

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**Efectos electrostáticos y estéricos en la formación de complejos tipo rotaxano por
deslizamiento unidireccional**

TESIS

Que presenta

ALDO CRISTOPHER CATALÁN BRITO

Para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS

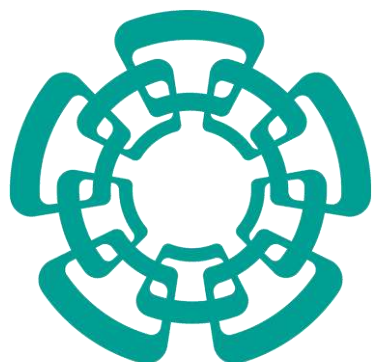
EN LA ESPECIALIDAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Director de la Tesis:

Dr. Jorge Tiburcio Báez

Ciudad de México

Septiembre, 2016



Cinvestav

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), bajo la dirección del Dr. Jorge Tiburcio Báez y con el apoyo económico otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través de la beca con número de registro 245140, y los proyectos con números 128411 y 128419

A todo aquel que haya dado color a la química

Agradecimientos

En primer lugar, agradezco al Dr. Jorge Tiburcio Báez por la asesoría brindada durante la realización de este proyecto. Por permitirme formar parte de su grupo de trabajo y hacerme ver las cosas desde otra perspectiva.

Al Dr. Ruy Fernando Cervantes Díaz de Guzmán, por las intervenciones siempre atinadas.

A los miembros del jurado, por aceptar revisar esta tesis, por las aportaciones y los comentarios valiosos.

A los profesores de las asignaturas que cursé durante mi estancia en el programa de posgrado, por la sabiduría compartida.

Al M. en C. Marco Antonio Leyva Ramírez, por su enseñanza en el uso del equipo de difracción de rayos X y su ayuda en la elucidación y refinamiento de estructuras cristalinas.

A la Q. F. B. Teresa Cortez Picasso y al M. en C. Víctor M. González Díaz, por su enseñanza en el uso de los equipos de RMN y el apoyo en la ejecución de experimentos.

Al I. Q. Geiser Cuéllar Rivera, por su enseñanza en el uso del equipo de espectrometría de masas de alta resolución y el apoyo en la obtención de espectros.

Al personal de la Biblioteca de Química, Alicia Hernández Monroy, Gonzalo Trejo Santamaría y Alejandra Rodríguez García, por su excelente apoyo en la búsqueda bibliográfica.

A Gloria León Maturano por el apoyo secretarial en la Coordinación Académica.

Finalmente, a mis colegas Anayeli Pascuala Carrasco Ruiz, Denhy Hernández Melo, Miguel Ángel Soto Muñoz, Ruby Luna Ixmatlahua y Octavio Cruz Vázquez; por ser excelentes compañeros de trinchera.

Resumen

En esta tesis se muestra, a través de cuatro capítulos, el camino seguido para sintetizar sistemas tipo [2]rotaxano empleando un deslizamiento asistido electrostáticamente. Los sistemas obtenidos son capaces de direccionar los movimientos de los componentes que los integran al reaccionar a la acción de un estímulo externo, de manera análoga a lo realizado por las máquinas moleculares presentes en la naturaleza.

El primer capítulo engloba, desde una perspectiva general, los conceptos básicos necesarios para entender cómo se ha utilizado la química supramolecular en la generación de máquinas moleculares sintéticas, las cuales realizan movimientos en una dirección preferencial.

En el segundo capítulo se describe el diseño de un sitio de reconocimiento con la finalidad de obtener una serie de moléculas lineales capaces de generar en disolución complejos tipo [2]rotaxano con un macrociclo específico. El sitio de reconocimiento propuesto une a un fragmento piridinio con una amina cíclica terciaria mediante un espaciador etileno. La protonación de la amina genera un sitio de reconocimiento $N^+CH_2CH_2N^+$ doblemente cargado con gran afinidad hacia el éter dibencen-24-corona-8 (**DB24C8**).

En el capítulo tres se presenta el estudio del efecto de la protonación de la amina en la cinética de formación de los aductos. La presencia de una carga positiva en uno de los extremos de la molécula lineal estabiliza el estado de transición reduciendo el tamaño de la barrera energética a vencer para lograr el deslizamiento del éter corona a través de ese extremo de la molécula huésped. En esta sección también se presenta la evaluación del efecto en la cinética del sistema al incrementar el tamaño molecular de la amina cíclica. La selección de un fragmento amonio con un tamaño apropiado, seguido de una reacción de transferencia de protón, conduce a la formación de un complejo [2]rotaxano metaestable pero incapaz de disociarse en los componentes que lo integran.

Con los resultados obtenidos se elaboró la propuesta que se presenta en el capítulo cuatro. En este apartado se describe cómo es posible aprovechar la respuesta al cambio en la acidez del medio, por parte del grupo terminal, para controlar el tránsito unidireccional del macrociclo a lo largo del componente lineal. Se muestra el estudio detallado de un par de sistemas tipo [2]rotaxano capaces de direccionar el movimiento de la rueda a lo largo de los huéspedes lineales, alcanzando la reversibilidad del proceso en uno de ellos.

En la última parte se presentan los comentarios finales, se incluyen las conclusiones de la investigación realizada y se proponen algunas perspectivas generales.

Abstract

This thesis shows, in four chapters, the path followed to obtain rotaxane-like systems using an electrostatic slippage approach. The systems are capable to react towards the action of an external stimulus, in order to perform unidirectional movements similar to those performed by molecular machines in nature.

The first chapter includes an overview starting from the basics, to understand how supramolecular chemistry is used to generate synthetic molecular machines that control the movements of its components in a preferred direction.

In the second chapter, the design of the recognition motif is described. We synthesized a series of linear-shaped molecules containing a pyridinium moiety and a different cyclic tertiary amine, bound by an ethylene spacer. The protonation of the cyclic tertiary amine renders a doubly charged recognition motif ($N^+CH_2CH_2N^+$) suitable for complexation with dibenzo-24-crown-8 ether (**DB24C8**).

The protonation effect on the tertiary amine and its influence on the kinetics of the adduct formation is studied in chapter three. The presence of a positive charge at one end of the linear molecules stabilizes the transition state decreasing the height of the energy barrier; this effect allows to overcome the slippage of the crown ether through that end of the guest molecule. In this section, the effect on the kinetics of the system is also evaluated by increasing the molecular size of the cyclic amine. The selection of an ammonium fragment with an appropriate ring size followed by a proton transfer reaction leads to the formation of a permanently interlocked metastable rotaxane complex.

With these results, the proposal for the fourth chapter was elaborated. This section describes how to take advantage of the responsiveness to the change in the acidity of the medium by the terminal ammonium group in order to control the unidirectional transit of the macrocycle along the linear component. The detailed study of two rotaxane-like systems capable to control the motion of the wheel through the linear axles is shown. One of those systems achieves reversibility.

In the last part of this thesis, final remarks and conclusions are shown, also some perspectives are proposed.

Prefacio

En años recientes, el interés de los químicos por entender el funcionamiento preciso de las máquinas moleculares naturales se ha incrementado con el fin de construir análogos artificiales capaces de realizar funciones específicas con movimientos mecánicos predecibles. Apoyándose de la química supramolecular, se han sintetizado sistemas capaces de controlar el movimiento relativo de sus componentes en una dirección preferencial.

El objetivo principal de este trabajo de investigación es diseñar y construir un sistema tipo rotaxano, capaz de trasladar al macrociclo a lo largo del componente lineal como respuesta a la acción de un estímulo externo, de manera similar a los motores lineales observados en la naturaleza.

Para cumplir con la tarea planteada, es necesario diseñar un componente lineal asimétrico en el cual la barrera energética para el ingreso del macrociclo a través de uno de sus extremos sea más pequeña. Así, una vez que la rueda esté rodeando al sitio de reconocimiento formando un complejo entrecruzado estable, la intervención de un estímulo externo perturbaría al sistema desestabilizándolo y simultáneamente invertiría las alturas relativas de las barreras cinéticas para la disociación del macrociclo. Por ende, el desensamble se realizaría a través del extremo opuesto, en la misma dirección en la cual se produjo la asociación; consiguiendo el tránsito unidireccional del macrociclo a lo largo del eje.

En la tesis se describirá y discutirá el diseño de una serie de moléculas lineales asimétricas capaces de generar complejos entrecruzados con éteres corona de 24 miembros. Las moléculas diseñadas, contienen un sitio de reconocimiento integrado por un fragmento piridinio unido a una amina cíclica mediante un espaciador etileno. La amina cíclica, sensible al cambio en la acidez del medio, funciona como un grupo terminal que permite el ingreso gradual del macrociclo; mientras que en el extremo contrario se cuenta con un grupo cuyo tamaño molecular desfavorece el paso del éter corona.

La protonación de la amina tiene dos efectos. Primero, repercute directamente en la estabilidad de los complejos formados; al tener un componente lineal dicatiónico la afinidad por el macrociclo incrementa considerablemente. Segundo, la presencia de una carga positiva adicional genera interacciones electrostáticas atractivas con el macrociclo en el estado de transición, disminuyendo la barrera energética para lograr la asociación del macrociclo a través de ese extremo del componente lineal.

Cuando se selecciona un fragmento terminal amonio con un tamaño molecular apropiado y se lleva a cabo una reacción de transferencia de protón, posterior a la formación del complejo entrecruzado, es posible desestabilizar el sistema e invertir las barreras cinéticas para la disociación del macrociclo. Si el grupo terminal en el otro extremo es capaz de disociar al componente macrocíclico, bajo estas condiciones, se logrará conseguir el objetivo planteado.

De esta manera, se presentarán un par de sistemas supramoleculares capaces de controlar, de manera análoga a lo encontrado en la naturaleza, el movimiento unidireccional relativo de sus componentes en respuesta a la acción de un estímulo externo.

Capítulo 1**Antecedentes generales**

| | | |
|-------|--|----|
| 1.1 | Química supramolecular | 1 |
| 1.2 | Complejos entrecruzados: de pseudorrotaxanos a catenanos y rotaxanos | 3 |
| 1.3 | Movimiento en máquinas moleculares | 7 |
| 1.3.1 | Máquinas moleculares biológicas | 7 |
| 1.3.2 | Máquinas moleculares artificiales | 10 |

Capítulo 2**Desarrollo de un nuevo sitio de reconocimiento para la formación de complejos entrecruzados**

| | | |
|---------|--|----|
| 2.1 | Introducción | 19 |
| 2.2 | Antecedentes | 20 |
| 2.3 | Propuesta de investigación | 26 |
| 2.4 | Resultados y discusión | 29 |
| 2.4.1 | Huéspedes monocargados | 29 |
| 2.4.1.1 | Huésped piridinioetano (MP-Et) | 29 |
| 2.4.1.2 | Huésped piperidinioetano (Pi-H-Et) | 34 |
| 2.4.2 | Generación de un nuevo sitio de reconocimiento dicatiónico (MP-Et-Pi-H) | 36 |
| 2.4.3 | Efecto del sustituyente en el anillo de piridinio sobre la estabilidad del sistema | 42 |
| 2.4.4 | Efecto de la presencia de un heteroátomo en el grupo amonio cíclico | 46 |
| 2.4.5 | Efecto del disolvente en la estabilidad de los complejos | 50 |
| 2.4.6 | Efecto de la temperatura en la estabilidad de los sistemas | 54 |
| 2.5 | Conclusiones | 57 |
| 2.6 | Parte experimental | 58 |

Capítulo 3**Efectos electrostáticos y estéricos en la cinética de formación de complejos tipo [2]rotaxano por deslizamiento**

| | | |
|-------|--|-----|
| 3.1 | Introducción | 91 |
| 3.2 | Antecedentes | 92 |
| 3.3 | Propuesta de investigación | 96 |
| 3.4 | Resultados y discusión | 98 |
| 3.4.1 | Huéspedes catiónicos con tapones de deslizamiento de seis miembros | 98 |
| 3.4.2 | Huésped catiónico con un anillo azepanio | 104 |
| 3.4.3 | Huésped catiónico con un grupo terminal azocanio | 112 |
| 3.5 | Conclusiones | 114 |

| | Índice |
|--|---------------|
| 3.6 Parte experimental | 115 |
| Capítulo 4 | |
| Deslizamiento unidireccional del macrociclo en complejos tipo [2]rotaxano | |
| 4.1 Introducción | 133 |
| 4.2 Antecedentes | 136 |
| 4.3 Propuesta de investigación | 141 |
| 4.4 Resultados y discusión | 145 |
| 4.4.1 Deslizamiento unidireccional irreversible | 145 |
| 4.4.2 Deslizamiento unidireccional reversible | 149 |
| 4.5 Conclusiones | 161 |
| 4.6 Parte experimental | 162 |
| Comentarios finales | 179 |
| Referencias | 182 |
| Anexo. Artículo publicado | 189 |

Capítulo 1. Antecedentes generales

1.1 Química supramolecular

Jean-Marie Lehn introdujo el concepto de “Química supramolecular” en 1978, definiéndola como “la química de los ensambles moleculares y del enlace intermolecular”.¹ Cuando se habla de química supramolecular, se hace referencia a conjuntos de moléculas o iones que se mantienen enlazados a través de interacciones no covalentes, dentro de las que se pueden encontrar a las interacciones electrostáticas, interacciones de apilamiento π , interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno y efectos solvofóbicos.²



Fig. 1.1 Representación esquemática de la formación de un sistema supramolecular tipo anfitrión-huésped.

Los primeros trabajos realizados en este campo de la química involucraron la formación de supermoléculas (*i.e.*, complejos) a partir de dos componentes, un anfitrión y un huésped, que interactuaban formando enlaces no covalentes.³⁻⁵ Donald J. Cram señaló que la relación anfitrión-huésped involucra un arreglo estereo-electrónico complementario de los sitios de enlace en el anfitrión y en el huésped,⁴ definiendo al anfitrión como cualquier molécula o ion cuyos sitios de enlace convergen en el complejo, y al huésped como una molécula o ion que posee sitios de enlace divergentes (ver Figura 1.1). Al respecto, un sitio de enlace puede ser una región del anfitrión o del huésped con un tamaño, geometría y naturaleza química que les permite formar una serie de interacciones no covalentes. El anfitrión, también denominado receptor, puede ser una molécula de un tamaño tan grande como una enzima o un compuesto sintético cíclico

sencillo que posee una cavidad que puede alojar al huésped en su totalidad o albergar al menos a un fragmento del mismo. El huésped puede ser un catión monoatómico, un anión inorgánico, un par iónico o alguna molécula más sofisticada capaz de formar un complejo con el receptor. Este último puede ser capaz de discriminar entre diferentes huéspedes, en un proceso conocido como reconocimiento molecular, de manera análoga al reconocimiento selectivo en la interacción receptor-substrato de las enzimas.⁶

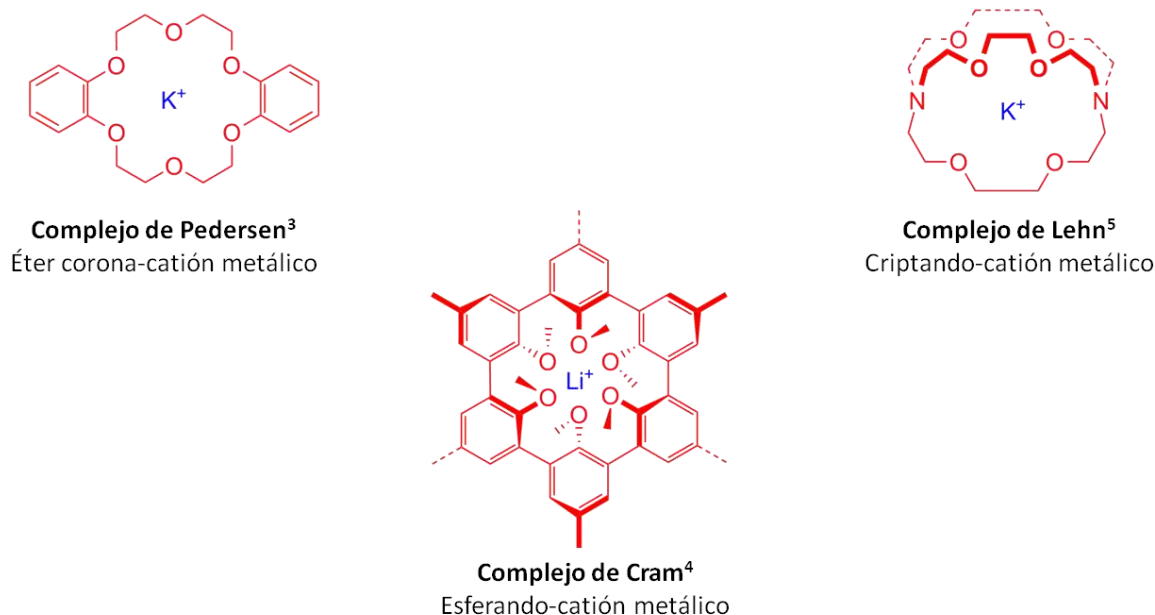


Fig. 1.2 Ejemplos de complejos anfitrión-huésped estudiados por los investigadores pioneros en el área.

Las investigaciones desarrolladas por Charles J. Pedersen,³ Donald J. Cram⁴ y Jean-Marie Lehn,⁵ en torno a la química del reconocimiento molecular en los complejos anfitrión-huésped, sentaron las bases de la química supramolecular como se conoce hoy en día (ver Figura 1.2). En el año de 1987 recibieron el premio Nobel de Química por “el desarrollo y uso de moléculas con interacciones estructurales específicas de alta selectividad”.

1.2 Complejos entrecruzados: de pseudorrotaxanos a catenanos y rotaxanos

Al sustituir el catión metálico esférico por un catión lineal orgánico en los complejos anfitrión-huésped reportados por Pedersen,³ y haciendo uso de otras fuerzas intermoleculares atractivas, como los enlaces de hidrógeno, fue posible desarrollar supermoléculas mejor conocidas como *pseudorrotaxanos*⁷ (ver Figura 1.3).

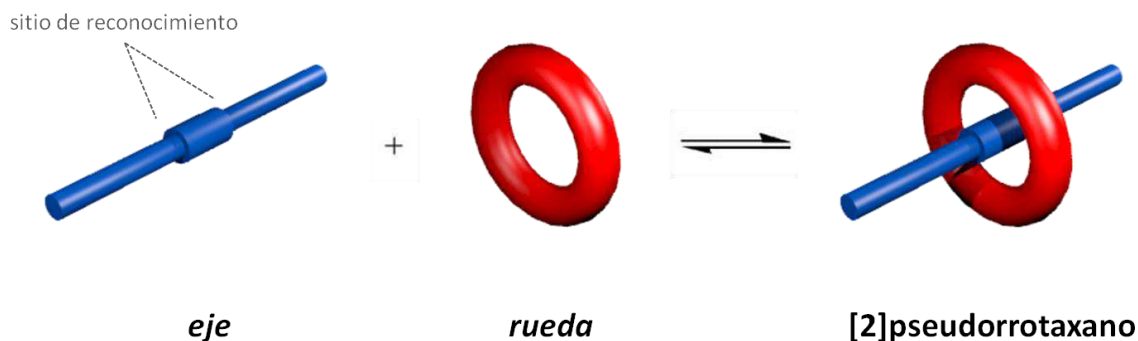


Fig. 1.3 Representación esquemática de la formación de un complejo supramolecular tipo pseudorrotaxano.

Un [2]pseudorrotaxano es un complejo anfitrión-huésped que se forma a partir de una molécula huésped lineal también llamada *eje* (del latín *axis*) y una molécula cíclica o *rueda* (del latín *rota*). El número entre corchetes indica el número de moléculas independientes que integran al complejo. El eje contiene grupos terminales con un volumen molecular reducido que le permite deslizarse a través de la rueda y un fragmento que funciona como *sitio de reconocimiento*⁸ para enlazarse a la rueda mediante enlaces no covalentes. El sitio de reconocimiento puede ser un fragmento molecular catiónico, neutro o aniónico.⁹

Debido a la naturaleza química de las interacciones que mantienen unidos a los componentes eje-rueda, así como al tamaño de los grupos terminales del eje, el complejo se puede disociar en sus componentes en un equilibrio como el que se ilustró en la figura anterior.

Es posible unir los dos extremos del componente lineal en un pseudorrotaxano para convertirlo en una estructura permanentemente entrecruzada mejor conocida como

catenano (del latín *catena* que significa cadena). Una vez formado el complejo, se tienen un par de anillos enlazados mecánicamente debido a que es imposible separarlos sin la ruptura de al menos un enlace químico.

El sitio de reconocimiento presente en el componente lineal funciona como una *plantilla*, provocando que el macrociclo se sitúe lejos de los extremos del componente lineal permitiéndoles reaccionar (ver Figura 1.4). Por lo general, el procedimiento de síntesis de catenanos involucra el uso de plantillas para generar el auto-ensamble de los componentes, por ejemplo, un ion metálico,¹⁰ un anión¹¹ o grupos funcionales que interactúen formando otro tipo de enlaces no covalentes,¹² seguido del cierre del anillo.

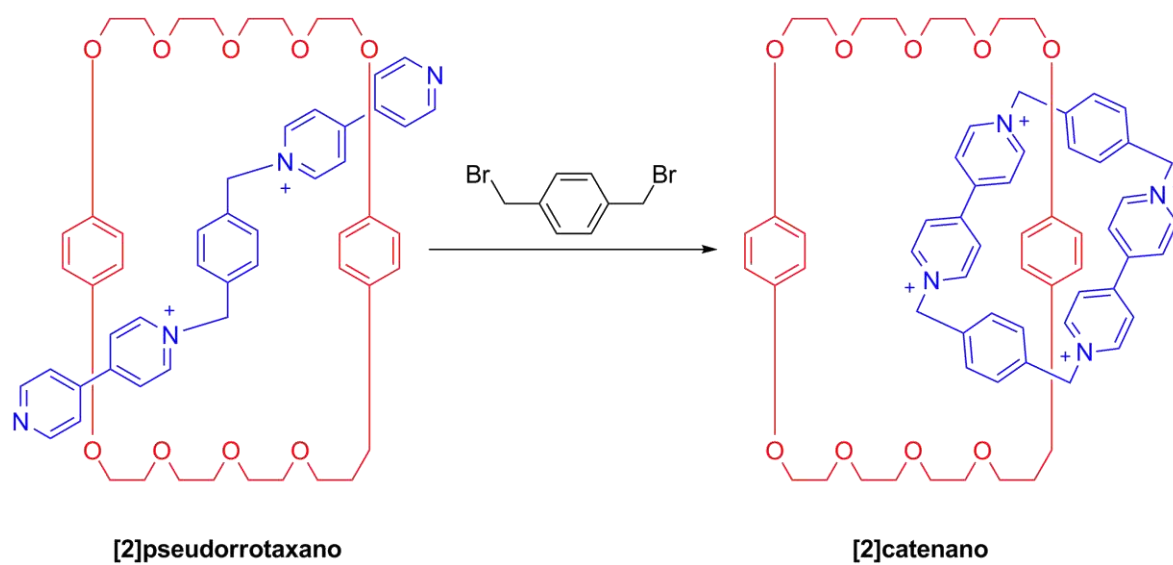


Fig. 1.4 Un ejemplo representativo de la formación de una estructura supramolecular del tipo [2]catenano.¹²

Partiendo de un complejo anfitrión-huésped del tipo pseudorotaxano también es posible generar un sistema permanentemente entrecruzado conocido como *rotaxano*. Un rotaxano puede definirse como un ensamble molecular en el que al menos un fragmento de la molécula lineal o eje atraviesa la cavidad de un componente macrocíclico y los grupos terminales presentes en los extremos del eje, impiden la disociación de los componentes debido a su volumen molecular.¹³

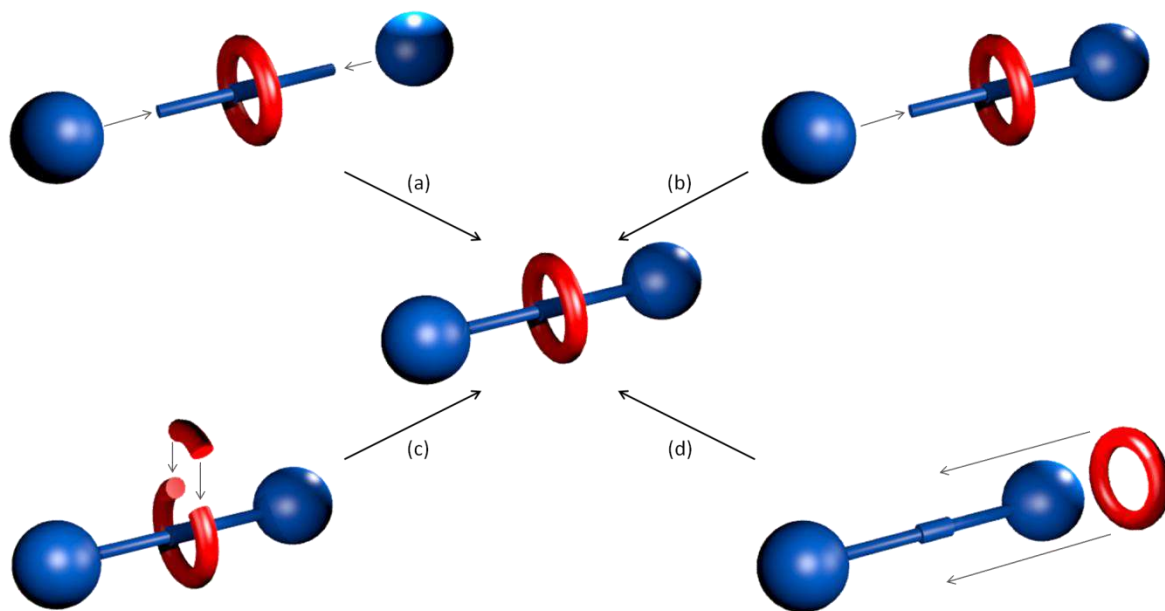


Fig. 1.5 Síntesis de sistemas supramoleculares tipo [2]rotaxano *via* ensarte-taponamiento (a), captura (b), ciclación (c) o deslizamiento (d).¹⁴⁻¹⁶

La metodología sintética más empleada para la obtención de rotaxanos se conoce como *ensarte-taponamiento* (ver Figura 1.5a). En esta aproximación, el rotaxano se forma empleando a un pseudorrotaxano como precursor donde el eje se encuentra ensartado en la rueda como si se tratara de una hebra en el ojo de una aguja; manteniéndose así debido al efecto plantilla generado por las interacciones que unen a los dos componentes mientras los extremos del eje experimentan una reacción química que tiene como consecuencia el ensamble de un par de grupos terminales cuyo tamaño molecular impide la disociación de la rueda (ver Figura 1.6).

Si el componente lineal se ha sintetizado con uno de sus extremos bloqueado por un grupo voluminoso o *tapón*, entonces sólo es necesario taponar el extremo opuesto una vez que se ha formado el *hemi-rotaxano* (ver Figura 1.5b). En un *hemi-rotaxano* la molécula lineal contiene un fragmento que funciona como sitio de reconocimiento permitiendo el paso del anfitrión a través del extremo no taponado. Esta estrategia sintética, conocida como *captura*, puede emplearse para obtener rotaxanos asimétricos con tapones diferentes,¹⁷ haciendo posible también la formación de productos quirales.¹⁸

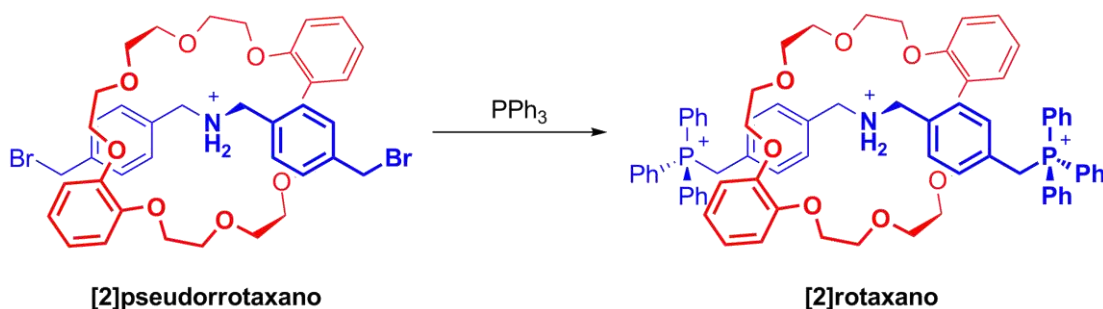


Fig. 1.6 Un ejemplo representativo de la obtención de un [2]rotaxano por la ruta de ensarte-taponamiento.¹⁹

Es posible formar rotaxanos partiendo de moléculas lineales completamente ensambladas, es decir, con ejes que ya contienen grupos terminales voluminosos. En la *ciclación*,²⁰ el macrociclo se construye alrededor del componente lineal, ya sea uniendo un par de fragmentos que juntos forman a la rueda completa o simplemente uniendo los extremos de la misma mediante una reacción covalente (ver Figura 1.5c). En el *deslizamiento*,²¹ se obliga a la rueda a deslizarse a través de los grupos terminales voluminosos del eje a temperaturas elevadas (ver Figura 1.5d). Una vez alcanzado un porcentaje de formación de complejo adecuado, el sistema se enfría y el macrociclo queda atrapado cinéticamente, permitiendo el aislamiento del rotaxano.

A través de cualquiera de las estrategias sintéticas descritas en este apartado es posible sintetizar sistemas supramoleculares permanentemente entrecruzados, como los catenanos o rotaxanos, capaces de controlar el movimiento relativo de sus componentes de manera análoga a lo realizado por los sistemas supramoleculares presentes en la naturaleza, conocidos como máquinas moleculares biológicas. El movimiento unidireccional en sistemas supramoleculares, resulta un reto para los químicos sintéticos de la actualidad.

1.3 Movimiento en máquinas moleculares

En el mundo macroscópico, una máquina puede describirse como un ensamble de componentes diseñado para desempeñar una tarea específica;²² cada componente del ensamble realiza un acto simple que conduce a la ejecución de una función más compleja.

En principio, el concepto macroscópico de una máquina puede extenderse al nivel molecular.²³ Una máquina molecular puede definirse como un ensamble de un número discreto de componentes moleculares el cual puede cambiar las posiciones relativas de las partes que lo componen como resultado de la acción de algún estímulo externo.²²⁻²⁴

De manera similar a los dispositivos macroscópicos, las máquinas moleculares también necesitan energía para operar; ellas convierten energía óptica, eléctrica o química en trabajo mecánico controlado;²⁵ logrando direccionar el movimiento realizado por sus componentes.

1.3.1 Máquinas moleculares biológicas

Se estima que en el cuerpo humano funcionan alrededor de 1×10^4 tipos diferentes de máquinas moleculares biológicas.²³ Dichas máquinas diminutas son responsables del transporte dirigido de macromoléculas y membranas dentro del citoplasma. Las máquinas moleculares biológicas, también llamadas naturales, desempeñan un papel fundamental en prácticamente todos los procesos biológicos, como lo son la contracción muscular, la división celular, el transporte intracelular, la producción de trifosfato de adenosina (ATP) y la transcripción genómica.²⁴⁻²⁶

Las máquinas moleculares naturales, constituidas por proteínas moleculares, convierten la energía química liberada por la hidrólisis de ATP en energía mecánica.²⁴ Todas las máquinas moleculares encontradas en la naturaleza demuestran elegantemente cómo las moléculas pueden organizarse y ensamblarse de forma precisa y eficiente convirtiendo energía en trabajo.²⁶

El movimiento unidireccional es esencial en la naturaleza.²² Los movimientos relacionados con el transporte intracelular, la división celular y la contracción muscular se producen con la ayuda de motores proteicos lineales;²⁶ pudiendo encontrar sistemas como la kinesina (del griego *kinetos* que significa móvil), la miosina y otras semejantes que son motores lineales capaces de convertir la energía de la hidrólisis del ATP en trabajo mecánico controlado. Tanto la miosina como la kinesina se mueven a lo largo de sustratos poliméricos; la miosina se mueve a lo largo de filamentos de actina presentes en los músculos, mientras que la kinesina se mueve a través de micro-túbulos (ver Figuras 1.7 y 1.8).

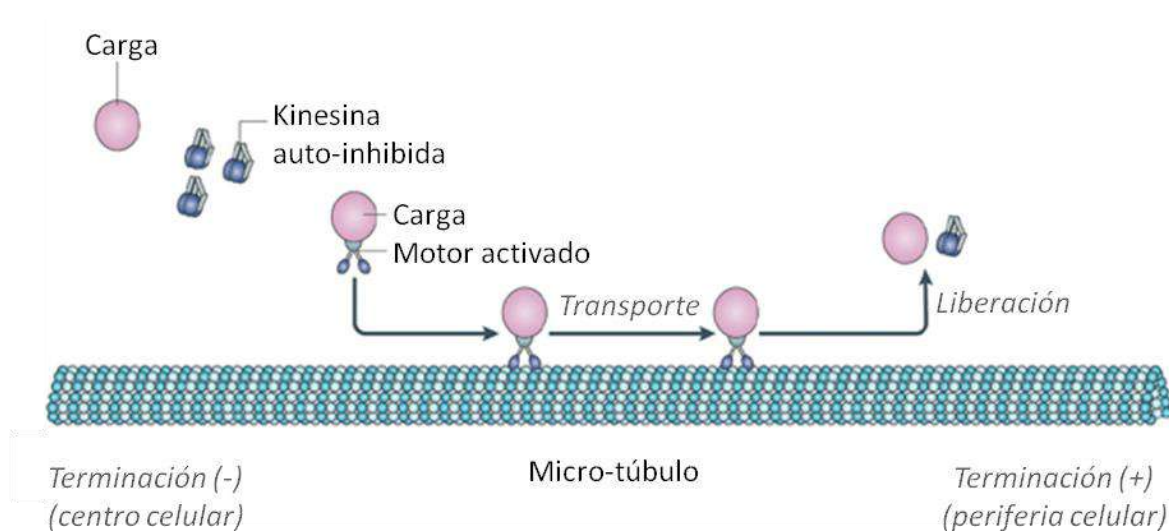


Fig. 1.7 Representación esquemática del transporte mediado por kinesinas a lo largo de los micro-túbulos. Adaptación de la contenida en: Verhey, K. J.; Hammond, J. W. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2009**, *10*, 765-777.

A pesar de las similitudes estructurales, existen diferencias funcionales sustanciales entre la kinesina y la miosina.²⁵⁻²⁶ Una kinesina convencional opera sola o en grupos pequeños y es capaz de transportar orgánulos a lo largo de micro-túbulos a través de distancias que superan un milímetro. Por el contrario, una miosina opera en acomodos de más de un billón de moléculas en una fibra muscular grande y recorre distancias relativamente pequeñas en un filamento de actina (mayores a un micrómetro). Sin embargo, las miosinas intervienen en los procesos que proveen la energía necesaria para realizar todos nuestros movimientos voluntarios (*e.g.*, caminar o correr), así como los movimientos involuntarios (*e.g.*, latidos del corazón).

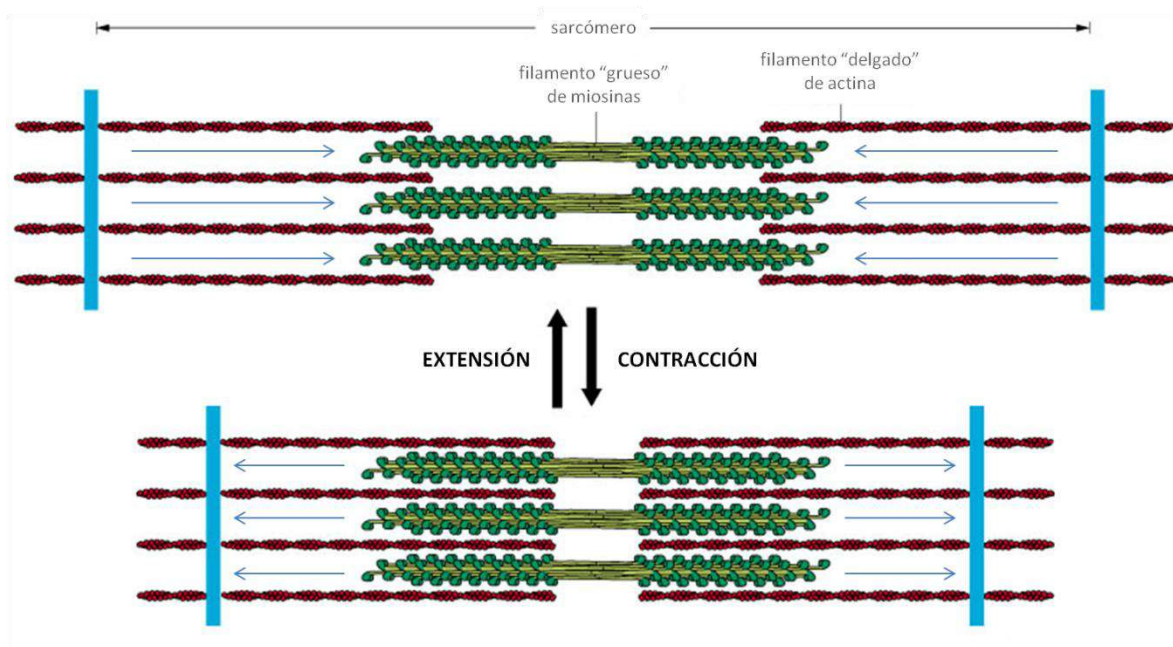


Fig. 1.8 Representación esquemática del funcionamiento de las miosinas en la contracción y extensión muscular. Adaptación de la contenida en: Morfología del músculo esquelético. (s.f.). Recuperado el 21 de marzo de 2016, sitio web de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México: <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio/10-Sistema%20Motor/10a-Movimiento/Textos/MuscAnatomia.html>

Entre los ejemplos más interesantes de máquinas biológicas que realizan movimientos rotatorios direccionados se encuentra la ATP sintasa, una proteína de membrana ubicua que funciona como una bomba de protones y es la fuente principal de ATP para la mayoría de las células eucariotas.²⁵⁻²⁶ La ATP sintasa puede manufacturar ATP a partir del difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (P_i) utilizando la energía derivada de un gradiente transmembranal de protones. Este motor produce tres moléculas de ATP cuando 12 protones fluyen a través de él.²⁷

La ATP sintasa puede vislumbrarse como un motor rotatorio biológico (ver Figura 1.9). La estructura general de una F_0F_1 -ATP sintasa consta de dos partes principales: un componente que contiene tres sitios catalíticos (F_1) y una estructura transmembranal que engloba el canal de protones (F_0).²⁸ La región catalítica está compuesta por nueve subunidades proteicas (α , β , γ , δ y ϵ). La estructura transmembranal (F_0) funciona entonces como un rotor y el componente que integra a los sitios catalíticos (F_1) hace el papel del estator.

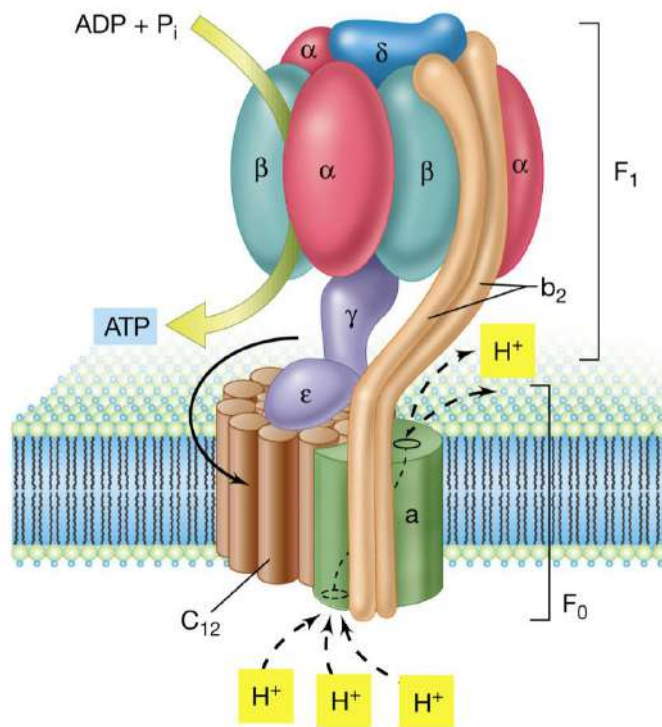


Fig. 1.9 Representación esquemática de una F_0F_1 -ATP sintasa. Tomada de: Dreyfus, G. (2015). La ATP sintasa, un viejo amor del doctor Gómez Puyou. Recuperado el 21 de marzo de 2016, del sitio web de la Revista Digital Universitaria de la Universidad Nacional Autónoma de México: <http://www.revista.unam.mx/vol.16/num1/art03/>

Indudablemente, el funcionamiento de las máquinas moleculares biológicas ha sido fuente de inspiración para el diseño y la construcción de máquinas y dispositivos moleculares sintéticos o artificiales. La imaginación y creatividad de los químicos experimentales ha hecho posible la construcción de pinzas,²⁹ hélices,³⁰ rotores,³¹ giroscopios,³² engranajes,³³ interruptores,³⁴ ascensores,³⁵ músculos,³⁶ válvulas³⁷ y un sinnúmero de dispositivos moleculares obtenidos a partir de diversas estructuras químicas y controlados con la ayuda de diferentes estímulos.

1.3.2 Máquinas moleculares artificiales

El diseño, síntesis y operación de máquinas moleculares artificiales, con funciones específicas y capaces de realizar movimientos mecánicos predecibles bajo la acción de algún impulso externo, constituye un reto importante en el desarrollo de la nanociencia.

Es posible clasificar a las máquinas moleculares sintéticas en dos categorías: los sistemas unimoleculares y los sistemas supramoleculares.^{24,38} En los sistemas unimoleculares, el movimiento se controla únicamente a través de los enlaces covalentes; en los supramoleculares, las partes involucradas se encuentran asociadas por interacciones no covalentes. La forma en la que operan ambos sistemas depende de los cambios en el arreglo geométrico de sus partes constituyentes o de su disposición en el espacio.

Considerando que intrínsecamente ya existe una especie de restricción en la dirección de la rotación, se ha recurrido a la utilización de moléculas quirales para conseguir el movimiento unidireccional en máquinas unimoleculares. Algunos ejemplos representativos de sistemas unimoleculares que llevan a cabo un movimiento molecular unidireccional son los motores rotatorios reportados por Feringa y colaboradores.³⁹

Este grupo de investigación informó la síntesis de un motor unimolecular que fue colocado en una película de cristal líquido y, bajo la influencia de luz, fue capaz de hacer rotar a un objeto que fue colocado en la superficie de la película cuyo tamaño era al menos 10 mil veces superior al del motor molecular^{39g} (ver Figura 1.10).

El motor rotatorio, con una estructura helicoidal, estaba compuesto por una parte superior con un centro estereogénico que dicta la dirección de la rotación (rotor), un doble enlace carbono-carbono en el centro (eje) y una parte inferior (estator) cuya estructura se asemeja al cristal líquido anfitrión (ver Figura 1.10, parte superior). Una vez que se irradia con luz ultravioleta, se promueve una inversión en la estructura helicoidal debido a la isomerización foto-química generada en el doble enlace central. Un paso térmico subsiguiente, que ocurre a 20 °C, conduce nuevamente a una inversión en la estructura helicoidal. Dos pasos foto-químicos, cada uno seguido de uno térmico, completan un ciclo rotatorio de 360°.

El motor unimolecular fue capaz de inducir una organización helicoidal en la película de cristal líquido cuando éste es dopado con una pequeña cantidad de moléculas del motor (1 % en masa). Este proceso fue utilizado para rotar una varilla de vidrio

microscópica ($5 \times 28 \mu\text{m}$) colocada sobre la película del cristal líquido dopado. Irradiando el sistema con luz de una longitud de onda de 365nm, la varilla gira en el sentido en el que se mueven las manecillas de un reloj (ver Figura 1.10, parte inferior). Demostrando que este sistema rotatorio unimolecular es capaz de convertir la energía provista en trabajo mecánico controlado.

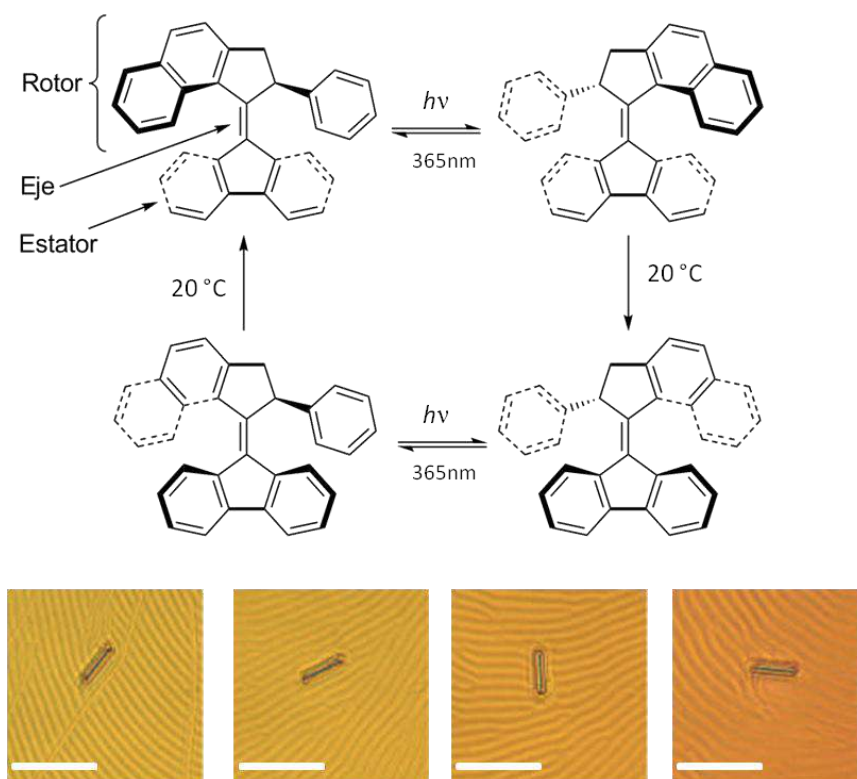


Fig. 1.10 Procesos de isomerización experimentados por el motor molecular (arriba). Varilla de vidrio rotando sobre la película de cristal líquido dopada mientras está siendo irradiada con luz ultravioleta (abajo); el seguimiento se realizó a través de un microscopio óptico.^{39g} Los cuadros fueron tomados en intervalos de 15s; partiendo desde la izquierda, muestran la dextro-rotación de la varilla: 28° (cuadro 2), 141° (cuadro 3) y 226° (cuadro 4) con respecto a la posición inicial de la varilla en el cuadro 1. Barras de escala: 50 μm .

Con el desarrollo de la química supramolecular se han podido diseñar y construir sistemas supramoleculares capaces de realizar movimientos unidireccionales como respuesta a la acción de un estímulo externo.²²

En el grupo de trabajo de David A. Leigh se han preparado diversos sistemas tipo catenano en donde uno o dos anillos realizan una rotación unidireccional a lo largo de una molécula cíclica más grande.⁴⁰⁻⁴²

En el primer [2]catenano sintetizado,⁴¹ el anillo más grande contiene un par de sitios de reconocimiento para el anillo pequeño; una estación fumaramida, que puede experimentar isomerización, y una estación succinamida (ver Figura 1.11). Además de un par de grupos voluminosos que pueden colocarse o removerse de manera selectiva (sustituyentes sililo y trifenilmétilo).

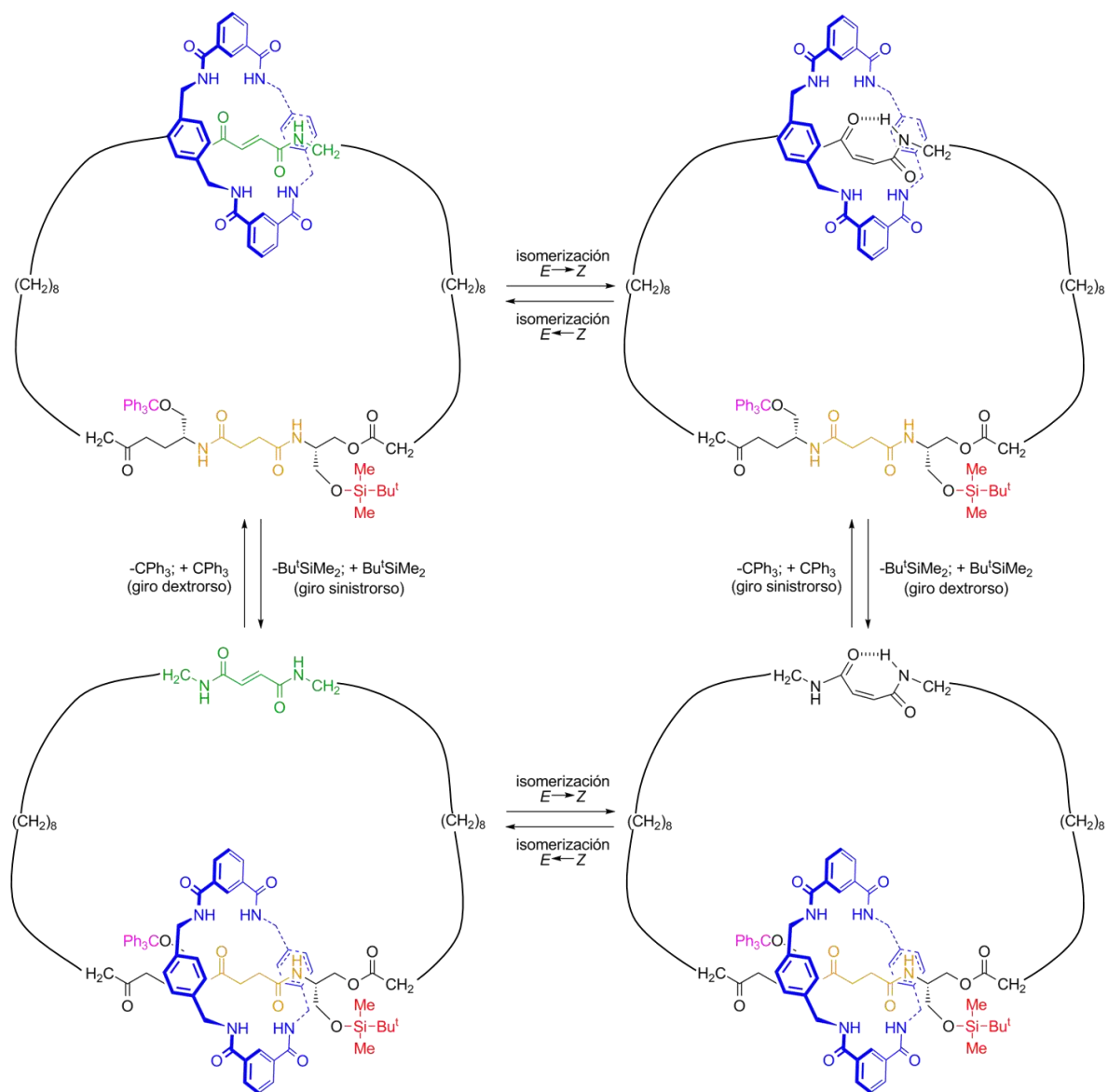


Fig. 1.11 Rotación unidireccional reversible en un [2]catenano.

En el isómero de partida, el anillo más pequeño rodea al sitio de reconocimiento fumaramida; una foto-isomerización de la olefina ($E \rightarrow Z$) con la subsecuente desililación ocasiona que el anillo más pequeño se mueva en la dirección en la que se mueven las manecillas de un reloj para situarse en el sitio de reconocimiento succinamida. Una vez que el anillo más pequeño rodea a la unidad succinamida, el grupo sililo puede colocarse nuevamente en su posición original. Una re-isomerización de la unidad maleamida a la correspondiente fumaramida ($Z \rightarrow E$), empleando piperidina, seguida de la remoción del grupo trifenilmetilo, genera el tránsito del anillo más pequeño en la misma dirección hasta llegar a colocarse en el sitio de reconocimiento fumaramida, con lo que se concluye otra media vuelta. Colocando nuevamente el sustituyente trifenilmetilo se regenera el isómero de partida. Si se intercambia el orden en el que los grupos voluminosos se colocan o remueven, es posible hacer que el anillo más pequeño rote en sentido inverso (*i.e.*, levógiro).

Recientemente, el mismo grupo de investigación diseñó el primer motor molecular cíclico capaz de operar de manera autónoma empleando energía química.⁴² La estructura y el mecanismo de operación del motor molecular rotatorio se muestran en la Figura 1.12.

En este [2]catenano, el macrociclo (anillo pequeño) es capaz de interactuar con cualquiera de los dos sitios de reconocimiento fumaramida (estaciones verdes) presentes en la molécula cíclica más grande. Los grupos voluminosos removibles 9-fluorenilmetoxicarbonilo (esferas rojas) impiden el paso del macrociclo y, cuando ambos se encuentran anclados, lo atrapan en un determinado segmento del anillo más grande, tal como se ilustra en los catenanos *FumH₂-1* y *FumD₂-1*.

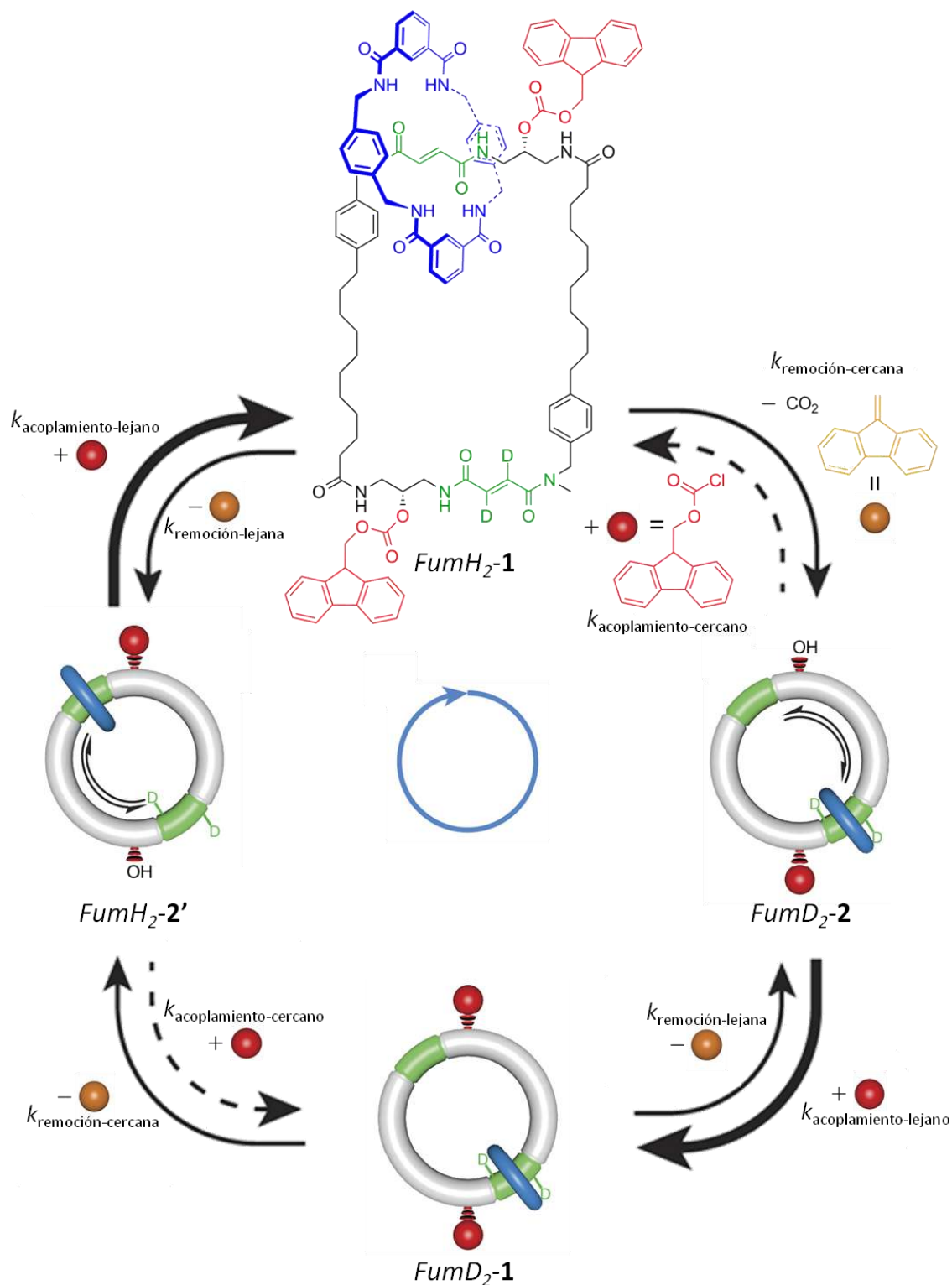


Fig. 1.12 Mecanismo de operación de un motor rotatorio tipo [2]catenano alimentado químicamente.⁴² Las flechas continuas gruesas indican el sentido favorecido de la reacción, las discontinuas el sentido desfavorecido y las flechas continuas delgadas señalan reacciones que proceden con una rapidez similar.

El acoplamiento de un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo en la especie mono-hidroxilada $FumH_2-2'$, empleando cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc-Cl) en presencia de un catalizador basado en piridina, se lleva a cabo preferentemente cuando el macrociclo se encuentra rodeando al sitio fumaramida distante al grupo hidroxilo ($k_{\text{acoplamiento-lejano}} > k_{\text{acoplamiento-cercano}}$), dando lugar a la especie $FumH_2-1$. La remoción de uno de los grupos voluminosos se realiza agregando al sistema trietilamina (Et_3N), liberando CO_2 y dibenzofulveno (esfera naranja). Si se remueve el grupo Fmoc cercano al macrociclo en $FumH_2-1$, el macrociclo avanza en el sentido que giran las manecillas de un reloj ($k_{\text{remoción-cercana}} = k_{\text{remoción-lejana}}$). Una vez que se produce la especie $FumD_2-2$, una reacción de acoplamiento adicional ocurre, insertando un grupo Fmoc y generando el [2]catenano $FumD_2-1$. Para maximizar la eficiencia del proceso, el sistema debe contar con suficiente combustible químico (Fmoc-Cl). La presencia de $KHCO_3$ en la mezcla de reacción regenera la Et_3N , dando lugar a la remoción de otro grupo Fmoc. Cuando se retira el grupo voluminoso cercano al macrociclo en $FumD_2-1$, el sistema regresa a la especie de partida, $FumH_2-2'$, asegurando que el macrociclo rotó a lo largo de la molécula cíclica más grande en la misma dirección (flecha azul).

Cabe mencionar que las reacciones que conducen al acoplamiento y a la remoción de los grupos Fmoc pueden llevarse a cabo en las mismas condiciones básicas de la mezcla de reacción, por lo que la rotación direccionada en el motor molecular procederá mientras exista combustible químico sin reaccionar. Así como los motores proteicos son catalizadores para la hidrólisis de ATP, el motor sintético previamente descrito resulta ser un catalizador para la conversión de Fmoc-Cl y Et_3N en dibenzofulveno, CO_2 y Et_3NHCl .

Por otro parte, estudios sintéticos han demostrado que el desarrollo de sistemas tipo rotaxano que sean capaces de realizar procesos de asociación y disociación controlados mediante estímulos externos podría ser de particular importancia en la construcción de motores sintéticos lineales.⁴³⁻⁴⁶

En el año 2013,⁴⁶ el grupo de investigación de J. Fraser Stoddart reportó lo que podría considerarse el primer trabajo en el cual un rotaxano experimenta la traslación

unidireccional del macrociclo a través del componente lineal, asociándose preferentemente a través de uno de sus extremos y disociándose por el extremo contrario. Este proceso reversible sucede gracias a la influencia de estímulos químicos, electroquímicos o foto-químicos. El ciclobis(paraquat-*p*-fenileno), denotado como **CBPQT⁴⁺**, es una rueda tetracatiónica que se asocia pasando preferentemente a través del grupo terminal neutro presente en uno de los extremos del componente lineal (2-isopropilfenilo) para interactuar con el sitio de reconocimiento (1,5-dioxinaftaleno). La asociación a través del extremo monocatiónico (3,5-dimetilpiridinio) resulta desfavorecida; considerando las barreras de activación para ambos procesos (ver Figura 1.13).

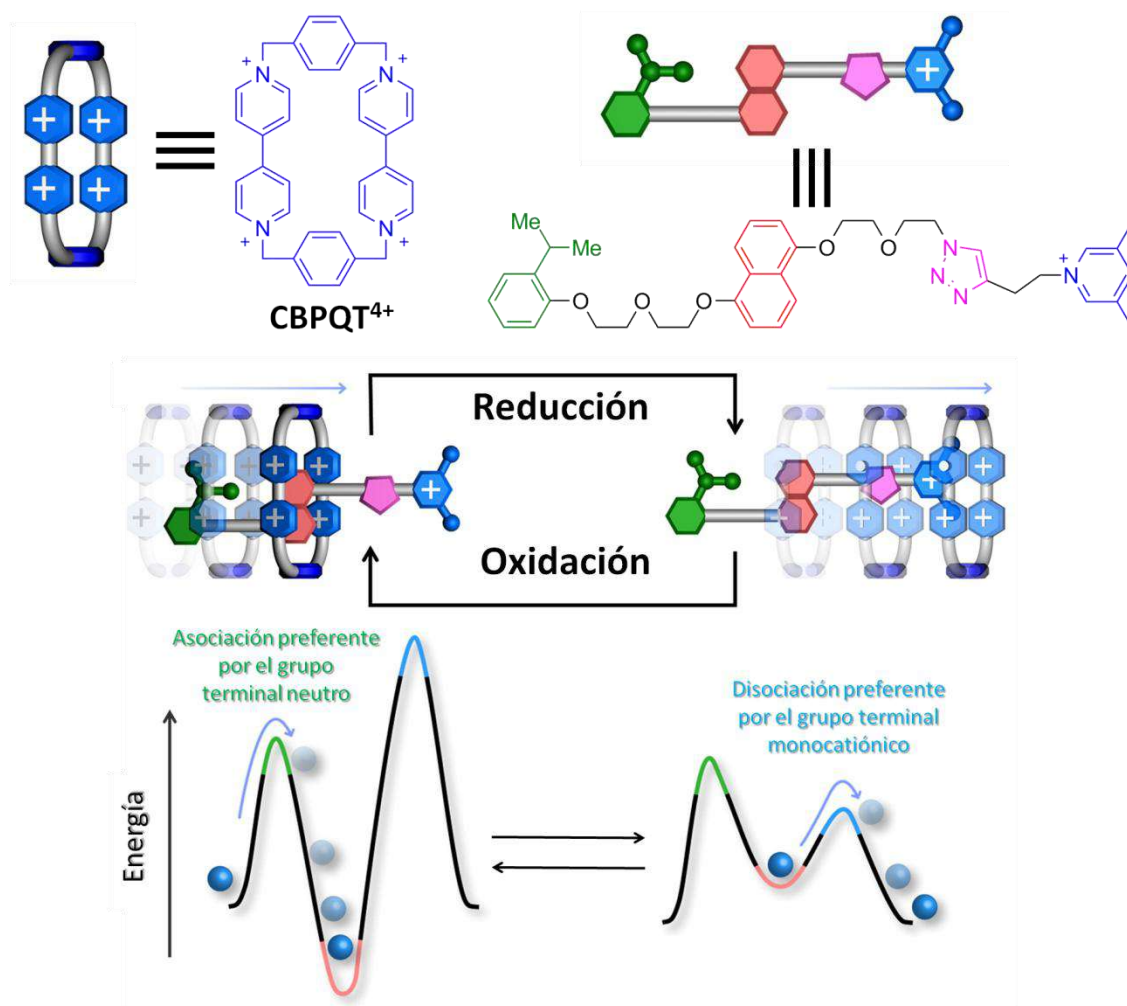


Fig. 1.13 Movimiento de traslación unidireccional reversible del macrociclo en un sistema tipo rotaxano.⁴⁶

En condiciones que promuevan la reducción del **CBPQT⁴⁺**, su estado de oxidación se altera dando lugar a un macrociclo diradical, provocando la desestabilización del complejo. Esto último, promueve que la disociación de los componentes se lleve a cabo a través del extremo opuesto por el cual se llevó a cabo la asociación; puesto que la cantidad de energía necesaria para llevar a cabo la disociación del macrociclo diradical a través del grupo terminal monocatiónico 3,5-dimetilpiridinio es menor. Regenerando el estado de oxidación inicial del macrociclo, **CBPQT⁴⁺**, es posible regresar al punto de partida; dejando claro la reversibilidad del proceso.

Empleando los mismos grupos voluminosos (*i.e.*, 2-isopropilfenilo y 3,5-dimetilpiridinio) y el mismo macrociclo, **CBPQT⁴⁺**, se diseñó una bomba molecular artificial que es capaz de aprovechar la respuesta redox del sistema para promover el paso de un par de macrociclos a través de una molécula lineal, imitando a las máquinas moleculares biológicas que bombean iones a través de membranas.⁴⁷

En resumen, en este capítulo se revisaron los conceptos básicos necesarios para entender cómo se ha utilizado la química supramolecular en la generación de máquinas moleculares sintéticas, las cuales realizan movimientos en una dirección preferencial. Los sistemas tipo rotaxano capaces de controlar el deslizamiento de éteres corona de 24 miembros a lo largo del componente lineal serán discutidos en el apartado 4.2.

En los siguientes capítulos se muestra el camino seguido para obtener sistemas supramoleculares tipo rotaxano con un diseño minimalista, capaces de trasladar al éter dibencen-24-corona-8 (**DB24C8**) a lo largo del eje como respuesta a la acción de un estímulo externo, de manera similar a los motores lineales descritos en este capítulo. En comparación con los sistemas sintéticos reportados en la literatura, la síntesis de los sistemas propuestos se lleva a cabo en menos pasos de reacción. El macrociclo **DB24C8** presenta un par de anillos aromáticos que refuerzan las interacciones de apilamiento π con las moléculas lineales. Con los resultados obtenidos se podrán generar, en un futuro, especies capaces de convertir energía óptica, eléctrica o química en trabajo mecánico controlado.

Capítulo 2. Desarrollo de un nuevo sitio de reconocimiento para la formación de complejos entrecruzados.

2.1 Introducción

Una de las áreas que ha recibido gran atención en la química supramolecular es la generación de nuevos sitios de reconocimiento en moléculas lineales para la formación de complejos entrecruzados tipo rotaxano. Estos complejos anfitrión-huésped se forman cuando una molécula lineal se enlaza, mediante interacciones no covalentes, a una molécula cíclica.⁸

La obtención de sistemas tipo rotaxano que sean capaces de controlar la posición relativa del macrociclo involucrando sitios de reconocimiento estímulo-responsivos, resulta de particular importancia para el desarrollo de máquinas moleculares artificiales.²²

Para el caso de macrociclos derivados de los éteres corona, en específico el éter dibencen-24-corona-8 (**DB24C8**), se han diseñado fragmentos catiónicos que funcionan como sitios de reconocimiento en los huéspedes. Con ellos, se han sintetizado viológenos,⁴⁸ huéspedes tipo dialquilamonio,^{7,49} así como moléculas lineales que contienen sitios de reconocimiento 1,2-bis(piridinio)etano,⁵⁰ *N*-bencilanilinio,⁵¹ 1,2-bis(bencimidazolil)etano⁵² y piridinio.⁵³ Los complejos generados a partir de estos huéspedes lineales, se mantienen unidos mediante interacciones no covalentes tales como enlaces de hidrógeno asistidos por carga, interacciones ion-dipolo y de apilamiento aromático.

En el presente capítulo se mostrará el camino seguido para diseñar un nuevo sitio de reconocimiento catiónico en moléculas lineales, que presenten gran afinidad hacia el receptor **DB24C8**, capaces de generar en disolución complejos entrecruzados tipo rotaxano.

2.2 Antecedentes

El primer informe de complejos pseudorrotaxano generados a partir del receptor **DB24C8** y huéspedes catiónicos lineales tipo dialquilamonio fue reportado por Stoddart y colaboradores.⁷ El ion *N,N*-dibencilamonio ($[\text{DBA}]^{1+}$) se asocia al macrociclo **DB24C8** al mezclarlos en disolución. El espectro de RMN de ^1H en acetonitrilo- d_3 muestra un conjunto de señales adicional a los esperados para los componentes libres, indicando un proceso de asociación/disociación lento en la escala de tiempo de la técnica. El valor calculado para las integrales es consistente con una relación anfitrión-huésped 1:1 en el complejo $[\text{DBA} \subset \text{DB24C8}]^{1+}$; el símbolo “ \subset ” denota la inclusión del eje en la rueda. A partir de esta técnica, fue posible obtener el valor de la constante de equilibrio para la asociación ($K_a = 420 \text{ M}^{-1}$). Los desplazamientos químicos para los protones del complejo son indicativos de una geometría entrecruzada: los protones de los anillos aromáticos del eje se desplazaron a frecuencias bajas debido a un probable apilamiento con los anillos de catecol del éter corona; por el contrario, los protones ácidos bencílicos se desplazaron a frecuencias altas, lo que implica su participación en la formación de enlaces de hidrógeno con los átomos de oxígeno de la cavidad del macrociclo (C-H \cdots O).

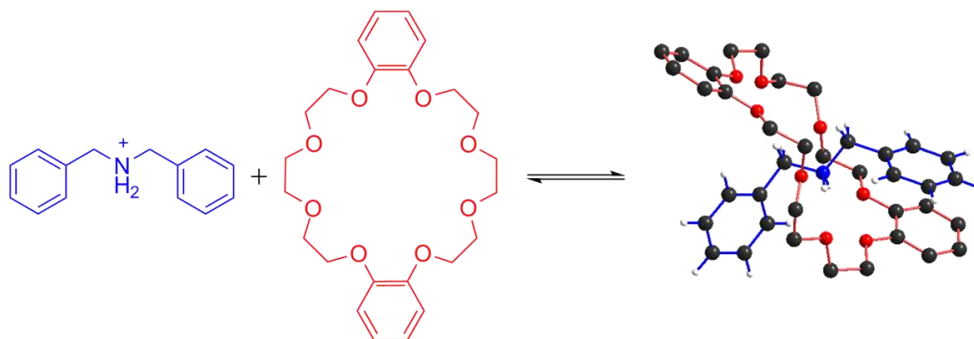


Fig. 2.1 Complejo pseudorrotaxano formado a partir del anfitrión **DB24C8** y el huésped *N,N*-dibencilamonio (C = negro, O = rojo, N = azul, H = blanco; los hidrógenos del anfitrión y los contraiones se omitieron).

Se pudieron aislar cristales del complejo adecuados para la determinación estructural por difracción de rayos X. En la estructura cristalina mostrada en la Figura 2.1 se puede observar cómo solo uno de los anillos aromáticos del huésped está apilándose con uno de los anillos de catecol del éter corona. Con ayuda de esta técnica se pueden medir distancias interatómicas y asegurar que los dos protones ácidos del grupo amonio

forman enlaces de hidrógeno asistidos por carga con los oxígenos del **DB24C8** ($N^+-H\cdots O$); confirmando también la participación de los protones bencílicos en interacciones del tipo $C-H\cdots O$.

Es posible controlar el proceso de asociación/disociación en sistemas supramoleculares que involucran huéspedes catiónicos estímulo-responsivos: cuando el componente lineal se encuentra cargado positivamente, existe un efecto electrostático atractivo que contribuye a la generación de complejos estables. Una vez retirada la contribución electrostática el complejo se disocia.

Llevando a cabo una neutralización acilativa del grupo amonio en un sitio de reconocimiento dialquilamonio, se remueven por completo las interacciones de enlace de hidrógeno que mantienen unidos a los componentes en el sistema tipo rotaxano.⁵⁴ El complejo no-iónico obtenido, desestabilizado en su totalidad, es capaz de disociarse bajo calentamiento en dimetilsulfóxido^{54b} (ver Figura 2.2).

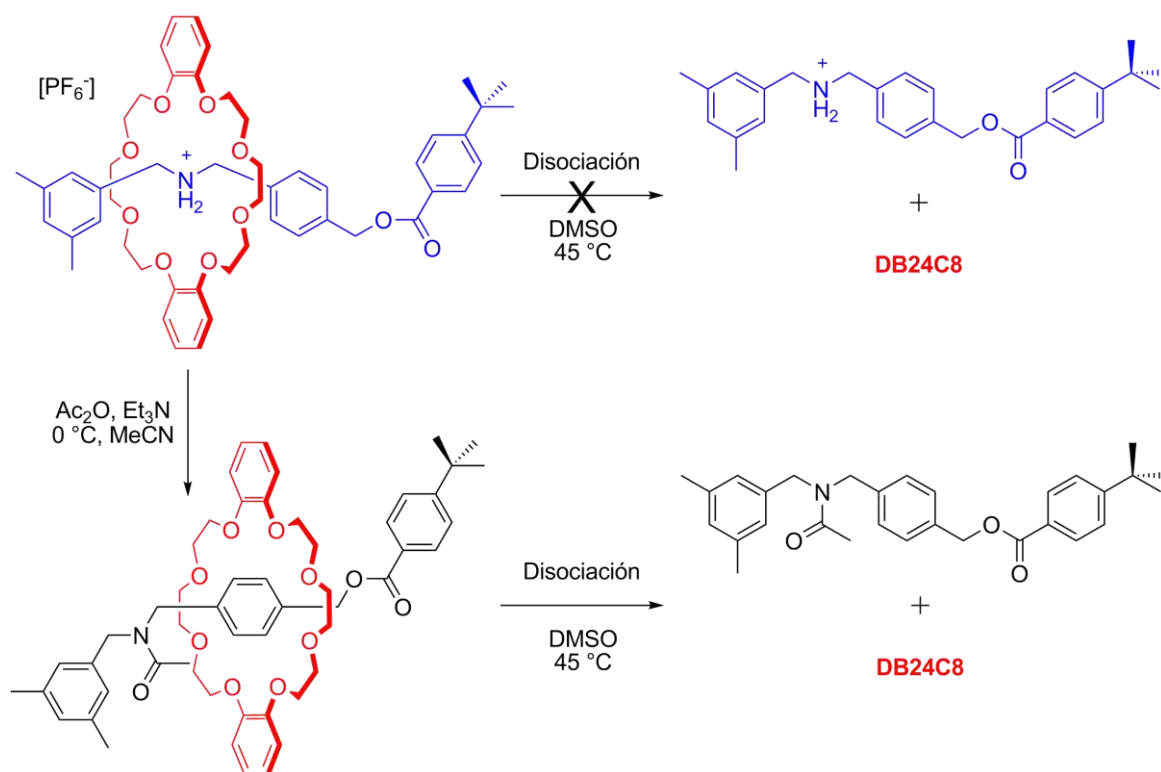


Fig. 2.2 Remoción de la contribución electrostática en un sistema tipo rotaxano por neutralización acilativa.

Otro sitio de reconocimiento catiónico, ampliamente estudiado por el grupo de investigación de Stephen J. Loeb, es el fragmento 1,2-bis(piridinio)etano.^{50a} Para esta molécula lineal, el proceso de asociación/disociación es rápido en la escala de tiempo de la RMN; sin embargo, introduciendo algunos grupos funcionales en la posición 4 en cada uno de los anillos de piridinio, se puede ralentizar el proceso^{50b} (e.g., ésteres de etilo). En el espectro de RMN de ^1H de una mezcla equimolar eje:rueda en acetonitrilo- d_3 , para el sistema presentado en la Figura 2.3, los desplazamientos químicos para los protones del complejo indican claramente la formación de un [2]pseudorrotaxano: tanto los protones *meta*- N^+ del eje como los de los anillos de catecol del éter corona se desplazan a frecuencias bajas evidenciando el apilamiento entre ambos anillos. Por el contrario, los protones *orto*- N^+ y los del $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ puente en el eje se recorren a frecuencias altas debido a su participación en enlaces de hidrógeno $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ con los oxígenos de la cavidad del macrociclo. Cabe destacar que en estos sistemas se generan interacciones ion-dipolo por la presencia de los dos grupos piridinio ($\text{N}^+\cdots\text{O}$). Al contar con grupos electroattractores en los piridinios se incrementa el valor de las constantes de asociación en acetonitrilo- d_3 ($K_a \sim 10^3 \text{ M}^{-1}$).

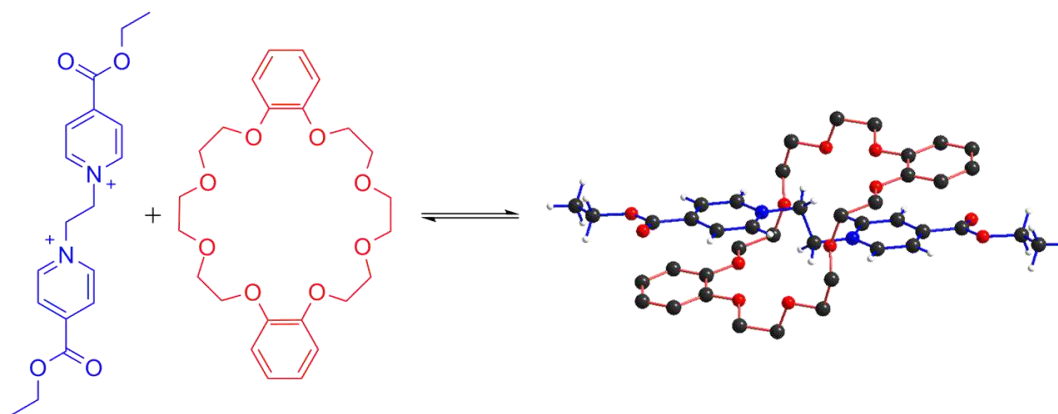


Fig. 2.3 Complejo pseudorrotaxano formado a partir del anfitrión **DB24C8** y un huésped dicatiónico (C = negro, O = rojo, N = azul, F = verde, H = blanco; los hidrógenos del anfitrión y los contraiones se omitieron).

Las moléculas huésped basadas en el sitio de reconocimiento 1,2-bis(piridinio)etano refuerzan las interacciones de apilamiento con los anillos aromáticos del **DB24C8**, en comparación con un sistema tipo dibencilamonio. En la

estructura cristalina de la Figura 2.3, se puede observar cómo ambos anillos de catecol se encuentran apilados, forzando al éter corona a adoptar una conformación en *S*.

También es posible remover la contribución electrostática atractiva en los sistemas que contienen un fragmento 1,2-bis(piridinio)etano⁵⁵ mediante un estímulo electroquímico, teniendo como resultado que los componentes del complejo se disocian.

Como una variación de un sitio de reconocimiento 1,2-bis(piridinio)etano, Loeb y colaboradores diseñaron un par de moléculas que contienen un fragmento piridinioetano y que se asocian con el anfitrión **DB24C8** para formar complejos tipo rotaxano.^{53b} Si se analizan los desplazamientos químicos para los protones de los complejos supramoleculares (RMN de ¹H en metanol-*d*₄), es posible suponer la geometría de las especies (ver Figura 2.4). En este caso en particular, ambos anillos de catecol se encuentran apilados con el anillo de piridinio, por lo que el macrociclo adopta una conformación en *C*. Los valores de las constantes de asociación calculados para ambos sistemas son bajos ($K_a \sim 10^1 \text{ M}^{-1}$).

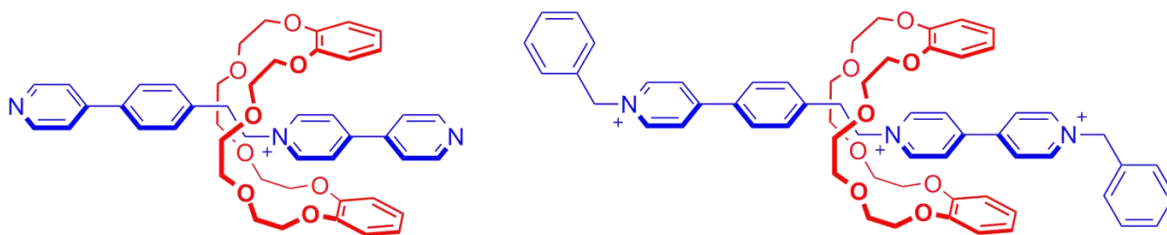


Fig. 2.4 Complejos supramoleculares obtenidos a partir de huéspedes con un sitio de reconocimiento piridinioetano y el anfitrión **DB24C8** (los contraiones se omitieron).

Otra variación al sitio de reconocimiento 1,2-bis(piridinio)etano fue realizada por nuestro grupo de investigación.⁵⁶ Empleando un grupo espiropirano como parte del sitio de reconocimiento en el huésped, fue posible promover mediante la adición de ácido o la irradiación con luz ultravioleta la formación de un complejo entrecruzado con el **DB24C8**.

Con un sitio de reconocimiento híbrido, denominado así por contener un grupo amonio así como un espaciador de dos átomos ($-\text{CH}_2-\text{NH}_2^+-$) entre anillos aromáticos, se diseñaron y prepararon una serie de ejes *N*-bencilanilinio.^{51a} Este sitio de reconocimiento

mantiene las propiedades más importantes de los fragmentos *N,N*-dibencilamonio y 1,2-bis(piridinio)etano: un grupo cargado positivamente capaz de generar interacciones electrostáticas ion-dipolo con los átomos de oxígeno de la cavidad del éter corona ($N^+ \cdots O$), dos protones fuertemente ácidos que pueden formar enlaces de hidrógeno asistidos por carga ($N^+-H \cdots O$), así como dos protones ácidos bencílicos para interactuar mediante enlaces de hidrógeno ($C-H \cdots O$). Otra característica es que los anillos aromáticos del eje, con sustituyentes que retiran densidad electrónica, pueden apilarse con los anillos de catecol del éter corona. En la estructura cristalina mostrada en la Figura 2.5 se puede apreciar que la conformación que adopta el éter corona es similar a la de los sistemas piridinioetano descritos con antelación. La formación de complejos pseudorrotaxano en disolución y en estado sólido con ejes conteniendo al sitio *N*-bencilanilinio empleando el anfitrión **DB24C8** fue demostrada.⁵¹

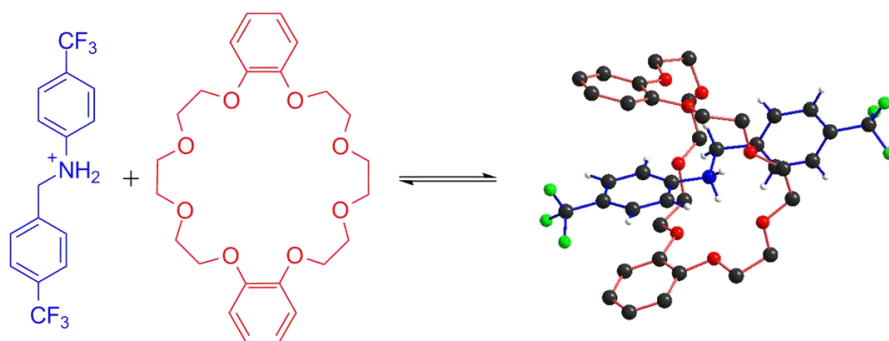


Fig. 2.5 Complejo pseudorrotaxano formado a partir de un eje *N*-bencilanilinio y el receptor **DB24C8** (C = negro, O = rojo, N = azul, F = verde, H = blanco; los hidrógenos del anfitrión y los contraiones se omitieron).

Al igual que en los sistemas entrecruzados con huéspedes dialquilamonio, la desprotonación del grupo amonio presente en el sitio de reconocimiento *N*-bencilanilinio conduce a la disociación de los aductos formados.^{51a}

Con base en las aproximaciones discutidas en este apartado se propone el diseño de un nuevo sitio de reconocimiento que pueda generar, en disolución, complejos con gran afinidad hacia el éter **DB24C8** y que presente en su constitución un grupo sensible al pH que permita modular la interacción con la rueda con la finalidad de generar en un futuro sistemas que puedan ser capaces de utilizar la respuesta a un estímulo externo para desempeñar una tarea específica. Adicionalmente, se propone que las moléculas

lineales obtenidas permitan el ingreso del macrociclo a través de uno de sus extremos, puesto que la asimetría es un requisito indispensable para lograr el movimiento unidireccional en sistemas tipo rotaxano.⁴³⁻⁴⁷

2.3 Propuesta de investigación

En este capítulo se presentará el diseño y síntesis de una nueva serie de compuestos lineales, los cuales pueden fungir como huéspedes adecuados para la formación de complejos tipo rotaxano con éteres corona de 24 miembros, tal como el **DB24C8**. Los ejes integran como sitio de reconocimiento a un grupo terminal amonio cíclico terciario unido a un fragmento piridinio mediante un etano (-CH₂-CH₂-); similar en estructura con el sitio 1,2-bis(piridinio)etano reportado por Loeb⁵⁰ (ver Figura 2.6).

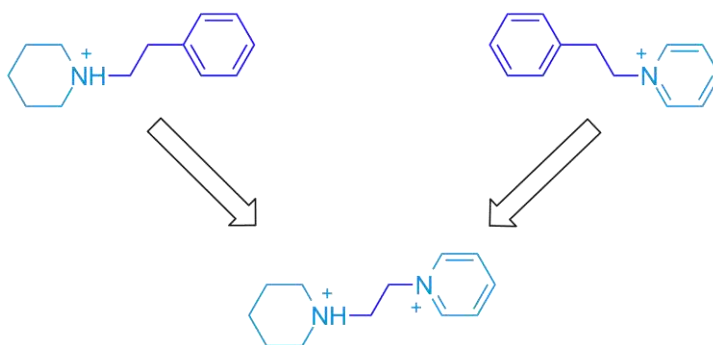


Fig. 2.6 Diseño de un sitio de reconocimiento dicatiónico partiendo de dos moléculas monocatiónicas.

El arreglo plano del anillo de piridinio permitiría su apilamiento con los anillos de catecol del éter corona, así como interacciones del tipo ion-dipolo entre el nitrógeno cargado positivamente y los oxígenos de la cavidad del macrociclo ($N^+ \cdots O$). La configuración *anti* en el etano puente sería complementaria con la conformación de la rueda y la disposición axial del protón en el nitrógeno del amonio cíclico terciario permitiría interacciones del tipo enlace de hidrógeno asistidos por carga ($N^+ - H \cdots O$).

La presencia de un fragmento catiónico adicional en el sistema propuesto, comparándolo con un sistema piridinioetano, nos lleva a esperar una mayor afinidad entre los componentes (valores de K_a mayores), así como un efecto en la rapidez del proceso de asociación. De ser así, el pozo de energía esperado para los sistemas dicatiónicos sería más negativo (ver Figura 2.7). En este capítulo nos centraremos en el efecto del sustituyente presente en el anillo de piridinio (grupo R en la figura), la influencia de la

presencia de un heteroátomo en el grupo terminal amonio cíclico (*i.e.*, azufre u oxígeno), así como el papel del disolvente empleado en la estabilidad de los sistemas propuestos.

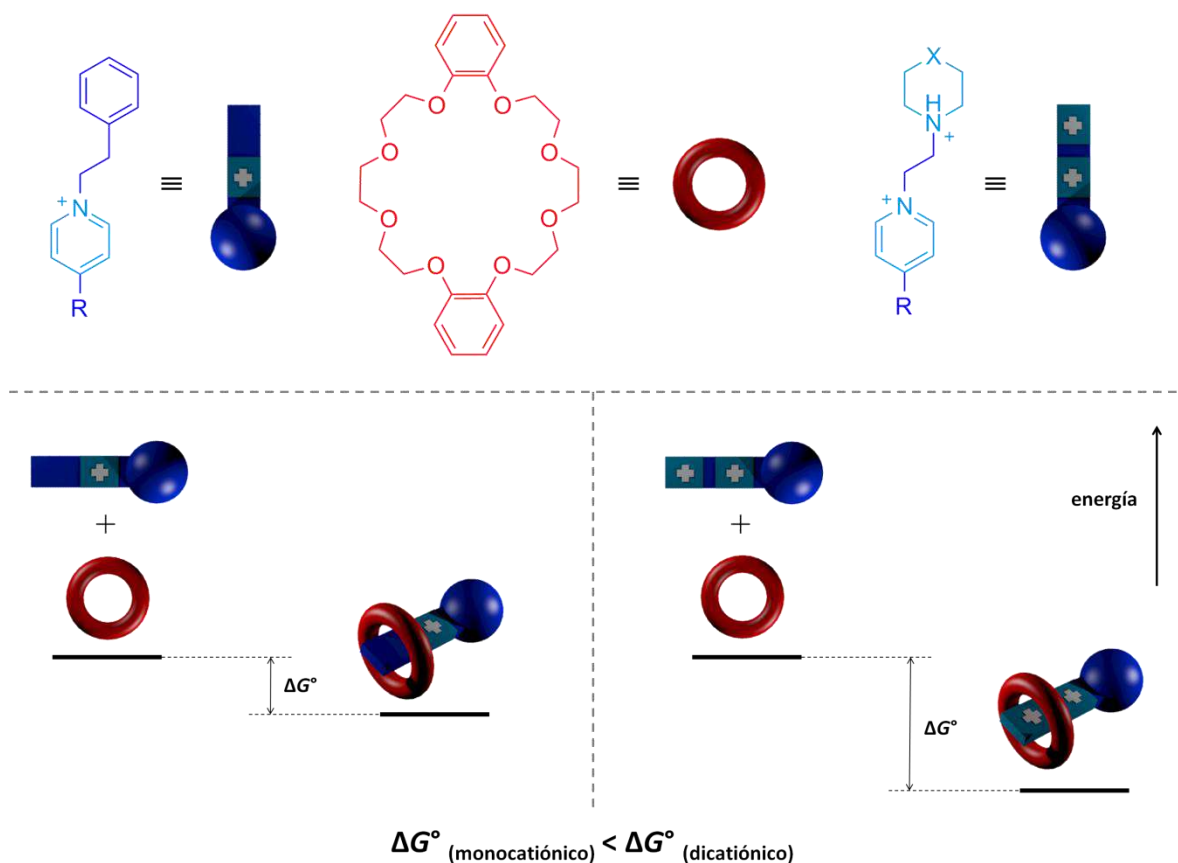


Fig. 2.7 Diagrama de energía que ilustra la contribución de la presencia de un fragmento catiónico adicional en los ejes propuestos en la estabilidad del sistema. El grupo *R* representa a un sustituyente voluminoso que impide la asociación/disociación del macrociclo por ese extremo de la molécula. X = CH₂, O, S.

Para llevar a cabo la asociación entre el anfitrión **DB24C8** y un componente lineal en una dirección preferencial e involucrar un control en la termodinámica de la asociación, consideramos necesario romper la simetría presente en los huéspedes dicatiónicos 1,2-bis(piridinio)etano (ver Figura 2.8). En las moléculas lineales propuestas, la esfera sombreada representa a un sustituyente que, debido a su volumen molecular, impide el paso del macrociclo a través de ese extremo, direccionando el proceso de ensamble a través del amonio cíclico terciario para formar el *hemi*-rotaxano.

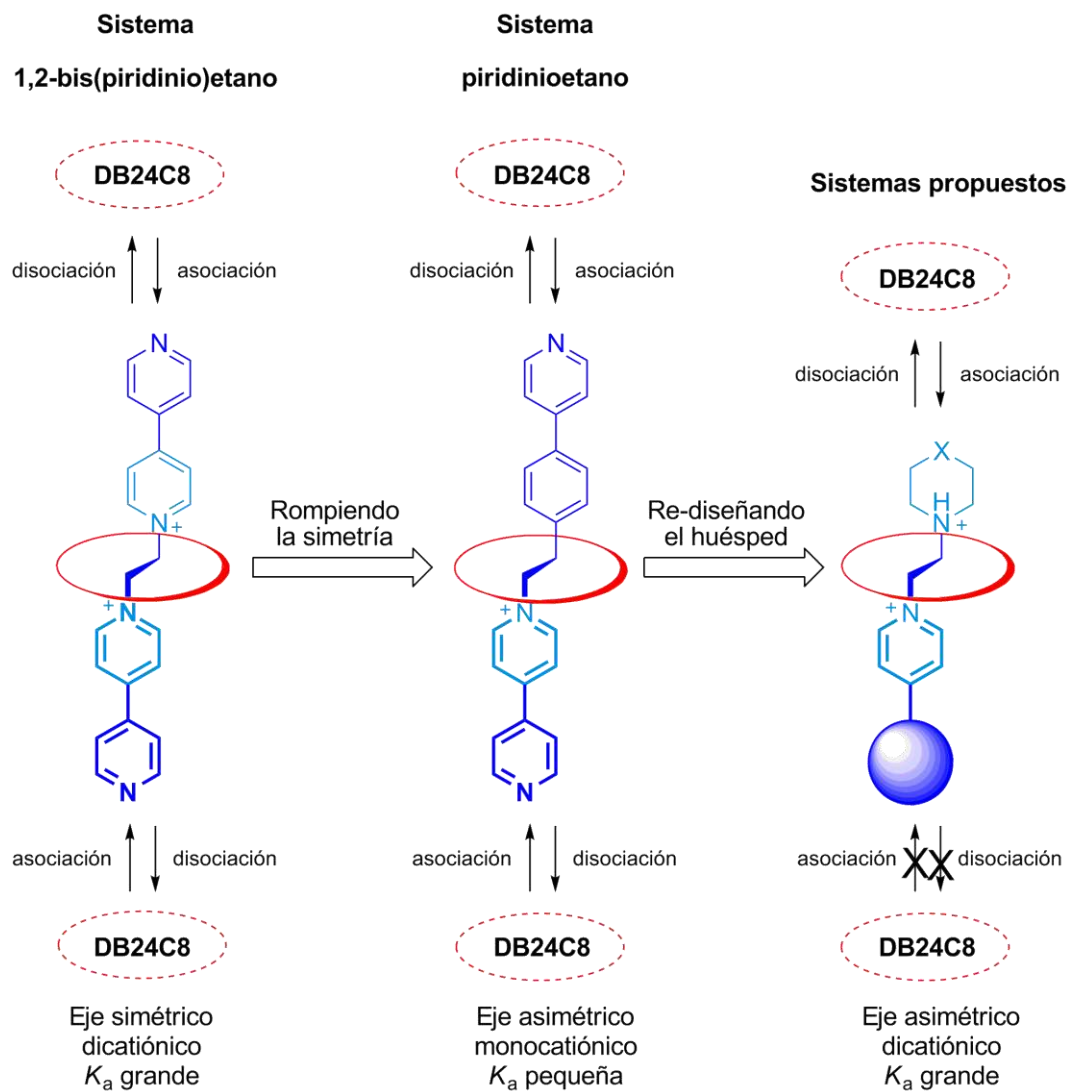


Fig. 2.8 Representación esquemática del re-diseño de los sistemas tipo rotaxano propuestos. X = CH₂, O, S.

El sitio de reconocimiento generado sería capaz de permitir, mediante un efecto electrostático atractivo, el ingreso de la rueda a través de él mismo, incrementando la estabilidad del *hemi*-rotaxano formado; comparándolo con un sistema piridinioetano. Sin duda, la presencia de una carga positiva adicional provista por el fragmento amonio en el extremo del componente lineal también tendría un efecto en la cinética de formación del complejo, tema que se abordará en el capítulo tres.

2.4 Resultados y discusión

En este apartado se presentará el comportamiento en disolución de una serie de huéspedes dicatiónicos en presencia del receptor **DB24C8**. También se presentará la comparación de dichos sistemas con un par de huéspedes modelo. Adicionalmente, se presentará la evaluación del efecto de una serie de modificaciones estructurales en los ejes, del disolvente y de la temperatura en la estabilidad de los complejos formados.

2.4.1 Huéspedes monocargados

Para demostrar que el sitio de reconocimiento dicatiónico propuesto es diferente de ambos fragmentos monocatiónicos que lo integran, es decir, probar si existe un efecto sinérgico entre un piridinio y un amonio cíclico terciario unidos a través de un etano puente, es preciso evaluar huéspedes modelo que contengan los fragmentos piridinioetano y piperidinioetano, por separado. A continuación se discutirán los resultados obtenidos para cada uno de estos sistemas.

2.4.1.1 Huésped piridinioetano (MP-Et)

Como se mencionó anteriormente, existe el reporte de un par de moléculas huésped que contienen el fragmento piridinioetano como sitio de reconocimiento y que forman complejos pseudorrotaxano con el anfitrión **DB24C8** presentando valores de constantes de asociación pequeños.^{53b}

Para el caso del sistema piridinioetano que propusimos en el diagrama energético de la Figura 2.7, decidimos empezar a analizar el comportamiento en disolución de una molécula lineal huésped que contuviera dos anillos aromáticos con un espaciador $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ entre los anillos. En uno de sus extremos un anillo piridinio con un sustituyente amida voluminoso en la posición cuatro, que desfavorecerá el paso del anfitrión **DB24C8** por ese lado del eje; un grupo electroattractor que retire densidad electrónica del piridinio

asegura que los enlaces C-H estarán altamente polarizados, incrementando los valores de las constantes de asociación para los complejos formados.^{50b} En el otro extremo del huésped un anillo fenilo que permitirá el paso de la rueda para alcanzar el sitio de reconocimiento (ver Figura 2.9).

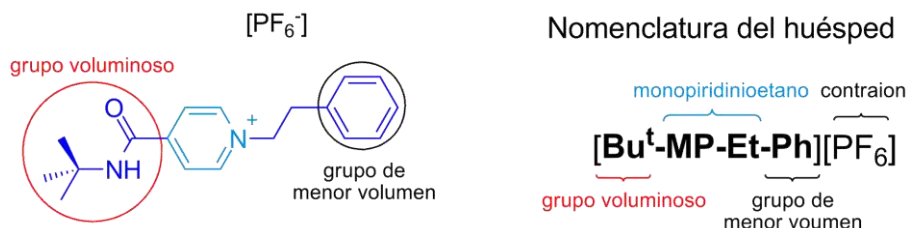


Fig. 2.9 Huésped [Bu^t-MP-Et-Ph][PF₆].

Partiendo de la isonicotinamida de *terc*-butilo, mediante una reacción de alquilación con un exceso de (2-bromoetil)benceno, se obtiene el eje [Bu^t-MP-Et-Ph]¹⁺ como una sal de bromuro. Realizando el intercambio iónico correspondiente se aísla el huésped como una sal de hexafluorofosfato en un rendimiento del 90 % (ver detalles en el apartado 2.6). El compuesto lineal se caracterizó empleando técnicas espectroscópicas de RMN en una y dos dimensiones, así como espectrometría de masas de alta resolución.

Se preparó una disolución equimolar del huésped [Bu^t-MP-Et-Ph][PF₆] y el anfitrión **DB24C8** en acetona-d₆. Aunque no se observó cambio de coloración en la disolución, sí se obtuvo evidencia espectroscópica de la formación de un complejo tipo *hemi*-rotaxano (ver Figura 2.10).

El espectro de RMN de ¹H muestra un conjunto adicional de señales a las esperadas para los componentes libres, indicando un proceso de asociación/disociación lento en la escala de tiempo de la técnica. El valor calculado para las integrales es consistente con una relación anfitrión-huésped 1:1 en el complejo.

Los desplazamientos químicos para los protones del complejo son indicativos de una geometría entrecruzada. Los átomos de hidrógeno en la posición *orto*-N⁺ se desplazaron a frecuencias altas lo que implica su participación en enlaces de hidrógeno con los átomos de oxígeno de la cavidad del éter corona. Por el contrario, los protones en

la posición *meta*-N⁺ del anillo de piridinio, así como algunos de los protones del anillo de catecol en el éter corona, se desplazaron a frecuencias bajas debido al arreglo cara-cara en las interacciones de apilamiento π ; forzando al éter corona a adoptar una conformación en C alrededor del anillo piridinio, como en el caso de los sistemas reportados por Loeb.^{53b}

También se observa un desdoblamiento en las señales para los protones alifáticos del éter corona y los protones del etano puente del eje en el complejo se desplazan ligeramente a frecuencias bajas debido al entrecruzamiento entre los componentes. Adicionalmente, se realizaron experimentos ¹H-¹H en dos dimensiones para confirmar la geometría de la estructura supramolecular (ver Figuras 2.11 y 2.12).

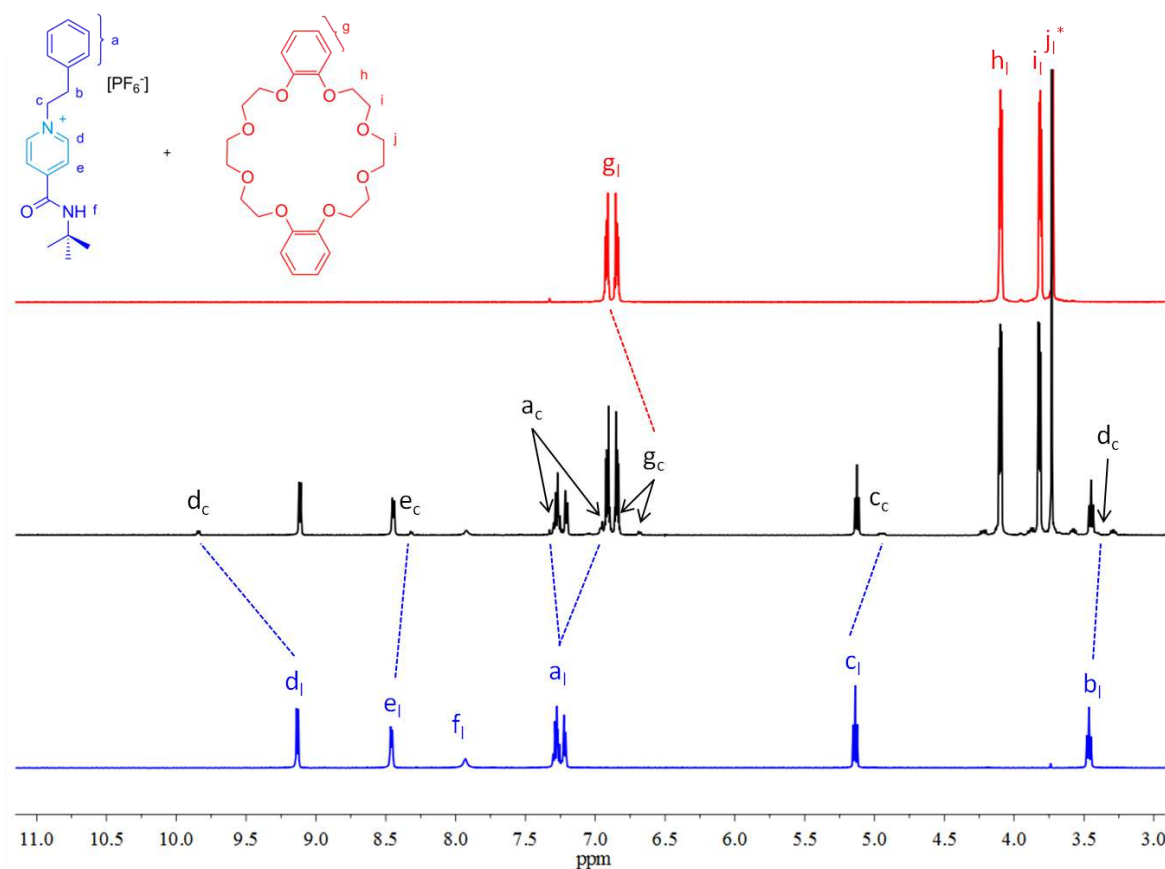


Fig. 2.10 Fragmentos de los espectros de RMN de ¹H (500 MHz, acetona-d₆, 10 mM) a 293 K. De abajo a arriba: eje libre, mezcla eje-rueda 1:1, rueda libre. * Señal cortada. Etiquetas: l = libre, c = complejo. Las líneas discontinuas relacionan las resonancias para los protones del complejo con las de los componentes libres.

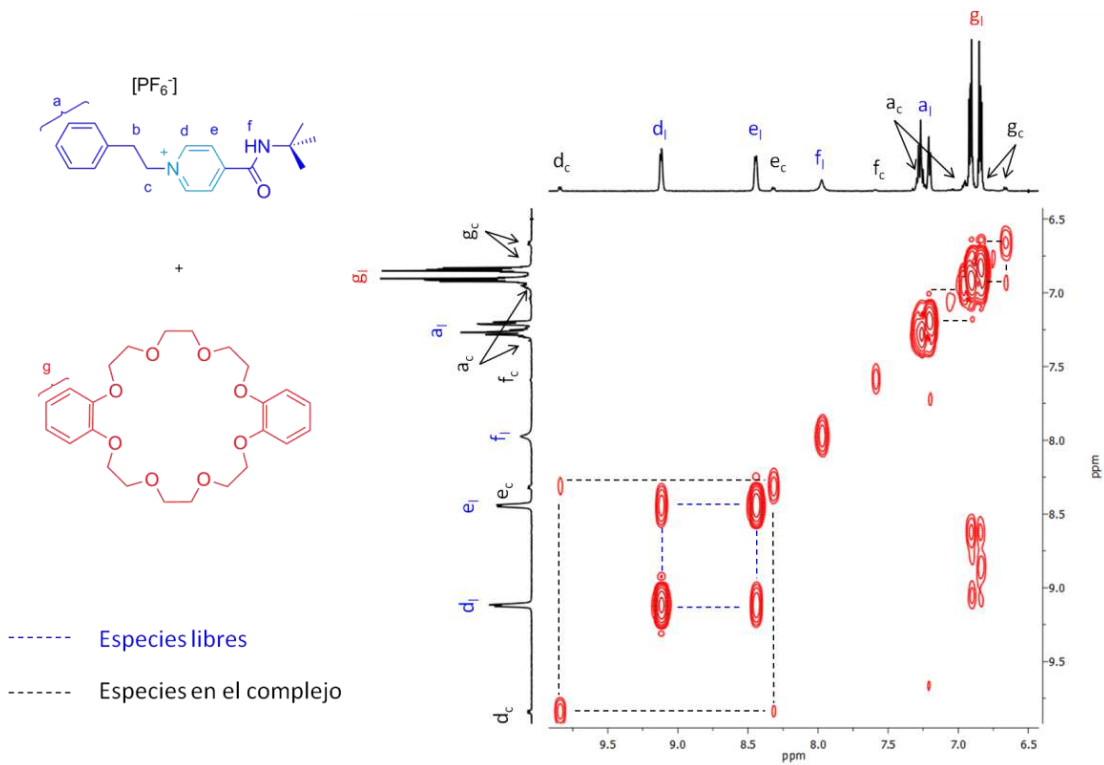


Fig. 2.11 Ampliación del experimento de RMN en 2D (^1H - ^1H) COSY de una mezcla equimolar ($[\text{Bu}^\dagger\text{-MP-Et-Ph}][\text{PF}_6]:\text{DB24C8}$) en acetona- d_6 (500 MHz, 10 mM, 293 K). Se observan picos cruzados para los protones adyacentes tanto en las especies libres como en el complejo (I = libre, c = complejo).

El valor de la constante de equilibrio para la asociación entre el huésped $[\text{Bu}^\dagger\text{-MP-Et-Ph}]^{1+}$ y el anfitrión **DB24C8** se calculó por el método de lectura única,⁵⁷ debido a que se pudieron observar simultáneamente dos conjuntos de señales en el espectro de RMN de ^1H , uno para las especies libres y otro para la especie asociada (ver apartado 2.6). El valor de la constante de asociación obtenido para el complejo entrecruzado $[\text{Bu}^\dagger\text{-MP-Et-Ph}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$ es $1 \times 10^1 \text{ M}^{-1}$, denotando una estabilidad relativamente baja ($\Delta G^\circ = -5.7 \text{ kJ mol}^{-1}$); semejante a lo propuesto en el diagrama energético de la Figura 2.7. Usualmente, las constantes de asociación para complejos anfitrión-huésped que involucran éteres corona y piridinos rondan por valores del orden de 10^1 M^{-1} , en disolventes como $\text{CDCl}_3:(\text{CD}_3)_2\text{CO}$,⁵⁸ CD_3CN ,^{53a,59} CD_3NO_2 ⁶⁰ y CD_3OD .^{53b}

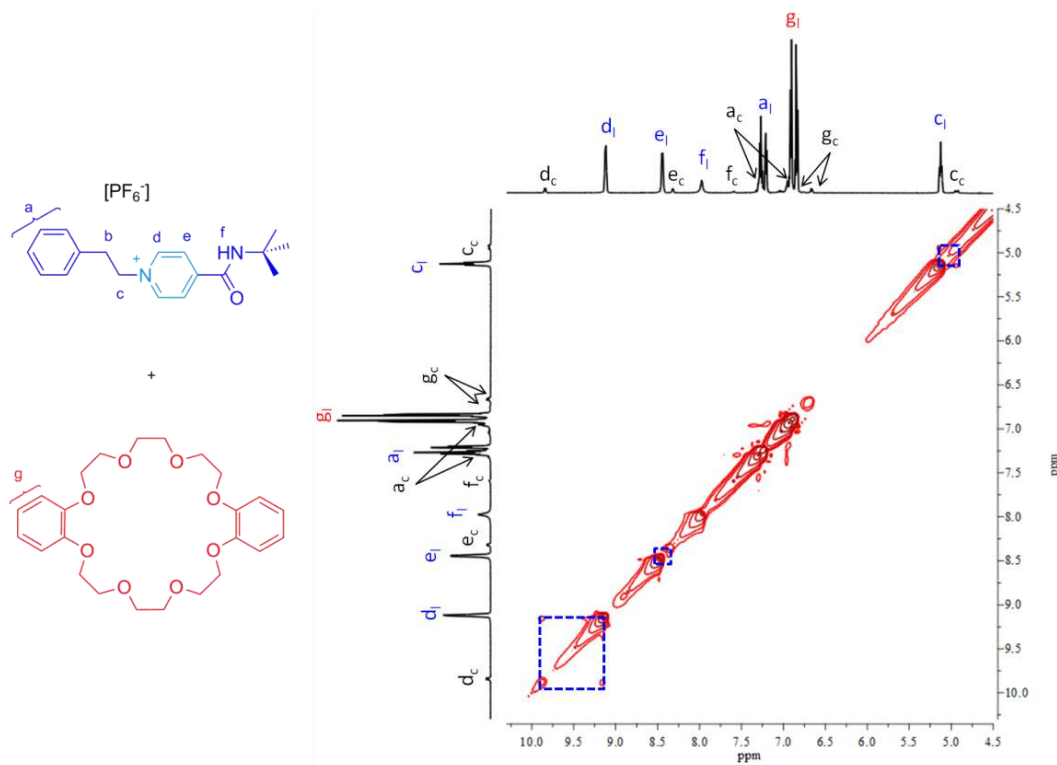


Fig. 2.12 Ampliación del experimento de RMN en 2D (^1H - ^1H) EXSY de una mezcla equimolar ($[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}][\text{PF}_6]^-$:DB24C8) en acetona- d_6 (400 MHz, 10 mM, 293 K). Se observan picos cruzados para el intercambio entre los protones de las especies libres con los protones del complejo (l = libre, c = complejo).

Una evidencia adicional de la formación de un complejo se obtuvo a través de la espectrometría de masas de ionización por electro-espary, una técnica ideal para observar compuestos orgánicos cargados con la que es relativamente fácil encontrar complejos que se mantienen unidos mediante interacciones no covalentes en disoluciones con concentraciones relativamente bajas.^{50b}

Se encontró un ion molecular con una relación masa/carga (m/z) de 731.3891 uma (ver Figura 2.13). Al comparar dicho valor con la relación calculada para el complejo ($[\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_9]^{1+}$ $m/z = 731.3902$ uma), se puede estimar un error de 1.5 ppm; utilizando la expresión $\text{Error} = (m/z_{\text{observada}} - m/z_{\text{calculada}}/m/z_{\text{calculada}}) \times 10^6$ (ppm).

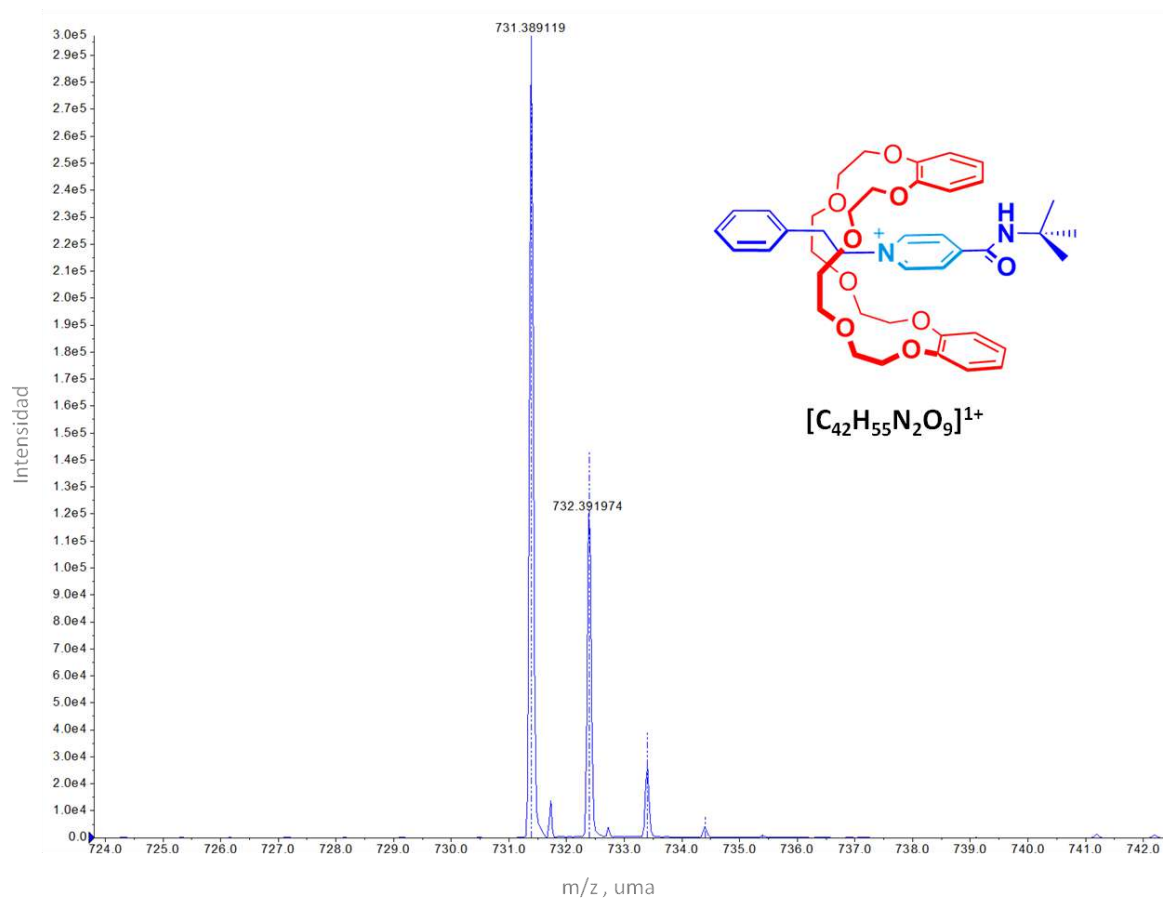


Fig. 2.13 Espectro de masas de alta resolución para el complejo $[Bu^t\text{-MP-Et-Ph}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea discontinua).

2.4.1.2 Huésped piperidinioetano (Pi·H-Et)

Hasta el momento se ha comprendido el papel que juega el tener presente un fragmento piridinioetano en un huésped al combinarlo en disolución con el anfitrión **DB24C8**. A continuación se describirá el comportamiento en disolución de una molécula lineal que contiene un fragmento piperidinioetano y se demostrará si es posible generar estructuras entrecruzadas con el éter corona.

Para verificar si era factible lograrlo, se sintetizó un eje que contuviera dos ciclos con un espaciador $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ entre ellos (ver Figura 2.14). En uno de sus extremos un anillo aromático fenilo que, por su volumen molecular, permite el paso del macrociclo; en el

otro extremo del componente lineal un grupo amonio cíclico terciario (sustituyente piperidinio).

La molécula lineal fue obtenida en un rendimiento superior al 90 % llevando a cabo una reacción de alquilación de la piperidina con un exceso de (2-bromoetil)benceno. Una vez obtenido el producto deseado como la sal de bromuro, fue posible realizar un intercambio iónico a hexafluorofosfato. El eje **[Pi·H-Et-Ph][PF₆]** fue caracterizado mediante espectroscopía de RMN y espectrometría de masas de alta resolución (ver apartado 2.6).

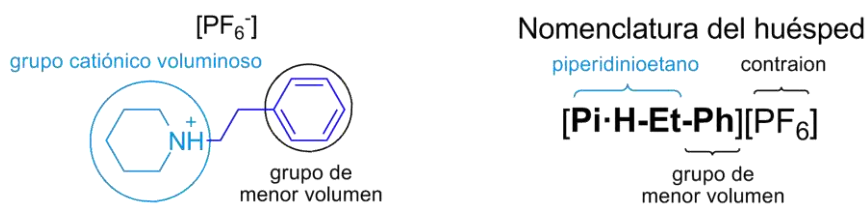


Fig. 2.14 Huésped **[Pi·H-Et-Ph][PF₆]**.

Al mezclar un equivalente del eje **[Pi·H-Et-Ph][PF₆]** con un equivalente del anfitrión **DB24C8** en acetona-d₆, no se observó un cambio de coloración de la disolución, ni tampoco se obtuvo evidencia espectroscópica de la formación de un complejo entrecruzado (ver Figura 2.15).

El espectro de RMN de ¹H de la mezcla no muestra un cambio significativo en las señales de los componentes libres, lo que podría tomarse como indicativo de la ausencia de la formación de una estructura entrecruzada; aunque podrían estar interactuando ambos componentes de forma externa, debido al ensanchamiento en las señales para los protones del fragmento terminal amonio.

Hasta el momento, existe sólo un reporte de un [2]rotaxano que contiene un componente lineal con un fragmento *terc*-amonio interactuando con el **DB24C8**.⁶¹ Takata *et al.* prepararon un [2]rotaxano a partir de un eje que contiene un fragmento amonio secundario. Sin embargo, sugieren que el complejo [2]rotaxano formado es inestable.

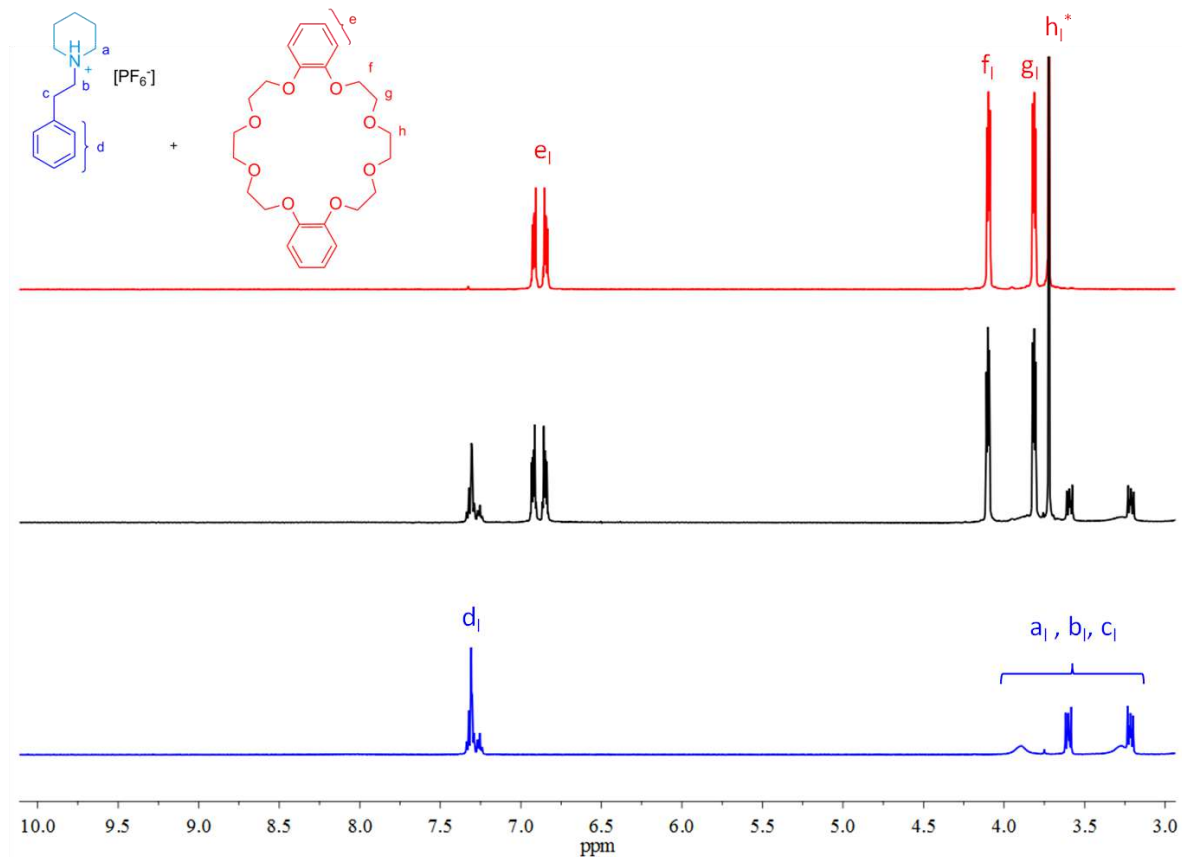


Fig. 2.15 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6 , 10 mM) a 293 K. De abajo a arriba: eje libre, mezcla eje-rueda 1:1, rueda libre. * Señal cortada. Etiquetas: l = libre.

2.4.2 Generación de un nuevo sitio de reconocimiento dicatiónico (MP-Et-Pi-H)

Para conocer si la presencia de un fragmento catiónico adicional (grupo amonio) en un huésped lineal que contiene un sitio de reconocimiento piridinioetano, conduce a la formación de complejos supramoleculares con una estabilidad mayor (comparado con un sitio monocatiónico), es necesario evaluar el comportamiento en disolución de una molécula lineal homóloga, en la cual se sustituya el grupo terminal fenilo por un grupo piperidinio (ver Figura 2.16).

El eje dicatiónico $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$ se puede preparar a partir de la isonicotinamida de *terc*-butilo, realizando una alquilación con el bromuro de 1-(2-bromoetil)piperidinio. Una vez que se realiza el intercambio iónico correspondiente

se puede aislar el huésped en un 70 % de rendimiento y caracterizarlo empleando espectroscopía de RMN (^1H , ^{13}C , $^1\text{H}-^1\text{H}$, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$), así como espectrometría de masas de alta resolución (véase apartado 2.6).

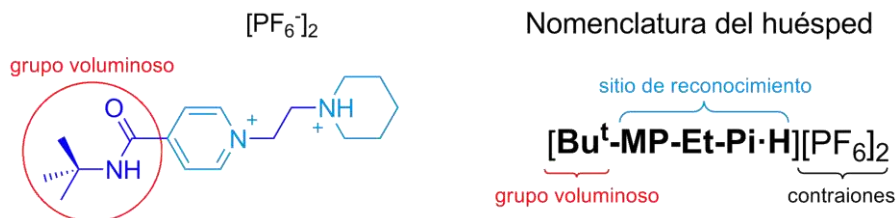


Fig. 2.16 Huésped [Bu^t-MP-Et-Pi-H][PF₆]₂.

Al mezclar un equivalente del eje [Bu^t-MP-Et-Pi-H][PF₆]₂ con un equivalente de la rueda **DB24C8** en acetona-d₆ se observa un ligero cambio en la coloración de la disolución de incoloro a amarillo pálido y se obtiene un espectro de RMN de ^1H indicativo de la formación de un complejo entrecruzado (ver Figura 2.17). El equilibrio entre las especies libres y el complejo experimenta un intercambio lento en la escala de tiempo de la resonancia magnética nuclear, razón por la cual, en el espectro se observan dos conjuntos de señales.

La resonancia de los protones del metileno adyacente al grupo terminal piperidinio en el complejo se encuentra desplazada a frecuencias altas, indicando que están implicados en la formación de interacciones por enlace de hidrógeno, CH \cdots O; mientras que los protones en el metileno adyacente al piridinio, así como los protones en la posición *orto*-N⁺, permanecen casi inafectados por la presencia del macrociclo. Por otra parte, los átomos de hidrógeno en la posición *meta*-N⁺ se desplazaron a frecuencias bajas debido al apantallamiento generado por la presencia de interacciones de apilamiento π con los anillos de catecol del **DB24C8**. Se propone que el macrociclo adoptaría una conformación en *C* alrededor del piridinio, que maximizaría estas interacciones. Adicionalmente, se observa un desdoblamiento en las señales para los protones de los etilenos de la cavidad del éter corona en el complejo, debido al entrecruzamiento entre los componentes. Para confirmar la asignación de las señales, se realizaron experimentos $^1\text{H}-^1\text{H}$ en dos dimensiones (ver Figuras 2.18 y 2.19).

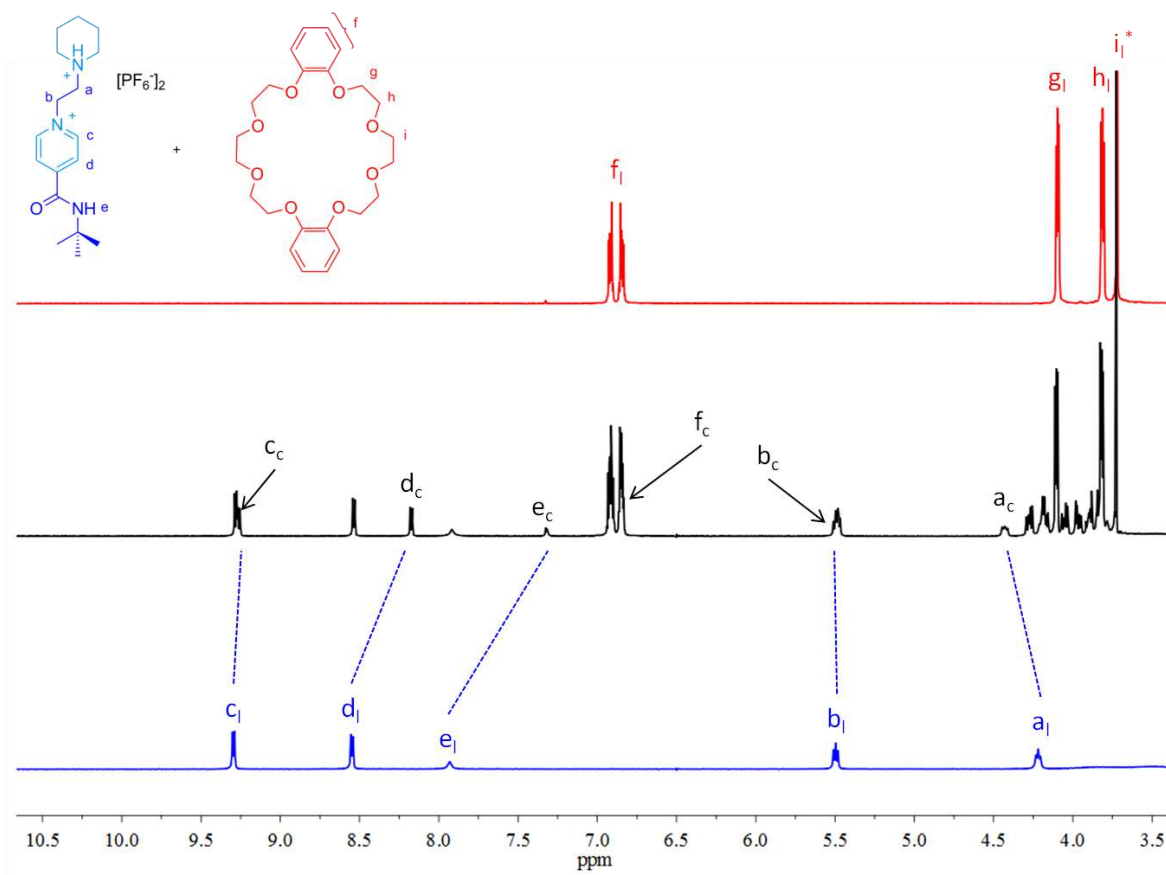


Fig. 2.17 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6 , 10 mM) a 293 K. De abajo a arriba: eje libre, mezcla eje-rueda 1:1, rueda libre. * Señal cortada. Etiquetas: l = libre, c = complejo.

Los desplazamientos químicos para los protones del complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ son consistentes con los de una geometría entrecruzada, pero con un arreglo diferente al que presenta el complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$ (ver Tabla 2.1). Podríamos decir que en el caso del sistema $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$, los oxígenos presentes en la cavidad del macrociclo interactúan preferentemente con el fragmento $\text{N}^+\text{-H}$ del grupo piperidinio. Por el contrario, en el complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$, la cavidad del **DB24C8** interactúa con el piridinio presente en el componente lineal.

Las señales de los protones del complejo dicatiónico presentes en el espectro de RMN de ^1H de la mezcla en la Figura 2.17 presentan una intensidad mayor si la comparamos con la intensidad que presentan las señales de los protones del complejo monocatiónico en la mezcla de la Figura 2.10. Lo anterior indica que, en disolución, el

sistema supramolecular que incluye un componente lineal doblemente cargado presenta una estabilidad mayor que el que contiene sólo el fragmento piridinioetano.

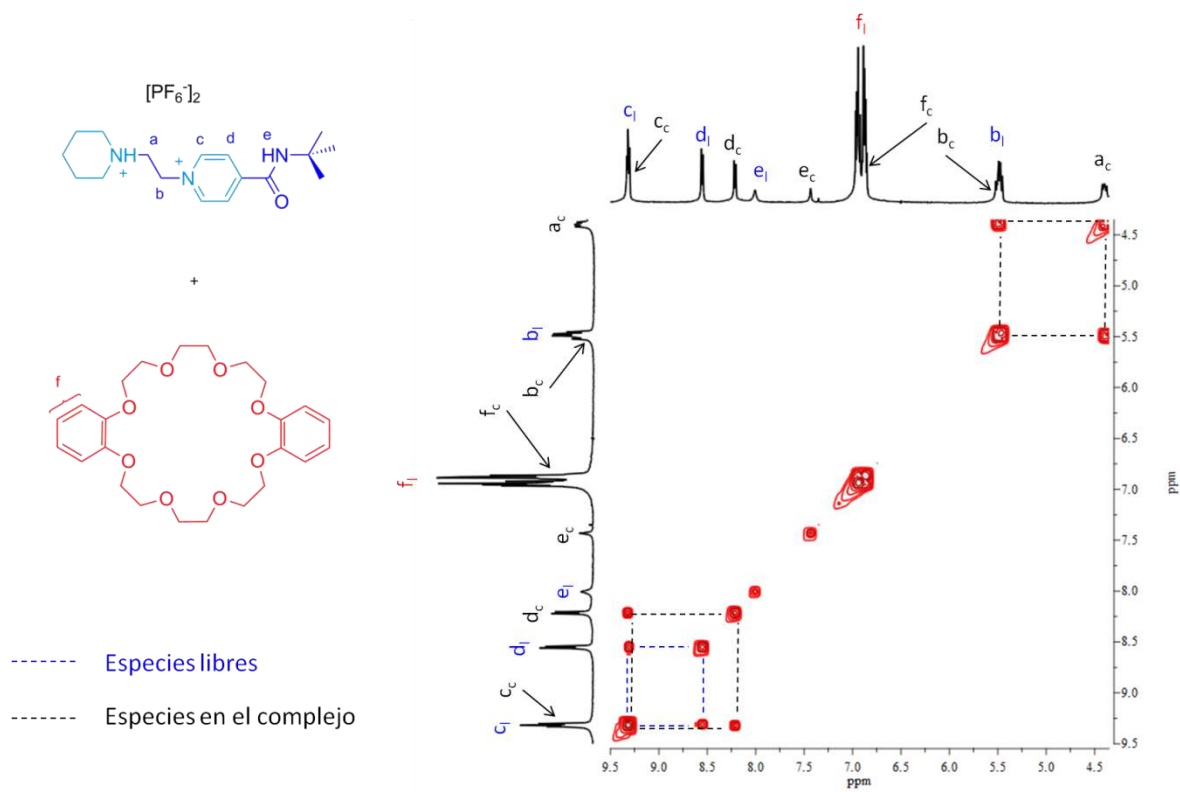


Fig. 2.18 Ampliación del experimento de RMN en 2D (^1H - ^1H) COSY de una mezcla equimolar ($[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2:\text{DB24C8}$) en acetona- d_6 (400 MHz, 10 mM, 293 K). Se observan picos cruzados para los protones acoplados en las especies libres y en las del complejo. Etiquetas: l = libre, c = complejo.

Tabla 2.1. Desplazamientos químicos para los complejos.

| Complejo | <i>orto</i> - N^+ | <i>meta</i> - N^+ | CH_2 -piridinio | CH_2 -grupo terminal |
|---|----------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | $\delta(\Delta\delta)$ | $\delta(\Delta\delta)$ | $\delta(\Delta\delta)$ | $\delta(\Delta\delta)$ |
| $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph-DB24C8}]^{1+}$ | 9.84 (+0.73) | 8.32 (-0.13) | 4.95 (-0.18) | 3.42 (-0.03) |
| $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H-DB24C8}]^{2+}$ | 9.26 (-0.02) | 8.17 (-0.36) | ^a (~-0.00) | 4.43 (+0.21) |

Los datos se obtuvieron a partir de los espectros de RMN de ^1H de las mezclas equimolares eje-rueda (500 MHz, 10 mM, acetona- d_6 , 293 K). ^a Señal traslapada.

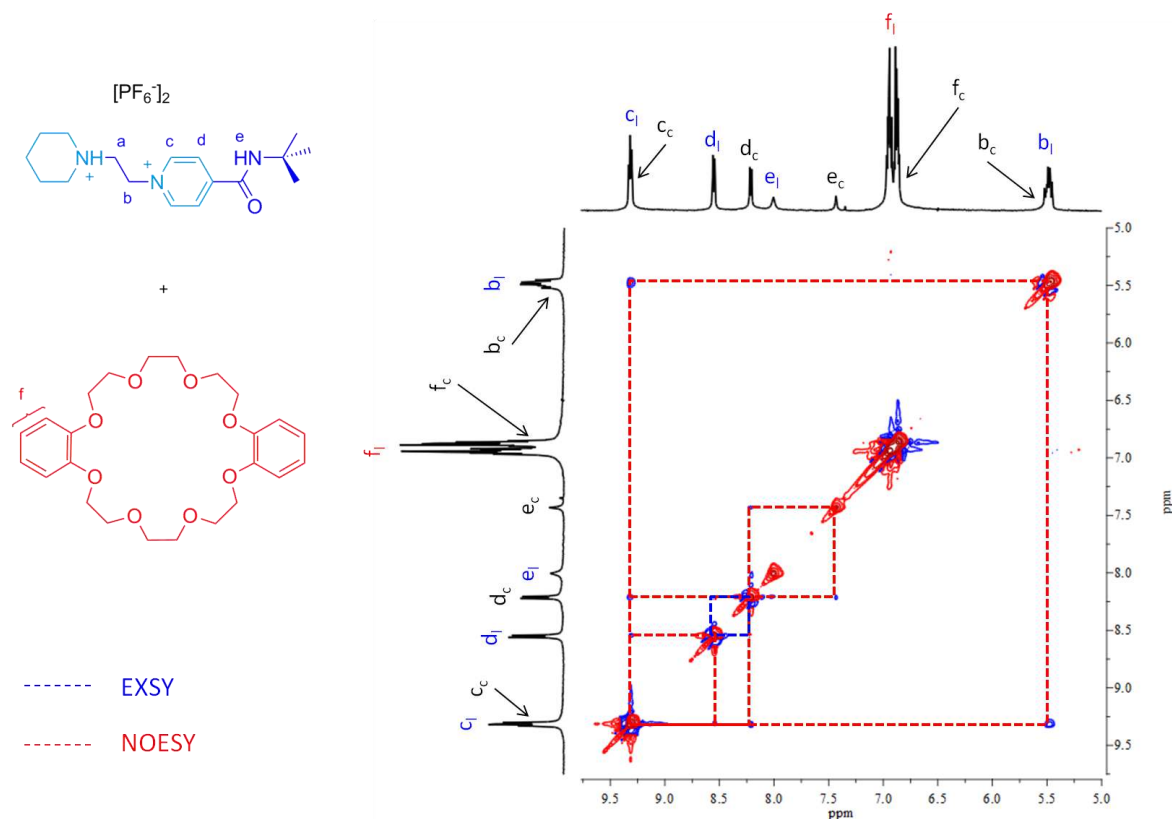


Fig. 2.19 Ampliación del experimento de RMN en 2D (^1H - ^1H) NOESY (fase sensible) de una mezcla equimolar ($[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$:DB24C8) en acetona- d_6 (400 MHz, 10 mM, 293 K). Se observan picos cruzados para el intercambio (EXSY) entre el protón *meta*- N^+ de la especie libre con el del complejo. En la fase negativa (picos azules) se observa la transferencia de magnetización a través del espacio (NOE) para los protones cercanos en ambas especies (l = libre, c = complejo).

Una vez que la reacción de formación del complejo supramolecular $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ ha alcanzado el equilibrio, es posible calcular el valor de la constante de equilibrio para la asociación, encontrando un incremento en un orden de magnitud en comparación con la del complejo monocatiónico (ver Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Parámetros termodinámicos para la formación de los complejos supramoleculares (293 K, acetona- d_6 , 10 mM).

| Complejo | K_a (M^{-1}) | ΔG° (kJ mol^{-1}) |
|--|-----------------------------|---|
| $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$ | $1.0 (<0.1) \times 10^1$ | $-5.7 (\pm 0.1)$ |
| $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | $1.2 (\pm 0.1) \times 10^2$ | $-11.6 (\pm 0.2)$ |

La estabilidad del sistema (ΔG°) se calculó empleando la relación $\Delta G^\circ = -RT \ln K_a$; donde R y T corresponden por separado a la constante del gas ideal y a la temperatura a la que se adquirió el espectro de RMN de ^1H .

La presencia de un fragmento catiónico adicional en el sistema piridinioetano-piperidinio, estabiliza al complejo formado ($\Delta\Delta G^\circ \sim -6 \text{ kJ mol}^{-1}$); análogo a lo representado en el diagrama energético de la propuesta de investigación, en donde el pozo de energía esperado para el sistema dicatiónico es más profundo.

Una evidencia adicional de la formación de un complejo dicatiónico se obtuvo utilizando espectrometría de masas de ionización por electro-espri (ver Figura 2.20). La presencia de un pico con una m/z de 369.7198 uma corresponde a la especie $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H-DB24C8}]^{2+}$. Al comparar dicho valor con la relación calculada para el complejo dicatiónico ($[\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_9]^{2+}$ $m/z = 369.7198$ uma) se puede estimar un error de 0.1 ppm.

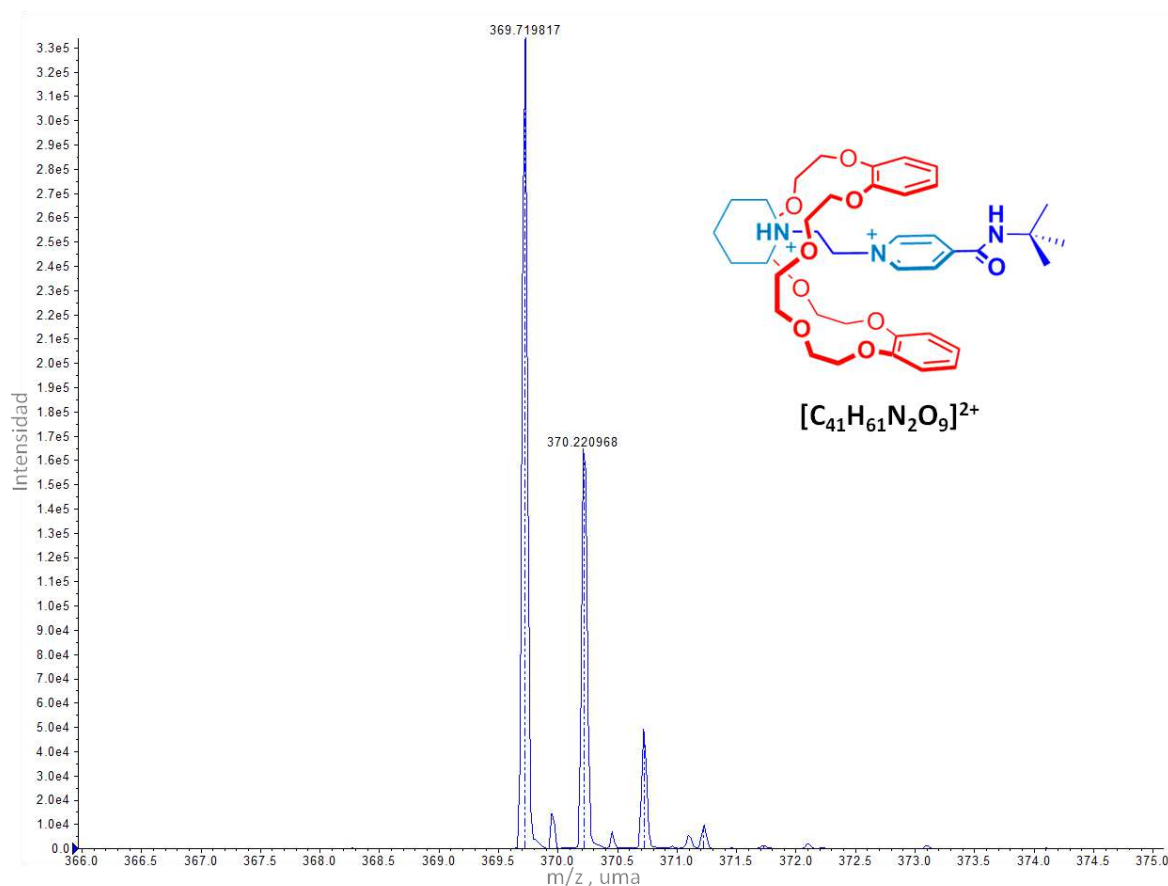


Fig. 2.20 Espectro de masas de alta resolución para el complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H-DB24C8}]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

2.4.3 Efecto del sustituyente en el anillo de piridinio sobre la estabilidad del sistema

Ha quedado demostrado que ambos sitios de reconocimiento, *i.e.*, piridinioetano y piridinioetano-piperidinio, son capaces de promover la formación de estructuras supramoleculares entrecruzadas del tipo rotaxano al combinarlos en disolución con el anfitrión **DB24C8**. Cada una de estas plantillas interactúan con el éter corona formando complejos supramoleculares con dos tipos de geometrías diferentes, a pesar que la asociación involucra el mismo tipo de interacciones no covalentes, tales como los enlaces de hidrógeno, las interacciones ion-dipolo y de apilamiento π .

Debido a que el grupo terminal *tert*-butilo empleado como sustituyente voluminoso en la posición cuatro del anillo de piridinio podría evitar un apilamiento efectivo del mismo con los anillos de catecol del macrociclo, es necesario analizar el papel de un sustituyente alternativo que pudiera permitir un apilamiento más efectivo y, por consiguiente, incrementar el valor de las constantes de asociación para los sistemas descritos con antelación (ver Figura 2.21).

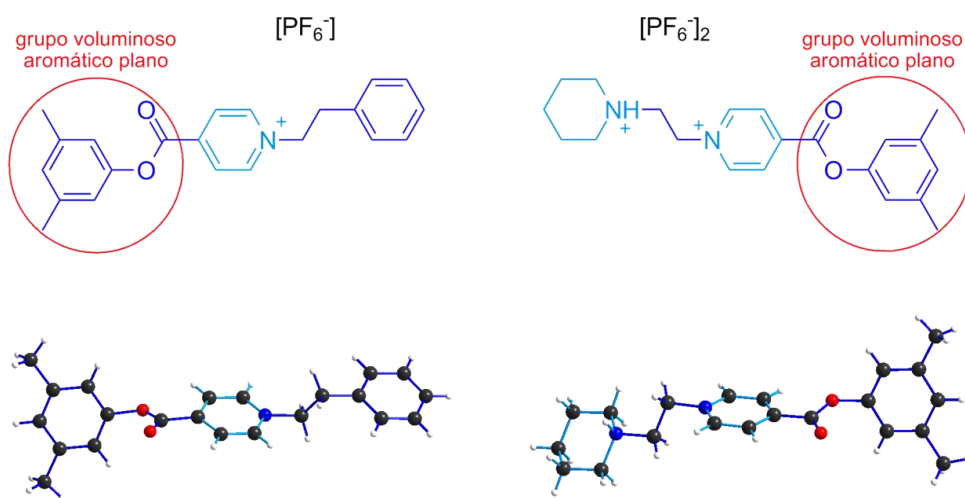


Fig. 2.21 Huéspedes **[DMPH-MP-Et-Ph][PF₆]** (izquierda) y **[DMPH-MP-Et-Pi-H][PF₆]₂** (derecha). En las estructuras cristalinas de los ejes se puede apreciar la disposición plana del grupo voluminoso terminal, la configuración *anti* del etano puente y la disposición axial del protón en el nitrógeno del amonio cíclico (C = negro, O = rojo, N = azul, H = blanco; contraiones omitidos en las estructuras cristalinas).

Vale la pena mencionar que un grupo *terc*-butilo es ligeramente más pequeño que la cavidad del éter corona **DB24C8**,^{54b} y sólo puede ser empleado como un tapón efectivo en la síntesis de rotaxanos cuando el anfitrión **DB24C8** está interaccionando con el sitio de reconocimiento en el eje. Si el sitio de reconocimiento se “apaga”, es decir, si se remueve esa interacción que los mantiene unidos, el anfitrión es capaz de deslizarse a través del grupo terminal *terc*-butilo. Lo anterior es una razón adicional para emplear un sustituyente suficientemente voluminoso, como el grupo 3,5-dimetilfenilo, que funcione como tapón efectivo incluso cuando el sitio de reconocimiento está “apagado”.^{54b}

Partiendo del 3,5-dimetilfenol y el cloruro de isonicotinoilo, es posible aislar el isonicotinato de 3,5-dimetilfenilo necesario para la síntesis de las moléculas lineales presentadas en la figura anterior. Empleando el éster obtenido y el bromuro de alquilo correspondiente, se sintetizan los ejes [**DMPH-MP-Et-Ph**]¹⁺ y [**DMPH-MP-Et-Pi-H**]²⁺ como sales de bromuro. Al realizar el intercambio iónico correspondiente, se obtienen los huéspedes lineales como sales de hexafluorofosfato con rendimientos superiores al 70 %. Los compuestos aislados se caracterizaron empleando técnicas espectroscópicas de RMN en una y dos dimensiones, así como la espectrometría de masas de alta resolución (ver apartado 2.6).

El comportamiento en disolución al mezclar los ejes con el sustituyente 3,5-dimetilfenilo (**DMPH**) con un equivalente del anfitrión **DB24C8** es prácticamente el mismo que el descrito para los huéspedes que contienen el sustituyente *terc*-butilo en la posición cuatro del anillo de piridinio (ver Figura 2.22 y Tabla 2.3).

Se observan prácticamente los mismos cambios en los desplazamientos químicos de los protones en los complejos comparándolos con sus análogos, deduciendo que presentan una geometría similar.

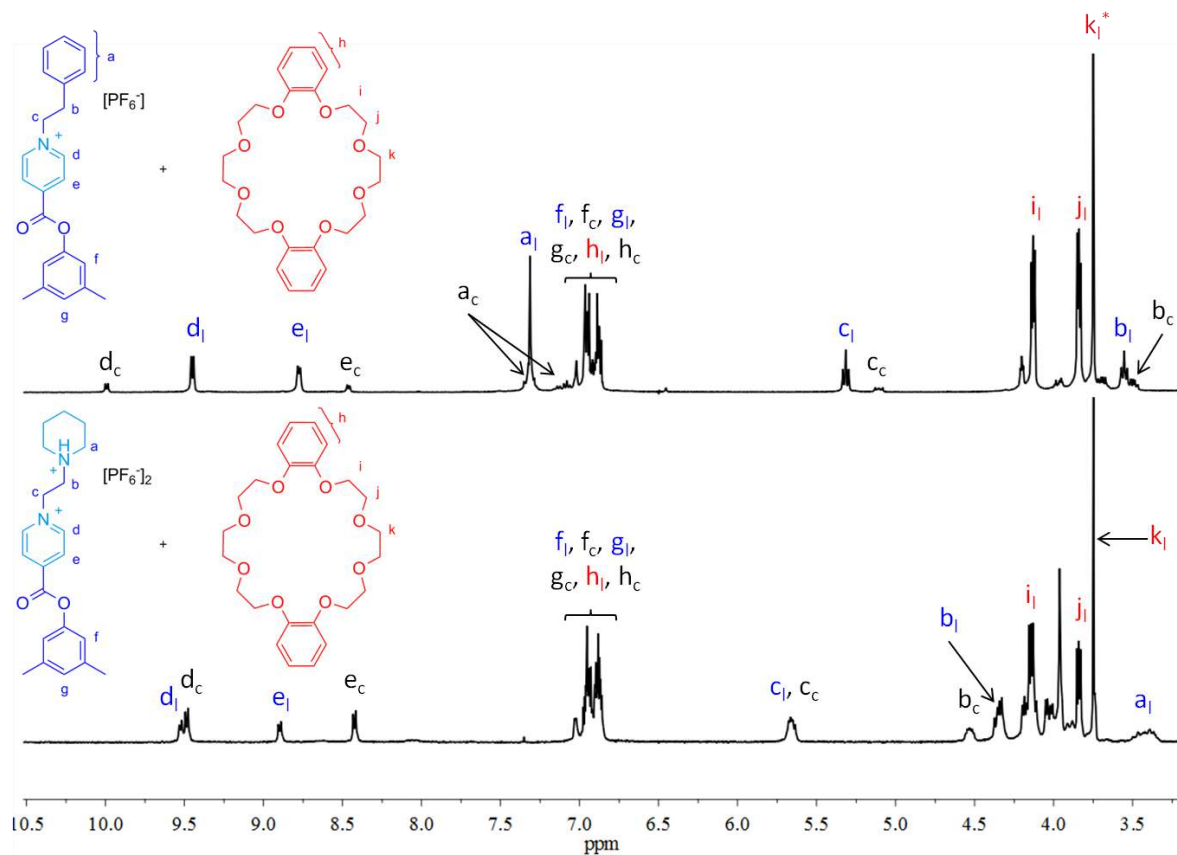


Fig. 2.22 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (400 MHz) en acetona- d_6 de disoluciones equimolares (eje:rueda) 10 mM a 293 K. De abajo a arriba: $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2 + \text{DB24C8}$, $[\text{DMPH-MP-Et-Ph}][\text{PF}_6] + \text{DB24C8}$. * Señal cortada. Etiquetas: l = libre, c = complejo.

Tabla 2.3. Desplazamientos químicos para los complejos.

| Complejo | <i>orto-N</i> ⁺ | <i>meta-N</i> ⁺ | CH_2 -piridinio | CH_2 -grupo terminal |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | $\delta(\Delta\delta)$ | $\delta(\Delta\delta)$ | $\delta(\Delta\delta)$ | $\delta(\Delta\delta)$ |
| $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$ | 9.84 (+0.73) | 8.32 (-0.13) | 4.95 (-0.18) | 3.42 (-0.03) |
| $[\text{DMPH-MP-Et-Ph}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$ | 9.99 (+0.54) | 8.46 (-0.31) | 5.11 (-0.21) | 3.50 (-0.06) |
| $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | 9.26 (-0.02) | 8.17 (-0.36) | ^a (-0.00) | 4.43 (+0.21) |
| $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | 9.49 (-0.04) | 8.43 (-0.47) | ^a (-0.00) | 4.53 (+0.21) |

Los datos se obtuvieron a partir de los espectros de RMN de ^1H de las mezclas equimolares eje-rueda (10 mM, acetona- d_6 , 293 K).^a Señal traslapada.

Como era de esperarse, las constantes de asociación para los sistemas descritos en este apartado se incrementan con respecto a las obtenidas para los sistemas con un sustituyente voluminoso que no es plano (ver Tabla 2.4). Lo anterior indica que

efectivamente, las interacciones de apilamiento entre los anillos aromáticos se reforzaron, arrojando sistemas más estables, tanto monocatiónicos como dicatiónicos.

Tabla 2.4. Parámetros termodinámicos para la formación de los complejos supramoleculares (293 K, acetona- d_6 , 10 mM).

| Complejo | K_a (M^{-1}) | ΔG° ($kJ\ mol^{-1}$) |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|
| $[Bu^t-MP-Et-Ph\subset DB24C8]^{1+}$ | $1.0 (<0.1) \times 10^1$ | -5.7 (± 0.1) |
| $[DMPH-MP-Et-Ph\subset DB24C8]^{1+}$ | $2.6 (\pm 0.1) \times 10^1$ | -8.0 (± 0.1) |
| $[Bu^t-MP-Et-Pi\cdot H\subset DB24C8]^{2+}$ | $1.2 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -11.6 (± 0.2) |
| $[DMPH-MP-Et-Pi\cdot H\subset DB24C8]^{2+}$ | $2.9 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -13.8 (± 0.1) |

La espectrometría de masas de ionización por electro-espray proporcionó evidencia adicional de la formación de los complejos partiendo de las moléculas huésped lineales propuestas (ver apartado 2.6).

Para el caso del sistema monocatiónico se encontró un pico con una m/z de 780.3751 uma correspondiente al complejo $[DMPH-MP-Et-Ph\subset DB24C8]^{1+}$; al comparar el valor experimental con la relación calculada ($[C_{46}H_{54}N_1O_{10}]^{1+}$ $m/z = 780.3742$ uma) se estimó un error de 1.1 ppm.

Para el complejo dicatiónico, la presencia del ion molecular encontrado con una m/z de 394.2123 uma podría deberse a la especie $[DMPH-MP-Et-Pi\cdot H\subset DB24C8]^{2+}$. Al comparar dicho valor con la relación calculada para el complejo dicatiónico ($[C_{45}H_{60}N_2O_{10}]^{2+}$ $m/z = 394.2118$ uma) se dedujo un error de 1.1 ppm. Los patrones isotópicos encontrados en los experimentos coincidieron a la perfección con los patrones isotópicos calculados para ambos complejos.

A partir de ese momento, debido a la influencia del tapón 3,5-dimetilfenilo en la estabilidad de los sistemas, se consideró pertinente seguir utilizándolo como fragmento terminal en las moléculas lineales.

2.4.4 Efecto de la presencia de un heteroátomo en el grupo amonio cíclico

Si consideramos que el fragmento terminal amonio cíclico terciario utilizado hasta el momento (piperidinio), es el derivado protonado de la base piperidina (ver Figura 2.23), entonces podríamos suponer que al intercalar en el ciclo a un heteroátomo se modificarían las propiedades ácido-base de los sustituyentes terminales monocargados y por consiguiente se esperaría una estabilidad diferente para cada sistema.

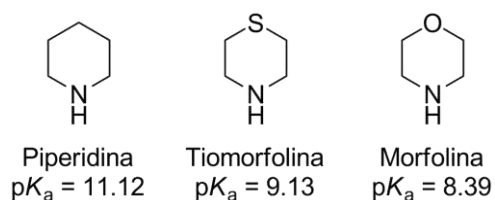


Fig. 2.23 Valores de pK_a para las aminas cíclicas terciarias.⁶²

Se espera que el heteroátomo presente en el ciclo, ya sea oxígeno o azufre, modifique la estabilidad de los sistemas, debido a que se alteraría la química ácido-base del sustituyente terminal (ver Figura 2.24).

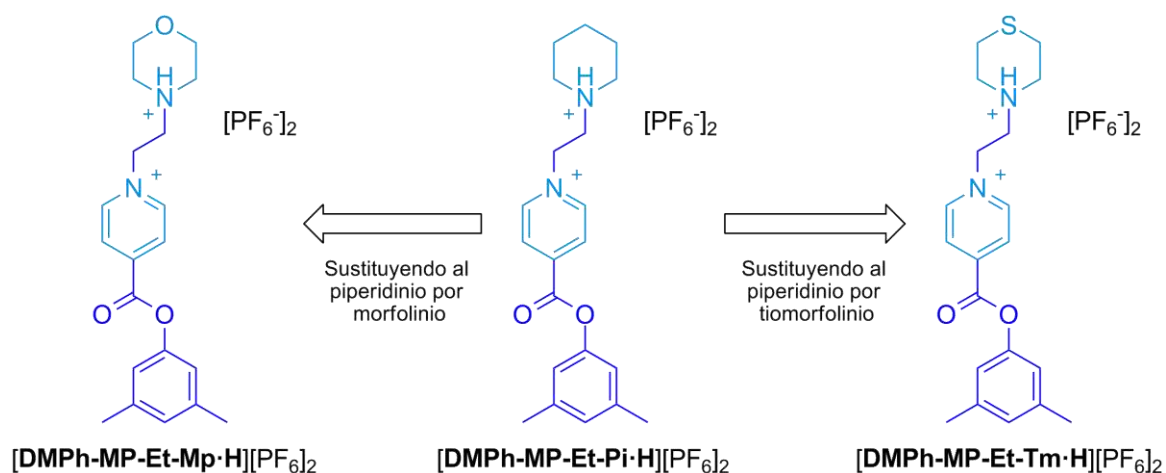


Fig. 2.24 Modificaciones estructurales en el grupo terminal amonio cíclico terciario del huésped dicatiónico.

Los nuevos ejes fueron preparados a partir del isonicotinato de 3,5-dimetilfenilo, mediante reacciones de alquilación con los bromuros de alquilo correspondientes. Una vez que se realiza el intercambio de la sales de bromuro a las de hexafluorofosfato, se pueden aislar los huéspedes lineales **[DMPH-MP-Et-Mp·H][PF₆]₂** y

[DMPH-MP-Et-Tm·H][PF₆]₂ con buenos rendimientos (78 % y 87 % respectivamente); caracterizándolos mediante espectroscopía de RMN (¹H, ¹³C, ¹H-¹H, ¹H-¹³C), así como espectrometría de masas de alta resolución (véase apartado 2.6).

Al mezclar un equivalente de cualquiera de los nuevos ejes ([DMPH-MP-Et-Mp·H]²⁺ o [DMPH-MP-Et-Tm·H]²⁺) con un equivalente de la rueda **DB24C8** en acetona-d₆ se observa de inmediato un cambio en la coloración de la disolución de incoloro a amarillo y se obtiene un espectro de RMN de ¹H indicativo de la formación de un complejo entrecruzado (ver Figura 2.25).

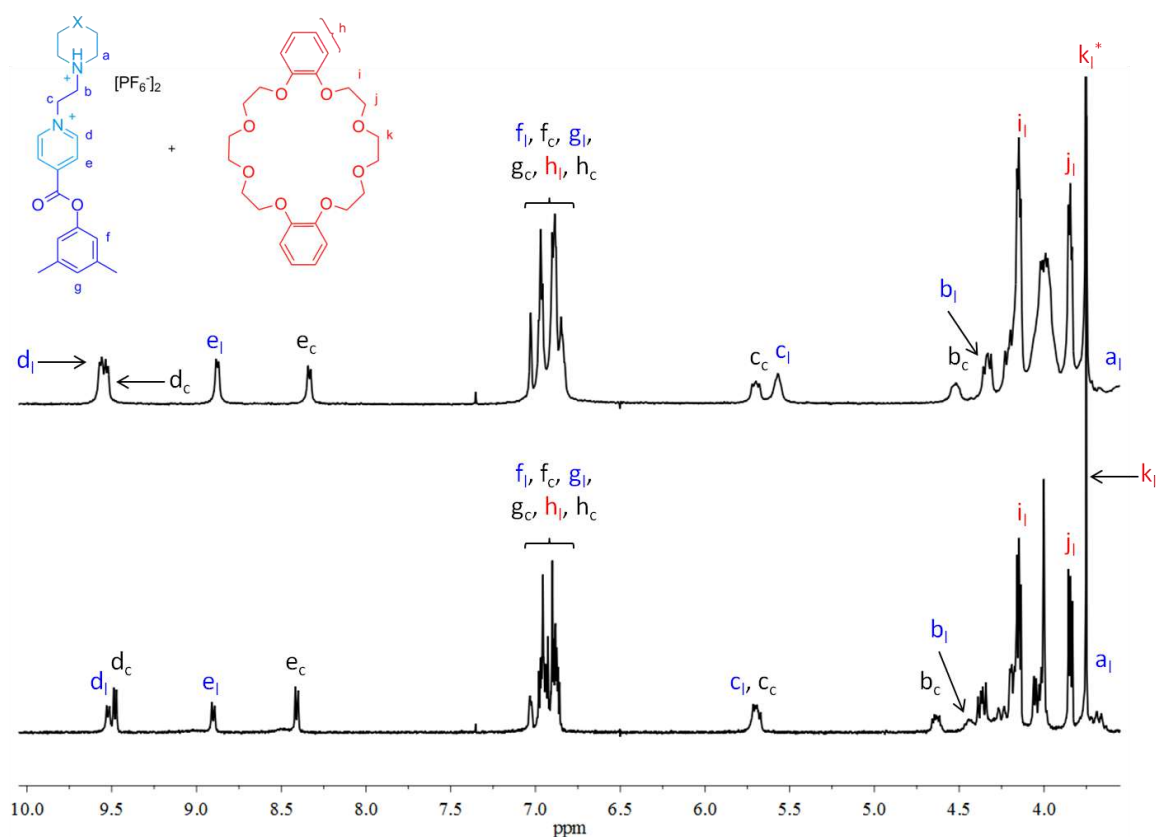


Fig. 2.25 Fragmentos de los espectros de RMN de ¹H (400 MHz) en acetona-d₆ de disoluciones equimolares (eje:rueda) 10 mM a 293 K. De arriba a abajo: [DMPH-MP-Et-Mp·H][PF₆]₂ + **DB24C8** (X = oxígeno); [DMPH-MP-Et-Tm·H][PF₆]₂ + **DB24C8** (X = azufre). * Señal cortada. Etiquetas: l = libre, c = complejo.

Cada espectro de RMN de ¹H muestra un conjunto de señales adicional a las esperadas para los componentes libres indicando, como era de esperarse, un proceso de asociación/disociación lento en la escala de tiempo de la técnica.

La resonancia de los protones del metileno adyacente al grupo terminal amonio cíclico se encuentra desplazada a frecuencias altas, lo que es característico de que están implicados en la formación de interacciones por enlace de hidrógeno con los oxígenos de la cavidad del receptor **DB24C8** (CH \cdots O); mientras que los protones en el metileno adyacente al piridinio, así como los protones en la posición *orto*-N⁺, permanecen casi inafectados por la presencia del macrociclo. Por el contrario, los átomos de hidrógeno en la posición *meta*-N⁺ se desplazaron a frecuencias bajas debido a las interacciones de apilamiento π con los anillos de catecol del éter corona, sugiriendo la misma conformación del macrociclo. Adicionalmente, se observa un desdoblamiento en las señales para los protones de los etilenos de la cavidad del éter corona en el complejo.

En los datos contenidos en la Tabla 2.5 se observan prácticamente los mismos cambios en los desplazamientos químicos de los protones en los complejos con los fragmentos terminales morfolinio y tiomorfolinio, comparándolos con su análogo que contiene al piperidinio. Esto indica que, independientemente del heteroátomo presente en el anillo del amonio cíclico, se obtiene una geometría semejante en todos los complejos.

Tabla 2.5. Desplazamientos químicos para los complejos dicatiónicos.

| Complejo | <i>orto</i> -N ⁺ $\delta(\Delta\delta)$ | <i>meta</i> -N ⁺ $\delta(\Delta\delta)$ | CH ₂ -piridinio $\delta(\Delta\delta)$ | CH ₂ -grupo terminal $\delta(\Delta\delta)$ |
|--|---|---|--|---|
| [DMPH-MP-Et-Pi-H \subset DB24C8] ²⁺ | 9.49 (-0.04) | 8.43 (-0.47) | ^a (-0.00) | 4.53 (+0.21) |
| [DMPH-MP-Et-Tm-H \subset DB24C8] ²⁺ | 9.48 (-0.04) | 8.41 (-0.49) | ^a (-0.00) | 4.63 (+0.19) |
| [DMPH-MP-Et-Mp-H \subset DB24C8] ²⁺ | 9.53 (-0.04) | 8.33 (-0.54) | 5.70 (+0.13) | 4.52 (+0.35) |

Los datos se obtuvieron a partir de los espectros de RMN de ¹H de las mezclas equimolares eje-rueda (400 MHz, 10 mM, acetona-d₆, 293 K). ^a Señal traslapada.

Se calcularon los valores de las constantes de asociación para los sistemas que contienen un heteroátomo en el grupo terminal amonio cíclico terciario encontrando que ambos, al igual que el valor para el eje con piperidinio, son del orden de 10² M⁻¹ (ver Tabla 2.6).

Cabe destacar que existe una variación en los valores de las constantes de asociación encontrados que sigue una tendencia acorde con los valores de pK_a reportados para las aminas cíclicas en disoluciones acuosas ($pK_{a(\text{morfolina})} < pK_{a(\text{tiomorfolina})} < pK_{a(\text{piperidina})}$), sugiriendo que en acetona- d_6 , la mayor proporción de fragmentos terminales protonados ocurre en el eje con un grupo piperidinio.

Tabla 2.6. Parámetros termodinámicos para la formación de los [2]pseudorrotaxanos (293 K, acetona- d_6 , 10 mM).

| Complejo | K_a (M^{-1}) | ΔG° ($kJ\ mol^{-1}$) |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|
| $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | $2.9 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -13.8 (± 0.1) |
| $[\text{DMPH-MP-Et-Tm-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | $2.3 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -13.2 (± 0.1) |
| $[\text{DMPH-MP-Et-Mp-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | $1.2 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -11.6 (± 0.2) |

La formación de los complejos supramoleculares a partir de los huéspedes lineales que presentan en un extremo de su estructura a los grupos terminales morfolinio o tiomorfolinio fue evidenciada mediante la espectrometría de masas de ionización por electro-espray (ver apartado 2.6).

El ion molecular con una m/z de 403.3909 uma corresponde a la especie $[\text{DMPH-MP-Et-Tm-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$; comparando el valor experimental con el calculado ($[\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{10}]^{2+}$ $m/z = 403.1901$ uma) se estimó un error de 2.0 ppm.

Para el caso del sistema con el grupo terminal morfolinio no se encontró evidencia del ion molecular doblemente cargado; sin embargo, fue posible calcular un error de 1.6 ppm para un pico encontrado cuya m/z es 789.3944 uma y que corresponde a la especie $[\text{DMPH-MP-Et-Mp}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$, para la cual la m/z calculada es de 789.3957 uma ($[\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_{11}]^{1+}$). En ambos casos, los patrones isotópicos encontrados en los experimentos coincidieron con los patrones isotópicos calculados para los complejos.

2.4.5 Efecto del disolvente en la estabilidad de los complejos

Para un sistema piridinioetano, en disoluciones de acetona-d₆, el receptor **DB24C8** interacciona únicamente con los protones *orto*-N⁺ del anillo de piridinio en el componente lineal para formar enlaces de hidrógeno. Por el contrario, en el sitio de reconocimiento dicatiónico propuesto, el éter corona interactúa preferentemente con los átomos de hidrógeno del fragmento etano-amonio cíclico terciario presente en el eje formando múltiples enlaces de hidrógeno que son, probablemente, la razón del incremento en la afinidad entre los componentes, obteniéndose valores de K_a 's mayores.

Considerando que un disolvente, cualquiera que sea, tiene electrones disponibles para participar en interacciones no covalentes, es necesario recurrir a un parámetro semicuantitativo que mida esa habilidad del disolvente y que afecta directamente en la unión de los componentes eje-rueda de los sistemas en disolución: dicho parámetro es el número donador de Gutmann⁶³ (*ND* en la Tabla 2.7).

Empleando disolventes con *ND*'s más bajos, considerados aceptores de enlaces de hidrógeno débiles, se esperaría un incremento en el valor de las constantes de equilibrio para la asociación para el sitio de reconocimiento dicatiónico, respecto al monocatiónico.

Tabla 2.7. Números donadores de Gutmann reportados para tres disolventes de interés.^{63b}

| Disolvente | <i>ND</i> (kJ mol ⁻¹) |
|--------------|-----------------------------------|
| Acetona | 71.1 |
| Acetonitrilo | 59.0 |
| Nitrometano | 11.3 |

El comportamiento en disolución al mezclar cualquiera de los ejes con un equivalente del anfitrión **DB24C8**, ya sea en acetonitrilo-d₃ o nitrometano-d₃, es prácticamente el mismo que el descrito para sus sistemas análogos en acetona-d₆ (ver Figura 2.26 y Figura 2.27).

Se observan cambios similares en los desplazamientos químicos de los protones en los complejos supramoleculares obtenidos (ver Tabla 2.8), por lo que se deduce que éstos presentan la misma geometría que los complejos obtenidos en acetona-d₆.

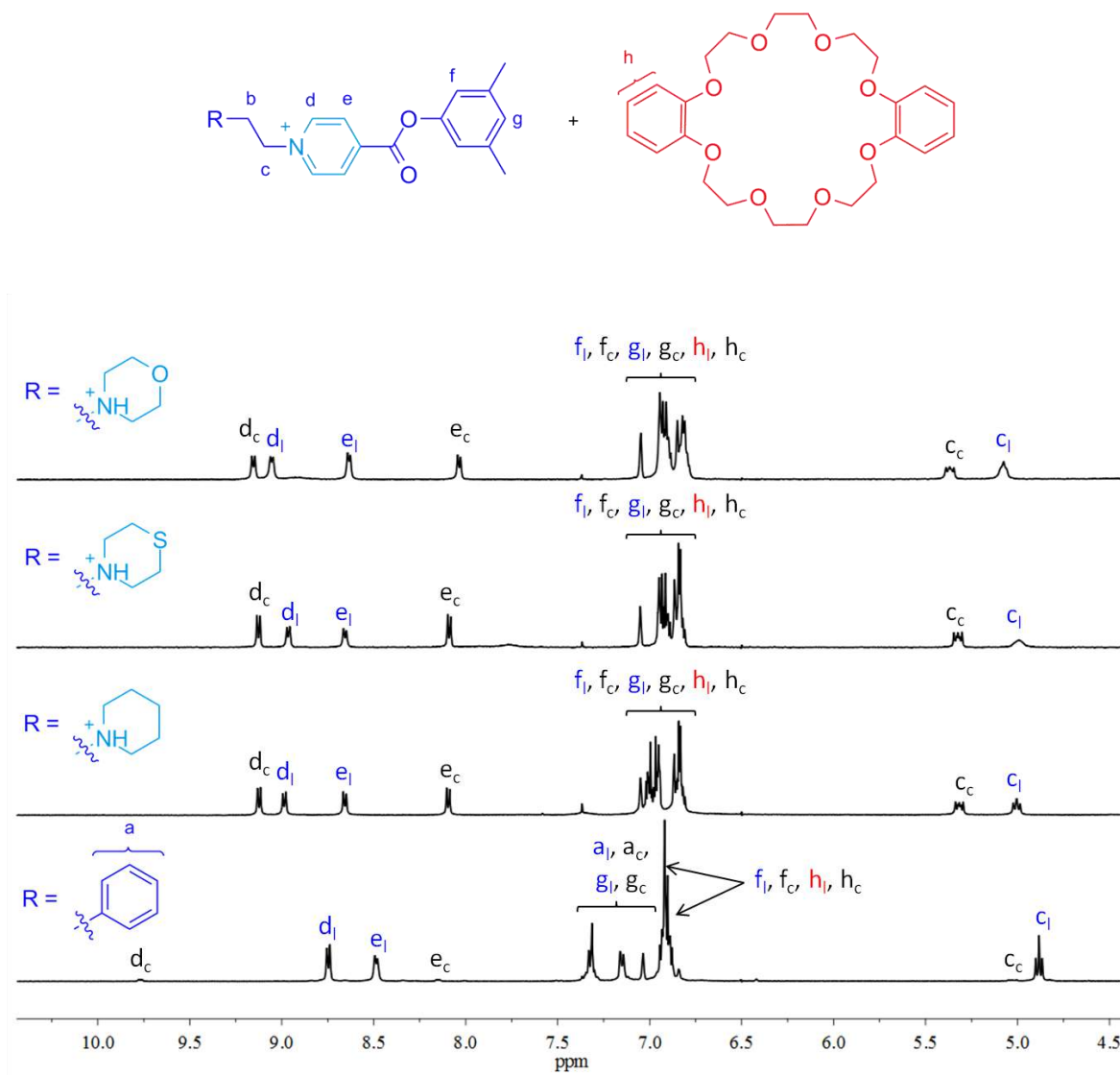


Fig. 2.26 Fragmentos de los espectros de RMN de ¹H (400 MHz) en acetonitrilo-d₃ de disoluciones equimolares (eje:rueda) 10 mM a 293 K. De arriba a abajo: [DMPH-MP-Et-Ph][PF₆] + DB24C8; [DMPH-MP-Et-Pi-H][PF₆]₂ + DB24C8; [DMPH-MP-Tm-H][PF₆]₂ + DB24C8; [DMPH-MP-Mp-H][PF₆]₂ + DB24C8. Los aniones hexafluorofosfato en las representaciones esquemáticas se omitieron (l = libre, c = complejo).

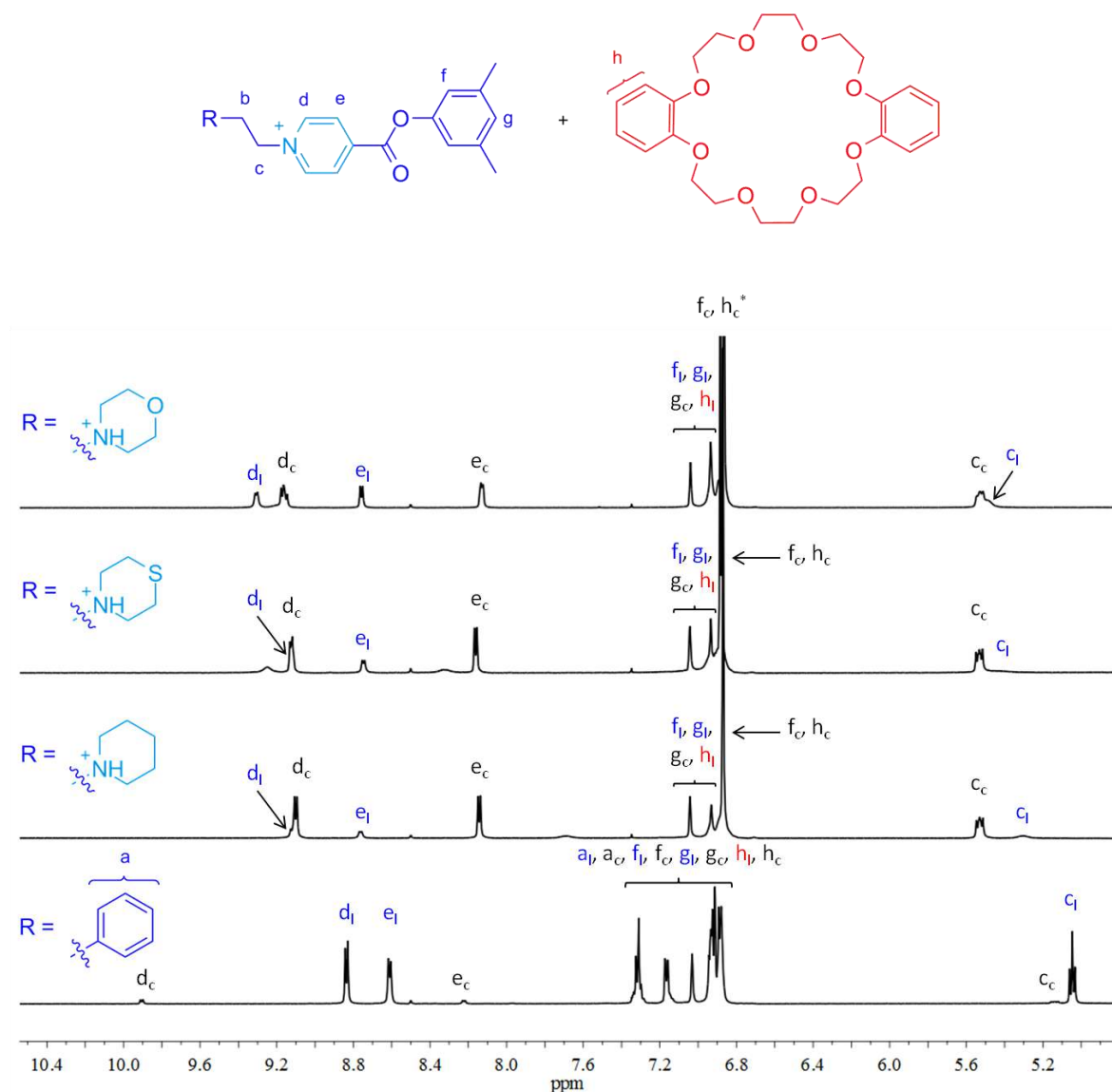


Fig. 2.27 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz) en nitrometano- d_3 de disoluciones equimolares (eje:rueda) 10 mM a 293 K. De abajo a arriba: $[\text{DMPH-MP-Et-Ph}][\text{PF}_6] + \text{DB24C8}$; $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2 + \text{DB24C8}$; $[\text{DMPH-MP-Tm-H}][\text{PF}_6]_2 + \text{DB24C8}$; $[\text{DMPH-MP-Mp-H}][\text{PF}_6]_2 + \text{DB24C8}$. Los aniones hexafluorofosfato en las estructuras fueron omitidos (l = libre, c = complejo). * Señal cortada.

Es pertinente resaltar que, tanto en acetonitrilo- d_3 como en nitrometano- d_3 , se observa más acentuadamente la interacción del éter corona con los protones del metileno adyacente al anillo de piridinio en los complejos dicargados (protón c en las figuras), un corrimiento a frecuencias altas de la señal correspondiente al complejo indica la probable participación de estos protones en la formación de enlaces de hidrógeno del tipo $\text{C-H}\cdots\text{O}$.

Tabla 2.8. Desplazamientos químicos para los complejos tipo [2]rotaxano obtenidos en los tres disolventes.

| Complejo | Disolvente | <i>orto</i> -N ⁺ $\delta(\Delta\delta)$ | <i>meta</i> -N ⁺ $\delta(\Delta\delta)$ | CH ₂ -piridinio $\delta(\Delta\delta)$ | CH ₂ -grupo terminal $\delta(\Delta\delta)$ |
|--|--------------|---|---|--|---|
| [DMPH-MP-Et-Ph-DB24C8] ¹⁺ | Acetona | 9.99 (+0.54) | 8.46 (-0.31) | 5.11 (-0.21) | 3.50 (-0.06) |
| | Acetonitrilo | 9.77 (+1.02) | 8.15 (-0.34) | 5.03 (+0.14) | ^a (-0.00) |
| | Nitrometano | 9.90 (+1.06) | 8.22 (-0.39) | 5.14 (+0.09) | ^a (-0.00) |
| [DMPH-MP-Et-Pi-H-DB24C8] ²⁺ | Acetona | 9.49 (-0.04) | 8.43 (-0.47) | ^a (-0.00) | 4.53 (+0.21) |
| | Acetonitrilo | 9.12 (+0.14) | 8.10 (-0.56) | 5.32 (+0.31) | ^a (-0.00) |
| | Nitrometano | 9.10 (-0.02) | 8.14 (-0.62) | 5.53 (+0.23) | 4.55 (+0.54) |
| [DMPH-MP-Et-Tm-H-DB24C8] ²⁺ | Acetona | 9.48 (-0.04) | 8.41 (-0.49) | ^a (-0.00) | 4.63 (+0.19) |
| | Acetonitrilo | 9.13 (+0.16) | 8.09 (-0.57) | 5.32 (+0.32) | 4.27 (+0.62) |
| | Nitrometano | 9.12 (-0.01) | 8.16 (-0.59) | 5.53 (+0.08) | 4.61 (+0.57) |
| [DMPH-MP-Et-Mp-H-DB24C8] ²⁺ | Acetona | 9.53 (-0.04) | 8.33 (-0.54) | 5.70 (+0.13) | 4.52 (+0.35) |
| | Acetonitrilo | 9.15 (+0.10) | 8.04 (-0.60) | 5.37 (+0.29) | 4.28 (+0.63) |
| | Nitrometano | 9.17 (-0.14) | 8.13 (-0.63) | 5.53 (+0.04) | 4.60 (+0.60) |

Los datos se obtuvieron a partir de los espectros de RMN de ¹H de las mezclas equimolares eje-rueda (10 mM, disolventes deuterados, 293 K). ^a Señal traslapada.

Al comparar los valores de las constantes de asociación calculadas en acetonitrilo-d₃ y nitrometano-d₃, con los obtenidos en acetona-d₆, se encontró un incremento para los sistemas dicatiónicos (ver Tabla 2.9). Lo anterior debido a que estos disolventes, con *ND*'s más pequeños, son aceptores de hidrógeno más débiles que la acetona y, por lo tanto, estabilizan los complejos doblemente cargados.

Para el caso de los sistemas monocatiónicos, los resultados evidencian que, conforme disminuye el *ND*, decrece el valor de la constante de asociación, lo cual es contrario a lo que se vio para los sistemas dicatiónicos. Esto indica un comportamiento diferente en disolución, especialmente relacionado con el apilamiento entre los anillos aromáticos.⁶⁴

Debido al incremento en la estabilidad que le proporciona a los complejos dicatiónicos el emplear un disolvente con un *ND* pequeño, tal como el nitrometano-d₃, que refuerza las interacciones de enlace de hidrógeno esenciales para mantener unidos a los componentes en la estructura supramolecular, se tomará de aquí en adelante como disolvente de trabajo y se procederá a evaluar el efecto de la temperatura en la estabilidad de los sistemas.

Tabla 2.9. Parámetros termodinámicos para la formación de los [2]pseudorrotaxanos (293 K, 10 mM).

| Complejo | Disolvente | K_a (M^{-1}) | ΔG° ($kJ\ mol^{-1}$) |
|--|--------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| [DMPH-MP-Et-Ph \subset DB24C8] ¹⁺ | Acetona | $2.6 (\pm 0.1) \times 10^1$ | -8.0 (± 0.1) |
| | Acetonitrilo | $0.7 (<0.1) \times 10^1$ | -4.8 (± 0.1) |
| | Nitrometano | $0.5 (<0.1) \times 10^1$ | -4.1 (± 0.3) |
| [DMPH-MP-Et-Pi \cdot H \subset DB24C8] ²⁺ | Acetona | $2.9 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -13.8 (± 0.1) |
| | Acetonitrilo | $3.4 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -14.2 (± 0.1) |
| | Nitrometano | $1.8 (\pm 0.1) \times 10^3$ | -18.3 (± 0.3) |
| [DMPH-MP-Et-Tm \cdot H \subset DB24C8] ²⁺ | Acetona | $2.3 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -13.2 (± 0.1) |
| | Acetonitrilo | $2.7 (\pm 0.2) \times 10^2$ | -13.7 (± 0.2) |
| | Nitrometano | $1.9 (\pm 0.1) \times 10^3$ | -18.4 (± 0.2) |
| [DMPH-MP-Et-Mp \cdot H \subset DB24C8] ²⁺ | Acetona | $1.2 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -11.6 (± 0.2) |
| | Acetonitrilo | $1.7 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -12.5 (± 0.2) |
| | Nitrometano | $3.8 (\pm 0.1) \times 10^2$ | -14.5 (± 0.1) |

2.4.6 Efecto de la temperatura en la estabilidad de los sistemas

El incremento de la temperatura va acompañado de la disminución en la estabilidad de los complejos anfitrión-huésped. Conforme se aumenta la temperatura se favorece la ruptura de las interacciones entre componentes y, por consiguiente, la disociación de los complejos; disminuyendo gradualmente los valores de las constantes de asociación en los sistemas (ver Tabla 2.10).

A partir de los experimentos de RMN de ¹H a temperatura variable es posible obtener los parámetros termodinámicos ΔH° y ΔS° para los cuatro sistemas de interés.^{50b} Se trazaron los gráficos lineales de van't Hoff en un rango de temperatura adecuado y se determinaron los valores de las variables termodinámicas de interés para cada uno de los aductos (incluidos en la Tabla 2.10). A partir de las pendientes se puede determinar el factor entálpico y la ordenada al origen proporciona el valor del ΔS° (ver Figura 2.28).

Tabla 2.10. Parámetros termodinámicos calculados a partir de experimentos a temperatura variable.

| T (°C) | [DMPH-MP-Et-Ph] ¹⁺ | [DMPH-MP-Et-Pi-H] ²⁺ | [DMPH-MP-Et-Tm-H] ²⁺ | [DMPH-MP-Et-Mp-H] ²⁺ |
|---|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | + DB24C8 | + DB24C8 | + DB24C8 | + DB24C8 |
| K_a (M ⁻¹) | | | | |
| -20 | 3.4×10^1 | - ^b | - ^b | 3.4×10^3 |
| -10 | 2.1×10^1 | - ^b | - ^b | 1.6×10^3 |
| 0 | 1.3×10^1 | 1.0×10^4 | - ^b | 1.0×10^3 |
| 10 | 0.7×10^1 | 3.6×10^3 | - ^b | 5.5×10^2 |
| 20 | 0.5×10^1 | 1.9×10^3 | 2.0×10^3 | 3.6×10^2 |
| 30 | 0.3×10^1 | 1.3×10^3 | 1.4×10^3 | 2.6×10^2 |
| 40 | 0.2×10^1 | 7.6×10^2 | 7.9×10^2 | 1.8×10^2 |
| 50 | 0.1×10^1 | 5.1×10^2 | 5.1×10^2 | 1.3×10^2 |
| 60 | - ^a | 3.1×10^2 | 3.1×10^2 | 1.0×10^2 |
| 70 | - ^a | 1.8×10^2 | 2.1×10^2 | 8.1×10^1 |
| 80 | - ^a | 1.2×10^2 | 1.2×10^2 | 5.5×10^1 |
| 90 | - ^a | 7.4×10^1 | 7.5×10^1 | 3.1×10^1 |
| ΔH° (kJ mol ⁻¹) | | | | |
| | -32.7 | -42.4 | -42.0 | -30.1 |
| ΔS° (J mol ⁻¹ K ⁻¹) | | | | |
| | -99.1 | -80.4 | -78.8 | -52.7 |

Los datos se obtuvieron a partir de los espectros de RMN de ¹H de las mezclas equimolares eje-rueda (10 mM, nitrometano-d₃). ^a No se observa la presencia del complejo en los espectros correspondientes. ^b No se realizó la determinación del valor de la K_a .

Los valores calculados de ΔH° , significativamente negativos, demuestran que se trata de un proceso de reconocimiento molecular en donde los componentes eje-rueda cuentan con un diseño que permite la asociación entre ellos, como un par de piezas de LEGO® que están pre-organizadas para ensamblarse. Podemos decir que el proceso de auto-ensamble es favorecido entálpicamente debido a las fuertes interacciones no covalentes que se generan en los sistemas supramoleculares. Por el contrario, el ΔS° se encuentra menos favorecido al formarse el complejo a consecuencia de la probable limitación en los grados de libertad de los componentes al estar interactuando.

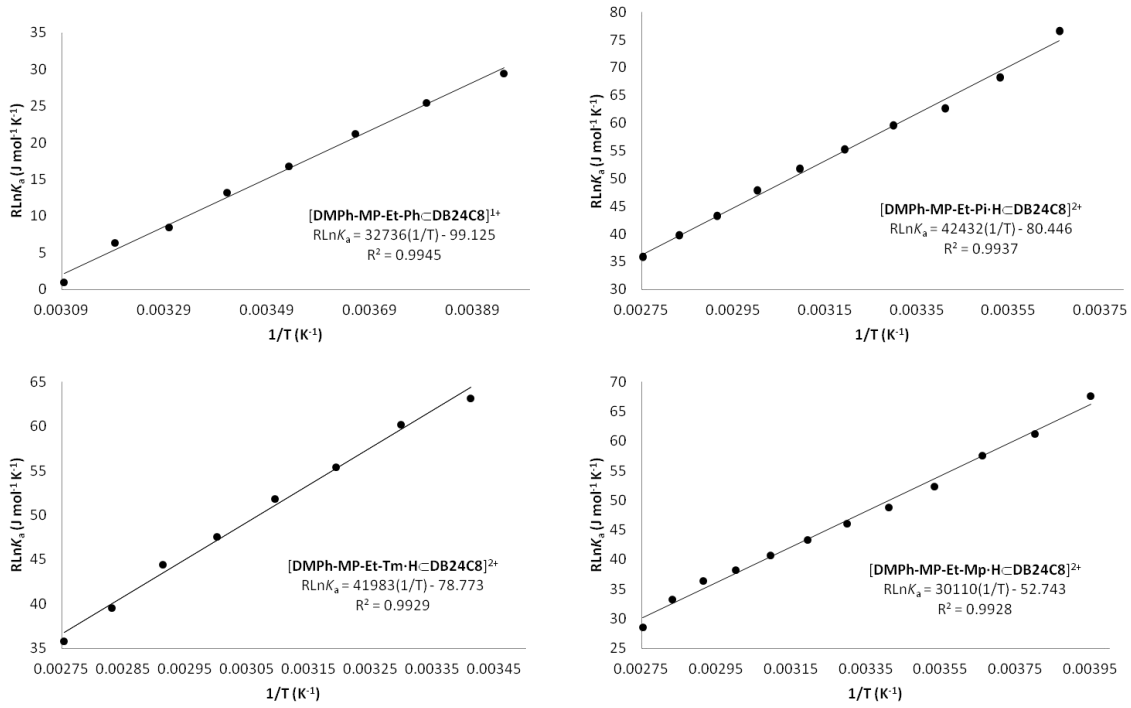


Fig. 2.28 Gráficos de van't Hoff para los complejos formados a partir de los correspondientes componentes libres. Se muestra la ecuación obtenida para cada sistema, así como su coeficiente de correlación lineal.

2.5 Conclusiones

Se ha reportado el desarrollo de un sitio de reconocimiento dicatiónico novedoso *via* el rediseño de moléculas lineales asimétricas que contienen como sitio de reconocimiento a un fragmento monocatiónico. Las moléculas rediseñadas fueron capaces de generar, en disolución, estructuras entrecruzadas con el éter corona **DB24C8**.

La presencia de un fragmento amonio en los ejes involucra un efecto electrostático en la estabilidad de los complejos entrecruzados obtenidos mediante esta propuesta, en la cual, se demostró que ambos fragmentos catiónicos empleados actúan de modo sinérgico. La consecuencia de tener un anillo de piridinio anclado a un grupo terminal amonio cíclico mediante un espaciador $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, es el incremento en la estabilidad del complejo tipo *hemi*-rotaxano formado.

Se demostró que al poseer el eje un sustituyente plano en el anillo de piridinio se incrementan los valores de las constantes de asociación debido a que se refuerzan las interacciones que mantienen unidos a ambos componentes en el sistema (*e.g.*, apilamiento π).

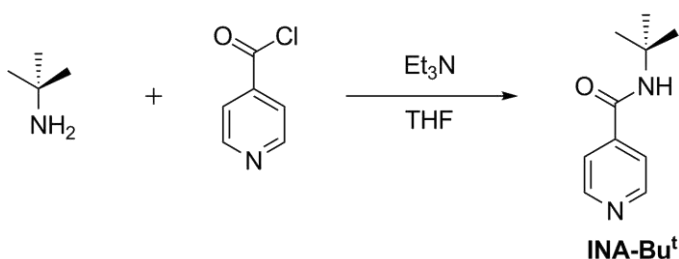
La presencia de un heteroátomo en el anillo terminal amonio modifica la estabilidad de los sistemas debido a la naturaleza ácido-base de los sustituyentes, en cualquiera que sea el disolvente empleado.

El emplear un disolvente con un número donador de Gutmann pequeño, tal como el nitrometano- d_3 , resulta favorable cuando se emplea el sitio de reconocimiento dicatiónico. En este disolvente, el proceso de asociación se favorece entálpicamente debido a las interacciones no covalentes que se generan al formarse los complejos. Por el contrario, el proceso de auto-ensamble es entrópicamente desfavorecido debido a que la formación de las estructuras entrecruzadas viene acompañada de la restricción en la flexibilidad de las conformaciones de los componentes individuales.

2.6 Parte experimental

Los reactivos químicos se compraron a la compañía Aldrich® y se utilizaron sin purificación adicional. Los espectros de RMN fueron adquiridos en los espectrómetros Bruker® AVANCE 300 MHz, Jeol® Eclipse 400 MHz o Jeol® ECA 500 MHz, anclándose al disolvente deuterado. Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo Agilent® G1969A de ionización por electro-espray (IES) con analizador de tiempo de vuelo. La difracción de rayos X de mono-cristales se llevó a cabo en un difractómetro Enraf-Nonius Kappa® equipado con un detector de área (CCD), utilizando radiación MoK_α (0.71073 Å). Los diagramas de las estructuras cristalográficas se realizaron con el programa DIAMOND 3.3®. La temperatura de las muestras en los equipos de RMN se reguló mediante el controlador de temperatura incluido en los mismos, con una estabilidad de la temperatura de ± 0.1 °C. Para los ajustes lineales de los gráficos de van't Hoff se empleó Microsoft Office Excel 2007®.

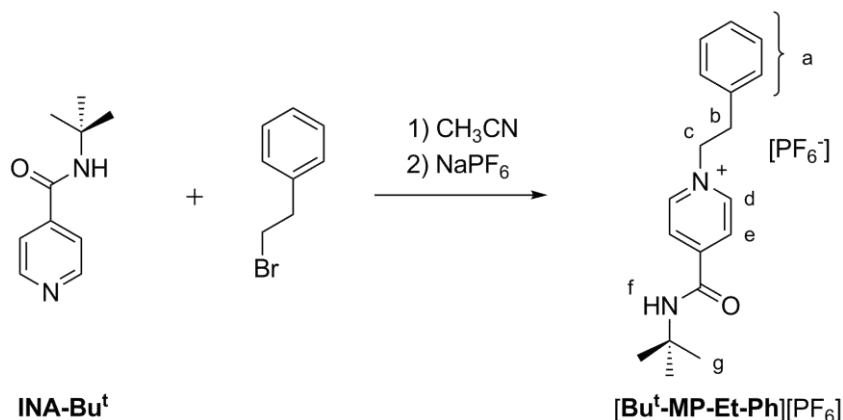
Síntesis de la isonicotinamida de *terc*-butilo (INA-Bu^t). El precursor INA-Bu^t se sintetizó tal como se ilustra en el Esquema 2.1; modificando un procedimiento previamente reportado,⁶⁵ se facilita la separación del producto.



Esquema 2.1 Síntesis de la isonicotinamida de *terc*-butilo.

A una disolución que contenía 1.1 mL de *terc*-butilamina (10.7 mmol) en tetrahidrofurano (20.0 mL) se le añadieron 2.0 g de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (10.7 mmol). Después del mezclado, se agregaron gota a gota 6.0 mL de trietilamina (42.6 mmol) disueltos en tetrahidrofurano (20.0 mL). La mezcla se dejó en agitación por 24 h. Posteriormente, el sólido se separó por filtración y se evaporó el tetrahidrofurano del filtrado, quedando un residuo sólido al cual se le adicionaron 50.0 mL

de diclorometano; la fase orgánica se lavó repetidamente con agua. Después de secar la fase orgánica (Na_2SO_4 anhidro), el disolvente se evaporó, quedando un sólido blanco (0.8 g, 40 %). La **INA-Bu^t** se utilizó en la síntesis de los ejes sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos del producto obtenido son similares a los reportados con anterioridad.⁶⁶



Esquema 2.2 Síntesis del eje **[Bu^t-MP-Et-Ph][PF₆]**.

Síntesis del eje [Bu^t-MP-Et-Ph][PF₆]. A una disolución de **INA-Bu^t** (0.2 g, 1.1 mmol) en acetonitrilo (3.0 mL) se le agregaron 0.8 mL de (2-bromoetil)benceno (5.6 mmol). La mezcla se mantuvo en reflujo por 2 días. Posteriormente, una vez que la mezcla había alcanzado la temperatura ambiente, se añadió un exceso de éter dietílico (10.0 mL) para ayudar a precipitar el producto. El sólido blanco se filtró, se lavó con hexano y se secó a vacío. De esta reacción se obtiene el compuesto como una sal de bromuro (0.3 g, 80 %). Para llevar a cabo el intercambio iónico, bastó con disolver la sal de bromuro (0.3 g, 0.9 mmol) en la mínima cantidad de agua caliente; agregando un exceso de hexafluorofosfato de sodio (0.6 g, 3.6 mmol) a la disolución se lleva a cabo el intercambio de contraiones, precipitando el producto deseado (0.4 g, 90 %). La ausencia de aniones bromuro se comprueba con ayuda de la espectrometría de masas (m/z encontrada 144.9648 uma, m/z calculada para $[\text{PF}_6]^{1-}$ 144.9647 uma, error 0.3 ppm). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 8.67 (2H, d, $J = 6.7$ Hz, H_d), 8.23 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H_e), 7.32-7.14 (5H, m, H_a), 6.97 (1H, s_{ancho} , H_f), 4.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H_c), 3.38 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, H_b), 1.42 (6H, s, H_g). RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 161.55 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$); 151.03 (C_{ipso}); 144.98 (C_d); 135.56 (C_{ipso}); 129.07, 128.88, 127.57 (C_a); 125.93 (C_e); 63.38 (C_c), 52.68 ($\text{C}_{\text{terc-butilo}}$); 36.85 (C_b); 27.23 (C_g). Punto

de fusión: 161 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}]^{1+}$ 283.1803 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_1]^{1+}$ 283.1805 uma, error 0.7 ppm.

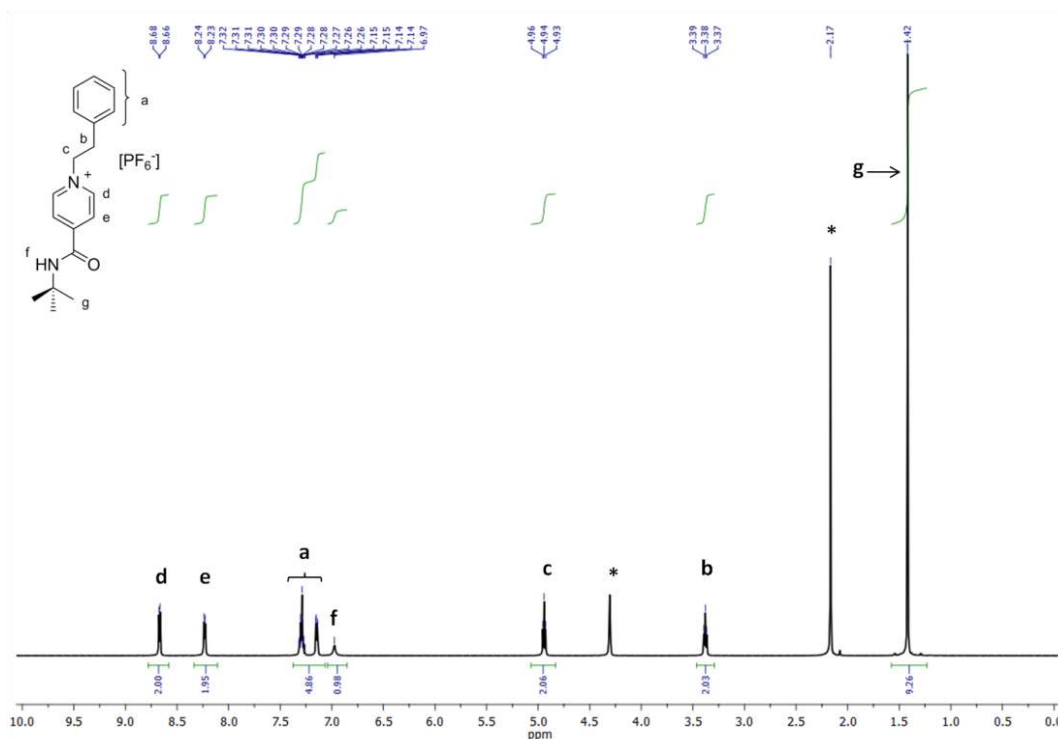


Figura 2.29 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}][\text{PF}_6]$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

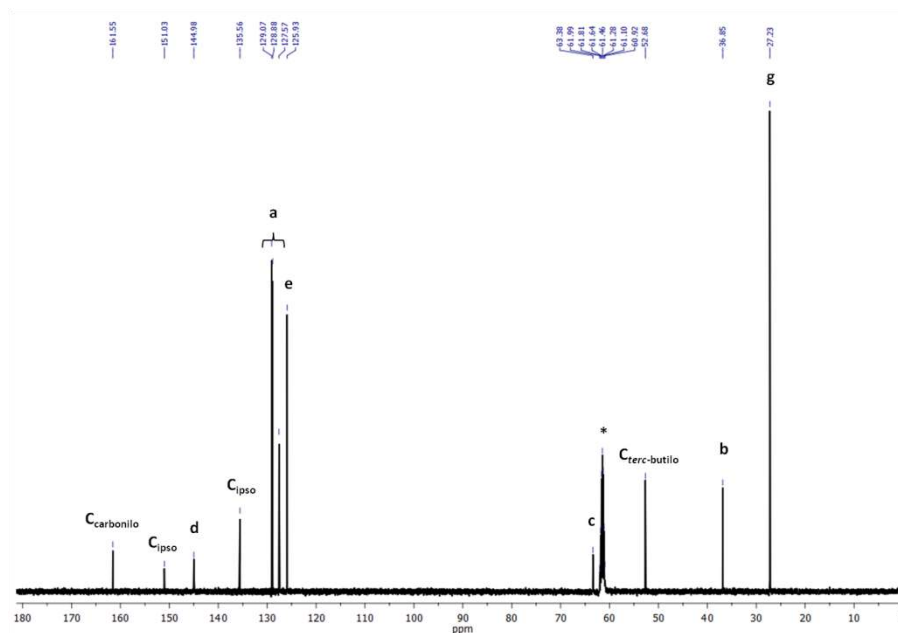


Figura 2.30 Espectro de RMN de ^{13}C del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}][\text{PF}_6]$ (125 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

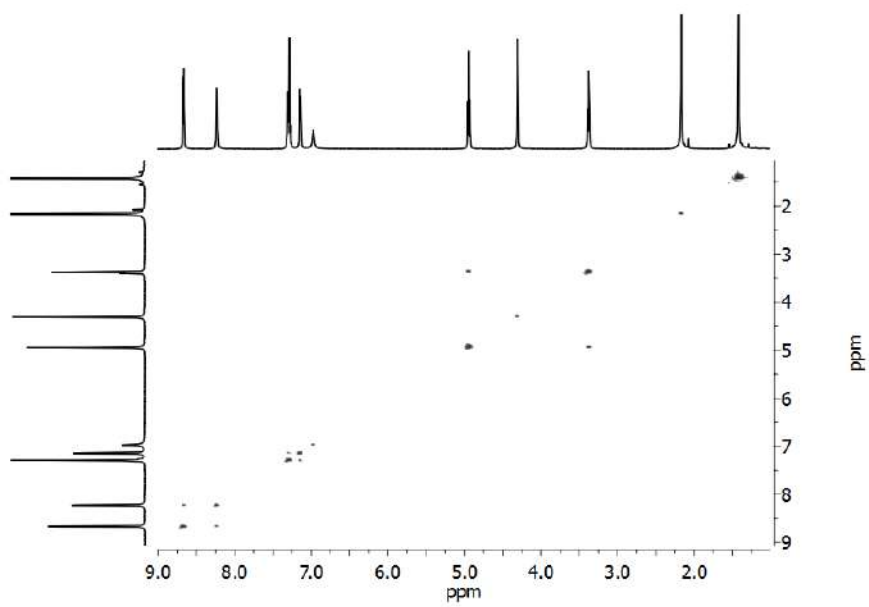


Figura 2.31 RMN de 2D COSY del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}][\text{PF}_6]$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K).

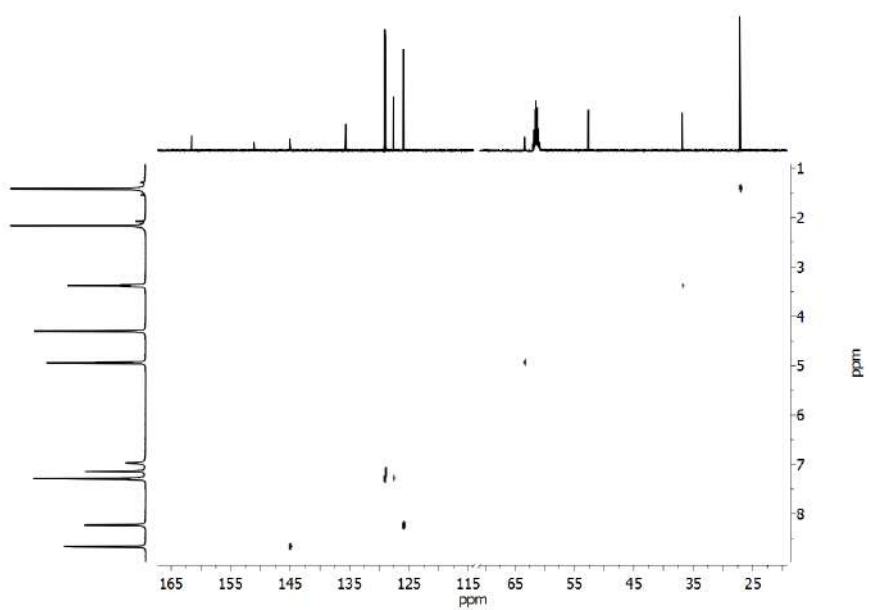


Figura 2.32 RMN de 2D HETCOR del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}][\text{PF}_6]$ (CD_3NO_2 , 293 K).

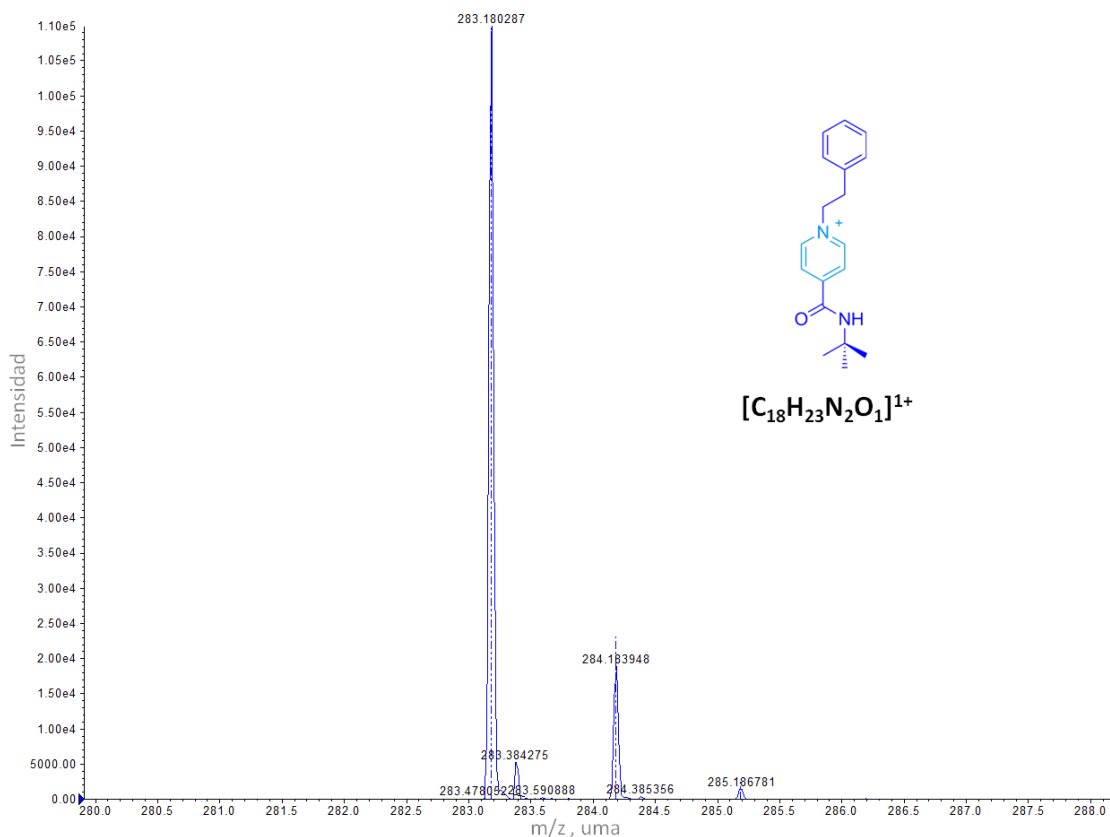
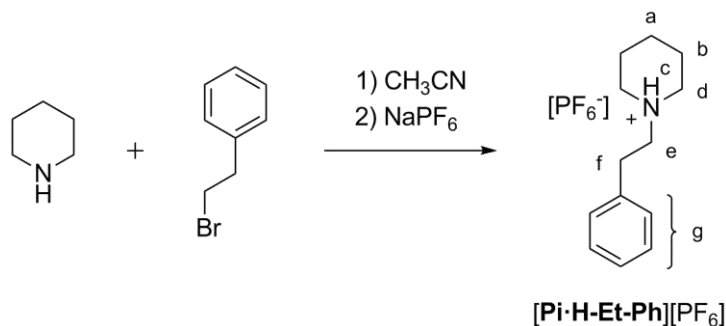


Figura 2.33 Espectro de masas de ionización por electro-ey spray del eje $[Bu^t\text{-MP-Et-Ph}][PF_6]$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).



Esquema 2.3 Síntesis de $[Pi\cdot H\text{-Et-Ph}][PF_6]$.

Síntesis de $[Pi\cdot H\text{-Et-Ph}][PF_6]$. A una disolución de piperidina (0.5 mL, 5.0 mmol) en acetonitrilo (4.0 mL) se le añadieron 1.4 mL de (2-bromoetil)benceno (10.1 mmol). La mezcla se mantuvo en reflujo por 3 días. El sólido se filtró y lavó repetidamente con acetonitrilo frío (1.3 g, 98 %). El producto deseado, obtenido como una sal de bromuro, se transformó a la correspondiente sal de hexafluorofosfato mediante intercambio iónico en

presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, para asegurar la protonación de la amina (1.5 g, 91 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 7.37-7.23 (5H, m, H_{g}), 6.44 (1H, m_{ancho} , H_{c}), 3.75 (2H, d_{ancho} , H_{e}), 3.47-3.13 (4H, m, H_{d}), 3.10 (2H, m_{ancho} , H_{f}), 2.03-1.52 (4H, m, H_{b} y H_{a}). RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 136.04 (C_{g} ipso); 129.00, 128.81, 127.39 (C_{g}); 58.42 (C_{e}), 54.24 (C_{d}), 29.93 (C_{f}), 23.01 (C_{b}), 21.18 (C_{a}). Punto de fusión: 158 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{Pi}\cdot\text{H}\cdot\text{Et}\cdot\text{Ph}]^{1+}$ 190.1590 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_1]^{1+}$ 190.1590 uma, error < 0.1 ppm.

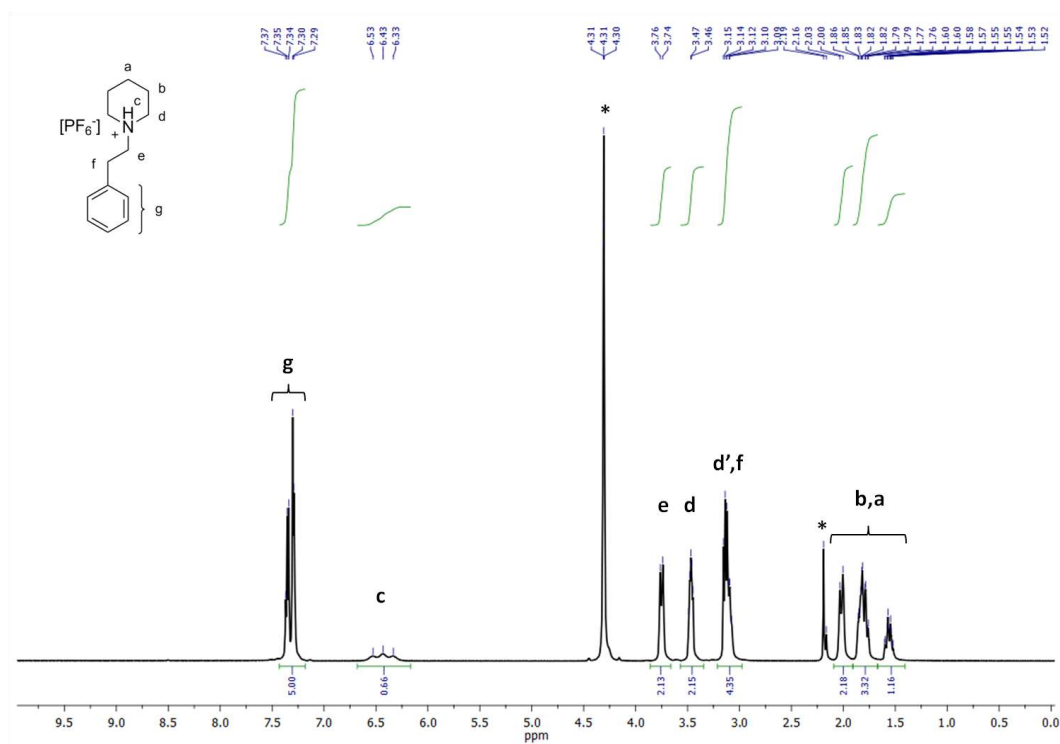


Figura 2.34 Espectro de RMN de ^1H del compuesto $[\text{Pi}\cdot\text{H}\cdot\text{Et}\cdot\text{Ph}][\text{PF}_6]$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ (COSY).

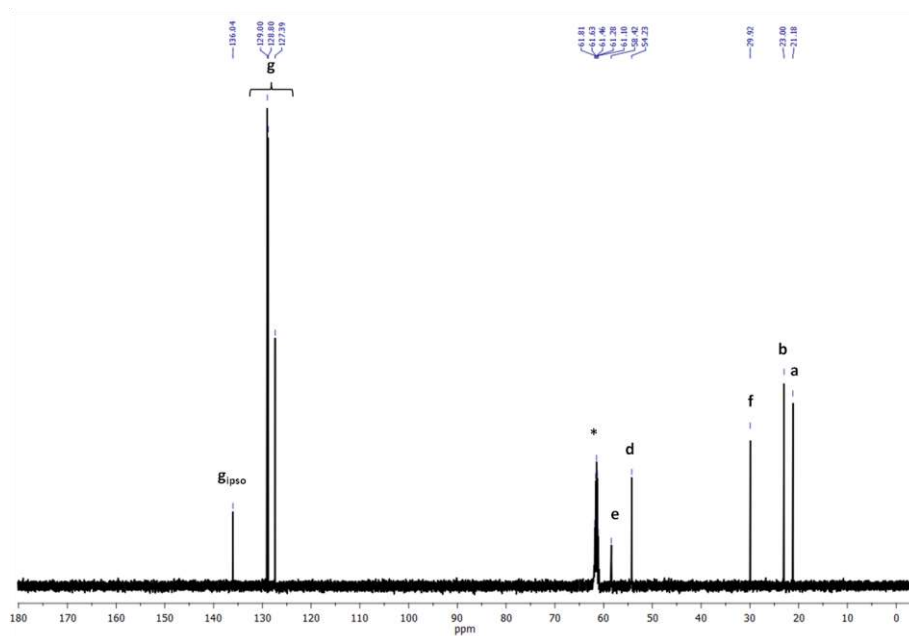


Figura 2.35 Espectro de RMN de ^{13}C de $[\text{Pi}\cdot\text{H}\cdot\text{Et}\cdot\text{Ph}][\text{PF}_6]$ (125 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ (HETCOR).

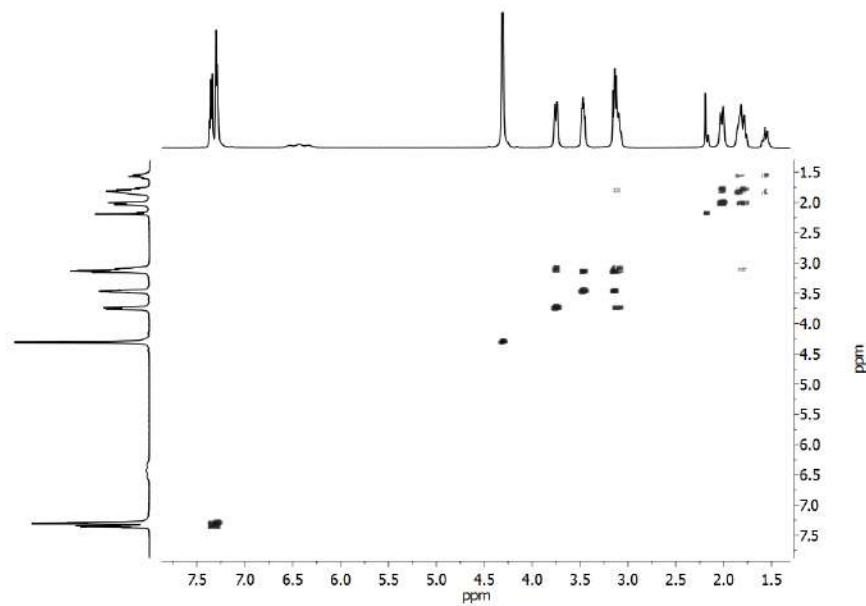


Figura 2.36 RMN de 2D COSY del compuesto $[\text{Pi}\cdot\text{H}\cdot\text{Et}\cdot\text{Ph}][\text{PF}_6]$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K).

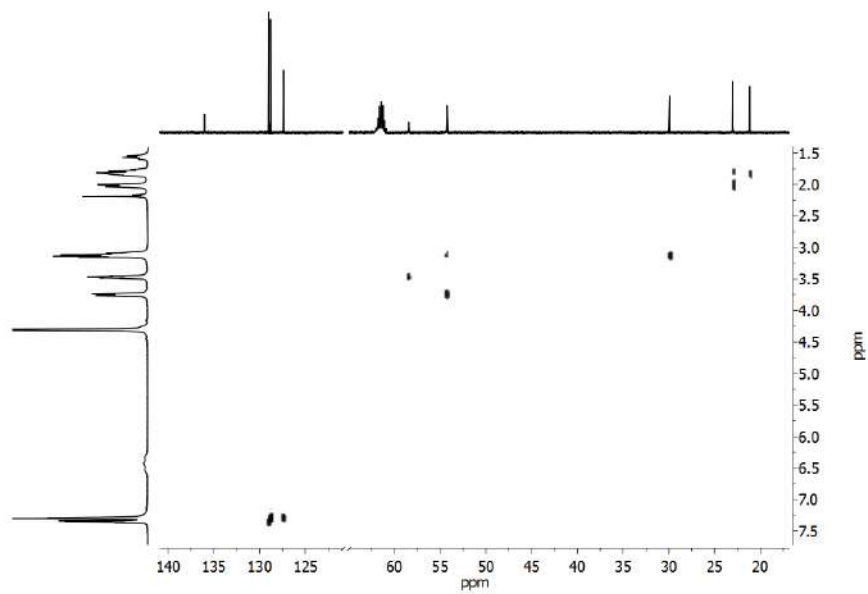


Figura 2.37 RMN de 2D HETCOR del compuesto **[Pi-H-Et-Ph][PF₆]** (CD₃NO₂, 293 K).

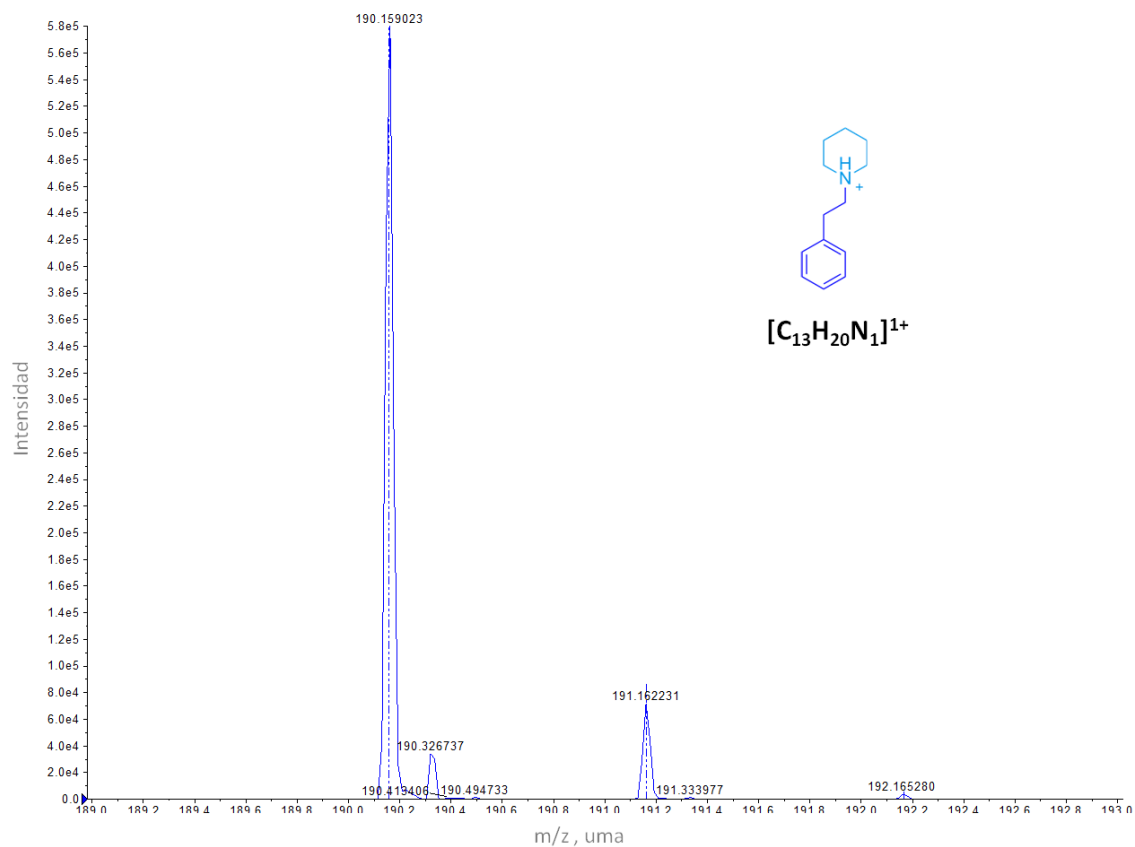
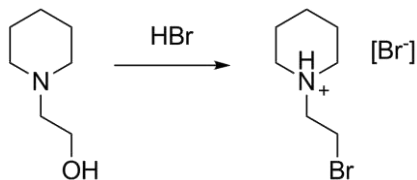


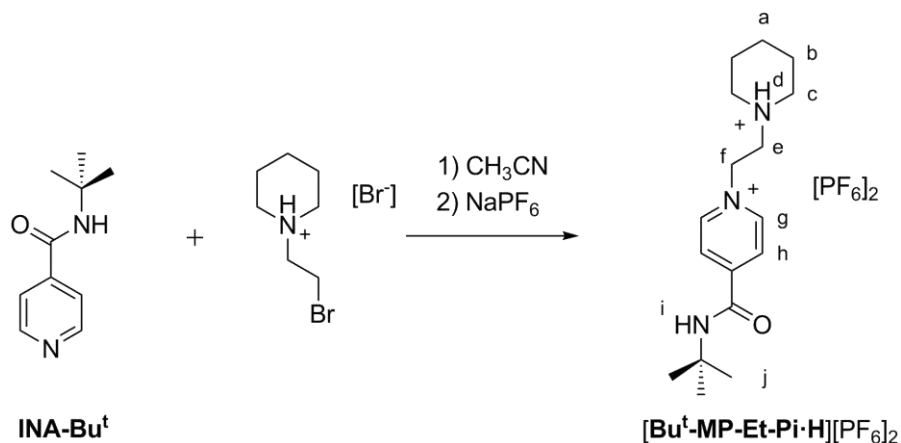
Figura 2.38 Espectro de masas de ionización por electro-espray de la molécula lineal **[Pi-H-Et-Ph][PF₆]**. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

Síntesis del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$. El bromuro de 1-(2-bromoetil)piperidinio se sintetizó de acuerdo a un procedimiento reportado con antelación,⁶⁷ tal como se ilustra en el Esquema 2.4 (2.98 g, 73 %).



Esquema 2.4 Síntesis del bromuro de 1-(2-bromoetil)piperidinio.

Una mezcla de **INA-Bu^t** (0.8 g, 4.3 mmol), bromuro de 1-(2-bromoetil)piperidinio (0.2 g, 0.9 mmol) y acetonitrilo (5.0 mL) se mantuvo a reflujo por 6 días. El sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo frío (0.3 g, 70 %). Realizando un intercambio iónico en presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, para asegurar la protonación de la amina, se obtuvo la sal de hexafluorofosfato (0.3 g, 70 %). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃NO₂) δ_H 8.93 (2H, d, *J* = 6.7 Hz, H_g), 8.39 (2H, d, *J* = 6.7 Hz, H_h), 7.44 (1H, s_{ancho}, H_d), 6.97 (1H, s, H_i), 5.19 (2H, m, H_f), 3.93 (2H, m, H_e), 3.79-3.20 (4H, m, H_c), 2.08-1.56 (6H, m, H_b y H_a), 1.43 (9H, s, H_j). RMN de ¹³C (100 MHz, CD₃NO₂) δ_C 161.55 (C_{carbonilo}), 152.21 (C_{ipso}), 146.01 (C_g), 126.75 (C_h), 55.40 (C_e), 55.27 (C_f), 55.17 (C_c), 52.81 (C_{terc-butilo}), 27.23 (C_j), 22.98 (C_b), 20.92 (C_a). Punto de fusión: 212 °C. EM-IES: *m/z* encontrada para $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}]^{2+}$ 145.6146 uma, *m/z* calculada para $[\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_1]^{2+}$ 145.6150 uma, error 2.7 ppm.



Esquema 2.5 Síntesis del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$.

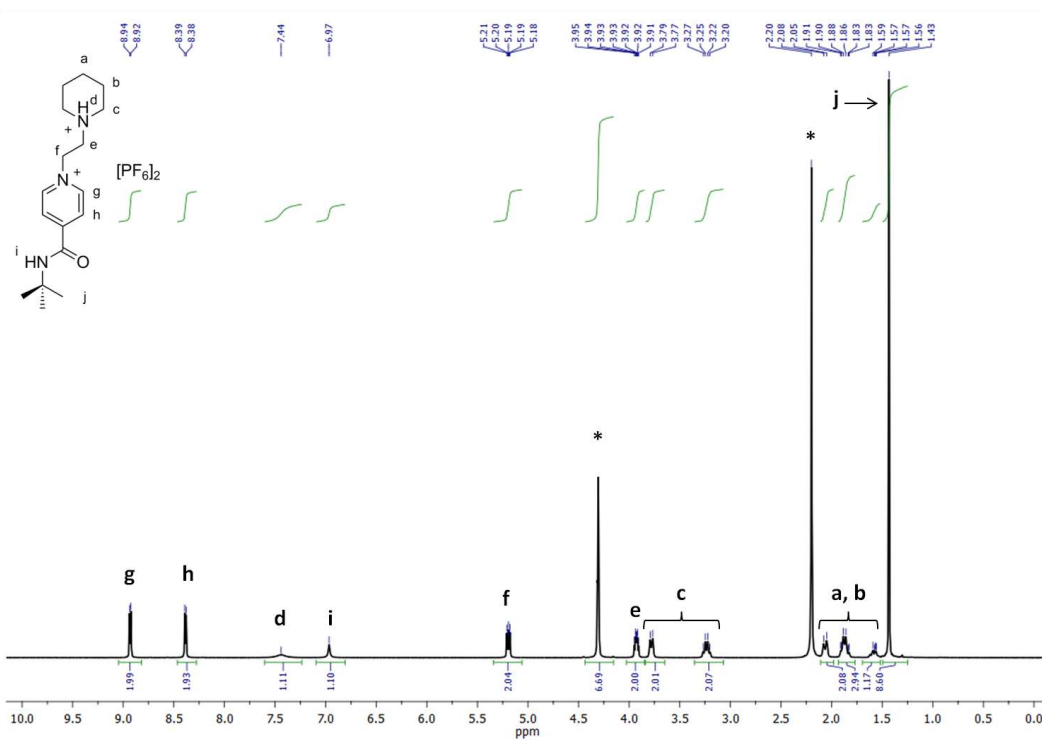


Figura 2.39 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$. (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

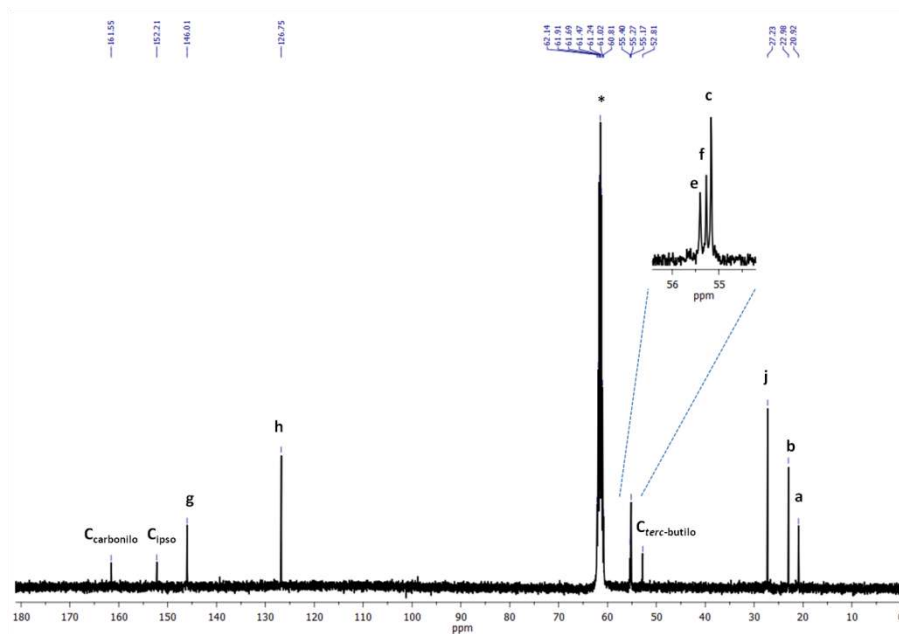


Figura 2.40 Espectro de RMN de ^{13}C del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$ (100 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

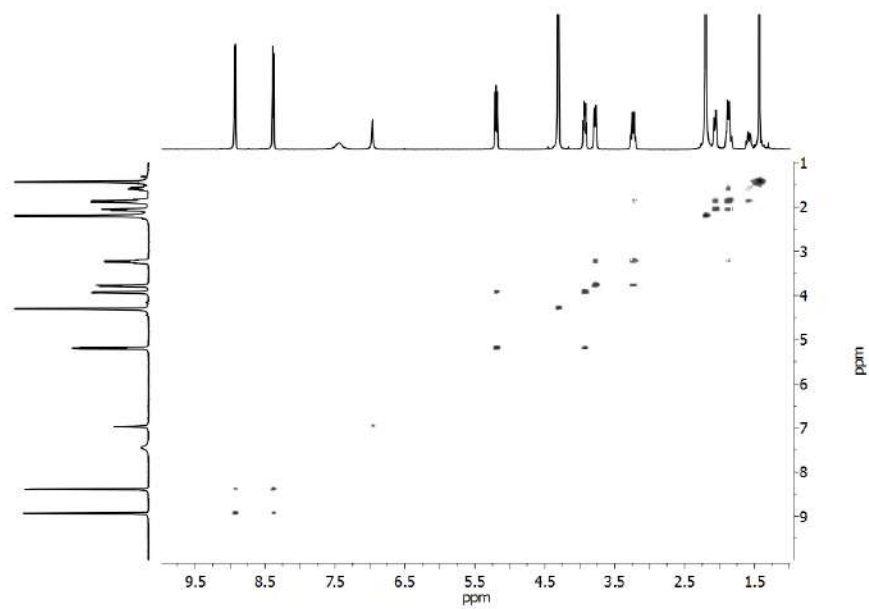


Figura 2.41 RMN de 2D COSY del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K).

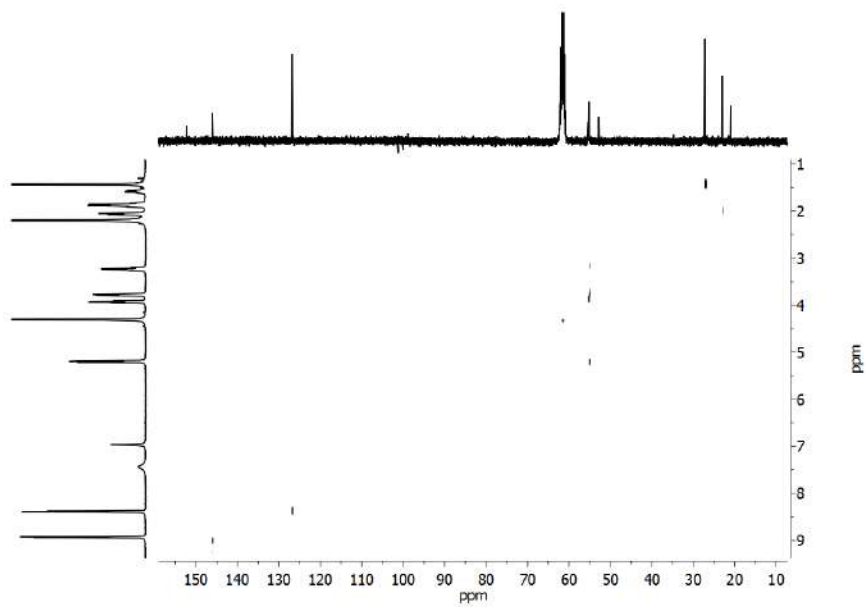


Figura 2.42 RMN de 2D HETCOR del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$ (CD_3NO_2 , 293 K).

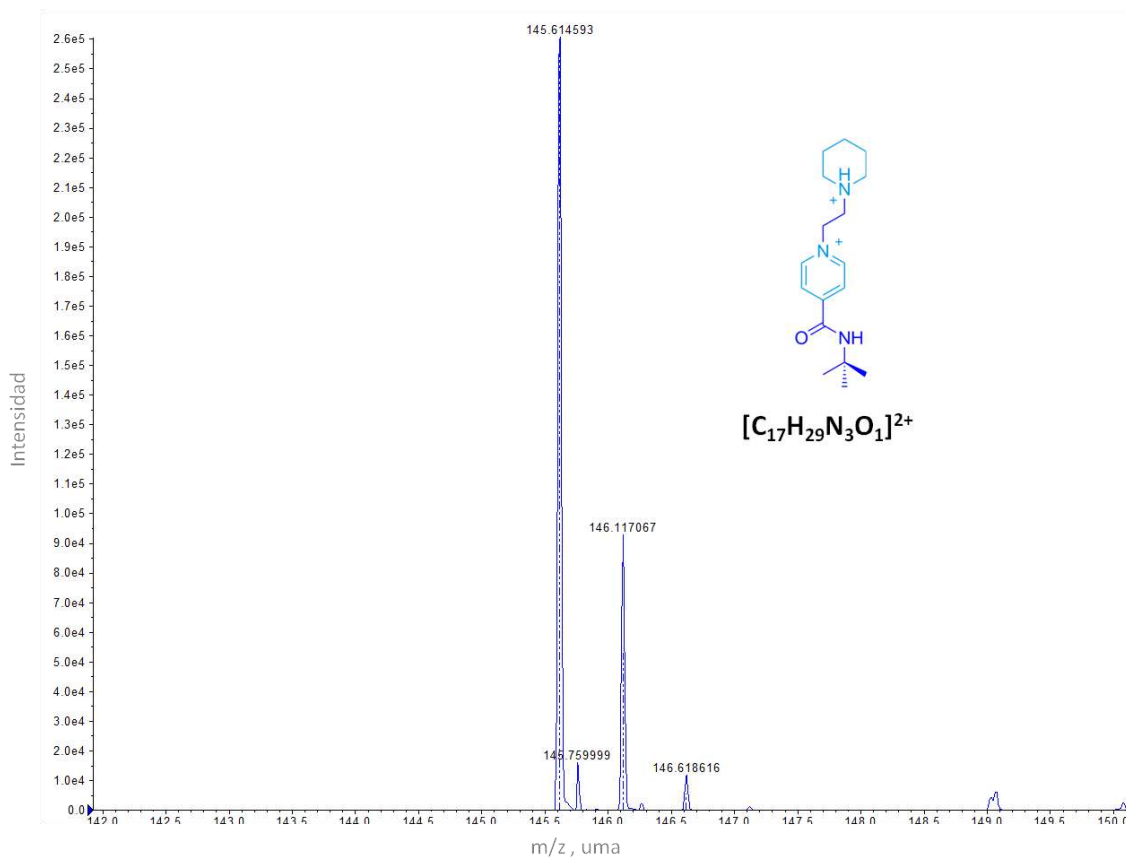
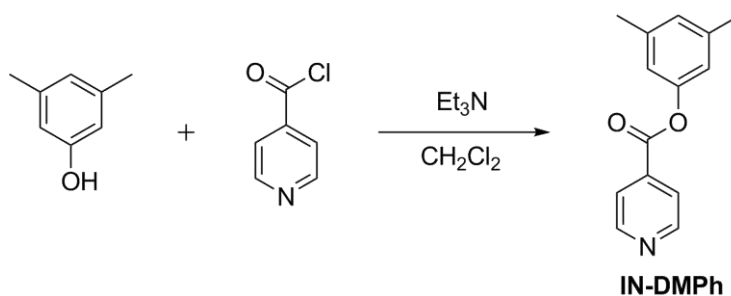


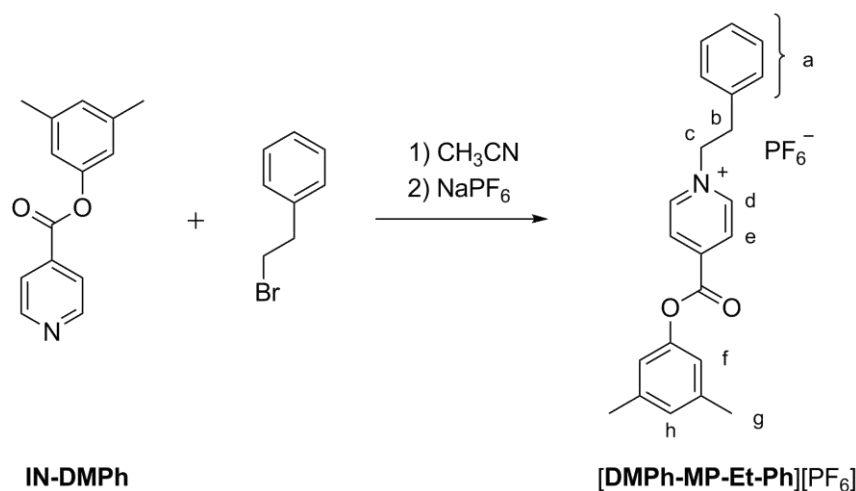
Figura 2.43 Espectro de masas de ionización por electro-espriy del eje $[Bu^t\text{-MP-Et-Pi-H}][PF_6]_2$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

Síntesis del isonicotinato de 3,5-dimetilfenilo (IN-DMPH). El precursor IN-DMPH se sintetizó tal como se ilustra en el Esquema 2.6; modificando un procedimiento previamente reportado,⁶⁸ se disminuyó el tiempo de la reacción y se triplicó el rendimiento.



Esquema 2.6 Síntesis del isonicotinato de 3,5-dimetilfenilo.

A una disolución que contenía 0.7 g de 3,5-dimetilfenol (5.3 mmol) en diclorometano (8.0 mL) se le añadió 1.0 g de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (5.3 mmol). Después del mezclado, se agregaron gota a gota 3.0 mL de trietilamina (21.3 mmol) disueltos en diclorometano (8.0 mL). La mezcla se mantuvo a reflujo por 24 h. Posteriormente, el sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó repetidamente con agua. Después de secar la fase orgánica (Na_2SO_4 anhidro), el disolvente se evaporó, quedando un aceite, el cual cristaliza como un sólido blanco (1.1 g, 90 %). El **IN-DMPH** se utilizó en la síntesis de los ejes sin purificación adicional. Los datos espectroscópicos del producto obtenido son similares a los reportados con anterioridad.⁶⁸



Esquema 2.7 Síntesis del eje [DMPH-MP-Et-Ph][PF₆].

Síntesis del eje [DMPH-MP-Et-Ph][PF₆]. A una disolución de **IN-DMPH** (0.5 g, 2.2 mmol) en acetonitrilo (5.0 mL) se le agregaron 1.6 mL de (2-bromoetil)benceno (11.2 mmol). La mezcla se mantuvo en reflujo por 5 días. Posteriormente, una vez que la mezcla había alcanzado la temperatura ambiente, se añadió un exceso de éter dietílico (15.0 mL) para ayudar a precipitar el producto deseado. El sólido amarillo pálido se filtró y se lavó varias veces con hexano. El producto se secó a vacío (0.8 g, 86 %). De esta reacción se obtiene el eje como una sal de bromuro, la cual puede ser transformada fácilmente a la correspondiente sal de hexafluorofosfato mediante un intercambio iónico (0.7 g, 80 %). RMN de ¹H (300 MHz, CD₃NO₂) δ_H 8.84 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, H_d), 8.61 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, H_e), 7.33-7.16 (5H, m, H_a), 7.03 (1H, s, H_h), 6.91 (2H, s, H_f), 5.05 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H_c), 3.44 (2H,

t , $J = 6.9$ Hz, H_b), 2.33 (6H, s , H_g). RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 161.01 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$); 150.28 (C_{ipso}); 145.61 (C_d); 144.98 (C_{ipso}); 140.23 (C_{ipso}); 135.35 (C_{ipso}); 129.06, 128.83 (C_a); 128.36 (C_h); 127.97 (C_e); 127.59 (C_a); 118.46 (C_f); 63.94 (C_c); 36.87 (C_b); 19.87 (C_g). Punto de fusión: descompone a 240 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Ph}]^{1+}$ 332.1645 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_2]^{1+}$ 332.1645 uma, error 0.1 ppm; m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Ph-DB24C8}]^{1+}$ 780.3751 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_1\text{O}_{10}]^{1+}$ 780.3742 uma, error 1.1 ppm.

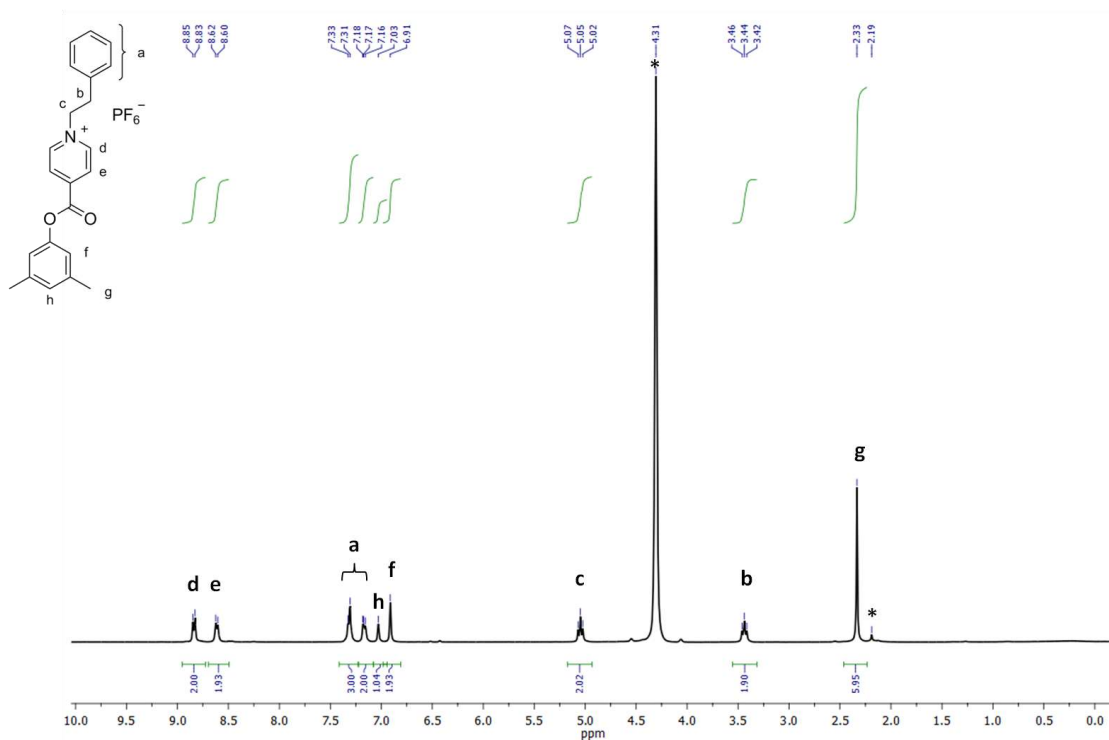


Figura 2.44 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Ph}][\text{PF}_6]$ (300 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

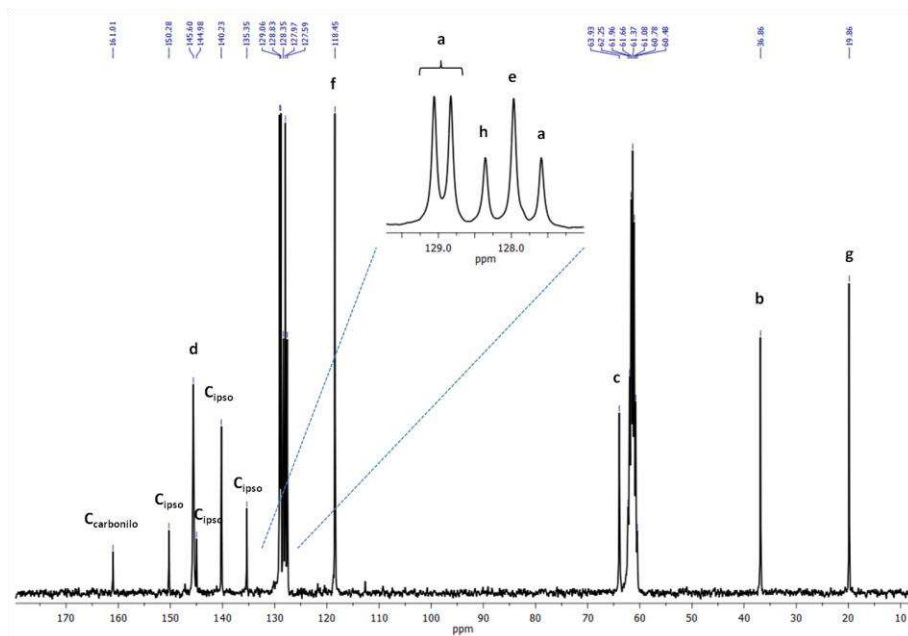


Figura 2.45 Espectro de RMN de ^{13}C del eje [DMPH-MP-Et-Ph] $^{+}$ [PF $_6$ $^{-}$] (75 MHz, CD $_3$ NO $_2$, 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

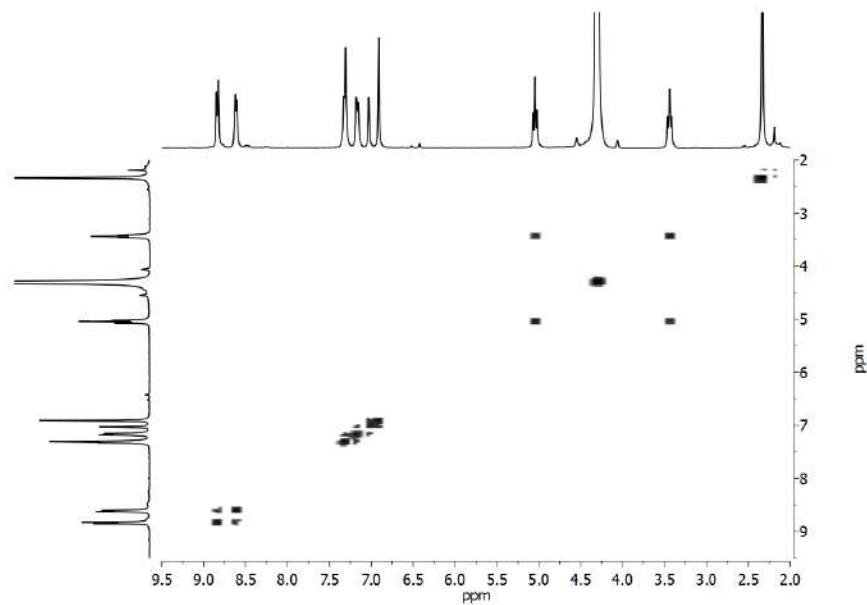


Figura 2.46 RMN de 2D COSY del eje [DMPH-MP-Et-Ph] $^{+}$ [PF $_6$ $^{-}$] (300 MHz, CD $_3$ NO $_2$, 293 K).

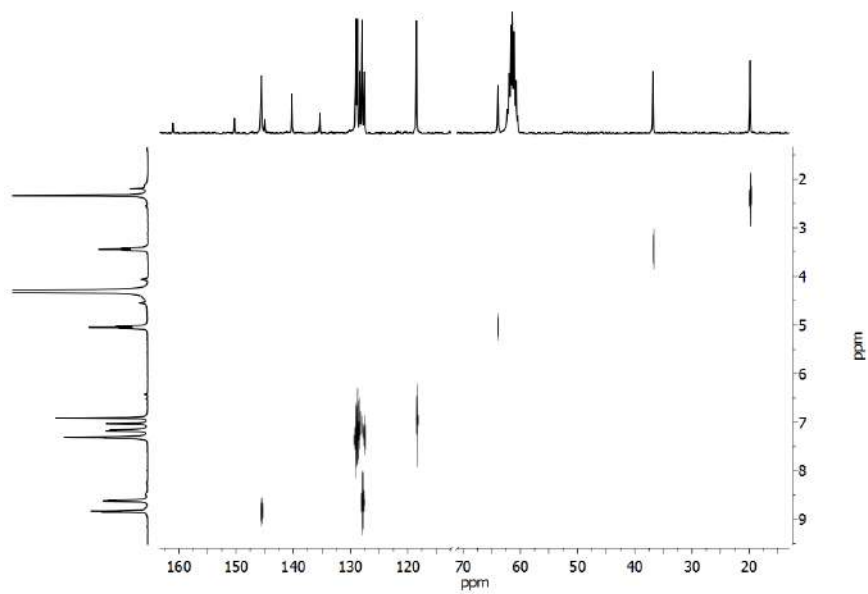


Figura 2.47 RMN de 2D HETCOR del eje [DMPH-MP-Et-Ph][PF₆] (CD₃NO₂, 293 K).

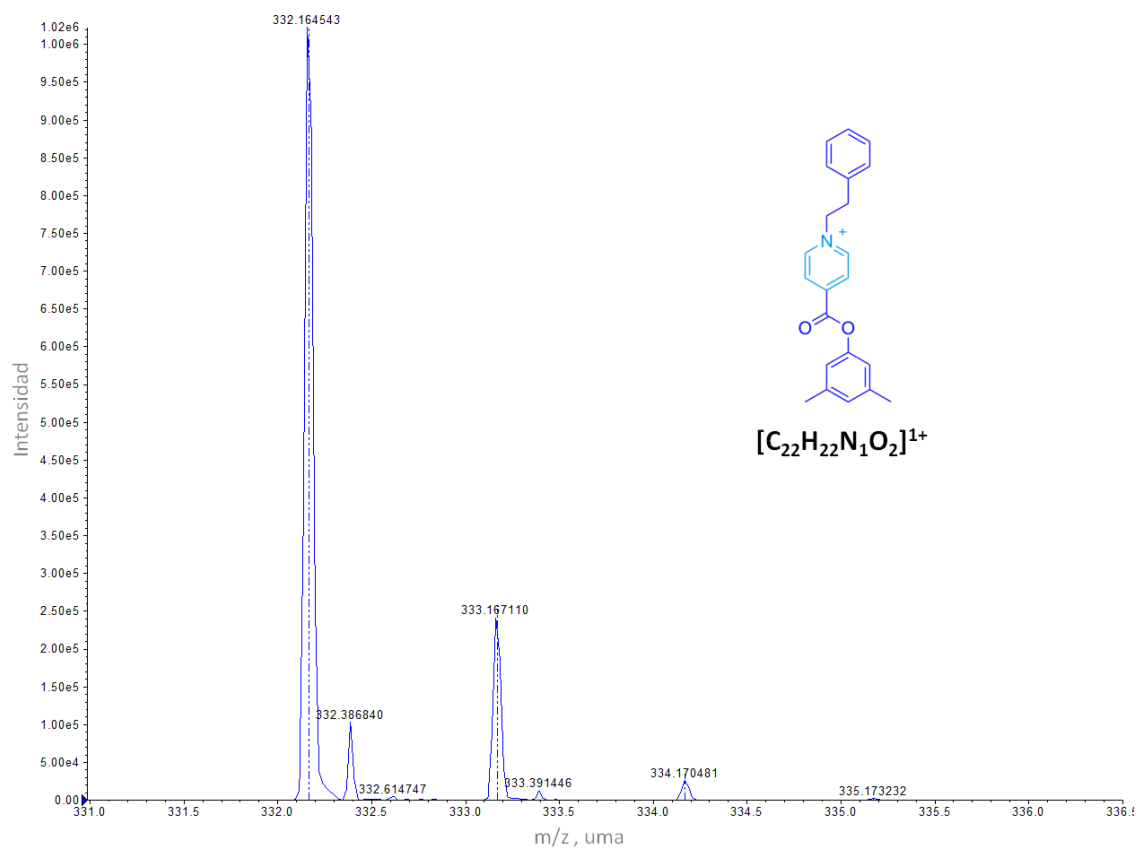


Figura 2.48 Espectro de masas de ionización por electro-ey spray del eje [DMPH-MP-Et-Ph][PF₆]. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

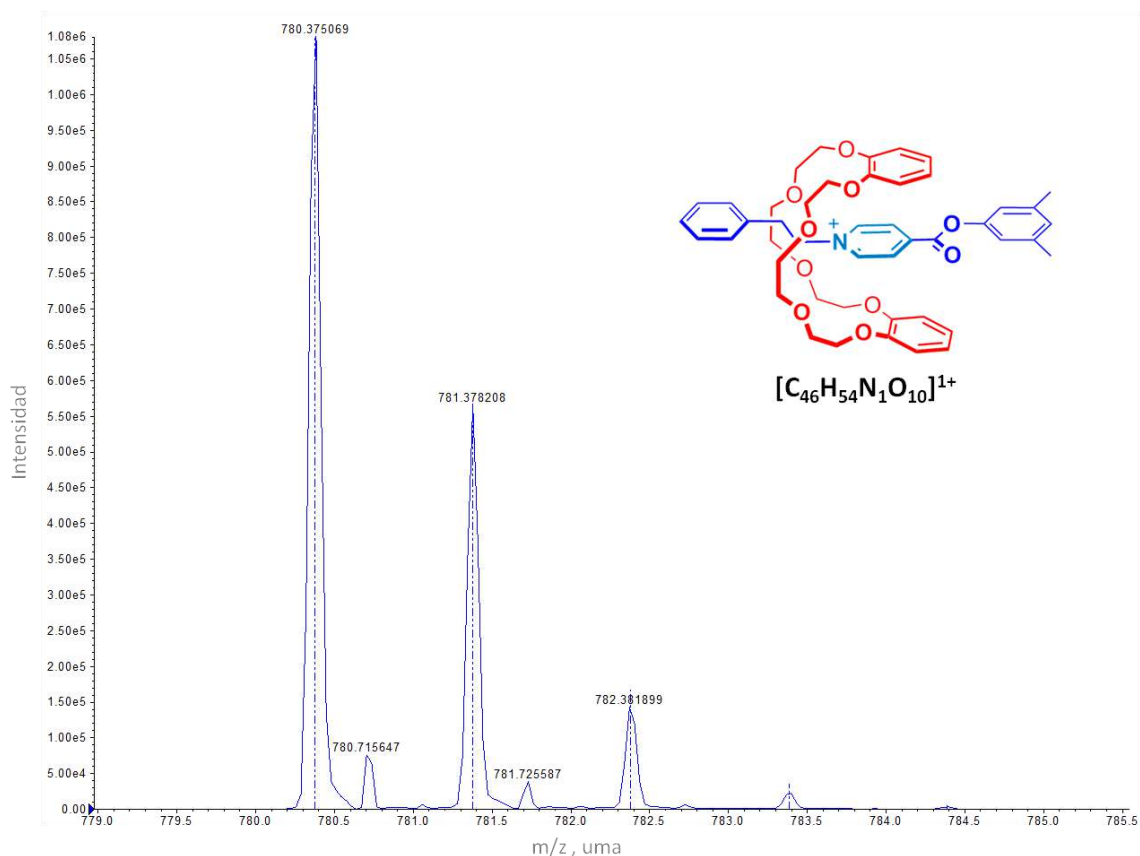
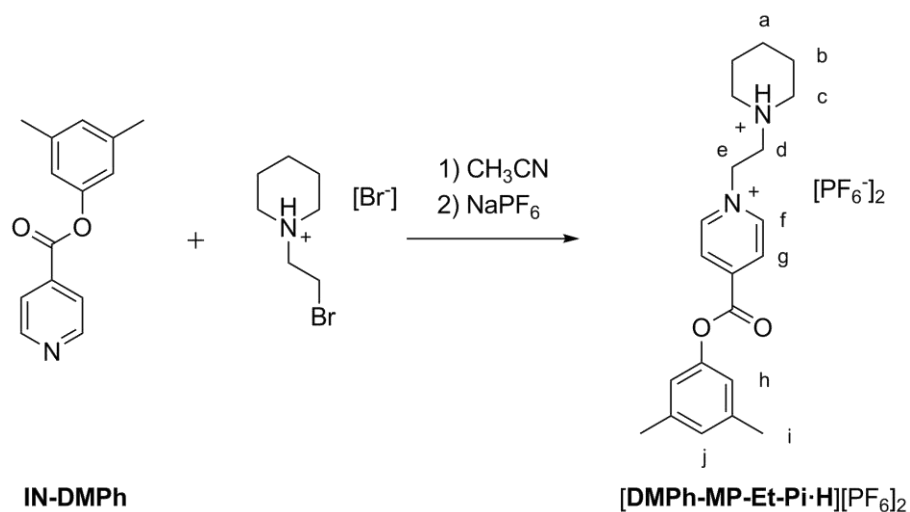


Figura 2.49 Espectro de masas de ionización por electro-espri del complejo $[DMPH-MP-Et-Ph-DB24C8]^{1+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea discontinua).



Esquema 2.8 Síntesis del eje $[DMPH-MP-Et-Pi-H][PF_6]_2$.

Síntesis del eje $[DMPH-MP-Et-Pi-H][PF_6]_2$. Una mezcla de IN-DMPH (1.1 g, 4.7 mmol), bromuro de 1-(2-bromoetil)piperidinio (0.3 g, 1.0 mmol) y acetonitrilo (5.0 mL) se

mantuvo a reflujo por 5 días. El sólido amarillo pálido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (0.4 g, 77 %). Realizando un intercambio iónico en presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, para asegurar la protonación de la amina, se obtuvo la sal de hexafluorofosfato (0.4 g, 73 %). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 9.11 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, H_f), 8.78 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, H_g), 7.04 (1H, s, H_j), 6.94 (2H, s, H_h), 5.30 (2H, t, $J = 8.1$ Hz, H_e), 3.99 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, H_d), 3.84-3.28 (4H, m, H_c), 2.34 (6H, s, H_i), 2.07-1.62 (6H, m_{ancho} , H_b and H_a). RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 160.75 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$); 150.26 (C_{ipso}); 146.58 (C_f); 146.19 (C_{ipso}); 140.27 (C_{ipso}); 128.86 (C_g); 128.42 (C_j); 118.38 (C_h); 55.64 (C_c); 55.53 (C_e); 55.18 (C_d); 22.98 (C_b); 20.65 (C_a); 19.85 (C_i). Punto de fusión: descompone a 207 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}]^{2+}$ 170.1075 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2]^{2+}$ 170.1070 uma, error 3.2 ppm; m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H-DB24C8}]^{2+}$ 394.2123 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{10}]^{2+}$ 394.2118 uma, error 1.1 ppm.

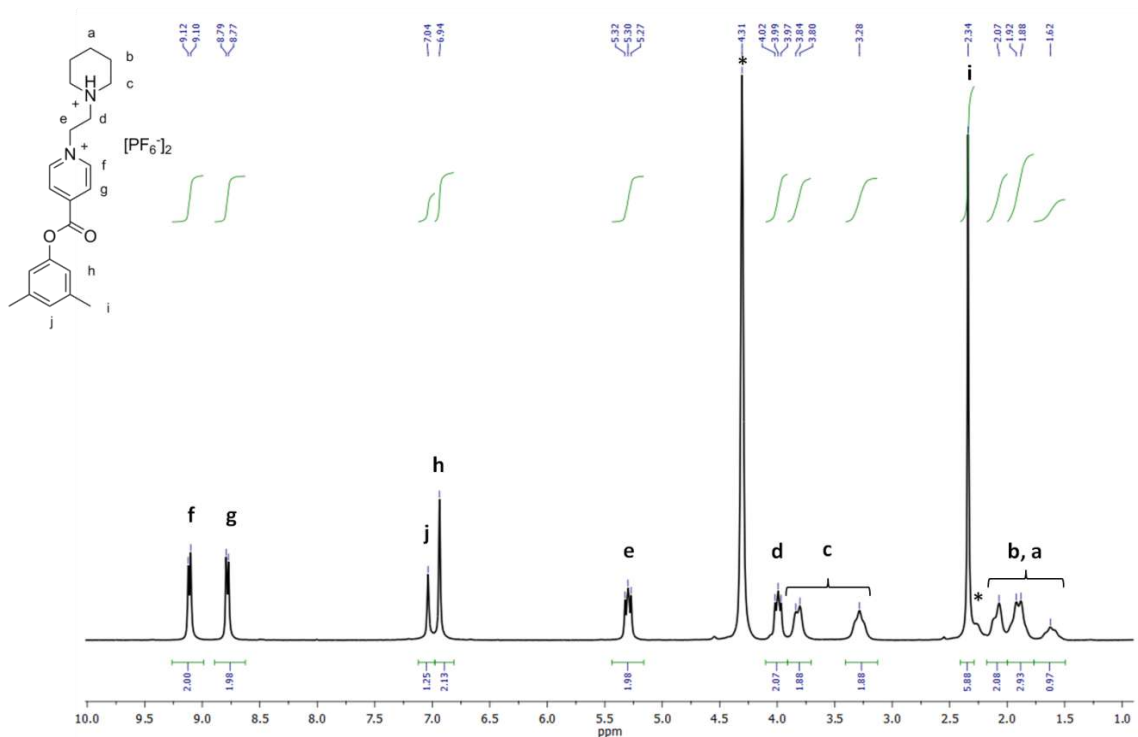


Figura 2.50 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$ (300 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

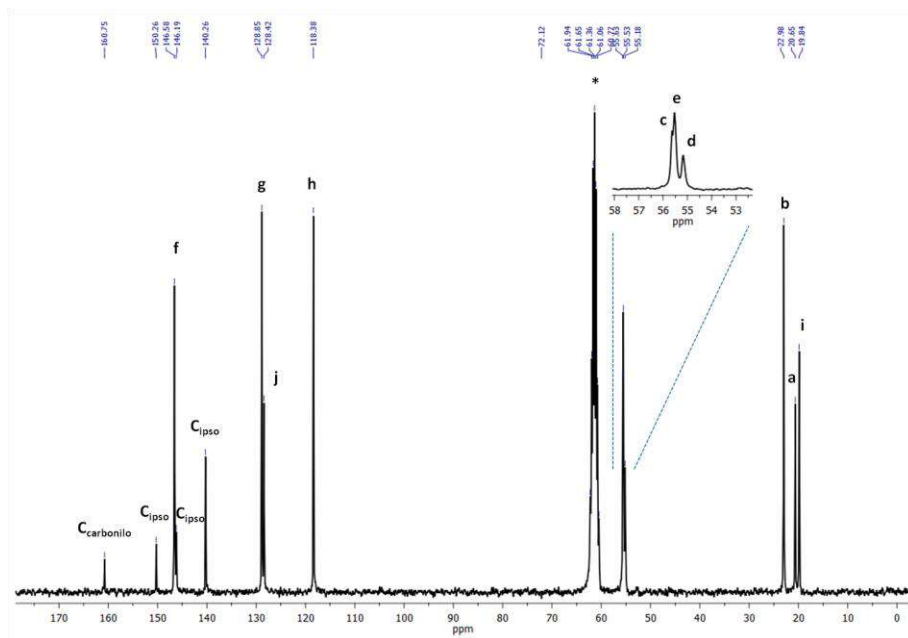


Figura 2.51 Espectro de RMN de ^{13}C del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$ (75 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

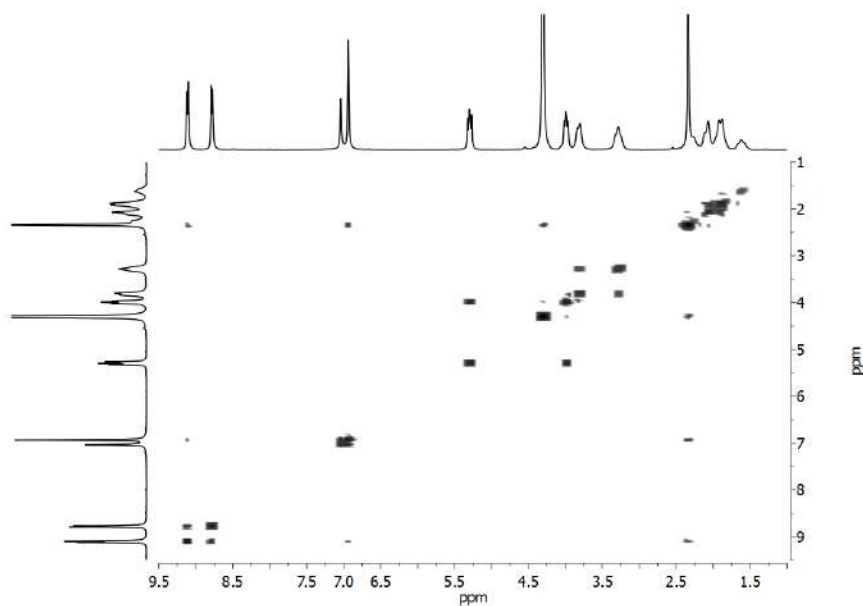


Figura 2.52 RMN de 2D COSY del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$ (300 MHz, CD_3NO_2 , 293 K).

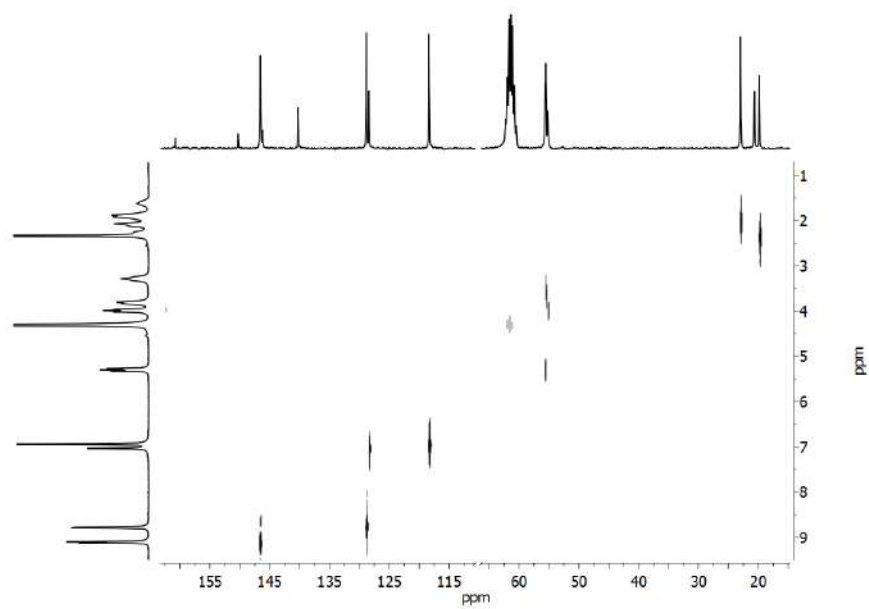


Figura 2.53 RMN de 2D HETCOR del eje [DMPH-MP-Et-Pi-H][PF₆]₂ (CD₃NO₂, 293 K).

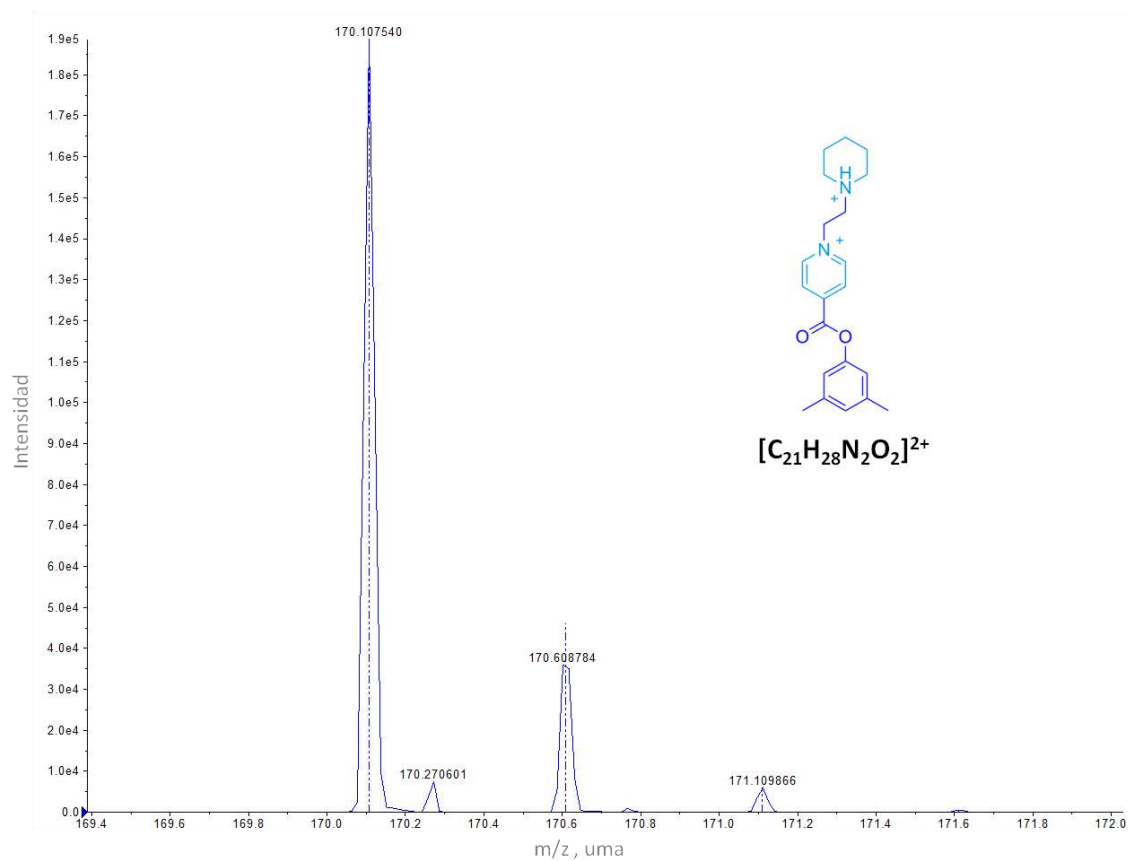


Figura 2.54 Espectro de masas de ionización por electro-espray del eje [DMPH-MP-Et-Pi-H][PF₆]₂. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

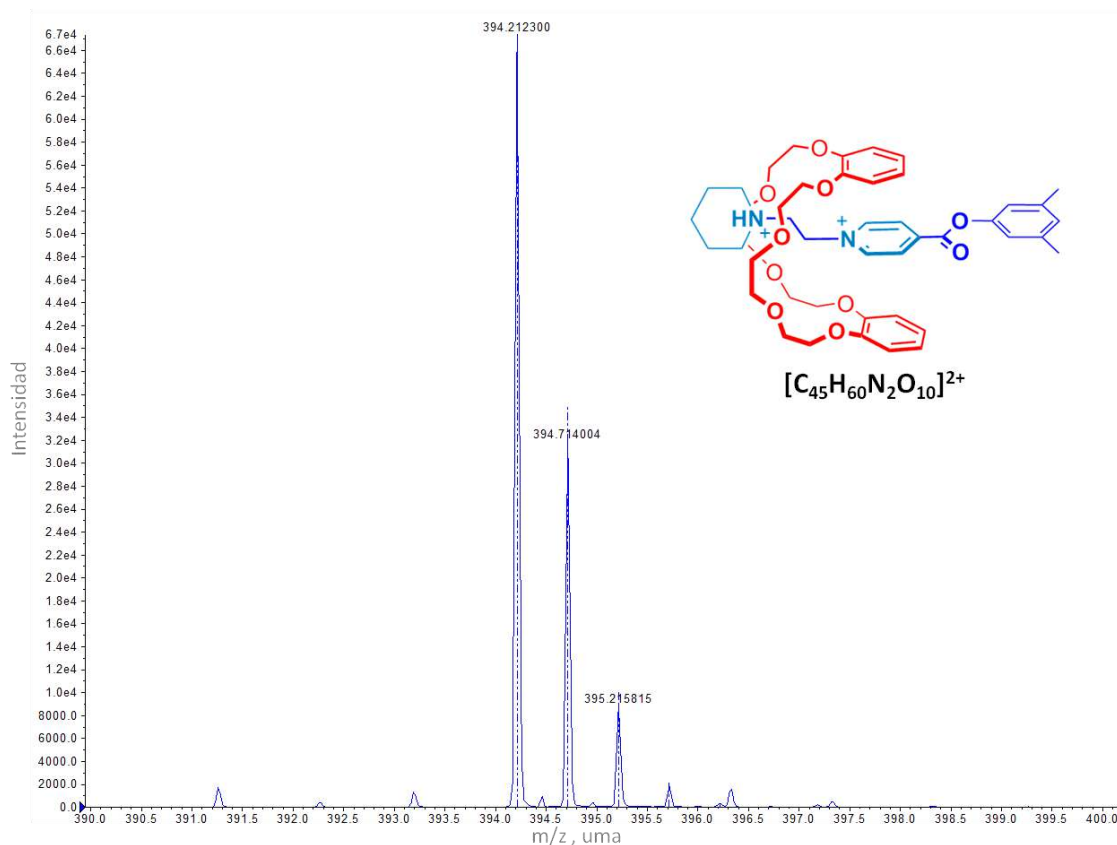
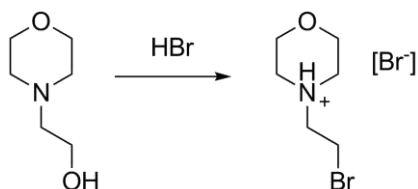


Figura 2.55 Espectro de masas de ionización por electro-espray del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H-DB24C8}]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea discontinua).

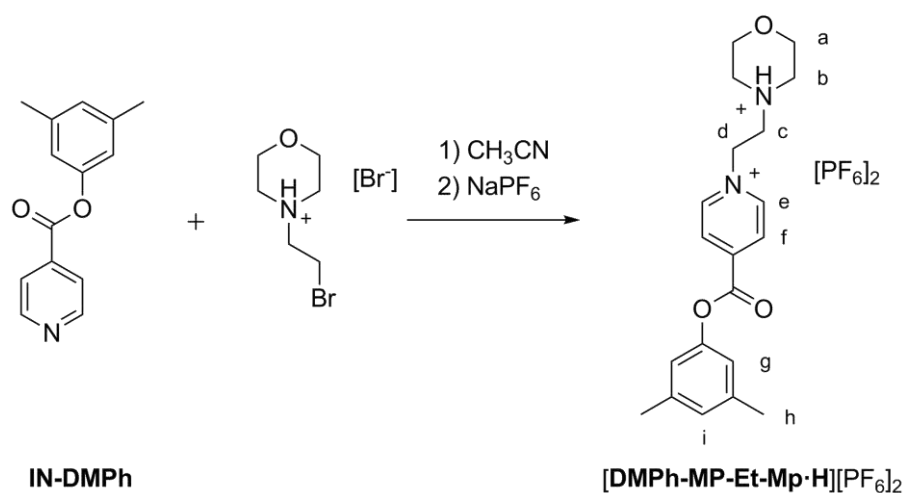
Síntesis del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Mp-H}][\text{PF}_6]_2$. El bromuro de 4-(2-bromoetil)morfolin-4-io se sintetizó partiendo de 2-morfolinioetanol,⁶⁷ tal como se ilustra en el Esquema 2.9 (3.6 g, 81 %).



Esquema 2.9 Síntesis del bromuro de 4-(2-bromoetil)morfolin-4-io.

Una mezcla de **IN-DMPH** (0.5 g, 2.2 mmol), bromuro de 4-(2-bromoetil)morfolin-4-io (0.1 g, 0.4 mmol) y acetonitrilo (5.0 mL) se mantuvo a reflujo por 5 días. El sólido blanco obtenido se separó por filtración y se lavó con cloroformo (0.2 g, 74 %). La sal de bromuro obtenida se puede transformar en la correspondiente sal de

hexafluorofosfato realizando un intercambio iónico en presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, asegurando la protonación de la amina (0.2 g, 78 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 9.21 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H_e), 8.79 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H_f), 7.06 (1H, s, H_i), 6.96 (2H, s, H_g), 5.37 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H_d), 4.05 (4H, s_{ancho} , H_b), 3.94 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H_c), 3.48 (4H, s_{ancho} , H_a), 2.36 (6H, s, H_h). RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 160.95 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$); 150.39 (C_{ipso}); 146.73 (C_e); 146.11 (C_{ipso}); 140.38 (C_{ipso}); 128.81 (C_f); 128.53 (C_i); 118.52 (C_g); 63.85 (C_a); 55.59 (C_c y C_d); 53.28 (C_b); 19.98 (C_h). Punto de fusión: descompone a 205 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Mp}\cdot\text{H}]^{2+}$ 171.0978 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3]^{2+}$ 171.0966 uma, error 6.7 ppm; m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Mp}\cdot\text{DB24C8}]^{1+}$ 789.3944 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_{11}]^{1+}$ 789.3957 uma, error 1.6 ppm.



Esquema 2.10 Síntesis del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Mp}\cdot\text{H}][\text{PF}_6]_2$.

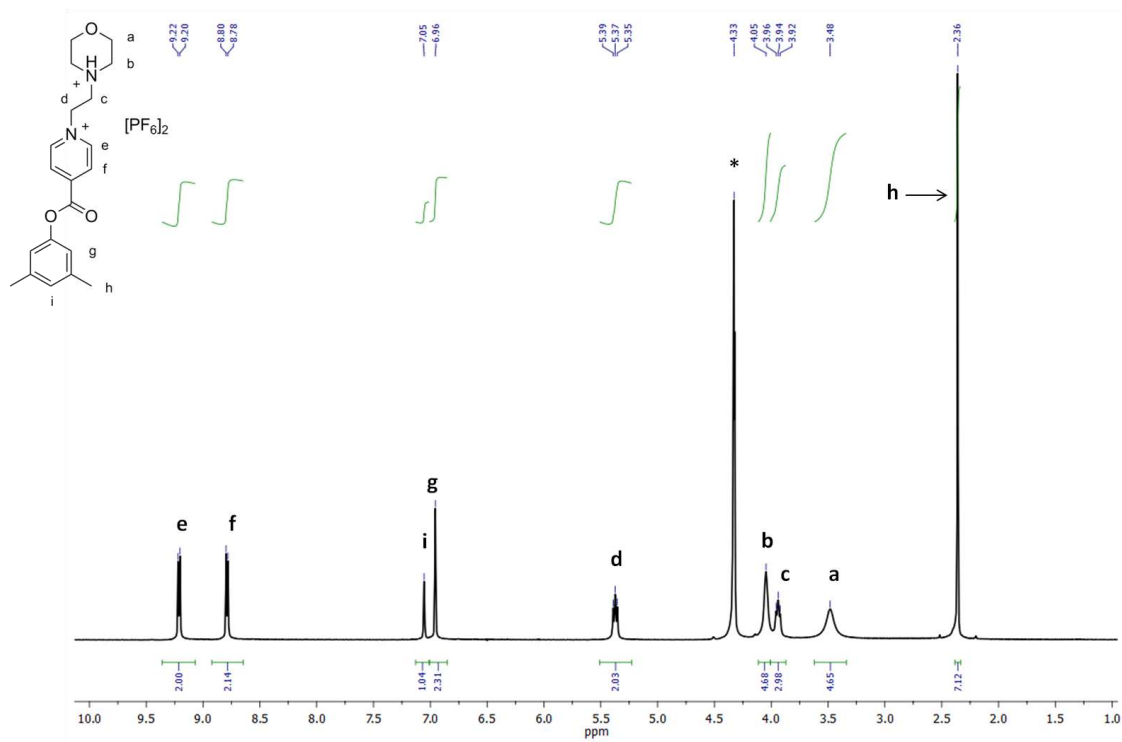


Figura 2.56 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Mp-H}][\text{PF}_6]_2$ (400 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

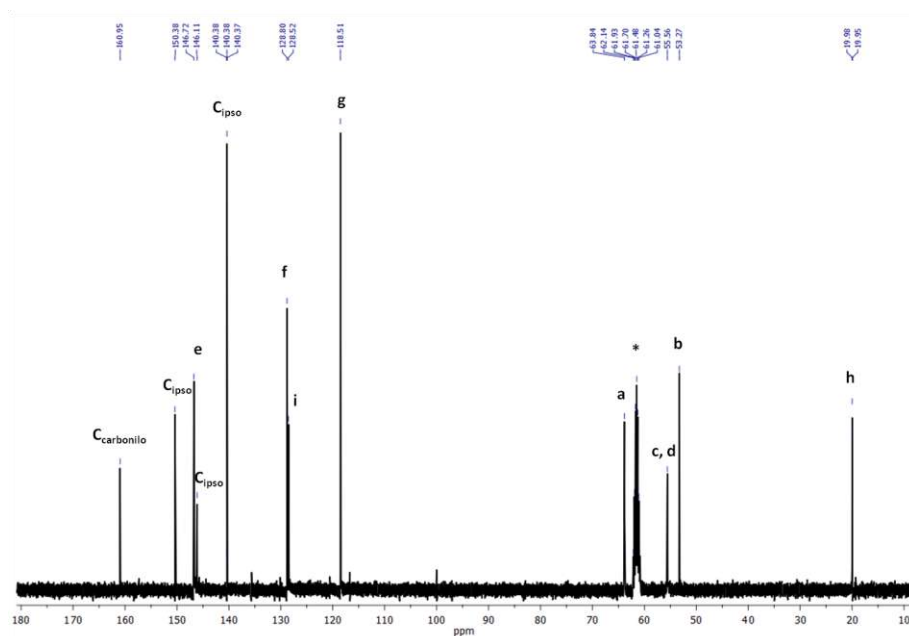


Figura 2.57 Espectro de RMN de ^{13}C de $[\text{DMPH-MP-Et-Mp-H}][\text{PF}_6]_2$ (100 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

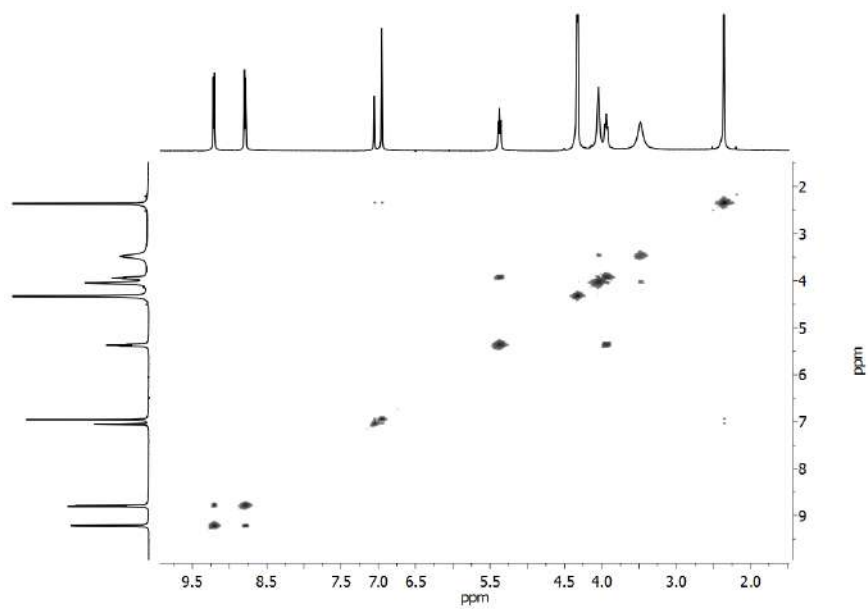


Figura 2.58 RMN de 2D COSY del eje [DMPH-MP-Et-Mp-H][PF₆]₂ (400 MHz, CD₃NO₂, 293 K).

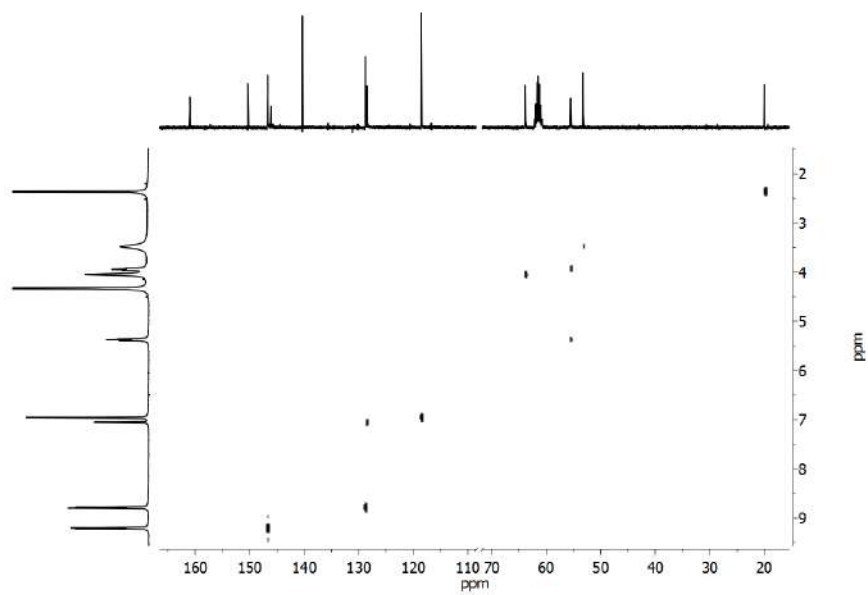


Figura 2.59 RMN de 2D HETCOR del eje [DMPH-MP-Et-Mp-H][PF₆]₂ (CD₃NO₂, 293 K).

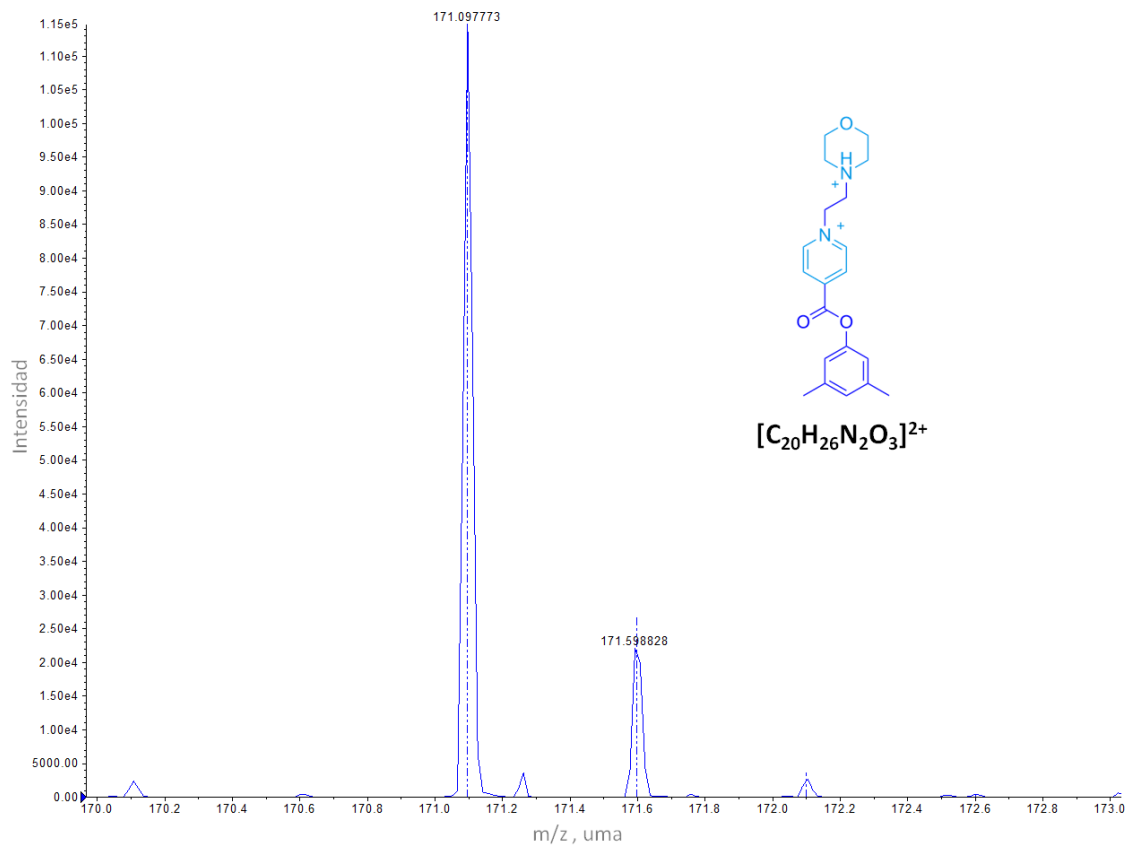


Figura 2.60 Espectro de masas de ionización por electro-espray del eje $[DMPH-MP-Et-Mp-H][PF_6]_2$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

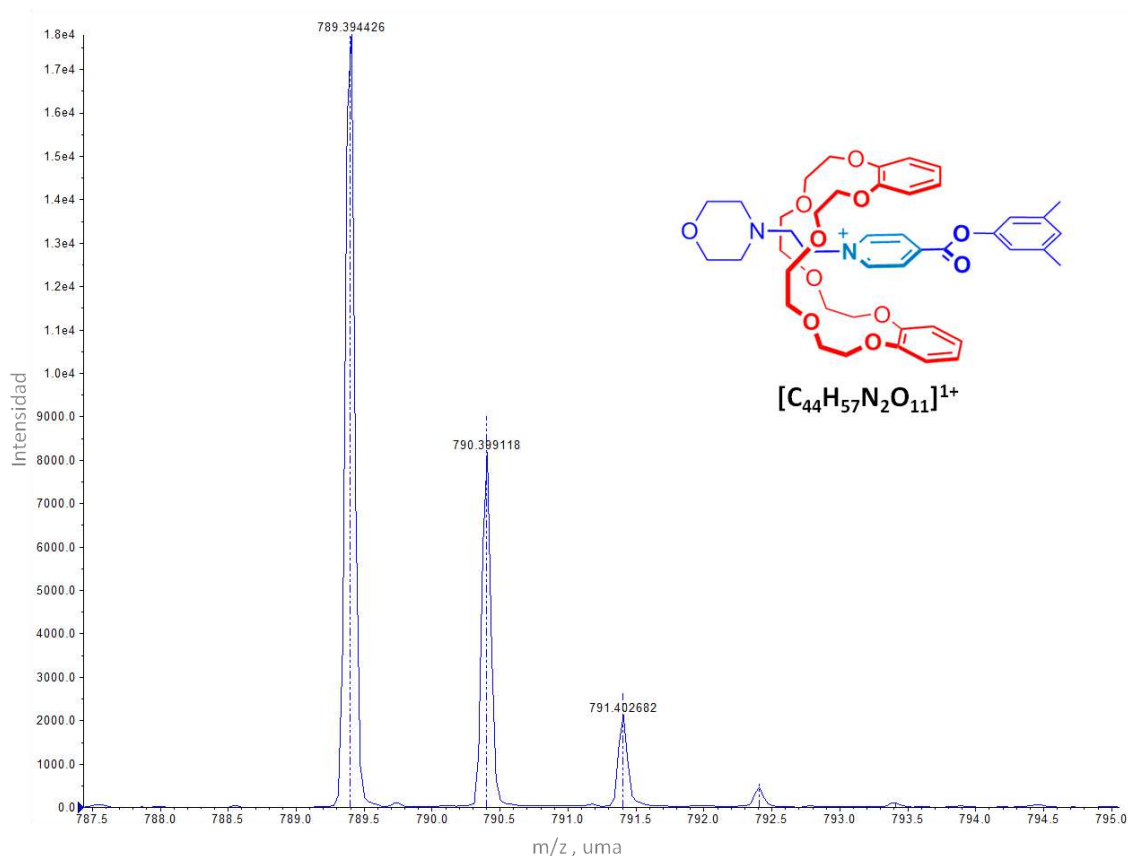
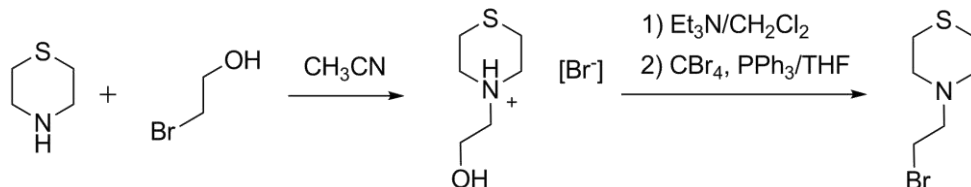


Figura 2.61 Espectro de masas de ionización por electro-espriay del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Mp-DB24C8}]^{1+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea discontinua).

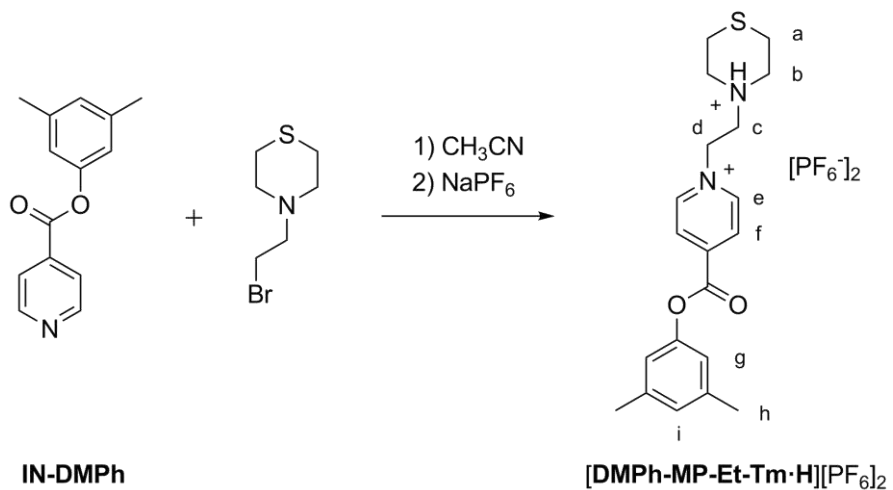
Síntesis del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Tm-H}][\text{PF}_6]_2$. El bromuro de 4-(2-hidroxiethyl)tiomorfolin-4-io se sintetizó modificando un reporte previo,⁶⁹ tal como se ilustra en el Esquema 2.11. Una mezcla de tiomorfolina (1.4 mL, 13.6 mmol), 2-bromoetanol (1.0 mL, 13.6 mmol) y acetonitrilo (6.0 mL) se mantuvo a reflujo por 1 día. El sólido blanco se separó por filtración y se lavó con acetona fría (1.8 g, 57 %). El 4-(2-hidroxiethyl)tiomorfolin-4-io se desprotonó en diclorometano agregando tres equivalentes de trietilamina. El exceso de base así como el bromuro de trietilamonio se removieron lavando la fase orgánica con suficiente agua; después de secar la fase orgánica (Na_2SO_4 anhidro), se evaporó el disolvente, obteniendo el 2-tiomorfolinioetanol como un aceite incoloro (0.5 g, 47 %). A una disolución de 2-tiomorfolinioetanol (0.3 g, 1.7 mmol) y tetrabromuro de carbono (1.1 g, 3.4 mmol) en tetrahidrofurano (10.0 mL) se le agregó, gota a gota a 0 °C, una disolución de trifenilfosfina (0.9 g, 3.4 mmol) en tetrahidrofurano (4.0 mL). Dejando que la mezcla de

reacción alcanzara la temperatura ambiente lentamente, agitando por 18 h adicionales. El sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con etanol frío, obteniéndose así la 4-(2-bromoetil)tiomorfolina como un sólido blanco (0.3 g, 68 %).



Esquema 2.11 Síntesis de la 4-(2-bromoetil)tiomorfolina.

Una mezcla de **IN-DMPH** (0.5 g, 2.2 mmol), 4-(2-bromoetil)tiomorfolina (0.2 g, 0.7 mmol) y acetonitrilo (5.0 mL) se mantuvo a reflujo por 5 días. El sólido amarillo pálido obtenido se filtró y lavó con diclorometano (0.2 g, 71 %). El eje como una sal de bromuros, se puede transformar en la correspondiente sal de hexafluorofosfato realizando un intercambio iónico en presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, asegurando la protonación de la amina (0.3 g, 87 %). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 9.13 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, H_e), 8.78 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, H_f), 7.04 (1H, s, H_i), 6.94 (2H, s, H_g), 5.32 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, H_d), 4.02 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H_c), 4.02-3.56 (4H, m_{ancho} , H_b), 3.18-3.03 (4H, m_{ancho} , H_a), 2.34 (6H, s, H_h). RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 160.78 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$); 150.25 (C_{ipso}); 146.64 (C_e); 146.19 (C_{ipso}); 140.28 (C_{ipso}); 128.84 (C_f); 128.43 (C_i); 118.39 (C_g); 55.93 (C_b); 55.71 (C_d); 55.36 (C_c); 24.68 (C_a); 19.86 (C_h). Punto de fusión: descompone a 206 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Tm}\cdot\text{H}]^{2+}$ 179.0863 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_1]^{2+}$ 179.0852 uma, error 6.3 ppm; m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Tm}\cdot\text{H}\cdot\text{DB24C8}]^{2+}$ 403.1909 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_1]^{2+}$ 403.1901 uma, error 2.0 ppm.



Esquema 2.12 Síntesis del eje [DMPH-MP-Et-Tm-H][PF₆]₂.

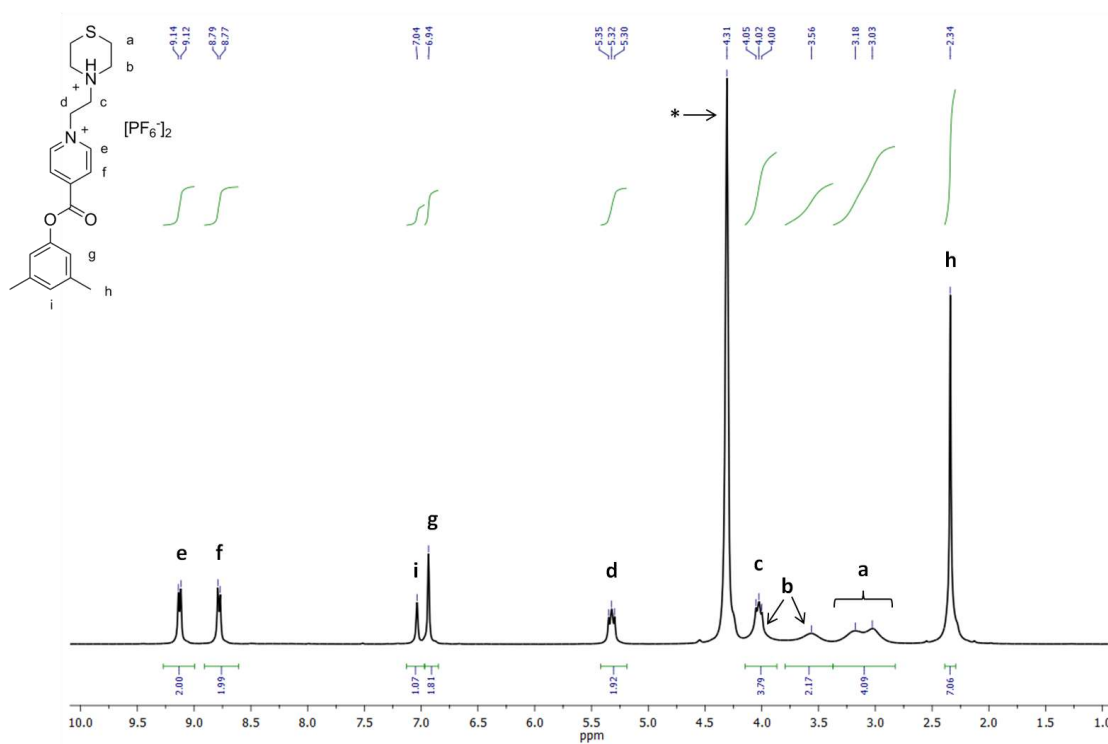


Figura 2.62 Espectro de RMN de ¹H del eje [DMPH-MP-Et-Tm-H][PF₆]₂ (300 MHz, CD₃NO₂, 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ¹H-¹H (COSY).

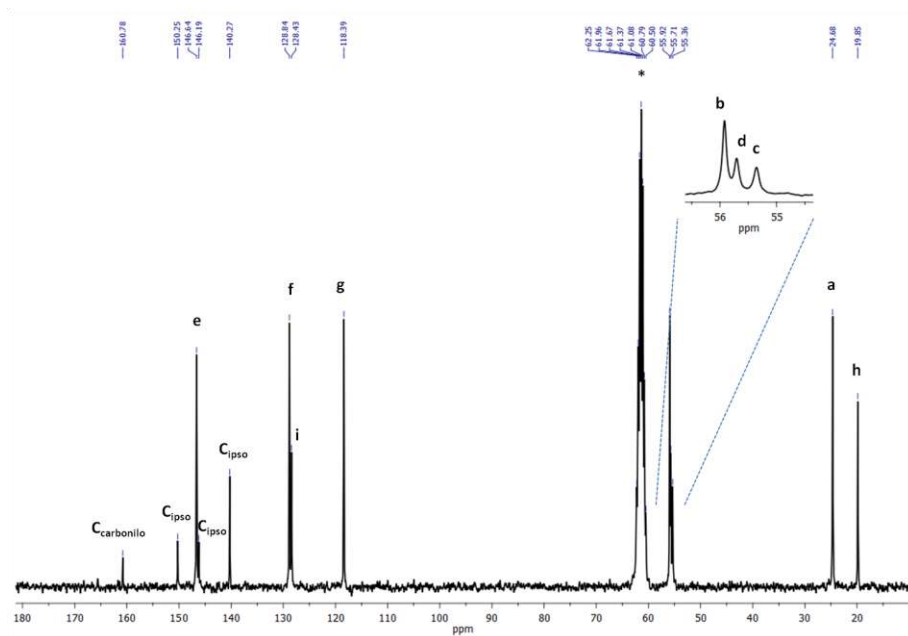


Figura 2.63 Espectro de RMN de ^{13}C de $[\text{DMPH-MP-Et-Tm}\cdot\text{H}][\text{PF}_6]_2$ (75 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

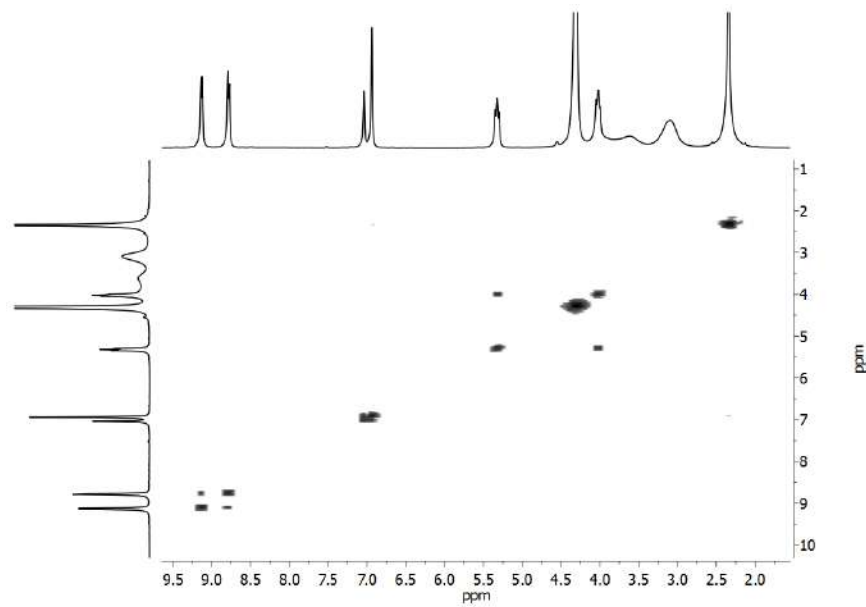


Figura 2.64 RMN de 2D COSY del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Tm}\cdot\text{H}][\text{PF}_6]_2$ (300 MHz, CD_3NO_2 , 293 K).

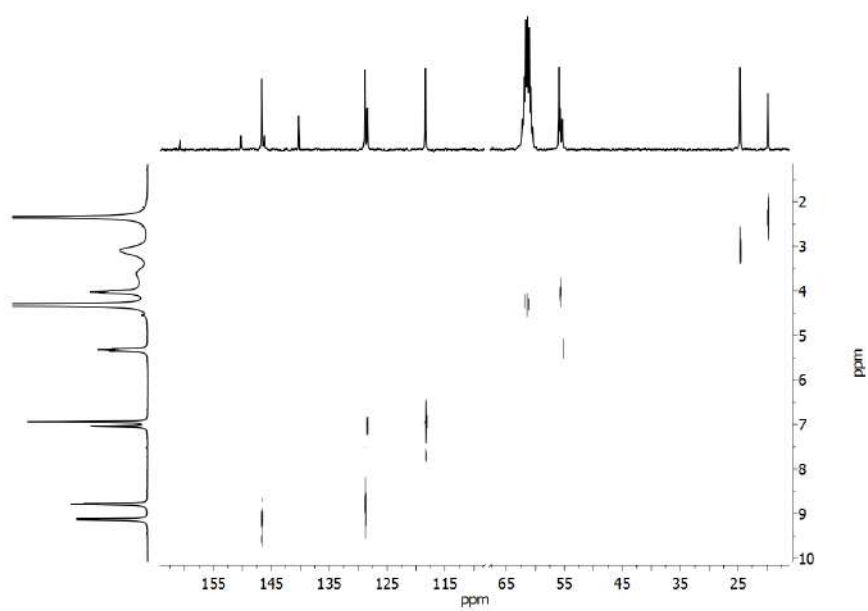


Figura 2.65 RMN de 2D HETCOR del eje [DMPH-MP-Et-Tm-H][PF₆]₂ (CD₃NO₂, 293 K).

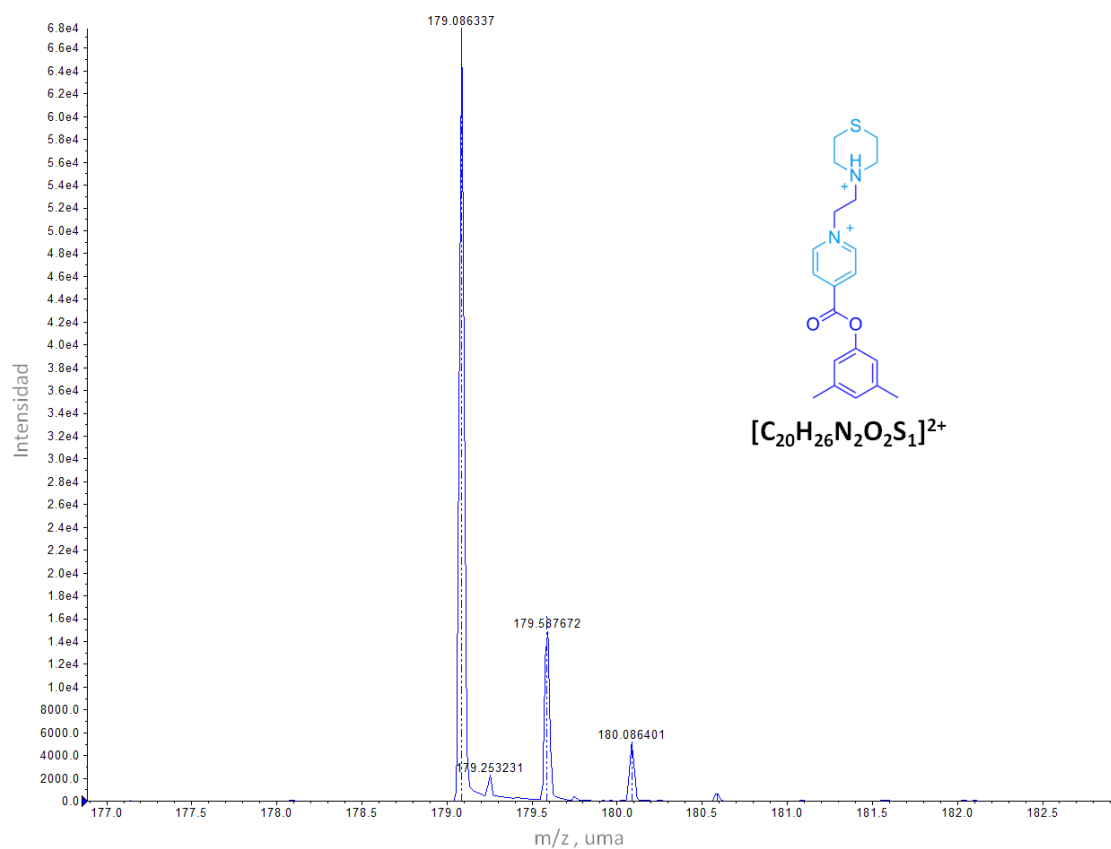


Figura 2.66 Espectro de masas de ionización por electro-espray del eje [DMPH-MP-Et-Tm-H][PF₆]₂. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

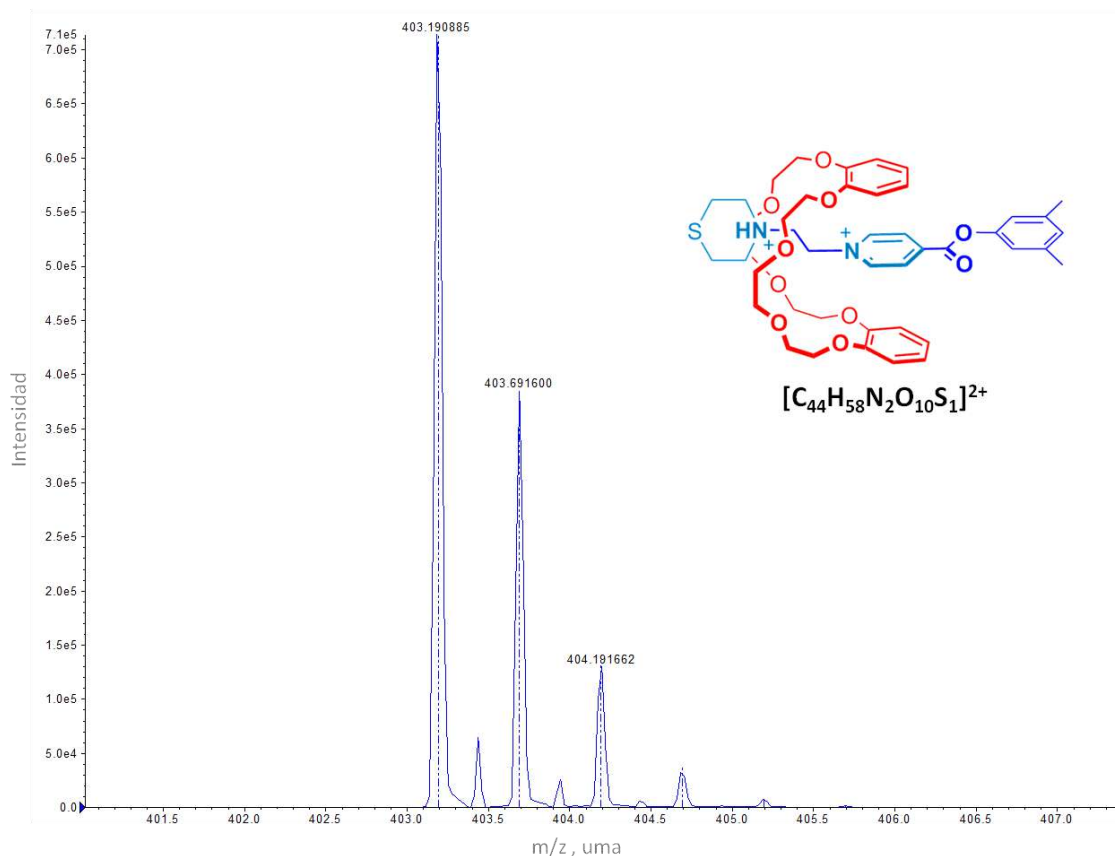
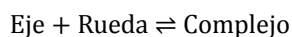


Figura 2.67 Espectro de masas de ionización por electro-espray del complejo $[DMPH-MP-Et-Tm \cdot H-DB24C8]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea discontinua).

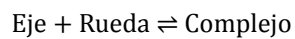
Determinación de las constantes de asociación. Si en el espectro de RMN de 1H de una mezcla equimolar (eje:rueda) se observan dos juegos de señales, uno para los componentes libres y otro para los componentes cuando están asociados, es posible determinar las fracciones molares de cada una de las especies al equilibrio a partir del valor de las integrales relativas (*i.e.*, \int_{libre} y $\int_{complejo}$). Considerando un sistema en donde la concentración del huésped es idéntica a la concentración del anfitrión y la estequiometría del complejo (1:1); partiendo de una concentración inicial ($[C]_0$) conocida se tiene:



$$[\text{Rueda}]_e = [\text{Eje}]_e = \left(\frac{\int_{eje}}{\int_{eje} + \int_{complejo}} \right) [C]_0 \quad (2.1)$$

$$[\text{Complejo}]_e = \left(\frac{\int_{complejo}}{\int_{eje} + \int_{complejo}} \right) [C]_0 \quad (2.2)$$

Una vez que se ha determinado la concentración de cada una de las especies al equilibrio ($[Eje]_e$, $[Rueda]_e$ y $[Complejo]_e$), es posible calcular el valor de las constante de equilibrio para la asociación a partir de la expresión 2.3.



$$K_a = \frac{[Complejo]_e}{([Eje]_e)([Rueda]_e)} \quad (2.3)$$

Capítulo 3. Efectos electrostáticos y estéricos en la cinética de formación de complejos tipo [2]rotaxano por deslizamiento

3.1 Introducción

En el capítulo anterior se describió el diseño de un sitio de reconocimiento con el que se sintetizaron una serie de moléculas lineales capaces de generar en disolución complejos tipo rotaxano empleando el éter dibencen-24-corona-8 (**DB24C8**).

El sitio de reconocimiento incluido en los ejes se compone de un fragmento piridinio unido a un sustituyente amonio cíclico terciario mediante un espaciador etileno. El grupo amonio, situado en uno de los extremos del huésped, además de ser parte del sitio de reconocimiento, permite el deslizamiento del macrociclo para formar la estructura entrecruzada.

La presencia de un fragmento catiónico adicional en los sistemas propuestos, en comparación con los que contienen sólo piridinio, tiene como resultado el incremento en la estabilidad de los aductos obtenidos. Adicionalmente, se observó que en la reacción de formación del complejo, con las moléculas lineales que contienen grupos amonio terminales de seis miembros, el equilibrio se alcanza en una escala de minutos. Estos resultados contrastan con los obtenidos por otros grupos de investigación al emplear un grupo de deslizamiento neutro, similar en estructura y volumen (*i.e.*, ciclohexilo), en donde la reacción tarda días en alcanzar el equilibrio.⁷⁰⁻⁷¹

Para entender este fenómeno, en el presente capítulo se analiza el efecto electrostático que genera la presencia de una carga positiva en el grupo terminal amonio en la cinética de formación de los complejos. Además, se presenta un estudio sistemático sobre la combinación de este efecto electrostático con el incremento en el volumen molecular del grupo amonio. El comportamiento en disolución cuando se retira el efecto electrostático y se conserva la contribución estérica también será discutido.

3.2 Antecedentes

Hace un par de décadas,⁷ Stoddart y colaboradores reportaron los primeros dos ejemplos de complejos tipo [2]rotaxano formados a partir de los cationes *N,N*-dibencilamonio y di-*n*-butilamonio empleando como anfitrión al éter **DB24C8**. Dichos complejos, en los cuales los componentes lineales presentan grupos terminales cuyo volumen molecular es menor que la cavidad del **DB24C8**, fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas, computacionales y cristalográficas, encontrando que los componentes interactúan principalmente mediante enlaces de hidrógeno tipo $N^+ \cdots H \cdots O$ y $C-H \cdots O$. Poco tiempo después,⁷⁰ decidieron incursionar en el empleo de diferentes sustituyentes cicloalquilo en los extremos de los huéspedes catiónicos con la finalidad de modificar la cinética de asociación/disociación de los sistemas supramoleculares (ver Figura 3.1).

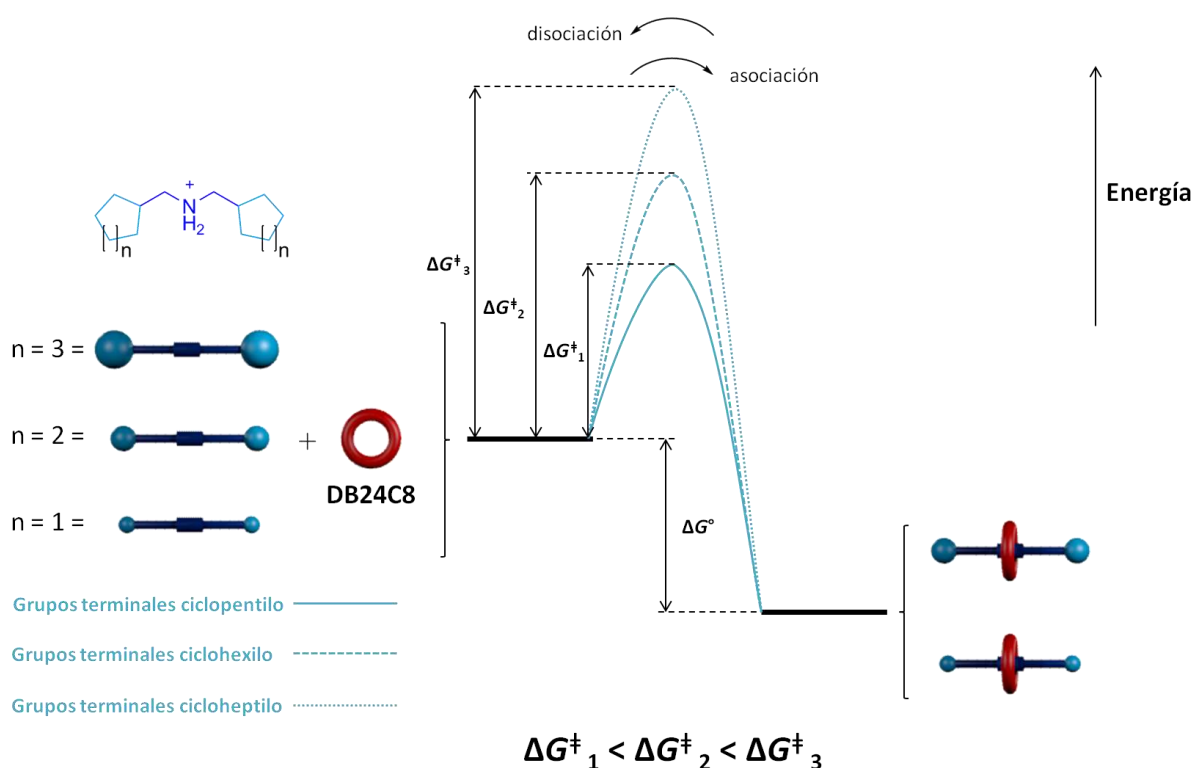


Fig. 3.1 Perfiles energéticos para la formación de complejos tipo [2]rotaxano mediante el deslizamiento del éter corona a través de los grupos terminales cicloalquilo de los huéspedes lineales. La cantidad de energía necesaria para alcanzar el estado de transición incrementa con el volumen de los grupos terminales. Cuando se emplea el grupo terminal cicloheptilo es imposible vencer la barrera cinética para obtener el complejo.

El estudio en disolución de $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$ (3:1) de los ejes con grupos terminales ciclohexilo y ciclohexilo reveló que, al combinarlos con el anfitrión **DB24C8**, es posible formar complejos tipo rotaxano mediante el deslizamiento del receptor a través de los grupos terminales. Debido a que los grupos terminales no afectan al sitio de reconocimiento, los valores de las constantes de equilibrio para la asociación calculados para ambos sistemas son idénticos ($K_a = 110 \text{ M}^{-1}$ a $40 \text{ }^\circ\text{C}$), situando al pozo de energía en la misma posición ($\Delta G^\circ = -12.1 \text{ kJ mol}^{-1}$), tal como se observa en la Figura 3.1. Sin embargo, al adicionar una unidad de metileno al grupo terminal cicloalquilo se tiene como consecuencia el incremento en la energía de activación para la asociación, pasando de un $\Delta G^\ddagger_{\text{aso (ciclopentilo)}}$ de 82.0 kJ mol^{-1} a un $\Delta G^\ddagger_{\text{aso (ciclohexilo)}}$ de $104.2 \text{ kJ mol}^{-1}$, teniendo que esperar alrededor de 16 semanas para que la reacción de formación del complejo con los grupos terminales ciclohexilo alcanzara el equilibrio. Cuando utilizaron el sustituyente más voluminoso (*i.e.*, cicloheptilo), no pudieron vencer la barrera cinética para la formación del complejo, incluso cuando el sistema se calentó a $50 \text{ }^\circ\text{C}$, argumentando que el grupo terminal cicloalquilo de siete miembros es lo suficientemente voluminoso como para evitar el paso del **DB24C8** a través de él.

Utilizando el sitio de reconocimiento 1,2-bis(piridinio)etano en combinación con el anfitrión **DB24C8** en CD_3CN ,⁷¹ el grupo de investigación de Loeb demostró que, independientemente del sitio de reconocimiento empleado, un grupo terminal ciclohexilo permite el paso gradual del macrociclo a través de él incluso a temperatura ambiente ($t_{\text{eq}} \sim 50$ días a $25 \text{ }^\circ\text{C}$). Como era de esperarse, si se incrementa el tamaño del grupo terminal adicionando una unidad $-\text{CH}_2-$, pasando de un grupo ciclohexilo a un sustituyente cicloheptilo, se imposibilita la asociación entre componentes, dejando claro que el proceso de asociación/disociación en los sistemas descritos es altamente susceptible a efectos estéricos.

Otra aproximación para ralentizar o acelerar el proceso de deslizamiento del anfitrión a través de los extremos de un componente lineal es la intervención electrostática.⁷²⁻⁷⁶ Un efecto electrostático atractivo entre los grupos terminales del eje y la cavidad del macrociclo estabiliza el estado de transición. En el caso de una intervención electrostática repulsiva, la

cantidad de energía necesaria para que se lleve a cabo el deslizamiento es mayor, incrementando el tamaño de la barrera para alcanzar el complejo activado.

En este sentido, en nuestro grupo de investigación se ha trabajado en la generación de “compuertas” electrostáticas para controlar la rapidez del ensamble de los componentes en complejos tipo rotaxano⁷⁶ (ver Figura 3.2). La presencia de grupos terminales sensibles al pH en los extremos de un eje basado en el fragmento 1,2-bis(4,4'-dipiridinio)etano (insensible al cambio de pH), permite controlar la cinética de asociación/disociación cuando se emplea la versión dianiónica del **DB24C8** (*anti*-di(sulfobencen)-24-corona-8, **DSDB24C8²⁻**), sin perturbar la estructura del complejo y, por tanto, la estabilidad del mismo. Cuando los grupos terminales en el componente lineal se encuentran desprotonados (a pH = 7.0), las cargas aniónicas presentes en los extremos del eje generan una repulsión electrostática durante el proceso de asociación dificultando el paso del anfitrión aniónico, lo que conlleva a tener una energía de activación mayor que cuando el eje se encuentra en una disolución a pH = 1.0, con los grupos terminales protonados ($\Delta\Delta G_{\text{aso}}^{\ddagger} = 11.8 \text{ kJ mol}^{-1}$). La presencia de estos grupos aniónicos no modifica la estabilidad del complejo formado, debido a su lejanía y a la nula comunicación electrónica con el sitio de reconocimiento.

Hasta el momento, en sólo tres trabajos se ha utilizado la combinación de ambos efectos, electrostáticos y estéricos, para asistir la formación de complejos tipo rotaxano.^{46,47,77} En nuestro grupo de investigación se ha mantenido el interés de emplear ambas aproximaciones para modificar la cinética de asociación/disociación de sistemas supramoleculares que involucren huéspedes catiónicos con éteres corona de 24 miembros.⁷⁸

De este modo, pareció interesante confirmar la existencia de un efecto electrostático atractivo entre el grupo terminal piperidinio, presente en el eje propuesto en el capítulo anterior, y la cavidad del macrociclo **DB24C8**. De ser así, esta aproximación electrostática podría ser utilizada para favorecer el deslizamiento del macrociclo incluso cuando se incremente el tamaño en el sustituyente amonio cíclico.

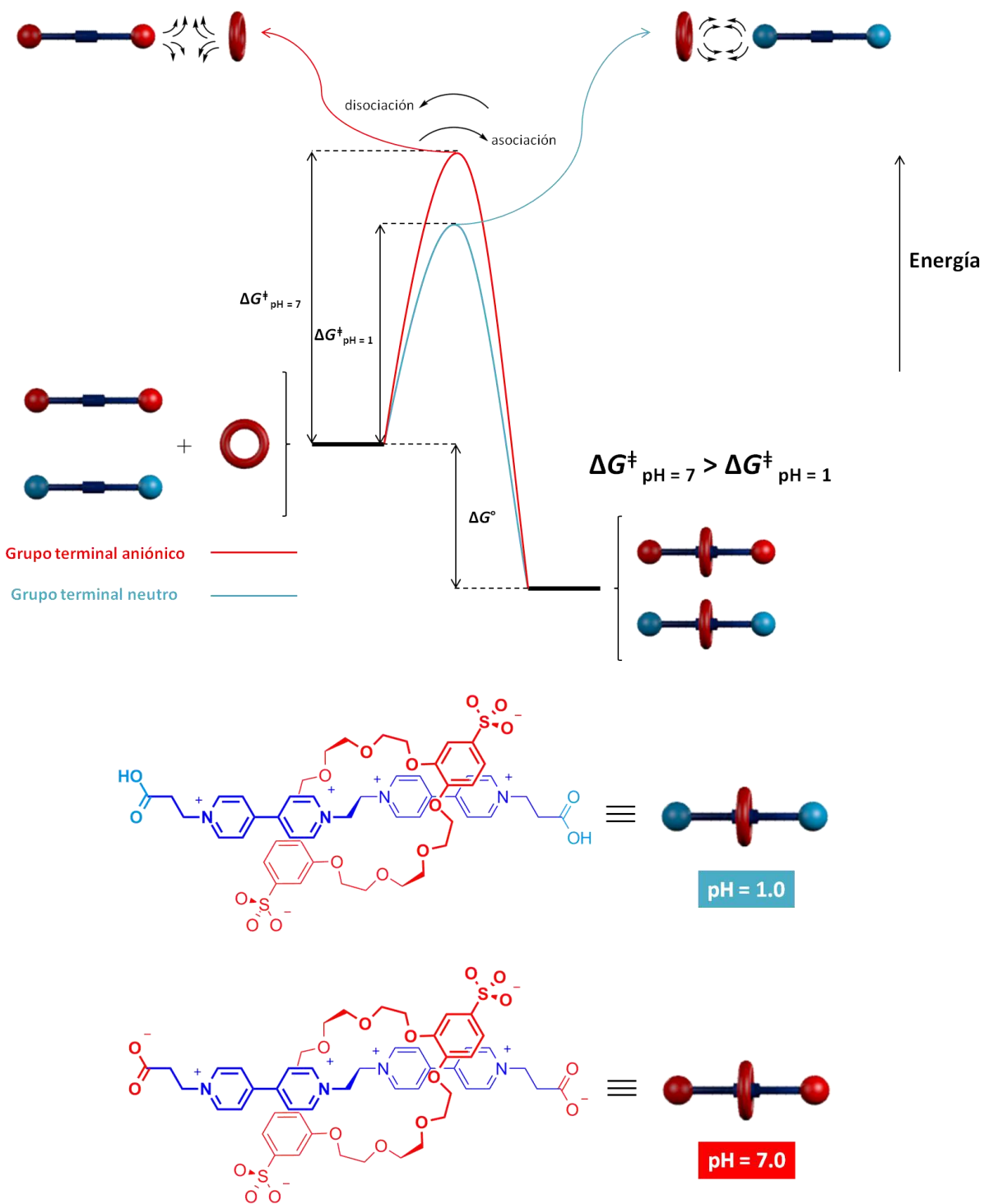


Fig. 3.2 Barreras electrostáticas en la formación de [2]pseudorrotaxanos partiendo del anfitrión **DSDB24C8²⁻** y un huésped rígido basado en 1,2-bis(4,4'-dipiridinio)etano con grupos terminales sensibles al cambio de pH.⁷⁶ Las flechas curvadas indican la afinidad o repulsión entre los componentes. Los aniones se omitieron.

3.3 Propuesta de investigación

La cinética de formación de un complejo tipo [2]rotaxano obtenido por deslizamiento del anfitrión **DB24C8** a través de uno de los extremos del componente lineal puede ser controlada o modulada mediante un efecto electrostático (ver Figura 3.3).

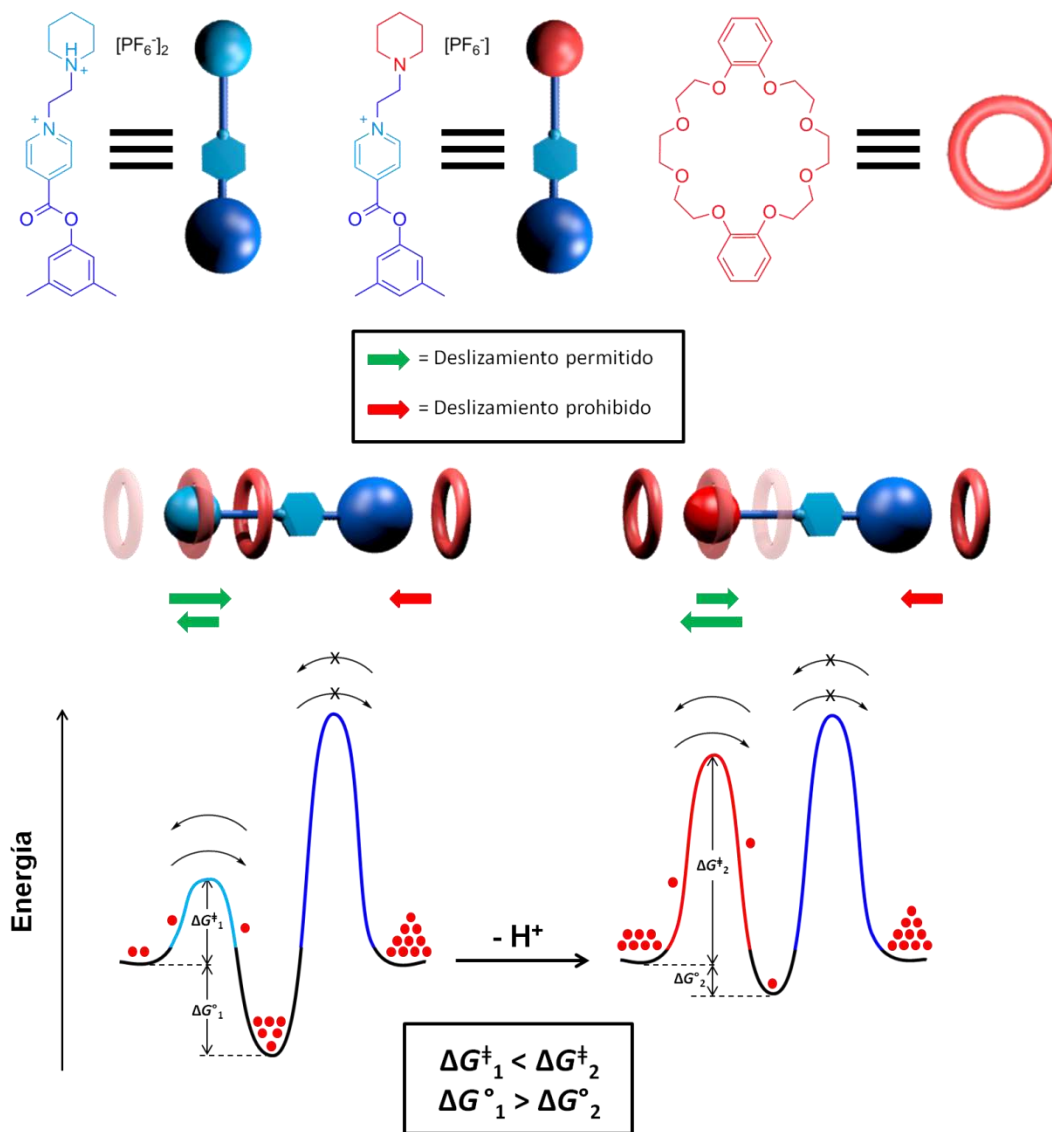


Fig. 3.3 Enfoque de deslizamiento asistido electrostáticamente. Mediante la intervención de un grupo terminal sensible al cambio de pH, se puede controlar tanto la cinética de asociación/disociación del sistema, como la estabilidad del mismo. El deslizamiento ocurre a través del grupo terminal sensible al pH.

La presencia de la carga positiva provista por el grupo terminal a través del cual se deslizará el macrociclo (*i.e.*, piperidinio) estabilizará al complejo activado reduciendo la

barrera cinética para la asociación/disociación de los componentes. Una vez que se retire la contribución electrostática, desprotonando el complejo, se modificará la cinética del sistema incrementando la cantidad de energía necesaria para alcanzar el complejo activado, afectando simultáneamente la estabilidad del complejo al ser un sistema monocatiónico.

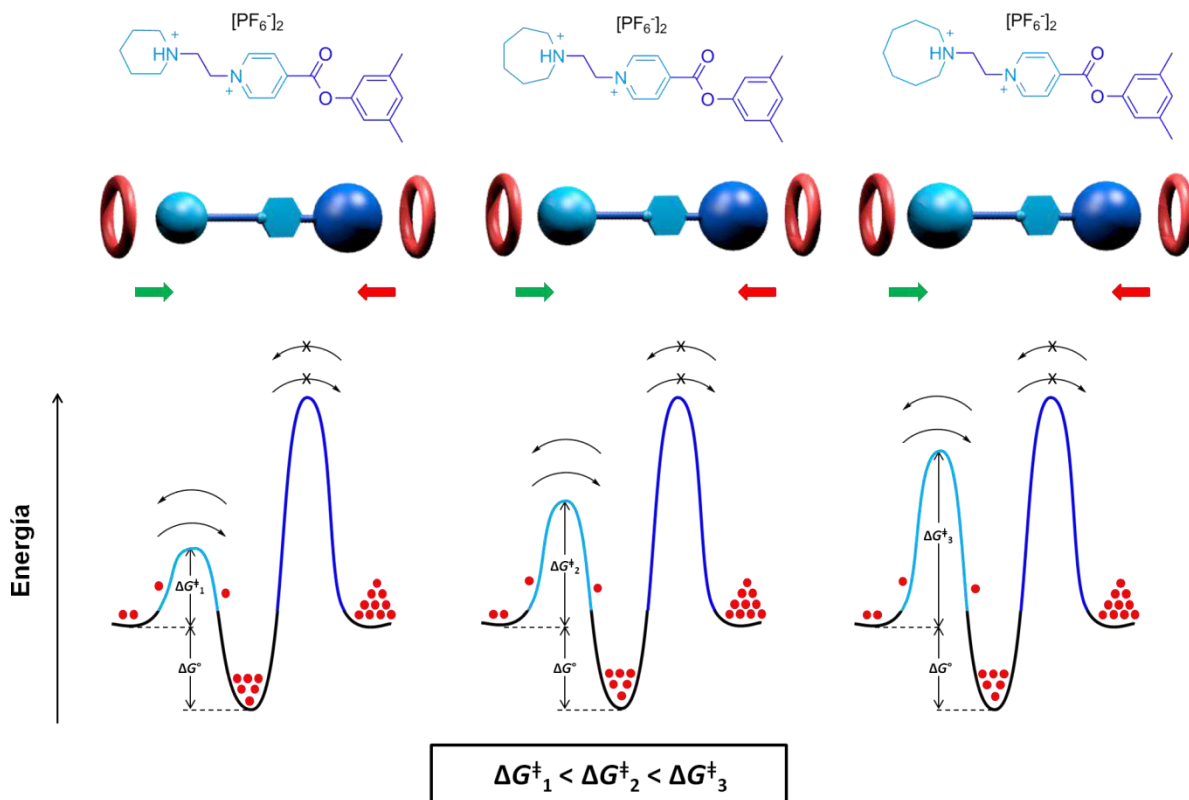


Fig. 3.4 Perfiles energéticos para la formación de complejos tipo [2]rotaxano mediante el deslizamiento del **DB24C8** a través de los grupos terminales amonio de los huéspedes lineales dicatiónicos. La cantidad de energía necesaria para alcanzar el estado de transición incrementa con el volumen molecular del sustituyente amonio.

Por otra parte, incrementando el número de unidades $-\text{CH}_2-$ en el grupo terminal de deslizamiento se evaluará el efecto de conservar la asistencia electrostática provista por la presencia de una carga positiva en el amonio cíclico terciario mientras se modifica el efecto estérico debido al incremento en su volumen molecular (ver Figura 3.4). Se espera que, conforme aumente el volumen en el grupo terminal amonio se incremente la barrera cinética, sin afectar la estabilidad del sistema. Una vez obtenidos los complejos con los grupos azepanio y azocanio, se evaluará la cinética de los sistemas al desprotonarlos, de manera análoga a lo presentado para el grupo terminal piperidinio en la Figura 3.3.

3.4 Resultados y discusión

Este apartado se centrará en el cálculo de los parámetros cinéticos de sistemas con huéspedes lineales catiónicos que contengan en uno de sus extremos aminas cíclicas de seis, siete u ocho miembros, de los cuales se espera que permitan el paso gradual del macrociclo **DB24C8**. Puesto que se combinan ambos efectos, electrostáticos y estéricos, para asistir la formación de los complejos, se puede romper el paradigma de que sólo es necesario considerar el tamaño del grupo terminal en el proceso de deslizamiento y que no es posible hacer pasar al éter corona **DB24C8** a través de un anillo terminal de siete miembros.^{70,71}

3.4.1 Huéspedes catiónicos con tapones de deslizamiento de seis miembros

En el capítulo anterior se discutió el desarrollo de un sitio de reconocimiento dicatiónico y se analizó la estabilidad de los aductos que genera con el éter **DB24C8** en diferentes disolventes, comparando tales resultados con sus análogos monocatiónicos (ver apartado 2.4). Cabe mencionar que para un sitio de reconocimiento piridinioetano (**MP-Et**), se obtienen constantes de asociación del orden de 10^1 M^{-1} en disolventes con un número donador de Gutmann pequeño, como el caso del nitrometano; para el complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$, se demostró que el valor de la constante de asociación en el mismo disolvente incrementa dos órdenes de magnitud ($K_a \sim 2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$).

El comportamiento en disolución al mezclar el eje $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}]^{2+}$, ilustrado en la Figura 3.5, con un equivalente de **DB24C8** en nitrometano- d_3 indica que es necesario esperar aproximadamente 20 minutos para que la reacción de formación del complejo alcance el equilibrio (ver Figura 3.6).

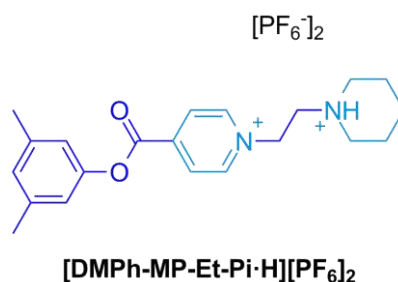


Fig. 3.5 Huésped catiónico con un grupo terminal piperidinio.

A partir de los espectros de RMN de ^1H es posible estimar la concentración de complejo formado en un determinado tiempo ($[\text{C}]_t$). La constante de rapidez para el proceso de asociación (k_{aso}) fue calculada a partir del ajuste no-lineal de la curva obtenida en el gráfico de $[\text{C}]_t$ versus tiempo (ver Figura 3.7). A partir del valor de k_{aso} , se puede estimar, con ayuda del valor de la constante de equilibrio, K_a , la constante de rapidez para el proceso de disociación, k_{dis} (ver apartado 3.6).

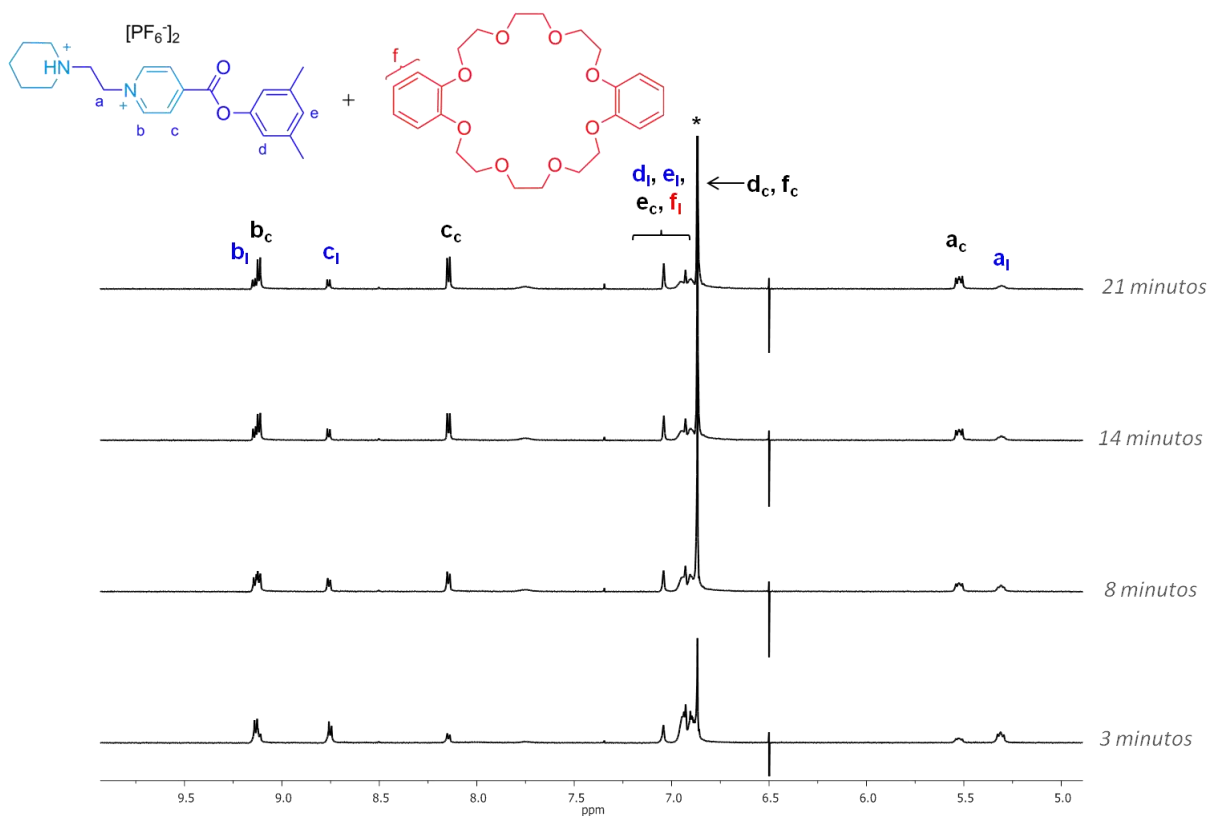


Fig. 3.6 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, 10 mM) en donde se muestra la formación del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$ a partir del deslizamiento del **DB24C8** a través del grupo terminal piperidinio en el eje $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H}]^{2+}$. * Señal cortada. Etiquetas: l = libre, c = complejo.

Una vez que se alcanzó el equilibrio en la mezcla de reacción para la obtención del complejo dicatiónico, es posible agregar un equivalente de base para desprotonar tanto al complejo formado como al eje libre. Es preferible agregar una base fuerte pobremente nucleofílica, tal como el *tert*-butóxido de potasio, para mantener la integridad de las especies en disolución y evitar su hidrólisis. Del mismo modo en el que se siguió la reacción de asociación de los componentes mediante la técnica de RMN de ^1H , es posible monitorear la

disociación del complejo desprotonado a través del seguimiento en la concentración del eje liberado a través del tiempo ($[E]_t$). La constante de rapidez para el proceso de disociación (k_{dis}) fue calculada a partir del ajuste no-lineal de la curva obtenida en el gráfico de $[E]_t$ versus tiempo (ver Figura 3.8). A partir del valor de k_{dis} , se puede estimar, con ayuda del valor de la constante de equilibrio, K_a , la constante de rapidez para el proceso de asociación, k_{aso} (ver apartado 3.6).

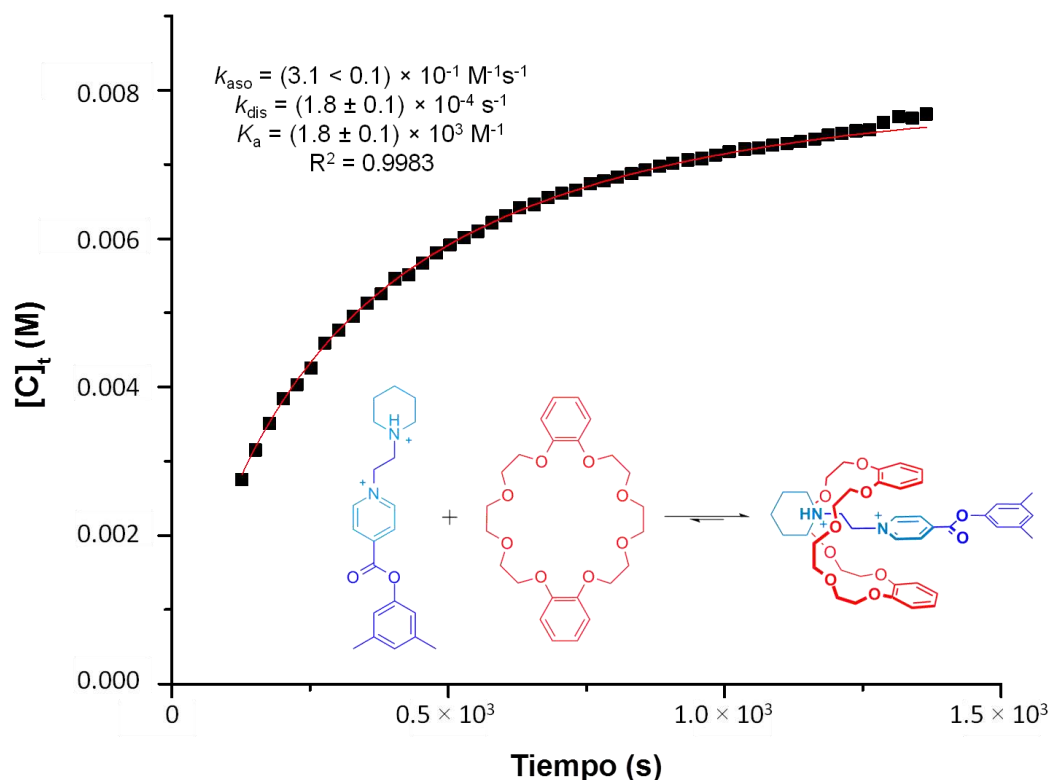


Fig. 3.7 Gráfico que muestra la formación gradual del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-HCDB24C8}]^{2+}$. Los datos de concentración de complejo en un determinado valor de tiempo ($[C]_t$) se obtuvieron a partir de los espectros de RMN de ^1H . Se muestra el ajuste para la curva, así como las constantes calculadas. Se omitieron los aniones.

Como era de esperarse, el valor de la constante de equilibrio para la asociación K_a , decrece dos órdenes de magnitud al desprotonar al grupo terminal piperidinio en el complejo dicatiónico. Del mismo modo, el valor de la constante de rapidez para el proceso de asociación disminuye considerablemente al retirar la contribución electrostática proporcionada por la carga positiva en el grupo de deslizamiento, ralentizando el proceso de ensamble/desensamble.

A partir de los valores obtenidos de k_{aso} y k_{dis} , para cada uno de los sistemas, es posible calcular el tamaño de las barreras cinéticas para la asociación/disociación de los componentes ($\Delta G_{\text{aso}}^{\ddagger}$ y $\Delta G_{\text{dis}}^{\ddagger}$). Con el valor de la K_a , es posible estimar la estabilidad de los sistemas (ΔG°). En la Tabla 3.1 se encuentra la recopilación de los parámetros calculados para los sistemas supramoleculares estudiados.

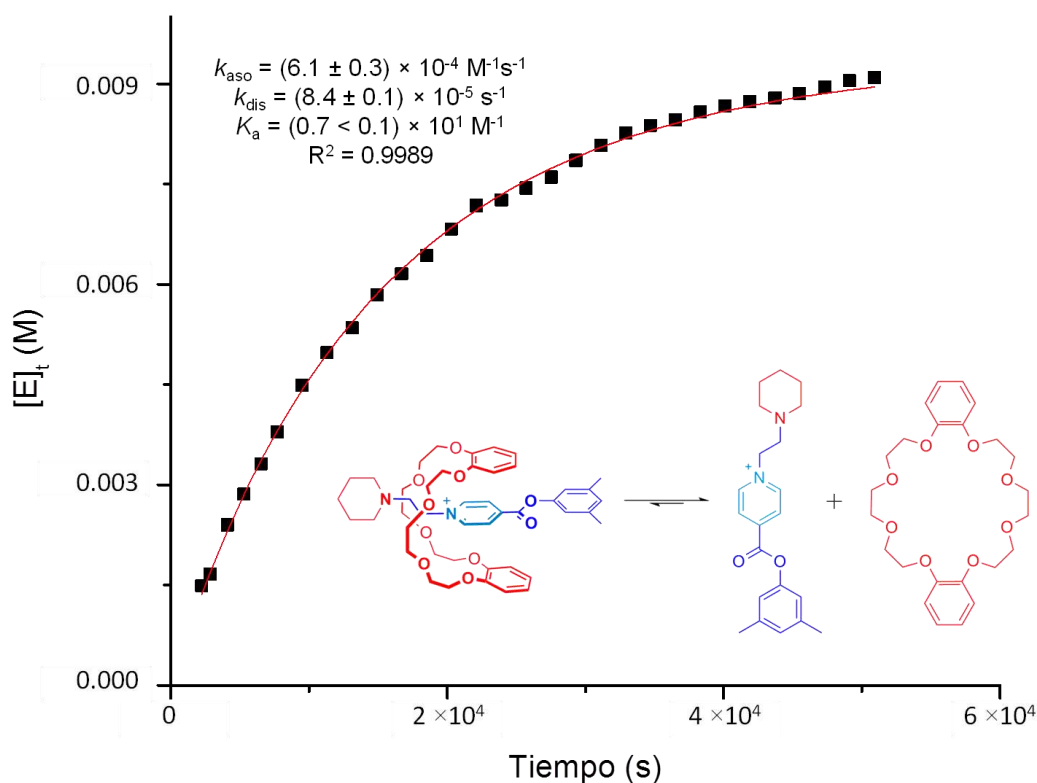


Fig. 3.8 Gráfico que muestra la disociación gradual del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Pi} \subset \text{DB24C8}]^{1+}$. Los datos de concentración de eje libre desprotonado en un valor de tiempo ($[E]_t$) se obtuvieron a partir de los espectros de RMN de ^1H . Se muestra el ajuste para la curva, así como las constantes calculadas. Se omitieron los aniones.

Tabla 3.1. Parámetros cinéticos y termodinámicos para los sistemas tipo [2]rotaxano en CD_3NO_2 a 293 K.

| Complejo | ΔG° (kJ mol $^{-1}$) ^a | $\Delta G_{\text{aso}}^{\ddagger}$ (kJ mol $^{-1}$) ^b | $\Delta G_{\text{dis}}^{\ddagger}$ (kJ mol $^{-1}$) ^b |
|--|---|---|---|
| $[\text{DMPH-MP-Et-Pi} \cdot \text{H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$ | -18.3 ± 0.3 | 74.6 ± 0.3 | 92.8 ± 0.5 |
| $[\text{DMPH-MP-Et-Pi} \subset \text{DB24C8}]^{1+}$ | -4.8 ± 0.2 | 89.8 ± 0.4 | 94.6 ± 0.3 |

Las reacciones de asociación/disociación se siguieron espectroscópicamente (RMN de ^1H) monitoreando los cambios en las intensidades relativas de las señales asociadas con los protones “sonda” en el eje cuando se encuentra libre y asociado. ^a La estabilidad de los sistemas (ΔG°) se calculó empleando la relación $\Delta G^{\circ} = -RT \ln K_a$. ^b Las energías libres de activación para los procesos de asociación ($\Delta G_{\text{aso}}^{\ddagger}$) y disociación ($\Delta G_{\text{dis}}^{\ddagger}$) fueron calculadas utilizando las relaciones $\Delta G_{\text{aso}}^{\ddagger} = -RT \ln(k_{\text{aso}}h/kT)$ y $\Delta G_{\text{dis}}^{\ddagger} = -RT \ln(k_{\text{dis}}h/kT)$, respectivamente; donde R , h y k corresponden por separado a las constantes del gas ideal, de Planck y de Boltzmann. Protones “sonda”: *meta*-N $^+$ (piridinio) para el monocatión $[\text{DMPH-MP-Et-Pi} \cdot \text{H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$; protones en el metileno adyacente al piridinio para el dicatión $[\text{DMPH-MP-Et-Pi} \cdot \text{H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$.

La ausencia de la contribución electrostática provista por la carga presente en el grupo terminal piperidinio desestabiliza al sistema en disolución, pasando de un complejo dicatiónico con una estabilidad alta a un complejo monocatiónico con una estabilidad baja ($\Delta\Delta G^\circ = 13.5 \text{ kJ mol}^{-1}$). Tal como se ilustra en la Figura 3.3, al sustraer un protón del grupo terminal piperidinio no sólo se modifica la estabilidad del sistema, situando el pozo de energía en un nivel más alto, sino que también se incrementa el tamaño de la barrera cinética a vencer para lograr que el macrociclo se deslice a través del tapón de deslizamiento, modificando la cinética de formación del complejo ($\Delta\Delta G_{\text{aso}}^\ddagger = 15.2 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Debido a que el volumen molecular del grupo terminal, cuando está presente o ausente la carga positiva, debería ser prácticamente idéntico (ver Figura 3.9), es posible afirmar que no sólo es importante considerar el efecto estérico cuando se pretende deslizar al anfitrión a través de uno de los extremos del huésped. Haciendo una analogía, se puede decir que en nuestro caso el protón funciona como un lubricante para facilitar el deslizamiento del macrociclo en el componente lineal.

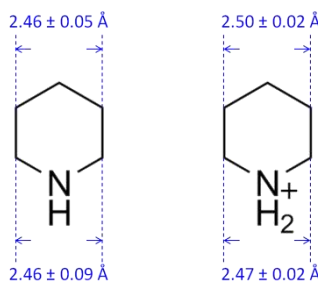


Fig. 3.9 Piperidina (izquierda) y piperidinio (derecha). Las distancias carbono-carbono mostradas son un promedio de las distancias encontradas para los fragmentos en la base de datos cristalográfica de Cambridge. No se observan diferencias significativas en las distancias de los esquemas. Los contraiones fueron omitidos.

Para mostrar la importancia del efecto electrostático descubierto en este trabajo de investigación se analizará una molécula diferente, la cual conserva el volumen del grupo terminal de deslizamiento y es insensible a un cambio de pH (ver Figura 3.10). De modificarse la cinética de asociación/disociación en el sistema con el grupo terminal ciclohexilo, incapaz de generar contribución electrostática alguna (ni atractiva ni repulsiva), dicha discrepancia se deberá a la ausencia de una carga positiva en el extremo del componente lineal.

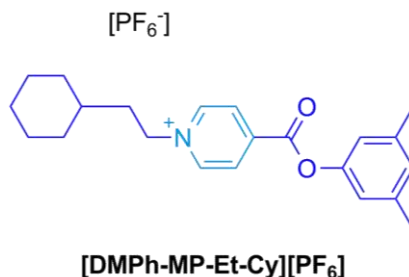


Fig. 3.10 Huésped catiónico con un tapón de deslizamiento ciclohexilo.

El eje [DMPH-MP-Et-Cy]¹⁺ se obtiene haciendo reaccionar el isonicotinato de 3,5-dimetilfenilo en presencia de un exceso de moléculas de (2-bromoetil)ciclohexano; realizando el intercambio iónico correspondiente se aísla el huésped como una sal de hexafluorofosfato en un rendimiento superior al 80 % (ver detalles en el apartado 3.6). El compuesto se caracterizó empleando técnicas espectroscópicas de RMN en una y dos dimensiones, así como la espectrometría de masas de alta resolución.

El comportamiento en disolución al mezclar el huésped [DMPH-MP-Et-Cy]¹⁺ con un equivalente del anfitrión **DB24C8** en nitrometano-d₃ demuestra que es necesario esperar aproximadamente 20 días para que la reacción de formación del complejo alcance el equilibrio.

La presencia de sólo un fragmento catiónico en el complejo [DMPH-MP-Et-Cy⊂DB24C8]¹⁺ desestabiliza el sistema ($K_a = 5.5 \pm 0.3 \text{ M}^{-1}$). Del mismo modo, se ralentiza el proceso de asociación/disociación debido a que no se cuenta con un efecto electrostático. Como se mencionó anteriormente, en el sistema con el grupo terminal piperidinio, el tiempo para alcanzar el equilibrio se reduce considerablemente ($t_{eq} \sim 20$ minutos).

Con estos resultados se reafirma el argumento de que no sólo el tamaño importa cuando se trata de deslizar a un anfitrión a través de los grupos terminales en un componente lineal, también es necesario considerar si el grupo terminal pudiera estabilizar o desestabilizar electrostáticamente al complejo activado en el sistema, modificando favorable o desfavorablemente la cinética de formación del complejo.

3.4.2 Huésped catiónico con un anillo de siete miembros

A partir del análisis de los parámetros cinéticos obtenidos para el complejo dicatiónico analizado en el apartado anterior (*i.e.*, $[\text{DMPH-MP-Et-Pi}\cdot\text{H}\cdot\text{DB24C8}]^{2+}$), se decidió comprobar si era posible romper el paradigma de que un anillo de seis miembros como el ciclohexilo, de tamaño similar al piperidinio, marca el límite en cuanto al volumen molecular que permite el deslizamiento del receptor **DB24C8** en un proceso de formación de una estructura supramolecular del tipo [2]rotaxano.^{54b,70,71} Para ello, es necesario estudiar un componente lineal con un grupo terminal azepanio, cuyo volumen molecular es mayor que el de cualquier grupo de seis miembros (ver Figura 3.11); sea un sustituyente neutro (ciclohexilo) o catiónico (piperidinio).

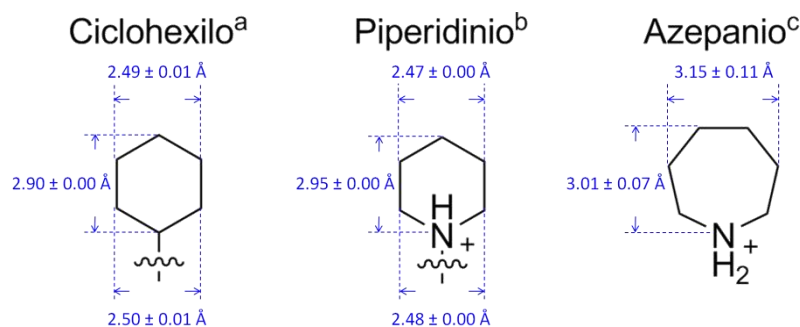


Fig. 3.11 Distancias carbono-carbono para los sustituyentes de interés. (a) Distancias promedio encontradas en las estructuras cristalinas reportadas por Stoddart⁷⁰ y Loeb.⁷¹ (b) Distancias medidas en la estructura cristalina del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Pi}\cdot\text{H}]^{2+}$. (c) Distancias promedio encontradas en la base de datos cristalográfica de Cambridge.

El eje dicatiónico $[\text{DMPH-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}]^{2+}$, ilustrado en la Figura 3.12, se puede preparar de manera análoga al correspondiente eje con el grupo terminal piperidinio realizando una reacción de alquilación entre el isonicotinato de 3,5-dimetilfenilo y el bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio; una vez que se lleva a cabo el intercambio iónico correspondiente se puede aislar el huésped $[\text{DMPH-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}][\text{PF}_6]_2$ en un rendimiento superior al 70 % (ver detalles en el apartado 3.6). La caracterización del compuesto se llevó a cabo mediante la espectroscopía de RMN (^1H , ^{13}C , $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$, $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$), así como la espectrometría de masas de alta resolución.

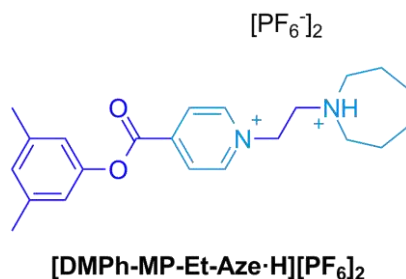


Fig. 3.12 Huésped catiónico con un tapón de deslizamiento de siete miembros.

Al combinar concentraciones equimolares del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$ con la rueda **DB24C8** en nitrometano- d_3 , no se observa indicativo alguno de la formación de un complejo tipo [2]rotaxano si se adquiere inmediatamente un espectro de RMN de ^1H . El equilibrio entre las especies libres y el complejo es demasiado lento en la escala de tiempo de la técnica, razón por la cual, en el espectro inicial se observa un conjunto de señales que corresponde a los componentes libres. Sin embargo, el monitoreo de la misma muestra revela, con el paso del tiempo, la formación de una estructura cuya geometría es análoga a la del complejo dicatiónico obtenido con el grupo terminal piperidinio (ver Figura 3.13).

Una vez que se alcanzó el equilibrio en la reacción de formación del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$, después de haber esperado alrededor de 14 días, se pueden estimar las concentraciones tanto de las especies libres como del complejo al equilibrio y conocer a partir de ellas el valor de la constante de equilibrio para la asociación (K_a).

La constante de rapidez para el proceso de asociación (k_{aso}) fue calculada a partir del ajuste no-lineal de la curva obtenida en el gráfico de concentración de complejo formado ($[\text{C}]_t$) versus tiempo (ver Figura 3.14). A partir del valor de k_{aso} , con ayuda del valor de la constante de equilibrio, K_a , se obtiene la constante de rapidez para el proceso de disociación, k_{dis} (ver apartado 3.6).

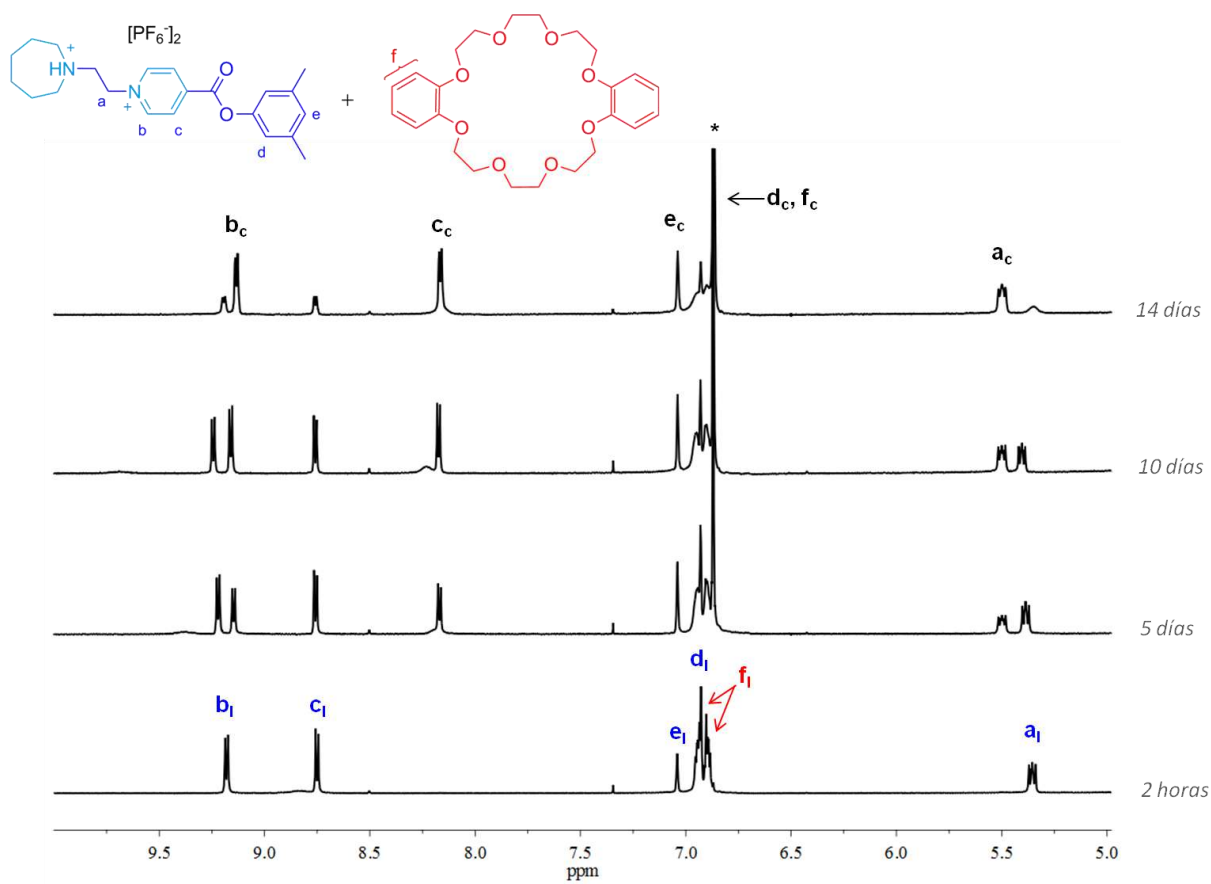


Fig. 3.13 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, 10 mM) en donde se muestra la formación del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ por el deslizamiento del **DB24C8** a través del grupo terminal azepanio en el eje $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$. * Señal cortada. Etiquetas: l = libre, c = complejo.

El resultado demuestra que no hay una diferencia significativa entre el valor de la constante de asociación para el sistema $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ si se compara con el valor calculado para el complejo dicatiónico con el grupo terminal piperidinio ($K_a \sim 2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$). Esto quiere decir que el aumento en el volumen molecular del grupo terminal amonio no afecta la estabilidad del sistema. Por el contrario, el incremento en tan sólo una unidad $-\text{CH}_2-$, al pasar de un sustituyente piperidinio a un grupo azepanio, reduce considerablemente el valor de las constantes de rapidez para los procesos de asociación/disociación afectando la cinética de formación del sistema supramolecular.

Una vez obtenidos los valores de k_{aso} , k_{dis} y K_a , para el sistema con el grupo terminal de siete miembros, es posible estimar el tamaño de la energía de activación para el ensamble/desensamble de los componentes ($\Delta G_{\text{aso}}^\ddagger$ y $\Delta G_{\text{dis}}^\ddagger$), así como calcular la estabilidad

del complejo (ΔG°). En la Tabla 3.2 se enlistan los parámetros termodinámicos y cinéticos para dicho sistema y, a modo de comparación, se incluyen los valores previamente calculados para el sistema con el tapón catiónico más pequeño.

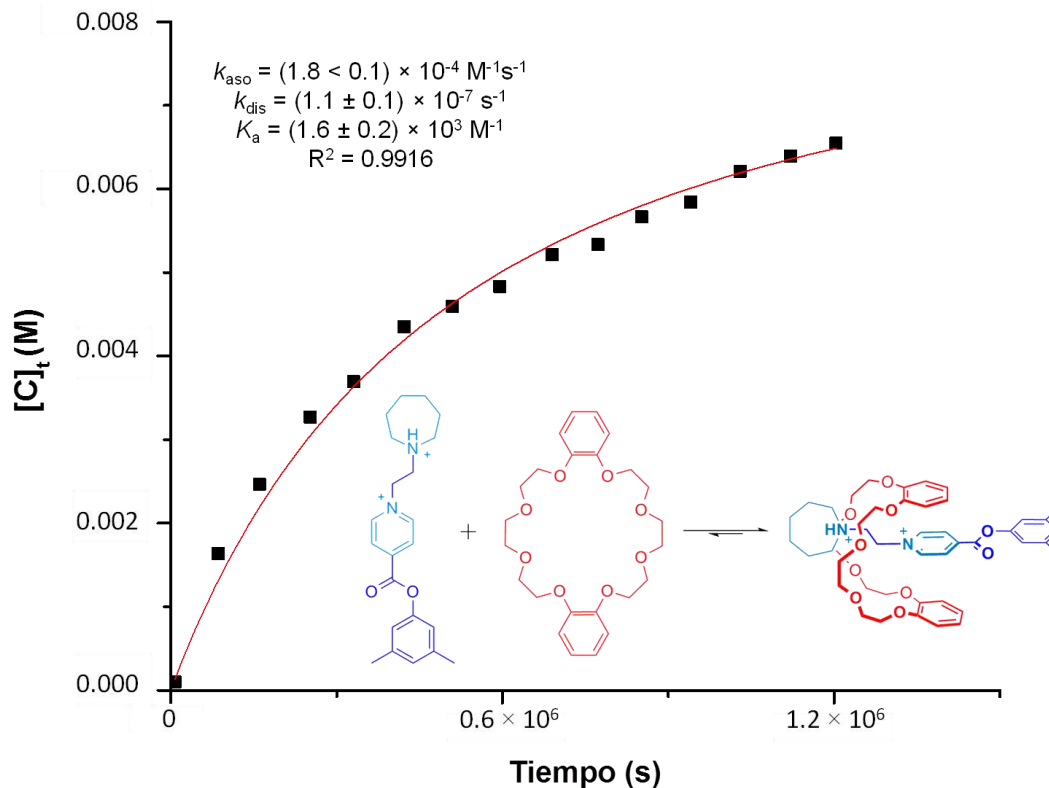


Fig. 3.14 Gráfico que muestra la formación gradual del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$. Los datos de concentración de complejo en un valor de tiempo ($[C]_t$) se obtuvieron a partir de la espectroscopía de RMN de ^1H . Se muestra el ajuste para la curva, así como las constantes calculadas. Se omitieron los aniones.

Tabla 3.2. Parámetros cinéticos y termodinámicos para los sistemas tipo [2]rotaxano en CD_3NO_2 a 293 K.

| Complejo | ΔG° (kJ mol $^{-1}$) | ΔG^\ddagger_{aso} (kJ mol $^{-1}$) | ΔG^\ddagger_{dis} (kJ mol $^{-1}$) |
|--|------------------------------------|---|---|
| $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$ | -18.3 ± 0.3 | 74.6 ± 0.3 | 92.8 ± 0.5 |
| $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$ | -18.0 ± 0.3 | 92.8 ± 0.4 | 110.8 ± 0.7 |

Las reacciones de asociación/disociación se siguieron espectroscópicamente (RMN de ^1H) monitoreando los cambios en las intensidades relativas de las señales asociadas con los protones "sonda" en el eje cuando se encuentra libre y asociado. Protones "sonda": protones en el metileno adyacente al piridinio para ambos sistemas dicatiónicos.

Tal como se ilustra en la figura 3.4 el pozo de energía se encuentra situado a la misma altura para ambos sistemas (*i.e.*, valores de ΔG° idénticos). La estabilidad de los complejos es independiente del efecto estérico, puesto que el tamaño del grupo terminal de deslizamiento

empleado no afecta al sitio de reconocimiento. Por el contrario, el aumentar el volumen molecular del tapón de deslizamiento incrementa la cantidad de energía necesaria para alcanzar el complejo activado para el proceso de asociación/disociación. Tomando en cuenta los valores compilados en la tabla, la diferencia en energía asciende a un valor aproximado de 18 kJ mol^{-1} . Sorprendentemente, a pesar de la diferencia energética, es posible superar dicha barrera de activación para llevar a cabo la formación del complejo mediante el deslizamiento del anfitrión **DB24C8** a través de un grupo terminal cuyo tamaño molecular supera el de cualquier sustituyente de seis miembros, sea un ciclohexilo o un piperidinio. Con este hecho, se reafirma la aseveración de que no sólo es importante tomar en cuenta el factor estérico para evaluar el deslizamiento de la rueda a través de los extremos de un componente lineal.

Cuando el equilibrio de la reacción de formación del complejo dicatiónico $[\text{DMPH-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ se ha alcanzado, se añadió un equivalente de *tert*-butóxido de potasio a la mezcla de reacción para desprotonar tanto al complejo formado como al eje remanente (ver Figura 3.15), esperando que el complejo monocatiónico generado disocie sus componentes de la misma manera que lo hizo el sistema $[\text{DMPH-MP-Et-Pi}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$.

Sin embargo, el complejo monocatiónico obtenido al desprotonar el grupo terminal azepanio, $[\text{DMPH-MP-Et-Aze}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$, es incapaz de deslizar el componente macrocíclico a través del grupo terminal siete miembros. Los componentes eje-rueda en $[\text{DMPH-MP-Et-Aze}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$ permanecen interactuando a temperatura ambiente como un complejo tipo [2]rotaxano por un tiempo aproximado de 30 días sin mostrar señales de descomposición, con una constante de asociación “aparente” idéntica a la calculada para el sistema dicatiónico ($K_a = 1.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$). El término “aparente” se utiliza para describir este valor de constante de asociación debido a que el valor real para una disolución de un sistema monocatiónico en nitrometano- d_3 es del orden de 10^1 M^{-1} . En este caso, el valor real no puede determinarse porque el sistema en estudio se convierte en un complejo metaestable incapaz de disociarse.

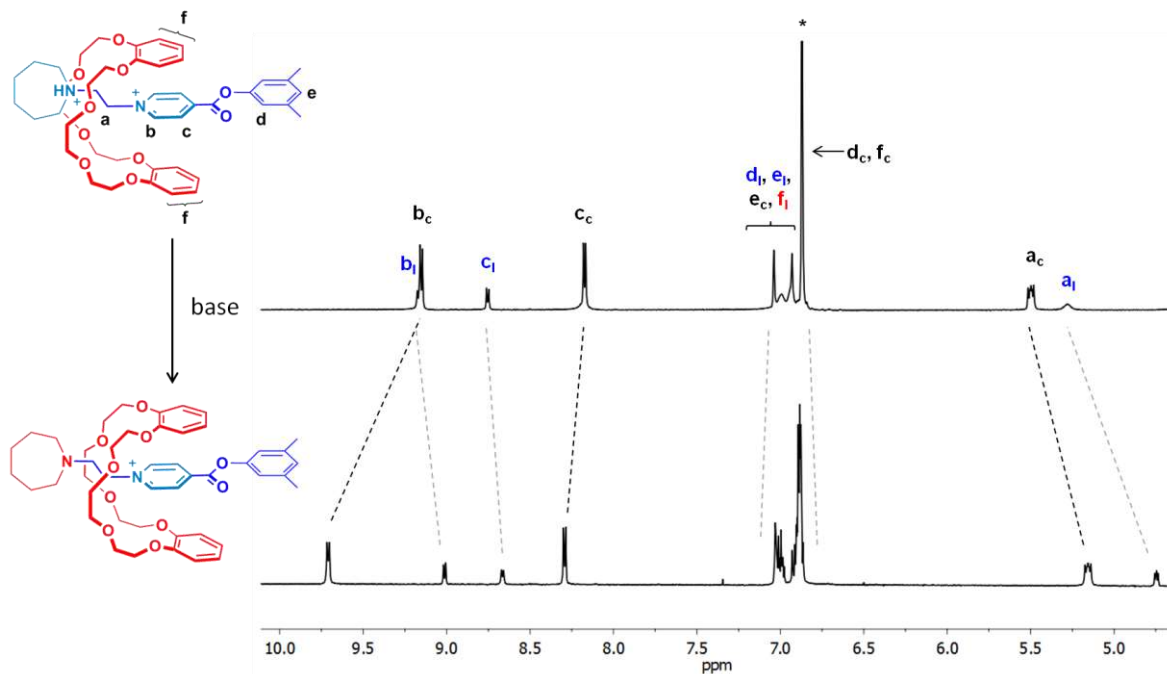


Fig. 3.15 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, 10 mM) de una disolución equimolar de $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$ y DB24C8 cuando se ha alcanzado el equilibrio (arriba) y después de la adición de un equivalente de *tert*-butóxido de potasio a temperatura ambiente (abajo). Destacando que el complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-DB24C8}]^{1+}$ exhibe una geometría distinta sin disociarse (l = libre, c = complejo).

Este suceso implica que es necesaria la presencia de una carga positiva adicional en el grupo terminal de siete miembros para hacer pasar al macrociclo a través de él. En otras palabras, al desprotonar el sistema se obtiene un complejo robusto con un carácter tipo rotaxano en el que el macrociclo queda atrapado cinéticamente debido a que la barrera de activación se vuelve tan alta que no es posible superarla para lograr deslizar al macrociclo fuera del componente lineal en el complejo (ver Figura 3.16).

Es importante destacar que la obtención de un complejo robusto empleando la metodología descrita con anterioridad, *i.e.*, asociación por deslizamiento electrostáticamente asistido seguida por una reacción de transferencia de protón, nos habla de una ruta sintética para la obtención de estructuras permanentemente entrecruzadas que no ha sido utilizada hasta el momento. Si se realiza una revisión bibliográfica se encontrarán, además de las rutas sintéticas descritas en el primer capítulo, alternativas sintéticas poco convencionales que consisten en, una vez que el macrociclo se ha deslizado a través de uno de los extremos del componente lineal y se encuentra interactuando con el sitio de reconocimiento, incrementar

el tamaño del grupo terminal en el huésped⁷⁹ o reducir el tamaño de la cavidad del macrociclo⁸⁰ para evitar la disociación de los componentes. Ambos protocolos coinciden con la primera parte del esquema de síntesis planteado en la Figura 3.16, donde es necesario deslizar al macrociclo a través de uno de los extremos del huésped para formar una especie estable (pseudorrotaxano). Sin embargo en nuestro caso basta con retirar la contribución electrostática sustrayendo un protón del grupo terminal para modificar la barrera de activación y convertirlo en un tapón efectivo sin modificar su tamaño.

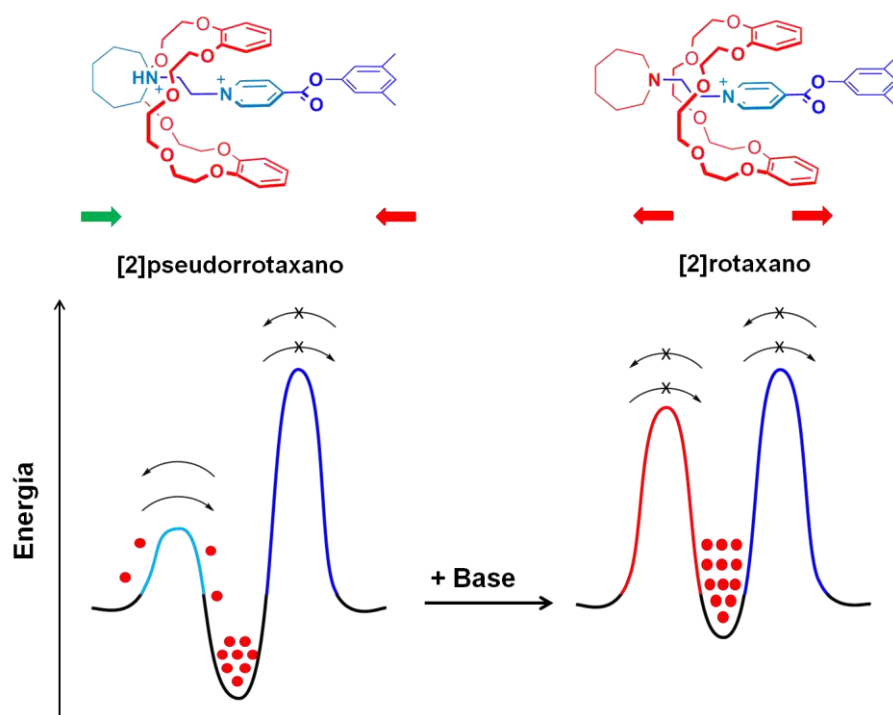


Fig. 3.16 Perfiles energéticos que demuestran que cuando el tapón de deslizamiento azepanio es “apagado” el complejo no puede disociar sus componentes y el macrociclo queda atrapado cinéticamente.

Los desplazamientos químicos para los protones en el complejo obtenido al desprotonar el sistema $[\text{DMPPh-MP-Et-Aze-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ se relacionan con un cambio en la geometría del complejo (ver Tabla 3.3). Pasando de un sistema dicatiónico, en el que la cavidad del éter corona interactúa preferentemente con los protones cercanos al fragmento terminal azepanio, a un complejo monocatiónico en el que los átomos de oxígeno presentes en la cavidad del macrociclo forman enlaces de hidrógeno preferentemente con los protones *orto*-N⁺ del piridinio presente en el componente lineal.

Tabla 3.3. Desplazamientos químicos para los protones en los complejos supramoleculares.

| Complejo | <i>orto</i> -N+ δ ($\Delta\delta$) | <i>meta</i> -N+ δ ($\Delta\delta$) | CH ₂ -piridinio δ ($\Delta\delta$) |
|---|--|--|---|
| [DMPH-MP-Et-Aze-H \subset DB24C8] ²⁺ | 9.14 (-0.05) | 8.18 (-0.58) | 5.50 (+0.22) |
| [DMPH-MP-Et-Aze \subset DB24C8] ¹⁺ | 9.71 (+0.70) | 8.30 (-0.37) | 5.16 (+0.41) |

Los datos se obtuvieron a partir de los espectros de RMN de ¹H de las mezclas equimolares eje-rueda (10 mM, CD₃NO₂, 293 K) en ausencia de base para [DMPH-MP-Et-Aze-H \subset DB24C8]²⁺ y en presencia de un equivalente de base para [DMPH-MP-Et-Aze \subset DB24C8]¹⁺.

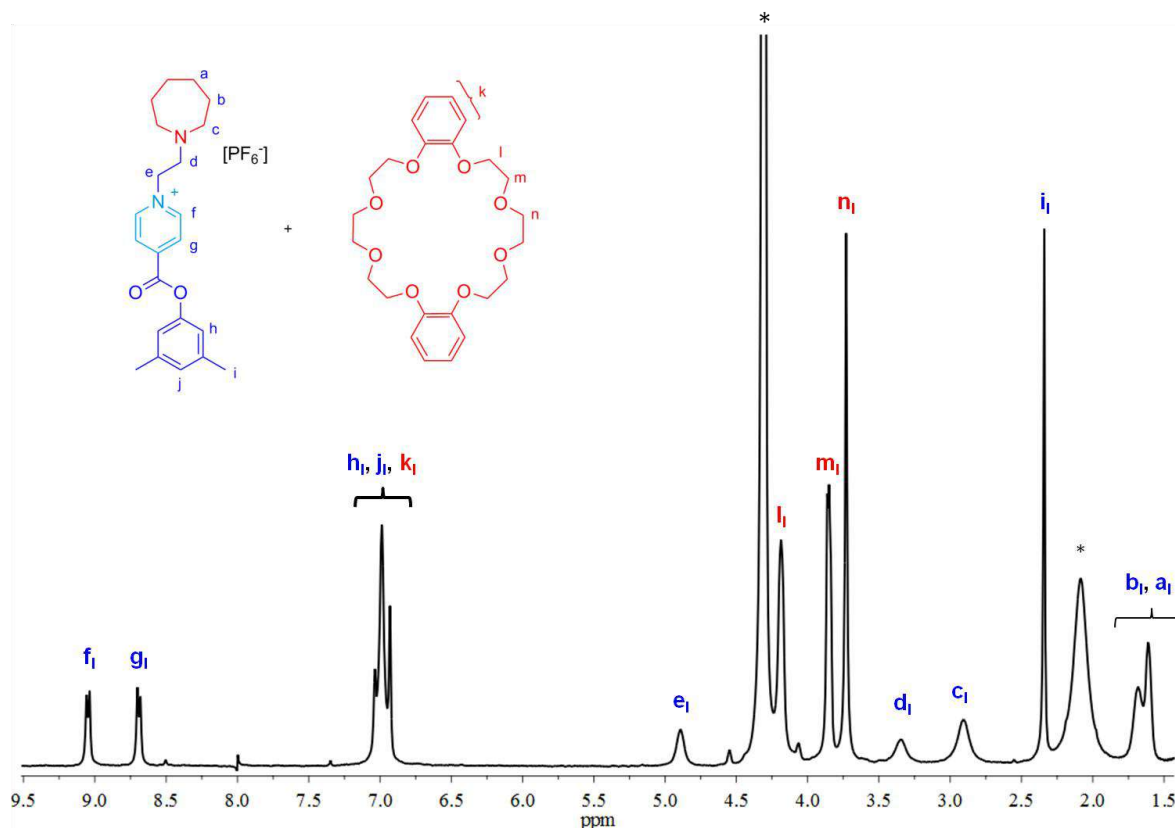


Fig. 3.17 Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CD₃NO₂, 293 K, 10 mM) de una disolución equimolar del huésped [DMPH-MP-Et-Aze]¹⁺ y del receptor DB24C8. Después de monitorear la muestra por un periodo de 22 días no hay evidencia de la formación de un complejo. Etiquetas: l = componentes libres, * = disolvente residual.

Cuando intentamos ensamblar los componentes libres, es decir, el eje [DMPH-MP-Et-Aze]¹⁺ y el anfitrión DB24C8, encontramos que no es posible superar la energía libre de activación para el proceso de asociación, por tal motivo no se obtiene evidencia de la formación del complejo [DMPH-MP-Et-Aze \subset DB24C8]¹⁺ partiendo de los componentes disociados (ver Figura 3.17).

El resultado descrito con antelación se asemeja a los obtenidos por Stoddart⁷⁰ y Loeb⁷¹ cuando intentaron utilizar un fragmento cicloheptilo como grupo de deslizamiento en huéspedes catiónicos para formar complejos tipo rotaxano usando el **DB24C8** (estos sistemas fueron descritos en el apartado 3.2).

El sustituyente cicloheptilo funciona como un tapón efectivo para el **DB24C8** en sus sistemas, tal como lo hace el sustituyente azepanio cuando se le retira la contribución electrostática en el nuestro.

3.4.3 Huésped catiónico con un grupo terminal azocanio

Con la finalidad de probar si el enfoque electrostático funciona con un grupo terminal más grande (ver Figura 3.18), se añadió un metileno extra al fragmento amonio cíclico en el huésped.

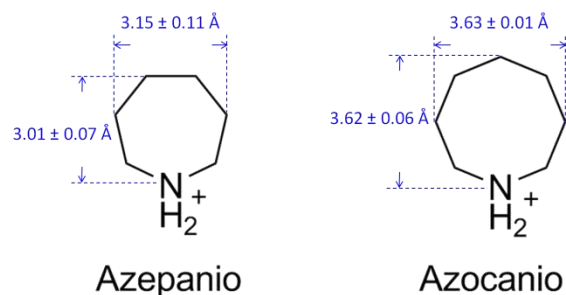


Fig. 3.18 Las distancias carbono-carbono mostradas son un promedio de las distancias encontradas para los fragmentos en la base de datos cristalográfica de Cambridge.

La molécula lineal con el sustituyente azocanio, mostrada en la Figura 3.19, fue obtenida en un 80 % de rendimiento llevando a cabo una reacción de alquilación del bromuro de 1-(2-bromoetil)azocanio con un exceso de isonicotinato de 3,5-dimetilfenilo. Una vez obtenido el producto deseado como la sal de bromuro, es posible realizar un intercambio iónico a hexafluorofosfato. El eje $[\text{DMPH-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$, fue caracterizado mediante espectroscopía de RMN y espectrometría de masas de alta resolución (ver apartado 3.6).

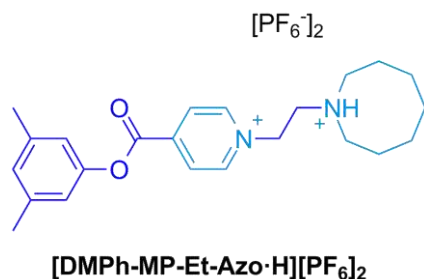


Fig. 3.19 Huésped catiónico con un grupo terminal de ocho miembros.

El análisis en disolución revela que no hay evidencia de asociación entre el eje $[\text{DMPH-MP-Et-Azo-H}]^{2+}$ y la rueda **DB24C8** (ver Figura 3.20). La muestra fue monitoreada por un periodo de 20 días sin mostrar cambios; incluso cuando el sistema se calentó a 60 °C no se pudo vencer la barrera cinética para la formación del complejo. El sustituyente azocanio funciona como un grupo eficiente que previene el deslizamiento del macrociclo. El efecto estérico es, en este caso, el causante de la nula asociación entre los componentes.

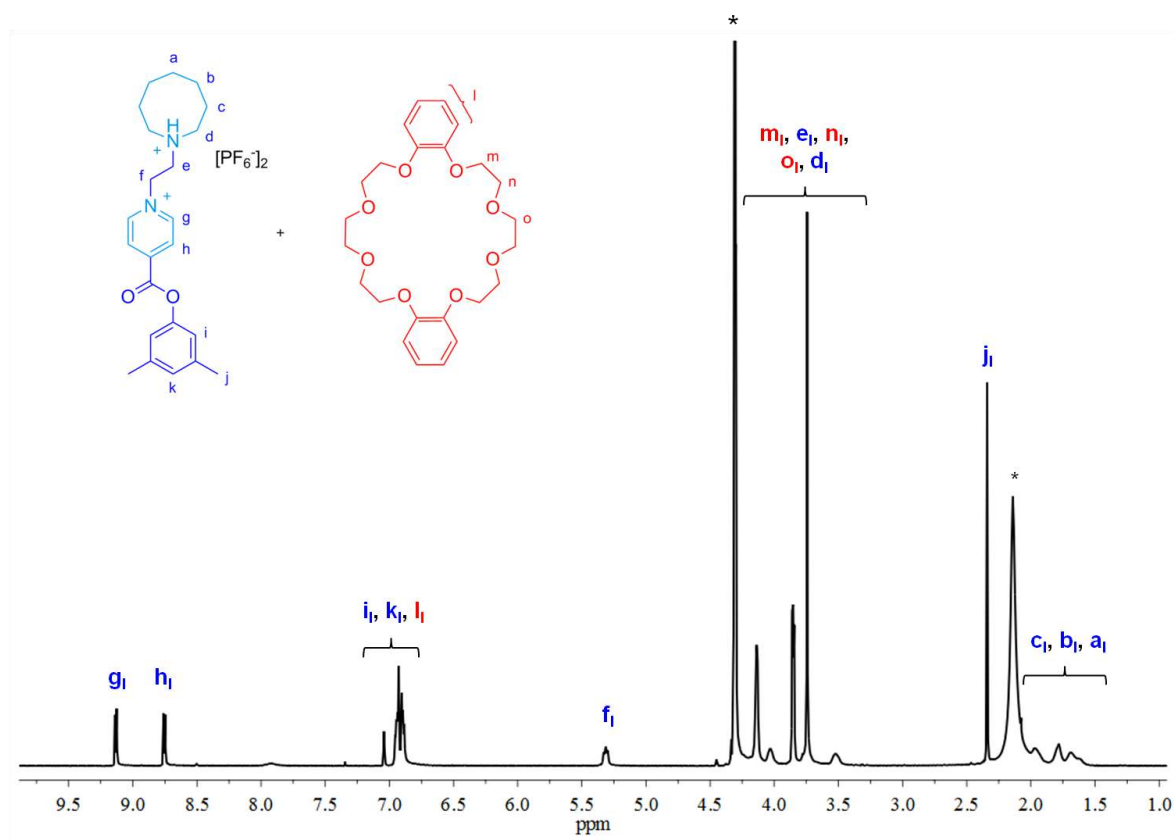


Fig. 3.20 Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, 10 mM) de una disolución equimolar del huésped $[\text{DMPH-MP-Et-Azo-H}]^{2+}$ y del receptor **DB24C8**. No hay evidencia de la formación de un complejo. Etiquetas: l = componentes libres, * = disolvente residual.

3.5 Conclusiones

Se demostró que el nuevo sitio de reconocimiento dicatiónico piridinioetano-piperidinio, estabiliza el estado de transición para la obtención del complejo supramolecular, respecto a su análogo isoestérico neutro, reduciendo la cantidad de energía necesaria para llevar a cabo el deslizamiento del anfitrión **DB24C8**. Al apagar el sitio de reconocimiento, desprotonando al piperidinio, pasamos de un sistema dicatiónico a uno monocatiónico, modificando la cinética de asociación/disociación del complejo, debido al incremento en el tamaño de la barrera de activación a vencer para lograr que el macrociclo se deslice a través del tapón de deslizamiento neutro.

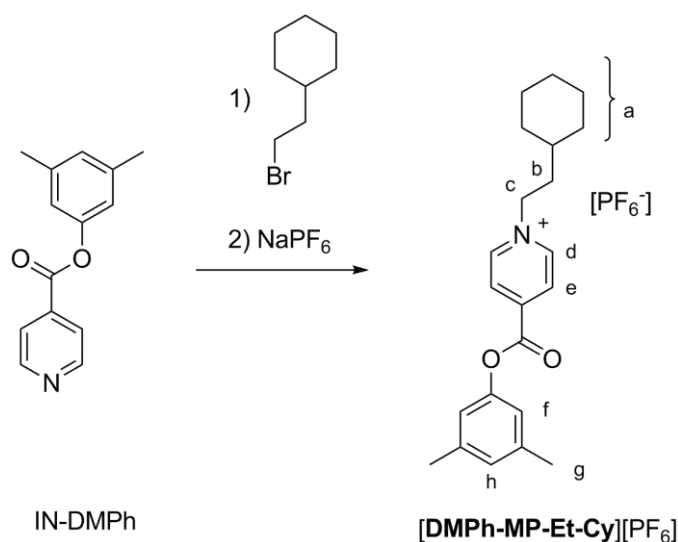
A través de esta aproximación electrostática se logró deslizar al **DB24C8** a través de un sustituyente azepanio, cuyo volumen molecular es superior al de un grupo ciclohexilo, el cual se había considerado como tamaño límite para el deslizamiento del éter corona en cuestión.^{54b,70,71} A pesar de que el deslizamiento del receptor **DB24C8** a través de un grupo terminal de siete miembros empleando esta asistencia electrostática fue exitosa, es imposible hacerlo con un fragmento terminal más grande (azocanio); el efecto estérico es la causa de este resultado.

Una vez sintetizado el [2]pseudorrotaxano con el huésped que contiene el grupo terminal azepanio, retirando la contribución electrostática mediante una reacción de transferencia de protón, fue posible obtener un complejo robusto incapaz de disociarse (*i.e.*, [2]rotaxano). Hasta el momento, no se ha reportado una ruta sintética para la obtención de sistemas permanentemente entrecruzados parecida a la realizada.

Modificando el efecto electrostático y estérico en sistemas como los estudiados en este capítulo se podrían diseñar componentes lineales capaces de aprovechar la respuesta a un estímulo externo, en este caso ácido-base, para deslizar el componente cíclico a través de un extremo y disociarlo por el extremo contrario, controlando el movimiento unidireccional relativo de los componentes que integran la estructura supramolecular.

3.6 Parte experimental

La temperatura de las muestras para la determinación de las constantes de rapidez fue controlada con la ayuda de un baño de circulación PolyScience®. Para los ajustes de las curvas para la determinación de las constantes de rapidez correspondientes se empleó OriginPro 8®. El resto de las generalidades experimentales fueron descritas con antelación (ver apartado 2.6).



Esquema 3.1 Síntesis del huésped [DMPH-MP-Et-Cy][PF₆].

Síntesis del eje [DMPH-MP-Et-Cy][PF₆]. Una mezcla que contenía 0.2 g de IN-DMPH (0.7 mmol) en 1.0 mL de (2-bromoetil)ciclohexano (6.3 mmol) se calentó a 120 °C por 4 días. El sólido blanco se filtró y lavó con éter dietílico (0.2 g, 80 %). La sal de bromuro obtenida puede transformarse a la correspondiente sal de hexafluorofosfato mediante un intercambio iónico (0.2 g, 83 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃NO₂) δ_H 9.08 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, H_d), 8.70 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, H_e), 7.06 (1H, s, H_h), 6.95 (2H, s, H_f), 4.84 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, H_c), 2.36 (6H, s, H_g), 2.05 (2H, dd, *J* = 15.6, 7.0 Hz, H_b), 1.82-1.06 (11H, m, H_a). RMN de ¹³C (100 MHz, CD₃NO₂) δ_C 161.21 (C_{carbonilo}); 150.42 (C_{ipso}); 145.79 (C_d); 144.85 (C_{ipso}); 140.35 (C_{ipso}); 128.47 (C_h); 128.26 (C_e); 118.57 (C_f); 61.48 (C_c – traslapado con el disolvente residual); 38.64 (C_b); 34.92, 32.54, 26.05, 25.79 (C_a); 19.98 (C_g). Punto de fusión: 196 °C. EM-IES: *m/z* encontrada para [DMPH-MP-Et-Cy]¹⁺ 338.2118 uma, *m/z* calculada para [C₂₂H₂₈N₁O₂]¹⁺ 338.2114 uma, error

1.1 ppm; m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Cy-DB24C8}]^{1+}$ 786.4213 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{N}_1\text{O}_{10}]^{1+}$ 786.4212 uma, error 0.2 ppm.

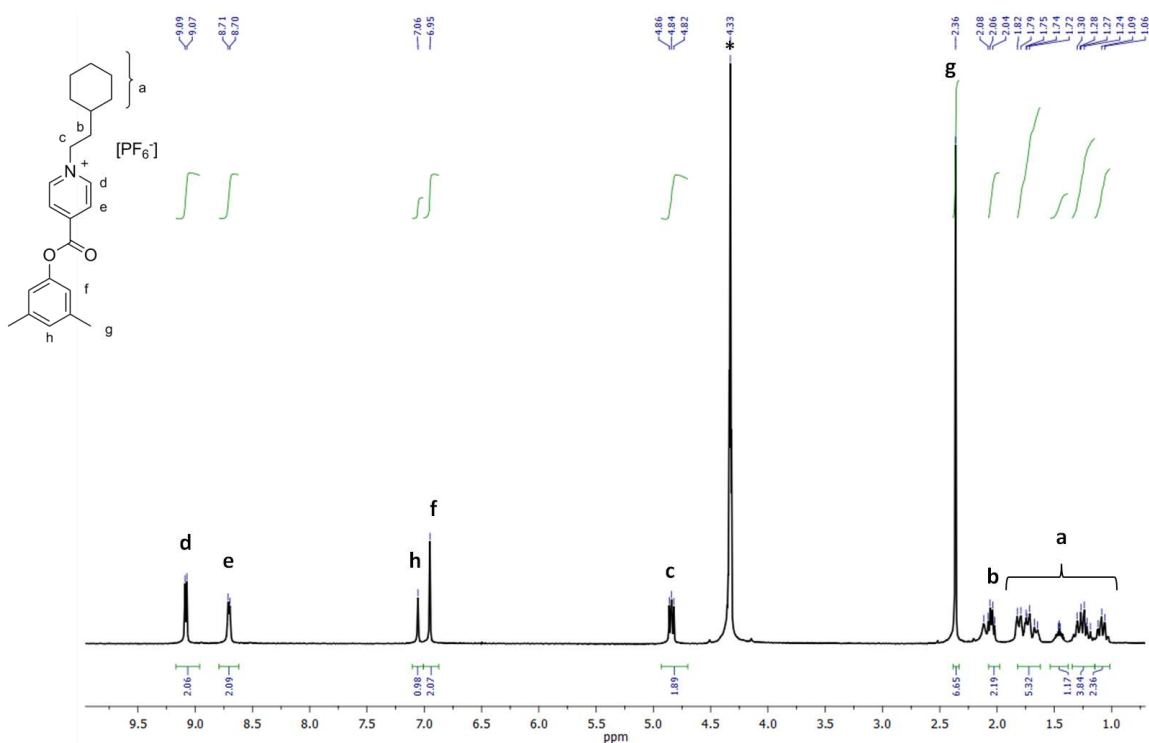


Fig. 3.21 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Cy}][\text{PF}_6]$ (400 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en $2\text{D } ^1\text{H}-^1\text{H}$ (COSY).

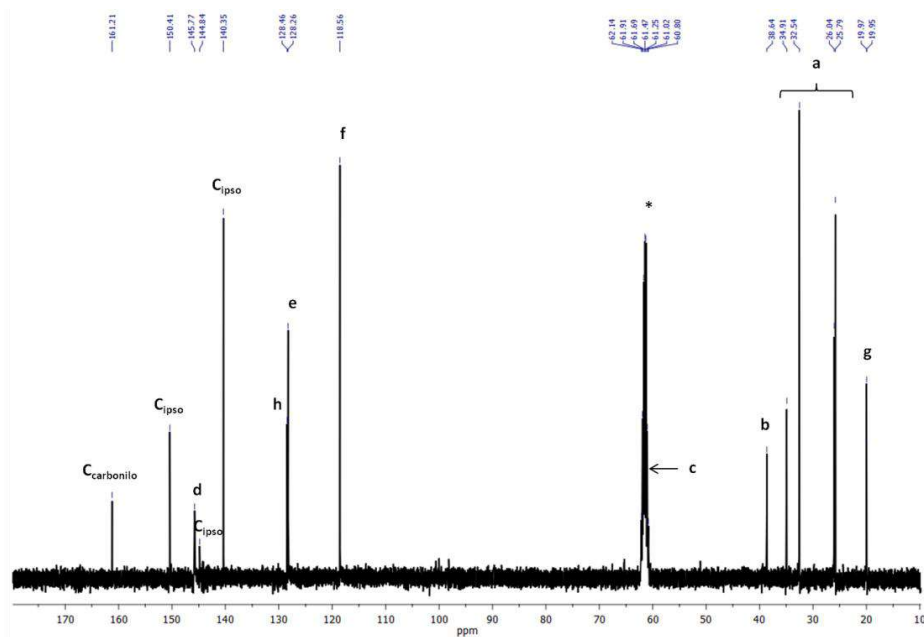


Fig. 3.22 Espectro de RMN de ^{13}C del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Cy}][\text{PF}_6]$ (100 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en $2\text{D } ^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (HETCOR).

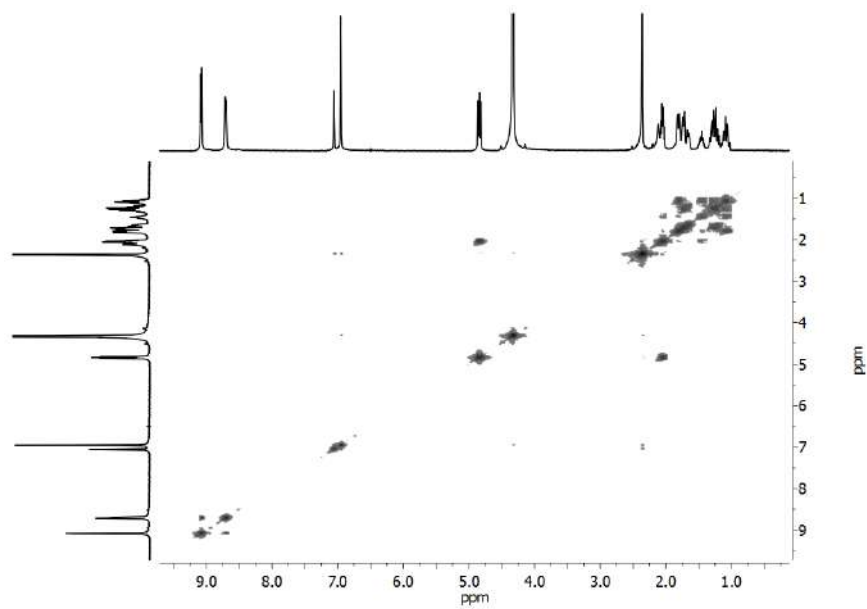


Fig. 3.23 RMN de 2D ^1H - ^1H COSY del eje [DMPH-MP-Et-Cy][PF₆] (400 MHz, CD₃NO₂, 293 K).

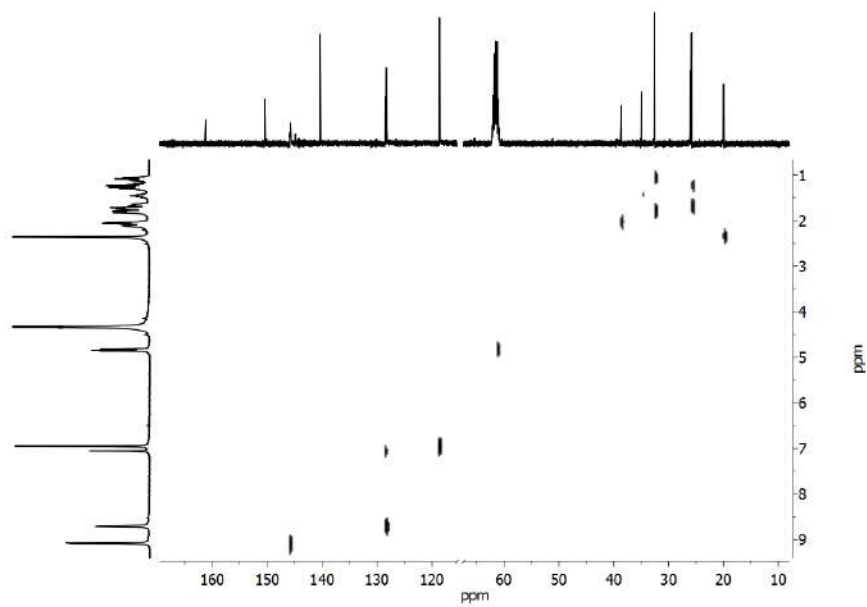


Fig. 3.24 RMN de 2D ^1H - ^{13}C HETCOR del eje [DMPH-MP-Et-Cy][PF₆] (CD₃NO₂, 293 K).

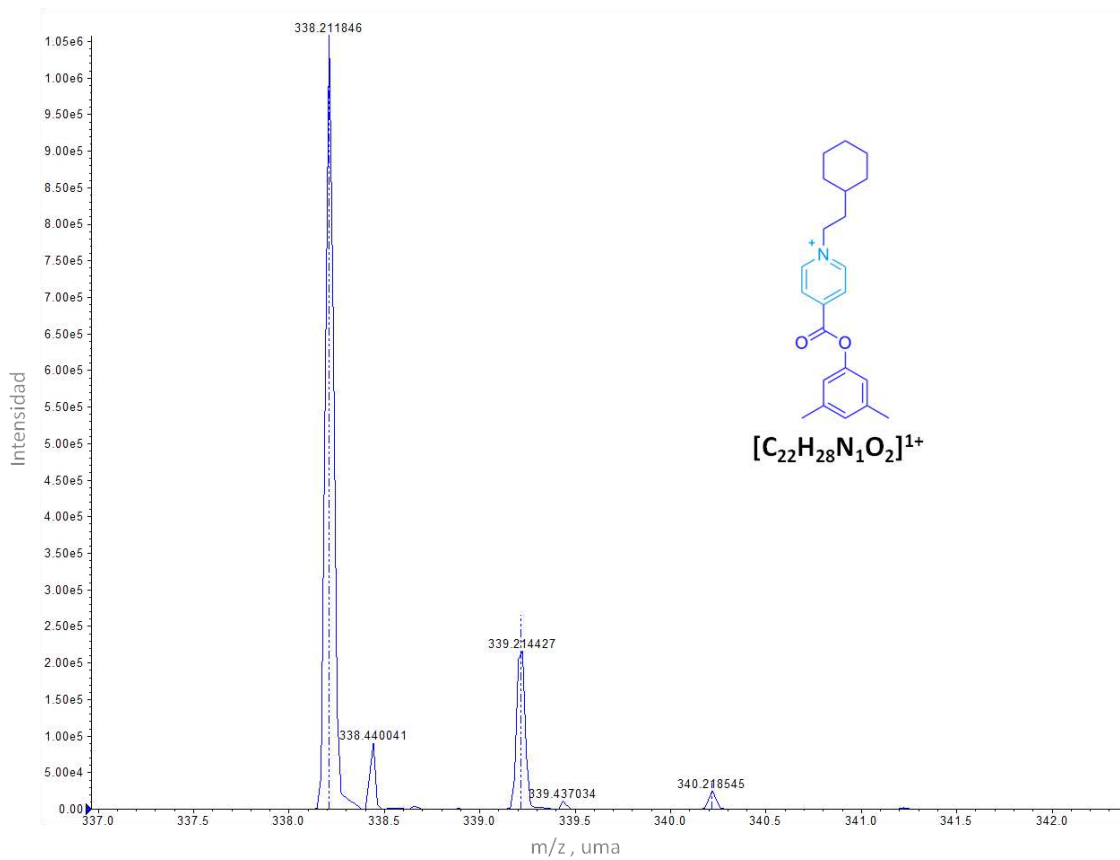


Fig. 3.25 Espectro de masas de ionización por electro-espray del ion $[DMPH-MP-Et-Cy]^{1+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

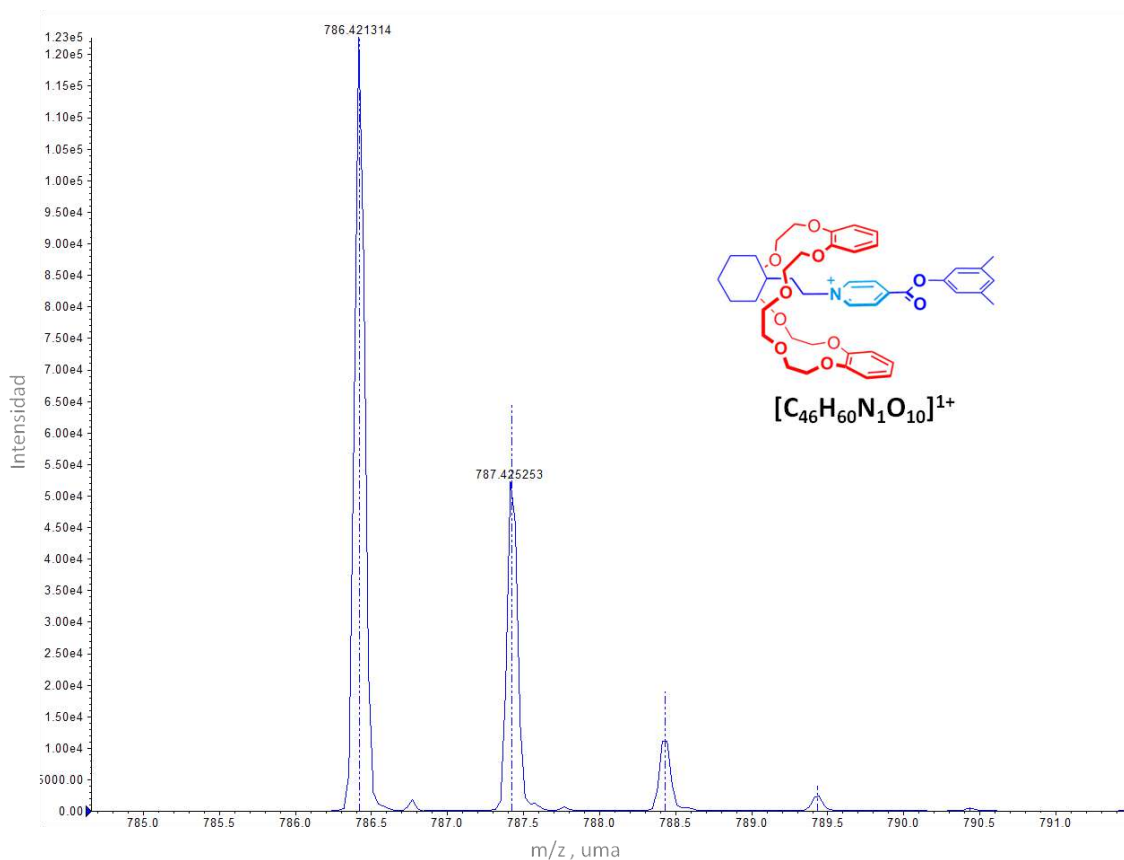
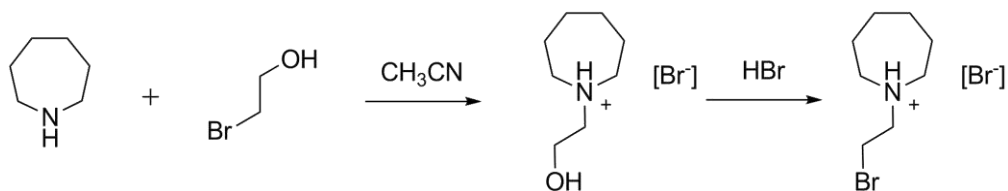
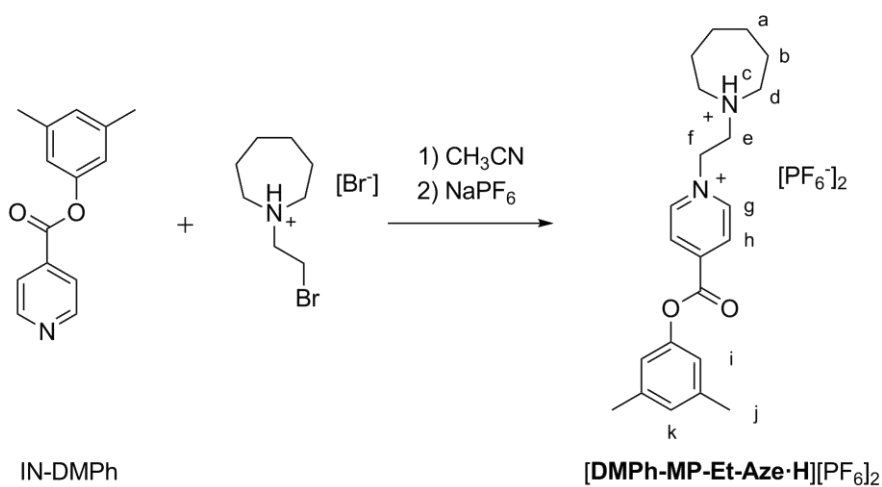


Fig. 3.26 Espectro de masas de ionización por electro-espri del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Cy}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

Síntesis del eje [DMPH-MP-Et-Aze-H][PF₆]₂. El bromuro de 1-(2-hidroxietil)azepanio se sintetizó modificando un procedimiento reportado previamente,⁸¹ tal como se ilustra en el esquema 3.2. Una mezcla que contenía azepanio (1.0 mL, 8.8 mmol), 2-bromoetanol (1.5 mL, 20.1 mmol) en 5.0 mL de acetonitrilo se mantuvo a reflujo por 36 h. Posteriormente, se agregó un exceso de éter dietílico a la mezcla de reacción para precipitar al producto deseado; el sólido blanco cristalino se filtró y se lavó con acetona fría (1.5 g, 78 %). El bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio se preparó a partir del bromuro de 1-(2-hidroxietil)azepanio empleando la misma metodología que se describe en la literatura⁶⁷ (0.8 g, 36 %).


Esquema 3.2 Síntesis del bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio.

Una mezcla de **IN-DMPH** (1.1 g, 4.8 mmol) y bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio (0.3 g, 0.9 mmol) en 5.0 mL de acetonitrilo se mantuvo a reflujo por 3 días. El sólido amarillo pálido se filtró y lavó con cloroformo (0.3 g, 64 %). La sal de bromuro puede ser transformada con facilidad a la correspondiente sal de hexafluorofosfato a través de un intercambio iónico en presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, asegurando la protonación de la amina (0.3 g, 72 %). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 9.12 (2H, d, $J = 6.1$ Hz, H_{g}), 8.78 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, H_{h}), 7.41 (1H, s_{ancho} , H_{c}), 7.04 (1H, s, H_{k}), 6.94 (2H, s, H_{i}), 5.30 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H_{f}), 4.05 (2H, s_{ancho} , H_{e}), 3.80-3.51 (4H, m_{ancho} , H_{d}), 2.34 (6H, s, H_{j}), 2.06 (4H, m_{ancho} , H_{b}), 1.79 (4H, s_{ancho} , H_{a}). RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 160.77 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$); 150.25 (C_{ipso}); 146.60 (C_{g}); 146.12 (C_{ipso}); 140.27 (C_{ipso}); 128.86 (C_{h}); 128.43 (C_{k}); 118.39 (C_{i}); 57.12 (C_{d}); 55.95 (C_{f}); 55.61 (C_{e}); 25.76 (C_{a}); 23.47 (C_{b}); 19.85 (C_{j}). Punto de fusión: descompone a 209 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$ 177.1156 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2]^{2+}$ 177.1148 uma, error 4.4 ppm; m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H} \cdot \text{C}_{10}\text{DB24C8}]^{2+}$ 401.2200 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{10}]^{2+}$ 401.2197 uma, error 0.7 ppm.


Esquema 3.3 Síntesis del huésped $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$.

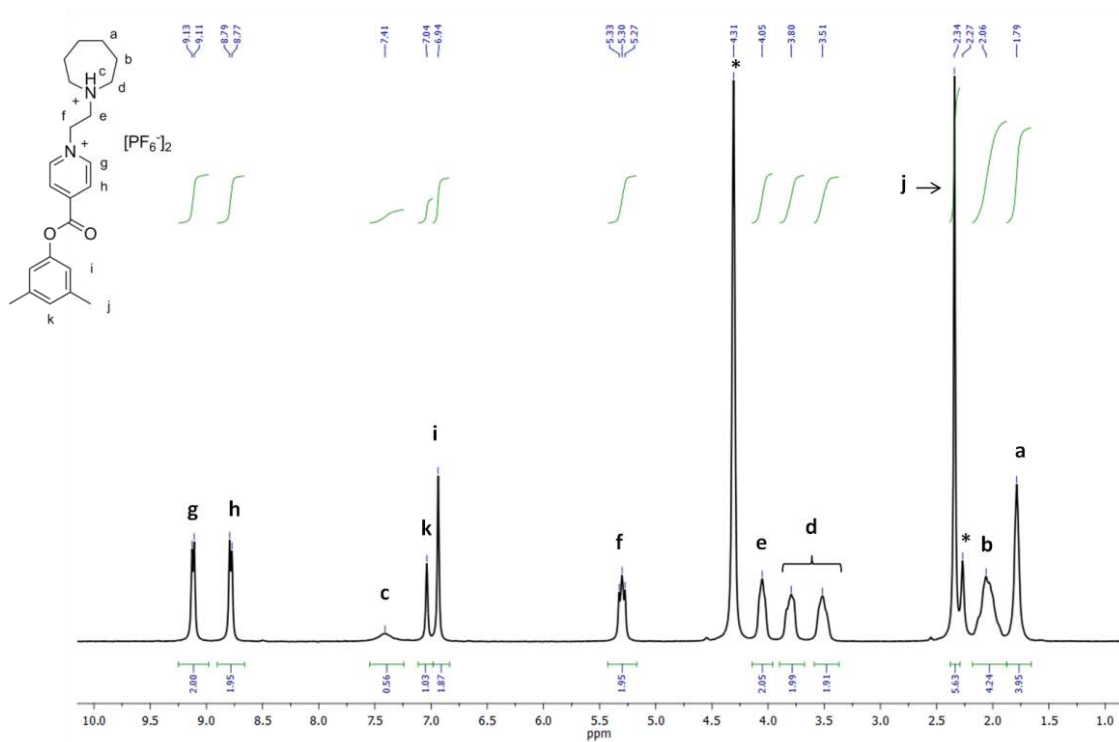


Fig. 3.27 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ (300 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

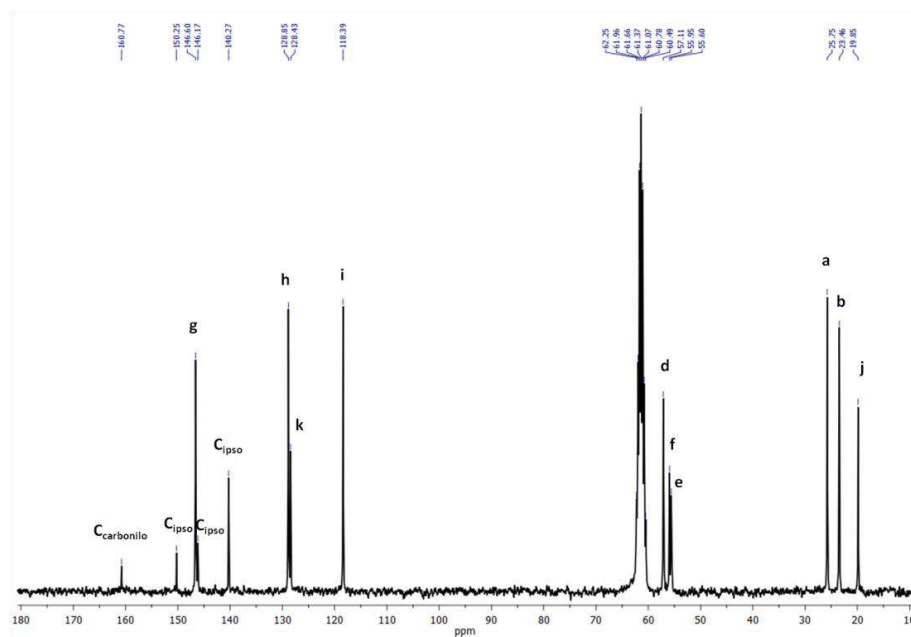


Fig. 3.28 Espectro de RMN de ^{13}C del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ (75 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

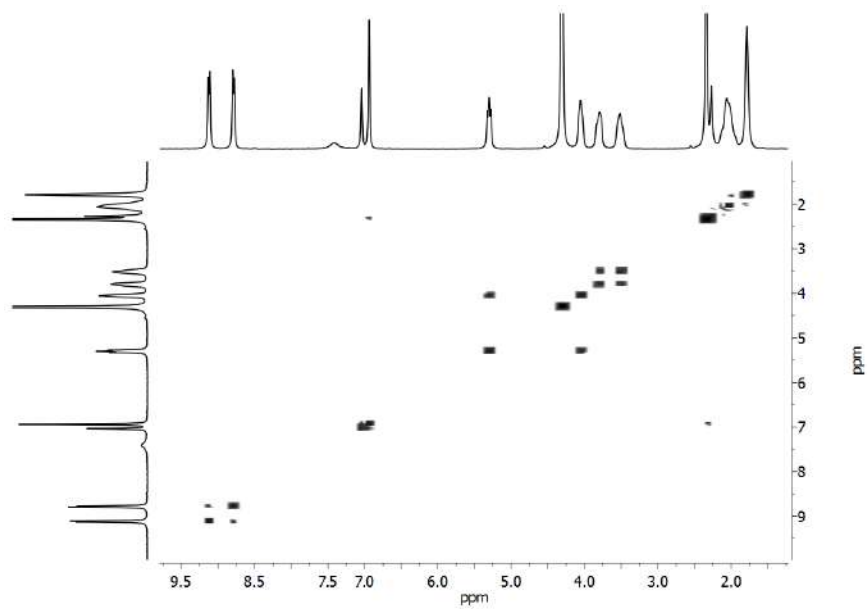


Fig. 3.29 RMN de 2D ^1H - ^1H COSY del eje [DMPH-MP-Et-Aze-H][PF₆]₂ (300 MHz, CD₃NO₂, 293 K).

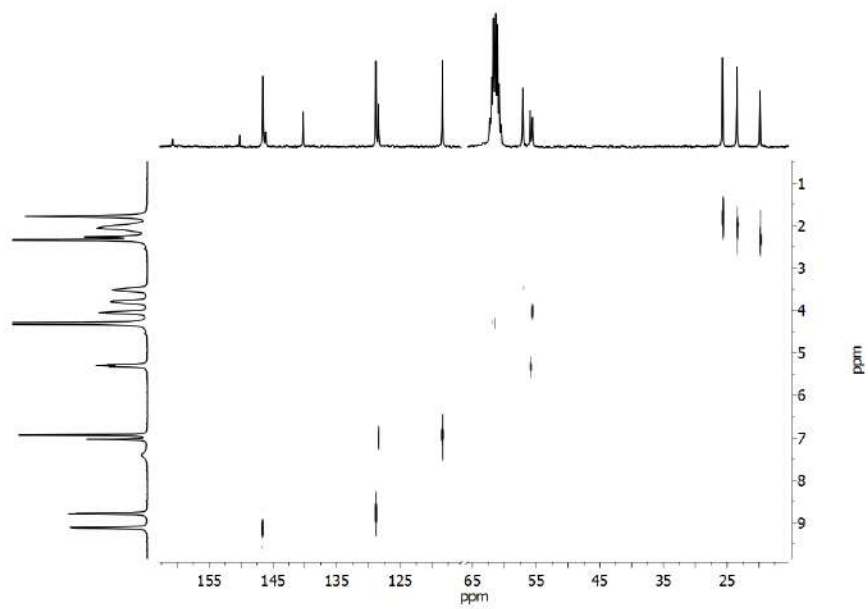


Fig. 3.30 RMN de 2D ^1H - ^{13}C HETCOR del eje [DMPH-MP-Et-Aze-H][PF₆]₂ (CD₃NO₂, 293 K).

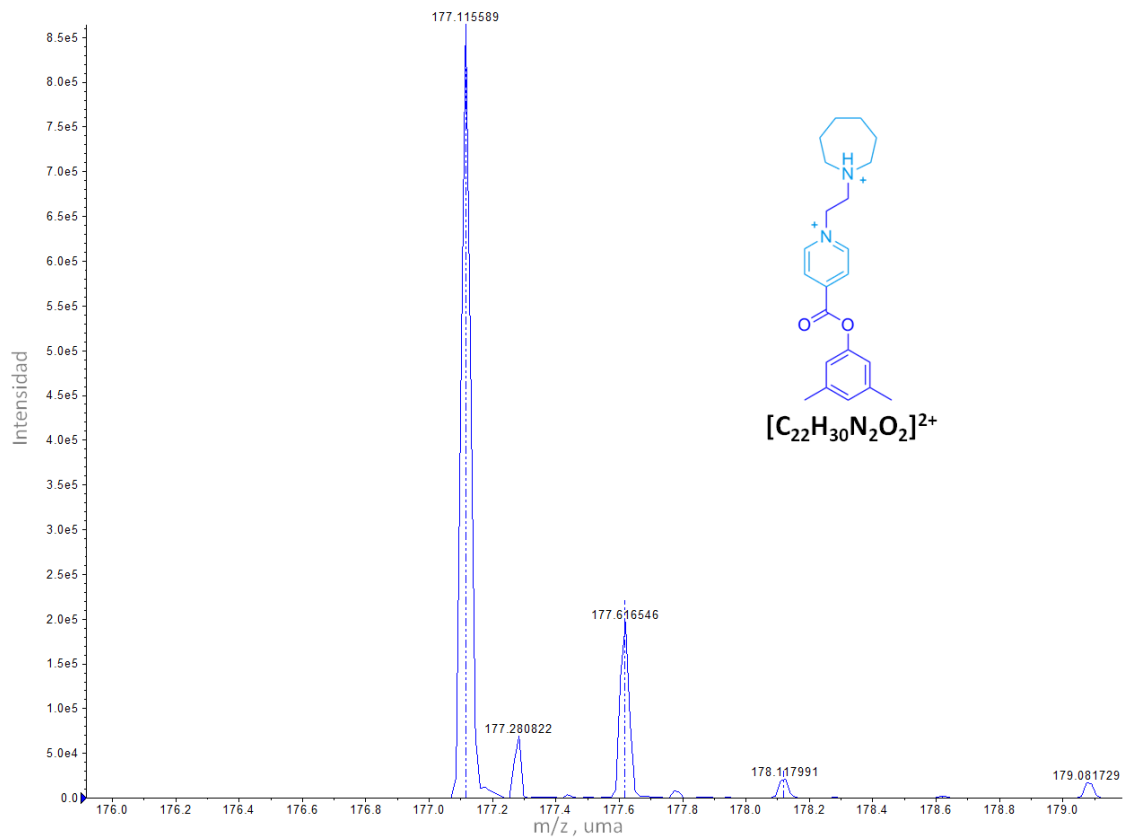


Fig. 3.31 Espectro de masas de ionización por electro-espray del ion $[DMPH-MP-Et-Aze-H]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

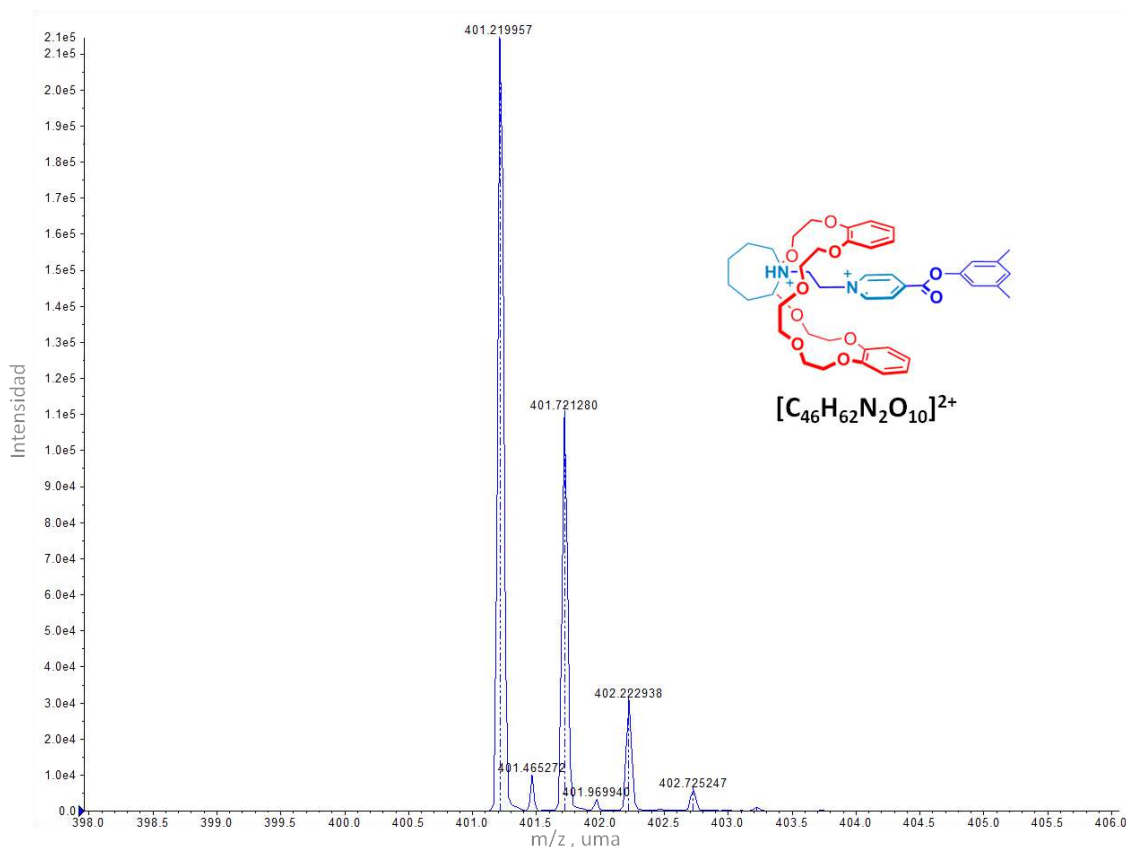
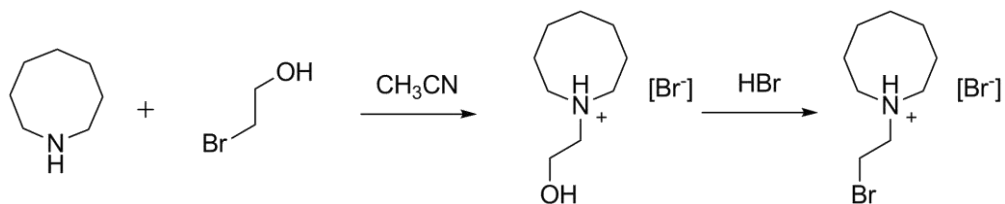


Fig. 3.32 Espectro de masas de ionización por electro-espri del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H-DB24C8}]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

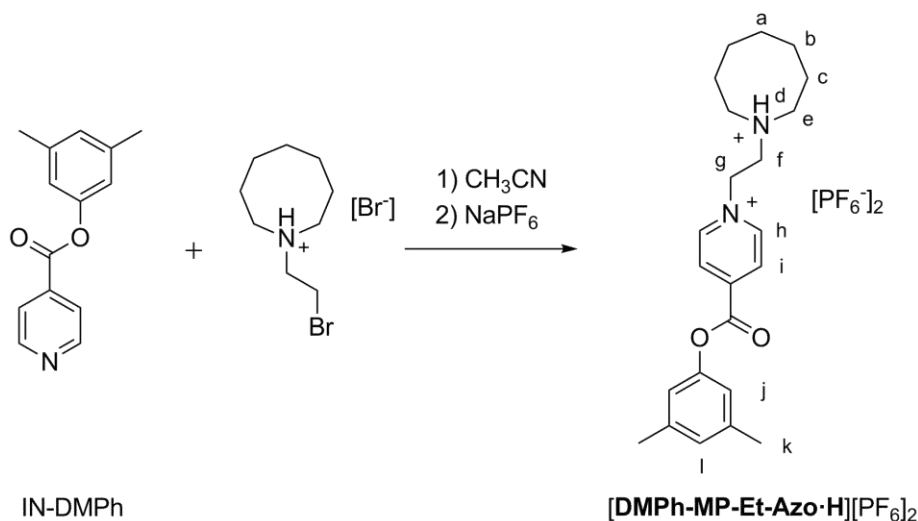
Síntesis del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$. El bromuro de 1-(2-bromoetil)azocanio se preparó partiendo de la amina correspondiente mediante el mismo procedimiento descrito para la obtención del bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio, tal como se ilustra en el esquema 3.4 (0.8 g, 52 %).



Esquema 3.4 Síntesis del bromuro de 1-(2-bromoetil)azocanio.

Una mezcla de **IN-DMPH** (0.6 g, 2.6 mmol) y bromuro de 1-(2-bromoetil)azocanio (0.4 g, 1.3 mmol) en 4.0 mL de acetonitrilo se mantuvo a reflujo por 24 h. El sólido blanco obtenido se filtró y lavó con acetona (0.3 g, 49 %). El eje obtenido como una sal de bromuro,

puede transformarse en la correspondiente sal de hexafluorofosfato realizando un intercambio iónico en presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, asegurando la protonación de la amina (0.3 g, 80 %). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 9.13 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, H_h), 8.78 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, H_i), 7.68 (1H, s_{ancho} , H_d), 7.04 (1H, s, H_l), 6.93 (2H, s, H_j), 5.30 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H_g), 4.04 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H_f), 3.76-3.55 (4H, m_{ancho} , H_e), 2.34 (6H, s, H_k), 2.12-2.00 (4H, m_{ancho} , H_c), 1.79 (6H, m_{ancho} , H_b and H_a). RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 160.79 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$); 150.25 (C_{ipso}); 146.62 (C_h); 146.15 (C_{ipso}); 140.23 (C_{ipso}); 128.83 (C_i); 128.43 (C_l); 118.39 (C_j); 55.97 (C_g); 54.73 (C_f); 53.90 (C_e); 24.79 (C_b); 24.04 (C_a); 22.49 (C_c); 19.85 (C_k). Punto de fusión: descompone a 197 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Azo}\cdot\text{H}]^{2+}$ 184.1230 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2]^{2+}$ 184.1226 uma, error 1.8 ppm.



Esquema 3.5 Síntesis del huésped $[\text{DMPH-MP-Et-Azo}\cdot\text{H}][\text{PF}_6]_2$.

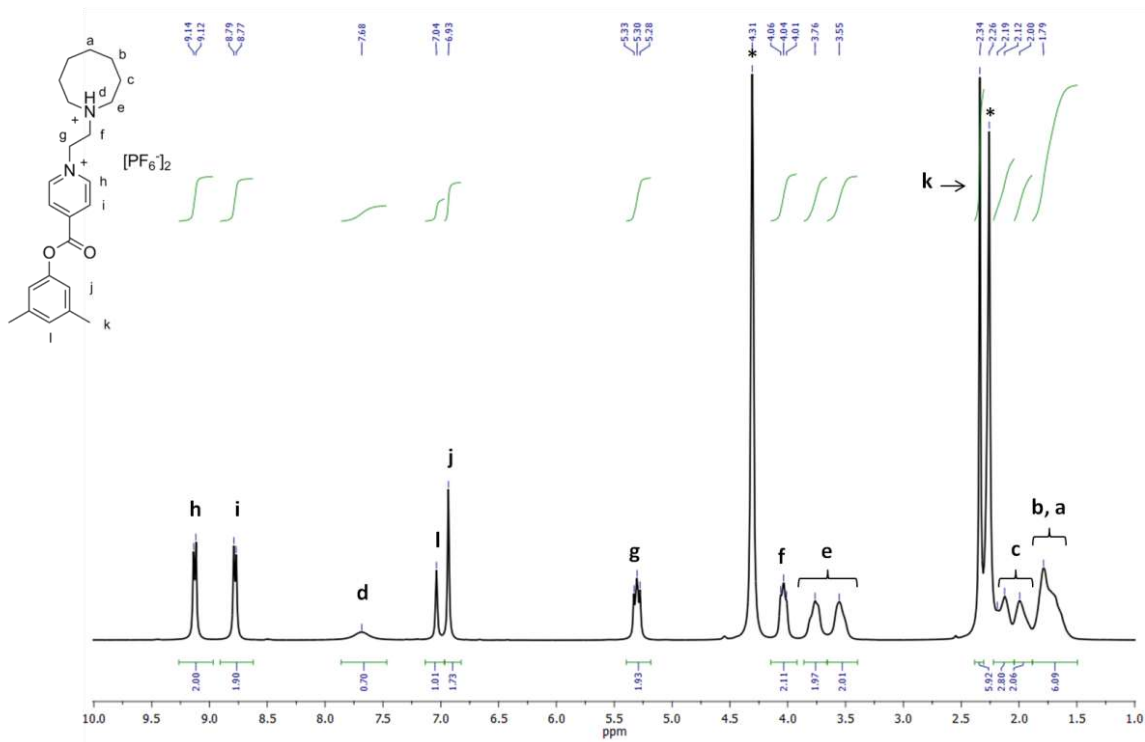


Fig. 3.33 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$ (300 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

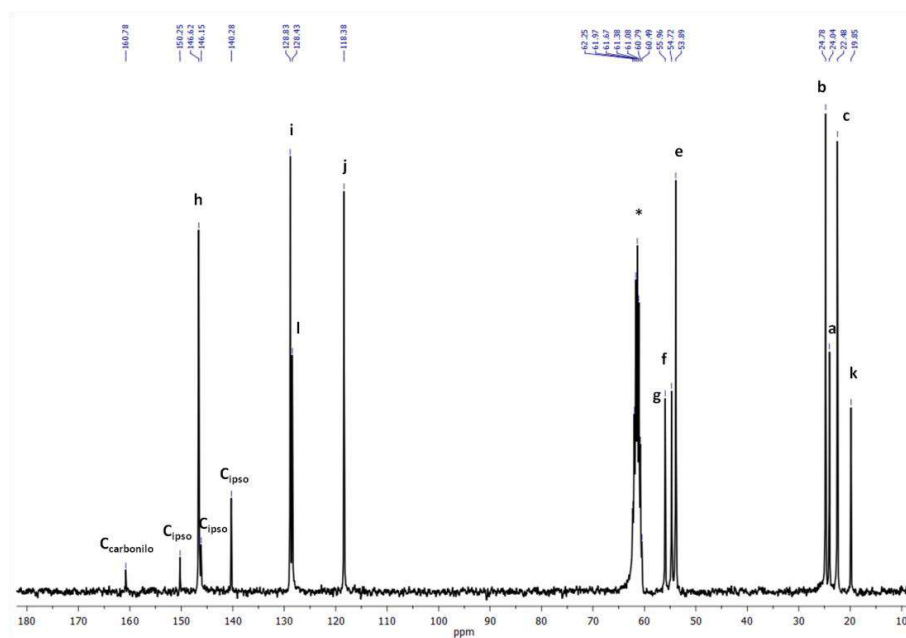


Fig. 3.34 Espectro de RMN de ^{13}C del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$ (75 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

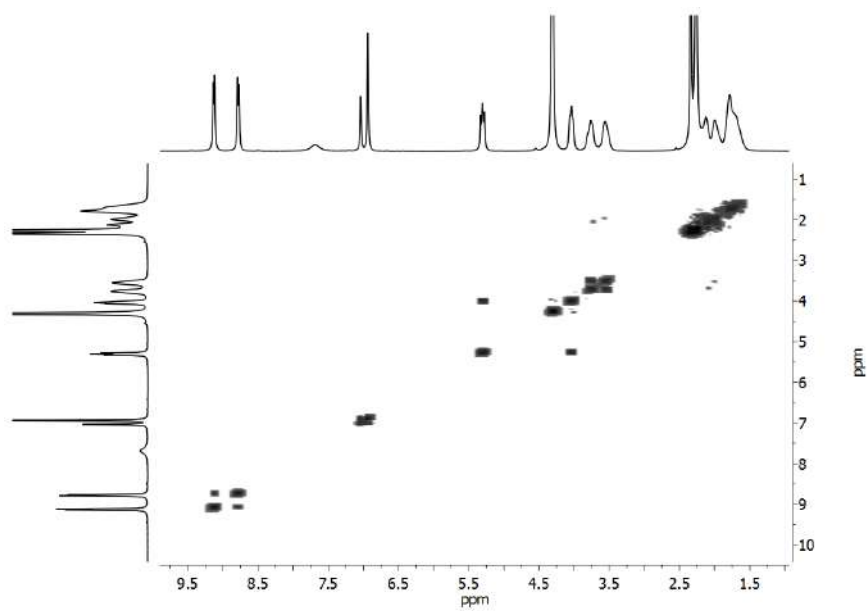


Fig. 3.35 RMN de 2D ^1H - ^1H COSY del eje [DMPH-MP-Et-Azo-H][PF₆]₂ (300 MHz, CD₃NO₂, 293 K).

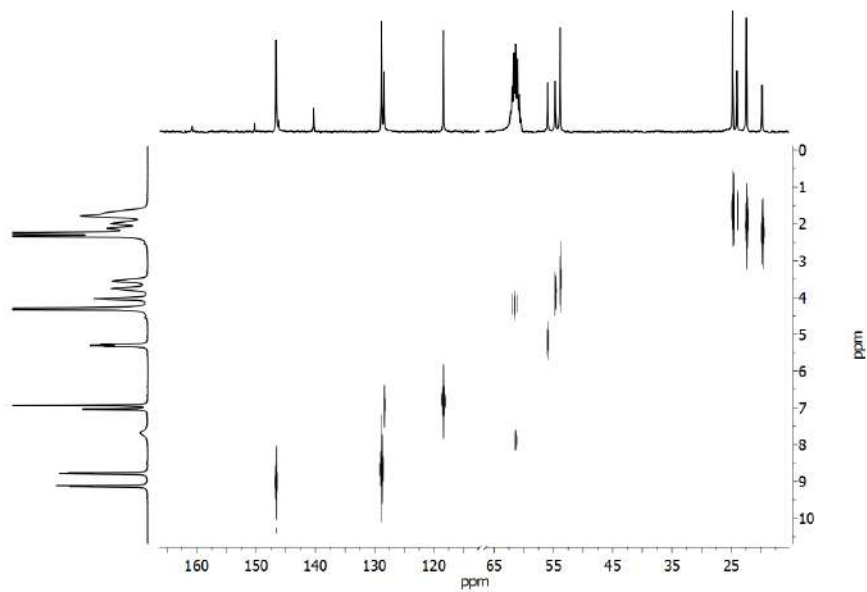


Fig. 3.36 RMN de 2D ^1H - ^{13}C HETCOR del eje [DMPH-MP-Et-Azo-H][PF₆]₂ (CD₃NO₂, 293 K).

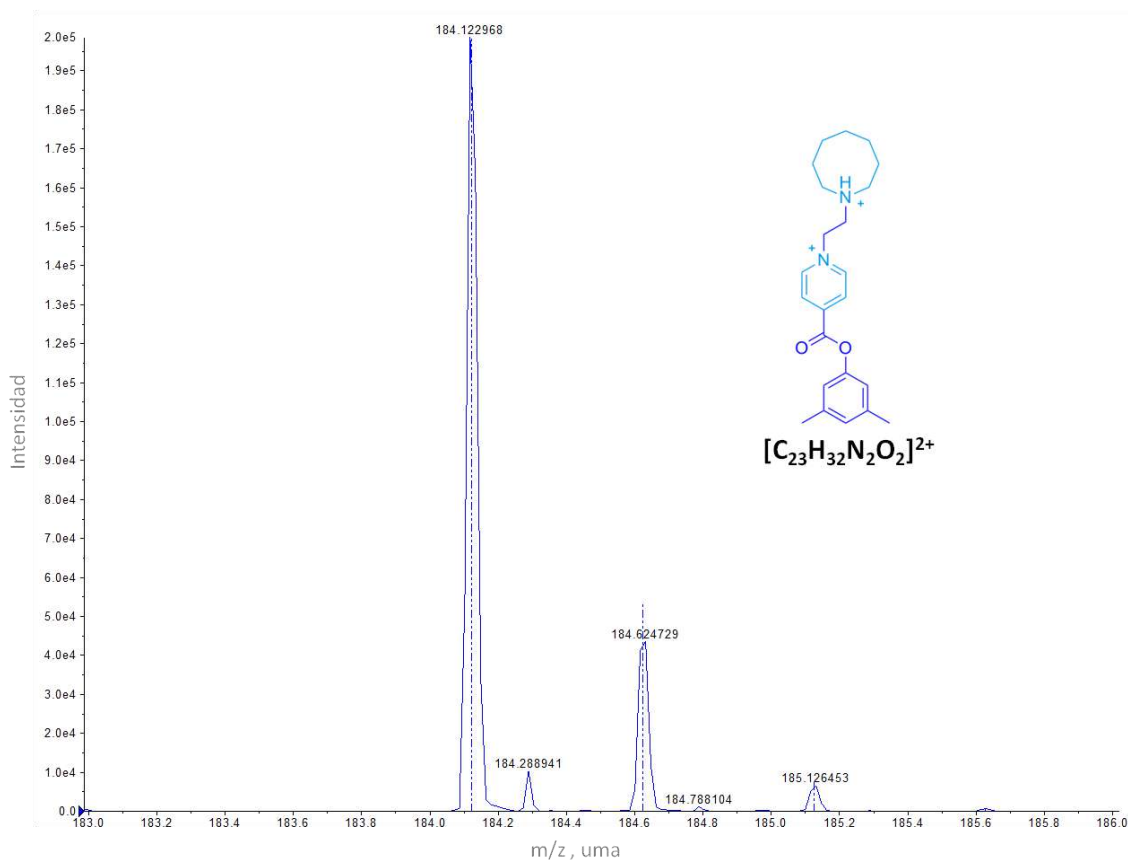


Fig. 3.37 Espectro de masas de ionización por electro-espray del ion $[\text{DMPH-MP-Et-Azo-H}]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

Determinación de las constantes de rapidez de segundo orden. Partiendo de disoluciones 20 mM en nitrometano- d_3 , en cada tubo de RMN se mezclaron 0.25 mL de la disolución del macrociclo **DB24C8** (*M*) con 0.25 mL de la disolución del eje apropiado (*E*), para así ajustar la concentración de las especies a 10 mM. Sólo en el caso de la muestra en la que se monitoreaba la formación del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Pi-H} \subset \text{DB24C8}][\text{PF}_6]_2$, el tubo se colocó inmediatamente en el espectrómetro de RMN, con el cual se adquirieron espectros de RMN de ^1H a 20 °C, en intervalos de tiempo regulares, hasta que la reacción había alcanzado el equilibrio. Para el caso de la formación del complejo $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H} \subset \text{DB24C8}][\text{PF}_6]_2$, tomando en cuenta la rapidez de las reacción, se optó por mantener la muestra fuera del equipo en un baño a 20 °C; siendo monitoreada en intervalos de tiempo regulares, adquiriendo los respectivos espectros de RMN de ^1H .

Evaluando las intensidades relativas de los protones “sonda” especificados con anterioridad, se pudieron calcular, para cada uno de los espectros, las concentraciones de complejo en un determinado valor de tiempo (t). Las constantes de rapidez para el proceso de asociación (k_{aso}) fueron calculadas utilizando la ecuación 3.1, a partir de los ajustes no-lineales de las curvas en los gráficos correspondientes de concentración de complejo ($[C]_t$) versus t .

$$[C]_t = \frac{[E]_0^2 [C]_e e^{\left(\frac{k_{\text{aso}} t ([E]_0^2 - [C]_e^2)}{[C]_e}\right)} - [E]_0^2 [C]_e}{[E]_0^2 e^{\left(\frac{k_{\text{aso}} t ([E]_0^2 - [C]_e^2)}{[C]_e}\right)} - [C]_e^2} \quad (3.1)$$

La ecuación 3.1 se obtuvo a partir de la ecuación integrada 3.2,⁸² la cual aplica para una reacción entre dos reactantes (E y M), a la misma concentración, que generan un solo producto (C). En las ecuaciones, $[E]_0$, corresponde a la concentración inicial del eje, $[C]_t$, es la concentración de complejo en un determinado valor de tiempo, y $[C]_e$, es la concentración al equilibrio.

$$k_{\text{aso}} t = \left(\frac{[C]_e}{[E]_0^2 - [C]_e^2}\right) \ln \left(\frac{[C]_e ([E]_0^2 - [C]_e [C]_t)}{[E]_0^2 ([C]_e - [C]_t)}\right) \quad (3.2)$$

Cuando el equilibrio entre los reactantes y el complejo tipo rotaxano se ha alcanzado, es posible utilizar la ecuación 3.3 para calcular las constantes de rapidez para el proceso de disociación (k_{dis}), conociendo el valor de las constantes de asociación (K_a) y el valor de las k_{aso} para cada uno de los complejos en estudio.

$$K_a = \frac{k_{\text{aso}}}{k_{\text{dis}}} \quad (3.3)$$

Determinación de la constante de rapidez de primer orden. Una mezcla equimolar del anfitrión **DB24C8** (M) y del huésped **[DMPH-MP-Et-Pi-H][PF₆]₂** se disolvió en nitrometano- d_3 hasta ajustar la concentración de las especies a 10 mM. Una vez que la reacción de formación del complejo **[DMPH-MP-Et-Pi-H⊂DB24C8][PF₆]₂** había alcanzado el equilibrio, se añadió al sistema un equivalente de *terc*-butóxido de potasio (1.0 M en *terc*-butanol) con la finalidad de sustraer el protón del grupo terminal piperidinio tanto en el eje libre como en el complejo. La muestra se colocó inmediatamente en el espectrómetro de RMN con el que se

adquirieron, en intervalos de tiempo regulares, espectros de RMN de ^1H a $20\text{ }^\circ\text{C}$, hasta que el equilibrio para la disociación del complejo monocatónico había sido alcanzado.

Evaluando las intensidades relativas de los protones “sonda” especificados con anterioridad, se pudieron calcular para cada uno de los espectros, las concentraciones de eje libre desprotonado en un determinado valor de tiempo (t). La constante de rapidez de primer orden para el proceso de disociación (k_{dis}) fue calculada utilizando la ecuación 3.4, a partir del ajuste no-lineal de la curva en el gráfico de concentración de eje libre desprotonado ($[E']_t$) versus t .

$$[E']_t = \frac{[C]_0[E']_e \left[e^{\left(\frac{k_{\text{dis}} t (2[C]_0 - [E']_e)}{[E']_e} \right) - 1} \right]}{[C]_0 \left[1 + e^{\left(\frac{k_{\text{dis}} t (2[C]_0 - [E']_e)}{[E']_e} \right)} \right] - [E']_e} \quad (3.4)$$

La ecuación 3.4 se obtuvo a partir de la ecuación integrada 3.5,⁸² la cual aplica para una reacción entre un reactante (C) que genera dos productos con la misma concentración (E' y M). En las ecuaciones, $[C]_0$, corresponde a la concentración inicial del complejo, $[E']_t$, es la concentración del eje libre desprotonado ($[\text{DMPH-MP-Et-Pi}]^{1+}$) en un determinado valor de tiempo, y $[E']_e$, es la concentración del mismo al equilibrio.

$$k_{\text{dis}} t = \left(\frac{[E']_e}{2[C]_0 - [E']_e} \right) \ln \left(\frac{[C]_0[E']_e + [E']_t([C]_0 - [E']_e)}{[C]_0([E']_e - [E']_t)} \right) \quad (3.5)$$

Cuando el equilibrio entre el complejo tipo rotaxano y los productos se ha alcanzado, es posible utilizar la ecuación 3.3 para calcular las constantes de rapidez para el proceso de asociación (k_{aso}), conociendo el valor de la K_a y el valor de la k_{dis} para el sistema en estudio.

Ajuste de las curvas para la determinación de los parámetros cinéticos. La calidad de los ajustes no-lineales de las curvas con los datos experimentales, utilizando ya sea la ecuación 3.1 o la ecuación 3.4, se evalúa con el coeficiente estadístico χ^2 . Para un ajuste perfecto, el valor de χ^2 debe ser igual a cero. En la Tabla 3.3, se enlistan los valores de χ^2 calculados para los experimentos cinéticos reportados en este capítulo, demostrando la calidad de los ajustes realizados.

Tabla 3.3. Valores de χ^2 calculados para los ajustes no-lineales de las curvas correspondientes.

| Complejo | Constante de rapidez calculada | χ^2 |
|--|--------------------------------|-----------------------|
| [DMPH-MP-Et-Pi-H \subset DB24C8][PF ₆] ₂ | k_{aso} | 2.79×10^{-9} |
| [DMPH-MP-Et-Pi \subset DB24C8][PF ₆] | k_{dis} | 6.38×10^{-9} |
| [DMPH-MP-Et-Aze-H \subset DB24C8][PF ₆] ₂ | k_{aso} | 2.95×10^{-8} |

Capítulo 4. Deslizamiento unidireccional del macrociclo en complejos tipo [2]rotaxano

4.1 Introducción

El movimiento molecular en sistemas permanentemente entrecruzados del tipo rotaxano está limitado a dos opciones: la rotación del anillo alrededor del eje y la traslación del anillo a lo largo del eje²² (ver Figura 4.1).

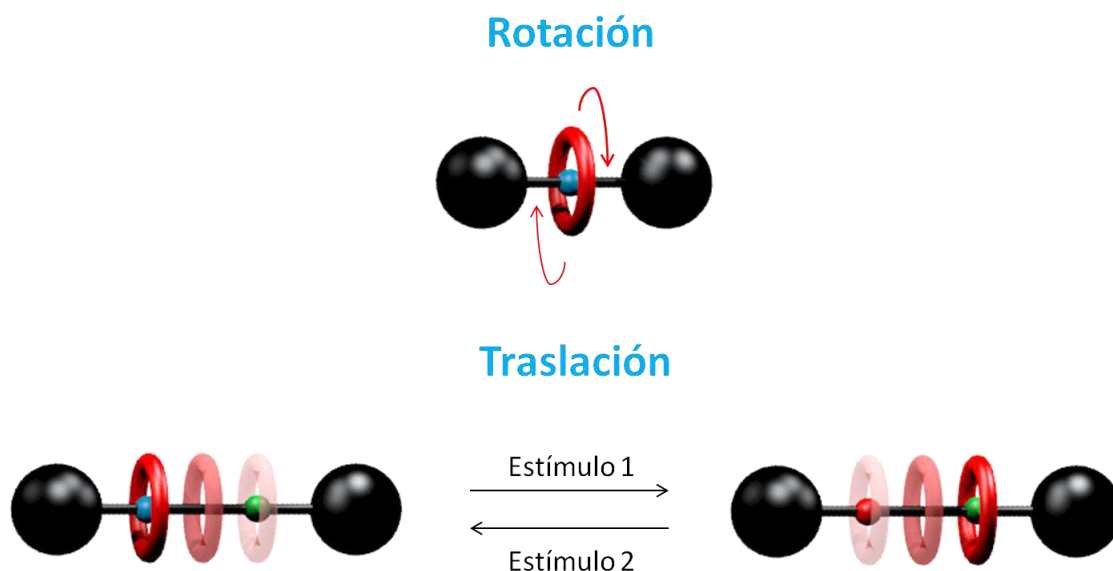


Figura 4.1 Representaciones esquemáticas de los movimientos que ocurren en complejos tipo [2]rotaxano.

La rotación del macrociclo es usualmente un proceso espontáneo, cuya existencia ha sido demostrada incluso en estado sólido.^{51c,83} La rotación del anfitrión puede ser activada y, en cierto sentido, controlada bajo la influencia de estímulos externos.^{9,83} De este modo, este tipo de sistemas se consideran prototipos de motores rotatorios a escala molecular.

Para el caso del tránsito del macrociclo a lo largo del huésped, se tiene que considerar la naturaleza de los sitios de reconocimiento presentes en el componente lineal. Si el diseño del rotaxano es apropiado, el proceso de traslación puede ser

controlado reversiblemente mediante el uso de estímulos químicos, electroquímicos, foto-químicos o la combinación de algunos de ellos.^{9,22,24}

Utilizando componentes lineales asimétricos,⁴³⁻⁴⁷ es posible controlar los procesos de asociación/disociación en complejos del pseudorrotaxano para generar sistemas capaces de ensamblar la rueda por uno de sus extremos y desensamblarla por el extremo opuesto, en un movimiento de deslizamiento unidireccional⁴⁴⁻⁴⁶ (ver Figura 4.2).

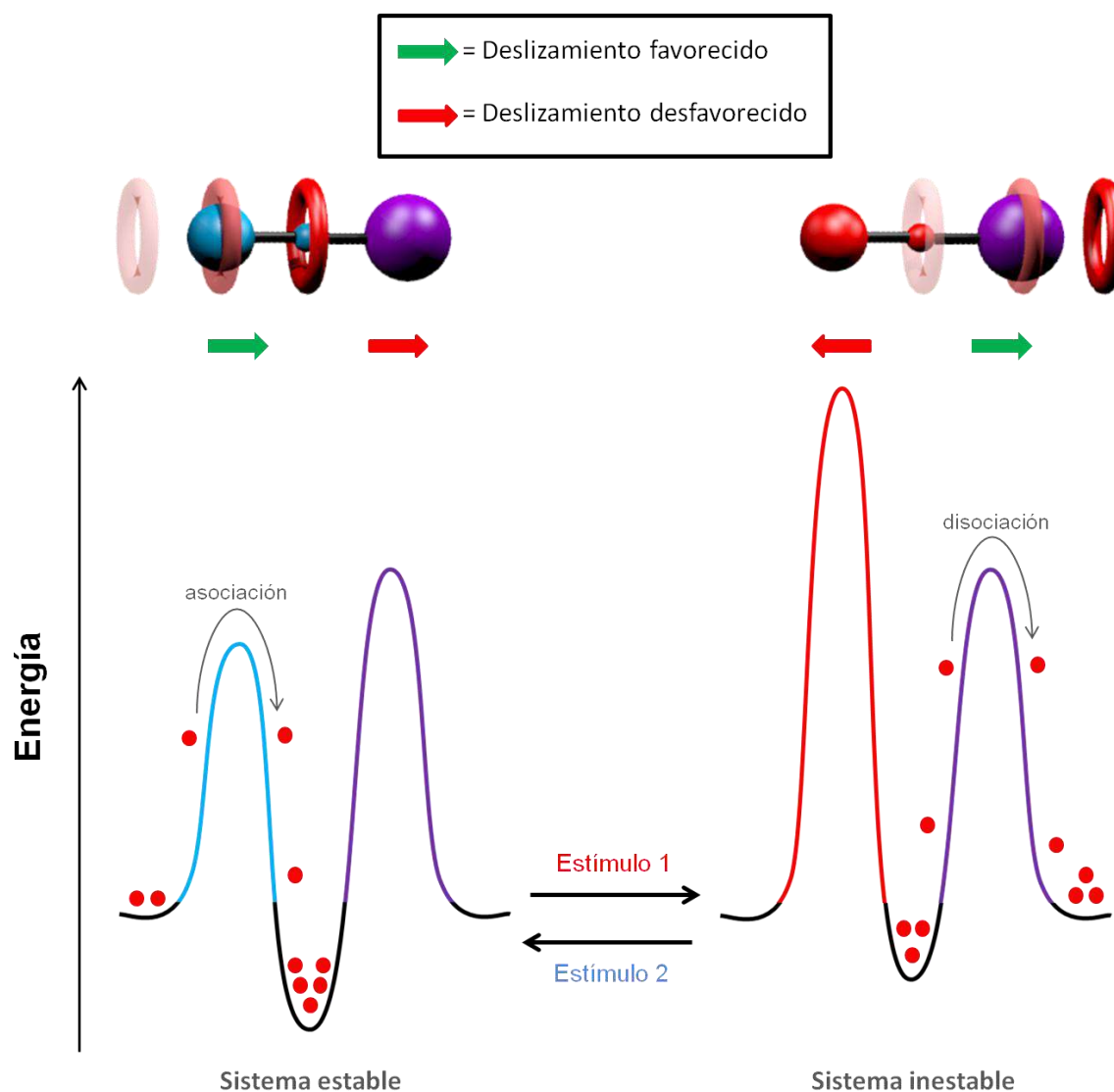


Figura 4.2 Representación del tránsito unidireccional del anfitrión a través de un huésped lineal asimétrico.

Los grupos terminales involucrados en este tipo de sistemas deben de ser de naturaleza distinta y permitir bajo ciertas condiciones, el paso del macrociclo a través de

ellos mismos. En un estado inicial, el macrociclo se asocia preferentemente pasando a través de uno de los grupos terminales del eje para formar un complejo estable. Una vez que un estímulo externo modifica la estabilidad del sistema, así como la naturaleza del grupo terminal por el que pasó el macrociclo en un inicio (convirtiéndolo en un tapón efectivo), es posible disociar al anfitrión a través del grupo terminal situado en el extremo contrario. De esta manera, se logra el tránsito unidireccional del anfitrión de extremo a extremo. Si un segundo estímulo aplicado es capaz de regenerar los componentes de partida, es posible que el sistema se vuelva reversible.

En concordancia con lo descrito, se podría mencionar que los sistemas entrecruzados del tipo rotaxano pueden ser considerados excelentes prototipos para la construcción de dispositivos moleculares capaces de funcionar como sistemas de transporte molecular. En el presente capítulo se demostrará que es posible lograr el tránsito unidireccional de un éter corona de 24 miembros a lo largo de un par de componentes lineales estímulo-responsivos.

4.2 Antecedentes

Recientemente, los investigadores enfocados en el diseño de sistemas supramoleculares del tipo rotaxano han desarrollado propuestas capaces de llevar a cabo el ensamble y desensamble de sus componentes de manera direccionada bajo el control de estímulos externos, los cuales se consideran prometedores para la posible construcción, en un futuro cercano, de motores lineales sintéticos.⁴³⁻⁴⁶

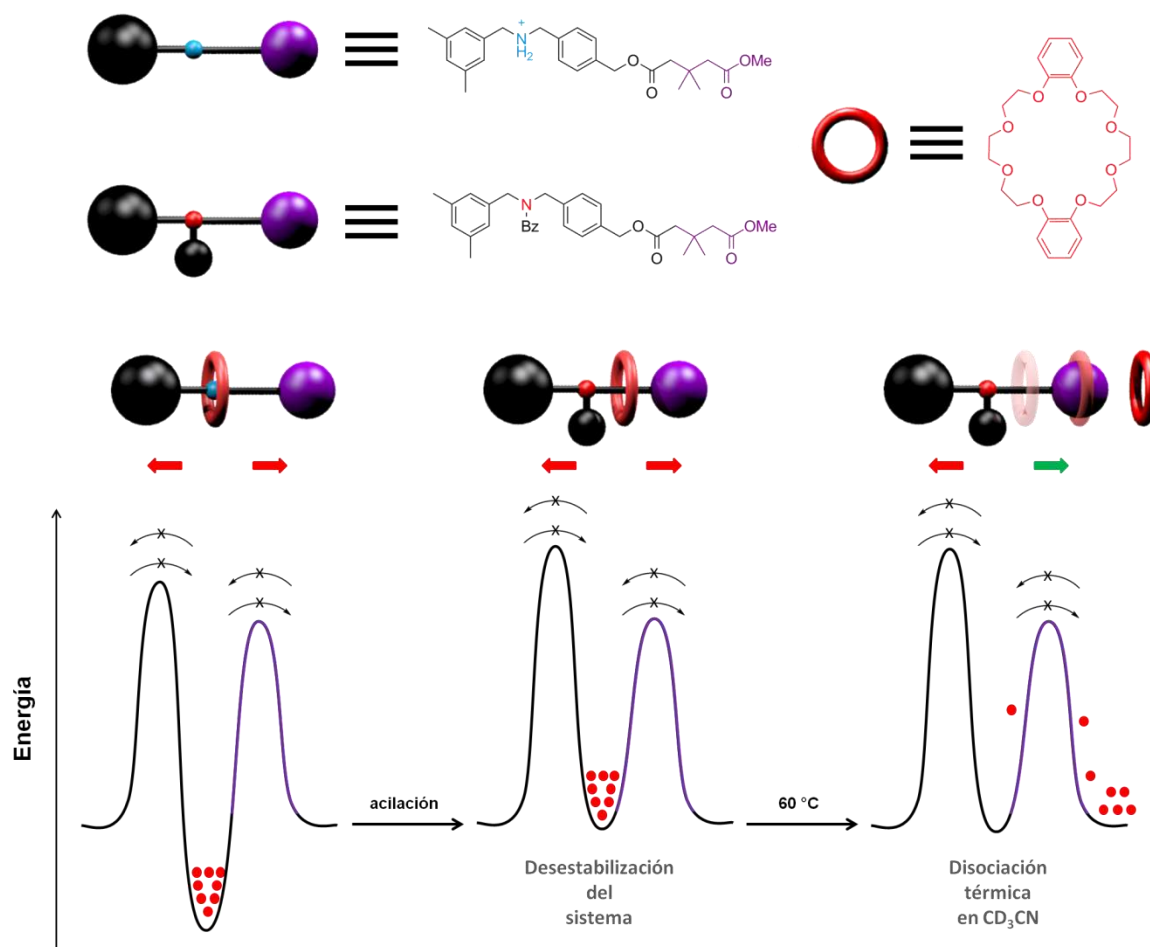


Fig. 4.3 Disociación unidireccional del macrociclo en un sistema tipo [2]rotaxano.

En el año 2008, Takata y colaboradores⁴³ demostraron que un sistema [2]rotaxano, integrado por un éter dibencen-24-corona-8 (**DB24C8**) que rodea al fragmento amonio secundario de un eje asimétrico, fue capaz de realizar bajo ciertas condiciones, la disociación del macrociclo de manera direccionada (ver Figura 4.3). La traslación de la rueda, como un transporte activo cuantitativo, se origina una vez que se lleva a cabo una

reacción de acilación en el sitio de reconocimiento. Como consecuencia de la remoción de las interacciones que mantenían unidos a los componentes, el macrociclo es desplazado al tapón distante (grupo terminal tipo neopentilo). Calentando una disolución del rotaxano N-acilado, previamente aislado y purificado, es posible lograr la disociación unidireccional del anfitrión debido a que éste puede desensamblarse pasando únicamente a través del grupo terminal neopentilo.

Empleando básicamente el mismo protocolo, fue posible lograr que los procesos de asociación/disociación en un complejo tipo rotaxano se llevaran a cabo en una dirección preferencial (ver Figura 4.4). Kihara *et al.*⁴⁴ sintetizaron un eje asimétrico tipo di-alquil amonio con un grupo ciclopentilo en uno de sus extremos y un grupo *terc*-butilo en el otro.

En un primer paso, la rueda **DB24C8** es capaz de deslizarse a través del grupo terminal ciclopentilo para formar un complejo pseudorrotaxano. Debido al factor estérico, el macrociclo es incapaz de realizar tal proceso de asociación a través del sustituyente *terc*-butilo presente en el extremo opuesto de la molécula lineal. Una vez que las interacciones que mantienen unidos a los componentes se remueven, mediante una reacción de benzoilación, el macrociclo se desplaza acercándose al siguiente grupo terminal (sustituyente *terc*-butilo), generando una estructura robusta tipo rotaxano, incapaz de disociar a los componentes que la integran. En este punto, el sistema se encuentra desestabilizado a causa de la remoción de las interacciones entre componentes y las alturas relativas de las barreras de activación para la disociación del anfitrión se encuentran invertidas. Una vez aislado y purificado, el rotaxano obtenido es capaz de disociarse térmicamente debido al deslizamiento del éter corona a través del grupo *terc*-butilo. De esta manera, el **DB24C8** transitó sobre el componente lineal unidireccionalmente entrando por el extremo del grupo ciclopentilo hasta salir por el extremo con el sustituyente *terc*-butilo, tal como se ilustra en la Figura 4.4.

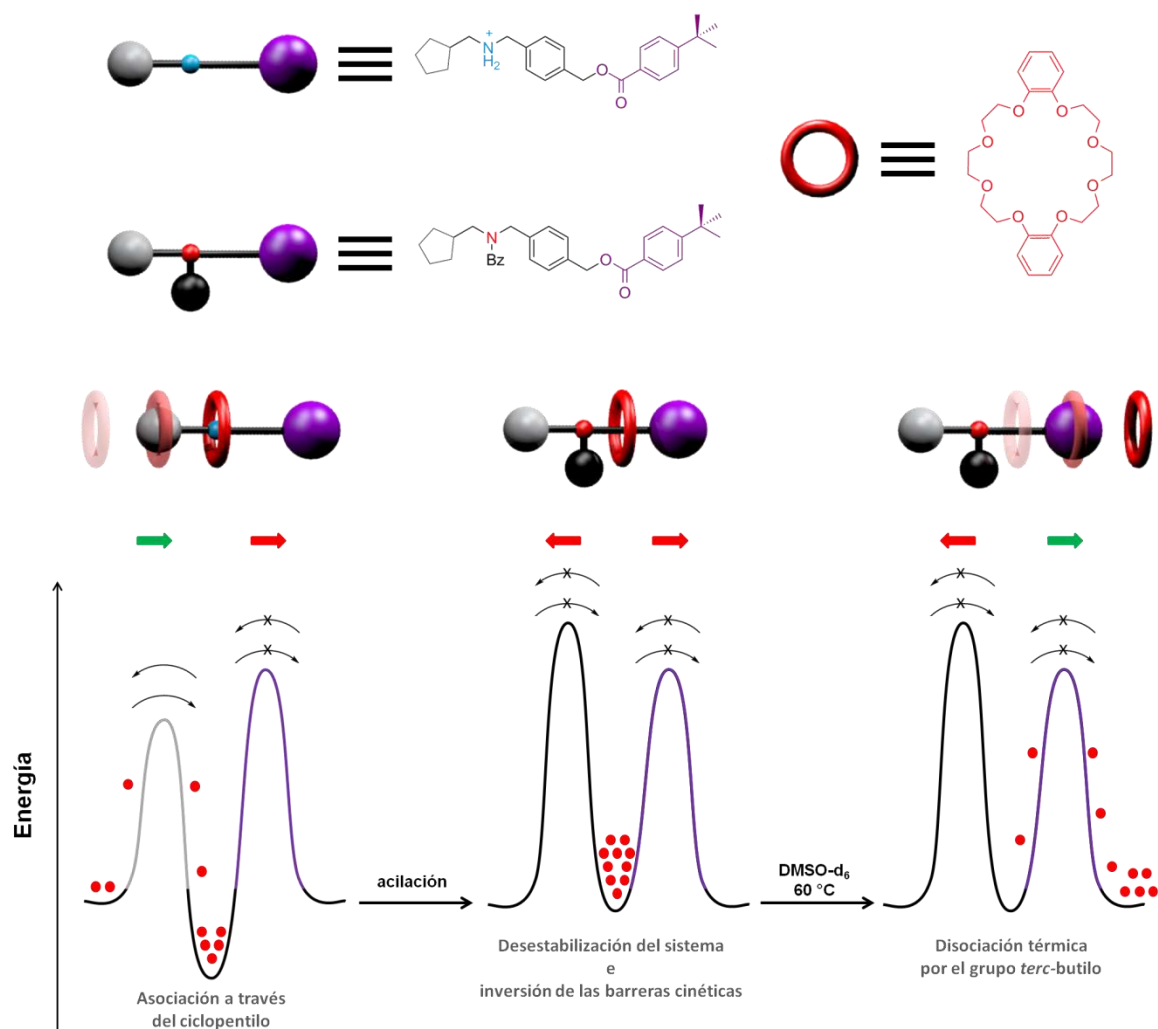


Fig. 4.4 Movimiento unidireccional irreversible del anfitrión a través de un huésped lineal.

El movimiento unidireccional en sistemas supramoleculares del tipo rotaxano se ha podido controlar de manera reversible mediante diversos estímulos externos.⁴⁵⁻⁴⁶ Un ejemplo notable que involucra también a un éter corona de 24 miembros como anfitrión, es el trabajo reportado por el grupo de investigación de Alberto Credi.⁴⁵ Utilizando el mismo sitio de reconocimiento (*i.e.*, fragmento amonio secundario), sintetizaron una molécula huésped asimétrica capaz de isomerizar a una unidad *E*-azobenceno contenida en uno de sus extremos. Un grupo terminal ciclopentilo, en el otro extremo, actúa como tapón de deslizamiento para el éter 2,3-dinafto-24-corona-8 (ver Figura 4.5).

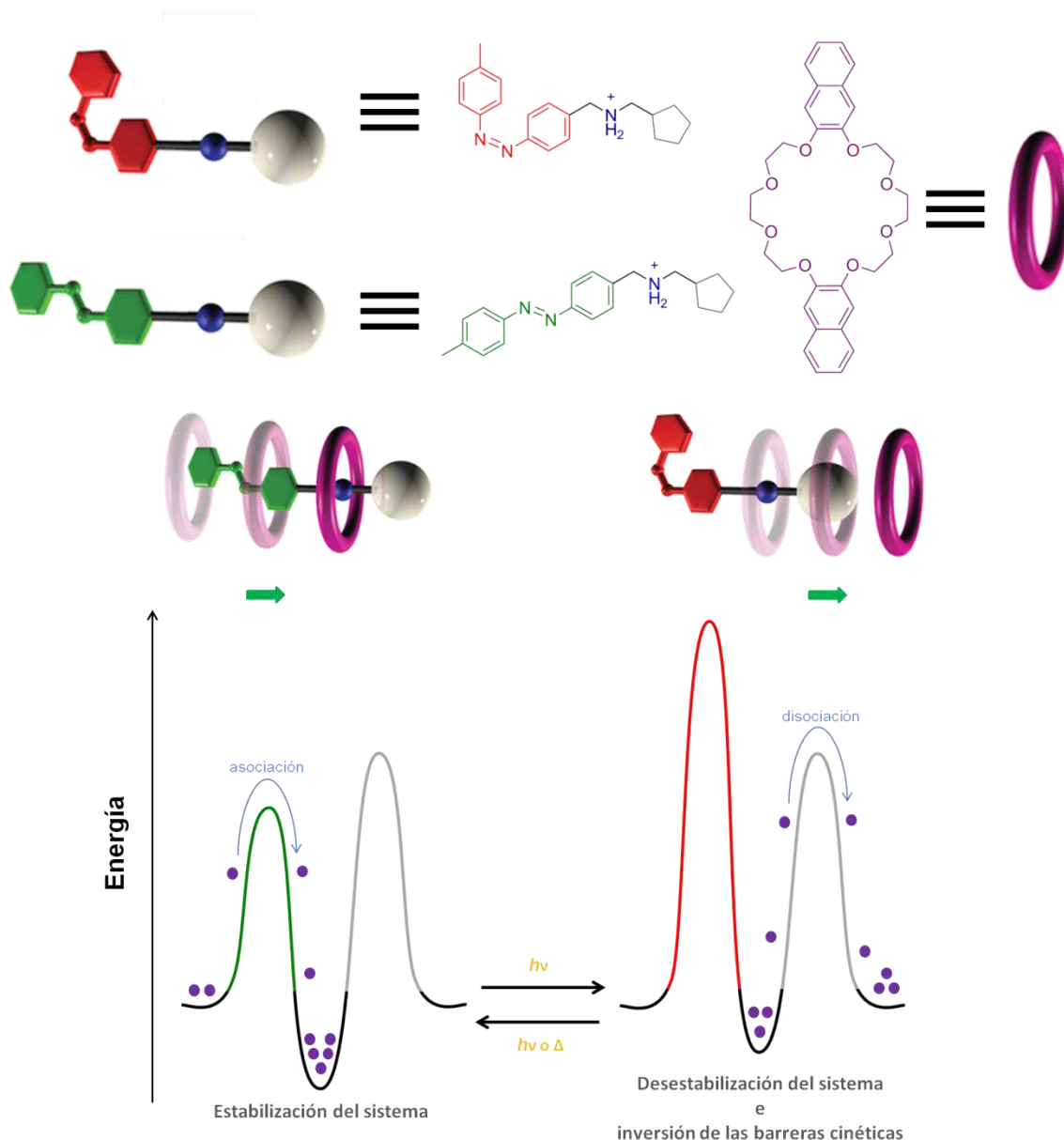


Fig. 4.5 Movimiento unidireccional reversible en un sistema estímulo-responsivo.⁴⁵ Los aniones se omitieron.

Debido a la cinética del sistema, la rueda pasa preferentemente sobre el extremo que contiene al grupo *E*-azobenceno, obteniéndose de este modo una estructura tipo pseudorotaxano, en donde el macrociclo está rodeando al fragmento amonio secundario. Subsecuentemente, una foto-isomerización convierte a la unidad *E*-azobenceno en una más voluminosa (unidad *Z*-azobenceno), originando una desestabilización del complejo y la disociación de los componentes. Como el deslizamiento del anfitrión es más rápido a

través del grupo ciclopentilo que a través del fragmento Z-azobenceno, el desensamble de los componentes ocurre preferentemente en el misma dirección seguida para el ensamble. Una conversión fotoquímica o térmica de la unidad de azobenceno ($Z \rightarrow E$) regenera el isómero de partida ocasionando una asociación direccionada nuevamente.

De este modo podría concluirse que, para llevar a cabo el tránsito unidireccional del anfitrión a lo largo de un eje en un sistema tipo rotaxano, es necesario diseñar un componente lineal asimétrico en el cual la barrera energética para el ingreso del macrociclo a través de uno de sus extremos sea más pequeña. Así, una vez que la rueda esté rodeando al sitio de reconocimiento formando un complejo entrecruzado estable, la intervención de un estímulo externo perturba al sistema, desestabilizándolo e invirtiendo las alturas relativas de las barreras cinéticas para la disociación del macrociclo. Por consiguiente, el desensamble se realizaría a través del extremo opuesto, en la misma dirección en la cual se produjo la asociación, consiguiendo el deslizamiento unidireccional del macrociclo a lo largo del eje. El sistema puede experimentar reversibilidad del proceso únicamente cuando es posible regenerar las especies de partida.

En lo que resta del capítulo se mostrará el camino a seguir para lograr el tránsito unidireccional del éter **DB24C8** a lo largo de un par de componentes lineales asimétricos que incluyen en su estructura al fragmento piridinioetano-azepanio.

4.3 Propuesta de investigación

Hasta el momento se ha dejado claro que es posible deslizar al anfitrión **DB24C8** a través de un anillo de siete miembros, como el azepanio, debido al efecto electrostático provisto por el protón presente en el átomo de nitrógeno del fragmento terminal en el eje $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$. Si no se cuenta con la carga adicional, es imposible ensamblar los componentes individuales para formar un complejo tipo rotaxano (ver Figura 4.6).

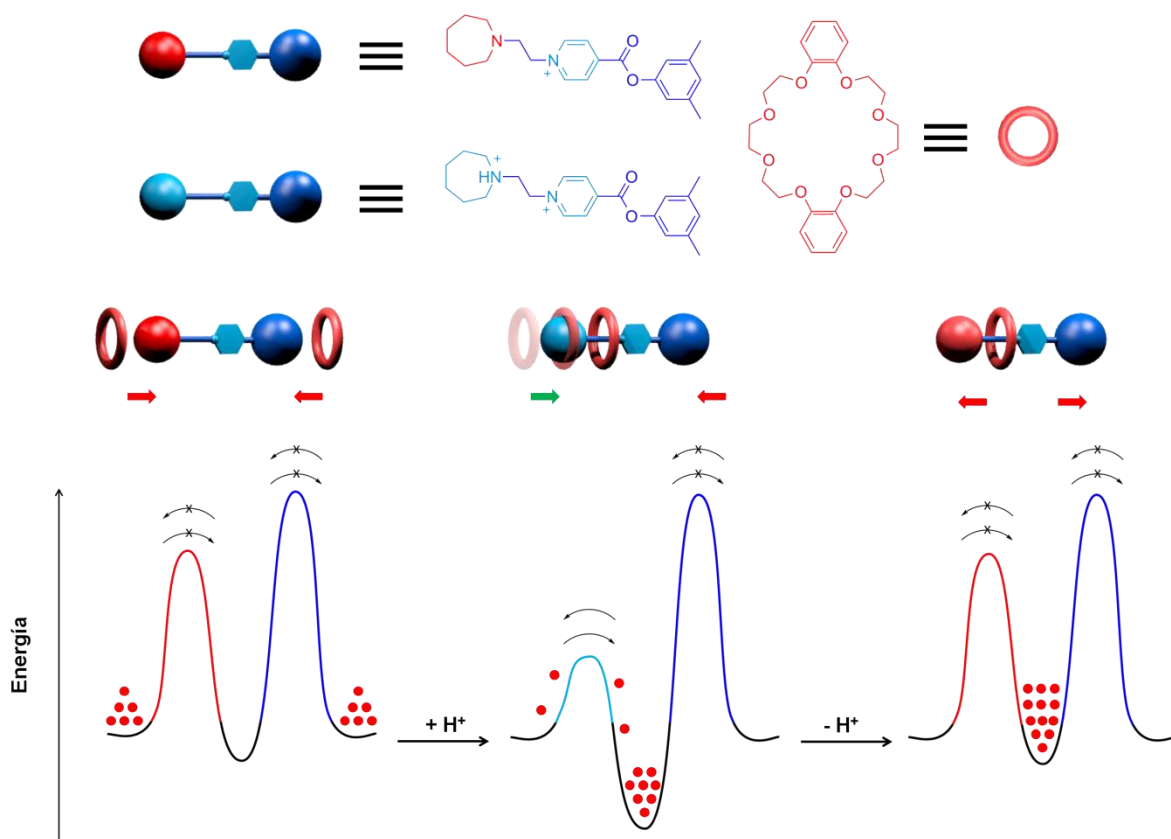


Fig. 4.6 Representaciones esquemáticas del comportamiento del sistema: $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}]^{2+} + \text{DB24C8}$; en presencia y ausencia del protón en el grupo terminal de siete miembros.

Como se observa en la figura anterior, una vez que se ha conseguido un ensamble direccionado a través de uno de los extremos del huésped asimétrico, es posible desestabilizar al sistema retirando la contribución electrostática. Debido a la diferencia de la rapidez entre la reacción de transferencia de protón y la de disociación del complejo, es posible obtener un [2]rotaxano monocatiónico incapaz de disociar al macrociclo a través

de cualquiera de los grupos terminales (ver el diagrama energético de la derecha en la Figura 4.6).

Para lograr la disociación del éter corona en la misma dirección en la que éste se asoció, es posible realizar una reacción de transesterificación con un alcohol con un sustituyente de menor volumen, con lo cual se invertirían las alturas relativas de las barreras cinéticas y se conseguiría la disociación del macrociclo por el extremo opuesto de la molécula lineal (ver Figura 4.7). El grupo terminal metilo en el huésped resultante es lo suficientemente pequeño como para permitir el paso del anfitrión.

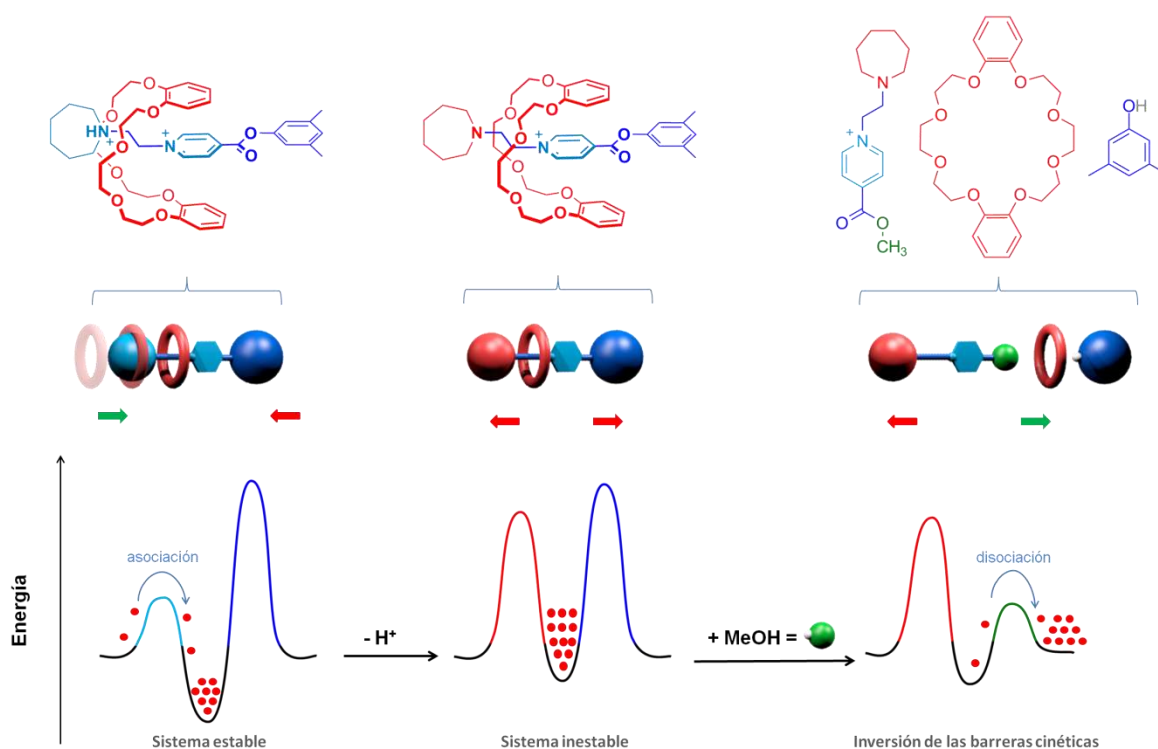


Fig. 4.7 Tránsito unidireccional del **DB24C8** a lo largo de un huésped asimétrico.

Realizando esta secuencia de reacciones químicas (*i.e.*, desprotonación-transesterificación), será posible lograr el tránsito unidireccional del **DB24C8** de extremo a extremo a lo largo de un componente lineal asimétrico que contiene el fragmento piridinioetano-azepanio.

Por otra parte, con la finalidad de mantener la integridad del componente lineal y conseguir la reversibilidad del proceso unidireccional de asociación/disociación del

macrociclo, se propone un sistema que involucre un huésped asimétrico que contenga un grupo terminal *terc*-butilo, conservando el fragmento piridinioetano-azepanio (ver Figura 4.8).

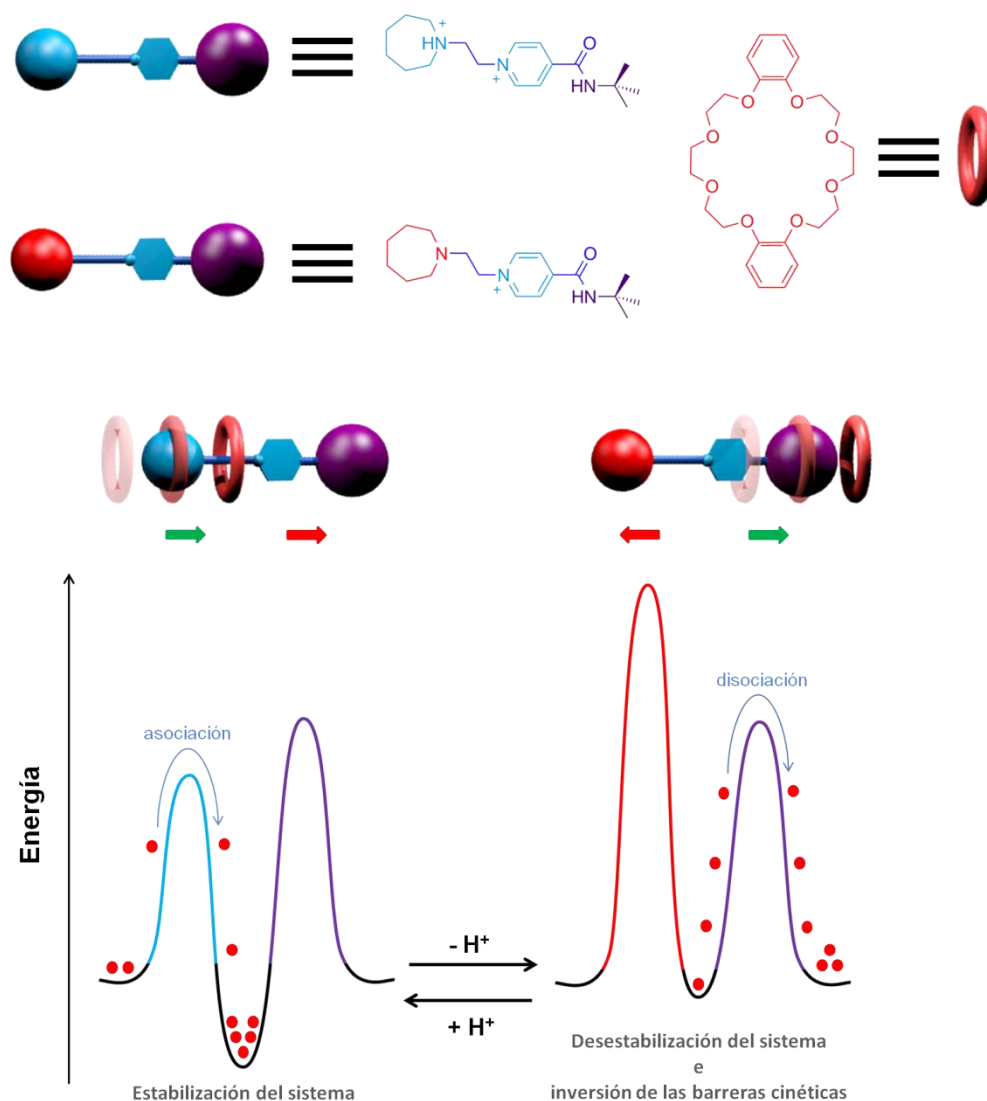


Fig. 4.8 Movimiento unidireccional reversible controlado mediante estímulos químicos.

Una vez que se ha deslizado preferentemente el éter corona a través del grupo terminal azepanio en el eje para formar un complejo estable, la subsecuente desprotonación del fragmento terminal amonio generará un complejo monocatiónico inestable el cual disociará gradualmente al macrociclo a través del grupo terminal *terc*-butilo, logrando de esta manera, el tránsito unidireccional del anfitrión de un

extremo a otro en un componente lineal asimétrico sin la necesidad de involucrar la ruptura del eje. Una re-protonación del grupo terminal de siete miembros regeneraría al componente lineal de partida, ocasionando una asociación direccionada nuevamente.

4.4 Resultados y discusión

A continuación se presentarán los resultados obtenidos para las propuestas planteadas. Estos sistemas serán capaces de aprovechar la sensibilidad al cambio de pH del fragmento terminal amonio presente en las moléculas lineales, para lograr el deslizamiento unidireccional del éter **DB24C8**. Empleando una primera propuesta, se logrará mover al macrociclo en un proceso irreversible; con una modificación, se conseguirá la reversibilidad en el comportamiento del sistema.

4.4.1 Deslizamiento unidireccional irreversible

En el capítulo anterior se demostró que al agregar un equivalente de **DB24C8** a una disolución 10 mM en nitrometano- d_3 del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$, ilustrado en la Figura 4.9, es posible obtener un 78 % de formación de complejo dicatiónico. Al agregar un equivalente de base al sistema previamente descrito, se observaron cambios consistentes con la formación de especies monocatiónicas. Sin embargo, a pesar de la desestabilización del sistema, las concentraciones relativas de las especies no se modificaron, evidenciando la formación de un [2]rotaxano, tal como se ejemplificó en la Figura 4.6.

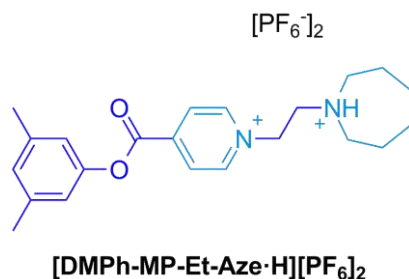


Fig. 4.9 Huésped lineal $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$.

Para comprobar si es posible hacer que el anfitrión **DB24C8** se traslade de un extremo a otro a lo largo del componente lineal $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$, tal como se ilustra en la propuesta de la figura 4.7, es necesario realizar la secuencia de experimentos descrita en el párrafo siguiente.

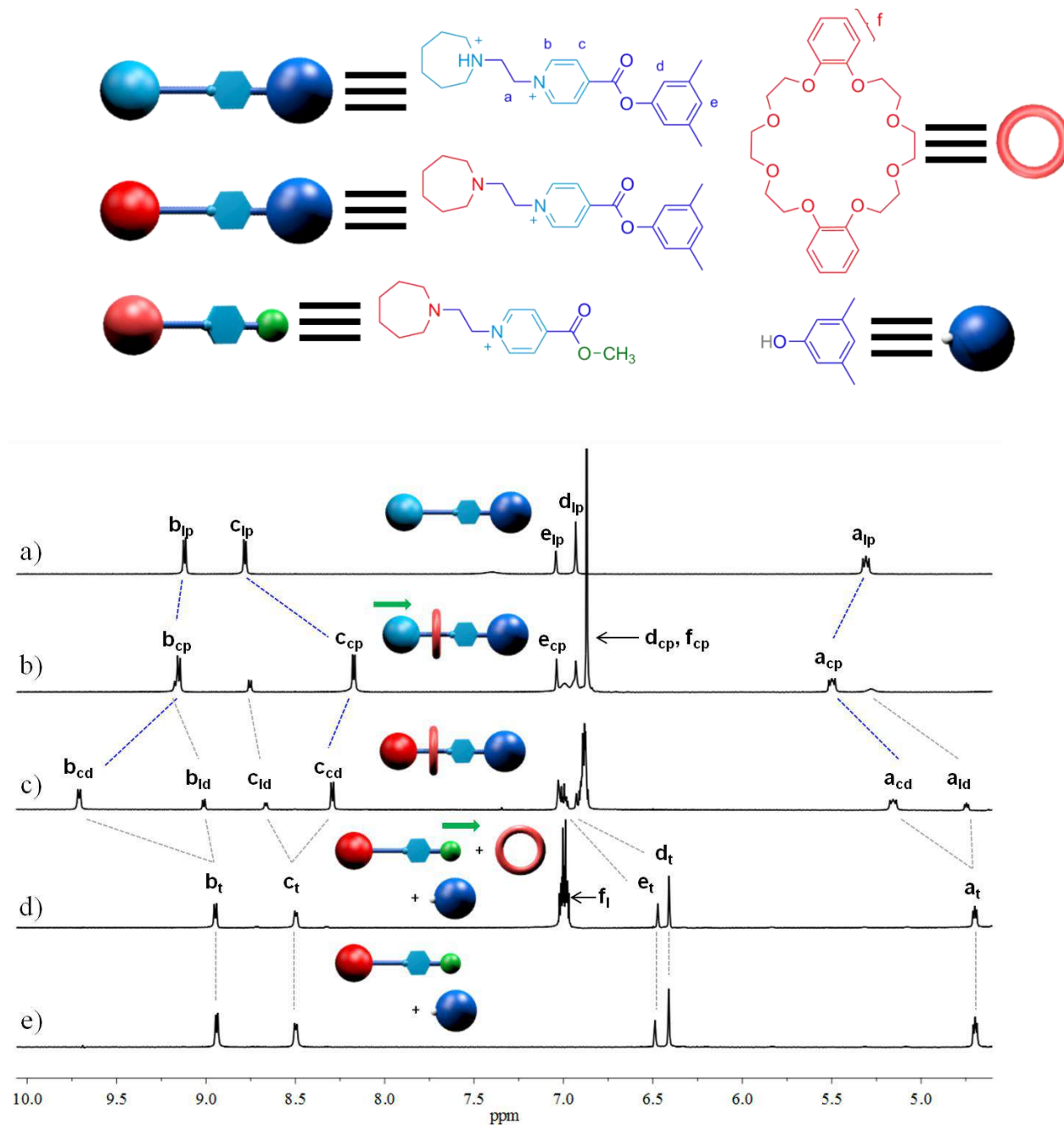


Fig. 4.10 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, 10 mM). (a) $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$. (b) Una mezcla equimolar al equilibrio de $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ y **DB24C8**. (c) El mismo sistema descrito en el inciso anterior después de agregar un equivalente de *tert*-butóxido de potasio. (d) El mismo sistema descrito en (b) después de adicionar un equivalente de *tert*-butóxido de potasio con 100 equivalentes de metanol. (e) Una disolución del eje $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ después de agregar un equivalente de *tert*-butóxido de potasio con 100 equivalentes de metanol. Etiquetas: l = libre, c = complejo, p = protonado, d = desprotonado, t = productos de la transesterificación. Aniones omitidos.

Cuando se combina la versión protonada del eje ($[\text{DMPH-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}]^{2+}$ en la Figura 4.10a) con un equivalente de la rueda **DB24C8** en nitrometano- d_3 , se obtiene un complejo estable debido al deslizamiento del anfitrión a través del grupo terminal azepanio del huésped (ver Figura 4.10b). Como se mencionó, dicha asociación se lleva a cabo en una reacción que tarda aproximadamente 14 días en alcanzar el equilibrio con un 78 % de complejación. Posteriormente, si se adiciona al sistema un equivalente de una base fuerte pobremente nucleofílica, tal como el *tert*-butóxido de potasio, se desprotona el grupo terminal azepanio tanto del eje libre como del eje en el complejo; obteniendo al rotaxano $[\text{DMPH-MP-Et-Aze}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$ en un 78 %, quedando el macrociclo atrapado en el componente lineal asimétrico por razones cinéticas (ver Figura 4.10c). Al agregar un exceso de metanol, se lleva a cabo inmediatamente una reacción química de transesterificación en la cual el tapón 3,5-dimetilfenilo es sustituido por un grupo metilo, cuyo tamaño molecular permite la disociación del éter corona (ver Figura 4.10d). De esta manera, se llevó a cabo el deslizamiento unidireccional del **DB24C8** de extremo a extremo a lo largo de un componente lineal asimétrico que contiene el fragmento piridinioetano-azepanio, tal como lo ilustran los modelos incluidos en la Figura 4.10.

Es posible aplicar la misma secuencia de reacciones químicas al eje en ausencia del receptor **DB24C8** (*i.e.*, desprotonación-transesterificación). El resultado es la obtención de una molécula lineal en la que el grupo terminal metilo está presente en el grupo funcional éster y el 3,5-dimetilfenol se ha liberado (ver Figura 4.10e).

La espectrometría de masas de ionización por electro-espray proporcionó evidencia adicional de la formación del componente lineal obtenido tras llevar a cabo la reacción de transesterificación (ver apartado 4.6), tanto en presencia del éter corona como en su ausencia. Se encontró un pico con una m/z de 263.1758 una correspondiente al catión ilustrado en la parte superior izquierda de la Figura 4.10. Al comparar el valor experimental con la m/z calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2]^{1+}$ (263.1754 uma) se estimó un error de 1.5 ppm.

A pesar de que una reacción de transesterificación puede ser revertida mediante la adición del alcohol correspondiente en presencia de base,⁸⁴ en nuestro caso es imposible regenerar el componente lineal de partida. Al agregar otro equivalente de base al sistema previamente transesterificado, ésta cataliza tanto la hidrólisis del éster en el componente lineal como la formación de un anión de nitroalcano al reaccionar con el disolvente presente, *i.e.*, nitrometano. Consecutivamente, se promueve la formación de un enlace carbono-carbono entre el nitroalcano generado y el componente lineal hidrolizado de una manera similar a lo planteado en las reacciones nitro-aldólicas, mejor conocidas como reacciones de Henry.⁸⁵ Sin importar la cantidad de 3,5-dimetilfenol que se agregue para intentar re-anclar al tapón 3,5-dimetilfenilo en el extremo del componente lineal, no es posible regenerar el componente lineal [DMPH-MP-Et-Aze]¹⁺ (ver Figura 4.11).

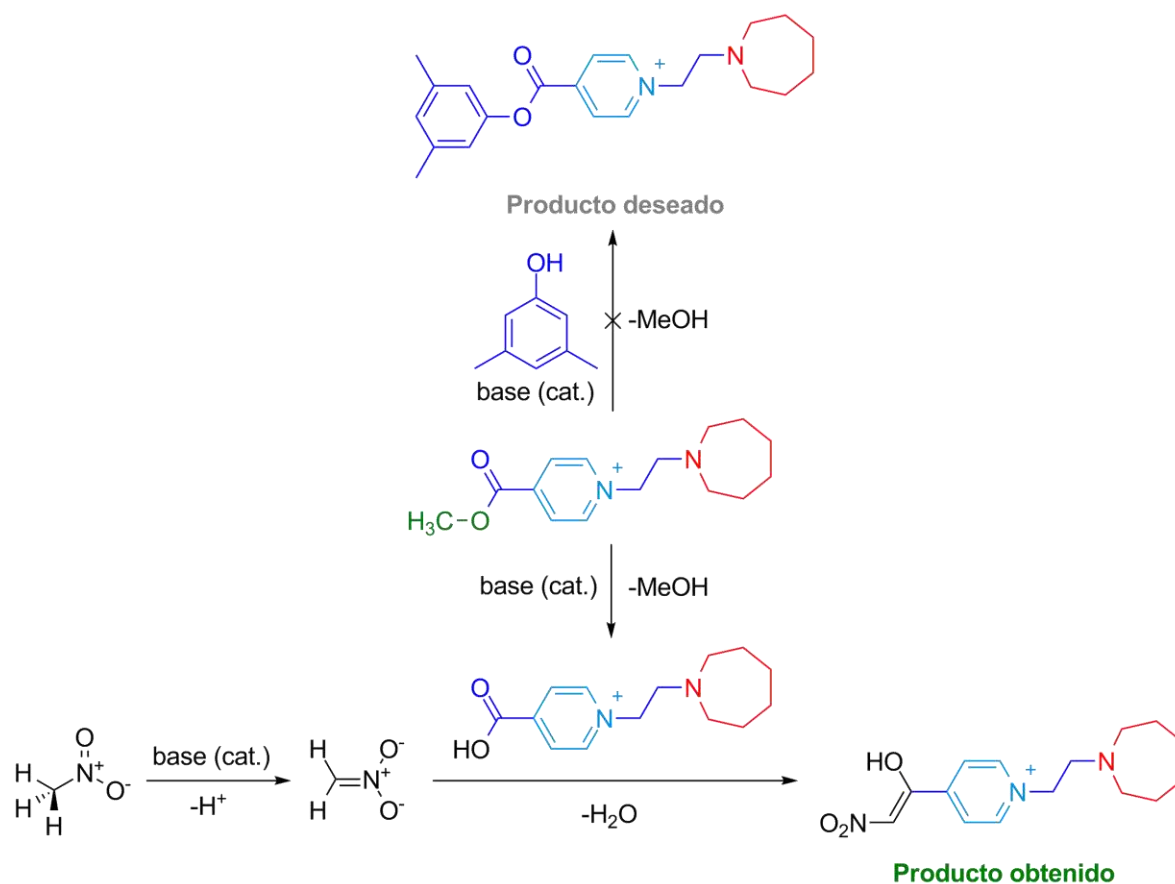


Fig. 4.11 Reacciones químicas llevadas a cabo en el sistema al intentar regenerar el eje [DMPH-MP-Et-Aze]¹⁺.

Utilizando la espectrometría de masas de ionización por electro-espray se evidenció la formación del compuesto nitrado (ver apartado 4.6). La presencia de un pico con una m/z de 292.1654 uma corresponde al producto de la reacción de Henry ilustrado en la parte inferior derecha de la Figura 4.11. Al comparar dicho valor con la m/z calculada para $[C_{15}H_{22}N_3O_3]^{1+}$ (292.1656 uma) se estimó un error de 0.6 ppm.

Muy recientemente se informó de un sistema similar al aquí mostrado, en donde el **DB24C8** se desliza de manera direccionada a lo largo de un componente lineal asimétrico capaz de desensamblar selectivamente uno de sus grupos terminales.⁸⁶

4.4.2 Deslizamiento unidireccional reversible

Con la finalidad de llevar a cabo el tránsito unidireccional del **DB24C8** a lo largo de un componente lineal asimétrico conservando su integridad, en la Figura 4.8 se propuso el estudio en disolución del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$, que contiene un grupo terminal azepanio para permitir el ingreso del macrociclo y un grupo terminal *terc*-butilo para permitir su disociación, una vez que se desestabiliza al complejo formado.

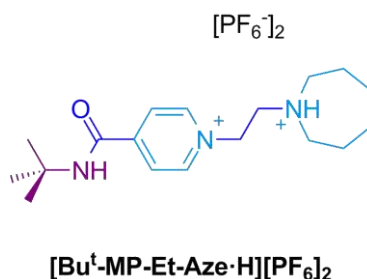


Fig. 4.12 Huésped lineal $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$.

El eje dicatiónico $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$, ilustrado en la Figura 4.12, se puede preparar realizando una reacción de alquilación entre la isonicotinamida de *terc*-butilo y el bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio. Una vez que se lleva a cabo el intercambio iónico correspondiente se puede aislar el huésped en un rendimiento superior al 70 % (ver detalles en el apartado 4.6). La caracterización del compuesto se llevó a cabo mediante la espectroscopía de RMN (^1H , ^{13}C , $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$, $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$), así como la espectrometría de masas de alta resolución.

Para tener certeza de que el macrociclo se asociará preferentemente a través del grupo terminal azepanio en el huésped $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ en lugar de hacerlo pasando por el grupo *tert*-butilo, resulta necesario evaluar la cinética de asociación en un par de huéspedes modelo (ver Figura 4.13).

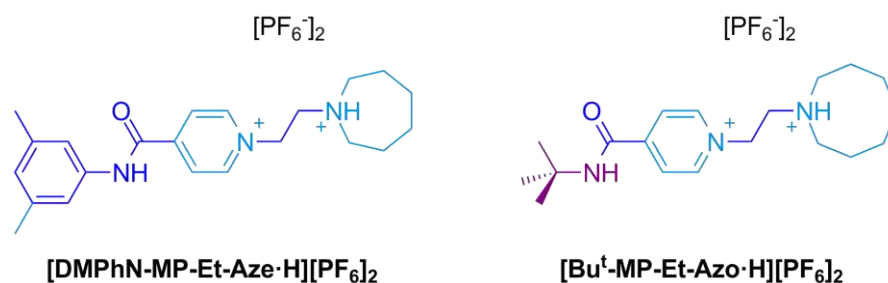


Fig. 4.13 Huéspedes lineales modelo $[\text{DMPHn-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ y $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$.

Partiendo de la isonicotinamida correspondiente, mediante una reacción de alquilación con el bromuro de alquilo adecuado, se obtienen estos ejes como sales de bromuro, realizando un intercambio iónico se aíslan como una sal de hexafluorofosfato en un rendimiento superior al 80 % (ver detalles en el apartado 4.6). Los compuestos lineales modelo se caracterizaron empleando RMN y espectrometría de masas de alta resolución.

A pesar de tener noción de que un grupo *tert*-butilo es lo suficientemente voluminoso como para evitar la disociación del **DB24C8** cuando las interacciones eje-rueda en un complejo tipo rotaxano están funcionando;⁸⁷ también se sabe, como se ha discutido con antelación, que cuando estas interacciones se remueven es posible disociar al **DB24C8** a través de un grupo *tert*-butilo, debido a que posee un tamaño similar a la cavidad del éter corona.^{44,54b}

Por tales razones, es conveniente evaluar la cinética de formación del complejo con el componente lineal $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$, el cual puede ensamblar al macrociclo haciéndolo pasar únicamente a través del grupo *tert*-butilo puesto que el grupo terminal azociano en el huésped asimétrico es demasiado voluminoso como para permitir la asociación de la rueda (ver apartado 3.4.3).

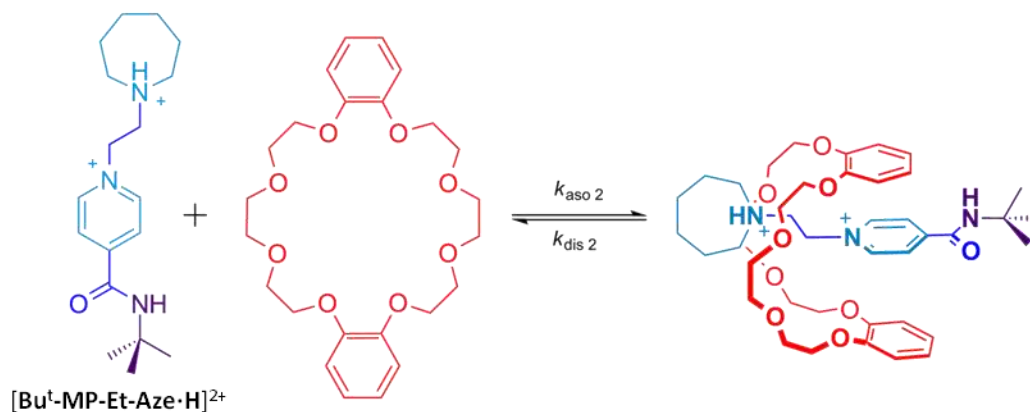
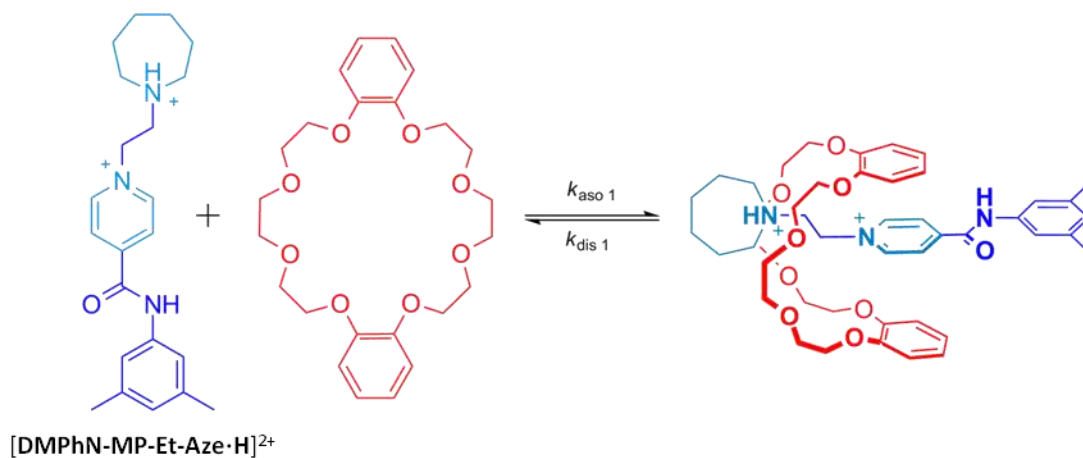
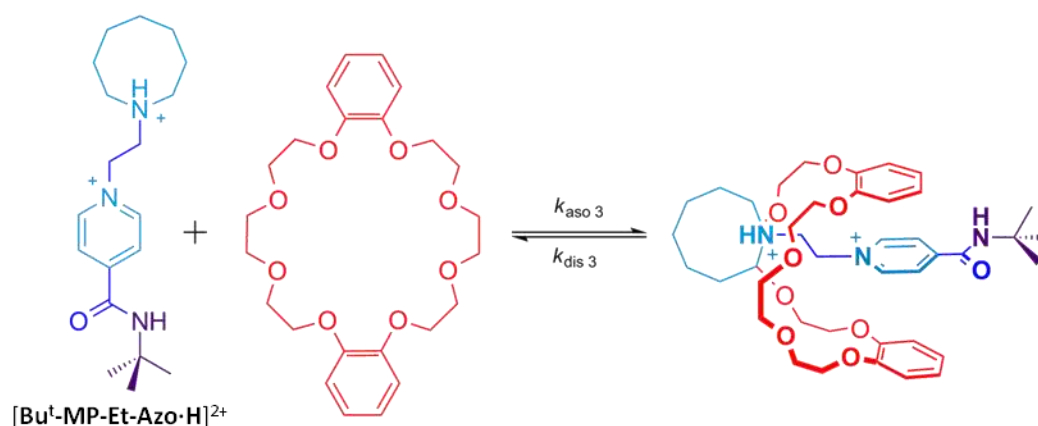
Asociación a través del grupo terminal *azepanio*Asociación a través del grupo terminal *terc-butilo*

Fig. 4.14 Sistemas propuestos para el análisis de la cinética de formación de los complejos tipo rotaxano; se indica el extremo de la molécula huésped que permite el paso del anfitrión. Aniones omitidos.

Del mismo modo, evaluando la cinética de formación del complejo con el huésped $[DMPHn-MP-Et-Aze \cdot H][PF_6]_2$, se obtendría un valor de constante de rapidez para la

asociación (k_{aso}) en un sistema que permite el ingreso de la rueda únicamente a través del grupo terminal azepanio, pues un sustituyente mesitilo es demasiado voluminoso e impediría el paso del **DB24C8**.^{54b} Si los valores de las constantes de rapidez para el proceso de asociación en los tres sistemas siguen la tendencia: $k_{\text{aso } 1} \approx k_{\text{aso } 2} \gg k_{\text{aso } 3}$ (ver Figura 4.14), se podría afirmar que el éter corona ingresa preferentemente a través del grupo terminal azepanio en el huésped de interés **[Bu^t-MP-Et-Aze-H][PF₆]₂**, en lugar de hacerlo pasando por el grupo *terc*-butilo, fundamentando la autenticidad del movimiento unidireccional para la asociación.

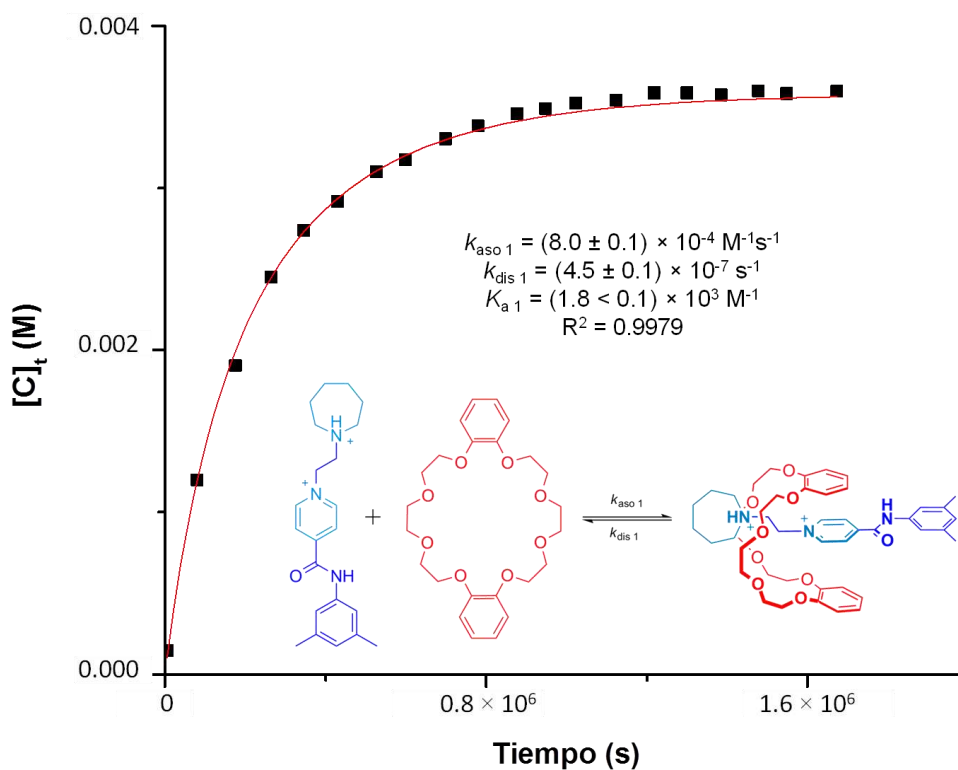


Fig. 4.15 Gráfico que muestra la formación gradual del complejo **[DMPHn-MP-Et-Aze-H]DB24C8**²⁺. Los datos de concentración de complejo en un determinado valor de tiempo ($[C]_t$) se obtuvieron a partir de los espectros de RMN. Se muestra el ajuste de la curva, así como las constantes calculadas. Aniones omitidos.

Como un primer análisis, es posible realizar un monitoreo espectroscópico de una mezcla equimolar entre el eje **[DMPHn-MP-Et-Aze-H]²⁺** y el anfitrión **DB24C8** (5 mM en nitrometano-d₃). Los espectros de RMN de ¹H revelan que es necesario esperar aproximadamente 14 días para que el sistema alcance el equilibrio, con un 72 % de formación de complejo. A partir de la información contenida en los espectros de RMN de

^1H se pueden calcular los valores tanto de la constante de equilibrio para la asociación, K_a , como de las constantes de rapidez para los procesos de asociación y disociación, k_{aso} y k_{dis} (ver Figura 4.15). Como era de esperarse, los valores de los parámetros determinados para el complejo $[\text{DMPH-N-MP-Et-Aze-H}\cdot\text{DB24C8}]^{2+}$ son muy similares a los calculados en el capítulo anterior para el sistema $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}\cdot\text{DB24C8}]^{2+}$ (ver apartado 3.4.2); la única diferencia evidente entre ambos sistemas es el tipo de enlace mediante el cual está anclado el grupo terminal 3,5-dimetilfenilo al componente lineal (éster *versus* amida).

De manera similar, al realizar un seguimiento espectroscópico para el proceso de asociación entre los componentes $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$ y DB24C8 (mezcla 5 mM en nitrometano- d_3), se encuentra que los valores de las constantes calculadas K_a , k_{aso} y k_{dis} son muy parecidos a los calculados para el sistema $[\text{DMPH-N-MP-Et-Aze-H}\cdot\text{DB24C8}]^{2+}$ (ver Figura 4.16).

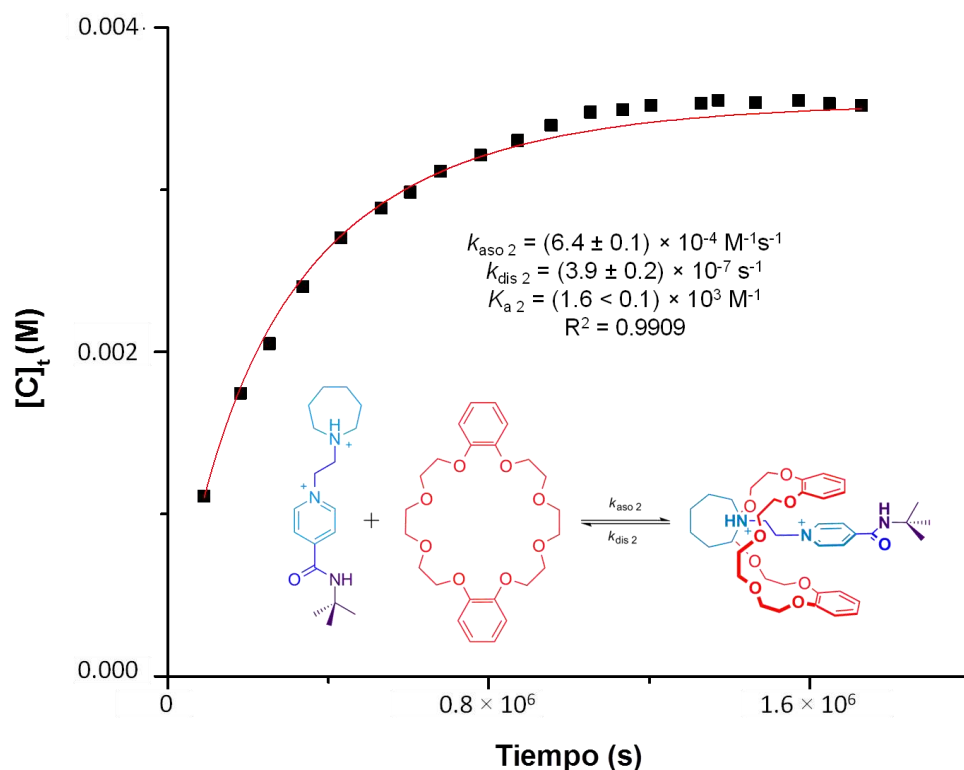


Fig. 4.16 Gráfico que muestra la formación gradual del complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}\cdot\text{DB24C8}]^{2+}$. Los datos de concentración de complejo en un determinado valor de tiempo ($[\text{C}]_t$) se obtuvieron a partir de los espectros de RMN. Se muestra el ajuste de la curva, así como las constantes calculadas. Los aniones fueron omitidos.

Para el sistema restante, aquel que tiene como única opción el ingreso del **DB24C8** a través del grupo *terc*-butilo, se observa que 40 días después de la preparación de una mezcla equimolar eje-rueda en el disolvente de interés, no se observa la formación del complejo (ver Figura 4.17). Lo anterior sugiere que, para la formación del complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$, el valor de la constante de rapidez para el proceso de asociación sería muchísimo más pequeño que los valores calculados para el mismo proceso en los otros dos sistemas ($k_{\text{aso } 3} \ll k_{\text{aso } 1} \approx k_{\text{aso } 2}$).

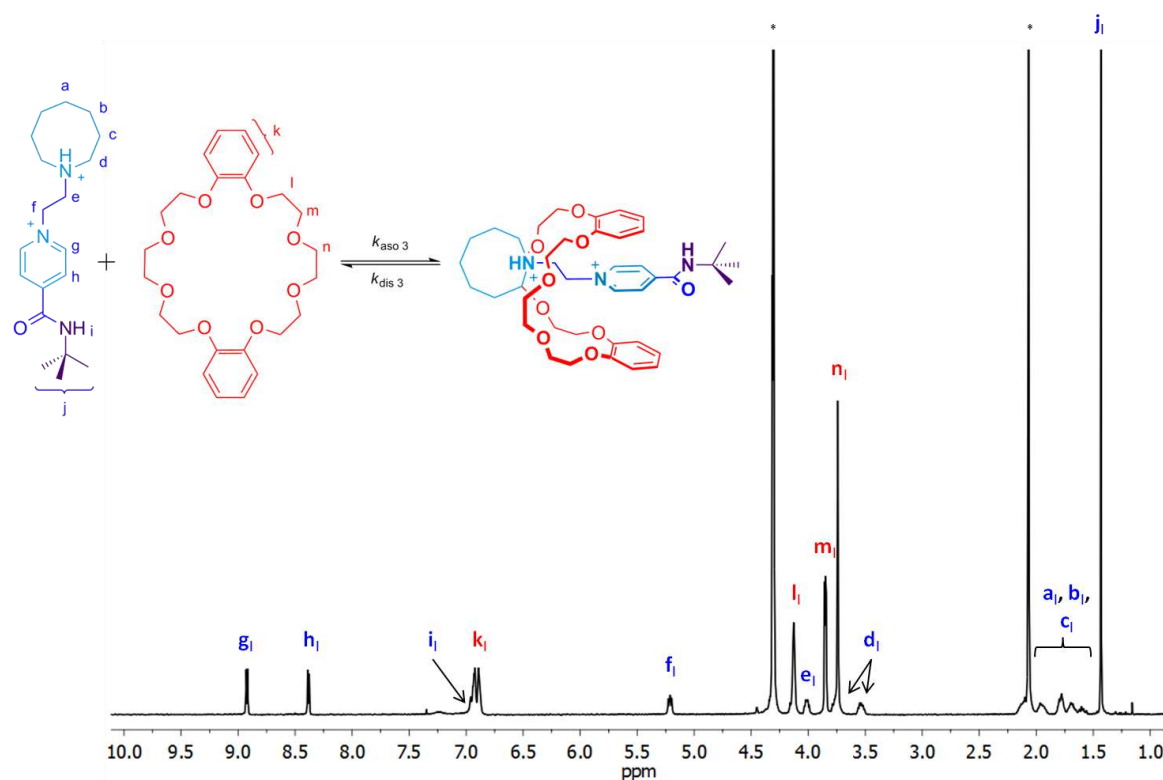


Fig. 4.17 Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, 5 mM) de una disolución equimolar del huésped $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo}\cdot\text{H}]^{2+}$ y del receptor **DB24C8**. Después de unos 40 días de monitoreo, se observan señales que corresponden prácticamente a los componentes libres. Etiquetas: l = especies libres, * = disolvente residual.

Si se agrupan los parámetros cinéticos calculados en una tabla y se comparan los valores de las constantes de rapidez para el proceso de asociación en los tres sistemas se encuentra que siguen la tendencia esperada, entonces es posible asegurar que, para el sistema de interés $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$, el ingreso del macrociclo se lleva a cabo únicamente a través del azepanio, es decir, en el seguimiento espectroscópico del proceso de asociación del éter corona se está monitoreando esencialmente la entrada del mismo a

través del grupo terminal azepanio sin verse afectado ese proceso por la presencia del grupo terminal *terc*-butilo en el extremo opuesto del eje.

Tabla 4.1. Parámetros cinéticos calculados para los sistemas tipo [2]rotaxano en CD_3NO_2 a 293 K.

| Complejo | $k_{\text{aso}} (\text{M}^{-1}\text{s}^{-1})$ | $k_{\text{dis}} (\text{s}^{-1})^{\text{a}}$ |
|--|---|---|
| $[\text{DMP}^{\text{N}}\text{-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | $(8.0 \pm 0.1) \times 10^{-4}$ | $(4.5 \pm 0.1) \times 10^{-7}$ |
| $[\text{Bu}^{\text{t}}\text{-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | $(6.4 \pm 0.1) \times 10^{-4}$ | $(3.9 \pm 0.2) \times 10^{-7}$ |
| $[\text{Bu}^{\text{t}}\text{-MP-Et-Azo}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | $\ll 6.4 \times 10^{-4}$ | - ^b |

Las reacciones de asociación se siguieron espectroscópicamente (RMN de ^1H) monitoreando los cambios en las intensidades relativas de las señales asociadas con los protones *meta*- N^+ (piridinio) en el eje cuando se encuentra libre y asociado. ^a Los valores de las constantes de rapidez para el proceso de disociación (k_{dis}) fueron calculados utilizando la relación $k_{\text{dis}} = k_{\text{aso}}/K_{\text{a}}$ (ver a detalle en el apartado 4.6). ^b No se determinó el valor de esta constante.

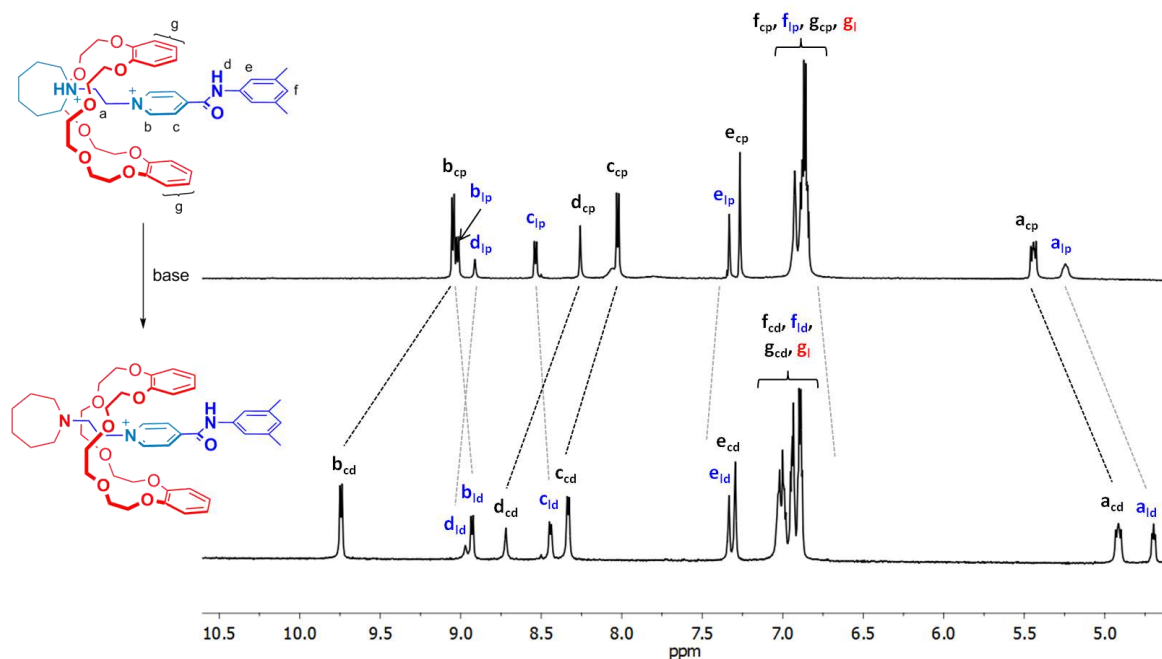


Fig. 4.18 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, 5 mM) de una disolución equimolar de $[\text{DMP}^{\text{N}}\text{-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}]^{2+}$ y **DB24C8** cuando se ha alcanzado el equilibrio (arriba) y después de la adición de 1.5 equivalentes de *terc*-butóxido de potasio (abajo). Después de 13 días de seguimiento, no se observa disociación del complejo monocatiónico (l = libre, c = complejo, p = protonado, d = desprotonado).

Antes de proceder a evaluar la disociación de la rueda en la misma dirección en la que fue llevada a cabo la asociación para formar el complejo $[\text{Bu}^{\text{t}}\text{-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$, es preciso dejar en claro que para un grupo terminal azepanio, una vez que se ha desprotonado, resulta imposible dejar pasar al **DB24C8** a través de él. Removiendo la contribución electrostática en el complejo dicatiónico

$[\text{DMPN-MP-Et-Aze}\cdot\text{H}\cdot\text{DB24C8}]^{2+}$, el complejo monocatiónico generado es incapaz de disociar al macrociclo, a pesar de la desestabilización originada al apagar el sitio de reconocimiento (ver Figura 4.18); tal como fue mostrado en el capítulo anterior para el sistema análogo con un enlace éster.

Por otra parte, para comprobar la disminución de la estabilidad del sistema cuando se cuenta con una sola carga positiva, es conveniente evaluar al huésped $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}]^{1+}$ bajo las condiciones de interés (ver Figura 4.19). Como se observa en el espectro de RMN de ^1H de la mezcla, parece no haber interacción entre el éter corona y el sistema piridinioetano. Lo anterior podría deberse a que el grupo *terc*-butilo presente en el eje evita un apilamiento aromático efectivo ($K_a \sim 0 \text{ M}^{-1}$).

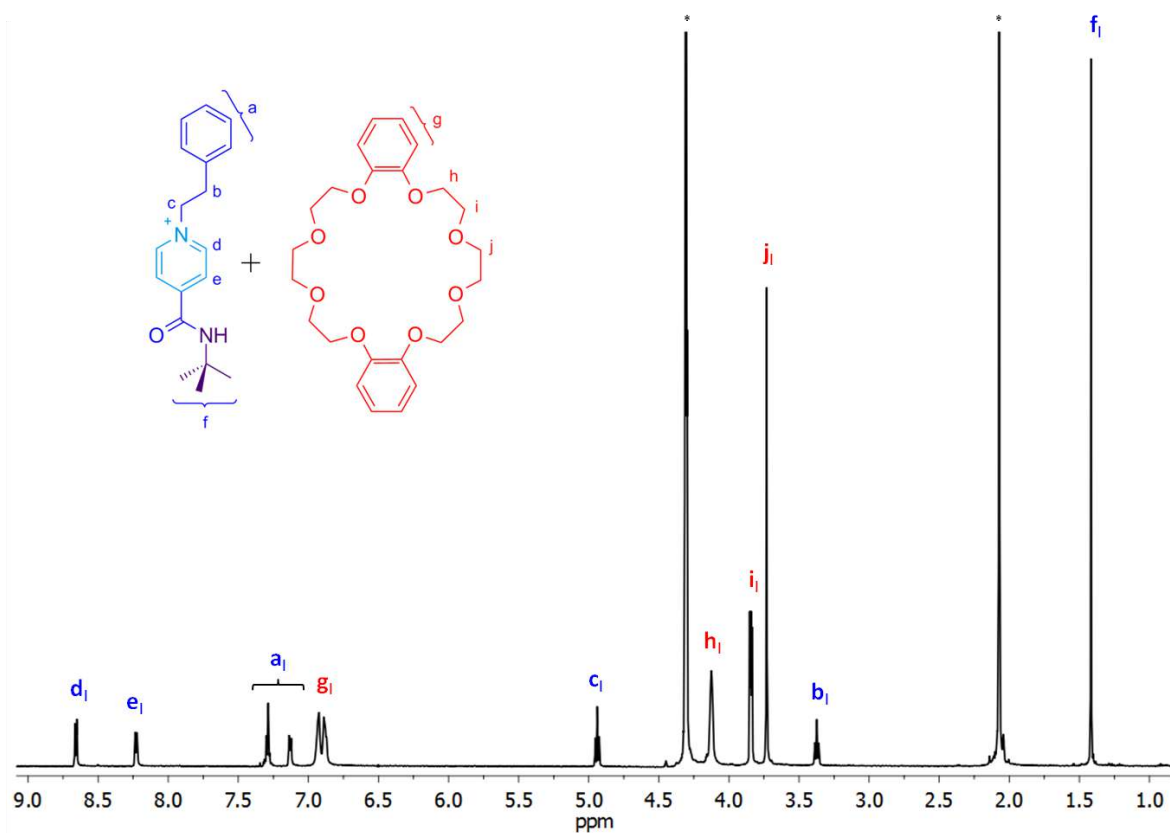


Fig. 4.19 Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, 5 mM) de una disolución equimolar entre el eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Ph}]^{1+}$ y la rueda **DB24C8**. A pesar de esperar un set de señales pequeñas indicativo de la formación de complejo, sólo se observa uno para las especies libres (set etiquetado). * = disolvente residual.

Hasta este momento, se tiene certeza de que en caso de llevarse a cabo la disociación al desprotonar al grupo terminal azepanio del complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$, ésta tendría que involucrar la salida del macrociclo a través del grupo *terc*-butilo debido a la desestabilización absoluta del sistema. Para demostrar este hecho, basta con agregar 1.2 equivalentes de *terc*-butóxido de potasio a una disolución equimolar que contiene una mezcla del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$ y el anfitrión **DB24C8** una vez que el equilibrio de formación del complejo dicatiónico se ha alcanzado (ver Figura 4.20); es posible observar cómo va disminuyendo gradualmente la concentración del complejo monocatiónico al disociar a sus componentes forzando al macrociclo a pasar a través del grupo terminal *terc*-butilo, en la misma disolución que se formó.

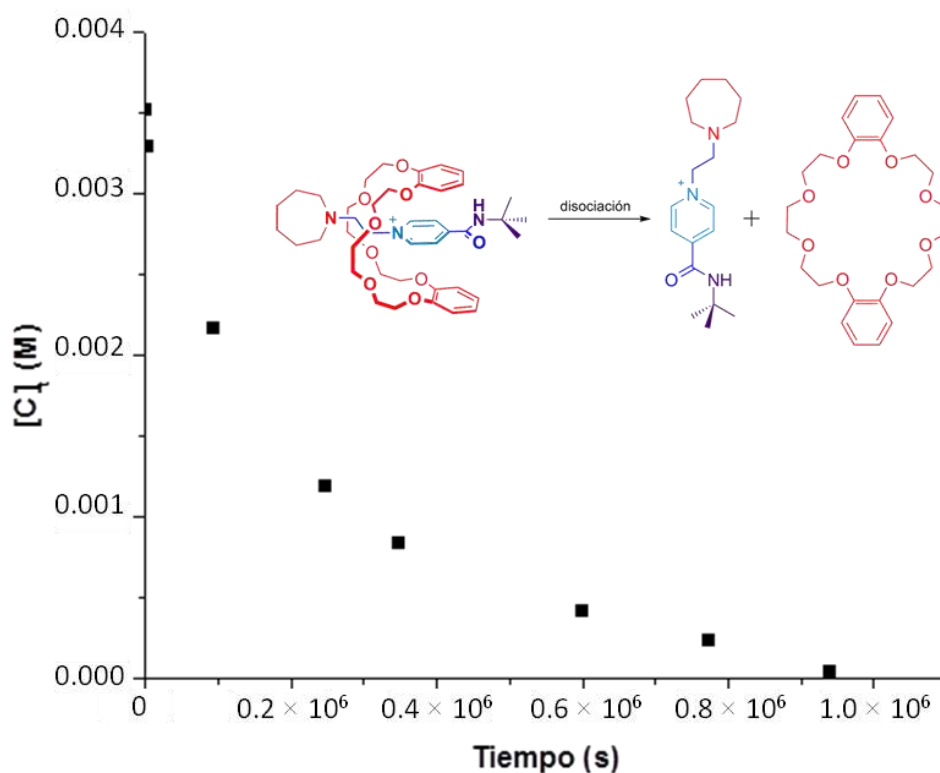


Fig. 4.20 Gráfico que muestra la disociación gradual del complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$ obtenido al desprotonar con *terc*-butóxido de potasio al complejo dicatiónico formado a partir del huésped $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$ y el anfitrión **DB24C8**. Los datos de concentración de complejo en un tiempo determinado ($[\text{C}]_t$) se obtuvieron a partir de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, 5 mM).

En este sistema, no es necesario aislar ni purificar al complejo obtenido para disociarlo en otro disolvente que compita por las interacciones no covalentes, como el dimetilsulfóxido- d_6 ; del mismo modo, la disociación ocurre incluso a temperatura ambiente en el disolvente de trabajo (nitrometano). Estas ventajas llevan a la propuesta desarrollada un paso delante de lo planteado en los sistemas análogos previamente descritos.^{43,44,54b}

Con los datos obtenidos del seguimiento espectroscópico realizado, es posible trazar un gráfico del $\ln([C]_0/[C]_t)$ versus tiempo, donde $[C]_0$ es la concentración inicial generada del complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze}\subset\text{DB24C8}]^{1+}$ (ver Figura 4.21).

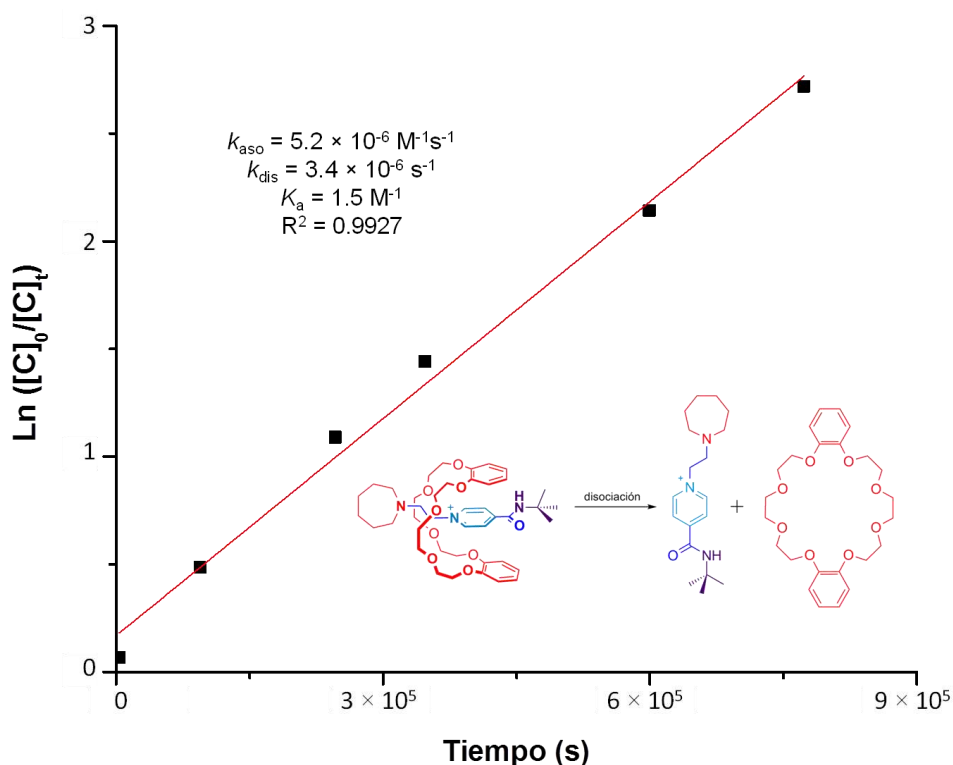


Fig. 4.21 Gráfico del $\ln([C]_0/[C]_t)$ versus tiempo para la disociación de primer orden; se muestra el coeficiente de correlación lineal, así como los valores de las constantes calculadas.

El ajuste de la recta proporciona el valor de la pendiente, correspondiente a la constante de rapidez para la disociación, k_{dis} . Con ayuda de la constante de equilibrio calculada, K_a , es posible estimar un valor de constante de rapidez para el proceso de asociación, k_{aso} . Del mismo modo, se determinó un tiempo de vida media para el complejo

monocatiónico generado, $t_{1/2} = 2.4$ días, utilizando la expresión $t_{1/2} = \ln 2/k_{\text{dis}}$. En el proceso de deslizamiento unidireccional el macrociclo recorre, a temperatura ambiente, aproximadamente 2 nm, equivalente a la longitud del eje.

Con lo anterior ha quedado demostrado que es factible llevar a cabo la traslación unidireccional del **DB24C8** de extremo a extremo a lo largo del huésped asimétrico $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$ sin la necesidad de romper la molécula, simplemente es preciso contar con la asistencia electrostática provista por el protón para ensamblar al macrociclo y retirar la contribución electrostática desprotonando al fragmento terminal azepanio para disociarlo. Sin embargo, es necesario evaluar la viabilidad de que el sistema presente reversibilidad y, de este modo, el movimiento realizado pueda ser considerado como un tránsito unidireccional cíclico (ver Figura 4.22).

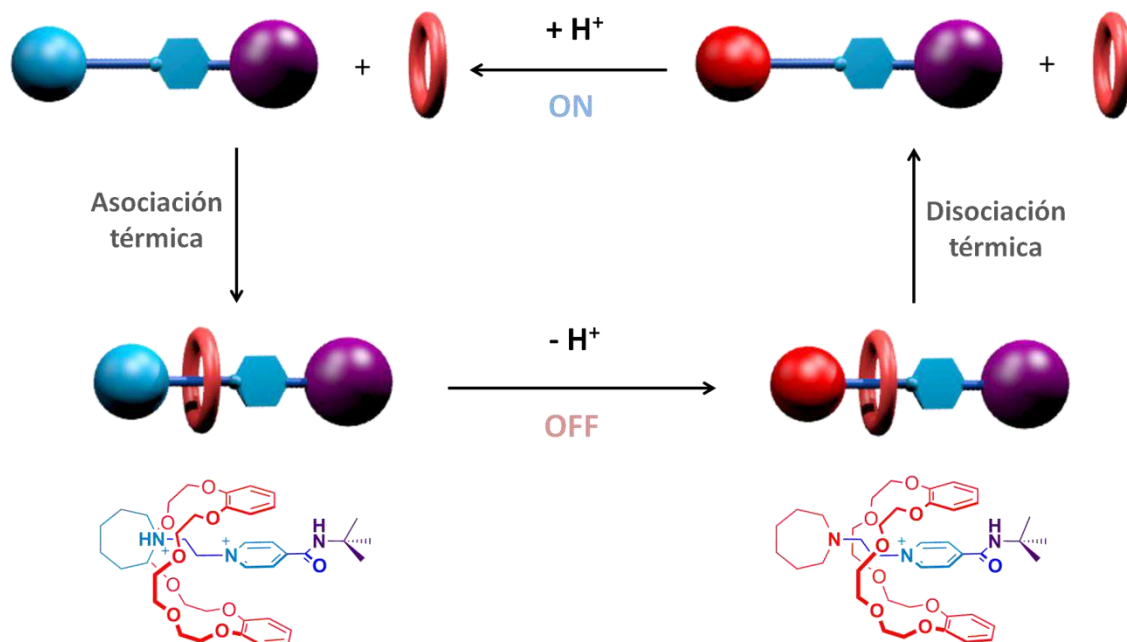


Fig. 4.22 Tránsito unidireccional cíclico del anfitrión **DB24C8** a lo largo del huésped $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$.

Para ello, es posible monitorear un sistema que está experimentando la asociación del macrociclo en una dirección preferente, perturbarlo mediante la adición de un equivalente de base provocando, en cierto grado, la disociación del **DB24C8** en la misma

dirección en la que se asoció, para posteriormente, revertir el proceso al adicionar un equivalente de ácido (ver Figura 4.23).

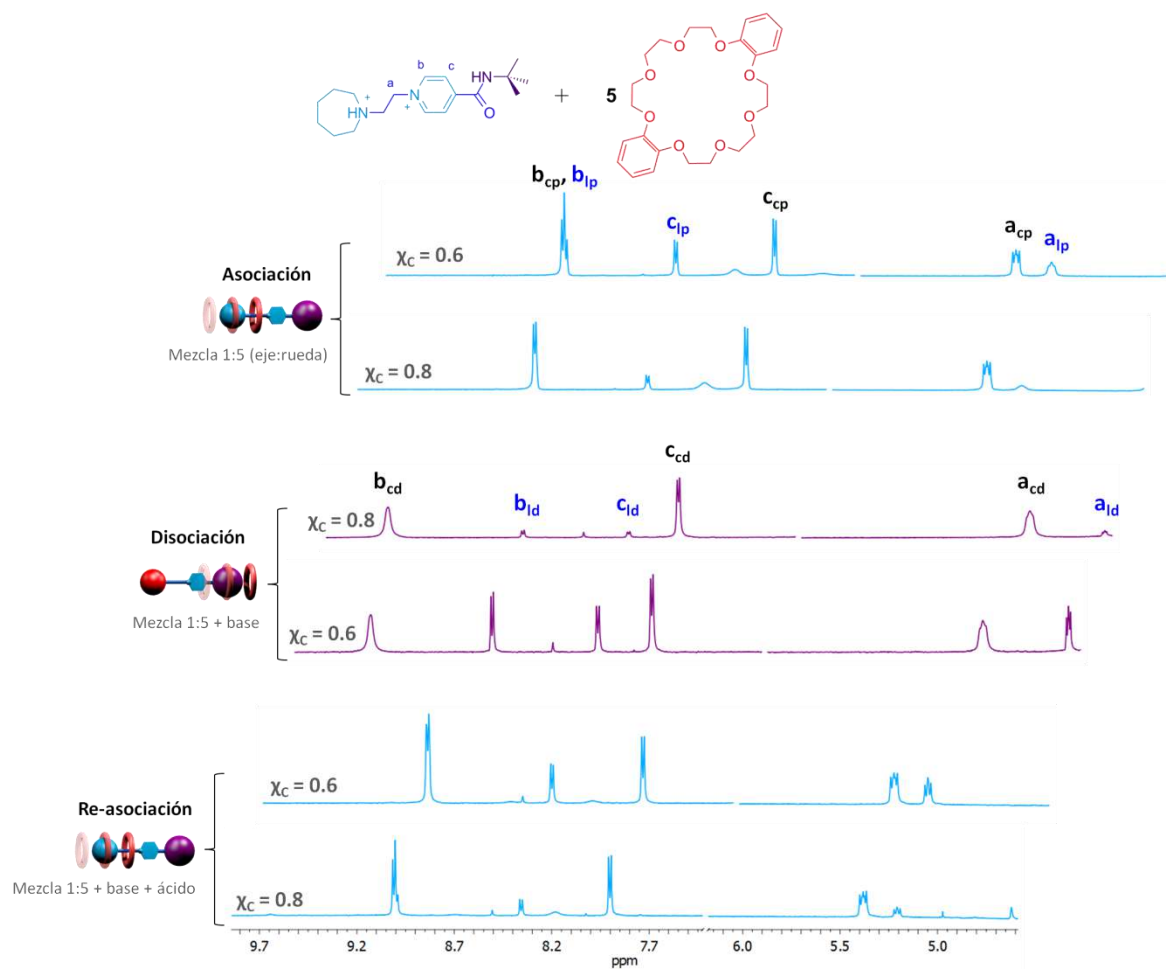


Fig. 4.23 Fragmentos de los espectros de RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K) de una mezcla 5 mM de $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$ y 25 mM de **DB24C8**. El seguimiento espectroscópico corresponde a un ciclo de asociación/disociación/re-asociación tal como se indica al costado izquierdo; nótese cómo se modifica la fracción molar del complejo (χ_c). El sistema se desprotonó utilizando *tert*-butóxido de potasio y el ácido trifílico se empleó para re-protonarlo. Con la finalidad de hacer un poco más claro el análisis se cortaron las señales correspondientes al éter corona. Etiquetas: l = libre, c = complejo, p = protonado, d = desprotonado.

4.5 Conclusiones

En el presente capítulo se demostró que es posible direccionar el tránsito de una molécula macrocíclica como el éter corona **DB24C8** a través de un par de moléculas lineales asimétricas. Estas moléculas integran en su composición a un fragmento terminal azepanio enlazado mediante un espaciador $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a un piridinio que contiene un grupo terminal cuyo volumen molecular desfavorece el ingreso del macrociclo.

Es preciso contar con la asistencia electrostática provista por el protón para ensamblar al macrociclo a través del grupo terminal azepanio y, al retirar la contribución electrostática desprotonando a dicho fragmento terminal en el complejo, es posible disociar al éter corona a través del extremo opuesto del eje. La reacción de transferencia de protón se lleva a cabo antes de suceder la de disociación, debido a la diferencia de rapidez de estas reacciones.

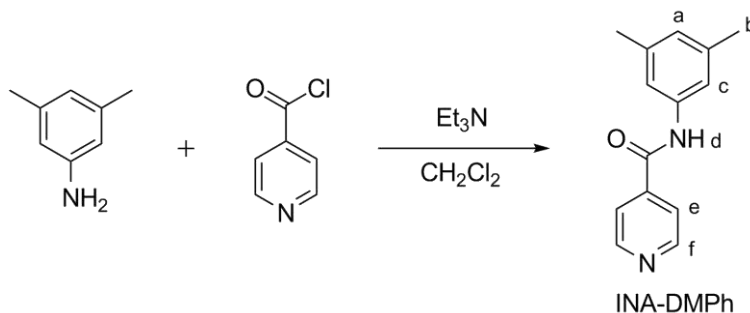
En una primera aproximación, además de desprotonar al grupo terminal azepanio en el complejo, fue necesario llevar a cabo una reacción química de transesterificación para sustituir al grupo terminal más voluminoso (mesitilo) por uno que permitiera la disociación del macrociclo (metilo). Desafortunadamente, mediante el esquema de trabajo planteado en esta propuesta resulta imposible regenerar al componente lineal de partida.

El sistema se vuelve reversible si se utiliza un grupo terminal *terc*-butilo capaz de permitir la salida del anfitrión una vez que se han retirado las interacciones que mantienen unidos a los componentes eje-rueda en el sistema supramolecular. De esta manera, es posible formar al complejo haciendo pasar al macrociclo a través del grupo terminal azepanio para posteriormente, retirar la contribución electrostática desprotonando al fragmento azepanio, originando la desestabilización del sistema y la consecuente disociación térmica del anfitrión a través del grupo terminal *terc*-butilo. Una re-protonación del grupo terminal de siete miembros regenera al componente lineal de partida, ocasionando una asociación direccionada nuevamente y la reversibilidad en el sistema.

4.6 Parte experimental

Las generalidades experimentales se describieron con antelación (ver apartados 2.6 y 3.6).

Síntesis del eje [DMPH-N-MP-Et-Aze-H][PF₆]₂. El precursor **INA-DMPH** se sintetizó modificando un procedimiento previamente reportado,⁸⁸ tal como se ilustra en el Esquema 4.1.

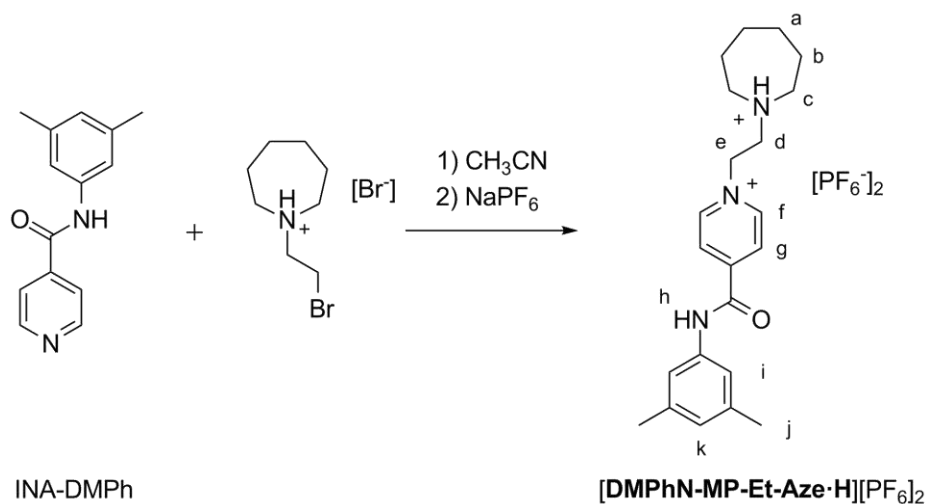


Esquema 4.1 Síntesis de la isonicotinamida de 3,5-dimetilfenilo.

A una disolución que contenía 0.6 mL de 3,5-dimetilanilina (4.8 mmol) en diclorometano (8.0 mL) se le añadió 1.0 g de clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (5.3 mmol). Después del mezclado, se agregaron gota a gota 3.0 mL de trietilamina (21.3 mmol) disueltos en diclorometano (8.0 mL). La mezcla se mantuvo a reflujo por 24 h. Posteriormente, el sólido se separó por filtración y el filtrado se lavó repetidamente con agua. Después de secar la fase orgánica (Na₂SO₄ anhidro), el disolvente se evaporó, quedando un sólido (0.8 g, 70 %). La **INA-DMPH** se utilizó en la síntesis del eje sin purificación adicional. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ_H 10.31 (1H, s, H_d), 8.74 (2H, d, J = 6.0 Hz, H_f), 7.81 (2H, d, J = 6.0 Hz, H_e), 7.37 (2H, s, H_c), 6.75 (1H, s, H_a), 2.24 (6H, s, H_b). EM-IES: *m/z* encontrada para [**INA-DMPH+H**]¹⁺ 227.1177 uma, *m/z* calculada para [C₁₄H₁₅N₂O₁]¹⁺ 227.1179 uma, error 1.1 ppm.

Una mezcla de **INA-DMPH** (0.6 g, 2.7 mmol) y bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio (0.3 g, 0.9 mmol) en 12.0 mL de acetonitrilo se mantuvo a reflujo por 7 días. El sólido amarillo brillante se filtró y lavó repetidamente con etanol (0.2 g, 41 %). La sal de bromuro puede ser transformada con facilidad a la correspondiente sal de hexafluorofosfato a

través de un intercambio iónico en presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, asegurando la protonación de la amina (0.2 g, 80 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 9.02 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, H_f), 8.86 (1H, s, H_h), 8.54 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, H_g), 7.33 (2H, s, H_i), 6.92 (1H, s, H_k), 5.24 (2H, m, H_e), 4.03 (2H, m, H_d), 3.79-3.51 (4H, m_{ancho} , H_c), 2.31 (6H, s, H_j), 2.06-2.00 (4H, m_{ancho} , H_b), 1.78 (4H, s_{ancho} , H_a). RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 160.28 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$); 151.51 (C_{ipso}); 146.17 (C_f); 139.32 (C_{ipso}); 137.10 (C_{ipso}); 127.37 (C_k); 127.06 (C_g); 118.34 (C_i); 57.20 (C_c); 55.75 (C_d); 55.69 (C_e); 25.84 (C_a); 23.55 (C_b); 20.09 (C_j). Punto de fusión: descompone a 219 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$ 176.6268 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_1]^{2+}$ 176.6228 uma, error 5.7 ppm; m/z encontrada para $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H-DB24C8}]^{2+}$ 400.7279 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_9]^{2+}$ 400.7277 uma, error 0.6 ppm.



Esquema 4.2 Síntesis del huésped $[\text{DMPH-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$.

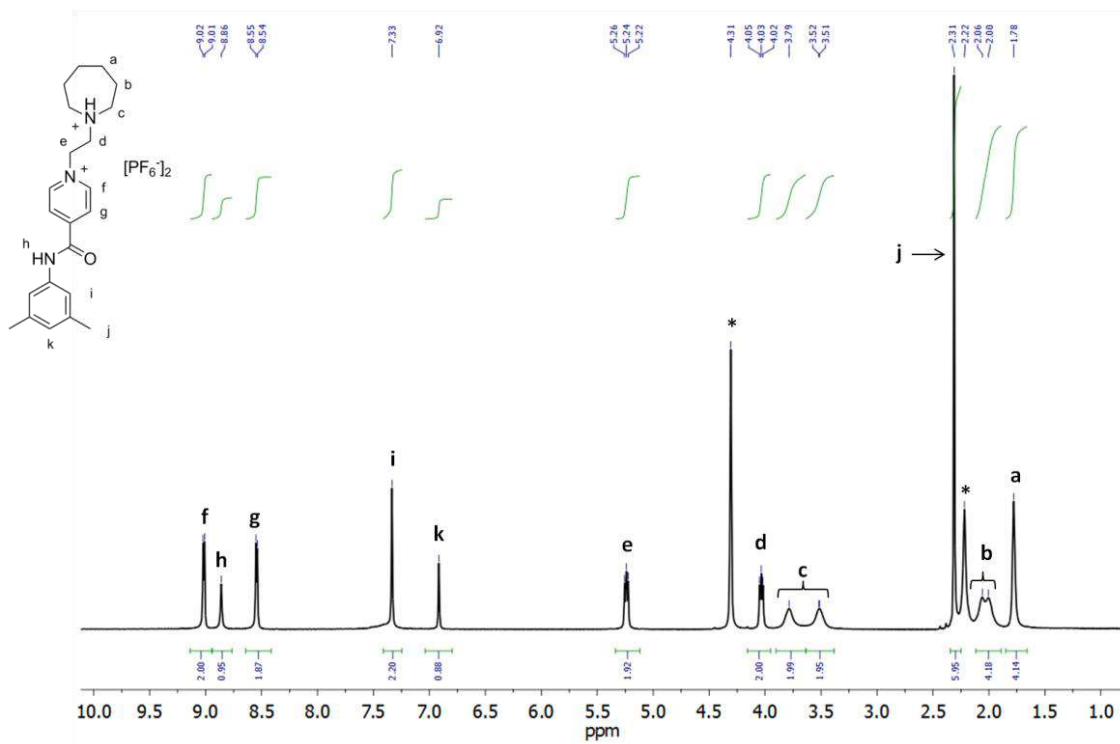


Fig. 4.24 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{DMPHn-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

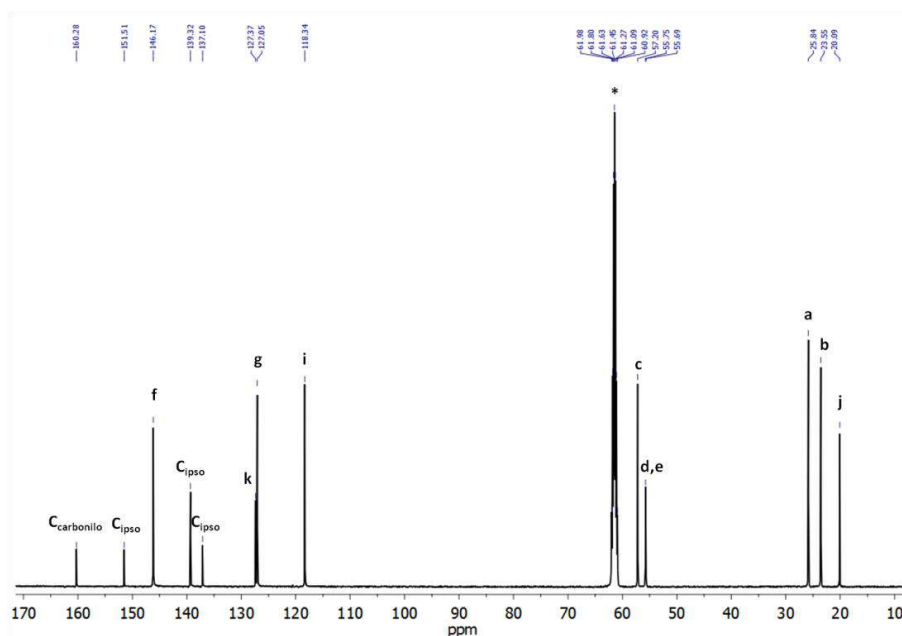


Fig. 4.25 Espectro de RMN de ^{13}C de $[\text{DMPHn-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ (125 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

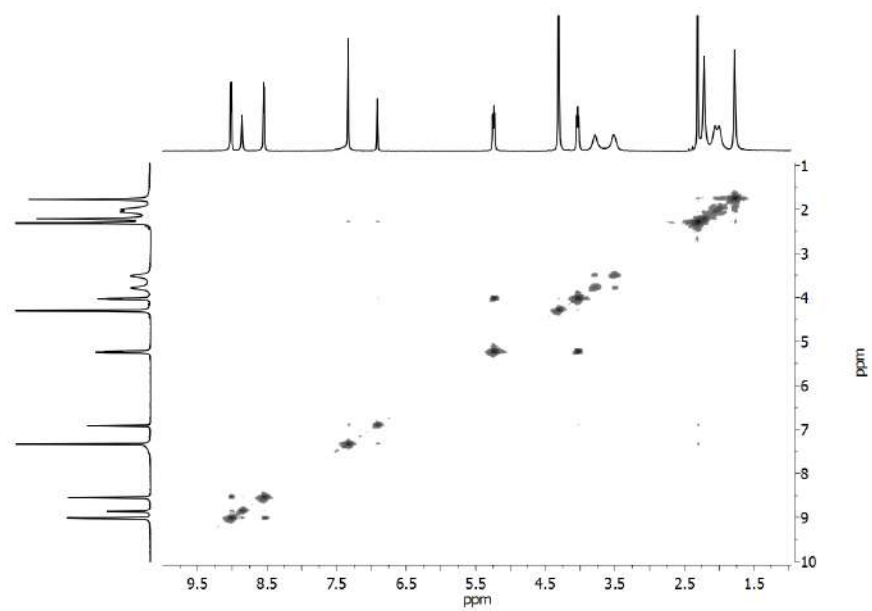


Fig. 4.26 RMN de 2D ^1H - ^1H COSY del eje [DMPHn-MP-Et-Aze-H][PF₆]₂ (500 MHz, CD₃NO₂, 293 K).

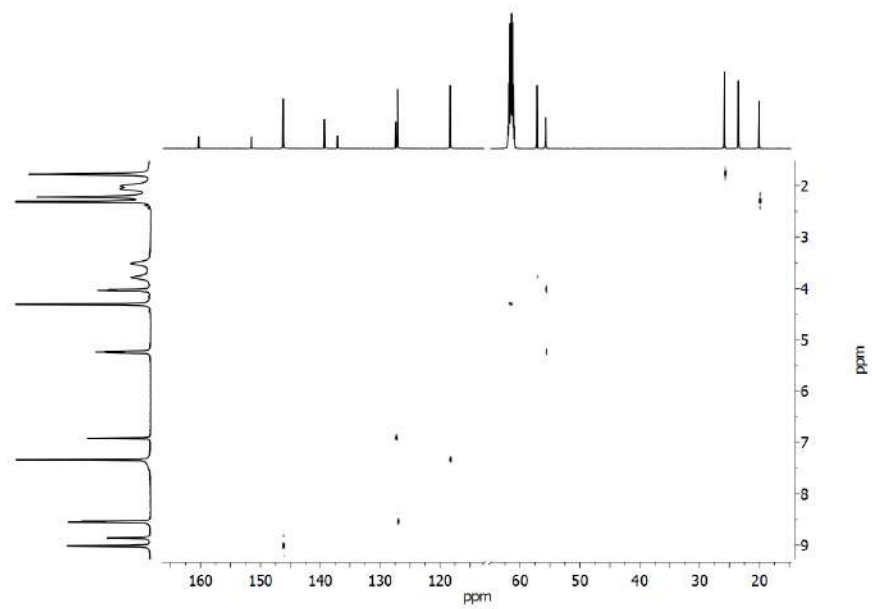


Fig. 4.27 RMN de 2D ^1H - ^{13}C HETCOR del eje [DMPHn-MP-Et-Aze-H][PF₆]₂ (CD₃NO₂, 293 K).

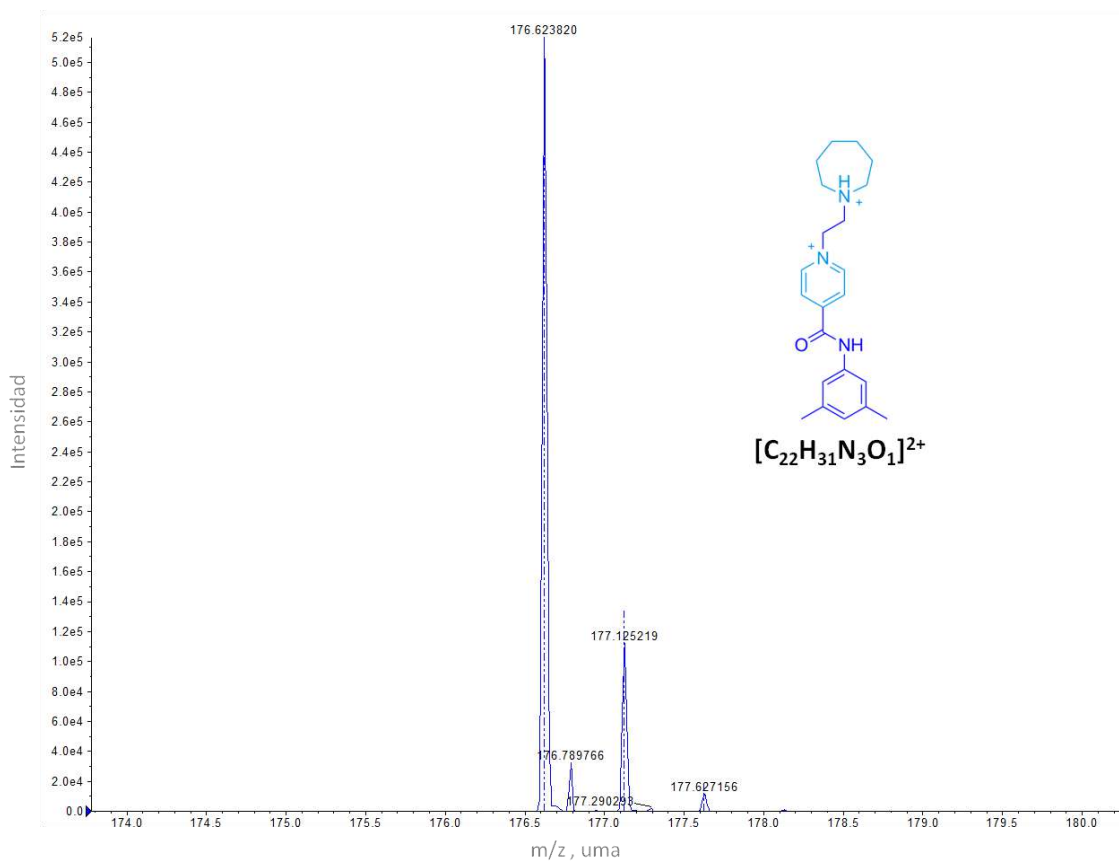


Fig. 4.28 Espectro de masas de ionización por electro-ey spray del ion $[DMPHn-MP-Et-Aze \cdot H]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

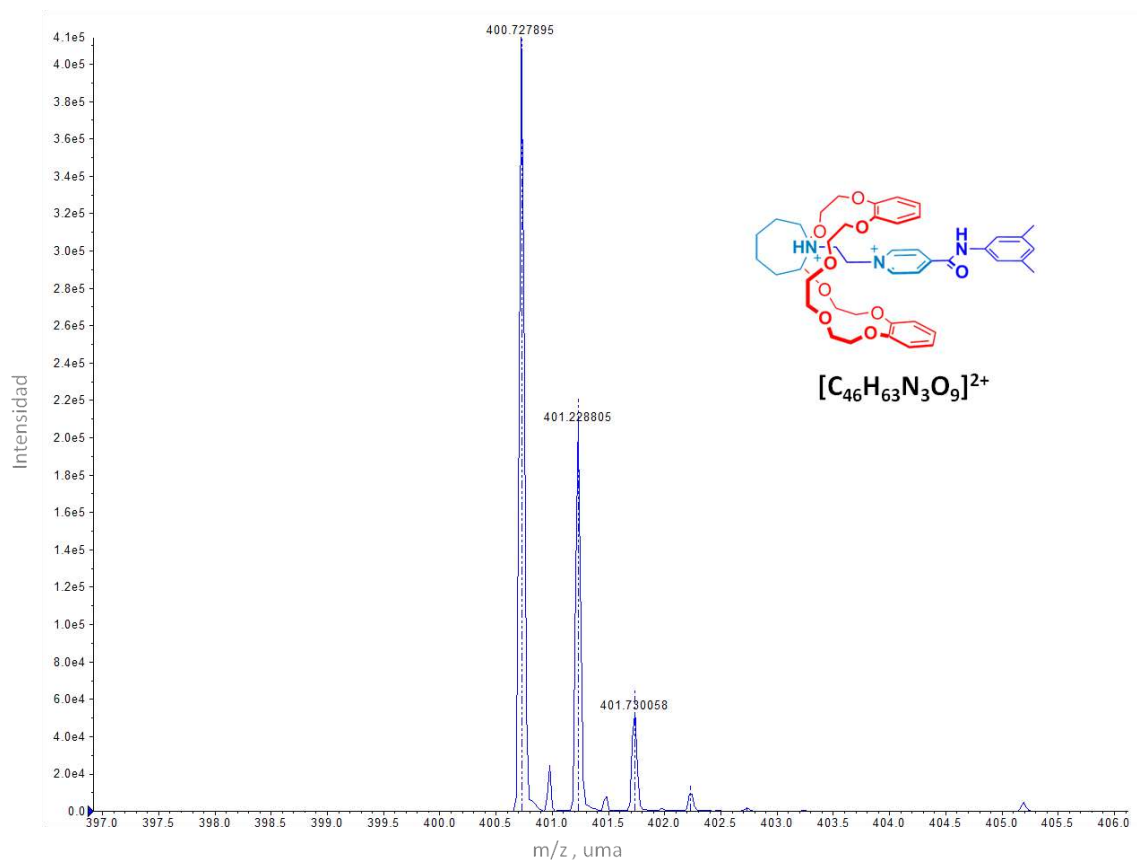
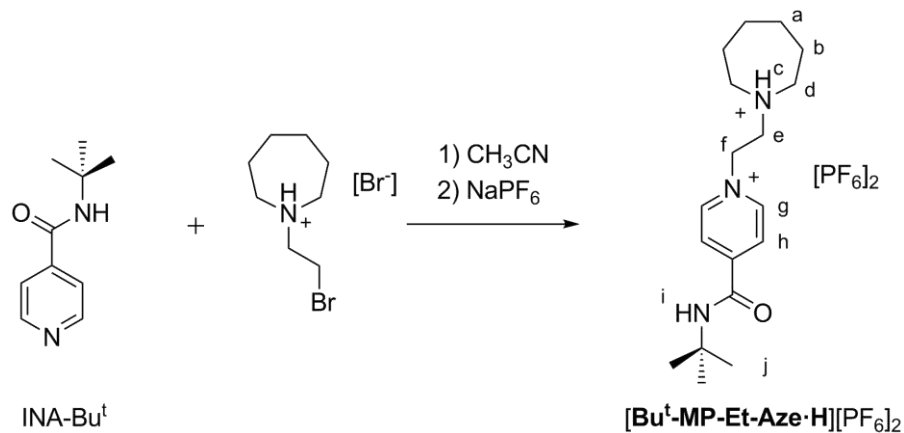


Fig. 4.29 Espectro de masas de ionización por electro-espray del complejo $[DMPHn-MP-Et-Aze-H-DB24C8]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

Síntesis del eje $[Bu^t-MP-Et-Aze-H][PF_6]_2$. Una mezcla de $INA-Bu^t$ (0.7 g, 3.8 mmol) y bromuro de 1-(2-bromoetil)azepanio (0.4 g, 1.3 mmol) en 4.0 mL de acetonitrilo se mantuvo a reflujo por 24 h. El sólido se filtró y lavó con acetona fría (0.6 g, 94 %). La sal de bromuro puede ser transformada con facilidad a la correspondiente sal de hexafluorofosfato a través de un intercambio iónico en presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, asegurando la protonación de la amina (0.5 g, 76 %). RMN de 1H (500 MHz, CD_3NO_2) δ_H 8.92 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H_g), 8.39 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, H_h), 7.04 (1H, s_{ancho} , H_c), 6.93 (1H, s, H_i), 5.19 (2H, m, H_f), 4.01 (2H, m, H_e), 3.81-3.47 (4H, m, H_d), 2.10-1.94 (4H, m, H_b), 1.78-1.75 (4H, m, H_a), 1.43 (9H, s, H_j). RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3NO_2) δ_C 161.25 ($C_{carbonilo}$); 152.31 (C_{ipso}); 145.90 (C_g); 126.83 (C_h); 57.30 (C_d); 55.79 (C_e); 55.49 (C_f); 52.83 ($C_{terc-butilo}$); 27.20 (C_j); 25.80 (C_a); 23.55 (C_b). Punto de fusión: descompone a 239 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[Bu^t-MP-Et-Aze-H]^{2+}$ 152.6232 uma, m/z calculada para

$[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_1]^{2+}$ 152.6228 uma, error 2.8 ppm; m/z encontrada para $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H-DB24C8}]^{2+}$ 376.7278 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_9]^{2+}$ 376.7277 uma, error 0.3 ppm.



Esquema 4.3 Síntesis del huésped $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$.

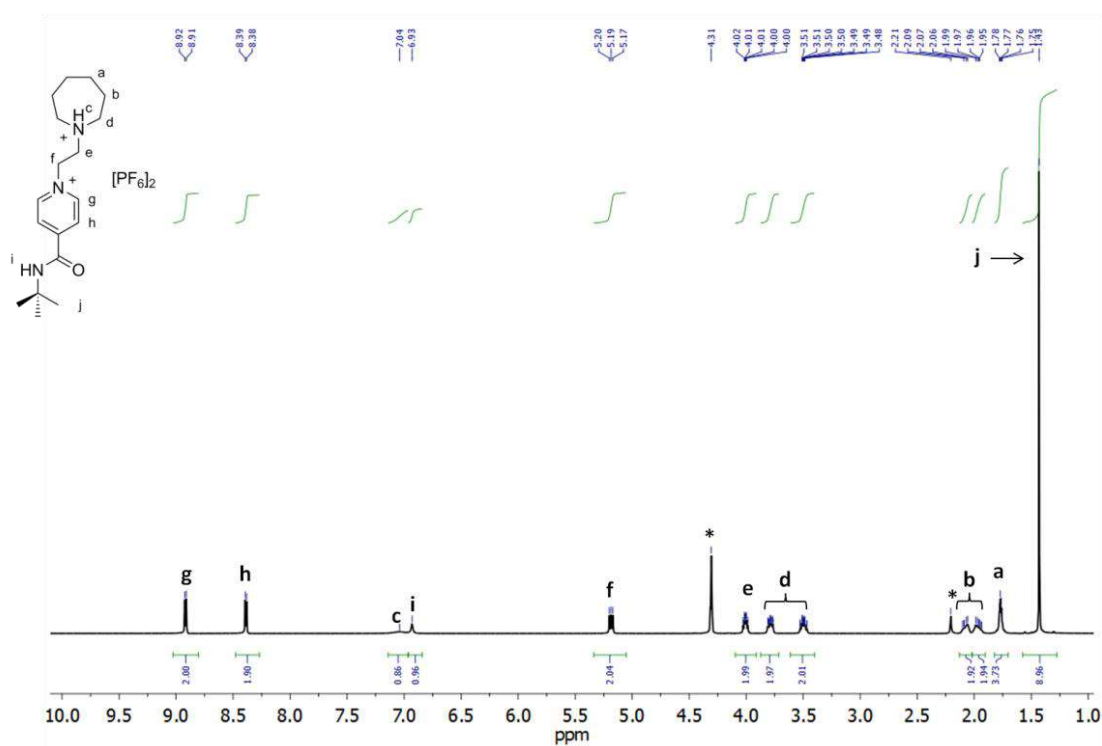


Fig. 4.30 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

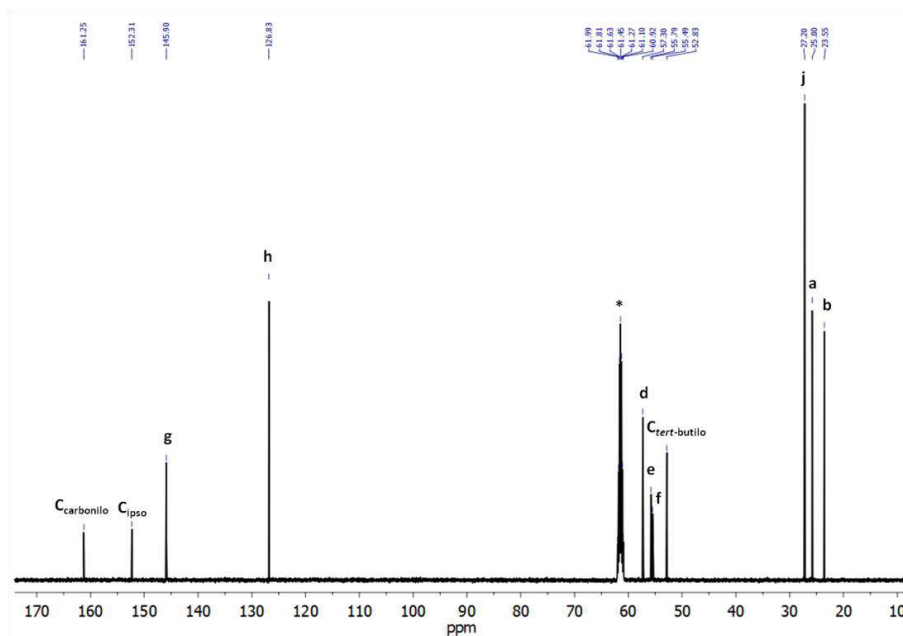


Fig. 4.31 Espectro de RMN de ^{13}C de $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ (125 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

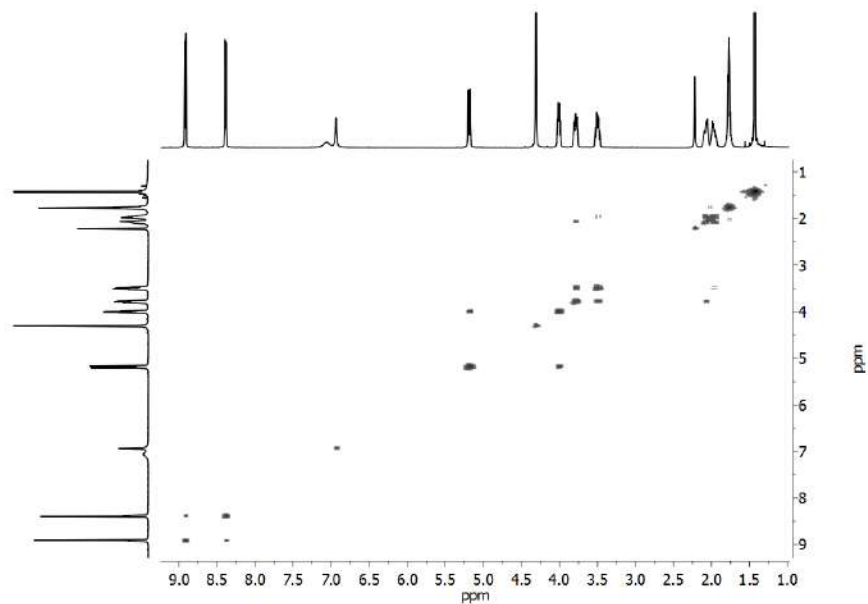


Fig. 4.32 RMN de 2D ^1H - ^1H COSY del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K).

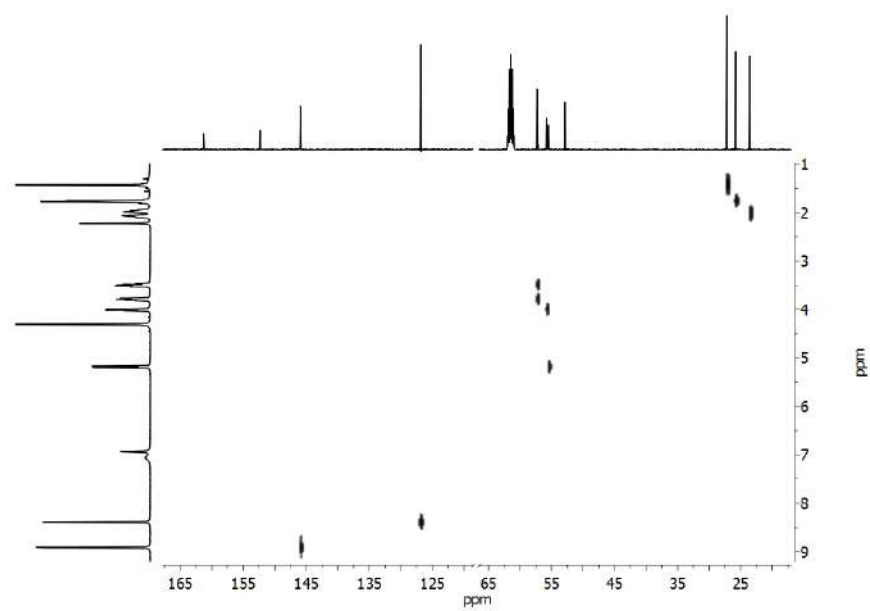


Fig. 4.33 RMN de 2D ^1H - ^{13}C HETCOR del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}][\text{PF}_6]_2$ (CD_3NO_2 , 293 K).

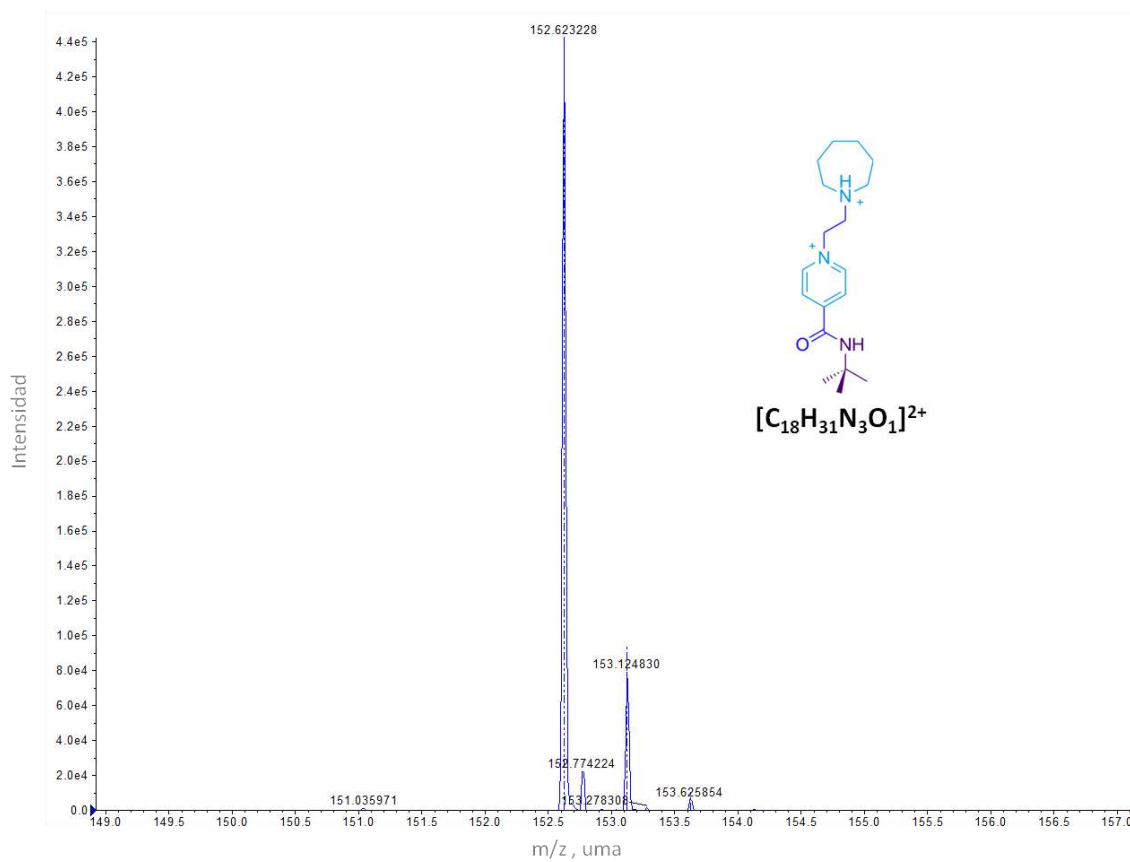


Fig. 4.34 Espectro de masas de ionización por electro-espary del ion $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H}]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

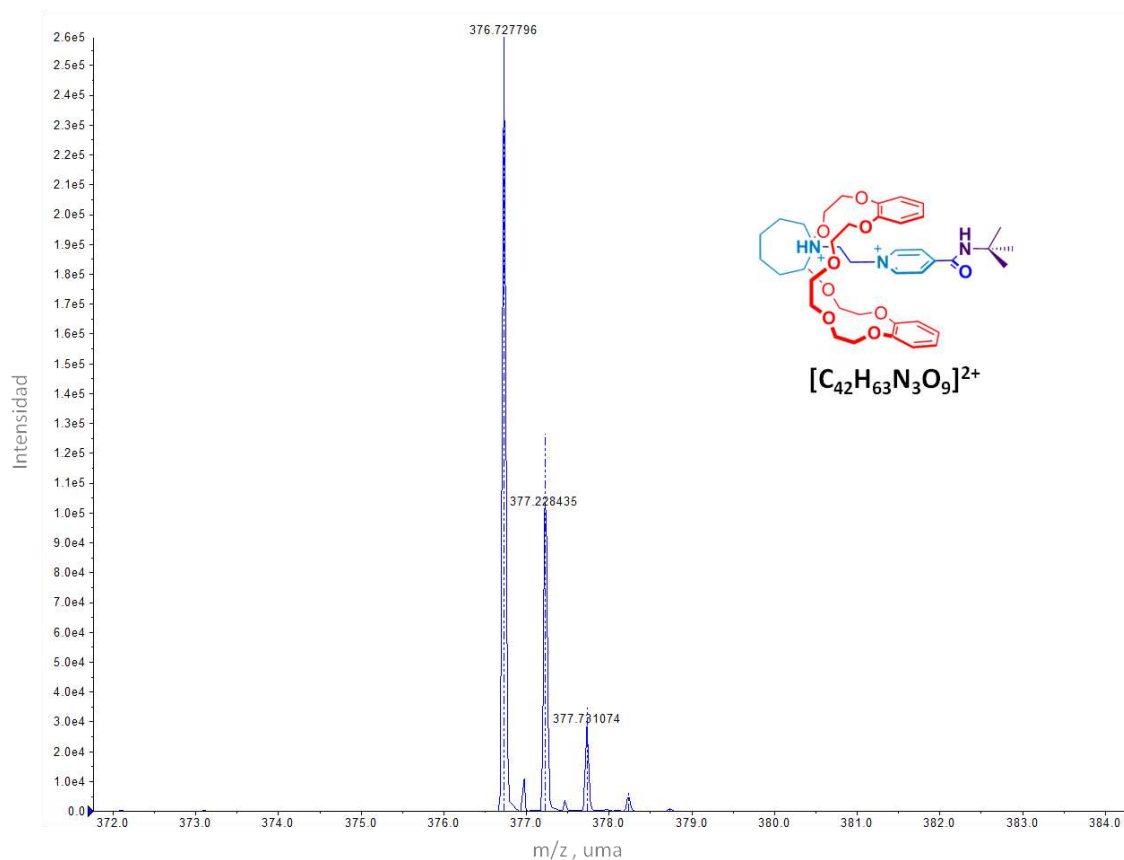
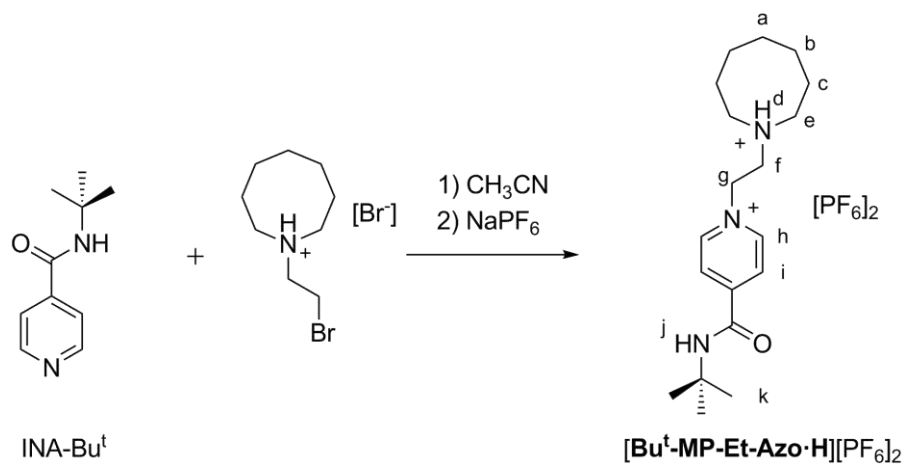


Fig. 4.35 Espectro de masas de ionización por electro-espary del complejo $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H-DB24C8}]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

Síntesis del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$. Una mezcla de INA-Bu^t (0.9 g, 5.0 mmol) y bromuro de 1-(2-bromoetil)azocanio (0.5 g, 1.7 mmol) en 6.0 mL de acetonitrilo se mantuvo a reflujo por 60 minutos. El sólido amarillo pálido obtenido se filtró y lavó con acetona (0.7 g, 90 %). El eje obtenido como una sal de bromuro, puede transformarse en la correspondiente sal de hexafluorofosfato realizando un intercambio iónico en presencia de un equivalente de ácido bromhídrico, asegurando la protonación de la amina (0.9 g, 94 %). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 8.92 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, H_h), 8.39 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, H_i), 7.23 (1H, s_{ancho} , H_d), 6.97 (1H, s, H_j), 5.19 (2H, m, H_g), 3.98 (2H, m, H_f), 3.74-3.54 (4H, m_{ancho} , H_e), 2.11-1.97 (4H, m_{ancho} , H_c), 1.78-1.63 (6H, m_{ancho} , H_a y H_b), 1.43 (9H, s, H_k). RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_3NO_2) δ_{C} 161.31 ($\text{C}_{\text{carbonilo}}$); 152.29 (C_{ipso}); 145.91 (C_h); 126.81 (C_i); 55.48 (C_g); 54.96 (C_f); 54.18 (C_e); 52.83 ($\text{C}_{\text{terc-butilo}}$); 27.21 (C_k); 24.80 (C_b); 24,17 (C_a); 22.62 (C_c).

Punto de fusión: descompone a 243 °C. EM-IES: m/z encontrada para $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}]^{2+}$ 159.6311 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_1]^{2+}$ 159.6306 uma, error 2.7 ppm.



Esquema 4.4 Síntesis del huésped $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$.

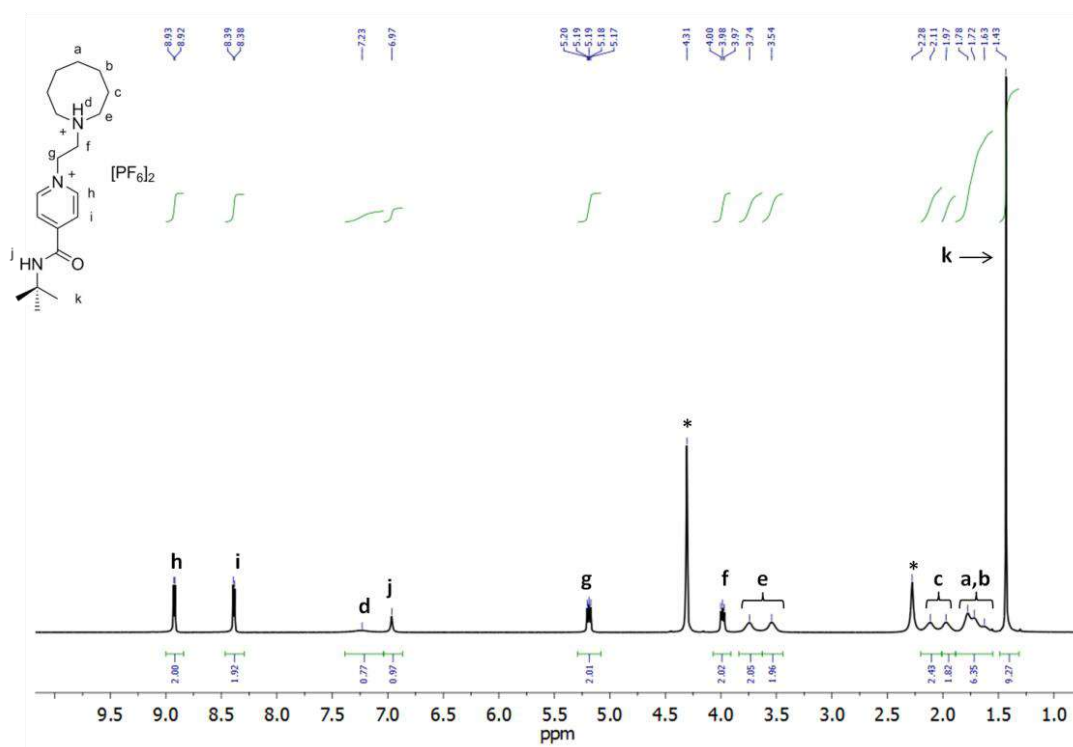


Fig. 4.36 Espectro de RMN de ^1H del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^1H (COSY).

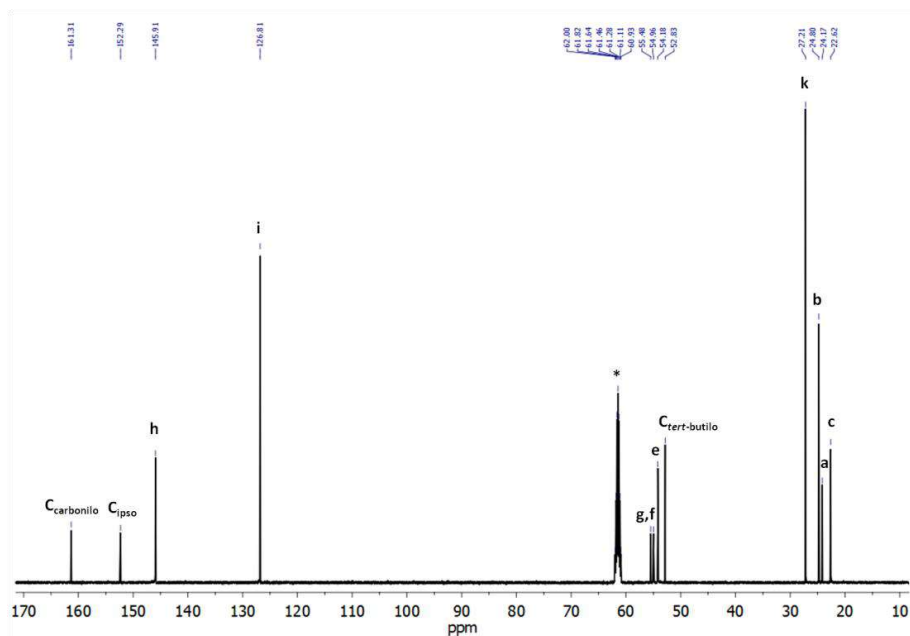


Fig. 4.37 Espectro de RMN de ^{13}C del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$ (125 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, * = disolvente residual). Los picos se encuentran asignados con ayuda de los experimentos de RMN en 2D ^1H - ^{13}C (HETCOR).

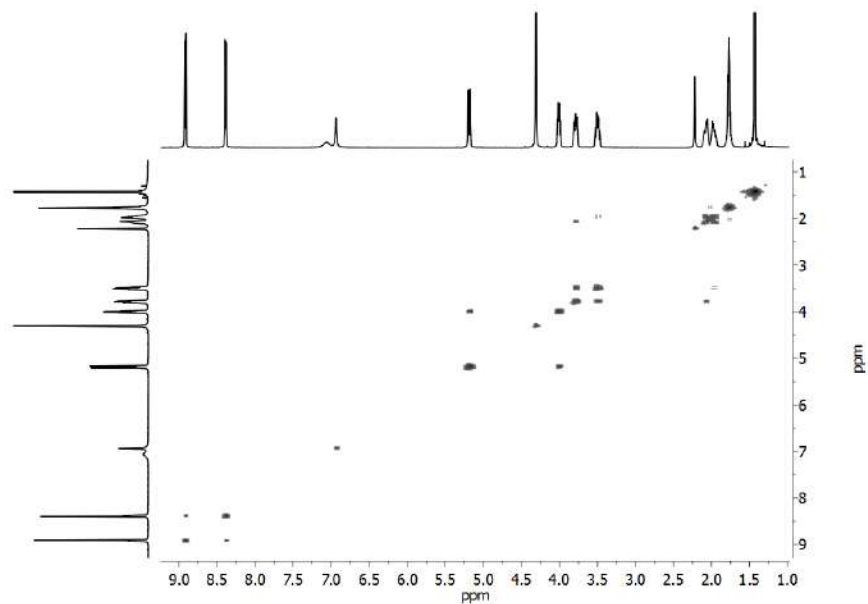


Fig. 4.38 RMN de 2D ^1H - ^1H COSY del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$ (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K).

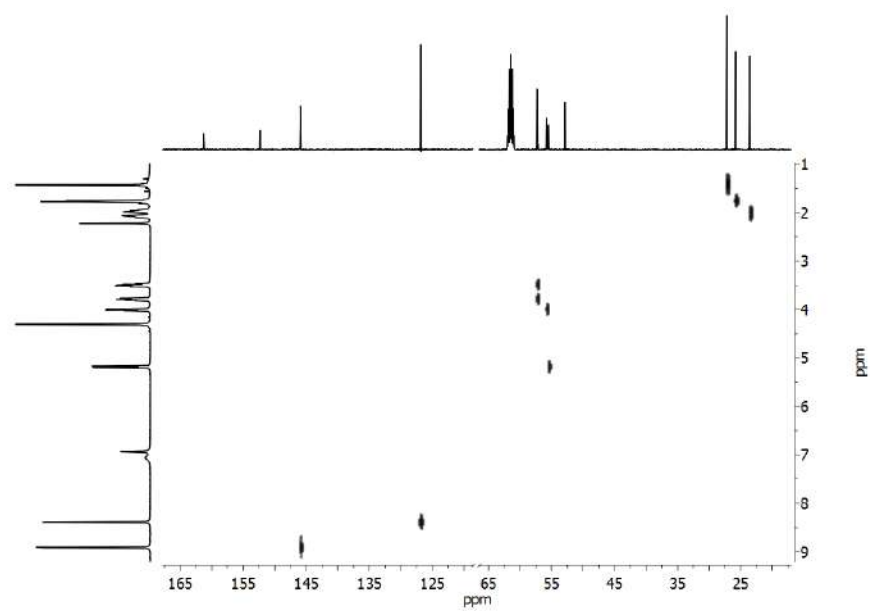


Fig. 4.39 RMN de 2D ^1H - ^{13}C HETCOR del eje $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$ (CD_3NO_2 , 293 K).

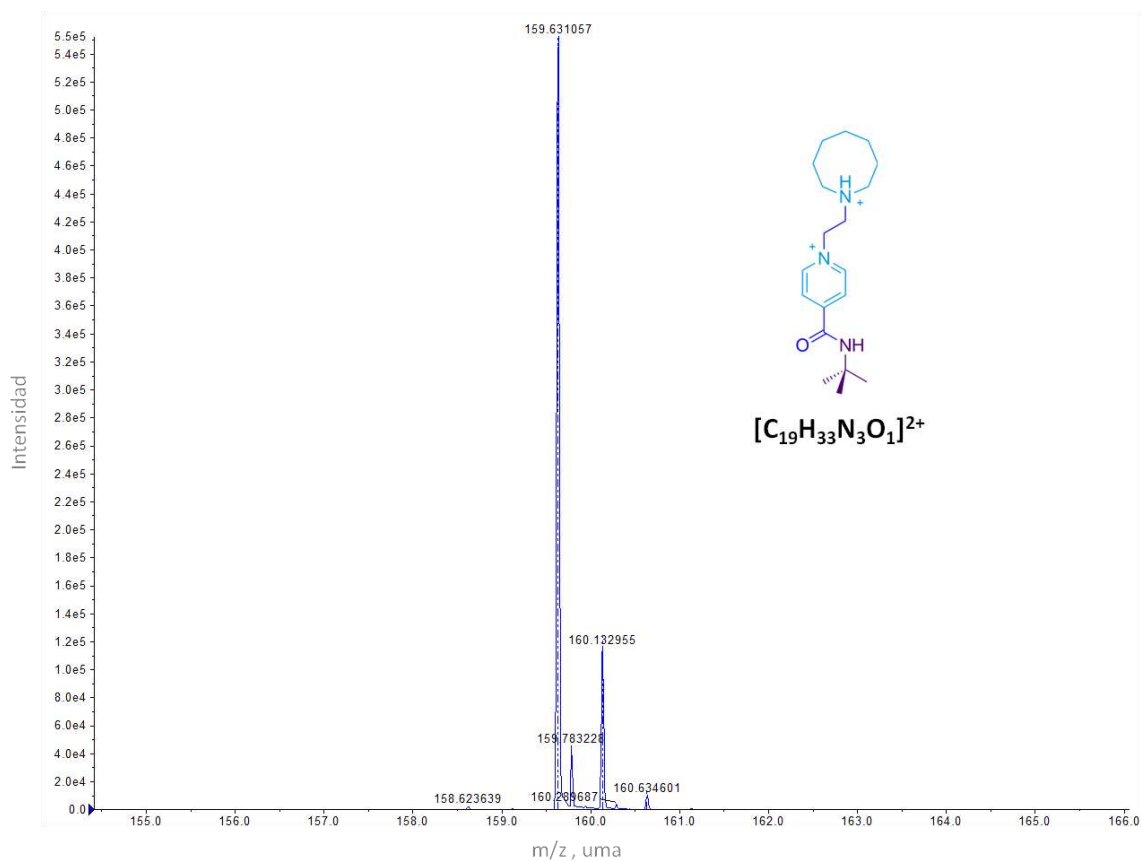
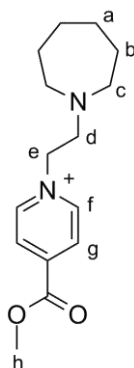


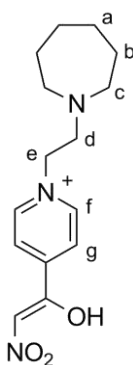
Fig. 4.40 Espectro de masas de ionización por electro-eyraz del ion $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Azo-H}]^{2+}$. El patrón isotópico experimental (línea continua) coincide con el patrón isotópico calculado (línea punteada).

Componente lineal producto de la reacción de transesterificación. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 8.94 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H_f), 8.50 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, H_g), 4.70 (2H, t, $J = 5.3$ Hz, H_e), 4.04 (1H, s, H_h), 3.10 (2H, t, $J = 5.2$ Hz, H_d), 2.65 (4H, m_{ancho} , H_c), 1.53 (8H, m_{ancho} , H_a y H_b). EM-IES: m/z experimental 263.1758 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2]^{1+}$ 263.1754 uma, error 1.5 ppm.



Esquema 4.5 Componente lineal producto de la transesterificación.

Componente lineal producto de la reacción de la reacción de Henry. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3NO_2) δ_{H} 8.69 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H_f), 8.31 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, H_g), 4.60 (2H, t, $J = 5.4$ Hz, H_e), 3.08 (2H, t, $J = 5.5$ Hz, H_d), 2.66 (4H, m_{ancho} , H_c), 1.53 (8H, m_{ancho} , H_a y H_b). EM-IES: m/z experimental 292.1654 uma, m/z calculada para $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3]^{1+}$ 292.1656 uma, error 0.6 ppm.



Esquema 4.6 Componente lineal producto de la reacción de Henry.

Determinación de las constantes de rapidez de segundo orden. Partiendo de disoluciones 10 mM en nitrometano- d_3 , en cada tubo de RMN se mezclaron 0.25 mL de la disolución

del macrociclo **DB24C8** (*M*) con 0.25 mL de la disolución del eje apropiado (*E*), para ajustar la concentración de las especies a 5 mM. Tomando en cuenta la rapidez de las reacciones de formación de los complejos $[\text{DMPHn-MP-Et-Aze-H-DB24C8}][\text{PF}_6]$ y $[\text{Bu}^t\text{-MP-Et-Aze-H-DB24C8}][\text{PF}_6]_2$, se optó por mantener las muestras fuera del espectrómetro en un baño a 20 °C, siendo monitoreadas en intervalos de tiempo regulares, adquiriendo los respectivos espectros de RMN de ^1H .

Evaluando las intensidades relativas de los protones *meta-N*⁺ (piridinio), se pudieron calcular, para cada uno de los espectros, las concentraciones de complejo en un determinado valor de tiempo (*t*). Las constantes de rapidez para el proceso de asociación (k_{aso}) fueron calculadas utilizando la ecuación 4.1, a partir de los ajustes no-lineales de las curva en los gráficos correspondientes de concentración de complejo ($[C]_t$) versus *t*.

$$[C]_t = \frac{[E]_0^2 [C]_e e^{\left(\frac{k_{\text{aso}} t ([E]_0^2 - [C]_e^2)}{[C]_e}\right)} - [E]_0^2 [C]_e}{[E]_0^2 e^{\left(\frac{k_{\text{aso}} t ([E]_0^2 - [C]_e^2)}{[C]_e}\right)} - [C]_e^2} \quad (4.1)$$

La ecuación 4.1 se obtuvo a partir de la ecuación integrada 4.2,⁸² la cual aplica para una reacción entre dos reactantes (*E* y *M*), a la misma concentración, que generan un solo producto (*C*). En las ecuaciones, $[E]_0$, corresponde a la concentración inicial del eje, $[C]_t$, es la concentración del complejo en un determinado valor de tiempo, y $[C]_e$, es la concentración al equilibrio.

$$k_{\text{aso}} t = \left(\frac{[C]_e}{[E]_0^2 - [C]_e^2}\right) \ln \left(\frac{[C]_e ([E]_0^2 - [C]_e [C]_t)}{[E]_0^2 ([C]_e - [C]_t)}\right) \quad (4.2)$$

Cuando el equilibrio entre los reactantes y el complejo tipo rotaxano se ha alcanzado, es posible utilizar la ecuación 4.3 para calcular las constantes de rapidez para el proceso de disociación, k_{dis} , conociendo el valor de las constantes de asociación (K_a) y el valor de las k_{aso} para cada uno de los complejos en estudio.

$$K_a = \frac{k_{\text{aso}}}{k_{\text{dis}}} \quad (4.3)$$

Ajuste de las curvas para la determinación de los parámetros cinéticos. La calidad de los ajustes no-lineales de las curvas con los datos experimentales, utilizando la ecuación 4.1,

se evalúa con el coeficiente estadístico χ^2 . Para un ajuste perfecto, el valor de χ^2 debe ser igual a cero. En la Tabla 4.2, se enlistan los valores de χ^2 calculados para los experimentos cinéticos reportados en este capítulo, demostrando la calidad de los ajustes realizados.

Tabla 4.2. Valores de χ^2 calculados para los ajustes no-lineales de las curvas correspondientes.

| Complejo | Constante de rapidez calculada | χ^2 |
|---|--------------------------------|-------------------------|
| [DMP ^N -MP-Et-Aze·H \subset DB24C8][PF ₆] ₂ | k_{aso} | 1.84 x 10 ⁻⁹ |
| [Bu ^t -MP-Et-Aze·H \subset DB24C8][PF ₆] ₂ | k_{aso} | 4.43 x 10 ⁻⁹ |

Comentarios finales

A partir de un par de moléculas lineales con fragmentos monocationicos incapaces de generar complejos entrecruzados estables con el éter dibencen-24-corona-8 (**DB24C8**), fue posible diseñar y sintetizar moléculas lineales con un sitio de reconocimiento novedoso. Las moléculas lineales asimétricas propuestas contienen un anillo de piridinio anclado a un grupo terminal amonio cíclico terciario mediante un espaciador $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, que hace converger las cargas positivas ($\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$). El sitio de reconocimiento obtenido presenta gran afinidad hacia el macrociclo **DB24C8**, formando complejos pseudorrotaxano con valores de ΔG° que se duplican en relación a los valores de ΔG° calculados para los complejos análogos con sistemas piridinioetano en acetona- d_6 . Al emplear disolventes menos coordinantes, como el nitrometano- d_3 , es posible incrementar los valores de las constantes de asociación más de 300 veces, dependiendo la naturaleza ácido-base del grupo terminal amonio empleado.

La presencia de una carga positiva adicional en el sitio de reconocimiento diseñado, además de incrementar las constantes de asociación de los complejos, también estabiliza el estado de transición para la obtención de los mismos. Tener una carga positiva en uno de los extremos del eje reduce la cantidad de energía necesaria para llevar a cabo el deslizamiento del anfitrión a través de ese extremo del huésped (*i.e.*, valores de $\Delta G_{\text{aso}}^\ddagger$ menores). Al apagar el sitio de reconocimiento, desprotonando al grupo terminal amonio, pasamos de un sistema dicargado a uno monocargado, con una estabilidad similar a la que presenta un sistema piridinioetano; modificando a la vez la cinética de asociación/disociación, debido al incremento en el tamaño de la barrera de activación a superar para lograr que el macrociclo se deslice a través de la amina neutra.

Empleando esta aproximación electrostática, se logró deslizar al **DB24C8** a través de un grupo terminal de siete miembros (azepanio), cuyo tamaño molecular es superior al de cualquier sustituyente que hubiera sido empleado como tapón de deslizamiento con antelación. Una vez sintetizado el [2]pseudorrotaxano con el huésped que contiene al grupo terminal azepanio, retirando la contribución electrostática mediante una reacción

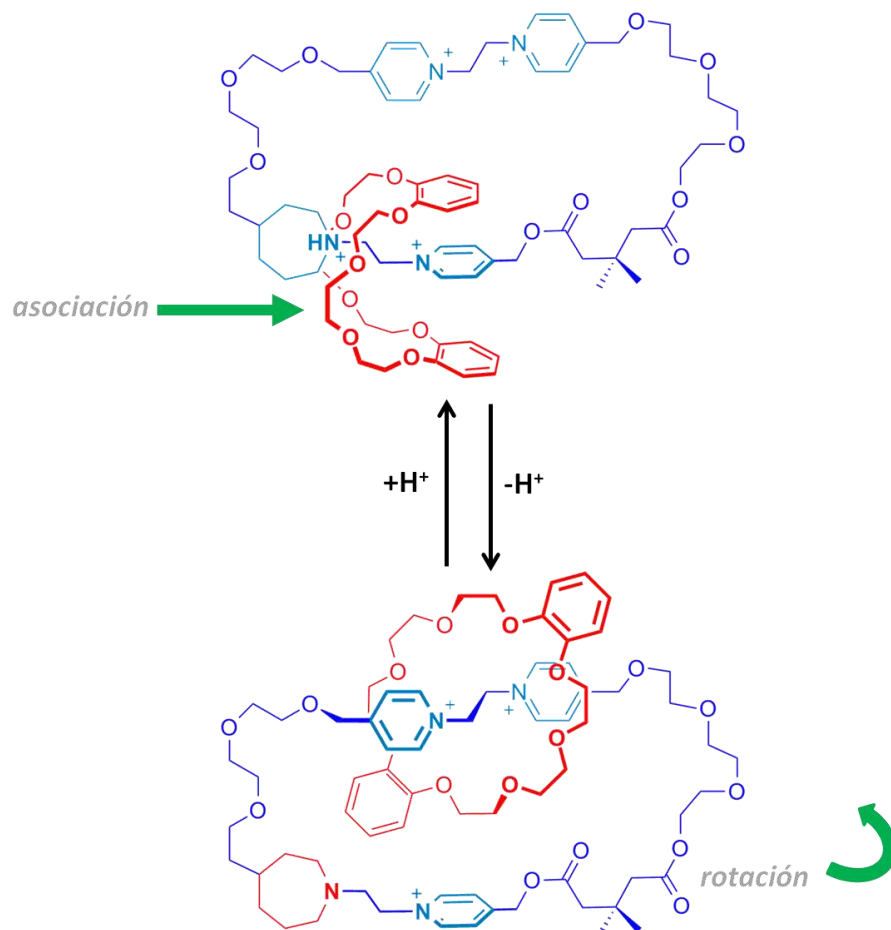
de transferencia de protón, cuya rapidez es mayor que la disociación del complejo, fue posible obtener un [2]rotaxano incapaz de disociar los componentes que lo integran, cuando el grupo terminal presente en el extremo opuesto a la amina es un mesitilo. Hasta ahora, no se había reportado alguna ruta sintética de rotaxanos parecida a la presentada. No obstante, si después de desprotonar el grupo terminal azepanio se lleva a cabo una reacción química de transesterificación con la finalidad de sustituir al grupo terminal mesitilo por un sustituyente metilo, cuyo volumen molecular permite el paso del macrociclo, es posible disociar al **DB24C8** en la misma dirección en la que éste se asoció, logrando el tránsito unidireccional de la rueda a lo largo del eje. Desafortunadamente, el proceso de asociación/disociación descrito para este sistema es irreversible.

Para conservar la integridad del componente lineal y conseguir la reversibilidad en el sistema, es necesario cambiar al grupo terminal 3,5-dimetilfenilo por un sustituyente *terc*-butilo, el cual es capaz de permitir la salida del anfitrión una vez que se han retirado las interacciones que mantienen unidos a los componentes eje-rueda en el complejo. En este caso, fue posible deslizar al macrociclo a través del grupo terminal azepanio del huésped para obtener un complejo estable. Posteriormente, al retirar la contribución electrostática, el sistema se desestabiliza provocando la disociación del macrociclo a través del sustituyente *terc*-butilo en el extremo opuesto. Una re-protonación del grupo terminal de siete miembros regenera al componente lineal de partida, ocasionando nuevamente una asociación direccionada y consiguiendo la reversibilidad del proceso.

La versatilidad de los sistemas presentados en este trabajo nos sugiere pensar en una amplia gama de aplicaciones para los mismos. El análisis de la termodinámica y cinética de huéspedes análogos en otros disolventes con éteres corona de 24 miembros distintos al **DB24C8** ya está siendo realizado en nuestro grupo de investigación.

La utilización de aminas susceptibles a cambios en la acidez del medio, en combinación con otros grupos terminales estímulo-responsivos en un mismo sistema anfitrión-huésped, podría generar especies capaces de convertir energía óptica, eléctrica o química en trabajo mecánico controlado.

Por último, se ha considerado la posibilidad de construir un sistema tipo [2]catenano capaz de controlar el movimiento de traslación circular relativo de sus componentes. Aprovechando los resultados obtenidos durante la realización de este proyecto doctoral, se puede plantear la propuesta ilustrada a continuación.



Referencias

- [1] (a) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd, 2000; pp 2-3.
(b) Steed, J. W.; Gale, P. A. *Supramolecular Chemistry: from molecules to nanomaterials, Concepts 1*; John Wiley & Sons Ltd, 2012; pp 3-7.
- [2] Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons Ltd, 2007; pp 1-3.
- [3] Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.
- [4] Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1039-1057.
- [5] Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89-112.
- [6] Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993.
- [7] Ashton, P. R.; Campbell, P. J.; Chrystal, E. J. T.; Glink, P. T.; Menzer, S.; Philip, D.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Tasker, P. A.; Williams, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1865-1869.
- [8] Yerin, A.; Wilks, E. S.; Moss, G. P.; Harada, A. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 2041-2068.
- [9] Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Yan, X.; Huang, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7398-7501.
- [10] (a) Cesario, M.; Dietrich-Buchecker, C. O.; Guilhem, J.; Pascard, C.; Sauvage, J.-P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 244-245. (b) Sauvage, J.-P. *Transition Metals in Supramolecular Chemistry, Perspectives in Supramolecular Chemistry 5*; John Wiley & Sons Ltd, 1999; pp 225-284.
- [11] Sambrook, M. R.; Beer, P. D.; Wisner, J. A.; Paul, R. L.; Cowley, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15364-15365.
- [12] Ashton, P. R.; Goodnow, T. T.; Kaifer, A. E.; Reddington, M. V.; Slawin, A. M.Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Vicent C.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1396-1399.
- [13] Atwood, J. L.; Steed, J. W. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry Volume 2*; CRC Press Taylor & Francis Group, 2004; pp 1194-1201.
- [14] Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd, 2000; pp 511-539.

- [15] Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; John Wiley & Sons Ltd, 2007; pp 133-148.
- [16] Steed, J. W.; Gale, P. A. *Supramolecular Chemistry: from molecules to nanomaterials, Self-Assembly and Supramolecular Devices 5*; John Wiley & Sons Ltd, 2012; pp 2311-2329.
- [17] Cheetham, A. G.; Hutchings, M. G.; Claridge, T. D. W.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1596-1599.
- [18] Bordoli, R. J.; Goldup, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4817-4820.
- [19] Chiu, S.-H.; Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5170-5183.
- [20] Leigh, D. A.; Murphy, A.; Smart, J. P.; Slawin, A. M. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 728-732.
- [21] Ashton, P. R.; Bělohradský, M.; Philip, D.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1269-1274.
- [22] Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. *Molecular Devices and Machines. A journey into the Nanoworld*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2003; pp 269-425.
- [23] Sauvage, J.-P.; Gaspard, P. *From Non-Covalent Assemblies to Molecular Machines*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011; pp 159-212.
- [24] Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10081-10206.
- [25] Huang, T. J.; Juluri, B. K. *Nanomedicine* **2008**, *3*, 107-124.
- [26] Kinbara, K.; Aida, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377-1400.
- [27] Balzani, V.; Credi, A.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348-3391.
- [28] Elston, T.; Wang, H.; Oster, G. *Nature* **1998**, *391*, 510-513.
- [29] Shinkai, S.; Nakaji, T.; Ogawa, T.; Shigematsu, K.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 111-115.
- [30] Iwamura, H.; Mislow, K. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 175-182.

- [31] Shinkai, S.; Ikeda, M.; Sugasaki, A.; Takeuchi, M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 494-503.
- [32] Dominguez, Z.; Dang, H.; Strouse, M. J.; Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2398-2399.
- [33] (a) Koga, N.; Kawada, Y.; Iwamura, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5498-5499. (b) Kelly, T. R.; Bowyer, M. C.; Bhaskar, K. V.; Bebbington, D.; Garcia, A.; Lang, F.; Kim, M. H.; Jette, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3657-3658.
- [34] Feringa, B.; Browne, W. R. *Molecular Switches*; 2^a ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011.
- [35] Badjić, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, *303*, 1845-1849.
- [36] Jiménez, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3284-3287.
- [37] Saha, S.; Leung, K. C.-F.; Nguyen, T. D.; Stoddart, J. F.; Zink, J. I. *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 685-693.
- [38] Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72-191.
- [39] (a) Koumura, N.; Zijlstra, R. W. J.; van Delden, R. A.; Harada, N.; Feringa, B. L. *Nature* **1999**, *401*, 152-155. (b) Koumura, N.; Geertsema, E. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12005-12006. (c) Koumura, N.; Geertsema, E. M.; van Gelder, M. B.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5037-5051. (d) ter Wiel, M. K. J.; van Delden, R. A.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15076-15086. (e) van Delden, R. A.; ter Wiel, M. K. J.; Pollard, M. M.; Vicario, J.; Koumura, N.; Feringa, B. L. *Nature* **2005**, *437*, 1337-1340. (f) Pijper, D.; van Delden, R. A.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17612-17613. (g) Fletcher, S. P.; Dumur, F.; Pollard, M. M.; Feringa, B. L. *Science* **2005**, *310*, 80-82. (h) Eelkema, R.; Pollard, M. M.; Vicario, J.; Katsonis, N.; Ramon, B. S.; Bastiaansen, C. W. M.; Broer, D. J.; Feringa, B. L. *Nature* **2006**, *440*, 163.
- [40] Leigh, D. A.; Wong, J. K. Y.; Dehez, F.; Zerbetto, F. *Nature* **2003**, *424*, 174-179.
- [41] Hernandez, J. V.; Kay, E. R.; Leigh, D. A. *Science* **2004**, *306*, 1532-1537.

- [42] Wilson, M. R.; Solà, J.; Carlone, A.; Goldup, S. M.; Lebrasseur, N.; Leigh, D. A. *Nature* **2016**, *534*, 235-240.
- [43] Makita, Y.; Kihara, N.; Takata, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9245-9250.
- [44] Nishiyama, J.; Makita, Y.; Kihara, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 138-141.
- [45] Ragazzon, G.; Baroncini, M.; Silvi, S.; Venturi, M.; Credi, A. *Nature Nanotech.* **2015**, *10*, 70-75.
- [46] Li, H.; Cheng, C.; McGonigal, P. R.; Fahrenbach, A. C.; Frasconi, M.; Liu, W.-G.; Zhu, Z.; Zhao, Y.; Ke, C.; Lei, J.; Young, R. M.; Dyar, S. M.; Co, D. T.; Yang, Y.-W.; Botros, Y. Y.; Goddard, III, W. A.; Wasielewski, M. R.; Astumian, R. D.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18609-18620.
- [47] Cheng, C.; McGonigal, P. R.; Schneebeli, S. T.; Li, H.; Vermeulen, N. A.; Ke, C.; Stoddart, J. F. *Nature Nanotech.* **2015**, *10*, 547-553.
- [48] (a) Huang, F.; Jones, J. W.; Slebodnick, C.; Gibson, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *125*, 14458-14464. (b) Gasa, T. B.; Spruell, J. M.; Dichtel, W. R.; Sørensen, T. J.; Philp, D.; Stoddart, J. F.; Kuzmic, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 106-116. (c) Cervantes, R.; Sánchez, R. I.; Tiburcio, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4051-4057.
- [49] (a) Ashton, P. R.; Chrystal, E. J. T.; Glink, P. T.; Menzer, S.; Schiavo, C.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Tasker, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 709-728. (b) Glink, P. T.; Schiavo, C.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Chem. Commun.* **1996**, 1483-1490.
- [50] (a) Loeb, S. J.; Wisner, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2838-2840. (b) Loeb, S. J.; Tiburcio, J.; Vella, S. J.; Wisner, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 667-680.
- [51] (a) Loeb, S. J.; Tiburcio, J.; Vella, S. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4923-4926. (b) Vella, S. J.; Tiburcio, J.; Loeb, S. J. *Chem. Commun.* **2007**, 4752-4754. (c) Vukotic, V. N.; Harris, K. J.; Zhu, K.; Schurko, R. W.; Loeb, S. J. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 456-460.
- [52] (a) Castillo, D.; Astudillo, P.; Mares, J.; González, F. J.; Vela, A.; Tiburcio, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2252-2256. (b) Li, L.; Clarkson, G. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 497-500. (c) Moreno-Olivares, S. I.; Cervantes, R.; Tiburcio, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10724-10731. (d) Castillo, D.; Cervantes, R.; Fontana, C.; Gonzalez, F. J.; Tiburcio, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, *27*, 701-706.

- [53] (a) Lämsä, M.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Pursiainen, J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 84-92. (b) Vukotic, V. N.; Loeb, S. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13630-13637. (c) Busseron, E.; Romuald, C.; Coutrot, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, 10062-10073.
- [54] (a) Kihara, N.; Tachibana, Y.; Kawasaki, H.; Takata, T. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 506-507. (b) Tachibana, Y.; Kihara, N.; Furusho, Y.; Takata, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4507-4509.
- [55] (a) Gadenne, B.; Semeraro, M.; Yebeutchou, R. M.; Tancini, F.; Pirondini, L.; Dalcanale, E.; Credi, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8964-8971. (b) Gorodetsky, B.; Branda, N. R. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 6761-6763.
- [56] Hernández-Melo, D.; Tiburcio, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17564-17567.
- [57] (a) Stauffer, D. A.; Barrans, Jr., R. E.; Dougherty, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2762-2767. (b) Adrian, Jr., J. C.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 678-680.
- [58] Huang, F.; Slebodnick, C.; Ratliff, A. E.; Gibson, H. W. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 6019-6022.
- [59] Cheng, P.-N.; Lin, C.-F.; Liu, Y.-H.; Lai, C.-C.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 435-438.
- [60] Chen, N.-C.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2904-2908.
- [61] Nakazono, K.; Kuwata, S.; Takata, T. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 2397-2401.
- [62] Adamczyk-Woźniak, A.; Madura, I.; Velders, A. H.; Sporzyński, A. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 6181-6185.
- [63] (a) Gutmann, V.; Wychera, E. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1966**, *2*, 257-260. (b) Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; 3a ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 23.
- [64] Steed, J. W.; Gale, P. A. *Supramolecular Chemistry: from molecules to nanomaterials, Concepts 1*; John Wiley & Sons Ltd, 2012; pp 117-133.
- [65] Razavet, M.; Artero, V.; Fontecave, M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4786-4795.
- [66] Bonnet, V.; Mongin, F.; Trécourt, F.; Quéguiner, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4245-4249.

- [67] (a) Lakhan, R.; Singh, O. P. *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 228-238. (b) Amundsen, L. H.; Krantz, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 305-307. (c) Cortese, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 191-192.
- [68] Jackman, L. M.; Petrei, M. M.; Smith, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3451-3458.
- [69] Blizzard, T. A.; DiNinno, F.; Morgan, II, J. D.; Wu, J. Y.; Chen, H. Y.; Kim, S.; Chan, W.; Birzin, E. T.; Yang, Y. T.; Pai, L.-Y.; Zhang, Z.; Hayes, E. C.; DaSilva, C. A.; Tang, W.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3865-3868.
- [70] Ashton, P. R.; Baxter, I.; Fyfe, M. C. T.; Raymo, F. M.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2297-2307.
- [71] Bolla, M. A.; Tiburcio, J.; Loeb, S. J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8423-8427.
- [72] (a) Marquez, C.; Nau, W. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3155-3160. (b) Márquez, C.; Hudgins, R. R.; Nau, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5806-5816.
- [73] (a) Sindelar, V.; Silvi, S.; Kaifer, A. E. *Chem. Commun.* **2006**, 2185-2187. (b) Kaifer, A. E.; Wei, L.; Silvi, S.; Sindelar, V. *Chem. Commun.*, *48*, 6693-6695.
- [74] Hmadeh, M.; Fahrenbach, A. C.; Basu, S.; Trabolsi, A.; Benítez, D.; Li, H.; Albrecht-Gary, A.-M.; Elhabiri, M.; Stoddart, J. F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6076-6087.
- [75] Ling, X.; Masson, E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4866-4869.
- [76] Carrasco-Ruiz, A.; Tiburcio, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1858-1861.
- [77] Wang, H.-X.; Meng, Z.; Xiang, J.-F.; Xia, Y.-X.; Sun, Y.; Hu, S.-Z.; Chen, H.; Yao, J.; Chen, C.-F. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 469-474.
- [78] Carrasco Ruiz, A. P. (2016). *Efectos estéricos y electrostáticos en los procesos dinámicos de pseudo-rotaxanos*. (Tesis doctoral). Departamento de Química. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
- [79] Chiu, C.-W.; Lai, C.-C.; Chiu, S.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3500-3501.
- [80] Yoon, I.; Narita, M.; Shimizu, T.; Asakawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16740-16741.
- [81] Chiappe, C.; Pomelli, C. S.; Rajamani, S. J. *Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 9653-9661.

- [82] Laidler, K. J. *Chemical Kinetics*, 2^a ed., McGraw-Hill, 1965; 19-21.
- [83] Zhu, K.; Vukotic, V. N.; O'Keefe, C. A.; Schurko, R. W.; Loeb, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7403-7409.
- [84] Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 6^a ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2007; pp 1419-1421.
- [85] Mundy, B. P.; Ellerd, M. G.; Favaloro Jr., F. G. *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2^a ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2005; pp 300-301.
- [86] Meng, Z.; Xiang, J.-F.; Chen, C.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5652-5658.
- [87] Mercer, D. J.; Vella, S. J.; Guertin, L.; Suhan, N. D.; Tiburcio, J.; Vukotic, V. N.; Wisner, J. A.; Loeb, S. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1763-1770.
- [88] Wasa, M.; Worrell, B. T.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1275-1277.

Anexo. Artículo publicado

Título: Self-assembly of pseudo-rotaxane and rotaxane complexes using an electrostatic slippage approach

Autores: Aldo C. Catalán, Jorge Tiburcio

Revista: *Chemical Communications*

Año: 2016

Volumen: 52

Páginas: 9526-9529



Cite this: *Chem. Commun.*, 2016, 52, 9526

Received 2nd June 2016,
Accepted 16th June 2016

DOI: 10.1039/c6cc04619c

www.rsc.org/chemcomm

Self-assembly of pseudo-rotaxane and rotaxane complexes using an electrostatic slippage approach†

Aldo C. Catalán and Jorge Tiburcio*

The protonation of a cyclic tertiary amine, integrated into the structure of a dumbbell-shaped guest molecule, accelerates the sliding of the guest through the cavity of a crown ether macrocycle to yield a stable pseudo-rotaxane complex. The use of an amine with the appropriate ring size followed by a proton transfer reaction leads to the formation of an interlocked rotaxane species.

Rotaxane complexes are a set of fascinating chemical species capable of performing reversible mechanical motions in response to external stimuli, reminiscent of functional molecular machines.¹ These complexes are minimally composed of a dumbbell-shaped molecule encircled by a macrocyclic ring; the two components cannot dissociate without breaking a covalent bond, because the end groups on the dumbbell are bulkier than the macrocycle cavity.² Over the years, several synthetic strategies have been developed, starting from a purely statistical approach³ to template-based methods, such as stoppering,⁴ clipping,⁵ slippage,⁶ snapping,⁷ swelling⁸ and shrinking.⁹

In the slippage procedure, a dumbbell-shaped guest is combined with a macrocycle having a cavity of similar size to the guest end groups. Upon providing the appropriate stimulus, the two components can overcome the sliding process energy barrier to form a stable pseudo-rotaxane complex. The conversion into a permanently interlocked species can be achieved simply by ceasing the stimulus, although the complex response must be faster than its dissociation rate.

So far, thermal energy is the only stimulus that has been used for this goal.⁶ It was shown by Stoddart that to surpass the energy barrier for sliding a dumbbell with cyclohexyl end groups through the cavity of dibenzo-24-crown-8 (DB24C8) requires warming the solution at 40 °C over one-hundred days, since at room temperature no complex was detected.¹⁰

This behaviour was confirmed by Loeb for the bis(pyridinium)-ethane guest motif and the same end groups on the dumbbell component and the DB24C8 macrocycle; in this system it was necessary to heat the solution at 80 °C for seven days in order to quantitatively transform the dumbbell guest into a rotaxane-like complex.¹¹ In both cases, a large excess of the macrocycle was required to promote complex formation because at high temperature significant reduction in the association constant occurs.

It is worth mentioning that both authors established that a slightly larger group on the dumbbell, a cycloheptyl ring, is unable to pass across the aforementioned crown ether, even at high temperature, thus preventing any association.^{10,11}

Since the slippage process is kinetically controlled by steric repulsion, we hypothesized that by adding an extra positive charge on the dumbbell end groups for electrostatic attractive interactions with the macrocycle, the transition state could be stabilized, thus leading to an increase in the slipping rate. Remarkably, this approach might be applied at room temperature, without affecting the association constant. Even further, the additional charge on the dumbbell could also have a favourable impact on the overall complex stability (Fig. 1).

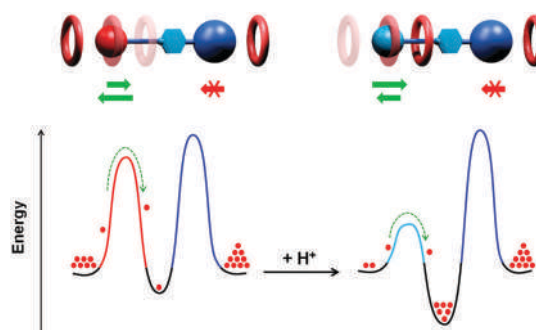
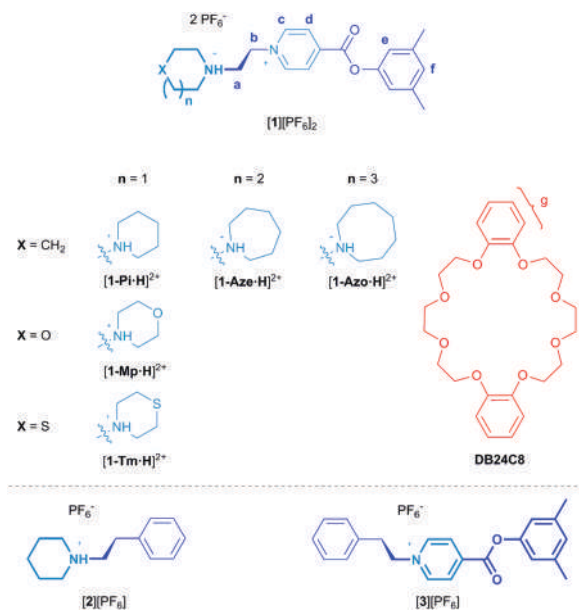


Fig. 1 Energy diagram showing distinctive kinetic and thermodynamic behaviour in pseudo-rotaxane complexes induced by acid addition. The blue sphere on the right side is a neutral stopper group. Left sphere, red = neutral; light blue = cationic.

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav), Ciudad de Mexico, Mexico. E-mail: jtiburcio@cinvestav.mx

† Electronic supplementary information (ESI) available: Synthetic methods, characterization of new compounds, association and rate constant determination, and crystallographic information. CCDC 1475837. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c6cc04619c



Scheme 1 Structures of the dumbbell-shaped guests and host.

This hypothesis is supported by previous observations on the role played by electrostatic interactions in the kinetics of host-guest complex formation.¹²

In order to prove our hypothesis, we designed a series of dumbbell-shaped guest molecules $[1]^{2+}$ for complexation with the **DB24C8** host, containing different chemically responsive cyclic tertiary amines joined to a pyridinium moiety by an ethylene spacer (Scheme 1). The cyclic amine plays a dual role, as part of the recognition site and as a terminal group; the macrocycle ring must slide across this fragment in order to reach the recognition site. The pyridinium fragment ensures complex formation with the host.¹³ The presence of an electron-withdrawing ester group in the pyridinium moiety provides an electron-poor ring and highly polarized C–H bonds. In addition, the 3,5-dimethylphenyl terminal substituent acts as a stopper group due to its bulkiness compared to the cavity of the ring, preventing the movement of the macrocycle over this end of the linear molecule.

Compound $[1\text{-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$ was synthesized in a 70% yield by reacting bromoethylpiperidine with 3,5-dimethylphenyl isonicotinate, in acetonitrile under reflux conditions for five days and the subsequent ion exchange with aqueous sodium hexafluorophosphate. This compound was fully characterized by ^1H and ^{13}C NMR, high-resolution mass spectrometry and single-crystal X-ray diffraction (see the ESI†).

The solid-state structure displays the $\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$ moiety in an *anti* arrangement, suitable for complexation with 24-crown-8 macrocycles. The piperidine ring adopts the expected chair conformation with the alkyl substituent occupying the equatorial position. A comparison of the protonated piperidine dimensions with those from the cyclohexyl group in the reported complexes^{10,11} showed no significant differences in thickness (~ 0.01 Å) or length (~ 0.05 Å). This information will be relevant in order to separate electrostatic from steric effects on the kinetics of the slipping process.

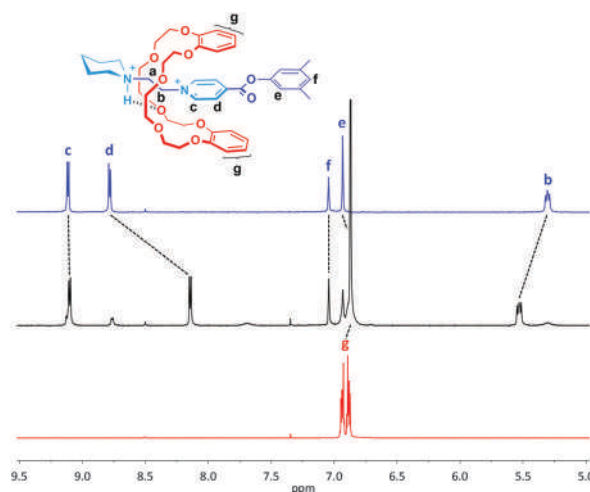


Fig. 2 Partial ^1H NMR spectra (500 MHz, CD_3NO_2 , 293 K, $[\text{host}] = [\text{guest}] = 1 \times 10^{-2}$ M) and proposed geometry for complex $[1\text{-Pi-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$. From bottom to top: **DB24C8** host; a 1 : 1 guest to host mixture; guest $[1\text{-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$. Lines relate the resonances for the complex with those from the free components.

Mixing of equimolar solutions of guest $[1\text{-Pi-H}][\text{PF}_6]_2$ and host **DB24C8** in nitromethane, acetone or acetonitrile results in a colour change, from colourless to yellow, indicating the formation of a charge transfer complex, probably involving the interaction between the electron-poor pyridinium ring on the guest and the electron-rich catechol rings on the host. In the recorded ^1H NMR spectrum in nitromethane- d_3 solution, a new set of resonances, in addition to those from the free components, is observed (Fig. 2), indicating complex formation in slow exchange equilibrium on the NMR time scale with the free species. The resonances attributed to the complex show a high frequency shift for ammonium N^+-H (+0.35 ppm) and the ethylene protons (+0.54 ppm for *a*, +0.23 ppm for *b*); these shifts are indicative of hydrogen bonding interactions, $\text{N}^+-\text{H} \cdots \text{O}$ and $\text{CH} \cdots \text{O}$, while the resonance for the hydrogen atoms in the *meta*- N^+ position is shifted to low frequency (-0.62 ppm) because of the shielding generated by the presence of aromatic π -stacking interactions. Interestingly, the *ortho*- N^+ protons remain almost unaffected by the presence of the host, in clear difference to classical pyridinium complexes;¹⁴ this is probably due to a rather strong hydrogen bond interaction between the crown ether and the ammonium group, pushing the macrocycle closer to the cyclic amine.

Overall, the observed chemical shifts and relative integrals on the ^1H NMR spectrum are consistent with a 1 : 1 host-guest complex in an interpenetrated geometry, $[1\text{-Pi-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$, with the crown ether in a C conformation and encircling the dumbbell around the ammonium motif, and the catechol rings involved in π -stacking interactions with the pyridinium moiety.

Electro-spray high-resolution mass spectrometry confirmed the formation of a complex containing $[1\text{-Pi-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$ with the expected isotopic profile and $m/z = 394.2123$, which deviates 1 ppm from the calculated value (see the ESI†).

The association constant (K_a) between $[1\text{-Pi-H}]^{2+}$ and **DB24C8** in nitromethane- d_3 was obtained by integrating the resonances

for complex and free species in the ^1H NMR spectrum after reaching equilibrium, in about 20 min (see the ESI †). The average value from three independent measurements is $1.8 (\pm 0.1) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, which is significantly higher than those obtained for the singly charged model compounds, $[2]^+$ and $[3]^+$, with association constants of ~ 0 and $\sim 5 \text{ M}^{-1}$, respectively. Interestingly, these values prove that both cationic sites on the dumbbell component act synergistically, strengthening complexation with the crown ether and leading to a significant enhancement in complex stability.

Besides complex stabilization, there is a significant increase in the slipping rate. The second-order rate constant (k_{on}) measured for complex $[1\text{-Pi}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ is $3.1 \times 10^{-1} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Table 1), this value is four orders of magnitude higher than the rate constant reported for a related cyclohexyl complex ($k_{\text{on}} = 2.9 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $\Delta G_{\text{on}}^\ddagger = 104 \text{ kJ mol}^{-1}$, CDCl_3).¹⁰ As previously stated, there are no important changes in the size and conformation between the protonated piperidine and the cyclohexyl group; hence, the observed increase in the sliding rate must be only due to the stabilization of the transition state, in this case by approximately $\sim 30 \text{ kJ mol}^{-1}$, as a result of attractive electrostatic interactions between the crown ether and the dumbbell positively charged end group.

We gather further experimental support for the role of the electrostatic effects in the stabilization of the transition state by probing additional six-membered cyclic amines on the dumbbell, morpholine $[1\text{-Mp}\cdot\text{H}][\text{PF}_6]_2$ and thiomorpholine $[1\text{-Tm}\cdot\text{H}][\text{PF}_6]_2$. These compounds were mixed with **DB24C8** to yield complexes $[1\text{-Mp}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ and $[1\text{-Tm}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ in nitromethane solution. The experimental chemical shifts are comparable with those for complex $[1\text{-Pi}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$; meaning that the geometries of the supramolecular structures are very similar. The reactions involving these complexes reach equilibrium very rapidly at room temperature, less than 3 minutes for smaller $[1\text{-Mp}\cdot\text{H}]^{2+}$ and 25 minutes for slightly larger $[1\text{-Tm}\cdot\text{H}]^{2+}$, indicating again that the protonation of the amine accelerates the transit of the macrocycle over this group and in clear contrast to the several days required for the complexes with a cyclohexyl group.

Once we established the convenience of the electrostatic approach to accelerate the sliding of a **DB24C8** macrocycle over six-membered rings on the dumbbell, we became interested in applying this methodology to larger end groups. As previously mentioned, Stoddart¹⁰ and Loeb¹¹ independently found, by using different recognition motifs, that a cycloheptyl group is too large to slide through the cavity of host **DB24C8**, even upon heating above room temperature. Therefore, we synthesized a new dumbbell containing a protonated seven membered cyclic

amine or azepanium as a terminal group, $[1\text{-Aze}\cdot\text{H}]^{2+}$; this amine is structurally analogous to the cycloheptyl group and about 0.7 \AA wider than the cyclohexyl moiety. Compound $[1\text{-Aze}\cdot\text{H}][\text{PF}_6]_2$ was mixed with host **DB24C8** in CD_3NO_2 ; the resulting solution was analysed by ^1H NMR spectroscopy. After a few days, the resonances for a complex species start to rise; the chemical shifts are consistent with an interpenetrated structure, $[1\text{-Aze}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$, in a similar fashion to those observed for the other guests. Fourteen days later, no changes in the relative concentrations of the species were detected, meaning that chemical equilibrium has been attained. The association constant, measured during three independent experiments, affords a value of $1.6 (\pm 0.2) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$; as expected, no appreciable differences exist with the piperidinium analogue, since the recognition motif in both guests are identical. The reaction proceeded with a smaller second-order rate constant of $k_{\text{on}} = 1.8 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, as a consequence of the size increase on dumbbell end groups, from piperidinium to azepanium ($\Delta\Delta G_{\text{on}}^\ddagger = 18 \text{ kJ mol}^{-1}$).

Based on these results, we rationalize that a complex with permanently interlocked components, *i.e.* a rotaxane, would be obtained if a proton transfer reaction, with an external base, was performed over this pseudo-rotaxane before it could dissociate (Fig. 3). In order to confirm this proposal, one equivalent of base (KO^tBu 1.0 M in $^t\text{BuOH}$) was added to a solution containing $[1\text{-Aze}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$, causing immediate variations in the chemical shifts of the different molecules present on the ^1H NMR spectrum (see the ESI †). These changes are consistent with the formation of the deprotonated complex and the guest, $[1\text{-Aze}\subset\text{DB24C8}]^+$ and $[1\text{-Aze}]^+$. Remarkably, no variation in the relative concentrations of the species was detected, although significant reduction in the concentration of the complex was expected on the basis of a lower K_a for a monocationic dumbbell, such as model compound $[3]^+$ ($K_a \sim 5 \text{ M}^{-1}$). Our interpretation

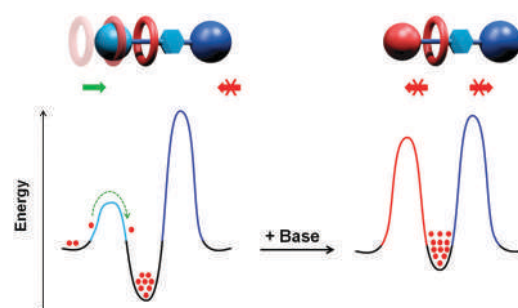


Fig. 3 Energy diagram showing distinctive kinetic and thermodynamic behaviour in pseudo-rotaxane and rotaxane complexes induced by base addition.

Table 1 Rate constants and activation free energy values^a (CD_3NO_2 , 293 K)

| Complex | k_{on} ($\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) | $\Delta G_{\text{on}}^\ddagger$ (kJ mol^{-1}) | k_{off} (s^{-1}) | $\Delta G_{\text{off}}^\ddagger$ (kJ mol^{-1}) |
|--|--|--|--------------------------------------|---|
| $[1\text{-Pi}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | $3.1 (0.1) \times 10^{-1}$ | 74.6 (0.3) | $1.8 (0.2) \times 10^{-4}$ | 92.8 (0.5) |
| $[1\text{-Pi}\subset\text{DB24C8}]^+$ | $6.2 (0.4) \times 10^{-4}$ | 89.7 (0.5) | $8.6 (0.2) \times 10^{-5}$ | 94.6 (0.4) |
| $[1\text{-Aze}\cdot\text{H}\subset\text{DB24C8}]^{2+}$ | $1.8 (0.1) \times 10^{-4}$ | 92.8 (0.4) | $1.1 (0.1) \times 10^{-7}$ | 110.8 (0.7) |
| $[1\text{-Aze}\subset\text{DB24C8}]^+$ | $\sim 0^b$ | — | $\sim 0^c$ | >110 |

^a Average (std dev.). ^b No evidence of complex formation. ^c No dissociation.

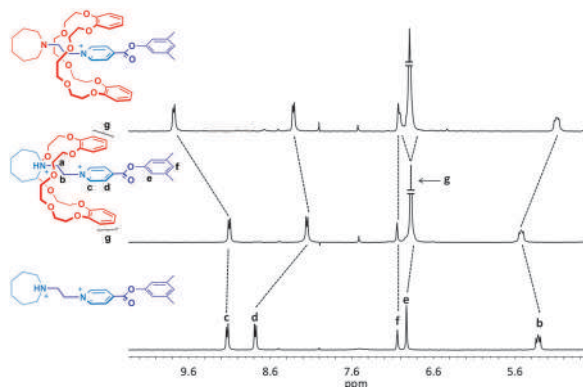


Fig. 4 Partial ^1H NMR spectra (300 MHz, CD_3NO_2 , 293 K) and proposed structures for complexes derived from the dumbbell with an azepanium group. From bottom to top: guest $[1\text{-Aze-H}]^{2+}$; isolated pseudo-rotaxane $[1\text{-Aze-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$; quantitative transformation to rotaxane $[1\text{-Aze} \subset \text{DB24C8}]^+$ after base addition.

is that the azepanium group on the dumbbell allows the passage of the crown ether over it to obtain a pseudo-rotaxane; addition of base subtracts the proton on the ammonium faster than the complex dissociation giving rise to a metastable rotaxane species; stabilized by a mechanical bond due to the bulkiness of the neutral azepane.

This effect was corroborated when the same base was added to a solution of complex $[1\text{-Pi-H} \subset \text{DB24C8}]^{2+}$, similar changes in the chemical shifts were observed, but significant reduction in the amount of the complex, from 80% to 6%, was observed; meaning that the neutral piperidine ring is not large enough to slow down or to prevent the exit of the macrocycle from the dumbbell.

Almost complete transformation of guest $[1\text{-Aze-H}]^{2+}$ to the corresponding pseudo-rotaxane complex was achieved in only 16 hours, by heating a mixture of the guest in the presence of three-mol equivalents of **DB24C8** at 60 °C in nitromethane. This experiment allowed the isolation of $[1\text{-Aze-H} \subset \text{DB24C8}][\text{PF}_6]_2$ as a yellow solid, after removing the excess of **DB24C8** with a mixture of chloroform and diethyl ether. The isolated and relatively inert pseudo-rotaxane compound was quantitatively converted into rotaxane $[1\text{-Aze} \subset \text{DB24C8}]^+$ by dissolving it in a nitromethane- d_3 solution containing one equivalent of base (Fig. 4). Despite the unfavourable conditions for the existence of the rotaxane complex, no dissociation could be observed for 30 days at room temperature or even by heating the solution at 60 °C. It is worth mentioning that at this temperature no complex with a smaller group on the dumbbell would have been stable. Finally, all our efforts to slide a guest with a protonated cyclic eight-membered amine, $[1\text{-Azo-H}][\text{PF}_6]_2$, through **DB24C8**, even at high temperature, were unsuccessful. These results set a new limit on the molecular size that can slip through the cavity of a 24-crown-8 macrocycle.

In conclusion, electrostatic attractive effects can help to overcome restrictions derived from steric hindrance during the

formation of interpenetrated complexes. The azepane group on the dumbbell can act as an electrostatic molecular trap for dibenzo-24-crown-8 to yield a metastable, yet robust, [2]rotaxane complex. This approach can be applied to achieve unidirectional motion in supramolecular systems; this investigation is currently in progress by our group.

We acknowledge Conacyt for financial support through a PhD scholarship to ACC (245140) and projects 128411 and 128419. We thank Marco Leyva, Teresa Cortez and Geiser Cuellar, from Cinvestav, for their help with X-ray crystallography, NMR experiments and HRMS measurements, respectively.

Notes and references

- (a) A. Coskun, M. Banaszak, R. D. Astumian, J. F. Stoddart and B. A. Grzybowski, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 19–30; (b) S. Erbas-Cakmak, D. A. Leigh, C. T. McTernan and A. Nussbaumer, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 10081–10206.
- J.-P. Sauvage and C. Dietrich-Buchecker, *Molecular catenanes, rotaxanes and knots*, Wiley-VCH, 1999.
- I. T. Harrison and S. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 5723–5724.
- For representative examples see: (a) D. J. Mercer, S. J. Vella, L. Guertin, N. D. Suhan, J. Tiburcio, V. N. Vukotic, J. A. Wisner and S. J. Loeb, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 1763–1770; (b) V. Zanichelli, G. Ragazzon, A. Arduini, A. Credi, P. Franchi, G. Orlandini, M. Venturi, M. Lucarini, A. Secchi and S. Silvi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, 1033–1042.
- For recent examples see: (a) M. Āezanka, M. J. Langton and P. D. Beer, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 4499–4502; (b) Y.-W. Wu, P.-N. Chen, C.-F. Chang, C.-C. Lai and S.-H. Chiu, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2158–2161.
- Some representative examples of an intermolecular slippage approach are: (a) P. R. Ashton, M. Bělohradský, D. Philp and J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 1269–1274; (b) A. J. McConnell and P. D. Beer, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 2724–2733. Intramolecular slippage was shown by: (c) H. Masai, J. Terao, T. Fujihara and Y. Tsuji, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 6624–6630.
- M. J. Langton, O. A. Blackburn, T. Lang, S. Faulkner and P. D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 11463–11466.
- (a) C.-W. Chiu, C.-C. Lai and S.-H. Chiu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3500–3501; (b) J.-L. Ko, S.-H. Ueng, C.-W. Chiu, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng and S.-H. Chiu, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 6950–6960.
- (a) I. Yoon, M. Narita, T. Shimizu and M. Asakawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 16740–16741; (b) S.-Y. Hsueh, J.-L. Ko, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng and S.-H. Chiu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 6643–6646.
- P. R. Ashton, I. Baxter, M. C. T. Fyfe, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White and D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 2297–2307.
- M. A. Bolla, J. Tiburcio and S. J. Loeb, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 8423–8427.
- (a) C. Marquez and W. M. Nau, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 3155–3160; (b) M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi and A. Credi, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 11580–11587; (c) M. Hmadeh, A. C. Fahrenbach, S. Basu, A. Trabolsi, D. Benítez, H. Li, A.-M. Albrecht-Gary, M. Elhabiri and J. F. Stoddart, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 6076–6087; (d) X. Ling and E. Masson, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 4866–4869; (e) A. E. Kaifer, W. Li, S. Silvi and V. Sindelar, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 6693–6695; (f) M. Baroncini, S. Silvi, M. Venturi and A. Credi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 4223–4226; (g) A. Carrasco-Ruiz and J. Tiburcio, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 1858–1861.
- (a) V. N. Vukotic and S. J. Loeb, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 13630–13637; (b) E. Bussaron, C. Romuald and F. Coutrot, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 10062–10073.
- (a) S. J. Loeb, J. Tiburcio, S. J. Vella and J. A. Wisner, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 667–680; (b) D. J. Hoffart, J. Tiburcio, A. de la Torre, L. K. Knight and S. J. Loeb, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 97–101.