



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

Receptores artificiales catiónicos para moléculas neutras y aniones basados en  
piridin-2,6-dicarboxiamida y complejos de Cu(II) con ligantes tridentados

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. Alejandro Dorazco González



TUTOR: Dr. Anatoly Yatsimirsky K.

AÑO: 2010



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.

Dedicatoria

A mis padres y hermanos

## Agradecimientos

Al Dr. Anatoly Yatsimirsky K. por su asesoría en el proyecto y su amistad

A los miembros del comité tutorial Dra. María de Jesús Rosales H. y Dr. Jesús Valdés M. por sus ideas para mejorar este proyecto

A los miembros del jurado Dra. Silvia Castillo, Dr. Cecilio Álvarez T., Dr. Luis Demetrio Miranda G. y al Dr. José Guillermo Penieres C. por sus valiosos comentarios

Al Dr. Herbert Höpfl y Dr. Felipe Medrano Valenzuela por sus aportaciones en cálculos teóricos y difracción de rayos-X

Al CONACyT por la beca otorgada para mis estudios de doctorado

Al Posgrado de Ciencias Químicas de la UNAM

A la Unidad Servicios de Apoyo a la Investigación de la Facultad de Química (UNAM)

## JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Silvia Elena Castillo Blum	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. María de Jesús Rosales Hoz	CINVESTAV, IPN
Vocal	Dr. Cecilio Álvarez Toledano	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuatitlán, UNAM
Secretario	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM

## TUTOR

Dr. Anatoly Yatsimisky

Facultad de Química, UNAM

Este proyecto de investigación se realizó en el laboratorio 213 de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, No de registro 191806).

Los resultados de este trabajo se presentaron en:

93rd Canadian Chemistry Conference and Exhibition in Toronto 2010, "Recognition of Anions and Neutral Guests by Dicationic Pyridine-2,6-dicarboxamide Receptors"

238th ACS National Meeting, Washington, D.C., 2009, "New bisamide dicationic receptors for recognition of anions and neutral molecules"

237th ACS National Meeting & Exposition in Salt Lake City, UT, 2009, "Recognition of urea derivatives with copper(II) complexes in polar solvents"

# Contenido

Resumen	1
Abstract	2
Graphical abstract	3
1. Introducción	7
2. Antecedentes	10
2.1 Naturaleza de las interacciones no covalentes	10
2.1.1 Interacciones electrostáticas, pares iónicos	10
2.1.2 Enlace de hidrógeno	11
2.1.3 Clasificación del enlace de hidrógeno por su fuerza	12
2.1.4 Análisis del enlace de hidrógeno A-H ... X- en estructuras cristalinas	13
2.1.5 Complejos huésped anfitrión por enlaces de hidrógeno	15
2.1.6 Apilamiento $\pi$	15
2.1.7 Fuerzas de van der Waals	16
2.2 Receptores artificiales para aniones	17
2.2.1 Receptores neutros basados en dicarboxiamidas	17
2.2.2 Receptores neutros preorganizados basados en dicarboxiamidas	20
2.2.3 Receptores catiónicos basados en dicarboxiamidas	24
2.2.4 Receptores basados en calixarenos funcionalizados con amidas	27
2.2.5 Receptores basados en ureas y tioureas	27
2.2.6 Receptores basados en grupos imidazolidonio	28
2.2.7 Receptores cíclicos basados en péptidos	29
2.2.8 Receptores ditópicos basados en amidas	30
2.3 Receptores con centros metálicos	31
2.3.1 Receptores metálicos para moléculas neutras	33
3. Objetivos	35
4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxamida	36
4.1 Estructuras cristalinas y calculadas de los receptores piridin-2,6-dicarboxamida	36
4.2 Receptor <i>p</i> -1	37
4.2.1 Compuesto ( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	37
4.2.2 Compuesto ( <i>p</i> -1) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> Tf <sub>4</sub>	39

4.2.3 Estructura calculada del compuesto [( <i>p</i> - <b>1</b> )Cl] <sup>+</sup>	41
4.3 Receptor <i>o</i> - <b>1</b>	43
4.3.1 Compuesto ( <i>o</i> - <b>1</b> )Tf <sub>2</sub>	43
4.3.2 Compuesto ( <i>o</i> - <b>1</b> )Cl <sub>2</sub>	45
4.3.3 Estructura calculada del compuesto [( <i>o</i> - <b>1</b> )Cl] <sup>+</sup>	48
4.4 Receptor <i>m</i> - <b>1</b>	49
4.4.1 Compuesto ( <i>m</i> - <b>1</b> )(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> Br <sub>2</sub>	49
4.4.2 Estructura calculada del compuesto [( <i>m</i> - <b>1</b> )Cl] <sup>+</sup>	51
4.5 Receptor <b>3</b>	52
4.5.1 Compuesto ( <b>3</b> )(CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	52
4.6 Receptor <b>4</b>	55
4.6.1 Compuesto ( <b>4</b> )Tf <sub>2</sub>	55
4.6.2 Estructura calculada del compuesto [( <b>4</b> )Cl] <sup>+</sup>	57
4.7 Análisis estructural de los receptores	57
5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras	60
5.1 Estudios de complejación de los receptores neutros <b>2</b> por espectroscopía de <sup>1</sup> H RMN	60
5.2 Estudios de complejación de los receptores dicatiónicos <b>1</b> por espectroscopía de <sup>1</sup> H RMN	65
5.3 Estudios de asociación de los receptores dicatiónicos <b>1</b> por espectrofotometría UV-Vis	70
5.4 Estudios de complejación del receptor diprotonado <b>3</b> por espectroscopía de <sup>1</sup> H RMN	77
5.5 Estudios de asociación del receptor dicatiónico <b>4</b> por espectroscopía de fluorescencia	79
5.6 Discusión de los resultados obtenidos por <sup>1</sup> H RMN	80
5.7 Discusión de las constantes de asociación y perspectivas	82
6 Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) con ligantes tridentados	86
6.1 Moléculas huésped (ureas y amidas) y complejos de Cu(II) con ligantes tridentados estudiados	86
6.2 Estudios de asociación de Cu(terpy) <sup>2+</sup> con ureas y amidas por EPR	87
6.3 Estudios de asociación de Cu(terpy) <sup>2+</sup> con ureas y amidas por <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C RMN	90

6.4 Estudios de asociación de Cu(terpy) <sup>2+</sup> con ureas y amidas por espectrofotometría de UV – Vis en MeOH	92
6.5 Estudios de asociación de Cu(terpy) <sup>2+</sup> con ureas y amidas por espectrofotometría de UV–Vis en mezclas MeOH-agua	102
6.6 Estudios de asociación de Cu(ida), Cu(dien) <sup>+2</sup> y Cu(dpa) con ureas y amidas por espectrofotometría de UV–Vis en mezclas MeOH	103
7. Conclusiones	106
8. Metodología Experimental	108
8.1 Reactivos	108
8.2 Condiciones experimentales de las técnicas y de los equipos	108
8.3 Síntesis de los receptores basados en piridin-2,6-dicarboxamida	110
8.3.1 Receptor dicatiónico (o-1)Tf <sub>2</sub>	110
8.3.2 Receptor neutro m-2	111
8.3.3 Receptor dicatiónico (m-1)Tf <sub>2</sub>	112
8.3.4 Receptor neutro p-2	113
8.3.5 Receptor dicatiónico (p-1)Tf <sub>2</sub>	114
8.3.6 Receptor dicatiónico (3)(CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	115
8.3.7 Receptor dicatiónico (4)Tf <sub>2</sub>	116
8.4 Espectros de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C RMN de los receptores	117
8.5 Estudios de asociación en solución de los receptores basados En piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras	126
8.6 Experimentos para determinar la estequiometría de los complejos, gráficas de Job	130
8.7 Determinación de los valores de pKa de los receptores dicatiónicos	131
8.8 Estudios de asociación en solución de complejos tridentados de Cu(II) con ureas y derivados de urea	131
9. Referencias	134
10 Anexos	137



## Resumen

Los receptores dicatiónicos derivados de tres isómeros N-metilados (en los anillos piridilo o quinolilo) del fragmento N,N'-bis(piridil)-piridin-2,6-dicarboxiamida (*o*-, *m*- y *p*-**1**) y de N,N'-bis(3-quinolil)-piridin-2,6-dicarboxiamida (**4**), interactúan fuertemente con aniones en MeCN ( $\log K$  en el intervalo 3.5-6.5) con un pico de selectividad para Cl<sup>-</sup>. También reconocen moléculas neutras como ureas y amidas con  $\log K$  en el intervalo 1.1-2.8. Las estructuras cristalinas de las sales de triflato de *m*-**1**, *p*-**1** y **4** muestran que los grupos amida NH y *o*-CH (en posición *orto*- del anillo piridinio) están orientados hacia la cavidad del receptor formando con sus cuatro protones un círculo de aproximadamente 2.35 Å que es óptimo para la inclusión de cloruro. La asociación de los aniones con estos protones es evidente a partir de las estructuras cristalinas de las sales mixtas triflato/cloruro de *p*-**1**, de las estructuras calculadas (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) para los complejos 1:1 receptor-Cl<sup>-</sup> y de los resultados de las titulaciones espectroscópicas en <sup>1</sup>H RMN. En la estructura cristalina de *o*-**1** los grupos N-Me piridinio están orientados hacia el interior de la cavidad impidiendo la complejación del anión, sin embargo, los cálculos demuestran que una simple rotación de los anillos de piridinio en direcciones opuestas por cerca de 30° crean una cavidad de dimensiones adecuadas para el ion cloruro, donde el anión puede formar cuatro enlaces de hidrógeno con los grupos amida NH y alifáticos CH de N-Me<sup>+</sup>. Los resultados de las titulaciones mediante <sup>1</sup>H RMN confirman este tipo de asociación en solución. La adición de aniones apaga la fuerte fluorescencia de **4** permitiendo detectar aniones en concentraciones μM. Se desarrolló una nueva metodología para determinar las constantes de asociación de aniones con receptores muy ácidos mediante efectos inhibitorios de aniones en la desprotonación por una base externa. La fuerte afinidad y selectividad de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida por los aniones se atribuye a la estructura rígida preorganizada, a la fuerte acidificación de los grupos NH y CH y al efecto de las cargas electrostáticas.

Por otra parte, también se estudió la asociación de siete ureas y amidas con el complejo Cu(terpy)<sup>2+</sup> en metanol por espectroscopías de EPR, RMN y UV-Vis. Las constantes de asociación están en el intervalo de 6.5 M<sup>-1</sup> para acetamida, hasta 65 M<sup>-1</sup> para propilenurea y correlacionan con la basicidad de los ligantes huésped en fase gas. En mezclas metanol/agua la afinidad decrece rápidamente con el incremento del contenido de agua hasta 20% vol; a pesar de esto, la asociación con propilenurea es detectable con  $K = 4.1 \text{ M}^{-1}$  en un medio totalmente acuoso.

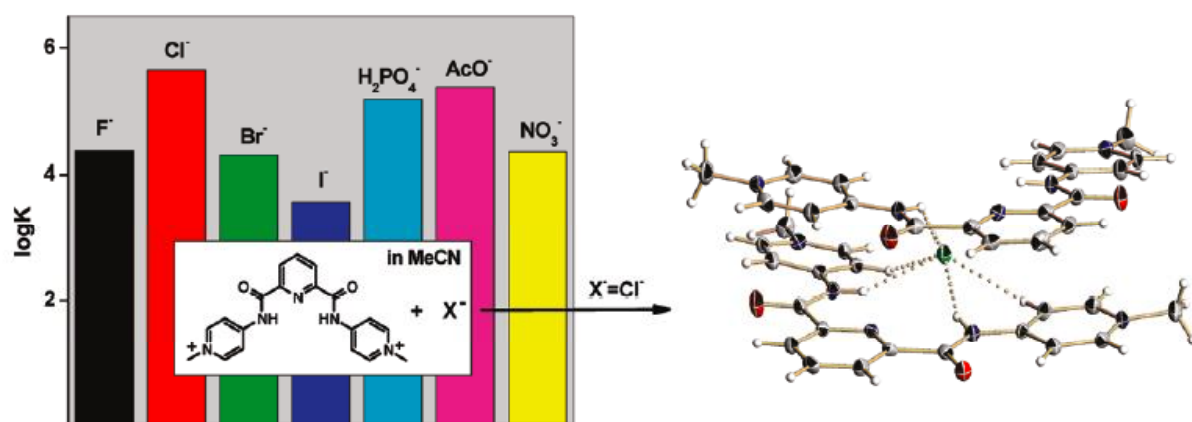
## Abstract

Dicationic N-methylated at pyridyl or quinolyl moieties derivatives of three isomers of N,N'-bis(pyridyl)-pyridine-2,6-dicarboxamide (*o*-, *m*-, and *p*-**1**) and of N,N'-bis(3-quinolyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (**4**) strongly bind anions in MeCN ( $\log K$  in the range 3.5-6.5) with pronounced selectivity for Cl<sup>-</sup> and also bind neutral urea and amide guests with  $\log K$  in the range 1.1-2.8. Crystal structures of the triflate salts of *m*-**1**, *p*-**1**, and **4** show that amide NH and pyridinium *o*-CH groups are directed inside the receptor cleft with their four protons forming a circle of radius ca. 2.35 Å optimal for inclusion of Cl<sup>-</sup>. The binding of anions to these protons is evident from the crystal structure of a mixed triflate/chloride salt of *p*-**1**, calculated (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) structures of 1:1 complexes of all receptors with Cl<sup>-</sup>, and results of <sup>1</sup>H NMR titrations. In the crystal structure of *o*-**1** pyridinium N-Me<sup>+</sup> groups are directed inside the receptor cleft obstructing the anion complexation, but calculations demonstrate that a simple rotation of pyridinium rings in opposite directions by ca. 30° creates a cavity to which the Cl<sup>-</sup> ion can fit forming four hydrogen bonds to amide NH and aliphatic CH groups of N-Me<sup>+</sup>. The results of <sup>1</sup>H NMR titrations confirm this type of binding in solution. Anions quench the intense fluorescence of **4**, which allows their fluorescent sensing in the μM range. A new methodology for the determination of anion binding constants to strongly acidic receptors by inhibitory effects of anions on the receptor deprotonation by an external base has been developed. High affinity and selectivity of anion complexation by dicationic pyridine-2,6-dicarboxamides is attributed to the rigid preorganized structure of receptors, the high acidity of NH and CH groups, and the electrostatic charge effect.

On the other hand, the binding of seven ureas and amides to Cu(terpy)<sup>2+</sup> in methanol has been studied by EPR, NMR and UV-Vis spectroscopies. The association constants range from 6.5 M<sup>-1</sup> for acetamide to 45.3 M<sup>-1</sup> for propyleneurea and correlate with the gas phase basicity of ligands. In methanol/water mixtures the affinity drops rapidly on increase in water content to 20 vol.%, but the binding of propyleneurea is detectable with  $K = 4.1 \text{ M}^{-1}$  even in pure aqueous medium.

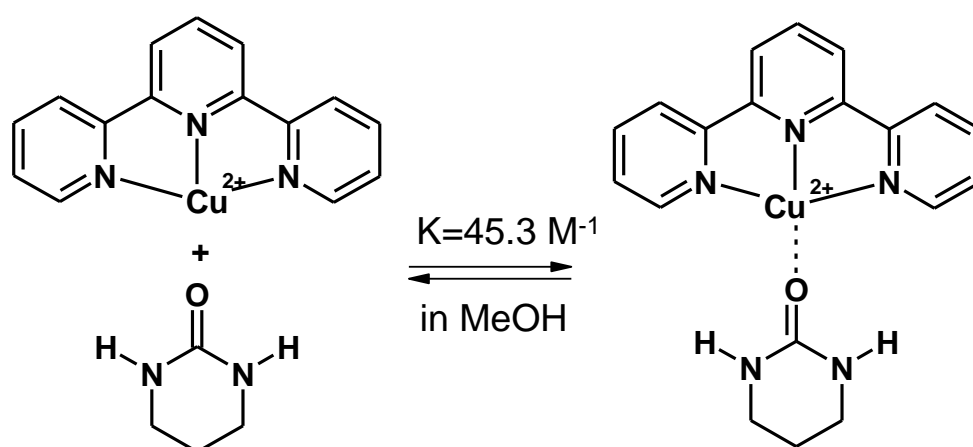
## Graphical abstract

Recognition of Anions and Neutral Guests by Dicationic Pyridine-2,6-dicarboxamide Receptors



## Graphical abstract 2

Binding of ureas and amides to a Cu(II) terpyridine complex in methanol



The Cu(II) complex with terpyridine can bind such weak donors as neutral ureas, amides and even acetonitrile in highly competitive protic methanol solvent.

## 1. Introducción

El reconocimiento molecular es un proceso fundamental para los sistemas biológicos y para la transformación selectiva de la materia.<sup>1-2</sup> Muchos de los procesos fundamentales para los organismos vivos están basados en el reconocimiento molecular, por ejemplo la asociación enzima-sustrato, antígeno-anticuerpo, la asociación de cadenas de ADN, el paso de moléculas o iones a través de membranas y el reconocimiento de aniones como los fosfatos, cloruro o nucleótidos.<sup>1</sup>

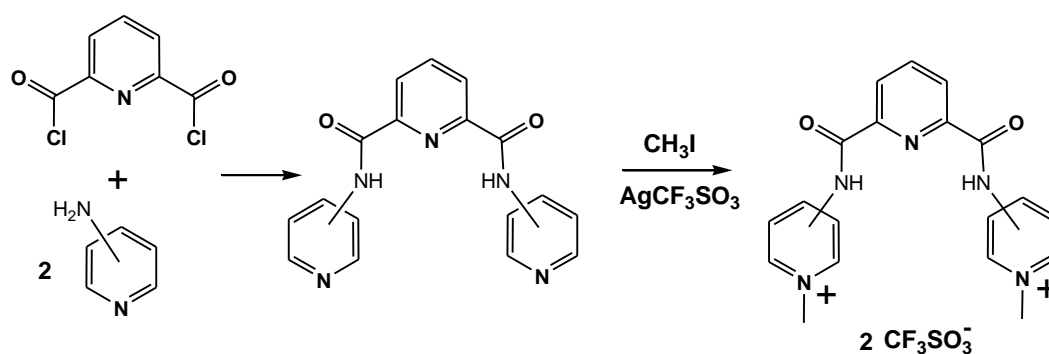
Durante los últimos años se han hecho avances significativos en el campo del reconocimiento de aniones y moléculas neutras.<sup>1a-c</sup> La síntesis de receptores artificiales y sus estudios de asociación con moléculas huésped han permitido tener un mejor entendimiento de los principios fundamentales del reconocimiento molecular, debido a que éstos pueden funcionar como una aproximación biomimética. Gran parte de su importancia radica en poder diseñar sensores que permitan detectar, monitorear o capturar en procesos *in vivo* moléculas huésped y de esta forma generar nuevas moléculas biológicamente activas que actúen con selectividad.

Las especies aniónicas juegan un papel vital en los procesos biológicos y ambientales. Es común que los aniones y las moléculas neutras participen en muchas reacciones bioquímicas. A este grupo pertenecen tanto aniones inorgánicos sencillos, tales, como halogenuros, o más complejos como los ácidos nucleicos, nucleósidos, etc. Los aniones pueden actuar como cofactores, sustratos o marcadores, entre muchas otras funciones. El reconocimiento de aniones es la base del diseño de sensores y/o transportadores de estas especies con aplicaciones en análisis y separación.<sup>1a</sup>

La urea, que es una molécula neutra, se encuentra en el torrente sanguíneo en concentración de 2 a 8 mM. Su concentración es un indicador primario del funcionamiento renal.<sup>1d</sup> y un gran número de moléculas de relevancia biológica tienen en su estructura el fragmento de la urea, las cuales incluyen barbituratos, biotina, citrulina, citosina y timina, etc. Por tal motivo, contar con compuestos que tengan afinidad por este fragmento les confiere un potencial para ser usados en diferentes campos como por ejemplo en estudios clínicos, médicos o en separaciones. En este contexto, es notoria la importancia de elucidar las bases de los procesos químicos que gobiernan el fenómeno de la asociación entre los aniones o moléculas neutras y sus receptores.

El entendimiento de los principios que rigen este fenómeno comenzó con la propuesta de Fischer a finales del siglo XIX, donde comparó el fenómeno de asociación selectiva de las enzimas con un modelo de llave-cerradura.<sup>2</sup> En 1987 Pedersen, Lehn y Cram fueron galardonados con el premio Nobel por sus investigaciones en la química de los complejos “huésped-anfitrión”. Sus trabajos han servido de inspiración para los estudios de reconocimiento en las últimas décadas.<sup>1</sup> El estudio de las interacciones entre receptores y moléculas huésped es parte de la química supramolecular, la cual es definida por Lehn como “La química más allá de la molécula, que estudia las entidades organizadas de alta complejidad que resultan de la asociación de dos o más moléculas mediante enlaces intermoleculares no covalentes”.

Este proyecto está enfocado a los estudios de asociación de receptores dicatiónicos que tienen en su estructura el fragmento comúnmente utilizado de piridin-2,6-dicarboxiamida. La síntesis de estos compuestos se muestra en el siguiente esquema. Nosotros pensamos que la cuaternización de los receptores incrementa considerablemente su afinidad por aniones (halogenuros, acetato, nitrato, dihidrofosfato) y moléculas neutras (ureas y amidas). Hasta donde sabemos, no existen estudios detallados de este tipo que correlacionen la acidez de los receptores con la afinidad.



El contar con receptores dicatiónicos y con sus análogos neutros nos permitirá establecer el efecto de las cargas positivas sobre la afinidad con las moléculas huésped.

Los receptores dicatiónicos son isómeros y en todos los casos tienen una carga total de +2, lo único que varía es la posición de los grupos -Me, lo cual permitirá estudiar la relación entre la afinidad y la posición de las cargas en el receptor.

La razón por la cual consideramos en forma conjunta el reconocimiento de aniones y moléculas neutras como ureas, amidas y nucleobases en nuestro estudio, es que ambos tipos de huéspedes son bases de Lewis y su asociación con receptores involucran las mismas interacciones intermoleculares principales.

Existen ejemplos de receptores orgánicos neutros para ureas en medios no polares como cloroformo o diclorometano, pero en medios polares como MeOH, DMSO o agua, pierden toda su eficacia. Uno de los principales objetivos en este campo es tener receptores en medios polares que asemejen condiciones biológicas para que puedan tener aplicaciones potenciales.

La inserción de ácidos de Lewis, como los iones metálicos, en los sitios de asociación potencializan los receptores para ser usados en medios polares, debido a que la interacción con las moléculas huésped, se da a través de enlace de coordinación, el cual es generalmente más fuerte que los enlaces de hidrógeno.

Por este motivo decidimos explorar la asociación entre complejos metálicos de ligantes tridentados neutros del tipo (N,N,N), como son terpiridina y dietilentriamina y del tipo aniónico del tipo (O,N,O) como dipicolinato e iminodiacetato, con una serie de ureas y amidas.

Nosotros consideramos que este tipo de complejos son estables y adecuados para ser usados como receptores en medio polares prácticos como MeOH. De ser así, se reportarán los primeros estudios de asociación de receptores metálicos con bases de Lewis débiles y de gran importancia biológica como son las ureas y amidas en medios polares.

## 2. Antecedentes

En la primera parte de los antecedentes se da una descripción de la naturaleza de las interacciones intermoleculares que comúnmente se presentan en la química de los sistemas huésped-anfitrión, en particular para el enlace de hidrógeno, el cual ha sido llamado la llave maestra de la química supramolecular. En la segunda sección se muestra una recopilación de receptores sintéticos orgánicos para aniones junto con sus constantes de asociación que consideramos de importancia para entender la relación que existe entre la estructura química de un receptor y su afinidad. En esta sección también se da un panorama general de los grupos químicos comúnmente usados para reconocer aniones. La parte final de este capítulo se enfoca en los receptores metálicos sintéticos, en las ventajas que se obtienen cuando se usan centros metálicos como sitios de asociación. Por último se muestran ejemplos de receptores metálicos informados para moléculas neutras como ureas y amidas.

### 2.1 Naturaleza de las interacciones no covalentes

La participación de las interacciones no covalentes es el factor central en el diseño de nuevos receptores sintéticos para especies catiónicas, aniónicas o neutras. Los receptores sintéticos ofrecen una oportunidad clave para poder elucidar y entender los factores que rigen la asociación de las moléculas. Una ventaja de usar receptores artificiales comparados con los naturales, es que sus conformaciones pueden ser mejor definidas, por lo que pueden ser analizadas experimentalmente con mayor detalle, lo que permite conocer los requerimientos geométricos y energéticos que participan en el fenómeno de la asociación.<sup>4</sup>

#### 2.1.1 Interacciones electrostáticas, pares iónicos

Las interacciones electrostáticas son definidas como contactos entre cargas permanentes, polos, dipolos o múltiplos. La atracción entre cargas de signo opuesto puede considerarse como el mayor componente de las fuerzas intermoleculares. Este tipo de interacciones también llamadas enlace iónico tienen una fuerza similar al enlace covalente (100-350 kJ mol<sup>-1</sup>) en ausencia de disolvente.<sup>1b</sup> La energía potencial de la interacción entre dos cargas eléctricas  $q_1$  y  $q_2$  separadas por una distancia  $r$  en un medio homogéneo de constante dieléctrica ( $\epsilon$ ), está dada por la ley de Coulomb. La atracción



entre iones en fase líquida se debilita debido a la solvatación de los iones y a un incremento en la constante dieléctrica. Hay varios enfoques para calcular teóricamente las constantes de formación de pares iónicos en disolución. Una expresión de la constante de asociación  $K$  para dos iones esféricos A y B ha sido descrita por Bjerrum<sup>4-5</sup> como función de sus cargas  $z_A$  y  $z_B$ , de la constante dieléctrica  $\epsilon$  y un factor  $Q(b)$  el cual depende de  $\epsilon$ ,  $z$  y la distancia más corta entre las cargas A y B.

$K = (4\pi N/1000)(z_A z_B e^2 / \epsilon kT)^3 Q(b)$ . Donde  $b = z_A z_B e^2 / \epsilon kT a$ . Los valores de  $Q$  son valores tabulados. El parámetro  $b$  está relacionado con la distancia crítica  $q = ab/2 = z_A z_B e^2 / \epsilon kT$ , y está definido como la distancia a la cual la energía potencial de los iones A y B es igual a  $2kT$ . Esta ecuación predice un rápido incremento de la constante de asociación con la disminución de la constante dieléctrica del disolvente,  $\log K$  es función lineal de  $1/\epsilon$ . Es conocido que el valor de la constante  $K$  frecuentemente se incrementa cuando los iones tienen mayor tamaño. Ejemplos numerosos se describen de en la revisión de la referencia 7.

### 2.1.2 Enlace de hidrógeno

Probablemente, la interacción no covalente más importante en la naturaleza y en los materiales es la de un protón y los átomos que denominamos donador A y aceptor B. La versatilidad de esta interacción se refleja en la gran cantidad de estructuras cristalinas que se han descrito hasta ahora.<sup>8</sup> En 1960 Pimental y Mcellan, definieron al enlace de hidrógeno como la interacción donador-aceptor que envuelve la participación de átomos de hidrógeno y nombraron al donador como AH y al aceptor como B en analogía con el ácido de Brønsted-Lewis. Los enlaces de hidrógeno se forman cuando la electronegatividad de A con relación al átomo de hidrógeno H es suficiente como para atraer los electrones del enlace covalente A-H, y dejar al protón parcialmente desprotegido. Para que el aceptor B interactúe con el donador éste debe tener un par de electrones no compartidos o electrones polarizables  $\pi$ . A pesar de este concepto simple, el entendimiento de la naturaleza electrónica de los enlaces de hidrógeno parece ser más compleja por su versatilidad, que el enlace covalente, iónico o que las fuerzas de van der Waals. Esto es dicho porque el término enlace de hidrógeno es aplicado a una gran variedad de interacciones, desde los muy fuertes, parecidos a los enlaces covalentes, hasta los muy débiles que son más parecidos a las fuerzas de van der Waals.

Experimentalmente, se puede contestar la pregunta ¿Qué es un enlace de hidrógeno?, con base al método específico de investigación. Los investigadores que estudian al enlace de hidrógeno por espectroscopia de infrarrojo, Raman, microondas, pueden dar una definición con base a sus efectos

sobre las vibraciones moleculares. Los espectroscopistas de RMN observan un desplazamiento de la señal química provocada por el cambio en el ambiente electrónico alrededor del protón. En la difracción de rayos-X o de neutrones se observan características geométricas de los enlaces como ángulos y distancias de enlace. Los termodinámicos miden las energías de los enlaces de hidrógeno, las calculan teóricamente y determinan las configuraciones asociadas con la mínima energía. Todas estas propiedades proveen criterios para clasificar los enlaces de hidrógeno como se muestran en la Tabla 2.1. Una revisión reciente acerca de la fuerza del enlace de hidrógeno en función de sus propiedades moleculares se encuentra en la referencia 8b.

Tabla 2.1 Propiedades del enlace de hidrógeno fuerte, moderado y débil.<sup>8</sup>

	Fuerte	Moderado	Débil
Interacción A-H...B	Mayormente covalente	Mayormente electrostático	Electrostático
Longitud de enlace	A-H $\approx$ H...B	A-H < H...B	A-H $\ll$ H...B
H...B (Å)	$\sim$ 1.2 - 1.5	$\sim$ 1.5 - 2.2	2.2 - 3.2
A...B (Å)	2.2 - 2.5	2.5 - 3.2	3.2 - 4.0
Ángulos de enlace (°)	175 - 180	130 - 180	90 - 150
Energía de enlace kcal/mol	14 - 40	4 - 15	< 4
Desplazamiento relativo en la banda de IR $\nu_s$	25 %	10 - 25 %	< 10 %
Desplazamiento señal $^1\text{H}$ a campo bajo (ppm)	12 - 22	< 12	-
Ejemplos	Dímeros en fase gas con ácidos o bases fuertes esponja de protones Complejos con HF	Ácidos, alcoholes fenoles, todas las moléculas biológicas	Dímeros en fase gas con ácidos o bases débiles. C-H...O/N

### 2.1.3 Clasificación del enlace de hidrógeno por su fuerza.

Los intervalos de energía para los diferentes tipos de enlaces de hidrógeno son 1-4 kcal mol<sup>-1</sup> para débiles, 4-15 kcal mol<sup>-1</sup> para moderados y 15-40 kcal mol<sup>-1</sup> para fuertes. Moderados y débiles tienen un amplio intervalo de longitudes y ángulos de enlaces como se ha observado en estructuras cristalinas donde casi siempre están en combinación con otras fuerzas de atracción como las de empaquetamiento.<sup>9</sup> Los enlaces de hidrógeno fuertes están formados por grupos que tienen deficiencia de densidad electrónica en el donador, por ejemplo O<sup>+</sup> - H, C=O<sup>+</sup>, N<sup>+</sup> - H o un exceso de densidad electrónica en el grupo aceptor, F<sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>, N<sup>-</sup>. Se espera que la deficiencia electrónica del grupo donador aumente la desprotección del protón y en consecuencia aumente la carga positiva.

Por otro lado, un exceso de electrones en el aceptor incrementa su carga negativa e incrementa su interacción con el protón desprotegido. Por esta razón este tipo de enlaces son referidos como enlaces de hidrógenos iónicos. Frecuentemente se toma como una evidencia del enlace de hidrógeno si la distancia entre A y B es menor a la suma de radios de van der Waals. Sin embargo, utilizar solamente este criterio puede llevar a conclusiones dudosas debido a que la distancia  $A \cdots B$  está en función del ángulo  $A - H - B$ . Los enlaces de hidrógeno moderados están formados generalmente por un donador y un aceptor neutro, por ejemplo O-H, N-H, en los cuales los átomos donadores son relativamente electronegativos, comparados con el átomo de hidrógeno y los átomos aceptores B tienen al menos un par de electrones no compartidos. Este tipo de enlace es el más abundante y forma parte de los componentes esenciales de la estructura y función de las moléculas biológicas. Los enlaces de hidrógeno débiles están formados cuando el átomo H está enlazado covalentemente a otro átomo ligeramente más electronegativo que el hidrógeno, como por ejemplo C-H, Si-H o cuando el grupo aceptor no tiene pares de electrones libres pero tiene electrones  $\pi$ , como  $C \equiv C$  o un anillo aromático.

#### 2.1.4 Análisis del enlace de hidrógeno $A-H \cdots X^-$ en estructuras cristalinas.<sup>10</sup>

Las estructuras cristalinas ofrecen un excelente medio para estudiar los enlaces de hidrógeno. La gran cantidad de estructuras encontradas en la Cambridge Structural Database son una fuente abundante de información. En estas estructuras frecuentemente se encuentra que un átomo de hidrógeno interactúa con más de un átomo aceptor A o que un átomo aceptor A interactúa con dos protones de un mismo grupo donador (bifurcado) como se muestra en la Figura 2.1.

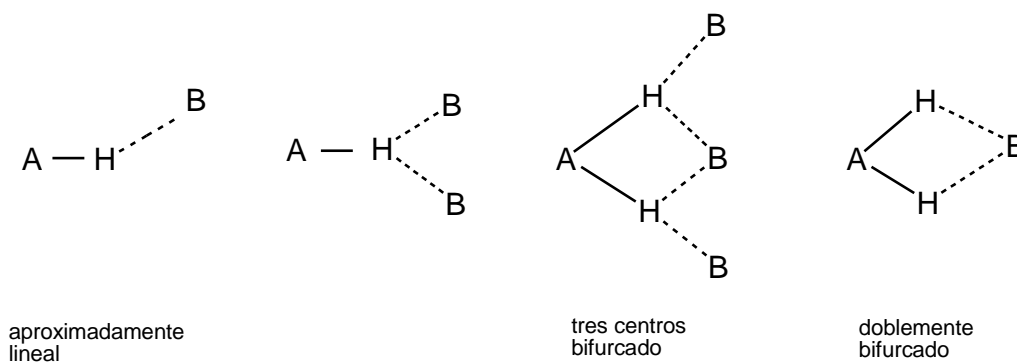


Figura 2.1. Diferentes geometrías de los enlaces de hidrógeno.

Steiner realizó un estudio detallado acerca de las características geométricas de los enlaces de hidrógeno formados entre halogenuros con más de 25 diferentes donadores, en estructuras cristalinas. Para un mismo donador las distancias de enlace típicamente se incrementan en el orden de 0.5 Å de F<sup>-</sup> a Cl<sup>-</sup>, de 0.15 Å de Cl<sup>-</sup> a Br<sup>-</sup> y 0.25 Å de Br<sup>-</sup> a I<sup>-</sup>. El mejor donador del tipo C-H, es el cloroformo y forma enlaces de hidrógeno con un ión cloruro con un promedio de separación de 2.39 Å para la interacción H...Cl, y un promedio de 3.42 Å para la distancia C...Cl. Los promedios encontrados para las distancias H...X<sup>-</sup> y C/N...X<sup>-</sup> de los enlaces de hidrógeno del tipo lineal están compilados en la Tabla 2.2.

Los donadores del tipo O-H se pueden dividir en grupos con marcadas diferencias químicas y de distancias promedio H...X<sup>-</sup>. El grupo más débil es la molécula de agua, el grupo C-OH es considerablemente más fuerte. Una carga positiva sobre el átomo incrementa considerablemente la fuerza del grupo donador. Los donadores N-H tienen distancias de enlace de hidrógeno variables con los halogenuros. El donador más fuerte es el grupo amonio terciario (CCC)N<sup>+</sup>H y el más débil en la serie es el grupo neutro Nsp<sup>2</sup>H<sub>2</sub>. Alquinos C≡C-H y grupos C-H que tienen sustituyentes electronegativos, por ejemplo Cl<sub>3</sub>C-H, Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, forman enlaces de hidrógeno moderados en su fuerza, mientras que los grupos C-H menos polarizados son donadores muy débiles. <sup>11b-d</sup>

Tabla 2.2. Distancias de enlaces de hidrógeno A-H...X para iones halogenuros con ángulo mayor a 140°. Principales distancias H...X<sup>-</sup> y A...X<sup>-</sup> en (Å). Errores estándar entre paréntesis.

Aceptor	F <sup>-</sup>		Cl <sup>-</sup>		Br <sup>-</sup>		I <sup>-</sup>	
Donadores O-H	H...X <sup>-</sup>	A...X <sup>-</sup>	H...X <sup>-</sup>	A...X <sup>-</sup>	H...X <sup>-</sup>	A...X <sup>-</sup>	H...X <sup>-</sup>	A...X <sup>-</sup>
H-O-H	1.71(2)	2.68(2)	2.237(3)	3.190(3)	2.400(8)	3.339(7)	2.66(1)	3.69(1)
Csp <sup>3</sup> -O-H	1.58	2.57	2.150(5)	3.100(4)	2.310(9)	3.254(8)	2.55(2)	3.48(1)
O=C-O-H	1.50(1)	2.47	2.044(8)	2.997(6)	2.20(2)	3.14(1)		3.38
N <sup>+</sup> -O-H			1.96(2)	2.93(2)				
Donadores N-H								
-Nsp <sup>2</sup> -H <sub>2</sub>	1.74	2.73	2.350(7)	3.299(6)	2.52(2)	3.46(1)	2.79(2)	3.66(1)
N <sup>+</sup> H <sub>3</sub>	1.67	2.65	2.247(5)	3.207(4)	2.49(2)	3.44(1)	2.72(2)	3.68(2)
>N <sup>+</sup> -H <sub>2</sub>	1.69	2.69	2.162(5)	3.130(4)	2.34(1)	3.295(9)	2.76	3.61
(CCC)N <sup>+</sup> -H			2.079(4)	3.059(3)	2.29(1)	3.247(7)	2.54(4)	3.50
Donadores C-H								
Cl <sub>3</sub> C-H			2.39(3)	3.42(2)	2.62	3.56	2.84(2)	3.86(4)
Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>			2.53(3)	3.57(4)	2.73	3.74	2.85(3)	3.88(2)
C≡C-H			2.56(4)	3.58(2)	2.70(6)	3.72(5)		
(NN)Csp <sup>2</sup> -H			2.54(2)	3.57(2)	2.73(4)	3.72(4)	2.90	3.85

### 2.1.5 Complejos huésped anfitrión por enlaces de hidrógeno

El entendimiento de la naturaleza de los enlaces de hidrógeno, ha permitido diseñar receptores para una amplia gama de moléculas de importancia biológica.<sup>12</sup> La mayoría de los receptores se ha basado en mimetizar los procesos biológicos de reconocimiento molecular por enlaces de hidrógeno utilizando sistemas simples. La Figura 2.2 muestra dos ejemplos de receptores para urea con estructuras parecidas.

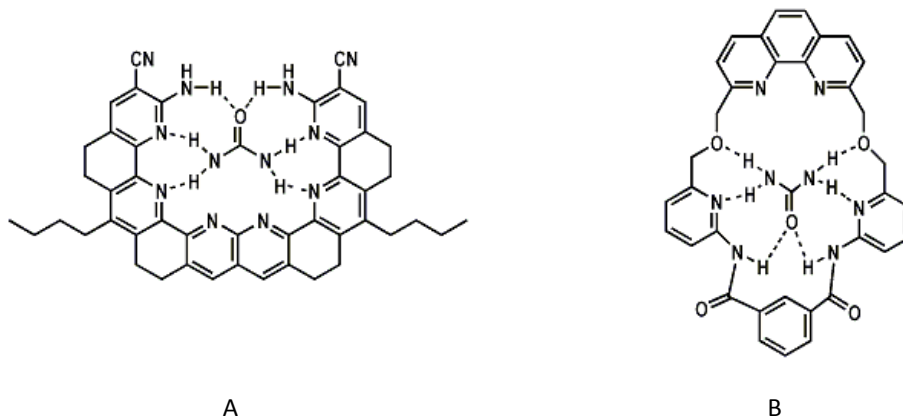


Figura 2.2 Receptores artificiales para urea

El receptor (A), tiene una afinidad fuerte por la urea en DMSO.<sup>16</sup> Esta molécula tiene una estructura rígida con seis sitios de reconocimiento. Cocrystalización de (A) con urea en DMSO revela la formación de un complejo 1:1. La constante de estabilidad calculada para urea es de  $8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ . El receptor macrocíclico fluorescente (B) puede reconocer urea en MeCN.<sup>15</sup> La adición del huésped a una solución del receptor apaga la fluorescencia. Es conocido que el efecto macrocíclico favorece la preorganización de un receptor y esto es comúnmente reflejado en un aumento de la constante de asociación comparada con un receptor abierto. Otros ejemplos de receptores para urea están en la referencia 14.

### 2.1.6 Apilamiento $\pi$

El apilamiento  $\pi$ - $\pi$  es una interacción débil de carácter electrostático que ocurre entre anillos aromáticos. Existen dos tipos de apilamiento: cara-cara y borde-cara y una gran variedad de geometrías intermedias son conocidas (Figura 2.3). Las cargas negativas permanentes de las nubes de los electrones  $\pi$  pueden provocar repulsión entre anillos en el acomodo cara-cara, sin embargo, cuando las unidades aromáticas están desplazadas de tal forma que las cargas positivas de éstas

queden en posición correcta, se puede ejercer una fuerza atractiva con el sistema  $\pi$ . Se ha informado una distancia promedio de 3.5 Å para las interacciones del tipo cara-cara.<sup>17</sup> La fuerte polarizabilidad de la nube  $\pi$  puede aumentar las fuerzas dispersivas en el acomodo cristalino. Los datos experimentales sobre la asociación del benceno dan constantes variables con valores alrededor de 1 M<sup>-1</sup>. Por otro lado, los estudios por RMN con benceno en agua muestran una preferencia lado-cara de cerca de 3 kJ mol<sup>-1</sup>.<sup>4</sup> Heteroátomos dentro de la estructura de un anillo aromático generan una redistribución de las cargas, las cuales favorecen los apilamientos  $\pi$ , particularmente con nucleobases.

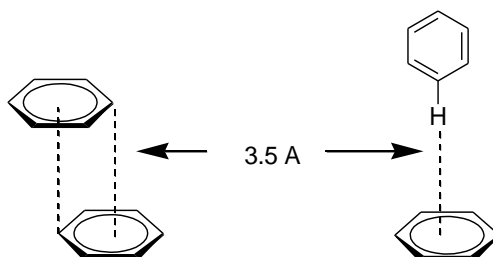


Figura 2.3. Tipos de apilamiento en el dímero del benceno

En la literatura existen numerosos ejemplos de receptores que interactúan con nucleótidos por apilamiento  $\pi$ .<sup>18-19</sup> Es conocido que la interacción del tipo C-H... $\pi$  determina la conformación de moléculas flexibles en estado sólido y en solución. Esta interacción también ha sido usada en ingeniería de cristales y en química de los complejos huésped-anfitrión.<sup>20-22</sup>

### 2.1.7 Fuerzas de van der Waals

Las interacciones de van der Waals son fuerzas electrostáticas débiles entre átomos, moléculas y superficies, causadas por correlaciones en las polarizaciones fluctuantes de partículas cercanas (una consecuencia de la dinámica cuántica). Estas incluyen:

Fuerzas dipolo permanente - dipolo permanente (fuerzas de Keesom o de orientación)

Fuerzas dipolo permanente - dipolo inducido (fuerzas de Debye o de inducción)

Fuerzas dipolo instantáneo - dipolo inducido (fuerzas de dispersión de London)

Todas las fuerzas intermoleculares de van der Waals presentan anisotropía, lo que significa que dependen de la orientación relativa de las moléculas. Las interacciones de inducción y dispersión son siempre atractivas, sin importar su orientación, pero el signo de la interacción cambia con la rotación de las moléculas. Cuando las moléculas tienen movimiento térmico la fuerza electrostática se reduce significativamente, debido a que las moléculas rotan ocasionando que la parte tanto repulsiva como atractiva de la fuerza electrostática estén interactuando.

## 2.2 Receptores artificiales para aniones

El reconocimiento de aniones es una disciplina reciente que tiene gran influencia de la química de coordinación de cationes. Los aniones tienen una amplia variedad estructural, grandes tamaños (en general más grandes que los cationes) y una dependencia al pH. Actualmente, este campo es uno de los más activos dentro de la química supramolecular. Los principios fundamentales del diseño, están basados en conceptos como el efecto macrociclo y la preorganización del sitio de reconocimiento. Para cationes, los receptores están basados en arreglos convergentes de bases de Lewis; por analogía, el diseño de receptores para aniones está basado con fragmentos que tienen ácidos de Lewis o protones ácidos en el sitio de reconocimiento.<sup>25</sup>

### 2.2.1 Receptores neutros basados en dicarboxiamidas

Los derivados de amidas secundarias son utilizados como grupos donadores de enlaces de hidrógeno, en receptores para aniones. Las amidas y sus derivados se usan debido a que presentan una conformación rígida y átomos de hidrógeno relativamente ácidos. El fragmento isoftalamida o piridin-2,6-dicarboxiamida es comúnmente utilizado para reconocer aniones, desde que Crabtree informó el receptor neutro no preorganizado **I** para halogenuros en 1997.<sup>27</sup> El receptor **I** forma un complejo 1:1 con bromuro en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Figura 2.4). La conformación inusual *syn-syn* de esta molécula permite formar enlaces de hidrógeno del tipo  $\text{N-H} \cdots \text{Br}$ . Estos enlaces fuerzan al receptor a adoptar la conformación desfavorable *syn-syn* en lugar de las más estables *syn-anti* o *anti-anti*.

El receptor neutro para aniones **II** y su análogo acíclico **III** fueron descritos por Jurczak.<sup>28</sup> Sus estructuras cristalinas revelan que los átomos de hidrógeno de los grupos amida están en forma convergente formando una cavidad. El cristal del complejo **II** con cloruro tiene una estequiometría

1:1, donde el anión se aloja ligeramente por encima del plano de la cavidad (1.9 Å), formando cuatro enlaces de hidrógeno con los NH de los grupos amida (Figura 2.5). Como se esperaría, el receptor cíclico tiene constantes de asociación con los aniones más grandes que el receptor acíclico. Las constantes son  $2640 \text{ M}^{-1}$  para acetato,  $1680 \text{ M}^{-1}$  para dihidrofosfato,  $65 \text{ M}^{-1}$  para cloruro y  $830 \text{ M}^{-1}$  para fluoruro. Estos valores están de acuerdo con lo que se esperaría por el efecto quelato.

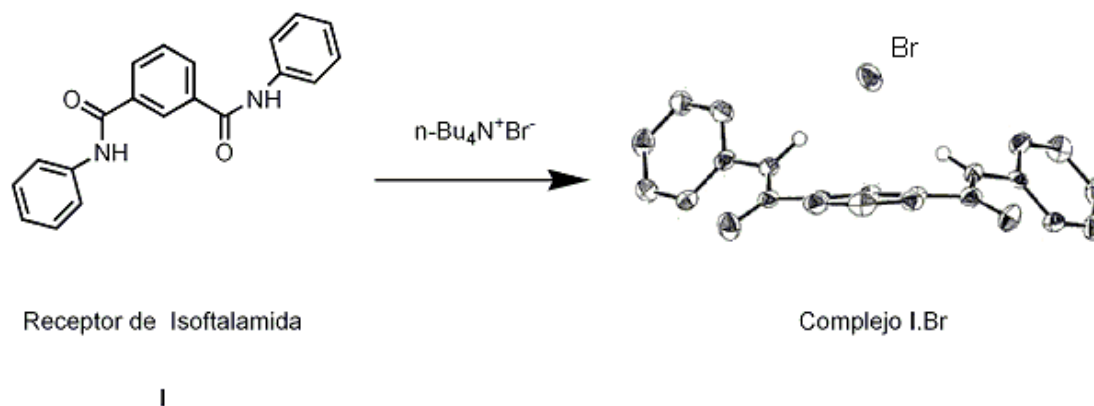
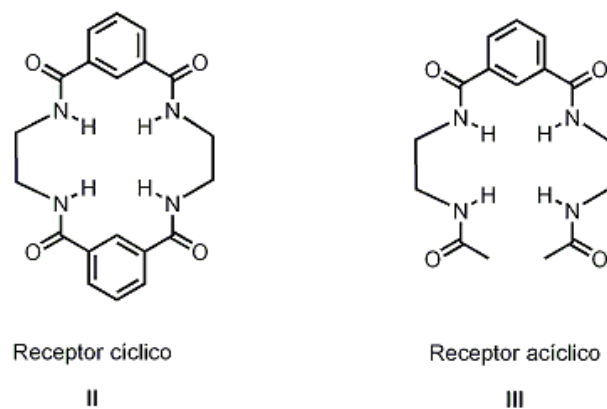


Figura 2.4 Estructura cristalina del complejo de isoftalamida con ión bromuro





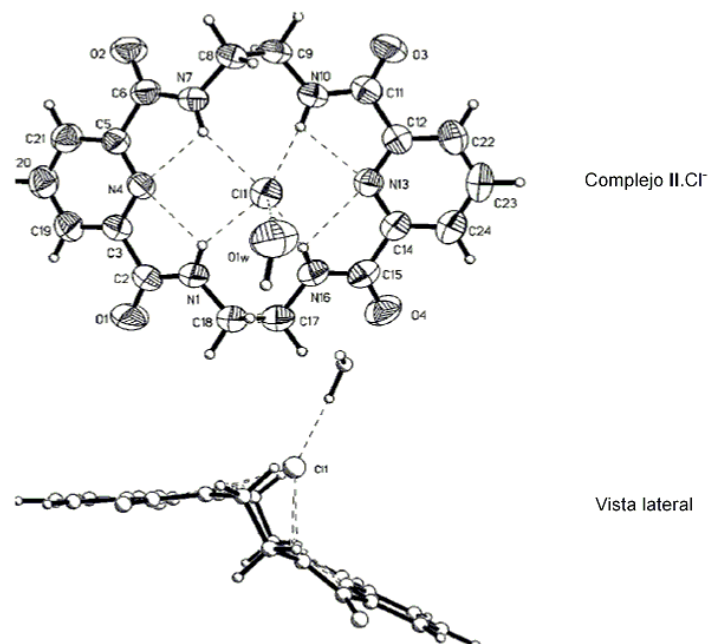


Figura 2.5 Estructura cristalina del complejo cíclico de piridin-2,6-dicarboxamidas con el ión cloruro.

Una nueva clase de receptores para aniones basados en el fragmento bencen-1,3-disulfonamida fueron informados recientemente.<sup>29</sup> Kondo estudió la asociación de los receptores **IV-VI** con aniones.<sup>30</sup> Las constantes de asociación para **IV** son  $600 \text{ M}^{-1}$  y  $3.2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  con  $\text{Br}^-$  y  $\text{Cl}^-$  respectivamente. La inserción de un átomo de cloro en los anillos hidroxifenilo mejora la afinidad por los aniones, lo que indica que la introducción de grupos electroattractores tiene un efecto favorable sobre la habilidad para formar enlaces de hidrógeno.



Los valores de  $K$  de los receptores **I–VI** se encuentran recopilados en la Tabla 2.3. No es trivial decir cual receptor es el mejor para un anión específico debido a que los estudios están hechos en tres disolventes diferentes. El efecto del medio en el cual se lleva a cabo la complejación es considerable. Se observa comúnmente que con disolventes polares las constantes disminuyen debido a que las moléculas de disolvente compiten por los centros de reconocimiento. Además de los fragmentos comunes derivados de isoftalamidas y piridin-2,6-dicarboxamidas, se han usado grupos urea, tiourea y pirroles como sitios ácidos o furanos y pirroles en lugar del anillo bencénico o de la piridina.<sup>31-33</sup>

Tabla 2.3 Constantes de asociación ( $M^{-1}$ ) entre los receptores **I – VI** y aniones.

Complejo	$K$	disolvente	Referencia	Complejo	$K$	disolvente	Referencia
<b>I</b> .Cl <sup>-</sup>	6.1x10 <sup>4</sup>	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	27	<b>IV</b> .Cl <sup>-</sup>	1.4x10 <sup>4</sup>	CD <sub>3</sub> CN	30
<b>I</b> .Br <sup>-</sup>	7.1x10 <sup>3</sup>	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	27	<b>IV</b> .Br <sup>-</sup>	600	CD <sub>3</sub> CN	30
<b>II</b> .Cl <sup>-</sup>	65	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	28	<b>IV</b> .I <sup>-</sup>	30	CD <sub>3</sub> CN	30
<b>II</b> .F <sup>-</sup>	830	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	28	<b>V</b> .Cl <sup>-</sup>	3.2x10 <sup>4</sup>	CD <sub>3</sub> CN	30
<b>II</b> .H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	1680	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	28	<b>V</b> .Br <sup>-</sup>	800	CD <sub>3</sub> CN	30
<b>III</b> .Cl <sup>-</sup>	12	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	28	<b>VI</b> .Cl <sup>-</sup>	490	CD <sub>3</sub> CN	30
<b>III</b> .F <sup>-</sup>	11	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	28	<b>VI</b> .Br <sup>-</sup>	130	CD <sub>3</sub> CN	30
<b>III</b> .AcO <sup>-</sup>	45	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	28	<b>VI</b> .I <sup>-</sup>	30	CD <sub>3</sub> CN	30

## 2.2.2 Receptores neutros preorganizados basados en dicarboxamidas

Una de las estrategias de diseño utilizadas para mejorar los receptores es la preorganización. En 2007 se informó un derivado de isoftalamida preorganizado **VII** que puede transportar iones Cl<sup>-</sup> a través de membranas.<sup>34</sup> Cálculos teóricos muestran que las isoftalamidas prefieren la configuración *syn-anti* para 1,3-diamidas **VIII**. Esta conformación no es óptima para enlazar aniones, porque los grupos amida no son convergentes. Grupos hidroxilos insertados en los anillos aromáticos en posición *orto* a los grupos amida pueden formar enlaces de hidrógeno intramoleculares con los carbonilos de las amidas. Los enlaces intramoleculares se favorecen con la configuración *syn-syn*. Datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H RMN confirman la existencia de la configuración *syn-syn* en solución. La adición de aniones esféricos como Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> y I<sup>-</sup> al receptor preorganizado y no organizado en CD<sub>3</sub>CN desplaza las señales N-H y C-H de la cavidad, lo que indica que el anión se aloja dentro de la cavidad definida por el fragmento 1,3-diamida. La preorganización en el receptor **VII** mejora la

afinidad por lo aniones, la constante de asociación para el anión cloruro es dos ordenes de magnitud mayor en comparación con el receptor no preorganizado.

Smith informó un receptor preorganizado de bis(boronato-amida) **IX** que mejora considerablemente la habilidad para reconocer aniones y moléculas neutras como ureas.<sup>35</sup> La mejora es consecuencia de un efecto de polarizabilidad cooperativa inducida por la coordinación intramolecular de los carbonilos de los grupos amida con los grupos boronato. La coordinación intramolecular aumenta la rigidez del receptor que ocasiona una preorganización y un cambio entálpico favorable para la asociación. Además incrementa la acidez de los grupos amida lo que hace que aumente la participación de las interacciones coulómbicas de corto alcance. Otro ejemplo de un receptor preorganizado es el presentado por Gale **XI**, éste se basa el en un fragmento de piridin-2,6-dicarboxiamida con grupos bencimidazoles.<sup>36</sup>

Jeong sintetizó un macrociclo muy rígido **XII** utilizando dos grupos indolocarbazol, unidos por alquinos.<sup>37</sup> La afinidad por aniones fue medida por titulaciones espectrofotométricas de UV-Vis en acetonitrilo. Las constantes se muestran en la Tabla 2.4, el receptor tiene selectividad para fluoruro con una  $K = 5.6 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ . La estructura cristalina del complejo con el ión cloruro muestra que el anión se localiza por encima del plano del macrociclo (Figura 2.6). En todos los casos los receptores más rígidos son los que presentan la mayor afinidad por aniones, tal y como se esperaría ya que la rigidez es un factor entrópicamente favorable.

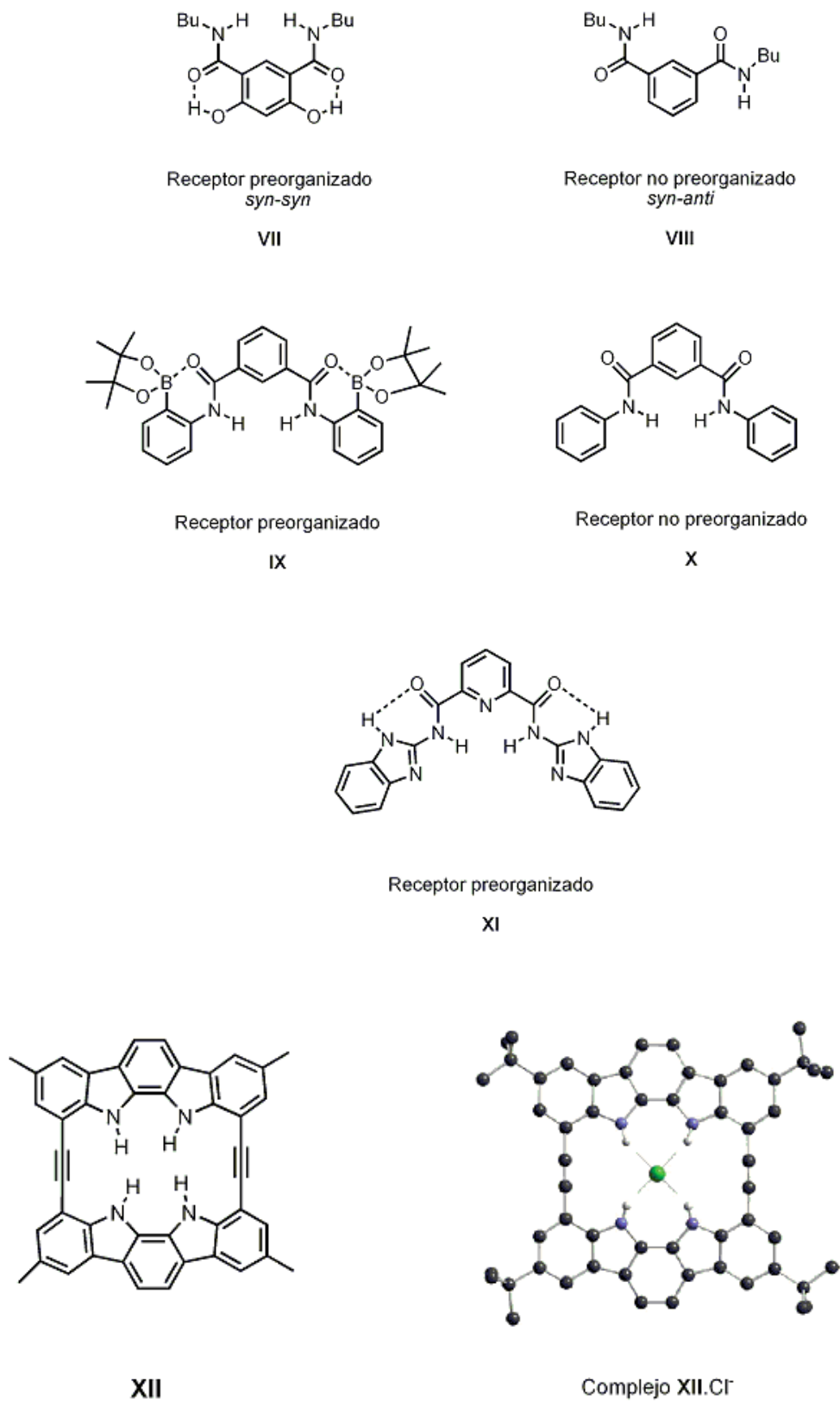
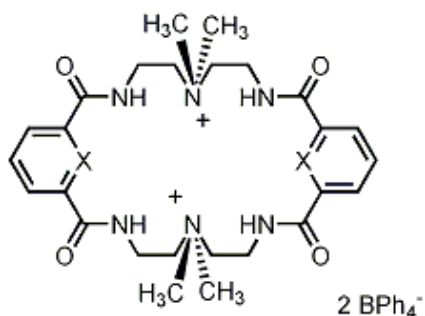


Figura 2.6 Estructura cristalina del receptor macrocíclico rígido con el ión cloruro.

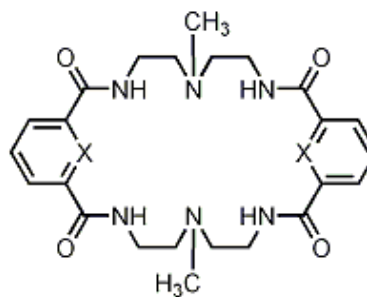


### 2.2.3 Receptores catiónicos basados en dicarboxiamidas

Los primeros receptores sintéticos catiónicos para encapsular aniones fueron mostrados por Simmons en 1967.<sup>45</sup> Bowman publicó una serie de tetraamidas cíclicas con dos aminas cuaternizadas **XVI-XVII** que tienen una gran afinidad con aniones comparada con sus análogos neutros **XVIII-XIX**.<sup>43</sup> Estos anióforos forman enlaces de hidrógeno con los cuatro grupos amida además de tener un factor electrostático adicional que incrementa su habilidad como receptor. Los resultados cristalográficos muestran un efecto quelato similar al bien documentado efecto para complejos de metales de transición. La difracción de rayos-X del complejo **XVI**<sup>2+</sup>·2Cl<sup>-1</sup> (Figura 2.8), revela una estructura catiónica elongada, del receptor, donde los grupos catiónicos se encuentran en lados opuestos al final de la estructura elongada, formando una cavidad en forma de elipse con una distancia N<sup>+</sup>...N<sup>+</sup> de 12.744 Å. El macrociclo tiene una cavidad estrecha que ayuda a minimizar la repulsión electrostática entre los grupos catiónicos, debido a que los mantiene lo más alejados posible. Las propiedades enlazantes fueron estudiadas por experimentos de <sup>1</sup>H RMN en DMSO-*d*<sub>6</sub> para una serie de aniones. La adición de aniones produce un desplazamiento a campo bajo de las señales de los grupos amidas, anillos aromáticos, y los protones de los grupos metileno. El receptor **XVII**<sup>2+</sup> tiene selectividad por el ión cloruro  $\log K = 4.75 \text{ M}^{-1}$ , que es notoriamente grande para un sistema polar como el DMSO. Las constantes de asociación se muestran en la Tabla 2.5. Las constantes de asociación aumentan cuando se usa derivados de piridina en lugar de sus análogos bencílicos. Los macrociclos cuaternizados se asocian con mayor fuerza que los receptores neutros análogos.



macrociclo catiónico

**XVI** X = CH**XVII** X = NH

análogo neutro

**XVIII** X = CH**XIX** X = NH

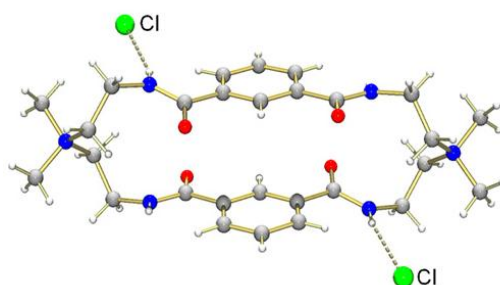
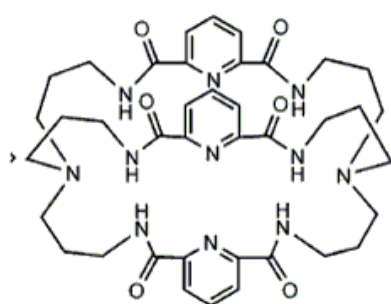


Figura 2.8 Estructura cristalina del complejo  $\text{XVI}^{2+} \cdot 2\text{Cl}^{-1}$

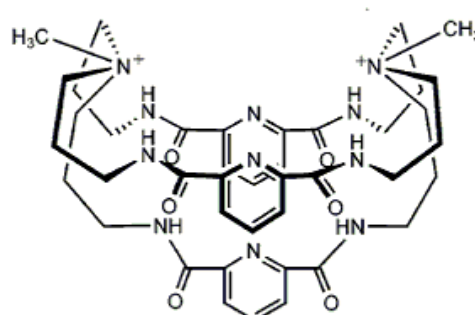
Continuando con su trabajo, Bowman publicó amidocriptandos cuaternizados<sup>46</sup> que tienen ventajas sobre sus análogos monocíclicos. La condensación de dos equivalentes de tris(3-aminopropil)amina con tres equivalentes de dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo da el amidocriptando **XX**. La metilación de **XX** produce el receptor **XXI**. La estructura cristalina del complejo  $\text{XX}^{2+} \cdot 2\text{Cl}^{-}$  muestra una conformación plegada del receptor protonado con dos grupos 2,3-piridin-2,6-dicarboxamida dirigidos hacia la misma dirección y un grupo dirigido en dirección opuesta, que fuerza al receptor a tener una forma de Y invertida (Figura 2.9). El amidocriptando **XIX** es selectivo al anión fluoruro y el receptor catiónico **XX** a dihidrofosfato. Las constantes de asociación están en la Tabla 2.5.

Un receptor tricíclico tricatiónico basado en amidas fue descrito por Lehn y Fujita **XXII**<sup>+3,47</sup>. El tamaño de la cavidad fue variada por la inserción de grupos metileno. Cuando está totalmente protonado el triciclo tiene seis sitios de donadores de enlace de hidrógeno.



amidocriptando

**XX**



amidocriptando catiónico

**XXI**

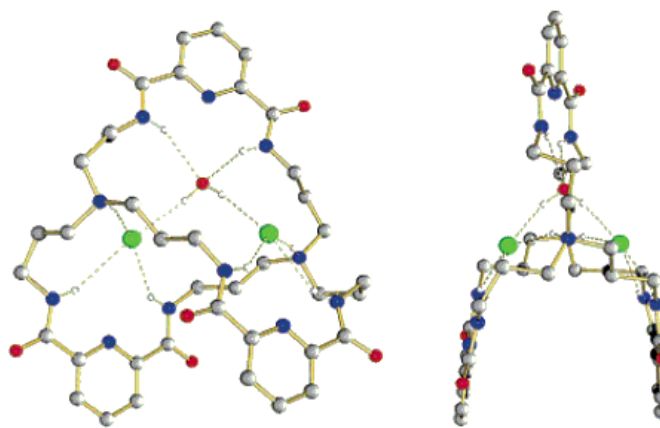
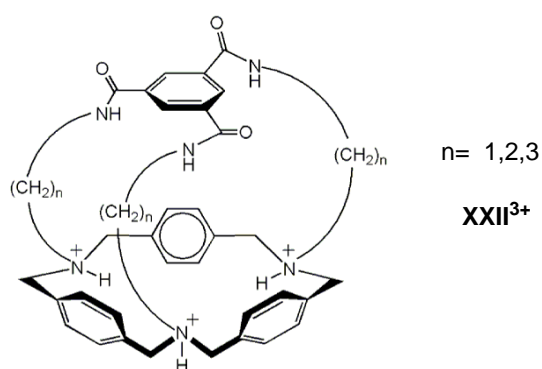
Complejo  $\text{XX}^{2+} \cdot 2\text{Cl}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$ 

Figura 2.9 Complejo de amidocriptando protonado con iones cloruro

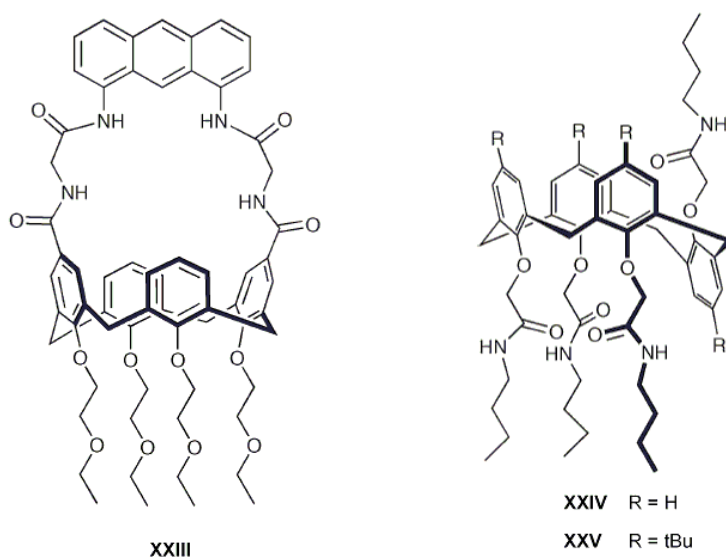
Tabla 2.5. Constantes de asociación  $\log K \text{ M}^{-1}$  de los receptores **XVI** – **XXI** con aniones en  $\text{DMSO-}d_6$ 

Complejo	logK	Referencia	Complejo	logK	Referencia
<b>XVI</b> <sup>2+</sup> .F <sup>-</sup>	2.68 (1:2)	43	<b>XIX</b> .F <sup>-</sup>	2.61 (1:2)	43
<b>XVI</b> <sup>2+</sup> .Cl <sup>-</sup>	3.23	43	<b>XIX</b> .Cl <sup>-</sup>	2.69	43
<b>XVI</b> <sup>2+</sup> .Br <sup>-</sup>	2.14	43	<b>XIX</b> .Br <sup>-</sup>	2.71	43
<b>XVI</b> <sup>2+</sup> . H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	4.06	43	<b>XIX</b> . H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	4.04	43
<b>XVII</b> <sup>2+</sup> .F <sup>-</sup>	2.04 (1:2)	43	<b>XIX</b> . NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	<1	43
<b>XVII</b> <sup>2+</sup> .Cl <sup>-</sup>	4.75	43	<b>XX</b> .F <sup>-</sup>	10 <sup>5</sup>	46
<b>XVII</b> <sup>2+</sup> .Br <sup>-</sup>	4.38	43	<b>XX</b> .Cl <sup>-</sup>	180	46
<b>XVII</b> <sup>2+</sup> . H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	5.32	43	<b>XX</b> . H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	2700	46
<b>XVIII</b> .F <sup>-</sup>	2.42 (1:2)	43	<b>XXI</b> <sup>2+</sup> .F <sup>-</sup>	-	46
<b>XVIII</b> .Cl <sup>-</sup>	1.4	43	<b>XXI</b> <sup>2+</sup> .Cl <sup>-</sup>	3100	46
<b>XVIII</b> .Br <sup>-</sup>	1.3	43	<b>XXI</b> <sup>2+</sup> .Br <sup>-</sup>	1300	46



### 2.2.4 Receptores basados en calixarenos funcionalizados con amidas

Huang informó en 2005 un calix[4]areno con un grupo antraceno puenteado por grupos amida **XXIII**.<sup>49</sup> La proximidad del antraceno al sitio de enlace del anión produce un sistema fluorescente que es estimulado cuando el anión se aloja en la cavidad. Estudios en solución mostraron que la adición de aniones básicos como  $\text{AcO}^-$  y  $\text{F}^-$ , disminuye la intensidad de la fluorescencia del receptor en acetonitrilo. Davis estudio por su parte la efectividad de receptores basados en calixarenos para transportar iones a través de membranas fue estudiado por Davis.<sup>49-51</sup> Los calix[4]arenos **XXIV** y **XXV** reconocen  $\text{Cl}^-$  en  $\text{CDCl}_3$  con constantes de estabilidad modestas ( $K = 10\text{--}20 \text{ M}^{-1}$ ).



### 2.2.5 Receptores basados en ureas y tioureas

Los grupos urea y tiourea son excelentes receptores para oxoaniones tales como carboxilatos y fosfatos.<sup>51-53</sup> Su accesibilidad sintética ha permitido la inclusión de estos grupos a una muy amplia variedad de receptores de aniones. Actualmente, los esfuerzos están enfocados en mejorar la efectividad de estos sistemas.<sup>55-57</sup> Steed informó la síntesis de dos receptores tripodales con tris-urea-piridinio **XXVI**<sup>3+</sup> (R = *p*-tolilo). Los estudios computacionales muestran que la conformación más estable para el complejo de cloruro de **XXVI**<sup>3+</sup> es con los tres brazos urea-piridinio orientados hacia el mismo lado, formando una cavidad en la que el anión es encapsulado y que permite la conformación ideal para interacciones  $\text{CH} \cdots \text{X}$  (Figura 2.10). Las constantes de asociación están mostradas en la Tabla 2.6

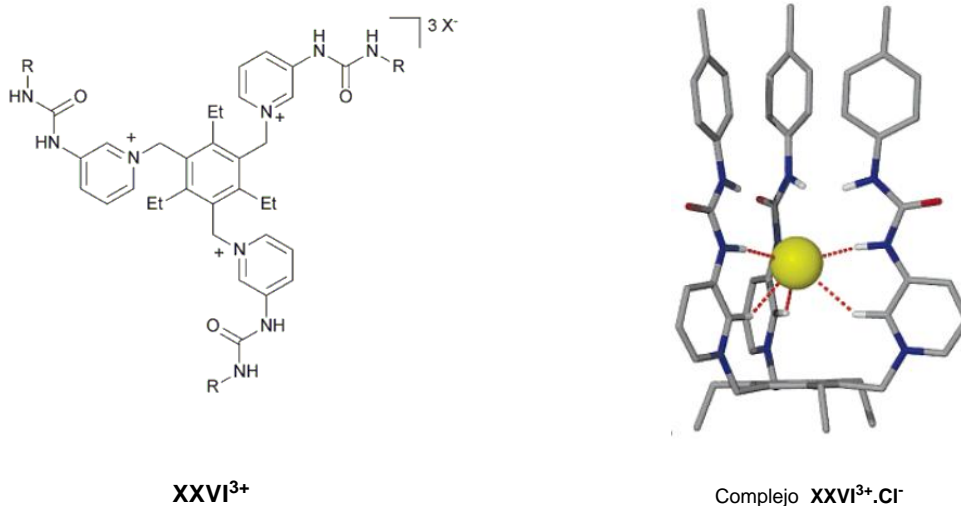


Figura 2.10 Estructuras optimizadas por DFT de los complejos de trisureapiridinio con cloruro

Tabla 2.6 Constantes de asociación para aniones con el receptor **XXVI<sup>3+</sup>**

Complejo	log K <sub>11</sub>	disolvente	Referencia
<b>XXVI<sup>3+</sup>.Cl<sup>-</sup></b>	2.64	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	56
<b>XXVI<sup>3+</sup>.Br<sup>-</sup></b>	3.46	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	56
<b>XXVI<sup>3+</sup>.AcO<sup>-</sup></b>	3.21	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	56
<b>XXVI<sup>3+</sup>.H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup></b>	3.70	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	56

## 2.2.6 Receptores basados en grupos imidazolidonio

El grupo imidazolidonio se ha empleado para reconocer aniones y moléculas neutras debido a la carga positiva, y al grupo ácido C-H. Alcalde informó varios receptores relevantes en la década pasada.<sup>58-60</sup> El receptor **XXVII** tiene cuatro grupos imidazolidonio y forma complejos estables 1:1 con el anión fluoruro en solución y en estado sólido (Figura 2.11).<sup>61</sup> El sitio de asociación con los aniones es a través de enlaces de hidrógeno del tipo CH ... X<sup>-</sup>. En DMSO el macrociclo tiene afinidad por F<sup>-</sup> como muestra la Tabla 2.7.

Tabla 2.7 Constantes de asociación ( $M^{-1}$ ) del macrociclo de imidazolidonio con aniones en DMSO-*d*<sub>6</sub>

Complejo	K <sub>11</sub>	Referencia
<b>XXVII.F<sup>-</sup></b>	28900	61
<b>XXVII.Cl<sup>-</sup></b>	2030	61
<b>XXVII.Br<sup>-</sup></b>	100	61
<b>XXVII.AcO<sup>-</sup></b>	5040	61

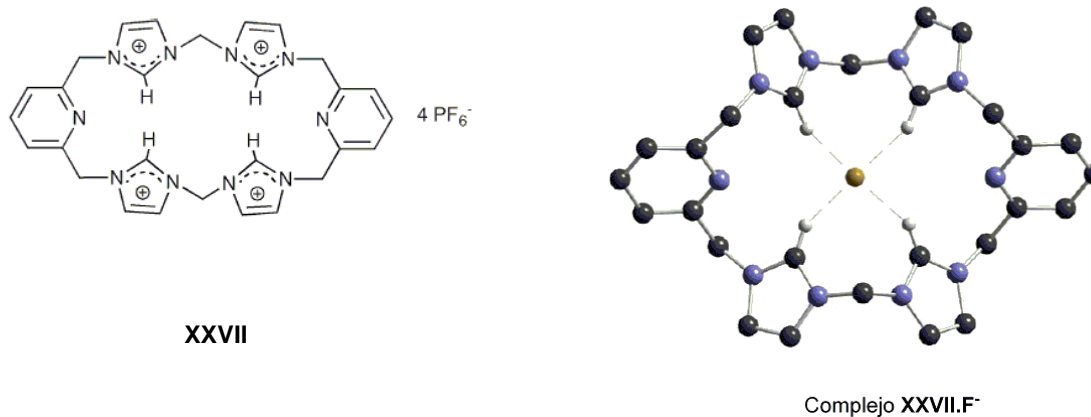


Figura 2.11. Estructura cristalina del complejo del receptor con grupos imidazolidonio y el anión fluoruro

### 2.2.7 Receptores cíclicos basados en péptidos

Los macrocíclos formados con péptidos han permitido obtener cavidades grandes.<sup>62-63</sup> El ciclohexapéptido **XXVIII** tiene tres grupos amida que enlazan halogenuros en solución acuosa.<sup>64</sup> La estructura cristalina del complejo con yoduro muestra un complejo 2:1 (receptor-anión), donde el anión está encapsulado entre dos ciclopéptidos (Figura 2.12).

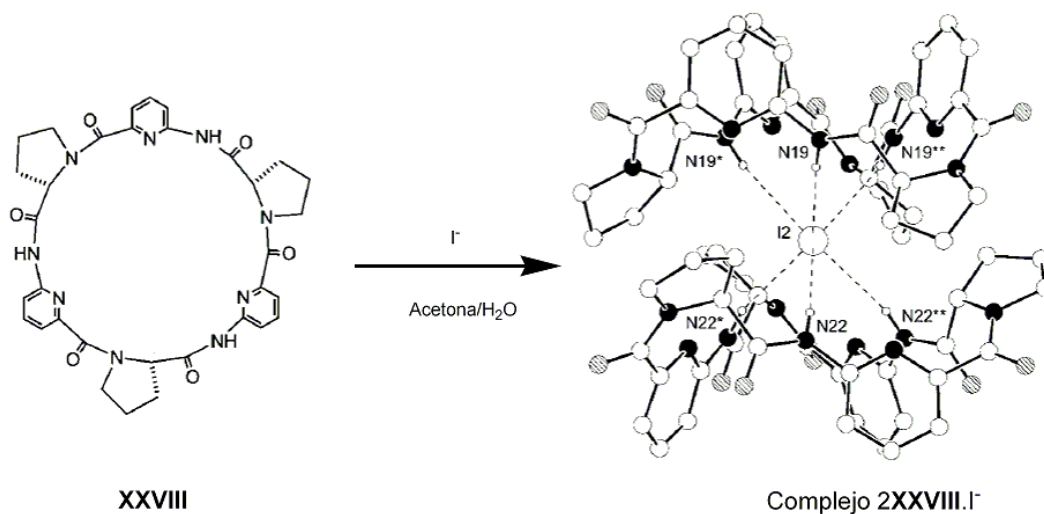


Figura 2.12. Estructura cristalina del un receptor cíclico basado en péptidos con el anión yoduro.

## 2.2.8 Receptores ditópicos basados en amidas

La extracción de sales en sistemas líquidos y el transporte de iones a través de membranas están relacionados con procesos biológicos y de purificación que tienen importancia a escala industrial.<sup>65-66</sup> Los esfuerzos para mejorar los procesos de extracción y transporte de iones se han enfocado a la síntesis de receptores que puedan acomplejar cationes y aniones simultáneamente. En los últimos años se han informado sistemas ditópicos para sales.<sup>67</sup>

La estructura **XXIX** es un ejemplo de un receptor ditópico que reconoce pares iónicos como cloruro de potasio (Figura 2.13).<sup>68</sup> La difracción de rayos-X indica que las sales son enlazadas por contactos de pares iónicos. El anión se localiza en la cavidad del receptor formando dos enlaces de hidrógeno con los protones de las amidas, el catión también se localiza en la cavidad del análogo del éter corona a través de enlaces de coordinación de los átomos de oxígeno y de nitrógeno con el metal (Figura 2.13). Los experimentos mostraron que este receptor ditópico puede transportar a través de membranas sales alcalinas de halogenuros 10 veces más rápido que los receptores catiónicos o aniónicos, comúnmente usados o dos veces más rápido que la mezcla binaria de un receptor monotópico para cationes y otro receptor monotópico para aniones.

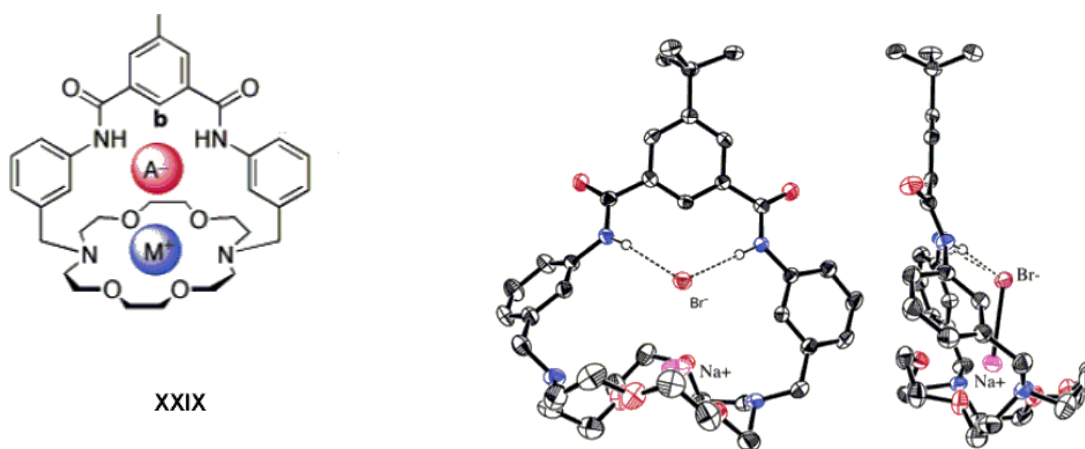


Figura 2.13. Estructura cristalina del receptor ditópico **XXIX** con NaBr.

### 2.3 Receptores con centros metálicos

Los complejos metálicos con sitios de coordinación disponibles han sido comúnmente utilizados en reconocimiento molecular. Su desarrollo se basa en la síntesis de quimiosensores<sup>69</sup>, en el estudio de metaloenzimas en química bioinorgánica<sup>70</sup> o en ensambles supramoleculares.<sup>71</sup> Los complejos metálicos con sitios disponibles son ácidos de Lewis que pueden coordinar una gran variedad de grupos funcionales básicos, característica que los hace adecuados para el diseño de receptores. La coordinación de iones metálicos se produce normalmente con grandes entalpías, comparadas con las formación de enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, etc. Esto da la oportunidad de estudiar el fenómeno de reconocimiento molecular en disolventes polares, los cuales compiten por el sitio disponible, como el agua que es el disolvente de los sistemas biológicos.

Un enlace de coordinación sencillo formado por una molécula huésped (ligante) y un receptor metálico (complejo coordinativamente insaturado), puede proporcionar suficiente energía para formar un complejo estable a bajas concentraciones en agua. El reconocimiento molecular en sistemas biológicos que involucra centros metálicos, comúnmente se lleva a cabo por enlaces de coordinación reversibles y en cooperatividad con interacciones no covalentes. Para que un complejo pueda ser usado, éste debe ser estable en el medio y poder formar un enlace de coordinación fuerte con el huésped, pero no completamente irreversible.<sup>72</sup> Es necesario que el complejo tenga estabilidad termodinámica y cinética. Esto es para que la coordinación de la molécula huésped no desplace a los ligantes originales del complejo.<sup>72</sup> Es común usar ligantes tridentados neutros y aniónicos para formar complejos estables con sitios vacantes; como por ejemplo el anión iminodiacetato con iones metálicos de transición, que son selectivos para coordinar átomos de nitrógeno de grupos imidazol o piridina.<sup>73</sup> Los complejos metálicos con sitios de coordinación disponibles que enlazan ligantes con afinidades mili- o micromolares y velocidades en el intervalo de milisegundos o mayores, son adecuados para el autoensamble de sistemas supramoleculares y los procesos de reconocimiento molecular. La complementariedad estérica y los sitios de enlace son los que determinan la selectividad del huésped en complejos metálicos y en receptores orgánicos. Sin embargo, un enlace reversible entre un complejo metálico y un ligante generalmente tiene selectividad intrínseca que no está regida únicamente por la basicidad de Lewis del ligante.

La teoría de campo cristalino considera un complejo como una entidad formada por un catión central rodeado de ligantes aniónicos o polares ( $\delta^-$ ) que están electrostáticamente atraídos al catión. El enlace es esencialmente electrostático donde existe atracción catión-ligante, pero en forma

simultánea repulsión entre ligantes y los electrones del catión central. Sin embargo, estudios espectroscópicos revelan que la naturaleza del enlace de coordinación tiene cierto grado de covalencia, el llamado “efecto nefelauxético”. La teoría de traslapamiento de orbitales moleculares considera la parte covalente del enlace de coordinación y lo define como el traslapamiento de los orbitales s, p y d del ión central y los orbitales de los ligantes con simetría adecuada. El intervalo energético de un enlace de coordinación es muy amplio, lo cual lo convierte en una interacción clave para el reconocimiento molecular. La fuerza de un enlace de coordinación depende de la naturaleza del ión metálico y la basicidad del átomo coordinante, como lo predice la teoría de ácidos y bases duros y blandos.

El tipo general de ligantes que han tenido una gran y muy variada aplicación en el reconocimiento molecular se muestra en la Figura 2.14.<sup>74-79</sup> Estos ligantes son acíclicos de tipo tridentado o tetradentado con átomos donadores de oxígeno y nitrógeno, contienen ventajas tales como su accesibilidad y la posibilidad sintética de poderlos insertar en estructuras más complejas, además de las grandes constantes de asociación que tienen con iones metálicos, por ejemplo para el Cu(II) con ida (iminodiacetato) la constante de asociación es  $10^{10}$  en agua (Tabla 2.8). Anslyns informó complejos de terpy y bipy como sitios de enlaces en reconocimiento molecular.<sup>80-83</sup> A continuación se muestran ejemplos de receptores metálicos seleccionados que tienen sitios vacantes, que son estables y que se asocian con grupos urea y amida. Los antecedentes se han limitado a estos receptores porque tienen relación con el estudio hecho en esta tesis de complejos de Cu(II) con ureas y amidas.

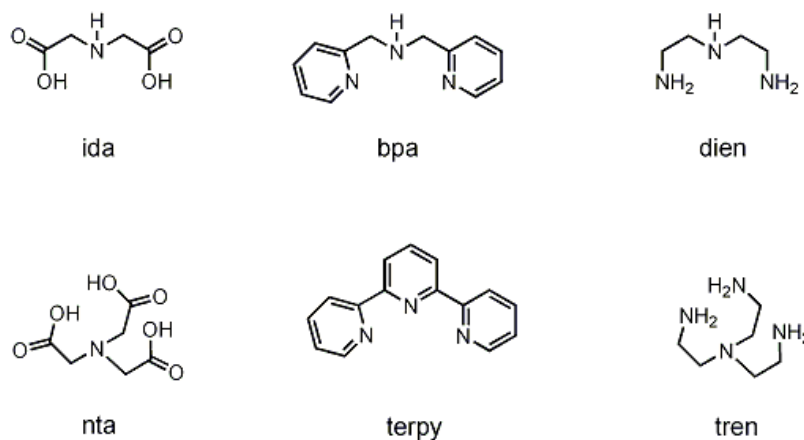


Figura 2.14 Ligantes tridentados comúnmente usados en el reconocimiento molecular.

Tabla 2.8 Constantes de asociación de iminodiacetato (ida) con varios iones metálicos en agua.<sup>84</sup>

Ión	Equilibrio	log K	Ión	Equilibrio	log K
Cr <sup>3+</sup>	ML/M·L	10.9	Cu <sup>2+</sup>	ML/M·L	10.56
	ML <sub>2</sub> /M·L <sup>2</sup>	21.4		ML <sub>2</sub> /M·L <sup>2</sup>	16.4
Co <sup>2+</sup>	ML/M·L	6.54	Fe <sup>3+</sup>	ML/M·L	10.72
	ML <sub>2</sub> /M·L <sup>2</sup>	11.95		ML <sub>2</sub> /M·L <sup>2</sup>	9.42
Ni <sup>2+</sup>	ML/M·L	8.3	Zn <sup>2+</sup>	ML/M·L	7.15
	ML <sub>2</sub> /M·L <sup>2</sup>	14.5		ML <sub>2</sub> /M·L <sup>2</sup>	12.4

### 2.3.1 Receptores metálicos para moléculas neutras

El reconocimiento de moléculas neutras tales como ureas y amidas es un área importante de la química supramolecular.<sup>1</sup> Reconocer este tipo de moléculas suele ser más complicado que reconocer iones, debido a que las fuerzas que participan en la asociación son las más débiles. El reconocimiento típicamente se ha hecho con receptores orgánicos que tienen múltiples sitios complementarios de enlaces de hidrógeno. Desafortunadamente, estos receptores pierden por completo su eficacia en medios polares y su uso es limitado a disolventes como cloroformo o diclorometano. Receptores que tienen ácidos de Lewis como sitios de reconocimiento, se cree pueden funcionar en medios polares. El primer ejemplo en esta dirección fue una serie de macrociclos que contienen centros metálicos, los cuales son capaces de complejar urea.<sup>85-88</sup> El receptor **XXX** tiene en su cavidad un grupo uranilo que funciona como ácido de Lewis. Este receptor forma complejos estables en estado sólido con moléculas polares neutras (urea, derivados de urea, y derivados de amidas). La estructura cristalina del complejo **XXX** con urea muestra una estequiometría 1:1, donde la molécula de urea es encapsulada en la cavidad (Figura 2.15). Los complejos son estabilizados por la coordinación del grupo carbonilo con el catión uranilo, la asociación está favorecida por cuatro enlaces de hidrógeno del tipo (urea)N-H ... O (éter), además de interacciones electrostáticas. El ángulo de coordinación (C=O...M<sup>2+</sup>) es de 130°, lo cual es un valor cercano al óptimo. Las constantes de estabilidad con urea es 10<sup>8</sup> M<sup>-1</sup>, hasta donde sabemos es el mayor valor para un receptor de urea en CDCl<sub>3</sub>.

Recientemente, se informaron complejos de calix[6]tren con Cu(II) y Zn(II) que pueden asociarse con pequeñas moléculas neutras como amidas, DMSO y MeCN.<sup>89</sup>

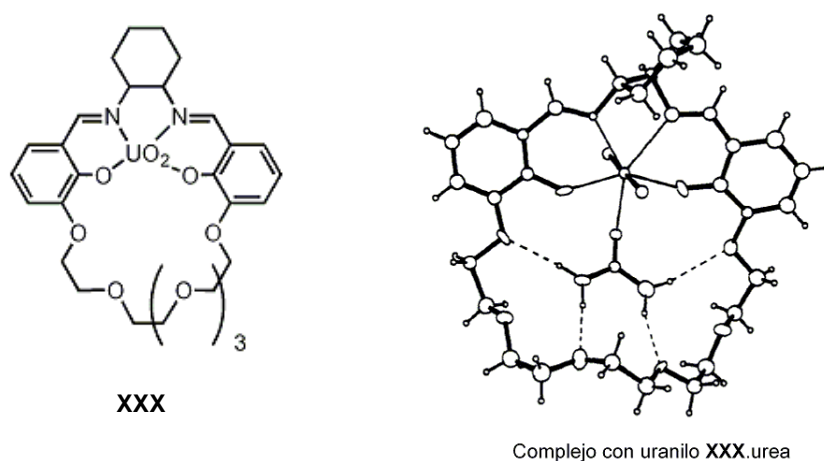


Figura 2.15 Estructura cristalina del metalomacrociclo de uranilo con urea.

Reinhud preparó un complejo con una cavidad hidrofóbica de calix[6]tren, el cual tenía el borde mayor abierto y el borde menor cerrado por la coordinación con el ión Zn(II). Estos complejos llamados “embudos” tienen afinidad por moléculas orgánicas neutras de baja masa molecular. La estructura cristalina del complejo dicatiónico **XXXI**<sup>2+</sup> con Zn(II) muestra una conformación de cono (Figura 2.16). El ión Zn(II) está coordinado con los cuatro átomos de nitrógeno del grupo tren en el borde menor, además de tener coordinada una molécula de etanol. La geometría de coordinación es bipirámide trigonal distorsionada. Este tipo de compuestos son prometedores debido a que las propiedades enlazantes pueden ser moduladas por la coordinación de una gran variedad de centros metálicos, además de que pueden tener coordinación reversible con el centro metálico por protonación del grupo tren.

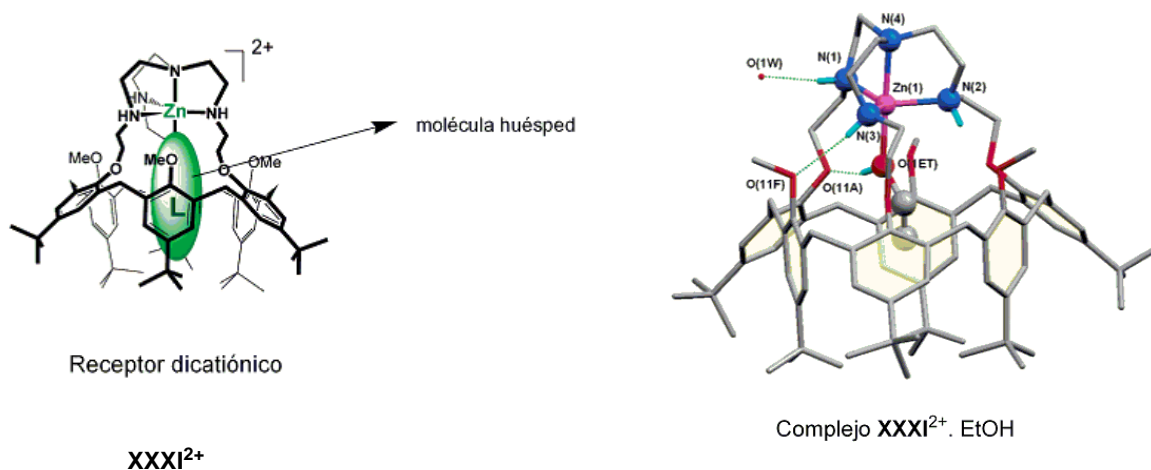


Figura 2.16 Estructura cristalina del complejo dicatiónico de Zn(II) con calix[6]tren y EtOH



### 3.1 Objetivos generales

Diseñar, sintetizar y caracterizar nuevos receptores artificiales dicatiónicos para aniones (halogenuros, acetato, dihidrofosfato, nitrato) y moléculas neutras (ureas y amidas) que compitan en su afinidad y/o selectividad con los receptores más eficientes informados hasta la fecha, esto mediante una mejora de la afinidad de los receptores dicarboxiamidas a través de la inserción de cargas positivas en su estructura química.

Investigar la posibilidad de usar complejos metálicos de Cu(II) con ligantes tridentados para detectar ureas y amidas en medios polares próticos a concentraciones milimolares.

### 3.2 Objetivos particulares

Sintetizar una serie de receptores dicatiónicos derivados de piridin-2,6-dicarboxiamida con los grupos N-alquilpiridinio o N-alquilquinolinio en el fragmento amida, para detectar aniones a bajas concentraciones mediante señalamiento óptico (UV-vis y/o fluorescencia).

Obtener las estructuras de los receptores y sus complejos con aniones por difracción de rayos X de sus formas cristalinas.

Estudiar la asociación de los receptores sintetizados con aniones (halogenuros, acetato, dihidrofosfato, nitrato) y moléculas neutras (ureas y amidas) en solución, a través de titulaciones espectrofotométricas y espectroscópicas de  $^1\text{H}$  RMN y fluorescencia.

Establecer las interrelaciones entre estabilidad y selectividad de complejación con aniones y estructuras cristalinas de receptores.

Estudiar la asociación de complejos estables de Cu(II) de ligantes tridentados con bases de Lewis débiles y de importancia biológica, como las ureas y amidas, en medios fuertemente competitivos, como MeOH, a través de titulaciones espectrofotométricas.

Obtener evidencia de la asociación de los receptores metálicos con ureas a través de las técnicas espectroscópicas posibles (RMN, EPR, voltametría cíclica, etc).

## 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

### 4.1 Estructuras cristalinas y calculadas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

En este capítulo se describe la estructura cristalina de siete compuestos, se discute las conformaciones de los receptores, las interacciones anión-receptor y la complementariedad entre el tamaño de aniones esféricos y la cavidad de los receptores. Las estructuras corresponden a sales de triflato de receptores dicatiónicos orgánicos de piridin-2,6-dicarboxiamidas sintetizados en este estudio y en algunos casos a sus complejos con cloruros. También se discutirán las estructuras calculadas con un nivel de teoría DFT/B3LYP 6-31G\*\* de los complejos 1:1 receptor - cloruro. La estructura química de todos los receptores sintetizados en este estudio se muestra en la Figura 4.1, los cristales sólo corresponden a los compuestos **1**, **3** y **4**.

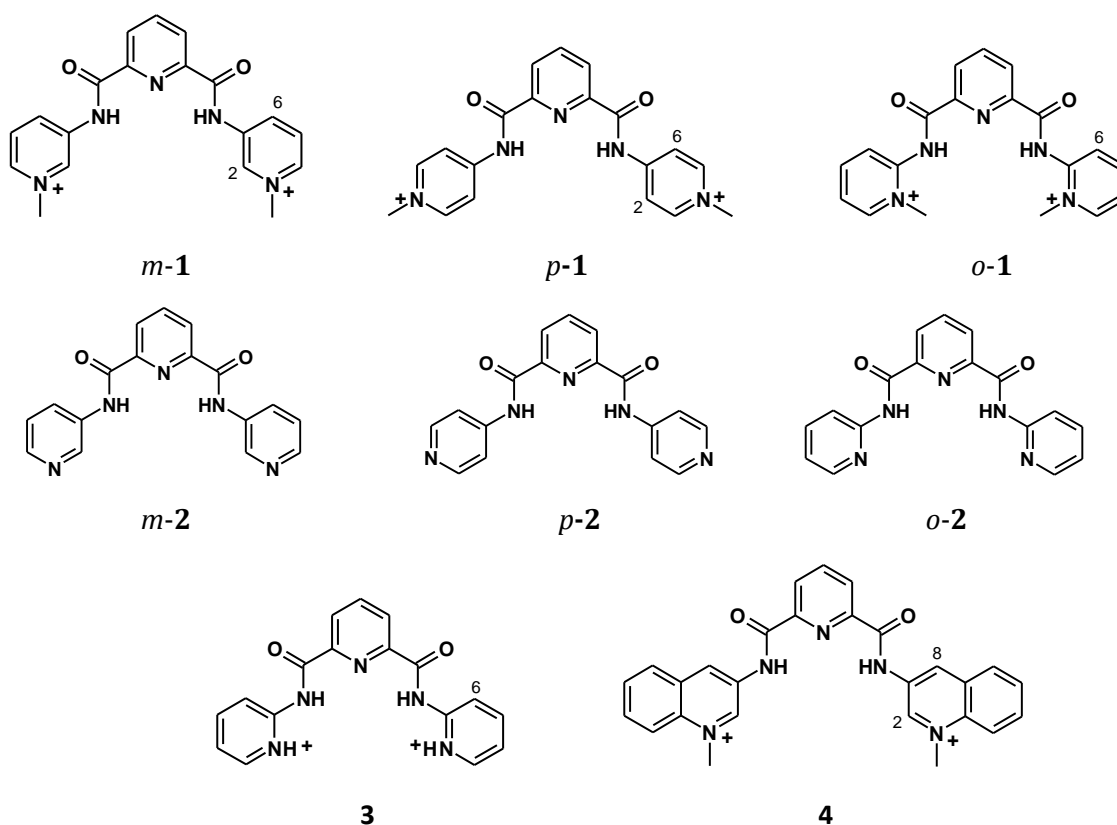


Figura 4.1 Receptores piridin-2,6-dicarboxiamida empleados en este estudio.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

Todos los compuestos **2**, fueron sintetizados por la reacción de dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo con dos equivalentes de la aminopiridina correspondiente en tolueno seco. Los compuestos metilados **1** fueron preparados a partir de sus análogos neutros por un largo tratamiento con MeI seguido del intercambio de anión con triflato de plata en agua. En la Tabla 4.1 se enlistan los compuestos de los que se obtuvieron monocristales adecuados para difracción de rayos-X y de los complejos calculados.

Tabla 4.1. Estructuras cristalinas de los receptores con diferentes aniones y estructuras calculadas receptor/cloruro.

Estructuras cristalinas (disolvente)		Estructuras calculadas
( <i>p</i> - <b>1</b> )Tf <sub>2</sub>	agua	[( <i>p</i> - <b>1</b> )Cl] <sup>+</sup>
( <i>p</i> - <b>1</b> ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> Tf <sub>4</sub>	MeCN	
( <i>o</i> - <b>1</b> )Tf <sub>2</sub>	agua	[( <i>o</i> - <b>1</b> )Cl] <sup>+</sup>
( <i>o</i> - <b>1</b> )Cl <sub>2</sub>	MeOH-agua	
( <i>m</i> - <b>1</b> )(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> Br <sub>2</sub>	agua	[( <i>m</i> - <b>1</b> )Cl] <sup>+</sup>
( <b>3</b> )(CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	MeCN	
( <b>4</b> )Tf <sub>2</sub>	MeOH	[( <b>4</b> )Cl] <sup>+</sup>

## 4.2 Receptor *p*-**1**

### 4.2.1 Compuesto (*p*-**1**)Tf<sub>2</sub>

La evaporación a temperatura ambiente de una solución acuosa saturada del complejo (*p*-**1**)Tf<sub>2</sub> produce cristales rectangulares e incoloros adecuados para la difracción de rayos-X.

La Figura 4.2 muestra la estructura cristalina de la sal de triflato de *p*-**1** y las interacciones receptor-anión encontradas en el cristal. El receptor es prácticamente plano, los ángulos diedros entre los anillos de piridinio N-metilados y el anillo de piridina central son 2.43° y 18.88°. Un anión triflato está posicionado por encima del plano del anillo de la piridina central, la distancia entre el átomo de oxígeno (O6) y el plano es de 1.271 Å (ver Figura 4.2). El cristal muestra que los enlaces NH de los grupos amida están orientados en forma convergente hacia el átomo de oxígeno formando dos enlaces de hidrógeno del tipo N-H ··· O. Las distancias y ángulos están en la Tabla 4.2. Una interacción adicional ocurre a través de dos enlaces de hidrógeno del tipo C-H ··· O con grupos CH aromáticos que están en posición *orto* de los fragmentos de aminopiridina.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

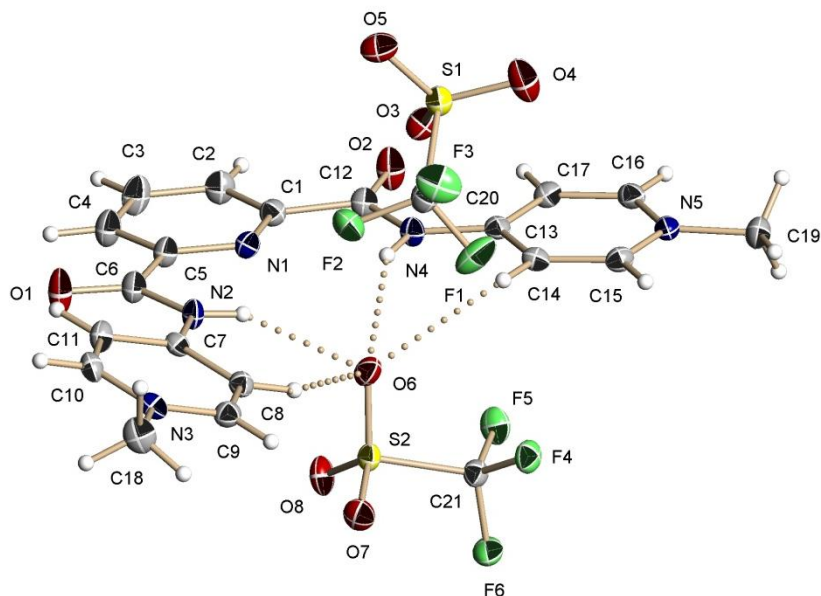


Figura 4.2. Perspectiva de la estructura molecular de la sal de triflato de *p*-1. Las elipsoides térmicas se muestran con una probabilidad del 50%.

Tabla 4.2. Enlaces de hidrógeno seleccionados dentro de la estructura cristalina de las sales de los receptores dicatiónicos  $(p-1)Tf_2$  y  $(p-1)_3Cl_2Tf_4$ .

Compuesto	Enlace-H	D-H[Å]	H...A[Å]	D...A[Å]	∠DHA [°]	Simetría
$(p-1)Tf_2$	N2-H...O6	0.86	2.26	3.052(2)	154	+x,+y,+z
	N4-H...O6	0.86	2.36	3.127(3)	150	+x,+y,+z
	C8-H...O6	0.95	2.54	3.337(3)	141	+x,+y,+z
	C14-H...O6	0.95	2.65	3.371(3)	133	+x,+y,+z
$(p-1)_3Cl_2Tf_4$	N2-H...Cl1	0.86	2.43	3.248(3)	159	-x+1,+y,-z+½
	N4-H...Cl1	0.86	2.42	3.194(4)	150	-x+1,+y,-z+½
	C8-H...Cl1	0.95	2.58	3.342(3)	137	-x+1,+y,-z+½
	C14-H...Cl1	0.95	2.69	3.420(4)	134	-x+1,+y,-z+½
	N32-H...Cl1	0.86	2.66	3.307(3)	133	-x+2,+y,-z+½

El segundo anión triflato se localiza fuera de la cavidad. Las distancias y ángulos no corresponden a enlaces de hidrógeno. Enfocándonos a la conformación del receptor, se esperaría que el modo de asociación con este anión y con otros aniones tetraédricos como dihidrofosfato sea similar tanto en estado sólido como en solución. La distancia entre los grupos NH de las amidas convergentes es N...N, 3.071 Å, y entre los grupos CH que están en posición *orto*, que también forman la cavidad es de CH...HC, 4.473 Å.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

La estructura tridimensional del compuesto se muestra en la Figura 4.3 y consiste en capas alternadas de unidades de receptor y iones triflato. Los cationes interactúan con dos aniones triflato los cuales se encuentran en lados opuestos del receptor (ver Figura 4.3).

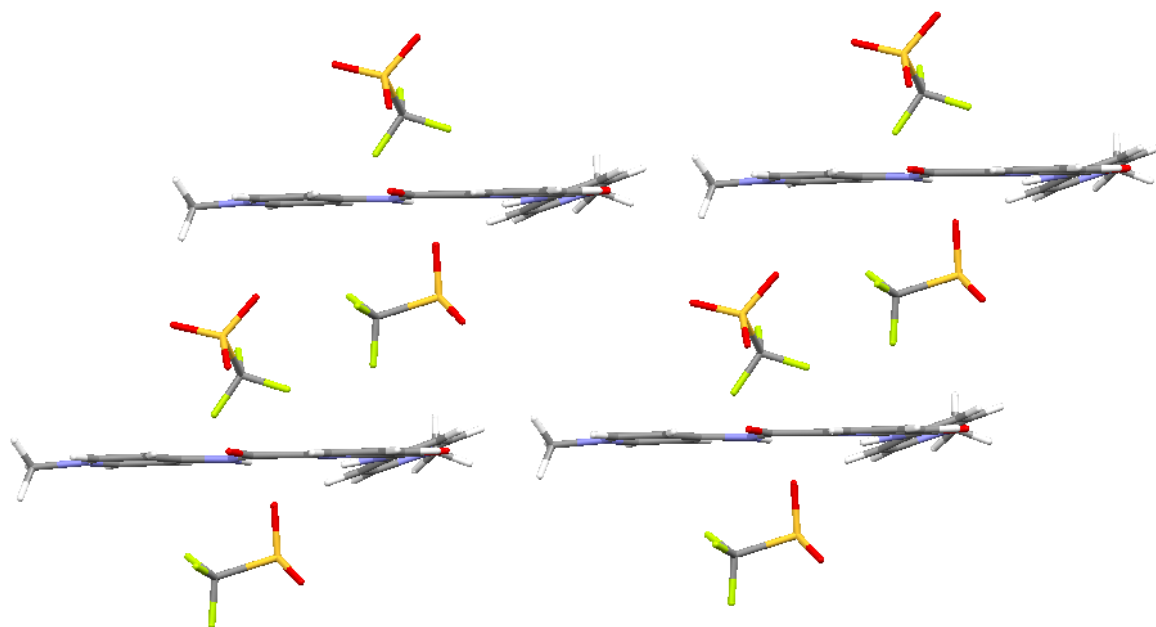


Figura 4.3. Arreglo cristalino de la sal de triflato de *p-1*.

##### 4.2.2 Compuesto $(p-1)_3Cl_2Tf_4$

La cristalización de una mezcla 1:1 de la sal de triflato de *p-1* con  $Me_4N^+Cl^-$  en MeCN produce cristales rectangulares incoloros adecuados para la difracción de rayos-X. La Figura 4.4 muestra la estructura cristalina y las interacciones entre el cloruro y dos receptores apilados. En la estructura sólo el anión cloruro se localiza en la cavidad del receptor. La asociación se da por contactos cercanos con los grupos NH de las amidas. Los aniones triflato sólo muestran interacciones con los grupos CH en la periferia del receptor. Esto indica que los iones cloruro son capaces de reemplazar a los aniones triflato de la cavidad del receptor.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

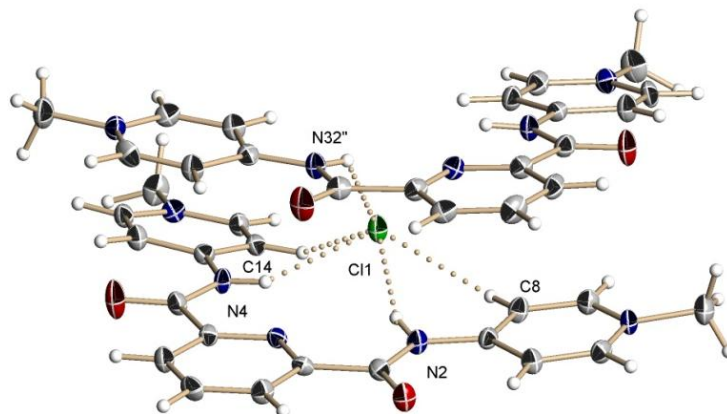


Figura 4.4. Perspectiva de la estructura molecular de la sal mixta de triflato y cloruro de *p*-1. Las elipsoides térmicas se muestran con una probabilidad del 50%.

El ion  $\text{Cl}^-$  forma dos enlaces de hidrógeno  $\text{N-H} \cdots \text{Cl}^-$  y dos interacciones débiles del tipo  $\text{C-H} \cdots \text{Cl}^-$  con los grupos CH aromáticos que están en posición *orto* en los fragmentos de aminopiridilo (Tabla 4.3) del receptor dicatiónico que está en la parte inferior del complejo. Adicionalmente, el anión forma un enlace de hidrógeno con un grupo NH de un segundo y más distante dicatión que está en la parte superior del complejo (Ver Figura 4.4). Por otra parte, Gale informó una estructura similar, la cual es un complejo de cloruro con el receptor neutro *N,N'*-bis(3-nitrofenil)isofaltamida.<sup>90</sup> La asociación del anión con los grupos amida tiene una geometría similar ( $\text{N-H}$ , 0.88 Å;  $\text{H} \cdots \text{Cl}$ , 2.38 y 2.46 Å;  $\text{N} \cdots \text{Cl}$ , 3.237 y 3.324 Å;  $\text{N-H} \cdots \text{Cl}$ , 163 y 166°), pero las interacciones  $\text{C-H} \cdots \text{Cl}$  son aproximadamente 0.3 Å más largas (2.97 and 2.84 Å) que en el receptor que reportamos; sin embargo, son más pequeñas que la suma de los radios de van der Waals (3.00 Å). La Figura 4.5 muestra la estructura cristalina del complejo presentado por Gale.

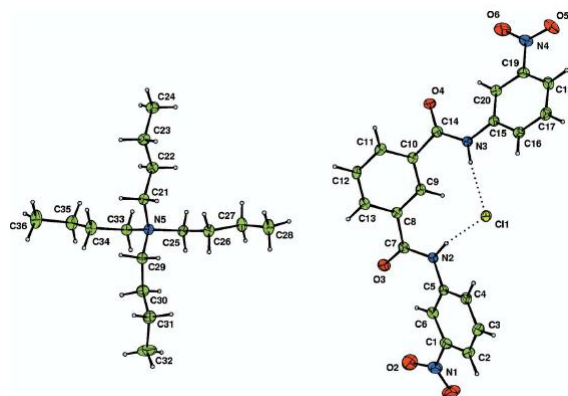


Figura 4.5. Estructura cristalina del complejo de cloruro con *N,N'*-bis(3-nitrofenil)isofaltamida tomado de la referencia 90.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

El enlace de hidrógeno del cloruro con el segundo dicatión perturba el óptimo ajuste del anión dentro de la cavidad del receptor. Este efecto puede estar ausente en solución. La estructura tridimensional del compuesto  $(p-1)_3Cl_2Tf_4$  se muestra en la Figura 4.6 y consiste en receptores dicatiónicos apilados con cloruros intercalados. Por cada tres dicatiónicos apilados existen dos aniones cloruro y cuatro aniones triflato en la periferia de los receptores. La red se extiende por interacciones electrostáticas y de van der Waals.

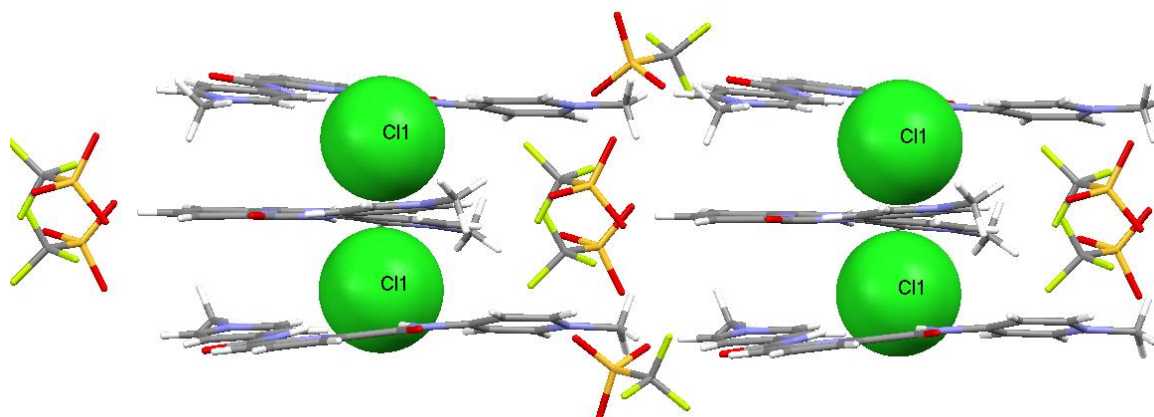


Figura 4.6. Empaquetamiento cristalino del compuesto  $(p-1)_3Cl_2Tf_4$ .

##### 4.2.3 Estructura calculada del compuesto $[(p-1)Cl]^+$

Con la intención de obtener una mejor aproximación del modo de asociación en solución, se eliminó el dicatión superior y se optimizó la estructura para el complejo 1:1 con cloruro por DFT con la base B3LYP6-31G(\*\*). Este cálculo produce la estructura que se muestra en la Figura 4.7, en la cual el anión cloruro está localizado simétricamente dentro de la cavidad, entre los grupos amida con distancias  $Cl \cdots H$ , 2.18 Å;  $N \cdots Cl$ , 3.17 Å y un ángulo  $Cl \cdots H-N$ , 158.9°. Adicionalmente, forma dos enlaces de hidrógeno con los grupos CH aromáticos con distancias  $Cl \cdots H$ , 2.33 y 2.35 Å;  $C \cdots Cl$ , 3.29 y 3.30 Å y un ángulo  $Cl \cdots H-C$ , 145.9 y 144.8°.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

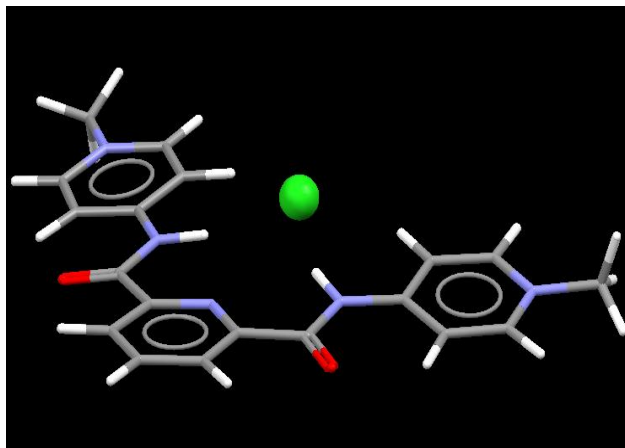


Figura 4.7. Estructura calculada (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) del complejo 1:1 de *p*-1 con cloruro.

Todas las distancias Cl ··· H de la estructura calculada son más cortas por 0.2 – 0.3 Å que las que corresponden a la estructura cristalina, además el anión está prácticamente en el mismo plano de la piridina central. La conformación del receptor en el cristal y la calculada no tienen cambios significativos. El cambio más importante en las estructuras comparadas, es la inserción más profunda del cloruro dentro de la cavidad del receptor, esta inserción no requiere una ampliación o abertura de la cavidad del receptor como se observa cuando se comparan las distancias entre los átomos de nitrógeno de los grupos amida (4.70 Å para la estructura cristalina y 4.77 Å para la estructura calculada) y las distancias entre los grupos CH de los anillos aminopiridinio que tienen contacto con el anión (6.34 Å para la estructura cristalina y 6.46 Å para la estructura calculada). A partir de la comparación de las dos estructuras, se observa que la principal razón por la cual se observa un mejor ajuste del anión cloruro con la cavidad del receptor, es la ausencia del segundo dicatión, lo cual provoca una asociación más fuerte. La comparación entre la estructura cristalina y calculada necesita tomar en cuenta varias precauciones, sin embargo, la conformación del receptor en el cristal de la sal de triflato no necesariamente coincide con la conformación del dicatión libre en solución, además de que el cambio conformacional inducido por la complejación puede ser significativo.

De esta manera las distancias más cortas de los enlaces Cl ··· H no necesariamente significan enlaces de hidrógeno más fuertes; un efecto similar ha sido observado en la comparación de las distancias calculadas<sup>91</sup> y experimentales<sup>10</sup> para los enlaces de hidrógeno Cl ··· H entre el anión Cl<sup>-</sup> y CHCl<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (valores calculados 2.07 y 2.22 Å; valores experimentales 2.39 y 2.53 Å para CHCl<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, respectivamente).



### 4.3 Receptor *o*-1

#### 4.3.1 Compuesto (*o*-1) $\text{Tf}_2$

Cristales adecuados para la difracción de rayos-X de la sal de triflato del compuesto *o*-1 fueron obtenidos por evaporación lenta de una solución acuosa saturada. Los cristales son incoloros en forma de aguja. Una perspectiva de la estructura cristalina del receptor en ausencia del anión es mostrada en la Figura 4.8. Los grupos  $\text{N-Me}^+$  están orientados hacia el interior de la cavidad, lo cual perturba en forma significativa la planaridad del receptor, los anillos de metilpiridinio están girados por  $20.95^\circ$  y  $26.31^\circ$  con respecto al plano de la piridina central.

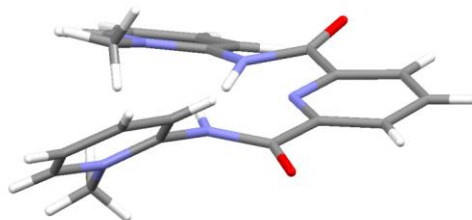


Figura 4.8 Estructura cristalina del receptor *o*-1 en ausencia de los aniones.

La unidad asimétrica con sus etiquetas y las interacciones con los aniones triflato encontradas en el cristal, se muestran en la Figura 4.9. Las distancias y ángulos de enlaces de hidrógeno seleccionados están enlistados en la Tabla 4.3.

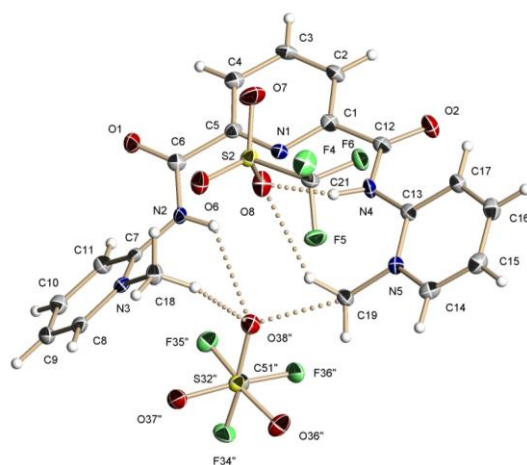


Figura 4.9. Perspectiva de la estructura molecular de la sal de triflato de *o*-1. Las elipsoides térmicas se muestran con una probabilidad del 50%.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

Los enlaces NH de los grupos amida no convergen sobre un sólo átomo donador del anión, cada grupo amida forma un enlace N-H ··· O con diferente triflato y éstos están localizados en lados opuestos del plano que forma el anillo de la piridina central. Interesantemente, los protones alifáticos del grupo N-Me<sup>+</sup> forman enlaces de hidrógeno C-H ··· O(triflato) con distancias cortas (ver Tabla 4.3) en lugar de los enlaces de hidrógeno C-H ··· O que se forman con los grupos CH en posición *orto* de los anillos aromáticos en el compuesto de triflato de *p*-1. La distancia entre los átomos de nitrógeno de los grupos amida es 4.63 Å, es ligeramente menores a la encontrada para el compuesto *p*-1.

Una perspectiva del arreglo tridimensional del compuesto (*o*-1)Tf<sub>2</sub> a lo largo del eje (b) se muestra en la Figura 4.10, en la cual los receptores dicatiónicos están alternados con dos aniones triflato; cada uno está interactuando con un dicatión diferente, de esta forma se alinean en cadenas mediante enlaces de hidrógeno. Las cadenas se extienden en tres dimensiones por los contactos entre los aniones triflato y la periferia de los dicatiónes.

Tabla 4.3. Enlaces de hidrógeno seleccionados dentro de la estructura cristalina de la sales de los receptores dicatiónicos (*o*-1)Tf<sub>2</sub> y (*o*-1)Cl<sub>2</sub>

Compuesto	Enlace-H	D-H[Å]	H···A[Å]	D···A[Å]	∠DHA [°]	Simetría
( <i>o</i> -1)Tf <sub>2</sub>	N4-H···O8	0.86	2.20	2.948(3)	146	+x,+y,+z
	C19-H···O8	0.98	2.49	3.342(4)	146	+x,+y,+z
	N2-H···O38	0.86	2.43	2.996(3)	124	+x,-y+½,+z-½
	C18-H···O38	0.98	2.58	3.307(3)	131	+x,-y+½,+z-½
	C19-H···O38	0.98	2.56	3.089(4)	114	+x,-y+½,+z-½
	N32-H···O4	0.86	2.47	2.919(3)	113	+x,-y+½,+z+½
	C48-H···O4	0.98	2.41	3.138(4)	131	+x,-y+½,+z+½
	N34-H···O33	0.86	2.13	2.878(3)	145	+x,+y,+z
	C49-H···O33	0.98	2.44	3.247(4)	140	+x,+y,+z
	C48-H···O33	0.98	2.49	3.225(3)	131	+x,+y,+z
( <i>o</i> -1)Cl <sub>2</sub>	C10-H···Cl1	0.98	2.79	3.682(3)	152	+x,-y,+z-½
	C9-H···Cl1	0.95	2.63	3.505(3)	153	+x,-y,+z-½
	C7-H···Cl1	0.95	2.73	3.614(3)	154	-x+½,-y+½,-z+1
	N2-H···Cl1	0.86	2.68	3.221(3)	123	+x,+y,+z
	C10-H···Cl1	0.98	2.79	3.570(3)	137	+x,+y,+z
	N3-H···O1	0.86	2.06	2.692(2)	130	+x,+y,+z

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

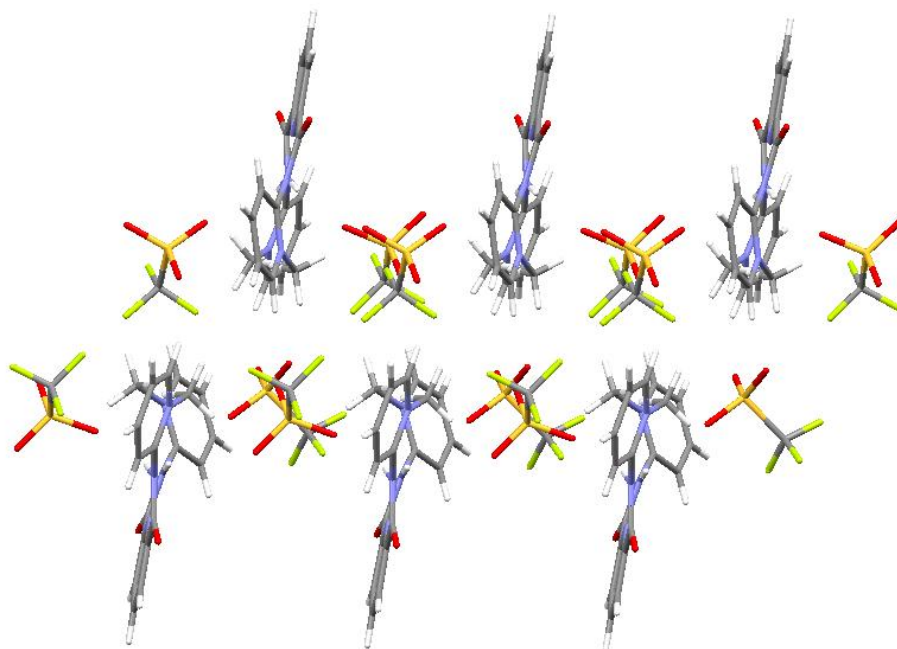


Figura 4.10. Empaquetamiento cristalino del compuesto (o-1)Tf<sub>2</sub>.

##### 4.3.2 Compuesto (o-1)Cl<sub>2</sub>

Los intentos por cristalizar un complejo a partir de una mezcla 1:1 de triflato de *o*-1 con Me<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> no fueron exitosos; sin embargo, se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos-X a partir de una solución acuosa saturada con un exceso de cloruro. La estructura del cristal de complejo de dicloruro de *o*-1 se muestra en la Figura 4.11. La conformación de este compuesto es similar al de la sal de triflato. Las distancias y ángulos de enlaces de hidrógeno seleccionados están enlistados en la Tabla 4.3. De nuevo los grupos N-Me<sup>+</sup> están orientados hacia el interior de la cavidad, motivo por lo cual la planaridad está perturbada, los anillos de metilpiridinio están girados por 24.93 y 27.11° con respecto al plano de la piridina central, estos valores son ligeramente mayores a los encontrados en la sal de triflato del mismo receptor. Los enlaces NH de los grupos amida no convergen sobre un sólo cloruro, cada grupo amida forma un enlace N-H ··· Cl<sup>-</sup> con diferente anión y éstos están localizados en lados opuestos del plano que forma el anillo de la piridina central. La distancia entre los átomos de nitrógeno de los grupos amida (4.63 Å) tiene la misma distancia que la encontrada en la sal de triflato y es ligeramente menor a la encontrada en el compuesto *p*-1

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

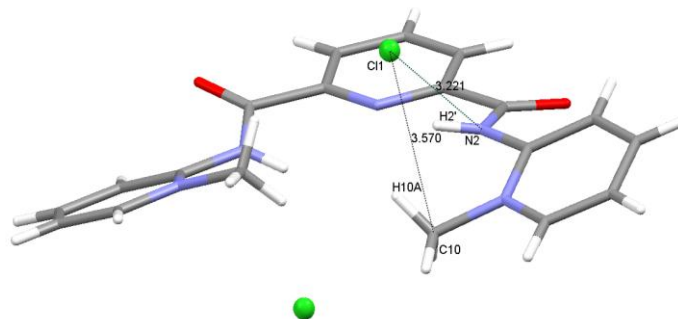


Figura 4.11. Perspectiva de la estructura molecular de la sal de dicloruro de *o*-1. Las elipsoides térmicas se muestran con una probabilidad del 50%.

En el empaquetamiento cristalino cada anión  $\text{Cl}^-$  forma un enlace de hidrógeno  $\text{N-H} \cdots \text{Cl}^-$  y cuatro enlaces de hidrógeno  $\text{C-H} \cdots \text{Cl}^-$  (Tabla 4.3), con grupos CH tanto alifáticos como aromáticos de anillos aminopiridinio de tres diferentes dicatiónes (Figura 4.12). Partiendo de estos resultados, parece ser que para el receptor *o*-1 que es el más impedido estéricamente de la serie de los compuestos **1**, los aniones no pueden entrar completamente al sitio de reconocimiento formado por las bisamidas, incluso aniones pequeños como el cloruro.

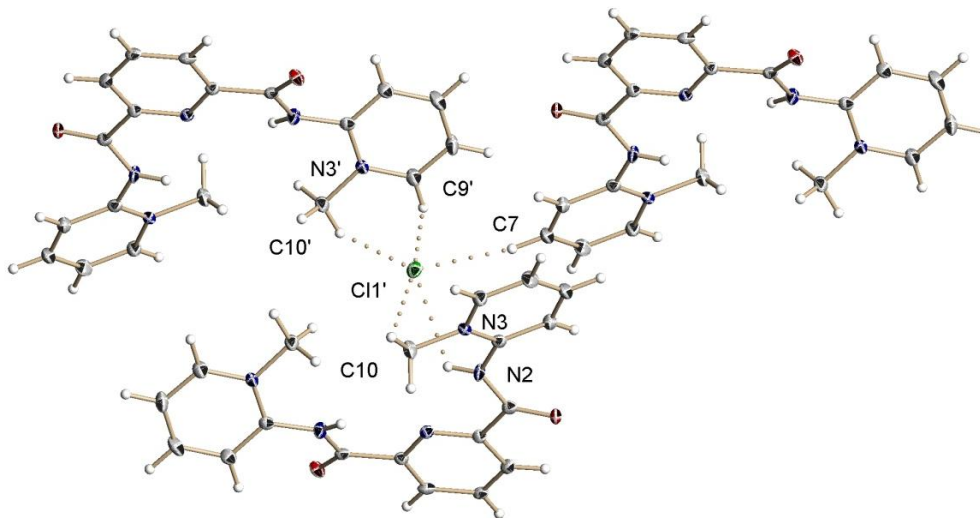


Figura 4.12. Fragmento de la estructura cristalina de dicloruro de (*o*-1) $\text{Cl}_2$  donde se muestra las interacciones  $\text{N-H} \cdots \text{Cl}^-$  y  $\text{C-H} \cdots \text{Cl}^-$ . Las elipsoides térmicas se muestran con una probabilidad del 50%.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

Contrariamente a lo observado en el estado cristalino, en solución, el receptor *o*-1 forma los complejos más estables con cloruro para toda la serie de receptores estudiados (ver capítulo 5, estudios en solución). Probablemente, en estado sólido el anión es estabilizado en forma más efectiva por las interacciones con los grupos CH de los receptores dicatiónicos vecinos, que con las interacciones que se forman en el complejo de inclusión con sólo un receptor dicatiónico. A pesar de esto es posible que el compuesto de inclusión sea el que se forma en solución. Si esto es cierto, entonces la estructura cristalina de la sal de cloruro no refleja la posible estructura del complejo de cloruro en solución.

Una perspectiva a lo largo del eje (b) del acomodo cristalino del compuesto (*o*-1)Cl<sub>2</sub> se muestra en la Figura 4.13. Los anillos de la piridina central de los receptores dicatiónicos forman interacciones  $\pi$  interfaciales con distancia entre los centroides de 3.43 Å. Los anillos están acomodados en forma alternada.

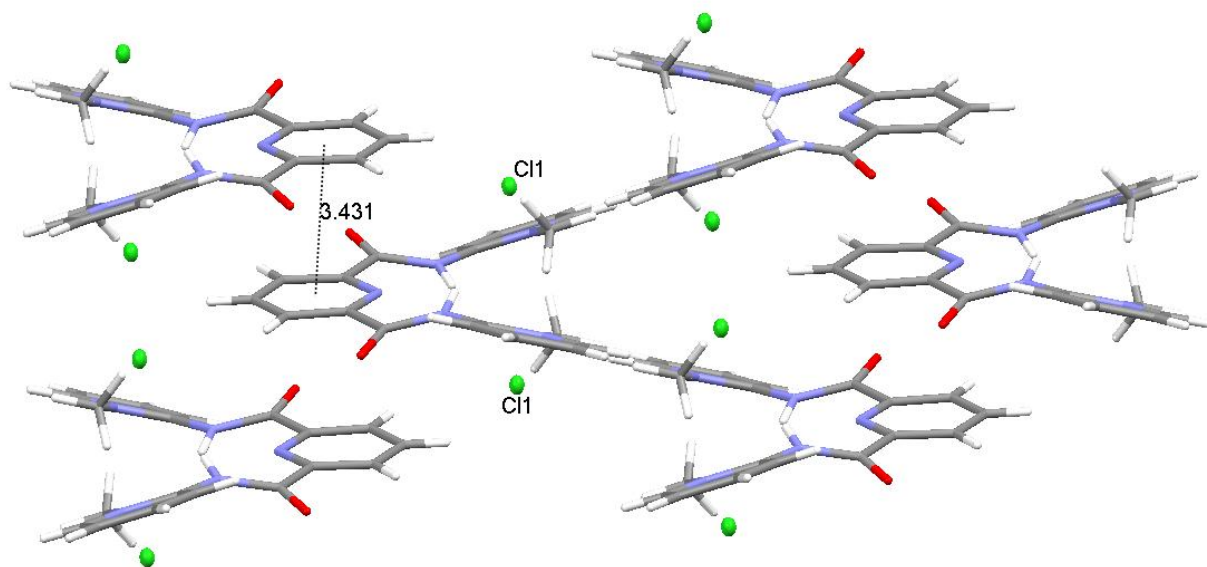


Figura 4.13. Empaquetamiento cristalino del compuesto (*o*-1)Cl<sub>2</sub>.

### 4.3.3 Estructura calculada del compuesto [(*o*-1)Cl]<sup>+</sup>

Se realizaron cálculos con nivel de teoría DFT/ B3LYP6-31G(\*\*) partiendo de la estructura cristalina del receptor dicatiónico y un anión Cl<sup>-</sup>. La estructura resultante se muestra en la Figura 4.14. El cambio principal y más significativo en la conformación del receptor es la rotación por aproximadamente 30° en dirección opuesta de los anillos aminopiridinio con respecto al plano central de la piridina, motivo por el cual la distancia entre los átomos de carbono de los grupos metilo se incrementa de 3.798 Å a 6.691 Å, suficiente como para alojar un anión cloruro.

El anión está enlazado por enlaces de hidrógeno a ambos grupos amida con distancias Cl ··· H, 2.17 Å; N ··· Cl, 3.18 Å y ángulos Cl ··· H-N de 152.0° y 151.72°, los protones de los grupos N-Me<sup>+</sup> también forman enlaces con el anión con distancias Cl ··· H, 2.41 Å; Cl ··· C, 3.60 Å y ángulos Cl ··· H-C de 142.56° y 143.34°. Estos valores están dentro del límite de los parámetros calculados para el enlace de hidrógeno XCH<sub>3</sub> ··· Cl<sup>-</sup> (distancias Cl ··· H desde 2.12 hasta 2.66 Å, y ángulos Cl ··· H-C desde 144° hasta 180°).

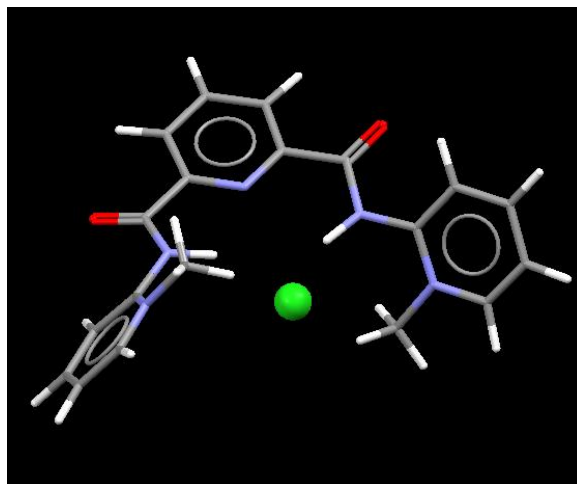


Figura 4.14. Estructura calculada (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) del complejo 1:1 de *p*-1 con cloruro.

## 4.4 Receptor *m-1*

### 4.4.1 Compuesto (*m-1*)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>

La evaporación lenta de una solución acuosa del compuesto (*m-1*)Tf<sub>2</sub> produce cristales pequeños de los cuales no fue posible determinar una estructura cristalina con un refinamiento de buena calidad, la estructura final presentó mucho desorden y una  $R > 0.1$ ; motivo por el cual se intentó obtener el cristal con un anión diferente, en este caso bromuro. De esta forma, la evaporación lenta de una solución acuosa del complejo (*m-1*)Tf<sub>2</sub> con un exceso de bromuro de tetrabutilamonio produce cristales adecuados para difracción de rayos-X.

La estructura cristalina del compuesto tiene en la unidad asimétrica un dicatión orgánico, dos aniones bromuro y tres moléculas de agua de cristalización como se muestra en la Figura 4.15. El receptor tiene los grupos NH de las amidas en forma convergente con una conformación *syn-syn*, esta conformación forma una cavidad que hace posible que se aloje una molécula de agua. Las distancias y ángulos para enlaces de hidrógeno seleccionados se muestran en la Tabla 4.4.

En cuanto a la conformación, los anillos metilpiridinio y la piridina central no están en el mismo plano. Un anillo metilpiridinio está a un ángulo de 32.45° con respecto a la piridina central y el segundo anillo metilpiridinio está a 12.71° de la piridina central. Las distancias N...N entre los grupos amidas que forman la cavidad es de 4.617(2) Å. La molécula de agua que está en la cavidad se enlaza al dicatión por medio de dos enlaces de hidrógeno del tipo N-H...O y dos del tipo C-H...O las distancias y ángulos se enlistan en la Tabla 4.4. Estos parámetros geométricos corresponden a un enlace de hidrógeno moderado. La molécula de agua se localiza 0.354 Å por encima del plano de la cavidad. Los aniones bromuro están fuera de la cavidad y forman enlaces de hidrógeno con moléculas de agua de cristalización.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

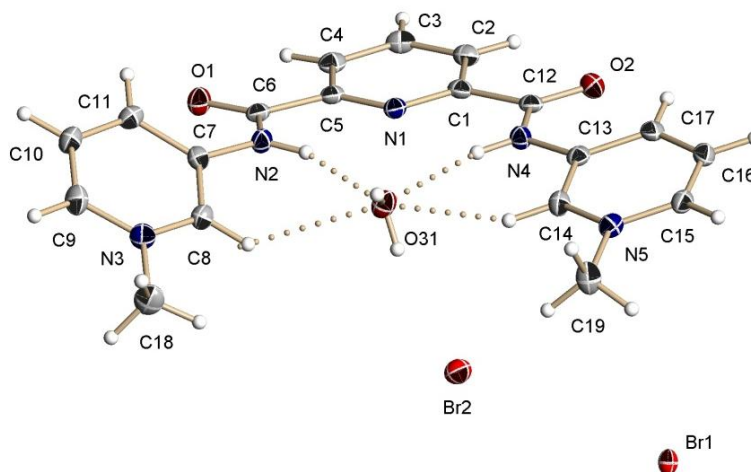


Figura 4.15. Perspectiva de la estructura molecular de la sal de bromuro de *m-1*. Las elipsoides térmicas se muestran con una probabilidad del 50%.

Tabla 4.4. Enlaces de hidrógeno seleccionados dentro de la estructura cristalina del compuesto (*m-1*)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>

Enlace-H	D-H[Å]	H...A[Å]	D...A[Å]	∠DHA [°]	Simetría
N2-H...O <sub>agua</sub>	0.86	2.03	2.838(5)	157	+x,+y+1,+z
N4-H...O <sub>agua</sub>	0.86	2.12	2.967(4)	167	+x,+y+1,+z
C8-H...O <sub>agua</sub>	0.95	2.55	3.251(5)	151	+x,+y+1,+z
C14-H...O <sub>agua</sub>	0.95	2.39	3.211(5)	144	+x,+y+1,+z

La estructura tridimensional está formada por cadenas de dicatiónes alternados con aniones bromuro y moléculas de agua, como se muestra en la Figura 4.16. Las cadenas están formadas por enlaces de hidrógeno. Cada molécula de agua situada en la cavidad (O31) forma enlaces de hidrógeno consecutivos con dos moléculas de agua de cristalización (O32) y (O33). Una de estas moléculas de agua (O33) también forma un enlace de hidrógeno con un anión bromuro (Br2) y éste a su vez forma otro enlace de hidrógeno con una molécula de agua que está en la cavidad de otro dicatión. La asociación entre las cadenas es del tipo de van der Waals.



#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

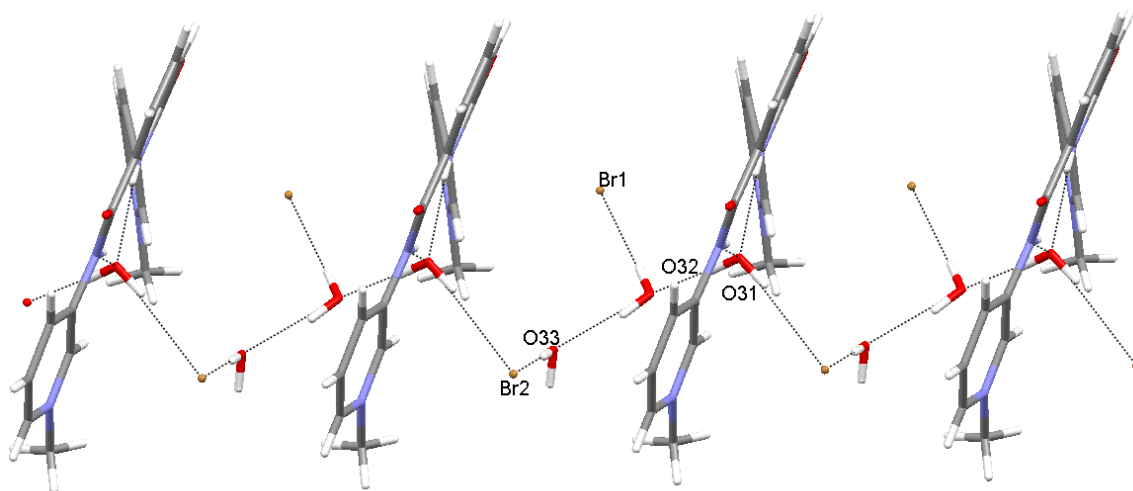


Figura 4.16. Empaquetamiento cristalino del compuesto  $(m-1)(H_2O)_3Br_2$

#### 4.4.2 Estructura calculada del compuesto $[(m-1)Cl]^+$

La estructura calculada para el complejo  $m-1$ /cloruro se muestra en la Figura 4.17. En esta estructura el anión está dentro de la cavidad a través de cuatro enlaces de hidrógeno, dos del tipo  $NH \cdots Cl^-$  ( $H \cdots Cl$ , 2.44 y 2.41 Å;  $N \cdots Cl$ , 3.39 y 3.36 Å;  $N-H \cdots Cl$ , 152.49 y 152.28°) y dos del tipo  $C-H \cdots Cl^-$ , los grupos CH aromáticos que interactúan son los que están en posición *orto* en los anillos metilpiridinio ( $H \cdots Cl$ , 2.21 y 2.20 Å;  $N \cdots Cl$ , 3.24 y 3.21 Å;  $N-H \cdots Cl$ , 154.72 y 154.16°).

Cuando se compara la geometría de la estructura experimental en estado sólido con la calculada, se observa que el principal cambio es la rotación de los anillos piridinio laterales, esta rotación es provocada por la complejación del anión cloruro, en estado sólido los ángulos diedros son 32.27 y 12.37, mientras que en el complejo calculado este ángulo es menor a 2°.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

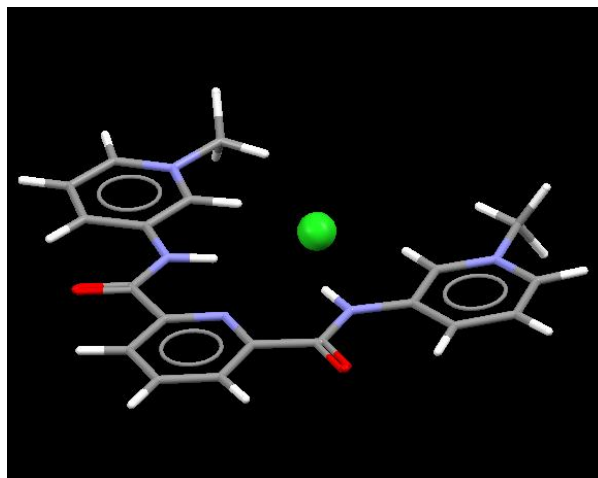


Figura 4.17. Estructura calculada (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) del complejo 1:1 de *m*-1 con cloruro.

### 4.5 Receptor 3

#### 4.5.1 Compuesto (3)(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Con la intención de tener un receptor dicatiónico plano y comparar los posibles efectos en las propiedades de asociación de los receptores metilados **1** con un receptor protonado, se preparó el compuesto (3)(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. La evaporación a temperatura ambiente de una mezcla del receptor neutro *o*-2 con dos equivalentes de ácido metanosulfónico en acetonitrilo, produce cristales incoloros de geometría cuadrada, adecuados para la difracción de rayos-X. Los cristales pierden disolvente después de varios días a temperatura ambiente. Lamentablemente no se obtuvieron monocristales adecuados del complejo 1:1 de este receptor con el ión cloruro.

La unidad asimétrica de la estructura cristalina se muestra en el Figura 4.18; ésta consta de un receptor dicatiónico, dos aniones CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup> y una molécula de acetonitrilo. Uno de los protones de los anillos piridinio NH<sup>+</sup> se encuentra dirigido hacia la cavidad del receptor, el otro se orienta fuera de la cavidad, es decir los grupos amida tienen una conformación *syn-anti*. El receptor es prácticamente plano, los anillos de piridinio tienen ángulos de 6.02 y 9.04° con respecto al plano de la piridina central. El protón NH<sup>+</sup> que está orientado dentro de la cavidad forma un enlace de hidrógeno bifurcado del tipo N-H<sup>+</sup> ··· O4 con dos aniones metanosulfonato. Las distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno seleccionados se muestran en la Tabla 4.5.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

El protón de piridinio NH<sup>+</sup> que está divergente a la cavidad forma un enlace de hidrógeno intramolecular con topología de anillo de seis miembros con el carbonilo de la amida.

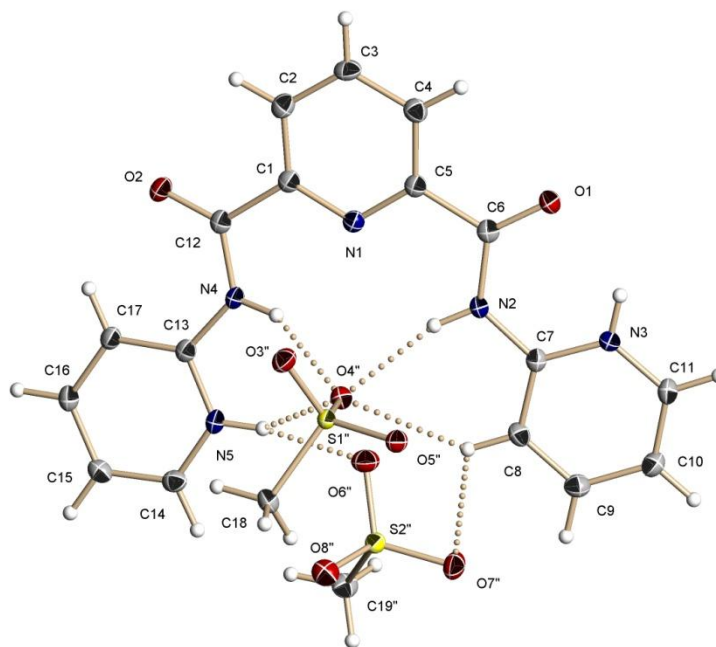


Figura 4.18. Perspectiva de la estructura molecular de la sal de triflato de **3**. Las elipsoides térmicas se muestran con una probabilidad del 50%.

Tabla 4.5. Enlaces de hidrógeno seleccionados dentro de la estructura cristalina del compuesto **(3)(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**

Enlace-H	D-H[Å]	H...A[Å]	D...A[Å]	∠DHA [°]	Simetría
N2-H...O4	0.86	2.07	2.895(2)	160	+x+1,+y,+z
N4-H...O4	0.86	2.04	2.833(2)	153	+x+1,+y,+z
N5-H...O4	0.86	2.27	2.939(2)	135	+x+1,+y,+z
C8-H...O4	0.95	2.53	3.254(3)	133	+x+1,+y,+z
N5-H...O6	0.86	2.22	2.901(2)	136	+x,+y,+z
C8-H...O7	0.95	2.68	3.179(2)	113	+x,+y,+z
N3-H...O1	0.86	2.06	2.692(2)	130	+x,+y,+z

La distancia entre los átomos de nitrógeno de los grupos bisamida que forman la cavidad N...N es 4.42 Å. Uno de los aniones se localiza por encima de la cavidad a 1.27 Å, distancia tomada entre el plano de la piridina central y un átomo de oxígeno del anión (O4) (ver Figura 4.18). Dos de estos

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

enlaces de hidrógeno están formados con los donadores NH de los grupos amida, uno más es del tipo  $N-H^+ \cdots O_4$ , donde el protón pertenece al anillo piridinio y una interacción adicional del tipo  $C-H \cdots O_4$ , donde el grupo CH es de un anillo piridinio. El segundo anión se encuentra por encima del plano de la cavidad, pero desfasado de ésta, sin embargo, se observan contactos del tipo  $C-H \cdots O$  con distancias mayores a las del primer anión.

Una perspectiva del cristal a lo largo del eje (b), junto con las interacciones, se muestra en la Figura 4.19. En el empaquetamiento cristalino las unidades de los receptores dicatiónicos se alternan con los aniones para extender la red tridimensional a través de enlaces de hidrógeno donde las moléculas de acetonitrilo están alojadas en los huecos que se forman en la red.

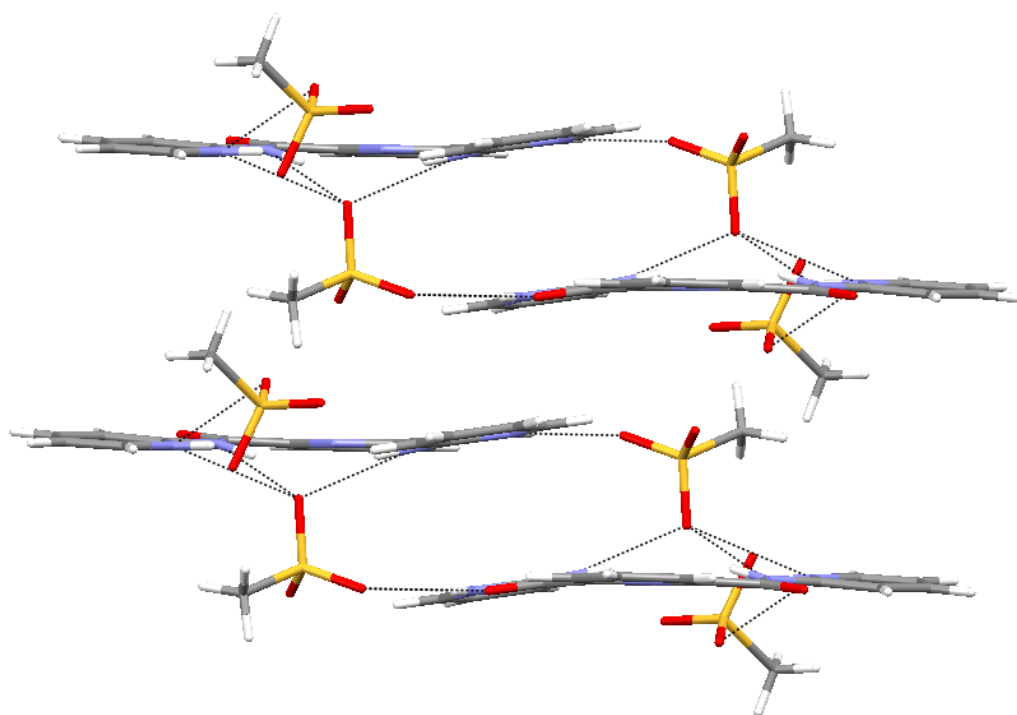


Figura 4.19. Empaquetamiento cristalino del compuesto  $(\mathbf{3})(CH_3SO_3)_2$ . Las moléculas de acetonitrilo fueron eliminadas para mayor claridad de la estructura.

## 4.6 Receptor 4

### 4.6.1 Compuesto (4)Tf<sub>2</sub>

Cristales adecuados para la difracción de rayos-X se formaron a partir de una solución saturada en MeOH. La evaporación lenta de la solución produce cristales de forma cuadrada de color amarillo pálido. La estructura cristalina del compuesto (4)Tf<sub>2</sub> junto con las interacciones receptor-anión se muestra en la Figura 4.20, ésta tiene en la unidad asimétrica un dicatión orgánico y dos aniones triflato. El receptor tiene los grupos NH de las amidas en forma convergente dirigidos hacia la cavidad. La Tabla 4.6 muestra distancias intermoleculares y ángulos para los enlaces de hidrógeno seleccionados.

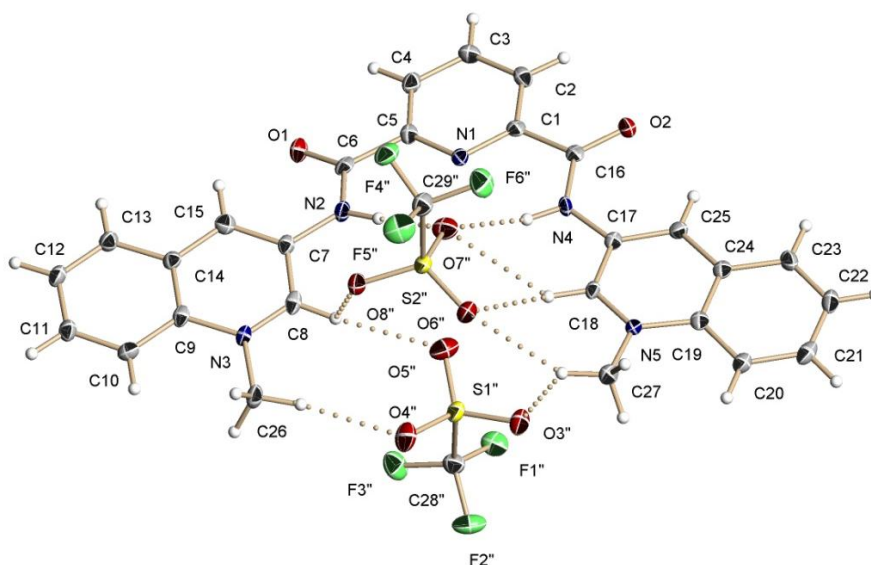


Figura 4.20. Perspectiva de la estructura molecular de la sal de triflato de **4**. Las elipsoides térmicas se muestran con una probabilidad del 50%.

Los anillos metilquinolinio y la piridina central están prácticamente en el mismo plano, las quinolinas metiladas están rotadas a 10° y 12° con respecto al anillo de piridina central. La distancia N...N entre los grupos amida es de 4.70 Å. Un anión triflato está enlazado al receptor a través de interacciones del tipo N-H...O y C-H...O (Tabla 4.6), pero con diferentes átomos del oxígeno del anión. El segundo ion triflato presenta interacciones del tipo C-H...O (Tabla 4.6).

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

La Figura 4.21 muestra la celda unitaria a lo largo del eje (a). La red tridimensional se extiende con dicatiónes y triflatos alternados en los tres ejes.

Tabla 4.6. Enlaces de hidrógeno seleccionados dentro de la estructura cristalina del compuesto (4)Tf<sub>2</sub>

Enlace-H	D-H[Å]	H...A[Å]	D...A[Å]	∠DHA [°]	Simetría
N2-H...O7	0.86	2.59	3.361(5)	150	-x+1,-y+1,-z+1
N4-H...O7	0.86	2.46	3.177(4)	141	-x+1,-y+1,-z+1
C18-H...O7	0.95	2.59	3.356(4)	138	-x+1,-y+1,-z+1
C18-H...O6	0.95	2.55	3.334(4)	140	-x+1,-y+1,-z+1
C27-H...O6	0.98	2.39	3.256(5)	148	-x+1,-y+1,-z+1
C8-H...O8	0.95	2.54	2.918(5)	104	-x+1,-y+1,-z+1
C8-H...O5	0.95	2.45	3.328(4)	153	-x+1,-y+1,-z+1
C27-H...O3	0.98	2.58	3.050(5)	109	-x+1,-y+1,-z+1
C26-H...O4	0.98	2.33	3.279(4)	164	-x+1,-y+1,-z+1

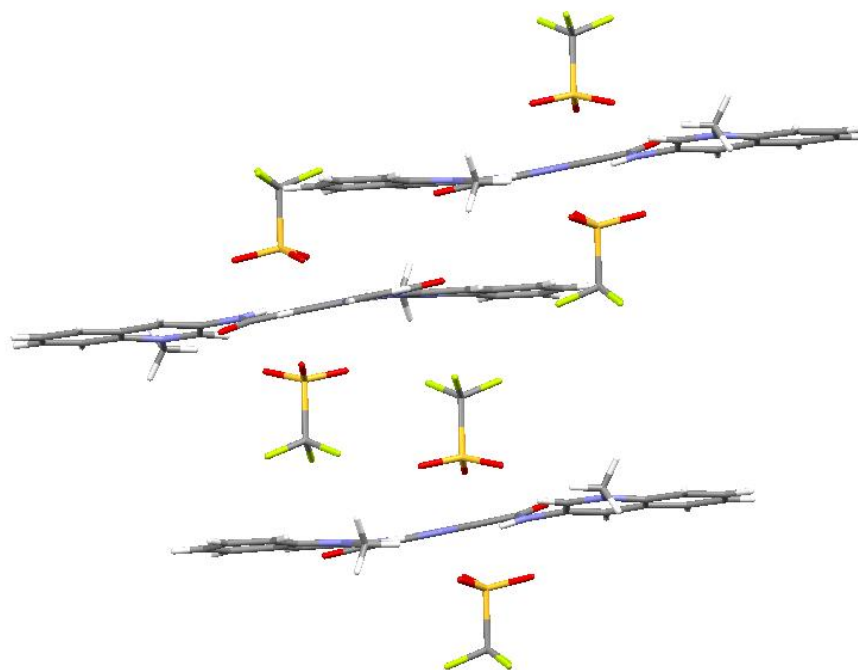


Figura 4.21. Celda unitaria de la estructura cristalina del compuesto (4)Tf<sub>2</sub>.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

##### 4.6.2 Estructura calculada del compuesto [(4)Cl]<sup>+</sup>

La estructura calculada para el complejo 4/cloruro se muestra en la Figura 4.22. En esta estructura el anión está dentro de la cavidad unido a través de cuatro enlaces de hidrógeno, dos del tipo NH ... Cl<sup>-</sup> (H ... Cl, 2.408 y 2.412 Å; N ... Cl, 3.352 Å; N-H ... Cl, 152.151 y 152.401°) y dos del tipo CH ... Cl<sup>-</sup>, donde el grupo donador CH es aromático (H ... Cl, 2.211 y 2.214 Å; N ... Cl, 3.222 y 3.225 Å; y ángulos N-H ... Cl, 153.09 y 153.012°).

Cuando se compara la geometría de la estructura experimental en estado sólido con la calculada se observa que el principal cambio es el mismo que se presenta en toda la serie, la rotación de los anillos piridinio laterales, la cual es provocada por la complejación del anión cloruro. En estado sólido los ángulos diedros son 10° y 12°, mientras que en el complejo calculado este ángulo es menor a 4°.

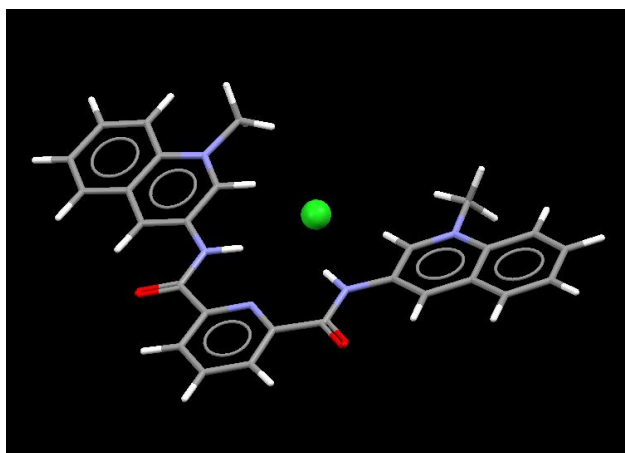


Figura 4.22. Estructura calculada (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) del complejo 1:1 de 4 con cloruro.

#### 4.7 Análisis estructural de los receptores

Todas las estructuras cristalinas descritas en este capítulo muestran que el anión está quelatado en la cavidad del receptor, a través de interacciones del tipo NH ... X<sup>-</sup> ... HC, similar a lo descrito en la literatura para algunos receptores con grupos amino o ureidopiridinio.<sup>91</sup> La única estructura que tiene una quelatación diferente es la el complejo *o*-1/cloruro donde la interacción es del tipo CH ... X<sup>-</sup> ... HC con un grupo CH aromático y otro alifático.

#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida

Los resultados de las estructuras sólidas descritas en este trabajo muestran que la conformación de todos los receptores es favorable debido a que tienen los grupos NH orientados dentro de la cavidad, similar a los receptores de piridin-2,6-dicarboxiamida que se han informado.<sup>40</sup>

En todos los casos los grupos amida son prácticamente coplanares con el anillo de la piridina central, la mayor desviación se observa para el triflato *o*-**1**, donde los grupos amida están rotados por 10° en direcciones opuestas con respecto al plano de la piridina central. En contraste con nuestros resultados, los grupos amida de los complejos anión con receptores basados en isoftalamidas tienen los grupos amida fuera del plano del anillo central. De acuerdo a los resultados que obtuvimos en estado sólido y en solución (capítulo 5, estudios en solución) es posible decir que la complejación del anión en los receptores basados en piridin-2,6-dicarboxiamida ocurre en el plano de la piridina central, aunque en la estructura del complejo de cloruro de *p*-**1** el anión está localizado ligeramente fuera del plano, los grupos amida si están en el plano. Esto ocurre debido a una interacción secundaria del anión con un receptor adicional en el estado sólido.

En las estructuras calculadas de los complejos con un cloruro de los tres isómeros de **1** y con **4**, el anión está situado prácticamente en el plano de la piridina central con una desviación máxima para *p*-**1** de 0.37 Å. Por otra parte los receptores adoptan una conformación plana, la cual es favorable para la quelatación del anión  $\text{NH} \cdots \text{X}^- \cdots \text{HC}$ . Es de esperarse que la asociación sea más eficiente si los anillos de amino piridina son coplanares con el anillo de piridina central en las sales de triflato. El grado de coplanaridad puede ser caracterizado por la suma de los ángulos diedros entre ambos anillos aminopiridinio y el anillo central, el ángulo diedro disminuye en el siguiente orden *o*-**1** > *m*-**1** > *p*-**1**  $\approx$  **4** > **3**, este orden también puede representar la preorganización de los receptores. Otro aspecto importante de la asociación es el tamaño de la cavidad, el cual debe ser sumamente importante para la selectividad de los aniones. Debido a la simetría de los receptores, el grado de complementariedad entre la cavidad y un anión esférico puede ser analizado usando una aproximación geométrica sencilla. El análisis es el siguiente: los protones de los grupos donadores NH y CH están localizados en posiciones aproximadas a los vértices de un trapecioide isósceles, alrededor del cual es posible circunscribir un círculo de radio R, como se muestra en la Figura 4.23 para el receptor *p*-**1**. Para tener un óptimo ajuste entre un anión esférico X<sup>-</sup> y el tamaño de la cavidad, la distancia H  $\cdots$  X<sup>-</sup> debe ser igual al radio R. Esto ha sido definido como un radio de cavidad por Hay et al.<sup>92</sup> para explicar la selectividad de receptores con grupos urea por aniones esféricos.



#### 4. Resultados y discusión de las estructuras cristalinas de los receptores piridin-2,6-dicarboxamida

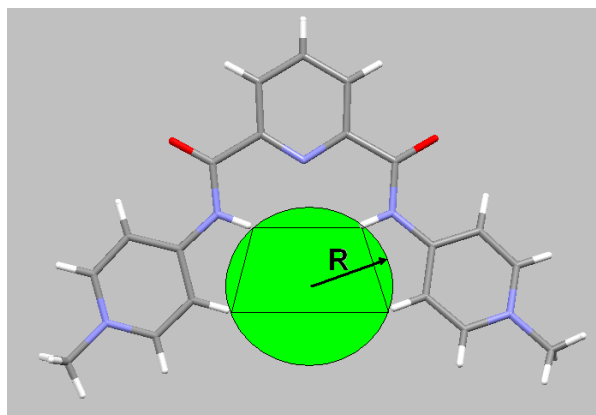


Figura 4.23. Vista esquemática del ajuste entre un anión esférico y la cavidad del receptor *p-1*.

Las distancias  $H \cdots X^-$  son mayores para donadores CH que para donadores NH, sin embargo, para donadores fuertes del tipo CH la diferencia es menos de 0.2 Å (por ejemplo para  $>N_{sp^2}-H \cdots Cl^-$  el promedio de la distancia es de 2.22 Å y para  $Cl_3C-H \cdots Cl^-$  es 2.39 Å).<sup>10</sup> Los valores calculados de R para las sales de triflato son  $2.30 \pm 0.07$  Å (*p-1*),  $2.4 \pm 0.2$  Å (*m-1*),  $2.34 \pm 0.09$  Å (**4**),  $2.0 \pm 0.1$  Å (**3**) y el promedio de las distancias para la interacción del tipo  $>N_{sp^2}-H \cdots X^-$  son 1.64, 2.221, 2.39, 2.69 Å para X = F, Cl, Br, I, respectivamente.<sup>10</sup> Para un ajuste óptimo con ambos donadores CH y NH, el valor de R debe incrementarse por 0.1 Å, este incremento corresponde al promedio entre las distancias en las interacciones  $NH \cdots X^-$  y  $CH \cdots X^-$ . A partir de las comparación de estos números, se puede concluir que *p-1* y **4** tienen el mejor ajuste con  $Cl^-$  y probablemente presenten un pico de selectividad para este anión, mientras que el receptor **3** puede hospedar mejor a  $F^-$  y *m-1* tiene un tamaño de cavidad intermedio entre las distancias óptimas para  $Cl^-$  y  $Br^-$ . El radio de cavidad óptimo calculado para enlazar  $Cl^-$  a dos moléculas de urea, con el mismo número de cuatro enlaces de hidrógeno es 2.363 Å, este valor es muy cercano al que calculamos con *p-1* y **4**.<sup>92</sup> El valor de R para *m-1* tiene una gran incertidumbre y esto puede verse reflejado en desviaciones significativas de la posición de los átomos de hidrógeno que describen el trapecio isósceles motivo por el cual este receptor puede presentar menor selectividad con los aniones de diferentes tamaños. Por último, se debe mencionar que este análisis ignora los cambios conformacionales inducidos por la complejación del anión en el receptor, sin embargo, las conformaciones de los receptores observadas en las estructuras cristalinas y calculadas no presentan cambios significativos, los más importantes son las rotaciones de los anillos piridinio, las cuales afectan muy poco las distancias interatómicas alrededor del sitios de enlace (excepto para el caso del receptor *o-1*).

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras.

Este capítulo está enfocado en los estudios de asociación de los receptores dicatiónicos basados en 2,6-piridindicarboxamida **1**, **3**, **4** y sus análogos neutros **2** (en la Figura 4.1, se muestra su estructura química) con una serie de aniones (halogenuros, acetato, dihidrofosfato, nitrato, etc.) y moléculas neutras (urea, etilenurea y pirrolidona) en MeCN. Los estudios fueron hechos a través de titulaciones espectrofotométricas de UV-Vis y espectroscópicas  $^1\text{H}$  RMN y fluorescencia.

En la primera parte se encuentran los estudios realizados por espectroscopia de  $^1\text{H}$  RMN para los receptores neutros **2** y para los dicatiónicos **1**, **3** y **4**, estos estudios abarcan titulaciones y gráficas de Job. Después están los resultados cuantitativos obtenidos por espectrofotometría de UV-vis para la serie de receptores dicatiónicos **1**. En esta misma sección se muestra y discute una nueva metodología propuesta, que permite calcular constantes de asociación con receptores muy ácidos, por ejemplo el compuesto *o*-**1**.

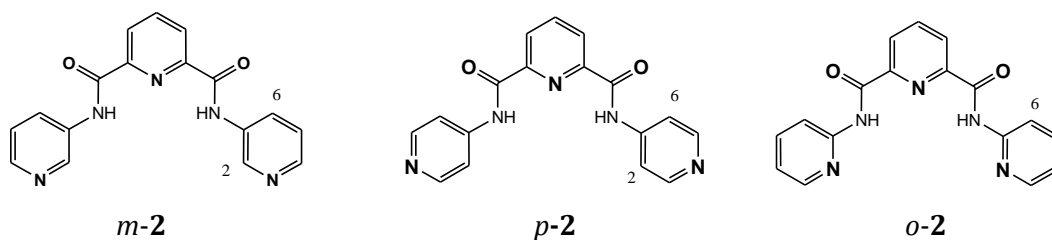
En la tercera parte se muestra las titulaciones fluorimétricas para el receptor **4**. Por último, se correlacionan las constantes de asociación con las estructuras químicas de los receptores y se discuten los resultados.

### 5.1 Estudios de complejación de los receptores neutros **2** por espectroscopía de $^1\text{H}$ RMN

Se estudió por medio de titulaciones de  $^1\text{H}$  RMN en MeCN- $d_3$  la asociación de los receptores neutros **2** con aniones (cloruro y acetato) con el fin de compararlos con los receptores análogos dicatiónicos.

La adición de los aniones a soluciones 0.01 M de los compuestos *m*-**2** o *p*-**2** induce un desplazamiento considerable hacia campo bajo de las señales de los protones de amida, y un desplazamiento hacia la misma dirección de los protones 2-CH o 6-CH (el siguiente esquema muestra la numeración de las estructuras químicas). También se observa un pequeño desplazamiento hacia campo alto de los demás protones.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxamida con aniones y moléculas neutras



Esquema 5.1. Receptores neutros usados en este estudio.

El desplazamiento químico de los grupos amida NH son evidencia del contacto directo con el anión, el desplazamiento de los grupos CH aromáticos da indicios de interacciones del tipo C-H  $\cdots$  X<sup>-</sup> en solución, las cuales ya habían sido detectadas en las estructuras cristalinas (Capítulo 4).

En la Figura 5.1 se presentan los espectros de <sup>1</sup>H RMN del receptor *m-2* en ausencia y presencia de los aniones cloruro y acetato. El desplazamiento de los protones de los grupos amida es  $\Delta\delta = 2.8$  y 2.2 ppm para AcO<sup>-</sup> y Cl<sup>-</sup> respectivamente. Los protones 2-CH y 6-CH también son desplazados a campo bajo siendo éste más pronunciado para la adición de cloruro.

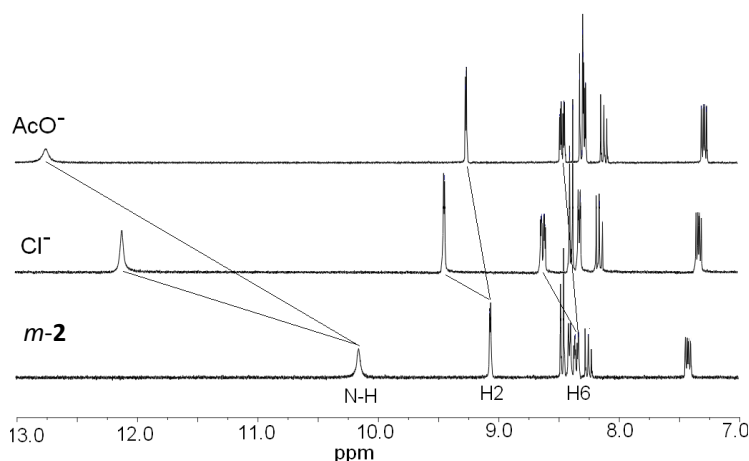


Figura 5.1 Espectros <sup>1</sup>H RMN del receptor *m-2* en ausencia y presencia de 2 equivalentes de AcO<sup>-</sup> o 2.5 equivalentes de Cl<sup>-</sup> en MeCN-*d*<sub>3</sub>.

Los perfiles de las titulaciones de *m-2* para los protones de amida están compilados en la Figura 5.2. En una primera inspección se observa claramente una desviación del modelo simple 1:1 en la asociación, el ajuste para este modelo se muestra con las líneas cortadas. El mejor ajuste se obtuvo usando el programa Hyperquad 2003 para un modelo que involucra la formación de dos complejos

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

simultáneamente, uno con estequiometría 1:1 y el otro con relación 2:1 (receptor/anión) con las constantes de asociación mostradas en la Tabla 5.1. Los valores de las constantes de asociación revelan cierta selectividad hacia acetato  $\text{AcO}^- > \text{Cl}^-$ . En todos los casos las constantes de asociación para los complejos 2:1 son mayores a las obtenidas para el complejo 1:1.

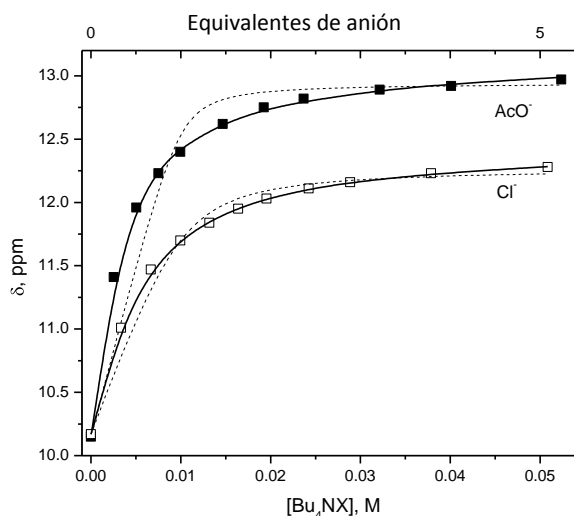


Figura 5.2. Titulaciones  $^1\text{H}$  NMR de *m*-**2** con acetato (cuadros sólidos) y cloruro (cuadros vacíos). Líneas cortadas son los ajustes para un modelo de asociación 1:1.

Tabla 5.1. Constantes de asociación de los receptores **2** con aniones y moléculas neutras en MeCN.<sup>a)</sup>

Huésped	<i>m</i> - <b>2</b>	<i>p</i> - <b>2</b>	<i>o</i> - <b>2</b>
$\text{Cl}^-$	1.8(1); 4.23(7) <sup>b)</sup>	2.85(3)	- <sup>c)</sup>
$\text{AcO}^-$	2.6(2); 4.7(1) <sup>b)</sup>	3.48(6); 6.5(2) <sup>b)</sup>	0.7(2)
Etilenurea	<0.3	- <sup>c)</sup>	0.6(1)

a) Los valores en paréntesis son los errores estándar en el último dígito significativo.

b)  $\log \beta_{21}$  para el complejo 2:1 (receptor/anión).

c) No se observó interacción.

Para comprobar la existencia del complejo 2:1 se hicieron gráficas de Job (Figura 5.3). Ésta gráfica tiene un máximo localizado a 0.6 de la fracción molar del receptor lo cual confirma la formación simultánea de los complejos 1:1 y 2:1.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

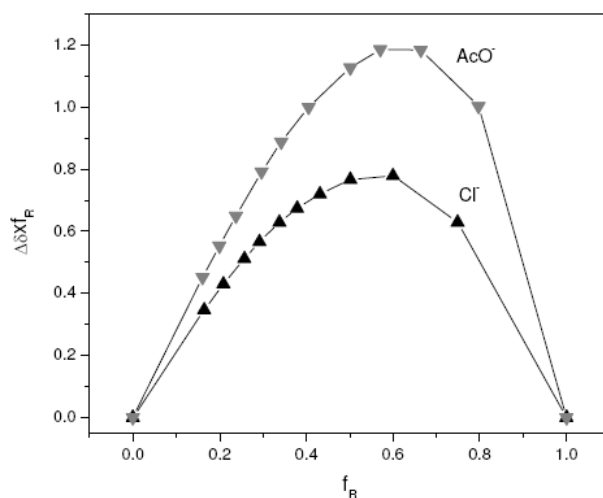


Figure 5.3. Gráfica de Job para las interacciones con los aniones  $\text{Cl}^-$  (triángulos hacia arriba) y  $\text{AcO}^-$  (triángulos hacia abajo) con *m-2* en  $\text{MeCN-}d_3$  a una concentración total de 0.01 M;  $f_R$ , es la fracción molar del receptor y  $\Delta\delta f_R$ , es el cambio en el desplazamiento químico de los protones de amida

Para el receptor *p-2*, los espectros de  $^1\text{H}$  RMN en presencia y ausencia de 3.0 equivalentes de  $\text{Cl}^-$  y  $\text{AcO}^-$ , se muestran en la Figura 5.4. La adición de los aniones desplaza fuertemente la señal de los protones de los grupos amida hacia campo bajo, los protones 2-CH aromáticos se desplazan hacia la misma dirección con poco cambio. Los demás protones no tienen cambios significativos en el desplazamiento de su señal.

Los perfiles de las titulaciones de *p-2* están mostrados en la Figura 5.5. Estas gráficas están en concordancia con un modelo 1:1 para  $\text{Cl}^-$ , pero no así para  $\text{AcO}^-$ , el cual requiere la inclusión de ambos complejos 1:1 y 2:1. La línea cortada es el ajuste 1:1 y la línea sólida es el ajuste para ambos complejos. Para alcanzar la saturación se requiere menor concentración de acetato que de cloruro, esto se ve reflejado en una mayor constante de asociación para  $\text{AcO}^-$ , aproximadamente un orden de magnitud mayor que para cloruro (Tabla 5.1).

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

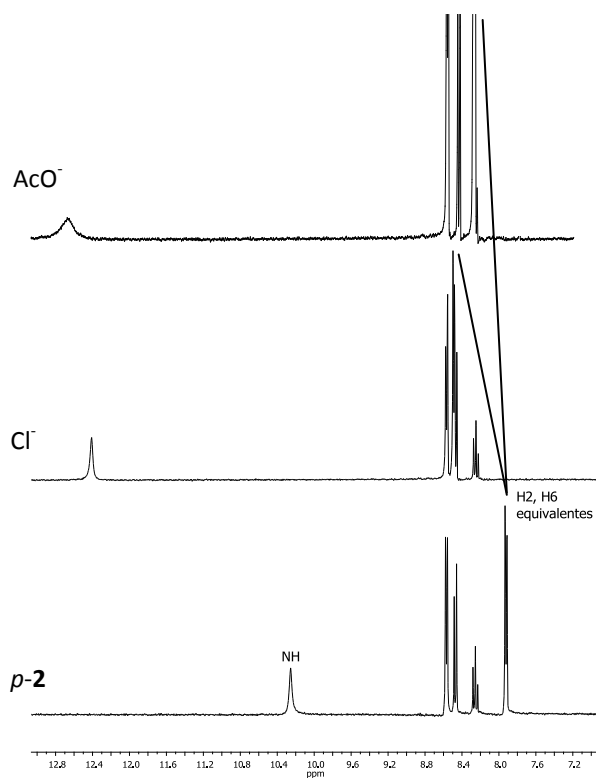


Figura 5.4. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN del receptor *p-2* en ausencia y presencia de 2 equivalentes de  $\text{AcO}^-$  o 3.0 equivalentes de  $\text{Cl}^-$  en  $\text{MeCN-}d_3$ .

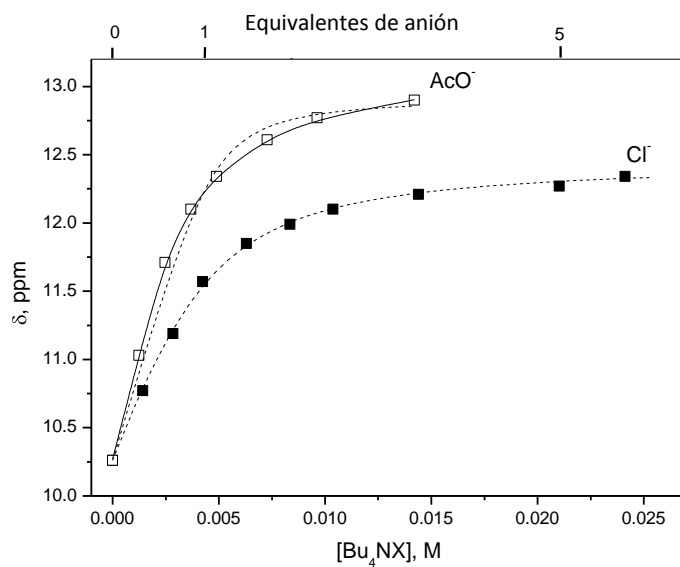
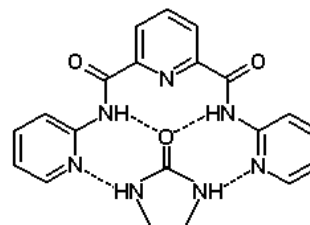


Figura 5.5. Titulaciones  $^1\text{H}$  NMR de *p-2* con acetato (cuadros sólidos) y cloruro (cuadros vacíos). Líneas cortadas son los ajustes para un modelo de asociación 1:1.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

Para el receptor *o*-**2** no se observó asociación con cloruro, sin embargo se detectó una interacción débil con acetato posiblemente porque el nitrógeno de las piridinas está interactuando con los protones de los grupos amida, lo cual debilita su capacidad como donadores de enlace de hidrógeno.

El huésped neutro etilenurea interactúa únicamente con el receptor *o*-**2**, éste es el único receptor que presenta complementariedad con el huésped para formar enlaces de hidrógeno a través de los grupos NH de la urea con los átomos de nitrógeno de las piridinas como se muestra en el esquema 2.

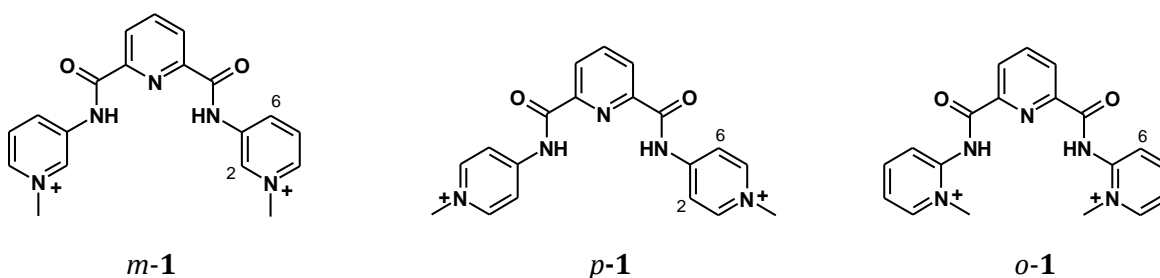


Esquema 2

De acuerdo a las constantes de asociación calculadas, el receptor *p*-**2** se enlaza con mayor fuerza que el receptor *m*-**2**, probablemente esto se debe a una menor repulsión de los aniones con el par libre de los átomos de nitrógeno en *p*-**2** ya que se encuentra a mayor distancia del sitio de asociación. También se observó que el anión más básico (acetato) tiene la mayor constante de asociación para todos los isómeros **2**.

### 5.2 Estudios de complejación de los receptores dicatiónicos **1** por espectroscopía de $^1\text{H}$ RMN

La metilación de los anillos de piridinas en los isómeros **2**, produce moléculas dicatiónicas y trae consigo una fuerte acidificación de los grupos amida (Esquema 5.3). Titulaciones espectrofotométricas en agua de los isómeros **1** y **4** nos permitieron calcular los valores del primer y segundo pKa de los receptores (Figura 5.6, Tabla 5.2)



Esquema 5.3. Sales de triflato de los receptores dicatiónicos usados en este estudio.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

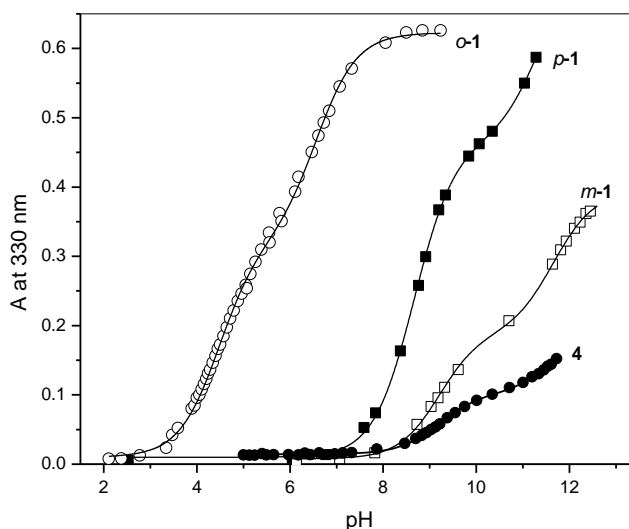


Figura 5.6. Gráficas de las titulaciones potenciométricas para los isómeros de **1** y **4** en agua (receptor  $2.5 \times 10^{-5}$  M,  $25^\circ\text{C}$ , absorbancia en 330 nm)

El valor típico de pKa en amidas es cerca de 15, la metilación incrementa la acidez hasta por 10 órdenes de magnitud para el caso de *o*-**1** (pKa's = 4.47 y 6.58), y hasta por 5 órdenes de magnitud para el receptor *m*-**1** (pKa's = 9.20 y 11.66).

La adición de los aniones a soluciones de los receptores dicatiónicos en  $\text{MeCN-}d_3$  bajo las condiciones de los experimentos de RMN que se detallan en la metodología experimental, producen un precipitado cuando se llega a una relación molar 1:1. Por este motivo las constantes de asociación fueron determinadas por experimentos de espectrofotometría de UV-Vis con soluciones más diluidas (sección 5.3) y los resultados obtenidos por RMN fueron usados como un análisis cualitativo de suma importancia para elucidar el sitio de asociación en solución.

La Figura 5.7 muestra la titulación de *m*-**1** con  $\text{Cl}^-$ , en ésta se observa que la adición del ión cloruro a *m*-**1** desplaza fuertemente la señal de los protones de amida a campo bajo  $\Delta\delta = 1.9$  ppm. Este desplazamiento es evidencia de la interacción de los protones NH del receptor con el anión a través de enlaces de hidrógeno. Los protones 2-CH y 6-CH (las señales fueron asignadas en base al espectro HMBC de *m*-**1** en  $\text{MeCN-}d_3$  que se muestra en la parte experimental) también se desplazan hacia campo bajo con un  $\Delta\delta \approx 0.4$  ppm.



## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

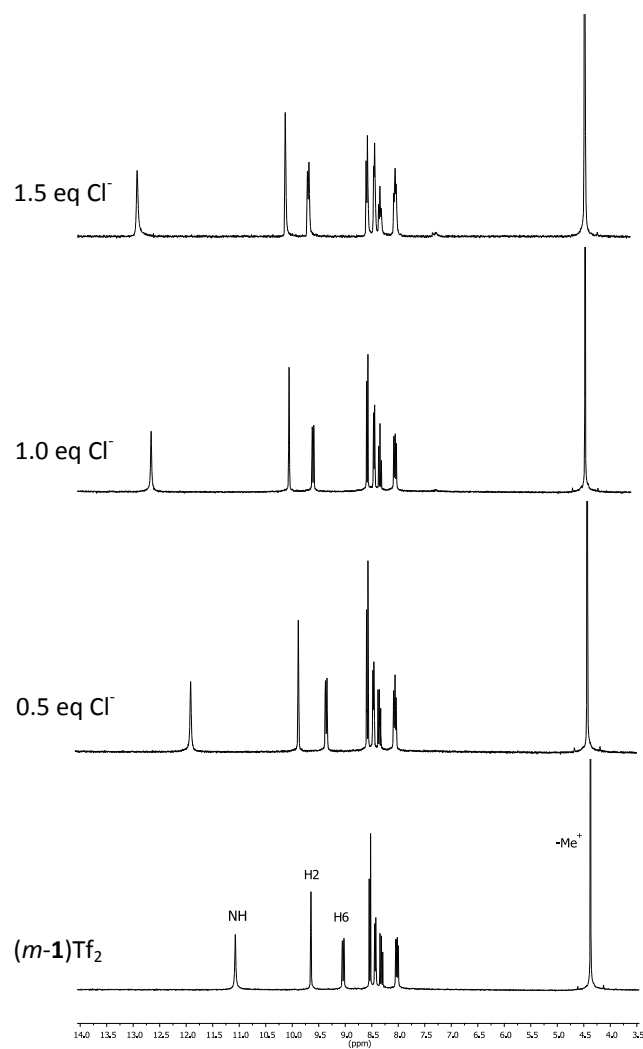


Figura 5.7. Titulación  $^1\text{H}$  RMN para  $5 \times 10^{-3}$  M de la sal de triflato de *m-1* con  $\text{Cl}^-$  en MeCN.

La Figura 5.8 muestra los cambios inducidos en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de *m-1* por las adiciones de 1 equivalente de una serie de aniones. Como en el caso de los receptores neutros **2** los aniones inducen un desplazamiento fuerte hacia campo bajo de las señales de los grupos amida y un desplazamiento corto hacia campo bajo de los protones 2-CH y 6-CH.

En presencia de  $\text{AcO}^-$  desaparece la señal NH de amida y las señales de los protones 2-CH y 6-CH se desplazan poco hacia campo bajo. La ausencia de la señal de los grupos amida no puede ser consecuencia de una desprotonación porque las señales de los protones 2-CH y 6-CH se desplazan en sentido contrario a una desprotonación indicando la formación de enlaces de hidrógeno. Las

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

demás señales de los protones tienen un cambio muy pequeño, para el caso de  $F^-$  la señal de la amida se ensancha notablemente y los cambios están en la dirección (campo bajo) que suponen la formación de un complejo a través de enlaces de hidrógeno.

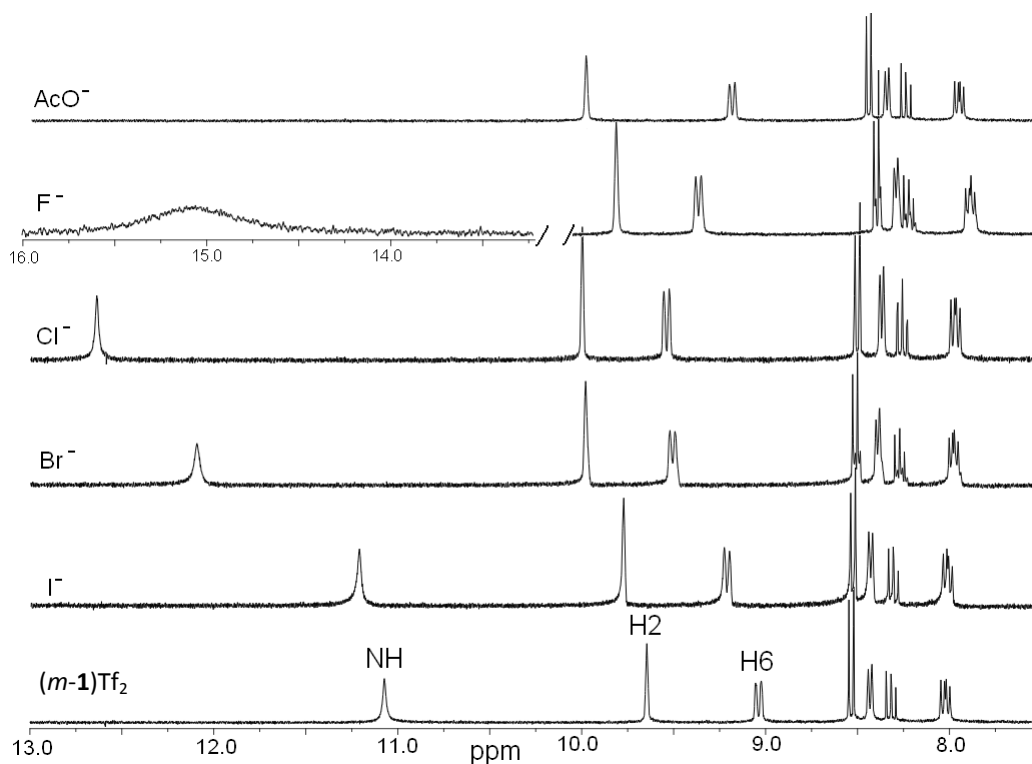


Figura 5.8 Espectros  $^1H$  RMN de *m-1* en ausencia y presencia de 1 equivalente de diferentes aniones en  $MeCN-d_3$ .

Para tener claridad del proceso de desprotonación, ésta se indujo por la adición de la base  $Bu_4N^+OH^-$  y se observó en resonancia. La desprotonación elimina la señal NH y desplazan significativamente a campo alto las señales de los grupos 2-CH y 6-CH por hasta 0.4 y 0.6 ppm respectivamente, lo cual no se observa con la adición de acetato. Interesantemente, el anión  $F^-$  induce un desplazamiento grande, mayor a  $Br^-$ , en los protones NH de amida pero con cambios menores en las señales de los CH que los inducidos por  $Cl^-$  incluso menor a  $Br^-$ . Una posible explicación es que debido al tamaño del anión fluoruro éste sólo interactúa con los protones NH de los grupos amida y en menor medida con los grupos CH aromáticos.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

Un comportamiento similar se observó para los receptores *p*-**1** y *o*-**1**, los datos correspondientes a los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se muestran en la Figura 5.9 y 5.10. Para el isómero *p*-**1** el mayor desplazamiento observado es la señal de los grupos amidas con la adición de  $\text{Cl}^-$   $\Delta\delta = 2.2$  ppm. En presencia de  $\text{AcO}^-$  o  $\text{F}^-$  la señal de los protones de amida desaparece. La adición de  $\text{I}^-$  no muestra cambios importantes en el espectro. También se observó que las señales 2-CH y 6-CH, las cuales son equivalentes (ver esquema 3), se desplazan a campo bajo con la adición de cloruro o bromuro y no pierden su equivalencia. Este desplazamiento indica una interacción significativa del tipo  $\text{C-H} \cdots \text{X}$ , la cual también se observó en las estructuras cristalinas.

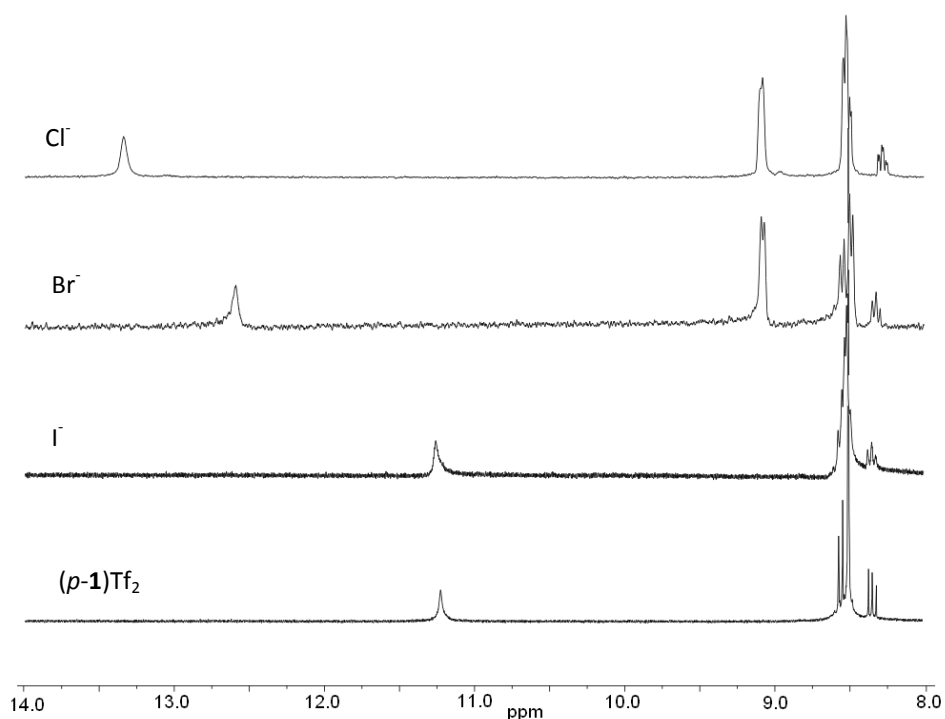


Figura 5.9 Espectros RMN de *p*-**1** en ausencia y presencia de 1 equivalente de diferentes aniones en  $\text{MeCN-}d_3$ .

El espectro  $^1\text{H}$  RMN del receptor más ácido *o*-**1** exhibe dos cambios importantes con la adición de los aniones, el primer cambio es el desplazamiento grande de los protones NH de amida a campo bajo, el mayor cambio de toda la serie de aniones es para cloruro  $\Delta\delta = 2.4$  ppm. El segundo es el desplazamiento de la señal del grupo -Me que está insertado en posición *orto* del anillo de piridina, como se muestra en la Figura 5.10. Con estos cambios espectrales se puede decir que el sitio de asociación es a través de enlaces de hidrógeno de dos tipos, uno del tipo  $\text{N-H} \cdots \text{X}$  y otro del tipo  $\text{C-H} \cdots \text{X}$ .

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

$H \cdots X^-$  donde el grupo donador es un CH alifático. La adición de aniones más básicos que cloruro elimina la señal de los protones de amida y desplaza a campo alto el resto de los protones incluyendo los del grupo -Me, que a diferencia de *m*-**1** y *p*-**1** esto indica una típica desprotonación del receptor.

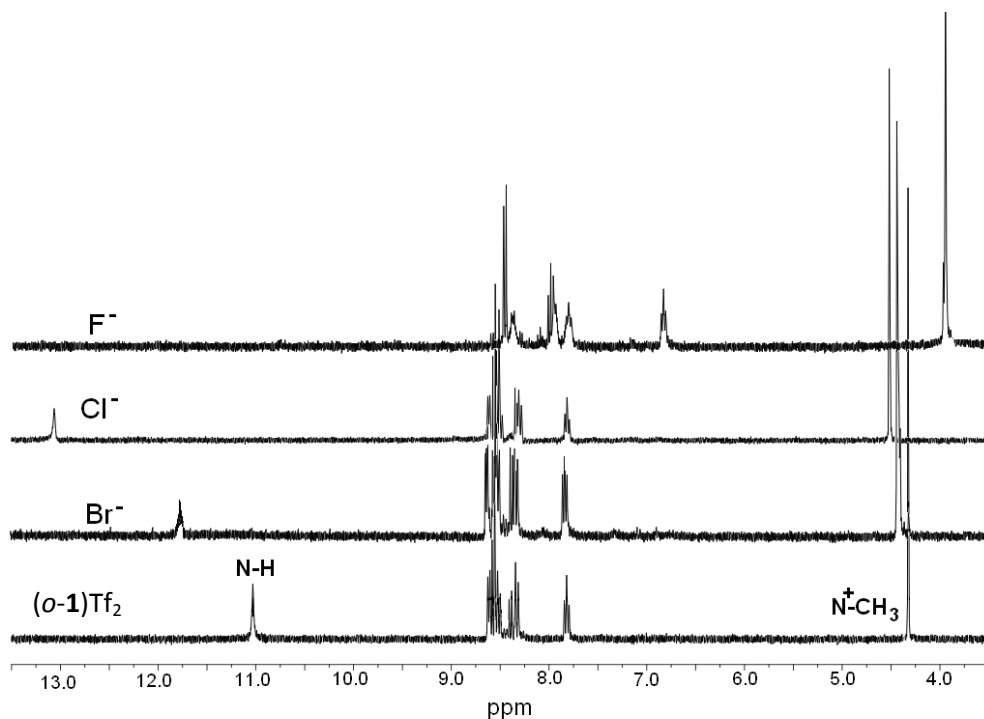


Figura 5.10 Espectros RMN de *o*-**1** en ausencia y presencia de 1 equivalente de diferentes aniones en MeCN-*d*<sub>3</sub>.

Hasta el momento los resultados presentados por RMN están en acuerdo con lo predicción hecha a partir de las estructuras cristalinas (capítulo 4).

### 5.3 Estudios de asociación de los receptores dicatiónicos **1** por espectrofotometría UV-Vis

Los estudios por espectrofotometría de UV-Vis permitieron calcular las constantes de equilibrio (*K*), éstos fueron hechos con soluciones más diluidas que las usadas en los experimentos de RMN para evitar la formación de precipitado. Los experimentos típicos de titulación espectrofotométrica se ilustran en la Figura 5.11, para las interacciones de *m*-**1** y *p*-**1** con cloruro. Desplazamientos similares de la banda de absorción en 300 nm hacia el rojo fueron observados con todos los aniones

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxamida con aniones y moléculas neutras

y con las moléculas neutras. Los desplazamientos más grandes fueron detectados por la adición de los aniones más básicos.

Los perfiles de titulación para el receptor *m-1* se muestran en la Figura 5.12. Una inspección a estas Gráficas muestra que la complejación con el anión  $\text{Cl}^-$  provoca el mayor cambio espectral  $\Delta A = 0.56$ . Gráficas similares fueron obtenidas para el compuesto *p-1* y en todos los casos el ajuste para un modelo (receptor/anión) 1:1 fue satisfactorio. Las constantes de asociación calculadas se muestran en la Tabla 5.2.

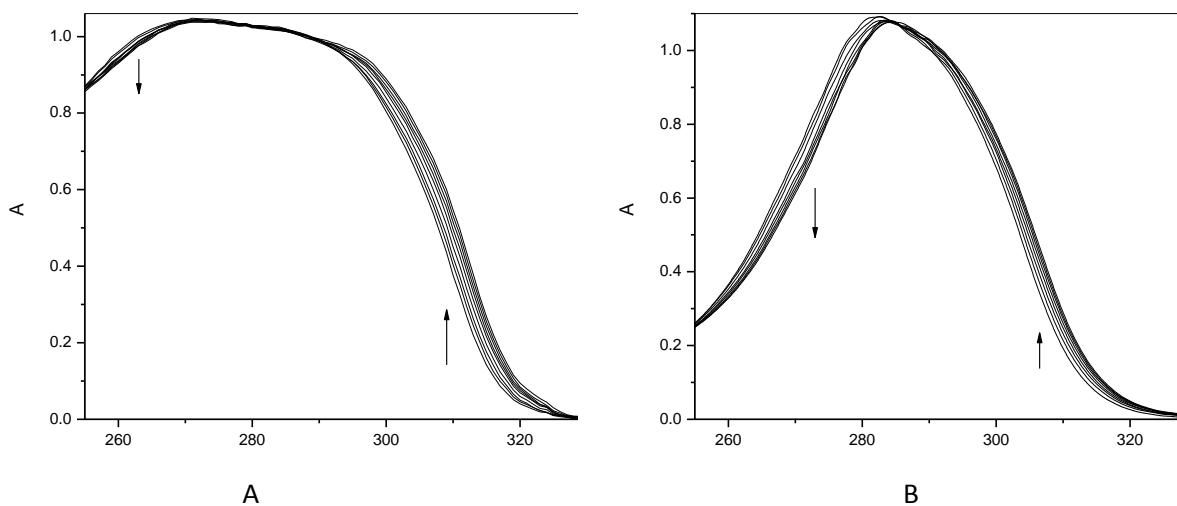


Figura 5.11. Titulación espectrofotométrica de 0.04 mM *m-1* (A) y 0.02 mM (B) en MeCN con  $\text{Me}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ . Las flechas muestran la dirección del cambio espectral cuando se adiciona el anión.

5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

Tabla 5.2. Constantes de asociación ( $\log K$ ) de los receptores **1**, **3** y **4** con aniones y moléculas neutras en MeCN y los valores de  $pK_a$  de los receptores en agua. <sup>a)</sup>

Huésped	<i>m</i> - <b>1</b>	<i>p</i> - <b>1</b>	<i>o</i> - <b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
F <sup>-</sup>	5.28(8)	4.36(7)			5.15(5)
Cl <sup>-</sup>	5.27(9)	5.65(6)	5.85(9)	4.3(1) <sup>b)</sup>	6.45(6)
Br <sup>-</sup>	5.24(7)	4.29(7)	5.40(8)	3.27(9) <sup>b)</sup>	4.09(9)
I <sup>-</sup>	3.80(7)	3.57(9)	3.80(8)	- <sup>c)</sup>	4.22(9)
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	4.20(6)	5.18(9)			4.3(1) <sup>d)</sup>
AcO <sup>-</sup>	4.91(9)	5.38(8)			5.51(5)
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	4.11(9)	4.34(5)	4.40(6)		3.76(8)
Urea	2.52(8)	2.77(7)	2.48(7)		
	0.86(7) <sup>b)</sup>	0.98(4) <sup>b)</sup>	0.91(5) <sup>b)</sup>		
Etilenurea	2.16(5)	2.43(5)	2.37(5)		
	0.88(3) <sup>b)</sup>	1.34(5) <sup>b)</sup>	1.09(4) <sup>b)</sup>		
Pirrolidona	1.10(9)	1.42(6)	- <sup>c)</sup>		
	-0.03(5) <sup>b)</sup>	0.66(6) <sup>b)</sup>			
$pK_a$ <sup>e)</sup>					
$pK_{a1}$	9.20(2)	8.76(1)	4.47(2)		9.17(6)
$pK_{a2}$	11.66(3)	11.3(2)	6.58(2)		11.5(1)

a) Los valores en paréntesis son los errores estándar en el último dígito significativo. Las constantes de asociación fueron obtenidas por espectrofotometría para *m*-**1** y *p*-**1**, por experimentos de competición por desprotonación por Py para *o*-**1**, por titulaciones espectrofotométricas en presencia de ácido metanosulfónico para **3** y por titulaciones fluorimétricas para **4**.

b) Titulación <sup>1</sup>H NMR

c) No se observó interacción

d)  $\log \beta_{12} = 10.2(2)$  para el complejo 1:2 (Receptor/Anión)

e) en agua

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxamida con aniones y moléculas neutras

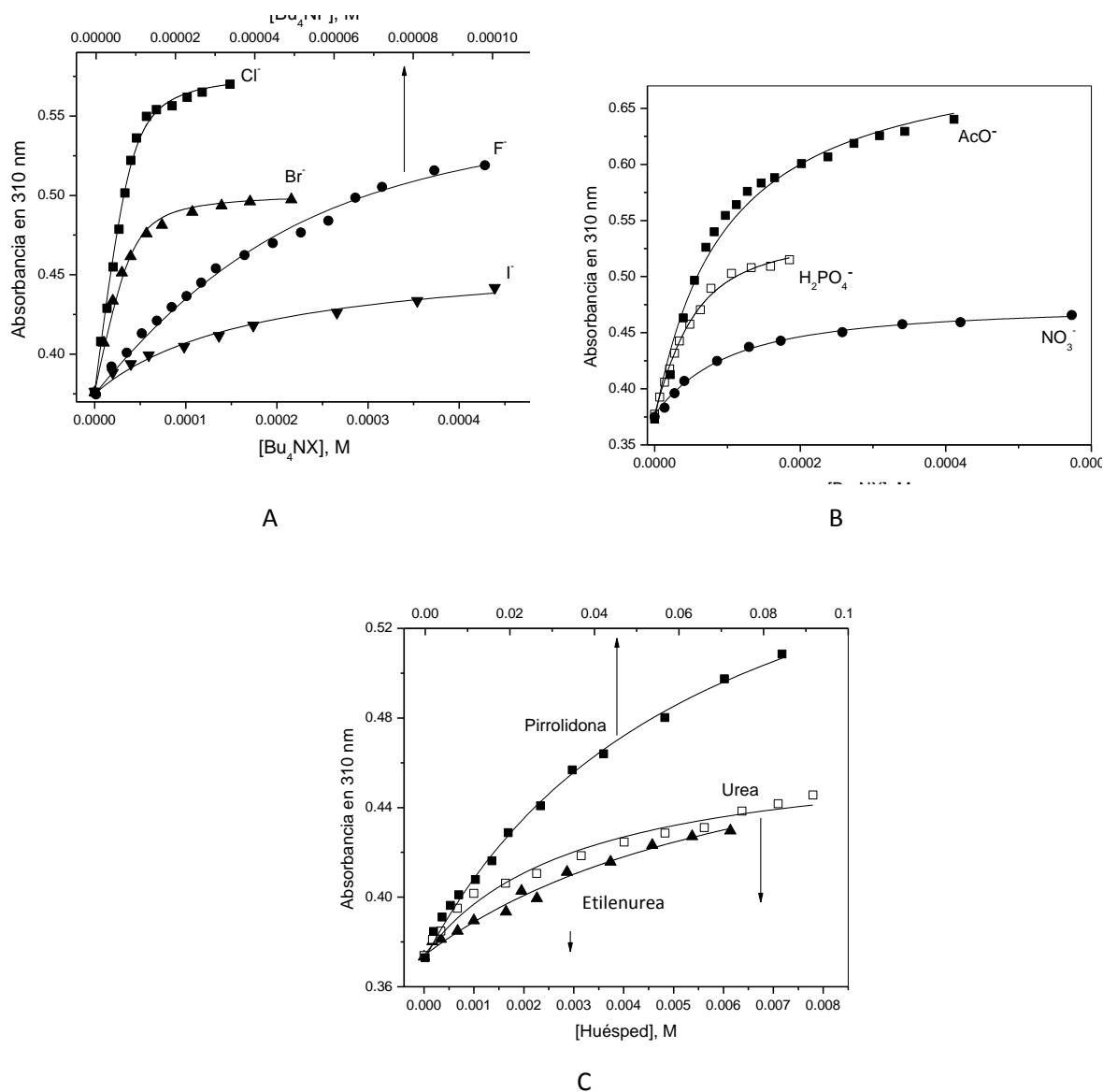


Figura 5.12. Perfiles de las titulaciones espectrofotométricas para *m-1* en MeCN: (A) halogenuros, (B) oxoaniones, (C) moléculas neutras. Las curvas sólidas son los ajustes de las isotermas de enlace 1:1.

La estequiometría 1:1 en los complejos de asociación fue comprobada por gráficas de Job con Cl<sup>-</sup> y AcO<sup>-</sup> para todos los receptores: La Figura 5.13 muestra las gráficas de Job para el receptor *m-1*. El cambio espectral para cloruro es  $\Delta A = 0.17$  con un máximo en la fracción molar del receptor 0.5, la forma de la gráfica revela una interacción fuerte para esta estequiometría, sin embargo para el acetato el cambio espectral es menor y la gráfica tiene curvatura que refleja una interacción más débil que para el ión cloruro.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

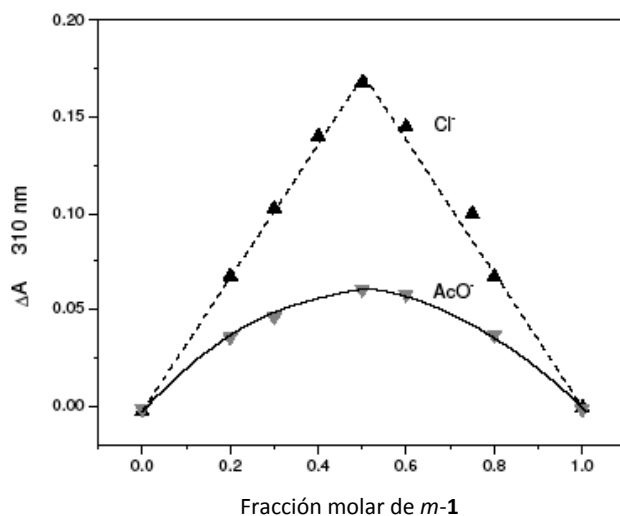


Figura 5.13. Gráficas de Job para las interacciones con  $\text{Cl}^-$  (triángulos hacia arriba) y  $\text{AcO}^-$  (triángulos hacia abajo) del receptor *m-1* en MeCN con una concentración total  $1.0 \times 10^{-4}$  en presencia de  $5.0 \times 10^{-4}$  de AcOH,  $\Delta A$  es el cambio de la absorbancia en 310 nm.

La adición de  $\text{F}^-$  y  $\text{AcO}^-$  induce desprotonación en los receptores *m-1* y *p-1*, evidencia de esto fue la aparición de una nueva banda de absorción a 350 nm. En contraste los experimentos de  $^1\text{H}$  RMN muestran claramente la formación de complejos por enlaces de hidrógeno. Éste es un ejemplo de un típico comportamiento de menor grado de desprotonación a mayor concentración del receptor.<sup>104</sup>

Las titulaciones con acetato fueron llevadas en presencia de 0.5 mM de AcOH, esta concentración fue suficiente para suprimir la desprotonación. La constante de asociación observada fue corregida por la constante de homoconjugación entre  $\text{AcO}^-$  y AcOH ( $K = 9.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>104</sup>

En el caso del anión  $\text{F}^-$  la constante de homoconjugación es muy grande y la titulación con un exceso de HF es imposible. En lugar de esto usamos una solución buffer de  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$  con HF para la titulación (el HF fue generado *in-situ* por la adición de  $\text{MeSO}_3\text{H}$ ) en una relación molar de 2.5:1 la cual es suficiente para sólo observar el complejo formado por enlace de hidrógeno sin desprotonación. La acidez del receptor *o-1* en agua es similar a la del AcOH (Tabla 5.2) y su desprotonación con acetato no puede ser suprimida por la adición de ácido acético. Incluso la adición de aniones menos básicos como  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Br}^-$  genera cierto grado de desprotonación



## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

aparentemente debido a una especie de efecto salino. Los cambios espectrales inducidos por la adición de los aniones son muy pequeños y las constantes de asociación fueron poco reproducibles e inexactas. Sin embargo, con estos aniones la desprotonación puede ser suprimida por la presencia de un ácido fuerte por ejemplo  $\text{MeSO}_3\text{H}$ .

Por otra parte, la desprotonación induce cambios espectrales grandes y la asociación con aniones puede ser estudiada por el efecto inhibitorio de los aniones sobre la desprotonación del receptor con una base externa. (Las condiciones de estos experimentos por competencia están detalladas en la metodología experimental)

Los mejores resultados obtenidos fueron cuando se usó piridina como una base externa, la cual tiene una apropiada basicidad y además no interfiere en la ventana espectral de absorción del receptor desprotonado. La Figura 5.14 muestra los cambios espectrales Uv-Vis de la titulación del receptor *o*-1 con piridina, la nueva banda de absorción a 354 nm corresponde al receptor desprotonado.

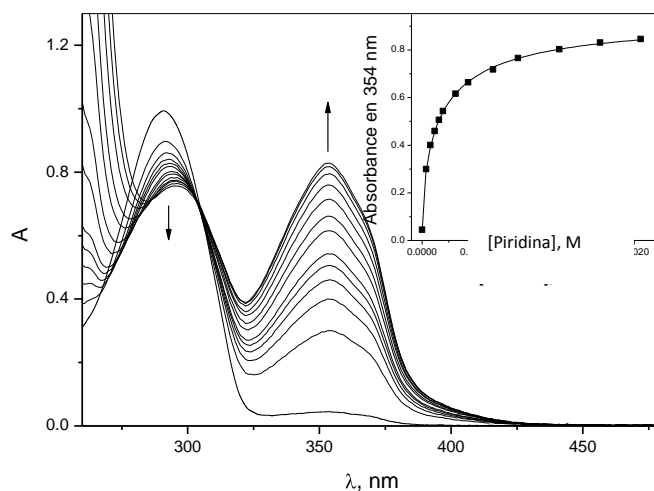
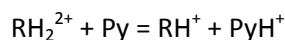


Figure 5.14. Cambio espectral en la desprotonación de *o*-1 (0.04 mM en MeCN) por piridina.

La ecuación para la absorbancia en una longitud de onda definida como función de la concentración de piridina adicionada está dada por la ecuación 5.1., donde ( $A$ ) es la absorbancia, ( $\epsilon$ ) es la absorptividad molar del receptor desprotonado,  $[R]$  y  $[Py]$  son las concentraciones totales de *o*-1 y

5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

piridina, y ( $K_{des}$ ) es la constante de desprotonación para la siguiente reacción.



$$A = 0.5\epsilon\{K_{des}([R]+[Py])/ (K_{des}-1)\}\{1-(1-4(K_{des}-1)[R][Py]/ K_{des}([R]+[Py])^2)^{0.5}\} \quad (5.1)$$

El recuadro de la Figura 5.14 muestra el ajuste de la absorbancia en 354 nm para la ecuación 5.1 de la cual se obtiene  $K_{des} = 0.15 \pm 0.02$ . A partir de la ecuación  $\log K = pK_a(PyH^+) - pK_a(RH_2^{2+})$ , se puede calcular el valor de  $pK_a$  de *o*-1 en MeCN utilizando el valor conocido  $pK_a$  12.3 de  $PyH^+$  en el mismo disolvente.<sup>105</sup> Esto da un valor de  $pK_a = 13.1$ , lo cual significa que el receptor *o*-1 es un ácido más fuerte que el AcOH ( $pK_a = 22.3$ ) en MeCN.

La adición de un huésped G (anión, urea, etc) en la titulación protege al receptor de la desprotonación, debido a que el anión se enlaza al receptor dicatiónico. Esto se manifiesta en una disminución de la constante de desprotonación observada de acuerdo con la ecuación  $K_{obs} = K_{des}/(1+K_{ass}[G])$ . A partir de esta relación se puede obtener la ecuación 5.2 para la constante de asociación del receptor con el huésped.<sup>106</sup>

$$K_{ass} = (K/K_{obs} - 1)/[G] \quad (5.2)$$

Las gráficas de desprotonación en presencia de los huéspedes adicionados se muestran en la Figura 5.15 en coordenadas semilogarítmicas. En éstas se observan que la adición del huésped inhibe la desprotonación como se esperaba. Las constantes de asociación calculadas se muestran en la Tabla 5.2. Es importante señalar que la desprotonación del receptor es observada frecuentemente, por ejemplo con tioureas, y casi siempre está acompañada de un cambio espectral más significativo que el que se produce por la formación de enlaces de hidrógeno con los aniones.

Con receptores muy ácidos es conveniente usar la metodología que proponemos para conseguir mediciones más exactas de las constantes de asociación. Los resultados presentados hasta este momento son evidencia de la interacción de los aniones y moléculas neutras (ureas, amidas, etc) en MeCN en concentraciones en el orden de  $10^{-5}$  M.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

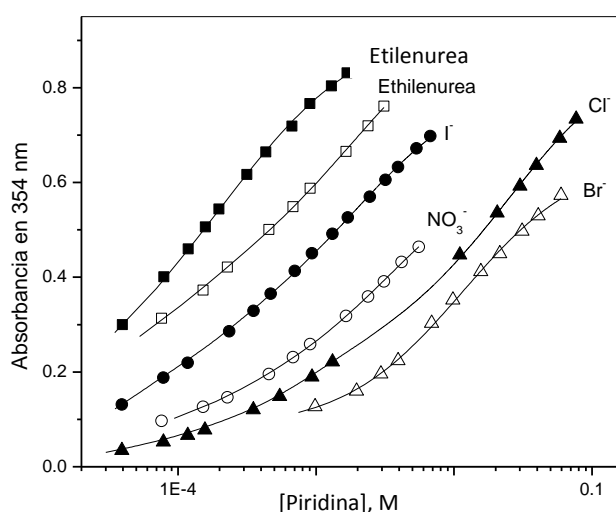
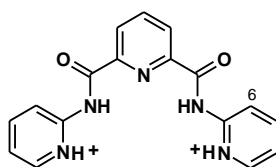


Figure 5.15. Desprotonación de *o*-1 por piridina en presencia de un huésped adicionado: 3 mM etilenurea, 1 mM Bu<sub>4</sub>NI, 2 mM Bu<sub>4</sub>NNO<sub>3</sub>, 1 mM Bu<sub>4</sub>NBr y 0.08 mM Bu<sub>4</sub>NCl.

### 5.4 Estudios de complejación del receptor diprotonado **3** por espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN

Para el caso del receptor ácido diprotonado **3**, los experimentos de desprotonación por competencia a través de espectrofotometría de UV-Vis no fueron posibles porque **3** pierde fácilmente los protones piridinio antes de perder los protones de los grupos amida. Un exceso de MeSO<sub>3</sub>H suprime la desprotonación pero los cambios espectrales con la adición de los aniones son muy pequeños motivo por el cual las constantes de asociación fueron estimadas por titulaciones espectroscópicas de <sup>1</sup>H RMN en presencia de un pequeño exceso de un ácido fuerte adicionado. Las constantes de asociación se muestran en la Tabla 5.2. Los cambios espectrales que se observan con la adición de cloruro a una solución 0.005 M del receptor **3** en presencia de MeSO<sub>3</sub>H 0.02 M se muestran en la Figura 5.16

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxamida con aniones y moléculas neutras



**3**

La adición del anión  $\text{Cl}^-$  desplaza a campo bajo las señales de los protones NH de los grupos amida  $\Delta\delta = 0.5$  ppm y la señal de los grupos 6-CH  $\Delta\delta = 0.3$  ppm (Figura 5.13). Estos cambios son los más pequeños que se producen para toda la serie de receptores estudiados y es interesante notar que la relación entre estos dos cambios es mayor a la presentada en los demás receptores, la diferencia entre los  $\Delta\delta$  es únicamente 0.2 ppm lo cual indica una participación significativa de los grupos 6-CH en la asociación, posiblemente porque al anión interactúa también con los grupos piridinio  $\text{PyH}^+$ .

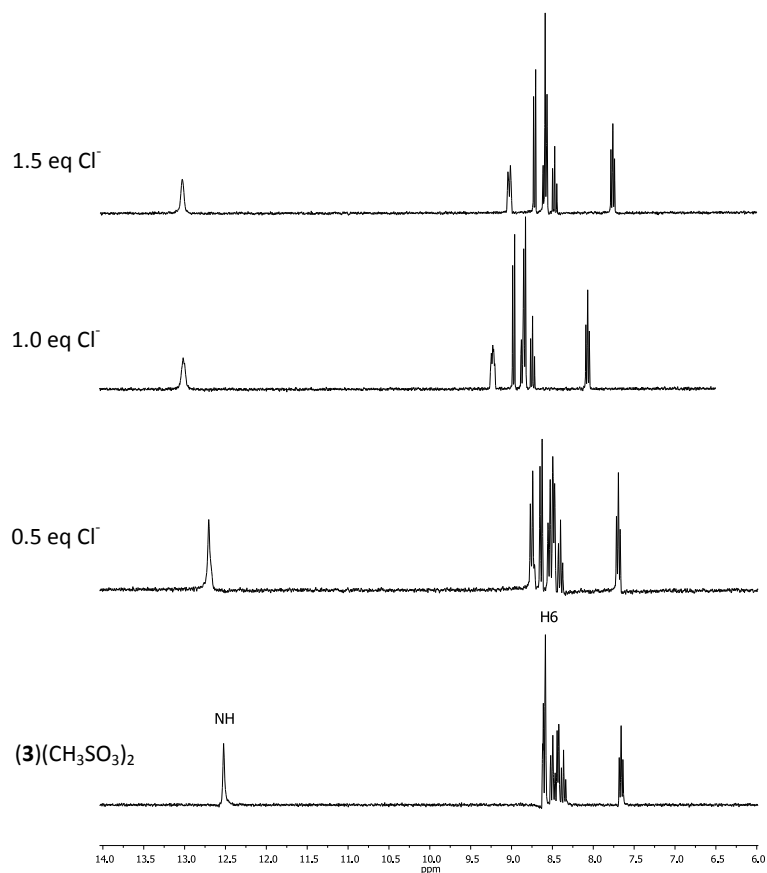


Figura 5.16. Titulación  $^1\text{H}$  RMN para  $5 \times 10^{-3}$  M de *m-1* con  $\text{Cl}^-$  en MeCN.

### 5.5 Estudios de asociación del receptor dicatiónico **4** por espectroscopía de fluorescencia

El receptor derivado de aminoquinolinio **4** es fuertemente fluorescente con un máximo de emisión en 400 nm. El apagamiento de la fluorescencia de cationes de N-alquilquinolinios por la adición de aniones se emplea como método de detección de cloruro en muestras biológicas.<sup>107</sup> Recientemente se ha informado un nuevo receptor tricatiónico tris(6-metoxi-1-metilquinolinio), el cual fue usado como un sensor de aniones en MeCN.<sup>108</sup> La detección se basó en la extinción de la fluorescencia del receptor por los aniones, ésta se da por contribuciones tanto dinámicas como estáticas. El apagamiento dinámico fue muy poco sensible al tipo de anión con constantes de Stern-Volmer de alrededor de  $10^{-3}$  M. La Figura 5.17 muestra la titulación del receptor **4** con cloruro. En la gráfica se observa una disminución de la intensidad de la señal por la adición del anión. Los efectos de los aniones sobre la fluorescencia del receptor **4** están recopilados en la Figura 5.18. Los perfiles son del tipo esperado para un apagamiento estático incompleto para todos los aniones excepto para  $\text{NO}_3^-$ , el cual incrementa la fluorescencia. El espectro de excitación (mostrado en el material suplementario) tuvo pequeños desplazamientos hacia el rojo en presencia de los aniones, similar a lo observado en los espectros de absorción de *m*-**1** y *p*-**1** (Figura 5.15). Este comportamiento está de acuerdo con un modelo de apagamiento estático lo que implica la formación de un complejo receptor-anión que reduce la intensidad. En este supuesto, se hicieron los ajustes de los perfiles de la Figura 5.22 con isotermás de asociación para un modelo 1:1. Las constantes de asociación se muestran en la Tabla 5.2. En el caso de  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  el perfil de la titulación indica una asociación consecutiva de una y dos aniones.

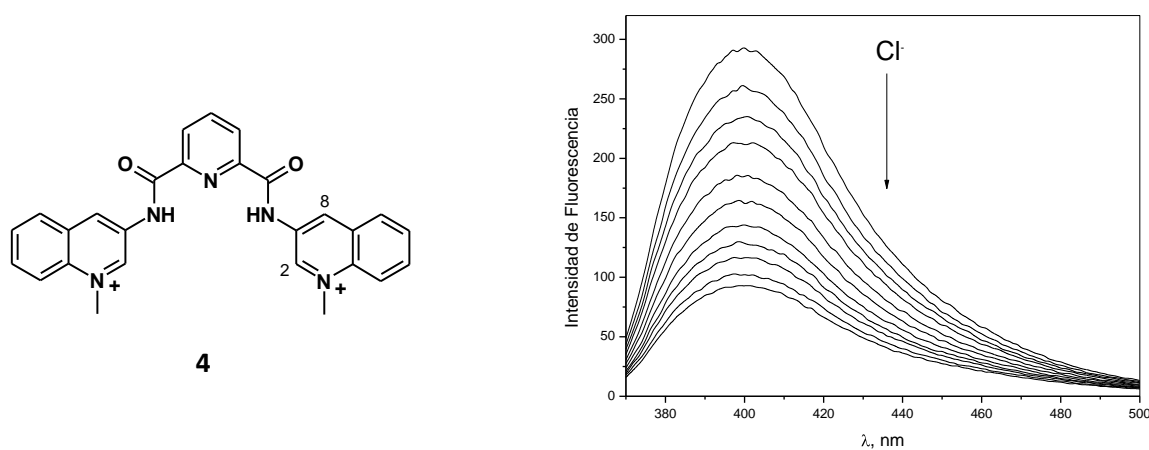


Figura 5.17. Titulación fluorimétrica para  $2 \times 10^{-6}$  M de **4** con  $\text{Cl}^-$  en MeCN.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

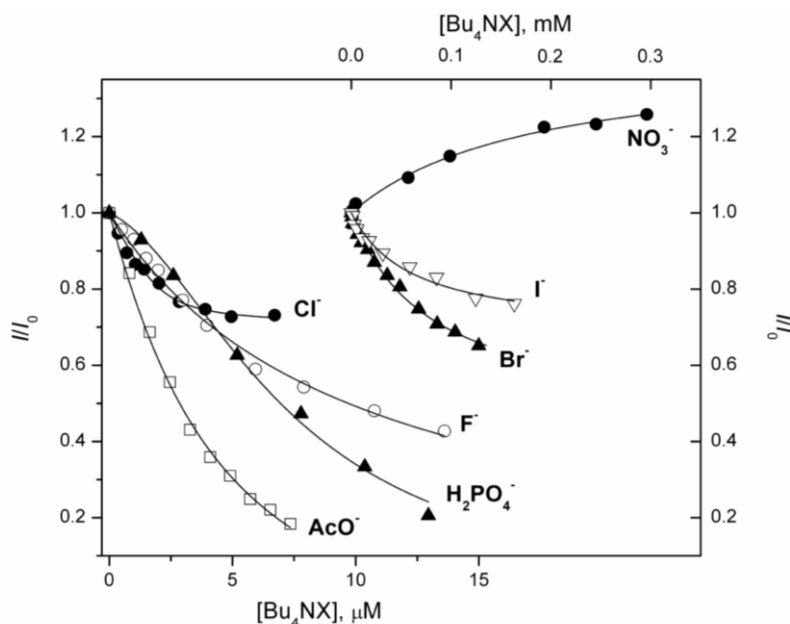


Figure 5.18. Titulaciones fluorimétricas para  $2 \times 10^{-6}$  M **4** en MeCN. Las líneas sólidas son los ajustes para las isotermas de asociación 1:1.

### 5.6 Discusión de los resultados obtenidos por $^1\text{H}$ RMN

El desplazamiento de los protones involucrados en la asociación inducido por la complejación con  $\text{Cl}^-$  se muestra en la Figura 5.19 para todos los receptores. El mayor desplazamiento para todos los casos se produce en las señales de los protones NH de amida. El desplazamiento de los receptores neutros **2** es similar a los receptores dicatiónicos, que son más ácidos, **1** y **4** y sorprendentemente, el menor desplazamiento se observa para el receptor diprotonado **3** (Sección 5.3). Una posible explicación es que para el receptor **3** el anión tiene la posibilidad de enlazarse a uno o dos grupos piridinio  $\text{NH}^+$ , pero lamentablemente sus señales no fueron detectadas en los espectros de RMN.

Los desplazamientos a campo bajo de las señales de los protones  $-\text{CH}$  del anillo de piridinio en relación con los de NH son mayores para los receptores dicatiónicos reflejando una contribución más significativa de la interacción  $\text{CH} \cdots \text{Cl}^-$ .

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

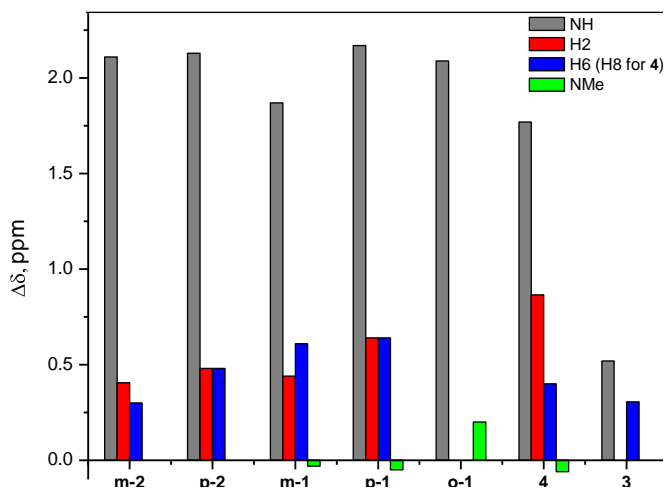


Figura 5.19. Desplazamientos en las señales  $^1\text{H}$  NMR de los receptores inducidos por la complejación de  $\text{Cl}^-$ .

Las señales de los protones en los grupos 2-CH, 6-CH y 8-CH (para el caso del receptor **4**) son aproximadamente equivalentes indicando la formación de dos complejos isoméricos esquemáticamente mostrados en la Figura 5.20 como (a) y (b) para el caso de *m-1*. En el caso del receptor *p-1* estos protones son equivalentes y su equivalencia se conserva en la complejación con cloruro. Esto significa que los complejos (a) y (b) de la Figura 5.20 se encuentran en un equilibrio rápido entre ellos. En el caso del receptor **3** la señal de 6-CH se desplaza aproximadamente igual que la señal de los protones de los grupos amida NH, pero para el receptor *o-1* la señal 6-CH permanece sin cambio.

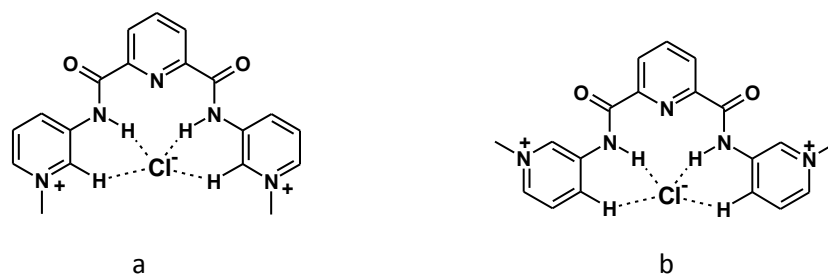


Figura 5.20. Complejos isoméricos formados por la complejación de cloruro.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

La señal de los protones alifáticos en el grupo N-Me<sup>+</sup> se desplaza a campo alto en *m*-**1**, *p*-**1** y **4**, éste es el resultado de un efecto inductivo de la carga negativa del anión, pero el desplazamiento a campo bajo de *o*-**1** indica la formación de un enlace de hidrógeno del cloruro con los grupos N-Me<sup>+</sup>, lo cual está en acuerdo con la estructura cristalina y con la estructura calculada, discutidas en el capítulo 4.

### 5.7 Discusión de las constantes de asociación y perspectivas

Una inspección a los valores de las constantes de asociación colectados en las Tablas 5.1 y 5.2 indican que los receptores dicatiónicos **1** se asocian con aniones 10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> veces más fuerte que los receptores neutros **2**. Una contribución importante en este tipo de receptores cargados es la atracción electrostática que no se presenta en los receptores neutros.

Un aspecto a considerar en este tipo de sistemas es que los receptores dicatiónicos pueden formar pares iónicos con los contraiones, los cuales compiten con los aniones huésped y contrarrestan la afinidad que se gana por la atracción electrostática. Las constantes de asociación para los aniones metanosulfonato y triflato con *o*-**1** medidas con experimentos de competición por desprotonación inducida por Py son (2.8±0.5)×10<sup>3</sup> y (4.2±0.7)×10<sup>3</sup> M<sup>-1</sup>, respectivamente. Valores similares pero menos exactos fueron encontrados para los otros isómeros **1** por titulaciones espectrofotométricas. Con estas constantes la formación de pares iónicos es despreciable bajo las condiciones de las titulaciones de UV-Vis y fluorescencia, pero para las soluciones más concentradas 5-10 mM empleadas en las titulaciones de RMN entre el 80 y 90 % del receptor existe como par iónico. Esto debería causar una disminución en la constante de asociación observada experimentalmente para un huésped dado en comparación con las condiciones cuando el receptor existe como un dicatión libre. Este efecto correlaciona bien para las constantes de asociación de los huéspedes neutros encontradas por espectrofotometría y por RMN. Es importante tomar en cuenta que las mediciones para el receptor **3** fueron posibles únicamente por la técnica de RMN y deben ser tomadas con precaución.

La contribución electrostática directa del anión en la asociación probablemente no es muy grande debido a la fuerte deslocalización de la carga positiva del receptor. Información valiosa sobre interacciones electrostáticas de este tipo es el estudio de los pares iónicos de receptores mono- y



## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

dicatiónicos basados en indolizinas, los cuales tienen en su estructura grupos piridinio, con  $\text{Cl}^-$  y  $\text{PF}_6^-$  por conductimetría en MeCN.<sup>109</sup> Los logaritmos de las constantes de asociación están en el intervalo 2.2 – 2.8, lo que muestra una dependencia mínima de la carga de la indolizina (+1 o +2) y del tamaño del anión. Esto significa una contribución mayor de tipo no electrostática en la asociación. La asociación de  $\text{Cl}^-$  con  $\text{Me}_4\text{N}^+$  en MeCN es  $\log K = 1.75$ , pero la asociación con  $\text{Me}_2\text{NH}_2^+$  o  $\text{EtNH}_3^+$  se incrementa hasta  $\log K = 4$ ,<sup>110</sup> indicando una fuerte contribución del enlace de hidrógeno.

La fuerza de enlace de las indolizinas catiónicas con los aniones es comparable con la que se presenta con el ión tetraalquilamonio, esto se atribuye a la presencia de los grupos CH aromáticos de los anillos de piridinio, los cuales proveen donadores de enlaces de hidrógeno. Es interesante que la interacción de aniones con macrociclos tetraamida que contienen dos grupos amina cuaternizados induce desplazamientos a campo bajo de las señales  $^1\text{H}$  RMN de los metilenos adyacentes a los átomos  $\text{N}^+$ , indicando la formación de enlaces de hidrógeno adicionalmente al efecto de las cargas electrostáticas.<sup>43</sup>

Una evidencia a favor de la mayor contribución no electrostática en los sistemas que estudiamos es el hecho de que en todos los receptores con carga total +2 y para todos los aniones -1 las constantes de asociación se incrementan en forma variable en comparación con los receptores neutros. Para las moléculas neutras huésped también se observó un incremento grande en la constante de asociación; por ejemplo para etilenurea, los valores de  $K_{\text{ass}}$  se incrementan por un factor aproximado de 70 para *m*-1, de  $10^2$  para *p*-1 y 60 para *o*-1. Este efecto puede ser atribuido completamente al aumento de acidez de los grupos amida. La metilación del isómero *orto*- en los anillos de piridina elimina la posibilidad de tener dos sitios de enlace de hidrógeno adicionales para los grupos NH de la etilenurea (ver Figura 5.21). Los resultados obtenidos muestran que el aumento de la acidez de los grupos NH amida del receptor es mejor que tener dos sitios de enlace de hidrógeno adicional.

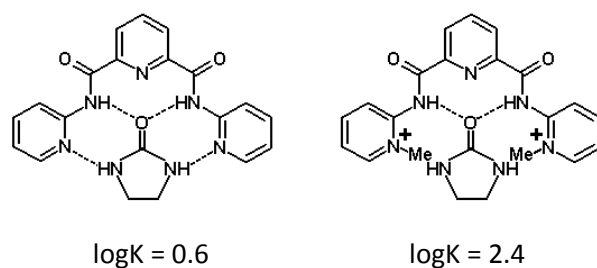


Figura 5.21. Modos de asociación propuestos para etilenurea con *o*-1 and *o*-2.

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

Siguiendo la discusión de arriba, la mayor contribución estabilizante de las cargas positivas de los receptores **1**, es el aumento de acidez de los grupos donadores de enlaces de hidrógeno NH y CH. La afinidad de estos receptores, como la de **3** y **4** con los aniones, es significativamente mayor a la de los compuestos acíclicos neutros.

Las tendencias generales de las constantes de asociación para los aniones (Tabla 5.2) están de acuerdo con las predicciones hechas en base a las estructuras cristalinas. Los receptores *p*-**1** y **4** tienen un pronunciado pico de selectividad para Cl<sup>-</sup>, *m*-**1** prácticamente no tiene selectividad con los halogenuros. La menor afinidad se presenta para el anión más grande I<sup>-</sup> y la mayor afinidad se observa con el anión Cl<sup>-</sup> esto es por que los receptores presentan preorganización con un tamaño adecuado para este anión.

Parece contradictorio que el receptor menos preorganizado *o*-**1**, tiene la mayor afinidad por Cl<sup>-</sup>, pero esto se debe a la mayor acidez de los grupos amida de este receptor y que posiblemente la estructura no preorganizada que observamos en el cristal no es la misma en solución como lo demostró la estructura calculada.

Resulta interesante que la asociación de los receptores **2** es más fuerte para AcO<sup>-</sup> que para Cl<sup>-</sup>, esto está en acuerdo con la basicidad la cual determina la selectividad. Posiblemente debido a la menor acidez de los grupos CH aromáticos en los receptores **2** la asociación con los aniones ocurre principalmente por los grupos amida y no hay relevancia significativa del tamaño de la cavidad. En general, la selectividad de los aniones con receptores sencillos que se da por enlaces de hidrógenos es determinada por la basicidad del anión mientras que para receptores macrocíclicos el tamaño y la forma de la cavidad influyen significativamente en la selectividad.<sup>4</sup> Los resultados para los receptores **1**, **3** y **4** demuestran que la selectividad por el tamaño puede también conseguirse con la cavidad de receptores simples muy rígidos.

Las posibles aplicaciones futuras de este trabajo son los derivados de quinolinio fluorescentes ejemplificados por el receptor **4**. La más inusual característica de este receptor es que tiene un eficiente apagamiento de su fluorescencia por fosfato, característica que los compuestos de quinolinio comunes no tienen.<sup>107</sup>

## 5. Resultados y discusión de la asociación de los receptores piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

Esta observación nos alienta a realizar pruebas de **4** con algunos fosfatos biológicos en agua. En experimentos preliminares observamos fuerte extinción de la fluorescencia por nucleótidos. La Figura 5.22 muestra los perfiles de titulación para **4** con ATP, adenosina, pirofosfato y yoduro en agua. Es muy interesante que el nucleótido ATP apague fuertemente la fluorescencia y que la adenosina y  $P_2O_7^{4-}$  sean apagadores pobres porque esto nos da la posibilidad de tener selectividad hacia nucleótidos. Para el caso de  $P_2O_7^{4-}$  el perfil muestra asociación con **4** con una constante calculada de  $K = 800 \text{ M}^{-1}$ .

Una posible explicación del fuerte apagamiento con ATP es a través de una cooperatividad, donde el la primera etapa es la interacción del trifosfato de ATP con la cavidad de **4** como lo vimos con la serie de receptores estudiados y de esta forma facilitar la interacción entre los anillos de ATP con **4**, teniendo como resultado la extinción de la fluorescencia del receptor.

Por último, esto abre la perspectiva para usar derivados quinolinios de **4** como sensores fluorescentes de estos importantes metabolitos.

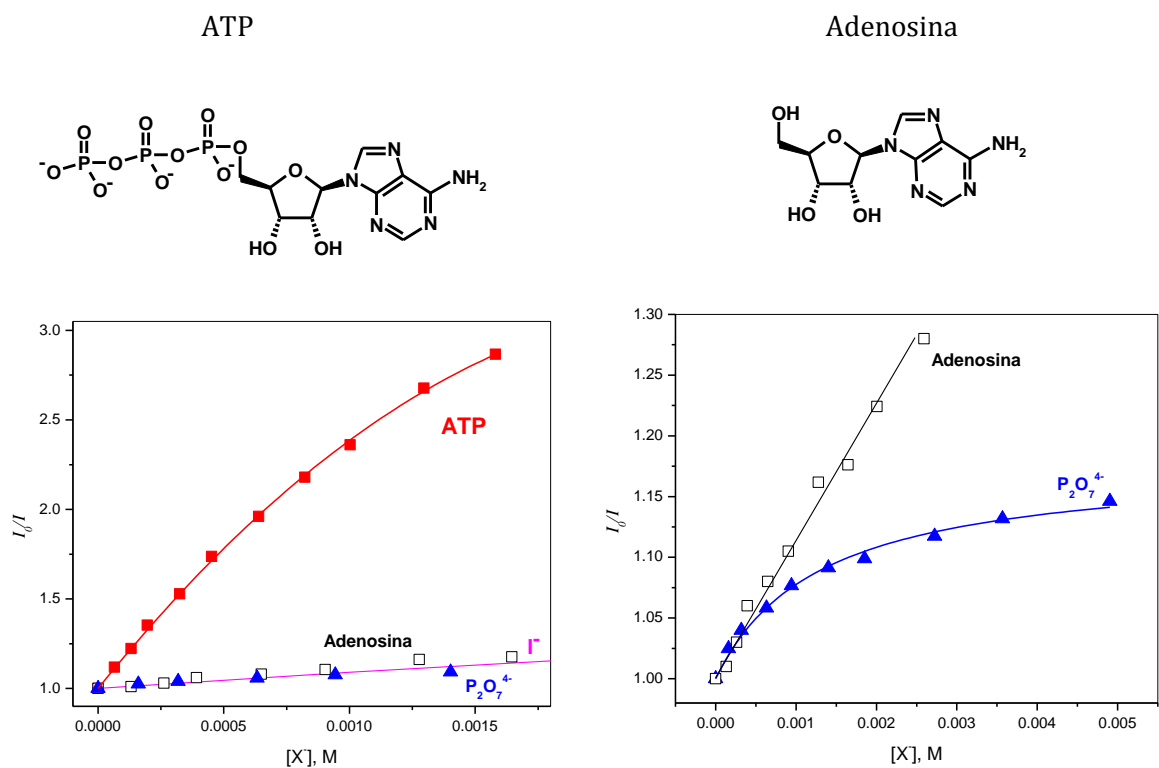


Figure 5.22. Titulaciones fluorimétricas para  $2 \times 10^{-6} \text{ M}$  **4** con ATP, adenosina, pirofosfato y yoduro en agua.

## **6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) con ligantes tridentados.**

### **6.1 Moléculas huésped (ureas y amidas) y complejos de Cu(II) con ligantes tridentados estudiados**

Este capítulo abarca los resultados y discusión del estudio sobre la asociación de moléculas neutras con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados en un medio polar prótico como el MeOH. Se mostrarán pruebas cualitativas de asociación llevadas a cabo por EPR y RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ). También se discutirán las constantes de asociación obtenidas por espectroscopia de UV-vis y su correlación con la estructura química de las moléculas huésped, así como con sus energías libres de protonación. Finalmente, se mostrarán y discutirán las pruebas de reconocimiento de estos receptores metálicos en mezclas MeOH-agua.

El reconocimiento de moléculas o fragmentos de relevancia biológica en solución ha sido uno de los objetivos más buscados de la química supramolecular.<sup>1,4</sup> Las amidas son parte de las proteínas, la urea se produce por el metabolismo de las proteínas y sus concentración en la sangre es un indicador del funcionamiento renal.<sup>87-88</sup> El fragmento ureido también está presente en la citosina, timina, en vitaminas como la biotina, además de barbituratos, citrulina, etc.

Hasta la fecha se han informado varios receptores orgánicos basados en sitios donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, que se asocian con urea exclusivamente en medios poco polares como cloroformo y diclorometano. Su eficacia se pierde por completo cuando el medio es más polar como MeOH, DMSO o agua. La importancia de reconocer moléculas en medios acuosos radica en sus posibilidad real de tener aplicaciones como medios de transporte, detección, monitoreo, o simplemente el entendimiento del fenómeno de asociación en procesos biológicos.

La inserción de ácidos de Lewis, como por ejemplo los iones metálicos, en receptores, ha sido una estrategia exitosa, debido a que la unión con la molécula huésped se fortalece por enlaces de coordinación, que normalmente son más fuertes que las interacciones intermoleculares no covalentes. Con la intención de mejorar la eficacia de los receptores para moléculas neutras en un medio similar a las condiciones biológicas y que no ha sido explorado, se estudió la asociación de

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

una serie de ureas y amidas con complejos de Cu(II) que contienen ligantes tridentados del tipo (N,N,N) y (O,N,O). La estructura de las moléculas huésped seleccionadas se muestra en la Figura 6.1.

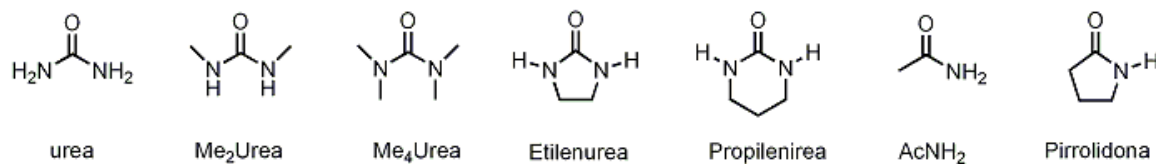


Figura 6.1 Ureas y amidas utilizadas en este estudio

Los ligantes tridentados seleccionados se muestran en la Figura 6.2. La elección se basó en la estabilidad de los complejos 1:1 con Cu(II). Una característica esencial por la cual se usan es porque tienen sitios de coordinación disponibles que al principio son ocupados por moléculas de disolventes, pero al ser éstas ligantes débiles pueden ser sustituidas por los huéspedes.

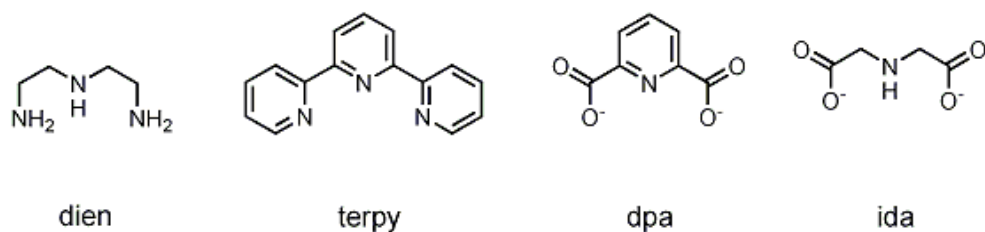


Figura 6.2 Ligantes tridentados usados en este estudio

### 6.2 Estudios de asociación de Cu(terpy)<sup>2+</sup> con ureas y amidas por EPR

Se realizaron pruebas cualitativas de asociación de los complejos de Cu(II) con los huéspedes fueron utilizando resonancia paramagnética electrónica (EPR) a 77 K y a temperatura ambiente en MeOH. Los espectros de las soluciones 0.005 M del complejo Cu(terpy)<sup>2+</sup> en presencia de ureas y amidas se muestran en la Figura 6.3 y 6.5. Los parámetros espectrales  $g_{\perp}$ ,  $g_{\parallel}$  y  $A_{\parallel}$  están recopilados en la Tabla 6.1.

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

El espectro del complejo  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  muestra acoplamiento hiperfino como es común para iones Cu(II), los valores de  $g$  corresponden a compuestos con simetría axial. Los parámetros espectrales calculados para el perclorato de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  ( $g_{\perp} = 2.070$ ,  $g_{\parallel} = 2.263$  y  $A_{\parallel} (10^{-4} \text{ cm}^{-1}) = 175.95$ ) en MeOH son similares a los encontrados para agua.<sup>93</sup>

En todos los casos la adición de las moléculas huésped modifica la forma del espectro del complejo de Cu(II), la intensidad de la señal del tensor  $g_{\perp}$  aumenta y se vuelve menos asimétrica. También se observa un aumento en la intensidad de las señales que corresponden a los acoplamientos hiperfinos, estos acoplamientos son el resultado de la interacción del electrón desapareado del centro metálico con los átomos donadores del ligante. Para todos los complejos  $[\text{Cu}(\text{terpy})(\text{huésped})]^{2+}$  los valores de los tensores son  $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2.000$  lo que indica que el electrón desapareado reside en un orbital de tipo  $x^2 - y^2$ .

La gráfica de  $A_{\parallel}$  vs  $g_{\parallel}$  presenta una correlación con pendiente negativa (Figura 6.4) lo cual es característico para complejos de Cu(II) coordinados con tres átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno.<sup>94</sup> Estos resultados indican que la asociación de ureas y amidas con el centro metálico Cu(II) es a través del átomo de oxígeno del grupo carbonilo, esta coordinación perturba la esfera de coordinación del complejo viéndose reflejado en el cambio de los parámetros espectrales.

Tabla 6.1 Parámetros espectrales calculados directamente del espectro para los complejos  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  con las moléculas huésped (ureas y amidas).

Complejo	$g_{\perp}$	$g_{\parallel}$	$A_{\parallel} (10^{-4} \text{ cm}^{-1})$
$\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$	2.070	2.263	175.95
$\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$ + etilenurea	2.061	2.258	175.85
$\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$ + propilenurea	2.059	2.254	174.48
$\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$ + urea	2.059	2.259	174.48
$\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$ + dimetilurea	2.059	2.254	177.41
$\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$ + tetrametilurea	2.065	2.273	164.22
$\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$ + acetamida	2.061	2.259	174.48
$\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$ + pirrolidona	2.066	2.256	173.95
$\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$ + (N-metilpirrolidona)	2.068	2.270	165.68

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

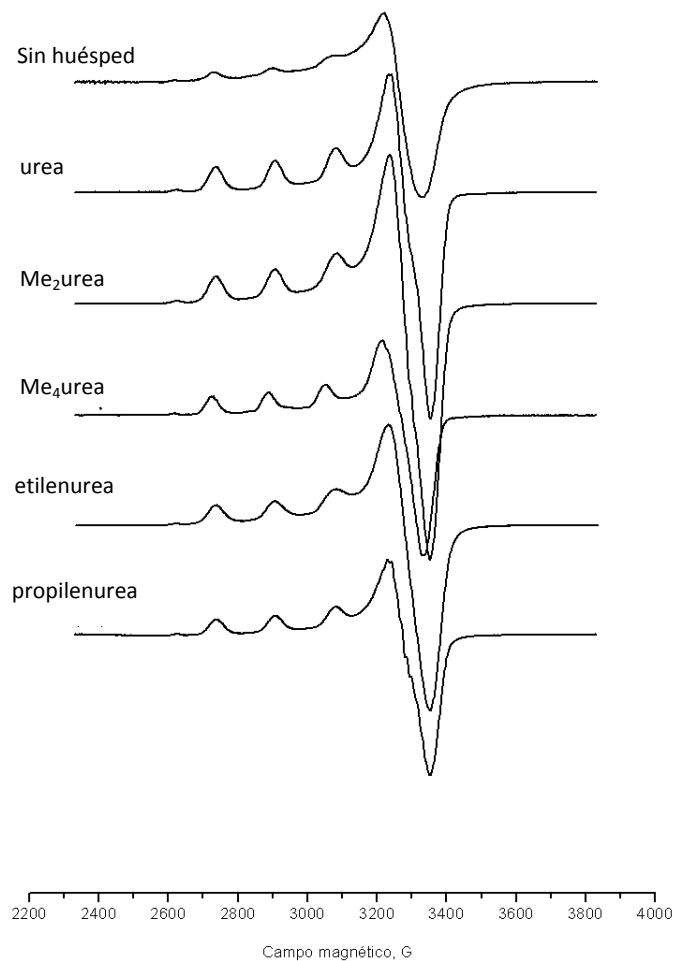


Figura 6.3 Espectros de EPR de soluciones de  $\text{Cu(terpy)}^{2+}$  0.005 M en metanol a 77 K en presencia de ureas 0.075 M (frecuencia = 9.444 GHz, poder = 5.062 mW, frecuencia de modulación = 100 KHz, modulación de amplitud = 0.000 3 G)

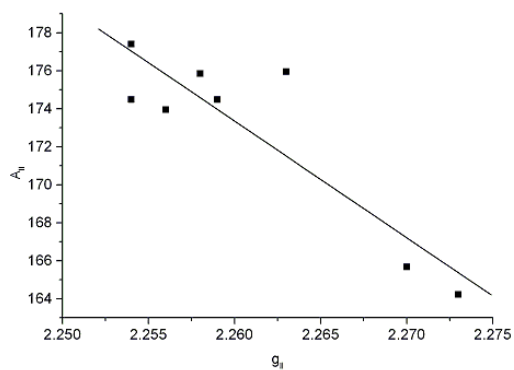


Figura 6.4. Gráfica de  $A_{II}$  vs  $g_{II}$ .

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

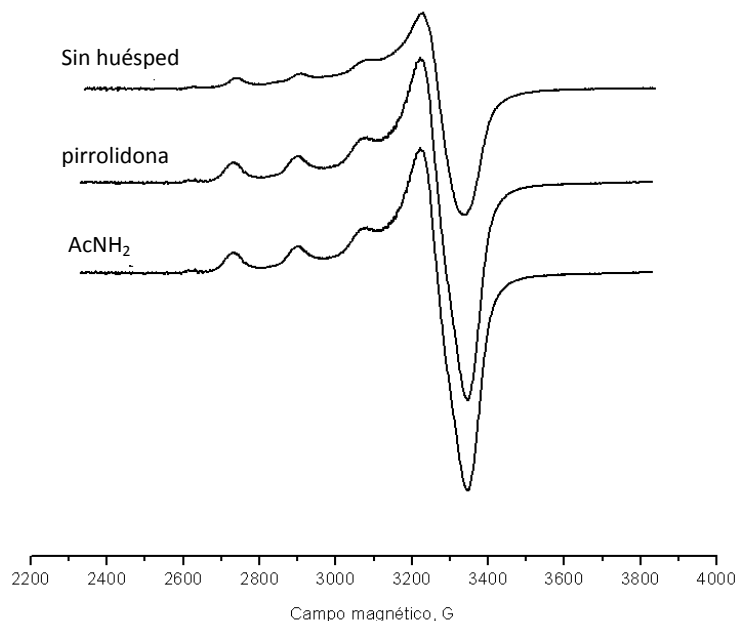


Figura 6.5 Espectros de EPR de soluciones de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  0.005 M en metanol a 77 K en presencia de amidas 0.075 M (frecuencia = 9.444 GHz, poder = 5.062 mW, frecuencia de modulación = 100 KHz, modulación de amplitud = 0.000 3 G)

### 6.3 Estudios de asociación de $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$ con ureas y amidas por $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN

La adición del complejo  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  10% en mol a soluciones 0.1 M de etilenurea y pirrolidona en  $\text{MeOH-}d_4$  perturba los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN como se muestra en las Figuras 6.6-6.7.

Es conocido que la adición de centros paramagnéticos a compuestos diamagnéticos ensanchan las señales de RMN, principalmente de los átomos que tienen contacto con el centro paramagnético. Se ha reportado que la adición de iones lantánidos ensancha y disminuye la intensidad de las señales de RMN de las moléculas que los acomplejan cuando forman enlaces principalmente del tipo iónico.<sup>95</sup>

El espectro RMN de protón de la etilenurea tiene un singulete en 3.48 ppm asignado a los dos metilenos equivalentes y el de la pirrolidona tiene tres señales, de las cuales dos son tripletes que se observan en 2.23 y 3.40 ppm y un multiplete en 2.10 ppm. Para las dos moléculas huésped la adición



## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

del complejo paramagnético  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  ensancha fuertemente las señales, disminuye su intensidad y se pierde la resolución de las multiplicidades.

En el caso de etilenurea el singulete se desplaza a campo bajo por  $\Delta\delta = 0.04$  ppm y para la pirrolidona las señales en 2.10 y 2.23 ppm se desplazan a campo alto por  $\Delta\delta = 0.1$  ppm. El triplete que corresponde a 2.23 ppm no muestra desplazamiento pero si una disminución fuerte de la intensidad en la señal además de ensanchamiento.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de etilenurea tiene dos señales que se encuentran en 40 y 165.3 ppm y corresponden al metileno y al carbonilo, respectivamente. En presencia del complejo de Cu(II) la señal del carbonilo no se observa y la del metileno se ensancha además de disminuir la intensidad. Para el caso de la pirrolidona desaparecen las señales del carbonilo 179.5 ppm y la que corresponde al metileno alfa al carbonilo 29.4 ppm. Las dos señales de los metilenos 19.7 y 41.5 ppm sólo se ensanchan y disminuyen su intensidad. Los resultados de los experimentos por RMN confirman el contacto de las moléculas huésped con el centro metálico a través de los carbonilos.

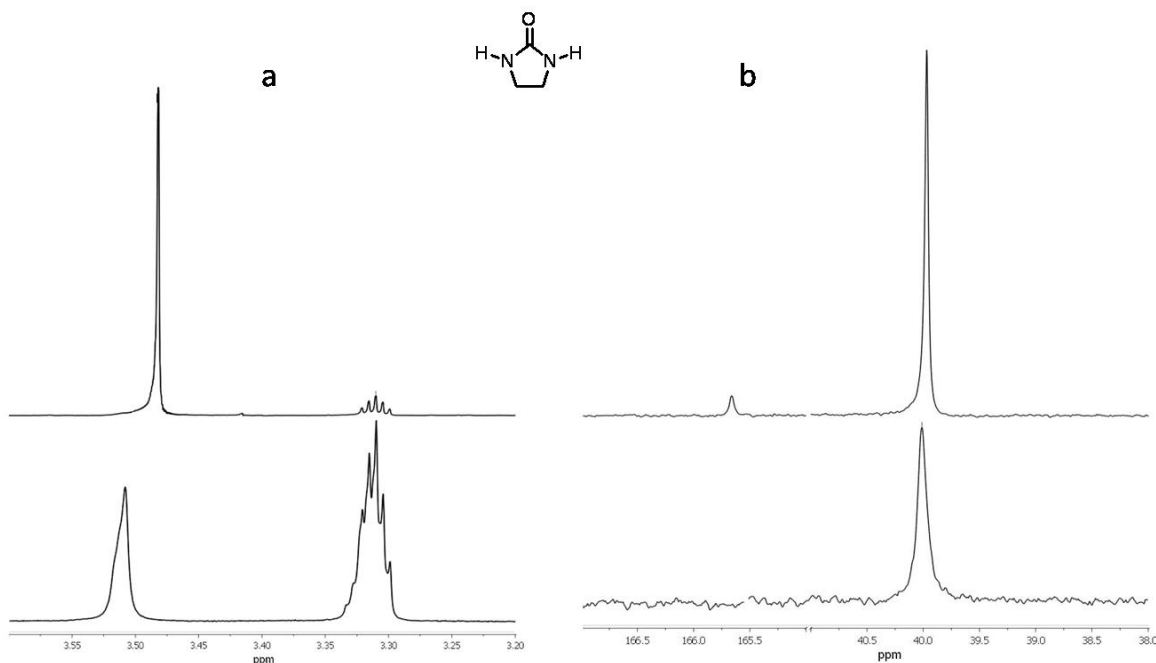


Figura 6.6 Espectros  $^1\text{H}$  (a) y  $^{13}\text{C}$  (b) RMN de etilenurea 0.1 M en ausencia (arriba) y presencia de 0.001 M  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  (abajo) en  $\text{MeOH-}d_4$

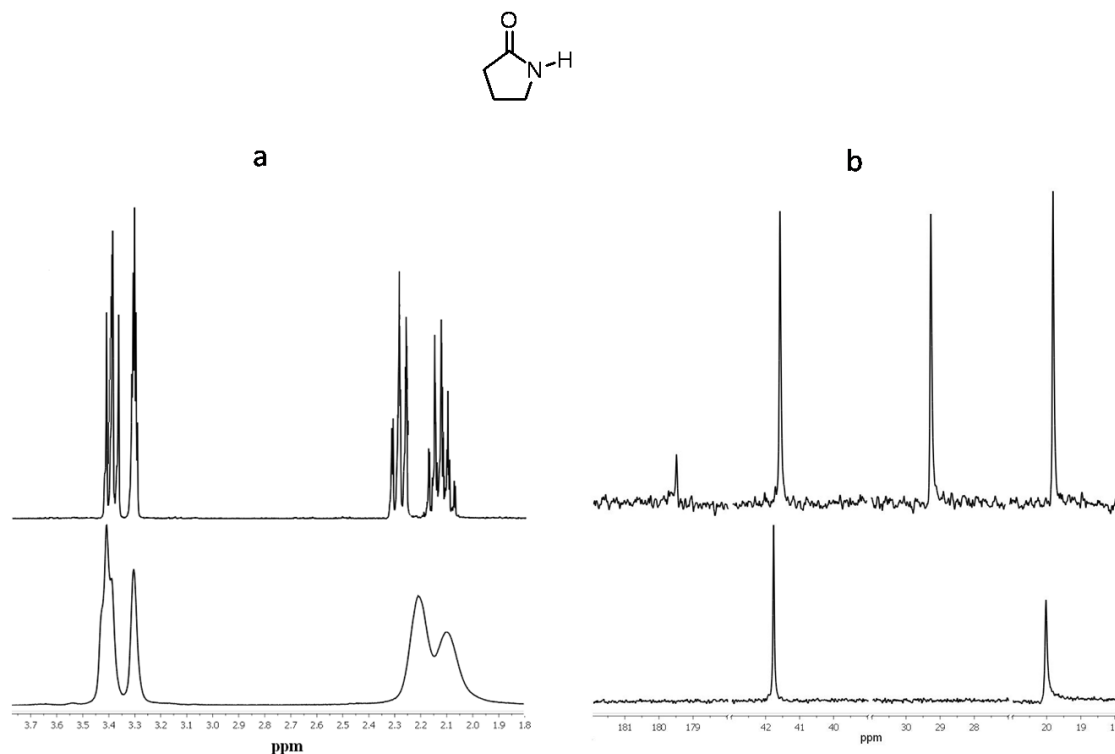


Figura 6.7 Espectros <sup>1</sup>H (a) y <sup>13</sup>C (b) RMN de pirrolidona 0.1 M en ausencia (arriba) y presencia de 0.001 M Cu(terpy)<sup>2+</sup> (abajo) en MeOH-*d*<sub>4</sub>

#### 6.4 Estudios de asociación de Cu(terpy)<sup>2+</sup> con ureas y amidas por espectrofotometría de UV-Vis en MeOH

Las constantes de estabilidad de los complejos ternarios [Cu(terpy)(huésped)]<sup>2+</sup> fueron medidas por titulaciones espectroscópicas de UV-Visible e MeOH. La absorción del espectro de Cu(terpy)<sup>2+</sup> tiene dos bandas intensas en la región de UV con máximos en 327 nm ( $\epsilon = 11900 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) y 340 nm ( $\epsilon = 11600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ), que corresponden a transiciones intraligando. Una banda débil de absorción en la región visible a 668 nm ( $\epsilon = 76.5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) se asigna a las transiciones d-d del ion Cu(II).

Adiciones de alícuotas de soluciones de las moléculas huésped modifican ambas bandas en el UV y en el visible. Sin embargo, los perfiles de titulación de las bandas en el UV y visible son diferentes. En una titulación típica las bandas intraligando aumentan 10% en su intensidad sin ningún desplazamiento en las posiciones de los máximos y con una “saturación” aparente que indica una

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

constante de asociación mayor a  $1000 \text{ M}^{-1}$  como se muestra en la Figura 6.8. Estos valores fueron para nosotros sorprendentemente grandes y más cuando los experimentos fueron hechos en un medio polar prótico, ya que las ureas y amidas son bases débiles. Las constantes calculadas fueron similares para todas las ureas independientemente de la diferencia de sus estructuras químicas. Estas mediciones fueron hechas con soluciones diluidas  $0.1 \text{ mM}$  de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  y probablemente los cambios espectrales observados fueron debido a las interacciones con impurezas, posiblemente las trazas de aminas que se encuentran en las ureas y amidas utilizadas. Titulaciones potenciométricas de etilenurea con ácido metanosulfónico revelaron que los valores de  $\text{pK}_a$  de las impurezas son similares a los de etilendiamina. Esta impureza se encuentra en una concentración de  $0.01\%$  mol. Intentos por purificar las ureas y amidas a través de recristalizaciones consecutivas sólo disminuyeron en muy poco la concentración de la impureza. Para solucionar este problema se hicieron titulaciones con soluciones del receptor más concentradas. Las concentraciones de las ureas empleadas para la determinación de las constantes de asociación con los complejos metálicos, fueron menores a  $0.1 \text{ M}$ , lo que significa que las impurezas están siempre presentes en una concentración menor a  $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ , que a este nivel no afecta las titulaciones ya que la concentración del complejo metálico es 100 veces mayor a las impurezas.

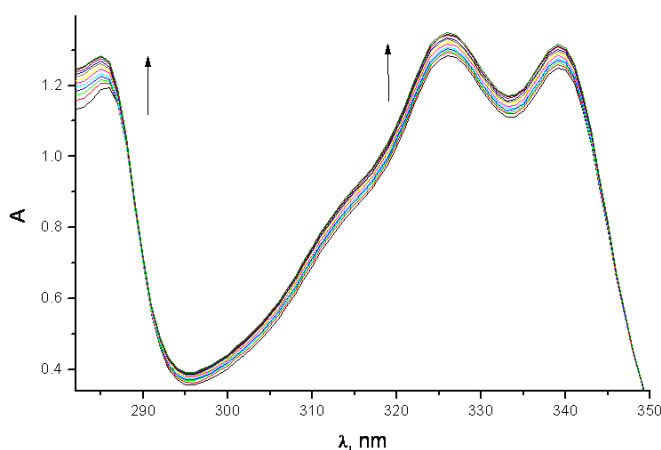


Figura 6.8 Titulación espectrofotométrica de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$   $0.1 \text{ mM}$  con urea en la región de UV en MeOH. La flecha muestra la dirección del cambio espectral cuando se adiciona el ligante.

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

En contraste con los experimentos de soluciones diluidas, las titulaciones con soluciones más concentradas 2-4 mM Cu(terpy)<sup>2+</sup> están enfocadas en la banda del visible. Éstas mostraron un cambio espectral mayor y un desplazamiento significativo de la posición de los máximos de absorción lo que indica la formación de nuevas especies. Estos cambios correlacionan con la basicidad de las moléculas huésped.

La titulación del complejo de Cu(II) con urea se muestra en la Figura 6.9. El recuadro muestra el espectro diferencial con su máximo en 637 nm. Cuando se adiciona urea la intensidad de la banda crece y se desplaza el máximo hacia el azul por aproximadamente 5 nm. El cambio total en el máximo es  $\Delta A = 0.06$ . La Figura 6.10 muestra la titulación con la propilenurea. La adición de esta urea cíclica da el mayor cambio espectral de toda la serie de ureas y un desplazamiento del máximo de absorción de aproximadamente 10 nm. El espectro diferencial tiene un  $\Delta A = 0.9$  y un máximo en 640 nm. Cambios espectrales similares y espectros de absorción diferenciales con máximos entre 634 y 651 nm son inducidos por la adición de todas las ureas y amidas huésped.

Los perfiles de titulación para las ureas y amidas se muestran en la Figuras 6.11 y 6.12. Las curvas muestran que la saturación con las ureas cíclicas es más temprana que con las ureas no cíclicas. Los cambios espectrales mayores son inducidos por propilenurea y por urea. Las ureas metiladas producen el menor cambio espectral. Los perfiles para amidas muestran en una primera inspección una mayor afinidad del complejo de Cu(II) por la pirrolidona debido a que el perfil es más curvado y tiene el mayor cambio espectral. La saturación llega cuando se adiciona aproximadamente cuatro equivalentes de huésped.

Los perfiles de asociación se ajustaron a un modelo 1:1 con la ecuación 6.1. Donde (A) es la absorbancia medida, (A<sub>o</sub>) es la absorbancia de Cu(terpy)<sup>2+</sup> en ausencia del huésped. ( $\Delta\epsilon$ ) es la diferencia de las absorptividades molares entre el receptor libre Cu(terpy)<sup>2+</sup> y con el huésped.

Debido a la interacción débil, en todos los casos la titulación se llevó a cabo con un exceso de la concentración del huésped (L) sobre la concentración de Cu(terpy)<sup>2+</sup>, lo cual permite usar la ecuación simplificada 6.2, que no toma en cuenta el balance de masa. Para la ecuación 6.2, (A<sub>c</sub>) es la absorbancia del complejo Cu(terpy)<sup>2+</sup> con el huésped.

6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

$$A = A_0 + 0.5\Delta\epsilon\{[\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}] + [\text{L}] + K^{-1} - \{([\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}] + [\text{L}] + K^{-1})^2 - 4[\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}][\text{L}]\}^{0.5}} \quad (6.1)$$

$$A = (A_0 + A_c K[\text{L}]) / (1 + K[\text{L}]) \quad (6.2)$$

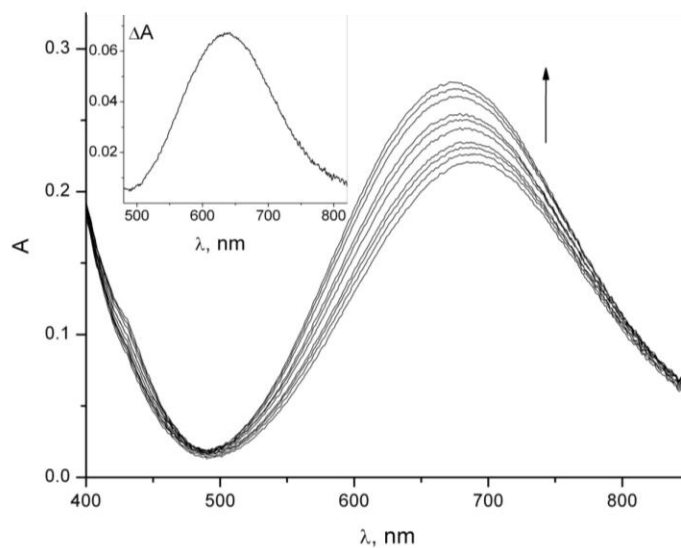


Figura 6.9 Titulación espectrofotométrica de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  3 mM con urea en MeOH. La flecha muestra la dirección del cambio espectral cuando se adiciona el ligante. El recuadro muestra el espectro de absorción diferencial en presencia de la concentración de saturación de la urea.

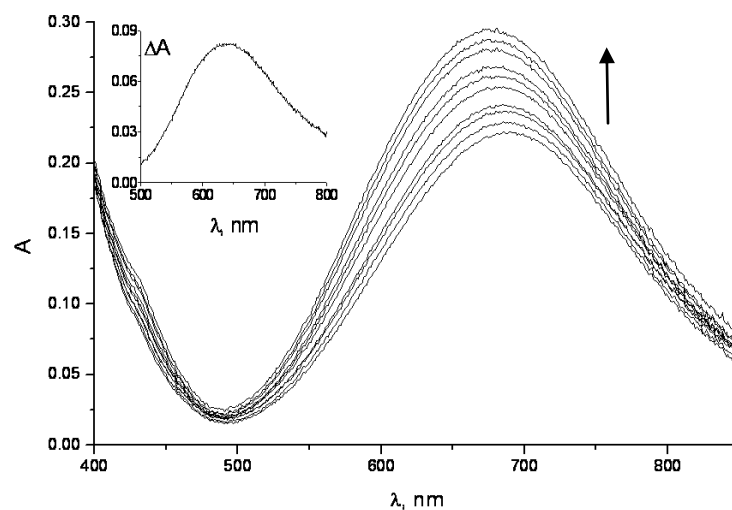


Figura 6.10 Titulación espectrofotométrica de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  3 mM con propilenurea en MeOH. La flecha muestra la dirección del cambio espectral cuando se adiciona el ligante. El recuadro muestra el espectro de absorción diferencial en presencia de la concentración de saturación de la urea.

6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

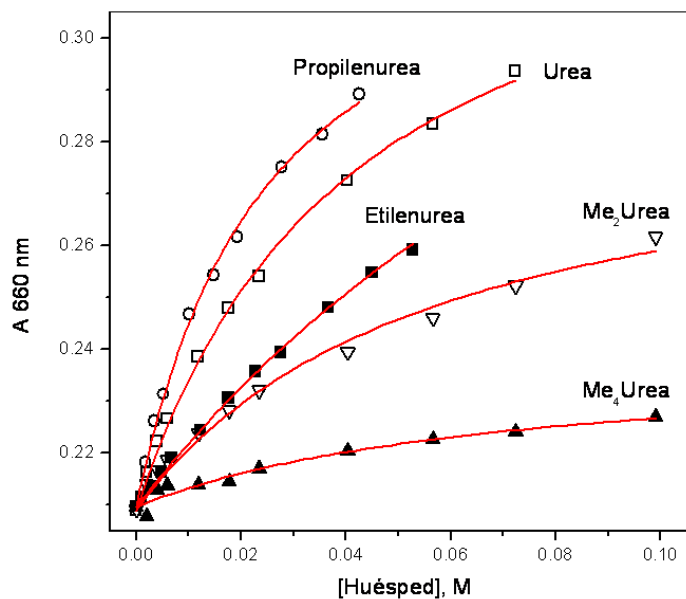


Figura 6.11 Titulaciones espectrofotométricas de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  3 mM en MeOH con ureas. Las líneas sólidas son las curvas de los ajuste.

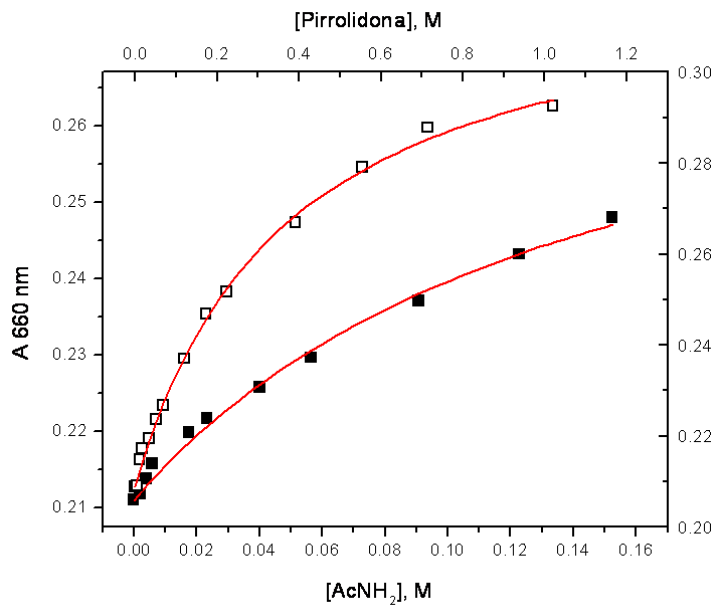


Figura 6.12 Titulaciones espectrofotométricas de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  3 mM en MeOH con amidas. Las líneas sólidas son las curvas de los ajuste.

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

Estudios de asociación de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  con otras moléculas huésped como DMSO, MeCN, Py y el anión cloruro se hicieron con el fin de tener una comparación. Los perfiles de asociación de estas moléculas se muestran en las Figuras 6.13 y 6.14. Para el DMSO (Figura 6.13) la curva de titulación muestra una estequiometría mayor a 1:1.

El ajuste para la coordinación de dos moléculas consecutivas de DMSO, tiene un valor de  $K_1$  grande para la primera molécula y un valor más pequeño  $K_2$  para la segunda molécula. Los resultados de esta titulación fueron ajustados con la ecuación 6.3, donde  $K_1$  y  $K_2$  son las constantes de asociación para el primer y segundo ligante y los valores de  $(A_1)$  y  $(A_2)$  corresponden las absorbancias de los complejos 1:1 y 1:2, respectivamente.

$$A = (A_0 + A_1K_1[L] + A_2K_1K_2[L]^2)/(1 + K_1[L] + K_1K_2[L]^2) \quad (6.3)$$

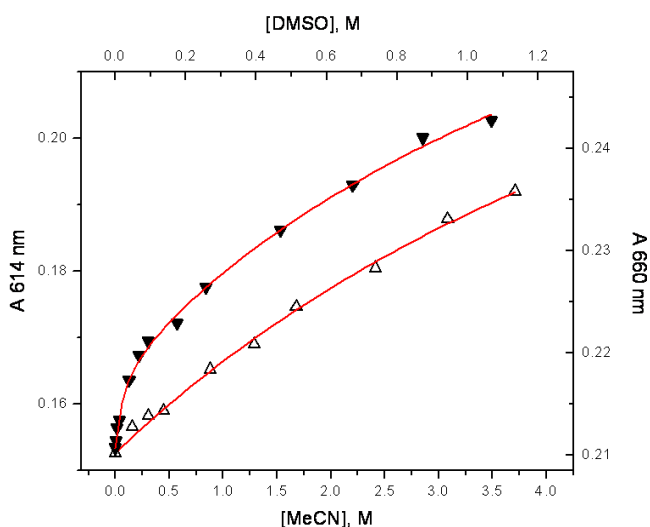


Figura 6.13 Titulaciones espectrofotométricas de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  3 mM en MeOH con DMSO y MeCN. Las líneas sólidas son las curvas de ajuste.

La formación de dos complejos con DMSO también fue evidente por los cambios espectrales. A bajas concentraciones de DMSO el espectro diferencial tiene un máximo en 637 nm, el cual es similar al máximo diferencial de las ureas y amidas. Sin embargo, a concentraciones mayores el espectro diferencial se modifica y el máximo se desplaza a 711 nm (más adelante se discuten los espectros diferenciales).

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

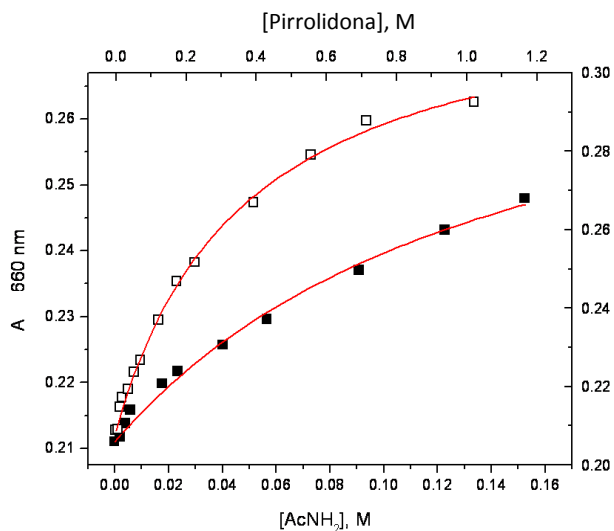


Figura 6.14 Titulaciones espectrofotométricas de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  3 mM en MeOH con Py y el ión cloruro. Las líneas sólidas son las curvas de ajuste.

Por otra parte, la interacción con ligantes N-donadores como MeCN y piridina induce un desplazamiento grande del máximo hacia el azul con máximos en los espectros diferenciales de 617nm y 596 nm, respectivamente. Un ejemplo de esto es la titulación para la piridina mostrada en la Figura 6.15. En este experimento se observa un punto isobéptico en 682 nm, lo cual es evidencia de la formación de una nueva especie, en este caso la coordinación de la piridina al ion metálico.

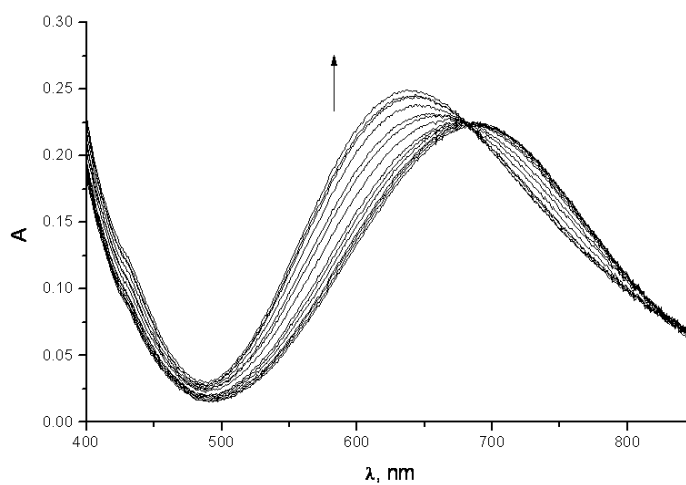


Figura 6.15 Titulación espectrofotométrica de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  3 mM en MeOH con Py. La flecha muestra la dirección del cambio espectral cuando se adiciona el ligante



## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

La adición del anión cloruro produce cambios espectrales en sentido contrario a los ligantes N-donadores (Figura 6.16) el máximo se desplaza hacia el rojo y la banda en el visible aumenta su intensidad.

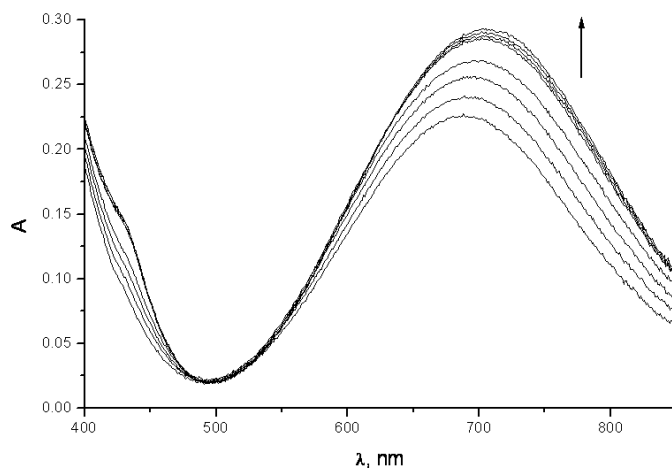


Figura 6.16 Titulación espectrofotométrica de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  3 mM en MeOH con cloruro. La flecha muestra la dirección del cambio espectral cuando se adiciona el ligante

Los espectros diferenciales para cinco moléculas huésped (propilenurea, pirrolidona, piridina, DMSO y cloruro) se muestran en la Figura 6.17. En esta imagen se observa que el desplazamiento del máximo de los espectros diferenciales está en función del átomo donador del ligante que se coordina. El máximo de absorbancia para el complejo  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  en ausencia de cualquier molécula huésped es 688 nm.

Para los ligantes O-donadores como las ureas y las amidas, el máximo se desplaza hacia el azul hasta 637 nm. La adicción de dos moléculas de DMSO produce un desplazamiento fuerte con un máximo en 711 nm. La coordinación de un ion cloruro genera un desplazamiento fuerte hacia el rojo con un máximo en 752 nm. La asociación con ligantes neutros N-donadores como la piridina muestra un desplazamiento muy fuerte hacia el azul con un máximo en 596 nm.

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

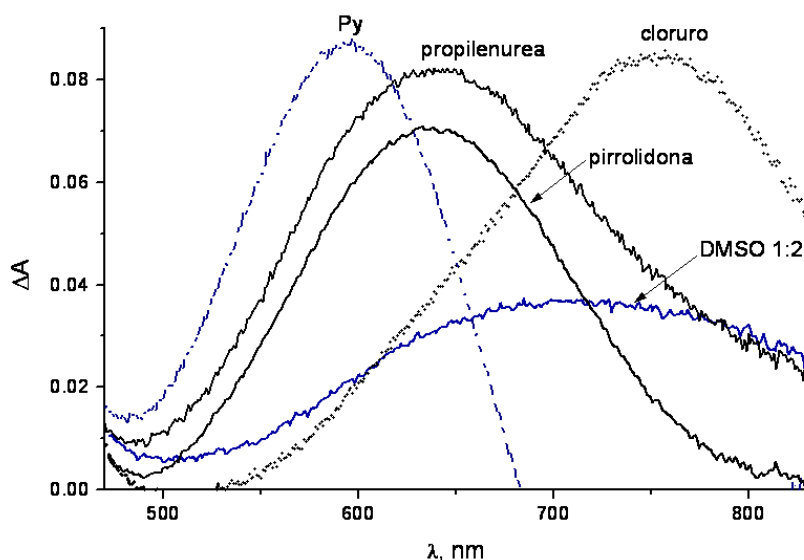


Figura 6.17 Espectros diferenciales de las titulaciones espectrofotométricas de  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  con diferentes ligandos en MeOH.

El desplazamiento de los máximos es evidencia de la coordinación directa del huésped con el centro metálico así como la modificación en la geometría de coordinación y en el desdoblamiento de los orbitales d.

Las constantes de asociación calculadas están en la Tabla 6.2. Una inspección a estos valores muestra que las ureas y sus derivados tienen mayor afinidad que las amidas. También que los ligandos más básicos como la piridina forman complejos más estables. La mayor constante de estabilidad fue calculada para el anión cloruro. La coordinación del ion cloruro al catión libre  $\text{Cu}(\text{II})$  es más débil  $K = 320 \text{ M}^{-1}$  que la que calculamos con el complejo de terpy, lo cual indica que el ligante tridentado promueve un efecto favorable para la asociación.

En general, la afinidad del receptor por las ureas y amidas tiene buena correlación con la energía libre de protonación en fase gas ( $-\Delta G_{\text{H}}$ ) de las moléculas huésped. La Figura 6.18 muestra la gráfica de  $-\Delta G_{\text{H}}$  vs  $\log K$ , la cual tiene una pendiente negativa y desviaciones para las ureas N-metiladas que probablemente se deben a un efecto estérico.

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

Tabla 6.2 Constantes de asociación de Cu(terpy)<sup>2+</sup> con los huéspedes seleccionados (ureas, amidas, etc) en MeOH.

Huésped	$K, M^{-1}$
Urea	39.2±0.5
Me <sub>2</sub> urea	18.7±0.4
Etilenurea	8.6±0.5
Propilenurea	45.3±0.7
Me <sub>4</sub> urea	15.1±1.6
AcNH <sub>2</sub>	6.5±0.2
Pirrolidona	2.59±0.08
DMSO	49±1 <sup>a)</sup>
MeCN	0.12±0.01
Py	280±10
Cl <sup>-</sup>	8600±400

Es sorprendente que un ligante muy débil como el MeCN se coordine a Cu(terpy)<sup>2+</sup> en MeOH. La energía libre de protonación del MeOH ( $-\Delta G_H = 724.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) es menor que la del MeCN, lo cual explica la asociación del MeCN. El anión cloruro se asocia fuertemente con el complejo de Cu(II). En agua este anión tiene una basicidad muy pobre y forma complejos con Cu(II) menos estables que con Py. Sin embargo, su basicidad en fase gas supera a la Py por aproximadamente 400 kJ mol<sup>-1</sup> y como consecuencia es mejor ligante que Py en MeOH.

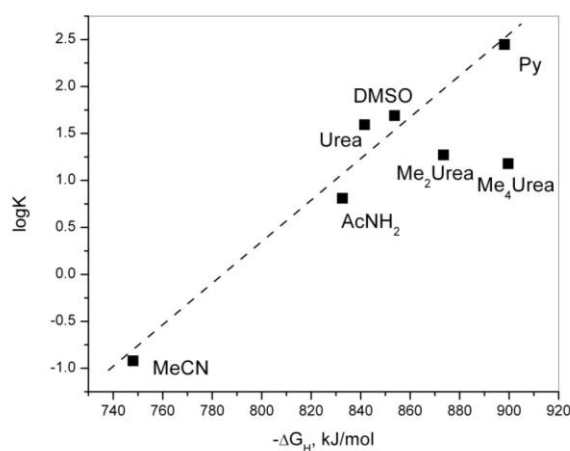


Figura 6.18. Gráfica de log  $K$  vs energía libre de protonación en fase gas  $-\Delta G_H$

### 6.5 Estudios de asociación de Cu(terpy)<sup>2+</sup> con ureas y amidas por espectrofotometría de UV-Vis en mezclas MeOH-agua

El valor de  $K$  para la Py en metanol que calculamos es cinco veces mayor que informadó en agua  $K = 60 \text{ M}^{-1}$ .<sup>93</sup> Este comportamiento fue alentador para hacer pruebas de asociación de Cu(terpy)<sup>2+</sup> con ureas en mezclas MeOH-agua con el objetivo de determinar la máxima cantidad de agua que se puede tener en la mezcla sin perder la detección de las ureas.

La Figura 6.19 muestra el perfil de  $\log K$  para dos ureas huésped como función de la fracción molar de agua en la mezcla. La constante de asociación para ambas ureas disminuye súbitamente cuando se incrementa el contenido de agua, hasta 0.3 de fracción molar (20 % en volumen), si se sigue aumentando la concentración de agua, el valor de  $K$  para la urea permanece constante. Inesperadamente, la constante de asociación para propilenurea aumenta. La afinidad en agua para la propilenurea es sólo un orden de magnitud menor que la calculada en MeOH. Este comportamiento es similar a lo observado para Py, lamentablemente para la urea la disminución de  $K$  es dos órdenes de magnitud.

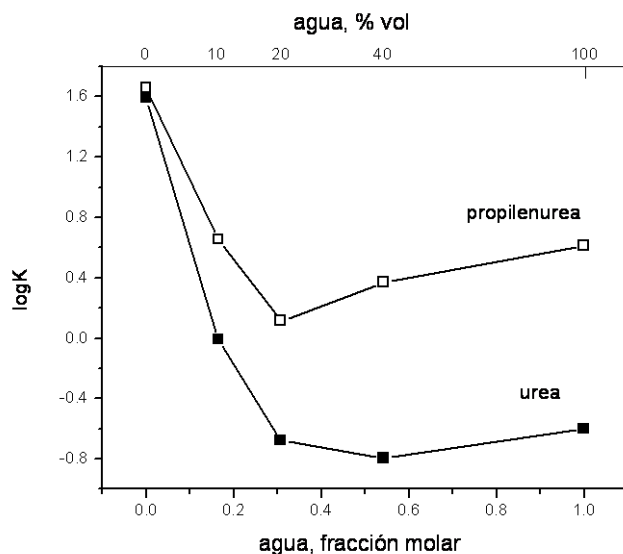


Figura 6.19 Constantes de asociación de urea (cuadros sólidos) y propilenurea (cuadros vacíos) para Cu(terpy)<sup>2+</sup> en mezclas metanol/agua.

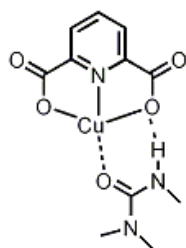
## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

Una posible explicación de la diferencia en las afinidades entre la propilenurea y la urea es la hidratación del átomo donador de la molécula huésped, la cual produce una disminución de la afinidad, esta hidratación es menor para moléculas que tienen motivos hidrofóbicos. El incremento de la  $K$  en el caso de la propilenurea después de la adición de 20% de agua puede indicar la contribución de interacciones hidrofóbicas entre las cadenas de la molécula huésped de propilenurea y el ligante de terpiridina que favorecen la asociación.

### 6.6 Estudios de asociación de Cu(ida), Cu(dien)<sup>2+</sup> y Cu(dpa) con ureas y amidas por espectrofotometría de UV-Vis en mezclas MeOH

Adicionalmente a los estudios con Cu(terpy)<sup>2+</sup> se hicieron experimentos con los complejos de Cu(II) con dien, ida y dpa. La adición de las ureas y amidas huésped a los complejos Cu(dien)<sup>2+</sup> y Cu(ida)<sup>2+</sup> no mostraron ningún cambio espectral, tanto en las bandas de la región de UV ni en la banda visible. Adicionalmente se hicieron titulaciones por voltametría cíclica para Cu(dien)<sup>2+</sup> que es un complejo con comportamiento redox cuasi-reversible con etilenurea y de nuevo no se observó ningún cambio significativo en los voltamperogramas.

El complejo [Cu(dpa)] es interesante porque en su estructura al menos presenta dos posibles sitios de interacción con un grupo urea, uno es el enlace de coordinación con el centro metálico Cu(II) y el otro es el átomo de oxígeno del carboxilato que se coordina al Cu(II), el cual tiene la posición adecuada para formar un enlace de hidrógeno del tipo (urea)N-H...O. Este tipo de interacción con dos sitios de reconocimiento puede presentar cooperatividad y aumentar la constante de asociación.



## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

Los resultados obtenidos por titulaciones espectrofotométricas del complejo [Cu(dpa)] con ureas fueron poco reproducibles, las constantes de asociación calculadas varían desde 1000 hasta 10000 M<sup>-1</sup>. Las soluciones metanólicas de este complejo 0.5–3 mM son inestables, con el tiempo forman un precipitado. Estudios cinéticos y perfiles del complejo de dipicolinato de cobre en función del tiempo, mostraron saturación en ausencia de cualquier huésped, lo que indica que este complejo se autoasocia en solución. La Figura 6.20 muestra estos perfiles. Lamentablemente la autoasociación es fuerte incluso en mezclas metanol agua y esto interfiere en la afinidad por las ureas huésped.

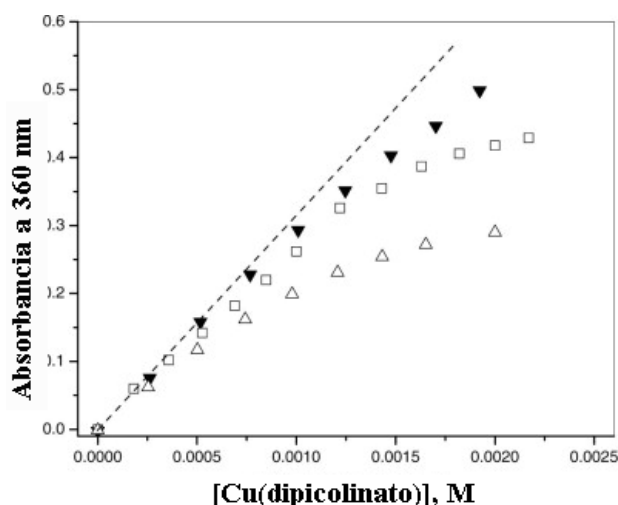


Figura 6.20 Perfiles de absorbancia vs concentración del complejo [Cu(dpa)] en MeOH. Triángulos oscuros -solución fresca, cuadrados – solución después de 1 h, triángulos vacíos – solución después de 6 h.

De acuerdo con los resultados presentados arriba se demuestra que el complejo 1:1 de Cu(II) con terpiridina puede coordinar ligantes débiles como las ureas neutras, amidas e incluso acetonitrilo en un medio polar y prótico como el MeOH, el cual dificulta su asociación porque compite por los sitios de reconocimiento, pero es interesante porque se asemeja más a las condiciones biológicas que es uno de los retos más importantes de la química supramolecular.

La importancia de la naturaleza del ligante tridentado es evidente a partir de la comparación de las propiedades de asociación de los complejos con terpiridina y dietilentriamina. Es sabido que los

## 6. Resultados y discusión de la asociación de ureas y amidas con complejos de Cu(II) de ligantes tridentados

ligantes heterocíclicos aromáticos mejoran las propiedades de asociación con un segundo ligante O-donador para dar complejos ternarios estables.<sup>95</sup>

Los resultados obtenidos en mezclas MeOH-agua son prometedores respecto a que el complejo Cu(terpy)<sup>2+</sup> o complejos relacionados con heterociclos aromáticos, se puedan emplear puedan como sitios de reconocimiento en el diseño de receptores multifuncionales para biomoléculas que contienen grupos amida o ureido, tales como péptidos o nucleobases, los cuales tienen fragmentos hidrofóbicos. La mayor afinidad de Cu(terpy)<sup>2+</sup> determinada en este estudio fue con la propilenurea. Hasta donde sabemos todos los receptores diseñados para ureas y sus derivados han sido informados en medios poco polares como cloroformo, por esta razón este estudio contribuye a la solución del problema de diseñar receptores para moléculas neutras de importancia biológica en medios polares próticos.

## 7. Conclusiones

Los receptores dicatiónicos basados en piridin-2,6-dicarboxiamidas que contienen grupos piridinio o quinolinio N-metilados insertados en los átomos de nitrógeno de los grupos amida tienen un incremento muy fuerte en su afinidad por aniones (halogenuros, acetato, dihidrofosfato, nitrato) y moléculas neutras (ureas y amidas), comparados con sus análogos neutros. El aumento de la afinidad por la inserción de cargas en los receptores permitió detectar al anión cloruro en concentraciones  $\mu\text{M}$ .

La principal razón del aumento de afinidad es la fuerte acidificación de los protones tanto NH (amida) como CH (aromáticos o alifáticos para el caso del isómero *orto*, *o-1*) lo que genera un aumento de su habilidad como grupos donadores de enlaces de hidrógeno. La acidificación es inducida por la cuaterización de los anillos laterales de piridina o quinolina.

La acidificación de los grupos amida fue identificada cuantitativamente por la determinación de los valores de pKa de todos los receptores en agua. Los receptores dicatiónicos son 5-10 órdenes de magnitud más ácidos que una amida común.

El análisis de las estructuras cristalinas de las sales de triflato de los receptores nos permitió predecir la selectividad de complejación con el anión cloruro, la cual fue observada experimentalmente.

Las estructuras cristalinas de las sales de cloruro de los receptores no muestran una adecuada representación de la estructura esperada en solución para los complejos receptor-anión, porque el anión cloruro está en un ambiente dentro de múltiples interacciones con los receptores dicatiónicos vecinos.

Posibles estructuras de los complejos receptor-cloruro fueron simuladas por cálculos DFT, los cuales están de acuerdo con los resultados de las titulaciones  $^1\text{H}$  RMN confirmando el modo de asociación esperado, en particular a través de enlaces de hidrógeno con los grupos donadores CH aromáticos (receptores *para*-, *meta*- y su análogo **4**) o alifáticos (N-Me<sup>+</sup>, para el caso del receptor *orto*-) y los grupos amida NH. Tanto en las estructuras cristalinas como en los estudios en solución



existe evidencia de que los aniones se alojan dentro de la cavidad de los receptores formada por los grupos amida NH y CH.

Los resultados obtenidos con el receptor fuertemente fluorescente **4** abren la posibilidad de que este receptor o derivados con quinolinio N-metilado, puedan ser usados como sensores fluorescentes para fosfatos biológicos como los nucleótidos en agua como se observó en los estudios con ATP.

El complejo 1:1 de Cu(II) con terpiridina puede coordinar donadores débiles neutros como ureas y amidas incluso acetonitrilo en un solvente prótico y fuertemente competitivo por el sitio de coordinación como lo es el metanol. La importancia de la naturaleza aromática del ligante es evidente a partir de la comparación en las propiedades de enlace de los complejos con los ligantes de terpiridina y dietilentriamina. Los complejos con ligantes alifáticos como dietilentriamina no mostraron asociación con las ureas o amidas.

Los resultados obtenidos en mezclas metanol-agua mostraron un efecto hidrofóbico favorable para la asociación de las moléculas huésped en adición a la coordinación del grupo ureido al centro metálico. Estos resultados son alentadores para que el complejo  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  o complejos relacionados con heterociclos aromáticos puedan ser empleados como sitios de reconocimiento para el diseño de receptores multifuncionales para biomoléculas que tienen grupos ureido o amida, tales como péptidos o nucleobases, los cuales tienen fragmentos hidrofóbicos.

## 8. Metodología Experimental

### 8.1 Reactivos

Todos los reactivos fueron comprados a Sigma-Aldrich y Fluka, se usaron como se recibieron, excepto en los casos que se indica el método de purificación. Perclorato de Cu(II) 98%; 2,2',6',2''-terpiridina 98%; dietilentriamina: ácido dipicolínico; urea 99.5%; 2-imidazolidona 98%; N,N'-trimetilenurea 98%; N,N'-dimetilurea 98%, N,N,N',N'-tetrametilurea 99%; pirrolidona 99%; acetamida 99%; piridina 99%. Para la síntesis y estudios de los receptores basados en dicarboxamidas se usó: 2-aminopiridina 98%; 3-aminopiridina 98%; 4-aminopiridina 98%; dicloruro de 2,6-piridindicarbonilo 97%; 3-aminoquinolina 98%; cloruro de tetrabutilamonio 98%, acetato de tetrabutilamonio 98%, bromuro de tetrabutilamonio 99%, yoduro de tetrabutilamonio 98%, dihidrofosfato de tetrabutilamonio 98%. Las ureas, acetamida, aminopiridina y dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo fueron purificados por recristalización en MeOH. La pureza fue revisada por espectros de  $^1\text{H}$  RMN. Los disolventes usados para los estudios de asociación MeOH y MeCN fueron destilados, pasados por una columna de malla molecular de 3 Å y secados por 24 h con malla al 20% en volumen del disolvente. Los disolventes usados en la síntesis de los receptores fueron secados por técnicas convencionales y recién destilados. Los disolventes deuterados fueron comprados a Sigma-Aldrich y a Cambridge Isotope Laboratories y almacenados sobre malla molecular de 3Å.

### 8.2 Condiciones experimentales de las técnicas y de los equipos

#### 8.2.1 Condiciones generales de los métodos espectroscópicos

Los experimentos por espectrofotometría de UV-Vis fueron hechos con dos espectrofotómetros de arreglo de diodos, uno Hewlett-Packard 8453 y otro Unicam UV500, ambos con resolución de 2 nm con una precisión de longitud de onda de  $\pm 0.5\text{nm}$  y una precisión fotométrica  $\pm 0.005$  A a 1.2, acoplados a un controlador de temperatura a 25 °C. Las celdas utilizadas son de cuarzo de 1 cm de paso óptico y 3 mL de volumen. Los experimentos por resonancia paramagnética electrónica EPR fueron realizados con un espectrómetro Bruker modelo Elexsys E-500. Los espectros fueron grabados con la frecuencia en la banda-X (9.45 GHz) a temperatura de nitrógeno líquido y ambiente. La calibración del campo fue hecha con difenilpicrilhidrazilo. Los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se obtuvieron en un espectrómetro NMR Varian Gemini 300, operado a 299.69 MHz para  $^1\text{H}$  y 75.36 MHz para  $^{13}\text{C}$ . El espectro bidimensional HMBC fue obtenido con un espectrómetro Varian de 400. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) fueron referenciados a la señal residual del disolvente deuterado. Los estudios por espectroscopía de fluorescencia fueron

realizados con un espectrofluorómetro Varian (ventana espectral de 200 a 800 nm), con una exactitud de longitud de onda de  $\pm 0.5$  nm y una relación señal ruido 550/1 acoplado a un peltier con baño de temperatura contralada  $\pm 0.1$  °C y celdas de cuarzo de 1cm de paso óptico y 3 mL de volumen. Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron con un espectrofotómetro Nicolet Avarat FT-IR de doble haz, empleando la técnica de pastilla de KBr.

### 8.2.2 Condiciones generales de los métodos potenciométricos

Los experimentos potenciométricos fueron realizados con un potenciómetro *Orion* modelo 710-A con una precisión de  $\pm 0.005$  unidades de pH y electrodos de vidrio combinado de la marca ROSS.

### 8.2.3 Condiciones generales difracción de rayos-X de monocristal

Los estudios por difracción de rayos-X fueron realizados con un difractómetro de monocristal Bruker- APEX con un detector de área CCD y un monocromador de grafito ( $\lambda_{MoK\alpha} = 0.71073$  Å). Los datos fueron colectados a  $T = 100$  K. Las intensidades medidas fueron reducidas a  $F^2$  y correlacionadas por absorción con SADABS (SAINT-NT). Las estructuras fueron resueltas por métodos directos y refinadas usando el programa SHELXTL-NT. Los átomos diferentes al hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno del tipo C-H fueron localizados en posiciones geoméricamente calculadas usando un modelo rígido. Los átomos de hidrógeno del tipo O-H y N-H fueron localizados por mapas diferenciales de Fourier, y refinados mediante un modelo rígido, fijando las longitudes de enlace a 0.84 y 0.86 Å, respectivamente. Las figuras fueron creadas con SHELXTL-NT<sup>97</sup>, MERCURY 1.4.<sup>98</sup> Las interacciones de enlace de hidrógeno fueron calculadas con el programa WINGX.<sup>99</sup>

### 8.2.4 Cálculos teóricos

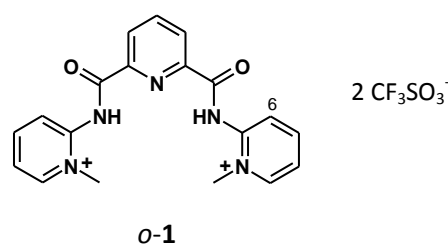
Las estructuras electrónicas fueron calculadas en fase gas con el programa JAGUAR (versión 7.5 y 7.6) quantum chemistry software.<sup>101</sup> Los cálculos DFT fueron hechos con el funcional de Becke's<sup>101</sup> de tres parámetros y la función de correlación de Lee, Yang y Parr (B3LYP).<sup>102</sup> Las geometrías de todos los complejos fueron optimizadas usando la base 6-31G(\*\*). Las energías de solvatación fueron determinadas usando el método SCRF.<sup>103</sup>

### 8.3 Síntesis de los receptores basados en piridin-2,6-dicarboxamida

La caracterización de los compuestos fue realizada por  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN, Masas-FAB, IR, análisis elemental y difracción de rayos-X de monocristal. Los espectros de resonancia y los datos cristalográficos para cada uno de los compuestos son mostrados al final de las metodologías de síntesis. Los espectros de MS-FAB se muestran en el material suplementario.

#### 8.3.1 Receptor dicatiónico (*o-1*) $\text{Tf}_2$

Trifluorometilsulfonato de 2,2'-[piridin-2,6-dibis(carbonilimino)]bis(1-metilpiridinio).



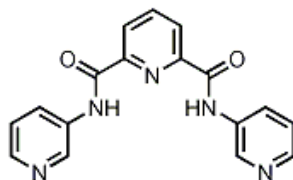
El receptor neutro *o-2* fue preparado como se describe en la referencia 104. El compuesto *o-2* (0.50g, 1.56mmol) reaccionó con 20 equivalentes de MeI en una mezcla DMF/acetona (1:3 v/v, 80 mL) bajo reflujo por una semana a 80 °C. El precipitado amarillo pálido fue filtrado y lavado con acetona y MeOH frío para dar (*o-1*) $\text{I}_2$ . La sal de yoduro (0.30 g, 0.49 mmol) fue disuelta en 80 mL de agua, se adicionaron 2 equivalentes de triflato de plata (0.25 g, 0.98 mmol), la mezcla permaneció en agitación por una noche a temperatura ambiente. La suspensión fue filtrada y el disolvente fue evaporado a presión reducida para dar la sal de triflato (0.21 g) con un rendimiento del 65%.

Los cristales de la sal de triflato, *o-1* $^{2+}$  2 $\text{Tf}^-$  fueron obtenidos por evaporación a temperatura ambiente a partir de una solución acuosa. Los cristales de la sal de cloruro *o-1* $^{2+}$  2 $\text{Cl}^-$  crecieron a partir de una solución acuosa del compuesto *o-1* $^{2+}$  2 $\text{Tf}^-$  en exceso de *n*-BuN $^+$ Cl $^-$ .

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.63 (s, 2H, -C(O)NH-), 9.02 (s, 2H, Ar-H), 8.68 (t,  $J=7.24$  Hz, 2H, Ar-H), 8.60 (d,  $J=7.86$  Hz, 2H, Ar-H), 8.47 (m, 3H, Ar-H), 7.98 (s, 2H, Ar-H), 4.38 (s, 6H, CH $_3$ -);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162.36, 147.05, 146.56, 146.21, 141.11, 127.47, 124.45, 124.10, 118.14, 44.43; MS(FAB, m/z) 498 [M + Tf] $^+$ ; IR (KBr) 3355, 3099, 1719, 1521, 1282, 1255  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Cal. para C $_{21}$ H $_{19}$ F $_6$ N $_5$ O $_8$ S $_2$  (647.53), C, 38.95%; H, 2.96%; N, 10.82%, encontrado C, 39.01%; H, 2.83 %; N, 10.80%.

**8.3.2 Receptor neutro *m-2***

N,N'-di(piridin-3-il)piridin-2,6-dicarboxiamida

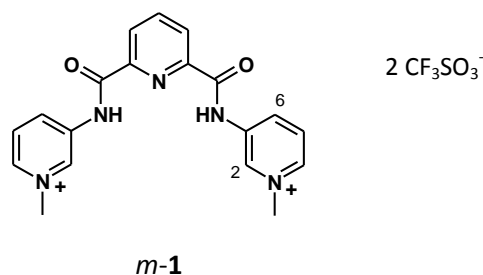
*m-2*

Una mezcla de 3-aminopiridina (0.92 g, 9.50 mmol) y dicloruro de 2,6-dipiridindicarbonilo (1.00 g, 4.75 mmol) en 50 mL de tolueno seco se colocó a reflujo por 2 h. El precipitado blanco que se formó fue separado por filtración, lavado con acetona y neutralizado con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5%. Se obtuvo 1.42 g de producto en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 94%.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.14 (s, 2H, -C(O)NH-), 9.10 (s, 2H, Ar-H), 8.41 (m, 4H, Ar-H), 8.34 (m, 2H, Ar-H), 8.30 (m, 1H, Ar-H), 7.48 (m, 2H, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.08, 148.35, 145.36, 142.73, 140.26, 134.67, 128.20, 125.64, 123.72; MS(FAB, m/z) 320 [M + H]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3257, 1685, 1589, 1538 cm<sup>-1</sup>. Anal. Cal. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (319.317), C, 63.94%; H, 4.10%; N, 21.93%, encontrado C, 63.01%; H, 4.45 %; N, 21.21%.

### 8.3.3 Receptor dicatiónico (*m-1*)Tf<sub>2</sub>

trifluorometilsulfonato de 3,3'-[piridin-2,6-dibis(carbonilimino)]bis(1-metilpiridinio)

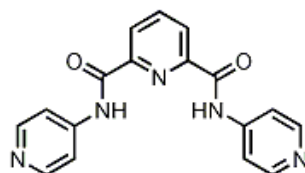


El compuesto  $((m-1)(CF_3SO_3)_2)$  fue sintetizado con el mismo procedimiento de *o-1* usando *m-2* en lugar de *o-2* con un tiempo de reacción para la alquilación de 4 días. Los cristales adecuados para difracción de rayos-X se crecieron por evaporación lenta a temperatura ambiente partiendo de una solución acuosa del compuesto  $((m-1)(CF_3SO_3)_2)$  en presencia de 2 equivalentes de *n*-BuN<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> a temperatura ambiente, para obtener el compuesto  $((m-1)(Br)_2)$ . Los cristales de la sal de triflato  $((m-1)(CF_3SO_3)_2)$  no fueron adecuados para una buena difracción de rayos-X.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.67 (s, 2H, -C(O)NH-), 9.72 (s, 2H, Ar-H), 8.84 (t, *J*=7.21 Hz, 4H, Ar-H), 8.56 (d, *J*=8.15 Hz, 2H, Ar-H), 8.46 (t, *J*=7.32, 1H, Ar-H), 8.26 (m, 2H, Ar-H), 4.47 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.36, 147.26, 141.11, 137.91, 136.40, 135.13, 127.84, 126.57, 122.77 (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 118.50 (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); MS(FAB, *m/z*) 498 [M + Tf]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3391, 3098, 1695, 1550, 1274 cm<sup>-1</sup>. Anal. Cal. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (647.53), C, 38.95%; H, 2.96%; N, 10.82%, encontrado C, 38.36%; H, 2.98%; N, 10.42%.

**8.3.4 Receptor neutro *p*-2**

N,N'-di(piridin-4-il)piridin-2,6-dicarboxiamida

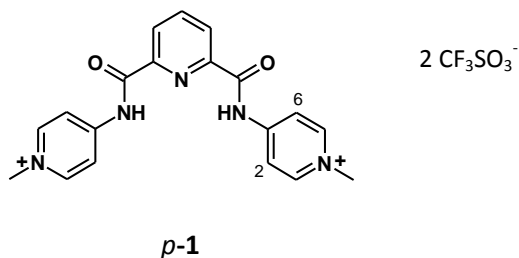
*p*-2

Este compuesto se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento que para *m*-2, usando 4-aminopiridina. El producto se obtuvo como un polvo blanco con un rendimiento del 90%.

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.25 (s, 2H, -C(O)NH-), 8.59 (d,  $J=5.44$  Hz, 4H, Ar-H), 8.45 (d,  $J=8.36$  Hz, 2H, Ar-H), 8.35 (t,  $J=7.39$  Hz, 1H, Ar-H), 7.97 (d, 4H, Ar-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162.23, 150.22, 147.89, 144.54, 140.03, 125.75, 114.08; MS(FAB,  $m/z$ ) 320 [M + H] $^+$ ; IR (KBr) 3235, 1678, 1583, 1511  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Cal. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$  (319.317), C, 63.94%; H, 4.10%; N, 21.93%, encontrado C, 63.48%; H, 4.58 %; N, 21.21 %.

### 8.3.5 Receptor dicatiónico (*p-1*)Tf<sub>2</sub>

Trifluorometilsulfonato de 4,4'-[piridin-2,6-dibis(carbonilimino)]bis(1-metilpiridinio)



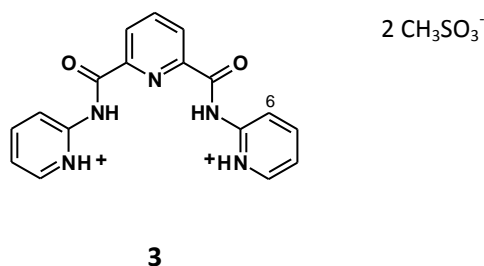
El compuesto fue obtenido siguiendo el procedimiento del compuesto *o-1*, se usó *p-2* en lugar de *o-2*. Los cristales de ((*p-1*)(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) fueron obtenidos a partir de una solución acuosa, por evaporación lenta a temperatura ambiente. Los cristales de la sal mixta ((*p-1*)(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)(Cl)) fueron obtenidos a partir de una solución del compuesto ((*p-1*)(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) en MeCN con presencia de un equivalente de *n*-BuN<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> a 4 ° C.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.97 (s, 2H, -C(O)NH-), 8.88 (d, *J*=7.38 Hz, 4H, Ar-H), 8.58 (d, *J*=8.44 Hz, 2H, Ar-H), 8.49 (m, 5H, Ar-H), 4.26 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.33, 150.82, 146.19, 141.04, 127.37, 122.81 (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 118.53 (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 115.98; MS(FAB, *m/z*) 498 [M + Tf]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3263, 3072, 1706, 1523, 1260 cm<sup>-1</sup>. Anal. Cal. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (647.53), C, 38.95%; H, 2.96%; N, 10.82%, encontrado, 38.97%; H, 2.97 %; N, 10.81%.



### 8.3.6 Receptor dicatiónico (**3**)(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Metanosulfonato de *N,N'*-di(2-piridinio)piridin-2,6-dicarboxiamida



A una solución de *o*-**2** (0.30 g, 0.94 mmol) en 30 mL de MeCN se adicionó ácido metanosulfónico (122  $\mu$ L, 1.88 mmol), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente, el producto cristalino fue obtenido por evaporación lenta del disolvente durante 2 días.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.94 (s, 2H, -C(O)NH-), 8.54 (d, *J*=5.18, 2H, Ar-H), 8.47 (d, *J*=7.92 Hz, 2H, Ar-H), 8.35 (t, *J*= 7.80 Hz, 1H, Ar-H), 8.30 (d, *J*= 8.49 Hz, 2H, Ar-H), 8.09 (t, *J*= 7.90 Hz, 2H, Ar-H), 7.38 (t, *J*= 7.38 Hz, 2H, Ar-H), 6.91 (s, 6H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  162.99, 150.40, 148.42, 146.05, 140.59, 140.23, 126.41, 120.72, 115.76.

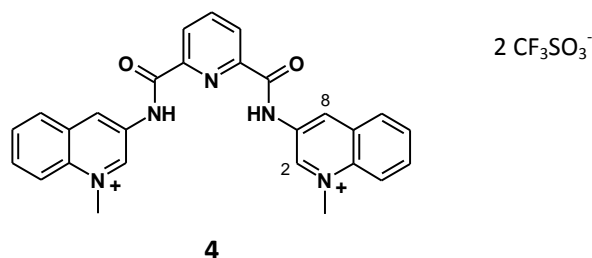
MS(FAB, *m/z*) 498 [M + Tf]<sup>+</sup>

IR (KBr) 3263, 3072, 1706, 1523, 1260 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Cal. for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (511.53), C, 44.61%; H, 4.14%; N, 13.69%; encontrado C, 44.39%; H, 4.46 %; N, 13.47%.

**8.3.7 Receptor dicatiónico (4)Tf<sub>2</sub>**

trifluorometanesulfonato de N,N'-di(3-N''-metilquinolinio)piridin-2,6-dicarboxiamida



Una mezcla de 3-aminoquinolina (1.4 g, 9.50 mol) y dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo (1.00 g, 4.75 mmol) en 40 mL de tolueno seco se colocó en reflujo por 4h. El precipitado amarillo fue colectado por filtración, lavado con acetona y neutralizado con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5% para dar N,N'-bis(3-quilonil)piridin-2-6-dicarboxiamida (1.80 g) en forma de un polvo blanco con un rendimiento de 87%. Este compuesto se colocó con 20 equivalentes de CH<sub>3</sub>I en DMF/Acetona (1:1 v/v, 50 mL) por 5 días. El precipitado amarillo fue colectado por filtración y lavado con MeOH frío para dar (4)I<sub>2</sub>. La sal de yoduro (0.30 g, 0.42 mmol) fue disuelta en 300 mL de MeOH caliente, se adicionó dos equivalentes de triflato de plata (0.22 g, 0.85 mmol) y se agitó por una noche a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado, y el disolvente fue removido bajo presión reducida para dar el producto (0.18 g,) con un rendimiento del 58 %. Los cristales de ((4)(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) adecuados para la difracción de rayos-X se formaron por evaporación lenta de una solución metanólica a 4 °C.

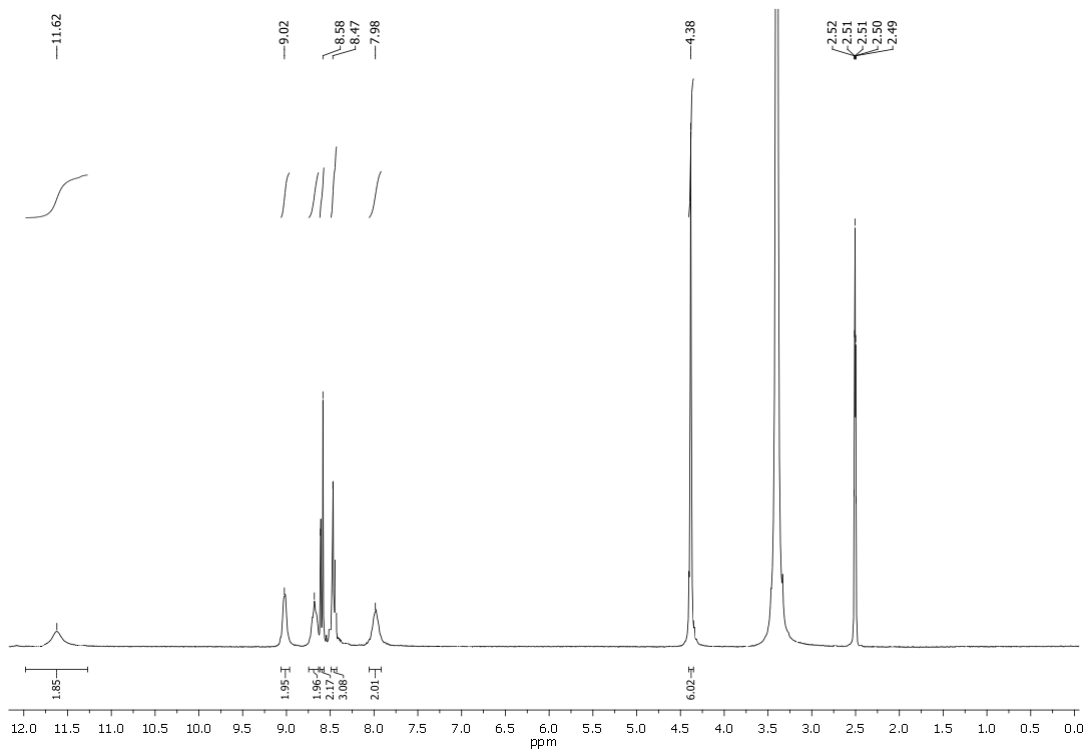
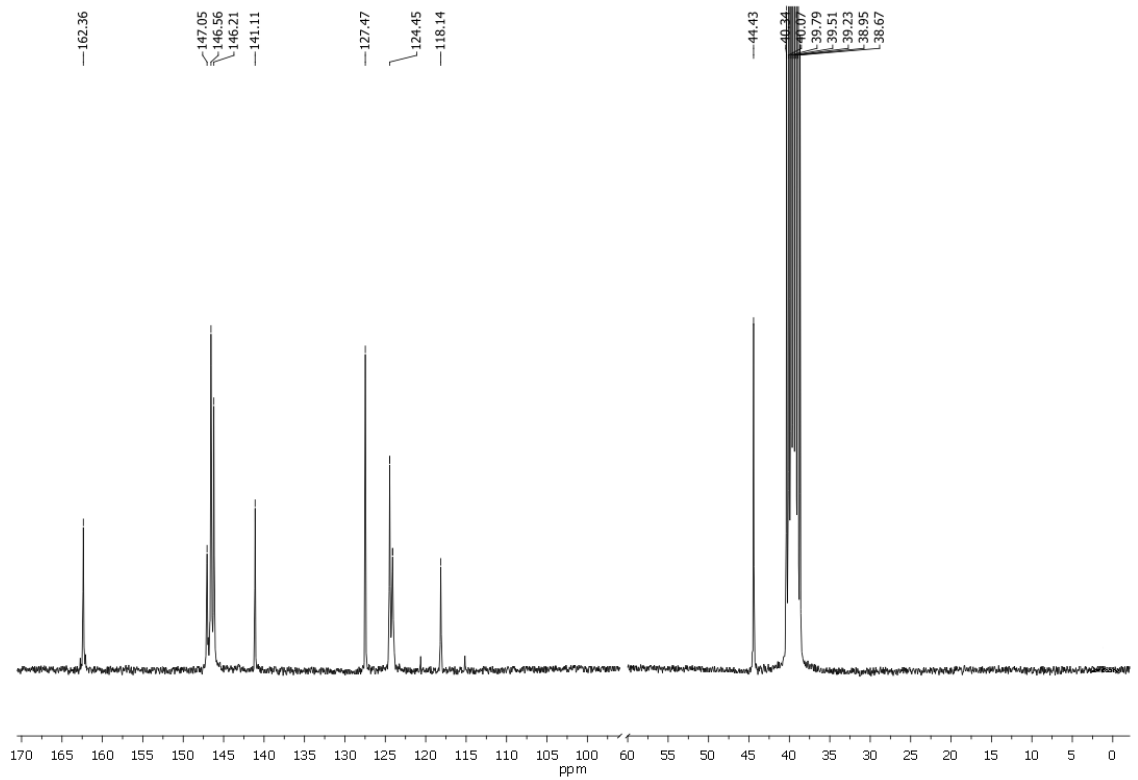
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.88 (s, 2H, -C(O)NH-), 10.11 (s, 2H, Ar-H), 9.66 (s, 2H, Ar-H), 8.58 (m, 6H, Ar-H), 8.50 (t, *J*= 7.59 Hz, 1H, Ar-H), 8.26 (t, *J*= 7.85 Hz, 2H, Ar-H), 8.10 (t, *J*= 7.74 Hz, 2H, Ar-H), 4.80 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-),

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162.49, 147.45, 144.71, 141.16, 135.88, 134.49, 134.11, 132.31, 130.46, 129.93, 129.26, 126.48, 122.82(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 119.29, 118.49 (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 49.19.

MS(FAB, *m/z*) 598 [M + Tf]<sup>+</sup>

IR (KBr) 3318, 3083, 1690, 1549, 1278 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Cal. for C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (747.643), C, 46.59%; H, 3.10%; N, 9.37%, found C, 46.60 %; H, 3.10 %; N, 9.35 %.

8.4 Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN de los receptoresFigura 8.1. Espectro  $^1\text{H}$  NMR del compuesto *o*-1 in  $\text{DMSO-d}_6$ Figura 8.2. Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto *o*-1 in  $\text{DMSO-d}_6$

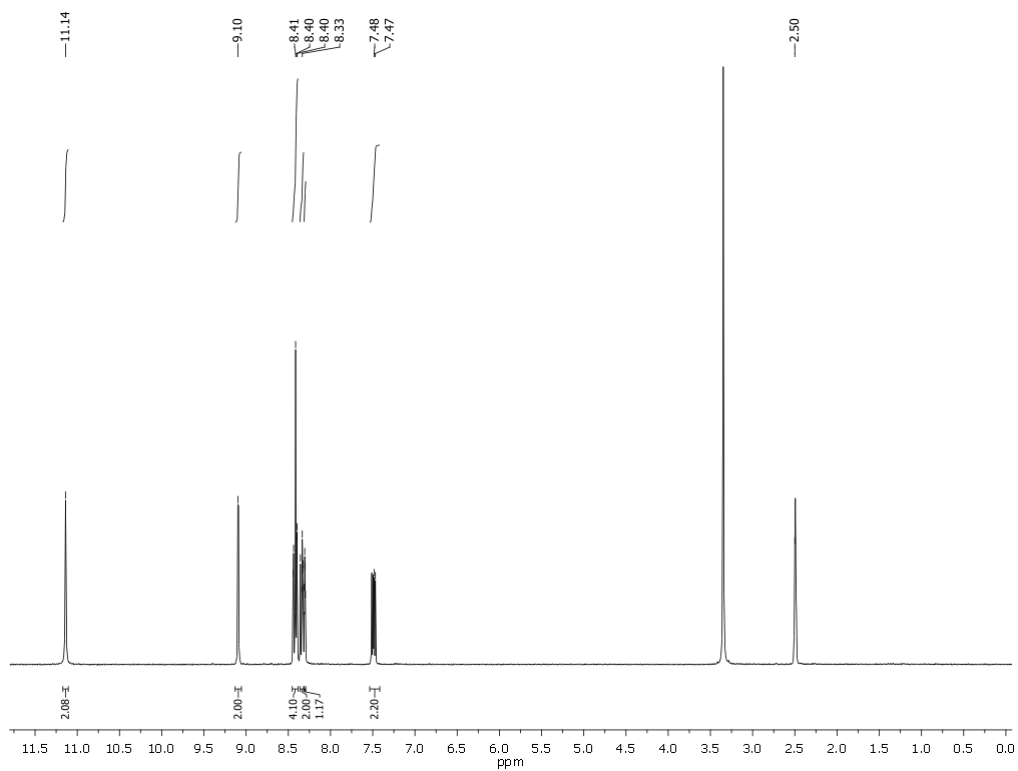


Figura 8.3. Espectro  $^1\text{H}$  NMR del compuesto *m-2* en  $\text{DMSO-d}_6$

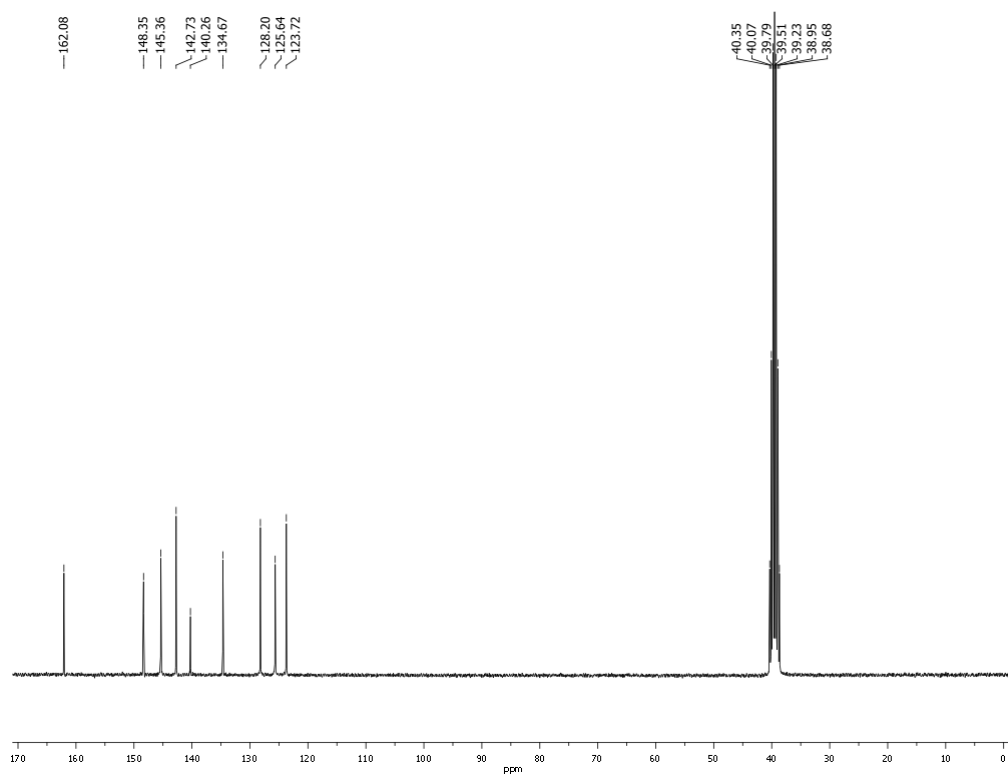


Figura 8.4 . Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto *m-2* en  $\text{DMSO-d}_6$

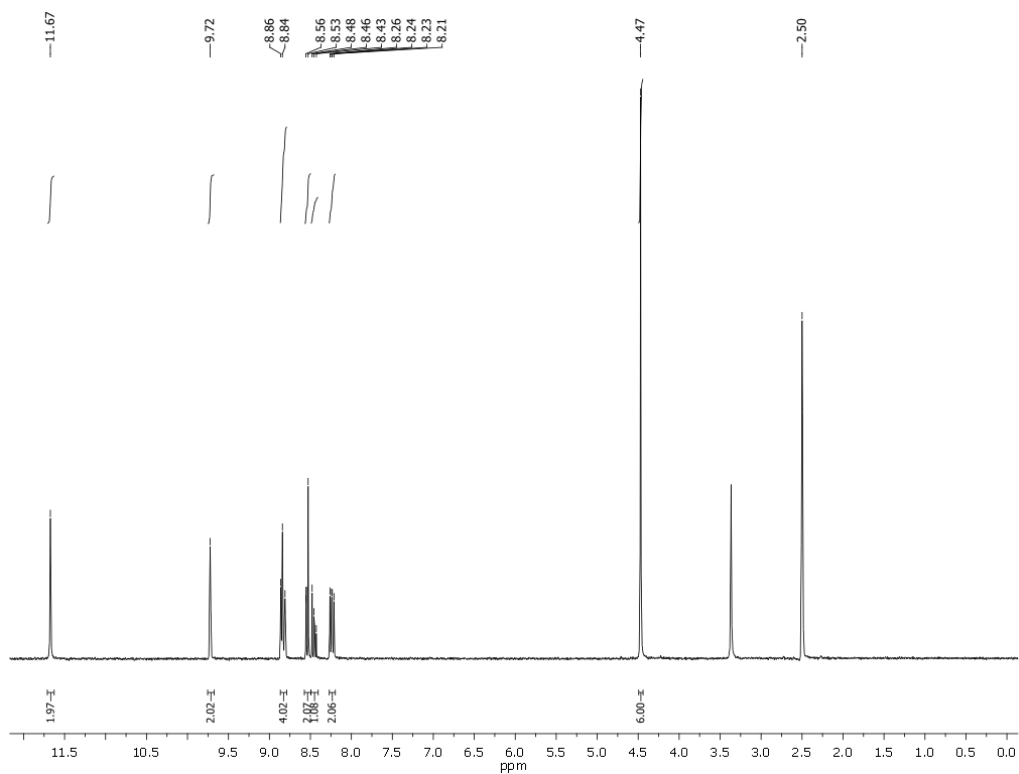


Figura 8.5. Espectro  $^1\text{H}$  NMR del compuesto  $((m-1)(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2)$  en  $\text{DMSO-d}_6$

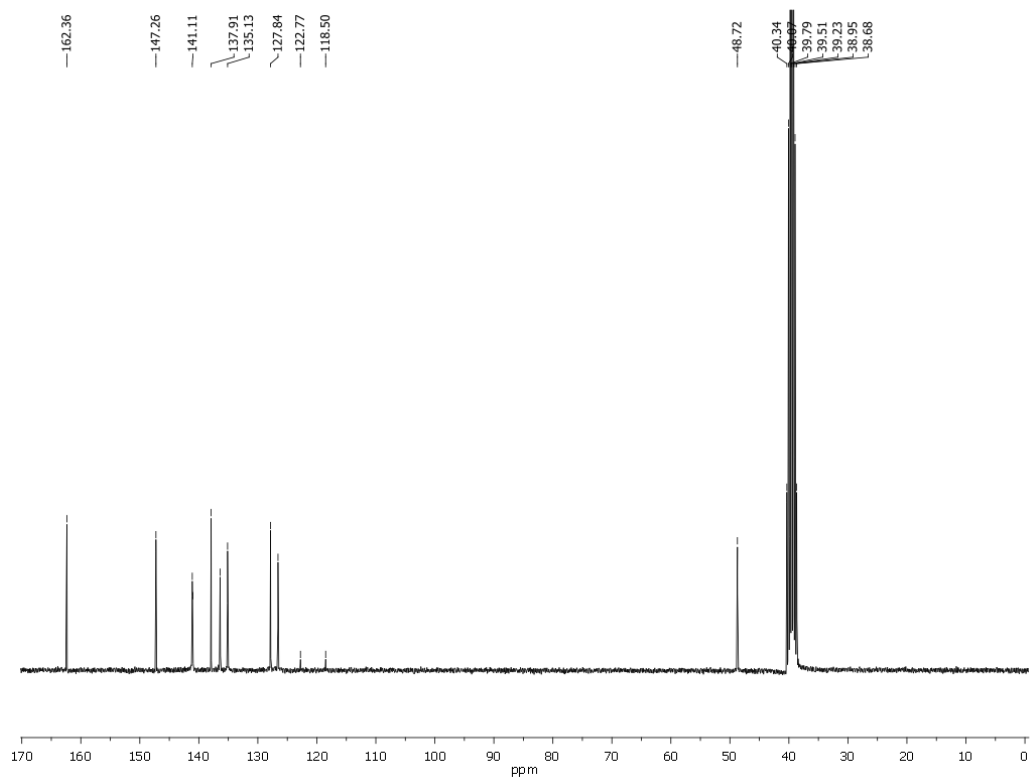


Figure 8.6. Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto  $((m-1)(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2)$  en  $\text{DMSO-d}_6$

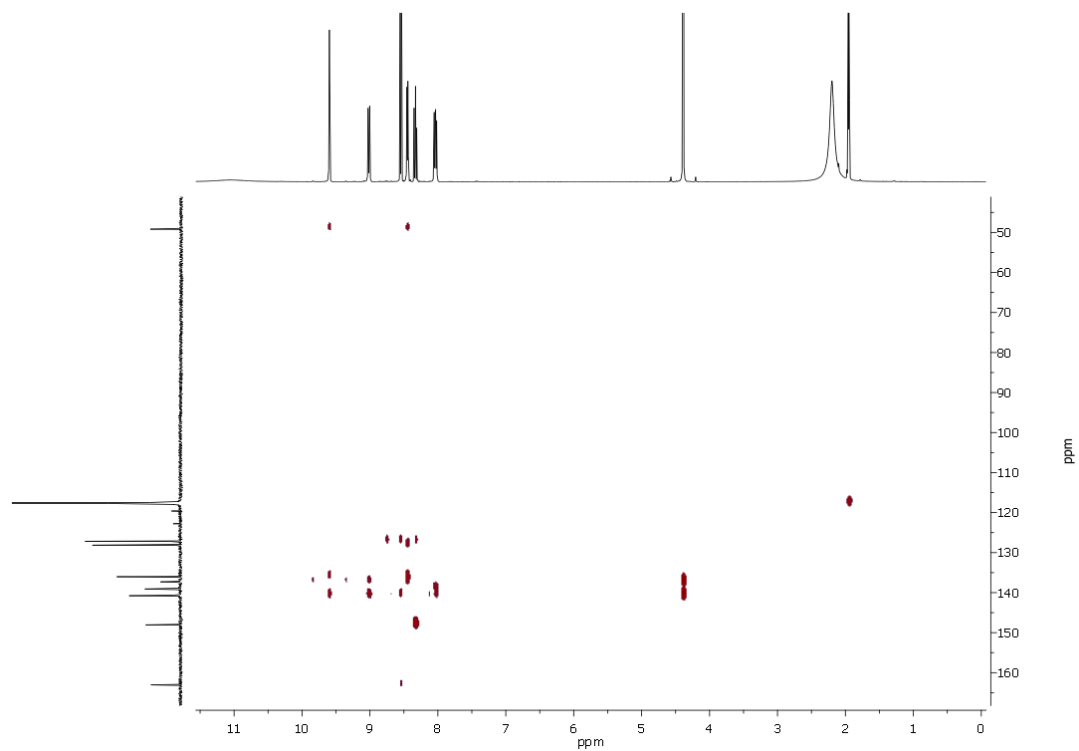


Figura 8.7. Espectro HMBC del compuesto  $((m-1)(CF_3SO_3)_2$  en  $CD_3CN-d_3$ .

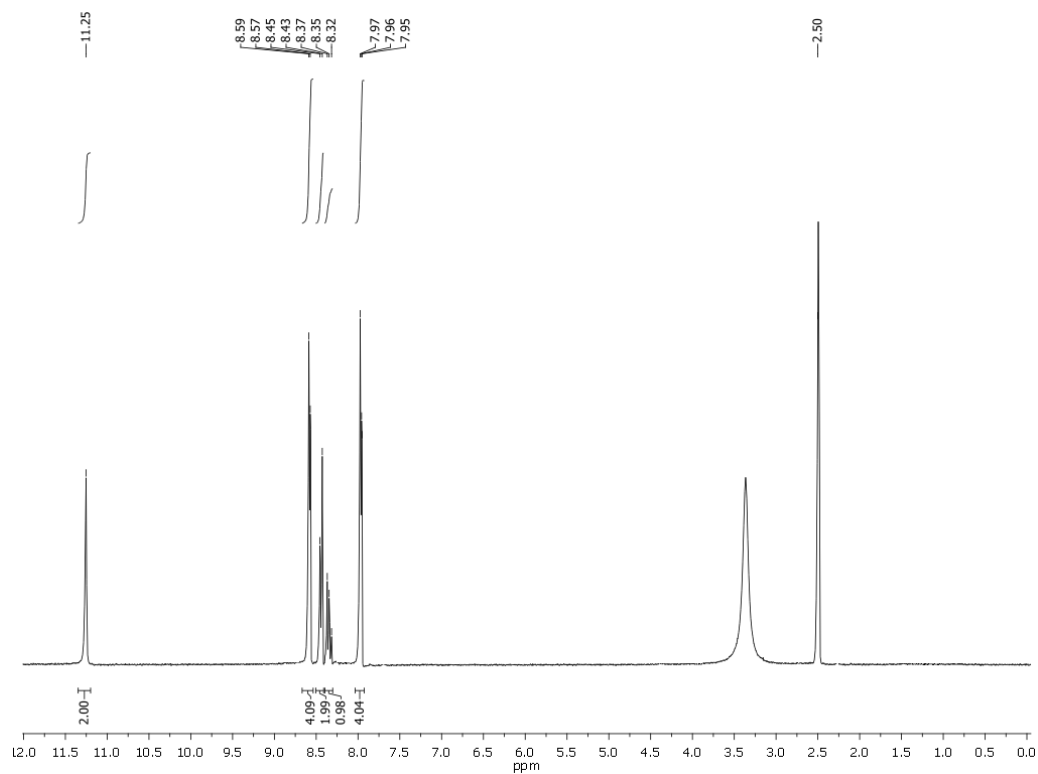


Figura 8.8. Espectro  $^1\text{H}$  NMR del compuesto **p-2** en  $\text{DMSO-d}_6$

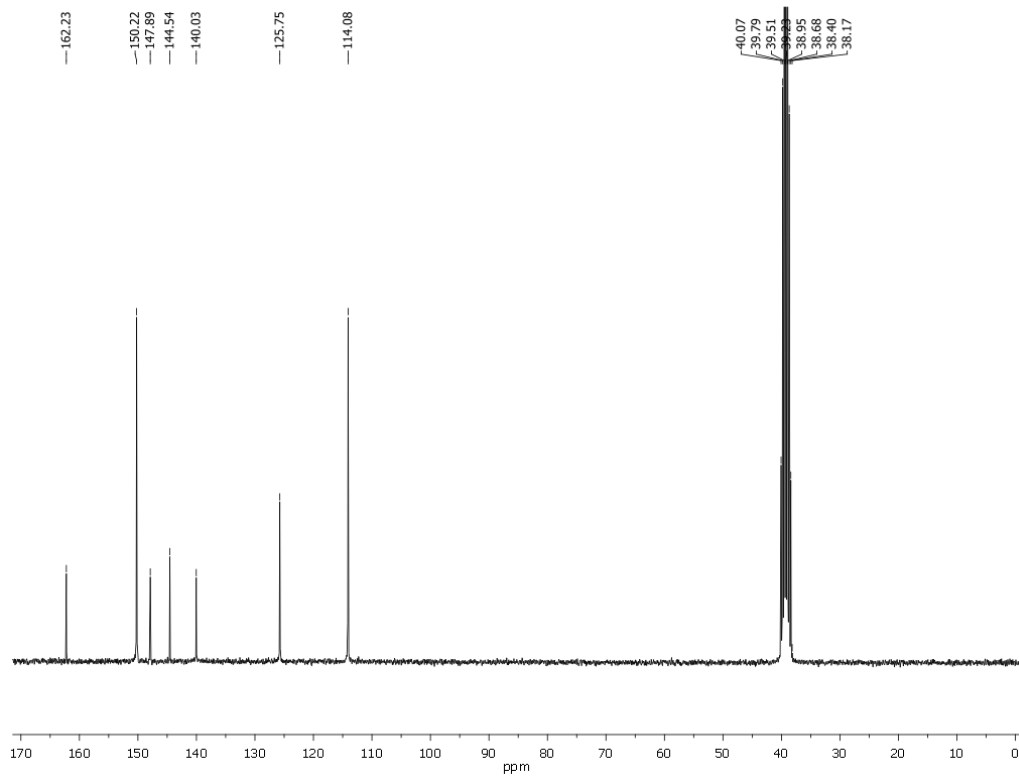
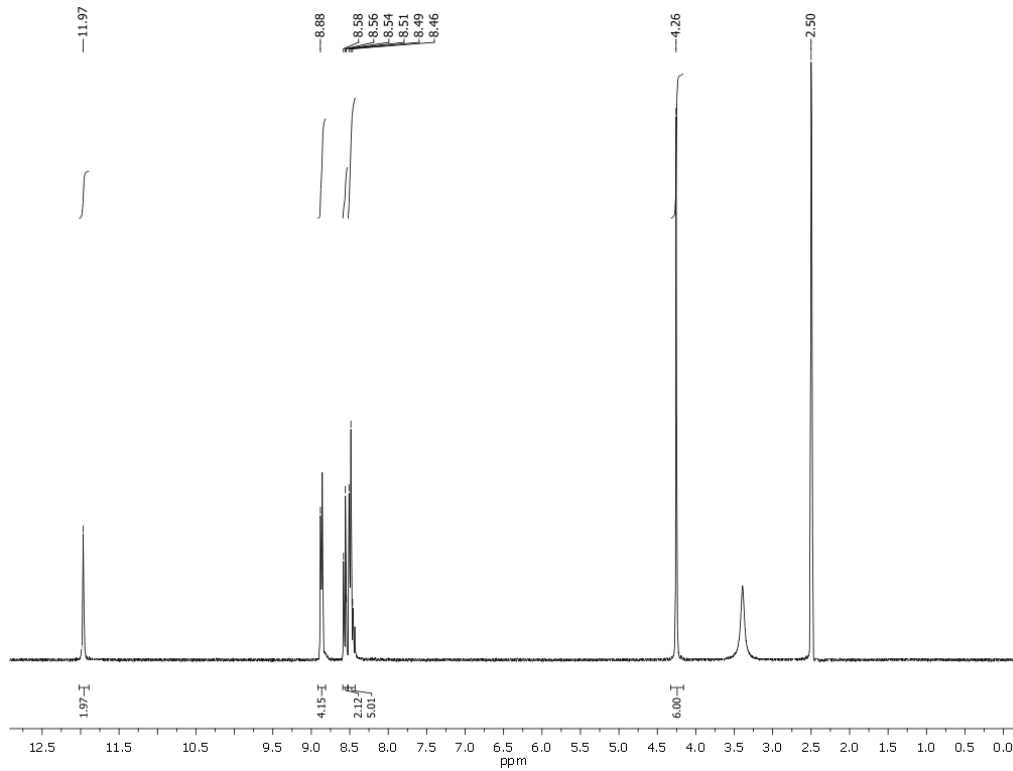
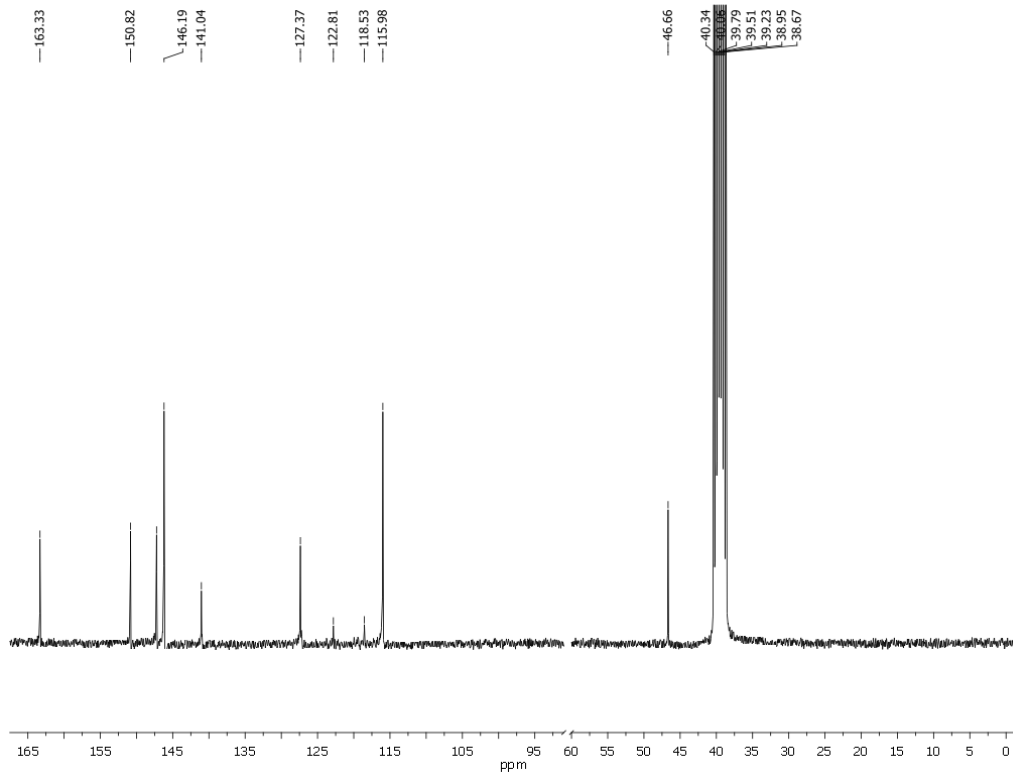
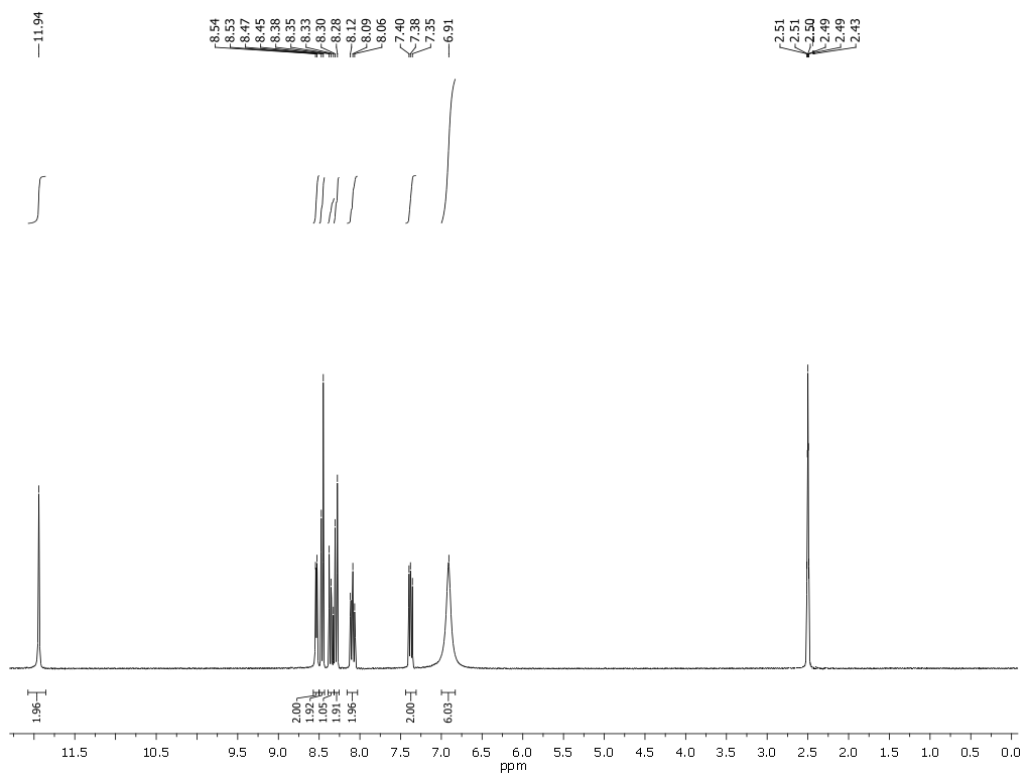
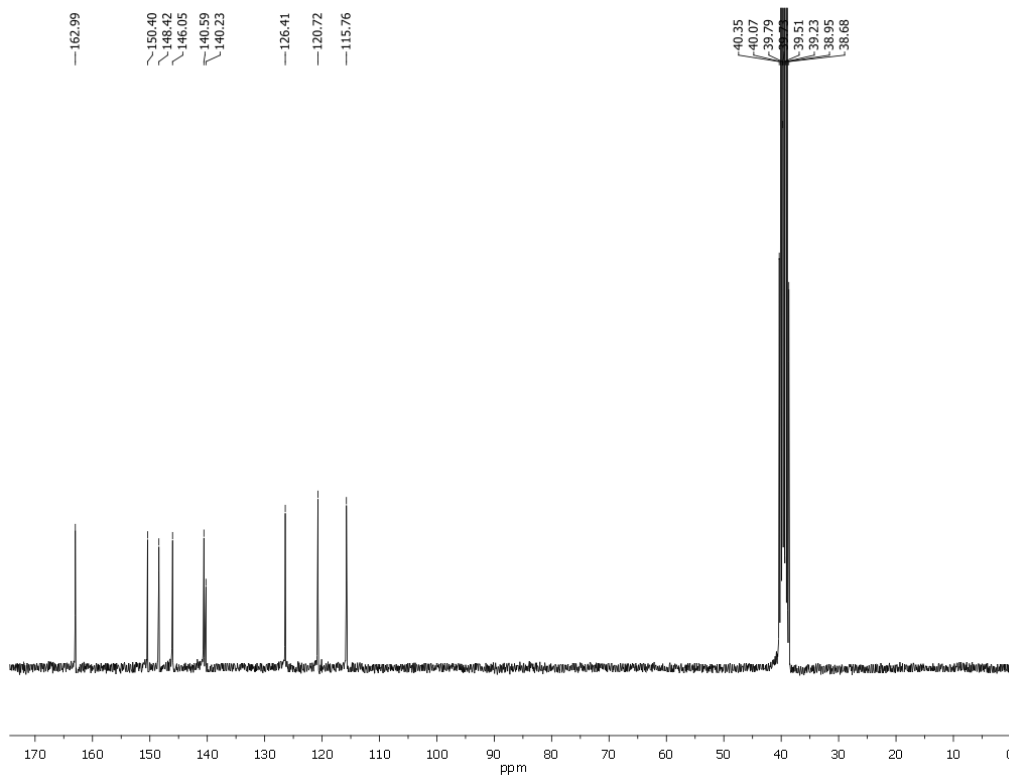


Figure 8.9. Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **p-2** en  $\text{DMSO-d}_6$

Figure 8.10. Espectro  $^1H$  NMR del compuesto  $((p-1)(CF_3SO_3)_2)$  en  $DMSO-d_6$ Figure 8.11. Espectro  $^{13}C$  NMR del compuesto  $((p-1)(CF_3SO_3)_2)$  en  $DMSO-d_6$



Figure 8.12. Espectro  $^1\text{H}$  NMR del compuesto  $((\mathbf{3})(\text{CH}_3\text{SO}_3)_2)$  en  $\text{DMSO-d}_6$ Figure 8.13. Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto  $((\mathbf{3})(\text{CH}_3\text{SO}_3)_2)$  en  $\text{DMSO-d}_6$

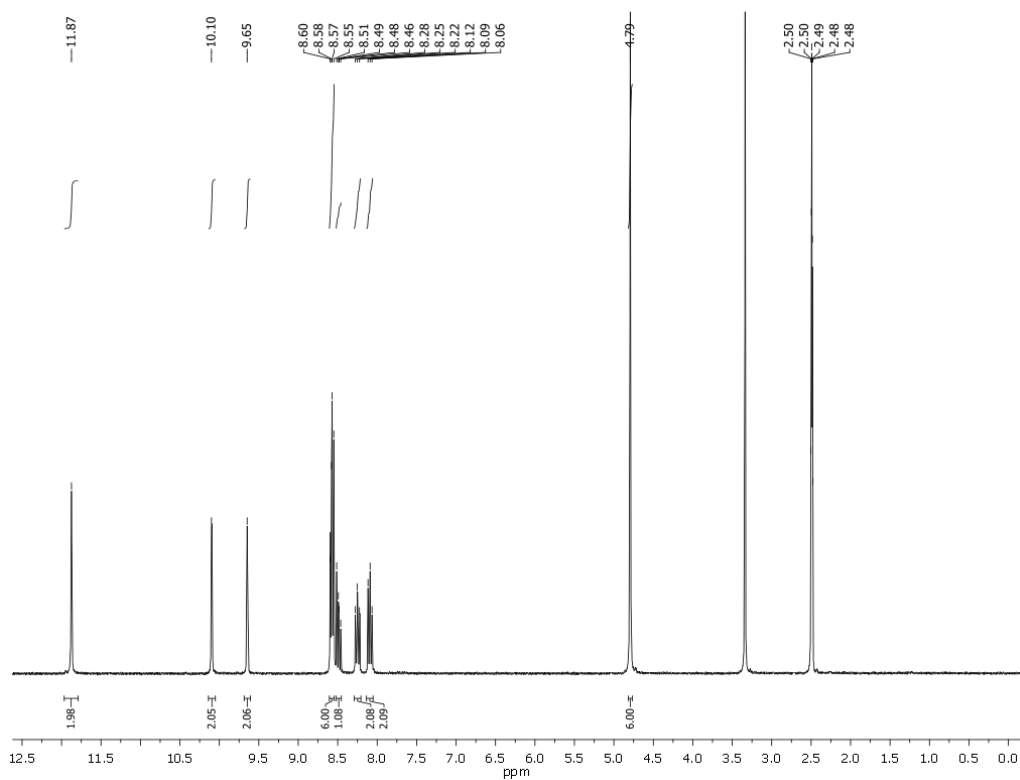
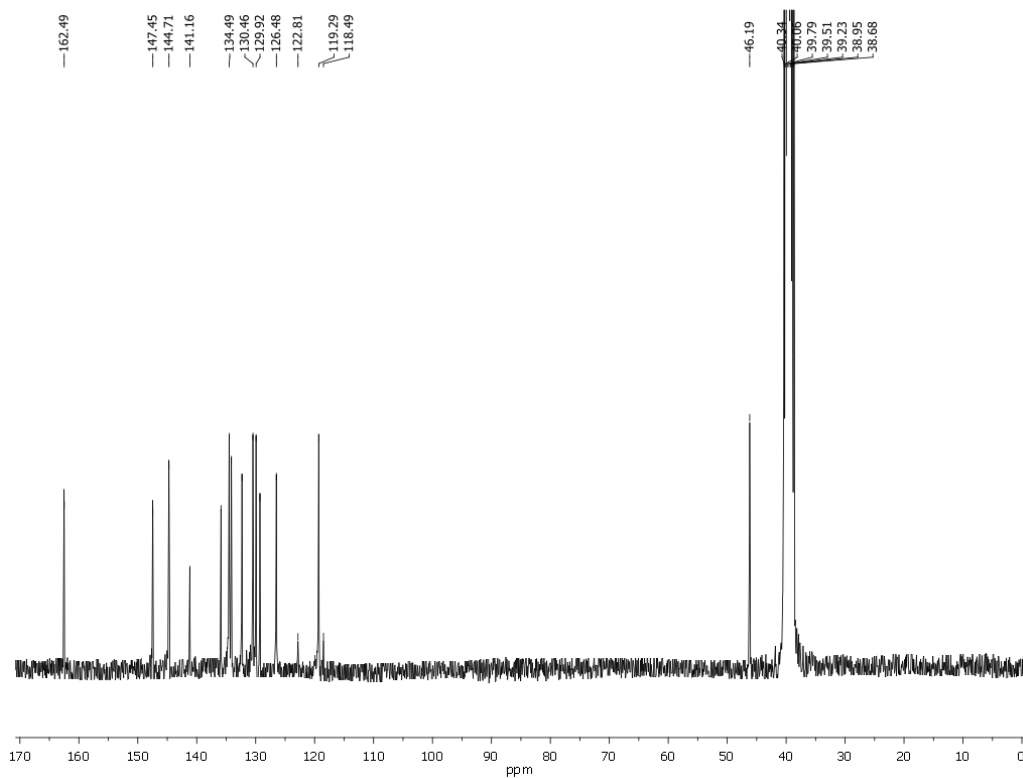
Figure 8.14. Espectro  $^1\text{H}$  NMR del compuesto  $((\mathbf{4})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2)$  en  $\text{DMSO-d}_6$ Figure 8.15. Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto  $((\mathbf{4})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2)$  en  $\text{DMSO-d}_6$

Tabla 8.1. Datos cristalográficos para los compuestos (*p*-1)Tf<sub>2</sub>, (*o*-1)Tf<sub>2</sub>, (*p*-1)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>Tf<sub>4</sub>, (*o*-1)Cl<sub>2</sub>, (*m*-1)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>, (**3**)(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y (**4**)(Tf)<sub>2</sub>.

Datos del cristal <sup>[a]</sup>	( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	( <i>o</i> -1)Tf <sub>2</sub>	( <i>p</i> -1) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> Tf <sub>4</sub>	( <i>o</i> -1)Cl <sub>2</sub>	( <i>m</i> -1)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> Br <sub>2</sub>	( <b>3</b> )(CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	( <b>4</b> )(Tf) <sub>2</sub>
Fórmula	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>61</sub> H <sub>57</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>12</sub> N <sub>15</sub> O <sub>18</sub> S <sub>4</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> ·2MeCN	C <sub>29</sub> H <sub>23</sub> F <sub>6</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>
PM (g mol <sup>-1</sup> )	647.53	647.53	1715.36	420.29	563.26	552.58	747.64
Grupo Espacial	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	9.1575(11)	28.202(4)	24.893(4)	21.817(3)	7.4711(8)	6.7521(5)	11.4049(18)
<i>b</i> (Å)	11.8255(14)	8.1643(12)	14.421(2)	12.9748(19)	11.0507(12)	12.0682(9)	11.4366(18)
<i>c</i> (Å)	12.5133(15)	22.883(3)	22.112(4)	6.8192(10)	14.3526(15)	15.8151(12)	12.666(2)
$\alpha$ (°)	72.991(2)	90	90	90	104.137(2)	109.098(1)	82.769(3)
$\beta$ (°)	81.722(2)	106.889(2)	117.025(3)	102.865(2)	98.819(2)	93.688(1)	79.205(3)
$\gamma$ (°)	87.471(2)	90	90	90	94.323(2)	98.311(1)	68.923(2)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	1282.3(3)	5041.6(13)	7071(2)	1881.8(5)	1127.6(2)	1196.37(16)	1511.2(4)
<i>Z</i>	2	8	4	4	2	2	2
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0.309	0.315	0.323	0.372	3.635	0.284	0.275
$\rho_{\text{calcd}}$ (g cm <sup>-3</sup> )	1.677	1.706	1.611	1.483	1.659	1.534	1.643
<i>R</i> <sup>[b, c]</sup>	0.041	0.055	0.058	0.056	0.036	0.034	0.062
<i>R</i> <sub>w</sub> <sup>[d, e]</sup>	0.101	0.123	0.128	0.126	0.096	0.085	0.138

## 8.5 Estudios de asociación en solución de los receptores basados en piridin-2,6-dicarboxiamida con aniones y moléculas neutras

### 8.5.1 Titulaciones espectrofotométricas por UV-vis

Las titulaciones espectrofotométricas UV-vis fueron hechas siguiendo la siguiente metodología general. Se prepararon soluciones stock concentradas, 0.005 M de los receptores, a partir de éstas soluciones se tomaron alícuotas y se diluyeron en una celda de cuarzo hasta concentraciones  $2-4 \times 10^{-5}$  M, se grabaron los espectros de absorción y directamente en la celda se adicionó alícuotas de soluciones stock concentradas de los aniones y de las moléculas neutras. Las condiciones experimentales de las titulaciones están en la Tabla 8.2.

Los espectros de absorción para cada una de las adiciones se tomaron por duplicado después de 1 minuto. Este procedimiento permitió calcular las constantes de asociación para los receptores *m-1* y *p-1* con las moléculas huésped.

En todos los casos la adición de los aniones al receptor *o-1* mostró en los experimentos una completa o parcial desprotonación del receptor. Este problema impidió determinar las constantes de asociación directamente. Por tal motivo desarrollamos una nueva técnica para medir las constantes y la cual puede ser aplicada para otros receptores que son muy ácidos y que presentan desprotonación al adicionar las moléculas huésped.

La nueva metodología consiste en usar experimentos de desprotonación por competencia. La idea es que al adicionar un huésped que interactúa con el receptor inhibe la desprotonación, y ésta necesitará una mayor concentración de base comparada con las que no tiene la molécula huésped. Estos experimentos fueron hechos de la siguiente manera.

Se preparó una solución stock del receptor *o-1* 0.005 M, se diluyó en la celda de cuarzo hasta una concentración  $4 \times 10^{-5}$  M, se adicionó una alícuota de una solución del anión o de la molécula neutra hasta una concentración conocida  $0.2-1 \times 10^{-3}$  M. Después se comenzó a titular directamente en la celda con alícuotas de una solución de piridina hasta la desprotonación completa del receptor. Las condiciones experimentales se muestran en la Tabla 3.3.

Tabla 8.2. Concentraciones usadas en las titulaciones espectrofotométricas para determinar las constantes de asociación en MeCN a 25 °C de los receptores (*m*-1)Tf<sub>2</sub> y (*p*-1)Tf<sub>2</sub> con los huéspedes.

Huésped	[Receptor] en la celda (M)	[Huésped] en la celda (M)	[CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H] en la celda (M)
F <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 1.50x10 <sup>-4</sup>	4x10 <sup>-4</sup>
Cl <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 1.50x10 <sup>-4</sup>	0
Br <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 1.50x10 <sup>-5</sup>	0
I <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 4.40x10 <sup>-4</sup>	0
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 1.90x10 <sup>-4</sup>	0
AcO <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 6.00x10 <sup>-4</sup>	5x10 <sup>-4</sup>
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 7.20x10 <sup>-4</sup>	0
Urea	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 8.00x10 <sup>-3</sup>	0
Etilenurea	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 8.00x10 <sup>-3</sup>	0
Pirrolidona	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 8.50x10 <sup>-2</sup>	0
F <sup>-</sup>	( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 1.50x10 <sup>-4</sup>	4x10 <sup>-4</sup>
Cl <sup>-</sup>	( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 1.50x10 <sup>-4</sup>	0
Br <sup>-</sup>	2x10 <sup>-5</sup> ( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 2.5x10 <sup>-4</sup>	0
I <sup>-</sup>	2x10 <sup>-5</sup> ( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 5x10 <sup>-4</sup>	0
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	2x10 <sup>-5</sup> ( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 8x10 <sup>-5</sup>	0
AcO <sup>-</sup>	( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 6.00x10 <sup>-4</sup>	5x10 <sup>-4</sup>
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	2x10 <sup>-5</sup> ( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 6.5x10 <sup>-4</sup>	0
Urea	2x10 <sup>-5</sup> ( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 7x10 <sup>-3</sup>	0
Etilenurea	2x10 <sup>-5</sup> ( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 6x10 <sup>-3</sup>	0
Pirrolidona	( <i>p</i> -1)Tf <sub>2</sub>	0 - 8.5x10 <sup>-2</sup>	0

Tabla 8.3. Concentraciones usadas en las titulaciones espectrofotométricas por competencia para determinar las constantes de asociación en MeCN a 25 °C de los receptores (*o*-1)Tf<sub>2</sub> y con los huéspedes.

Huésped	[Receptor] en la celda (M)	[Huésped] en la celda (M)	[Piridina] en la celda (M)
Cl <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>o</i> -1)Tf <sub>2</sub>	2x10 <sup>-4</sup>	0 - 0.2
Br <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>o</i> -1)Tf <sub>2</sub>	1x10 <sup>-3</sup>	0 - 0.6
I <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>o</i> -1)Tf <sub>2</sub>	1x10 <sup>-3</sup>	0 - 7x10 <sup>-3</sup>
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>o</i> -1)Tf <sub>2</sub>	1x10 <sup>-3</sup>	0 - 5x10 <sup>-3</sup>
etilenurea	4x10 <sup>-5</sup> ( <i>o</i> -1)Tf <sub>2</sub>	1x10 <sup>-3</sup>	0 - 5x10 <sup>-3</sup>

### 8.5.2 Titulaciones espectroscópicas por $^1\text{H}$ RMN

Los estudios de asociación por  $^1\text{H}$  RMN, fueron hechos para todos los receptores. Las titulaciones se hicieron directamente en el tubo de resonancia, se prepararon soluciones stock 0.005-0.01 M de los receptores en  $\text{MeCN-}d_3$ , se colocó 700  $\mu\text{L}$  de la solución del receptor en un tubo de resonancia, se grabó el espectro de protón y se comenzó a titular con soluciones stock 0.2 M de los huéspedes. Las condiciones experimentales de las titulaciones se muestran en la Tabla 8.4. Los espectros  $^1\text{H}$  RMN fueron grabados, después de agitar y esperar un minuto. Los datos experimentales obtenidos permitieron calcular las constantes de asociación de los receptores neutros y del receptor  $((\mathbf{3})(\text{CH}_3\text{SO}_3)_2)$  con los huéspedes.

En el caso de las titulaciones con el receptor  $((\mathbf{3})(\text{CH}_3\text{SO}_3)_2)$  se hicieron en presencia de ácido metanosulfónico para evitar la desprotonación del receptor. Se hicieron 3 titulaciones de éste tipo, la diferencia fue la concentración de ácido metanosulfónico en la celda. Las condiciones experimentales para los aniones cloruro y bromuro son mostrados en la Tabla 8.5. En el caso de los aniones fluoruro, acetato y dihidrofosfato se observó desprotonación del receptor. Para el caso de yoduro y las moléculas neutras no se observó cambio en el espectro inicial del receptor.

En las titulaciones con los receptores  $(m\text{-}\mathbf{1})\text{Tf}_2$ ,  $(p\text{-}\mathbf{1})\text{Tf}_2$  y  $(o\text{-}\mathbf{1})\text{Tf}_2$  se forma precipitado al adicionar 1 equivalente de anión (halogenuros, acetato o dihidrofosfato). Estos experimentos dieron información a nivel molecular, de los sitios de asociación, ya que se observa un importante desplazamiento a campo bajo de los protones que interactúan con el huésped. Sin embargo, no fue posible determinar las constantes por ésta técnica debido al precipitado formado.

Tabla 8.4. Concentraciones usadas en las titulaciones por  $^1\text{H}$  RMN para determinar las constantes de asociación en  $\text{MeCN}$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  de los receptores neutros  $m\text{-}2$ ,  $p\text{-}2$ ,  $o\text{-}2$ .

Huésped	[Receptor] (M)	[Receptor] (M)	[Receptor] (M)
$\text{Cl}^-$	0.01 $m\text{-}2$	0.004 $p\text{-}2$	0.005 $o\text{-}2$
$\text{AcO}^-$	0.01 $m\text{-}2$	0.004 $p\text{-}2$	0.005 $o\text{-}2$
Etilenurea	0.01 $m\text{-}2$	0.005 $p\text{-}2$	0.005 $o\text{-}2$

Tabla 8.5. Concentraciones usadas en las titulaciones por  $^1\text{H}$  RMN para determinar las constantes de asociación en MeCN a 25 °C del receptor  $(\mathbf{3})(\text{CH}_3\text{SO}_3)_2$ .

Huésped	$[(\mathbf{3})(\text{CH}_3\text{SO}_3)_2]$ en la celda (M)	[Huésped] en la celda (M)	$[\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}]$ en la celda (M)
$\text{Cl}^-$	0.005	0 – 0.015	0
$\text{Cl}^-$	0.005	0 – 0.015	0.02
$\text{Cl}^-$	0.005	0 – 0.015	0.04
$\text{Br}^-$	0.005	0 – 0.025	0.02

### 8.5.3 Titulaciones espectroscópicas por fluorescencia

El receptor  $(\mathbf{4})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$  es fuertemente fluorescente, lo que permite determinar constantes de asociación a concentraciones menores que las usadas para UV-vis y por RMN. Las titulaciones fluorimétricas, fueron realizadas de la siguiente manera. Se preparó una solución stock 0.001 M del receptor  $(\mathbf{4})\text{Tf}_2$ , se diluyó directamente en la celda de cuarzo hasta una concentración de  $2 \times 10^{-6}$  M, se grabó el espectro de emisión con una longitud de onda de excitación de 350 nm y se comenzó a titular con una solución stock concentrada del huésped. Los espectros fueron grabados por duplicado después de agitar la celda y esperar dos minutos. Los datos experimentales se muestran en la Tabla 8.6.

Tabla 8.6. Concentraciones usadas en las titulaciones fluorimétricas para determinar las constantes de asociación en MeCN a 25 °C del receptor  $(\mathbf{4})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ .

Huésped	$[(\mathbf{4})(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$ en la celda (M)	[Huésped] en la celda (M)
$\text{F}^-$	$2 \times 10^{-6}$	0 – $15 \times 10^{-6}$
$\text{Cl}^-$	$2 \times 10^{-6}$	0 – $7 \times 10^{-6}$
$\text{Br}^-$	$2 \times 10^{-6}$	0 – $0.2 \times 10^{-3}$
$\text{I}^-$	$2 \times 10^{-6}$	0 – $0.2 \times 10^{-3}$
$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	$2 \times 10^{-6}$	0 – $15 \times 10^{-6}$
$\text{AcO}^-$	$2 \times 10^{-6}$	0 – $7 \times 10^{-6}$
$\text{NO}_3^-$	$2 \times 10^{-6}$	0 – $0.3 \times 10^{-3}$

## 8.6 Experimentos para determinar la estequiometría de los Complejos, gráficas de Job

Para el caso de los receptores dicatiónicos se tomó como modelo el compuesto  $(m-1)\text{Tf}_2$  y los aniones cloruro y acetato. Los experimentos fueron hechos de la siguiente manera. Se prepararon soluciones stock del receptor y el huésped 0.005 M. Partiendo de éstas se preparó una serie de soluciones con una concentración total de  $1 \times 10^{-4}$  M (suma de la concentración del receptor y del huésped). Cada una de las soluciones fue preparada con las concentraciones que se muestran en la Tabla 8.7 y 8.8. Se tomó el espectro de absorción para cada una y se graficó la fracción molar del receptor vs el cambio de absorbancia  $\Delta A$  a 310nm. Los experimentos con acetato se hicieron en presencia de ácido acético  $5.0 \times 10^{-4}$  M.

Para los receptores neutros se tomó como modelo el compuesto  $m-2$ . Los experimentos fueron similares a los mencionados para los dicatiónicos.

Tabla 8.7. Concentraciones utilizadas del receptor  $(m-1)\text{Tf}_2$  y cloruro en los experimentos para las gráficas de Job por UV- Vis en MeCN a 25 °C.

	Conc. Total (M)	$[(m-1)\text{Tf}_2]$ (M)	[Cloruro] (M)
1	$1 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-4}$	0
2	$1 \times 10^{-4}$	$8 \times 10^{-5}$	$2 \times 10^{-5}$
3	$1 \times 10^{-4}$	$7 \times 10^{-5}$	$3 \times 10^{-5}$
4	$1 \times 10^{-4}$	$6 \times 10^{-5}$	$4 \times 10^{-5}$
5	$1 \times 10^{-4}$	$5 \times 10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$
6	$1 \times 10^{-4}$	$4 \times 10^{-5}$	$6 \times 10^{-5}$
7	$1 \times 10^{-4}$	$3 \times 10^{-5}$	$7 \times 10^{-5}$
8	$1 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-5}$	$8 \times 10^{-5}$
9	$1 \times 10^{-4}$	0	$1 \times 10^{-4}$



Tabla 8.8. Concentraciones utilizadas del receptor (*m*-1)Tf<sub>2</sub> y acetato en los experimentos para las gráficas de Job por UV-Vis en MeCN a 25 °C en presencia de ácido acético 5x10<sup>-4</sup> M.

	Conc. Total (M)	[( <i>m</i> -1)Tf <sub>2</sub> ] (M)	[Acetato] (M)
1	1x10 <sup>-4</sup>	1x10 <sup>-4</sup>	0
2	1x10 <sup>-4</sup>	8x10 <sup>-5</sup>	2x10 <sup>-5</sup>
3	1x10 <sup>-4</sup>	6x10 <sup>-5</sup>	4x10 <sup>-5</sup>
4	1x10 <sup>-4</sup>	5x10 <sup>-5</sup>	5x10 <sup>-5</sup>
5	1x10 <sup>-4</sup>	3x10 <sup>-5</sup>	7x10 <sup>-5</sup>
6	1x10 <sup>-4</sup>	2x10 <sup>-5</sup>	8x10 <sup>-5</sup>
7	1x10 <sup>-4</sup>	0x10 <sup>-5</sup>	1x10 <sup>-4</sup>

### 8.7 Determinación de los valores de pKa de los receptores dicatiónicos

Para determinar el grado de acidez de los receptores catiónicos (*o*-1)Tf<sub>2</sub>, (*m*-1)Tf<sub>2</sub>, (*p*-1)Tf<sub>2</sub> y (4)(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, se hicieron experimentos típicos de perfiles de pH vs absorbancia en agua. Los experimentos consistieron en preparar soluciones stock 0.001 M de los receptores. Se diluyeron hasta una concentración 2.5x10<sup>-5</sup> M en un volumen de 20 mL, en presencia de 5-10x10<sup>-3</sup> M del buffer bis-trispropano, se llevó la solución hasta pH= 4 con ácido metanosulfónico, y se comenzó a titular con una solución 0.5 M de hidróxido de tetrabutilamonio, tomando pH y espectro de absorción después de cada adición. Estos experimentos fueron hechos con flujo continuo de nitrógeno y temperatura controlada de 25 °C.

### 8.8 Estudios de asociación en solución de complejos tridentados de Cu(II) con ureas y derivados de urea

Todos los complejos de Cu(II) utilizados en este estudio fueron preparados *in-situ* por agitación durante una hora de la mezcla de reacción de Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> con un equivalente del ligante tridentado.

### 8.8.1 Estudios cualitativos de asociación por espectroscopía EPR con $[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$

Los estudios por EPR consistieron en preparar soluciones metanólicas 0.003 M del complejo  $[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$  con 5 equivalentes de las ureas o amidas huésped. Cada una de las soluciones fue agitada por 30 minutos y entonces se obtuvieron los espectros de EPR a temperatura ambiente y a 77 K. Los parámetros de EPR,  $g_{\text{II}}$ ,  $g_{\text{I}}$ ,  $A_{\text{II}}$  fueron calculados directamente del espectro usando los valores del campo H.

### 8.8.2 Estudios cualitativos de asociación por $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN con $[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$

Los estudios por RMN se llevaron a cabo con soluciones 0.10 M de etilenurea y pirrolidona en metanol- $d_4$ . Se grabaron los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , de las soluciones en ausencia y presencia de del complejo  $[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$  0.01M a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos fueron referenciados a la señal residual del MeOD, 3.31 y 49 ppm para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente.

### 8.8.3 Titulaciones espectrofotométricas UV-Vis con $[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$

Los estudios cuantitativos se realizaron usando titulaciones espectrofotométricas de UV-Vis. Éstas titulaciones consistieron en preparar una solución stock 0.003 M o 0.0001 M del complejo  $[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$ , tomar el espectro de absorción y adicionar alícuotas de soluciones stock concentradas de los huéspedes (ureas, amidas y para fines de comparación py, cloruro, DMSO y MeCN). Después de cada adición se tomó el espectro de absorción por duplicado. Las condiciones experimentales están resumidas en la Tabla 8.9.

Los estudios del efecto de disolvente sobre la afinidad de la urea y propilenurea se realizaron por titulaciones UV-Vis, usando mezclas de MeOH con 10, 20 y 40% de agua pura. Las titulaciones consistieron en tomar los espectros de absorción de una solución 0.003 M del complejo  $[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$ , usando como medio la mezcla de disolventes MeOH-agua en proporción deseada, y en obtener los espectros después de la adición de alícuotas de soluciones stock concentradas de los huéspedes. En las mezclas MeOH-agua y en los disolventes puros, el complejo  $[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$  mostró linealidad de las absorbancias en un intervalo de concentración del complejo de 0-0.005 M. Las condiciones experimentales de las titulaciones por UV-Vis de las cuales se calcularon las constantes de estabilidad de los complejos ternarios, se muestran en la

Tabla 8.9. Adicionalmente, se hicieron titulaciones espectrofotométricas UV-Vis con los complejos  $[\text{Cu}(\text{dien})]^{+2}$  y  $[\text{Cu}(\text{iminodiacetato})]^{+2}$ . Con estos compuestos no se observó cambio entre el espectro de absorción inicial y los espectros después de las adiciones de los huéspedes. Un cuarto complejo  $[\text{Cu}(\text{dipicolinato})]^{+2}$  fue estudiado. La adición de ureas y amidas muestra un cambio en el espectro inicial del complejo, lo que permitió calcular constantes que fueron poco reproducibles y dependientes del tiempo. Estudios cinéticos de soluciones metanólicas 0.003 M de  $[\text{Cu}(\text{dipicolinato})]^{+2}$  por UV-Vis mostraron perfiles típicos de autoasociación, además de una desviación considerable de las absorbancias de la ley de Lambert-Beer en un intervalo de concentración de 0-0.003 M.

Tabla 8.9. Concentraciones usadas en las titulaciones espectrofotométricas para determinar las constantes de asociación en MeOH a 25 °C del complejo  $[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$  con los huéspedes.

Huésped	$[\text{Cu}(\text{terpy})]^{+2}$ en la celda (M)	Disolvente
Urea	0.003	MeOH
Etilenurea	0.003	MeOH
Propilenurea	0.003	MeOH
Me <sub>2</sub> urea	0.003	MeOH
Me <sub>4</sub> urea	0.003	MeOH
AcNH <sub>2</sub>	0.003	MeOH
Pirrolidona	0.003	MeOH
DMSO	0.003	MeOH
MeCN	0.003	MeOH
Py	0.003	MeOH
Cl <sup>-</sup>	0.003	MeOH
Urea	0.003	MeOH-agua 9:1
Urea	0.003	MeOH-agua 8:2
Urea	0.003	MeOH-agua 6:4
Urea	0.003	Agua
Propilenurea	0.003	MeOH-agua 9:1
Propilenurea	0.003	MeOH-agua 8:2
Propilenurea	0.003	MeOH-agua 6:4
Propilenurea	0.003	Agua

## 9. Referencias

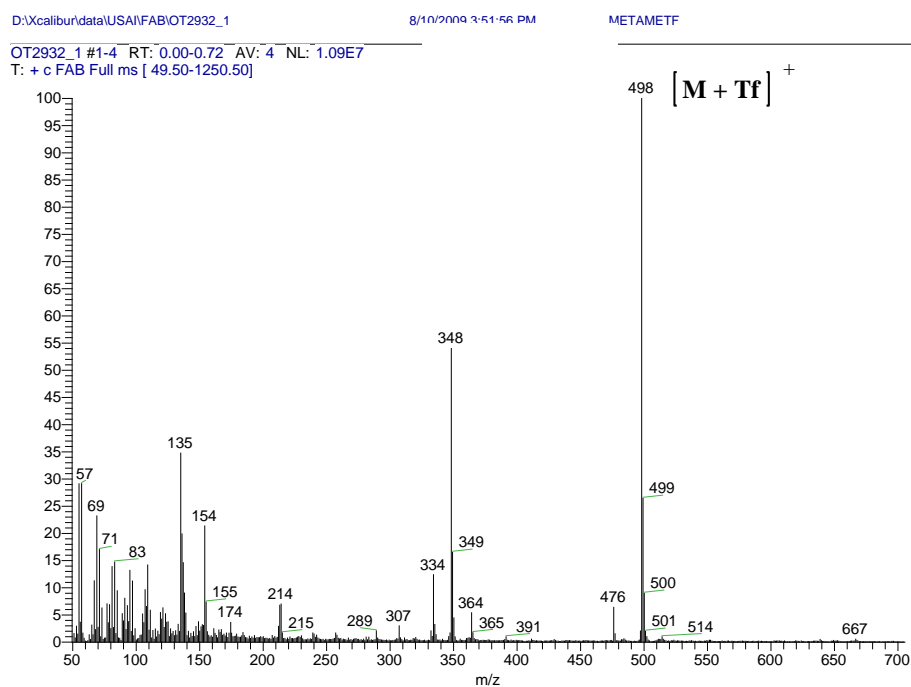
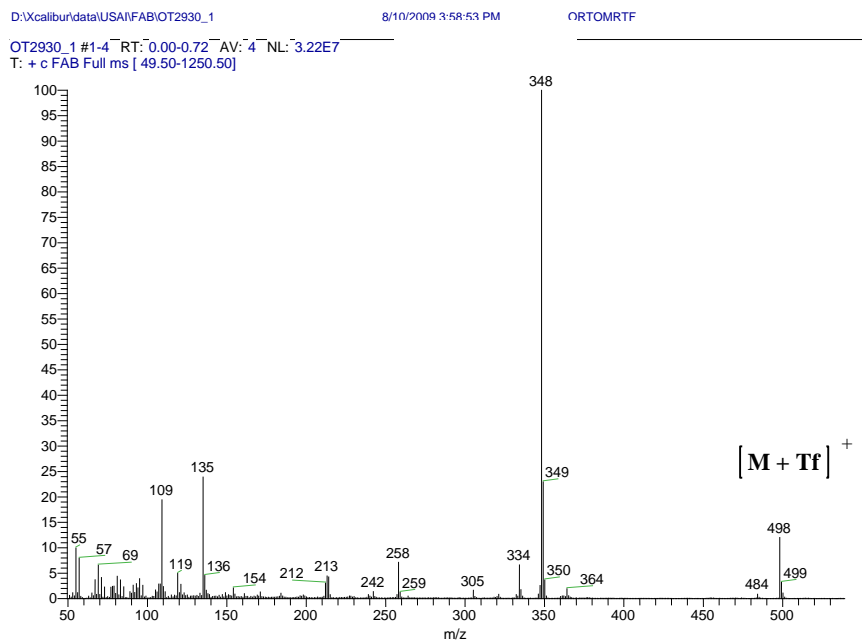
1. a) Lehn J.M., *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives.*, VCH, New York, **1995**; b) Stedd J. W., Atwood J.L., *Supramolecular Chemistry*, Ed. John Wiley & Sons, New York, **2000.**; c) Bianchi A., Bowman-James K., Garcia-España E., *Supramolecular Chemistry of Anions*; Wiley-VCH: New York, **1997.**; d) Johnson D., *Clinical Chemistry*, Wiley, New York **1989**.
2. Fischer E., *Ber Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**.
3. a) Pedersen C.J., *J. Am. Chem. Soc.* 89(10) **1967** 2496; b) Lehn J.M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 **1998** 81; c) Cram D.J., *Angew. Chem.*, 100 **1988** 1041.
4. Schneider J., Yatsimirsky A., *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry.*, Wiley-VCH, London, **2000**.
5. Robison R.A., Stokes R.H., *Electrolite Solutions*, Butterworths, London **1995**.
6. Pethybridge A.D., Spiers D.J., *J. Chem. Soc. Farad. Trans.*, 9, **1976**, 64.
7. a) Shinoda S., Tadokoro, M., Tsukube H., Arakawa R., *J. Soc. Chem Commun.*, **1998** 181; b) Metzgere A., Lynch V.M., Anslyn E.V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 36 **1997** 862; c) Garcia-Espana P., Diaz M., Llinares A.B., *Coord. Chem. Rev.* 205 **2006** 2952
8. Jeffrey G.A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press: Oxford **1997**.
9. Jeffrey G.A., Maluszynska H., *Int. J. Biol. Macromol.*, 4 **1982** 1973.
10. Steiner T., *Acta Cryst.* B154 **1998** 456.
11. a) Allerhand A., Schleyer P., *J. Am. Chem. Soc.* 85 **1963** 1233.; b) Desiraju, G. R., *Acc. Chem. Res.* 29 **1996** 441; c) Steiner T., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997** 727; d) Desiraju G.R., Steiner T., *The weak hydrogen bond in Structural Chemistry and Biology.*, Oxford University Press **1999**.
12. a) Gale P.A.; García-Garrido S.E., *J. Chem. Soc. Rev.*, 37 **2008** 151; b) Sessler J.L., Gale P.A., Cho, W.S. *Anion Receptor Chemistry*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2000.**; c) Steed J.W., *Chem. Commun.* **2006**
13. Goswami S., Murherjee R., *Tetr. Lett.* 38(9) **1997** 1619.
14. Chetia B., Iyer P.K., *Tetr. Lett.* 47 **2006** 8115.
15. Goswami S., Mukherjee R., Ray J., *Org. Lett.* 7(7) **2005** 1283.
16. T. Bell, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 36 **1997** 1536.
17. a) Jennings W.B., Brid M.F., Malone J.F., *Acc. Chem. Res.* 34 **2001** 885.; b) Marcey L.W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 6 **2002** 736.
18. a) Rotello V.M, Viani E.A, Deslongchamps G., Murray B.A., Rebek J.Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 115(2) **1993** 797.;
19. Chang Y., Hsin L., Ming I.C., *J. Org. Chem.*, 73 **2008** 4608.
20. a) Slawin, A.M.Z., Stoddart, J.F., Williams, D. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987** 1070.; b) Ashton P. R., Chrystal E. J. T., Mathias J. P., Parry K. P., Slawin A. M. Z., Spencer N., Stoddart J. F., Williams D. J., *Tetr. Lett.* 28 **1987** 6367.
21. Hamor T.A., Jennings W.B., Tolley M.S., Boyd D.R., Mullan T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990** 25.
22. a) Jian-Wei Xu, Wei-Ling W., Yee-Hing L., *Tetrahedron* 61 **2005** 9248.; b) Kim, E., Paliwal S., Wilcox C.S., *J. Am. Chem. Soc.* 120 **1998** 11192.; c) Zoran S., Janja M., Milan J., Biserka K., *J. Mol. Struc.* 797 **2006** 184.
23. Takeharu H., Manabu Y., Chigusa F., Yoshimasa F., *Tetrahedron* 62 **2006** 2025.
24. Jack K., *Biophys. Chem.* 100 **2003** 193.
25. Beer P.D., Schmitt P., *Curr. Opin. Cheml. Biol.*, 1 **1997** 475.
26. Gale A., García-Garrido S., Garric J., *Chem. Soc. Rev.*, 37 **2008** 151.
27. Kavallieratos K., Bertao C.M., Crabtree R.H., *J. Org. Chem.* 64 **1999** 1675.
28. A. Szumna, J. Jurczak, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4031.
29. Kondo S., Suzuki T., Yano Y., *Tetrahedron Lett.*, 43 **2002** 7059.
30. Kondo S., Suzuki T., Toyama T., Yano Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 78 **2005** 1348.
31. Suad R., Mark E., Jeremy D. K., *Chem. Commun.*, **2006**, 4578.
32. Camiolo S., Gale P., Hursthouse M.B., Light M.E., Warriner C.N., *Tetr. Lett.*, 44 **2003** 1367.
33. William E.A., Gale P.A., Christopher T.B., Vincent M. L., Sessler L., *J. Am. Chem. Soc.*, 118(49) **1996** 12471.

34. Paul V.S., Jeffery T.D., Light E., Gale P.A., Iglesias-Sanchez J., Prados P., Quesada R., *J. Am. Chem. Soc.*, 129(7) **2007** 1886.
35. Hughes M.P., Smith B. D., *J. Org. Chem.*, 62(13) **1997** 4492.
36. Fisher M.G., Gale P.A., Light M.E., *New J. Chem.*, 31 **2007** 1583.
37. Chang K.J., Moon D., Lah M.S., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 44 **2005** 7926.
38. Ilioudis C.A., Tocher D.A., Steed J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 126 **2004** 1239.
39. Llinares, J.M.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 57–75
40. Bowman-James K., *Acc. Chem. Res.*, 38 **2005** 671.
41. Beer P.D., Gale P.A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 486–516.
42. Kang S., Day V.W., Bowman-James K., *J. Org. Chem.*, 75(2) **2010**, 277.
43. Hossain M.A., Kang, S.O., Powell, D., Bowman-James K., *Inorg. Chem.*, 42 **2003** 1397.
44. Lee H.J., Choi Y.S., Lee K.B., Park J., Yoon C.J., *J. Phys. Chem. A* 106 **2002** 7010.
45. Park C.P., Simmons H.E., *J. Am. Chem. Soc.*, 24 **1967** 2431.
46. Kang S.O., Powell D., Bowman-James K., *J. Am. Chem. Soc.*, 127(39) **2005** 13478.
47. Fujita T., Lehn J.M., *Tetr. Lett.*, 29 **1988** 1709.
48. Lee K.J., Stanger B.C., Noll C., Marquez B.D., Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 127 **2005** 4184.
49. Miao R., Zheng Q.Y., Chen C., Huang Z.T., *Tetr. Lett.*, 46 **2005** 2155.
50. Sidorov V., Kotch F.W., Fettinger J., Davis J.T., *J. Am. Chem. Soc.*, 124 **2002** 2267.
51. Sidorov V., Kotch F.W., Kuebler J.L., Lam Y.F., Davis J.T., *J. Am. Chem. Soc.*, 125 **2003** 2840.
52. Kondo S., Nagamine M., Yano Y., *Tetr. Lett.* 44 **2003** 8801.
53. Vyacheslav S., Hay B.P., *J. Am. Chem. Soc.* 128 **2006** 2035.
54. Annie N.L., Degenhardt D., Bühlmann P., *Tetrahedron* 64 **2008** 2530.
55. Gale P.A., in *The Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, ed. Atwood J.L., Steed J.W., Dekker, New York, **2004**
56. Turner D.R., Paterson M.J., Steed J. W., *J. Org. Chem.*, 71 **2006** 1598.
57. Steed J.W., *Chem. Commun.*, **2006** 2637
58. Alcalde E., Mesquida N., Pérez-García L., Alvarez-Rúa C., García-Granda S., García-Rodríguez, *Chem. Commun.*, **1999** 295.
59. Alcalde E., Ramos S., Pérez-García L., *Org. Lett.*, 1 **1999** 1035.
60. Yoon J., Kim S.K., Singh N.J., Kim N.K., *Chem. Soc. Rev.*, 35 **2006** 355
61. Chellappan K., Singh N.J., Hwang I.C., Lee J.W., Kim K.S., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 44 **2005** 2899.
62. Kubik R., Kirchner, D.N., Seidel J., *J. Am. Chem. Soc.* 124 **2002** 12752.
63. Z. Rodriguez S. I. Pascu S.K., Otto J., *J. Am. Chem. Soc.*, 128 **2006** 11206.
64. Kubik, R., Kirchner, D.N., Seidel J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40 **2001** 2648.
65. Rydberg J., Nusikas C., Choppin G.R., Dekker M., *Principles and Practices of Solvent Extraction*; Rydberg, J., Nusikas, New York, **1992**
66. Lamb J.D., Chrisstensen J.L., Izatt S.R., Bedke, K., Astin M., Izatt R.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 102 **1980** 3399.
67. Plieger P.G., Tasker P.A., Galbraith S.G., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2004** 313.
68. Mahoney M., Nawaratna G., Beatty A.M., Duggan P.J., Smith D., *Inorg. Chem.*, 43 **2004** 19.
69. Pin F., Bernardo M.A., Garcia-Espana E., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 10 **2000** 2143.
70. Costamagna J., Ferraudi G., Matsuhira B., Campos-Vallette M., Canales J., Villagram M., Vargas J., Aguirre M.J., *Coord. Chem. Rev.*, 196 **2000** 125.
71. Ward, M.D., *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. A: Inorg. Chem.*, 90 **2002** 55.
72. Kruppa M., König B., *Chem. Rev.* 106 **2006** 3520.
73. Castañeiras-Campos A., Sicilia-Zafra A.G., González-Pérez J.M., Niclós-Gutiérrez J., China E., Mederos A., *Inorg. Chim. Acta*, 241 **1996** 39.
74. Sun S., Fazal M.A., Roy B.C., Chandra B., Mallik S., *Inorg. Chem.*, 241 **2002** 1584.
75. Walters, M.A., Vapnyar V., Bolour A., Incarvito C., Rheingold A.L., *Polyhedron* 22 **2003** 941
76. Salam M.A., Aoki K., *Inorg. Chim. Acta*, 314 **2001** 71.

77. Komiyama K., Furutachi H., Nagatomo S., Hashimoto A., Hayashi H., Fujinami S., Suzuki, M., Kitagawa T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **77** **2004** 59.
78. Yahiro M., Kaneiwa H., Onaka K., Komiyama M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **4** **2004** 605.
79. Karlin K.D., Hayes J.C., Juen S., Hutchinson J.P., Zubieta J., *Inorg. Chem.* **1982** *21* 4108.
80. Wright A.T., Anslyn E.V., *Org. Lett.* **6** **2004** 1341.
81. Wright A.T., Anslyn E.V., McDevitt J.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **127** **2005** 17405.
82. Baldini L., Wilson A.J., Hong J., Hamilton A.D., *J. Am. Chem. Soc.* **126** **2004** 5656.
83. Kral V., Rusin O., Schmidtchen, F.P., *Org. Lett.* **3** **2001** 873.
84. Martell A.E., Smith P.M., *Critical Stability Constants*; Plenum Press: New York, **1975**.
85. Verboom W., Rudkevich D.M., Reinhoudt D.N., *Pure Appl. Chem.* **66** **1994** 679.
86. Van Staveren C.J., Fenton D.E., Reinhoudt D.N., Van Eerden J., Harkema S., *J. Am. Chem. Soc.* **109** **1987** 3456.
87. Van Doorn A.R., Bos M., Harkema S., Verboom W., Reinhoudt D.N., *J. Org. Chem.* **56** **1991** 2371
88. Van Doorn A.R., Schaafstra R., Bos M., Harkema S., Van Eerden J., Verboom W., Reinhoudt D.N., *J. Org. Chem.* **56** **1991** 6083.
89. Izzet G., Douziech B., Prange T., Tomas A., Jabin I., Le Mest Y., Reinaud O., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102** **2005** 6831.
90. Light M.E., Gale P.A., Navakhun K., *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, o1097–o1098
91. Turner, D.R.; Paterson, M. J.; Steed, J. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1598-1608
92. Hay, B.P.; Firman, T.K.; Moyer, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1810-1819
93. Arena G., Bonomo R.O., Musumeci S., Purrello R., Rizzarelli E., Sammartano S., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1983** 1279.
94. Peisach J., Blumberg W.E., *Arch. Biochem. Biophys.* **165** **1974** 691.
95. Martell A.E., Smith P.M., *Critical Stability Constants*; Plenum Press: New York, **1975**.
96. Griesser R., Sigel H., *Inorg. Chem.* **5** **1970** 1238.
97. (a) Bruker Analytical X-ray Systems. *SMART: Bruker Molecular Analysis Research Tool, Versions 5.057 and 5.618*, **1997** and **2000**. (b) Bruker Analytical X-ray Systems. *SAINT + NT, Versions 6.01 and 6.04*, **1999** and **2001**. (c) Sheldrick, G. M. *SHELX86, Program for Crystal Structure Solution*; University of Göttingen: Germany, **1986**. (d) Bruker Analytical X-ray Systems. *SHELXTL-NT Versions 5.10 and 6.10*, **1999** and **2000**
98. Mercury 1.4, *CSD 1.4 new features for the visualization and investigation of crystal structures*
99. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838.
100. (a) *Jaguar, Version 7.5*; Schrödinger LLC: New York, 2008; (b) *Jaguar, Version 7.6*; Schrödinger LLC: New York, 2009.
101. Becke A.D., *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.
102. Lee C.T., Yang W.T., Parr R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.103
103. (a) Tannor D.J., Marten B., Murphy R., Friesner R.A., Stikoff D., Nicholls A., Ringnalda M., Goddard III W.A., Honig B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11 875.; (b) Marten, B.; Kim, K.; Cortis, C.; Friesner R.A., Murphy R.B., Sitkoff D., Honig B., *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 11 775.
104. Pérez-Casas C.; Yatsimirsky A. K. *J. Org. Chem.* **2008** *73*, 2275-2284.
105. Izutsu K. *Acid-Base Dissociation Constants in Dipolar Aprotic Solvents*, Blackwell Scientific, Oxford, 1990.
106. Yahiro M., Kaneiwa H., Onaka K., Komiyama M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **4** **2004** 605.
107. Verkman A.S., Chao A.C., Leung T., Ketcham R. *Analyt. Biochem.* **178** **1989** 366.
108. Amendola V., Fabbri L., Monzani E. *Chem. Eur. J.* **10** **2004** 76.
109. Carter P.W., Di Magnot S.C., Porter J.D., Streitwieser, A. *J. Phys. Chem.* **97** **1993** 1085.
110. Janz G.J., Tomkins R.P.T. *Nonaqueous Electrolytes Handbook*, Vol. 1, Acad. Press, New York, **1972**.

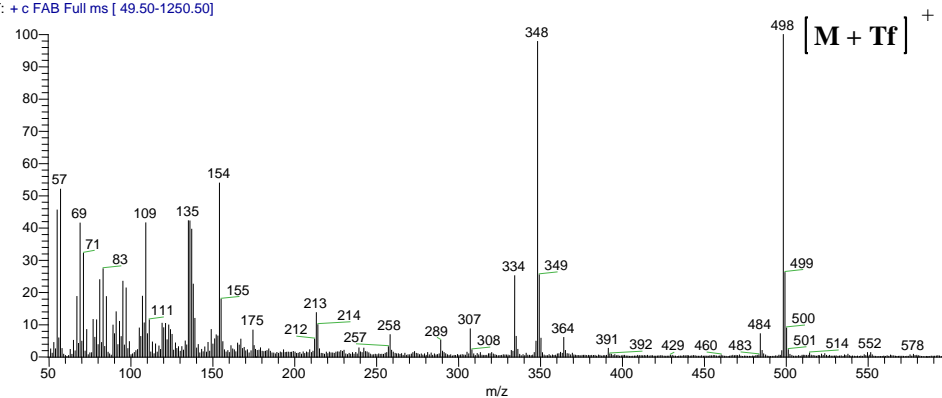
## 10. Anexos

Espectros de MS (FAB m/z) de los receptores dicationicos





OT2934\_1 #1-4 RT: 0.00-0.72 AV: 4 NL: 6.82E6  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1250.50]

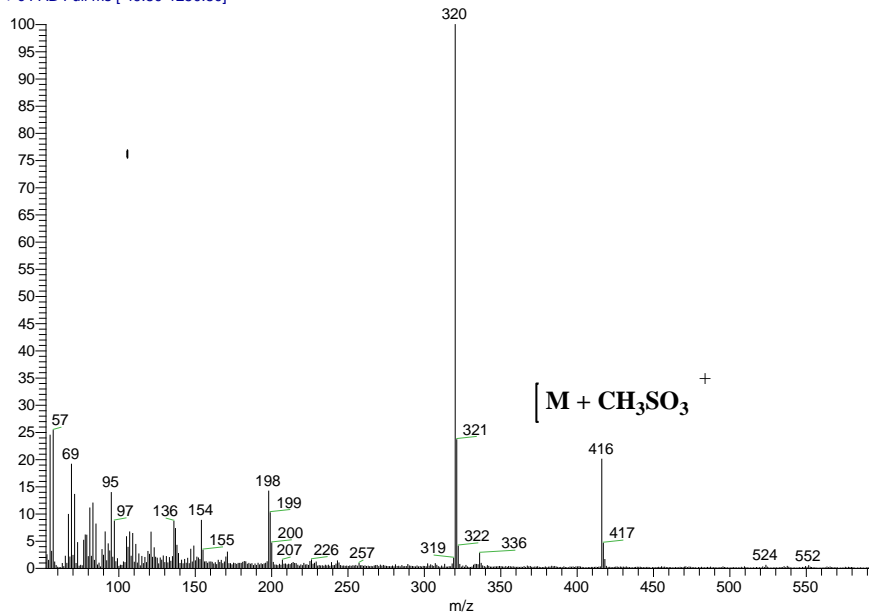
**3**

D:\Xcalibur\data\USA\FAB\OT2929\_1

8/10/2009 4:02:31 PM

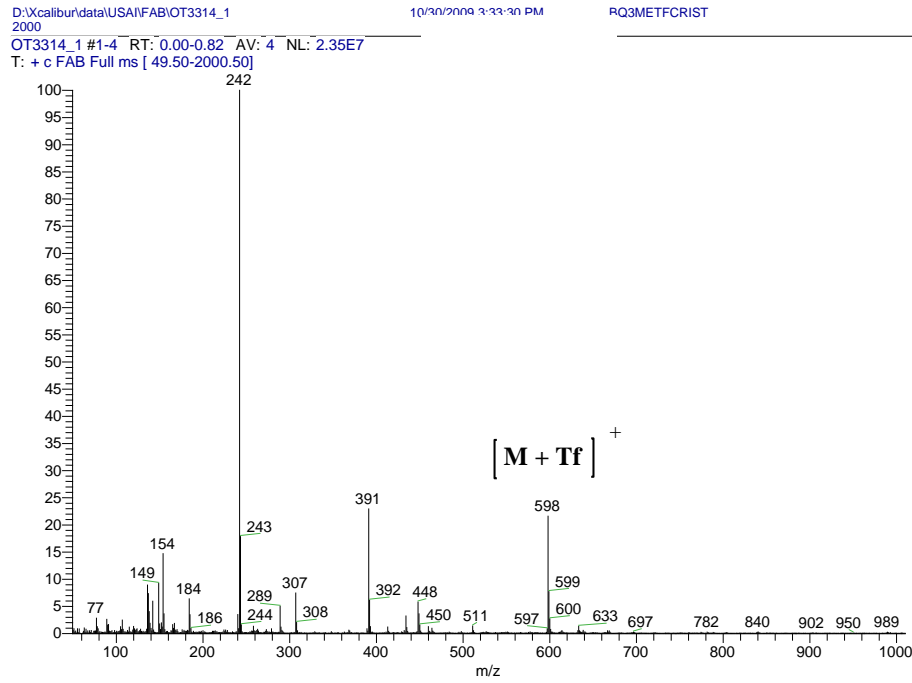
ORTOBPAH2

OT2929\_1 #1-4 RT: 0.00-0.72 AV: 4 NL: 1.62E7  
T: + c FAB Full ms [ 49.50-1250.50]





## 4



Longitudes de enlace [Å] y ángulos seleccionados [°] para (o-1)(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

N(1)-C(5)	1.326(4)	C(43)-N(35)-C(44)	120.7(2)
N(1)-C(1)	1.344(4)	C(43)-N(35)-C(49)	121.2(2)
N(2)-C(6)	1.374(4)	C(44)-N(35)-C(49)	118.1(2)
N(2)-C(7)	1.394(4)	N(31)-C(31)-C(32)	123.8(3)
N(3)-C(8)	1.349(4)	N(31)-C(31)-C(42)	118.4(3)
N(3)-C(7)	1.352(4)	C(32)-C(31)-C(42)	117.7(3)
N(3)-C(18)	1.482(4)	C(33)-C(32)-C(31)	118.2(3)
N(4)-C(12)	1.376(4)	C(34)-C(33)-C(32)	119.3(3)
N(4)-C(13)	1.382(4)	C(33)-C(34)-C(35)	118.2(3)
N(5)-C(13)	1.355(4)	N(31)-C(35)-C(34)	123.9(3)
N(5)-C(14)	1.357(4)	N(31)-C(35)-C(36)	118.8(2)
N(5)-C(19)	1.476(4)	C(34)-C(35)-C(36)	117.3(3)
O(1)-C(6)	1.209(4)	O(31)-C(36)-N(32)	123.7(3)
O(2)-C(12)	1.210(4)	O(31)-C(36)-C(35)	121.9(3)
C(1)-C(2)	1.387(4)	N(32)-C(36)-C(35)	114.4(3)
C(1)-C(12)	1.498(4)	N(33)-C(37)-N(32)	117.4(3)
C(2)-C(3)	1.385(4)	N(33)-C(37)-C(41)	119.4(3)
C(3)-C(4)	1.378(4)	N(32)-C(37)-C(41)	123.1(3)
C(4)-C(5)	1.396(4)	C(39)-C(38)-N(33)	121.6(3)
C(5)-C(6)	1.502(4)	C(38)-C(39)-C(40)	119.0(3)
C(7)-C(11)	1.380(4)	C(41)-C(40)-C(39)	119.4(3)
C(8)-C(9)	1.364(4)	C(40)-C(41)-C(37)	120.3(3)
C(9)-C(10)	1.386(4)	O(32)-C(42)-N(34)	124.1(3)
C(10)-C(11)	1.378(4)	O(32)-C(42)-C(31)	122.4(3)
C(13)-C(17)	1.390(4)	N(34)-C(42)-C(31)	113.5(3)
C(14)-C(15)	1.364(4)	N(35)-C(43)-N(34)	116.3(3)
C(15)-C(16)	1.385(4)	N(35)-C(43)-C(47)	119.4(3)
C(16)-C(17)	1.372(4)	N(34)-C(43)-C(47)	124.3(3)
C(20)-F(1)	1.334(3)	N(35)-C(44)-C(45)	121.0(3)
C(20)-F(3)	1.334(3)	C(44)-C(45)-C(46)	119.1(3)
C(20)-F(2)	1.338(3)	C(47)-C(46)-C(45)	119.9(3)
C(20)-S(1)	1.819(3)	C(46)-C(47)-C(43)	119.8(3)
S(1)-O(5)	1.433(2)	F(31)-C(50)-F(33)	107.7(2)
S(1)-O(3)	1.441(2)	F(31)-C(50)-F(32)	107.7(2)

Longitudes de enlace [ $\text{\AA}$ ] y ángulos seleccionados [ $^\circ$ ] para  $(m-1)\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})_3$ 

N(1)-C(1)	1.335(5)	C(4)-C(3)-C(2)	119.0(4)
N(1)-C(5)	1.341(5)	C(3)-C(4)-C(5)	118.3(4)
N(2)-C(6)	1.359(5)	N(1)-C(5)-C(4)	123.6(4)
N(2)-C(7)	1.399(5)	N(1)-C(5)-C(6)	117.8(4)
N(3)-C(8)	1.344(6)	C(4)-C(5)-C(6)	118.6(4)
N(3)-C(9)	1.346(6)	O(1)-C(6)-N(2)	124.0(4)
N(3)-C(18)	1.481(6)	O(1)-C(6)-C(5)	120.3(4)
N(4)-C(12)	1.368(5)	N(2)-C(6)-C(5)	115.8(4)
N(4)-C(13)	1.406(5)	C(8)-C(7)-N(2)	118.6(4)
N(5)-C(15)	1.341(6)	C(8)-C(7)-C(11)	118.1(4)
N(5)-C(14)	1.344(5)	N(2)-C(7)-C(11)	123.3(4)
N(5)-C(19)	1.486(6)	N(3)-C(8)-C(7)	121.0(4)
O(1)-C(6)	1.226(5)	N(3)-C(9)-C(10)	119.7(4)
O(2)-C(12)	1.227(5)	C(9)-C(10)-C(11)	120.6(4)
C(1)-C(2)	1.393(6)	C(10)-C(11)-C(7)	119.0(4)
C(1)-C(12)	1.503(6)	O(2)-C(12)-N(4)	124.4(4)
C(2)-C(3)	1.390(6)	O(2)-C(12)-C(1)	120.6(4)
C(3)-C(4)	1.387(6)	N(4)-C(12)-C(1)	115.0(4)
C(4)-C(5)	1.391(6)	C(14)-C(13)-C(17)	118.6(4)
C(5)-C(6)	1.508(6)	C(14)-C(13)-N(4)	116.7(4)
C(7)-C(8)	1.383(6)	C(17)-C(13)-N(4)	124.6(4)
C(7)-C(11)	1.402(6)	N(5)-C(14)-C(13)	120.9(4)
C(2)-C(1)-C(12)	118.4(4)	N(5)-C(15)-C(16)	120.0(4)
C(3)-C(2)-C(1)	118.2(4)		
C(1)-C(2)	1.393(6)		
C(1)-N(1)-C(5)	117.2(4)		
C(6)-N(2)-C(7)	123.3(4)		
C(8)-N(3)-C(9)	121.4(4)		
C(8)-N(3)-C(18)	119.4(4)		
C(9)-N(3)-C(18)	119.2(4)		
C(12)-N(4)-C(13)	125.1(4)		
C(15)-N(5)-C(14)	121.4(4)		
C(15)-N(5)-C(19)	119.6(4)		

Longitudes de enlace [Å] y ángulos seleccionados [°] para (p-1)(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

N(1)-C(5)	1.339(3)	C(8)-C(9)	1.366(3)
N(1)-C(1)	1.340(3)	C(10)-C(11)	1.363(3)
N(2)-C(6)	1.376(3)	C(13)-C(17)	1.398(3)
N(2)-C(7)	1.388(3)	C(13)-C(14)	1.404(3)
N(3)-C(10)	1.339(3)	C(14)-C(15)	1.363(3)
N(3)-C(9)	1.349(3)	C(16)-C(17)	1.364(3)
N(3)-C(18)	1.487(3)	C(20)-F(1)	1.326(3)
N(4)-C(12)	1.370(3)	C(20)-F(2)	1.329(3)
N(4)-C(13)	1.381(3)	C(20)-F(3)	1.335(3)
N(5)-C(16)	1.343(3)	C(20)-S(1)	1.822(3)
N(5)-C(15)	1.352(3)	S(1)-O(5)	1.4298(19)
N(5)-C(19)	1.480(3)	S(1)-O(4)	1.4352(19)
O(1)-C(6)	1.215(3)	S(1)-O(3)	1.4403(19)
O(2)-C(12)	1.216(3)	C(21)-F(5)	1.328(3)
C(1)-C(2)	1.392(3)	C(21)-F(4)	1.329(3)
C(1)-C(12)	1.499(3)	C(21)-F(6)	1.331(3)
C(2)-C(3)	1.379(4)	C(21)-S(2)	1.826(2)
C(3)-C(4)	1.380(4)	S(2)-O(8)	1.4371(19)
C(4)-C(5)	1.389(3)	S(2)-O(7)	1.4406(17)
C(5)-C(6)	1.503(3)	S(2)-O(6)	1.4475(18)
C(7)-C(11)	1.397(3)		
C(7)-C(8)	1.401(3)		
C(5)-N(1)-C(1)	116.3(2)	C(3)-C(2)-C(1)	118.1(2)
C(6)-N(2)-C(7)	125.23(19)	C(2)-C(3)-C(4)	119.2(2)
C(10)-N(3)-C(9)	119.8(2)	C(3)-C(4)-C(5)	118.5(2)
C(10)-N(3)-C(18)	118.9(2)	N(1)-C(5)-C(4)	123.8(2)
C(9)-N(3)-C(18)	121.1(2)	N(1)-C(5)-C(6)	118.4(2)
C(12)-N(4)-C(13)	126.76(19)	C(4)-C(5)-C(6)	117.8(2)
C(16)-N(5)-C(15)	120.0(2)	O(1)-C(6)-N(2)	123.5(2)
C(16)-N(5)-C(19)	119.49(19)	O(1)-C(6)-C(5)	120.8(2)
C(15)-N(5)-C(19)	120.5(2)	N(2)-C(6)-C(5)	115.8(2)
N(1)-C(1)-C(2)	124.1(2)	N(2)-C(7)-C(11)	123.5(2)
N(1)-C(1)-C(12)	117.9(2)	N(2)-C(7)-C(8)	118.8(2)
C(2)-C(1)-C(12)	118.0(2)	C(11)-C(7)-C(8)	117.6(2)

Longitudes de enlace [Å] y ángulos seleccionados [°] para  $(p-1)_3\text{Cl}_2(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ 

C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	-0.4(5)	C(2)-C(1)-C(12)-N(4)	-179.2(3)
C(5)-N(1)-C(1)-C(12)	179.3(3)	C(12)-N(4)-C(13)-C(14)	-168.7(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.2(5)	C(12)-N(4)-C(13)-C(17)	9.6(5)
C(12)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.9(3)	N(4)-C(13)-C(14)-C(15)	174.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.8(5)	C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	-4.1(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.8(5)	C(16)-N(5)-C(15)-C(14)	1.8(5)
C(1)-N(1)-C(5)-C(4)	0.5(5)	C(19)-N(5)-C(15)-C(14)	-179.0(3)
C(1)-N(1)-C(5)-C(6)	-179.2(3)	C(13)-C(14)-C(15)-N(5)	2.0(5)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	0.1(5)	C(15)-N(5)-C(16)-C(17)	-3.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	179.8(3)	C(19)-N(5)-C(16)-C(17)	177.4(3)
C(7)-N(2)-C(6)-O(1)	-3.2(6)	N(5)-C(16)-C(17)-C(13)	1.2(5)
C(7)-N(2)-C(6)-C(5)	178.4(3)	N(4)-C(13)-C(17)-C(16)	-175.9(3)
N(1)-C(5)-C(6)-O(1)	-177.0(3)	C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	2.5(5)
C(4)-C(5)-C(6)-O(1)	3.3(5)	F(2)-C(20)-S(1)-O(5)	-58.0(3)
N(1)-C(5)-C(6)-N(2)	1.5(5)	F(3)-C(20)-S(1)-O(5)	62.4(3)
C(4)-C(5)-C(6)-N(2)	-178.2(3)	F(1)-C(20)-S(1)-O(5)	-178.6(2)
C(6)-N(2)-C(7)-C(8)	178.3(3)	F(2)-C(20)-S(1)-O(4)	-178.8(2)
C(6)-N(2)-C(7)-C(11)	-1.6(5)	F(3)-C(20)-S(1)-O(4)	-58.4(3)
N(2)-C(7)-C(8)-C(9)	176.6(3)	F(1)-C(20)-S(1)-O(4)	60.6(3)
C(11)-C(7)-C(8)-C(9)	-3.5(5)	F(2)-C(20)-S(1)-O(3)	62.7(3)
C(10)-N(3)-C(9)-C(8)	1.5(5)	F(3)-C(20)-S(1)-O(3)	-176.9(2)
C(18)-N(3)-C(9)-C(8)	-177.0(3)	F(1)-C(20)-S(1)-O(3)	-58.0(3)
C(7)-C(8)-C(9)-N(3)	1.0(5)	C(31)-N(31)-C(31)-C(32)	-0.9(3)
C(9)-N(3)-C(10)-C(11)	-1.3(5)	C(31)-N(31)-C(31)-C(34)	177.6(4)
C(18)-N(3)-C(10)-C(11)	177.2(3)	N(31)-C(31)-C(32)-C(33)	1.7(5)
N(3)-C(10)-C(11)-C(7)	-1.3(5)	C(34)-C(31)-C(32)-C(33)	-176.8(3)
N(2)-C(7)-C(11)-C(10)	-176.4(3)	C(31)-C(32)-C(33)-C(32)#1	-0.8(2)
C(8)-C(7)-C(11)-C(10)	3.6(5)	C(35)-N(32)-C(34)-O(31)	2.8(6)
C(13)-N(4)-C(12)-O(2)	-4.0(6)	C(35)-N(32)-C(34)-C(31)	-174.7(3)
C(13)-N(4)-C(12)-C(1)	175.8(3)	N(31)-C(31)-C(34)-O(31)	-176.2(3)
N(1)-C(1)-C(12)-O(2)	-179.2(3)	C(32)-C(31)-C(34)-O(31)	2.3(5)
C(2)-C(1)-C(12)-O(2)	0.6(5)	N(31)-C(31)-C(34)-N(32)	1.3(4)
N(1)-C(1)-C(12)-N(4)	1.0(5)	C(32)-C(31)-C(34)-N(32)	179.9(3)

Longitudes de enlace [Å] y ángulos seleccionados [°] para **(3)**(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

N(1)-C(5)	1.334(2)	C(7)-C(8)	1.395(3)
N(1)-C(1)	1.337(2)	C(8)-C(9)	1.371(3)
N(2)-C(6)	1.369(2)	C(9)-C(10)	1.401(3)
N(2)-C(7)	1.376(2)	C(10)-C(11)	1.365(3)
N(3)-C(7)	1.346(2)	C(13)-C(17)	1.394(2)
N(3)-C(11)	1.357(2)	C(14)-C(15)	1.367(3)
N(4)-C(13)	1.370(2)	C(15)-C(16)	1.392(3)
N(4)-C(12)	1.375(2)	C(16)-C(17)	1.377(3)
N(5)-C(14)	1.348(2)	S(1)-O(3)	1.4540(13)
N(5)-C(13)	1.354(2)	S(1)-O(5)	1.4565(13)
O(1)-C(6)	1.221(2)	S(1)-O(4)	1.4729(13)
O(2)-C(12)	1.218(2)	S(1)-C(18)	1.7647(18)
C(1)-C(2)	1.386(3)	S(2)-O(7)	1.4502(13)
C(1)-C(12)	1.505(2)	S(2)-O(8)	1.4556(14)
C(2)-C(3)	1.387(3)	S(2)-O(6)	1.4569(13)
C(3)-C(4)	1.386(3)	S(2)-C(19)	1.7706(18)
C(4)-C(5)	1.393(3)	C(20)-C(21)	1.449(3)
C(5)-C(6)	1.500(2)	C(21)-N(6)	1.135(3)
C(5)-N(1)-C(1)	117.46(15)	N(2)-C(6)-C(5)	114.46(15)
C(6)-N(2)-C(7)	126.63(15)	N(3)-C(7)-N(2)	120.54(16)
C(7)-N(3)-C(11)	122.18(15)	N(3)-C(7)-C(8)	119.02(16)
C(13)-N(4)-C(12)	127.62(15)	N(2)-C(7)-C(8)	120.44(16)
C(14)-N(5)-C(13)	123.14(15)	C(9)-C(8)-C(7)	119.33(17)
N(1)-C(1)-C(2)	123.34(17)	C(8)-C(9)-C(10)	120.57(17)
N(1)-C(1)-C(12)	116.38(15)	C(11)-C(10)-C(9)	118.37(17)
C(2)-C(1)-C(12)	120.27(16)	N(3)-C(11)-C(10)	120.52(16)
C(1)-C(2)-C(3)	118.48(17)	O(2)-C(12)-N(4)	125.07(16)
C(4)-C(3)-C(2)	119.14(17)	O(2)-C(12)-C(1)	122.47(16)
C(3)-C(4)-C(5)	117.92(17)	N(4)-C(12)-C(1)	112.45(15)
N(1)-C(5)-C(4)	123.65(16)	N(5)-C(13)-N(4)	115.24(15)
N(1)-C(5)-C(6)	116.50(15)	N(5)-C(13)-C(17)	118.20(16)
C(4)-C(5)-C(6)	119.84(16)	N(4)-C(13)-C(17)	126.55(16)
O(1)-C(6)-N(2)	123.33(16)		
O(1)-C(6)-C(5)	122.21(16)		

Longitudes de enlace [Å] y ángulos seleccionados [°] para **(4)**(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

N(1)-C(5)	1.333(4)	C(12)-C(13)	1.367(5)
N(1)-C(1)	1.340(4)	C(13)-C(14)	1.412(5)
N(2)-C(6)	1.359(4)	C(14)-C(15)	1.408(5)
N(2)-C(7)	1.405(4)	C(17)-C(25)	1.382(5)
N(3)-C(8)	1.321(4)	C(17)-C(18)	1.403(5)
N(3)-C(9)	1.390(4)	C(19)-C(20)	1.409(5)
N(3)-C(26)	1.481(4)	C(19)-C(24)	1.421(5)
N(4)-C(16)	1.368(4)	C(20)-C(21)	1.374(5)
N(4)-C(17)	1.400(4)	C(21)-C(22)	1.396(5)
N(5)-C(18)	1.326(4)	C(22)-C(23)	1.366(5)
N(5)-C(19)	1.388(4)	C(23)-C(24)	1.409(5)
N(5)-C(27)	1.472(4)	C(24)-C(25)	1.409(5)
O(1)-C(6)	1.216(4)	C(28)-F(1)	1.333(4)
O(2)-C(16)	1.226(4)	C(28)-F(2)	1.337(4)
C(1)-C(2)	1.385(5)	C(28)-F(3)	1.342(4)
C(1)-C(16)	1.505(5)	C(28)-S(1)	1.831(4)
C(2)-C(3)	1.381(5)	S(1)-O(4)	1.437(3)
C(3)-C(4)	1.374(5)	S(1)-O(3)	1.438(3)
C(4)-C(5)	1.389(5)	S(1)-O(5)	1.443(3)
C(5)-C(6)	1.517(5)	C(29)-F(5)	1.330(4)
C(7)-C(15)	1.377(5)	C(29)-F(6)	1.334(4)
C(7)-C(8)	1.410(5)	C(29)-F(4)	1.336(4)
C(9)-C(10)	1.408(5)	C(29)-S(2)	1.832(4)
C(9)-C(14)	1.413(5)	S(2)-O(6)	1.439(3)
C(10)-C(11)	1.376(5)	S(2)-O(8)	1.439(2)
C(11)-C(12)	1.400(5)	S(2)-O(7)	1.444(3)
C(5)-N(1)-C(1)	116.5(3)	C(18)-N(5)-C(19)	122.0(3)
C(6)-N(2)-C(7)	123.7(3)	C(18)-N(5)-C(27)	119.2(3)
C(8)-N(3)-C(9)	122.3(3)	C(19)-N(5)-C(27)	118.7(3)
C(8)-N(3)-C(26)	119.2(3)	N(1)-C(1)-C(2)	123.6(3)
C(9)-N(3)-C(26)	118.5(3)	N(1)-C(1)-C(16)	118.3(3)
C(16)-N(4)-C(17)	125.5(3)	C(2)-C(1)-C(16)	118.1(3)

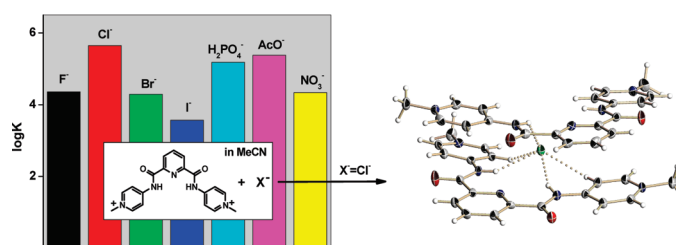
## Recognition of Anions and Neutral Guests by Dicationic Pyridine-2,6-dicarboxamide Receptors

Alejandro Dorazco-González,<sup>†</sup> Herbert Höpfl,<sup>‡</sup> Felipe Medrano,<sup>‡</sup> and Anatoly K. Yatsimirsky<sup>\*,†</sup>

<sup>†</sup>Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México D.F., México., and  
<sup>‡</sup>Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, C.P. 62209 Cuernavaca, México

anatoli@servidor.unam.mx

Received January 11, 2010



Dicationic N-methylated at pyridyl or quinolyl moieties derivatives of three isomers of *N,N'*-bis(pyridyl)-pyridine-2,6-dicarboxamide (*o*-, *m*-, and *p*-**1**) and of *N,N'*-bis(3-quinolyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (**4**) strongly bind anions in MeCN (log *K* in the range 3.5–6.5) with pronounced selectivity for Cl<sup>-</sup> and also bind neutral urea and amide guests with log *K* in the range 1.1–2.8. Crystal structures of the triflate salts of *m*-**1**, *p*-**1**, and **4** show that amide NH and pyridinium *o*-CH groups are directed inside the receptor cleft with their four protons forming a circle of radius ca. 2.35 Å optimal for inclusion of Cl<sup>-</sup>. The binding of anions to these protons is evident from the crystal structure of a mixed triflate/chloride salt of *p*-**1**, calculated (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) structures of 1:1 complexes of all receptors with Cl<sup>-</sup>, and results of <sup>1</sup>H NMR titrations. In the crystal structure of *o*-**1** pyridinium N-Me<sup>+</sup> groups are directed inside the receptor cleft impeding the anion complexation, but calculations demonstrate that simple rotation of pyridinium rings in opposite directions by ca. 30° creates a cavity to which the Cl<sup>-</sup> ion can fit forming 4 hydrogen bonds to amide NH and aliphatic CH groups of N-Me<sup>+</sup>. The results of <sup>1</sup>H NMR titrations confirm this type of binding in solution. Anions quench the intense fluorescence of **4**, which allows their fluorescent sensing in the μM range. A new methodology for determination of anion binding constants to strongly acidic receptors by inhibitory effects of anions on the receptor deprotonation by an external base has been developed. High affinity and selectivity of anion complexation by dicationic pyridine-2,6-dicarboxamides is attributed to the rigid preorganized structure of receptors, the high acidity of NH and CH groups, and the electrostatic charge effect.

### Introduction

The design of new receptors for anions continues to be an active area of research.<sup>1</sup> Among the most popular building blocks for such receptors are substituted diamides of isophthalic and pyridine-2,6-dicarboxylic acids,<sup>1–6</sup> which are also employed for recognition of neutral guests like ureas or sulfoxides.<sup>7,8</sup> Several approaches for improving their binding properties by preorganizing and increasing acidity of amide NH donor groups were proposed including internal Lewis

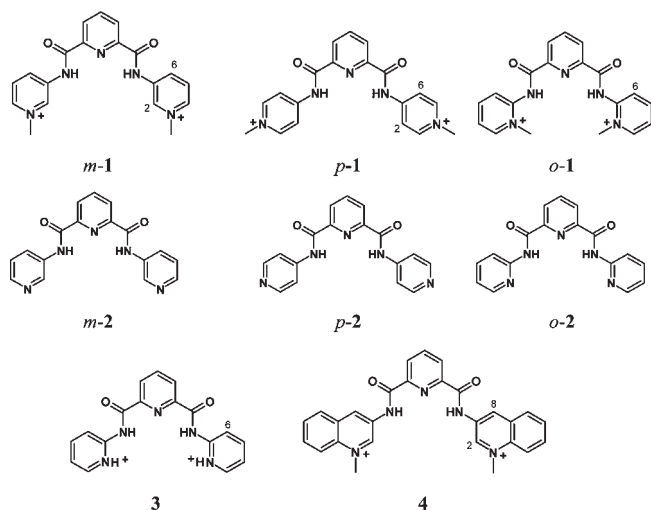
acid coordination of the amide oxygens with boronate groups,<sup>9</sup> internal hydrogen bonding of the amide oxygens

\*To whom correspondence should be addressed. Fax: 55 5616 2010. Phone: 55 5622 3813.

(1) Reviews: (a) Gale, P. A.; García-Garrido, S. E.; Garric, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 151–190. (b) Bates, G. W.; Gale, P. A. *Struct. Bonding (Berlin)* **2008**, *129*, 1–44. (c) Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2006. (d) Steed, J. W. *Chem. Commun.* **2006**, 2637–2649. (e) Amendola, V.; Bonizzoni, M.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Sancenón, F.; Taglietti, A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1451. (f) Davis, A. P. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2939. (g) Gale, P. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 465. (h) Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 1. (i) Schmidchen, F. P. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2918. (j) Gunnlaugsson, T.; Glynn, M.; Hussey, G. M.; Kruger, P. E.; Pfeffer, F. M. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3094. (k) Beer, P. D.; Hayes, E. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 167. (l) Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 486. (m) Kubik, S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 585–605.



## SCHEME 1. Pyridine-2,6-dicarboxamide Receptors Employed in This Study



to properly positioned hydroxyl groups,<sup>10</sup> changing amide to thioamide derivatives,<sup>11</sup> and incorporation of strong electron accepting substituents.<sup>12</sup> In this paper we explore to what extent the affinity and selectivity of pyridine-2,6-dicarboxamide receptors can be modified by incorporation of positive charges into their structures. To this end the dicationic receptors *o*-1, *m*-1, and *p*-1 have been prepared by methylation of the respective neutral bisamides *o*-2, *m*-2, and *p*-2 (Scheme 1). We chose this way of modification expecting that besides providing an extra electrostatic attraction the quaternization of aminopyridine moieties of **2** will acidify CH and NH bonds of the receptors making them better proton donors for hydrogen bonding of both anions and neutral guests. In addition, when carrying out the same reaction with appropriate alkylating reagents, these cationic dicarboxamide fragments could be incorporated easily into more sophisticated polyfunctional or macrocyclic receptors. Two additional structurally related to **1** receptors **3** and **4** were prepared. Diprotonated receptor **3** was chosen as a sterically unconstrained analogue for *o*-1, which in addition

could provide a bidentate anion complexation through amide and pyridinium NH donors. The quinoline derivative **4** was prepared as a fluorescent analogue of **1** to explore a possibility of optical sensing of anions by receptors of this type. This compound has been reported previously as a selective G-quadruplex ligand, but its structure was not determined and its interactions with anions were not studied.<sup>13</sup>

Receptors combining *N*-alkylpyridinium and amide groups were first prepared and employed for binding of carboxylates by Jeong and Cho,<sup>14</sup> who also demonstrated the involvement of both amide NH and pyridinium CH groups in the hydrogen bonding of the anion. The importance of interactions with CH groups became particularly clear after demonstration that bidentate binding of anions to only one ureido NH donor and a pyridinium CH proton donor in tricationic tripodal tris(urea) receptors can compete with chelation of anions by two NH donors of a single ureido group present in the same receptor molecule.<sup>15</sup> Functionally related cationic 3-amino-1-alkylpyridinium receptors were prepared and employed for studies of conformational aspects of anion complexation.<sup>16</sup> Monocationic and tricationic *N*-alkylpyridinium receptors containing sulfonamide or pyrrole moieties were found to provide highly efficient anion complexation via simultaneous binding to NH and pyridinium CH proton donors.<sup>17</sup> Monocationic carboxamide-1-alkylpyridinium receptors were used for anion-templated pseudorotaxane formation.<sup>18</sup> Another type of cationic receptor, which bind anions through CH...X<sup>-</sup> interactions, constitute imidazolium derivatives.<sup>19,20</sup>

A dicationic bisamide receptor derived from isophthalic acid and two 3-aminopyridine molecules quaternized by methylanthracene groups, which is a close analogue to *m*-1, has been recently reported.<sup>21</sup> The receptor showed a modest affinity to AcO<sup>-</sup> and F<sup>-</sup> (log *K* between 3 and 4 in MeCN) and did not bind other halide anions. A possible reason for the low affinity of this receptor is the unfavorable conformation of the isophthalamide fragment, which often leads to much weaker anion binding by these derivatives as compared to better preorganized pyridine-2,6-dicarboxamides.<sup>3,4</sup>

(2) Kavallieratos, K.; Bertao, C. M.; Crabtree, R. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675–1683.

(3) (a) Kang, S. O.; Hossain, M. A.; Bowman-James, K. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3038–3052. (b) Kang, S. O.; Begum, R. A.; Bowman-James, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7882–7894.

(4) (a) Chmielewski, M. J.; Zieliński, T.; Jurczak, J. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1087–1096. (b) Szumna, A.; Jurczak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4031–4039.

(5) (a) Evans, L. S.; Gale, P. A.; Light, M. E.; Quesada, R. *Chem. Commun.* **2006**, 965. (b) Brooks, S. J.; Edwards, P. R.; Gale, P. A.; Light, M. E. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 65.

(6) Choi, K.; Hamilton, A. D. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 101–110.

(7) (a) Claramunt, R. M.; Herranz, F.; Santa Maria, M. D.; Pinilla, E.; Torres, M. R.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5089–5100. (b) Fisher, M. G.; Gale, P. A.; Light, M. E. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1583. (c) Chang, S. K.; Van Engen, D.; Fan, E.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640–7645.

(8) Deetz, M. J.; Shang, M.; Smith, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6201–6207.

(9) Hughes, M. P.; Smith, B. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4492–4499.

(10) Santacroce, P. V.; Davis, J. T.; Light, M. E.; Gale, P. A.; Iglesias-Sánchez, J. C.; Prados, P.; Quesada, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1886–1887.

(11) Hossain, M. A.; Kang, S. O.; Llinares, J. M.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5043–5045.

(12) Chang, S.-Y.; Kim, H. S.; Chang, K.-J.; Jeong, K.-S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 181–184.

(13) (a) Pennarun, G.; Granotier, C.; Gauthier, L. R.; Gomez, D.; Hoffschir, F.; Mandine, E.; Riou, J.-F.; Mergny, J.-L.; Mailliet, P.; Boussin, F. D. *Oncogene* **2005**, *24*, 2917–2928. (b) Monchaud, D.; Allain, C.; Teulade-Fichou, M.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4842–4845. (c) De Cian, A.; Cristofari, G.; Reichenbach, P.; De Lemos, E.; Monchaud, D.; Teulade-Fichou, M.-P.; Shin-ya, K.; Lacroix, L.; Lingner, J.; Mergny, J.-L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 17347–17352.

(14) Jeong, K.-S.; Cho, Y. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3279–3282.

(15) Turner, D. R.; Paterson, M. J.; Steed, J. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1598–1608.

(16) (a) Filby, M. H.; Dickson, S. J.; Zaccaroni, N.; Prodi, L.; Bonacchi, S.; Montalti, M.; Paterson, M. J.; Humphries, T. D.; Chiorboli, C.; Steed, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4105–4113. (b) Wallace, K. J.; Belcher, W. J.; Turner, D. R.; Syed, K. F.; Steed, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9699–9715.

(17) (a) Amendola, V.; Boiocchi, M.; Fabbri, L.; Palchetti, A. *Chem.—Eur. J.* **2005**, *11*, 120–127. (b) Amendola, V.; Boiocchi, M.; Fabbri, L.; Palchetti, A. *Chem.—Eur. J.* **2005**, *11*, 5648–5660.

(18) (a) Wisner, J. A.; Beer, P. D.; Berry, N. G.; Tomapatanaget, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 4983–4986. (b) Sambrook, M. R.; Beer, P. D.; Wisner, J. A.; Paul, R. L.; Cowley, A. R.; Szemes, F.; Drew, M. G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2292.

(19) Yoon, J.; Kim, S. K.; Singh, N. J.; Kim, K. S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 355–360.

(20) Dinarès, I.; Garcia de Miguel, C.; Mesquida, N.; Alcalde, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 482–485.

(21) Ghosh, K.; Sarkar, A. R.; Masanta, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8725–8729.

For most of the *N*-alkylpyridinium systems discussed above no comparison was made between cationic and parent neutral receptors, but the binding data show that cationic receptors generally offer higher affinity and selectivity than would be expected for respective neutral molecules. In several instances the peak selectivity for Cl<sup>-</sup> was reported.<sup>16–18</sup> The charge effect on anion binding by polyamide receptors was studied recently by converting neutral monocyclic and bicyclic receptors into dications by quaternization of two bridging amino groups and appeared to be a complex phenomenon.<sup>22</sup> With monocyclic receptors cationic derivatives clearly showed stronger affinity than their neutral counterparts, but with bicyclic receptors the effect was less significant and conformational changes were more important than additional electrostatic attraction of anions. One of the purposes of this paper is to obtain more insight into the nature of the charge effect in anion recognition by hydrogen-bonding receptors.

Binding of several representative neutral urea and amide guests in addition to anions was tested in order to see the effect of acidification of amide groups free of additional electrostatic effect. It should be noted that recognition of neutral guests is a more difficult task and a search for more powerful receptors for such guests is of considerable interest.

## Results and Discussion

**Structures of Receptors and Complexes.** Compounds **2** were prepared by reacting 2,6-pyridinedicarbonyl dichloride with respective isomers of aminopyridine and were converted to iodides of **1** by prolonged treatment with MeI under reflux. The respective triflates were obtained by treatment with silver triflate in MeCN. Compound **3** was prepared as methanesulfonate by reacting *o*-**2** with 2 equiv of methanesulfonic acid in MeCN and compound **4** was prepared in the same way as *m*-**1** with 3-aminoquinoline instead of 3-aminopyridine.

Crystal structures were obtained for the triflates of *p*-**1**, *o*-**1**, and **4**, bromide of *m*-**1**, chloride of *o*-**1**, mixed chloride-triflate of *p*-**1**, and methanesulfonate of **3** (see Table S1 in the Supporting Information for crystallographic data for all compounds). Parameters for selected hydrogen bonding interactions related to receptor–anion binding within the crystal structures of these compounds are collected in Table 1.

Figure 1A shows a perspective view of the molecular structure of *p*-**1** triflate illustrating anion–receptor interactions found in the crystal structure. The receptor possesses a rather high degree of planarity: the dihedral angles between *N*-methylated pyridinium rings and the central pyridine ring are 2.43° and 18.88°. One of the triflate anions is positioned with one oxygen atom (O6) turned toward the plane of the central pyridine ring and set at the distance of 1.271 Å from it. It can be seen that the NH bonds of both amide groups are oriented toward this oxygen atom forming two N–H···O hydrogen bonds (Table 1). An additional bonding occurs through C–H···O interactions with the aromatic CH groups in the ortho-position of the aminopyridine fragment

(Table 1). It can be expected that a similar binding mode for this and other tetrahedral anions such as dihydrogenphosphate might occur also in solution.

Crystallization of a 1:1 mixture of *p*-**1** triflate with Me<sub>4</sub>NCl from MeCN produced a compound having the composition (*p*-**1**)<sub>3</sub>(Cl)<sub>2</sub>(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. In the crystal structure the receptor dications are stacked along axis *c* with intercalating chloride anions (Figure S1, Supporting Information). Only chloride anions form close contacts with the amide NH groups within the receptor cleft, while the triflate anions show only contacts with CH groups at the periphery of the receptor. This indicates that the chloride ions are capable of replacing the triflate ions from the binding site of this receptor. Figure 2A shows the binding interactions of the chloride ion stacked between two receptor dications.

The Cl<sup>-</sup> ion forms two N–H···Cl<sup>-</sup> hydrogen bonds and two weaker C–H···Cl<sup>-</sup> bonds with the aromatic CH groups in the ortho-position of the aminopyridyl fragment (Table 1) with the receptor dication at the lower part of the complex. Additionally, the chloride ion forms a hydrogen bond with one NH group of the second, more distant dication at the upper part of the complex (Table 1). In the reported structure of a related chloride complex with neutral receptor *N,N'*-bis(3-nitrophenyl)isophthalamide<sup>23</sup> the anion bonding to amide groups has a similar geometry (N–H, 0.88 Å; H···Cl, 2.38 and 2.46 Å; N···Cl, 3.237 and 3.324 Å; N–H···Cl, 163 and 166°), but the C–H···Cl<sup>-</sup> contacts are approximately 0.3 Å longer (2.97 and 2.84 Å) than in the present case and are very close to the sum of the corresponding van der Waals radii (3.00 Å).

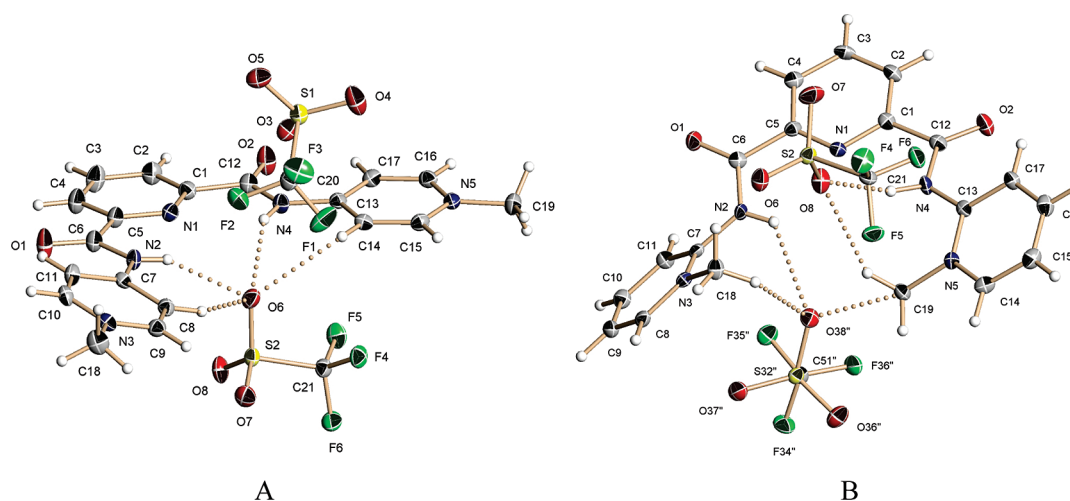
The hydrogen bonding of chloride with the second dication certainly disturbs the fitting of anion into the receptor cleft and this effect will be absent in solution. To obtain a better approximation to the binding mode in solution the structure of the 1:1 complex obtained by removal of the upper dication was optimized by DFT/B3LYP 6-31G(\*\*) calculation. This produced the structure shown in Figure 2B, where chloride is accommodated in the receptor cleft symmetrically between amide groups with Cl···H distances 2.18 Å, N···Cl distances 3.17 Å, and Cl···H–N angles 158.9° and is hydrogen bonded to aromatic CH groups with Cl···H distances 2.33 and 2.35 Å, C···Cl distances 3.29 and 3.30 Å, and Cl···H–C angles 145.3° and 144.8°. All Cl···H distances in the calculated structure are shorter by 0.2–0.3 Å than those in the crystal structure and the anion lies practically in the plane of the central pyridine ring. At the same time the conformation of the receptor remains essentially unchanged; in particular, the deeper insertion of chloride into the receptor cleft does not require a significant widening of the cleft as follows from comparison of distances between amide nitrogen atoms (4.706 Å in the crystal structure and 4.77 Å in the calculated complex structure) and between carbon atoms bound to anion aminopyridinium CH groups (6.344 Å in the crystal structure and 6.46 Å in the calculated complex structure). A comparison of calculated and experimental structures needs a cautionary note, however. The conformation of the receptor in the triflate salt does not necessarily coincide with the conformation of free dication in

(22) (a) Hossain, Md. A.; Kang, S. O.; Powell, D.; Bowman-James, K. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1397–1399. (b) Kang, S. O.; Powell, D.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13478–13479.

(23) Light, M. E.; Gale, P. A.; Navakhun, K. *Acta Crystallogr.* **2006**, *E62*, o1097–o1098.

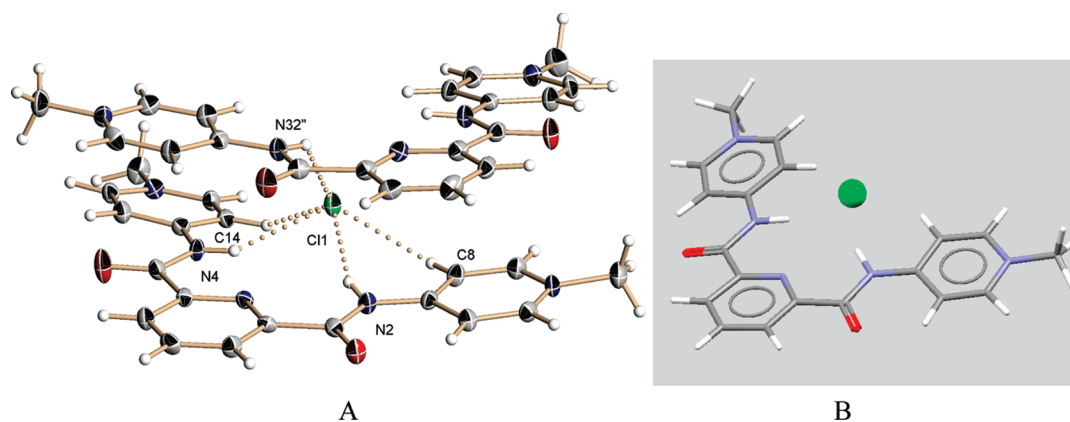
TABLE 1. Selected Hydrogen Bonding Interactions within the Crystal Structures of Salts of Dicationic Pyridine-2,6-dicarboxamide Receptors

compd	H-bond	D-H [Å]	H...A [Å]	D...A [Å]	∠DHA [deg]	symmetry code
<i>(p-1)</i> Tf <sub>2</sub>	N2-H...O6	0.86	2.26	3.052(2)	154	+x,+y,+z
	N4-H...O6	0.86	2.36	3.127(3)	150	+x,+y,+z
	C8-H...O6	0.95	2.54	3.337(3)	141	+x,+y,+z
<i>(o-1)</i> Tf <sub>2</sub>	C14-H...O6	0.95	2.65	3.371(3)	133	+x,+y,+z
	N4-H...O8	0.86	2.20	2.948(3)	146	+x,+y,+z
	C19-H...O8	0.98	2.49	3.342(4)	146	+x,+y,+z
	N2-H...O38	0.86	2.43	2.996(3)	124	+x,-y+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ,+z- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	C18-H...O38	0.98	2.58	3.307(3)	131	+x,-y+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ,+z- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	C19-H...O38	0.98	2.56	3.089(4)	114	+x,-y+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ,+z- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	N32-H...O4	0.86	2.47	2.919(3)	113	+x,-y+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ,+z+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	C48-H...O4	0.98	2.41	3.138(4)	131	+x,-y+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ,+z+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	N34-H...O33	0.86	2.13	2.878(3)	145	+x,+y,+z
	C49-H...O33	0.98	2.44	3.247(4)	140	+x,+y,+z
	C48-H...O33	0.98	2.49	3.225(3)	131	+x,+y,+z
<i>(p-1)</i> <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> Tf <sub>4</sub>	N2-H...Cl1	0.86	2.43	3.248(3)	159	-x+1,+y,-z+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	N4-H...Cl1	0.86	2.42	3.194(4)	150	-x+1,+y,-z+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	C8-H...Cl1	0.95	2.58	3.342(3)	137	-x+1,+y,-z+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	C14-H...Cl1	0.95	2.69	3.420(4)	134	-x+1,+y,-z+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	N32-H...Cl1	0.86	2.66	3.307(3)	133	-x+2,+y,-z+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
<i>(o-1)</i> Cl <sub>2</sub>	C10-H...Cl1	0.98	2.79	3.682(3)	152	+x,-y,+z- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	C9-H...Cl1	0.95	2.63	3.505(3)	153	+x,-y,+z- <sup>1</sup> / <sub>2</sub>
	C7-H...Cl1	0.95	2.73	3.614(3)	154	-x+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ,-y+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> ,-z+1
	N2-H...Cl1	0.86	2.68	3.221(3)	123	+x,+y,+z
	C10-H...Cl1	0.98	2.79	3.570(3)	137	+x,+y,+z
<i>(m-1)</i> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> Br <sub>2</sub>	N2-H...O <sub>w</sub>	0.86	2.03	2.838(5)	157	+x,+y+1,+z
	N4-H...O <sub>w</sub>	0.86	2.12	2.967(4)	167	+x,+y+1,+z
	C8-H...O <sub>w</sub>	0.95	2.55	3.251(5)	151	+x,+y+1,+z
	C14-H...O <sub>w</sub>	0.95	2.39	3.211(5)	144	+x,+y+1,+z
<b>(3)</b> (CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N2-H...O4	0.86	2.07	2.895(2)	160	+x+1,+y,+z
	N4-H...O4	0.86	2.04	2.833(2)	153	+x+1,+y,+z
	N5-H...O4	0.86	2.27	2.939(2)	135	+x+1,+y,+z
	C8-H...O4	0.95	2.53	3.254(3)	133	+x+1,+y,+z
	N5-H...O6	0.86	2.22	2.901(2)	136	+x,+y,+z
	C8-H...O7	0.95	2.68	3.179(2)	113	+x,+y,+z
	N3-H...O1	0.86	2.06	2.692(2)	130	+x,+y,+z
	N2-H...O7	0.86	2.59	3.361(5)	150	-x+1,-y+1,-z+1
<b>(4)</b> (Tf) <sub>2</sub>	N4-H...O7	0.86	2.46	3.177(4)	141	-x+1,-y+1,-z+1
	C18-H...O7	0.95	2.59	3.356(4)	138	-x+1,-y+1,-z+1
	C18-H...O6	0.95	2.55	3.334(4)	140	-x+1,-y+1,-z+1
	C27-H...O6	0.98	2.39	3.256(5)	148	-x+1,-y+1,-z+1
	C8-H...O8	0.95	2.54	2.918(5)	104	-x+1,-y+1,-z+1
	C8-H...O5	0.95	2.45	3.328(4)	153	-x+1,-y+1,-z+1
	C27-H...O3	0.98	2.58	3.050(5)	109	-x+1,-y+1,-z+1
	C26-H...O4	0.98	2.33	3.279(4)	164	-x+1,-y+1,-z+1

FIGURE 1. Perspective views of the molecular structures of *p-1* triflate (A) and *o-1* triflate (B). Ellipsoids are shown at the 50% probability level.

solution and the complexation-induced conformational change may be more significant. Also the “shortening” of

Cl...H distances in the calculated structure does not necessarily mean stronger hydrogen bonding; a similar



**FIGURE 2.** (A) Perspective view of a fragment of the crystal structure of  $(p\text{-}1)_3(\text{Cl})_2(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ . Ellipsoids are shown at the 50% probability level. (B) The calculated (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) structure of the 1:1 complex of  $p\text{-}1$  with  $\text{Cl}^-$ .

effect can be seen in comparison of calculated<sup>24</sup> and experimental<sup>25</sup>  $\text{Cl}^- \cdots \text{H}$  distances for hydrogen bonds between  $\text{Cl}^-$  and  $\text{CHCl}_3$  or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (calculated values 2.07 and 2.22 Å and experimental values 2.39 and 2.53 Å for  $\text{CHCl}_3$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , respectively).

A perspective view of the crystal structure of  $o\text{-}1$  triflate is shown in Figure 1B. The  $\text{N-Me}^+$  groups are directed inside the cleft and significantly disturb the planarity of the receptor: aminopyridinium rings are turned by 20.95° and 26.31° with respect to the plane of the central pyridine ring. The  $\text{N-H}$  bonds of amide groups do not converge over a single donor atom of the anion but each amide group forms an  $\text{N-H} \cdots \text{O}$  hydrogen bond with one of the triflate anions located at opposite sides of the plane of the central pyridine ring. Interestingly, protons of aliphatic  $\text{N-Me}^+$  groups form even shorter  $\text{C-H} \cdots \text{O}$  hydrogen bonds with the triflate oxygen than those formed between aromatic  $\text{CH}$  groups and the triflate anion in the structure of  $p\text{-}1$  triflate (Table 1). Attempts to crystallize the chloride complex of  $o\text{-}1$  from a 1:1 mixture of  $o\text{-}1$  triflate with  $\text{Me}_4\text{NCl}$  from  $\text{MeCN}$  were unsuccessful, and crystals suitable for X-ray diffraction analysis could be obtained only from water with an excess of chloride. In the crystal structure of  $o\text{-}1$  chloride the receptor has a similar conformation as in the triflate salt, and also in this case the chloride anions are positioned symmetrically at opposite sides of the receptor dication. Each chloride anion forms one  $\text{N-H} \cdots \text{Cl}^-$  and four  $\text{C-H} \cdots \text{Cl}^-$  contacts (Table 1) with aromatic and aliphatic  $\text{CH}$  groups of aminopyridinium rings of three neighboring receptor dications (Figure 3A). It seems from these results that even a small chloride anion cannot enter the bisamide binding site of this more sterically encumbered isomer of **1**. In fact  $o\text{-}1$  forms one of the most stable chloride complexes among all studied in these work receptors (vide infra). Probably in the solid state the anion is stabilized better by interactions with  $\text{CH}$  groups of several neighboring receptor dications than it would be stabilized by interactions possible in the inclusion complex with the single receptor dication, which nevertheless can be formed in solution.

Since the crystal structure of the chloride salt did not reflect a possible structure of the chloride complex in solution,

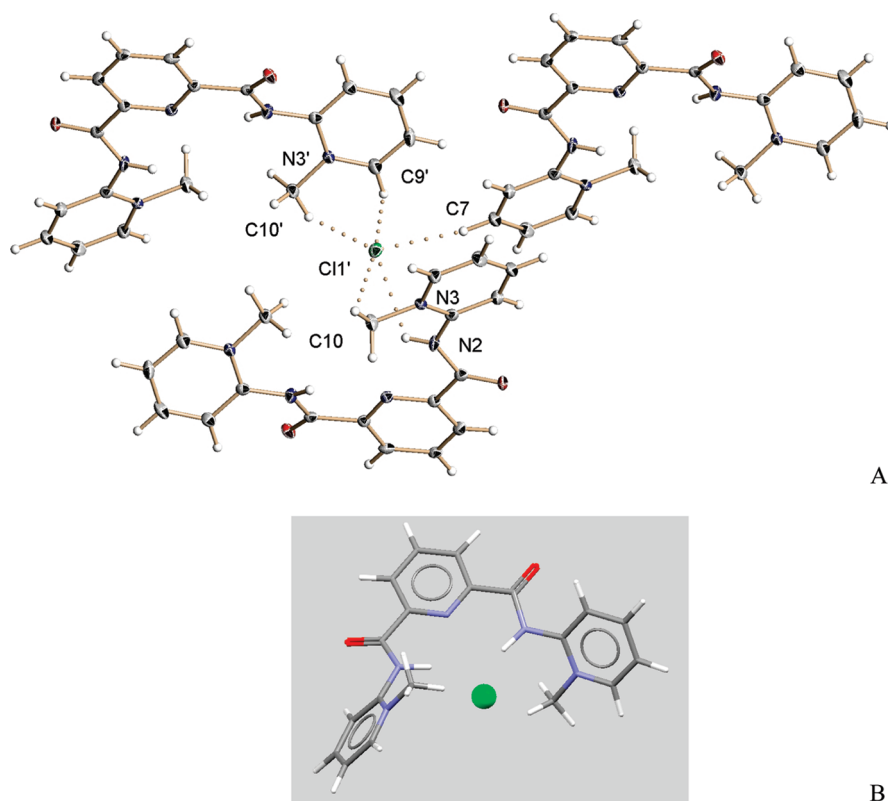
theoretical calculations at the DFT/B3LYP 6-31G\*\* level of theory were carried out, starting from the crystal structure of the receptor dication and one  $\text{Cl}^-$  anion. The resulting structure is shown in Figure 3B. The only significant change in the receptor conformation consists of a rotation by ca. 30° of aminopyridinium rings with respect to the plane of the central pyridine at opposite directions so that the distance between carbons of methyl groups increases from 3.798 Å to 6.691 Å, sufficient to accommodate  $\text{Cl}^-$ . The anion is hydrogen bonded to both  $\text{NH}$  groups with  $\text{Cl}^- \cdots \text{H}$  distances of 2.17 Å and  $\text{Cl}^- \cdots \text{H-N}$  angles of 152.00° and 151.72° as well as to protons of  $\text{N-Me}^+$  groups with  $\text{Cl}^- \cdots \text{H}$  distances of 2.41 Å and  $\text{Cl}^- \cdots \text{H-C}$  angles of 142.56° and 143.34°, which are within the limits of parameters ( $\text{Cl}^- \cdots \text{H}$  distances from 2.12 to 2.66 Å,  $\text{Cl}^- \cdots \text{H-C}$  angles from 144° to 180°) calculated for  $\text{XCH}_3 \cdots \text{Cl}^-$  hydrogen bonds.

Crystals suitable for single-crystal X-ray diffraction of  $m\text{-}1$  could be obtained only in the presence of bromide counterions from water. The crystals were strongly hydrated with the consequence that the receptor cleft was occupied by a water molecule, while the bromide anions were located at the periphery (Figure 4A). Similar to the triflate and chloride binding described above, the water molecule is bound through two  $\text{N-H} \cdots \text{O}$  and two  $\text{C-H} \cdots \text{O}$  interactions (see Table 1). The calculated structure of the  $m\text{-}1$ /chloride complex is shown in Figure 4B. It resembles very closely that of the  $p\text{-}1$ /chloride complex. The anion is bound by four hydrogen bonds, two  $\text{N-H} \cdots \text{Cl}^-$  interactions ( $\text{H} \cdots \text{Cl}$ , 2.44 and 2.41 Å;  $\text{N} \cdots \text{Cl}$ , 3.39 and 3.36 Å;  $\text{N-H} \cdots \text{Cl}$ , 152.49° and 152.28°) and two  $\text{C-H} \cdots \text{Cl}^-$  interactions with the aromatic  $\text{CH}$  groups located in the ortho-position ( $\text{H} \cdots \text{Cl}$ , 2.21 and 2.20 Å;  $\text{C} \cdots \text{Cl}$ , 3.24 and 3.21 Å;  $\text{C-H} \cdots \text{Cl}$ , 154.72° and 154.16°). When comparing the receptor geometries of the experimental solid state and the calculated structures, it can be seen that the principal conformational changes upon complexation with  $\text{Cl}^-$  are rotations of lateral pyridinium rings, which form dihedral angles of 32.27° and 12.37° in the solid state, but less than 2° in the complex.

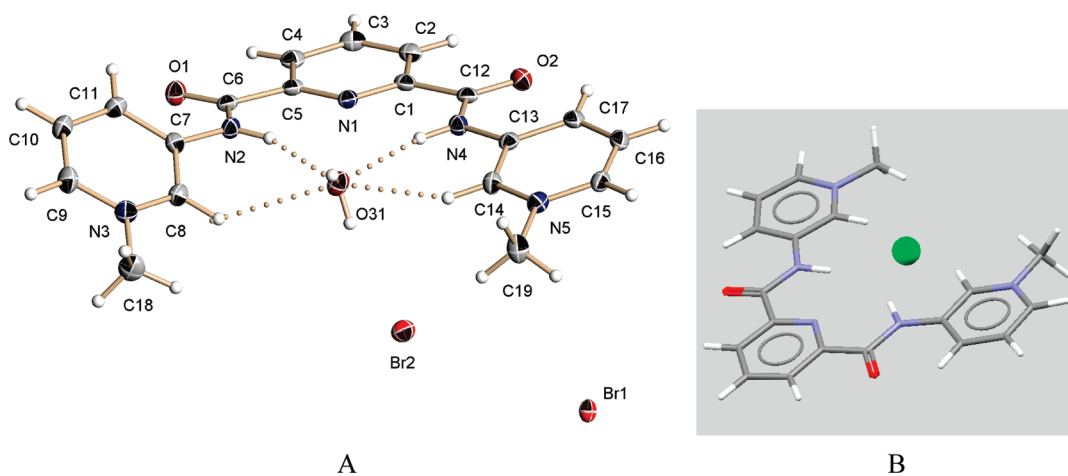
Fragments of the crystal structures of compounds **3**·methanesulfonate and **4**·triflate are shown in Figure 5, parts A and B. In comparison to all isomers of **1** described above, these receptors are almost planar as can be seen from the angles formed between the plane of the central pyridine

(24) Pedzisa, L.; Hay, B. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2554–2560.

(25) Steiner, T. *Acta Crystallogr.* **1998**, *B54*, 456–463.



**FIGURE 3.** (A) Fragment of the crystal structure of *o*-1 chloride, showing the N–H···Cl<sup>−</sup> and C–H···Cl<sup>−</sup> contacts with the chloride anion. Ellipsoids are shown at the 50% probability level. (B) The calculated (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) structure of the 1:1 complex of *o*-1 with Cl<sup>−</sup>.

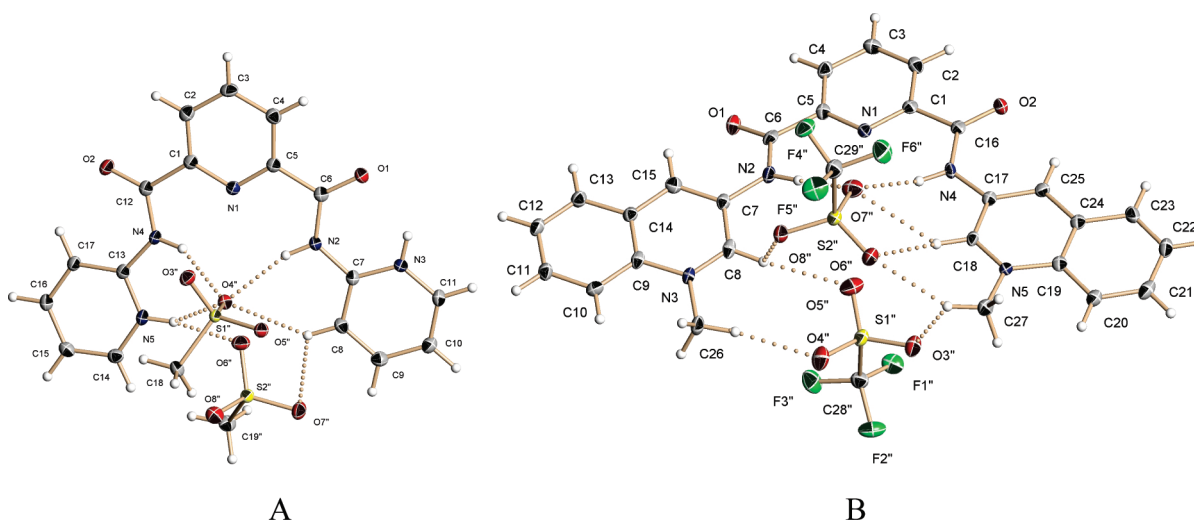


**FIGURE 4.** (A) Perspective view of a fragment of the crystal structure of *m*-1 bromide (two additional water molecules were omitted for clarity). Ellipsoids are shown at the 50% probability level. (B) Calculated (DFT/B3LYP 6-31G\*\*) structure of the 1:1 *m*-1:chloride complex.

ring and the planes of the lateral rings (6° and 9° for **3**; 10° and 12° for **4**). In **3**·methanesulfonate one of the pyridinium NH<sup>+</sup> groups is directed into the cleft, forming a bifurcate N–H···O hydrogen bond with two methanesulfonate anions (Table 1). The second NH<sup>+</sup> group is located outside the cleft and forms an intramolecular hydrogen bond with the carbonyl group of the amide function (Table 1). In compound **4** one triflate anion is bound to the receptor through N–H···O and C–H···O interactions (Table 1), but directed to different oxygen atoms of the anion, while the second triflate ion shows C–H···O interactions (Table 1,

Figure 5B). Unfortunately, with receptors **3** and **4** crystals containing chloride could not be obtained. The calculated structure of the 1:1 chloride complex of **4** (Figure S2, Supporting Information) resembles very much the structure of the *m*-1/chloride complex.

All the structures presented above involve NH···X<sup>−</sup>···HC chelation of anions previously described for some amino and ureido pyridinium receptors.<sup>15</sup> In addition, the structure of *o*-1/chloride (Figure 3A) involves CH···X<sup>−</sup>···HC chelation with one aromatic and one aliphatic CH groups.

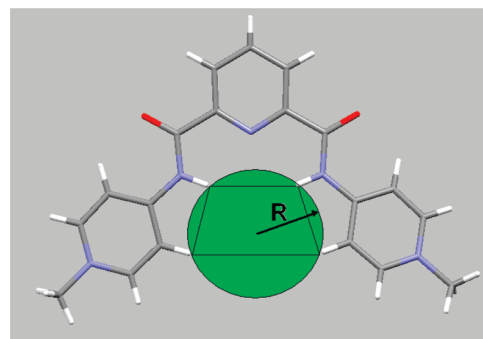


**FIGURE 5.** Perspective views of fragments of the crystal structure of **3**·methanesulfonate (A) and **4**·triflate (B). Ellipsoids are shown at the 50% probability level.

The results for the solid-state structures described herein confirm that in all receptors the amide NH groups are turned inside the cleft as is typical for other pyridine-2,6-dicarboxamides.<sup>3</sup> In all cases the amide groups are practically coplanar with the central pyridine ring with the largest deviation observed for *o*-**1** triflate where amide groups are turned by 10° in opposite directions with respect to the central ring. In contrast, the amide groups in anion complexes of isophthalamide receptors are out of the plane of the central arene ring.<sup>2,23</sup> It seems therefore that anion complexation with pyridine-2,6-dicarboxamides should occur in the plane of the central pyridine ring, but in the structure of chloride complex with *p*-**1** the anion is positioned out of the plane although the amide NH groups still are in the plane. This occurs, however, due to a secondary interaction of the anion with another receptor molecule in the solid state. In theoretically calculated structures of isolated chloride 1:1 complexes with all three isomers of **1** and with **4** the anion indeed lies practically in the plane of the central pyridine ring with maximum deviation of 0.37 Å for *p*-**1** and receptors adopt favorable for NH···X<sup>-</sup>···HC chelation planar conformation. Obviously the binding will be more efficient if the aminopyridine rings will be coplanar with the central ring already in the triflate salt. The degree of coplanarity may be characterized by the sum of dihedral angles between both aminopyridine rings and the central ring, which decreases in the order *o*-**1** > *m*-**1** > *p*-**1** ≈ **4** > **3** representing the order of increased receptor preorganization.

On the other hand the size of the cleft must be of primary importance for the binding selectivity. Due to the symmetry of the receptors the degree of complementarity between the cleft and a spherical anion can be analyzed by using a simple geometrical approach. The protons of NH and *o*-CH donor groups form approximately the vertices of an isosceles trapezoid around which it is possible to circumscribe a circle of radius *R*, as shown schematically for *p*-**1** in Figure 6.

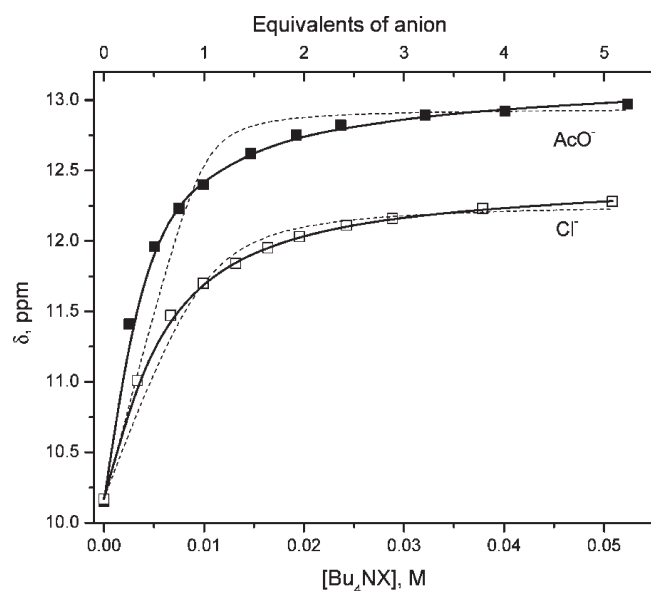
For the optimum fit of a spherical anion X<sup>-</sup> the H···X<sup>-</sup> distance must be equal to *R*. This is actually a cavity radius



**FIGURE 6.** Schematic view of anion fitting to the receptor cleft of *p*-**1**.

defined by Hay et al.<sup>26</sup> for the analysis of size selectivity of anion binding by urea hosts. The H···X<sup>-</sup> distance is larger for CH donors than for NH donors, but for strong CH donors the difference is less than 0.2 Å (e.g., for >N<sub>sp2</sub>-H···Cl<sup>-</sup> the average distance is 2.22 Å and for Cl<sub>3</sub>C-H···Cl<sup>-</sup> it is 2.39 Å).<sup>25</sup> The calculated values of *R* for triflate salts are 2.30 ± 0.07 Å (*p*-**1**), 2.4 ± 0.2 Å (*m*-**1**), 2.34 ± 0.09 Å (**4**), 2.0 ± 0.1 Å (**3**) and the mean H···X<sup>-</sup> distances for >N<sub>sp2</sub>-H···X<sup>-</sup> are 1.64, 2.221, 2.39, and 2.69 Å for X = F, Cl, Br, and I, respectively.<sup>25</sup> For the optimum fit to both NH and CH donors the *R* value should match a distance increased by approximately 0.1 Å, which will correspond to the average between distances of NH···X<sup>-</sup> and CH···X<sup>-</sup> bonds. From comparison of these numbers one concludes that *p*-**1** and **4** show the best fit to Cl<sup>-</sup> and probably will display peak selectivity for this anion while **3** will accommodate better F<sup>-</sup> and *m*-**1** has a cavity size intermediate between the distances for Cl<sup>-</sup> and Br<sup>-</sup>. The optimum cavity radius calculated for binding of Cl<sup>-</sup> to two urea molecules, providing the same number of 4 hydrogen bonds, is 2.363 Å,<sup>26</sup> remarkably close to *R* values for *p*-**1** and **4**. Large uncertainty in *R* for *m*-**1** reflects most significant deviations of positions of hydrogen atoms from the shape of an isosceles trapezoid and this receptor probably will be less selective being able to accommodate anions of different sizes. Of course, this analysis ignores the conformational changes

(26) Hay, B. P.; Firman, T. K.; Moyer, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1810–1819.



**FIGURE 7.**  $^1\text{H}$  NMR titrations of *m*-2 with acetate (solid squares) and chloride (open squares). Solid lines are the fitting curves to the model involving both 1:1 and 2:1 receptor/anion complexes generated by Hyperquad; dashed lines are the fitting curves to the model involving only 1:1 complexes.

induced by anion binding to receptors, but as follows from comparisons of conformations of receptors in crystal structures of triflates and in calculated 1:1 chloride complexes the major changes are rotations of pyridinium rings, which affect very little the interatomic distances (with exclusion of the case of *o*-1) around the binding site.

**Anion Complexation Studies.** The binding of anions (chloride and acetate) to parent neutral receptors **2** was studied for comparative purposes by  $^1\text{H}$  NMR titrations in  $\text{MeCN-}d_3$ . Addition of anions to *m*-2 or *p*-2 induced large downfield shifts of signals of amide protons, smaller also downfield shifts of 2-CH and 6-CH protons (see Scheme 1 for the numbering scheme), and small upfield shifts of other protons (Figure S3, Supporting Information). These results are consistent with involvement of aminopyridine CH groups in hydrogen binding of anions and show that the binding can occur with the receptor in two conformations with either 2-CH or 6-CH protons turned inside the cleft (see below).

The titration plots illustrated in Figure 7 for amide protons of *m*-2 clearly show significant deviations from a simple 1:1 binding model, the fitting to which is shown by dashed lines. The best fit was obtained by using the Hyperquad 2003 program for a model involving formation of both 1:1 and 2:1 (receptor/anion) complexes with association constants given in Table 2.<sup>27</sup> Job plots (Figure S4, Supporting Information) show maxima at a 0.6 mole fraction of the receptor in agreement with simultaneous formation of 1:1 and 2:1 complexes. Titration plots for *p*-2 shown in Figure S5 (Supporting Information) agree with 1:1 binding with  $\text{Cl}^-$ , but require inclusion of both 1:1 and 2:1 complexes with  $\text{AcO}^-$ . No binding with  $\text{Cl}^-$  and very weak binding with

(27) Hyperquad does not have an option for fitting the NMR titrations data, but the fitting can be performed by using the option for absorbance titration data provided the product of the chemical shift by total receptor concentration is used as a variable.

**TABLE 2.** Association Constants ( $\log K$ ) of Receptors **2** with Anions and Neutral guests in  $\text{MeCN}^a$

guest	<i>m</i> -2	<i>p</i> -2	<i>o</i> -2
$\text{Cl}^-$	1.8(1); 4.23(7) <sup>b</sup>	2.85(3)	— <sup>c</sup>
$\text{AcO}^-$	2.6(2); 4.7(1) <sup>b</sup>	3.48(6); 6.5(2) <sup>b</sup>	0.7(2)
ethyleneurea	< 0.3	— <sup>c</sup>	0.6(1)

<sup>a</sup>Values in parentheses are standard errors in the last significant digit. <sup>b</sup> $\log \beta_{21}$  for the 2:1 (receptor/anion) complex. <sup>c</sup>No interaction.

**TABLE 3.** Association Constants ( $\log K$ ) of receptors **1**, **3**, and **4** with Anions and Neutral Guests in  $\text{MeCN}$  and  $\text{p}K_a$  Values of Receptors in Water<sup>a</sup>

guest	<i>m</i> -1	<i>p</i> -1	<i>o</i> -1	<b>3</b>	<b>4</b>
$\text{F}^-$	5.28(8)	4.36(7)			5.15(5)
$\text{Cl}^-$	5.27(9)	5.65(6)	5.85(9)	4.3(1) <sup>b</sup>	6.45(6)
$\text{Br}^-$	5.24(7)	4.29(7)	5.40(8)	3.27(9) <sup>b</sup>	4.09(9)
$\text{I}^-$	3.80(7)	3.57(9)	3.80(8)	— <sup>c</sup>	4.22(9)
$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	4.20(6)	5.18(9)			4.3(1) <sup>d</sup>
$\text{AcO}^-$	4.40(7)	5.38(8)			5.51(5)
$\text{NO}_3^-$	4.11(9)	4.34(5)	4.40(6)		3.76(8)
urea	2.52(8)	2.77(7)	2.48(7)		
	0.86(7) <sup>b</sup>	0.98(4) <sup>b</sup>	0.91(5) <sup>b</sup>		
ethyleneurea	2.16(5)	2.43(5)	2.37(5)		
	0.88(3) <sup>b</sup>	1.34(5) <sup>b</sup>	1.09(4) <sup>b</sup>		
pyrrolidone	1.10(9)	1.42(6)	— <sup>c</sup>		
	−0.03(5) <sup>b</sup>	0.66(6) <sup>b</sup>			
$\text{p}K_{a1}^e$	9.20(2)	8.76(1)	4.47(2)		9.17(6)
$\text{p}K_{a2}^e$	11.66(3)	11.3(2)	6.58(2)		11.5(1)

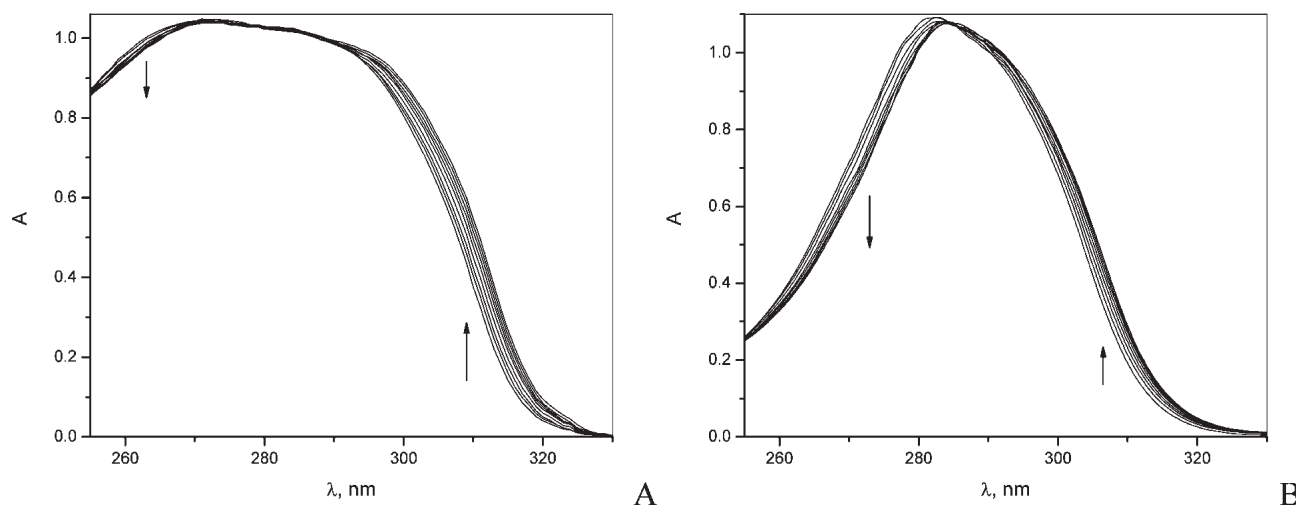
<sup>a</sup>Values in parentheses are standard errors in the last significant digit. Association constants were obtained for *m*-1 and *p*-1 by spectrophotometric titrations, for *o*-1 by competition experiments with deprotonation by pyridine, for **3** by NMR titrations in the presence of added methanesulfonic acid, and for **4** by fluorescence titrations. <sup>b</sup> $^1\text{H}$  NMR titration. <sup>c</sup>No interaction. <sup>d</sup> $\log \beta_{12} = 10.2(2)$  for the 1:2 (receptor/anion) complex. <sup>e</sup>In water.

$\text{AcO}^-$  were observed with *o*-2 apparently because of strong interaction of amide protons with nitrogen atoms of three pyridine groups.

A neutral guest ethyleneurea interacts with measurable stability constant only with *o*-2, which possesses complementary pyridine nitrogen atoms for hydrogen bonding to guest NH groups.<sup>7</sup> Stronger binding of anions to *p*-2 than to *m*-2 probably can be attributed to weaker repulsion of anions from more distant nitrogen lone pairs in the para isomer. For all isomers the binding of more basic acetate is stronger than that of chloride.

The methylation of pyridines brings about a very strong acidification of amide groups. Spectrophotometric titrations of isomers of **1** and **4** in water (Figure S6, Supporting Information) allowed us to determine first and second  $\text{p}K_a$  values of receptors given in Table 3. Typical  $\text{p}K_a$  values of amides are about 15 and so the methylation increases the acidity of NH-donor groups up to 10 orders of magnitude.

Additions of anions to cationic receptors under conditions of NMR experiments induced precipitation often already below 1:1 molar ratio. Therefore the binding constants were determined by spectrophotometric titrations of much more diluted solutions and NMR results were used for a qualitative analysis of the binding process. A typical spectrophotometric titration experiment is illustrated in Figure 8 for interactions of *m*-1 and *p*-1 with  $\text{Cl}^-$ . Similar red shifts of the absorption band around 300 nm were observed with all anions and neutral guests with larger shifts for more basic anions.



**FIGURE 8.** Spectrophotometric titrations of 0.04 mM *m*-1 (A) and 0.02 mM *p*-1 (B) in MeCN by Me<sub>4</sub>NCl. The arrows show the direction of spectral changes.

Titration plots for *m*-1 are shown in Figure 9. Similar plots were observed for *p*-1 and in all cases a satisfactory fit to a 1:1 complexation model was obtained with the binding constants given in Table 3. Job plots confirming the 1:1 stoichiometry were obtained for Cl<sup>−</sup> and AcO<sup>−</sup> with all receptors (Figure S7, Supporting Information, illustrates the plots for *m*-1). Interactions with F<sup>−</sup> and AcO<sup>−</sup> induced deprotonation of both receptors evidenced by the appearance of a new intense absorption band at 350 nm although NMR titrations clearly showed formation of hydrogen-bonded complexes. This is a typical behavior related to the smaller degree of deprotonation observed at higher receptor concentrations.<sup>28</sup> Titrations with acetate were performed in the presence of 0.5 mM AcOH, which was sufficient to suppress deprotonation and the observed binding constant was corrected for homoconjugation between AcO<sup>−</sup> and AcOH ( $K = 9.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>28</sup> In the case of fluoride the homoconjugation constant is very large and titration with an excess of HF is impossible. Instead we used for titration a buffer mixture of Bu<sub>4</sub>NF and HF (generated in situ by adding MeSO<sub>3</sub>H) at a molar ratio 2.5:1 in which only the hydrogen bonding was observed.

The acidity of *o*-1 in water is similar to that of AcOH (Table 3) and its deprotonation by acetate cannot be suppressed by acetic acid. Moreover, even titrations with low basic anions like Cl<sup>−</sup> or Br<sup>−</sup> induced some deprotonation of the receptor apparently due to a sort of salt effect. With these anions the deprotonation can be suppressed by adding a strong acid, but we found that titrations in the presence of, e.g., MeSO<sub>3</sub>H induced very small spectral changes and estimated equilibrium constants were rather inaccurate. At the same time deprotonation induces a very large spectral change and therefore the anion binding can be conveniently studied by the inhibitory effect of anions on deprotonation of the receptor by an external base. The best results were obtained with pyridine as a base, which has an appropriate basicity and does not interfere with the absorption of the deprotonated receptor. Figure 10 shows the course of

titration of *o*-1 by pyridine accompanied by the appearance of an intense band at 354 nm that belongs to the deprotonated receptor. The equation for the absorbance at a fixed wavelength as a function of added pyridine concentration takes the form of eq 1, where *A* is the absorbance,  $\epsilon$  is the molar absorptivity of the deprotonated form, [R] and [Py] are the total concentrations of *o*-1 and pyridine, and *K* is the deprotonation constant for the reaction  $\text{RH}_2^{2+} + \text{Py} = \text{RH}^+ + \text{PyH}^+$ .

$$A = 0.5\epsilon\{K([\text{R}] + [\text{Py}])/(K - 1)\}\{1 - (1 - 4(K - 1)[\text{R}][\text{Py}]/K([\text{R}] + [\text{Py}]^2)^{0.5}\} \quad (1)$$

The inset in Figure 10 shows the fitting of the absorbance at 354 nm to eq 1 from which  $K = 0.15 \pm 0.02$ . Since  $\log K = \text{p}K_a(\text{PyH}^+) - \text{p}K_a(\text{RH}_2^{2+})$  one may calculate the p*K*<sub>a</sub> value of *o*-1 in MeCN from the known p*K*<sub>a</sub> 12.3 of PyH<sup>+</sup> in the same solvent.<sup>29</sup> This gives p*K*<sub>a</sub> = 13.1, which means that *o*-1 in MeCN is a stronger acid than AcOH (p*K*<sub>a</sub> = 22.3).

When titration is performed in the presence of added guest *G* (anion, urea, etc.) it binds to the receptor in dicationic form and protects it from deprotonation. This is manifested in a decrease in the observed deprotonation constant according to the equation  $K_{\text{obs}} = K/(1 + K_{\text{assoc}}[\text{G}])$ . From this one obtains eq 2 for the association constant of the receptor with the guest.<sup>30</sup>

$$K_{\text{assoc}} = (K/K_{\text{obs}} - 1)/[\text{G}] \quad (2)$$

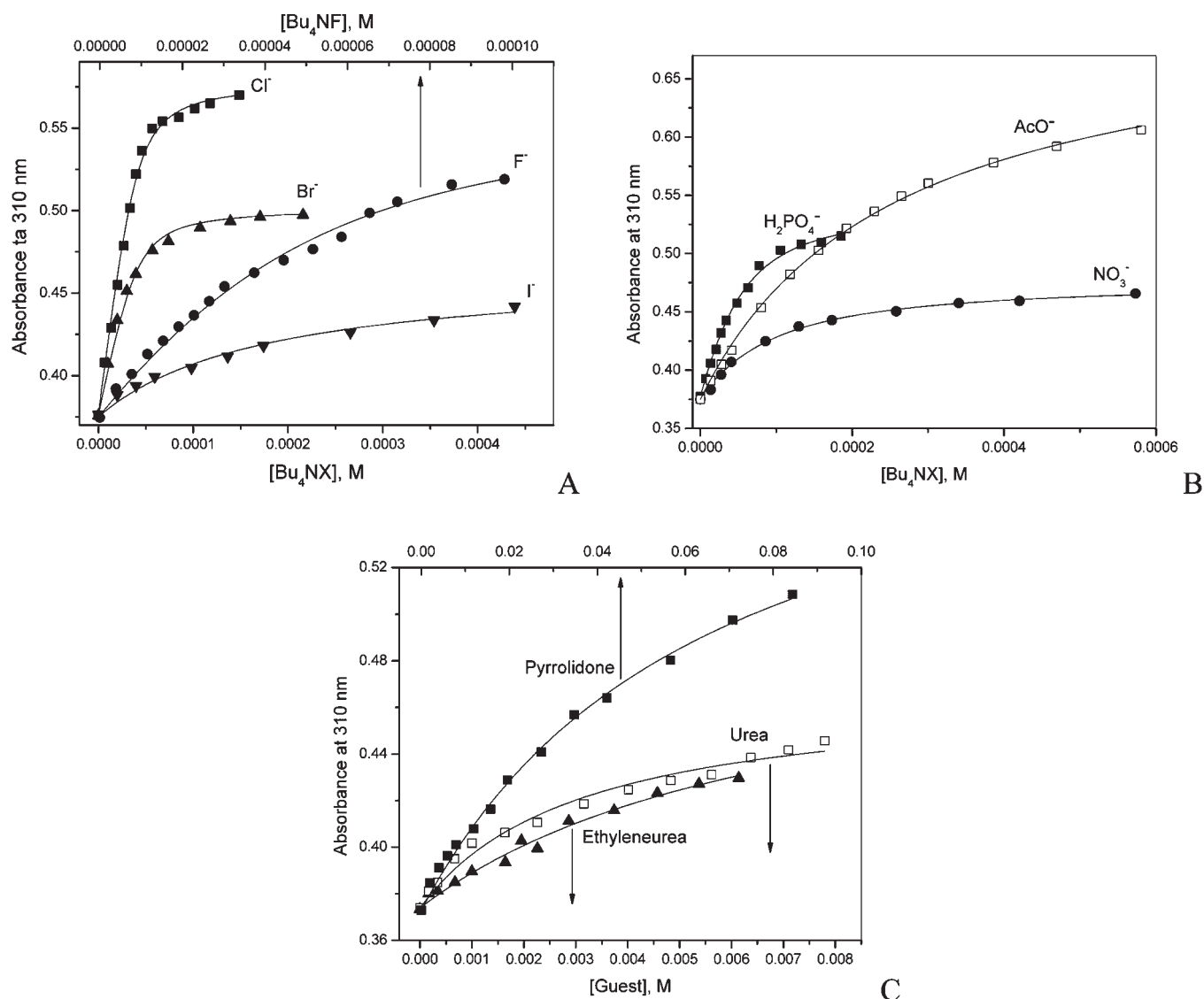
The deprotonation plots in the presence of added guests are shown in Figure 11 in semilogarithmic coordinates. Obviously added guests inhibit the deprotonation as expected. Association constants calculated from these results are given in Table 3. It is worth noting that receptor deprotonation can be observed often, e.g., with thioureas, and it is always accompanied by much more significant spectral changes than those observed upon hydrogen bonding of anions. In such cases

(29) Izutsu, K. *Acid-Base Dissociation Constants in Dipolar Aprotic Solvents*; Blackwell Scientific Publications: Oxford, UK, 1990.

(30) In eq 2 [G] is the equilibrium concentration. For all anions besides Cl<sup>−</sup> the condition  $[\text{G}]_{\text{T}} \gg [\text{o-1}]_{\text{T}}$  was valid and therefore  $[\text{G}] \approx [\text{G}]_{\text{T}}$ . For Cl<sup>−</sup> the profile in Figure 11 was fitted to the scheme involving deprotonation and association equilibria with a known value of *K* by Hyperquad.

(28) Pérez-Casas, C.; Yatsimirsky, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2275–2284.





**FIGURE 9.** Spectrophotometric titration plots for 0.04 mM *m*-1 in MeCN: (A) halide anions, (B) oxoanions, and (C) neutral guests. The solid curves are the fitting profiles to the 1:1 binding isotherm.

the above procedure can be conveniently employed for more precise measurements of the anion binding constants.

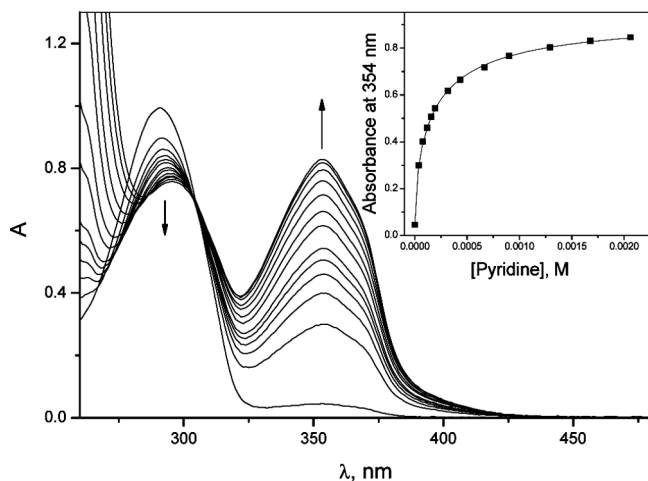
In the case of also highly acidic diprotonated receptor **3** this procedure does not work because the receptor loses first pyridinium protons. Spectral changes observed in the presence of an excess of  $MeSO_3H$  added to suppress the deprotonation were too small and therefore the only way to estimate the association constants was the  $^1H$  NMR titration in the presence of a small excess of added strong acid. Fortunately this receptor did not precipitate until an excess of anion was added. Association constants for **3** with halide anions are given in Table 3.

The aminoquinolinium derivative **4** is strongly fluorescent with the emission maximum at 400 nm. The quenching of *N*-alkylquinolinium cations by halide anions is employed as a method of determination of chloride in biological samples.<sup>31</sup> Recently a new tricationic tris(6-methoxy-1-methylquinolinium)

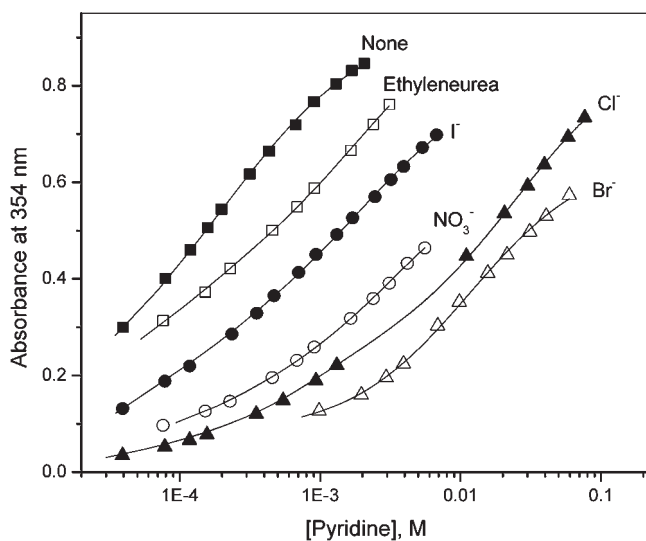
receptor designed as a fluorescent anion sensor in MeCN has been reported.<sup>32</sup> The sensing was based on quenching of the receptor by anions, which involved both static and dynamic contributions. The dynamic quenching was rather insensitive to the type of anion with Stern–Volmer constants around  $10^3 M^{-1}$  and the static quenching was incomplete with  $Cl^-$  and  $NO_3^-$ , i.e. the receptor–anion complexes still possessed some reduced fluorescence. Effects of anions on the fluorescence of receptor **4** are shown in Figure 12. The profiles are of the type expected for incomplete static quenching for all anions besides  $NO_3^-$ , which enhances the fluorescence. The excitation spectra (not shown) underwent small red shifts in the presence of anions similar to those observed in absorption spectra of *m*- and *p*-1 (Figure 8). Such behavior agrees with the static quenching model, which implies formation of an anion–receptor ground state complex with reduced fluorescence intensity. On this assumption the fitting of

(31) Verkman, A. S.; Sellers, M. C.; Chao, A. C.; Leung, T.; Ketcham, R. *Anal. Biochem.* **1989**, *178*, 366–361.

(32) Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Monzani, E. *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 76–82.



**FIGURE 10.** Spectral course of deprotonation of *o*-1 (40  $\mu$ M in MeCN) by pyridine.

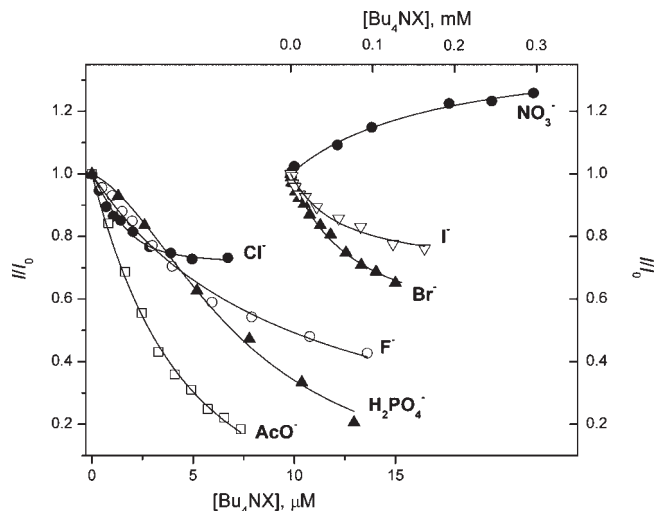


**FIGURE 11.** Deprotonation of 0.04 mM *o*-1 by pyridine in the presence of added guests: 3 mM ethyleneurea, 1 mM  $\text{Bu}_4\text{NI}$ , 2 mM  $\text{Bu}_4\text{NNO}_3$ , 1 mM  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ , and 0.08 mM  $\text{Bu}_4\text{NCl}$ .

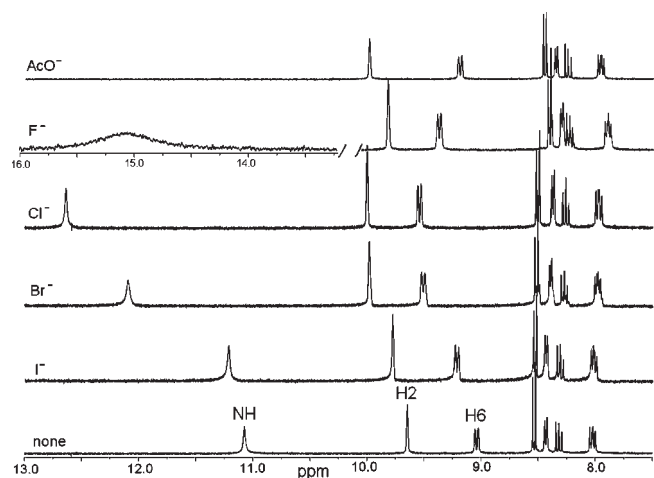
profiles in Figure 12 to the usual binding isotherm for 1:1 complexation allowed us to calculate the association constants given in Table 3. In case of  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  the titration profile indicates the consecutive binding of one and two anions.

The NMR titrations not disturbed by precipitation were possible with neutral guests. They induced downfield shifts of NH signals by ca. 1 ppm (at saturation) and did not affect signals of aromatic protons. The binding constants calculated from NMR titrations were approximately 10 times smaller than those determined by spectrophotometric titrations (see Table 3). The difference can be attributed to much higher concentrations of cationic receptors employed in NMR titrations (5–10 mM) than in spectrophotometric titrations (0.02–0.04 mM), which results in significant competition of counterions with guest molecules in the former case (see below).

Figure 13 shows changes in  $^1\text{H}$  NMR spectra of *m*-1 induced by additions of 1 equiv of different anions (signals

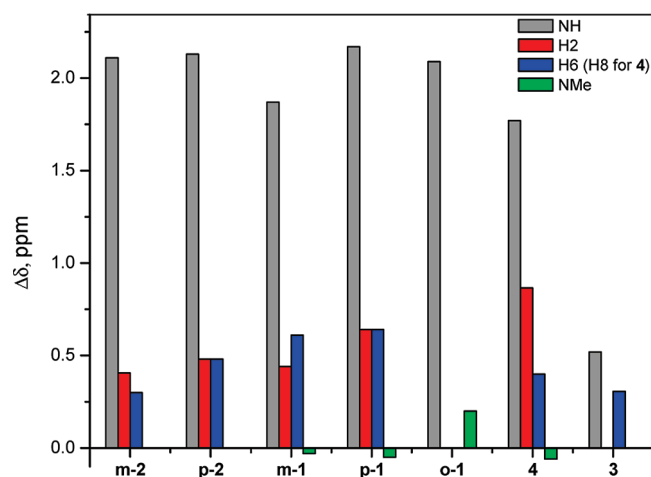


**FIGURE 12.** Fluorimetric titration plots for  $2 \times 10^{-6}$  M **4** in MeCN. Solid lines are the fitting curves to a 1:1 binding isotherm for all anions except  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ .



**FIGURE 13.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of *m*-1 alone and in the presence of 1 equiv of anions.

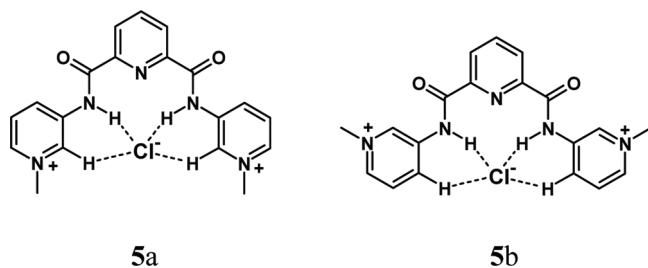
were assigned on the basis of a HMBC spectrum of *m*-1 in  $\text{CD}_3\text{CN}$ , Figure S24, Supporting Information.). Respective data for *p*-1 and *o*-1 are shown in Figures S8 and S9 (Supporting Information). As in the case of neutral receptors **2** anions induce large downfield shifts of signals of amide protons, smaller also downfield shifts of 2-CH and 6-CH protons (for the numbering of protons see Scheme 1), and upfield shifts of other protons. In the presence of  $\text{AcO}^-$  the signal of the NH group disappears, but this is not due to deprotonation of the receptor because signals of 2-CH and 6-CH protons undergo downfield shifts indicating the hydrogen bonding. Deprotonation induced by addition of  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  also caused the disappearance of the NH signal, but induced significant upfield shifts of the signals of 2-CH and 6-CH protons by 0.4 and 0.6 ppm, respectively. Interestingly,  $\text{F}^-$  induces a much stronger shift of the NH signal than any other anion, but smaller shifts of CH signals than  $\text{Cl}^-$  and even  $\text{Br}^-$ . Also smaller shifts of CH signals are observed with  $\text{AcO}^-$ . These observations are in line with the predicted best fit of  $\text{Cl}^-$  to the receptor cleft.



**FIGURE 14.** Shifts in positions of  $^1\text{H}$  NMR signals of receptors induced by complexation with  $\text{Cl}^-$ .

The complexation-induced shifts of the signals of protons involved in anion binding with  $\text{Cl}^-$  are shown for all receptors in Figure 14. The largest downfield shifts are observed for the signals of amide NH protons. They are similar for neutral receptors **2** and for much more acidic cationic receptors **1** and **4**, but surprisingly the shift is much smaller for the diprotonated receptor **3**. It may be possible that with **3** the anion is bound to one or both pyridinium  $\text{NH}^+$  groups, but this cannot be proved because this group does give a detectable signal in the NMR spectrum.

Downfield shifts of the signals of protons of pyridinium CH groups relative to those of NH groups are larger for cationic receptors reflecting more significant involvement of  $\text{CH}\cdots\text{Cl}^-$  interactions. Signals of protons of both 2-CH and 6-CH (8-CH for **4**) groups are shifted approximately equally indicating formation of two isomeric complexes schematically shown as **5a** and **5b** for *m*-**1**. In case of *p*-**1** these protons are equivalent and their equivalence is conserved in the presence of chloride. This means that complexes of types **5a** and **5b** are in a fast equilibrium with each other. In the case of receptor **3** the signal of 6-CH is shifted to approximately the same extent as the signal of the amide NH group, but for *o*-**1** the signal of 6-CH remains unchanged.



The signal of protons of the  $\text{N-Me}^+$  group undergoes upfield shifts in *m*-**1**, *p*-**1**, and **4** resulting from the inductive effect of the negative charge of the anion, but it undergoes a downfield shift in *o*-**1** indicating the hydrogen bonding of chloride to the  $\text{N-Me}^+$  group is in agreement with structural and calculation results discussed above.

Inspection of results collected in Tables 2 and 3 indicates that cationic receptors **1** bind anions  $10^2$ – $10^4$  times stronger than neutral receptors **2**. An obvious contribution to this stronger binding is the electrostatic attraction of anions to dicationic receptors. It is rather difficult, however, to estimate this contribution quantitatively.

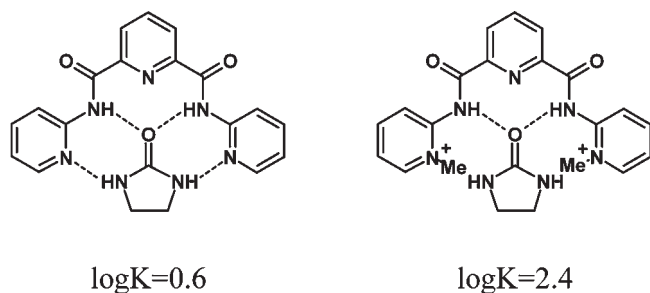
One aspect of this problem is that cationic receptors may form ion pairs with counterions, which compete with guest anions compensating for the expected affinity gain due to electrostatic attraction. Binding constants for methanesulfonate and triflate anions to *o*-**1** measured by competition with Py-induced deprotonation (see above) equal  $(2.8 \pm 0.5) \times 10^3$  and  $(4.2 \pm 0.7) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  respectively. Similar, but less accurate values were found for other isomers of **1** by spectrophotometric titrations. With such constants the ion pairing with counterions is negligible under conditions of UV–vis and fluorimetric titrations, but in 5–10 mM receptor solutions employed for NMR titrations between 80% and 90% of the receptor exist as ion pairs. This should cause a 10-fold decrease in the experimentally observed binding constant for a given guest in comparison with conditions when the receptor exists as a free dication. This effect agrees well with the difference in binding constants for neutral guests found by spectrophotometry and by NMR mentioned above. It also should be noted that binding constants given in Table 3 for the receptor **3** may be underestimated since in this case the measurements were possible only by NMR titrations.

The direct electrostatic contribution to the anion binding probably is not large because of strong delocalization of the positive charge of the receptor. Valuable information on electrostatic interactions in systems of this type was obtained by studying the ion pairing of mono- and dicationic pyridinium-substituted indolizines with  $\text{Cl}^-$  and  $\text{PF}_6^-$  by conductometry in MeCN.<sup>33</sup> The logarithms of association constants were in the range 2.2–2.8 showing little dependence on charge of indolizine (+1 or +2) and on anion size. This is consistent with significant nonelectrostatic contribution to the association. For the association of  $\text{Cl}^-$  with  $\text{Me}_4\text{N}^+$  in MeCN  $\log K = 1.75$ , but for association with  $\text{Me}_2\text{NH}_2^+$  or  $\text{EtNH}_3^+$   $\log K$  increases to 4,<sup>34</sup> indicating a strong contribution of hydrogen bonding. The stronger binding of anions to indolizines as compared to a tetraalkylammonium ion can be attributed in view of this to the presence of aromatic CH groups in pyridinium rings, which can provide some hydrogen bonding contribution. Interestingly, interactions of anions with tetraamide macrocyclic receptors containing two quaternized amine functionalities induced downfield shifts of the  $^1\text{H}$  NMR signals of methylenes adjacent to  $\text{N}^+$  atoms indicating a hydrogen bonding contribution in addition to the charge effect.<sup>22a</sup> The stabilization effect of two positive charges in this system varied between 1 and 2 orders of magnitude, but was absent for the smallest  $\text{F}^-$  anion probably because it could not make contacts simultaneously with both amide and ammonium functionalities.

Further evidence in favor of the primary significance of nonelectrostatic contributions comes from the fact that although all receptors have the same total charge +2 and

(33) Carter, P. W.; Di Magnot, S. C.; Porter, J. D.; Streitwieser, A. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1085–1096.

(34) Janz, G. J.; Tomkins, R. P. T. *Nonaqueous Electrolytes Handbook*; Academic Press: New York, 1972; Vol. 1.

SCHEME 2. Binding Modes of Ethyleneurea to *o*-1 and *o*-2

all anions  $-1$ , the increase in binding constants in comparison with neutral receptors is very much variable. There is also a possible contribution from the anion- $\pi$  interaction with the electron-deficient pyridinium parts although an inspection of crystal structures of receptor salts does not show an evidence for this. Finally, a large increase in binding constants is observed also with neutral guest molecules: the  $K$  values for ethyleneurea increase by factors of  $\sim 70$  for *m*-1,  $> 10^2$  for *p*-1 and 60 for *o*-1. This effect can be attributed entirely to increased acidity of amide NH groups. In the case of the ortho isomer methylation of pyridine nitrogens actually eliminates two additional binding sites for NH groups of ethyleneurea (Scheme 2). So, the improvement reached by acidification of amide groups is larger than that provided by additional hydrogen bonding. All receptors **1** bind unsubstituted urea with similar strength and even have measurable affinity to the amide guest pyrrolidone (Table 3).

It follows from the above discussion that the major stabilizing contribution of positive charges in receptors **1** is due to increased acidity of NH and CH donors. The affinity of these receptors as well as that of **3** and **4** to anions is remarkably high for simple acyclic compounds. For comparison, the logarithms of binding constants for a similar set of anions in MeCN reported for a tricationic tripodal tris(ureidopyridinium) receptor are in the range from 3.4 to 4.6,<sup>15</sup> for a family of structurally similar tris(amino-pyridinium) receptors from 3.5 to 5.0,<sup>16b</sup> and for a tris(9*H*- $\beta$ -carbolin-2-ium) receptor from 4.4 to 7.<sup>17b</sup> All these receptors have a larger positive charge  $+3$ , bind anions through 6 instead of 4 hydrogen bonds to proton donors of approximately the same acidity as in the case of receptors **1**, **3**, and **4**, and nevertheless show similar affinities to anions. Most probably the advantage of pyridine-2,6-dicarboxamide receptors is their more rigid preorganized structure, while the binding to the receptors mentioned above takes place through the induced fit mechanism.

Bis(imidazolium) derivatives represent another family of dicationic hydrogen-bonding receptors for which association constants with anions in MeCN were reported. These receptors have the same total charge  $+2$  as **1**, **3**, and **4**, but form only two strong hydrogen bonds with anions involving C-2 protons of imidazolium rings and are expected therefore to have lower affinities. Indeed, bis(imidazolium) calix-[4]arene receptors bind chloride and acetate anions in MeCN with log  $K$  values ranging from 2.3 to 3.6, which is the affinity typical for neutral receptors **2** (see Table 2).<sup>20</sup> Similar affinities were reported for a *m*-xylene-bridged bis(imidazolium)

receptor<sup>35</sup> and for an acyclic bis(imidazolium) ferrocene derivative, in the latter case with log  $K$  increasing to the range 3.5–4.5 upon macrocyclization, which provides additional contacts with aromatic CH donors.<sup>36</sup>

General trends in binding constants for anions collected in Table 3 agree well with predictions made above on the basis of structural data: receptors *p*-1 and **4** demonstrate pronounced peak selectivity to  $\text{Cl}^-$ , *m*-1 practically lacks any selectivity toward halide anions besides weaker binding of obviously too large  $\text{I}^-$ , the highest affinity to  $\text{Cl}^-$  is observed for the most preorganized receptor **4**. The binding to the less preorganized receptor *o*-1 is fairly strong, however. This can be attributed to the largest acidity of amide groups of this receptor. Results for **3** are rather incomplete and therefore inconclusive. It shows the expected decrease in binding constants, on the basis of its cavity size, on going from  $\text{Cl}^-$  to  $\text{Br}^-$  and to  $\text{I}^-$ , but the binding constant for  $\text{F}^-$  could not be measured because of extensive deprotonation of the receptor by this basic anion. Interestingly, the binding to neutral receptors **2** is stronger for  $\text{AcO}^-$  than for  $\text{Cl}^-$  in accordance with basicity rather than cavity size determined selectivity. Probably due to the lower acidity of aromatic CH groups in receptors **2** the anion binding occurs principally to amide groups with less significant cavity size restriction. In general, the selectivity of anion complexation by simple hydrogen bonding receptors is usually determined by anion basicity while size or shape selectivity can be achieved by using rigid macrocyclic receptors.<sup>37</sup> Results for receptors **1**, **3**, and **4** demonstrate that significant size selectivity can be achieved also with sufficiently rigid simple cleft receptors.

In sense of possible future applications the most promising is using the fluorescence quinolinium derivatives exemplified here with receptor **4**. The most unusual feature of this receptor is that it is efficiently quenched by phosphate, which has zero quenching efficiency toward simple quinolinium compounds.<sup>31</sup> This observation prompted us to test the quenching of **4** by some biological phosphates in water and in preliminary experiments we did observe strong quenching by nucleotides. This opens perspectives for using quinolinium derivatives like **4** for fluorescence sensing of these important metabolites.

## Conclusion

Dicationic pyridine-2,6-dicarboxamide receptors containing N-methylated pyridinium or quinolinium groups attached to amide nitrogens have greatly increased affinities to anions and neutral guests (ureas, amides) as compared to their neutral counterparts. The principal reason for this is strong acidification of both NH (amide) and CH (aromatic or aliphatic for the ortho isomer) proton donors induced by quaternization of lateral pyridine or quinoline moieties. The acidification of amide groups was characterized quantitatively by determination of  $\text{p}K_a$  values of receptors in water. Analysis of crystal structures of triflate salts of the receptors allowed us to predict the complexation selectivity toward chloride anion, which was observed experimentally. Crystal structures of chloride salts of receptors did not show,

(36) Niu, H.-T.; Yin, Z.; Su, D.; Niu, D.; Ao, Y.; He, J.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6300–6306.

(37) Schneider, H.-J.; Yatsimirsky, A. K. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 263–277.

(35) In, S.; Cho, S. J.; Lee, K. H.; Kang, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3993–3996.

however, an adequate representation of expected solution structures of receptor–anion complexes because of involvement of chloride anion into numerous binding interactions with neighboring receptor dications. Possible structures of solution complexes with  $\text{Cl}^-$  were simulated by DFT calculations, which together with results of  $^1\text{H}$  NMR titrations confirmed the expected mode of anion binding, in particular, through hydrogen bonding with aliphatic CH donors of  $\text{N-Me}^+$  groups in the sterically encumbered ortho isomer of **1**.

## Experimental Section

**Materials.** The reagents were obtained from commercial suppliers and used as received without further purification. Solvents were purified and dried with use of standard procedures.

**2,2'-[Pyridine-2,6-diylbis(carbonylimino)]bis(1-methylpyridinium) trifluoromethylsulfonate ((*o*-1)( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub>).** The neutral dicarboxamide *o*-2 (0.50 g, 1.56 mmol) prepared as described in ref 38 was reacted with 20 equiv of  $\text{CH}_3\text{I}$  in DMF/acetone (1:3 v/v, 80 mL) for 1 week under reflux. The resulting pale yellow powder was filtered and washed with acetone and cold MeOH to give (*o*-1)<sub>2</sub>. The iodide salt (0.30 g, 0.49 mmol) was dissolved in 80 mL of  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 equiv of silver triflate (0.25 g, 0.98 mmol) was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The suspension was filtered off and the solvent was evaporated under reduced pressure to produce the triflate salt (0.21 g) in 65% yield.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.63 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 8.68 (t,  $J = 7.24$  Hz, 2H), 8.60 (d,  $J = 7.86$  Hz, 2H), 8.47 (m, 3H), 7.98 (s, 2H), 4.38 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  162.4, 147.1, 146.6, 146.2, 141.1, 127.5, 124.5, 124.1, 118.1, 44.4; MS (FAB,  $m/z$ ) 498 [ $\text{M} + \text{Tf}$ ]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3355, 3099, 1719, 1521, 1282, 1255  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$  (647.53): C, 38.95; H, 2.96; N, 10.82. Found: C, 39.01; H, 2.83; N, 10.80.

***N,N'*-Di(pyridin-3-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide (*m*-2).** Mixture of 3-aminopyridine (0.92 g, 9.50 mmol) and 2,6-pyridinedicarbonyl dichloride (1.00 g, 4.75 mmol) in 50 mL of dry toluene was refluxed for 2 h. The resulting precipitate was collected by filtration and washed with acetone, then with 5%  $\text{NaHCO}_3$ , and then with water to give the product (1.42 g) in 94% yield.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.14 (s, 2H), 9.10 (s, 2H), 8.41 (m, 4H), 8.34 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 7.48 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  162.1, 148.4, 145.4, 142.7, 140.3, 134.7, 128.2, 125.6, 123.7; MS (FAB,  $m/z$ ) 320 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3257, 1685, 1589, 1538  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$  (319.317): C, 63.94; H, 4.10; N, 21.93. Found: C, 63.01; H, 4.45; N, 21.21.

**3,3'-[Pyridine-2,6-diylbis(carbonylimino)]bis(1-methylpyridinium) trifluoromethylsulfonate ((*m*-1)( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub>).** (*m*-1)( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub> was obtained following the same procedure as for (*o*-1)( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub> from *m*-2 instead of *o*-2 with a shorter time (4 days) of the first alkylation step.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.67 (s, 2H), 9.72 (s, 2H), 8.84 (t,  $J = 7.21$  Hz, 4H), 8.56 (d,  $J = 8.15$  Hz, 2H), 8.46 (t,  $J = 7.32$ , 1H), 8.26 (m, 2H), 4.47 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  162.4, 147.3, 141.1, 137.9, 136.4, 135.1, 127.8, 126.6, 122.8, 118.5; MS (FAB,  $m/z$ ) 498 [ $\text{M} + \text{Tf}$ ]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3391, 3098, 1695, 1550, 1274  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$  (647.53): C, 38.95; H, 2.96; N, 10.82. Found: C, 38.36; H, 2.98; N, 10.42.

***N,N'*-Di(pyridin-4-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide (*p*-2).** *p*-2 was obtained following the same procedure as for *m*-2 from 4-aminopyridine.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.25 (s, 2H), 8.59 (d,  $J = 5.44$  Hz, 4H), 8.45 (d,  $J = 8.36$  Hz, 2H), 8.35 (t,  $J = 7.39$  Hz, 1H), 7.97 (d, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$

162.2, 150.2, 147.9, 144.5, 140.0, 125.7, 114.1; MS (FAB,  $m/z$ ) 320 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3235, 1678, 1583, 1511  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$  (319.317): C, 63.94; H, 4.10; N, 21.93. Found: C, 63.48; H, 4.58; N, 21.21.

**4,4'-[Pyridine-2,6-diylbis(carbonylimino)]bis(1-methylpyridinium) trifluoromethylsulfonate ((*p*-1)( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub>).** (*p*-1)( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub> was obtained following the same procedure as for (*m*-1)( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub> from *p*-2.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.97 (s, 2H), 8.88 (d,  $J = 7.38$  Hz, 4H), 8.58 (d,  $J = 8.44$  Hz, 2H), 8.49 (m, 5H), 4.26 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  163.3, 150.8, 146.2, 141.0, 127.4, 122.8, 118.5, 116.0; MS (FAB,  $m/z$ ) 498 [ $\text{M} + \text{Tf}$ ]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3263, 3072, 1706, 1523, 1260  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$  (647.53): C, 38.95; H, 2.96; N, 10.82. Found: C, 38.97; H, 2.97; N, 10.81.

***N,N'*-Di(2-pyridinium methanesulfonate)pyridine-2,6-dicarboxamide ((3)( $\text{CH}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub>).** A mixture of *o*-2 (0.30 g, 0.940 mmol) and methanesulfonic acid (122  $\mu\text{L}$ , 1.88 mmol) in 30 mL of MeCN was stirred at ambient temperature and the crystalline product was separated after slow evaporation of the solvent during 2 days.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.94 (s, 2H), 8.54 (d,  $J = 5.18$ , 2H), 8.47 (d,  $J = 7.92$  Hz, 2H), 8.35 (t,  $J = 7.80$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.49$  Hz, 2H), 8.09 (t,  $J = 7.90$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.38$  Hz, 2H), 6.91 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  163.0, 150.4, 148.4, 146.0, 140.6, 140.2, 126.4, 120.7, 115.8; MS (FAB,  $m/z$ ) 498 [ $\text{M} + \text{CH}_3\text{SO}_3$ ]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3263, 3072, 1706, 1523, 1260  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$  (511.53): C, 44.61; H, 4.14; N, 13.69. Found: C, 44.39; H, 4.46; N, 13.47.

***N,N'*-Di(3-*N'*-methylquinolinium)pyridine-2,6-dicarboxamide trifluoromethylsulfonate ((4)( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub>).** A mixture of 3-aminoquinoline (1.4 g, 9.50 mol) and 2,6-pyridinedicarbonyl dichloride (1.00 g, 4.75 mmol) in 40 mL of dry toluene was stirred under reflux for 4 h. The yellow precipitate was collected by filtration and washed with acetone and 5%  $\text{NaHCO}_3$  to give *N,N'*-bis(3-quinonyl)pyridine-2,6-dicarboxamide (1.80 g) in 87% yield, which was reacted with 20 equiv of  $\text{CH}_3\text{I}$  in DMF/acetone (1:1 v/v, 50 mL) for 5 days. The resulting yellow powder was filtered and washed with cold MeOH to give (4)<sub>2</sub>. The iodide salt (0.30 g, 0.42 mmol) was dissolved in 300 mL of hot MeOH, 2 equiv of silver triflate (0.22 g, 0.85 mmol) were added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The precipitate was filtered off and the solvent was removed under reduced pressure to produce the product (0.18 g) in 58% yield.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.88 (s, 2H), 10.11 (s, 2H), 9.66 (s, 2H), 8.58 (m, 6H), 8.50 (t,  $J = 7.59$  Hz, 1H), 8.26 (t,  $J = 7.85$  Hz, 2H), 8.10 (t,  $J = 7.74$  Hz, 2H), 4.80 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  162.5, 147.5, 144.7, 141.2, 135.9, 134.5, 134.1, 132.3, 130.5, 129.9, 129.3, 126.5, 122.8, 119.3, 118.5, 49.2; MS (FAB,  $m/z$ ) 598 [ $\text{M} + \text{Tf}$ ]<sup>+</sup>; IR (KBr) 3318, 3083, 1690, 1549, 1278  $\text{cm}^{-1}$ . Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$  (747.643): C, 46.59; H, 3.10; N, 9.37. Found: C, 46.60; H, 3.10; N, 9.35.

**X-ray Crystallography.** Crystals of salts of isomers of **1** suitable for X-ray diffraction were grown by slow solvent evaporation from aqueous solutions. Crystals of salts of (3)( $\text{CH}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub> and (*p*-1)<sub>3</sub>( $\text{Cl}$ )<sub>2</sub>( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>4</sub> were grown also by slow solvent evaporation from MeCN and (4)( $\text{CF}_3\text{SO}_3$ )<sub>2</sub> from MeOH.

X-ray diffraction studies were performed on a Bruker-APEX diffractometer with a CCD area detector ( $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073$  Å, monochromator: graphite). Frames were collected at  $T = 100$  K (via  $\omega/\phi$ -rotation at 10 s per frame (SMART)).<sup>39a</sup> The measured intensities were reduced to  $F^2$  and corrected for absorption with SADABS (SAINT-NT).<sup>39b</sup> Corrections were made for Lorentz

(38) Jain, S. L.; Bhattacharyya, M. H. L.; Slawin, A. M. Z.; Crayston, J. A.; Woollins, J. D. *Dalton Trans.* **2004**, 862–871.

(39) (a) Bruker Analytical X-ray Systems, SMART: Bruker Molecular Analysis Research Tool, Versions 5.057 and 5.618, 1997 and 2000. (b) Bruker Analytical X-ray Systems. SAINT + NT, Versions 6.01 and 6.04, 1999 and 2001. (c) Sheldrick, G. M. SHELX86, Program for Crystal Structure Solution; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1986. (d) Bruker Analytical X-ray Systems, SHELXTL-NT, Versions 5.10 and 6.10, 1999 and 2000

and polarization effects. Structure solution, refinement, and data output were carried out with the SHELXTL-NT program package.<sup>39c,d</sup> Non-hydrogen atoms were refined anisotropically. C–H hydrogen atoms were placed in geometrically calculated positions, using a riding model. O–H and N–H hydrogen atoms have been localized by difference Fourier maps and refined fixing the bond lengths to 0.84 and 0.86 Å, respectively; the isotropic temperature factors have been fixed to a value 1.5 times that of the corresponding oxygen/nitrogen atoms. Figures were created with SHELXTL-NT.<sup>39c,d</sup> Hydrogen-bonding interactions in the crystal lattice were calculated with the WINGX program package.<sup>40</sup>

Crystallographic data for the five crystal structures have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publications no. CCDC 756624–756630. Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: (+44)1223–336–033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk, www: <http://www.ccdc.cam.ac.uk>).

**Calculation Method.** Electronic structure calculations in the gas phase were performed with Jaguar (versions 7.5 and 7.6) quantum chemistry software.<sup>41</sup> DFT calculations were carried out with Becke's<sup>42</sup> three-parameter functional and the correlation function of Lee, Yang, and Parr (B3LYP).<sup>43</sup> The geometries of all complexes were optimized by using the standard 6-31G(\*\*) basis set. The solvation energies were determined by using the self-consistent reaction field (SCRF) method combined with a Poisson–Boltzmann solver coded in Jaguar.<sup>44</sup>

(40) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.

(41) (a) *Jaguar*, Version 7.5; Schrödinger LLC: New York, 2008. (b) *Jaguar*, Version 7.6; Schrödinger LLC: New York, 2009.

(42) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.

(43) Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

Calculated absolute energies and the number of imaginary frequencies for all complexes are given in Table S2 (Supporting Information).

**Spectrophotometric and <sup>1</sup>H NMR Titrations.** The absorption spectra were recorded after additions of aliquots of guests stock solutions in MeCN to a 10<sup>−5</sup>–10<sup>−4</sup> M receptor solution in a quartz cuvette placed in a compartment of a diode array spectrophotometer thermostated at 25 ± 0.1 °C with a recirculating water bath. NMR titrations were performed on a 300 MHz spectrometer with more concentrated stock solutions of guests in CH<sub>3</sub>CN-*d*<sub>3</sub> adding aliquots of them to 5–20 mM receptor solutions directly to NMR tubes. Nonlinear least-squares fits of the experimental results to the binding isotherms for 1:1 complexation equilibria were performed by using the Microcal Origin version 7.5 program. For analysis of more complex equilibria the Hyperquad 2003 program<sup>45</sup> was employed.

**Acknowledgment.** Alejandro Dorazco-González thanks CONACyT for a doctoral fellowship.

**Supporting Information Available:** Crystallographic data, spectrophotometric and <sup>1</sup>H NMR titrations, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra for synthesized compounds, and Cartesian coordinates for calculated structures of chloride complexes. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

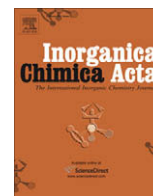
(44) (a) Tannor, D. J.; Marten, B.; Murphy, R.; Friesner, R. A.; Stikoff, D.; Nicholls, A.; Ringnalda, M.; Goddard, W. A., III; Honig, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11–875. (b) Marten, B.; Kim, K.; Cortis, C.; Friesner, R. A.; Murphy, R. B.; Ringnalda, M. N.; Sitkoff, D.; Honig, B. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 11–775.

(45) Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A. *Talanta* **1996**, *43*, 1739–1753.



Contents lists available at ScienceDirect

## Inorganica Chimica Acta

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ica](http://www.elsevier.com/locate/ica)

## Note

## Binding of ureas and amides to a Cu(II) terpyridine complex in methanol

Alejandro Dorazco-González, Anatoly K. Yatsimirsky\*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México D.F., Mexico

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 8 May 2009

Received in revised form 28 August 2009

Accepted 3 September 2009

Available online 13 September 2009

## Keywords:

Copper(II)

Terpyridine

Amides

Ureas

Binding

Methanol solution

## ABSTRACT

The binding of seven ureas and amides to Cu(terpy)<sup>2+</sup> in methanol has been studied by EPR, NMR and UV–Vis spectroscopy. The association constants range from 6.5 M<sup>-1</sup> for acetamide to 45.3 M<sup>-1</sup> for propyleneurea and correlate with the gas phase basicity of ligands. In methanol/water mixtures the affinity drops rapidly on increase in water content to 20 vol.%, but the binding of propyleneurea is detectable with  $K = 4.1 \text{ M}^{-1}$  even in pure aqueous medium.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Molecular recognition of neutral molecules such as ureas and amides is one of important areas of supramolecular chemistry [1]. It is a more difficult task than recognition of ions because it is based on very weak intermolecular interactions. Typically recognition of these compounds is achieved by receptors, which provide arrays of multiple complementary hydrogen bonding sites [2]. Unfortunately such receptors lose their efficiency in polar media and their use is limited by solvents like chloroform or dichloromethane. More promising for applications in polar media may be receptors involving Lewis acid binding sites. A first step in this direction was the development of a series of uranyl containing metallomacrocycles and metaloclefts for urea complexation with high affinities to unsubstituted urea in chloroform and MeCN [3]. Recently binding of small neutral molecules including amides, DMSO and MeCN by calix[6]tren complexes of Cu(II) [4] and Zn(II) [5] in chloroform was described. Also binding of cyclic urea derivatives including biotin methyl ester to Mg(15-crown-5)<sup>2+</sup> in MeCN was reported [6]. All these receptors still operate only in apolar aprotic solvents, however.

The purpose of this Note is to test the ability of simple Cu(II) complexes with tridentate ligands such as iminodiacetate, 2,6-dipicolinate, diethylenetriamine, terpyridine, of the type often employed for recognition of basic neutral species like imidazole derivatives in water [7], to bind ureas and amides in methanol, which is an organic solvent most closely resembling water. Structures of target molecules are shown in Chart 1.

The results presented below demonstrate the ability of Cu(II) complexes to bind ureas and amides in a polar protic organic medium with certain selectivity and allows one some extrapolations to aqueous solutions.

## 2. Experimental

Copper(II) perchlorate, terpyridine and other ligands, ureas and amides all from Aldrich, were used as supplied. The purity of reactants was checked by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra and for ureas and amides additionally by potentiometric titrations of their aqueous solutions by HCl. The titration data indicated the presence of 0.01–0.05 mol% of parent amines in samples of substituted ureas. The concentrations of ureas employed for determination of binding constants with metal complexes were lower than 0.1 M, which means that concentrations of amines were always less than  $5 \times 10^{-5} \text{ M}$  and they could not affect titrations of complexes employed at ca. 100-fold higher concentrations. Methanol (Baker) was kept over 3 Å molecular sieve. Copper(II) complexes with terpyridine and other tridentate ligands were prepared in situ by stirring during one hour a mixture of Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> with 1 equiv. of the ligand in methanol.

X-band EPR spectra at liquid nitrogen temperature were recorded with a Bruker model Elecsys E-500 spectrometer and the field calibration was done by using diphenylpicrylhydrazyl. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Varian Gemini 300 NMR spectrometer. Spectrophotometric titrations were performed by adding aliquots of concentrated stock solutions of ureas and amides to 2–4 mM methanol solutions of Cu(II) complexes. Spectra

\* Corresponding author. Tel.: +52 55 5622 3813; fax: +52 55 5616 2010.  
E-mail address: [anatoli@servidor.unam.mx](mailto:anatoli@servidor.unam.mx) (A.K. Yatsimirsky).

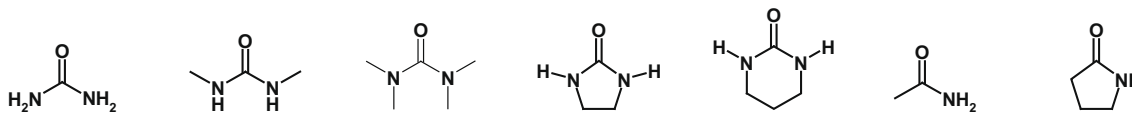


Chart 1.

were recorded on a Unicam UV500 or Hewlett–Packard 8453 diode array spectrophotometers at 25 °C. The experimental data were fitted to theoretic Eqs. (1)–(3) using non-linear least-squares regression with the Microcal Origin 7.5 program. At least five wavelengths were used for the fitting and obtained binding constants were averaged.

### 3. Results and discussion

Qualitative tests for the existence of interactions between Cu(II) complexes and the guests were performed by measuring parameters of EPR spectra of frozen methanol solutions of complexes in the presence of large concentrations of added guests and also by measuring NMR spectra of ureas and amides in methanol- $d_4$  in the presence of small amounts of added Cu(II) complexes. Complexes with aliphatic ligands, iminodiacetate and diethylenetriamine, did not bind any of the guests. The complex with 2,6-dipicolinic acid underwent strong auto-association in solution, manifested in significant deviation of the absorbance from the Lambert–Beer law already at concentrations below 1 mM, which became progressively more pronounced for aged solutions (see Fig. 1S in Supplementary material). Mixed methanol–aqueous solutions were stable and followed perfectly to the Lambert–Beer law up to 3 mM, but no interactions with ureas were observed in these media. Spectrophotometric titrations of freshly prepared solutions of Cu(II) dipicolinate in MeOH with ureas indicated fairly strong binding with association constants in the range  $10^2$ – $10^3$  M $^{-1}$ , but we were unable to obtain reproducible results apparently because of interference with the auto-association process. The clearer picture was observed with the terpyridine (terpy) complex.

Fig. 1 shows EPR spectra of frozen methanol solutions of Cu(terpy) $^{2+}$  in the presence of some guests and Table 1S (Supplementary material) contains the respective spectral parameters.

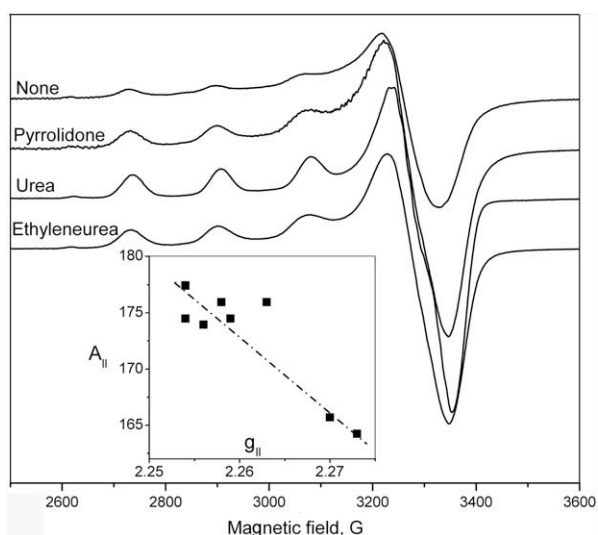


Fig. 1. EPR spectra recorded at 77 K in methanol solutions of 0.005 M Cu(terpy) $^{2+}$  in the presence of 0.075 M urea and amide derivatives (microwave frequency = 9.444 GHz, power = 5.062 mW, modulation frequency = 100 kHz, modulation amplitude = 0.0003 G). Inset shows the correlation between  $A_{||}$  and  $g_{||}$  values.

Spectral parameters of Cu(terpy) $^{2+}$  in methanol ( $g_{\perp}$  2.070,  $g_{||}$  2.263,  $A_{||}$ ( $10^{-4}$  cm $^{-1}$ ) 175.95) are similar to those in water [8]. Additions of ureas and amides greatly increase the intensity of observed peaks and modify the spectral parameters. In all cases  $g_{||} > g_{\perp} > 2.0$  indicating  $d_{x^2-y^2}$  ground state of Cu(terpy) $^{2+}$  and its complexes with all guests [9]. The values of  $A_{||}$  and  $g_{||}$  show a characteristic mutual correlation with a negative slope (see inset in Fig. 1) and are in the range typical for Cu(II) complexes coordinated with three N and one O donor atoms [10]. These results indicate the binding of ureas and amides to Cu(II) via the oxygen donor atom with a small perturbation of the coordination sphere.

The binding of guests was confirmed also by recording  $^1$ H and  $^{13}$ C NMR spectra of ethyleneurea and pyrrolidone in the presence of Cu(terpy) $^{2+}$ . As follows from results shown in Fig. 2S (Supplementary material) the addition of 10 mol% of the Cu(II) complex leads to strong broadening and shift of proton signals due to contacts with paramagnetic Cu(II) center. In  $^{13}$ C spectra we observed the disappearance of signals of carbonyl carbons in the presence of Cu(terpy) $^{2+}$ .

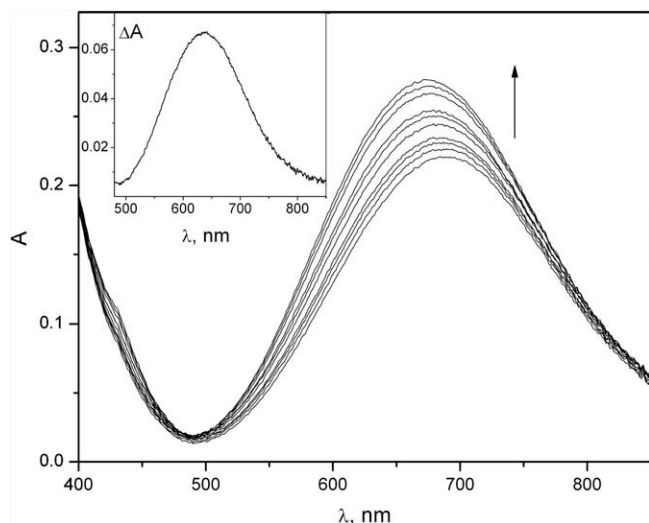
Stability constants of ternary complexes with the guests were measured by spectrophotometric titrations. The absorption spectrum of Cu(terpy) $^{2+}$  contains two intense intraligand bands in UV region with maxima at 327 nm ( $\epsilon$  11 900 M $^{-1}$  cm $^{-1}$ ) and 340 nm ( $\epsilon$  11 600 M $^{-1}$  cm $^{-1}$ ) and a weak absorption band in visible region at 688 nm ( $\epsilon$  76.5 M $^{-1}$  cm $^{-1}$ ). Additions of guests affected bands of both types; however the titration profiles in UV and visible regions were very much different. The intraligand bands underwent ca. 10% increase in the absorption without any shift in maxima positions and with rapid “saturation” indicative of high binding constants up to 1000 M $^{-1}$ . The binding constants were surprisingly large and similar for ureas of different structures. The measurements were made with dilute 0.1 mM Cu(terpy) $^{2+}$  and probably the observed spectral changes were due to interactions with traces of amines in samples of guests employed in high excess over the Cu(II) complex (see Section 2). In contrast, titrations in the visible region with much more concentrated 2–4 mM Cu(terpy) $^{2+}$  solutions were accompanied with significant shifts in the position of absorption maximum and a significant dependence of affinity on the guest structure. A typical titration experiment is illustrated in Fig. 2 with urea as a guest. The inset in Fig. 2 shows the differential spectrum with the maximum at 637 nm.

Similar spectral changes with maxima in differential spectra between 634 and 651 nm were induced by other urea and amide guests. Titration curves are shown in Fig. 3. The fitting of these curves to a simple 1:1 binding isotherm, Eq. (1), allowed us to calculate the association constants  $K$  given in Table 1. In Eq. (1)  $A$  is the measured absorbance,  $A_0$  is the absorbance of Cu(terpy) $^{2+}$  in the absence of added ligand,  $\Delta\epsilon$  is the difference of molar absorptivities of free and complexed Cu(terpy) $^{2+}$ . In cases of weak binding when a high excess of the ligand  $L$  over Cu(terpy) $^{2+}$  was applied a simplified Eq. (2), where  $A_c$  is the absorbance of the complexed Cu(terpy) $^{2+}$ , was used.

$$A = A_0 + 0.5\Delta\epsilon\{[\text{Cu(terpy)}^{2+}] + [L] + K^{-1} - (([\text{Cu(terpy)}^{2+}] + [L] + K^{-1})^2 - 4[\text{Cu(terpy)}^{2+}][L])^{0.5}\} \quad (1)$$

$$A = (A_0 + A_c K[L]) / (1 + K[L]) \quad (2)$$





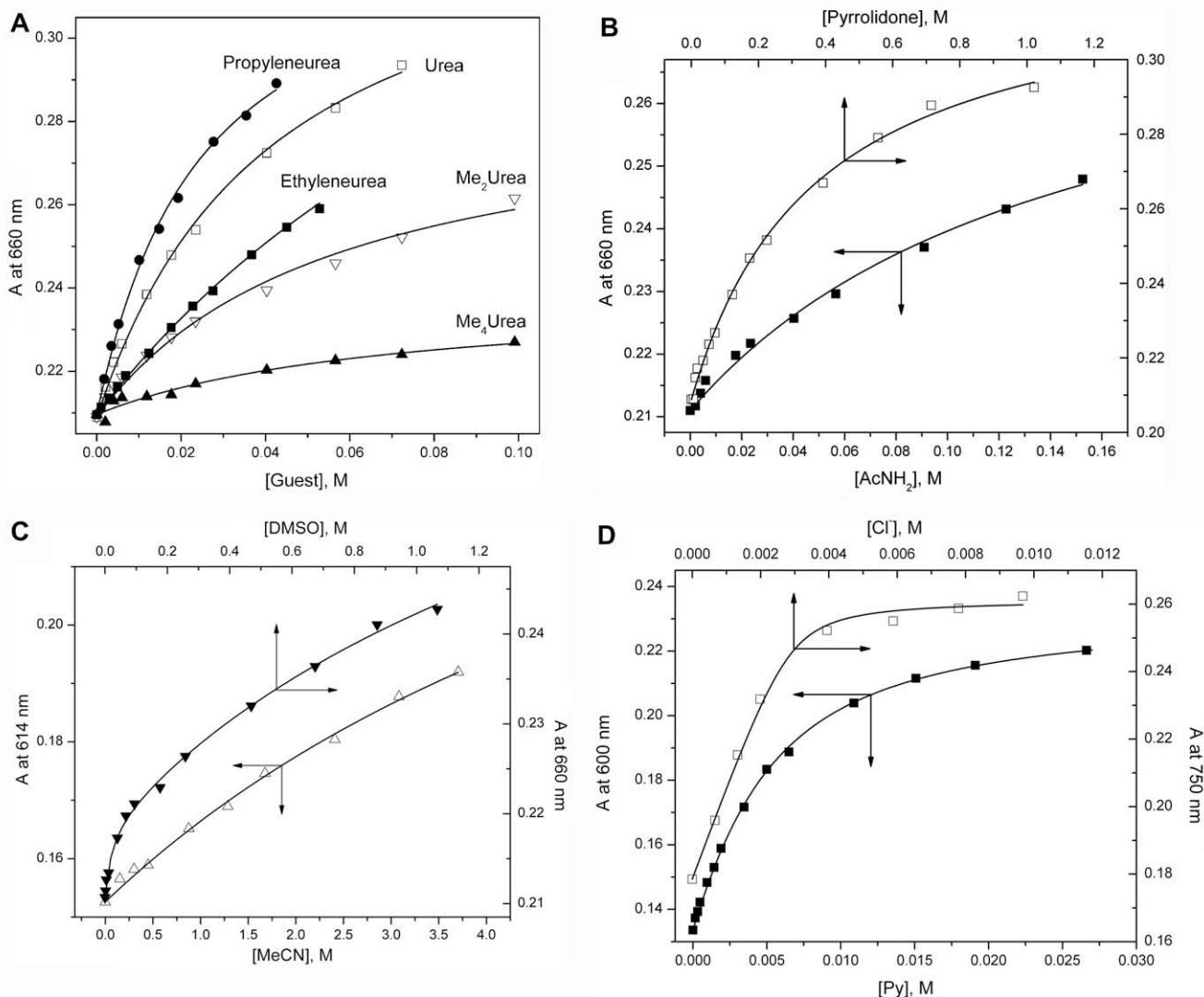
**Fig. 2.** Spectrophotometric titration of 3 mM  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  with urea; the arrow shows the direction of spectral changes on increase in urea concentration. Inset shows the differential absorption spectrum in the presence of saturation concentration of urea.

The binding of several other guests, namely DMSO, MeCN, Py and chloride anion was studied for comparative purposes. In the case of DMSO (Fig. 3C) the titration curve clearly shows the consecutive binding of two ligands, the first one with a large  $K$  and the second one with a much smaller  $K$ . These results were fitted to Eq. (3) where  $K_1$  and  $K_2$  are the association constants for the first and second ligand and  $A_1$  and  $A_2$  are the absorbances of the 1:1 and 1:2 complexes, respectively.

$$A = (A_0 + A_1K_1[L] + A_2K_1K_2[L]^2)/(1 + K_1[L] + K_1K_2[L]^2) \quad (3)$$

The formation of two complexes was evident also from the spectral changes. At low DMSO concentrations the differential spectrum had a maximum at 673 nm not far from the range typical for ureas and amides, but at high concentration the maximum shifted to 711 nm. Interactions with N-donor ligands MeCN and pyridine (Py) induced strong blue shifts with maxima in differential spectra at 617 and 596 nm, respectively, but the interaction with chloride anion induced a strong red shift with the maximum at 755 nm.

An inspection of results in Table 1 shows the stronger binding of urea derivatives as compared to less basic amides. Much more basic Py forms also a much more stable complex and the highest



**Fig. 3.** Spectrophotometric titrations of 3 mM  $\text{Cu}(\text{terpy})^{2+}$  in methanol by ureas (A), amides (B), DMSO and MeCN (C) Py and  $\text{Cl}^-$  (D). Solid lines are the fitting curves to Eqs. (1)–(3).

**Table 1**  
Binding constants of ureas, amides and some other guests to Cu(terpy)<sup>2+</sup> in MeOH.

Guest	K (M <sup>-1</sup> )
Urea	39.2 ± 0.5
Me <sub>2</sub> Urea	18.7 ± 0.4
Ethyleneurea	8.6 ± 0.5
Propyleneurea	45.3 ± 0.7
Me <sub>4</sub> Urea	15.1 ± 1.6
AcNH <sub>2</sub>	6.5 ± 0.2
Pyrrolidone	2.59 ± 0.08
DMSO	49 ± 1 <sup>a</sup>
MeCN	0.12 ± 0.01
Py	280 ± 10
Cl <sup>-</sup>	8600 ± 400

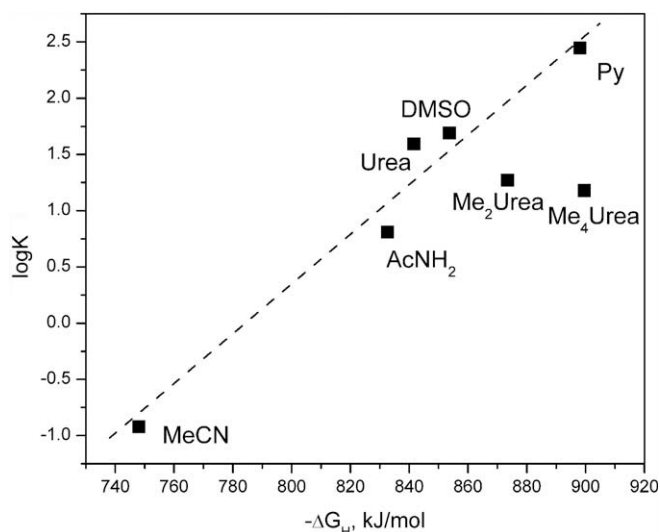
<sup>a</sup> The K<sub>1</sub> value; K<sub>2</sub> = 0.5 ± 0.1 M<sup>-1</sup>.

stability is observed with chloride anion. Binding of chloride to free Cu<sup>2+</sup> cation in methanol is much weaker, K = 320 M<sup>-1</sup> [11], indicating the strong promoting effect of the terpyridine ligand.

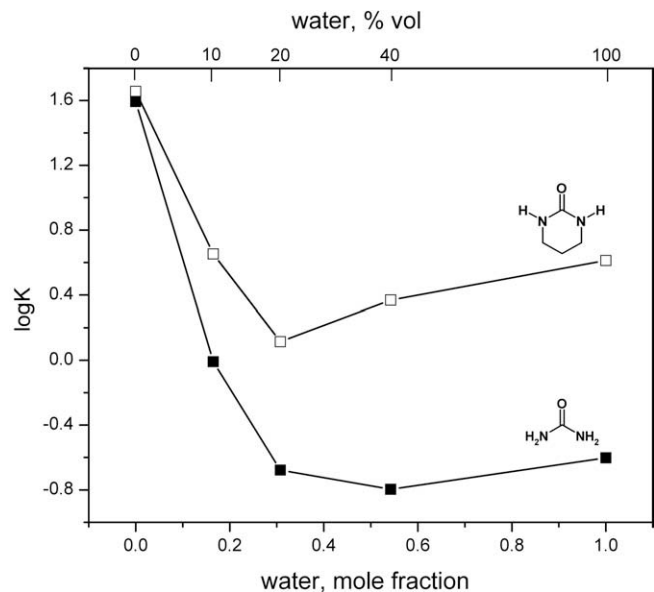
In general, affinity correlates well with the gas phase protonation free energy (−ΔG<sub>H</sub>) of the guests [12], see Fig. 4, with negative deviations for N-methylated ureas probably due to the steric effect. For methanol −ΔG<sub>H</sub> = 724.5 kJ/mol, a value smaller than that for MeCN, which explains why the binding of even so poor ligand as MeCN is detectable in methanol. In line with this correlation is also a very strong binding of chloride. In water this anion has very low basicity and it forms much less stable complex with Cu(II) than Py, but its gas phase basicity surpasses that of Py by ca. 400 kJ/mol and it becomes a much better ligand than Py in MeOH.

The K value for Py in methanol appeared to be only five times larger than in water (K = 60 M<sup>-1</sup>) [8]. This encouraged us to test the ability of Cu(terpy)<sup>2+</sup> to bind ureas in water–methanol mixtures to see at what maximum water content the binding is still detectable. Fig. 5 shows the profiles of log K for two urea guests as a function of water mole fraction.

The binding constants for both ureas drop sharply on increase in water content up to 0.3 mol fraction (20 vol.%), but then remain constant for urea and even noticeably increase for propyleneurea. In case of propyleneurea the final decrease in affinity is only one order of magnitude, similar to that observed with Py as a guest, but for urea the decrease is by two orders of magnitude. A possible reason for this difference is that the hydration of the guest donor



**Fig. 4.** The plot of log K vs. the gas phase protonation free energy −ΔG<sub>H</sub>. Data for −ΔG<sub>H</sub> are from Ref. [12].



**Fig. 5.** Binding constants of urea (solid squares) and propyleneurea (open squares) to Cu(terpy)<sup>2+</sup> in methanol/water mixtures.

atom, which leads to a decrease in affinity, is smaller for ligands possessing hydrophobic moieties. The observation of minima in the profile for propyleneurea indicates also a possibility of some contribution of hydrophobic interactions between the propylene chain of the guest and the terpy ligand.

The above results show that the Cu(II) complex with terpyridine can bind such weak donors as neutral ureas, amides and even acetonitrile in highly competitive protic methanol solvent. The importance of aromatic nature of the ligand is evident from comparison of binding properties of complexes with terpy and diethylenetriamine ligands and is in line with known ability of aromatic heterocyclic ligands to enhance binding of additional O-donor ligands in ternary complexes [13]. Results obtained in methanol/water mixtures allows one to expect that Cu(terpy)<sup>2+</sup> or related complexes with aromatic heterocycles may be employed as recognition sites for design of multifunctional receptors for biomolecules containing ureido or amide groups, such as peptides or nucleobases, which have the hydrophobic fragments.

## Appendix A. Supplementary material

Supplementary material available, which includes EPR spectral parameters of Cu(terpy)<sup>2+</sup> in the presence of urea and amide guests, absorbance versus complex concentration plots for Cu(II) dipicolinate complex and <sup>1</sup>H NMR spectra of ethyleneurea and pyrrolidone in the presence of Cu(terpy)<sup>2+</sup>. Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.ica.2009.09.019.

## References

- (a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. A Personal Account, Wiley, 1995;  
(b) J.W. Steed, J.L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, 2000;  
(c) H.-J. Schneider, A.K. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, 2000.
- (a) V. Hegde, C.-Y. Hung, P. Madhukar, R. Cunningham, T. Hopfner, R.P. Thummel, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 812;  
(b) F. Herranz, M.D. Santa Maria, R.M. Claramunt, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 2944;  
(c) R.M. Claramunt, M.D. Santa Maria, E. Pinilla, M.R. Torres, J. Elguero, *Tetrahedron* 61 (2005) 5089;  
(d) T.W. Bell, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* 36 (1997) 1536;  
(e) S. Goswami, R. Mukherjee, *J. Ray, Org. Lett.* 7 (2005) 1283;  
(f) J.K. Ray, M.K. Haldar, S. Gupta, G.K. Kar, *Tetrahedron* 56 (2000) 900.

- [3] (a) W. Verboom, D.M. Rudkevich, D.N. Reinhoudt, *Pure Appl. Chem.* 66 (1994) 679;  
(b) C.J. Van Staveren, D.E. Fenton, D.N. Reinhoudt, J. Van Eerden, S. Harkema, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3456;  
(c) A.R. Van Doorn, M. Bos, S. Harkema, J. Van Eerden, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* 56 (1991) 2371;  
(d) A.R. Van Doorn, R. Schaafstra, M. Bos, S. Harkema, J. Van Eerden, W. Verboom, D.N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.* 56 (1991) 6083.
- [4] G. Izzet, B. Douziech, T. Prange, A. Tomas, I. Jabin, Y. Le Mest, O. Reinaud, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102 (2005) 6831.
- [5] U. Darbost, M. Rager, S. Petit, I. Jabin, O. Reinaud, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 8517.
- [6] E.R. Sanchez, M.C. Gessel, T.L. Groy, M.T. Caudle, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 1933.
- [7] M. Kruppa, B. König, *Chem. Rev.* 106 (2006) 3520.
- [8] G. Arena, R.P. Bonomo, S. Musumeci, R. Purrello, E. Rizzarelli, S. Sammartano, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1983) 1279.
- [9] B.J. Hathaway, in: G. Wilkinson (Ed.), *Comprehensive Coordination Chemistry*, vol. 5, Pergamon Press, Oxford, 1987, p. 775.
- [10] J. Peisach, W.E. Blumberg, *Arch. Biochem. Biophys.* 165 (1974) 691.
- [11] M.A. Khan, J. Meullemestre, M.J. Schwing, F. Vierling, *Inorg. Chem.* 28 (1989) 3306.
- [12] E.P.L. Hunter, S.G. Lias, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 27 (1998) 413.
- [13] R. Griesser, H. Sigel, *Inorg. Chem.* 5 (1970) 1238.