



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Síntesis y Estudio Comparativo de Nuevos Receptores
de Aniones que Actúan mediante Enlace de Hidrógeno,
Halógeno o Calcógeno**

**Dña. Encarnación Navarro García
2020**



Dr. D. ANTONIO CABALLERO PÉREZ, Profesor Titular de Universidad del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia, y Dra. Dña. MARÍA DE LOS DESAMPARADOS VELASCO LÓPEZ DE LOS MOZOS, Profesora Titular de Universidad del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Murcia.

CERTIFICAN: Que la presente Memoria titulada: “*SÍNTESIS Y ESTUDIO COMPARATIVO DE NUEVOS RECEPTORES DE ANIONES QUE ACTÚAN MEDIANTE ENLACE DE HIDRÓGENO, HALÓGENO O CALCÓGENO*”, se ha realizado íntegramente en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Murcia, por Encarnación Navarro García, y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral. Y para que consten los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Murcia a 18 de Junio de 2020.

Dr. D. Antonio Caballero Pérez

Dra. Dña. Amparo Velasco López de los Mozos

La realización de una Tesis Doctoral siempre ha estado en mis planes. Es un proceso largo y lleno de altibajos, pero que rodeada de la compañía indicada se hace más fácil, por ello, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de una forma u otra han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral, en especial:

Al profesor Dr. D. Pedro Molina Buendía, por haber sido la primera persona en descubrirme el maravilloso mundo de la química orgánica despertando en mí la curiosidad y las ganas de aprender, así como por permitirme trabajar en su grupo de investigación transmitiéndome su ilusión y motivación por este trabajo.

A mis directores, los profesores Dr. D. Antonio Caballero Pérez y Dra. Dña. Amparo Velasco, por depositar en mí su confianza desde el primer día motivándome a ser mejor química, su apoyo y su disponibilidad para acompañarme durante el camino de la realización de esta Tesis Doctoral. Ambos habéis logrado el equilibrio perfecto para hacer fácil lo que al principio me parecía muy difícil: ser doctora en química orgánica. Gracias.

A la financiación prestada por la Comisión Europea (FP7-PEOPLE-2012-CIG No. 321716), el Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España y fondos FEDER (CTQ2013-46096-P y CTQ2017-86775-P) y la Fundación Séneca de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (18948/JLI/13 y 19337/PI/14).

Al profesor Dr. D. Antonio Frontera (Universidad de las Islas Baleares), por su total y eficaz disponibilidad a colaborar con nuestras investigaciones a nivel computacional.

A la profesora Dra. Dña. Carmen Ramírez de Arellano (Universidad de Valencia) por la resolución cristalográfica de las estructuras de rayos-X.

Al Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI), por su colaboración en la realización de esta Tesis Doctoral, y a sus trabajadores Diego, Ana y Pepe por haber sido una fuente adicional de conocimiento.

A mis compañeras del Laboratorio I, Dra. Dña. Fabiola Zapata, Dra. Dña. Lidia González y Dra. Dña. Paula Sabater, por acogerme en su laboratorio con tanto cariño, hacer que el trabajo sea menos trabajo y transmitirme sus conocimientos.

A todos los integrantes del Departamento de Química Orgánica, que de una forma u otra han hecho más ameno este trabajo, ofreciéndome su ayuda incondicional siempre que la he necesitado, y, en especial, a Toñi y a Adrián, su cariño y los buenos momentos que me han hecho pasar dentro del Departamento.

A las personas que me he ido encontrando a lo largo de este camino, Berni, Pedro, María Victoria, Isa, Pablo, Tainara, José Luis, Eva, Teresa... por haber hecho tan divertido y ameno el trabajo en el laboratorio.

A Paqui, gracias por creer en mí más que nadie, estar siempre a mi lado bien sea para celebrar la publicación de un artículo o *llorar* una mala columna, gracias por apoyar todas mis decisiones y por ofrecerme tu ayuda incondicional.

A mi familia, gracias por animarme, por estar ahí para todo lo que he necesitado, por haberme acompañado a lo largo de todos estos años y hacerme la vida más fácil con vuestra ayuda y vuestros consejos, y por la confianza que depositáis en mí haciéndome creer que puedo conseguir todo lo que me proponga. Gracias.

A mis padres y a mis hermanos

A Paqui

ÍNDICE



	Índice
INTRODUCCIÓN.	3
OBJETIVOS.	49
CAPÍTULO 1: Síntesis y estudio comparativo de nuevos receptores de aniones basados en la unidad de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona.	55
1.1. Antecedentes.	55
1.2. Resultados y discusión.	56
1.2.1. Síntesis.	56
1.2.2. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 6-9.	57
1.3. Resumen.	85
1.4. Síntesis y caracterización.	87
CAPÍTULO 2: Síntesis y estudio comparativo de nuevos receptores de aniones que actúan mediante la acción cooperativa de distintos enlaces de hidrógeno N–H...A⁻ y C(sp²)–H...A⁻.	103
2.1. Antecedentes.	103
2.2. Resultados y discusión.	105
2.2.1. Síntesis.	105
2.2.2. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 11 y 12.	105
2.3. Resumen.	123
2.4. Síntesis y caracterización.	124
CAPÍTULO 3: Síntesis y estudio comparativo de nuevos receptores de aniones mediante el enlace de calcógeno basados en el anillo de tiofeno, selenofeno o telurofeno.	133
3.1. Antecedentes.	133
3.2. Resultados y discusión.	135
3.2.1. Síntesis.	136
3.2.2. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 16-28.	137

3.3. Resumen.	171
3.4. Síntesis y caracterización.	173
CONCLUSIONES.	219
ANEXOS.	223
<u>Anexo I.</u> Figuras y tablas complementarias al Capítulo 1.	223
<u>Anexo II.</u> Figuras y tablas complementarias al Capítulo 2.	241
<u>Anexo III.</u> Figuras y tablas complementarias al Capítulo 3.	251
<u>Anexo IV.</u> Instrumentación y parámetros característicos para la evaluación de los procesos de reconocimiento molecular.	279
PUBLICACIONES.	287

INTRODUCCIÓN

The background features a complex arrangement of overlapping geometric shapes. On the right side, there are large, layered shapes in shades of gray, purple, pink, and red, creating a sense of depth and movement. On the left side, there are smaller shapes in teal and blue. The overall composition is modern and dynamic, with a clean, minimalist aesthetic.

Introducción a la Química Supramolecular.

A lo largo de los años, la Química Supramolecular ha sido definida como “la química más allá de la química molecular” o “química del ensamblaje molecular y el enlace intermolecular”. Actualmente es un área bien definida de la Química cuyo objetivo principal es el diseño y desarrollo de nuevos sistemas funcionales formados por la unión de varias moléculas mediante interacciones no covalentes. Es una ciencia multidisciplinar relativamente joven en la que están implicadas varias áreas de la Química así como la Ciencia de los Materiales o la Biología.

Los conceptos que engloba la Química Supramolecular aparecen a finales del siglo XIX con el descubrimiento de fuerzas atractivas y repulsivas que tienen lugar entre diferentes moléculas, que son distintas a las fuerzas intramoleculares que forman los enlaces químicos y a las interacciones electrostáticas entre iones. Estas fuerzas intermoleculares recibieron el nombre de fuerzas de van der Waals en honor a J. D. van der Waals, que fue el primero en introducir sus efectos para modificar la ecuación de estado de los gases ideales.¹

Dos décadas más tarde (1891), Villiers descubrió las primeras ciclodextrinas, y su estudio demostró que eran capaces de formar complejos estables en disolución acuosa con otras moléculas; son consideradas los primeros receptores moleculares.² En 1893 Alfred Werner introdujo la Química de la Coordinación para comprender los enlaces que tenían lugar en los complejos formados con metales de transición,³ y, un año después, Fisher acuñó el término de *llave-cerradura* para interacciones enzima-sustrato, refiriéndose a la enzima como una cerradura cuya estructura encaja perfectamente con un determinado sustrato.⁴

A principios del siglo XX (1912), T. S. Moore y T. F. Winmill hacen mención por primera vez al enlace de hidrógeno, aunque fueron unos años más tarde (1920) cuando se describió este tipo de interacción con más detalle.⁵ Más tarde (1937), Karl Lothar Wolf describió entidades de mayor organización derivadas de dos moléculas de

¹ J. D. van der Waals. The Equation of State for Gases and Liquids. *Nobel lecture: Physics*, **1910**, 255-265.

² A. Villiers. Sur la Fermentation de la Féculé par l'Action du Ferment Butyrique. *C. R. Hebd Seances Acad. Sci.*, **1891**, *112*, 536-538.

³ A. Werner. Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen. *Zeitschr. Anorg. Chem.*, **1893**, *3*, 267-330.

⁴ E. Fischer. Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, *27*, 2985-2993.

⁵ (a) T. S. Moore, T. F. Winmill. The State of Amines in Aqueous Solution. *J. Chem. Soc., Trans.*, **1912**, *101*, 1635-1676. (b) W. M. Latimer, W. H. Rodebush. Polarity and Ionization from the Standpoint of the Lewis Theory of Valence. *J. Am. Chem. Soc.*, **1920**, *42*, 1419-1433.

ácido acético unidas por enlaces de hidrógeno, introduciendo por primera vez el término alemán "üermoleküle", es decir, supermolécula o supramolécula.⁶

Sin embargo, no fue hasta las décadas de los 50 y 60 cuando se consideró a la Química Supramolecular como un área de investigación en sí misma: en 1951 se llevó a cabo la síntesis de los primeros ciclofanos descrita por Donald J. Cram⁷ (Figura 1 a), en 1967 tuvo lugar la síntesis y estudio del primer éter corona por Charles J. Pedersen⁸ (Figura 1 b), y en 1969 la del primer criptando por Jean-Marie Lehn⁹ (Figura 1 c).

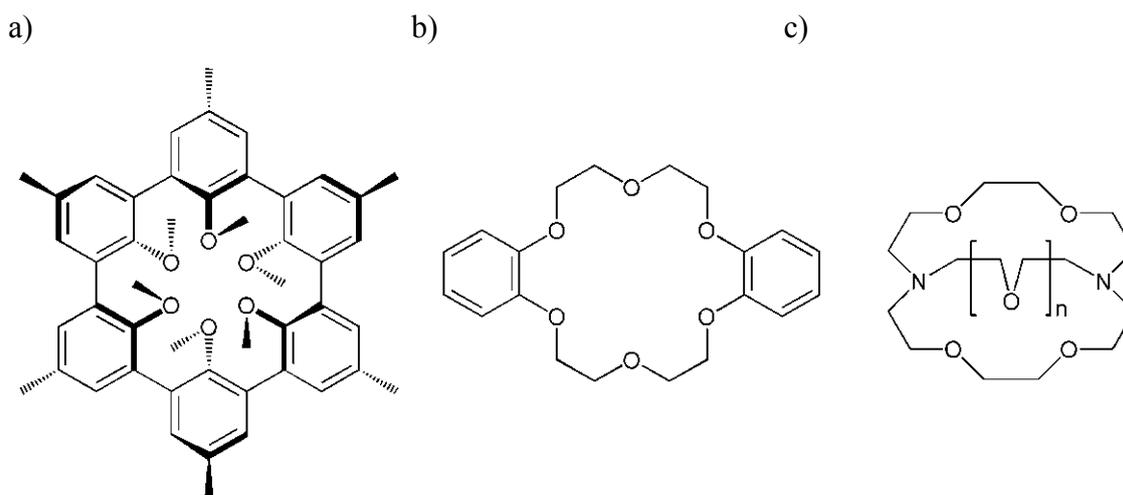


Figura 1. Estructuras de las moléculas descritas por a) Donald J. Cram (ciclofano), b) Charles J. Pedersen (éter corona) y c) Jean-Marie Lehn (criptando).

Estos descubrimientos y su posterior estudio condujo a que Charles J. Pedersen, Donald J. Cram y Jean-Marie Lehn fueran galardonados con el Premio Nobel de Química en 1987 por el “desarrollo y utilización de moléculas que interaccionan con alta selectividad”, impulsando definitivamente el desarrollo de esta nueva área de la

⁶ K. L. Wolf, H. Frahm, H. Harms. Über den Ordnungszustand der Moleküle in Flüssigkeiten. *Z. Phys. Chem. B*, **1937**, 36, 237-287.

⁷ (a) D. J. Cram, H. Steinberg. Macro Rings I. Preparation and Spectra of the Paracyclophanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5691-5704. (b) D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein. Spherands - Ligands Whose Binding of Cations Relieves Enforced Electron-Electron Repulsions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6752-6754.

⁸ C. J. Pedersen. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Salts. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 7017-7036.

⁹ (a) B. Dietrich, J.-M. Lehn, J. P. Sauvage. Les Cryptates. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 10, 2889-2892. (b) B. Dietrich, J.-M. Lehn, J. P. Sauvage. Cryptates-XI. Complexes Macrobicycliques, Formation, Structure, Propriétés. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1647-1658.

química y considerándose por ello los padres de la Química Supramolecular.¹⁰

Jean-Marie Lehn definió el término supramolécula^{10b} por primera vez como “una entidad compleja organizada que se crea a partir de la asociación de especies químicas”. Las especies químicas que forman el complejo supramolecular no se enlazan covalentemente entre sí, sino que se asocian por su afinidad geométrica y/o electrónica mediante un reconocimiento molecular a través de interacciones no covalentes.

El término no covalente incluye interacciones con energías comprendidas entre 1 – 350 kJ/mol, y son mucho más débiles que los enlaces covalentes (> 250 kJ/mol). Las interacciones ion-ion (100 – 350 kJ/mol), ion-dipolo (50 – 200 kJ/mol), dipolo-dipolo (5 – 50 kJ/mol), las interacciones π (0 – 80 kJ/mol) y las fuerzas de van der Waals (< 5 kJ/mol) se incluyen en las denominadas interacciones no covalentes.¹¹

A lo largo de los años, la Química Supramolecular ha demostrado ser un campo de investigación eficaz en numerosas aplicaciones. Los conceptos de la química “receptor-sustrato” condujeron a mejoras en la catálisis, y, además, la combinación de estos principios con técnicas analíticas como la fluorescencia llevó al desarrollo de los sensores moleculares. Otras aplicaciones son la extracción de metales mediante el desarrollo de receptores de iones metálicos específicos o el desarrollo de medicamentos.¹²

Más recientemente, los avances en Química Supramolecular han conducido al desarrollo de la nanotecnología y de las máquinas moleculares. En diciembre de 2016, el Premio Nobel de Química fue otorgado por segunda vez al campo de la Química Supramolecular, esta vez a los investigadores J. Fraser Stoddart, Jean-Pierre Sauvage y Bernard Feringa, por su contribución en el campo de las máquinas moleculares.¹³ Este hecho demuestra que el campo de la Química Supramolecular, y por tanto, el estudio de nuevas interacciones no covalentes, está en auge, y que la comunidad científica todavía

¹⁰ (a) D. J. Cram. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes. *Nobel Lecture: Chemistry*, **1987**, 419-437. (b) J.-M. Lehn. Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules and Molecular Devices (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, *27*, 89-112.

¹¹ J. W. Steed, J. L. Atwood. *Supramolecular Chemistry*. Ed. Wiley. Chichester, West Sussex, United Kingdom. **2000**, pp. 20-29.

¹² I. V. Kolesnichenko, E. V. Anslyn. Practical Applications of Supramolecular Chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 2385-2390.

¹³ (a) J. F. Stoddart. Mechanically Interlocked Molecules (MIMs) - Molecular Shuttles, Switches, and Machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11094-11125. (b) J.-P. Sauvage. From Chemical Topology to Molecular Machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11080-11093. (c) B. L. Feringa. The Art of Building Small: From Molecular Switches to Motors (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11060-11078.

puede extraer de ella nuevos conceptos que mejoren la calidad de vida de los seres humanos.

Reconocimiento molecular de aniones.

El reconocimiento molecular se define como la unión específica y selectiva de una molécula de menor tamaño (sustrato) a una molécula de mayor tamaño (receptor) formando el complejo receptor-sustrato. Es fundamental en numerosos y diversos procesos biológicos, como la catálisis enzimática, la asociación proteína-proteína, el sistema antígeno-anticuerpo o el control de la transcripción y replicación del ADN. Para que el reconocimiento molecular sea óptimo es necesario tener en cuenta dos factores muy importantes: la complementariedad y la preorganización. Para que un receptor se una a un sustrato, el receptor debe tener centros de unión cuyo carácter estérico y electrónico se complemente con el correspondiente sustrato. Si, además, la forma geométrica, la carga y las propiedades lipofílicas e hidrofílicas de ambos se complementan, se dice que el receptor y el sustrato son complementarios. Por otro lado, la preorganización del receptor le permite unirse al sustrato de la manera más estable posible sin sufrir un cambio conformacional significativo.¹⁴

Los aniones juegan un papel muy importante en procesos biológicos y medioambientales. Por ejemplo, el ADN, encargado de llevar la información genética, es un polianión, y la mayoría de los sustratos de enzimas y cofactores son aniónicos; como la carboxipeptidasa A, una enzima que se coordina al carbono terminal del grupo carboxilato de polipéptidos mediante la formación de un puente de arginina-aspartato catalizando la hidrólisis de este residuo.¹⁵ Entre los halogenuros, el cloruro está presente en el fluido extracelular y su mala regulación está vinculada a enfermedades como la fibrosis quística, el yoduro es requerido por la glándula tiroidea para la biosíntesis de hormonas y el fluoruro se considera esencial para el crecimiento de los dientes y para mantener los huesos sanos.¹⁶ Los aniones también tienen gran importancia a nivel de contaminación ambiental, como en la eutrofización de los ríos ocasionada por el uso excesivo de fosfatos y nitratos en los fertilizantes, la lluvia ácida ocasionada por nitratos y sulfatos, o en la producción de pertecnetato durante el retratamiento de combustibles

¹⁴ J.-M. Lehn. Perspectives in Supramolecular Chemistry-From Molecular Recognition towards Molecular Information Processing and Self-Organization. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 1304-1319.

¹⁵ D. W. Christianson, W. N. Lipscomb. Carboxypeptidase A. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 62-69.

¹⁶ (a) S. M. Rowe, S. Miller, E. J. Sorscher. Cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, **2005**, *352*, 1992-2001. (b) F. Delange. The Disorders Induced by Iodine Deficiency. *Thyroid.*, **1994**, *4*, 107-128.

nucleares y su posterior descarga en los mares y océanos; el perclorato derivado de la fabricación de explosivos es otro ejemplo de contaminante antropogénico.¹⁷

En la década de 1970, la química de coordinación de cationes metálicos (alcalinos, alcalinotérreos y amonio) atrajo el interés de la comunidad científica y como consecuencia el diseño de receptores de cationes es hoy en día un área muy desarrollada de la Química Supramolecular. En cambio, el reconocimiento molecular de aniones recibió menos atención y comenzó a desarrollarse años más tarde, siendo en la actualidad un gran reto para los investigadores.¹⁸

El campo del diseño de receptores de aniones es particularmente desafiante cuando se compara con el diseño de receptores de cationes debido a sus propiedades intrínsecas:¹⁹

- Los aniones son más grandes que sus cationes isoelectrónicos y, por tanto, tienen una menor relación carga/radio, lo que se traduce en que las interacciones electrostáticas son menos efectivas de lo que serían para el catión isoelectrónico correspondiente.
- Los aniones son sensibles al pH del medio: a pH bajo se protonan y pierden su carga negativa. Por tanto, los receptores de aniones deben funcionar dentro de la ventana de protonación del anión.
- Los aniones, a diferencia de los cationes, que son en su mayoría esféricos, tienen una amplia gama de geometrías (Figura 2) y, por tanto, se requiere un mayor grado de diseño y complementariedad para hacer receptores que sean selectivos para un anión particular que para la mayoría de los cationes simples.

¹⁷ (a) B. Moss. A Land Awash with Nutrients - The Problem of Eutrophication. *Chem. Ind.*, **1996**, *11*, 407-411. (b) S. G. Chang, D. Littlejohn, K. Y. Hu. Disulfate Ion as an Intermediate to Sulfuric Acid in Acid Rain Formation. *Science*, **1987**, *237*, 756-758. (c) K. Yoshihara, T. Omori. *Technetium and Rhenium: Their Chemistry and Its Applications*. Springer-Verlag. Berlin, Alemania. **1996**, pp. 17-35. (d) P. K. Dasgupta, J. V. Dyke, A. B. Kirk, W. A. Jackson. Perchlorate in the United States: Analysis of Relative Source Contributions to the Food Chain. *Environ. Sci. Technol.*, **2006**, *40*, 6608-6614.

¹⁸ P. D. Beer, P. A. Gale. Anion Recognition and Sensing: The State of the Art and Future Perspectives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 486-516.

¹⁹ J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho. *Anion Receptor Chemistry*. Ed. J. F. Stoddart, Monographs in Supramolecular Chemistry. Royal Society of Chemistry, Cambridge, United Kingdom. **2006**, pp. 2-3.

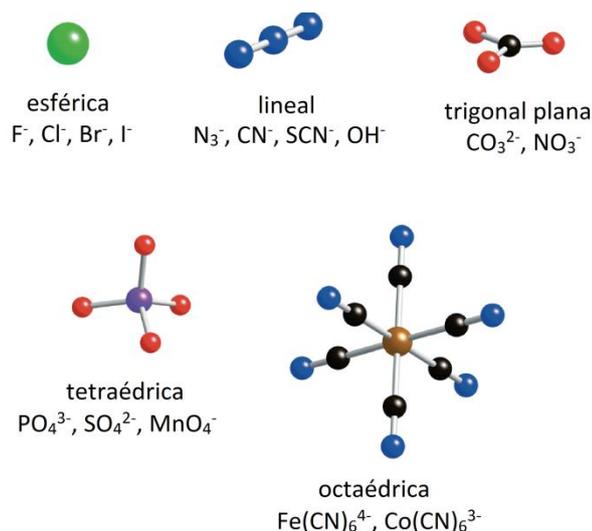


Figura 2. Ejemplos de aniones con diferentes tamaños y geometrías.

- Efecto de la solvatación. La naturaleza del disolvente en el que se produce el reconocimiento de aniones desempeña un papel muy importante en la fortaleza de la interacción del anión con el receptor y en su selectividad. Por ejemplo, los disolventes hidroxílicos forman enlaces de hidrógeno con los aniones, por lo que un receptor de aniones debe competir eficazmente con el disolvente en el que se produce el reconocimiento: un receptor neutro, que se une a aniones mediante interacciones de enlace de hidrógeno, compite con menor efectividad con la solvatación prótica de un disolvente polar con grupos hidroxilo, por tanto, será mejor receptor en disolventes apróticos en el que el anión interacciona más débilmente con el disolvente.

El primer ejemplo de coordinación de aniones, que se considera el punto de inicio del reconocimiento molecular de aniones, data de 1967. Shriver y Biallas publicaron la formación de un quelato entre un ligando diborano y el ion metóxido unidos mediante coordinación a un átomo ácido de Lewis, en este caso el boro (Figura 3 a),²⁰ y un año más tarde, Park y Simmons describieron la unión de haluros en cajas

²⁰ D. F. Shriver, M. J. Biallas. Observation of the Chelate Effect with a Bidentate Lewis Acid, $F_2BCH_2CH_2BF_2$. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1078-1081.

macrobicíclicas de amonio mediante la combinación de interacciones electrostáticas y enlace de hidrógeno (Figura 3 b).²¹

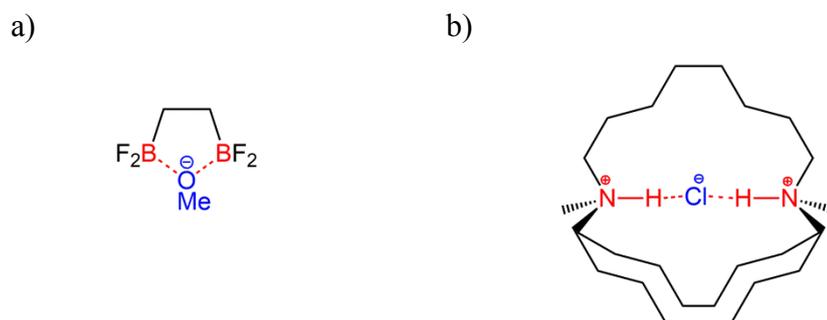


Figura 3. Primeros ejemplos de coordinación de aniones: a) quelato de boro de Shriver y Biallas y b) cajas macrobicíclicas de amonio de Park y Simmons.

Años más tarde, Schmidtchen publicó macrociclos de amonio cuaternario capaces de unirse a haluros mediante interacciones electrostáticas dentro de una estructura en forma de caja (Figura 4 a)²², y Lehn y Hosseini desarrollaron una gran cantidad de receptores de poliamonio, incluidos macrociclos, donde se observaron interacciones electrostáticas en medios acuosos con aniones dicarboxilato de tamaño complementario al receptor (Figura 4 b).²³

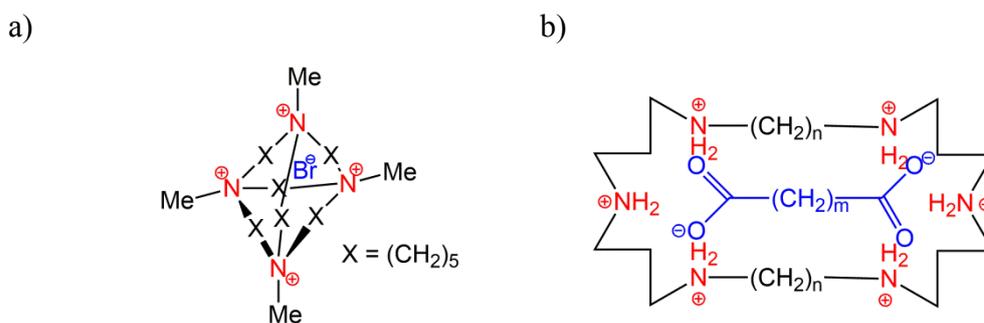


Figura 4. a) Macrociclo de tetramonio coordinado al anión Br^- de Schmidtchen y b) macrociclo de poliamonio coordinado a un anión dicarboxilato de Lehn y Hosseini.

²¹ C. H. Park, H. E. Simmons. Macrobicyclic Amines III. Encapsulation of Halide Ions by in,*i*-1,(*k* + 2)-Diazabicyclo[*k*.*l*.*m*]alkane Ammonium Ions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2431-2432.

²² F. P. Schmidtchen. Macrocyclic Quaternary Ammonium Salts II. Formation of Inclusion Complexes with Anions in Solution. *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 597-607.

²³ M. W. Hosseini, J.-M. Lehn. Anion Receptor Molecules. Chain Length Dependent Selective Binding of Organic and Biological Dicarboxylate Anions by Ditopic Polyammonium Macrocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3525-3527.

Una forma muy útil para clasificar los receptores de aniones es atendiendo al tipo de interacción no covalente que interviene en el proceso de reconocimiento. El sitio de unión en el que un anión se enlaza de manera no covalente a un receptor se denomina unidad de reconocimiento.

Tradicionalmente, los receptores de aniones se han basado en la coordinación a átomos ácidos de Lewis, las interacciones electrostáticas y los enlaces de hidrógeno; más recientemente se han publicado ejemplos de receptores que actúan mediante nuevos tipos de interacciones como las interacciones anión- π o las denominadas interacciones de tipo σ , entre las que se incluyen el enlace de halógeno y el enlace de calcógeno, entre otras.

Los átomos ácidos de Lewis deficientes en electrones son capaces de enlazarse a aniones. Esto ha llevado a los investigadores a desarrollar receptores de aniones que constan de átomos como boro, mercurio, silicio, germanio o estaño (Figura 5).²⁴

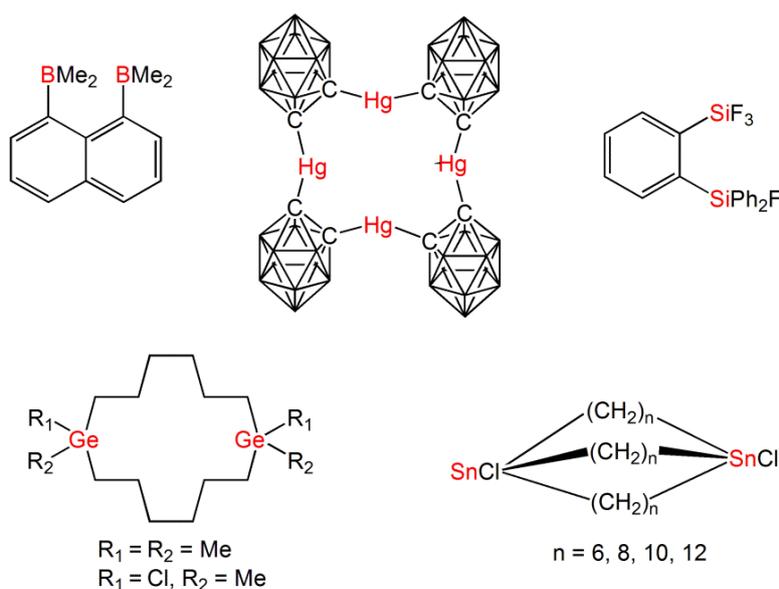


Figura 5. Ejemplos de receptores de aniones basados en átomos ácidos de Lewis.

²⁴ (a) H. E. Katz. Hydride Sponge: Complexation of 1,8-Naphthalenediylbis(dimethylborane) with Hydride, Fluoride, and Hydroxide. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5027-5032. (b) X. Yang, C. B. Knobler, M. F. Hawthorne. [12]-Mercuracarborands-4. The First Compound of a New Class of Rigid Electrophilic Macrocycles. The Chloride Complex of a [12]-crown-4 analog with Inverse Charge Distribution. *Angew. Chem.*, **1991**, *103*, 1519-1521. (c) K. Tamao, T. Hayashi, Y. Ito. Anion Complexation by Bidentate Lewis Acidic Hosts, ortho-bis(fluorosilyl) Benzenes. *J. Organomet. Chem.*, **1996**, *506*, 85-91. (d) S. Aoyagi, K. Tanaka, Y. Takeuchi. 1,8-Dimethyl-1,8-dihalo-1,8-digermacyclo-tetradecanes. The First Germamacrocycles with Anion Transport Capability. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1994**, 1549-1553. (e) M. Newcomb, J. H. Horner, M. T. Blanda, P. J. Squattrito. Macrocycles Containing Tin. Solid Complexes of Anions Encrypted in Macrobicyclic Lewis Acidic Hosts. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6294-6301.

Las interacciones electrostáticas tienen lugar entre un receptor cargado positivamente y el anión cargado negativamente.²⁵ Su principal propiedad es su fortaleza, pero al ser interacciones no direccionales en muchos casos es necesaria la formación de cajas para reconocer al sustrato de forma selectiva. Se hace pues necesaria la utilización de interacciones más direccionales.

El enlace de hidrógeno (HB), aunque sea más débil que una interacción electrostática, su direccionalidad permite diseñar receptores neutros capaces de enlazarse a aniones con diferentes geometrías. Es la interacción no covalente más estudiada. Tiene lugar entre un dador (D–H) y un aceptor (A) siendo el esquema D–H···A, donde A sería en este caso el anión. La mayoría de los receptores basados en interacciones de enlace de hidrógeno usan grupos N–H como dadores. Debido a la facilidad de su síntesis, las ureas²⁶ y las amidas²⁷ son, probablemente, los compuestos más utilizados como grupos dadores de enlace de hidrógeno. En 1986, Pascal y colaboradores publicaron la síntesis y la estructura de rayos–X del primer receptor de aniones basado únicamente en agrupaciones amida, un criptando con tres grupos amida que interacciona con el anión F⁻ a través de enlaces de hidrógeno en dimetilsulfóxido (Figura 6).²⁸

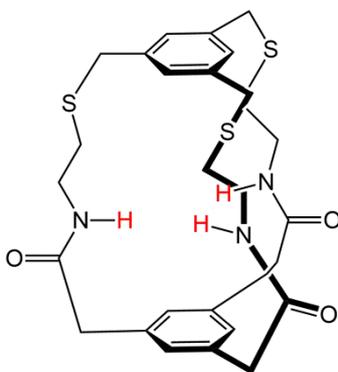


Figura 6. Primer receptor de aniones basado únicamente en agrupaciones amida.

²⁵ K. Worm, F. P. Schmidtchen. Molecular Recognition of Anions by Zwitterionic Host Molecules in Water. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 65-66.

²⁶ (a) A.-F. Li, J.-H. Wang, F. Wang, Y.-B. Jiang. Anion Complexation and Sensing Using Modified Urea and Thiourea-based Receptors. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3729-3745. (b) V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca. Anion Recognition by Hydrogen Bonding: Urea-based Receptors. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3889-3915.

²⁷ C. R. Bondy, S. J. Loeb. Amide Based Receptors for Anions. *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, *240*, 77-99.

²⁸ R. A. Pascal, J. Spengel, D. V. Engen. Synthesis and X-ray Crystallographic Characterization of a (1,3,5)cyclophane with Three Amide N-H Groups Surrounding a Central Cavity. A Neutral Host for Anion Complexation. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4099-4102.

Las escuaramidas han resultado ser eficientes receptores de aniones en medios altamente competitivos (Figura 7),²⁹ lo que ha despertado gran interés en el estudio de este tipo de compuestos como dadores de enlace de hidrógeno N–H···A⁻. Jolliffe y colaboradores han sintetizado una serie de receptores basados en escuaramidas capaces de reconocer aniones en medio acuoso.³⁰

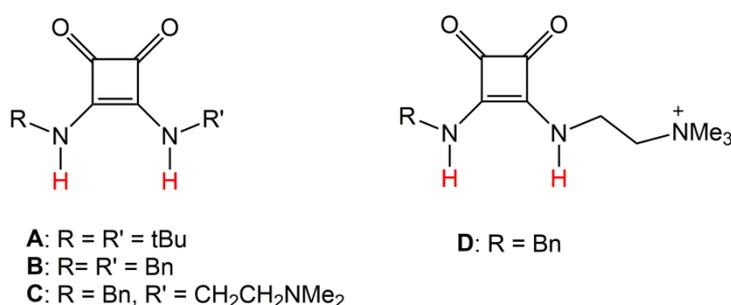


Figura 7. Receptores de aniones basados en el grupo escuaramida (Bn = bencilo, tBu = terc-butilo).

La presencia del grupo carbonilo en los compuestos antes citados es a veces un inconveniente debido a que son aceptores de enlaces de hidrógeno. Este inconveniente se evita utilizando receptores de aniones que no contienen este grupo.

Las ureas y las tioureas son, particularmente, excelentes receptores para aniones en forma de Y, como los carboxilatos, mediante la formación de dos enlaces de hidrógeno N–H···A⁻. Umezawa y colaboradores han sintetizado una serie de tioureas acíclicas que contienen un grupo espaciador de xantano. Estos receptores se enlazan con el anión H₂PO₄⁻ en dimetilsulfóxido con altas constantes de asociación (195000 M⁻¹ para R = fenilo) como consecuencia del alto grado de preorganización presente en estos receptores (Figura 8).³¹

²⁹ R. Prohens, S. Tomàs, J. Morey, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa. Squaramido-Based Receptors: Molecular Recognition of Carboxylate Anions in Highly Competitive Media. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1063-1066.

³⁰ L. Qin, A. Hartley, P. Turner, R. B. P. Elmes, K. A. Jolliffe. Macrocyclic Squaramides: Anion Receptors with High Sulfate Binding Affinity and Selectivity in Aqueous Media. *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 4563-4572.

³¹ P. Bühlmann, S. Nishizawa, K. P. Xiao, Y. Umezawa. Strong Hydrogen Bond-Mediated Complexation of H₂PO₄⁻ by Neutral Bis-Thiourea Hosts. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1647-1654.

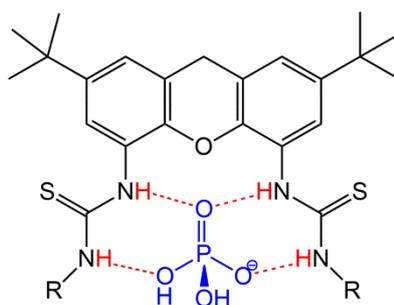


Figura 8. Receptor basado en tioureas acíclicas coordinado al anión $H_2PO_4^-$ mediante enlace de hidrógeno $N-H \cdots H_2PO_4^-$ ($R = \text{fenilo}$).

Las selenoureas son compuestos versátiles capaces de formar complejos mono- y bi-coordinados a temperatura ambiente en disolución. Recientemente, Caltagirone y colaboradores han publicado una selenourea (Figura 9) capaz de reconocer a los aniones S_2^- y CN^- en una mezcla de $H_2O:CH_3CN$ 75:25 formando un complejo con estequiometría 2:2.³²

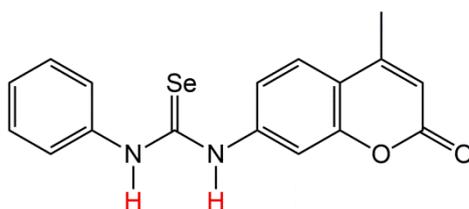


Figura 9. Receptor de aniones basado en selenourea de Caltagirone.

Los compuestos heterocíclicos que contienen grupos N-H, como el pirrol o el imidazol (Figura 10), han mostrado ser también receptores de aniones particularmente eficientes mediante este tipo de enlace de hidrógeno $N-H \cdots A^-$.³³

³² A. Casula, A. Llopis-Lorente, A. Garau, F. Isaia, M. Kubicki, V. Lippolis, F. Sancenón, R. Martínez-Mañez, A. Owczarzak, C. Santi, M. A. Scorciapino, C. Caltagirone. A New Class of Silica-Supported Chromo-Fluorogenic Chemosensors for Anion Recognition Based on a Selenourea Scaffold. *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 3729-3732.

³³ (a) J. L. Sessler, S. Camiolo, P. A. Gale. Pyrrolic and Polypyrrolic Anion Binding Agents. *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, 240, 17-55. (b) P. Molina, A. Tarraga, F. Otón. Imidazole Derivatives: A Comprehensive Survey of their Recognition Properties. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 1711-1724.



Figura 10. Estructura química de a) pirrol y b) imidazol.

En 1996, Sessler y colaboradores describieron un calix[4]pirrol que forma complejos con los aniones F^- (Figura 11), Cl^- y $H_2PO_4^-$ con constantes de asociación de 17200, 350 y $100 M^{-1}$, respectivamente, en diclorometano.³⁴

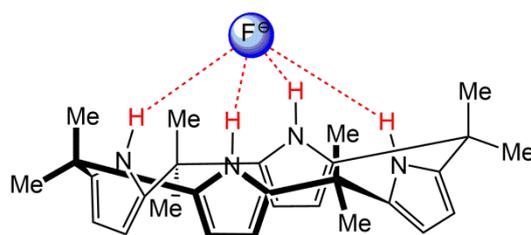


Figura 11. Receptor basado en un calix[4]pirrol coordinado al anión F^- mediante enlace de hidrógeno $N-H \cdots F^-$.

Tradicionalmente, compuestos con grupos $O-H$ y $C-H$ han sido menos usados como dadores de enlace de hidrógeno $O-H \cdots A^-$ y $C-H \cdots A^-$. Sin embargo, en los últimos años, se han publicado numerosos ejemplos de receptores que actúan a través de interacciones $C-H \cdots A^-$ usando dadores tanto de grupos alqueno³⁵ como de sistemas aromáticos que incluyen anillos de benceno, naftaleno, azuleno, piridina, isoquinolina, triazol o ferroceno.³⁶

³⁴ P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, V. Lynch. Calix[4]pyrroles: Old Yet New Anion-Binding Agents. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5140-5141.

³⁵ (a) C. Fujimoto, Y. Kusunose, H. Maeda. $CH \cdots$ Anion Interaction in BF_2 Complexes of C_3 -Bridged Oligopyrroles. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2389-2394. (b) J. Jo, R. Putikam, M. C. Lin, J. Kang. Anion Receptors Based on 4-Nitrophenylhydrazones. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 3208-3214.

³⁶ (a) V. Amendola, G. Bergamaschi, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi. The Squaramide versus Urea Contest for Anion Recognition. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 4368-4380. (b) A. Satake, Y. Ishizawa, H. Katagiri, S.-I. Kondo. Chloride Selective Macrocyclic Bisurea Derivatives with 2,2'-Binaphthalene Moieties as Spacers. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 9848-9857. (c) T. Zielinski, M. Kedziorek, J. Jurczak. Bisamides Derived from Azulene-1,3- and -5,7-dicarboxylic Acids as New Building Blocks for Anion Receptors. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 838-846. (d) I. E. Vega, P. A. Gale, M. E. Light, S. J. Loeb. NH vs. CH Hydrogen Bond Formation in Metal-Organic Anion Receptors Containing Pyrrolylpyridine Ligands. *Chem. Commun.*, **2005**, *39*, 4913-4915. (e) T. Merckx, C. J. E. Haynes, L. E. Karagiannidis, H. J. Clarke, K. Holder, A. Kelly, G. J. Tizzard, S. J. Coles, P. Verwilt, P. A. Gale, W. Dehaen. Anion Binding and Transport Properties of Cyclic 2,6-bis(1,2,3-triazol-1-yl)pyridines. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 1654-1661. (f) S. R. Beeren, J. K. M. Sanders. Discovery of Linear Receptors for Multiple Dihydrogen Phosphate Ions Using Dynamic Combinatorial Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 3804-3807.

El anillo de 1,2,3-triazol ha sido ampliamente utilizado como centro de reconocimiento en el diseño de nuevos receptores de aniones. La electronegatividad de los tres átomos de nitrógeno presentes en el anillo de 1,2,3-triazol, con hibridación sp^2 , hace que tenga unas propiedades concretas. Se genera un gran dipolo (5-debye) orientado a lo largo del enlace C5–H, con su extremo positivo situado en el grupo C5–H y el extremo negativo por el lado del anillo que contiene los átomos de nitrógeno (Figura 12). Por tanto, la densidad electrónica en el lado del anillo que contiene átomos de carbono se hace muy pequeña, lo que ayuda a polarizar el enlace C5–H. Así pues, el átomo de carbono de la posición 5 es electroceptor no solo por su hibridación sp^2 , sino también por la presencia de los tres átomos de nitrógeno en el heterociclo.³⁷

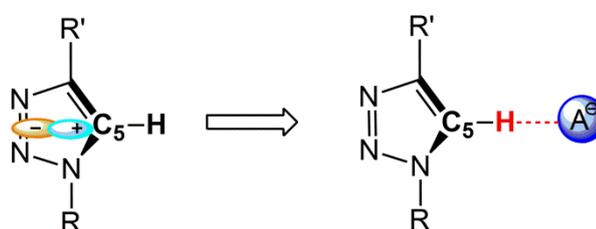


Figura 12. Representación esquemática del dipolo a lo largo del enlace C5–H de un anillo de 1,2,3-triazol y del modo de enlace del mismo coordinado a un anión mediante enlace de hidrógeno C5–H...A⁻.

Los receptores que actúan mediante enlace de hidrógeno del tipo C–H...A⁻ poseen energías de interacción relativamente débiles en comparación con los receptores que contienen grupos N–H. No obstante, la energía del enlace de hidrógeno C–H...A⁻ se puede modular mediante la introducción de sustituyentes aceptores de electrones o mediante la preorganización con receptores multivalentes. En 2008, Flood describió un macrociclo neutro, con cuatro anillos de 1,2,3-triazol y cuatro anillos de benceno, capaz de enlazarse al anión Cl⁻ únicamente mediante enlaces de hidrógeno del tipo C–H...Cl⁻ (Figura 13).³⁸

³⁷ Y. Hua, A. H. Flood. Click Chemistry Generates Privileged CH Hydrogen-Bonding Triazoles: the Latest Addition to Anion Supramolecular Chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1262-1271.

³⁸ Y. Li, A. H. Flood. Pure C-H Hydrogen Bonding to Chloride Ions: A Preorganized and Rigid Macrocyclic Receptor. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 2649-2652.

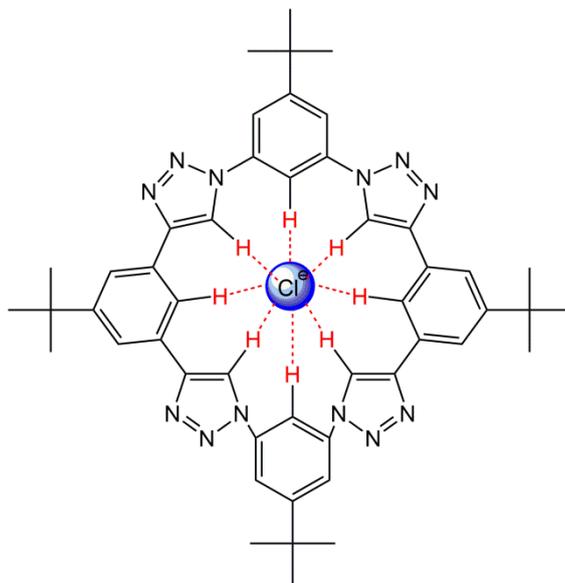


Figura 13. Receptor basado en los anillos de 1,2,3-triazol y benceno coordinado al anión Cl^- mediante ocho enlaces de hidrógeno $C-H \cdots Cl^-$.

A lo largo del desarrollo del reconocimiento de aniones, la combinación de las interacciones electrostáticas y los enlaces de hidrógeno ha permitido a la comunidad científica la síntesis de un gran número de receptores de aniones altamente efectivos en medios acuosos.

Este nuevo tipo de enlace de hidrógeno con grupos cargados tiene la ventaja de presentar simultáneamente interacciones electrostáticas y de enlace de hidrógeno en el mismo centro de reconocimiento, lo que permite la posibilidad de una unión independiente del pH en comparación con otros dadores de enlace de hidrógeno basados en grupos N–H más convencionales. Generalmente, el enlace de hidrógeno asistido por una carga positiva es aquel en el que el átomo de carbono está adyacente a un centro catiónico, facilitando así el proceso de reconocimiento con la presencia adicional de interacciones electrostáticas. Los grupos guanidinio, imidazolio, piridinio o triazolío son ejemplos de este tipo de unidad de reconocimiento (Figura 14).³⁹

³⁹ (a) P. Blondeau, M. Segura, R. Pérez-Fernández, J. de Mendoza. Molecular Recognition of Oxoanions Based on Guanidinium Receptors. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 198-210. (b) J. Yoon, S. K. Kim, N. J. Singh, K. S. Kim. Imidazolium Receptors for the Recognition of Anions. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 355-360. (c) Z. Xu, S. K. Kim, J. Yoon. Revisit to Imidazolium Receptors for the Recognition of Anions: Highlighted Research During 2006-2009. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1457-1466. (d) N. L. Kilah, P. D. Beer. Pyridine and Pyridinium-Based Anion Receptors. *Top. Heterocycl. Chem.*, **2010**, 24, 301-340. (e) L. C. Gilday, N. G. White, P. D. Beer. Triazole- and Triazolium-Containing Porphyrin-cages for Optical Anion Sensing. *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 7092-7097.

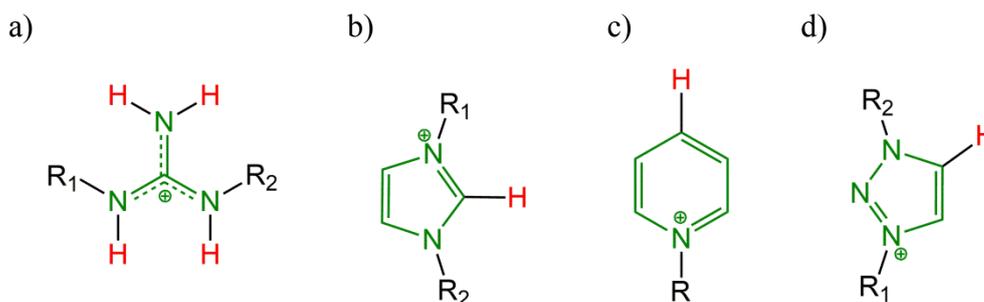


Figura 14. Grupos de a) guanidinio, b) imidazolio, c) piridinio y d) triazololio.

La capacidad de reconocimiento de la unidad C5–H···A⁻ del anillo de 1,2,3-triazol se ve ampliamente mejorada al convertir el triazol en el catión triazolio.⁴⁰ De hecho, se han sintetizado un gran número de estructuras supramoleculares que contienen cationes triazolio que exhiben fuertes enlaces de hidrógeno con oxoaniones. En la Figura 15 se muestra un ejemplo de un receptor basado en cationes triazolio con una unidad de pireno capaz de reconocer al anión F⁻ en dimetilsulfóxido mediante interacciones electrostáticas y de enlace de hidrógeno combinadas.⁴¹

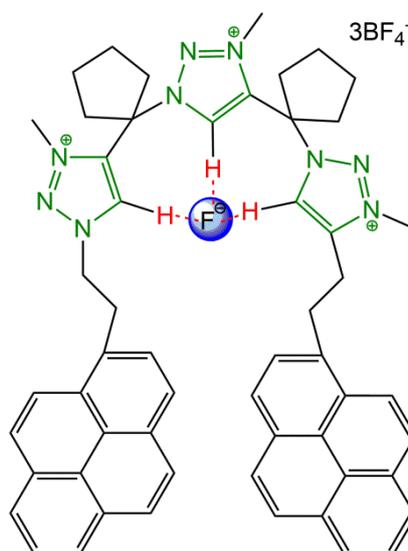


Figura 15. Receptor basado en cationes triazolio coordinado al anión F⁻ mediante la combinación de enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas.

⁴⁰ J. Cai, J. L. Sessler. Neutral CH and Cationic CH Donor Groups as Anion Receptors. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 6198-6213.

⁴¹ J. Cho, I. Kim, J. H. Moon, H. Singh, H. S. Jung, J. S. Kim, J. Y. Lee, S. Kim. Triazolium-promoted Highly Selective Fluorescence “turn-on” Detection of Fluoride Ions. *Dyes and Pigments*, **2016**, *132*, 248-254.

Los cationes imidazolio, formados por protonación o funcionalizando el átomo de nitrógeno del imidazol, presentan la ventaja de tener una elevada acidez en el átomo de hidrógeno C2–H del anillo de imidazolio. Por tanto, se han utilizado como receptores de aniones que actúan mediante interacciones electrostáticas y de enlace de hidrógeno combinadas. En 2011, Kim y colaboradores publicaron un receptor fluorescente de colesteno, un tetracicloterpeno saturado, con unidades de imidazolio capaz de enlazarse fuertemente a aniones en acetonitrilo (CH_3CN) y en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 9:1. Mediante cálculos teóricos se evidenció que el anión H_2PO_4^- está fuertemente unido al receptor a través de un gran número de enlaces de hidrógeno: entre los átomos de oxígeno del anión H_2PO_4^- y los protones del imidazolio a través de enlace de hidrógeno $\text{C}^+-\text{H}\cdots\text{O}$, y con los protones del grupo amino a través de enlaces de hidrógeno $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}$ (Figura 16).⁴²

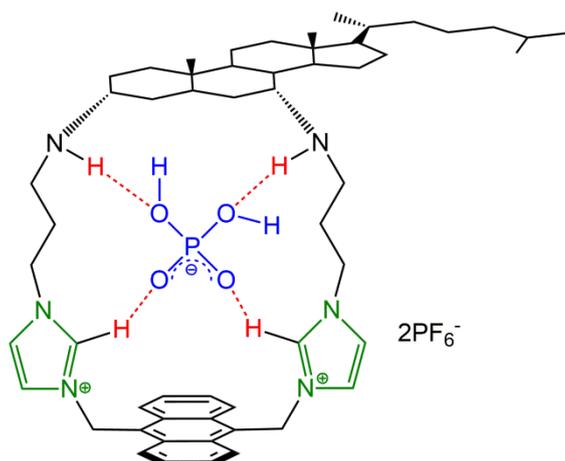


Figura 16. Receptor basado en cationes imidazolio coordinado al anión H_2PO_4^- mediante la combinación de enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas.

Yatsimirsky y colaboradores publicaron otro grupo de receptores dicatiónicos que combina la acción sinérgica de las interacciones por enlaces de hidrógeno catiónicos y neutros. Los receptores tienen un grupo amida como dador de enlace de hidrógeno neutro $\text{N}-\text{H}\cdots\text{A}^-$ y anillos de piridinio como dadores de enlace de hidrógeno catiónico $\text{C}^+-\text{H}\cdots\text{A}^-$. Los experimentos realizados mediante ^1H -RMN mostraron evidencias del reconocimiento del anión Cl^- en acetonitrilo mediante interacciones del

⁴² J. R. Jadhav, C. H. Bae, H.-S. Kim. Fluorescent Sensing of H_2PO_4^- by a Imidazolium-Based Cholestane Receptor. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1623-1627.

tipo $C^+-H\cdots Cl^-$ de forma preferente a las interacciones del anión con los grupos N–H, formando complejos isoméricos receptor:anión 1:1 en dos conformaciones (Figura 17).⁴³

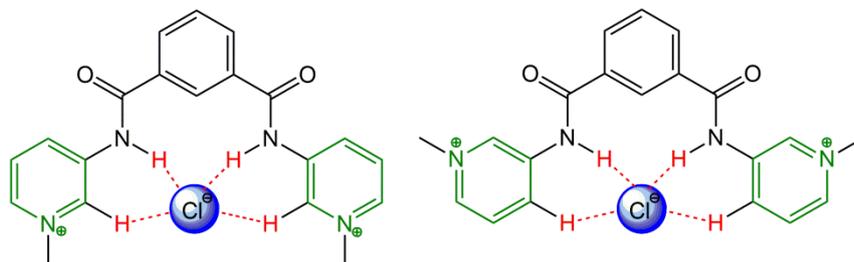


Figura 17. Isómeros del receptor basado en el anillo de piridinio y grupos amida coordinados al anión Cl^- mediante enlaces de hidrógeno catiónicos $C^+-H\cdots Cl^-$ y neutros $N-H\cdots Cl^-$.

Además del enlace de hidrógeno, existen otras interacciones no covalentes, como las **interacciones anión- π** , que han sido utilizadas en los últimos años en el diseño y síntesis de receptores de aniones.⁴⁴

La modulación de la energía de los enlaces no covalentes entre receptores y aniones mediante la introducción de sustituyentes aceptores de electrones, queda muy bien contextualizada cuando se habla de las interacciones anión- π , que se definen como fuerzas atractivas entre la región perpendicular al plano de un sistemas π aromático deficiente en electrones y un anión (Figura 18 a).⁴⁵ En la Figura 18 b se muestra como la introducción de átomos de flúor al anillo de benceno hace que la densidad electrónica del anillo perfluorado sea significativamente más baja que la del anillo sin sustituir, teniendo, por tanto, gran capacidad para enlazarse a aniones mediante interacciones anión- π .

⁴³ A. Dorazco-González, H. Höpfl, F. Medrano, A. Yatsimirsky. Recognition of Anions and Neutral Guests by Dicationic Pyridine-2,6-dicarboxamide Receptors. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2259-2273.

⁴⁴ A. Caballero, F. Zapata, L. González, P. Molina, I. Alkorta, J. Elguero. Discovery of Anion- π Interactions in the Recognition Mechanism of Inorganic Anions by 1,2,3-triazolium Rings. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 4680-4682.

⁴⁵ A. Frontera, P. Gamez, M. Mascal, T. J. Mooibroek, J. Reedijk. Putting Anion- π Interactions Into Perspective. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 9564-9583.

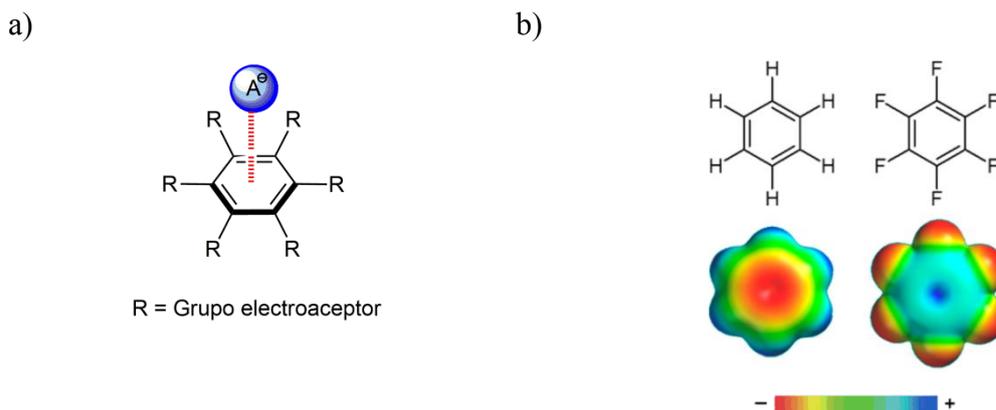


Figura 18. a) Representación esquemática de la interacción anión- π y b) estructuras y superficies de potencial electrostático del anillo de benceno y hexafluorobenceno, mostrando baja densidad electrónica en el anillo de hexafluorobenceno.⁴⁶

Así pues, la densidad electrónica de un anillo aromático puede ajustarse mediante la introducción de sustituyentes con diferentes características electrónicas, grupos electroceptores o grupos electrodonadores. Cuando el sistema π está sustituido por grupos electroceptores, puede ocurrir una interacción atractiva entre el sistema π deficiente en electrones y el anión.

Las interacciones anión- π fueron denominadas así por primera vez en 2002,⁴⁷ aunque el conocimiento de este tipo de enlace se remonta a 1986, cuando el grupo de investigación de Kebarle mostró mediante cálculos teóricos la formación de un complejo entre hexafluorobenceno y el anión Cl^- .⁴⁸ Un año más tarde se confirmó que el anillo de hexafluorobenceno podría formar complejos estables en fase gaseosa con aniones halogenuro (Cl^- , Br^- y I^-) situados estos en el centro del anillo aromático.⁴⁹ Los avances en el conocimiento de la interacción anión- π inicialmente se fundamentaron en cálculos teóricos estableciendo la posibilidad de estructuras estables entre compuestos

⁴⁶ M. Giese, M. Albrecht, K. Rissanen. Anion- π Interactions with Fluoroarenes. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 8867-8895.

⁴⁷ D. Quiñero, C. Garau, C. Rotger, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyá. Anion- π Interactions: Do They Exist?. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3389-3392.

⁴⁸ S. Chowdhury, P. Kebarle. Role of Binding Energies in $\text{A}^- \cdot \text{B}$ and $\text{A} \cdot \text{B}^-$ Complexes in the Kinetics of Gas Phase Electron Transfer Reactions: $\text{A}^- + \text{B} = \text{A} + \text{B}^-$ Involving Perfluoro Compounds: SF_6 , $\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$, C_6F_6 . *J. Chem. Phys.*, **1986**, *85*, 4989-4994.

⁴⁹ K. Hiraoka, S. Mizuse, S. Yamabe. High-Symmetric Structure of the Gas-Phase Cluster Ions $\text{X}^- \cdots \text{C}_6\text{F}_6$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ and I). *J. Phys. Chem.*, **1987**, *91*, 5294-5297.

aromáticos como 1,3,5-triazina y sus derivados perfluorados con aniones halogenuros, CN^- o N_3^- .⁵⁰

La primera evidencia experimental de una interacción anión- π fue publicada por Meyer y colaboradores en 2004. Sintetizaron un complejo de Cu (II), $[\text{R}_2(\text{CuCl})_3][\text{CuCl}_4]\text{Cl}$, por reacción de CuCl_2 con un receptor de 1,3,5-triazina (R) (Figura 19 a). En la Figura 19 b se muestra la estructura cristalina del complejo de Cu (II), en la que se observa que un anión Cl^- se sitúa encima del anillo de triazina y un anión $[\text{CuCl}_4]^-$ en la posición opuesta sobre otro anillo de triazina.⁵¹

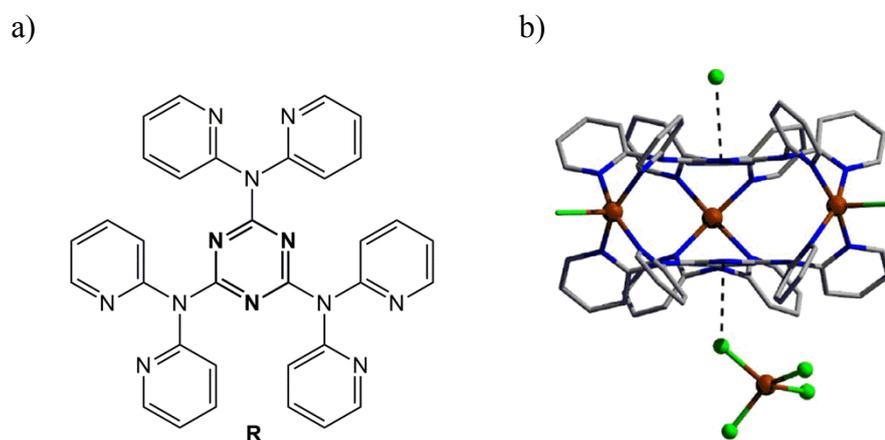


Figura 19. a) Estructura química del receptor de aniones R y b) estructura cristalina del complejo $[\text{R}_2(\text{CuCl})_3][\text{CuCl}_4]\text{Cl}$ coordinado a los aniones Cl^- y $[\text{CuCl}_4]^-$ mediante interacciones anión- π .

Un ejemplo interesante en el que se pone de manifiesto el efecto de cooperatividad de interacciones se encuentra en la familia de receptores publicados por

⁵⁰ (a) M. Mascal, A. Armstrong, M. D. Bartberger. Anion-Aromatic Bonding: A Case for Anion Recognition by π -Acidic Rings. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6274-6276. (b) I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero. Interaction of Anions with Perfluoro Aromatic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 8593-8598. (c) C. Garau, A. Frontera, D. Quiñonero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà. A Topological Analysis of the Electron Density in Anion- π Interactions. *ChemPhysChem.*, **2003**, *4*, 1344-1348. (d) D. Kim, P. Tarakeshwar, K. S. Kim. Theoretical Investigations of Anion- π Interactions: The Role of Anions and the Nature of π Systems. *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 1250-1258.

⁵¹ S. Demeshko, S. Dechert, F. Meyer. Anion- π Interactions in a Carousel Copper (II) – Triazine Complex. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4508-4509.

Giese (Figura 20), en los que se combinan enlaces de hidrógeno $N-H\cdots A^-$ de grupos amida e interacciones anión- π .⁵²

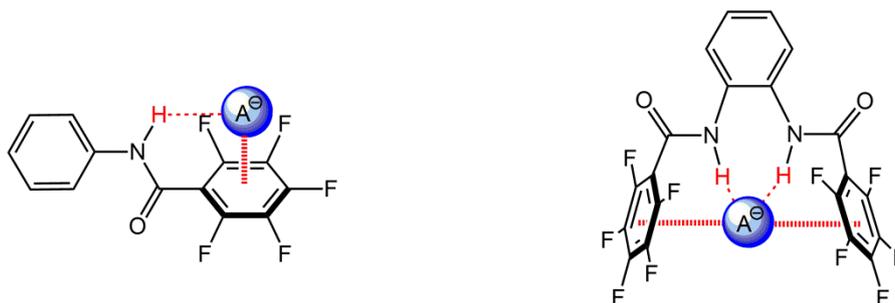


Figura 20. Receptores basados en grupos amida y anillos aromáticos deficientes en electrones coordinados a un anión mediante la combinación de enlace de hidrógeno $N-H\cdots A^-$ e interacciones anión- π .

Sin lugar a dudas, la interacción no covalente que más interés ha despertado en los últimos años ha sido la interacción mediante agujero- σ (σ -hole).

Un agujero- σ es una región de baja densidad electrónica, o potencial electrostático positivo, ubicado en un orbital σ^* antienlazante situado a lo largo del eje de un enlace covalente. Surge de la distribución anisotrópica de la densidad electrónica en los átomos de los elementos de los Grupos 14 (tetrel), 15 (pnícógeno), 16 (calcógeno) y 17 (halógeno) cuando se unen covalentemente a grupos electroaceptores (Figura 21).⁵³

⁵² M. Giese, M. Albrecht, T. Krappitz, M. Peters, V. Gossen, G. Raabe, A. Valkonen, K. Rissanen. Cooperative of H-bonding and Anion- π Interactions in the Binding of Anions with Neutral π -Acceptors. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 9983-9985.

⁵³ J. Y. C. Lim, P. D. Beer. Sigma-Hole Interactions in Anion Recognition. *Chem.*, **2018**, 4, 731-783.

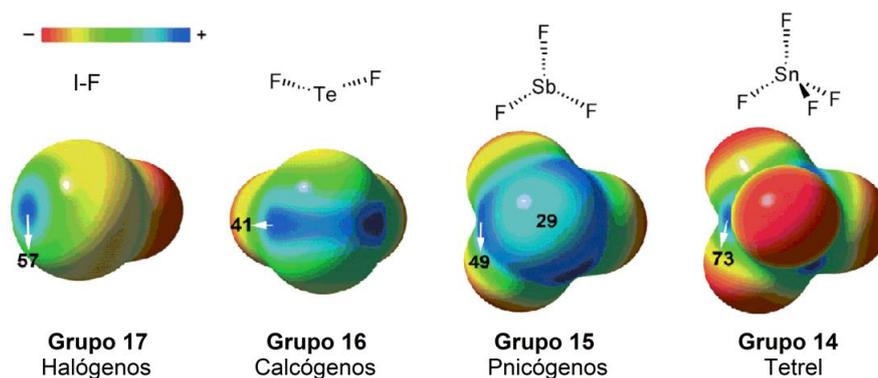


Figura 21. Superficies de potencial electrostático (MEP) en el que se muestra la localización del agujero- σ en átomos del periodo 5 de elementos de los Grupos 14–17 enlazados a flúor. Valores MEP indicados en kJ/mol.

En analogía con el enlace de hidrógeno, el átomo en el que se encuentra localizado el agujero- σ se denomina átomo dador (D), siendo el esquema de la interacción R-D \cdots A, donde A es el aceptor y R puede ser cualquier átomo o grupo de átomos.

El potencial electrostático de un agujero- σ depende de dos factores: será más positivo cuando el átomo dador sea más polarizable y cuanto más electronegativo sea el grupo R unido a él. En la Tabla 1 se recogen las polarizabilidades atómicas de los átomos pertenecientes a los elementos de los Grupos 14–17. Los átomos de los elementos del segundo periodo presentan valores de polarizabilidad significativamente más pequeños que los átomos de los elementos de los periodos siguientes. De hecho, estos valores aumentan considerablemente al pasar del periodo 2 al periodo 5, por lo que cabe esperar que los valores de potencial de los agujeros- σ de los átomos de los elementos del periodo 5 sean significativamente más positivos.

Tabla 1. Polarizabilidades atómicas en $(a.u.)^{54}$ y radio de van der Waals en $[\text{Å}]^{55}$

	Grupo 14 (Tetrel)	Grupo 15 (Pnicógeno)	Grupo 16 (Calcógeno)	Grupo 17 (Halógeno)
Periodo 2	C 11.5 [1.70]	N 7.1 [1.55]	O 4.9 [1.52]	F 3.4 [1.47]
Periodo 3	Si 38.1 [2.10]	P 25.0 [1.80]	S 19.3 [1.80]	Cl 14.3 [1.75]
Periodo 4	Ge 40.3 [2.00]	As 29.7 [1.85]	Se 25.4 [1.90]	Br 20.5 [1.85]
Periodo 5	Sn 55.6 [2.17]	Sb 43.3 [2.00]	Te 38.3 [2.06]	I 32.3 [1.98]

La capacidad del receptor para actuar como una especie deficiente en electrones frente a un sustrato rico en electrones no solo depende de la magnitud del potencial electropositivo, sino también de su entorno estérico. De hecho, aunque el valor de MEP es similar en moléculas análogas con átomos de los elementos de un mismo periodo, los agujeros- σ son estéricamente más accesibles cuanto menor sea la valencia del átomo dador, es decir: $\text{BrF} > \text{SeF}_2 > \text{AsF}_3 > \text{GeF}_4$ (Figura 22).

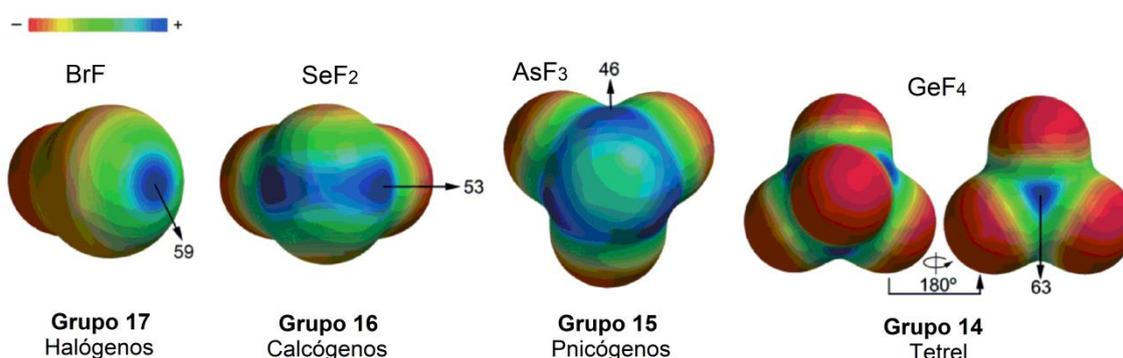


Figura 22. Superficie de potencial electrostático (MEP) de fluoruros de átomos de los elementos de los grupos halógeno (BrF), calcógeno (SeF_2), pnicógeno (AsF_3) y tetrel (GeF_4). Valores MEP indicados en kcal/mol^{54}

Las interacciones en las que interviene el agujero- σ reciben el nombre de interacciones de tipo σ . Dependiendo del grupo de la tabla periódica al que pertenece el átomo dador del enlace reciben el nombre de enlace de halógeno (XB), de calcógeno

⁵⁴ A. Bauzá, T. J. Mooibroek, A. Frontera. The Bright Future of Unconventional σ/π -Hole Interactions. *ChemPhysChem.*, **2015**, *16*, 2496-2517.

⁵⁵ A. Bondi. Van der Waals Volumes and Radii. *J. Phys. Chem.*, **1964**, *68*, 441-451.

(ChB), de pnícogeno (PnB) o enlace tetrel (TrB).⁵⁶ La existencia del agujero- σ en estos elementos provoca que este tipo de interacciones sean altamente direccionales.

El enlace de halógeno (XB) es sin duda la interacción de tipo σ más estudiada en los últimos años.⁵⁷ Tiene lugar entre un átomo de halógeno (muy electronegativo) y una especie cargada negativamente o con alta densidad electrónica.⁵⁸ La aparente paradoja de que átomos de halógeno electronegativos funcionen como especies electrófilas llevó a los investigadores a introducir el concepto de agujero- σ , que fue propuesto por primera vez en 2005 por Clark en una conferencia en Praga y comenzó a utilizarse en la literatura en 2007 para explicar los potenciales electrostáticos positivos encontrados en algunas zonas de los átomos de halógeno.⁵⁹

En el átomo de halógeno existe una distribución anisotrópica de la densidad electrónica, en el que la carga negativa está distribuida alrededor del ecuador del átomo de halógeno, dejando así en el eje central una densidad de carga positiva, el agujero- σ , que actuará como aceptor de electrones (Figura 23).

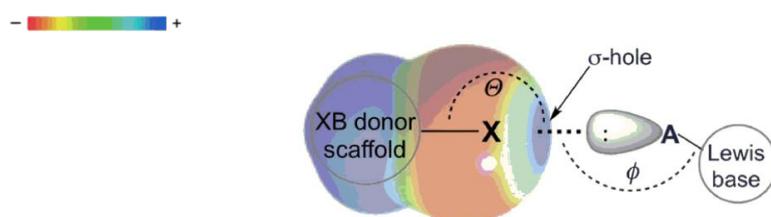


Figura 23. Esquema de la interacción de enlace de halógeno con las superficies de potencial electrostático mostrando la región del agujero- σ en la parte central del átomo de halógeno.⁶⁰

⁵⁶ M. S. Taylor. Anion Recognition Based on Halogen, Chalcogen, Pnictogen and Tetrel Bonding. *Coord. Chem. Rev.*, **2020**, *413*, 213270-213294.

⁵⁷ (a) L. C. Gilday, S. W. Robinson, T. A. Barendt, M. J. Langton, B. R. Mullaney, P. D. Beer. Halogen Bonding in Supramolecular Chemistry. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 7118-7195. (b) G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimägi, G. Resnati, G. Terraneo. The Halogen Bond. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 2478-2601. (c) F. Zapata, A. Caballero, P. Molina. Ferrocene-Triazole Combination as a Benchmark for the Electrochemical Detection of Noncovalent Halogen-Bonding Interactions. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, 237-241.

⁵⁸ G. R. Desiraju, P. S. Ho, L. Kloo, A. C. Legon, R. Marquardt, P. Metrangolo, P. Politzer, G. Resnati, K. Rissanen. Definition of the Halogen Bond (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.*, **2013**, *85*, 1711-1713.

⁵⁹ T. Clark, M. Hennemann, J. S. Murray, P. Politzer. Halogen Bonding: the σ -hole. *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 291-296. Acta de "Modeling Interactions in biomolecules II", Praga, 5-9 de Septiembre de 2005.

⁶⁰ E. Persch, O. Dumele, F. Diederich. Molecular Recognition in Chemical and Biological Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 3290-3327.

El enlace de halógeno se representa como $R-X\cdots A$, donde X es el átomo de halógeno y A el aceptor de enlace de halógeno (por ejemplo, un anión). Los complejos $R-X\cdots A$ presentan una serie de características comunes: la distancia interatómica $X\cdots A$ es más corta que la suma de los radios de van der Waals de los dos átomos que interaccionan y, además, esta distancia se acorta a medida que aumenta la fuerza de la interacción de enlace de halógeno, el ángulo $R-X\cdots A$ es cercano a 180° y la fuerza de la interacción se encuentra dentro del rango 10 – 200 kJ/mol, que es similar al rango abarcado por el enlace de hidrógeno. En cuanto a las diferencias entre las interacciones de enlace de halógeno y de hidrógeno, las interacciones XB son más direccionales y normalmente más hidrófobas que las HB.⁶¹

La fortaleza del enlace de halógeno será más alta cuanto mayor sea el tamaño y la densidad de carga positiva del agujero- σ . Esta aumentará al incrementar la capacidad electroaceptora del grupo R al que se encuentra unido el átomo de halógeno y al disminuir la electronegatividad y aumentar la polarizabilidad del átomo de halógeno ($I > Br > Cl \gg F$) (Figura 24).

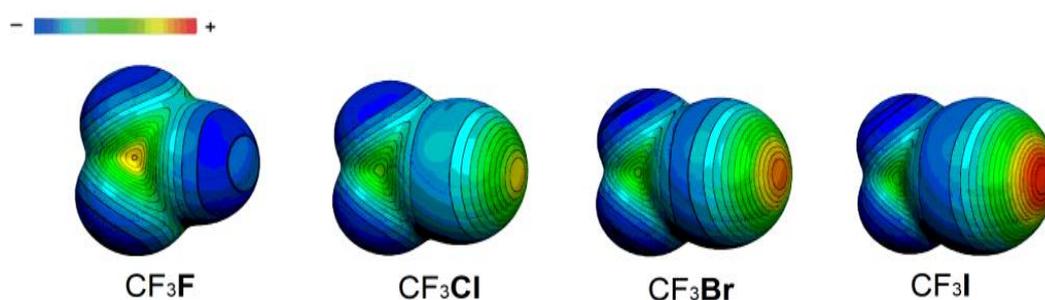


Figura 24. Superficies de potencial electrostático de CF_3X , $X = F, Cl, Br, I$.⁵⁹

La naturaleza de la interacción por enlace de halógeno ha sido descrita tradicionalmente como complejos moleculares dador-aceptor de electrones⁶² o como

⁶¹ (a) A. Brown, P. D. Beer. Halogen Bonding Anion Recognition. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 8645-8658. (b) Z. P. Shields, J. S. Murray, P. Politzer. Directional Tendencies of Halogen and Hydrogen Bonds. *Int. J. Quantum. Chem.*, **2010**, 110, 2823-2832. (c) C. C. Robertson, R. N. Perutz, L. Brammer, C. A. Hunter. A Solvent-Resistant Halogen Bond. *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 4179-4183.

⁶² (a) H. A. Benesi, J. H. Hildebrand. Ultraviolet Absorption Bands of Iodine in Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2832-2833. (b) H. A. Benesi, J. H. Hildebrand. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2703-2707. (c) R. S. Mulliken. Structures of Complexes Formed by Halogen Molecules with Aromatic and with Oxygenated Solvents. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 600-608. (d) R. S. Mulliken. Molecular Compounds and their Spectra. III. The Interaction of Electron Donors and Acceptors. *J. Phys. Chem.*, **1952**, 56, 801-822.

“puente molecular de halógeno” en estructuras cristalinas de complejos halógeno-bases de Lewis.⁶³ Ya en 1814 se observó la formación de un aducto entre iodo y amoníaco, identificándose años más tarde como $\text{NH}_3 \cdot \text{I}_2$.⁶⁴

Hassel, Premio Nobel de Química en 1969, realizó estudios en los que ya se destacaba la importancia de los átomos de halógeno en el autoensamblaje.⁶⁵ El término enlace de halógeno se usó por primera vez en 1978 por Dumas para describir interacciones entre CCl_4 , CBr_4 , SiCl_4 y SiBr_4 con tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piridina, anisol y di-*n*-butiléter en disolventes orgánicos.⁶⁶

Durante mucho tiempo se cuestionó la idea de que átomos tan electronegativos como los halógenos pudieran ser capaces de interactuar con nucleófilos, y no fue hasta 1990 cuando la naturaleza y las aplicaciones de este tipo de interacción comenzaron a tener verdadero interés para la comunidad científica. Más tarde (1992), Politzer y colaboradores encontraron una región de potencial positivo a lo largo del eje central del átomo de halógeno, lo que justificaría la interacción de estos átomos con especies con densidad de carga negativa.⁶⁷ Desde entonces, las interacciones mediante enlace de halógeno han sido ampliamente caracterizadas cristalográfica y teóricamente.⁶⁸ Sorprendentemente su estudio en disolución es aún muy escaso.

En la mayoría de los estudios de los receptores basados en dadores de enlace de halógeno, el átomo de halógeno está unido a un átomo de carbono (C–X), por tanto, la hibridación del átomo de carbono es otro factor importante a tener en cuenta en la modulación de la fortaleza de la interacción de enlace de halógeno. Se comprobó que cuanto mayor es el carácter *s* en un átomo de carbono *sp*-hibridado (C(*sp*)-X >

⁶³ (a) P. Groth, O. Hassel. The 2:1 Addition Compound Methanol-Bromine, a Crystalline Substance Exhibiting Both Hydrogen and Halogen Molecule Bridges between Oxygen Atoms. *Acta Chem. Scand.*, **1964**, *18*, 402-408. (b) H. A. Bent. Structural Chemistry of Donor-Acceptor Interactions. *Chem. Rev.*, **1968**, *68*, 587-648.

⁶⁴ (a) M. Colin. Sur Quelques Combinaisons de l'iodo. *Ann. Chim.*, **1814**, *91*, 252-272. (b) F. Guthrie. XXVIII.-On the Iodide of Iodammonium. *J. Chem. Soc.*, **1863**, *16*, 239-244.

⁶⁵ O. Hassel. Structural Aspects of Interatomic Charge-Transfer Bonding. *Science*, **1970**, *170*, 497-502.

⁶⁶ J. M. Dumas, H. Peurichard, M. Gomel. $\text{CX}_4 \cdots$ Base Interactions as Models of Weak Charge-Transfer Interactions: Comparison with Strong Charge-Transfer and Hydrogen-Bond Interactions. *J. Chem. Res. Synop.*, **1978**, 54-55.

⁶⁷ T. Brinck, J. S. Murray, P. Politzer. Surface Electrostatic Potentials of Halogenated Methanes as Indicators of Directional Intermolecular Interactions. *Int. J. Quantum. Chem., Quantum. Biol. Symp.*, **1992**, *44*, 57-64.

⁶⁸ (a) N. Ramasubbu, R. Parthasarathy, P. Murray-Rust. Angular Preferences of Intermolecular Forces around Halogen Centers: Preferred Directions of Approach of Electrophiles and Nucleophiles around the Carbon-Halogen Bond. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4308-4314. (b) M. H. Kolár, P. Hobza. Computer Modeling of Halogen Bonds and Other σ -Hole Interactions. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 5155-5187.

$C(sp^2)-X > C(sp^3)-X$, mayor es su capacidad electroceptora, y por tanto, más fuerte será el enlace de halógeno formado.⁵⁹

Uno de los dadores de enlace de halógeno neutro más ampliamente utilizado es el anillo de haloperfluorobenceno. En 2010, Taylor y colaboradores lograron la síntesis del primer receptor capaz de reconocer aniones únicamente mediante enlace de halógeno. Sintetizaron una serie de derivados de iodoperfluorobenceno capaces de reconocer a los aniones Cl^- , Br^- y I^- . El receptor tripodal mostró constantes de asociación de $1.9 \cdot 10^4$, $3.8 \cdot 10^3$ y $7.6 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$ para Cl^- , Br^- y I^- , respectivamente, formando complejos receptor:anión con estequiometría 1:1 en acetona mediante interacciones de enlace de halógeno $C(sp^2)-X \cdots A^-$ (Figura 25).⁶⁹

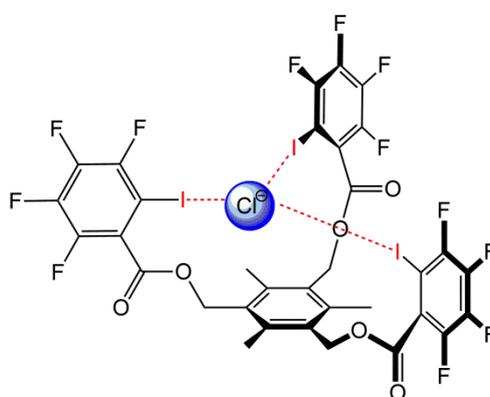


Figura 25. Estructura del primer receptor de aniones que actúa únicamente mediante enlace de halógeno coordinado al anión Cl^- .

El anillo de halotriazol también ha sido muy utilizado como dador de enlace de halógeno. Recientemente, el grupo de investigación de Kubik ha diseñado un receptor de aniones neutro que consta de tres subunidades de 2-iodotriazol. El macrociclo está altamente preorganizado y muestra una afinidad de enlace al anión Cl^- sorprendentemente alta para un dador de enlace de halógeno neutro ($K_a(Cl^-) = 1.9 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ en 2.5% H_2O en dimetilsulfóxido) (Figura 26).⁷⁰ Este ejemplo demuestra que un receptor con múltiples dadores de enlace de halógeno preorganizados ofrecen un

⁶⁹ M. G. Sarwar, B. Dragisic, S. Sagoo, M. S. Taylor. A Tridentate Halogen-Bonding Receptor for Tight Binding of Halide Anions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1674-1677.

⁷⁰ D. Mungalpara, S. Stegmüller, S. Kubik. A Neutral Halogen Bonding Macrocyclic Anion Receptor Based on a Pseudocyclopeptide with Three 5-Iodo-1,2,3-triazole Subunits. *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 5095-5098.

aumento significativo de la fortaleza del enlace y de la selectividad para un determinado sustrato.

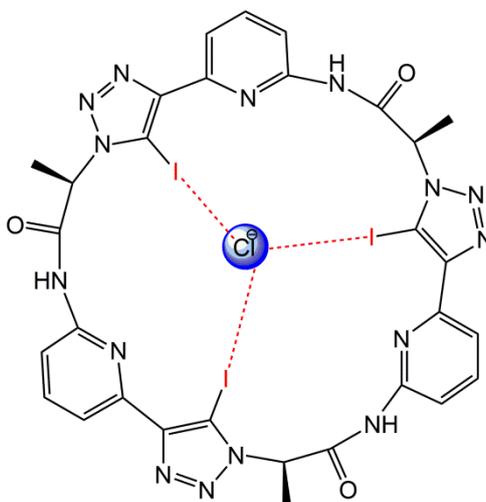


Figura 26. Receptor macrocíclico basado en 2-iodotriazol coordinado al anión Cl^- mediante enlace de halógeno $C(sp^2)-I \cdots Cl^-$.

En los últimos años se han publicado receptores de aniones cargados positivamente que incluyen dadores de enlace de halógeno. La atracción columbiana favorece la formación del complejo mediante la combinación de interacciones electrostáticas y el enlace de halógeno.⁷¹ Generalmente, los dadores de halógeno catiónicos constan de heterociclos de nitrógeno de cinco o seis miembros como grupos R aceptores de electrones, es decir, halotriazolios, haloimidazolios o halopiridinios, en los que uno de los átomos de nitrógeno está cargado y polariza fuertemente el átomo de halógeno unido covalentemente (Figura 27).

⁷¹ I. Iribarren, G. Sánchez-Sanz, C. Trujillo. Anion Recognition by Neutral and Cationic Iodotriazole Halogen Bonding Scaffolds. *Molecules*, **2020**, *25*, 798-810.

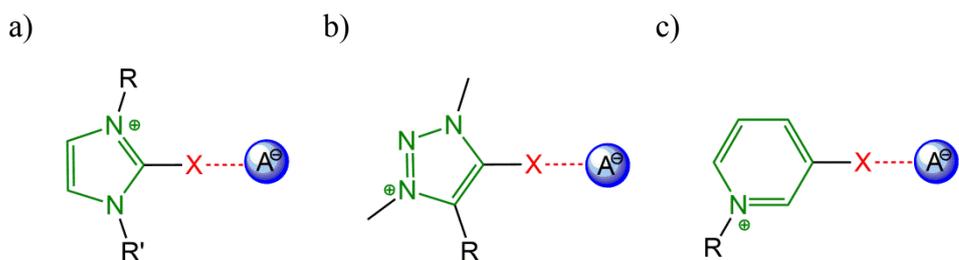


Figura 27. Representación esquemática del modo de enlace de dadores de enlace de halógeno catiónicos coordinados a un anión mediante enlace de halógeno e interacciones electrostáticas combinadas ($X = \text{Cl}, \text{Br}$ o I): a) haloimidazolio, b) halotriazolio y c) halopiridinio.

En 2016, Berryman y colaboradores sintetizaron receptores de imidazolio y 2-haloimidazolio bidentados basados en enlaces de hidrógeno o enlaces de halógeno, respectivamente, y observaron una afinidad aniónica más fuerte con el sistema portador del átomo de halógeno ($K_a = 3.7 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$) en comparación con el que consta del átomo de hidrógeno ($K_a = 9.3 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$) (Figura 28).⁷²

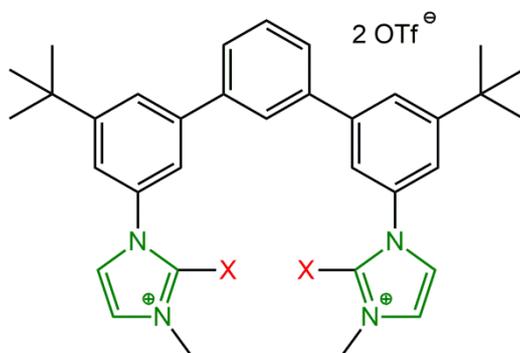


Figura 28. Receptor de aniones basado en imidazolio o bromoimidazolio bidentado ($X = \text{H}$ o Br).

⁷² N. B. Wageling, G. F. Neuhaus, A. M. Rose, D. A. Decato, O. B. Berryman. Advantages of Organic Halogen Bonding for Halide Recognition. *Supramol. Chem.*, **2016**, *28*, 665-672.

Más recientemente, Ghosh y colaboradores han publicado un receptor tetrapodal que consta de cuatro unidades de 2-iodoimidazolio capaz de enlazarse fuertemente a haluros a través de enlaces de halógeno en medios orgánicos y acuosos (Figura 29).⁷³

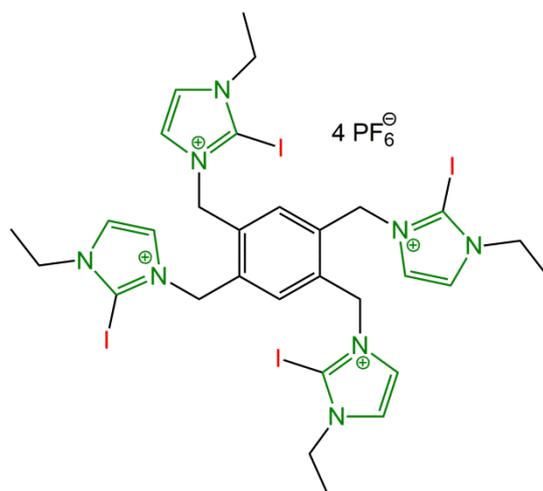


Figura 29. Receptor de aniones basado en 2-iodoimidazolio de Ghosh.

El primer ejemplo de un receptor basado en enlaces de halógeno capaz de distinguir entre dos enantiómeros se basa en la unidad de 2-iodotriazolio. Se trata de un sistema dicatiónico que consta del núcleo quiral (*S*)-BINOL. La pureza enantiomérica del receptor junto con la direccionalidad del enlace de halógeno dio como resultado la capacidad de reconocer aniones quirales, como los carboxilatos de aminoácidos quirales y los BINOL fosfatos, con una alta afinidad y un aumento de la selectividad frente al receptor análogo basado en enlace de hidrógeno (Figura 30).⁷⁴

⁷³ S. Chakraborty, S. Maji, R. Ghosh, R. Jana, A. Datta, P. Ghosh. Aryl-platform-based Tetrapodal 2-Iodoimidazolium as an Excellent Halogen Bond Receptor in Aqueous Medium. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 1506-1509.

⁷⁴ J. Y. C. Lim, I. Marques, L. Ferreira, V. Félix, P. D. Beer. Enhancing the Enantioselective Recognition and Sensing of Chiral Anions by Halogen Bonding. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 5527-5530.

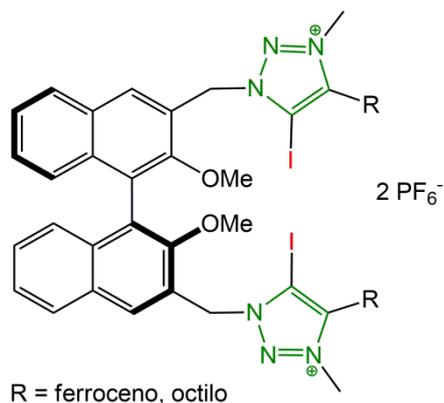


Figura 30. Primer ejemplo de un receptor capaz de reconocer aniones quirales mediante la combinación de interacciones electrostáticas y enlace de halógeno.

En la última década, el enlace de halógeno ha sido una de las alternativas más interesantes al enlace de hidrógeno en muchas áreas de investigación, entre ellas el reconocimiento de aniones. Motivados por el éxito obtenido en los estudios realizados en disolución utilizando el enlace de halógeno, se ha iniciado recientemente estudios experimentales de receptores que contienen elementos del grupo calcógeno (O, S, Se o Te).

Las características del enlace de calcógeno (ChB),⁷⁵ en principio, son las mismas que las del enlace de halógeno, aunque con una diferencia muy importante: la posible existencia de dos agujeros σ en el átomo de calcógeno. El número de agujeros σ disponibles como centros de reconocimiento en un átomo de los elementos del Grupo 16 depende del número de enlaces covalentes que forma el átomo de calcógeno. En la Figura 31 se muestran los agujeros σ en átomos de calcógeno que se encuentran en distintas situaciones estructurales.

⁷⁵ C. B. Aakeroy, D. L. Bryce, G. R. Desiraju, A. Frontera, A. C. Legon, F. Nicotra, K. Rissanen, S. Scheiner, G. Terraneo, P. Metrangolo, G. Resnati. Definition of the Chalcogen Bond (IUPAC Recommendations 2019). *Pure Appl. Chem.*, **2019**, *11*, 1889-1892.

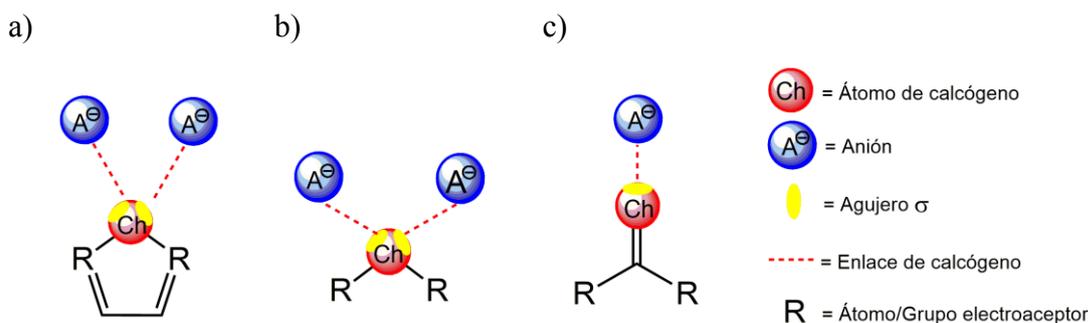


Figura 31. Representación esquemática del agujero- σ en dadores de enlace de calcógeno coordinados doblemente (a y b) y coordinado individualmente (c).

En los dos primeros escenarios, representados en la Figura 31 a y b, están presentes dos agujeros- σ distintos en el átomo de calcógeno, situados en los ejes de los dos enlaces covalentes R-Ch; en cambio, en el tercer escenario (Figura 31 c) solo está presente un único agujero- σ situado en el eje del doble enlace C=Ch.

La existencia de dos agujeros σ en el átomo de calcógeno puede permitir la utilización de dos ejes electrófilos, pudiendo formar dos enlaces de calcógeno con un único átomo (Figura 32 a), mientras que un átomo de halógeno solo puede formar un enlace de halógeno (Figura 32 b).

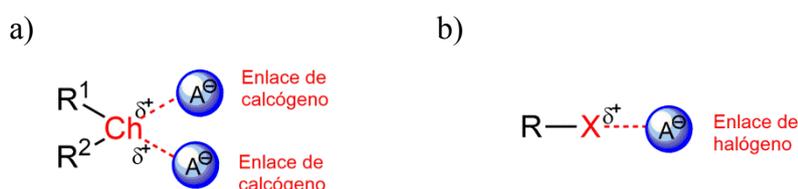


Figura 32. Representación esquemática de los enlaces de a) calcógeno (Ch = O, S, Se o Te) y b) halógeno (X = F, Cl, Br o I).

Aunque la existencia del enlace de calcógeno se conoce desde hace décadas, la aplicación y comprensión de este tipo de interacción sigue siendo un gran reto para la comunidad científica.⁷⁶ El primer ejemplo de enlace de calcógeno se encontró en 1988 en un complejo entre el yodo y el difenildiseleniuro. Este primer ejemplo muestra la

⁷⁶ L. Vogel, P. Wonner, S. M. Huber. Chalcogen Bonding: An Overview. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 1880-1891.

naturaleza anfílica (electrófila y nucleófila) de los sustituyentes halógeno y calcógeno (Figura 33).⁷⁷

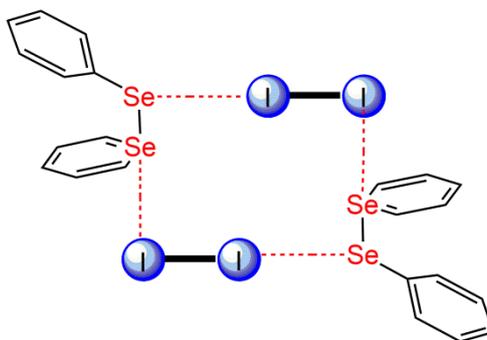


Figura 33. Complejo entre I_2 y difenildiseleniuro formado mediante enlaces de calcógeno.

Hasta hace muy poco, la mayoría de las aplicaciones del enlace de calcógeno se dirigían al estado sólido (ingeniería cristalina) o a las interacciones intra- o intermoleculares en síntesis y catálisis.⁷⁸ Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el interés por el estudio del enlace de calcógeno en disolución, probablemente debido a los grandes avances conseguidos utilizando receptores halogenados.

Las primeras aplicaciones del enlace de calcógeno en disolución giran en torno al reconocimiento o al transporte de aniones.⁷⁹ El primer ejemplo en el que el enlace de calcógeno está implicado en el reconocimiento de aniones fue descrito en 2010 por Gabbaï y colaboradores. Se trata de un receptor bidentado basado en borano y en el ion

⁷⁷ S. Kubiniok, W.-W. du Mont, S. Pohl, W. Saak. Properties of Chalcogen-Chalcogen Bonding. The Reagent Diphenyl Diselenide-Iodine: Not Phenylselenyl Iodide, but a Charge-Transfer Complex with Cyclic Units. *Angew. Chem.*, **1988**, *100*, 434-435.

⁷⁸ (a) K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, M. F. C. Guedes da Silva, A. J. L. Pombeiro. Chalcogen Bonding in Synthesis, Catalysis and Design of Materials. *Dalton Trans.*, **2017**, *46*, 10121-10138. (b) M. Breugst, D. von der Heiden, J. Schmauck. Novel Noncovalent Interactions in Catalysis: A Focus on Halogen, Chalcogen, and Anion- π Bonding. *Synthesis*, **2017**, *49*, 3224-3236.

⁷⁹ (a) S. Benz, M. Macchione, Q. Verolet, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile. Anion Transport with Chalcogen Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 9093-9096. (b) M. Macchione, M. Tsemperouli, A. Goujon, A. R. Mallia, N. Sakai, K. Sugihara, S. Matile. Mechanosensitive Oligothienothiophenes: Transmembrane Anion Transport Along Chalcogen-Bonding Cascades. *Helv. Chim. Acta*, **2018**, *101*, e1800014. (c) S. Ortgies, A. Breder. Recent Developments in Sulfur- and Selenium-Catalyzed Oxidative and Isohipsic Functionalization Reactions of Alkenes. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 2843-2852. (d) X. Liu, Y. Liang, J. Ji, J. Luo, X. Zhao. Chiral Selenide-Catalyzed Enantioselective Allylic Reaction and Intermolecular Difunctionalization of Alkenes: Efficient Construction of C-SCF₃ Stereogenic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 4782-4786.

teluronio, capaz de enlazarse selectivamente al anión F^- con una constante de $750 M^{-1}$. El proceso de reconocimiento se lleva a cabo mediante la combinación de interacciones electrostáticas, coordinación a un átomo ácido de Lewis (boro) y el enlace de calcógeno (Figura 34).⁸⁰

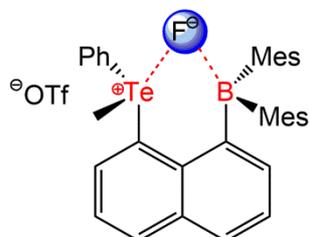


Figura 34. Receptor basado en el ion teluronio y el átomo de boro coordinado al anión F mediante la combinación de interacciones electrostáticas, enlace de calcógeno y coordinación a un átomo ácido de Lewis (boro).

Un receptor de aniones que actúa únicamente mediante enlace de calcógeno fue publicado por primera vez por el grupo de investigación del profesor Taylor. El receptor es un derivado de benzotelurodiazol monodentado capaz de unirse al anión Cl^- con una constante de asociación de $1.3 \cdot 10^5 M^{-1}$ en THF (Figura 35 a).⁸¹ Más tarde, el mismo grupo desarrolló un receptor bidentado basado en telurofeno (Figura 35 b), sin embargo, la constante de asociación hacia el anión Cl^- resultó dos órdenes de magnitud más baja en comparación con el derivado de benzotelurodiazol.⁸²

⁸⁰ H. Zhao, F. P. Gabbaï. A Bidentate Lewis Acid with a Telluronium Ion as an Anion-Binding Site. *Nat. Chem.*, **2010**, 2, 984-990.

⁸¹ G. E. Garrett, G. L. Gibson, R. N. Straus, D. S. Seferos, M. S. Taylor. Chalcogen Bonding in Solution: Interactions of Benzotelluradiazoles with Anionic and Uncharged Lewis Based. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 4126-4133.

⁸² G. E. Garrett, E. I. Carrera, D. S. Seferos, M. S. Taylor. Anion Recognition by a Bidentate Chalcogen Bond Donor. *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 9881-9884.

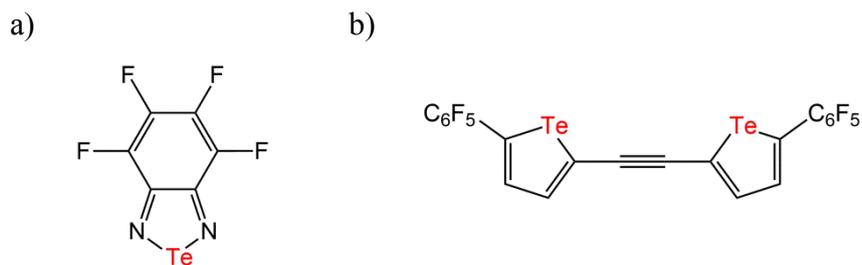


Figura 35. Receptores de aniones basados en a) benzotellurodiazol y b) telurofeno.

Otro de los ejemplos destacables que utiliza el enlace de calcógeno para el reconocimiento de aniones es el [2]rotaxano tricatiónico descrito por el profesor Beer, que consta de dos unidades de calcógenotriazolío y es capaz de unirse al anión SO_4^{2-} con una constante de 3531 M^{-1} en una mezcla de acetona:H₂O 4:1 mediante enlace de calcógeno e interacciones electrostáticas combinadas (Figura 36).⁸³

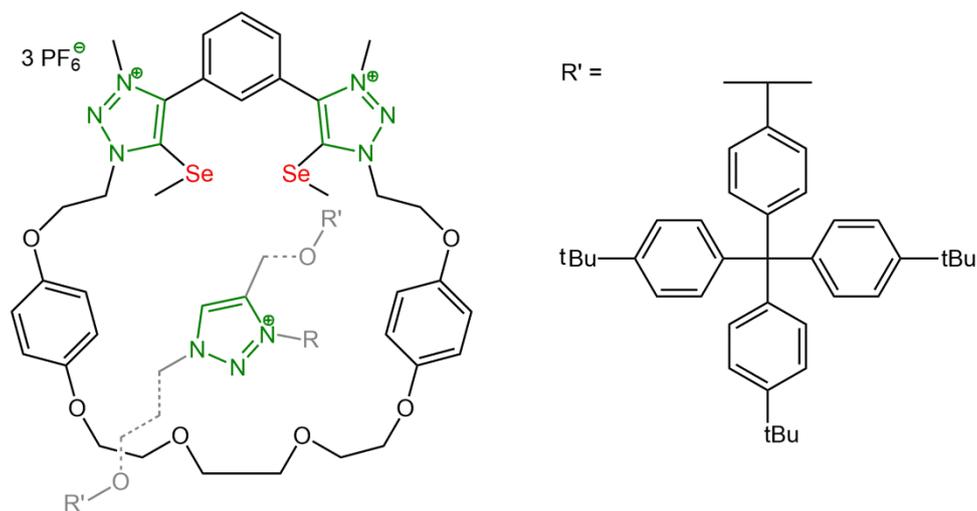


Figura 36. [2]Rotaxano basado en calcógenotriazolío.

Más recientemente, los mismos autores han publicado receptores neutros basados en el anillo de iodo- o telurotriazol capaces de reconocer selectivamente al anión I^- en agua mediante enlace de halógeno $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-I}\cdots\text{I}^-$ o calcógeno $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Te}\cdots\text{I}^-$,

⁸³ J. Y. C. Lim, I. Marques, A. L. Thompson, K. E. Christensen, V. Felix, P. D. Beer. Chalcogen Bonding Macrocycles and [2]Rotaxanes for Anion Recognition. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 3122-3133.

respectivamente, formando complejos con estequiometría receptor:anión 2:1 (Figura 37).⁸⁴

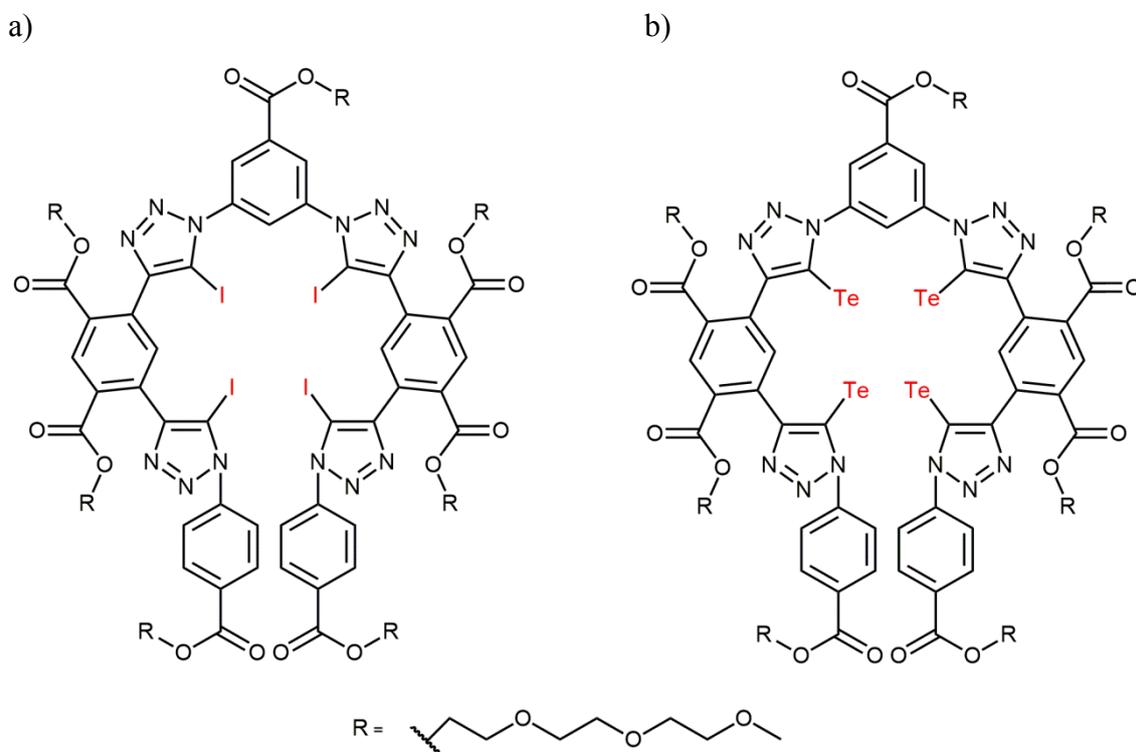


Figura 37. Receptores de aniones dadores de enlace de halógeno y enlace de calcógeno basados en el anillo de a) iodotriazol y b) telurotriazol, respectivamente.

Comparados con los receptores de aniones basados en enlace de halógeno y en enlace de calcógeno, los receptores que contienen dadores de enlace de pnicógeno (PnB) o enlace tetrel (TrB) son escasos. Las evidencias descritas mediante cálculos teóricos de la existencia del agujero- σ en átomos de los elementos de los Grupos 14 y 15 son muy recientes, y, además, hay que tener en cuenta una serie de factores adicionales que dificultan el diseño de receptores de aniones basados en estos átomos:⁸⁵

⁸⁴ A. Borissov, I. Marques, J. Y. C. Lim, V. Félix, M. D. Smith, P. D. Beer. Anion Recognition in Water by Charge-Neutral Halogen and Chalcogen Bonding Foldamer Receptors. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 4119-4129.

⁸⁵ (a) S. Scheiner. Differential Binding of Tetrel-Bonding Bipodal Receptors to Monatomic and Polyatomic Anions. *Molecules*, **2019**, *24*, 227-243. (b) W. Zierkiewicz, M. Michalczyk, R. Wysokinski, S. Scheiner. Dual Geometry Schemes in Tetrel Bonds: Complexes between TF_4 (T = Si, Ge, Sn) and Pyridine Derivatives. *Molecules*, **2019**, *24*, 376-394. (c) S. Scheiner. The Pnicogen Bond: Its Relation to Hydrogen, Halogen, and Other Noncovalent Bonds. *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 280-288. (d) Y. Jiao, F. Weinhold. What Is The Nature of Supramolecular Bonding? Comprehensive NBO/NRT Picture of Halogen and Pnicogen Bonding in RPH_2-IF/Fl Complexes (R = CH_3 , OH, CF_3 , CN, NO_2). *Molecules*, **2019**, *24*, 2090-2110.

- Los elementos más ligeros de los grupos tetrel y pnícógeno, como Si y P, tienen menos probabilidad de participar en enlaces hipervalentes debido a que tienen sus valencias completas con sustituyentes R (SiR_4 y PR_3 , por ejemplo), lo que dificulta el acceso de los aniones, que tienen más probabilidades de participar en otras interacciones no covalentes que puedan tener lugar en el grupo R.
- Los elementos de los Grupos 14 y 15 son más electropositivos que los elementos de los Grupos 16 y 17, y, a menudo, fuertes ácidos de Lewis en sus estados de oxidación más altos, pudiendo participar eficazmente en la química de coordinación de metales con aniones. La acidez de algunos de estos átomos, especialmente de Sb (V), ha sido estudiada para su aplicación en detección de aniones. Las interacciones $\text{Sb}\cdots\text{A}^-$ con frecuencia presentan fortalezas similares a los enlaces covalentes y se consideran más como enlaces covalentes que como interacciones supramoleculares.⁸⁶
- Los elementos de los Grupos 14 y 15, que tienen mayor número de agujeros- σ y están accesibles desde un punto de vista estérico, pueden permitir múltiples sitios de enlace, por lo que resulta más difícil controlar la complementariedad de forma y tamaño necesaria para un reconocimiento selectivo de aniones.

La fuerza de los enlaces tetrel y de pnícógeno puede ser comparable con las de otras interacciones de tipo σ e incluso superar a la fortaleza de las interacciones de enlace de halógeno o calcógeno,⁵⁴ como se ha demostrado con estudios computacionales en estado sólido.⁸⁷ Sin embargo, todavía no se han conseguido evidencias experimentales de receptores de aniones que actúen mediante enlace tetrel o enlace de pnícógeno en disolución.

Actualmente, el campo del reconocimiento de aniones mediante interacciones de tipo σ con elementos de los grupos calcógeno, pnícógeno o tetrel se encuentra aún en su infancia, por lo que es de esperar que en los próximos años la investigación de este nuevo tipo de interacción no covalente resulte interesante para la comunidad científica.

Por último, otro tipo de interacciones no covalentes son las denominadas interacciones de tipo π . Estas interacciones tienen lugar debido a la existencia del agujero- π , que se define como una región de baja densidad electrónica, o con potencial

⁸⁶ J. S. Jones, F. P. Gabbai. Coordination- and Redox-Noninnocent Behavior of Ambiphilic Ligands Containing Antimony. *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 857-867.

⁸⁷ A. Bauzá, T. J. Mooibroek, A. Frontera. Tetrel Bonding Interactions. *Chem. Rec.*, **2016**, *16*, 473-487.

electrostático positivo, ubicado perpendicularmente al plano de la estructura molecular.⁸⁸

Teniendo en cuenta la naturaleza de las interacciones de tipo σ y tipo π , se puede observar que tienen características similares. Ambas interacciones involucran una región con potencial electrostático positivo (agujero- σ o agujero- π) en la superficie de las moléculas dadoras de enlace, tienen alta direccionalidad y, además, la contribución más importante a la fuerza de la interacción es la atracción electrostática. Este concepto es muy útil para comprender la esencia de las interacciones débiles, y tanto los conceptos de agujero- σ como el de agujero- π han ayudado al desarrollo del reconocimiento de aniones.⁸⁹

Hasta ahora hemos expuesto de manera exhaustiva las diferentes unidades de reconocimiento de aniones descritas hasta la fecha.

Estrechamente relacionado con el campo de los receptores moleculares, se encuentra el de los sensores moleculares, que cuentan, a diferencia de los receptores moleculares, además, con una unidad de señalización.

Sensores moleculares.

Por definición, un sensor químico es “un dispositivo que transforma información química en una señal analíticamente útil”, por lo que se puede decir que los sensores moleculares o quimiosensores son moléculas sintéticas que constan de dos unidades: una unidad de reconocimiento, donde se produce la coordinación de un sustrato de forma selectiva y reversible mediante interacciones no covalentes, y una unidad señalizadora, capaz de informar sobre la interacción receptor-sustrato mediante la modificación de alguna de sus propiedades (Figura 38).⁹⁰

⁸⁸ J. S. Murray, P. Lane, T. Clark, K. E. Riley, P. Politzer. σ -Holes, π -Holes and Electrostatically-Driven Interactions. *J. Mol. Model.*, **2012**, *18*, 541-548.

⁸⁹ P. Molina, F. Zapata, A. Caballero. Anion Recognition Strategies Based on Combined Noncovalent Interactions. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 9907-9972.

⁹⁰ A. Hulanicki, S. Glab, F. Ingman. Chemical Sensors: Definitions and Classification. *Pure Appl. Chem.*, **1991**, *63*, 1247-1250.

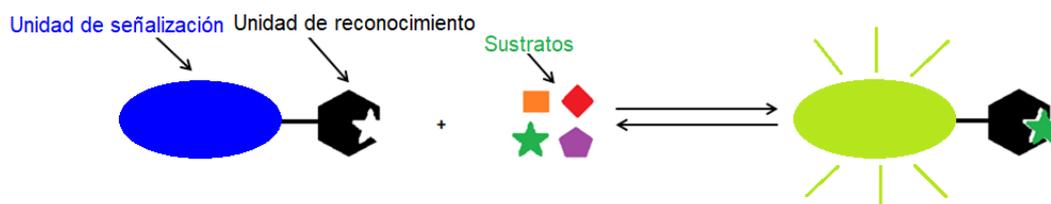


Figura 38. Esquema de un sensor molecular.

Un concepto que debe ser aclarado es la diferencia que existe entre sensor y sensor molecular: un sensor molecular es la unidad molecular con respuesta analítica, mientras que un sensor sería un dispositivo donde se encuentra integrado el sensor molecular.

El simple reconocimiento, por tanto, no implica capacidad sensora del receptor, sino que es imprescindible que el reconocimiento lleve asociado la alteración de alguna propiedad física que comunique a un operador externo que la interacción receptor-sustrato se ha llevado a cabo. La manera más común de clasificar los sensores moleculares es atendiendo al tipo de respuesta que genera la unidad de señalización en sensores ópticos (cromogénicos o fluorescentes) y electroquímicos.⁹¹

Los sensores ópticos, donde la interacción con el anión produce un cambio en la absorbancia (color) o en las propiedades fluorescentes del receptor, son los más estudiados. Esto es debido a la elevada sensibilidad de muchos de estos sistemas, los cuales pueden detectar al sustrato incluso en bajas concentraciones, y además, los cambios en la absorbancia y en la fluorescencia se pueden detectar mediante técnicas espectroscópicas directas e incluso a simple vista. Se clasifican en dos grupos: colorimétricos y fluorescentes.⁹²

Un sensor colorimétrico tiene como unidad de señalización un cromóforo capaz de señalar la coordinación del sustrato mediante un cambio de color. Estas modificaciones se pueden observar a simple vista o usando un espectrofotómetro.

La interacción de un sustrato con un sensor molecular colorimétrico puede producir cambios en la diferencia de energía entre el HOMO (orbital molecular ocupado de mayor energía) y el LUMO (orbital molecular vacío de menor energía) del receptor

⁹¹ J. L. Sessler, P. A. Gale, W.-S. Cho. *Anion Receptor Chemistry*. Ed. J. F. Stoddart, Monographs in Supramolecular Chemistry. Royal Society of Chemistry, Cambridge, United Kingdom. **2006**, pp. 327-356.

⁹² (a) T. W. Bell, N. M. Hext. Supramolecular Optical Chemosensors for Organic Analytes. *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 589-598. (b) N. Kaur, S. Kumar. Colorimetric Metal Ion Sensors. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9233-9264. (c) P. A. Gale, C. Caltagirone. Fluorescent and Colorimetric Sensors for Anionic Species. *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, 354, 2-27.

provocando el cambio de color del mismo. El cambio de color es una consecuencia directa de la formación o desaparición, aumento o disminución de intensidad o desplazamiento de las bandas de absorción. El desplazamiento batocrómico (hacia longitud de onda mayor) o hipsocrómico (hacia longitud de onda menor) de las bandas de los espectros de absorción está afectado por un aumento o disminución, respectivamente, de la densidad electrónica en el cromóforo.

Unos de los cromóforos utilizados como unidades de señalización en sensores moleculares aniónicos y catiónicos han sido las naftoquinonas y antraquinonas.⁹³

Trivedi ha publicado recientemente un sensor colorimétrico capaz de detectar a simple vista a los aniones F^- , $CH_3CO_2^-$ y $H_2PO_4^-$ mediante enlace de hidrógeno $O-H\cdots A^-$ tanto en medio orgánico (dimetilsulfóxido) como en medio acuoso (Figura 39).⁹⁴

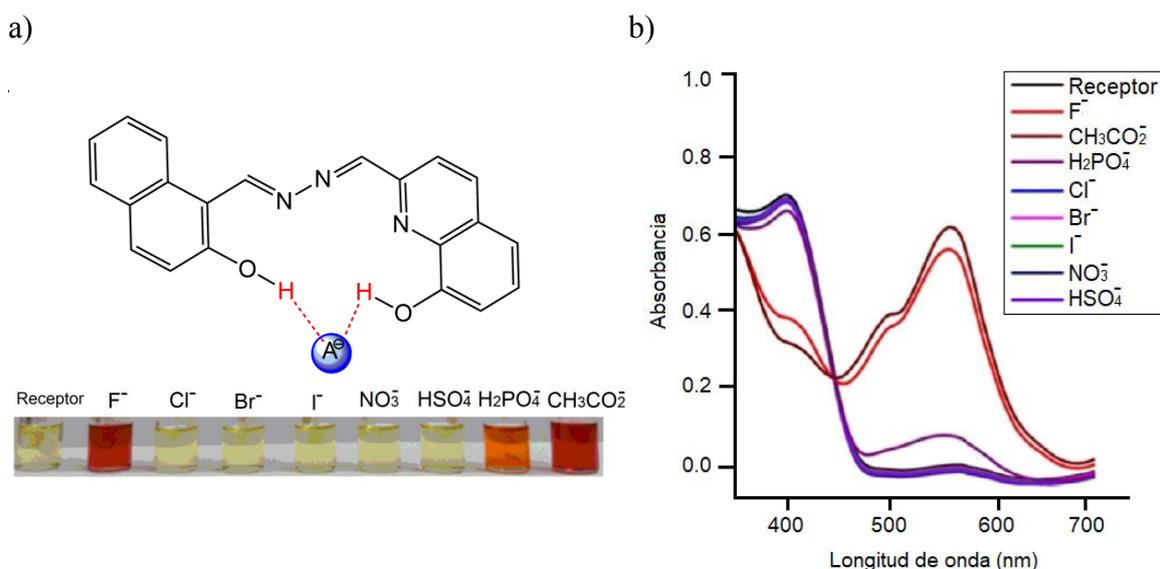


Figura 39. a) Receptor de aniones descrito por Trivedi y cambio de color del mismo en dimetilsulfóxido tras la adición de dos equivalentes de distintas sales de tetrabutilamonio y b) cambios en el espectro de absorción UV-Vis del receptor tras la adición de las distintas sales de tetrabutilamonio.

⁹³ (a) R. Saini, N. Kaur, S. Kumar. Quinones Based Molecular Receptors for Recognition of Anions and Metal Ions. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 4285-4307. (b) A. Ghosh, D. A. Jose, R. Kaushik. Anthraquinones as Versatile Colorimetric Reagent for Anions. *Sensors and Actuators B*, **2016**, 229, 545-560.

⁹⁴ A. Singh, D. R. Trivedi. 'Naked-Eye' Detection of Biologically Important Anions in Aqueous Media by Colorimetric Receptor and Its Real Life Applications. *Spectrochim. Acta Part A*, **2017**, 179, 95-103.

Por otro lado, un sensor fluorescente tiene como unidad de señalización un fluoróforo capaz de señalar la coordinación del sustrato mediante un cambio en la fluorescencia. Presentan gran sensibilidad y a menudo son capaces de obtener límites de detección menores que los sensores colorimétricos.

Los experimentos de emisión de fluorescencia consisten en la excitación del fluoróforo: un electrón del HOMO es promocionado al LUMO (Figura 40 a). A continuación, si el HOMO del receptor es de menor energía que el HOMO del fluoróforo, el electrón alojado en el LUMO del fluoróforo vuelve al HOMO del mismo, provocando la emisión de fluorescencia (Figura 40 b). En cambio, si el HOMO del receptor es de mayor energía que el HOMO del fluoróforo, es el electrón alojado en el HOMO del receptor el que se transfiere al HOMO del fluoróforo, inhibiendo la emisión de fluorescencia del mismo (Figura 40 c); este proceso se conoce como transferencia electrónica fotoinducida (PET).⁹⁵

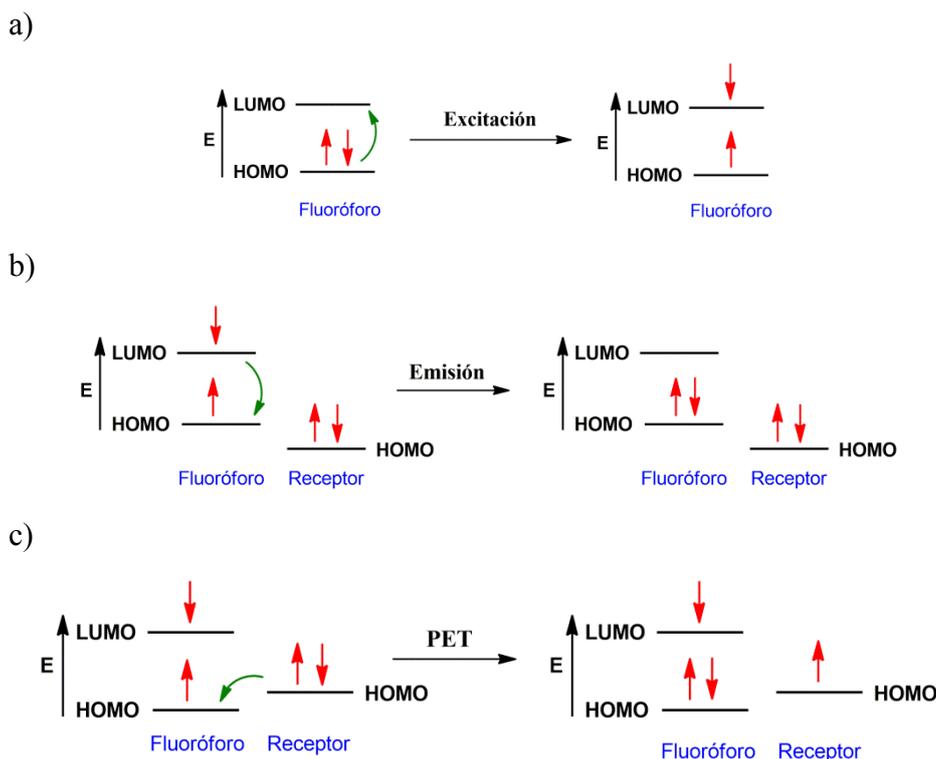


Figura 40. Diagrama de orbitales moleculares de un proceso de a) excitación de un fluoróforo, b) emisión de fluorescencia y c) transferencia electrónica fotoinducida.

⁹⁵ J. R. Lakowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy, third edition*. Ed. Springer. University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA. 2006.

Cuando un sensor molecular fluorescente se coordina a un anión la energía de los orbitales moleculares del complejo receptor-anión formado puede variar, y, como consecuencia, puede producirse un aumento o disminución de la intensidad de fluorescencia o un cambio en la longitud de onda de emisión, indicando que tiene lugar el proceso de reconocimiento.

Se han publicado numerosos ejemplos de sensores moleculares fluorescentes de aniones utilizando como fluoróforos antraceno, pireno o la unidad luminiscente de bipyridilo de Ru (II).⁹⁶ Un ejemplo de sensor molecular fluorescente, basado en dos anillos de benzimidazolio, ha sido publicado por nuestro grupo de investigación. El sensor molecular consta de dos anillos fotoactivos de pireno como fluoróforos y naftaleno como espaciador central; es capaz de reconocer a los oxoaniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ y SO_4^{2-} mediante una combinación de enlaces de hidrógeno catiónicos $\text{C}^+-\text{H}\cdots\text{A}^-$, siendo H el protón en la posición 2 del anillo de benzimidazolio, y neutros $\text{C}-\text{H}\cdots\text{A}^-$, donde H es un protón del naftaleno utilizado como espaciador central (Figura 41).⁹⁷

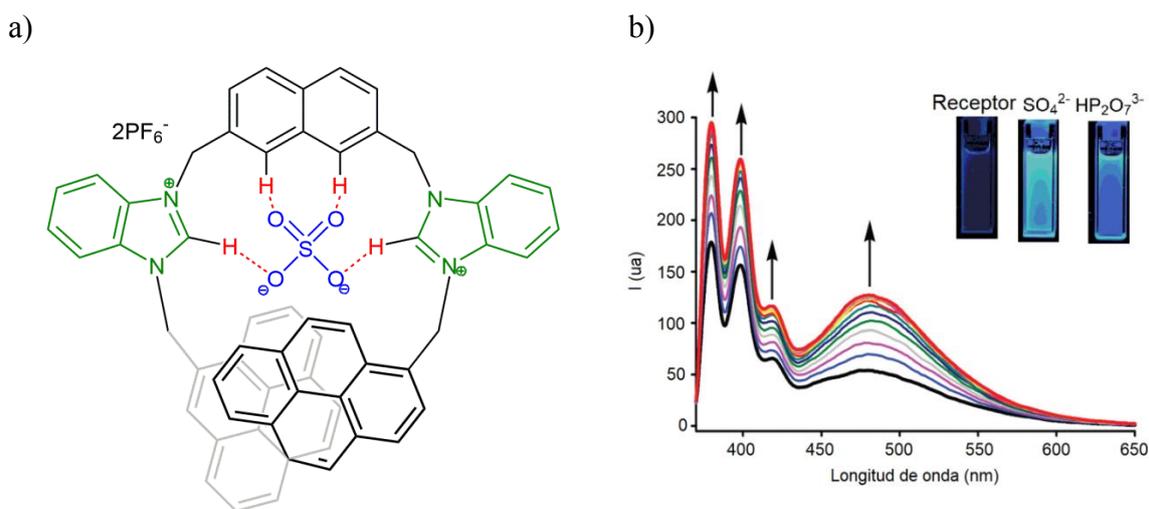


Figura 41. a) Sensor molecular fluorescente coordinado al anión SO_4^{2-} . b) Cambios en el espectro de emisión del mismo tras la adición de cantidades crecientes del anión SO_4^{2-} y cambio visual de la fluorescencia tras la adición de SO_4^{2-} y $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$.

⁹⁶ (a) Y. K. Kim, H. N. Lee, J. Singh, H. J. Choi, J. Y. Xue, K. S. Kim, J. Yoon, M. H. Hyun. Anthracene Derivatives Bearing Thiourea and Glucopyranoxyl Groups for the Highly Selective Chiral Recognition of Amino Acids: Opposite Chiral Selectivities from Similar Binding Units. *J. Org. Chem.*, **2008**, *77*, 301-304. (b) Y.-X. Xu, G.-T. Wang, X. Zhao, X.-K. Jiang, Z.-T. Li. Folding of Aromatic Amide-Based Oligomers Induced by Benzene-1,3,5-tricarboxylate Anion in DMSO. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7267-7273. (c) N. C. A. Baker, N. McGaughey, N. C. Fletcher, A. V. Chernikov, P. N. Horton, M. B. Hursthouse. The Comparison of fac and mer Ruthenium (II) Trischelate Complexes in Anion Binding. *Dalton Trans.*, **2009**, 965-972.

⁹⁷ F. Zapata, P. Sabater, A. Caballero, P. Molina. A Case of Oxoanion Recognition Based on Combined Cationic and Neutral C-H Hydrogen Bond Interactions. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 1339-1346.

Los sensores electroquímicos tienen una unidad redox activa unida al centro de reconocimiento como unidad de señalización. La parte electroactiva de la molécula experimenta una modificación en su potencial redox como consecuencia de la variación de la densidad electrónica generada en esa unidad redox al producirse la interacción receptor-sustrato. Esa modificación del potencial es analizada y cuantificada mediante la utilización de técnicas voltamperométricas.

Existe un gran número de sensores capaces de detectar electroquímicamente a aniones que utilizan la unidad redox-activa de ferroceno como unidad de señalización. El reconocimiento de aniones provoca un desplazamiento catódico de la pareja redox ferroceno/ferrocinio (Fc/Fc^+), que suele ser medido mediante voltamperometría cíclica.⁹⁸ Los primeros ejemplos de sensores electroquímicos de aniones utilizan ferroceno como unidad de señalización y amidas secundarias como unidad de reconocimiento. Posteriormente, la unidad de ferroceno se incorporó a un gran número de receptores en los que el proceso de reconocimiento tenía lugar mediante una gran variedad de enlaces de hidrógeno que incluyen grupos dadores C–H.⁹⁹

En la Figura 42 se muestra un ejemplo de sensor molecular electroquímico que consta de la unidad redox-activa de Fc/Fc^+ publicado por nuestro grupo de investigación. Además de ferroceno, contiene la unidad fluorogénica de pireno, lo que le hace capaz de reconocer fluorescente y electroquímicamente al anión $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ en diclorometano.¹⁰⁰

⁹⁸ S. R. Bayly, P. D. Beer, G. Z. Chen. *Ferrocenes: Ligands, Materials and Biomolecules*. Ed. P. Stepnicka, Wiley, Chichester, United Kingdom. **2008**, pp. 281-318.

⁹⁹ (a) P. D. Beer, A. R. Graydon, A. O. M. Johnson, D. K. Smith. Neutral Ferrocenoyl Receptors for the Selective Recognition and Sensing of Anionic Guests. *Inorg. Chem.*, **1997**, *36*, 2112-2118. (b) M. D. Pratt, P. D. Beer. Anion Recognition and Sensing by Mono- and Bis-Urea Substituted Ferrocene Receptors. *Polyhedron*, **2003**, *22*, 649-653. (c) H.-T. Niu, Z. Yin, D. Su, D. Niu, Y. Ao, J. He, J.-P. Cheng. Ferrocene-Based Imidazolium Receptors for Anions. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6300-6306.

¹⁰⁰ T. Romero, A. Caballero, A. Tarraga, P. Molina. A Click-Generated Triazole Tethered Ferrocene-Pyrene Dyad for Dual-Mode Recognition of the Pyrophosphate Anion. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3466-3469.

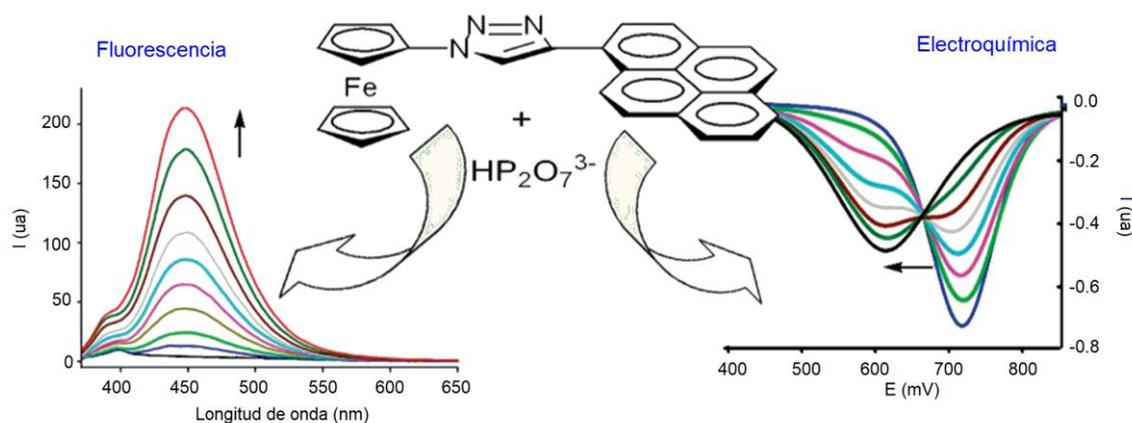


Figura 42. Sensor molecular electroquímico y fluorescente y cambios observados en sus propiedades fluorescentes y electroquímicas tras la adición de cantidades crecientes del anión $HP_2O_7^{3-}$.

Otro importante mecanismo por el que un sustrato puede ser detectado por moléculas orgánicas es el que ocurre con los denominados quimiosímetros. Puede ocurrir que tras la adición de un sustrato se produzca una reacción química irreversible en la molécula orgánica modificando su estructura, sin embargo, como el reconocimiento en los sensores moleculares debe ser un proceso reversible, no sería correcto hablar, en este caso, de sensores moleculares sino de quimiosímetros.¹⁰¹

Algunos investigadores han diseñado sensores de aniones basándose en el concepto de quimiosímetro en lugar de en un sensor molecular aprovechando las reacciones inducidas por aniones que provocan cambios en la fluorescencia o en el color.¹⁰² Cuando un sustrato reacciona con un quimiosímetro puede unirse covalentemente a él, o bien, catalizar una reacción química. En ambos casos, el producto formado es diferente de la molécula orgánica de partida, provocando cambios en sus propiedades, lo que permite detectar al sustrato.

El grupo de investigación de Wei ha sintetizado un quimiosímetro colorimétrico y fluorescente del anión CN^- basado en cumarina. El quimiosímetro

¹⁰¹ P. A. Gale, C. Caltagirone. Anion Sensing by Small Molecules and Molecular Ensembles. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 4212-4227.

¹⁰² R. Martínez-Máñez, F. Sancenón. Chemodosimeters and 3D Inorganic Functionalised Hosts for the Fluoro-Chromogenic Sensing of Anions. *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, 3081-3093.

mostró cambio de color a simple vista desde amarillo a incoloro y emisión de fluorescencia al añadir el anión CN^- en dimetilsulfóxido:agua 8:2 (Figura 43).¹⁰³

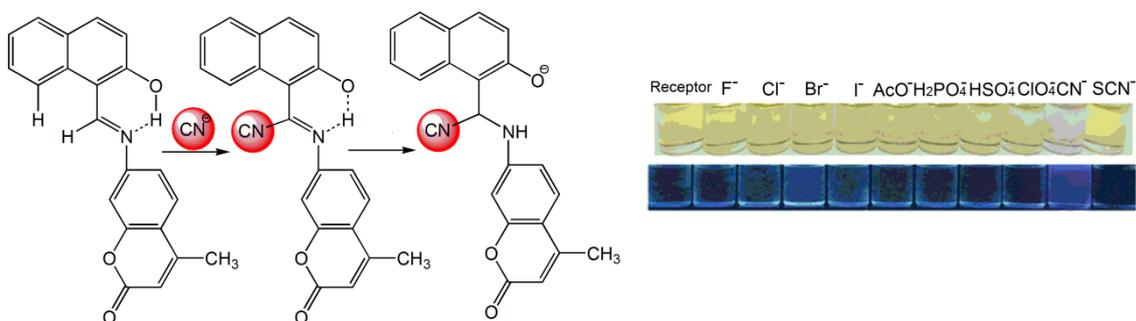


Figura 43. Posible mecanismo del quimiosímetro del anión CN^- y cambio visual observado tras la adición de 50 equivalentes de distintas sales de tetrabutilamonio.

¹⁰³ Y.-L. Leng, J.-H. Zhang, Q. Li, Y.-M. Zhang, Q. Lin, H. Yao, T.-B. Wei. A Highly Sensitive Colorimetric Chemodosimeter for Cyanide Anion by Michael Addition Based on a Coumarin Derivative. *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 8607-8613.

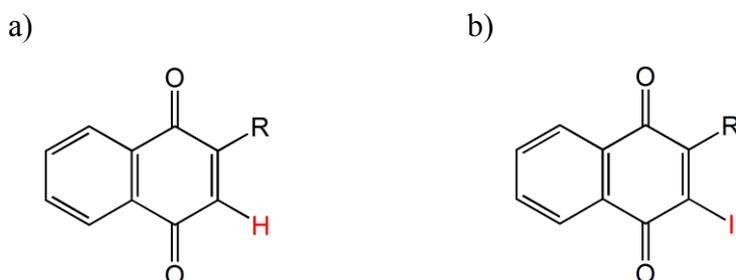
OBJETIVOS



Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos descritos en la Introducción de esta Memoria así como el gran interés de la comunidad científica en el desarrollo de nuevas interacciones no covalentes más allá de las tradicionales interacciones electrostáticas y el enlace de hidrógeno, el trabajo de investigación presentado en esta Tesis Doctoral pretende como objetivo principal *el estudio de nuevos receptores que actúen mediante interacciones no convencionales en el proceso de reconocimiento de aniones*.

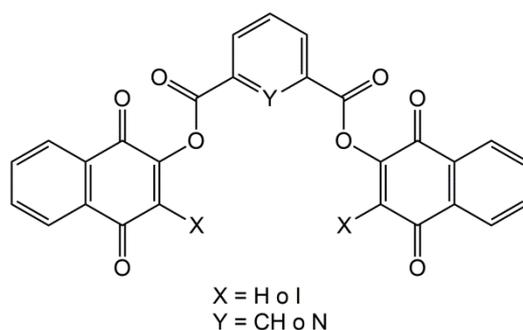
En primer lugar, se ha elegido como unidad de reconocimiento la unidad neutra de 1,4-naftoquinona, nunca antes utilizada como centro de reconocimiento en receptores de aniones. Como todas las quinonas, es altamente electroaceptora y, por tanto, consta de un alto potencial en el reconocimiento de especies cargadas negativamente, por lo que es sorprendente que hasta la fecha no se haya estudiado su capacidad para el reconocimiento de aniones. Además, dadas las propiedades colorimétricas y fluorescentes de la unidad de 1,4-naftoquinona, es capaz de hacer también la función de unidad de señalización, y así otorgar a los receptores de una alta capacidad para actuar como sensores moleculares colorimétricos o fluorescentes frente a aniones.

El protón olefinico de la unidad de 1,4-naftoquinona es, en principio, susceptible de actuar mediante enlace de hidrógeno, por ello, y con el fin de hacer un estudio comparativo entre el reconocimiento de aniones mediante enlace de hidrógeno $C(sp^2)-H \cdots A^-$ y enlace de halógeno $C(sp^2)-I \cdots A^-$, se ha diseñado una familia de receptores neutros que constan de la unidad de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona como dadores de enlace de hidrógeno o halógeno, respectivamente (Esquema 1).



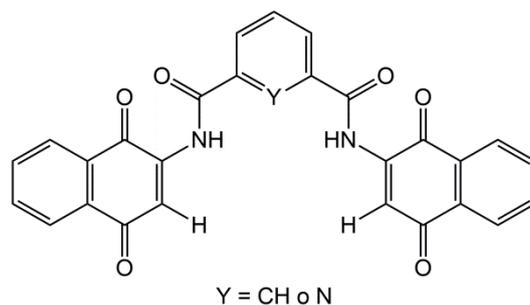
Esquema 1. Estructuras químicas de a) 1,4-naftoquinona y b) 3-iodo-1,4-naftoquinona.

Para ello, se propone la síntesis de cuatro receptores que constan de dos unidades de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona unidas a un anillo de benceno o piridina como espaciador central mediante un enlace éster (Esquema 2). Así, el objetivo del Capítulo 1 de esta Tesis Doctoral es el estudio comparativo del modo de enlace de los receptores basados en la unidad de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona, potenciales candidatos para el reconocimiento de aniones mediante enlace de hidrógeno ($C(sp^2)-H \cdots A^-$) o enlace de halógeno ($C(sp^2)-I \cdots A^-$), respectivamente.



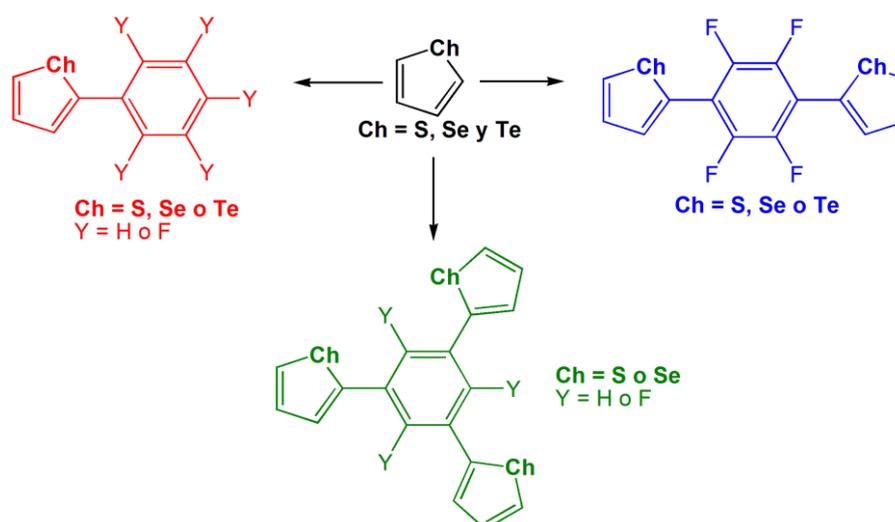
Esquema 2. Estructura química de los receptores propuestos en el Capítulo 1.

En el Capítulo 2 se ha propuesto la modificación del grupo éster que une al espaciador central con la unidad de 1,4-naftoquinona por un grupo amida. El grupo amida es un dador de enlace de hidrógeno del tipo $N-H \cdots A^-$, tradicionalmente utilizado por la comunidad científica para el reconocimiento de aniones. El fin de esta modificación en la estructura de los receptores es la incorporación de un nuevo centro de reconocimiento en los mismos (el NH del grupo amida). Por tanto, el objetivo del segundo capítulo es la síntesis y el estudio del reconocimiento de aniones de una nueva familia de receptores que consta de dos unidades de 1,4-naftoquinona unidas a un espaciador central (benceno o piridina) mediante un enlace amida (Esquema 3). Estos receptores constan de los siguientes centros de unión para el reconocimiento de aniones mediante enlace de hidrógeno: $C(sp^2)-H_{olefínico} \cdots A^-$ de la unidad de 1,4-naftoquinona, $C(sp^2)-H_{aromático} \cdots A^-$ del anillo de benceno utilizado como espaciador central y $N-H \cdots A^-$ del grupo amida.



Esquema 3. Estructura química de los receptores propuestos en el Capítulo 2.

Motivados por el gran interés de la comunidad científica en los últimos años por interacciones no covalentes de tipo σ así como la publicación de los primeros ejemplos de reconocimiento de aniones mediante enlace de calcógeno en disolución, en el Capítulo 3 se ha propuesto el diseño y síntesis de una familia de receptores neutros basada en los heterociclos de tiofeno, selenofeno o telurofeno como dadores de enlace de calcógeno (Esquema 4) con el objetivo de llevar a cabo un estudio experimental y teórico del enlace de calcógeno.



Esquema 4. Estructura química de los receptores propuestos en el Capítulo 3.

La posición 2 de los anillos de tiofeno, selenofeno y telurofeno se ha sustituido por un anillo de benceno o perfluorobenceno, así, los receptores que constan de los anillos de penta-, tetra- o trifluorobenceno podrían interactuar con aniones mediante enlace de calcógeno y/o mediante interacciones anión- π .

Además del estudio del modo de enlace de los receptores propuestos frente aniones, otro de los objetivos de esta Tesis Doctoral es la evaluación de sus capacidades sensoras de aniones mediante técnicas de absorción ultravioleta-visible (UV-Vis) y emisión de fluorescencia.

CAPÍTULO 1

Síntesis y estudio comparativo de nuevos receptores de aniones basados en la unidad de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona.

1.1. ANTECEDENTES.

Como se ha descrito en la Introducción de esta Memoria, el enlace de hidrógeno es la interacción no covalente más estudiada y utilizada en el campo del reconocimiento molecular de aniones. La mayoría de receptores moleculares emplean como dadores de enlace de hidrógeno grupos N–H de grupos funcionales como amidas, ureas o pirroles, entre otros, y, en los últimos años, el grupo C–H ha comenzado a utilizarse también como dador de enlace de hidrógeno. El enlace de halógeno ha demostrado ser una excelente alternativa al enlace de hidrógeno en el diseño de nuevos receptores moleculares de aniones. La mayoría de estos receptores contienen anillos con cargas positivas como 1,2,3-halotriazolío, haloimidazolío o halopiridinío y/o, en mucha menor medida, anillos neutros como haloperfluorobenceno o 1,2,3-halotriazol.

Antraquinonas, naftoquinonas y benzoquinonas (Figura 1.1) han sido empleadas como centros de reconocimiento de cationes y como unidades de señalización colorimétricas y fluorescentes en algunos receptores de cationes y aniones, ya que son compuestos altamente coloreados y buenos fluoróforos, mostrando excitación en el rango de 350-500 nm con bandas de emisión centradas entre 500 y 600 nm.¹⁰⁴ En cambio, la unidad de 1,4-naftoquinona no ha sido estudiada directamente como centro de reconocimiento de aniones.

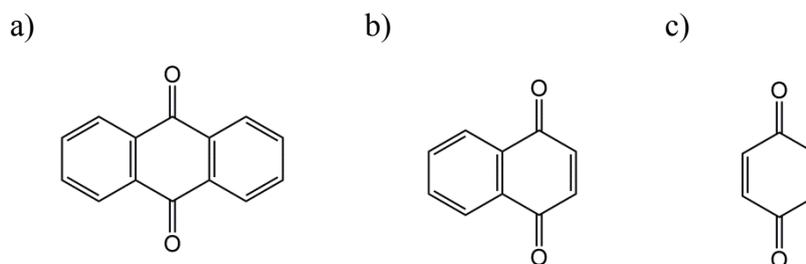
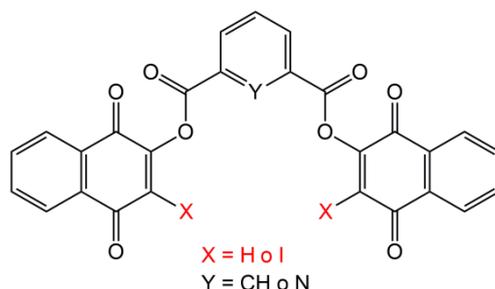


Figura 1.1. Estructuras químicas de a) antraquinona, b) naftoquinona y c) benzoquinona.

Motivados por este hecho, el Capítulo 1 tiene como principal objetivo el estudio de receptores portadores de la unidad 1,4-naftoquinona como centro de reconocimiento y sus propiedades como sensores moleculares de aniones.

¹⁰⁴ (a) A. N. Díaz. Absorption and Emission Spectroscopy and Photochemistry of 1,10-Anthraquinone Derivatives: A Review. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **1990**, *53*, 141-167. (b) R. Saini, N. Kaur, S. Kumar. Quinones Based Molecular Receptors for Recognition of Anions and Metal Ions. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 4285-4307.

Los receptores propuestos constan de dos unidades de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona unidas a un espaciador central, benceno o piridina, mediante un enlace éster (Esquema 1.1).



Esquema 1.1. Estructura de los receptores propuestos.

El protón olefínico o el átomo de yodo de la unidad de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona, respectivamente, son potenciales candidatos a actuar en el proceso de reconocimiento mediante la formación de enlaces de hidrógeno $C(sp^2)-H \cdots A^-$ o halógeno $C(sp^2)-I \cdots A^-$ con aniones.

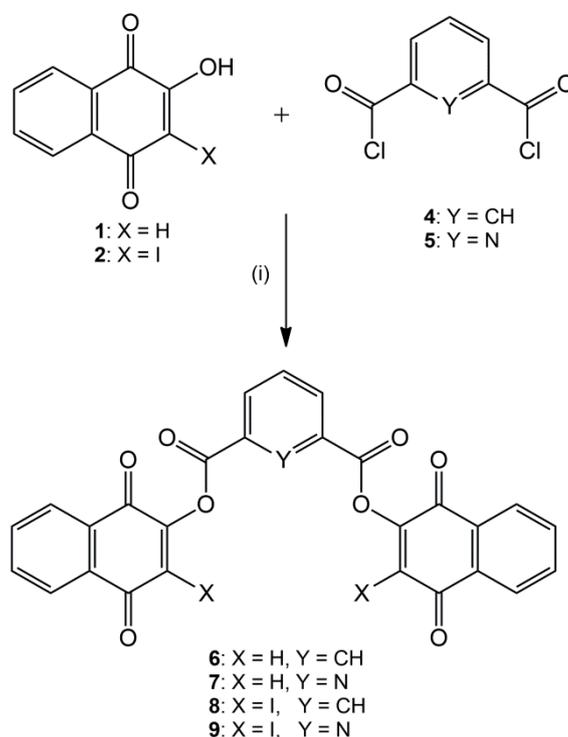
1.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

A continuación se detallará la síntesis y los resultados obtenidos del estudio comparativo llevado a cabo con una familia de receptores que contienen dos unidades de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona unidas a un anillo de benceno o piridina como espaciador central mediante un enlace éster, sus propiedades como sensores colorimétricos o fluorescentes mediante espectroscopia de absorción ultravioleta-visible (UV-Vis) o emisión de fluorescencia, y la evaluación del modo de enlace frente a aniones.

1.2.1. Síntesis.

Los receptores basados en la unidad de 1,4-naftoquinona 6-9 fueron sintetizados mediante una reacción de esterificación entre 2-hidroxi-1,4-naftoquinona 1 o 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona 2 con dicloruro de isoftaloilo 4 o dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo 5 en presencia de 2,6-lutidina como base en diclorometano (CH_2Cl_2) a $0^\circ C$ (Esquema 1.2). Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante

espectroscopia de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, HSQC, HMBC, espectrometría de masas y punto de fusión (apartado 1.4).



Esquema 1.2. Síntesis de los receptores 6-9. Reactivos y condiciones: (i) 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , 0°C , 0.25–1.5 horas.

1.2.2. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 6-9.

Teniendo en cuenta las propiedades colorimétricas y fluorescentes de la unidad de 1,4-naftoquinona, el estudio de las capacidades sensoras de los receptores 6-9 se llevó a cabo mediante las técnicas de absorción ultravioleta-visible y emisión de fluorescencia. Además, se evaluó el modo de enlace mediante experimentos de ^1H -RMN y cálculos teóricos.

Los experimentos de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia se realizaron utilizando los siguientes aniones: F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , ClO_4^- , PF_6^- , H_2PO_4^- , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ como sales de tetrabutilamonio en CH_3CN y SO_4^{2-} como sal de tetrametilamonio en MeOH.

1.2.2.1. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 6-9 mediante espectroscopia de absorción UV-Vis.

Los espectros de absorción UV-Vis de los receptores 6-9 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en CH_3CN) presentan espectros de absorción muy similares entre sí, exhibiendo en la zona del ultravioleta dos bandas intensas a $\lambda \approx 245$ y 250 nm y otra banda de absorción débil a $\lambda \approx 336$ nm. Los receptores iodados 8 y 9 presentan otra banda de absorción adicional a $\lambda \approx 285$ nm.

Los estudios realizados mediante espectroscopia de absorción UV-Vis muestran que la adición de los aniones Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , ClO_4^- y PF_6^- no promueve ninguna perturbación en el espectro de absorción de los receptores 6-9, sin embargo, la adición de SO_4^{2-} , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ sí provoca cambios significativos en sus espectros de absorción. La adición de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ provoca el mismo tipo de perturbación en los espectros de los cuatro receptores, mientras que la adición de SO_4^{2-} promueve cambios diferentes a los ocasionados por la adición de los aniones anteriormente mencionados. Esto es indicativo de que el proceso que tiene lugar entre los receptores y el anión SO_4^{2-} es distinto al que tiene lugar entre los receptores y los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.

En concreto, la adición del anión SO_4^{2-} a disoluciones de los receptores 6-9 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en CH_3CN) induce la disminución de la intensidad de las bandas centradas a $\lambda \approx 245$ y 250 nm que aparecen en el espectro de los cuatro receptores, y la aparición de una banda muy débil y ancha centrada en la región del visible a $\lambda = 465$, 461 y 488 nm para los receptores 6, 7 y 9, respectivamente (Figura 1.2 a y Figura I.1 del Anexo I). Esta banda está totalmente ausente durante la adición de SO_4^{2-} al receptor iodado 8 con benceno como espaciador central (Figura 1.2 b). La adición del anión SO_4^{2-} también promueve el aumento de la intensidad y un desplazamiento batocrómico o desplazamiento hacia el rojo de la banda de menor energía centrada a $\lambda \approx 336$ nm (Tabla I.1 del Anexo I), sufriendo los receptores 6 y 7 un desplazamiento significativamente menor que los receptores iodados 8 y 9 (Tabla 1.1). El desplazamiento batocrómico de una banda de un espectro de absorción se ha atribuido a un aumento de la densidad electrónica en el cromóforo,¹⁰⁵ por tanto, el desplazamiento

¹⁰⁵ N. Kaur, S. Kumar. Colorimetric Metal Ion Sensors. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9233-9264.

hacia el rojo que sufre la banda a $\lambda \approx 336$ nm puede ser indicativo de que se está produciendo un proceso de complejación entre los receptores 6-9 y el anión SO_4^{2-} .

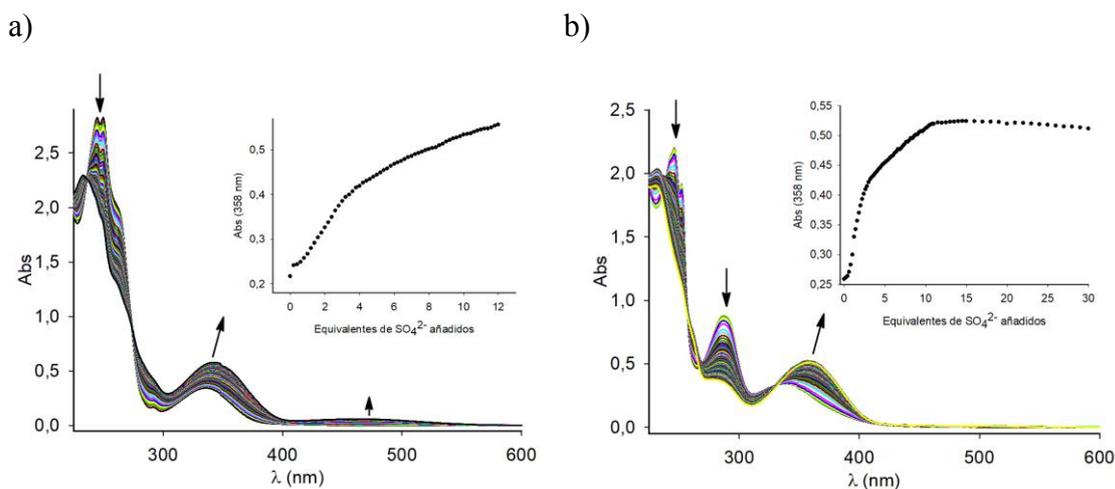


Figura 1.2. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 6 y b) 8 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en CH_3CN) tras la adición de cantidades crecientes del anión SO_4^{2-} . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Tabla 1.1. Desplazamiento de la banda de absorción situada a $\lambda \approx 336$ nm de los receptores 6-9 con la presencia del anión SO_4^{2-} .

Receptor	6	7	8	9
$\Delta\lambda$ (nm)	6	1	20	19

La estequiometría de los complejos formados entre los receptores y el anión SO_4^{2-} fue obtenida mediante gráficos de Job. Los resultados reflejan una estequiometría receptor:anión 2:1 para los cuatro receptores con el anión SO_4^{2-} (Figura 1.3 y Figura I.2 del Anexo I).

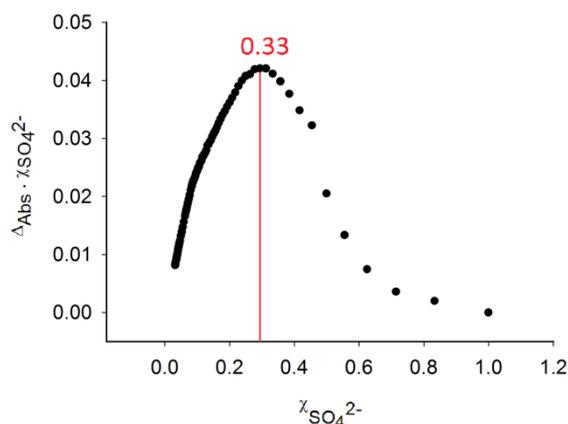


Figura 1.3. Gráfico de Job del receptor 8 con el anión SO_4^{2-} que presenta un máximo a 0.33 indicando una estequiometría receptor:anión 2:1.

Los valores de las constantes de asociación de los receptores 6-9 con el anión SO_4^{2-} fueron calculados a partir de los datos obtenidos de los experimentos de UV-Vis utilizando el programa Dynafit (Tabla 1.2 y Figura I.3 del Anexo I).¹⁰⁶ Desafortunadamente, debido al poco desplazamiento ($\Delta\delta = 1$ nm) provocado por el anión SO_4^{2-} en el espectro de absorción del receptor 7, que posee como sustituyente un átomo de hidrógeno en la posición 3 de la unidad de 1,4-naftoquinona y piridina como espaciador central, no se pudo obtener una constante de asociación que estuviera dentro de los límites de calidad establecidos (error < 15 %).

Tabla 1.2. Constantes de asociación de los receptores 6-9 con el anión SO_4^{2-} en CH_3CN por espectroscopia de absorción UV-Vis.

Receptor	6	7	8	9
K_1 (M^{-1})	$1.1 \cdot 10^3$ (2.2)	(a)	$1.6 \cdot 10^3$ (2.9)	$1.6 \cdot 10^3$ (4.8)
K_2 (M^{-1})	55.4 (1.1)		$6.3 \cdot 10^2$ (1.3)	38.7 (1.8)
β (M^{-2})	$6.1 \cdot 10^4$ (3.3)	(a)	$1.0 \cdot 10^6$ (4.2)	$6.2 \cdot 10^4$ (6.6)

(a) Error obtenido > 15 %. Los paréntesis indican el error asociado a la medida en %.

El estudio detallado de las constantes de asociación obtenidas indica que el receptor 8, que posee la unidad de 3-iodo-1,4-naftoquinona y el anillo de benceno como

¹⁰⁶ P. Kuzmic. Program DYNAFIT for the Analysis of Enzyme Kinetic Data: Application to HIV Proteinase. *Anal. Biochem.*, **1996**, 237, 260-273.

espaciador central, es el que presenta una mayor afinidad por el anión SO_4^{2-} con una constante de asociación β dos órdenes de magnitud superior a la de los receptores 6 y 9.

En comparación con los cambios observados tras la adición del anión SO_4^{2-} , la adición de cantidades crecientes de $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ a disoluciones de los receptores 6, 7 y 9 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en CH_3CN) o $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, F^- y CH_3CO_2^- a una disolución del receptor 8 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en CH_3CN) induce diferentes perturbaciones en el espectro de absorción UV-Vis (Tabla I.2 y Figuras I.4-I.8 del Anexo I). Los cambios tras la adición de estos aniones consisten, en todos los casos, en la aparición y el crecimiento progresivo de una banda de absorción débil y ancha en la región del visible centrada a $\lambda \approx 480$ nm. La banda de absorción débil a $\lambda \approx 336$ nm para los cuatro receptores desaparece, mientras que la intensidad de las dos bandas de absorción a $\lambda \approx 245$ y 250 nm disminuye (Figura 1.4 a y b). Por otro lado, la intensidad de la banda de absorción adicional que presentan los receptores iodados 8 y 9 a $\lambda \approx 285$ nm aumenta y sufre un efecto hipsocrómico o desplazamiento hacia el azul (Figura 1.4 b).

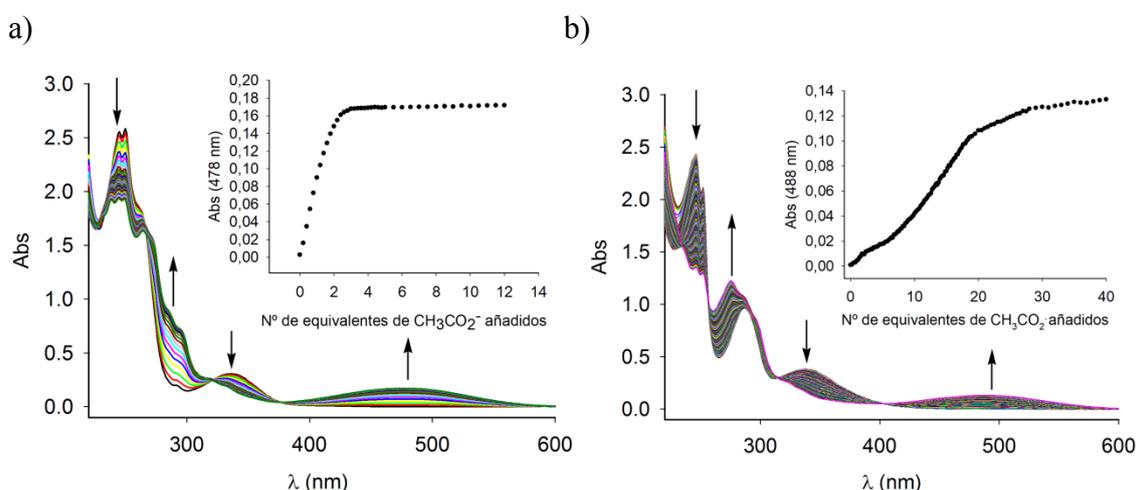


Figura 1.4. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 6 y b) 8 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en CH_3CN) tras la adición de cantidades crecientes del anión CH_3CO_2^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Los cambios observados en los espectros de absorción de los receptores se traducen visualmente en un llamativo cambio de color desde incoloro a naranja (Figura 1.5).

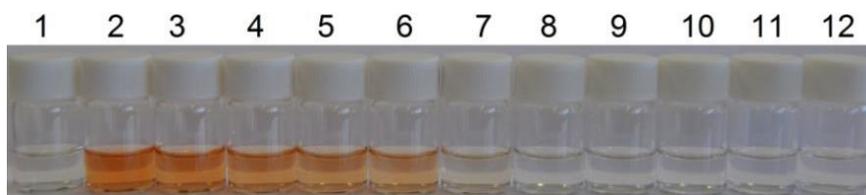


Figura 1.5. Cambio de color del receptor 6 (1) en CH_3CN tras la adición de los aniones F^- (2), $CH_3CO_2^-$ (3), $HP_2O_7^{3-}$ (4), $C_6H_5CO_2^-$ (5), $H_2PO_4^-$ (6), SO_4^{2-} (7), HSO_4^- (8), NO_3^- (9), Cl^- (10), Br^- (11) y I^- (12).

Durante la realización de los experimentos se observó que los cambios promovidos por estos aniones en los receptores 6-9 no solo dependen del número de equivalentes añadidos, sino también del tiempo y de la naturaleza del anión, lo que podría indicar que está ocurriendo una reacción química en los receptores.

Con el fin de demostrar si podría tener lugar una reacción química, se monitorizó el proceso de adición de los aniones $HP_2O_7^{3-}$, F^- y $CH_3CO_2^-$ a los receptores portadores del anillo de benceno como espaciador central 6 y 8 mediante espectrometría de masas. Los espectros indicaron claramente la ruptura del grupo éster dando lugar a los productos 1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato ($m/z = 173.0$) o 3-iodo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato ($m/z = 298.92$), respectivamente, y el ácido isoftálico ($m/z = 168.8$) (Figura 1.6 y Figuras I.9-I.10 del Anexo I).

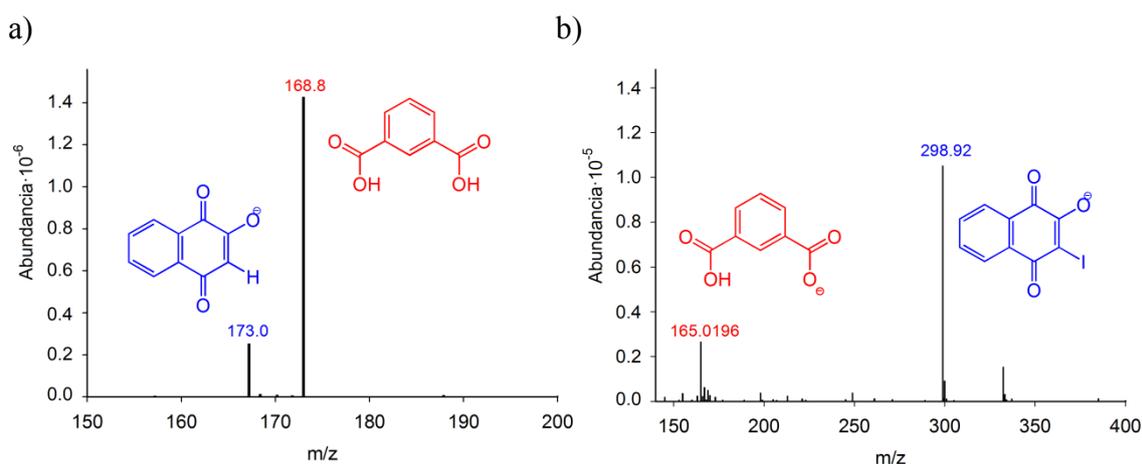


Figura 1.6. Espectros de masas indicando la ruptura del grupo éster de los receptores a) 6 y b) 8 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} M$ en CH_3CN) tras la adición de dos equivalentes del anión F^- .

Para confirmar que los espectros de absorción obtenidos tras la adición de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ a los receptores 6, 7 y 9 o $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, F^- y CH_3CO_2^- al receptor 8 correspondían a la generación de las correspondientes 2-hidroxi-1,4-naftoquinona 1 o 2-hidroxi-1,4-naftoquinona 2 desprotonadas, se realizó la adición de cantidades crecientes del anión OH^- (como sal de tetrabutilamonio en CH_3CN) a disoluciones de las 2-hidroxinaftoquinonas 1 y 2 ($c = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ en CH_3CN). En concordancia con los datos obtenidos mediante espectrometría de masas, los espectros de absorción fueron idénticos a los obtenidos mediante la adición de los aniones anteriormente mencionados a los receptores 6-9. Estos resultados confirman el proceso de ruptura provocado por estos aniones (Figura 1.7 y Tabla I.3 del Anexo I).

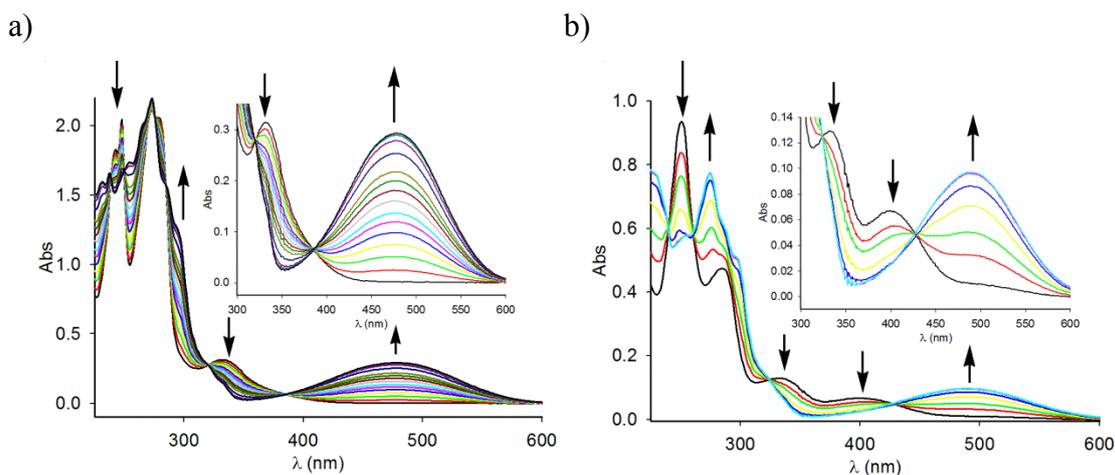


Figura 1.7. Cambios en los espectros de absorción de las 2-hidroxinaftoquinonas a) 1 y b) 2 ($c = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ en CH_3CN) tras la adición del anión OH^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

La determinación de la naturaleza de la banda de absorción centrada en la región del visible a $\lambda \approx 480 \text{ nm}$ se realizó registrando el espectro de absorción en diferentes disolventes: CH_3NO_2 , CH_3CN , CH_2Cl_2 y THF. La adición del anión CH_3CO_2^- a una disolución de los receptores 6 y 8, con benceno como espaciador central, mostró la dependencia de la λ_{max} de esta nueva banda con el disolvente usado. Se observa un desplazamiento de λ_{max} a una longitud de onda más corta en CH_3NO_2 ($\lambda_{\text{max},6} = 468 \text{ nm}$) en comparación con THF ($\lambda_{\text{max},6} = 488 \text{ nm}$), mientras que λ_{max} aparece a $\lambda_{\text{max},6} = 478 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{max},6} = 480 \text{ nm}$ en CH_3CN y CH_2Cl_2 , respectivamente. El receptor iodado 8 exhibe un desplazamiento similar (Figura 1.8).

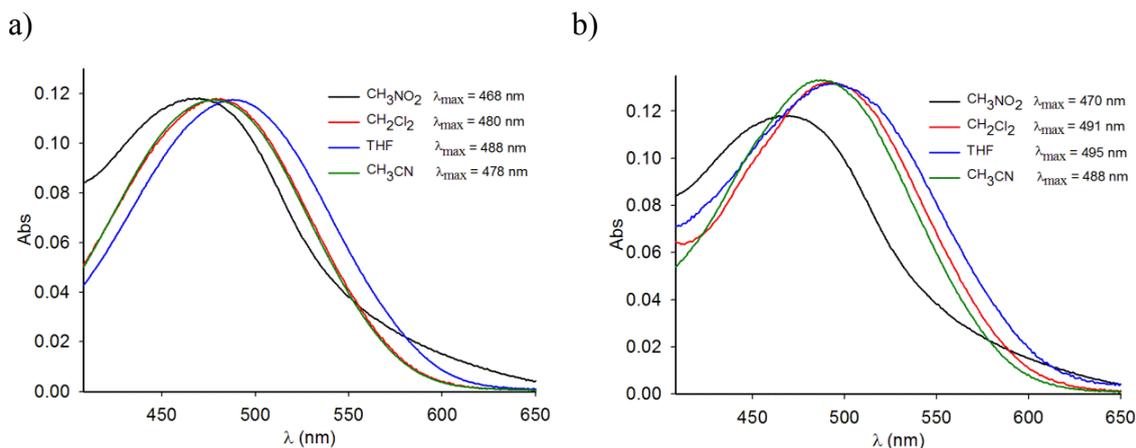
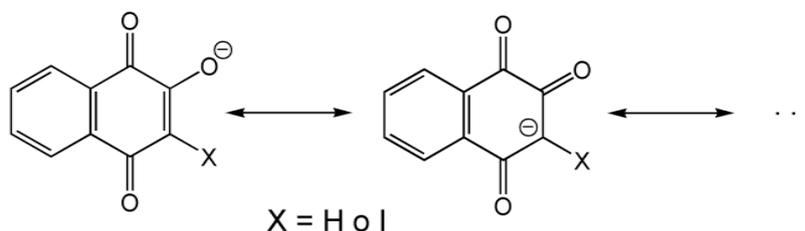


Figura 1.8. Cambio en la banda de absorción a $\lambda \approx 480$ nm (en CH_3CN) de los espectros de absorción de los receptores a) 6 y b) 8 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M) tras la adición del anión CH_3CO_2^- en diferentes disolventes.

El solvatocromismo negativo observado con los disolventes más polares es característico de bandas de transferencia de carga,¹⁰⁷ por tanto, esta banda se asigna a una banda de transferencia de carga intramolecular desde el enolato al anillo de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona (Esquema 1.3).



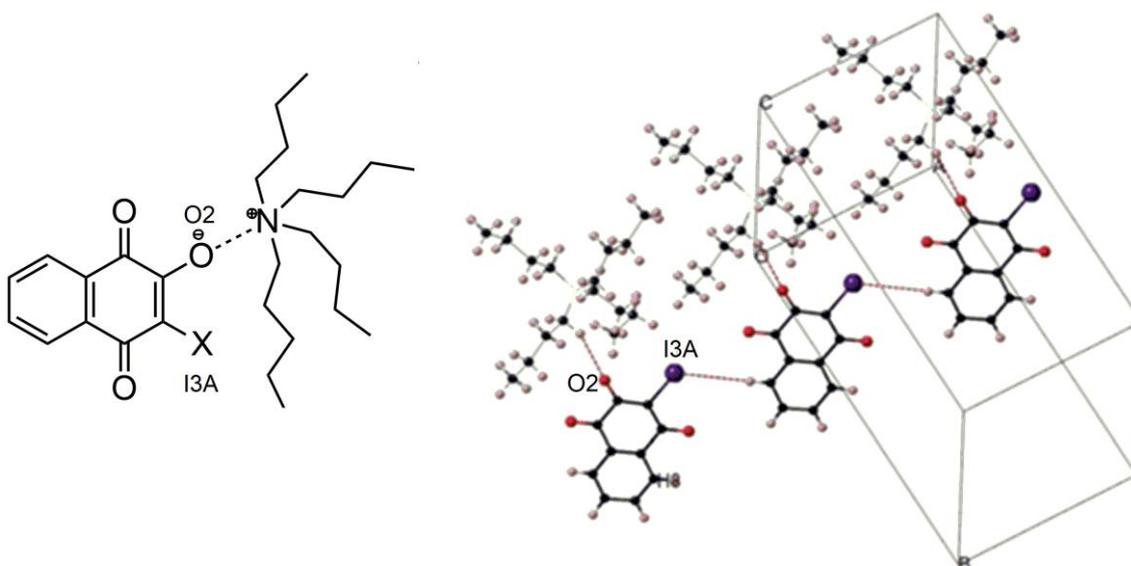
Esquema 1.3. Transferencia de carga intramolecular en la unidad de 1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato o 3-iodo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato.

La ruptura del grupo éster del receptor iodado 8, con benceno como espaciador central, causada por la presencia del anión CH_3CO_2^- fue confirmada por difracción de rayos-X. Se obtuvieron dos tipos de cristales en dos celdas unitarias diferentes, adecuados para el análisis por difracción de rayos-X, mediante difusión de éter dietílico a una disolución del receptor 8 en CHCl_3 en presencia de un exceso del anión CH_3CO_2^- .

¹⁰⁷ H.H. Hammud, A. Ghannoum, M.S. Masoud. Spectral Regression and Correlation Coefficients of Some Benzaldimines and Salicylaldimines in Different Solvents. *Spectrochim. Acta Part A*, **2006**, 63, 255–265.

Para el primer tipo de cristal se resolvió la estructura de la sal de tetrabutilamonio de 3-iodo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato (Figura 1.9 a), mientras que para el segundo tipo de cristal la celda unitaria y los datos preliminares confirmaron la presencia de la sal de tetrabutilamonio de 1,3-dicarboxibenzoato (Figura 1.9 b).

a)



b)

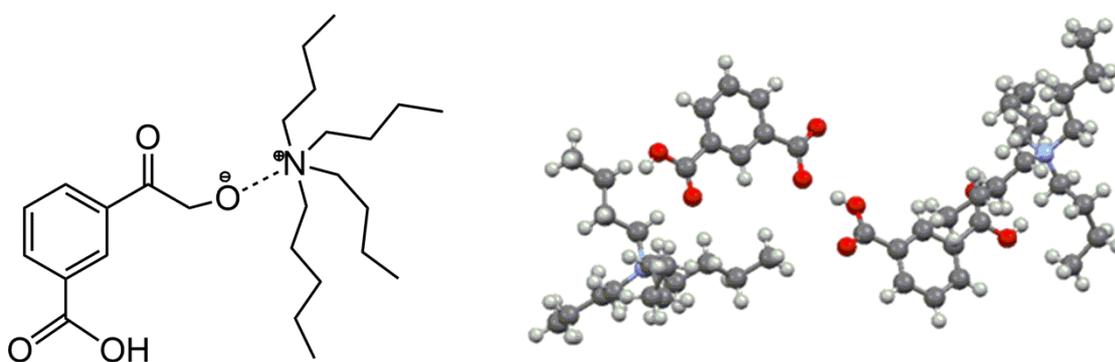


Figura 1.9. a) Estructura química de la sal de tetrabutilamonio de 3-iodo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato y vista del empaquetamiento cristalino y b) estructura química de la sal de tetrabutilamonio de 1,3-dicarboxibenzoato.

La unidad de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona ha sido descrita por otros autores como un sensor colorimétrico de los aniones CN^- , CH_3CO_2^- , F^- y H_2PO_4^- . Se basan en los experimentos de absorción UV-Vis y en el cambio de color desde amarillo pálido a naranja que se observa tras la adición de los aniones mencionados. Los autores han

publicado la formación de un enlace de hidrógeno entre los aniones y el hidrógeno del grupo OH ($O-H \cdots A^-$) que se traduce en la aparición de una nueva banda a $\lambda = 478$ nm y la desaparición de la absorción a $\lambda = 333$ nm del espectro de absorción UV-Vis de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona.¹⁰⁸ Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestra investigación y descritos en este capítulo, la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona se comporta como un quimiodosímetro de los aniones CN^- , $CH_3CO_2^-$, F^- y $H_2PO_4^-$ en lugar de como un sensor colorimétrico, debido a que estos aniones no se enlazan mediante un enlace de hidrógeno no covalente $O-H \cdots A^-$, sino que lo que se produce es la desprotonación del hidrógeno del grupo hidroxilo, y como consecuencia, se produce la transferencia de carga intramolecular (Esquema 1.3) que da lugar al cambio de color observado.

1.2.2.2. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 6-9 mediante espectroscopia de emisión de fluorescencia.

Los receptores 6-9 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en CH_3CN) exhiben una fluorescencia muy débil con un rendimiento cuántico bajo de $\phi_6 = 5.77 \cdot 10^{-5}$, $\phi_7 = 1.04 \cdot 10^{-4}$, $\phi_8 = 1.29 \cdot 10^{-5}$ y $\phi_9 = 1.20 \cdot 10^{-4}$ cuando se excitan a $\lambda_{exc} = 360$ nm. Los experimentos de emisión de fluorescencia realizados a los receptores 6-9 con la adición de los aniones F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , ClO_4^- , PF_6^- , $H_2PO_4^-$, $HP_2O_7^{3-}$, $CH_3CO_2^-$, $C_6H_5CO_2^-$ y SO_4^{2-} revelaron que únicamente la adición del anión SO_4^{2-} provoca cambios en los espectros de emisión de los receptores. Los cambios en la emisión de fluorescencia consisten en la aparición de una banda intensa de emisión a $\lambda = 461, 455, 472$ y 465 nm para los receptores 6, 7, 8 y 9, respectivamente (Figura 1.10 y Figura I.11 del Anexo I), atribuida a la formación de interacciones π - π entre dos unidades de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona.¹⁰⁹

¹⁰⁸ Y. M. Hijji, B. Barare, Y. Zhang. Lawsone (2-hydroxy-1,4-naphthoquinone) as a Sensitive Cyanide and Acetate Sensor. *Sensors and Actuators B*, **2012**, 169, 106-112.

¹⁰⁹ (a) B. R. Jali, J. B. Baruah. Fluorescence Properties, Aluminium Ion Selective Emission Changes and Self-assemblies of Positional Isomers of 4-(hydroxyphenylthio)naphthalene-1,2-diones. *Dyes and Pigments*, **2014**, 110, 56-66. (b) B. R. Jali, K. Masud, J. B. Baruah. Selectivity in Changes of Fluorescence Emission of 1,4-Naphthoquinone Derivatives by Manganese and Cadmium ions. *Polyhedron*, **2013**, 51, 75-81.

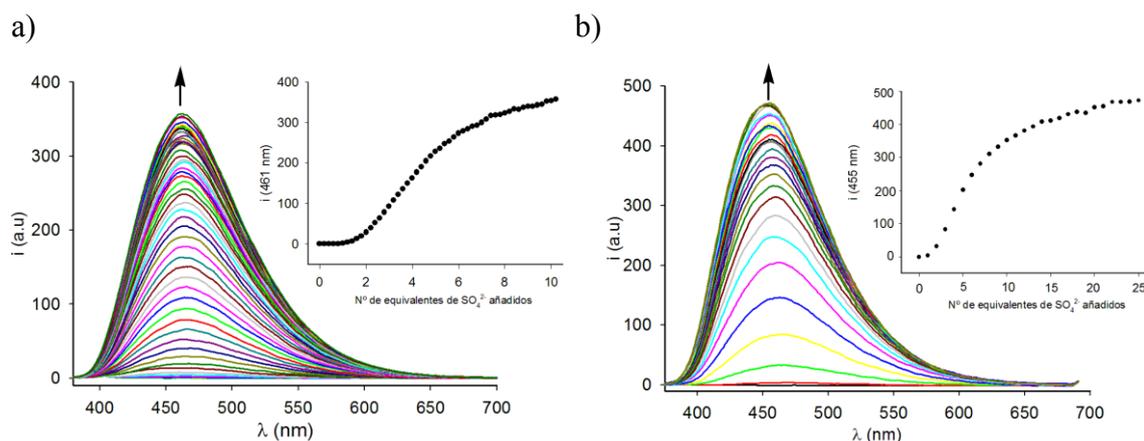


Figura 1.10. Cambios en los espectros de emisión de los receptores a) 6 y b) 7 ($c = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ en CH_3CN) excitando a $\lambda_{\text{exc}} = 360 \text{ nm}$ tras la adición de cantidades crecientes del anión SO_4^{2-} .

La presencia del anión SO_4^{2-} provoca un importante incremento del rendimiento cuántico ($\phi_{\text{complejo}}/\phi_{\text{receptor}}$) de 495, 499, 520 y 175 veces comparado con los receptores libres 6, 7, 8 y 9, respectivamente. Utilizando los datos obtenidos de los experimentos de emisión de fluorescencia se calcularon los límites de detección (LD) de los cuatro receptores para el anión SO_4^{2-} (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Datos obtenidos de los espectros de emisión de fluorescencia de los receptores 6-9 con el anión SO_4^{2-} .

Complejo	λ_{em} (nm)	ϕ_{complejo}	$\phi_{\text{complejo}}/\phi_{\text{receptor}}$	LD (M)
$6_2 \cdot \text{SO}_4^{2-}$	461	0.0286	495	$4.42 \cdot 10^{-5}$
$7_2 \cdot \text{SO}_4^{2-}$	455	0.0520	499	$8.17 \cdot 10^{-5}$
$8_2 \cdot \text{SO}_4^{2-}$	472	0.0067	520	$5.53 \cdot 10^{-5}$
$9_2 \cdot \text{SO}_4^{2-}$	465	0.0210	175	$9.30 \cdot 10^{-5}$

Los receptores 6-9 también pueden ser usados como sensores fluorescentes altamente selectivos para el anión SO_4^{2-} a simple vista debido al importante incremento de la intensidad de fluorescencia en la región del visible que se produce por la formación de los complejos receptor:anión con estequiometría 2:1 (Figura 1.11).

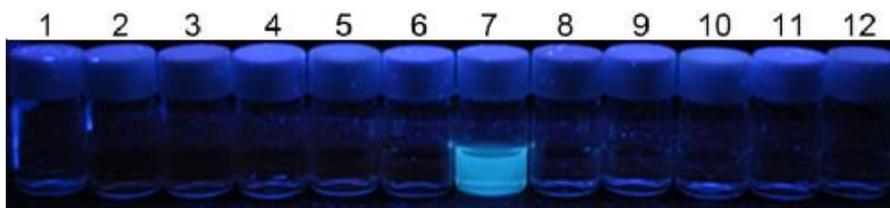


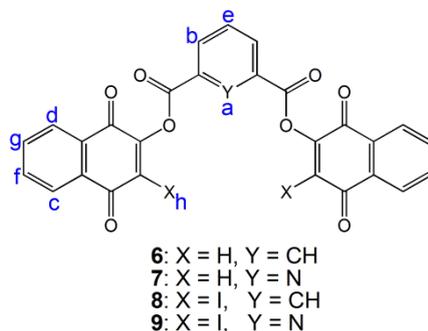
Figura 1.11. Cambio visual de la fluorescencia del receptor de aniones **8** (1) en CH_3CN tras la adición de los aniones F^- (2), $CH_3CO_2^-$ (3), $HP_2O_7^{3-}$ (4), $C_6H_5CO_2^-$ (5), $H_2PO_4^-$ (6), SO_4^{2-} (7), HSO_4^- (8), NO_3^- (9), Cl^- (10), Br^- (11) y I^- (12).

1.2.2.3. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 6-9 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (1H -RMN).

La resonancia magnética nuclear de protón (1H -RMN) se utilizó con el fin de obtener evidencias adicionales que pudieran apoyar los resultados obtenidos mediante espectroscopia de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia, así como información estructural y el modo de enlace de los complejos formados entre los receptores 6-9 con el anión SO_4^{2-} .

Los espectros de 1H -RMN de los receptores 6-9 en CD_3CN son muy similares, en concreto, los receptores **6** y **8**, portadores del anillo de benceno, muestran las señales características del anillo de benceno *meta* sustituido usado como espaciador; un triplete a $\delta(H_a) = 8.88$ ppm, un doblete a $\delta(H_b) = 8.51$ ppm y otro triplete a $\delta(H_c) = 7.88$ ppm. El espectro de 1H -RMN de los receptores **7** y **9**, portadores del anillo de piridina, muestran las señales correspondientes a la piridina usada como espaciador central; un doblete a $\delta(H_b) = 8.55$ ppm y un triplete a $\delta(H_c) = 8.33$ ppm. Por otro lado, las señales de los protones de la unidad de 1,4-naftoquinona de los receptores **6** y **7**, en los que en la posición 3 hay un átomo de H, se muestran como dos multipletes a $\delta(H_{c,d}) = 8.13$ ppm y $\delta(H_{f,g}) = 7.89$ ppm, y un singlete correspondiente al protón olefínico de la quinona a $\delta(H_h) = 7.04$ ppm. Los receptores en los que se ha sustituido el protón H_h por un átomo de yodo, **8** y **9**, muestran el conjunto de señales desplazadas ligeramente hacia campo bajo en comparación con las señales de los receptores en los que se mantiene el H_h olefínico de la quinona, y además, no presentan, obviamente, el singlete correspondiente al protón sustituido en la posición 3 por el átomo de yodo (Tabla 1.4).

Tabla 1.4. Desplazamientos químicos (δ en ppm) de ^1H -RMN de los protones de los receptores 6-9 en CD_3CN .



Receptor	δH_a	δH_b	$\delta H_{c,d}$	δH_e	$\delta H_{f,g}$	δH_h
6	8.88	8.51	8.13	7.88	7.89	7.04
7	-	8.55	8.11	8.33	7.88	7.01
8	8.95	8.59	8.18	7.92	7.89	-
9	-	8.59	8.10	8.37	7.82	-

El protón olefínico de la quinona H_h de los receptores 6 y 7 aparece desplazado a campo bajo ($\delta = 7.04$ o 7.01 ppm, respectivamente) respecto a lo observado en el reactivo 2-hidroxi-1,4-naftoquinona ($\delta = 6.25$ ppm), lo que podría indicar la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón H_h y el oxígeno del grupo carbonilo del éster (Figura 1.12).

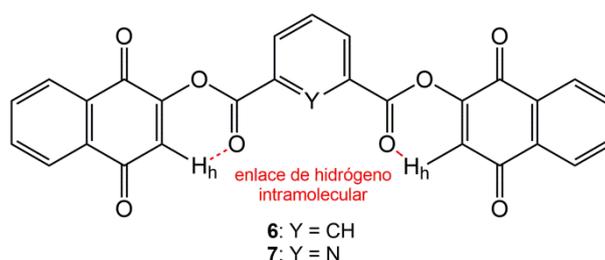


Figura 1.12. Estructura química de los receptores de aniones 6 y 7 en los que se muestra el enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón olefínico H_h y el oxígeno del grupo carbonilo.

La adición del anión SO_4^{2-} a disoluciones de los receptores 6-9 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en $\text{CD}_3\text{CN}:\text{MeOD}$ 9:1) provoca importantes perturbaciones en los espectros de ^1H -RMN,

que consisten en la desaparición de las señales correspondientes a los receptores libres y la aparición de nuevas señales.

En concreto, la presencia del anión SO_4^{2-} en la disolución del receptor **6**, con benceno como espaciador central, apenas promueve el desplazamiento en el protón olefínico de la quinona H_h ($\Delta\delta = -0.04$ ppm). Esto podría ser atribuido a la ruptura del enlace de hidrógeno intramolecular del receptor **6** entre el protón H_h y el átomo de O del carbonilo del éster y la formación simultánea de nuevos enlaces de hidrógeno entre el protón H_h de la quinona y el anión SO_4^{2-} . El resto de protones se desplazaron a campo alto. Las señales de la unidad de 1,4-naftoquinona aparecen duplicadas, indicando una baja simetría del complejo formado (Figura 1.13).

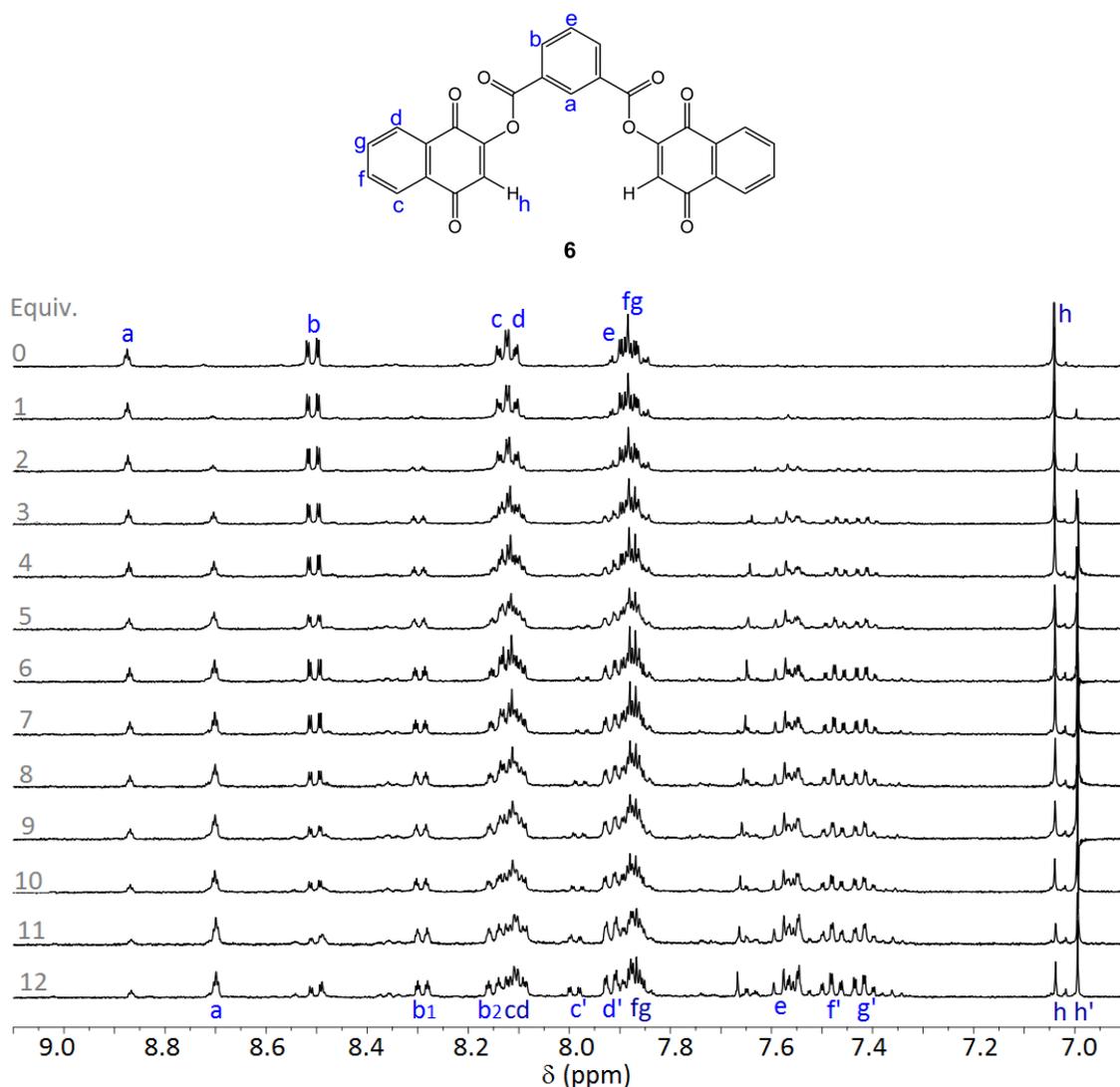


Figura 1.13. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor **6** en $\text{CD}_3\text{CN}:\text{MeOD}$ 9:1 tras la adición de 12 equivalentes del anión SO_4^{2-} .

Por otro lado, la presencia del anión SO_4^{2-} en la disolución del receptor 7, con piridina como espaciador central, apenas promueve desplazamiento en el protón olefínico de la quinona H_h ($\Delta\delta = -0.04$ ppm), que podría ser, de nuevo, atribuido a la ruptura simultánea del enlace de hidrógeno intramolecular del receptor 7 entre el protón H_h y el oxígeno del carbonilo del éster y la formación de nuevos enlaces de hidrógeno entre el protón H_h de la quinona y el anión SO_4^{2-} . En el transcurso de la valoración, también se observa, en este caso, como el protón H_h sufre un gran desplazamiento a campo alto ($\Delta\delta = -1.54$ ppm) situándose a $\delta = 5.47$ ppm, que podría ser indicativo de que se ha producido la ruptura del enlace éster (Figura 1.14). Esto se atribuye a que el receptor 7 se compleja con el anión SO_4^{2-} y, además, es capaz de provocar la ruptura del enlace éster de este receptor, observándose ambos procesos al mismo tiempo en el espectro de ^1H -RMN: los productos de ruptura, y, en menor medida, el complejo formado (Figura 1.14).

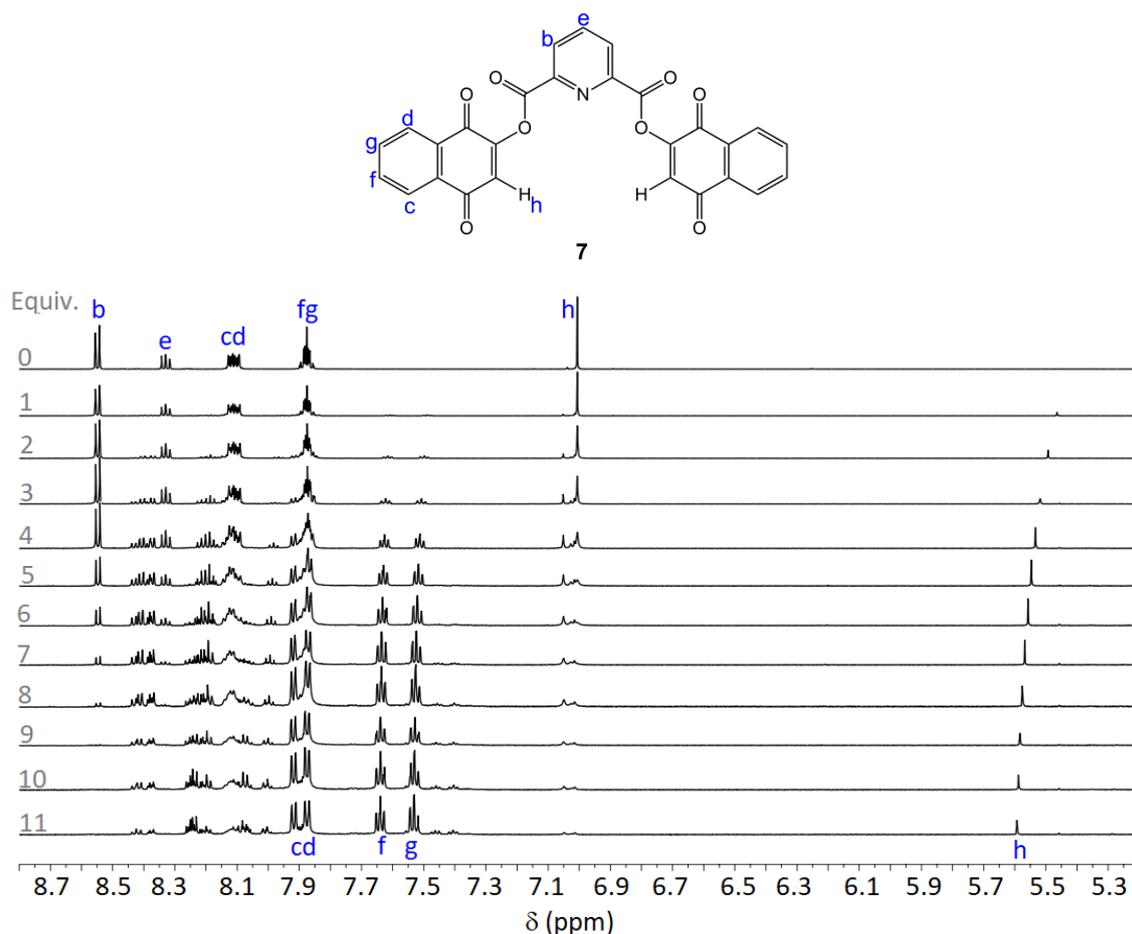


Figura 1.14. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 7 en $\text{CD}_3\text{CN}:\text{MeOD}$ 9:1 tras la adición de 11 equivalentes del anión SO_4^{2-} .

Los cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 7, con piridina como espaciador central, tras la adición de SO_4^{2-} están de acuerdo con los experimentos de espectroscopia UV-Vis para el mismo receptor. La banda débil y ancha ($\lambda \approx 480$ nm) asignada a una banda de transferencia de carga observada en el espectro UV-Vis del receptor 7 tras la adición de SO_4^{2-} (Figura I.1 a del Anexo I) es indicativa de que el receptor 7 ha sufrido la ruptura del enlace éster, y además, el desplazamiento batocrómico de la banda a $\lambda \approx 336$ nm asignada al proceso de complejación del anión SO_4^{2-} es significativamente menor ($\Delta\delta = 1$ nm) que para el resto de receptores (Tabla 1.1). Por tanto, en ambas técnicas se observan indicios de que los receptores 6, 8 y 9 sufren predominantemente un proceso de complejación con el anión SO_4^{2-} , mientras que el receptor 7, con piridina como espaciador central e hidrógeno en la posición 3, sufre la ruptura del enlace éster en mayor medida.

La adición del anión SO_4^{2-} a los receptores iodados 8 y 9, con benceno o piridina como espaciador central, respectivamente, promueve cambios similares en su espectro de ^1H -RMN a los observados en el receptor 6 con la obvia ausencia del protón H_h de la unidad de 1,4-naftoquinona (Figura 1.15 y Figura I.12 del Anexo I).

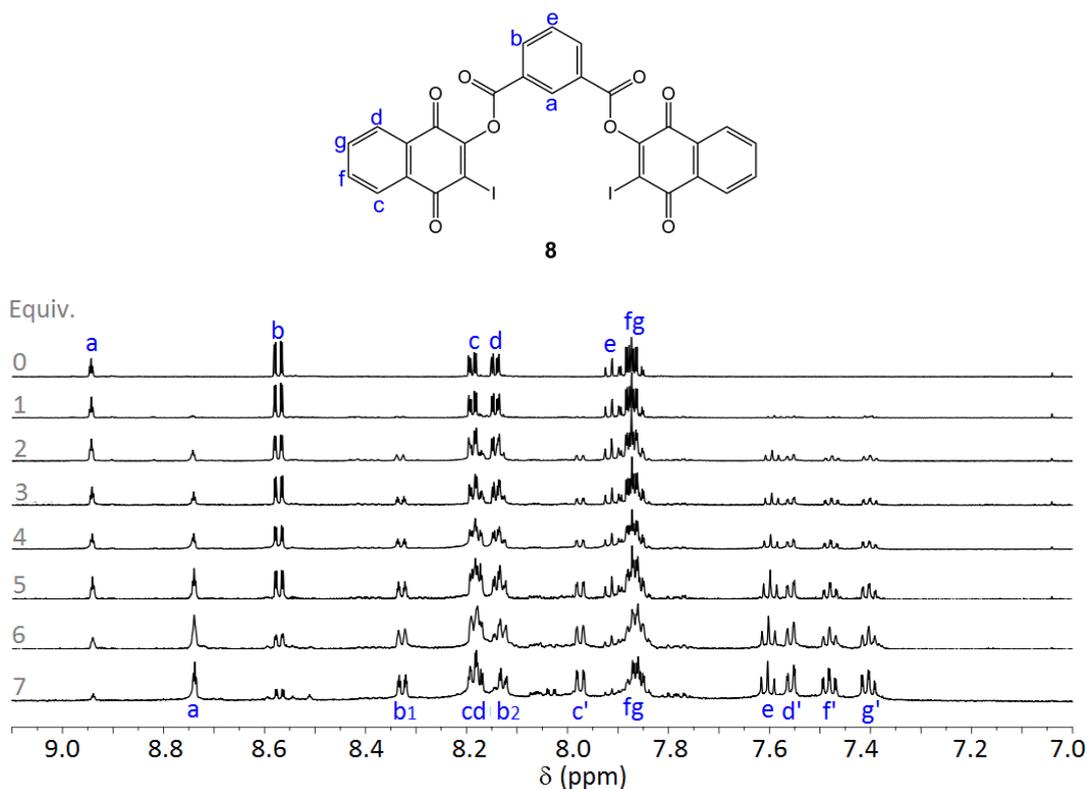


Figura 1.15. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 8 en $\text{CD}_3\text{CN}:\text{MeOD}$ 9:1 tras la adición de 7 equivalentes del anión SO_4^{2-} .

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos mediante espectroscopia de absorción, emisión de fluorescencia y resonancia magnética nuclear de protón así como la estequiometría receptor:anión 2:1 resultante de los experimentos de Job, proponemos el modo de enlace mostrado en la Figura 1.16 entre los receptores 6-9 y el anión SO_4^{2-} .

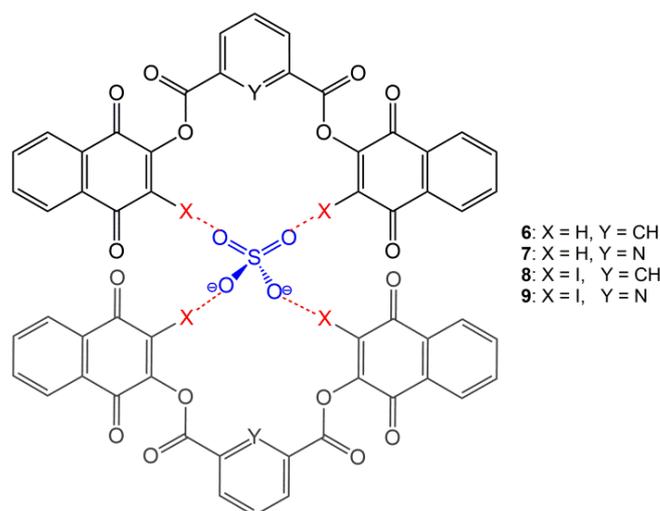


Figura 1.16. Modo de enlace propuesto entre los receptores 6-9 y el anión SO_4^{2-} , mostrando estequiometría receptor:anión 2:1.

Finalmente, se llevaron a cabo los experimentos de ^1H -RMN de los receptores 6-9 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en CD_3CN) en presencia de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$. La adición de estos aniones mostró la desaparición de las señales de los receptores libres y la aparición de señales nuevas atribuidas a la formación de los compuestos 1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato o 3-iodo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato y el 1,3-dicarboxibenzoato o 2,6-piridindicarboxilato (Figura 1.17 y Figuras I.13-I.29 del Anexo I).

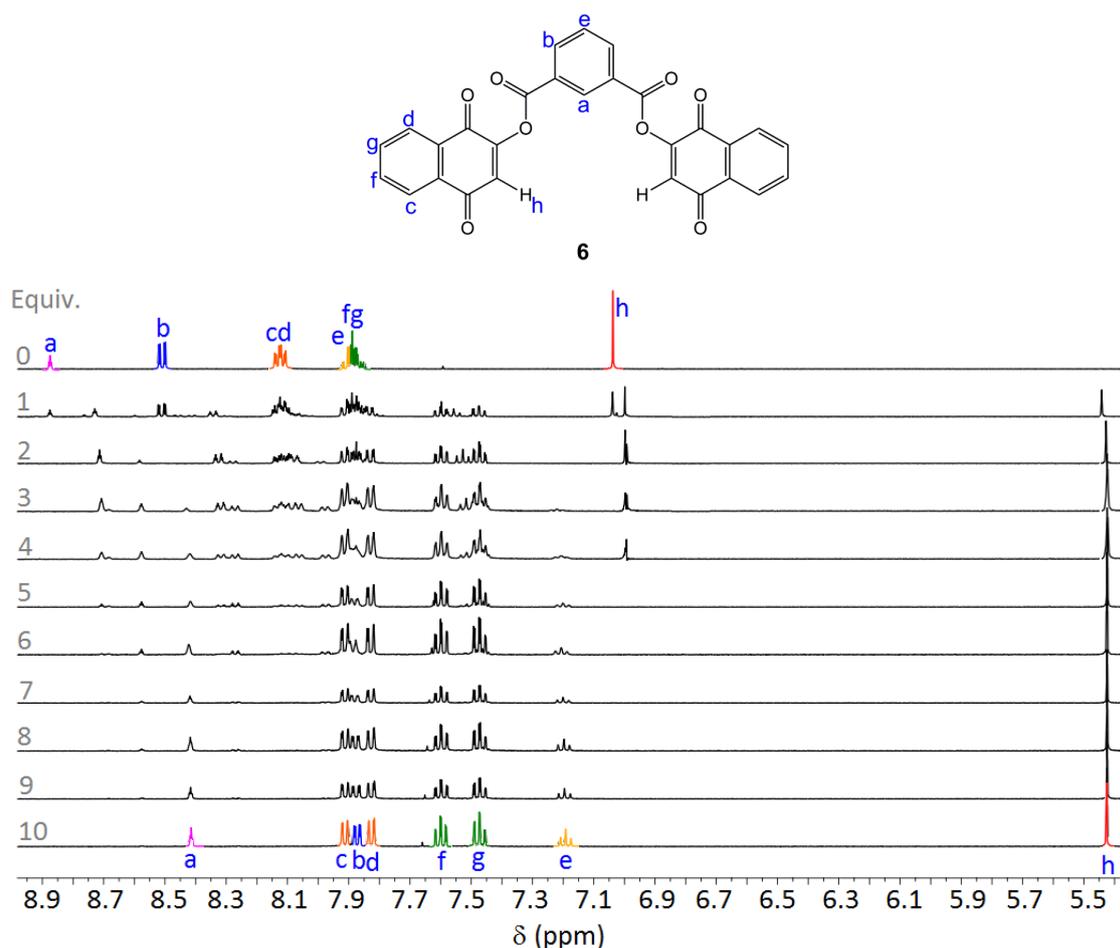


Figura 1.17. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 6 en CD_3CN tras la adición de 10 equivalentes del anión CH_3CO_2^- .

El protón H_h sufre un gran desplazamiento a campo alto ($\Delta\delta = -1.61$ ppm) que se atribuye a la ruptura del enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón H_h y el oxígeno del grupo carbonilo del éster debido a la ruptura del grupo éster del receptor.

Con el fin de confirmar que las señales que aparecen tras la adición de los aniones anteriormente mencionados corresponden, efectivamente, con los productos de ruptura de los ésteres, 1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato o 3-iodo-1,4-dioxo-1,4-dihidro, se realizaron experimentos de ^1H -RMN a las hidroxiquinonas 1 y 2 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en CD_3CN) añadiendo un equivalente del anión OH^- (como sal de tetrabutilamonio) a las disoluciones de los mismos. Los resultados revelaron que las nuevas señales coinciden con las que aparecen tras la adición de los aniones anteriormente mencionados a los receptores 6-9 (Figuras 1.18 y 1.19).

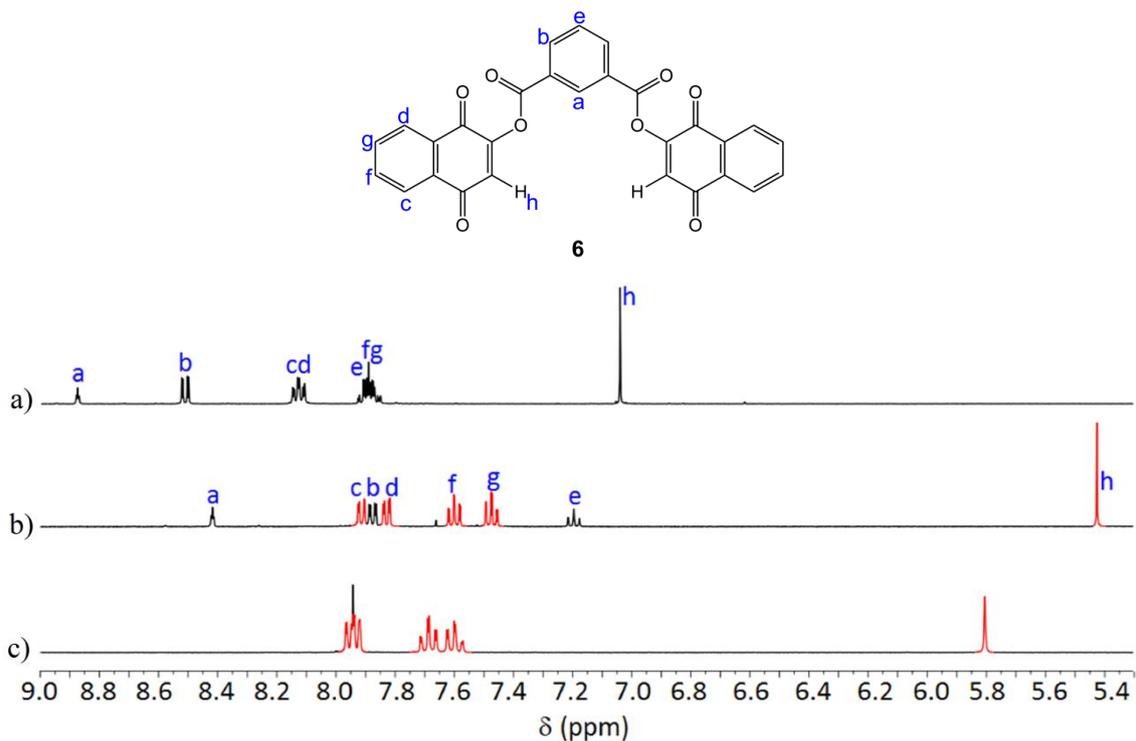


Figura 1.18. Estudio comparativo de espectros de ^1H -RMN de a) **6**, b) **6** + CH_3CO_2^- y c) 2-hidroxi-1,4-naftoquinona **1** tras la adición del anión OH^- en CD_3CN . Las señales en rojo corresponden a los protones H_h , $\text{H}_{c,d}$ y $\text{H}_{f,g}$ de la unidad de 1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato.

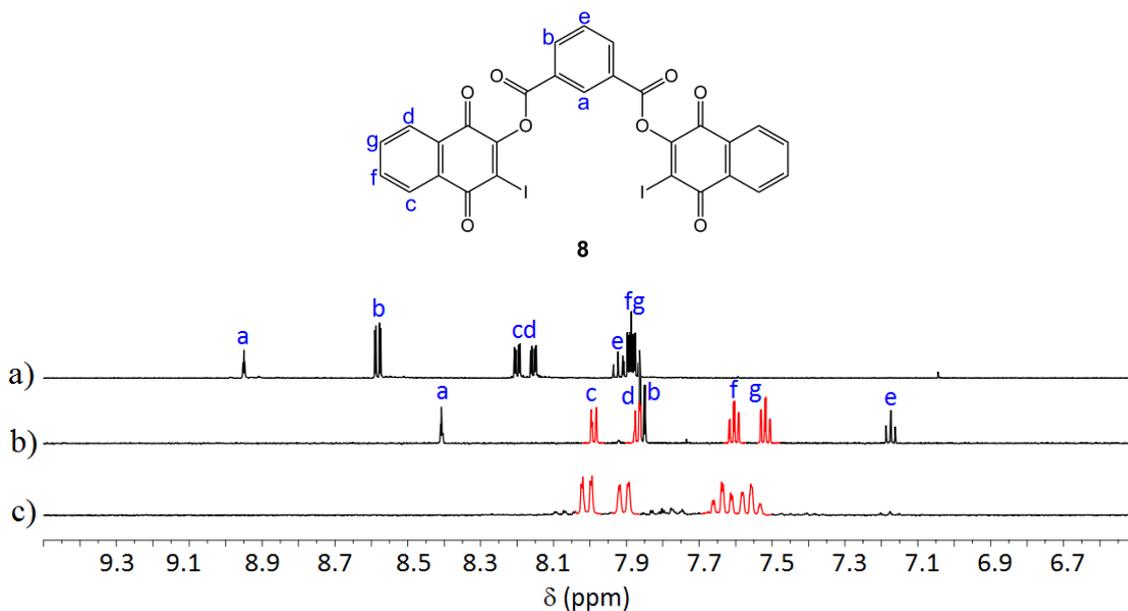


Figura 1.19. Estudio comparativo de espectros de ^1H -RMN de a) **8**, b) **8** + CH_3CO_2^- y c) 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona **2** tras la adición del anión OH^- en CD_3CN . Las señales en rojo corresponden a los protones $\text{H}_{c,d}$ y $\text{H}_{f,g}$ de la unidad de 3-iodo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato.

Los experimentos realizados mediante espectroscopia de ^1H -RMN están en consonancia con los datos obtenidos previamente mediante UV-Vis, espectrometría de masas y rayos-X, e indicaron que las nuevas señales que aparecen tras la adición de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ a los receptores 6, 7 y 9, y de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, F^- y CH_3CO_2^- al receptor 8, corresponden a los productos de la ruptura del enlace éster: 1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato o 3-iodo-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-olato y el correspondiente ácido, confirmando así que los receptores 6, 7 y 9 pueden ser usados como quimiosímetros colorimétricos de $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ y el receptor 8 de $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, F^- y CH_3CO_2^- .

El mecanismo propuesto de la ruptura del enlace éster de los receptores 6-9 en presencia de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ se muestra en la Figura 1.20.

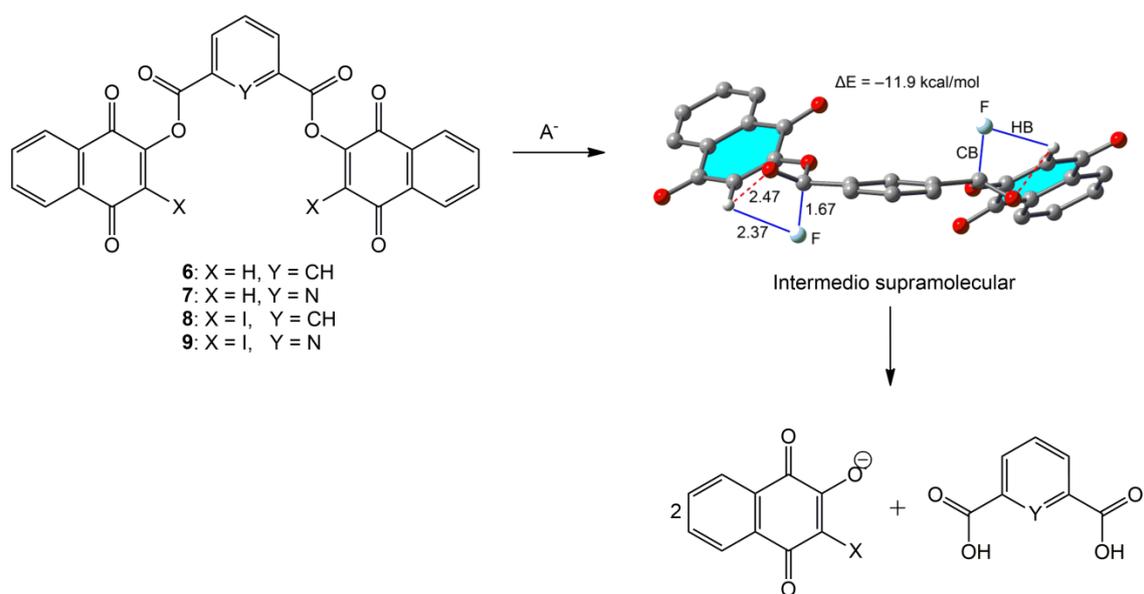


Figura 1.20. Propuesta del mecanismo de ruptura del grupo éster de los receptores 6-9 en presencia de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ (A^-). El intermedio supramolecular corresponde al modelizado con el anión F^- (HB = enlace de hidrógeno, CB = enlace de carbono). Las distancias del intermedio supramolecular se expresan en Å.

El anión interactúa con el átomo de carbono del grupo carbonilo del éster dando lugar a la formación de un enlace tetrel no covalente y generando así un complejo

supramolecular entre el receptor y el anión como intermedio. La estequiometría receptor:anión obtenida mediante la modelización computacional del intermedio supramolecular es 1:2. El intermedio supramolecular formado entre los receptores y el anión es diferente para cada anión. En la Figura 1.20 se muestra el intermedio formado entre el receptor **6** y el anión F^- , en el que se observa la interacción tetrel $O=C\cdots A^-$ además de interacciones de hidrógeno $C(sp^2)-H_h\cdots A^-$ entre el protón olefínico de la unidad de 1,4-naftoquinona y el anión F^- (línea azul); en el intermedio supramolecular también se observa el enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón H_h olefínico de la quinona y el oxígeno del carbonilo del grupo éster (línea roja discontinua). Después de la formación del enlace tetrel, el anión se uniría al carbono carbonílico provocando la ruptura del grupo éster. Experimentalmente en disolución no se han encontrado indicios del enlace tetrel, debido probablemente a que se trata de una interacción muy débil que tiene un tiempo de vida muy corto.

1.2.2.4. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores **6** y **8** mediante cálculos teóricos.

Los cálculos teóricos se han realizado usando el nivel de cálculo DFT y las funciones de base BP86-D3 y def2-TZVP, y teniendo en cuenta los efectos del disolvente (CH_3CN).¹¹⁰

En primer lugar, se analizaron los diferentes conformeros de los receptores **6** y **8**. Para el receptor **6** se encontraron dos conformeros isoenergéticos (0.12 kcal/mol). La conformación energéticamente más favorecida se representa en la Figura 1.21 a; ésta es plana y presenta dos interacciones de enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de oxígeno del carbonilo del grupo éster y el átomo de hidrógeno olefínico de la unidad de 1,4-naftoquinona. La otra conformación energéticamente estable no es plana y no presenta enlace de hidrógeno intramolecular (Figura 1.21 b).

¹¹⁰ Los cálculos expuestos en este capítulo han sido realizados por el Profesor Dr. Antonio Frontera de la Universidad de las Islas Baleares.

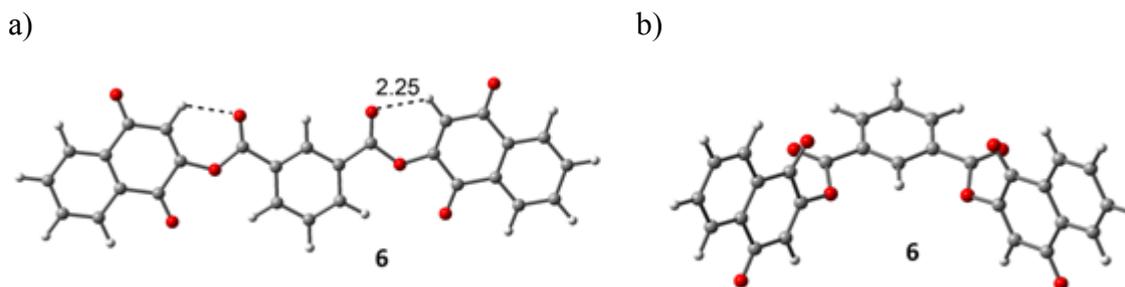


Figura 1.21. Diferentes conformeros del receptor 6 a) plano y b) no plano.

Para el receptor iodado 8 la conformación plana no es estable debido a la presencia del átomo de I en lugar del átomo de H. La conformación energéticamente más favorable del receptor 8 se representa en la Figura 1.22.

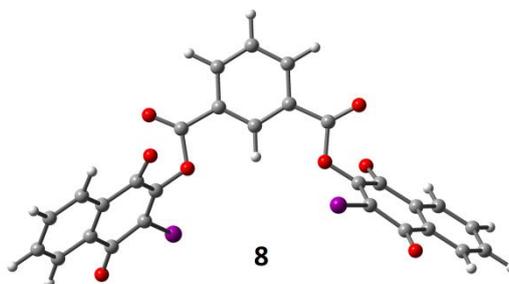


Figura 1.22. Conformero energéticamente más favorable del receptor 8.

Para estudiar los átomos del receptor 6 más susceptibles de interactuar con los aniones, se calculó el potencial electrostático molecular (MEP) representado por las superficies de van der Waals de los conformeros más favorecidos. Las superficies MEP obtenidas se muestran en la Figura 1.23. Es interesante destacar que en el conformero plano con enlace de hidrógeno intramolecular (Figura 1.23 a) se encuentran dos regiones con baja densidad electrónica, una sobre el carbonilo del grupo éster (+22 kcal/mol) y otra sobre el átomo de carbono de la quinona (+19 kcal/mol) (Figura 1.23 a). Estos agujeros π son accesibles desde ambos lados del plano molecular. El potencial en el enlace C-H_h de la unidad de 1,4-naftoquinona (agujero σ) tiene una energía más modesta (+10 kcal/mol) (Figura 1.23 a) porque está estabilizado por el enlace de hidrógeno intramolecular. En cambio, el conformero no plano (Figura 1.23 b) muestra el valor de potencial más alto en el enlace C-H_h de la unidad de 1,4-naftoquinona (+24

kcal/mol). También se observa un agujero π sobre el grupo éster, sin embargo, en este caso, solo es accesible desde un lado del anillo (Figura 1.23 b).

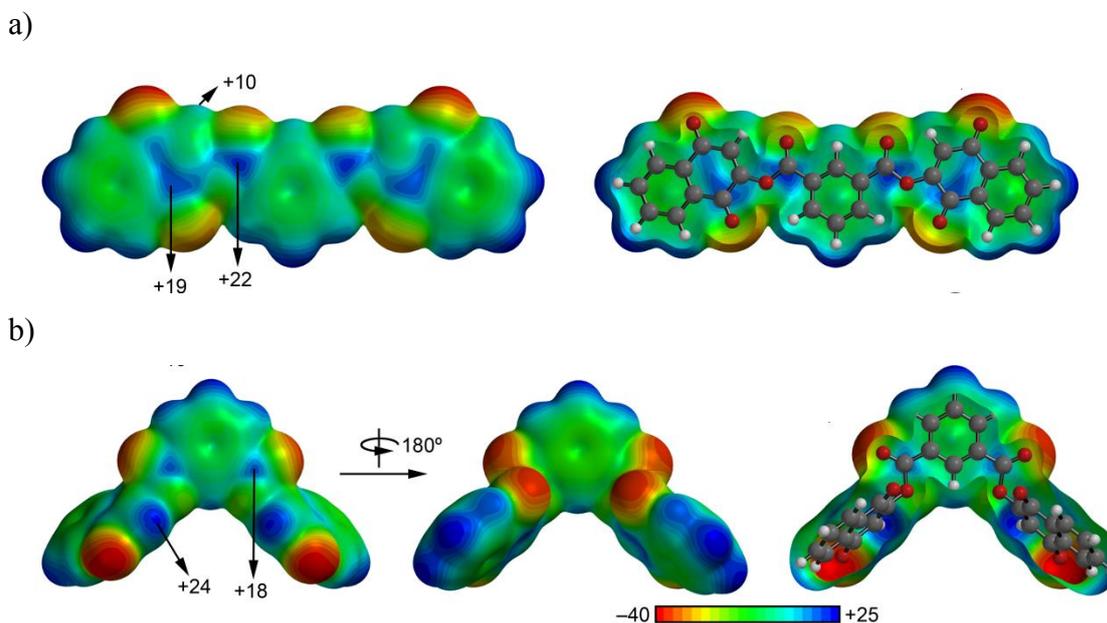


Figura 1.23. Superficies MEP de los dos conformeros del receptor 6 a) plano y b) no plano. Las energías están en kcal/mol en los puntos seleccionados de las superficies.

El estudio computacional muestra que el receptor 6 es capaz de unirse a aniones mediante un delicado equilibrio entre la interacción con el agujero π del carbonilo (enlace tetrel) y la formación de un enlace de hidrógeno $C-H_h \cdots A^-$ (A^- = anión), con el concomitante debilitamiento y posible ruptura del enlace de hidrógeno intramolecular $C-H_h \cdots O=C$.

El análisis computacional está totalmente de acuerdo con el hecho de que la mayoría de los aniones nucleófilos (como F^- , $CH_3CO_2^-$, $C_6H_5CO_2^-$ o $H_2PO_4^-$) o con varias cargas negativas (como $HP_2O_7^{3-}$) puedan alterar el grupo éster ya que el valor MEP sobre el grupo carbonilo es grande y positivo.

En la Figura 1.24 se representan los complejos optimizados del receptor 6 con los aniones $CH_3CO_2^-$ y $C_6H_5CO_2^-$ con estequiometría receptor:anión 1:2. Se observa que un átomo de oxígeno del grupo carboxilato del anión está ubicado sobre el grupo éster del receptor formando un corto enlace tetrel o enlace de carbono (CB) (2,79 Å para $CH_3CO_2^-$ y 2,87 Å para $C_6H_5CO_2^-$, significativamente más corto que la suma de los radios de van der Waals que es 3,22 Å). Ambos complejos también constan de enlaces

de hidrógeno C–H_h···O e interacciones auxiliares C–H/π para el anión CH₃CO₂⁻ (Figura 1.24 a) y π–π para el anión C₆H₅CO₂⁻ (Figura 1.24 b) que contribuyen a la formación de los complejos. Las energías de interacción en CH₃CN son favorables para los dos aniones (-2.0 kcal/mol para CH₃CO₂⁻ y -3.8 kcal/mol para C₆H₅CO₂⁻).

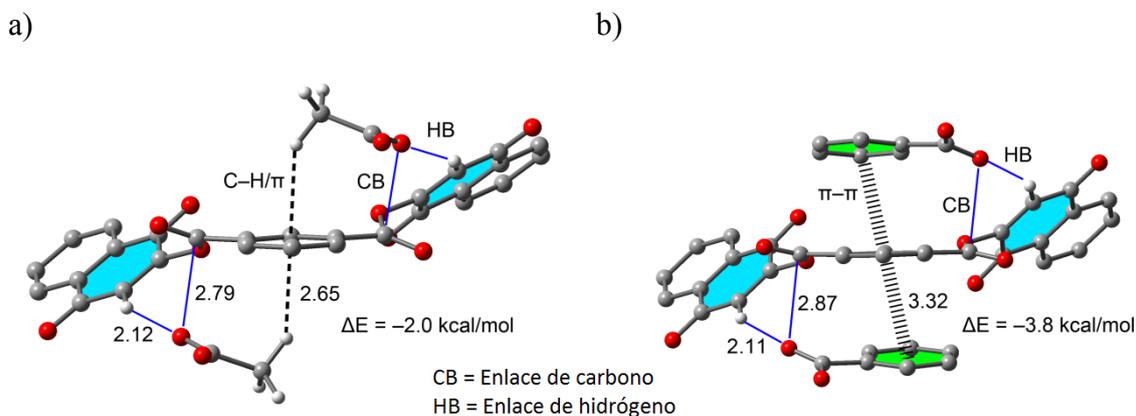


Figura 1.24. Complejos optimizados del receptor 6 y los aniones a) CH₃CO₂⁻ y b) C₆H₅CO₂⁻. Las distancias están en Å. Algunos átomos de H están omitidos por claridad. El enlace de hidrógeno (HB) y el enlace de carbono (CB) están representados con líneas azules y las interacciones auxiliares π con líneas negras discontinuas.

Para comprobar la existencia de las interacciones de enlace de carbono e hidrógeno mencionadas anteriormente, se analizó el complejo del receptor 6 con el anión CH₃CO₂⁻ utilizando la teoría de Bader de “Atoms-in-Molecules” (AIM), que proporciona una definición inequívoca de enlace químico.¹¹¹ Una clara indicación de que tiene lugar una interacción es la existencia de un punto crítico de enlace (CP) y una ruta de enlace que conecta a los dos átomos que forman la interacción. En la Figura 1.25 se muestran las rutas de enlace y los puntos críticos del complejo del receptor 6 con el anión CH₃CO₂⁻. Las rutas de enlace representadas por líneas continuas representan interacciones covalentes, mientras que las líneas discontinuas representan rutas de enlace mediante interacciones no covalentes. Los puntos críticos situados en los enlaces se representan en rojo, y los puntos críticos situados en el anillo en amarillo. La distribución de las rutas de enlace evidencia que un átomo del anión acetato se enlaza al átomo de carbono del grupo éster mediante una interacción tetrel y al átomo de

¹¹¹ P. S. V. Kumar, V. Raghavendra, V. Subramanian. Bader’s Theory of Atoms in Molecules (AIM) and its Applications to Chemical Bonding. *J. Chem. Sci.*, **2016**, *128*, 1527-1536.

hidrógeno olefínico de la quinona (H_h) mediante un enlace de hidrógeno. Además, el complejo se caracteriza por la presencia de rutas de enlace y puntos críticos de enlace que conectan los átomos de hidrógeno del anión acetato a los átomos de carbono del anillo aromático, lo que evidencia la presencia de interacciones C-H/ π .

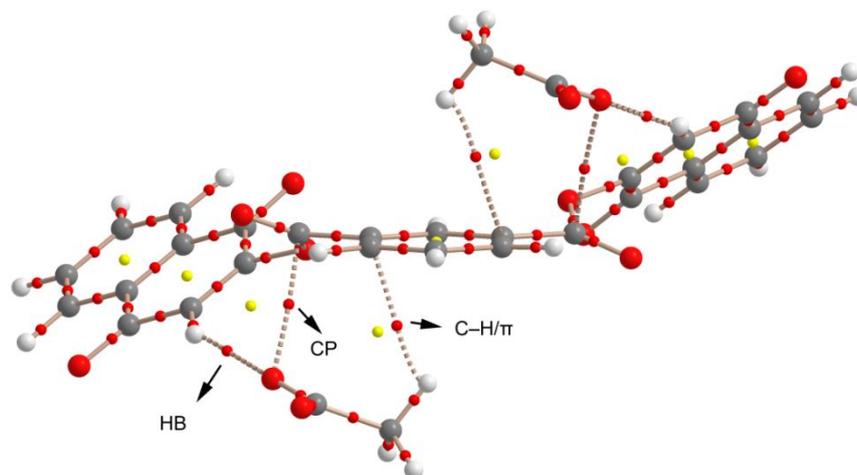


Figura 1.25. Distribución AIM de puntos críticos de enlace (esferas rojas) y de anillo (esferas amarillas) y rutas de enlace para el complejo del receptor 6 con el anión $CH_3CO_2^-$.

La geometría del complejo del receptor 6 con el anión F^- se representa en la Figura 1.26. Es interesante observar que este complejo muestra una interacción más favorecida (-11.9 kcal/mol) que el descrito anteriormente con los aniones carboxilato (Figura 1.24). Además, el enlace de carbono es muy fuerte (parcialmente covalente) y domina la complejación. El enlace de hidrógeno intermolecular (línea azul continua) es largo y el enlace de hidrógeno intramolecular no se pierde totalmente (línea roja discontinua).

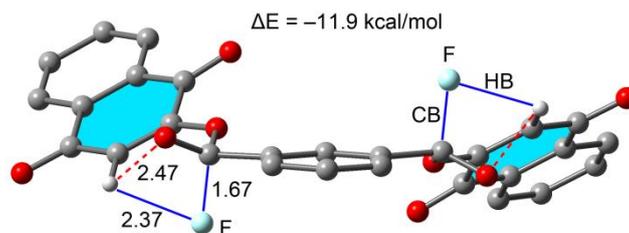


Figura 1.26. Complejo optimizado del receptor 6 con el anión F^- . Las distancias están en Å. Algunos átomos de H están omitidos por claridad. El enlace de hidrógeno (HB) y el enlace de carbono (CB) están representados con líneas azules y el enlace de hidrógeno intramolecular con líneas rojas discontinuas.

Debido a la fortaleza del enlace tetrel, que incluso en el caso del anión F^- es parcialmente covalente, no es de extrañar que la interacción concluya en un ataque nucleófilo de los aniones con el átomo de carbono del grupo carbonílico del éster. Por tanto, teniendo en cuenta los cálculos computacionales realizados al receptor 6, se puede concluir que la ruptura del enlace éster observada en los estudios experimentales discutidos anteriormente de los receptores 6, 7 y 9 en presencia de los aniones $HP_2O_7^{3-}$, $H_2PO_4^-$, F^- , $C_6H_5CO_2^-$ y $CH_3CO_2^-$ y del receptor 8 en presencia de los aniones $HP_2O_7^{3-}$, F^- y $CH_3CO_2^-$ es debida a un ataque nucleófilo de los aniones al carbono del grupo carbonílico del éster previa formación de un enlace tetrel.

Adicionalmente, se estudiaron las energías de complejación del receptor 6 con los aniones Cl^- y Br^- . En este caso los complejos con los aniones Cl^- y Br^- presentan distancias de equilibrio más largas que las obtenidas para el anión F^- y, como consecuencia, la energía de complejación (de la interacción tetrel y del enlace de hidrógeno) no compensa la energía requerida para desolvatar al anión, por lo que presenta energías de interacción desfavorables (+6.8 kcal/mol para el anión Cl^- y +7.8 kcal/mol para el anión Br^-) (Figura 1.27), lo que está totalmente de acuerdo con los resultados experimentales.

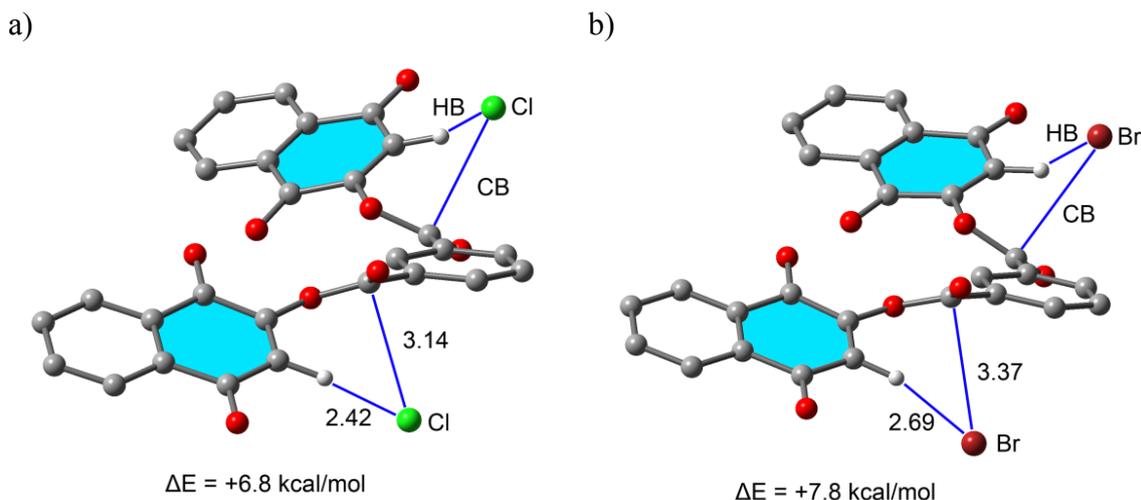


Figura 1.27. Complejos optimizados del receptor 6 con los aniones a) Cl^- y b) Br^- . Las distancias están en Å. Algunos átomos de H están omitidos por claridad. El enlace de hidrógeno (HB) y el enlace de carbono (CB) están representados con líneas azules.

Por otro lado, se realizó el estudio computacional de los complejos formados entre los receptores 6 y 8 y el anión SO_4^{2-} . La estequiometría receptor:anión más favorable para reconocer al anión SO_4^{2-} es 2:1 para ambos receptores.

En la geometría optimizada para el complejo $6_2 \cdot \text{SO}_4^{2-}$ se puede observar que cada átomo de oxígeno del anión SO_4^{2-} interviene en el proceso de reconocimiento mediante interacciones de enlace de hidrógeno que involucran a los átomos de hidrógeno del anillo de benceno usado como espaciador central y al hidrógeno H_h olefinico de la unidad de 1,4-naftoquinona del receptor 6. Además, el complejo también muestra interacciones de apilamiento π - π que se establecen entre las dos unidades de receptor, lo que contribuye a la formación del complejo supramolecular (Figura 1.28); la energía de interacción en CH_3CN también se indica en la Figura 1.28 (-24.1 kcal/mol).

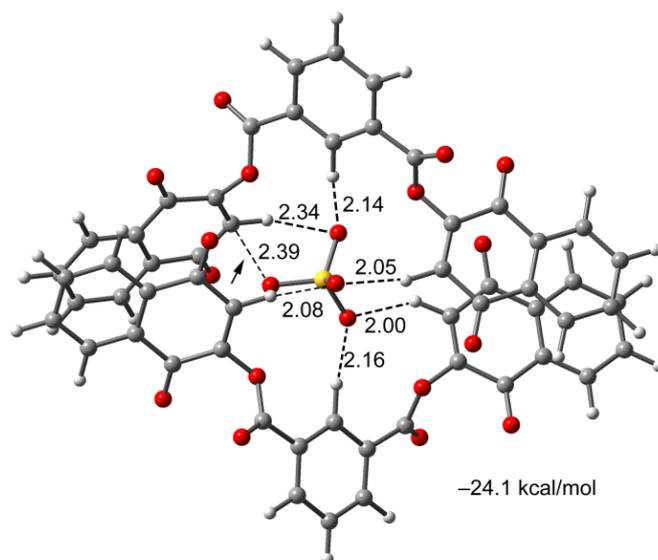


Figura 1.28. Complejo optimizado del receptor 6 con el anión SO_4^{2-} . Las distancias están en Å. Las interacciones no covalentes están representadas por líneas negras discontinuas.

En el complejo optimizado del receptor iodado 8 con SO_4^{2-} se observan dos interacciones de enlace de halógeno equivalentes (distancia $I \cdots O$ de 2.58 Å) y dos interacciones anión- π con distancias $O \cdots C$ que varían entre 2.64 y 2.95 Å (Figura 1.29).

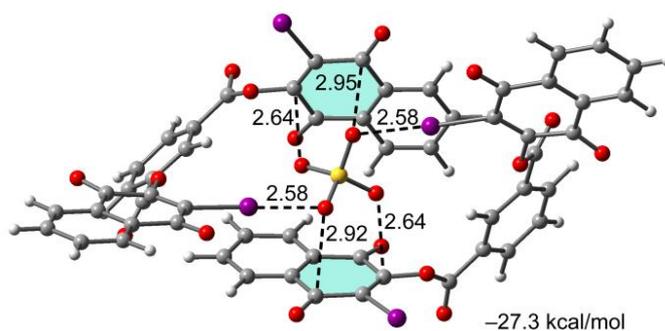


Figura 1.29. Complejo optimizado del receptor 8 con el anión SO_4^{2-} . Las distancias están en Å. Las interacciones no covalentes están representadas por líneas negras discontinuas.

Cabe destacar que la energía de interacción es más favorable para el receptor iodado 8 que para el receptor 6. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos

experimentalmente, en los que se obtiene una constante de asociación hacia el anión SO_4^{2-} del receptor iodado **8** dos órdenes de magnitud superior a la obtenida en el caso del receptor **6**. Además, la combinación de enlaces de halógeno e interacciones anión- π presenta una mayor capacidad para interactuar con el anión SO_4^{2-} que el enlace de hidrógeno $\text{C}-\text{H}_h\cdots\text{O}$ que tiene lugar en el receptor que contiene el hidrógeno olefinico H_h en la posición **3**.

1.3. RESUMEN.

Se ha sintetizado una familia de receptores basada en las unidades de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona unidas a un anillo de benceno o piridina como espaciador central mediante un enlace éster. Para ello se llevó a cabo una reacción de esterificación con buenos rendimientos.

Los estudios realizados mediante espectroscopia de absorción UV-Vis muestran que la adición de los aniones SO_4^{2-} , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ y CH_3CO_2^- a los receptores **6**, **7** y **9**, o SO_4^{2-} , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, F^- y CH_3CO_2^- al receptor **8** promueve la perturbación de los espectros de absorción de los receptores **6-9**. Los cambios observados tras la adición del anión SO_4^{2-} son distintos a los que se observa tras la adición del resto de aniones citados; en este caso se deben a un proceso de complejación entre el anión SO_4^{2-} y los receptores **6-9** con estequiometría receptor:anión 2:1. Las constantes de asociación para el anión SO_4^{2-} reflejan que la sustitución del protón olefinico de la posición **3** por un átomo de yodo favorece enormemente el reconocimiento de este anión. Por otro lado, la adición de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ y CH_3CO_2^- a los receptores **6-9** provoca la aparición de una banda de transferencia de carga centrada en la región del visible que se traduce visualmente en un cambio de color desde incoloro a rojo. La aparición de esta nueva banda de transferencia de carga es consecuencia de la ruptura del enlace éster de los receptores, confirmada por espectrometría de masas y rayos-X, actuando así los receptores **6-9** como quimiosímetros colorimétricos de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ y CH_3CO_2^- .

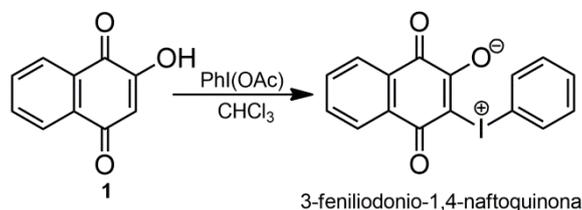
Los estudios realizados mediante espectroscopia de emisión de fluorescencia muestran que únicamente el anión SO_4^{2-} induce perturbaciones en el espectro de emisión de los receptores **6-9**, que consisten en la aparición de una nueva banda de

emisión tras la formación del complejo receptor:anión 2:1, por lo que los receptores 6-9 actúan como sensores moleculares fluorescentes altamente selectivos del anión SO_4^{2-} .

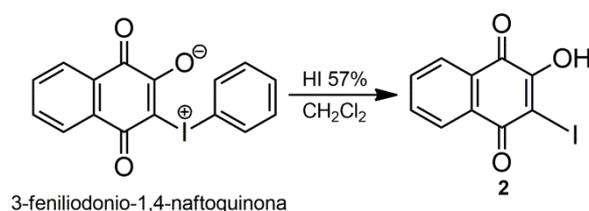
Los estudios realizados mediante espectroscopia de ^1H -RMN indican la ruptura del enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón olefínico de la unidad de 1,4-naftoquinona con el oxígeno del grupo carbonílico del éster y la formación simultánea de nuevos enlaces de hidrógeno entre el protón H_h de los receptores 6 y 7 y los átomos de oxígeno del anión SO_4^{2-} . Los receptores 8 y 9 forman el complejo mediante la formación de enlaces de halógeno $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-I}\cdots\text{SO}_4^{2-}$. Los experimentos de ^1H -RMN también confirmaron la ruptura de los receptores 6-9 en presencia de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ y CH_3CO_2^- .

Por último, el estudio de los receptores 6 y 8 mediante cálculos teóricos apoyan la formación del complejo receptor:anión 2:1 entre los receptores y el anión SO_4^{2-} mediante enlace de hidrógeno $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}_h\cdots\text{SO}_4^{2-}$ o halógeno $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-I}\cdots\text{SO}_4^{2-}$; también intervienen en el proceso de reconocimiento los hidrógenos del anillo de benceno usado como espaciador central e interacciones de apilamiento $\pi\text{-}\pi$ en la formación del complejo $6_2\cdot\text{SO}_4^{2-}$ o interacciones anión- π en la formación del complejo $8_2\cdot\text{SO}_4^{2-}$. La combinación de los enlaces de halógeno y las interacciones anión- π presentan una mayor capacidad para interactuar con el anión SO_4^{2-} que el enlace de hidrógeno. En cuanto al estudio computacional realizado de los receptores 6 y 8 en presencia de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ y CH_3CO_2^- , los resultados reflejan la formación de un enlace tetrel entre el átomo de carbono carbonílico del grupo éster y los aniones formando un intermedio supramolecular previamente a la ruptura del enlace éster.

1.4. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN.

1.4.1. Síntesis de 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona (2).¹¹²

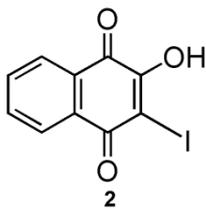
A una suspensión de PhI(OAc) (1.50 g, 4.66 mmol) en cloroformo (25 mL) se añade 2-hidroxi-1,4-naftoquinona 1 (0.81 g, 4.66 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante una hora a 0 °C, y posteriormente durante 4 horas más a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, precipita un sólido naranja que se recoge por filtración, 3-feniliodonio-1,4-naftoquinona, con un rendimiento del 92 %. Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.



A una disolución de 3-feniliodonio-1,4-naftoquinona (1.38 g, 3.68 mmol) en diclorometano (50 mL) se añade gota a gota HI al 57 % (0.66 mL, 3.68 mmol). La mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se adiciona Na₂S₂O₃ al 1 % (50 mL) a la mezcla de reacción y se extrae con diclorometano (3 x 50 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo el producto deseado en un 68 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

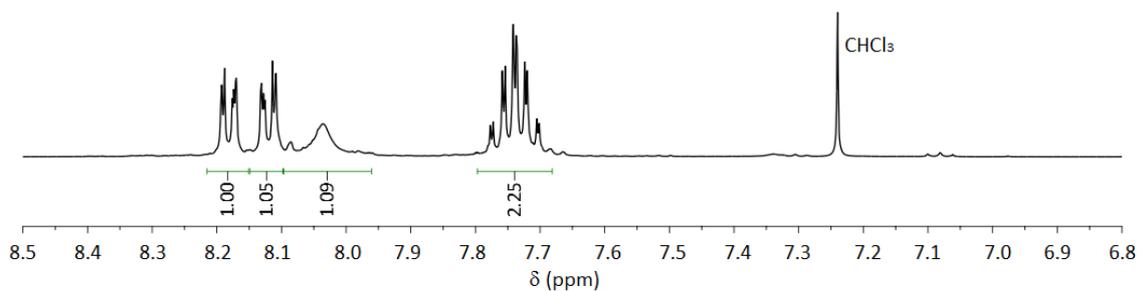
¹¹² E. Hatzigrigoriou, S. Spyroudis, A. Varvoglis. Derivatives of 1,4-Napthoquinone via 3-(Phenyliodonio)-1,2,4-trioxo-1,2,3,4-tetrahydronapthalenide. *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 167-170.

2-Hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona 2:

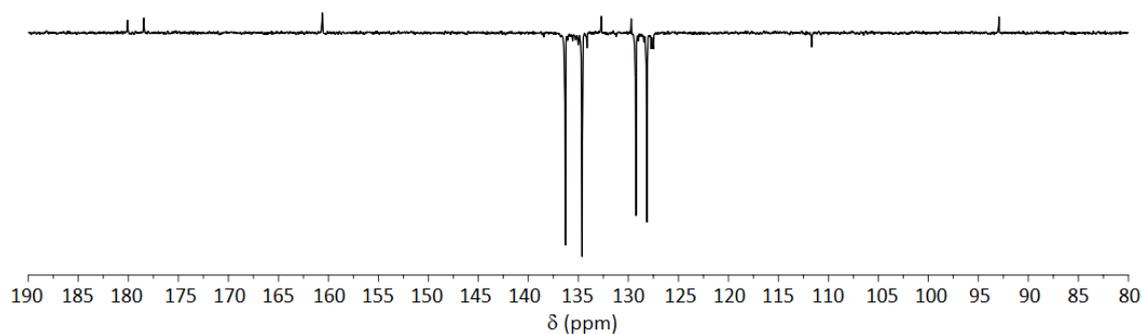


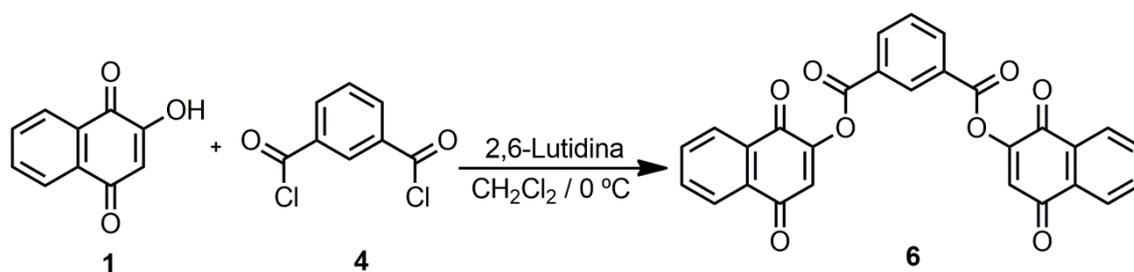
Punto de fusión: P_{fus} = 170 °C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.78 – 7.71 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.19 – 8.17 (1H, m), 8.13 – 8.11 (1H, m) ppm.



¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 180.08, 178.43, 160.61, 136.30, 134.62, 132.70, 129.24, 128.14, 111.66, 92.94 ppm.

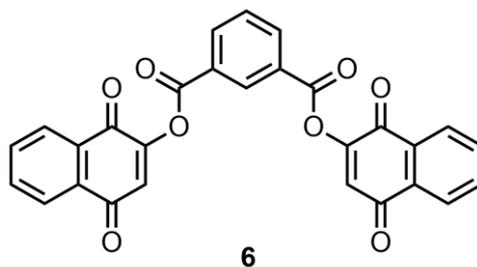


1.4.2. Síntesis de isoftalato de bis(1,4-naftoquinona-2-ilo) (6).¹¹³

A una disolución de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona 1 (0.17 g, 1.00 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se adiciona 2,6-lutidina (0.23 mL, 2.00 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 10 minutos y, posteriormente, se adiciona dicloruro de isoftaloilo 4 (0.10 g, 0.50 mmol). La reacción transcurre a 0 °C durante 20 minutos. Transcurrido ese tiempo, se adiciona HCl al 10 % (20 mL) a la mezcla de reacción, se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el diclorometano a presión reducida, obteniendo un sólido amarillo pálido en un 84 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

¹¹³ E. P. Sacau, A. Estévez-Braun, A. G. Ravelo, E. A. Ferro, H. Tokuda, T. Mukainaka, H. Nishino. Inhibitory Effects of Lapachol Derivatives on Epstein-Barr Virus Activation. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 483-488.

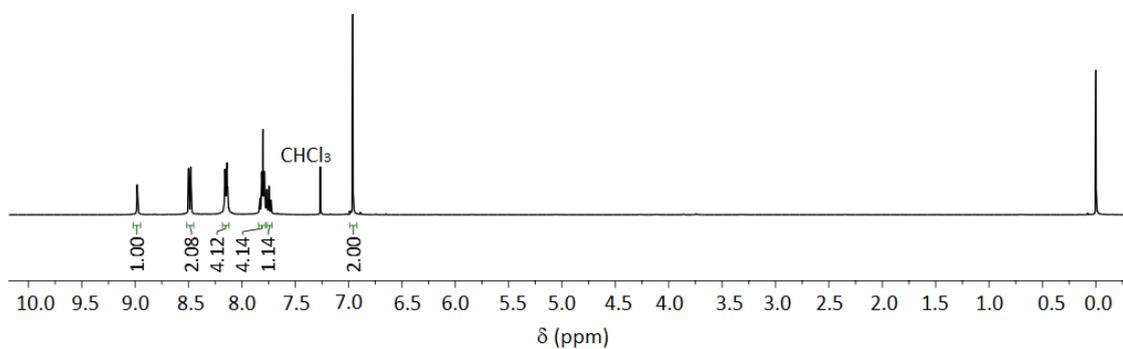
Isoftalato de bis(1,4-naftoquinona-2-ilo) 6:



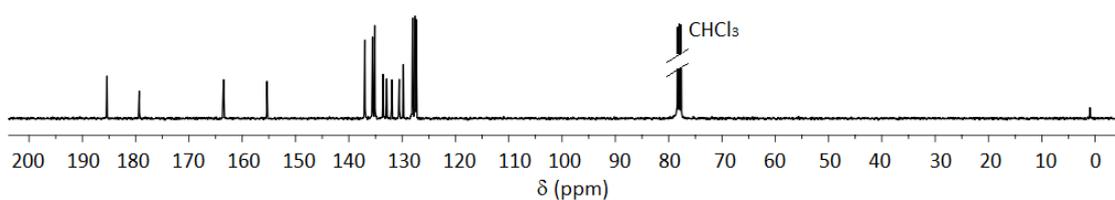
Punto de fusión: P_{fus} = 208 – 209 °C.

Masas: MS (ESI): m/z calculado para $[M+H]^+$ 479.08, encontrado 479.08.

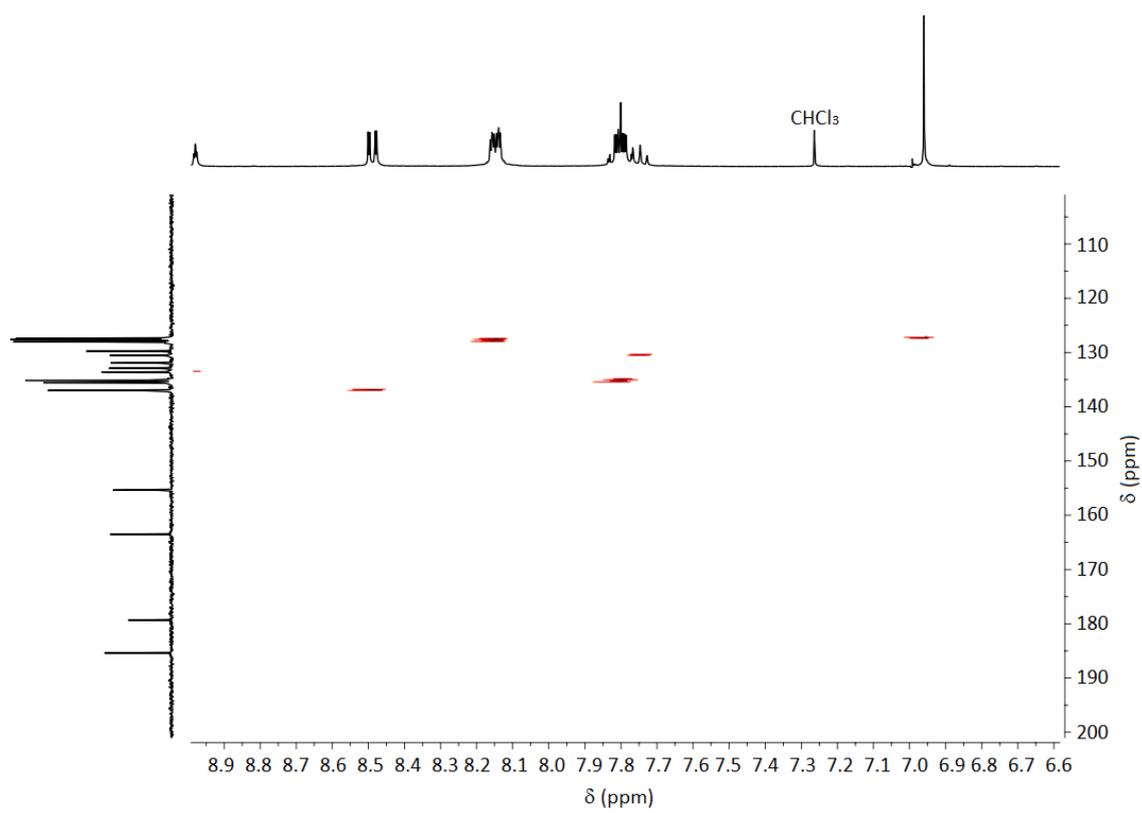
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8.96 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 8.47 (2H, dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz), 8.14 – 8.11 (4H, m), 7.80 – 7.76 (4H, m), 7.72 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.94 (2H, s) ppm.



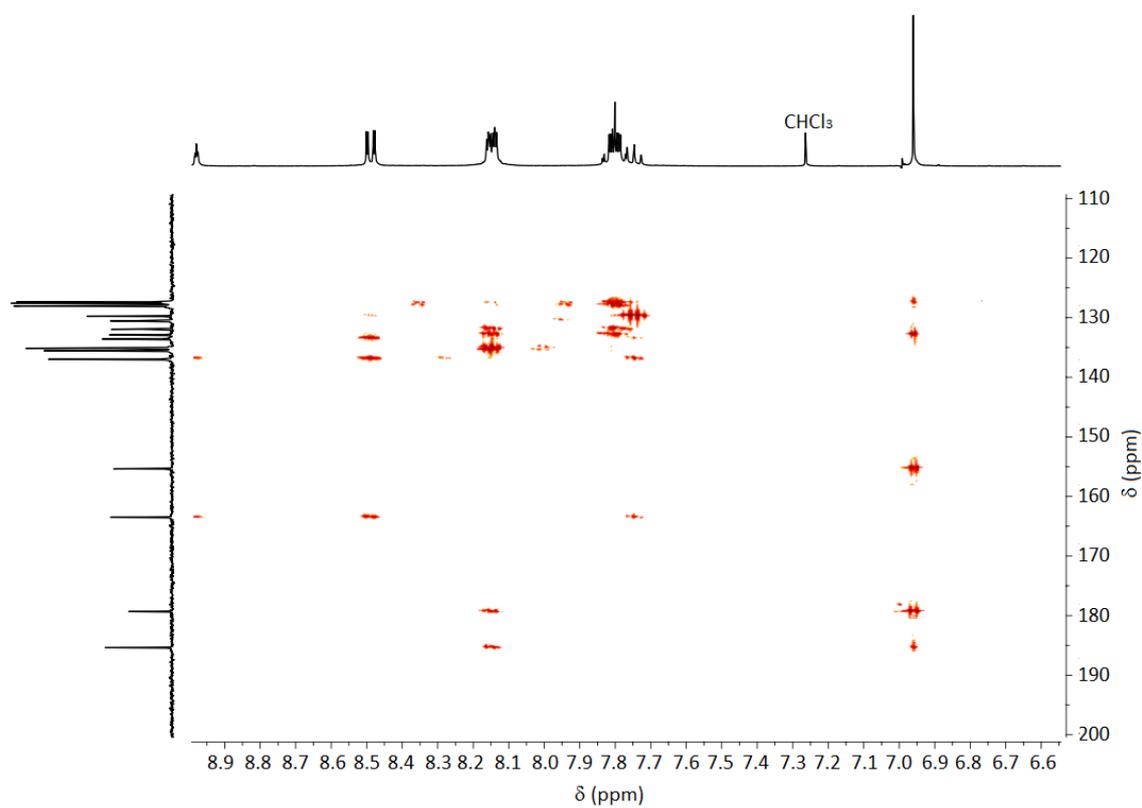
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 185.37, 179.32, 163.50, 155.36, 137.00, 135.54, 135.13, 133.59, 132.89, 131.93, 130.54, 129.77, 128.04, 127.60, 127.38 ppm.

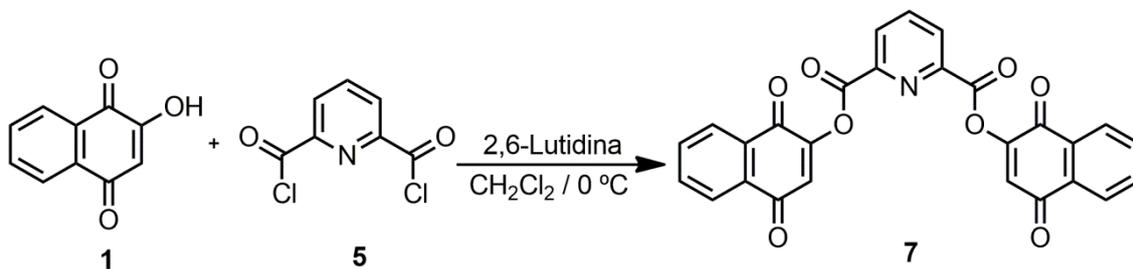


HSQC (400 MHz, CDCl₃):

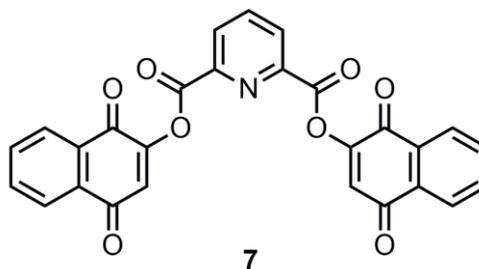


HMBC (400 MHz, CDCl₃):



1.4.3. Síntesis de 2,6-piridindicarboxilato de bis(1,4-naftoquinona-2-ilo) (7).¹¹³

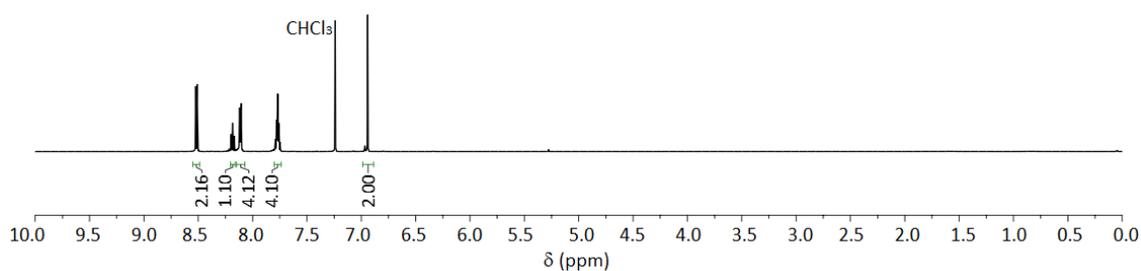
A una disolución de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona 1 (0.35 g, 2.00 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se adiciona 2,6-lutidina (0.46 mL, 4.00 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 10 minutos y, posteriormente, se adiciona dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo 5 (0.41 g, 2.00 mmol). La reacción transcurre a 0 °C durante 1,5 horas. Transcurrido ese tiempo, se adiciona HCl al 10 % (20 mL) a la mezcla de reacción, se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el diclorometano a presión reducida, obteniendo un sólido naranja que se recristaliza en etanol. Se obtiene un sólido amarillo pálido que se seca a vacío, obteniendo el producto deseado en un 53 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

2,6-Piridindicarboxilato de bis(1,4-naftoquinona-2-ilo) 7:

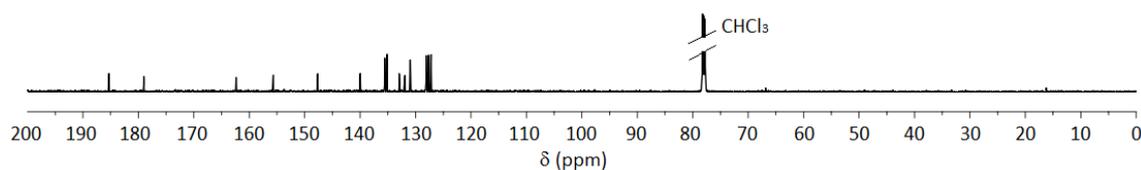
Punto de fusión: Descompone a $T^a > 180\text{ }^\circ\text{C}$.

Masas: MS (ESI): m/z calculado para $[M+H]^+$ 480.07, encontrado 480.07.

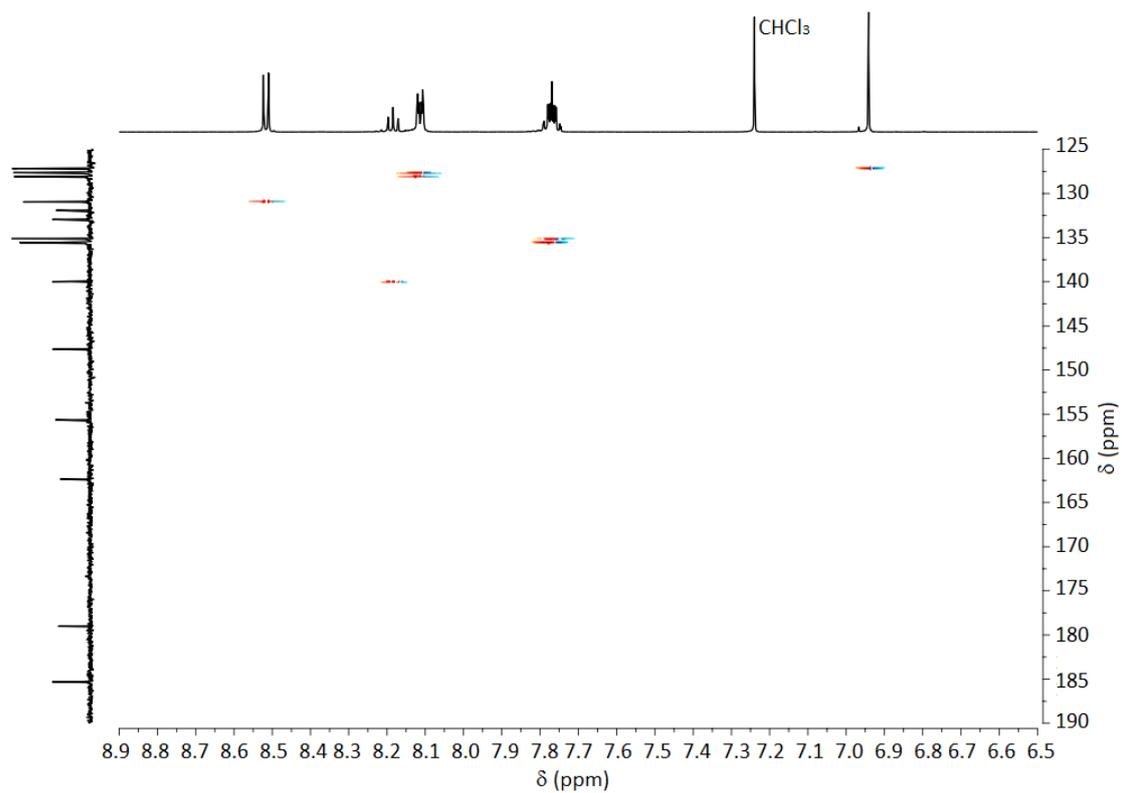
^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8.51 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.18 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 8.20 – 8.17 (4H, m), 7.79 – 7.76 (4H, m), 6.94 (2H, s) ppm.



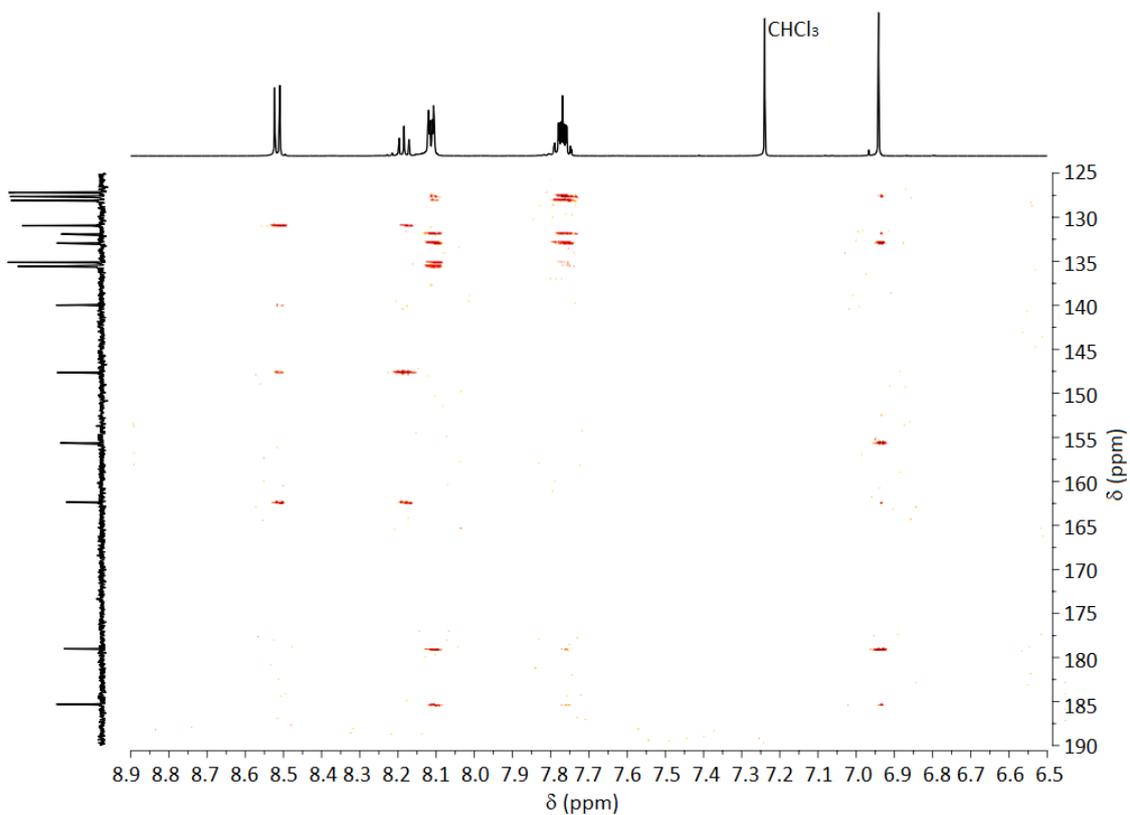
^{13}C -RMN (150 MHz, CDCl_3): δ_{C} 185.30, 179.02, 162.37, 155.64, 147.64, 139.98, 135.56, 135.12, 132.95, 131.91, 130.95, 128.08, 127.64, 127.18 ppm.

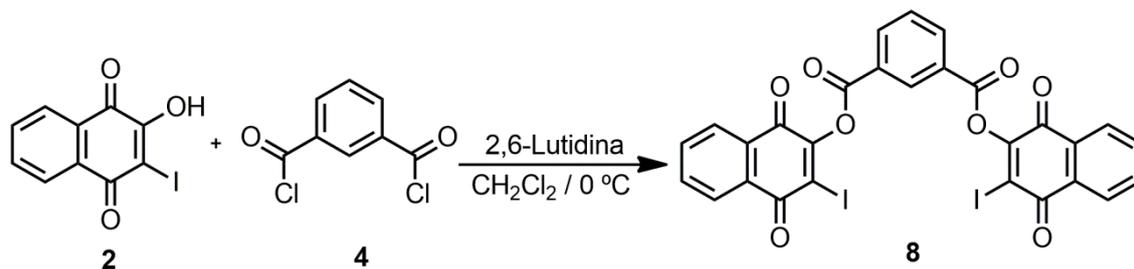


HSQC (600 MHz, CDCl₃):



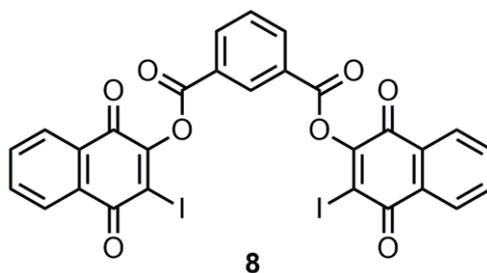
HMBC (600 MHz, CDCl₃):



1.4.4. Síntesis de isoftalato de bis(3-iodo-1,4-naftoquinona-2-ilo) (8).¹¹³

A una disolución de 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona 2 (0.30 g, 1.00 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se adiciona 2,6-lutidina (0.23 mL, 2.00 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 10 minutos y, posteriormente, se adiciona dicloruro de isoftaloilo 4 (0.10 g, 0.50 mmol). La reacción transcurre a 0 °C durante 20 minutos. Transcurrido ese tiempo, se adiciona HCl al 10 % (20 mL) a la mezcla de reacción, se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el diclorometano a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante una columna de gel de sílice usando como eluyente hexano:acetato de etilo 1:1, obteniendo un sólido amarillo en un 67 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

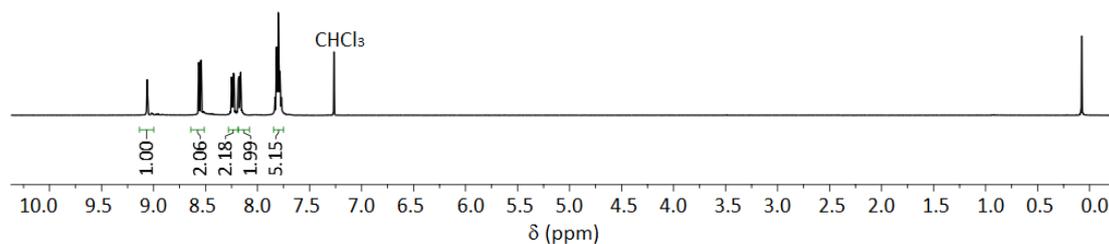
Isosalato de bis(3-iodo-1,4-naftoquinona-2-ilo) 8:



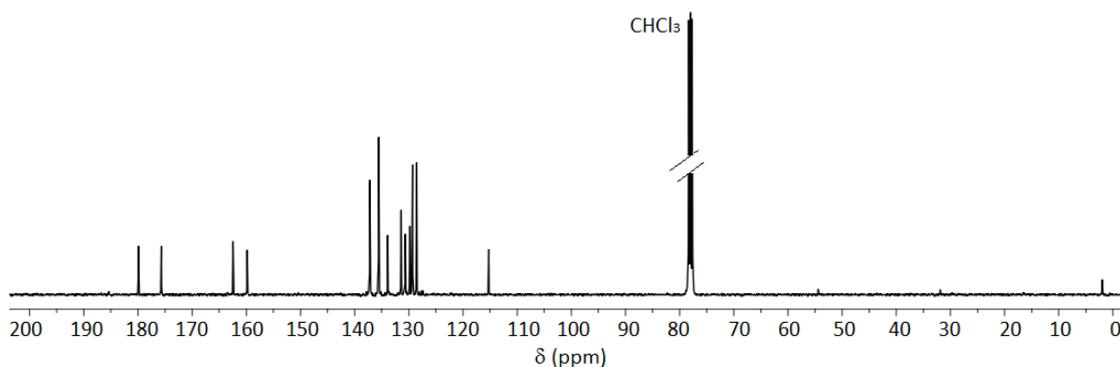
Punto de fusión: P_{fus} = 147 – 149 °C.

Masas: MS (ESI): m/z calculado para $[M+H]^+$ 729.86, encontrado 729.86.

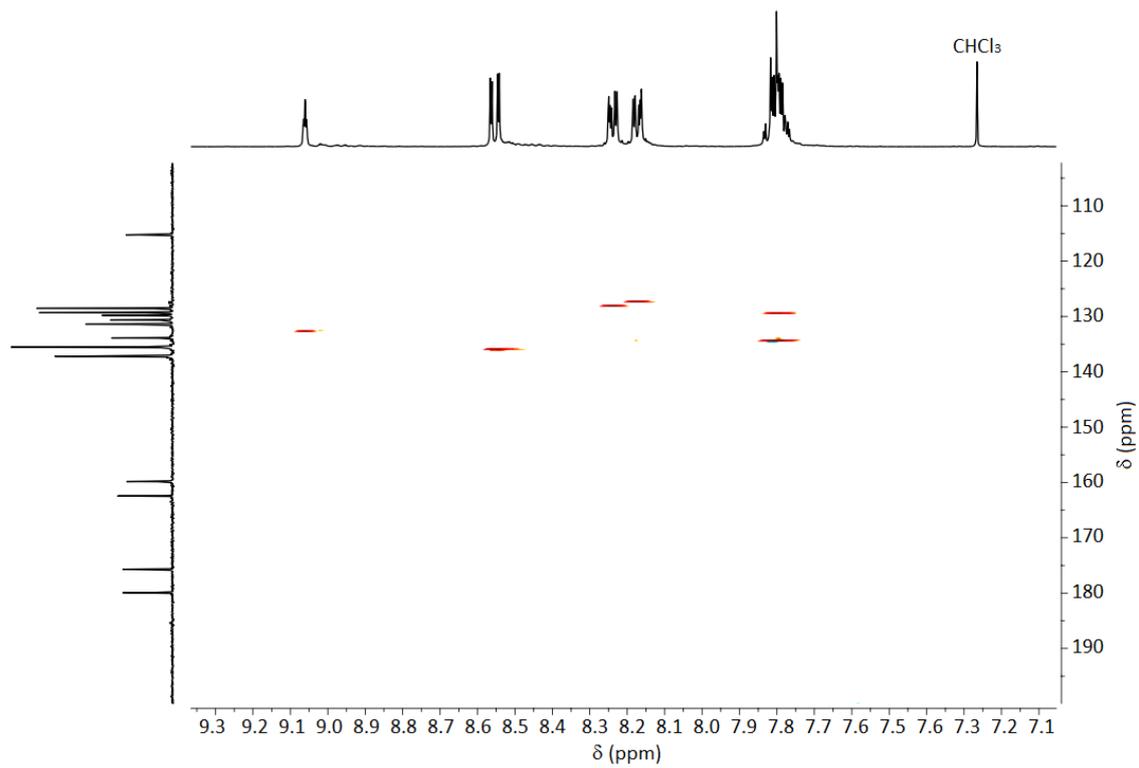
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 9.05 (1H, t, $J = 1.6$ Hz,), 8.55 (2H, dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 8.24 – 8.22 (2H, m), 8.18 – 8.16 (2H, m), 7.81 – 7.78 (5H, m) ppm.



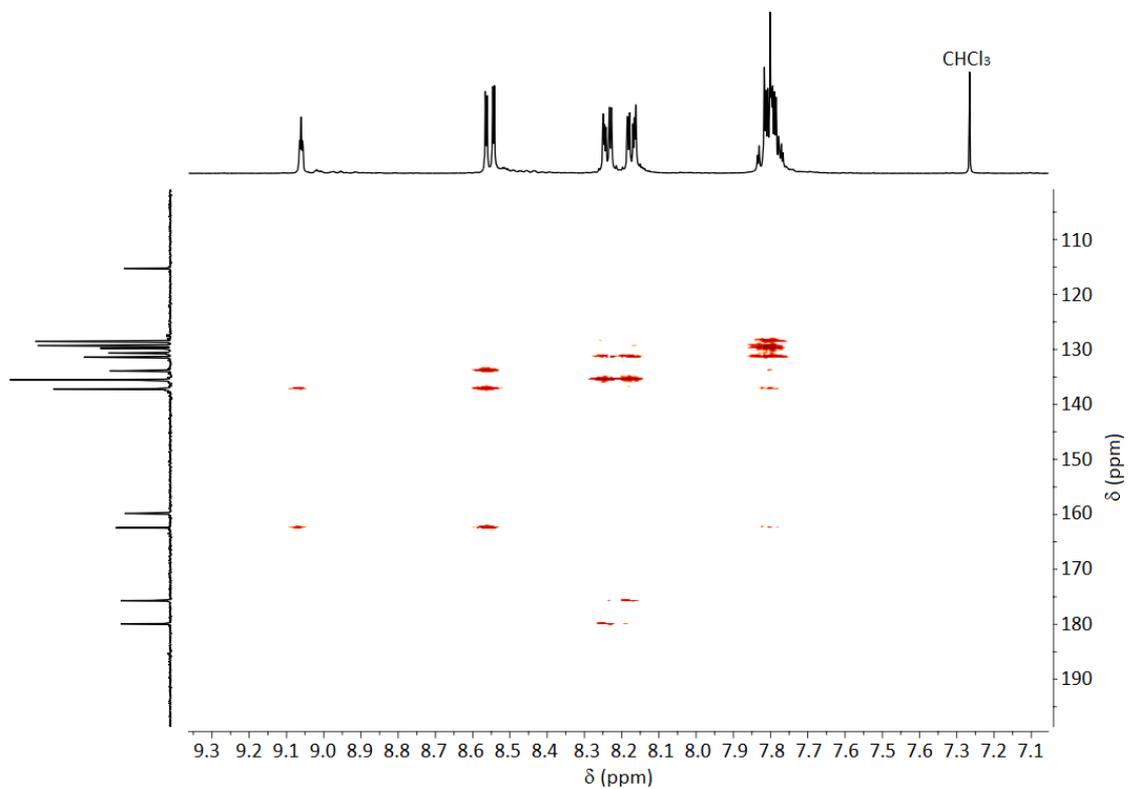
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 179.9, 175.68, 162.44, 159.83, 137.18, 135.55, 135.50, 133.89, 131.43, 131.40, 130.65, 129.77, 129.31, 128.54, 115.24 ppm.

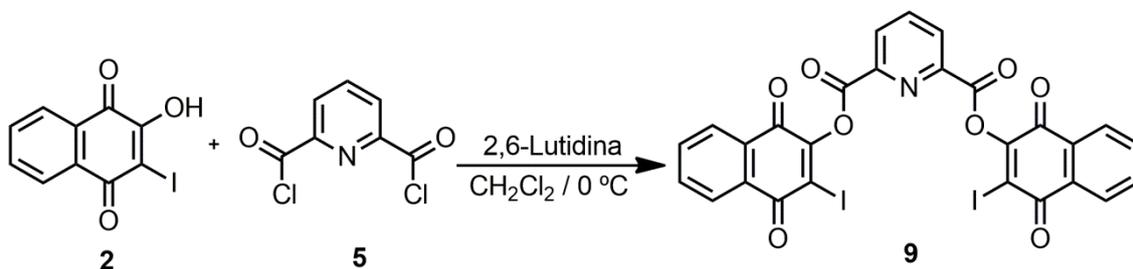


HSQC (400 MHz, CDCl₃):

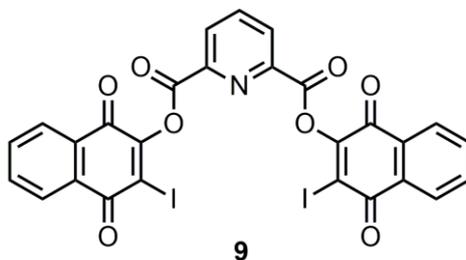


HMBC (400 MHz, CDCl₃):



1.4.5. Síntesis de 2,6-piridindicarboxilato de bis(3-iodo-1,4-naftoquinona-2-ilo) (9).¹¹³

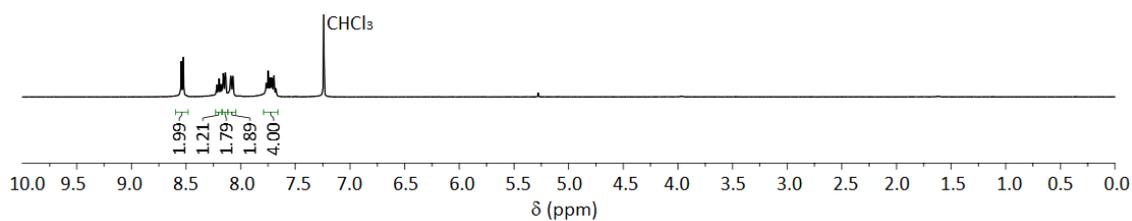
A una disolución de 2-hidroxi-3-iodo-1,4-naftoquinona 2 (0.30 g, 1.00 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se adiciona 2,6-lutidina (0.23 mL, 2.00 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 10 minutos y, posteriormente, se adiciona dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo 5 (0.41 g, 2.00 mmol). La reacción transcurre a 0 °C durante 1.5 horas. Transcurrido ese tiempo, se adiciona HCl al 10 % (20 mL) a la mezcla de reacción, se separan las fases y la fase orgánica se lava con agua (3 x 20 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el diclorometano a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante una columna de gel de sílice usando como eluyente hexano:acetato de etilo 3:7, obteniendo un sólido amarillo en un 47 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

2,6-Piridindicarboxilato de bis(3-iodo-1,4-naftoquinona-2-ilo) 9:

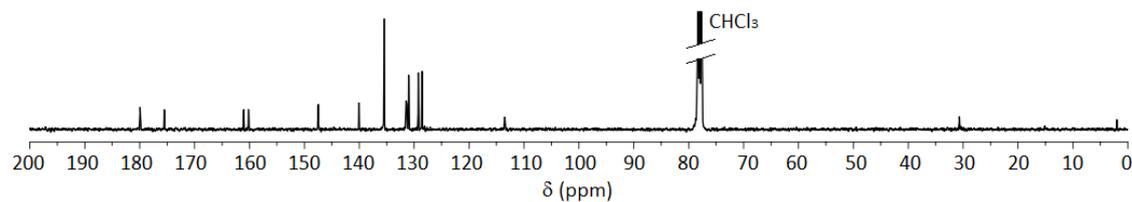
Punto de fusión: P_{fus} = 145 – 148 °C.

Masas: MS (ESI): *m/z* calculado para [M+H]⁺ 730.87, encontrado 730.87.

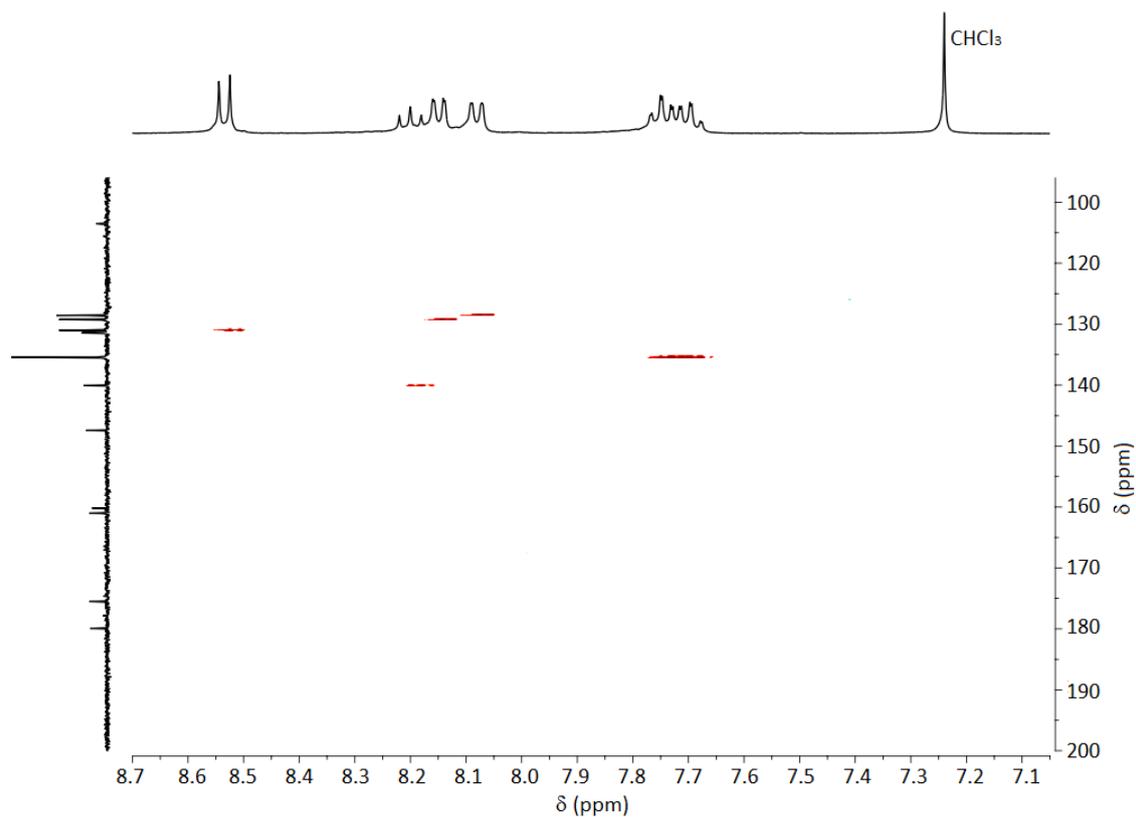
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ_H 8.59 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.37 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 8.13 – 8.07 (4H, m), 7.87 – 7.77 (4H, m) ppm.



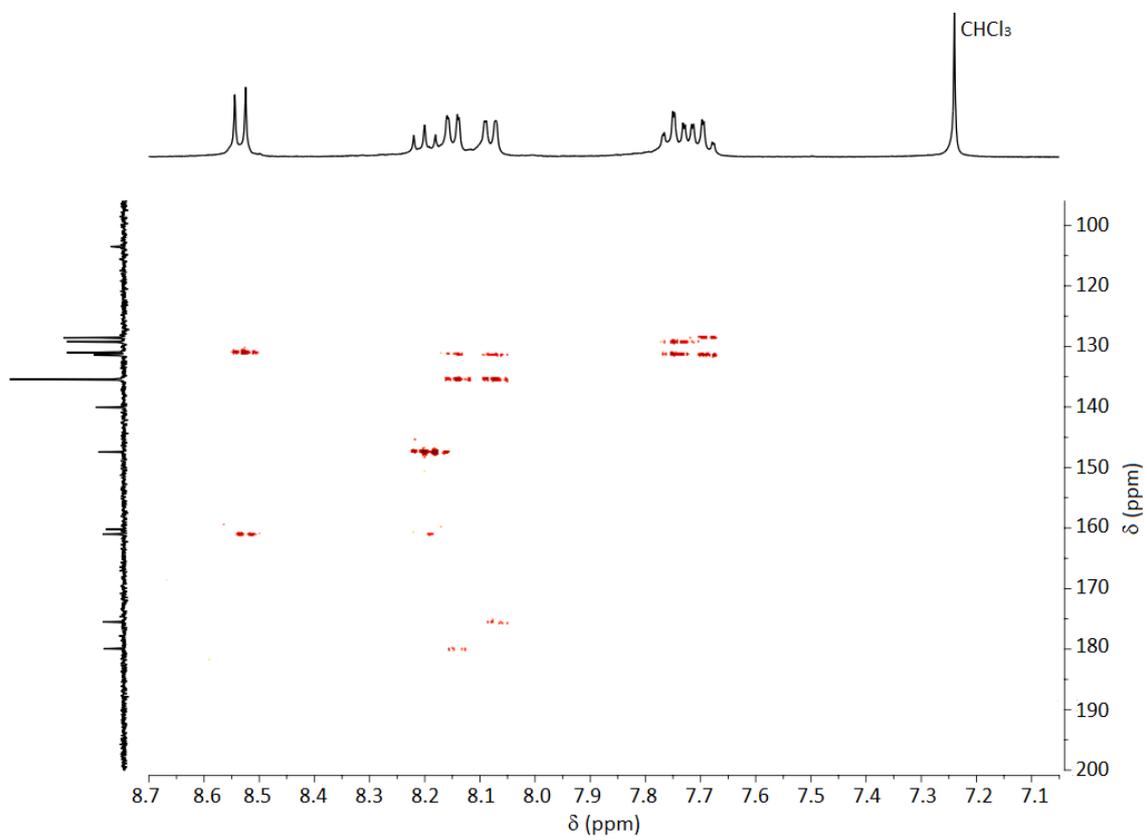
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ_C 179.93, 175.51, 161.03, 160.18, 147.44, 140.08, 135.45 (2C), 131.45, 131.32, 131.00, 129.24, 128.56, 113.50 ppm.



HSQC (400 MHz, CDCl₃):



HMBC (400 MHz, CDCl₃):



CAPÍTULO 2

Síntesis y estudio comparativo de nuevos receptores de aniones que actúan mediante la acción cooperativa de distintos enlaces de hidrógeno $N-H\cdots A^-$ y $C(sp^2)-H\cdots A^-$.

2.1. ANTECEDENTES.

El grupo amida, al igual que el grupo éster, es un derivado de ácido carboxílico en el que el grupo OH ha sido sustituido por grupos NH_2 para dar una amida primaria, NHR' secundaria, $\text{NR}'\text{R}''$ terciaria. Las amidas son los derivados de ácido carboxílico menos reactivos ya que el par de electrones no enlazante alojado en el átomo de nitrógeno puede estar estabilizado por solapamiento orbital con el orbital π^* del grupo carbonilo (Figura 2.1).

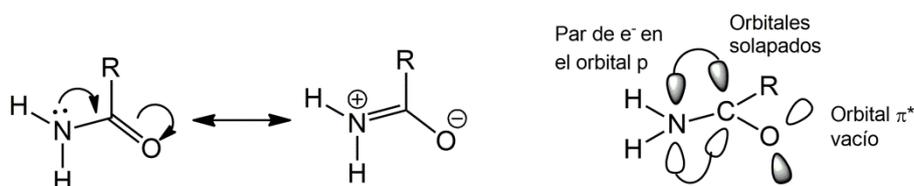


Figura 2.1. Estructura química del grupo amida en la que se muestra la deslocalización electrónica y el solapamiento orbital.

El diagrama de orbitales moleculares muestra cómo se reduce la energía del orbital de enlace (el par de electrones deslocalizado del átomo de nitrógeno), haciendo que no sea ni básico ni nucleófilo, y eleva la energía del orbital π^* (Figura 2.2), lo que lo hace menos susceptible a reaccionar con nucleófilos. Los ésteres son similares, sin embargo, el efecto es menos pronunciado debido a que los pares solitarios del oxígeno son menos bajos en energía. El carbono carbonílico de las amidas reacciona como electrófilo solo con nucleófilos muy fuertes como el hidróxido (OH^-).¹¹⁴

¹¹⁴ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren. *Organic Chemistry (Second Edition)*. Oxford University Press. New York, United States, **2012**. pp. 287-288.

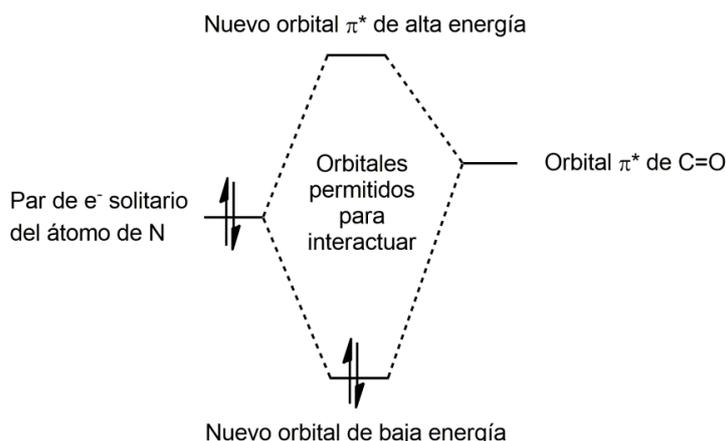
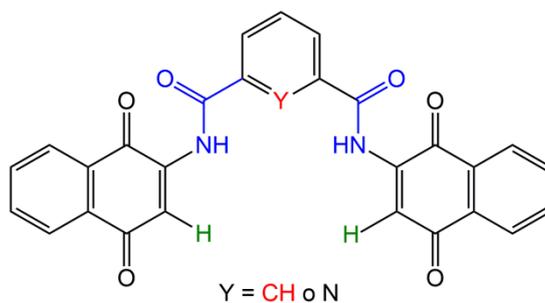


Figura 2.2. Diagrama de orbitales moleculares del grupo amida que muestra cómo la energía de los orbitales cambia al interactuar el par de electrones solitario del átomo de nitrógeno con el orbital π^ del grupo carbonilo C=O.*

El carbono carbonílico de las amidas es un electrófilo más débil que el carbono carbonílico de los ésteres, y por tanto, es menos susceptible a un ataque nucleófilo y posterior ruptura del enlace que el grupo éster.

El objetivo principal de este capítulo es la síntesis y estudio de una familia de receptores análoga a la estudiada en el Capítulo 1 pero ahora usando como espaciador central el grupo amida en lugar del grupo éster. Los receptores diseñados podrían establecer múltiples enlaces de hidrógeno con especies aniónicas, entre los que destacamos: los átomos de hidrógeno de los N–H de los grupos amida, los protones olefinicos de las unidades de 1,4-naftoquinona y el grupo C–H en la posición 2 del anillo de benceno, que es un potencial dador de enlace de hidrógeno aromático $C(sp^2)-H \cdots A^-$ (Esquema 2.1).



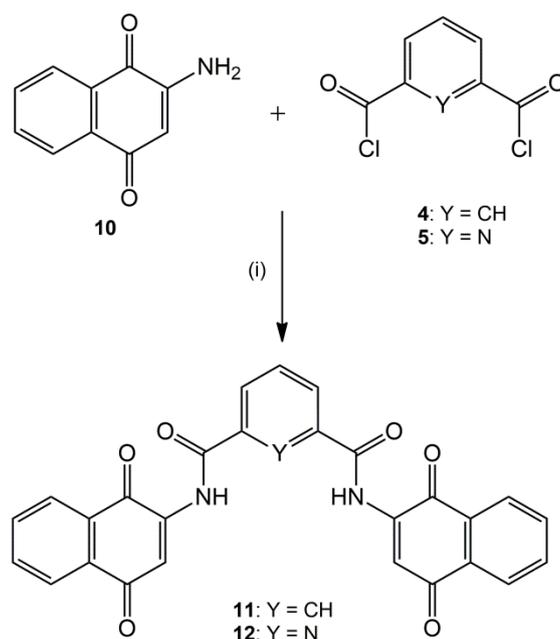
Esquema 2.1. Estructura de los receptores propuestos.

2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En este apartado se abordarán la síntesis y el estudio de las capacidades sensoras de aniones de dos receptores que contienen dos unidades de 1,4-naftoquinona unidas a un anillo de benceno o piridina como espaciador central mediante un enlace amida, así como la evaluación del modo de enlace de los receptores frente a aniones.

2.2.1. Síntesis.

Los receptores basados en la unidad de 1,4-naftoquinona **11** y **12** fueron sintetizados a través de una reacción entre 2-amino-1,4-naftoquinona **10** con dicloruro de isoftaloilo **4** o dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo **5** en presencia de hidruro sódico (NaH) como base en tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente (Esquema 2.2). Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopia de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, HSQC, HMBC, espectrometría de masas y punto de fusión (apartado 2.4).



Esquema 2.2. Síntesis de los receptores 11 y 12. Reactivos y condiciones: (i) NaH, THF, temperatura ambiente, 5 días.

2.2.2. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 11 y 12.

Las propiedades colorimétricas y fluorescentes de la unidad de 1,4-naftoquinona motivó el estudio de las capacidades sensoras de los receptores **11** y **12** en THF frente a los aniones F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , ClO_4^- , PF_6^- , H_2PO_4^- , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, CH_3CO_2^- y

$C_6H_5CO_2^-$ como sales de tetrabutilamonio en CH_3CN mediante técnicas de absorción ultravioleta-visible y emisión de fluorescencia.¹¹⁵

El modo de enlace entre los receptores y los aniones fue evaluado mediante experimentos de 1H -RMN y cálculos teóricos.

2.2.2.1. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 11 y 12 mediante espectroscopia de absorción UV-Vis.

Los espectros de absorción UV-Vis de los receptores 11 y 12 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en THF) son muy similares entre sí, exhibiendo dos bandas intensas en la zona del ultravioleta a $\lambda \approx 250$ nm y $\lambda \approx 280$ nm, y otra banda de absorción débil y ancha a $\lambda = 336$ nm.

Los estudios realizados mediante espectroscopia de absorción UV-Vis muestran que la adición de los aniones $HP_2O_7^{3-}$, $H_2PO_4^-$, F^- , $CH_3CO_2^-$ y $C_6H_5CO_2^-$ provoca cambios en sus espectros de absorción, por el contrario, la presencia de los aniones Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , ClO_4^- y PF_6^- no promueve ninguna perturbación en el espectro de estos receptores.

La adición de cantidades crecientes de los aniones $HP_2O_7^{3-}$, $H_2PO_4^-$, F^- , $CH_3CO_2^-$ y $C_6H_5CO_2^-$ a una disolución de los receptores 11 y 12 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en THF) provoca el mismo tipo de perturbación.

Los cambios consisten en la aparición de una banda de absorción débil y ancha en la zona del visible centrada a $\lambda \approx 500$ nm. Por otro lado, las bandas intensas situadas en la región del ultravioleta a $\lambda \approx 250$ y 280 nm disminuyen y la banda a $\lambda = 336$ nm aumenta. Las bandas situadas a $\lambda \approx 250$ y 280 nm del receptor 11 no sufren desplazamiento (Figura 2.3 a y Figura II.1 del Anexo II), en cambio, las correspondientes al receptor 12 sufren un desplazamiento batocrómico e hipsocrómico, respectivamente (Figura 2.3 b y Figura II.2 del Anexo II).

¹¹⁵ El anión SO_4^{2-} es insoluble en THF y precipita cuando cae al medio, por lo que no es posible realizar los experimentos en presencia de este anión.

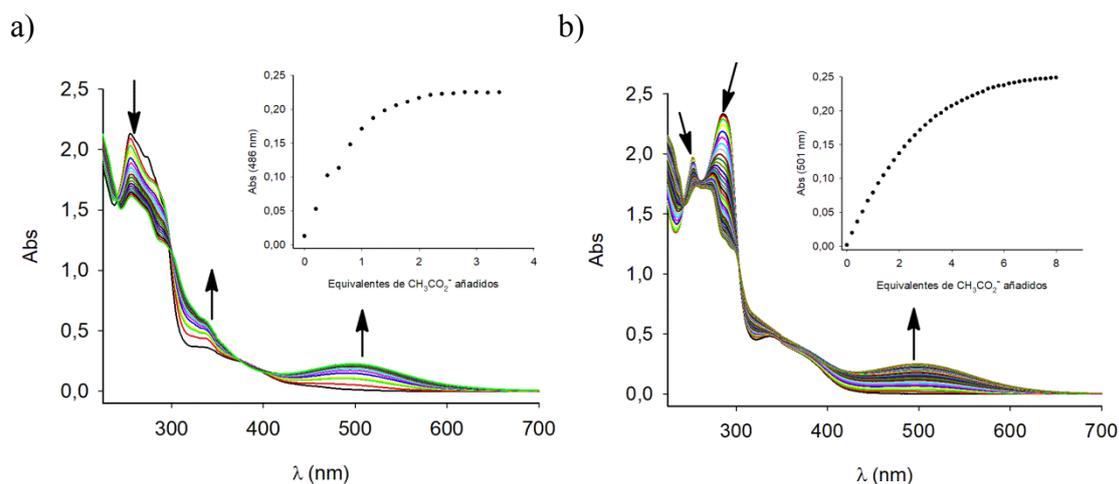


Figura 2.3. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 11 y b) 12 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión $CH_3CO_2^-$. Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

En la Tabla 2.1 se muestra el desplazamiento batocrómico e hipsocrómico de las bandas a $\lambda \approx 250$ y 280 nm, respectivamente, del receptor 12 tras la adición de los aniones $HP_2O_7^{3-}$, $H_2PO_4^-$, F^- , $CH_3CO_2^-$ y $C_6H_5CO_2^-$.

Tabla 2.1. Desplazamientos de las bandas a $\lambda = 252$ y 286 nm del receptor 12 obtenidos de los estudios de espectroscopia de absorción UV-Vis en THF.

Anión	$HP_2O_7^{3-}$	$H_2PO_4^-$	F^-	$CH_3CO_2^-$	$C_6H_5CO_2^-$
$\Delta\lambda_{252}$ (nm)	+ 2	+ 1	+ 5	+ 12	^(a)
$\Delta\lambda_{286}$ (nm)	- 14	- 12	- 14	- 14	^(a)

^(a) El anión $C_6H_5CO_2^-$ absorbe en la zona del ultravioleta lo que impide observar los desplazamientos de las bandas a $\lambda = 252$ y 286 nm.

En los experimentos de los receptores 11 y 12 en presencia de los aniones anteriormente mencionados se observan puntos isobéuticos que indican la coexistencia de dos especies en equilibrio (Tabla II.1 del Anexo II).

Los perfiles de valoración de los receptores 11 y 12 frente a los aniones $HP_2O_7^{3-}$, $H_2PO_4^-$, F^- , $CH_3CO_2^-$ y $C_6H_5CO_2^-$ muestran que para alcanzar el equilibrio el receptor con piridina como espaciador central requiere mayor número de equivalentes de anión que el receptor portador del anillo de benceno (Figura 2.3 y Figura II.3 del Anexo II). Este hecho sugiere que el receptor 11 posee más afinidad por los aniones que el receptor

12. Es importante destacar que la intensidad de la banda de absorción que aparece en la región del visible a $\lambda \approx 500$ nm muestra diferencias significativas tras la adición de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ (Figura 2.4).

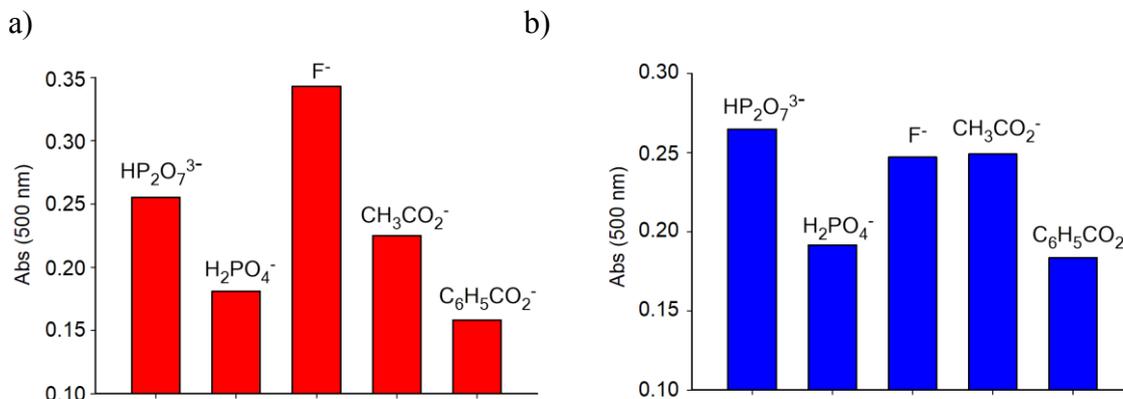


Figura 2.4. Diagramas de barras que muestran la absorbancia de la nueva banda centrada en el visible a $\lambda \approx 500$ nm de los receptores a) 11 y b) 12 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en THF) tras la adición de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.

Los cambios en los espectros de absorción UV–Vis de los receptores 11 y 12 tras la adición de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ se traducen visualmente en un llamativo cambio de color desde amarillo pálido a distintos tonos de naranja (Figura 2.5).

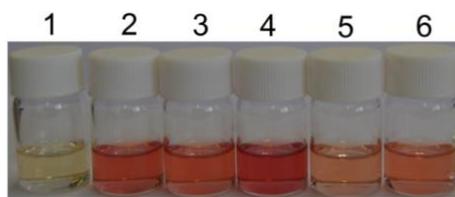


Figura 2.5. Cambio de color del receptor 11 (1) en THF tras la adición de los aniones F^- (2), CH_3CO_2^- (3), $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ (4), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ (5) y H_2PO_4^- (6).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos mediante espectroscopia de absorción UV–Vis, podemos afirmar que los receptores 11 y 12 son sensores moleculares colorimétricos de los aniones F^- , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.

2.2.2.2. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 11 y 12 mediante espectroscopia de emisión de fluorescencia.

Los receptores 11 y 12 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en THF) no presentan bandas de emisión de fluorescencia cuando son excitados a cualquier longitud de onda comprendida entre $\lambda_{\text{exc}} = 200 - 700$ nm.

La adición de los aniones F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , ClO_4^- , PF_6^- , H_2PO_4^- , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ no provoca cambios en el espectro de emisión de los receptores. Por tanto, desafortunadamente, los receptores 11 y 12 no pueden ser usados como sensores moleculares fluorescentes de los aniones estudiados.

2.2.2.3. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 11 y 12 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN).

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) se utilizó con el fin de obtener información estructural y el modo de enlace de los receptores 11 y 12 frente a los aniones F^- , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.

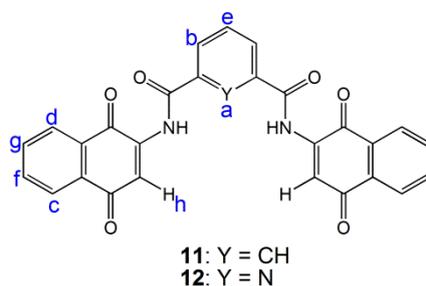
Los espectros de ^1H -RMN de los receptores 11 y 12 en THF- d_8 son muy similares, en concreto, el receptor portador del anillo de benceno muestra las señales características del benceno *meta* sustituido usado como espaciador central como un triplete a $\delta (\text{H}_a) = 8.57$ ppm, un doblete a $\delta (\text{H}_b) = 8.23$ ppm y otro triplete a $\delta (\text{H}_c) = 7.75$ ppm. El espectro de ^1H -RMN del receptor 12 muestra las señales correspondientes al anillo de la piridina usada como espaciador central: un doblete a $\delta (\text{H}_b) = 8.54$ ppm y un triplete a $\delta (\text{H}_c) = 8.35$ ppm. La señal correspondiente al protón del N-H del grupo amida de los receptores 11 y 12 se encuentra a campo bajo a $\delta (\text{N-H}) = 9.67$ y 10.84 ppm, respectivamente.

Por otro lado, las señales de los protones de la unidad de 1,4-naftoquinona de los receptores 11 y 12 se muestran como dos dobletes de dobletes a $\delta (\text{H}_{c,d})_{11} = 8.16$ y 8.10 ppm, dos tripletes de dobletes a $\delta (\text{H}_{f,g})_{11} = 7.85$ y 7.79 ppm y un singlete correspondiente al protón olefínico de la quinona a $\delta (\text{H}_h)_{11} = 7.98$ ppm. El protón olefínico de la quinona H_h de los receptores 11 y 12 aparece desplazado a campo bajo ($\delta = 7.98$ o 8.00 ppm, respectivamente) respecto a lo observado en la 2-amino-1,4-naftoquinona 10 en THF- d_8 ($\delta = 5.84$ ppm), lo que podría indicar la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón H_h y el oxígeno del grupo carbonilo

de la amida, del mismo modo que ocurría con los receptores 6-9 y el carbonilo del grupo éster descritos en el Capítulo 1.

Las señales de los protones de la unidad de 1,4-naftoquinona del receptor 12, que contiene piridina como espaciador central, se encuentran situadas a un desplazamiento químico ligeramente superior respecto a las señales del receptor 11 (Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Desplazamientos químicos (δ en ppm) de ^1H -RMN de los protones de los receptores 11 y 12 en THF-d_8 .



Receptor	N-H	δH_a	δH_b	δH_c	δH_d	δH_e	δH_f	δH_g	δH_h
11	9.67	8.57	8.23	8.16	8.10	7.75	7.85	7.79	7.98
12	10.84	-	8.54	8.26	8.12	8.35	7.86	7.82	8.00

La adición de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ a disoluciones de los receptores 11 y 12 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF-d_8) provoca importantes perturbaciones en los espectros de ^1H -RMN.

En concreto, la presencia de los aniones mencionados anteriormente en la disolución del receptor 11 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF-d_8) promueve un importante desplazamiento a campo bajo en la señal del protón H_a del CH aromático del anillo de benceno de $\Delta\delta = 0.29 - 0.40$ ppm, que es atribuido a la formación de un enlace de hidrógeno $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}\cdots\text{A}^-$ entre el protón H_a y los aniones. Por el contrario, las señales atribuidas al protón del anillo de benceno H_e ($\Delta\delta = -0.24 - -0.49$ ppm) y al protón olefínico de la unidad de 1,4-naftoquinona H_h ($\Delta\delta = -0.16 - -0.50$ ppm) se desplazan hacia campo alto. El desplazamiento hacia campo alto del protón H_h es debido probablemente a la ruptura del enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón H_h y el oxígeno del carbonilo del grupo amida del receptor 11; sin embargo, el desplazamiento químico no alcanza el valor del H_h correspondiente al mismo protón en

la 2-amino-1,4-naftoquinona ($\delta = 5.84$ ppm), lo que podría indicar la formación simultánea de nuevos enlaces de hidrógeno $C(sp^2)-H \cdots A^-$ entre el protón H_h olefínico de la quinona y los aniones. Todas las señales del espectro se ensanchan a medida que se añaden alícuotas de los aniones (Figura 2.6 y Figuras II.4-II.7 del Anexo II).

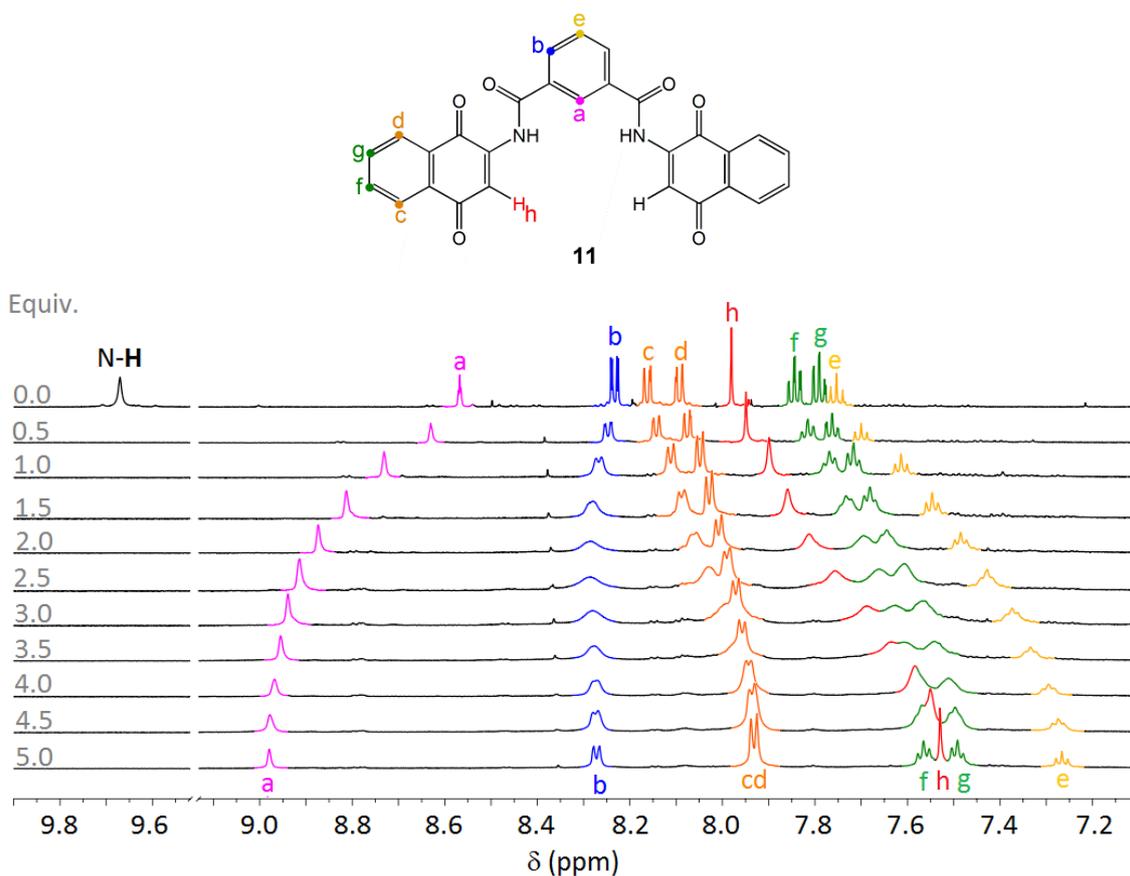
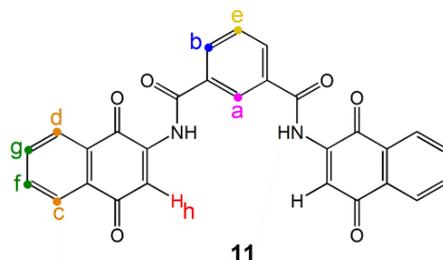


Figura 2.6. Cambios observados en el espectro de 1H -RMN del receptor 11 en $THF-d_8$ tras la adición de 5 equivalentes del anión F^- .

En la Tabla 2.3 se detallan los cambios en los desplazamientos químicos de las señales de todos los protones del receptor 11 con los diferentes aniones.

Tabla 2.3. Cambios en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta$ en ppm) de las señales de los protones obtenidos en los experimentos de ^1H -RMN del receptor 11 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) en presencia de aniones.



Anión	$\Delta\delta$ H _a	$\Delta\delta$ H _b	$\Delta\delta$ H _c	$\Delta\delta$ H _d	$\Delta\delta$ H _e	$\Delta\delta$ H _f	$\Delta\delta$ H _g	$\Delta\delta$ H _h
F ⁻	+ 0.40	+ 0.03	- 0.15	- 0.22	- 0.48	- 0.27	- 0.29	- 0.28
HP ₂ O ₇ ³⁻	+ 0.41	+ 0.05	- 0.14	- 0.21	- 0.49	- 0.27	- 0.30	- 0.41
H ₂ PO ₄ ⁻	+ 0.29	+ 0.06	- 0.07	- 0.07	- 0.24	- 0.14	- 0.14	- 0.15
CH ₃ CO ₂ ⁻	+ 0.36	+ 0.05	- 0.11	- 0.14	- 0.36	- 0.20	- 0.21	- 0.50
C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	+ 0.32	+ 0.05	-	- 0.09	- 0.26	- 0.14	- 0.14	- 0.17

En la Figura 2.7 se muestra el desplazamiento de los protones H_a, H_e y H_h tras la adición de los aniones F⁻, HP₂O₇³⁻, H₂PO₄⁻, CH₃CO₂⁻ y C₆H₅CO₂⁻.

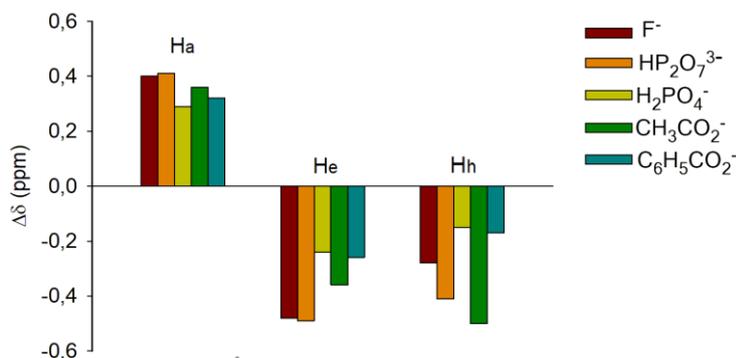


Figura 2.7. Diagramas de barras de la variación en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) de los protones H_a, H_e y H_h del receptor 11 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) tras la adición de los aniones F⁻, HP₂O₇³⁻, H₂PO₄⁻, CH₃CO₂⁻ y C₆H₅CO₂⁻.

La señal del protón del N-H del grupo amida sufre un ensanchamiento con la presencia de los aniones que imposibilita un seguimiento con el transcurso de la valoración. Este tipo de ensanchamiento es característico de la formación de un enlace

de hidrógeno no covalente muy fuerte entre el protón del N–H del grupo amida y los aniones,¹¹⁶ pero también podría indicar la desprotonación del mismo.

Con el fin de demostrar el proceso que tiene lugar se estudió minuciosamente la adición del anión F^- , que en caso de producir desprotonación se manifiesta en los experimentos de 1H -RMN con la aparición de un triplete característico atribuido a la formación de un estable bifluoruro de hidrógeno (HF_2^-) a $\delta = 8 - 17$ ppm.¹¹⁷ Sin embargo, en los experimentos realizados con el receptor 11 y el anión F^- no se observa la aparición de ninguna señal que indique que se ha producido la desprotonación del grupo N–H incluso con un gran exceso (Figura 2.8).

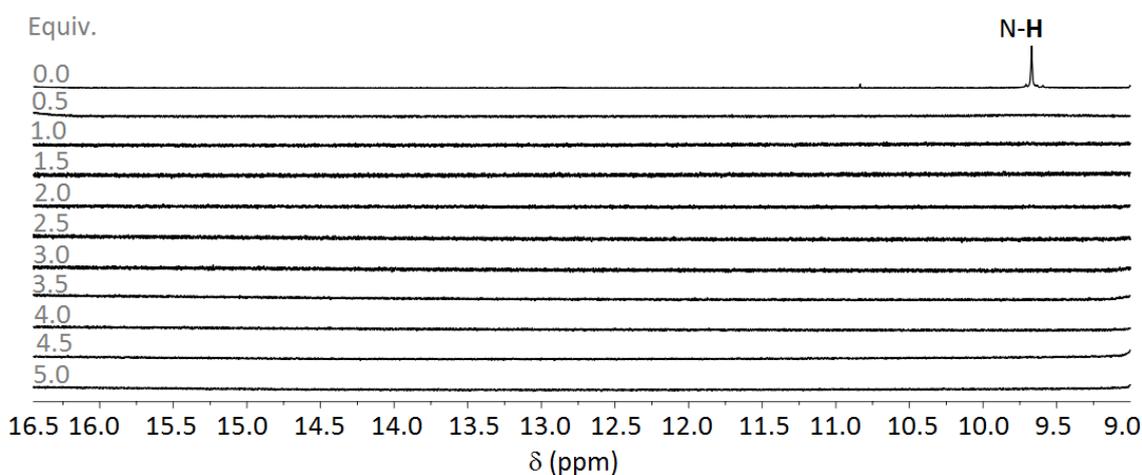


Figura 2.8. Cambios observados en el protón del N–H del grupo amida en el espectro de 1H -RMN del receptor 11 en $THF-d_8$ tras la adición de 5 equivalentes del anión F^- .

Para estudiar el proceso de desprotonación del grupo N–H de este tipo de compuestos, se adicionó el anión OH^- (como sal de tetrabutilamonio en CD_3CN) a una disolución del receptor 11 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en $THF-d_8$). La adición del anión OH^- promueve la aparición de señales nuevas que indica que se está produciendo una reacción química en el receptor (Figura 2.9 a). Por el contrario, la adición del anión F^- no provoca la aparición de ninguna señal adicional que indique que se esté produciendo alguna modificación química en el receptor y sí los desplazamientos característicos de un proceso de reconocimiento (Figura 2.9 b). Además, el singlete a $\delta = 4.47$ ppm,

¹¹⁶ L. S. Evans, P. A. Gale, M. E. Light, R. Quesada. Anions Binding vs. Deprotonation in Colorimetric Pyrrolylamidothiourea Based Anion Sensors. *Chem. Commun.*, **2006**, 965-967.

¹¹⁷ P. A. Gale. Structural and Molecular Recognition Studies with Acyclic Anion Receptors. *Acc. Chem. Res.*, **2006**, 39, 465-475.

señalado en rojo oscuro en el espectro (Figura 2.9 a), coincide con el desplazamiento de H₂O en THF-d₈. La presencia de H₂O en el espectro de ¹H-RMN es indicativa de la desprotonación del grupo N-H de la amida por adición del anión OH⁻. En cambio, no se observa la presencia de señales adicionales que indiquen la desprotonación del N-H del grupo amida del receptor 11 tras la adición de los aniones HP₂O₇³⁻, H₂PO₄⁻, F⁻, CH₃CO₂⁻ y C₆H₅CO₂⁻.

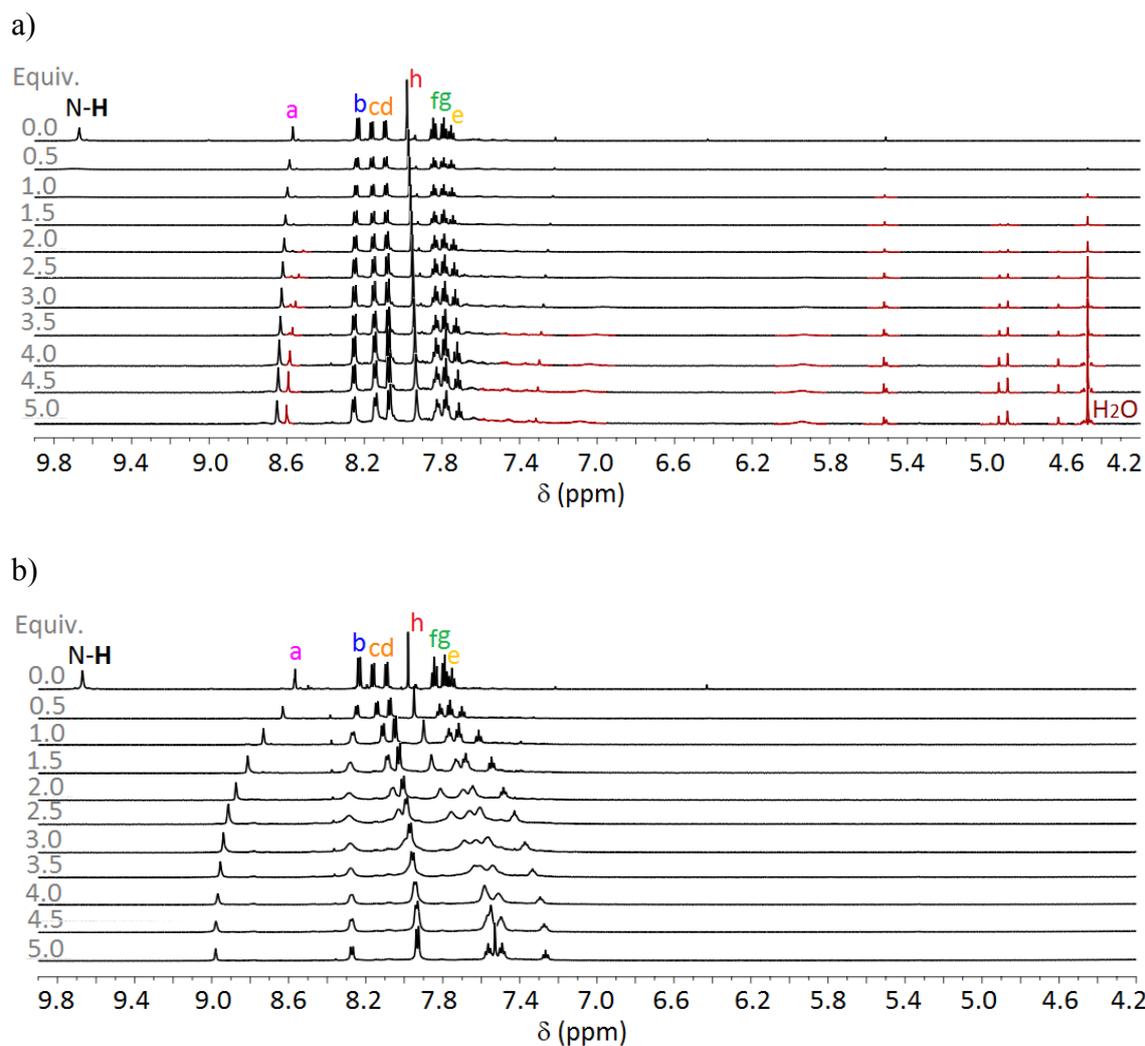
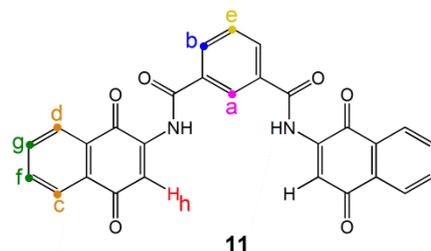


Figura 2.9. Cambios observados en el espectro de ¹H-RMN del receptor 11 en THF-d₈ tras la adición de 5 equivalentes de los aniones a) OH⁻ y b) F⁻.

La adición de los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ al receptor **12** ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF-d_8) con piridina como espaciador central, promueve el ensanchamiento y desplazamiento a campo alto de todas las señales del receptor, que son diferentes dependiendo del anión utilizado. La señal que sufre mayor desplazamiento es la correspondiente al protón del anillo de piridina H_e . La señal del protón olefínico de la unidad de 1,4-naftoquinona H_h sufre menor desplazamiento debido, probablemente, a un equilibrio entre la ruptura del enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón H_h y el oxígeno del carbonilo del grupo amida ($\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}_h$) y la formación simultánea de nuevos enlaces de hidrógeno con el anión. De nuevo, la señal del protón del N–H de la amida sufre un gran ensanchamiento impidiendo su observación en el espectro tras la adición de los aniones, lo que indica fuertes enlaces de hidrógeno entre el protón de los dos grupos N–H de las amidas y los aniones (Figura 2.10 y Figuras II.8-II.11 del Anexo II).

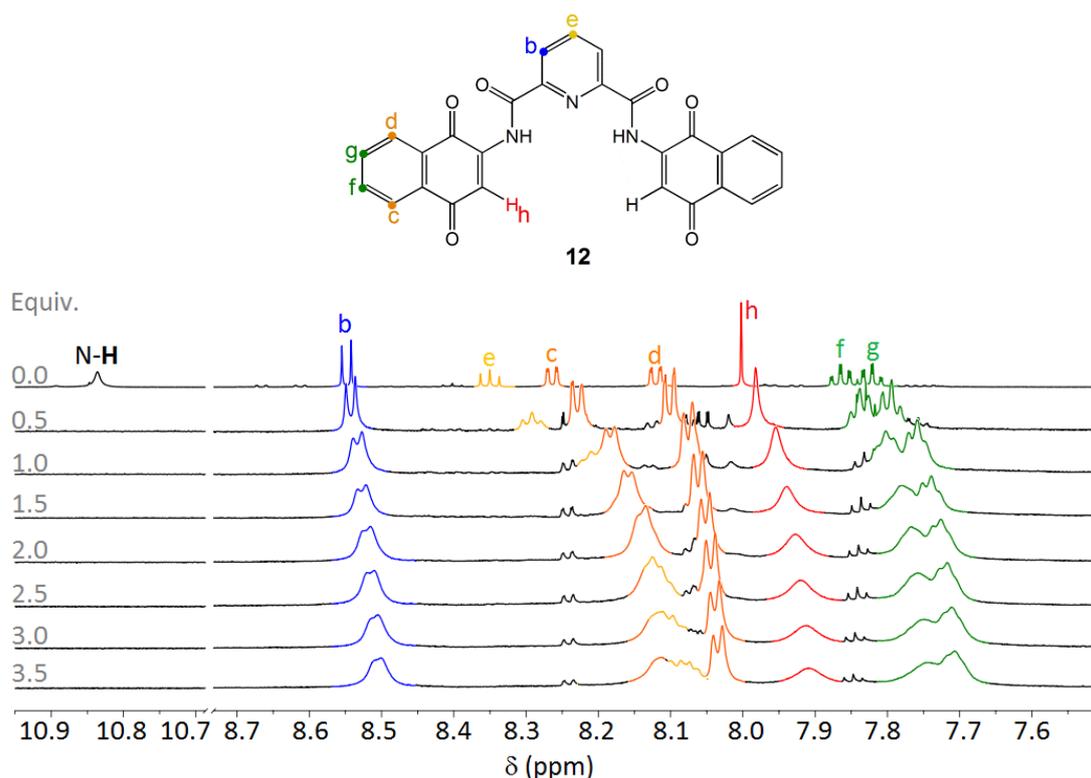
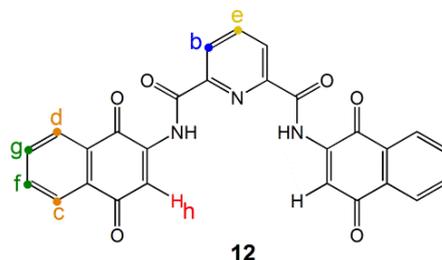


Figura 2.10. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor **12** en THF-d_8 tras la adición de 3.5 equivalentes del anión CH_3CO_2^- .

En la Tabla 2.4 se detallan los cambios en los desplazamientos químicos de todos los protones del receptor **12** con los diferentes aniones.

Tabla 2.4. Cambios en los desplazamientos químicos ($\Delta\delta$ en ppm) de las señales de los protones obtenidos en los experimentos de ^1H -RMN del receptor 12 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) en presencia de aniones.



Anión	$\Delta\delta$ H _b	$\Delta\delta$ H _c	$\Delta\delta$ H _d	$\Delta\delta$ H _e	$\Delta\delta$ H _f	$\Delta\delta$ H _g	$\Delta\delta$ H _h
F ⁻	-0.09	-0.28	-0.14	-0.33	-0.25	-0.21	-0.21
HP ₂ O ₇ ³⁻	-0.06	-0.27	-0.13	-0.30	-0.21	-0.16	-0.16
H ₂ PO ₄ ⁻	-0.03	-0.21	-0.06	-0.20	-0.09	-0.09	-0.06
CH ₃ CO ₂ ⁻	-0.04	-0.15	-0.08	-0.27	-0.11	-0.11	-0.09
C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	-0.01	-0.02	-0.02	-0.04	-0.02	-0.02	-0.02

En los diagramas de barras de la Figura 2.11 se observa que mientras que la señal atribuida al protón del anillo de piridina H_e se desplaza significativamente hacia campo alto tras la adición de los aniones HP₂O₇³⁻, H₂PO₄⁻, F⁻ y CH₃CO₂⁻, la señal atribuida al protón olefínico de la unidad de 1,4-naftoquinona H_h sólo se desplaza considerablemente tras la adición de F⁻ y HP₂O₇³⁻.

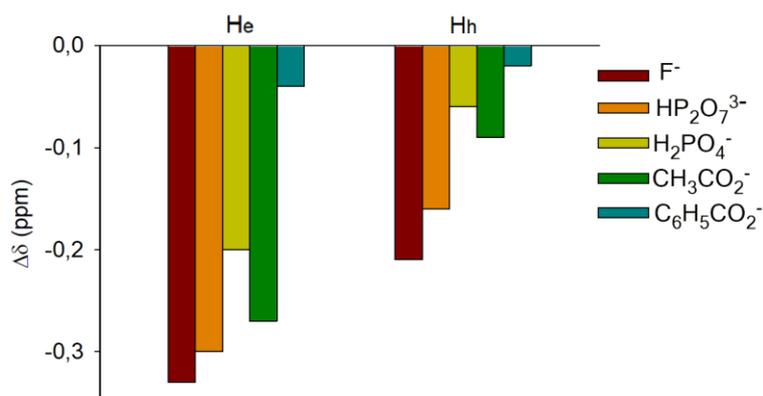


Figura 2.11. Diagramas de barras de la variación en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) de los protones H_e y H_h del receptor 12 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) tras la adición de los aniones F⁻, HP₂O₇³⁻, H₂PO₄⁻, CH₃CO₂⁻ y C₆H₅CO₂⁻.

Si comparamos el cambio en el desplazamiento químico observado en las señales del espectro de ^1H -RMN del receptor 11 con las del receptor 12, cabe destacar que las señales de los protones H_e y H_h del receptor de benceno se desplazan en mayor medida que las señales de los protones H_e y H_h del receptor de piridina, debido al enlace de hidrógeno adicional ($\text{C}-\text{H}_a\cdots\text{A}^-$ aromático) que presentan los complejos formados entre el receptor 11 con los aniones (Figura 2.12).

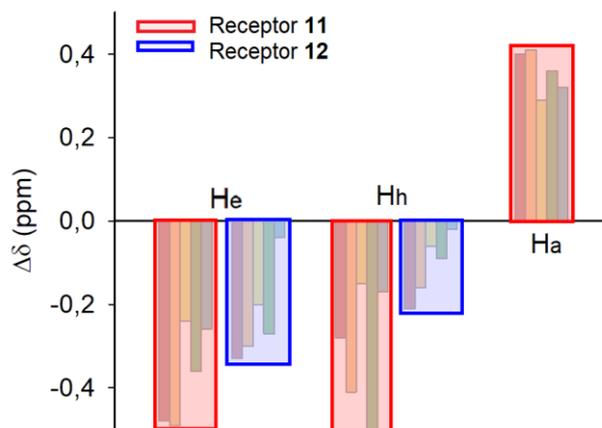


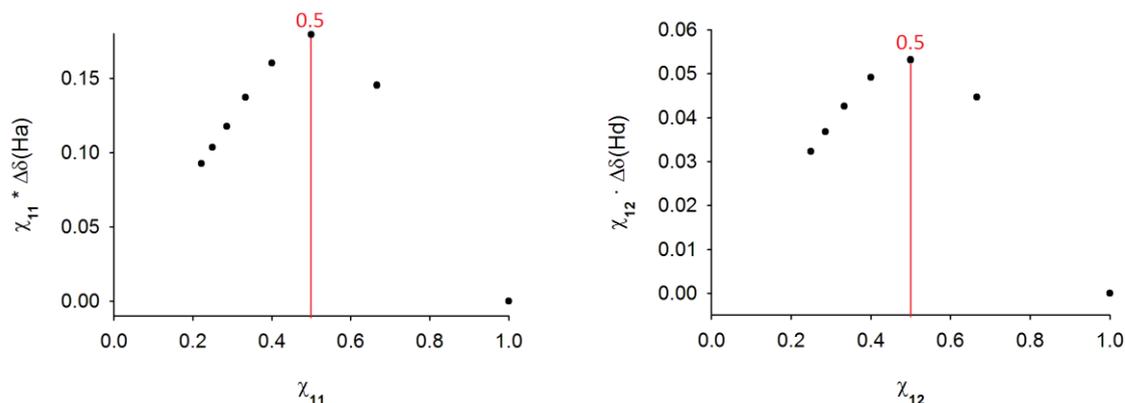
Figura 2.12. Diagramas de barras de la variación en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) de los protones H_e y H_h de los receptores 11 y 12 y del protón H_a del receptor 11 ($c = 5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en $\text{THF}-d_8$) tras la adición de los aniones F^- , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.

Teniendo en cuenta estos datos, se puede concluir que en el proceso de reconocimiento del receptor portador del anillo de piridina con los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ intervienen las interacciones de enlace de hidrógeno de grupos amida $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{H}\cdots\text{A}^-$ así como los enlaces de hidrógeno con el protón olefínico $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{H}_h\cdots\text{A}^-$, mientras que en el proceso de reconocimiento del receptor de benceno está involucrado adicionalmente un enlace de hidrógeno entre el protón del grupo $\text{C}-\text{H}_a$ del fenilo *meta* sustituido y los aniones ($\text{C}(\text{sp}^2)-\text{H}_a\cdots\text{A}^-$).

La estequiometría de los complejos formados entre los receptores 11 y 12 y los aniones fue obtenida mediante los gráficos de Job usando los datos de los desplazamientos químicos de los protones obtenidos mediante ^1H -RMN en presencia de aniones. Los resultados reflejan una estequiometría receptor:anión 1:1 para el anión

$\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ (Figura 2.13 a) y una estequiometría receptor:anión 1:2 para los aniones CH_3CO_2^- , F^- , H_2PO_4^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ (Figura 2.13 b y Figuras II.12-II.13 del Anexo II).

a)



b)

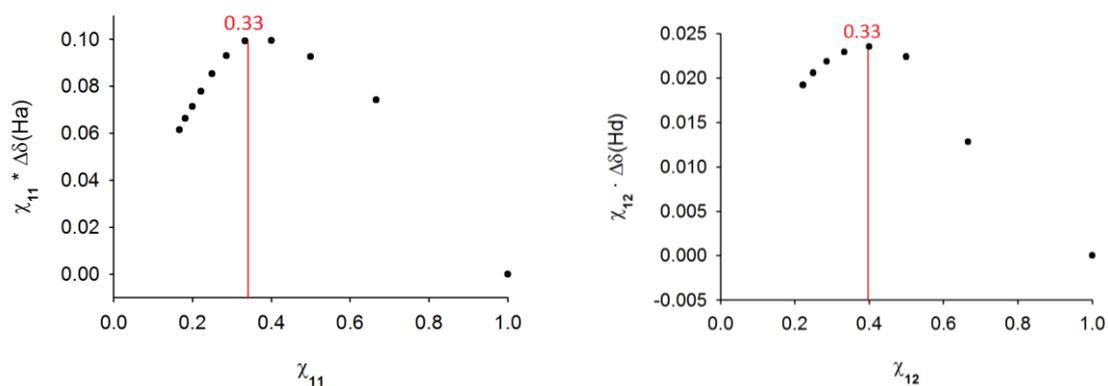


Figura 2.13. Gráficos de Job de los receptores 11 (monitorizando la señal del protón H_a) y 12 (monitorizando la señal del protón H_d) con los aniones a) $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ que presenta un máximo a 0.5 indicando una estequiometría receptor:anión 1:1 y b) CH_3CO_2^- que presenta un máximo a 0.33 indicando una estequiometría receptor:anión 1:2.

En la Figura 2.14 se presentan las estructuras propuestas para los complejos receptor:anión que estarían de acuerdo con los resultados obtenidos en los experimentos de ^1H -RMN así como las estequiometrías calculadas mediante los gráficos de Job.

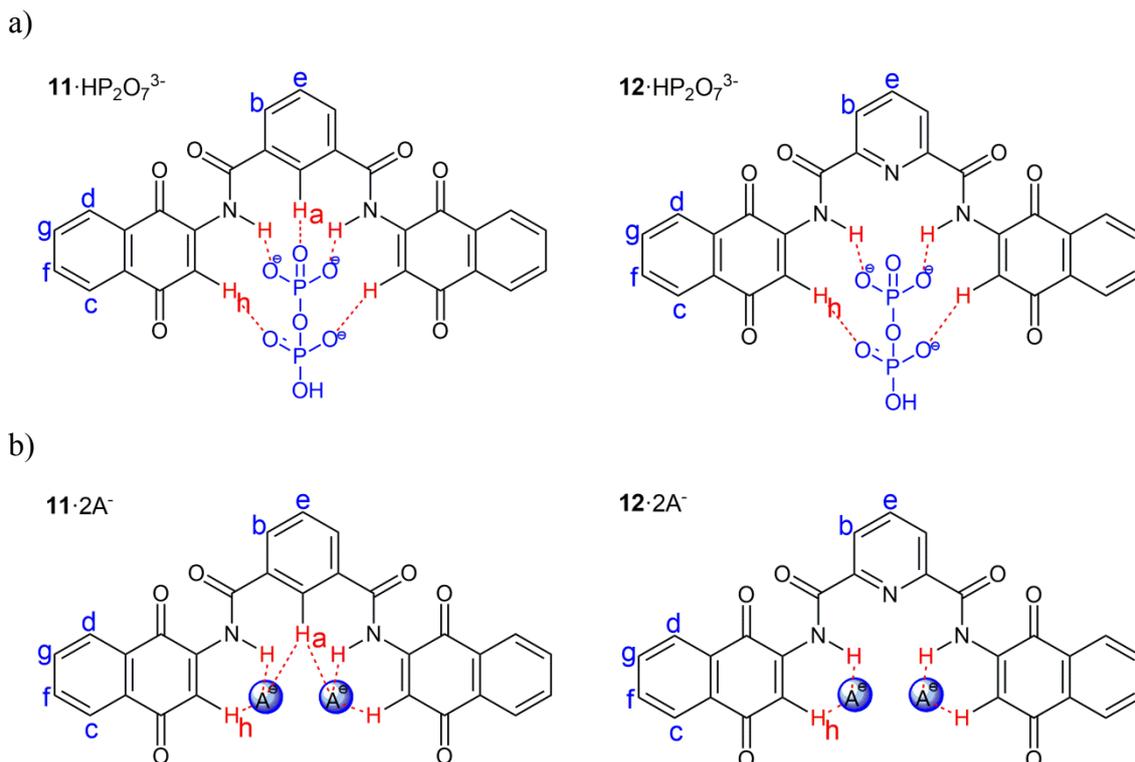


Figura 2.14. a) Estructuras propuestas de los complejos formados entre el anión $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ y los receptores 11 y 12 mostrando estequiometría receptor:anión 1:1 y b) estructuras propuestas de los complejos formados entre los aniones H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ (A^-) y los receptores 11 y 12 mostrando estequiometría receptor:anión 1:2

Los valores de las constantes de asociación de ambos receptores con los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, H_2PO_4^- , F^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ fueron calculados a partir de los datos obtenidos de los experimentos de ^1H -RMN utilizando el programa Dynafit¹⁰⁶ y teniendo en cuenta las estequiometrías calculadas anteriormente (Tabla 2.5). La curva teórica se ajusta perfectamente a los datos experimentales obtenidos (Figura 2.15 y Figura II.14 del Anexo II). La constante de asociación para el anión $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ y el receptor 12 no se pudo calcular debido al pequeño desplazamiento que sufren las señales de los protones en el experimento de ^1H -RMN en presencia de este anión.

Tabla 2.5. Constantes de asociación de los receptores 11 y 12 ($c = 5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF- d_8) con los aniones por ^1H -RMN. Los valores entre paréntesis indican el error asociado a la medida.

Complejo	$K_1 \text{ (M}^{-1}\text{)}$	$K_2 \text{ (M}^{-1}\text{)}$	$\beta \text{ (M}^{-2}\text{)}$	Estequiometría receptor:anión
11·2CH ₃ CO ₂ ⁻	4.7·10 ² (4.0)	3.7·10 ² (2.2)	1.7·10 ⁵ (6.2)	1:2
12·2CH ₃ CO ₂ ⁻	4.0·10 ² (4.1)	2.1·10 ² (4.2)	9.2·10 ⁴ (8.3)	1:2
11·2F ⁻	4.4·10 ² (3.7)	3.4·10 ² (4.8)	1.5·10 ⁵ (8.5)	1:2
12·2F ⁻	1.9·10 ² (3.2)	2.3·10 ² (1.4)	6.5·10 ⁴ (4.6)	1:2
11·2H ₂ PO ₄ ⁻	3.7·10 ³ (4.5)	3.1·10 ³ (4.9)	1.1·10 ⁷ (9.4)	1:2
12·2H ₂ PO ₄ ⁻	2.4·10 ³ (4.9)	1.4·10 ³ (3.5)	3.4·10 ⁶ (8.4)	1:2
11·HP ₂ O ₇ ³⁻	6.6·10 ³ (14.2)	-	-	1:1
12·HP ₂ O ₇ ³⁻	4.0·10 ³ (13.2)	-	-	1:1
11·2C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	1.3·10 ³ (10.4)	2.4·10 ² (1.8)	3.0·10 ⁵ (12.2)	1:2

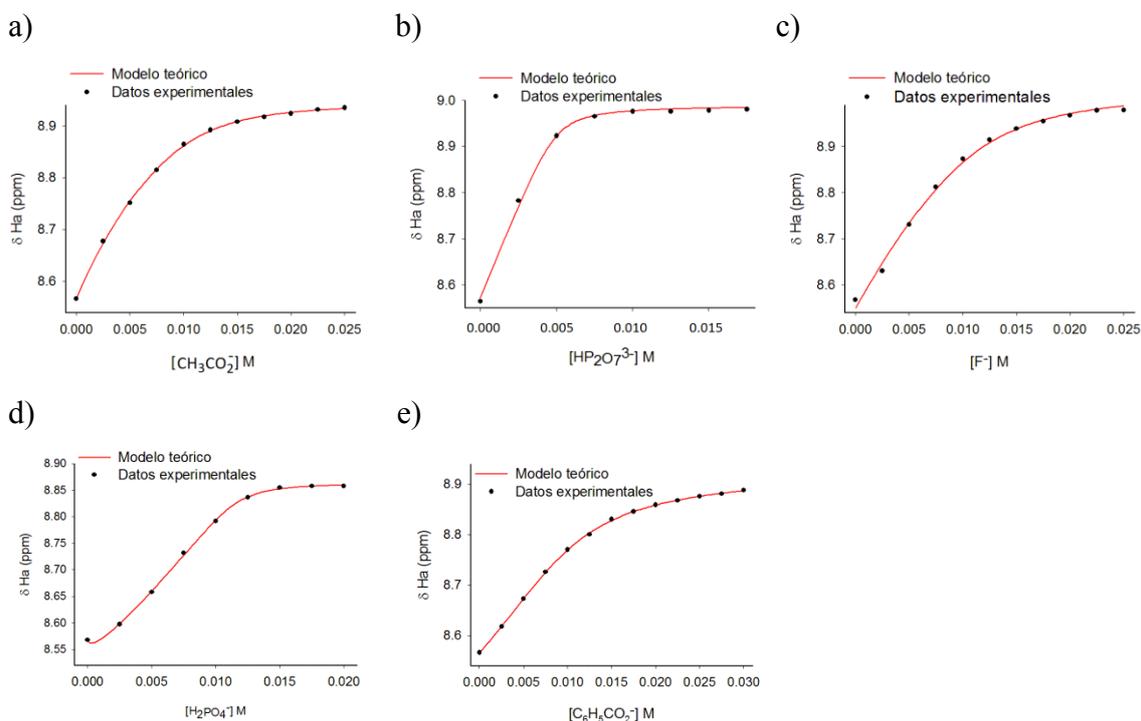


Figura 2.15. Cambios en el desplazamiento químico del protón H_a en ^1H -RMN del receptor 11 ($c = 5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF- d_8) tras la adición de a) CH_3CO_2^- , b) $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, c) F^- , d) H_2PO_4^- y e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$. Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

El receptor de benceno (11) presenta constantes de asociación superiores a las obtenidas para el receptor de piridina (12) frente a todos los aniones. Esto es debido a la presencia del enlace de hidrógeno adicional $C-H_a \cdots A^-$ aromático en los complejos receptor:anión.

2.2.2.4. Estudio del reconocimiento de aniones del receptor 11 mediante cálculos teóricos.

Los cálculos teóricos se han realizado usando el nivel de cálculo DFT y las funciones de base BP86-D3 y def2-TZVP, y teniendo en cuenta los efectos del disolvente (THF).¹¹⁸

Se han encontrado tres diferentes conformeros del receptor 11: el *syn-syn* (Figura 2.16 a) es +1.7 kcal/mol menos favorable que el *anti-anti* (Figura 2.16 b) y el *syn-anti* (Figura 2.16 c), que son casi isoenergéticos.

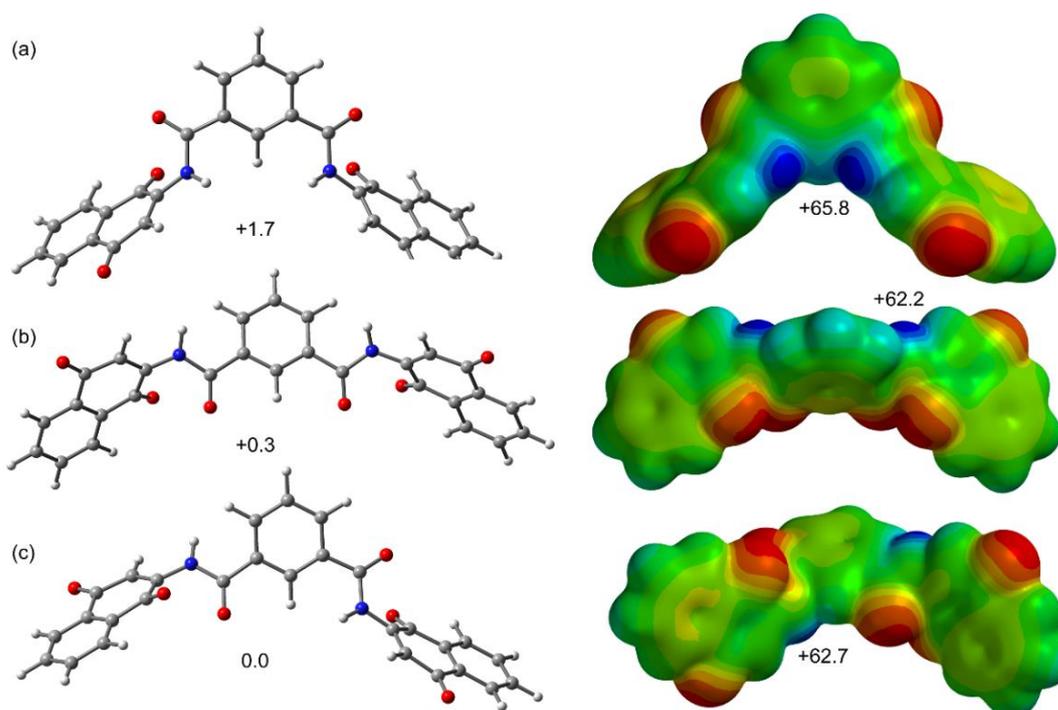


Figura 2.16. Diferentes conformeros del receptor 11 y sus superficies MEP. Las energías están en kcal/mol en el grupo N–H. Los isocontornos azul y rojo representan los valores positivos y negativos, respectivamente.

¹¹⁸ Los cálculos expuestos en este capítulo han sido realizados por el Profesor Dr. Antonio Frontera de la Universidad de las Islas Baleares.

Con el fin de estudiar la capacidad del receptor 11 como aceptor de enlaces de hidrógeno para interactuar con aniones, se ha calculado el potencial electrostático molecular (MEP) representado en la superficie de van der Waals (Figura 2.16). Es interesante observar que el conformero *syn-syn* menos favorable (Figura 2.16 a) presenta el valor MEP más fuerte en los grupos N–H (65.8 kcal/mol). Además, ambos grupos convergen en la misma región facilitando la interacción con los átomos ricos en electrones.

Se ha optimizado el complejo del receptor 11 con el anión $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ teniendo en cuenta la estequiometría calculada experimentalmente (estequiometría receptor:anión 1:1). El anión $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ establece tres enlaces de hidrógeno donde dos átomos del oxígeno del anión establecen dos fuertes enlaces de hidrógeno con los grupos N–H de la amida y además un enlace de hidrógeno adicional con el C–H_a aromático del benceno usado como espaciador central (Figura 2.17).

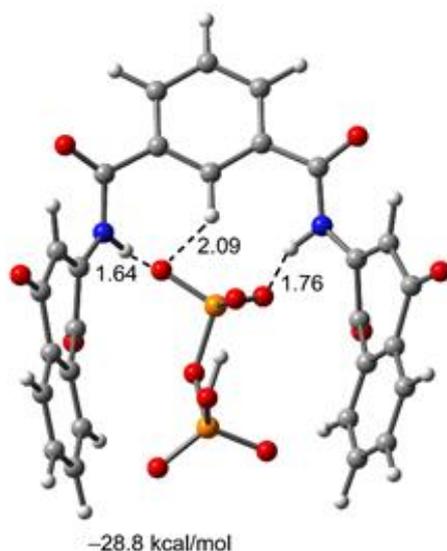


Figura 2.17. Complejo optimizado del receptor 11 con $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$. Distancias en Å. Los enlaces de hidrógeno se representan en líneas negras discontinuas.

Las interacciones observadas mediante los cálculos teóricos coinciden con los desplazamientos hacia campo bajo observados en los experimentos de ^1H -RMN del receptor 11 frente a los aniones $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, F^- , H_2PO_4^- , CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$, que indicaban que el proceso de reconocimiento era mediante enlaces de hidrógeno $\text{C-H}_a \cdots \text{A}^-$ y $\text{N-H} \cdots \text{A}^-$. En cambio, en este caso la interacción de enlace de hidrógeno

entre el protón H_h olefínico de la unidad de 1,4-naftoquinona y el anión $HP_2O_7^{3-}$ no se observa en el tratamiento realizado mediante cálculos teóricos.

2.3. RESUMEN.

Se han sintetizado dos receptores basados en la unidad de 1,4-naftoquinona unida a benceno (11) o piridina (12) como espaciador central mediante un enlace amida.

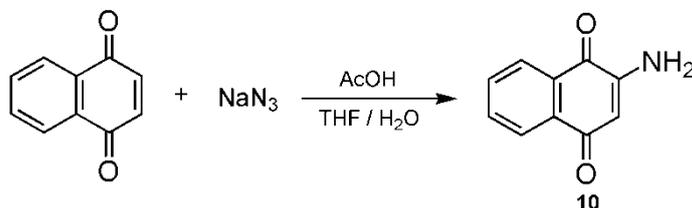
Los estudios realizados mediante espectroscopia de absorción UV-Vis muestran que la adición de los aniones $HP_2O_7^{3-}$, $H_2PO_4^-$, F^- , $C_6H_5CO_2^-$ y $CH_3CO_2^-$ a los receptores promueve la perturbación de los espectros de absorción de los receptores. Los cambios observados se deben a un proceso de reconocimiento entre los aniones y los receptores que se traducen visualmente en un cambio de color desde amarillo pálido a naranja. Ambos receptores actúan como sensores moleculares colorimétricos de los aniones mencionados.

Los estudios realizados mediante espectroscopia de emisión de fluorescencia a los receptores no muestran perturbación en los espectros de emisión de ninguno de ellos.

Los estudios realizados mediante espectroscopia de 1H -RMN sobre el modo de enlace de los receptores con los aniones $HP_2O_7^{3-}$, $H_2PO_4^-$, F^- , $C_6H_5CO_2^-$ y $CH_3CO_2^-$ reflejan la formación de enlaces de hidrógeno $O=C-N-H\cdots A^-$ y la ruptura del enlace de hidrógeno intramolecular entre el protón H_h olefínico de la unidad de 1,4-naftoquinona con el oxígeno del grupo carbonílico de la amida y la formación simultánea de nuevos enlaces de hidrógeno entre el protón H_h y los aniones, formando así complejos con estequiometría receptor:anión 1:1 con $HP_2O_7^{3-}$, y 1:2 con el resto de aniones. En el proceso de reconocimiento del receptor con benceno como espaciador central interviene un enlace de hidrógeno adicional entre el protón H_a aromático del anillo de benceno y los aniones, así, las constantes de asociación calculadas del receptor 11 con los aniones son superiores a las del receptor 12 debido a la existencia de este enlace de hidrógeno adicional.

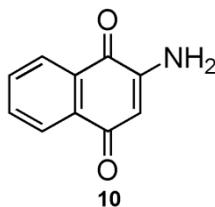
Por último, el estudio del complejo formado entre el receptor 11 y el anión $HP_2O_7^{3-}$ mediante cálculos teóricos confirmó que los enlaces de hidrógeno entre el protón H_a aromático del anillo de benceno utilizado como puente y los N-H de la amida están involucrados en el proceso de reconocimiento.

2.4. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN.

2.4.1. Síntesis de 2-amino-1,4-naftoquinona (10).¹¹⁹

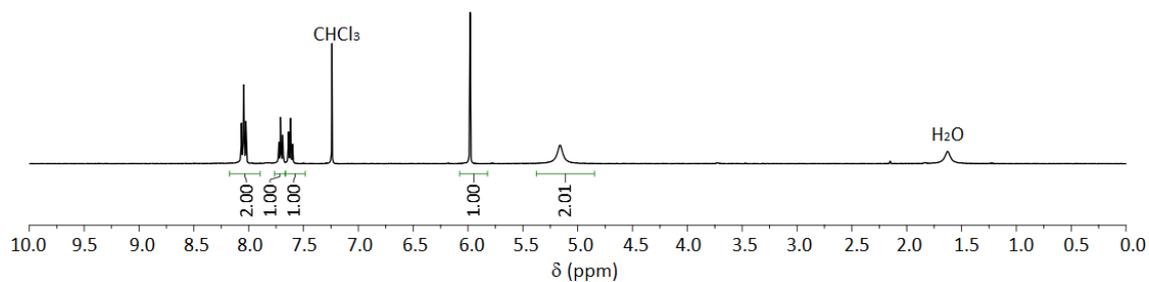
A una disolución de NaN_3 (6.25 g, 96 mmol) en H_2O (15 mL) se adiciona ácido acético glacial (AcOH) (5 mL). Posteriormente, la disolución de NaN_3 acidificada se adiciona a una disolución de 1,4-naftoquinona (5.00 g, 29.00 mmol) en $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ 4:1 (100 mL). La mezcla de reacción se agita durante 8 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se vierte sobre agua fría y se obtiene un precipitado marrón que se recristaliza en EtOH , obteniendo el producto deseado en un 82 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

¹¹⁹ X. Li, J. Bian, N. Wang, X. Qian, J. Gu, T. Mu, J. Fan, X. Yang, S. Li, T. Yang, H. Sun, Q. You, X. Zhang. Novel Naphtho[2,1-d]oxazole-4,5-diones as NQO1 Substrates with Improved Aqueous Solubility: Design, Synthesis, and In Vivo Antitumor Evaluation. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, 24, 1006-1013.

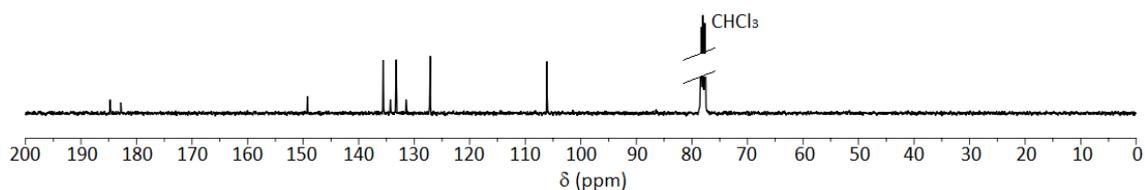
2-Amino-1,4-naftoquinona 10:

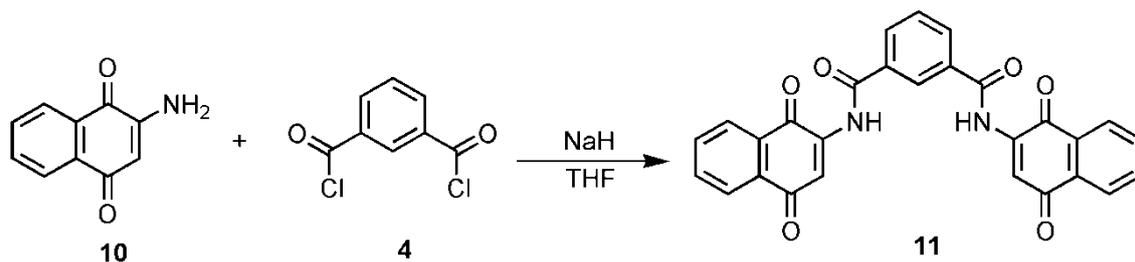
Punto de fusión: P_{fus} = 209 – 211 °C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8.04 (2H, td, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.0 Hz), 7.71 (1H, td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.61 (1H, td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.2 Hz), 5.98 (1H, s), 5.17 (2H, s) ppm.



¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 187.75, 182.82, 149.22, 135.59, 134.28, 133.24, 131.41, 127.20, 127.11, 106.10 ppm.

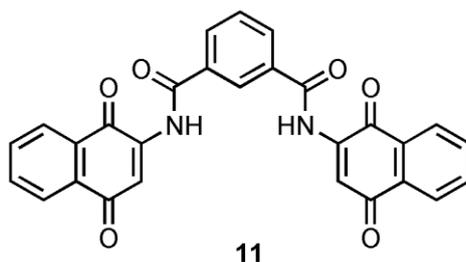


2.4.2. Síntesis de isoftalamida de N¹,N³-bis(1,4-naftoquinona-2-ilo) (11).¹²⁰

A una disolución de 2-amino-1,4-naftoquinona 10 (0.30 g, 1.73 mmol) en THF seco (50 mL) se adiciona NaH (0.21 g, 5.19 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, se adiciona dicloruro de isoftaloilo 4 (0.26 g, 1.30 mmol). La reacción transcurre a temperatura ambiente durante 5 días. Transcurrido ese tiempo, se elimina el THF a presión reducida y se añade agua (50 mL). La mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante recristalización en EtOH y posteriormente mediante columna de gel de sílice usando como eluyente CH₂Cl₂:MeOH 5:1, obteniendo un sólido naranja en un 3 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

¹²⁰ J.-C. Lien, L.-J. Huang, J.-P. Wang, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo. Synthesis and Antiplatelet, Antiinflammatory and Antiallergic Activities of 2,3-Disubstituted 1,4-Naphthoquinones. *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, *44*, 1181-1187.

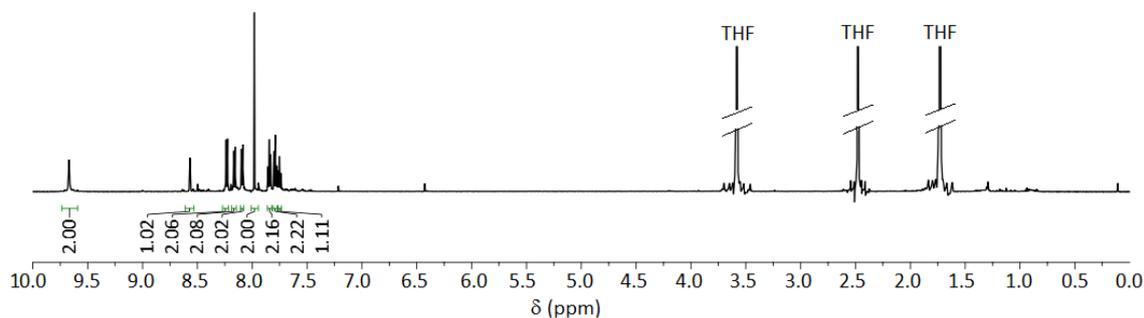
Isoftalamida de N¹,N³-bis(1,4-naftoquinona-2-ilo) 11:



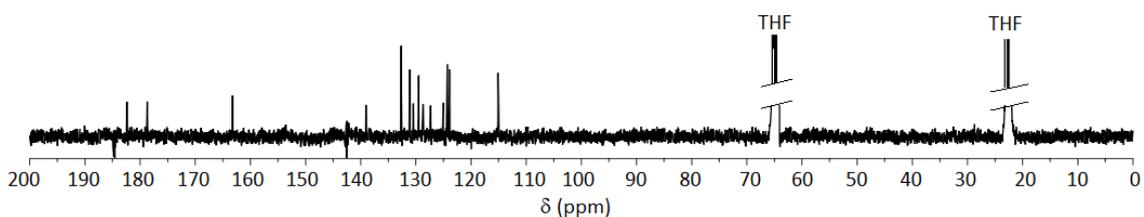
Punto de fusión: P_{fus} = 280 – 282 °C.

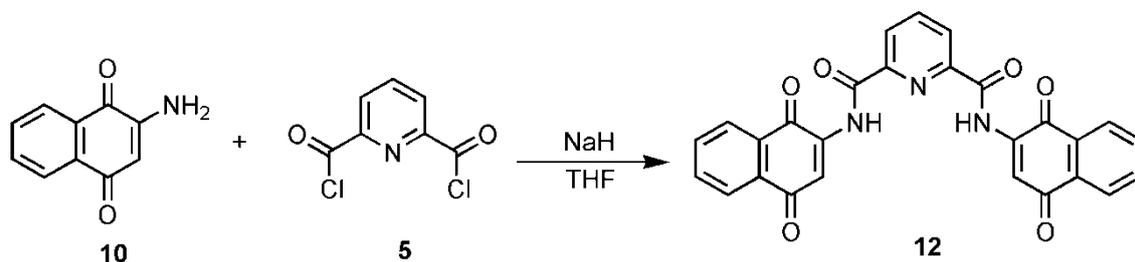
Masas: MS (ESI): *m/z* calculado para [M+H]⁺ 475.09, encontrado 475.09.

¹H-RMN (600 MHz, THF-d₈): δ_H 9.67 (2H, s), 8.57 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 8.23 (2H, dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz), 8.16 (2H, dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.8 Hz), 8.10 (2H, dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.98 (2H, s), 7.85 (2H, td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.79 (2H, td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.75 (1H, t, *J* = 7.8 Hz) ppm.



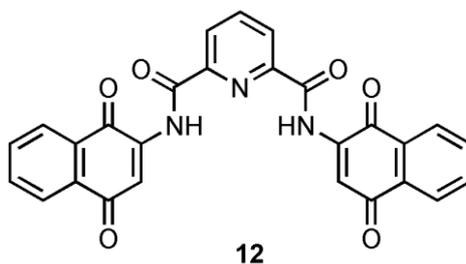
¹³C-RMN (150 MHz, THF-d₈): δ_C 182.39, 178.71, 163.27, 139.05, 132.67, 131.14, 130.46, 129.49, 128.66, 127.33, 125.05, 124.30, 123.90, 115.09 ppm.



2.4.3. Síntesis de piridin-2,6-dicarboxamida de N²,N⁶-bis(1,4-naftoquinona-3-ilo) (12).¹²⁰

A una disolución de 2-amino-1,4-naftoquinona 10 (0.30 g, 1.73 mmol) en THF seco (50 mL) se adiciona NaH (0.21 g, 5.19 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, se adiciona dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo 5 (0.26 g, 1.30 mmol). La reacción transcurre a temperatura ambiente durante 5 días. Transcurrido ese tiempo, se elimina el THF a presión reducida y se añade agua (50 mL). La mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante recristalización en EtOH, obteniendo un sólido amarillo pálido en un 20 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

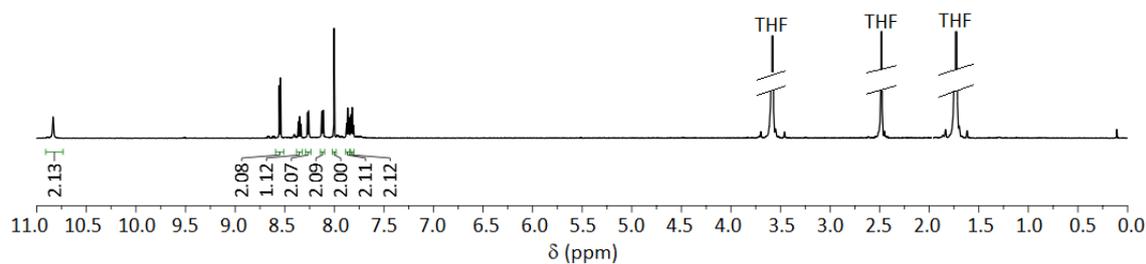
Piridin-2,6-dicarboxamida de N²,N⁶-bis(1,4-naftoquinona-3-ilo) 12:



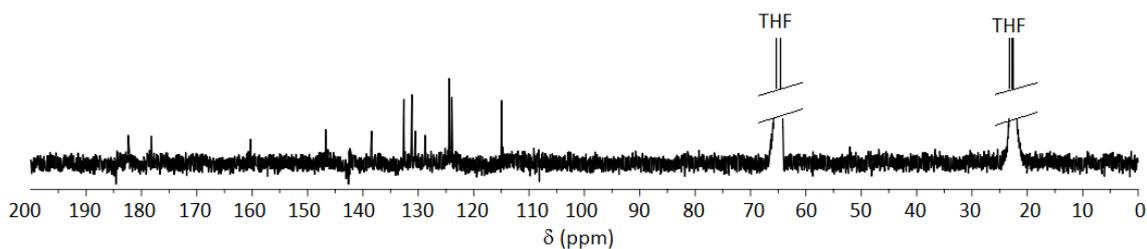
Punto de fusión: P_{fus} = 318 – 320 °C.

Masas: MS (ESI): *m/z* calculado para [M+H]⁺ 478.11, encontrado 478.11.

¹H-RMN (600 MHz, THF-d₈): δ_H 10.84 (2H, s), 8.54 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.35 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 8.26 (2H, dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz), 8.12 (2H, dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz), 8.00 (2H, s), 7.86 (2H, td, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.82 (2H, td, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz) ppm.



¹³C-RMN (150 MHz, THF-d₈): δ_C 182.38, 178.17, 160.29, 146.78, 138.43, 132.59, 131.16, 130.54, 128.77, 124.45 (2C), 123.93, 114.95 ppm.



CAPÍTULO 3

Síntesis y estudio comparativo de nuevos receptores de aniones mediante el enlace de calcógeno basados en el anillo de tiofeno, selenofeno o telurofeno.

3.1. ANTECEDENTES.

El enlace de hidrógeno es la interacción no covalente más importante y utilizada en el campo de la Química Supramolecular. Otros átomos pertenecientes a los Grupos tetrel, pnícógeno, calcógeno o halógeno también pueden utilizarse como dadores de enlace no covalente de manera similar al átomo de hidrógeno; este nuevo tipo de interacciones que involucran a átomos de los Grupos 14-17 han sido denominadas como interacciones de tipo σ . En la última década, numerosos grupos de investigación han realizado estudios teóricos sobre las interacciones de tipo σ , consiguiendo un gran éxito en el estudio del enlace de halógeno, el cual también ha sido ampliamente utilizado en aplicaciones en disolución como el reconocimiento de aniones. Los grandes avances alcanzados en el conocimiento de las interacciones de tipo σ a través del estudio del enlace de halógeno, han motivado investigaciones sobre el enlace de calcógeno (ChB), la interacción que involucra a los átomos de los elementos del Grupo 16 (O, S, Se o Te).

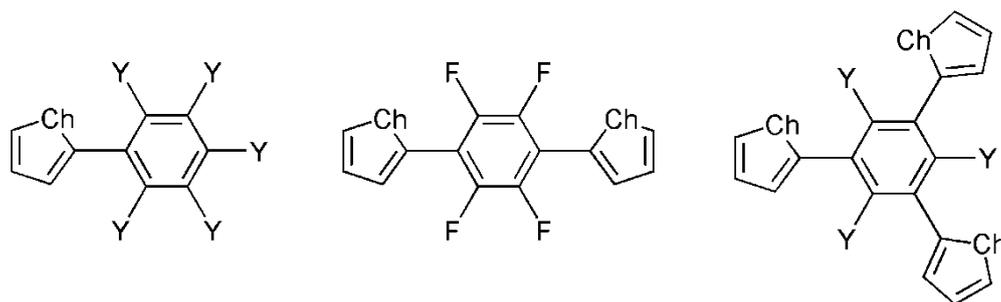
Comparados con el enlace de hidrógeno, el enlace de calcógeno tiene mayor hidrofobicidad y es menos sensible a efectos del disolvente y al pH. Además, la fuerza del enlace de calcógeno podría ser comparable a la del enlace de hidrógeno,⁸³ y su alta direccionalidad permite una mayor precisión en el control espacial. Estas características han sido aprovechadas en ingeniería cristalina, medicina, catálisis, procesos de autoensamblaje y diseño de materiales.¹²¹ En estado sólido, se ha llevado a cabo el diseño de diferentes ensamblajes moleculares que están basados en las interacciones de enlace de calcógeno, entre las que se encuentran la unidad de benzoselenazol/telurazol, telurazol, N-óxidos, bis-tiofenos/telurofenos, etc.¹²² En cambio, las aplicaciones del enlace de calcógeno en disolución, como el reconocimiento de aniones, se encuentran aún en su infancia.

¹²¹ (a) Y. Zhang, W. Wang. Pseudo-Bifurcated Chalcogen Bond in Crystal Engineering. *Crystals*, **2018**, *8*, 163-171. (b) Y. Nagao, T. Hirata, S. Goto, S. Sano, A. Kakehi, K. Iizuka, M. Shiro. Intramolecular Nonbonded S...O Interaction Recognized in (Acylimino)thiadiazoline Derivatives as Angiotensin II Receptor Antagonists and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3104-3110. (c) S. Benz, J. López-Andarías, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile. Catalysis with Chalcogen Bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 812-815. (d) L. Chen, J. Xiang, Y. Zhao, Q. Yan. Reversible Self-Assembly of Supramolecular Vesicles and Nanofibers Driven by Chalcogen-Bonding Interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 7079-7082.

¹²² (a) A. F. Cazzolino, P. J. W. Elder, I. Vargas-Baca. A Survey of Tellurium-Centered Secondary-Bonding Supramolecular Synthons. *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, *255*, 1426-1438. (b) A. Mishra, C.-Q. Ma, P. Bäuerle. Functional Oligothiophenes: Molecular Design for Multidimensional Nanoarchitectures and Their Applications. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 1141-1276. (c) P. Wonner, L. Vogel, M. Düser, L. Gomes, F. Kniep, B. Mallick, D. B. Werz, S. M. Huber. Carbon-Halogen Bond Activation by Selenium-Based Chalcogen Bonding. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 12009-12012.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo principal del Capítulo 3 de esta Tesis Doctoral es la síntesis y el estudio comparativo frente al reconocimiento de aniones de un conjunto de receptores que actúen mediante enlace de calcógeno, utilizando los heterociclos de tiofeno, selenofeno y telurofeno como dadores de este tipo de enlace.

Los receptores diseñados constan de un anillo de benceno o perfluorobenceno sustituido por uno, dos o tres heterociclos de tiofeno, selenofeno o telurofeno (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Estructura de los receptores propuestos ($Ch = S, Se$ o $Te, Y = H$ o F).

La introducción del anillo perfluorado a la estructura de los receptores debe permitir la disminución de la densidad electrónica del agujero σ de los átomos de S, Se y Te, favoreciendo así que tenga lugar la interacción de enlace de calcógeno. Teniendo en cuenta la estructura química de los receptores diseñados, cabría esperar un posible efecto de cooperatividad de una interacción anión- π debido a la presencia de la superficie π -ácida de aquellos receptores que contienen el anillo de perfluorobenceno deficiente en electrones (Figura 3.1). Este efecto se ha tenido en cuenta a lo largo del estudio realizado.

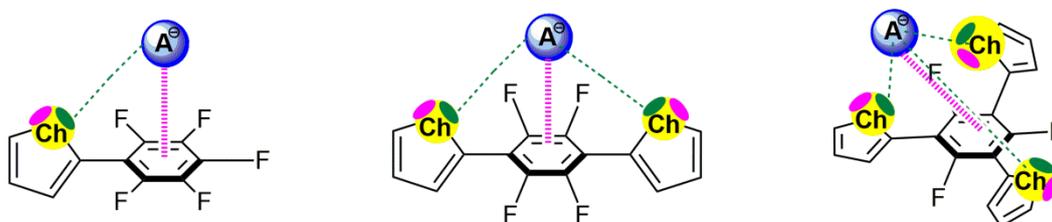


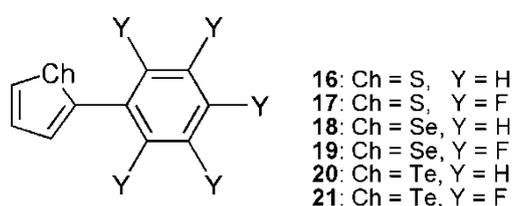
Figura 3.1. Modos de enlace previstos para los complejos receptor:anión basados en interacciones cooperativas anión- π y enlace de calcógeno. Se muestran los dos agujeros- σ en el átomo de calcógeno ($Ch = S, Se$ o Te).

En este capítulo se pretende hacer un estudio experimental y teórico del reconocimiento de aniones de receptores basados en los heterociclos de tiofeno, selenofeno y telurofeno como dadores de enlace de calcógeno.

3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

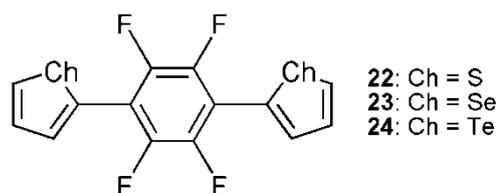
En este capítulo se abordarán la síntesis y el estudio de las capacidades sensoras de tres familias de receptores.

La primera de ellas consta de un anillo de benceno o perfluorobenceno sustituido por una unidad de tiofeno, selenofeno o telurofeno (16-21) (Esquema 3.2).



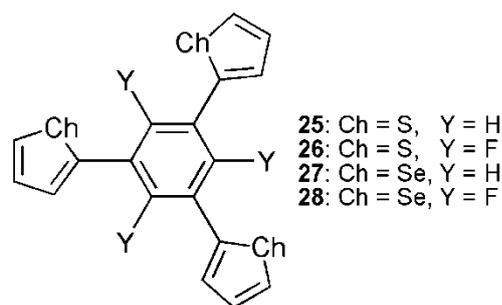
Esquema 3.2. Estructura química de los receptores monosustituidos por una unidad de tiofeno, selenofeno o telurofeno.

La segunda consta de un anillo de 2,3,5,6-tetrafluorobenceno disustituido por dos unidades de tiofeno, selenofeno o telurofeno (22-24) (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Estructura química de los receptores disustituidos por dos unidades de tiofeno, selenofeno o telurofeno.

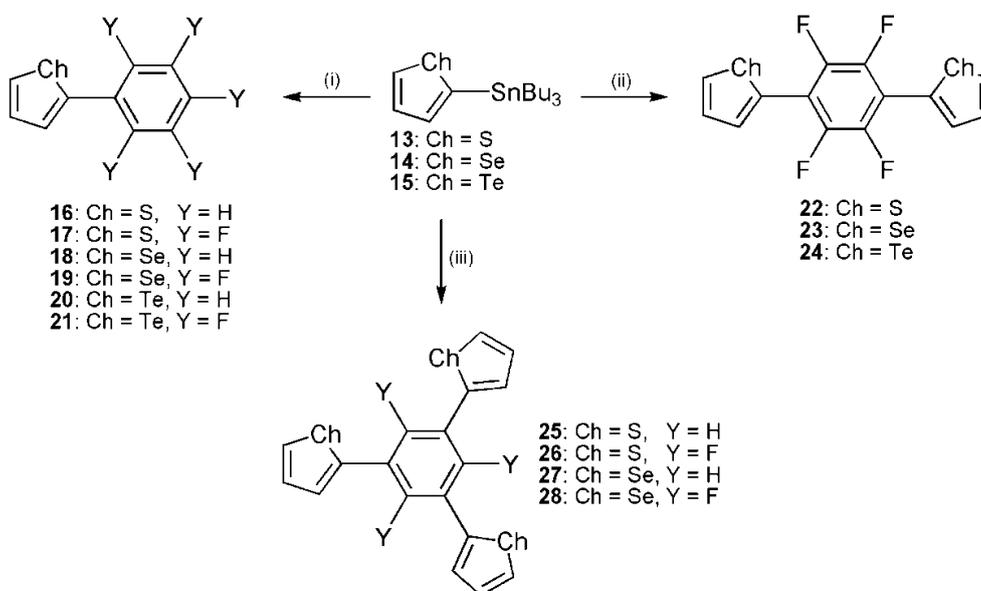
Y la tercera consta de un anillo de benceno o 2,4,6-trifluorobenceno trisustituido por tres unidades de tiofeno o selenofeno (25-28) (Esquema 3.4). Desafortunadamente, a pesar de los esfuerzos realizados, la síntesis de los derivados de telurofeno no fue posible en este caso.



Esquema 3.4. Estructura química de los receptores trisustituidos por tres unidades de tiofeno o selenofeno.

3.2.1. Síntesis.

Los receptores de benceno o perfluorobenceno monosustituidos 16-21, disustituidos 22-24 y trisustituidos 25-28 fueron sintetizados a través de un acoplamiento cruzado de Stille entre el reactivo comercial tributil(2-tienil)estannano 13 o los reactivos sintetizados tributil(2-selenofenil)estannano 14 y tributil(2-telurofenil)estannano 15 con el correspondiente haluro de arilo o haluro de perfluorobencilo en presencia de Pd como catalizador (Esquema 3.5). Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^{19}F -RMN, HSQC, HMBC, espectrometría de masas y punto de fusión (apartado 3.4).



Esquema 3.5. Síntesis de los receptores 16-28. Reactivos y condiciones: (i) Catalizador: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Disolvente: THF, tolueno o DMF, 3-72 horas. (ii) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, tolueno, 2-6 días. (iii) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, tolueno, 72 horas.

3.2.2. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 16-28.

El estudio del modo de enlace de los receptores 16-28 frente a los aniones F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , $CH_3CO_2^-$, $H_2PO_4^-$ y PF_6^- (como sales de tetrabutilamonio en CD_3CN) se realizó mediante experimentos de $^1H-$, $^{77}Se-$ y $^{125}Te-$ RMN en THF- d_8 y mediante cálculos teóricos.¹²³

Los cálculos teóricos se han realizado usando el nivel de cálculo DFT y las funciones de base PBE0-D3 y def2-TZVP,¹²⁴ y teniendo en cuenta el efecto del disolvente (THF). Las geometrías han sido optimizadas usando el programa TURBOMOLE,¹²⁵ las energías de interacción (ΔE) están definidas como la diferencia de energía entre el complejo optimizado y la suma de las energías de los monómeros optimizados; la superficie MEP (Molecular Electrostatic Potential) se ha calculado usando el nivel de cálculo DFT y las funciones de base PBE1PBE y def2-TZVP con el software Gaussian-16.¹²⁶

Además, se ha llevado a cabo un estudio de las capacidades sensoras de los receptores 16-28 frente a aniones mediante las técnicas de espectroscopia de absorción ultravioleta-visible y emisión de fluorescencia en THF, utilizando los siguientes aniones: F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , ClO_4^- , PF_6^- , $H_2PO_4^-$, $HP_2O_7^{3-}$, $CH_3CO_2^-$ y $C_6H_5CO_2^-$ como sales de tetrabutilamonio.

3.2.2.1. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 16-28 mediante espectroscopia de $^1H-$, $^{77}Se-$ y $^{125}Te-$ RMN, y mediante cálculos teóricos.

Los espectros de $^1H-$ RMN de los receptores 16-28 ($c = 5 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-2}$ M en THF- d_8) presentan las señales correspondientes a los heterociclos de tiofeno, selenofeno y telurofeno. En concreto, se observan tres dobletes de dobletes asignados a los protones H_a , H_b y H_c , ordenados de mayor a menor ppm en el espectro de $^1H-$ RMN. Estas señales están desplazadas hacia campo más bajo cuando aumenta el peso molecular del

¹²³ El anión I^- precipita en THF, por lo que no se pudieron realizar los experimentos en presencia del mismo.

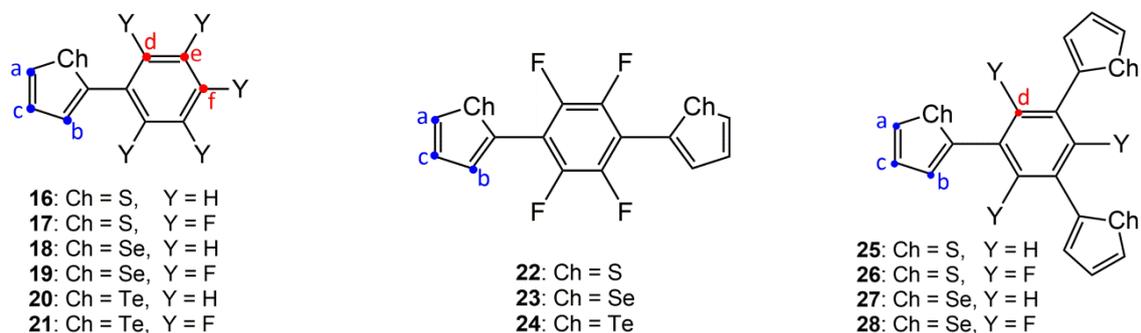
¹²⁴ (a) F. Weigend, R. Ahlrichs. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, *7*, 3297-3305. (b) F. Weigend. Accurate Coulomb-Fitting Basis Sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2006**, *8*, 1057-1065. (c) C. Adamo, V. Barone. Toward Reliable Density Functional Methods without Adjustable Parameters: The PBE0 Model. *J. Chem. Phys.*, **1999**, *110*, 6158-6169.

¹²⁵ R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel. Electronic Structure Calculations on Workstation Computers: The Program System Turbomole. *Chem. Phys. Lett.*, **1989**, *162*, 165-169.

¹²⁶ Los cálculos expuestos en este capítulo han sido realizados por el Profesor Dr. Antonio Frontera de la Universidad de las Islas Baleares.

átomo de calcógeno presente en el receptor. Los receptores portadores del anillo de perfluorobenceno muestran la señal correspondiente al protón H_c como un multiplete. Adicionalmente, los receptores portadores del anillo de benceno mono- o trisustituídos presentan tres multipletes (H_d , H_e y H_f) o un singlete (H_d), respectivamente, correspondiente a los protones del anillo de fenilo (Tabla 3.1).

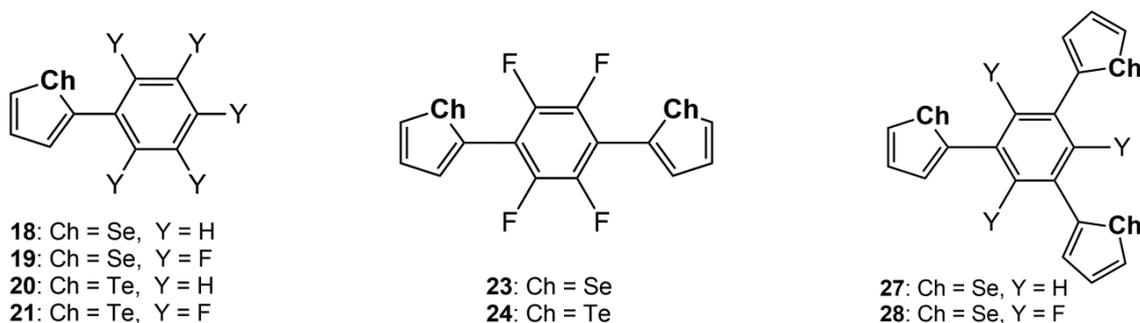
Tabla 3.1. Datos obtenidos de los espectros de 1H -RMN de los receptores 16-28 en THF- d_8 . δ en ppm.



Receptor	δH_a	δH_b	δH_c	δH_d	δH_e	δH_f
16	7.36	7.37	7.06	7.63 – 7.61	7.36 – 7.32	7.25 – 7.21
17	7.73	7.55	7.21	–	–	–
18	7.99	7.52	7.28	7.59 – 7.56	7.35 – 7.31	7.25 – 7.21
19	8.42	7.75	7.42	–	–	–
20	8.81	7.85	7.75	7.51 – 7.49	7.31 – 7.27	7.24 – 7.20
21	9.31	8.15	7.89	–	–	–
22	7.74	7.69	7.23	–	–	–
23	8.43	7.92	7.44	–	–	–
24	9.33	8.34	7.92	–	–	–
25	7.52	7.44	7.12	7.80	–	–
26	7.66	7.50	7.19	–	–	–
27	8.08	7.66	7.33	7.71	–	–
28	8.34	7.71	7.40	–	–	–

Los espectros de ^{77}Se - y ^{125}Te -RMN en THF- d_8 de los receptores que presentan Se o Te muestran un singlete cuando el heterociclo se encuentra sustituido por un anillo de benceno o un triplete cuando el sustituyente es perfluorobenceno. El triplete es debido al acoplamiento entre el átomo de calcógeno y el flúor del anillo de perfluorobenceno (Tabla 3.2).

Tabla 3.2. Datos obtenidos de los espectros de ^{77}Se - y ^{125}Te -RMN de los receptores que contienen selenofeno y telurofeno en THF- d_8 . δ en ppm.



Receptor	δ Se	δ Te
18	588.02 (s)	–
19	660.65 (t)	–
20	–	767.94 (s)
21	–	918.68 (t)
23	660.20 (t)	–
24	–	916.70 (t)
27	595.32 (s)	–
28	654.32 (t)	–

La adición de los aniones F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , CH_3CO_2^- , H_2PO_4^- y PF_6^- a disoluciones de los receptores 16-28 ($c = 5 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-2}$ M en THF- d_8) muestra que la presencia de los aniones NO_3^- , CH_3CO_2^- , H_2PO_4^- y PF_6^- no promueve cambios en sus espectro de ^1H -RMN incluso en un gran exceso. En cambio, la presencia de los halogenuros F^- , Cl^- y Br^- sí promueven cambios importantes.

En primer lugar, se analizó el comportamiento de la adición de los aniones Cl^- y Br^- a los receptores monosustituídos 16-21.

La adición de cantidades crecientes de los aniones Cl^- y Br^- a los receptores monosustituídos 16-21 en THF- d_8 provoca importantes perturbaciones en los espectros de ^1H -RMN, que consisten en un importante y progresivo desplazamiento hacia campo bajo de la señal atribuida al protón H_a adyacente al átomo de calcógeno ($\Delta\delta_{\text{Ha}} = 0.06 - 0.19$ ppm), indicando que tiene lugar una interacción de enlace de hidrógeno entre este protón y los aniones ($\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}_a \cdots \text{A}^-$). La señal del protón H_b no se ve prácticamente afectada por la presencia de los aniones ($\Delta\delta_{\text{Hb}} < 0.06$ ppm). Por último, la señal del protón H_c sufre un pequeño desplazamiento hacia campo alto ($\Delta\delta_{\text{Hc}} = - 0.07$ ppm) (Figura 3.2 y Figuras III.1-III.11 del Anexo III). En la Tabla III.1 del Anexo III se

muestran los desplazamientos químicos de los protones de los receptores 16-21 tras la adición de los aniones Cl^- y Br^- .

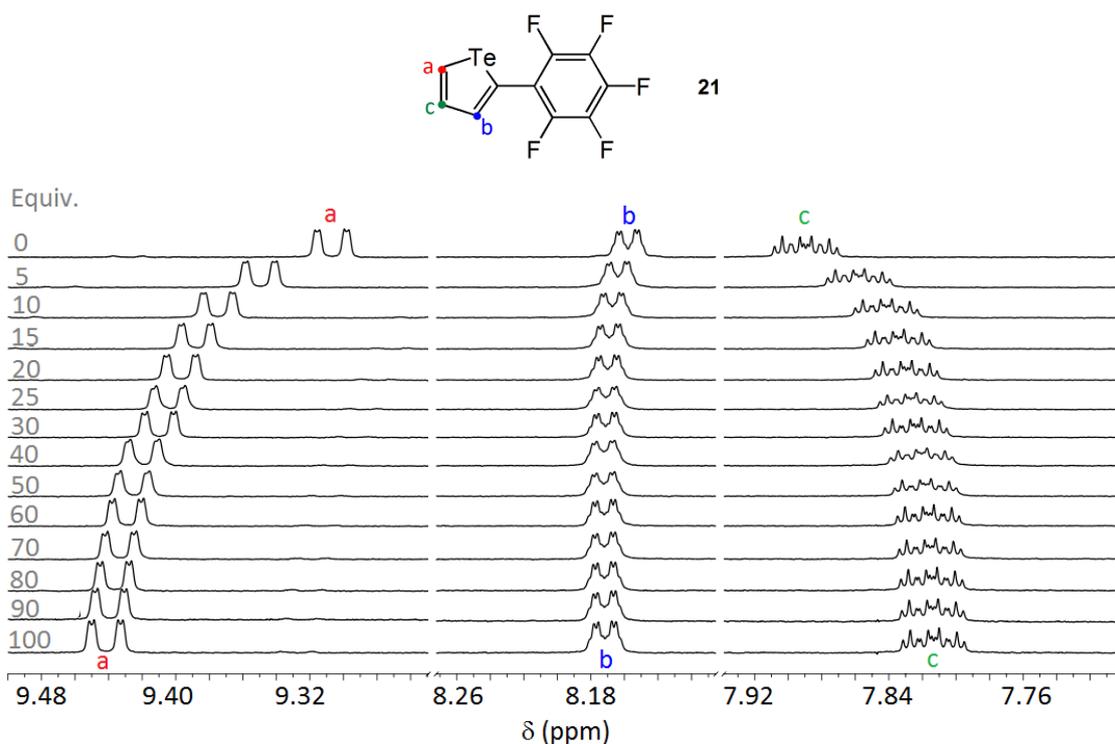


Figura 3.2. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 21 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl^- .

Los experimentos de ^1H -RMN indican claramente que el protón H_a adyacente al átomo de calcógeno de los heterociclos de tiofeno, selenofeno o telurofeno participa en el proceso de reconocimiento de los aniones. Este hecho está en desacuerdo con un modo de enlace donde el anión se localice sobre el anillo aromático formando una interacción anión- π (Figura 3.1), ya que, en este caso, el protón H_a no se vería afectado tras la adición de los aniones Cl^- y Br^- .

Los experimentos realizados mediante ^{77}Se - y ^{125}Te -RMN a los receptores monosustituidos por selenofeno y telurofeno (18-21) en presencia de los aniones Cl^- y Br^- proporcionan información muy interesante. El espectro de ^{77}Se -RMN del receptor 18 ($c = 0.05 \text{ M}$ en THF-d_8), portador del anillo de benceno, no muestra perturbación tras la adición de los aniones Cl^- y Br^- (Figura 3.3 a y Figura III.12 a del Anexo III), por lo que no hay evidencia de la participación del átomo de Se en el proceso de reconocimiento de este receptor con los aniones mencionados. En cambio, la adición de los aniones Cl^- y Br^- al receptor de telurofeno análogo 20 ($c = 0.05 \text{ M}$ en THF-d_8)

provoca un gran desplazamiento hacia campo bajo de la señal correspondiente al átomo de Te ($\Delta\delta_{Te} = 2.71$ o 2.28 ppm, tras la adición de Cl^- o Br^- , respectivamente) en su espectro de ^{125}Te -RMN (Figura 3.3 b y Figura III.12 b del Anexo III), lo que sugiere que el átomo de Te está implicado en el proceso de reconocimiento formando un enlace de calcógeno $C(sp^2)-Te \cdots A^-$.

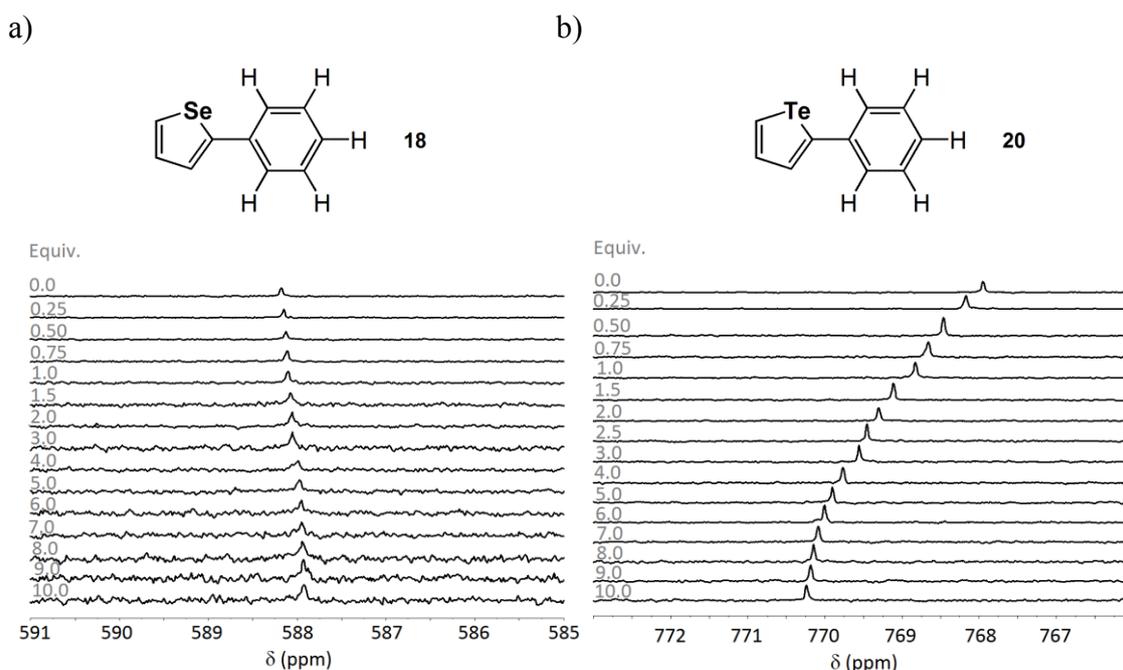


Figura 3.3. Cambios observados en los espectros de a) ^{77}Se -RMN del receptor 18 y b) ^{125}Te -RMN del receptor 20 tras la adición de 10 equivalentes del anión Cl^- .

La presencia del anillo de perfluorobenceno en el receptor monosustituido por selenofeno 19 provoca la activación del átomo de Se. A diferencia de lo observado previamente en el 2-fenilselenofeno 18, la adición de los aniones Cl^- y Br^- promueve un desplazamiento hacia campo bajo ($\Delta\delta_{Se} = 1.37$ o 1.16 ppm, tras la adición de Cl^- o Br^- , respectivamente) del triplete presente en el espectro de ^{77}Se -RMN del derivado de selenio con perfluorobenceno 19 ($c = 0.1$ M en $THF-d_8$) (Figura 3.4). Por tanto, en este caso, los resultados experimentales indican que el átomo de Se del receptor 19 forma un enlace de calcógeno con los aniones Cl^- y Br^- ($C(sp^2)-Se \cdots A^-$).

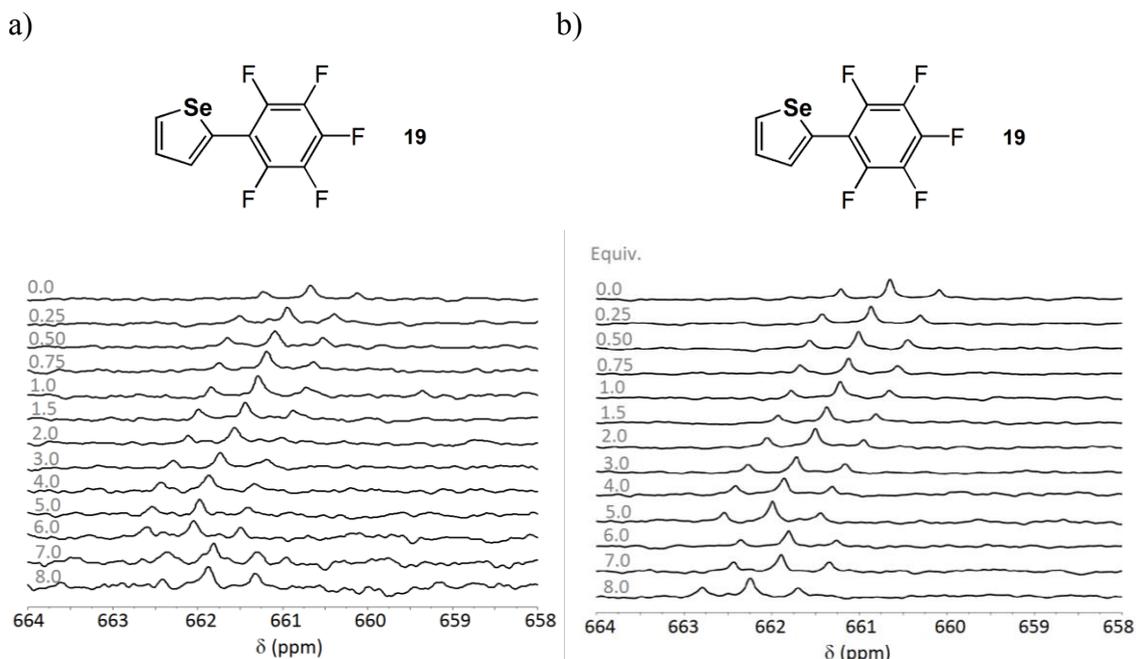


Figura 3.4. Cambios observados en los espectros de ^{77}Se -RMN del receptor 19 tras la adición de 8 equivalentes de los aniones a) Cl^- y b) Br^- .

El receptor de telurofeno análogo 21 ($c = 0.05$ M en THF-d_8) muestra dos comportamientos a lo largo de la valoración; primero, la adición de menos de un equivalente de los aniones Cl^- o Br^- promueve el desplazamiento hacia campo bajo del triplete atribuido al átomo de Te, y la adición de más de un equivalente induce el desplazamiento hacia campo alto de la señal (Figura 3.5 y Figura III.12 c). Este comportamiento podría ser debido al reconocimiento de dos aniones Cl^- o Br^- con diferentes modos de enlace; este aspecto se discutirá más detalladamente en el estudio mediante cálculos teóricos.

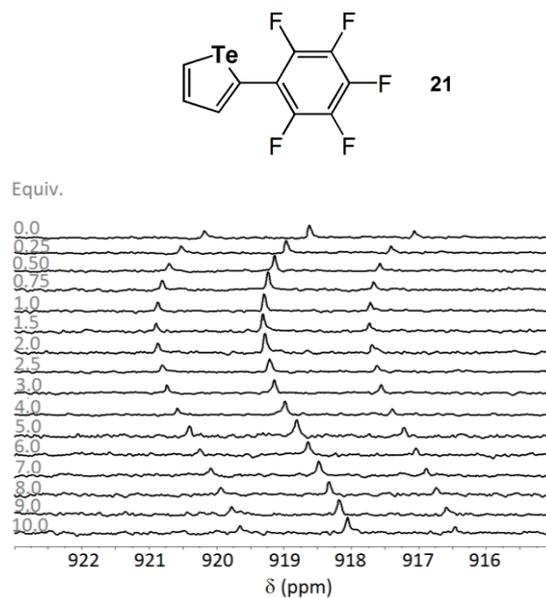


Figura 3.5. Cambios observados en el espectro de ^{125}Te -RMN del receptor 21 tras la adición de 10 equivalentes del anión Br^- .

Teniendo en cuenta los datos de los desplazamientos químicos obtenidos mediante ^1H -, ^{77}Se - y ^{125}Te -RMN (Figura III.13-III.17 del Anexo III), se calcularon las constantes de asociación ajustando los datos de los perfiles a una estequiometría receptor:anión 1:1 para todos los receptores basados en tiofeno y selenofeno (16-19) y para el receptor de telurofeno portador del anillo de benceno (20), y a una estequiometría receptor:anión 1:2 para el receptor de telurofeno con el anillo de perfluorobenceno (21), usando el programa Dynafit¹⁰⁶ (Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Constantes de asociación (K en M^{-1}) de los receptores monosustituídos 16-21 con los aniones Cl^- y Br^- en $THF-d_8$ por $^1H-$, $^{77}Se-$ y $^{125}Te-$ RMN. Los paréntesis indican el error asociado a la medida en %.

Complejo	K (1H -RMN)	K (^{77}Se -RMN)	K (^{125}Te -RMN)
16· Cl^-	3.1 (1.1)	–	–
16· Br^-	1.4 (1.1)	–	–
17· Cl^-	3.5 (1.5)	–	–
17· Br^-	2.2 (0.8)	–	–
18· Cl^-	3.3 (2.1)	–	–
18· Br^-	1.5 (0.8)	–	–
19· Cl^-	3.6 (2.9)	7.2 (4.5)	–
19· Br^-	3.0 (1.1)	5.6 (2.6)	–
20· Cl^-	5.4 (2.3)	–	14.3 (1.4)
20· Br^-	3.7 (1.1)	–	8.4 (0.9)
21·2 Cl^-	$K_1 = 78.0$ (3.4) $K_2 = 6.5$ (2.3)	–	(a)
21·2 Br^-	$K_1 = 20.8$ (1.4) $K_2 = 1.4$ (12.0)	–	$K_1 = 35.6$ (12.9) $K_2 = 9.2$ (4.3)

^(a) Error obtenido > 15 %.

Las constantes de asociación calculadas para los receptores de tiofeno (16 y 17) y selenofeno (18 y 19) son significativamente más bajas que las obtenidas para los receptores de telurofeno (20 y 21). Por otro lado, la incorporación del anillo de perfluorobenceno a los receptores causa un ligero incremento en la constante de asociación con respecto a los receptores portadores del anillo de benceno. Finalmente, se observa que las constantes de asociación obtenidas para el anión Cl^- son superiores a las obtenidas para el anión Br^- , por tanto, el anión Cl^- muestra mayor afinidad por los receptores que el anión Br^- .

Una vez realizado el estudio experimental, se llevó a cabo un estudio teórico sobre el modo de enlace de los aniones Cl^- y Br^- con todos los receptores monosustituídos 16-21.

En las estructuras optimizadas se muestra que el ángulo diedro C–C entre el anillo de benceno o perfluorobenceno y el heterociclo está en torno a 30° para todos los receptores (Figura 3.6). En esta conformación, uno de los dos agujeros σ del átomo de calcógeno no está accesible.

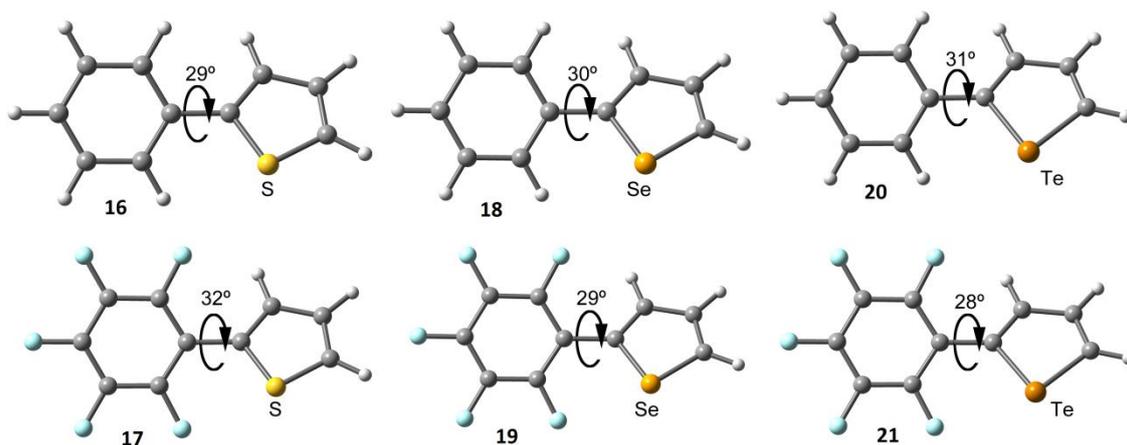


Figura 3.6. Geometrías optimizadas de los receptores monosustituídos 16-21.

Las superficies MEP de los receptores monosustituídos (Figura 3.7) muestran que el valor MEP en el átomo de hidrógeno H_a , adyacente al átomo de calcógeno, presenta un valor más positivo que el valor del MEP del agujero- σ del átomo de calcógeno en todos los receptores de tiofeno o selenofeno (16-19). Sin embargo, para los receptores de telurofeno (20 y 21), el valor máximo de MEP está localizado en el agujero- σ del átomo de calcógeno. Todos los receptores portadores del anillo de benceno perfluorado (17, 19 y 21) exhiben valores más positivos de MEP tanto en el átomo de hidrógeno H_a como en el agujero- σ del átomo de calcógeno que los receptores de benceno (16, 18 y 20).

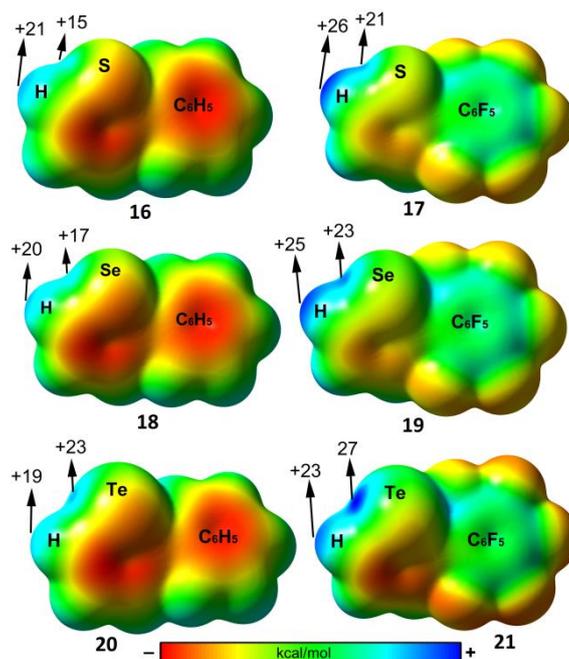


Figura 3.7. Superficies MEP de los receptores monosustituídos 16-21. Las energías están en kcal/mol en los puntos seleccionados de las superficies.

Para los receptores portadores del anillo de perfluorobenceno (17, 19 y 21), se ha obtenido la superficie MEP usando la conformación perpendicular entre el anillo aromático y los heterociclos de tiofeno, selenofeno o telurofeno, con el fin de estudiar la influencia del ángulo diedro C–C en el valor del MEP (Figura 3.8). Esta conformación sería la esperada para los complejos donde el anión interactuara con el receptor mediante una combinación de enlace de calcógeno e interacción anión– π . Cabe destacar que el agujero– σ que apunta hacia el anillo aromático está oculto en los receptores de tiofeno y selenofeno (17 y 19), y además, el valor máximo de MEP está localizado en el átomo de hidrógeno H_a que está adyacente al átomo de calcógeno (Figura 3.8 a y b). En cambio, el receptor de telurofeno con perfluorobenceno (21) presenta valores de MEP similares en ambos agujeros– σ del átomo de Te (Figura 3.8 c).

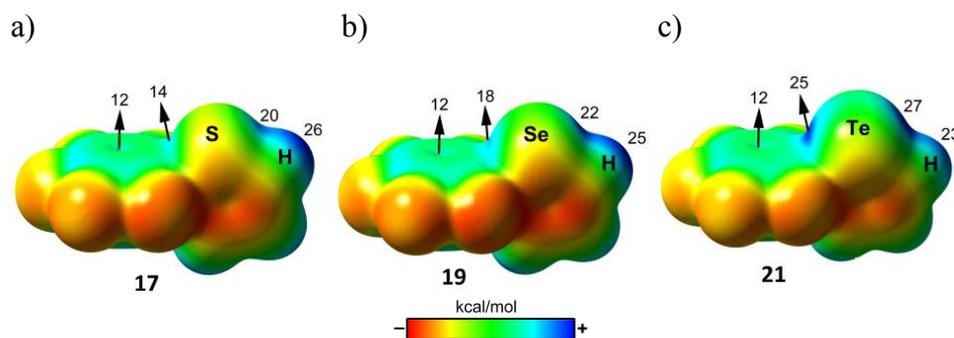


Figura 3.8. Superficies MEP de los receptores de perfluorobenceno a) 17, b) 19 y c) 21 utilizando un ángulo de rotación C–C de 90°.

En general, el análisis de las superficies MEP indica que los aniones podrían tener preferencia para interactuar simultáneamente con el átomo de hidrógeno H_a y el agujero- σ del átomo de calcógeno, en lugar de mediante la combinación de la interacción anión- π y el enlace de calcógeno; además, la conformación perpendicular (Figura 3.8) es 1,2 kcal/mol menos estable que la conformación plana (Figura 3.7) en los tres receptores (17, 19 y 21).

Este análisis de las superficies MEP está en consonancia con los experimentos de RMN comentados anteriormente, donde se observa que el protón H_a adyacente al átomo de calcógeno está fuertemente afectado por la adición de los aniones Cl^- y Br^- , ya que los receptores de tiofeno y selenofeno (16-19) muestran el valor de MEP máximo en este átomo de hidrógeno (H_a). Para los receptores de telurofeno (20 y 21) el valor máximo de MEP se encuentra en el agujero- σ del átomo de calcógeno, lo que está en consonancia con los experimentos de ^{125}Te -RMN mostrados en la Figura 3.5.

Se han optimizado las geometrías y calculado las energías de enlace de los complejos formados entre todos los receptores monosustituídos 16-21 y los aniones Cl^- y Br^- (Figura 3.9 y Figura III.18 del Anexo III, respectivamente).

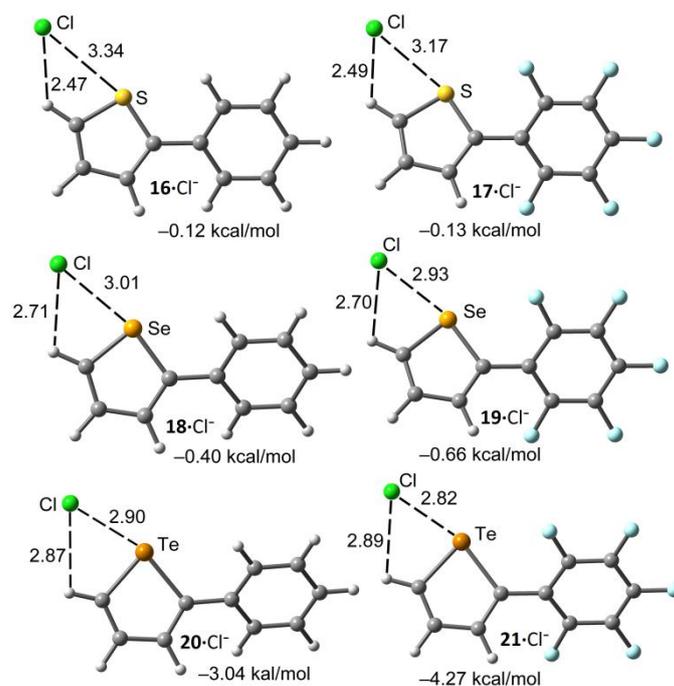


Figura 3.9. Geometrías optimizadas de los complejos entre los receptores monosustituídos 16-21 y el anión Cl⁻. Distancias en Å.

Se observa que todos los complejos con los aniones Cl⁻ y Br⁻ tienen energías de interacción modestas (Figura 3.9 y Figura III.18 del Anexo III, respectivamente), lo que está en consonancia con las pequeñas constantes de asociación obtenidas por RMN. Es interesante destacar que la distancia del enlace de hidrógeno aumenta y la distancia del enlace de calcógeno disminuye al pasar del átomo de calcógeno más ligero (S) al más pesado (Te), lo que está de acuerdo con los valores obtenidos en el análisis de superficies MEP. Esto es indicativo de que la contribución del enlace de calcógeno en el proceso de reconocimiento es relativa, y aumenta al pasar de S a Te, lo que está en consonancia con los datos obtenidos en los experimentos de ⁷⁷Se- y ¹²⁵Te-RMN discutidos anteriormente. Las energías de enlace para los receptores portadores del anillo de perfluorobenceno de tiofeno y selenofeno (17 y 19) son muy similares a las obtenidas en los receptores análogos portadores del anillo de benceno (16 y 18), lo que también está en consonancia con el análisis MEP y las constantes de asociación obtenidas experimentalmente (Tabla 3.3).

Finalmente, teniendo en cuenta los valores MEP en el receptor de telurofeno portador del anillo de perfluorobenceno 21 (Figura 3.8 c) y que los datos experimentales sugieren una estequiometría receptor:anión 1:2, en la Figura 3.10 se muestra una

propuesta de modo de enlace entre el receptor 21 con los aniones Cl^- y Br^- , en la que los dos aniones están unidos al receptor de distinta manera, uno de ellos forma una combinación de enlace de hidrógeno y enlace de calcógeno, mientras que el otro podría formar un enlace de calcógeno y una interacción anión- π .

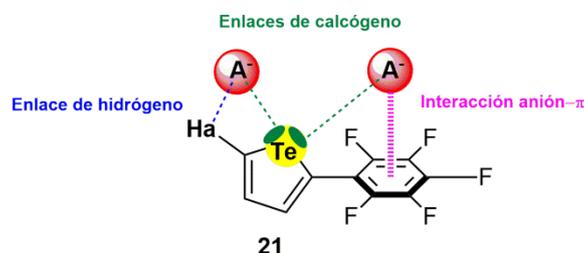


Figura 3.10. Modo de enlace propuesto entre el receptor 21 y los aniones Cl^- y Br^- (A^-), mostrando estequiometría receptor:anión 1:2.

Una vez analizado el comportamiento de los receptores monosustituidos 16-21, se procedió al estudio de los receptores disustituidos por tiofeno, selenofeno y telurofeno 22-24 utilizando como espaciador central el anillo de tetrafluorobenceno.

La adición de cantidades crecientes de los aniones Cl^- y Br^- a los receptores disustituidos 22-24 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3}$ en THF-d_8) provoca cambios muy similares en los espectros de ^1H -RMN a los mencionados anteriormente para los receptores monosustituidos 16-21. Estos cambios consisten en el desplazamiento hacia campo bajo únicamente de la señal atribuida al protón H_a adyacente al átomo de calcógeno ($\Delta\delta_{\text{H}_a} = 0.07 - 0.14$ ppm), mientras que los protones H_b y H_c apenas están afectados (Figura 3.11 y Figuras III.19-III.23 del Anexo III), lo que evidencia claramente que tiene lugar una interacción de enlace de hidrógeno entre este protón y los aniones ($\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}_a \cdots \text{A}^-$). En la Tabla III.2 del Anexo III se muestran los desplazamientos químicos de los protones de los receptores disustituidos 22-24 tras la adición de los aniones Cl^- y Br^- .

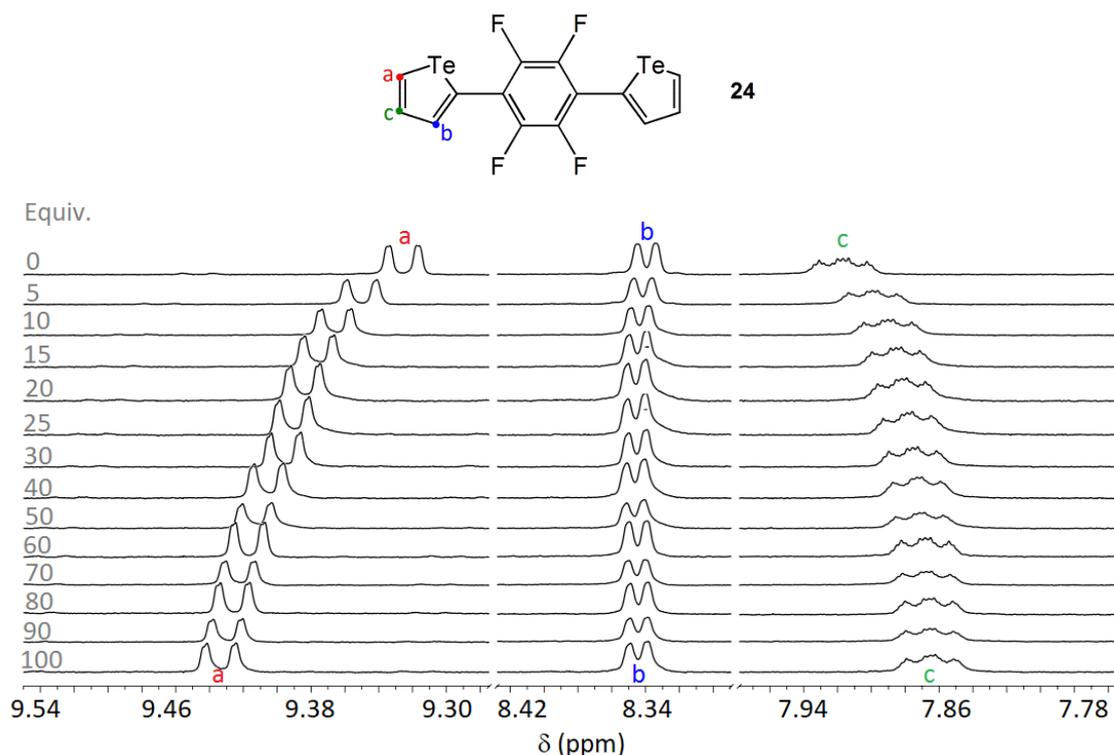


Figura 3.11. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 24 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl^- .

Los experimentos realizados mediante RMN de ^{77}Se y ^{125}Te a los receptores disustituidos por selenofeno y telurofeno (23 y 24) en presencia de los aniones Cl^- y Br^- sugieren una importante contribución de los átomos de Se y Te en el proceso de reconocimiento. El triplete correspondiente al átomo de Se del espectro de ^{77}Se -RMN del receptor 23 ($c = 0.05 \text{ M}$ en THF-d_8) muestra un gran desplazamiento hacia campo bajo tras la adición de los aniones Cl^- y Br^- ($\Delta\delta_{\text{Se}} = 1.08$ o 1.20 ppm , respectivamente) (Figura 3.12 a y Figura III.24 a del Anexo III), lo que evidencia la existencia de una interacción de enlace de calcógeno entre el átomo de Se del receptor 23 y los aniones mencionados ($\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Se}\cdots\text{A}^-$). Por otro lado, como se observa con el receptor monosustituido de telurofeno y portador del anillo de benceno perfluorado (21), los cambios observados en el espectro de ^{125}Te -RMN del receptor disustituido por telurofeno 24 ($c = 0.05 \text{ M}$ en THF-d_8) muestran dos comportamientos durante la valoración; primero, la adición de menos de un equivalente de los aniones Cl^- o Br^- promueve el desplazamiento hacia campo bajo del triplete atribuido al átomo de Te, y la adición de más de un equivalente induce el desplazamiento hacia campo alto de la señal

(Figura 3.12 b y Figura III.24 b del Anexo III). Este comportamiento podría ser debido al reconocimiento de dos aniones Cl^- o Br^- con diferentes modos de enlace.

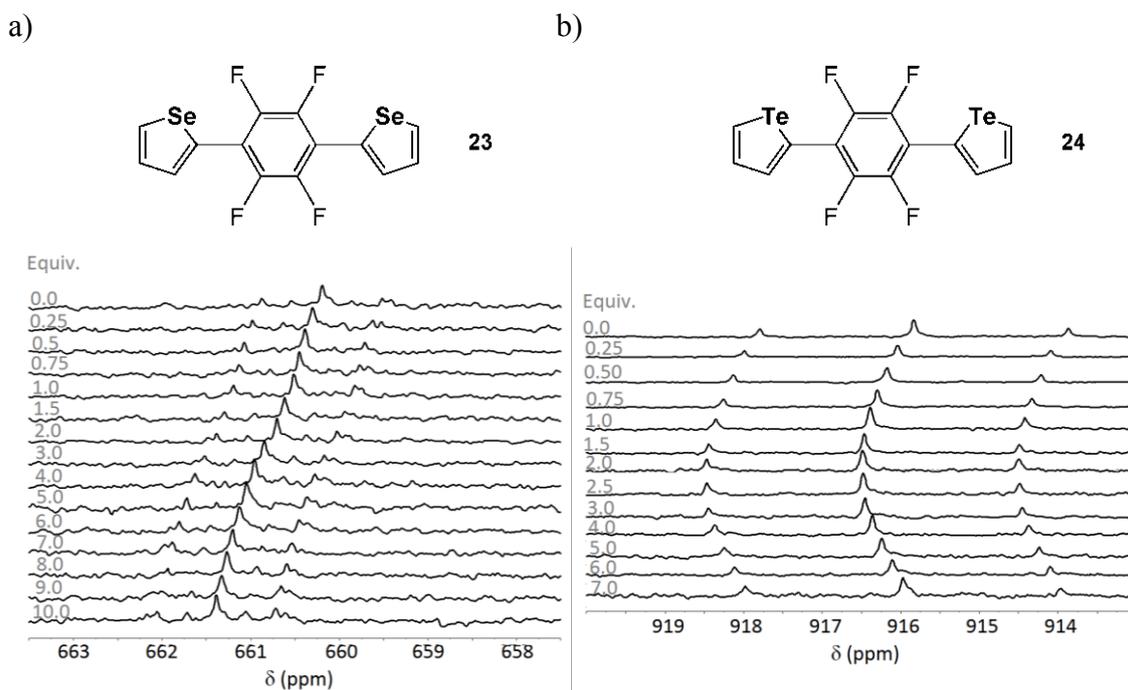


Figura 3.12. Cambios observados en los espectros de a) ^{77}Se -RMN del receptor 23 y b) ^{125}Te -RMN del receptor 24 tras la adición del anión Br^- .

Las constantes de asociación fueron calculadas monitorizando el desplazamiento químico de la señal de los átomos de H_a , Se o Te durante la adición de los aniones (Figura III.25-III.28 del Anexo III) ajustando los datos a una estequiometría receptor:anión 1:1 para los receptores de tiofeno y selenofeno, y a una estequiometría receptor:anión 1:2 para el receptor de telurofeno, usando el programa Dynafit¹⁰⁶ (Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Constantes de asociación (K en M^{-1}) de los receptores disustituidos 22-24 con los aniones Cl^- y Br^- en THF- d_8 por $^1H-$, $^{77}Se-$ y $^{125}Te-$ RMN. Los paréntesis indican el error asociado a la medida en %.

Complejo	K (1H -RMN)	K (^{77}Se -RMN)	K (^{125}Te -RMN)
22· Cl^-	5.5 (1.3)	–	–
22· Br^-	3.7 (0.9)	–	–
23· Cl^-	5.8 (1.8)	7.2 (4.1)	–
23· Br^-	4.2 (0.7)	4.4 (2.1)	–
24·2 Cl^-	$K_1 = 51.1$ (1.9) $K_2 = 5.0$ (1.0)	–	(a)
24·2 Br^-	$K_1 = 14.0$ (1.3) $K_2 = 1.0$ (13.4)	–	$K_1 = 12.7$ (2.8) $K_2 = 6.6$ (1.5)

^(a) Error obtenido > 15 %.

El análisis de los datos mostrados en la Tabla 3.4 indica que las constantes de asociación obtenidas para el receptor de tiofeno 22 y selenofeno 23 son significativamente más bajas que las calculadas para el receptor de telurofeno 24, y además, las constantes de asociación obtenidas para el anión Cl^- son superiores a las obtenidas para el anión Br^- , por lo que el anión Cl^- muestra mayor afinidad por los receptores que el anión Br^- , igual que ocurría con los receptores monosustituidos 16-21 (Tabla 3.3).

En general, si comparamos las constantes de asociación obtenidas para los receptores monosustituidos (Tabla 3.3) con las obtenidas para los receptores disustituidos (Tabla 3.4), la incorporación del anillo de pentafluorobenceno causa un ligero incremento en las constantes de asociación con respecto al anillo de tetrafluorobenceno, por lo que los receptores monosustituidos portadores del anillo de pentafluorobenceno (17, 18 y 19) muestran mayor afinidad por los aniones Cl^- y Br^- que los receptores disustituidos portadores del anillo de tetrafluorobenceno 22-24.

Los experimentos mencionados anteriormente indican que el protón H_a adyacente al átomo de calcógeno de los heterociclos de tiofeno, selenofeno o telurofeno participa en el proceso de reconocimiento de los receptores disustituidos 22-24 con los aniones, del mismo modo que ocurría en los receptores monosustituidos 16-21.

Una vez realizado el estudio experimental, se llevó a cabo un estudio teórico sobre el modo de enlace de los aniones Cl^- y Br^- con los receptores disustituidos 22-24.

La Figura 3.13 muestra los confórmeros de menor energía para estos receptores,

los cuales son más planos que los receptores monosustituidos debido a la formación de una combinación de enlaces de calcógeno ($\text{Ch}\cdots\text{F}$) y enlaces de hidrógeno ($\text{H}\cdots\text{F}$) intramoleculares entre el heterociclo y el anillo de tetrafluorobenceno. La planaridad del sistema incrementa al pasar de S a Te. Dado que las interacciones de enlace de calcógeno ya están presentes en los receptores disustituidos libres, los desplazamientos experimentales obtenidos por RMN y su variación tras la adición de los aniones Cl^- y Br^- están afectados por un equilibrio entre la ruptura de los enlaces de calcógeno $\text{Ch}\cdots\text{F}$ intramoleculares y la formación de nuevos enlaces intermoleculares $\text{Ch}\cdots\text{A}^-$ ($\text{A}^- = \text{Cl}^-$ y Br^-).

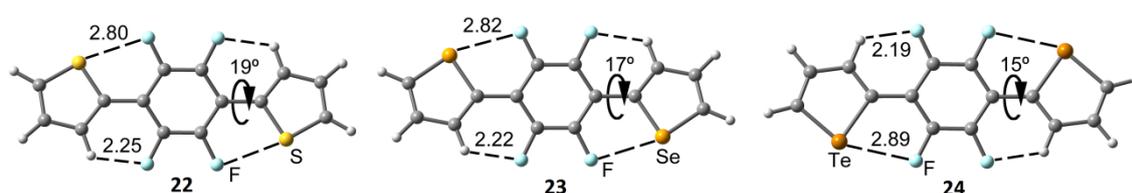


Figura 3.13. Geometrías optimizadas de los receptores disustituidos 22-24.

Se han calculado las superficies MEP de los receptores 22-24 utilizando dos conformaciones; una de las conformaciones es plana y el ángulo diedro entre los anillos va de 15° a 19° (Figura 3.14 a), y la otra es una conformación en la que el heterociclo está perpendicular al anillo de tetrafluorobenceno formando un ángulo diedro de 90° y, además, los dos heterociclos se encuentran en posición *syn* (Figura 3.14 b). Las superficies MEP de ambas conformaciones muestran una tendencia similar a la previamente descrita para los receptores monosustituidos 16-21: el agujero- σ del átomo de S es imperceptible en cualquiera de las conformaciones del receptor de tiofeno, mientras que el valor positivo de MEP en el átomo de hidrógeno H_a adyacente es significativamente mayor, en cambio, para el receptor de selenofeno el agujero- σ del átomo de calcógeno ya es visible, pero sigue siendo inferior al valor de MEP del hidrógeno H_a . El receptor de telurofeno 24 presenta el agujero- σ de mayor magnitud que los receptores análogos de tiofeno 22 y selenio 23, y además, es el único receptor cuyo valor de MEP en el átomo de calcógeno es superior al del átomo de hidrógeno H_a (Figura 3.14 a y b). En la conformación perpendicular (Figura 3.14 b), el anión podría interactuar con los receptores por medio de una combinación de interacciones anión- π y enlace de calcógeno.

kcal/mol, este modo de enlace debería ser competitivo con la combinación de enlace de hidrógeno $C(sp^2)-H_a \cdots A^-$ y enlace de calcógeno $C(sp^2)-Te \cdots A^-$. Sin embargo, los resultados experimentales de 1H -RMN discutidos anteriormente, muestran evidencias de que el átomo de hidrógeno H_a participa en el proceso de reconocimiento, lo que descartaría la formación del complejo mediante la combinación de interacciones anión- π y enlace de calcógeno. Para el estudio de este aspecto se han optimizado las geometrías y calculado las energías de enlace de los complejos entre los receptores disustituidos 22-24 y los aniones Cl^- y Br^- (Figura 3.15 y Figura III.29 del Anexo III).

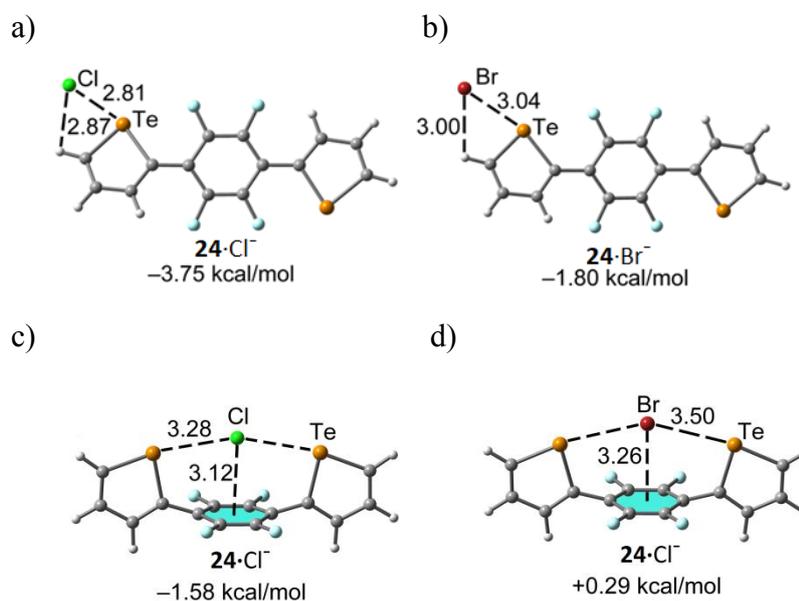


Figura 3.15. Geometrías optimizadas del complejo entre el receptor disustituido por telurógeno 24 para dos diferentes modos de enlace con los aniones Cl^- (a, c) y Br^- (b, d). Distancias en Å.

Se observa que los complejos donde el anión interactúa a través de interacciones de enlace de hidrógeno y enlace de calcógeno (Figura 3.15 a y b) están favorecidos energéticamente con respecto a aquellos donde el anión se encuentra sobre el centro del tetrafluorobenceno formando dos enlaces de calcógeno y una interacción anión- π (Figura 3.15 c y d). De hecho, este modo de enlace no está favorecido para el anión Br^- , exhibiendo el complejo una energía de interacción positiva (Figura 3.15 d). Las distancias del enlace de calcógeno en los complejos formados mediante la combinación de una interacción anión- π y dos enlaces de calcógeno son más largas, lo que explica que las energías de enlace estén menos favorecidas. Además, en estos complejos existe

una deformación del receptor, ya que los enlaces exocíclicos C–C se doblan hacia el anión en un intento de reforzar los enlaces de calcógeno (Figura 3.15 c y d).

Finalmente, se ha estudiado teóricamente la posibilidad de la formación de complejos entre el receptor de telurofeno **24** y el anión Br^- con estequiometría receptor:anión 1:2, ya que los datos experimentales obtenidos por ^{125}Te -RMN sugieren el reconocimiento de dos aniones con este receptor. Se pueden describir dos posibles modos de enlace: uno de ellos es simétrico y cada anión Br^- forma una combinación de enlace de hidrógeno con el protón H_a y de calcógeno (Figura 3.16 a). El otro es energéticamente más favorable y cada anión Br^- interactúa con el receptor de diferente manera, es decir, un Br^- está unido mediante una combinación de enlace de calcógeno e interacción anión- π , y el otro simplemente interactúa con el telurofeno formando un enlace de hidrógeno con el protón H_a (Figura 3.16 b).

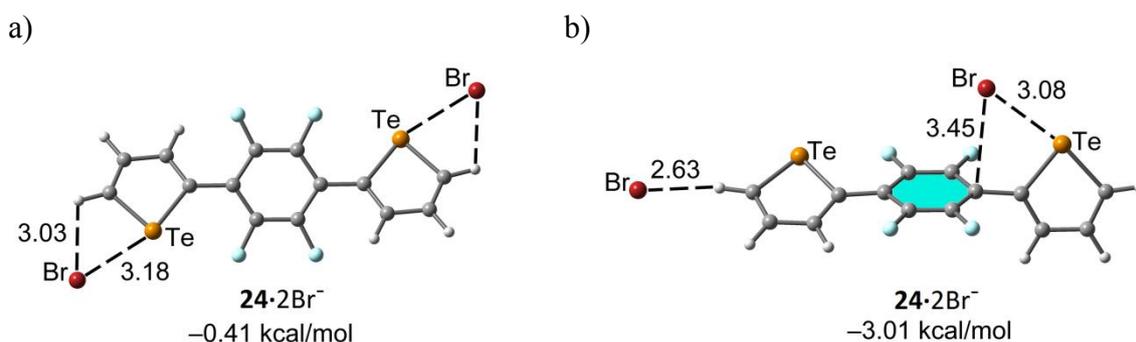


Figura 3.16. Geometrías optimizadas de los complejos entre el receptor disustituido por telurofeno **24** y el anión Br^- para dos diferentes modos de enlace. Distancias en Å.

En tercer lugar, se analizó el comportamiento de la adición de los aniones Cl^- y Br^- a los receptores trisustituidos por tiofeno o selenofeno **25-28**.

La adición de cantidades crecientes de los aniones Cl^- y Br^- a los receptores trisustituidos **25-28** ($c = 2.5 \cdot 10^{-3}$ M en THF-d_8) provoca importantes perturbaciones en los espectros de ^1H -RMN, que consisten en un desplazamiento hacia campo bajo de la señal atribuida al protón H_a adyacente al átomo de calcógeno ($\Delta\delta_{\text{Ha}} = 0.07 - 0.04$ ppm). La señal del protón H_b de los receptores portadores del anillo de benceno (**25** y **27**) también se desplaza hacia campo bajo ($\Delta\delta_{\text{Hb}} = 0.08 - 0.06$ ppm); la magnitud del $\Delta\delta_{\text{Hb}}$ es superior a la de $\Delta\delta_{\text{Ha}}$, a diferencia de lo observado en los cambios en los desplazamientos químicos de los receptores monosustituidos portadores del anillo de

benceno (16, 18 y 20), lo que podría indicar la formación de otro enlace de hidrógeno entre el protón H_b de los receptores trisustituidos de benceno (25 y 27) y los aniones Cl^- y Br^- . Los protones H_c del heterociclo y H_d del benceno de los receptores 25 y 27 no se ven prácticamente alterados por la presencia de los aniones (Figura 3.17 y Figuras III.30-III.31 y III.34 del Anexo III).

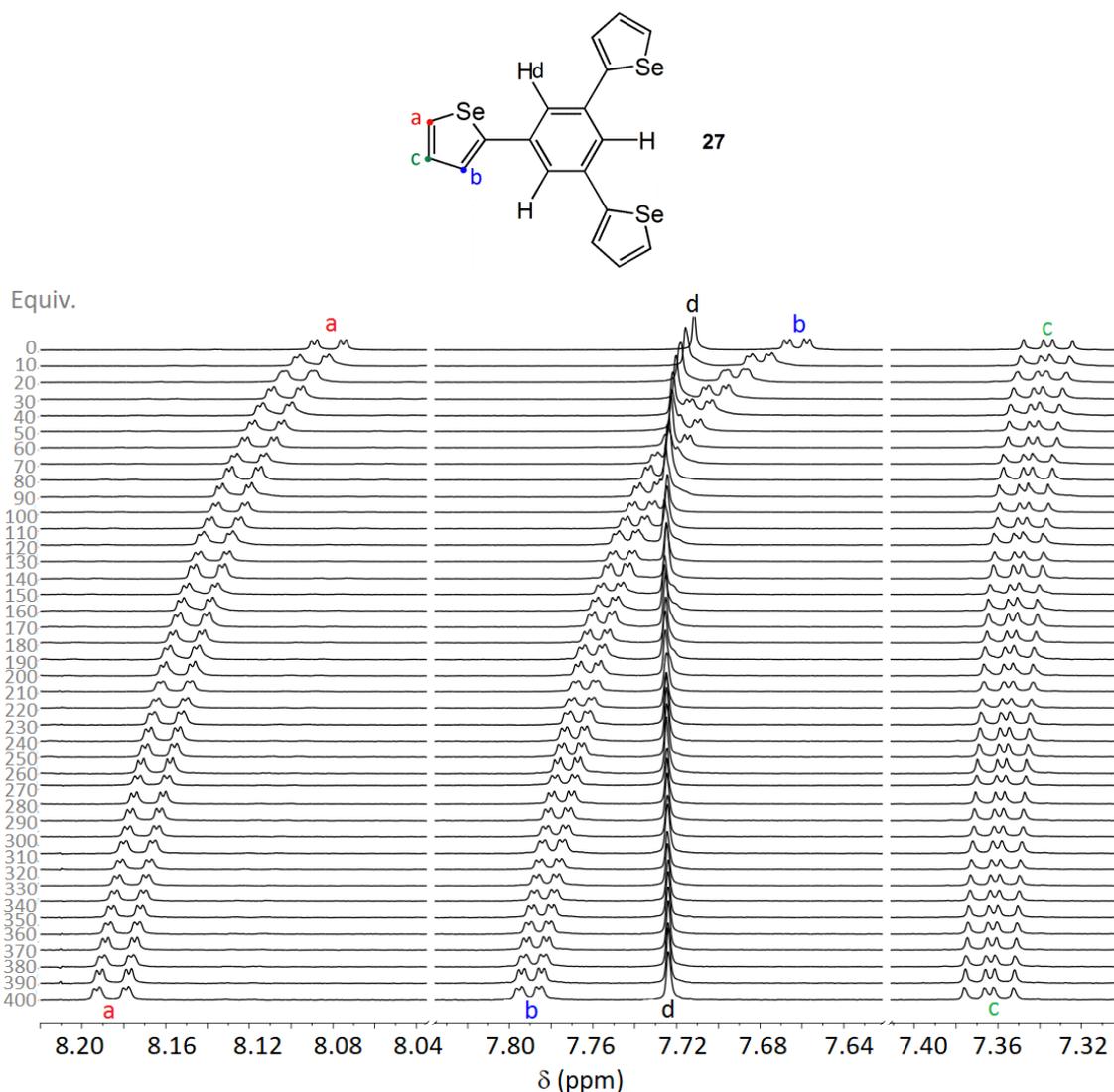


Figura 3.17. Cambios observados en el espectro de 1H -RMN del receptor 27 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} M$ en $THF-d_8$) tras la adición de 400 equivalentes del anión Cl^- .

En cambio, la señal del protón H_b de los receptores portadores del anillo de 2,4,6-trifluorobenceno (26 y 28) no sufre perturbación (Figura 3.18 y Figuras III.32-III.33 y III.35 del Anexo III). En la Tabla III.3 del Anexo III se muestran los

desplazamientos químicos de los protones de los receptores trisustituidos 25-28 tras la adición de los aniones Cl^- y Br^- .

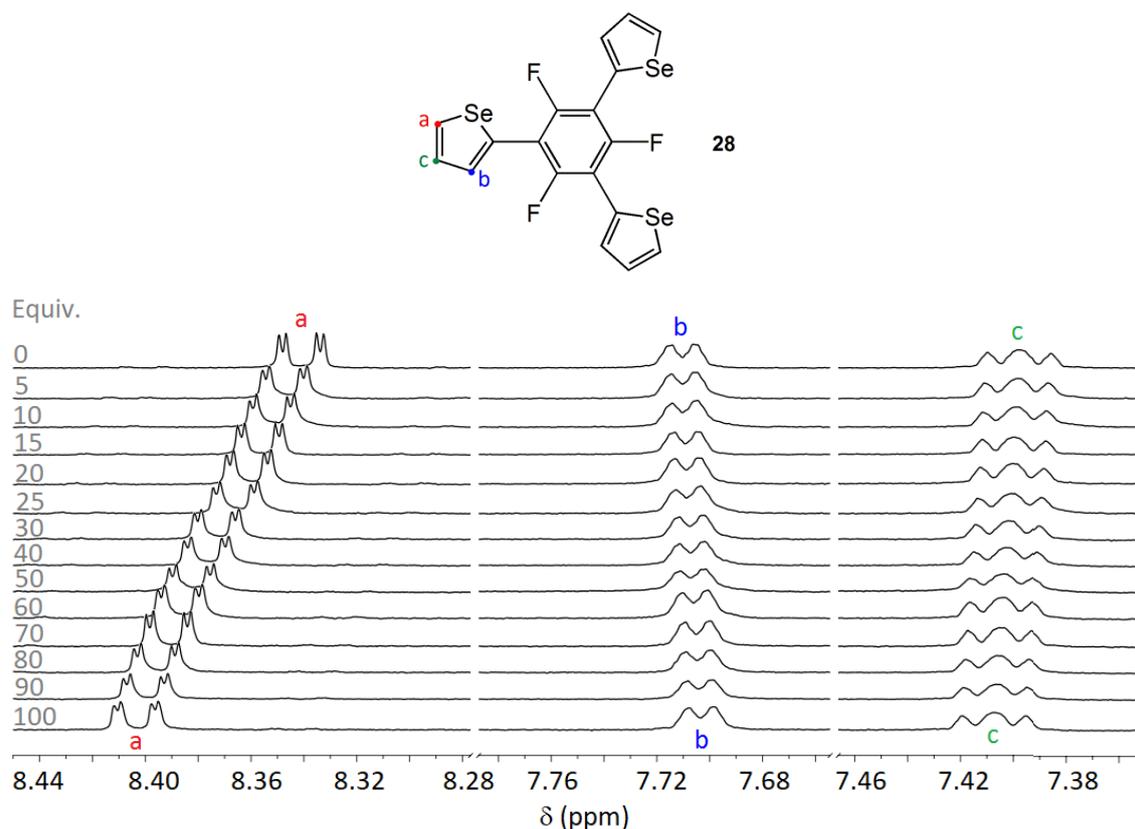


Figura 3.18. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 28 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br^- .

Los experimentos realizados mediante ^{77}Se -RMN a los receptores trisustituidos 27 y 28 en presencia de los aniones Cl^- y Br^- muestran información interesante.

El espectro de ^{77}Se -RMN del receptor 27 ($c = 0.05 \text{ M}$ en THF-d_8), portador del anillo de benceno, no muestra perturbación tras la adición de los aniones Cl^- y Br^- (Figura 3.19 a y Figura III.36 a del Anexo III), por lo que no hay evidencia de la participación del átomo de Se en el proceso de reconocimiento del receptor 27 con los aniones mencionados. La presencia del anillo de 2,4,6-trifluorobenceno en el receptor trisustituido por selenofeno 28 provoca la activación del átomo de Se. A diferencia de lo observado previamente en el receptor de benceno 27, la adición de los aniones Cl^- y Br^- promueve un desplazamiento hacia campo bajo ($\Delta\delta_{\text{Se}} = 0.72$ o 0.98 ppm tras la adición de Cl^- o Br^- , respectivamente) del triplete presente en el espectro de ^{77}Se -RMN del receptor de trifluorobenceno 28 ($c = 0.05 \text{ M}$ en THF-d_8) (Figura 3.19 b y Figura III.36 b

del Anexo III). Por tanto, los resultados experimentales indican que el átomo de Se del receptor **28** interacciona mediante un enlace de calcógeno con los aniones Cl^- y Br^- ($\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Se}\cdots\text{A}^-$).

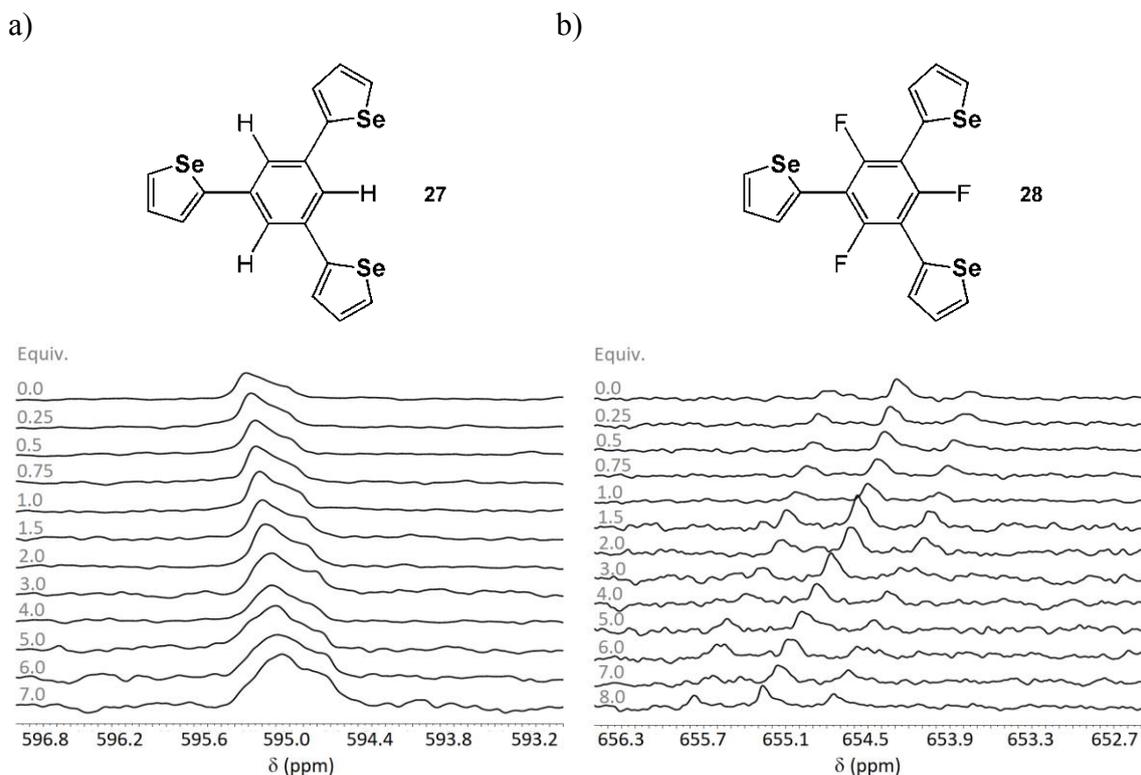


Figura 3.19. Cambios observados en los espectros de ^{77}Se -RMN de los receptores a) **27** y b) **28** ($c = 0.05 \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición del anión Br^- .

En resumen, los datos obtenidos de los experimentos de ^1H -RMN indican que tanto el protón H_a adyacente al átomo de calcógeno como el protón H_b de los heterociclos de tiofeno y selenofeno de los receptores trisustituídos portadores del anillo de benceno (**25** y **27**) participan en el proceso de reconocimiento de los aniones. En cambio, únicamente el protón H_a participa en el proceso de reconocimiento de los receptores trisustituídos portadores del anillo de trifluorobenceno (**26** y **28**) con los aniones Cl^- y Br^- . Los experimentos de ^{77}Se -RMN indican que el átomo de Se del receptor con el anillo de 2,4,6-trifluorobenceno **28** interviene en el proceso de reconocimiento formando una interacción de enlace de calcógeno con los aniones mencionados.

El estudio teórico realizado a los receptores trisustituídos 25-28 muestra que el ángulo diedro C–C entre el anillo de benceno o trifluorobenceno y el heterociclo está en torno a 30° (Figura 3.20), al igual que en los receptores monosustituídos 16-21.

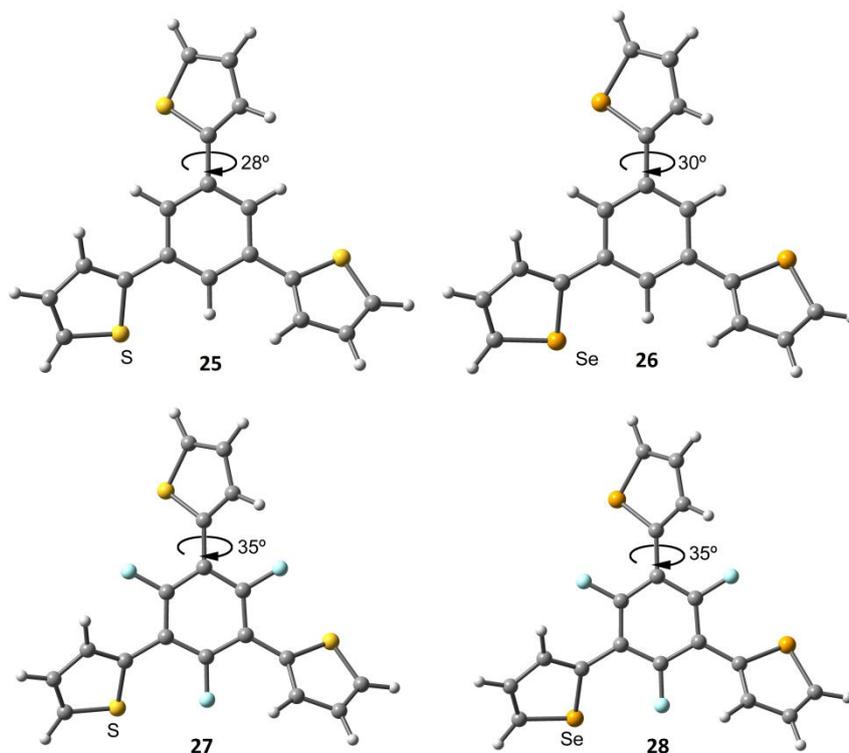


Figura 3.20. Geometrías optimizadas de los receptores trisustituídos 25-28.

Las superficies MEP de los receptores trisustituídos 25-28 se muestran en la Figura 3.21. Las tendencias que se observan son similares a las explicadas anteriormente para los receptores monosustituídos 16-21 y disustituídos 22-24. El valor MEP en el átomo de hidrógeno H_a adyacente al átomo de S o Se presenta un valor más positivo que el valor MEP del agujero- σ del átomo de calcógeno (Figura 3.21), lo que está en consonancia con el gran desplazamiento observado de la señal correspondiente al protón H_a en 1H -RMN.

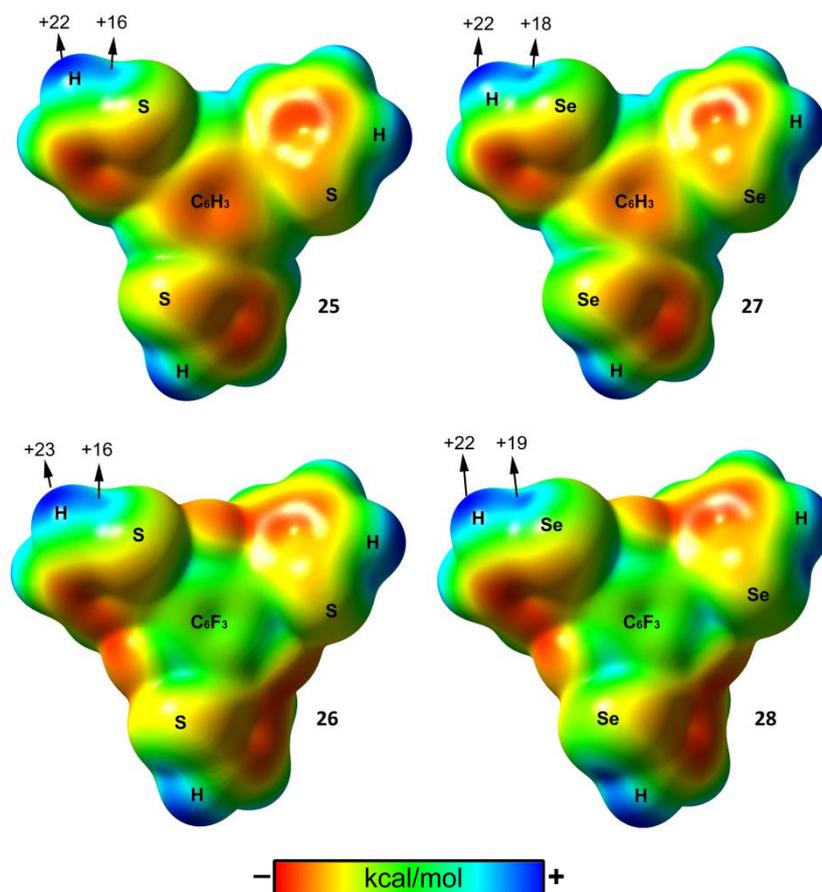


Figura 3.21. Superficies MEP de los receptores trisustituidos 25-28. Las energías están en kcal/mol en los puntos seleccionados de las superficies.

Adicionalmente, se han calculado las superficies MEP de los receptores trisustituidos 25-28 utilizando otra conformación en la que el heterociclo está perpendicular al anillo de trifluorobenceno formando un ángulo diedro de 90° . En la Figura 3.22 se muestran las superficies MEP del receptor de selenofeno portador del anillo de trifluorobenceno 28 en la conformación plana (Figura 3.22 a) y perpendicular (Figura 3.22 b). La conformación de energía mínima es la plana (Figura 3.22 a); en ella se observa que el agujero- σ del átomo de Se que apunta al interior de la cavidad es pequeño y no está accesible estéricamente, mientras que el que apunta hacia el exterior presenta un valor MEP que es ligeramente más pequeño que el del átomo de hidrógeno H_a . En la conformación perpendicular, el agujero- σ de los tres átomos de Se apuntan al centro de la cavidad (Figura 3.22 b), sin embargo, el valor MEP en estos agujeros- σ es menor (13 kcal/mol), por lo que la conformación perpendicular no es competitiva.

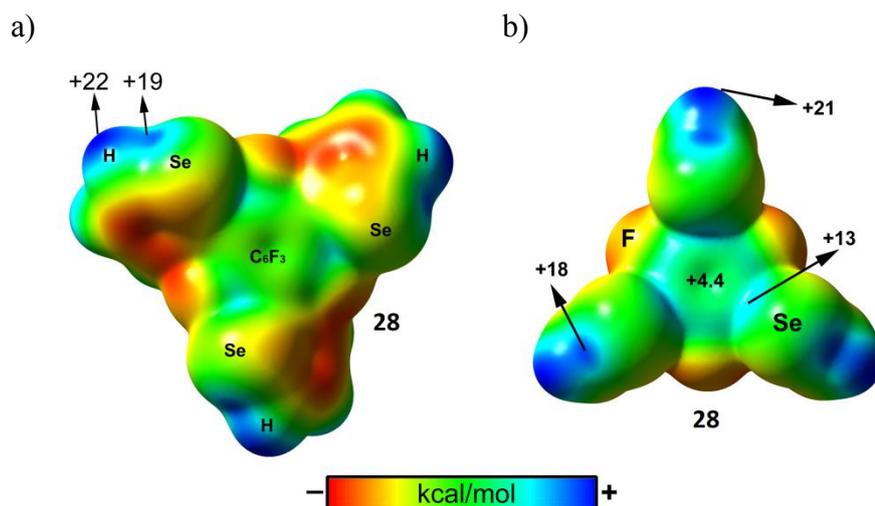


Figura 3.22. Superficies MEP del receptor 28 en una conformación entre el selenofeno y el anillo de 2,4,6-trifluorobenceno a) plana y b) perpendicular (con ángulo diedro C–C de 90°). Las energías están en kcal/mol en los puntos seleccionados de las superficies.

La conformación perpendicular (Figura 3.22 b) no es competitiva debido a que la suma de los valores MEP en los tres agujeros- σ que apuntan al interior de la cavidad de los tres átomos de Se (39 kcal/mol) más el valor MEP sobre el centro del anillo (4.4 kcal/mol) tiene un total de 43.4 kcal/mol, 2.4 kcal/mol superior a la suma de los valores MEP del agujero- σ del átomo de Se que apunta hacia el exterior y el del átomo de hidrógeno H_a (total = 41 kcal/mol) en la conformación plana (Figura 3.22 a).

Por tanto, dado que el coste de energía de rotación de los tres anillos de selenofeno para dar lugar a la conformación perpendicular es de +2.7 kcal/mol, es más probable que en el proceso de reconocimiento de aniones esté favorecida la combinación de un enlace de calcógeno mediante el agujero- σ que apunta hacia el exterior y un enlace de hidrógeno con el protón H_a y los aniones Cl^- y Br^- , que un proceso de reconocimiento que tenga lugar mediante una interacción anión- π y tres enlaces de calcógeno orientados hacia el interior de la cavidad.

En el caso de los receptores trisustituídos portadores del anillo de benceno (25 y 27), el valor de MEP sobre el centro del anillo aromático es negativo (Figura 3.23), por lo que un modo de enlace mediante la combinación de una interacción anión- π y tres enlaces de calcógeno es aún menos probable.

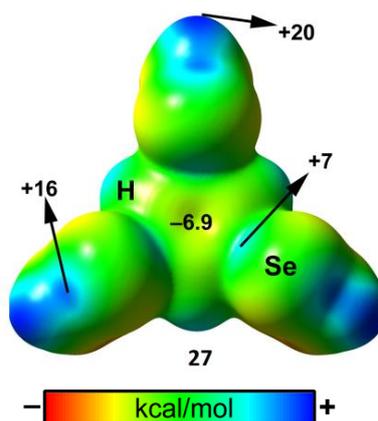


Figura 3.23. Superficie MEP del receptor 27 en una conformación perpendicular (con ángulo diedro C–C de 90°). Las energías están en kcal/mol en los puntos seleccionados de las superficies.

Teniendo en cuenta los valores MEP en los receptores trisustituídos 25-28 y los datos experimentales obtenidos por resonancia magnética nuclear, en la Figura 3.24 se representa una propuesta de modo de enlace entre estos receptores con los aniones Cl^- y Br^- . En los receptores trisustituídos por tiofeno o selenofeno portadores del anillo de benceno (25 y 27) dos aniones se unen a cada uno de los heterociclos de tiofeno o selenofeno de distinta manera, uno de ellos forma un enlace de hidrógeno entre el protón adyacente al heteroátomo H_a y los aniones, y el otro estableciendo el enlace de hidrógeno con el protón H_b , formando así complejos con estequiometría receptor:anión 1:6 (Figura 3.24 a), lo que está en consonancia con el gran desplazamiento de los protones H_a y H_b observados en ^1H -RMN. En cambio, en los receptores trisustituídos por tiofeno o selenofeno portadores del anillo de trifluorobenceno (26 y 28) se une un anión a cada uno de los heterociclos de los receptores mediante una combinación de enlace de calcógeno y enlace de hidrógeno con el protón H_a adyacente al átomo de S o Se, formando complejos de estequiometría receptor:anión 1:3 (Figura 3.24 b). Como ha quedado evidenciado, los receptores trisustituídos muestran una estequiometría muy compleja que dificulta el cálculo de las constantes de asociación de una manera precisa.

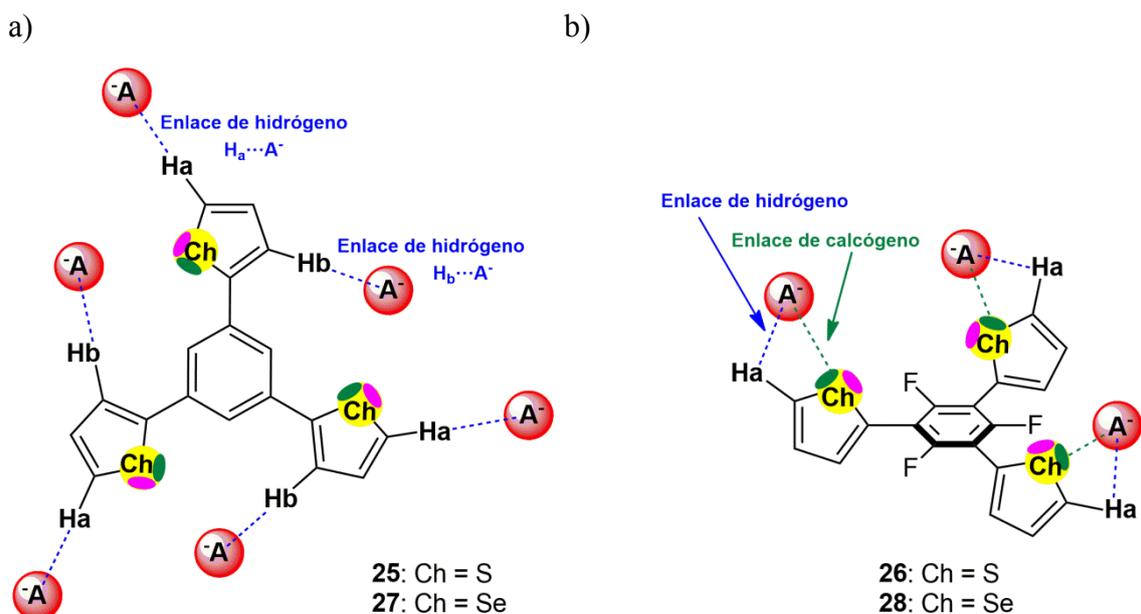


Figura 3.24. Modos de enlace propuestos entre los receptores trisustituidos portadores del anillo de a) benceno (25 y 27) y b) trifluorobenceno (26 y 28) y los aniones Cl^- y Br^- (A^-), mostrando estequiometría receptor:anión 1:6 y 1:3, respectivamente.

Por último, la adición de cantidades crecientes del anión F^- también provoca perturbaciones en los espectros de 1H -RMN de los receptores mono-, di- y trisustituidos por tiofeno, selenofeno o telurofeno portadores del anillo de pentafluorobenceno (17, 19 y 21), tetrafluorobenceno (22-24) y trifluorobenceno (26 y 28).

La adición del anión F^- a estos receptores provoca cambios en sus espectros de 1H -RMN que no son propios de un proceso de reconocimiento, sino, más bien, de un proceso químico. La adición de cantidades crecientes del anión F^- a una disolución del receptor monosustituido por telurofeno y portador del anillo de perfluorobenceno 21 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) provoca la aparición de nuevas señales y la desaparición de las señales correspondientes a los protones del receptor, lo que podría indicar que se ha modificado la estructura química del mismo (Figura 3.25).

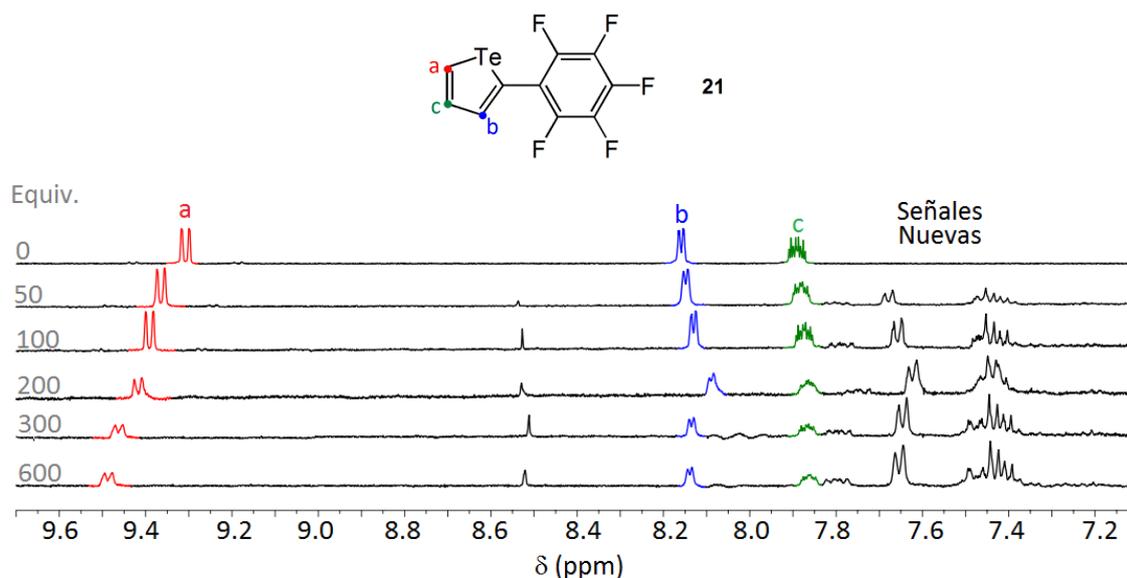


Figura 3.25. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 21 ($c = 5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de cantidades crecientes del anión F^- .

Los receptores mono-, di- y trisustituidos por tiofeno, selenofeno y telurofeno 16-28 son capaces de interaccionar formando complejos supramoleculares con los aniones Cl^- y Br^- , en cambio, el anión F^- provoca la modificación química de la estructura de los que contienen los anillos de penta-, tetra- y trifluorobenceno (17, 19, 21-24, 26 y 28).

3.2.2.2. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 16-28 mediante espectroscopia de absorción UV-Vis.

Los espectros de absorción UV-Vis de los receptores 16-28 ($c = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ en THF) presentan bandas de absorción muy similares entre sí (Tabla 3.5).

Tabla 3.5. Bandas de los espectros de absorción UV-Vis de los receptores 16-28.

Receptor	λ , nm (ϵ , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	Receptor	λ , nm (ϵ , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)
16	283 (29750)	22	322 (49532)
17	280 (18652)	23	336 (38682)
18	274 (8758), 292 (9092)	24	328 (21744), 359 (21598)
19	275 (15194)	25	292 (53470)
20	294 (12472)	26	280 (51320)
21	289 (15964)	27	301 (37096)
		28	276 (22126), 292 (21766)

Los estudios realizados mediante espectroscopia de absorción UV–Vis muestran que la presencia de los aniones ensayados no produce cambios significativos en los espectros de absorción de los receptores portadores del anillo de benceno. En cambio, los espectros de absorción de los receptores portadores del anillo de perfluorobenceno sí sufren perturbaciones significativas tras la adición del anión F^- .

Los cambios producidos en los receptores monosustituidos por tiofeno, selenofeno y telurofeno y portadores del anillo de pentafluorobenceno (17, 19 y 21) consisten en la aparición y el crecimiento progresivo de una banda de absorción centrada a $\lambda = 325, 342$ y 361 nm, respectivamente, y la disminución o desaparición de la banda inicial de los receptores (Figura 3.26 y Tabla III.4 y Figura III.37 del Anexo III).

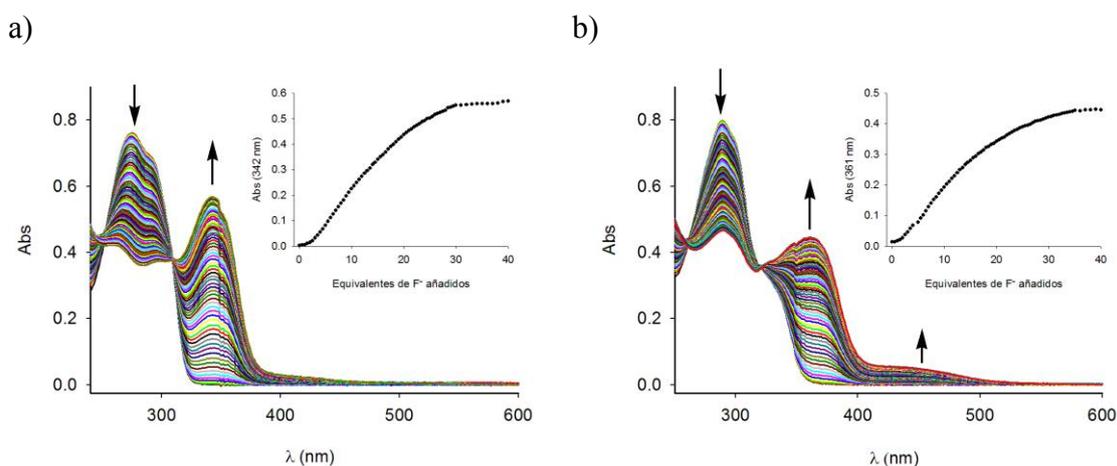


Figura 3.26. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 19 y b) 21 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión F^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Por otro lado, los cambios producidos en los receptores disustituidos 22-24 consisten en el crecimiento progresivo de una banda de absorción débil y ancha centrada a $\lambda = 411, 425$ y 432 nm para los receptores de tiofeno 22, selenofeno 23 y telurofeno 24, respectivamente, y la disminución de la intensidad de la banda inicial de los receptores (Figura 3.27 y Tabla III.5 y Figura III.38 del Anexo III).

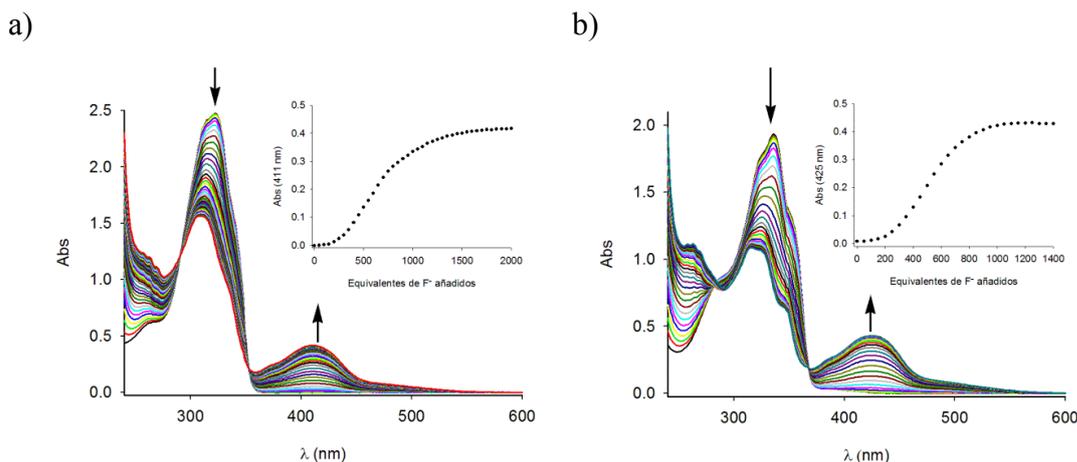


Figura 3.27. Cambios en los espectros de absorción de los receptores disustituidos por a) tiofeno 22 y b) selenofeno 23 ($c = 5 \cdot 10^5$ M en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión F^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Por último, los cambios producidos en los receptores de trifluorobenceno trisustituidos por tiofeno y selenofeno (26 y 28) tras la adición del anión F^- consisten en la aparición y el crecimiento progresivo de dos bandas de absorción centradas a $\lambda = 343$ y 408 nm para el receptor de tiofeno 26 y a $\lambda = 360$ y 418 nm para el receptor de selenofeno 28, y la disminución o desaparición de las bandas de absorción de los receptores situadas en la región del ultravioleta (Figura 3.28 y Tabla III.6 del Anexo III).

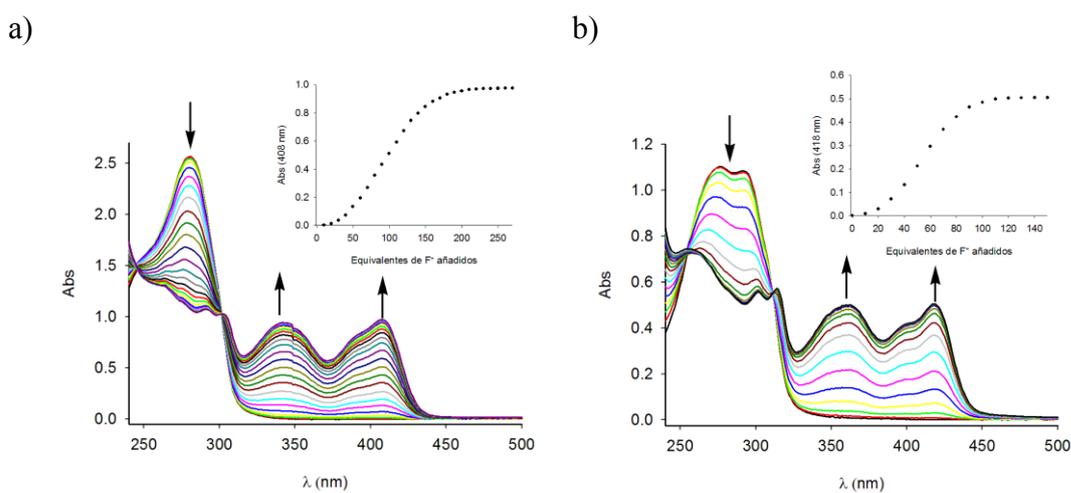


Figura 3.28. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 26 y b) 28 ($c = 5 \cdot 10^5$ M en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión F^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Teniendo en cuenta la basicidad del anión F^- , los cambios producidos son consecuencia de una reacción química en los receptores en lugar de un proceso de reconocimiento, lo que está en consonancia con los datos obtenidos en el espectro 1H -RMN del receptor de pentafluorobenceno monosustituido por telurofeno 21 tras la adición del anión F^- (Figura 3.25).

Con el fin de conseguir información adicional que apoye la influencia de la basicidad en los cambios observados tras la adición del anión F^- , se realizaron experimentos de absorción UV-Vis en presencia de cantidades crecientes del anión OH^- como sal de tetrabutilamonio. Los espectros de absorción obtenidos tras la adición del anión OH^- fueron idénticos a los obtenidos mediante la adición del anión F^- a los receptores mono-, di- y trisustituidos por tiofeno, selenofeno o telurofeno con el anillo de perfluorobenceno (17, 19, 21-24, 26, 28) (Figura 3.29 y Figura III.39 del Anexo III). Estos resultados indican que las perturbaciones observadas en los espectros de absorción UV-Vis de estos receptores tras la adición del anión F^- son debidas al carácter básico de los aniones y no a un proceso de reconocimiento.

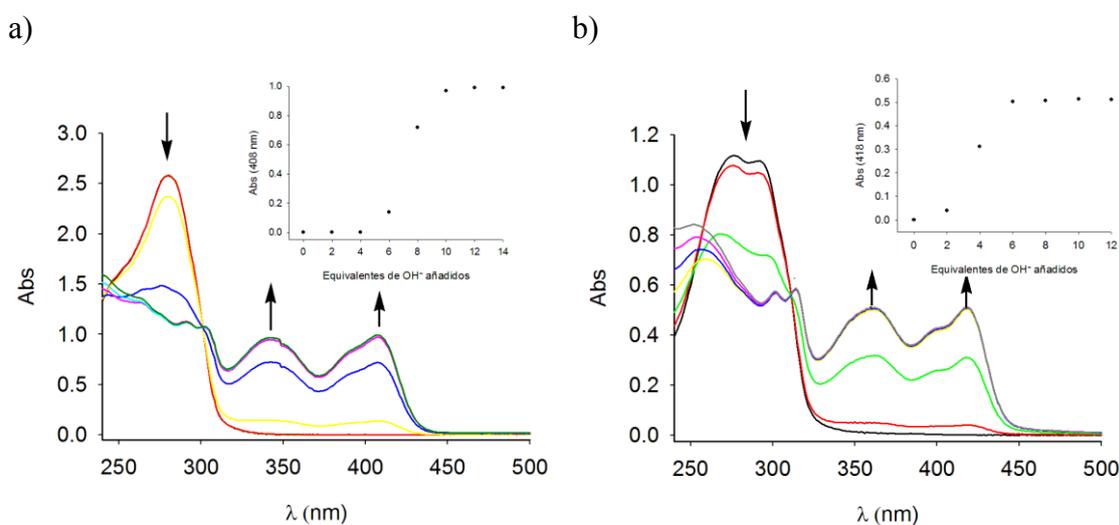


Figura 3.29. Cambios en los espectros de absorción de los receptores de perfluorobenceno trisustituido por a) tiofeno 26 y b) selenofeno 28 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión OH^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

La adición de Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , ClO_4^- , PF_6^- , $H_2PO_4^-$, $CH_3CO_2^-$ y $C_6H_5CO_2^-$ no promueve ninguna perturbación en los espectros de absorción de ninguno

de los receptores estudiados 16-28. Por tanto, el proceso de reconocimiento de los receptores hacia los aniones Cl^- y Br^- observado mediante resonancia magnética nuclear y cálculos teóricos no se traduce en un cambio en sus propiedades cromogénicas.

3.2.2.3. Estudio del reconocimiento de aniones de los receptores 16-28 mediante espectroscopia de emisión de fluorescencia.

Los receptores 17-24 y 27 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en THF) exhiben una fluorescencia muy débil con un rendimiento cuántico (ϕ) bajo de $\phi_{17} = 1.25 \cdot 10^{-4}$, $\phi_{18} = 1.07 \cdot 10^{-4}$, $\phi_{19} = 6.12 \cdot 10^{-5}$, $\phi_{20} = 3.37 \cdot 10^{-4}$, $\phi_{21} = 1.98 \cdot 10^{-4}$, $\phi_{22} = 5.28 \cdot 10^{-4}$, $\phi_{23} = 1.68 \cdot 10^{-4}$, $\phi_{24} = 2.01 \cdot 10^{-4}$ y $\phi_{27} = 2.56 \cdot 10^{-4}$ cuando se excitan a cualquier longitud de onda comprendida entre $\lambda_{\text{exc}} = 200 - 700$ nm.

En cambio, los receptores de benceno mono- (16) y trisustituidos (25) por tiofeno, así como los receptores de trifluorobenceno trisustituidos por tiofeno (26) y selenofeno (28) presentan bandas de emisión de fluorescencia con un rendimiento cuántico de $\phi_{16} = 3.32 \cdot 10^{-3}$, $\phi_{25} = 8.08 \cdot 10^{-2}$, $\phi_{26} = 1.18 \cdot 10^{-2}$ y $\phi_{28} = 8.59 \cdot 10^{-2}$ cuando se excitan a $\lambda_{\text{exc}} = 300$ nm. El receptor de benceno monosustituido por tiofeno 16 presenta una banda de emisión a $\lambda_{16} = 340$ nm, el receptor de benceno trisustituido por tiofeno 25 presenta dos bandas de emisión a $\lambda_{25} = 372$ y 386 nm y los receptores de trifluorobenceno trisustituidos por tiofeno 26 y selenofeno 28 presentan una banda de emisión a $\lambda_{26} = 410$ nm y $\lambda_{28} = 400$ nm, respectivamente.

Los experimentos de emisión de fluorescencia realizados a los receptores 16-28 con la adición de los aniones F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , HSO_4^- , BF_4^- , ClO_4^- , PF_6^- , H_2PO_4^- , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$, CH_3CO_2^- y $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$ revelaron que únicamente la adición del anión F^- provoca cambios en los espectros de emisión de los receptores de trifluorobenceno trisustituidos por tiofeno 26 o selenofeno 28.

Los cambios en la emisión de fluorescencia consisten en la desaparición de las bandas centradas a $\lambda_{26} = 410$ nm y $\lambda_{28} = 400$ nm de los receptores de tiofeno 26 y selenofeno 28, respectivamente, y la aparición de una nueva banda a una longitud de onda de $\lambda = 456$ nm (Figura 3.30).

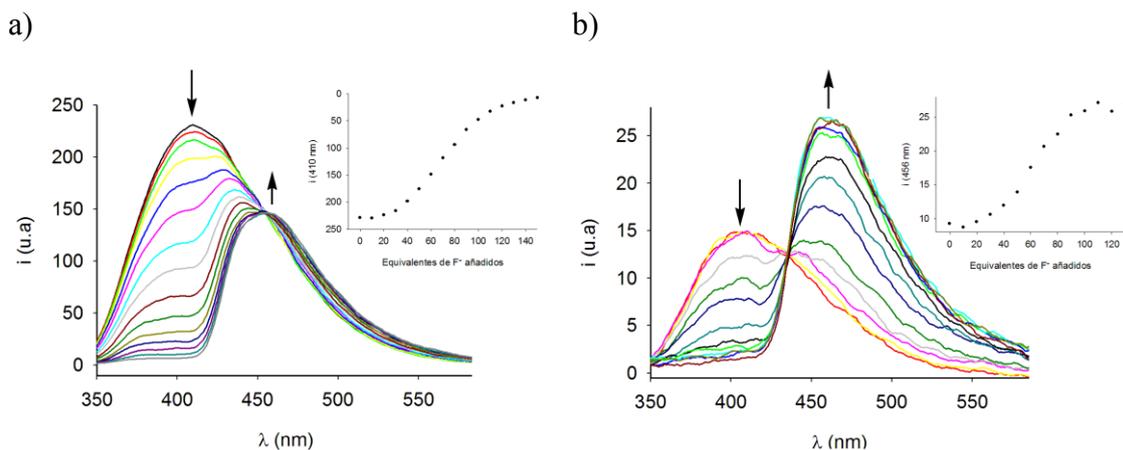


Figura 3.30. Cambios en los espectros de emisión de los receptores de perfluorobenceno trisustituidos por a) tiofeno 26 y b) selenofeno 28 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión F^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Teniendo en cuenta la basicidad del anión F^- y los resultados obtenidos en los experimentos de absorción UV-Vis tras la adición del anión OH^- , se realizaron experimentos de emisión de los receptores mencionados en presencia del mismo. Los espectros de emisión obtenidos fueron idénticos a los obtenidos mediante la adición del anión F^- a los receptores de trifluorobenceno trisustituidos por tiofeno 26 o selenofeno 28 (Figura 3.31).

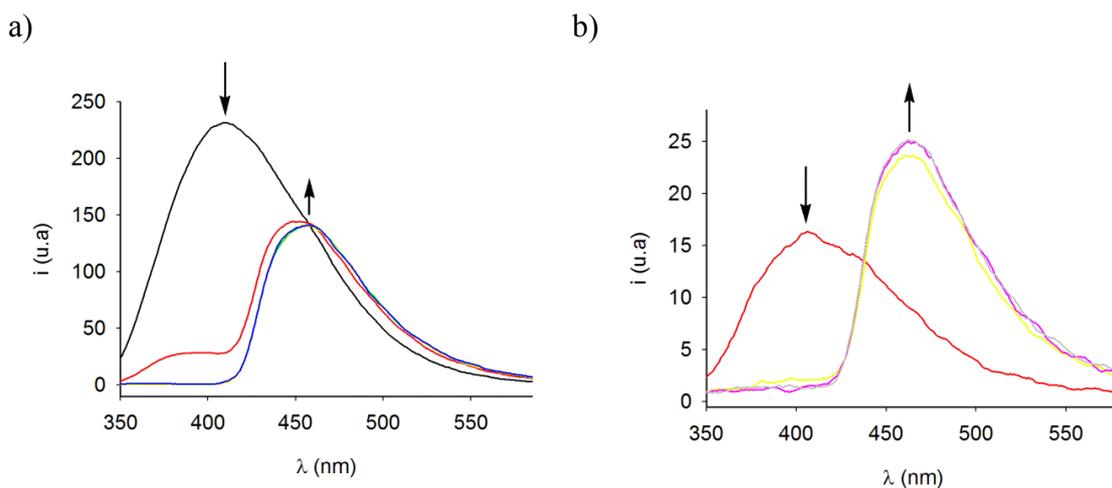


Figura 3.31. Cambios en los espectros de emisión de los receptores de perfluorobenceno trisustituidos por a) tiofeno 26 y b) selenofeno 28 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión OH^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Por tanto, estos resultados también sugieren que los cambios observados en la emisión de fluorescencia en los receptores de trifluorobenceno trisustituidos por tiofeno 26 y selenofeno 28 no son debidos a un proceso de complejación receptor:anión, sino a otro proceso atribuido a la basicidad del anión F^- , lo que está en consonancia con los datos obtenidos por 1H -RMN (Figura 3.25).

El proceso de reconocimiento de los receptores 16-28 hacia los aniones Cl^- y Br^- estudiados por resonancia magnética nuclear y cálculos teóricos tampoco se traduce en un cambio en sus propiedades fluorescentes.

3.3. RESUMEN.

Se han sintetizado tres familias de receptores que constan de un anillo de benceno o perfluorobenceno mono-, di- o trisustituido por uno, dos o tres heterociclos de tiofeno, selenofeno o telurofeno mediante un acoplamiento cruzado de Stille. Los receptores son capaces de unirse a los aniones Cl^- y Br^- en THF.

Los experimentos de 1H -RMN realizados a los receptores 16-28 indican que los aniones Cl^- y Br^- interaccionan con el protón H_a , el más cercano al heteroátomo de S, Se o Te, indicando que el proceso de reconocimiento se produce mediante un enlace de hidrógeno entre el protón H_a de los heterociclos y los aniones Cl^- y Br^- . Por otro lado, los experimentos de 1H -RMN realizados a los receptores 16-28 frente al anión F^- evidenciaron que este anión provoca la modificación química de la estructura de los receptores que son portadores del anillo de perfluorobenceno (17, 19, 21-24, 26 y 28).

Los experimentos de ^{77}Se -RMN realizados a los receptores que contienen el anillo de selenofeno frente a los aniones Cl^- y Br^- muestran que la señal correspondiente al átomo de Se no se ve alterada cuando el receptor es portador del anillo de benceno (18 y 27). En cambio, la señal del átomo de Se de los receptores portadores del anillo de perfluorobenceno (19, 23 y 28) sufre un gran desplazamiento hacia campo bajo tras adicionar los aniones Cl^- y Br^- , lo que indica que la interacción de enlace de calcógeno participa en el proceso de reconocimiento de los receptores de selenofeno portadores del anillo de penta-, tetra- o trifluorobenceno.

Los experimentos de ^{125}Te -RMN realizados a los receptores de telurofeno frente a los aniones Cl^- y Br^- muestran que la señal correspondiente al átomo de Te sufre un gran desplazamiento hacia campo bajo cuando el receptor es portador del anillo de benceno (20), lo que indica que la interacción de enlace de calcógeno gobierna el

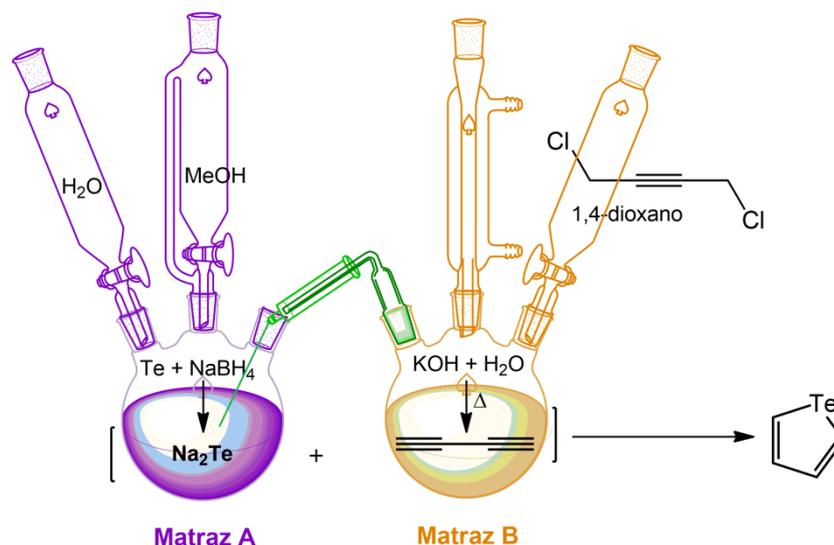
proceso de reconocimiento formando complejos con estequiometría receptor:anión 1:1. Por otro lado, la señal del átomo de Te de los receptores portadores del anillo de perfluorobenceno (21 y 24) sufre un pequeño desplazamiento hacia campo bajo con las primeras alícuotas de anión, seguido de un significativo desplazamiento hacia campo alto; esto es indicativo de que los receptores monosustituido 21 y disustituido 24 forman el complejo receptor:anión con estequiometría 1:2.

Los valores MEP obtenidos de los agujeros- σ del átomo de hidrógeno H_a y del átomo de calcógeno concuerdan bien con los datos experimentales obtenidos mediante 1H -, ^{77}Se - y ^{125}Te -RMN.

Los experimentos de espectroscopia de absorción UV-Vis realizados a los receptores 16-28 muestran que únicamente la adición del anión F^- sobre los receptores de perfluorobenceno (17, 19, 21-24, 26 y 28) provoca cambios en sus espectros de absorción. Los cambios observados se deben a una reacción química en los receptores portadores del anillo de perfluorobenceno debido al carácter básico del anión.

Los experimentos de espectroscopia de emisión de fluorescencia realizados a todos los receptores muestran que únicamente la adición del anión F^- sobre los receptores de trifluorobenceno trisustituido por tiofeno (26) y selenofeno (28) promueve cambios en sus espectros de emisión debidos al carácter básico de este anión.

3.4. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN.

3.4.1. Síntesis de telurofeno.¹²⁷

A un matraz de 3 bocas de 250 mL (matraz A) se adiciona Te (2.39 g, 18.75 mmol) y NaBH_4 (2.83 g, 75.00 mmol). El matraz A se equipa con una entrada de gas y dos embudos de adición que contienen H_2O (40 mL) y MeOH (40 mL). Se crea atmósfera de N_2 en el matraz A.

En un matraz separado de 3 bocas de 100 mL (matraz B) se adiciona KOH (4.73 g, 84.37 mmol) y H_2O (25 mL). El matraz B se equipa con una salida de gas, un condensador y un embudo de adición que contiene 1,4-dicloro-2-butino (3.43 g, 28.10 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL). Se crea atmósfera de N_2 en el matraz B.

En primer lugar se adiciona H_2O al matraz A. La mezcla de reacción se agita hasta que la disolución cambia de gris a violeta indicando que el Te (0) se ha reducido a Na_2Te .

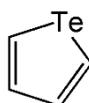
En segundo lugar se adiciona MeOH al matraz A y 1,4-dicloro-2-butino en 1,4-dioxano al matraz B; las dos mezclas de reacción se agitan: la que contiene el matraz A a temperatura ambiente y la que contiene el matraz B a temperatura de reflujo (100 °C). En este punto, se conecta el tubo de gas desde el matraz B al matraz A mediante una

¹²⁷ D. P. Sweat, C. E. Stephens. A Modified Synthesis of Tellurophene Using NaBH_4 to Generate Sodium Telluride. *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 2463-2464.

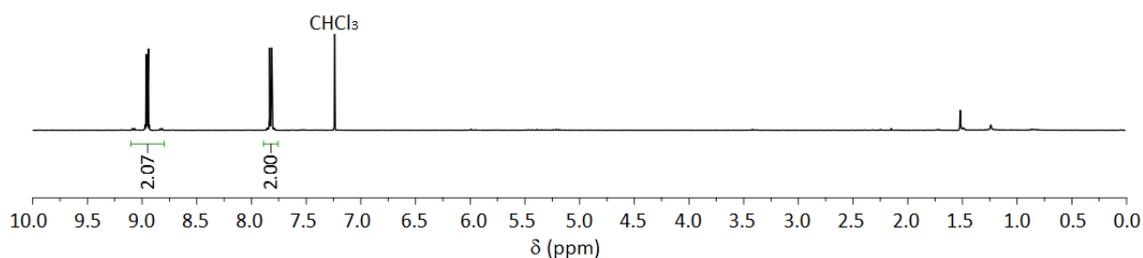
jeringuilla y una aguja larga (la jeringuilla se sumerge en la disolución del matraz A) para introducir el diacetileno (gas) formado en el matraz B.

Transcurridas 3 horas, la suspensión formada en el matraz A se filtra sobre celita y, posteriormente, se adiciona una disolución saturada de NaCl (150 mL), se extrae con pentano (3 x 150 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida, obteniendo telurofeno en un 47 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

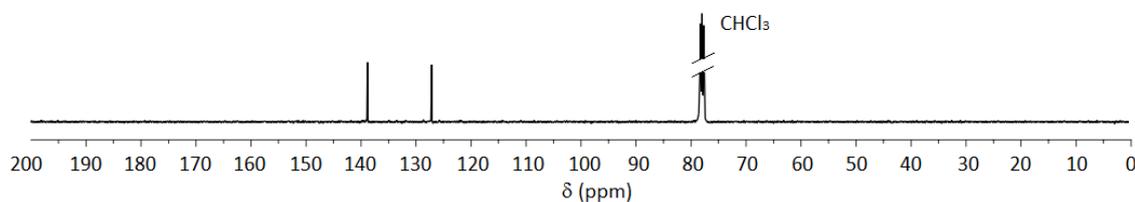
Telurofeno:

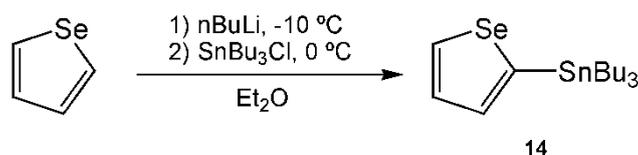


¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.96 – 7.94 (2H, m), 7.83 – 7.81 (2H, m) ppm.



¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 138.83, 127.16 ppm.

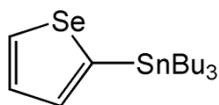


3.4.2. Síntesis de tributil(2-selenofenil)estannano (14).¹²⁸

A una disolución de selenofeno (1.00 g, 7.76 mmol) en éter dietílico (10 mL) se adiciona gota a gota n-BuLi (3.72 mL, 9.31 mmol, 2.5 M en hexano) a -10 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade cloruro de tributilestaño (2.52 mL, 9.31 mmol) disuelto en éter dietílico (10 mL). La reacción transcurre durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se filtran las sales y el éter dietílico se elimina a presión reducida. Se adiciona diclorometano (150 mL) al crudo de reacción y se lava con NaHCO₃ (3 x 100 mL), agua (3 x 100 mL) y disolución saturada de NaCl (3 x 100 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida obteniendo el compuesto puro como un líquido amarillo en un 97 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

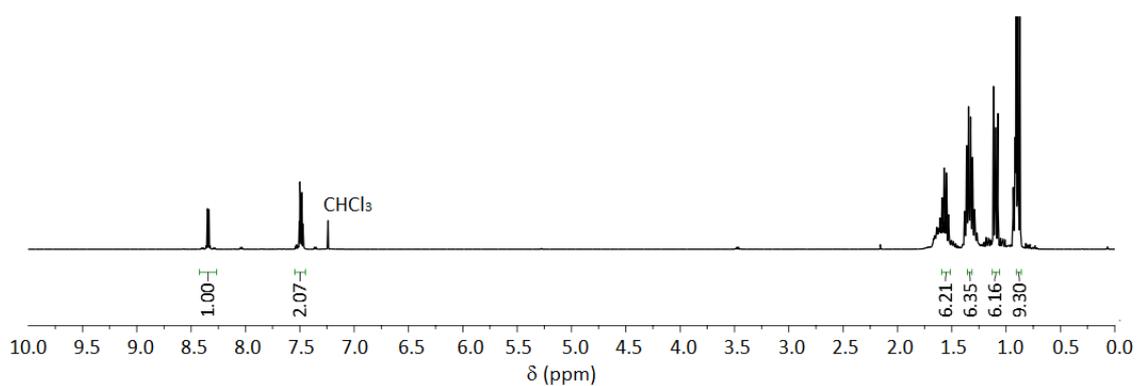
¹²⁸ (a) J.-H. Kim, J. B. Park, S. A. Shin, M. H. Hyun, D.-H. Hwang. Low-bandgap Copolymers Consisting of 2,1,3-Benzoselenadiazole and Carbazole Derivatives with Thiophene or Selenophene π -Bridges. *Polymer*, **2014**, 55, 3605-3613. (b) S. Göker, G. Hizalan, M. Ileri, S. O. Hacioglu, L. Toppare. The Effect of the Different Donor Units on Fluorescent Conjugated Polymers Containing 2,1,3-Benzooxadiazole as the Acceptor Unit. *J. Electroanal. Chem.*, **2015**, 751, 80-89.

Tributil(2-selenofenil)estannano 14:

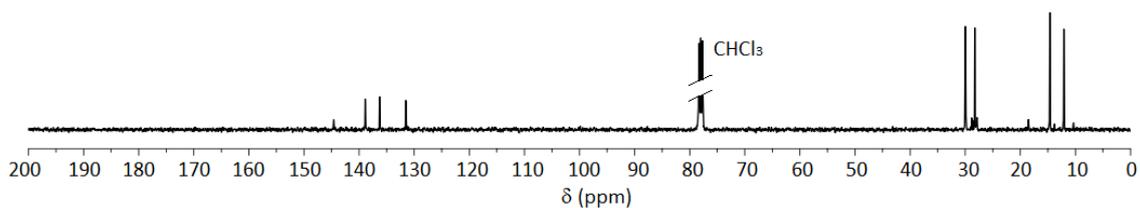


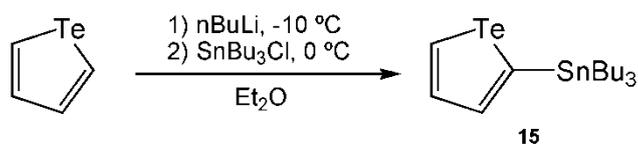
14

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8.34 (1H, dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.51 – 7.43 (2H, m), 1.61 – 1.52 (6H, m), 1.27 – 1.38 (6H, m), 1.13 – 1.07 (6H, m), 0.89 (9H, t, $J = 7.3$ Hz) ppm.



^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 144.61, 138.89, 136.28, 131.54, 29.96, 28.27, 14.64, 12.11 ppm.

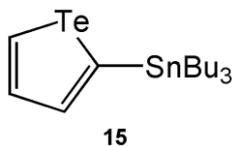


3.4.3. Síntesis de tributil(2-telurofenil)estannano (15).¹²⁹

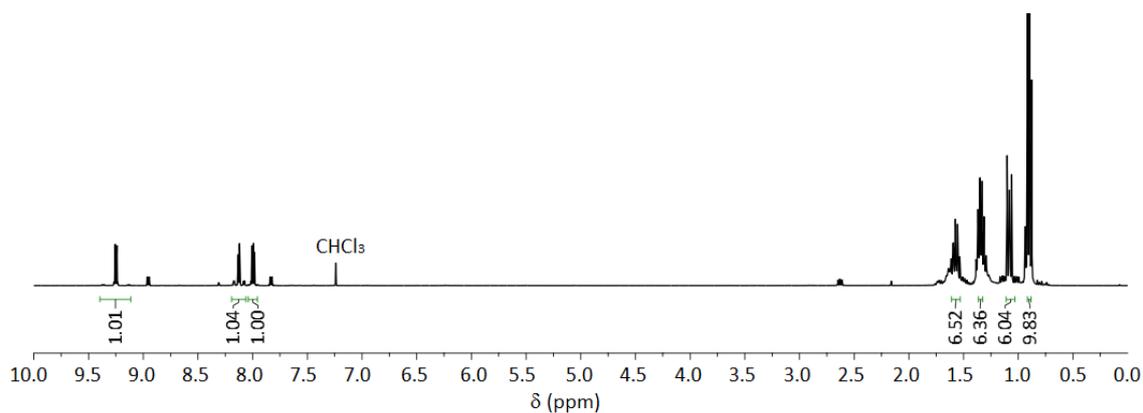
A una disolución de telurofeno (1.00 g, 5.57 mmol) en éter dietílico (10 mL) se adiciona gota a gota n-BuLi (2.67 mL, 6.68 mmol, 2.5 M en hexano) a -10 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade cloruro de tributilestaño (1.80 mL, 6.68 mmol) disuelto en éter dietílico (10 mL). La reacción transcurre durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se filtran las sales y el éter dietílico se elimina a presión reducida. Se adiciona diclorometano (150 mL) al crudo de reacción y se lava con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 100 mL), agua (3 x 100 mL) y disolución saturada de NaCl (3 x 100 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida obteniendo el compuesto puro como un líquido amarillo en un 95 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

¹²⁹ P. Data, M. Lapkowski, R. Motyka, J. Suwinski. Influence of Heteroaryl Group on Electrochemical and Spectroscopic Properties of Conjugated Polymers. *Electrochim. Acta*, **2012**, *83*, 271-282.

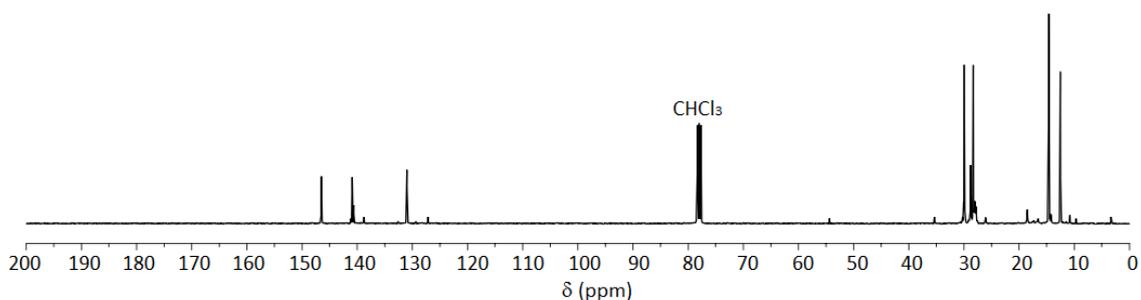
Tributil(2-telurofenil)estannano 15:



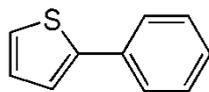
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 9.25 (1H, dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 0.9$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 3.6$ Hz) 1.62 – 1.51 (6H, m), 1.39 – 1.30 (6H, m), 1.11 – 1.06 (6H, m) 0.90 (9H, t, $J = 7.3$ Hz) ppm.



^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 146.48, 140.90, 140.65, 130.98, 29.96, 28.30, 14.64, 12.51 ppm.



3.4.4. Síntesis de 2-feniltiofeno (16).



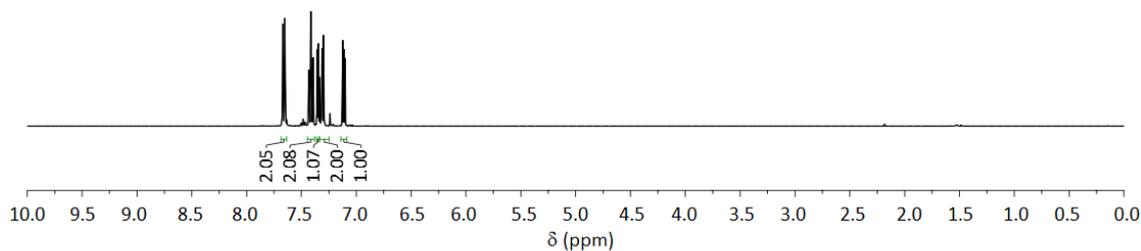
16

Comercial. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

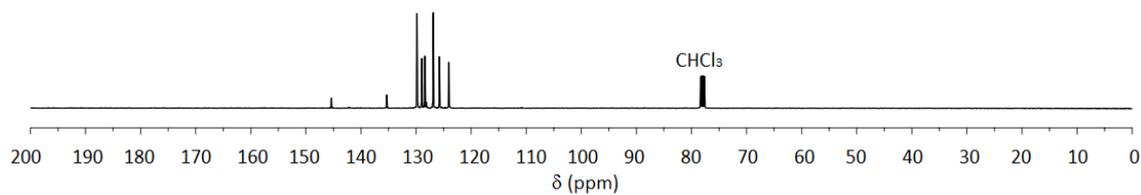
2-Feniltiofeno 16:

Punto de fusión: $P_{fus} = 34 - 36\text{ }^{\circ}\text{C}$.

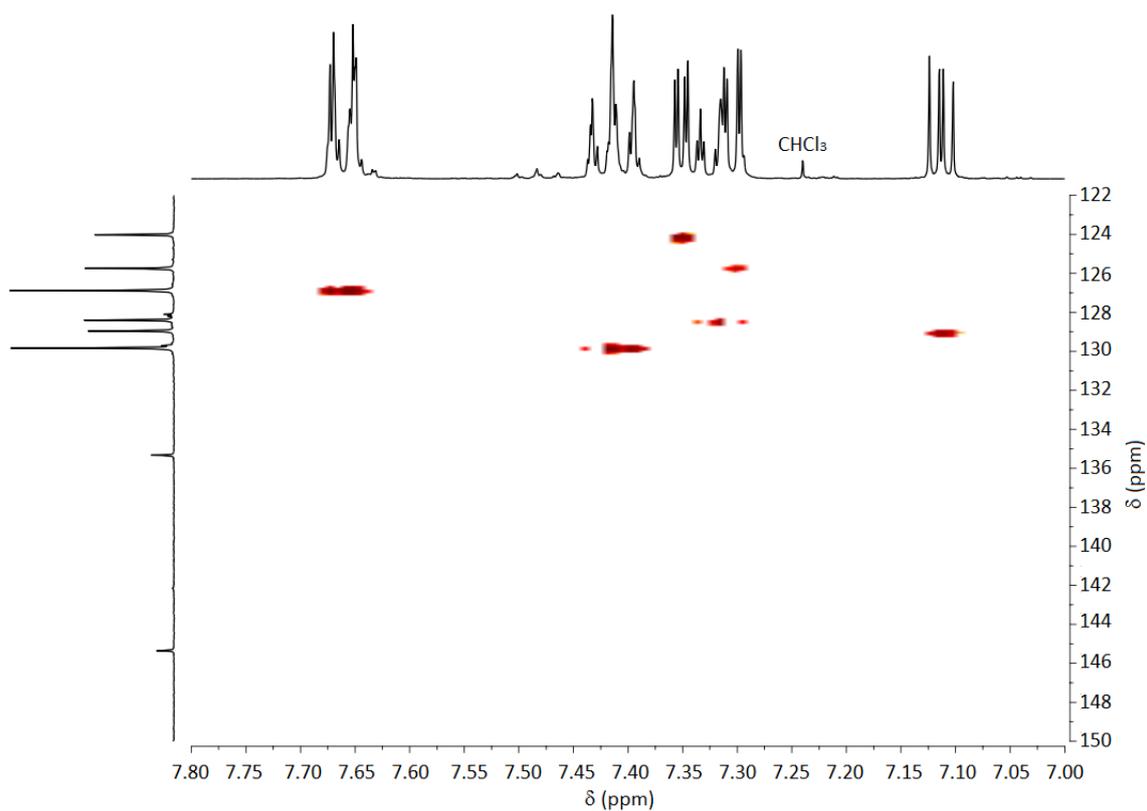
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.67 – 7.65 (2H, m), 7.43 – 7.39 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 3.6\text{ Hz}$, $J = 1.2\text{ Hz}$), 7.35 – 7.30 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 5.1\text{ Hz}$, $J = 3.6\text{ Hz}$) ppm.



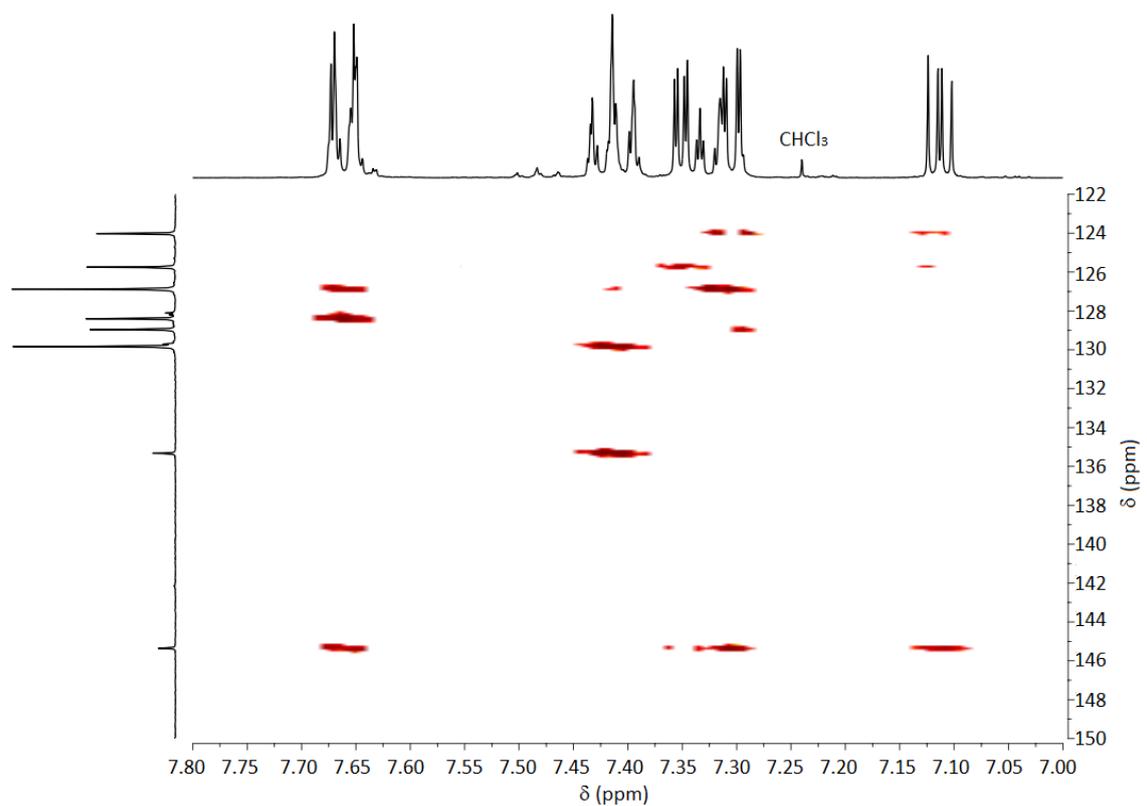
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 145.35, 135.33, 129.83, 128.96, 128.40, 126.88, 125.75, 124.02 ppm.

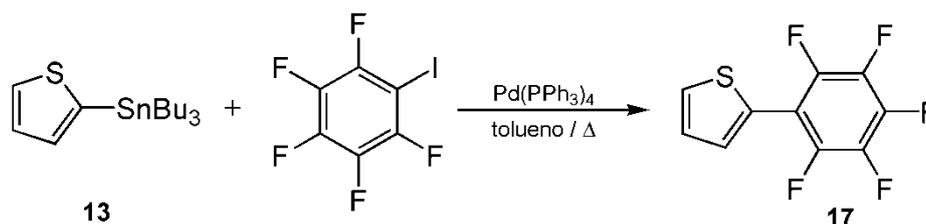


HSQC (400 MHz, CDCl₃):



HMBC (400 MHz, CDCl₃):

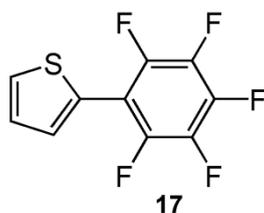


3.4.5. Síntesis de 2-(perfluorofenil)tiofeno (17).¹³⁰

A un matraz de 50 mL de dos bocas que contiene pentafluoriodobenceno (0.78 mL, 5.88 mmol) y tributil(2-tienil)estannano 13 (2.60 mL, 8.23 mmol) bajo atmósfera de N_2 , se adiciona $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 % mol) disuelto en tolueno anhidro (20 mL). La reacción transcurre a 110 °C durante tres días. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tolueno a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante una columna de gel de sílice usando como eluyente hexano, obteniendo un sólido blanco en un 7.2 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

¹³⁰ C. J. Mueller, E. Gann, C. R. McNeill, M. Thelakkat. Influence of Fluorination in π -extended Backbone Polydiketopyrrolopyrroles on Charge Carrier Mobility and Depth-dependent Molecular Alignment. *J. Mater. Chem. C*, **2015**, 3, 8916-8925.

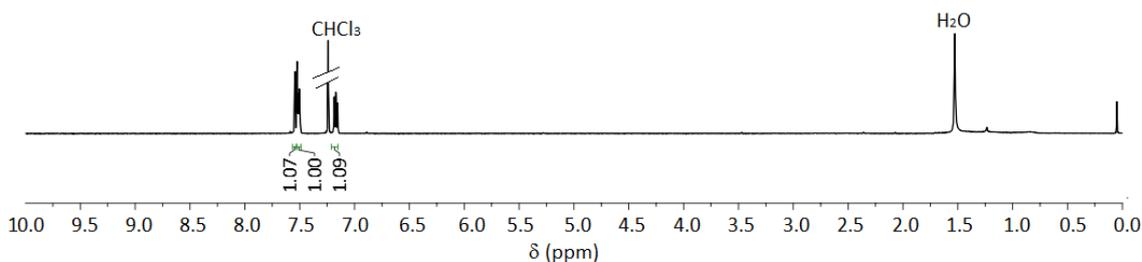
2-(Perfluorofenil)tiofeno 17:



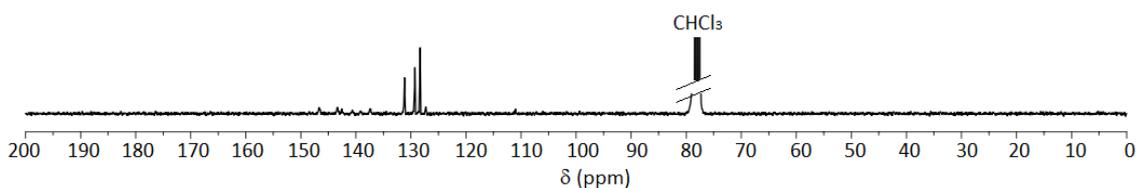
Punto de fusión: P_{fus} = 40 – 42 °C.

Masas: MS (GC): *m/z* calculado para [M]⁺ 250.0, encontrado 250.0.

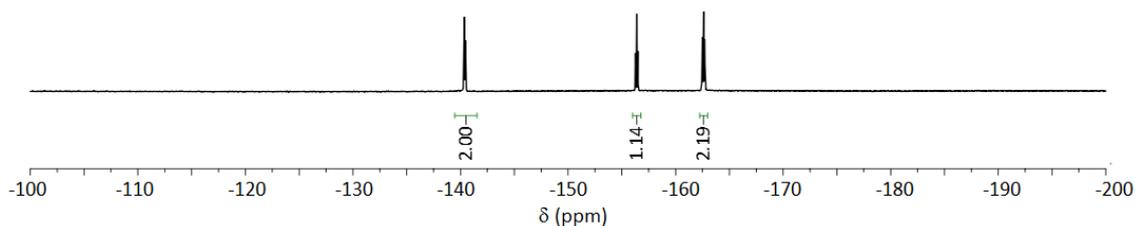
¹H–RMN (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.53 (1H, dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.1 Hz), 7.52 – 7.49 (1H, m), 7.17 (1H, m) ppm.

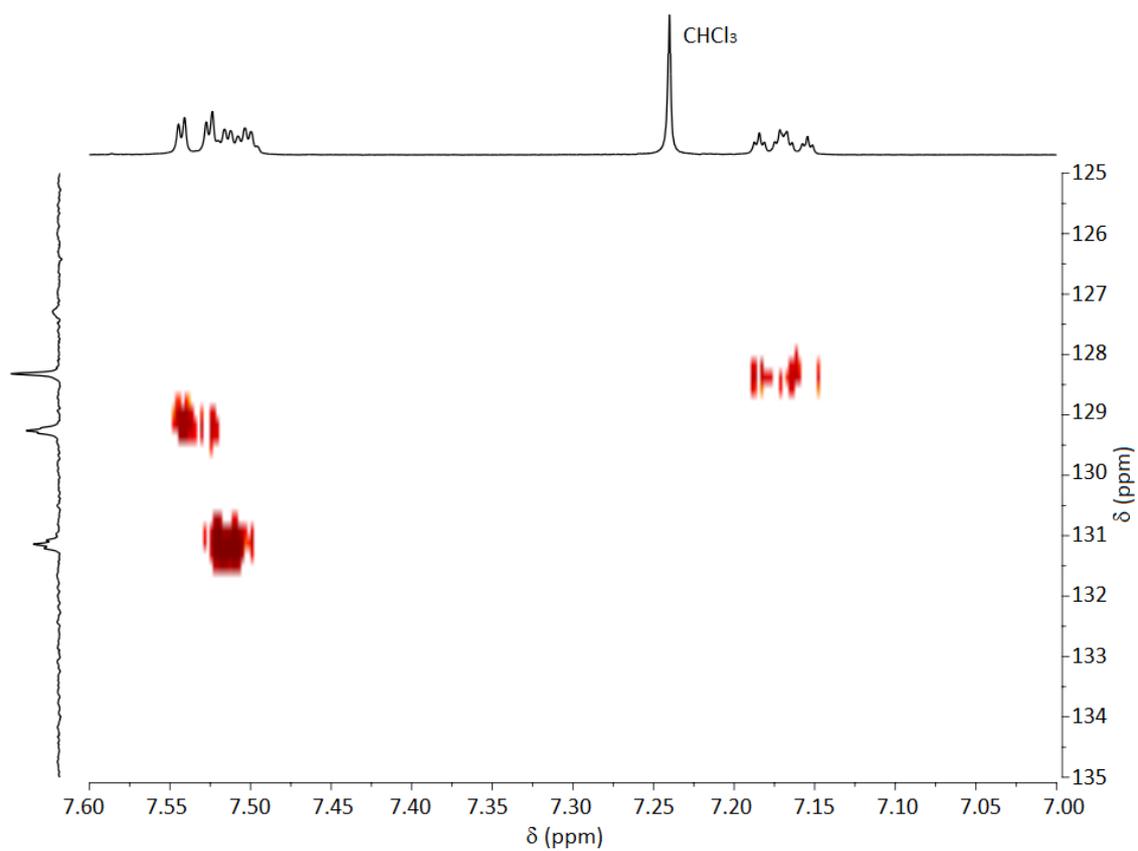
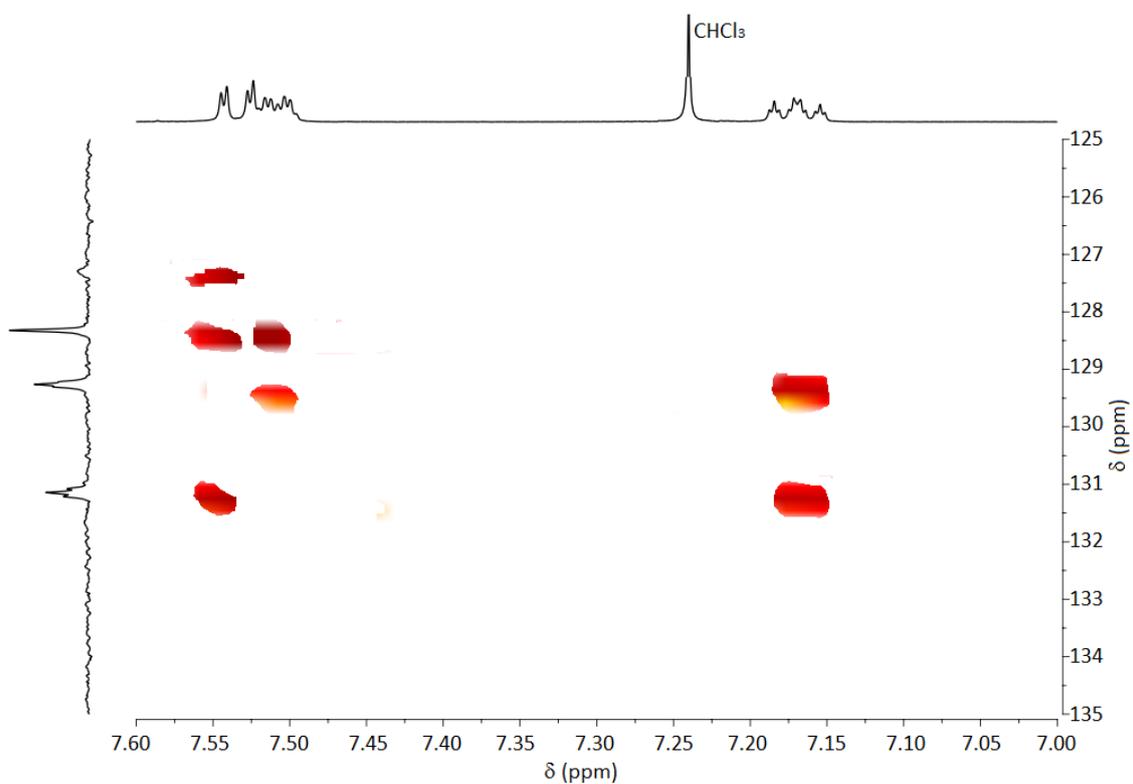


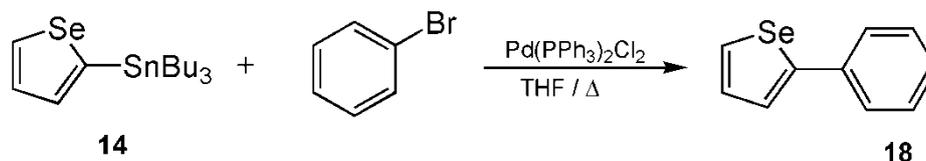
¹³C–RMN (75 MHz, CDCl₃): δ_C 145.00 (dm, *J* = 247.5 Hz), 140.70 (dm, *J* = 248 Hz), 139.00 (dm, *J* = 241.6 Hz), 131.15 (t, *J* = 3 Hz), 129.26, 128.33, 127.29 ppm.



¹⁹F–RMN (188 MHz, CDCl₃): δ_F -140.39 (2F, dd, *J* = 21.6 Hz, *J* = 13.2 Hz), -156.49 (1F, t, *J* = 21.1 Hz), -162.59 (2F, m) ppm.

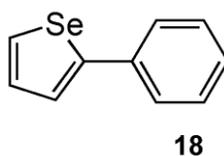


HSQC (300 MHz, CDCl₃):HMBC (300 MHz, CDCl₃):

3.4.6. Síntesis de 2-fenilselenofeno (18).¹³¹

A un matraz de 50 mL de dos bocas se adiciona Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.15 g, 0.13 mmol), bromobenceno (0.64 g, 4.00 mmol), tributil(2-selenofenil)estannano 14 (2.52 g, 6.00 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (15 mL) bajo atmósfera de N₂. La reacción transcurre a 60 °C durante 22 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tetrahidrofurano a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante dos columnas de gel de sílice usando como eluyente hexano:acetato de etilo 98:2 en la primera columna y hexano:diclorometano 8:2 en la segunda columna, obteniendo un sólido blanco en un 36 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

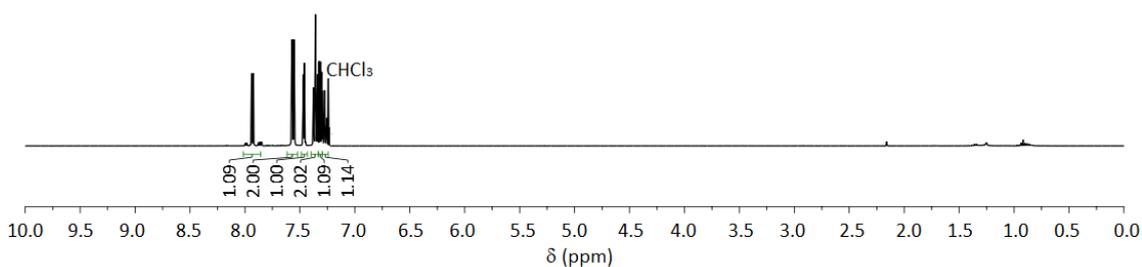
¹³¹ K. Aydemir, S. Tarkuc, A. Durmus, G. E. Gunbas, L. Toppare. Synthesis, Characterization and Electrochromic Properties of a Near Infrared Active Conducting Polymer of 1,4-di(selenophen-2-yl)-benzene. *Polymer*, **2008**, 49, 2029-2032.

2-Fenilselenofeno 18:

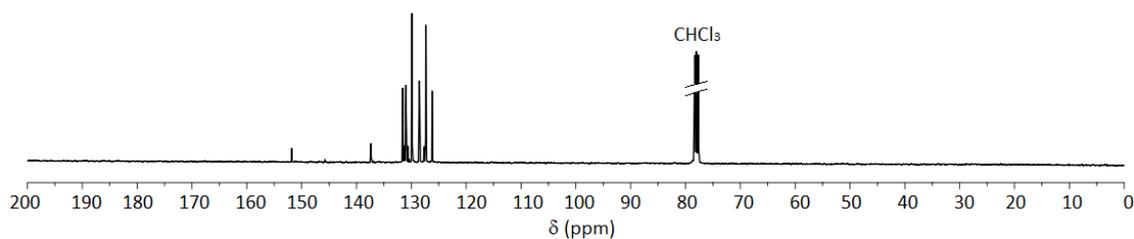
Punto de fusión: $P_{fus} = 41 - 42 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Masas: MS (GC): m/z calculado para $[M+H]^+$ 208.1, encontrado 208.1.

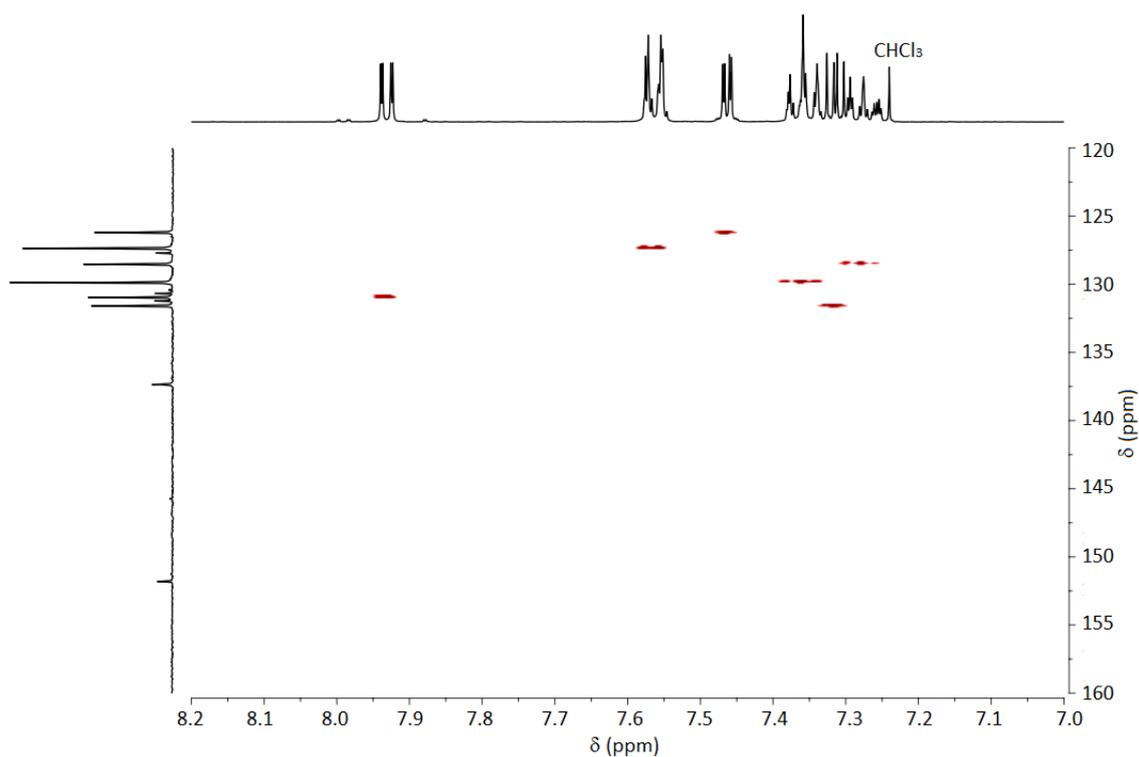
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.93 (1H, dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, $J = 1.1 \text{ Hz}$), 7.57 – 7.55 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 3.8 \text{ Hz}$, $J = 1.1 \text{ Hz}$), 7.39 – 7.33 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 5.6 \text{ Hz}$, $J = 3.8 \text{ Hz}$), 7.30 – 7.25 (1H, m) ppm.



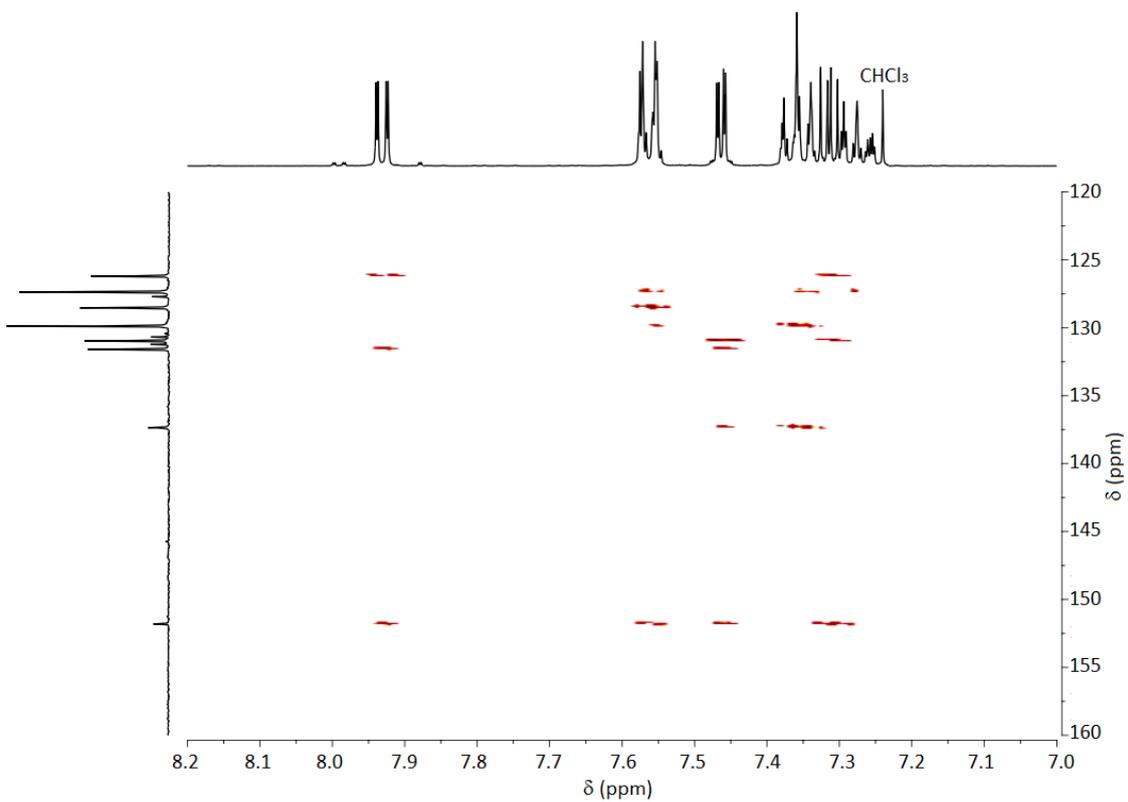
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 151.81, 137.35, 131.59, 130.96, 129.88, 128.53, 127.36, 126.20 ppm.

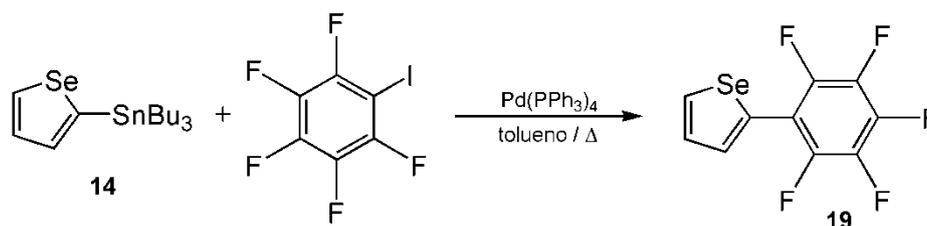


HSQC (400 MHz, CDCl₃):



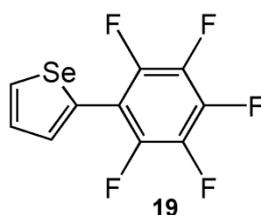
HMBC (400 MHz, CDCl₃):



3.4.7. Síntesis de 2-(perfluorofenil)selenofeno (19).¹³⁰

A un matraz de 50 mL de dos bocas que contiene pentafluoroiodobenceno (0.16 mL, 1.19 mmol) y tributil(2-selenofenil)estannano 14 (0.50 mL, 1.60 mmol) bajo atmósfera de N_2 , se adiciona $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 % mol) disuelto en tolueno anhidro (20 mL). La reacción transcurre a 110 °C durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tolueno a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante una columna de gel de sílice usando como eluyente hexano, obteniendo un sólido blanco en un 42.3 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

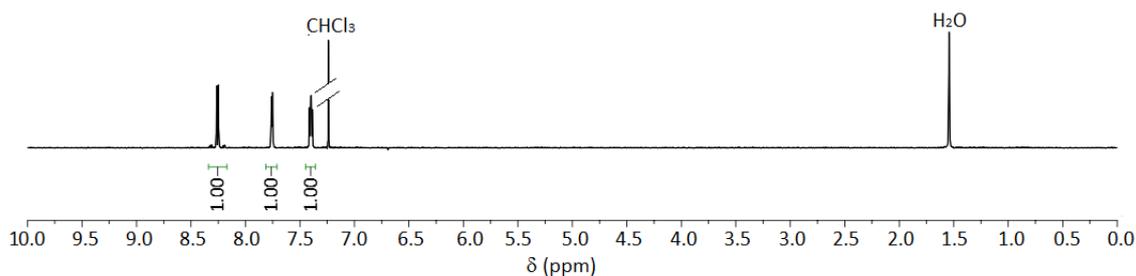
2-(Perfluorofenil)selenofeno 19:



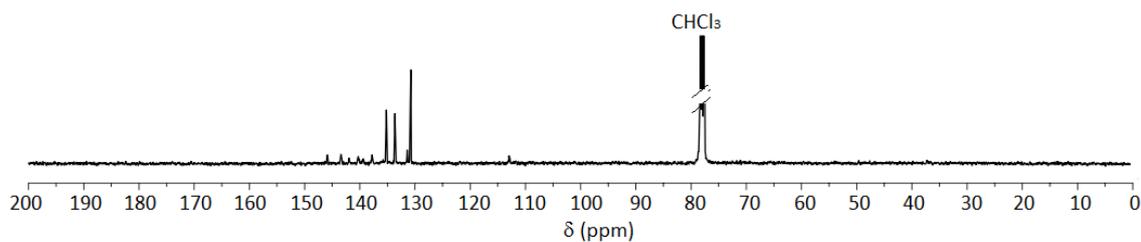
Punto de fusión: $P_{fus} = 61 - 62\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Masas: MS (GC): m/z calculado para $[M+H]^+$ 298.0, encontrado 298.0.

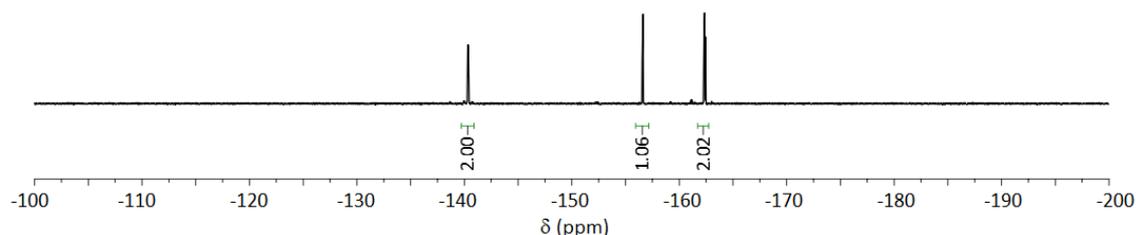
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8.26 (1H, dd, $J = 5.6\text{ Hz}$, $J = 0.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J = 4.0\text{ Hz}$, $J = 0.8\text{ Hz}$), 7.42 – 7.38 (1H, m) ppm.



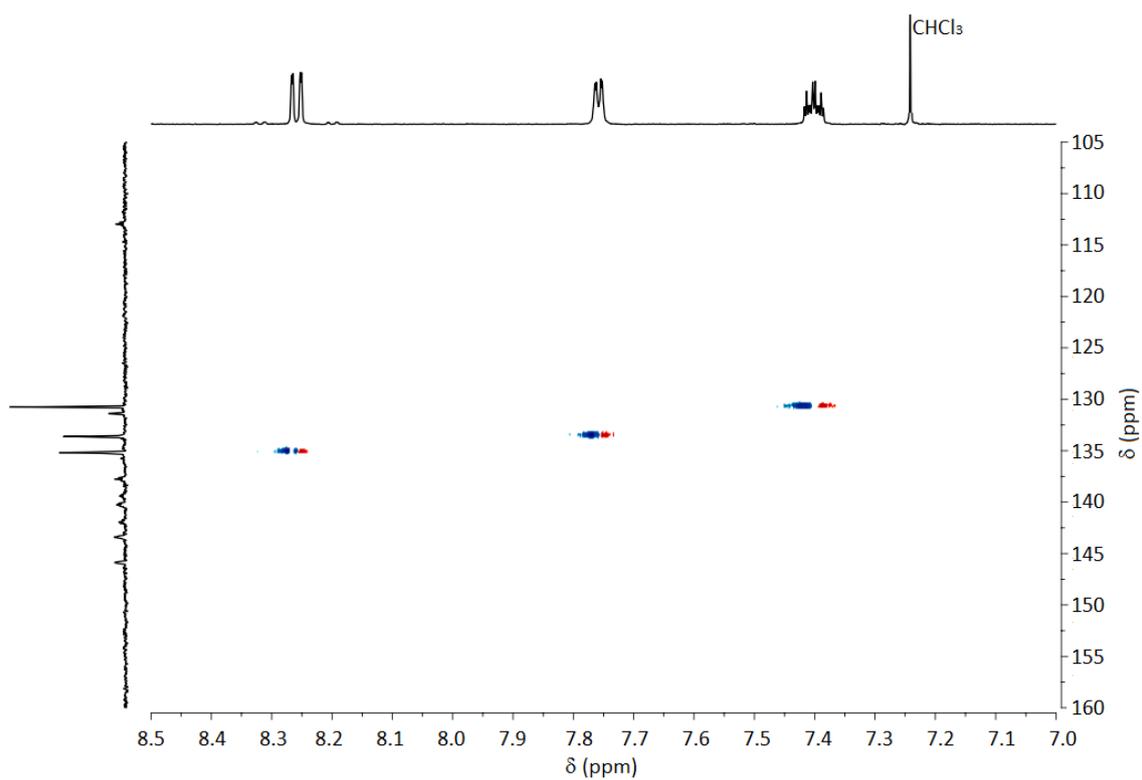
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 144.6 (dm, $J = 252\text{ Hz}$), 140.6 (dm, $J = 238\text{ Hz}$), 139.9 (dm, $J = 248\text{ Hz}$), 135.2 (t, $J = 4.7\text{ Hz}$), 133.6 (t, $J = 5.3\text{ Hz}$), 131.4, 130.9, 113.0 (td, $J = 15\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$) ppm.



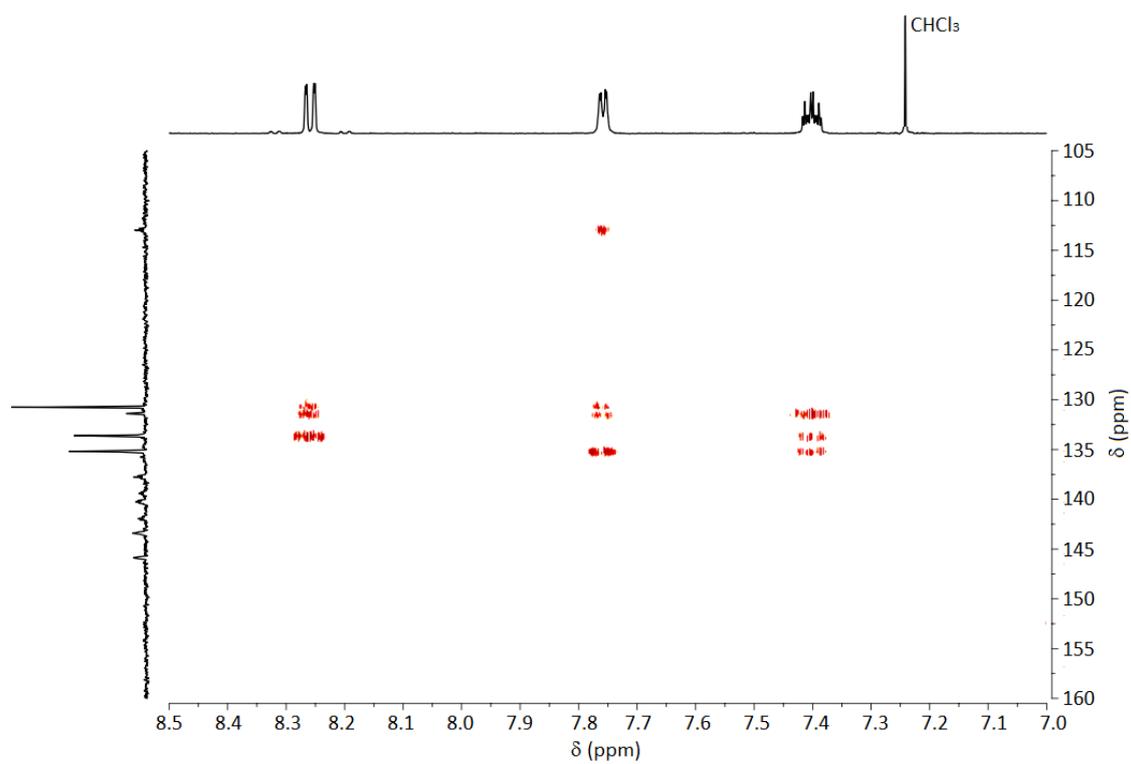
^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): δ_{F} -140.39 (2F, dd, $J = 22.0\text{ Hz}$, $J = 6.5\text{ Hz}$), -156.59 (1F, t, $J = 21.1\text{ Hz}$), -162.49 (2F, m) ppm.

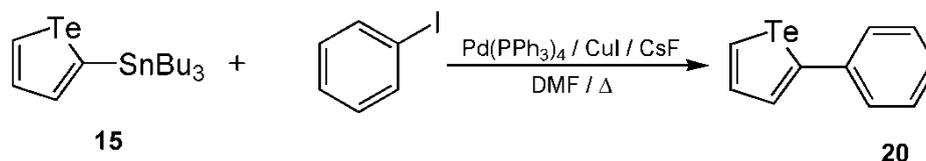


HSQC (400 MHz, CDCl₃):



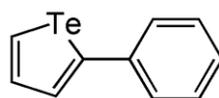
HMBC (400 MHz, CDCl₃):



3.4.8. Síntesis de 2-feniltelurofeno (20).¹³²

A una disolución de tributil(2-telurofenil)estannano 15 (2.40 g, 5.10 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.27 g, 0.23 mmol), CuI (88 mg, 0.46 mmol) y CsF (1.40 g, 9.20 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 mL) se adiciona iodobenceno (0.51 mL, 4.61 mmol). La reacción transcurre a 60 °C durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo, se enfría la reacción a temperatura ambiente y se adiciona agua (100 mL). Se extrae con diclorometano (3 x 100 mL) y la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (3 x 200 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el diclorometano a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante dos columnas de gel de sílice usando como eluyente en la primera columna hexano:diclorometano 95:5, y en la segunda hexano, obteniendo un sólido amarillo pálido en un 18 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

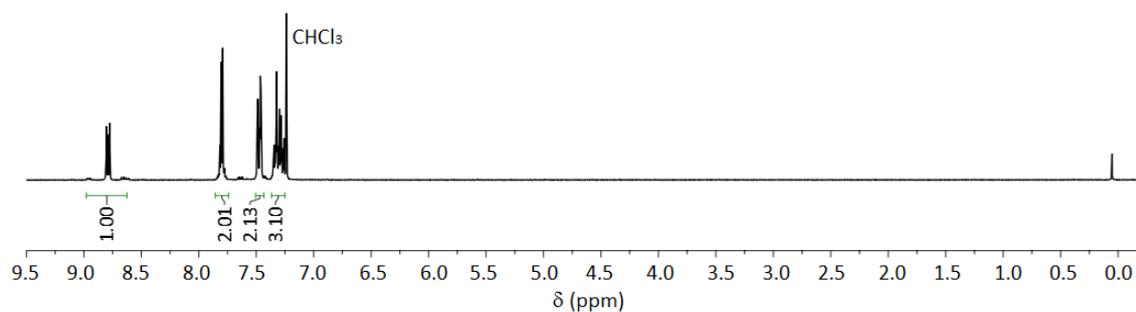
¹³² D. P. Sweat, C. E. Stephens. Synthesis and Stille Cross-Coupling Reactions of 2-(Tributylstannyl)- and 2,5-Bis(trimethylstannyl)tellorophene. *Synthesis*, **2009**, 3214-3218.

2-Feniltelurofeno 20:**20**

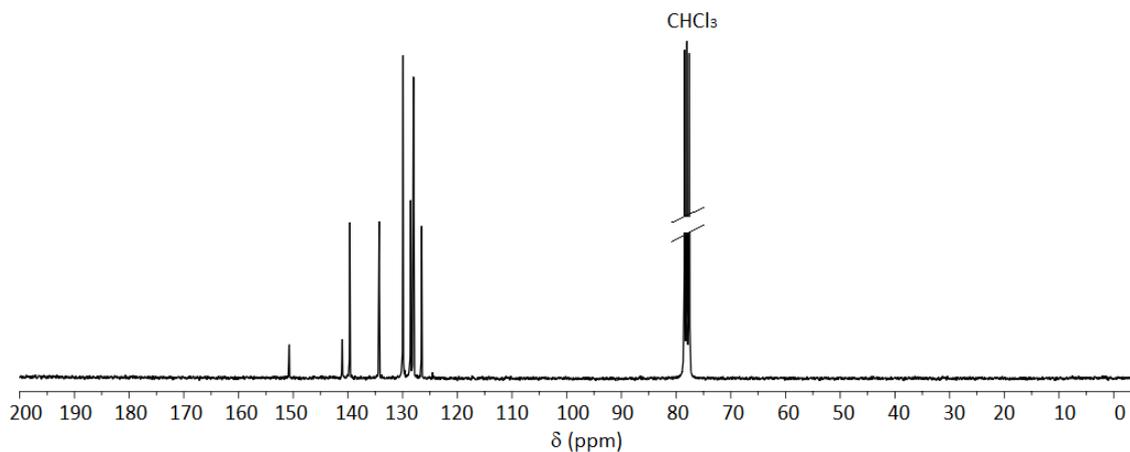
Punto de fusión: $P_{fus} = 50 - 52\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Masas: MS (GC): m/z calculado para $[M+H]^+$ 257.97, encontrado 258.0.

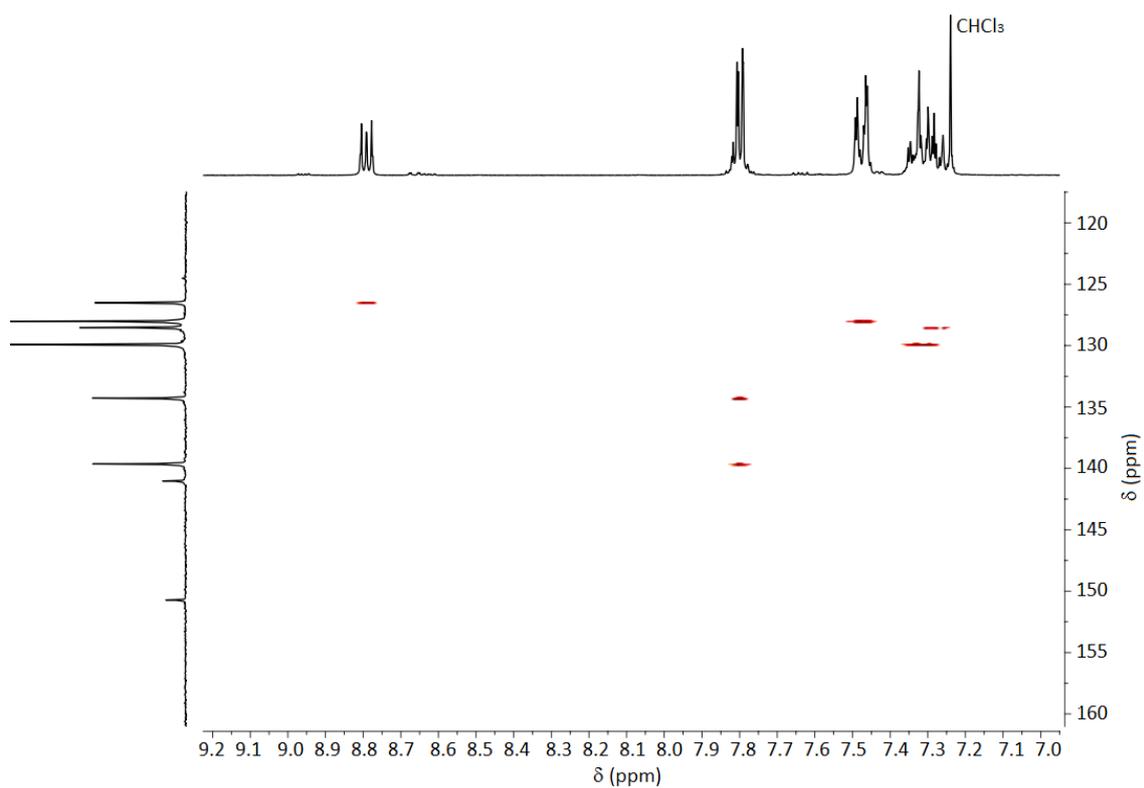
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8.79 (1H, m), 7.80 (2H, dd, $J = 4.0\text{ Hz}$, $J = 0.9\text{ Hz}$), 7.53 – 7.44 (2H, m), 7.38 – 7.25 (3H, m) ppm.



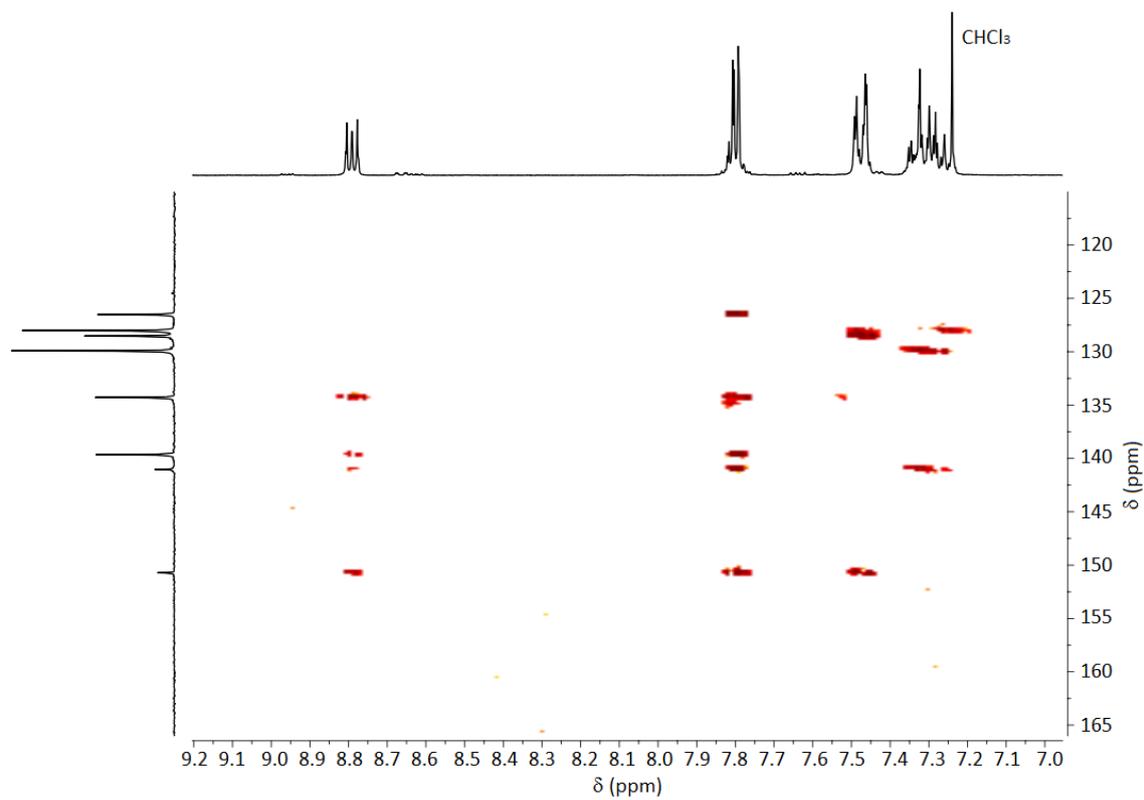
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 150.72, 141.03 (2C), 139.64, 134.29 (2C), 129.92, 128.53, 128.02, 126.51 ppm.

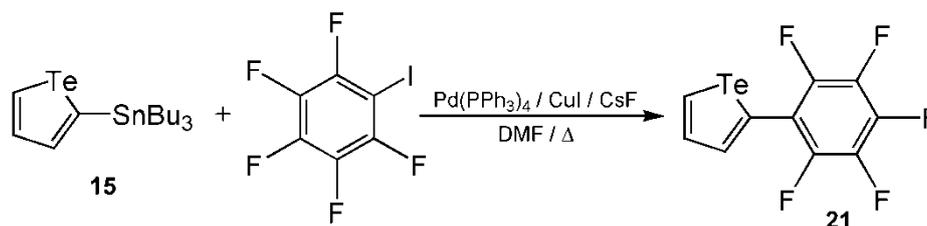


HSQC (300 MHz, CDCl₃):

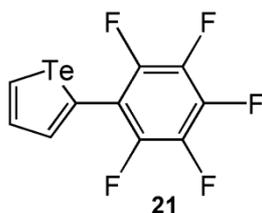


HMBC (300 MHz, CDCl₃):



3.4.9. Síntesis de 2-(perfluorofenil)telurofeno (21).¹³²

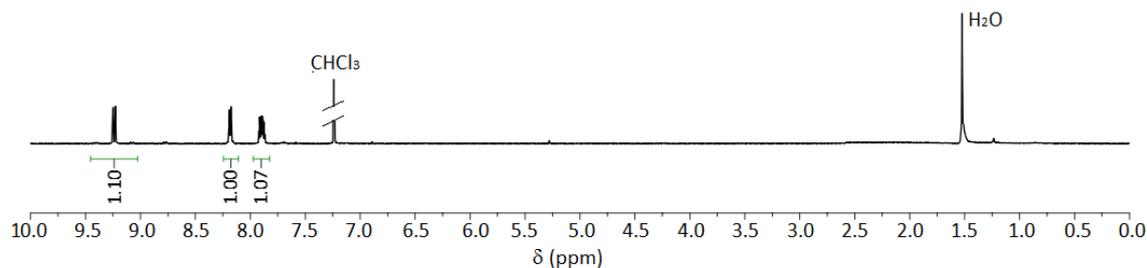
A un matraz cargado con Pd(PPh₃)₄ (0.28 g, 0.24 mmol), CuI (91 mg, 0.48 mmol) y CsF (1.46 g, 9.63 mmol) en atmósfera de N₂ se adiciona tributil(2-telurofenil)estannano 15 (2.50 g, 5.33 mmol) disuelto en dimetilformamida anhidra (15 mL) y pentafluoroiodobenceno (0.66 mL, 5.00 mmol). La reacción transcurre a 60 °C durante 23 horas. Transcurrido ese tiempo, se enfría a temperatura ambiente, se añade agua (100 mL) y se extrae con diclorometano (3 x 100 mL). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl (3 x 200 mL) y se seca sobre MgSO₄ anhidro. Se elimina el diclorometano a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna de gel de sílice usando como eluyente hexano, obteniendo un sólido amarillo en un 7.2 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

2-(Perfluorofenil)telurofeno 21:

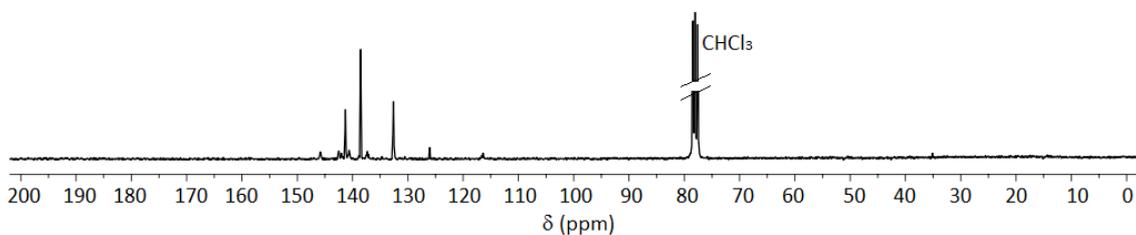
Punto de fusión: $P_{fus} = 67 - 69\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Masas: MS (GC): m/z calculado para $[M+H]^+$ 348.0, encontrado 348.0.

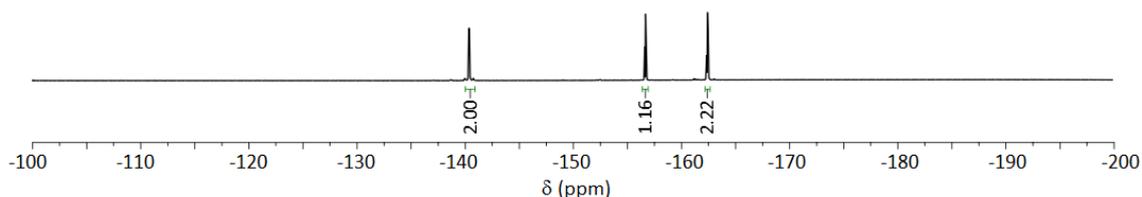
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 9.24 (1H, dd, $J = 7.0\text{ Hz}$, $J = 0.4\text{ Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J = 4.1\text{ Hz}$, $J = 0.4\text{ Hz}$), 7.92 – 9.87 (1H, m) ppm.



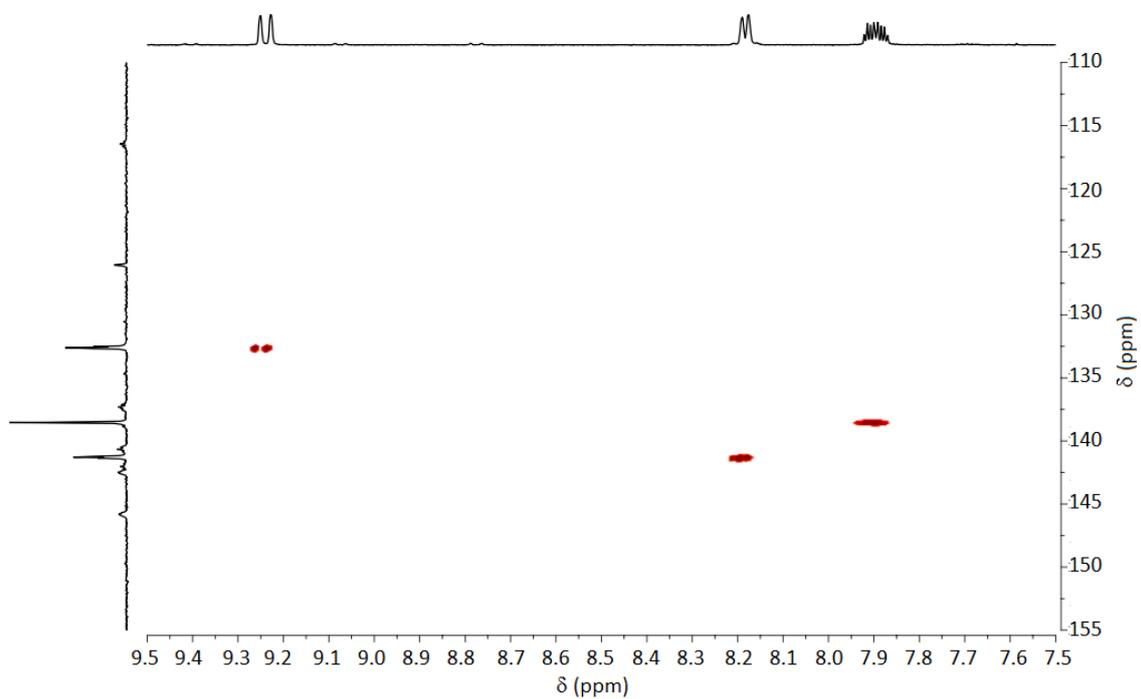
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 144.2 (dm, $J = 248\text{ Hz}$), 142.03 (m), 141.3 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$), 138.9 (dm, $J = 246\text{ Hz}$), 138.54, 137.3 (m), 132.6 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$), 126.05, 116.46 (td, $J = 14.5\text{ Hz}$, $J = 4\text{ Hz}$) ppm.



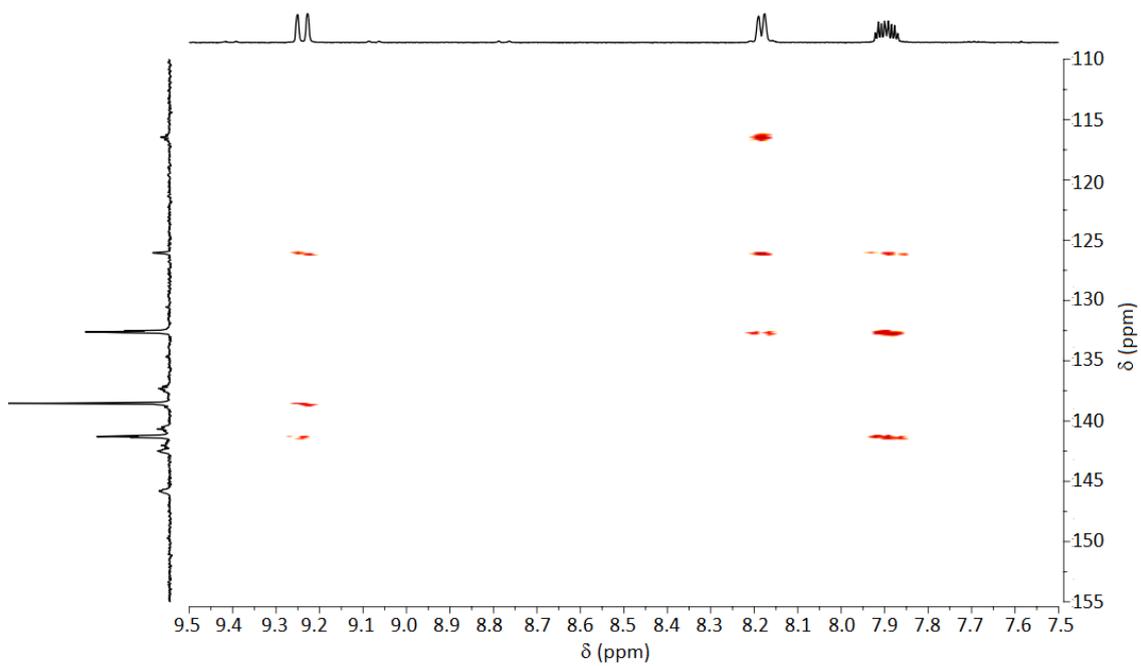
^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): δ_{F} -140.40 (2F, dd, $J = 22.0\text{ Hz}$, $J = 6.4\text{ Hz}$), -156.60 (1F, t, $J = 22.6\text{ Hz}$), -162.40 (2F, m) ppm.

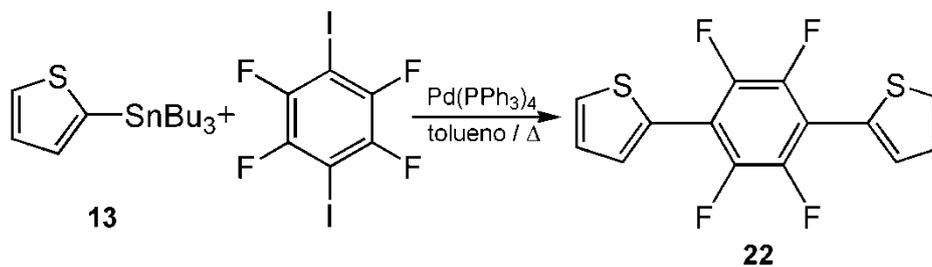


HSQC (300 MHz, CDCl₃):

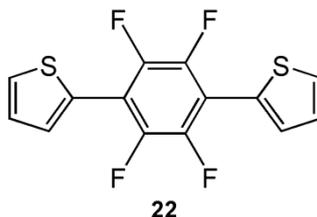


HMBC (300 MHz, CDCl₃):



3.4.10. Síntesis de 1,4-(ditién-2-ilo)perfluorobenceno (22).¹³⁰

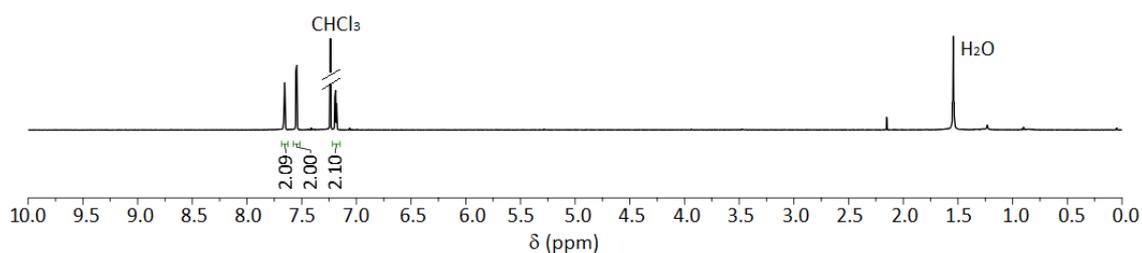
A una disolución de tributil(2-tienil)estannano 13 (2.22 mL, 7.00 mmol) y 1,4-diiodo-2,3,5,6-tetrafluorobenceno (1.00 g, 2.50 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se adiciona $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.29 g, 0.25 mmol). La reacción transcurre a 110 °C durante 92 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tolueno a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna de gel de sílice usando como eluyente hexano, obteniendo un sólido blanco en un 10 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

1,4-(Ditien-2-ilo)perfluorobenceno 22:

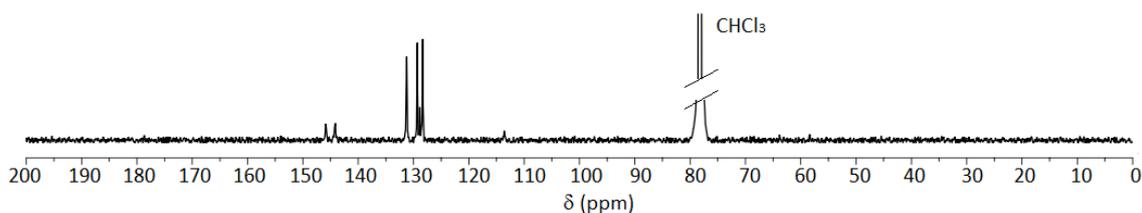
Punto de fusión: $P_{fus} = 171 - 172\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Masas: MS (GC): m/z calculado para $[M+H]^+$ 314.1, encontrado 314.1.

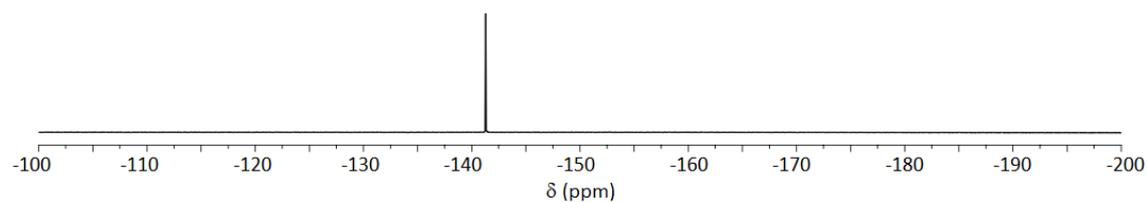
^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.66 (2H, d, $J = 3.8\text{ Hz}$), 7.55 (2H, dd, $J = 5.2\text{ Hz}$, $J = 1.1\text{ Hz}$), 7.22 – 7.16 (2H, m) ppm.



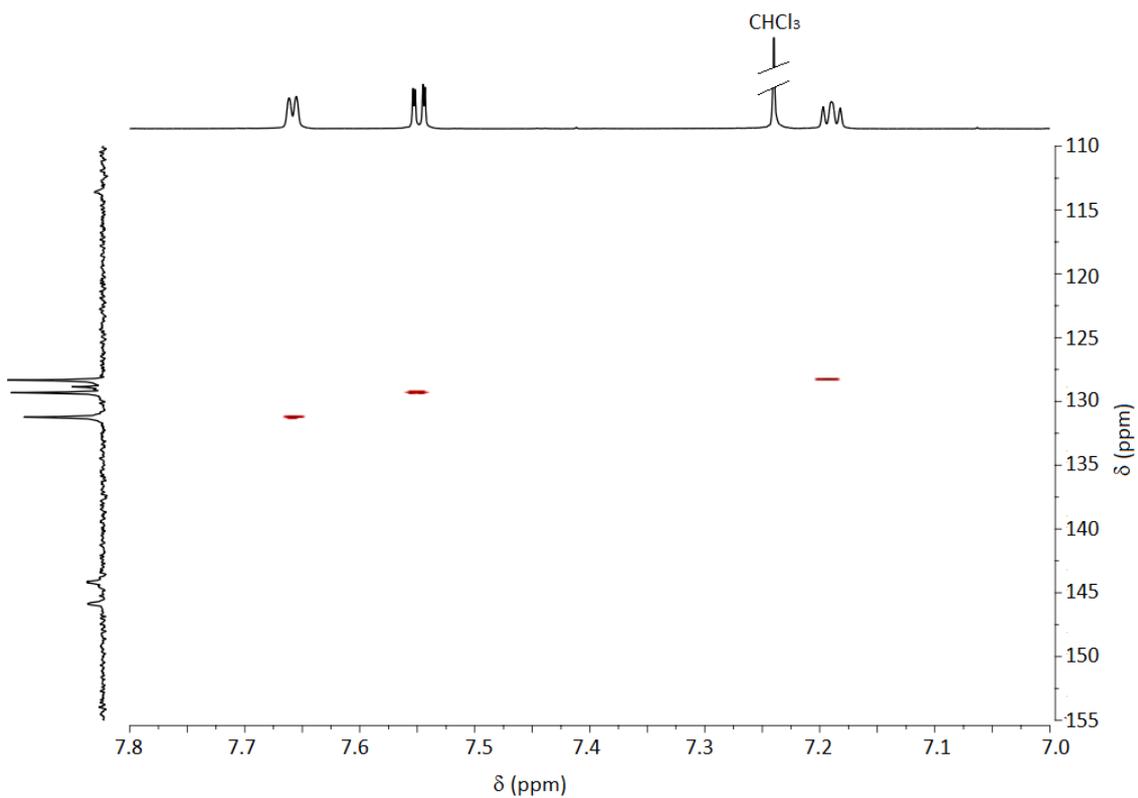
^{13}C -RMN (150 MHz, CDCl_3): δ_{C} 145.00 (dm, $J = 263.2\text{ Hz}$), 131.23, 129.31, 128.86, 128.33, 113.61 ppm.



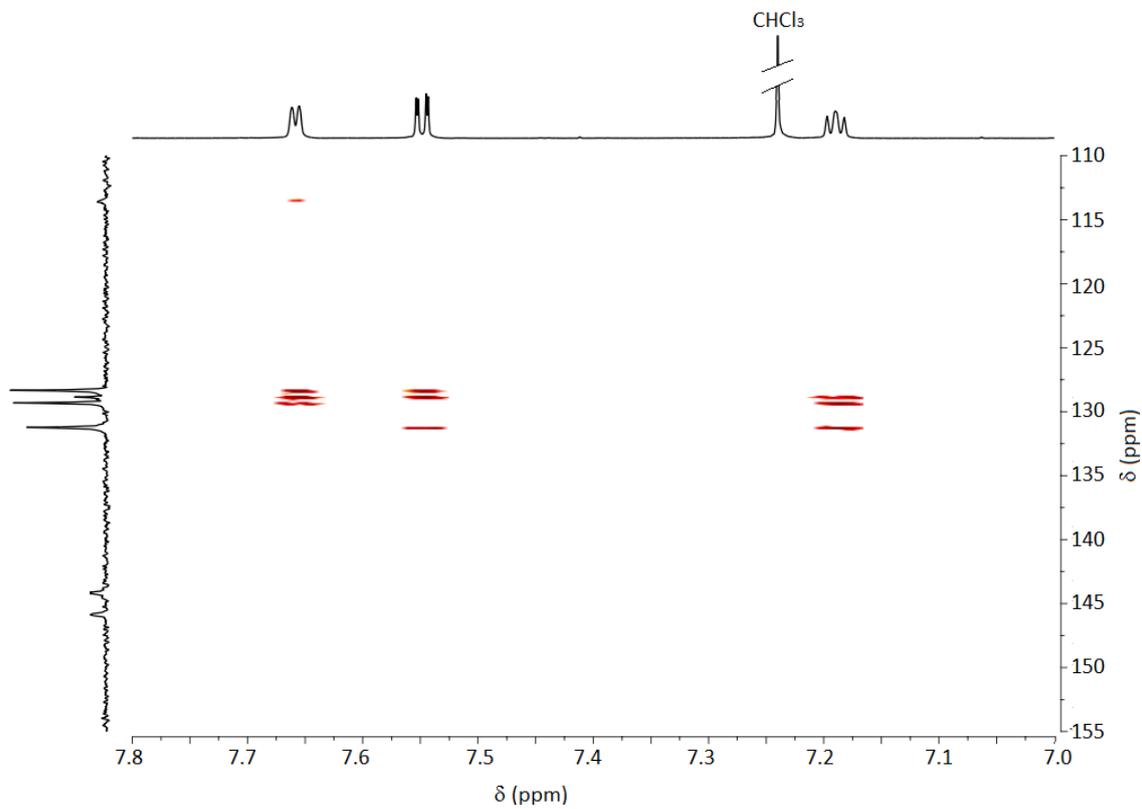
^{19}F -RMN (188 MHz, CDCl_3): δ_{F} -141.29 ppm.

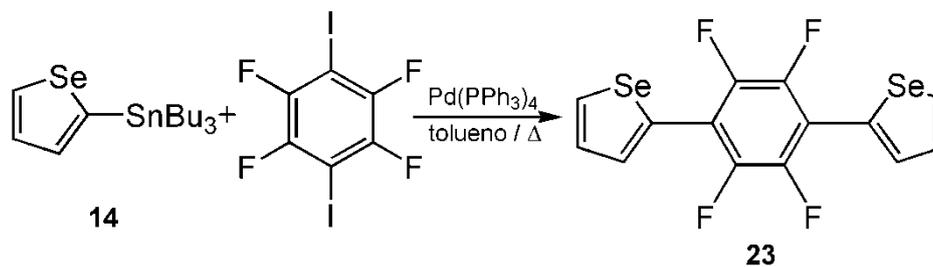


HSQC (600 MHz, CDCl₃):



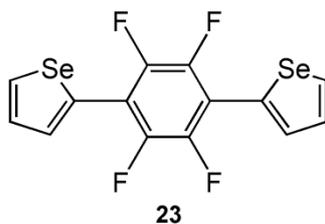
HMBC (600 MHz, CDCl₃):



3.4.11. Síntesis de 1,4-(diselenofen-2-ilo)perfluorobenceno (23).¹³⁰

A una disolución de tributil(2-selenofenil)estannano 14 (2.94 g, 7.00 mmol) y 1,4-diiodo-2,3,5,6-tetrafluorobenceno (1.00 g, 2.50 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se adiciona $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.29 g, 0.25 mmol). La reacción transcurre a 110 °C durante 72 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tolueno a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna de gel de sílice usando como eluyente hexano, obteniendo un sólido amarillo en un 50 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

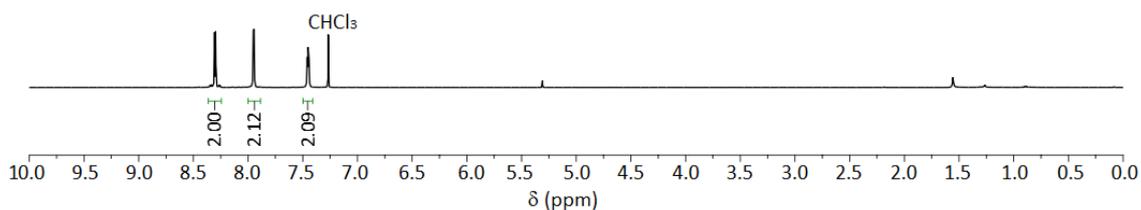
1,4-(Diselenofen-2-ilo)perfluorobenceno 23:



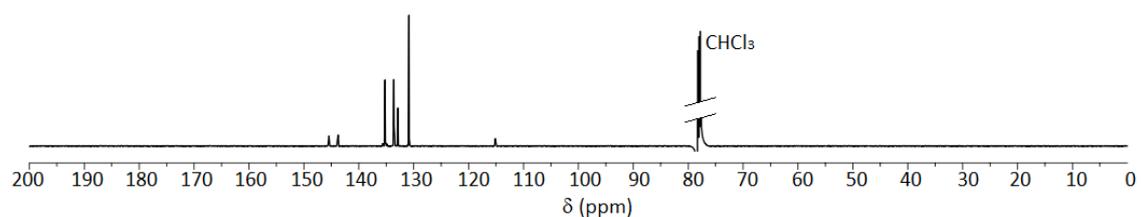
Punto de fusión: $P_{fus} = 190 - 192\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Masas: MS (GC): m/z calculado para $[M+H]^+$ 409.9, encontrado 409.9.

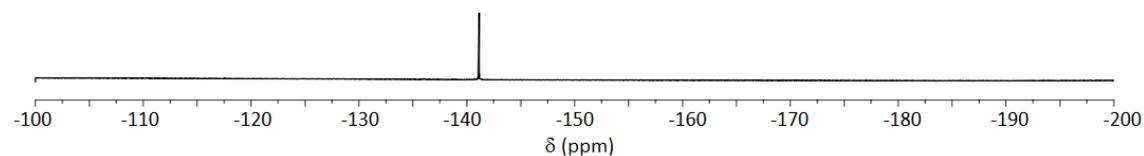
^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8.30 (2H, dd, $J = 5.7\text{ Hz}$, $J = 0.8\text{ Hz}$), 7.95 (2H, d, $J = 3.7\text{ Hz}$), 7.50 – 7.41 (2H, m) ppm.

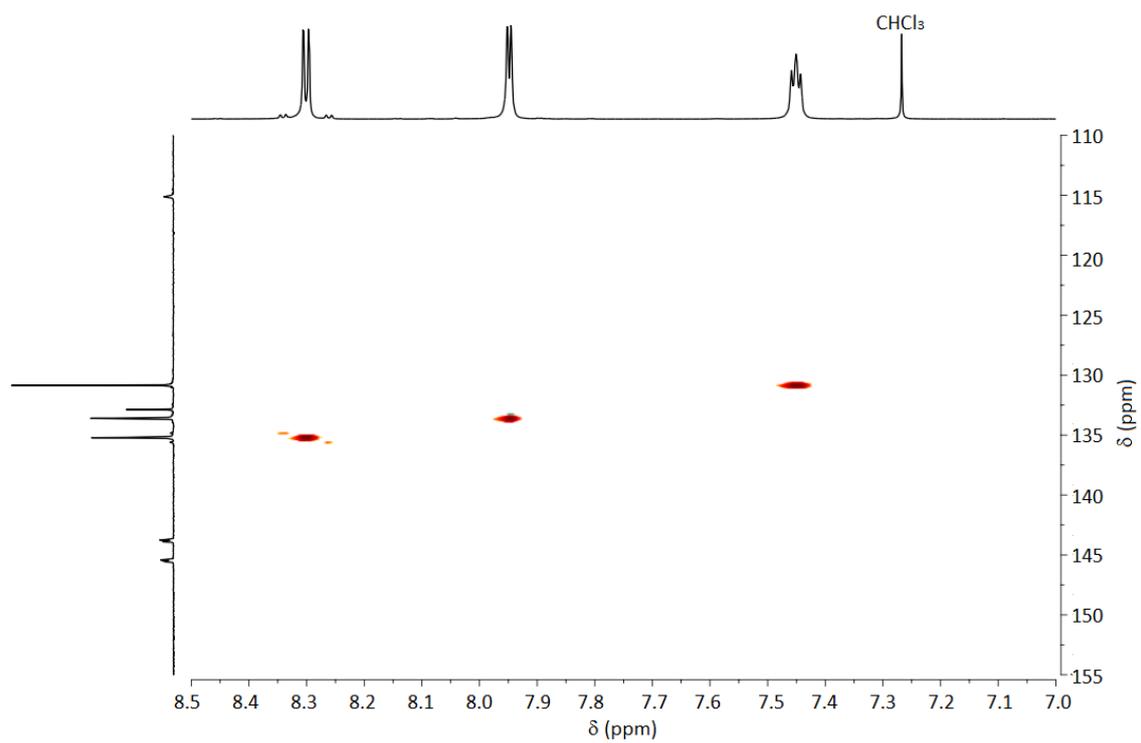
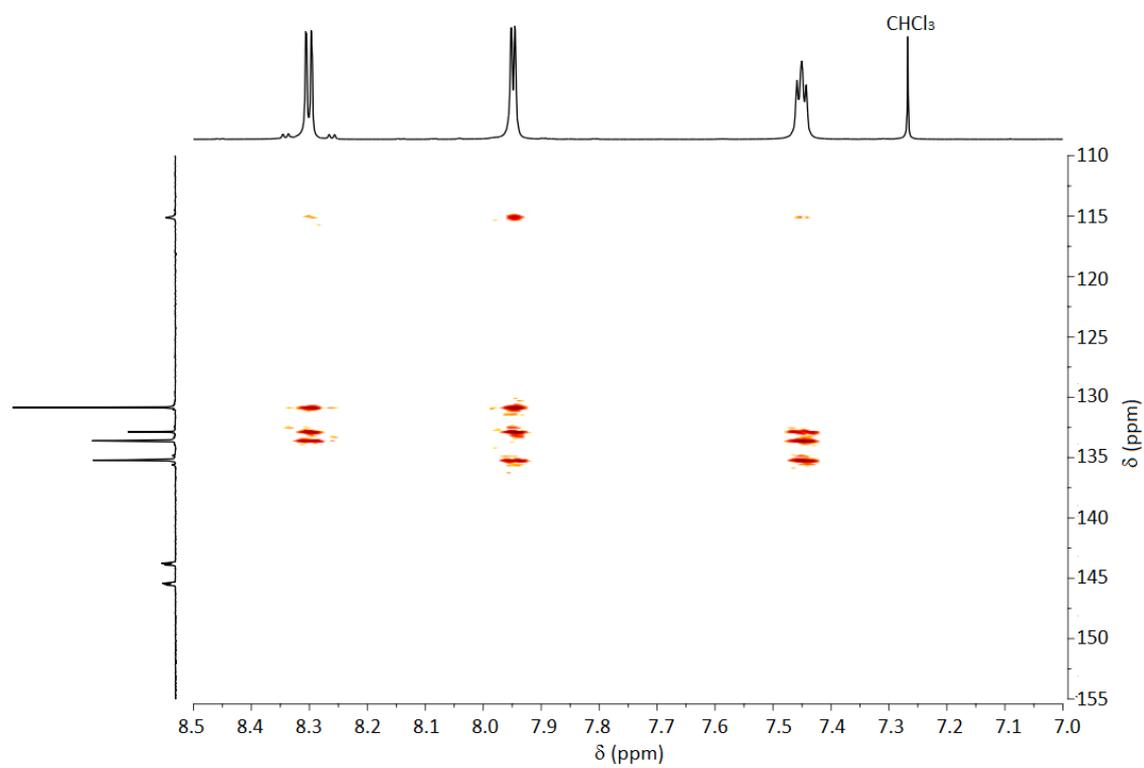


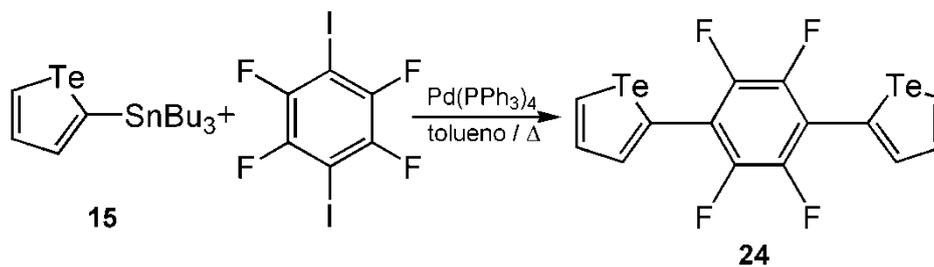
^{13}C -RMN (150 MHz, CDCl_3): δ_{C} 145.65 (dm, $J = 249\text{ Hz}$), 135.22, 133.60, 132.88, 130.85, 115.12 ppm.



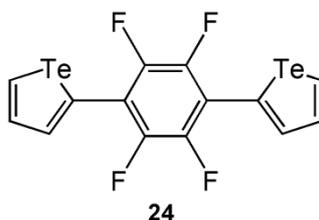
^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): δ_{F} -141.13 ppm.



HSQC (600 MHz, CDCl₃):HMBC (600 MHz, CDCl₃):

3.4.12. Síntesis de 1,4-(ditelurofen-2-ilo)perfluorobenceno (24).¹³⁰

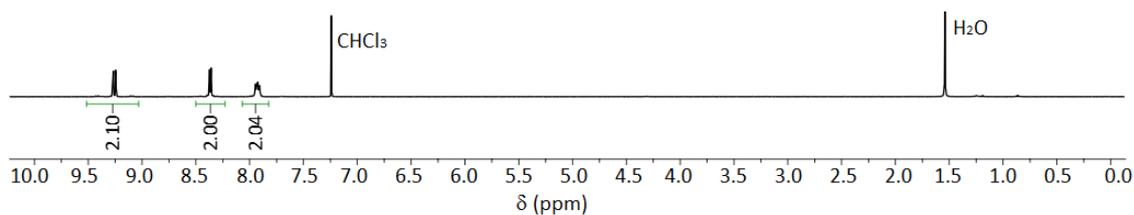
A una disolución de tributil(2-telurofenil)estannano 15 (2.20 g, 4.70 mmol) y 1,4-diiodo-2,3,5,6-tetrafluorobenceno (0.75 g, 1.90 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) bajo atmósfera de N_2 se adiciona $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.21 g, 0.19 mmol). La reacción transcurre a 110 °C durante seis días. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tolueno a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna de gel de sílice usando como eluyente hexano, obteniendo un sólido amarillo en un 11 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

1,4-(Ditelurofen-2-ilo)perfluorobenceno 24:

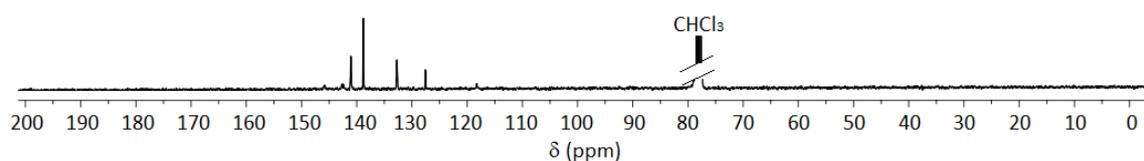
Punto de fusión: $P_{fus} = 196 - 198 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Masas: MS (GC): m/z calculado para $[M+H]^+$ 505.9, encontrado 505.9.

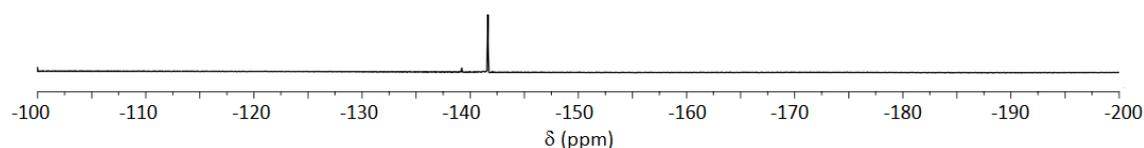
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 9.26 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.37 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.96 – 7.90 (2H, m) ppm.



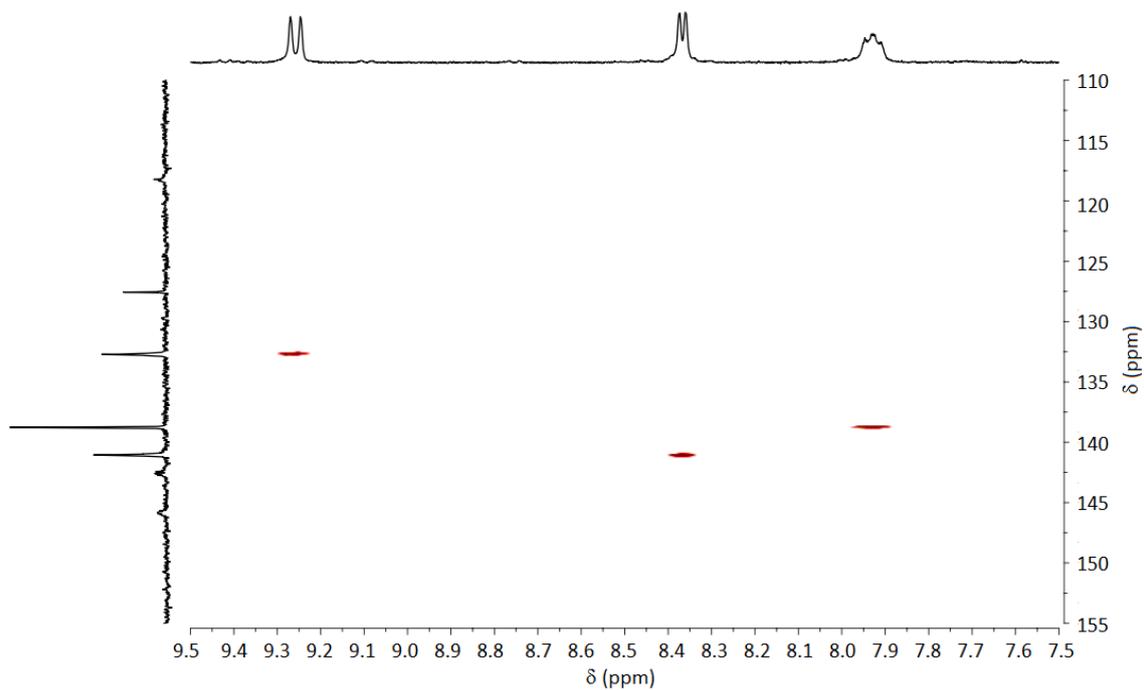
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 144.25 (dm, $J = 348$ Hz), 141.06, 138.77, 132.72 (t, $J = 3.6$ Hz), 127.56, 118.25 (m) ppm.



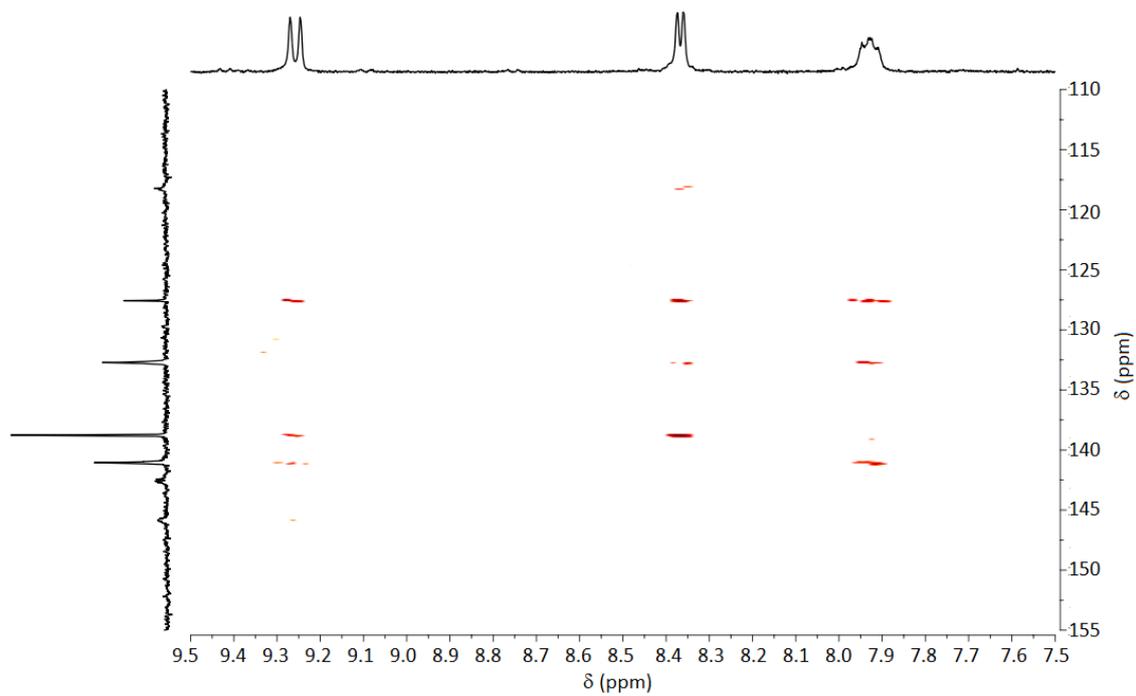
^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): δ_{F} -141.63 ppm.

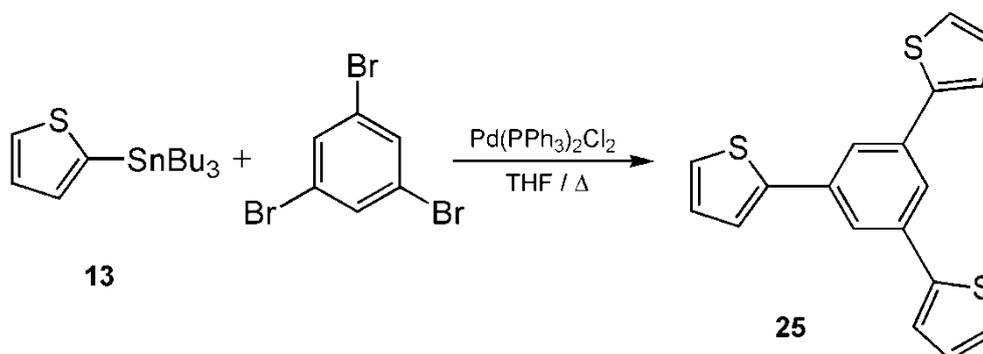


HSQC (300 MHz, CDCl₃):



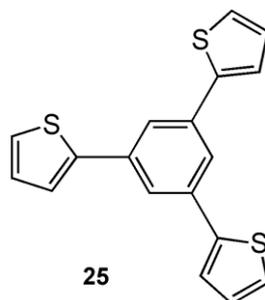
HMBC (300 MHz, CDCl₃):



3.4.13. Síntesis de 1,3,5-(trien-2-ilo)benceno (25).¹³¹

A una disolución de tributil(2-tienil)estannano 13 (0.95 mL, 3.00 mmol) y 1,3,5-tribromobenceno (0.12 g, 0.37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) bajo atmósfera de N₂ se adiciona Pd(PPh₃)₂Cl₂ (24 mg, 0.037 mmol). La reacción transcurre a 65 °C durante 21 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tetrahidrofurano a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna de gel de sílice usando como eluyente hexano:diclorometano 5:1, obteniendo un sólido amarillo en un 58 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

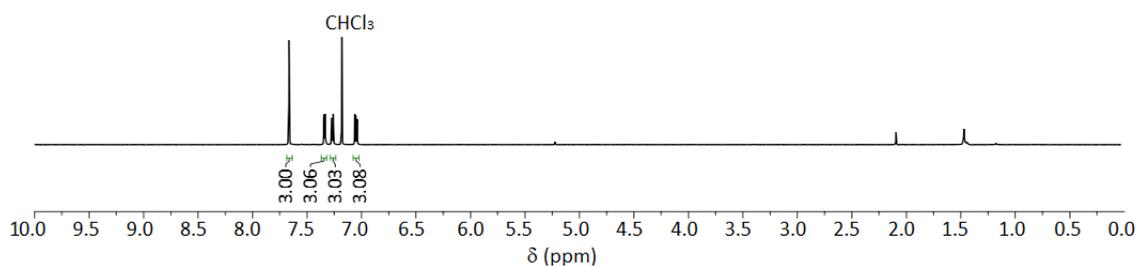
1,3,5-(Tritien-2-ilo)benceno 25:



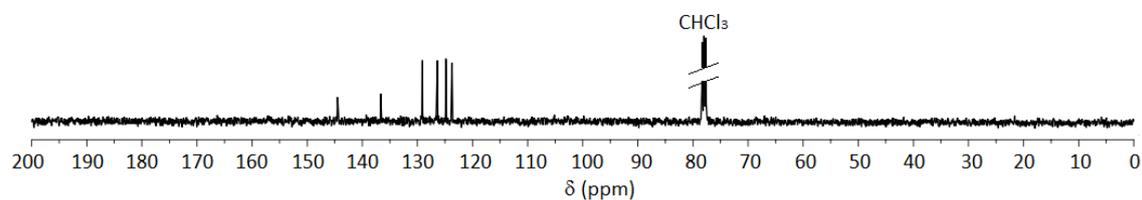
Punto de fusión: P_{fus} = 159 – 162 °C.

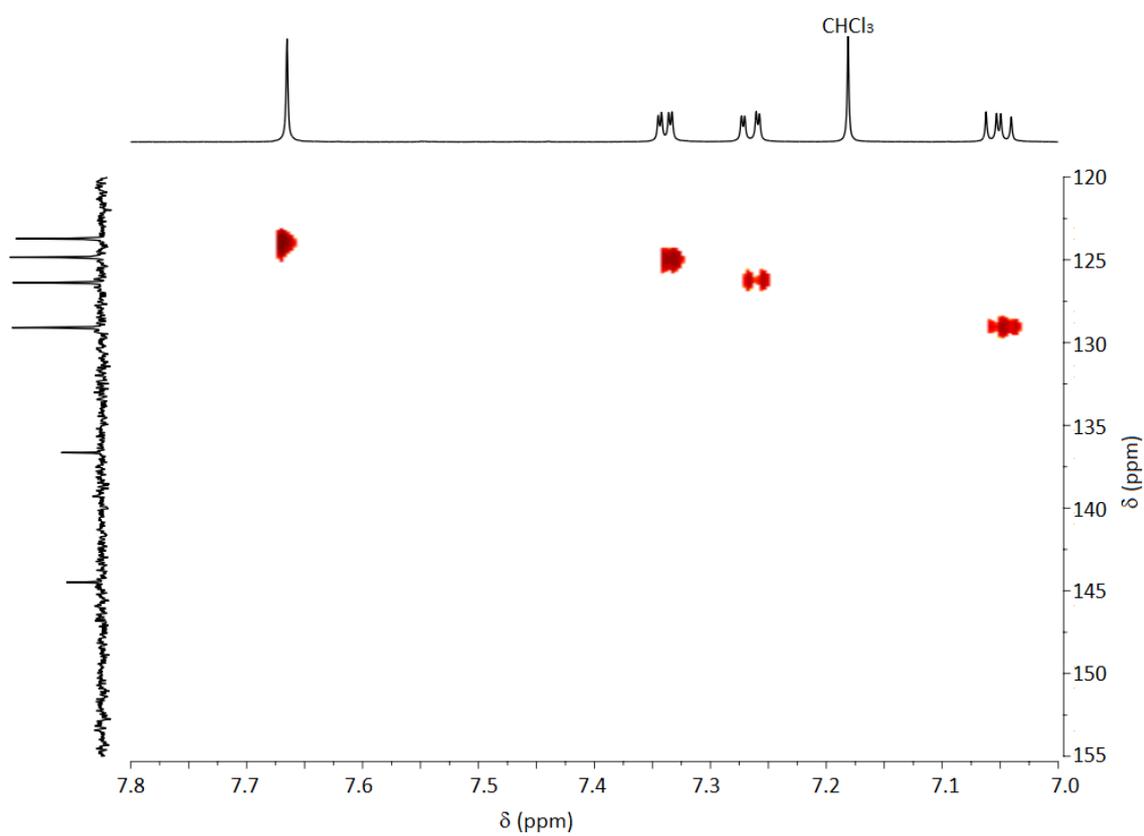
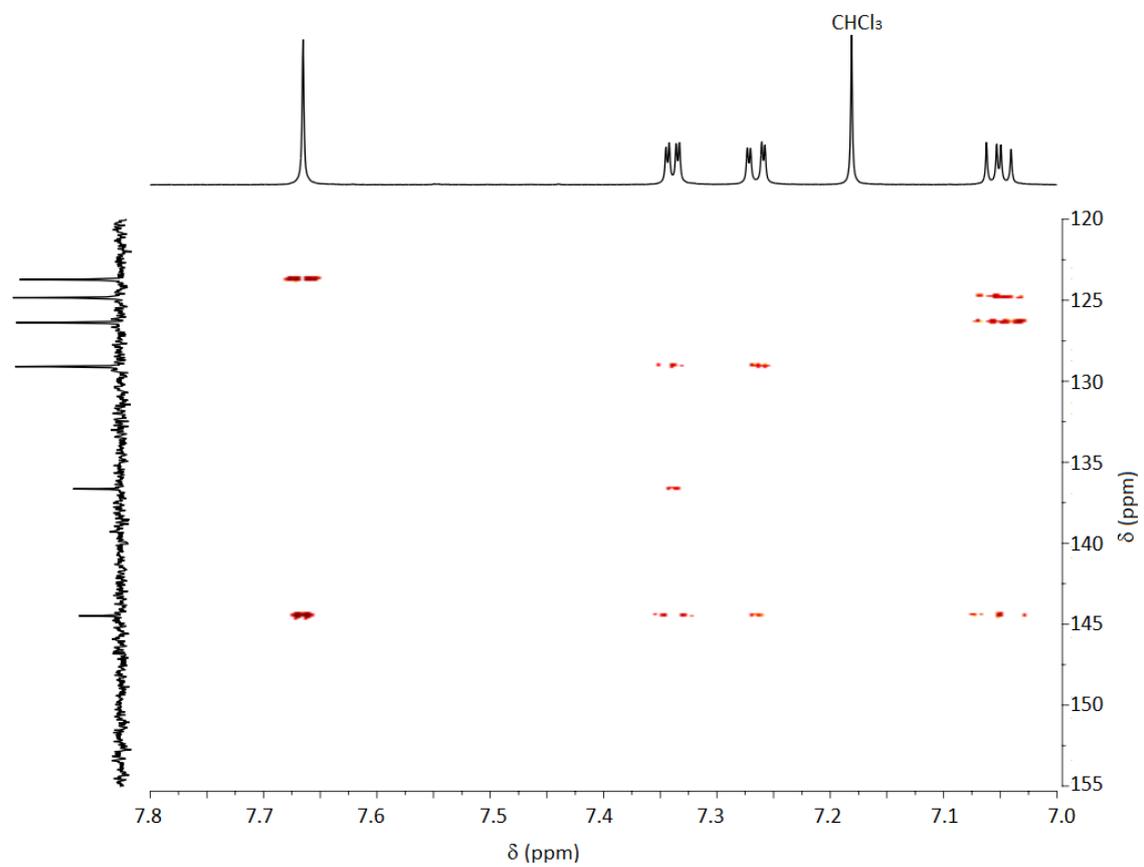
Masas: MS (ESI): *m/z* calculado para [M+H]⁺ 325.01, encontrado 325.0167.

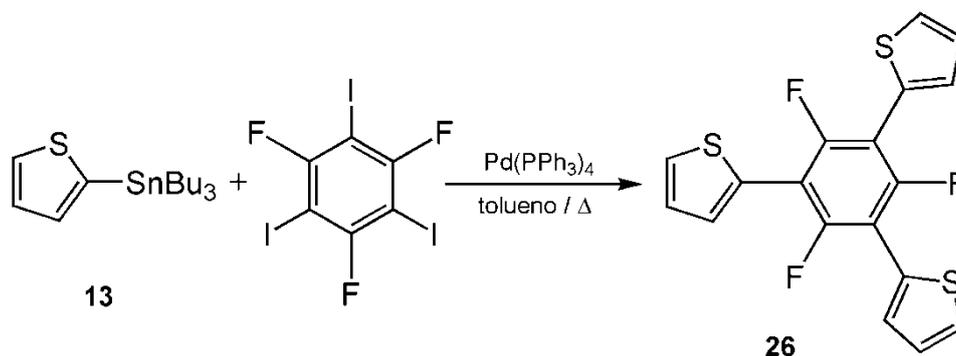
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ_H 7.67 (3H, s), 7.34 (3H, dd, *J* = 3.6 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.27 (3H, dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.2 Hz), 7.05 (3H, dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 3.6 Hz) ppm.



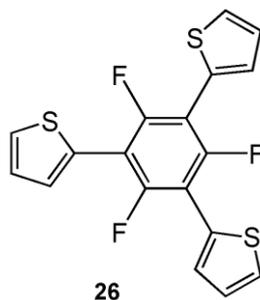
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ_C 144.49, 136.65, 129.09, 126.38, 124.84, 123.72 ppm.



HSQC (400 MHz, CDCl₃):HMBC (400 MHz, CDCl₃):

3.4.14. Síntesis de 1,3,5-(trien-2-ilo)perfluorobenceno (26).¹³⁰

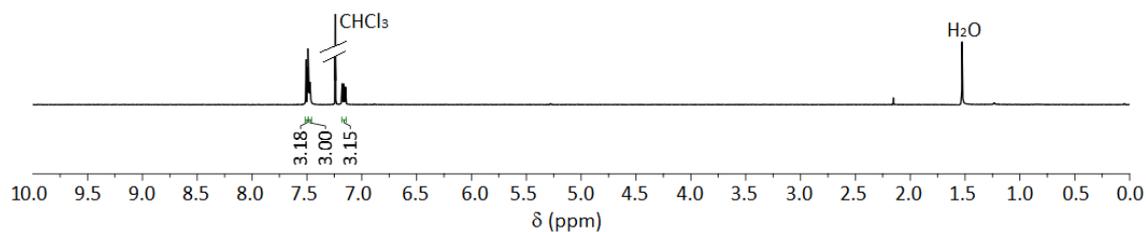
A una disolución de tributil(2-tienil)estannano 13 (2.61 mL, 8.23 mmol) y 1,3,5-trifluoro-2,4,6-triiodobenceno (1.00 g, 1.96 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) bajo atmósfera de N₂ se adiciona Pd(PPh₃)₄ (0.23 g, 0.20 mmol). La reacción transcurre a 110 °C durante 72 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tolueno a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna de gel de sílice usando como eluyente hexano, obteniendo un sólido blanco en un 93 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

1,3,5-(trifen-2-ilo)perfluorobenceno 26:

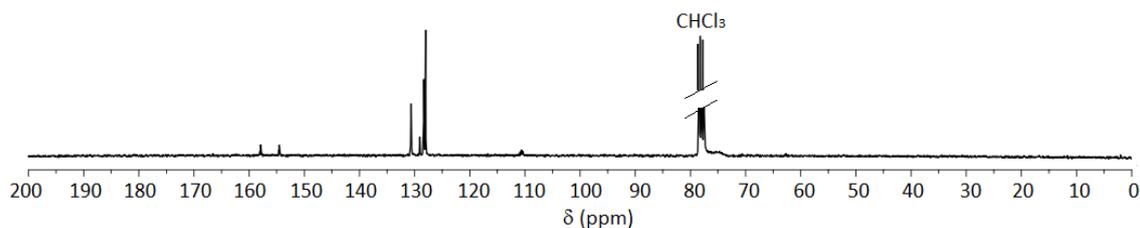
Punto de fusión: $P_{fus} = 198 - 202 \text{ } ^\circ\text{C}$.

Masas: MS (GC): m/z calculado para $[M+H]^+$ 378.0, encontrado 378.0.

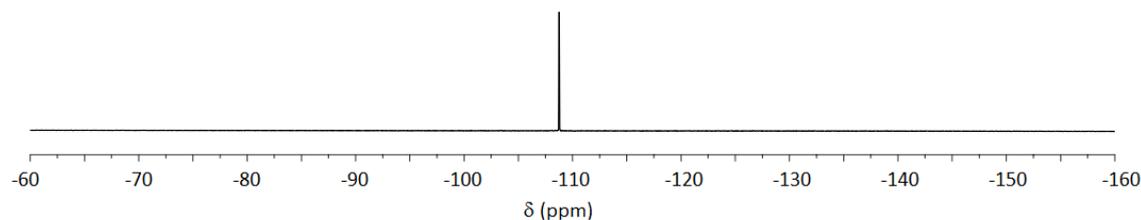
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.50 (3H, dd, $J = 5.2 \text{ Hz}$, $J = 1.2 \text{ Hz}$), 7.49 – 7.46 (3H, m), 7.19 – 7.14 (3H, m) ppm.



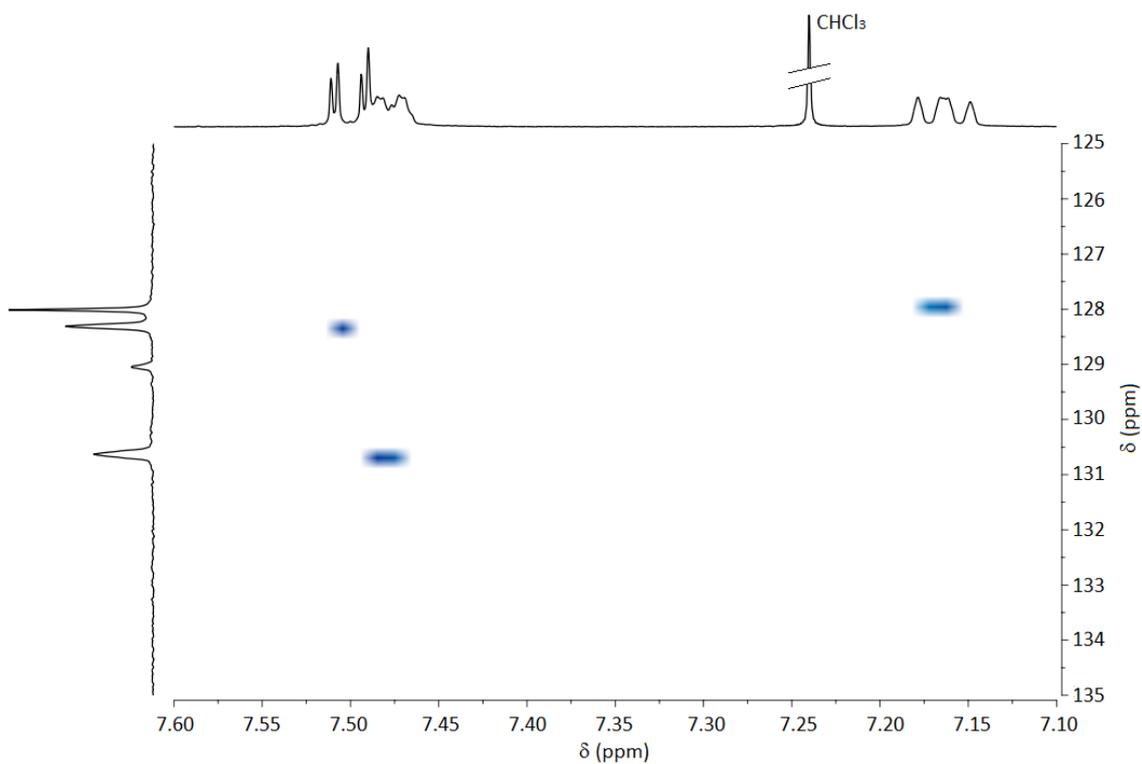
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 156.21 (dt, $J = 252.75 \text{ Hz}$, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 130.63, 129.06, 128.31, 128.01, 111.59 – 109.64 (m) ppm.



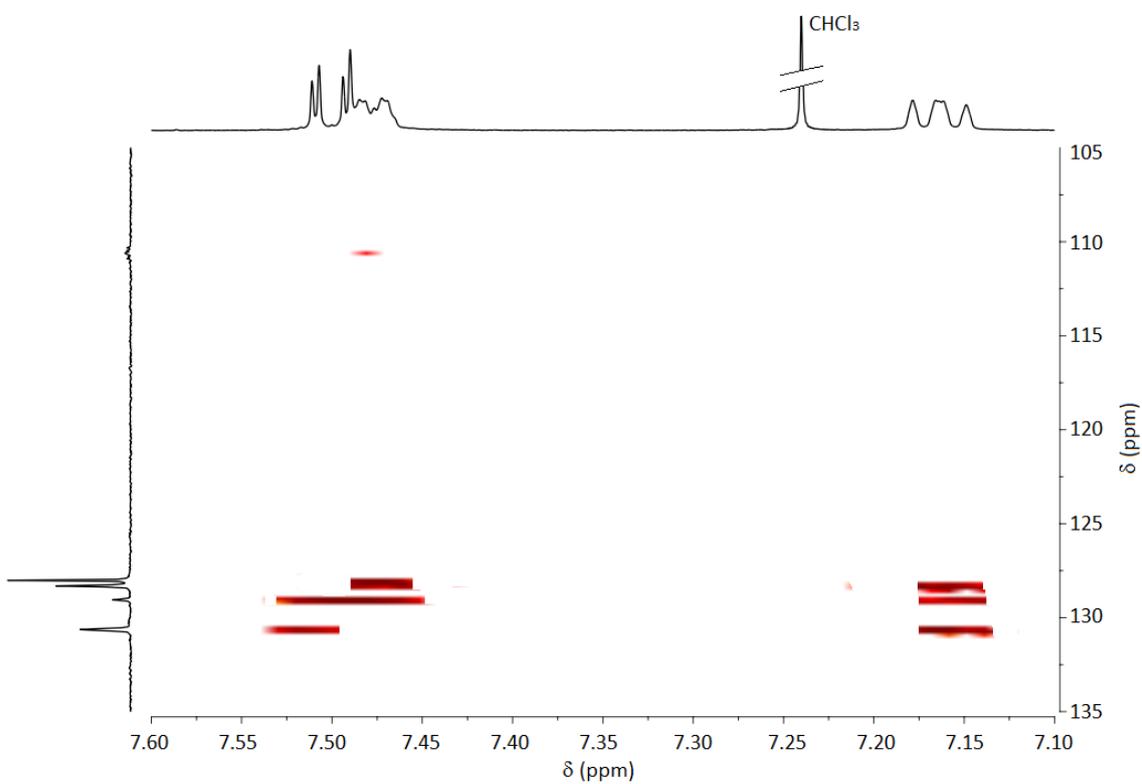
^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): δ_{F} -109.77 ppm.

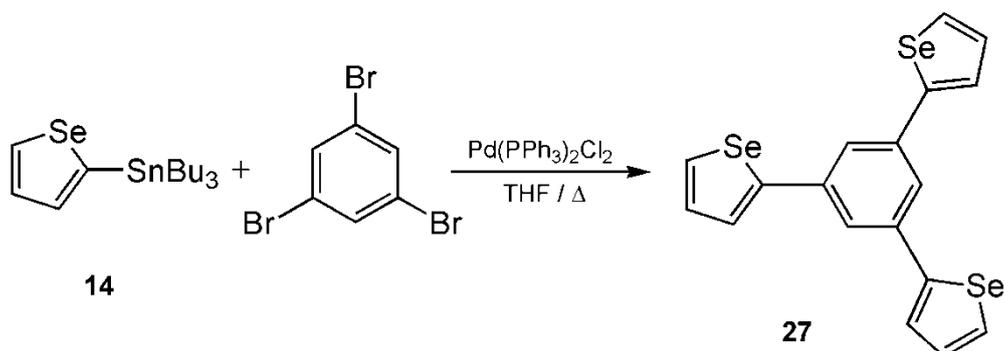


HSQC (300 MHz, CDCl₃):



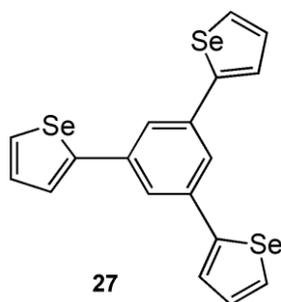
HMBC (300 MHz, CDCl₃):



3.4.15. Síntesis de 1,3,5-(triselenofen-2-ilo)benceno (27).¹³¹

A una disolución de tributil(2-selenofenil)estannano 14 (1.26 g, 3.00 mmol) y 1,3,5-tribromobenceno (0.12 g, 0.37 mmol) bajo atmósfera de N_2 en tetrahydrofurano anhidro (10 mL) se adiciona $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (24 mg, 0.033 mmol). La reacción transcurre a 65 °C durante 18 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tetrahydrofurano a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna de gel de sílice usando como eluyente hexano:diclorometano 5:1, obteniendo un sólido amarillo pálido en un 48 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

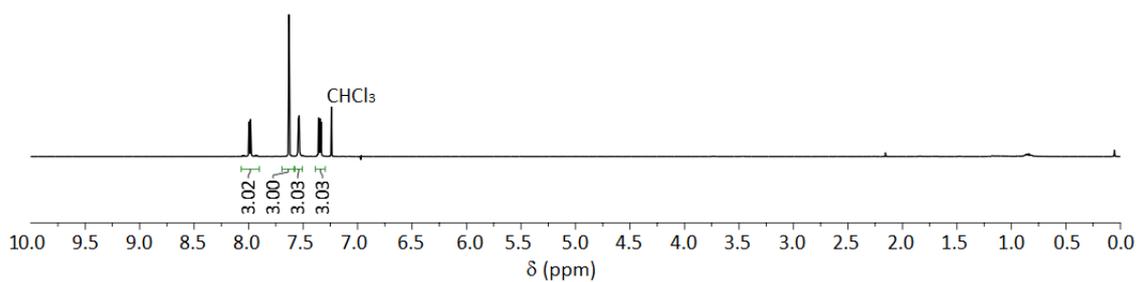
1,3,5-(Triselenofen-2-ilo)benceno 27:



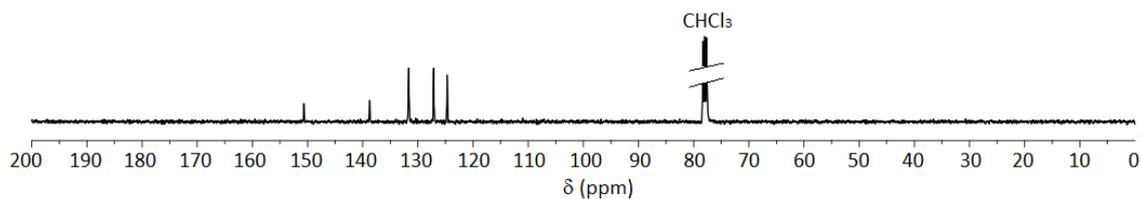
Punto de fusión: $P_{fus} = 139 - 141\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Masas: MS (ESI): m/z calculado para $[M+H]^+$ 466.8, encontrado 466.8.

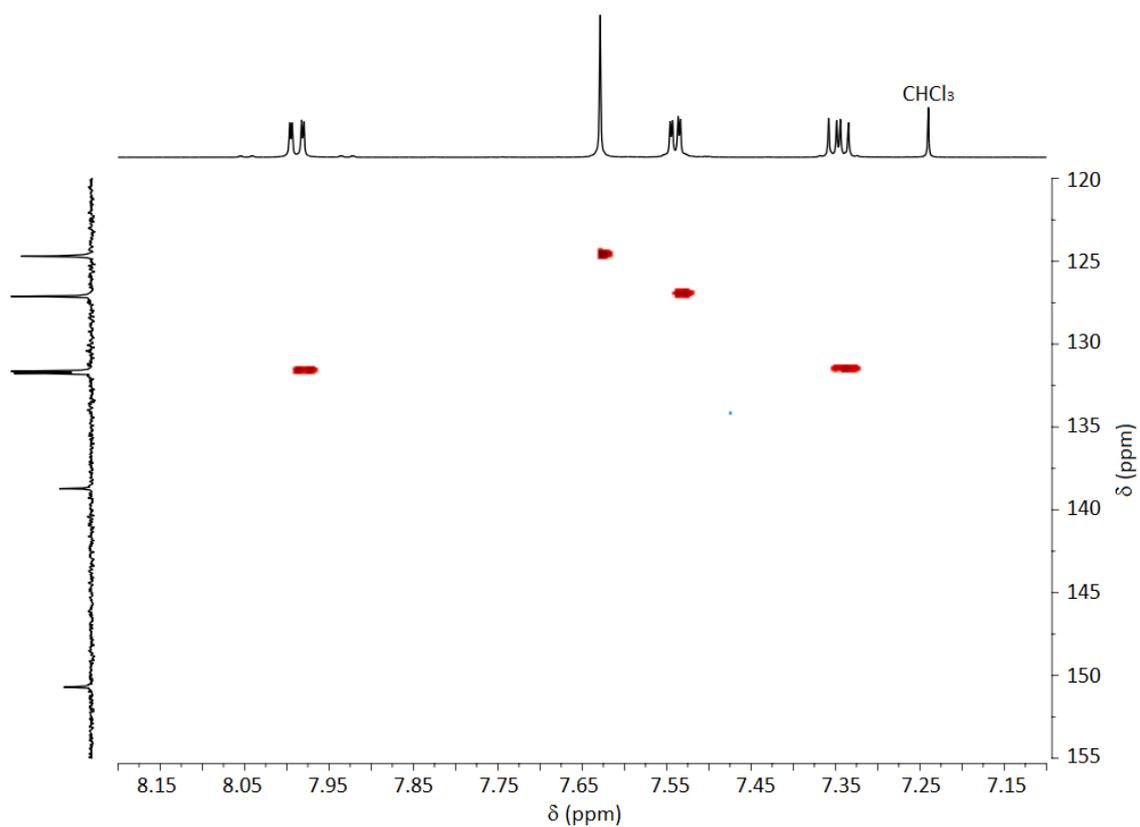
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.99 (3H, dd, $J = 5.6\text{ Hz}$, $J = 1.1\text{ Hz}$), 7.63 (3H, s), 7.54 (3H, dd, $J = 3.8\text{ Hz}$, $J = 1.1\text{ Hz}$), 7.35 (3H, dd, $J = 5.6\text{ Hz}$, $J = 3.8\text{ Hz}$) ppm.



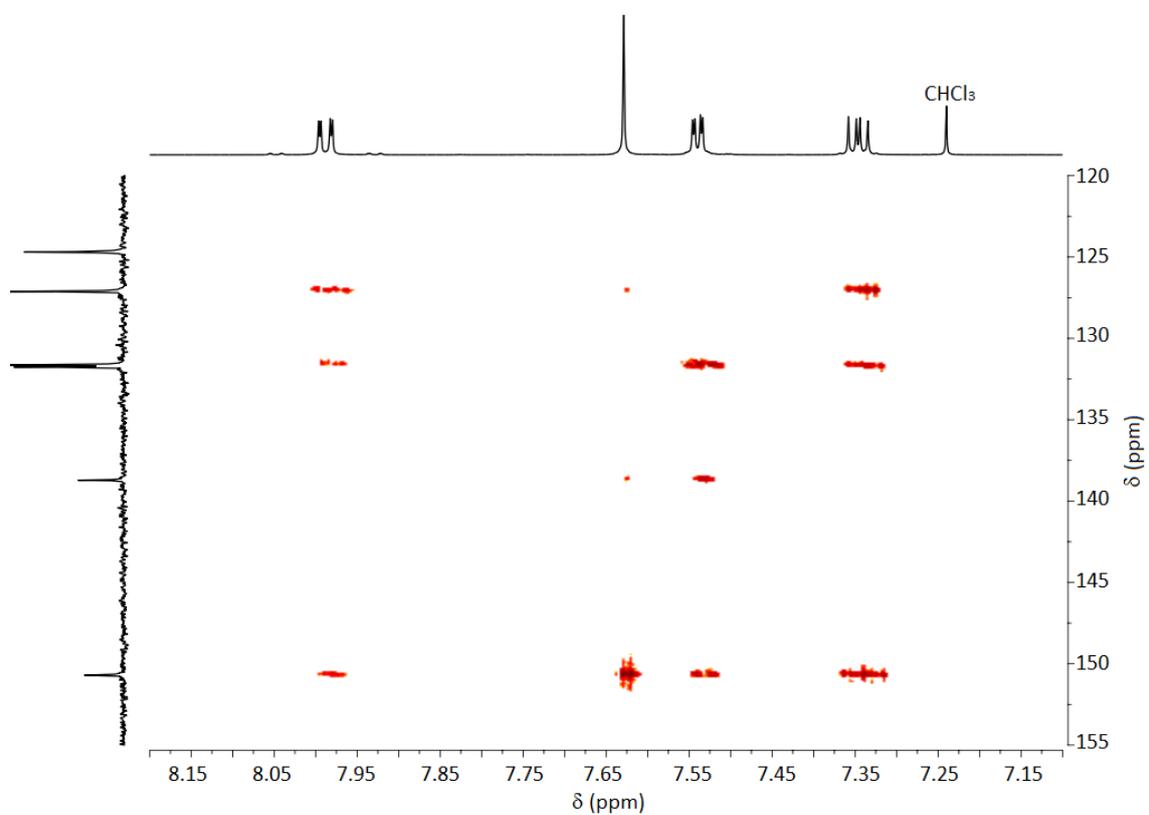
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 150.71, 138.72, 131.76, 131.64, 127.12, 124.70 ppm.

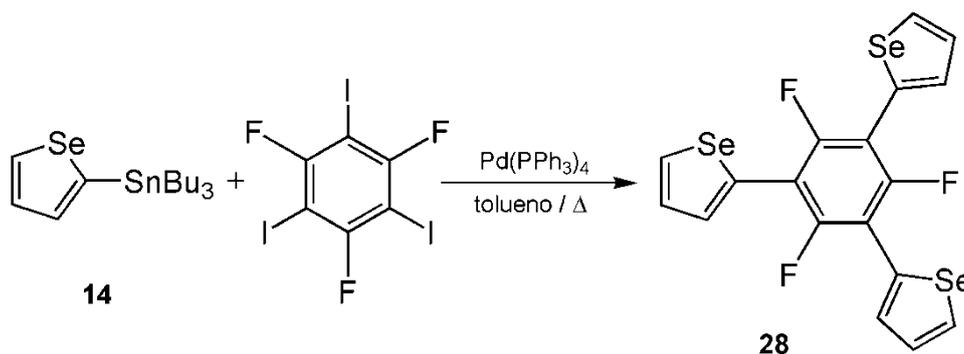


HSQC (400 MHz, CDCl₃):

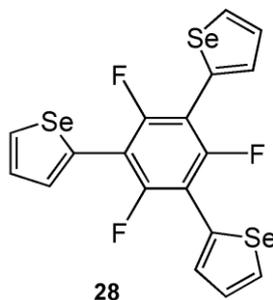


HMBC (400 MHz, CDCl₃):



3.4.16. Síntesis de 1,3,5-(triselenofen-2-ilo)perfluorobenceno (28).¹³⁰

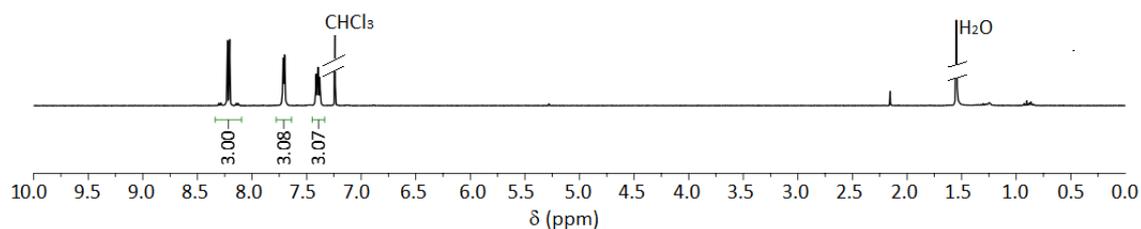
A una disolución de tributil(2-selenofenil)estannano 14 (1.73 g, 4.12 mmol) y 1,3,5-trifluoro-2,4,6-triiodobenceno (0.50 g, 0.98 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) bajo atmósfera de N_2 se adiciona $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.11 g, 0.10 mmol). La reacción transcurre a 110 °C durante 72 horas. Transcurrido ese tiempo, se elimina el tolueno a presión reducida y el crudo de reacción se purifica mediante columna de gel de sílice usando como eluyente hexano. El sólido obtenido se lava posteriormente con éter dietílico (20 mL) y pentano (20 mL), obteniendo un sólido blanco en un 18 % de rendimiento. Los datos espectroscópicos se muestran a continuación.

1,3,5-(Triselenofen-2-ilo)perfluorobenceno 28:

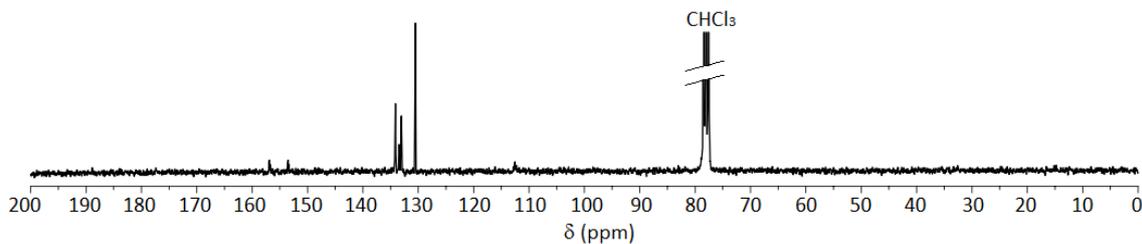
Punto de fusión: $T > 210^{\circ}\text{C}$ descompone.

Masas: MS (GC): m/z calculado para $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 519.9, encontrado 519.9.

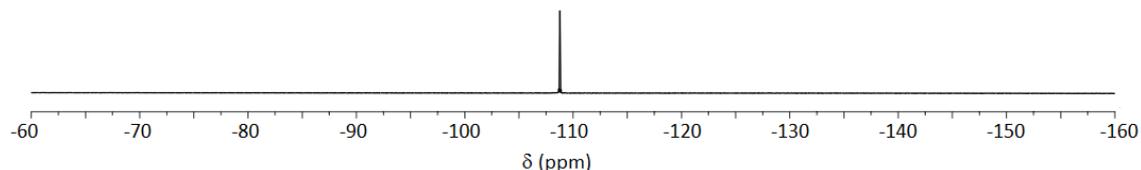
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8.22 (3H, dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.71 (3H, dd, $J = 3.9$ Hz), 7.44 – 7.34 (3H, m) ppm.



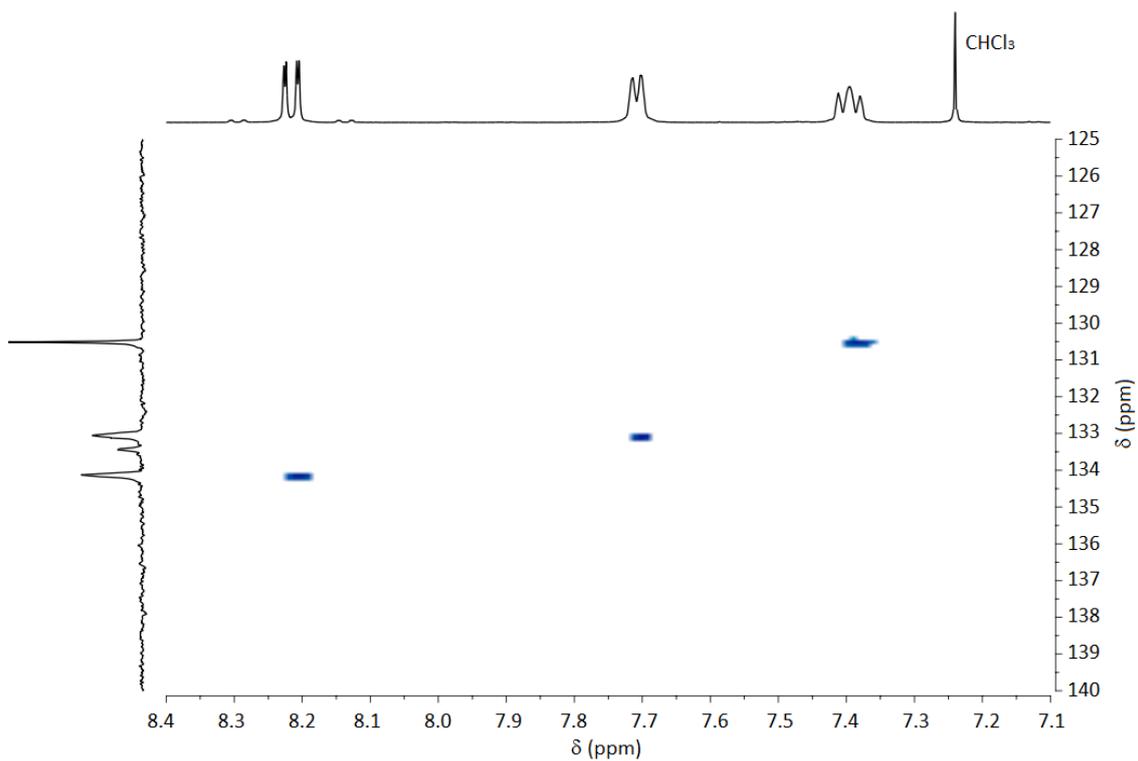
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ_{C} 155.17 (dt, $J = 252$ Hz, $J = 9.2$ Hz), 134.13, 133.42, 133.05, 130.51, 112.45 (t, $J = 11.8$ Hz) ppm.



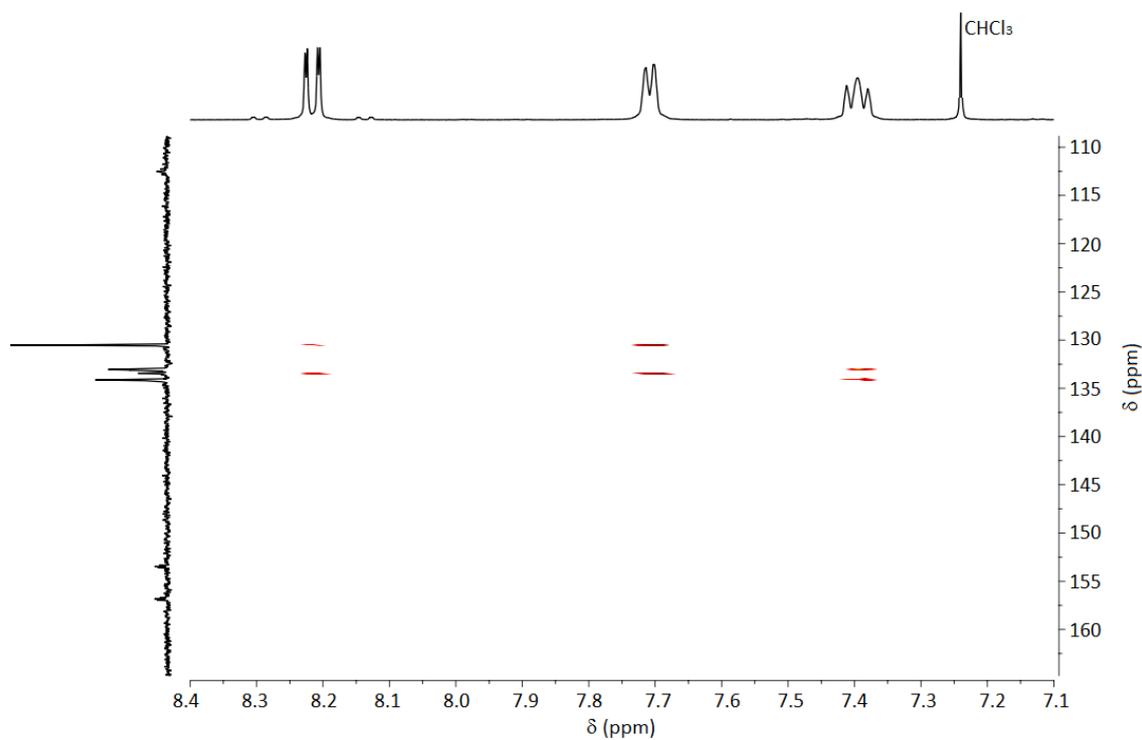
^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): δ_{F} -108.78 ppm.



HSQC (300 MHz, CDCl₃):



HMBC (300 MHz, CDCl₃):



CONCLUSIONES



En esta Tesis Doctoral se han abordado la síntesis y el estudio de las capacidades sensoras de aniones de receptores neutros funcionalizados con grupos dadores de enlaces no covalentes no convencionales, tales como el enlace de halógeno o el enlace de calcógeno.

En primer lugar se ha utilizado como unidad de reconocimiento y de señalización la unidad de 1,4-naftoquinona, altamente electroaceptora y con un gran potencial para el reconocimiento de especies cargadas negativamente. Cabe destacar que la unidad de naftoquinona no había sido estudiada como centro de reconocimiento de aniones hasta la fecha. Por otro lado, se han sintetizado receptores basados en los heterociclos de tiofeno, selenofeno o telurofeno portadores de los átomos de S, Se o Te como dadores de la novedosa e interesante interacción de enlace de calcógeno.

En el Capítulo 1 se ha descrito la síntesis y el estudio de una familia de receptores basados en la unidad de 1,4-naftoquinona o 3-iodo-1,4-naftoquinona, que está unida a un espaciador central (benceno o piridina) mediante un enlace éster (6-9). Los resultados reflejan que el protón olefínico H_h de la unidad de 1,4-naftoquinona de los receptores 6 y 7 es capaz de formar cuatro enlaces de hidrógeno $C-H_h \cdots A^-$ con los átomos de oxígeno del anión SO_4^{2-} , formando complejos con estequiometría receptor:anión 2:1. En los receptores en los que el protón olefínico H_h de la posición 3 ha sido sustituido por un átomo de I se forman complejos análogos con el anión SO_4^{2-} mediante enlace de halógeno $C(sp^2)-I \cdots A^-$. Las constantes de asociación obtenidas del anión SO_4^{2-} revelan que la sustitución del protón H_h olefínico por un átomo de iodo favorece enormemente el reconocimiento del anión SO_4^{2-} . Además, la formación de los complejos mediante enlaces de hidrógeno o halógeno se traducen visualmente en una espectacular emisión de fluorescencia que los hace excelentes sensores moleculares fluorescentes altamente selectivos del anión SO_4^{2-} .

Los aniones F^- , $CH_3CO_2^-$, $C_6H_5CO_2^-$, $HP_2O_7^{3-}$ y $H_2PO_4^-$ inducen la ruptura del enlace éster de los receptores 6-9, provocando un llamativo cambio de color desde incoloro a naranja, lo que los hace buenos quimiodosímetros colorimétricos de los citados aniones.

En el Capítulo 2 se ha descrito la síntesis y el estudio de una familia de receptores (11 y 12) análoga a la discutida en el Capítulo 1, en el que la unidad de 1,4-naftoquinona está unida al espaciador central mediante un enlace amida. La introducción del grupo amida en la estructura de los receptores basados en la unidad de 1,4-naftoquinona provocó el reconocimiento de los aniones F^- , $CH_3CO_2^-$, $C_6H_5CO_2^-$,

$\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ y H_2PO_4^- mediante diferentes tipos de dadores de enlaces de hidrógeno como el NH del grupo amida, el CH olefínico de la unidad de 1,4-naftoquinona o el CH aromático del benceno utilizado como espaciador central. Este reconocimiento se tradujo en un cambio de color desde incoloro a diferentes tonos de naranja, haciendo a los receptores 11 y 12 buenos sensores moleculares colorimétricos de los aniones anteriormente mencionados.

Por último, en el Capítulo 3 se detalla la síntesis y estudio frente a aniones de una familia de receptores neutros basada en los heterociclos de tiofeno, selenofeno o telurofeno (16-28) como centros de reconocimiento. Los experimentos por RMN y los cálculos teóricos muestran que los receptores 16-28 son capaces de reconocer a los aniones Cl^- y Br^- . Los complejos formados entre los receptores que contienen átomos de S y Se (16-19, 22, 23 y 25-28) forman complejos con los aniones Cl^- y Br^- mediante una combinación de interacciones de enlace de hidrógeno y enlace de calcógeno. Cuando el receptor es portador del anillo de benceno (16, 18, 25 y 27), el enlace de hidrógeno $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}_a\cdots\text{A}^-$ es la interacción predominante, mientras que si el receptor contiene el anillo de penta-, tetra- o trifluorobenceno (17, 19, 22, 23, 26 y 28) el enlace de calcógeno $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Ch}\cdots\text{A}^-$ también está implicado en el proceso de reconocimiento. Es muy interesante destacar que no hay indicios de la interacción anión- π en el proceso de reconocimiento aún con la presencia de arenos deficientes en electrones.

Por otro lado, el modo de enlace de los complejos formados entre los receptores que contienen el heterociclo de telurofeno (20, 21 y 24) y los aniones Cl^- y Br^- está siempre gobernado por la interacción de enlace de calcógeno incluso sin un areno deficiente en electrones en la estructura del receptor, lo que pone de manifiesto la gran capacidad para el reconocimiento de aniones del átomo de Te en comparación con los átomos de S y Se.

ANEXOS

The background features a complex arrangement of overlapping geometric shapes. A large, light gray shape dominates the right side, with various colored polygons (teal, blue, purple, pink, red) layered on top and bottom. The overall aesthetic is modern and abstract.

ANEXO I. Figuras y tablas complementarias al Capítulo 1.

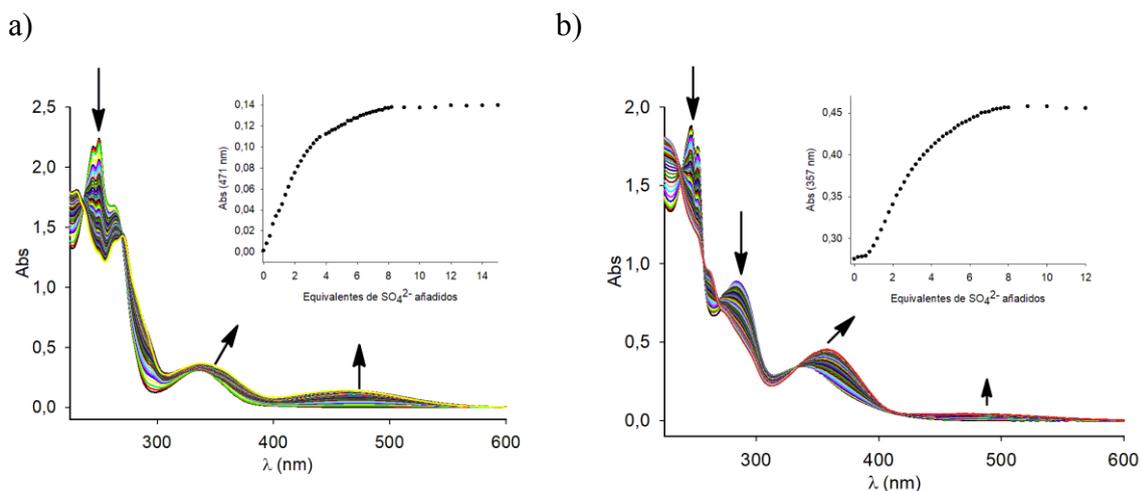


Figura I.1. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 7 y b) 9 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en CH_3CN) tras la adición de cantidades crecientes del anión SO_4^{2-} . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Tabla I.1. Datos obtenidos de los espectros de absorción UV–Vis de los receptores 6-9 con el anión SO_4^{2-} . [a] Receptor, [b] Puntos isobéuticos en nm.

R. [a]	Anión	λ_{max} , nm (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$)	P. I. [b]
6	-	245 (56453), 250 (56453), 336 (7184)	-
6	SO_4^{2-}	233 (45972), 342 (11869), 465 (1232)	236, 273
7	-	245 (45514), 250 (46774), 336 (6386)	-
7	SO_4^{2-}	230 (35956), 264 (27602), 270 (28564), 337 (7332), 461 (2812)	237, 269
8	-	246 (43995), 252 (38223), 288 (17684), 338 (6679)	-
8	SO_4^{2-}	231 (37904), 284 (7436), 358 (10228)	256, 267, 334
9	-	247 (37458), 252 (34858), 284 (17592), 338 (6922)	-
9	SO_4^{2-}	357 (9110), 488 (822)	256, 269, 336

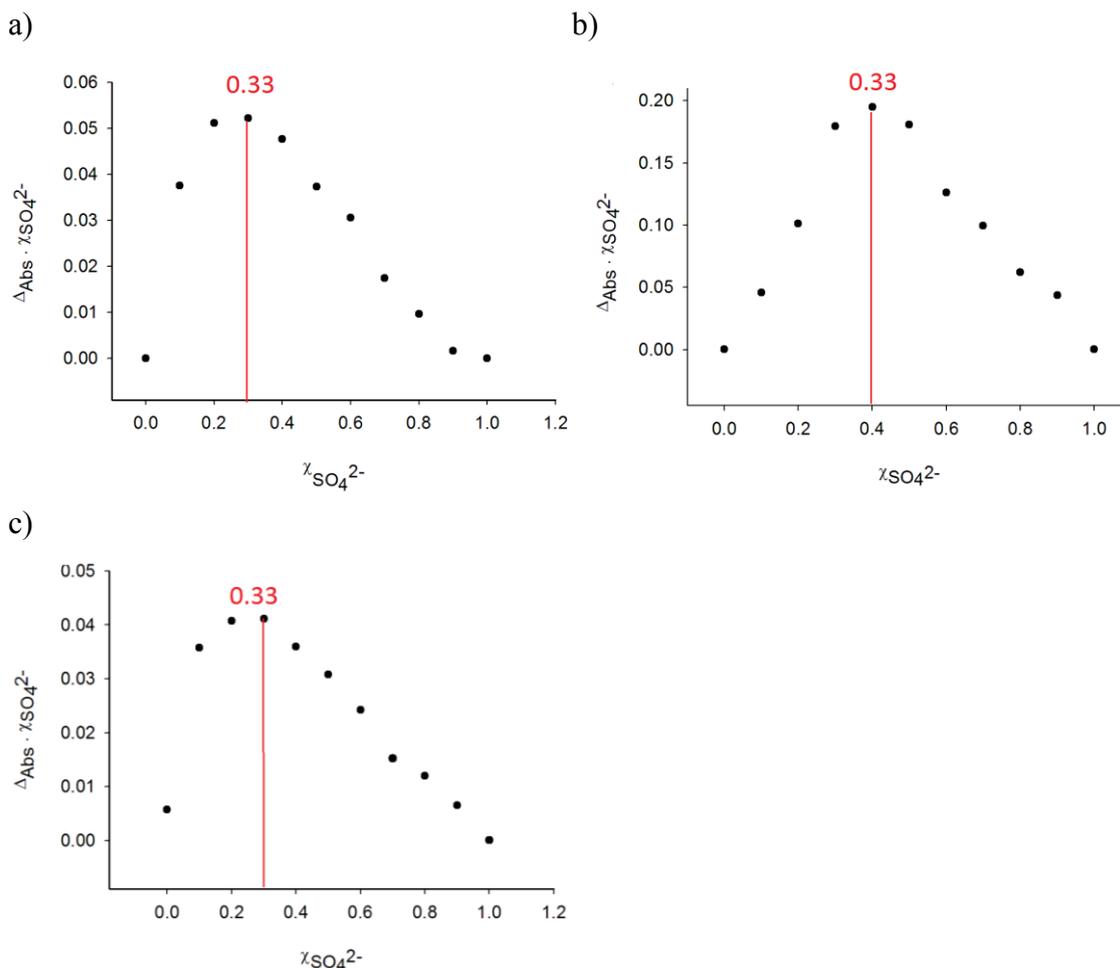


Figura 1.2. Gráficos de Job de los receptores a) 6, b) 7 y c) 9 con el anión SO_4^{2-} que presentan un máximo a 0.33 indicando una estequiometría receptor:anión 2:1.

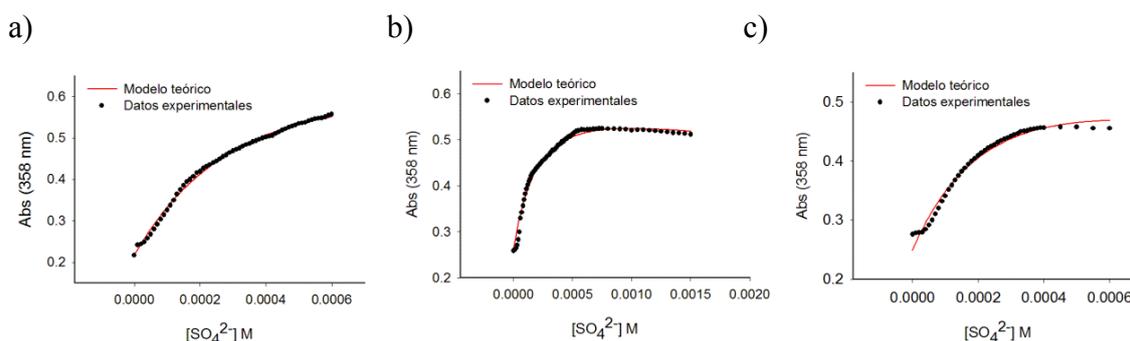


Figura 1.3. Cambios en el espectro de absorción a $\lambda = 358 \text{ nm}$ de los receptores a) 6, b) 8 y c) 9 ($c = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ en CH_3CN) tras la adición de cantidades crecientes del anión SO_4^{2-} . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

Tabla I.2. Datos obtenidos de los espectros de absorción UV-Vis de los receptores 6-9 con distintos aniones. [a] Receptor, [b] Puntos isobéuticos en nm.

R. ^[a]	Anión	λ_{\max} , nm (ϵ , M ⁻¹ cm ⁻¹)	P. I. ^[b]
6	-	245 (56453), 250 (56453), 336 (7184)	-
6	CH ₃ CO ₂ ⁻	238 (38450), 245 (38664), 250 (38640), 265 (32640), 273 (30460), 478 (3430)	267, 322, 376
6	HP ₂ O ₇ ³⁻	230 (37257), 237 (34614), 265 (30940), 273 (33854), 478 (5110)	267, 322, 376
6	F ⁻	232 (41984), 237 (42838), 265 (34936), 273 (38282), 478 (5730)	267, 321, 376
6	H ₂ PO ₄ ⁻	238 (44372), 245 (44359), 250 (43418), 264 (34699), 478 (3247)	267, 322, 376
6	C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	263 (44754), 273 (42051), 478 (4694)	321, 376
7	-	245 (45514), 250 (46774), 336 (6386)	-
7	CH ₃ CO ₂ ⁻	230 (36828), 237 (35234), 253 (31008), 264 (34472), 273 (37036), 478 (5216)	237, 265, 322, 370
7	HP ₂ O ₇ ³⁻	230 (38110), 237 (36112), 253 (31108), 264 (34774), 273 (37204), 478 (5204)	237, 266, 322, 369
7	F ⁻	230 (34544), 237 (34014), 253 (31212), 264 (34678), 273 (37886), 478 (5600)	237, 265, 322, 375
7	H ₂ PO ₄ ⁻	230 (33920), 237 (32708), 253 (29738), 264 (33798), 273 (36708), 478 (5236)	237, 266, 322, 375
7	C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	264 (41374), 273 (42374), 478 (4896)	322, 373
8	-	246 (48780), 252 (42262), 288 (19338), 338 (7658)	-
8	CH ₃ CO ₂ ⁻	246 (26982), 252 (25874), 275 (24490), 488 (2662)	256, 292, 315, 402
8	HP ₂ O ₇ ³⁻	275 (29631), 488 (3787)	275, 285, 295, 402
8	F ⁻	275 (2900), 488 (3604)	256, 317, 402
9	-	247 (37458), 252 (34858), 284 (17592), 338 (6922)	-
9	CH ₃ CO ₂ ⁻	247 (25256), 252 (25134), 274 (26390), 486 (2740)	256, 313, 409
9	HP ₂ O ₇ ³⁻	248 (27176), 274 (30580), 486 (3646)	256, 321, 401
9	F ⁻	252 (25812), 274 (30958), 486 (3450)	256, 321, 401
9	H ₂ PO ₄ ⁻	247 (29260), 252 (28694), 274 (28996), 486 (2952)	256, 321, 401
9	C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	273 (30624), 486 (1988)	323, 405

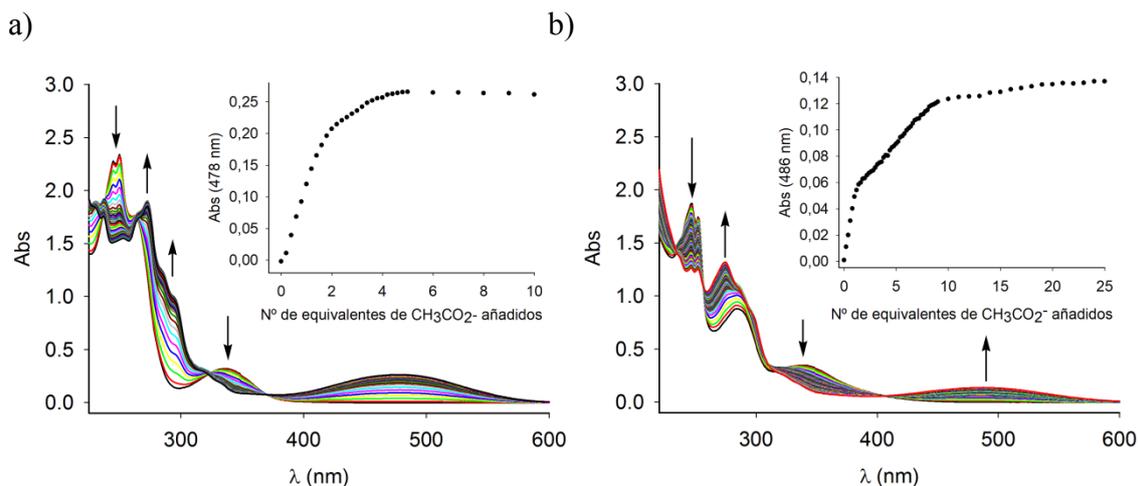


Figura 1.4. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 7 y b) 9 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en CH_3CN) tras la adición de cantidades crecientes del anión $CH_3CO_2^-$.

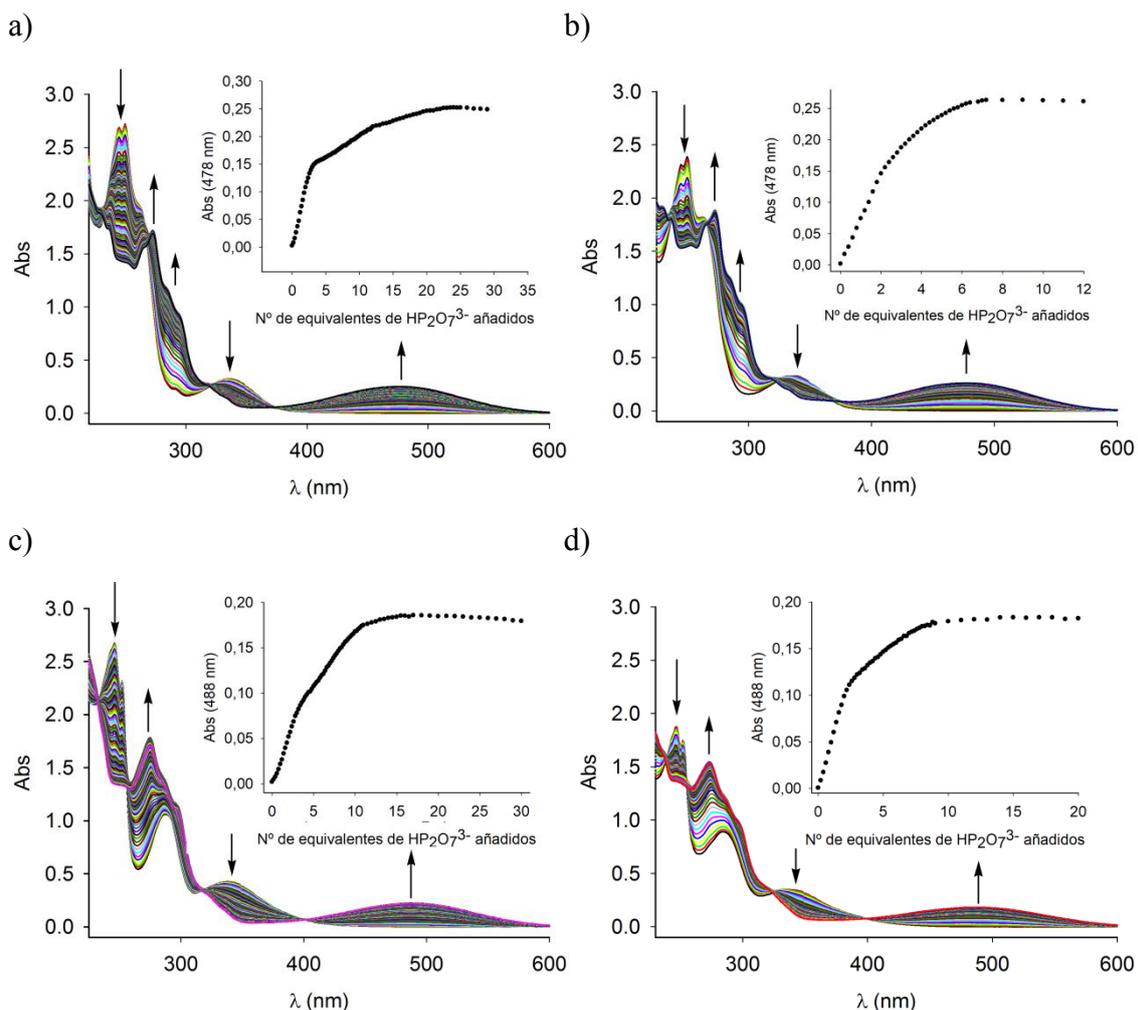


Figura 1.5. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 6, b) 7, c) 8 y d) 9 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en CH_3CN) tras la adición de cantidades crecientes del anión $HP_2O_7^{3-}$.

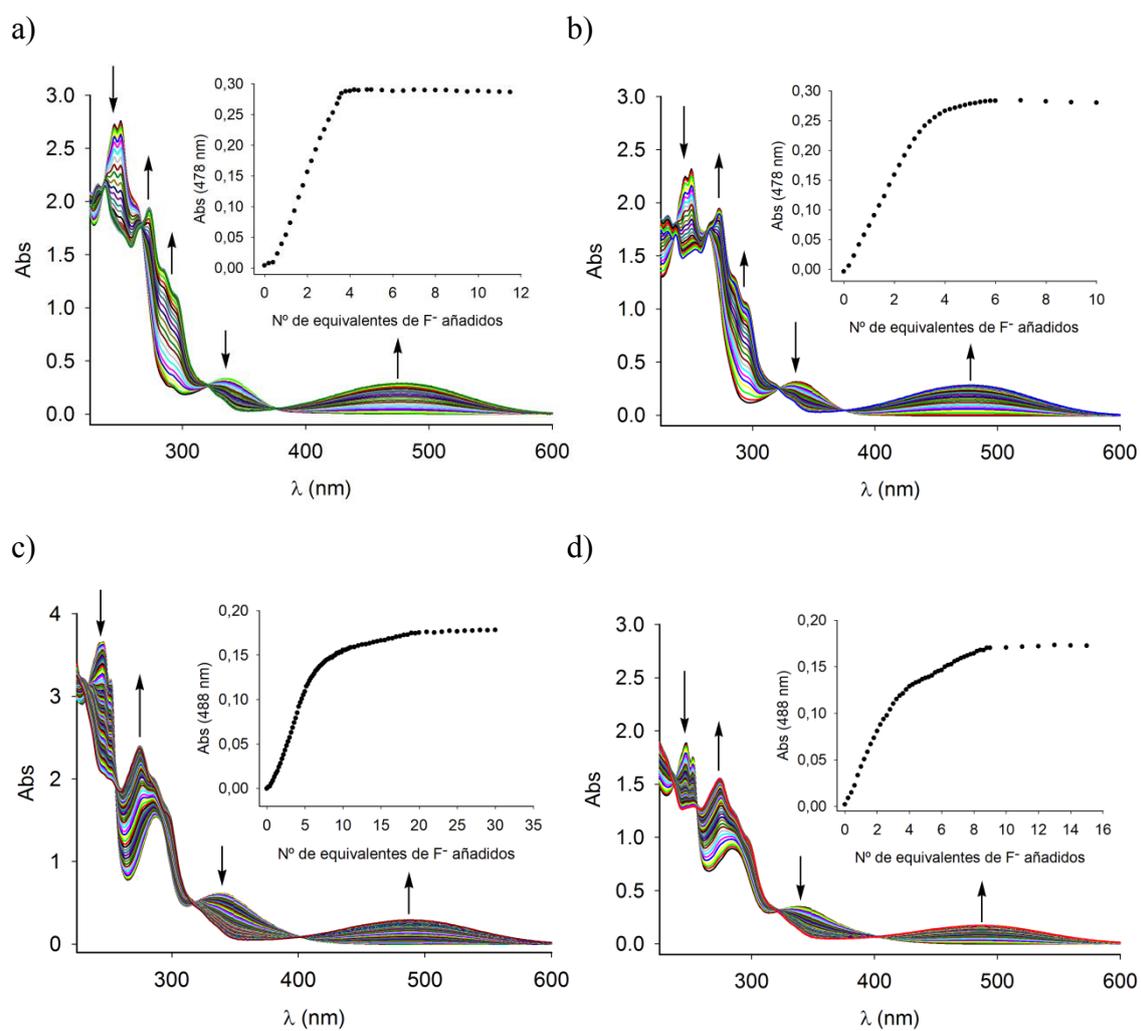


Figura 1.6. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 6, b) 7, c) 8 y d) 9 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en CH_3CN) tras la adición de cantidades crecientes del anión F^- .

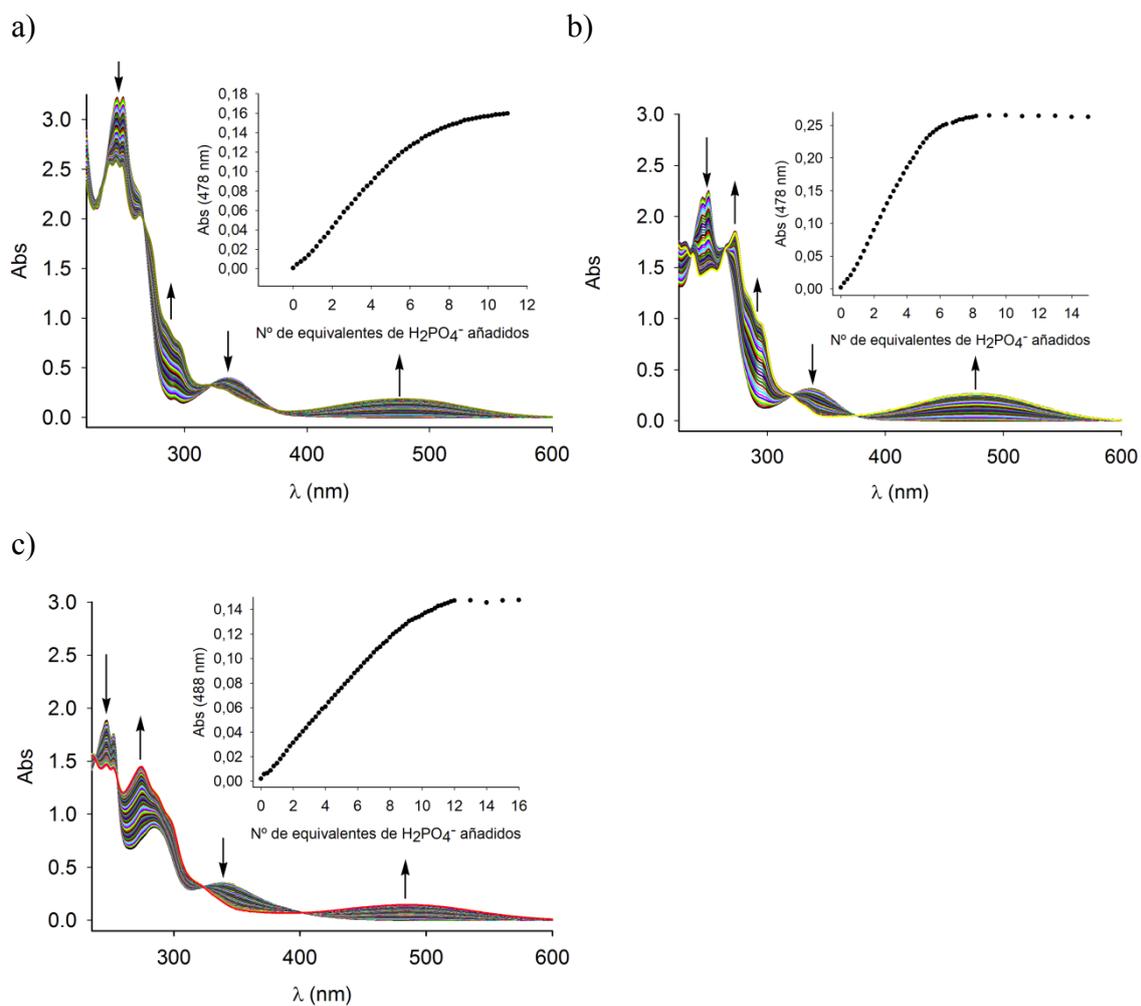


Figura I.7. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 6, b) 7 y c) 9 ($c = 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ en CH_3CN) tras la adición de cantidades crecientes del anión H_2PO_4^- .

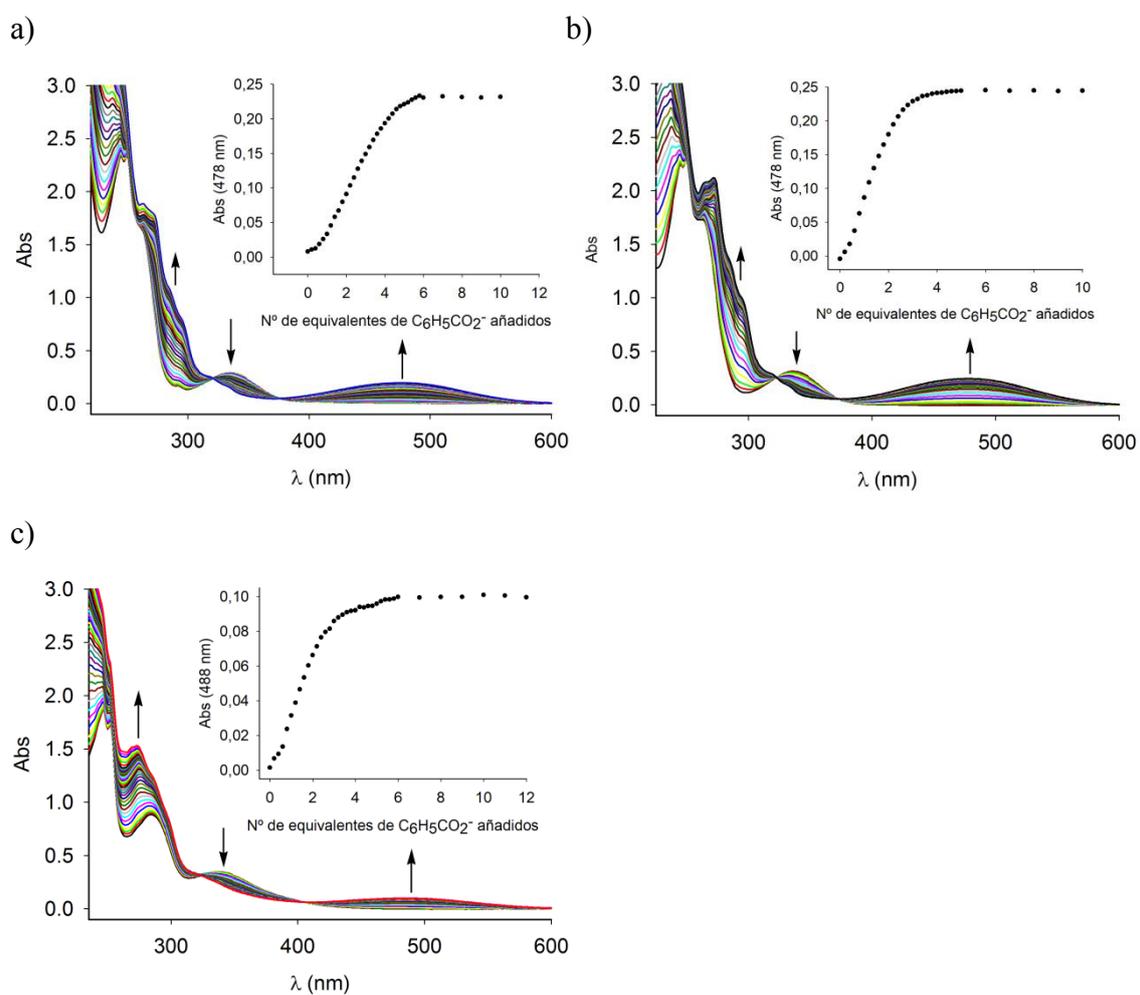


Figura 1.8. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 6, b) 7 y c) 9 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en CH_3CN) tras la adición de cantidades crecientes del anión $C_6H_5CO_2^-$.

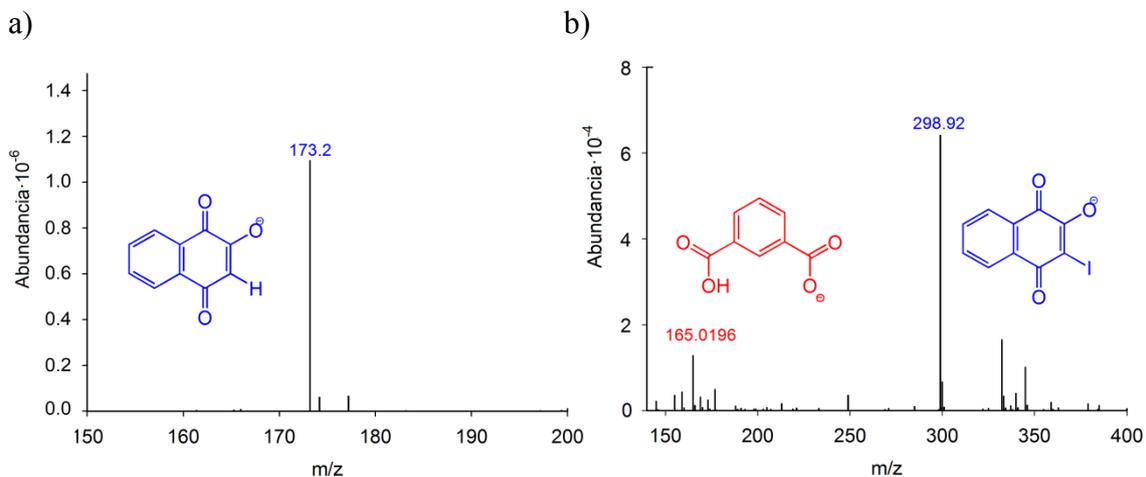


Figura 1.9. Espectros de masas indicando la ruptura del grupo éster de los receptores a) 6 y b) 8 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} M$ en CH_3CN) tras la adición de dos equivalentes del anión $HP_2O_7^{3-}$.

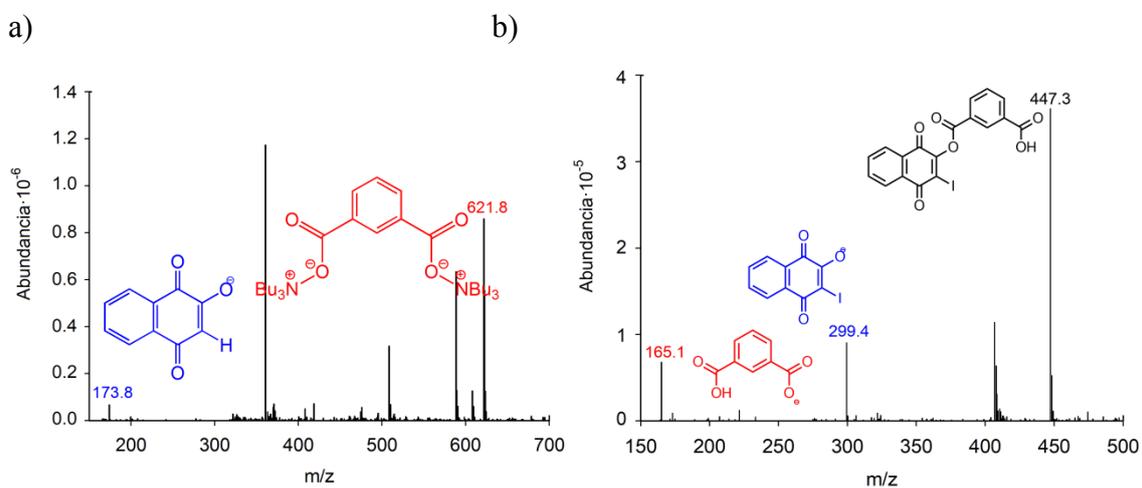


Figura 1.10. Espectros de masas indicando la ruptura del grupo éster de los receptores a) 6 y b) 8 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} M$ en CH_3CN) tras la adición de dos equivalentes del anión $CH_3CO_2^-$.

Tabla I.3. Datos obtenidos de los espectros de absorción UV-Vis de las hidrosinaftoquinonas (NQ-OH) 1 y 2 con OH⁻. [a] Puntos isobésticos.

NQ-OH	Anión	λ_{\max} , nm (ϵ , M ⁻¹ cm ⁻¹)	P. I. [a]
1	-	243 (36546), 248 (40926), 273 (42250), 336 (6166)	-
1	OH ⁻	232 (31944), 237 (33190), 273 (43922), 478 (5850)	321, 387
2	-	251 (18704), 285 (9496), 333 (2586), 400 (1338)	-
2	OH ⁻	275 (15426), 486 (1934)	239, 260, 325, 428

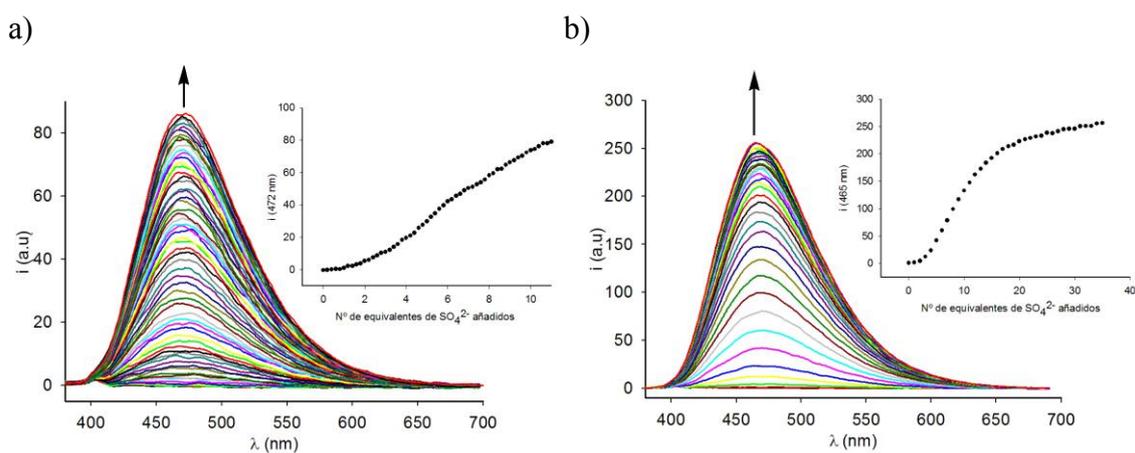


Figura I.11. Cambios en los espectros de emisión de los receptores a) 8 y b) 9 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en CH_3CN) excitando a $\lambda_{exc} = 360 nm$ tras la adición de cantidades crecientes del anión SO_4^{2-} .

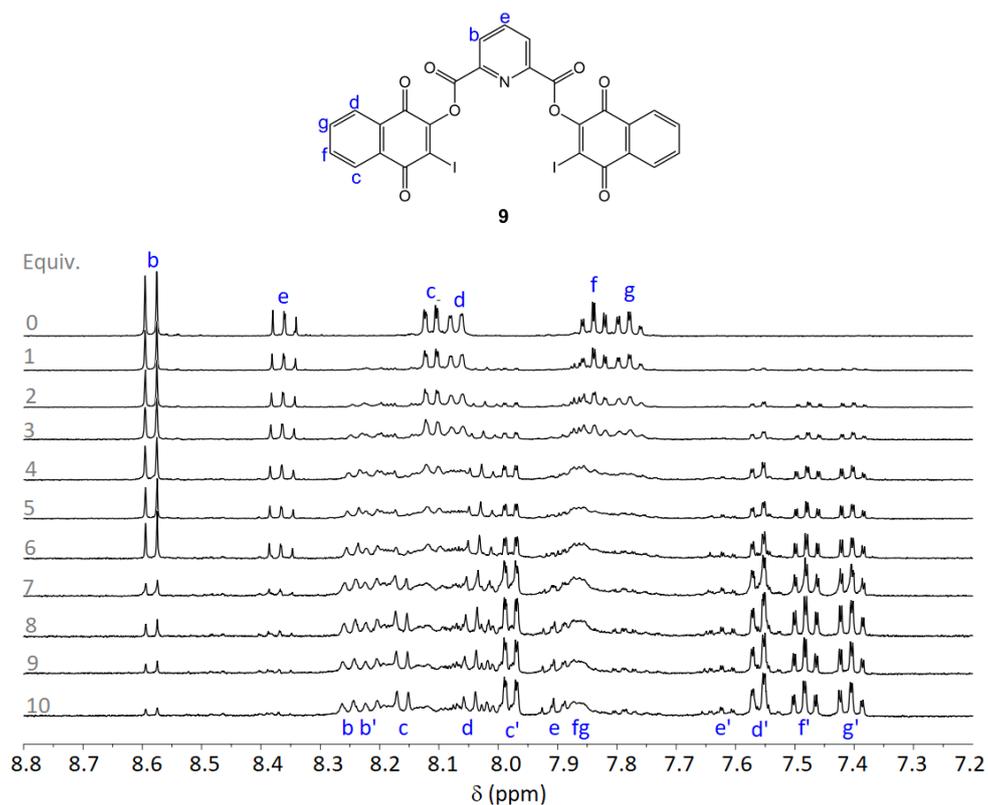


Figura I.12. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 9 en $\text{CD}_3\text{CN}:\text{MeOD}$ 9:1 tras la adición de 10 equivalentes del anión SO_4^{2-} .

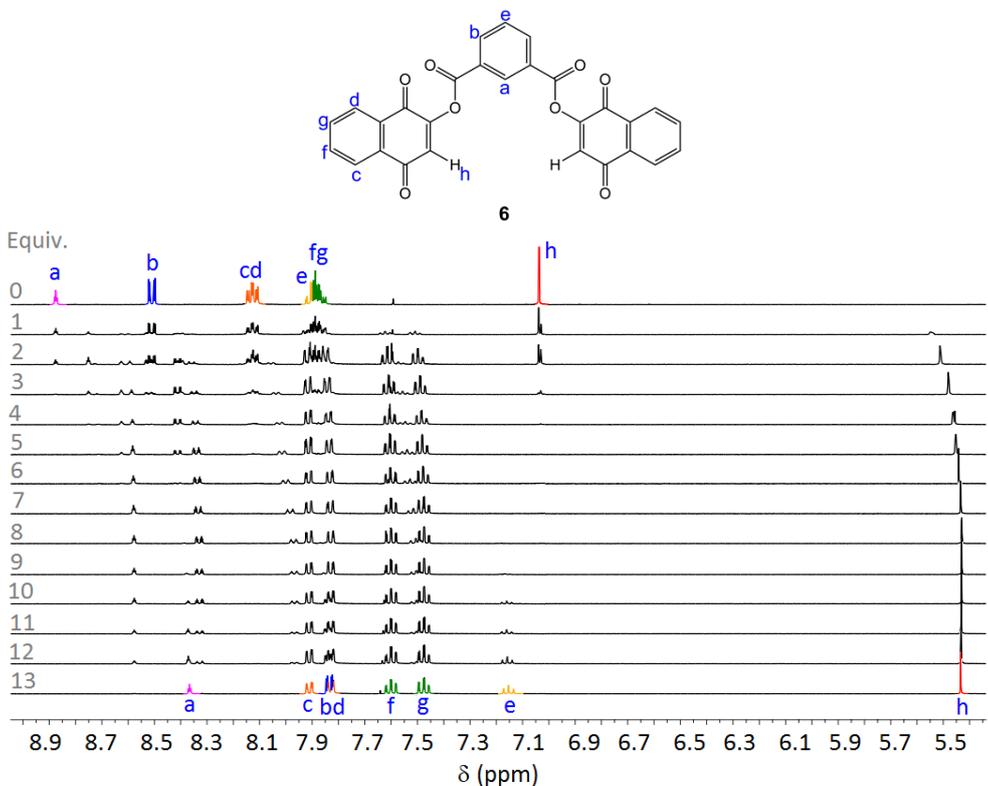


Figura I.13. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 6 en CD_3CN tras la adición de 13 equivalentes del anión F^- .

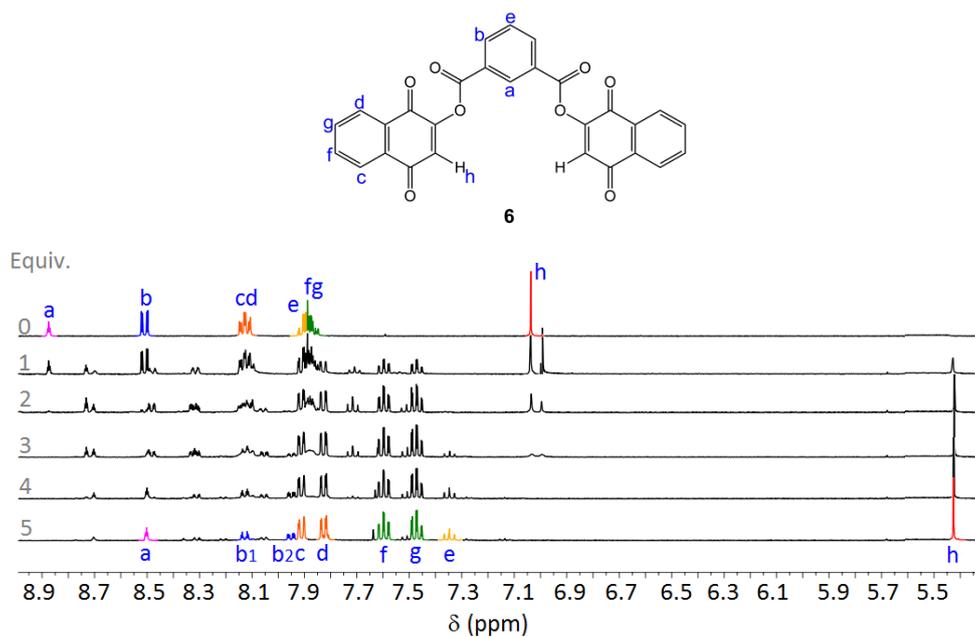


Figura I.14. Cambios observados en el espectro de ¹H-RMN del receptor **6** en CD₃CN tras la adición de 5 equivalentes del anión HP₂O₇³⁻.

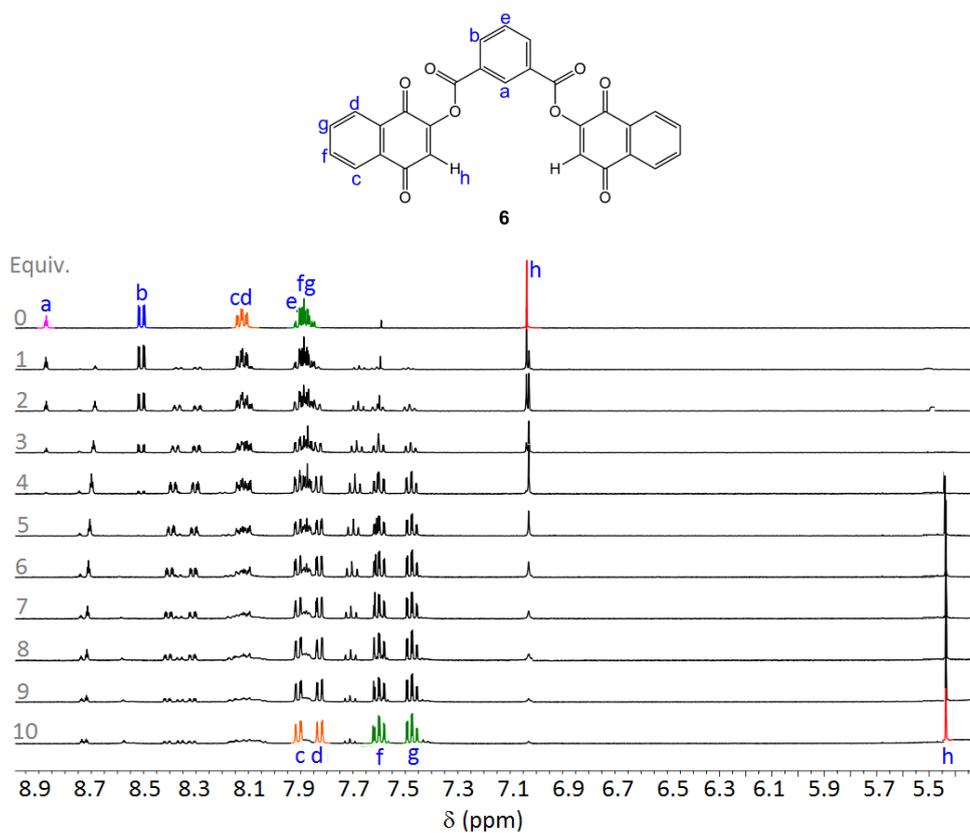


Figura I.15. Cambios observados en el espectro de ¹H-RMN del receptor **6** en CD₃CN tras la adición de 10 equivalentes del anión H₂PO₄⁻.

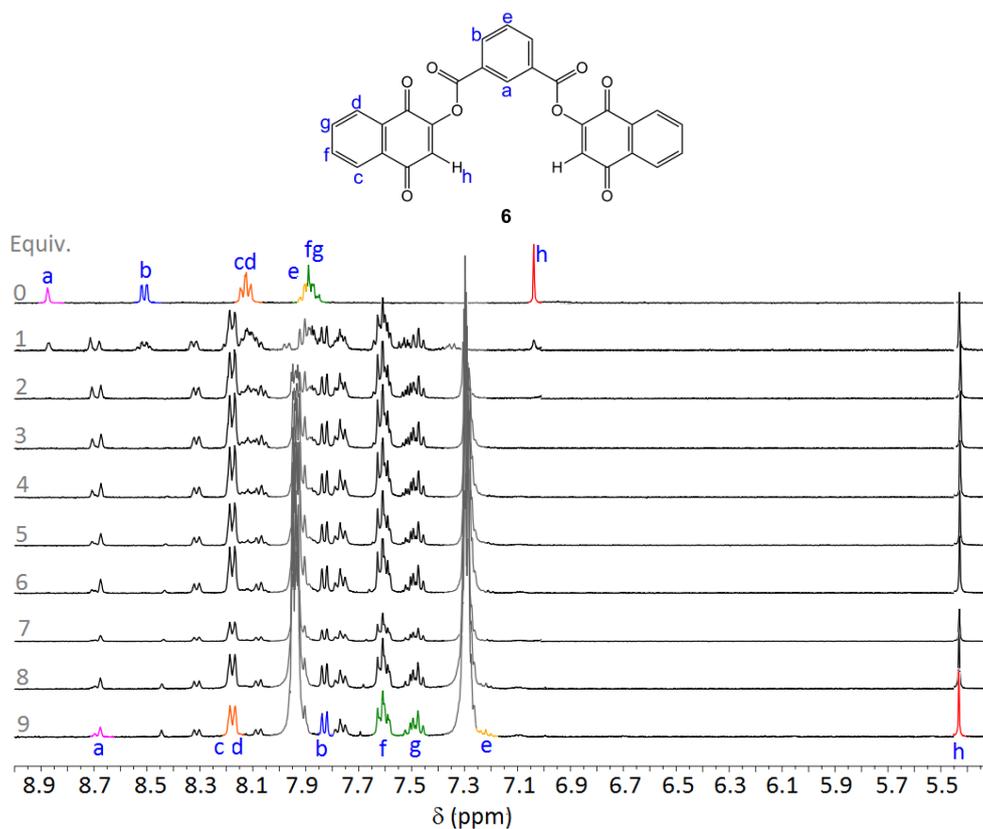


Figura I.16. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 6 en CD_3CN tras la adición de 9 equivalentes del anión $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.

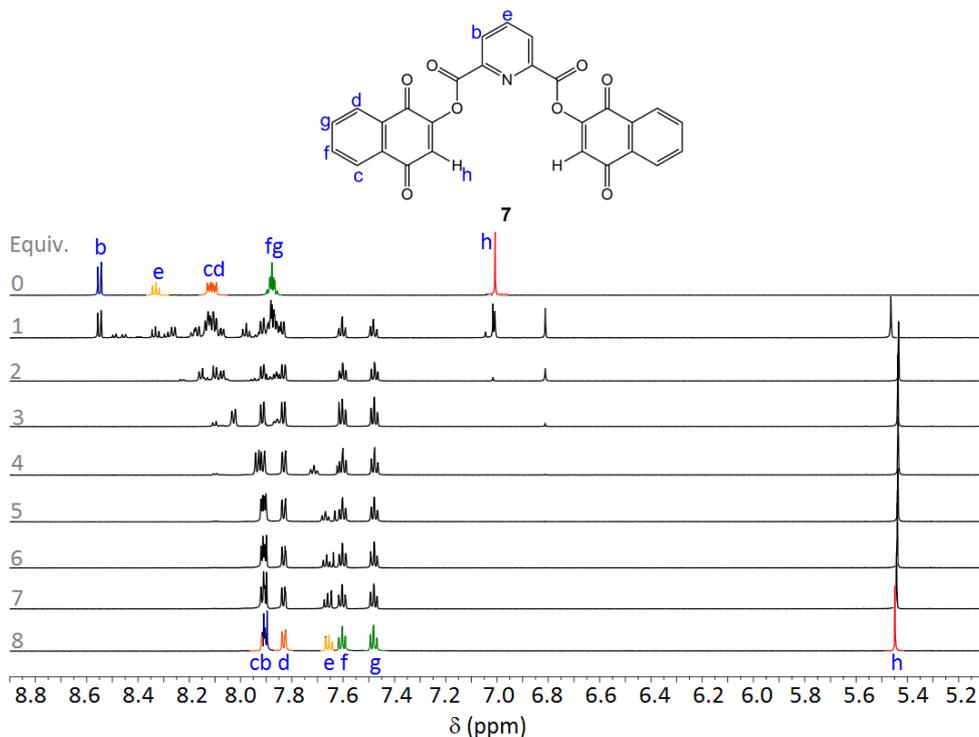


Figura I.17. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 7 en CD_3CN tras la adición de 8 equivalentes del anión CH_3CO_2^- .

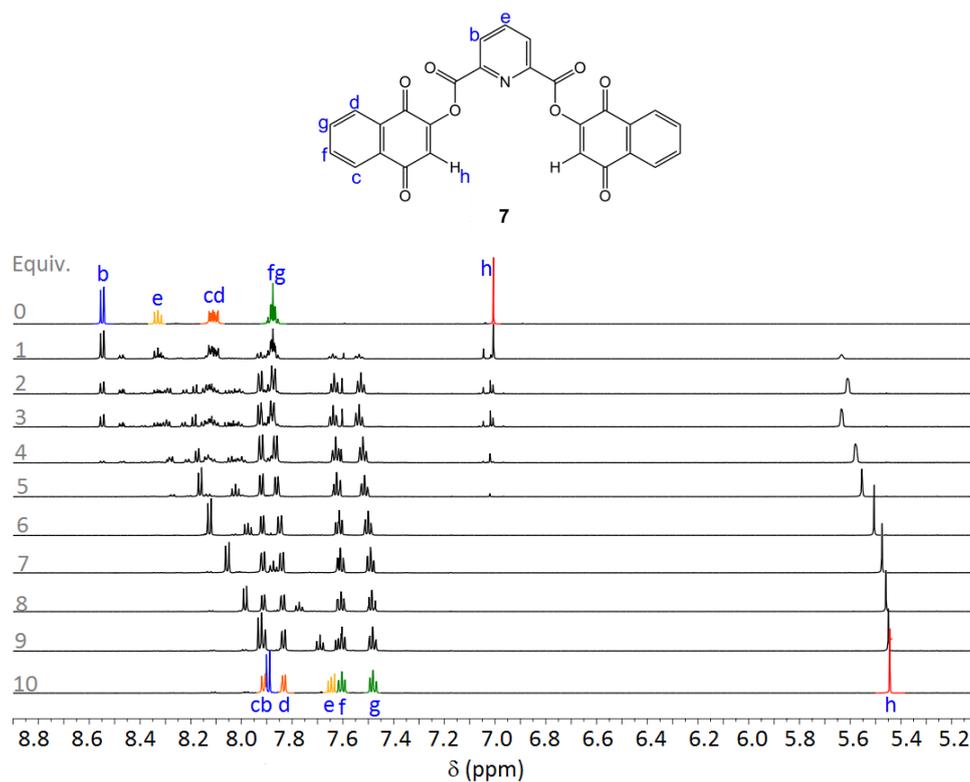


Figura I.18. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor **7** en CD_3CN tras la adición de 10 equivalentes del anión **F**.

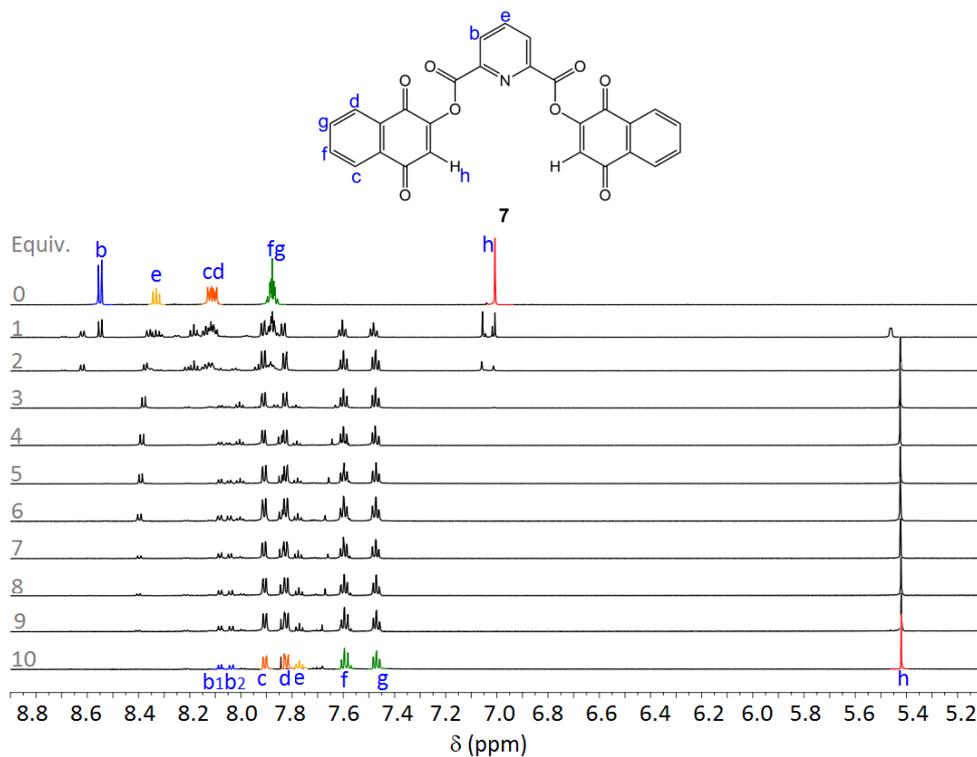


Figura I.19. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor **7** en CD_3CN tras la adición de 10 equivalentes del anión $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$.

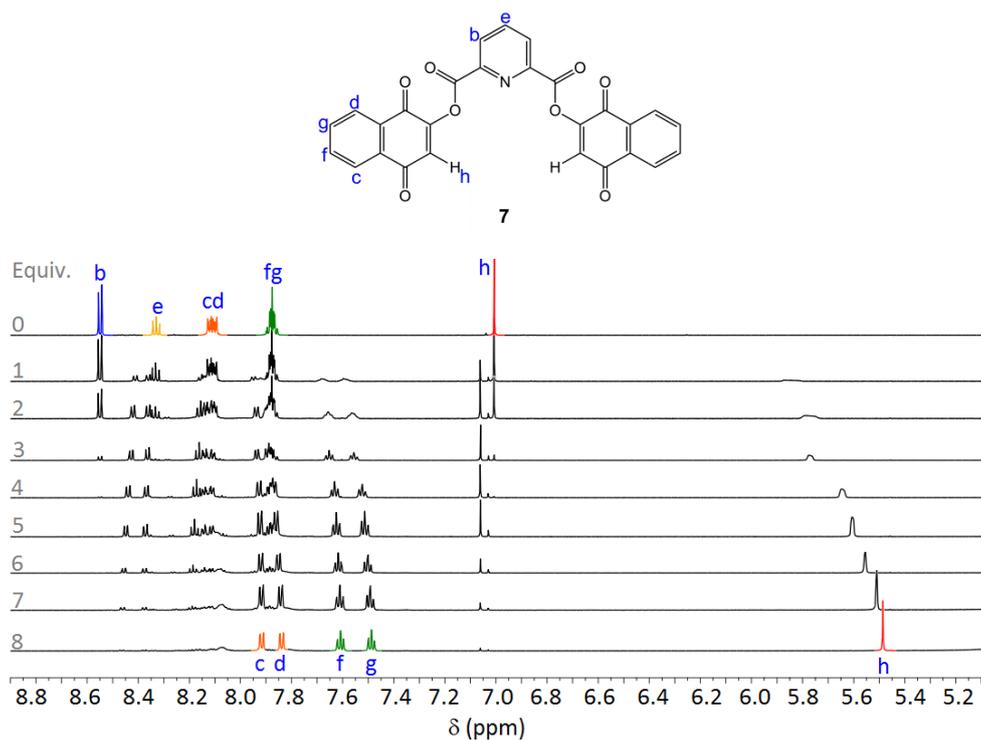


Figura I.20. Cambios observados en el espectro de ¹H-RMN del receptor **7** en CD₃CN tras la adición de 8 equivalentes del anión H₂PO₄⁻.

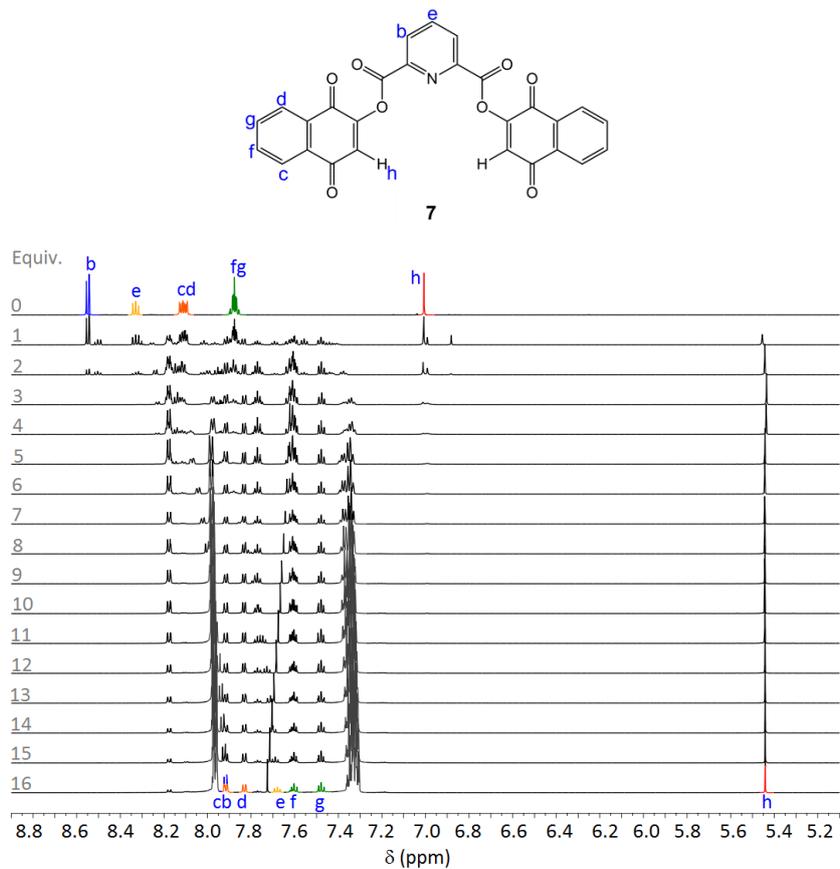


Figura I.21. Cambios observados en el espectro de ¹H-RMN del receptor **7** en CD₃CN tras la adición de 16 equivalentes del anión C₆H₅CO₂⁻.

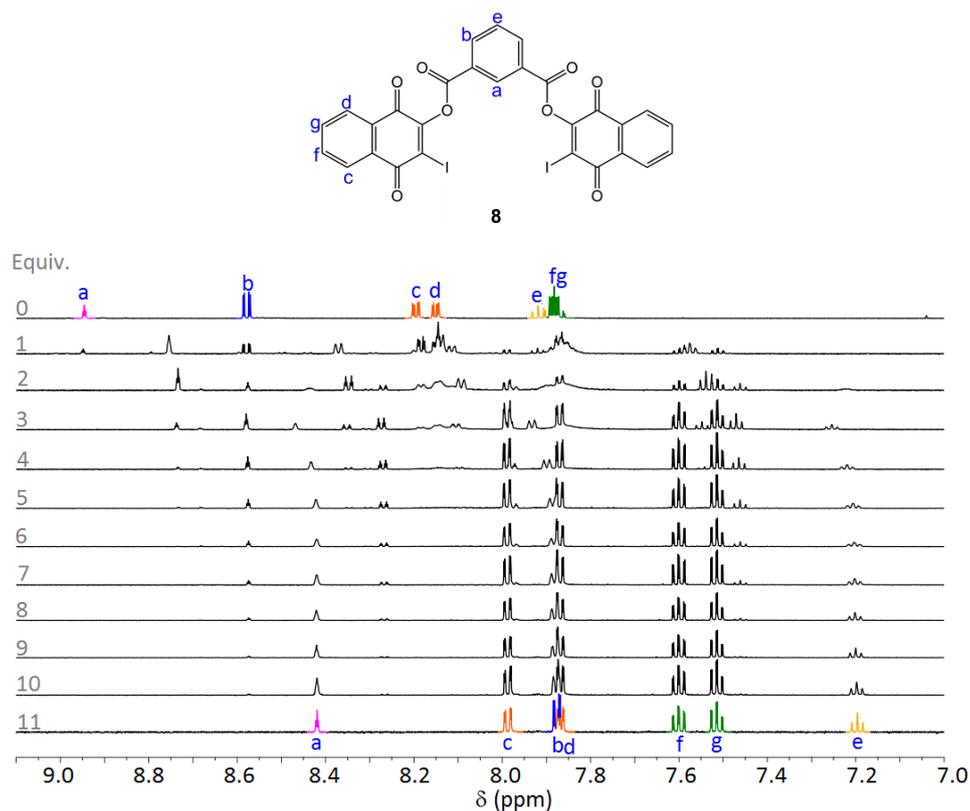


Figura I.22. Cambios observados en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del receptor **8** en CD_3CN tras la adición de 11 equivalentes del anión CH_3CO_2^- .

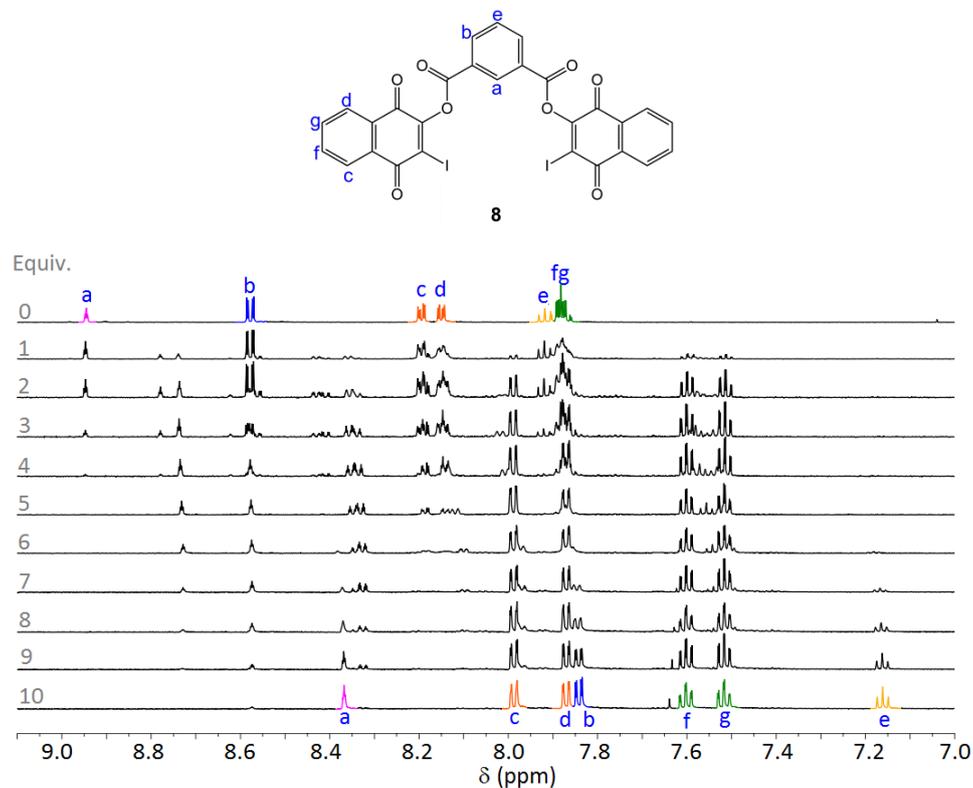


Figura I.23. Cambios observados en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del receptor **8** en CD_3CN tras la adición de 10 equivalentes del anión F^- .

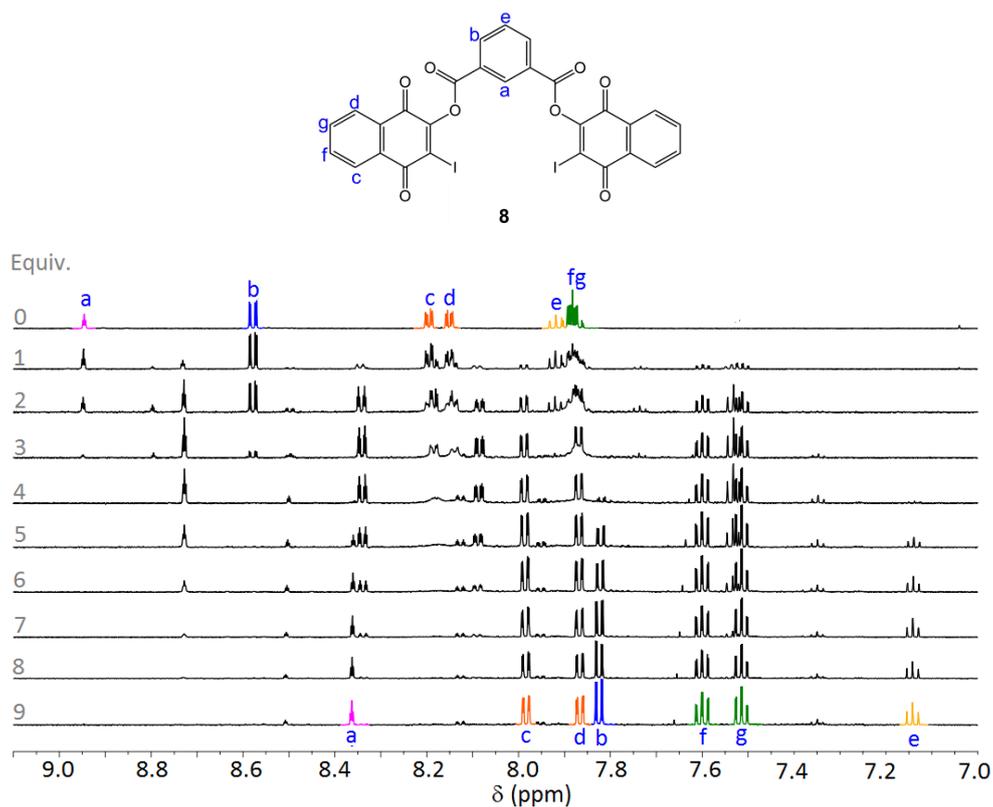


Figura I.24. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 8 en CD_3CN tras la adición de 9 equivalentes del anión $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$.

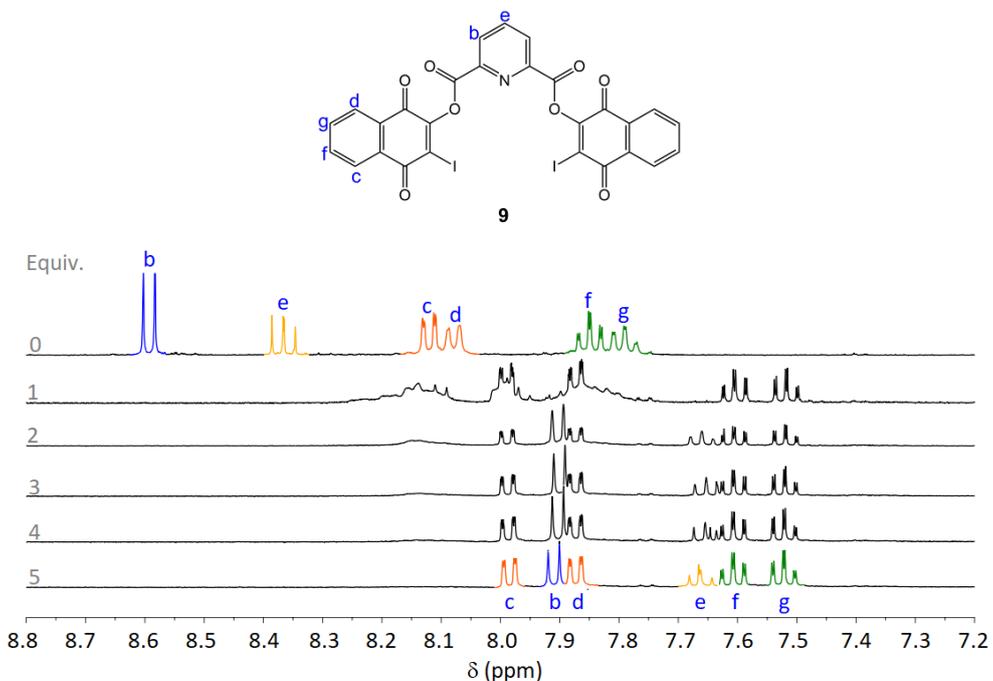


Figura I.25. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 9 en CD_3CN tras la adición de 5 equivalentes del anión CH_3CO_2^- .

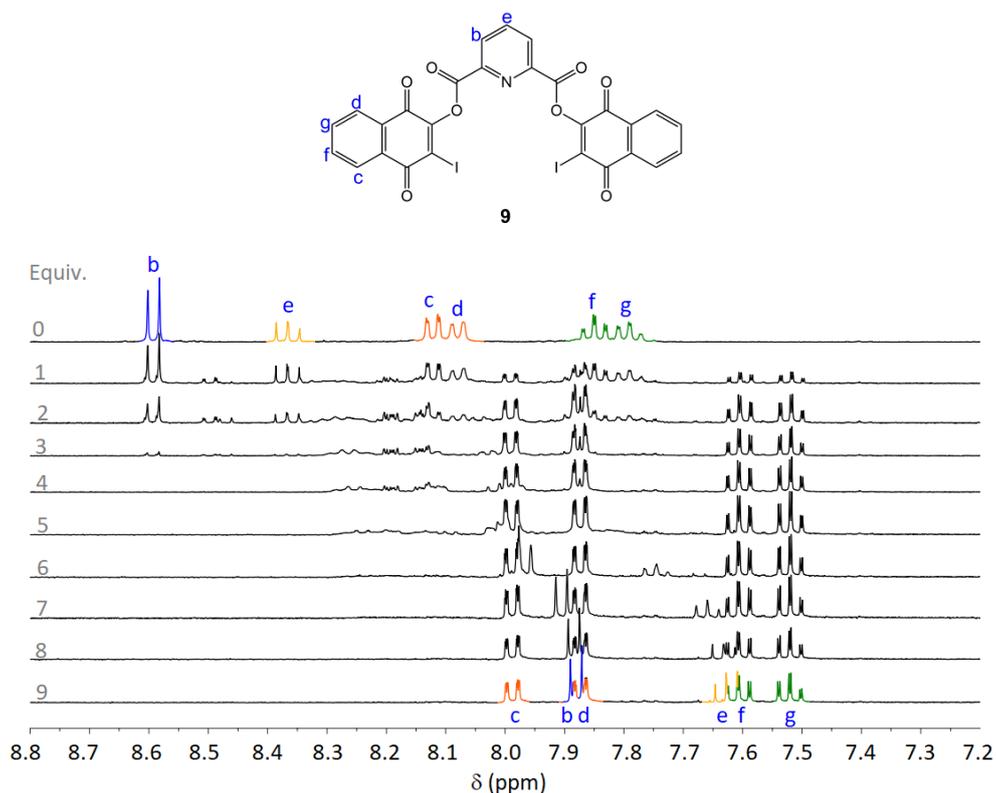


Figura 1.26. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 9 en CD_3CN tras la adición de 9 equivalentes del anión F.

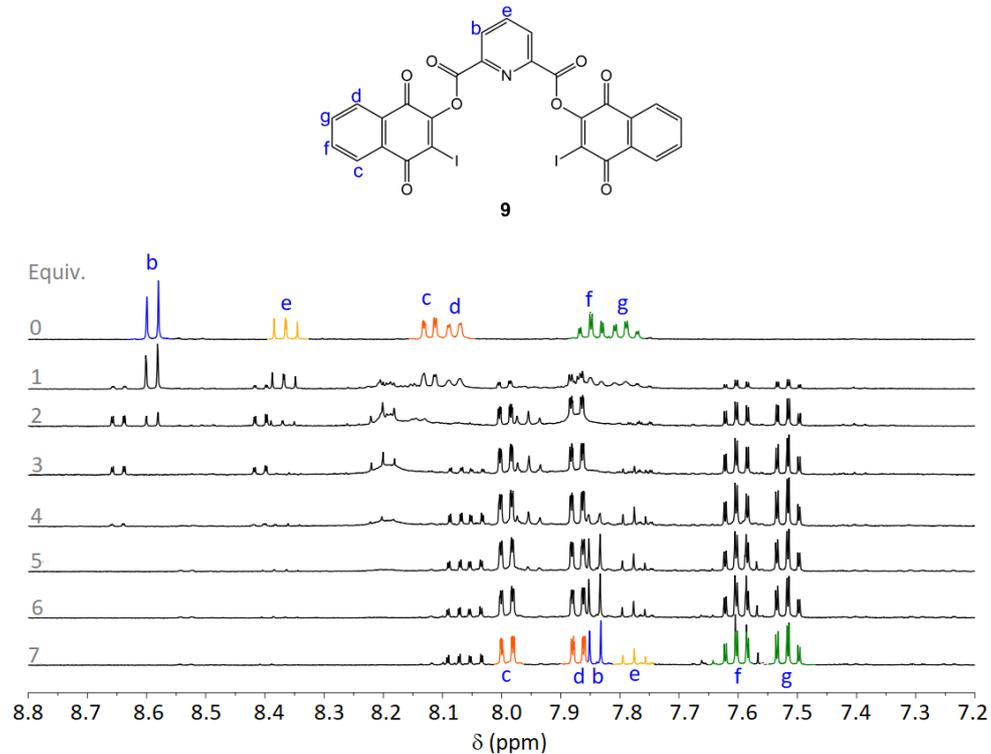


Figura 1.27. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 9 en CD_3CN tras la adición de 7 equivalentes del anión $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$.

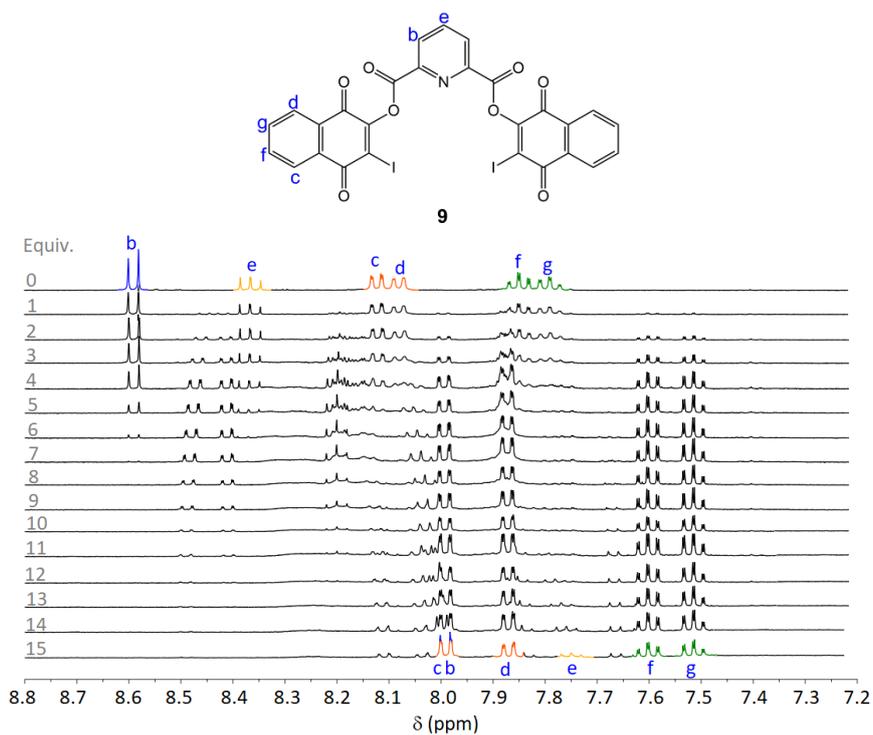


Figura I.28. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 9 en CD_3CN tras la adición de 15 equivalentes del anión H_2PO_4^- .

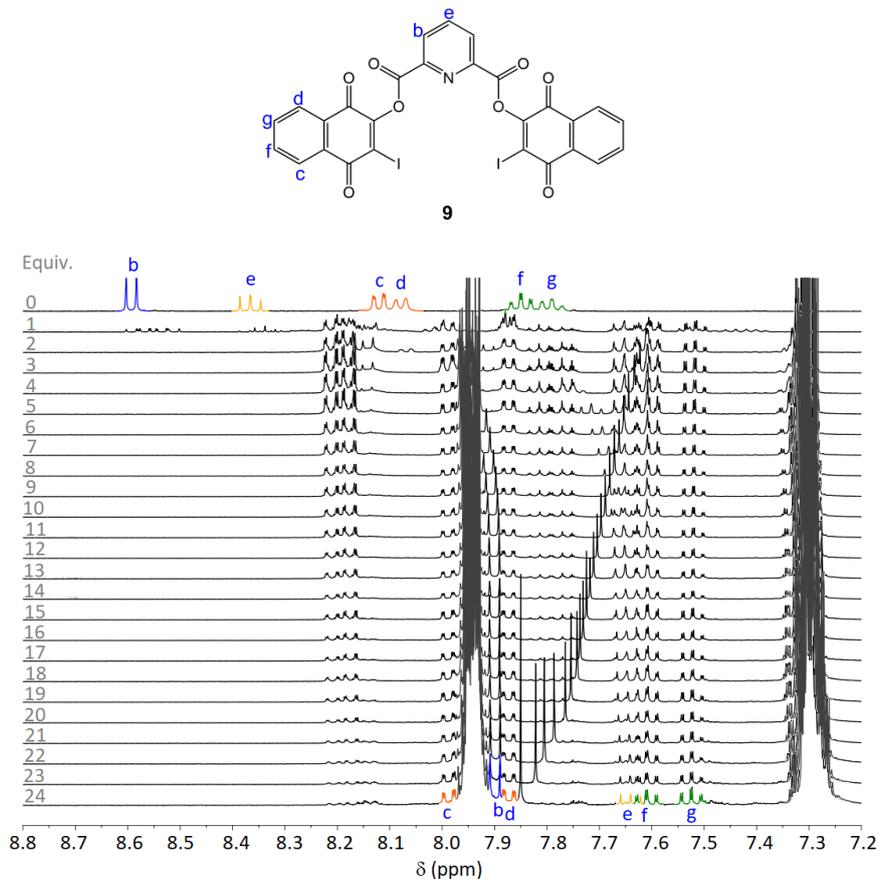


Figura I.29. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 9 en CD_3CN tras la adición de 24 equivalentes del anión $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.

ANEXO II. Figuras y tablas complementarias al Capítulo 2.

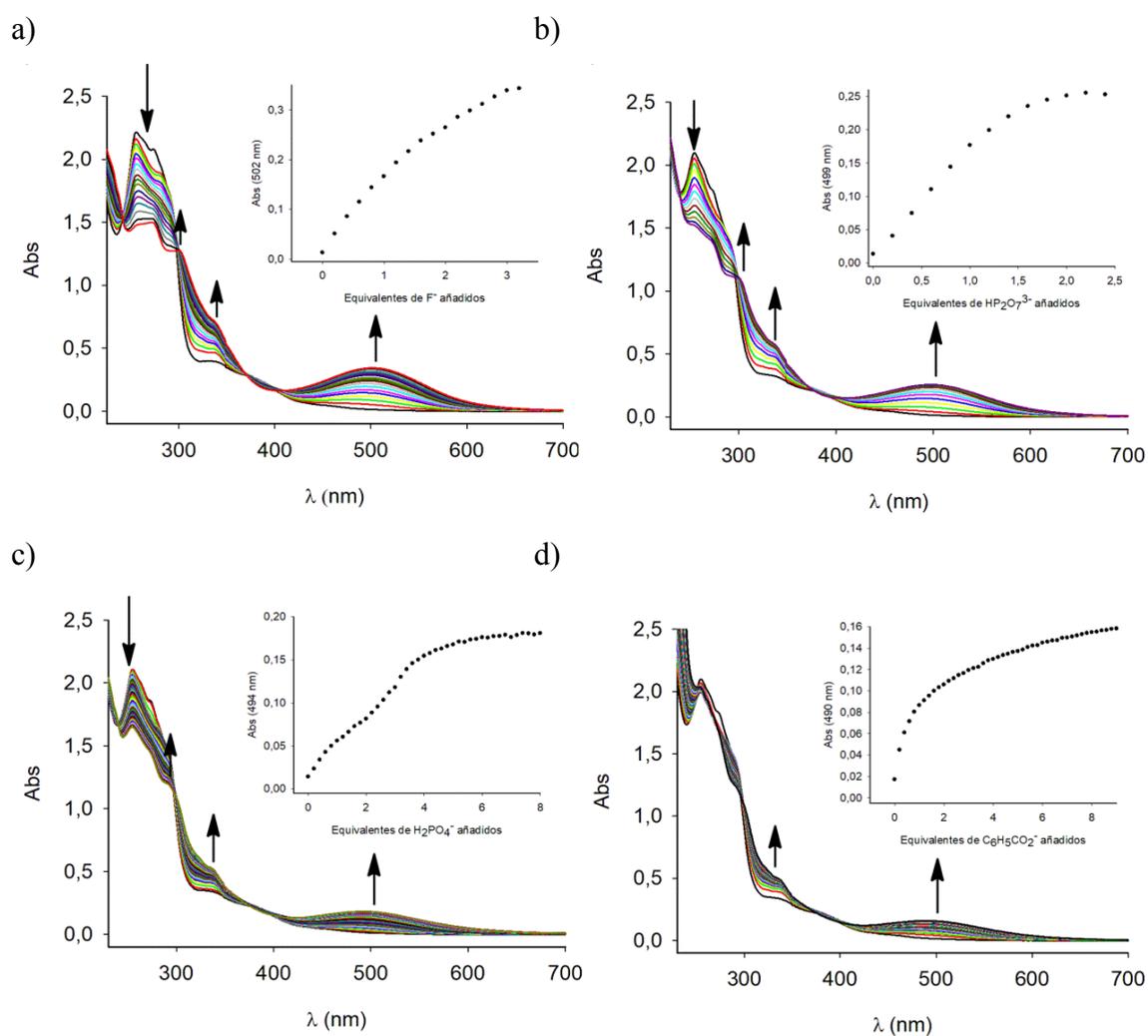


Figura II.1. Cambios en el espectro de absorción del receptor 11 ($c = 5 \cdot 10^5 M$ en THF) tras la adición de cantidades crecientes de los aniones a) F^- , b) $HP_2O_7^{3-}$, c) $H_2PO_4^-$ y d) $C_6H_5CO_2^-$. Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

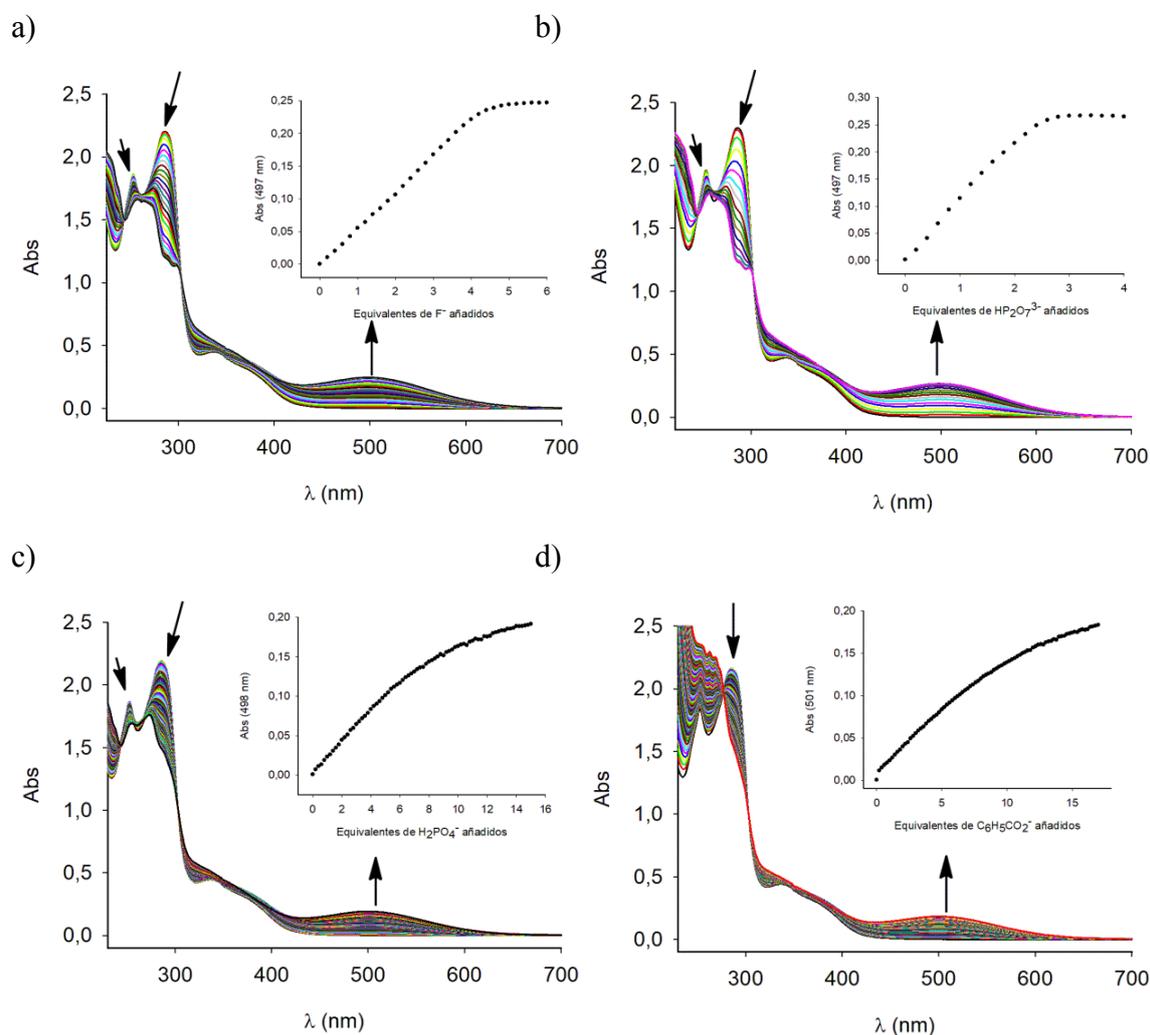


Figura 11.2. Cambios en el espectro de absorción del receptor 12 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en THF) tras la adición de cantidades crecientes de los aniones a) F^- , b) $HP_2O_7^{3-}$, c) $H_2PO_4^-$ y d) $C_6H_5CO_2^-$. Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Tabla II.1. Datos obtenidos de los espectros de absorción UV-Vis de los receptores 11 y 12 con distintos aniones. [a] Receptor, [b] Puntos isobéuticos en nm.

R ^[a]	Anión	λ_{\max} , nm (ϵ , M ⁻¹ cm ⁻¹)	P. I. ^[b]
11	-	255 (42654), 273 (38844), 336 (7394)	-
11	CH ₃ CO ₂ ⁻	255 (32248), 273 (29780), 290 (24648), 336 (11756), 497 (4502)	240, 299, 371
11	HP ₂ O ₇ ³⁻	255 (30948), 273 (28092), 302 (21948), 336 (11628), 499 (5104)	240, 299, 371, 404
11	F ⁻	255 (29410), 273 (29848), 302 (25394), 336 (14390), 502 (6864)	240, 299, 371, 404
11	H ₂ PO ₄ ⁻	255 (32994), 273 (28878), 302 (20876), 336 (10316), 494 (3630)	240, 299, 371, 404
11	C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	255 (40020), 294 (24096), 336 (9900), 490 (3162)	299, 371, 404
12	-	252 (39326), 286 (46608), 336 (9592)	-
12	CH ₃ CO ₂ ⁻	264 (34116), 272 (33848), 288 (25778), 298 (23906), 501 (4988)	243, 303
12	HP ₂ O ₇ ³⁻	254 (35474), 272 (33635), 288 (24438), 298 (23622), 498 (5302)	243, 302
12	F ⁻	257 (33232), 272 (32417), 288 (23740), 298 (22770), 497 (4942)	243, 303
12	H ₂ PO ₄ ⁻	253 (33944), 274 (35178), 288 (29306), 498 (3832)	243, 302
12	C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	501 (3670)	276, 302

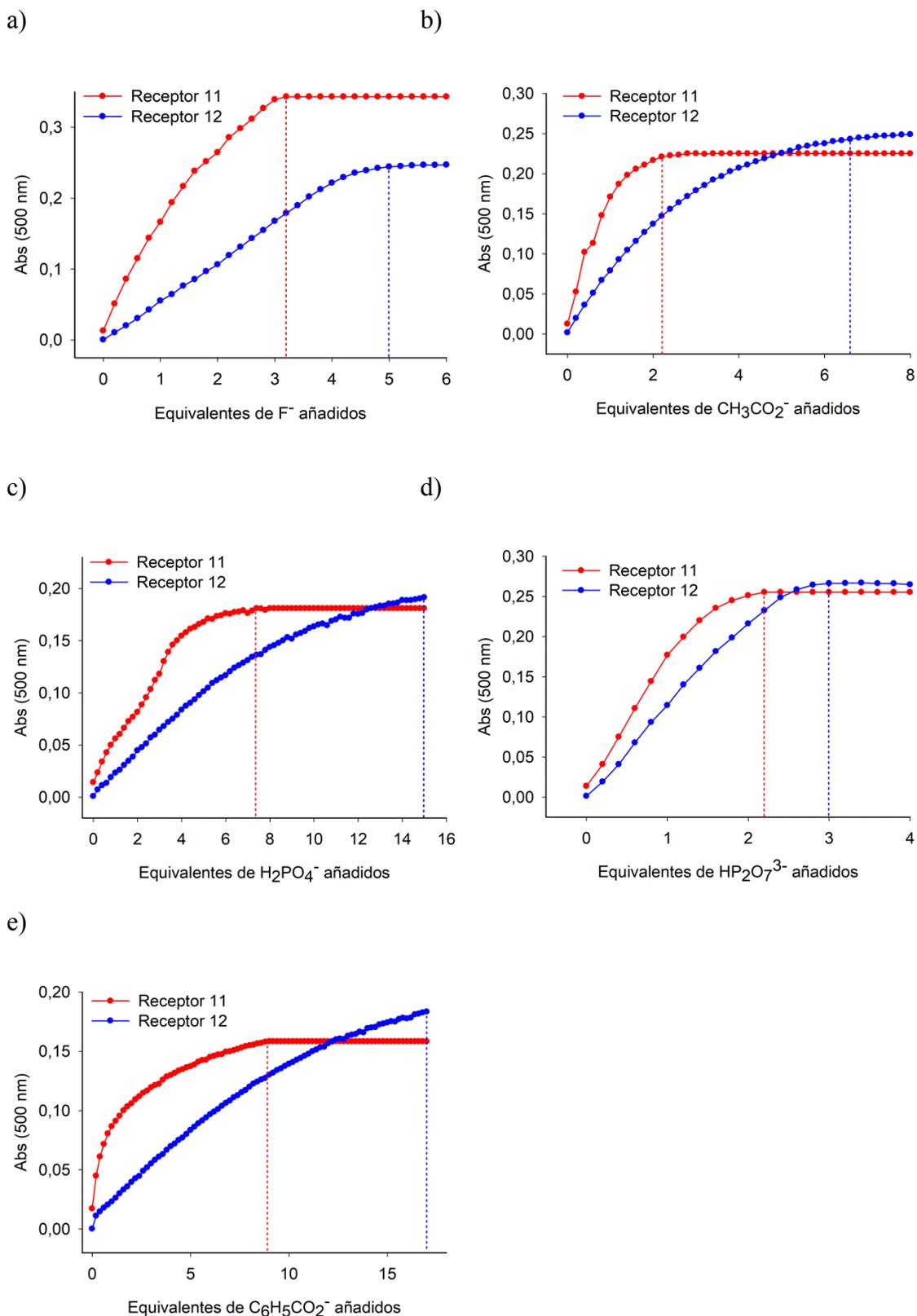


Figura 11.3. Cambios en la nueva banda de absorción centrada a $\lambda \approx 500$ nm de los receptores 11 y 12 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en THF) tras la adición de cantidades crecientes de los aniones a) F⁻, b) CH₃CO₂⁻, c) H₂PO₄⁻, d) HP₂O₇³⁻ y e) C₆H₅CO₂⁻.

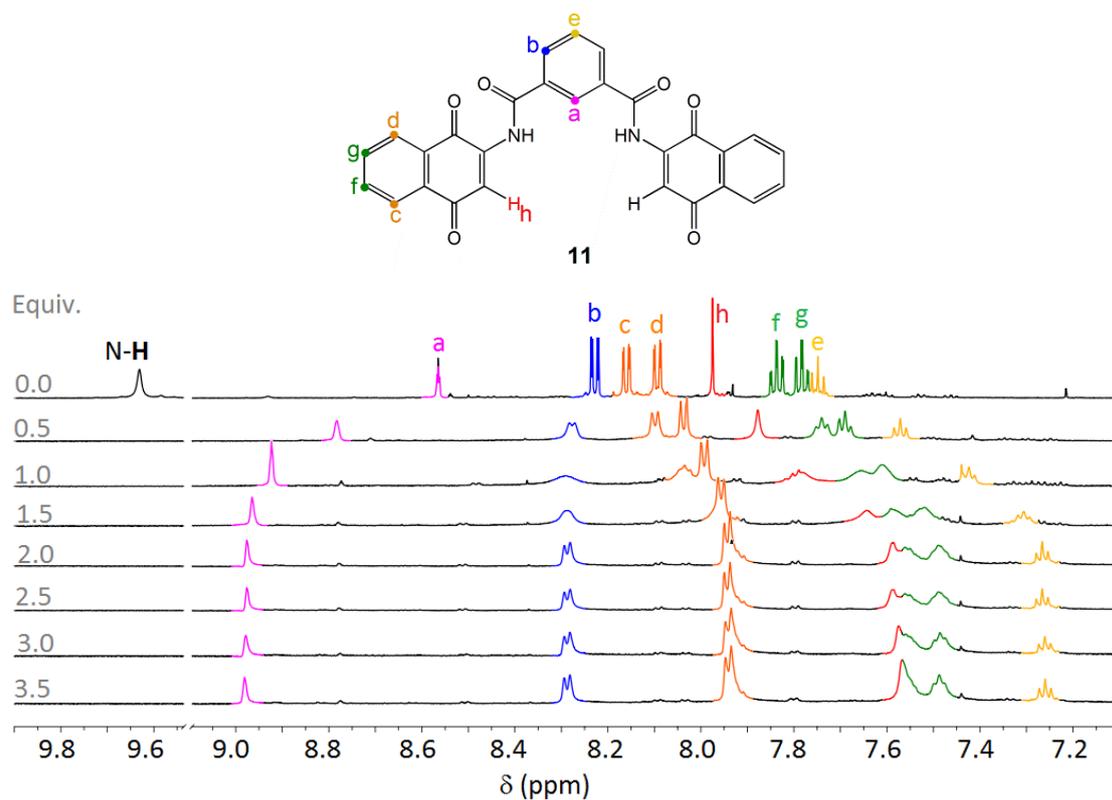


Figura 11.4. Cambios observados en el espectro de $^1\text{H-NMR}$ del receptor **11** en THF-d_8 tras la adición de 3.5 equivalentes del anión $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$.

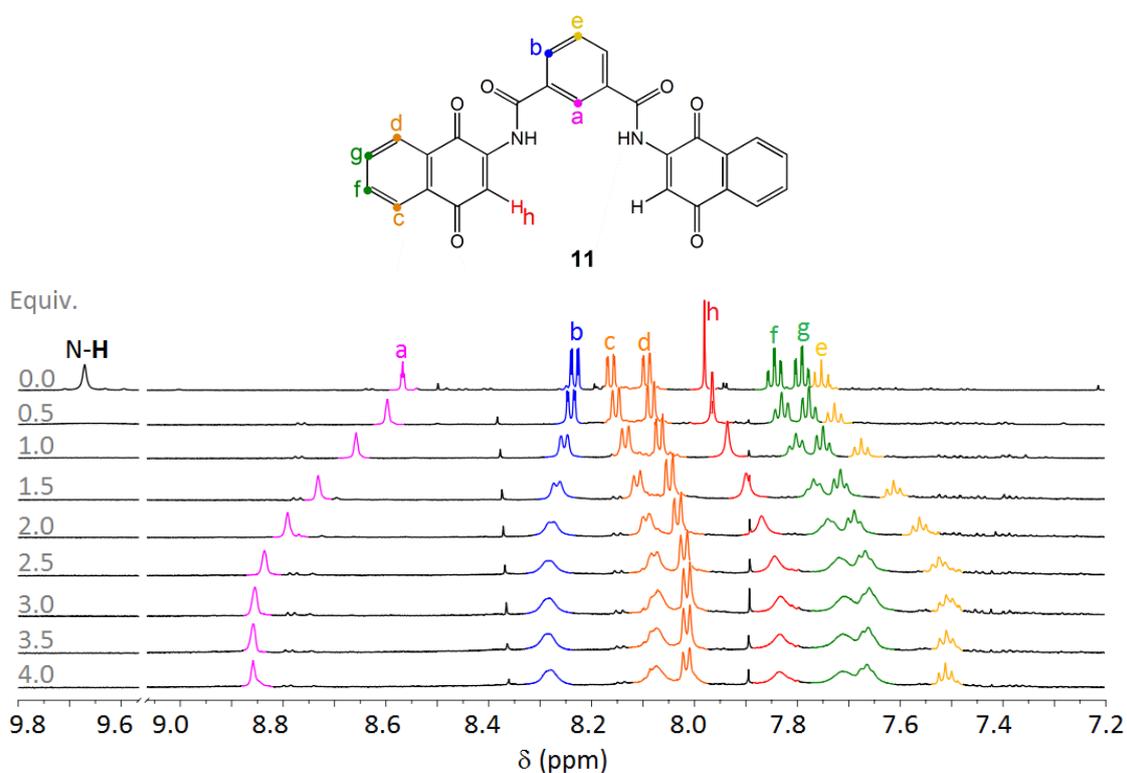


Figura 11.5. Cambios observados en el espectro de $^1\text{H-NMR}$ del receptor **11** en THF-d_8 tras la adición de 4 equivalentes del anión H_2PO_4^- .

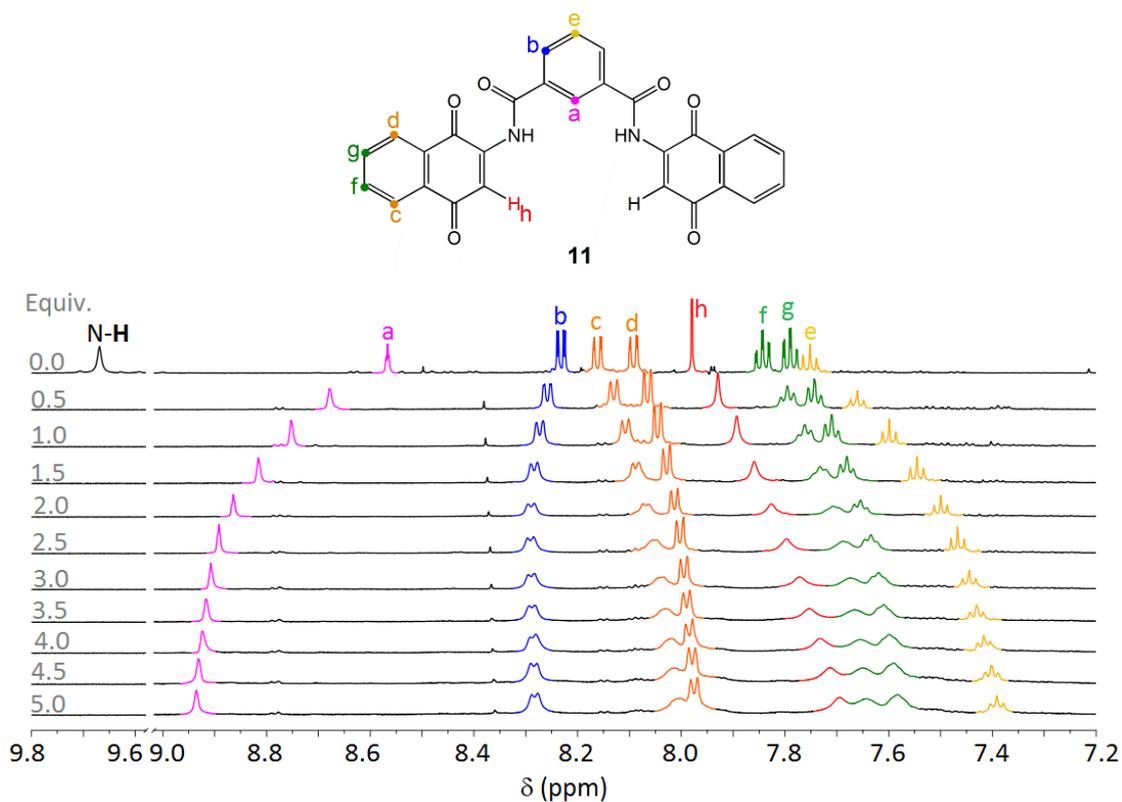


Figura 11.6. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 11 en THF-d_8 tras la adición de 5 equivalentes del anión CH_3CO_2^- .

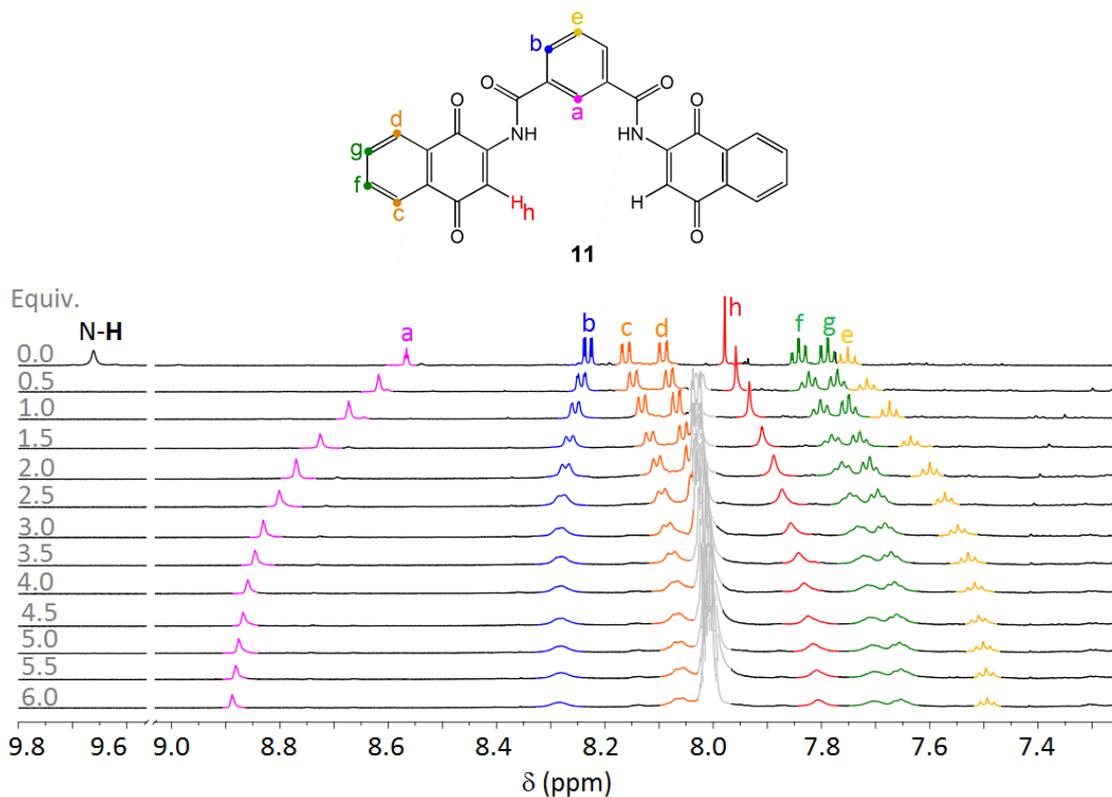


Figura 11.7. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 11 en THF-d_8 tras la adición de 6 equivalentes del anión $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.

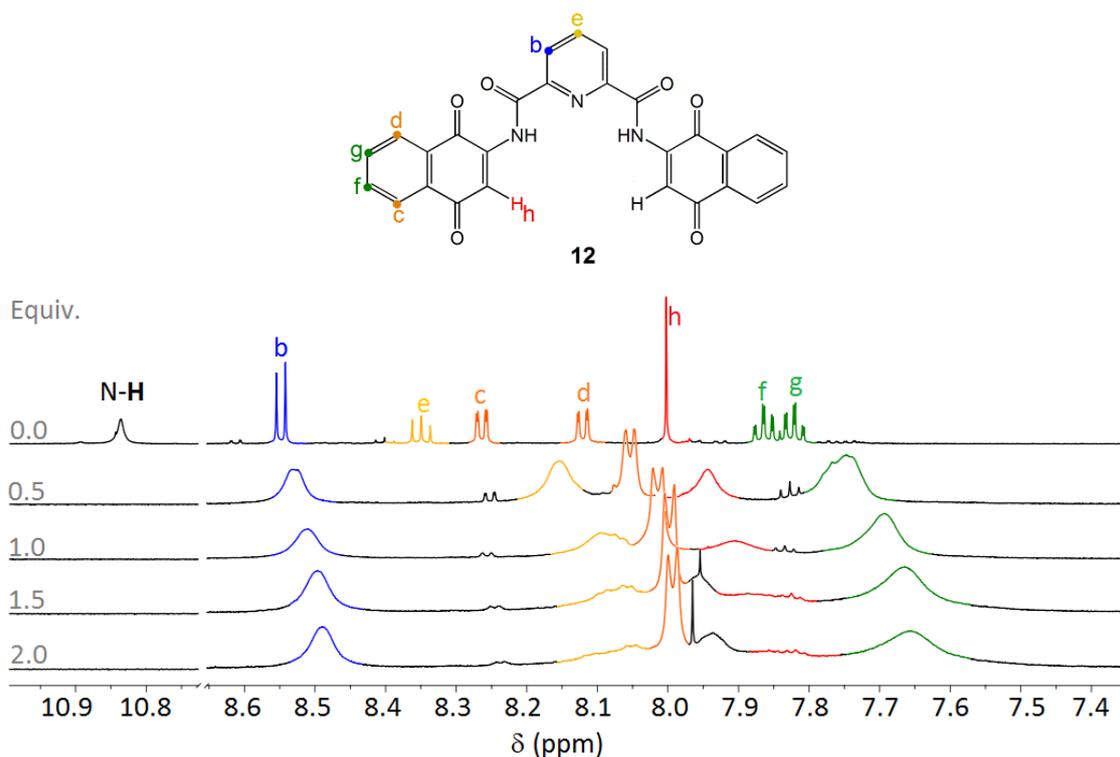


Figura 11.8. Cambios observados en el espectro de ¹H-RMN del receptor **12** en THF-*d*₈ tras la adición de 2 equivalentes del anión HP₂O₇³⁻.

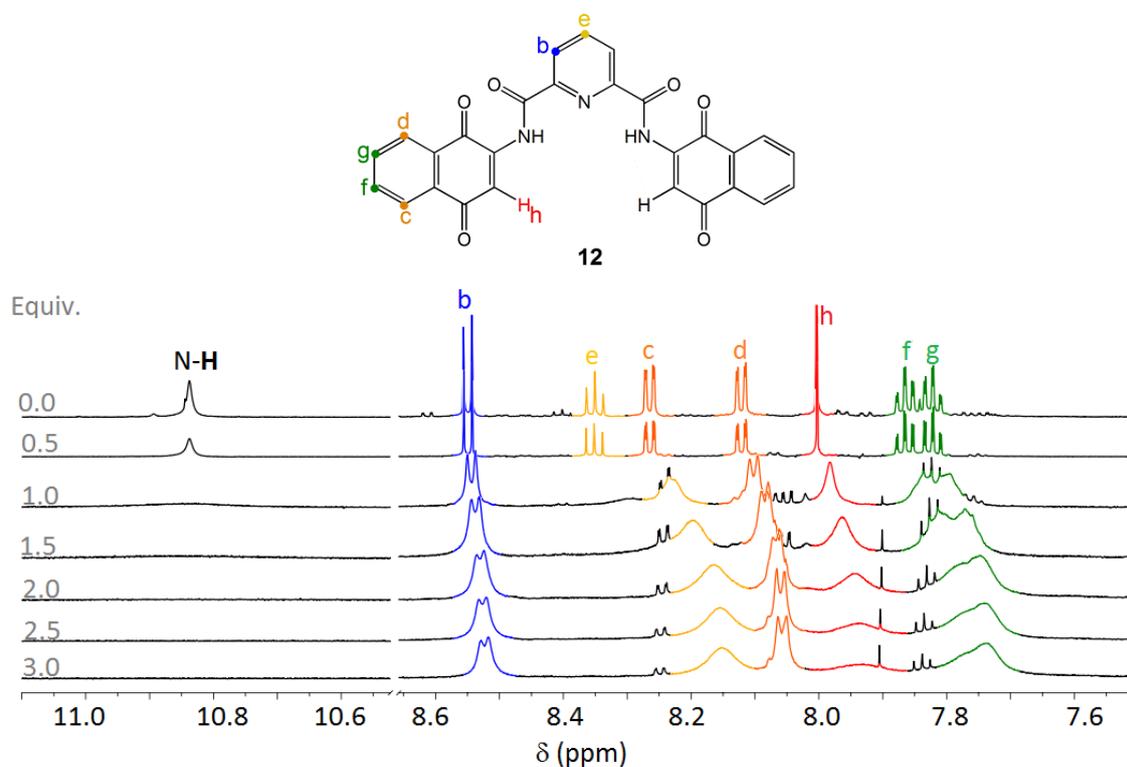


Figura 11.9. Cambios observados en el espectro de ¹H-RMN del receptor **12** en THF-*d*₈ tras la adición de 3 equivalentes del anión H₂PO₄⁻.

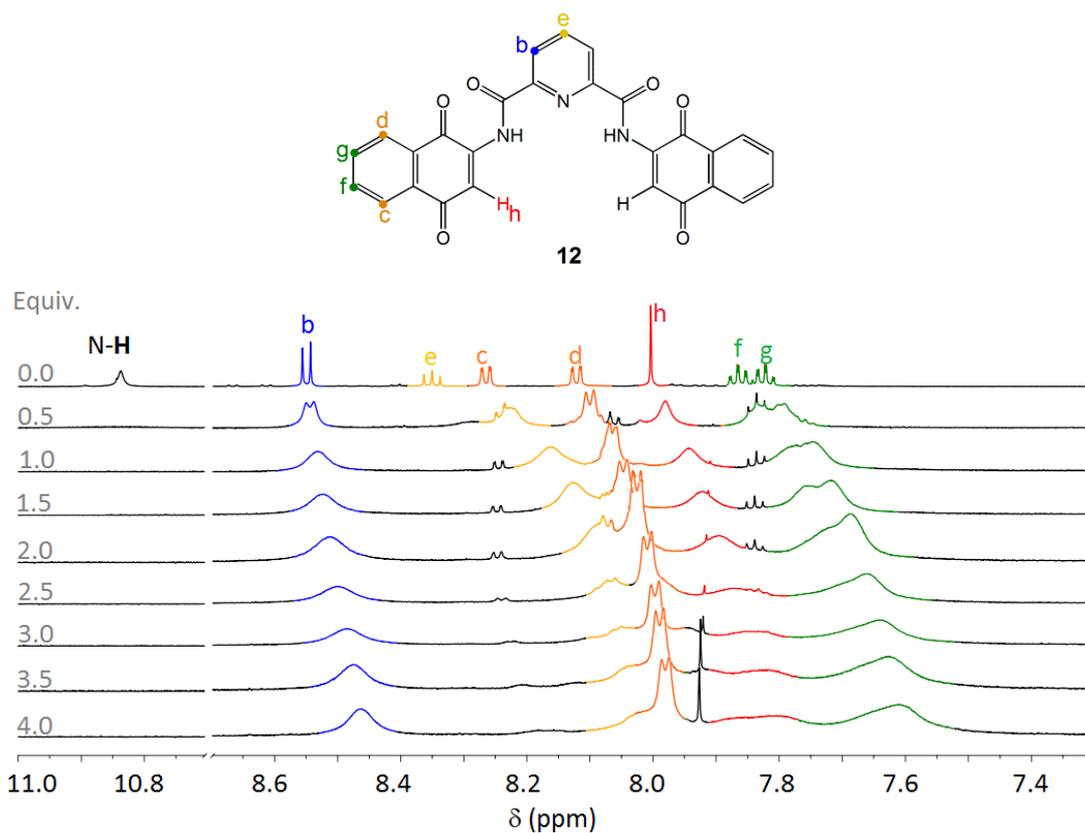


Figura 11.10. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 12 en THF-d_8 tras la adición de 4 equivalentes del anión F^- .

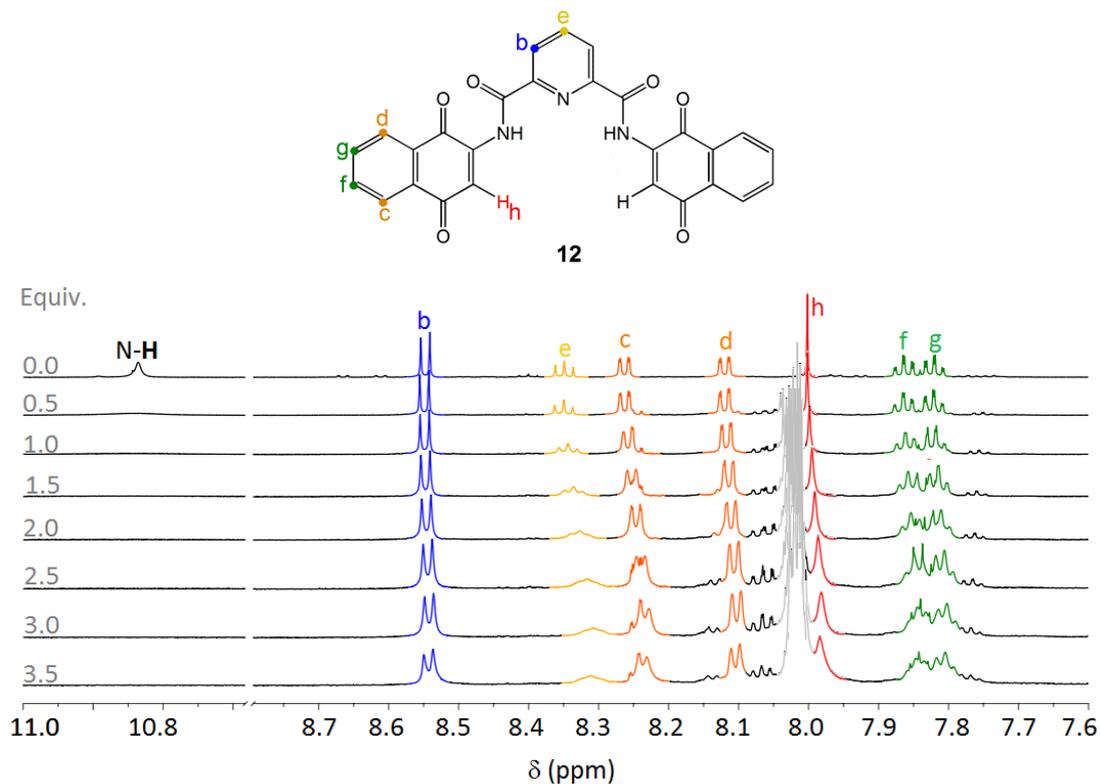


Figura 11.11. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 12 en THF-d_8 tras la adición de 3.5 equivalentes del anión $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2^-$.

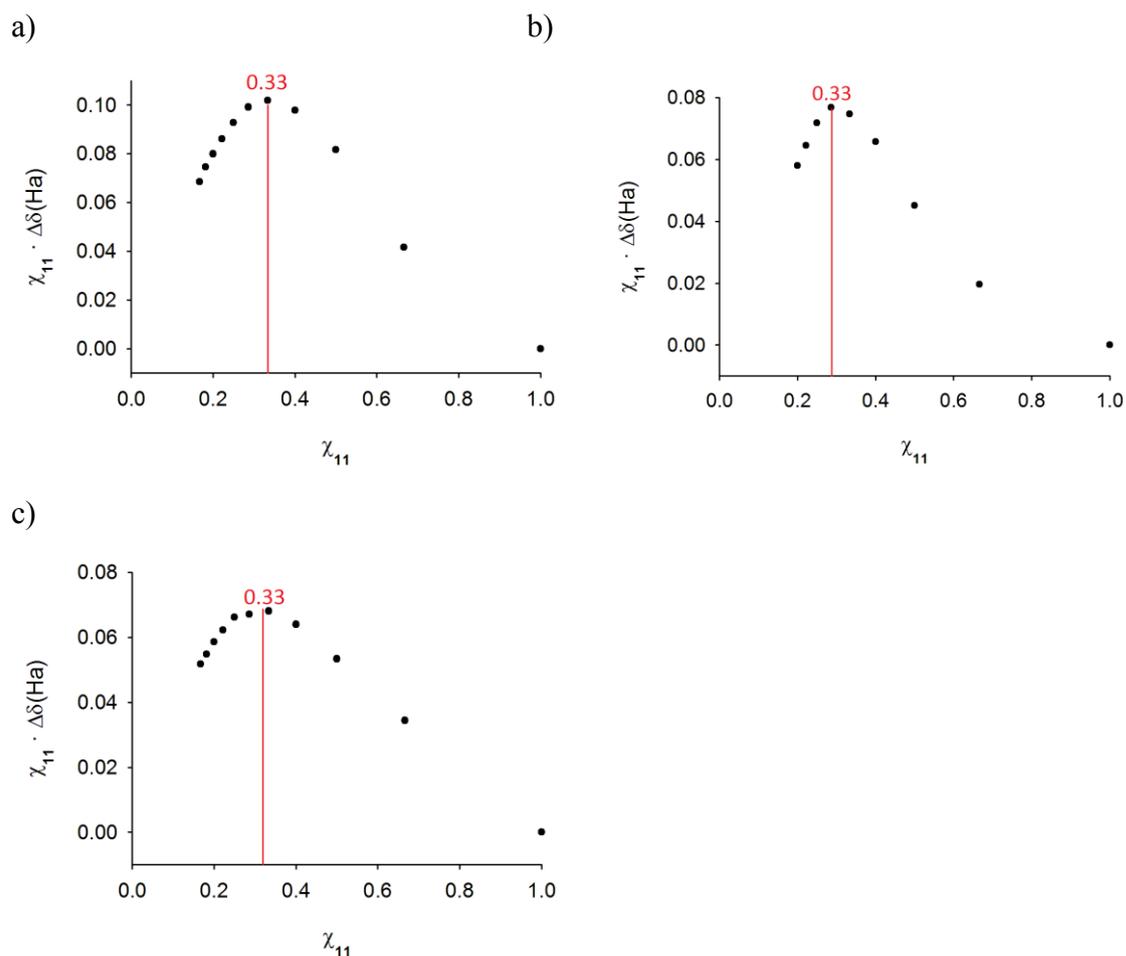


Figura 11.12. Gráficos de Job del receptor 11 ($c = 5 \cdot 10^{-3} M$ en THF- d_8) con los aniones a) F^- , b) $H_2PO_4^-$ y c) $C_6H_5CO_2^-$ que presentan un máximo a 0.33 indicando una estequiometría receptor:anión 1:2.

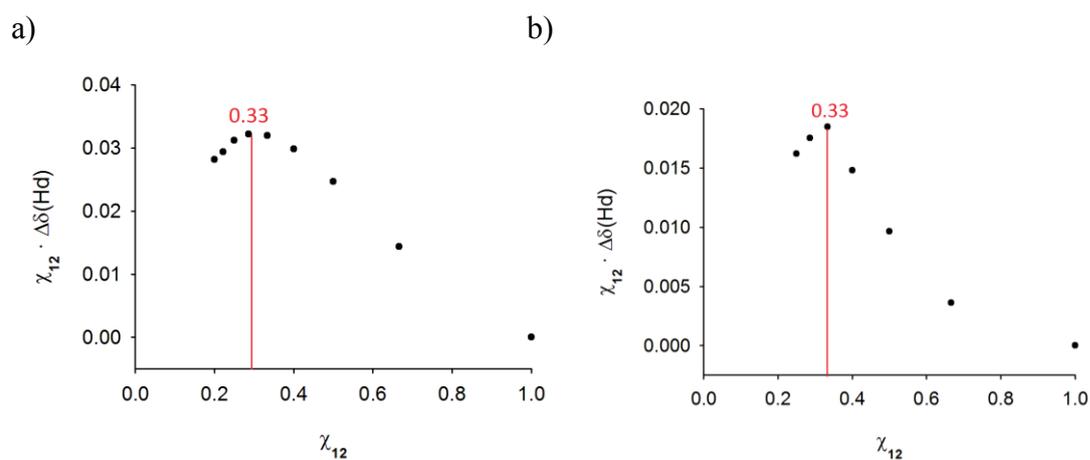


Figura 11.13. Gráficos de Job del receptor 12 ($c = 5 \cdot 10^{-3} M$ en THF- d_8) con los aniones a) F^- y b) $H_2PO_4^-$ que presentan un máximo a 0.33 indicando una estequiometría receptor:anión 1:2.

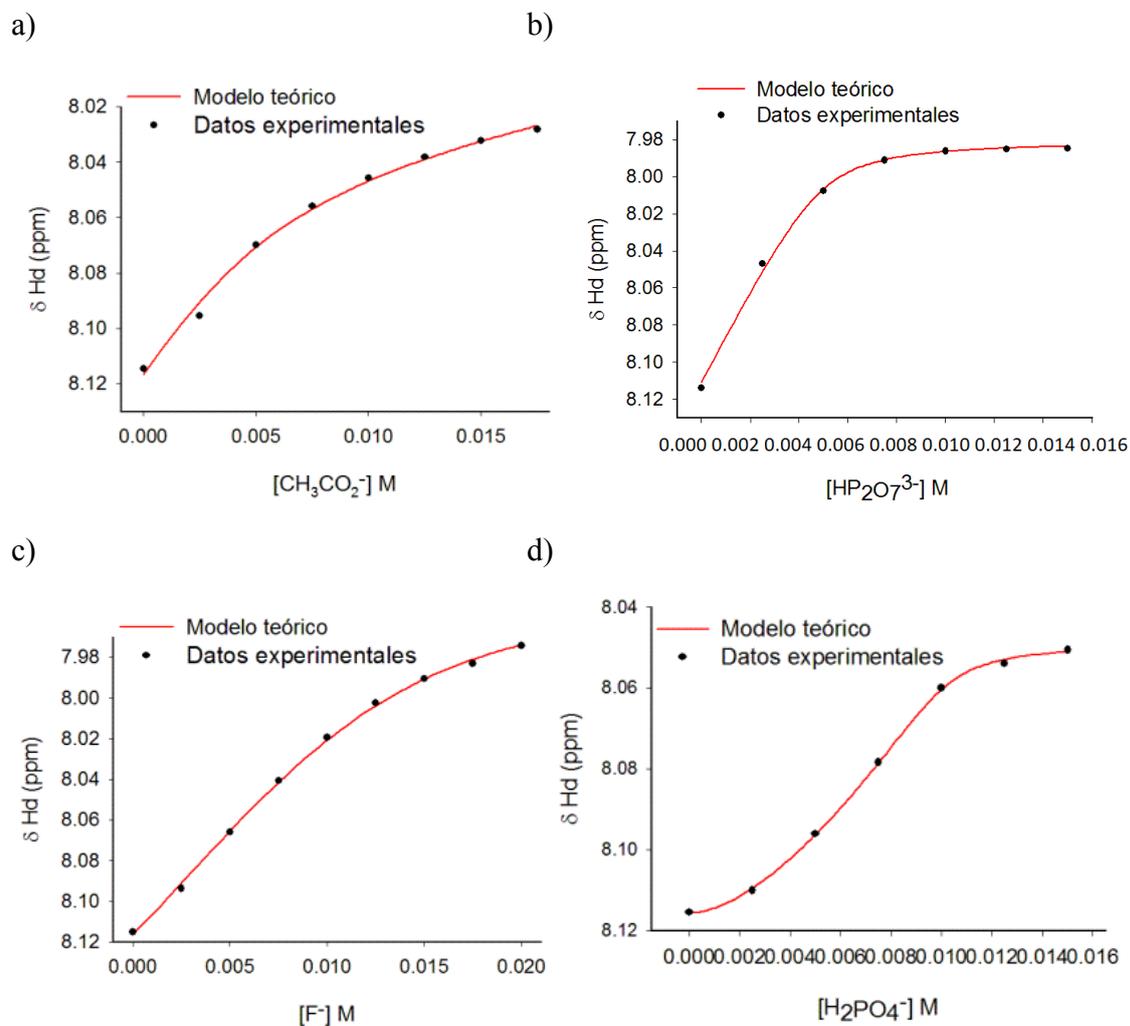
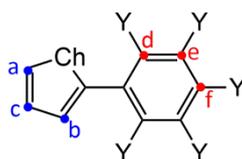


Figura 11.14. Cambios en el desplazamiento químico del protón H_d en 1H -RMN del receptor 12 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) tras la adición de a) $CH_3CO_2^-$, b) $HP_2O_7^{3-}$, c) F y d) $H_2PO_4^-$. Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

Anexo III. Figuras y tablas complementarias al Capítulo 3.

Tabla III.1. Datos obtenidos de los experimentos de ^1H -RMN de los receptores monosustituídos 16-21 tras la adición de 100 equivalentes de los aniones Cl^- y Br^- en THF-d_8 . $\Delta\delta$ en ppm. [a] Receptor (R) + Anión (A^-).



- 16: Ch = S, Y = H
 17: Ch = S, Y = F
 18: Ch = Se, Y = H
 19: Ch = Se, Y = F
 20: Ch = Te, Y = H
 21: Ch = Te, Y = F

$\text{R} + \text{A}^-$ [a]	$\Delta\delta \text{H}_a$	$\Delta\delta \text{H}_b$	$\Delta\delta \text{H}_c$	$\Delta\delta \text{H}_d$	$\Delta\delta \text{H}_e$	$\Delta\delta \text{H}_f$
16 + Cl^-	0.09	0.06	0.04	0.04	0.04	0.04
16 + Br^-	0.10	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04
17 + Cl^-	0.11	0	0.04	–	–	–
17 + Br^-	0.15	0	0.04	–	–	–
18 + Cl^-	0.06	0.04	0.02	0.01	0.02	0.02
18 + Br^-	0.07	0.04	0.02	0.01	0.02	0.02
19 + Cl^-	0.16	0	0.02	–	–	–
19 + Br^-	0.19	0	0.02	–	–	–
20 + Cl^-	0.08	0.04	0	0	0	0
20 + Br^-	0.08	0.03	0	0	0	0
21 + Cl^-	0.13	0	–0.07	–	–	–
21 + Br^-	0.14	0	–0.07	–	–	–

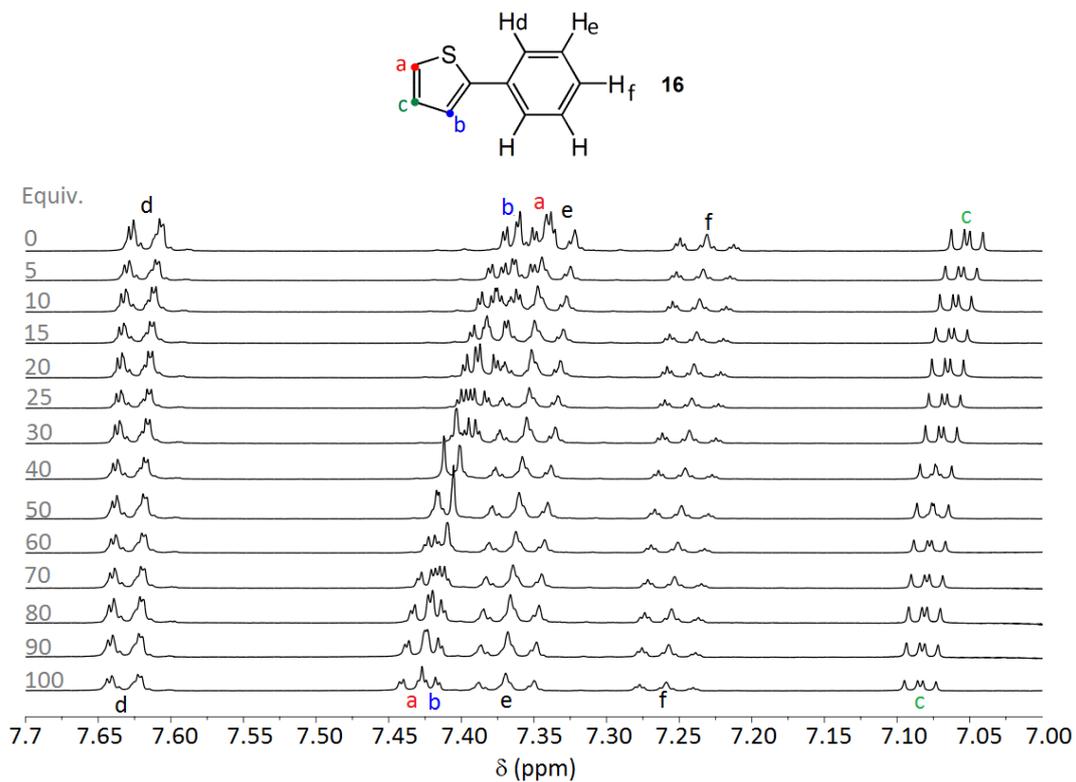


Figura III.1. Cambios observados en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del receptor 16 ($c = 0.01$ M en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl^- .

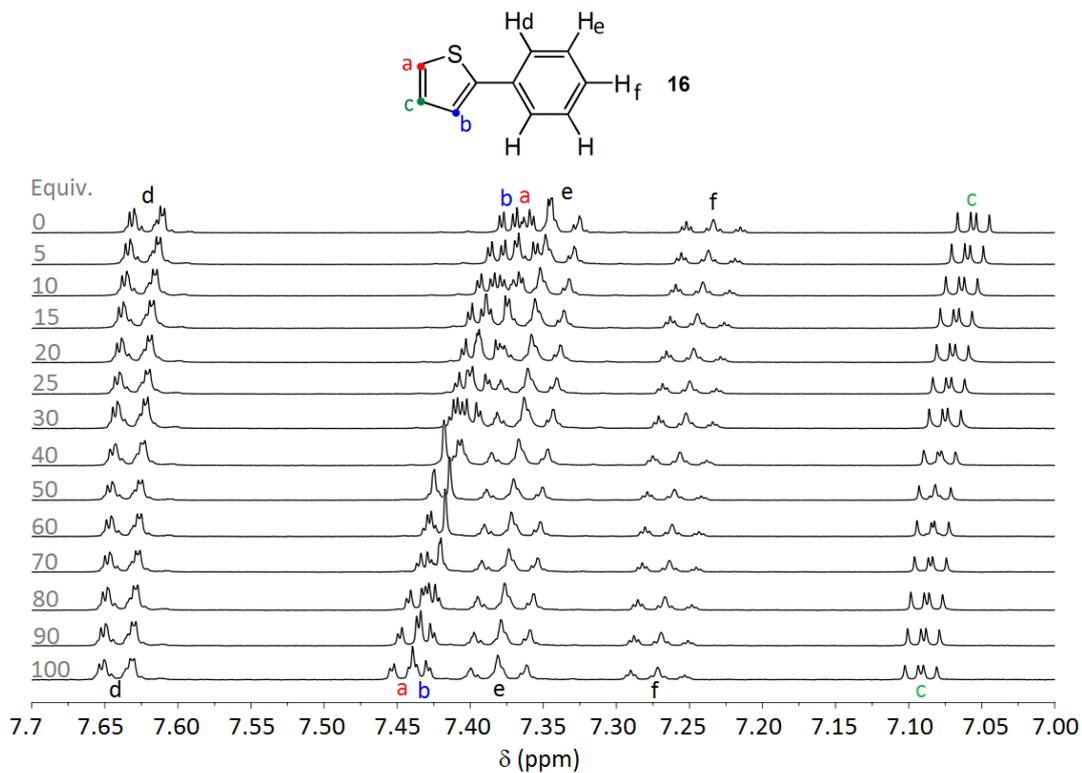


Figura III.2. Cambios observados en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del receptor 16 ($c = 0.01$ M en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br^- .

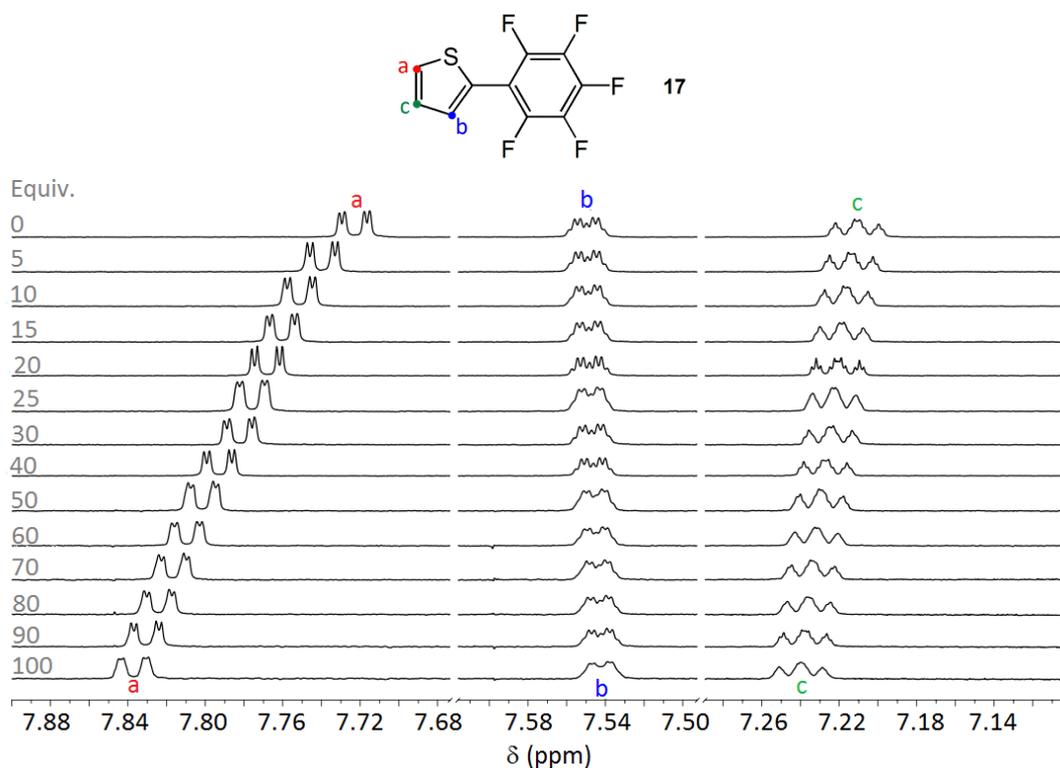


Figura III.3. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 17 ($c = 5 \cdot 10^3$ M en THF-d_3) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl^- .

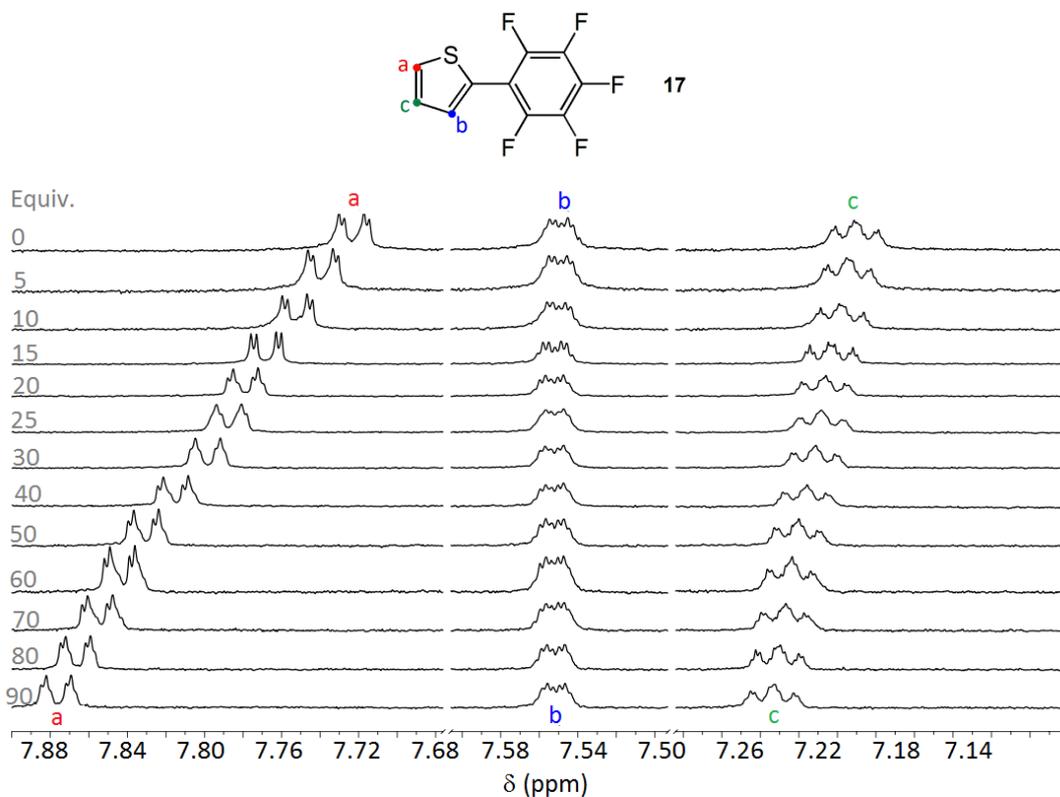


Figura III.4. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 17 ($c = 5 \cdot 10^3$ M en THF-d_3) tras la adición de 90 equivalentes del anión Br^- .

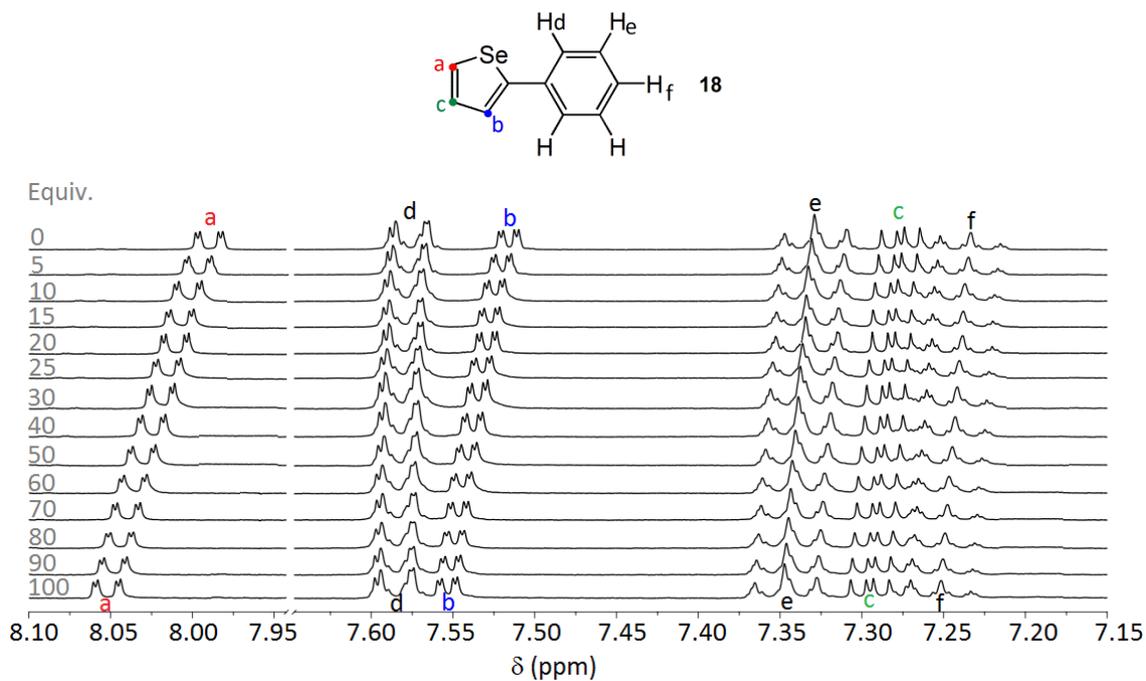


Figura III.5. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 18 ($c = 5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl^- .

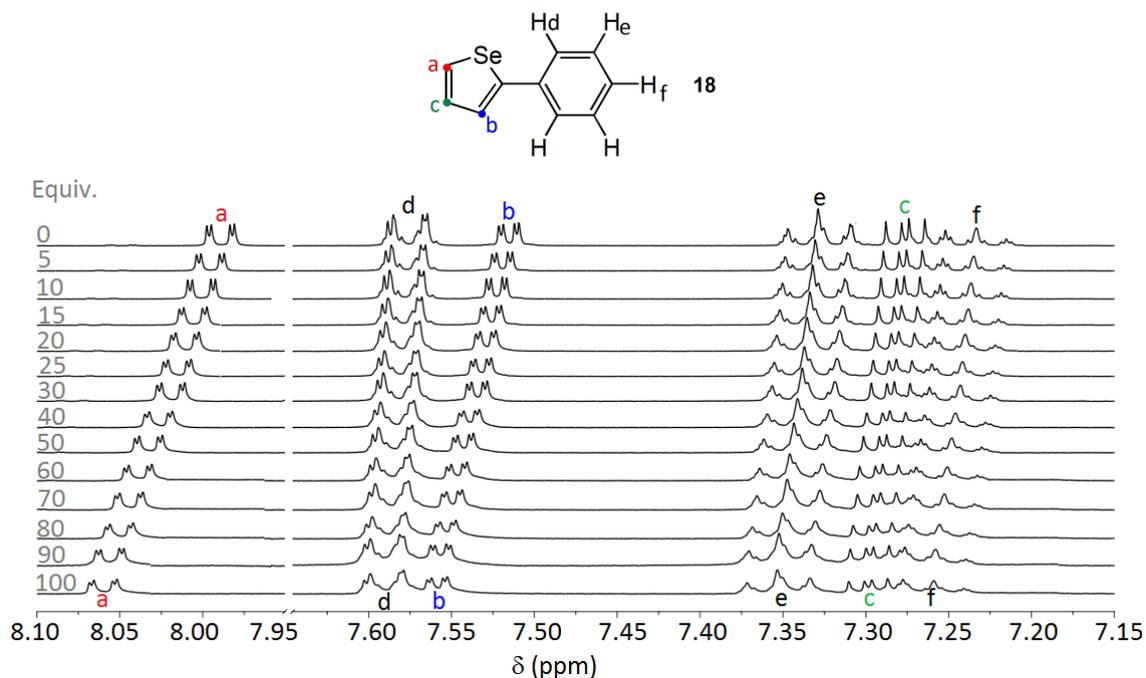


Figura III.6. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 18 ($c = 5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br^- .

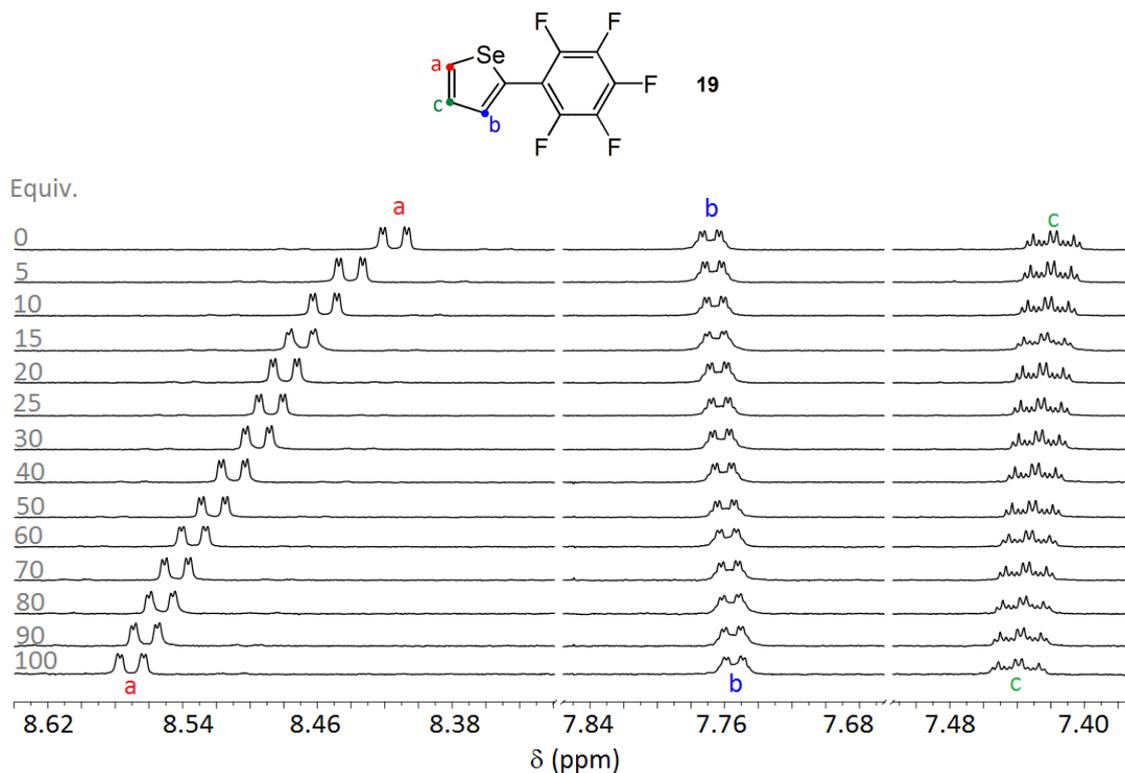


Figura III.7. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 19 ($c = 5\cdot 10^3$ M en THF- d_3) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl⁻.

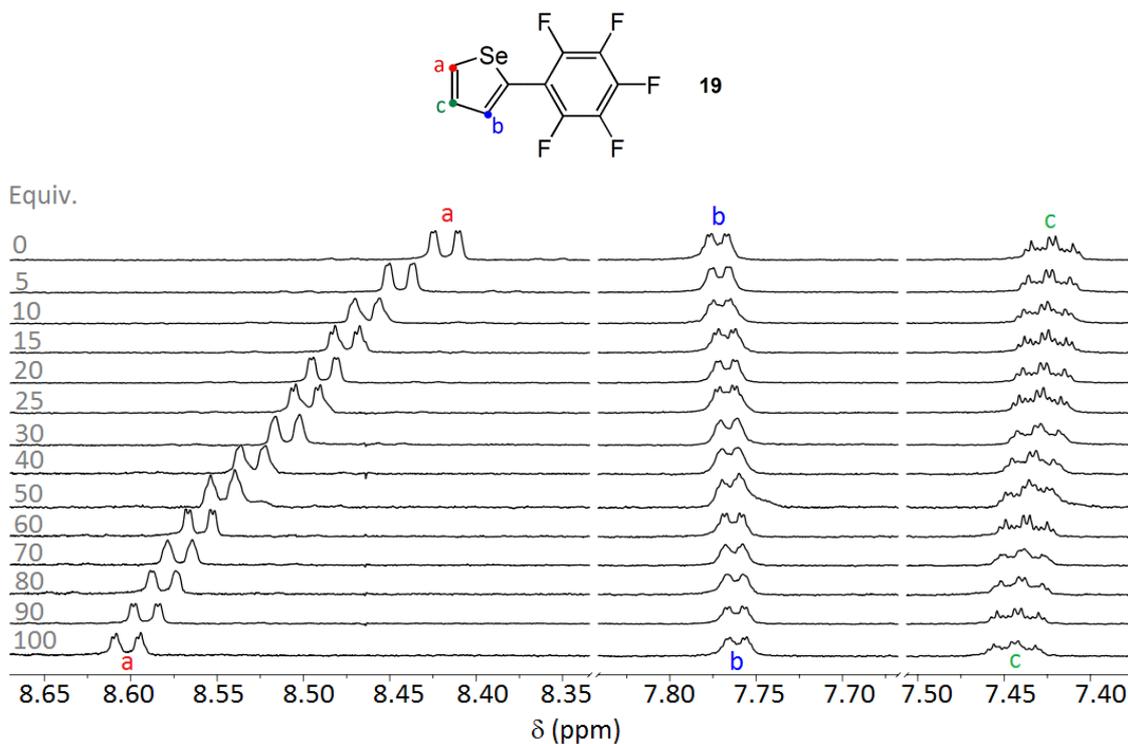


Figura III.8. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 19 ($c = 5\cdot 10^3$ M en THF- d_3) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br⁻.

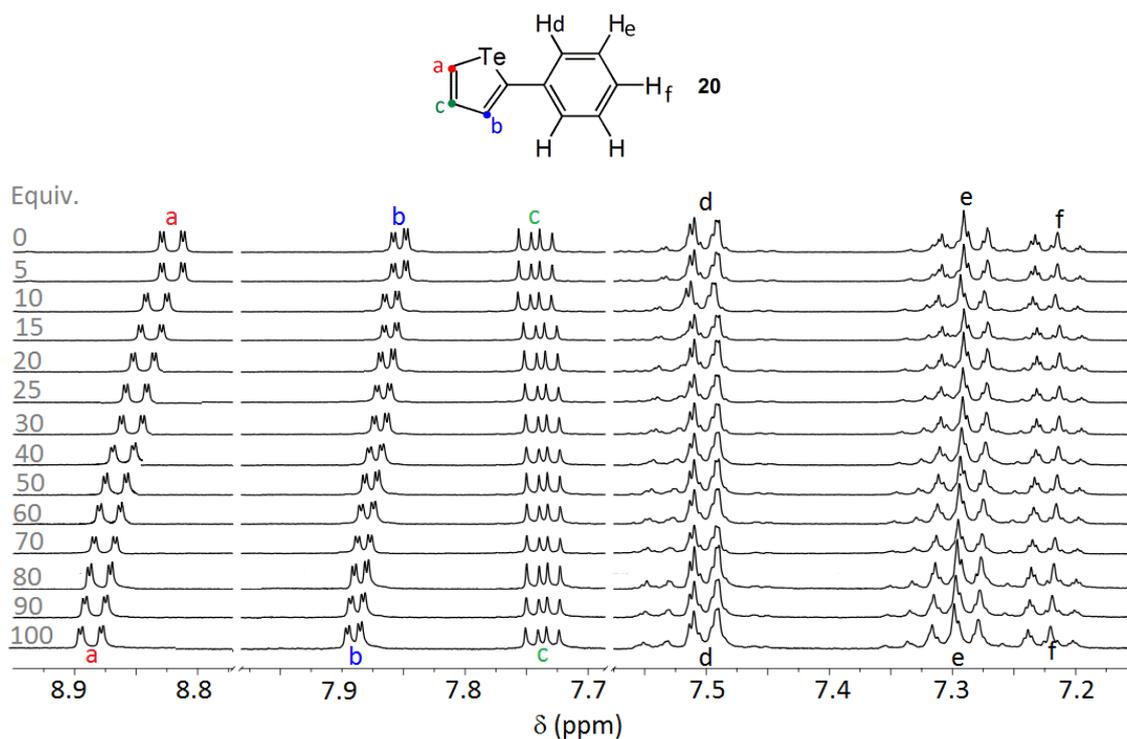


Figura III.9. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 20 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl⁻.

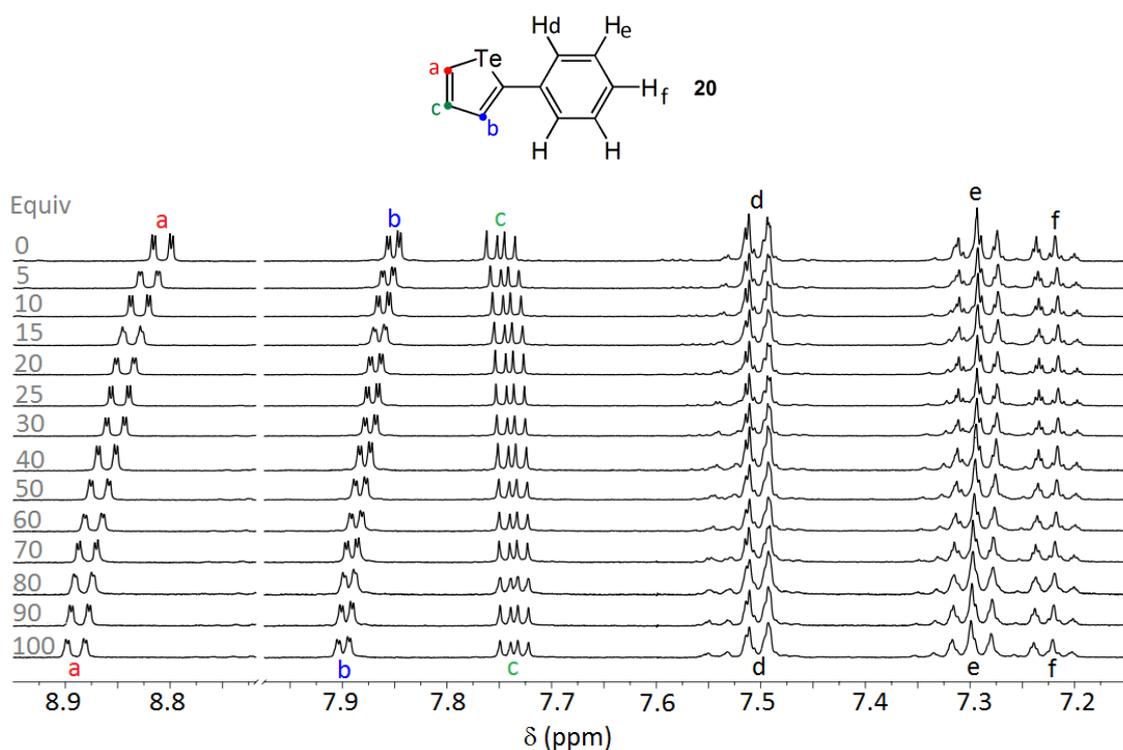


Figura III.10. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 20 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br⁻.

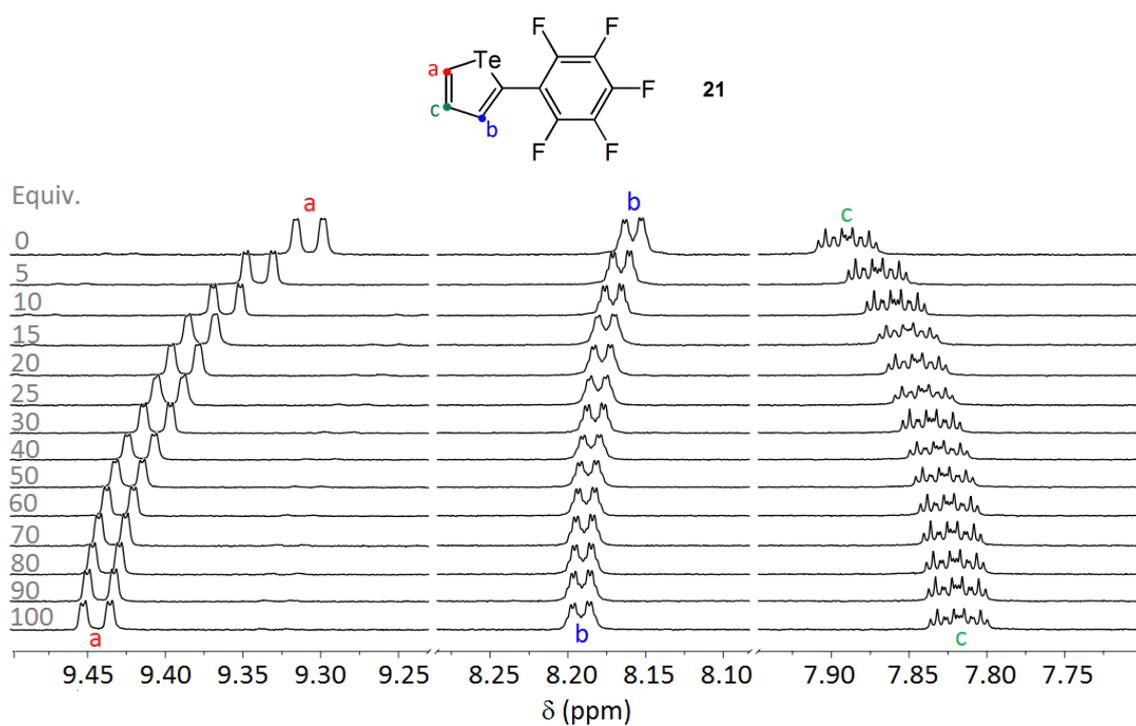


Figura III.11. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 21 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br^- .

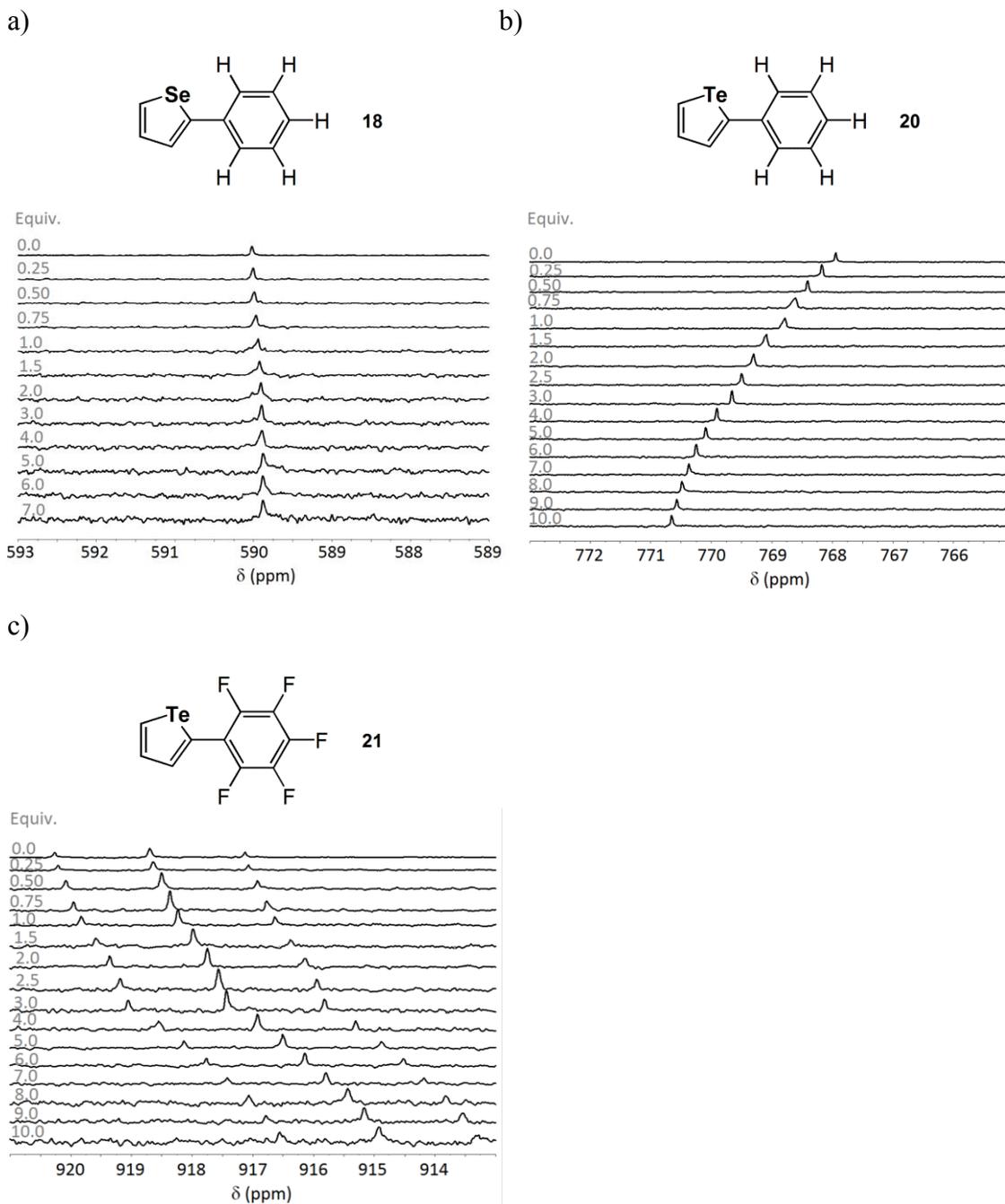


Figura III.12. Cambios observados en los espectros de a) ^{77}Se -RMN del receptor 18 tras la adición del anión Br^- , b) ^{125}Te -RMN del receptor 20 tras la adición del anión Br^- y c) ^{125}Te -RMN del receptor 21 tras la adición del anión Cl^- .

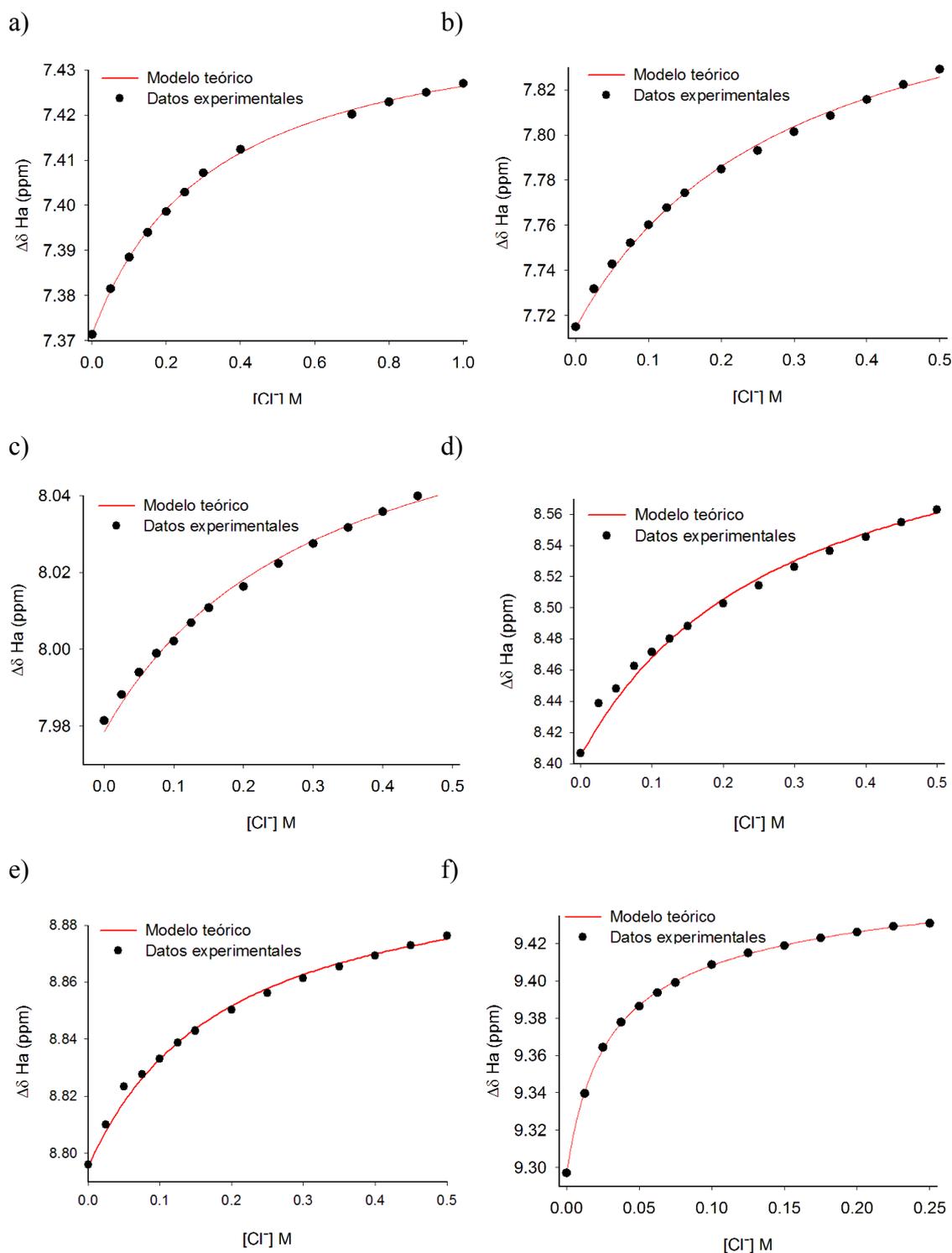


Figura III.13. Cambios en el desplazamiento químico del protón H_a de los espectros de 1H -RMN de los receptores a) 16 ($c = 1 \cdot 10^{-2}$ M en THF- d_8), b) 17 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8), c) 18 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8), d) 19 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8), e) 20 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) y f) 21 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) tras la adición de cantidades crecientes del anión Cl^- . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

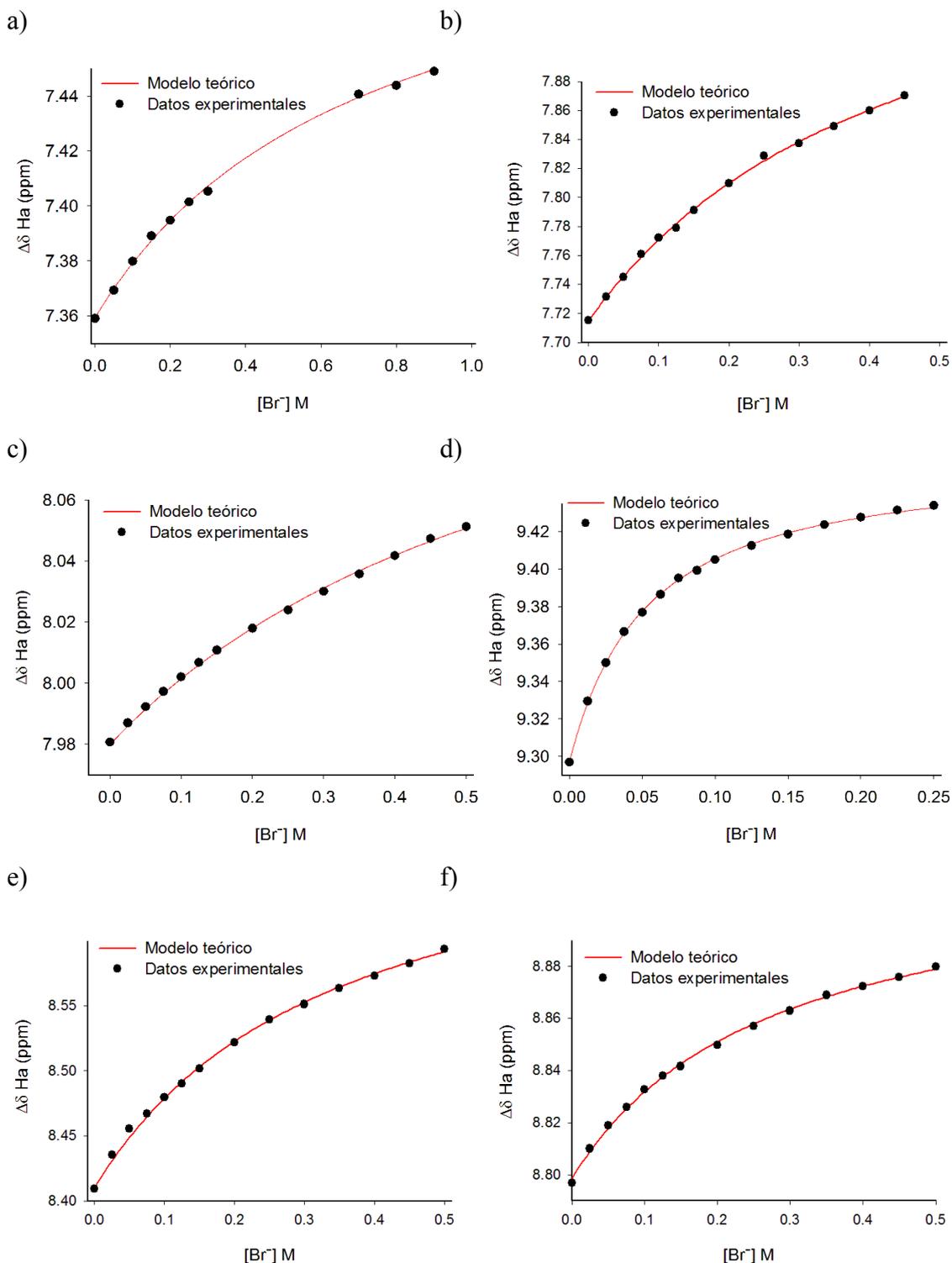


Figura III.14. Cambios en el desplazamiento químico del protón H_a de los espectros de 1H -RMN de los receptores a) 16 ($c = 1 \cdot 10^{-2}$ M en THF- d_8), b) 17 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8), c) 18 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8), d) 19 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8), e) 20 ($c = 5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) y f) 21 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) tras la adición de cantidades crecientes del anión Br^- . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

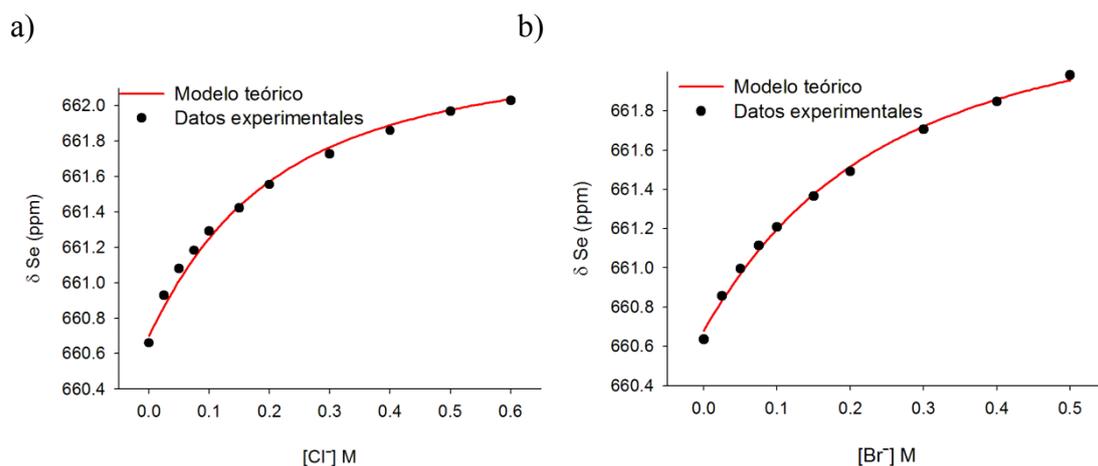


Figura III.15. Cambios en el desplazamiento químico de la señal del átomo de Se del espectro de ^{77}Se -RMN del receptor 19 ($c = 0.1 \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de cantidades crecientes de los aniones a) Cl^- y b) Br^- . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

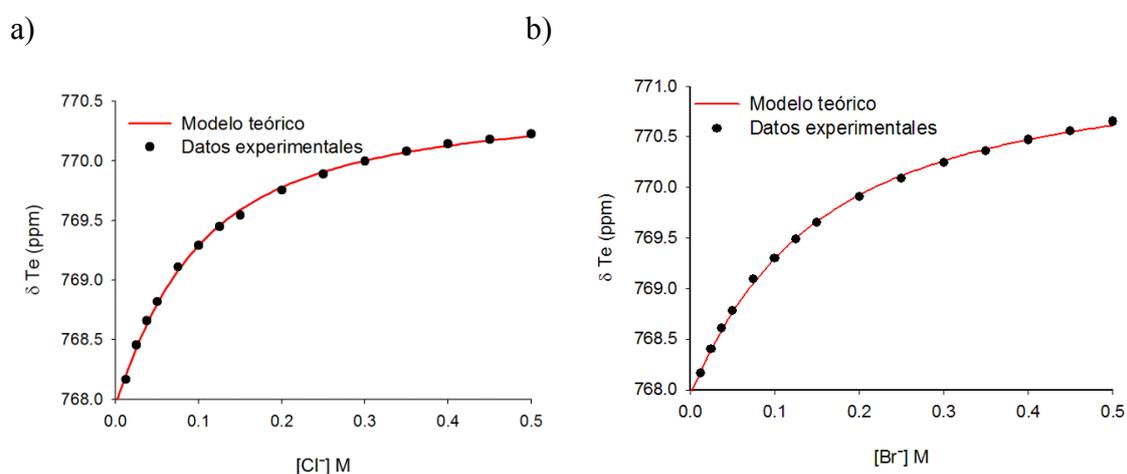


Figura III.16. Cambios en el desplazamiento químico de la señal del átomo de Te del espectro de ^{125}Te -RMN del receptor 20 ($c = 5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de cantidades crecientes de los aniones a) Cl^- y b) Br^- . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

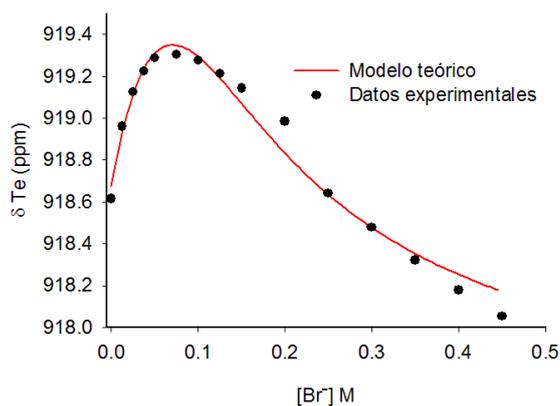


Figura III.17. Cambios en el desplazamiento químico de la señal del átomo de Te del espectro de ^{125}Te -RMN del receptor 21 ($c = 5 \cdot 10^{-2}$ M en THF- d_8) tras la adición de cantidades crecientes del anión Br^- . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

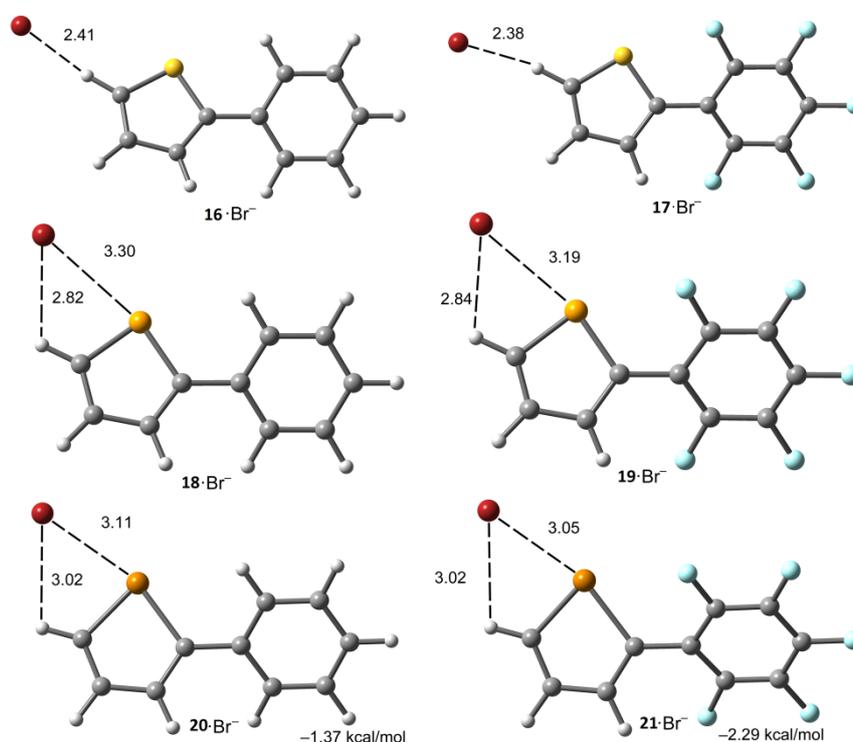
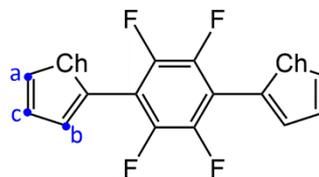


Figura III.18. Geometrías optimizadas de los complejos entre los receptores monosustituidos 16-21 y el anión Br^- . Distancias en Å.

Tabla III.2. Datos obtenidos de los experimentos de ^1H -RMN de los receptores disustituídos 22-24 tras la adición de 100 equivalentes de los aniones Cl^- y Br^- en THF-d_8 . $\Delta\delta$ en ppm. [a] Receptor (R) + Anión (A^-).



22: Ch = S
23: Ch = Se
24: Ch = Te

R + A ⁻ [a]	$\Delta\delta$ H _a	$\Delta\delta$ H _b	$\Delta\delta$ H _c
22 + Cl ⁻	0.08	0	0.02
22 + Br ⁻	0.07	0	0.01
23 + Cl ⁻	0.13	0	0.02
23 + Br ⁻	0.12	0	0.01
24 + Cl ⁻	0.11	0	-0.07
24 + Br ⁻	0.14	0	-0.05

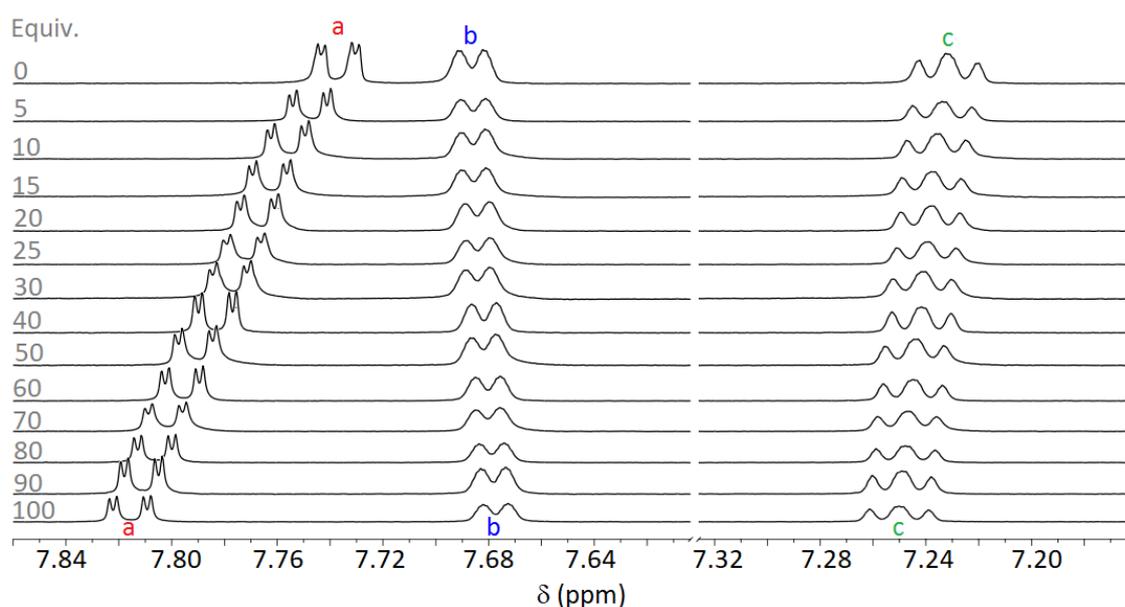
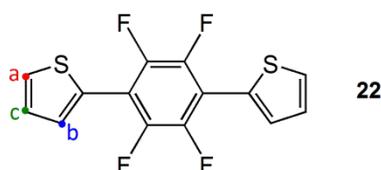


Figura III.19. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 22 ($c = 2.5 \cdot 10^3$ M en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl^- .

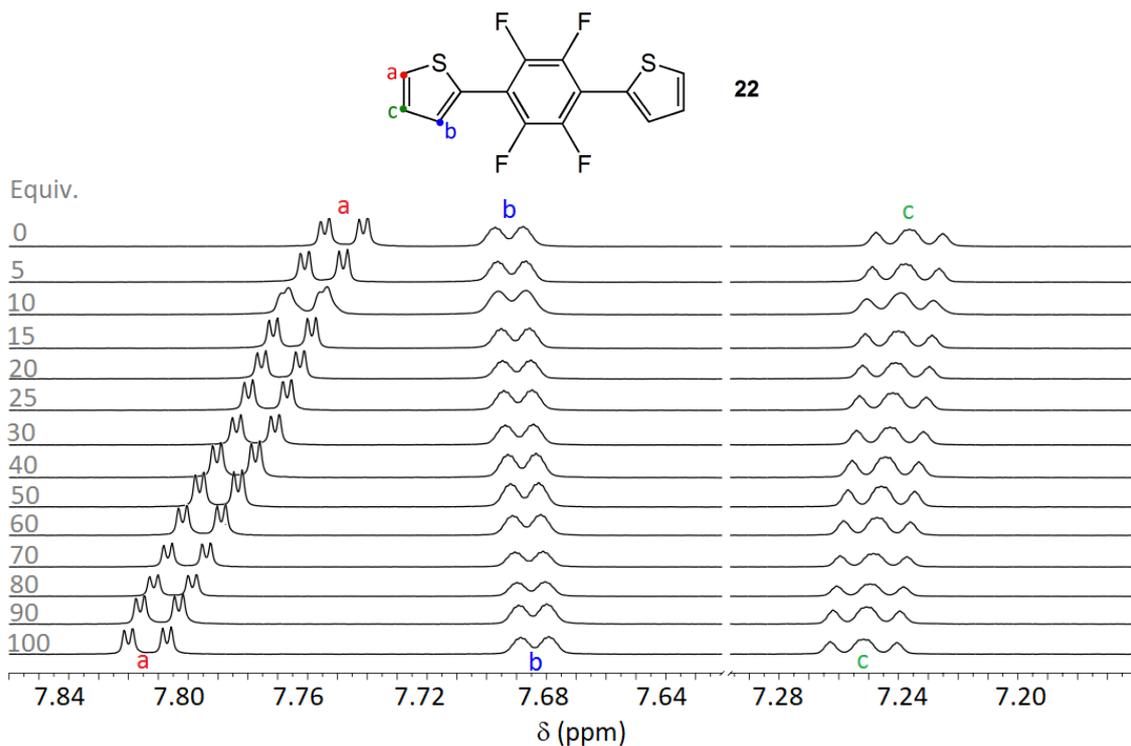


Figura III.20. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 22 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br^- .

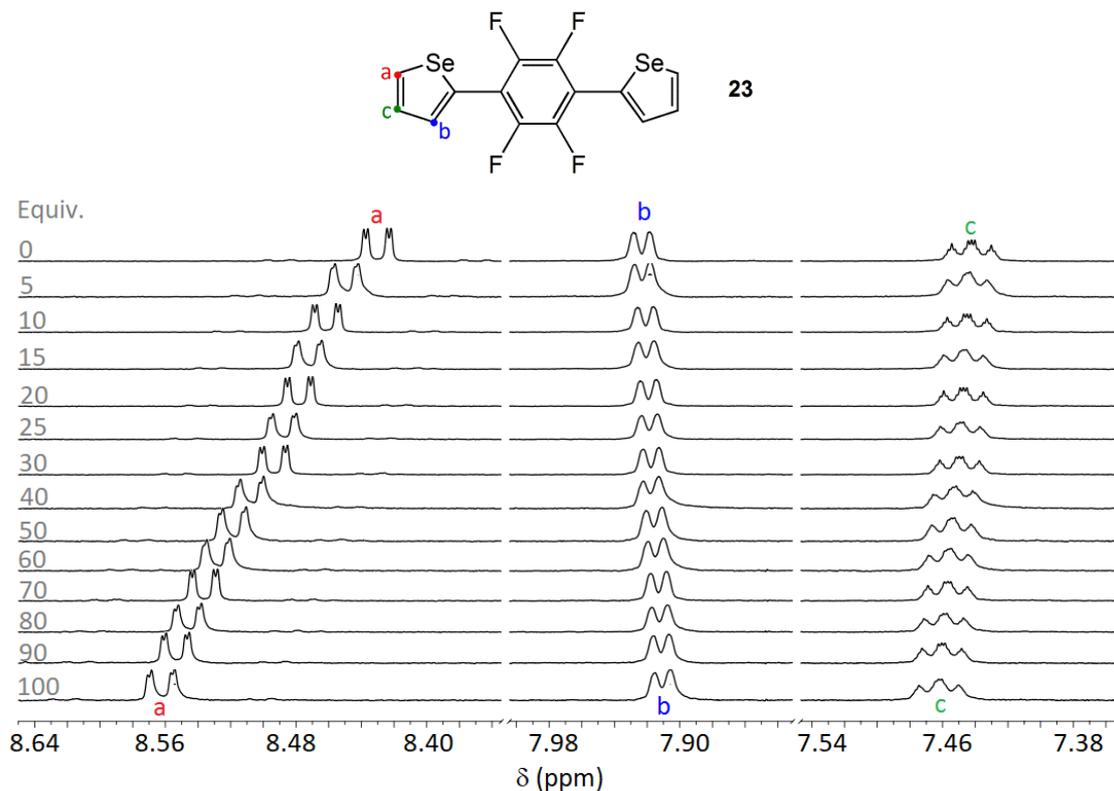


Figura III.21. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 23 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl^- .

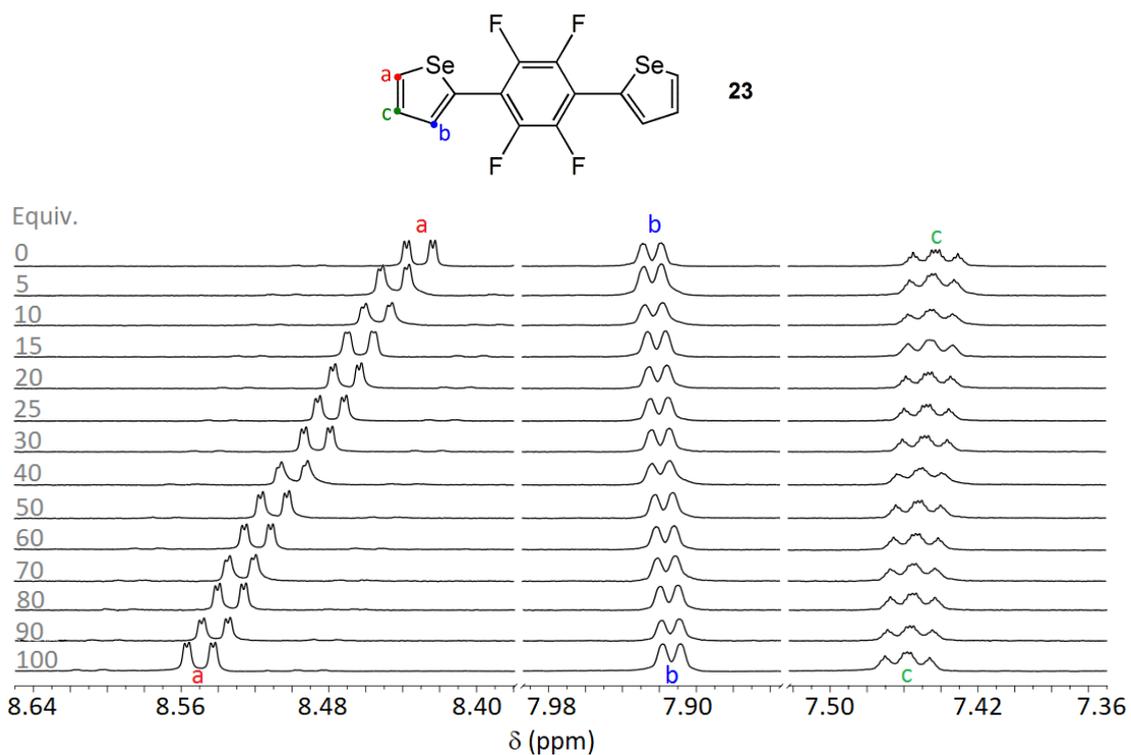


Figura III.22. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 23 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br^- .

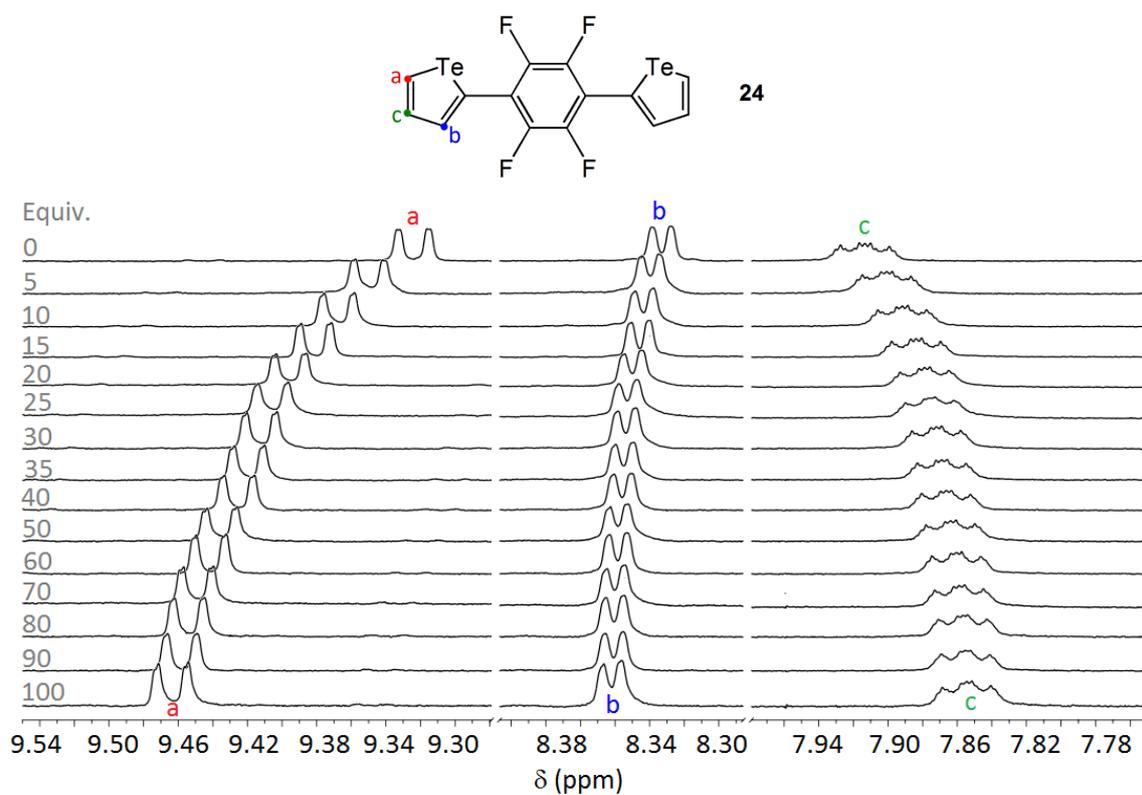


Figura III.23. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 24 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br^- .

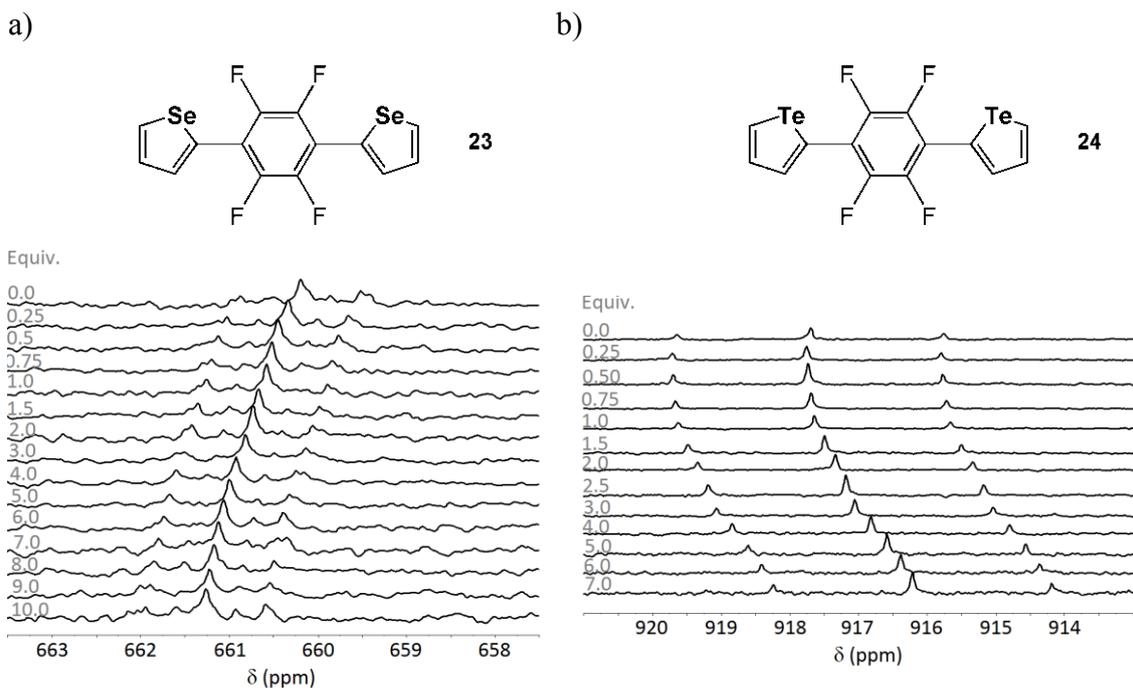


Figura III.24. Cambios observados en los espectros de a) ^{77}Se -RMN del receptor 23 y b) ^{125}Te -RMN del receptor 24 tras la adición del anión Cl^- .

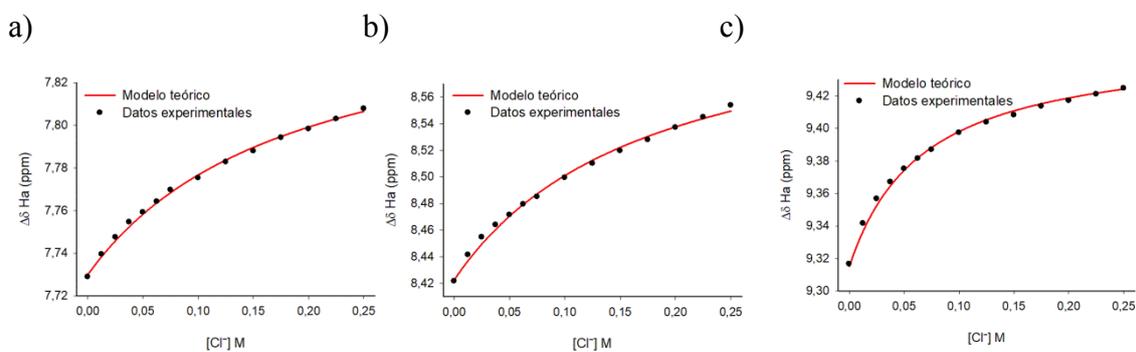


Figura III.25. Cambios en el desplazamiento químico del protón H_a de los espectros de ^1H -RMN de los receptores a) 22 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8), b) 23 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) y c) 24 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de cantidades crecientes del anión Cl^- . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

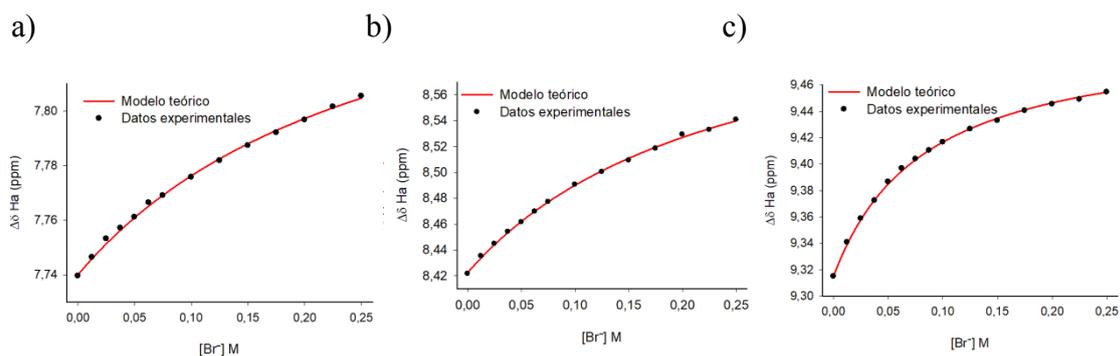


Figura III.26. Cambios en el desplazamiento químico del protón H_a de los espectros de 1H -RMN de los receptores a) 22 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8), b) 23 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) y c) 24 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3}$ M en THF- d_8) tras la adición de cantidades crecientes del anión Br^- . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

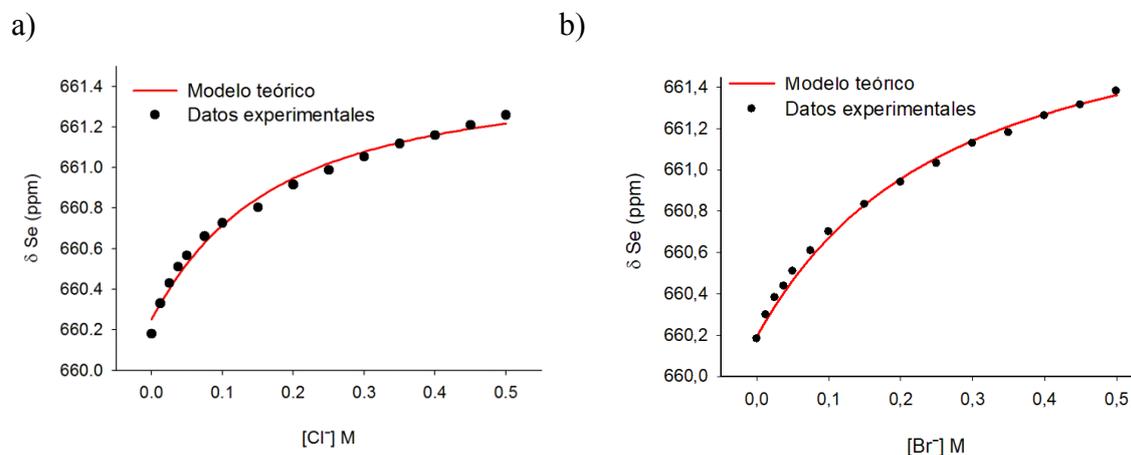


Figura III.27. Cambios en el desplazamiento químico de la señal del átomo de Se de los espectros de ^{77}Se -RMN del receptor 23 ($c = 5 \cdot 10^{-2}$ M en THF- d_8) tras la adición de cantidades crecientes de los aniones a) Cl^- y b) Br^- . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

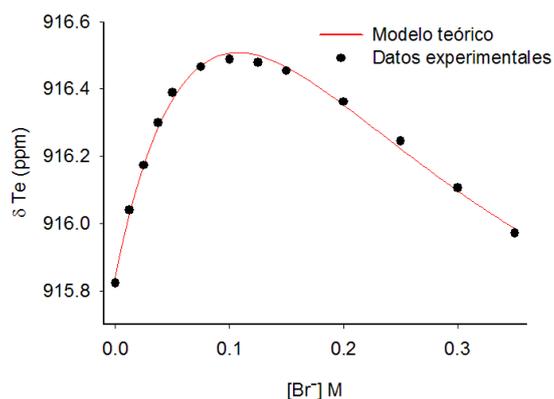


Figura III.28. Cambios en el desplazamiento químico de la señal del átomo de Te del espectro de ^{125}Te -RMN del receptor 24 ($c = 5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ en THF- d_8) tras la adición de cantidades crecientes del anión Br^- . Los puntos representan los datos experimentales y la línea continua representa la curva teórica.

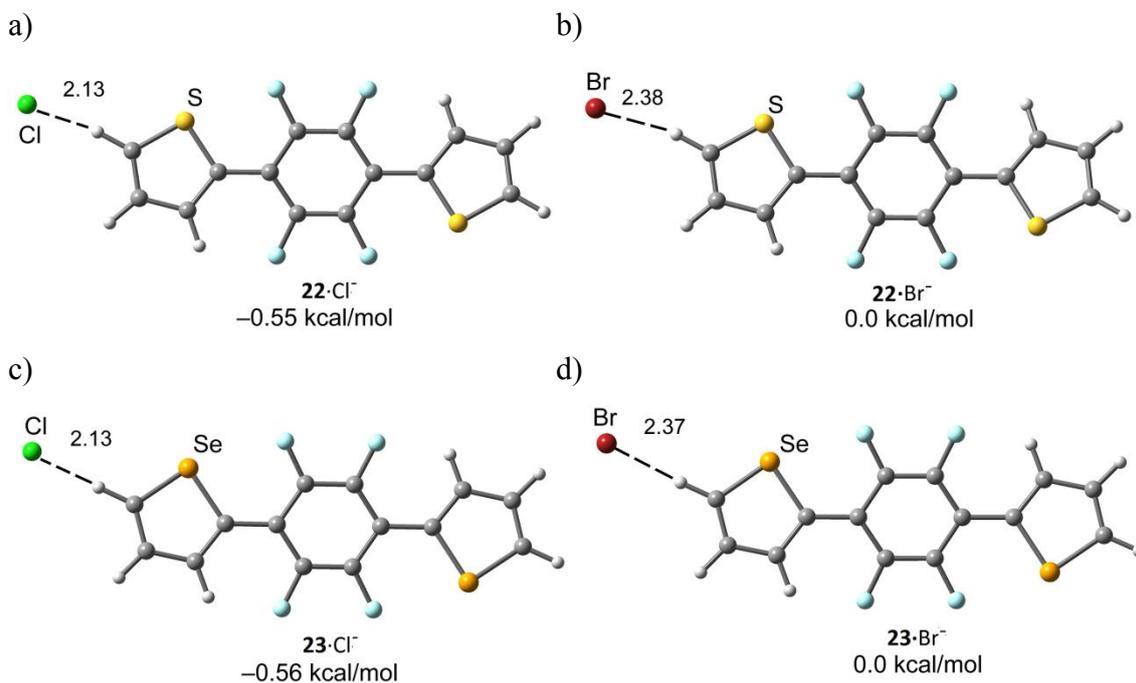
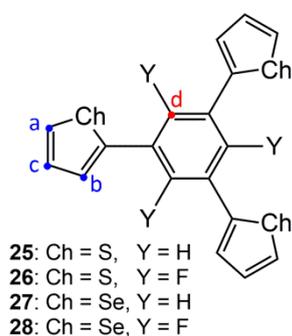


Figura III.29. Geometrías optimizadas de los complejos entre los receptores disustituidos por tiofeno 22 (a, b) y selenofeno 23 (c, d) con los aniones Cl^- y Br^- . Distancias en Å.

Tabla III.3. Datos obtenidos de los experimentos de ^1H -RMN de los receptores trisustituídos 25-28 tras la adición de 100 equivalentes de los aniones Cl^- y Br^- en THF-d_8 . $\Delta\delta$ en ppm. [a] Receptor (R) + Anión (A^-).



$\text{R} + \text{A}^-$ [a]	$\Delta\delta \text{H}_a$	$\Delta\delta \text{H}_b$	$\Delta\delta \text{H}_c$	$\Delta\delta \text{H}_d$
25 + Cl^-	0.05	0.08	0.02	0.02
25 + Br^-	0.04	0.07	0.01	0.01
26 + Cl^-	0.07	0	0.02	–
26 + Br^-	0.06	0	0.01	–
27 + Cl^-	0.05	0.07	0.02	0.01
27 + Br^-	0.05	0.06	0.01	0.01
28 + Cl^-	0.06	0	0	–
28 + Br^-	0.06	0	0	–

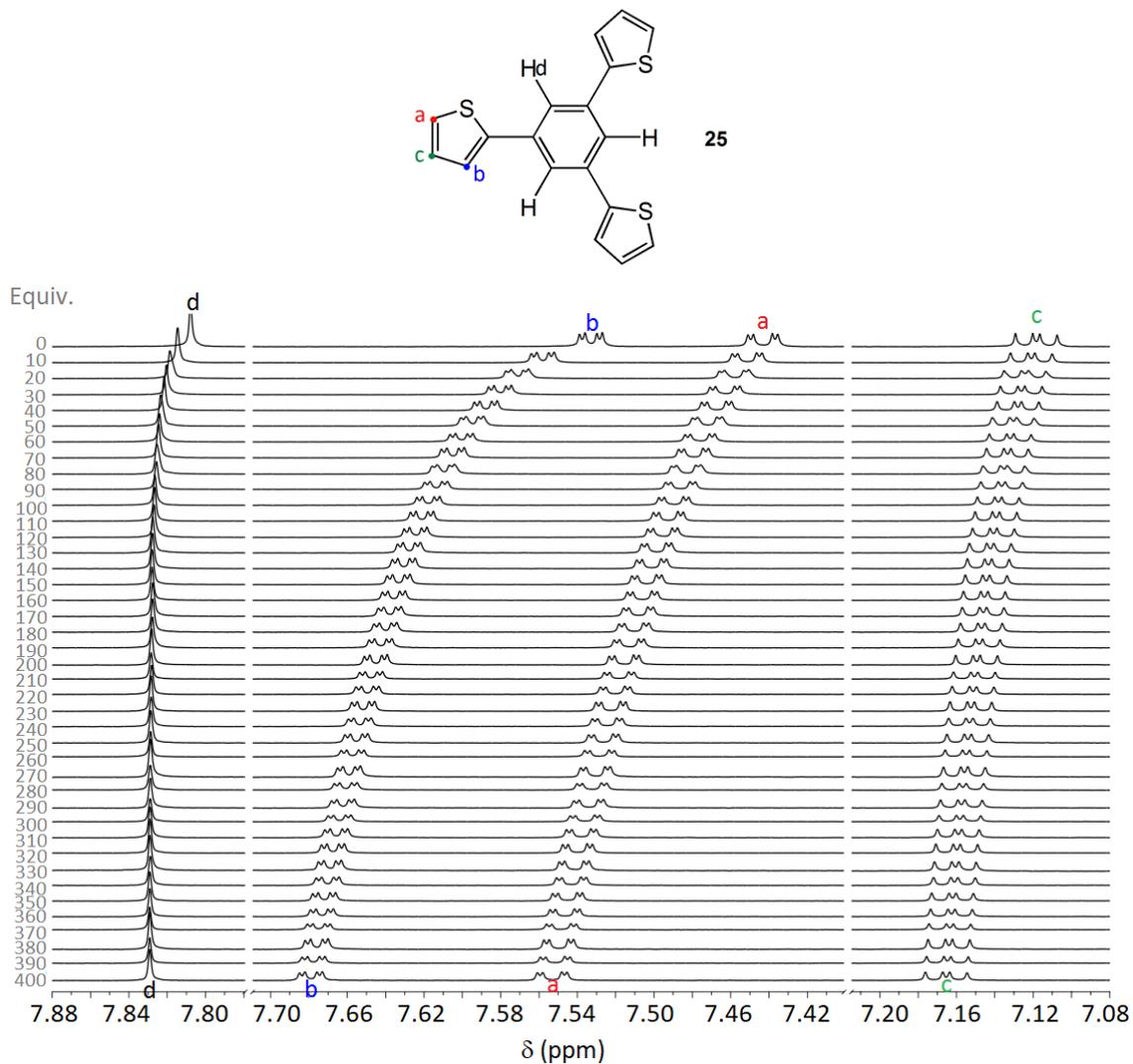


Figura III.30. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor **25** ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 400 equivalentes del anión CF^- .

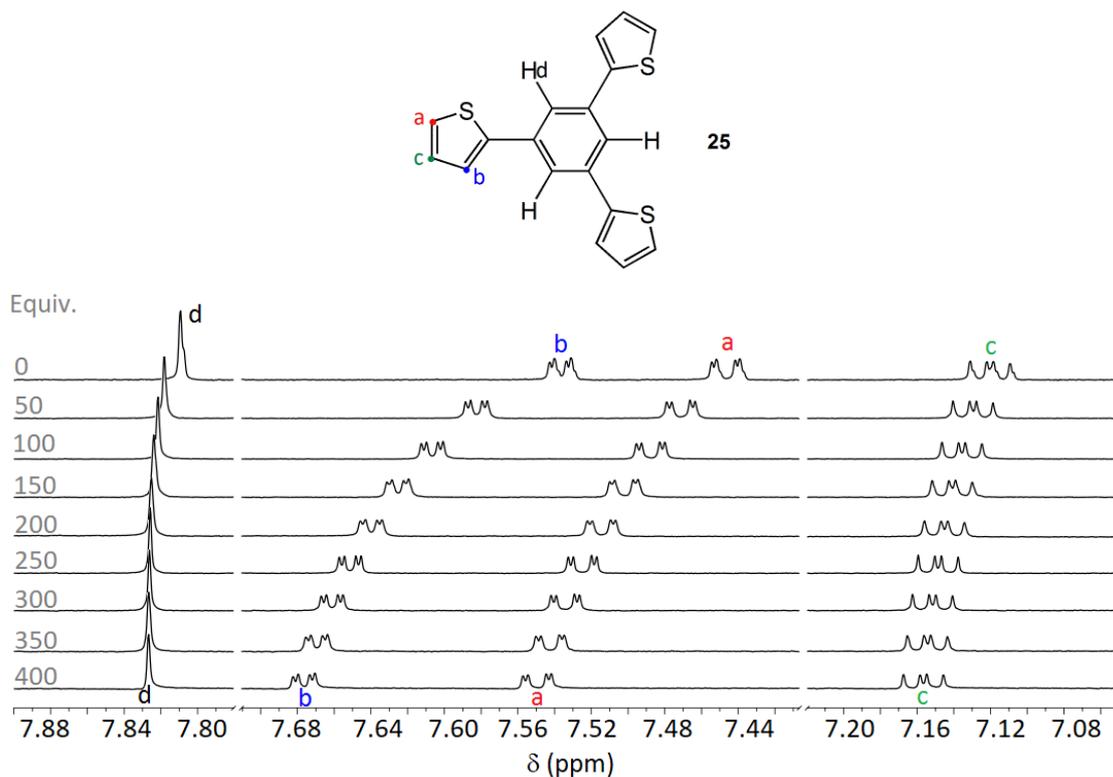


Figura III.31. Cambios observados en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del receptor 25 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 400 equivalentes del anión Br^- .

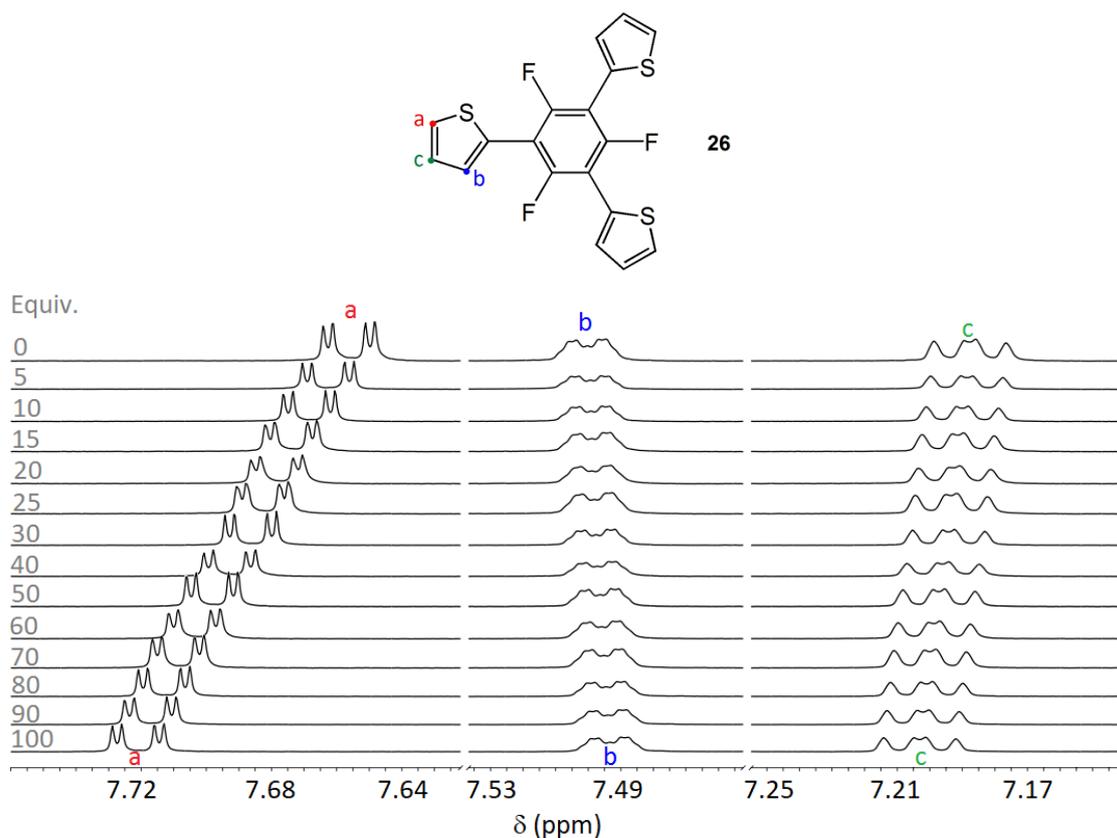


Figura III.32. Cambios observados en el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del receptor 26 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Cl^- .

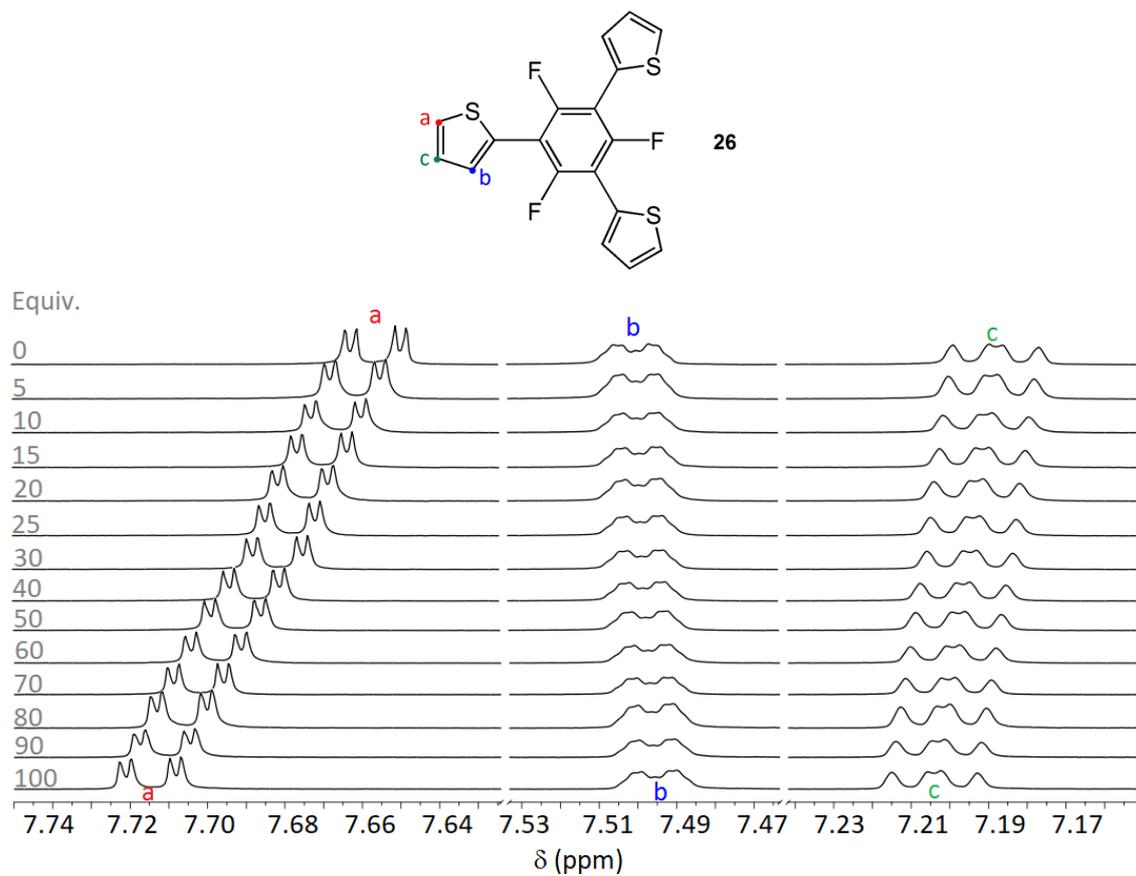


Figura III.33. Cambios observados en el espectro de ¹H-RMN del receptor 26 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} M$ en THF- d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión Br⁻.

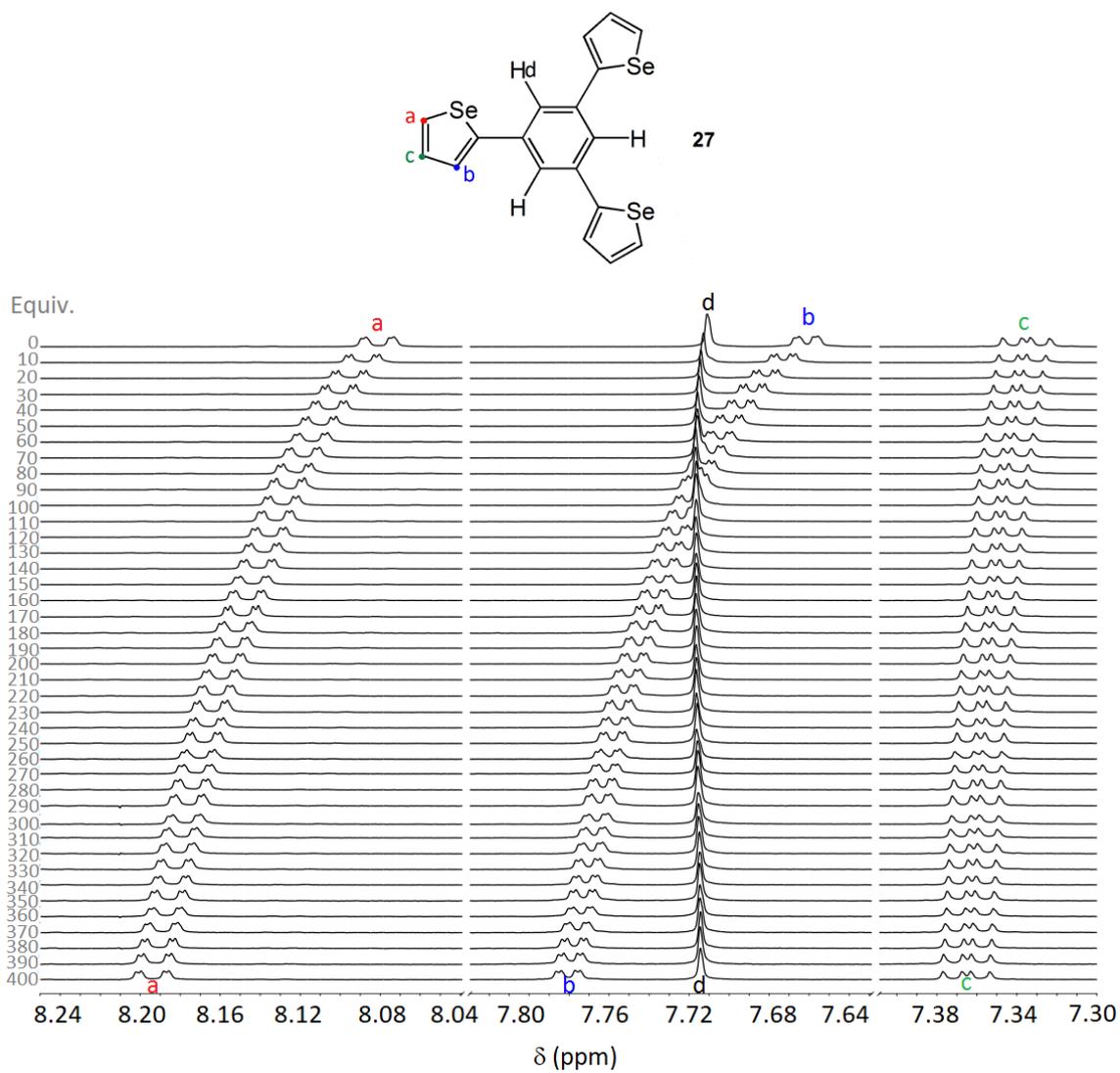


Figura III.34. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 27 ($c = 2.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 400 equivalentes del anión Br^- .

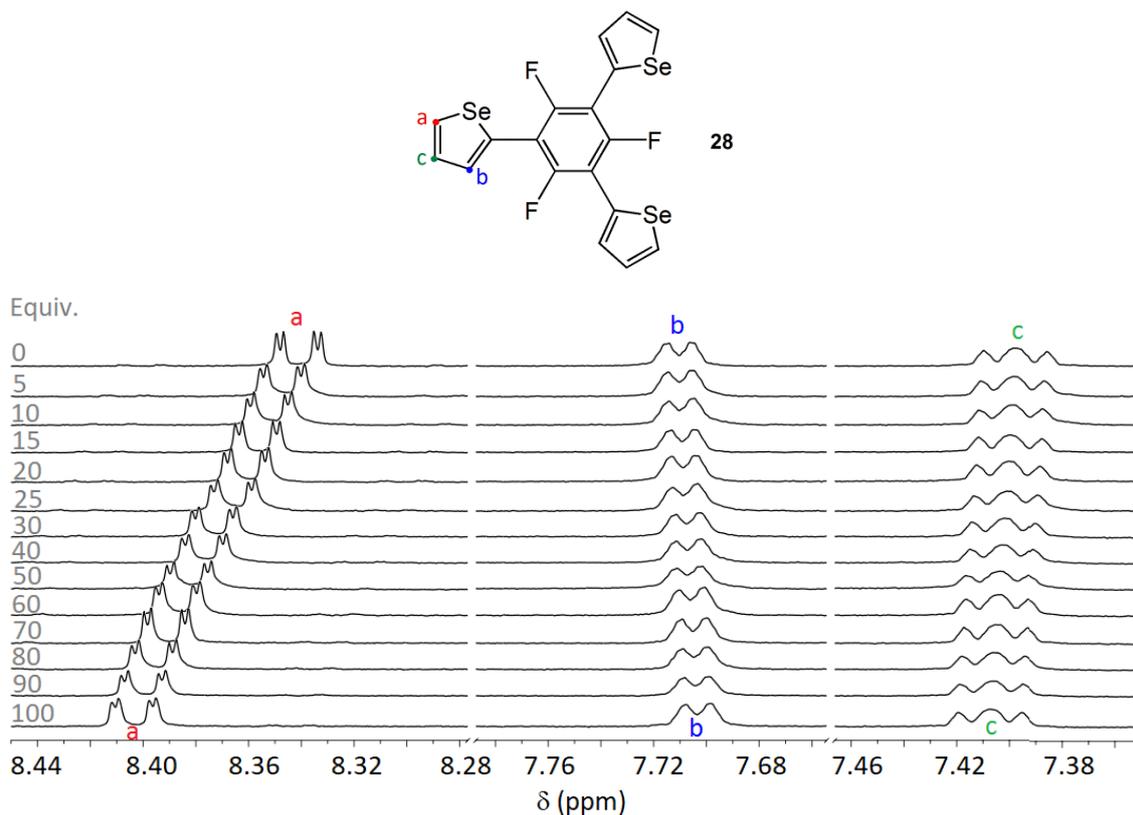


Figura III.35. Cambios observados en el espectro de ^1H -RMN del receptor 28 ($c = 2.5 \cdot 10^3 \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición de 100 equivalentes del anión CF_4^- .

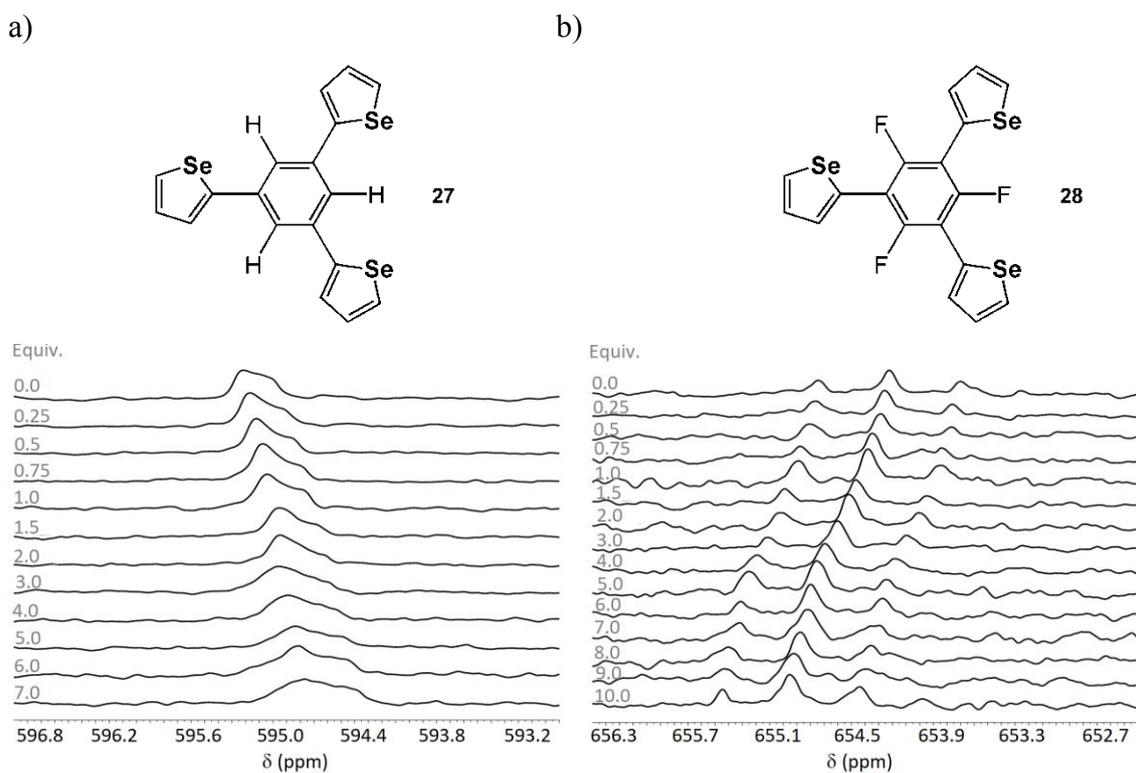


Figura III.36. Cambios observados en los espectros de ^{77}Se -RMN de los receptores a) 27 y b) 28 ($c = 0.05 \text{ M}$ en THF-d_8) tras la adición del anión Br^- .

Tabla III.4. Datos obtenidos de los espectros de absorción UV–Vis de los receptores monosustituídos 17, 19 y 21 con el anión F⁻. [a] Puntos isobéuticos en nm.

Receptor	Anión	λ_{\max} , nm (ϵ , M ⁻¹ ·cm ⁻¹)	P. I. [a]
17	-	280 (18652)	-
17	F ⁻	285 (11040), 325 (11528)	245, 297
19	-	275 (15194), 291 (13802)	-
19	F ⁻	262 (8436), 298 (7509), 342 (11372)	251, 309
21	-	289 (15828)	-
21	F ⁻	290 (9332), 361 (8912), 438 (1060)	261, 320

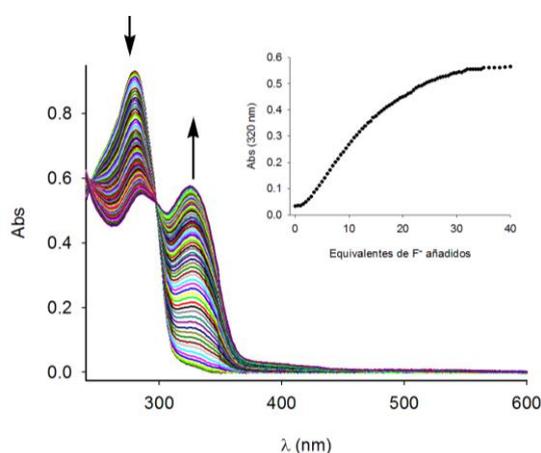


Figura III.37. Cambio en el espectro de absorción del receptor 17 ($c = 5 \cdot 10^{-5}$ M en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión F⁻. Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Tabla III.5. Datos obtenidos de los espectros de absorción UV–Vis de los receptores disustituídos 22, 23 y 24 con el anión F⁻. [a] Puntos isobéuticos en nm.

Receptor	Anión	λ_{\max} , nm (ϵ , M ⁻¹ ·cm ⁻¹)	P. I. [a]
22	-	323 (49642)	-
22	F ⁻	309 (31306), 411 (8340)	291, 352
23	-	336 (38837)	-
23	F ⁻	316 (21736), 425 (8258)	283, 368
24	-	320 (21700), 360 (21546)	-
24	F ⁻	328 (14574), 367 (10876), 432 (8231)	296, 390

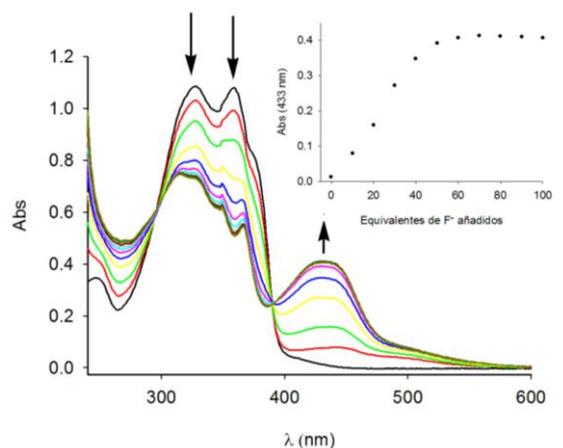


Figura III.38. Cambio en el espectro de absorción del receptor 24 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión F^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

Tabla III.6. Datos obtenidos de los espectros de absorción UV-Vis de los receptores trisustituídos 26 y 28 con el anión F^- . [a] Receptor, [b] Puntos isobésticos en nm.

R ^[a]	Anión	λ_{\max} , nm (ϵ , $M^{-1} \cdot cm^{-1}$)	P. I. ^[b]
26	-	282 (51168)	-
26	F^-	263 (26102), 292 (21436), 302 (20506), 343 (18852), 408 (19468)	244, 301
28	-	276 (22126), 293 (21606)	-
28	F^-	263 (14458), 302 (11104), 314 (11446), 360 (9988), 418 (10078)	253, 311

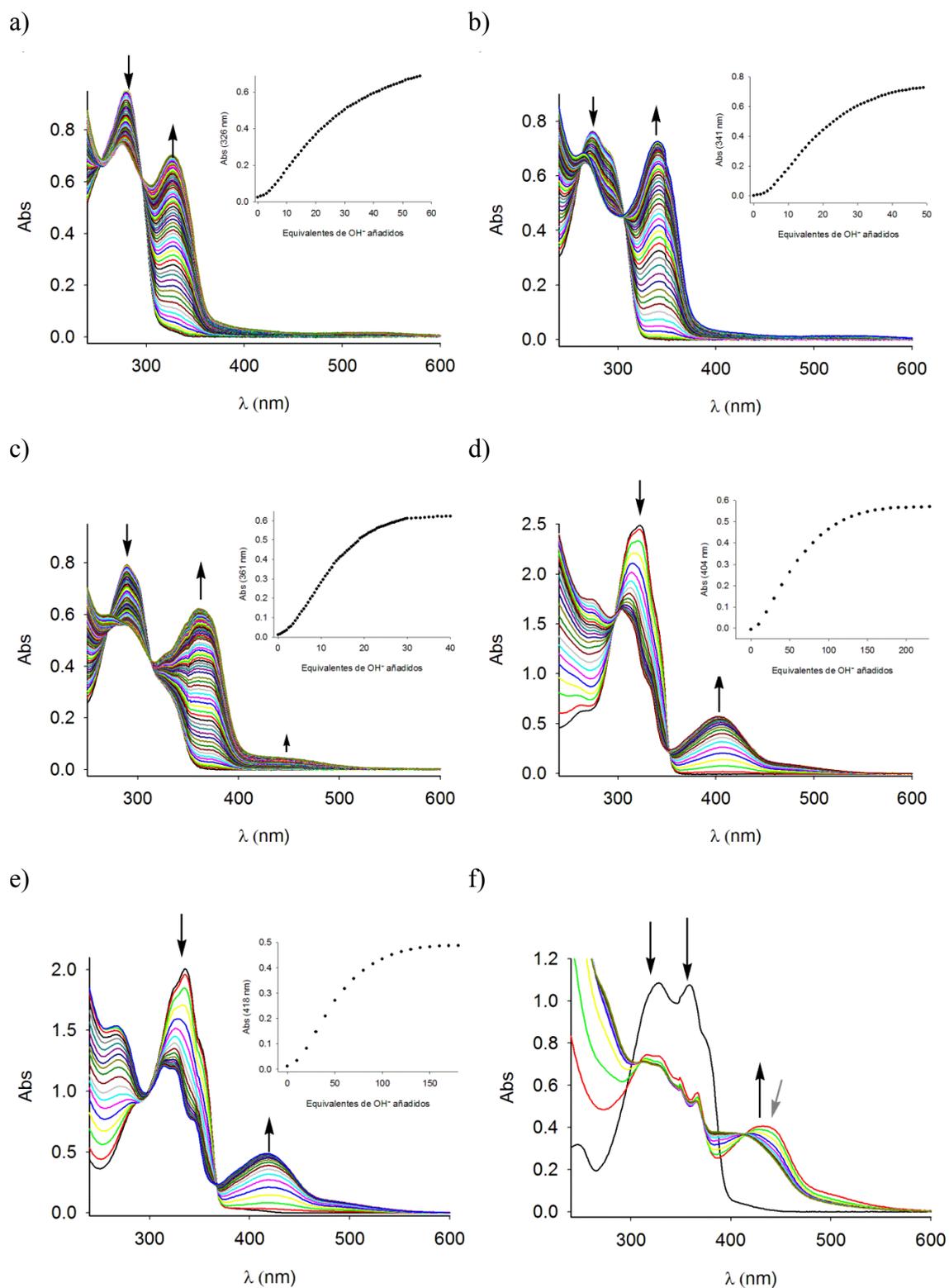


Figura III.39. Cambios en los espectros de absorción de los receptores a) 17, b) 19, c) 21, d) 22, e) 23 y f) 24 ($c = 5 \cdot 10^{-5} M$ en THF) tras la adición de cantidades crecientes del anión OH^- . Las flechas indican las absorciones que crecen o decrecen durante la valoración.

ANEXO IV. Instrumentación y parámetros característicos para la evaluación de los procesos de reconocimiento molecular.

IV.1. Instrumentación y metodología experimental.

La purificación mediante cromatografía líquida en columna se ha realizado utilizando gel de sílice (70 – 200 μm) como fase estacionaria y el eluyente correspondiente en cada caso.

Los disolventes utilizados en las reacciones han sido previamente secados con los procedimientos deshidratantes habituales.

Los experimentos de absorción ultravioleta-visible (UV–Vis) se han llevado a cabo en un espectrofotómetro Agilent Technologies Cary 100 (Número de serie: MY15510006, G9821A) utilizando una cubeta de cuarzo de 10 mm de paso óptico. Las muestras se han disuelto en el disolvente y a la concentración indicada en cada caso y los espectros se han registrado teniendo en cuenta la corrección de la línea base antes y después de la adición de cada alícuota.

Los experimentos de emisión de fluorescencia se han llevado a cabo en un espectrofotómetro Varian Cary Eclipse utilizando una cubeta de cuarzo de 10 mm de paso óptico. Las muestras se han disuelto en el disolvente y a la concentración indicada en cada caso.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear se han llevado a cabo en un espectrómetro Bruker Avance 200 (200 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz) o Bruker Avance 600 (600 MHz) utilizando disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos se han referenciado a la señal del disolvente deuterado utilizado en cada caso. La temperatura de la muestra fue regulada a 293 K. Las muestras se han disuelto en el disolvente deuterado y a la concentración indicada en cada caso. Las abreviaciones utilizadas para la multiplicidad de las señales son: s (singlete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), t (triplete), td (triplete de doblete) y m (multiplete). Las abreviaciones utilizadas para los espectros bidimensionales de correlación de enlace C–H son: HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) y HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation). El HSQC detecta la correlación C–H a un enlace y el HMBC en un rango de 2 – 4 enlaces. Los datos fueron analizados utilizando el programa MestReNova.

Los espectros de masas/gases se han llevado a cabo en un espectrómetro GC/MS Agilent 6890-5973, empleando las técnicas de electrospray o impacto electrónico; para la técnica de impacto electrónico se emplea un potencial de ionización de 70 eV. Los espectros de masa exacta se realizaron mediante la técnica de electrospray en un espectrómetro HPLC Agilent 1200 acoplado a TOF Agilent 6220.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi Melting Point B-540.

IV.2. Parámetros característicos para la evaluación de los procesos de reconocimiento molecular.

IV.2.1. Cálculo de la estequiometría y constantes de asociación.

Conocer la estequiometría de un complejo es fundamental para poder calcular posteriormente las constantes de asociación.

El método utilizado para el cálculo de la estequiometría en la realización de esta Tesis Doctoral ha sido el de las variaciones continuas o gráfico de Job.¹³³ Para conocer la estequiometría receptor:anión m:n de los complejos formados mediante el gráfico de Job se utilizan los datos resultantes de las valoraciones entre el receptor y el anión realizadas mediante el uso de cualquier técnica espectroscópica; las técnicas empleadas a lo largo de esta Memoria han sido la espectroscopia de absorción UV-Vis o la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). De estos datos se extrae la fracción molar (χ) de anión, que toma valores entre 0 y 1, y las absorbancias o desplazamientos (en ppm) correspondientes; así, se construye la gráfica de absorbancia o desplazamiento frente a la fracción molar de anión (Figura IV.1). La gráfica presentará un máximo en la fracción molar que corresponde a la composición del complejo formado, por ejemplo, valores de $\chi = 0.5$, $\chi = 0.33$ o $\chi = 0.66$ indican la formación de complejos de estequiometrías receptor:anión 1:1, 2:1, o 1:2, respectivamente.

¹³³ (a) K. Hirose. A Practical Guide for the Determination of Binding Constants. *J. Incl. Phenom. Macro.*, **2001**, 39, 193-209. (b) E. J. Olson, P. Bühlmann. Getting More out of a Job Plot: Determination of Reactant to Product Stoichiometry in Cases of Displacement Reactions and n:n Complex Formation. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 8406-8412.

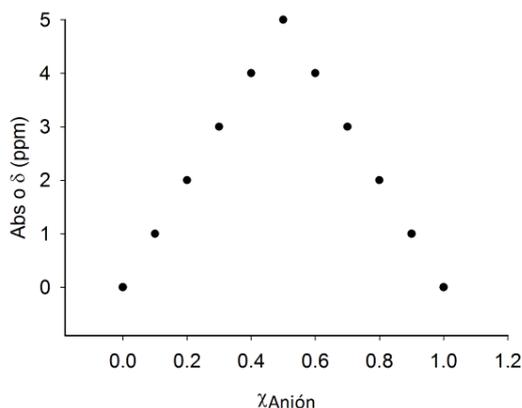
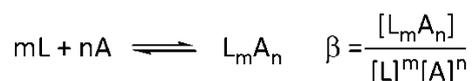


Figura IV.1. Gráfica de Job de un complejo con estequiometría receptor:anión 1:1.

Una vez obtenidas las estequiometrías de los complejos formados se procede al cálculo de las constantes de asociación, las cuales ofrecen información cuantitativa de la selectividad entre el receptor y el sustrato, en este caso, un anión.¹³⁴ Estrictamente, una constante de asociación se calcula usando actividades, sin embargo, se puede obtener de forma aproximada a partir de las concentraciones, de manera que ya no es un parámetro adimensional sino que tiene dimensiones. Para el equilibrio existente en un proceso de reconocimiento mediante la formación de un complejo con estequiometría 1:1, la constante de asociación (K) entre el receptor (L) y el anión (A) se define de la siguiente manera:



Si en la formación del complejo interviene más de una especie de receptor o de anión, se define la constante de formación del complejo (β) mediante la siguiente ecuación:



¹³⁴ K. Hirose. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry: Determination of Binding Constants*. Ed. Schalley, C. A., Wiley-VCH. Weinheim, Alemania. 2007, pp. 17-19.

Las concentraciones del receptor y del sustrato están relacionadas con sus concentraciones iniciales y con las del complejo formado mediante las siguientes ecuaciones:

$$[L]_0 = [L] + m[L_m A_n] \quad [A]_0 = [A] + n[L_m A_n]$$

Por tanto, las constantes de asociación dependen de las concentraciones iniciales, que son constantes y conocidas, y de la concentración del complejo formado, que es desconocida. En consecuencia, para poder conocer el valor de la constante será necesario utilizar cualquier técnica experimental que pueda proporcionar información sobre la concentración del complejo formado $[L_m A_n]$ en función de una magnitud medible. Para ello se han utilizado los mismos datos que para el cálculo de las estequiometrías, obtenidos de las técnicas de espectroscopia de absorción UV-Vis o RMN, y se han introducido correctamente en el programa DynaFit de cálculo de constantes de asociación.

IV.2.2. Coefficiente de extinción molar (ϵ).

El coeficiente de extinción molar ϵ es un parámetro característico de los compuestos que absorben en el rango de UV-Vis y mide la capacidad que tienen las especies químicas para absorber una determinada longitud de onda (λ). Se expresa en $M^{-1} \cdot cm^{-1}$ y viene determinado por la ecuación de Lambert-Beer:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot l$$

donde A es la absorbancia de la muestra, c la concentración de la muestra en $mol \cdot L^{-1}$ y l la longitud del paso óptico de la cubeta en cm, en nuestro caso 1 cm. Así, cada molécula tendrá un coeficiente de extinción molar ϵ característico para una longitud de onda determinada.

IV.2.3. Límite de detección (LD).

El límite de detección se refiere a la cantidad más pequeña de sustrato que es detectable por encima del ruido de un procedimiento. Para obtener su valor se ha utilizado el método descrito por Shortreed y colaboradores, que se basa en la realización de una representación gráfica de la propiedad que se esté midiendo, en este caso

intensidad de fluorescencia, normalizada entre los valores mínimo y máximo, frente al logaritmo decimal de la concentración de sustrato del medio.¹³⁵ Si las medidas se realizan mediante espectroscopia de emisión se realiza una gráfica en la que se representan los valores de $(I_{\min} - I) / (I_{\min} - I_{\max})$ frente al logaritmo decimal de la concentración de anión, siendo I la intensidad obtenida en cada punto. Los datos obtenidos se ajustan a una recta ($y = b_1 \cdot x + b_0$) cuya intersección con el eje de abscisas ($y = 0$) determina el límite de detección (Figura IV.2).

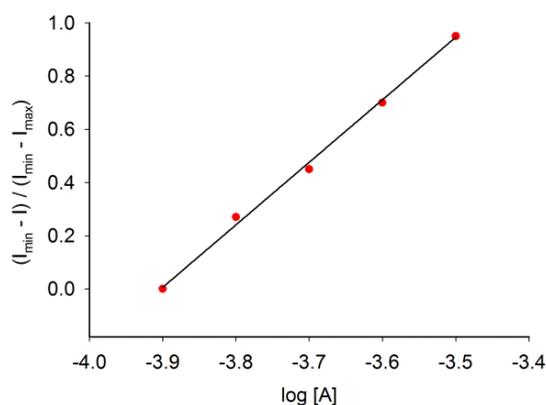


Figura IV.2. Representación de datos para el cálculo del límite de detección.

IV.2.4. Rendimiento cuántico (ϕ).

El parámetro fundamental que hay que tener en cuenta cuando se usa la técnica de emisión de fluorescencia es el rendimiento cuántico (ϕ). Se define como la fracción de moléculas excitadas que vuelven al estado fundamental con emisión de fotones fluorescentes o como la relación entre el número de fotones emitidos a través de la fluorescencia con respecto del número de fotones absorbidos.

Los rendimientos cuánticos se determinan por comparación con un patrón de rendimiento cuántico conocido (ϕ_p) que tenga una longitud de onda de excitación similar a la del compuesto cuyo rendimiento cuántico se va a determinar y cuyo espectro de fluorescencia cubra un rango de longitudes de onda similar. Para obtener su valor se utiliza la siguiente expresión:¹³⁶

¹³⁵ M. Shortreed, R. Kopelman, M. Kuhn, B. Hoyland. Fluorescent Fiber-Optic Calcium Sensor for Physiological Measurements. *Anal. Chem.*, **1996**, 68, 1414-1418.

¹³⁶ W. R. Dawson, M. W. Windsor. Fluorescence Yields of Aromatic Compounds. *J. Phys. Chem.*, **1968**, 72, 3251-3260.

$$\phi_m = \phi_p \frac{S_m}{S_p} \frac{(1 - 10^{-A_p})}{(1 - 10^{-A_m})} \frac{\eta_m}{\eta_p}$$

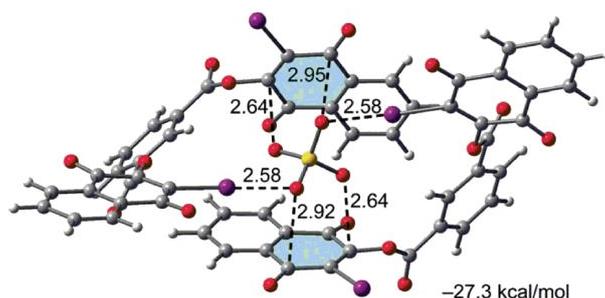
donde m y p indican la muestra desconocida y la muestra patrón, respectivamente, S el área bajo la curva de emisión, A la absorbancia a la longitud de onda de excitación y η es el índice de refracción del medio, que en este caso $\eta_m = \eta_p$. El patrón utilizado para la obtención de los rendimientos cuánticos que incluye esta Tesis Doctoral es el antraceno, con valores de $\phi_p = 0.25$, $S_p = 37231$ y $A_p = 0.0347$.

PUBLICACIONES



La realización de esta Tesis Doctoral ha dado lugar a la publicación de los siguientes artículos:

1. E. Navarro-García, M. D. Velasco, F. Zapata, A. Bauzá, A. Frontera, C. Ramírez de Arellano, A. Caballero*. Exploiting 1,4-Naphthoquinone and 3-iodo-1,4-naftoquinone Motifs as Anion Binding Sites by Hydrogen or Halogen-Bonding Interactions. *Dalton Trans.*, 2019, *48*, 11813-11821.



2. E. Navarro-García, B. Galmés, M. D. Velasco, A. Frontera*, A. Caballero*. Anion Recognition by Neutral Chalcogen Bonding Receptors: Experimental and Theoretical Investigation. *Chem. Eur. J.*, 2020, *26*, 4706-4713.

