



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN

POLÍMEROS Y MATERIALES

**SÍNTESIS DE NUEVOS OXAAZACICLOFANOS Y SUS ESTUDIOS DE
RECONOCIMIENTO MOLECULAR DIRIGIDOS HACIA CATIONES
ORGÁNICOS**

TESIS

Presentada como requisito parcial para obtener el grado de:

DOCTOR EN CIENCIA DE MATERIALES

Por:

Viviana Reyes Márquez

Hermosillo, Sonora

Marzo de 2012

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Comité evaluador de tesis

Presidente: Dra. Karen Lillian Ochoa Lara

Secretario: Dr. Enrique F. Velázquez Contreras

Vocal: Dra. Lorena Machi Lara

Vocal: Dr. Ramón E. Robles Zepeda

Vocal externo: Dr. Herbert Höpfl

Vocal suplente: Dra. Hisila Santacruz Ortega

Dirección de Tesis

Dra. Karen Lillian Ochoa Lara

CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABLAS	x
LISTA DE ESQUEMAS	<i>xi</i>
LISTA DE ABREVIATURAS	<i>xii</i>
1. RESUMEN	<i>xiv</i>
ABSTRACT	<i>xv</i>
2. INTRODUCCIÓN	1
3. ANTECEDENTES	4
3.1 Química Supramolecular	4
3.2 Interacciones no Covalentes	8
3.2.1 Interacciones Electroestáticas	9
3.2.1.1 Ión-Ión	10
3.2.1.2 Ión-Dipolo	11
3.2.1.3 Dipolo-Dipolo	11
3.2.2 Puente de Hidrógeno	12
3.2.3 Efecto Hidrofóbico	13
3.2.4 π - π	15
3.2.5 Cation- π	17
3.2.6 Anión- π	18
3.2.7 van der Waals	19
3.3 Reconocimiento Molecular	19
3.3.1 Reconocimiento Dirigido Hacia Derivados de Aminoácidos.	21
3.4 Ensamblajes Supramoleculares	26
3.4.1 Pseudorotaxanos	27
3.4.1.1 Pseudorotaxanos Formados Mediante Derivados de Imidazolío.	30
3.5 Síntesis de Moléculas Anfítrionas	33
3.5.1 Ciclofanos	35

3.5.2	Macrociclos Tipo Base de Schiff y Oxaazaciclofanos	38
4.	OBJETIVOS	45
4.1	Objetivo General	45
4.2	Objetivos Específicos	45
5.	MATERIALES Y MÉTODOS	46
5.1	Reactivos	46
5.2	Equipo	47
5.2.1	Lámpara UV/Vis	47
5.2.2	Punto de fusión	47
5.2.3	Espectroscopía de IR	47
5.2.4	Resonancia Magnética Nuclear	48
5.2.5	Espectrometría de Masas	48
5.2.6	Análisis Elemental	48
5.2.7	Difracción de Rayos X	48
5.2.8	Espectroscopía UV/Vis	49
5.3	Programas Para el Ajuste de los Datos	49
5.3.1	Microcal Origin	49
5.3.2	Hyperchem y Gaussian	49
5.4	Estrategia de Síntesis de los Macrociclos	49
5.4.1	DA-1	51
5.4.2	DA-2	52
5.4.3	BS-1	53
5.4.4	BS-2	54
5.4.5	BS-3	55
5.4.6	BS-4	56
5.4.7	OX-1	57
5.4.8	OX-2	58
5.4.9	OX-3	58
5.4.10	OX-4	59
5.5	Estudios en Disolución	60

5.5.1 Técnicas Empleadas en los Estudios en Disolución	61
5.5.1.1 UV/Vis	61
5.5.1.2 RMN ¹ H	64
5.5.2 Determinación de las constantes de asociación (<i>K</i>)	66
5.5.3 Determinación de la estequiometria de los complejos	67
5.5.3.1 Método Job	67
5.5.3.2 Espectrometría de masas	68
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	69
6.1 Síntesis	69
6.1.1 Obtención de Precursores Dialdehídicos	69
6.1.1.1 Síntesis y Caracterización DA-1 y DA-2	69
6.1.2 Obtención Macrociclos Tipo Bases de Schiff	71
6.1.2.1 Síntesis y Caracterización BS-1 y BS-2	71
6.1.2.2 Síntesis y Caracterización BS-3 y BS-4	74
6.1.3 Obtención Macrociclos Tipo Oxaazaciclofanos	76
6.1.3.1 Síntesis y Caracterización OX-1 y OX-2	76
6.1.3.2 Síntesis y Caracterización OX-3 y OX-4	78
6.2 Estudios en Disolución	81
6.2.1 Estudio de la formación de pseudorotaxanos por UV/Vis	83
6.2.2 Estudio de la formación de pseudorotaxanos por RMN ¹ H	88
6.2.3 Determinación de la estequiometria de los pseudorotaxanos por espectrometría de masas	94
6.2.4 Estudio de reconocimiento molecular por UV/Vis dirigido hacia derivados de aminoácidos	96
6.2.5 Estudio de reconocimiento molecular por RMN ¹ H dirigido hacia derivados de aminoácidos	98
6.2.6 Modelado molecular de los complejos tipo pseudorotaxano	109

7. CONCLUSIONES	117
8. PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES	119
9. APÉNDICES	120
10. BIBLIOGRAFÍA	144
11. ANEXOS	150

LISTA DE FIGURAS

N°	Figura	Pag.
1	Estructuras químicas de los macrociclos tipo bases de Schiff y oxaazaciclofanos obtenidos en este trabajo.	3
2	Estructuras químicas de moléculas anfitrionas de tipo macrocíclico y acíclico.	5
3	Representación esquemática de a) síntesis y conversión de un cavitando en cavitato por la inclusión de un huésped en la cavidad de una molécula anfitriona; b) inclusión de moléculas huésped en cavidades formadas entre moléculas anfitrionas resultando en la conversión de caltrando en caltrato y c) síntesis y autoensamble de un agregado supramolecular que no corresponde a la clásica descripción anfitrión-huésped [Steed <i>et. al.</i> , 2007].	6
4	Metalomacrociclo formado por el complejo polinuclear [(en)Pd(4,4'-bpy)] ₄ (NO ₃) ₈ [Fujita <i>et al.</i> , 1990].	7
5	a) Representación clásica del puente de hidrógeno, b) puente de hidrógeno establecido entre un grupo carbonilo (aceptor) y un grupo amino (donador) [Steed <i>et. al.</i> , 2007].	12
6	Geometrías del puente de hidrógeno a) lineal, b) doblada, c) donador bifurcado, d) aceptor bifurcado, e) trifurcado, f) triple centro bifurcado [Steed <i>et. al.</i> , 2007].	13
7	Liberación de moléculas de disolvente por la asociación de dos moléculas de soluto [Steed y Atwood, 2007].	14
8	Las conformaciones favorables para la interacción aromática son a) cara-cara desplazado y b) cara-borde [Steed <i>et. al.</i> , 2007].	16
9	Tipos de interacción catión- π que pueden ser observadas [Gokel <i>et. al.</i> 2002].	17
10	Observación teórica de la formación de un complejo anión- π ocurrida entre el anión Cl ⁻ y triazina [Berryman <i>et. al.</i> , 2007].	18
11	a) La molécula de cadena abierta no preorganizada debe sufrir mayores cambios conformacionales con la finalidad de unir a un huésped. b) Un macrociclo, el cual posee una estructura mas preorganizada, no necesita cambios conformacionales significativos al momento de unir a determinado huésped [Steed <i>et. al.</i> , 2007].	20

12	Estructura de los anfitriones macrocíclicos y acíclicos tipo poliamina. La poliamina macrocíclica muestra unión mas fuerte con su huésped debido al efecto macrociclo [Steed, 2007].	21
13	Estructuras químicas de los macrociclos derivados de la tetrandrina 1) funcionalizado con antraquinona 2) funcionalizado con acridina [Moreno-Corral y Lara, 2008].	23
14	Estructura del complejo Zn-salophen con alta habilidad de discriminar isómeros quirales de fenilalanina [Dalla Cort <i>et al.</i> 2009].	23
15	a) Estructura del complejo reportado por Mizutani <i>et al.</i> b) estructura del receptor Zn-arilporfirina empleado para el reconocimiento molecular dirigido hacia aminoácidos metil éster [Mizutani <i>et al.</i> 1993, Mamardashvili, 2004].	24
16	Posibles modos de complejación propuestas por el grupo de Sato <i>et al.</i> de los receptores etiquetados como a) 6 y b) 7 [Sato y Shizuma, 2008].	25
17	Representación esquemática de algunos ensamblajes supramoleculares a) pseudorotaxano, b) rotaxano, c) catenano [Lankshear y Beer, 2007].	26
18	Estructuras químicas de las moléculas empleadas en la formación del pseudorotaxano, en la parte superior de la imagen se muestra el eje y en la inferior el macrociclo o rueda [Frey <i>et al.</i> , 2008].	27
19	Estructuras macrocíclicas sintetizadas por Sambrook <i>et al.</i> , [Sambrook <i>et al.</i> , 2005].	28
20	Estructuras de los componentes empleados en la formación de [2]pseudorotaxanos [Zhu <i>et al.</i> , 2009].	29
21	Estructura propuesta del [2]pseudorotaxano reportado por el grupo de Loeb [Vella <i>et al.</i> , 2006].	29
22	Representación de los complejos de inclusión tipo pseudorotaxanos obtenidos por el grupo de Schmitzer [Noujeim <i>et al.</i> , 2008].	31
23	Estructuras de los complejos tipo [2]pseudorotaxano formados por entre DB24C8 y a) N,N-dibenzilamonio, b) bencilanilinio y c) bis(piridinio)etano [Loeb <i>et al.</i> , 2005].	32
24	Estructura del [2]pseudorotaxano obtenida por Castillo [Castillo <i>et al.</i> , 2007].	32
25	Estructuras químicas de los primeros ciclofanos reportados a) [2.2]metaciclofano b) [2.2]paraciclofano [Atwood y Steed, 2004].	36

26	Ciclofano con grupos amida incorporados en su estructura sintetizado por el grupo de Ru-Gang [Jing-Song <i>et. al.</i> 2001].	37
27	a) Macrociclos con grupos éter-imida-sulfona incorporados en su estructura, b) Macrociclos tetracatiónicos con grupos naftaleno incluidos en la estructura [Colquhoun <i>et. al.</i> , 2003 y 2009].	38
28	Síntesis de un macrociclo tipo base de Schiff obtenido mediante la condensación 1+1 de las materias primas empleando un catión metálico como plantilla [Steed <i>et. al.</i> , 2007].	39
29	Macrociclos tipo base de Schiff reportados por Sessler, Jue-Chao y Lee (de izquierda a derecha [Lee <i>et. al.</i> , 2005; Sessler <i>et. al.</i> , 2005, Jue-Chao <i>et. al.</i> , 2010].	40
30	Estructuras químicas de los oxaazaciclofanos sintetizados por a) Cronin <i>et. al.</i> , b) Burguette, <i>et. al.</i> , 2007; c) Ambrosi, <i>et. al.</i> , 2010 [Burguete <i>et. al.</i> , 2003, Cronin <i>et. al.</i> , 2004, Ambrosi <i>et. al.</i> , 2010].	42
31	Estructuras químicas de algunos macrociclos representativos sintetizados por nuestro grupo [Moreno-Corral <i>et. al.</i> , 2010, Reyes-Márquez <i>et. al.</i> , 2008].	43
32	Estructuras químicas de las tres moléculas derivadas de bencimidazolio que funcionan como ejes lineales en el estudio de la posible formación de pseudorotaxanos.	60
33	Estructuras químicas de los derivados de aminoácidos que funcionan como huéspedes en los estudios de reconocimiento molecular.	61
34	Espectro RMN ^1H (400MHz) de la molécula precursora DA-2 en CDCl_3 utilizando como referencia TMS	70
35	Espectro de RMN ^1H (400MHz) del macrociclo BS-1 en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.	72
36	Estructura cristalina de BS-1 obtenida por difracción de rayos X de monocristal.	73
37	Espectro de RMN ^1H (400MHz) del macrociclo OX-1 en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.	77
38	Confórmeros en estado sólido de OX-3 , a) confórmero 1, b) confórmero 2.	80
39	Espectros de absorción electrónica de OX-3 para soluciones a diferentes	

concentraciones en un sistema CHCl ₃ :DMSO 80:20. También se incluye la gráfica de la dependencia de la absorbancia a 308 nm con respecto a la concentración.	84
40 Gráficas de la dependencia de la absorbancia del macrociclo contra la concentración del eje, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para OX-3 con: a) 1²⁺ y b) 2²⁺ .	84
41 Espectros de absorción electrónica de OX-4 a diferentes concentraciones de 1²⁺ en un sistema CHCl ₃ :MeCN 50:50.	86
42 Gráficas de la dependencia de la absorbancia del macrociclo contra la concentración del eje, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para OX-4 con: a) 1²⁺ y b) 2²⁺ .	86
43 Gráfica de Job obtenida por UV/Vis para el complejo 1:1 formado por OX-4 y 1²⁺ en CHCl ₃ :MeCN.	88
44 Gráficas de la dependencia de δ para algunos protones del macrociclo contra la concentración del huésped, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para OX-3 con 1²⁺ y 2²⁺ .	89
45 Gráficas construidas a partir de los datos obtenidos de las titulaciones por RMN ¹ H de OX-4 con a) 1²⁺ b) 2²⁺ y c) 3²⁺ .	91
46 Representación de la estructura e interacciones presentes en la formación de los complejos tipo pseudorotaxanos.	96
47 Gráficas de la dependencia de la absorbancia del macrociclo contra la concentración del huésped, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para OX-4 con: a) GME y b) L-AME .	97
48 Gráficas de la dependencia de δ para algunos protones del macrociclo vs la concentración de huésped, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para OX-3 con a) L-FAME , b) GME , c) L-TME , y d) L-AME en un sistema CDCl ₃ :DMSO-d ₆ 80:20.	99
49 Gráfica de Job obtenida por RMN ¹ H para los complejos formados por OX-4 con L-FAME (superior) y L-TME (inferior) en CDCl ₃ :DMSO-d ₆ 80:20.	103
50 Gráficas de la dependencia de δ para algunos protones de OX-4 vs la concentración de GME , construidas a partir de los datos obtenidos de las titulaciones realizadas en un sistema CDCl ₃ :DMSO-d ₆ 80:20. Los protones monitoreados fueron: a) H10, b) H12, c) H15 y d) H1.	105
51 Gráficas de la dependencia de δ para algunos protones de OX-4 vs la concentración de L-AME , construidas a partir de los datos obtenidos de las titulaciones realizadas en un sistema CDCl ₃ :DMSO-d ₆ 80:20. Los	

	protones monitoreados fueron: a) H10 y b) H16	106
52	Gráficas de la dependencia de δ para algunos protones de OX-4 vs la concentración de L-FME , construidas a partir de los datos obtenidos de las titulaciones realizadas en un sistema CDCl_3 :DMSO- d_6 80:20. Los protones monitoreados fueron: a) H10, y b) H15.	108
53	Estructuras de a) OX-3 y b) OX-4 obtenidas por modelado molecular mediante el programa Gaussian 03 con un nivel de cálculo ab initio y una base B3LYP/6-31G.	110
54	Estructuras de OX-3/1²⁺ , OX-3/2²⁺ y OX-3/3²⁺ (de arriba hacia abajo), obtenidas por modelado molecular mediante el programa Gaussian 03 con un nivel de cálculo ab initio y una base B3LYP/6-31G.	112
55	Estructuras de OX-4/1²⁺ , OX-4/2²⁺ y OX-4/3²⁺ (de arriba hacia abajo), obtenidas por modelado molecular mediante el programa Gaussian 03 con un nivel de cálculo ab initio y una base B3LYP/6-31G.	114
56	Comparación de las estructuras obtenidas por métodos teóricos (izq) y métodos experimentales (der) del macrociclo OX-3 .	115

LISTA DE TABLAS

N°	TABLA	Pag
1	Resumen de las interacciones no covalentes y sus fuerzas de enlace [Steed <i>et. al.</i> , 2007].	9
2	Constantes de asociación (K) obtenidas mediante las titulaciones espectrofotométricas por UV/Vis para los complejos formados con los macrociclos OX-3 y OX-4 y los ejes 1^{2+} y 2^{2+} , en un sistema $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ 50:50.	85
3	Constantes de asociación (K) para los complejos formados entre los macrociclos OX-3 y OX-4 y los ejes 1^{2+} - 3^{2+} y cambios de desplazamiento químico inducidos por complejación, a saturación (CIS), para tres protones seleccionados de los macrociclos en un sistema $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ 50:50.	91
4	Valores de los iones moleculares obtenidos por la técnica TOF-MS+ de las especies en estado libre y en forma de complejo de los sistemas formados por los macrociclos OX-3 y OX-4 con los tres diferentes dicaciones.	95
5	Constantes de asociación (K) para los complejos formados entre OX-3 y los derivados de aminoácidos y cambios de desplazamiento químico inducidos por complejación, a saturación (CIS), para el protón H1 el macrociclo en un sistema $\text{CDCl}_3:\text{DMSO}$ 80:20.	100
6	Constantes de asociación (K) para los complejos formados entre OX-4 y los derivados de aminoácidos y cambios de desplazamiento químico inducidos por complejación, a saturación (CIS), para algunos protones del macrociclo en un sistema $\text{CDCl}_3:\text{DMSO}$ 80:20.	104
7	Distancias de enlace de las interacciones C-H--- π , π - π , y puentes de hidrógeno presentes en los complejos tipo pseudorotaxanos obtenidos mediante el programa Gaussian 0.3 con un nivel de cálculo ab initio y una base B3LYP/6-31G.	113

LISTA DE ESQUEMAS

N°	Esquema	Pag.
1	Empleo del efecto plantilla en la síntesis de 18-corona-6. Se observa la formación de un polímero cuando se emplea trietilamina, mientras que el macrociclo deseado se obtiene al utilizar K_2CO_3 [Steed y Atwood, 2009].	34
2	Síntesis de ftalocianina (3) empleando el efecto plantilla termodinámico (Steed <i>et. al.</i> , 2007].	35
3	Estrategia de síntesis de los macrociclos tipo oxaazaciclofano.	51

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Absorbancia
AE	Análisis elemental
BS	Base de Schiff
C	Centroide
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CHCl₃	Cloroformo
CH₂Cl₂	Diclorometano
CIS	Cambio máximo inducido por complejación
COSY	Espectroscopía de correlación
d	Doblete
dd	Doble de dobles
dt	Doble de triples
DA	Dialdehído
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EtOH	Etanol
g	Gramos
GME	Glicina metil éster
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HSQC	Espectroscopia heteronuclear de coherencias cuánticas sencillas
IR	Infrarojo
J	Constante de acoplamiento
K	Constante de asociación
KBr	Bromuro de potasio
K₂CO₃	Carbonato de potasio
L	Litro
L-AME	L-alanina metil éster
L-FAME	L-fenilalanina metil éster
LiBH₄	Borohidruro de litio
L-TME	L-triptófano metil éster
m	Multiplete
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
m/z	Relación masa/carga
MeCN	Acetonitrilo
MeCN-d₃	Acetonitrilo deuterado
nm	Nanómetros
OX	Oxaazaciclofano
p.f.	Punto de fusión
ppm	Parte por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono
s	Singulete
t	Triplete

THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV/Vis	Ultravioleta/Visible
δ	Desplazamiento químico
$\Delta\delta$	Cambio de desplazamiento químico
ϵ	Coefficiente de absorbtividad molar
λ	Longitud de onda
+FAB-MS	Espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos modo positivo
+ESI-MS	Espectrometría de masas de ionización por electro-spray modo positivo

1. RESUMEN

Se sintetizaron y caracterizaron nuevos oxazaciclofanos de 27 y 29 miembros, con rendimientos en la etapa de ciclización que van del 43 al 55 % empleando el método de alta dilución, a partir de precursores tipo dialdehído y diaminas aromáticas, generando las bases de Schiff cíclicas y posteriormente tras la reducción de éstas, se obtuvieron las diaminas correspondientes. Todos los compuestos fueron caracterizados por las técnicas convencionales de IR, RMN ^1H y ^{13}C , AE y espectrometría de masas. Además, para dos de los macrociclos fue posible la elucidación de sus estructuras cristalinas por la técnica de difracción de rayos X, revelando que éstos presentan cavidades apropiadas para la inclusión de moléculas pequeñas. Con el propósito de evaluar la habilidad de los oxazaciclofanos obtenidos de formar complejos estables frente a diversos cationes orgánicos en disolventes orgánicos, se seleccionaron dos macrociclos (OX-3 y OX-4), en base a sus características estructurales. En los estudios de la formación de pseudorotaxanos de OX-3 y OX-4 con tres ejes dicatiónicos orgánicos, en una mezcla 50:50 CHCl_3 :MeCN, por las técnicas de UV/Vis, RMN de ^1H y espectrometría de masas, se encontró que los complejos presentan una estequiometría 1:1 macrociclo-dicación y que su formación está dirigida por la transferencia de carga entre el macrociclo rico en electrones y el eje deficiente en los mismos. Por otro lado, mediante las técnicas de UV/Vis y RMN de ^1H se obtuvieron las K de los complejos que variaron desde 237 a 1760 M^{-1} . Las posibles estructuras de estos sistemas se obtuvieron al utilizar un nivel de cálculo ab initio donde se comprobó que los complejos formados son de inclusión. En el estudio de reconocimiento molecular de OX-3 y OX-4 dirigido hacia derivados de aminoácidos en su forma metil éster en una mezcla 80:20 CHCl_3 :DMSO, por las técnicas UV/Vis y RMN ^1H , las K obtenidas variaron desde 30 hasta 190 M^{-1} , observándose una menor afinidad hacia estos huéspedes monocatiónicos, en comparación a los obtenidos con las especies dicatiónicas. Al igual que en los complejos anteriores, se demostró que la estequiometría de estos complejos es 1:1 macrociclo-monocación.

ABSTRACT

New 27- and 29-membered oxazacyclophanes were synthesized, in yields for the cyclization step from 43 to 55 %, employing dialdehyde precursors and aromatic diamines and the high dilution method to generate the corresponding cyclic Schiff bases, which were reduced to the corresponding macrocyclic diamines. All compounds were characterized by conventional techniques as IR, ^1H and ^{13}C NMR, elemental analysis and mass spectrometry. Besides, two macrocycles were studied by X ray diffraction analysis, which revealed that their cavities are appropriate for include small molecules. In order to probe the cation recognition abilities of these macrocycles, OX-3 and OX-4 were chosen as hosts for cationic organic guests. The pseudorotaxane formation between OX-3 and OX-4 with three different dicationic molecules as axles were performed, in $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ 50:50 mixture, by ^1H NMR and UV/Vis spectroscopy and mass spectrometry, finding in all cases 1:1 stoichiometry complexes, via the charge transfer between the electron-rich macrocycle and the electron-deficient guest (axle). On the other hand, from UV/Vis and ^1H NMR titration experiments association constants were obtained with values from 237 to 1760 M^{-1} . The most probable complex structures were obtained by *Ab initio* calculations which confirmed the formation of inclusion complexes in all the cases. Molecular recognition studies of OX-3 and OX-4 with amino acid methyl ester derivatives were performed in $\text{CHCl}_3:\text{DMSO}$ 80:20 mixture using UV/Vis and ^1H NMR techniques. From these studies were obtained association constants varying from 30 to 190 M^{-1} , with a 1:1 stoichiometry for complexes. Considering all the previously mentioned, it is possible to conclude that studied macrocycles show high affinity for organic dications when compared with monocationic species as guests.

2. INTRODUCCIÓN

Más allá de la química molecular, la cual se basa en el enlace covalente se encuentra la química supramolecular. Esta área de la química es relativamente nueva y se presume surgió en la década de los 60's del siglo pasado.

La química supramolecular, conocida también como la química del enlace no covalente, es una ciencia interdisciplinaria que tiene como objeto de estudio las características químicas, fisicoquímicas y en determinados casos biológicas de las especies que se mantienen unidas y organizadas mediante interacciones no covalentes, de tal forma que grandes áreas como la química orgánica, fisicoquímica, química inorgánica y en algunos casos la bioquímica o inmunología contribuyen de manera significativa en los estudios relacionados con la química supramolecular. Las especies conocidas como supramoléculas están formadas por una molécula denominada anfitrión la cual regularmente posee una estructura grande y puede ser de tipo macrocíclico o de cadena abierta, así como de origen natural o sintético y una molécula huésped la cual es de menor tamaño en comparación al anfitrión, pudiendo ser de naturaleza variable, desde un catión metálico hasta una molécula orgánica.

El campo de acción de la química supramolecular es muy amplio y es debido a eso que se encuentra en constante crecimiento. Las principales áreas a las que está enfocado el estudio de las supramoléculas son el reconocimiento molecular, el cual puede ser dirigido a una gran variedad de moléculas huésped, la formación de ensamblajes moleculares, entre los que se encuentran complejos como pseudorotaxanos, rotaxanos, catenanos y nudos, por mencionar algunos, el reconocimiento o discriminación quiral, y la generación de nuevas moléculas receptoras.

El diseño y la obtención de nuevas moléculas receptoras es una de las áreas que más interesa a la química supramolecular e indudablemente donde la química orgánica juega un papel fundamental. Algunos sistemas de origen

sintético de gran interés son los ciclofanos, los cuales son sistemas macrocíclicos que por definición contienen al menos una unidad aromática en su estructura. Estas moléculas son consideradas las de mayor relevancia, debido a que poseen una gran diversidad estructural y pueden asociarse con sus moléculas huésped mediante diferentes tipos de interacciones no covalentes, las cuales dependerán en gran medida de las características estructurales de las especies participantes y del medio en que se lleve a cabo el proceso.

La obtención de nuevos receptores ha sido motivo de estudio por un gran número de grupos de investigación debido a que históricamente estos se sintetizan mediante rutas largas o complicadas dando como resultado un bajo rendimiento global. Sin embargo, en los últimos años los reportes hacen referencia a una notable mejoría en la obtención de este tipo de compuestos debido a que se han implementado nuevos métodos y estrategias de síntesis. Una de las opciones que ha llamado la atención es la generación de macrociclos tipo bases de Schiff (grupo imina). Estos compuestos generalmente se obtienen en buenos rendimientos y la ruta de síntesis empleada es corta, sencilla y generalmente los reactivos que se utilizan son de bajo costo. Por otro lado, las moléculas con grupos imina poseen la ventaja de contar con átomos electrodonadores y ser empleados en la química de coordinación y a su vez la posibilidad de reducir estos compuestos a su correspondiente amina secundaria y estudiarlos en el reconocimiento molecular de diversas moléculas de tipo orgánico.

Con base en lo expuesto anteriormente, el objetivo del presente trabajo es la síntesis de ocho nuevos macrociclos, de los cuales cuatro son macrociclos tipo bases de Schiff y cuatro son de tipo oxazaciclofanos (Figura 1). De manera adicional, se llevaron a cabo estudios de reconocimiento molecular de estos nuevos macrociclos dirigidos hacia dos grupos de moléculas orgánicas. En primer lugar se estudió la posible formación de [2]pseudorotaxanos vía la transferencia de carga entre los macrociclos y tres moléculas orgánicas dicatiónicas derivadas del bencimidazolio, mientras que en el segundo grupo de huéspedes incluyó a

cuatro derivados de aminoácidos (isómeros L) en forma de sales metiléster hidrocloruro (glicina, L-alanina, L-fenilalanina y L-triptófano).

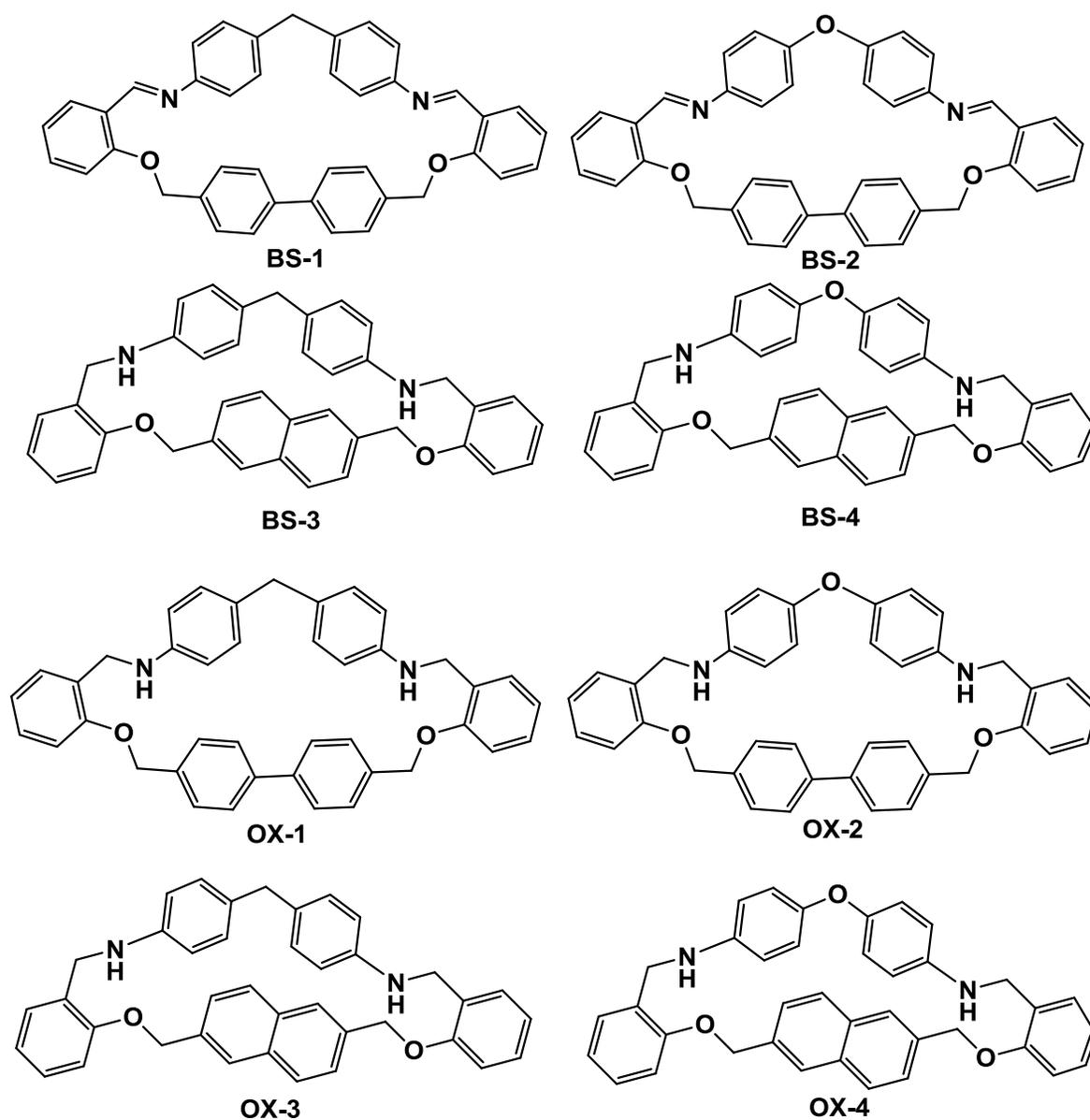


Figura 1. Estructuras químicas de los macrociclos tipo bases de Schiff y oxazaciclofanos obtenidos en este trabajo.

3. ANTECEDENTES

3.1 Química Supramolecular

La química supramolecular, también conocida como la química más allá de la molécula, es el área de la ciencia que se encarga del estudio de las interacciones intermoleculares y los ensamblajes supramoleculares, que generalmente están constituidos por una molécula anfitriona y una huésped. Aunque la definición de química supramolecular se introdujo en la década de los 60's del siglo pasado por Lehn, existe una serie de antecedentes que sugieren el posible origen de esta rama de la química [Atwood y Steed 2004; Steed *et. al.*, 2007].

En 1891 los científicos Villiers y Hebd descubrieron las ciclodextrinas, las cuales son consideradas las primeras moléculas anfitrionas. A partir de ahí, surgieron eventos que se pueden considerar como grandes aportes a esta nueva área del conocimiento, ejemplo de ello es la idea de la química de coordinación (Werner 1893), el concepto llave-cerradura, el cual es esencial en el estudio de sistemas enzimáticos (Fisher, 1894) y el de ajuste inducido (Koshland, 1958); sin embargo, en 1937 fueron Wolf y colaboradores quienes introdujeron el término *Übermolekül* para describir las interacciones intermoleculares de algunas especies, como los dímeros de ácidos carboxílicos [Schalley, 2007].

En la actualidad la química supramolecular es un área de investigación de gran interés y es considerada por diversos grupos como pieza clave en el área de las ciencias analíticas. Algunos autores defienden la idea de pertenecer a un área sumamente interdisciplinaria, ya que se complementa con otras áreas como la química orgánica, inorgánica, coordinación, fisicoquímica, química teórica, y no una disciplina híbrida como la bioanalítica, biofísica u organometálica [Steed *et. al.*, 2007; Anslyn, 2007].

Aún cuando el área de conocimiento y aplicación de la química supramolecular es extenso, su tema central es el estudio de las supramoléculas

(anfitrión y huésped), la forma en que estas se asocian y las interacciones que intervienen en este proceso. Los anfitriones que en general son moléculas de gran tamaño poseen por lo regular una cavidad, es decir, son moléculas tipo macrocíclico y estas pueden ser de origen natural, semisintético o completamente sintético. Sin embargo, existen también anfitriones que no poseen cavidad, es decir, acíclicas o de cadena abierta que son conocidas como pinzas, (tweezers) o podandos (ver Figura 2). Estas moléculas presentan la ventaja con respecto a las especies macrocíclicas de poseer mayor flexibilidad y por lo tanto mejor disposición al momento de complejarse con un determinado huésped, sin embargo, una desventaja es precisamente ese grado de libertad o desorden que los macrociclos no poseen y que en el proceso de complejación les confieren mayor estabilidad termodinámica.

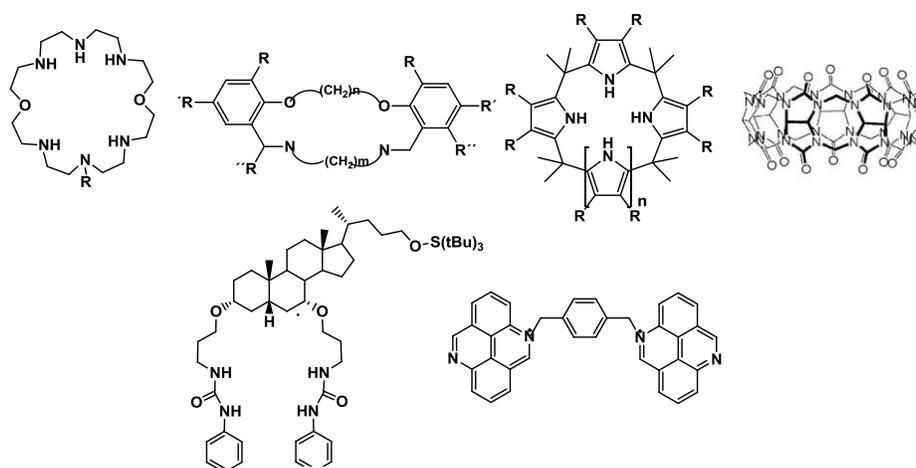


Figura 2. Estructuras químicas de moléculas anfitrionas de tipo macrocíclico y acíclico.

Las moléculas huésped pueden ser de diversa naturaleza, en la actualidad se estudian sistemas con aminoácidos y sus derivados, moléculas orgánicas pequeñas, metales y aniones orgánicos [Okonula *et. al.*, 2008].

El término supramolecular va mas allá del estudio de sistemas simples anfitrión-huésped, existen complejos supramoleculares que no están formados por la inclusión de un huésped en la cavidad del anfitrión (cavitatos), por el contrario estos se forman con anfitriones que poseen unas llamadas cavidades extramoleculares las

cuales en realidad están representadas por el espacio que existe entre dos o más moléculas anfitrionas (caltratos), sin embargo, este tipo de complejos tienen mayor relevancia en estado sólido (Figura3).

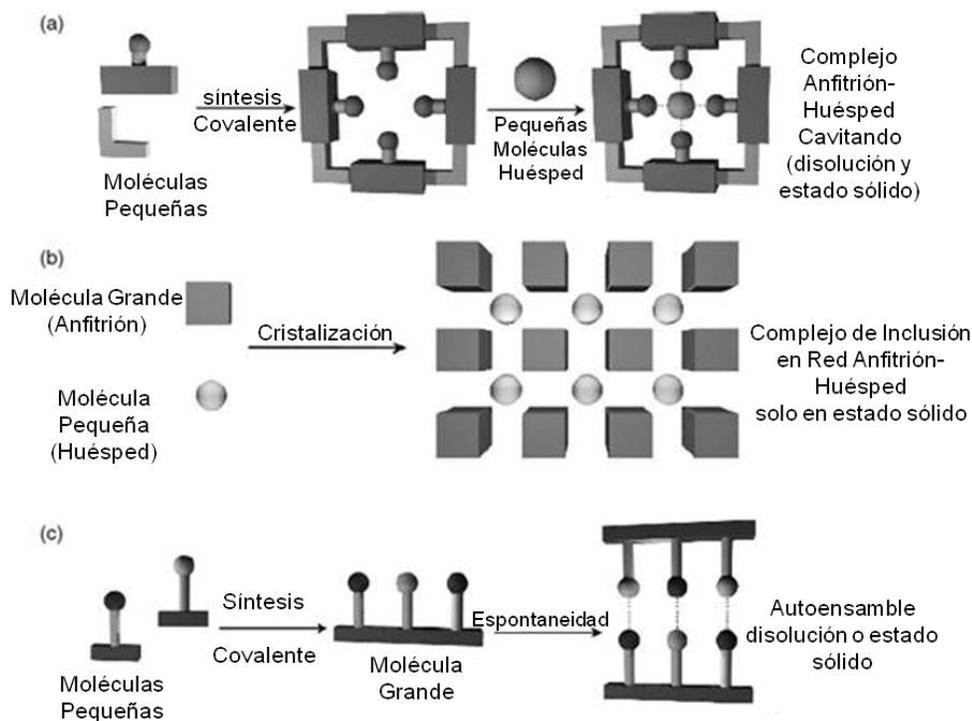


Figura 3. Representación esquemática de a) síntesis y conversión de un cavitando en cavitato por la inclusión de un huésped en la cavidad de una molécula anfitriona; b) inclusión de moléculas huésped en cavidades formadas entre moléculas anfitrionas resultando en la conversión de caltrando en caltrato y c) síntesis y autoensamble de un agregado supramolecular que no corresponde a la clásica descripción anfitrión-huésped [Steed *et. al.*, 2007].

Hay quienes consideran que los límites de la química supramolecular no están bien definidos y algunos sugieren a la química de coordinación como una de las posibles fronteras de la supramolecular. La química de coordinación se encarga del estudio de la formación de complejos de coordinación y de las características y propiedades que estos presenten. Estos complejos o compuestos de coordinación están formados por un ligante y un átomo o ión central y se presentan cuando estos interactúan entre sí por medio de enlaces covalentes coordinados. Desde el

descubrimiento y estudio de los primeros complejos con metales de transición por Werner (1893) han aparecido una gran variedad de sistemas basados en este tipo de interacción. De los ejemplos más conocidos están el descubrimiento en 1965 del cis-diaminodichloroplatino (II) como un potencial fármaco en el tratamiento del cáncer, el formado con magnesio en la clorofila la cual es esencial en la fotosíntesis de las plantas, y la hemoglobina, complejo formado con hierro, cuya función es transportar el oxígeno a las células. Actualmente la química de coordinación tiene varios enfoques y sus objetivos o aplicaciones van más allá de la química inorgánica, en los últimos años han sido desarrollados complejos entre macrociclos y metales con la intención de ser empleados como dispositivos o sensores de ciertos analitos [Basolo y Johnson, 1964; Rayner-Canham, 2000; Cotton y Wilkinson, 2006].

Existe diversidad en el tipo de complejos de coordinación aplicados a la química supramolecular, uno de ellos es la obtención de los llamados metaloensambles, reportados por primera vez por Fujita y colaboradores en 1990. La idea de los autores fue construir complejos metal-macrociclo en los cuales el metal estuviera unido a los ligantes bidentados lineales formando las esquinas de este macrociclo. En la Figura 4 se muestra la estructura del complejo polinuclear obtenido el cual se basa en Pd(II) con geometría cuadrada plana enlazado a la 4,4'-bipiridina [Fujita *et. al.*, 1990].

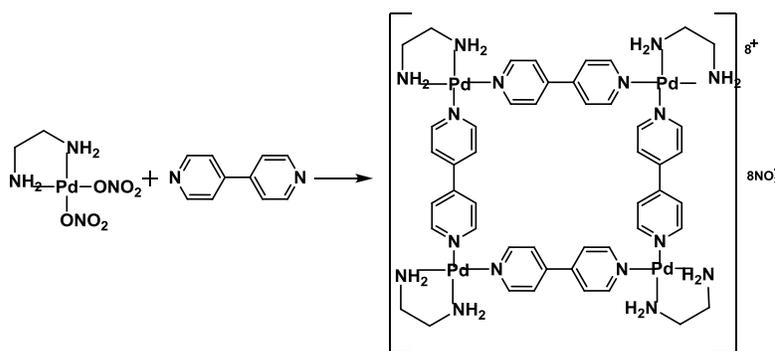


Figura 4. Metalomacrociclo formado por el complejo polinuclear $[(en)Pd(4,4'-bpy)]_4(NO_3)_8$ [Fujita *et al.*, 1990].

García-España y colaboradores reportaron en 2006 un sistema basado en 3-metil-6,8-di(2-piridil)-,2,3]triazol[5',1':6,1]pirido[2,3]pirimidina y Zn^{2+} como quimiosensor de algunos metales, aniones e incluso aminoácidos. El complejo mostró efectos sobre algunos aniones como nitrato y sulfato, así como con los aminoácidos L-glutamato y L-aspartato, entre los que se observó un mayor efecto sobre L-aspartato mostrando una respuesta fluorescente con una $K= 1 \times 10^4$ [Chadlaoui *et al.*, 2006].

Los ejemplos mostrados, demuestran que los límites entre la química de coordinación y la química supramolecular son finos y en algunas ocasiones una se considera parte activa de la otra. A continuación se describirán brevemente las interacciones no covalentes mediante las cuales estos sistemas supramoleculares son construidos.

3.2 Interacciones no Covalentes

Las especies supramoleculares se mantienen unidas mediante una gran variedad de interacciones no covalentes. En términos generales estas son de menor fuerza comparada con un enlace covalente alcanzando valores de enlace entre 2-300 kJ mol^{-1} , mientras los enlaces covalentes se encuentran entre 150-450 kJ mol^{-1} . Este grupo de interacciones no covalentes o también mencionadas en algunas ocasiones como interacciones supramoleculares fueron reconocidas por primera vez por van der Waals en el siglo XIX. En la Tabla 1 se muestran las principales interacciones y fuerzas de enlace que presentan, se evidencia que la formación de complejos supramoleculares mediante interacciones de tipo par iónico son de las más estables [Müller-Dethlefs y Hobza, 2000; Gale, 2006; Steed *et al.*, 2007].

Tabla 1. Resumen de las interacciones no covalentes y sus fuerzas de enlace [Steed *et. al.*, 2007].

Interacción	Fuerza (kJ mol ⁻¹)
Ión-ión	200-300
Ión-dipolo	50-200
Dipolo-dipolo	5-50
Puente de hidrógeno	4-120
Catión- π	5-80
π - π	0-50
van der Waals	<5
Efecto hidrofóbico	Relacionada con la energía de interacción del solvente.

3.2.1 Interacciones electrostáticas

Estas interacciones están fundamentadas en la ley de Coulomb y abarcan las interacciones ión-ión, ión-dipolo y dipolo-dipolo. La energía de interacción entre dos distribuciones de carga es una serie infinita que incluye las interacciones mencionadas anteriormente, así como carga-cuadrupolo, dipolo-cuadrupolo, cuadrupolo-cuadrupolo, etc. y todas ellas dependen en diferente medida del inverso de la distancia. En general la energía de interacción entre dos multipolos de orden n y m disminuye con la distancia como $r^{-(n+m+1)}$ [Leach, 1996]. Se considera que la interacción entre dos especies es calculada como la suma de las interacciones entre los pares de cargas puntuales, lo cual viene planteado en la ecuación 1 que se presenta a continuación.

$$V = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad \text{ec.1}$$

Donde N_A y N_B son las cargas puntuales de las moléculas (A y B), q_i y q_j son las cargas de los átomos de cada molécula, ϵ_0 es la constante de permitividad eléctrica en el vacío y r_{ij} es la distancia entre las moléculas (A y B).

Estas interacciones son consideradas de gran importancia a nivel biológico, las de tipo par iónico se mencionan como una de las más estudiadas y se observan en el reconocimiento de una enzima por su sustrato.

3.2.1.1 Ión-ión

Esta interacción se observa cuando dos especies con cargas opuestas están en contacto. Las interacciones de tipo electrostático son fuertemente dependientes de la distancia, en el caso de la interacción ión-ión depende del inverso de esta ($1/r$) y no muestran dependencia de la direccionalidad, es decir, éstas pueden ocurrir independientemente de la orientación de las especies participantes. La descripción clásica del par iónico proviene de las ecuaciones de Bjerrum y Fousse las cuales consideran la distancia entre los átomos, la constante dieléctrica y las cargas permanentes del anión y el catión. En algunos complejos formados mediante esta interacción se han encontrado magníficas correlaciones de K con respecto al número de puentes salinos propuestos para el cual se estiman valores de ΔG de -5 a -8 kJ/mol por puente. Un aspecto que afecta la estabilidad de la interacción es la fuerza iónica del medio, la cual puede ser analizada empleando la ecuación de Debye-Hückel. Para que estas interacciones se lleven a cabo y con el fin de incrementarlas la mayoría de las ocasiones se prefiere emplear disolventes cuya constante dieléctrica sea baja como cloroformo, acetonitrilo o diclorometano y se evita el agua ya que es un medio altamente competitivo [Jones y Gibson, 2003; Steed *et. al.*, 2007; Schneider, 2009].

En la química supramolecular existen muchos sistemas que forman complejos estables mediante estas interacciones. El reconocimiento de péptidos o nucleótidos generalmente se lleva a cabo mediante la formación de puentes salinos que involucran los grupos carboxilatos y fosfatos con anfitriones como macrociclos poliazas o ciclodextrinas con grupos amina.

3.2.1.2 Ión-dipolo

Esta interacción se establece entre una especie neutra y una cargada y su dependencia de la distancia es del inverso del cuadrado de ella ($1/r^2$), además que también muestran cierta dependencia de la orientación del dipolo, de tal forma que cuando una molécula neutra alinea o dirige su dipolo hacia la otra especie cargada resulta en interacciones atractivas con fuerzas de enlace alrededor de 5-200 kJ mol⁻¹. La presencia de estas interacciones se ha observado tanto en estado sólido como en disolución. La unión de algunos iones como Na⁺ a moléculas polares como agua es un ejemplo de este tipo de interacción. En el caso de la unión entre metales y algunas bases fuertes algunos autores consideran estos enlaces de coordinación del tipo ión-dipolo debido a la naturaleza electrostática de éstos.

Dentro de la química supramolecular existen sistemas clásicos para describirlas, algunos de ellos son los complejos que forman los éteres corona con diferentes derivados de amonio, donde la interacción se establece entre los oxígenos del éter y el hidrógeno del huésped cargado positivamente y la complejación de estos mismos anfitriones con metales alcalinos y alcalino-térreos. Por otro lado, también han sido observadas en la formación de rotaxanos donde se usan como macrociclos algunas ciclodextrinas y como ejes los cationes bipyridinio [Wenz *et. al.*, 2006; Schneider, 2009].

3.2.1.3 Dipolo-dipolo

Cuando los dipolos de dos especies se orientan adecuadamente es posible observar este tipo de interacción, la cual muestra una dependencia de la distancia del inverso del cubo de esta ($1/r^3$). Se consideran dos principales tipos de interacción dipolo-dipolo, uno de ellos es cuando las dos moléculas adyacentes alinean uno de sus dipolos y el otro tipo es cuando simultáneamente ambas alinean sus dos momentos dipolares. Por otro lado, debido a que los iones poseen mayor densidad de carga que los dipolos, las interacciones ion-dipolo son más fuertes que las dipolo-dipolo que operan con fuerzas de enlace de alrededor de 5-50 kJ mol⁻¹, además que en el caso de las primera solo se requiere que una de las moléculas se oriente

adecuadamente para llevar a cabo la interacción, a diferencia en las dipolo-dipolo en la cual se requiere la correcta orientación de ambas moléculas o especies. Aunque estas interacciones tienen significado en la formación de complejos, la mayoría de las veces son opacadas por interacciones más fuertes o por efectos competitivos del disolvente y como se mencionó anteriormente muestran dependencia de la direccionalidad

Los sistemas que más frecuentemente se detectan como formadores de estas interacciones son neutros polares y por lo regular son los que presentan grupos carbonilo, nitro y aminas, como por ejemplo C=O/C=O, C=O/CN, C=O/NO₂, C=N [Steed *et. al.*, 2007; Schneider, 2009; Steed y Atwood, 2009].

3.2.2 Puente de hidrógeno

Ocurre entre especies donadoras parcialmente negativas (D) y receptoras de un protón (A) y un hidrógeno localizado entre estas (Figura 5).



Figura 5. a) Representación clásica del puente de hidrógeno, b) puente de hidrógeno establecido entre un grupo carbonilo (aceptor) y un grupo amina (donador) [Steed *et. al.*, 2007].

Algunos autores consideran a esta interacción como electrostática y a través de esto explican la correlación entre la fuerza de enlace y la geometría del mismo, resultando en interacciones con fuerzas de enlace entre 4 y 120 kJ/mol y proponen que un puente tiene una fuerza individual relacionada con la basicidad del aceptor y la acidez del donador. Se considera que los puentes de hidrógeno más fuertes son los que presentan geometría lineal, como el que se forma en HF₂⁻, donde el

hidrógeno se encuentra entre los dos átomos de flúor. En la Figura 6 se muestran las representaciones de las geometrías observadas en los puentes de hidrógeno.

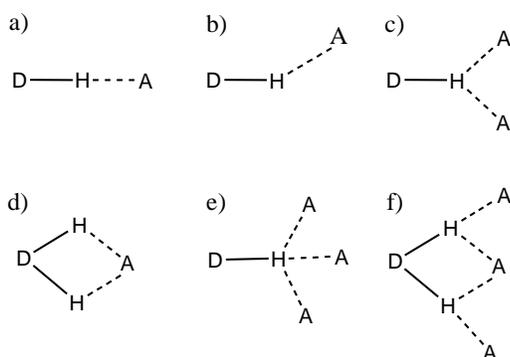


Figura 6. Geometrías del puente de hidrógeno a) lineal, b) doblada, c) donador bifurcado, d) aceptor bifurcado, e) trifurcado, f) triple centro bifurcado [Steed *et. al.*, 2007].

Durante los primeros años se consideraba que esta interacción se presentaba solamente en sistemas N-H...O, O-H...O y F-H...F, actualmente su definición se ha extendido a los sistemas C-H...O y C-H... π . A partir de la década de los 90's del siglo pasado se consideró a este nuevo tipo de puente de hidrógeno como no convencional donde las especies donadoras poseen las mismas características que en el puente de hidrógeno clásico, sin embargo, la especie aceptora difiere, la cual puede ser un par de electrones de un metal de transición o el par de electrones de un enlace σ .

El requisito de direccionalidad de esta lo hace selectivo al momento de formar complejos, por lo tanto dentro de la química supramolecular, es considerada la interacción de mayor importancia ya que es responsable de la formación de ensamblajes altamente organizados y estables; sin embargo, es difícil estudiarlo en sistemas acuosos debido a que el agua es un excelente donador y aceptor de puente de hidrógeno [Steed *et. al.*, 2007; Schneider, 2009].

3.2.3 Efecto hidrofóbico

A lo largo de los años el origen del efecto hidrofóbico ha sido explicado de diferentes formas, de las cuales la mayoría termina en aspectos termodinámicos. Por un lado se conoce como el rechazo del agua a los solutos no polares, lo cual explica

la baja solubilidad de estas en agua, y a su vez también se considera como la energía necesaria para formar una cavidad en un disolvente, el cual tiene mayor interacción con las moléculas del mismo disolvente que con cualquier otra.

La teoría clásica propuesta por Frank-Evans sugiere que este efecto se debe principalmente a la pérdida de libertad de las moléculas de agua involucradas en la solvatación de solutos no polares. Esta descripción requiere que las moléculas de agua estén orientadas a través de la superficie del soluto en una estructura tipo clartrato, la cual es comúnmente llamada “iceberg”, con la finalidad de mantener el mayor número de puentes de hidrógeno entre las moléculas de agua, sin embargo, con la formación de estas estructuras ordenadas en el disolvente hay un gran número de moléculas de agua que sufren una desventaja entrópica y por lo tanto hay una ganancia entálpica.

En algunos macrociclos con cavidad hidrofóbica las moléculas de agua no interactúan fuertemente con las paredes de dicha cavidad. Sin embargo, con la inclusión de un huésped hidrofóbico las moléculas de agua son desplazadas y la interacción del huésped con las paredes del macrociclo es más fuerte, a la vez que las moléculas excluidas de la cavidad interactúa más fuertemente con el resto del disolvente, lo cual supone una disminución de la energía del sistema y la formación de un complejo más estable, con contribuciones entálpicas y entrópicas. En la Figura 7 se muestra la representación de este efecto [Mizyed *et. al.*, 2011; Marmur, 2000; Steed y Atwood, 2007].

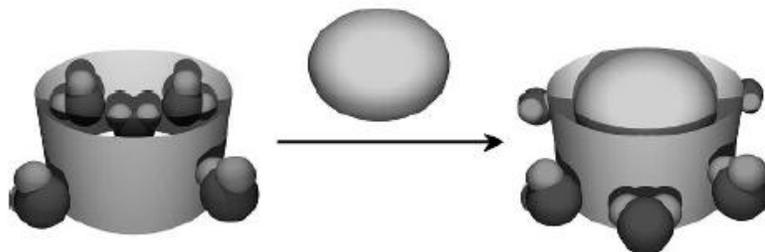


Figura 7. Liberación de moléculas de disolvente por la asociación de dos moléculas de soluto [Steed y Atwood, 2007].

Se ha observado este tipo de interacción en diferentes sistemas como micelas, vesículas, proteínas, ácidos nucleicos, análisis de drogas y en los últimos años en complejos anfitrión-huésped, de los cuales los más estudiados son los complejos formados con ciclodextrinas y ciclofanos. Ejemplo de ello es el [3]pseudorotaxano reportado recientemente por Ding y colaboradores, que incluye una molécula de ciclodextrina y una de cucurbituril como ruedas, para el cual mencionan las interacciones ión-dipolo, hidrofóbica y transferencia de carga como responsables de la formación de los ensamblajes [Steed y Atwood, 2007; Ding, *et. al.*, 2011].

3.2.4 π - π

Las interacciones que se establecen entre sistemas π son de gran importancia en diferentes niveles y ejemplo de ello son las observadas en diferentes procesos biológicos como el apilamiento de proteínas y la estructura del ADN [Carroll *et. al.*, 2008; Steed *et. al.*, 2007].

En 1990 Hunter y Sanders propusieron un modelo basado en interacciones electrostáticas y van der Waals que explica las diferentes geometrías observadas en algunos sistemas π . Los compuestos aromáticos poseen una ligera polarización en los enlaces C-H resultando en una ligera carga negativa en el centro del enlace en relación con la ligera carga positiva de los hidrógenos del borde de la molécula, lo cual puede introducir dipolos moleculares. Cuando estos multipolos se presentan, la energía de estabilización electrostática es la fuente de direccionalidad en las interacciones aromáticas. El concepto multipolo puede ser sustituido para emplearse como orientación favorable, con lo cual se refieren a las cargas positivas o negativas de determinadas secciones de la molécula, de la cual se considera como negativa la nube de electrones π del sistema conjugado, mientras que la positiva es la estructura σ de la molécula vecina. Teniendo esto en mente, se considera que existen dos principales orientaciones o conformaciones de las moléculas aromáticas favorables para interactuar: la primera es cuando las dos unidades están desplazadas, y la

interacción ocurre entre el centro de cara de una de ellas con la periferia de la otra (Figura 8a), y la segunda, conocida como cara-borde consiste en la interacción de ambas moléculas mediante estas porciones de sus estructuras (8b). Por otro lado, existe otra posición de interacción de sistemas aromáticos, sin embargo, se considera poco favorable, y consiste en los dos sistemas cara-cara paralelos, pero no desplazados lo cual resulta en interacciones repulsivas [Hunter y Sanders, 1990; Atwood y Steed, 2004; Steed y Atwood, 2007].

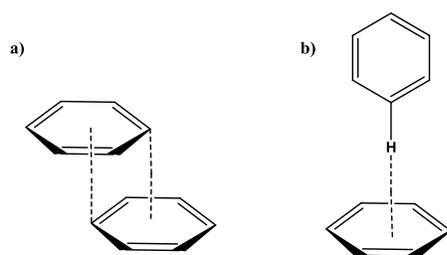


Figura 8. Las conformaciones favorables para la interacción aromática son: a) cara-cara desplazado y b) cara-borde [Steed *et. al.*, 2007].

Estas interacciones son débiles, de tal forma que la interacción de un par de moléculas de benceno tiene una fuerza de 2.2 kJ/mol. Los sistemas heteroaromáticos (O, N y S incorporados en la estructura) son más propensos a presentar estas interacciones, debido a que se observa un incremento en la deslocalización de electrones en el sistema y se favorecen las conformaciones desplazadas; de igual forma las cargas netas presentes en estos sistemas influyen en su geometría y energía [Steed y Atwood, 2007]

La presencia de estas interacciones en la síntesis de macrociclos se vuelve importante en determinados sistemas como el reportado por los grupos de Azumaya y Marsella, donde mencionan la estabilidad aportada al sistema sintetizado, lo cual se tradujo en rendimientos más altos [Marsella *et. al.*, 2001; Katagiri *et. al.*, 2009;]. Dentro de los sistemas supramoleculares, existe una gran variedad de complejos formados con ayuda de las interacciones aromáticas, y uno de los principales macrociclos que interaccionan mediante estas es el grupo de los ciclofanos.

3.2.5 Cation- π

Esta es una interacción atractiva que se establece entre un catión y un sistema simple con electrones π ; es considerada de tipo electrostático y se basa en la atracción de una carga positiva hacia el centro potencialmente negativo asociado con la cara del sistema π . Esta fue revelada por Kebarly y colaboradores en 1981 a partir de unos estudios en fase gaseosa demostraron que el benceno mostraba competencia a la molécula de agua para unirse con K^+ [Steed y Atwood, 2007].

Ejemplos de la presencia de estas interacciones a nivel biológico es la selectividad observada en los canales de potasio y la unión selectiva de acetilcolina al sitio de la enzima acetilcolina esterasa. Por otro lado, en sistemas artificiales el modo de unión de sistemas calixareno-catión involucra efectos cooperativos entre interacción catión- π y fuerzas electrostáticas.

La mayoría del conocimiento de esta interacción es derivado de estudios teóricos y de datos experimentales en fase gaseosa. Algunos modelos teóricos muestran interacción catión- π favorable cuando el catión se aproxima al anillo a través del carbono plano, sin embargo, este no es el único sistema en el que se pueden presentar estas interacciones. En la Figura 9 se muestran las diferentes formas en que este tipo de interacción puede ocurrir.

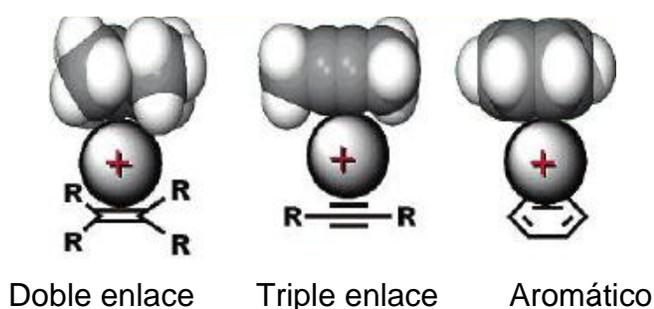


Figura 9. Tipos de interacción catión- π que pueden ser observadas [Gokel *et. al.* 2002].

Algunos estudios muestran que la forma de unión de los calixarenos a los cationes involucran fuerzas electrostáticas además de la interacción catión- π . Los estudios utilizando anisol como modelo de la porción fenil-O-CH₂ del calixareno

revelaron que algunos cationes prefieren unirse al átomo de oxígeno más que al anillo aromático por 1 kCal/mol, así como la confirmación de la geometría óptima para una buena interacción catión- π sucede cuando el catión se aproxima de forma perpendicular al centro del anillo aromático, en el cual el momento cuadrupolar es más fuerte [Macias *et. al.*, 2003, Cametti *et. al.*, 2005].

3.2.6 Anión- π

La interacción anión- π se establece cuando una especie con carga negativa es atraída al centro neutro de un anillo aromático deficiente en electrones y además por una polarización inducida por el anión (Figura 10). En 2007 García-Raso propuso que las interacciones que se dan entre un anión o catión con un sistema π son más fuertes que las de tipo π - π [Berryman *et. al.*, 2007; García-Raso *et. al.*, 2007; Hay y Bryantstev, 2008].

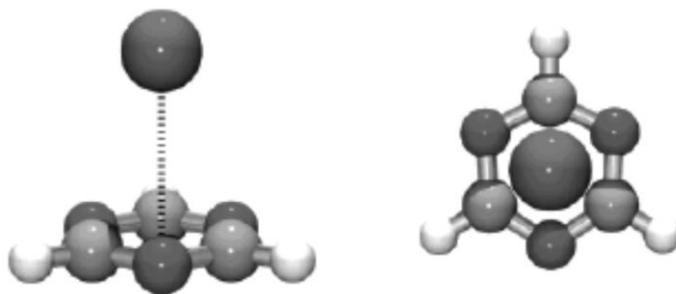


Figura 10. Observación teórica de la formación de un complejo anión- π ocurrida entre el anión Cl^- y triazina [Berryman *et. al.*, 2007].

El estudio por rayos X de Berryman y colaboradores acerca de los complejos de algunos haluros con diferentes anillos aromáticos muestra una interacción anión- π más favorable cuando el anión se aproxima al anillo por los bordes más que por el centro de este, contrario a lo que anteriormente se había especulado por métodos teóricos. Estas interacciones han sido reconocidas en una gran variedad de estructuras, dentro de las que se encuentran algunas arquitecturas supramoleculares. Meyer y colaboradores reportaron en 2004, que aún y cuando las

interacciones que establece un sistema π con un anión se considera serán repulsivas es posible encontrarlas en diferentes sistemas, y ellos hacen referencia a diversos estudios por RMN y a nivel computacional, donde mencionan que la interacción entre 1, 3, 5-trinitrobenceno y un anión es energéticamente favorable. Por otro lado, Mascall y colaboradores reportaron un complejo formado por el anión cloruro y el centro de la triazina con una distancia de 3.2 Å entre el anión y el centro del anillo, donde el primero se encuentra sobre el C₃ del anillo [Mascall *et al.*, 2002; Demeshko *et al.*, 2004].

3.2.7 van der Waals

La primera evidencia sobre la existencia de este tipo de interacción fue reportada por Johannes Diderik van der Waals en 1873. Estas interacciones incluyen tres diferentes tipos de asociación entre dipolos y surgen a partir de las fluctuaciones de la distribución de electrones entre dos especies que se encuentran cercanas. La fuerza de estas interacciones es dependiente de la polarizabilidad de las moléculas que participan, siendo las más polarizables las que forman interacciones más fuertes y su dependencia de la distancia es expresada como $1/r^6$.

Cuando las moléculas que están interactuando a cierta distancia poseen dipolos permanentes y alinean esos dipolos de forma atractiva se conocen como interacciones de Keesom. Por otro lado, cuando una molécula con un dipolo permanente induce un dipolo en otra cercana se conocen como interacción de Debye y por último la interacción entre dos moléculas no polares pero polarizables es conocida como interacción de London [Parsegian, 2006]. En la química supramolecular, mas específicamente en sistemas anfitrión-huésped, estas interacciones juegan roles importantes.

3.3 Reconocimiento Molecular

El reconocimiento molecular es una de las grandes áreas que conciernen a la química supramolecular. La forma en que un anfitrión y un huésped se asocian generalmente está mediada por las interacciones no covalentes que participan

simultáneamente en ese proceso [Lehn, 1995]. El principio llave-cerradura propuesto por Fisher describe los factores esenciales en el proceso de reconocimiento molecular, uno de ellos es el ajuste geométrico perfecto que debe existir entre ambas especies [Schneider H.-J., 2009]. Por otro lado, y algo que va de la mano con lo anterior es la existencia de los sitios necesarios de unión entre ambas especies, es decir, que estos sitios de unión en el anfitrión sean complementarios en el huésped. Cuando un anfitrión muestra preferencia hacia un determinado huésped se conoce como selectividad, y surge de los factores mencionados anteriormente. El ejemplo más utilizado para describir este principio es el de los sistemas enzimáticos. Koshland propuso que el mecanismo de unión de estos sistemas es más de un proceso activo, donde la enzima cambia de forma durante el enlace con la finalidad de unirse con el sustrato, esto se conoce como ajuste inducido, lo cual de cierta forma se opone a la preorganización. Cuando un anfitrión está preorganizado, este no debe sufrir grandes cambios conformacionales para unir al huésped, de tal forma que son energéticamente más favorables (Figura 11), esto en muchas ocasiones es referido como efecto macrociclo, debido a que estos compuestos poseen una mayor preorganización que sus análogos de cadena abierta [Steed *et. al.*, 2007].

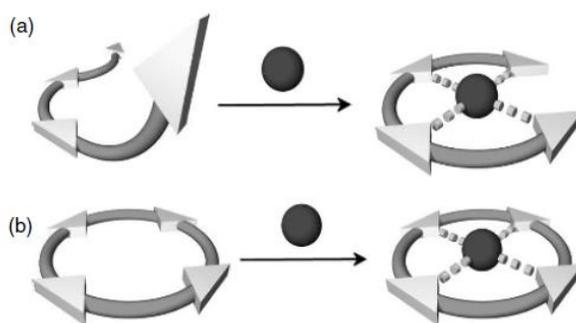


Figura 11. a) La molécula de cadena abierta no preorganizada debe sufrir mayores cambios conformacionales con la finalidad de unirse a un huésped. b) Un macrociclo el cual posee una estructura más preorganizada no necesita cambios conformacionales significativos al momento de unirse a determinado huésped [Steed *et. al.*, 2007].

Un ejemplo más preciso es el caso de las poliaminas acíclicas y macrocíclicas que se muestran en la Figura 12. Ambos compuestos son capaces de unir cationes metálicos como Zn^{2+} y Cu^{2+} , sin embargo el macrociclo muestra complejos 10,000 veces más fuertes que su análogo de cadena abierta [Steed, 2007].

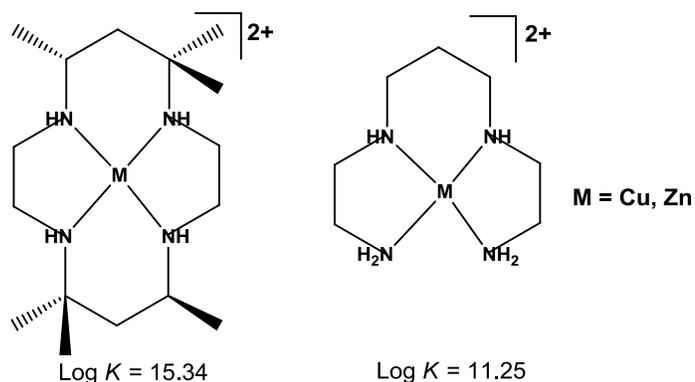


Figura 12. Estructura de los anfitriones macrocíclicos y acíclicos tipo poliamina. La poliamina macrocíclica muestra unión mas fuerte con su huésped debido al efecto macrociclo [Steed, 2007].

En lo que se refiere a la selectividad, Schneider cita ejemplos de sistemas sintéticos, uno de ellos es un macrociclo que es una combinación entre un éter corona y un calixareno el cual es capaz de discriminar eficazmente entre sodio y potasio, incluso con mejores resultados que el macrociclo natural valinomicina. En 1983 Hosseini y colaboradores reportaron un complejo formado en agua entre un macrociclo azacorona éter y un trifosfato obteniendo un valor de $\log K = 11$. Sin embargo, también existen complejos formados con macrociclos naturales como el que reportaron Michaels y colaboradores en 2001 con ciclodextrinas. Estos macrociclos se unen a través de múltiples interacciones a algunos derivados de porfirinas con valores de $\log K$ superiores a 9 [Schneider, 2009].

3.3.1 Reconocimiento dirigido hacia derivados de aminoácidos

Una de las metas u objetivos de muchos investigadores que se dedican a la química supramolecular es imitar los procesos biológicos y entender cada una de las etapas que ocurren en determinado proceso. Es por ello que cada vez existe un

mayor número de reportes con sistemas diseñados específicamente para reconocer determinado tipo de huéspedes y por otro lado el uso de receptores de tipo natural ha tenido gran éxito en esta área de investigación. Un área que ha recibido gran atención es el reconocimiento dirigido hacia nucleótidos y algunos aminoácidos y sus derivados.

Existen un gran número de sistemas capaces de unir mediante interacciones no covalentes este tipo de huéspedes, las ciclodextrinas es uno de los grupos de receptores que han sido más extensamente estudiados hacia una gran diversidad de huéspedes, incluyendo los aminoácidos y sus derivados. Algunos reportes muestran resultados donde una α -CD forma complejos de inclusión con algunos derivados de aminoácidos en medio acuoso, así como el reconocimiento de aminoácidos en su forma metil éster por una γ -CD, aunque la formación de este complejo generalmente conduce a la hidrólisis de la molécula anfitriona. Por otra parte en un reporte de Goto *et. al.* en 2002, se observó que un receptor tipo calix[4]areno unía fuertemente en agua a algunos L- α -aminoácidos [Clark, 2001; Atwood y Steed, 2004].

Recientemente en nuestro grupo de investigación fueron estudiados nucleótidos aniónicos -mono, -di y -tri fosfatos, así como los aminoácidos D/L fenilalanina utilizando como receptores dos macrociclos semisintéticos derivados de la tetrandrina funcionalizados con grupos antraquinona **1** y acridina **2** (ver Figura 13). Estos macrociclos exhibieron constantes de asociación más altas con los nucleótidos con mayor carga, mientras que en los estudios con fenilalanina se observó que el receptor **1** muestra selectividad hacia el enantiómero L de este aminoácido en su forma zwitteriónica [Moreno-Corral y Lara, 2008].

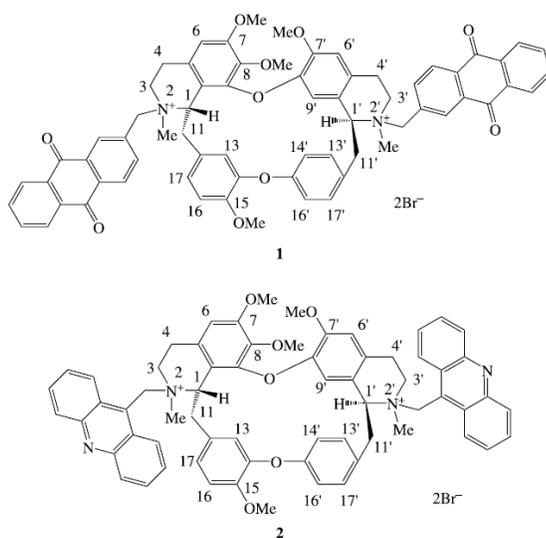


Figura 13. Estructuras químicas de los macrociclos derivados de la tetrandrina 1) funcionalizado con antraquinona 2) funcionalizado con acridina [Moreno-Corral y Lara, 2008].

En 2009 Dalla Cort y su grupo reportaron la síntesis de un complejo tipo base de Schiff llamado Zn-Salophen (Figura 14) el cual fue estudiado como receptor para algunos α -aminoácidos. Los resultados que este grupo de investigación obtuvo muestran un receptor con alta habilidad de discriminar quiralmente entre los isómeros L/D fenilalanina mostrando un valor de K_L/K_D de 9.6 en agua. Por otro lado, se llevaron a cabo experimentos por UV/Vis para determinar la constante de asociación con seis aminoácidos y en estos se evidenció una $K = 3800 \text{ M}^{-1}$ para glicina y $K < 5 \text{ M}^{-1}$ y $K < 10 \text{ M}^{-1}$ para los isómeros L de triptófano y prolina respectivamente [Dalla Cort *et al.* 2009].

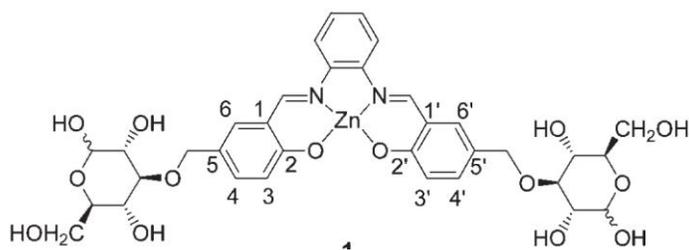


Figura 14. Estructura del complejo Zn-salophen con alta habilidad de discriminar isómeros quirales de fenilalanina [Dalla Cort *et al.* 2009].

Sistemas similares han sido empleados para el reconocimiento de aminas, aminoácidos y aminoácidos en su forma metil éster y oligopéptidos [Mizutani *et al.*, 1999; Tong *et al.*, 2001].

Mamardashvili *et al.* reportaron en 2004 un sistema basado en un trabajo previo de Mizutani y colaboradores (Figura 15a) en el que mostraron el reconocimiento molecular de los derivados de aminoácidos basado en la coordinación hacia el metal del complejo. La estructura de Mamardashvili está formada por un complejo Zn-arilporfirina en el cual variaron la posición y número de anillos aromáticos unidos a la porfirina (Figura 15b). Los estudios en disolución estuvieron dirigidos hacia glicina, α -alanina y leucina, todos en forma metil éster en los cuales se evidenció la formación de complejos de estequiometría 1:1 observando en todos los casos un ligero incremento en la K conforme se introducían sustituyentes aromáticos a la estructura del receptor [Mizutani *et al.* 1993, Mamardashvili, 2004].

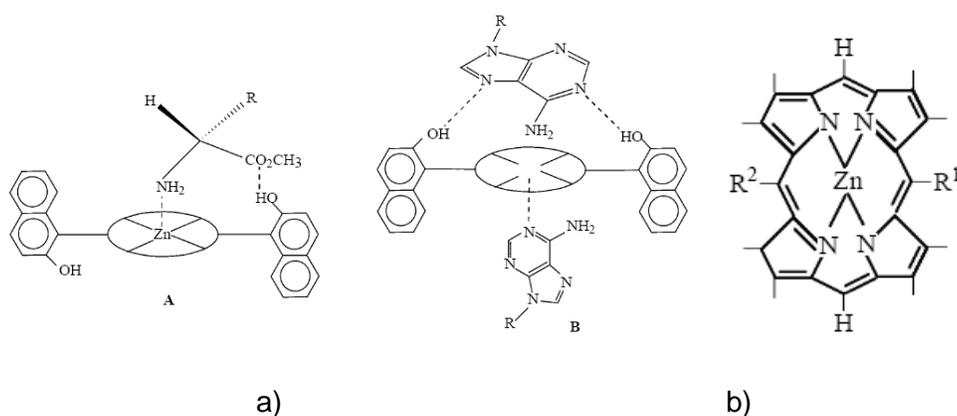


Figura 15. a) Estructura del complejo reportado por Mizutani *et al.* b) estructura del receptor Zn-arilporfirina empleado para el reconocimiento molecular dirigido hacia aminoácidos metil éster [Mizutani *et al.* 1993, Mamardashvili, 2004].

Por otro lado, la habilidad de discriminar quiralmente una mezcla de aminoácidos es una característica requerida en muchas áreas de la química. El desarrollo de sistemas capaces de realizar esta función es uno de los objetivos que un gran número de grupos de investigación persigue actualmente.

Sato y Shizuma reportaron en 2008 el diseño y síntesis de dos receptores quirales con átomos de nitrógeno en el sitio de complejación capaces de actuar como anfitriones de huéspedes catiónicos como los ésteres de aminoácidos. La habilidad de reconocimiento quiral se evaluó en CHCl_3 por UV/Vis y FAB-MS. En la Figura 16 se muestra la propuesta de los sitios y modo de complejación del sistema. Las K encontradas por UV/Vis mostraron afinidades más altas para los complejos formados entre los enantiómeros R y S alanina isopropil éster con el receptor 7 (Figura 16b); sin embargo, en cuanto a la habilidad de discriminación quiral la mejor relación K_R/K_S fue la del receptor 6 (Figura 16a) con valor de $K_R/K_S= 2.13$ contra $K_R/K_S= 1.06$ del receptor 7, lo que sugiere que las unidades terminales del receptor juegan un rol estérico importante en el proceso de complejación [Sato y Shizuma, 2008]. Los experimentos de FAB-MS mostraron resultados similares a los encontrados por UV/Vis.

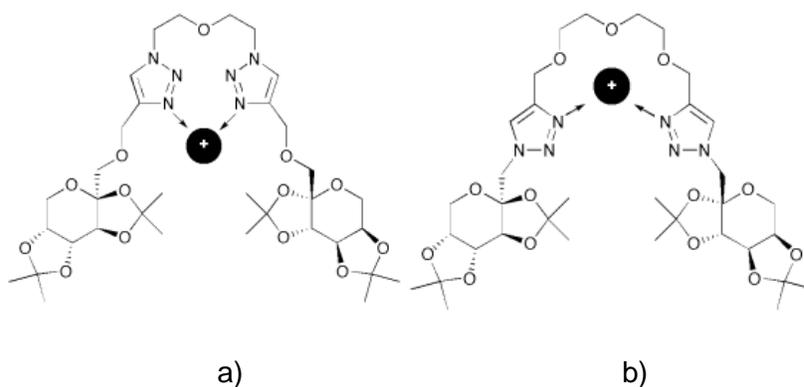


Figura 16. Posibles modos de complejación propuestas por el grupo de Sato *et. al.* de los receptores etiquetados como a) **6** y b) **7** [Sato y Shizuma, 2008].

Hasta este punto se han abordado temas concernientes a la formación de complejos anfitrión-huésped, a continuación se estudiarán otros tipos de sistemas supramoleculares.

3.4 Ensamblajes Supramoleculares

Los ensamblajes en la química supramolecular consisten en la agregación espontánea de dos o más especies, sean iones o moléculas, con la finalidad de lograr una estructura más grande y compleja. Como es de suponer, estos ensamblajes supramoleculares o autoensamblajes generalmente se mantienen unidos mediante interacciones no covalentes, y se les considera como topológicamente conectadas. Las interacciones de tipo aceptor-donador han sido ampliamente explotadas en la construcción de muchos ensamblajes supramoleculares, un ejemplo de ello es la síntesis de familias de rotaxanos y catenanos cargados [Colquhoun *et. al.*, 2010].

La importancia de estos sistemas autoensamblados radica en que un gran número de ellos poseen características físicas muy interesantes y en la actualidad algunos de ellos son empleados como modelos futuros de máquinas o dispositivos moleculares a nivel nanométrico. Dentro de esta área, existe una gran diversidad de estructuras, y hay quienes consideran los metalomacrociclos dentro de esta, sin embargo, las estructuras más representativas e importantes son los catenanos, rotaxanos y pseudorotaxanos (Figura 17).

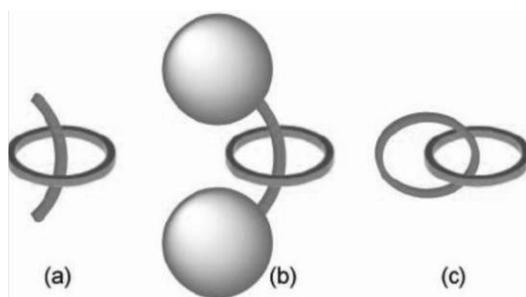


Figura 17. Representación esquemática de algunos ensamblajes supramoleculares a) pseudorotaxano, b) rotaxano, c) catenano [Lankshear y Beer, 2007].

Debido al interés particular de nuestro grupo en los sistemas tipo pseudorotaxano, a continuación se describen algunos reportes recientes de este tipo de ensamblajes.

3.4.1 Pseudorotaxanos

Los pseudorotaxanos son complejos supramoleculares que consisten en dos piezas fundamentales, la primera es la molécula macrocíclica representada por una rueda o anillo, y la segunda es la molécula lineal, representada por un componente lineal o eje que pueda ser incluido en la cavidad del macrociclo. Estos sistemas son considerados como los precursores de los rotaxanos [Blight *et al.*, 2009].

Existe un gran número de estrategias para la obtención de este tipo de ensamblajes, las cuales emplean las interacciones no covalentes como puente de hidrógeno, efecto hidrofóbico, π - π , etc. para favorecer el equilibrio hacia la formación del pseudorotaxano contra los componentes libres. Por otro lado, en muchos de los casos reportados para la obtención de estos complejos, es frecuente encontrar resultados que exponen la necesidad del empleo de un metal como plantilla para la formación del mismo. En 2008 el grupo de Frey mostró la síntesis de cada uno de los componentes necesarios para la formación de un [2]pseudorotaxano basado en fenantrolina (Figura 18). Estos autores reportan el uso de Cu (I) como plantilla y concluyen que la presencia de este metal contribuye de manera significativa en la formación de este complejo supramolecular al coordinarse con los átomos de nitrógeno presentes en la estructura de la rueda y del eje [Frey *et al.*, 2008, Crowley *et al.*, 2009].

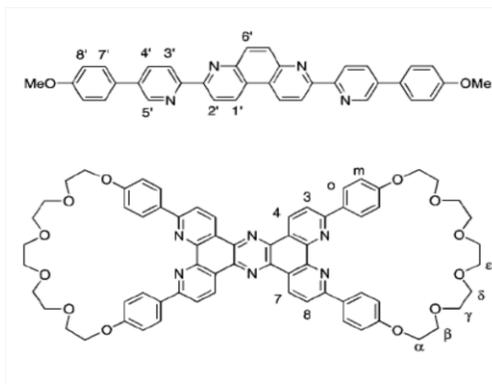


Figura 18. Estructuras químicas de las moléculas empleadas en la formación del pseudorotaxano, en la parte superior de la imagen se muestra el eje y en la inferior el macrociclo o rueda [Frey *et al.*, 2008].

Cabe mencionar que no siempre la plantilla consiste en un catión metálico, una amplia gama de ensamblajes que contienen componentes cargadas tipo piridinio, guanidinio, imidazolio y bencimidazolio se forman debido a interacciones de tipo electrostáticas entre ellos y ligantes aniónicos.

El grupo de Sambrook obtuvo un pseudorotaxano mediante el uso de una plantilla aniónica. Los resultados obtenidos por RMN ^1H y calorimetría isotérmica evidenciaron la importancia de la naturaleza del anión utilizado, así como la fuerza del par iónico generado en el ensamblaje [Sambrook *et. al.* 2005]. En la Figura 19 se muestran las estructuras macrocíclicas generadas por este grupo y que fueron empleadas como ruedas en la formación de los pseudorotaxanos.

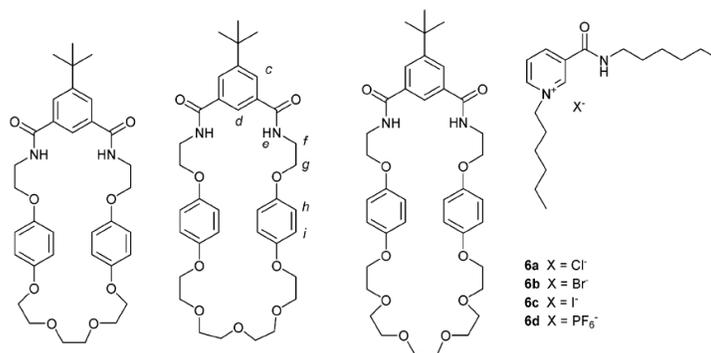


Figura 19. Estructuras macrocíclicas sintetizadas por Sambrook *et al.*, [Sambrook *et al.*, 2005].

Zhu *et. al.* reportaron la formación de un pseudorotaxano empleando dos derivados del éter corona 32C10 como rueda y paraquat como eje (ver Figura 20). Este sistema se estudió en diferentes mezclas de disolventes variando la polaridad de los mismos. Las interacciones mediante las cuales opera el ensamblaje son de tipo electrostático y los valores de las constantes encontradas se ven afectados tanto por la polaridad del disolvente como por la naturaleza del anión presente, los cuales fueron hexafluorofosfato, cloruro y triflato. Las constantes mas altas se obtuvieron cuando el triflato funcionaba como contraión y la mezcla de disolventes de baja polaridad [Zhu *et al.*, 2009].

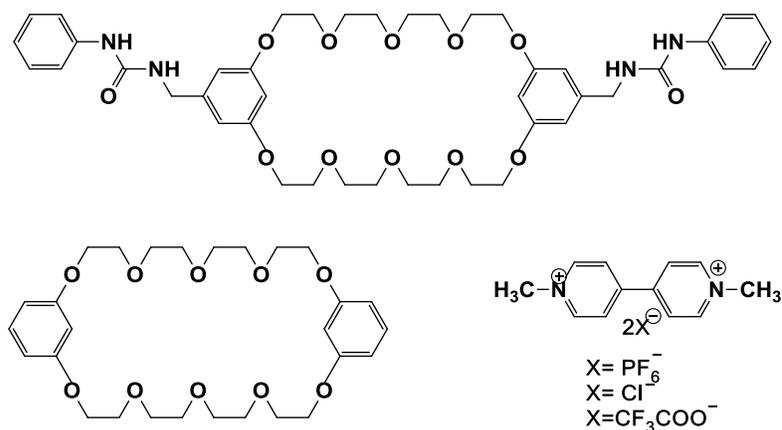


Figura 20. Estructuras de los componentes empleados en la formación de [2]pseudorotaxanos [Zhu *et al.*, 2009].

El grupo de Loeb presentó unos complejos en los cuales se analizó el efecto de la posición de los sustituyentes presentes en el eje sobre las K de los complejos [Vella *et. al.*, 2006]. En la Figura 21 se muestran las estructuras de las especies empleadas. Los ejes cambian su estructura dicatiónica a tetracatiónica al adicionar un ácido de Lewis al medio (MeCN) logrando de esta forma un pseudorotaxano de tipo encendido-apagado al observar un cambio de color de la disolución, al mismo tiempo que se incrementa la afinidad entre las especies y se refleja en el aumento del valor de la K de 34 M^{-1} del eje dicatiónico hasta 156 M^{-1} con el eje tetracatiónico.

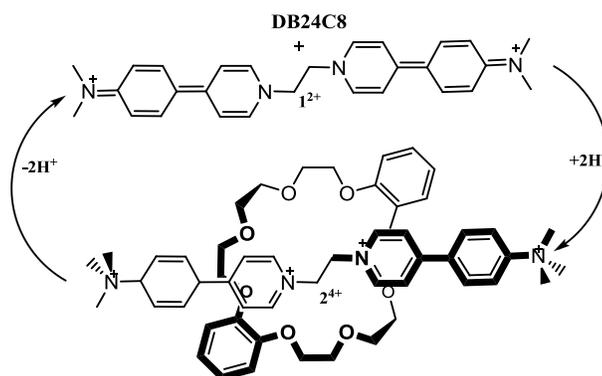


Figura 21. Estructura propuesta del [2]pseudorotaxano reportado por el grupo de Loeb [Vella *et. al.*, 2006].

Los estudios con estos pseudorotaxanos evidenciaron el aumento de las K al cambiar el disolvente empleado por otro de mayor polaridad, en este caso de acetonitrilo a nitrometano el valor de K cambió para el dicatión de 34 M^{-1} a 65 M^{-1} y para el tetracatión de 156 M^{-1} a 251 M^{-1} . Por otro lado, el grupo de Wisner publicó un trabajo, utilizando CDCl_3 como medio, en el cual demostraban la importancia tanto en disolución como en estado sólido del puente de hidrógeno como fuerza directriz en la formación de complejos interpenetrados, así como el efecto de la naturaleza electrodonadora y/o electroattractora de las especies participantes y como esta se ve reflejada en los valores de las K obtenidas para estos ensambles, las cuales van desde 1.2×10^3 hasta $6.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ [Blight *et. al.*, 2007 y 2009].

Los sistemas expuestos son algunos ejemplos de la gran variedad de estructuras que pueden ser empleadas para la formación de este tipo de ensambles y la importancia que tiene tanto el medio como las características electrónicas de las especies participantes.

3.4.1.1 Pseudorotaxanos formados mediante ejes derivados de imidazolio

El grupo de Schmitzer publicó en 2008 la formación de pseudorotaxanos donde emplean como ejes sales dicatiónicas derivadas de imidazolio, teniendo como contraiones Br_2^- y PF_6^- como rueda cuatro diferentes macrociclos, β -ciclodextrina (β -CD), cucurbit[7]uril (CB[7]), éter dibenzo-24-corona-8 (DB24C8) y tetrapropoxicalix[4]areno (C[4]P) (ver Figura 22). La formación de los complejos se monitoreó mediante RMN, apoyándose en técnicas de dos dimensiones como NOESY, y dependiendo del contraión presente utilizaron como disolvente $\text{CDCl}_3:\text{MeCN-d}_3$ 80:20 ó MeCN-d_3 , [Noujeim *et. al.*, 2008].

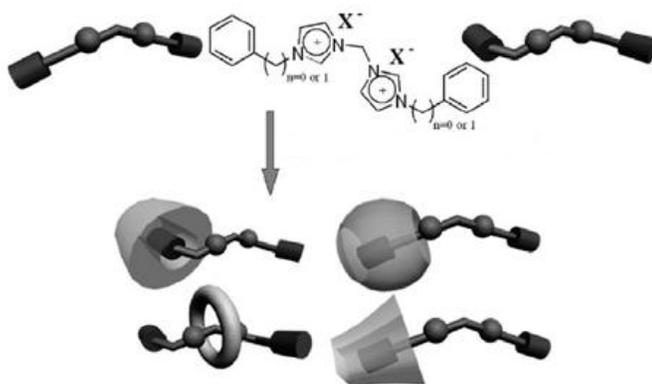


Figura 22. Representación de los complejos de inclusión tipo pseudorotaxanos obtenidos por el grupo de Schmitzer [Noujeim *et. al.*, 2008].

Los resultados mostraron en su mayoría complejos con estequiometrías simples (1:1). Los valores de K de β -CD y CB[7] fueron similares (en el orden de 10^3 M^{-1}), mientras que la K más baja se obtuvo con DB24C8 como anfitrión (56 M^{-1}), y el valor más elevado (17000 M^{-1}) fue para el sistema formado con el eje que contenía PF_6^- , empleando como macrociclo C[4]P, el cual posee una geometría que favorece la formación del complejo mediante interacciones de tipo π - π y catión- π . La versatilidad observada para esta sal dicatiónica la posiciona como un candidato ideal en la formación de complejos de inclusión con una gran variedad de moléculas receptoras [Noujeim *et. al.*, 2008].

En la actualidad una gran parte de los complejos tipo pseudorotaxano han sido formados empleando éteres corona o algún derivado de ellos. En particular el grupo de investigación de Loeb ha reportado varios sistemas supramoleculares empleando diversas sales catiónicas derivadas de bencimidazolío, así como de ejes con grupos piridinio y dibencilamonio (ver Figura 23), todos sintetizados por ellos y en todos se emplea DB24C8 como rueda [Loeb *et. al.*, 2005; Vella *et. al.*, 2006; Li y Clarkson, 2007].

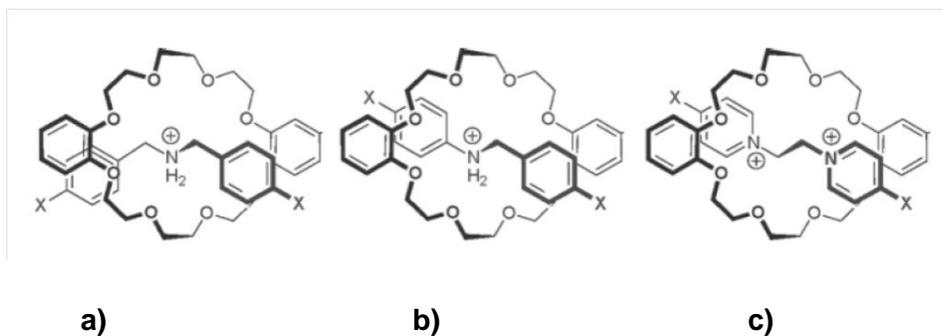


Figura 23. Estructuras de los complejos tipo [2]pseudorotaxano formados por entre DB24C8 y a) N,N-dibenzilamonio, b) bencilanilinio y c) bis(piridinio)etano [Loeb *et. al.*, 2005].

Otro ejemplo del empleo de las sales bencimidazolio como ejes para la formación de pseudorotaxanos es el obtenido por el grupo de investigación de Tiburcio-Báez. Ellos reportan que estas sales dicatiónicas penetran la cavidad del DB24C8 para formar los correspondientes pseudorotaxanos (ver Figura 24). Proponen que manteniendo la geometría y carga del sistema y haciendo una sustitución de los enlaces C-H en la estructura del eje reportado por Loeb y colaboradores (Figura 23) por una versión más ácida podría crear una plantilla que interactúe correctamente con el macrociclo.

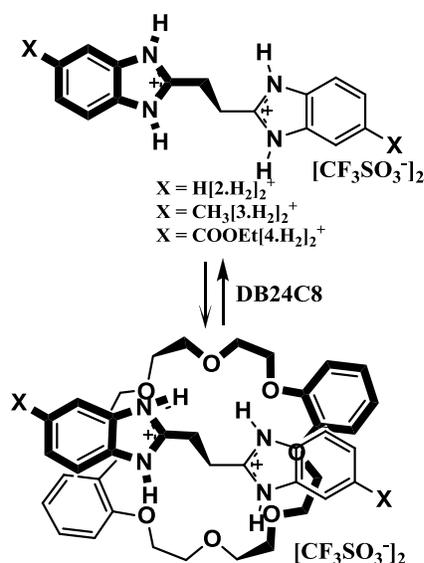


Figura 24. Estructura del [2]pseudorotaxano obtenida por Castillo [Castillo *et. al.*, 2007].

Para evaluar la formación del complejo ellos llevaron a cabo experimentos de complejación por RMN en MeCN-d₃, con sales sustituidas con grupos electrodonadores y electroattractores y utilizando como contraiones [BF₄]⁻², [CF₃SO₃]⁻² y [CF₃COO]⁻². Las *K* obtenidas arrojan valores de 2.5-5.4x10² M⁻¹ y solamente en el caso de las sales que contenían [CF₃COO]⁻² el valor fue nulo, lo cual puede deberse a la formación de pares iónicos en disolución. Las interacciones no covalentes que dirigen esta complejación son puente de hidrógeno, ión-dipolo e interacciones π-π. La introducción de grupos electrodonadores al sistema incrementa las interacciones electrostáticas y por consiguiente aumenta el valor de *K*. Por otro lado, el control de la penetración del eje en la cavidad del macrociclo puede ser logrado mediante un control ácido-base en el sistema.

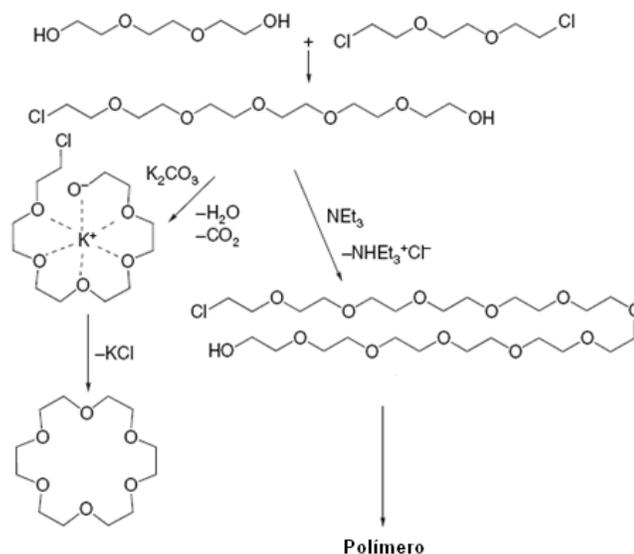
3.5 Síntesis de Moléculas Anfitrionas

En la actualidad existe gran interés en el desarrollo de sistemas que sean fáciles de sintetizar y posean versatilidad para su empleo como moléculas receptoras y al respecto, un gran número de grupos de investigación han estado desarrollando nuevas metodologías y rutas sintéticas para obtenerlos.

Dentro de las metodologías mas recurridas para la obtención de dichos compuestos se encuentra el método de alta dilución y consiste en mezclar pequeñas cantidades de los reactantes en gran volumen de solvente a una velocidad de adición y temperatura controlada. La reacción inicia con ambos reactantes diluidos en un gran volumen de forma separada, de forma que uno de ellos es adicionado lentamente favoreciendo la formación del compuesto macrocíclico en comparación a la oligomerización. Esta metodología se ve favorecida cuando se emplean materias primas con cierta rigidez ya que esto provee preorganización al sistema.

Otras de las metodologías mas recurridas para la síntesis de macrociclos es el efecto plantilla y consiste en emplear diversas especies como preorganizadores de la geometría de los reactantes con la finalidad que el proceso de ciclización se vea

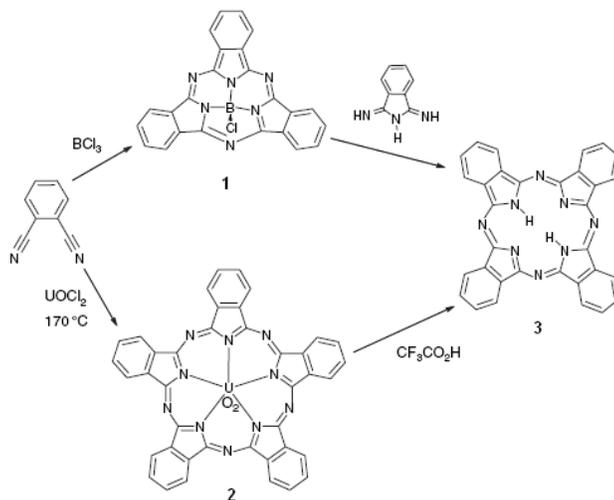
favorecido. Un ejemplo se demuestra en la síntesis del 18-corona-6, en el cual se emplean dos diferentes bases (K_2CO_3 o trietilamina) como plantilla para la formación del macrociclo. En el Esquema 1 se muestra la obtención de dicho macrociclo, que es un ejemplo estricto de efecto plantilla cinético en el cual la formación del producto es irreversible y controlado cinéticamente. Por otro lado, el efecto plantilla termodinámico involucra una plantilla en particular, que generalmente es un ión metálico, el cual reacciona con el ligante que es complementario con el mismo. Ejemplo de esto es la síntesis de ftalocianina mediante tricloruro de boro o cloruro de uranilo, como plantilla en la cual se obtienen dos productos de diferente tamaño que dependen de la plantilla utilizada (ver Esquema 1) [Steed y Atwood, 2009].



Esquema 1. Empleo del efecto plantilla en la síntesis de 18-corona-6. Se observa la formación de un polímero cuando se emplea trietilamina, mientras que el macrociclo deseado se obtiene al utilizar K_2CO_3 [Steed y Atwood, 2009].

Los macrociclos obtenidos (1 y 2) solamente son estables mientras la plantilla está presente en la estructura, y cuando esta se remueve la ftalocianina (3) es obtenida.

La desventaja de este método es la necesidad de remover la plantilla después de la obtención del producto, y esto la mayoría de las veces resulta complicado. La vía de eliminación de la plantilla sin destruir el producto dependerá totalmente del tipo de enlace que exista entre esta y el macrociclo.



Esquema 2. Síntesis de ftalocianina (3) empleando el efecto plantilla termodinámico [Steed *et. al.*, 2007].

En la actualidad existen diversos grupos de macrociclos sintéticos, dentro de estos, los éteres corona fueron de los primeros en ser reportados. La síntesis de estos fue de manera accidental y se obtuvieron como un subproducto de una reacción orgánica para la síntesis de bisfenol por Pedersen en la década de los 60's del siglo pasado [Ariga y Kunitake, 2006]. Por otro lado, los ciclofanos son los macrociclos sintéticos de mayor interés debido al amplio rango de estructuras que se incluyen dentro de este y su versatilidad para complejar diferentes tipos de huéspedes. Debido al interés particular de nuestro grupo en la síntesis de este tipo de compuestos, en el siguiente apartado se tratan estos macrociclos.

3.5.1 Ciclofanos

El inicio de la química de los ciclofanos se ha relacionado con la síntesis del [2.2]metaciclofano por Pellegrin alrededor del año 1899 (Figura 25), sin embargo, se

creo que a partir del reporte de Cram y Steinberg en 1951, donde obtuvieron el [2.2]paraciclofano (isómero del ciclofano obtenido por Pellegrin) inició la nueva era de los ciclofanos [Atwood y Steed, 2004; Jeppesen *et. al.*, 2004].

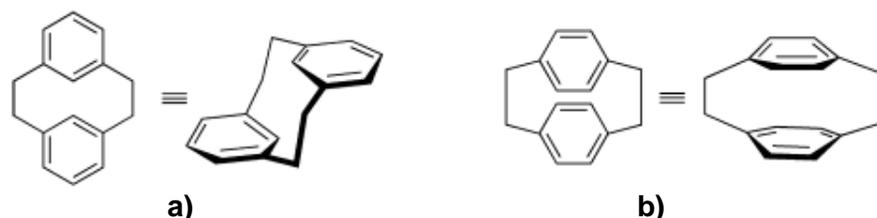


Figura 25. Estructuras químicas de los primeros ciclofanos reportados a) [2.2]metaciclofano b) [2.2]paraciclofano [Atwood y Steed, 2004].

El término ciclofano se refiere a todas las moléculas macrocíclicas que contienen al menos un anillo aromático en su estructura, dicho término fue introducido por Vögtle y Neumann. Estos compuestos se caracterizan por poseer una cavidad hidrofóbica ideal para complejar huéspedes no polares en solución y debido a sus características estructurales son capaces de formar complejos estables con huéspedes neutros y cargados. La síntesis de estas moléculas se realiza generalmente empleando métodos de alta dilución, efecto plantilla y reacciones generales de química orgánica como sustitución nucleofílica y reacción de Suzuki. Cuando se emplean grupos espaciadores aromáticos para su síntesis se aumenta la rigidez estructural, lo cual preorganiza el sistema y favorece la formación del producto deseado, al mismo tiempo que incrementa la posibilidad de formar complejos estables usando como fuerza directriz las interacciones aromáticas [Steed, 2007].

Existen múltiples reportes referentes a la síntesis de estos compuestos, uno de ellos es el ciclofano tipo amida obtenido por Jing-Song (ver Figura 26), mediante la *N*-alquilación selectiva del imidazol presente en la L-histidina. La formación del macrociclo se logró empleando el método de alta dilución obteniendo el macrociclo en proporción 1+1 y con rendimientos alrededor del 80 %. En este mismo artículo se

muestran los resultados de los estudios de complejación dirigidos hacia derivados de aminoácidos, donde revelan la habilidad enantioselectiva de estos ciclofanos y sugieren una complejación mediada por puentes de hidrógeno, interacciones catión- π y π - π [Jing-Song *et. al.* 2001].

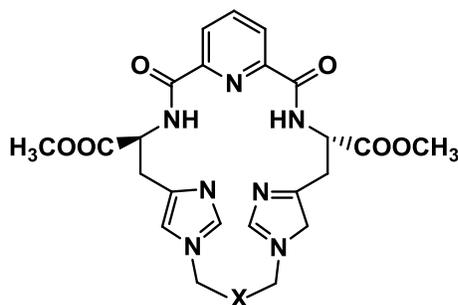


Figura 26. Ciclofano con grupos amida incorporados en su estructura sintetizado por el grupo de Ru-Gang [Jing-Song *et. al.* 2001].

Algunos ciclofanos han sido sintetizados introduciendo en su estructura diferentes grupos funcionales, como el caso de los macrociclos obtenidos por Colquhoun, los cuales poseen grupos éter-sulfona-imida en su estructura (ver Figuras 27a, 27b). Estos macrociclos se obtuvieron mediante una imidociclización y forman complejos estables en solución con moléculas tipo pinza (tweezer) derivadas de naftaleno con $K= 24000 \text{ M}^{-1}$ mediante interacciones π - π y puente de hidrógeno. Este mismo grupo sintetizó recientemente cuatro macrociclos que contienen unidades naftaleno y bifenilo en su estructura mediante la condensación de diaminas aromáticas, uno de ellos es el que aparece en la Figura 27c. Las estructuras cristalinas de estos compuestos aceptores de electrones muestran conformaciones óptimas para la formación de complejos con huéspedes ricos en electrones mediante interacciones aromáticas [Coloquhoun *et. al.*, 2003 y 2009].

Como se ha visto, las unidades aromáticas derivadas de naftaleno son de gran utilidad en la síntesis de ciclofanos, Chen y colaboradores obtuvieron tres nuevos macrociclos quirales con estas unidades incorporadas en el anillo empleando tres o

cuatro pasos de síntesis en cada uno de los casos, los rendimientos obtenidos fueron de alrededor del 20%, lo cual los pone en desventaja respecto a otros ciclofanos reportados recientemente [Chen *et. al.*, 2001].

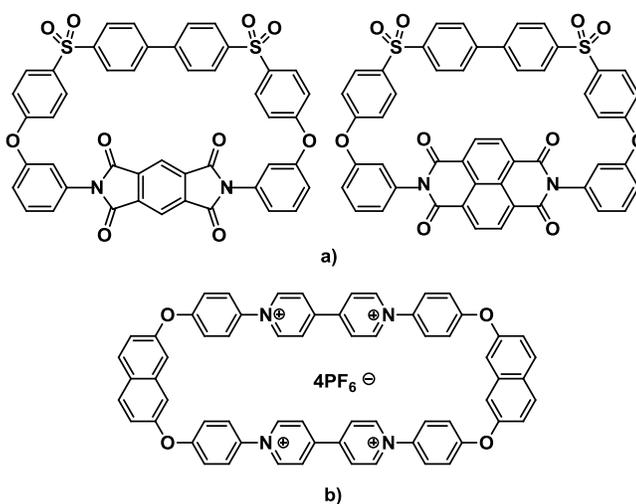


Figura 27. a) Macrociclos con grupos éter-imida-sulfona incorporados en su estructura, b) Macrociclos tetracatiónicos con grupos naftaleno incluidos en la estructura [Colquhoun *et. al.*, 2003 y 2009].

Considerando los rendimientos de obtención de los macrociclos desde hace algunos años se han empleado diferentes metodologías para obtener estos macrociclos, los cuales incluyen la incorporación de diferentes grupos funcionales o átomos electrodonadores en su estructura. Cuando los ciclofanos tienen átomos de nitrógeno presentes en el ciclo se les conoce como azaciclofanos, y cuando además de nitrógeno poseen átomos de oxígeno son llamados oxazaciclofanos. En algunos casos, la obtención de estos sistemas macrocíclicos se realiza mediante la formación de bases de Schiff y su correspondiente reducción a aminas secundarias. A continuación se describen algunos sistemas representativos de estos compuestos.

3.5.2 Macrociclos tipo Bases de Schiff y oxazaciclofanos

Se conoce como base de Schiff a la imina que se obtiene mediante la condensación de una amina primaria y un aldehído. La desventaja que presentan las

iminas es su labilidad a la hidrólisis, es por esto que una gran parte de los compuestos tipo base de Schiff sintetizados son reducidos a aminas secundarias. Es importante mencionar que esta inestabilidad generalmente es observada en las iminas alifáticas, mientras que las derivadas de aminas aromáticas presentan mejor estabilidad en solución acuosa. La obtención de macrociclos mediante esta estrategia de síntesis ha sido de gran ayuda y en algunas ocasiones de manera adicional se emplea el efecto plantilla, lo cual puede conducir a la condensación 1+1, 2+2, etc, dependiendo del tamaño de la plantilla. En la Figura 28 se muestra la síntesis de un macrociclo tipo base de Schiff empleando un metal como plantilla. Cuando se emplean materias primas preorganizadas la formación de los macrociclos se ve favorecida y los rendimientos con los que se reportan generalmente son altos. Por otro lado, la presencia de átomos de nitrógeno y oxígeno provee la posibilidad de emplear los macrociclos como ligantes de cationes metálicos o en el reconocimiento quiral [Cronin *et. al.*, 2004, Vigato y Tamburini, 2004; Steed *et. al.*, 2007].

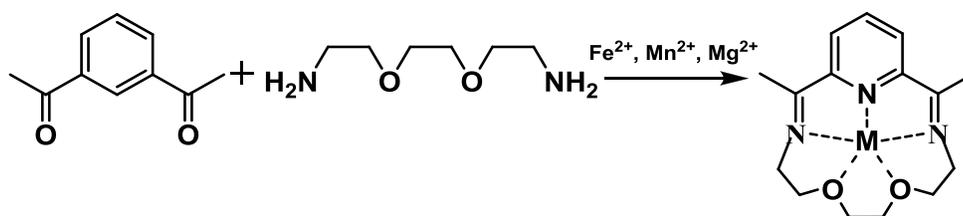


Figura 28. Síntesis de un macrociclo tipo base de Schiff obtenido mediante la condensación 1+1 de las materias primas empleando un catión metálico como plantilla [Steed *et. al.*, 2007].

Sessler y colaboradores han sintetizado una serie de compuestos macrocíclicos basados en la formación de bases de Schiff. En 2005 reportaron la síntesis de dos iminas macrocíclicas que funcionan como receptores de aniones en diclorometano (Figura 29a). La recuperación de estos compuestos fue reportada en alrededor del 90% mediante una ruta sintética relativamente sencilla [Sessler *et. al.*, 2005]. Jue-Chao sintetizó cuatro nuevos macrociclos tipo base de Schiff enantiopuras mediante una condensación 3+3 de las diaminas quirales y dialdehídos utilizados y empleando sodio como plantilla (Figura 29b). Aunque no reportan

rendimientos de obtención, los autores mencionan dificultades en el proceso de purificación de estos compuestos que posteriormente formaron complejos de coordinación con algunos metales de transición los cuales fueron inestables resultando en la reorganización del ciclo reduciéndolo a 2+2 [Jue-Chao *et. al.* 2010]. Por otro lado, Lee sintetizó una serie de iminas macrocíclicas con muy buenos rendimientos (80%) y los empleó para formar compuestos de coordinación con Zn.

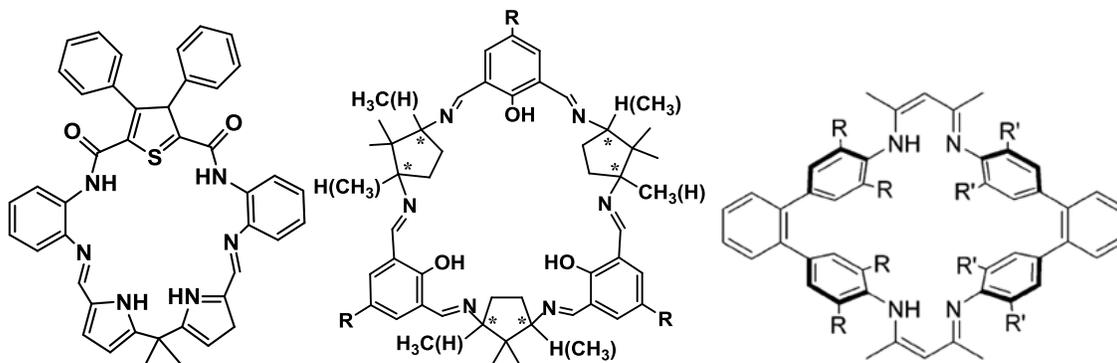


Figura 29. Macrociclos tipo base de Schiff reportados por Sessler, Jue-Chao y Lee (de izquierda a derecha [Lee *et. al.*, 2005; Sessler *et. al.*, 2005, Jue-Chao *et. al.*, 2010].

En algunas ocasiones los macrociclos tipo base de Schiff son empleados solamente como intermediarios de los oxazaciclofanos o azaciclofanos, de tal forma que los grupos imina son reducidos a aminas secundarias para emplearlos como huéspedes de moléculas orgánicas.

Komatsu propone a los oxaciclofanos como una clase importante dentro de las moléculas anfitrionas debido a que posee características de ciclofano y de éter corona. Este grupo reportó la síntesis de una serie de oxa[3]ciclofanos mediante el acoplamiento reductivo de aldehídos aromáticos con rendimientos del 60 %. Arunachalam *et. al.* obtuvieron en un 62% un nuevo hexaazaciclofano bicíclico con capacidad de ser protonado y formar complejos estables con aniones, así como moléculas orgánicas pequeñas como acetona y proponen que este ciclofano posee sitios de reconocimiento dual para diferentes huéspedes [Komatsu *et. al.*, 2001 y Arunachalam *et. al.* 2008].

Cronin y colaboradores sintetizaron macrociclos con dos sitios de reconocimiento incluidos en su estructura (átomos electrodonadores O y N), recuperados con rendimientos alrededor del 20% (Figura 30a). Los compuestos forman complejos con Cu(II) y 2NO_3 y los autores sugieren el empleo futuro de estos sistemas como receptores de aniones [Cronin *et. al.*, 2004]. Por otro lado, el grupo de Garcia-España ha empleado el método de alta dilución para sintetizar macrociclos tipo oxazaciclofanos con nitrógenos susceptibles a ser protonados con la intención de emplearlos en estudios de reconocimiento molecular hacia nucleótidos. En la Figura 30b se muestra una de las estructuras químicas de esos macrociclos. Una parte del análisis de los resultados estuvo dirigido hacia el rol que jugaron los átomos de oxígeno y los anillos ricos en electrones en el proceso de complejación, donde por un lado se evidenció la flexibilidad que proporcionan las unidades oxietileno al sistema lo que favorece la formación de complejos por medio de interacciones aromáticas, mientras que por otra parte se incrementa su basicidad [Burguete *et. al.*, 2003 y 2007].

Por último, los grupos de Fusi y Cho han sintetizado algunos oxazaciclofanos, el primero de ellos sintetizó macrociclos con diferentes tamaños de cavidades y número de heteroátomos para ser utilizados como sensores fluorescentes de algunos metales de transición como Zn (II) a pH fisiológico [Ambrosi *et. al.*, 2010], mientras que Cho y colaboradores evidenciaron la formación de este tipo de macrociclos donde variaban la longitud de la cadena oxietileno y se obtenían a partir de un reacción de rearrreglo de bencidina [Kim *et. al.*, 2007].

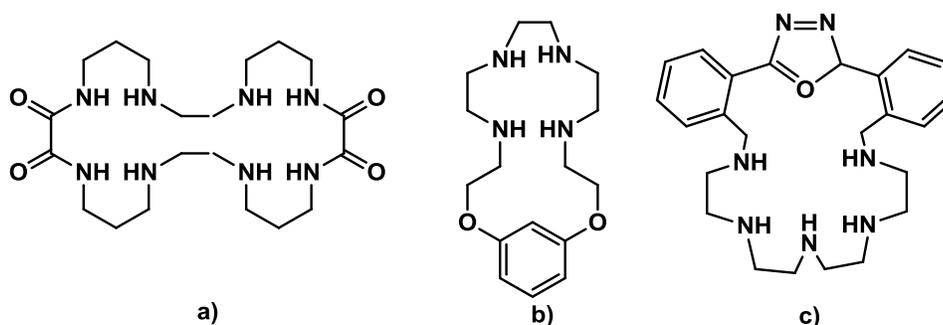


Figura 30. Estructuras químicas de los oxazaciclofanos sintetizados por a) Cronin *et. al.*, b) Burguette *et. al.*, c) Ambrosi *et. al.* [Burguete *et. al.*, 2003; Cronin *et. al.*, 2004; Ambrosi *et. al.*, 2010].

Recientemente nuestro grupo de investigación se ha interesado en los macrociclos sintéticos y semisintéticos, particularmente en la síntesis de receptores macrociclos tipo oxazaciclofanos, así como en los receptores tipo pinza con ureas incorporadas en su estructura. El primer grupo de ciclofanos sintetizados incluía seis nuevos macrociclos tipo bases de Schiff, donde dos de ellos fueron reducidos a las correspondientes aminas secundarias obteniendo en uno de los casos un aducto muy estable borano-oxazaciclofano [Reyes *et. al.*, 2008].

La síntesis de este grupo de ciclofanos evidenció la necesidad de mejorar la posición de los heteroátomos presentes en sus estructuras, así como la posibilidad de mejorar la conformación y tamaño de la cavidad, ya que las estructuras en estado sólido obtenidas para dos de los compuestos sintetizados mostraban una orientación desfavorable de los pares de electrones libres de los heteroátomos. Un reporte más reciente de nuestro grupo incluyó un mayor número de moléculas, que poseen átomos electrodonadores mejor posicionados para complejar cationes metálicos, así como la posibilidad de formar complejos con algunos aniones cuando los macrociclos utilizados se encontraban en forma catiónica. En la Figura 31 se muestran las estructuras químicas de algunos ciclofanos tipo oxaza sintetizados por nuestro grupo de investigación. Es importante mencionar que para la obtención de estos compuestos se han utilizado diversos métodos, entre los que se encuentran, el

efecto plantilla, síntesis a alta dilución y síntesis a pseudo alta presión [Moreno-Corral *et. al.*, 2011].

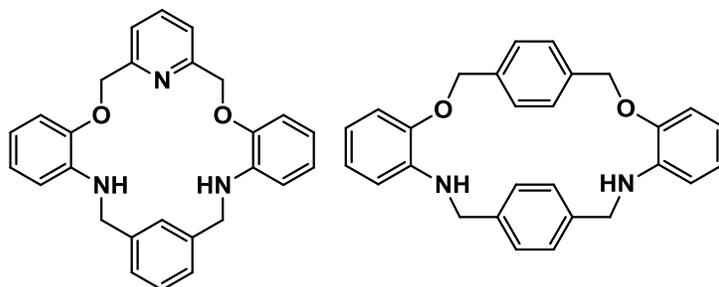


Figura 31. Estructuras químicas de algunos macrociclos representativos sintetizados por nuestro grupo [Moreno-Corral *et. al.*, 2010, Reyes-Márquez *et. al.*, 2008].

Los macrociclos sintetizados por Moreno-Corral cumplieron con el objetivo planteado de mejorar la disposición y orientación de los heteroátomos presentes en los oxazaciclofanos, de tal forma que a partir de esto se llevaron a cabo estudios de complejación de algunos macrociclos con Cu^{2+} y Zn^{2+} . Por otro lado, dado que los macrociclos son fácilmente protonables también se realizaron estudios en disolución empleando uno de los macrociclos con diferentes aniones orgánicos e inorgánicos, al mismo tiempo que también se logró la caracterización estructural de algunos de ellos por difracción de rayos X. Los resultados obtenidos con nitrato y perclorato revelaron complejos de inclusión estabilizados mediante puentes de hidrógeno, sin embargo debido a problemas de precipitación no se pudo medir la K . En el caso de los complejos con aniones orgánicos, se observó una ligera preferencia hacia tereftalato sobre isoftalato, mientras que al emplear aminoácidos alifáticos y aromáticos, se observa preferencia sobre el huésped aromático, con valores de K similares a las obtenidas con los isómeros ftalato. Esto sugiere que las interacciones aromáticas intervienen en la formación de estos complejos. Los estudios realizados confirmaron la habilidad de estos macrociclos de formar complejos con moléculas orgánicas e inorgánicas pequeñas y de diferente naturaleza.

Aún y cuando la orientación de los átomos electrodonadores fue más favorable, actualmente nuestro grupo trabaja en la generación de macrociclos con cavidades más amplias que sean capaces de alojar moléculas orgánicas de mayor tamaño.

4. OBJETIVOS

Con base en los antecedentes mostrados anteriormente el principal objetivo de este trabajo es obtener nuevas moléculas macrocíclicas de tipo oxazazaciclofano para estudiar su habilidad como anfitriones de moléculas orgánicas de diversa estructura como son los derivados de aminoácidos, así como en la posible asociación y formación de ensamblajes moleculares de tipo [2]pseudorotaxano con moléculas lineales dicatiónicas.

4.1 Objetivo General

Sintetizar nuevos oxazazaciclofanos con alta habilidad de formar complejos de inclusión con cationes orgánicos en solución.

4.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar cuatro nuevos oxazazaciclofanos mediante la formación de bases de Schiff.
- Caracterizar los compuestos obtenidos por medio de las técnicas convencionales como RMN de ^1H y ^{13}C , IR, espectrometría de masas y análisis elemental y difracción de rayos X.
- Estudiar la capacidad de estas moléculas de formar complejos con cationes orgánicos, derivados de bencimidazol y aminoácidos, mediante la determinación de las constantes de asociación de los complejos por las técnicas de RMN ^1H y espectroscopía de absorción electrónica UV/Vis.
- Determinar la estequiometría de algunos complejos modelo mediante experimentos Job y espectrometría de masas.
- Obtener estructuras probables de algunos de los complejos por modelado molecular a nivel de MM/QC (mecánica molecular con química cuántica).

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Reactivos

Para la preparación de los dialdehídos, los macrociclos tipo bases de Schiff y los oxazaciclofanos se emplearon diferentes reactivos y disolventes los cuales fueron adquiridos a diferentes casas comerciales.

Para la síntesis de los precursores dialdehídicos se utilizó salicilaldehído 98 %, 4,4'-bis(clorometil)1,1'-bifenilo 95%, 2,6-bis(bromometil)naftaleno 95%, carbonato de potasio y DMF anhidro 99.8 % (todos Aldrich). Para monitorear la obtención de estos compuestos se empleó CCF, para lo cual se empleó silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), y los disolventes hexano (FagaLab) y acetona 99.5 % (Aldrich).

En el caso de las reacciones llevadas a cabo para la formación de las iminas macrocíclicas se utilizó 4,4'-diaminodifenilmetano (Fluka) y 4,4'-oxidianilina (Fluka) y etanol 95 % (Aldrich) como medio de reacción.

En las reacciones de reducción se utilizó como disolvente THF (Jalmek), el cual fue destilado con sodio metálico y empleando benzofenona como indicador y el agente reductor fue LiBH₄ 99.9 % (Aldrich). Para la purificación y recristalización de los compuestos tipo oxazaciclofano se empleó cloroformo (Aldrich).

Para la caracterización de todos los compuestos por la técnica de RMN se utilizó CDCl₃ 99.8 % D y DMSO-d₆ 99.9 % D (Aldrich).

Los estudios en disolución se realizaron con cuatro diferentes derivados de aminoácidos, Glicina metil éster sal de hidrocloreuro 99%, L-alanina metil éster sal de hidrocloreuro 99%, L-triptófano metil éster sal de hidrocloreuro 98%, L-fenilalanina metil éster sal de hidrocloreuro 98%, todos de Aldrich. Los experimentos monitoreados por la técnica de absorción electrónica UV/Vis se llevaron a cabo

utilizando cloroformo 99.8% (Aldrich), MeCN anhidro 99.8% (Aldrich), THF anhidro (Aldrich), DMSO 99+% (SAFC) y CH₂Cl₂ anhidro 99.8% (Aldrich). Por otro lado, en los estudios en disolución realizados con ayuda de RMN ¹H se utilizó CDCl₃ 99.8 %D (Aldrich), DMSO-d₆ 99.9 % D (Aldrich) y MeCN-d₃ (Aldrich).

5.2 Equipo

En la parte experimental de este proyecto fueron empleados diversos equipos para caracterizar los compuestos obtenidos, y posteriormente para realizar los estudios en disolución. A continuación se describen brevemente los equipos utilizados.

5.2.1 Lámpara UV/Vis

Para monitorear el curso de las reacciones química por CCF se utilizó una lámpara que corresponde al modelo ENF-260C de 115 Volts de la marca Spectroline, y cuenta con una cámara de la misma marca, modelo CM-10.

5.2.2 Punto de Fusión

Para determinar el punto de fusión de todos los compuestos obtenidos se utilizó el equipo Büchi modelo B-540 con termómetro digital.

5.2.3 Espectroscopía de Infrarrojo

El equipo empleado fue un FT-IR Perkin Elmer modelo Spectrum GX y se utilizó como matriz bromuro de potasio (KBr). A partir del análisis de los espectros obtenidos mediante este equipo se pudieron asignar las bandas de los principales grupos funcionales presentes en la estructura química de todas las moléculas obtenidas durante el desarrollo de este trabajo.

5.2.4 RMN

Los equipos empleados fueron un espectrómetro de la marca Bruker Avance de 400 MHz y Bruker Advance DPX-300 (CINVESTAV-IPN). Se emplearon las técnicas monodimensionales convencionales para caracterizar compuestos como las de ^1H y ^{13}C . Por otro lado, para lograr la asignación inequívoca de todos los protones y carbonos de las moléculas, se complementó con técnicas en dos dimensiones como COSY y HSQC. En todos los casos la referencia utilizada fue TMS. Estos equipos también fueron empleados para realizar estudios en disolución tanto cualitativos como cuantitativos.

5.2.5 Espectrometría de Masas

Se emplearon dos equipos de espectrometría de masas. El primero de ellos es un JEOL JMS- 700 +FAB con un modo de ionización positiva y el segundo es un Agilent (CIQ-UAEMor) +TOF con un modo de detección positivo. El equipo Agilent fue utilizado tanto en la caracterización de algunas moléculas como en la de algunos complejos formados durante los estudios en disolución (CINVESTAV-IPN).

5.2.6 Análisis Elemental

Los porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno se determinaron con ayuda de los equipos Elementar Vario EL III (CIQ-UAEMor) y Flash 1112 thermo Finnigan analizar (CINVESTAV-IPN).

5.2.7 Difracción de Rayos X

Los estudios de la estructura cristalina se llevaron a cabo en un difractor BRUKER-AXS APEX con un detector de área ($\lambda_{\text{MoK}\alpha}=0.71069 \text{ \AA}$, monocromador: gráfico). Los parámetros de la celda fueron determinados por refinamiento de mínimos cuadrados utilizando las reflexiones colectadas (programa SAINT)

[*SAINT + NT*, 2001]. Para la resolución y refinamiento se empleó el programa SHELXS-86 [*SHELXTL-NT*, 2000] (CIQ-UAEMor) .

5.2.8 Espectroscopía UV/Vis

Se utilizaron tres equipos de espectroscopía UV/Vis: Perkin Elmer Lambda 20 equipado con una lámpara de deuterio, Perkin Elmer Cary 4000 (CINVESTAV-IPN) y Agilent 8453 con arreglo de diodos. Estos equipos fueron empleados para caracterizar algunos macrociclos mediante esa técnica, además de realizar estudios de complejación mediante titulaciones espectrofotométricas de los macrociclos tipo oxazaciclofanos seleccionados con diferentes moléculas huésped.

5.3 Programa para el ajuste de datos y modelaje

5.3.1 Microcal origin

El programa computacional utilizado para hacer el ajuste de los datos experimentales por el método de regresión no lineal empleando el método de mínimos cuadrados fue Microcal Origin 5.0 y Microcal Origin 8.0 de Microcal Software, Inc.

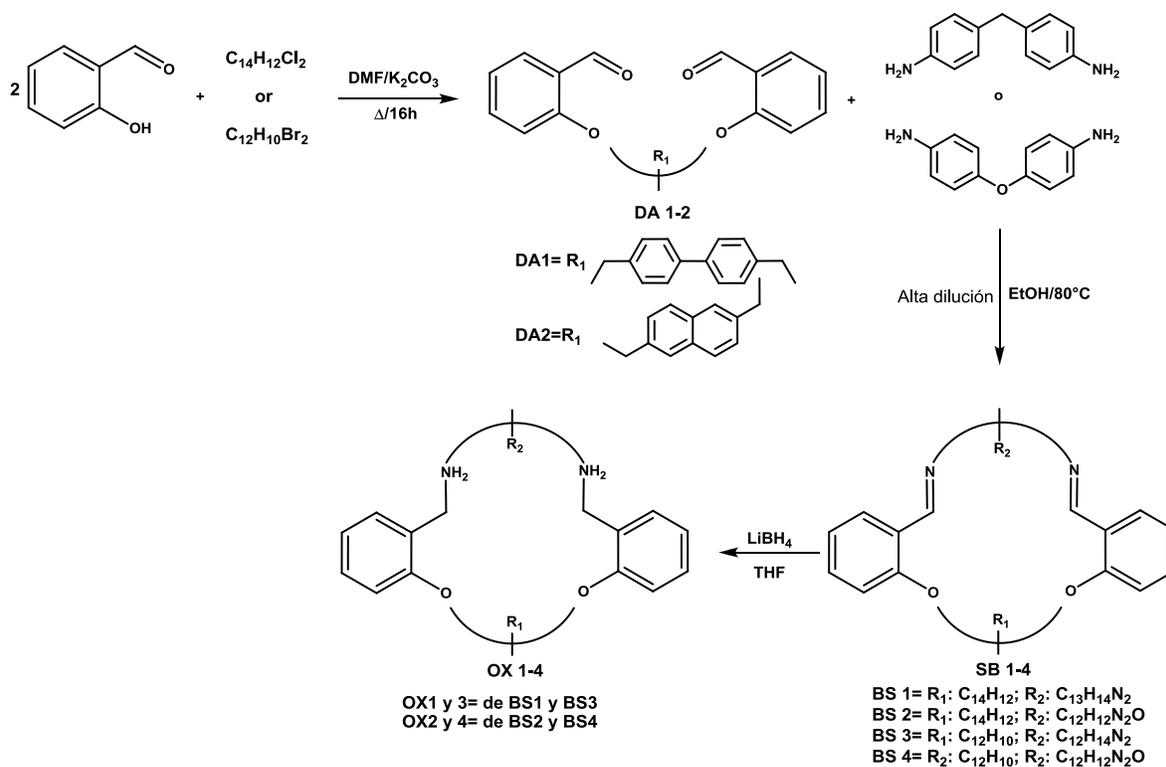
5.3.2 Gaussian

Para los modelos moleculares que se realizaron para obtener la estructura probable de los complejos se utilizó el programa Gaussian 03 Software utilizando teoría de los funcionales de la densidad (DFT), y una base B3LYP/6-31G(d).

5.4 Estrategia de Síntesis de los Macrociclos

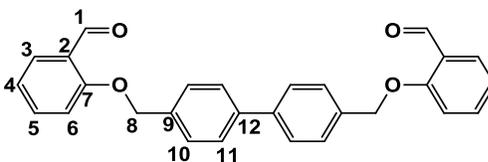
Para lograr la obtención de los macrociclos tipo oxazaciclofanos se llevó a cabo una ruta de síntesis que consistió en tres etapas. En la primera de ellas se

obtiene una molécula tipo dialdehído y se basa en la formación de un éter mediante la síntesis de Williamson. La reacción procede por medio de la desprotonación de los fenoles por efecto de una base débil (K_2CO_3), una vez ocurrido esto cada oxígeno funciona como nucleófilo atacando al carbono del halogenuro de alquilo donde cada halógeno es desplazado para dar lugar a la formación del éter correspondiente. La siguiente etapa consistió en formar las bases de Schiff macrocíclicas empleando el método de alta dilución, el cual consiste en mantener las materias primas por separado en grandes volúmenes de disolvente e ir agregando paulatinamente mediante un embudo de adición una de ellas. El mecanismo por medio del cual reaccionan consiste en el ataque nucleofílico del nitrógeno al carbono carbonílico lo cual provoca que el oxígeno carbonílico rompa uno de sus enlaces para dar lugar al nuevo enlace sencillo carbono-nitrógeno y después de una deshidratación dar lugar al doble enlace C=N. Posteriormente estas bases de Schiff se redujeron a sus correspondientes aminas secundarias para obtener los macrociclos tipo oxaazaciclofanos. El agente reductor empleado fue $LiBH_4$ y THF anhidro como disolvente. En el Esquema 3 se muestra en detalle la estrategia de síntesis antes descrita.



Esquema 3. Estrategia de síntesis de los macrociclos tipo oxazacyclifano.

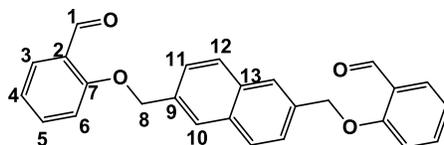
5.4.1 DA-1



El precursor **DA-1** se obtuvo con la adición de K_2CO_3 en exceso a 25 mL de una disolución incolora de salicilaldehído (1.00 g, 8 mmol) en DMF anhidro. Esta suspensión de color amarillo se mantuvo a una temperatura de 80 °C y agitación constante. Transcurrida una hora de reacción se adicionó el 4,4'-bis(clorometil)-1,1'-bifenilo (1.02 g, 4 mmol), observándose inmediatamente el cambio de color amarillo a verde. Esta reacción fue monitoreada mediante CCF eluyendo en un

sistema hexano:acetona (60:40) y una vez que esta nos indicaba la desaparición completa de las materias primas, después de 16 horas y la aparición de un nuevo producto se suspendió la agitación y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y se procedió a realizar el aislamiento y purificación del compuesto. Una vez alcanzada la temperatura ambiente el crudo de reacción se filtró con vacío con la finalidad de separar la sal de la mezcla de reacción líquida. Posteriormente este líquido se concentró en rotavapor recuperándose un producto sólido color café el cual fue secado en estufa de vacío con la intención de eliminar cualquier resto de disolvente presente en el producto. Este producto es soluble en DMF y CHCl_3 . Rendimiento: 83%, p.f.= 194-196 °C. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J , Hz): 10.59 (s, 2H, H-1), 7.87 (d, 2H, $J=8$, H-3), 7.64 (d, 4H, $J=8.4$, H-11), 7.55 (dt, 2H, $J=8$, H-5), 7.53 (d, 4H, $J=8.4$, H-10), 7.06 (m, 4H, H-4, H-6), 7.06, 5.24 (s, 4H, H-8). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 189.7 (C-1), 161 (C-7), 140.6 (C-9), 135.9 (C-5), 135.3 (C-12), 128.5 (C-3), 127.8 (C-11), 127.4 (C-10), 125.2 (C-2), 121.1 (C-4), 113 (C-6), 70.2 (C-8). IR (KBr, cm^{-1}): 2867 (w), 2760 (w), 1690 (s), 1595 (s), 1232 (s), 1105 (m), 1000 (s), 810 (m), 762 (m). EM-FAB+: m/z (%) 77 (16), 89 (23), 107 (21), 136 (64), 154 (100), 180 (7), 219 (7), 289 (17), 307 (35), 423 (5). AE Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 79.60; H, 5.25. Obtenido: C, 79.90; H, 4.97.

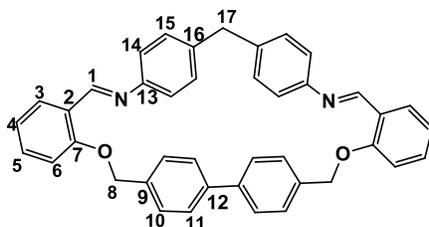
5.4.2 DA-2



El compuesto **DA-2** fue obtenido bajo las mismas condiciones que las reportadas anteriormente, solo que en este caso el dihalogenuro empleado fue 2,6-bis(bromometil)naftaleno (0.38 g, 1.2 mmol). El procedimiento para el aislamiento y la purificación del producto fue el mismo que el empleado para **DA-1**,

de esta manera se obtuvo un sólido color café claro que muestra solubilidad en CHCl_3 y DMF. Rendimiento: 72%, p.f.= 190-192 °C. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J, Hz): 10.59 (s, 2H, H-1), 7.87 (m, 6H, H-3, H-5, H-12), 7.53 (m, 4H, H-4, H-10), 7.05 (m, 4H, H-6, H-11), 5.35 (s, 4H, H-8). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 189.3 (C-1), 160.63 (C-7), 136.40 (C-5), 134.42 (C-9), 132.42 (C-13), 128.35 (C-3), 127.85 (C-11), 126.15 (C-12), 125.94 (10), 124.58 (C-2), 121.08 (C-4), 114.21 (C-6), 69.98 (C-8). IR (KBr, cm^{-1}): 2868 (m), 2761 (w), 1673 (s), 1598 (s), 1229 (m), 1103 (m), 1001 (s), 905 (m), 832 (m), 753 (m). EM-ESI-TOF+ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 396.14, encontrado: 419.1252 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$).

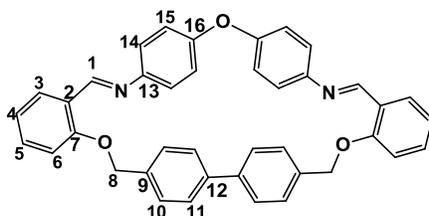
5.4.3 Macrociclo 1 (BS-1)



El procedimiento de obtención de **BS-1** fue el siguiente: se suspendieron 0.5 g (1.2 mmol) del compuesto **DA-1** en 200 mL de EtOH dentro de un matraz de tres bocas. La suspensión se mantuvo bajo agitación constante y en condiciones de reflujo hasta que el sólido se disolvió por completo. Una vez obtenida una solución de **BS-1** se le agregó por goteo durante tres horas, mediante un embudo de adición, una solución de 4,4'-diaminodifenilmetano (0.234g, 1.2 mmol) en 60 mL de EtOH. Esta mezcla se mantuvo bajo agitación a una temperatura de 80 °C. Una vez terminada la adición de la diamina, el embudo fue retirado del matraz de reacción. El curso de la reacción fue monitoreado mediante CCF en un sistema de elución hexano:acetona (60:40) y una vez que se observó la desaparición de las materias primas se detuvo la agitación y el crudo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, en esta etapa se observó la formación de un sólido.

Posteriormente la suspensión se filtró con vacío con la finalidad de separar la fracción sólida. El sólido recuperado se secó en una estufa de vacío y posteriormente fue recristalizado en CH₂Cl₂ mediante la preparación de soluciones saturadas, lo cual dio como resultado la obtención de un cristal óptimo para ser difractado por rayos X. En las Tablas A.4.1-A.4.3 de la **sección A.4** de Apéndices se resumen los principales datos cristalográficos, las distancias de enlace y ángulos de enlace encontrados en la estructura del macrociclo. El producto sólido de color blanco es insoluble en EtOH y soluble en CHCl₃, CH₂Cl₂ y THF. Rendimiento: 54%, p.f.= 294-296 °C. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, δ, ppm, J, Hz): 8.65 (s, 2H, H-1), 8.118 (d, 2H, J=7.2, H-3), 7.676 (d, 4H, J=8, H-11), 7.490 (m, 6H, H-5, H-10), 7.167 (d, 2H, J=8 H-6), 7.099 (m, 6H, H-4, H-15), 7.017 (d, 4H, J=8, H-14), 5.07 (s, 4H, H-8), 3.921 (s, 2H, H-17) IR (KBr, cm⁻¹): 2933 (m), 2871 (m), 1618 (s), 1594 (s), 1284 (s), 1043 (M), 1000 (m), 802 (m), 761 (m). EM-FAB+: m/z (%) 584 ([M+], (5), 307 (32), 289 (13), 154 (100), 136 (63), 107 (18), 89 (12), 65 (4). EM-ESI-TOF+ calculado para C₄₁H₃₂N₂O₂: 584.2464, encontrado: 585.2536.

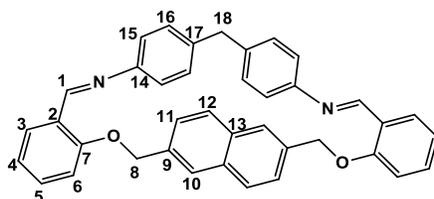
5.4.4 Macrociclo 2 (BS-2)



El procedimiento para obtener y aislar **BS-2** fue similar al reportado para **BS-1** solo que en este caso la diamina empleada fue 4,4'-oxidianilina (0.236 g, 1.2 mmol). El producto recuperado después de filtrar el crudo de reacción mostró un color café claro y resultó ser insoluble en EtOH y parcialmente soluble en CHCl₃. Rendimiento: 55%, p.f.= 332-336 °C. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, δ, ppm, J, Hz):

8.72 (s, 2H, H-1), 8.11 (d, 2H, $J=8$, H-3), 7.68 (m, 2H, H-11), 7.52 (d, 4H, $J=8$, H-10), 7.49 (t, 4H, $J=8$, H-5), 7.10 (m, 4H, H-4), 7.10 (m, 4H, H-6), 7.07 (d, 4H, $J=8$, H-15), 6.93 (d, 4H, $J=8$, H-14), 5.08 (s, 4H, H-8). IR (KBr, cm^{-1}): 2923 (w), 2869 (w), 1615 (m), 1599 (s), 1488 (s), 1238 (s), 1180 (m), 1098 (m), 999 (m), 803 (s), 750 (s). EM-FAB+: m/z (%) 586 [M⁺] (0.32), 532 (0.18), 516 (0.22), 495 (0.17), 460 (4), 219 (4), 90 (22), 67 (12). AE calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 79.72; H, 5.73; N, 4.43. Encontrado: C, 80.01; H, 5.50; N, 4.41.

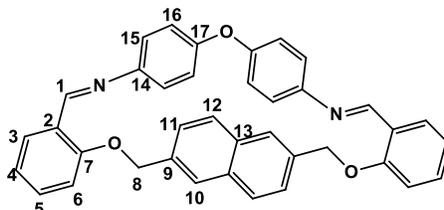
5.4.5 Macrociclo 3 (BS-3)



El método para obtener y aislar el compuesto **BS-3** es similar al reportado para los compuestos anteriores, sin embargo, en este caso ambas materias primas cambiaron, de tal manera que la reacción procedió entre **DA-2** (0.5 g, 1.26 mmol) y 4,4'-diaminodifenilmetano (0.25 g, 1.26 mmol). El producto sólido recuperado es color amarillo pálido y muestra insolubilidad en EtOH y solubilidad en CHCl_3 . Rendimiento: 43%, p.f.= 265-267 °C. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J , Hz): 8.62 (s, 2H, H-1), 8.10 (d, 2H, $J=8$ H-12), 7.92 (s, 2H, H-10), 7.84 (d, 2H, $J=8.4$, H-3), 7.52 (m, 4H, H-5, H-6), 7.11 (m, 4H, H-4, H-11), 7.09 (d, 4H, $J=8.4$, H-16), 6.95 (d, 4H, $J=8.4$, H-15), 5.29 (4H, s, H-8), 3.91 (s, 2H, H-18). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 159.26 (C-1), 158.06 (C-7), 152.11 (C-14), 139.23 (C-17), 134.25 (C-9), 133.45 (C-5), 132.94 (C-13), 129.51 (C-16), 128.88 (C-11), 128.47 (C-3), 127.52 (C-12), 127.42 (C-10), 124.98 (C-2), 121.33 (C-4), 121.21 (C-15), 111.88 (C-6), 71.07 (C-8), 41.16 (C-18). IR (KBr, cm^{-1}): 2918 (m), 2885 (m), 1616 (s), 1595 (s), 1488 (s), 1454 (s), 1247 (s), 1102 (s), 1002 (s), 1098 (m), 890

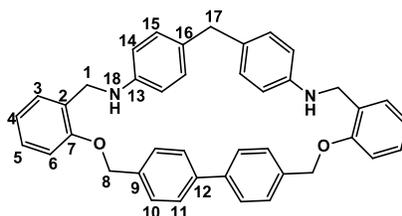
(m), 756 (s). EM-FAB+: m/z (%) 559 [M+] (1.5), 559 (1.3), 560 (7.3). EM-AR-FAB+ para C₃₉H₃₀N₂O₂ calculado: 558.2307; observado: 559.2357. AE para C₃₉H₃₀N₂O₂ calculado: C, 83.84; H, 5.41; N, 5.01; observado: C, 83.10; H, 5.35; N, 5.81

5.4.6 Macrociclo 4 (BS-4)



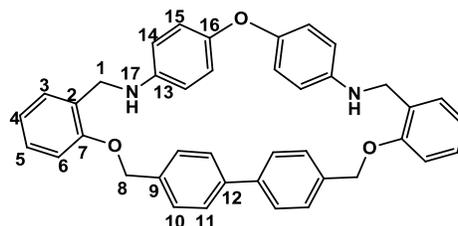
El compuesto **BS-4** se obtuvo y aisló empleando los mismos métodos que los mencionados anteriormente. En este caso la reacción procedió entre el **DA-2** (0.5 g, 1.26 mmol) y la 4,4'-oxidianilina (0.252 g, 1.26 mmol). El producto sólido aislado es color café claro y es insoluble en EtOH y soluble en CHCl₃. Rendimiento: 51%, p.f.= 287-291 °C. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, δ, ppm, J, Hz): 8.78 (s, 2H, H-1), 8.14 (d, 2H, J=8, H-12), 7.97 (s, 1H, H-10), 7.86 (d, 2H, J=8, H-3), 7.54 (m, 4H, H-4, H-5), 7.09 (m, 4H, H-6, H-11), 7.05 (d, 3H, J=8.4, H-16), 6.86 (d, 4H, J=8.4, H-15), 5.22 (s, 4H, H-8). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 159.14 (C-1), 158.03 (C-7), 157.23 (C-17), 150.98 (C-14), 134.46 (C-9), 133.20 (C-5), 132.87 (C-13), 128.50 (C-11), 127.44 (C-3), 127.06 (C-12), 126.78 (C-10), 124.69 (C-2), 122.41 (C-15), 121.39 (C-4), 120.22 (C-16), 112.13 (C-6), 70.80 (C-8). IR (KBr, cm⁻¹): 2918 (w), 2863 (w), 1618 (m), 1600 (s), 1491 (s), 1182 (s), 1009 (m), 976 (m), 829 (m), 746 (s). EM-FAB+: m/z (%) 561 [M+] (4.5), 541 (1.5), 307 (12), 257 (8), 192 (11), 89 (25), 77 (23). EM-ESI-TOF+ calculado para C₃₈H₂₈N₂O₃: 560.6405, encontrado: 561.2172.

5.4.7 Macrociclo 5 (OX-1)



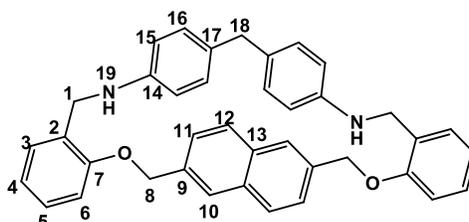
La reacción se llevó a cabo preparando una disolución de **BS-1** (0.5 g, 0.8 mmol) en 20 mL de THF anhidro. Esta mezcla se mantuvo en agitación y a una temperatura de 60 °C hasta que el macrociclo se disolvió por completo. Una vez logrado esto, se agregó LiBH₄ en exceso y se dejó reaccionar durante 48 horas. El curso de la reacción fue monitoreado por CCF y una vez que esta indicó la desaparición de las materias primas y la aparición de un nuevo producto la reacción fue detenida agregando unas gotas de agua para desactivar al agente reductor y enfriando a temperatura ambiente para posteriormente evaporar el disolvente del crudo de reacción. Debido a que el reductor es soluble en H₂O se hizo una extracción H₂O/CHCl₃ con la intención de separar el LiBH₄ del producto. Una vez separadas las fracciones (orgánica y acuosa) se evaporó el disolvente de ambas y en la fracción orgánica se recuperó un producto sólido color amarillo pálido soluble en CHCl₃ e insoluble en THF. Este sólido fue secado en estufa de vacío con la finalidad de retirar cualquier residuo de disolvente. Rendimiento: 98%, p.f.= 281-284 °C. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, δ, ppm, *J*, Hz): 7.38 (m, 8H, H-4, H-6, H-10, H-11), 7.08 (m, 8H, H-3, H-5, H-15), 6.52 (d, 4H, *J*=8, H-14), 5.17 (s, 4H, H-8). 4.3 (s, 2H, H-1), 4.08 (s, 2H, H-18), 3.75 (s, 2H, H-17). IR (KBr, cm⁻¹): 3390 (m), 1613 (s), 1588 (w), 1515 (s), 1290 (m), 1253 (s), 1117 (m), 1036 (m), 1047 (m), 799 (m). EM-ESI-TOF+ calculado para C₄₁H₃₆N₂O₂: 588.2777, encontrado: 589.2849.

5.4.8 Macrocielo 6 (OX-2)



El método de obtención y purificación de este compuesto fue similar al planteado para el compuesto **OX-1**, solo que en esta ocasión se utilizó el compuesto etiquetado como **BS-2** (0.5 g, 0.8 mmol). El producto sólido recuperado es color amarillo. Rendimiento: 91%, p.f. = 263-267 °C. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J, Hz): 7.70 (m, 4H, H-3, H-5), 7.47 (d, 4H, $J=3.6$, H-11), 7.08 (d, 2H, $J=3.8$, H-10), 6.98 (m, 4H, H-4, H-6), 6.81 (d, 4H, $J=8$, H-15), 6.49 (d, 4H, $J=8$, H-14), 5.21 (s, 4H, H-8), 4.31 (s, 4H, H-1). IR (KBr, cm^{-1}): 3377 (m), 2879 (m), 2849 (m), 1702 (w), 1615 (m), 1600 (s), 1498 (s), 1453(s), 1239 (s), 1099 (s), 1001 (s), 803 (s), 750 (s). EM-ESI-TOF+ calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$: 59.7096, encontrado: 59.12642.

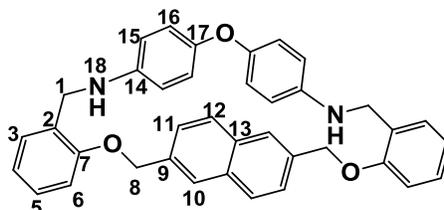
5.4.9 Macrocielo 7 (OX-3)



El macrocielo tipo base de Schiff empleado en este caso fue **BS-3** (0.5 g, 0.8 mmol). El método de obtención y purificación de este compuesto fue similar al planteado anteriormente, sin embargo en este caso se realizaron posteriores recristalizaciones en CH_2Cl_2 logrando obtener un cristal óptimo para ser difractado por rayos X. Las Tablas A.4.4-A.4.6 de la **sección A.4** de Apéndices muestran

algunos datos cristalográficos, así como los datos de distancias y ángulos de enlace del compuesto. El producto es color amarillo pálido y es soluble en CHCl_3 e insoluble en THF. Rendimiento: 98%, p.f.= 258-260 °C. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J , Hz): 7.71 (s, 1H, H-10), 7.09 (d, 4H, $J=8.4$, H-16), 7.37 (m, 4H, H-4, H-12), 7.27 (m, 4H, H-5, H-6), 6.97 (m, 4H, H-3, H-11), 6.70 (d, 4H, $J=8.4$, H-15), 5.3 (s, 4H, H-8), 4.41 (s, 2H, H-1), 4.05 (s, 2H, H-19), 3.81 (s, 2H, H-18). NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 156.89 (C-7), 146.97 (C-14), 134.61 (C-9), 132.86 (C-13), 131.90 (C-3), 131.03 (C-11), 129.72 (C-16), 129.22 (C-5), 128.41 (C-2), 127.81 (C-12), 124.67 (C-10), 124.61 (C-4), 121.21 (C-17), 113.57 (C-15), 112.14 (C-6), 69.34 (C-8), 45.57 (C-1), 40.73 (C-18). IR (KBr, cm^{-1}): 3394 (s), 2897 (m), 2843 (m), 1604 (s), 1588 (m), 1248 (s), 1169 (m), 1117 (s), 1037 (s), 931 (s), 877 (s), 745 (m). EM-ESI-TOF+ calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: 562.2620, encontrado: 563.2693.

5.4.10 Macrociclo 8 (OX-4)



El método de obtención y purificación de este compuesto fue similar al planteado anteriormente. El producto obtenido es color café claro y es soluble en CHCl_3 e insoluble en THF. Rendimiento: 96%, p.f.= 248-251 °C. RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J , Hz): 7.84 (s, 1H, H-10), 7.55 (d, 2H, $J= 8.4$, H-12), 7.40 (m, 4H, H-3, H-11), 7.24 (m, 2H, H-4), 6.96 (m, 4H, H-5, H-6), 6.87 (d, 4H, $J= 8.8$, H-16), 6.68 (d, 4H, $J= 8.8$, H-15), 5.32 (s, 2H, H-8), 4.41 (s, 4H, H-1). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 156.28 (C-7), 150.74 (C-17), 144.26 (C-14), 134.60 (C-9), 132.72 (C-13), 130.44 (C-3), 128.88 (C-11), 128.21 (C-5), 127.49 (C-2), 124.89 (C-12), 124.83 (C-10), 121.00 (C-16), 120.01 (C-15), 114.37 (C-4), 111.69 (C-6),

68.95 (C-8), 45.15 (C-1). IR (KBr, cm^{-1}): 3371 (m), 2917 (w), 2852 (w), 1602, (m), 1588 (m), 1501 (s), 1451 (m), 1288 (m), 1221 (s), 1109 (m), 1047 (m), 1033 (m), 822 (m), 750 (m). EM-ESI-TOF+ calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$: 564.2413, encontrado: 565.2485.

5.5 Estudios en disolución

Como se mencionó anteriormente en el capítulo cuatro referente a los objetivos de este trabajo los compuestos sintetizados en este trabajo resultan muy atractivos para ser empleados como anfitriones y ofrecen grandes ventajas al ser estudiados en disolución. Considerando las características estructurales de estos macrociclos, los estudios en disolución se llevaron a cabo empleando dos diferentes tipos de moléculas huésped, el primer grupo de huéspedes elegido está constituido por cationes orgánicos lineales derivadas de bencimidazolio, las cuales funcionan como ejes en la posible formación de pseudorotaxanos (Figura 31).

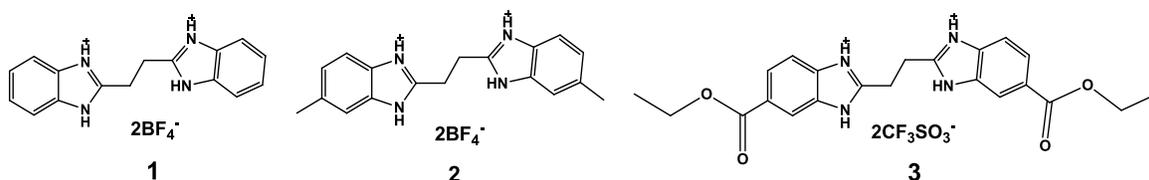


Figura 32. Estructuras químicas de las tres moléculas derivadas de bencimidazolio que funcionan como ejes lineales para la formación de pseudorotaxanos.

El segundo grupo de huéspedes se refiere a los cuatro derivados de aminoácidos en su forma de sales de hidrocloruro metil éster, de los cuales se estudiaron solo los isómeros L. En la Figura 32 se muestran las estructuras químicas de estos huéspedes.

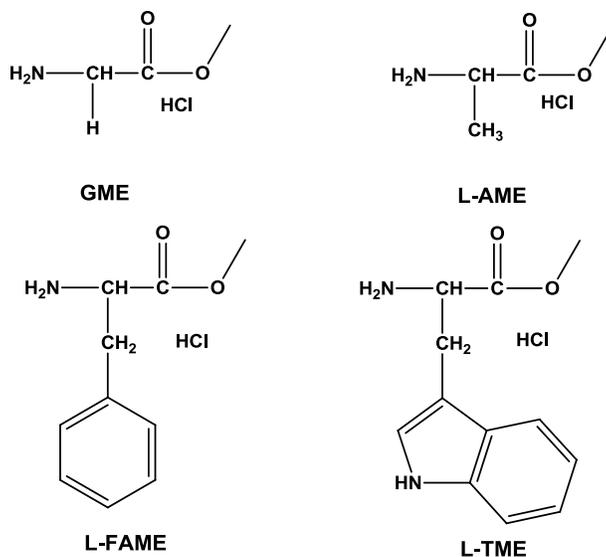


Figura 33. Estructuras químicas de los derivados de aminoácidos que funcionan como huéspedes en los estudios de reconocimiento molecular.

5.5.1 Técnicas empleadas en los estudios en disolución

5.5.1.1 UV/Vis.- La absorción de radiación ultravioleta o visible por una especie puede ser considerada como un proceso en dos etapas donde la primera de ellas consiste en la excitación electrónica, seguida de la relajación la cual puede llevarse a cabo por diferentes métodos, la más común supone la conversión de la energía de excitación en calor el cual por lo general no es detectable. Los electrones que generalmente contribuyen a la absorción de la radiación son los que participan en la formación del enlace entre átomos y los electrones que no participan en la formación de enlaces, pero que se encuentran localizados alrededor de átomos como oxígeno, nitrógeno, azufre y halógenos. Las transiciones electrónicas entre los distintos niveles de energía se pueden producir por absorción de radiación, los posibles tipos de transiciones son cuatro: $\sigma\text{-}\sigma^*$, $n\text{-}\sigma^*$, $n\text{-}\pi^*$ y $\pi\text{-}\pi^*$ [Skoog *et. al.*, 2001].

La espectroscopía de absorción molecular se basa en la medida de la absorbancia o transmitancia de las disoluciones a analizar. Normalmente la concentración de un analito absorbente está relacionada linealmente con la absorbancia según lo demuestra la ecuación de la ley de Lamber-Beer (ec. 2).

$$A = \epsilon_{\lambda} \cdot \ell \cdot C_s \quad \text{ec. 2}$$

Donde A es la absorbancia, ϵ_{λ} el coeficiente de absortividad molar, ℓ el espesor de la celda y C_s la concentración molar del analito.

Está técnica es una de las más utilizadas, en el área de la química supramolecular, particularmente en los estudios en disolución el análisis por ultravioleta visible es empleado para seguir y cuantificar el proceso de complejación entre el anfitrión y el huésped. El experimento conocido como titulación consiste en adquirir los espectros de ambas especies en su forma libre y después en los diferentes puntos de la formación del complejo, de esta forma se monitorean los cambios en los máximos de absorción tras la adición de pequeñas alícuotas de una disolución de la molécula huésped y finalmente estos datos son ajustados mediante diferentes modelos, con la ayuda de un programa computacional, lo cual permite la cuantificación de las constantes de asociación de los complejos.

Considerando lo antes mencionado, se realizaron experimentos preliminares con esta técnica para caracterizar a los macrociclos con los que se trabajó en disolución. Con la finalidad de conocer los espectros de absorción y determinar sus coeficientes de absortividad molar se adquirieron espectros a disoluciones de **OX-3** y **OX-4** de concentraciones en el intervalo 2×10^{-6} M hasta 5×10^{-5} M y 7.5×10^{-6} M hasta 2.5×10^{-4} M respectivamente en mezclas CHCl_3 :DMSO 80:20 dando como resultado un comportamiento absorbancia vs

concentración lineal. En la sección de resultados y discusión se muestran las gráficas construidas.

Con respecto a los estudios de reconocimiento molecular con los macrociclos en los que se emplearon como huéspedes a los ejes lineales los dicaciones **1** y **2** el proceso de complejación fue seguido por la aparición de nuevas bandas de absorción debidas a la transferencia de carga tras la formación de los complejos. El dicación **3** no se estudió, debido a que este presenta absorción que interfieren con la de la formación del complejo. Todos los experimentos seguidos mediante esta técnica se realizaron utilizando una mezcla CHCl_3 :MeCN 50:50 debido a la insolubilidad de los ejes en CHCl_3 . Para las titulaciones espectrofotométricas se prepararon 2.5 mL de una disolución 1.5×10^{-3} M de **OX-3** y **OX-4** en una mezcla CHCl_3 :MeCN 50:50. Para los dicaciones **1** y **2** se prepararon 300 μL de una disolución 0.1 M en MeCN, adicionalmente en la titulación de **OX-3** con **1** se requirió la preparación del huésped a tres diferentes concentraciones 0.0125 M, 0.025 M y 0.1 M y la adición de las alícuotas se inició con la disolución menos concentrada. Las titulaciones consistieron en mantener fijo el anfitrión mientras se agregaban alícuotas del huésped.

En lo que respecta a los estudios de reconocimiento molecular dirigido a derivados de aminoácidos solo se pudo evaluar el proceso de complejación del macrociclo **OX-4** con **L-AME** y **GME**. Se monitoreó el cambio en el máximo de absorción de la banda de **OX-4** que aparece a 308 nm. Debido a las diferencias en solubilidad de las especies participantes, los experimentos se llevaron cabo en una mezcla de CHCl_3 :DMSO en relación 80:20. Para las titulaciones se preparó a **OX-4** a una concentración 1×10^{-4} M en una mezcla CHCl_3 :DMSO en proporción 80:20, a las cuales se les agregaron alícuotas de disoluciones de **GME** y **L-AME** 1 M para alcanzar concentraciones en el intervalo 1.6×10^{-3} -0.105 M.

La complejación de **OX-3** con **GME** y **L-AME** no fue probada por esta técnica.

5.5.1.2 RMN ^1H .- Esta es una de las técnicas más potentes y por lo tanto de gran ayuda en la elucidación de la estructura de compuestos orgánicos y está basada en la absorción de ondas de radio por parte de los núcleos presentes en una muestra dada, la cual ocurre cuando los núcleos que están alineados al campo magnético aplicado cambian su orientación.

Para la química supramolecular, la RMN es de gran ayuda ya que proporciona información estructural de las especies involucradas, además que mediante esta técnica es posible elucidar si la complejación que se lleva a cabo es de inclusión o solo de asociación. El método para determinar la constante de asociación es similar al descrito por el método UV/Vis, en el se adquieren los espectros de las especies libres y el de las especies formando el complejo.

Un aspecto importante de esta técnica es la existencia de dos posibles formas de cuantificar el proceso de complejación, el primero de ellos ocurre cuando dicho proceso ocurre en un tiempo menor al de la escala de resonancia, de tal forma que en el espectro adquirido aparecen dos juegos de señales, una que pertenece a las señales pertenecientes al complejo formado por el anfitrión y la molécula huésped y el otro juego de señales que corresponde al de las especies en su estado libre. Por otro lado, si la complejación entre las especies es rápida en la escala de tiempo de resonancia en el espectro se observan solamente las señales de las especies en estado libre pero con una diferencia en sus desplazamientos químicos.

Para el estudio del proceso de complejación de nuestros sistemas esta técnica fue de gran utilidad ya que aportó datos sobre la posible estructura de los complejos formados. El primer grupo de experimentos, que corresponde a la formación de complejos con moléculas dicatiónicas se realizó bajo las mismas condiciones empleadas para la técnica de UV/Vis, es decir una mezcla de

CDCl₃:MeCN-d₃ en proporción 50:50. En lo que respecta a los estudios de reconocimiento molecular dirigidos a derivados de aminoácidos, debido a las características de solubilidad de los macrociclos y los cuatro derivados de aminoácidos, todos los experimentos se realizaron en mezcla de CDCl₃:DMSO-d₆ en proporción 80:20. Mediante las titulaciones por RMN ¹H fue posible seguir los cambios en desplazamientos químicos de varios protones pertenecientes a los macrociclos estudiados y con los datos obtenidos realizar el ajuste de estos datos para el cálculo de la constante de asociación.

En lo que respecta a los estudios de reconocimiento molecular dirigidos a derivados de aminoácidos, debido a las características de solubilidad de los macrociclos y los cuatro derivados de aminoácidos, todos los experimentos se realizaron en mezcla de CDCl₃:DMSO-d₆ en proporción 80:20. En las titulaciones con los diferentes huéspedes fue posible seguir el desplazamiento de algunos protones presentes en la estructura de los macrociclos estudiados y con los datos obtenidos se realizaron los ajustes correspondientes y se determinaron la constante de asociación.

Cabe mencionar que antes de realizar las titulaciones de los diferentes sistemas analizados se prepararon mezclas de las especies participantes a una concentración fija, 5×10^{-3} M para ambas especies en el caso de los complejos macrociclo-dicación y 1.5×10^{-3} M/0.02 M en el caso de los complejos macrociclo-derivado de aminoácido. Uno de los objetivos de realizar este ensayo, es evaluar en primer lugar si el proceso de complejación es lento o rápido en el tiempo de escala de la RMN ¹H y de esta forma descartar la necesidad de llevar a cabo las titulaciones de los sistemas para hacer el cálculo de la correspondiente constante de asociación. Por otro lado, estos experimentos se realizan con la finalidad de establecer las mejores condiciones para las titulaciones, así como el poder analizar, en base a los cambios en el desplazamiento químico observados en las

mezclas, los protones para los que es posible monitorear el proceso de complejación en la titulación.

Para evaluar cuantitativamente la formación de los complejos tipo pseudorotaxano se llevaron a cabo titulaciones por esta técnica. Se prepararon disoluciones de **OX-3** y **OX-4** en $\text{CDCl}_3:\text{MeCN-d}_3$ 50:50 a una concentración 2.5×10^{-3} M y disoluciones 0.05 M en MeCN-d_3 de los dicationes **1-3**. La titulación consistió en mantener fijo el anfitrión mientras se agregaban alícuotas del huésped llegando a una concentración final 0.015 M.

Las titulaciones realizadas por RMN ^1H para los complejos entre los macrociclos y los derivados de aminoácidos se realizaron empleando **OX-4** a una concentración fija de 2.5×10^{-3} M en la misma mezcla y proporción de disolventes y los huéspedes fueron preparados en DMSO a diferentes concentraciones.

5.5.2 Determinación de las constantes de asociación

Una vez realizadas las titulaciones de todos y cada uno de los sistemas el siguiente paso consistió en la elaboración de las correspondientes gráficas de la dependencia del cambio de la propiedad observada (ΔAbs o $\Delta\delta$) contra la concentración de la molécula huésped. En las titulaciones por RMN ^1H se pudo evaluar el $\Delta\delta$ de diferentes protones, sin embargo, en términos generales fue H10 perteneciente al macrociclo estudiado el seleccionado para construir las gráficas. Por otro lado, en UV/Vis las bandas seleccionadas en el caso de los complejos formados con los dicationes fueron las que presentaban máximos de absorción a $\lambda = 400$ o 600 nm. Todas las gráficas obtenidas muestran un comportamiento de tipo hiperbólico el cual es típico de complejos de estequiometría 1:1, por lo tanto se sugieren estequiometrías del mismo tipo para estos complejos formados.

Con los datos obtenidos en cada titulación, se realizó el ajuste utilizando las ec. 3 y 4, las cuales consideran un modelo para un complejo con estequiometría 1:1. Cabe mencionar que estas ecuaciones emplean parámetros que dependen de la propiedad monitoreada. De esta manera fue posible obtener los valores de las constantes de asociación para cada uno de los complejos estudiados.

$$Abs_{obs} = \frac{(Abs_H + Abs_{\infty}K[G]_T)}{(1 + K[G]_T)} \quad \text{ec. 3}$$

$$\delta_{obs} = \frac{(\delta_H + \delta_{\infty}K[G]_T)}{(1 + K[G]_T)} \quad \text{ec. 4}$$

Donde:

Abs_{obs} o δ_{obs} = absorbancia o desplazamiento químico observado

Abs_H o δ_H = absorbancia o desplazamiento químico del anfitrión libre

Abs_{∞} o δ_{∞} = absorbancia o desplazamiento químico infinito

K = constante de asociación

[G] = concentración huésped

5.5.3 Determinación de la estequiometría de los complejos

5.5.3.1 Método de Job.- Con la finalidad de comprobar la estequiometría de algunos de los complejos formados se realizaron experimentos de Job por UV/Vis y RMN ^1H . Estos ensayos consisten en mezclar ambas especies (anfitrión

y huésped) a una concentración constante, pero cambiando la proporción de cada uno de ellos en la mezcla. De los complejos tipo pseudorotaxanos se comprobó la estequiometría del complejo **OX-4/1** por UV/Vis manteniendo una concentración de las especies constante de 2×10^{-3} M y para los complejos con derivados de aminoácidos se realizaron por RMN ^1H para **OX-3/L-FAME**, a una concentración total de 1.5×10^{-3} M y **OX-3/L-TME** a una concentración total de 3×10^{-3} M.

5.5.3.2 Espectrometría de masas.- Se realizaron experimentos por espectrometría de masas con la finalidad de obtener los iones moleculares correspondientes a la formación de los complejos entre los macrociclos analizados y los tres diferentes dicaciones. La técnica empleada para estudiar estos complejos fue ESI en modo positivo. En todos los casos se prepararon disoluciones de los macrociclos en $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ y los dicaciones en MeCN, ambos grado HPLC (1 mg del macrociclo o dicación en 1 mL de disolvente).

Esta tesis se realizó en el laboratorio de química supramolecular del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales de la Universidad de Sonora bajo la dirección de la Dra. Karen L. Ochoa Lara, con el apoyo de una beca otorgada por CONACyT (número de registro 164616) y con fondos del proyecto financiado por CONACyT (CB-54675).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Síntesis

6.1.1 Obtención de Precursores Dialdehídicos

La primera etapa, que consistió en la obtención de dos moléculas precursoras de los macrociclos, se llevó a cabo mediante la síntesis de Williamson la cual está basada en la formación de un éter a partir de la reacción entre un fenol y un dihalogenuro de arilo.

6.1.1.1 Síntesis y Caracterización DA-1 y DA-2

Como se mencionó anteriormente (sección 5.4 Materiales y Métodos) los productos se aislaron como sólidos color café claro en ambos casos, solubles en CHCl_3 y DMF, y fueron recuperados con rendimientos del 72-83 %.

Las estructuras químicas de **DA-1** y **DA-2** se muestran en la sección 5.4.1 y 5.4.2 respectivamente. Los precursores se caracterizaron por las técnicas convencionales de IR, RMN ^1H , ^{13}C en técnicas mono y bidimensionales (COSY, HSQC), espectrometría de masas y AE.

A partir del análisis de los espectros de RMN de cada una de las moléculas se observa el número de señales esperado, así como la correcta integración y multiplicidad. En los espectros aparecen las señales de los protones aldehídicos etiquetados como 1, en 10.59 ppm y 10.58 respectivamente. Los protones de la región aromática aparecen entre 8 y 7 ppm, mientras que los protones del metileno etiquetados como 8 aparecen alrededor de 5.2 ppm. Es importante mencionar que la asignación de todos los protones se realizó con la ayuda de las técnicas bidimensionales de correlación homo y heteronuclear. En la Figura 34 se muestra el espectro de RMN ^1H de **DA-2**.

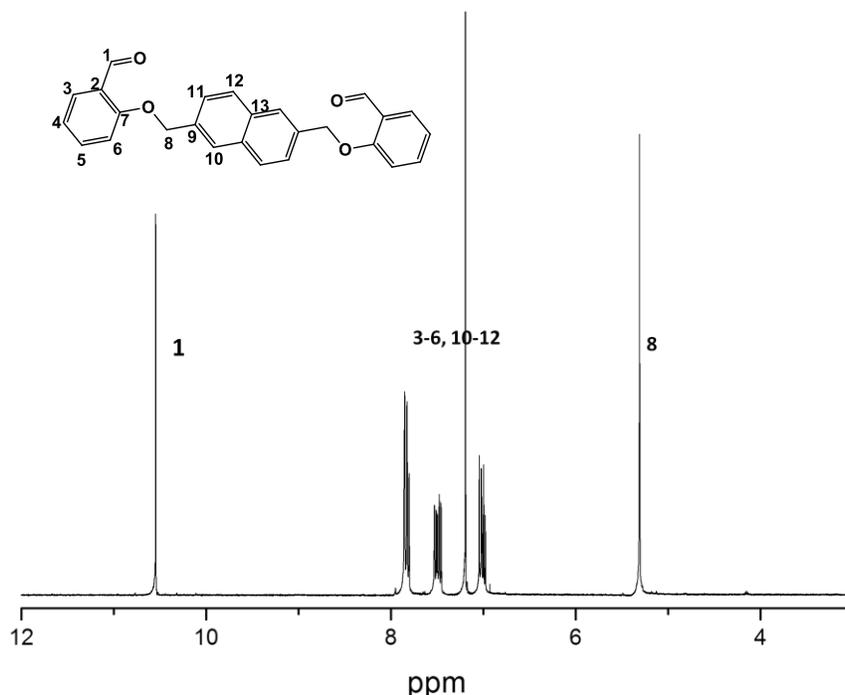


Figura 34. Espectro RMN ^1H (400MHz) de la molécula precursora **DA-2** en CDCl_3 utilizando como referencia TMS.

En el espectro de IR de los compuestos (ver **A.3**, Sección en Apéndices) las señales más representativas son las que pertenecen a la señal correspondiente a la formación del éter (estiramiento enlace C-O) alrededor de 1100 cm^{-1} , mientras que la banda que pertenece al estiramiento C=O aparece en 1690 y 1673 cm^{-1} respectivamente. Las señales conocidas como de Fermi típicas del grupo aldehído aparecen en 2867 y 2760 cm^{-1} para **DA-1** y en 2868 y 2761 cm^{-1} para **DA-2**. Por otro lado, la ausencia de la señal de O-H presente en uno de los reactivos demuestra la ausencia de materia prima. Por espectroscopía de masas (FAB+) la señal del ión molecular de **DA-1** aparecen en $m/z = 423$, mientras que para **DA-2** fue posible confirmar la presencia del ión molecular a una relación $m/z = 419.12$, el cual corresponde al peso molecular del precursor con Na^+ y en ninguno de los dos espectros se observaron señales que sugieran la presencia de un dímero o una molécula de mayor peso molecular.

De acuerdo a los datos obtenidos por las diferentes técnicas de caracterización, no existe gran diferencia entre los precursores, solamente se observa una ligera diferencia en cuanto al rendimiento de obtención el cual es ligeramente más alto para el caso de **DA-1**, esto puede deberse a los átomos que funcionan como grupo saliente en cada caso, así como la presencia del grupo naftaleno ó bifenilo lo cual provoca diferentes solubilidades en los reactivos.

6.1.2 Obtención de los Macrociclos Tipo Bases de Schiff

Una vez obtenidos los compuestos tipo dialdehído, la siguiente etapa consistió en la formación de los macrociclos tipo bases de Schiff o iminas cíclicas. Este tipo de compuestos se obtienen mediante una reacción de adición nucleofílica la cual se da entre una amina primaria y un compuesto carbonílico dando lugar a la formación de un doble enlace carbono-nitrógeno.

Los macrociclos fueron obtenidos utilizando el método de alta dilución el cual consiste en disolver ambas especies reactantes en un volumen grande de EtOH. Uno de los reactantes (dialdehídos) se colocó en un matraz de tres bocas con EtOH y una vez disuelto se fue agregando con la ayuda de un embudo de adición la correspondiente diamina, la cual previamente fue disuelta en el mismo disolvente.

6.1.2.1 Síntesis y Caracterización de BS-1 y BS-2

La obtención de estos compuestos se realizó bajo las condiciones mencionadas previamente, utilizando **DA-1** en ambos casos y diferenciándose solamente en la diamina empleada, 4,4'-diaminodifenilmetano para obtener **BS-1** y 4,4'-oxidianilina para **BS-2**. Los macrociclos se aislaron como sólidos color crema y café claro respectivamente, y son insolubles en EtOH y medianamente solubles en CHCl₃ y THF. Las estructuras químicas de **BS-1** y **BS-2** se muestran en las Secciones **5.4.3** y **5.4.4** respectivamente.

En el espectro de RMN ^1H de cada uno de los macrociclos se observa la aparición de una señal en 8.6 ppm que corresponde a los hidrógenos imínicos etiquetados como 1. Estos hidrógenos son la evidencia de la formación del macrociclo tipo base de Schiff, debido a que anteriormente aparecían en 10.5 ppm los protones de grupo aldehído. La región aromática abarca desde 8.1 a 6.9 ppm, los hidrógenos marcados como 8 pertenecientes a los metilenos adyacentes al éter aparecen en 5.1 ppm, mientras que los que provienen de la diamina etiquetados como 17 se observan alrededor de 3.9 ppm, cabe mencionar que estos hidrógenos solo se observan en **BS-1**, debido a que **BS-2** tiene un puente tipo éter incorporado en la estructura. En la Figura 35 se muestra el espectro de RMN ^1H de **BS-1**, en el cual se observan las señales correspondientes a todos los protones presentes en la estructura y estos coinciden en la integración y multiplicidad esperada. Cabe mencionar que los compuestos sintetizados son simétricos en disolución.

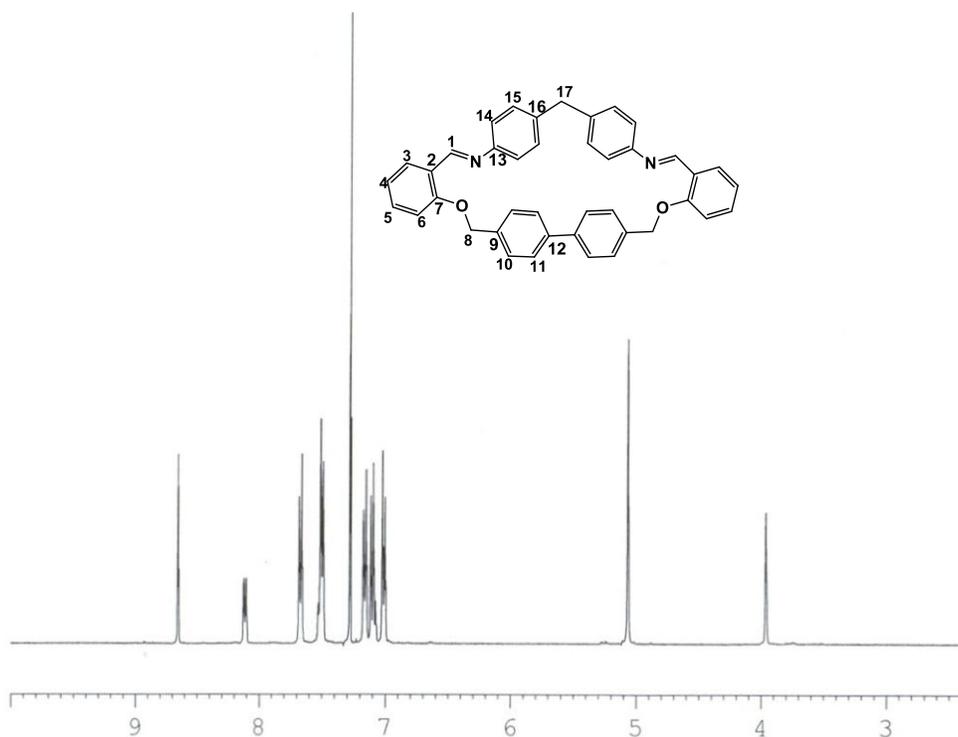


Figura 35. Espectro de RMN ^1H (400MHz) del macrociclo **BS-1** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.

Por otro lado, es importante mencionar que la baja solubilidad de estos compuestos no permitió obtener el espectro de RMN de ^{13}C , por lo tanto los experimentos de correlación heteronuclear no fueron realizados y la asignación de todas las señales se hizo con la ayuda del experimento de correlación homonuclear COSY.

También se obtuvieron los espectros de IR (ver **A.3** sección Apéndices) en los cuales destacan las señales que corresponden al estiramiento C=N en 1618 y 1615 cm^{-1} respectivamente, a diferencia de las señales de los precursores dialdehídicos que presentaban señales cercanas a 1700 cm^{-1} , además de la desaparición de la señal de doblete de Fermi (correspondiente a aldehídos). Las señales del estiramiento C-O aparecen alrededor de 1100- 999 cm^{-1} y en ellas no se observa diferencia entre las moléculas precursoras y los macrociclos tipo imina. Por espectrometría de masas (FAB+) se observó la señal del ión molecular a una relación $m/z = 584$ para **BS-1** y $m/z = 586$ para **BS-2**.

La caracterización por difracción de rayos X de monocristal se realizó solamente para **BS-1** ya que éste macrociclo fue recristalizado en CH_2Cl_2 y se obtuvo un cristal adecuado para ser difractado por esta técnica. En la Figura 36 se puede apreciar la estructura cristalina resuelta para **BS-1**.

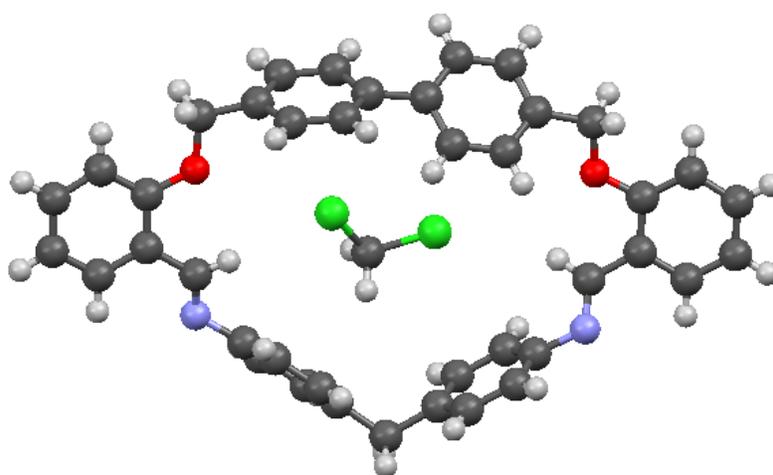


Figura 36. Estructura cristalina de **BS-1** obtenida por difracción de rayos X de monocristal.

La estructura en estado sólido del macrociclo muestra una cavidad formada por 29 miembros, con cuatro heteroátomos presentes y una molécula de CH₂Cl₂ incluida en su cavidad. Estas dos especies (macrociclo y CH₂Cl₂) se encuentran en una proporción estequiométrica 1:1 y se están unidas mediante interacciones no covalentes de tipo electrostático [Schottel *et. al.*, 2008; Demeshko *et. al.*, 2004; Mascal *et. al.*, 2002; Tsuzuki *et. al.*, 2002].

La visualización de este complejo en estado sólido nos permite concluir que este macrociclo puede atrapar moléculas orgánicas pequeñas y formar complejos estables con ellas.

Al hacer una comparación de la estructura de los compuestos **BS-1** y **BS-2** se puede apreciar que la única diferencia entre estos es el puente tipo éter en **BS-2**, el cual al parecer no afecta de manera significativa en el rendimiento de obtención de estos compuestos (54 y 55 % respectivamente), además otras características como su solubilidad son similares.

6.1.2.1 Síntesis y Caracterización de **BS-3** y **BS-4**

La síntesis de estos compuestos se realizó bajo las condiciones de alta dilución, empleando el disolvente reportado en los casos anteriores. En este caso las materias primas empleadas fueron **DA-2** y 4,4'-diaminodifenilmetano para obtener **BS-3**, mientras que para obtener **BS-4** fueron **DA-2** y 4,4'-oxidianilina. Los productos se recuperaron como sólidos color café claro insolubles en EtOH, y solubles en CHCl₃ y THF. Las estructuras químicas de estos compuestos se muestran en las secciones **5.4.5** y **5.4.6** respectivamente.

La caracterización por RMN ¹H de estos macrociclos muestra las señales del hidrógeno del grupo imina en 8.6 y 8.7 ppm respectivamente y las que pertenecen a los anillos aromáticos aparecen entre 8.1 y 6.9 ppm. Mientras que las señales de los protones alifáticos etiquetados como 8 se encuentran alrededor de 5.2 ppm y en el caso de **BS-3** los etiquetados como 18 aparecen en 3.9 ppm.

Estos macrociclos presentan mejor solubilidad por lo que fue posible caracterizarlos por RMN ^{13}C y realizar los experimentos de correlación homo y heteronuclear. Haciendo una comparación de los espectros de los cuatro macrociclos tipo base de Schiff no se observan diferencias considerables con respecto a los desplazamientos químicos observados en cada uno de ellos.

En el espectro de IR de cada uno de los compuestos (ver **A.3** sección Apéndices) se observaron las bandas características de los grupos funcionales presentes en estos, en 1616 y 1618 cm^{-1} la señal perteneciente al estiramiento C=N respectivamente y alrededor de 1100-1000 cm^{-1} la que pertenece al estiramiento C-O, este rango es más amplio en el caso de **BS-4** debido a que en la estructura de este compuesto existe un éter adicional y por lo tanto en este se observan tres estiramientos C-O diferentes, comparados con los dos estiramientos observados en las bases de Schiff con un éter. De la misma forma que en los macrociclos tipo imina anteriores, tras la formación del enlace C=N no se observaron las señales o doblete de Fermi.

Por espectrometría de masas (FAB+) se observó la señal correspondiente al ión molecular a $m/z = 559$ para **BS-3** y $m/z = 561$ para **BS-4**, sin la aparición de alguna señal que sugiera la presencia de dímero o trímero.

Como se puede apreciar, las características estructurales entre estos cuatro compuestos tipo bases de Schiff son muy parecidas y por lo tanto los espectros de cada uno de ellos coinciden mostrando valores muy similares entre sí, como lo es la simetría molecular en disolución. Sin embargo, difieren en algunas propiedades como la solubilidad la cual está determinada por dichas características estructurales. Los macrociclos derivados de **DA-1** resultaron ser poco solubles en CHCl_3 y en la mayoría de los disolventes de uso común. Por otro lado, los macrociclos derivados de **DA-2**, el cual posee un grupo naftaleno en su estructura, exhiben una mejor solubilidad en CHCl_3 y mediana solubilidad en otros disolventes orgánicos.

En lo que respecta a los rendimientos con los cuales se obtuvieron las cuatro bases de Schiff sugieren que no existe una diferencia significativa que impida o favorezca la formación de los macrociclos, siendo ligeramente mayor para los derivados de **DA-1**.

6.1.3 Obtención Macrociclos Tipo Oxaazaciclofanos

La última etapa de la ruta sintética para la obtención de los oxaazaciclofanos consistió en la reducción de los grupos imina presentes en estos compuestos con la finalidad de obtener a las correspondientes diaminas. Esta reacción ocurre cuando el macrociclo tipo base de Schiff disuelto en THF anhidro es puesto en contacto con un exceso de un agente reductor (LiBH_4) para reducir el doble enlace $\text{C}=\text{N}$.

6.1.3.1 Síntesis y Caracterización OX-1 y OX-2

La síntesis de estos compuestos se realizó bajo las condiciones mencionadas en el párrafo anterior. Los productos fueron recuperados como sólidos color crema y amarillo claro respectivamente, insolubles en THF y medianamente solubles en CHCl_3 . Las estructuras químicas de estos compuestos se muestran en las secciones **5.4.7** y **5.4.8** respectivamente.

Un caso particular es el de **OX-2** el cual no fue obtenido en forma pura como los casos reportados anteriormente, la reducción de **BS-2** para generar a este compuesto no procedió de la misma forma y la materia prima no reaccionó por completo con el agente reductor, obteniendo una mezcla de los macrociclos tipo imina y oxaazaciclofano. Después de una purificación simple el compuesto oxaazaciclofano pudo ser aislado de la imina y caracterizado por las técnicas convencionales.

Por RMN ^1H se obtuvieron los espectros de cada uno de ellos en los cuales se observa la señal del hidrógeno marcado como 1 en 4.3 ppm, la presencia de esta señal es evidencia del rompimiento del doble enlace $\text{C}=\text{N}$ y la adición de un

hidrógeno al mismo, además de la ausencia de la señal del protón del grupo imina que en los compuestos anteriores se observaba alrededor de 8.6 ppm. En la Figura 37 se muestra el espectro de RMN ^1H en CDCl_3 de **OX-1**.

Por otro lado, la región aromática queda comprendida entre 7.7 y 6.5 ppm, mientras que los hidrógenos pertenecientes al nuevo grupo amina del macrociclo (H18) se asignó a la señal de menor intensidad que aparece en 4 ppm y solamente aparece en el caso de **OX-1**, mientras que la señal en 3.75 ppm se asignó a los hidrógenos del metileno (H17) provenientes de 4,4'-diaminodifenilmetano, que de igual forma solo están presentes en ese macrociclo, debido a que **OX-2** posee un puente tipo éter. Por último, los hidrógenos marcados como 8 se asignaron a la señal que aparece en 5.17 y 5.2 ppm respectivamente.

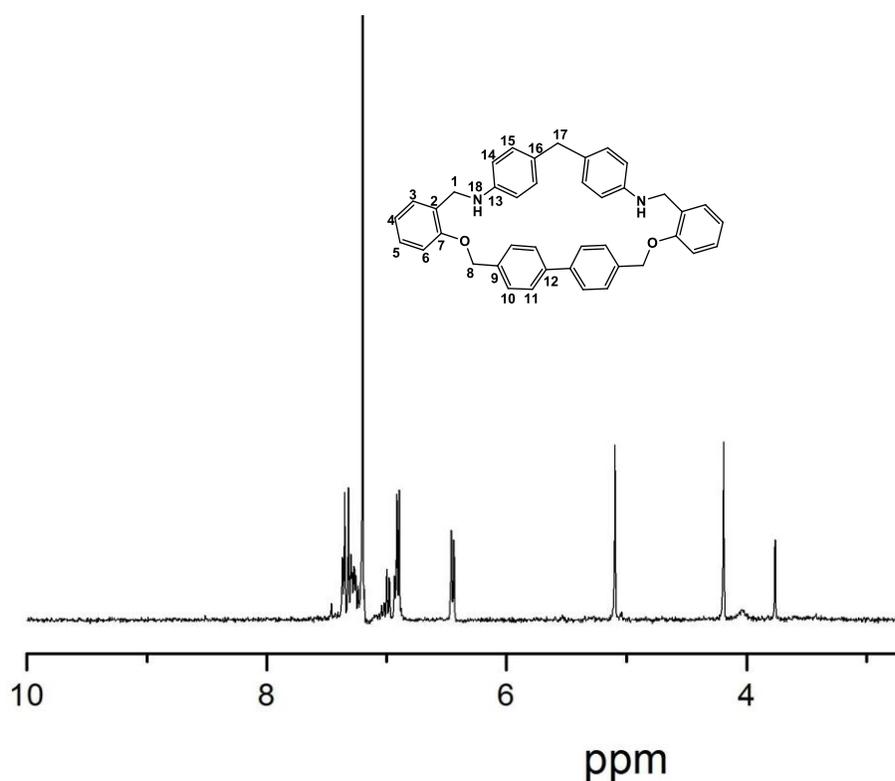


Figura 37. Espectro de RMN ^1H (400MHz) del macrociclo **OX-1** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.

Debido a que los compuestos no poseen buena solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos no fue posible caracterizar estos compuestos por RMN de ^{13}C , por lo tanto, solo se realizaron los experimentos de correlación homonuclear.

La técnica de IR también permite evidenciar la presencia de los nuevos grupos amina en la estructura de los macrociclos generados mediante la observación de las bandas características de ese grupo funcional alrededor de 3300 cm^{-1} (ver **A.3**, sección Apéndices). Las bandas pertenecientes a los estiramientos C-O siguen apareciendo en los espectros de los compuestos, alrededor de $1100\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$, las que pertenecen a los grupos iminas desaparecen y solo se observan las señales propias del estiramiento C=C de los anillo aromáticos alrededor de 1600 cm^{-1} .

Con la técnica de espectrometría de masas (ESI-TOF+) se pudo apreciar la señal para el ión molecular de **OX-1** a $m/z = 589.28$ y $m/z = 591.26$ par el ión molecular del compuesto **OX-2**.

En un principio se consideró la posibilidad de la formación de un aducto **OX-2**-borano debido a la dificultad en la purificación de este, sin embargo, el espectro de RMN ^1H no mostró las correspondientes señales diastereotópicas que se observan al generarse un centro quiral en el ciclo. Tomando en cuenta que las condiciones empleadas en la reducción de **BS-2** para generar este nuevo oxazaciclofano fueron las mismas que las llevadas a cabo anteriormente, la otra posibilidad es la presencia de alguna impureza que no se evidenció mediante las técnicas espectroscópicas utilizadas para caracterizar a esta imina.

6.1.3.3 Síntesis y Caracterización OX-3 y OX-4

La obtención de estos compuestos se realizó siguiendo el mismo método empleado para las anteriores moléculas, sin embargo, en estos casos se partió de las iminas macrocíclicas **BS-3** y **BS-4**. Los productos generados se recuperaron

como sólidos color crema y café claro respectivamente, y son solubles en CHCl_3 . Las estructuras químicas de los macrociclos se muestran en las secciones **5.4.9** y **5.4.10** respectivamente.

En la caracterización por RMN ^1H se obtuvieron los espectros que muestran las trece señales correspondientes a los hidrógenos presentes en **OX-3** y 11 señales para **OX-4** y estas coinciden en integración y multiplicidad para una molécula simétrica en disolución (ver **A.1.9**, sección Apéndices).

La señal de los hidrógenos etiquetados como 1 aparecen aproximadamente en 4.4 ppm, mientras que la del hidrógeno del nuevo grupo amino en 4.05 ppm y esta solamente se observa en **OX-3**. Como se mencionó en los dos casos anteriores, la presencia de esta señal y la ausencia de la señal en 8.6 ppm (protones del grupo imina) son la principal evidencia de la reducción del doble enlace $\text{C}=\text{N}$ y la obtención de estos nuevos macrociclos en forma pura. Alrededor de 5.2 ppm se observa la señal de los hidrógenos del metileno etiquetados como 8 y en 3.81 ppm la correspondiente a los hidrógenos 18, la cual solo se puede apreciar en el compuesto que posee un puente de tipo metileno (**OX-3**). Las señales de los hidrógenos aromáticos se observan entre 7.7 y 6.7 ppm para los dos macrociclos. La solubilidad de estos macrociclos permitió caracterizarlos por RMN de ^{13}C y por lo tanto también se llevaron a cabo los experimentos de correlación homo y heteronuclear.

En la caracterización por IR la evidencia de la reducción del grupo imina se da con la aparición de la banda del grupo amino secundario en 3300 cm^{-1} aproximadamente (ver **A.3**, sección Apéndices), y al igual que en la generación de los compuestos anteriores, las señales pertenecientes a los enlaces $\text{C}-\text{O}$ y $\text{C}=\text{C}$ aparecen cerca de 1100 y 1600 cm^{-1} respectivamente. Estas señales coinciden con las obtenidas para los compuestos tipo base de Schiff sintetizados mencionados anteriormente, por lo cual la diferencia en el las materias primas empleadas (precursor dialdehídico o diamina) no causa un desplazamiento significativo de las señales.

En espectrometría de masas (ESI-TOF+) se puede apreciar la señal correspondiente al ión molecular de **OX-3** en $m/z = 563.26$ y $m/z = 565.24$ para **OX-4** y en ninguno de los casos se observaron señales que indiquen la presencia de un dímero o trímero.

En el caso de **OX-3**, se obtuvo un cristal adecuado para ser difractado por rayos X de monocristal. En esta caracterización, se observó la estructura cristalina del macrociclo, que posee una cavidad formada por 27 miembros, con cuatro heteroátomos presentes (Figura 38).

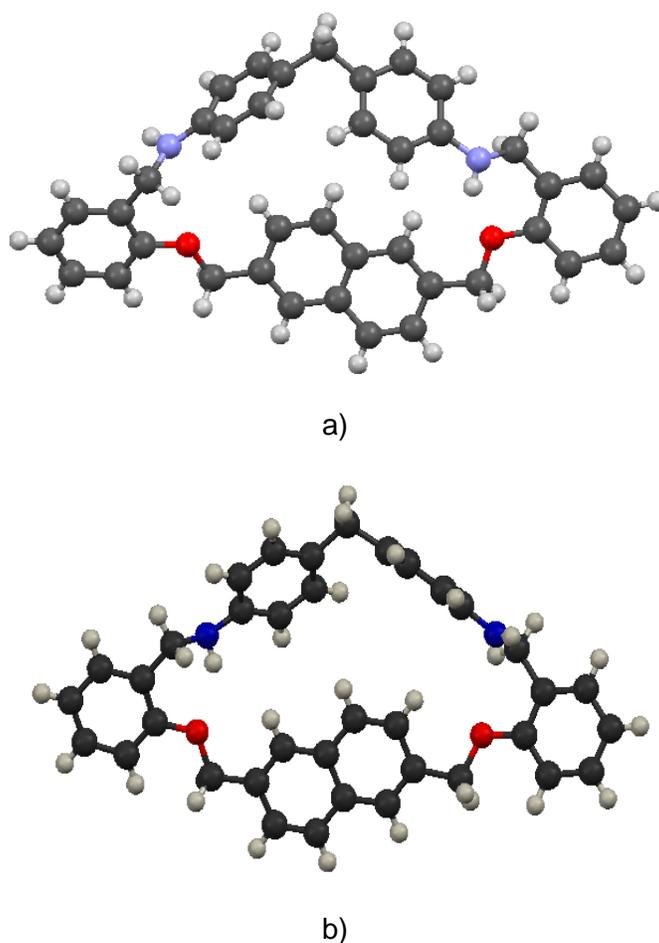


Figura 38. Confórmeros en estado sólido de **OX-3**, a) confórmero 1, b) confórmero 2.

En el análisis de la estructura se encontraron dos confórmeros del macrociclo, los cuales muestran escasa diferencia entre ellos. La proporción en la

red de estos dos confórmers es 1:1, de tal forma que la energía entre estas dos estructuras es muy parecida. Como se puede apreciar en la Figura 38 la principal diferencia entre ellos es la orientación hacia afuera de la cavidad del átomo de nitrógeno ubicado a la izquierda, lo cual viene dado por la diferencia en el ángulo del correspondiente anillo aromático del que este átomo proviene.

La obtención de **OX-3** y **OX-4** procedió de manera sencilla, y los compuestos fueron recuperados en rendimientos del 96-98 %. No se observó diferencia en la obtención entre ellos, lo cual indica que poseen la misma reactividad hacia LiBH_4 , por lo tanto, el átomo de oxígeno adicional de **OX-4** no provoca ninguna diferencia en la síntesis de estos compuestos.

La síntesis de todas las moléculas generadas se realizó de forma sencilla y los compuestos se recuperaron en rendimientos de moderados a muy buenos. Se considera que la ruta de síntesis empleada es corta y simple, ya que no se requieren condiciones de reacción muy estrictas, a excepción de las condiciones de alta dilución, sin embargo, en el área de síntesis de macrociclos este es un método de rutina, ya que proporciona la ventaja de que la adición lenta de uno de los reactivos propicia la reacción lenta entre ellos favoreciendo la ciclización sobre la polimerización. También se pudo observar la similitud en reactividad de los compuestos sintetizados, ya que los rendimientos con los que se recuperaron en cada una de las etapas fueron muy cercanos entre ellos.

6.2 Estudios en Disolución

Los macrociclos sintetizados en este trabajo poseen características estructurales que los vuelven potenciales anfitriones de una variedad de moléculas huésped. Durante el desarrollo de este proyecto ha sido posible evaluar dicha habilidad mediante estudios de complejación con dos diferentes tipos de huéspedes o sustratos.

En la primera parte de este apartado se muestran los estudios preliminares, determinación de coeficientes de absorptividad molar y titulaciones realizadas por UV/Vis y RMN ^1H de los **OX-3** y **OX-4** con tres huéspedes lineales dicatiónicos derivados de bencimidazolio para evaluar la formación de complejos tipo pseudorotaxanos. La segunda parte corresponde a estudios similares (preliminares y titulaciones) para los complejos formados por estos macrociclos con los derivados de aminoácidos. Solamente en el caso de la formación de complejos con los dicaciones lineales se utilizó adicionalmente espectrometría de masas para evidenciar la formación del complejo, así como su estequiometría.

La solubilidad de los macrociclos **OX-3** y **OX-4** en CHCl_3 proporciona una ventaja al momento de realizar los estudios en disolución debido a que los macrociclos tienen grupos aceptores y donadores de puente de hidrógeno y este es un medio apropiado para evaluar ese tipo de interacción. Por otro lado, la solubilidad de los diferentes huéspedes está limitada a los disolventes MeCN (huéspedes lineales de bencimidazol) y DMSO (derivados de aminoácidos). Por lo anterior, se eligió trabajar en una mezcla 50:50 CHCl_3 :MeCN para los complejos macrociclo-dicación y 80:20 CHCl_3 :DMSO para los complejos macrociclo-derivado de aminoácido.

Mediante UV/Vis se obtuvieron los espectros a diferentes concentraciones de los macrociclos **OX-3** y **OX-4** en mezclas CHCl_3 :DMSO en proporción 80:20 y CHCl_3 :MeCN 50:50. Los espectros de **OX-3** en CHCl_3 :DMSO 80:20 muestran dos máximos de absorción no estructurados en 274 y 308 nm con ϵ de 6638 y 3579 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ respectivamente, mientras que en el sistema CHCl_3 :MeCN 50:50, se encontraron dos máximos de absorción en 261 y 308 nm, con ϵ 5556 y 1045 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ respectivamente. En la sección **A.5.1** de apéndices se muestran los espectros de absorción obtenidos.

Los espectros de absorción electrónica de **OX-4** son muy similares a los encontrados para **OX-3**, con dos máximos de absorción no estructurados. En CHCl_3 :DMSO estos se observan a 273 y 308 nm con valores de ϵ 17177 y 4083

$M^{-1} \text{ cm}^{-1}$, mientras que en $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ a 261 y 308 nm con ϵ 11862 y 2504 M^{-1} . En la sección **A.5.2** de apéndices se presentan los espectros de absorción electrónica obtenidos.

6.2.1 Estudio de la formación de pseudorotaxanos por UV/Vis

Para llevar a cabo las titulaciones se utilizaron disoluciones en una mezcla $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ del macrociclo a una concentración $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$, y los ejes 1^{2+} y 2^{2+} fueron preparados en MeCN y adicionados en pequeñas alícuotas. Mientras que el espectro de **OX-3** libre presenta a la concentración mencionada una coloración amarilla apenas perceptible, se observó que inmediatamente tras la adición de las alícuotas del eje un cambio de coloración en la mezcla, tornándose azul verde, lo cual se tradujo en la aparición de una banda de absorción a 420 nm y la aparición de una segunda a 600 nm (ver Figura 39). Estas nuevas bandas de absorción se atribuyen a la formación de complejos de transferencia de carga entre el macrociclo rico en electrones (electrodonador) y el dicatión lineal pobre en electrones que funciona como la especie aceptora. Lo anterior concuerda con complejos reportados en la literatura cuya formación es vía transferencia de carga [Castillo *et. al.*, **2007**; Zhou *et. al.*, **2008**].

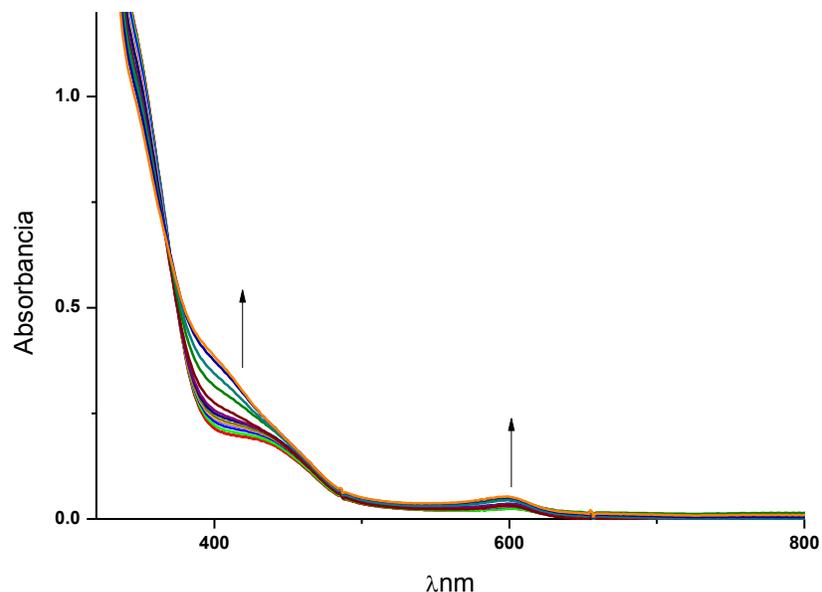


Figura 39. Espectros de absorción electrónica de **OX-3** a diferentes concentraciones de 1^{2+} en un sistema $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ 50:50.

En la Figura 40 se muestra la variación de absorbancia a 400 nm en función de la concentración de los huéspedes 1^{2+} y 2^{2+} . Los ajustes por regresión no lineal con la ec. 3, permitieron obtener los valores de K de estos complejos (Tabla 2). Como se mencionó en la **sección 5.5.2**, las ecuaciones utilizadas para realizar dichos ajustes son las que plantean un complejo de estequiometria

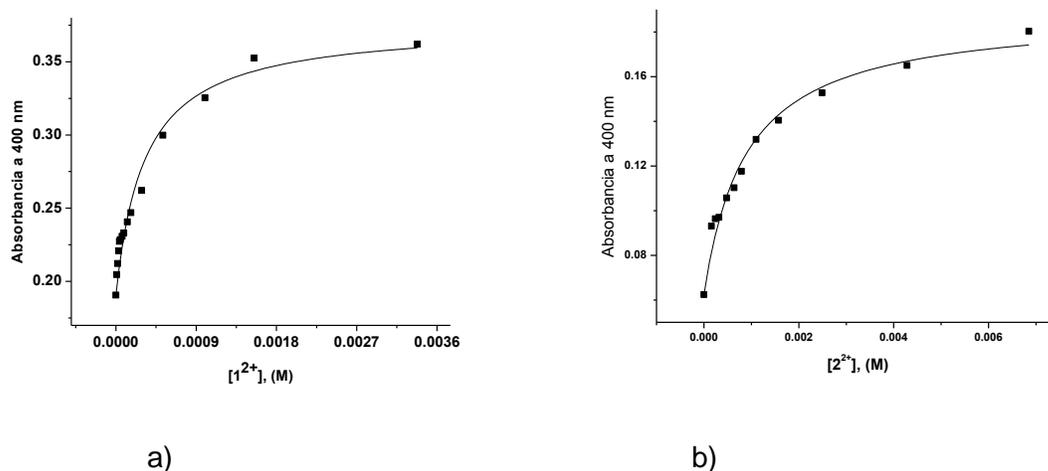


Figura 40. Gráficas de la dependencia de la absorbancia del macrociclo [1.5×10^{-3} M] contra la concentración del eje, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para **OX-3** con: a) 1^{2+} y b) 2^{2+} en un sistema $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ 50:50.

En el caso del complejo **OX-3/1²⁺** el valor de K obtenido por UV/Vis fue de 1760 M^{-1} . Si se compara el valor de K de este complejo con el obtenido para **OX-3/2²⁺** (1332 M^{-1}), estos presentan ligeras diferencias, las cuales se atribuyen a la diferencia estructural del dicatión que en este caso posee un grupo electrodonador haciendo de esta forma menos fuerte la interacción entre el macrociclo y el dicatión. No fue posible realizar por esta técnica la titulación para el sistema **OX-3** y **3²⁺**, para el que en teoría se hubiese esperado un valor de K más elevado, debido a la presencia de grupos electroattractores en la estructura del eje.

Tabla 2. Constantes de asociación (K) obtenidas mediante las titulaciones espectrofotométricas por UV/Vis para los complejos formados con los macrociclos **OX-3** y **OX-4** y los ejes **1²⁺** y **2²⁺**, en un sistema $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ 50:50.

Complejo formado	Valor de $K(\text{M}^{-1})$
OX-3/1	1760
OX-3/2	1332
OX-4/1	709
OX-4/2	619

En el caso del estudio de la formación de los complejos con **OX-4** se obtuvo el espectro del macrociclo libre el cual no presenta una absorción significativa en el visible a las condiciones del experimento. Tras iniciar con la adición de las alícuotas del dicatión en la titulación se observó a simple vista la aparición de una coloración amarilla y en consecuencia un incremento de la absorbancia de **OX-4** a 420 nm . Además se observó un punto isobéptico bien definido, indicativo de un complejo de estequiometría 1:1 (Figura 41). Estas observaciones concuerdan nuevamente con la formación de complejos de transferencia de carga, vía la transferencia de un electrón del macrociclo electrodonador hacia un orbital vacío del dicatión deficiente en electrones. Cabe mencionar que estos hallazgos no permiten discriminar si los complejos de transferencia de carga son de asociación o de inclusión.

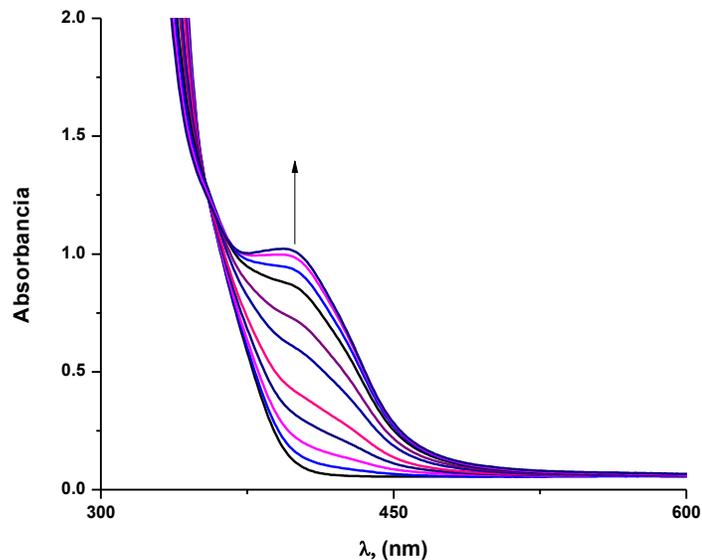


Figura 41. Espectros de absorción electrónica de **OX-4** a diferentes concentraciones de 1^{2+} en un sistema $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ 50:50.

A partir del ajuste de los datos obtenidos de las titulaciones con la ec. 3 se determinaron los valores de K de los complejos (Tabla 2). En la Figura 42 se muestran las gráficas y los ajustes realizados.

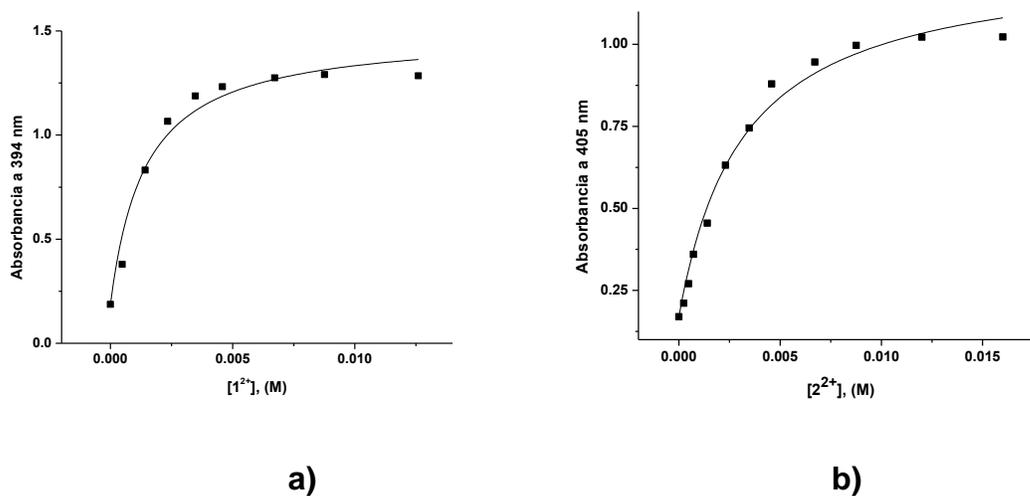


Figura 42. Gráficas de la dependencia de la absorbancia del macrociclo [1.5×10^{-3} M] contra la concentración del eje, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para **OX-4** con: a) 1^{2+} y b) 2^{2+} en un sistema $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ 50:50.

Al analizar los valores de K (ver Tabla 2) se puede notar en primer lugar una similitud entre los valores encontrados para ambos macrociclos. En el caso del 1^{2+} el valor fue ligeramente más alto con ambos anfitriones, lo que supone una mayor afinidad de cualquiera de los macrociclos hacia este dicatión sin sustituyentes, esto concuerda con lo esperado ya que el dicatión 2^{2+} posee sustituyentes electrodonadores lo cual supone una disminución de la afinidad entre el macrociclo rico en electrones y los huéspedes deficientes en ellos, que en este caso introducen densidad electrónica. Por otro lado, otro aspecto importante observado entre los complejos de los dos macrociclos, es el hecho de que **OX-3** presentó afinidades más altas hacia los mismos dicatiónes comparado con su análogo **OX-4**. Lo anterior sugiere una mayor afinidad de cualquiera de los huéspedes por el macrociclo con un puente metileno. Esta observación puede ser explicada a través de efectos estructurales ya que el enlace C-O es más corto que el C-C y también es más flexible. Además, es muy probable que este átomo de oxígeno adicional también influya electrónicamente en **OX-3** y en consecuencia esto contribuya a una disminución en la afinidad de los complejos.

Aún y cuando los experimentos realizados por UV/Vis sugieren complejos de estequiometría simple (1:1) se procedió a realizar el experimento de Job con la finalidad de confirmar la estequiometría de uno de los complejos. Este experimento se basa en la preparación de mezclas anfitrión-huésped a diferentes proporciones de las especies, para las cuales siempre se mantiene la concentración total constante.

El sistema estudiado fue el formado por **OX-4** y 1^{2+} . Las especies fueron preparadas bajo las mismas condiciones (mezcla de CHCl_3 :MeCN), y a una concentración total 2×10^{-3} M. De los espectros de UV/Vis a diferentes concentraciones de las especies se obtuvieron los cambios de absorción de **OX-4** en sus máximos en las diferentes mezclas involucradas en el experimento. Estos cambios se graficaron contra la fracción molar del macrociclo, con lo que se generó una gráfica cuyo cambio máximo se presentó en la mezcla de fracción molar de **OX-4** de 0.5 (ver Figura 43). Este resultado confirma la formación de

complejos de estequiometría 1:1 y valida el empleo de la ec. 3 para la determinación de las constantes de asociación de los complejos por esta técnica.

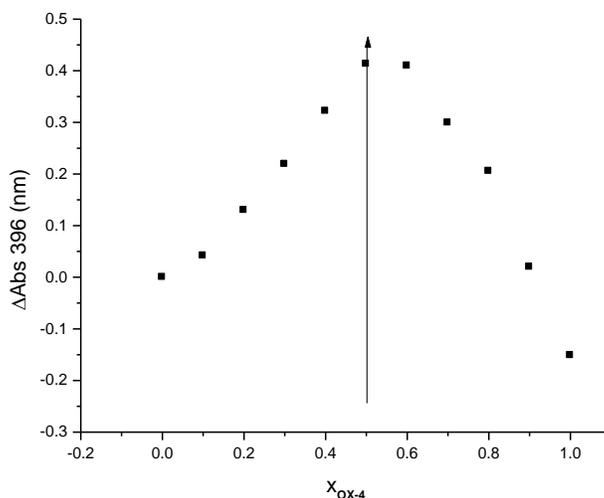


Figura 43. Gráfica de Job obtenida por UV/Vis para el complejo 1:1 formado por **OX-4** y 1^{2+} en $CHCl_3:MeCN$ 50:50.

Como ya se mencionó, esta técnica no proporciona información de la posible estructura del complejo por lo que se realizaron las correspondientes titulaciones por RMN de 1H ; como se mencionó en la sección experimental dicha técnica puede proporcionar información que permite ayudar de manera significativa al entendimiento del proceso de complejación.

6.2.2 Estudio de la formación de pseudorotaxanos por RMN 1H

Al realizar los experimentos preliminares de **OX-3** y **OX-4** con los diferentes dicaciones el resultado obtenido indicó que en todos los casos el proceso de complejación era rápido en la escala de tiempo de resonancia, por lo que para estudiar y analizar de forma cuantitativa la asociación de estas especies se procedió a realizar las correspondientes titulaciones.

El estudio de la formación de los complejos con todos los dicaciones (1^{2+} - 3^{2+}) se realizó solamente con **OX-4**, mientras que para **OX-3** solo se hizo con los primeros dos ejes. Esto debido a que en la titulación de **OX-3** con 3^{2+} se observó

precipitación del complejo a bajas concentraciones del eje. Las titulaciones se llevaron a cabo bajo las condiciones mencionadas en la sección experimental (5.5.1.2) manteniendo fija la concentración del macrociclo y variando la concentración del huésped, tras la adición de alícuotas concentradas de este último a disoluciones del primero.

A partir de los datos obtenidos con las titulaciones se graficó la dependencia del desplazamiento químico de los protones del macrociclo que pudieron monitorearse vs la concentración del huésped y mediante el ajuste por regresión no lineal con la ec. 4 que considera complejos con estequiometría 1:1 se determinaron los valores de K . En la Figura 44 se muestran las gráficas mencionadas para algunos protones de **OX-3** con 1^{2+} y 2^{2+} .

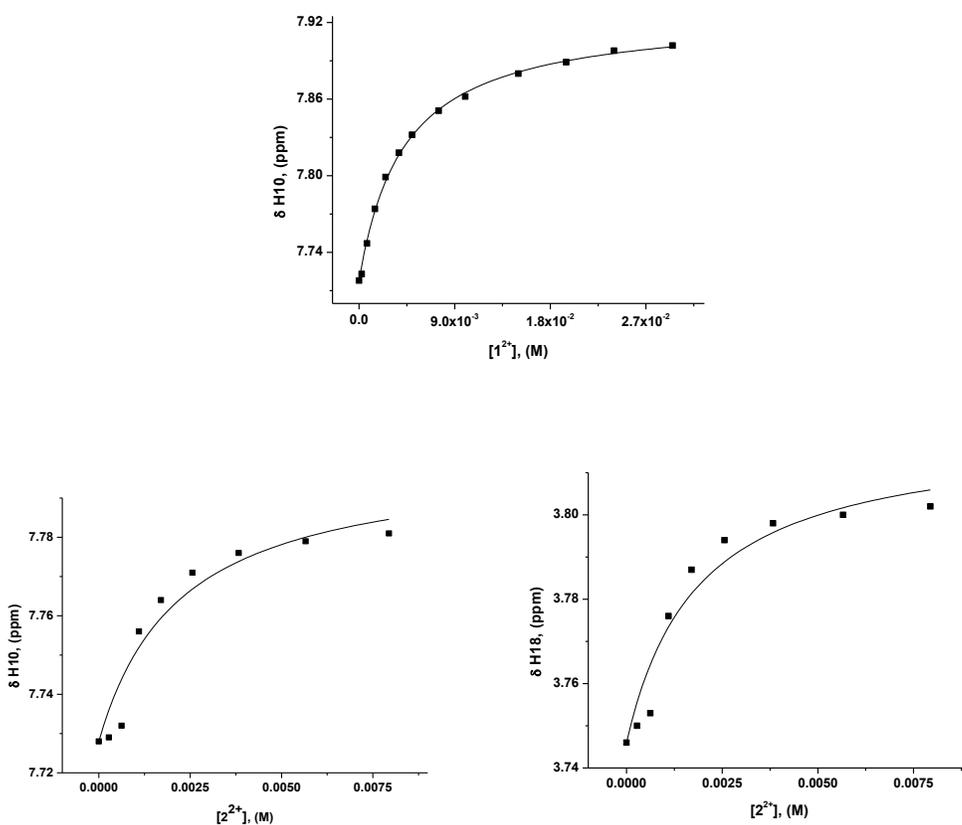


Figura 44. Gráficas de la dependencia del δ de algunos protones del macrociclo en función de la concentración de huésped, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para **OX-3** con 1^{2+} y 2^{2+} en un sistema $\text{CDCl}_3:\text{MeCN-d}_3$ (ver etiquetado de protones en sección 5.4.9).

De las titulaciones realizadas con este macrociclo, podemos observar que en ambos casos H10 mostró cambios significativos en su desplazamiento químico (ver Tabla 9), lo cual indica que podría estar participando en la formación del complejo anfitrión-huésped mediante alguna interacción que involucra a la unidad de naftaleno (π - π , catión- π). También se observaron cambios en la señal H18, la cual pertenece a los hidrógenos del puente metileno adyacentes a dos unidades aromáticas del ciclo, lo cual podría indicar que la formación del complejo se está llevando a cabo en esa zona aromática. Los protones H15 y H16 muestran cambios en δ , sin embargo, estos son en sentido contrario, es decir, uno hacia campo bajo y otro a campo alto, de tal forma que las señales se traslapan y evitan el seguimiento de las mismas para determinar la K . Considerando que en este sistema, H1, H10, H15, H16 y H18 son los protones que muestran mayor actividad se podría pensar en una complejación mediada por interacciones aromáticas. Es importante aclarar que solo para el complejo **OX-3/1²⁺** se pudo determinar la K con 3 protones (H1, H10, H18).

Con respecto a los valores de las constantes de asociación obtenidos para estos complejos 237 y 451 M⁻¹ respectivamente, se puede notar que estos no concuerdan con los obtenidos por UV/Vis, donde los valores más altos se observan con el primer dicatión, sin embargo, se ha reportado que experimentalmente en la mayoría de los casos no se logra obtener valores muy cercanos y algunos autores afirman que las titulaciones por estas técnicas espectroscópicas son completamente diferentes y no siempre se obtienen los mismos valores de K . por otro lado, las afinidades observadas no coinciden con las esperadas debido al efecto de la presencia de sustituyentes electrodonadores o electroattractores en el eje dicatiónico.

Las titulaciones de **OX-4** con los tres ejes, se llevaron a cabo bajo la misma metodología y a partir de los cambios de δ fue posible determinar el valor de K de los complejos. En la Figura 45 se muestran las gráficas con los ajustes realizados para los complejos de **OX-4** con los tres ejes y en la Tabla 3 el resumen de las K obtenidas para los mismos complejos.

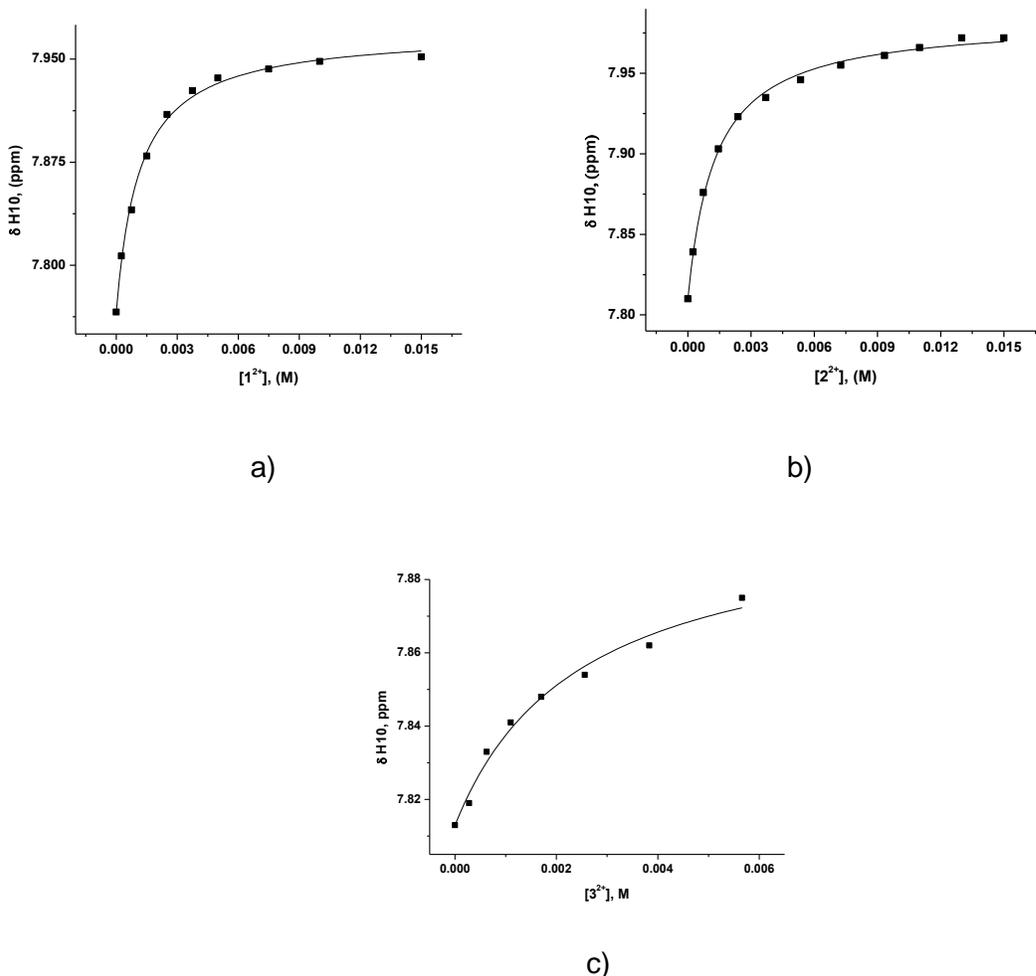


Figura 45. Gráficas de la dependencia del δ de algunos protones de **OX-3** en función de la concentración de huésped, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas con a) 1^{2+} b) 2^{2+} c) 3^{2+} en un sistema $\text{CDCl}_3:\text{MeCN-d}_3$ (ver etiquetado de protones en sección 5.4.9).

Tabla 3. Constantes de asociación (K) para los complejos formados entre los macrociclos **OX-3** y **OX-4** y los ejes 1^{2+} - 3^{2+} y CIS) para tres protones seleccionados de los macrociclos en un sistema $\text{CHCl}_3:\text{MeCN}$ 50:50.

Complejo	K (M^{-1})	CIS (ppm)		
		H1	H10	H18
OX-3/1²⁺	237	0.025	0.033	0.014
OX-3/2²⁺	451	a_	0.017	0.007
OX-4/1²⁺	877	0.013	0.073	a_
OX-4/2²⁺	779	0.009	0.010	a_
OX-4/3²⁺	446	a_	0.019	a_

a_ no determinado

Al comparar las constantes obtenidas para los complejos por esta técnica con respecto a las determinadas por UV/Vis, se observan diferencias en los comportamientos de los complejos. En particular, los complejos de **OX-3** no se presentan las tendencias antes observadas en cuanto a la afinidad de los ejes dependiendo de sus características estructurales y electrónicas. En contraste, las afinidades determinadas para los complejos del macrociclo **OX-4** presentan en general tendencias congruentes con las obtenidas por UV/Vis, observando una afinidad menor con el eje 2^{2+} con respecto a 1^{2+} . Sin embargo, aún y cuando teóricamente para el complejo de **OX-4** con el eje 3^{2+} se esperaba que la afinidad aumentara, ya que este eje posee en su estructura dos grupos electroattractores (etil éster) y que los complejos macrociclo-eje son de transferencia de carga, se observó en este caso un decremento en el valor de K . Este hallazgo podría deberse a que el sitio de interacción de los ejes con el macrociclo está alejado de estos grupos electroattractores y por lo tanto no afecta de manera significativa la asociación entre ellos.

Por otro lado, al analizar los espectros de las titulaciones realizadas, en todos los casos se observaron cambios significativos en los desplazamientos químicos de H10. Esto nos indica que al igual que en el caso de los complejos formados con **OX-3** la interacción entre las especies podría ser a través de interacciones aromáticas. Cabe mencionar que los protones H15 y H16 también presentaron cambios significativos en sus desplazamientos químicos, sin embargo resultó difícil determinar a partir de estos los valores de K y CIS, debido al traslape de las señales entre ellos mismos ya que H16 se mueve a campo alto, mientras que H15 lo hace a campo bajo y en determinado momento las señales de estos se fusionan en singulete. Cabe mencionar que también otros protones mostraron cambios en $\Delta\delta$ significativos, tales como H1 y H12, sin embargo en estos casos no fue posible seguirlos en todo el proceso de la titulación debido a que sus señales se traslapaban con las del huésped. Finalmente para el sistema **OX-3/3²⁺** no fue posible realizar una titulación debido a que precipitó aun a muy bajas concentraciones del huésped.

Dos aspectos importantes de considerar son la presencia de átomos donadores y aceptores de puente de hidrógeno y que el medio empleado en estos estudios en disolución (CHCl_3) es poco competitivo para esta interacción, sin embargo los desplazamientos químicos encontrados en los protones de los macrociclos durante las titulaciones no indican una asociación dirigida por este tipo de interacción, a excepción de los pocos casos en los que se detectaron cambios de $\Delta\delta$ de los protones de las aminas del ciclo, sin embargo, estas señales no pudieron monitorearse debido a que desaparecen alrededor de la cuarta o quinta adición de las alícuotas del huésped.

Una herramienta útil al momento de determinar la forma de asociación de las especies es el análisis de los valores de CIS de los hidrógenos, ya que ello proporciona información acerca del ambiente químico de estos e incluso es posible predecir o proponer una posible estructura del complejo. Como ya se mencionó, a partir de los ajustes de los datos de las gráficas de la propiedad vs la concentración de la especie variable en las titulaciones de K es posible determinar el CIS de forma teórica. Sin embargo, en algunas ocasiones no es posible determinar estos valores a causa de la dispersión de los datos de las gráficas de δ en función de la concentración, para algunos protones; en donde en general los cambios son pequeños y que por lo tanto en algunos puntos de las titulaciones estos caen dentro del error experimental. Al respecto, es posible determinar los $\Delta\delta$ observados a la concentración más alta alcanzada para la especie variable en la titulación, con la finalidad de analizar sus tendencias (magnitud y signo de los cambios). En la Tabla 3 y en la sección de Apéndices **A.5** se encuentran los cambios de desplazamiento químico observados en algunos protones en las titulaciones de los diferentes sistemas macrociclo-eje. De forma general, los protones aromáticos ubicados en la región media o central de la estructura de **OX-3** y **OX-4** mostraron cambios en su desplazamiento químico, lo cual sugiere que la complejación se lleva a cabo en esa zona. Por otro lado, el protón adyacente al grupo amino (H1), también mostró cambios de desplazamiento químico, con

valores de CIS muy cercanos a los de H10, lo cual sugiere una interacción por puente de hidrógeno o ión dipolo.

6.2.3 Determinación de la estequiometría de los pseudorotaxanos por espectrometría de masas

De manera adicional a los experimentos realizados para determinar las constantes de asociación de los complejos y su estequiometría, la formación de estos también fue elucidada con la ayuda de la técnica de espectrometría de masas de tiempo de vuelo, con la cual también fue posible corroborar en algunos casos y determinar en otros la única presencia de complejos de estequiometría 1:1.

Los experimentos consistieron en preparar disoluciones de ambas especies (macrociclo y eje dicatiónico) por separado y posteriormente fueron mezcladas y adquiridos sus correspondientes espectros. En todos los casos se evidenció la presencia del ión molecular de ambas especies libres, además de observarse la aparición del ión molecular que corresponde a la suma de las especies en forma de complejo 1:1, sin existir otra señal que sugiera la presencia de complejos con otro tipo de estequiometría. En la Tabla 4 se resumen los datos encontrados en cada sistema.

Como se pudo comprobar a través de estos datos, los iones moleculares corresponden a los valores esperados, es decir, ión molecular del macrociclo, del huésped y de la suma de ellos o complejo anfitrión-huésped. La determinación de estos iones confirma la estequiometría 1:1 en todos los casos, excepto el complejo de **OX-3** con 3^{2+} para el cual solo se encontraron los iones moleculares que corresponden a las especies en estado libre.

Tabla 4. Valores de los iones moleculares obtenidos por la técnica ESI-MS+ de las especies en estado libre y en forma de complejo de los sistemas formados por los macrociclos **OX-3** y **OX-4** con los tres diferentes dicaciones.

Complejo	m/z calculado	m/z observado
OX3/1²⁺	827.37	827.37
OX3/2²⁺ -	853.42	853.42
OX4/1²⁺	827.37	827.37
OX4/2²⁺	855.40	855.40
OX4/3²⁺	972.84	a_

a_ no determinado

La contribución de estos experimentos consiste en primer lugar, en que confirman la existencia en disolución de todos los complejos analizados en este apartado y estequiometría.

De todos los resultados anteriores, se puede concluir que la asociación que existe entre los macrociclos elegidos (**OX-3** y **OX-4**) y los tres diferentes ejes dicatiónicos podría ser tipo pseudorotaxano y es dirigida primordialmente mediante la formación de complejos de transferencia de carga, donde los electrones son donados por el macrociclo rico en electrones, mientras que la especie aceptora de esos electrones es el dicatión. Con la finalidad de confirmar o establecer la geometría de los complejos, y debido a la falta de la obtención de cristales de los complejos se realizaron estudios de modelado molecular de estos sistemas, en la sección **6.2.6** se muestran los resultados obtenidos, sin embargo, en la Figura 46 se muestra una representación de las interacciones presentes en la formación de este tipo de complejos.

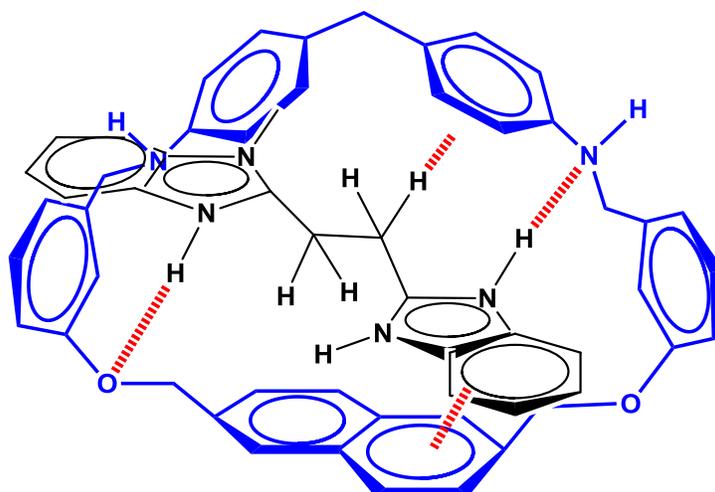


Figura 46. Representación de la estructura e interacciones presentes en la formación de los complejos tipo pseudorotaxanos.

6.2.4 Estudios de reconocimiento molecular por UV/Vis dirigidos hacia derivados de aminoácidos.

De forma análoga a la formación de pseudorotaxanos, se realizaron estudios de reconocimiento molecular dirigidos hacia derivados de aminoácidos. Considerando que las pruebas cualitativas realizadas previamente con mezclas macrociclo-huésped evidenciaron la formación de los complejos, se llevaron a cabo las correspondientes titulaciones espectrofotométricas. Por la técnica de RMN ^1H fue posible estudiar la formación de todos los complejos. Sin embargo, en el caso de UV/Vis, debido a las características estructurales de los huéspedes empleados, solamente se estudiaron los complejos formados entre **OX-3** y los huéspedes que no poseen unidades aromáticas en su estructura (**GME** y **L-AME**) ya que **L-FAME** y **L-TME** presentan en sus espectros de absorción bandas que interfieren con los máximos del macrociclo, lo cual impide el monitoreo de estas bandas durante el proceso de complejación. Las titulaciones se realizaron en una mezcla de disolventes 80:20 CHCl_3 :DMSO, la cual como ya se mencionó fue elegida en base a las características de solubilidad del macrociclo y los diferentes huéspedes.

El estudio de reconocimiento molecular dirigido hacia derivados de aminoácidos se llevó a cabo bajo las condiciones mencionadas previamente en la sección experimental, manteniendo fija la concentración del anfitrión (1×10^{-4} M) y variando la concentración del huésped. Con los datos obtenidos de las titulaciones realizadas por UV/Vis para estos complejos se graficó la absorbancia a dos diferentes longitudes de onda (308 y 322 nm) contra la concentración de los huéspedes. A partir de los espectros de las titulaciones se observó que en ambos casos la adición del huésped tiene un efecto hipocrómico. Al igual que en los otros sistemas estudiados y descritos previamente, la forma hiperbólica de la gráfica sugiere que el complejo formado posee estequiometría 1:1, por lo tanto se utilizó la ec. 3, la cual considera útil un modelo con esta estequiometría. En la Figura 47 se muestran las gráficas ajustadas para los complejos **OX-4/GME** y **OX-4/L-AME**.

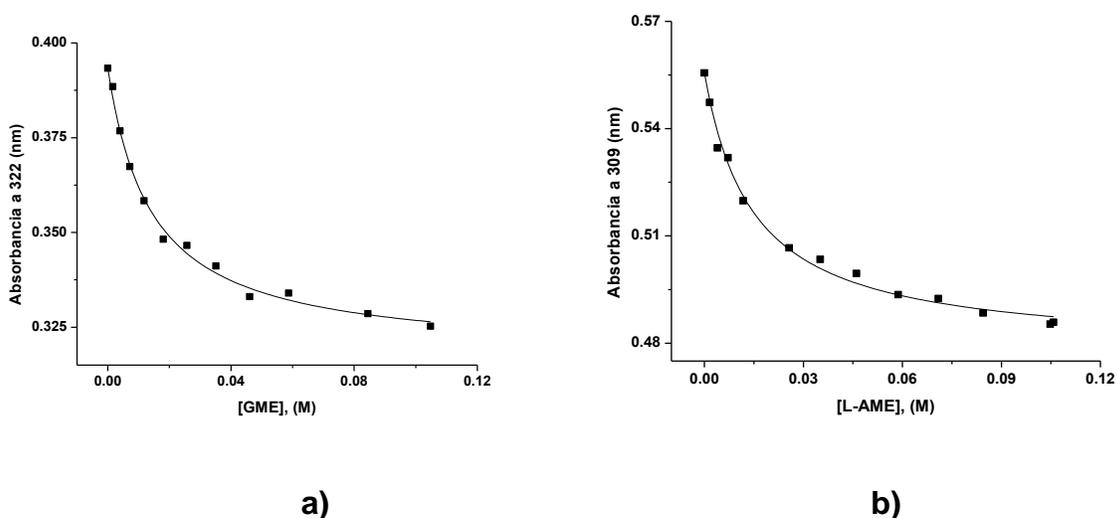


Figura 47. Gráficas de la dependencia del cambio de la absorbancia del macrociclo [1×10^{-3} M] en función de la concentración del huésped, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para **OX-4** con: a) **GME** y b) **L-AME** en un sistema CHCl_3 :DMSO 80:20.

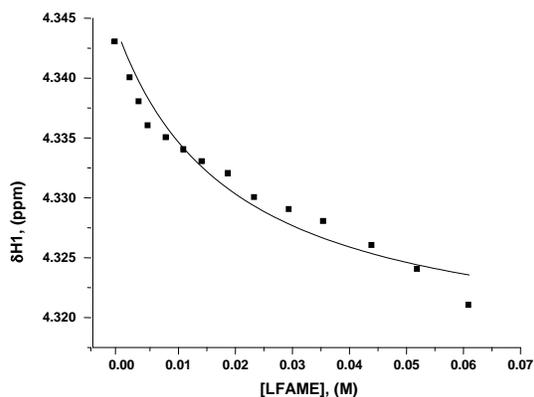
Al realizar el ajuste por regresión no lineal de los datos obtenidos con la ec. 3 se encontraron valores muy cercanos, en el caso del complejo de **OX-4** con **GME** la $K = 70 \text{ M}^{-1}$, mientras que con **L-AME** el valor es de 67 M^{-1} , lo que indica que el macrociclo no muestra ninguna predilección entre estos dos huéspedes.

Por otro lado, en contraste con los complejos de los macrociclos **OX-3** y **OX-4** y los ejes, la ausencia de color en la mezcla de las especies sugiere que la interacción con los derivados de los aminoácidos no se lleva a cabo mediante transferencia de carga entre las especies y sugiere que la interacción podría estar dirigida por interacciones electrostáticas y de puentes de hidrógeno. Comparando los valores de K de los complejos de **OX-4** con **GME** y **L-AME** con los obtenidos con los de **OX-4** y los ejes dicatiónicos, se observa que la afinidad de los macrociclos hacia estos derivados de aminoácidos es mucho menor que para los dicationes. Lo anterior es congruente con lo que se esperaba considerando las características estructurales de los derivados de los aminoácidos monoaniónicos. Como se mencionó antes, la información que nos proporciona esta técnica en cuanto a la posible estructura del complejo es mínima, en comparación con la técnica de RMN de ^1H . Debido a esto y además a que la técnica de UV/Vis no es adecuada para estos sistemas de baja afinidad, no se llevaron a cabo estudios por esta última para los complejos del macrociclo **OX-3** y los monocationes, y se recurrió a realizar los estudios de reconocimiento molecular por RMN ^1H .

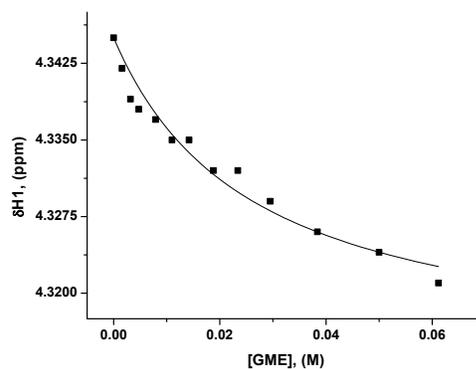
6.2.5 Estudio de reconocimiento molecular por RMN ^1H dirigido hacia derivados de aminoácidos

Para llevar a cabo las titulaciones por RMN ^1H se prepararon disoluciones del macrociclo a una concentración 1.5×10^{-3} M en CDCl_3 :DMSO- d_6 80:20, mientras que para los cuatro derivados de aminoácidos se prepararon soluciones concentradas en DMSO- d_6 (ver sección experimental). Con los datos obtenidos de las titulaciones se construyeron las correspondientes gráficas que muestran la dependencia del δ para algunos protones, con respecto a la concentración de la molécula huésped y mediante el ajuste por regresión no lineal con la ec. 4 se determinaron los valores de K . En la Tabla 5 se muestran los valores de K obtenidos para cada uno de los complejos formados con este macrociclo, donde también se incluyen los valores de CIS calculados para cada uno de ellos. En la Figura 48 se muestran las gráficas correspondientes a las titulaciones realizadas

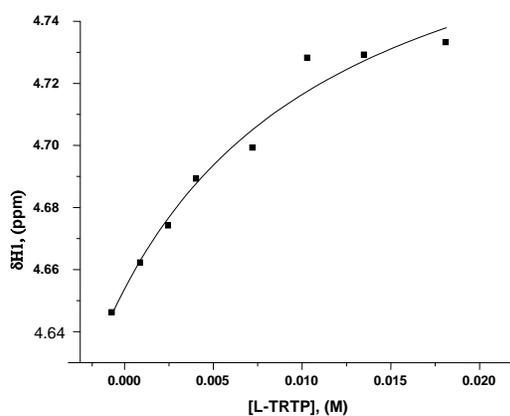
para los complejos de **OX-3**. Dependiendo del sistema macrociclo-monocación estudiado fue posible monitorear a diferentes protones, aunque H1 en general se siguió en casi todos los complejos de **OX-3** (ver sección 5.4.9 para numeración de protones).



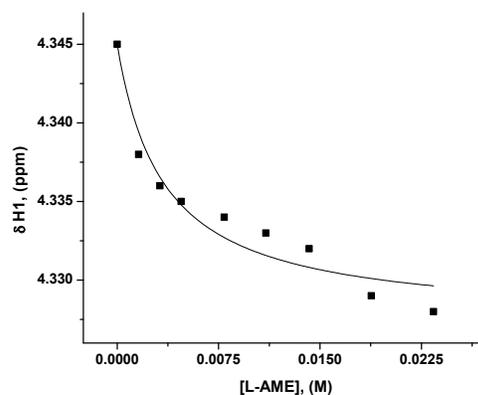
a)



b)



c)



d)

Figura 48. Gráficas de la dependencia de δ para algunos protones del macrociclo [2.5×10^{-3} M] en función de la concentración de huésped, construidas a partir de los datos obtenidos en las titulaciones realizadas para **OX-3** con a) **L-FAME**, b) **GME**, c) **L-TME**, y d) **L-AME** en un sistema $\text{CDCl}_3:\text{DMSO-d}_6$ 80:20.

Tabla 5. Constantes de asociación (K) para los complejos formados entre **OX-3** y los derivados de aminoácidos y cambios de desplazamiento químico inducidos por complejación, a saturación (CIS), para el protón H1 el macrociclo en un sistema CDCl_3 :DMSO 80:20.

Complejo	K (M^{-1})	CIS H1
OX-3/GME	38 ± 4.8	0.112
OX-3/L-AME	193 ± 29.3	0.016
OX-3/L-FAME	46 ± 5.6	0.092
OX-3/L-TME	121 ± 18.1	0.035

Las constantes obtenidas para los complejos formados entre **OX-3** y los derivados de aminoácidos muestran diferentes valores (ver Tabla 5). En el caso específico del complejo de **OX-3** y **L-TME** también se observó un $\Delta\delta$ significativo para H19, sin embargo siguiendo este protón se encontró una $K = 79 \text{ M}^{-1}$. Adicionalmente, también se observó un desplazamiento a campo bajo del protón perteneciente al nitrógeno del indol presente en **L-TME**, lo cual puede ser evidencia de que la formación del complejo es a través de estos sitios. En este sistema, H19 es afectado de forma considerable y se desplaza a campo bajo contrario a lo que sucede con H1, por lo que se cree que la unión del anfitrión con el huésped se establece en esa porción del macrociclo. Para la mayoría de los protones aromáticos de ambas especies fue imposible seguirlos debido a un traslape de ambos grupos de señales.

Para el complejo **OX-3/ L-FAME** se observó en general un comportamiento similar al descrito para el complejo anterior, en donde también la presencia de anillos aromáticos tanto en el macrociclo como en el huésped, impidió monitorear el comportamiento de varios protones de **OX-3**. Además, para la titulación de este complejo también fue factible seguir a H1, en donde se observó un desplazamiento a campo alto, lo que podría indicar una interacción mediada por puentes de hidrógeno, o catión- π , debida a la presencia de unidades aromáticas en el huésped. Para este complejo resultó complicado estudiar el δ de otros

hidrógenos debido al traslape de señales entre el huésped y el macrociclo anfitrión. El valor de $K = 46 \text{ M}^{-1}$ es menor al encontrado para **L-TME**, lo cual supone que la región de los grupos aminos del macrociclo interacciona más fuertemente con el huésped, que en ese caso posee un grupo indol, el cual como se mencionó muestra cambios significativos en uno de sus protones.

En los sistemas formados entre **OX-3** y los aminoácidos más sencillos, **GME** y **L-AME** el estudio de la región aromática fue más simple debido a la ausencia de señales en esta zona por parte del huésped, a pesar de esto solo fue posible monitorear a H1. Al respecto, para **OX-3** y **GME** fue posible determinar una K de 38 M^{-1} , este valor es cercano al del complejo con **L-FAME** lo que hace suponer que en estos casos las interacciones aromáticas no son las directrices en el proceso de complejación. Para los demás protones de este macrociclo se observó que estos generaron gráficas con mucha dispersión y por lo tanto no fue posible realizar ajustes de estos datos para obtener los valores de las constantes. Por otro lado los protones H18 y H19 mostraron cambios en sus desplazamientos químicos, pero a partir de ciertos puntos considerados en la titulación se observó traslape de estas señales con otras pertenecientes a los huéspedes, de tal forma que tampoco fue posible obtener las constantes de estos protones. Los hidrógenos provenientes del huésped son alifáticos, y la mayoría de ellos muestra un traslape de señales con las del macrociclo, por lo cual tampoco fue factible seguir los desplazamientos de los protones del huésped en una titulación de este con el anfitrión (titulación inversa) para determinar K y los valores de CIS de estos protones. El complejo de **OX-3** con **L-AME** mostró gran similitud en el comportamiento de los protones analizados, es decir, solamente con H1 fue posible construir las gráficas que muestran la dependencia del $\Delta\delta$ contra la concentración del huésped, ya que los protones restantes no mostraban cambios significativos (como H10 y H8), mostraban gran dispersión (como H15) o sus señales se traslapaban con las señales presentes en el huésped (como H19). Al realizar el ajuste de los datos se obtuvo una $K = 193 \text{ M}^{-1}$, la cual es elevada comparada con los otros huéspedes, especialmente con **GME** que mostró una

afinidad más baja. El valor relativamente alto de la constante **OX-3/L-AME** podría indicar nuevamente que las interacciones que dirigen la formación de los complejos no son las relacionadas con los anillos aromáticos y que más bien el proceso es dirigido por interacciones electrostáticas y/o de puentes de hidrógeno. La diferencia entre los valores de K observados por **OX-3** con **GME** y **L-AME** es grande si se considera que ambas moléculas son pequeñas y alifáticas, sin embargo, se podría considerar que el complejo con **L-AME** es más efectivo debido a que su estructura presenta una mejor complementariedad para interactuar con **OX-3**, lo cual sugiere que el metilo extra que posee **L-AME** con respecto a su análogo **GME** participa de alguna manera en el proceso de complejación con **OX-3**.

Con la finalidad de determinar la estequiometría de los complejos macrociclo-derivado de aminoácido, se realizaron experimentos de Job para los sistemas de **OX-3/L-FAME** y de **OX-3/L-TME**. De los datos obtenidos con este experimento, se construyó la gráfica del producto del $\Delta\delta$ de H1 y la fracción molar de **OX-3** para el complejo formado con **L-FAME** y del producto $\Delta\delta$ de H10 y la fracción molar de **OX-3** para el complejo con **L-TME**, ambos contra la fracción molar de **OX-3**, representada como X_{OX3} . En dichas gráficas (ver Figura 49) se observa el valor mínimo en 0.5 de la fracción molar del macrociclo, lo cual es evidencia de que los complejos formados tienen una estequiometría 1:1 y por lo tanto valida el empleo de la ec. 4 para los estudios de estos complejos.

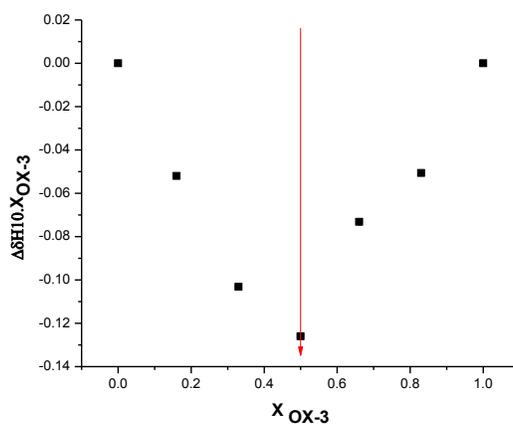
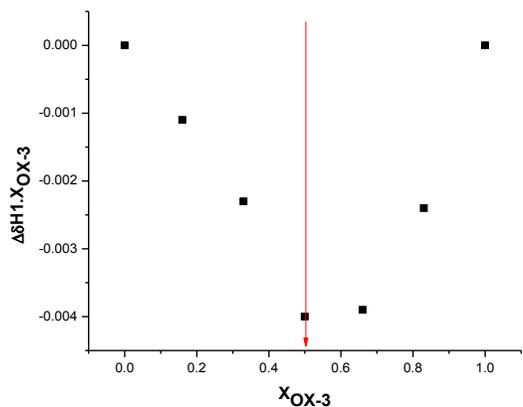


Figura 49. Gráfica de Job obtenida por RMN 1H para los complejos formados por **OX-3** con **L-FAME** (superior) y **L-TME** (inferior) en $CDCl_3:DMSO-d_6$ 80:20.

Por otro lado, las titulaciones realizadas para estudiar la asociación entre **OX-4** y los cuatro huéspedes por esta técnica se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones y a partir de los datos obtenidos se construyeron las gráficas del cambio de desplazamiento químico en función de la concentración del huésped y se realizaron los ajustes mediante la ec. 4. En la Tabla 6 se resumen los valores obtenidos para las constantes de estos complejos y valores de CIS para algunos protones. En las Figuras 50 y 51 se muestran las gráficas correspondientes a

algunos de los protones monitoreados durante las titulaciones con **GME** y **L-AME**. Los valores de las K obtenidos por UV/Vis y RMN ^1H para los complejos de **OX-4** con **GME** y **LAME**, son comparables en magnitud.

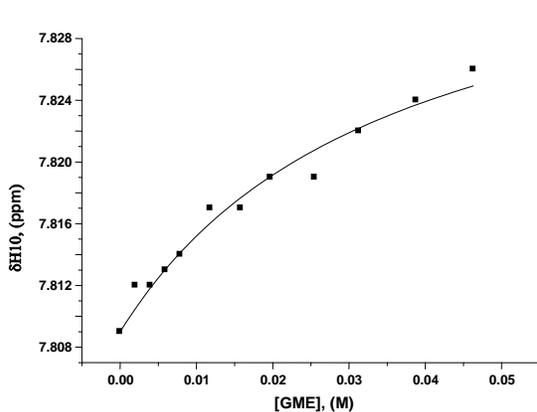
En el caso específico de la titulación para el sistema **OX-4/GME** se observaron $\Delta\delta$ significativos para los hidrógenos H1, H10, H12 y H15, ver Figura 50.

Tabla 6. Constantes de asociación (K) para los complejos formados entre **OX-4** y los derivados de aminoácidos y cambios de desplazamiento químico inducidos por complejación, a saturación (CIS), para algunos protones del macrociclo en un sistema CDCl_3 :DMSO 80:20.

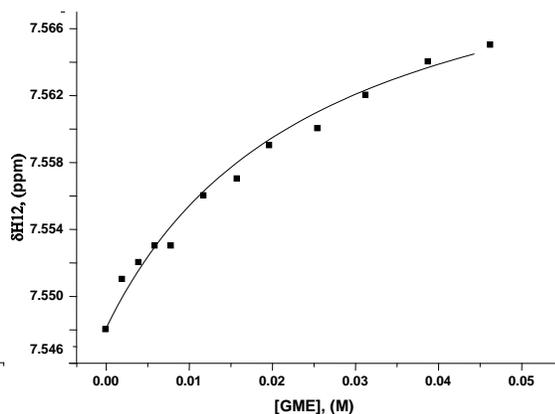
Sistema	$K (\text{M}^{-1})$	CIS				
		H1	H10	H12	H15	H16
OX-4/GME	38 ± 10.8	0.09	0.23	0.19	0.2	a_
OX-4/L-AME	65.6 ± 0.57	a_	0.12	0.04	0.14	0.1
OX-4/L-FAME	82 ± 14.5	a_	0.086	a_	0.062	0.084

a_ no determinado

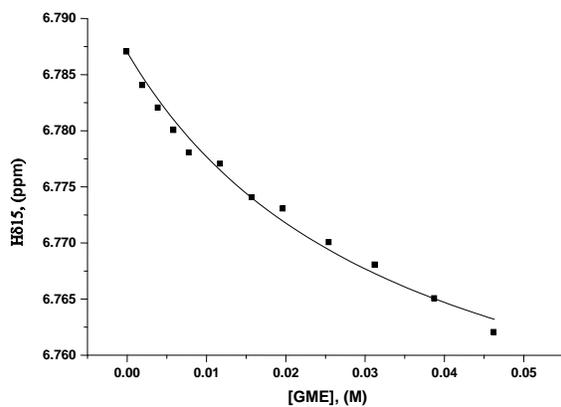
Lo más destacable en este caso es que se pudieron seguir varios protones del macrociclo durante las titulaciones, los cuales están localizados en diferentes áreas del macrociclo. Debido a que los protones H10, H12 y H15 pertenecen a la región aromática del ciclo, esto puede indicar la formación de un complejo en donde el huésped interactúa con una región del anfitrión que involucra a la unidad del naftaleno y a uno de los fenilos del anfitrión, mientras que el hecho de que la señal H1 sea afectada durante la complejación (correspondiente a los protones del metileno adyacente al grupo amina del macrociclo), indica por otro lado que este sitio está participando seguramente mediante interacciones electrostáticas de tipo ión-dipolo y/o de puente de hidrógeno.



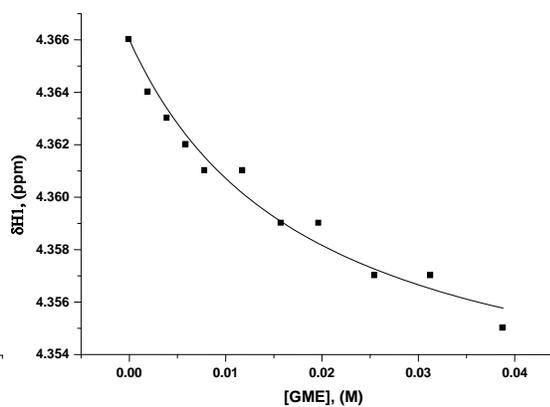
a)



b)



c)



d)

Figura 50. Gráficas de la dependencia de δ para algunos protones de **OX-4** vs la concentración de **GME**, construidas a partir de los datos obtenidos de las titulaciones realizadas en un sistema $\text{CDCl}_3:\text{DMSO-d}_6$ 80:20. Los protones monitoreados fueron: a) H10, b) H12, c) H15 y d) H1.

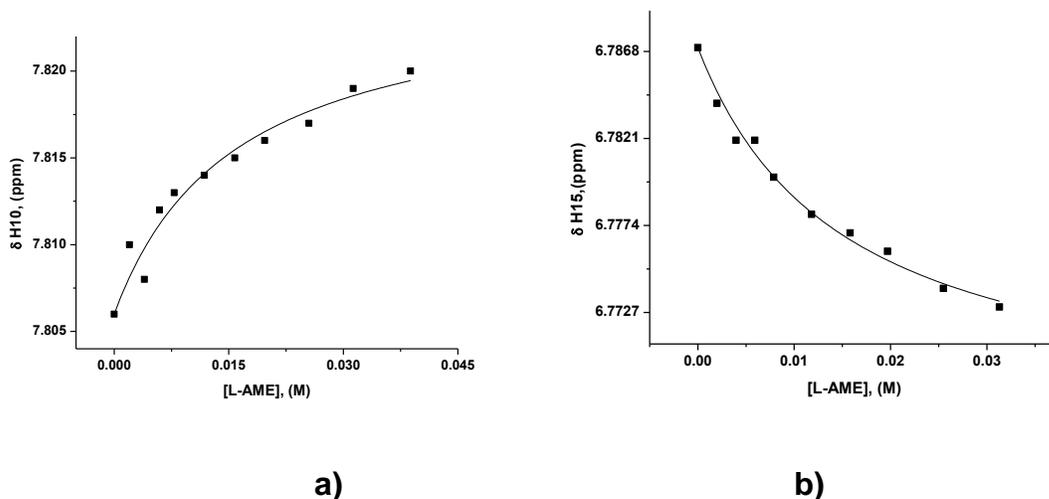


Figura 51. Gráficas de la dependencia de δ para algunos protones de **OX-4** vs la concentración de **L-AME**, construidas a partir de los datos obtenidos de las titulaciones realizadas en un sistema $\text{CDCl}_3:\text{DMSO-d}_6$ 80:20. Los protones monitoreados fueron: a) H10 y b) H15

Haciendo una comparación entre las constantes de asociación observadas por **OX-3** y **OX-4** hacia **GME** se observa que los valores son muy similares. Esto sugiere gran similitud en cuanto a la estructuras de ambos complejos, e implica que la interacción del huésped en ambos casos ocurre primordialmente en la región aromática del anfitrión y que el átomo de oxígeno adicional de **OX-4** no tiene ninguna influencia en el proceso de complejación.

En lo que respecta a los estudios del sistema **OX-4** y **L-AME** por RMN de ^1H , fue posible monitorear a cuatro hidrógenos del macrociclo (H10, H12, H15 y H16). En la Figura 51 se muestran las gráficas ajustadas para dos de los protones monitoreados. Al respecto, el hidrógeno etiquetado como H10 muestra un cambio de desplazamiento a mayores frecuencias (campo bajo), lo cual indica que sufre desprotección en el proceso de complejación y evidencia interacción en la región del macrociclo relacionada con el naftaleno, con algún sitio del derivado de aminoácido. En este estudio también se observó que los $\Delta\delta$ H15 y H16 tienen comportamientos opuestos, por un lado H15 se desprotege, mientras que H16

muestra protección. En conjunto, lo observado para H10, H15 y H16, en analogía con observaciones previamente descritas para otros sistemas, es evidencia de que durante el proceso de complejación se está involucrando la zona del macrociclo que contiene las unidades naftaleno y difeniléter y esto conduce a pensar que el complejo que se forma es de inclusión, seguramente parcial, y no solamente de asociación. A diferencia del complejo formado con **GME**, en este caso H1 no mostró cambios, lo cual indica que **L-AME** no interactúa en esa región del macrociclo y en cambio que éste se posiciona en el centro de la cavidad del ciclo.

Al comparar los valores de *K* encontrados para los complejos **OX-4/L-AME** y **OX-4/GME** (ver Tabla 6), se observa que la afinidad del macrociclo hacia **L-AME** es mayor. Esto coincide con lo observado con **OX-3** y los mismos huéspedes.

Por otro lado, si se comparan los valores de *K* de los complejos **OX-4/L-AME** (Tabla 6) contra **OX-3/L-AME** (Tabla 5) se observa que el macrociclo **OX-3** presenta mayor afinidad por **L-AME**, esto podría indicar que el átomo de oxígeno presente en **OX-4** no participa en la interacción del huésped ya que aparentemente desestabiliza al complejo comparado con su análogo **OX-3**. Seguramente la diferencia en rigidez de estos enlaces (-CH₂-, -O-) impacta a nivel de la conformación que presenta el macrociclo.

Las titulaciones llevadas a cabo para estudiar el proceso de complejación con los huéspedes aromáticos, **L-TME** y **L-FAME** se realizaron bajo las mismas condiciones mencionadas. En la Figura 52 se muestran las gráficas del cambio en la propiedad observada (δ) de los protones H10 y H15 de **OX-4** en función de la concentración de **L-FAME**, las cuales presentaron un comportamiento tipo hiperbólico característico de complejos de estequiometría 1:1. Dado que algunos de los protones que presentaron cambios significativos en sus desplazamientos químicos pertenecen a la región aromática del macrociclo, esto es una evidencia de que en el proceso de complejación están interviniendo las unidades aromáticas, por medio de interacciones π - π y catión- π . Al hacer un análisis de los protones que

pertenecen al huésped se observó que los protones del metileno adyacente al grupo amino protonado (ver Figura 33, sección 5.5) mostraron cambios en su desplazamiento químico, lo cual sugiere que a nivel del huésped este grupo participa en la complejación.

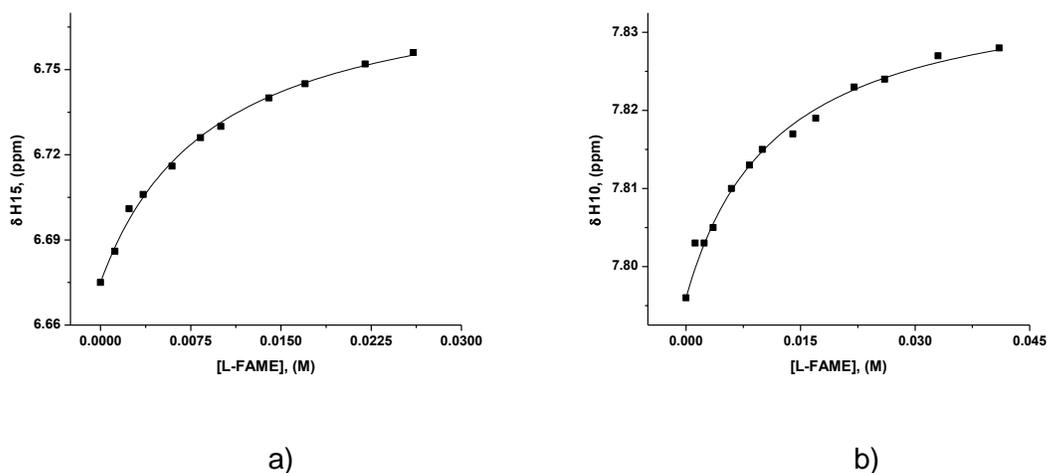


Figura 52. Gráficas de la dependencia de δ para algunos protones de **OX-4** vs la concentración de **L-FME**, construidas a partir de los datos obtenidos de las titulaciones realizadas en un sistema $\text{CDCl}_3:\text{DMSO}-d_6$ 80:20. Los protones monitoreados fueron: a) H15, y b) H10.

Durante los experimentos realizados para el sistema **OX-4/L-FAME** se observaron $\Delta\delta$ significativos para H10, H15 y H16. Al comparar la afinidad observada para este sistema (Tabla 6) con la correspondiente al complejo análogo **OX-3/L-FAME** (Tabla 5), se observa que **L-FAME** forma complejos más estables con **OX-4**, lo cual evidencia que en estos últimos casos el oxígeno presente en el macrociclo influye de forma positiva durante el proceso de complejación.

En cuanto a la titulación realizada para evaluar la interacción de **OX-4** con **L-TME** se trabajó con los datos obtenidos de la misma forma que como ya se ha mencionado para los otros sistemas. En este caso resultó muy difícil ajustar las gráficas correspondientes de δ vs [huésped] debido a que todos los protones mostraron mucha dispersión. Sin embargo, a partir de la evaluación de los $\Delta\delta$ de los hidrógenos de ambas especies se observó que el protón del nitrógeno del indol

de **L-TME** y los hidrógenos del metileno adyacente a este grupo son los que se afectaron principalmente tras la complejación. Por otro lado, en el caso del macrociclo, H15 y H1 son los protones que mostraron mayor cambio en el proceso, sin embargo, mediante esta información resulta difícil sugerir un modo de complejación.

A modo de tener una conclusión general de los resultados obtenidos en los estudios de los cuatro huéspedes y **OX-4**, es importante mencionar que se observó que la asociación entre estos ocurre primordialmente en una región del macrociclo que involucra al naftaleno y el difeniléter, ya que en todos los casos los hidrógenos de esas unidades muestran desplazamientos a frecuencias altas. Además, de los cuatro derivados de aminoácidos, **L-AME** es el que mostró mayor afinidad por **OX-4**, mientras que **GME** presentó la menor afinidad.

Finalmente, tomando en cuenta todos los complejos macrociclo-huésped estudiados en este trabajo, es evidente que se observan afinidades más altas de los macrociclos hacia los dicaciones, comparados con los monoaniones derivados de aminoácidos como huéspedes. Indiscutiblemente esto significa que la carga que poseen los huéspedes juega un papel muy importante en el tipo de interacciones que operan entre los sistemas y por lo tanto en las afinidades observadas por los huéspedes hacia los macrociclos **OX-3** y **OX-4**.

6.2.6 Modelado molecular de los complejos tipo pseudorotaxano

Con la finalidad de esclarecer las dudas respecto a la geometría de los complejos y debido a la falta de estructuras cristalinas de estos, se realizaron estudios teóricos de la formación de todos los complejos tipo pseudorotaxanos con un nivel de teoría B3LYP/6-31G.

La primera etapa consistió en modelar las estructuras de los macrociclos **OX-3** y **OX-4** para encontrar la estructura más estable. En la Figura 53 se muestran las estructuras encontradas, las cuales pertenecen al grupo puntual C_2 .

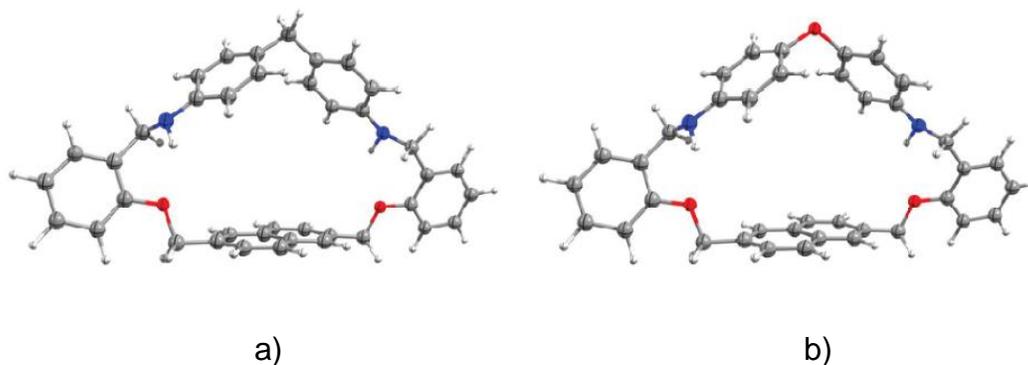


Figura 53. Estructuras de a) **OX-3** y b) **OX-4** obtenidas por modelado molecular mediante el programa Gaussian 03 con un nivel de cálculo ab initio y una base B3LYP/6-31G.

Las estructuras de ambos macrociclos muestran conformaciones muy parecidas, donde en los dos casos todos los heteroátomos están ubicados hacia dentro de la cavidad, excepto uno de los nitrógenos. Para ambos compuestos se observa que las unidades naftaleno y difenilmetano (en el caso de **OX-3**) o difenileter (en **OX-4**) forman una pared, mientras que los dos anillos restantes se acomodan de forma perpendicular a la posición de estos. Esta observación explica los desplazamientos químicos observados en los experimentos en disolución, donde los hidrógenos H10, H12 y H15 resultaban más afectados en el proceso de complejación, mientras que H3-H6 no mostraban cambios significativos.

Por otro lado, al medir sus cavidades, considerando la distancia entre los núcleos de los átomos, muestran valores cercanos, para **OX-3** la longitud horizontal es 11.6 Å y la vertical 8.9 Å, mientras que para **OX-4** son de 11.6 y 8.7 Å respectivamente. La única diferencia que existe entre estos dos macrociclos es el puente tipo éter en el caso de **OX-4**, que posee una longitud de enlace C-O de 1.4 Å y un ángulo de enlace de 112.92°, mientras que en **OX-3** existe un metileno funcionando como puente cuya distancia entre átomos C-C es de 1.5 Å y un ángulo de enlace de 110.64°.

La siguiente etapa consistió en el estudio teórico de los complejos, y eso se realizó mediante la búsqueda de las conformaciones más estables para cada uno de ellos. A partir de la obtención de las estructuras de los macrociclos, se procedió

a colocar cada uno de los ejes en las proximidades de estos, es decir, rodeando al macrociclo. Los resultados de estos cálculos se presentan a continuación describiendo en primer lugar los complejos formados con **OX-3** y posteriormente con **OX-4**, cabe mencionar que en todos los casos las estructuras más estables son las que se forman cuando el eje dicatiónico se incluye en la cavidad del macrociclo.

En los resultados de los complejos que forman los ejes 1^{2+} - 3^{2+} con **OX-3** se pueden observar que efectivamente todos son complejos de inclusión tipo pseudorotaxanos, donde los ejes atraviesan la cavidad del macrociclo (ver Figura 54).

A partir de las estructuras obtenidas se puede observar que en todos los casos, las especies interactúan mediante dos puentes de hidrógeno, en primer lugar, entre el oxígeno del macrociclo y uno de los hidrógenos del grupo imidazol (O-H...N) del eje, mientras que el segundo puente es entre el nitrógeno del macrociclo y el otro hidrógeno del imidazol del eje dicatiónico (N-H...N). Por otro lado, en todos los complejos formados con este macrociclo se observó una distancia de 3.1 Å entre un hidrógeno de uno de los anillos aromáticos del difenilmetano de **OX-3** y el C (centroide) de un anillo aromático del eje (C-H--- π_{OX3a}), lo que supone una interacción CH--- π entre estas especies, y de igual forma, esos mismos anillos muestran una distancia de 4.5 Å entre sus C para el caso del complejo formado con 2^{2+} , 3^{2+} , lo que supone una distancia muy larga entre estos anillos para considerar una interacción π - π efectiva entre estas especies. Otra interacción CH--- π es la que se observa entre los hidrógenos del puente metileno del eje 2^{2+} con C de los anillos aromáticos del naftaleno (C-H--- π_{OX3b}) es de 2.62 y 2.65 Å, la cual es mucho más corta que la anterior y se podría considerar como una interacción mas fuerte entre estas especies, además que el ángulo entre los átomos es de 124.2° y 141.6°, ambos resultados coinciden con los reportados en la literatura [Macías *et. al.*, 2003]. El resumen de las distancias de interacción entre estos átomos se muestra en la Tabla 7.

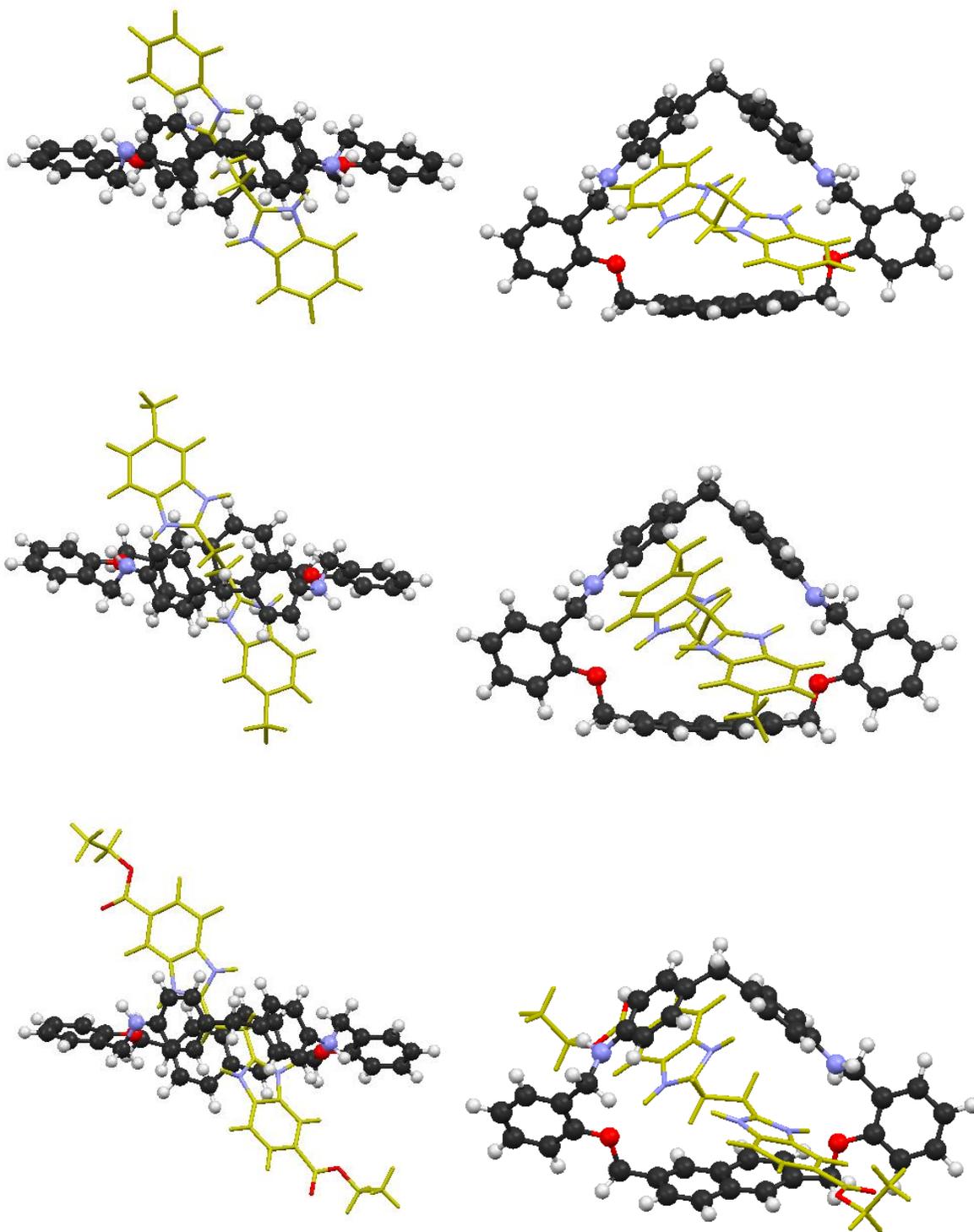


Figura 54. Estructuras de **OX-3/1²⁺**, **OX-3/2²⁺** y **OX-3/3²⁺** (de arriba hacia abajo), obtenidas por modelado molecular mediante el programa Gaussian 03 con un nivel de cálculo ab initio y una base B3LYP/6-31G.

Por otro lado, las estructuras obtenidas para los complejos formados con **OX-4** muestran diferencias en cuanto a las distancias de interacción de las especies supramoleculares (ver Figura 55). Los puentes de hidrógeno son establecidos de la misma forma que los complejos anteriores, y las distancias encontradas son muy parecidas, sin embargo, para el puente de hidrógeno formado entre O-H...N la distancia calculada es 2.83 Å, ligeramente más grande que para los puentes de hidrógeno observados en los sistemas anteriores (ver Tabla 7). De igual forma, las interacciones aromáticas C-H--- π y π - π muestran distancias parecidas a las observadas previamente.

Tabla 7. Distancias de enlace de las interacciones C-H--- π , π - π , y puentes de hidrógeno presentes en los complejos tipo pseudorotaxanos obtenidos mediante el programa Gaussian 0.3 con un nivel de cálculo ab initio y una base B3LYP/6-31G.

Complejo	Distancia $\text{N}_{\text{OX3}}-\text{H}_{\text{eje}}$ (Å)	Distancia $\text{O}_{\text{OX3}}-\text{H}_{\text{eje}}$ (Å)	Distancia $\text{CH}_{\text{eje}}-\pi_{\text{OX3a}}$ (Å)	Distancia $\text{CH}_{\text{eje}}-\pi_{\text{OX3b}}$ (Å)	Distancia $\pi_{\text{OX3a}}-\pi_{\text{eje}}$ (Å)
OX-3/1²⁺	1.84	1.91	3.17	2.60, 2.67	4.55
OX-3/2²⁺	1.85	1.92	3.17	2.62, 2.65	4.57
OX-3/3²⁺	1.83	1.89	3.17	2.63, 2.65	4.56
OX-4/1²⁺	1.84	2.83	3.22	2.57, 2.61	4.54
OX-4/2²⁺	1.85	1.9	3.23	2.57, 2.61	4.55
OX-4/3²⁺	1.84	1.87	3.23	2.59, 2.60	4.57

La distancia de interacción en todos los complejos es muy parecida, y no se observa diferencia al utilizar huéspedes con grupos electroattractores o electrodonadores en su estructura y de igual forma los ángulos de enlace en cada una de las interacciones mencionadas son muy cercanos unos con otros. Por otro lado, la gran similitud que se observa en las interacciones de todos los complejos, desde número, tipo, distancia y ángulos, sugiere que la diferencia entre un complejo y otro es puramente electrónica y no depende del número o tipo de interacciones presentes.

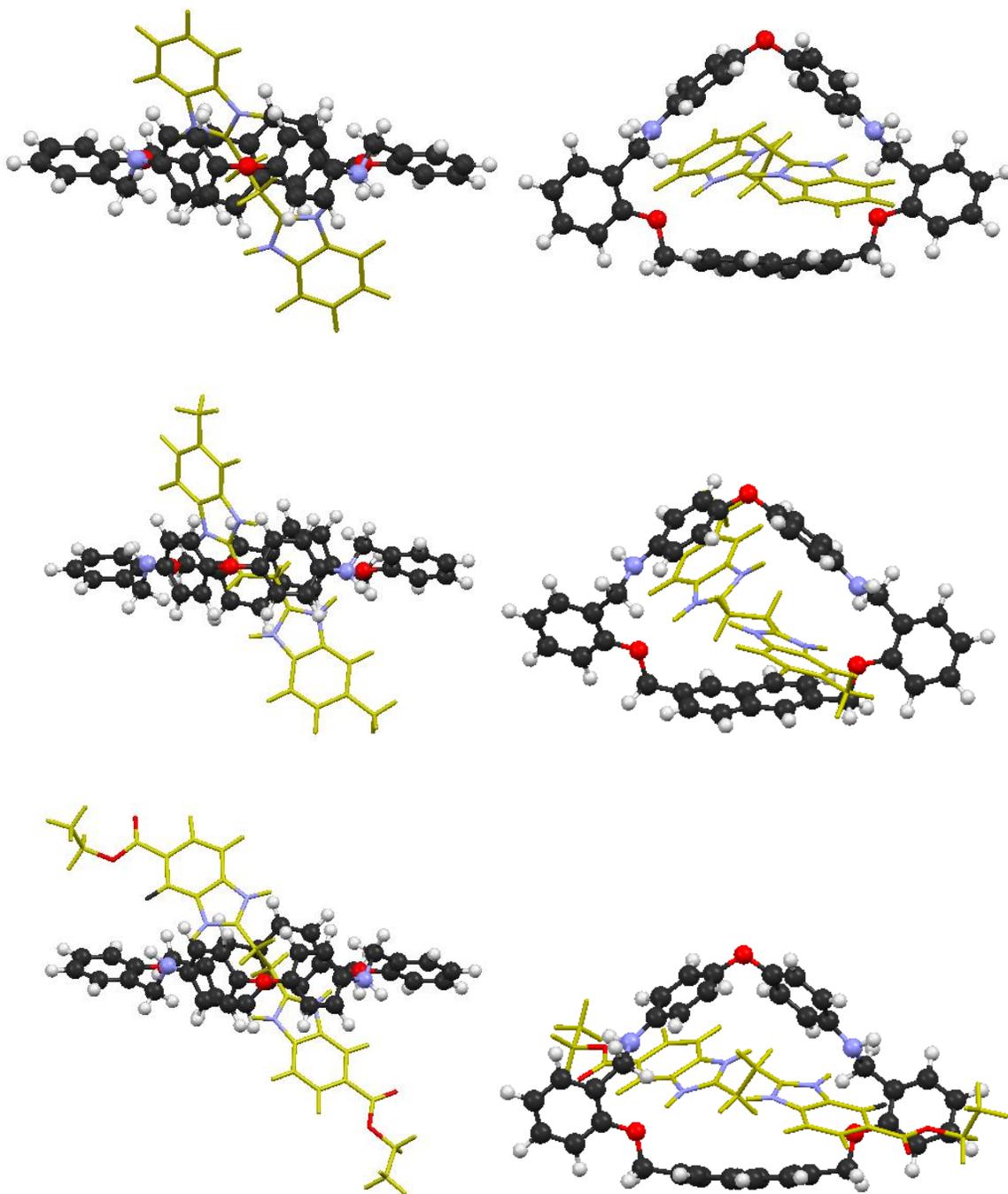


Figura 55. Estructuras de **OX-4/1²⁺**, **OX-4/2²⁺** y **OX-4/3²⁺** (de arriba hacia abajo), obtenidas por modelado molecular mediante el programa Gaussian 03 con un nivel de cálculo ab initio y una base B3LYP/6-31G.

Otra observación importante es la estabilidad que presentan los complejos de inclusión versus las especies en estado libre o formando complejos de simple asociación. Este dato sugiere que en todos los complejos estudiados por las diferentes técnicas los ejes dicatiónicos prefieren incuirse en la cavidad del macrociclo y así formar complejos estables tipo pseudorotaxanos. Esta última observación parte de los complejos reportados en la literatura, donde generalmente se utilizan moléculas orgánicas lineales que funcionen como ejes y atraviesen la cavidad del macrociclo o rueda [Zgadzaj, 2008; Samsam *et. al.*, 2009]. También se observa que en ninguno de los complejos obtenidos con estos modelos el átomo de oxígeno del difeniléter interactúa con alguna zona de los ejes, por lo tanto la presencia de este átomo aparentemente no afecta el modo de complejación entre las especies. Como último punto, tomando como referencia la estructura de rayos X obtenida de **OX-3** se hizo una comparación con las estructuras obtenidas con estos estudios teóricos (Figura 56).

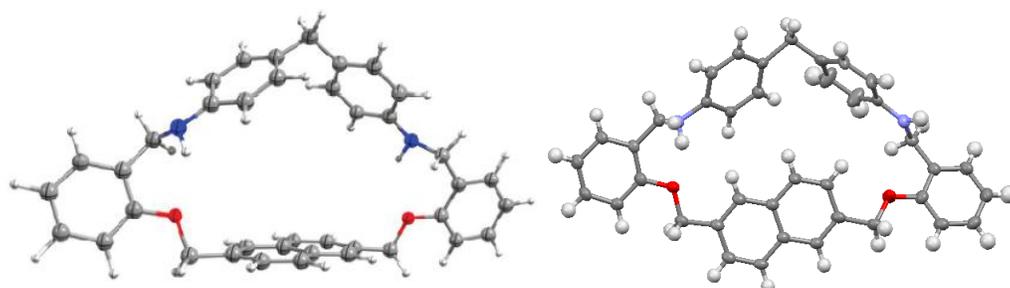


Figura 56. Comparación de las estructuras obtenidas por métodos teóricos (izq) y métodos experimentales (der) del macrociclo **OX-3**.

Como se observa, entre ellas existen diferencias conformacionales importantes, la primera de ellas es la posición de los anillos aromáticos del difenilmetano que en el caso de los modelos moleculares están casi perpendiculares a los anillos adyacentes formando una pared que provoca que los hidrógenos de esos anillos interactúen de manera más efectiva con los huéspedes, mientras que en la estructura en estado sólido solo uno de estos anillos se observa en el mismo plano que los anillos adyacentes y otro casi perpendicular. Por el otro lado, los anillos aromáticos que muestran el mismo comportamiento son los del naftaleno, en estado sólido estos se observan en el

mismo plano que sus dos anillos adyacentes, mientras que en los modelos moleculares estos están completamente perpendiculares.

7. CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron diez moléculas (dos precursores dialdehídicos, cuatro macrociclos tipo base de Schiff y 4 macrociclos tipo oxazaciclofano) con rendimientos de 43-55 %, empleando condiciones de reacción simples y una ruta de síntesis sencilla y corta y se realizó su caracterización completa.
2. El hallazgo de una molécula de CH_2Cl_2 establecida en la cavidad del macrociclo **BS-1** demuestra el potencial que tiene este compuesto de incluir moléculas orgánicas pequeñas en su cavidad mediante interacciones aromáticas.
3. Los estudios realizados indican la formación de complejos tipo pseudorotaxano empleando **OX-3** y **OX-4** como ruedas, y tres moléculas dicatiónicas derivadas de bencimidazolio como ejes, 1^{2+} - 3^{2+} .
4. Los estudios por UV/Vis demostraron que los complejos de **OX-3** y **OX-4** con los huéspedes dicatiónicos involucran la transferencia de carga desde el macrociclo rico en electrones hacia los ejes dicatiónicos, lo cual se evidenció por la aparición de nuevas bandas de absorción en la región del visible.
5. Por UV/Vis los complejos que mostraron mayor afinidad son los formados con **OX-3**, mientras que los de menor afinidad son los que se forman al emplear el eje 3^{2+} con ambos macrociclos.
6. Los estudios de reconocimiento molecular dirigido hacia los derivados de aminoácidos **GME**, **L-AME**, **L-FAME** y **L-TME** usando como anfitriones los macrociclos **OX-3** y **OX-4** indican formación de complejos de inclusión.
7. Los complejos macrociclo-huésped monocationico presentan una afinidad más baja con respecto a los huéspedes dicatiónicos. Esto confirma que hay un efecto importante de la carga del huésped e indica que la fuerzas directrices en el proceso de complejación de los sistemas macrociclo-huésped involucran

interacciones de tipo electrostático y/o de puente de hidrógeno y $\pi-\pi$ de transferencia de carga.

8. Los complejos de los macrociclos **OX-3** y **OX-4** con los derivados de los aminoácidos, existe una menor afinidad en los complejos con **GME** con los dos anfitriones, mientras que las afinidades más altas se observaron con los huéspedes **L-AME** y **L-TME**.

9. Los resultados obtenidos por DFT, en conjunto con las evidencias experimentales obtenidas, indican que los ejes se incluyen dentro de las cavidades de los oxaazaciclofanos para formar pseudorotaxanos.

10. Las diferencias que poseen los ejes lineales en cuanto a la sustitución de los anillos aromáticos con grupos electrodonadores y electroattractores aparentemente no afecta de manera significativa en el número y tipo de interacciones mediante las cuales interaccionan con los macrociclos, por lo que aparentemente las diferencias observadas en las afinidades de los complejos dependiendo de la estructura del eje no pueden ser explicadas desde el punto de vista meramente entálpico.

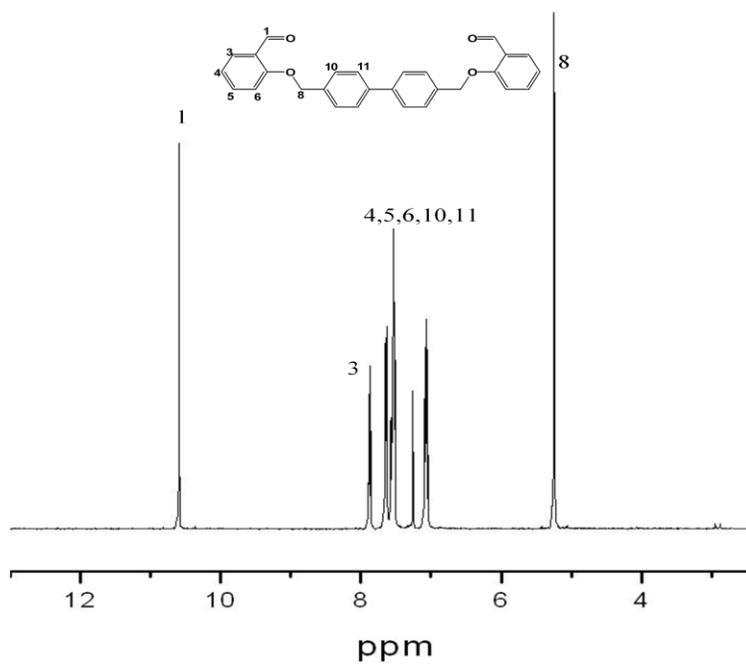
8. PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

1. Es recomendable continuar con la cristalización de las moléculas obtenidas para tener más evidencias de sus estructuras en estado sólido.
2. Se recomienda obtener monocristales de los complejos estudiados, principalmente para los ejes lineales con la intención de confirmar que los complejos son de inclusión.
3. Con la finalidad de esclarecer la complejación por transferencia de carga de los pseudorotaxanos, sería conveniente continuar con la investigación de estos sistemas por métodos electroquímicos para profundizar en el proceso de la transferencia de los electrones en los complejos.
4. Debido a los buenos resultados obtenidos en la formación de complejos tipo pseudorotaxanos, es recomendable continuar con la investigación de este tipo de sistemas.
5. En el caso del complejo **OX-4/L-TME** es recomendable realizar una titulación inversa, es decir, manteniendo fijo al huésped y agregando alícuotas del macrociclo, con la finalidad de poder determinar la K del sistema, ya que las titulaciones realizadas convencionalmente no arrojaron buenos resultados.

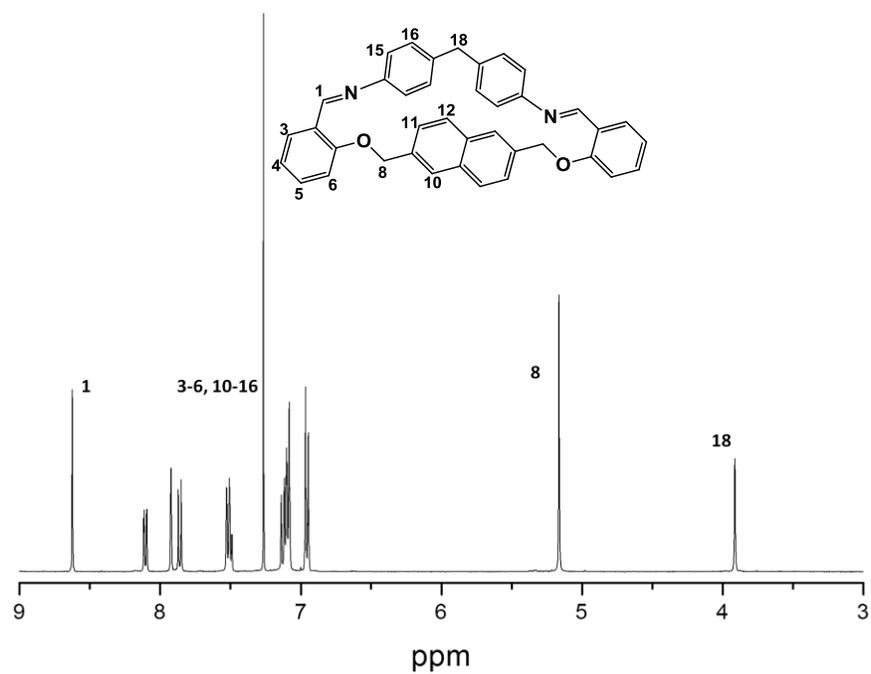
9. APÉNDICES

APÉNDICE A.1

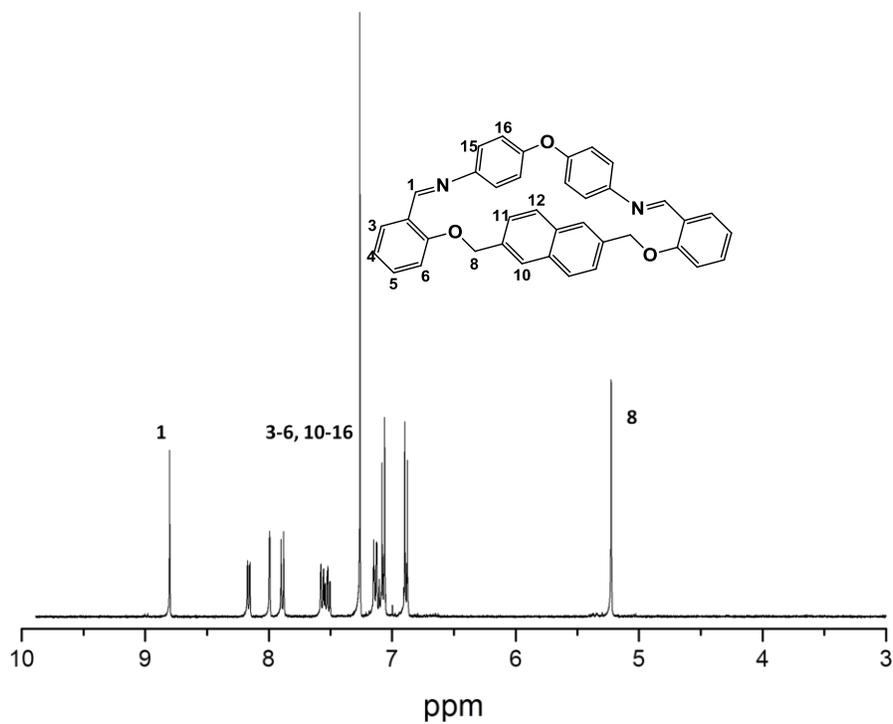
Conjunto de espectros de RMN ^1H adquiridos como parte de la caracterización química de los compuestos sintetizados en este proyecto de tesis.



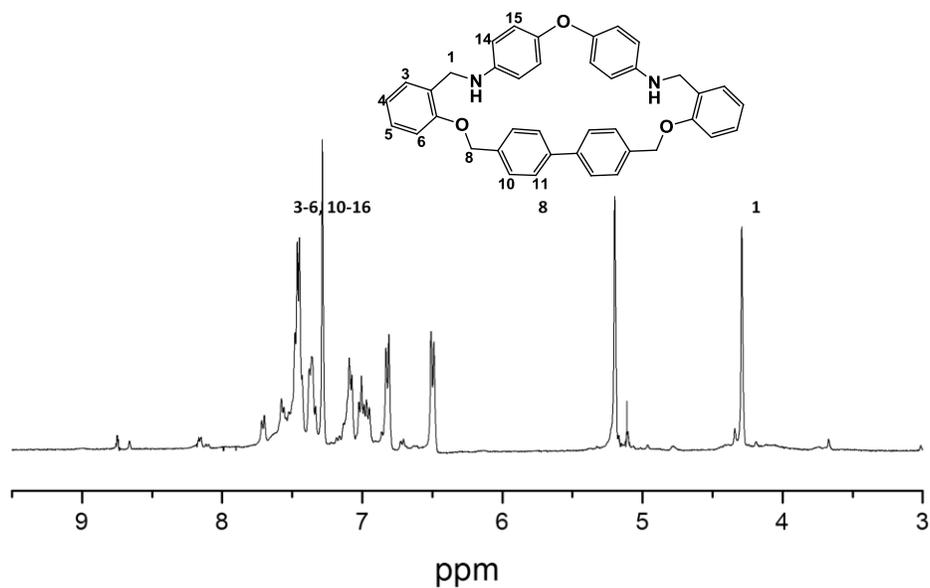
A.1.1. Espectro RMN ^1H (400MHz) de la molécula precursora **DA-1** en CDCl_3 utilizando como referencia TMS.



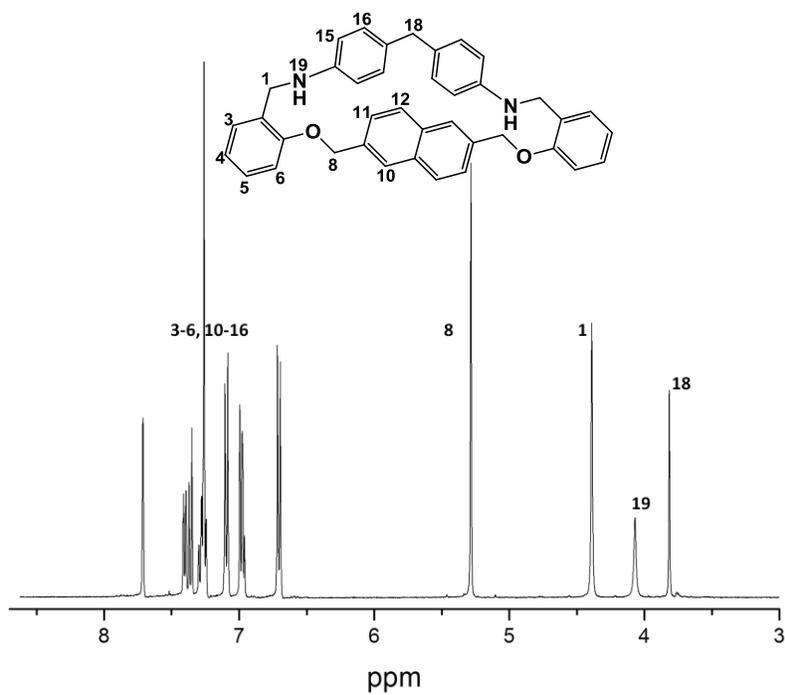
A.1.2 Espectro de RMN ¹H (400MHz) del macrociclo **BS-3** en CDCl₃ utilizando TMS como referencia.



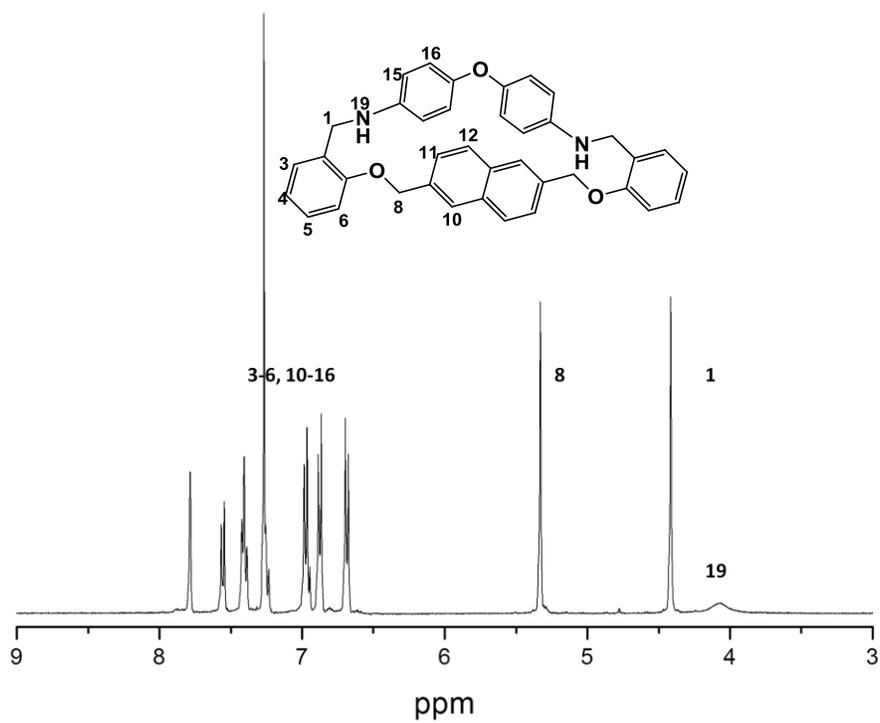
A.1.3 Espectro de RMN ¹H (400MHz) del macrociclo **BS-4** en CDCl₃ utilizando TMS como referencia.



A.1.4 Espectro de RMN ^1H (400MHz) del macrociclo **OX-2** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.



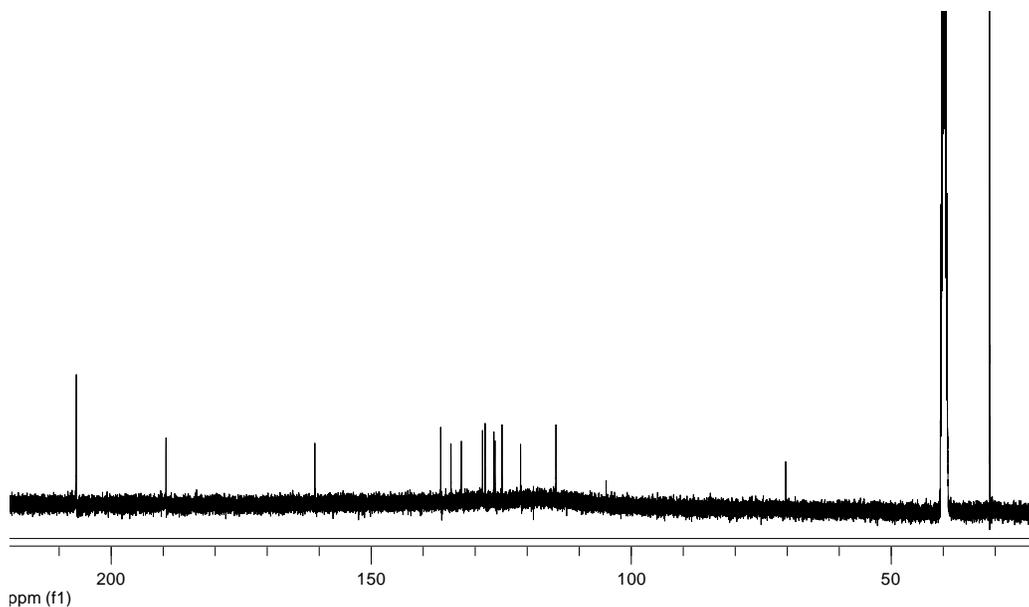
A.15 Espectro de RMN ^1H (400MHz) del macrociclo **OX-3** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.



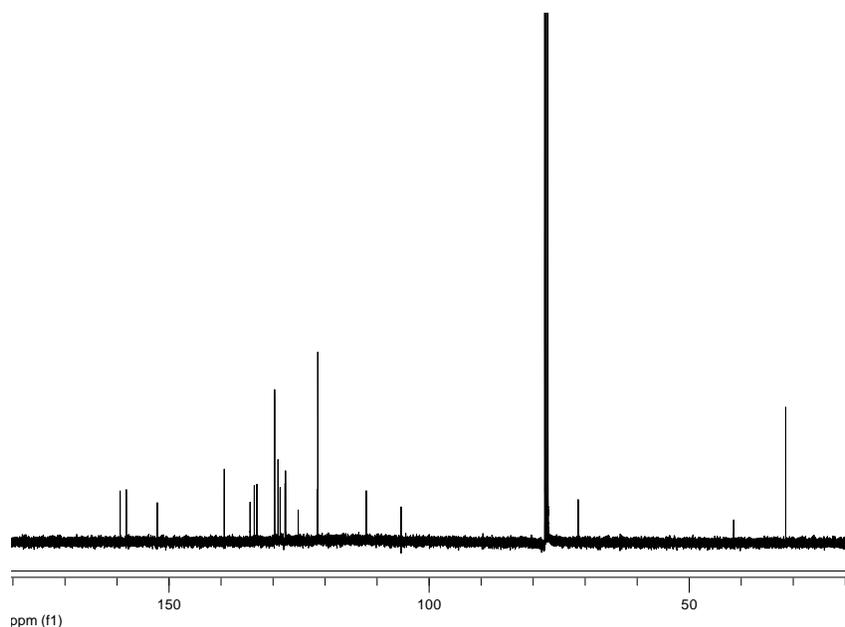
A.16 Espectro de RMN ^1H (400MHz) del macrociclo **OX-4** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.

APENDICE A.2

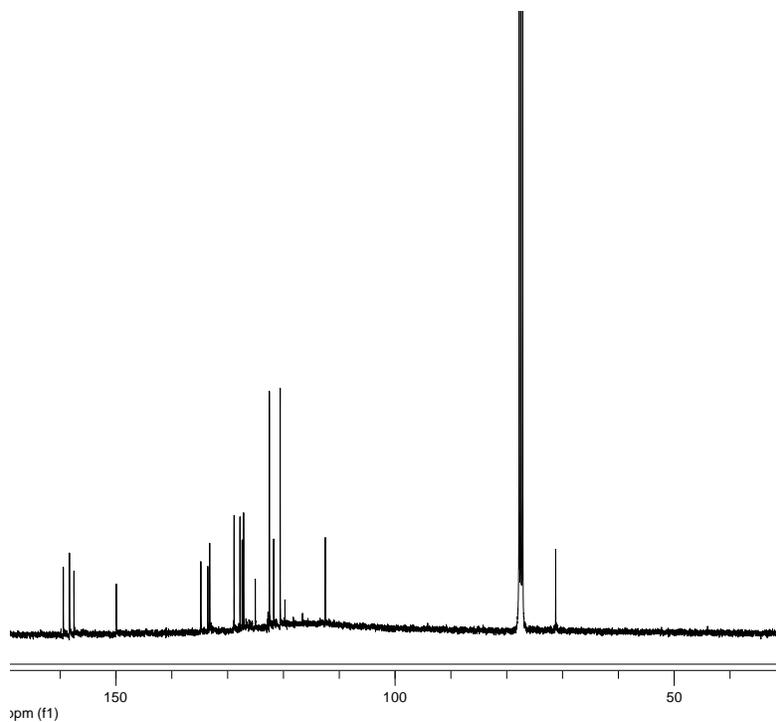
Conjunto de espectros de RMN ^{13}C adquiridos como parte de la caracterización química de algunos de los compuestos sintetizados en este proyecto de tesis.



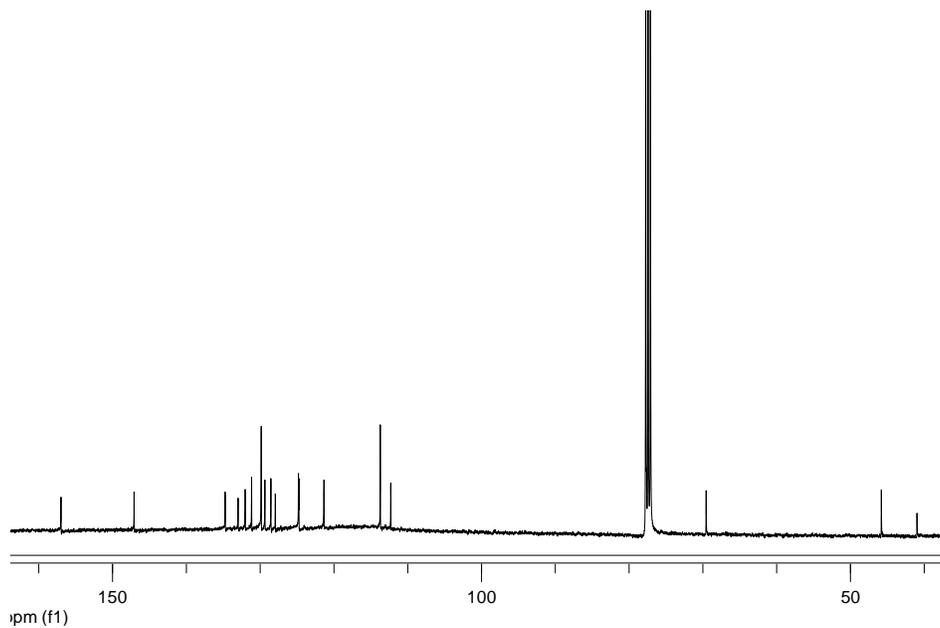
A.2.1 Espectro de RMN ^{13}C (400MHz) de **DA-2** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.



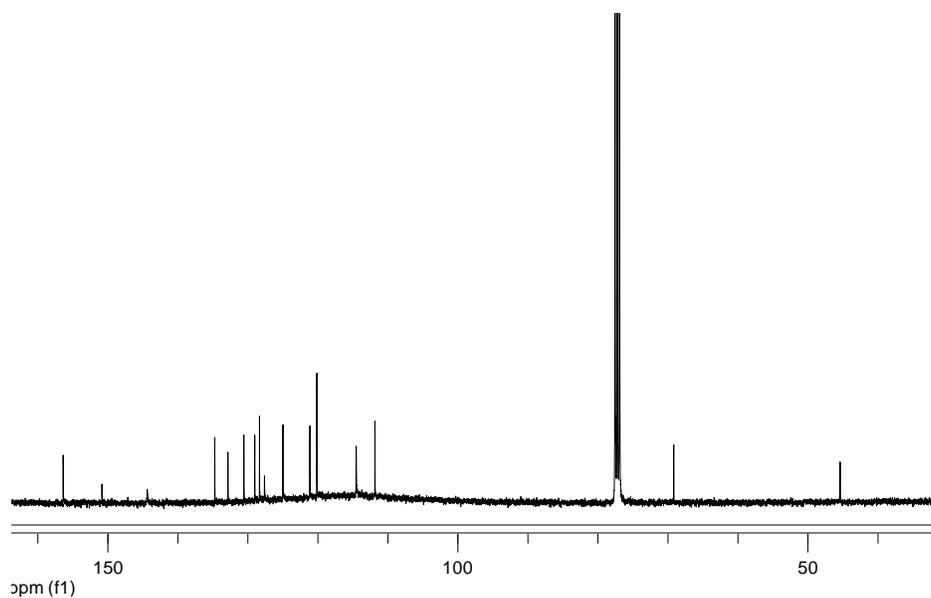
A.2.2 Espectro de RMN ^{13}C (400MHz) de **BS-3** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.



A.2.3 Espectro de RMN ^{13}C (400MHz) de **BS-4** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.



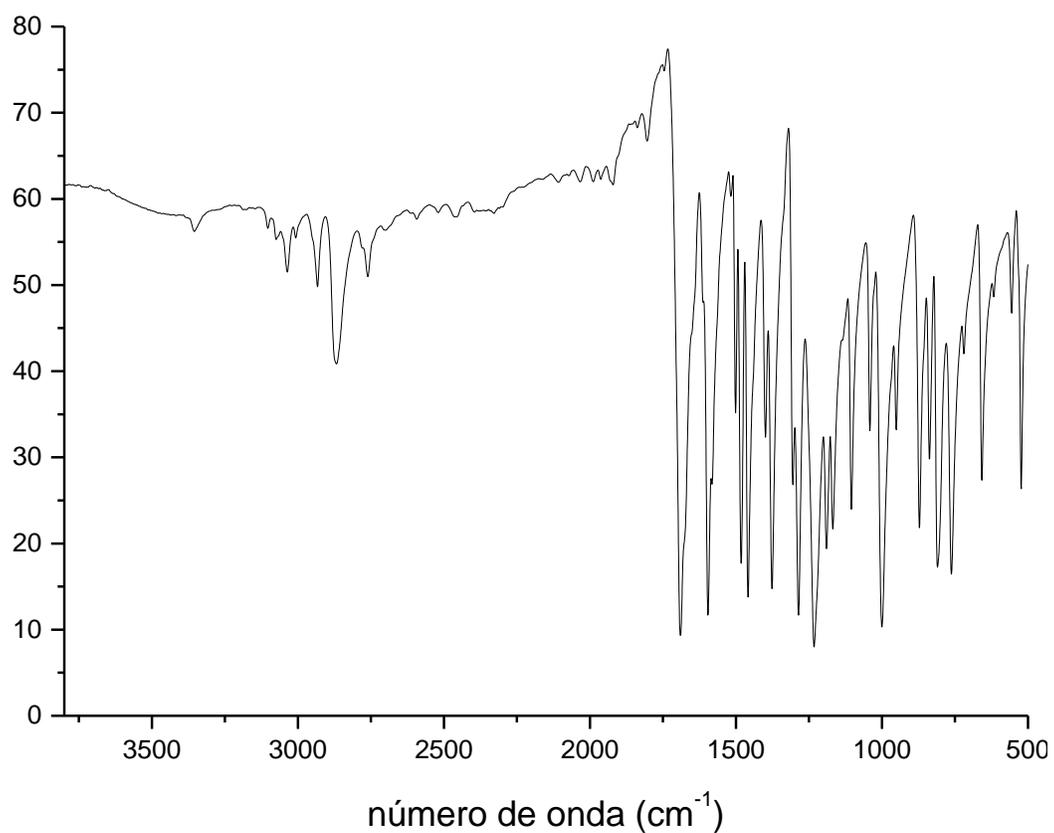
A.2.4 Espectro de RMN ^{13}C (400MHz) de **OX-3** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.



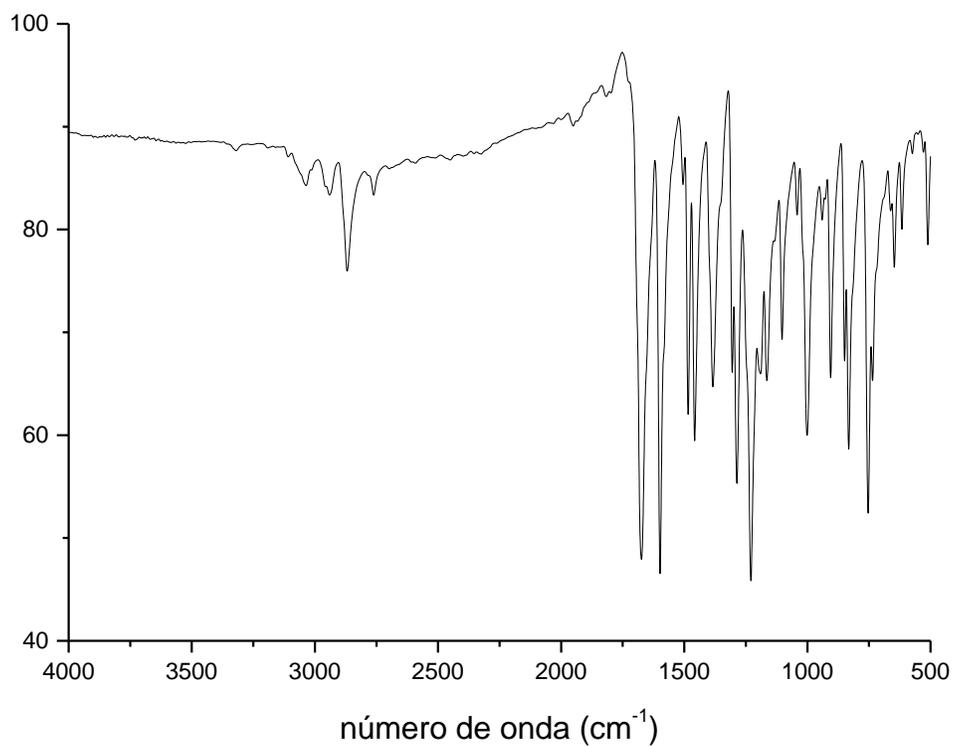
A.2.5 Espectro de RMN ^{13}C (400MHz) de **OX-4** en CDCl_3 utilizando TMS como referencia.

APENDICE A.3

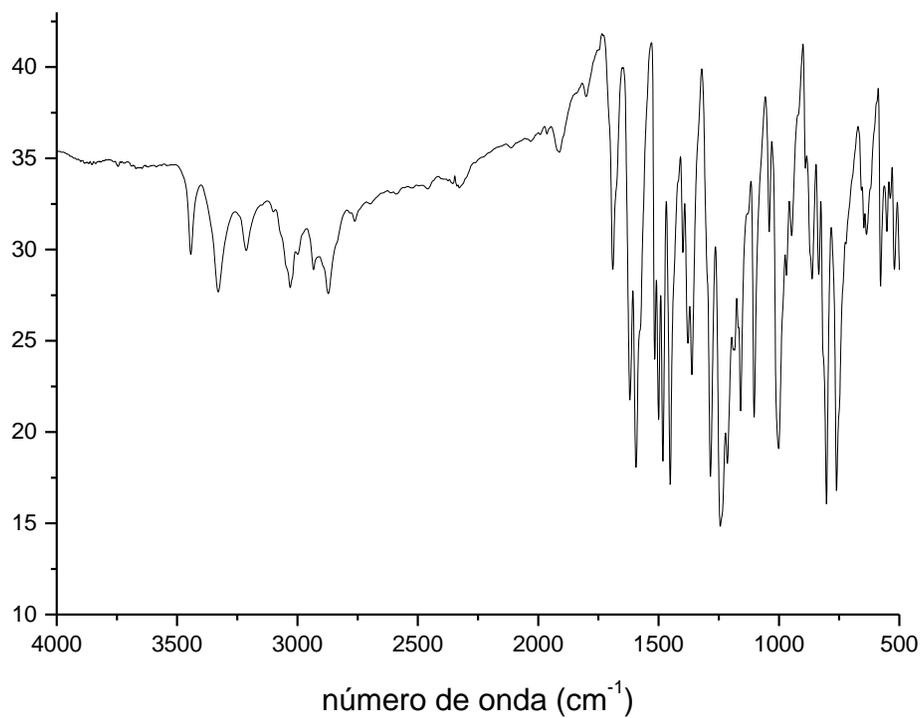
Conjunto de espectros de IR adquiridos como caracterización química parcial de algunos de los compuestos sintetizados en este proyecto de tesis.



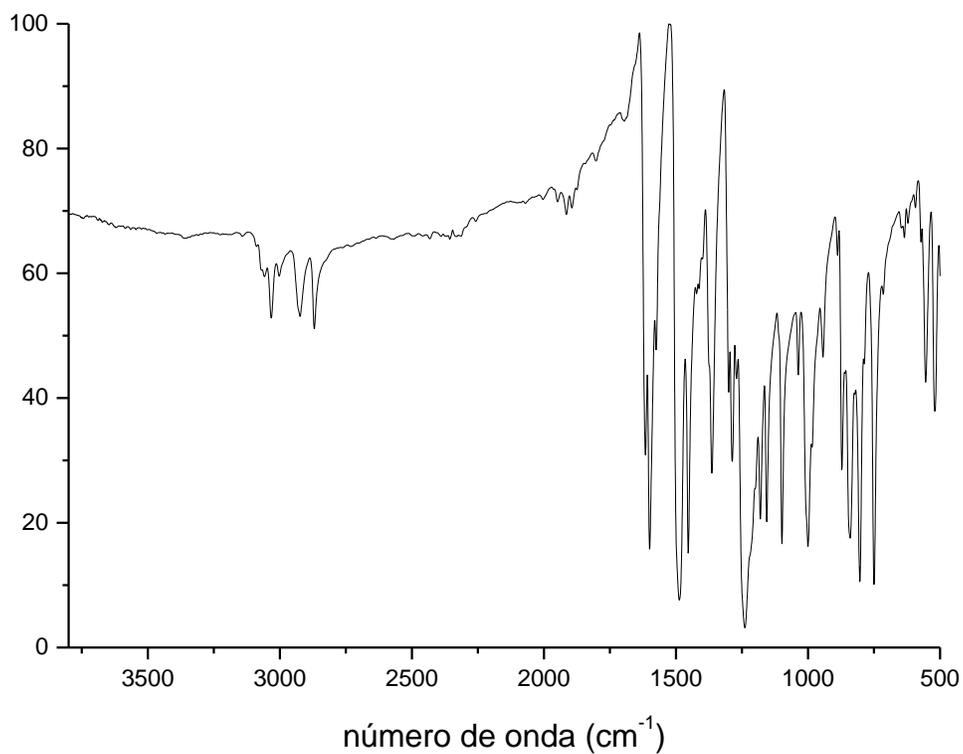
A.3.1 Espectro de IR de **DA-1**, utilizando KBr como matriz.



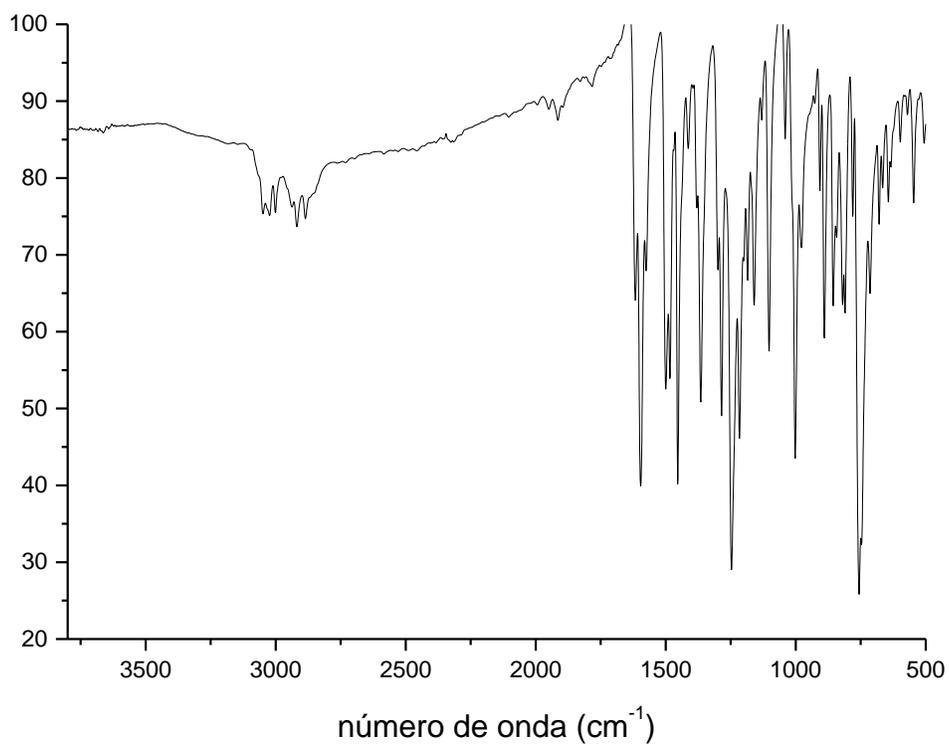
A.3.2 Espectro de IR de **DA-2**, utilizando KBr como matriz.



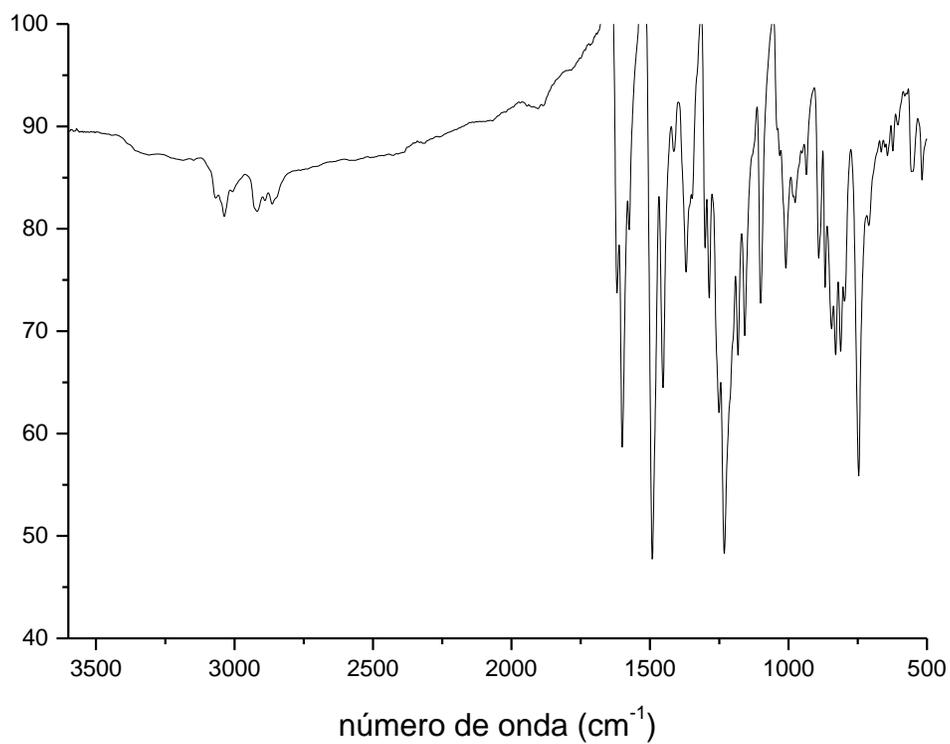
A.3.3 Espectro de IR de **BS-1**, utilizando KBr como matriz.



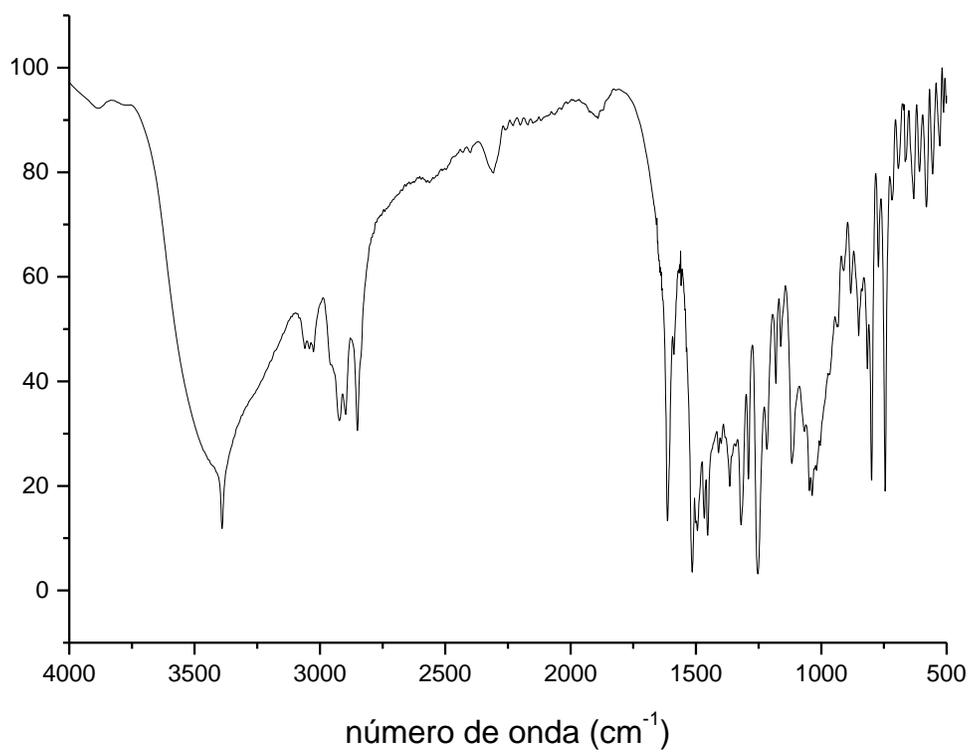
A.3.4 Espectro de IR de **BS-2**, utilizando KBr como matriz.



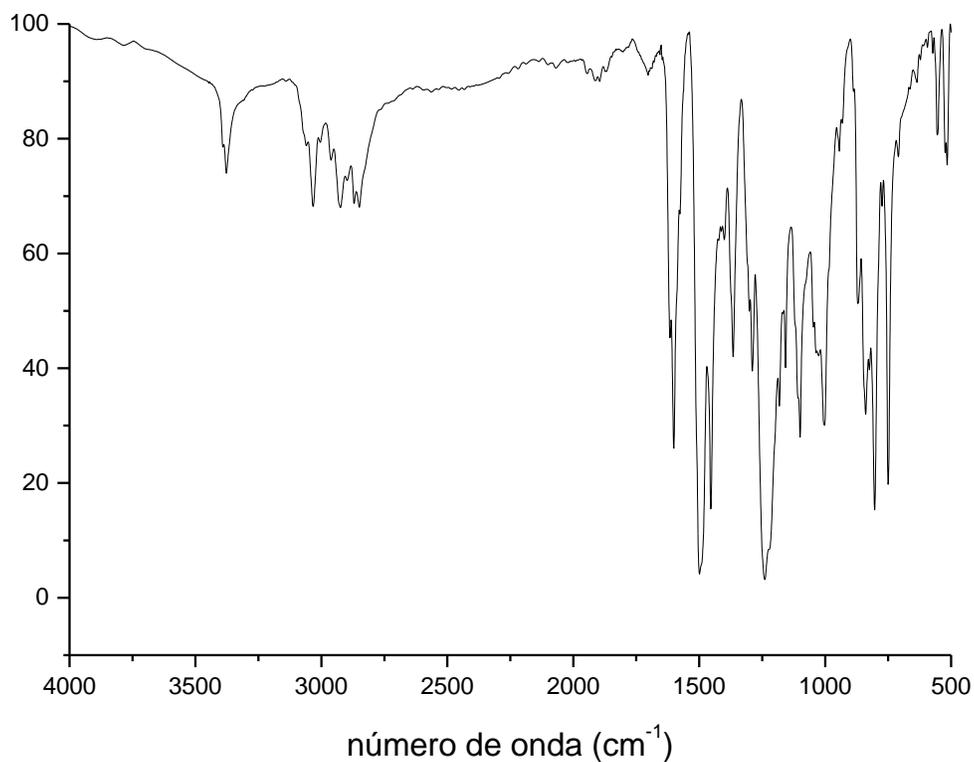
A.3.5 Espectro de IR de **BS-3**, utilizando KBr como matriz.



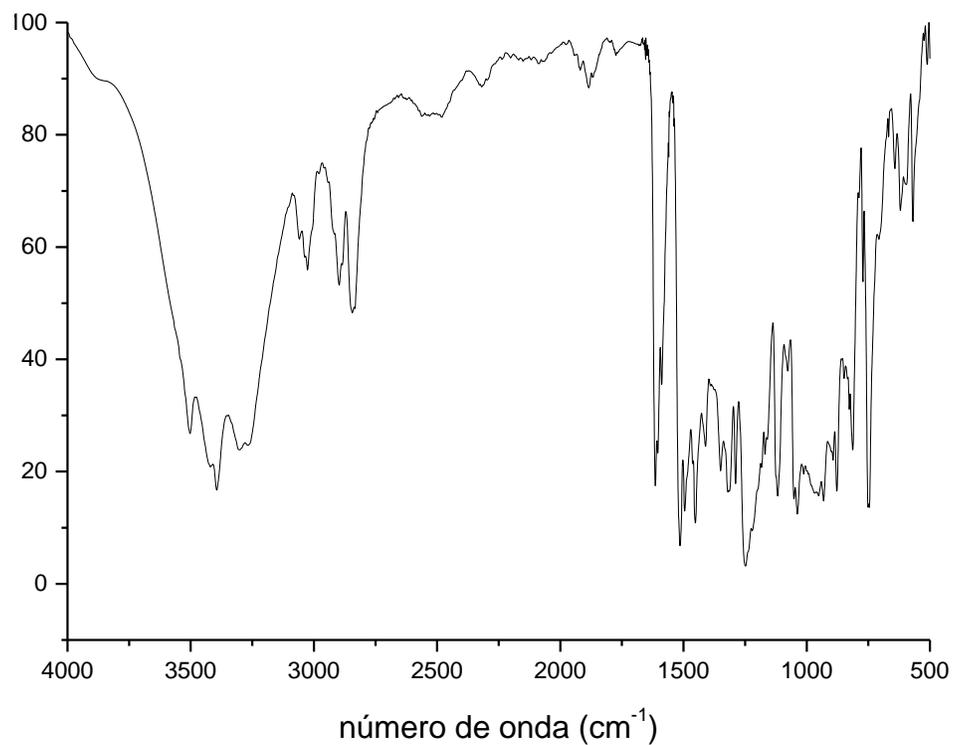
A.3.6 Espectro de IR de **BS-4**, utilizando KBr como matriz.



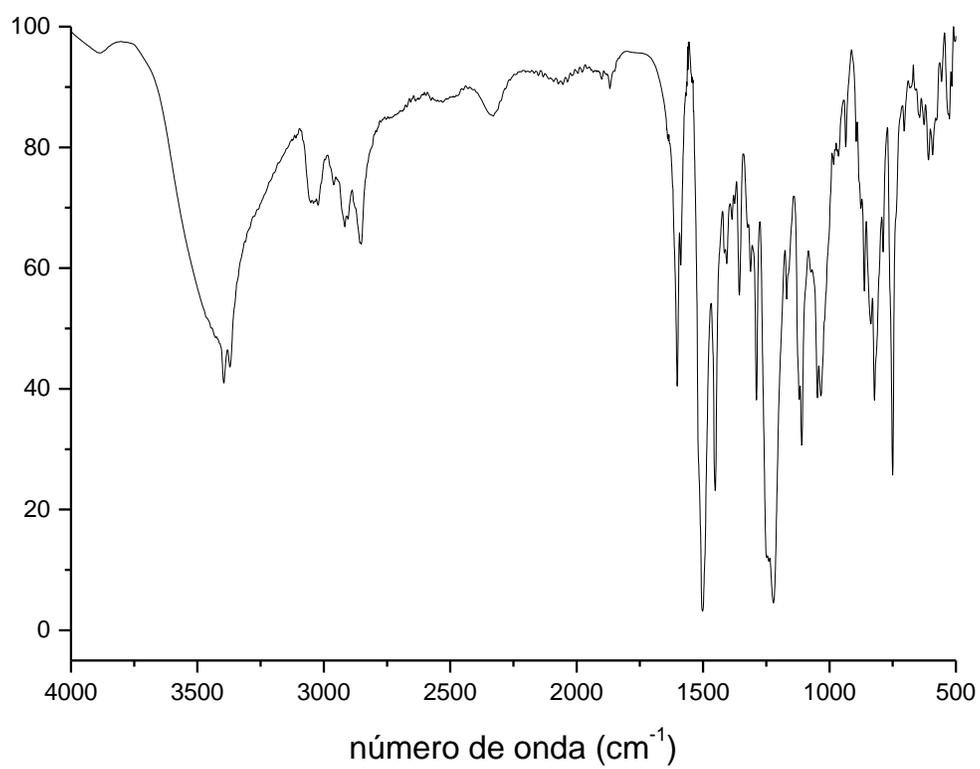
A.3.7 Espectro de IR de **OX-1**, utilizando KBr como matriz.



A.3.8 Espectro de IR de **OX-2**, utilizando KBr como matriz.



A.3.9 Espectro de IR de **OX-3** utilizando KBr como matriz.



A.3.10 Espectro de IR de **OX-4**, utilizando KBr como matriz.

APÉNDICA A.4

Conjunto de datos cristalográficos obtenidos como parte de la caracterización de algunos compuestos sintetizados en este proyecto de tesis.

A.4.1. Datos cristalográficos de **BS-1** ($C_{41}H_{32}N_2O_2 \cdot CH_2Cl_2$).

Fórmula Empírica	C₄₂ H₃₄ Cl₂ N₂ O₂	
Peso molecular	669.61	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.2780(10) Å b = 11.8094(12) Å c = 14.3430(14) Å	$\alpha = 99.638(2)^\circ$ $\beta = 90.137(2)^\circ$ $\gamma = 103.488(2)^\circ$
Volumen	1667.4(3) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.334 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.236 mm ⁻¹	
F(000)	700	
Tamaño del cristal	0.44 x 0.42 x 0.41 mm ³	
Rango theta para la colección	1.80 to 25.00°.	
Rangos indexados	-12<=h<=12,-14<=k<=14, -16<=l<=16	
Reflecciones colectadas	16118	
Completeness to theta = 25.00°	99.7 %	
Corrección de absorción	No	
Max. y min. transmisión	0.9096 y 0.9034	
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5834 / 0 / 433	
Goodness-of-fit on F ²	1.068	
Índice final de R [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0454, wR2 = 0.1072	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0520, wR2 = 0.1107	

A.4.2. Distancias de enlace [Å] de **BS-1** (C₄₁H₃₂N₂O₂.CH₂Cl₂).

Enlace	Distancia [Å]	Enlace	Distancia [Å]
Cl(1)-C(51)	1.753(2)	C(45)-C(44)	1.382(3)
Cl(2)-C(51)	1.760(2)	C(43)-C(42)	1.389(3)
O(9)-C(8)	1.365(2)	C(43)-C(44)	1.390(3)
O(9)-C(10)	1.447(2)	C(29)-C(28)	1.377(3)
O(24)-C(25)	1.364(2)	C(29)-C(30)	1.387(3)
O(24)-C(23)	1.442(2)	C(8)-C(7)	1.386(3)
N(1)-C(2)	1.270(2)	C(33)-C(34)	1.376(3)
N(1)-C(43)	1.417(2)	C(33)-C(38)	1.382(3)
C(36)-C(35)	1.377(3)	C(25)-C(26)	1.382(3)
C(36)-C(37)	1.380(3)	C(25)-C(30)	1.405(3)
C(36)-C(39)	1.514(2)	C(41)-C(42)	1.383(3)
C(11)-C(16)	1.380(3)	C(41)-C(40)	1.386(3)
C(11)-C(12)	1.390(3)	C(22)-C(17)	1.386(3)
C(11)-C(10)	1.495(3)	C(22)-C(21)	1.386(3)
C(39)-C(40)	1.517(2)	C(34)-C(35)	1.384(3)
C(31)-N(32)	1.264(2)	C(4)-C(5)	1.378(3)
C(31)-C(30)	1.468(3)	C(16)-C(15)	1.385(3)
C(2)-C(3)	1.466(2)	C(17)-C(14)	1.489(3)
C(18)-C(19)	1.374(3)	C(20)-C(21)	1.387(3)
C(18)-C(17)	1.394(3)	C(20)-C(23)	1.500(3)
N(32)-C(33)	1.417(2)	C(7)-C(6)	1.380(3)
C(13)-C(12)	1.377(3)	C(14)-C(15)	1.392(3)
C(13)-C(14)	1.388(3)	C(6)-C(5)	1.379(3)
C(19)-C(20)	1.384(3)	C(28)-C(27)	1.378(3)
C(3)-C(4)	1.393(3)	C(26)-C(27)	1.381(3)
C(3)-C(8)	1.403(3)	C(37)-C(38)	1.382(3)
C(45)-C(40)	1.382(3)	C(45)-C(44)	1.382(3)

A.4.3. Ángulos de enlace [°] de **BS-1** (C₄₁H₃₂N₂O₂.CH₂Cl₂).

Enlace	Ángulo [°]	Enlace	Ángulo [°]
C(8)-O(9)-C(10)	118.81(14)	C(34)-C(33)-C(38)	119.02(17)
C(25)-O(24)-C(23)	119.11(14)	C(34)-C(33)-N(32)	118.72(18)
C(2)-N(1)-C(43)	117.69(16)	C(38)-C(33)-N(32)	122.21(18)
C(35)-C(36)-C(37)	118.30(17)	O(24)-C(25)-C(26)	124.57(17)
C(35)-C(36)-C(39)	120.98(17)	O(24)-C(25)-C(30)	115.54(16)
C(37)-C(36)-C(39)	120.70(18)	C(26)-C(25)-C(30)	119.88(18)
C(16)-C(11)-C(12)	118.16(18)	C(42)-C(41)-C(40)	121.34(18)
C(16)-C(11)-C(10)	122.24(18)	C(29)-C(30)-C(25)	118.89(17)
C(12)-C(11)-C(10)	119.47(18)	C(29)-C(30)-C(31)	120.43(17)
C(36)-C(39)-C(40)	114.40(15)	C(25)-C(30)-C(31)	120.67(17)
N(32)-C(31)-C(30)	121.16(18)	C(17)-C(22)-C(21)	121.12(18)
N(1)-C(2)-C(3)	121.82(17)	C(45)-C(40)-C(41)	117.84(17)
C(19)-C(18)-C(17)	121.28(18)	C(45)-C(40)-C(39)	121.05(17)
C(31)-N(32)-C(33)	118.57(17)	C(41)-C(40)-C(39)	121.08(17)
C(12)-C(13)-C(14)	121.17(17)	C(33)-C(34)-C(35)	119.95(18)
C(18)-C(19)-C(20)	121.14(18)	C(5)-C(4)-C(3)	121.11(18)
C(4)-C(3)-C(8)	118.49(17)	C(13)-C(12)-C(11)	120.67(18)
C(4)-C(3)-C(2)	120.55(17)	C(11)-C(16)-C(15)	121.23(18)
C(8)-C(3)-C(2)	120.89(16)	C(22)-C(17)-C(18)	117.52(18)
C(40)-C(45)-C(44)	121.73(18)	C(22)-C(17)-C(14)	123.67(17)
C(42)-C(43)-C(44)	118.88(17)	C(18)-C(17)-C(14)	118.76(17)
C(42)-C(43)-N(1)	121.25(17)	C(19)-C(20)-C(21)	118.04(18)
C(44)-C(43)-N(1)	119.76(16)	C(19)-C(20)-C(23)	119.04(17)
C(28)-C(29)-C(30)	121.15(18)	C(21)-C(20)-C(23)	122.90(18)
O(9)-C(8)-C(7)	124.09(17)	C(41)-C(42)-C(43)	120.25(18)
O(9)-C(8)-C(3)	115.43(16)	O(9)-C(10)-C(11)	105.26(14)
C(7)-C(8)-C(3)	120.48(17)	C(36)-C(35)-C(34)	121.42(18)
C(22)-C(21)-C(20)	120.87(18)	C(5)-C(6)-C(7)	121.27(19)
O(24)-C(23)-C(20)	105.90(15)	C(29)-C(28)-C(27)	119.16(19)
C(6)-C(7)-C(8)	119.33(18)	C(27)-C(26)-C(25)	119.71(18)
C(13)-C(14)-C(15)	117.97(18)	C(28)-C(27)-C(26)	121.13(18)
C(13)-C(14)-C(17)	119.82(17)	C(4)-C(5)-C(6)	119.33(19)

C(15)-C(14)-C(17)	122.00(17)	C(36)-C(37)-C(38)	120.66(19)
C(16)-C(15)-C(14)	120.38(18)	C(37)-C(38)-C(33)	120.58(19)
C(45)-C(44)-C(43)	119.94(17)	Cl(1)-C(51)-Cl(2)	111.00(12)

A.4.4. Datos cristalográficos de **OX-3** (C₃₉H₃₄N₂O₂).

Fórmula Empírica	C39 H34 N2 O2	
Peso Molecular	562.68	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de Onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	
Grupo Espacial	Pna2(1)	
Dimensiones de la Celda Unitaria	a = 13.965(3) Å	α = 90°.
	b = 39.684(7) Å	β = 90°.
	c = 5.1915(10) Å	γ = 90°.
Volumen	2877.2(9) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.299 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorción	0.080 mm ⁻¹	
F(000)	1192	
Tamaño del cristal	0.39 x 0.32 x 0.28 mm ³	
Rango θ para la colección	1.55 to 25.00°	
Rangos indexados	-16<=h<=16, -47<=k<=47, -6<=l<=6	
Reflexiones colectadas	26835	
Reflexiones independientes	5063 [R(int) = 0.0717]	
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %	
Corrección de absorción	None	
Max. y min. transmisión	0.9780 y 0.9695	
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5063 / 1033 / 646	
Goodness-of-fit on F ²	1.132	
Índice final de R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0661, wR2 = 0.1223	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0802, wR2 = 0.1279	

A.4.5. Distancia de enlaces [Å] para **OX-3** (C₃₉H₃₄N₂O₂).

Enlace	Distancia [Å]	Enlace	Distancia [Å]
O(1)-C(2)	1.372(3)	C(32A)-C(33A)	1.489(8)
O(1)-C(43B)	1.412(8)	C(33A)-C(34A)	1.384(9)
O(1)-C(43A)	1.420(6)	C(33A)-C(42A)	1.410(7)
C(2)-C(7)	1.379(4)	C(34A)-C(35A)	1.410(9)
C(2)-C(3)	1.390(4)	C(35A)-C(36A)	1.415(11)
C(3)-C(4)	1.376(4)	C(35A)-C(40A)	1.423(12)
C(3)-C(8)	1.515(4)	C(36A)-C(37A)	1.368(8)
C(4)-C(5)	1.383(4)	C(37A)-C(38A)	1.410(11)
C(5)-C(6)	1.369(4)	C(38A)-C(39A)	1.374(11)
C(6)-C(7)	1.389(4)	C(38A)-C(43A)	1.534(4)
C(8)-N(9)	1.445(4)	C(39A)-C(40A)	1.415(7)
N(9)-C(10)	1.379(4)	C(40A)-C(41A)	1.415(7)
C(10)-C(15)	1.381(4)	C(41A)-C(42A)	1.363(7)
C(10)-C(11)	1.382(4)	C(16B)-C(17B)	1.535(4)
C(11)-C(12)	1.394(4)	C(17B)-C(18B)	1.39(2)
C(12)-C(13)	1.369(4)	C(17B)-C(22B)	1.389(18)
C(13)-C(14)	1.367(4)	C(18B)-C(19B)	1.381(7)
C(13)-C(16A)	1.531(4)	C(19B)-C(20B)	1.411(12)
C(13)-C(16B)	1.535(4)	C(20B)-C(21B)	1.382(12)
C(14)-C(15)	1.375(4)	C(20B)-N(23B)	1.398(8)
C(16A)-C(17A)	1.534(4)	C(21B)-C(22B)	1.386(7)
C(17A)-C(18A)	1.375(19)	N(23B)-C(24B)	1.474(8)
C(17A)-C(22A)	1.383(19)	C(24B)-C(25B)	1.496(7)
C(18A)-C(19A)	1.398(7)	C(25B)-C(30B)	1.390(7)
C(19A)-C(20A)	1.383(13)	C(25B)-C(26B)	1.403(10)
C(20A)-N(23A)	1.406(8)	C(26B)-O(31B)	1.374(8)
C(20A)-C(21A)	1.406(14)	C(26B)-C(27B)	1.391(9)
C(21A)-C(22A)	1.377(7)	C(27B)-C(28B)	1.382(9)
N(23A)-C(24A)	1.456(8)	C(28B)-C(29B)	1.377(10)
C(24A)-C(25A)	1.493(7)	C(29B)-C(30B)	1.394(8)
C(25A)-C(26A)	1.381(8)	C(36B)-C(37B)	1.383(8)

C(25A)-C(30A)	1.393(7)	C(37B)-C(38B)	1.385(11)
C(26A)-O(31A)	1.387(8)	C(38B)-C(39B)	1.357(10)
C(26A)-C(27A)	1.394(9)	C(38B)-C(43B)	1.529(4)
C(27A)-C(28A)	1.398(9)	C(39B)-C(40B)	1.415(7)
C(28A)-C(29A)	1.362(10)	C(40B)-C(41B)	1.417(8)
C(29A)-C(30A)	1.398(8)	C(41B)-C(42B)	1.369(7)
O(31A)-C(32A)	1.421(8)	C(36B)-C(37B)	1.383(8)

A.4.6. Ángulos de enlace (°) para **OX-3** (C₃₉H₃₄N₂O₂).

Enlace	Ángulo [°]	Enlace	Ángulo [°]
C(2)-O(1)-C(43B)	117.7(4)	C(36A)-C(35A)-C(40A)	117.2(7)
C(2)-O(1)-C(43A)	118.9(3)	C(37A)-C(36A)-C(35A)	122.4(7)
C(43B)-O(1)-C(43A)	1.3(5)	C(36A)-C(37A)-C(38A)	120.3(7)
O(1)-C(2)-C(7)	123.9(3)	C(39A)-C(38A)-C(37A)	118.8(6)
O(1)-C(2)-C(3)	115.4(3)	C(39A)-C(38A)-C(43A)	120.5(7)
C(7)-C(2)-C(3)	120.7(3)	C(37A)-C(38A)-C(43A)	120.6(8)
C(4)-C(3)-C(2)	118.9(3)	C(38A)-C(39A)-C(40A)	122.0(6)
C(4)-C(3)-C(8)	121.1(3)	C(39A)-C(40A)-C(41A)	122.3(5)
C(2)-C(3)-C(8)	120.0(3)	C(39A)-C(40A)-C(35A)	119.2(6)
C(3)-C(4)-C(5)	121.2(3)	C(41A)-C(40A)-C(35A)	118.3(6)
C(6)-C(5)-C(4)	119.2(3)	C(42A)-C(41A)-C(40A)	120.6(5)
C(5)-C(6)-C(7)	121.0(3)	C(41A)-C(42A)-C(33A)	121.9(5)
C(2)-C(7)-C(6)	119.1(3)	O(1)-C(43A)-C(38A)	108.1(5)
N(9)-C(8)-C(3)	111.9(3)	C(17B)-C(16B)-C(13)	116.2(7)
C(10)-N(9)-C(8)	122.2(2)	C(18B)-C(17B)-C(22B)	117.0(6)
N(9)-C(10)-C(15)	121.0(3)	C(18B)-C(17B)-C(16B)	121.0(12)
N(9)-C(10)-C(11)	122.1(3)	C(22B)-C(17B)-C(16B)	121.8(13)
C(15)-C(10)-C(11)	116.9(3)	C(19B)-C(18B)-C(17B)	122.8(7)
C(10)-C(11)-C(12)	120.1(3)	C(18B)-C(19B)-C(20B)	119.3(6)
C(13)-C(12)-C(11)	122.6(3)	C(21B)-C(20B)-N(23B)	123.7(8)
C(14)-C(13)-C(12)	116.4(3)	C(21B)-C(20B)-C(19B)	118.2(6)
C(14)-C(13)-C(16A)	116.7(6)	N(23B)-C(20B)-C(19B)	118.1(8)
C(12)-C(13)-C(16A)	127.0(6)	C(20B)-C(21B)-C(22B)	121.1(6)
C(14)-C(13)-C(16B)	128.3(6)	C(21B)-C(22B)-C(17B)	121.4(8)

C(12)-C(13)-C(16B)	115.3(6)	C(20B)-N(23B)-C(24B)	119.9(7)
C(16A)-C(13)-C(16B)	12.3(9)	N(23B)-C(24B)-C(25B)	109.5(5)
C(13)-C(14)-C(15)	122.1(3)	C(30B)-C(25B)-C(26B)	117.4(6)
C(14)-C(15)-C(10)	121.6(3)	C(30B)-C(25B)-C(24B)	121.8(5)
C(13)-C(16A)-C(17A)	107.6(7)	C(26B)-C(25B)-C(24B)	120.8(5)
C(18A)-C(17A)-C(22A)	118.4(6)	O(31B)-C(26B)-C(27B)	123.8(7)
C(18A)-C(17A)-C(16A)	124.4(13)	O(31B)-C(26B)-C(25B)	113.5(6)
C(22A)-C(17A)-C(16A)	117.1(12)	C(27B)-C(26B)-C(25B)	122.5(6)
C(17A)-C(18A)-C(19A)	120.8(7)	C(28B)-C(27B)-C(26B)	117.9(7)
C(20A)-C(19A)-C(18A)	120.9(6)	C(29B)-C(28B)-C(27B)	121.4(8)
C(19A)-C(20A)-N(23A)	119.2(10)	C(28B)-C(29B)-C(30B)	119.8(7)
C(19A)-C(20A)-C(21A)	118.0(6)	C(25B)-C(30B)-C(29B)	120.9(6)
N(23A)-C(20A)-C(21A)	122.8(9)	C(26B)-O(31B)-C(32B)	119.2(7)
C(22A)-C(21A)-C(20A)	120.1(6)	O(31B)-C(32B)-C(33B)	108.3(5)
C(21A)-C(22A)-C(17A)	121.8(7)	C(34B)-C(33B)-C(42B)	120.3(7)
C(20A)-N(23A)-C(24A)	119.3(8)	C(34B)-C(33B)-C(32B)	123.6(7)
N(23A)-C(24A)-C(25A)	112.2(5)	C(42B)-C(33B)-C(32B)	116.1(5)
C(26A)-C(25A)-C(30A)	118.0(5)	C(33B)-C(34B)-C(35B)	119.9(10)
C(26A)-C(25A)-C(24A)	121.9(5)	C(40B)-C(35B)-C(34B)	120.1(8)
C(30A)-C(25A)-C(24A)	120.1(5)	C(40B)-C(35B)-C(36B)	118.2(7)
C(25A)-C(26A)-O(31A)	116.1(6)	C(34B)-C(35B)-C(36B)	121.6(10)
C(25A)-C(26A)-C(27A)	122.2(6)	C(37B)-C(36B)-C(35B)	120.9(7)
C(26A)-C(27A)-C(28A)	117.2(7)	C(36B)-C(37B)-C(38B)	119.3(7)
C(29A)-C(28A)-C(27A)	122.8(8)	C(39B)-C(38B)-C(37B)	122.0(6)
C(28A)-C(29A)-C(30A)	118.1(6)	C(39B)-C(38B)-C(43B)	117.5(7)
C(25A)-C(30A)-C(29A)	121.7(6)	C(37B)-C(38B)-C(43B)	120.5(8)
C(26A)-O(31A)-C(32A)	118.0(7)	C(38B)-C(39B)-C(40B)	120.0(6)
O(31A)-C(32A)-C(33A)	111.1(6)	C(39B)-C(40B)-C(41B)	122.5(5)
C(34A)-C(33A)-C(42A)	118.3(6)	C(39B)-C(40B)-C(35B)	119.3(6)
C(34A)-C(33A)-C(32A)	124.8(6)	C(41B)-C(40B)-C(35B)	118.2(6)
C(42A)-C(33A)-C(32A)	116.7(5)	C(42B)-C(41B)-C(40B)	120.6(6)
C(33A)-C(34A)-C(35A)	121.3(9)	C(41B)-C(42B)-C(33B)	121.0(6)
C(34A)-C(35A)-C(36A)	123.4(8)	O(1)-C(43B)-C(38B)	109.2(6)
C(34A)-C(35A)-C(40A)	119.4(8)		

APENDICE A.5

Tablas de desplazamientos químicos de algunos protones observados en las titulaciones por RMN ^1H de los macrociclos **OX3** y **OX4** con los tres diferentes ejes dicatiónicos.

Tabla A.5.1. Desplazamientos químicos de los protones más afectados de **OX4** por efecto de la complejación con 1^{2+} , $[\text{OX4}] = 2.5 \times 10^{-3} \text{ M}$.

$[1^{2+}]$ (M)	H10 (ppm)	H12 (ppm)	H15 (ppm)	H16 (ppm)	H8 (ppm)	H1 (ppm)
0	7.766	7.499	6.635	6.762	5.313	4.339
0.00025	7.806	7.514	6.672	6.755	5.332	4.346
0.00075	7.840	7.611	6.739	6.739	5.323	4.365
0.0015	7.879	7.679	6.726	6.814	5.313	4.387
0.0025	7.909	7.715	6.716	6.869	5.306	4.406
0.0037	7.929	7.743	6.710	6.898	5.302	4.419
0.0050	7.936	7.758	6.707	6.915	5.301	4.428
0.0075	7.942	7.785	6.700	6.931	5.299	4.439
0.010	7.948	7.779	6.696	6.941	5.297	4.448
0.015	7.951	7.795	6.691	6.952	5.296	4.457
$\Delta\delta$ total	0.185	0.296	0.056	0.190	-0.017	0.118

Tabla A.5.2. Desplazamientos químicos de los protones más afectados de **OX3** por efecto de la complejación con 1^{2+} , $[\text{OX3}] = 2.5 \times 10^{-3} \text{ M}$.

$[1^{2+}]$ (M)	H10 (ppm)	H15 (ppm)	H16 (ppm)	H8 (ppm)	H1 (ppm)	H18 (ppm)
0	7.718	6.655	6.910	5.296	4.304	3.722
0.00025	7.723	6.667	6.915	5.295	4.308	3.728
0.00075	7.747	6.713	6.933	5.295	4.326	3.756
0.00150	7.774	6.763	6.953	5.296	4.347	3.786
0.00250	7.799	6.811	6.971	5.296	4.368	3.814
0.00375	7.818	6.845	6.986	5.298	4.384	3.834
0.0050	7.832	6.870	6.997	5.298	4.396	3.849
0.0075	7.851	6.904	7.028	5.299	4.413	3.867
0.010	7.862	6.926	7.023	5.299	4.426	3.879
0.015	7.880	6.956	7.027	5.300	4.446	3.896
0.0195	7.889	6.973	7.020	5.300	4.458	3.90
$\Delta\delta$ total	0.171	0.318	0.11	0.004	0.154	0.178

Tabla A.5.3. Desplazamientos químicos de los protones más afectados de **OX3** por efecto de la complejación con 2^{2+} , $[OX3] = 2.5 \times 10^{-3}$ M.

$[2^{2+}]$ (M)	H10 (ppm)	H18 (ppm)	H1 (ppm)	H8 (ppm)	H16 (ppm)
0	7.728	3.746	4.327	5.295	6.695
2.78E-4	7.729	3.75	4.331	5.310	6.689
6.24E-4	7.732	3.753	4.334	5.310	6.684
0.0011	7.756	3.776	4.354	5.309	6.732
0.0017	7.764	3.787	4.357	5.309	
0.00256	7.771	3.794	4.363	5.310	
0.00383	7.776	3.798	4.36	5.308	
0.00566	7.779	3.8	4.362	5.308	
0.00794	7.781	3.802	4.37	5.310	
$\Delta\delta_{total}$	0.053	0.056	0.043	0.015	

Tabla A.5.4. Desplazamientos químicos de los protones más afectados de **OX4** por efecto de la complejación con 2^{2+} , $[OX4] = 2.5 \times 10^{-3}$ M.

$[2^{2+}]$ (M)	H10 (ppm)	H15 (ppm)	H16 (ppm)	H1 (ppm)
0	7.815	6.778	6.629	4.359
0.00024	7.826	6.771	6.67	4.367
0.00073	7.862	6.765	6.765	4.393
0.00146	7.887	6.838	6.755	4.341
0.00238	7.915	6.87	6.738	4.417
0.00349	7.928	6.869	6.734	4.426
0.00475	7.94	6.917	6.728	4.434
0.00633	7.949	6.931	6.726	4.441
0.00816	7.953	6.941	6.723	4.446
0.01016	7.958	6.954	6.719	4.454
0.01198	7.962	6.959	6.727	4.477
$\Delta\delta_{total}$	0.147	0.181	0.098	0.118

Tabla A.5.5. Tabla de desplazamientos químicos de los protones más afectados de **OX4** por efecto de la complejación con 3^{2+} , $[OX4] = 2.5 \times 10^{-3}$ M.

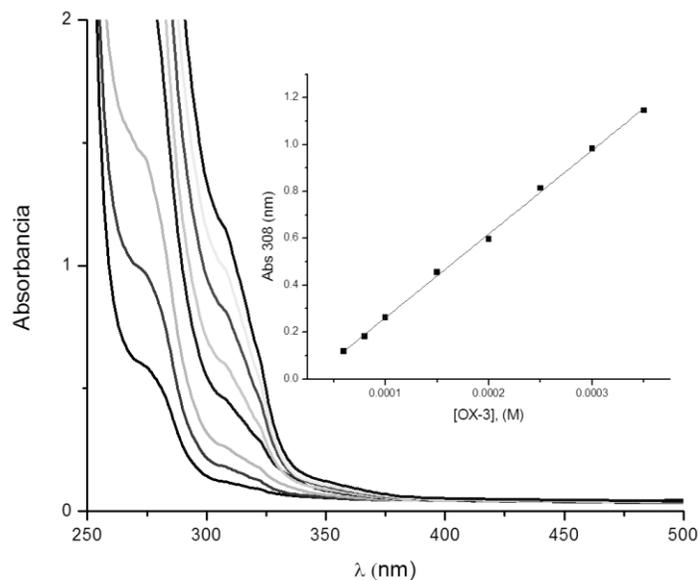
[3²⁺] (M)	H10 (ppm)	H15 (ppm)	H16 (ppm)	H8 (ppm)	H18 (ppm)
0	7.813	6.777	6.669	5.355	4.358
0.00027	7.819	6.773	6.682	5.358	4.36
0.00062	7.833	6.839	6.727	5.350	4.368
0.00110	7.841	6.939	-	5.353	4.377
0.00170	7.848	6.762	-	5.352	4.384
0.00256	7.854	6.754	-	5.355	4.395
0.00383	7.862	6.764	-	5.351	4.396
0.00566	7.875	-	-	5.344	
$\Delta\delta_{total}$	0.062	-0.013	0.058	-0.011	0.038

Tabla A.5.6. Tabla de desplazamientos químicos de los protones más afectados de **OX3** por efecto de la complejación con 3^{2+} , $[OX3] = 2.5 \times 10^{-3}$ M.

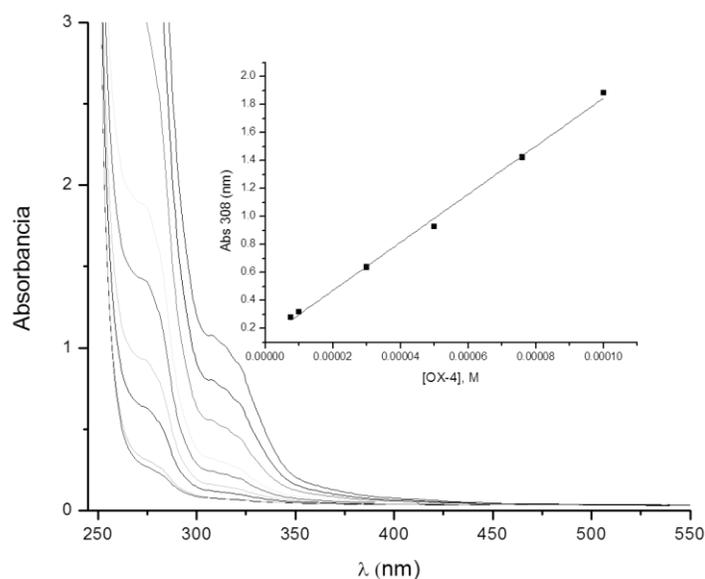
[3²⁺]	H10	H15	H16	H8	H1	H18
0	7.734	7.024	6.674	5.316	4.322	3.739
0.00398	7.737	7.027	6.677	5.318	4.324	3.743
0.00793	7.737	7.028	6.675	5.318	4.325	3.743
0.0157	7.737	7.028	6.684	5.316	4.326	3.745
0.0234	7.736	7.032	6.699	5.305	4.332	3.752
$\Delta\delta_{total}$	0.002	0.008	0.025	0.009	0.010	0.013

APÉNDICE A.6

Conjunto de espectros de absorción electrónica UV/Vis adquiridos como caracterización en solución de algunos de los macrociclos **OX-3** y **OX-4** en un sistema CHCl_3 :DMSO 80:20.



A.6.1. Espectros de absorción electrónica de **OX-3** para soluciones a diferentes concentraciones en un sistema CHCl_3 :DMSO 80:20. También se incluye la gráfica de la dependencia de la absorbancia a 308 nm con respecto a la concentración.



A.6.2. Espectros de absorción electrónica de **OX-4** para soluciones a diferentes concentraciones en un sistema CHCl_3 :DMSO 80:20. También se incluye la gráfica de la dependencia de la absorbancia a 308 nm con respecto a la concentración.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ambrosi, G.; Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Macedi, E.; Micheloni, M.; Piersante, G.; Pontellini, R. New family of polyamine macrocycles containing 2,5-diphenyl [1,3,4]oxadiazole as a signaling unit. Synthesis, acid-base and spectrophotometric properties. *Org. Biomol. Chem.* **2010a**, 8, 1471-1478.
2. Ambrosi, G.; Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Macedi, E.; Micheloni, M.; Paoli, P.; Pontellini, R. Efficient fluorescent sensors based on 2,5-diphenyl[1,3,4]oxadiazole: A case of specific response to Zn(II) at physiological pH. *Inorg. Chem.* **2010b**, 49, 9940-9948.
3. Anslyn, E.-V. Supramolecular Analytical Chemistry. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 687-699.
4. Ariga, K.; Kunitake, T. Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications. Springer. **2006**, pp 12-13.
5. Arunachalam, M.; Ravikumar, I.; Ghosh, P. A New hexaazabicyclic cyclophane with dual binding sites. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9144-9147.
6. Atwood, J.-L. y Steed, J.-W. Encyclopedia of Supramolecular Chemistry. Taylor and Francis Group. **2004**.
7. Basolo, F. y Johnson, R. Química de los Compuestos de Coordinación. Editorial Reverté. **1964**, pp 7-24.
8. Berryman, O.-B.; Bryantsev, V.-S.; Stay, D.-P.; Johnson, D.-W.; Hay, B.-P. Structural criteria for the design of anion receptors: the interactions of halides with electron-deficient arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 48-58.
9. Blight, B.-A.; Wei, X.; Wisner, J.-A.; Jennings, M.-C. [2]pseudorotaxane and [2]rotaxane molecular shuttles: self-assembly through second-sphere coordination of thiocyanate ligands. **2007**, 46(21), 8445-8447.
10. Blight, B.-A.; Wisner, J.-A.; Jennings, M.-C. Stability of [2]pseudorotaxanes templated through second-sphere coordination. *Inorg. Chem.*, **2009**, 48(5), 1920-1927.
11. Burguete, M.-I.; López-Diago, L.; García-España, E.; Galindo, F.; Luis, S.-V.; Miravet, J.-F.; Sroczynski, D. New efficient procedure for the use of diethoxyphosphoryl as a protecting group in the synthesis of polyazamacrocycles. Preparation of Polyazacyclophanes Derived from Resorcinol. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10169-10171.
12. Burguete, M.-I.; García-España, E.; López-Diago, L.; Luis, S.V.; Miravet, J.; Sroczynski, D. Oxaaza cyclophanes in the recognition of nucleotides. the role of oxygen and electron-rich aromatic rings. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1935-1944.
13. Cametti, M.; Nissinen, M.; Dalla-Cort, A.; Mandolini, L.; Rissanen, K. Recognition of alkali metal halide contacts ion pairs by uranyl-salophen receptors bearing aromatics sidearms. The role of cation- π interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3831-3837.

14. Carroll, W.-R.; Pellechia, P.; Shimizu, K.-D. A rigid molecular balance for measuring face to face arene-arene interactions. *Org. Lett.* **2008**, 10 (16), 3547-3550.
15. Castillo, D.; Astudillo, P.; Mares, J.; Gonzalez, F.-J.; Vela, A.; Tiburcio, J. Chemically controlled self-assembly of [2]pseudorotaxanes based on 1,2-bis(benzimidazolium)ethane cations and 24-crown-8-macrocycles. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2252-2256.
16. Chadlaoui, M.; Abarca, B.; Ballesteros, R.; Ramírez de Arellano, C; Aguilar, J.; Aucejo, R.; García-España, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9030-9034.
17. Chen, G.; Lean, J.-T.; Alcalá, M.; Mallouk, T.-E. Modular synthesis of π -acceptor cyclophanes derived from 1,4,5,8-naphthalenetetracarboxylic diimide and 1,5-dinitronaphthalene. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3027-3034.
18. Clark, J.-L.; Booth, B.-R.; Stezowski, J.-J. Molecular recognition in cyclodextrin complexes of amino acid derivatives. 2.¹ A new perturbation: The room-temperature crystallographic structure determination for the N-acetyl-p-methoxy-L-phenylalanine methyl ester/ β -cyclodextrin complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (40), 9889-9895.
19. Colquhoun, H.-M.; Zhu, Z.; Williams, D.-J. Extreme complementarity in a macrocycle-tweezer complex. *Org. Lett.* **2003**, 5 (23), 4353-4356.
20. Colquhoun, H.-M.; Grenland, B.-W.; Zhu, Z.; Shaw, J.-S.; Cardin, C.-J.; Burattini, S.; Elliott, J.-M.; Subhadeep, B.; Gasa, T.-B.; Stoddart, J.-F. A general synthesis of macrocyclic π -electron-acceptor systems. *Org. Lett.* **2009**, 11, 22, 5238-5241.
21. Colquhoun, H.-M.; Zhu, Z.; Cardin, C.-J.; White, A.-J.; Drew, M.; Gan, Y. Bis(hydroxy-isoindilone)s: synthesis, stereochemistry, polymer chemistry, and supramolecular assembly. *Org. Lett.* **2010**, 12, 17, 3756-3759.
22. Cotton, F.-A. y Wilkinson, G. Química inorgánica avanzada. 4^o edición, Ed. Limusa, **2006**.*
23. Cronin, L.; McGregor, P.-A.; Parsons, S.; Teat, S.; Gould, R.-O.; White, V.-A.; Long, N.-J.; Robertson, N. Synthesis, structure and complexation of a large 28-mer macrocycle containing two binding sites for either anions or metal ions. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 8023-8029.
24. Crowley, J.-D.; Goldup, S.-M.; Lee, A.-L.; Leigh, D.-A.; Mc Burney, R.-T. Active metal template synthesis of rotaxanes, catenanes and molecular shuttles. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1530-1541.
25. Dalla-Cort, A.; De Bernardin, P.; Schiaffino, L. A new water soluble Zn-salophen derivative as a receptor for α -aminoacids: unexpected chiral discrimination. *Chirality.* **2009**, 21, 104-109.
26. Demeshko, S.; Dechert, S.; Meyer, F. Anion- π interactions in a carousel copper(II)-triazine complex. *J. Am. Soc. Chem.* **2004**, 126, 4508-4509.
27. Ding, Z.-J.; Zhang, H.-Y.; Wang, L.-H.; Ding, F.; Liu, Y. A Heterowheel [3]pseudorotaxane by Integrating β -Cyclodextrin and Cucurbit[8]uril Inclusion Complexes. *Org. Lett.* **2011**, 13(5), 856-859.
28. Frey, J.; Tock, C.; Collin, J.-P.; Heitz, V.; Sauvage, J.-P.; Rissanen, K. Cyclic [2]pseudorotaxane tetramers consisting of two rigid rods threaded

- through two bis-macrocycles: Copper(I)-templated synthesis and X-ray structure studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (33), 11013-11022.
29. Fujita, M; Yazaki, J.; Ogura, K. Preparation of a macrocyclic polynuclear complex, [(en)Pd(4,4'-bpy)]₄(NO₃)₈(en=ethylenediamine, bpy=bipyridine), which recognizes an organic molecule in aqueous media. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5645-5647.
 30. Gale, P.-A. Structural and molecular recognition studies with acyclic anion receptors. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 465-475.
 31. García-Raso, A.; Alberti, F.-M.; Fiol, J.-J.; Tasada, A.; Barceló-Oliver, M.; Molins, E.; Escudero, D.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyá, P.-M. Anion- π interactions in bisadenines derivatives: A combined crystallographic and theoretical study. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 10724-10735.
 32. Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
 33. Gokel, G.-W.; Barbour, L.-J.; Ferdani, R.; Hu, J. Lariat ether receptor systems show experimental evidence for alkali metal cation- π interactions. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 878-886.
 34. Haddoub, R.; Touil, M.; Raimundo, J.-M.; Siri, O. Unprecedented tunable tetraazamacrocycles. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2722-2725.
 35. Hay, B.-P. y Bryantstev, V.-S. Anion-arene adducts: C-H hydrogen bonding, anion- π interaction and carbon-bonding motifs. *Chem. Comm.* **2008**, 2417-2428.
 36. Hunter, C.-A. and Sanders, J.-K. The Nature of π - π interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525-5534.
 37. Jeppesen, J.-O.; Nielsen, M.-B.; Becher, J. Tetrathiafulvalene cyclophanes and cage molecules. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5115-5131.
 38. Jing-Song, You; Xiao-Qi, Yu; Guo-Lin, Zhang; Qing-Xiang, Xiang; Jing-Bo, L.; Ru-Gang, Xie. Novel quiral imidazole cyclophane receptors: synthesis and enantioselective recognition for aminoacid derivatives. *Chem. Commun.* **2001**, 1816-1817.

39. Jones, J.-W. y Gibson, H.-W. Ion pairing and host-guest complexation in low dielectric constant solvents. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 123, 7001-7004.
40. Jue-Chao, J.; Zhao-Lian, C.; Huang, W.; Wang, G.; Xiao-Zeng, Y. Dinuclear cadmium (II), zinc (II) and manganese (II) trinuclear nickel (II) and pentanuclear copper (II) complexes with novel macrocyclic and acyclic schiff-bases ligands having enantiopure or racemic camphoric diamine components. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 5897-5911.
41. Katagiri, K.; Tohaya, T.; Masu, H.; Tominaga, M.; Azumaya, I. Effect of aromatic-aromatic interactions on the conformational stabilities of macrocycle and preorganized structure during macrocyclization. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2804-2810.
42. Kim, H.-Y.; Lee, W.-J.; Kang, H.-M.; Cho, C.-G. Benzidine rearrangement reactions of polyether tethered cyclic *N,N'*-diaryl hydrazides. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3185-3186.
43. Komatsu, N. y Chishiro, T. Serial synthesis of oxa[3.n]cyclophanes and homooxalix[n]arenes via reductive coupling of arenedialdehydes, and they X-ray structures. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1532-1537.
44. Lanskear, M.-D. y Beer, P.-D. Interweaving anion templation. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40 (8), 657-668.
45. Leach, A.-R. *Molecular Modeling Principles and Applications.*, Addison Wesley Longman. **1996**. pp 148-168.
46. Lee, B.-Y.; Kwon, H.-Y.; Lee, S.-Y.; Na, S.-J.; Han, S.-I.; Yun, H.; Lee, H.; Park, Y.-W. Bimetallic anilido-aldimine zinc complexes for epoxide/CO₂ copolymerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3031-3037.
47. Lehn, J.-M. *Supramolecular chemistry: Concepts and perspectives.* VCH, **1995**.
48. Li, L. y Clarkson, G.-J. New bis(benzimidazole)cations for threading through dibenzo-24-crown-8. *Org. Lett.* **2007**, 9, 497-500.
49. Loeb, S.-J.; Tiburcio, J.; Vella, S.-J. [2]-pseudorotaxane formation with *N*-benzylanilinium axles and 24-crown-8 ether wheels. *Org. Lett.* **2005**, 7 (22), 4923-4926.
50. Macias A.-T.; Norton, J.-E.; Evanseck, J.-D. Impacto of multiple cation- π interactions upon calix[4]arenes substrate binding and specificity. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2351-2360.
51. Mamardashvili, G.-M.; Storonkina, O.-E.; Mamardashvili, N.-Zh. Molecular recognition of α - amino acid esters with arylporphyrin zinc complexes. *Russian Journal of General Chemistry.* **2004**, 74 (9), 1446-1450.
52. Marmur, A. Dissolution and self- assembly: The solvophobic/hydrophobic effect. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2120-2121.
53. Mascal, M.; Armstrong, A.; Dartberger, M.-D. Anion-aromatic bonding: a case for anion recognition by π -acidic rings. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6274-6276.
54. Marsella, M.-J.; Wang, Z.-Q.; Reid, R.-J.; Yoon, K. Synthesis of acetylenic cyclophanes via intramolecular self-Assembly: Evidence of perfluorophenyl-phenyl quadrupole interactions in the solution state. *Org. Lett.* **2001**, 3(6), 885-887.

55. Microcal Software, Inc. Origin 3.0: Reference manual (114-117) and supplement (35, 39-53 y 79-86). Technical graphics and data analysis in windows, **1993**.
56. Mizutani, T.; Ema, T.; Yoshida, T.; Kuroda, Y.; Ogoshi, H. Recognition of α -amino acids esters by zinc porphyrin derivatives via coordination and hydrogen bonding interactions. Evidence for two-point fixation from thermodynamic and induced circular dichroism spectroscopic studies. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 2072-2077.
57. Mizutani, T.; Wada, K.; Kitawaga, S. Porphyrin receptors for amines, amino acids and oligopeptides in water. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (49), 11425-11429.
58. Mizyed, S.-A.; Shehab, M.-K.; Marji, D.-S. A thermodynamic study of the charge transfer complexes of MV with some macrocyclic hosts. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2011**, 70:109-113.
59. Moreno-Corral, R. Y Ochoa-Lara K. Complexation studies of nucleotides by tetrandrine derivatives bearing anthraquinone and acridine groups. *Supramolecular Chemistry.* **2008**, 20 (4), 427-435.
60. Moreno-Corral, R.; Höpfl, H.; Machi-Lara, L.; Lara, K.O. Synthesis, structural characterization and metal inclusion properties of 18-, 20- and 22-membered Oxaazacyclophanes and Calix[4]arenes analogues – Macrocyclic amine and Schiff base receptors with variable NxOy donor sets. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2148-2162.
61. Moreno-Corral, R.; Höpfl, H.; Gálvez-Ruiz, J.C.; Lara, K.O. Anion binding properties of water-soluble ammonium and dimethylammonium derivatives of a 20-membered dioxadiaza-calix[4]arene. **2011 Enviado**
62. Müller-Dethlefs, K. y Hbza, P. Non covalent interactions: A challenge for experiment and theory. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 143-167.
63. Noujeim, N.; Leclercq, L.; Schmitzer, A.-R. N-N'- Disubstituted methylenediimidazolium salts: a versatile guest for various macrocycles. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3784-3790.
64. Okonula, O.-A; Santacroce, P.-V.; Davis, J.-T. Natural and synthetic receptors for nitrate anion. *Supramolecular Chemistry.* **2008**, 20, 169-190.
65. Parsegian, V.-A. Van der Waals forces: a handbook for biologists, chemists, engineers and physicists. Cambridge university press, **2006**, pp 5-8.
66. Rayner-Canham, G. Química Inorgánica Descriptiva. Segunda Edición. Pearson Educación. **2000**. pp 418-425.
67. Reyes-Márquez, V.; Lara, K.-O.; Sánchez, M.; Gálvez-Ruiz, J.-C. Unconventional hydrogen and dihydrogen bonded supramolecular array of a 2,6-dioxa-9,16-diaza-1,3(1,2)4(1,4)tribenzenacycloheptadecaphane-borane adduct. *Arkivoc*, **2008** (v), 115-123.
68. Reyes-Márquez, V.; Sánchez, M.; Höpfl, H. and Lara, K.-O. Synthesis and structural characterization of 18-, 19-, 20- and 22- membered Schiff base macrocycle. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, 65, 305-315.
69. SAINT + NT, version 6.04. Bruker AXS, Madison, WI, (2001).

70. Sambrook, M.-R.; Beer, P.-D.; Wisner, J.-A.; Paul, R.-L.; Cowley, A.-R. ; Szemes, F. and Drew, M. Anion-templated assembly pseudorotaxanes: importance of anion template, strength of ion-pair thread association and macrocycle ring size. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2292-2302.
71. Samsam, S.; Leclercq, L. and Schmitzer, A.-R. Recognition of 1,4-xylylene binding sites of polyimidazolium cations by cucurbit[uril]: toward pseudorotaxanes assembly. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, 113(28), 9493-9498.
72. Sato, H. y Shizuma, M. Triazole-linked host compounds for chiral-discrimination toward amino acid ester guests. *J. Org. Chem.* **2008**, 73(9), 503-511.
73. Schalley, C.-A. Analytical methods in supramolecular chemistry. Wiley VCH. Alemania. **2007**. pp 1-2.
74. Schneider, H.-J. Binding mechanism in supramolecular complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3924-3977.
75. Schottel, B.-L. Chifotides, H.-T.; Dunbar, K.-R. Anion- π interactions. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 68-83.
76. SHELXTL-NT, version 6.10. Bruker AXS, Madison, WI (2000).
77. Skoog, D.; Holler, F.; Nieman, T. Principios de análisis instrumental. 5^o edición. Mc Graw Hill/Interamericana de España, **2001**.
78. Steed, J.-W.; Turner, D.-R.; Wallace, K.-J. Core concepts In supramolecular chemistry and nanochemistry. John Wiley and Sons Ltd. **2007**.
79. Steed, J.-W. y Atwood, J.-L., Supramolecular chemistry. Second Edition. John Wiley and Sons Ltd. **2009**.
80. Tong, A.; Yang, Q.; Dong, H.; Li, L.; Huie, C.-W. Molecular recognition of amine, amino acids and amino acids esters by Zn(II)-protoporphyrin in water. *Analytical Sciences.* **2001**, 17, a207-a210.
81. Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimar, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. The interaction of benzene with chloro and fluoromethanes: effects of halogenations on CH/ π interaction. *J. Phys. Chem. A.* **2002**, 106, 4423-4428.
82. Vella, S.-J.; Tiburcio, J.; Gault, J.-W.; Loeb, S.-J. Push-pull [2]pseudorotaxanes. Electronic control of threading by switching ON/OFF an intramolecular charge transfer. *Org. Lett.*, **2006**, 8 (16), 3421-3424.
83. Vigato, P.-A. y Tamburini, S. The challenge of cyclic and acyclic Schiff bases and related derivatives. *Coordination Chem. Rev.* 248, **2004**, 1717-2128.
84. Wenz, G.; Han, B.-H.; Müller, A. Cyclodextrin rotaxanes and polyrotaxanes. *Chem. Rev.* **2006**, 782-817.
85. Zhou, W.; Xu, J.; Zheng, H.; Liu, H.; Li, Y.; Zhy, D. Charge transfer chromophore –stopped [2]-rotaxane through [2 + 2] cycloaddition. *J. Org. Chem.* 2008, 73 (19), 7702-7709.
86. Zhu, K.; Li, S.; Wang, F.; Huang, F. Anion-controlled ion-pair recognition of paraquat by a bis(*m*-phenylene)-32-crown-10 derivative heteroditopic host. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1322-1328.

11. ANEXOS

PRODUCTOS OBTENIDOS

1. Presentación del Trabajo en Eventos Nacionales e Internacionales

1. 11th Latin american conference in physical organic chemistry, celebrado en la Riviera Maya, México, los días 20-24 de noviembre de 2011 con el trabajo *Synthesis, structural characterization and anion inclusion properties of macrocyclic oxazacyclophanes, oxazacalix[4]arene analogues and diorganotinbis(dithiocarbamates)*. Moreno-Corral, R.; Reyes-Márquez, V.; Tlahuext-Aca, A.; Ochoa-Lara, K.; Gálvez-Ruiz, J.-C.; Medrano-Valenzuela, F.; Tlahuext-Romero, H. y Höpfl, H.
2. Reunión Universitaria de Investigación en Materiales celebrada en Hermosillo, Sonora los días 8-10 noviembre de 2010 con el trabajo *Estudios de reconocimiento molecular de nuevos oxazaciclofanos como anfitriones de derivados de aminoácidos*. Reyes-Márquez, V., Minaya-Pablos, G. F., y Ochoa Lara, K.
3. Reunión Universitaria de Investigación en Materiales celebrada en Hermosillo, Sonora los días 3-5 de diciembre de 2009 con el trabajo *“Síntesis de Nuevos Oxazaciclofanos como Anfitriones de Cationes Orgánicos: ¿Formación de pseudorotaxanos?”* Reyes Márquez, V.; Tiburcio-Báez, J.; Minaya Pablos, G.-F.; Höpfl H. y Ochoa-Lara, K.
4. VII Simposio Internacional: Investigación Química en la Frontera celebrado en Tijuana, B.C. del 17-19 de noviembre de 2009 con el trabajo *“Síntesis de Nuevos Oxazaciclofanos como Anfitriones de Cationes Orgánicos: ¿Formación de pseudorotaxanos?”* Reyes-Márquez, V.; Tiburcio-Báez, J.; Höpfl, H. y Ochoa-Lara, K.
5. 44° Congreso Mexicano de Química y 28° Congreso Nacional de Educación Química celebrado en Puebla, Pue. del 26-30 de septiembre de 2009 con el trabajo *“Nuevos Oxazaciclofanos como Anfitriones de Cationes Orgánicos: Posible Formación de Pseudorotaxanos”*. Reyes-Márquez, V.; Tiburcio-Báez, J.; Höpfl, H. y Ochoa-Lara, K.

6. VIII Coloquio Bienal en Ciencia de Materiales celebrado en Hermosillo, Sonora del 20-22 de mayo de 2009 con el trabajo “*Síntesis y Caracterización de Nuevos Oxaazaciclofanos*” Reyes-Márquez, V.; Höpfl, H. y Karen Ochoa-Lara.
7. Reunión Universitaria de Investigación en Materiales celebrada en Hermosillo, Sonora del 3-5 de diciembre de 2008 con el trabajo “*Síntesis y Caracterización de Nuevos Oxaazaciclofanos*” Reyes-Márquez, V.; Höpfl, H. y Ochoa-Lara, K.
8. 43° Congreso Mexicano de Química y 27° Congreso Nacional de Educación Química celebrado en Tijuana, B.C. los días 27 septiembre-1 octubre de 2008 con el trabajo “*Síntesis y Caracterización de Nuevos Oxaazaciclofanos*” Reyes-Márquez, V.; Höpfl, H. y Ochoa-Lara, K.
9. 13° Jornada de Química celebrada en Cuernavaca, Morelos los días 7-11 de julio de 2008 con el trabajo “*Síntesis y Caracterización de Nuevos Oxaazaciclofanos*” Reyes-Márquez, V.; Höpfl, H. y Ochoa-Lara, K.

2. Publicaciones Relacionadas con el Trabajo de Tesis

1. Reyes-Márquez, V.; Lara, K. O.; Sánchez, M. and Gálvez-Ruiz, J.-C. Unconventional hydrogen and dihydrogen bonded supramolecular array of a 2,6-dioxa-9,16-diaza-1,3(1,2)4(1,4)tribenzenacycloheptadecaphane-borane adduct. *Arkivoc*, **2008** (v), 115-123.
2. Reyes-Márquez, V.; Sánchez, M.; Höpfl, H. and Lara, K. O. Synthesis and structural characterization of 18-, 19-, 20- and 22- membered Schiff base macrocycle. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, 65, 305-315.
3. Tlahuext-Aca, A.; Höpfl, H.; Medrano-Valenzuela, F.; Guerrero-Alvarez, J.; Tlahuext, H.; Ochoa Lara, K. Reyes-Márquez, V.; Tlahuext, M. Synthesis, Spectroscopic Characterization, DFT Calculations and Dynamic Behavior of Mononuclear Macrocyclic Diorganotin(IV) Bis-dithiocarbamate Complexes. **2012. Enviado**
4. Reyes-Márquez, V.; Tiburcio, J.; Höpfl, H.; Sánchez, M. and Lara, K. O. Synthesis, structural characterization and binding properties of new oxazacyclophanes. **2012. En proceso.**

ESTANCIAS DE INVESTIGACION

1. Institución receptora: Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Investigador Anfitrión: Dr. Herbert Höpfl

Periodo: 3 de julio- 8 de agosto de 2008

Principales logros: obtención de nuevos macrociclos base de Schiff y su caracterización por algunas técnicas espectroscópicas.

2. Institución receptora: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN

Investigador Anfitrión: Dr. Jorge Tiburcio Báez

Periodo: 15 de junio-28 de agosto de 2009

Principales logros: Estudios en disolución de la posible formación de complejos tipo pseudorotaxanos mediante las técnicas espectroscópicas RMN ^1H y UV/Vis y determinación de las constantes de asociación.