



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

## PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Estudio de las interacciones e influencia de la rigidez de  
dos nuevos ligantes poliazamacrocíclicos con Cu(II),  
Zn(II),Cd(II) y Pb(II)”.

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. ANGEL GABRIEL MENDOZA MARTÍNEZ



TUTOR: DRA. LENA RUIZ AZUARA

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## Agradecimientos

- A la Dra. Lena, por su asesoría, paciencia, consejo y por su apoyo en las malas y en las muy malas.
- Al Dr. Enrique García-España Monsonis, por permitirme la experiencia de trabajar en su grupo de investigación, su hospitalidad y, especialmente, por brindarme su amistad.
- A la Universidad Nacional Autónoma de México
- Al CONACYT, por la beca otorgada para desarrollar los estudios de maestría y doctorado.
- A la Universidad de Valencia, por la beca otorgada para la realización de una estancia doctoral en el Laboratorio de Química Supramolecular.
- A la Agencia Española de Cooperación Internacional, por la beca otorgada para desarrollar una estancia de investigación en la Universidad de Valencia.
- Al Col.legi Major Rector Peset y a todas las personas que ahí conocí.
- A la USAI, por los estudios de RMN, IR, Espectrometría de Masas y Análisis Elemental.
- A los miembros del jurado, por sus valiosas observaciones y comentarios sobre este trabajo.

Este trabajo se desarrollo en el Laboratorio 210 de la Facultad de Química de la UNAM y en el Laboratorio de Química Supramolecular de la Universidad de Valencia.



## Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de dos nuevos ligantes poliazamacrocíclicos. El primero de ellos (ligante **L1**) es un ligante completamente conjugado que contiene dos unidades de fenantrolina puenteadas por dos grupos metil hidracina sustituidos en las posiciones 2 y 9 de cada fenantrolina. El ligante **L1** se caracterizó por RMN, IR, espectrometría de masas y análisis elemental. Los resultados obtenidos mostraron evidencia de una alta rigidez en la molécula. Los compuestos de coordinación de este ligante con Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II) fueron sintetizados y caracterizados por las técnicas antes mencionadas, en cada caso se obtuvo evidencia de la formación de los complejos, principalmente por la variaciones en los desplazamientos químicos en RMN-<sup>1</sup>H de cada compuesto en referencia a las señales obtenidas para el ligante libre.

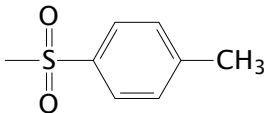
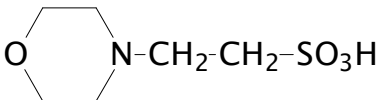
El segundo ligante, **L2**, presenta una estructura típica de poliazaciclofano, con una unidad de fenantrolina sustituida en las posiciones 2 y 9 por una cadena poliamínica. La caracterización de este ligante se llevó a cabo por las mismas técnicas que se emplearon en el caso de **L1**. Los estudios potenciométricos de **L2** frente a los iones metálicos anteriores, mostraron la formación de especies mono y dinucleares para cada ion metálico. En el caso del compuesto Cu**L2**, se observó la migración del ion Cu<sup>2+</sup> del sitio de coordinación de la fenantrolina hacia la cadena poliamínica. Los estudios espectropotenciométricos mostraron un cambio en la transición electrónica del metal de 770 a 584 nm. Estos estudios representan uno de los primeros ejemplos de un interruptor molecular de Cu<sup>2+</sup> en un ligante ciclofano con dos sitios de coordinación diferentes.

## Abstract

In this work, the synthesis of two new polyaza macrocyclic ligands is presented. The first one, **L1** ligand, is a completely conjugated molecule with two fused 1,10 phenanthroline fragments on positions 2 and 9, bridges by methyl hydrazine group in every molecule side. Characterization of **L1** by NMR, IR, mass spectrometry and elemental analysis, shows a rigid structure. **L1** molecule is very insoluble in water. Its compounds with Cu(II), Zn(II), Cd(II) and Pb(II) were obtained and characterized by the same techniques (NMR, IR, mass spectrometry and elemental analysis), and for each complex evidence of metal–ligand interaction was found, principally, RMN-<sup>1</sup>H chemical shift.

The second ligand, **L2**, is a typical polyazacyclophane with a 1, 10 phenanthroline unit bounded to a polyamine chain, building a cyclic molecule. Characterization of **L2** was carried out by the same techniques used for **L1** compounds. The water solubility of this ligand over a wide pH range made possible to study the system using potentiometric techniques. These studies were made employing same metal ions (Cu(II), Zn(II), Cd(II) and Pb(II)) showed formation of mono and binuclear complexes for each metal ion. In the case of Cu**L2** complex, as a consequence of macrocyclic protonation degree, the Cu<sup>2+</sup> ion leaves the phenanthroline site, at low pH value, and moves to a coordination site on the polyamine chain. UV–Vis titrations show a blue shift of the absorption band from 770 to 584 nm. These studies were the first examples of a proton driven molecular motions of Cu<sup>2+</sup> on a ditopic ligand containing two different coordination sites.

## Abreviaturas

UV-Vis	Ultravioleta-Visible
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
HETCOR	Heteronuclear Correlated Spectroscopy
COSY	Correlated Spectroscopy
$J$	Constante de acoplamiento
$\epsilon$	Coefficiente de extinción ( $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )
MeOH	Metanol
DMSO	Dimetil sulfóxido
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Dicloro metano
$\text{CHCl}_3$	Cloroformo
fen	fenantrolina
Ts (tosilo)	 <p>p-toluensulfonilo</p>
KOH	Hidróxido de Potasio
NaOH	Hidróxido de Sodio
HCl	Acido Clorídrico
MES	 <p>Ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico</p>



# INDICE

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Antecedentes</b>	<b>9</b>
2.1	Macrocíclos en sistemas biológicos	10
2.2	Ciclofanos	14
2.3	Síntesis de receptores poliazaciclofanos	19
2.4	Propiedades ácido-base	24
2.5	Interacción poliazaciclofanos-ión metálico-protón	27
<b>3</b>	<b>Objetivos</b>	<b>34</b>
3.1	General	35
3.2	Particulares	35
<b>4</b>	<b>Parte Experimental</b>	<b>37</b>
4.1	Equipos y Materiales Utilizados	38
4.2	Síntesis de los Ligantes L1 y L2	39
4.3	Estudios de Estabilidad	44

<b>5 Resultados y Discusión</b>	<b>46</b>
5.1 Resonancia Magnética Nuclear	47
5.2 Espectrometría de Masas	57
5.3 Infrarrojo	59
5.4 Análisis Elemental	60
5.5 Determinación de constantes de protonación	61
5.6 Estudios de estabilidad de L2M(II)	65
5.7 Síntesis y caracterización de los compuestos L1M(II)	76
<b>6 Conclusiones</b>	<b>94</b>
<b>7 Anexo I (Materias Primas)</b>	<b>99</b>
<b>8 Anexo II (Materiales y Técnicas)</b>	<b>105</b>
<b>9 Bibliografía</b>	<b>123</b>

## 1 Introducción

En la naturaleza se presentan numerosos ejemplos de moléculas cíclicas receptoras con anillos macrocíclicos, las cuales pueden enlazar específicamente a ciertos sustratos. Esta interacción es responsable de las propiedades intrínsecas de la unidad receptor-sustrato (host-guest), donde el receptor es una molécula de alto peso molecular como por ejemplo; un agregado, una enzima, un compuesto cíclico natural o sintético y el cual posee una cavidad externa o interna. El sustrato puede ser un ion monoatómico, un anión inorgánico simple o moléculas más sofisticadas como hormonas, feromonas o neurotransmisores.<sup>1</sup>

Por ejemplo, en los antibióticos como la valinomicina, donde la cavidad, formada por tres fragmentos idénticos repetidos de: ácido D-hidroxiisovalérico, D-valina, ácido láctico y L-valina, son los responsables del transporte de iones potasio a través de la membrana mitocondrial. El ion potasio interacciona con los oxígenos de los grupos éster del antibiótico y es encapsulado dentro de la

cavidad del macrociclo, en estas condiciones el complejo puede atravesar eficientemente la membrana hidrofóbica (figura 1.1).<sup>2</sup> En particular, este tipo de ligantes cíclicos presenta una gran flexibilidad.

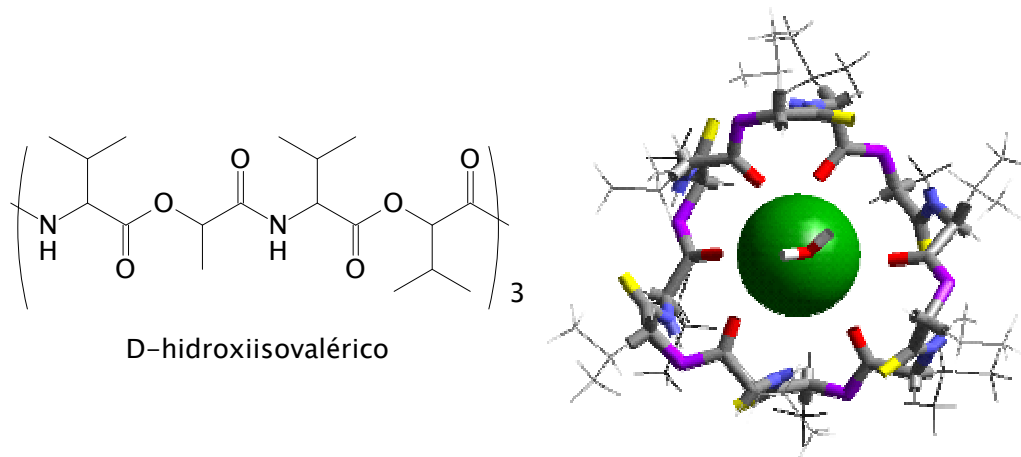


Figura 1.1 Estructura química de la Valinomicina, y su representación unida a  $K^+$ .

Existen otro tipo de ligantes ciclicos rígidos, caracterizados por un alto grado de insaturaciones, tal es el caso de los ligantes macrocíclicos porfirínicos presentes en la hemoglobina y en la clorofila. En estos ligantes se encuentran coordinados el hierro y el magnesio respectivamente. En este contexto, se encuentran la vitamina B12 y el factor F-430, los cuales presentan la especie reducida de la porfirina (macrociclos de corina y corfina) unida a cobalto y a níquel, respectivamente, como se muestra en la figura 1.2 y 1.3.<sup>2,3</sup>

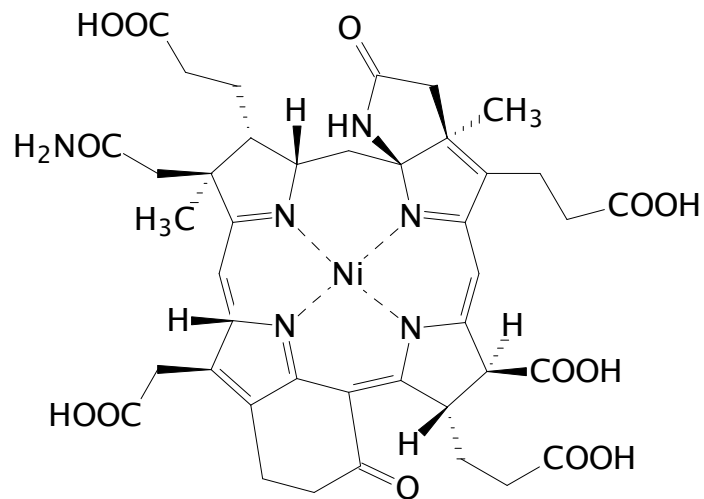


Figura 1.2. Estructura química del Factor F-430.

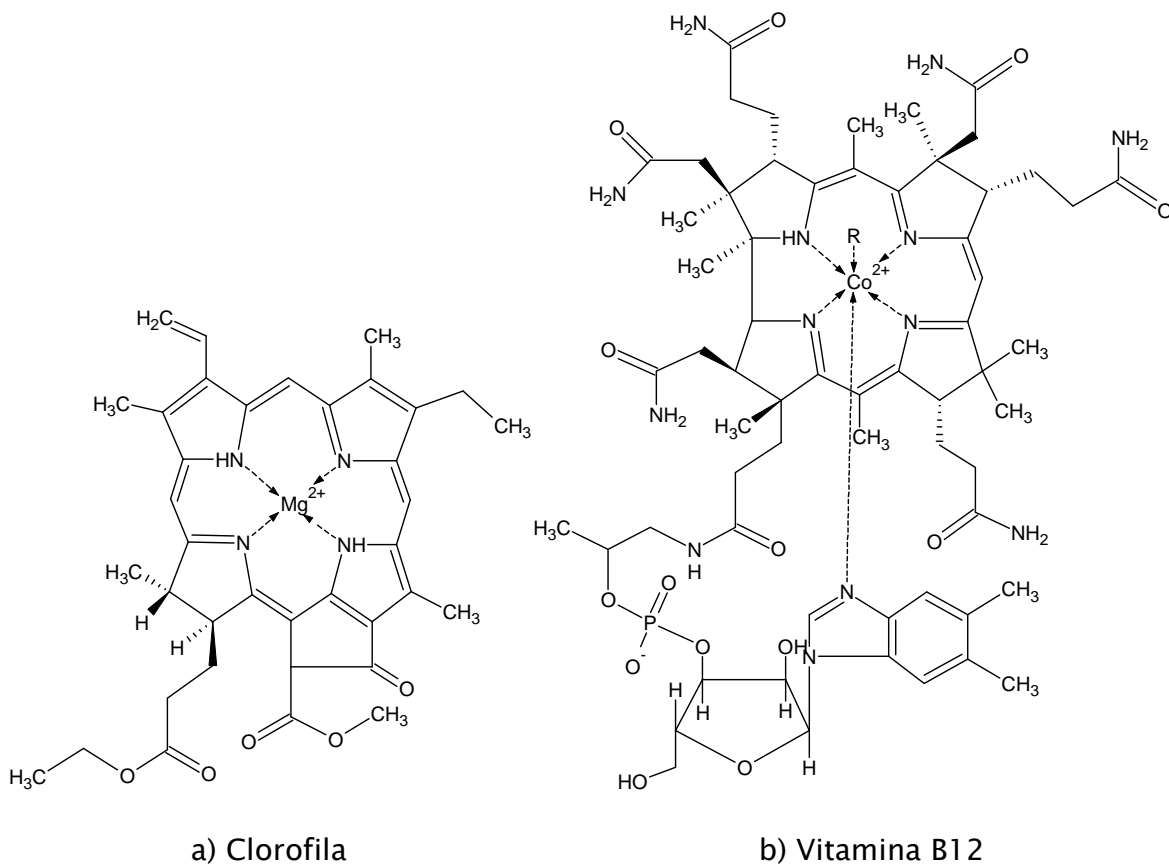


Figura 1.3 Estructura química de a) Clorofila y b) Vitamina B12. En ambas estructuras se observa la presencia de macrociclos porfirínicos.

En complejos receptor–sustrato, su versatilidad estereoquímica y reactividad, juegan un papel esencial en muchos procesos biológicos, por ejemplo; en la fijación y transporte de moléculas pequeñas, en la transferencia electrónica o en la catálisis selectiva, etc. En muchos casos, la interacción del sustrato (o centro metálico) con el entorno (ligante macrocíclico) es la responsable de que se lleven a cabo dichos procesos.<sup>2</sup>

En años recientes se han descrito una gran cantidad de ligantes macrocíclicos y sus compuestos con diversos tipos de iones metálicos.<sup>4</sup> Este tipo de compuestos se han desarrollado con especial atención debido al alto grado de preorganización que imponen estos ligantes al interactuar con un sustrato, presentando así, una mayor estabilidad en relación a los análogos de cadena abierta.<sup>2,4,5</sup>

La interacción de iones metálicos con este tipo de ligantes macrocíclicos, depende de factores tales como: el entorno electrónico tanto del ligante como del ion metálico involucrado, la naturaleza del átomo donador, las dimensiones de la cavidad del macrociclo y del

número de sitios de coordinación donde pueda interactuar el metal.<sup>1,2,6,7</sup>

Para que se lleve a cabo una interacción específica entre un ligante y un sustrato se tiene que tomar en cuenta la forma y estructura del primero, en el cual el número de átomos donadores estén distribuidos espacialmente de tal manera que puedan interactuar simultáneamente con el sustrato, logrando así aumentar la estabilidad del sistema.<sup>2,5</sup> Este fenómeno es claramente observado en procesos biológicos, como por ejemplo la catálisis enzimática donde la eficiencia del proceso depende de la interacción sustrato-enzima para que se lleve a cabo dicho proceso.<sup>2,7</sup>

Es bien conocido que los grupos prostéticos de muchas metaloproteínas y metaloenzimas contienen anillos macrocíclicos con diferente grado de saturación dando lugar a sitios activos con ligantes cíclicos, ya sea “planos” o “flexibles”, por ello la importancia de sintetizar nuevos compuestos que simulen estos grupos prostéticos.<sup>7,9,11</sup>

El estudio de las características de anillos macrocíclicos lleva a la necesidad de estudiar de manera independiente las propiedades del ligante frente a diversos iones metálicos y conocer con más detalle estos sistemas que permitan la comprensión de sistemas más complicados que se presentan en la naturaleza.<sup>4</sup> En especial, los ligantes con estructuras poliazamacrocíclicas constituyen un excelente punto de partida para el diseño, síntesis y estudio de las propiedades de estos receptores macrocíclicos.<sup>2,6,7,8</sup>

La forma y dimensiones de la cavidad de un ligante poliazamacrocíclico, pueden ser moduladas mediante la formación de bases de Schiff a partir de diaminas o dihidracinas en presencia de dialdehidos.<sup>6,8,9</sup>

Este trabajo presenta la síntesis de dos nuevos ligantes cíclicos a partir de 2,9-dicarboxaldehido-1,10-fenantrolina. El primero de ellos, el ligante 1, 12-dimetil- bis [4, 5, 6, 7, 8, 9] - [13, 14, 15, 16, 17, 18] - fenantrolino - 1, 2, 5, 8, 11, 12, 14, 17 - octaazaciclooctadecano-2, 10-dieno (L1) se preparó empleando una dihidracina rígida, el segundo ligante, 2, 6, 9, 12, 16-pentaaza [17] (2,9)- 1, 10 - fenantrolinciclofano (L2) se sintetizó utilizando una



poliamina flexible, como se muestra en la figura 1.4. Cabe aclarar que esta nomenclatura es la sugerida por Diederich<sup>11</sup> para compuestos ciclofanos y no de la nomenclatura determinada por la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Ambos ligantes se caracterizaron por las técnicas comunes de RMN, Infrarrojo, análisis elemental y espectrometría de masas.

Una vez sintetizados y caracterizados cada uno de los ligantes macrocíclicos se realizó el estudio de su comportamiento ácido-base, en solución acuosa, para cada uno de ellos y posteriormente se estudió la interacción de ambos ligantes frente a Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II).

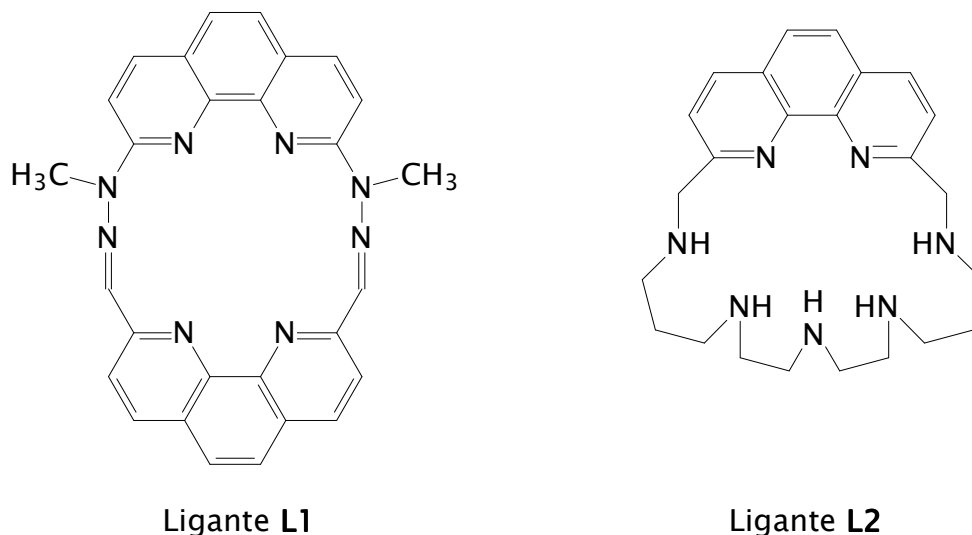


Figura 1.4 Estructura desarrollada de los ligantes L1 y L2.

## 2 Antecedentes

### 2.1 Macrocíclos en sistemas biológicos

En las proteínas de sistemas biológicos, que contienen un centro metálico (metaloproteínas), su función, estructura y/o actividad, está determinada por la presencia de este ion metálico. La capacidad de alojar o coordinar dicho centro metálico, depende de la topología y rigidez del sitio donde este se aloja.<sup>3</sup>

Para el caso donde el sitio que contiene o coordina al metal, involucra una estructura de naturaleza cíclica, la actividad de la proteína se ve modulada por las dimensiones y rigidez de dicho sitio.<sup>3</sup> Esta rigidez es una consecuencia del alto grado de insaturaciones aromáticas en su estructura, confiriéndole así, poca flexibilidad.<sup>1</sup>

Las propiedades intrínsecas de estos sitios de coordinación le confieren características especiales que contribuyen a la actividad de dichas proteínas. En especial al estudiar sitios donde se encuentran estructuras “rígidas”. Tal es el caso del sitio activo en la hemoglobina

y los citocromos (figura 2.1 y 2.2), donde se ha encontrado que las funciones que presentan estas metaloproteínas, son principalmente de transferencia electrónica, transportadoras de moléculas como  $O_2$ , NO y CO, y como activadoras de  $H_2O_2$  para las funciones redox en peroxidasas y catalasas. Las modificaciones del potencial redox del metal con respecto al complejo metal-proteína, está determinado por las características propias del sitio de coordinación y es este complejo el responsable de la actividad de la proteína. En la tabla 2.1 se presentan algunos ejemplos de la actividad de diferentes metaloproteínas con sitios cíclicos rígidos.<sup>3, 10</sup>

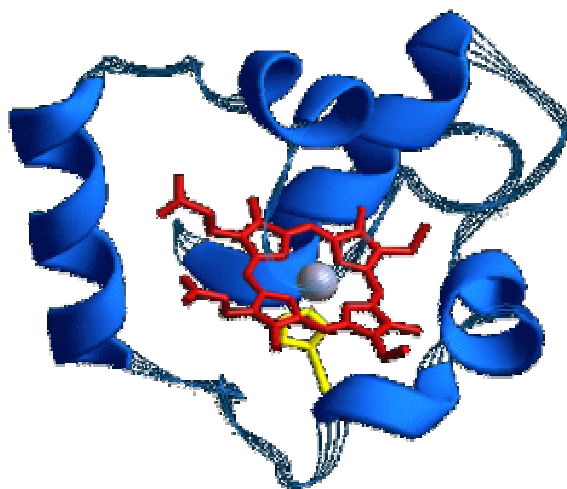


Figura 2.1 Estructura del citocromo C<sub>5</sub>, en la parte central se encuentra representado su sitio activo (grupo hemo) con hierro.

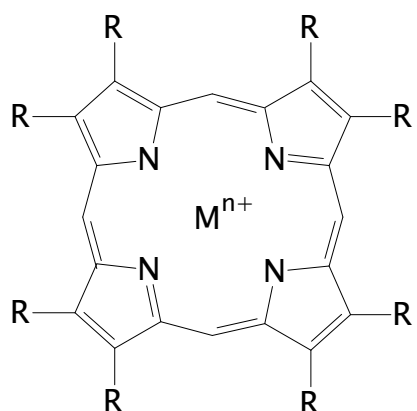


Figura 2.2 Esqueleto de porfirina presente en el sitio activo de una gran variedad de metaloproteínas.

Tabla 2.1 Tipo de actividad de diferentes metaloproteínas que contienen estructuras cíclicas rígidas en el sitio activo y el ion metálico involucrado.<sup>3,10,12</sup>

Metaloproteína	Ion Metálico Involucrado	Actividad
Hemoglobina	Fe (II)	Acarreador de O <sub>2</sub>
Proteína G	Fe (II)	Fijación de NO
Carboxipeptidasa	Zn (II)	Carboxilación
Citocromo a, b y c	Fe (II) y Fe (III)	Transferencia de e <sup>-</sup>
Clorofila	Mg (II)	Fotosíntesis
Vitamina B <sup>12</sup>	Co (II)	Coenzima

En otros casos, la actividad de una proteína es establecida por la asociación proteína-ion metálico, y está determinada por la conformación estructural que alcanza al interaccionar con un metal en específico. Al incorporar el metal en el sitio de coordinación de la

proteína, se observa una modificación en la estructura secundaria y terciaria de la proteína. Esta modificación espacial es la responsable de su actividad.<sup>2</sup> Por ejemplo, en el caso de proteínas transportadoras de electrones que involucran Cu(II) como centro metálico, “proteínas azules” (figura 2.3), la actividad esta determinada por la asociación de dos proteínas (plastocianina-azurina) en las proximidades del sitio. En la situación ideal, ambas proteínas convergen en el mismo punto, alineando las cadenas proteicas paralelas entre si y colocando el sitio activo en las situación adecuada para realizar sus funciones redox.<sup>10</sup>

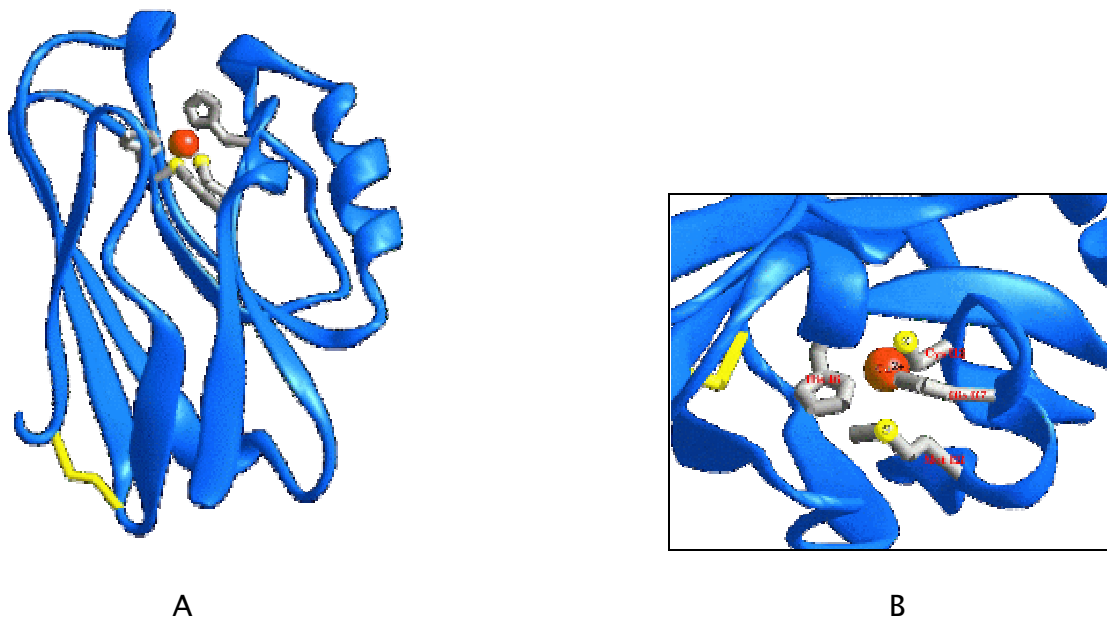


Figura 2.3 A) Azurina; B) Sitio activo de la azurina.

Lo antes expuesto, ha incrementado el interés en el estudio de moléculas sintéticas para realizar modelos de metaloproteínas, y en especial de los sitios activos, para conocer las características propias de diferentes tipos de ligantes y su interacción con diversos iones metálicos.<sup>2</sup>

## 2.2 Ciclofanos

Los Ciclofanos están descritos en la literatura como compuestos cíclicos hidrocarbonados que incluyen una o más unidades aromáticas como parte integral de su estructura.<sup>11</sup> Algunos de ellos integran grupos amino en el ciclo por lo que son llamados “poliazaciclofanos” (Figura 2.4; b y c). Este tipo de compuestos han recibido mucha atención en los últimos años,<sup>12</sup> debido principalmente a su alta solubilidad en agua y a la posibilidad de interaccionar con diversos tipos de sustratos como iones metálicos, aniones o diferentes tipos de moléculas polares que puedan alojarse en la cavidad del ciclo.<sup>7</sup>

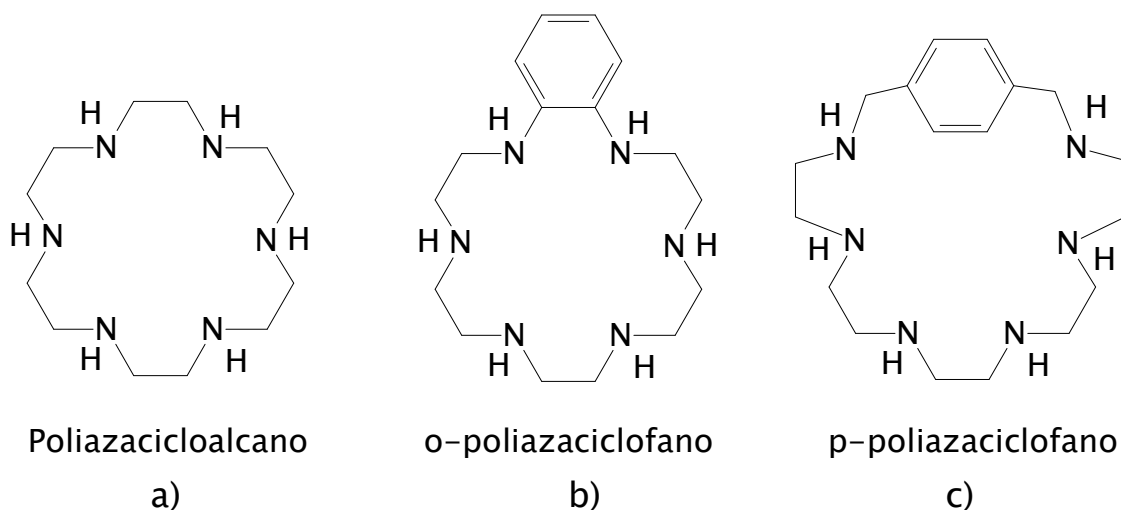


Figura 2.4 Estructura de poliazamacrocícos donde se representan: a) poliazacicloalcano y b) y c) poliazaciclofanos.

Una característica importante de este tipo de sistemas es la reversibilidad en la interacción con diferentes sustratos. Debido a que estos compuestos presentan grupos “protonables” y unidades aromáticas, resulta importante estudiar los tipos de interacciones que pueden presentar estos grupos. Estas interacciones se describen a continuación:<sup>12,13,14</sup>

i) Interacción Electrostática: Se basa en la atracción Culómbica entre cargas opuestas. La interacción ion-ion no es direccional, mientras que para la interacción ion-dipolo el dipolo debe estar adecuadamente alineado para una interacción eficiente. Para el caso de la interacción dipolo-dipolo, tal alineación es fundamental para que se lleve a cabo la atracción entre los dipolos.<sup>12,14</sup>

ii) Interacción de puente de hidrógeno: Es un tipo de interacción intermolecular de alcance medio. Se presenta en sistemas tales que un átomo de hidrógeno, unido por un enlace covalente a un átomo electronegativo A (A = O, N, S, halógeno, etc.) puede aproximarse a otro átomo electronegativo B o bien, en general, a una región de alta densidad electrónica que puede localizarse en la misma molécula o en una diferente.<sup>7,15</sup>

Una de las características más importantes de esta interacción resulta en la reducción de la distancia entre los átomos A y B, en comparación con la suma de sus radios de van der Waals, lo cual es tomado como evidencia de la existencia de esta interacción.<sup>13,15</sup>

Estudios recientes en cálculos *ab initio* de orbitales moleculares indican que las fuerzas electroestáticas entre la carga positiva del hidrógeno y las cargas negativas de los átomos A y B predominan en todo el sistema.<sup>13</sup>

iii) Interacción  $\pi$ - $\pi$ : Estas interacciones se presentan entre sistemas que contienen anillos aromáticos. Teorías recientes establecen que



este tipo de interacciones son de naturaleza esencialmente electrostáticas y puede ocurrir de dos formas; “cara–cara” (face to face), donde los anillos involucrados se encuentran paralelos entre si y, vértice–cara (edge to face) donde los anillos se encuentran perpendiculares entre si y las interacción se lleva a cabo entre un hidrógeno de un anillo y la nube de electrones  $\pi$  del otro, como se muestra en la figura 2.5.<sup>12</sup>

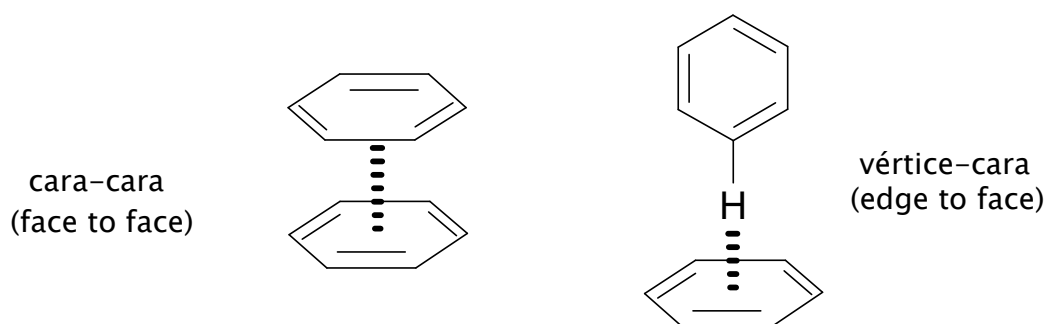


Figura 2.5 Interacciones  $\pi$ - $\pi$  en anillos aromáticos.

iv) Interacción por fuerzas de dispersión: Son interacciones entre dos moléculas al aparecer un dipolo instantáneo en la nube de electrones alrededor de cada molécula y las cuales se encuentran en la disposición espacial adecuada para interactuar favorablemente.<sup>5,14</sup>

v) Interacción por efecto hidrofóbico: Este tipo de interacciones son específicas para la asociación de sustratos no polares en soluciones acuosas. La superficie no polar de una cavidad hidrofóbica produce un arreglo de moléculas de agua alrededor de la cavidad, permitiendo un entorno adecuado para la inserción de un sustrato hidrofóbico dentro de la cavidad.<sup>7,15</sup>

vi) Interacción Metal-Ligante: La interacción presente en estas dos especies es del tipo covalente, y ya bien estudiadas en el contexto de la química de coordinación. Los requerimientos geométricos del ion metálico, el diseño de ligantes específicos, las propiedades ácido-base y su dependencia del pH en estas interacciones, permite la construcción de moléculas de diversas topologías.<sup>5,13</sup>

Los poliazaciclofanos pueden presentar diferentes tipos de interacción dependiendo del medio y del sustrato. En algunos casos pueden interactuar con uno o varios cationes metálicos o con otro tipo de ácidos de Lewis mediante la coordinación de sus átomos donadores.<sup>11</sup>

Por otro lado, dependiendo del grado de protonación que presente el poliazaciclofano, este presentará interacciones del tipo electrostático con el sustrato, debido a sus cargas positivas formales. Como por ejemplo, se encuentran los aniones o moléculas polarizables.<sup>17</sup>

### **2.3 Síntesis de receptores poliazacilofanos**

En el diseño y síntesis de macromoléculas se controlan comúnmente factores tanto cinéticos como termodinámicos que favorecerán la formación de la molécula discreta en lugar de polímeros u otras especies no deseadas. Dentro de las técnicas utilizadas para llevar a cabo las síntesis de macrociclos tenemos:

a) Síntesis en alta dilución. Como su nombre lo indica, esta se lleva a cabo en condiciones de baja concentración de reactantes. En este tipo de síntesis, uno de los componentes es adicionado lentamente a otro en baja concentración, en un gran volumen de disolvente, manteniendo así el intermediario en baja concentración, de tal forma que favorece la ciclización y disminuye la probabilidad de que el

intermediario encuentre otra molécula de uno de los reactantes, evitando de tal manera la polimerización, como se ilustra en la figura 2.6.<sup>14</sup>

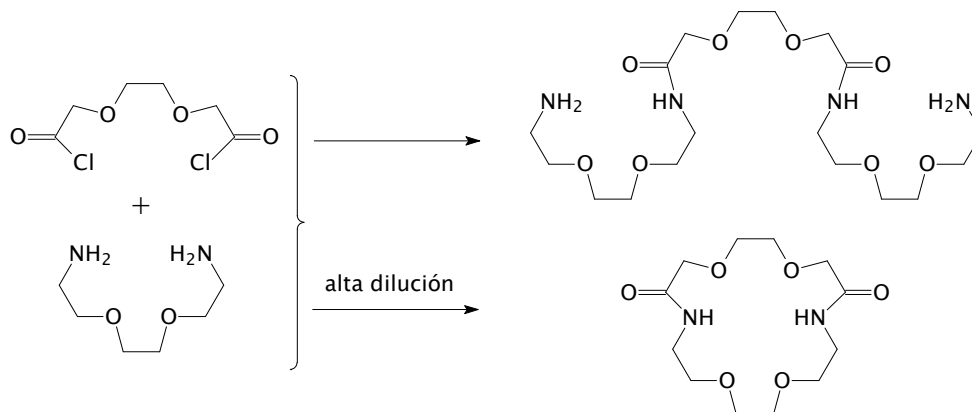


Figura 2.6 Efecto de alta dilución en la síntesis de macrociclos.

b) Síntesis por efecto de hormado. Esta técnica se basa en el efecto de hormado, el cual consta de la coordinación de un metal a uno de los reactivos, favoreciendo la formación del macrociclo. En dichas reacciones se presentan dos efectos fundamentalmente, el termodinámico y el cinético,<sup>5,6,8</sup> las cuales se describen a continuación:

Cuando en una reacción química entre  $A+B$ , con diferentes productos de reacción ( $C+D+E+\dots$ , figura 2.7), donde el producto macrocíclico de interés  $C$ , presenta un equilibrio complementario en presencia de

un ion metálico M, formando CM (figura 2.7). La fuerza motriz que favorece la formación del producto CM frente a los productos C+D+E+..., es conocida como efecto termodinámico.

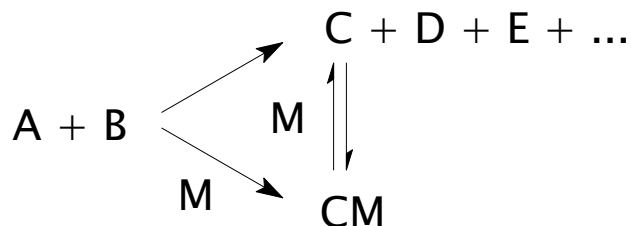


Figura 2.7 Efecto termodinámico en la formación de macrociclos en presencia de un ión metálico M.

El efecto cinético consiste en la formación de un intermediario AM (figura 2.8) que favorece la ciclización CM, es fundamentalmente un efecto de preorganización. Los reactantes se unen alrededor del centro metálico, acercando sus sitios activos lo suficiente para que se lleve a cabo la ciclización en las proximidades del complejo formado como se resume en la figura 2.8.<sup>9,14</sup>



Figura 2.8 Efecto cinético en la formación de Macrociclos (C) en presencia de un ion metálico M.

Un inconveniente del método por hormado frente al de alta dilución resulta cuando una vez que el macrociclo está formado y se requiere eliminar el metal sin destruir el ligante, se encuentra que en algunas ocasiones la operación resulta virtualmente imposible debido a la gran estabilidad de la interacción receptor–sustrato.<sup>7,14</sup> Sin embargo existen algunas técnicas comúnmente usadas para lograr eliminar el metal del complejo.

Para algunos casos basta con disolver el complejo en algún disolvente orgánico y lavar la fase orgánica con agua para solvatar el metal y removerlo de la cavidad.<sup>5</sup>

En el caso de macrociclos que contienen grupos amino, es común la adición de ácido para “protonar” los nitrógenos de dichos grupos y provocando así que los pares electrónicos se encuentren bloqueados y evitar la coordinación con los centros metálicos. La competencia de los ácidos ( $H^+$  y  $M^{n+}$ ) por la base (grupos amino) favorece a la formación de las especies protonadas debido a la mayor concentración de  $H^+$ .<sup>5,9</sup>

Bajo este contexto, también es posible realizar la eliminación del metal agregando una base más fuerte y en mayor concentración para secuestrar al metal y eliminarlo de la cavidad.<sup>12,13,14</sup>

Otra técnica usada es la que involucra el cambio en el estado de oxidación del centro metálico. Esta se puede lograr por dos medios, ya sea agregando un agente oxidante o reductor a una solución del complejo, o bien por vía electroquímica que permita el cambio de estado de oxidación del metal sin alterar el ligante.<sup>14</sup>

Otros métodos comúnmente utilizados para la síntesis de poliazaciclofanos, comprenden modificaciones del método general desarrollado por Richman y Atkins.<sup>18</sup> El ciclofano se obtiene por sustitución nucleofílica de un reactivo que presente, en ambos extremos, dos buenos grupos salientes frente a una poliamina lineal N-tosilada, como se detalla en la figura 2.9.  $\phi$  puede tratarse de una o más unidades aromáticas.<sup>8,19</sup>

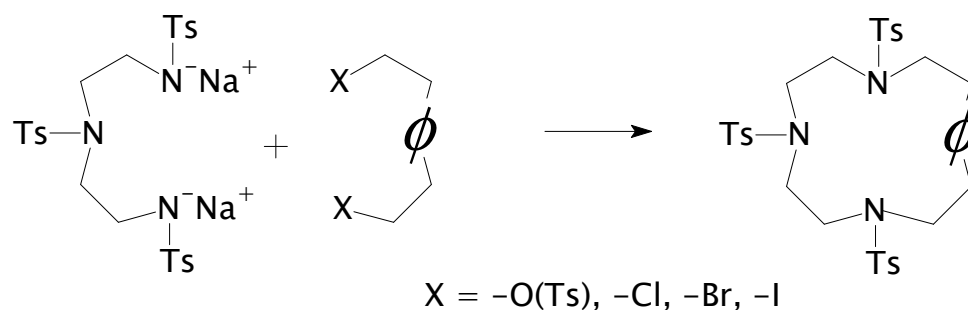


Figura 2.9 Método general para la síntesis de macrocilos, reportado por Richman y Atkins.

## 2.4 Propiedades ácido–base de los receptores poliazaciclofanos.

El comportamiento ácido–base que presentan los poliazaciclofanos es similar al observado para la serie de compuestos análogos poliazacicloalcanos y a las cadenas poliamínicas de cadena abierta, donde se han identificado equilibrios sucesivos de protonación en solución acuosa.<sup>12</sup> Sin embargo, la naturaleza cíclica de estos compuestos producen un aumento en la repulsión electrostática de los grupos amonio conforme aumenta el número de nitrógenos protonados, generando una disminución en la estabilidad de las especies protonadas respecto a aquellas observadas para los análogos de cadena abierta. Es decir, el efecto de repulsión electrostática entre dos grupos amino se ve reflejado en la



disminución de la estabilidad de la especie en un compuesto cíclico con respecto a su contraparte lineal.<sup>12,21</sup>

En la figura 2.10 se presenta el análisis de la correlación entre el logaritmo de las constantes de protonación global de los ligantes respecto al número de nitrógenos que integran la molécula para cuatro ligantes cíclicos y cuatro poliaminas de cadena abierta, metiladas en cada nitrógeno terminal, con solo cadenas etilénicas entre cada uno de los grupos amino (figura 2.11). Este análisis muestra el cambio de las constantes de estabilidad de las especies protonadas (todas aminas secundarias), debida a la disminución de los grados de libertad en los ligantes cíclicos respecto a sus equivalentes de cadena abierta. En ambos grupos la constante global de protonación se incrementa conforme se aumenta el número de nitrógenos en cada ligante.<sup>12</sup>

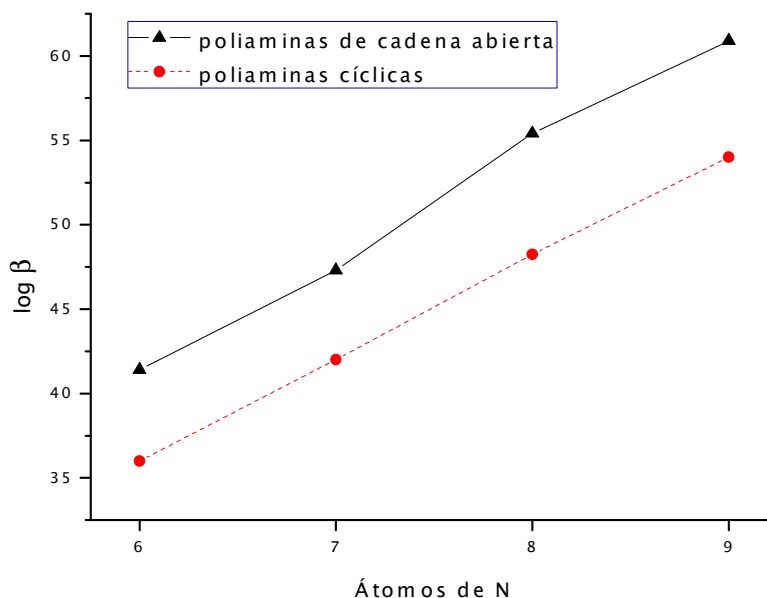


Figura 2.10 Constantes de protonación global de ligantes cíclicos y de cadena abierta (metiladas en cada nitrógeno terminal), frente al número de nitrógenos en cada molécula.

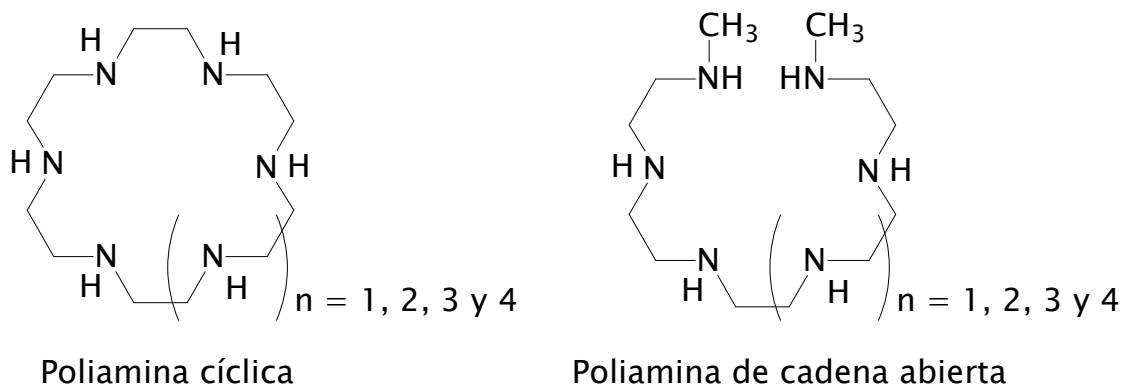


Figura 2.11 Poliaminas cíclicas y de cadena abierta con 6, 7, 8 y 9 átomos de nitrógeno, todos aminas secundarias.

Tanto en los ligantes cíclicos, como en los de cadena abierta, la longitud de la cadena hidrocarbonada que une cada grupo amino,

juega un papel importante respecto a la repulsión electrostática de los grupos amonio, en especial la interacción que presenta una amina con un  $H^+$  en presencia de uno o más grupos amonio vecinos. Se ha observado que al incrementar la longitud de las cadenas hidrocarbonadas en el ciclo, la estabilidad de las especies protonadas aumenta respecto a su contraparte con cadenas puente más pequeñas.<sup>11,12,14</sup>

### **2.5 Interacción poliazaciclofanos–ión metálico–protón.**

Particularmente los poliazamacrociclos que contienen seis o más nitrógenos donadores, resultan los más adecuados para formar complejos estables con uno o más iones metálicos debido a la cantidad de nitrógenos disponibles para la coordinación. Factores estructurales, como la rigidez del ligante, las propiedades electrodonadoras de los nitrógenos y su disposición, juegan un papel determinante en las características del enlace entre el macrociclo y el catión metálico.<sup>21</sup> En especial, subunidades heteroaromáticas como

2,2'-dipiridina o 1,10-fenantrolina, son a menudo introducidas como parte integral de este tipo moléculas receptoras. Estas unidades rígidas proporcionan dos nitrógenos aromáticos, con cada par electrónico dirigido de tal forma que actúan cooperativamente en el enlace con el ion metálico. La incorporación de estas unidades en la estructura de un macrociclo proporciona, además, características electrónicas especiales debidas a su carácter aceptor  $\pi$ , propias de heterociclo, y adiciona propiedades fotofísicas o fotoquímicas al interactuar estas unidades heteroaromáticas con diferentes tipos de sustratos.<sup>22,23</sup>

Los ligantes macrocíclicos conformados con este tipo de unidades heteroaromáticas y cadenas poliamínicas, proporcionan cavidades hidrofílicas con nitrógenos donadores en un marco hidrocarbonado de comportamiento hidrofóbico.<sup>21</sup>

El empleo de unidades de 1,10-fenantrolina, al diseñar y sintetizar ligantes macrocíclicos, provee, principalmente, la ventaja de tener sitios de coordinación rígidos y adecuados para obtener complejos más estables con un ion metálico en comparación con aquellos esperados para poliaminas saturadas que contienen el mismo

número de nitrógenos donadores. Además, la inserción de estas unidades permiten que el complejo formado sea soluble en disolventes no polares, debido a las características hidrofóbicas del esqueleto aromático.<sup>8</sup>

Bencini y colaboradores<sup>12,19</sup> han reportado una gran cantidad de ligantes poliazaciclofanos con características antes mencionadas y su interacción con diversos iones metálicos. En particular, ligantes ciclofanos derivados de poliaminas etilénicas y propilénicas, con 2,2'-dipiridina, piridina y 1,10-fenantrolina como espaciadores aromáticos. En la figura 2.12 se presentan algunos ejemplos de estos ligantes poliazaciclofanos.<sup>25,26</sup>

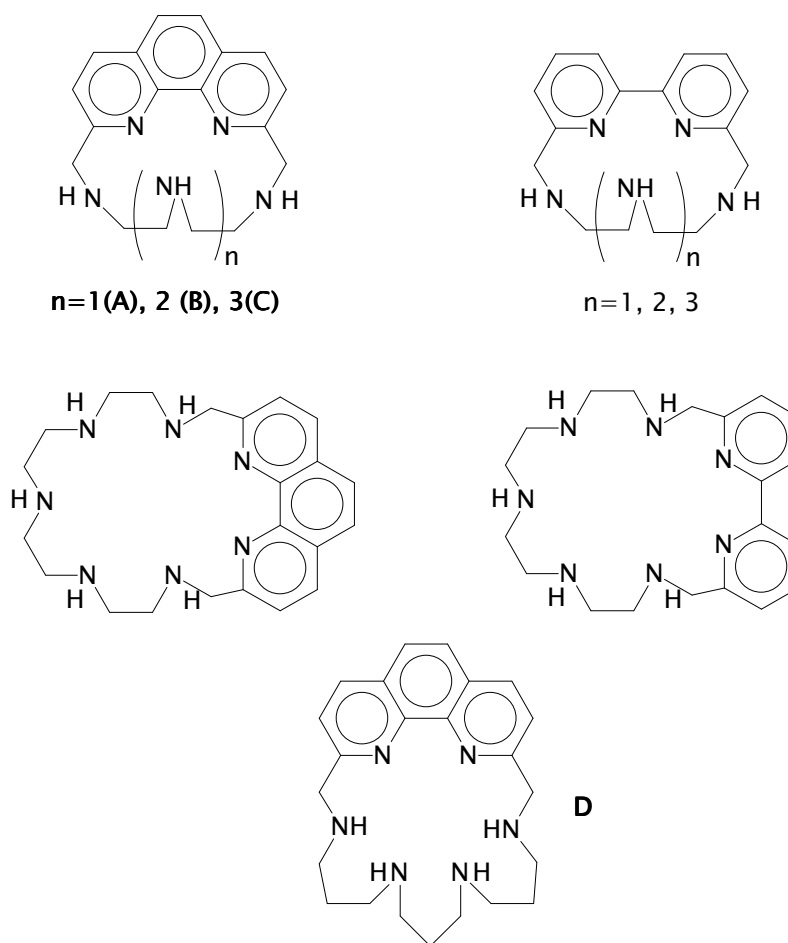


Figura 2.12 Poliazaciclofanos con 2,2'-piridina y 1,10-fenantrolina como espaciadores aromáticos, poliaminas etilénicas ( $n=1,2,3$ ) y propilénicas (D) como puente.

Para cada uno de estos ligantes se han descrito los estudios potenciométricos en solución acuosa, donde se ha observado que presentan alto grado de protonación. Los equilibrios de protonación para cada ligante reflejan, al menos, las protonaciones para cada uno de los nitrógenos que integran la cadena poliamínica en el intervalo de pH de trabajo (2.5–10.5). Para el caso de los ligantes que contienen como unidad aromática la 1,10-fenantrolina, presentan

solo las constantes de protonación para los nitrógenos de la cadena puente, debido a que las aminas alifáticas presentan mayor afinidad por el protón con respecto a los nitrógenos heteroaromáticos.<sup>12</sup> En la tabla 2.2 se presentan las constantes reportadas para los ligantes poliazaciclofanos **A**, **B**, **C** y **D** con 1,10-fenantrolina como espaciador aromático.<sup>25-32</sup>

Tabla 2.2 Constantes de protonación determinadas por medidas potenciométricas en solución acuosa.

Reacción <sup>a</sup>	<sup>a</sup> Log <i>K</i>			
	<b>A</b> <sup>29</sup>	<b>B</b> <sup>27</sup>	<b>C</b> <sup>31</sup>	<b>D</b> <sup>27</sup>
$L + H^+ \rightleftharpoons HL^+$	9.93	9.72	9.38	10.48
$HL + H^+ \rightleftharpoons H_2L^{2+}$	7.68	8.71	8.74	9.06
$H_2L^{2+} + H^+ \rightleftharpoons H_3L^{3+}$	4.07	6.18	7.18	7.39
$H_3L^{3+} + H^+ \rightleftharpoons H_4L^{4+}$	–	2.18	3.85	6.08
$H_4L^{4+} + H^+ \rightleftharpoons H_5L^{5+}$	–	–	1.79	–

<sup>a</sup>  $\log K_{LH_x}^H$ , donde  $K_{LH_x}^H = [LH_x] / ([LH_{x-1}][H^+])$

Se han descrito las constantes de interacción de estos ligantes con diversos iones metálicos, determinadas por métodos potenciométricos en solución acuosa, donde se ha mostrado la formación de especies donde coexiste el ion metálico con especies del ligante parcialmente protonado. Dependiendo del metal, la longitud de la cadena poliamínica y el número de nitrógenos en

estas, se han observado especies estables mononucleares (ML) y dinucleares ( $M_2L$ ), en especial, las especies dinucleares muestran a ambos iones metálicos en estrecha proximidad.<sup>31,32</sup>

Bencini y colaboradores<sup>4,28-31</sup> han reportado las constantes de estabilidad de **A**, **B**, **C** y **D** frente a Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II). En la tabla 2.3 se presentan las constantes de equilibrio reportadas para cada ligante frente a Cu(II). Solo para el caso de Cu(II)C se observa la especie con dos iones metálicos.

Tabla 2.3 Constantes de estabilidad de 2, 3, 4 frente a Cu(II).

Reacción	Log K			
	<b>A</b> <sup>33</sup>	<b>B</b> <sup>28</sup>	<b>C</b> <sup>31</sup>	<b>D</b> <sup>33</sup>
$Cu^{2+} + L \rightleftharpoons CuL^{2+}$	16.17	17.53	17.91	13.9
$CuL^{2+} + H^+ \rightleftharpoons CuHL^{3+}$	4.99	5.94	6.63	9.03
$CuHL^{3+} + H^+ \rightleftharpoons CuH_2L^{4+}$	-	-	4.53	5.98
$CuH_2L^{4+} + H^+ \rightleftharpoons CuH_3L^{5+}$	-	-	-	5.46
$CuL^{2+} + OH^- \rightleftharpoons CuLOH^+$	4.00	3.50	3.34	-
$CuLOH^+ + OH^- \rightleftharpoons CuLOH^{2+}$	2.39	-	-	-
$CuL^{2+} + Cu^{2+} \rightleftharpoons Cu_2L^{4+}$	-	-	7.37	-
$Cu_2L^{4+} + OH^- \rightleftharpoons Cu_2LOH^{3+}$	-	-	6.38	-

a  $\log K^{MLHx}$ , donde  $K^{MLHx} = [MLHx] / ([MLH_{x-1}][H^+])$

b  $\log K^{MML}$ , donde  $K^{MML} = [M_2L] / ([ML][M])$

En todos los casos se encontraron especies protonadas de  $ML^{2+}$ .

Como se observa en la tabla 2.3, al aumentar la longitud de la cadena



poliamínica y el número de nitrógenos, se observan especies con un grado mayor de protonación, sin embargo solo para el ligante **C** se reporta la especie con dos iones Cu(II).

La importancia descrita de los sitios activos de metaloproteínas formados por macrocíclicos “rígidos” o “flexibles”, crea el interés de sintetizar y caracterizar ligantes poliazamacrocíclicos con estas características, así como el estudiar su interacción con iones metálicos, como potenciales sistemas modelos de metaloproteínas.

Por lo tanto es importante estudiar las propiedades de estos ligantes frente a protón (propiedades ácido-base), frente a diferentes iones metálicos que representen, por un lado, aquellos comúnmente involucrados en procesos biológicos (Cu y Zn) y por otro, aquellos frecuentemente implicados en el deterioro del medio ambiente, principalmente por su toxicidad (Cd y Pb).

## 3 Objetivos

### 3.1 General

Sintetizar, caracterizar y evaluar potenciometricamente de dos nuevos ligantes poliazamacrocíclicos, uno de ellos rígido con un alto grado de saturación y otro flexible en un esqueleto poliamínico, como posibles modelos de metaloproteínas o metaloenzimas; así como el estudio de la interacción de cada ligante frente a los metales Zn(II), Cu(II), Cd(II) y Pb(II).

### 3.2 Particulares

1) Sintetizar y caracterizar el ligante macrocíclico rígido 1,12-dimetil-bis [4, 5, 6, 7, 8, 9] - [13, 14, 15, 16, 17, 18] - fenantrolino - 1,2,5,8,11,12,14,17 - octaazaciclooctadecano-2,10-dieno (ligante **L1**).

2) Sintetizar y caracterizar el ligante flexible 2, 6, 9, 12, 16-pentaaza [17] (2,9)- 1, 10 - fenantrolinciclofano (ligante **L2**).

3) Estudiar el comportamiento ácido-base en disolución de los ligantes  $L_1$  y  $L_2$ , para determinar la interacción de estos sistemas frente a  $H^+$ .

4) Estudiar el comportamiento en disolución de los ligantes  $L_1$  y  $L_2$  frente a los iones metálicos  $Zn(II)$ ,  $Cu(II)$ ,  $Cd(II)$  y  $Pb(II)$ , para determinar la estabilidad y evaluación de la interacción de cada uno de estos sistemas.

## 4 Parte Experimental

### 4.1 Equipos y Materiales Utilizados

La síntesis de las materias primas para cada uno de los ligantes, se realizó empleando los métodos reportados para cada caso, como se describe en el Apéndice I.

Los reactivos utilizados se adquirieron de los proveedores; Sigma-Aldrich y Fluka, los disolventes utilizados se adquirieron del proveedor J. T. Baker y Aldrich, todos en grado analítico. Los disolventes deuterados se adquirieron de la firma Sigma-Aldrich, con una pureza del 99.8 %, sin referencia interna de tetra-metil-silano. Como se describe en el Apéndice II.

Los equipos utilizados para obtener los experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN), Masas (FAB+), así como el Ultravioleta-Visible (UV), se describen en el Apéndice II.

## 4.2 Síntesis de los Ligantes

4.2.1) Síntesis del ligante rígido 1,12-dimetil-bis[4,5,6,7,8,9] - [13, 14, 15, 16, 17, 18] - fenantrolino - 1, 2, 5, 8, 11, 12, 14, 17-octazaciclooctadecano-2,10-dieno (L1).

En la figura 4.1 se presenta el esquema de síntesis para el ligante L1, mediante el método de hormado, utilizando  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como agente para ese fin, en una condensación de tipo 1+1.<sup>34</sup> A una disolución de 0.001 mol (0.23 g) de 2,9-dicarboxaldehido-1,10-fenantrolina, sintetizado por el método reportado por Markovac y colaboradores (Anexo I),<sup>35</sup> en 150 mL de metanol, se agregaron  $1 \times 10^{-3}$  mol de  $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.26 g) previamente disueltos en 25 mL de metanol bajo agitación vigorosa. Posteriormente se agrega una disolución de 2,9-di(1-metilhidracino)-1,10-fenantrolina ( $1 \times 10^{-3}$  mol, 0.30 g), sintetizado por el método descrito por Lewis y colaboradores,<sup>36</sup> teniendo especial cuidado en la adición lenta (gota a gota) a la solución de Cr(III) + dialdehido, debido a la formación de productos de naturaleza polimérica, como lo detalla Anacona y colaboradores.<sup>34</sup> El uso de la sal de Cr(III), como agente de hormado en la síntesis de L1, tiene la ventaja de: i) proporcionar el efecto de preorganización al

coordinarse con los nitrógenos aromáticos de la fenantrolina en el dialdehído; en un primer paso, y en una segunda etapa, coordinar el segundo grupo de fenatrolina perteneciente a la dihidracina. Esto permite colocar a ambos grupos en una situación estérica favorable para que se lleve a cabo la condensación de los grupos aldehído e hidracina; favoreciendo la ciclización, mediante la proximidad de ambos grupos al formar el complejo de Cr(III) con las materias primas y llevando a cabo la formación de las bases de Schiff. ii) La labilidad del complejo Cr(III)L1 frente a los iones hidróxido, nos permite destruir el complejo formado, obteniendo el ligante libre (disuelto en Metanol) y el Cr(OH)<sub>3</sub> como precipitado.

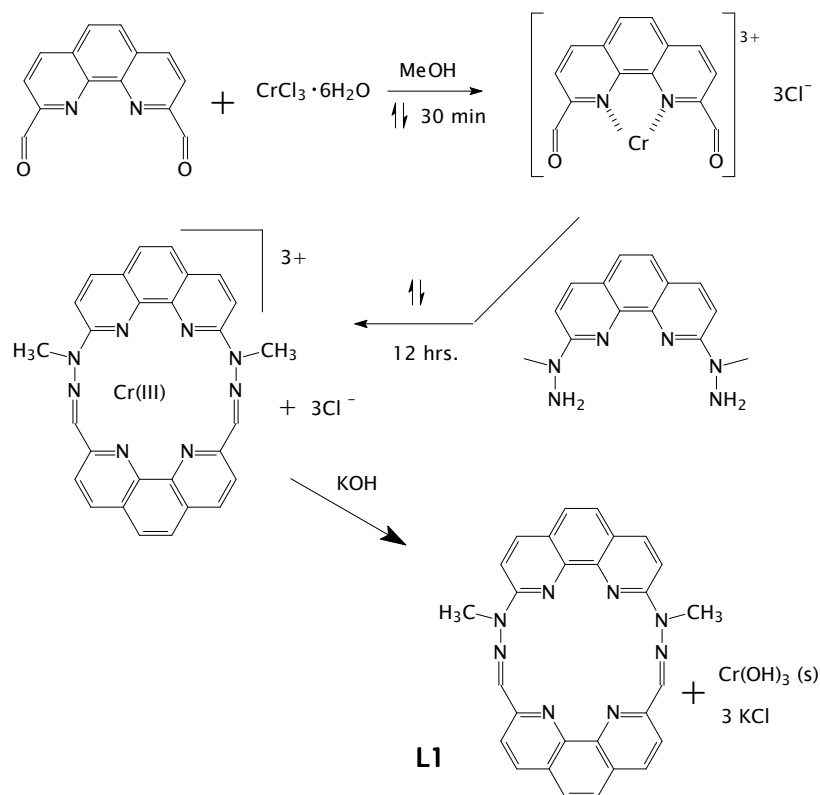


Figura 4.1 Esquema de síntesis de L1.

Una vez concluida la adición, la mezcla se coloca bajo calentamiento a reflujo durante 12 horas. Al término de este periodo, se suspende el calentamiento y se agrega una solución de KOH/MeOH hasta imponer pH básico, observando la aparición de un precipitado verde en la mezcla de reacción. Este precipitado se filtra sobre una cama de celita obteniendo una disolución amarilla en el filtrado. Esta disolución se concentra en rotavapor hasta sequedad y se agrega  $\text{CHCl}_3$  para obtener una solución amarilla (fase orgánica) y un precipitado blanco (KCl), el cual se filtra. La solución se concentra hasta el mínimo volumen y se agrega éter etílico, obteniendo un precipitado amarillo, que se hace pasar por una columna de alúmina, utilizando como eluyente una mezcla de metanol :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1).

El rendimiento de la síntesis de L1, después de la purificación por cromatografía en columna resulto de 64 %.

#### **4.2.2) Síntesis del Ligante; 2,6,9,12,16-pentaaza [18] (2,9) 1,10-fenantrolinciclofano (L2).**

En la figura 4.2 se presenta el esquema de síntesis para el ligante L2. Esta síntesis se realiza a partir de la condensación de la diamina

parcialmente tosilada, 4,7,10-tris(p-tolilsulfonil)-4,7,10-triazatridecano-1,13-diamina, preparada por el método reportado<sup>18</sup> (Anexo I), adicionando 2,9-dicarboxaldehido-1,10-fenantrolina<sup>35</sup> en alta dilución;  $1 \times 10^{-3}$  mol de cada reactante en 500 mL de disolvente, bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente durante una noche. A diferencia del el método de Atkins,<sup>18</sup> descrito en la figura 2.9, la síntesis del ligante **L2** se lleva a cabo por la formación de dos bases de Schiff a partir de las aminas primarias en la poliamina y el dialdehido de la fenantrolina. Esta modificación implica el ahorro en al menos tres pasos de reacción, ya que no es necesario preparar la poliamina N-tosilada, y evitando la reducción del aldehido al alcohol, para posteriormente realizar la halogenación y obtener el dihalogenuro de la fenantrolina, que se hace reaccionar con la poliamina, tosigada en todos los grupos amino, para finalmente obtener el ligante cíclico. Esta optimización en la síntesis de **L2**, tanto el rendimiento como la cantidad de reactivos utilizados para generar al poliazaciclofano, comprenden una significativa mejora respecto a los métodos conocidos.



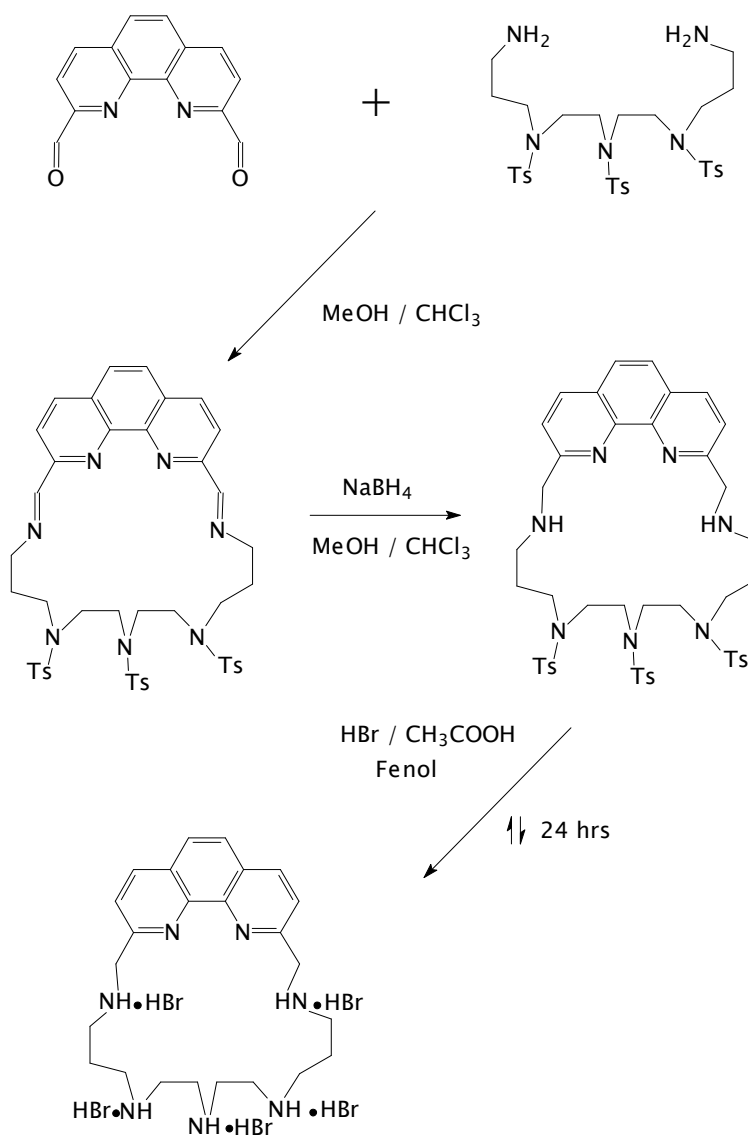


Figura 4.2 Esquema de síntesis de L2.

La eliminación de los grupos tosiló de la cadena se lleva a cabo por el método reportado, utilizando HBr/CH<sub>3</sub>COOH (conc.) en presencia de fenol (como inhibidor de radicales libres).<sup>8</sup>

El rendimiento global para la síntesis de L2 resultó de 40 %.

### 4.3 Estudios de Potenciométricos

Los estudios se realizaron utilizando un potenciómetro automático controlado por computadora (como se describe en el anexo II). Las valoraciones se llevaron a cabo a temperatura ( $298.0 \text{ K} \pm 0.1\text{K}$ ) y fuerza iónica constantes ( $\text{NaCl } 0.15 \text{ M}$ ), manteniendo la disolución en agitación constante en atmósfera de Argón, como se describe en la figura 4.3.

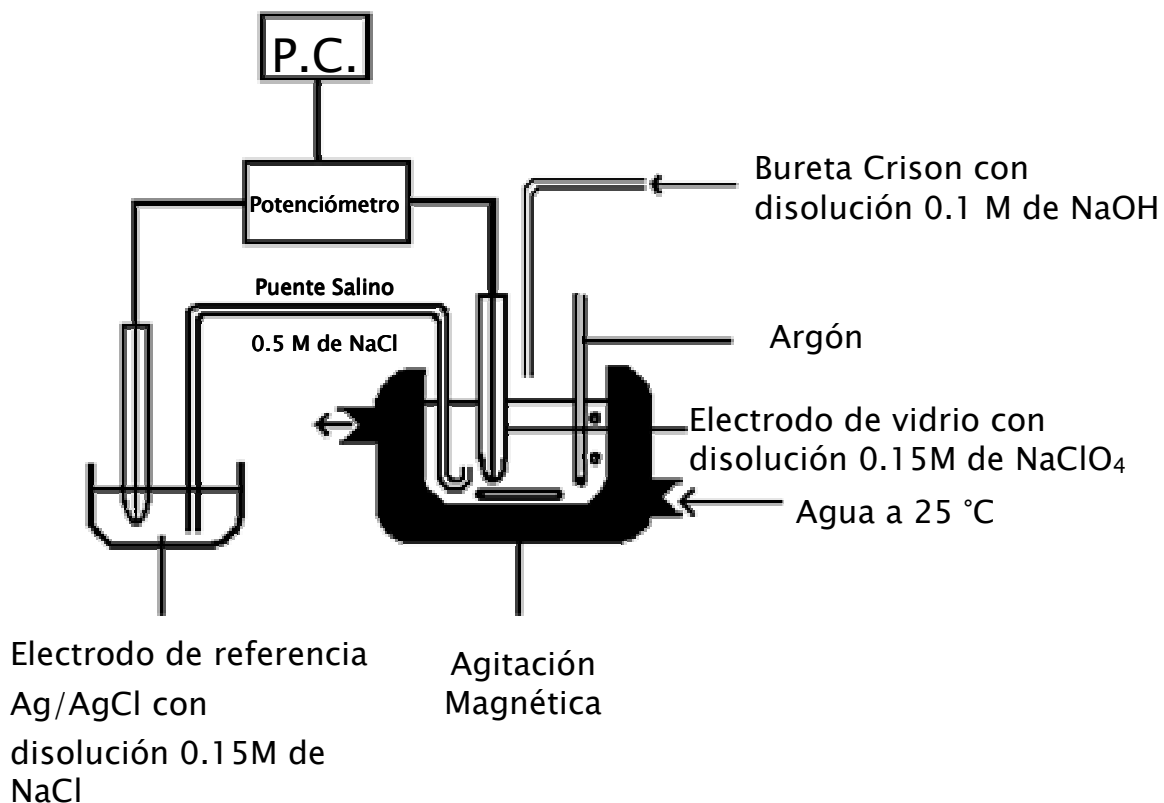


Figura 4.3 Esquema general del dispositivos para realizar los estudios potenciométricos

Los datos de potencial fueron adquiridos utilizando el software PASAT.<sup>37</sup> El electrodo de vidrio fue calibrado mediante una valoración de una disolución de HCl de concentración conocida (0.1M) y disoluciones de NaOH (0.1M) libres de CO<sub>2</sub>, determinando el punto de equivalencia mediante el método de Gran,<sup>38,39</sup> el cual permite la estandarización del sistema calculando el potencial estándar E° y el producto iónico del agua ( $pK_w=13.73$ ).

Las curvas de valoración se obtuvieron con al menos 200 puntos experimentales, correspondientes a 3 lecturas, abarcando un intervalo de pH de 2 a 11. Los experimentos se realizaron por cuadruplicado y se trataron simultáneamente para obtener las constantes de estabilidad finales. Por último, se obtuvieron los diagramas de distribución de especies utilizando para ello el programa HYSS.<sup>40</sup>

La evaluación de las constantes de formación global del ligante frente al protón se realizaron utilizando el software SUPERQUAD,<sup>41,42</sup> el cual compara los valores experimentales de los datos de pH vs volumen con un modelo teórico propuesto, con el parámetro estadístico  $\chi^2$ . Este valor de  $\chi^2$  debe ser menor a 12.6 para tener un 95 % de confiabilidad en los resultados.<sup>41,42</sup>

## 5 Resultados y Discusión

### 5.1 Resonancia Magnética Nuclear.

#### 5.1.1 Ligante L1

En la figura 5.1 se presenta el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante **L1**, obtenido en  $\text{DMSO}-d_6$ . En esta figura se observan los patrones de acoplamiento para los dos fragmentos de fenantrolina, cuatro dobletes entre 7.59 y 8.45 ppm, y tres singuletes en 7.66, 7.8 y 8.15 ppm (figura 5.1). Todas estas señales presentan una integración para dos protones. En la zona de protones alifáticos encontramos una señal sencilla en 3.69 ppm que integra para seis protones, que corresponden a los protones de los metilos unidos a cada grupo hidrazona. El patrón de acoplamiento y el número de señales observadas muestra que la molécula presenta un eje de simetría  $C_2$  y divide por la mitad a cada uno de los sistemas de fenantrolina y por lo tanto solo observamos la mitad de señales para **L1**.

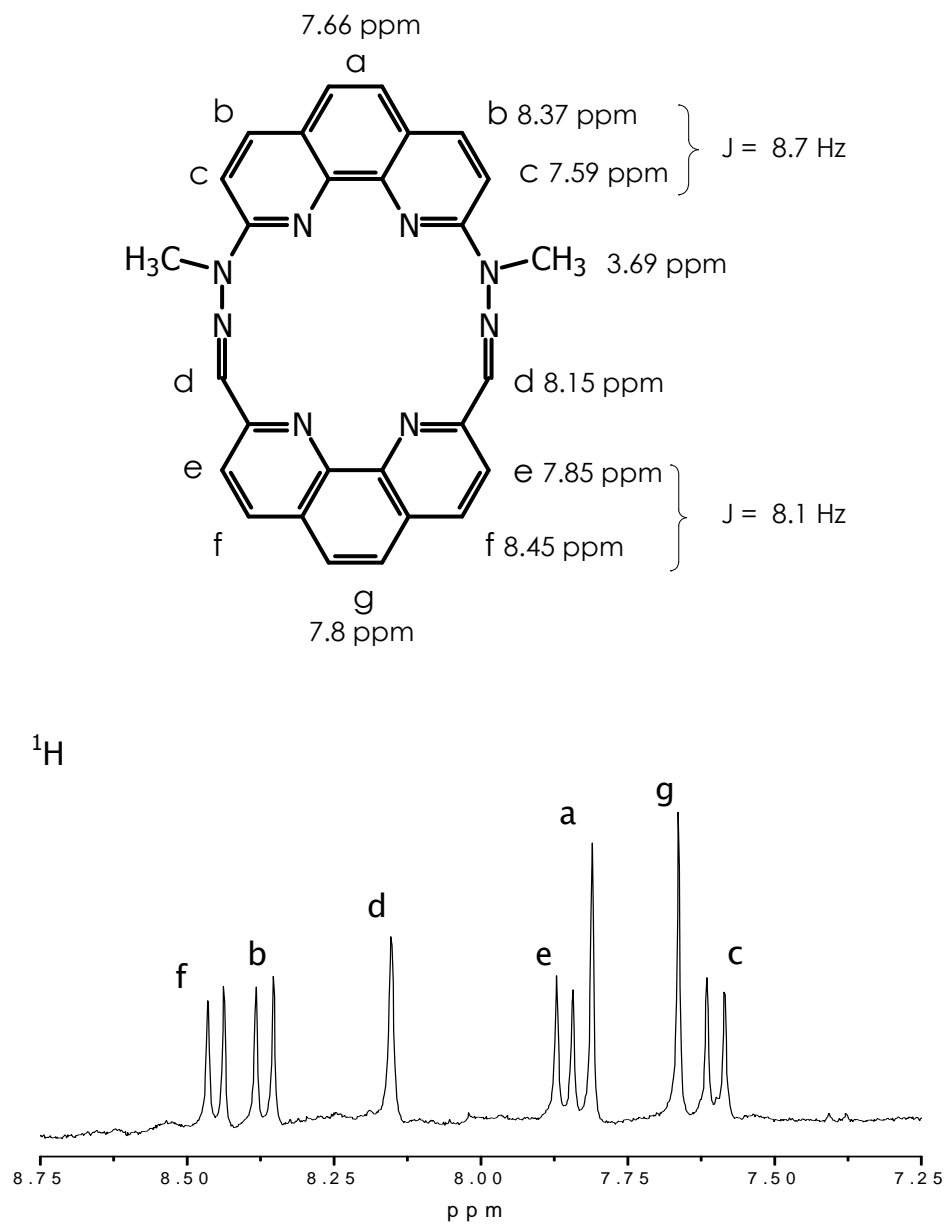


Figura 5.1. RMN  $^1\text{H}$  de L1 en  $\text{DMSO}-d_6$ .

La completa asignación de las señales de  $^1\text{H}$  en la zona aromática, se realizó mediante los experimentos de dos dimensiones, COSY (figura 5.2) y NOESY (figura 5.3). Con ellos se confirmaron los acoplamientos

para los sistemas fenantrolínicos; el doblete que aparece en 7.59 ppm está acoplado al doblete de 8.37 ppm, en tanto que el doblete en 7.85 ppm se acopla con el que aparece en 8.45 ppm.

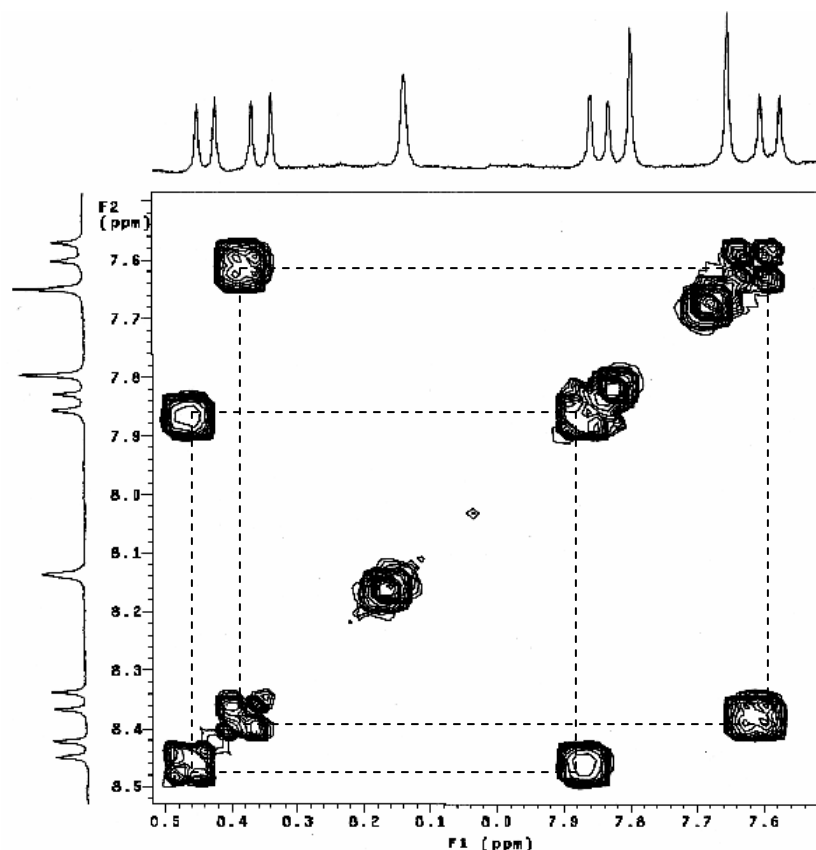


Figura 5.2 Experimento COSY de L1 en DMSO- $d_6$ .

En el experimento NOESY se encontró que la señal en 7.59 ppm presenta un acoplamiento NOE con la señal asignada a los metilos unidos a cada grupo hidrazona. La señal en 8.37 ppm (protones b, figura 5.1), presentan un acoplamiento a tres enlaces de distancia con la señal en 7.59 ppm (protones c, figura 5.1), por lo que es

posible concluir que estas señales corresponden al sistema de fenantrolina sustituida en las posiciones 2 y 9 con los grupos metilhidrazona (figura 5.1).

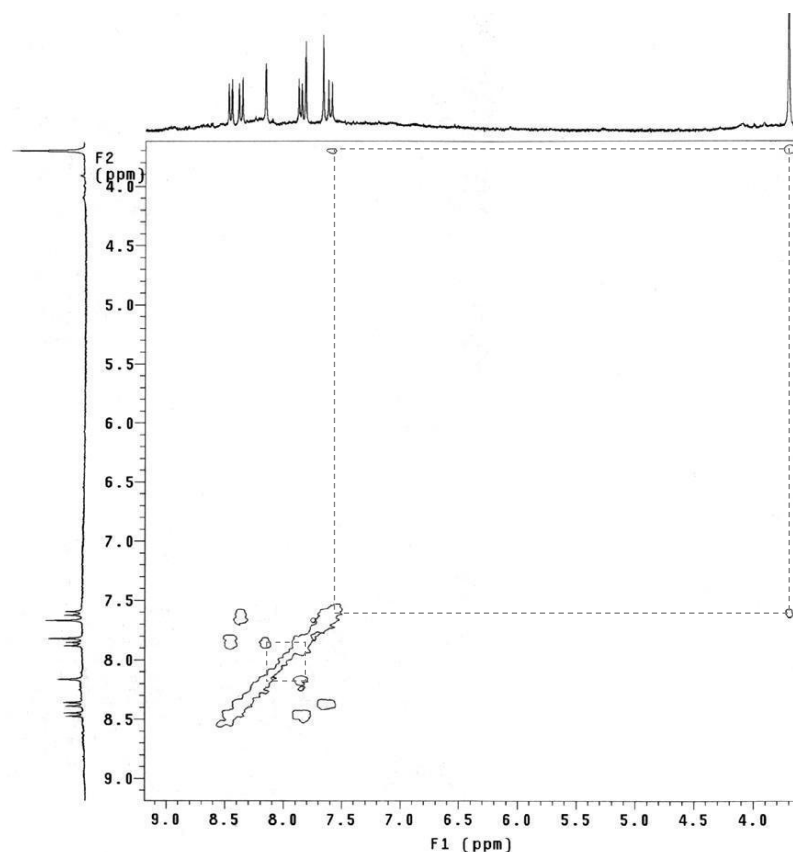


Figura 5.3 NOESY L1 en DMSO- $d_6$ .

El singulete en 8.15 ppm (protones d, figura 5.1) presenta un acoplamiento NOE con el doblete en 7.85 ppm (protones e, figura 5.1), el cual está acoplado a la señal en 8.45 ppm (protones f, figura 5.1) las señales de los singuletes a y g presentan interacción NOE con las señales en 8.37 y 8.45 ppm. De lo anterior se deduce que las

señales en 7.8, 8.37 y 7.59 (protones a, b y c, respectivamente, figura 5.1) corresponden al sistema fenantrolina vecino al nitrógeno de la hidrazona. De la misma forma, las señales en 7.85, 8.45 y 7.66 ppm (protones e, f y g, respectivamente, figura 5.1) forman el conjunto de señales para la fenantrolina vecina a la base de Schiff.

En la figura 5.4, se presenta el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , donde se observaron 14 señales, que corresponden a la mitad de señales de carbono que componen el ligante L1, debido el eje de simetría que presenta la molécula propuesta (figura 5.4). La señal que aparece en 35.5 ppm corresponde a los dos metilos unidos a los grupos hidrazona en cada lado de la molécula. Las señales restantes aparecen en la zona de desplazamiento químico de carbonos aromáticos (110 a 155 ppm).

En la figura 5.5 se presenta el experimento HETCOR ( $^{13}\text{C}$  vs  $^1\text{H}$ ) donde se observan 13 señales aromáticas de carbono, pero solo siete de ellas se encuentran acopladas a protón. La asignación para estas señales se presenta en la figura 5.5.



## 5 Resultados y Discusión

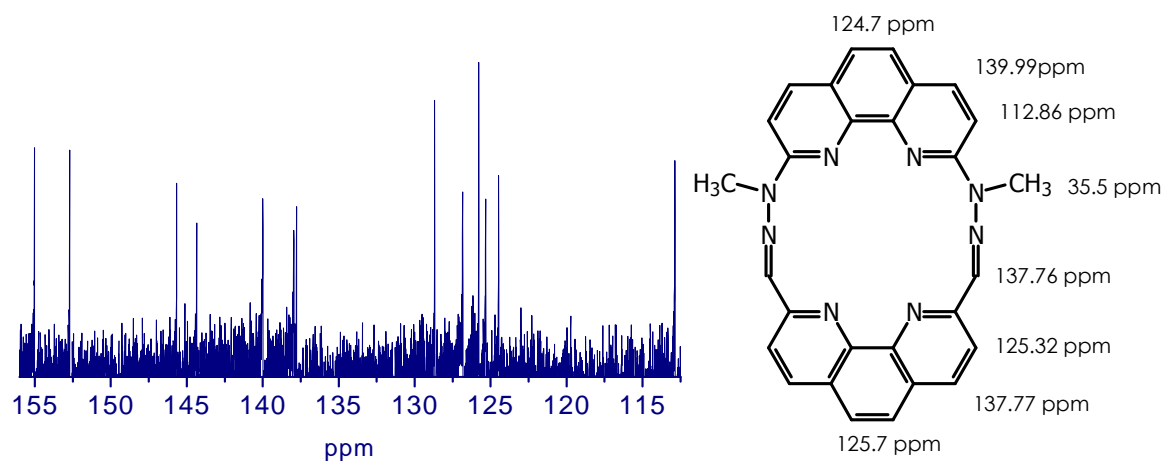


Figura 5.4. Desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  acoplado a  $^1\text{H}$  en L1 en  $\text{DMSO-}d_6$ .

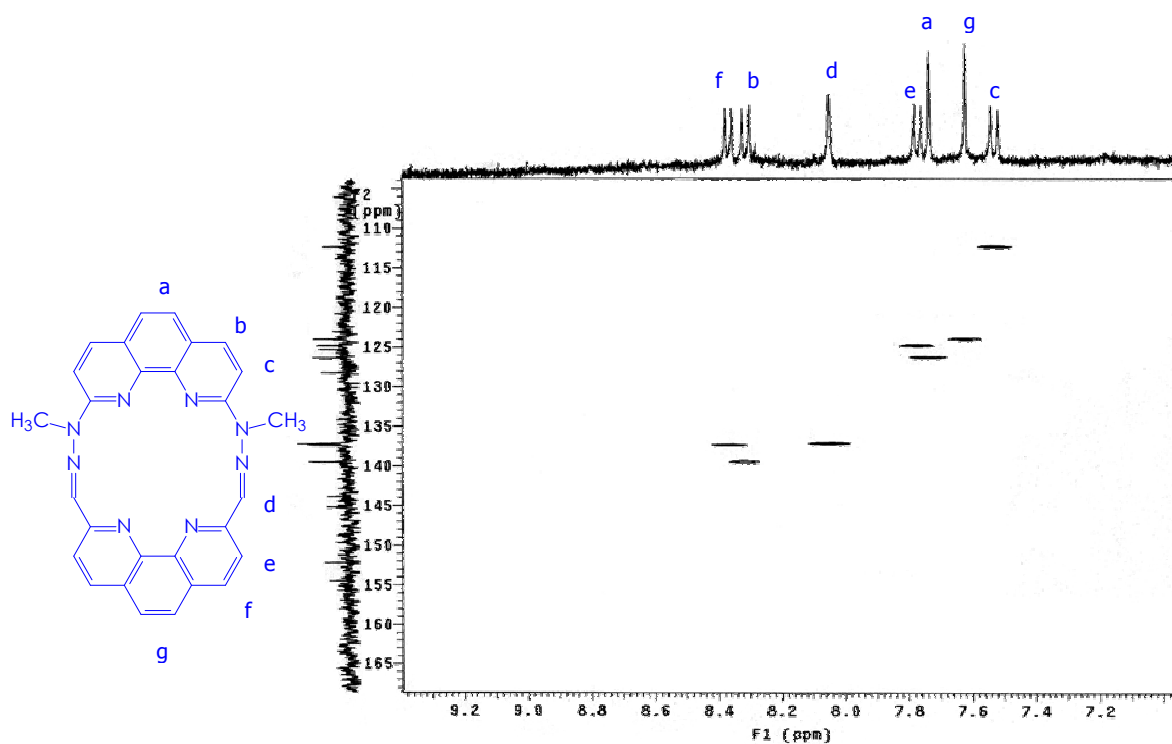


Figura 5.5 Experimento HETCOR de L1 ( $^{13}\text{C}$  vs  $^1\text{H}$ ) en  $\text{DMSO-}d_6$ .

### 5.1.2 RMN de L2

En la figura 5.6 se presenta el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para la sal hidrobromada del ligante L2, obtenido en D<sub>2</sub>O. Del mismo modo que en el caso del ligante L1, se observa que las señales obtenidas corresponden a la mitad de las señales para cada protón. En este espectro se observa el patrón de acoplamiento para el sistema de fenantrolina en L2, con un doblete en 8.34 ppm (protones H<sub>b</sub>) acoplado a otro ( $J=8$  Hz) en 7.63 ppm (protones H<sub>c</sub>) y un singulete en 7.75 ppm (protones H<sub>a</sub> de la fenantrolina). Por otro lado, los protones de la cadena poliamínica del ciclo presentan señales anchas y superpuestas entre 3.7 y 3.0 ppm del espectro. Sin embargo la señal observada en 2.23 ppm se encuentra en el desplazamiento químico que corresponde para los protones con solo sustituyentes hidrocarbonados, y la cual presenta una integración correspondiente a 4 protones. En la literatura se ha reportado la caracterización por RMN para una gran cantidad de ligantes poliazaciclofanos,<sup>43,44,45</sup> donde se ha encontrado que las señales de los metilenos centrales de las cadenas propilénicas en las cadenas poliamínicas, se presentan en un desplazamiento químico menor que el de sus vecinos unidos a amina. Lo cual sugiere la asignación de la señal en 2.23 ppm, a los

protones centrales de las cadenas propilénicas en el ligante **L2** (protones Hf; figura 5.6).

El conjunto de señales encontrado alrededor de 3.5 y 3.2 ppm (figura 5.6) presenta una integración para 16 protones, por lo tanto, debido a la integración y al desplazamiento químico que presentan estas señales, es posible concluir que se trata de los 16 protones unidos a amina en la cadena poliamínica (protones He y He').

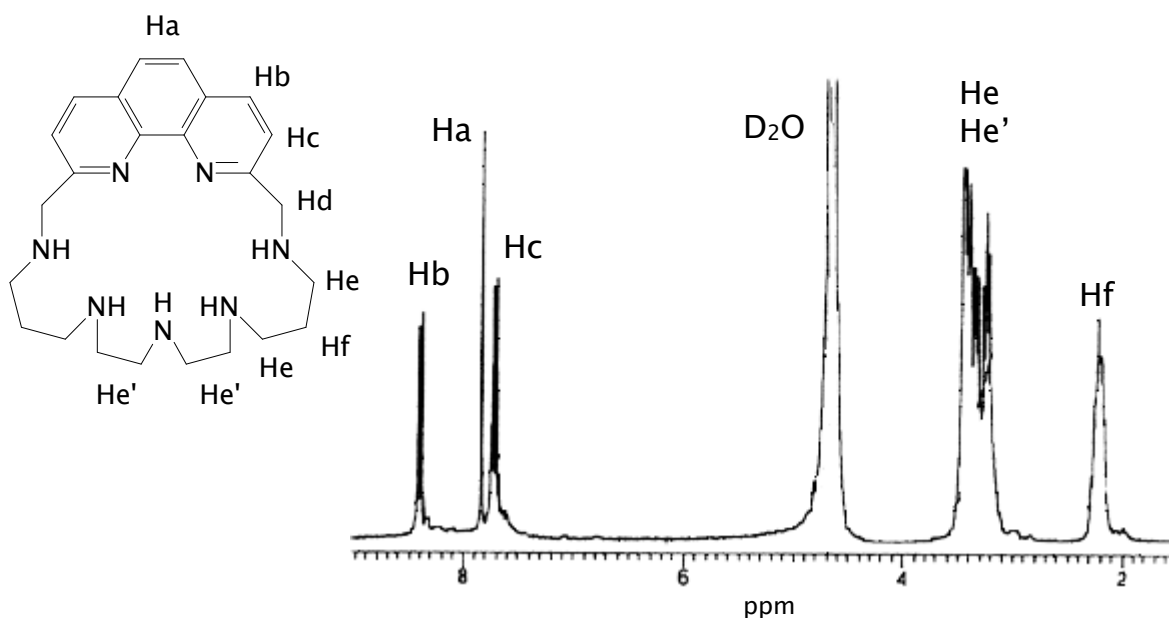


Figura 5.6 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **L2** en  $\text{D}_2\text{O}$ .

En la figura 5.7 se presenta el espectro de  $^{13}\text{C}$  para el ligante **L2**. En él se observaron tres señales aromáticas en 139.9, 127.5 y 123.7 ppm unidas a protón, que corresponden a los carbonos de las posiciones 3,4,5,6,7 y 8 del sistema de fenantrolina y otras tres señales en

150.9, 146, y 129.4 ppm asignadas a los carbonos cuaternarios del mismo sistema. Además, 6 señales en la zona alifática, donde 5 de las cuales (45.5, 45.1, 43.7, 43.3 y 22.9 ppm) pertenecen a los carbonos de la cadena poliamínica y una más en 51.9 ppm, que pertenece al metileno generado en la reducción de la imina intermediaria (protones Hd). Esta señal, queda superpuesta con la señal de H<sub>2</sub>O en 4.6 ppm, lo cual fue evidente al realizar los experimentos COSY y HETCOR, donde se encontró el acoplamiento de la señal de <sup>13</sup>C en 51.9 ppm con la señal de H<sub>2</sub>O, como se observa en la figura 5.8 y 5.9.

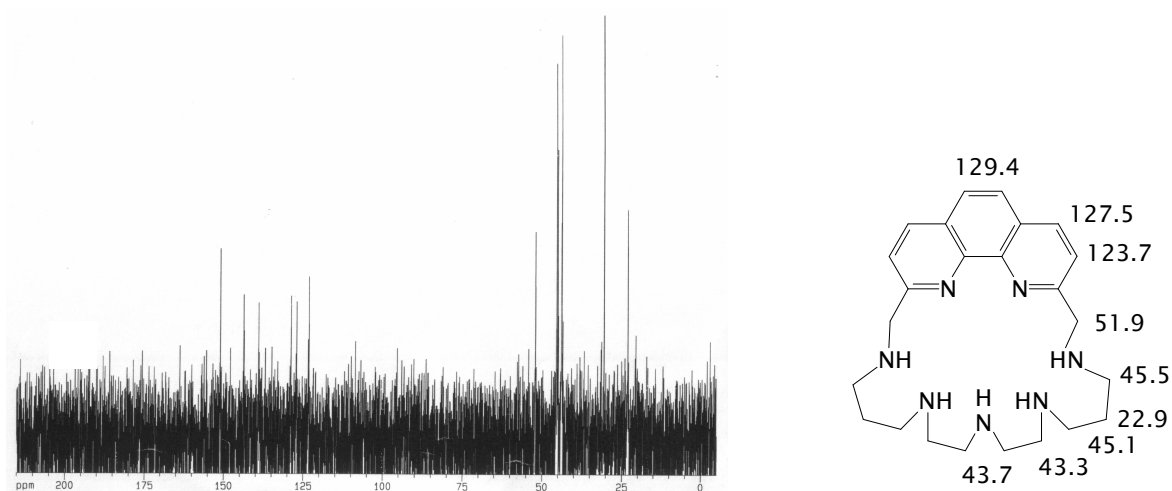


Figura 5.7 Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de L2 en D<sub>2</sub>O.

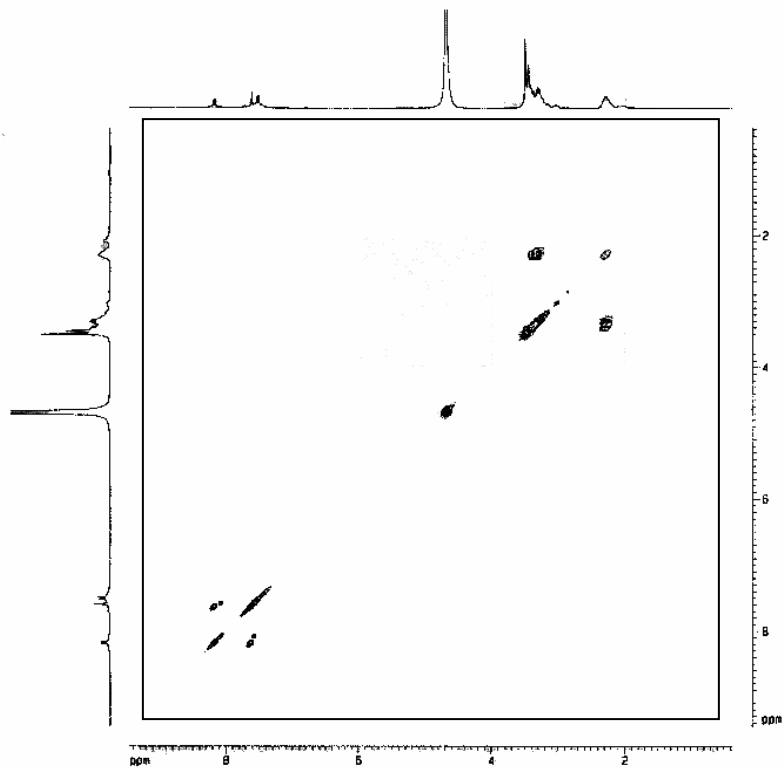


Figura 5.8 Espectro COSY del ligante L2 en D<sub>2</sub>O.

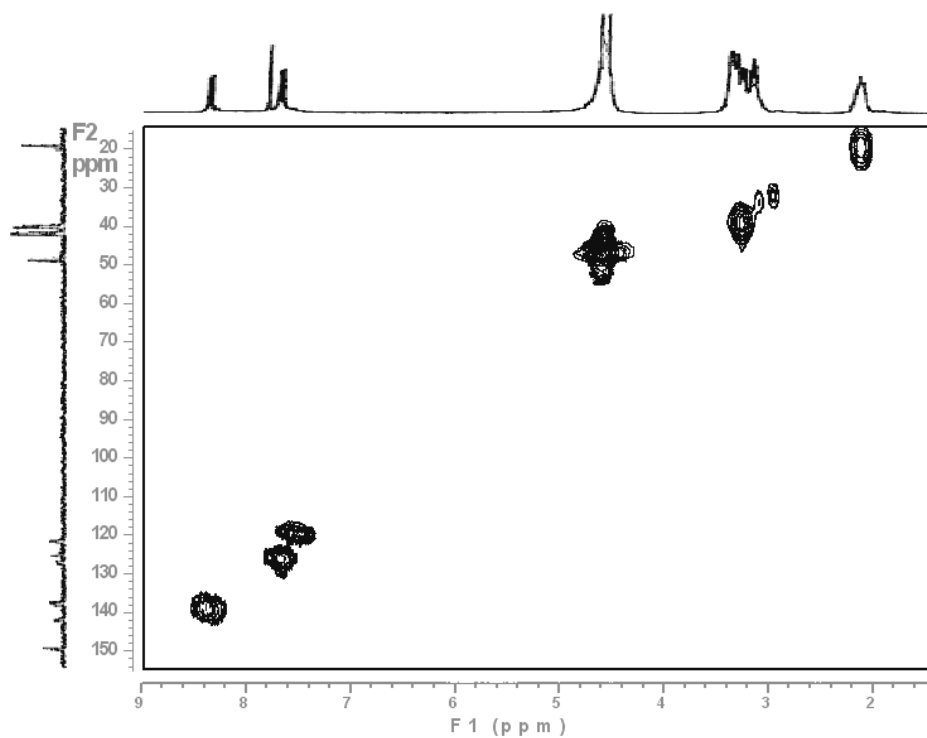


Figura 5.9 Espectro HETCOR del ligante L2 en D<sub>2</sub>O.

## 5.2 Espectrometría de Masas

Para los dos ligantes obtenidos, se efectuaron los experimentos de FAB+. En ningún caso fue posible obtener el ión molecular, sin embargo se encontró el patrón isotópico esperado para cada uno de los fragmentos identificados para cada molécula. Este patrón teórico se obtuvo utilizando el software MMCALC,<sup>46</sup> el cual realiza el cálculo isotópico de acuerdo a la abundancia relativa de cada elemento. En la tabla 5.1 y en la figura 5.10 se presentan los fragmentos identificados para el ligante L1.

Tabla 5.1. Espectrometría de masas para L1.

Fragmento	pérdida	m/z
C <sub>26</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> -N-NC	412
C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub>	CN	441
C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub>	fenantrolina	290
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	Fen-(CN) <sub>2</sub>	236
C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	fen-CH <sub>3</sub> -N-NC	234

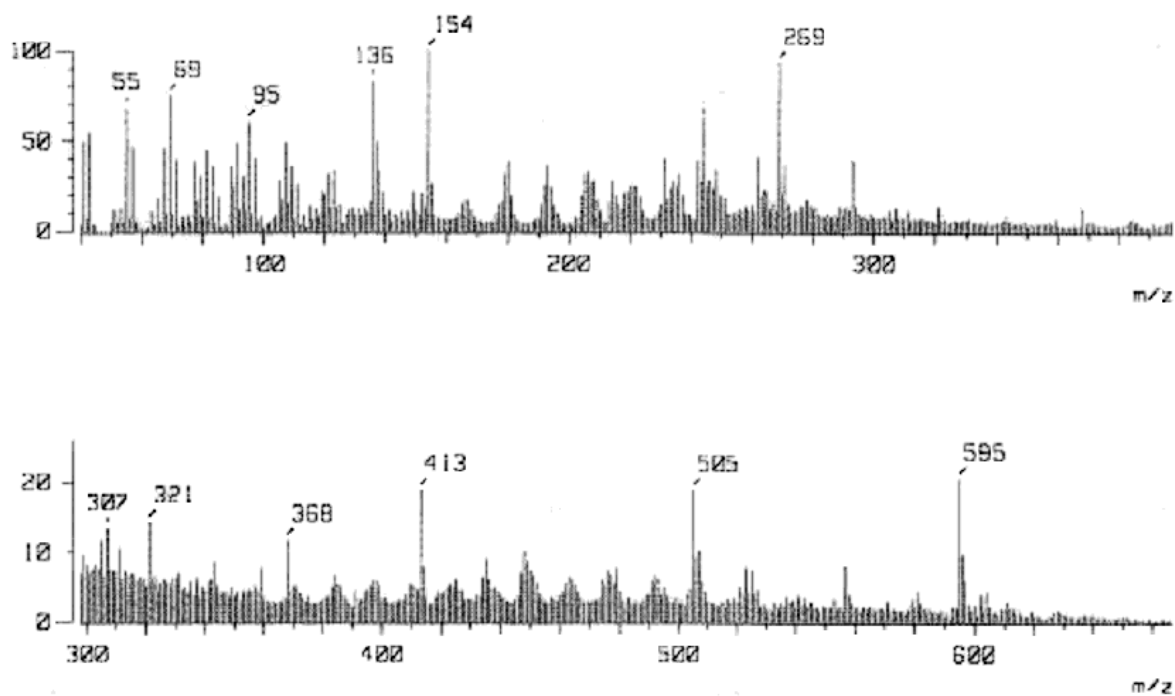


Figura 5.10 Espectro de Masas (FAB+) para el ligante L1.

Tabla 5.2. Espectrometría de masas para L2.

Fragmento	pérdida	m/z
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> )NH(CH <sub>2</sub> )NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH	208
C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> )NH(CH <sub>2</sub> )	289
C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub>	HN(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> )NH(CH <sub>2</sub> )NH	316

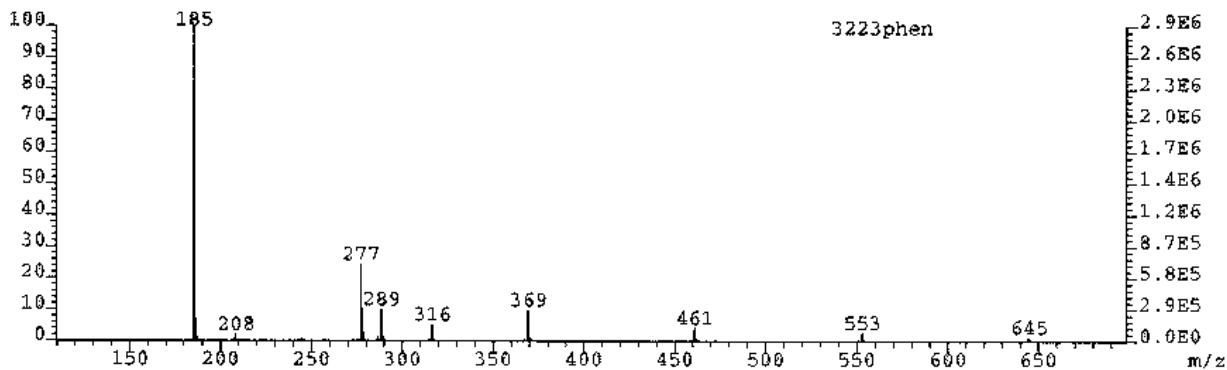


Figura 5.11 Espectro de Masas (FAB+) para el ligante L2.

### 5.3 Infra-Rojo.

En la figura 5.12 se presenta el espectro de IR para el ligante L1, donde se encontraron las bandas características del enlace imínico (C=N) entre 1623 y 1600  $\text{cm}^{-1}$ . También se encontraron las bandas características del sistema de fenantrolina en 854, 753 y 696  $\text{cm}^{-1}$ .

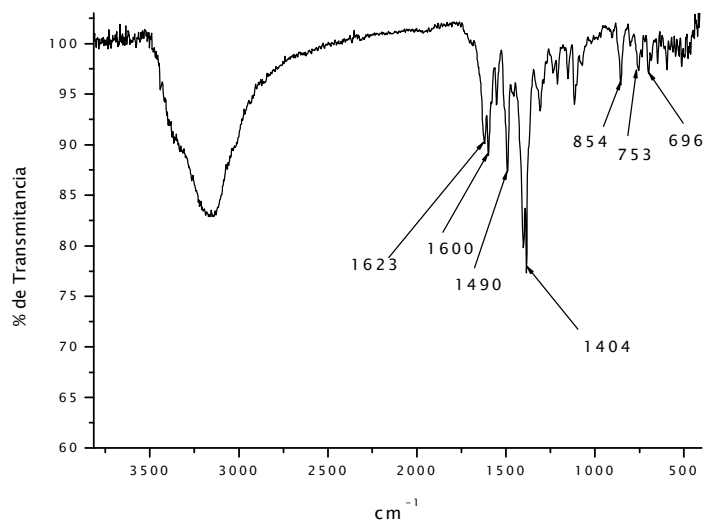


Figura 5.12 Espectro de IR para el ligante L1.



En la figura 5.13 se presenta el espectro de IR para la sal hidrobromada del ligante L2, en el cual se encontraron las bandas características del enlace C=N aromático ( $1704$  y  $1604$   $\text{cm}^{-1}$ ), así como las señales para la cadena hidrocarbonada en  $2750$ – $3000$   $\text{cm}^{-1}$ , que están superpuestas con las bandas C–H de las cadenas alifáticas.

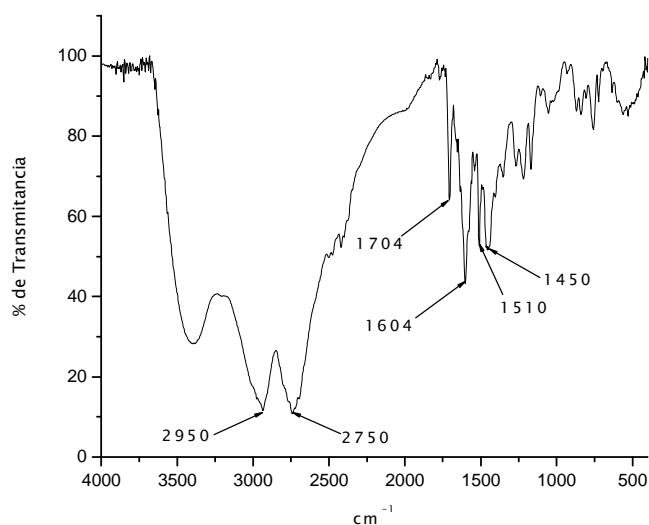


Figura 5.13 Espectro de IR para el ligante L2.

## 5.4 Análisis Elemental

Los resultados de análisis elemental para ambos ligantes y los valores teóricos para cada caso se presentan en la tabla 5.2.

Tabla 5.2. Análisis elemental para L1 y L2

%	L1 <sup>a</sup> exp	L1 <sup>a</sup> teo	L2 <sup>b</sup> exp	L2 <sup>b</sup> teo
C	72.00	71.78	35.00	34.89
H	4.10	4.30	4.90	4.88
N	23.70	23.92	12.00	11.88

a L1 = C<sub>28</sub> H<sub>20</sub> N<sub>8</sub>

b L2 = C<sub>24</sub> H<sub>40</sub> N<sub>7</sub> · 5HBr

## 5.5 Determinación de las constantes de protonación para L1 y L2.

El estudio potenciométrico para el ligante L1 no fue posible realizarlo debido a su baja solubilidad en agua, aún en medio ácido. Incluso se realizaron ensayos utilizando mezclas de agua–metanol, sin embargo no fue suficiente para completar el estudio debido a que el compuesto precipita a pH ácido en cualquier proporción de la mezcla.

En la gráfica de la figura 5.14 se muestran los resultados de la titulación, en el intervalo de pH de trabajo (2 - 10), para el ligante L2, donde se grafica pH vs la relación molar de NaOH utilizada respecto a los moles totales de ligante ( $X_L = \text{mol OH/mol L}$ ), en cada punto. En

esta gráfica no se observa un comportamiento donde se manifieste el cambio de pH respecto a  $X_L$ , en el intervalo de pH de trabajo, para determinar el punto donde  $pK_a = pH$ .

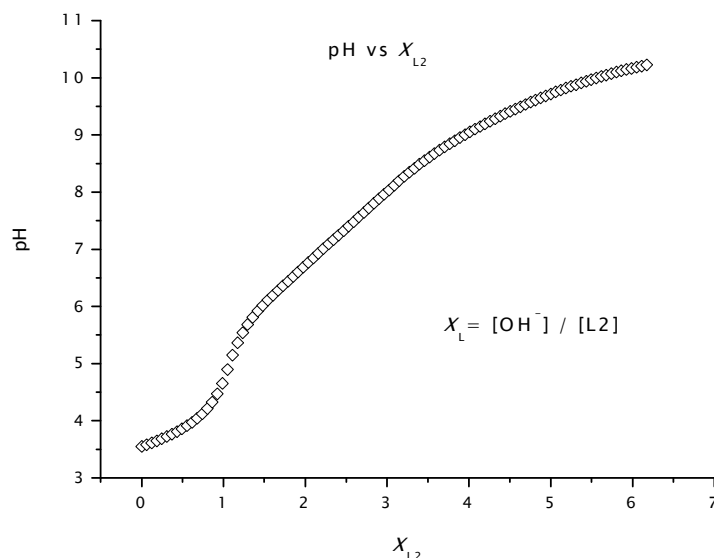


Figura 5.14 Curva de valoración de L2.

El resultado del estudio de las constantes de protonación para L2, obtenidas del software SUPERQUAD,<sup>40-42</sup> muestra 5 protonaciones (tabla 5.3). Estos valores coinciden con el número de constantes de protonación reportadas para la cadena poliamínica abierta<sup>16</sup> y para el ligante 2, 5, 8, 11, 14 - pentaaza [15] - (2,9) [1,10] - fenantrolinofano, L3 (figura 5.15).<sup>30</sup> Estas constantes se compararon con los obtenidos para L2 y se presentan en la tabla 3. La diferencia de L3 y L2 radica en dos metilenos adicionales incluidos en la cadena poliamínica del ciclo en L2.

Tabla 5.3 Constantes de protonación de L2, L3<sup>30</sup> y cadena poliamínica

Reacción	Cadena poliamínica <sup>a</sup>	L3 <sup>a,b</sup>	L2 <sup>a,c</sup>
$L + H^+ \rightleftharpoons LH^+$	10.72	9.38	10.01(1)
$LH^+ + H^+ \rightleftharpoons LH_2^{2+}$	10.50	8.74	9.15(1)
$LH_2^{2+} + H^+ \rightleftharpoons LH_3^{3+}$	8.94	7.18	7.81(1)
$LH_3^{3+} + H^+ \rightleftharpoons LH_4^{4+}$	7.89	3.85	6.42(1)
$LH_4^{4+} + H^+ \rightleftharpoons LH_5^{5+}$	3.96	1.79	2.97(2)

<sup>a</sup>  $\log K^{HLHx}$ , donde  $K^{HLHx} = [LH_x] / ([LH_{x-1}][H^+])$ .

<sup>b</sup> A. Bencini, A. Bianchi, P. Fornasari, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtancoli; *Polyhedron*, **21**, 2002, 1329–1335.

<sup>c</sup> El valor entre paréntesis es la desviación estándar de la última cifra significativa.

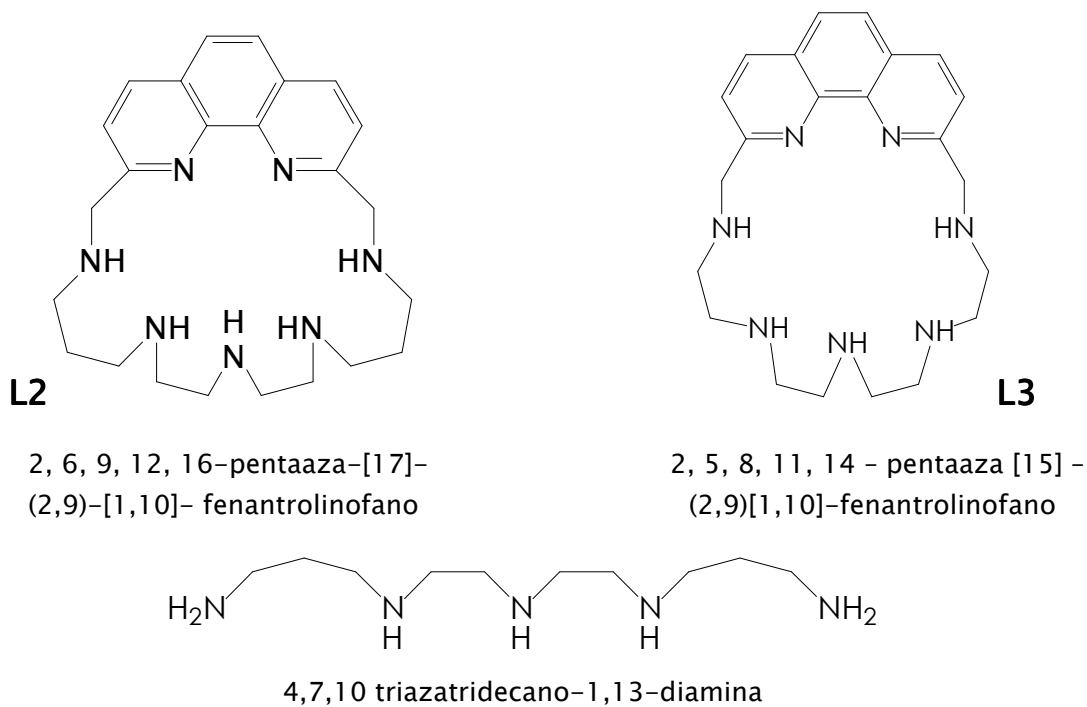


Figura 5.15 Ligantes L2, L3 y cadena poliamínica.

Los valores de las constantes para la primera y segunda protonación para la cadena poliamínica, muestran la mayor estabilidad que presentan los grupos amino monosustituídos, debido a la mayor solvatación de estos grupos dado su menor impedimento estérico, respecto a los grupos amino disustituídos.<sup>47</sup> Las constantes para los ligantes **L2** y **L3**, indican que la interacción con el primer protón se lleva a cabo sobre las aminas que componen la cadena puente del ciclo en **L2** y por tanto, se deduce que las subsecuentes protonaciones se presentan también en la cadena poliamínica puente. La variación de los valores de las constantes para **L2** comparados con los de **L3** se deben a la disminución de los grados de libertad de la cadena en los macrociclos, lo cual produce una mayor repulsión electrostática en cada protonación a partir de la segunda interacción. En el caso de **L3**, la repulsión electrostática es mayor debido a la proximidad de las aminas en el ciclo, es por ello que la magnitud de las constantes es menor en comparación con **L2**.

Como se observa en los diagramas de distribución de especies para cada ligante (figura 5.16), el comportamiento de **L2** es muy parecido al de la cadena poliamínica, observando que  $[H_4L]^{4+}$  es la especie más estable en un intervalo de pH de 3.0 – 6.5. La presencia de dos metilenos en ciclo de la molécula en **L2** le confiere un

comportamiento diferente frente al protón respecto a su análogo cíclico (**L3**) que contiene sólo cadenas etilénicas entre las aminas del ciclo.

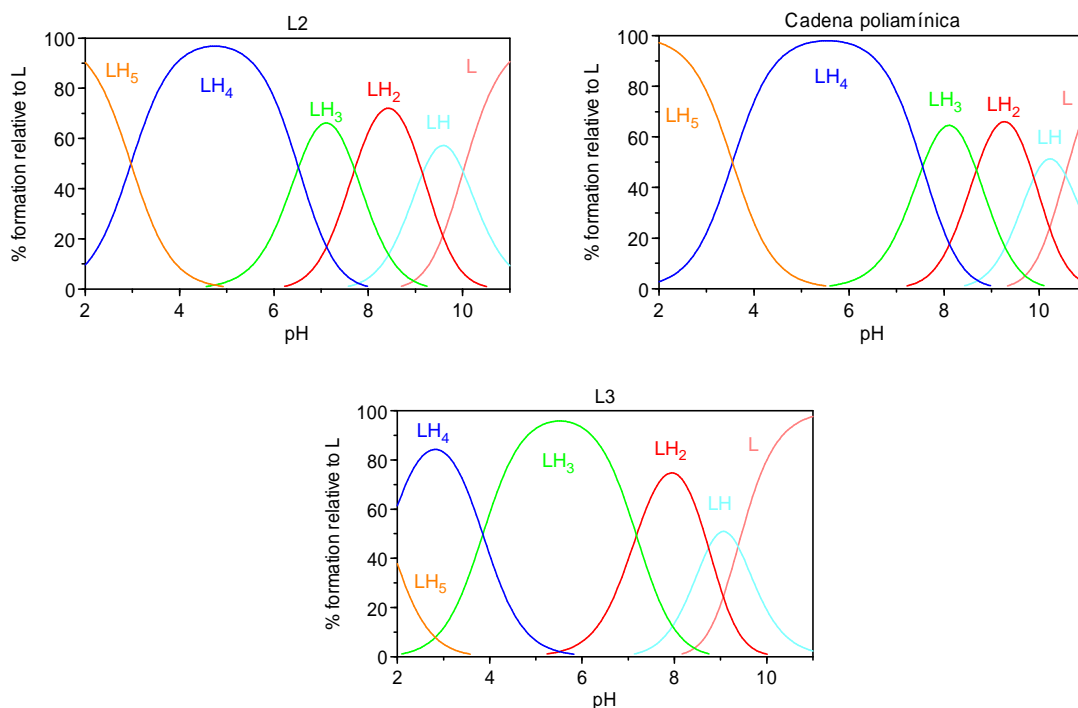


Figura 5.16 Diagramas de distribución para los sistemas **L2**, **L3** y cadena poliamínica frente a protón.

## 5.6 Estudios de estabilidad de L2 con Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II)

Para los estudios con los metales, se utilizaron disoluciones estándar 0.1M de cada metal y la sal bromo hidratada de **L2**, colocando ambos en una celda, con 50 mL de una disolución de NaCl 0.15M y agregando una disolución estándar de HCl (1M) para ajustar el pH a

2, y posteriormente iniciar la valoración con una disolución estándar de NaOH 0.1 M. En la figura 5.17 se presenta la curva de valoración para el sistema L2 + Cu(II), en el intervalo de pH de trabajo (2 - 10), donde se muestra pH frente a la relación molar de NaOH utilizada respecto a los moles totales de ligante o moles totales de Cu(II), en cada punto. Para obtener las constantes de estabilidad, el procedimiento anterior se realizó por cuadruplicado para cada metal. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 5.4.

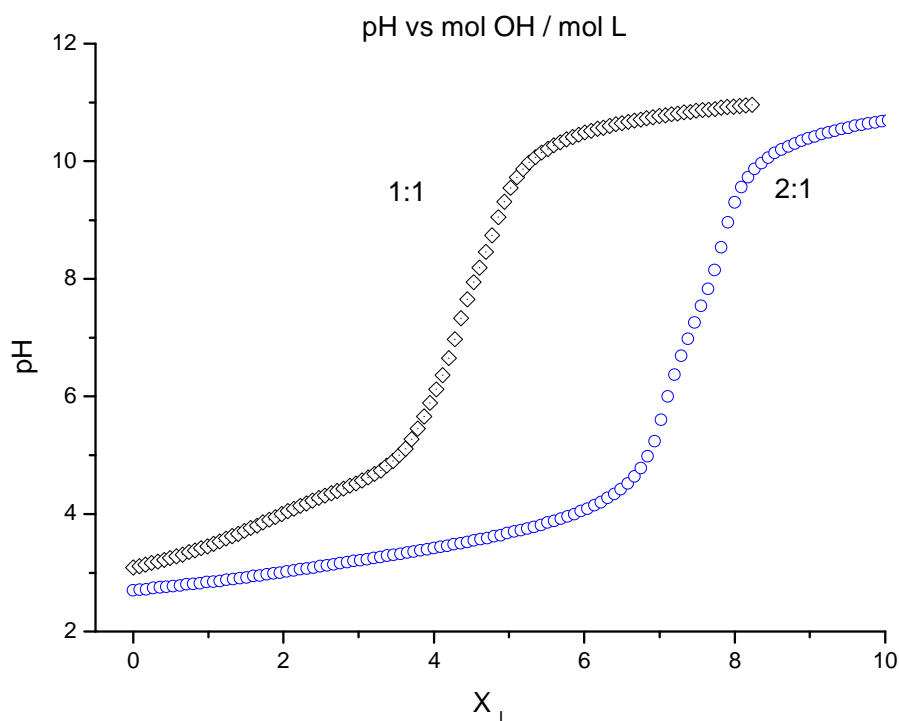


Figura 5.17 Curva de valoración para el sistema Cu(II) + L2 (1:1  $\diamond$  y 2:1  $\circ$ ).

Tabla 5.4. Constantes  $\beta$  de formación global para los sistemas de L2 frente a Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II).

Reacción	(Cu)L2 <sup>a</sup>	(Zn)L2 <sup>a</sup>	(Cd)L2 <sup>a</sup>	(Pb)L2 <sup>a</sup>
$M^{2+} + L \rightleftharpoons ML^{2+}$	15.98(6)	10.96(2)	11.52(3)	9.20(8)
$M^{2+} + L + H \rightleftharpoons MHL^{3+}$	26.26(6)	19.41(2)	-	18.43(2)
$M^{2+} + L + 2H \rightleftharpoons MH_2L^{4+}$	29.90(1)	26.37(2)	27.41(4)	27.13(8)
$M^{2+} + L + 3H \rightleftharpoons MH_3L^{5+}$	35.08(8)	32.48(2)	32.81(2)	31.70(1)
$M^{2+} + L + 4H \rightleftharpoons MH_4L^{6+}$	38.48(4)	36.44(3)	-	-
$2M^{2+} + L \rightleftharpoons M_2L^{4+}$	27.50(1)	16.26(3)	16.26(1)	16.53(8)
$2M^{2+} + L + H \rightleftharpoons M_2HL^{5+}$	31.64(8)	22.54(7)	-	-
$2M^{2+} + L + H_2O \rightleftharpoons M_2L(OH)^{3+} + H^+$	18.10(1)	8.48(4)	-	-
$2M^{2+} + L + 2H_2O \rightleftharpoons M_2L(OH)_2^{2+} + 2H^+$	-	-1.35(5)	-	-

a  $\log \beta$ ; donde  $K^H_{MLHx} = [MLHx] / ([MLH_{x-1}][H^+])$

El valor entre paréntesis es la desviación estándar de la última cifra significativa.

Tabla 5.5 Constantes de formación para los sistemas L2+M(II).

Reacción	(Cu)L2	(Zn)L2	(Cd)L2	(Pb)L2
$ML^{2+} + H^+ \rightleftharpoons MHL^{3+}$ a	10.28	8.50	-	9.23
$MHL^{3+} + H^+ \rightleftharpoons MH_2L^{4+}$ a	3.64	7.00	-	8.70
$ML^{2+} + 2H^+ \rightleftharpoons MH_2L^{4+}$ b	13.92	15.41	15.89	17.93
$MH_2L^{4+} + H^+ \rightleftharpoons MH_3L^{5+}$ a	5.18	6.10	5.72	4.57
$ML^{2+} + 3H^+ \rightleftharpoons MH_3L^{5+}$ b	19.10	21.52	21.59	22.50
$MH_3L^{5+} + H^+ \rightleftharpoons MH_4L^{6+}$ a	3.40	4.00	-	-
$ML^{2+} + 4H^+ \rightleftharpoons MH_4L^{6+}$ b	22.5	25.48	-	-
$ML^{2+} + M^{2+} \rightleftharpoons M_2L^{4+}$ c	11.52	5.10	4.73	7.33

a  $\log K^H_{MHxL}$ , donde  $K^H_{MHxL} = [MHxL] / ([MH_{x-1}L][H^+])$

b  $\log K^H_{MHxL}$ , donde  $K^H_{MHxL} = [MHxL] / ([ML][H^+]^x)$

c  $\log K^M_{ML}$ , donde  $K^M_{ML} = [M_2L] / ([ML][M])$



Del estudio de los valores de las constantes de estabilidad de **L2** con cada metal se puede concluir que el Cu(II) es el que presenta la mayor interacción con **L2**. El orden de estabilidad para los compuestos con los diferentes iones metálicos es: Cu(II)>Cd(II)>Zn(II)>Pb(II). Ahora bien, tanto en el caso de zinc como de cobre se encontró la especie  $[\text{MH}_4\text{L}]^{6+}$ , pero para cadmio y plomo no se observa esta especie. Este hecho es una consecuencia del tamaño de los iones metálicos utilizados, por un lado para  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  presentan un radio iónico de 0.72 y 0.69 Å respectivamente, y por otro,  $\text{Cd}^{2+}$  y  $\text{Pb}^{2+}$  presentan 1.03 y 1.17 Å de radio iónico respectivamente. Lo cual indica que tanto Zn(II) como Cu(II) tienen el tamaño adecuado para poder interactuar con el ligante tetraprotonado, pero Cd(II) y Pb(II) no presentan interacción con esta especie debido a su mayor tamaño y a la repulsión electrostática que experimentan con las cuatro aminas protonadas en **L2**. En la figura 5.18 se presentan los diagramas de distribución de especies para cada uno de los sistemas **L2**+M(II), calculadas en una relación molar de 1:1.

## 5 Resultados y Discusión

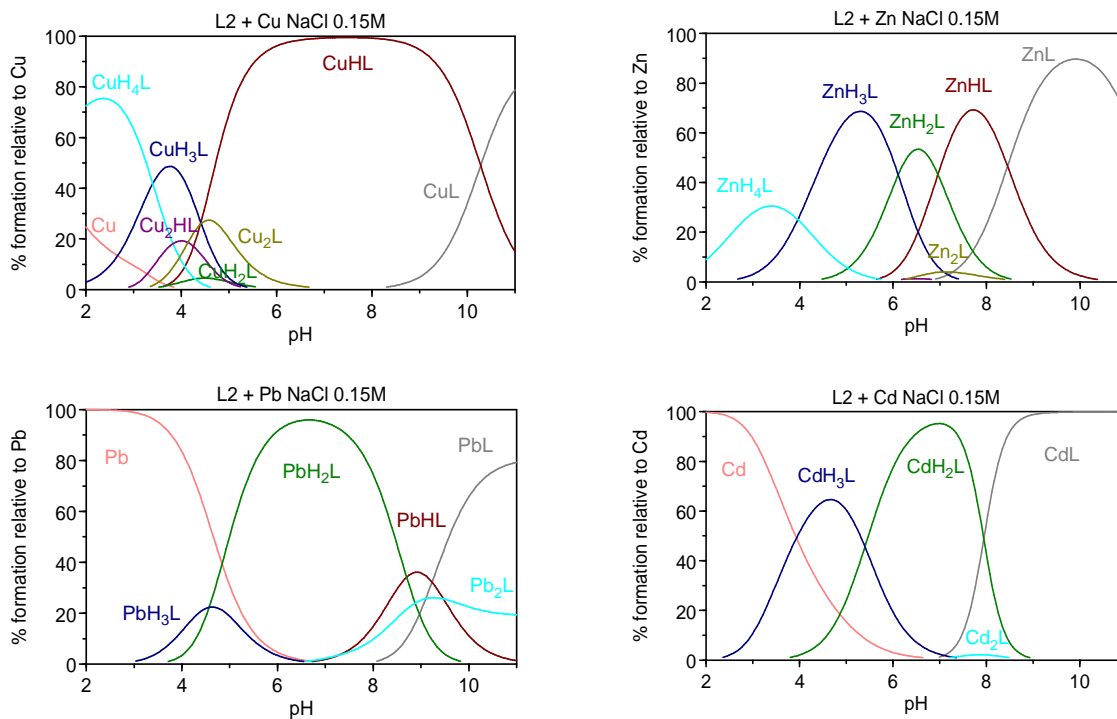


Figura 5.18 Diagramas de distribución de especies para los sistemas L2 frente a Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II).

En estudios descritos para Cu(II) y Pb(II) con L3<sup>26</sup> se observa un comportamiento similar, pero en este caso ambos metales no interactúan con la especie  $[\text{H}_4\text{L}]^{4+}$  ni tampoco con  $[\text{H}_3\text{L}]^{3+}$  y solo se observa interacción a partir de las especie  $[\text{H}_2\text{L}]^{2+}$ ,<sup>30</sup>, lo cual es congruente con el argumento de las repulsión del metal con especies de alto grado de protonación en el ligante. En la tabla 5.6 se presentan las constantes de estabilidad de L2 y L3 frente a Cu(II) y Pb(II).

La flexibilidad que presenta **L2** le permite adoptar conformaciones para que interaccione con dos metales simultáneamente, por lo que se observan las constantes de estabilidad para las especies dinucleares con **L2**. Al comparar estas constantes con las reportadas para **L3** con Cu(II) y Pb(II), se observa que **L3** no forma especies dinucleares con Pb(II); y para Cu(II) se reporta la constante de formación del complejo bimetálico ( $\text{CuL} + \text{Cu} = \text{Cu}_2\text{L}$  ;  $\log K^{\text{CuCuL}} = 7.37$ ).

Tabla 5.6 Constantes de formación para los sistemas **L2** y **L3** frente a Cu(II) y Pb(II).

Reacción	CuL2 <sup>a</sup>	CuL3 <sup>a</sup>	PbL2 <sup>a</sup>	PbL3 <sup>a</sup>
$\text{L} + \text{M}^{2+} = \text{ML}^{2+}$	15.98	17.91	9.22	13.09
$\text{ML}^{2+} + \text{H}^+ = \text{MHL}^{3+}$	10.28	6.63	8.70	6.17
$\text{MHL}^{3+} + \text{H}^+ = \text{MH}_2\text{L}^{4+}$	3.64	4.53	4.56	5.85
$\text{MH}_2\text{L}^{4+} + \text{H}^+ = \text{MH}_3\text{L}^{5+}$	5.18	–	–	–
$\text{MH}_3\text{L}^{5+} + \text{H}^+ = \text{MH}_4\text{L}^{6+}$	3.40	–	–	–
$\text{ML}^{2+} + \text{M}^{2+} = \text{M}_2\text{L}^{4+}$ <sup>b</sup>	11.52	7.37	7.33	–

a  $\log K^{\text{HMLH}_x}$ , donde  $K^{\text{HMLH}_x} = [\text{MH}_x\text{L}] / ([\text{MH}_{x-1}\text{L}][\text{H}^+])$

b  $\log K^{\text{MML}}$ , donde  $K^{\text{MML}} = [\text{M}_2\text{L}] / ([\text{ML}][\text{M}])$

En el caso de la titulación de cobre con **L2** (figura 5.19 y 5.20), se observó que al inicio de la titulación (pH=2) la disolución adquiere una coloración verde, y conforme se aumenta el pH, la disolución cambia a un color azul oscuro. Debido a esto, se procedió a realizar

un estudio espectropotenciométrico en la región del UV-visible, en las mismas condiciones. En la figura 5.19 se presenta los resultados de los espectros de UV-visible, obtenidos a diferentes valores de pH.

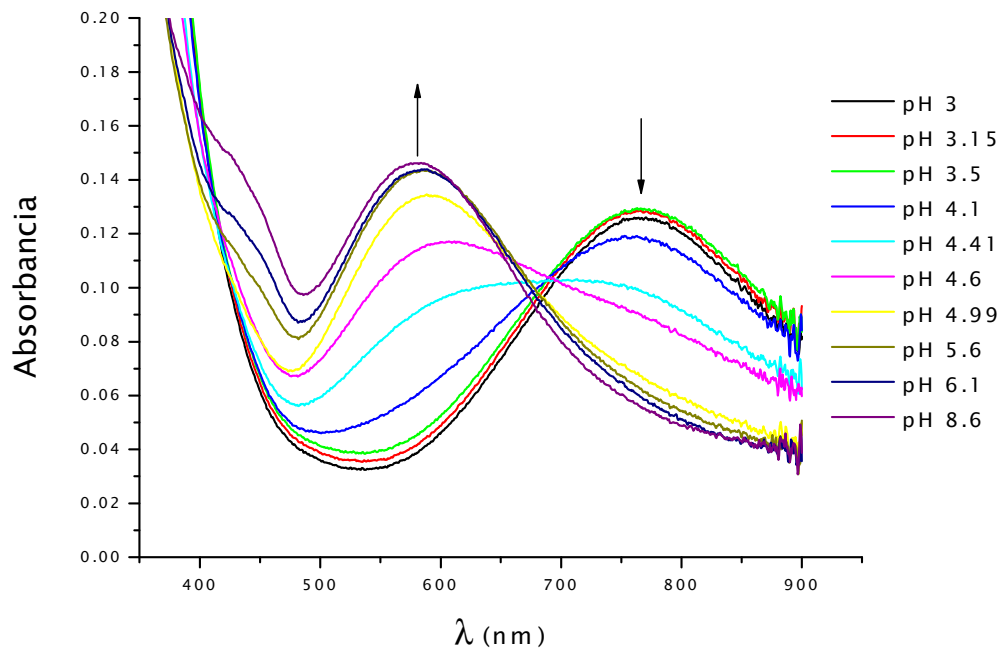


Figura 5.19 UV-Visible  $\text{Cu}^{2+}$  + L2 a diferentes valores de pH.

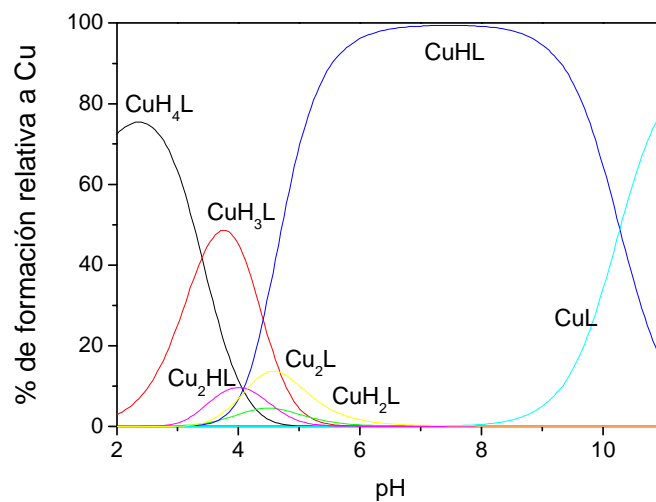


Figura 5.20. Diagrama de distribución de especies de sistema  $\text{Cu(II)} + \text{L2}$

En este estudio se observa un máximo de absorción en 770 nm ( $\epsilon = 194 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) a un pH de 2.5 donde la especie predominante es  $[\text{CuH}_4\text{L}]^{6+}$ . Para un valor de pH de 6 se observa el máximo de absorción en 584 nm ( $\epsilon = 149 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) donde la especie predominante es  $[\text{CuHL}]^{3+}$ , ambas absorciones son debidas a transiciones *d-d* del metal en el complejo. Los estudios reportados para la cadena poliamínica con Cu(II),<sup>8</sup> presentan un máximo de absorción en 573 nm ( $\epsilon = 187 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) para la misma especie monoprotonada. Esto sugiere que el cambio de color de la disolución en el intervalo de pH de 2.5 a 6 se debe al cambio en el entorno de coordinación del metal, presentando una migración intramolecular del Cu(II) entre el sitio de coordinación de la fenantrolina y la cadena poliamínica (figura 5.21).<sup>48</sup> Por otro lado, en los estudios descritos para L3 con Cu(II) no se observa variación del espectro de UV-Visible en todo el intervalo de pH de 2 - 11.<sup>30</sup>

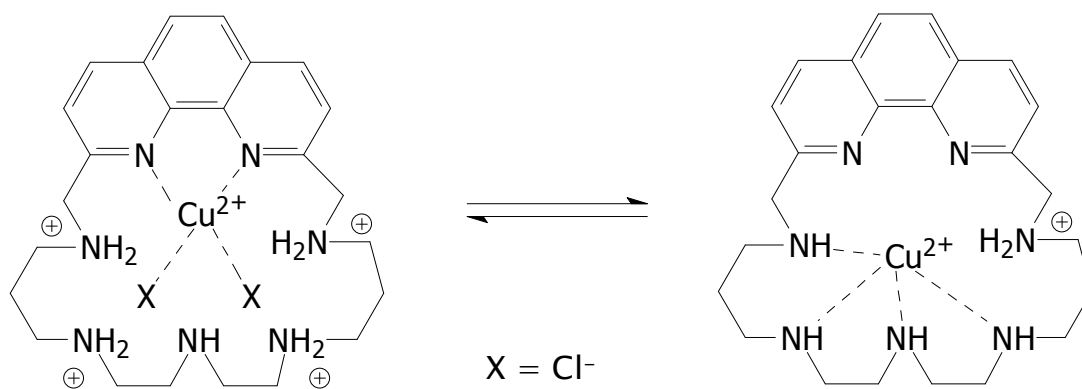


Figura 5.21 Movimiento intramolecular de Cu(II) en el complejo con L2

En la literatura se han encontrado ejemplos de sistemas moleculares de dos componentes en los cuales es posible controlar el movimiento entre ellos mediante un estímulo externo, principalmente variando el pH o bien aplicando un potencial eléctrico (“molecular switch”).<sup>49,50</sup> En estos sistemas se observa un arreglo estereoquímico diferente entre cada unidad después de haber aplicado el estímulo y del cual se puede obtener respuesta en alguna propiedad medible de los componentes, que haga evidente el cambio, o bien de las propiedades de la molécula completa en el estado final o inicial, por ejemplo fluorescencia, potencial redox, ultra violeta, propiedades magnéticas, etc.<sup>2,7,13</sup>

Los resultados del estudio de **L2** con Cu(II) presentan un comportamiento característico de interruptor molecular (*molecular switch*) y es un ejemplo propio del tipo de movimientos moleculares descritos anteriormente, por lo tanto la interacción de **L2** + Cu(II) representa uno de los primeros estudios reportados para el intercambio molecular de un ion metálico en un ligante cíclico sencillo con dos sitios diferentes de coordinación.<sup>17</sup>

Estudios cinéticos posteriores, realizados en la universidad de Cádiz por el Dr. Manuel Basallote y colaboradores,<sup>47</sup> fueron llevados a cabo mezclando una solución del complejo a un pH donde la especie predominante es  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$ , con otra solución buffer de MES<sup>51</sup> a un pH en el cual la formación de la especie  $\text{CuHL}^{3+}$  predomina.

Los resultados obtenidos por la técnica de stopped-flow, mostraron que la migración de  $\text{Cu(II)}$ , dependiente del pH, del sitio de coordinación de la fenantrolina a la cadena poliamínica, resulta del orden de 1 ms. Por otro lado, el proceso inverso se estudió mezclando una solución del complejo a un pH donde la especie predominante es  $\text{CuHL}^{3+}$ , con exceso de ácido.

En estos experimentos se encontró que, para el caso de la descomposición de:  $\text{CuHL}^{3+} + 4\text{H}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+} + \text{H}_5\text{L}^{5+}$ , existen dos pasos cinéticos con dos constantes de velocidad observadas. En la gráfica de la figura 5.22 se muestra la dependencia las constantes de velocidad respecto a la concentración molar de iones  $\text{H}^+$ . Para los experimentos de la descomposición de  $\text{CuH}_4\text{L}^{3+} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+} + \text{H}_5\text{L}^{5+}$ , se observa sólo una etapa y se encontró una constante de velocidad.

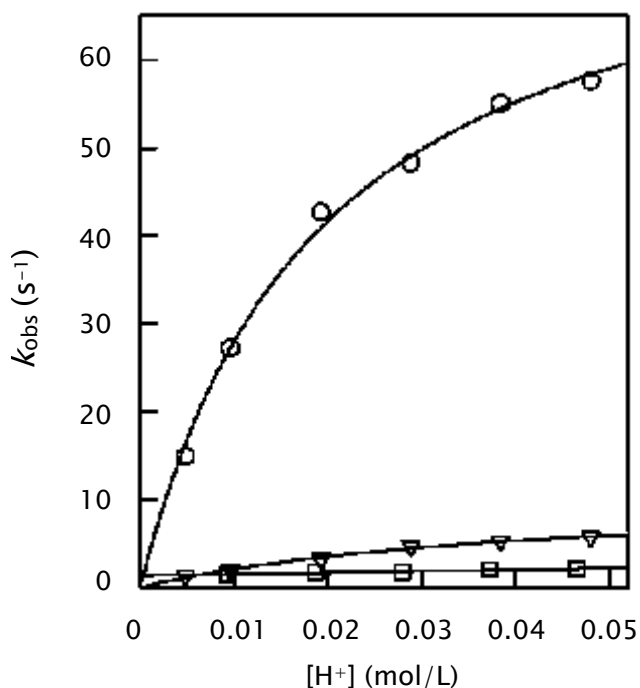


Figura 5.22 Constantes de velocidad obtenidos (25 °C, 0.15 M NaCl) para la descomposición de  $\text{CuHL}^{3+}$  (○ primer paso y △ segundo paso) y  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$  (□), frente a la concentración de ácido adicionado.

Los parámetros cinéticos de la descomposición de  $\text{CuHL}^{3+}$  se ajustan a la ecuación para la constante de velocidad:  $k_{obs} = \frac{ab[\text{H}^+]}{1+b[\text{H}^+]}$ , y los valores de los parámetros cinéticos, obtenidos del ajuste son:  $\alpha_1 = 82 \pm 3$  y  $b_1 = 52 \pm 5$ , para la primera etapa y  $\alpha_2 = 11 \pm 1$  y  $b_2 = 24 \pm 4$  para la segunda. Las unidades para el parámetro  $\alpha$  son de  $\text{s}^{-1}$  y para  $b$ , mol/L.



En el caso de la descomposición de  $\text{CuH}_4\text{L}^{3+}$  se ajustan a la ecuación para la constante de velocidad:  $k_{obs} = c + d[\text{H}^+]$  los valores de los parámetros cinéticos obtenidos fueron:  $c = 18 \pm 2 \text{ s}^{-1}$  y  $d = 1.34 \pm 0.008 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

De acuerdo con estos resultados, la descomposición de la especie  $\text{CuHL}^{3+}$  al agregar ácido, resulta más rápida que la descomposición de la especie  $\text{CuH}_4\text{L}^{3+}$  a pesar de que esta especie contiene cuatro aminas protonadas. Lo cual muestra que las especies subsecuentes en la protonación de  $\text{CuHL}^{3+}$ , de acuerdo con la secuencia de protonación encontrada, no son intermediarias en el proceso de descomposición.

### 5.7 Síntesis de los compuestos de L1 con Zn(II), Cu(II), Cd(II), y Pb(II).

Debido a que no fue posible realizar los estudios potenciométricos del ligante L1, se decidió estudiar la interacción con los iones metálicos por otra ruta, aislando los complejos y caracterizándolos individualmente por RMN, espectrometría de masas y análisis elemental. Los complejos se sintetizaron a partir de una solución en

metanol del ligante puro y otra de la sal correspondiente del metal. La mezcla se coloca en calentamiento a reflujo durante 4 horas, como se muestra en la figura 5.23. Las sales utilizadas son:  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ .

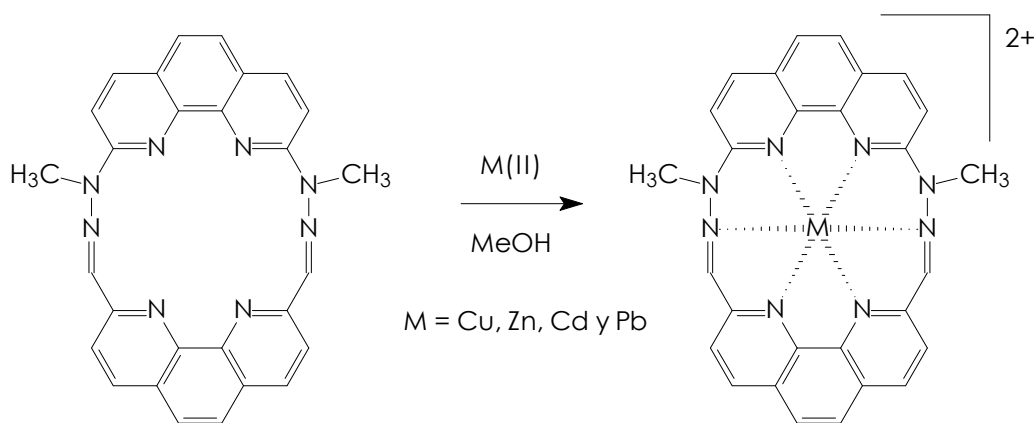


Figura 5.23 Síntesis de los complejos de L1 con Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II).

Paralelamente, se intentó sintetizar los compuestos por hormado, utilizando cada uno de los iones metálicos para tal propósito y a diferentes condiciones de reacción. Sin embargo, se obtuvieron productos de naturaleza polimérica e insolubles. Por ello se determinó sintetizar cada complejo por el método antes descrito.

El rendimiento que se obtuvo para cada síntesis, después de recristalizar el producto obtenido, resultó de:  $[\text{ZnL1}](\text{NO}_3)_2$  - 64 % ,  $[\text{CuL1}](\text{NO}_3)_2$  - 68 % ,  $[\text{CdL1}](\text{Cl})_2$  - 56 % y  $[\text{PbL1}](\text{NO}_3)_2$  - 63 %.

Los espectros de RMN de protón de los compuestos de coordinación de L1 con cada metal, excepto Cu(II), presentan el mismo número de señales y el mismo patrón de acoplamientos que el observado para el ligante libre como se muestra en la figura 5.24. La diferencia entre cada espectro radica en los desplazamientos químicos de cada una de las señales y sus constantes de acoplamiento.

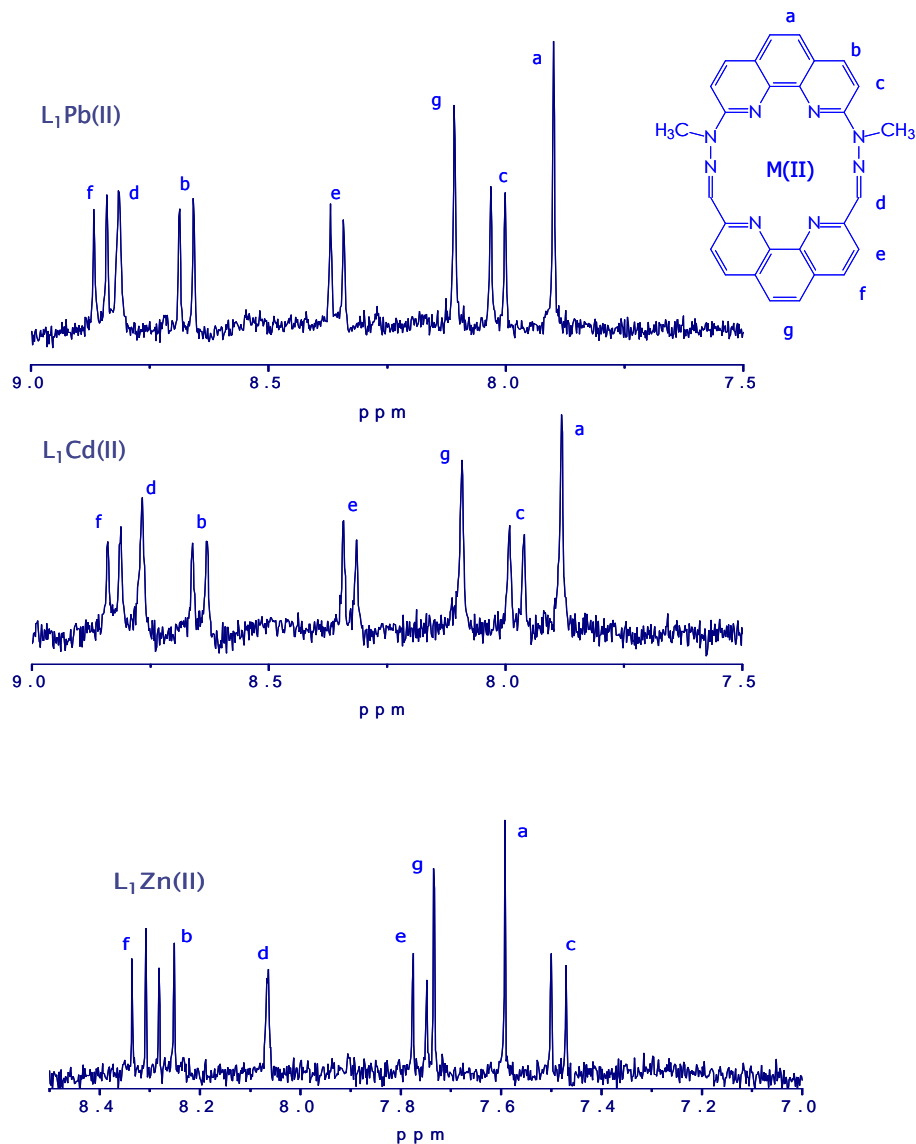


Figura 5.24 Espectros de protón de  $\text{PbL}_1$ ,  $\text{CdL}_1$  y  $\text{ZnL}_1$ .

Los espectros de los experimentos COSY y NOESY para cada compuesto resultaron similares entre si y respecto al ligante libre. Como para el caso del ligante  $\text{L}_1$ , los patrones de acoplamiento, las constantes de acoplamiento y la asignación de cada uno se llevaron a

cabó con el mismo criterio que para el ligante L1. En la tabla 5.7 se presentan los resultados obtenidos.

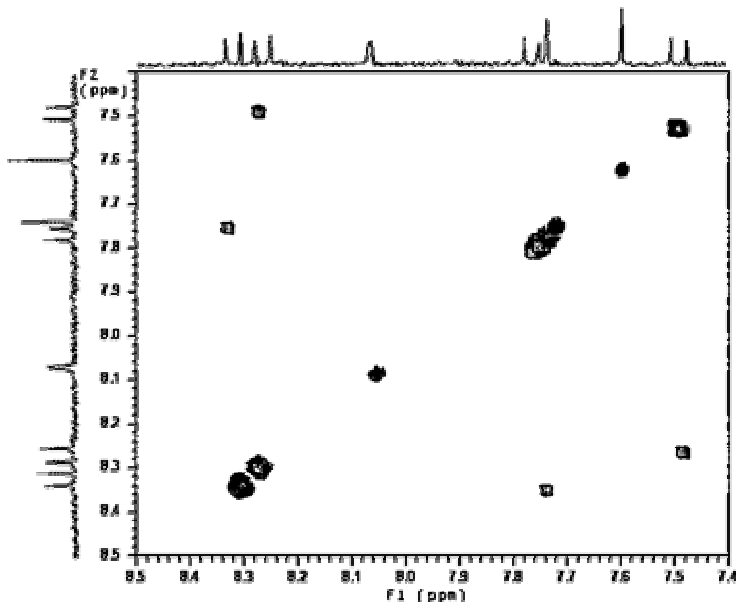
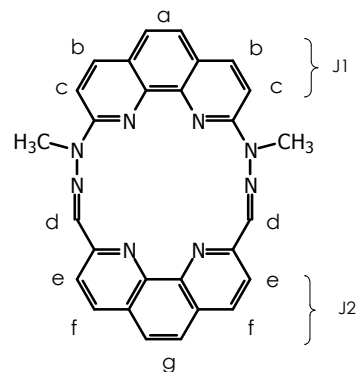


Figura 5.25 Espectro COSY del compuesto  $[ZnL1](NO)_3$  en metanol- $d_4$ .

Tabla 5.7 Desplazamiento químico de  $^1H$  para los compuestos ML1, donde M = Zn(II), Cd(II) y Pb(II).

	ppm			
señal	L1	ZnL1	CdL1	PbL1
a	7.66	7.59	7.88	7.90
b	8.37	8.26	8.64	8.67
c	7.59	7.48	7.97	8.02
d	8.15	8.06	8.76	8.81
e	7.85	7.77	8.33	8.36
f	8.45	8.33	8.83	8.85
g	7.8	7.73	8.09	8.10
-CH <sub>3</sub>	3.69	3.21	2.93	2.99
$J_1$ (Hz)	8.70	8.00	8.30	8.20
$J_2$ (Hz)	8.10	8.60	8.70	8.60



La figura 5.26 presenta la gráfica de las diferencias de los desplazamientos químicos de las señales de cada uno de los compuestos de coordinación, respecto a los del ligante L1 libre. En ella observamos que el compuesto de Pb(II) y el de Cd(II), presentan un comportamiento similar, un corrimiento de las señales en la región aromática a valores menores de ppm con respecto al ligante libre. En el caso del Zn(II) se observa el efecto contrario, las señales se desplazan a valores mayores de ppm respecto al ligante libre.

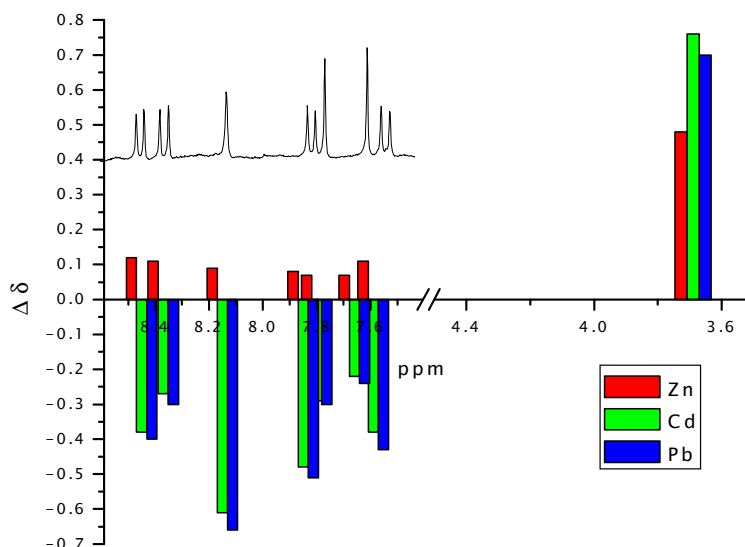


Figura 5.26 Deltas de desplazamientos químicos para las señales de los compuestos de L1 con Zn(II), Cd(II) y Pb(II), respecto al ligante libre.

Para explicar este comportamiento se realizó un análisis teórico-computacional para la minimización de la geometría de la molécula

discreta del ligante L1, utilizando el software Hyperchem 6,<sup>53</sup> empleando el método semiempírico PM3.<sup>54</sup> Se obtuvieron las distancias entre cada uno de los nitrógenos que forman parte de la cavidad donde puede alojarse el ion metálico, con estos parámetros se calculó el diámetro promedio de dicha cavidad, figura 5.27.

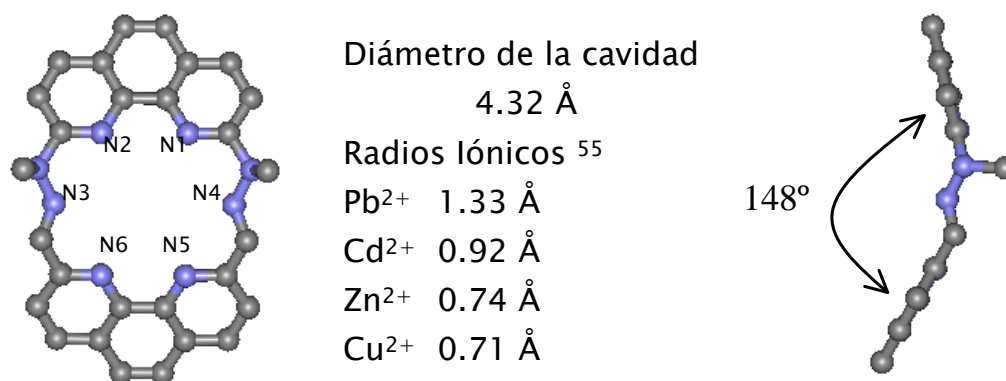


Figura 5.27 Estudio teórico para el ligante L1.

Este análisis teórico, muestra que la geometría de mínima energía para la molécula discreta del ligante L1, los planos que forman cada uno de los sistemas de fenantrolina se doblan obteniendo un ángulo de 148° entre ellos, mucho más reducido que el que se esperaba alrededor de 180°. Este efecto indica que la molécula puede adoptar conformaciones respecto a cada una de las unidades aromáticas para minimizar las repulsiones de los pares electrónicos, así como los efectos estéricos debidos a la presencia del metilo en la hidrazona.

La interacción con los diferentes iones metálicos, permite plantear que en cada uno de ellos se modifique la conformación del ligante para disminuir la repulsión debida al tamaño del ion metálico y a los efectos estéricos producidos por tal interacción.

De acuerdo a lo anterior, una explicación de los desplazamientos que se observan para las señales de  $^1\text{H}$  en RMN (figura 5.26), está en función de las diferentes conformaciones que adquiere el ligante en cada complejo.

El estudio teórico para el  $\text{Zn}^{2+}$ , utilizando el método semiempírico PM3 produjo los resultados que se presentan en la figura 5.28, donde se encontró que las cadenas donde se encuentran los nitrógenos que unen cada unidad de fenantrolina, se ajusten hacia el interior de la cavidad, por lo cual, es plausible plantear que solo esté interaccionando con los nitrógenos de una unidad de fenantrolina y con los nitrógenos  $\text{sp}^2$  de la hidrazona, forzando la interacción del ligante con el  $\text{Zn}^{2+}$  a cuatro sitios de coordinación. Como se muestra en la figura 5.28, el ion metálico se estabiliza interaccionando estrechamente con tres de estos nitrógenos (2.15 Å) y el otro nitrógeno de la hidrazona se encuentra a una distancia mayor (3.2 Å). Lo cual se aproxima a una geometría plana para el complejo  $\text{ZnL1}$ .



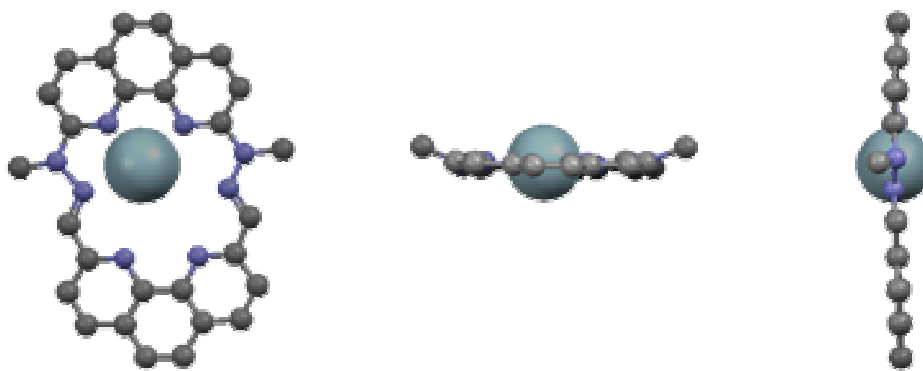


Figura 5.28 Estudio teórico del compuesto  $[\text{ZnL1}]^{2+}$ .

Para el caso de  $\text{Cd}^{2+}$ , se presenta el efecto contrario, ya que al interactuar con el ligante, los nitrógenos de las cadenas de la hidrazona se tensan hacia afuera de la cavidad, y en tal caso, los cuatro nitrógenos de las dos unidades de fenantrolina pueden interactuar con el metal y también los dos nitrógenos  $\text{sp}^2$  de las hidrazonas, presentando una proximidad adecuada para que seis nitrógenos del ligante puedan interactuar con el ion metálico, y por tanto adopte una conformación diferente que para el caso con  $\text{Zn}^{2+}$ , como se describe en la figura 5.29.

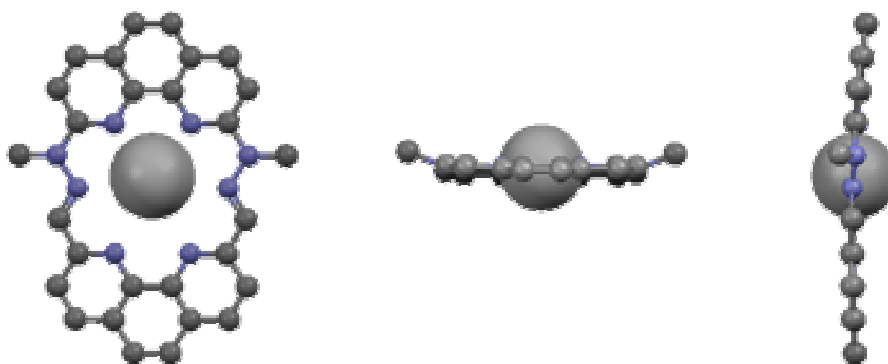


Figura 5.29 Estudio teórico del compuesto  $[\text{CdL1}]^{2+}$ .

En el caso de  $\text{Pb}^{2+}$ , la cavidad resulta estrecha para insertar al ion metálico dentro del ligante, por lo que debe adoptar una conformación diferente para alojar al metal. Ajustándose de tal forma que puedan interaccionar los cuatro nitrógenos de las unidades de fenantrolina y los nitrógenos  $\text{sp}^2$  de las hidrazonas, como se muestra en la figura 5.30.

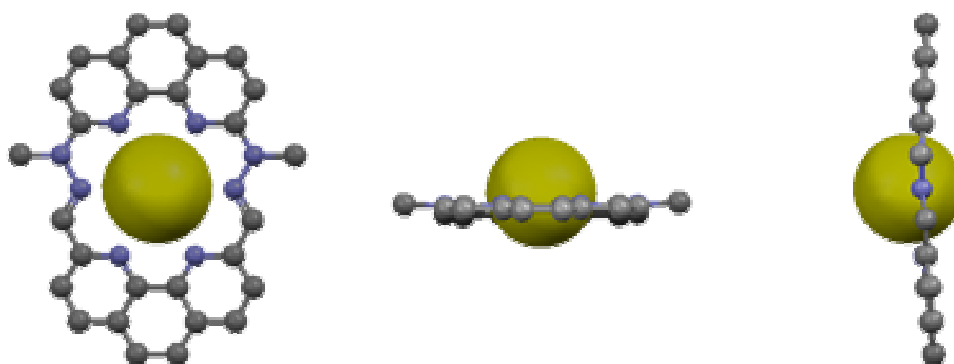


Figura 5.30 Estudio teórico del compuesto  $[\text{PbL1}]^{2+}$ .

Considerando el tamaño del ion  $\text{Cu}^{2+}$  ( $0.71 \text{ \AA}$ ), el compuesto con el ligante **L1** puede comportarse de manera similar que para el caso de  $\text{Zn}^{2+}$ . Presentando una interacción con solo una de las unidades de fenantrolina y en total con cuatro nitrógenos del ligante **L1**.

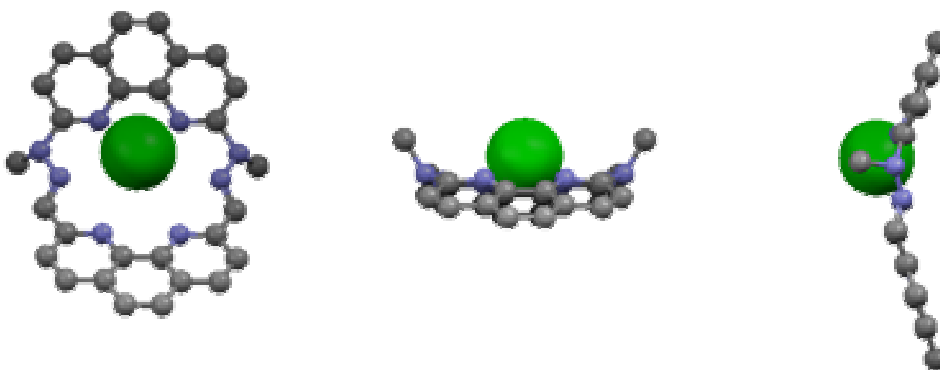


Figura 5.31 Estudio teórico del compuesto  $[\text{CuL1}]^{2+}$ .

Como se observa en los resultados obtenidos, las conformaciones encontradas para cada ion metálico muestran el comportamiento del ligante para maximizar la interacción ligante-ion metálico. Principalmente, se observa que los metilos unidos a cada grupo hidrazona, pueden adoptar diferentes posiciones respecto al plano de las unidades aromáticas para que el ligante pueda interaccionar eficientemente con cada metal. Lo cual es evidente en el comportamiento observado en RMN- $^1\text{H}$ .

Con base en lo anterior, es posible concluir que cuando el ligante interacciona con Pb(II) y Cd(II), debe ajustarse de tal forma que los metilos de los grupos hidrazona terminan en posición paralela respecto al plano formado por las unidades de fenantrolina y en caso de Cu(II) y Zn(II), presenta mayor espacio en la cavidad del ligante y no se observa el efecto descrito anteriormente.

El nivel de cálculo utilizado no permite una comparación confiable de los resultados de energía total, de enlace y del calor de formación de cada molécula, sin embargo, si es posible realizar un análisis topológico de las estructuras alcanzadas con este tipo de cálculos teóricos. En la tabla 5.8 se presentan las distancias nitrógeno-metal para cada caso.

Estos resultados permiten realizar una comparación respecto a las distancias nitrógeno-metal en compuestos porfirínicos, Cu-N 1.99 Å, Zn-N 2.06 Å, Cd-N 2.03 Å (figura 5.32).<sup>56</sup> Donde se observa que para el caso de Cu y Zn, las distancias de enlace entre los nitrógenos 1 y 2 de L1 son equivalentes a los complejos con porfirina, lo que indica que el metal interactúa preferentemente con la fenantrolina que tiene como sustituyentes en las posiciones 2 y 9 a los grupos hidrazona. En el caso de Cd las distancias de enlace son algo mayores que las reportadas, sin embargo en la estructura refinada se observa que el metal se encuentra muy cerca del centro de la cavidad y presenta una mayor interacción con los nitrógenos  $sp^2$  de los grupos hidrazona en comparación de las presentadas con el Cu y Zn. Lo anterior establece que los resultados del cálculo teórico son una buena aproximación para el análisis topológico de los compuestos.

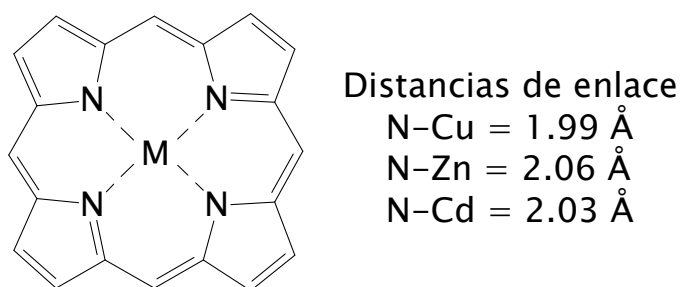


Figura 5.32 Distancias de enlace en compuestos de coordinación con Porfirina.

Tabla 5.8. Distancias de enlace teóricas para M-L1.

	Cd-N ( Å )	Pb-N ( Å )	Zn-N ( Å )	Cu-N ( Å )
M-N1	2.38	2.82	2.13	1.90
M-N2	2.38	2.82	1.96	1.90
M-N3	2.81	2.87	2.34	3.59
M-N4	2.81	2.87	3.29	3.58
M-N5	3.17	2.89	3.48	4.42
M-N6	3.17	2.89	3.94	4.43

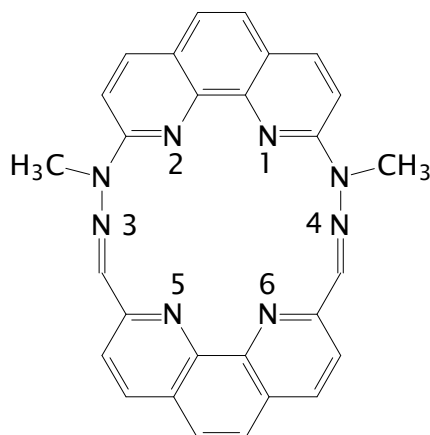


Figura 5.33 Numeración de nitrógenos asignada por HYPERCHEM 6.0.

## UV-Visible

En la figura 5.34 se presenta el espectro de UV-Visible del complejo  $[\text{CuL1}]^{2+}$  donde se encontró un máximo de absorción en 788 nm ( $\epsilon = 412 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ), que corresponde a la transición  $d-d$  del ion metálico en el compuesto de coordinación con L1.

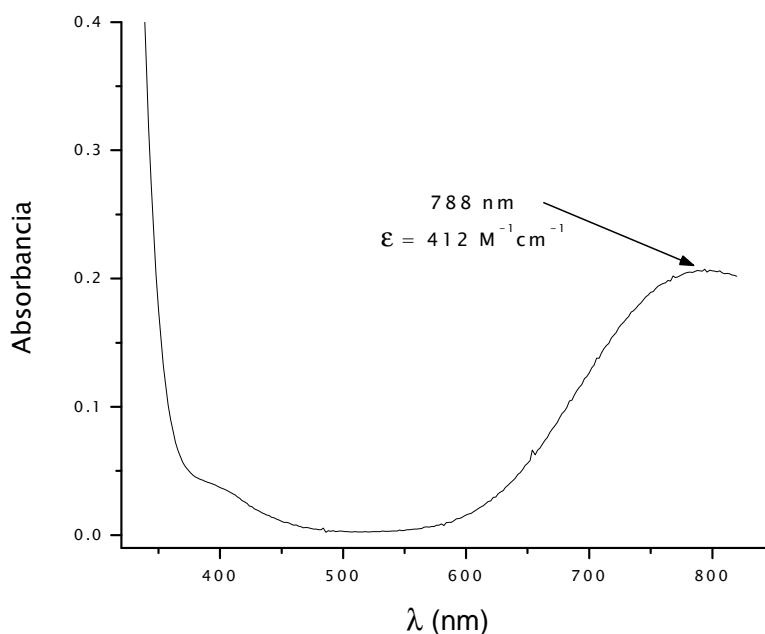


Figura 5.34 Espectro UV-visible para el compuesto  $[\text{CuL1}]^{2+}$  ( $1 \times 10^{-5}$  M)

## Infrarrojo

Se obtuvieron los espectros de IR para los compuestos de coordinación de L1 con los diferentes metales. En la figura 5.35 se presenta el espectro de IR del compuesto  $[\text{ZnL1}](\text{NO}_3)_2$ , donde se observan las bandas características para el enlace imínico (C=N) en  $1654 \text{ cm}^{-1}$ , así como las bandas para el sistema de fenantrolina en  $850$ ,  $757$  y  $696 \text{ cm}^{-1}$ .

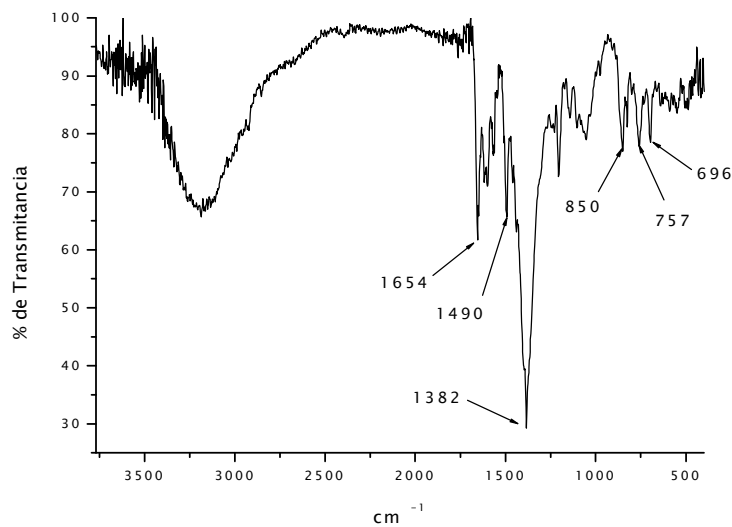


Figura 5.35 Espectro de IR para el compuesto  $[\text{ZnL1}]^{2+}$

## Espectrometría de masas

En los experimentos de espectrometría de masas (FAB+) de los compuestos no fue posible encontrar los iones moleculares, sin embargo se logró identificar varios fragmentos que contienen a los centros metálicos y los patrones isotópicos esperados, como se muestra en la figura 5.36. En la tabla 5.9 se presentan los fragmentos identificados para cada uno de los compuestos.

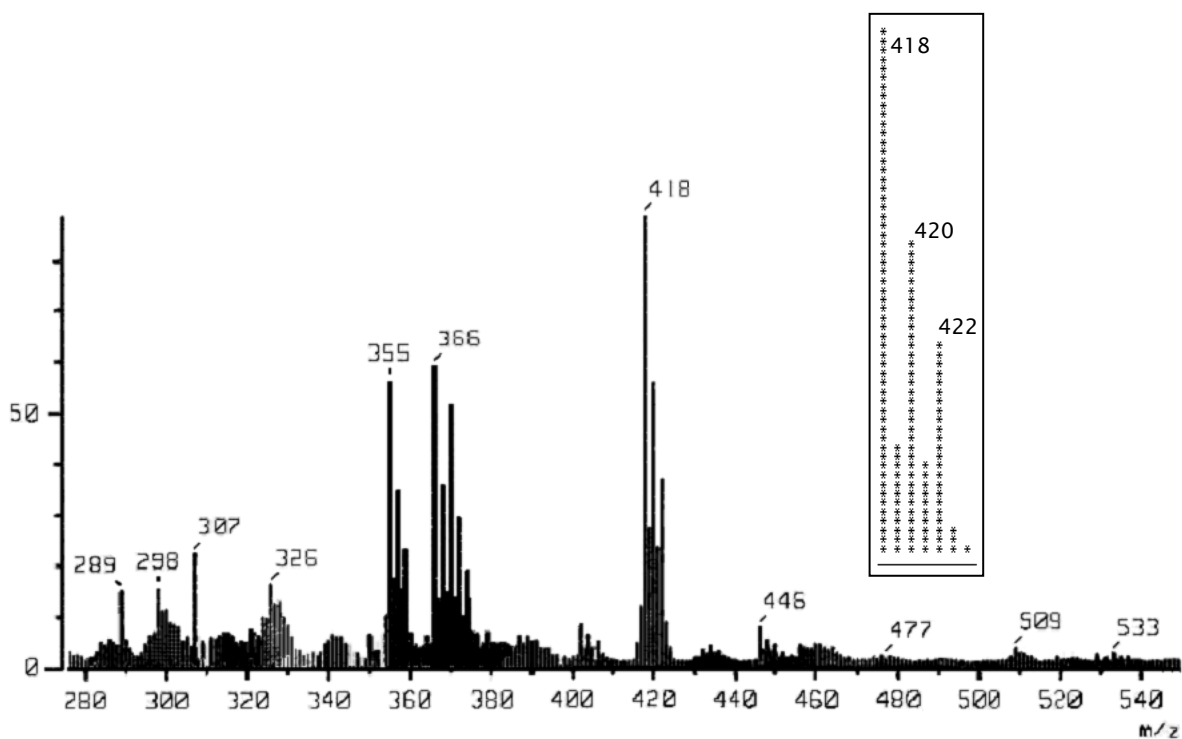


Figura 5.36. Espectro de Masas-FAB+ del compuesto  $\text{ZnL1}(\text{NO}_3)_2$ . En el recuadro superior se muestra el patrón isotópico teórico para el fragmento en 416 m/z.

Tabla 5.9. Fragmentos identificados por FAB+ de M-L1.

Fragmento	pérdida	m/z
<b>CuL1</b>		
$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{CuN}_8$	$2(\text{NO}_3)$	531
$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{CuN}_6$	$2(\text{NO}_3) + \text{fen}$	354
$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{CuN}_4$	$2(\text{NO}_3) + \text{fen} - (\text{CN})_2$	299
$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{CuN}_3$	$2(\text{NO}_3) + \text{fen} - (\text{CN})_2 - \text{N} - \text{CH}_3$	270
<b>ZnL1</b>		
$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_9\text{O}_3\text{Zn}$	$\text{NO}_3$	594
$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{Zn}$	$2(\text{NO}_3)$	532
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{O}_3\text{Zn}$	$(\text{NO}_3) + \text{fen}$	418
$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{Zn}$	$2(\text{NO}_3) + \text{fen}$	355



Tabla 5.9. Fragmentos identificados por FAB+ de M-L1 (cont).

CdL1		
C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> CdCl <sub>2</sub> N <sub>8</sub>	L1M+1	653
C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> CdClN <sub>8</sub>	Cl	592
C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> CdN <sub>6</sub> Cl	2Cl + fen	439
C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> CdN <sub>2</sub>	2Cl + fen-(CN-N(CH <sub>3</sub> )) <sub>2</sub>	305
PbL1		
C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> N <sub>8</sub> Pb	2(NO <sub>3</sub> )	673
C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> Pb	2(NO <sub>3</sub> ) + fen-CN	468
C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> Pb	2(NO <sub>3</sub> ) + fen-(CN) <sub>2</sub>	441
C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> Pb	2(NO <sub>3</sub> ) + fen-(CN-N(CH <sub>3</sub> )) <sub>2</sub>	383

### Análisis Elemental

Los resultados de análisis elemental para cada compuesto resultaron satisfactorios, por lo cual se concluye que fue evidenciada de la formación de los compuestos de coordinación de L1 con Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II), los resultados se presentan en la tabla 5.9.

Tabla 5.10. Análisis elemental de L1-M

%	L1		[CuL1](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		[ZnL1](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	
	Exp.	Teo.	Exp.	Teo.	Exp.	Teo.
C	71.78	72.00	48.68	49.89	47.80	48.46
H	4.30	4.10	3.49	3.29	3.90	3.49
N	23.92	23.7	20.55	20.78	19.89	20.18

Tabla 5.10 (cont.)

%	[PbL1](NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O		[CdL1]Cl <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O	
	Exp.	Teo.	Exp.	Teo.
C	38.98	40.24	45.95	46.95
H	3.10	2.89	4.36	3.90
N	16.43	16.76	14.96	15.48

En los experimentos realizados para sintetizar los compuestos utilizando una relación 1:2, ligante-metal, no se encontraron evidencias de la formación de compuestos bimetálicos, y los productos obtenidos en estas condiciones son iguales a los encontrados en cantidades equimolares.

## 6 Conclusiones

Los resultados de los análisis para los ligantes macrocíclos L1 y L2 mediante resonancia magnética nuclear, infrarrojo, espectrometría de masas, y análisis elemental muestran que se sintetizaron con éxito de cada uno de los ligantes. Sin embargo, las propiedades de cada compuesto resultaron muy diferentes, por ello, el estudio de estos ligantes frente a los diferentes metales utilizados se llevó a cabo por rutas distintas.

Con respecto al ligante L2, se optimizó la ruta de síntesis, reduciendo el número de pasos en relación al método reportado por Richman y Atkins,<sup>18</sup> el cual es comúnmente empleado para la síntesis de este tipo de ligantes.

Debido a la poca solubilidad en agua del ligante L1, no fue posible realizar el estudio de protonación del macrociclo, tampoco el estudio potenciométrico de la interacción con los iones metálicos, por lo

tanto fue necesario realizar las síntesis de los complejos con cada metal para conocer si se presentaba o no interacción con los metales utilizados.

En los resultados obtenidos en RMN-<sup>1</sup>H para los compuestos de **L1** con Zn(II), Cd(II) y Pb(II), se observa el mismo número de señales que para el ligante libre, pero se encontraron pequeñas variaciones en los desplazamientos químicos respecto a las señales de este ligante como resultado de la formación de los compuestos de coordinación. La distribución y el número de señales de los complejos con **L1** y del ligante libre, así como los resultados obtenidos del análisis teórico para cada molécula, proporcionan evidencia de que la molécula adopta distintos conformeros para optimizar la interacción con cada metal, sin embargo exhibe un eje de simetría C<sub>2</sub> que se conserva en todos los casos. Estas observaciones son reflejo de la gran rigidez que presenta el ligante **L1**.

Adicionalmente, los resultados obtenidos de análisis elemental y espectrometría de masas confirman la formación de los complejos con **L1**, en esta última se obtuvieron los patrones isotópicos adecuados, así como los pesos moleculares de algunos de los fragmentos de **L1** con Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Pb(II). Con lo anterior es

posible proponer que dicho ligante interacciona con los metales en relación 1:1, sin embargo no fue posible evaluar potenciométricamente su magnitud.

En el caso del ligante L2, los resultados de los estudios potenciométricos muestran que tanto la flexibilidad del ligante como el tamaño de la cavidad favorecen la interacción con los iones metálicos, de tal forma que se encontraron las constantes de formación del ligante con uno y dos iones metálicos, lo cual quiere decir que el ligante puede adoptar diferentes conformaciones para poder interactuar al mismo tiempo con dos metales en dos sitios diferentes de coordinación (fenantrolina y poliamina).

Para el caso de la interacción de L2 con Cu(II), los estudios espectropotenciométricos muestran uno de los primeros ejemplos reportados de un interruptor molecular donde se describe el intercambio intramolecular reversible de un ión metálico en un ligante macrocíclico fenantrolinofano con dos entornos diferentes de coordinación y dependiente del pH.

Los resultados de los experimentos cinéticos, confirman que la migración del Cu(II) entre los sitios de coordinación de fenantrolina y

de la cadena poliamínica se realiza rápida y reversiblemente en ambas direcciones. Lo que corrobora la hipótesis de un interruptor molecular dependiente de la concentración de  $H^+$ .

Por otro lado, en estudios posteriores, el compuesto de L2 con Zn(II) fue evaluado cinéticamente como modelo de un sitio activo de una enzima hidrolasa,<sup>57</sup> encontrando que el complejo dinuclear  $L2(Zn)_2$  cataliza la hidrólisis del enlace tipo éster en p-nitrofenil acetato (AN) y en el éster fosfato de ADP (bis(p-nitrofenil) fosfato).<sup>15</sup> Lo cual activa el interés en el estudio de la interacción de estos ligantes como receptores de aniones, o bien de ATP y ADP.

## 7 Anexo I

### I Síntesis de Materias Primas

#### a) Síntesis de 2,9-dicloro-1,10-fenantrolina

En la figura 8.1 se presenta el esquema de síntesis que se realiza a partir de 1,10-fenantrolina en una secuencia de tres pasos, para obtener primeramente el producto monoclorado y repetir el proceso para conseguir así la especie diclorada, siguiendo el método reportado por Lewis y colaboradores. El producto final fue caracterizado por resonancia magnética nuclear.

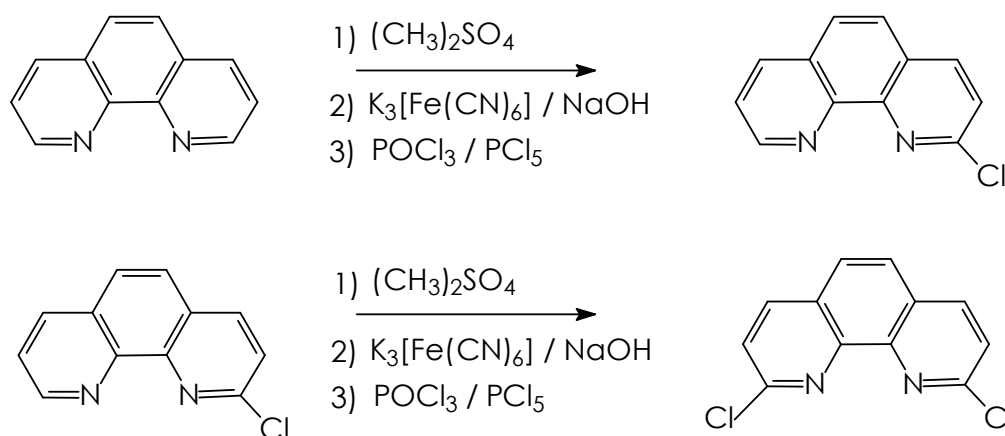


Figura 8.1 Síntesis de 2,9-dicloro-1,10-fenantrolina

### b) 2,9-di(1-metilhidrazino)-1,10-fenantrolina

Una vez obtenido el 2,9-dicloro-1,10-fenantrolina, se procede a la síntesis de los compuestos con metil-hidracina mediante modificaciones al procedimiento reportado por Lewis y colaboradores. Este involucra la sustitución nucleofílica del nitrógeno de la hidracina sustituida sobre el halógeno de la fenantrolina (figura 8.2). La principal modificación a este método consistió en utilizar metanol como disolvente, para abatir la relación molar de 2,9-dicloro-1,10-fenantrolina : metil-hidracina, que originalmente empleaba 1 : 50 utilizando la metil-hidracina como disolvente. En las nuevas condiciones se utilizó una relación molar de 1:3. Una vez disueltos los reactivos en 100 mL de metanol, se coloca en calentamiento a reflujo y en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. El producto obtenido (93 %) se recristaliza de metanol y se caracterizó por resonancia magnética nuclear.

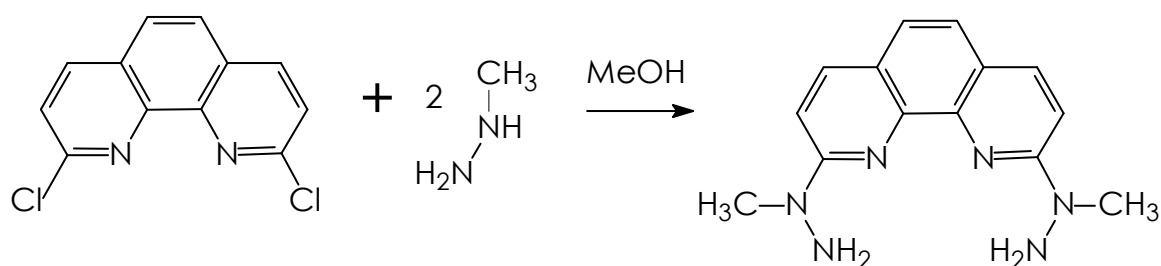


Figura 8.2 Esquema de síntesis de 2,9-di(1-metilhidrazino)-1,10-fenantrolina.



### c) Síntesis de 2,9-dicarboxaldehido-1,10-fenantrolina

En la figura 8.3 se presenta la síntesis del dialdehído, utilizando el método reportado que consiste en la oxidación química con dióxido de selenio en dioxano (250 mL) a partir de 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (3 g) bajo calentamiento a reflujo durante 2 horas. El producto obtenido (79 %) se recristaliza de etanol y se caracterizó por resonancia magnética nuclear.

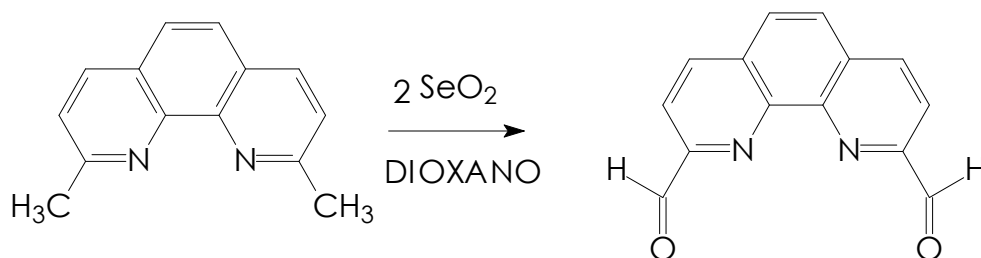


Figura 8.3 Esquema de síntesis de 2,9-dicarboxaldehido-1,10-fenantrolina.

### d) Síntesis de 1,5,8,11,15-pentaazapentadecano

Esta síntesis se realiza, en primera instancia, con la protección de la cadena 1,4,7-triazaheptano con cloruro de tosilo, siguiendo el esquema de síntesis que se presenta en la figura 8.4.

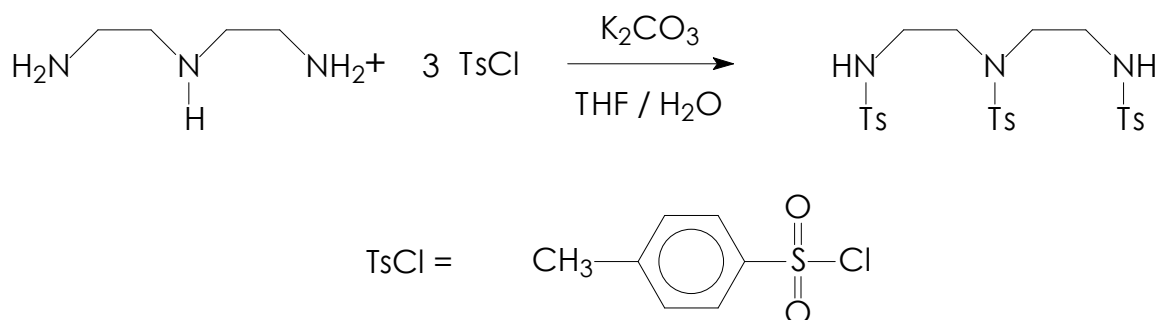


Figura 8.4 Protección de la cadena 1,4,7-triazaheptano.

Posteriormente se realiza el alargamiento de la cadena disolviendo el producto anterior en acetonitrilo, agregando el N-(3-bromo propil) ftalimida y calentando bajo calentamiento a reflujo por 4 horas. Una vez concluido el tiempo de reacción se concentra la disolución y filtra el producto obtenido (figura 8.5). Este producto se disuelve en EtOH y se agrega hidracina en agitación constante durante 4 horas para finalmente obtener la cadena poliaminica parcialmente tosilada.

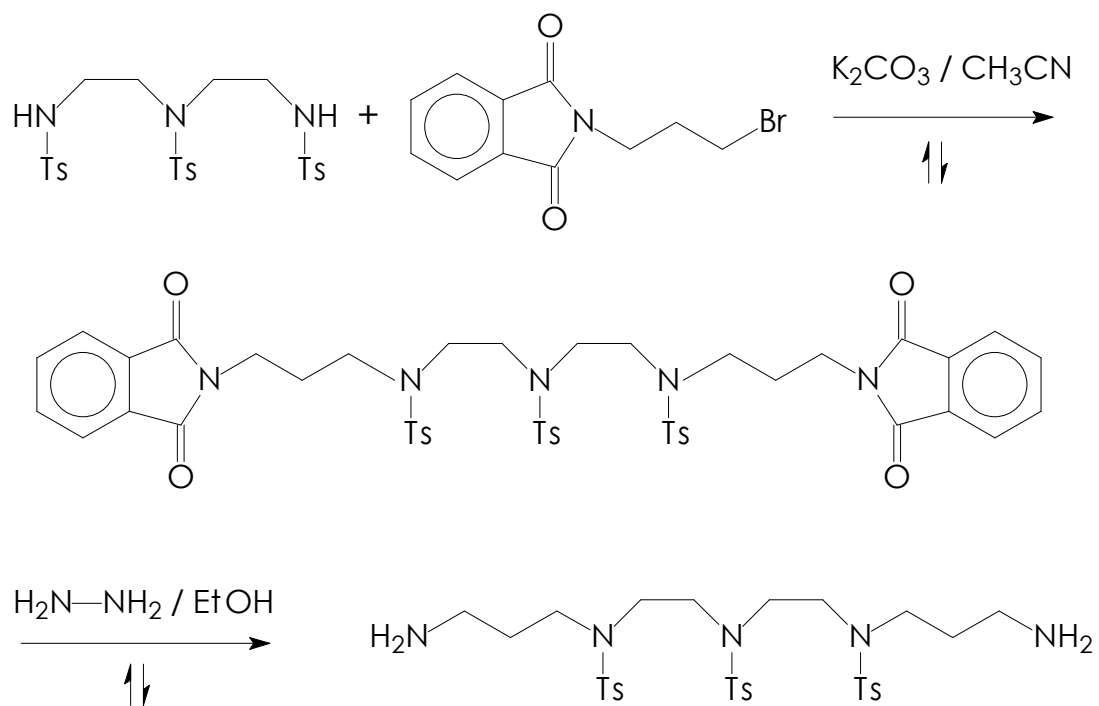


Figura 8.5 Síntesis de la cadena poliamínica 4,7,10-tris (p-tolilsulfonyl)-4,7,10-triazatridecano-1,13-diamina.

## 8. Anexo II

### Reactivos utilizados

Todos los reactivos empleados en la síntesis y caracterización de los compuestos, así como las materias primas fueron adquiridos de Aldrich Co., excepto la metil-hidracina, adquirida de Fluka. La pureza de los reactivos usados fue grado reactivo analítico y se utilizaron sin previa purificación.

Para los estudios potenciométricos se utilizaron los siguientes reactivos:

Hidróxido de sodio: Se utilizaron en este trabajo disoluciones comerciales de NaOH Merck 0.1 M para análisis, ya valorada por el fabricante. Sin embargo, se realizó el análisis valorando dichas disoluciones potenciométricamente con biftalato de potasio. Las disoluciones se mantienen, en todo momento, herméticamente cerradas para evitar la carbonatación de las mismas por contacto con el aire. La ausencia de carbonatos en la base se verifica siempre antes de cada estudio potenciométrico por medio del método Gran.

Acido clorhídrico: A partir de HCl concentrado para análisis Panreac de concentración 12 M se prepararon disoluciones diluidas de concentración aproximada 0.1 M, que han sido valoradas potenciométricamente con el patrón primario tris(hidroximetil)aminometano (TRIS).

Cloruro de sodio: Se ha utilizado NaCl Fluka para análisis. Para el puente salino y el electrodo de referencia se han preparado disoluciones 0.5 M; mientras que para utilizarlo como medio iónico se han preparado disoluciones de concentración 0.15 M. Todas estas disoluciones han sido preparadas con agua destilada, hervida y enfriada en atmósfera de nitrógeno para eliminar los carbonatos.

Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS): Se utiliza como patrón primario (adquirido de Merck para análisis), para valorar el HCl utilizado en las valoraciones potenciométricas.

Nitrato de cadmio: La sal de cadmio utilizada es el producto  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  Merck para análisis. La disolución stock, de concentración aproximada 0.1 M, se valoró gravimétricamente por

medio de antranilato de sodio, obtenido a partir de la valoración completa con sosa del ácido 2-aminobenzoico.

Nitrato de cobre: La sal de cobre utilizada es el producto  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  Merck para análisis. La disolución stock, de concentración aproximada 0.1 M, se valoró con EDTA utilizando como indicador murexida.

Nitrato de zinc: La sal de zinc utilizada es el producto  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  Merck para análisis. La disolución stock, de concentración aproximada 0,1 M, se valoró con EDTA utilizando como indicador Negro de Eriocromo T en un medio tamponado a  $\text{pH} = 10$  (tampón amonio-amoniaco).

Nitrato de plomo: La sal de plomo utilizada es el producto  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  Merck para análisis. La disolución stock, de concentración aproximada 0,1 M, se valoró con molibdato de amonio, utilizando como indicador ácido tánico.

## Técnicas empleadas en la caracterización

El Análisis elemental se realizó con un equipo Fissons Instruments Analyzer modelo EA 1108 usando un estándar de sulfanilamida.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear fueron adquiridos con un espectrómetro VARIAN Unity Inova, las frecuencias de trabajo para observar los núcleos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron 300 y 75.5 MHz respectivamente. Para la caracterización de todas las muestras, éstas fueron disueltas  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$  y  $\text{MeOD}-d_4$ , con una pureza del 99.8 %, sin referencia interna. La referencia utilizada fue de tetra-metil-silano (TMS) en los experimentos de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HETCOR y NOESY.

Los Espectros de Ultravioleta-visible se obtuvieron con un espectrofotómetro Perkin-Elmer, Lambda 6. Utilizando celdas de cuarzo Hellma con 1cm de paso óptico. La temperatura en el portaceldas fue siempre 2 °C superior a la temperatura exterior, que estaba climatizada a  $20 \pm 2^\circ\text{C}$

Los espectros de masas se obtuvieron con un espectrómetro JEOL SX102A, con una matriz de nitrobenzeno, las muestras se disolvieron

en DMSO, las muestras fueron ionizadas mediante el método FAB, Fast Atom Bombarded.

Los estudios potenciométricos se realizaron utilizando un potenciómetro automático controlado por computadora. Las valoraciones se llevaron a cabo a temperatura ( $298.0\text{ K} \pm 0.1\text{K}$ ) y fuerza iónica constantes ( $\text{NaCl } 0.15\text{ M}$ ), manteniendo la disolución en agitación constante en atmósfera de Argón, como se describe en la figura 8.1 y en la tabla 8.1.

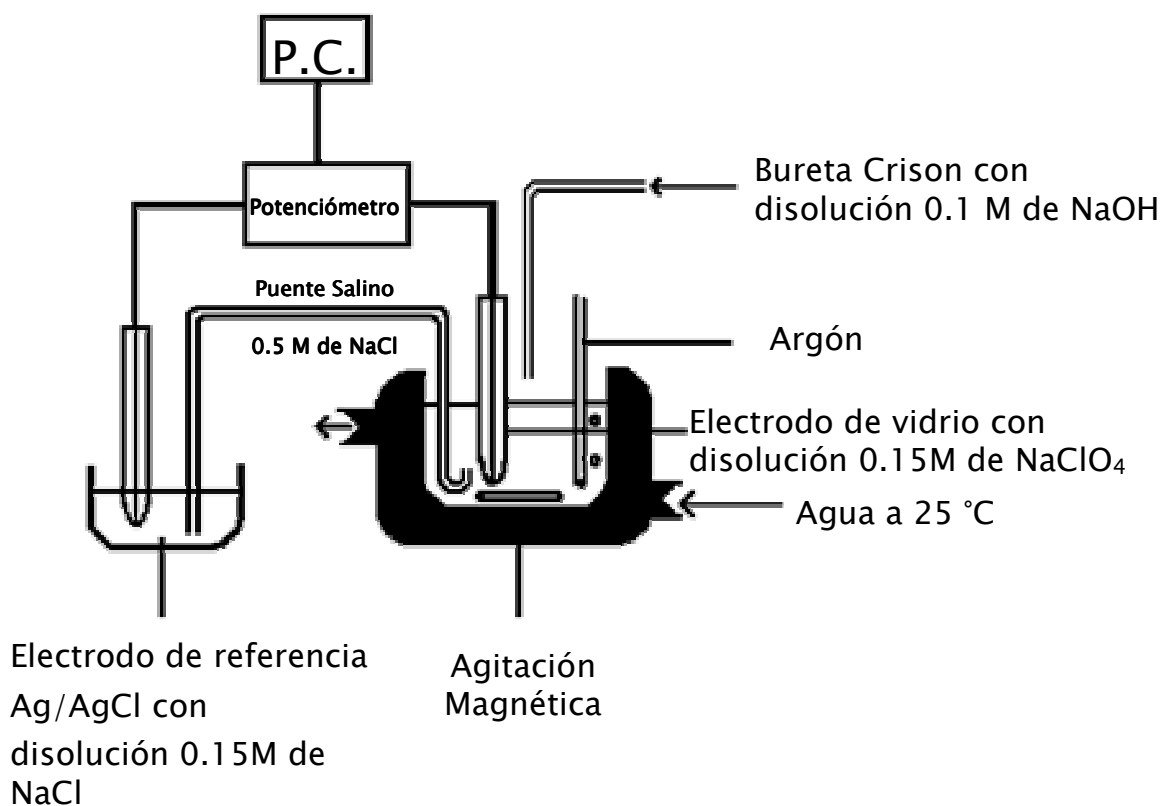


Figura 8.1 Esquema general del dispositivos para realizar los estudios potenciométricos



Tabla 8.1 Componentes del sistema potenciométrico

Potenciómetro (pH-metro)	Crison micropH 2002.
Bureta automática	Crison.
Computadora personal	PC 386 con coprocesador 387.
Electrodo de vidrio	Orión mod. 91-01.
Electrodo de referencia	Ag/AgCl en NaCl 0.5 M Modelo Ingoid.
Puente salino tipo Wilhelm	NaCl 0.5 M.
Celda termostatada	Vaso de vidrio pyrex (Ingold) con camisa termostatada y volumen aproximado de 70 cm <sup>3</sup> .
Termostato	Haake EK51.
Agitador magnético	Crison microstirrer 2038.

Los datos de potencial fueron adquiridos utilizando el software PASAT.<sup>43</sup> Normalmente, los procedimientos de valoración potenciométrica implican una medida de la concentración de iones H<sup>+</sup> o de otro ion metálico mediante un electrodo selectivo; además de la medida del volumen del NaOH añadido. En el mercado existen distintos dispositivos de valoración, pero en general todos presentan inconvenientes en las valoraciones potenciométricas, ya que muchas de sus utilidades son innecesarias dentro del contexto potenciométrico. El programa PASAT, resuelve este problema, ya que está diseñado específicamente para la adquisición de datos potenciométricos. Este programa crea un archivo de salida secuencial ASCII que contiene los valores del volumen (mL) de NaOH añadido y la

medida del potencial (mV) de respuesta. Este archivo de salida, es adecuado para su utilización directa con el programa SUPERQUAD

El programa PASAT está escrito en lenguaje Quickbasic 4.0. El menú principal del programa contiene los siguientes módulos:

APT: contiene el archivo del programa con la rutina de trabajo.

BURETA: contiene la rutina completa de control de la bureta con todas las operaciones necesarias para su manejo correcto.

GRAN: contiene la rutina que permite la estandarización del sistema por medio del cálculo de  $E^0$  y  $K_w$  [ $pK_w = 13.73(1)$ ] a partir del método de Gran.

PRINCIPAL: contiene la rutina del menú general y es desde donde se puede acceder a los otros módulos.

POTIT: es la rutina que controla la valoración potenciométrica. Antes de iniciar la valoración, deben introducirse unos parámetros de control en este módulo.

Cuando se inicia la valoración, el sistema realiza dos funciones: añadir un volumen prefijado de valorante y leer un valor de potencial cuando éste haya alcanzado la estabilidad. Para dilucidar el momento de adquisición del potencial se utiliza un algoritmo complejo. Tras añadir

un volumen de base, adquiere 10 datos diferentes de potencial, la desviación estándar de los cuales no puede ser superior a 0.05 y la derivada no mayor de 0.05. Si este conjunto de datos cumple los requisitos mencionados, se obtiene la media y esa será la lectura del potencial en mV. Si el conjunto de datos anterior no cumpliera las condiciones impuestas, se descarta el primer valor tomado, se adquiere uno nuevo y a este conjunto se le vuelven a aplicar las condiciones restrictivas. Por otra parte, este programa permite la medida en equilibrios muy lentos y existe una rutina que mediante el uso del comando "shell" posibilita la utilización de los comandos de MS-DOS usados en algunos casos por el programa.

El electrodo de vidrio fue calibrado mediante una valoración de una disolución de HCl de concentración conocida (0.1M) y disoluciones de NaOH (0.1M) libres de CO<sub>2</sub>, determinando el punto de equivalencia mediante el método de Gran, el cual permite la estandarización del sistema calculando el potencial estándar E° y el producto iónico del agua ( $pK_w=13.73$ ).

Las curvas de valoración se obtuvieron con al menos 200 puntos experimentales, correspondientes a 3 lecturas, abarcando un intervalo de pH de 2 a 10, a distintas concentraciones de las especies

de interés, entre  $1 \times 10^{-3}$  y  $5 \times 10^{-3}$  M de ligante y entre  $1 \times 10^{-3}$  y  $2 \times 10^{-3}$  M de metal. Estas curvas fueron tratadas mediante el programa SUPERQUAD como un único conjunto de datos o considerando las medidas individuales sin que existan variaciones significativas en las constantes de estabilidad calculadas. Los experimentos se realizaron por cuadruplicado y se trataron simultáneamente para obtener las constantes de estabilidad finales. Por último, se obtuvieron los diagramas de distribución de especies utilizando para ello el programa HYSS.<sup>34</sup>

La evaluación de las constantes de formación global del ligante frente al protón se realizaron utilizando el software SUPERQUAD, el cual compara los valores experimentales de los datos de pH vs volumen con un modelo teórico propuesto, con el parámetro estadístico  $\chi^2$ . Este valor de  $\chi^2$  debe ser menor a 12.6 para tener un 95 % de confiabilidad en los resultados.<sup>35,36</sup>

### **Constantes de equilibrio.**

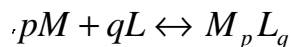
Si una disolución contiene el ion metálico M y el ligando L, estas especies pueden reaccionar formando uno o más complejos cuya fórmula general se puede expresar como:



donde  $p > 1$  y  $q > 0$ , no expresándose las cargas correspondientes por razones de simplicidad. En estas condiciones, la constante de estabilidad o de formación global de estas especies  $M_p L_q$  se define como:

$$\beta_{1,2} = \frac{\{M_p L_q\}}{\{M\}^p \cdot \{L\}^q}$$

donde las llaves representan la actividad de la especie incluida en ellas. Esta constante, denominada también constante de estabilidad termodinámica es la que gobierna el equilibrio:



### Medida de la concentración de iones $H^+$ .

Para determinar las constantes de estabilidad de un sistema en equilibrio, basta con obtener una medida directa de las concentraciones en el equilibrio de todas las especies presentes en la disolución, pero esto no es posible. Sin embargo, se puede relacionar la concentración de uno de los componentes con las constantes de estabilidad y las concentraciones iniciales del sistema; por lo que, en principio, la medida de la variación de tan sólo una especie con la

composición total de la disolución nos permitirá obtener los valores de las constantes de estabilidad. Esta medida se puede hacer potenciométricamente a través de una lectura de la fuerza electromotriz de una celda formada por un electrodo de referencia de potencial conocido y otro electrodo cuyo potencial sea función de la concentración de la especie correspondiente. De este modo, al utilizar la potenciometría, se obtiene una relación directa con la concentración y así se evita el molesto cálculo de coeficientes de actividad por el método de Debye-Hückel.

En disolución acuosa, en aquellos sistemas donde existan especies protonables, como los ligandos utilizados en este trabajo, es más frecuente medir la concentración de los iones hidrógeno con un electrodo de vidrio, que medir las concentraciones del ion metálico o de los ligandos con un electrodo específico. Se utiliza la ecuación de Nernst que relaciona la concentración de los iones hidrógeno de la disolución con el potencial medido.

$$E = E^{0'} + \frac{RT}{nF} \ln[H^+]$$

Para poder utilizar esta expresión, se debe conocer el valor de  $E^{0'}$  para cada experiencia concreta a la misma fuerza iónica que la experiencia

en la que se vaya a realizar el estudio potenciométrico correspondiente, dado que no es un término totalmente constante, sino que es suma de potenciales variables con el tiempo:

$$E^{0'} = E^0 + E_j + E_{ass}$$

donde  $E^0$  es el potencial formal,  $E_j$  es el potencial de unión líquida que está relacionado con la concentración de iones  $H^+$ , por lo que las valoraciones potenciométricas se realizan siempre a pH superiores a 2.5, porque por debajo de este pH este término varía con el tiempo y por  $E_{ass}$  que es el potencial de asimetría y también varía con el tiempo.

El electrodo se calibra, efectuando medidas de potencial de distintas disoluciones cuya concentración de iones hidrógeno es conocida. Mediante una valoración de un ácido fuerte de concentración conocida con una base fuerte de la que no es necesario conocer la concentración exacta ya que se puede determinar de la propia valoración.

El programa se basa en el método de Gran<sup>43</sup> y con él se obtiene el valor de  $E^0$  y el del producto iónico del disolvente o concentración de iones hidrógeno del mismo ( $pK_w$ ).

En disolución acuosa se obtienen, por lo general, errores inferiores al 1%. Valores superiores indican anomalías tales como inestabilidad en las lecturas potenciométricas o carbonatación de la base entre otras, que deben ser analizadas y resueltas antes de continuar con los estudios.

Como comprobación final del grado de ajuste obtenido en la valoración, el programa suministra los volúmenes de base teóricos que se obtienen a partir de los parámetros ajustados y los imprime junto con los experimentales. En una columna aparte, aparecen las diferencias entre los valores teóricos y los experimentales.

Antes de cada estudio potenciométrico de coordinación ligante-metal o ligante-anión, deben realizarse dos o tres calibraciones del electrodo usando el método de Gran hasta obtener un potencial constante.

### **SUPERQUAD.**

El programa SUPERQUAD parte de los siguientes supuestos básicos necesarios para su correcto funcionamiento:

- 1) Para cada especie en disolución hay una constante de



equilibrio, la constante de formación, la cual se expresa como un cociente de concentraciones.

- 2) Cada electrodo exhibe un comportamiento de acuerdo con la ecuación de Nernst.
- 3) Los errores sistemáticos deben ser minimizados realizando un cuidadoso trabajo experimental. Las fuentes de error sistemático pueden ser: la calibración del electrodo, la preparación de las disoluciones, la estandarización de los agentes valorantes y la temperatura.
- 4) La variable independiente, el volumen de valorante, no está sujeta a error. Los errores en la variable independiente y en el potencial obtenido de la lectura del potenciómetro, tienen una distribución normal.
- 5) Inicialmente debe introducirse un modelo de sistema en equilibrio, con unas aproximaciones para las constantes de formación de cada especie. No obstante, este modelo podrá ser modificado por el propio programa.

Asumiendo las consideraciones iniciales comentadas, los principales puntos de índole matemático sobre los que se sustenta el programa son:

Básicamente se trata de un ajuste por mínimos cuadrados no lineal en el que la variable minimizada en el proceso de cálculo,  $U$ , está directamente relacionada con los datos experimentales. Además incluye el error en la medida de éste y el volumen de reactivo añadido:

$$U = \sum w_i [E_i(\text{calc}) - E_i(\text{exp})]^2$$

En la función  $U$  no todos los puntos experimentales tienen el mismo peso estadístico,  $w_i$ , sino que se les asigna un peso inversamente proporcional al parámetro  $\sigma_i^2$  que se define como:

$$\sigma_i^2 = \sigma_v^2 + \left( \frac{\partial E_i}{\partial v} \right)^2 \cdot \sigma_v^2$$

donde  $\sigma_i^2$  y  $\sigma_v^2$  son las varianzas estimadas del volumen de reactivo añadido y de la lectura del potenciómetro; y  $\left( \frac{\partial E_i}{\partial v} \right)_0$  es la pendiente de la curva de valoración. Esta derivada en los puntos próximos a un salto de potencial, tiene un valor elevado, por lo que aumentará el valor de  $\sigma_i^2$ , haciendo que estos puntos tengan un peso estadístico menor. Por el contrario en una zona tamponada, donde las variaciones del potencial son suaves, el valor de dicha derivada es pequeño, los puntos correspondientes tendrán un peso estadístico mayor y serán más importantes en el refinamiento global. Las otras dos variables incluidas

en la definición de  $U$  son el valor del potencial medido experimentalmente  $E_i(\text{exp})$  y el potencial calculado  $E_i(\text{calc})$ . Este último es el potencial teórico de cada punto y se obtiene a partir de los datos experimentales y de las constantes de los distintos equilibrios que intervienen en el sistema estudiado, de tal forma que dicho valor de potencial teórico debe hacer mínima la función  $U$ .

No existen criterios para eliminar especies del modelo introducido inicialmente. Sólo cuando se ha producido la convergencia con ese modelo, se examina el valor de las constantes y sus correspondientes desviaciones estándar. Si entonces una constante es negativa o su desviación estándar es superior a un 33% del valor de dicha constante, se genera un nuevo modelo en el que la constante en cuestión es eliminada y se inicia un nuevo refinamiento. Una desviación estándar elevada en una constante significa que la especie cuyo equilibrio representa, se forma en pequeña cantidad y ejerce un efecto despreciable sobre los potenciales medidos.

Se pueden refinar, además de las especies y sus constantes de formación, otros parámetros de las valoraciones. Así, por ejemplo, es posible incluir en el proceso de ajuste la concentración inicial de valorante, las cantidades iniciales de reactivo o el potencial estándar

del electrodo. Pueden establecerse, incluso, relaciones constantes entre los valores de estas cantidades de forma que si se refinan, por ejemplo, las cantidades de ligante y de hidrógeno de un sistema en el que el ion hidrógeno lo proporciona el ligando únicamente, el refinamiento sea proporcional en ambas cantidades.

## 9 Bibliografía

- 1 J. M. Lehn, "Supramolecular Chemistry", Springer-Verlag, 1995
- 2 Timothy J. Hubin; *Coord. Chem. Rev.*; **241**, 2003, 27–46.
- 3 J. J. R. Fraústo da Silva, R. J. P. Williams, "*The biological Chemistry of the Elements; The Inorganic Chemistry of life*", Clarendon Press, Oxford, 1991.
- 4 C. Bazzicalupi, A. Bencini, V. Fusi, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtacoli; *Inorg. Chem.* **37**, 1998, 941–948.
- 5 L. F. Lindoy; "*The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*"; Ed. Cambridge University Press, Australia, 1989.
- 6 L. Fabbrizzi, M. Licchelli, C. Mangano, V. Amendola, P. Pallavicini, L. Parodi, A. Poggi; *Coord. Chem. Rev.*, **190–192**, 1999, 649–669.
- 7 H. Schneider and A. Yatsimirsky; "Principes and methods in Supramolecular Chemistry", Ed. Wiley, 2000.
- 8 C. Bazzicalupi, A. Bencini, V. Fusi, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtacoli; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, 393–399.
- 9 G. A. Melson; "*Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*"; Ed. Plenum Press, N.Y. and London; 1979.
- 10 Sigel, H., Ed. *Metal Ions in Biological Systems*, **13**, Marcel Dekker, New York – Basel.

- 11 F.N. Diederich, "Cyclophanes", The Royal Society of Chemistry, 1991.
- 12 A. Bencini, A. Bianchi, E. García-España, M. Micheloni, J. A. Ramirez; *Coord. Chem. Rev.*, **188**, 1999, 97-156.
- 13 J. W. Steed, J. L. Atwood; "*Supramolecular Chemistry*", John Wiley & Sons, Ltd, England, 2002.
- 14 P. Beer, P. Gale, D. Smith, "Supramolecular Chemistry", Oxford University Press, New York, 2003.
- 15 F. P. Fernández; "*Asociaciones Moleculares*", Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid, España, 1992.
- 16 C. A. Hunter and J. K. M. Sanders; *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1990, 5545-5534.
- 17 J. M. Linares, D. Powell, K. Bowman-James; *Coord. Chem. Rev.*; **240**, 2003, 57-75.
- 18 J. E. Richman, T. J. Atkins; *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1974, 2268.
- 19 A. Bencini, M. I. Burguete, E. García-España, S. V. Luis, J. F. Miravet, C. Soriano; *J. Org. Chem.*, **58**, 1993, 4749-4753.
- 20 A. Bencini, A. Bianchi, E. García-España, M. Micheloni, J. A. Ramirez; *Coord. Chem. Rev.*, **188**, 1999, 97-156.
- 21 J.S. Bradshaw, "Aza-crown Macrocycles", Wiley, New Cork, 1993.
- 22 V. Balzani, R. Ballardini, F. Bolletta, M.T. Gandolfi, A. Juris; *Cood Chem Rev.*, **125**, 1993, 75.

- 23 V. Balzani, F. Barigelletti, A. Juris, S. Campagna, P. Belser y A. Von Zelewsky; *Coordination Chemistry Review*, **84**, 1988, 85–277.
- 24 C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, S. Cianttini, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtancoli, F. Secco, M. R. Tine, M. Venturini; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2**, 2000, 4864–4869.
- 25 K. Chand, H. J. Schneider, A. Bencini, A. Bianchi, C. Giorgi, S. Ciantti, B. Valtancoli. *Eur. Inorg. Chem.*, 1999, 1911–1918.
- 26 P. Arranz, A. Bencini, A. Bianchi, P. Diaz, E. García-España, C. Giorgi, S. V. Luis, M. Querol, B. Valtancoli; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2001, 1765–1770.
- 27 C. Bazzicalupi, A. Beconcini, A. Bencini, V. Fusi, C. Giorgi, A. Masotti, B. Valtancoli; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1999, 1675–1682.
- 28 C. Bazzicalupi, A. Bencini, S. Ciattini, C. Giorgi, A. Masotti, P. Paoletti, B. Valtancoli, N. Navon, D. Meyerstein; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 2383–2391.
- 29 A. Bencini, M. A. Bernardo, A. Bianchi, V. Fusi, C. Giorgi, F. Pina, B. Valtancoli; *Eur. Inorg. Chem.*, 1999, 1911–1918.
- 30 A. Bencini, A. Bianchi, P. Fornasari, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtancoli; *Polyhedron*; **21**, 2002, 1329–1335.
- 31 C. Bazzicalupi, A. Bencini, C. Giorgi, P. Paoletti, B. Valtancoli; *Inorg. Chem.*; **37**, 1998, 941–948.
- 32 J. Aguilar, M. G. Basalote, L. Gil, J. C. Hernández, M. A. Máñez, E. García-España, C. Soriano, B. Verdejo; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2004, 94–103.

- 33 D. K. Chand, H. Schneider, A. Bencini, A. Bianchi, C. Giorgi, S. Cianttini, B. Valtanconli; *Chem. Eur. J.*, **6**, No. 21, 2000, 4001–4008.
- 34 A. Reyes de Sánchez, J. R. Anacona, V. E. Márquez; *Supramolecular Chemistry*, **4**, 1994, 9–12.
- 35 A. Markovac, C. L. Stevens, A. B. Ash & B.E. Hackley; *J. Org. Chem.*, **35**, 1970, 841–845.
- 36 J. Lewis, T. D. O'Donoghue, *J. Chem. Soc., Dalton Transaction*, 1980, 736–742.
- 37 M. Fontanelli, M. Micheloni, *Proceedings of the I Spanish-Italian Congress on Thermodynamics of metal Complexes*, Peñíscola, Castellón, 1990.
- 38 Gran G., *Analyst (London)*, **77**, 1952, 661.
- 39 Rossoti F. J., Rossoti H., *J. Chem. Educ.*, **42**, No. 7, 1965, 375–378.
- 40 P. Gans, “*Program to determine the distribution of species in multiequilibria systems from the stability constant and mass balance equation.*”
- 41 P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca; *Talanta*, **43**, 1996, 1739–1753.
- 42 P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1985, 1195–1200.
- 43 E. Presttch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez; “*Determinación estructural de compuestos orgánicos*”, Ed. Masson, Barcelona, España, 2004.



44 A. Bianchi, B. Escuder, E. García-España, S. V. Luis, V. Marcelino, J. F. Miravet, J. A. Ramírez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1994, 1253.

45 C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.*, **231**, 1995, 374–382.

46 Program to calculates low resolution mass spectra for substances whose chemical formula is typed in.

47 V. Balzani, A. Credi, F. Raymo, J. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2003, 3348–3391.

48 H. Gampp, D. Haspra, M. Maeder, A. D. Zuberbuehler; *Inorg. Chem.*, **23**, 1984, 3724–3730.

49 A. Mendoza, L. Ruiz-Ramírez, E. García-España; *Chem. Comm.*, 2003, 3032–3033.

50 A. Pease, J. Jeppesen, J. Stoddart, Y. Luo, P. Collier, J. Heath; *Acc. Chem. Res.*, **34**, 2001, 433–444.

51 D. Perrin, B. Dempsey; “Bufferes for pH and metal ion control”; Chapman and Hall Ltd, London, 1974.

52 Wilkins R. G., “Kinetics And Mechanism Of Reaction Of Transition Metal Complexes”, Wiley-VCH, 2002.

53 HYPERCHEM 6.03, Molecular Modeling System, Hypercube, Inc., 2000.

54 PM3; A semi-empirical method for chemical calculations. PM3 is a reparametrization of the AM1 method. PM3 has been parameterized for many main group elements and some transition metals, Hypercube, Inc., 2000.

55 E. Huheey, E. Keiter, R. Keiter; “*Química Inorgánica Principios de Estructura y Reactividad*”, 4<sup>a</sup> Ed. Harper Collins. New York. 1993.

56 G. Orpen, L. Brammer, F. Allen, O. Kennard, D. Watson and R. Taylor; *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, “supplement”, 1989, S1–S83.

57 J. Aguilar, A. Bencini, E. Berni, A. Bianchi, E. García-España, L. Gil, A. Mendoza, L. Ruiz-Ramirez, C. Soriano; *Eur. J. Inorg. Chem.*, **20**, 2004, 4061–4071.

#### Otras Referencias Consultadas

58 C. J. Chandler, L. W. Deady, J. A. Reiss; *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 1981, 599–601.

59 C. Lodeiro, A. J. Parola, F. Pina, C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, C. Giorgi, A. Masotti, B. Valtancoli; *Inorg. Chem.*, **40**, 2001, 2968–2975.

60 C. Anda, C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, C. Giorgi, P. Fornasari, B. Valtancoli, C. Lodeiro, A. J. Parola, F. Pina; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2003, 1299–1307.

61 P. Arranz, C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, S. Cianttini, C. Giorgi, P. Fornasari, B. Valtancoli; *Inorg. Chem.*, **40**, 2001, 6383–6389.

62 J. Aguilar, M. G. Basalote, L. Gil, J. C. Hernández, M. A. Máñez, E. García-España, C. Soriano, B. Verdejo; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2004, 94–103.

63 R. Delgado, J. J. R. Fraústo da Silva; *Talanta*, **29**, 1982, 815–822.

64 A. R. Pease, J. O. Jeppesen, J. F. Stoddart, Y. Luo, C. P. Collier, J. R. Heath; *Acc. Chem. Res.*, **34**, 2001, 433–444.

65 A. Andrés, A. Bencini, A. Carachelios, A. Bianchi, P. Dapporto, E. García-España, P. Paoletti, P. Paoli; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1993, 3507–3512.

66 D. K. Chand, H. Schneider, J. A. Aguilar, F. Escartí, E. García-España, S. V. Luis; *Inorg. Chem. Acta*, **316**, 2000, 71–78.

67 P. Díaz, M. G. Basalote, M. A. Máñez, E. García-España, L. Gil, J. Latorre, C. Soriano, B. Verdejo, S. V. Luis; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2003, 1186–1193.

68 K. A. Connors; *“Binding Constants; The measurement of molecular complex stability”*, John Wiley & Sons, Wiley-Interscience publication, 1987.

## Hydrogen-ion driven molecular motions in Cu<sup>2+</sup>-complexes of a ditopic phenanthrolinephane ligand†

Angel Mendoza,<sup>a</sup> Juan Aguilar,<sup>b</sup> Manuel G. Basallote,<sup>\*c</sup> Laura Gil,<sup>b</sup> Juan C. Hernández,<sup>c</sup> M. Angeles Máñez,<sup>c</sup> Enrique García-España,<sup>\*b</sup> Lena Ruiz-Ramírez,<sup>a</sup> Conxa Soriano<sup>d</sup> and Begoña Verdejo<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Ciudad Universitaria, Av. Universidad 3000, México D.F., 04510, México

<sup>b</sup> Departamento de Química Inorgánica, Universidad de Valencia, C/Dr. Moliner 46100, Burjassot, Valencia. E-mail: enrique.garcia-es@uv.es

<sup>c</sup> Departamento de Ciencia de Materiales e Ingeniería Metalúrgica, Facultad de Ciencias, Universidad de Cádiz, Apartado 40, Puerto Real, 11510 Cádiz, Spain. E-mail: Manuel.basallote@uca.es

<sup>d</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Avda. Vicente Andrés Estellés s/n, 46100, Burjassot, Valencia, Spain

Received (in Cambridge, UK) 13th August 2003, Accepted 27th October 2003

First published as an Advance Article on the web 11th November 2003

**One of the first kinetic evaluations of a metal ion interchange between the two coordination sites of a ditopic macrocycle is presented.**

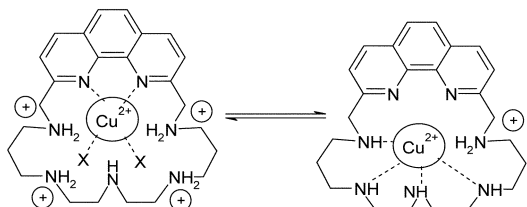
Oriented molecular motions and reorganisations are a key feature in living systems. ATP hydrolysis and proton-motive sources power these movements. Examples of movements coupled to proton gradients are, for instance, the rotation of  $\gamma$  protein that acts as an axle of the  $\alpha_3\beta_3$  hexamer in the F<sub>0</sub>/F<sub>1</sub> ATP-synthase<sup>1</sup> or the molecular gear generating the propulsive force that induces flagellar rotation in bacteria.<sup>2</sup> The regulatory role of many proteins is also related to conformational changes induced by protonation processes. In spite of this interest, the number of examples in which oriented molecular motions have been identified in small molecules is still not very large.<sup>3</sup>

Mononuclear metal complexes of ligands containing two different coordination sites can provide nice examples for elementary molecular motions. For this to occur, the metal ion has to interchange between the two coordination sites following a chemical input and in doing so has to produce a measurable change in a physical property of the system.

Here we report on a phenanthrolinephane receptor (L) consisting of a 1,10-phenanthroline unit linked to the ends of the pentaamine 4,7,10-triazatridecane-1,13-diamine (L1).<sup>4</sup>

We show that, as a consequence of a change in the protonation degree of the macrocycle, the Cu<sup>2+</sup> metal ion leaves the phenanthroline site and moves to a coordination site exclusively formed by the amine nitrogens (see Scheme 1). Such a movement produces very important changes in the UV-visible spectra and we report one of the first studies on the kinetics of one of such processes.

pH-metric titrations<sup>5</sup> of the system Cu<sup>2+</sup>-L show formation of the mono- and dinuclear Cu<sup>2+</sup> complexes with stoichiometries CuH<sub>x</sub>L<sup>(2+x)+</sup> ( $x = 4-0$ ) and Cu<sub>2</sub>H<sub>x</sub>L<sup>(4+x)+</sup> ( $x = 1,0,-1$ ), respectively. While for 1:1 M:L molar ratios the main species in solution are mononuclear complexes, for 2:1 M:L molar ratios the binuclear complexes are the only species present in solution

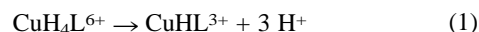


Scheme 1 H<sup>+</sup>-Driven molecular motion in the Cu<sup>2+</sup>-complexes of L.

† Electronic supplementary information (ESI) available: experimental details. See <http://www.rsc.org/suppdata/cc/b3/b309721h/>

(Fig. S1 in the ESI†). UV-Vis titrations of solutions containing a 1:2 M:L molar ratio show a blue-shift of the absorption band from 770 to 584 nm on going from acidic pH (pH = 2.5) where the species CuH<sub>4</sub>L<sup>6+</sup> predominates ( $\epsilon = 194 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) to pH values above 6 where the CuHL<sup>3+</sup> species is the only one in solution ( $\epsilon = 149 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) (Fig. 1). The spectrum of CuHL<sup>3+</sup> is very close to those recorded for the Cu<sup>2+</sup> complexes of the open-chain polyamine 4,7,10-triazatridecane-1,13-diamine (L1) which constitutes the bridge of L. These spectral changes are reversible and reveal that the Cu<sup>2+</sup> ions move from the phenanthroline to the polyamine site following the deprotonation of the amino groups. Such intense spectral changes were not observed for Cu<sup>2+</sup> complexes of a similar pentaazaphenanthrolinephane containing all ethylene chains in the bridge.<sup>6</sup> The spectra obtained for molar ratios M:L 2:1 do not show such a change and the colour remains green throughout all the pH range due to the fact that in the binuclear complexes the phenanthroline nitrogens will be always involved in the coordination of one of the two metal ions.

In order to obtain some information about the dynamics of the Cu<sup>2+</sup> switch between the polyamine and the phenanthroline sites, kinetic experiments were carried out by mixing solutions containing the CuH<sub>4</sub>L<sup>6+</sup> species with MES (2-(4-morpholino)ethanesulfonic acid) solutions buffered at pH values at which the formation of the CuHL<sup>3+</sup> species is favoured. These experiments showed that reaction (1) is established within the mixing time of the stopped-flow instrument (*ca.* 1 ms),<sup>7</sup> *i.e.* the pH-induced switch of Cu<sup>2+</sup> from the phenanthroline (phen) site to the polyamine site is very fast.



The dynamics of the reverse process were studied by mixing solutions containing CuHL<sup>3+</sup> with an excess of acid. According

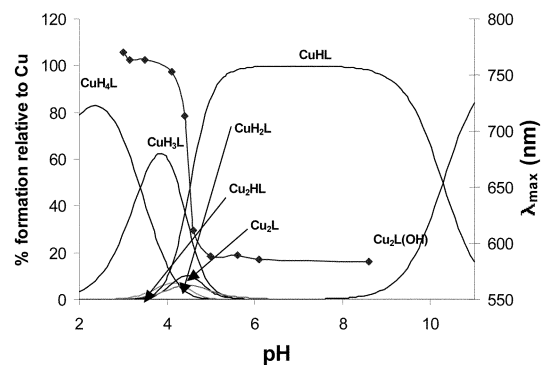
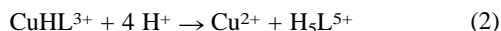


Fig. 1 Distribution diagram for the system Cu<sup>2+</sup>:L determined for 1:2 molar ratio ([Cu<sup>2+</sup>] = 1 × 10<sup>-3</sup> M). The points represent the wavelengths at which the maximum is found as a function of pH. Charges omitted for clarity.

to the species distribution diagram in Fig. 1, if the acid excess is large enough, complete decomposition of the complex will occur (eqn. 2), although significant amounts of  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$  will be also formed when the pH of the final solution is greater than 2.



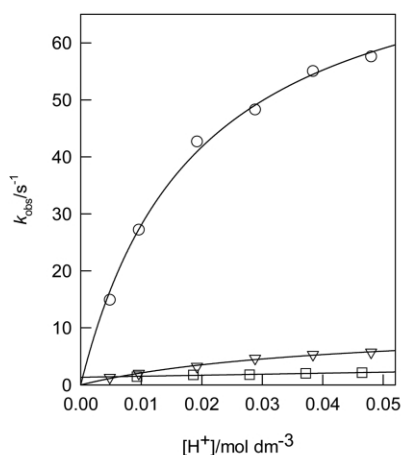
Stopped-flow experiments revealed two kinetically resolvable steps with rate constants  $k_{1\text{obs}}(\text{CuHL}^{3+})$  and  $k_{2\text{obs}}(\text{CuHL}^{3+})$  for the acid promoted decomposition of the  $\text{CuHL}^{3+}$  species in eqn. 2. The dependence of both rate constants with the acid concentration is illustrated in Fig. 2 and the data can be fitted by eqn. 3 to give the following values of the kinetic parameters:  $a_1 = 82 \pm 3$ ,  $b_1 = 52 \pm 5$ ,  $a_2 = 11 \pm 1$ ,  $b_2 = 24 \pm 4$  ( $a$  values in units of  $\text{s}^{-1}$  and  $b$  values in  $\text{M}^{-1}$ ). In contrast, upon addition of an excess of acid, the  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$  species decomposes more slowly in a single kinetic step (see Fig. 2), the rate constants  $k_{\text{obs}}(\text{CuH}_4\text{L}^{6+})$  changing with the acid concentration according to eqn. 4 with  $c = 18 \pm 2 \text{ s}^{-1}$  and  $d = 1.34 \pm 0.08 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . Despite the different rate laws observed for the decomposition of both species, eqns 3 and 4 can be considered simplified forms of the general eqn. 5, which is usually observed for the decomposition of  $\text{Cu}^{2+}$ -polyamine complexes, although for the case of the  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$  species the  $b$  value is very small and only the product  $a \times b = d$  can be derived from the experimental data.

$$k_{\text{obs}} = \frac{a b [\text{H}^+]}{1 + b [\text{H}^+]} \quad (3)$$

$$k_{\text{obs}} = c + d [\text{H}^+] \quad (4)$$

$$k_{\text{obs}} = \frac{c + a b [\text{H}^+]}{1 + b [\text{H}^+]} \quad (5)$$

The mechanistic meaning of the  $a$ ,  $b$  and  $c$  parameters has been comprehensively discussed in the literature<sup>8</sup> and the actual values for the L complexes will be compared with related compounds in a future work. At this time, the most important observation is that complete decomposition of the  $\text{CuHL}^{3+}$  species occurs faster than decomposition of the more acidic  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$  species, which shows that the latter species is not an intermediate during the decomposition of  $\text{CuHL}^{3+}$ . Nevertheless, stopped-flow experiments using a diode array detector



**Fig. 2** Kinetic data for the acid-promoted decomposition of the  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$  and  $\text{CuHL}^{3+}$  species (25.0 °C, 0.15 M NaCl). The symbols  $\circ$  and  $\triangle$  correspond to the first and second steps observed for  $\text{CuHL}^{3+}$ , whereas  $\square$  corresponds to the single step observed for  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$ .

confirmed the expected formation of significant amounts of  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$  at the lowest concentrations of acid used in the decomposition of  $\text{CuHL}^{3+}$ . This kind of experiment also showed that the detectable intermediate formed during the decomposition of  $\text{CuHL}^{3+}$  has an absorption band centred at 690 nm, a position intermediate between those of  $\text{CuHL}^{3+}$  and  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$ , which suggests the simultaneous coordination of the phen unit and some of the aliphatic amine groups, *i.e.* the shift of the metal ion from the polyamine to the phen site occurs through an intermediate containing the metal ion partly coordinated by both donor subunits. The same intermediate is probably also formed in reaction (1), although the rapidity of the reaction precludes its detection. In the presence of a large excess of acid, the intermediate decomposes rapidly and  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$  is not detected. However, if the acid excess is not large enough, the intermediate evolves to  $\text{CuH}_4\text{L}^{6+}$ . Although the nature of this intermediate is not clear, the equilibrium results suggest that it is probably  $\text{CuH}_3\text{L}^{5+}$  or  $\text{CuH}_2\text{L}^{4+}$ . Unfortunately, Fig. 1 shows that the latter compounds always exist as a complex mixture of species in solution and their kinetics of decomposition could not be studied to compare the data with those corresponding to the second step in the decomposition of  $\text{CuHL}^{3+}$ . In any case, the whole set of kinetic experiments clearly show that the pH-induced switch of  $\text{Cu}^{2+}$  between the two different donor sites of L occurs rapidly and reversibly in both directions: the shift from the phen site to the polyamine unit occurs in the sub-ms time scale and the reverse shift always requires less than 1 s (Scheme 1). These results clearly show the basic principle and kinetics of a proton driven molecular reorganisation and can provide light into the mechanisms of such processes.

## Notes and references

- P. D. Boyer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 2296; J. E. Walker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 2308; W. Junge, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, **96**, 4735.
- M. Meister, S. R. Caplan and H. C. Berg, *Biophys. J.*, 1989, **55**, 905.
- A very nice example of a chemically induced contraction and stretching can be seen in: M. C. Jiménez-Molero, C. Diederich-Buchecker and J. P. Sauvage, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 1456. An interesting example of a motion of metal ions from a bipyridyl moiety to a polyamine site in a macrocycle is presented in: C. Anda, C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, P. Fornasari, C. Giorgi, B. Valtancoli, C. Lodeiro, A. J. Parola and F. Pina, *Dalton Trans.*, 2003, 1299. Some reviews on this topic are: V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo and J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3348; A. R. Pease, J. O. Jeppesen, J. F. Stoddart, Y. Luo, C. P. Collier and J. R. Heath, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 433.
- Compound L has been carried out by reacting 4,7,10-tris(*p*-tolylsulfonyl)-4,7,10-triazatridecane-1,13-diamine and 1,10-phenanthroline-2,9-dicarboxaldehyde in a  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (1:5 v/v) mixture. The formed imine was then reduced with  $\text{NaBH}_4$ . Synthetic details are included in the ESI†.
- Potentiometric measurements were carried out at 298.1 K in 0.15 mol  $\text{dm}^{-3}$  NaCl. The program HYPERQUAD P. Gans, A. Sabatini and A. Vacca, *Talanta*, 1996, **43**, 1739 was used to compute the stability constants of L. Protonation constants are as follows:  $\log K_{\text{H}_2\text{L}} = 10.01(1)$ ,  $\log K_{\text{H}_3\text{L}} = 9.15(1)$ ,  $\log K_{\text{H}_4\text{L}} = 7.81(1)$ ,  $\log K_{\text{H}_5\text{L}} = 6.42(1)$ ,  $\log K_{\text{H}_6\text{L}} = 2.97(2)$ . System  $\text{Cu}^{2+}$ -L:  $\text{Cu}^{2+} + 4\text{H}^+ + \text{L} = \text{CuH}_4\text{L}^{6+}$ ,  $\log K = 38.48(4)$ ,  $\text{Cu}^{2+} + 3\text{H}^+ + \text{L} = \text{CuH}_3\text{L}^{5+}$ ,  $\log K = 35.08(8)$ ,  $\text{Cu}^{2+} + 2\text{H}^+ + \text{L} = \text{CuH}_2\text{L}^{4+}$ ,  $\log K = 29.9(1)$ ,  $\text{Cu}^{2+} + \text{H}^+ + \text{L} = \text{CuHL}^{3+}$ ,  $\log K = 26.26(6)$ ,  $\text{Cu}^{2+} + \text{L} = \text{CuL}^{2+}$ ,  $\log K = 15.98(6)$ ,  $2\text{Cu}^{2+} + \text{L} + \text{H}^+ = \text{Cu}_2\text{HL}^{4+}$ ,  $\log K = 31.64(8)$ ,  $2\text{Cu}^{2+} + \text{L} = \text{Cu}_2\text{L}^{4+}$ ,  $\log K = 27.5(1)$ ,  $2\text{Cu}^{2+} + \text{L} + \text{H}_2\text{O} = \text{Cu}_2\text{L}(\text{OH})^{3+} + \text{H}^+$ ,  $\log K = 18.1(1)$ .
- C. Bazzicalupi, A. Bencini, V. Fusi, C. Giorgi, P. Paoletti and B. Valtancoli, *Inorg. Chem.*, 1998, **37**, 941.
- All kinetic experiments were carried out at 25.0 °C using an Applied Photophysics SX17MV stopped-flow instrument. Solutions prepared in 0.15 M NaCl with  $\text{Cu}^{2+}$  and L in 1:1 molar ratio and the pH adjusted to 2.85.
- See for example: R. A. Read and D. W. Margerum, *Inorg. Chem.*, 1981, **20**, 3143; M. G. Basallote, J. Durán, M. J. Fernández-Trujillo and M. A. Máñez, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1999, 3817; P. Díaz, M. G. Basallote, M. A. Máñez, E. García-España, L. Gil, J. Latorre, C. Soriano, B. Verdejo and S. V. Luis, *Dalton Trans.*, 2003, **6**, 1186.