input Hg^{2+}	0	0	1	1

7.8. Estudios biológicos

El poder catalítico del ligando **L[10]** y sus perclorato-complejos se evaluó cuantificando la fluorescencia emitida por la resorufina, un producto formado tras la reacción de oxidación del reactivo comercial Amplex-Red® mediada por el H_2O_2 presente en la reacción.[226] El ensayo se realizó simulando las condiciones fisiológicas, en una solución acuosa con pH 7,2-7,4 y a 37ºC. La

[225] N. Wagner, G. Ashkenasy, *Chem Eur J.*, **2009**,*15*, 1765.

[226] M. Zhou, Z. Diwu, N. Panchuk-Voloshina, R. P. Haugland, *Anal. Biochem.*, **1997**, *253(2)*, 162.

cantidad de H_2O_2 no degradada por los compuestos es inversamente proporcional a la cantidad de resorufina formada, y por tanto a la intensidad de fluorescencia. Con fines comparativos se expresarán los resultados como porcentajes relativos al poder catalítico de 0,5 U/mL de catalasa comercial obtenida de hígado bovino.[227]

Tabla 7.8. Datos de actividad catalítica media ± E.S.M. encontrados para el Ligando $\mathbf{L^{10}}$ y sus perclorato-complejos

	Actividad catalítica	**e.s.m**
Control	4,6	3,0
Catalasa	100,0	0,8
$\mathbf{L^{10}}$	11,9	12,0
Co$\mathbf{L^{10}}$$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 8H_2O$	15,6	5,5
Zn$\mathbf{L^{10}}$$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 3H_2O$	54,6	2,7
Cd$\mathbf{L^{10}}$$(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O \cdot 3CH_3CN$	58,5	4,4
Ni$\mathbf{L^{10}}$$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 5H_2O$	87,4	6,5
Cu$\mathbf{L^{10}}$$(ClO_4)_2 \cdot Et_2O \cdot 8H_2O$	18,4	7,6

A una concentración 20 µM, todos los compuestos probados mostraron una cierta actividad catalítica. Esta actividad no llega a ser estadísticamente significativa para el caso del ligando sólo, pero sí logra significancia estadística para cualquiera de los complejos sintetizados. A la concentración utilizada, los compuestos de cobre y cobalto mostraron una actividad catalítica baja, siendo claramente superados por los complejos de cadmio y

[227] E. Labisbal, L. Rodríguez, O. Souto, A. Sousa-Pedrares, J. A. García-Vázquez, J. Romero, A. Sousa, M. Yáñez, F. Orallo, J. A. Real, *Dalton Trans.*, **2009**, *28(40)*, 8644.

zinc. El complejo de níquel despuntó sobre todos los demás, teniendo una actividad prácticamente comparable a las 0,5 U/mL de catalasa utilizadas como referencia (Tabla 7.8 y Figura 7.8).

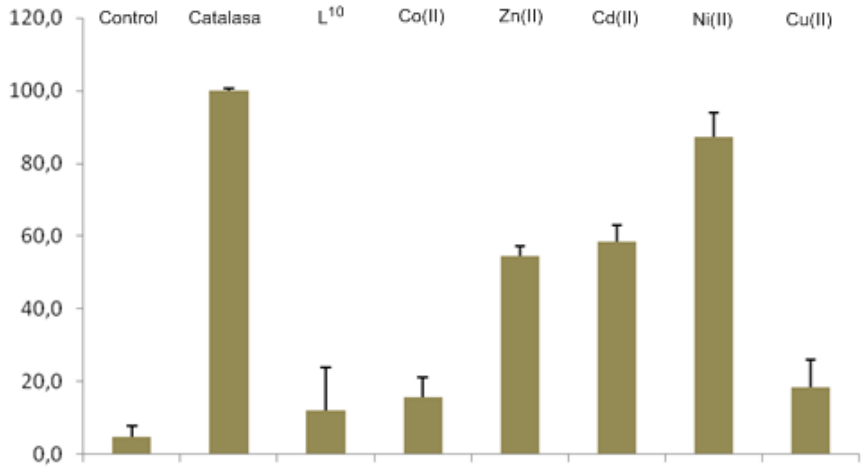


Figura 7.8. Efecto de los compuestos sintetizados (20 µM) sobre la degradación de H_2O_2. Cada barra representa la media ± E.S.M. para cinco experimentos

Demostrado el efecto antioxidante del ligando **L¹⁰** y sus perclorato-complejos, en un futuro se pretende realizar ensayos de supervivencia celular, probando la eficacia de estos compuestos en cultivos neuronales de embriones de rata, en los que se evaluará su eficacia como neutralizadores de estímulos tóxicos que contribuyen al envejecimiento celular. Para ello, las neuronas se sembrarán a una densidad de 100.000 células/mL y se mantendrán durante 8-10 días en un incubador a 37 ºC y humedad constante. Posteriormente, serán expuestas durante 24 horas a distintas concentraciones de los compuestos y se cuantificará su viabilidad mitocondrial con una técnica

colorimétrica.[228] Para comprobar *"in vivo"* el efecto neutralizador de radicales libres, en algunos de los cultivos neuronales se utilizará H_2O_2 como estímulo tóxico y se evaluará nuevamente la viabilidad en presencia y en ausencia de compuesto.[229]

7.9. Conclusiones

Por reacción entre el ligando L^6 y 4-nitrofenilisocianato o 4-nitrofenilisotiocianato, en diclorometano seco en relación molar 1:2, se obtuvieron los ligandos **L^9** y **L^{10}**, funcionalizados con dos grupos nitrofenilurea y nitrofeniltiourea, respectivamente.

La reacción entre **L^9** y **L^{10}** y sales de iones de metales de transición y post-transición en acetonitrilo, da lugar a la obtención de los correspondientes complejos metálicos en una relación estequiométrica 1:1 metal:ligando.

Los ligandos **L^9** y **L^{10}** resultaron ser sensores químicos colorimétricos de diferentes aniones, observándose la interacción más fuerte con aniones para el sensor químico **L^{10}**, debido a la presencia de átomos de azufre, este sistema podría ser empleado para detectar y discriminar con el tiempo entre F^-, OH^-, CH_3COO^-, CN^- y $H_2PO_4^-$.

Los compuestos **L^9** y **L^{10}** fueron desarrollados para imitar una puerta lógica IFNOT, usando F^- y/o CN^-, y Cu^{2+} y/o Hg^{2+}

[228] T. Mosmann, *J Immunol Methods*, **1983**, *65(1-2)*, 55.

[229] F. Luan, M. N. Cordeiro, N. Alonso, X. García-Mera, O. Caamaño, F. J. Romero-Duran, M. Yañez, H. González-Díaz, *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**; *21(7)*, 1870.

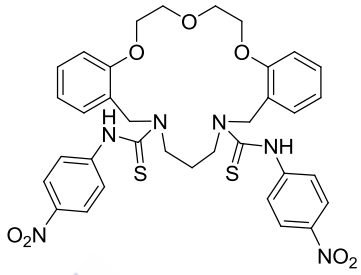
como *input*, y la relación de intensidad de absorción como *output*. Las salidas del sistema dependen no sólo de la combinación adecuada, sino también del orden correcto de las señales de entrada, que es la característica más importante de los sistemas de bloqueo. Por tanto, tienen el potencial para su aplicación en dispositivos de seguridad.

El ligando **L^{10}** y sus perclorato-complejos resultaron ser catalíticamente activos, obteniéndose la mayor actividad catalítica para el perclorato-complejo de níquel que es prácticamente comparable a las 0,5 U/mL de catalasa utilizada como referencia. A la vista de estos resultados se podrán realizar ensayos de supervivencia celular, probando la eficacia de estos compuestos como neutralizadores de estímulos tóxicos que contribuyen al envejecimiento celular.

Los resultados de este capítulo se encuentran recogidos en la publicación: **Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs,** *Dyes and Pigments*, **2014**. (*dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023)*.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8. LIGANDO L[11]



Con el objetivo de diseñar un nuevo receptor que contenga a la vez puntos de anclaje específicos para cationes y aniones (receptor ditópico), se sintetizó el ligando **L[11]**, mediante la funcionalización del ligando precursor diamínico L''' con grupos *pendant-arms* nitrofeniltiourea adecuados para el reconocimiento de aniones a través de interacciones por enlace de hidrógeno.

8.1. Síntesis del ligando L[11]

Mediante la reacción entre el ligando precursor L''', y 4-nitrofeniltiocianato, utilizando CH_2Cl_2 seco como disolvente se obtuvo un sólido pulverulento amarillo estable al aire, soluble en acetona, $CHCl_3$, CH_2Cl_2, DMSO, EtOH, MeOH, parcialmente soluble en CH_3CN e insoluble en H_2O y Et_2O, que se caracterizó adecuadamente como el ligando **L[11]**, con un rendimiento del 78%.

El ligando fue caracterizado adecuadamente por distintas técnicas: análisis elemental, espectroscopia IR, espectrometría de masas ESI de ion positivo, espectroscopia de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, COSY, HMQC.

Los datos analíticos son concordantes con la formulación $C_{35}H_{36}N_6O_7S_2 \cdot 1{,}5H_2O$.

El espectro IR del ligando **L[11]** se realizó en pastilla de KBr, la presencia de una banda ancha en torno a 3380 cm^{-1},[230] evidencia la presencia de agua en el compuesto, al igual que los datos de análisis elemental.

Se observa la presencia de las bandas correspondientes a los grupos *pendant-arms*, de tal forma que aparece una banda a 1596 cm^{-1} correspondiente a $\nu(NO_2)_{as}$ y dos bandas a 1327 y 1294 cm^{-1} asociadas a $\nu(NO_2)_{sim}$, características de los nitrocompuestos aromáticos.[231] La presencia de estas bandas, debidas a la incorporación de los grupos *pendant-arms* tiocianato, confirman la efectividad de la reacción.

La banda correspondiente a la vibración de tensión ν(C=S) en tioamidas aparece entre 1140-1090 cm^{-1}. Dado que en este intervalo se observan también bandas características del ligando, no pudo hacerse la asignación de esta banda de forma precisa.

[230] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Ed. John Wiley and Sons, New Jersey, 6ª Ed. **2009**, 86.

[231] E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, Ed. Masson, Barcelona, **2005**.

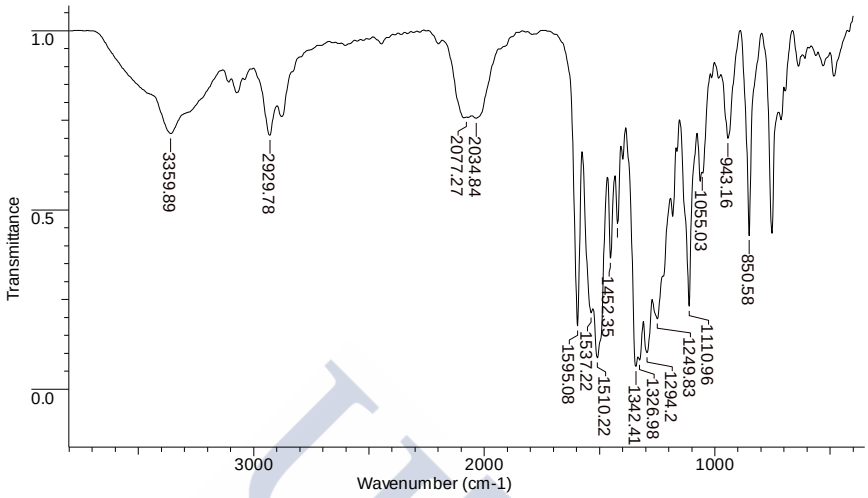


Figura 8.1.1. Espectro IR (KBr) del ligando **L[11]**

El espectro de masas del ligando **L[11]** (Figura 8.1.2), realizado con la técnica ESI-TOF, confirma la presencia del macrociclo, ya que puede observarse un pico de elevada intensidad con valor de *m/z* a 717 u.m.a. correspondiente al ligando macrocíclico protonado [**L[11]**+H]$^+$.

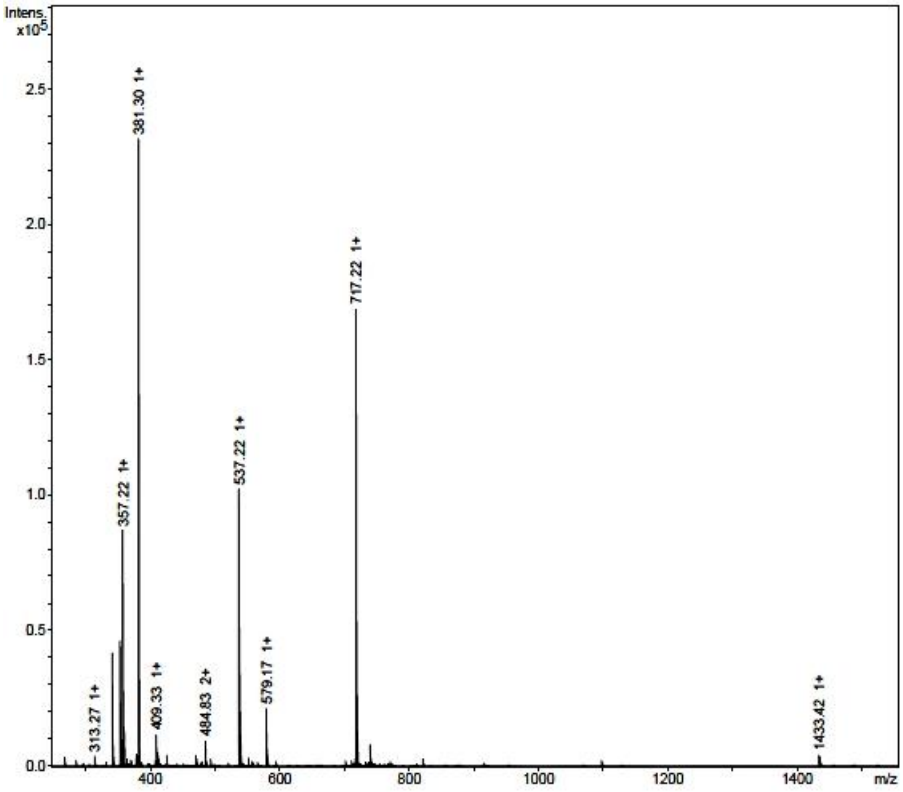


Figura 8.1.2. Espectro de masas ESI-TOF del ligando **L[11]**

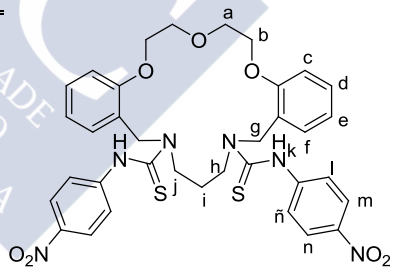
Los espectros de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN se registraron en $CDCl_3$ (Figuras 8.1.3 y 8.1.4). El desplazamiento químico al que aparecen las señales, las integrales y la multiplicidad de las mismas confirman la integridad del macrociclo. Los espectros bidimensionales COSY y HMQC sirvieron para corroborar las asignaciones realizadas. Además, también resultó de ayuda la realización de un espectro DEPT-135, que al igual que los anteriores fueron realizados en $CDCl_3$.

Al comparar el espectro de ^{1}H-RMN del precursor con el del ligando **L^{11}**, se observa la aparición de nuevas señales en la región de los protones aromáticos debidas a la incorporación de los grupos *pendant-arms*.

Asimismo, no se observa la señal correspondiente a los protones de los grupos amina secundaria del ligando precursor (singlete ancho a 2,21ppm) y aparece una nueva señal singlete a campo bajo (7,82 ppm) correspondiente a los NH de los grupos tiourea que incorporan los *pendant-arms*. Esta asignación se verificó al volver a registrar el espectro tras añadir una gota de agua deuterada y comprobar la desaparición de esta señal.

Tabla 8.1.1. Asignación del espectro de ^{1}H-RMN de **L^{11}**

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)			
δ (ppm)	multiplicidad	nº H	asig.
2,30	q	2	H_l
3,87-3,89	m	4	H_a
4,07	t	4	H_h
4,18-4,21	m	4	H_b
4,97	s	4	H_g
6,93	d	2	H_c
7,06	t	2	H_e
7,31-7,39	m	4	H_d, H_f
7,43	d	4	H_l, $H_{ñ}$
7,82	s	2	H_k
8,12	d	4	H_m, H_n



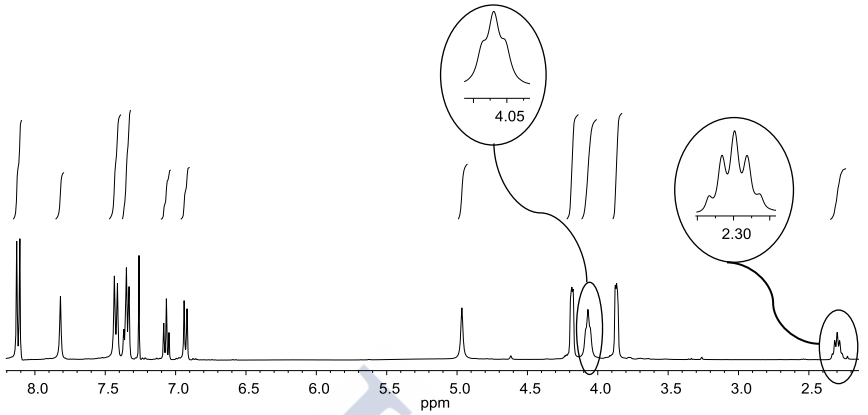
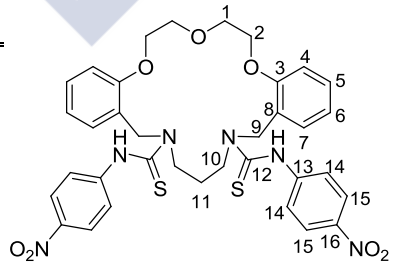


Figura 8.1.3. Espectro de ^{1}H-RMN (250 MHz) del ligando **L^{11}** en $CDCl_3$

El espectro de ^{13}C-RMN del ligando presenta dieciséis señales para los átomos de carbono del macrociclo, confirmando (al igual que el espectro de ^{1}H-RMN) que en disolución existe un plano de simetría que cruza el oxígeno central de la cadena de poliéter y el carbono central de la cadena carbonada que une los átomos de nitrógeno del esqueleto macrocíclico.

Tabla 8.1.2. Asignación del espectro de ^{13}C-RMN de **L^{11}**

^{13}C-RMN ($CDCl_3$)	
δ (ppm)	asig.
22,8	C_{11}
44,9	C_9, C_{10}
68,3	C_2
69,7	C_1
112,7-156,2	C_{Ar}
181,4	C_{12}



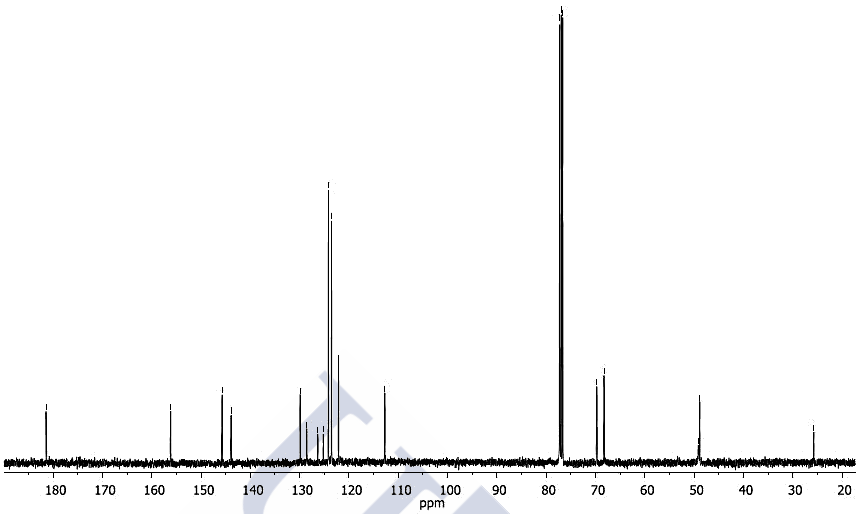


Figura 8.1.4. Espectro de ^{13}C-RMN (400 MHZ) del ligando **L[11]** en $CDCl_3$

8.2. Síntesis de los complejos

A partir del ligando **L[11]** se llevó a cabo un estudio de su capacidad de coordinación con diferentes iones metálicos, utilizando para ello sales de diferentes metales de transición y post-transición.

La síntesis de los complejos metálicos se llevó a cabo en acetonitrilo, en una relación molar 1:1 M:L.

Se obtuvieron sólidos de diferentes colores, todos ellos solubles en acetona, acetonitrilo y DMSO e insolubles en Et_2O y agua, además presentan distintas solubilidades (Tabla 8.2.1) en otros disolventes orgánicos. Todos los complejos fueron caracterizados de forma adecuada por análisis elemental, espectroscopia IR, espectroscopia de ^{1}H-RMN en el caso de los complejos diamagnéticos, espectrometría de masas y medidas de conductividad.

Tabla 8.2.1. Solubilidad de los complejos de $\mathbf{L^{11}}$ en distintos disolventes

Complejos	Color	$CHCl_3$	CH_2Cl_2	EtOH	MeOH
$Co\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}5H_2O$	Verde	PS	I	S	S
$Co\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}9H_2O$	Verde	PS	PS	S	S
$Ni\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}3Et_2O{\cdot}CH_3CN$	Verde	PS	I	S	S
$Ni\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}2CH_3CN{\cdot}5H_2O$	Verde	PS	PS	S	S
$Cu\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}2Et_2O{\cdot}8H_2O$	Rojo	PS	I	S	S
$Cu\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}4CH_3CN{\cdot}7H_2O$	Amarillo	PS	PS	S	S
$Zn\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$	Amarillo	I	I	S	S
$Zn\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}4H_2O$	Amarillo	I	PS	S	S
$Cd\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$	Naranja	I	I	S	S
$Cd\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}H_2O$	Naranja	I	PS	S	S

Los datos de análisis elemental de los complejos sintetizados son concordantes con una relación estequiometrica M:L 1:1.

Tabla 8.2.2. Datos analíticos de los complejos de $\mathbf{L^{11}}$

Complejos	AE % experimental(teórico)			
	%C	%N	%H	%S
$Co\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}5H_2O$	44,0(44,0)	10,6(10,5)	5,6(5,3)	6,0(6,0)
$Co\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}9H_2O$	36,7(36,9)	7,0(7,3)	4,5(4,8)	5,4(5,6)
$Ni\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}3Et_2O{\cdot}CH_3CN$	50,9(50,6)	10,3(10,8)	6,0(6,0)	5,8(5,5)
$Ni\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}2CH_3CN{\cdot}5H_2O$	40,2(40,2)	9,7(9,6)	4,7(4,7)	5,1(5,5)
$Cu\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}2Et_2O{\cdot}8H_2O$	43,3(43,1)	9,2(9,3)	6,1 6,0)	5,0(5,4)
$Cu\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}4CH_3CN{\cdot}7H_2O$	40,7(40,6)	11,0(11,0)	4,8(4,9)	4,6(5,0)
$Zn\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$	48,0(47,8)	10,9(11,4)	4,9(4,7)	6,2(6,2)
$Zn\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}4H_2O$	39,9(39,9)	7,7(8,0)	5,1(5,0)	5,8(6,1)
$Cd\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$	45,3(45,6)	11,0(10,9)	4,4(4,5)	6,0(6,2)
$Cd\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2{\cdot}H_2O$	43,3(43,3)	11,4(11,6)	4,0(3,9)	6,5(6,6)

Se determinaron las conductividades molares de los complejos sintetizados utilizando como disolvente CH_3CN a 25 ºC (Tabla 8.2.3). Tanto para los complejos que tienen como contraion grupos NO_3^- como para los que tienen ClO_4^- los resultados obtenidos indican la presencia de grupos iónicos, ya que los valores de conductividad se encuentran dentro del rango de electrolitos 1:1 y 2:1 respectivamente, en este mismo disolvente.

Tabla 8.2.3. Datos de conductividad molar (CH_3CN) de los complejos de $\mathbf{L^{11}}$

Complejos	Conductividad/$\Omega^{-1}\cdot cm^2\cdot mol^{-1}$	
	Λ_M	Electrolito
Co$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2\cdot Et_2O\cdot 5H_2O$	168	1:1
Co$\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2\cdot 9H_2O$	290	2:1
Ni$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2\cdot 3Et_2O\cdot CH_3CN$	164	1:1
Ni$\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2\cdot 2CH_3CN\cdot 5H_2O$	246	2:1
Cu$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2\cdot 2Et_2O\cdot 8H_2O$	168	1:1
Cu$\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2\cdot 4CH_3CN\cdot 7H_2O$	243	2:1
Zn$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2\cdot Et_2O$	167	1:1
Zn$\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2\cdot 4H_2O$	245	2:1
Cd$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2\cdot Et_2O$	165	1:1
Cd$\mathbf{L^{11}}(ClO_4)_2\cdot H_2O$	247	2:1

Los espectros IR de todos los complejos son similares entre sí. Los espectros de los nitrato-complejos no muestran evidencias de la presencia de grupos nitrato coordinados al ion central, ya que en todos ellos se observa una banda intensa a 1384 cm^{-1}, que pone de manifiesto en estado sólido la presencia de grupos nitrato iónicos. Aunque la presencia de aniones nitrato coordinados no es tan evidente, bandas en torno a 1060 y 850 cm^{-1}, podrían

asignarse a éstos. Asimismo, como ya se ha mencionado anteriormente, la aparición de la banda a 1384 cm^{-1} también puede ser debido al desplazamiento de los iones nitrato de la esfera de coordinación del metal por el ion bromuro procedente del KBr utilizado en el proceso de sinterización.

Tabla 8.2.4. Datos de espectroscopia IR (KBr) de los nitrato-complejos de $\mathbf{L^{11}}$

Complejos	$\nu(NO_2)_{as}$	$\nu(NO_2)_{sim}$	$\nu(NO_3^-)$
Co$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}5H_2O$	1506	1331, 1298	1384
Ni$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}3Et_2O{\cdot}CH_3CN$	1495	1327, 1294	1384
Cu$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}2Et_2O{\cdot}8H_2O$	1496	1332, 1303	1384
Zn$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$	1493	1342, 1293	1384
Cd$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$	1494	1339, 1302	1384

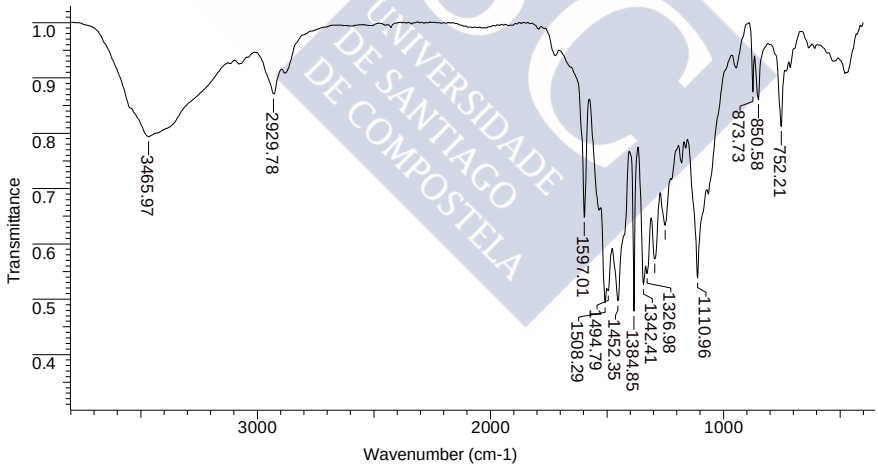


Figura 8.2.1. Espectro IR (KBr) de Ni$\mathbf{L^{11}}(NO_3)_2{\cdot}3Et_2O{\cdot}CH_3CN$

En el caso de los perclorato-complejos, se observa un desdoblamiento de la banda en torno a 1100 cm^{-1}, lo que sugiere

la presencia de grupos perclorato coordinados o su implicación en interacciones por enlace de hidrógeno.[232]

Tabla 8.2.5. Datos de espectroscopia IR (KBr) de los perclorato-complejos de **L[11]**

Complejos	$\nu(NO_2)_{as}$	$\nu(NO_2)_{sim}$	$\nu(ClO_4^-)$
Co**L**^{11}$(ClO_4)_2\cdot 9H_2O$	1495	1341, 1300	627, 636, 1089, 1111, 1143
Ni**L**^{11}$(ClO_4)_2\cdot 2CH_3CN\cdot 5H_2O$	1496	1337, 1296	630, 1089, 1114, 1145
Cu**L**^{11}$(ClO_4)_2\cdot 4CH_3CN\cdot 7H_2O$	1494	1343, 1303	626, 636, 1088, 1120, 1143
Zn**L**^{11}$(ClO_4)_2\cdot 4H_2O$	1496	1339, 1302	627, 636, 1087, 1114, 1143
Cd**L**^{11}$(ClO_4)_2\cdot H_2O$	1496	1339, 1302	629, 1087, 1117, 1141

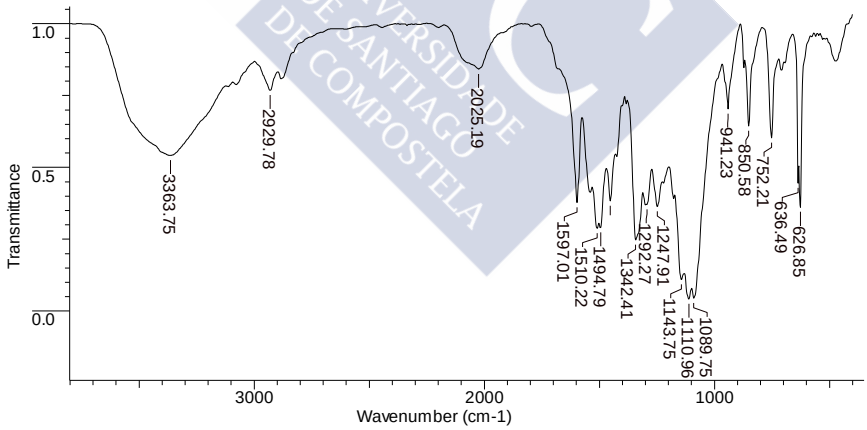


Figura 8.2.2. Espectro IR (KBr) de Co**L**^{11}$(ClO_4)_2\cdot 9H_2O$

[232] M. F. Rosenthal, *J. Chem. Educ.*, **1973**, *50*, 331.

Los espectros de masas de todos los complejos se realizaron mediante la técnica MALDI utilizando DCTB como matriz. En el caso de los nitrato-complejos no fue posible asiganar señales significativas en sus espectros de masas. Sin embargo, los espectros de los perclorato complejos proporcionan pruebas importantes para confirmar la formación de los complejos, ya que pueden observarse fragmentos del tipo $[M\mathbf{L}^{11}(ClO_4)]^+$.

Tabla 8.2.6. Datos de espectrometría de masas de los complejos de $\mathbf{L}^{11}$

Complejos	*m/z*	Asignación
$Co\mathbf{L}^{11}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O{\cdot}5H_2O$	-	-
$Co\mathbf{L}^{11}(ClO_4)_2{\cdot}9H_2O$	873	$[Co\mathbf{L}^{11}(ClO_4)]^+$
$Ni\mathbf{L}^{11}(NO_3)_2{\cdot}3Et_2O{\cdot}CH_3CN$	-	-
$Ni\mathbf{L}^{11}(ClO_4)_2{\cdot}2CH_3CN{\cdot}5H_2O$	774, 873	$[Ni\mathbf{L}^{11}]^+$, $[Ni\mathbf{L}^{11}(ClO_4)]^+$
$Cu\mathbf{L}^{11}(NO_3)_2{\cdot}2Et_2O{\cdot}8H_2O$	-	-
$Cu\mathbf{L}^{11}(ClO_4)_2{\cdot}4CH_3CN{\cdot}7H_2O$	791	$[Cu\mathbf{L}^{11}(ClO_4)]^+$
$Zn\mathbf{L}^{11}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$	-	-
$Zn\mathbf{L}^{11}(ClO_4)_2{\cdot}4H_2O$	880	$[Zn\mathbf{L}^{11}(ClO_4)]^+$
$Cd\mathbf{L}^{11}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$	-	-
$Cd\mathbf{L}^{11}(ClO_4)_2{\cdot}H_2O$	929	$[Cd\mathbf{L}^{11}(ClO_4)]^+$

Las simulaciones isotópicas realizadas con el programa ISOPRO[233] coinciden plenamente con la distribución isotópica de los diferentes picos asignados, lo que corrobora la asignación de éstos.

[233] M. Senko, IsoPro 3.0 MS/MS software, *Isotopic abundance simulator version 3.0*. National High Magnetic Field Laboratory, 243 Buena Vista Ave, #502, Sunnyvale, CA 94086.

En la Figura 8.2.3 se compara a modo de ejemplo, el pico de mayor relación *m/z* encontrado para el perclorato complejo de Cd^{2+}.

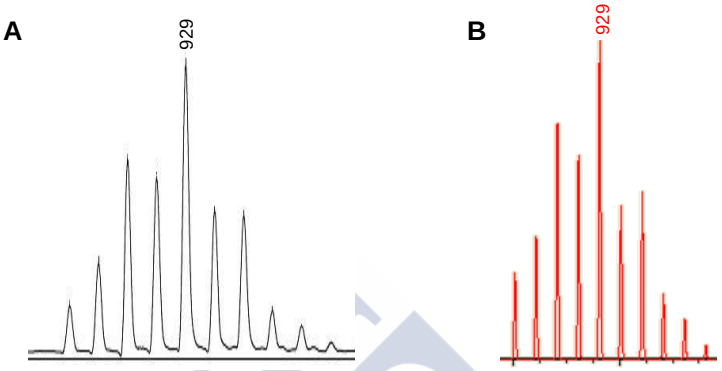


Figura 8.2.3. Ampliación del espectro de masas MALDI del complejo $Cd\mathbf{L}^{11}(ClO_4)_2{\cdot}H_2O$ (A) y simulación isotópica del fragmento $[Cd\mathbf{L}^{11}(ClO_4)]^+$ (B)

Se registraron los espectros de ^{1}H-RMN en CD_3CN de los complejos de $\mathbf{L}^{11}$ con los iones diamagnéticos: $Zn\mathbf{L}^{11}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$, $Zn\mathbf{L}^{11}(ClO_4)_2{\cdot}4H_2O$, $Cd\mathbf{L}^{11}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$ y $Cd\mathbf{L}^{11}(ClO_4)_2{\cdot}H_2O$

Al comparar estos espectros con el del ligando $\mathbf{L}^{11}$ en CD_3CN, se pueden apreciar cambios, tanto en el desplazamiento químico de las señales (generalmente hacia campo más bajo), así como el desdoblamiento de alguna de ellas, aunque es complicado hacer una asignación precisa de las señales. Estos cambios sugieren la coordinación del ligando al centro metálico.

Como ejemplo, en la figura 8.2.4 se presenta el espectro del complejo $Zn\mathbf{L}^{11}(NO_3)_2{\cdot}Et_2O$

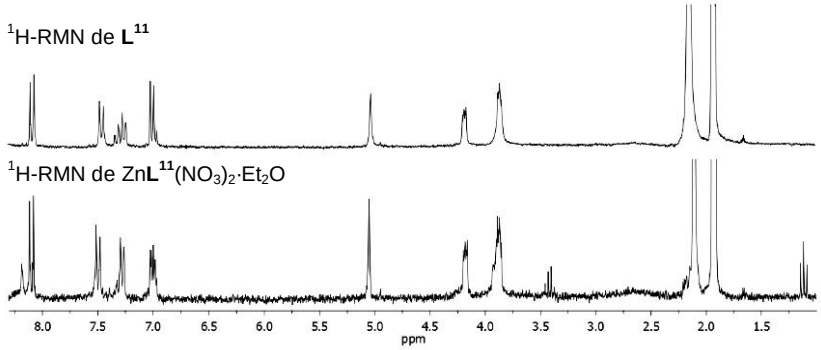


Figura 8.2.4. Comparación de los espectros de ^{1}H-RMN (250 MHz) de Zn$\mathbf{L^{11}}$$(NO_3)_2$·$Et_2O$ y $\mathbf{L^{11}}$ en CD_3CN

8.3. Valoración con aniones fluoruro

Se llevó a cabo un estudio de la interacción del ligando $\mathbf{L^{11}}$ con aniones F^- mediante la adición de una disolución estándar de la sal de tetrabutilamonio en $CHCl_3$ a una disolución del ligando $\mathbf{L^{11}}$ ($4\cdot10^{-3}$ M) a temperatura ambiente en el mismo disolvente.

A simple vista permite la detección de los aniones F^- (Figura 8.3). La interacción del átomo de hidrógeno de la tiourea con el sustrato mejora la deslocalización π y desplaza la transición π-π^* con la formación de una banda de transferencia de carga (CT) en la región visible, lo que resulta en la generación de color naranja. Estos resultados sugieren que el ligando $\mathbf{L^{11}}$ puede ser adecuado como sensor colorimétrico de iones fluoruro.



Figura 8.3. Efecto en el sistema colorimétrico **L^{11}** después de la interacción con aniones F^- en $CHCl_3$

8.4. Estudios de RMN

Con el fin de analizar la interacción del anión fluoruro con los protones NH del receptor **L^{11}**, se llevó a cabo una valoración de ^{1}H-RMN en $CDCl_3$.

Como puede verse en la Figura 8.4, en presencia de los iones F^- tiene lugar el desplazamiento a campo bajo, y la disminución de la intensidad, de la señal de los protones NH de la tioamida, que aparece a 7,81 ppm en el ligando libre. La adición de 2 equivalentes de fluoruro de tetrabutilamonio a una disolución $4 \cdot 10^{-3}$ M del receptor **L^{11}** en $CDCl_3$ fue suficiente para promover la total desprotonación del ligando.

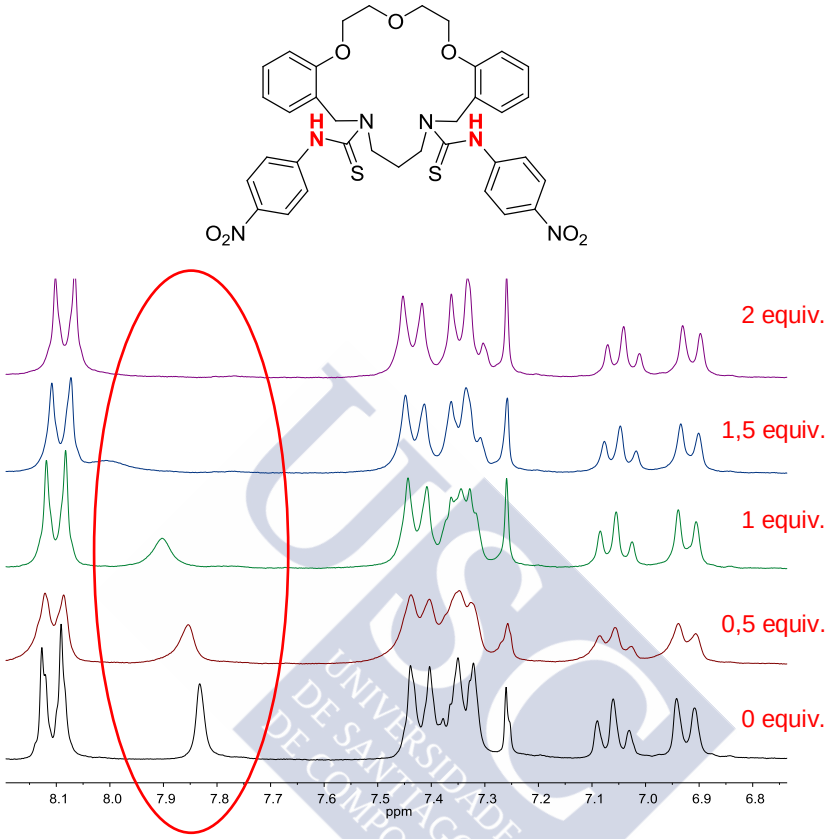


Figura 8.4. Valoración de ^{1}H-RMN de una disolución $4 \cdot 10^{-3}$ M del receptor **L[11]** en $CDCl_3$ con una disolución estándar de $[Bu_4N]F$

8.5. Conclusiones

Por reacción entre el ligando precursor diamínico L''' y 4-nitrofenilisotiocianato en diclorometano seco en relación molar 1:2 se obtuvo el ligando **L[11]** funcionalizado con dos grupos nitrofenilurea. La caracterización adecuada de este ligando con diversas técnicas confirmó su integridad.

A partir de éste se estudió su interacción con iones fluoruro mediante una valoración por ^{1}H-RMN, observándose la desaparición de la señal del NH de la tioamida con la adición de un exceso de aniones F^-. Esta interacción fue observable a simple vista por un cambio en la coloración de la disolución tras la adición de aniones F^-.

Se llevó a cabo un estudio de la capacidad de coordinación de **L[11]** con diferentes iones metálicos, utilizando para ello sales de metales de transición y post-transición. Por síntesis directa de **L[11]** con las sales $M(NO_3)_2 \cdot nH_2O$ y $M(ClO_4)_2 \cdot H_2O$ se obtuvieron los complejos correspondientes para M= Co, Ni, Cu, Zn y Cd, todos con estequiometría 1:1 (M:L).

En los espectros IR, tanto de los nitrato-complejos como de los perclorato-complejos, se observan bandas correspondientes tanto a grupos iónicos como a coordinados aunque es difícil asignar si el enlace que presentan es monodentado o bidentado. Además, los espectros de ^{1}H-RMN de los complejos diamagnéticos de Zn(II) y Cd(II) sugieren la coordinación del ligando al metal, puesto que se observan tanto variaciones en el desplazamiento químico de algunas señales como desdoblamiento de otras.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Los estudios conducentes a la realización de esta tesis doctoral han dado lugar a la redacción de varios artículos científicos, dos de los cuales ya han sido publicados y se presentan a continuación.



Inorganic Chemistry Communications 36 (2013) 22–26

Contents lists available at ScienceDirect

Inorganic Chemistry Communications

journal homepage: www.elsevier.com/locate/inoche

The first substituted macrocyclic ligand $Py_2N_4S_2$ containing four naphthylmethylene pendant-armed groups: Synthesis and photophysical properties

Verónica García [a], Anxela Aldrey [a], Catherine S. De Castro [b], Rufina Bastida [a,*], Alejandro Macías [a], Carlos Lodeiro [c,**], J. Sérgio Seixas de Melo [b,***], Cristina Núñez [c,d,****]

[a] Inorganic Chemistry Department, Faculty of Chemistry, University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain
[b] Department of Chemistry, University of Coimbra, P3004-535 Coimbra, Portugal
[c] BIOSCOPE Group, REQUIMTE/CQFC, Chemistry Department, FCT-UNL, Universidade Nova de Lisboa, 2829-516 Monte de Caparica, Portugal
[d] Ecology Research Group, Department of Geographical and Life Sciences, Canterbury Christ Church University, CT1 1QU Canterbury, UK

ARTICLE INFO

Article history:
Received 7 June 2013
Accepted 24 July 2013
Available online 2 August 2013

Keywords:
Macrocycles
Dinuclear complex
Stability constant
Naphthalene
Pendant-arms
Sensor

ABSTRACT

The synthesis of a pendant donor emissive macrocyclic ligand $Py_2N_4S_2$ with up to four naphthylmethylene arms (**L**) has been achieved. Their derivative solid metal complexes (Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+} and Ag^{+}) have been isolated and characterized. The photophysical properties of the free ligand **L** and their complexation behaviour have been investigated in solution. In dichloromethane, the free ligand presents two emission bands which are related to the monomer naphthalene emission and a red-shifted band attributable to ground state dimers (interaction between two naphthalene chromophores), which was further validated from time-resolved data, with bi-exponential decay with absence of dynamic components. UV–Vis spectroscopy has revealed a 2:1 binding stoichiometry for Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+} and Ag^{+}.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

Macrocyclic ligands bearing pendant donor arms have attracted considerable attention in recent years owing to their potential applications in catalysis, metal ion recognition, solvent extraction, mimicry of enzymes and radionuclide therapy [1].

A particularly large range of macrocycles are derived from triaza or tetraazamacrocycles. However, less is known about N-functionalized derivatives of binucleating polyaza-macrocycles [2].

As a part of our research, we are interested in polyamine macrocycles with a large number of nitrogen atoms substituted with several pendant-arms [3]. However, macrocyclic ligands incorporating nitrogen and sulfur in their framework are not as numerous, and reviews including macrocycles with sulfur are not common in the literature [4].

Furthermore, in the field of transition metal complexes with different macrocyclic ligands, we have previously reported the synthesis, characterization, and study of cobalt(II), copper(II) [5] and nickel(II) [6] complexes with the potential octadentate sulfur- and nitrogen-containing macrocyclic ligand $Py_2N_4S_2$ (**L'**) [7], which has the capability of forming dinuclear complexes (Scheme 1).

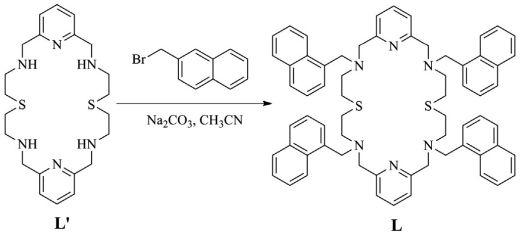
During the recent years, we have also been involved in the investigation of several acyclic and macrocyclic ligands bearing two [8] and four [9] pendant-arms as naphthalene. It is well known that the coordination ability of these ligands increases when the macrocycles incorporate chelating moieties such as phenanthroline [10] and pyridine [11] as unit heads.

In the present work we have combined the good coordination capability towards metal ions shown by ligand **L'** with the introduction of four emissive flexible naphthylmethylene pendant-arms to study their photophysical properties in organic solution. We therefore, report what is, to our best knowledge, the first example of a pendant-armed derivative of the binucleating macrocyclic ligand $Py_2N_4S_2$ (**L** in Scheme 1) [12].

Ligand **L** was isolated as an air-stable brown solid in 68% yield and was characterized by elemental analysis, ESI-MS, IR and ^{1}H NMR spectroscopy (see Fig. 1S–6S and Table 1S in the Supplementary Material) [13]. The infrared spectrum (KBr disc) of **L** contains three bands at 854, 818 and 752 cm^{-1}, corresponding to the ν(C–H) out of the plane

* Correspondence to: R. Bastida, Inorganic Chemistry Department, Faculty of Chemistry, University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain.
** Correspondence to: C. Lodeiro, BIOSCOPE Group, REQUIMTE/CQFC, Chemistry Department, FCT-UNL, Universidade Nova de Lisboa, 2829-516 Monte de Caparica, Portugal. Tel.: +351 21 2948300; fax: +351 21 2948550.
*** Correspondence to: J. Sérgio Seixas de Melo, Department of Chemistry, University of Coimbra, P3004-535 Coimbra, Portugal.
**** Correspondence to: C. Núñez, Ecology Research Group, Department of Geographical and Life Sciences, Canterbury Christ Church University, CT1 1QU Canterbury, UK.
E-mail addresses: mrufina.bastida@usc.es (R. Bastida), cle@fct.unl.pt (C. Lodeiro), sseixas@uc.pt (J.S. Seixas de Melo), cristina.nunez@fct.unl.pt (C. Núñez).

1387-7003/$ – see front matter © 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.inoche.2013.07.019



Scheme 1. Synthetic pathway of macrocyclic ligand **L**.

bending vibrations for β-substituted naphthalenes. The other absorption bands corresponding to ν(C = N) and ν(C = C) vibrations from pyridine groups appear in their expected positions at 1589 and 1454 cm^{-1}, respectively.

The ESI-MS of **L** presents a peak at *m/z* 1007 and another at 504 confirming the presence of the ligand. The ^{1}H NMR spectra confirm the integrity and stability of the ligand in solution. The spectrum shows that the four quadrants of the macrocyclic ligand are chemically equivalent, as it would be expected for this kind of system. The ^{1}H-NMR spectrum at room temperature gives to unresolved broad signals, by reducing the temperature to 0 °C the signals appearing at higher field are better resolved.

The coordination ability of ligand **L** towards hydrated nitrate, perchlorate or triflate salts of Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+} and Ag^{+} was explored [14]. The complexes were characterized by elemental analysis, IR, MALDI-MS spectra and conductivity measurements [13].

The reaction of **L** with the metal salts in a 2:1 metal:ligand ratio, in acetone, led to the formation of compounds of the type $[M_2\mathbf{L}](X)_4 \cdot nH_2O$ (X = ClO_4^-, NO_3^-) for M = Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+} and Cd^{2+}, $[M_2\mathbf{L}](X)_2 \cdot nH_2O$ (X = NO_3^-) for M = Ag^{+}, and $[M\mathbf{L}](CF_3SO_3)_2 \cdot nCH_3CN \cdot nEt_2O \cdot nH_2O$ for M = Hg^{2+}.

The IR spectra of the complexes are similar. The vibrations ν(C = N) and ν(C = C) for pyridine groups appear to higher wavenumbers, suggesting pyridine nitrogen coordination to the metal atoms. The bands corresponding to the naphthalene groups are also slightly shifted to higher wavenumbers. The IR spectra of the nitrate complexes show an intense band at 1384 cm^{-1}, suggesting the presence of ionic nitrate groups [15]. This result is probably due to the displaced of the nitratre for the Br^- ions presented in the KBr disc. In the perchlorate complexes, the intense band at *ca.* 1110 cm^{-1} is associated with $\nu(ClO_4^-)$and these clearly identify the ionic perchlorate groups [16].

The MALDI mass spectra for all the complexes indicate the presence of the macrocyclic ligand and the metal ion. The results for the dinuclear complexes of Ni^{2+} provide important evidence to confirm the 2:1 stoichiometry of the complexes as they feature peaks attributable to the species $[Ni_2\mathbf{L}X_3]^+$.

The molar conductance values for the complexes of **L**, measured at room temperature using acetonitrile as solvent, showed the presence of ionic counterions, since they are in the range reported for solvents for 2:1 electrolytes [17].

The absorption, emission and excitation spectra of **L** in CH_2Cl_2 and at 298 K are presented in Fig. 1 [18]. The absorption spectrum of ligand **L** displays the characteristic absorption band of the naphthalene chromophore with absorption in the spectral range of 220 nm to 330 nm, formed by two electronic transitions the ^1L_a and ^1L_b bands, and maxima at *ca.* 272 nm. For naphthalene in non-polar solvents the absorption maximum is at 276 nm [19] and its $^1A \rightarrow {}^1L_b$ transition at ~310 nm. As shown in Fig. 1, the absorption spectrum of chemosensor **L** in dichloromethane shows these characteristic bands with, however, some energetic shifts: 272 nm and for the forbidden $^1A \rightarrow {}^1L_b$ at ~340 nm.

The emission spectrum of chemosensor **L** displays again the characteristic spectrum of the naphthalene monomer, with maxima at

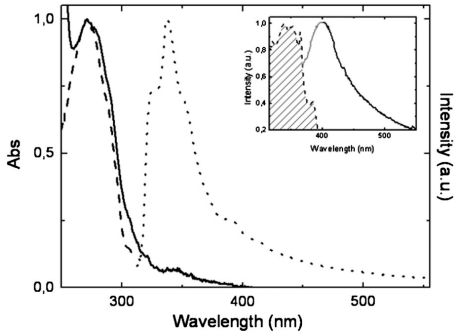


Fig. 1. Absorption (full line), emission (dotted line) and excitation (dashed line) spectra of ligand **L** (λ_{exc} = 282 nm; λ_{em} = 325 nm) in CH_2Cl_2 at room temperature. Inset: emission (full line obtained with λ_{exc} = 282 nm) and excitation (dashed line, obtained with λ_{em} = 410 nm) spectra of ligand **L**. In the inset magnified and partial regions of the excitation and emission spectra are shown to show the mirror-image relationship between the dimer absorption and emission spectra.

~338 nm, (for naphthalene, Np, the literature data indicates a wavelength maxima at 322 nm) with a shoulder at ~390 nm suggesting the presence of an excimer [20]. The excitation spectrum collected in the monomer emission band (325 and 340 nm) matches the absorption spectrum.

However, one interesting feature comes when the excitation spectrum is collected at 410 nm, i.e., in the emission region of the excimer. It can now be observed that besides the match between the monomer band (at ~272 nm) a new band ranging between 320 and 390 nm is now obtained. This band most likely mirrors the fact that the interaction between the Np chromophores is occurring in the ground state, i.e., we are in the presence of ground-state dimmers.

Further knowledge on the species present in solution comes from time-resolved data. We have obtained the fluorescence decays of ligand **L** in dichloromethane with λ_{exc} = 282 nm and λ_{em} = 325 and 450 nm (without degassing the solutions, i.e., in the presence of oxygen). These are therefore experimental conditions where we are exciting both the monomer and also the (possible) dimer existing in the ground state (see Fig. 2).

The decays are best fitted with a sum of two exponentials with decay times of 1.8 ns and 6.6 ns, which mirrors the fact that we are in the presence of two species, according to Eqs. (1) to (3).

Indeed the absence of a rising component (usually associated with a negative pre-exponential factor) at 450 nm shows that the long

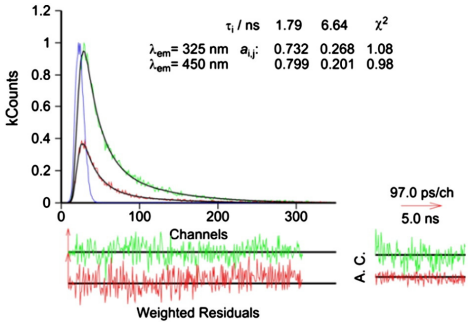


Fig. 2. Fluorescence decays of ligand **L** in dichloromethane obtained with λ_{exc} = 282 nm and λ_{em} = 325 and 450 nm, T = 293 K.

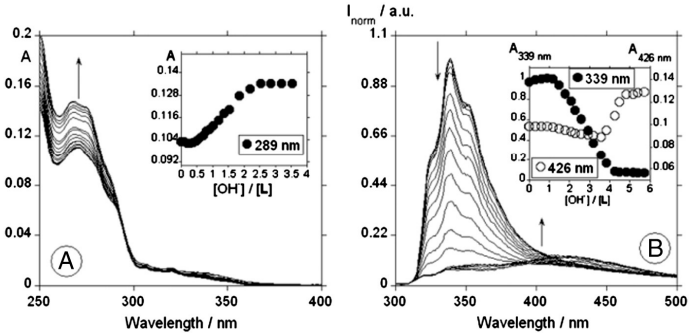


Fig. 3. Absorption (A) and emission (B) spectra of dichloromethane solutions of **L** as a function of increasing amounts of $[(Bu)_4\ N]OH$. The insets show in (A) the absorption read at 289 nm and in (B) the normalized fluorescence intensity at 339 and 426 nm. ($[\mathbf{L}] = 1.00 \times 10^{-5}$ M, $\lambda_{exc} = 289$ nm).

emission band is likely to be due to a ground state dimer rather than to an excited dimer (excimer).

Based on the bi-exponential nature of the decays, with absence of rising component and of the relatively invariance of the pre-exponential factors at the two emission wavelengths (the fluorescence decays are identical at the two emission wavelengths) we have faced a difficulty in the attribution of the decay times to each one of the species: monomer and dimer.

$$I_\lambda(t) = \sum_{\substack{i=1 \\ j=1}}^{n} a_{i,j} e^{(-t/\tau_i)} \quad (1)$$

where for emission at 370 nm and 450 one obtains respectively

$$I_{370\ nm}(t) = a_{1,1} e^{(-t/\tau_1)} + a_{1,2} e^{(-t/\tau_2)} \quad (2)$$

$$I_{450\ nm}(t) = a_{2,1} e^{(-t/\tau_1)} + a_{2,2} e^{(-t/\tau_2)} \quad (3)$$

with $\tau_1 = 1.8$ ns and $\tau_2 = 6.6$ ns, $a_{1,1} = 0.732$, $a_{1,2} = 0.268$, $a_{2,1} = 0.799$ and $a_{2,2} = 0.201$.

Nevertheless the shorter component has a contribution of 42% to the total emission contribution at 325 nm whereas it increases to 51% at 450 nm. The longer (6.6 ns) component decreases its contribution from 58% to 49% upon going from 325 nm to 450 nm. From the emission spectra, it can be seen that the dimer has a higher contribution at longer emissions ($\lambda > 400$ nm). This together with the fact that at 325 nm (an emission region where the monomer emission is likely to be dominant) the 6.6 ns component contributes more suggests that the shorter component should be identified with the dimer lifetime and the longer with the monomer.

Therefore there is a ground-state equilibrium involving a monomer and dimer which are simultaneously excited at 282 nm leading to the emission of these two species.

Fluoroboric acid (HBF_4) and tetrabutylammonium hydroxide ($[(Bu)_4\ N]OH$) were used to change the acidity conditions of the solutions of ligand **L** in dichloromethane [18]. No changes were observed in the absorption and emission spectra of **L** in dichloromethane as a function of increasing amounts of HBF_4 at room temperature, but different behaviour was observed after the addition of tetrabutylammonium hydroxide (see Fig. 3).

Fig. 3 shows the absorption and emission spectra of **L** in dichloromethane as a function of increasing amounts of $[(Bu)_4\ N]OH$ at room temperature. The inset of Fig. 3A shows how, at 289 nm (which is not the absorption maximum), the absorbance increases with the number of equivalents of base added to the solution, stabilizing after the addition of two hydroxyl equivalents.

Fig. 3B shows the deprotonation effect in the fluorescence intensity. In the inset, the emission band at 339 nm, attributable to the naphthalene, decreases in intensity with basification until the fourth hydroxyl equivalent is added. The decrease in intensity can be attributed to the

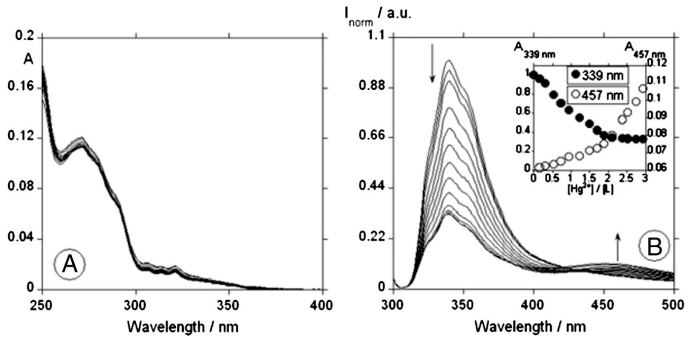


Fig. 4. Absorption (A) and emission (B) spectra of **L** indichloromethane as a function of increasing amounts of $Hg(CF_3SO_3)_2$. The inset shows the normalized fluorescence intensity at 339 and 457 nm. ($[\mathbf{L}] = 1.00 \times 10^{-5}$ M, $\lambda_{exc} = 289$ nm).

Table 1
Stability constants for chemosensor **L** in the presence of Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+} and Ag^{+} in CH_2Cl_2 for an interaction 2:1 (metal:**L**).

Compound	Interaction (M:L)	Σ log β
L	Co^{2+} (2:1)	$5.14 \pm 1.22 \times 10^{-3}$
	Cu^{2+} (2:1)	$5.52 \pm 1.72 \times 10^{-3}$
	Zn^{2+} (2:1)	$5.46 \pm 1.96 \times 10^{-3}$
	Hg^{2+} (2:1)	$6.58 \pm 1.23 \times 10^{-3}$
	Ag^{+} (2:1)	$5.19 \pm 1.58 \times 10^{-3}$

photoinduced electron transfer quenching of the naphthalene emission [21]. The inset of Fig. 3B also shows how the intensity of the dimer band at 426 nm increases with the addition of OH^{-}.

In order to explore the behaviour of compound **L** as a chemosensor towards Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+} and Ag^{+} several metal titrations followed by absorption and emission were performed. All complexation studies have been performed in dichloromethane [18].

As an example, Fig. 4 depicts the absorption and emission spectra of a dichloromethane solution of **L** in the presence of increasing amounts of $Hg(CF_3SO_3)_2$. Addition of increasing amounts of Hg^{2+} to a solution of ligand **L** ($1.00.10^{-5}$ M) at 298 K, led to a small decrease in the fluorescence intensity. Results with additions of Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+} and Ag^{+} were similar and are, therefore, not presented.

The absorption spectrum (Fig. 4A) is not affected by complexation. The inset shows the normalized fluorescence intensity at 339 nm (monomer emission). Upon addition of 2 equiv. metal ion, the monomer emission decreases; and at the same time, in all cases, the red-shifted band now seen to be centred at *ca.* 426 nm increases in intensity. This result suggests that coordination to the metal ion increases the level of ground-state dimer absorption and therefore the level of dimer emission.

The stability constants for the interaction of **L** with Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+} and Ag^{+} were calculated using HypSpec software and are summarized in Table 1. Taking into account the values obtained, the strongest interaction expected for sensor **L** is with Hg^{2+}. This result could be due to the strong thiophilic affinity presented by Hg^{2+}.

In summary, we have reported the first substituted macrocyclic ligand $Py_2N_4S_2$ containing four naphthylmethylene pendant-armed groups. In solid state, ligand **L** leds to the formation of dinuclear complexes after the interaction with Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+} and Ag^{+}. Only with Hg^{2+}, the formation of the mononuclear complex is observed. The free ligand presents two emission bands which are related to the monomer naphthalene emission and a red-shifted band attributable to ground-state dimers (interaction between two naphthalene chromophores), which was further validated from time-resolved data, with bi-exponential decay with absence of dynamic components. UV–Vis spectroscopy has revealed a 2:1 binding stoichiometry for Co^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Hg^{2+} and Ag^{+} in solution, being the strongest interaction for sensor **L** with Hg^{2+}.

Acknowledgements

We are grateful to the Xunta de Galicia (Spain) for the project PGIDI10PXIB209028PR, IN845B-2010/057, and 10CSA383009PR (Biomedicine) for financial support. The authors thank the Scientific Association Proteomass (Portugal) for financial support. C.N. thanks Xunta de Galicia for their postdoctoral contract (I2C program). C.S.d.C. thanks the Fundação para a Ciência e a Tecnologia/FEDER (Portugal/EU) programme postdoctoral Contracts SFRH/BD/75134/2010.

Appendix A. Supplementary material

Supporting Information. (see footnote on the first page of this article): magnified emission ($\lambda_{exc} = 282$ nm) and excitation ($\lambda em = 410$ nm) spectra. Supplementary data to this article can be found online at http://dx.doi.org/10.1016/j.inoche.2013.07.019

References

[1] (a) R.D. Hancock, A.E. Martell, Chem. Rev. 89 (1989) 1875–1914;
(b) R.M. Izatt, K. Pawlak, J.S. Bradshaw, Chem. Rev. 91 (1991) 1721–2085;
(c) R.M. Izatt, K. Pawlak, J.S. Bradshaw, R.L. Bruening, Chem. Rev. 95 (1995) 2529–2586;
(d) L.F. Lindoy, Pure Appl. Chem. 69 (1997) 2179–2186;
(e) B.P. Hay, R.D. Hancock, Coord. Chem. Rev. 212 (2001) 61–78;
(f) P. Comba, W. Schiek, Coord. Chem. Rev. 238–239 (2003) 21–29;
g K.-M. Park, Y.H. Lee, Y. Jin, J. Seo, I. Yoon, S.C. Lee, S.B. Park, M.-S. Gong, M.L. Seo, S.S. Lee, Supramol. Chem. 16 (2004) 51–58;
(h) M. Schröder, V. Lippolis, in: K. Gloe (Ed.), Macrocyclic Chemistry, Current Trends and Future Perspectives, Springer, 2005, p. 67, (ch. 5).
[2] (a) H. Okawa, H. Furutachi, D.E. Fenton, Coord. Chem. Rev. 174 (1998) 51–75;
(b) N.E. Borisova, M.D. Reshetova, Y.A. Ustynyuk, Chem. Rev. 107 (2007) 46–79;
(c) P.A. Vigato, S. Tamburini, L. Bertolo, Coord. Chem. Rev. 251 (2007) 1311–1492;
(d) D. Fenton, Chem. Soc. Rev. 28 (1999) 159–168;
(e) M. Gressenbuch, B. Kersting, Dalton Trans. (2009) 5281–5283.
[3] (a) S. González, L. Valencia, R. Bastida, D.E. Fenton, A. Macías, A. Rodríguez, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 18 (2002) 3551–3558;
(b) M.C. Fernández-Fernández, R. Bastida, A. Macías, P. Pérez-Lourido, L. Valencia, Inorg. Chem. 45 (2006) 2266–2275;
(c) L. Valencia, R. Bastida, A. Macías, M. Vicente, P. Pérez-Lourido, New J. Chem. 29 (2005) 424–426.
[4] L.F. Lindoya, G.V. Meehan, I.M. Vasilescu, H.J. Kim, J.-E. Lee, S.S. Lee, Coord. Chem. Rev. 254 (2010) 1713–1725.
[5] C. Núñez, R. Bastida, L. Lezama, A. Macías, P. Pérez Lourido, L. Valencia, Inorg. Chem. 50 (2011) 5596–5604.
[6] C. Núñez, R. Bastida, A. Macías, L. Valencia, J. Ribas, J.L. Capelo, C. Lodeiro, Dalton Trans. 39 (2010) 7673–7683.
[7] M.W.A. Steenland, W. Lippens, G.G. Herman, A.M. Goeminne, Bull. Soc. Chim. Belg. 102 (1993) 239–242.
[8] J. Seixas de Melo, J. Pina, F. Pina, C. Lodeiro, J.C. Lima, M.T. Albelda, M.P. Clares, E. García-España, C. Soriano, J. Phys. Chem. 107 (2003) 11307–11318.
[9] C. Núñez, E. Oliveira, L. Giestas, L. Valencia, A. Macías, J.C. Lima, R. Bastida, C. Lodeiro, Inorg. Chim. Acta 361 (2008) 2183–2194.
[10] J. Pina, J. Seixas de Melo, F. Pina, C. Lodeiro, J.C. Lima, A.J. Parola, C. Soriano, M.P. Clares, M.T. Albelda, R. Aucejo, E. García-España, Inorg. Chem. 44 (2005) 7449–7458.
[11] (a) M.P. Clares, J. Aguilar, R. Aucejo, C. Lodeiro, M.T. Albelda, F. Pina, J.C. Lima, A.J. Parola, J. Pina, J. Seixas de Melo, C. Soriano, E. García-España, Inorg. Chem. 43 (2004) 6114–6122;
(b) M.P. Clares, C. Lodeiro, D. Fernández, A.J. Parola, F. Pina, E. García-España, C. Soriano, R. Tejero, Chem. Commun. 36 (2006) 3824–3826.
[12] **Synthesis of L.** The macrocycle **L'** (0.89 g, 2 mmol) was dissolved in acetonitrile (50 mL) and Na2CO3 (2.12 g; 20 mmol) was added. The mixture was refluxed and 2-(bromomethyl)naphthalene (2.43 g; 20 mmol), dissolved in acetonitrile (10 mL), was added dropwise to the refluxing solution. The mixture was refluxed with magnetic stirring for 24 h and the hot solution was filtered off to eliminate 2-(bromomethyl)naphthalene in excess. The crude solid was then extracted with chloroform (50 mL) and brown oil was obtained. The oil residue was extracted with water/chloroform, and the organic phase was dried (Na2SO4), filtered, and solvent removal gave brown solid.**L**. Anal. Calcd for C66H66N6S2 · 0.5 · CHCl3 (MW: 1065.4): C, 74.8; H, 6.3; N, 7.9; S, 6.0. Found: C, 75.2; H, 6.2; N, 7.3; S, 5.7. Yield: 68%. IR (KBr, cm^{-1}): 1589, 1454 [ν(C = N) and ν(C = C)], 854, 818, 752 ν(C–H)naft. ESI-MS (*m/z*): 1007 [**L** + H]+, 867 [**L**-1Pendant]+, 727 [**L**- 2Pendant]+, 504 [**L** + 2H]2+. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 2.5–2.7 (m, 16H), 3.6–3.8 (m, 16H), 7.4–7.8 (m, 34H). Pf: 63–65 °C. Color: brown.
[13] Elemental analyses were performed on a Fisons Instruments EA1108 microanalyser by the Universidade de Santiago de Compostela. Infra-red spectra were recorded as KBr discs on a BIO-RAD FTS 175-C spectrometer. ESI mass spectra were recorded using a micrOTOF spectrometer. The 1H NMR spectrum of **L** was recorded in CDCl3 solutions on a Bruker 500 MHz spectrometer. Conductivity measurements were carried out in 10^{-3} mol dm^{-3} acetonitrile solutions at r.t. using a Crison Basic 30 conductivimeter. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) analysis was performed in a MALDITOF-MS model Bruker Ultraflex II workstation equipped with a nitrogen laser radiating at 337 nm from Bruker (Germany) at the BIOSCOPE Group. The spectra represent accumulations of 5 × 100 laser shots. The reflectron mode was used. The ion source and flight tube pressures were less than 1.80×10^{-7} and 5.60×10^{-7} Torr, respectively. The MALDI-MS spectra of the soluble samples (1 or 2 mg/mL), such as the ligand and metal complexes, were recorded using the conventional sample preparation method for MALDI-MS.
[14] **Synthesis of the Metal Complexes of L.** *General Procedure.* A solution of the appropriate metal salt (0.08 mmol) in acetone (5 mL) was added dropwise to a stirred solution of the ligand **L** (0.042 g, 0.04 mmol) in the same solvent (20 mL). The solution was stirred for 4 h, and the solvent was partially removed to ca. 5 mL. Diethyl ether was infused into the solution, producing powdery precipitates. The precipitates formed were isolated by centrifugation and dried under vacuum, yielding the metal complexes of the ligand.**$[Co_2L](ClO_4)_4 \cdot H_2O$**. Anal. Calcd for $C_{66}H_{68}N_8O_{17}S_2Cl_4Co_2$ (MW: 1538.2): C, 51.4; H, 4.5; N, 5.5; S, 4.2. Found: C, 51.1; H, 4.3; N, 5.3; S, 4.3. Yield: 87%. IR (KBr, cm^{-1}): 3440 [ν(OH)], 1607, 1458 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1119, 625, [$\nu(ClO_4^-)$], 862, 823, 794 [ν(C–H)$_{naft}$]. MALDI-MS (*m/z*): 1007 [**L** + H]$^+$, 1164 [Co**L**(ClO_4)]$^+$. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 218 (2:1). Color: brown.**$[Co_2L](NO_3)_4 \cdot 3H_2O$**. Anal. Calcd for $C_{66}H_{72}N_{10}O_{15}S_2Co_2$ (MW: 1426.3): C, 55.5; H, 5.1; N, 9.8; S, 4.5. Found: C, 55.2; H, 4.8; N, 9.4; S, 4.6. Yield: 77%. IR (KBr, cm^{-1}): 3440 [ν(OH)], 1606, 1469 [ν(C = N)$_{py}$ and

ν(C = C)$_{py}$], 1384 [ν(NO_3^-)], 860, 822, 756 [ν(C–H)$_{naft}$]. MALDI-MS (*m*/*z*): 1127 [Co**L**(NO_3)]. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 220 (2:1). Color: pink.**[Ni$_2$L](ClO$_4$)$_4$ · *H$_2$O***. Anal. Calcd for $C_{66}H_{68}N_6O_{17}S_2Cl_4Ni_2$ (MW: 1536.2): C, 51.5; H, 4.5; N, 5.5; S, 4.2. Found: C, 51.2; H, 4.4; N, 5.4; S, 3.9. Yield: 67%. IR (KBr, cm^{-1}): 3440 [ν(OH)], 1606, 1450 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1108, 624, [ν(ClO_4^-)], 862, 823, 794 [ν(C–H)$_{naft}$]. MALDI-MS (*m*/*z*): 1163 [Ni**L**$(ClO_4)]^+$, 1419 [Ni_2**L**$(ClO_4)_3]^+$. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 215 (2:1). Color: brown.**[Ni$_2$L](NO$_3$)$_4$ · *2H$_2$O***. Anal. Calcd for $C_{66}H_{70}N_{10}O_{10}S_2Ni_2$ (MW: 1406.3): C, 56.3; H, 5.0; N, 9.9; S, 4.5. Found: C, 56.6; H, 5.3; N, 9.2; S, 3.9. Yield: 59%. IR (KBr, cm^{-1}): 3443 [ν(OH)], 1607, 1459 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1384 [ν(NO_3^-)], 861, 823, 754 [ν(C–H)$_{naft}$]. MALDI-MS (*m*/*z*): 1007 [**L** + H]$^+$, 1308 [Ni_2**L**$(NO_3)_3]^+$. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 205 (2:1). Color: brown.**[Cu$_2$L](ClO$_4$)$_4$ · *H$_2$O***. Anal. Calcd for $C_{66}H_{68}N_6O_{17}S_2Cl_4Cu_2$ (MW: 1546.1): C, 51.1; H, 4.4; N, 5.4; S, 4.1. Found: C, 51.1; H, 4.6; N, 4.8; S, 4.2. Yield: 89%. IR (KBr, cm^{-1}): 3448 [ν(OH)], 1607, 1454 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1119, 625, [ν(ClO_4^-)], 859, 823, 795 [ν(C–H)$_{naft}$]. MALDI-MS (*m*/*z*): 1168 [Cu**L**$(ClO_4)]^+$. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 214 (2:1). Color: green.**[Cu$_2$L](NO$_3$)$_4$ · *3H$_2$O***. Anal. Calcd for $C_{66}H_{72}N_{10}O_{15}S_2Cu_2$ (MW: 1434.3): C, 55.2; H, 5.0; N, 9.8; S, 4.5. Found: C, 55.5; H, 4.9; N, 9.2; S, 4.5. Yield: 78%. IR (KBr, cm^{-1}): 3449 [ν(OH)], 1606, 1462 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1384 ν(NO_3^-)], 860, 823, 757 [ν(C–H)$_{naft}$]. MALDI-MS (*m*/*z*): 1068 [**L**$(NO_3)]^-$, 1194 [Cu**L**$(H)(NO_3)_2]^+$. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 283 (2:1). Color: green.**[Zn$_2$L](ClO$_4$)$_4$ · *H$_2$O***. Anal. Calcd for $C_{66}H_{68}N_6O_{17}S_2Cl_4Zn_2$ (MW: 1548.2): C, 51.0; H, 4.4; N, 5.4; S, 4.1. Found: C, 51.1; H, 4.7; N, 5.7; S, 4.2. Yield: 63%. IR (KBr, cm^{-1}): 3445 [ν(OH)], 1606, 1452 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1108, 624, [ν(ClO_4^-)], 862, 823, 794 [ν(C–H)$_{naft}$]. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 235 (2:1). Color: brown.**[Zn$_2$L](NO$_3$)$_4$ · 4H$_2$O**. Anal. Calcd for $C_{66}H_{74}N_{10}O_{16}S_2Zn_2$ (MW: 1454.3): C, 54.4; H, 5.1; N, 9.6; S, 4.4. Found: C, 54.4; H, 4.7; N, 9.2; S, 4.5. Yield: 71%. IR (KBr, cm^{-1}): 3447 [ν(OH)], 1609, 1470 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1384 [ν(NO_3^-)], 860, 821, 756 [ν(C–H)$_{naft}$]. MALDI-MS (*m*/*z*): 1007 [**L** + H]$^+$, 1132 [Zn**L**$(NO_3)]^+$. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 249 (2:1). Color: brown.**/Cd$_2$L|(ClO$_4$)$_4$ · H$_2$O**. Anal. Calcd for $C_{66}H_{68}N_6O_{17}S_2Cl_4Cd_2$ (MW: 1648.1): C, 48.1; H, 4.2; N, 5.1; S, 3.9. Found: C, 48.2; H, 4.5; N, 5.1; S, 3.9. Yield: 60%. IR (KBr, cm^{-1}): 3429 [ν(OH)], 1608, 1460 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1107, 624, [ν(ClO_4^-)], 863, 824, 795 [ν(C–H)$_{naft}$]. MALDI-MS (*m*/*z*): 1007 [**L** + H]$^+$, 1219 [Cd**L**$(ClO_4)]^+$. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 210 (2:1). Color: brown.**/Cd$_2$L|(NO$_3$)$_4$ · 2H$_2$O**. Anal. Calcd for $C_{66}H_{70}N_{10}O_{14}S_2Cd_2$ (MW: 1518.3): C, 52.3; H, 4.7; N, 9.2; S, 4.2. Found: C, 52.1; H, 4.6; N, 8.9; S, 4.2. Yield: 63%. IR (KBr, cm^{-1}): 3448 [ν(OH)], 1606, 1450 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1384 [ν(NO_3^-)], 862, 823, 794 [ν(C–H)$_{naft}$]. MALDI-MS (*m*/*z*): 1007 [**L** + H]$^+$, 1182 [Cd**L**$(NO_3)]^+$. Λ_M/Ω^{-1} cm^2 mol^{-1} (in acetonitrile): 227 (2:1). Color: brown.**/Ag$_2$L|(NO$_3$)$_2$ · 2H$_2$O**. Anal. Calcd for $C_{66}H_{80}N_8O_{13}S_2Ag_2$ (MW: 1470.3): C, 53.8; H, 5.6; N, 7.6; S, 4.4. Found: C, 53.3; H, 6.3; N, 7.9; S, 4.9. Yield: 53%. IR (KBr, cm^{-1}): 3453 [ν(OH)], 1603, 1458 [ν(C = N)$_{py}$ and ν(C = C)$_{py}$], 1384 [ν(NO_3^-)], 861, 821, 755 [ν(C–H)$_{naft}$]. Color: brown.**/HgL|(CF$_3$SO$_3$)$_2$ · 3CH$_3$CN · 2Et$_2$O · *4H$_2$O***. Anal. Calcd for $C_{74}H_{83}N_9O_{10}S_4F_6Hg$ (MW: 1701.5): C, 53.2; H, 5.6; N, 6.8; S, 6.9. Found: C, 52.7; H, 6.0; N, 7.4; S, 7.2. Yield: 56%. IR (KBr, cm^{-1}): 3442 [ν(OH)], 1605, 1455 [ν(C = N)$_{py}$ and ν (C = C)$_{py}$], 859, 821, 756 [ν(C–H)$_{naft}$]. Color: brown.

[15] P. Guerriero, U. Casellato, S. Tamburini, P.A. Vigato, R. Graziani, Inorg. Chim. Acta 129 (1987) 127–138.

[16] M.F. Rosenthal, J. Chem. Educ. 50 (1973) 331.

[17] W.J. Geary, Coord. Chem. Rev. 7 (1971) 81–122.

[18] **Spectrophotometric and Spectrofluorimetric Measurements:** UV–vis absorption spectra were performed using a Jasco 650 or a Shimadzu 2450 UV–vis spectrophotometer; fluorescence spectra were recorded on a Horiba Jobin-Yvon Fluoromax 4 spectrometer. All of the fluorescence spectra were corrected for the wavelength response of the system. The linearity of the fluorescence emission versus concentration was checked in the concentration range used (10^{-5}–10^{-6} M). A correction for the absorbed light was performed when necessary. The fluorescence decays of compound **L** were obtained with picosecond resolution with equipment described elsewhere [18] and were analyzed using the method of modulating functions implemented by Striker [18]. The experimental excitation pulse (FWHM = 21 ps) was measured using a LUDOX scattering solution in water. After deconvolution of the experimental signal, the time resolution of the apparatus was ca. 2 ps.All spectrofluorimetric titrations were performed as follows: a stock solution of the ligand was prepared by dissolving an appropriate amount of the ligand in dichloromethane and diluted to the desired concentration ([**L**] = 1.00×10^{-5}–6.84×10^{-6} M).Titrations were carried out by the addition of microliter amounts of standard solutions of the ions dissolved in acetonitrile. All of the measurements were performed at 298 K.

[19] M. Montali, A. Credi, L. Prodi, M. Gandolfi, Handbook of Photochemistry, 3rd ed. CRC Press, Boca Raton, 2006.

[20] (a) M. Engeser, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, D. Sacchi, Chem. Commun. 13 (1999) 1191–1192;
(b) M.T. Albelda, E. García-España, L. Gil, J.C. Lima, C. Lodeiro, J. Seixas de Melo, M.J. Melo, A.J. Parola, F. Pina, C. Soriano, J. Phys. Chem. B 107 (2003) 6573–6578.

[21] (a) A.P. de Silva, H.Q.N. Gunaratne, C.P. McCoy, Chem. Commun. 21 (1996) 2399–2400;
(b) S.A. de Silva, A. Zavaleta, D.E. Baron, O. Allam, E.V. Isidor, N. Kashimura, J.M. Percarpio, Tetrahedron Lett. 38 (1997) 2237–2240;
(c) A. Tamayo, C. Lodeiro, L. Escriche, J. Casabó, B. Covelo, P. González, Inorg. Chem. 44 (2005) 8105–8115.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Dyes and Pigments xxx (2014) 1–9

Contents lists available at ScienceDirect

Dyes and Pigments

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dyepig

Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs

Verónica García [a], Adrián Fernández-Lodeiro [b,c], Rodrigo Lamelas [a], Alejandro Macías [a,*], Rufina Bastida [a], Emilia Bértolo [d], Cristina Núñez [a,b,d,*]

[a] Inorganic Chemistry Department, Faculty of Chemistry, University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain
[b] REQUIMTE, Chemistry Department, Faculty of Science and Technology, University NOVA of Lisbon, 2829-516 Monte da Caparica, Portugal
[c] ProteoMass Scientific Society, Madan Parque, Rua dos Inventores, 2825-182 Caparica, Portugal
[d] Ecology Research Group, Department of Geographical and Life Sciences, Canterbury Christ Church University, CT1 1QU Canterbury, United Kingdom

ARTICLE INFO

Article history:
Received 11 February 2014
Received in revised form
15 April 2014
Accepted 16 April 2014
Available online xxx

Keywords:
Logic gate
Sensors
Colorimetric
Anions
Cu^{2+}
Hg^{2+}

ABSTRACT

Two novel macrocyclic molecular probes linked to two nitrophenylurea and two nitrophenylthiourea groups, respectively, are reported. It was found that these systems can recognize different anions (OH^-, F^-, CN^- with the nitrophenylurea probe, and OH^-, F^-, CN^-, CH_3COO^- and $H_2PO_4^-$ with the nitrophenylthiourea probe) resulting in a red shift of electronic transition and correspondingly color-switching the probes. In addition, based on above sensing mechanism with the probes, IFNOT logic operations can be achieved using OH^- and Cu^{2+} ion as inputs, and/or F^- and Hg^{2+}, respectively, making the probes, promising candidate for further applications in molecular logic devices.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Due to their fast recognition character and the feasibility of naked-eye detection for analytes, colorimetric sensors for cations and anions have recently drawn much research attention [1–6].

In addition, the combination of various analytes and their adding sequence can lead to various responses of colorimetric sensors, which further widens their applications [7]. Raymo et al. suggested that such dyes can mimic logic operation, which sparks their utilization in molecular logic devices [8]. Wang and coworkers have reported a similar logic keypad, with a rhodamine derivative as the colorimetric indicator, ions of Hg^{2+}, Cu^{2+} and S^{2-} as the inputs [7]. Zhang and coworkers designed a system of colorimetric logic gate (OR, AND, and INHIBIT) utilizing Pb^{2+} and Mg^{2+} ions as the DNAzyme cofactors for the activation of the respective scission DNAzymes [9].

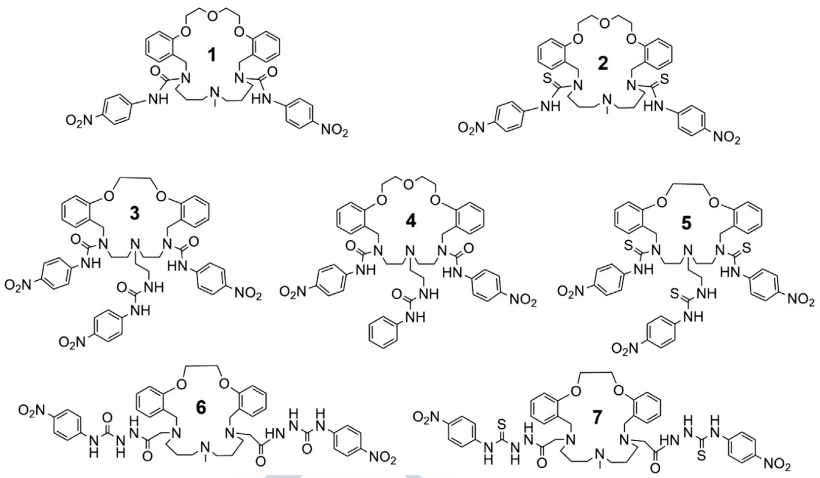
On the other hand, it is well known that synthetic macrocyclic receptors presented a reduced conformational flexibility as compared with acyclic molecules [10–12]. These kind of host structures that possess a rigid scaffold and urea [13] or thiourea [14] functional groups as side-arms have been reported to be very effective in the binding of anions.

Recently, some of us have reported several macrocyclic systems with optical applications as colorimetric molecular probes for anions. As an example, compounds **3** and **4** (see Scheme 1) containing three nitrophenylurea moieties were synthesized with the aim of exploring the influence of the cavity size in their colorimetric properties [15]. The strongest interaction was expected for chemosensor **4**, with bigger cavity and more flexibility. The thiourea-based oxoazamacrocyclic molecular probe **5** (see Scheme 1) allowed naked-eye detection of F^-, CH_3COO^- and $H_2PO_4^-$ anions in MeCN solution [16]. With the aim to compare the influence of the oxygen and the sulfur atoms in the colorimetric properties, we reported the synthesis and the colorimetric studies of compounds **6** and **7** [17]. It was observed that systems containing two pendant groups in their structure (**6** and **7**) showed better colorimetric response that compounds with three pendant groups (**3**, **4** and **5**).

* Corresponding authors. Inorganic Chemistry Department, Faculty of Chemistry, University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain.
E-mail addresses: alejandroalberto.macias@usc.es (A. Macías), cristina.nunez@fct.unl.pt (C. Núñez).

http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023
0143-7208/© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: García V, et al., Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs, Dyes and Pigments (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023



Scheme 1. Schematic representation of compounds **1**–**7**.

Considering our research interest on the development of novel molecular probes [18,19] and continuing our efforts improving the colorimetric properties of different substituted macrocyclic receptors we synthesized two novel colorimetric anion sensors that comprise two urea (sensor **1**) and thiourea (sensor **2**) groups (anion binding site) coupled with a nitrophenyl group (chromogenic unit) (see Scheme 1). The influence that presented the number of donor atoms of the pendant groups in the colorimetric anion determination will be also evaluated, comparing the results obtained between **1** and **2** with compounds **6** and **7** (see Scheme 1). The behavior of **1** and **2** toward different anions (OH^-, F^-, Cl^-, Br^-, I^-, ClO_4^-, NO_3^-, CN^-, CH_3COO^- and $H_2PO_4^-$) was investigated by UV–vis spectroscopy in DMSO.

Considering the importance of anion and cation detection and its potential application in logic operation, in this paper, we also explored the sensing colorimetric properties of sensors **1** and **2** towards anions and cations.

2. Experimental section

2.1. Chemicals and starting materials

Chemicals and solvents of the highest commercial grade available were used as received. Oxaazamacrocycle precursor **L′** was synthesized as described in the literature [20].

2.2. Synthesis of molecular probes *1* and *2*

2.2.1. Compound *1*

A solution of 4-nitrophenylisocyanate (0.17 g, 1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (25 mL) was added dropwise to a refluxing solution of the oxoazamacrocycle **L′** (0.21 g, 0.5 mmol) in the same solvent (25 mL). The resulting solution was refluxed with magnetic stirring for 24 h, and then evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was extracted with water/dichloromethane and the organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and solvent removal gave yellow solid. Yield: 78%. IR (KBr, cm^{-1}): 1674 ν(C=O), 1501 $\nu(NO_2)_{asym}$, 1329, 1302 $\nu(NO_2)_{sym}$, 1113 ν(C–N). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40–1.55 (m, 4H, H_9), 2.20 (s, 3H, H_{11}), 2.26 (t, J = 2.3 Hz, 4H, H_{10}), 3.36 (t, J = 3.4 Hz, 4H, H_8), 3.74 (t, J = 3.7 Hz, 4H, H_1), 4.03 (t, J = 4.0 Hz, 4H, H_2), 4.48 (s, 4H, H_7), 6.66 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H_3), 6.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_5), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H_6), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_4), 7.43 (d, J = 7.4 Hz, 4H, H_{13} and H_{16}), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 4H, H_{14} and H_{15}). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 23.6; 41.4; 45.4; 47.7; 51.9; 67.6; 69.9; 111.8; 113.3; 117.6; 121.2; 124.8; 125.1; 126.3; 129.6; 130.5; 141.5; 146.9; 155.8; 156.6. ESI-MS (m/z): 756 $[\mathbf{1}+H]^+$. Anal. Calcd for $C_{39}H_{45}N_7O_9 \cdot 1.5H_2O$ (MW: 782.3): C, 59.8; H, 6.2; N, 12.5. Found: C, 60.0; H, 6.0; N, 12.7. mp: 118–120 °C. Color: yellow.

2.2.2. Compound *2*

A solution of 4-nitrophenylisothiocyanate (0.18 g, 1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (25 mL) was added dropwise to a refluxing solution of the oxoazamacrocycle **L′** (0.21 g, 0.5 mmol) in the same solvent (25 mL). The resulting solution was refluxed with magnetic stirring for 24 h, and then evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was extracted with water/dichloromethane and the organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and solvent removal gave yellow solid. Yield: 82%. IR (KBr, cm^{-1}): 1506 $\nu(NO_2)_{asym}$, 1340, 1330 $\nu(NO_2)_{sym}$, 1112 ν(C–N). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.57–1.80 (m, 4H, H_9), 2.30 (s, 3H, H_{11}), 2.42 (t, J = 2.4 Hz, 4H, H_{10}), 3.72–3.74 (m, 8H, H_8 and H_1), 4.04–4.19 (m, 4H, H_2), 4.97 (s, 4H, H_7), 6.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H_3), 6.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H_5), 7.20–7.28 (m, 4H, H_6 and H_4), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 4H, H_{13} and H_{16}), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 4H, H_{14} and H_{15}). ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 23.7; 42.2; 49.2; 51.1; 52.6; 68.1; 69.8; 107.5; 112.1; 121.5; 121.7; 123.6; 124.2; 124.4; 130.0; 130.2; 142.9; 147.3; 151.6; 156.4. ESI-MS (m/z): 788 $[\mathbf{2}+H]^+$. Anal. Calcd for $C_{39}H_{45}N_7O_7S_2 \cdot 0.5H_2O$ (MW: 796.3): C, 58.8; H, 5.8; N, 12.3; S, 8.0. Found: C, 58.6; H, 6.0; N, 12.2; S, 7.7. mp: 160–162 °C. Color: yellow.

2.3. Materials and methods

Elemental analyses were performed on a Fisons Instruments EA1108 microanalyser by the Universidade de Santiago de Compostela. Infrared spectra were recorded as KBr discs on a BRUKER IFS-66v spectrometer. ESI mass spectra were recorded using a Bruker Microtof spectrometer. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded in $CDCl_3$ solutions on a INNOVA 400 MHz spectrometer.

Please cite this article in press as: García V, et al., Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs, Dyes and Pigments (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023

^{1}H NMR spectra titrations were recorded in DMSO solutions on a Bruker 250 MHz spectrometer. Assignments were based in part on COSY, DEPT, and HMQC experiments.

2.4. X-ray diffraction

Crystals suitable for X-ray diffraction were obtained for precursor **L′**. Measurements were made on a Bruker X8 KappaAPEXII diffractometer. Graphite monochromated MoK_α was used. All data were correct for Lorentz and polarization effects. Empirical absorption corrections were also applied for all the crystal structures obtained [21]. Complex scattering factors were taken from the program package SHELXTL [22]. The crystals are twinned simulating a Orthorhombic symmetry. The twin law was introduced in the refinement. The structure was solved by direct methods using SHELX-97 [23], which revealed the positions of all non-hydrogen atoms. The structure was refined on F^2 by a full-matrix least-squares procedure using anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. The hydrogen atoms were located in their calculated positions and refined using a riding model. Those of the amine groups were located on a difference Fourier map and refined isotropically Molecular graphics were obtained with ORTEP-3 [24].

2.5. Spectrophotometric and spectrofluorimetric measurements

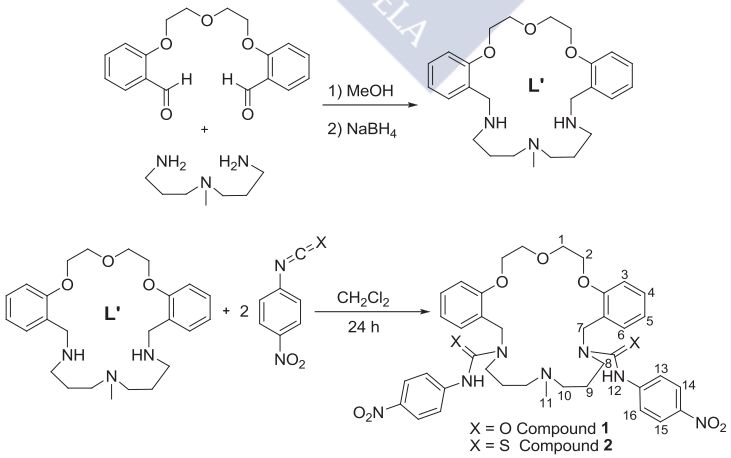
UV–vis absorption spectra (200–800 nm) were performed using a JASCO-650 UV–visible spectrophotometer and fluorescence spectra on a HORIBA JOVIN-IBON Spectramax 4 at the BIOSCOPE group. All spectrophotometric titrations were performed as follows: stock solutions of compounds **1** and **2** (*ca.* 10^{-3} M) were prepared with DMSO UVA-solv and used in the preparation of titration solutions by appropriate dilution. Titration of molecular probes **1** and **2** was carried out by addition of microliter amounts of standard solutions of the anions in DMSO. All anions (OH^-, F^-, Cl^-, Br^-, I^-, ClO_4^-, NO_3^-, CN^-, CH_3COO^- and $H_2PO_4^-$) were used as their tetrabutylammonium salts.

The stability constants for the interaction of receptors **1** and **2** in the presence of the hydroxy, fluoride, cyanide, acetate and dihydrogen phosphate ions were calculated using the spectrophotometric data and the HypSpec software [25]. For all of these cases very good mathematical fits were obtained.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and characterization of compounds 1 and 2

The oxoazamacrocycle precursor **L′** was prepared following a previously reported method [20]. Compounds **1** and **2** were obtained through the reaction in CH_2Cl_2 of the secondary amines present in **L′** with 4-nitrophenylisocyanate (**1**) or 4-nitropheny lisothiocyanate (**2**). Under these conditions the reaction occurs readily to give exclusively the bi-substituted ligands. The compounds were isolated, as air-stable yellow solids, in good yield (78% and 82% respectively). **1** and **2** are composed of a 22-membered oxaazamacrocycle skeleton equipped with two, urea or thiourea, pendant-arms, respectively, directly attached to the macrocycle body, with which they share a nitrogen atom. Molecular probes **1** and **2** were fully characterized by elemental analyses, ^{1}H and ^{13}C NMR, IR and UV–vis spectroscopy and MS spectrometry (see SI). The infrared spectra (KBr disc) of **1** and **2** show the presence of several bands in the region associated with the stretching vibrations of the pendant groups. The $\nu(NO_2)_{asym}$ and $\nu(NO_2)_{sym}$ bands, at 1501 cm^{-1} and 1329, 1302 cm^{-1} (**1**) and at 1506 cm^{-1} and 1340, 1330 cm^{-1} (**2**), appear in their expected position. The ν(C=O) band from the pendant group of **1** at 1674 cm^{-1} was also observed. The ESI mass spectra of **1** and **2** present intense peaks at *m*/*z* 756 (100%) and *m*/*z* 788 (100%) corresponding to the molecular ions $[\mathbf{1}+H]^+$ and $[\mathbf{2}+H]^+$, further confirming the presence of **1** and **2** receptors. The ^{1}H and ^{13}C NMR data have been recorded using $CDCl_3$ as a solvent, and they confirm the integrity of the ligands and their stability in solution. The assignment of the proton and carbon signals was based upon standard 2D homonuclear (COSY), DEPT-135 and HMQC measurements, using the same deuterated solvent. At room temperature the ^{1}H NMR spectrum shows different multiplet signals assignable to the different protons in the molecule (see Scheme 2 and Section 2.2). The spectrum shows that the two halves of the macrocycles are chemically equivalent, as would be expected for this type of system. The groups of signals observed at *ca.* 6.66–8.08 ppm (receptor **1**) and 6.81–8.12 ppm (receptor **2**) were assigned to the aromatic protons presented in the molecular probes. Different signals were also observed in the aliphatic region of the spectra at *ca.* 1.40–4.48 ppm (receptor **1**) and 1.57–4.97 ppm (receptor **2**) (see Figs. 1 and Fig. 2SM).



Scheme 2. Synthetic route of compounds **1** and **2**.

Please cite this article in press as: García V, et al., Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs, Dyes and Pigments (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023

Table 1
Crystal data and structure refinement for precursor compound **L′**.

	L′
Empirical formula	$C_{25}H_{37}N_3O_3$
Formula weight	427.58
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/c
Unit cell dimensions	$a = 20.8698(6)$ Å $\alpha = 90°$ $b = 15.4033(5)$ Å $\beta = 90.0130(10)°$ $c = 14.9094(6)$ Å $\gamma = 90°$
Volume	4792.8(3) Å^3
Z	8
Density (calculated)	1.185 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.078 mm^{-1}
F(000)	1856
Crystal size	0.46 × 0.27 × 0.15 mm^3
Theta range for data collection	1.32–26.37°
Index ranges	$-26 \le h \le 20$, $-19 \le k \le 19$, $-18 \le l \le 18$
Reflections collected	48,149
Independent reflections	9743 [R(int) = 0.0410]
Completeness to theta = 26.37°	99.3%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data/restraints/parameters	9743/60/631
Goodness-of-fit on F^2	1.015
Final R indices [$I > 2$sigma(I)]	$R_1 = 0.0447$, w$R_2 = 0.0971$
R indices (all data)	$R_1 = 0.0634$, w$R_2 = 0.1065$
Largest diff. peak and hole	0.281 and −0.243 eÅ^{-3}

3.2. Crystal structure of precursor ligand L′

By slow recrystallization of precursor **L′** in $CHCl_3$, crystals suitable for X-ray diffraction were obtained responding to the formula $C_{25}H_{37}N_3O_3$. Crystal data and structure refinement data are given in Table 1. The molecular structure is given in Fig. 1.

The asymmetric unit contains two independent molecules of the ligand with slightly different conformations. One of them presents some disorder in the middle of the polyamine chain that has been introduced in the model. The ligand assumes a nearly planar conformation, with the three oxygen and the nitrogens atoms in the molecule describing a slightly distorted plane (rms = 0.1519). No π, π-stacking interactions are observed. There is an intramolecular hydrogen bond between one of the two secondary amine groups and the tertiary amine nitrogen (see Table 2). Bond lengths and angles do not show any significant deviations from the expected values.

Table 2
Hydrogen-bonding interactions observed in the X-ray crystal structure of precursor **L′**.

D–H	A	*d*(D–H)	*d*(H···A)/Å	*d*(D···A)/Å	α(DHA)
N1–H1$_N$	N2	0.853	2.391	3.009	129.76
N3′–H3$_N$	N2B	0.985	2.264	3.105	142.70
N3′–H3$_N$	N2A	0.985	2.270	2.973	127.34

3.3. UV–vis spectral responses of sensors 1 and 2

The spectrophotometric characterization of receptors **1** and **2** in DMSO are reported in Fig. 2. UV bands centered at 355 and 365 nm attributable to the π–π* transitions were observed for compound **1** and **2**, respectively [26]. Even both systems **1** and **2** show emission bands centered at 451 and 439 nm, respectively, due to π–π* intraligand transitions.

Probes **1** and **2** were developed to give a highly ordered hydrogen donating cavity, which could give rise to colorimetric changes upon anion recognition. We synthesized systems **1** and **2** with the aim to evaluate the influence that the length chain and the number of donor atoms presented in the pendant groups have in the colorimetric properties, comparing with similar previously reported systems [17].

The interaction of systems **1** and **2** with the anions (OH^-, F^-, Cl^-, Br^-, I^-, ClO_4^-, NO_3^-, CN^-, CH_3COO^- and $H_2PO_4^-$) were explored by spectrophotometric titrations in DMSO.

Upon adding OH^- (Fig. 3A) and F^- (Fig. 3B) anions to a solution of **1** in DMSO, the absorption maxima at *ca.* 355 nm assigned to the π–π* transition of the chromophore decreased gradually, and new absorption maximum at *ca.* 492 nm increased. Well-defined isosbestic points were observed at 294 and 405 nm in both cases. This behavior suggested the presence of two species in solution, the protonated and deprotonated compound. Addition of these anions produced a marked red shift in the absorption due to the deprotonation of the NH to N^- in the nitrophenylurea groups. The deprotonation lowers the steric hindrance between the nitrophenyl units and the NH group and enables the formation of a more extended π-conjugated system. As a result, visual color changes from pale yellow to orange were observed in the presence of F^- and OH^-.

After the addition of 80 equiv of CN^- to **1**, the color solution changed from pale to intense yellow and a small new visible band centered at 492 nm appeared (Fig. S3A, Supporting Information). The presence of other anions with weaker basicity (Cl^-, Br^-, I^-,

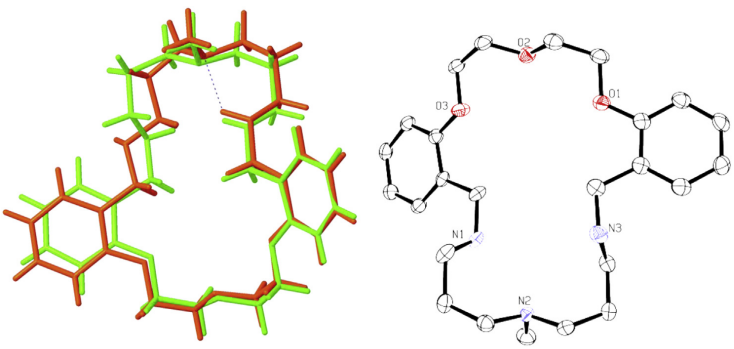


Fig. 1. Different conformations (left) and crystal structure of **L′** (right).

Please cite this article in press as: García V, et al., Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs, Dyes and Pigments (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023

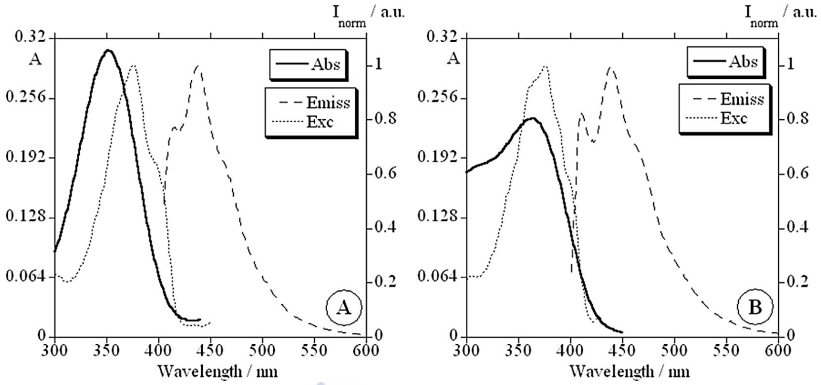


Fig. 2. Absorption (full line), emission (broke line) and excitation (dotted line) spectra of compounds **1** (A) and **2** (B) (λ_{exc1} = 352 nm; λ_{exc2} = 370 nm, λ_{emiss1} = 451 nm, λ_{emiss2} = 439 nm, [**1**] = [**2**] = 1.00 × 10^{-5} M) in DMSO at room temperature.

ClO_4^-, NO_3^-, CH_3COO^- and $H_2PO_4^-$) did not result in any appreciable changes in the UV–vis spectra of probe **1**, suggesting the absence of interaction between these anions and receptor **1**. Only more basic anions as OH^-, F^- and CN^- were capable of deprotonating the NH to N^- in the nitrophenylurea groups to promote visual and spectrophotometric changes.

Fig. 4 displays the family of absorption spectra obtained during titration of probe **2** with OH^- (Fig. 4A), F^- (Fig. 4B), CN^- (Fig. 4C) and $H_2PO_4^-$ (Fig. 4D). The absorption spectrum of molecular probe **2** in DMSO has one band with a maximum at 365 nm, assigned to the π–π* transition of the chromophore. As it is shown in Fig. 4A and B, titration with OH^- and F^- resulted in a red shift of the initial band to 500 nm and 384 nm, respectively. The effect observed was due to the formation of new intense CT bands.

The results obtained after the titration of system **2** with CN^- (Fig. 4C), $H_2PO_4^-$ (Fig. 4D) and CH_3COO^- (Fig. S3B, Supporting Information) were similar to the results obtained after the addition of OH^- (Fig. 4A) and F^- (Fig. 4B) to compound **1**, with the formation of isosbestic points at *ca.* 400 nm.

Titration profiles, obtained by plotting the molar absorbance at 365 and 500 nm *vs.* the concentration of OH^-, CN^- and $H_2PO_4^-$ in the media and 365 and 384 nm *vs.* the concentration of F^-, are shown in the insets of Fig. 4A–D. In all cases, the number of equivalents necessary to facilitate the deprotonation of **2** was lower to that necessary to deprotonate system **1** with OH^- and/or F^-.

The stability constants for the interaction of receptors **1** and **2** in the presence of the OH^-, F^-, CN^-, CH_3COO^- and $H_2PO_4^-$ anions are summarized in Table 3.

Taking into account the values reported in Table 3, the strongest interaction with anions was observed for chemosensor **2**. This fact, it is probably due to the presence of sulfur atoms in the thiourea groups. In previously similar reported systems [17,27], sulfur atoms form weaker intramolecular hydrogen bonds than oxygen, and hence the intermolecular interactions (host–guest) were more favorable allowing the alignment of the thiourea functionality for the interaction with fluoride ions, being much easier that it was compared with the urea receptor. It would be expected that probe **2** acts as a better anion receptor at room temperature in comparison

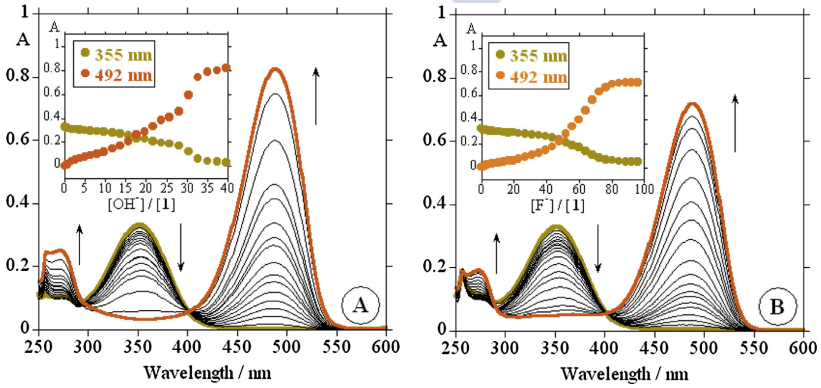


Fig. 3. Changes in UV–vis spectra for compound **1** with addition of $[(Bu)_4N]OH$ (A) and $[(Bu)_4N]F$ (B) in DMSO. Absorptions read at 355 and 492 nm; [**1**] = 1.00 × 10^{-5} M.

Please cite this article in press as: García V, et al., Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs, Dyes and Pigments (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023

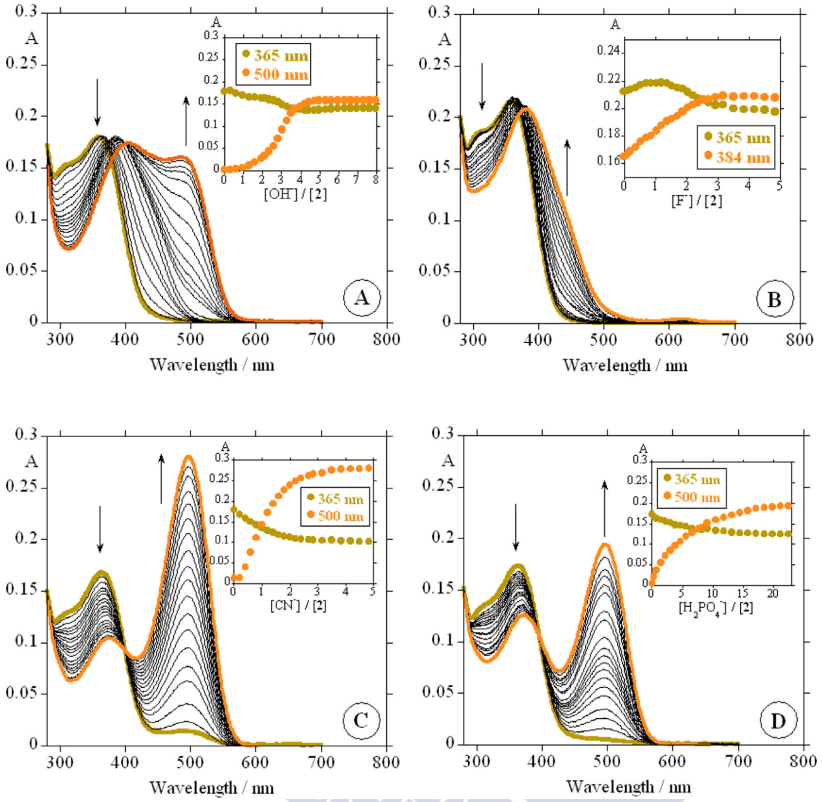


Fig. 4. Changes in UV–vis spectra for compound **2** with addition of $[(Bu)_4N]OH$ (A), $[(Bu)_4N]F$ (B), $[(Bu)_4N]CN$ (C) and $[(Bu)_4N]H_2PO_4$ (D) in DMSO. Absorptions read at 365, 384 and 500 nm; $[\mathbf{2}] = 1.00 \times 10^{-5}$ M.

with probe **1**. These results are in agreement with the more intense color changes observed in sensor **2** in the presence of the different anions. The sequence of the strongest interaction observed for probe **2** with the anions studied in decreasing order is:

$$CH_3COO^- > F^- > CN^- > OH^- > H_2PO_4^-$$

In general, the stability constant values obtained with compounds **1** and **2** were different to that obtained with previously reported systems **6** and **7** [17]. This result suggests that the number of donor atoms presented in the pendants groups could modify the colorimetric anion determination properties.

Moreover, at it is shown in Fig. 5, the addition of 1 equivalent of F^-, OH^-, CH_3COO^-, CN^- and $H_2PO_4^-$ anions to a solution of the molecular probe **2** (1.00×10^{-4} M) induced an initial color change of the solution from pale yellow to bright orange in all cases. However, after 48 h, receptor **2** could discriminate between these different anions because it gave different responses and color

Table 3
Stability constants for chemosensors **1** and **2** in the presence of some anions and the metal ions F^-, OH^-, CN^-, CH_3COO^- and $H_2PO_4^-$ in DMSO for an interaction 2:1 (**X**:**L**), (**X**: metal ion or cation; **L** = receptor **1** or **2**).

Compound	Interaction (A^-:L)	$\Sigma \log \beta$ (Abs) (emission)
1	OH^- (2:1)	$5.14 \pm 1.89 \times 10^{-2}$
	F^- (2:1)	$5.67 \pm 1.54 \times 10^{-2}$
	CN^- (2:1)	$5.38 \pm 2.13 \times 10^{-3}$
2	OH^- (2:1)	$4.76 \pm 1.07 \times 10^{-2}$
	F^- (2:1)	$6.63 \pm 1.75 \times 10^{-2}$
	CN^- (2:1)	$5.82 \pm 1.23 \times 10^{-2}$
	CH_3COO^- (2:1)	$6.75 \pm 1.45 \times 10^{-2}$
	$H_2PO_4^-$ (2:1)	$4.08 \pm 1.89 \times 10^{-2}$

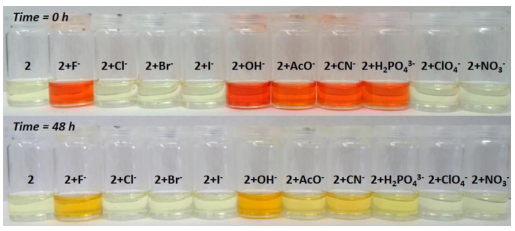


Fig. 5. Colorimetric effect in systems **2** after the interaction with different ions in DMSO (for time = 0 h and 48 h after de addition of the different anions and $[\mathbf{2}] = 1.00 \times 10^{-4}$ M).

Please cite this article in press as: García V, et al., Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs, Dyes and Pigments (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023

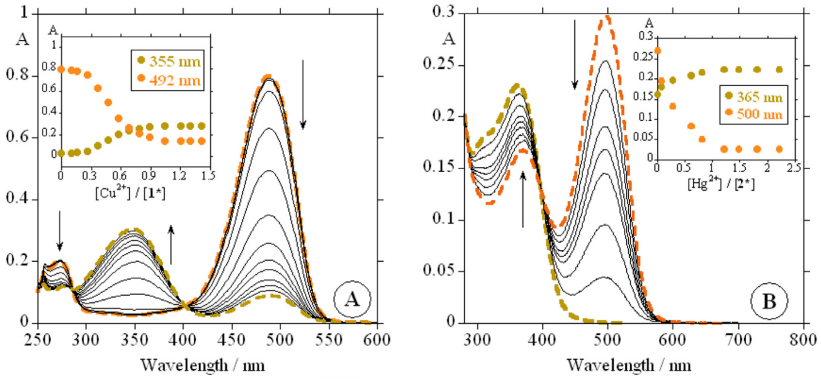


Fig. 6. Changes in UV–vis spectra for compound **1*** (A) and **2*** (B) with the addition of Cu^{2+} and Hg^{2+} in DMSO, respectively. Absorptions read at 355 and 492 nm (a), 365 and 500 nm; [**1***] = [**2***] = 1.00 × 10^{-5} M. **1*** = deprotonated molecular probe **1** after titration with F^-. **2*** = deprotonated molecular probe **2** after titration with CN^-.

changes in each case. Probably, this effect could be due to the different competitive effects between each anion and traces of water molecules presented in the solvent.

The results mentioned above reflected the influence of the concentration of the receptor in their anion sensing properties. With a concentration of receptor **2** of 1.00 × 10^{-5} M, the competitive effects between each anion and traces of water molecules presented in the DMSO toke place immediately, because the concentration of ligand was very low in comparison with the quantity of water molecules. However, at higher concentrations (1.00 × 10^{-4} M), the competitive effects between each anion and traces of water molecules presented in the solvent only were visible after 48 h, because the concentration of ligand in relation with the water molecules are high, and it was necessary more time to evaluate the competitive effects.

3.4. Logic operations

It has been proved that compounds **1** and **2** are sensitive towards F^- (Fig. 3B) and CN^- (Fig. 4C), respectively. As it is shown in Fig. 6A and B, Cu^{2+} and/or Hg^{2+} can be detected by **1** and **2** after the addition of F^- and CN^-, renumbered as **1*** and **2***, respectively.

Taking into account this consideration, compounds **1** and **2** can thus be developed to mimic IFNOT logic operation [28] using F^- and/or CN^-, and Cu^{2+} and/or Hg^{2+} as the two logic inputs, with the absorption intensity ratio of $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$ as the logic output, respectively. In this initial effort, we selected F^- and Cu^{2+} as the inputs and we described the results obtained with compound **1**. The absorption spectra of **1** in DMSO solution upon the presence of F^- (10 equiv) and/or Cu^{2+} (1 equiv) are shown in Fig. 6A.

Fig. 7 shows the absorption intensity ratio of $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$ variation of **1** in DMSO solution upon the presence of F^- and/or Cu^{2+}. We define state "1" as the output of $A_{492\ nm}/A_{355\ nm} > 0.5$ and state "0" as the output of $A_{492\ nm}/A_{355\ nm} < 0.5$. In the absence of the two inputs of F^- and Cu^{2+} (namely the input combination of "0,0"), the output of $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$ is as low as 0.014, corresponding to the "0" state. Upon individual presence of F^- or Cu^{2+} (namely the input combination of "0,1" or "1,0"), the output of $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$ is quite high for the individual presence of F^- and on the presence of Cu^{2+} it is also quite low due to the absence of interaction between compound **1** and Cu^{2+}, corresponding to the "1" and "0" states, respectively. The simultaneous presence of Cu^{2+} and F^- (namely the input combination of "1,1") can give a low output of $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$, showing the "0" state. The above result gives a typical truth table for an IFNOT logic circuit (Table 4) [28]. Similar results were obtained after the interaction of compound **2** with CN^- and Cu^{2+} (Fig. 6B and Table S1). Other possible combinations were also reported in Table S2 and Table S3.

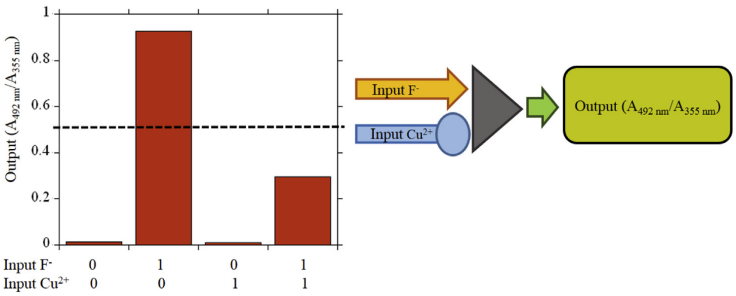


Fig. 7. Absorption intensity ratio of $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$ variation of compound **1** in DMSO solution (1.00 × 10^{-5} M) upon the presence of Cu^{2+} and/or F^-. Inset: the executive procedure of IFNOT logic gate.

Please cite this article in press as: García V, et al., Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs, Dyes and Pigments (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023

Table 4
Output response ($A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$) of compound **1** in DMSO solution (1.00×10^{-5} M) upon the presence of Cu^{2+} and/or F^- corresponding to an IFNOT logic gate.

Output ($Abs_{492\ nm}/A_{355\ nm}$)	0	1	0	0
Input F^-	0	1	0	1
Input Cu^{2+}	0	0	1	1

3.5. NMR titrations

^{1}H NMR titration of receptors compound **1** (Fig. 8) and **2** (Fig. S4B, Supporting Information) with tetrabutylammonium fluoride in DMSO-d^6 were performed in order to understand the effect of this compound on the NH protons of receptors **1** and **2**. The amide signals (9.46 ppm and 9.82 ppm for free compounds **1** and **2**, respectively) rapidly shifted downfield when the concentration of anion is low (1 equiv). Two equivalents of F^- were enough to promote the complete deprotonation process.

The deprotonation of the urea subunits in receptors **1** and **2** could induce two distinct effects on the aromatic substituents: (i) it increased the electron density on the phenyl rings with a through-bond propagation, which generated a shielding effect and should produce an upfield shift of C–H protons; (ii) it induced the polarization of the C–H bonds via a through-space effect, where the partial positive charge created onto the proton caused a deshielding effect and produced a downfield shift. As shown in Fig. 8 (receptor **1**) and Figure Fig. S4B (receptor **2**) the shielding effect predominates for protons H_8,H_{11} and H_9,H_{10}, as indicated by the slight upfield shift. Protons H_3–H_6 were too far away from the N–H protons to be subjected to any electrostatic and/or shielding effect.

4. Conclusions

In summary, we reported two novel colorimetric molecular probes **1** and **2** based on the deprotonation of their two urea and thiourea donor fragments, respectively, in the presence of basic inorganic anions such as hydroxide, fluoride, acetate or dihydrogen phosphate. The deprotonation mechanism has been demonstrated by spectrophotometric titrations and by NMR spectroscopy in DMSO solution.

The strongest interaction with anions was observed for probe **2** due to the presence of sulfur atoms and this system could be employed to sense discriminate with time between F^-, OH^-, CH_3COO^-, CN^- and $H_2PO_4^-$.

Compounds **1** and **2** were developed to mimic an IFNOT logic operation using F^- and/or CN^-, and Cu^{2+} and/or Hg^{2+} as the two logic inputs, with the absorption intensity ratio of $A_{492\ nm}/A_{355\ nm}$ as the logic output, respectively.

Significantly, the outputs of the system depend on not only the proper combination but also on the correct order of the input signals, which is the most important feature of the keypad lock system. Therefore, these molecular keypad locks have the potential for application in security devices.

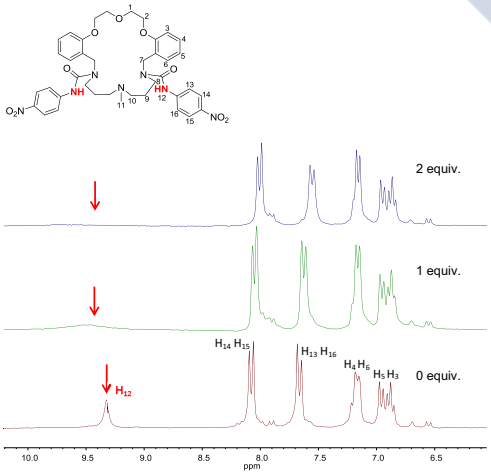


Fig. 8. ^{1}H NMR spectra taken over the course of the titration of a DMSO solution of compound **1** (1.00×10^{-3} M) with a standard DMSO solution of $[NBu_4]F$.

Acknowledgments

We are grateful to the Xunta de Galicia (Spain) for the Project PGIDI10PXIB209028PR and IN845B-2010/057 for financial support. The authors thank the Scientific Association Proteomass (Portugal) for financial support to AFL. C.N. thanks Xunta de Galicia for the I2C program postdoctoral contract. Authors thanks to Prof. Carlos Lodeiro for fruitful scientific discussions and suggestions.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023.

References

[1] Caltagirone C, Gale PA. Anion receptor chemistry: highlights from 2007. Chem Soc Rev 2009;38:520–63.
[2] Bowman-James K. Alfred Werner revisited: the coordination chemistry of anions. Acc Chem Res 2005;38:671–8.
[3] Gale PA. Structural and molecular recognition studies with acyclic anion receptors. Acc Chem Res 2006;39:465–75.
[4] Gale PA, Busschaert N, Haynes CJE, Karagiannidis LE, Kirby IL. Anion receptor chemistry: highlights from 2011 and 2012. Chem Soc Rev 2014;43:205–41.
[5] Wenzel M, Hiscock JR, Gale PA. Anion receptor chemistry: highlights from 2010. Chem Soc Rev 2012;41:480–520.
[6] Gale PA. Anion receptor chemistry: highlights from 2008 and 2009. Chem Soc Rev 2010;39:3746–71.
[7] Wang Y, Huang Y, Li B, Zhang L, Song H, Jiang H, et al. A cell compatible fluorescent chemosensor for Hg^{2+} based on a novel rhodamine derivative that works as a molecular keypad lock. RSC Adv 2011;1:1294–300.
[8] Raymo FM, Alvarado RJ, Giordani S, Cejas MA. Memory effects based on intermolecular photoinduced proton transfer. J Am Chem Soc 2003;125:2361–4.
[9] Bi S, Yan Y, Hao S, Zhang S. Colorimetric logic gates based on supramolecular DNAzyme structures. Angew Chem Int Ed Engl 2010;49:4438–42.
[10] Formica M, Fusi V, Macedi E, Paoli P, Piersanti G, Rossi P, et al. New branched macrocyclic ligand and its side-arm, two urea-based receptors for anions: synthesis, binding studies and crystal structure. New J Chem 2008;32:1204–14.
[11] Formica M, Fusi V, Giorgi L, Guerri A, Lucarini S, Micheloni M, et al. New ligand bearing preorganized binding side-arms interacting with ammonium cations: synthesis, conformational studies and crystal structure. New J Chem 2003;27:1575–83.
[12] Ambrosi G, Dapporto P, Formica M, Fusi V, Giorgi L, Guerri A, et al. Macrocyclic ligands bearing two 3-(hydroxy)-2-pyridinone moieties as side-arms. Conformational studies, synthesis, crystal structure, and alkali and alkaline earth complex formation. New J Chem 2004;28:1359–67.
[13] Esteban-Gómez D, Fabbrizzi L, Licchelli M, Monzani M. Urea vs. thiourea in anion recognition. Org Biomol Chem 2005;3:1495–500.
[14] Lowe AJ, Dyson GA, Pfeffer FM. Steric and electronic factors influencing recognition by a simple, charge neutral norbornene based anion receptor. Org Biomol Chem 2007;5:1343–6.
[15] Aldrey A, Núñez C, García V, Bastida R, Lodeiro C, Macías A. Anion sensing properties of new colorimetric chemosensors based on macrocyclic ligands bearing three nitrophenylurea groups. Tetrahedron 2010;66:9223–30.
[16] Aldrey A, Macías A, Bastida R, Zaragoza G, Rama G, López MV. A chemosensor for dihydrogenphosphate based on an oxoazamacrocycle possessing three thiourea arms. Org Biomol Chem 2012;10:5379–84.

[17] Aldrey A, García V, Lodeiro C, Macías A, Pérez-Lourido P, Valencia L, et al. Colorimetric macrocyclic anion probes bearing nitrophenylurea and nitrophenylthiourea binding groups. Tetrahedron 2013;69:4578–85.
[18] Lodeiro C, Capelo JL, Mejuto JC, Oliveira E, Santos HM, Pedras B, et al. Light and colour as analytical detection tools: a journey into the periodic table using polyamines to bio-inspired systems as chemosensors. Chem Soc Rev 2010;39:2948–76.
[19] Lodeiro C, Pina F. Luminescent and chromogenic molecular probes based on polyamines and related compounds. Coord Chem Rev 2009;253:1353–83.
[20] Davis CA, Duckworth PA, Lindoy LF, Moody WE. New macrocyclic ligands. VI. 20- to 22-membered dibenzo-substituted rings incorporating mixed nitrogen, oxygen and/or sulfur donor atoms. Aust J Chem 1995;48:1819–25.
[21] Sheldrick GM. SADABS, program of empirical absorption correction of area detector data. Germany: University of Göttingen; 1996.
[22] SHELXTL version, an integrated system for solving and refining crystal structures from diffraction data (Revision 5.1). Bruker AXS LTD.
[23] Sheldrick GM. SHELX-97, an integrated system for solving and refining crystal structures from diffraction data. Germany: University of Göttingen; 1997. p. 2.
[24] Farrugia LJ. Ortep-3 for Windows – a version of ORTEP-III with a graphical user interface (GUI). J Appl Crystallogr 1997;30:565.
[25] Gans P, Sabatini A, Vacca A. Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs. Talanta 1996;43:1739–53.
[26] Amendola V, Bonizzoni M, Esteban-Gómez D, Fabbrizzi L, Licchelli M, Sancenón F, et al. Some guidelines for the design of anion receptors. Coord Chem Rev 2006;250:1451–70.
[27] Jose DA, Kumar DK, Ganguly B, Das A. Efficient and simple colorimetric fluoride ion sensor based on receptors having urea and thiourea binding sites. Org Lett 2004;6:3445–8.
[28] Wagner N, Ashkenasy G. Systems chemistry: logic gates, arithmetic units, and network motifs in small networks. Chem Eur J 2009;15:1765–75.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Please cite this article in press as: García V, et al., Novel chromogenic macrocyclic molecular probes with logic gate function using anion/cation inputs, Dyes and Pigments (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.04.023

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA