

**ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN TERMODINÁMICA/CINÉTICA DE
BIBLIOTECAS DINÁMICAS DE HIDRAZONAS Y SU RESPUESTA
FRENTE A IRRADIACIÓN UV**

Mónica Andrea Gordillo Varela



**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA**

Enero de 2014

**ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN TERMODINÁMICA/CINÉTICA DE
BIBLIOTECAS DINÁMICAS DE HIDRAZONAS Y SU RESPUESTA
FRENTE A IRRADIACIÓN UV**

Mónica Andrea Gordillo Varela

**Trabajo de grado como requisito parcial para optar por el título de
Química**

Director: Manuel N. Chaur Valencia, Ph.D.

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA**

Enero de 2014

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA

Mónica Andrea Gordillo Varela

**ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN TERMODINÁMICA/CINÉTICA DE
BIBLIOTECAS DINÁMICAS DE HIDRAZONAS Y SU RESPUESTA
FRENTE A IRRADIACIÓN UV**

Palabras clave: Química Dinámica Combinatoria, Acilhidrazonas, Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear, Template/plantilla o estímulo externo, Benesi-Hildebrand.

Nota de aceptación

El trabajo de grado titulado “ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN TERMODINÁMICA/CINÉTICA DE BIBLIOTECAS DINÁMICAS DE HIDRAZONAS Y SU RESPUESTA FRENTE A IRRADIACIÓN UV” cumple con los requisitos exigidos por el programa académico de Química para que la estudiante Mónica Andrea Gordillo Varela opte por el título de Química en la Universidad del Valle.

Manuel N. Chaur, Ph.D.

Director del trabajo

Jurado

AGRADECIMIENTOS

Culminando esta etapa formativa, quiero agradecer a los dos seres más importantes en mi vida, Carlos Alberto Gordillo y Luz Marina Varela, mis padres, que con su amor, tenacidad, esfuerzo y enseñanzas, han contribuido enormemente a formar la persona que soy y a alcanzar esta meta que desde pequeña visualicé. Por haber confiado en mí siempre y haberme permitido venir a esta ciudad a estudiar lo que quería, porque siempre han estado pendientes de mí, acompañándome en este bonito recorrido y apoyándome en todo momento.

A Luz Marina Gordillo, mi tía, quién me acogió amablemente en su hogar y me permitió formar parte de él durante estos 5 años, por haber cuidado de mí, por tener siempre una palabra de aliento, por brindarme su amor y comprensión.

Gracias, profesor Manuel N. Chaur, por haberme permitido hacer parte de su grupo de investigación, por haber confiado en mí la realización de este proyecto y por todas las enseñanzas brindadas durante este proceso.

Por haber hecho de este viaje uno muy ameno, uno que no olvidaré, agradezco a mis compañeros de carrera y amigos, Nory, Juan, Alejo, Tami, Sergio, por haber estado allí desde los primeros semestres, por todas las risas compartidas, experiencias vividas, ratos de intenso estudio y por las ayudas brindadas. A Deysi, Illi, Andrey, Daniela, Melissa y Lina, personas que tuve la fortuna y el placer de conocer un poco mejor finalizando la carrera y que me sorprendieron gratamente por su sencillez, humor y un sentido de la amistad muy marcado. Gracias por esas tardes de risas, por los almuerzos donde liberábamos tensiones, por los planes y viajes compartidos, por las charlas químicas y por ser quienes son.

A los integrantes del laboratorio SIMERQO, por sus valiosos consejos y por los ratos tan agradables que allí se pasaron.

Al profesor Julien Wist por su ayuda con los experimentos de RMN llevados a cabo en este proyecto, a Carlos y Lucho, por su disposición y amabilidad al prestar los servicios del laboratorio de espectroscopía.

Agradezco a la vicerrectoría de investigaciones de la Universidad del Valle, al Centro en Excelencia de Nuevos Materiales (CENM), al Banco de la República y a Colciencias por el apoyo económico para el desarrollo de este proyecto de investigación.

CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS	I
LISTA DE TABLAS	III
LISTA DE ESQUEMAS.....	IV
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	V
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Bibliotecas de Dinámica Combinatoria	3
2.2 Hidrazonas en Bibliotecas de Dinámica Combinatoria.....	5
2.3 Determinación de constantes de asociación de complejos	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
4. OBJETIVOS.....	11
4.1 General	11
4.2 Específicos.....	11
5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	12
5.1 Síntesis de los productos de la librería hidrazónica	12
5.2 Estudio de la distribución de las bibliotecas en el tiempo	15
5.2.1 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 1	15
5.2.2 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 2	17
5.2.3 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 3	19
5.2.4 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 4	23
5.2.5 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 5	28
5.3 Determinación de constantes de asociación por medio de titulaciones espectrofotométricas	30
6. PERSPECTIVAS	41
7. CONCLUSIONES	43
8. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL.....	45
8.1 Síntesis de los productos de la librería hidrazónica	45

8.2 Estudio de la distribución de las bibliotecas en el tiempo	49
8.2.1 Biblioteca No. 1.....	49
8.2.2 Biblioteca No.2.....	50
8.2.3 Biblioteca No.3.....	50
8.2.4 Biblioteca No.4.....	50
8.2.5 Biblioteca No.5.....	50
8.3 Titulaciones espectrofotométricas.	50
9. REFERENCIAS	51
10. ANEXOS.....	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Formación de una DCL a partir de “bloques de construcción” y la adición de una plantilla, lo que provoca la amplificación del miembro que forma el complejo más estable	4
Figura 2. Diversidad estructural y funcional del grupo hidrazona	7
Figura 3. Bloques de construcción (hidrazidas y aldehídos) y productos constituyentes de las bibliotecas hidrazónicas	12
Figura 4. Espectros RMN ^1H de los 8 posibles productos de las bibliotecas dinámicas combinatorias en DMSO- d_6	14
Figura 5. Espectros RMN ^1H a diferentes tiempos de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y los 2 aldehídos en DMSO- d_6	16
Figura 6. Formación relativa de productos en el tiempo de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y 2-piridincarboxaldehído	16
Figura 7. Espectros RMN ^1H a diferentes tiempos de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y benzaldehído en DMSO- d_6	18
Figura 8. Formación relativa de productos en el tiempo de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y benzaldehído	19
Figura 9. Espectros RMN ^1H a diferentes tiempos de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y los 2 aldehídos en DMSO- d_6	20

Figura 10. Expansión del espectro RMN-¹H a t=817 min y asignación de las 20
señales

Figura 11. Formación relativa de productos en el tiempo de la biblioteca 21
formada por las 4 hidrazidas y los dos aldehídos: 2-piridincarboxaldehído y
benzalaldehído

Figura 12. Expansiones de los espectros RMN-¹H de las acilhidrazonas A-1 24
(superior) y A-4 (inferior) en MeOD tomados a diferentes tiempos de
irradiación UV

Figura 13. Espectros RMN ¹H a diferentes tiempos de la biblioteca formada 26
por las hidrazidas **1** y **4** y los 2 aldehídos, en MeOD

Figura 14. Expansión del espectro RMN-¹H correspondiente a la irradiación 27
de la biblioteca No. 4 una vez alcanzado el equilibrio, en MeOD

Figura 15. Expansión del espectro RMN-¹H correspondiente a la biblioteca 29
No.5 e identificación de las señales de los productos, en MeOD

Figura 16. Espectros UV del ligando A-3 con cantidades incrementales de 32
Fe⁺² y la isoterma de unión resultante

Figura 17. Espectros UV del ligando A-3 con cantidades incrementales de 34
Zn⁺² y la isoterma de unión resultante

Figura 18. Espectros UV del ligando A-3 con cantidades incrementales de 36
Cd⁺² y la isoterma de unión resultante

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Porcentajes relativos de los productos formados después de someter a irradiación UV a la biblioteca No. 4 por 1h 28
- Tabla 2.** Porcentajes relativos de los productos formados en la biblioteca No. 5 29
- Tabla 3.** Longitudes de onda a las cuales las acilhidrazonas absorben y sus coeficientes de absortividad molar 30

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Formación reversible de hidrazonas	6
Esquema 2.	Características presentadas por las acilhidrazonas: a) dinámica configuracional; b) dinámica constitucional; c) dinámica conformacional; d) protonación/desprotonación	7
Esquema 3.	Isomerización <i>E-Z</i> de las acilhidrazonas A-1 y A-4 por irradiación UV; el enlace de hidrógeno como estabilizador del isómero <i>Z</i>	25
Esquema 4.	Di-aldehído y di-hidrazona como bloques de construcción para una nueva DCL	42

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Abreviatura y/o acrónimo	Significado
Abs	Absorbancia
COSY	Correlation Spectroscopy
DCC	Química Dinámica Combinatoria (del inglés <i>Dynamic Combinatorial Chemistry</i>)
DCL	Biblioteca de dinámica combinatoria (del inglés <i>Dynamic Combinatorial Library</i>)
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
ε	Coeficiente de absortividad molar
FT-IR	Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (del inglés <i>Fourier Transform Infrared</i>)
HSQC	Heteronuclear Single–Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
K	Constante de Asociación
MeOD	Metanol Deuterado
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear protónica
UV	Ultravioleta
UV- Vis	Ultravioleta y visible
2D	Bidimensional

RESUMEN

En este trabajo se generaron 5 bibliotecas de dinámica combinatoria a partir de las hidrazidas: isoniazida, 4-nitro-benzohidrazida, 4-dimetilamino-benzohidrazida y nicotino-hidrazida, así como también de los aldehídos: benzaldehído y 2-piridin-carboxaldehído. La formación de las especies que conforman las bibliotecas fue seguida por espectroscopía de RMN- ^1H , siendo posible la determinación de la distribución de dichas especies en la biblioteca, como también los productos termodinámicos y cinéticos de estas. Para este fin, cada uno de los posibles productos, 8 en total, fueron sintetizados y caracterizados mediante espectroscopía de RMN monodimensional (^1H , ^{13}C) y bidimensional (COSY, HSQC, HMBC), además de análisis elemental, espectroscopía FT-IR y punto de fusión.

En dos de dichas bibliotecas, además de los constituyentes mencionados, se adicionó un estímulo externo o plantilla, el cual fue la irradiación con luz UV, permitiendo estudiar la redistribución de estas y la amplificación de uno o varios productos.

Por último, se realizaron titulaciones espectrofotométricas para cada uno de los ligandos con tres cationes metálicos: Fe^{+2} , Cd^{+2} y Zn^{+2} , con la intención de calcular las constantes de asociación de cada uno de estos complejos, haciendo uso del método de Benesi-Hildebrand.

1. INTRODUCCIÓN

La química supramolecular, cuyo inicio proviene del trabajo realizado por Donald Cram, Jean-Marie Lehn y Charles J. Pedersen en el campo del reconocimiento molecular, el cual los hizo acreedores del premio Nobel en Química en 1987, está basada en interacciones intermoleculares no covalentes, las cuales son dinámicas por naturaleza. La química supramolecular juega un rol importante tanto en la biología como en la ciencia de los materiales ya que provee las bases del reconocimiento molecular, la auto-organización y el reconocimiento dirigido selectivo. Trayendo el concepto de dinamismo, presente en la química supramolecular, a un nivel molecular, surge la química dinámica covalente la cual es dinámica a través de la ruptura y formación de enlaces covalentes, mientras que la dinámica supramolecular se refiere a un dominio más allá del de las moléculas, a través de interacciones intermoleculares no covalentes.¹ Tanto la química supramolecular como la química dinámica covalente, pertenecen a un concepto más amplio definido por Lehn² como la química dinámica constitucional, ya que ambas permiten cambios en sus componentes moleculares o supramoleculares. Otro concepto importante y que va ligado a los anteriores por sus características dinámicas, es el de química dinámica combinatoria (DCC por sus siglas en ingles), definido por Sanders³ como química molecular o supramolecular combinatoria bajo control termodinámico. La librería de productos generada por la interconversión reversible de los bloques de construcción, a través de la DCC es conocida como Biblioteca de Dinámica Combinatoria.

Este último concepto será la base principal de este trabajo, donde se exploraran las distribuciones de bibliotecas, así como su reordenamiento y amplificación cuando un estímulo externo es aplicado, utilizando como bloques de construcción hidrazidas y aldehídos, para formar acilhidrazonas, las cuales tienen una serie de características que las hace ideales para este tipo de sistemas dinámicos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Bibliotecas de Dinámica Combinatoria

Los sistemas complejos, resultantes de la combinación de unidades moleculares simples o “bloques de construcción” se conocen como bibliotecas de dinámica combinatoria (DCL por sus siglas en inglés) y como se mencionó anteriormente están bajo control termodinámico, es decir, todos los miembros de la biblioteca están en equilibrio, para esto una constante interconversión entre ellos a través de un proceso químico reversible es requerida, en el que se pueden ver involucrados enlaces covalentes o interacciones no covalentes como la coordinación metal-ligando.³ Al ser un sistema dinámico, una biblioteca puede responder a varios estímulos que conducen a una reorganización de sus componentes con el fin de minimizar la energía libre total del sistema. Dentro de los estímulos que han sido estudiados se encuentran: cambios en el pH,⁴ temperatura, campo eléctrico⁵ e irradiación del sistema con luz UV,^{6,7} los cuales son estímulos físicos; y los estímulos químicos, que involucran una plantilla (usualmente una molécula), estos últimos siendo los más estudiados. La adición de una plantilla a una de estas bibliotecas, donde hay tantos receptores potenciales como miembros, provoca que uno de estos se una fuertemente a la plantilla o huésped, por tanto, el equilibrio se desplazará hacia su formación (ver figura 1), es decir, la concentración del mejor receptor aumentará a expensas de todos los otros componentes de la biblioteca, esto se conoce como amplificación⁸ y permite identificar posibles receptores con diferentes características. Es por esto, que la DCC y la DCL son poderosas herramientas para el descubrimiento de nuevos receptores, la mayoría de veces tan complejos que son imposibles de obtener por una ruta sintética racionalizada.

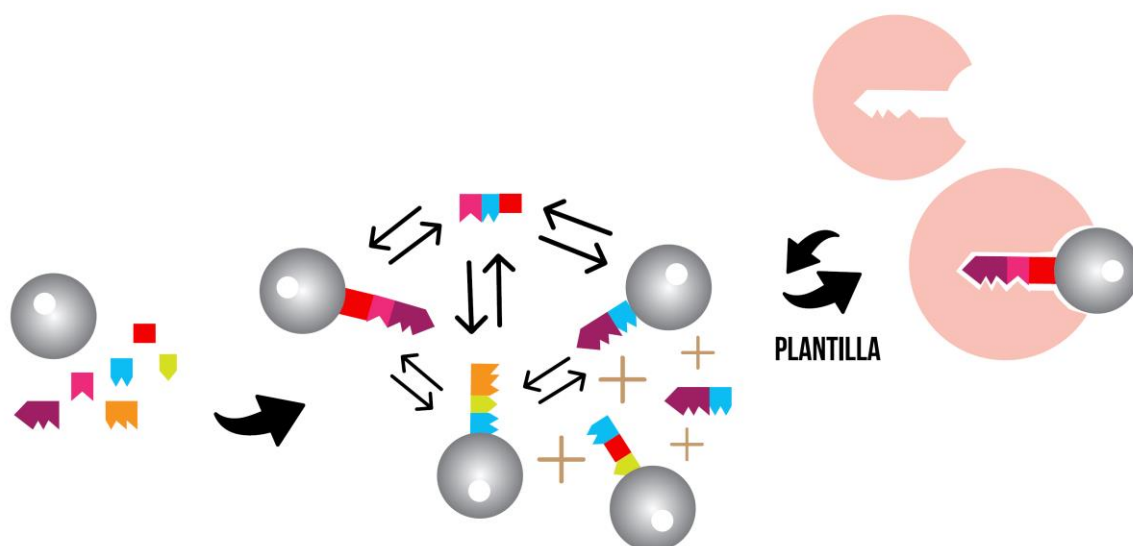


Figura 1. Formación de una DCL a partir de “bloques de construcción” y la adición de una plantilla lo que provoca la amplificación del miembro que forma el complejo más estable

La DCC y por ende las DCL's, han sido extensamente utilizadas para la identificación y síntesis de receptores para moléculas pequeñas, también se han utilizado para generar ligandos efectivos para biomacromoléculas y biosensores, en la síntesis de catalizadores, estructuras entrecruzadas, capsulas y jaulas, auto replicación, nanomáquinas, entre otros.⁹

Las reacciones responsables de la formación de las bibliotecas a partir de simples bloques de construcción, necesariamente deben ser reversibles, permitiendo el intercambio de los bloques entre los diferentes miembros de éstas. Para obtener una biblioteca eficiente dichas reacciones deben ser reversibles en un tiempo razonable, también, idealmente, la selección y el equilibrio deben ser simultáneos, lo que implica que las condiciones de la reacción requeridas para la reversibilidad deben ser compatibles con las interacciones no covalentes que se llevan a cabo en el proceso de selección.³ Las condiciones de reacción en lo posible deben ser moderadas, con el fin de no perturbar las delicadas interacciones no covalentes presentes en el reconocimiento molecular. Las reacciones de intercambio usadas en las DCL's abarcan reacciones covalentes reversibles, coordinación metal-

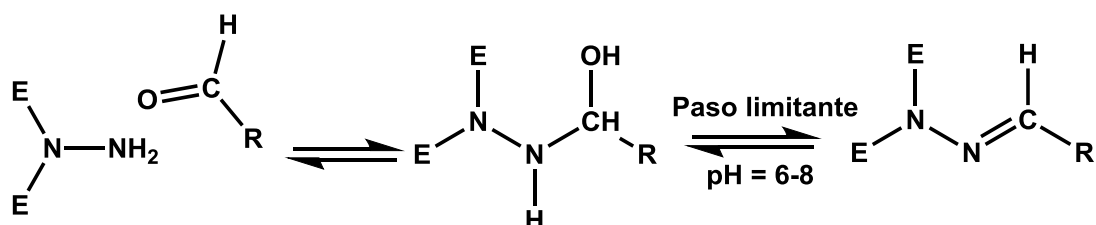
ligando e interacciones no covalentes, en particular, enlaces de hidrógeno. De estas tres, las reacciones covalentes reversibles han sido hasta ahora las más utilizadas, aunque son más lentas que las otras dos, los productos de esta reacción son más robustos y estables. Las reacciones reversibles utilizadas hasta la fecha son numerosas, las cuales pueden ser clasificadas como reacciones de transferencia de acilo y relacionados, de intercambio de acetal y relacionados, intercambio C=N, reacciones de enlaces no covalentes como intercambio metal-ligando y otras reacciones reversibles covalentes como el intercambio de disulfuro.⁹

2.2 Hidrazonas en Bibliotecas de Dinámica Combinatoria

Las iminas suelen condensarse e hidrolizarse rápidamente a pH neutro pero son inestables en presencia de agua, las hidrazonas en cambio, pueden ser termodinámicamente estables a pH's bajos pero tienden a ser cinéticamente inertes bajo condiciones neutras. Debido al efecto mesomérico, la electrofilicidad de las hidrazonas decrece, retardando el intercambio y la hidrólisis,¹⁰ sólo bajo condiciones acidas (pH de 4 o menor) o a altas temperaturas estos se vuelven significativos. Las aplicaciones de las hidrazonas en DCC, en su mayoría, son en la forma de acil hidrazonas en las cuales el grupo acilo modera el efecto o influencia estabilizante de la subunidad amina en C=N-NRR'. Sin un electro-atractor como el acilo, las hidrazonas tienden a ser muy estables para usarlas en las bibliotecas dinámicas. Debido a que las reacciones de intercambio de hidrazidas son quimioselectivas estas son compatibles con un amplio rango de solventes y grupos funcionales.

Complementando lo anterior, Nguyen y Huc¹¹ demostraron que derivados de hidrazina con grupos electroattractores como sustituyentes, pueden formar hidrazonas que están lo suficientemente activadas para ser hidrolizadas e intercambiadas incluso a pH neutro. El paso determinante de la velocidad en la reacción de hidrólisis es el ataque del agua (catalizado en medio ácido) a la

hidrazona, mientras que para la reacción reversa (formación de la hidrazona) el paso limitante es la deshidratación (ver esquema 1).



E = Grupos electroattractores

Esquema 1. Formación reversible de hidrazonas

De acuerdo a lo anterior, la velocidad aumenta con la fuerza de los grupos electroattractores que actúan como sustituyentes, debido a la electrofilicidad mejorada de la hidrazona (reactividad del enlace C=N). En presencia de estos grupos el equilibrio puede ser alcanzado en minutos. Los autores variaron la naturaleza del aldehído y observaron que la constante de equilibrio de la formación de la hidrazona a partir de una hidrazina dada es varias veces más grande con un aldehído aromático que con uno alifático, lo que es de vital importancia para el diseño de los bloques de construcción.

Las hidrazonas con grupos electroattractores y acilhidrazonas, poseen numerosas propiedades que las hacen atractivas para la generación de bibliotecas de dinámica molecular. Una de estas, es la diversidad funcional del grupo azometino, C=N-N, el cual posee características como : i) nucleofilicidad de los nitrógenos imino y amino de la molécula, ii) un carbono imino que posee carácter electrofílico, iii) isomerismo configuracional proveniente de la naturaleza del enlace C=N y iv) el protón del fragmento -NH- que presenta carácter ácido en la mayoría de los casos (ver Figura 2).¹²

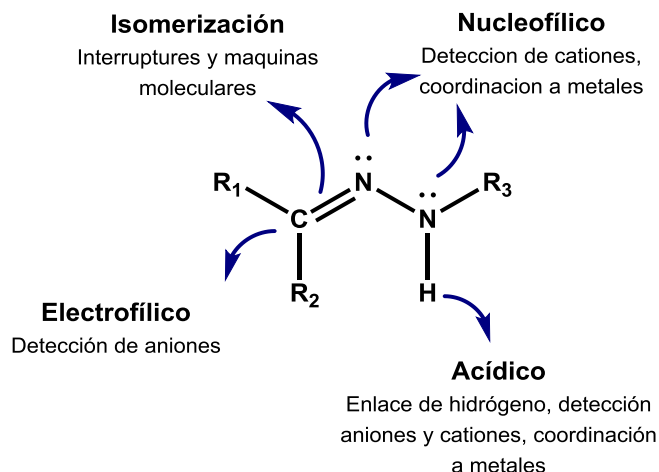
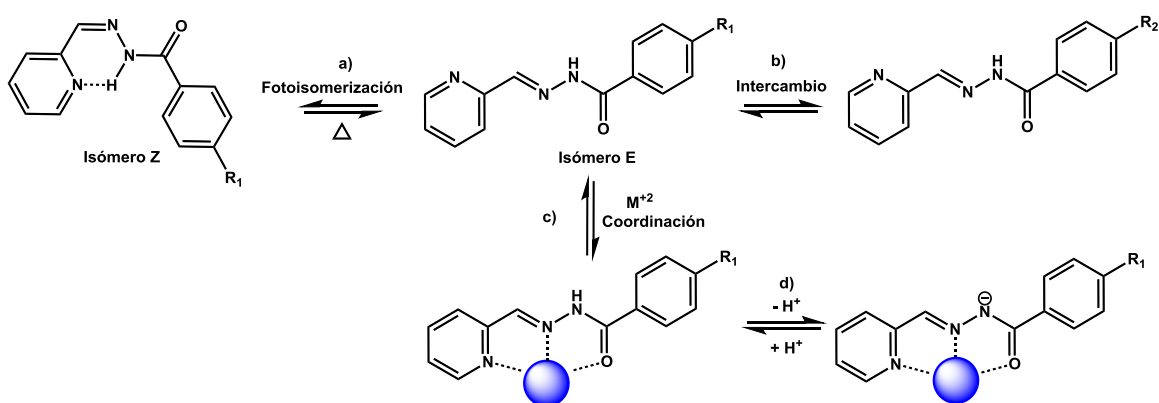


Figura 2. Diversidad estructural y funcional del grupo hidrazona¹²

Debido a lo mencionado anteriormente las piridil-hidrazonas y piridil-acilhidrazonas presentan una característica muy atractiva y es que son entidades de triple dinámica, capaces de mostrar: i) dinámica conformacional cuando cationes metálicos se coordinan a los sitios coordinantes tridentados NNN y NNO respectivamente; ii) dinámica configuracional debido a la isomerización *E-Z* estabilizada por enlace de hidrógeno con el fragmento piridina presente en las moléculas y iii) dinámica constitucional por el intercambio de componentes vía el enlace reversible $C=N$.¹³



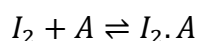
Esquema 2. Características presentadas por las acilhidrazonas: a) dinámica configuracional; b) dinámica constitucional; c) dinámica conformacional; d) protonación/desprotonación¹³

2.3 Determinación de constantes de asociación de complejos

En el dominio de la química supramolecular, el análisis cuantitativo de las interacciones moleculares siempre ha sido un aspecto fundamental. El enfoque más común para abarcar esta dificultad es el método de la titulación supramolecular, donde un componente (huésped) es adicionado gradualmente al sistema (anfitrión) mientras se monitorea una propiedad física como el desplazamiento químico en RMN o una banda de absorción (UV) sensible a las interacciones supramoleculares de interés. La información obtenida es ajustada a un modelo de unión bien sea lineal o no lineal para obtener información como la constante de asociación.¹⁴ La mayoría de métodos experimentales para determinar dicha constante, para cualquier tipo de reacción, se basan en el análisis de la isoterma de unión, la cual está definida como el cambio teórico en la concentración de un componente en función de la concentración de otro componente a una temperatura constante.¹⁵

Sin embargo, hay buena cantidad de ejemplos, donde la expresión de la isoterma resultante no es la utilizada para hallar la K, sino que dichas expresiones son transformadas o simplificadas, siendo necesarias ciertas suposiciones, como el exceso de uno de los componentes, hasta ser completamente linealizadas, obteniendo la K de la pendiente de una recta.

Es así, como debido a la curiosidad causada por los diferentes colores que presentaba el yodo en solución, Benesi y Hildebrand¹⁶ investigaron el equilibrio entre el yodo e hidrocarburos aromáticos en diferentes solventes, variando las concentraciones de ambos reactivos y plantearon la siguiente ecuación de equilibrio:



La constante de equilibrio es definida por la siguiente ecuación:

$$K = \frac{[c]}{([I_2] - [c])([A] - (c))}$$

Donde [c] es la concentración molar del complejo; $[I_2] - [c]$ es la concentración molar del yodo libre y $[A] - (c)$ es la fracción molar del hidrocarburo aromático libre, en el término anterior (c) está expresado en términos de fracción molar. Dado que $[A] \gg (c)$, la expresión anterior se simplifica a [A]. Con el fin de obtener más información acerca de la concentración del complejo que permanece desconocida, ellos asumieron que las absorciones intensas observadas en la región ultravioleta eran debidas únicamente al complejo y que la concentración del ligando libre era insignificante. Finalmente, se obtiene la siguiente expresión:

$$\frac{[I_2]b}{Abs} = \frac{1}{K\varepsilon_0[A]} + \frac{1}{\varepsilon_0}$$

Conocida como la ecuación de Benesi-Hildebrand, valiosa para la determinación de la constante de equilibrio a partir de una titulación espectrofotométrica, graficando $\frac{[I_2]b}{Abs}$ vs $\frac{1}{[A]}$ y obteniendo de la pendiente el valor de K.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La química combinatoria dinámica se basa en la preparación de mezclas de compuestos que se convierten constantemente y forman bibliotecas combinatorias dinámicas. Estas mezclas se generan a partir de “bloques de construcción” o fragmentos moleculares que se conectan y se rompen mediante uniones reversibles de modo continuo en el medio de reacción, son por lo general controladas termodinámicamente y pueden responder a varios estímulos.¹⁷

Las reacciones responsables de la formación de estas bibliotecas necesariamente deben ser reversibles, permitiendo así el intercambio de los bloques de construcción entre los diferentes miembros que la conforman. El tipo de reacción reversible más utilizada en dichos sistemas es la formación de enlaces disulfuro,³ la formación de hidrazonas se ha venido utilizando recientemente pero no en la misma proporción que la anterior. Por otra parte, la característica de triple dinámica¹³ que poseen las acilhidrazonas, hace de estas excelentes constituyentes de bibliotecas de dinámica combinatoria, pues pueden ser afectadas por múltiples estímulos, como la adición de cationes metálicos y la irradiación con luz UV, a los cuales puede responder muy bien y resultar en una amplificación bien marcada.

El grupo de investigación ha centrado su atención en el desarrollo de compuestos hidrazónicos y bishidrazónicos basados en núcleos heterocíclicos de piridina y pirimidina, los cuales pueden tener un buen número de aplicaciones, entre estas, ser los compuestos constituyentes de una biblioteca de dinámica combinatoria.

Es por esto que en este trabajo se plantea la generación de varias DCL's de acilhidrazonas, combinando de varias maneras los bloques de construcción que las conforman; para así estudiar la evolución de estas en el tiempo hasta alcanzar el equilibrio y su respuesta a estímulos externos.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Generar bibliotecas de dinámica combinatoria de compuestos hidrazónicos y estudiar su evolución frente a un estímulo externo.

4.2 Específicos

- Sintetizar 8 acilhidrazonas, a partir de las hidrazidas: isoniazida, 4-nitro-benzohidrazida, 4-dimetilamino-benzohidrazida, nicotinohidrazida y de los aldehídos 2-piridin-carboxaldehído y benzaldehído.
- Identificar y caracterizar por medio de resonancia magnética nuclear (^1H , ^{13}C y 2D), análisis elemental, punto de fusión, espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier y ultravioleta-visible cada una de las acilhidrazonas sintetizadas.
- Generar 5 bibliotecas de dinámica combinatoria, a partir de las hidrazidas y benzaldehídos mencionados; seguir por RMN- ^1H la evolución y distribución de los productos de estas.
- Estudiar la distribución de dos de las bibliotecas frente a un estímulo externo como lo es la irradiación con luz ultravioleta.

5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

5.1 Síntesis de los productos de la librería hidrazónica

Se sintetizaron 8 acilhidrazonas a partir de 4 hidrazidas y 2 aldehídos, siguiendo una metodología previamente reportada,¹³ la estructura de los productos y los precursores se muestran a continuación:

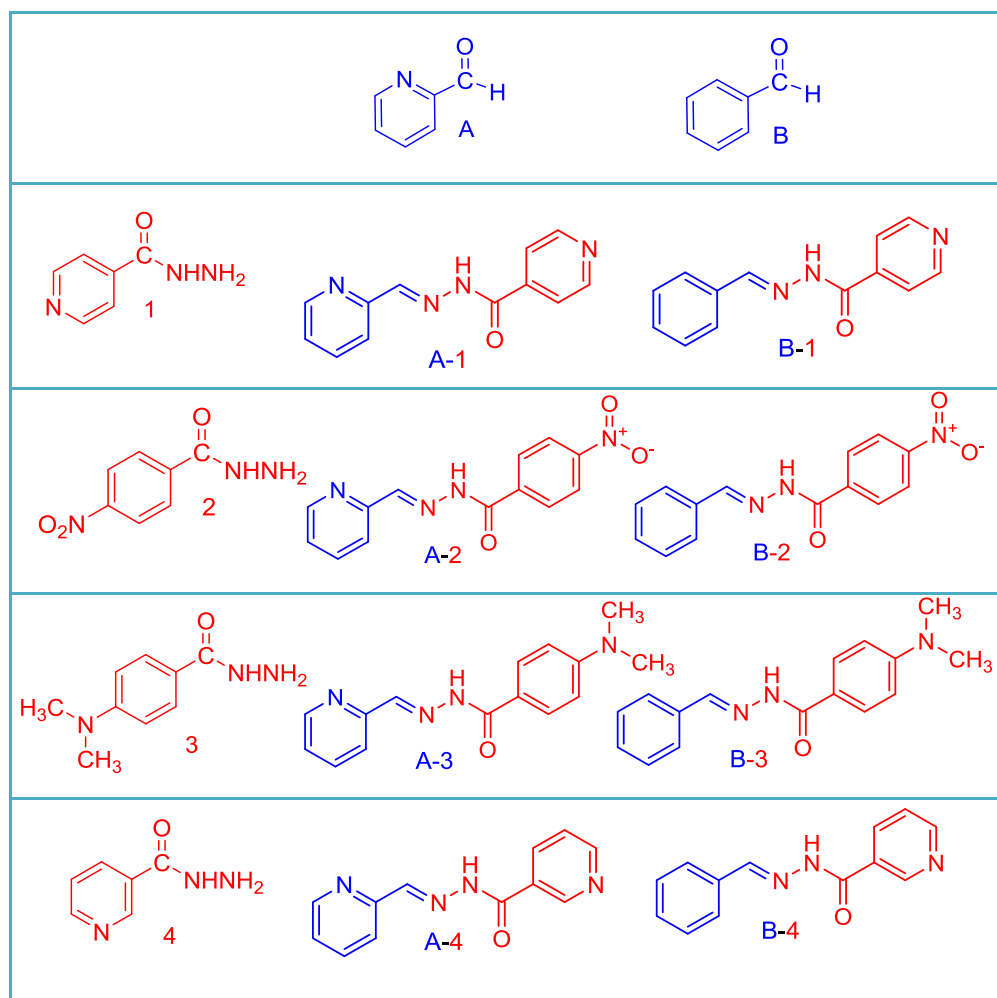


Figura 3. Bloques de construcción (hidrazidas y aldehídos) y productos constituyentes de las bibliotecas hidrazónicas

La síntesis de las acilhidrazonas se hizo con el fin de identificar las señales características en los espectros protónicos de cada una de ellas, puesto que la formación, evolución o distribución de las bibliotecas se siguió mediante espectroscopía RMN- ^1H . Los espectros de cada una de ellas, en DMSO- d_6 , se muestran en la figura 4.

En dicha figura se observa que en la región aromática se encuentran la mayoría de las señales de las acilhidrazonas, por ende, al pensar en una mezcla de todas o varias de estas acilhidrazonas, -que es lo que se obtiene al formar las diferentes bibliotecas- sería difícil identificar cada una de ellas, puesto que la mayoría de estas señales se solaparían, es por esto, que para propósitos de identificación de productos en las bibliotecas dinámicas a preparar se tendrán en cuenta las señales que se encuentran entre 11.5 y 12.5 ppm las cuales, para cada una de las acil hidrazonas preparadas, corresponden a los protones N-H.

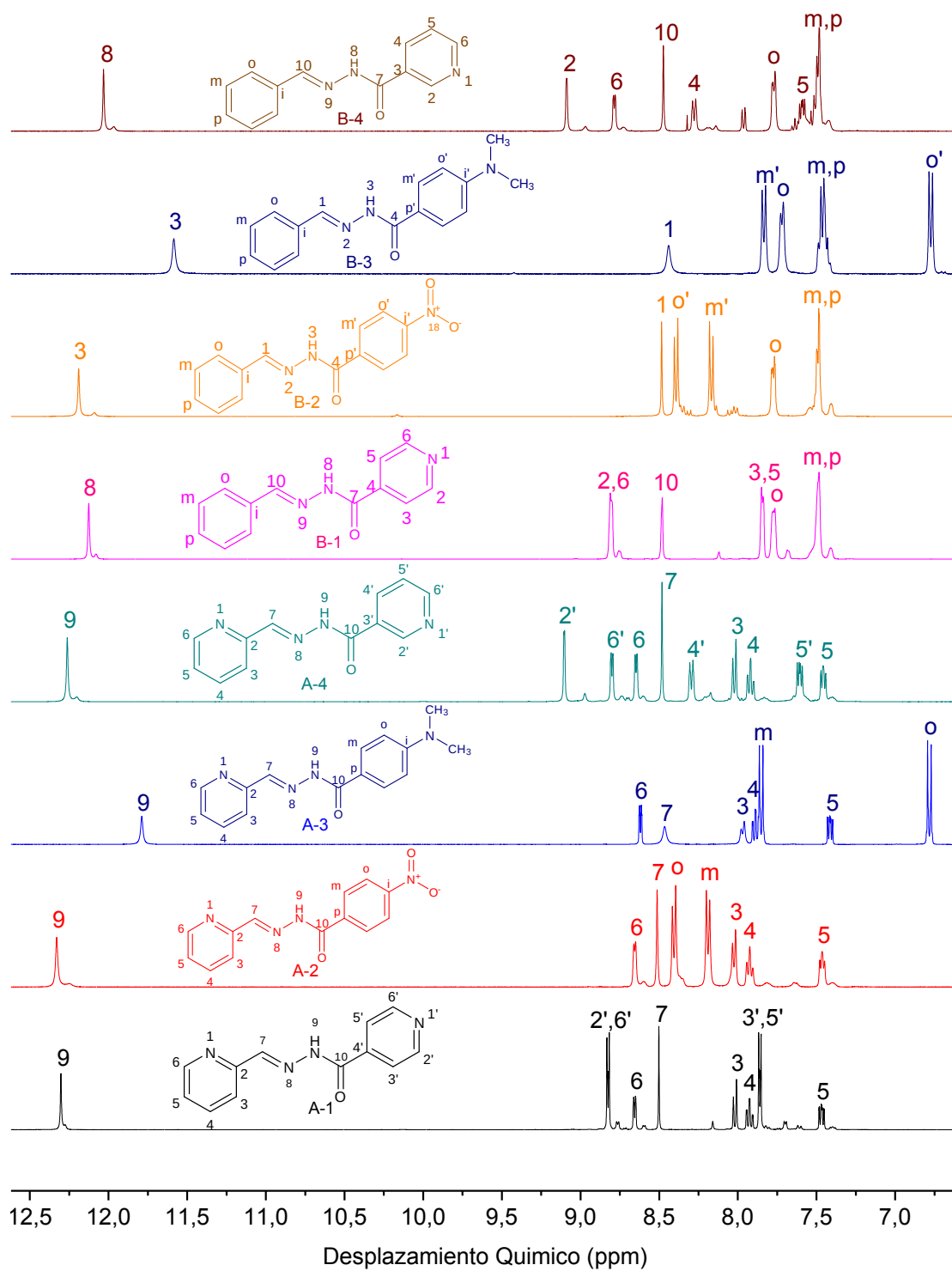


Figura 4. Espectros de RMN ^1H de los 8 productos de las bibliotecas dinámicas combinatorias en $\text{DMSO}-d_6$

5.2 Estudio de la distribución de las bibliotecas en el tiempo

Las bibliotecas se formaron al mezclar en un tubo de RMN, soluciones de las hidrazidas y aldehído o aldehídos que la componen (un equivalente de cada componente), en solvente deuterado. La distribución de estas, se determinó mediante el seguimiento de las reacciones por espectroscopía RMN- ^1H . Las señales escogidas, como se mencionó anteriormente, fueron utilizadas para lograr este objetivo, calculando así el porcentaje relativo de cada producto a medida que transcurre el tiempo. Para esto, se utilizaron las integrales de las señales escogidas, así como una relación entre el valor de la intensidad de la señal más alta con cada una de las otras señales para calcular el avance de la reacción, este valor se multiplicó por el área de cada una para finalmente obtener el porcentaje relativo de producto formado

5.2.1 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 1

Los bloques de construcción utilizados en esta biblioteca son las 4 hidrazidas y el aldehído A, en DMSO- d_6 , la reacción se siguió durante 5h y 20 min, el primer espectro se adquirió a los 5 minutos de iniciada la reacción, tomando espectros cada 5 minutos. En total se obtuvieron 64 espectros, algunos de ellos se muestran en la figura 5, donde claramente se observa como las señales cambian en el tiempo, indicando la formación de las acilhidrazonas, así como la desaparición parcial de los precursores, dado que es un equilibrio.

Se calcularon entonces los porcentajes relativos de productos formados, los resultados se presentan en la figura 6.

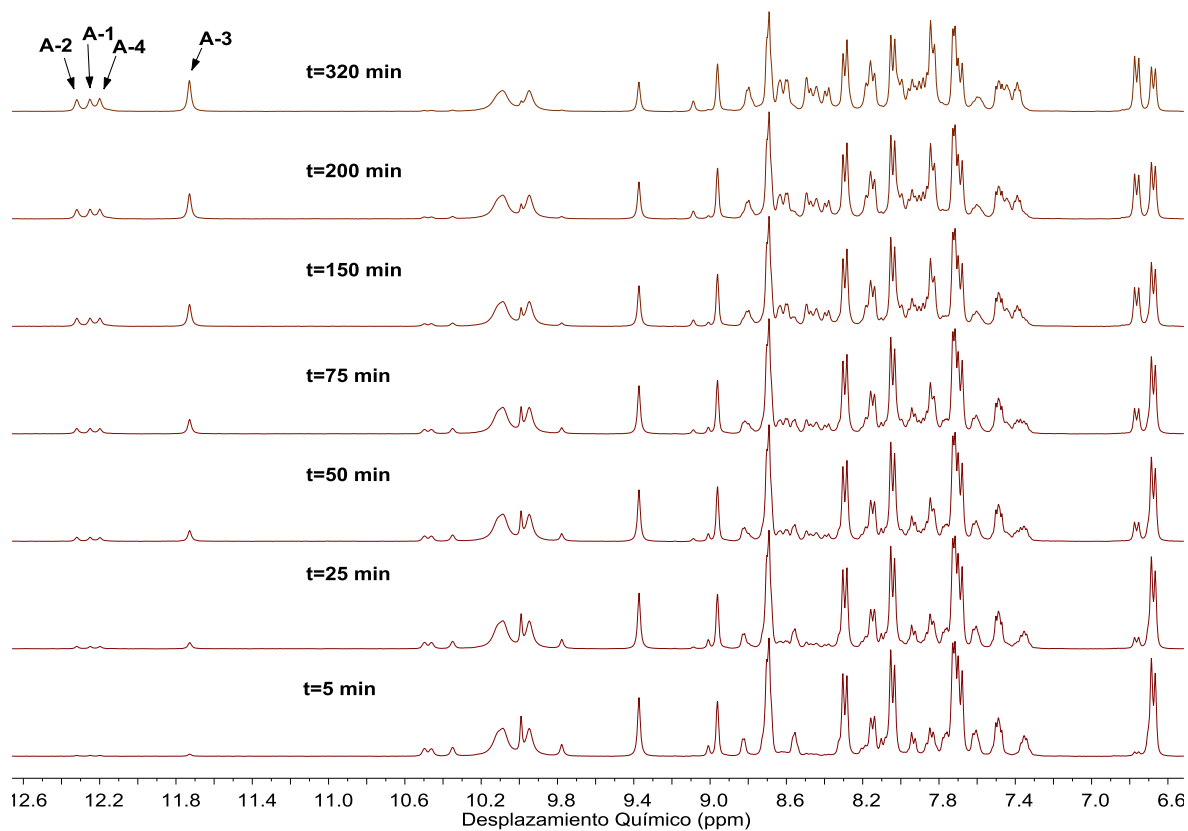


Figura 5. Espectros RMN ^1H a diferentes tiempos de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y el 2-piridin-carboxaldehído en $\text{DMSO}-d_6$

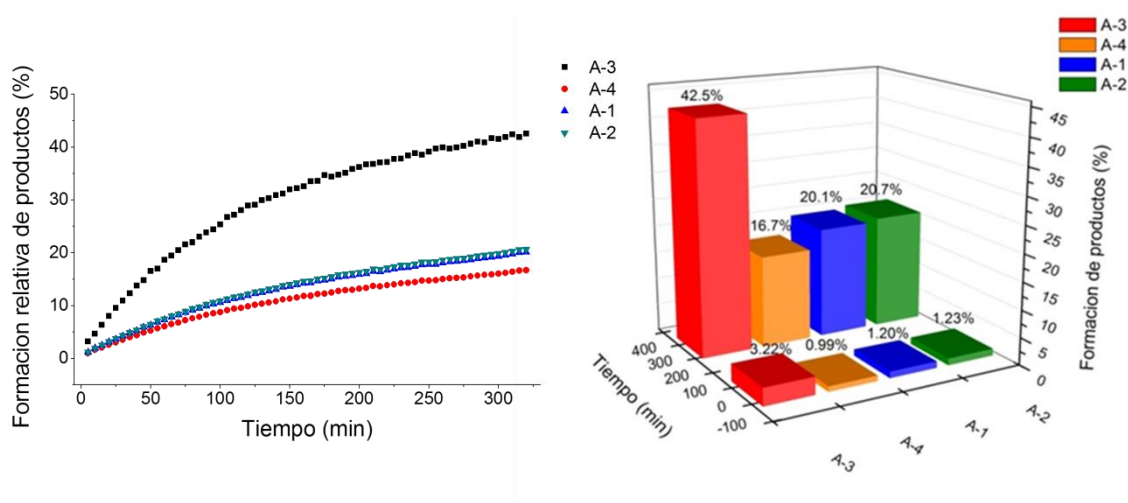


Figura 6. Formación relativa de productos en el tiempo de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y 2-piridincarboxaldehído

Claramente se puede observar, que a $t=5$ min, es decir tan pronto se empezó la adquisición de datos, el porcentaje relativo de producto formado es mayor para la acilhidrazona A-3, seguida de la A-2, la A-1 y por último la A-4, indicando así que el producto cinético es el compuesto A-3. A medida que el tiempo pasa, esta tendencia se conserva, a $t=320$ min se obtiene el mismo comportamiento, indicando así que el producto termodinámico es, nuevamente, la acilhidrazona A-3, aunque aparentemente no se ha alcanzado el equilibrio, por la cantidad de datos que se tienen y la forma que posee la curva, se puede decir que esta tendencia se mantendrá a lo largo del tiempo, es por esto que se habla de un producto termodinámico, aquel en mayor proporción cuando el equilibrio se ha alcanzado, indicando así que es el producto más estable de la biblioteca. El hecho de que la acilhidrazona A-3 se forme en mayor proporción, es debido a que las hidrazidas que conforman a las otras acilhidrazonas, poseen en su estructura bien sea un grupo electroatractor como el $-\text{NO}_2$ en el caso de la 4-nitrobenzohidrazida, o un nitrógeno electronegativo en el anillo, como es el caso de la isoniazida y de la nicotinohidrazida, lo que por efecto inductivo y de resonancia, genera una deficiencia electrónica en la molécula, haciéndola menos reactiva a la hora del ataque nucleofílico del nitrógeno hacia el carbono carbonílico del aldehído, mientras que la hidrazida de A-3, la 4-dimetilamino-benzohidrazida, posee un grupo dimetilamino, electrodonante, haciendo la molécula más rica en electrones, confiriéndole así una mayor reactividad a la hora del ataque nucleofílico, lo cual se ve reflejado en la mayor proporción y la mayor estabilidad de esta acilhidrazona.

5.2.2 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 2

Formada por las 4 hidrazidas y el aldehído B en $\text{DMSO}-d_6$, esta reacción se siguió durante 10h y 40 min, el primer espectro se obtuvo 2 minutos después de mezclar los componentes, a partir de allí se tomaron espectros $\text{RMN}-^1\text{H}$ cada 5 minutos,

obteniendo 128 de estos al final del experimento, algunos de ellos se muestran a continuación:

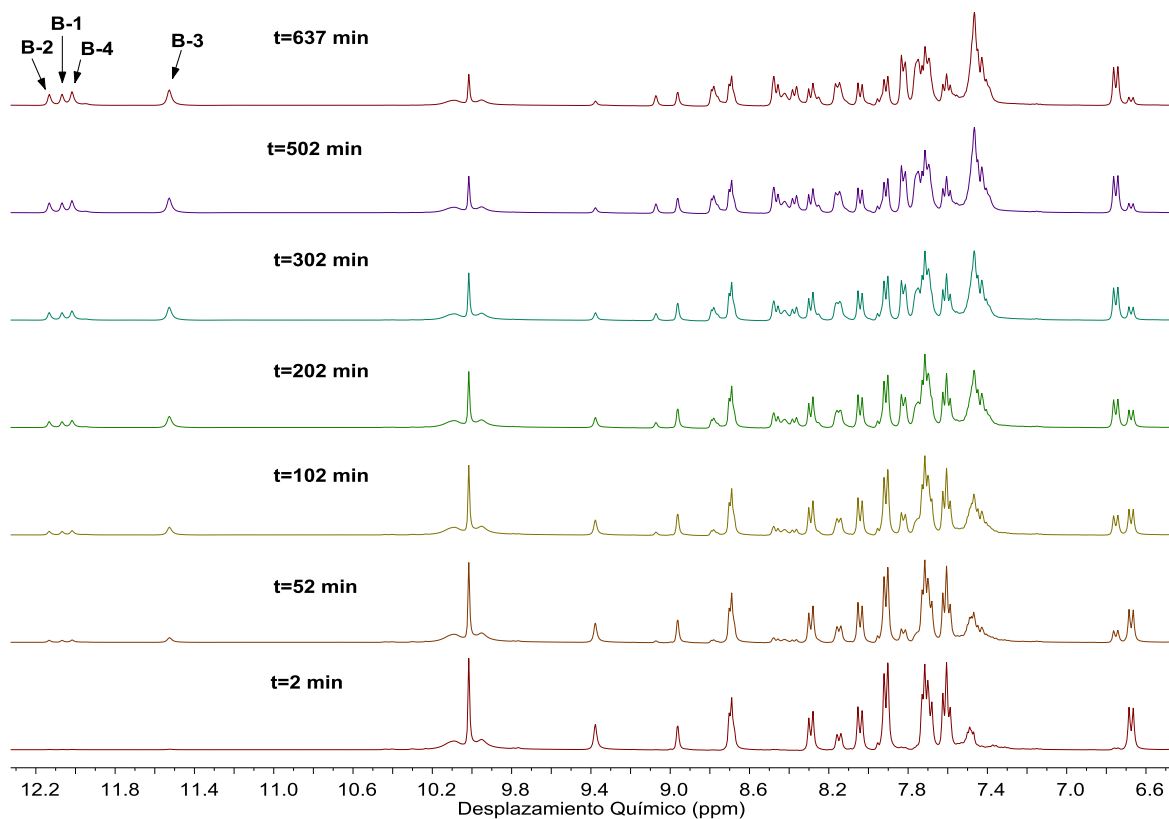


Figura 7. Espectros RMN ^1H a diferentes tiempos de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y benzaldehído en $\text{DMSO}-d_6$

Los porcentajes relativos de productos formados fueron calculados, los resultados se presentan en las siguientes gráficas:

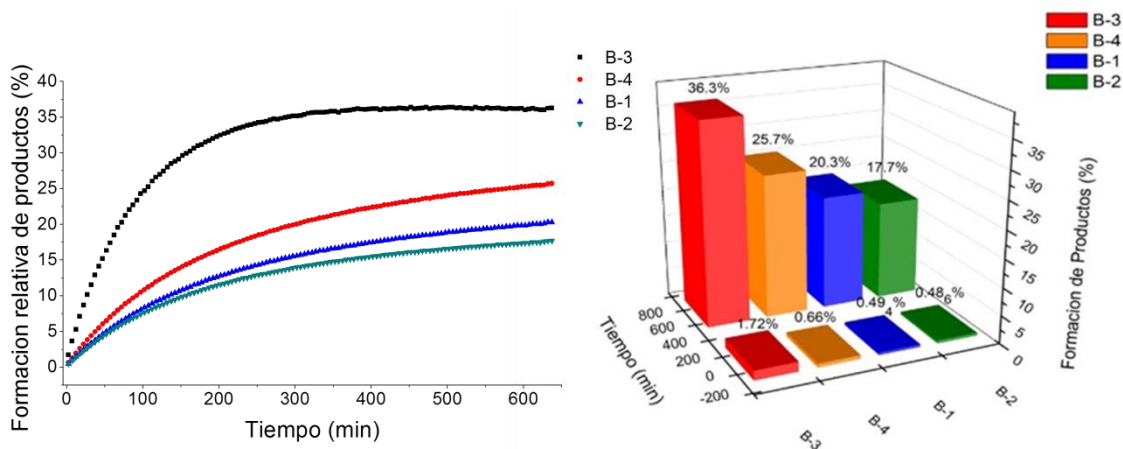


Figura 8. Formación relativa de productos en el tiempo de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y benzaldehído

A $t=2$ min, como se observa en las gráficas, la distribución de la biblioteca es 1,72/0.66/0.49₄/0.48₆ % de B-3/B-4/B-1/B-2 respectivamente, indicando que el producto cinético es B-3. Al finalizar el experimento, $t=637$ min, la tendencia se mantuvo, por lo que el producto termodinámico también es B-3. Nuevamente, la mayor proporción que se presenta tanto al inicio, durante y al final del experimento de la acilhidrazona B-3, se explica por los grupos o átomos electronegativos presentes en las hidrazidas que conforman cada uno de los productos, el análisis es igual al que se hizo en la biblioteca No.2.

5.2.3 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 3

Esta biblioteca, donde también se usó DMSO- d_6 como solvente, se formó a partir de las 4 hidrazidas y los 2 aldehídos (A y B). Se adquirieron, a partir del minuto 2, espectros del avance de la reacción durante 13h y 37min. En total se obtuvieron 168 espectros RMN- ^1H , de los cuales se muestran algunos representativos:

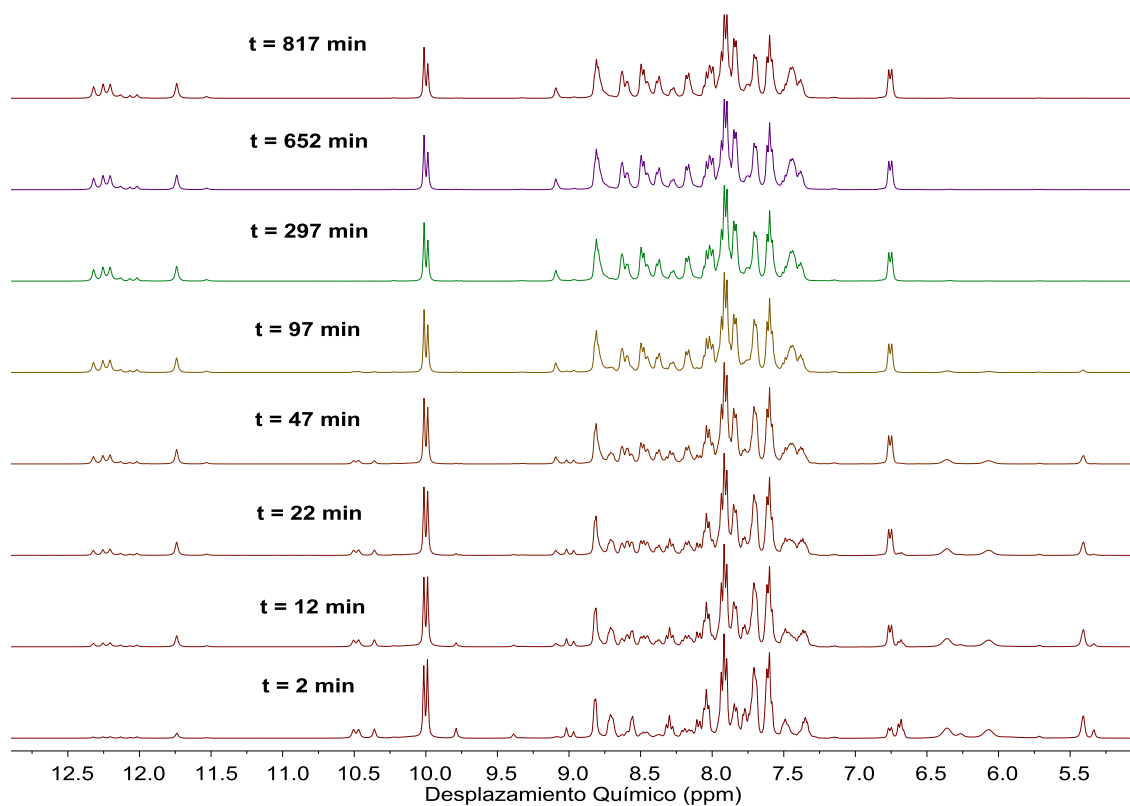


Figura 9. Espectros RMN ^1H a diferentes tiempos de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y los 2 aldehídos en $\text{DMSO-}d_6$

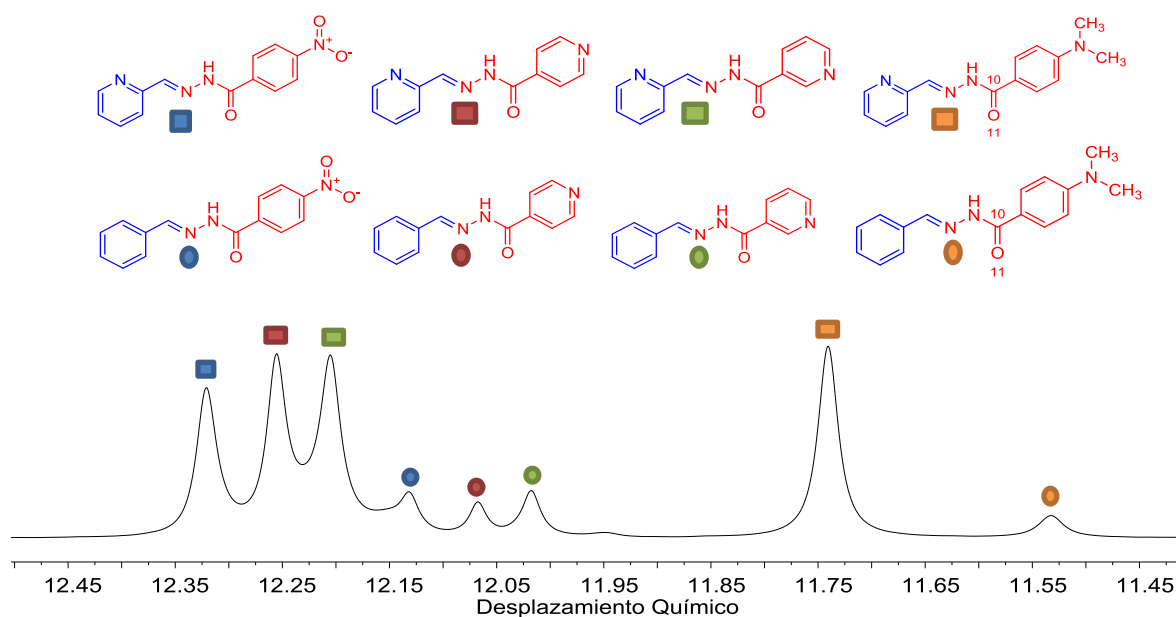


Figura 10. Expansión del espectro RMN- ^1H a $t=817$ min y asignación de las señales

La complejidad de esta biblioteca respecto a las dos anteriores es mucho mayor, pues ahora son 8 los productos formados; nuevamente, estos se identifican gracias a las señales características de cada uno de ellos en la región comprendida entre 11.5 y 12.5 ppm, como se muestra en la figura 10.

Los porcentajes relativos de productos formados fueron calculados, los resultados se presentan en las siguientes gráficas:

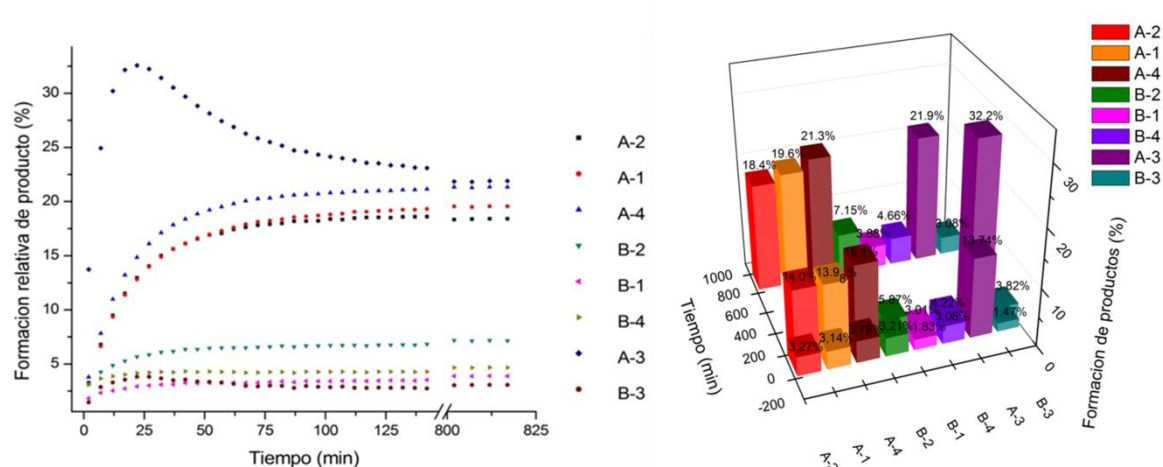


Figura 11. Formación relativa de productos en el tiempo de la biblioteca formada por las 4 hidrazidas y los dos aldehídos: 2-piridincarboxaldehído y benzaldehído

Para el análisis de la distribución de esta biblioteca, se tuvieron en cuenta 3 tiempos, pues en esta, a diferencia de las bibliotecas anteriores, se observa un comportamiento diferente. A $t=2\text{min}$ ésta es 3.15/3.27/13.74/3.79/1.83/3.21/1.47/3.08% de A-1/A-2/A-3/A-4/B-1/B-2/B-3/B-4 respectivamente. El producto cinético sin duda alguna es la acilhidrazona A-3, con un porcentaje bastante alto respecto a los demás, lo cual tiene sentido ya que, además de lo explicado anteriormente sobre la riqueza electrónica de la hidrazida que la conforma, el 2-piridincarboxaldehído también juega un papel importante; como se observa en las gráficas, las acilhidrazonas formadas a partir del 2-

piridincarboxaldehído están en mayor proporción que aquellas formadas por el benzaldehído, esto debido a que el nitrógeno, electronegativo, presente en el 2-piridincarboxaldehído por efecto inductivo contribuye a que el carbono carbonílico sea más deficiente en electrones, haciéndolo más susceptible a un ataque nucleofílico.

En el minuto 27 la composición de la biblioteca es 13.9₈/14.0/32.2/16.1/3.01/5.87/3.82/4.22% de A-1/A-2/A-3/A-4/B-1/B-2/B-3/B-4 respectivamente, en este punto se observa un máximo para A-3, que empieza a disminuir con el tiempo hasta llegar a ser prácticamente constante –cuando alcanza el equilibrio-. Dicho comportamiento se da gracias a que ocurre una reacción de intercambio de hidrazida, uno de los elementos principales del concepto de biblioteca de dinámica combinatoria y una de las razones por las cuales las acilhidrazonas son mejores candidatas que las hidrazonas a la hora de formar parte de estas. Esto se debe a que las hidrazonas son cinéticamente inertes bajo condiciones neutras, a diferencia de las acilhidrazonas, en las cuales, la conjugación del nitrógeno hidrazónico (-NH-) con el grupo carbonilo puede reducir la conjugación de este grupo con el enlace imino C=N, haciendo de este último un enlace más reactivo hacia nucleófilos como hidrazidas o agua.⁷

Es decir que algún otro producto se está formando a expensas de esta, pero aun así, al final del experimento, es decir en el minuto 817, esta acilhidrazona sigue siendo la de mayor porcentaje, por ende el producto termodinámico de la biblioteca. La distribución a este tiempo es 19.6/18.4/21.9/21.3/3.88/7.15/3.08/4.66% de A-1/A-2/A-3/A-4/B-1/B-2/B-3/B-4 respectivamente. Este hecho se puede atribuir a que en este caso están presentes ambos aldehídos por lo que una mayor cantidad de reacciones están ocurriendo en el sistema antes de alcanzar el equilibrio. Por ende, no es de extrañar que aquel producto que está en mucha mayor proporción, empiece a disminuir en el tiempo para dar paso a la formación de otros productos y llegar a distribuciones más homogéneas, eso sí, con una gran diferencia entre, las acilhidrazonas

formadas por el aldehído A y aquellas por el aldehído B, confirmando la mayor reactividad del 2-piridincarboxaldehído.

5.2.4 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 4

Para esta biblioteca, en la cual se quiere observar el cambio de distribución de los productos finales frente a un estímulo físico como es la irradiación UV, el solvente utilizado fue el MeOH- d_4 , dado que cuando se irradió una de las bibliotecas formadas anteriormente en DMSO- d_6 , se observó después de varias horas muy poco porcentaje de los isómeros Z, esto debido a que la mayor viscosidad de este solvente retarda la reacción de isomerización. A diferencia de las otras bibliotecas, esta es formada únicamente por las hidrazidas 1 y 4 y ambos aldehídos, por cuestiones de solubilidad. Nuevamente, con el objetivo de asignar las señales correspondientes a los isómeros Z, las 4 acilhidrazonas que pueden formarse en esta biblioteca individualmente, fueron sometidas a 1h de irradiación UV tomando espectros RMN- ^1H a diferentes tiempos como se muestra a continuación:

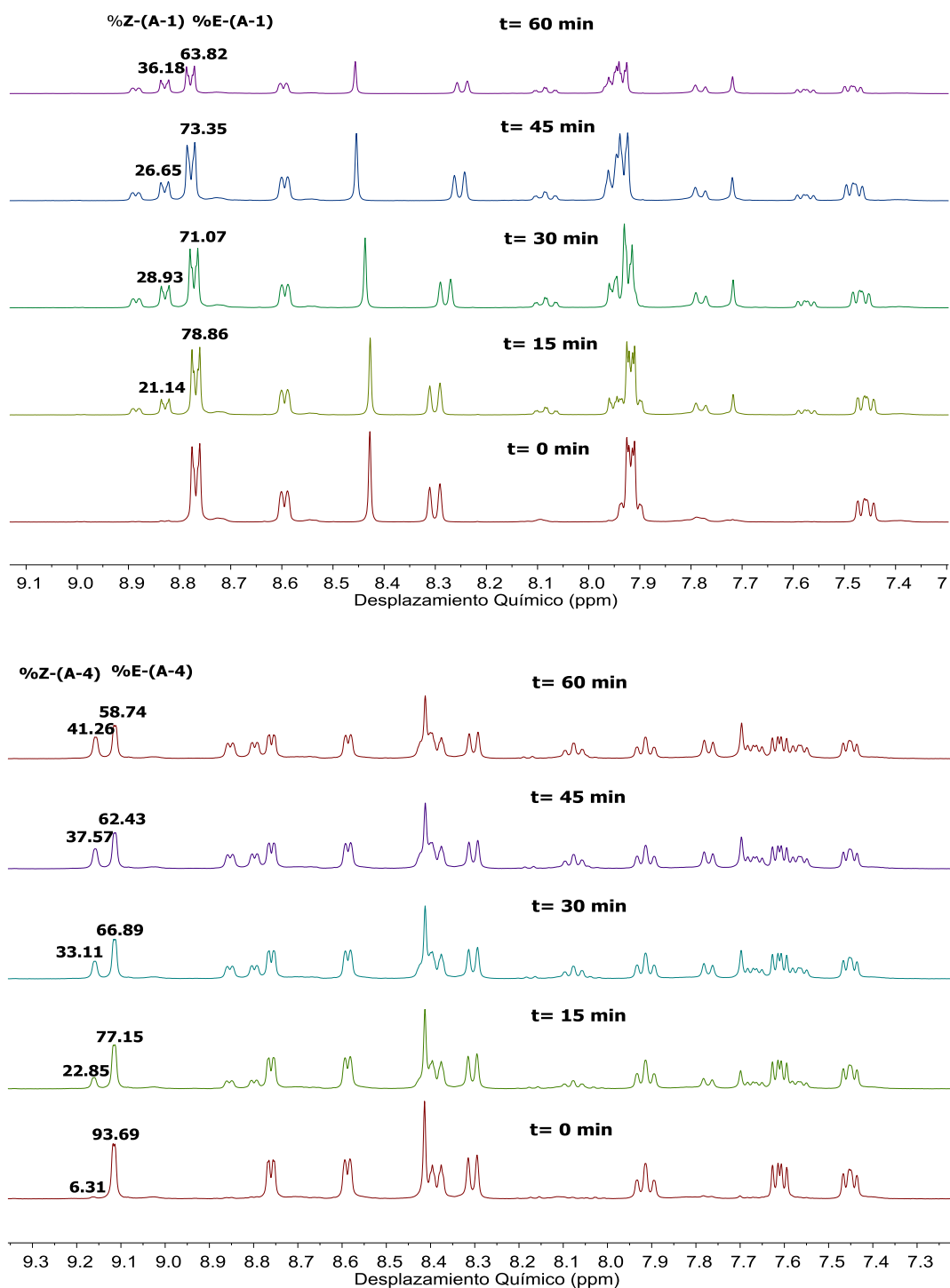
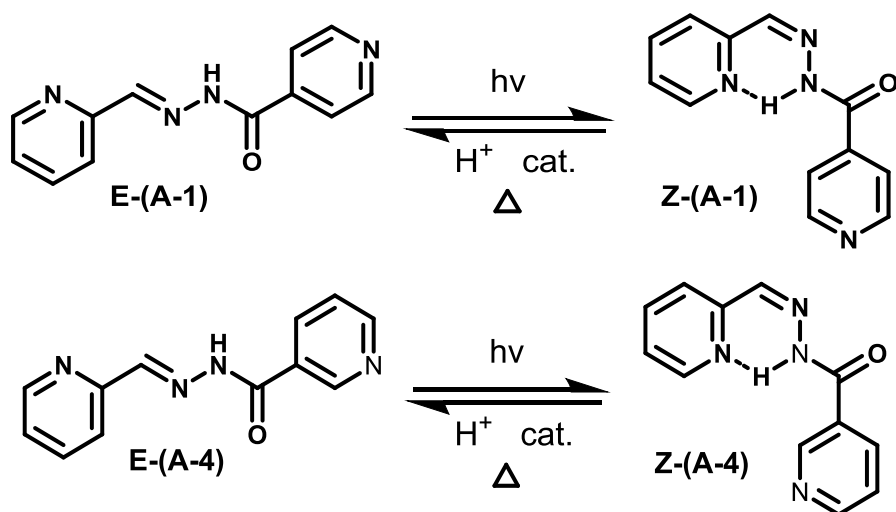


Figura 12. Expansiones de los espectros RMN-¹H de las acilhidrazonas A-1 (superior) y A-4 (inferior) en MeOD tomados a diferentes tiempos de irradiación UV

Los espectros de los compuestos B-1 y B-4 no se muestran, pues el isómero Z no se forma, debido a que en estos no se encuentra el nitrógeno proveniente del 2-piridincarboxaldehído, o cualquier otro átomo o grupo que forme un enlace de hidrógeno con el fragmento –NH– de la molécula y estabilice el isómero Z,¹³ lo que sí sucede con las acilhidrazonas A-1 y A-4 (ver esquema 3).



Esquema 3. Isomerización *E-Z* de las acilhidrazonas A-1 y A-4 por irradiación UV; el enlace de hidrógeno como estabilizador del isómero Z

Hecho esto, se siguió la formación de la biblioteca por RMN-¹H, durante 3h y 48min, adquiriendo espectros cada 2 minutos por los primeros 128 min y cada 5 minutos por el tiempo restante. Algunos de estos espectros se muestran a continuación:

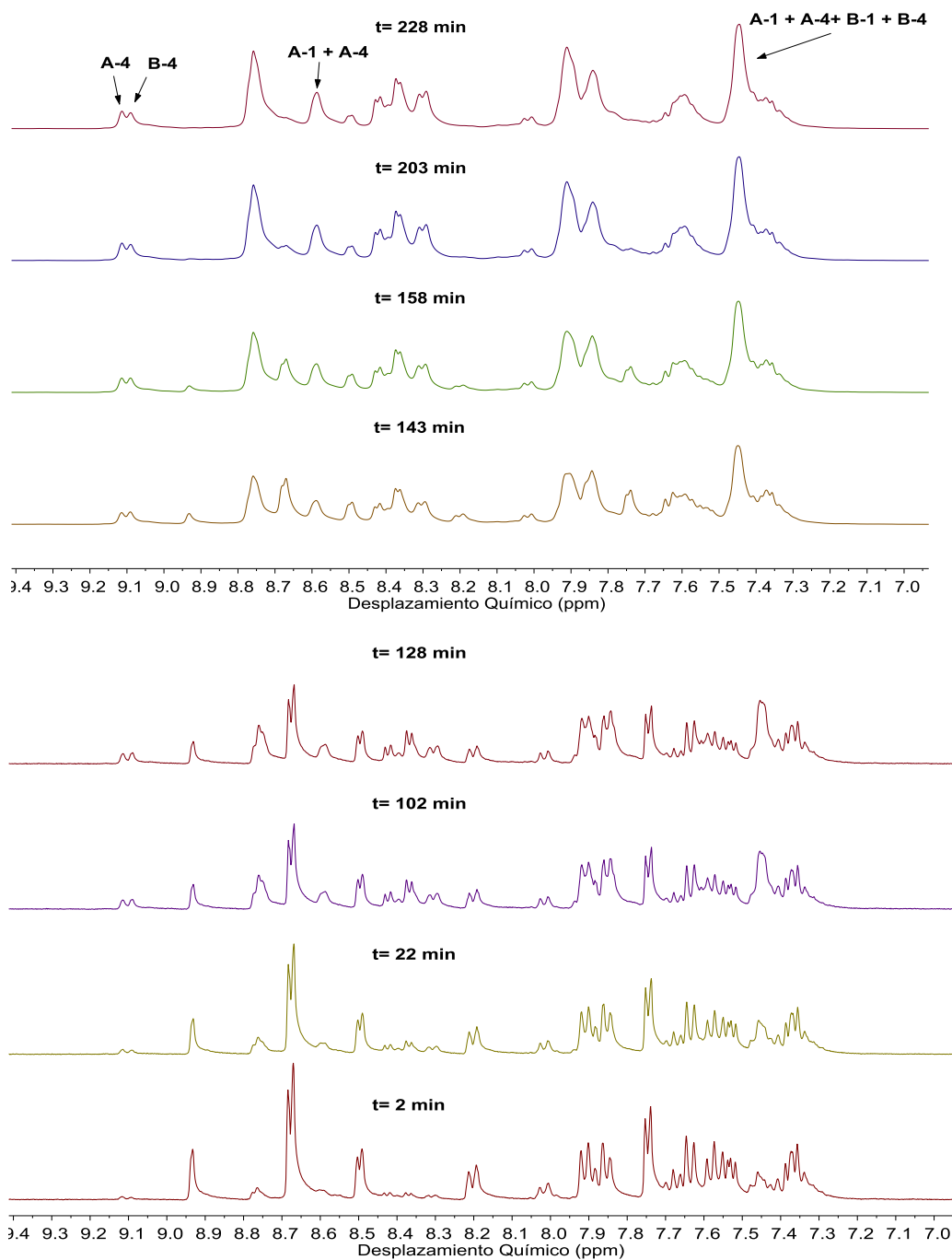


Figura 13. Espectros RMN ^1H a diferentes tiempos de la biblioteca formada por las hidracidas 1 y 4 y los 2 aldehídos, en MeOD

Aunque se hicieron el mismo día, -de manera continua, es la misma muestra, el tubo nunca fue expulsado del equipo- fueron dos experimentos “diferentes” pues uno se programó, como ya se mencionó, para que se adquirieran espectros cada 2 minutos y el otro para que se adquirieran cada 5. Esto se hizo con el fin de obtener la mayor cantidad de información posible en los primeros minutos de reacción, sin embargo, la resolución en los espectros adquiridos cada 5 minutos disminuyó apreciablemente y la intensidad de las señales comparadas con el otro set de espectros es mucho mayor, por lo que no es posible realizar una gráfica de porcentaje relativo de productos en el tiempo, como en las bibliotecas anteriores. Por esto, solo se calculan los porcentajes relativos y muy aproximados,- debido a que la fase y la línea base no son buenas y además a que las señales están bastante solapadas-, al final del experimento. Los porcentajes son: 39.2/14.9/28.5/17.4 para A-1/A-4/B-1 y B-4 respectivamente. El hecho de que aquellos productos que contienen la hidrazida 1 sean los más abundantes, sugieren que la hidrazida 4 es menos nucleófila, debido al efecto inductivo global que ejerce el N del anillo piridínico en posición 3 respecto al grupo R

Cuando el equilibrio fue alcanzado, esta biblioteca se sometió a irradiación UV durante una hora tomando un espectro RMN-¹H inmediatamente después:

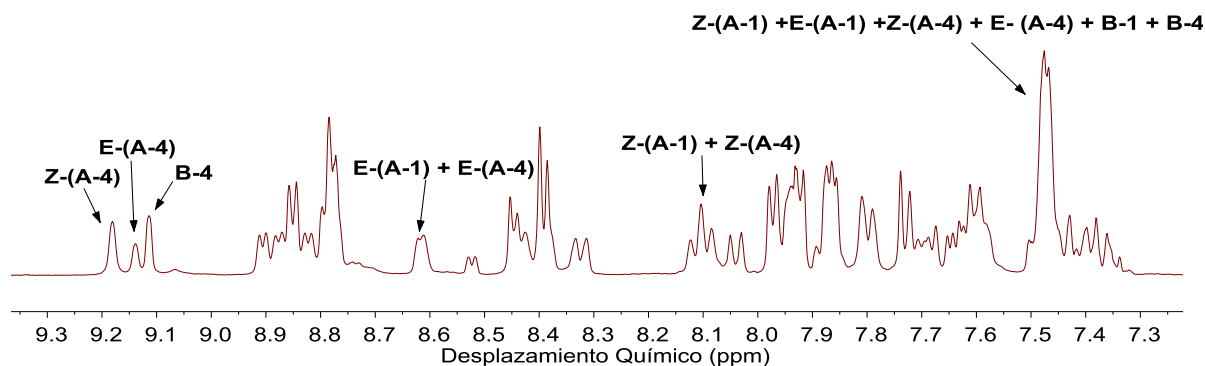


Figura 14. Expansión del espectro RMN-1H correspondiente a la irradiación de la biblioteca No. 4 una vez alcanzado el equilibrio, en MeOD

Es notable la aparición de nuevas señales, al compararlo con el espectro a t= 228 min de la figura 13, las cuales corresponden a los isómeros Z de los compuestos A-1 y A-4.

Tabla 1. Porcentajes relativos de los productos formados después de someter a irradiación UV a la biblioteca No. 4 por 1h.

Acilhidrazonas	%Relativo
E-(A-1)	13.5
Z-(A-1)	28.4
E-(A-4)	9.60
Z-(A-4)	18.6
B-1	11.5
B-4	18.4

En la distribución de las acilhidrazonas se aprecia que, el isómero Z del compuesto A-1 es aquel que se encuentra en mayor proporción, seguido del isómero Z del A-4; la amplificación de los isómeros Z de ambos compuestos, son prueba de la adaptación o respuesta de la biblioteca a la irradiación de luz UV, puesto que al compararla con la distribución del último espectro adquirido, una nueva ha sido generada.

5.2.5 Biblioteca de Dinámica Combinatoria No. 5

Finalmente, esta biblioteca fue formada con los mismos bloques de construcción y el mismo solvente que la No.4, adicional a esto la irradiación UV también formó parte de la formación de esta, es decir, antes de agregar los aldehídos a la mezcla de hidrazidas para que empezara la reacción, el tubo de RMN ya estaba siendo irradiado con una lámpara de vapor de mercurio. Tan pronto se adicionaron los aldehídos, el tubo se selló y se mantuvo bajo irradiación UV durante 1h, después de esto se tomó un espectro RMN-¹H para observar la distribución de la biblioteca:

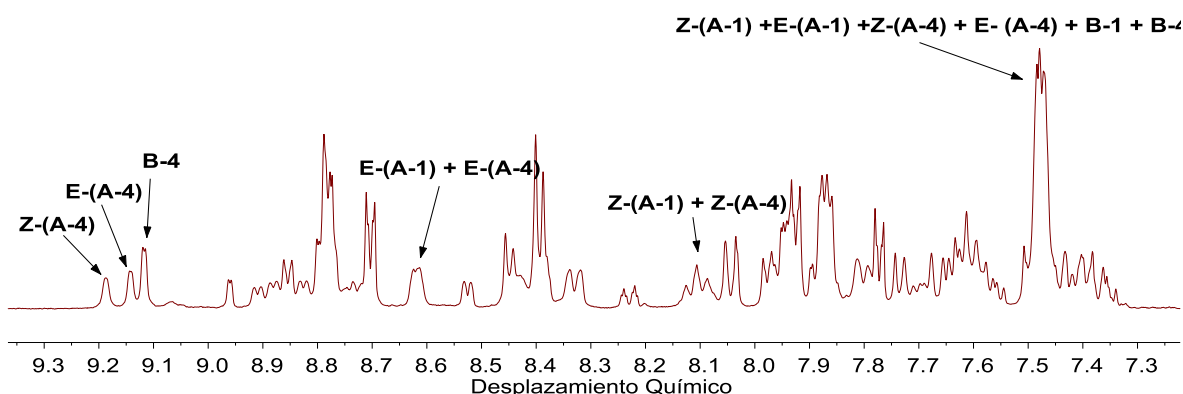


Figura 15. Expansión del espectro RMN-1H correspondiente a la biblioteca No.5 e identificación de las señales de los productos, en MeOD

La distribución de dichos productos es:

Tabla 2. Porcentajes relativos de los productos formados en la biblioteca No. 5

Acilhidrazonas	%Relativo
E-(A-1)	12.8
Z-(A-1)	20.3
E-(A-4)	11.7
Z-(A-4)	12.0
B-1	24.7
B-4	18.5

Donde se aprecia que, la acilhidrazona B-1, es aquella que se encuentra en mayor proporción; nuevamente la amplificación del isómero Z de los compuestos A-1 y A-4, es prueba contundente de la respuesta que tiene la biblioteca a un estímulo externo físico, y por ende a la redistribución de sus constituyentes. Algo muy interesante respecto a esta amplificación es que, comparado con los porcentajes de isómero Z obtenidos para ambos compuestos, al irradiar cada hidrazona, sola, durante los mismos 60 min (figura 12), en esta biblioteca se obtiene mayor proporción de isómeros Z que E, contrario a lo que sucede en dicho caso, por lo

tanto, formar acilhidrazonas bajo la irradiación de luz UV favorece la formación de isómero Z, además la diferencia en porcentajes de productos obtenidos en esta biblioteca y aquellos obtenidos después de irradiar durante una hora el tubo que contenía la biblioteca No. 4 en equilibrio, sugiere que la formación de isómero Z depende de la forma en que la radiación sea aplicada, bien sea durante el inicio de la reacción o ya al final cuando las hidrazonas hayan sido formadas.

5.3 Determinación de constantes de asociación por medio de titulaciones espectrofotométricas

Con el fin de tener una idea de cuál será el comportamiento de las bibliotecas frente a la adición de cationes metálicos, se decidió calcular las constantes de asociación de los complejos metálicos que se pudiesen formar. Esto se hizo mediante titulaciones espectrofotométricas, UV-Visible, específicamente, manteniendo la concentración del ligando constante, variando la del metal y utilizando la ecuación de Benesi-Hildebrand.¹⁶ A continuación se muestran las longitudes de onda en las cuales cada uno de los ligandos absorbe, así como los coeficientes de absorción molar de estos:

Tabla 3. Longitudes de onda a las cuales las acilhidrazonas absorben y sus coeficientes de absorción molar.

Compuesto	λ (nm)	$\epsilon(\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$
A-1	301 (max), 363	21917, 2765
A-2	260, 306 (max), 373	15191, 22396, 1864
A-3	284, 300, 343 (max), 398	14639, 15941, 35206, 2739
A-4	301(max), 353(361)	16195, 5608
B-1	301	23413
B-2	272, 303 (max)	18097, 20562
B-3	283, 336 (max)	14439, 43060
B-4	299	22536

De acuerdo a las estructuras de este tipo de compuestos, se espera que hayan transiciones de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$, pero de acuerdo a los coeficientes de absorción molar aquellas que predominan son del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, los $\lambda_{\max}$ se encuentran entre 300-343 nm lo que es consistente con la conjugación que presentan este tipo de estructuras,¹⁸ debida no solo a los anillos aromáticos sino también al grupo carbonilo que hace parte de estas. Los valores de coeficientes de absorción molar y las longitudes de onda, mayores a lo que se reportan normalmente para transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, son debidas a la presencia de grupos sustituyentes y cromóforos en la molécula,¹⁹ un ejemplo es el grupo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, electrodonante, en las acilhidrazonas A-3 y B-3, las cuales presentan los coeficientes de absorción más altos. Una diferencia apreciable entre los espectros de las hidrazonas que provienen del aldehído A y aquellas que provienen del aldehído B, es que los primeros poseen una banda -un tipo de hombro- de poca absorbancia, ubicada entre 343-363 nm, con coeficientes de extinción relativamente bajos, asignadas a transiciones del tipo $n \rightarrow \pi^*$, debida al par de electrones libres que posee el nitrógeno del anillo correspondiente al 2-piridin-carboxaldehído.¹⁹

Las titulaciones espectrofotométricas se realizaron para cada uno de los 8 ligandos con tres cationes metálicos: Fe^{+2} , Zn^{+2} y Cd^{+2} . Los cuales fueron escogidos por tres razones: 1) su tamaño, dado que los radios atómicos del Fe^{+2} (0.78 Å) y Zn^{+2} (0.74 Å) son similares entre sí, a diferencia del de Cd^{+2} que es mucho mayor (0.95 Å) y 2) la capacidad de los ligandos a formar sistemas quelantes de 5 miembros los cuales muestran preferencias de tamaño a la hora de coordinarse²⁰ y 3) por la posible formación de complejos diamagnéticos, esencial para un análisis de estos por RMN-¹H.

A continuación se muestran los resultados de las titulaciones para el ligando A-3 con los tres metales, el resto de ellos se encuentran en los anexos, a excepción de

los correspondientes a los ligandos B-(1-4), puesto que para estos, con ninguno de los tres metales, se observó un cambio en el espectro de absorción, lo que nos indica que no se está formando ningún complejo. Una razón para esto, es que estos son bidentados, pues a diferencia de los ligandos A-(1-4) (los cuales son tridentados), estos no poseen el otro nitrógeno proveniente del 2-piridin-carboxaldehído. Los metales escogidos normalmente prefieren la hexacoordinación, por lo que es poco probable y efectivamente no se observa la formación de un complejo tetracoordinado, en el caso de que dos de estos ligandos se unieran al metal.

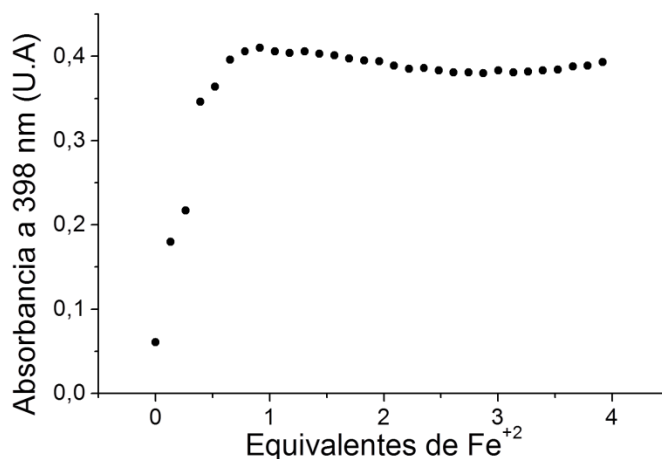
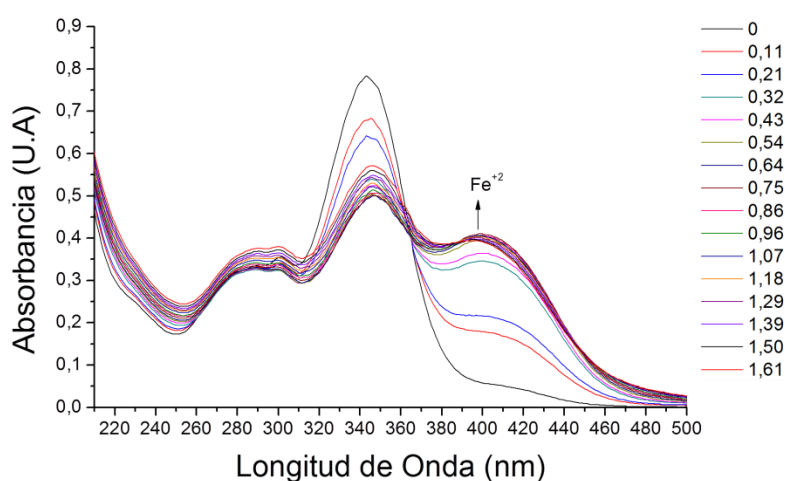


Figura 16. Espectros UV del ligando A-3 con cantidades incrementales de Fe^{+2} y la isoterma de unión resultante.

Se observa cómo a medida que se agregan cantidades incrementales de metal, (30 alícuotas en total, se muestran menos para mayor claridad) el espectro cambia notablemente, primero, se observa como el pequeño hombro a 398 nm aumenta su absorbancia hasta convertirse en una señal más definida, con las primeras alícuotas el cambio es notable, mientras que con las finales el cambio es mucho menor, permaneciendo constante, indicando una saturación del sistema, es decir, se ha llegado a un punto donde la formación de complejo es casi nula, pues el ligando presente ha reaccionado, como lo indica la disminución y el desplazamiento batocrómico de la banda a 343 nm correspondiente al ligando. El hecho de que no aparezca una nueva banda para el complejo, sino el aumento de una existente, es probable que se deba a una transición del tipo intraligando o centrada en el ligando (LC por sus siglas en inglés Ligand Centered) $\pi_L \rightarrow \pi_L^*$,²¹ las cuales son debidas a transiciones entre orbitales moleculares localizados principalmente en el sistema ligando. Son características de ligandos que tienen su propio sistema π ; complejos con ligandos como la piridina, bipyridina y fenantrolina presentan esta clase de transiciones.²² Dado que esta banda – hombro- en el espectro del ligando se asignó a una transición $n \rightarrow \pi^*$, es probable que la banda en el complejo también tenga contribuciones de esta y que también se vea involucrada una transición de transferencia ligando-metal, desde el par libre de electrones de dicho nitrógeno al metal correspondiente, dado que las hidrazonas que tienen grupos electroattractores presentan estas propiedades,¹⁸ cabe anotar que al provenir estos ligandos (A-(1-4)) del 2-piridin-carboxaldehído, todos tienen a dicho nitrógeno como grupo electroattractor. Esta discusión aplica para todos los resultados obtenidos en la titulación, puesto que en cada uno de ellos, es la absorbancia de dicho hombro la que se ve aumentada al agregar cantidades incrementales de metal. La presencia de puntos isosbéticos en los

espectros resultantes de la titulación es una prueba de la conversión del ligando libre en complejo sin la participación de especies intermediarias, en otras palabras, es evidencia de que dos o más especies coexisten en equilibrio.²³ El cambio de pendiente cercano a 0.5 equivalentes en la isoterma nos da información acerca de la estequiometría del complejo formado, indicando que esta es 2:1 de la forma ML_2 .²⁴

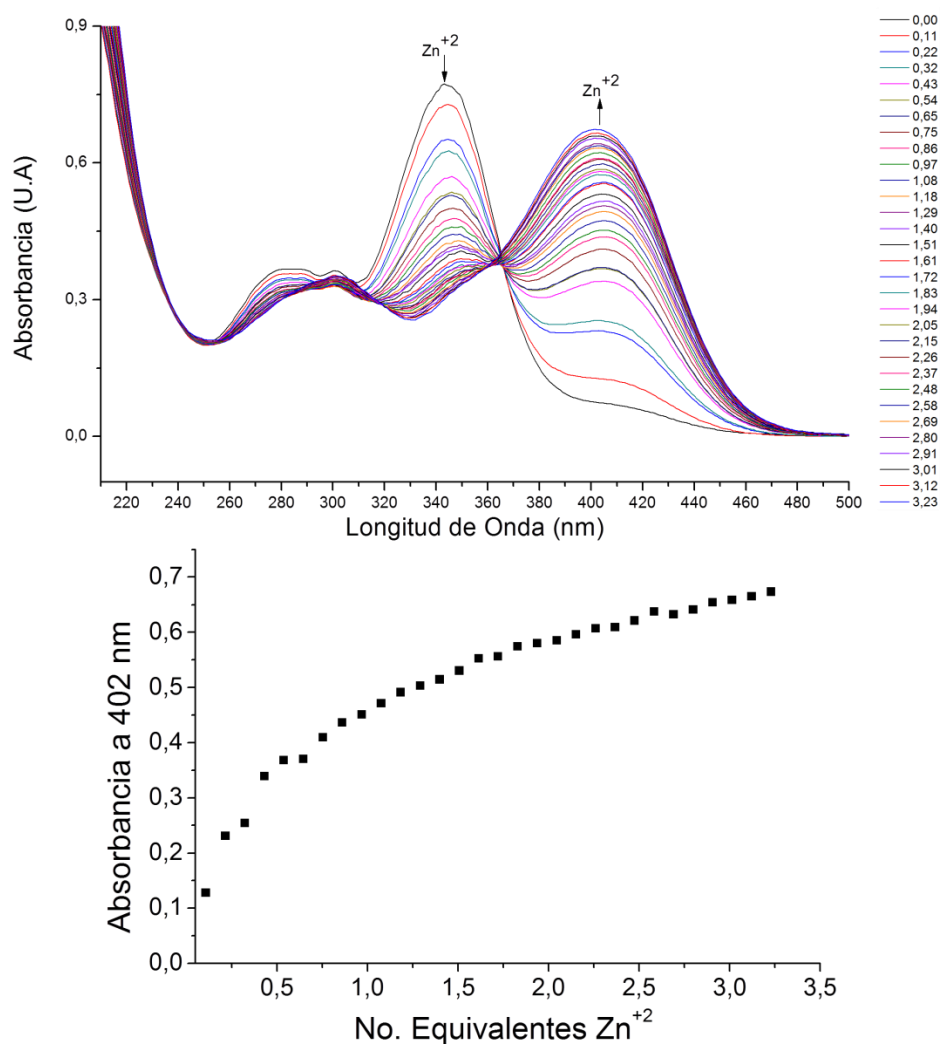


Figura 17. Espectros UV del ligando A-3 con cantidades incrementales de Zn^{+2} y la isoterma de unión resultante.

Ahora, en los resultados de la titulación con Zn^{+2} , nuevamente se aprecia como el hombro a 402 nm empieza a aumentar su absorbancia a medida que se agrega metal. También la banda a 343 nm empieza a disminuir, con un desplazamiento batocrómico hasta desaparecer por completo y darle paso a la aparición de una nueva banda a 300 nm, en esta región se encontraban dos pequeños hombros que desaparecieron para darle paso a esta. También es de notar que el punto isobéptico aquí es mucho más claro que en el caso anterior, en el que después de las primeras alícuotas tiende a desaparecer sugiriendo que las especies ya no están en equilibrio, sino que este se desplazó completamente hacia la formación del complejo, evidencia de esto es que el espectro al final de la titulación difiere bastante del espectro del ligando, mientras que en este caso, tanto en los espectros superpuestos como en la isoterma se observa que aún después de haber agregado 2 equivalentes de Zn^{+2} la absorbancia de la banda correspondiente al complejo sigue aumentado hasta el final de la titulación - complejo de estequiometría 2:1, nuevamente determinado por la intersección de las dos líneas, de diferente pendiente, que se encuentran en la curva- lo cual puede ser explicado si se analiza la reacción de formación de complejo, en donde por el principio de Le Châtelier, al agregar más metal la reacción se va a desplazar hacia la formación del complejo para alcanzar de nuevo el equilibrio, lo cual, por la presencia del punto isobéptico parece ser lo más razonable.

Por último, se muestran los resultados del mismo ligando A-3 con Cd^{+2} en la figura 18. Al igual que en los casos anteriores, se observa un desplazamiento batocrómico a medida que el complejo se va formando, esto debido a que la movilidad de la transición de electrones en el ligando se ve mejorada gracias a la coordinación del metal por el acoplamiento del enlace pi entre el metal y el ligando, disminuyendo así la energía de transición de los electrones de la transferencia de carga $\pi\text{-}\pi^*$ o intraligando. Además, al coordinarse con el ion metálico, este tipo de ligandos forman quelatos con anillos de 5 miembros, lo que

incrementa la extensión de la conjugación π - π^* y la coplanaridad conformacional disminuyendo la brecha de energía entre los orbitales moleculares π y π^* del ligando.²⁵

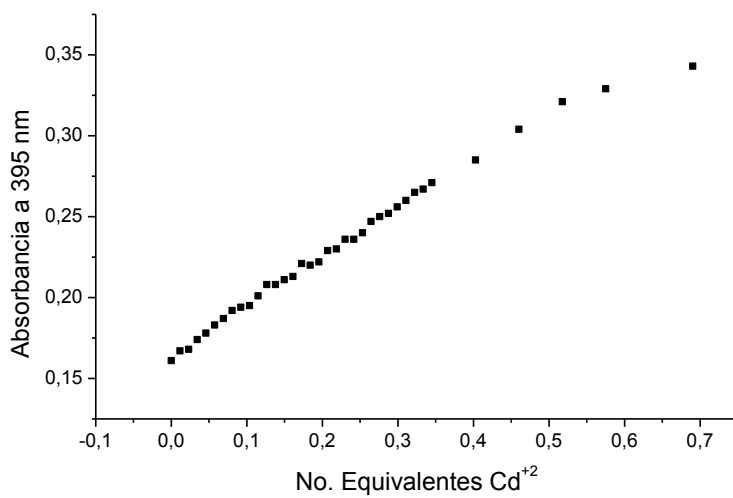
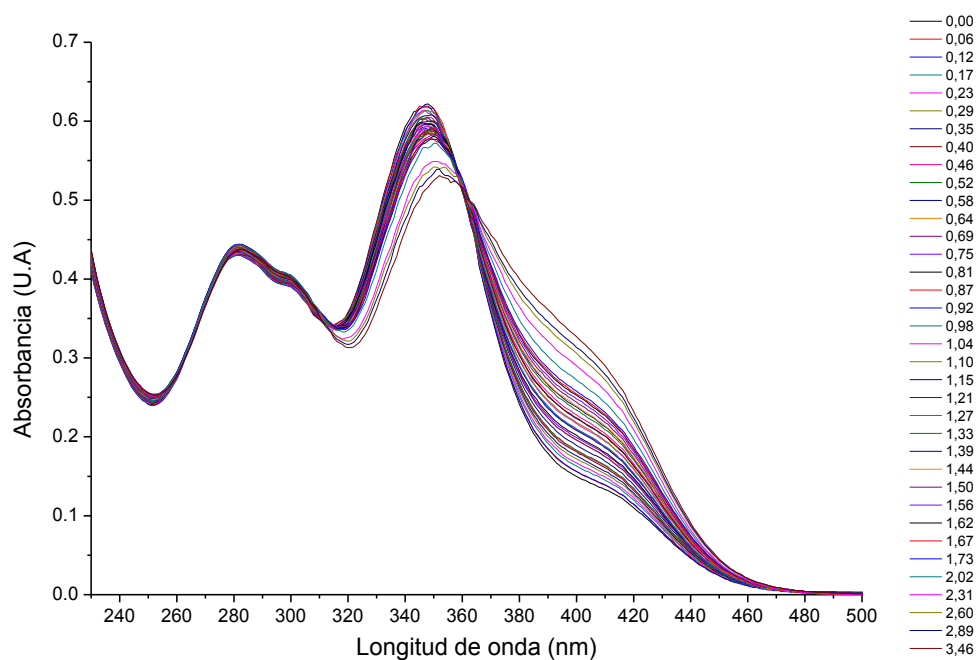


Figura 18. Espectros UV del ligando A-3 con cantidades incrementales de Cd^{+2} y la isoterma de unión resultante.

La intención de calcular las constantes de asociación por este medio, antes de llevar a cabo la formación y seguimiento de las bibliotecas por RMN- ^1H , era la de tener una idea de cuáles podrían ser los resultados de esta y cuales podría ser las diferencias por el hecho de hacer parte de un sistema complejo y en equilibrio. Como se mencionó anteriormente, los metales se escogieron por diferentes razones, entre ellas su tamaño, pues los ligandos como las acilhidrazonas, al coordinarse con iones metálicos forman quelatos con anillos de cinco miembros, los cuales muestran una preferencia por cationes grandes,²⁰ también por la posible afinidad que estos pudiesen tener con los átomos coordinantes ya que al ser clasificados como metales de “clase a” o ácidos duros y de “clase b” o ácidos blandos, o metales que están en la frontera, estos pueden interaccionar más fuertemente con ciertos ligandos; el Fe^{+2} y el Zn^{+2} son clasificados como “intermedios” pero el Cd^{+2} es un ácido blando, por lo que las interacciones con los átomos N y O, que son bases fuertes, de las acilhidrazonas van a ser menos favorecidas con Cd^{+2} que con los otros dos, esto reflejado en la estabilidad de dichos complejos.²⁶ Además de estas razones, también influyen los sustituyentes presentes en cada ligando, pues dependiendo del poder electroattractor o electrodonante, así mismo será la acidez del protón amido, la cual disminuye al aumentar el carácter electrodonante del sustituyente.²⁷

Las titulaciones espectrofotométricas y la utilización de la ecuación de Benesi-Hildebrand fue el método escogido para hacerlas, para esto se diseñó una metodología experimental, que a la hora del análisis, un error en este fue detectado si se quería hacer uso de dicha ecuación, puesto que para utilizarla se debe asumir que uno de los reactivos está en exceso, en mi caso, aquel que se mantuvo constante y estaba en proporciones mayores fue el ligando, mientras que

la concentración del metal se variaba. Al hacer la deducción de la ecuación, se llega a lo siguiente:

La absorbancia de la banda escogida para el análisis tiene contribuciones tanto del ligando como del complejo

$$A = A_L + A_{ML} \quad (1)$$

$$A = \varepsilon_L b[L] + \varepsilon_{ML} b[ML] \quad (2)$$

$$C_{LT} = [L] + [ML] \quad (3)$$

Despejando de la ecuación (3) la concentración del ligando libre y reemplazándola en (2) se obtiene

$$A = \varepsilon_L b C_{LT} - \varepsilon_L b[ML] + \varepsilon_{ML} b[ML] \quad (4)$$

Cuando no se ha adicionado metal al ligando, $[M]=0$, $[ML]=0$ por ende

$$A_{[M]=0} = \varepsilon_L b C_{LT} \quad (5)$$

Restando (5) de (4) :

$$\Delta A = \Delta \varepsilon b[ML] \quad (6)$$

$$\text{Donde } \Delta A = A - A_0 \text{ y } \Delta \varepsilon = \varepsilon_{ML} - \varepsilon_L$$

La constante de equilibrio de la reacción de formación está dada por:

$$M + L \rightleftharpoons ML \quad K = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (7)$$

$$C_{MT} = [M] + [ML] \quad (8)$$

Despejando las concentraciones tanto de metal como de ligando libre de las ecuaciones (3) y (8) y reemplazándolas en (7) se obtiene

$$K = \frac{[ML]}{(C_{MT} - [ML])(C_{LT} - [ML])} \quad (9)$$

Si la $C_{LT} \gg C_{MT}$ entonces $C_{LT} \gg [ML]$ teniendo en cuenta esto, la ecuación (9) se convierte en

$$K = \frac{[ML]}{C_{LT}(C_{MT} - [ML])} \quad (10) \quad [ML] = K C_{LT}(C_{MT} - [ML]) \quad (11)$$

Al reemplazar (11) en (6)

$$\Delta A = \Delta \varepsilon b K C_{LT}(C_{MT} - [ML]) \quad (12)$$

$$\Delta A = \Delta \varepsilon b K C_{MT} C_{LT} - \Delta \varepsilon b [ML] K C_{LT} \quad (13)$$

Recordando que $\Delta A = \Delta \varepsilon b [ML]$ la ecuación (13) se convierte en:

$$\Delta A = \Delta \varepsilon b K C_{MT} C_{LT} - \Delta A K C_{LT} \quad (14)$$

$$\Delta A (1 + K C_{LT}) = \Delta \varepsilon b K C_{MT} C_{LT} \quad (15)$$

$$\Delta A = \frac{\Delta \varepsilon b K C_{MT} C_{LT}}{(1 + K C_{LT})} \quad (16)$$

Al tomar el recíproco a ambos y lados y reorganizando, finalmente se obtiene

$$\frac{1}{\Delta A} = \frac{1}{\Delta \varepsilon b K C_{MT} C_{LT}} + \frac{1}{\Delta \varepsilon b C_{MT}} \quad (17)$$

En donde una gráfica de $\frac{1}{\Delta A}$ vs $\frac{1}{C_{MT}}$ da una línea recta, de donde K fácilmente se despeja de la pendiente. El problema de esta ecuación reside en el hecho de que C_{MT} , es decir, la concentración total del metal, se encuentra en el intercepto, lo cual no es consistente con lo que se está realizando, pues la concentración de este varía. Es por ello que esta ecuación no puede ser utilizada con los resultados obtenidos. A diferencia de este caso, cuando consideramos la otra suposición, $C_{MT} \gg C_{LT}$, por un procedimiento similar al mostrado, la ecuación resultante es:

$$\frac{1}{\Delta A} = \frac{1}{\Delta \varepsilon b K C_{MT} C_{LT}} + \frac{1}{\Delta \varepsilon b C_{LT}} \quad (18)$$

La cual es correcta, puesto que en el intercepto se encuentra la concentración total de ligando, la cual es mantenida constante y no hay ningún inconveniente. Este tipo de ecuaciones es para complejos 1:1 –los otros complejos, según la isoterma, son 2:1 al igual que los mostrados aquí-, sin embargo, existe otra ecuación muy similar donde la forma se conserva y es para el caso de complejos 2:1 pero de la forma M_2L ²⁸ no ML_2 que es el caso que nos ocupa.

$$\frac{1}{\Delta A} = \frac{1}{\Delta \varepsilon b K C_{MT}^2 C_{LT}} + \frac{1}{\Delta \varepsilon b C_{LT}} \quad (19)$$

La ecuación para nuestro caso, es más complicada que las aquí obtenidas o mencionadas y no puede ser linealizada fácilmente, por lo que un método no lineal se hace necesario para calcular las constantes de asociación, pues en estos no son necesarias asunciones involucrando la concentración de los reactivos, lo que

permite obtener resultados más exactos, siendo necesario un software y un modelo que se ajuste a los datos experimentales.¹⁴

Por ende, la mejor opción para obtener las constantes de asociación, es conseguir un software y crear un modelo adecuado para nuestro sistema, ya que nuestros complejos son del tipo ML_2 y como se dijo anteriormente, la ecuación que le corresponde no es fácil de linealizar debido a su complejidad. Sin embargo, si los complejos fuesen 1:1, la mejor opción sería repetir las 24 titulaciones realizadas teniendo en cuenta un nuevo diseño experimental, de forma tal que sea el metal el que esté en exceso; pues lo que se concluye de esta discusión es que, para que la ecuación de Benesi-Hildebrand pueda ser usada, aquel reactivo cuya concentración durante la titulación varía, independientemente de cual sea –ligando o metal- debe ser aquel que esté en exceso.

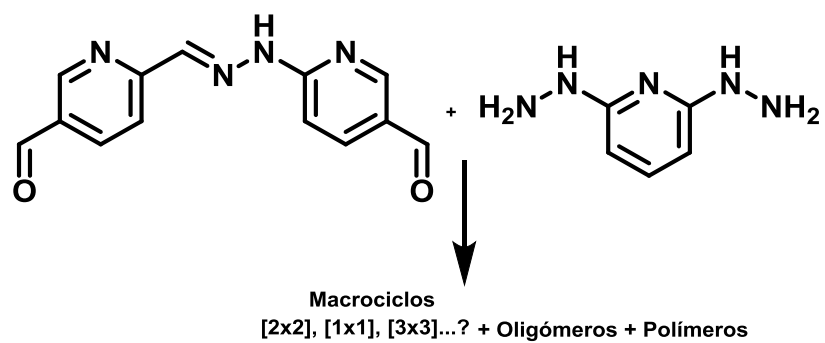
6. PERSPECTIVAS

Estudiar la distribución en el tiempo de las bibliotecas generadas en este trabajo, frente a un estímulo químico, como son los cationes metálicos, específicamente Fe^{+2} , Cd^{+2} y Zn^{+2} . Primero, la biblioteca de mayor complejidad y cada uno de los metales, luego adicionar los tres metales, para obtener una biblioteca más grande y un mayor rango de posibilidades. Otros cationes podrían ser escogidos, siempre y cuando formen complejos diamagnéticos, con el objetivo de obtener mayor diversidad en tamaño y un estudio más completo en cuanto a la metalo selección de las bibliotecas.

Experimentos donde se pongan a competir los ligandos que resulten amplificados, pueden ser realizados, para hallar las constantes de estabilidad de dichos complejos, todo esto con el fin de tener una buena cantidad de datos que puedan ser comparados con el resultado de las bibliotecas.

Por otra parte, la habilidad que pudiese tener esta biblioteca de acilhidrazonas, para responder a dos estímulos externos, debe ser estudiada, llevando a cabo experimentos donde se adicionen metales catiónicos en presencia de irradiación UV.

Otro tipo de bibliotecas, más complejas, pueden ser generadas, con moléculas ya sintetizadas en el grupo SIMERQO, como lo son di-aldehídos y di-hidrazonas, existiendo la posibilidad de formación de macrociclos, oligómeros e incluso polímeros, donde se podría llegar a controlar la formación del producto deseado por la adición de uno o varios estímulos externos y la concentración en la que se adicionen.



Esquema 4. Di-aldehído y di-hidrazona como bloques de construcción para una nueva DCL.

7. CONCLUSIONES

Se sintetizaron, caracterizaron y por ende, se identificaron las señales de RMN-¹H características de cada uno de los 8 posibles productos de las bibliotecas de dinámica combinatorias a partir de la isoniaciazida, 4-nitro-benzohidrazida, 4-dimetilamino-benzodhidrazida, nicotinohidrazida, benzaldehído y 2-piridin-carboxaldehído.

Mediante espectroscopía RMN-¹H se siguió la formación de varias bibliotecas de dinámica combinatoria, logrando así calcular la distribución de sus productos en el tiempo.

La acilhidrazona A-3, fue tanto el producto termodinámico, como cinético de dos de las bibliotecas formadas, confirmando la mayor nucleofilicidad de la hidrazida correspondiente debido al poder electrodonante del grupo dimetilamino, así como la mayor electrofilicidad del 2-piridin-carboxaldehído frente al benzaldehído, al poseer el primero un nitrógeno electronegativo en su estructura.

La distribución de los miembros de la biblioteca No. 4 donde los productos provenientes de la hidrazida 1 son los que se encuentran en mayor proporción, sugieren que la menor nucleofilicidad de la hidrazida 4 es debida al efecto inductivo global que ejerce el N del anillo piridínico en posición 3 respecto al grupo $R = -(CO)-NH-NH_2$.

La distribución de la biblioteca No.4 después de haber sido irradiada y de la No. 5, indican que al ser expuestas a un estímulo físico como lo es la irradiación con luz UV, éstas responden o se adaptan, reorganizándose, es decir dando paso a la formación de nuevos productos, por ende generando una nueva biblioteca. Además comparando los porcentajes de isomerización de cada uno de los compuestos solos, frente a los obtenidos en la biblioteca, la isomerización resulta

ser más efectiva en un sistema multicomponente, demostrando la amplificación de ciertos productos características de las bibliotecas de dinámica combinatoria.

El hecho de que las acilhidrazonas formadas a partir del benzaldehído no sufren fotoisomerización, comprueban, que para que esto suceda es necesario la formación de un enlace de hidrógeno que estabilice el isómero Z.

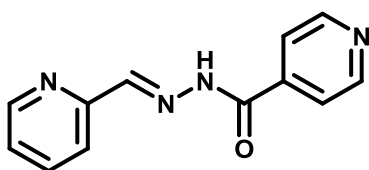
Los cambios observados en los espectros UV al agregar cantidades incrementales de cationes metálicos y el análisis de las isothermas resultantes, sugieren la formación de complejos 2:1 entre los metales y los fragmentos NNO de los ligandos formados a partir del 2-piridin-carboxaldehído. Por otra parte, la invariabilidad de los resultados de las titulaciones de aquellos ligandos provenientes del benzaldehído, indican que no hubo formación del complejo, puesto que la geometría que estos pudiesen adoptar no es la preferida por los cationes usados.

Las constantes de asociación no se determinaron puesto que, de acuerdo a la información obtenida de las titulaciones los complejos formados son del tipo ML_2 , y para este tipo de estequiometría la ecuación resultante no es fácil de linealizar, por ende, un método no lineal debe ser utilizado para determinar dichas constantes a partir de la información con la que se cuenta. Ahora bien, si los complejos hubiesen sido de estequiometría 1:1, la metodología no hubiese sido la adecuada debido a que, el reactivo que se escogió para estar en exceso no era el adecuado, ya que, para usar la ecuación de Benesi-Hildebrand, independientemente de cual sea el escogido, aquel que esté en exceso es el que se debe variar durante la titulación.

8. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados fueron adquiridos en las casas comerciales Sigma-Aldrich, Merck y Panreac. Estos fueron usados sin purificación adicional. La caracterización espectroscópica se realizó empleando un equipo de RMN 400 MHz Bruker Ultra Shield y un espectrofotometro Shimadzu FTIR-8400. En cuanto a las medidas de absorbancia se utilizó un espectrofotómetro UV-Vis UV-1700 PharmaSpec Shimadzu. El estudio de la composición porcentual de los productos se llevó a cabo utilizando un analizador elemental Thermo Flash EA 1112 series.

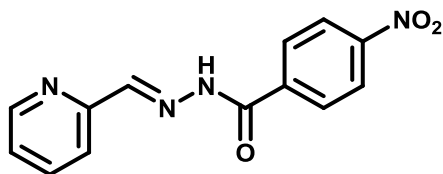
8.1 Síntesis de los productos de la librería hidrazónica



2-piridin-carboxaldehído isonicotinoil-hidrazona

(A-1): Se añadió 1 eq de 2-piridincarboxaldehído a una solución etanólica (5 mL) de isoniácida (1 eq) y una traza de ácido acético glacial, esta mezcla se dejó

en reflujo por 5h. Se evaporó el solvente quedando una especie de aceite color caramelo que se solidificó después, dando como resultado un sólido color amarillo ocre. Se recrystalizó con etanol frío. Rend.: 86%. Pf: 166-167°C. Anal. Elem. Exp.(%): C, 62.37; H, 4.23; N, 23.82. Calcd. para $C_{12}H_{10}N_4O$ (%): C, 63.71; H, 4.46; N, 24.76. FT-IR (ATR) (ν/cm^{-1}): 3292 (N-H), 1665 (C=O), 1539 (C=N). RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ/ppm : 12.28 (s, 1H), 8.84 - 8.78 (m, 2H), 8.64 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.03 - 7.97 (m, 1 H), 7.91 (td, $J=7.71, 1.56$ Hz, 1 H), 7.86 - 7.82 (m, 2 H), 7.45 (ddd, $J=7.27, 4.93, 1.07$ Hz, 1 H). RMN ^{13}C (100.60 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ/ppm : 161.93, 152.96, 150.44, 149.65, 149.23, 140.26, 137.04, 124.74, 121.61, 120.13.

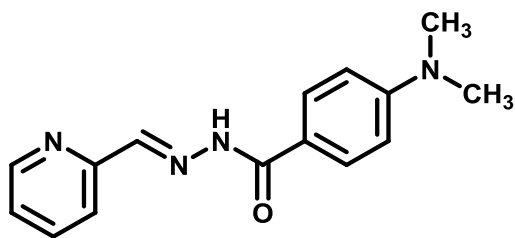


2-piridin-carboxaldehído

p-Nitrobenzoil

Hidrazona (A-2): A una solución etanólica (7mL) de 1 eq de 4-nitro-benzohidrazida, se agregó 1 eq del 2-piridin-carboxaldehído y ácido acético

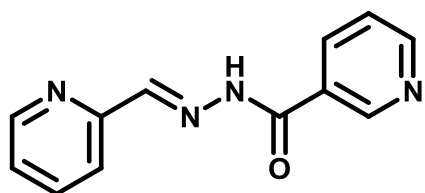
glacial en cantidades catalíticas. La mezcla de reacción se puso en reflujo durante 3h, observándose la aparición de precipitado a los 10 minutos. El sólido blanco se filtró con etanol frío y se recrystalizó también con etanol. Rend: 96%. Pf:227-228°C. Anal. Elem. Exp.(%): C, 57.86; H, 3.72; N, 20.62. Calcd. para C₁₃H₁₀N₄O₃ (%): C, 57.78; H, 3.73; N, 20.73. FT-IR (ATR) (ν/cm⁻¹): 3221 (N-H), 1659 (C=O), 1595(C=N). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ/ppm: 12.31 (s, 1 H), 8.64 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.39 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 8.17 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 8.01 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H) 7.94 - 7.87 (m, 1 H) 7.47 - 7.42 (m, 1 H). RMN ¹³C (100.60 MHz, DMSO-*d*₆), δ/ppm: 161.76, 152.96, 149.59, 149.38, 149.12, 138.80, 136.95, 129.26, 124.65, 123.69, 120.08.



2-piridin-carboxaldehído p-Dimetilamino-benzoil Hidrazona (A-3): A una solución etanólica (7mL) de 1 eq de 4-dimetilamino-benzohidrazida, 1 eq de 2-piridin-carboxaldehído fue adicionado, al igual que

ácido acético glacial, esta mezcla fue puesta a reflujo durante 2h. En cuestión de 1 min se observó aparición de precipitado. El sólido blanco se filtró con etanol frío y se recrystalizó también con etanol. Rend.: 87 %. Pf: 224-225°C. Anal. Elem. Exp.(%): C, 67.19; H, 6.07; N, 20.78. Calcd. para C₁₅H₁₆N₄O (%): C, 67.15; H, 6.05; N, 20.88. FT-IR (ATR) (ν/cm⁻¹): 3244 (N-H), 1611(C=O), 1516(C=N). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ/ppm: 11.77 (s, 1 H), 8.60 (d, *J*=4.49 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=7.80 Hz, 1 H), 7.88 (dd, *J*=7.61, 1.56 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J*=8.98 Hz, 2 H), 7.39 (dd, *J*=7.41, 4.88 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J*=8.98 Hz, 2 H), 3.00 (s, 6 H). RMN

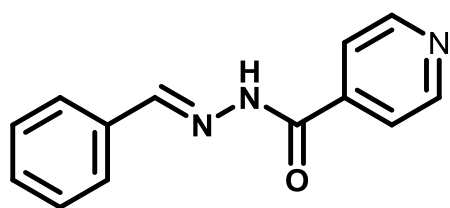
^{13}C (100.60 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ/ppm : 163.09, 153.66, 152.61, 149.48, 146.32, 136.83, 129.24, 124.12, 119.67, 119.08, 110.84, 39.51.



2-piridin-carboxaldehído nicotinoil-Hidrazona

(A-4): Se añadió 1 eq de 2-piridin-carboxaldehído a una solución etanólica (5 mL) de nicotinohidrazida (1 eq) y una traza de ácido

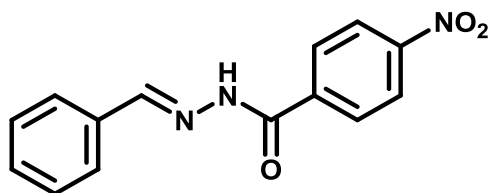
acético glacial, esta mezcla se dejó en reflujo por 5h. Se evaporó el solvente dando como resultado una sustancia aceitosa, la cual después de pasados varios días se solidificó. Se recrystalizó con etanol frío. Rend.: 91%. Pf: 148-150°C. Anal. Elem. Exp.(%): C, 58.63; H, 4.74; N, 22.81. Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (%): C, 63.71; H, 4.46; N, 24.76. FT-IR (ATR) (v/cm^{-1}): 3474 (N-H), 1668(C=O), 1593 (C=N). RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ/ppm : 12.24 (s, 1 H), 9.08 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H), 8.82 - 8.75 (m, 1 H), 8.63 (d, $J=4.68$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.28 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H), 7.94 - 7.86 (m, 1 H), 7.59 (dd, $J=7.80, 4.88$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.40 (m, 1 H). RMN ^{13}C (100.60 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ/ppm : 162.12, 153.10, 152.61, 149.70, 148.75, 148.73, 137.13, 135.73, 129.05, 124.76, 123.83, 120.20.



Benzaldehído isonicotinoil-hidrazona (B-1): A

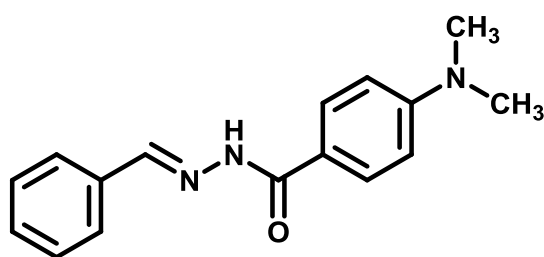
la solución etanólica (5 mL) de 1 eq de isoniácida, se le adicionó 1 eq de benzaldehído y ácido acético glacial, se llevó a reflujo por 5h.

Se dejó en la nevera por una noche y un sólido blanco precipitó el cual se filtró y se recrystalizó con etanol. Rend: 71%. Pf: 198-199°C. Anal. Elem. Exp.(%): C, 68.73; H, 4.89; N, 18.38. Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (%): C, 69.32; H, 4.92; N, 18.66. FT-IR (KBr) (v/cm^{-1}): 3455 (N-H), 1692 (C=O), 1566 (C=N). RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ/ppm : 12.11 (s, 1 H), 8.79 (d, $J=4.10$ Hz, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 7.83 (d, $J=3.90$ Hz, 2 H), 7.78 - 7.74 (m, 2 H), 7.47 (br. s., 3 H). RMN ^{13}C (100.60 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ/ppm : 161.65, 150.33, 149.07, 140.47, 134.01, 130.41, 128.90, 127.27, 121.53.



Benzaldehído *p*-Nitrobenzoil Hidrazona (B-2): A la solución etanólica (5 mL) de 1 eq de la hidrazida del 4-nitro-benzohidrazida, se le adicionó 1 eq de benzaldehído y se llevó a

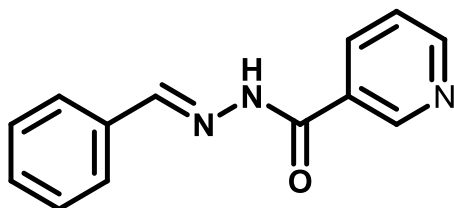
reflujo por 5h. Un poco de sólido blanco precipitó durante la reacción, sin embargo al dejarlo en la nevera por una noche precipitó mucho más, este se filtró y recrystalizó con etanol. Rend.: 79%. Pf: 260-262°C. Anal. Elem. Exp.(%): C,61.65; H, 4.15; N, 15.35. Calcd. para C₁₄H₁₁N₃O₃ (%): C, 62.45; H, 4.12; N, 15.61. FT-IR (KBr) (v/cm⁻¹): 3450 (N-H), 1656(C=O), 1554 (C=N). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ/ppm: 12.17 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.37 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 8.15 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H), 7.78 - 7.73 (m, 2 H), 7.49 - 7.45 (m, 3 H). RMN ¹³C (100.60 MHz, DMSO-*d*₆), δ/ppm: 161.61, 149.31, 149.03, 139.11, 134.06, 130.44, 129.21, 128.93, 127.31, 123.69.



Benzaldehído *p*-Dimetilamino-benzoil Hidrazona (B-3): A una solución etanólica (5mL) de 1 eq de la 4-dimetilamino-benzohidrazida, 1 eq de benzaldehído fue adicionado, esta mezcla

fue puesta a reflujo durante 6h. Se dejó una noche en la nevera observándose así la aparición de un precipitado el cual se filtró y se recrystalizó con etanol obteniendo un sólido amarillo pálido. Rend.: 82%. Pf: 283-285°C. Anal. Elem. Exp.(%): C,71.48; H, 6.50; N, 15.82. Calcd. para C₁₆H₁₇N₃O (%): C, 71.89; H, 6.41; N, 15.72. FT-IR (KBr) (v/cm⁻¹): 3223 (N-H), 1614 (C=O), 1524 (C=N). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ/ppm: 11.57 (br. s., 1 H), 8.42 (br. s., 1 H), 7.82 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 7.70 (d, *J*=6.63 Hz, 2 H), 7.48 - 7.40 (m, 3 H), 6.76 (d, *J*=8.98 Hz, 2 H),

3.00 (s, 6 H). RMN ^{13}C (100.60 MHz, DMSO- d_6), δ /ppm: 163.07, 152.48, 145.96, 134.68, 129.69, 128.79, 126.84, 119.44, 110.81.



Benzaldehído nicotinohidrazida(B-4): Se añadió 1 eq de benzaldehído a una solución etanólica (5 mL) de nicotinohidrazida (1 eq), esta mezcla se sometió a reflujo por 5h. Se evaporó el solvente dando como resultado una

sustancia pegajosa, la cual después de haber rotavaporado sin observar cambios, al tercer día solidificó, obteniendo un sólido color crema.. Rend.:70%. Pf: 129-130°C. Anal. Elem. Exp.(%): C, 67.47; H, 4.94; N, 17.68 Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (%): C, 69.32; H, 4.92; N, 18.66. FT-IR (KBr) (ν/cm^{-1}): 3270 (N-H), 1653 (C=O), 1550(C=N). RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ /ppm: 12.01 (s, 1 H), 9.07 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H), 8.77 (d, $J=3.90$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26 (d, $J=7.80$ Hz, 1 H), 7.79 - 7.71 (m, 2 H), 7.57 (dd, $J=7.80, 4.88$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.45 (m, 3 H) RMN ^{13}C (100.60 MHz, DMSO- d_6), δ /ppm: 161.67, 152.26, 148.54, 135.41, 134.10, 130.24, 129.22, 128.84, 128.52, 127.17, 123.58.

8.2 Estudio de la distribución de las bibliotecas en el tiempo

En un tubo de RMN se adicionó una solución equimolar de las hidrazidas 1,2,3 y 4, y 100 μL de una solución del aldehído A, B o de ambos, según fuese el caso. La formación de cada biblioteca se siguió por RMN- ^1H .

8.2.1 Biblioteca No. 1

Utilizando DMSO- d_6 como solvente, esta biblioteca se formó con las hidrazidas 1,2,3,4 y el aldehído A. La reacción se siguió por 5h 20 min a partir del minuto 5, tomando espectros cada 5 min, obteniendo así un total de 64 espectros.

8.2.2 Biblioteca No.2

Esta biblioteca se formó con las hidrazidas 1,2,3,4 y el aldehído B, todos disueltos en DMSO- d_6 , su formación se siguió por 10h 40 min, a partir del minuto 3, tomando espectros cada 5 minutos; 128 espectros fueron obtenidos al final.

8.2.3 Biblioteca No.3

Esta biblioteca se formó con las 4 hidrazidas y ambos aldehídos, todos los compuestos disueltos en DMSO- d_6 . La reacción se siguió por 13h 37 min, a partir del minuto 2, tomando espectros cada 5 minutos; 168 espectros fueron obtenidos al final.

8.2.4 Biblioteca No.4

MeOH- d_4 fue el solvente que se utilizó en esta biblioteca formada a partir de las hidrazidas 1 y 4 y ambos aldehídos. Durante 3h 48min se siguió la reacción, se adquirieron espectros cada 2 min durante los primeros 128 min y cada 5 min por el tiempo restante. Se obtuvieron 84 espectros en total.

8.2.5 Biblioteca No.5

La composición de esta es igual a la biblioteca No.4, la diferencia radica en que esta se formó en presencia de irradiación UV, proporcionada por una Lámpara a Vapor de Mercurio de 250 W/542, durante 1 hora, acto seguido se adquirió un espectro RMN- ^1H .

8.3 Titulaciones espectrofotométricas.

Se prepararon soluciones madre tanto del ligando como del metal, esta última de mayor concentración, se mantuvo constante la concentración de ligando y la del metal se varió. La titulación se realizó directamente en la celda de cuarzo, tomando una alícuota de 3 mL de cada uno de los ligandos y agregando pequeñas alícuotas del metal; se tomó un espectro UV después de cada adición de metal. Esto se realizó con los 8 ligandos y con un total de 3 metales, Fe^{+2} , Cd^{+2} y Zn^{+2} .

9. REFERENCIAS

- (1) Jin, Y.; Yu, C.; Denman, R. J.; Zhang, W. Recent Advances in Dynamic Covalent Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6634–54.
- (2) Lehn, J.-M. From Supramolecular Chemistry towards Constitutional Dynamic Chemistry and Adaptive Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151–60.
- (3) Corbett, P. T.; Leclaire, J.; Vial, L.; West, K. R.; Wietor, J.-L.; Sanders, J. K. M.; Otto, S. Dynamic Combinatorial Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–711.
- (4) Giuseppone, N.; Lehn, J.-M. Protonic and Temperature Modulation of Constituent Expression by Component Selection in a Dynamic Combinatorial Library of Imines. *Chem. A Eur. J.* **2006**, *12*, 1715–22.
- (5) Giuseppone, N.; Lehn, J.-M. Electric-Field Modulation of Component Exchange in Constitutional Dynamic Liquid Crystals. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 4619–4624.
- (6) Ingerman, L. a; Waters, M. L. Photoswitchable Dynamic Combinatorial Libraries: Coupling Azobenzene Photoisomerization with Hydrazone Exchange. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 111–117.
- (7) Vantomme, G.; Jiang, S.; Lehn, J.-M. Adaptation in Constitutional Dynamic Libraries and Networks, Switching between Orthogonal Metalloselection and Photoselection Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9509–18.
- (8) Cougnon, F. B. L.; Sanders, J. K. M. Evolution of Dynamic Combinatorial Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2211–2221.
- (9) Beeren, S. R.; Sanders, J. K. M. History and Principles of Dynamic Combinatorial Chemistry. In *Dynamic Combinatorial Chemistry*; 2010; pp. 1–22.
- (10) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*; Springer Science & Business Media, 2007; pp. 646–651.
- (11) Nguyen, R.; Huc, I. Optimizing the Reversibility of Hydrazone Formation for Dynamic Combinatorial Chemistry. *Chem. Commun.* **2003**, 942–943.
- (12) Su, X.; Aprahamian, I. Hydrazone-Based Switches, Metallo-Assemblies and Sensors. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1963–81.

- (13) Chaur, M. N.; Collado, D.; Lehn, J.-M. Configurational and Constitutional Information Storage: Multiple Dynamics in Systems Based on Pyridyl and Acyl Hydrazones. *Chem. A Eur. J.* **2011**, *17*, 248–58.
- (14) Thordarson, P. Determining Association Constants from Titration Experiments in Supramolecular Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–23.
- (15) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books, 2006; pp. 216–221.
- (16) Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703–2707.
- (17) Furlán, R.; Mata, E. Química Combinatoria. *Ciência Hoje* **2011**, *21*, 39–45.
- (18) Stadler, A.-M.; Puntoriero, F.; Campagna, S.; Kyritsakas, N.; Welter, R.; Lehn, J.-M. Synthesis, Structural Features, Absorption Spectra, Redox Behaviour and Luminescence Properties of Ruthenium(ii) Rack-Type Dinuclear Complexes with Ditopic, Hydrazone-Based Ligands. *Chem. A Eur. J.* **2005**, *11*, 3997–4009.
- (19) Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2012.
- (20) Hoang, T. N. Y.; Humbert-Droz, M.; Dutronc, T.; Guénée, L.; Besnard, C.; Piguet, C. A Polyaromatic Terdentate Binding Unit with Fused 5,6-Membered Chelates for Complexing S-, P-, D-, and F-Block Cations. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 5570–80.
- (21) Al-rasbi, N. K.; Al-wihibi, B.; Al-nofali, N. Synthesis and Spectroscopic Properties of a Fluorosensor for Zn²⁺ Ions. *SQU J. Sci.* **2014**, *19*, 8–14.
- (22) Balzani, V. Photophysics of Transition Metal Complexes in Solution. In *Handbook of Photochemistry*; 2006; pp. 60–67.
- (23) Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; John Wiley & Sons, 2013; p. 304.
- (24) Mansour, F. R.; Danielson, N. D. Ligand Exchange Spectrophotometric Method for the Determination of Mole Ratio in Metal Complexes. *Microchem. J.* **2012**, *103*, 74–78.

- (25) He, Y.; Zhong, C.; Zhou, Y.; Zhang, H. Synthesis and Luminescent Properties of Novel Cu (II), Zn (II) Polymeric Complexes Based on 1,10-Phenanthroline and Biphenyl Groups. *J. Chem. Sci.* **2009**, *121*, 407–412.
- (26) Raj, G. *Advanced Inorganic Chemistry Vol-1*; Krishna Prakashan Media, 2008; pp. 380–382.
- (27) Choudhury, A.; Geetha, B.; Sangeetha, N. R.; Kavita, V.; Susila, V.; Pal, S. Synthesis, Structure and Properties of Manganese(II) Complexes With Aroylhydrazones of 2-Pyridine-Carboxaldehyde. *J. Coord. Chem.* **1999**, *48*, 87–95.
- (28) Tablet Cristina, Matei Iulia, H. M. The Determination of the Stoichiometry of Cyclodextrin Inclusion Complexes by Spectral Methods: Possibilities and Limitations. In *Stoichiometry and Research - The Importance of Quantity in Biomedicine*; Innocenti, A., Ed.; InTech, 2012; pp. 47–76.

10. ANEXOS

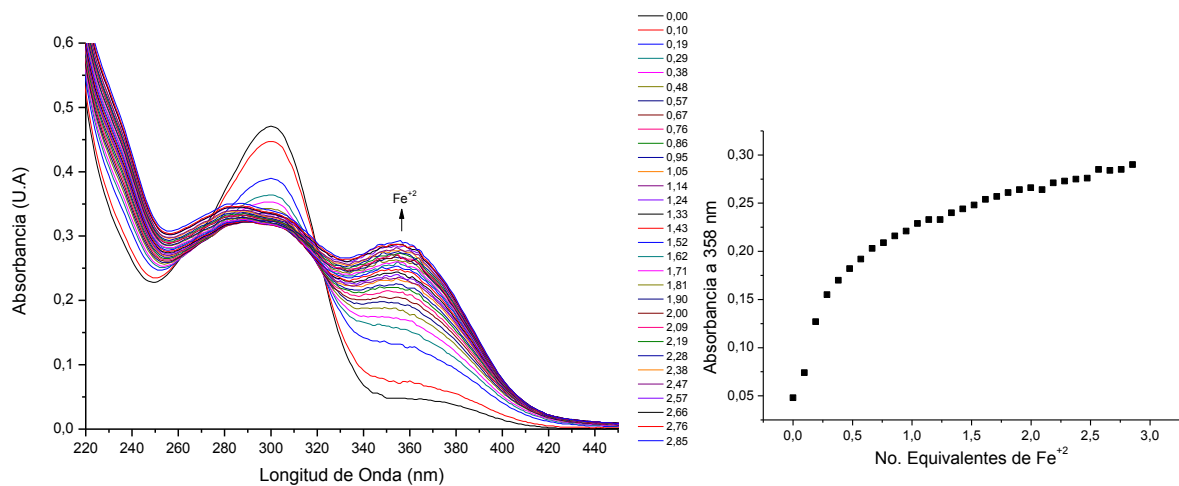


Figura 19. Espectros UV del ligando A-1 con cantidades incrementales de Fe^{2+} y la isoterma de unión resultante.

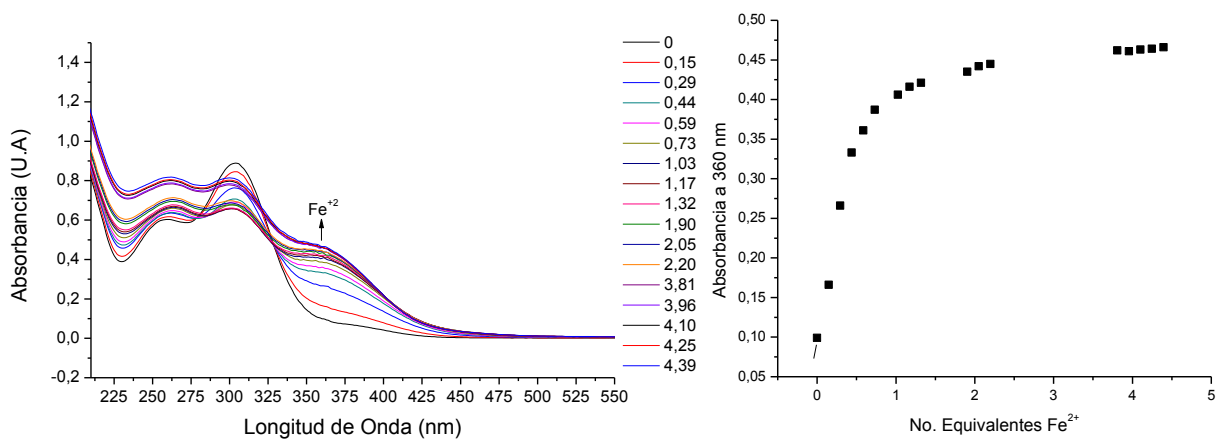


Figura 20. Espectros UV del ligando A-2 con cantidades incrementales de Fe^{2+} y la isoterma de unión resultante.

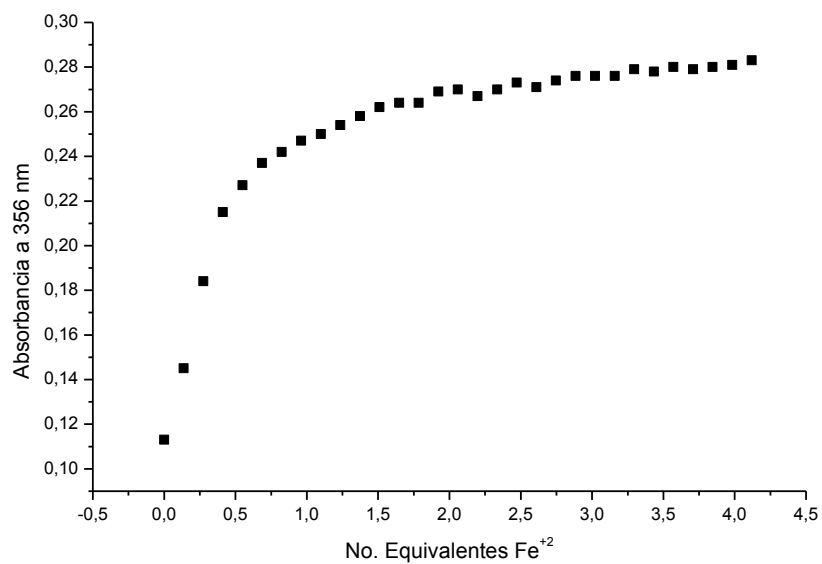
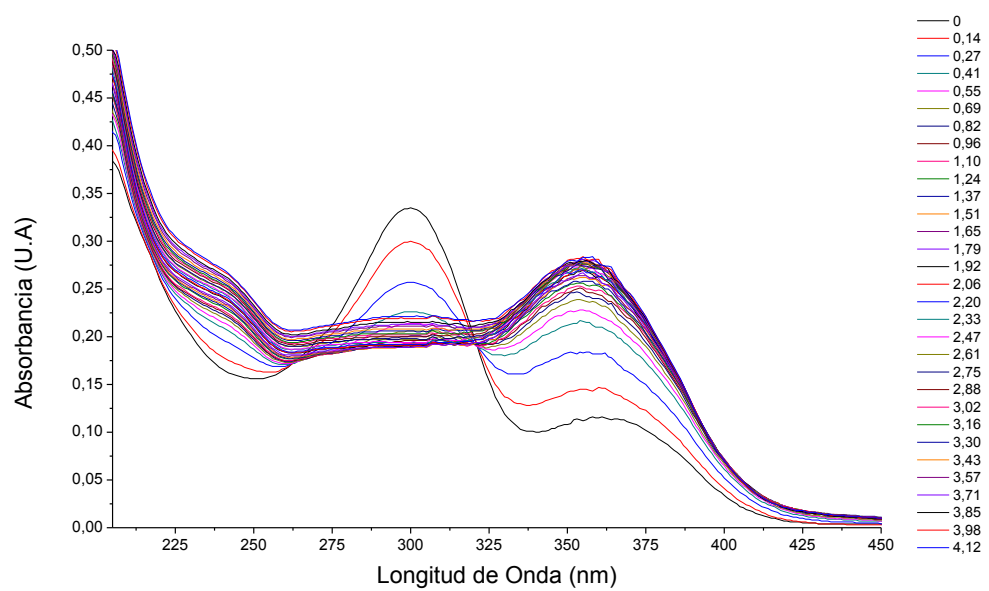


Figura 21. Espectros UV del ligando A-4 con cantidades incrementales de Fe^{+2} y la isoterma de unión resultante.

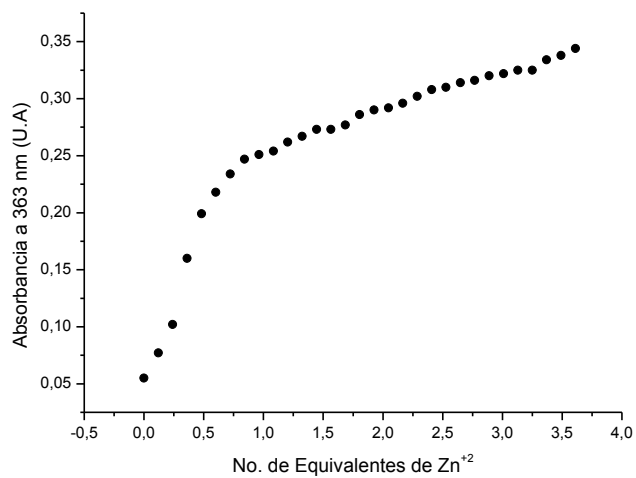
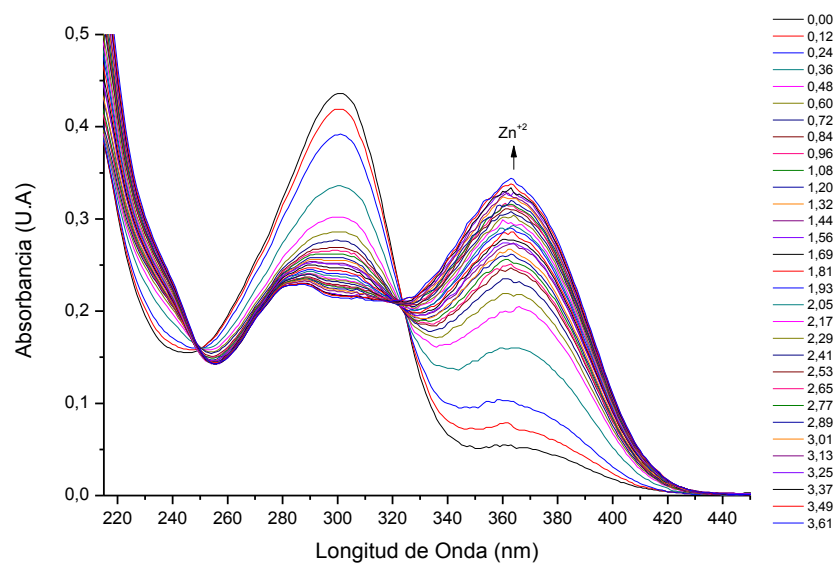


Figura 22. Espectros UV del ligando A-1 con cantidades incrementales de Zn^{+2} y la isoterma de unión resultante.

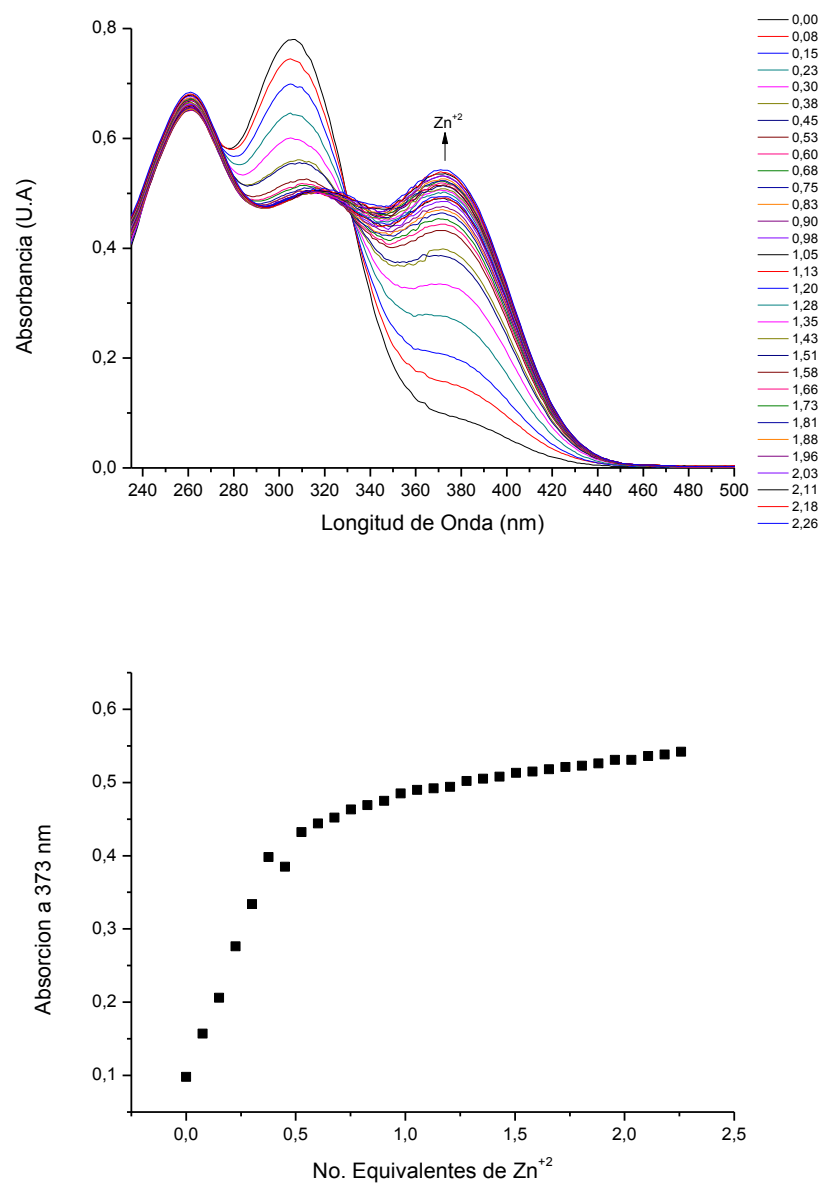


Figura 23. Espectros UV del ligando A-2 con cantidades incrementales de Zn^{+2} y la isoterma de unión resultante.

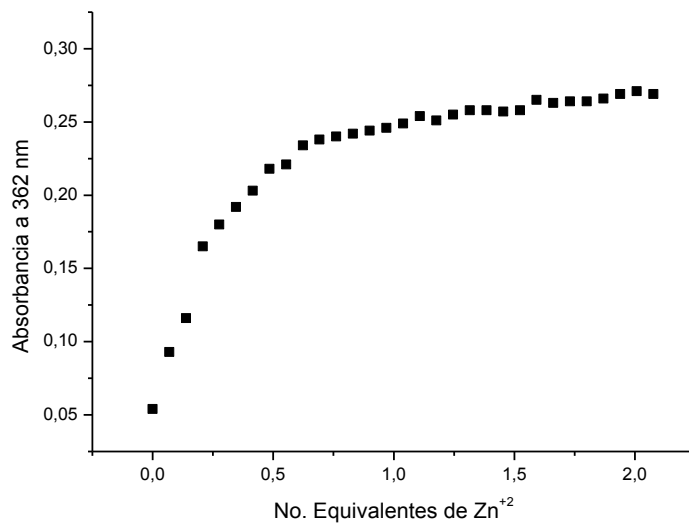
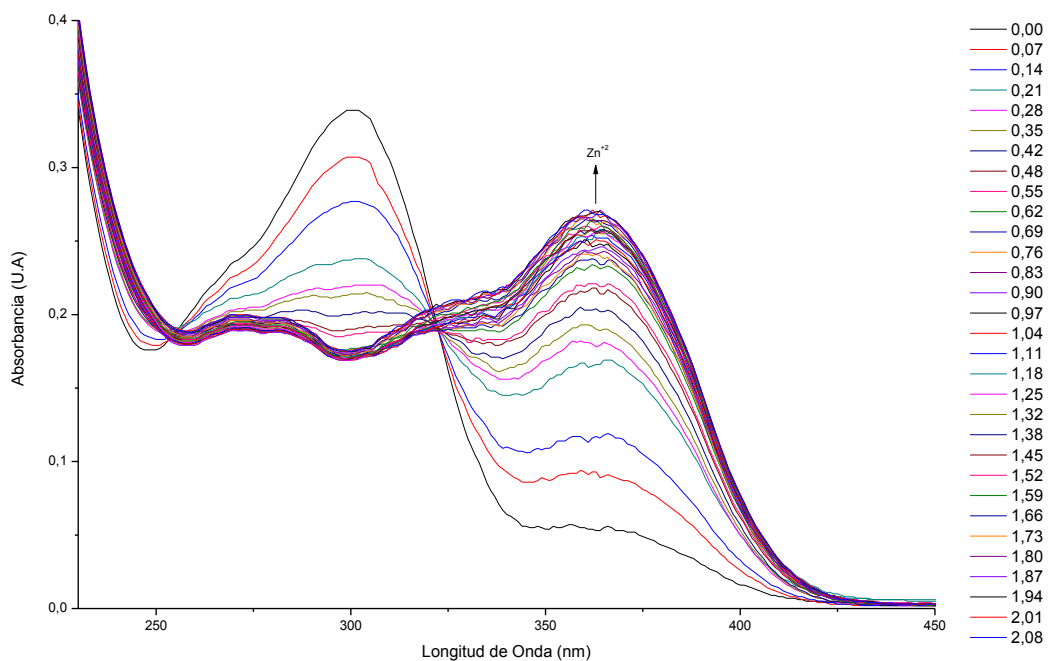


Figura 24. Espectros UV del ligando A-4 con cantidades incrementales de Zn^{+2} y la isoterma de unión resultante.

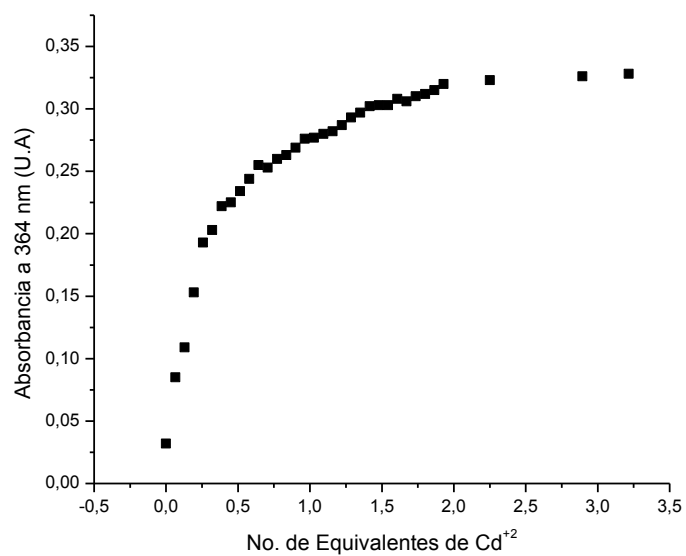
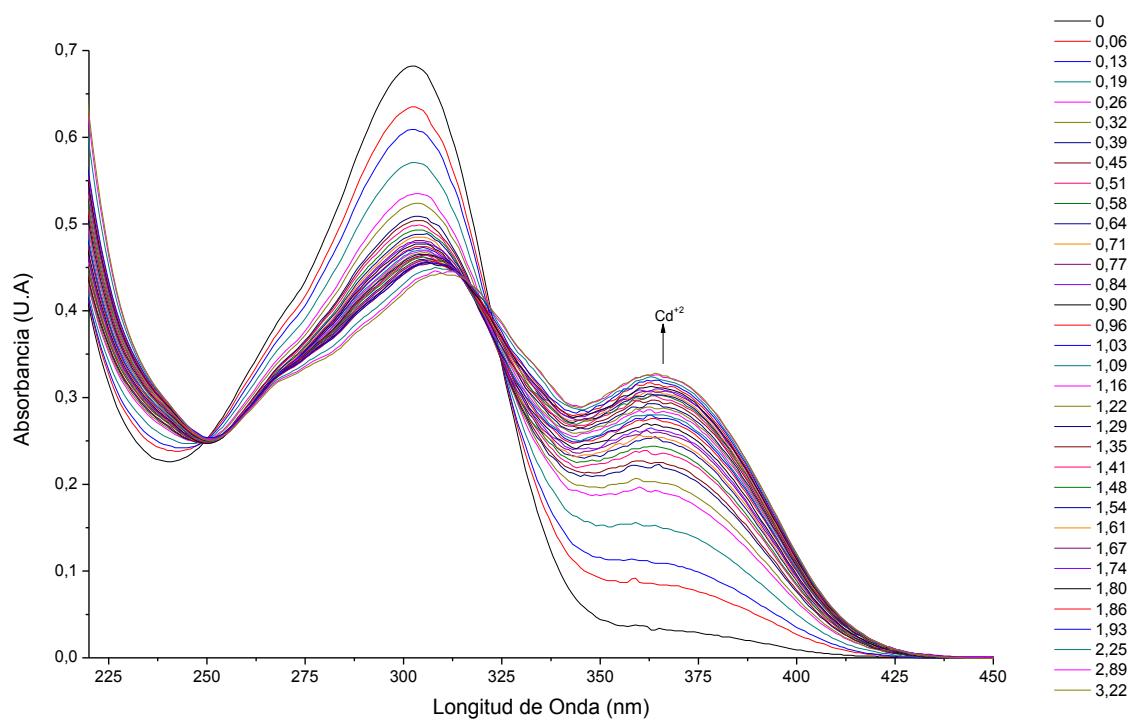


Figura 25. Espectros UV del ligando A-1 con cantidades incrementales de Cd^{+2} y la isoterma de unión resultante.

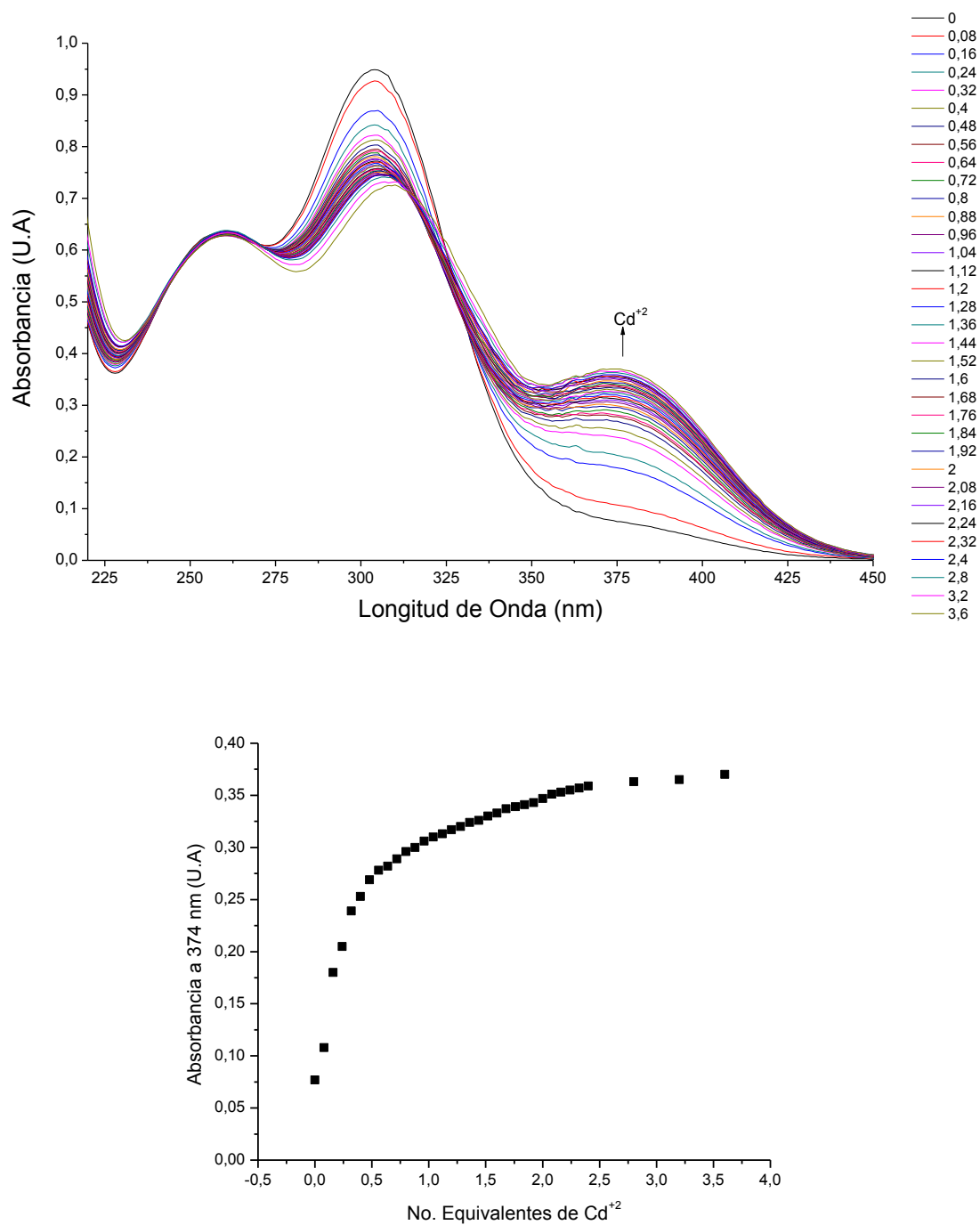


Figura 26. Espectros UV del ligando A-2 con cantidades incrementales de Cd^{+2} y la isoterma de unión resultante.

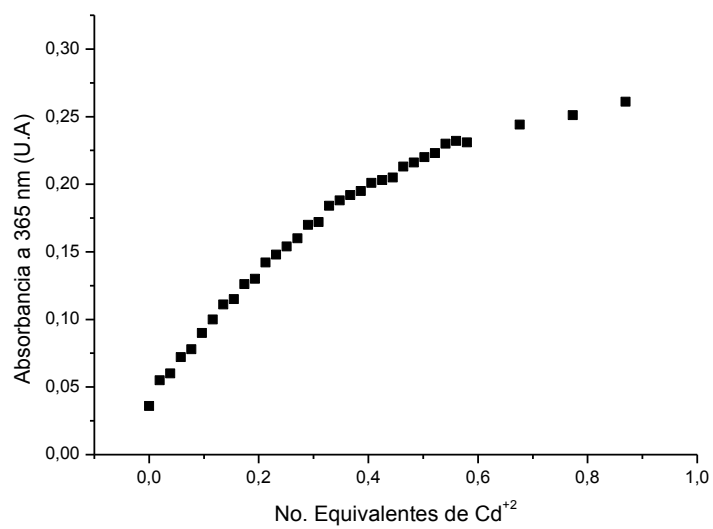
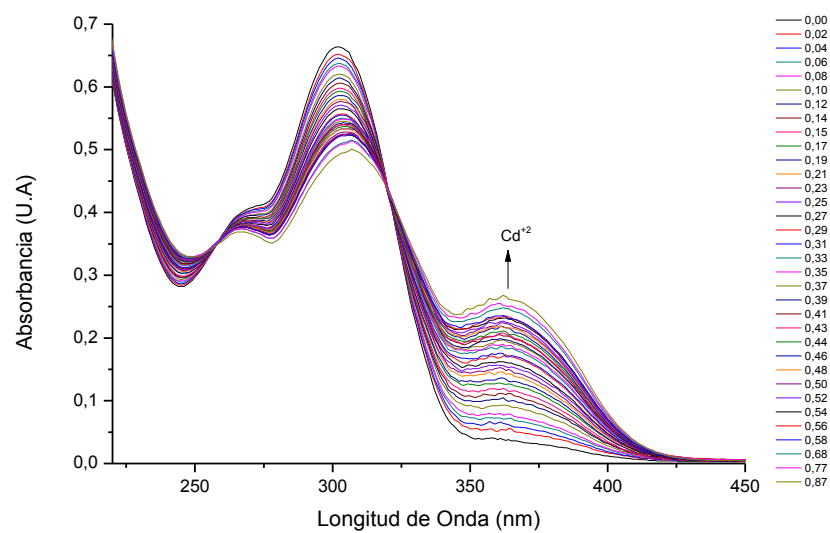


Figura 27. Espectros UV del ligando A-4 con cantidades incrementales de Cd^{+2} y la isoterma de unión resultante.