

# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales

## SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS AZACICLOFANOS

TESIS

Que para obtener el grado de:  
**Maestría en Polímeros y Materiales**

Presenta

*Q. B. Viviana Reyes Márquez*

Dirigida por: Dra. Karen L. Ochoa Lara



EL SABER HECHO  
PARA LA GRANDEZA  
**D.I.P.M.**

Hermosillo, Sonora

Septiembre del 2007

#1288

# 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

# CONTENIDO

	<b>Páginas</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>2. ANTECEDENTES</b>	4
<b>2.1 Interacciones no Covalentes</b>	4
<b>2.1.1 Interacciones Electrostáticas</b>	5
<b>2.1.1.1 Carga-carga</b>	5
<b>2.1.1.2 Carga-Dipolo</b>	6
<b>2.1.1.3 Dipolo-dipolo</b>	6
<b>2.1.2 Puente de Hidrógeno</b>	6
<b>2.1.3 Interacciones de van der Waals</b>	9
<b>2.1.4 Interacción <math>\pi</math>-<math>\pi</math></b>	11
<b>2.1.4.1 Modelo Solvofóbico</b>	11
<b>2.1.4.2 Modelo Electrón Donador-Aceptor</b>	11
<b>2.1.4.3 Modelo de Cargas Atómicas</b>	12
<b>2.1.4.4 Modelo de Hunter y Sanders</b>	12
<b>2.1.5 Interacción Cation-<math>\pi</math></b>	14
<b>2.1.6 Efecto Hidrofóbico</b>	15
<b>2.2 Principales Anfitriones Sintéticos</b>	17
<b>2.2.1 Éteres Corona</b>	19
<b>2.2.2 Ciclofanos</b>	22
<b>2.2.3 Calixarenos</b>	23
<b>2.3 Síntesis de Macrociclos</b>	25
<b>2.4 Química de Coordinación</b>	32
<b>2.4.1 Bases de Schiff</b>	33
<b>2.4.2 Macrociclos a Partir de Bases de Schiff</b>	35
<b>3. OBJETIVOS</b>	37
<b>3.1 Objetivo General</b>	38
<b>3.2 Objetivos Particulares</b>	38

<b>4. DESARROLLO EXPERIMENTAL</b>	39
<b>4.1 Reactivos</b>	39
<b>4.2 Equipo</b>	40
<b>4.2.1 Lámpara UV/Vis</b>	40
<b>4.2.2 Punto de Fusión</b>	40
<b>4.2.3 Espectroscopia de Infrarrojo</b>	40
<b>4.2.4 Resonancia Magnética Nuclear</b>	40
<b>4.2.5 Espectrometría de Masas</b>	41
<b>4.2.6 Análisis elemental</b>	41
<b>4.2.7 Difracción de Rayos X</b>	41
<b>4.3 Estrategia de Síntesis de los Macrociclos</b>	41
<b>4.4 Síntesis de las Moléculas Precursoras</b>	42
<b>4.4.1 Precursor 1</b>	43
<b>4.4.2 Precursor 2</b>	44
<b>4.5 Obtención de iminas macrocíclicas</b>	44
<b>4.5.1 Macrociclo 3</b>	45
<b>4.5.2 Macrociclo 4</b>	48
<b>4.5.3 Macrociclo 5</b>	49
<b>4.5.4 Macrociclo 6</b>	50
<b>4.5.5 Macrociclo 7</b>	51
<b>4.5.6 Macrociclo 8</b>	51
<b>4.6 Reacciones de reducción</b>	52
<b>4.6.1 Macrociclo 9</b>	52
<b>4.6.2 Macrociclo 10</b>	53
<b>4.6.2.1 Reacción para romper enlace B-N</b>	57
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	58
<b>5.1 Obtención de las moléculas precursoras</b>	58
<b>5.1.1 Síntesis y Caracterización del Precursor 1</b>	58
<b>5.1.2 Síntesis y Caracterización del Precursor 2</b>	60
<b>5.2 Obtención de Macrociclos a Partir de Bases de Schiff</b>	62

5.2.1 Síntesis y Caracterización del Macro ciclo 3	62
5.2.2 Síntesis y Caracterización del Macro ciclo 4	68
5.2.3 Síntesis y Caracterización del Macro ciclo 5	71
5.2.4 Síntesis y Caracterización del Macro ciclo 6	74
5.2.5 Síntesis y Caracterización del Macro ciclo 7	77
5.2.6 Síntesis y Caracterización del Macro ciclo 8	79
5.3 Reacciones de Reducción de los Grupos Imina de los Macro ciclos 3 y 8	82
5.3.1 Obtención y Caracterización de 9	83
5.3.2 Obtención y Caracterización de 10	85
5.3.2.1 Reacción para romper enlace B-N	89
6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	91
7. BIBLIOGRAFÍA	94
8. ANEXO	99

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
<b>Figura 1.-</b> Complejo sintético establecido mediante puente de hidrógeno reportado por Hamilton en 1988 [Schneider y Yatsimirsky, 2000].	8
<b>Figura 2.-</b> Complejo establecido por puente de hidrógeno entre un éter corona y un derivado del 9-(antracencil)metilamonio [Ashton <i>et al.</i> , 1997].	9
<b>Figura 3.- a)</b> Representación esquemática de la Interacción $\pi-\pi$ de acuerdo al modelo de Hunter y Sanders y <b>b)</b> Interacción entre los anillos en las orientaciones: paralelo (P), paralelo desplazado (PD) y cara-borde (CB).	12
<b>Figura 4.-</b> Estructura cristalina del complejo establecido principalmente mediante interacciones $\pi-\pi$ entre un macrociclo y una molécula tipo pinza [Colquhoun <i>et al.</i> , 2003].	13
<b>Figura 5.-</b> Interacción catión- $\pi$ en donde se ilustra la interacción de dos anillos aromáticos atrapando un ión metálico.	14
<b>Figura 6.-</b> Ciclofano reportado por el grupo de Dougherty [Kearney <i>et al.</i> , 1993].	15
<b>Figura 7.-</b> Interacción lipofílica de huéspedes orgánicos en solución acuosa [Steed y Atwood, 2000].	16
<b>Figura 8.-</b> Complejo cristalino reportado por Koga y colaboradores [Odashima, <i>et al.</i> , 1980].	17
<b>Figura 9.-</b> Estructura típica de algunos de los principales grupos de macrociclos.	19
<b>Figura 10.-</b> Estructuras representativas de éteres corona [Gokel <i>et al.</i> , 2003].	20
<b>Figura 11.-</b> Éter corona reportado por Hossain y Schneider [1998] empleado para complejar péptidos.	21

<b>Figura 12.-</b> Estructuras de dos ciclofanos: <b>a)</b> el sintetizado en 1949 por Brown y Farthing, <b>b)</b> el sintetizado por Diederich y Dick en 1982 [Steed y Atwood, 2000].	22
<b>Figura 13.- a)</b> sistema de Lehn y colaboradores [Hartley <i>et al.</i> , 2000], <b>b)</b> ciclofano sintetizado por el grupo de Stoddart [Asakawa <i>et al.</i> , 1996].	23
<b>Figura 14.-</b> Calix4-16C-22 sintetizado por Schneider <i>et al.</i> [Izatt, 1991].	24
<b>Figura 15.-</b> Macrocielo sintetizado en 11 pasos sintéticos [Boisnard <i>et al.</i> , 2001].	26
<b>Figura 16.-</b> Híbrido tipo lariat sintetizado por Benniston <i>et al.</i> [2005].	27
<b>Figura 17.-</b> Macrocielo sintético con grupos tiourea incorporados en el ciclo reportado por Chen <i>et al.</i> [2001].	28
<b>Figura 18.-</b> Receptor con unidades 9,9-bis-(4-hidroxifenilfluoreno) incorporadas en el ciclo [Lee <i>et al.</i> , 2001].	29
<b>Figura 19.-</b> Macrocielo tipo ciclofano con habilidad de formar complejos estables con moléculas de tipo orgánico [Weber <i>et al.</i> , 2002].	30
<b>Figura 20.-</b> Dibenzo éter corona sintetizado con un 53% de rendimiento [Gibson <i>et al.</i> , 2005].	31
<b>Figura 21.- a)</b> base de Schiff tridentada, <b>b)</b> base de Schiff tetradentada [Mc Cleverty y Meyer, 2005].	34
<b>Figura 22.-</b> Ligante tetradentado útil en la construcción de estructuras supramoleculares [Mc Cleverty y Meyer, 2005].	35
<b>Figura 23.-</b> Formación de macrociclos a partir de bases de Schiff mediante condensación [1+1] y [2+2] [Mc Cleverty y Meyer, 2005].	36
<b>Figura 24.-</b> Estructura química del precursor 1.	59
<b>Figura 25.-</b> Estructura química del precursor 2.	61
<b>Figura 26.-</b> Macrocielo tipo base de Schiff 3.	63
<b>Figura 27.- a)</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ en $\text{CDCl}_3$ de 3. <b>b)</b> Espectro de IR de 3.	65

<b>Figura 28.-</b> Estructura cristalina de <b>3</b> .	66
<b>Figura 29.-</b> Modelo molecular de <b>3</b> obtenido mediante el programa Gaussian 03, a un nivel de cálculo ab initio, con una base HF/6-31G (d,p).	68
<b>Figura 30.-</b> Estructura química del macrociclo <b>4</b> .	69
<b>Figura 31.-</b> Modelado molecular de <b>4</b> obtenido mediante el programa Gaussian 03 a un nivel de cálculo ab initio con una base HF/6-31G (d, p).	71
<b>Figura 32.-</b> Estructura química del macrociclo <b>5</b> .	72
<b>Figura 33.-</b> Modelo molecular de <b>5</b> obtenido mediante el programa Gaussian 03 a un nivel de cálculo ab initio con una base HF/6-31G (d, p).	74
<b>Figura 34.-</b> Estructura química del macrociclo <b>6</b> .	75
<b>Figura 35.-</b> Modelado molecular de <b>6</b> obtenido mediante el programa Gaussian 03 con un nivel de cálculo ab initio y una base HF/6-31G (d, p).	76
<b>Figura 36.-</b> Estructura química del macrociclo <b>7</b> .	78
<b>Figura 37.-</b> Modelado molecular de <b>7</b> obtenido mediante el programa Gaussian 03 a un nivel de cálculo ab initio, con una base HF/6-31G (d, p).	79
<b>Figura 38.-</b> Estructura química del macrociclo <b>8</b> .	80
<b>Figura 39.-</b> Modelo molecular de <b>8</b> obtenido mediante el programa Gaussian 03 a un nivel de cálculo ab initio con una base HF/6-31G (d, p).	81
<b>Figura 40.-</b> Estructura química de <b>9</b> obtenida mediante la reducción de <b>3</b> .	84
<b>Figura 41.-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de <b>8</b> tras la reacción de reducción	87
<b>Figura 42.-</b> Estructura cristalina del macrociclo <b>10</b> coordinado a dos átomos de boro	88



## LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
<b>Tabla 1.-</b> Distancias de enlace [Å] del macrociclo <b>3</b> .	46
<b>Tabla 2.-</b> Ángulos de enlace [°] del macrociclo <b>3</b> .	47
<b>Tabla 3.-</b> Distancias de enlace [Å] del macrociclo <b>10</b> .	55
<b>Tabla 4.-</b> Ángulos de enlace [°] del macrociclo <b>10</b> .	56
<b>Tabla 5.-</b> Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del precursor <b>1</b> .	60
<b>Tabla 6.-</b> Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del precursor <b>2</b> .	61
<b>Tabla 7.-</b> Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo <b>3</b> .	64
<b>Tabla 8.-</b> Datos cristalográficos del macrociclo <b>3</b> .	67
<b>Tabla 9.-</b> Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo <b>4</b> .	70
<b>Tabla 10.-</b> Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo <b>5</b> .	73
<b>Tabla 11.-</b> Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo <b>6</b> .	76
<b>Tabla 12.-</b> Resumen de los datos espectroscópicos de <b>7</b> obtenidos por las técnicas de IR y FAB-MS.	78
<b>Tabla 13.-</b> Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo <b>8</b> .	81
<b>Tabla 14.-</b> Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo <b>9</b> .	85
<b>Tabla 15.-</b> Datos cristalográficos del macrociclo <b>10</b> .	89

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema	Página
<b>Esquema 1.-</b> Síntesis de Bases de Schiff [Mc Cleverty y Meyer, 2005].	34
<b>Esquema 2.-</b> Estrategia de síntesis de los macrociclos tipo bases de Schiff.	42
<b>Esquema 3.-</b> Método de obtención general de las moléculas precursoras.	58
<b>Esquema 4.-</b> Esquema general para la obtención de los macrociclos a partir de bases de Schiff.	62
<b>Esquema 5.-</b> Esquema general para la obtención de los macrociclos tipo diamina.	83

# 1. INTRODUCCIÓN

---

La química supramolecular se define como la química de las interacciones no covalentes, es una disciplina relativamente joven ya que su desarrollo inició en la década de los '60 del siglo pasado. Los principales objetivos de esta área de la ciencia son el estudio de las características químicas, fisicoquímicas y biológicas de las especies que se encuentran organizadas por medio de fuerzas intermoleculares. Dichas especies son denominadas supermoléculas y generalmente están constituidas por un anfitrión, el cual por lo regular es de mayor tamaño en comparación al huésped y que puede poseer o no una cavidad, y un huésped que comúnmente es una molécula pequeña; ambas moléculas pueden ser de naturaleza variable. El enorme crecimiento que ha tenido esta área se ha dado en gran parte por el amplio campo que cubre, es decir, es un área sumamente interdisciplinaria ya que se extiende hacia la química orgánica, inorgánica, biología, bioquímica y fisicoquímica [Schneider y Yatsimirsky, 2000; Steed y Atwood, 2000].

Sistemas anfitriones de mucho interés en la química supramolecular son los macrociclos, debido a la pre-organización que poseen dichas moléculas y a la capacidad de alojar huéspedes en su cavidad. Durante el proceso de complejación éstas presentan el denominado efecto macrocíclico, el cual se refiere a la mayor estabilidad termodinámica que poseen los sistemas cerrados en comparación a sus análogos de cadena abierta [Steed y Atwood, 2000].

A partir del descubrimiento de los éteres corona por Pedersen en 1967, el área de la química supramolecular ha tenido un enorme avance en lo que respecta al diseño y obtención de nuevas moléculas anfitrionas. Aunque en un principio el uso de los éteres corona estaba dirigido solamente al estudio de la habilidad de coordinación de cationes inorgánicos, la necesidad de obtener nuevas moléculas que fueran capaces de formar complejos estables con huéspedes orgánicos e inorgánicos de características específicas, propició el

desarrollo de nuevas y diversas metodologías sintéticas para la obtención de sistemas con gran diversidad en cuanto a sus características estructurales.

Al respecto, algunas de las familias de macrociclos sintéticos que podemos mencionar son los calixarenos, éteres corona, ciclofanos y criptandos. Dentro de los sistemas sintéticos los ciclofanos se destacan entre los demás grupos, ya que pueden ser empleados para complejar una gran variedad de moléculas.

Con respecto a las metodologías empleadas para la obtención de los anfitriones macrocíclicos, éstas incluyen el uso de condiciones de alta dilución y efecto plantilla con la finalidad de favorecer el proceso de ciclización contra la oligomerización y mejorar los rendimientos. Sin embargo, a pesar del empleo de dichas condiciones, la obtención de macrociclos generalmente presenta bajos rendimientos y frecuentemente las rutas sintéticas son complicadas [Steed y Atwood, 2000].

Por lo anterior, para la química supramolecular sigue siendo de mucho interés el desarrollo de nuevos métodos de síntesis para la obtención de macrociclos que posean alta habilidad de complejar fuertemente a huéspedes cargados (aniones y/o cationes) o neutros de diversa naturaleza (inorgánica, orgánica y biológica).

Una opción nueva e interesante para la obtención de moléculas macrocíclicas es recurrir a su generación a partir de bases de Schiff. El método tiene la ventaja de la facilidad y buenos rendimientos con los que se llevan a cabo las reacciones de ciclización. Por otro lado, otra característica importante que poseen los macrociclos obtenidos vía formación de bases de Schiff, es la presencia de átomos electrodonadores (grupo imina), lo cual les confiere un uso potencial en la química de coordinación y en el área del reconocimiento molecular dirigido a huéspedes orgánicos.

El tema central de este trabajo consiste en emplear una ruta sencilla para la síntesis de macrociclos tipo azaciclofanos con altos rendimientos. Las

principales ventajas de éste método son: buenos rendimientos en comparación a los reportados en la literatura, un número mínimo de pasos sintéticos sencillos y el bajo costo de los reactivos empleados.

## 2. ANTECEDENTES

---

La química supramolecular por definición es la química que estudia las interacciones no covalentes. Al respecto, uno de sus principales objetivos es estudiar la forma en que se asocian y organizan las moléculas a través de dichas interacciones.

### 2.1. Interacciones no Covalentes

Las interacciones no covalentes fueron reconocidas por primera vez por van der Waals en el siglo XIX. Estas interacciones son considerablemente más débiles que los enlaces covalentes (1 ó 2 ordenes de magnitud). Su papel en la naturaleza ha sido ampliamente estudiado durante las últimas décadas. Desempeñan una función muy importante en las áreas de la química, la física y la biología, en procesos tales como la estructura de los líquidos, los fenómenos de solvatación, la estructura de bio-macromoléculas y el reconocimiento molecular, entre otros [Müller-Dethlefs y Hobza, 2000].

Aún y cuando todas las interacciones no covalentes tienen el mismo origen fundamental (electrostático y mecánico cuántico), éstas han sido clasificadas en varios tipos: electrostáticas, fuerzas de van der Waals, puente de hidrógeno, hidrofóbicas,  $\pi$ - $\pi$ , entre otras. Para comprender mejor la naturaleza de tales interacciones a partir de este punto se tratarán los aspectos más relevantes de ellas y la importancia que tienen en el estudio de los sistemas supramoleculares.

### 2.1.1. Interacciones Electroestáticas

Dentro de las interacciones no covalentes, las de mayor fuerza e importancia son las interacciones electroestáticas. La interacción electroestática entre dos moléculas se calcula como la suma de las interacciones entre los pares de cargas puntuales usando la ley de Coulomb:

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

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

$\epsilon_0$  es la constante de permitividad eléctrica en el vacío

$r_{ij}$  es la distancia entre las moléculas (A y B)

La expansión multipolar es una forma muy eficiente de calcular las interacciones electroestáticas y se basa en los momentos eléctricos o multipolos: carga ( $q$ ), dipolo ( $\mu$ ), cuadrupolo ( $\mathcal{Q}$ ) y octupolo ( $\Phi$ ).

Una descripción completa de la distribución de carga alrededor de una molécula requiere que todos los momentos diferentes de cero sean especificados. La energía de interacción entre dos distribuciones de carga es una serie infinita que incluye las interacciones carga-carga, carga-dipolo, dipolo-dipolo, carga-cuadrupolo, dipolo-cuadrupolo, cuadrupolo-cuadrupolo, etc. Estos términos 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].

**2.1.1.1. Carga-carga.-** este tipo de interacción también es conocida como enlace iónico, se genera entre dos moléculas cargadas y es dependiente del

inverso de la distancia ( $1/r$ ). En estado sólido su fuerza es similar a la de un enlace covalente con una energía de  $100\text{-}350\text{ kJ mol}^{-1}$  [Steed y Atwood, 2000].

Las especies iónicas juegan un rol muy importante en la química supramolecular. Estos compuestos iónicos pueden actuar tanto como anfitriones o como huéspedes. Para incrementar la fuerza de estas interacciones intermoleculares, es conveniente llevar a cabo la formación de los complejos en disolventes cuya constante dieléctrica sea baja como cloroformo, acetona, acetonitrilo ó diclorometano [Jones y Gibson, 2003].

**2.1.1.2. Carga-dipolo.-** esta interacción se establece entre una molécula cargada y una neutra, cuya dependencia de la distancia es del inverso del cuadrado de ella ( $1/r^2$ ) y mantiene también cierta dependencia de la orientación del dipolo. Este tipo de interacciones se observan muy frecuentemente en estado sólido y en solución. Los principales sistemas supramoleculares que presentan este tipo de interacciones son los éteres corona en los cuales los átomos de oxígeno son atraídos por los cationes presentes en su cavidad [Steed y Atwood, 2000].

**2.1.1.3. Dipolo-dipolo.-** este tipo de interacción se da cuando los dipolos de dos moléculas polares interactúan. Depende del inverso del cubo de la distancia ( $1/r^3$ ); también son fuertemente dependientes de la orientación mutua de los dipolos.

## **2.1.2. Puente de Hidrógeno**

Una de las características principales del puente de hidrógeno es la fuerte influencia que este tiene sobre las propiedades físicas de algunos compuestos. El enlace de hidrógeno explica las altas temperaturas de fusión y ebullición de



moléculas como los alcoholes, azúcares, ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos simples [Castellan, 1998].

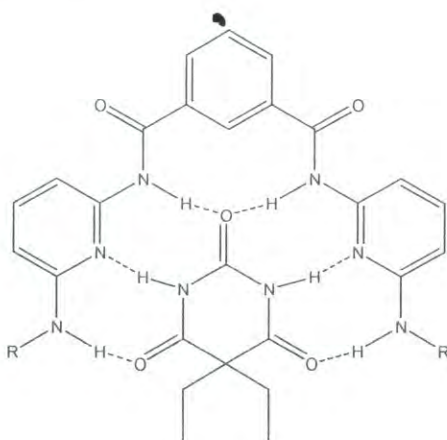
Para la química supramolecular el puente de hidrógeno resulta de gran importancia ya que se le considera una de las principales fuerzas en la complejación de las moléculas anfitrionas con sus huéspedes; además está presente en muchos de los sistemas biológicos: es responsable de la estructura de las proteínas, del reconocimiento de substratos por numerosas enzimas y de la estructura de la doble hélice del ADN [Steed y Atwood, 2000].

Un enlace de hidrógeno se forma entre una especie que posee un átomo de hidrógeno unido a un átomo altamente electronegativo, tal como O ó N, y un átomo electronegativo de otra especie, de tal forma que se encuentran los siguientes tipos: F-H...F, O-H...O, N-H...N; y también enlaces mixtos como N-H...O. Para el caso de los átomos de S y Cl el efecto de este enlace es muy débil [Castellan, 1998].

Existe gran discusión en lo que respecta a la naturaleza de este tipo de enlace. Debido a la negativa de asignar al átomo de hidrógeno dos enlaces covalentes, se ha propuesto una interpretación desde el punto de vista electrostático. De acuerdo a lo anterior, el puente de hidrógeno es una interacción de corto alcance con una fuerte dependencia de la distancia ( $1/r^2$  para la interacción carga-dipolo y  $1/r^3$  para dipolo-dipolo, donde  $r$  es la distancia entre las moléculas participantes), otras características son que posee estequiometría y direccionalidad. Desde el punto de vista estequiométrico, el número de enlaces que el átomo electrodonador puede formar está determinado por el número de pares de electrones libres que este posee. En cuanto a la direccionalidad de este enlace, el requerimiento geométrico es de  $180^\circ$ , además el átomo de H debe estar alineado con el átomo aceptor de puente de hidrógeno, sin embargo, se han encontrado algunas excepciones [Richardson, *et al.*, 1995; Castellan, 1998 y Steed y Atwood, 2000].

Además del enlace de hidrógeno clásico, existe también otro enlace que se considera de hidrógeno y se le conoce como puente de hidrógeno no convencional. Este puente no convencional incluye a los enlaces C-H-X, y C-H- $\pi$ , donde X es un átomo electronegativo,  $\pi$  un anillo aromático y C un átomo de carbono. Estos enlaces regularmente son de menor fuerza que los enlaces de hidrógeno convencionales [Müller-Dethlefs y Hobza, 2000].

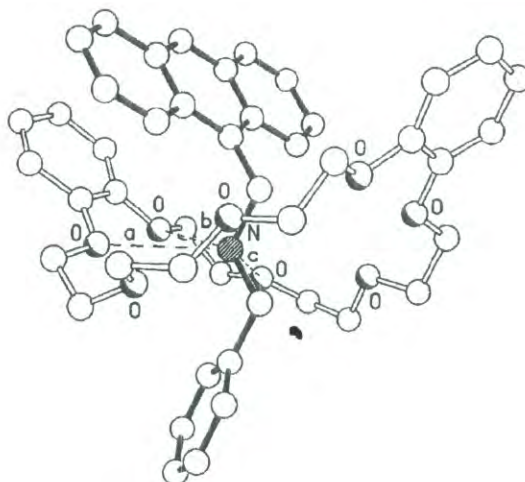
Existen muchos sistemas supramoleculares capaces de interactuar con moléculas huésped mediante puentes de hidrógeno, lo cual definitivamente dependerá de la estructura de ambas moléculas. De los más comunes podemos hacer mención de los éteres corona y sistemas que poseen en su estructura grupos funcionales capaces de donar puentes de hidrógeno, tales como los grupos amino o amida (**Figura 1**).



**Figura 1.-** Complejo sintético establecido mediante puente de hidrógeno reportado por Hamilton en 1988 [Schneider y Yatsimirsky, 2000].

Otro ejemplo es el sistema que Stoddart y colaboradores reportaron [Ashton *et al.*, 1997]; el cual consiste de un complejo (pseudorotaxano) de un éter corona aromático con un derivado del 9-(antracencil)metilamonio cuya fuerza directriz es el puente de hidrógeno (**Figura 2**). Cabe mencionar que los estudios

realizados por RMN de  $^1\text{H}$ . ( $\text{CDCl}_3/\text{MeCN}$ ) del complejo mostraron cambios significativos en las señales de los protones metilénicos adyacentes al centro  $\text{NH}_2^+$ , lo cual concuerda con un sistema en donde se establecen puentes de hidrógeno; esto también se ha observado en experimentos similares realizados a complejos reportados anteriormente formados por puente de hidrógeno.



**Figura 2.-** Complejo establecido por puente de hidrógeno entre un éter corona y un derivado del 9-(antracencil)metilamonio [Ashton *et al.*, 1997].

### 2.1.3 Interacciones de van der Waals

Es bien conocido que este tipo de interacciones juegan un papel de gran importancia en la química, la física y la biología. El entendimiento de este tipo de interacciones es importante para el progreso en la síntesis de nuevos compuestos, en particular en la farmacología donde es de gran utilidad para la obtención de nuevos fármacos [Brutschy y Hobza, 2000; Steed y Atwood, 2000].

Las interacciones de van der Waals se observan cuando una nube electrónica se polariza por la presencia de un núcleo adyacente, resultando en una interacción electrostática débil [Steed y Atwood, 2000]. Estas interacciones se observaron por primera vez en 1873 por van der Waals al tratar de explicar el

comportamiento de los gases y pueden ser definidas como atracciones cohesivas entre moléculas. El origen de tales fuerzas es causado por las interacciones entre los dipolos permanentes, inducidos o temporales de las moléculas.

Estas interacciones se dividen en fuerzas de dispersión y de repulsión, donde la fuerza dispersiva es el componente atractivo que resulta de las interacciones entre dipolos eléctricos fluctuantes (permanentes, inducidos o temporales) en moléculas adyacentes. Cuando dos moléculas A y B separadas a una distancia  $r$  poseen dipolos permanentes, su energía en fase gaseosa puede ser calculada mediante la ecuación 2. Estas son conocidas como interacciones de Keesom.

$$\epsilon_{\mu_A \mu_B} = - \left( \frac{2N^2}{3RT} \right) \frac{\mu_A^2 \mu_B^2}{r^6} \quad \text{Ec. 2}$$

Donde:

$N$  = número de Avogadro

$R$  = constante de los gases

$T$  = temperatura absoluta

$\mu_A$  y  $\mu_B$  = dipolos permanentes

$r$  = distancia

Sin embargo, si la interacción se da entre un dipolo permanente y uno inducido, la fuerza se calcula a través de la ecuación 3. Estas son conocidas como interacciones de Debye.

$$\epsilon_{\mu_B \alpha_A} = - \frac{\mu_B^2 \alpha_A N}{r^6} = - \frac{\mu_B^2 \alpha_A}{4\pi\epsilon_0 r^6} \quad \text{Ec. 3}$$

Donde  $\alpha_A$  es la polarizabilidad de la molécula.

Por último, las llamadas fuerzas de London, son aquellas en las que la interacción entre las moléculas se debe a la presencia de momentos temporales y se calcula por medio de la ecuación 4. Esta atracción disminuye rápidamente con respecto a la distancia ( $1/r^6$ ) [Huyskens, *et al.*, 1991; Steed y Atwood, 2000].

$$\varepsilon_{\alpha_A \alpha_B} = -\frac{3N}{2} \left( \frac{h\nu_A \nu_B}{\nu_A + \nu_B} \right) \frac{\alpha_A \alpha_B}{r^6} \quad \text{Ec. 4}$$

Donde  $h$  es la constante de Planck y  $\nu$  las frecuencias de dispersión.

El componente repulsivo de estas interacciones toma importancia cuando la distancia entre las moléculas se vuelve menor. Para átomos de diferentes moléculas este límite es el llamado radio de van der Waals.

#### 2.1.4 Interacción $\pi$ - $\pi$

Estas interacciones son propias de las moléculas aromáticas. Están involucradas en una variedad de fenómenos como la intercalación de drogas en el ADN y el empaquetamiento de moléculas aromáticas en cristales.

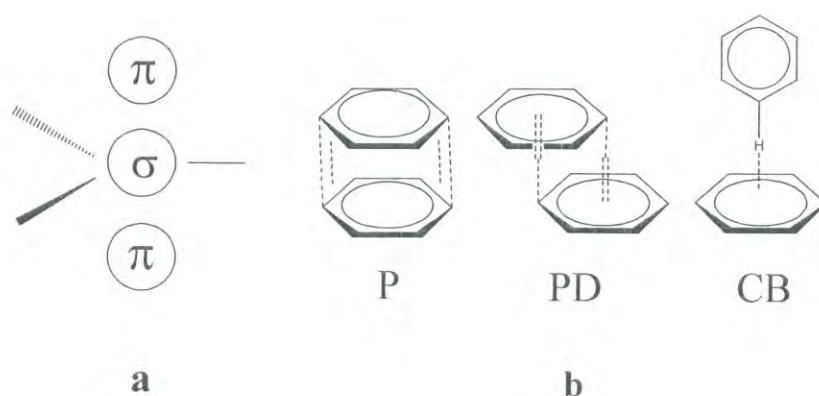
Existen algunos modelos que tratan de explicar estas interacciones, las cuales se describen brevemente a continuación [Hunter y Sanders, 1990]:

**2.1.4.1 Modelo Solvofóbico.-** la interacción  $\pi$  es atribuida a efectos solvofóbicos, los cuales son esencialmente de origen entrópico.

**2.1.4.2 Modelo Electrón Donador-Aceptor.-** sugiere que la atracción es debida a una interacción de tipo electrostática entre una especie donadora y una aceptora de electrones.

**2.1.4.3 Modelo de Cargas Atómicas.-** propone que la atracción proviene de la distribución desigual de la carga en el sistema  $\pi$ .

**2.1.4.4 Modelo de Hunter y Sanders.-** Los modelos anteriores tienen ciertas limitaciones por lo que Hunter y Sanders en 1990 propusieron un nuevo modelo, el cual sugiere que las mayores contribuciones a la energía de interacción provienen tanto de las interacciones electrostáticas como de las de van der Waals. Este modelo propone al anillo aromático como un emparedado formado por una estructura  $\sigma$  cargada positivamente localizada entre dos regiones  $\pi$  cargadas negativamente (**Figura 3a**). En este caso, emplearon cargas puntuales para representar la distribución de cargas electrostáticas de la molécula y calcular la interacción electrostática como la suma de las interacciones carga-carga entre los dos sistemas  $\pi$ .

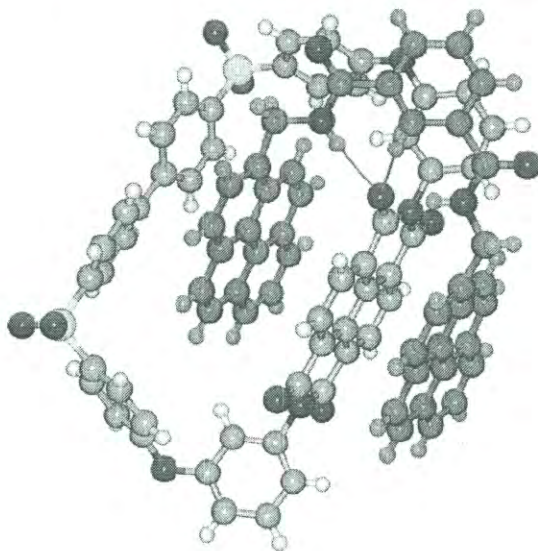


**Figura 3.- a)** Representación esquemática de la interacción  $\pi$ - $\pi$  de acuerdo al modelo de Hunter y Sanders y **b)** Interacción entre los anillos en las orientaciones: paralelo (P), paralelo desplazado (PD) y cara-borde (CB).

De esta forma, los anillos ordenados perpendicularmente son dominados por la atracción  $\pi$ - $\sigma$  por lo cual resulta en una interacción favorable (CB en **Figura 3b**). Por otra parte, para los arreglos en forma paralela (cara-cara) la interacción

resultante es desfavorable debido a que las interacciones  $\pi$ - $\pi$  son dominantes (P en **Figura 3b**), sin embargo el arreglo paralelo desplazado resulta favorable debido a que la interacción  $\pi$ - $\sigma$  es la dominante (PD en **Figura 3b**).

Desde el punto de vista de los anfitriones, los principales sistemas que muestran este tipo de interacciones son los ciclofanos, ya que son macrociclos que cuentan con anillos aromáticos incorporados en sus estructuras. Existen también otros sistemas que pueden presentar este tipo de interacciones, sin embargo, esto se verá restringido por las características estructurales del anfitrión en cuestión. Como ejemplo de esto anterior se puede citar el sistema que el grupo de Colquhoun reportó en el 2003 [Colquhoun *et al.*, 2003], que consiste de un complejo muy estable ( $K_a = 24000 \text{ M}^{-1}$ ) formado entre un macrociclo y una molécula tipo pinza (tweezer) (**Figura 4**), el cual está mediado principalmente por interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos aromáticos de ambas estructuras, además de la formación de algunos puentes de hidrógeno.

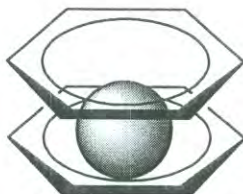


**Figura 4.-** Estructura cristalina del complejo establecido principalmente mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre un macrociclo y una molécula tipo pinza [Colquhoun *et al.*, 2003].

### 2.1.5 Interacción Cation- $\pi$

La fuerza de enlace de este tipo de interacción es de 5 a 80 kJ mol<sup>-1</sup> y se establece entre moléculas o iones con carga positiva y moléculas que posean electrones  $\pi$  (anillo aromático, doble y triple enlace). Un ejemplo del cual se puede hacer mención es la interacción de algunos metales de transición con olefinas y compuestos aromáticos [Steed y Atwood, 2000].

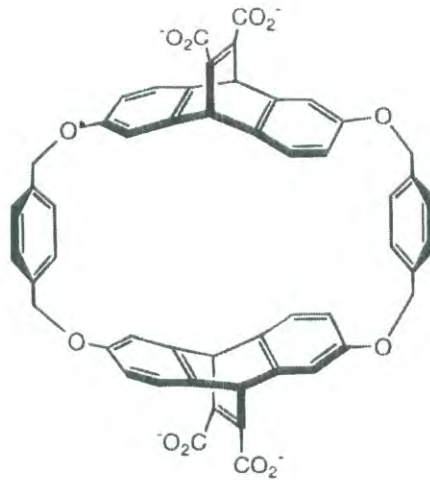
En anfitriones como el benceno, el momento cuadrupolar y el sistema  $\pi$  deslocalizado forman fuertes complejos con metales alcalinos donde al aumentar el diámetro del metal disminuye la afinidad por el anfitrión (**Figura 5**). La observación anterior proviene del análisis de los resultados obtenidos de experimentos llevados a cabo entre el benceno y la serie de cationes alcalinos en fase gaseosa [Ma y Dougherty, 1997; Schneider y Yatsimirsky, 2000].



**Figura 5.-** Interacción cation- $\pi$  en donde se ilustra la interacción de dos anillos aromáticos atrapando un ión metálico.

En el área de los anfitriones, los ciclofanos son algunos de los sistemas que pueden llevar a cabo complejación por medio de este tipo de interacciones. Al respecto se puede mencionar el ciclofano reportado en 1993 por el grupo de investigación de Dougherty (**Figura 6**). Esta molécula forma un complejo en medio acuoso con un huésped tipo amonio, en el cual la interacción cation- $\pi$  se establece entre el anillo aromático de la molécula espaciadora (*p*-xileno) y el centro catiónico del huésped [Kearney *et al.*, 1993].





**Figura 6.**- Ciclofano reportado por el grupo de Dougherty [Kearney *et al.*, 1993].

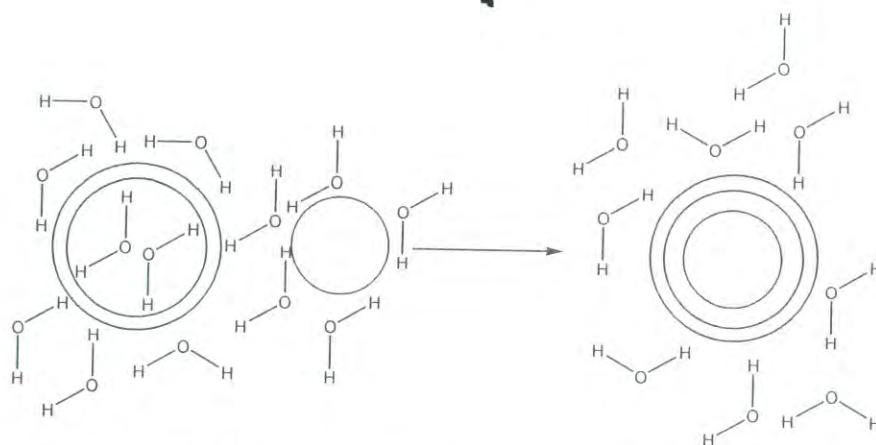
Por otro lado, los calixarenos representan también uno de los sistemas más interesantes capaces de establecer este tipo de interacciones debido a la alta preorganización de las unidades aromáticas que estos poseen [Hartley *et al.*, 2000].

### 2.1.6. Efecto Hidrofóbico

El efecto hidrofóbico proviene del rechazo del agua hacia los solutos no polares. Este efecto se encuentra presente en procesos de gran importancia como la agregación de surfactantes a micelas, el plegamiento de proteínas, la asociación proteína-proteína, entre otros. Este fenómeno describe la limitada solubilidad que tienen las sustancias no polares en agua [Marmur, 2000; Schneider y Yatsimirsky, 2000].

Aunque ha sido extensamente estudiado, el origen del efecto hidrofóbico no se conoce con certeza. Una posible explicación está dada por la teoría de Marmur, en donde se propone la formación de una estructura ordenada de agua alrededor de moléculas no polares, por lo que el origen del efecto hidrofóbico está dado por la disminución de entropía debida a dicho ordenamiento [Marmur, 2000; Shimizu, 2004].

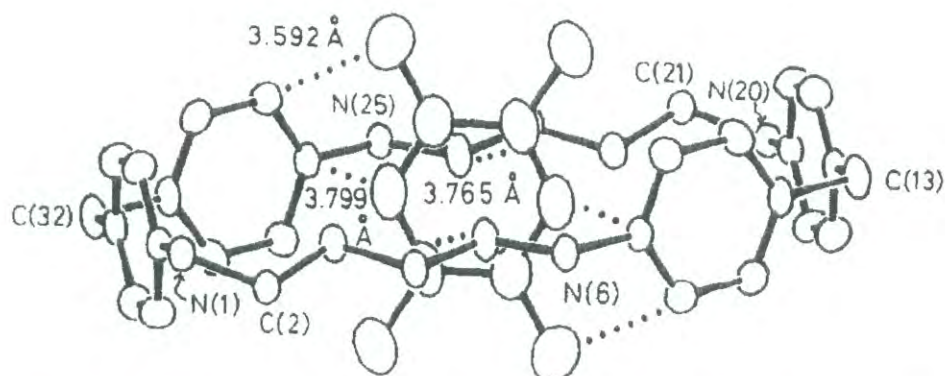
El efecto hidrofóbico puede ser dividido, desde el punto de vista termodinámico, en dos contribuciones importantes a la energía libre: el factor entálpico y el entrópico. Desde el punto de vista entálpico, se tiene lo siguiente: debido a que la cavidad del anfitrión es hidrofóbica, el agua no interactúa fuertemente con las paredes del anfitrión, por lo que en presencia de un huésped hidrofóbico éste tenderá a interactuar con dicha cavidad con mayor fuerza que las moléculas de agua que solvataban la misma originando un complejo más estable. Por otro lado, el efecto entrópico proviene del hecho de que dos moléculas hidrofóbicas en solución (anfitrión-huésped) promueven tras la formación del complejo, la destrucción de la estructura del solvente formada en la cavidad del anfitrión generando moléculas de agua libres y en consecuencia hay una ganancia entrópica. Este proceso se representa en la **Figura 7**.



**Figura 7.-** Interacción lipofílica de huéspedes orgánicos en solución acuosa [Steed y Atwood, 2000].

En química supramolecular, algunos sistemas que por excelencia forman complejos por medio de este fenómeno son las ciclodextrinas y los ciclofanos, los cuales proveen de sitios de unión hidrofóbica a una gran variedad de huéspedes orgánicos no polares [Petti *et al.*, 1988; Rekharsky e Inoue, 1998].

En 1980, el grupo de Koga reportó el primer complejo de inclusión caracterizado por difracción de rayos X (**Figura 8**). Este complejo estaba formado por un paraciclofano soluble en agua con un sustrato hidrofóbico, el cual estaba completamente inmerso en la cavidad hidrofóbica del ciclofano [Odashima *et al.*, 1980].



**Figura 8.-** Complejo cristalino reportado por Koga y colaboradores [Odashima *et al.*, 1980].

De manera general se han descrito las principales interacciones intermoleculares que intervienen en la asociación y organización de las supermoléculas. Sin embargo, para comprender estos procesos de complejación no sólo es necesario conocer las interacciones intermoleculares que intervienen en ellos, sino también resulta de gran importancia el conocimiento de las moléculas anfitrionas, ya que tomando como base las características estructurales de determinada molécula se eligen las condiciones y huéspedes adecuados para cada una de ellas. En el siguiente apartado se detallarán las características más importantes de los principales anfitriones de tipo sintético.

## 2.2 Principales Anfitriones Sintéticos

Uno de los avances más significativos en el área de la química supramolecular ha sido la obtención de un elevado número de moléculas

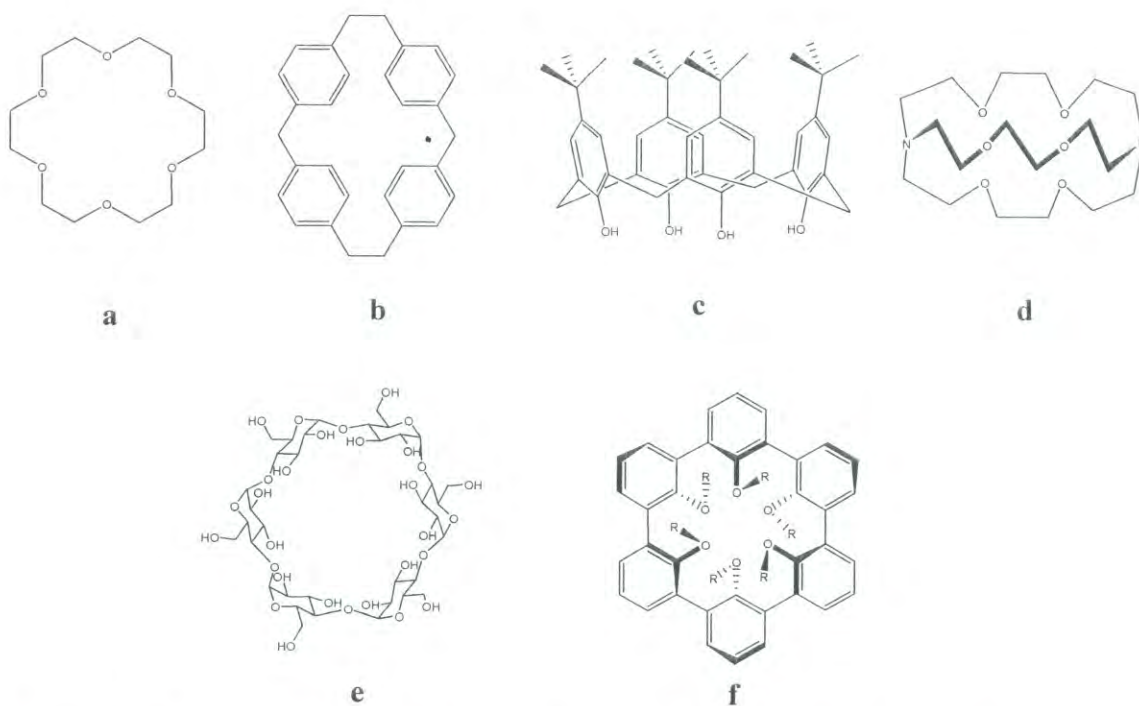
anfitrionas sintéticas. Esto ha sido posible gracias a la contribución de la química orgánica, la cual ha sido de gran utilidad en lo que respecta a la implementación de diversas rutas sintéticas.

Las moléculas anfitrionas, llamados también receptores, son definidas como estructuras orgánicas capaces de unir selectivamente a sustratos moleculares o iónicos mediante interacciones no covalentes. A la formación de un complejo o ensamble de dos o más moléculas, se le conoce a su vez como supermolécula [Lehn, 1995].

Para un reconocimiento altamente específico se requiere de complementariedad geométrica e interacciones entre las moléculas receptoras y los sustratos; a su vez ambos factores dependerán de las características estructurales de cada uno de ellos, así como del tipo y número de sitios capaces de establecer interacciones no covalentes durante la complejación [Lehn, 1995].

Debido a la diversidad de sistemas existentes, tanto naturales como sintéticos, es posible clasificarlos desde diferentes puntos de vista, para lo cual los principales aspectos son la estructura y la naturaleza de dichos sistemas. Tomando como base las características estructurales se conocen sistemas como los éteres corona, ciclofanos, calixarenos, criptandos, ciclodextrinas y esferandos, entre otros (**Figura 9**).

Otra clasificación es la basada en la naturaleza de las moléculas, de tal forma que estas se pueden clasificar en: naturales, sintéticas y semisintéticas.



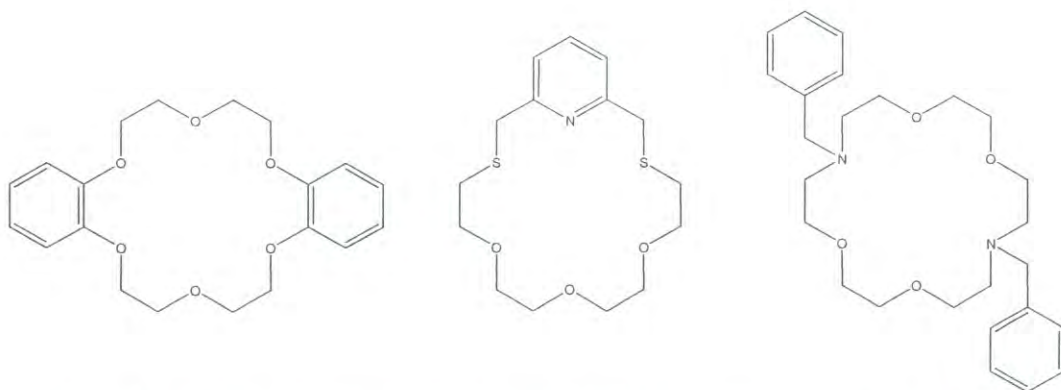
**Figura 9.-** Estructura típica de algunos de los principales grupos de macrociclos. a) Éteres corona, b) Ciclofanos, c) Calixarenos, d) Criptandos, e) Ciclodextrinas, f) Esferandos.

A continuación se describen algunos de los sistemas artificiales de mayor importancia:

### 2.2.1 Éteres Corona

Dentro del grupo de los anfitriones sintéticos se encuentran los éteres corona, sistemas que fueron sintetizados por primera vez por Pedersen en el año de 1967. Estas moléculas son poliéteres cíclicos (**Figura 10**), por lo que poseen átomos de oxígeno donadores de electrones y aceptores de puente de hidrógeno, de tal manera que estos anfitriones complejan fuertemente con cationes de tipo orgánico e inorgánico [Schneider y Yatsimirsky, 2000]. Tales procesos de complejación en solución han sido extensamente estudiados y se sabe que las principales fuerzas intermoleculares que operan en el proceso son de tipo puente de hidrógeno e interacciones electrostáticas del tipo ión-dipolo, por lo que este

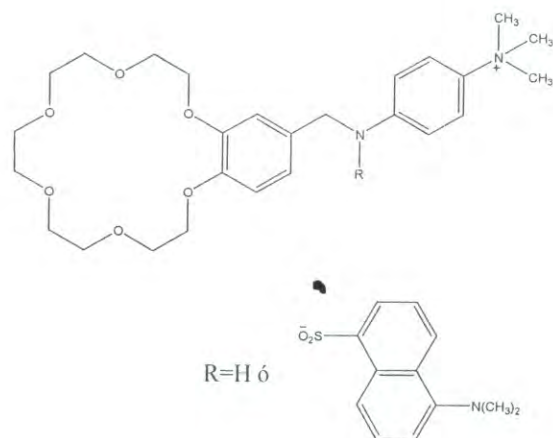
proceso se ve considerablemente afectado por la polaridad del disolvente utilizado. Resulta difícil hablar de valores de constantes de asociación promedio para los complejos de éteres, ya que estas van a depender de diversos factores externos como la naturaleza del disolvente, así como de las características de las moléculas participantes [Gokel *et al.*, 2003].



**Figura 10.-** Estructuras representativas de éteres corona [Gokel *et al.*, 2003].

Con la finalidad de obtener nuevos y mejores anfitriones capaces de formar complejos estables con las moléculas huésped de interés se han diseñado y sintetizado una gran variedad de éteres corona. Históricamente las modificaciones de estas estructuras comenzaron sustituyendo uno o más átomos de oxígeno por átomos de azufre ó de nitrógeno, estos últimos son conocidos como azacorona éteres (o polioxaaza macrociclos). También se ha llevado a cabo la introducción de grupos funcionales como ácidos carboxílicos y amidas y en algunos otros casos se han introducido unidades aromáticas tales como bifenilos y antracenos, con el propósito de lograr una mayor fuerza de asociación en presencia de ciertos huéspedes o en determinados casos una respuesta específica hacia una determinada molécula huésped, como son los cambios en las propiedades espectroscópicas observadas [Gokel *et al.*, 2003; Hausner *et al.*, 2005]. Existe un amplio interés en lo que respecta a la síntesis de estas moléculas, así como a los procesos de complejación involucrados con las mismas [Schneider y Yatsimirsky, 2000].

También hay mucho interés en la aplicación de este tipo de moléculas como receptores de huéspedes importantes desde el punto de vista biológico. Al respecto, el grupo de Barboiu estudió una serie de complejos supramoleculares formados entre las sales de amonio de diferentes aminoácidos, como L-leucina y L-fenilalanina, y un éter corona [Hartley, 2000]. Por otro lado, Hossain y Schneider emplearon un sistema formado por un 18-corona-6 y un peralquilamonio para unir péptidos en agua con moderada selectividad (**Figura 11**) [Hossain y Schneider, 1998].

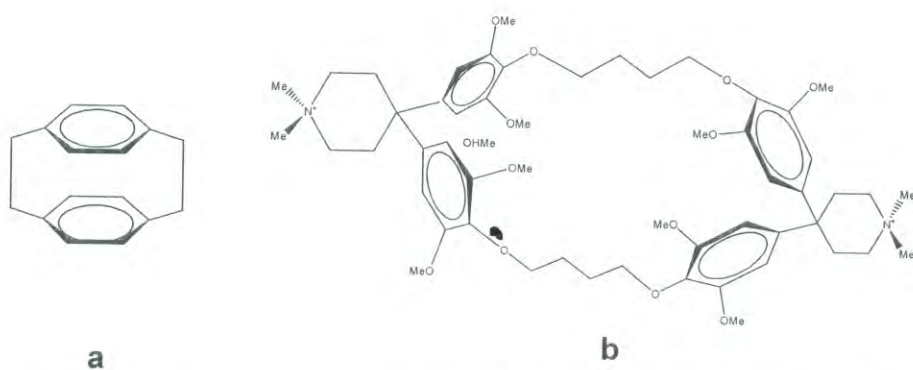


**Figura 11.-** Éter corona reportado por Hossain y Schneider [1998] empleado para complejar péptidos.

Además de emplear estos sistemas para la complejación con moléculas de tipo orgánico, en las últimas cinco décadas ha habido múltiples reportes de estudios realizados con estas moléculas como receptores de cationes metálicos. Al respecto se puede mencionar el trabajo de Costa y colaboradores [Costa, *et al.*, 1999], en dicho trabajo se reporta la síntesis de un macrociclo tetraaza derivado de la metilpiridina, para el cual se determinaron las constantes de estabilidad con una variedad de metales de transición. En particular el anfitrión mostró ser altamente selectivo hacia  $\text{Cd}^{2+}$ , lo que le da un potencial uso en la remoción de metales tóxicos del ambiente.

## 2.2.2 Ciclofanos

Por definición son moléculas cíclicas con una o más unidades aromáticas incorporados en el anillo unidas mediante puentes alifáticos (**Figura 12**). Estructuralmente este grupo es muy diverso y por lo tanto las fuerzas directrices en la complejación son muy variadas, siendo las principales las de tipo  $\pi$ - $\pi$ , van der Waals y efecto hidrofóbico. Una de las ventajas que presentan estos sistemas es la gran habilidad que poseen para formar complejos estables con especies neutras y cargadas [Hartley, 2000].

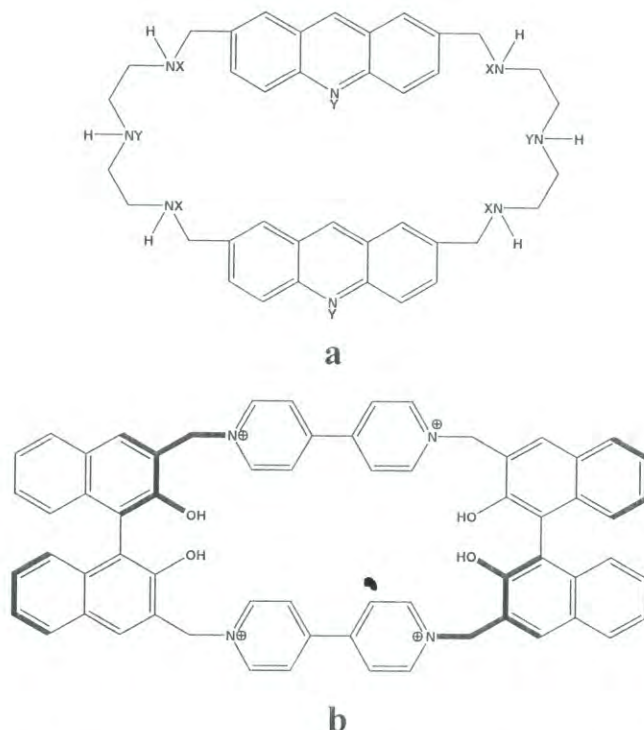


**Figura 12.-** Estructuras de dos ciclofanos. **a)** el sintetizado en 1949 por Brown y Farthing, y **b)** el sintetizado por Diederich y Dick en 1982 [Steed y Atwood, 2000].

Al igual que en los éteres corona, los avances en la síntesis de los ciclofanos son grandes, por lo cual se ha logrado la obtención de moléculas con características estructurales muy específicas. Además, los estudios de reconocimiento molecular de estos sistemas también ha crecido notablemente, debido a la gran diversidad estructural de ellos y su amplia aplicación en esta área. Lehn y colaboradores [Hartley, 2000] reportaron la síntesis de un ciclophano que muestra reconocimiento hacia nucleósidos y nucleótidos (**Figura 13a**). Por otro lado, el grupo de investigación de Stoddart reportó un ciclophano con la capacidad de discriminar el enantiómero D sobre el L de aminoácidos ricos en electrones, y por lo tanto con habilidad de resolver muestras racémicas (**Figura 13b**) [Asakawa, 1996]. También existe especial interés en incorporar a estas



moléculas macrocíclicas átomos donadores de electrones los cuales le confieran mejores propiedades coordinantes.



**Figura 13.- a)** sistema de Lehn y colaboradores [Hartley, 2000], **b)** ciclofano sintetizado por el grupo de Stoddart [Asakawa, 1996].

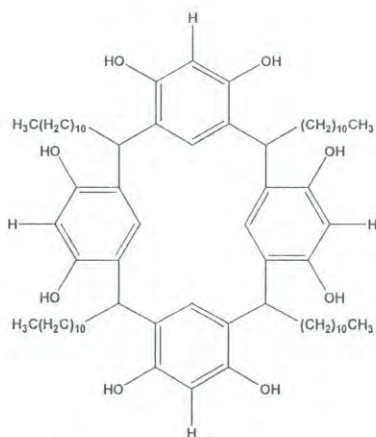
### 2.2.3 Calixarenos

El término calixareno fue introducido por Gutsche en 1978 y corresponde a receptores que poseen una cavidad bien definida, constituida por anillos bencénicos y grupos hidroxílicos, los cuales se obtienen a partir de la condensación de fenoles y aldehídos (**Figura 9c**). Una de las principales características de estas moléculas es la alta selectividad hacia determinados metales alcalinos y su empleo como sensores para los mismos [Gutsche y Muthukrishnan, 1978; Bodenant, 1999].

Debido a sus características estructurales y su fácil derivatización estas moléculas han surgido como uno de los principales sistemas supramoleculares y

se consideran los principales receptores para moléculas neutras. Existen diversos estudios sobre la interacción de calixarenos con moléculas huésped en agua y en medio orgánico, sin embargo siguen siendo de mayor interés los estudios en medio acuoso, debido a su potencial como imitadores enzimáticos. El hecho de que haya pocos reportes de estudios en solución con estos anfitriones en medio orgánico, es debida a la competencia entre el proceso de complejación anfitrión-huésped y la solvatación de la molécula huésped [Izzat, 1991].

El primer calixareno soluble en agua fue sintetizado fijando grupos carboximetil a los átomos de oxígeno fenólico de la cavidad inferior del calixareno, por el grupo de investigación de Ungaro. Otro ejemplo, es el trabajo de Schneider y colaboradores en el que sintetizaron ciclotetrámeros de resorcinol los cuales poseen cuatro sitios de unión independientes. Uno de estos anfitriones, el Calix4-16C-22 (**Figura 14**), muestra gran selectividad hacia algunos ácidos dicarboxílicos en cloroformo deuterado, lo cual es debido en gran parte a la habilidad de interactuar con las moléculas huésped mediante puentes de hidrógeno [Izzat, 1991; Ungaro *et al.*, 1996]



**Figura 14.-** Calix4-16C-22 sintetizado por Schneider *et al.* [Izzat, 1991].

Hasta este momento se han descrito los aspectos básicos en lo que se refiere a la relación entre la estructura y conformación de los principales receptores y el tipo de interacciones que pueden o no establecer con diferentes

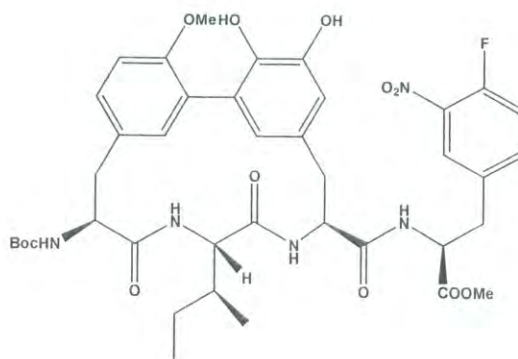
moléculas huésped para formar complejos estables en solución. Sin embargo, dentro del campo de las moléculas receptoras existen varios factores que en cierta medida han contrarrestado la eficacia en la obtención de las mismas. Por lo anterior, a continuación se describen las principales rutas de síntesis, rendimientos, condiciones de reacción y demás requisitos necesarios para la obtención de dichas moléculas receptoras.

### **2.3 Síntesis de Macrociclos**

La química supramolecular es un área altamente interdisciplinaria, sus áreas de interés se extienden hasta la química orgánica y sus procedimientos sintéticos para la obtención de nuevas especies, a la química de coordinación y los complejos metal-ligante, hacia la fisicoquímica, que comprende el estudio teórico y práctico de los efectos cinéticos y termodinámicos que se llevan a cabo durante el proceso de complejación y a la biología, la cual es un área que resulta de gran interés debido a la gran importancia de diferentes procesos tales como el reconocimiento antígeno-anticuerpo, enzima-sustrato, la entrada de un virus a una célula, la traducción y transcripción del código genético, entre otros.

En particular, la química orgánica es una de las áreas que ha contribuido de manera significativa al crecimiento de la química supramolecular. Las aportaciones en el empleo de diversas rutas sintéticas, así como de las condiciones necesarias para la obtención de moléculas macrocíclicas han dado como resultado una gran variedad de receptores artificiales, e incluso en algunos casos se ha logrado la modificación de algunos receptores de tipo natural. Sin embargo, la mayoría de los reportes en la literatura muestran rutas de síntesis complicadas, las cuales consisten en el empleo de muchos pasos sintéticos y en consecuencia en muchas ocasiones arrojan bajos rendimientos.

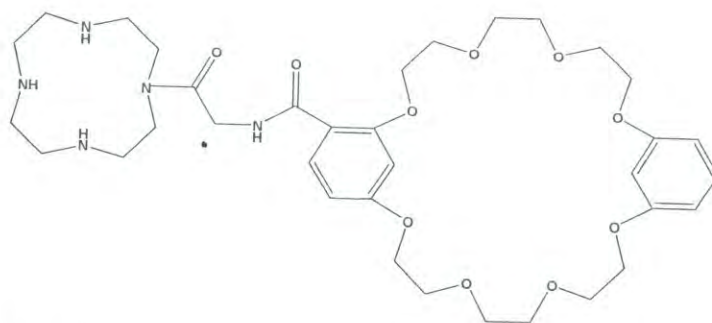
Boisnard y colaboradores reportaron en el 2001 la síntesis de un macrociclo con posibles aplicaciones en el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson (**Figura 15**). Para lograr la obtención de este macrociclo se requirieron 11 pasos sintéticos [Boisnard *et al.*, 2001].



**Figura 15.-** Macrociclo sintetizado en 11 pasos sintéticos [Boisnard *et al.*, 2001].

Aunque los rendimientos reportados en toda la ruta de síntesis son considerablemente aceptables, sin duda una de las grandes desventajas que presenta la obtención de esta molécula es el número de pasos necesarios para lograr su obtención.

Por otro lado, Benniston [2005] reportó la síntesis de un híbrido azamacrociclo-éter corona. Esta molécula es del tipo lariat, es decir, una molécula macrocíclica que posee una cadena flexible en forma de brazo unida al ciclo (**Figura 16**) y se obtuvo por medio de una ruta de síntesis de 6 pasos cuyos rendimientos para cada etapa varían del 22 al 79 %, siendo el mas bajo el que involucra el proceso de ciclización. Además de la síntesis de este macrociclo, también se reportaron en este mismo trabajo, los estudios de complejación dirigidos hacia zinc para los cuales obtuvieron constantes de asociación comparables con algunos receptores supramoleculares reportados con anterioridad [Benniston *et al.*, 2005].

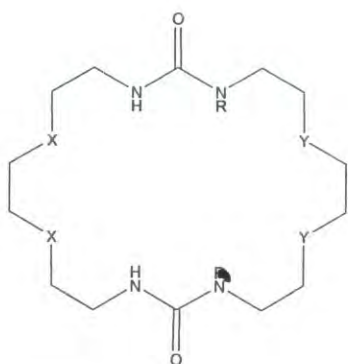


**Figura 16.-** Híbrido tipo lariat sintetizado por Benniston *et al.* [2005].

Además de las moléculas cíclicas convencionales, existen también las de tipo podando, las cuales son de cadena abierta o acíclicas y al respecto el grupo de Shahrisa se ha encargado de sintetizar algunos de estos receptores, además de los de tipo cíclico. Este grupo reportó en el 2000, la obtención de un podando para el cual el rendimiento era solamente del 13 %, sin embargo, un año después reportaron que tras un cambio en las condiciones de reacción se mejoró significativamente el rendimiento, alcanzando un 77 %. Por otro lado, en la síntesis de moléculas cíclicas no tuvieron el mismo éxito, ya que en el mismo trabajo reportaron un macrociclo con un rendimiento de tan solo el 6 %. Aún así, la obtención de esta molécula tiene la ventaja de ser fácil, ya que se logra en un solo paso [Shahrisa, 2001].

En general para el diseño de los receptores existen diversos factores estructurales o características específicas que se deben de considerar de tal forma que estas les proporcionen la habilidad de establecer complejos estables con determinados huéspedes. Esto en parte significa que en algunas ocasiones se recurra a la obtención de receptores que contengan grupos funcionales muy específicos o la posibilidad de incorporar al macrociclo diferentes átomos donadores. Un ejemplo de ello son los macrociclos sintetizados por Chen (**Figura 17**), los cuales contienen dos grupos urea incorporados en el ciclo. La porción N-H de la urea les confiere a estas moléculas la capacidad de unirse por medio de la interacción puente de hidrógeno con sus moléculas huéspedes, como los aniones carboxilato. Por otro lado, en este trabajo se reportó también la unión de

algunas de estas moléculas con  $\text{Li}^+$  (estructuras de las **Figuras 18a y 18b**), el cual es bien conocido juega un rol de gran importancia en sistemas biológicos [Chen *et al.*, 2001]. En lo referente al método sintético de estas moléculas es importante destacar que consistió solamente de tres pasos, utilizando en el último de ellos condiciones de alta dilución para propiciar el cierre de la molécula. Los rendimientos obtenidos en esta síntesis no fueron reportados, sin embargo, tomando en consideración la flexibilidad de las moléculas empleadas en la ciclización estos podrían ser de moderados a bajos [Chen *et al.*, 2001].



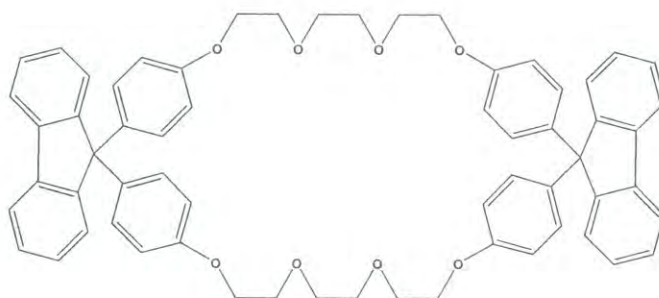
- a R=H, X=O
- b R=1-pirenilmetil, X=O, Y=O
- c R=1-pirenilmetil, X=O, Y=CH<sub>2</sub>
- d R=1-pirenilmetil, X=O, Y=O

**Figura 17.-** Macrociclo sintético con grupos urea incorporados en el ciclo reportado por Chen *et al.* [2001].

Las condiciones comúnmente denominadas de alta dilución consisten en disolver las materias primas por separado en un volumen considerablemente alto para lograr que estas queden lo suficientemente diluidas, de tal forma que se favorezca con ello la ciclización en lugar de la oligomerización. No se conoce con exactitud una concentración específica a la cual se haga referencia como alta dilución, sin embargo, en la literatura generalmente se reportan concentraciones por debajo de 0.01 M. Una vez disueltas las moléculas se procede a hacer la adición de las mismas, por lo regular esto consiste en colocar en un matraz una

de las materias primas y con un embudo de adición ir agregando gota a gota el otro reactante, generalmente esta adición se realiza de forma cronometrada.

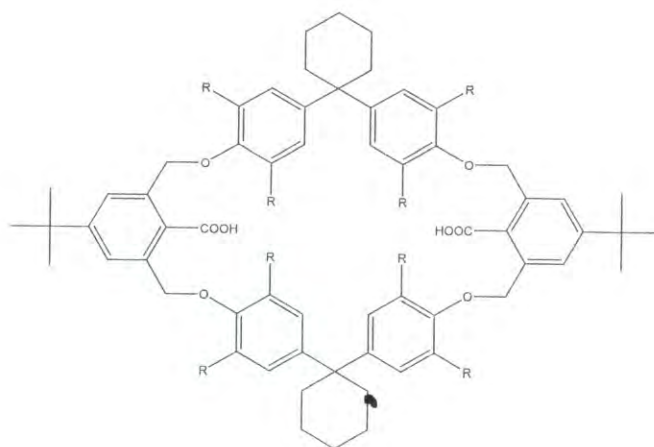
Por otro lado, el grupo de investigación de Lee reveló, en el 2001, su interés en analizar los efectos del cambio en el arreglo espacial de los átomos donadores por introducción del grupo 9,9'-bis-(4-hidroxifenilfluoreno) en un éter corona (**Figura 18**). Desafortunadamente la síntesis de este tipo de moléculas no fue muy afortunada, ya que los rendimientos obtenidos fueron del 1 al 32%, en donde el rendimiento más alto se obtuvo para el receptor mostrado en la **Figura 18**, el cual corresponde al producto de la adición 1+1, y el mas bajo para el caso del producto correspondiente a la adición 3+3. Los intentos por mejorar los rendimientos consistieron en cambiar la base empleada para desprotonar los fenoles de las materias primas, sin embargo, esto no dio resultados favorables [Lee *et al.*, 2001].



**Figura 18.-** Receptor con unidades 9,9-bis-(4-hidroxifenilfluoreno) incorporadas en el ciclo [Lee *et al.*, 2001].

Otro aspecto interesante que destacan los autores para estas moléculas, es el uso potencial de las mismas en la obtención de pseudorotaxanos ya que generalmente se emplean macrociclos con mas de 24 miembros; en este caso el receptor cuya cavidad es de menor tamaño está formado por 57 miembros [Lee *et al.*, 2001].

Existen también muchos reportes de macrociclos que fueron diseñados con cavidades de mayores dimensiones con la finalidad de ampliar la variedad de moléculas huésped. Ejemplo de esto anterior, es el macrociclo mostrado en la **Figura 19**, el cual presentó la habilidad para complejar moléculas de tipo orgánico como alcoholes de cadena corta y ácidos carboxílicos [Weber *et al.*, 2002].



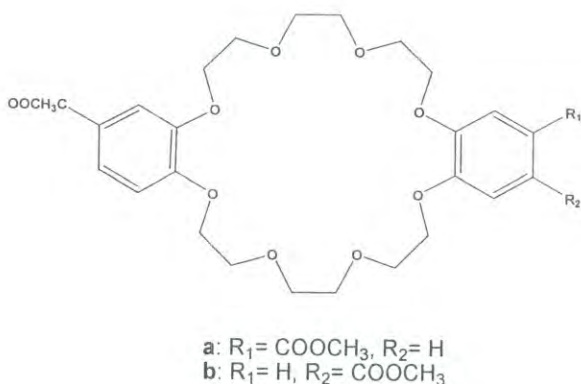
**Figura 19.-** Macrociclo tipo ciclofano con habilidad de formar complejos estables con moléculas de tipo orgánico [Weber *et al.*, 2002].

Para la obtención de esta molécula se requirieron dos etapas, lo cual le da una gran ventaja a la ruta de síntesis propuesta, sin embargo, la principal desventaja que se presenta en este esquema de síntesis, es que además de la necesidad de emplear las condiciones de alta dilución en el paso de ciclización, el rendimiento obtenido fue de tan solo el 16 %. Tomando como base la rigidez de las materias primas y que las reacciones consistían solamente en la formación de éteres se esperarían rendimientos mayores, sin embargo no fue posible lograr un rendimiento mas elevado [Weber *et al.*, 2002].

En contraste al caso anterior, Gibson y colaboradores [2005] lograron la obtención de un macrociclo tipo dibenzo éter corona con rendimientos considerablemente buenos en el paso de ciclización (53%), sin embargo, el



producto obtenido después de seis días de reacción y utilizando condiciones de alta dilución era una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* (**Figura 20**). Los autores reportan varios intentos fallidos para lograr la separación de estos isómeros, por lo que tuvieron que optar por el empleo de otra ruta de síntesis.



**Figura 20-** Dibenzo éter corona sintetizado con un 53 % de rendimiento [Gibson *et al.*, 2005].

La ruta de síntesis con mejores resultados consistió en una que involucraba 4 pasos sintéticos, así como el empleo de hexafluoruro de potasio como plantilla para dar como resultado el macrociclo *cis* con rendimiento de 89 %. En el caso de la obtención del isómero *trans*, se necesitó de solo tres etapas para su síntesis y empleando, de igual forma que para la molécula *cis*, el efecto plantilla, sin embargo, para este caso el rendimiento obtenido fue mucho menor (44%) además de que se observó la formación de un producto secundario el cual proviene de la ciclización intramolecular de una de las materias primas [Gibson *et al.*, 2005].

Como se puede notar existen una gran variedad de métodos de síntesis de macrociclos, muchos de ellos consisten en numerosos pasos sintéticos, y en general estos involucran al menos un paso con condiciones de alta dilución, algunos mas, como lo es el caso antes citado, emplean el efecto plantilla. La

plantilla utilizada por otro lado, dependerá de las características estructurales del macrociclo como lo son tamaño, rigidez, forma, y presencia de ciertos heteroátomos o ciertos grupos funcionales, entre otros. También es evidente el interés en incorporar algunas estructuras a los macrociclos, esto en ocasiones con la finalidad de proporcionarles a los mismos mejores habilidades. En otros casos se observa la sustitución de los átomos donadores de electrones presentes en el ciclo por otros de mayor interés. El caso de los éteres corona es un ejemplo clásico de este tipo de modificaciones, como se mencionó antes es bien sabido que estos receptores establecen complejos de gran estabilidad con cationes y que la estabilidad de ellos es fuertemente dependiente del número y posición de los átomos de oxígeno, sin embargo, estudios recientes muestran que debido a la diferencia en la polarizabilidad los macrociclos que poseen átomos de nitrógeno (azamacrociclos) y de azufre (tiomacrociclos) muestran marcadas diferencias en cuanto al tipo de moléculas huésped seleccionadas [Alexandratos *et al.*, 2004].

A pesar de todos estos avances en el área de la síntesis de macrociclos, uno de los más grandes retos en la actualidad es el obtener receptores sintéticos de forma sencilla, es decir, mediante reacciones químicas poco o nada complicadas. Otra de las características deseadas es que la ruta sintética sea rápida y que el rendimiento global sea bueno, por lo cual se pretende reducir el número de pasos necesarios en la obtención de las moléculas y buscar las condiciones necesarias para mejorar el rendimiento.

## **2.4 Química de Coordinación**

La química de coordinación es el área de la química que se encarga del estudio de la formación, propiedades y reactividad de los complejos de coordinación, los cuales se forman por la interacción entre un átomo o ión central y sus ligantes. Los átomos centrales son por lo general metales de transición y los ligantes pueden ser moléculas de tipo orgánico e inorgánico. Esta área de la

química es de gran importancia en aplicaciones industriales como la catálisis. Por otra parte, también resulta de gran interés en áreas de tipo biológico, como algunos procesos enzimáticos en donde el centro activo es un metal coordinado a un aminoácido.

Existen algunas moléculas macrocíclicas que tienen la habilidad de ser ligantes desde el punto de vista de la química de coordinación, tal es el caso de las Bases de Schiff. De igual forma, en la química de coordinación hay ligantes cuyas características estructurales facilitan la obtención de moléculas receptoras de interés para la química supramolecular. Por lo mencionado a continuación se explicará que es una base de Schiff y como mediante su formación es posible obtener nuevos macrociclos.

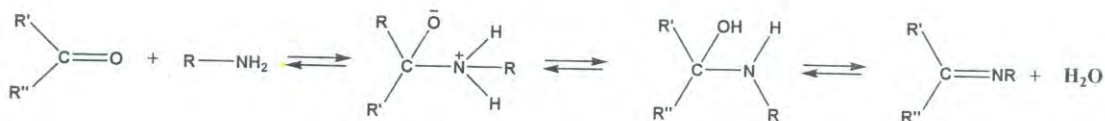
#### 2.4.1 Bases de Schiff

Los ligantes tipo bases de Schiff son de los más extensamente empleados debido a su fácil formación y a su gran versatilidad, además de que poseen la propiedad de establecer complejos estables con metales de transición. El campo de investigación de los complejos metálicos con estos ligantes es muy amplio y diversas áreas de la ciencia se han interesado en el estudio de estos complejos.

Las bases de Schiff pueden estar presentes tanto en estructuras cíclicas como de cadena abierta. Además, el ligante podrá, dependiendo del número de átomos donadores que posea, ser del tipo monodentado o multidentado

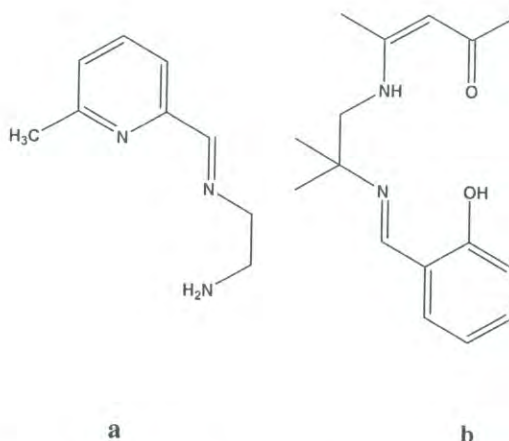
La síntesis de estos ligantes, consiste en la condensación de una amina primaria con un compuesto carbonílico, en dicha reacción el compuesto resultante es una imina o grupo azometino y comúnmente se les denomina bases de Schiff (**Esquema 1**). En los casos en que la síntesis consiste en obtener moléculas macrocíclicas a veces se requiere del uso de una plantilla, función que

los metales alcalinotérreos realizan muy bien ya que los resultados que se han obtenido con ellos son muy buenos.



**Esquema 1.-** Síntesis de Bases de Schiff [Mc Cleverty y Meyer, 2005].

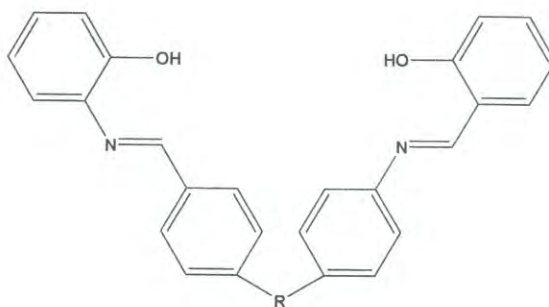
Las bases de Schiff pueden ser monodentadas, como lo es el caso del Ph=CHNMe, la cual actúa como tal en el complejo con Pd, y bidentadas las cuales provienen de la condensación de dialdehídos o dicetonas con una amina en estequiometría 1:2 o de la condensación de diaminas con cetonas o aldehídos en estequiometría 1:2 y las tridentadas de la condensación de una diamina con un compuesto carbonílico (**Figura 21a**). Los ligantes tetradentados se generan a partir de la condensación de una diamina con un dialdehído o una dicetona (**Figura 21b**).



**Figura 21.-** **a)** base de Schiff tridentada, **b)** base de Schiff tetradentada [Mc Cleverty y Meyer, 2005].

Existe un gran interés en emplear los ligantes tetradentados para construir estructuras supramoleculares, un ejemplo de ello es el del ligante obtenido a partir de la condensación del 4-aminofenilmetano y el salicilaldehído (**Figura 22**),

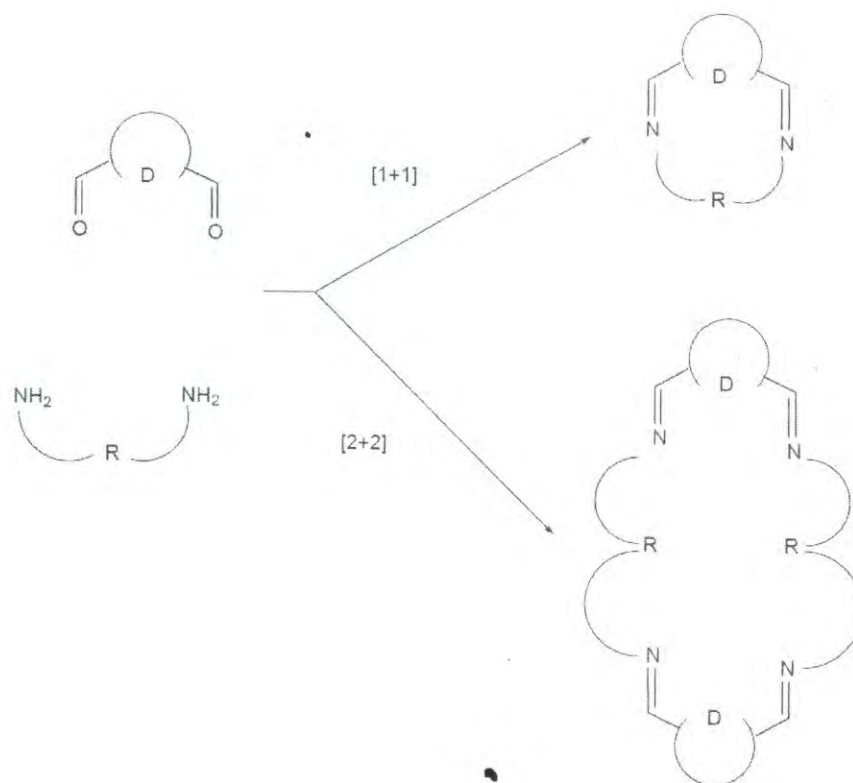
además de que la presencia de las unidades aromáticas le brinda a este ligante la posibilidad de establecer interacciones adicionales como las de tipo  $\pi$ - $\pi$ .



**Figura 22.-** Ligante tetradentado útil en la construcción de estructuras supramoleculares [Mc Cleverty y Meyer, 2005].

#### 2.4.2 Macrociclos tipo bases de Schiff

Generalmente estos compuestos se obtienen a partir de la condensación de diferentes moléculas dicarbonílicas con una variedad de diaminas. Estas reacciones de condensación pueden ser [1+1] y [2+2] en las cuales es muy común observar el empleo de cationes alcalinotérreos como plantilla para promover la ciclización de la molécula (**Figura 23**). En algunas ocasiones también se obtienen macrociclos a partir de condensaciones [3+3] y [4+4] logrando con esto la generación de moléculas macrocíclicas con cavidades de mayor tamaño.



**Figura 23.-** Formación de macrociclos a partir de bases de Schiff mediante condensación  $[1+1]$  y  $[2+2]$  [Mc Cleverty y Meyer, 2005].

Una vez sintetizados los macrociclos tipo bases de Schiff, estos pueden sufrir diversas modificaciones en su estructura, tales como la reducción de los grupos imina para dar como resultado un macrociclo con grupos amino secundario. Otra de las modificaciones más comunes es la funcionalización de estas estructuras, la cual consiste generalmente en la introducción de algunas moléculas con propiedades espectroscópicas con la finalidad de obtener macrociclos más sofisticados y capaces de establecer una respuesta específica ante cierto estímulo.

### 3. OBJETIVOS

---

Tomando en consideración los aspectos mencionados anteriormente, el principal objetivo de este trabajo es el obtener moléculas macrocíclicas vía la formación de bases de Schiff, empleando rutas sintéticas que involucren un número mínimo de pasos con buenos rendimientos.

Es importante destacar que los macrociclos diseñados en este trabajo, se obtienen a partir de materias primas que poseen características estructurales de gran interés desde el punto de vista sintético, ya que la presencia de varias unidades aromáticas les proporcionará cierta rigidez que aunado a la estrategia de síntesis se espera favorezca la obtención de los macrociclos con buenos rendimientos. Estas características también son importantes desde el punto de vista del reconocimiento molecular ya que los anillos aromáticos incorporados en los macrociclos les proveen la posibilidad de establecer interacciones de tipo  $\pi-\pi$  en presencia de huéspedes aromáticos. Por otro lado, la presencia de heteroátomos (N y O) en las iminas cíclicas les confiere la capacidad de ser aplicadas en el área de la química de coordinación. Finalmente, al reducir los grupos imina se pueden obtener macrociclos con grupos aminos secundarios con lo cual se amplían las posibilidades de realizar estudios de complejación en solución frente a una gran diversidad de huéspedes.

### 3.1 Objetivo general

Sintetizar ligandos acíclicos que contengan en su estructura átomos de oxígeno y emplearlos como moléculas precursoras para la construcción de nuevos macrociclos del tipo oxaazaciclofano a partir de la formación de bases de Schiff.

### 3.2 Objetivos particulares

- 1.- Establecer las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la síntesis de los macrociclos tipo oxaazaciclofanos en buenos rendimientos.
- 2.- Caracterizar los compuestos obtenidos por medio de las técnicas convencionales como Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en una y dos dimensiones, Infrarrojo, Espectrometría de Masas y Análisis Elemental.
- 3.- Obtener las estructuras cristalinas de algunas de las moléculas mediante difracción de Rayos X de monocristal y de manera complementaria modelar algunas de las moléculas de interés a nivel de mecánica molecular en combinación con química cuántica (MM/QC).



## 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

---

### 4.1 Reactivos

Para la preparación tanto de los precursores como de las iminas macrocíclicas se emplearon diferentes reactivos y disolventes los cuales fueron adquiridos comercialmente a Sigma-Aldrich y J. T. Baker.

Para la síntesis de los precursores se utilizó salicilaldehído 98 %,  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno 97 %,  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*m*-xileno 97 %, bis-cloroetil-éter 99 %, carbonato de potasio y *N,N'*-dimetilformamida (DMF) anhidra 99.8 % (Aldrich). Para monitorear la obtención de estos compuestos se empleó cromatografía de capa fina (CCF), para lo cual se empleó sílica gel 60 F<sub>254</sub>, (Merck), y los disolventes heptano 99 % y acetona 99.5 % (Aldrich) para la purificación de los mismos.

En el caso de las reacciones llevadas a cabo para la formación de las iminas macrocíclicas se emplearon las diaminas propilendiamina 99 %, butilendiamina 99 %, pentilendiamina, hexilendiamina 99 %, *m*-fenilendiamina y los disolventes, cloroformo 99.98 % y etanol 95 %, como medio de reacción. A excepción de la hexilendiamina que fue comprada a Fluka y del cloroformo a J. T. Baker, los demás reactivos fueron adquiridos a Aldrich.

En las reacciones de reducción se utilizó como disolvente tetrahidrofurano (THF) anhidro 99.9 % de la marca Aldrich y como agente reductor borohidruro de litio (LiBH<sub>4</sub>) 90 % de la marca Aldrich.

Para la caracterización de los compuestos se llevaron a cabo experimentos de Resonancia Magnética Nuclear para lo cual se utilizó cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) 99.8 % D y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) 99.9 % D, ambos de Aldrich.

## 4.2 Equipo

Durante el desarrollo de la fase experimental se emplearon diversos equipos, los cuales fueron de gran utilidad tanto en la purificación como en la caracterización de los compuestos obtenidos.

### 4.2.1 Lámpara UV/Vis

Este equipo se utilizó cuando se monitoreaba el curso de las reacciones de síntesis de todos los compuestos por CCF, así como para confirmar la obtención de los mismos. Esta lámpara corresponde al modelo ENF-260C de 115 Volts de la marca Spectroline, misma que fue utilizada con una cámara de la misma marca, modelo CM-10.

### 4.2.2 Punto de Fusión

Para la determinación del punto de fusión de los precursores y macrociclos obtenidos se utilizaron dos equipos, el Electrothermal con un termómetro de mercurio que va de 0 a 400 °C con escala de 1°C y el equipo Büchi B-540 con termómetro digital.

### 4.2.3 Espectroscopía de Infrarrojo

El equipo empleado fue un FT-IR Perkin Elmer modelo Spectrum GX y se utilizó como matriz bromuro de potasio (KBr).

### 4.2.4 Resonancia Magnética Nuclear

Este equipo se utilizó para la caracterización de todos los compuestos obtenidos. Específicamente fueron empleadas las técnicas monodimensionales de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{11}\text{B}$ . Además, para lograr la asignación inequívoca de los protones y carbonos en los espectros de todas las moléculas, se complementó con técnicas en dos dimensiones como COSY y HETCOR. Los desplazamientos químicos están indicados en partes por millon (ppm) y se utilizó como referencia interna tetrametilsilano (TMS) en  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  en  $^{11}\text{B}$ . Los equipos empleados fueron un espectrómetro de la marca Bruker Avance de 400 MHz y dos espectrómetros Variant UNITY INOVA de 400 y 500 MHz.

#### 4.2.5 Espectrometría de Masas

Como parte complementaria de la caracterización se empleó un equipo de espectrometría de masas de alta resolución JEOL JMS- 700 con un modo de ionización positiva de bombardeo atómico acelerado (FAB<sup>+</sup>).

#### 4.2.6 Análisis Elemental

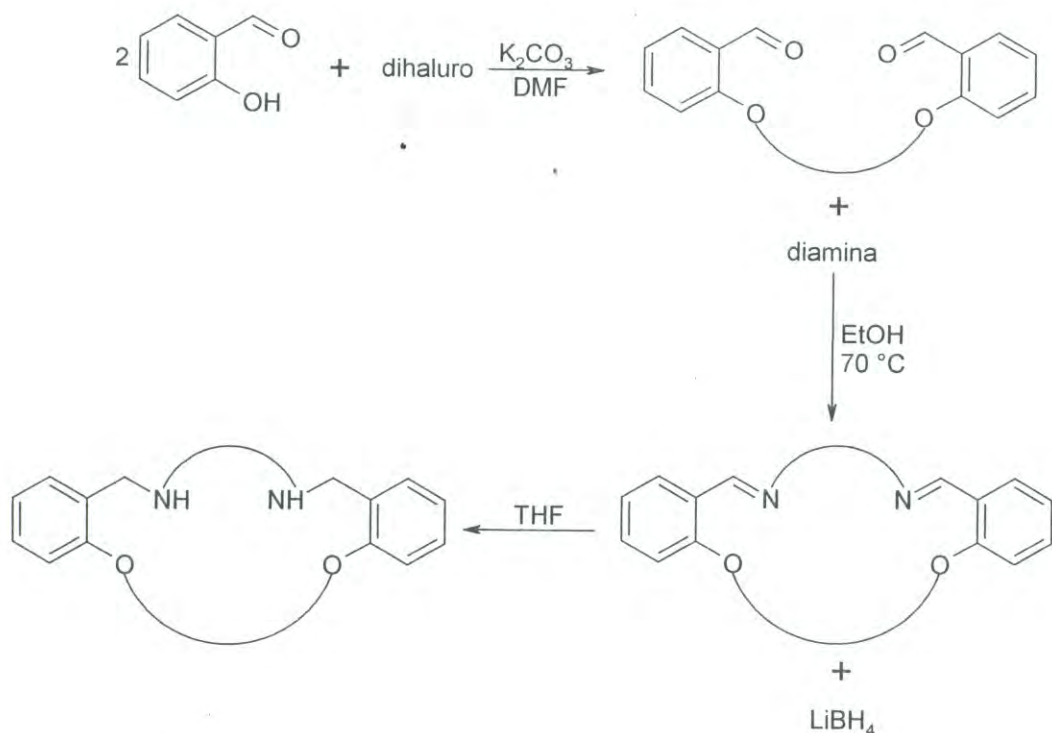
Se obtuvieron los datos acerca de las moléculas como son los porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno utilizando un equipo para análisis elemental Elemental Vario EL III.

#### 4.2.7 Difracción de Rayos X

Para algunas de las moléculas sintetizadas se logró obtener estructura cristalina. Estos estudios se llevaron a cabo en un difractor BRUKER-AXS APEX con un detector de área ( $\lambda_{\text{MoK}\alpha}=0.71069 \text{ \AA}$ , monocromador: gráfito). 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].

### 4.3 Estrategia de Síntesis de los Macrociclos

La ruta de síntesis llevada a cabo para preparar los macrociclos tipo bases de Schiff consistió en dos etapas. La primera de ellas consiste en la obtención de las moléculas precursoras mediante la síntesis de Williamson. Una vez sintetizados y caracterizados estos compuestos se procedió a la siguiente etapa que consistió en obtener los macrociclos tipo bases de Schiff. Una etapa adicional se llevó a cabo en algunos de los macrociclos y esta consistió en realizar las reducciones de sus grupos imina. En el **Esquema 2** se muestran con más detalle las etapas de la obtención de dichos compuestos.

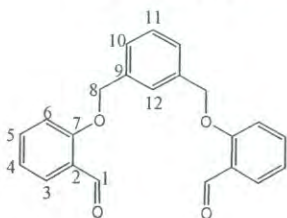


**Esquema 2.-** Estrategia de síntesis de los macrociclos tipo bases de Schiff.

#### 4.4 Síntesis de las Moléculas Precursoras

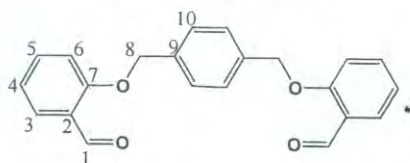
Las reacciones llevadas a cabo para obtener las moléculas precursoras están basadas en la síntesis de Williamson, esta reacción es de sustitución nucleofílica y consiste en la formación de éteres a partir de un fenol y un dihalogenuro de alquilo en presencia de una base y utilizando un disolvente aprótico polar y en condiciones estequiométricas 2:1 (alcohol: dihalogenuro). La reacción procede por medio de la desprotonación de los fenoles por efecto de la base, 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.

#### 4.4.1 Precursor 1



Para la obtención del precursor 1, se adicionaron 5.65 g de  $K_2CO_3$  (0.04 moles) a 25 mL de una solución de 1.00 g de salicinaldehído (0.008 moles) en DMF anhidro. Esta suspensión se mantuvo en agitación durante una hora a una temperatura de 80 °C. Transcurrido este tiempo se adicionaron a la mezcla 1.08 g de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*m*-xileno (0.004 moles). El curso de esta reacción fue monitoreado mediante cromatografía de capa fina (CCF) comparando la mezcla de reacción contra las materias primas y eluyendo en un sistema heptano-acetona (60:40). Una vez transcurrida la reacción se procedió a filtrar la mezcla para separar la sal ( $K_2CO_3$ ), y concentrar la fracción líquida. Una vez evaporado por completo el disolvente se agregó acetona y se obtuvo un producto sólido color café claro el cual posteriormente se secó en estufa de vacío, el cual mostró ser soluble en DMF, DMSO y  $CHCl_3$ . Rendimiento: 95 %, p.f. 112-114 °C. RMN  $^1H$  400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz): 10.55 (s, 2H, H-1), 7.86 (dd,  $^3J= 7.6$ ,  $^4J= 2$ , 2H, H-3), 7.57 (d,  $^3J=1.6$ , 1H, H-10), 7.54 (dt,  $^4J=1.6$ ,  $^3J=8$ , 2H, H-5), 7.45 (t,  $^3J= 1$ , 1H, H-11), 7.46 (s, 1H, H-12), 7.08 (t,  $^3J= 1.6$ , 2H, H-4), 7.05 (d,  $^3J= 8$ , 2H, H-6), 5.23 (s, 4H, H-8). RMN  $^{13}C$   $\delta$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 189.8 (C-1), 161.0 (C-7), 136.9 (C-9), 136.1 (C-10), 129.4 (C-12), 128.8 (C-3), 127.3 (C-11), 126.2 (C-5), 125.3 (C-2), 121.3 (C-6), 113.1 (C-4), 70.4 (C-8). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3014 (w), 2935 (w), 2878 (m), 2765 (w), 1668 (s), 1600 (s), 1482 (s), 1459 (s), 1403 (m), 1369 (m), 1303 (s), 1288 (s), 1233 (s), 1185 (m), 1164 (m), 1104 (m), 1008 (s), 898 (m), 846 (m), 821 (m), 790 (m), 773 (m), 711 (s). FAB-MS:  $m/z$  (%) 347 ( $[M^+]$ , 25), 307 (21), 289 (13), 225 (45), 224 (13), 197 (16), 195 (11), 154 (100), 136 (64), 121 (9), 106 (6). AE: calculado para  $C_{22}H_{18}O_4$ : C, 76.29; H, 5.24; O, 18.48; Encontrado: C, 75.96; H, 5.239; O, 18.80.

#### 4.4.2 Precursor 2



La síntesis de este precursor se realizó bajo las mismas condiciones que para el caso anterior.

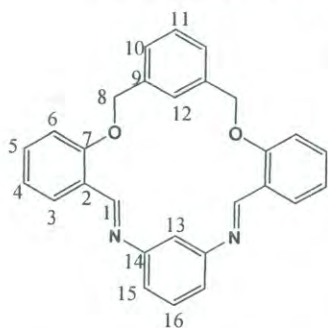
La purificación de ese compuesto fue similar a la empleada para **1**, sólo que en este caso al

separar la sal de la mezcla de reacción se aisló al producto en forma de cristales. Este producto es soluble en DMF, DMSO y  $\text{CHCl}_3$ . Rendimiento: 98 %, p.f.= 188-190 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz): 10.57 (s, 2H, H-1), 7.87 (dd,  $^3J= 8.0$ ,  $^4J= 1.8$ , 2H, H-3), 7.56 (dt,  $^3J= 8.0$ ,  $^4J= 1.8$ , 2H, H-5), 7.50 (s, 4H, H-10), 7.07 (t,  $^3J= 8.0$ , 2H, H-4), 7.05 (d,  $^3J= 8.0$ , 2H, H-6), 5.23 (s, 4H, H-8). RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) : 189.9 (C-1), 161.1 (C-7), 136.4 (C-9), 136.1 (C-5), 128.8 (C-3), 127.9 (C-10), 125.4 (C-2), 121.3 (C-4), 113.2 (C-6), 70.3 (C-8). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\delta$  2936 (w), 2850 (m), 2763 (m), 1687 (s), 1599 (s), 1488 (s), 1458 (s), 1401 (m), 1376 (s), 1307 (s), 1286 (s), 1242 (s), 1191 (s), 1164 (s), 1102 (s), 1009 (s), 994 (s), 866 (m), 851 (m), 803 (m), 779 (s). FAB-MS:  $m/z$  (%) 347 ( $[\text{M}^+]$ , 28), 329 ( $\uparrow$ ), 307 (22), 289 (14), 273 (2), 260 (2), 242 (2), 225 (9), 219 (5), 192 (100), 165 (4). AE calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : C, 77.40; H, 5.41; O, 17.18. Encontrado: C, 62.86; H, 4.327; O, 32.81.

#### 4.5 Obtención de Iminas Macrocíclicas

La reacción por medio de la cual se obtuvieron las iminas es de adición nucleofílica. Esta consiste en la condensación entre un aldehído y una amina o diamina primarias para obtener como producto una imina acíclica o cíclica, respectivamente. El mecanismo consiste en el ataque 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  $\text{C}=\text{N}$ .

### 4.5.1 Macrociclo 3



La reacción para la obtención de este macrociclo se llevó a cabo mezclando 0.16 g de **1** (0.46 mmol) con 0.05 g de *m*-fenilendiamina (0.46 mmol) en 40 mL de etanol, a una temperatura de 70 °C y agitación constante. Transcurridas 24 horas de reacción se apagó la temperatura y el tubo se sacó del baño de aceite para ser enfriado a temperatura ambiente y posteriormente a -10 °C en un refrigerador, durante 15 horas. Después de enfriar el producto obtenido en forma de cristales fue separado de la fracción líquida por medio de filtración al vacío. En las **Tablas 1** y **2** se muestran los datos comparativos entre las distancias y ángulos de enlace obtenidos mediante difracción de rayos X y los modelos moleculares. Rendimiento: 30.5 %, p.f.= 311-314 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, *J*, Hz): 9.07 (s, 2H, H-1), 8.22, (dd, <sup>3</sup>*J*= 2, <sup>4</sup>*J*= 8, 2H, H-3), 7.94 (s, 1H, H-12), 7.49 (dt, <sup>3</sup>*J*= 8, <sup>4</sup>*J*= 2, 2H, H-5), 7.35 (m, 2H, H-10, H-11), 7.21 (d, <sup>4</sup>*J*= 2, 1H, H-15), 7.17 (t, <sup>3</sup>*J*= 1, H-16), 7.12 (d, <sup>3</sup>*J*= 8, 2H, H-6), 7.10 (t, <sup>3</sup>*J*= 8, 2H, H-4), 6.90 (t, <sup>4</sup>*J*= 2, 1H, H-13), 5.09 (s, 4H, H-8). RMN <sup>13</sup>C δ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 158.4 (C-1), 157.2 (C-7), 153.6 (C-14), 136.5 (C-9), 132.7 (C-5), 128.9 (C-16), 128.8 (C-3), 128.4 (C-11), 127.0 (C-10), 124.3 (C-12), 121.5 (C-4), 121.2 (C-15), 112.0 (C-2), 112.0 (C-13), 108.1 (C-6), 71.2 (C-8). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν 3063 (w), 3006 (w), 2928 (w), 2876 (w), 1615 (s), 1599 (s), 1574 (s), 1478 (s), 1456 (s), 1368 (s), 1299 (s), 1265 (s), 1226 (s), 1162 (s), 1145 (m), 11034 (s), 1006 (s), 964 (m), 864 (m), 763 (s). FAB-MS: *m/z* (%) 419 ([M<sup>+</sup>], (15), 391 (7), 346 (5), 341 (5), 329 (3), 307 (100), 289 (38), 273 (7), 260 (5), 235 (5), 219 (9). AE calculado para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 80.35; H, 5.30; N, 6.69; O, 7.66. Encontrado: C, 80.45; H, 5.288; N, 6.922; O, 7.34.

**Tabla 1. - Distancias de enlace [Å] del macrociclo 3.**

Obtenidas		Calculadas	
O(1)-C(1)	1.379(5)	O(1)-C(1)	1.378 1
O(1)-C(28)	1.413(5)	O(1)-C(28)	1.413 1
O(2)-C(16)	1.367(5)	O(2)-C(16)	1.366 1
O(2)-C(21)	1.418(5)	O(2)-C(21)	1.418 1
N(1)-C(7)	1.277(5)	N(1)-C(7)	1.277 1
N(1)-C(8)	1.415(5)	N(1)-C(8)	1.415
N(2)-C(14)	1.263(5)	N(2)-C(14)	1.263
N(2)-C(10)	1.427(5)	N(2)-C(10)	1.427
C(1)-C(6)	1.382(6)	C(1)-C(6)	1.384
C(1)-C(2)	1.387(6)	C(1)-C(2)	1.387
C(2)-C(3)	1.394(5)	C(2)-C(3)	1.393
C(2)-C(7)	1.458(5)	C(2)-C(7)	1.458
C(3)-C(4)	1.372(6)	C(3)-C(4)	1.373
C(4)-C(5)	1.364(7)	C(4)-C(5)	1.364
C(5)-C(6)	1.378(6)	C(5)-C(6)	1.378
C(8)-C(13)	1.383(6)	C(8)-C(13)	1.383
C(8)-C(9)	1.388(5)	C(8)-C(9)	1.389
C(9)-C(10)	1.389(5)	C(9)-C(10)	1.390
C(10)-C(11)	1.386(6)	C(10)-C(11)	1.387
C(11)-C(12)	1.370(5)	C(11)-C(12)	1.370
C(12)-C(13)	1.369(5)	C(12)-C(13)	1.370
C(14)-C(15)	1.457(5)	C(14)-C(15)	1.457
C(15)-C(20)	1.383(5)	C(15)-C(20)	1.383
C(15)-C(16)	1.400(6)	C(15)-C(16)	1.400
C(16)-C(17)	1.383(6)	C(16)-C(17)	1.383
C(17)-C(18)	1.379(7)	C(17)-C(18)	1.378
C(18)-C(19)	1.376(8)	C(18)-C(19)	1.376
C(19)-C(20)	1.378(6)	C(19)-C(20)	1.378
C(21)-C(22)	1.500(6)	C(21)-C(22)	1.499
C(22)-C(27)	1.351(7)	C(22)-C(27)	1.351
C(22)-C(23)	1.389(6)	C(22)-C(23)	1.389
C(23)-C(24)	1.381(6)	C(23)-C(24)	1.382
C(24)-C(25)	1.379(7)	C(24)-C(25)	1.379
C(24)-C(28)	1.491(6)	C(24)-C(28)	1.491



Continuación **Tabla 1**

Obtenidas		Calculadas	
C(25)-C(26)	1.359(7)	C(25)-C(26)	1.359
C(26)-C(27)	1.373(7)	C(26)-C(27)	1.373

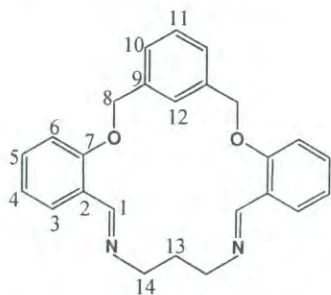
**Tabla 2.** - Ángulos de enlace [°] del macrociclo 3.

Obtenido		Calculado	
C(1)-O(1)-C(28)	118.9(4)	C(1)-O(1)-C(28)	118.90
C(16)-O(2)-C(21)	118.9(4)	C(16)-O(2)-C(21)	118.91
C(7)-N(1)-C(8)	117.0(4)	C(7)-N(1)-C(8)	117.02
C(14)-N(2)-C(10)	117.3(4)	C(14)-N(2)-C(10)	117.32
O(1)-C(1)-C(6)	124.5(5)	O(1)-C(1)-C(6)	124.52
O(1)-C(1)-C(2)	115.1(4)	O(1)-C(1)-C(2)	115.21
C(6)-C(1)-C(2)	120.3(5)	C(6)-C(1)-C(2)	120.27
C(1)-C(2)-C(3)	118.6(4)	C(1)-C(2)-C(3)	118.63
C(1)-C(2)-C(7)	120.9(4)	C(1)-C(2)-C(7)	120.86
C(3)-C(2)-C(7)	120.5(4)	C(3)-C(2)-C(7)	120.50
C(4)-C(3)-C(2)	121.0(5)	C(4)-C(3)-C(2)	121.05
C(5)-C(4)-C(3)	119.5(5)	C(5)-C(4)-C(3)	119.34
C(4)-C(5)-C(6)	121.1(5)	C(4)-C(5)-C(6)	121.26
C(5)-C(6)-C(1)	119.5(5)	C(5)-C(6)-C(1)	119.43
N(1)-C(7)-C(2)	122.5(4)	N(1)-C(7)-C(2)	122.48
C(13)-C(8)-C(9)	118.9(4)	C(13)-C(8)-C(9)	118.96
C(13)-C(8)-N(1)	118.7(4)	C(13)-C(8)-N(1)	118.72
C(9)-C(8)-N(1)	122.3(4)	C(9)-C(8)-N(1)	122.27
C(8)-C(9)-C(10)	120.3(4)	C(8)-C(9)-C(10)	120.26
C(11)-C(10)-C(9)	119.5(4)	C(11)-C(10)-C(9)	119.55
C(11)-C(10)-N(2)	118.0(4)	C(11)-C(10)-N(2)	118.03
C(9)-C(10)-N(2)	122.4(4)	C(9)-C(10)-N(2)	122.42
C(12)-C(11)-C(10)	119.9(4)	C(12)-C(11)-C(10)	119.91
C(13)-C(12)-C(11)	120.6(4)	C(13)-C(12)-C(11)	120.62
C(12)-C(13)-C(8)	120.7(4)	C(12)-C(13)-C(8)	120.66
N(2)-C(14)-C(15)	123.3(4)	N(2)-C(14)-C(15)	123.31
C(20)-C(15)-C(16)	118.3(4)	C(20)-C(15)-C(16)	118.31

Continuación **Tabla 2**

Obtenido		Calculado	
C(20)-C(15)-C(14)	121.5(4)	C(20)-C(15)-C(14)	121.51
C(16)-C(15)-C(14)	120.2(4)	C(16)-C(15)-C(14)	120.17
O(2)-C(16)-C(17)	123.5(5)	O(2)-C(16)-C(17)	123.50
O(2)-C(16)-C(15)	116.1(4)	O(2)-C(16)-C(15)	116.08
C(17)-C(16)-C(15)	120.5(5)	C(17)-C(16)-C(15)	120.42
C(18)-C(17)-C(16)	119.2(6)	C(18)-C(17)-C(16)	119.27
C(19)-C(18)-C(17)	121.6(5)	C(19)-C(18)-C(17)	121.56
C(18)-C(19)-C(20)	118.6(5)	C(18)-C(19)-C(20)	118.57
C(19)-C(20)-C(15)	121.8(5)	C(19)-C(20)-C(15)	121.83
O(2)-C(21)-C(22)	108.3(4)	O(2)-C(21)-C(22)	108.28
C(27)-C(22)-C(23)	118.8(5)	C(27)-C(22)-C(23)	118.76
C(27)-C(22)-C(21)	119.3(5)	C(27)-C(22)-C(21)	119.30
C(23)-C(22)-C(21)	121.9(5)	C(23)-C(22)-C(21)	121.93
C(24)-C(23)-C(22)	121.8(5)	C(24)-C(23)-C(22)	121.82
C(25)-C(24)-C(23)	117.6(5)	C(25)-C(24)-C(23)	117.52
C(25)-C(24)-C(28)	121.0(5)	C(25)-C(24)-C(28)	121.10
C(23)-C(24)-C(28)	121.4(5)	C(23)-C(24)-C(28)	121.37
C(26)-C(25)-C(24)	120.7(6)	C(26)-C(25)-C(24)	120.70
C(25)-C(26)-C(27)	120.9(6)	C(25)-C(26)-C(27)	120.91
C(22)-C(27)-C(26)	120.3(6)	C(22)-C(27)-C(26)	120.26
O(1)-C(28)-C(24)	107.9(4)	O(1)-C(28)-C(24)	107.92

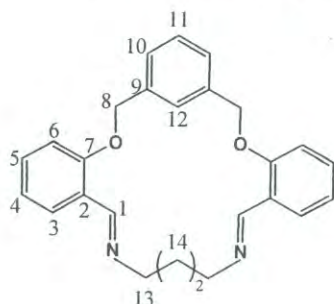
#### 4.5.2 Macrociclo 4



La reacción se llevó a cabo mezclando 0.16 g de **1** (0.46 mmol) con 0.0342 g de propilendiamina (0.46 mmol) y empleando 40 mL de etanol como medio de reacción. La temperatura de 70 °C se mantuvo constante al igual que la agitación. Transcurridas 48 horas se sacó el tubo del baño de aceite, el cual se enfrió a temperatura ambiente por unos minutos y posteriormente en un refrigerador a -10 °C. Después de 12 horas en el refrigerador se observó la formación de un precipitado color blanco, el cual se separó de la fracción

líquida, se lavó con hexano y se secó. Rendimiento: 38.9 %, p.f.= 194.7-197.4 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, J, Hz): 8.83 (s, 2H, H-1), 8.02 (dd, <sup>3</sup>J= 8, <sup>4</sup>J= 2, 2H, H-3), 7.92 (s, 1H, H-12), 7.38 (dt, <sup>3</sup>J= 8, <sup>4</sup>J= 2, 2H, H-5), 7.28 (m, 1H, H-10), 7.28 (m, 1H, H-11), 7.03 (d, <sup>3</sup>J= 8, 2H, H-6), 7.01 (t, <sup>3</sup>J= 8, 2H, H-4), 5.20 (s, 4H, H-8), 3.59 (t, 4H, H-14), 2.251 (m, 2H, H-13). RMN <sup>13</sup>C δ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 161.8 (C-1), 157.0 (C-7), 137.5 (C-9), 131.8 (C-5), 128.2 (C-3), 127.6 (C-11), 125.9 (C-12), 125.0 (C-10), 124.0 (C-2), 121.2 (C-4), 111.9 (C-6), 69.3 (C-8), 57.2 (C-14), 29.7 (C-13). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν 3680 (w), 3654 (w), 3446 (m), 2911 (w), 2886 (w), 1640 (s), 1598 (s), 1489 (m), 1449 (s), 1371 (m), 1290 (m), 1241 (s), 1044 (m), 752 (m). FAB-MS: m/z (%) 385 ([M<sup>+</sup>], 100), 369 (2), 341 (2), 309 (9), 307 (57), 289 (26), 273 (5), 260 (3), 242 (3), 235 (4), 219 (5), 207 (2), 202 (1). AE calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 78.08; H, 6.29; N, 7.29; O, 8.34. Encontrado: C, 78.63; H, 6.289; N, 7.267; O, 7.814.

#### 4.5.3 Macrociclo 5

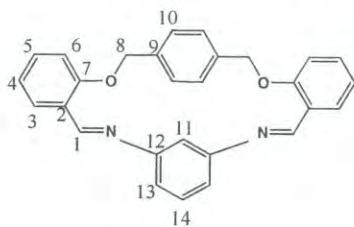


La reacción procedió con la mezcla de 0.16 g de **1** (0.46 mmol) con 0.0370 g de la butilendiamina (0.46 mmol) en un volumen de 10 mL de etanol. Al igual que para las reacciones anteriores se empleó un baño de aceite mineral donde la agitación y temperatura (70 °C) se mantuvieron constantes.

Transcurridas 21 horas se paró la reacción sacando la ampollita del baño de aceite y enfriando a temperatura ambiente por unos minutos y después en un refrigerador a -10 °C donde se observó la formación de un precipitado de color ligeramente amarillento. La diferencia en cuanto al volumen de etanol utilizado en esta ocasión es debida a que esta reacción se llevó a cabo en ampollitas de una menor capacidad. Una vez obtenido el sólido en la ampollita éste se separó y se lavó con hexano. Rendimiento: 44 %, p.f.= 96.7-101.5 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, J, Hz): 8.80 (s, 2H, H-1), 7.97 (dd, <sup>3</sup>J= 8, <sup>4</sup>J= 2, 2H, H-3), 7.74 (s, 1H, H-12), 7.41 (dt, <sup>3</sup>J= 8, <sup>4</sup>J= 2, 2H, H-5), 7.31 (m, 1H, H-10), 7.31 (m, 1H, H-11), 6.97 (t, <sup>3</sup>J= 8, 2H, H-4), 6.93 (d, <sup>3</sup>J= 8, 2H, H-6), 5.16 (s, 4H, H-8), 3.67 (t, 4H, H-13), 1.26 (q, 4H, H-14). RMN <sup>13</sup>C δ

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 157.6 (C-1), 156.7 (C-7), 137.6 (C-9), 131.6 (C-5), 128.4 (C-11), 127.3 (C-3), 126.5 (C-12), 125.3 (C-10), 124.7 (C-2), 121.1 (C-4), 111.9 (C-6), 69.5 (C-8), 60.5 (C-13), 26.9 (C-14). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): δ 3331 (w), 3029 (w), 2938 (s), 2839 (s), 1638 (s), 1599 (s), 1581 (m), 1488 (s), 1456 (s), 1372 (s), 1342 (m), 1298 (s), 1286 (s), 1242 (s), 1156 (s), 1111 (m), 1017 (s), 999 (s), 789 (m), 749 (s). FAB-MS: m/z (%) 398 ([M<sup>+</sup>], 7), 329 (29), 277 (22), 222 (8), 208 (6), 174 (37), 172 (24), 132 (45), 104 (100), 78 (54), 77 (28), 65 (6). AE calculado para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 78.36; H, 6.58; N, 7.03; O, 8.03. Encontrado: C, 73.01; H, 7.070; N, 8.284; O, 11.636.

#### 4.5.4 Macrociclo 6

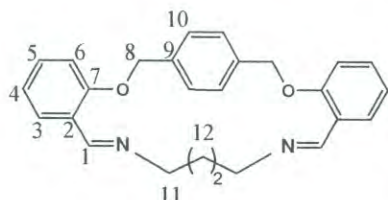


Para la obtención de este macrociclo, se mezclaron 0.16 g de **2** (0.46 mmol) con 0.05 g de *m*-fenilendiamina (0.46 mmol) en 40 mL de etanol. Las condiciones generales de reacción son iguales a las anteriores. Transcurrido el tiempo de reacción

la ampolla se sacó del baño de aceite, se enfrió al ambiente y posteriormente en un refrigerador a -10 °C donde se observó la formación de un sólido amarillento el cual fue separado con ayuda de filtración al vacío y lavado con hexano. Para separar la materia prima aún presente se agregó cloruro de metileno para disolver y hexano nuevamente para precipitar. Rendimiento: 52.6 %, p.f.= 161.4-163.6 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm, J, Hz): 8.64 (s, 2H, H-1), 8.103 (dd, <sup>3</sup>J= 8, <sup>4</sup>J=2, 2H, H-3), 7.48 (dt, <sup>3</sup>J= 8, <sup>4</sup>J= 2, 2H, H-5), 7.34 (t, <sup>3</sup>J= 8, 1H, H-14), 7.33 (t, <sup>3</sup>J= 8, 2H, H-4), 7.24 (s, 4H, H-10), 7.15 (dd, <sup>3</sup>J= 8, <sup>4</sup>J= 2, 2 H, H-13), 7.10 (d, <sup>3</sup>J= 8, 2H, H-6), 6.51 (t, <sup>4</sup>J= 2, 1H, H-11), 5.13 (s, 4H, H-8). RMN <sup>13</sup>C δ (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 159.9 (C-1), 156.6 (C-7), 153.0 (C-12), 137.4 (C-9), 132.8 (C-5), 129.6 (C-10), 129.3 (C-14), 127.5 (C-3), 126.0 (C-4), 122.9 (C-13), 121.8 (C-11), 114.7 (C-2), 105.9 (C-6), 73.6 (C-8). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν 3057 (w), 3034 (w), 2942 (w), 2878 (w), 1614 (s), 1598 (s), 1573 (s), 1483 (s), 1452 (s), 1420 (m), 1360 (s), 1261 (s), 1160 (s), 1138 (m), 1100 (s), 1038 (m), 985 (s), 955 (s), 893 (m), 855 (m), 748 (s). FAB-MS: m/z (%) 419 ([M<sup>+</sup>], 100), 418 (16), 314 (3), 307 (83), 289 (42), 230 (9), 219 (12), 207 (40), 190 (14). AE

calculado para  $C_{28}H_{22}N_2O_2$ : C, 80.36; H, 5.30; N, 6.69; O, 7.65. Encontrado: C, 79.34; H, 5.258; N, 6.781; O, 8.621.

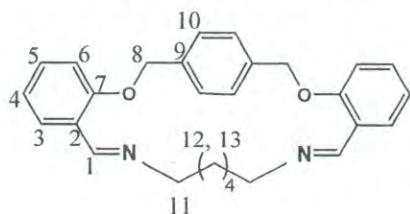
#### 4.5.5 Macrociclo 7



Se mezclaron 0.16 g de **2** (0.46 mmol) con 0.0370 g de butilendiamina (0.46 mmol) en 25 mL de etanol en temperatura y agitación constante. Una vez completado el tiempo de reacción se sacó el tubo del baño de aceite para

ser enfriado a temperatura ambiente por unos minutos y posteriormente en un refrigerador a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El sólido recuperado de esta reacción es insoluble en la mayoría de los disolventes comunes por lo tanto la caracterización por algunas técnicas fue imposible. Rendimiento: 30 %, p.f.=  $175\text{-}178\text{ }^{\circ}\text{C}$ . IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3398 (w), 3071 (w), 3034 (w), 2926 (m), 2880 (m), 2824 (m), 1911 (w), 1802 (w), 1688 (w), 1633 (s), 1598 (s), 1579 (s), 1519 (w), 1486 (s), 1452 (s), 1371 (s), 11296 (s), 1284 (s), 1239 (s), 1158 (s), 1105 (s), 1042 (s), 1003 (s), 799 (s), 749 (s). FAB-MS: m/z (%) 399 ( $[M]^+$ , 31), 391 (4), 371 (3), 345 (6), 307 (100), 289 (52), 273 (9), 235 (10), 196 (4), 192 (12), 165 (10). AE calculado para  $C_{26}H_{26}N_2O_2$ : C, 78.36; H, 6.58; N, 7.03; O, 8.03. Encontrado: C, 78.32; H, 7.092; N, 6.678; O, 7.91.

#### 4.5.6 Macrociclo 8



La reacción se llevó a cabo mezclando 0.16 g (0.46 mmol) de **1** con 0.0537 g (0.46 mmol) de hexilendiamina en 25 mL de etanol, con agitación y temperatura constantes ( $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

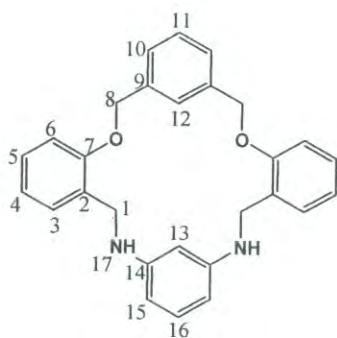
Transcurrido el tiempo de reacción se sacó el tubo del baño de aceite y se enfrió por unos minutos, durante este tiempo se observó la formación de un abundante precipitado color blanco. Este producto se separó de la fracción líquida mediante vacío. Rendimiento: 85.05 %, p.f.=  $164.5\text{-}166.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz): 8.72 (s, 2H, H-1), 7.82 (dd,  $^3J = 8$ ,  $^4J = 2$ , 2H, H-3), 7.43 (s, 4 H, H-10), 7.38 (dt,  $^3J = 8$ ,  $^4J = 2$ , 2H, H-5), 7.04 (d,  $^4J = 1$ , 2H, H-6), 7.00 (dt,  $^3J = 8$ , 2H, H-4), 5.15 (s, 4H, H-8), 3.61 (t, 4

H. H-11), 1.70 (m, 4H, H-12) 1.38 (m, 4H, H-13). RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ( $\delta$ , ppm): 157.9 (C-1), 136.7 (C-7), 131.6 (C-9), 127.8 (C-5), 127.7 (C-3), 127.5 (C-10), 126.1 (C-2), 121.5 (C-4), 113.1 (C-6), 70.3 (C-8), 61.1 (C-11), 29.6 (C-12), 26.2 (C-13). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): ( 3066 (w), 3027 (w), 2930 (s), 2854 (m), 2830 (m), 1644 (s), 1598 (s), 1577 (m), 1518 (m), 1438 (s), 1456 (s), 1374 (s), 1340 (m), 1298 (s), 1281 (s), 1250 (s), 1234 (s), 1160 (m), 1036 (s), 1008 (s), 750 (s). FAB-MS: m/z (%) 427 ([M+], (100), 426 (9), 322 (3), 307 (18), 289 (12), 273 (2), 257 (2), 242 (2), 222(5), 208 (7), 204 (12), 202 (7), 165 (4). AE calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ : %C= 78.84, %H= 7.09, %N= 6.57, %O= 7.50; encontrado: %C= 77.70, %H= 6.993, %N= 6.716, %O= 8.591.

## 4.6 Reacciones de Reducción

Se realizaron dos reacciones de reducción de los grupos imina presentes en los macrociclos tipo bases de Schiff (**3** y **8**) para generar de esta forma dos macrociclos con grupos amino (tipo azaciclofanos). El agente reductor empleado fue borohidruro de litio y THF anhidro como disolvente.

### 4.6.1 Macrociclo 9

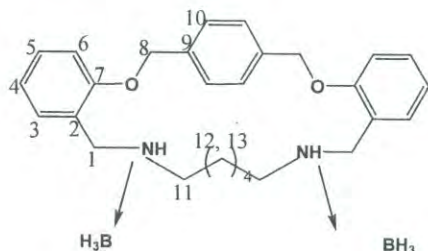


La reacción se llevó a cabo mezclando 0.05 g (0.11 mmol) de **3** con 0.005 g (0.11 mmol) de  $\text{LiBH}_4$  y utilizando 8 mL de THF anhidro como disolvente. La temperatura de 60 °C y la agitación se mantuvieron constantes durante las 23 horas de reacción, misma que fue monitoreada por medio de CCF utilizando el sistema heptano-acetona (60:40) como eluyente. En

todos los ensayos realizados durante el curso de la reacción, se observaron dos RF diferentes a la materia prima en el carril del producto, lo cual indicaba la presencia de dos productos. Una vez detenida la reacción se agregó agua para desactivar al agente reductor y se procedió a evaporar el disolvente para hacer la extracción del producto en un sistema agua-cloroformo. Una vez recuperada la fase orgánica (cloroformo), se evaporó el disolvente lográndose recuperar un

sólido de color ligeramente amarillento, el cual fue secado en estufa de vacío. Rendimiento: 83.5 %, p.f.= 210-212 °C. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm,  $J$ , Hz): 7.64(s, 1H, H-12), 7.29 (m, 1H, H-10), 7.43 (dd,  $^3J= 8$ , 2H, H-3), 7.29 (m, 1H, H-11), 7.09 ( dt,  $^3J= 8$ ,  $^4J= 2$ , 2H, H-5), 6.93 (t,  $^3J= 8$ , 1H, H-16), 6.87 (t,  $3J= 8$ , 2H, H-4), 6.78 (d,  $3J= 8$ , 2H, H-6), 6.08(dd,  $^3J= 8$ ,  $^4J=2$ , 1H, H-15), 5.85(s,  $^4J= 2$ , 1H, H-13), 5.17 (s, 4H, H-8), 4.33(s, 2H, H-1), 1.55 (s, 2H, H-17). RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 155.9 (C-7), 149.2 (C-14), 138.1 (C-9), 129.5 (C-16), 128.6 (C-11), 128.6 (C-3), 127.9 (C-5), 127.8 (C-2), 126.5 (C-12), 125.1 (C-10), 120.9 (C-4), 111.9 (C-6), 103.5 (C-15), 97.2 (C-13), 69.6 (C-8), 42.97 (C-1). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3433 (s), 3034 (w), 2917 (m), 1612 (s), 1590 (s), 1519 (s), 1486 (s), 1458 (s), 1361 (m), 1306 (s), 1219 (s), 1155 (m), 1062 (m), 1035 (s), 810 (s), 924 (m), 810 (s), 778 (s), 755 (s). FAB-MS:  $m/z$  (%) 422 ( $[\text{M}^+]$ , 20), 420 (17), 401 (48), 341 (33), 327 (59), 281 (100), 267 (41), 207 (74), 191 (45).

#### 4.6.2 Macrociclo 10



La reacción se llevó a cabo mezclando 0.06 g de **8** (0.15 mmol) con 0.006 g de borohidruro de litio (0.15 mmol) en presencia 10 mL de THF anhidro como disolvente y manteniendo agitación y temperatura de 60 °C constantes. El curso de la reacción fue

monitoreado mediante CCF utilizando un sistema heptano-acetona (60:40), en el cual se observó la formación de un nuevo producto y la desaparición del macrociclo **8** después de siete horas y media, posteriormente la reacción se dejó toda la noche en agitación pero a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se quitó la agitación y se agregaron unas gotas de agua con el fin de desactivar al agente reductor. Posteriormente se evaporó el disolvente mediante aire y calor y se realizó una extracción en agua-cloroformo. Una vez separadas las dos fases, se evaporó la fase orgánica lográndose la recuperación de un total de 44 mg de un producto sólido de color blanco, cuyo punto de fusión se encuentra en un intervalo de 162-164 °C.

En RMN de  $^1\text{H}$  se observan las señales esperadas, sin embargo, el aspecto de este espectro no coincide con lo esperado para la molécula, ya que en este se observan protones diastereotópicos, y la multiplicidad e integración obtenidas no son las apropiadas para dicho compuesto. En el espectro de RMN de  $^{11}\text{B}$  se aprecia una señal en -16.97 ppm la cual confirma la presencia de este átomo en el macrociclo. En el espectro de  $^{11}\text{B}$  acoplado a H, se observa el ensanchamiento de la banda mencionada anteriormente (de 3764.4 Hz a 5621.6 Hz) e indica la presencia de átomos de hidrógeno unidos al de boro, por otro lado, en IR se observaron bandas que están estrechamente relacionadas a compuestos que poseen átomos de boro. Todos estos resultados llevaron a la conclusión de la existencia de un aducto (oxaazaciclofano-borano), el cual se confirmó mediante la obtención de la estructura de rayos X. En las **Tablas 3 y 4** se comparan las distancias y ángulos de enlace obtenidos por difracción de rayos X y mediante modelos moleculares. Rendimiento: (93%), p.f.= 162-164 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  (ppm) = 7.53 (m), 7.38 (m), 7.32 (bs), 7.04 (m), 5.15 (m), 3.92 (m), 2.62 (m), 1.70 (s), 1.38 (m), 1.10 (m) RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm) = 156.7, 136.5, 132.5, 132.4, 131.1, 128.8, 128.4, 122.8, 121.6, 121.5, 111.2, 70.0, 57.6, 57.4, 55.6, 54.7, 30.9, 26.3, 25.9. IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3282 (w), 3267 (w), 2962 (w), 2921 (s), 2854 (m), 2390(s), 2271(s), 1603 (m), 1589 (m), 1495 (m), 1455 (m), 1422 (m), 1289 (m), 1238 (s), 1198 (m), 1163 (m), 1118 (m), 1017 (s), 813 (m), 758 (s). Espectrometría de masas ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$  = 445 (55), 431 (100), 391 (25), 368 (20), 307 (62), 289 (55), 220 (62), 191 (20).



**Tabla 3.-** Distancias de enlace [Å] del macrociclo **10**.

Obtenido		Calculado	
B(1)-N(1)	1.635(9)	B(1)-(N)1	1.635
B(2)-N(2)	1.633(8)	B(2)-N(2)	1.633
N(1)-C(8)	1.474(6)	N(1)-C(8)	1.475
N(1)-C(7)	1.480(6)	N(1)-C(7)	1.479
N(2)-C(13)	1.495(6)	N(2)-C(13)	1.495
N(2)-C(14)	1.501(6)	N(2)-C(14)	1.501
O(1)-C(1)	1.374(6)	O(1)-C(1)	1.374
O(1)-C(26)	1.417(5)	O(1)-C(26)	1.418
O(2)-C(16)	1.377(6)	O(2)-C(16)	1.377
O(2)-C(21)	1.416(6)	O(2)-C(21)	1.416
C(1)-C(6)	1.369(7)	C(1)-C(6)	1.369
C(1)-C(2)	1.399(7)	C(1)-C(2)	1.399
C(2)-C(3)	1.388(7)	C(2)-C(3)	1.388
C(2)-C(7)	1.501(7)	C(2)-C(7)	1.501
C(3)-C(4)	1.372(8)	C(3)-C(4)	1.373
C(4)-C(5)	1.349(9)	C(4)-C(5)	1.349
C(5)-C(6)	1.383(8)	C(5)-C(6)	1.383
C(8)-C(9)	1.514(7)	C(8)-C(9)	1.515
C(9)-C(10)	1.529(7)	C(9)-C(10)	1.530
C(10)-C(11)	1.501(7)	C(10)-C(11)	1.501
C(11)-C(12)	1.529(7)	C(11)-C(12)	1.529
C(12)-C(13)	1.518(6)	C(12)-C(13)	1.517
C(14)-C(15)	1.503(7)	C(14)-C(15)	1.502
C(15)-C(20)	1.377(7)	C(15)-C(20)	1.378
C(15)-C(16)	1.377(7)	C(15)-C(16)	1.377
C(16)-C(17)	1.398(7)	C(16)-C(17)	1.398
C(17)-C(18)	1.386(7)	C(17)-C(18)	1.385
C(18)-C(19)	1.361(8)	C(18)-C(19)	1.362
C(19)-C(20)	1.379(8)	C(19)-C(20)	1.378
C(21)-C(22)	1.497(7)	C(21)-C(22)	1.497
C(22)-C(28)	1.372(7)	C(22)-C(28)	1.373
C(22)-C(23)	1.382(7)	C(22)-C(23)	1.381
C(23)-C(24)	1.364(7)	C(23)-C(24)	1.364

Continuación **Tabla 3**

Obtenido		Calculado	
C(24)-C(25)	1.391(7)	C(24)-C(25)	1.391
C(25)-C(27)	1.379(7)	C(25)-C(27)	1.378
C(25)-C(26)	1.501(7)	C(25)-C(26)	1.501
C(27)-C(28)	1.374(7)	C(27)-C(28)	1.375
C(31)-C(31)	1.737(7)	C(31)-C(31)	1.737
C(31)-C(32)	1.742(6)	C(31)-C(32)	1.742
C(31)-C(33)	1.748(6)	C(31)-C(33)	1.748

**Tabla 4.** - Ángulos de enlace[°] del macrociclo **10**.

Obtenido		Calculado	
C(8)-N(1)-C(7)	112.3(4)	C(8)-N(1)-C(7)	112.33
C(8)-N(1)-B(1)	116.4(5)	C(8)-N(1)-B(1)	116.38
C(7)-N(1)-B(1)	109.1(5)	C(7)-N(1)-B(1)	109.09
C(13)-N(2)-C(14)	110.7(4)	C(13)-N(2)-C(14)	110.71
C(13)-N(2)-B(2)	110.8(4)	C(13)-N(2)-B(2)	110.77
C(14)-N(2)-B(2)	112.5(4)	C(14)-N(2)-B(2)	112.46
C(1)-O(1)-C(26)	117.5(4)	C(1)-O(1)-C(26)	117.40
C(16)-O(2)-C(21)	118.7(4)	C(16)-O(2)-C(21)	118.69
O(1)-C(1)-C(6)	124.0(5)	O(1)-C(1)-C(6)	124.01
O(1)-C(1)-C(2)	115.2(5)	O(1)-C(1)-C(2)	115.15
C(6)-C(1)-C(2)	120.8(5)	C(6)-C(1)-C(2)	120.84
C(3)-C(2)-C(1)	117.6(5)	C(3)-C(2)-C(1)	117.62
C(3)-C(2)-C(7)	119.8(5)	C(3)-C(2)-C(7)	119.83
C(1)-C(2)-C(7)	122.2(5)	C(1)-C(2)-C(7)	122.18
C(4)-C(3)-C(2)	121.3(6)	C(4)-C(3)-C(2)	121.29
C(5)-C(4)-C(3)	119.8(6)	C(5)-C(4)-C(3)	119.76
C(4)-C(5)-C(6)	121.0(6)	C(4)-C(5)-C(6)	121.09
C(1)-C(6)-C(5)	119.4(6)	C(1)-C(6)-C(5)	119.36
N(1)-C(7)-C(2)	117.4(4)	N(1)-C(7)-C(2)	117.41
N(1)-C(8)-C(9)	114.4(4)	N(1)-C(8)-C(9)	114.38
C(8)-C(9)-C(10)	114.6(4)	C(8)-C(9)-C(10)	114.59
C(11)-C(10)-C(9)	112.9(4)	C(11)-C(10)-C(9)	112.83

Continuación **Tabla 4**

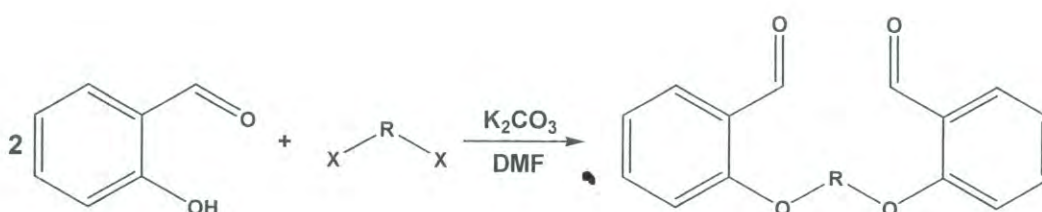
Obtenido		Calculado	
C(10)-C(11)-C(12)	113.5(4)	C(10)-C(11)-C(12)	113.51
C(13)-C(12)-C(11)	109.8(4)	C(13)-C(12)-C(11)	109.85
N(2)-C(13)-C(12)	114.6(4)	N(2)-C(13)-C(12)	114.64
N(2)-C(14)-C(15)	113.6(4)	N(2)-C(14)-C(15)	113.59
C(20)-C(15)-C(16)	118.6(5)	C(20)-C(15)-C(16)	118.64
C(20)-C(15)-C(14)	120.9(5)	C(20)-C(15)-C(14)	120.86

**4.6.2.1 Reacción para romper el enlace B-N.-** Se preparó una solución de NaOH 1M la cual se fue agregando gota a gota a un vaso de precipitado con agua con el fin de obtener una solución con un pH de 10. Posteriormente se agregaron 0.02 g (0.04 mm) de la molécula coordinada con Boro a esta solución la cual fue depositada en un matraz de fondo redondo con agitación y temperatura constantes durante 24 horas. Una vez transcurrido este tiempo se procedió a hacer una separación en un sistema agua-cloroformo, y posteriormente se efectuó la evaporación de estos disolventes, recuperándose con ello 0.0213 g de un sólido blanco en la fase acuosa y cantidades traza en la fase orgánica. Este sólido no funde en un intervalo de los 0-400 °C, sin embargo, alrededor de los 275 °C se observa un cambio ligero en la coloración (de blanco a gris). Por otro lado, en la caracterización por IR y RMN de <sup>1</sup>H no se observan las señales esperadas para este compuesto, llevando a la conclusión de que en esta reacción no se tuvo el éxito esperado.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Obtención de las Moléculas Precursoras

Los precursores **1** y **2** fueron obtenidos mediante la síntesis de Williamson (formación de éteres a partir de alcoholes) la cual consistió en la reacción entre el salicilaldehído y tres diferentes dihalogenuros en una estequiometría 2:1 (**Esquema 3**). Para la formación del alcóxido se utilizó como base carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) y se empleó dimetilformamida (DMF) como disolvente.



**Esquema 3.-** Método de obtención general de las moléculas precursoras.

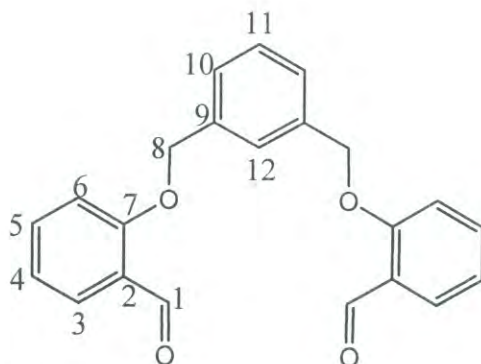
#### 5.1.1 Síntesis y Caracterización del Precursor 1

La reacción se llevó a cabo mediante la adición de  $K_2CO_3$  a una solución de salicilaldehído en DMF anhidro. Esta suspensión se mantuvo en agitación durante una hora a una temperatura de  $80\text{ }^\circ\text{C}$  y después de este tiempo se agregó a la mezcla el  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*m*-xileno. El curso de la reacción fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina (CCF) comparando la mezcla de reacción contra las materias primas y eluyendo en un sistema heptano-acetona (60:40), de tal forma que transcurridas 16 horas esta prueba reveló que las materias primas habían reaccionado por completo por lo que se procedió a detener la reacción.

Una vez transcurrida la reacción se procedió a filtrar la mezcla para separar la sal ( $K_2CO_3$ ), posteriormente, la fracción líquida fue concentrada en rotavapor con vacío para remover el DMF. Una vez evaporado por completo el disolvente se agregó acetona, lo cual permitió la obtención de un producto sólido de un color café claro que posteriormente se secó en estufa de vacío.

El producto aislado se obtuvo en un rendimiento del 95 %, con un punto de fusión entre 112-114 °C. Adicionalmente, se realizaron pruebas de solubilidad, el producto mostró alta solubilidad en DMF, DMSO y cloroformo.

En la **Figura 24** se muestra la estructura química del sólido obtenido. La caracterización de este producto se llevó a cabo utilizando RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  (correlación hetero y mononuclear), IR, espectrometría de masas (FAB) y análisis elemental.



**Figura 24.** - Estructura química del precursor **1**.

En el espectro de RMN de  $^1H$  se observa una señal en 10.54 ppm que pertenece al protón aldehídico de la molécula, las señales de la región aromática, comprendida entre 7.892 y 7.070 ppm y la señal correspondiente a los  $CH_2$  del xileno empleado, aparece en 5.2 ppm. El resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de la molécula **1** se muestra en

la **Tabla 5**. Es importante señalar que la integración obtenida para las señales de los protones de este compuesto coinciden con el número de protones esperados para la molécula. En IR destaca la banda de estiramiento C-O que aparece en  $1008\text{ cm}^{-1}$ , la cual evidencia la formación del éter; cabe mencionar que dicha banda no se encuentra en las materias primas utilizadas. La banda del estiramiento C=O se presenta en  $1668\text{ cm}^{-1}$ . Por último, en el espectro de masas aparece el ión molecular con un pico a  $m/z = 347$ .

**Tabla 5.-** Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del precursor **1**.

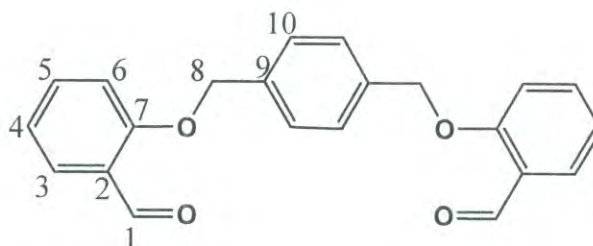
Señal	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
H1	10.55	s
H3	7.86	dd
H4	7.08	t
H5	7.54	dt
H6	7.06	d
H8	5.23	s
H10	7.57	d
H11	7.45	t
H12	7.46	s

### 5.1.2 Síntesis y Caracterización del Precursor 2

La síntesis de este precursor se realizó bajo las mismas condiciones empleadas en el caso anterior.

La metodología empleada para la purificación de este compuesto fue similar a la empleada para el precursor **1**, sólo que en este caso al separar la sal de la mezcla de reacción se obtuvo al producto en forma de cristales. Este producto se recuperó en un 98 % de rendimiento, como un sólido de color crema, con punto de fusión de  $188\text{-}190\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El compuesto es muy soluble en DMSO, DMF y cloroformo.

En la **Figura 25** se muestra la estructura química del compuesto obtenido. La caracterización de este producto se realizó mediante el uso de las técnicas mencionadas para el caso anterior.



**Figura 25.-** Estructura química del precursor **2**.

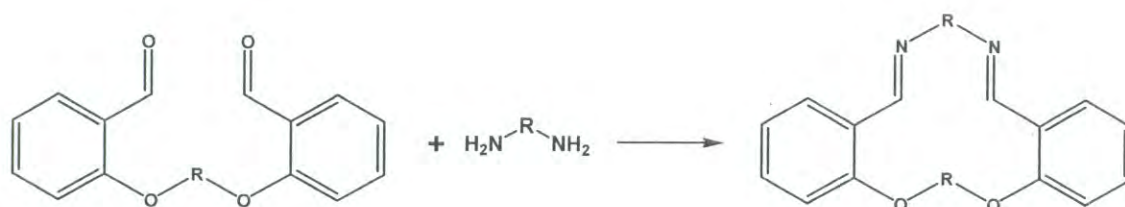
En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observa la señal perteneciente al protón del aldehído la cual aparece a 10.57 ppm, la región aromática comprendida entre 7.88 y 7.05 ppm y la señal de los protones  $\text{CH}_2$  del xileno que se encuentra en 5.22 ppm. El resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de esta molécula se presenta en la **Tabla 6**. En el espectro de IR se confirma la formación del éter mediante la aparición de la banda perteneciente al estiramiento C-O la cual se observa en  $1191\text{ cm}^{-1}$ . Finalmente en el espectro de masas se observa el ión molecular con un pico de  $m/z = 347$ .

**Tabla 6.-** Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del precursor **2**.

Señal	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
H1	10.57	s
H3	7.87	dd
H4	7.07	t
H5	7.56	dt
H6	7.05	d
H8	5.23	s
H10	7.50	s

## 5.2 Obtención de Macrociclos Tipo Bases de Schiff

Debido a la presencia de grupos carbonilo en los compuestos sintetizados estos pueden llevar a cabo reacciones de adición nucleofílica con diversas diaminas, las cuales consisten en la condensación entre estos dos grupos funcionales (**Esquema 4**). Por lo anterior los macrociclos **3-8** fueron obtenidos a partir de la reacción entre los precursores **1** y **2** con diferentes diaminas.



**Esquema 4.-** Esquema general para la obtención de los macrociclos a partir de bases de Schiff.

Para llevar a cabo la obtención de estos macrociclos las condiciones empleadas no fueron las reportadas convencionalmente ya que como se mencionó en los antecedentes para lograr la síntesis de moléculas macrocíclicas, típicamente se recurre a condiciones de alta dilución y efecto plantilla, sin embargo en este trabajo ninguna de estas condiciones fueron empleadas. Por otro lado, cabe resaltar que si se recurrió al empleo de condiciones de alta presión, las cuales consistieron en sumergir un tubo de alta presión con tapón de rosca en un baño de aceite mineral, donde la temperatura de 70 °C y la agitación se mantuvieron controladas.

### 5.2.1 Síntesis y Caracterización del Macrociclo 3

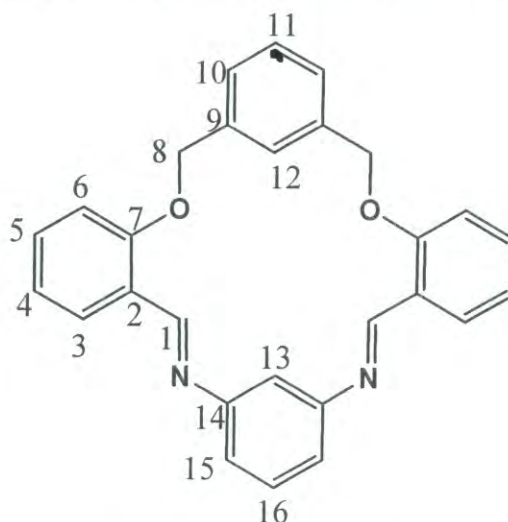
La reacción se llevó a cabo con la adición de **1** en el tubo de alta presión que previamente contenía etanol y posteriormente la adición de la *m*-



fenilendiamina. El tubo fue cerrado y sumergido en el baño de aceite donde se mantuvo la temperatura (70 °C) y agitación constantes. Después de 16 horas se observó la formación de cristales en el tubo, de tal forma que transcurridas 24 horas de reacción se suspendió el calentamiento y el tubo se sacó del baño de aceite para ser enfriado a temperatura ambiente y posteriormente a -10 °C en refrigerador.

Después de enfriar el compuesto en refrigerador durante 15 horas la cantidad de cristales formados fue mayor. Estos cristales fueron separados de la fracción líquida por medio de filtración al vacío. Este producto se recuperó en un 35 % de rendimiento, y se le determinó el punto de fusión (311-314 °C).

La estructura química del compuesto obtenido se muestra en la **Figura 26**



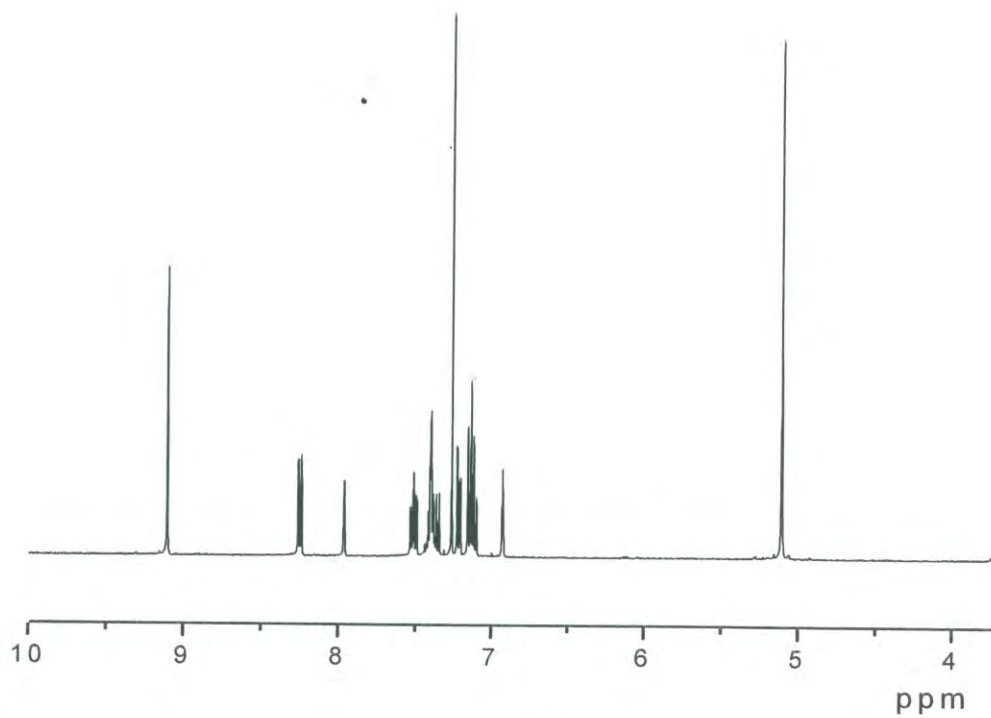
**Figura 26.-** Macrociclo tipo base de Schiff 3.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se confirma la reacción completa entre las materias primas ya que el protón que pertenecía al aldehído no se observa y por el contrario aparece una nueva señal a 9.07 ppm la cual corresponde al protón imínico de la nueva molécula (**Figura 27a**). Debido a que la región aromática comprende de los 8.24 a los 7.07 ppm se realizaron experimentos de RMN en dos dimensiones (COSY y HETCOR) para poder asignar inequívocamente los protones del macrociclo. Finalmente, la señal perteneciente a los  $\text{CH}_2$  del xileno

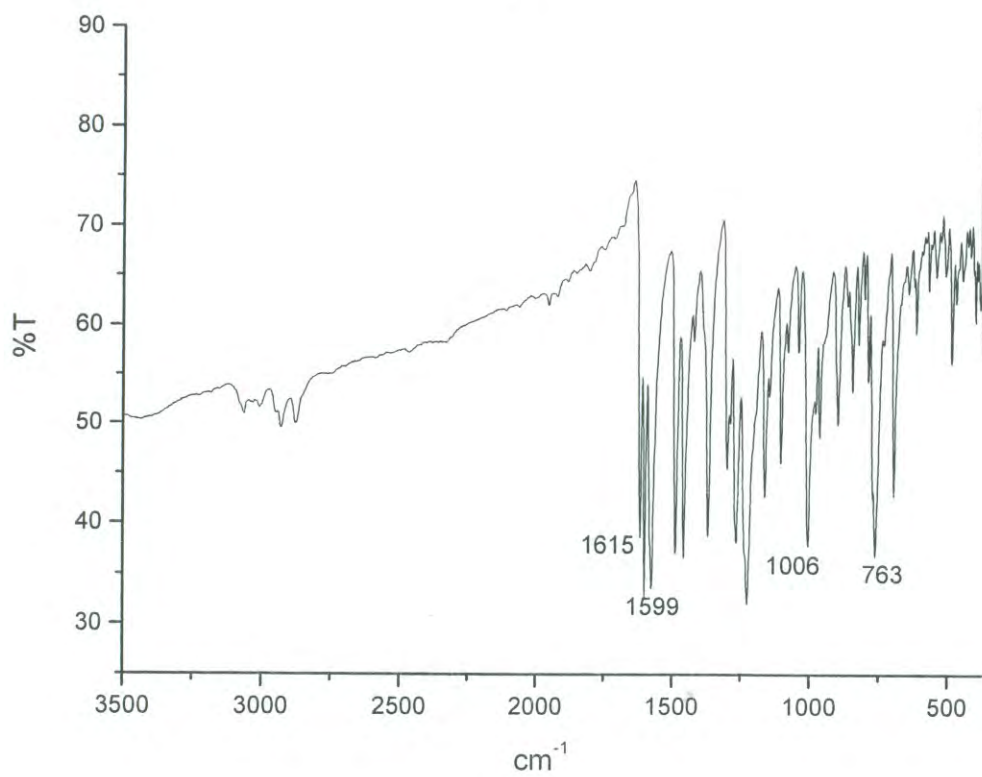
aparece en 5.08 ppm. El resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de esta molécula se muestran en la **Tabla 7**. El espectro de IR (**Figura 27b**) muestra la aparición de la banda correspondiente al estiramiento C=N en  $1615\text{ cm}^{-1}$  debido a la presencia del grupo imina en el compuesto y la banda del estiramiento C-O que pertenece al éter se observa desplazada ligeramente a frecuencias mas bajas en comparación al de la materia prima. Por último, el espectro de masas muestra el correspondiente ión molecular en  $m/z = 419$ .

**Tabla 7.-** Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo **3**.

Señal	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
H1	9.07	s
H3	8.22	dd
H4	7.10	t
H5	7.49	dt
H6	7.12	d
H8	5.09	s
H10	7.35	m
H11	7.35	m
H12	7.94	s
H13	6.90	t
H15	7.21	d
H16	7.17	t



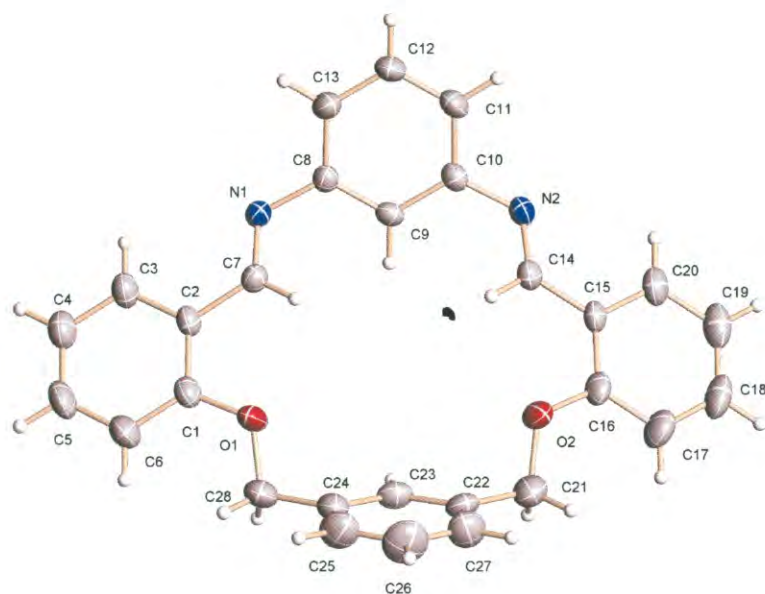
a)



b)

Figura 27.- a) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de **3**. b) Espectro de IR de **3**.

El compuesto se aisló en forma de cristales, los cuales fueron adecuados para realizar estudios de difracción de rayos X (**Tabla 8**). En la **Figura 28** se muestra la estructura cristalina del macrociclo **3** resuelta por difracción de rayos X, en la cual se observa un macrociclo integrado por dieciocho miembros, con una conformación muy parecida a la de un tazón, es decir, uno de los anillos aromáticos se encuentra en posición perpendicular respecto a su anillo adyacente. La cavidad tiene un diámetro mayor de 7.566 Å y un diámetro menor de 5.411 Å.

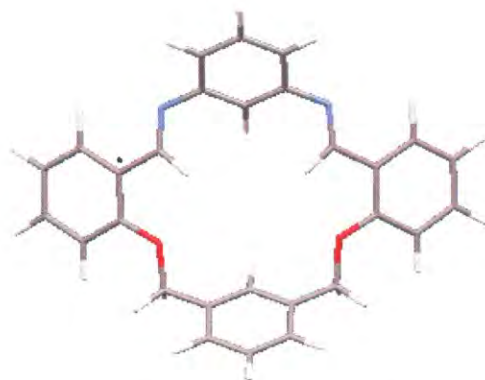


**Figura 28.-** Estructura cristalina de **3**.

En la estructura se observa que la disposición de los heteroátomos en el macrociclo es diferente entre sí, ya que los átomos de nitrógeno están orientados hacia fuera del anillo y por lo tanto sus pares electrónicos también, por el contrario los átomos de oxígeno se encuentran orientados hacia adentro del anillo. Este resultado coincide con un estudio previo de modelado molecular realizado por el método *ab initio*, con una base HF/6-31G (d,p) y utilizando el programa Gaussian 03. En la **Figura 29** se muestra la estructura obtenida con este modelado, la cual coincide en cuanto a la disposición de los heteroátomos, así como la conformación adoptada por el macrociclo, con los resultados obtenidos experimentalmente.

**Table 8.-** Datos cristalográficos del macrociclo **3**.

Fórmula empírica	C <sub>28</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Peso molecular	418.48	
Temperatura	293(2) K	
Sistema cristalino	Ortorombico	
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9.4764(13) Å	α = 90°.
	b = 10.7696(14) Å	β = 90°.
	c = 21.506(3) Å	γ = 90°.
Volumen	2194.8(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.266 mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0.080 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	880	
Tamaño del cristal	0.16 x 0.20 x 0.16 mm <sup>3</sup>	
Rango de θ para la colección	1.89 to 26.00°.	
Rangos indexados	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -22 ≤ l ≤ 26	
Reflexiones colectadas	11506	
Reflexiones independientes	2430 [R(int) = 0.0695]	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.215	
Índices final de R [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0780, wR2 = 0.1175	
R (todos los datos)	R1 = 0.1147, wR2 = 0.1280	



**Figura 29.-** Modelo molecular de **3** obtenido mediante el programa Gaussian 03, a un nivel de cálculo ab initio, con una base HF/6-31G (d,p).

De acuerdo a los resultados mencionados, la disposición de los pares electrónicos de los átomos de los nitrógenos en el macrociclo no es favorable para la coordinación de iones metálicos. Además, el hecho de que estos átomos no estén unidos directamente al anillo aromático, como en el caso de los oxígenos, hace que se pierda un poco el efecto pinza que podría propiciar o mejorar la habilidad de coordinación en la molécula. A pesar de lo anterior, no se descarta la posibilidad de realizar con este macrociclo estudios en solución dirigidos a la coordinación de iones metálicos como Cu y Zn, ó a la complejación de moléculas de tipo orgánico. Este tipo de estudios es importante ya que la formación de complejos estables tiene aplicaciones en diversas áreas como la química bio-inorgánica.

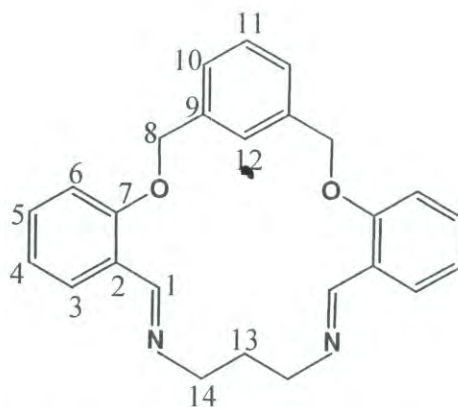
### 5.2.2 Síntesis y Caracterización del Macrociclo 4

La reacción se llevó a cabo con la adición de **1** en el tubo de alta presión que previamente contenía etanol y posteriormente se adicionó la propilendiamina. El tubo fue cerrado y sumergido en el baño de aceite donde la temperatura (70°C) y agitación se mantuvieron constantes. Transcurridas 48 horas se sacó el tubo del baño de aceite, el cual se enfrió a temperatura ambiente por unos minutos y posteriormente en refrigeración a -10 °C.

Después de 12 horas en el refrigerador se observó la formación de un precipitado color blanco.

El precipitado formado en el tubo se separó de la fracción líquida y se lavó con hexano. Este sólido se recuperó en un 38.9 % de rendimiento, se le determinó su punto de fusión observándose que funde en un intervalo de 194 - 197 °C, además mostró ser muy soluble en cloroformo.

En la **Figura 30** se muestra la estructura química del sólido obtenido. La caracterización se realizó mediante las mismas técnicas mencionadas anteriormente.



**Figura 30.-** Estructura química del macrociclo 4.

En RMN de  $^1\text{H}$  se observa la señal del protón que pertenece a la imina a 8.82 ppm, La región de los protones aromáticos se encuentra comprendida entre 8.04 y 7.01 ppm. La región alifática se encuentra entre 5.2 y 2.2 ppm, e incluye las señales de los protones correspondientes a los  $\text{CH}_2$  del xileno que aparecen típicamente en 5.2 ppm y los  $\text{CH}_2$  de la propilendiamina entre 3.6 y 2.2 ppm. Por otro lado, para la asignación inequívoca de los protones de la molécula se llevaron a cabo experimentos en dos dimensiones, COSY y HETCOR. El resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de esta molécula se presenta en la **Tabla 9**. En el espectro de IR se observan las bandas características de estos macrociclos, que corresponden a la del estiramiento  $\text{C}=\text{N}$  en  $1640\text{ cm}^{-1}$  y a la banda del

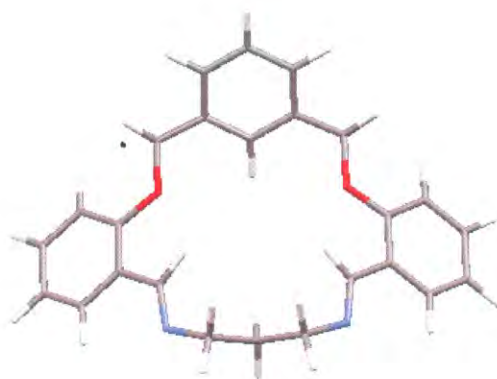
estiramiento C-O en  $1044\text{ cm}^{-1}$ . Por otro lado, en el espectro de masas aparece la señal de  $m/z = 385$  la cual revela la presencia del ión molecular de este compuesto.

**Tabla 9.-** Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo **4**.

Señal	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
H1	8.83	s
H3	8.02	dd
H4	7.01	t
H5	7.38	dt
H6	7.03	d
H8	5.20	s
H10	7.28	m
H11	7.28	m
H12	7.92	s
H13	2.25	m
H14	3.58	t

Para este compuesto no fue posible la obtención de cristales adecuados para realizar estudios de difracción de rayos X. Con la intención de tener una buena aproximación de la estructura de este compuesto se realizó modelado molecular con un nivel de cálculo ab initio, mediante el programa Gaussian 03 el cual reveló información acerca de las características estructurales y de la conformación de la molécula (**Figura 31**). Los resultados que arrojó este estudio teórico muestran a un macrociclo en el cual la orientación del par electrónico de los nitrógenos es similar al de **3**, es decir, están orientados hacia fuera del ciclo. En este caso, la presencia de una amina de tipo alifática hace a esta molécula ligeramente más flexible que la anterior y por lo tanto las posibilidades de coordinación son mayores en este caso. La cavidad tiene un diámetro mayor de  $7.390\text{ \AA}$  y un diámetro menor de  $4.003\text{ \AA}$ .





**Figura 31.-** Modelado molecular de **4** obtenido mediante el programa Gaussian 03 a un nivel de cálculo ab initio con una base HF/6-31G (d, p).

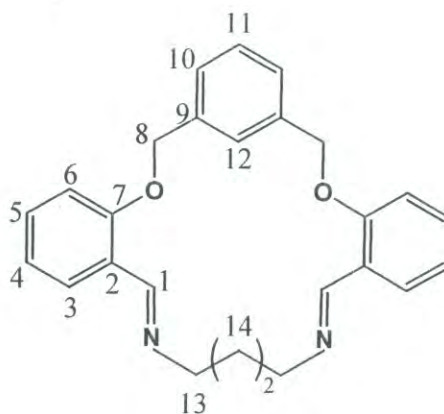
El rendimiento obtenido para este compuesto fue de 38 %. El mayor rendimiento en la síntesis de **4** con respecto al macrociclo **3** puede ser atribuido a la diferencia en cuanto a la rigidez de las diaminas empleadas. También se puede observar que estas dos diaminas son análogas en cuanto al número de carbonos presentes entre los dos nitrógenos (3 carbonos para ambos casos), de tal forma que las distancias entre estos grupos funcionales son las mismas, por lo tanto, la diferencia en el rendimiento de estos macrociclos no podría ser adjudicada a la longitud de la cadena de las diaminas, sino mas bien a las diferencias estructurales entre estas.

### 5.2.3 Síntesis y Caracterización del Macrociclo 5

La reacción se llevó a cabo con la adición de **1** en el tubo de alta presión que previamente contenía etanol y posteriormente la adición de la butilendiamina. Las condiciones empleadas fueron las mismas que las reportadas en las síntesis anteriores. Transcurridas 21 horas la reacción se paró y el tubo fue enfriado a temperatura ambiente por unos minutos y después a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  logrando la obtención de un producto sólido el cual se separó y se lavó con hexano.

El producto obtenido se recuperó en un 44 % de rendimiento, se le determinó su punto de fusión observando que funde en un intervalo de 97-101

°C; además mostró ser muy soluble en cloroformo. En la **Figura 32** se muestra la estructura química del compuesto recuperado.



**Figura 32.-** Estructura química del macrociclo 5.

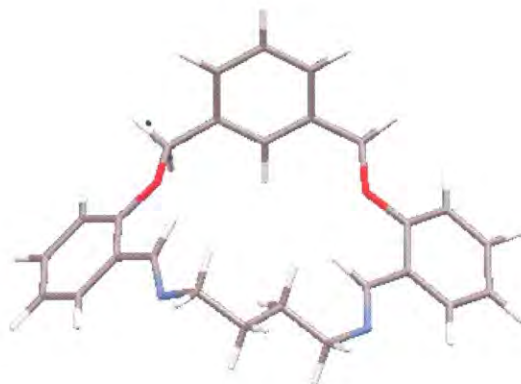
En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observa la señal correspondiente al protón de la imina en 8.8 ppm, la región aromática la cual queda comprendida entre 7.99 y 6.90 ppm y la región alifática entre 5.15 y 1.24 ppm; en esta última se observan los protones metilénicos del xileno los cuales aparecen en 5.15 ppm y los protones de los  $\text{CH}_2$  de la amina los cuales aparecen entre 3.69 y 1.24 ppm. Para la asignación inequívoca de todos los protones de esta molécula se requirió realizar HETCOR y COSY. El resumen de la asignación de todos los protones de esta molécula se muestra en la **Tabla 10**. En cuanto al espectro de IR, se observa la banda perteneciente al estiramiento del grupo imina ( $\text{C}=\text{N}$ ), la cual aparece en  $1638\text{ cm}^{-1}$ , mientras que la del éter se encuentra en  $1017\text{ cm}^{-1}$ , ligeramente desplazada a frecuencias mayores en comparación a la materia prima, hecho que puede ser explicado por la introducción de los dos átomos de nitrógeno a la molécula. Finalmente, en el espectro de masas se observa el pico correspondiente al ión molecular en  $m/z=398$ .

**Tabla 10.-** Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo **5**.

Señal	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
H1	8.80	s
H3	7.97	dd
H4	6.97	t
H5	7.41	dt
H6	6.93	d
H8	5.16	s
H10	7.31	m
H11	7.31	m
H12	7.74	s
H13	3.67	t
H14	1.26	q

Es importante mencionar que el rendimiento con el que se obtuvo esta molécula fue del 44 %, el cual es el más alto para esta serie de moléculas (las obtenidas con el precursor **1**). La concentración de las materias primas empleadas en este caso fue mayor que la de las reacciones anteriores, por lo que este factor parece ser el principal responsable del rendimiento obtenido para el macrociclo. Este hecho es inesperado ya que los reportes en la literatura generalmente señalan mejores resultados en condiciones más diluidas, ya que esto propicia la ciclización de la molécula y no la polimerización.

Adicionalmente también se llevó a cabo el modelaje para este compuesto mediante el programa Gaussian 03 a un nivel de cálculo ab initio con una base HF/6-31G (d, p); en la **Figura 33** se muestra la estructura propuesta mediante este modelaje.



**Figura 33-** Modelo molecular de **5** obtenido mediante el programa Gaussian 03 a un nivel de cálculo ab initio con una base HF/6-31G (d, p).

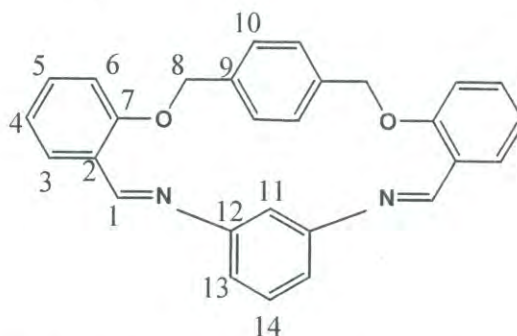
De forma análoga a las moléculas anteriores, el análisis de esta estructura se dirige hacia la orientación del par electrónico de los átomos electrodonadores. Como se puede observar en la imagen, los pares electrónicos adoptan la misma orientación que en los macrociclos **3** y **4**, es decir, hacia fuera del ciclo, en contraste con los oxígenos orientados hacia el interior.

#### 5.2.4 Síntesis y Caracterización del Macrociclo 6

La reacción se llevó a cabo con la adición de **2** en el tubo de alta presión que previamente contenía etanol y posteriormente la adición de la *m*-fenilendiamina. Las condiciones empleadas fueron las mismas que las reportadas en las síntesis previas. Después de 55 horas de reacción, la ampolla se sacó del baño de aceite, se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se refrigeró a -10 °C.

El procedimiento anterior permitió la formación de un sólido amarillo paja el cual fue separado de la fracción líquida y posteriormente lavado con hexano. El rendimiento fue del 52 %; a este se le determinó su punto de fusión, observando que funde en un intervalo de 161-163 °C. Cabe mencionar que además este producto es muy soluble en cloroformo.

La estructura química del compuesto obtenido se muestra en la **Figura 34**.



**Figura 34.-** Estructura química del macrociclo 6.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de esta molécula se observa la señal correspondiente al protón de la imina en 8.64 ppm, mientras que las señales correspondientes a la región aromática se encuentran entre 8.12 y 7.04 ppm, por otro lado, la región alifática incluye solamente la señal de los protones del  $\text{CH}_2$  del xileno la cual aparece en 5.13 ppm. La asignación de los protones de toda la molécula se realizó con la ayuda de los estudios de dos dimensiones COSY y HETCOR, aunque se requirió solamente para seis protones de la región aromática. El resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de esta molécula se muestra en la **Tabla 11**. Por otro lado, el espectro de IR muestra las bandas esperadas para el compuesto, es decir, la aparición de la banda perteneciente al estiramiento  $\text{C}=\text{N}$  a los  $1614\text{ cm}^{-1}$  y la del estiramiento  $\text{C}-\text{O}$  en  $1100\text{ cm}^{-1}$ . Por último, en el espectro de masas se observó el pico del ión molecular en  $m/z=419$ .

**Tabla 11.-** Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo **6**.

Señal	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
H1	8.64	s
H3	8.10	dd
H4	7.33	t
H5	7.48	dt
H6	7.10	d
H8	5.13	s
H10	7.24	s
H11	6.51	t
H13	7.15	dd
H14	7.34	t

En la **Figura 35** se muestra la estructura de **6** modelada con el programa Gaussian 03 con un nivel de cálculo ab initio y una base HF/6-31G (d, p). A diferencia de los tres macrociclos anteriores, en este caso el par electrónico de los átomos de nitrógenos se encuentra hacia dentro de la cavidad. Lo mismo que ocurre para los pares de electrones de los oxígenos, en acuerdo con lo observado para los macrociclos **4**, **5** y **6**.



**Figura 35.-** Modelado molecular de **6** obtenido mediante el programa Gaussian 03 con un nivel de cálculo ab initio y una base HF/6-31G (d, p).

La diferencia en la orientación de los pares electrónicos de los nitrógenos de este macrociclo con respecto a sus análogos podría implicar que

la capacidad coordinante de esta molécula es mayor que los macrociclos anteriores.

Un resultado muy interesante es el rendimiento con el cual se obtuvo esta molécula (52 %). Si tomamos en consideración las características estructurales y comparamos exclusivamente con **4**, observamos que ambas moléculas están compuestas por cuatro anillos aromáticos, dos átomos de nitrógeno y dos de oxígeno, sin embargo, la diferencia fundamental en este caso es la posición que guardan entre sí los metilenos, lo cual depende del xileno empleado, y en este caso esto se encuentran en posición *para* (en **4** estos se encuentran en posición *meta*). Lo anterior, parece restarle tensión al anillo y por lo tanto el porcentaje en el rendimiento de la reacción es mayor que para el caso de **4**.

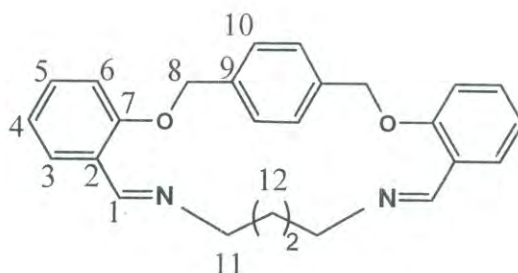
### 5.2.5 Síntesis y Caracterización del macrociclo **7**

La reacción se llevó a cabo con la adición de **2** en el tubo de alta presión que previamente contenía etanol y posteriormente la adición de la butilendiamina. Las condiciones empleadas fueron las mismas que las reportadas en las otras síntesis. El tiempo total de reacción fue de 71 horas sin observación de precipitado ni cristales.

Transcurrido el tiempo de reacción esta se detuvo y el tubo fue retirado del baño de aceite para ser enfriado a temperatura ambiente por unos minutos y posteriormente a -10 °C, logrando obtener un producto sólido de color amarillo en un 30 % de rendimiento al cual se le determinó su punto de fusión observándose que funde en el intervalo de 175-178 °C. Además, dicho compuesto demostró ser insoluble en la mayoría de los disolventes comunes tales como cloroformo, DMF y DMSO.

En la **Figura 36** se muestra la estructura química del macrociclo obtenido. Debido a la baja solubilidad del compuesto en la mayoría de los

disolventes comunes no fue posible obtener el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . La caracterización se realizó mediante IR, Espectrometría de masas y Análisis elemental. La información obtenida mediante estas técnicas se resume en la **Tabla 12**.



**Figura 36.-** Estructura química del macrociclo 7.

**Tabla 12.-** Resumen de los datos espectroscópicos de 7 obtenidos por las técnicas de IR y FAB-MS.

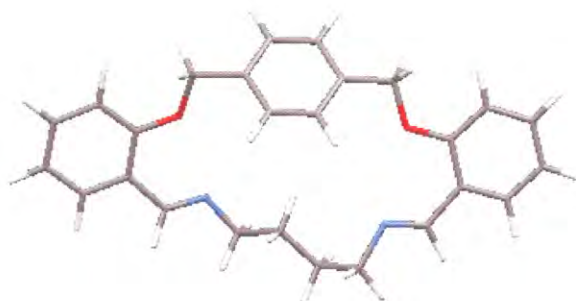
<i>IR <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</i>	<i>FAB-MS<sup>+</sup></i> <i>(<math>m/z</math>)</i>
1633(C=N)	<u>399</u>
1598(C=C)	345
1003(C-O)	307
749(anillo aromático para sustituido)	289

En el espectro de IR se aprecia la aparición de la banda debida al estiramiento C=N en  $1633\text{ cm}^{-1}$  y la del estiramiento C-O en  $1003\text{ cm}^{-1}$ . Por otro lado, en el espectro de masas (FAB) se confirma la presencia de la molécula al observar el pico perteneciente al ión molecular en  $m/z = 399$ .

Con la finalidad de complementar la información referente a esta molécula se realizó un modelado molecular por el mismo método que el empleado en los casos anteriores (nivel de cálculo, base y programa). De igual



forma que para **6**, la orientación del par electrónico de los nitrógenos es hacia dentro del ciclo, lo cual supone una mejor disposición de estos electrones para la coordinación metálica. En virtud del tipo de amina utilizada para su síntesis, se espera una mayor flexibilidad del macrociclo. En la **Figura 37** se presenta el modelo molecular obtenido para el macrociclo **7**.



**Figura 37.-** Modelado molecular de **7** obtenido mediante el programa Gaussian 03 a un nivel de cálculo ab initio, con una base HF/6-31G (d, p).

El rendimiento obtenido para esta molécula (30 %), es el menor en todos los compuestos de las dos series. Considerando el tipo de molécula obtenida así como las condiciones de síntesis, este resultado es considerablemente bueno, sobre todo si se toma en cuenta que con las aminas de tipo alifático la facilidad para polimerizar es mayor que las aminas aromáticas, las cuales poseen cierta rigidez y por lo tanto se encuentran preorganizadas

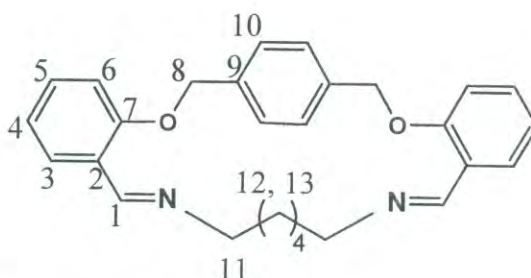
### 5.2.6 Síntesis y Caracterización del Macrociclo **8**

La reacción se llevó a cabo con la adición de **2** en el tubo de alta presión que previamente contenía etanol y posteriormente la adición de la hexilendiamina. Las condiciones empleadas fueron las mismas que las reportadas en síntesis previas. El tiempo total de reacción fue de 96 horas, sin observación de ningún precipitado, ni cristalización alguna.

Luego de sacar del baño de aceite y enfriar por unos minutos, se observó la formación de un abundante precipitado color blanco el cual fue

separado inmediatamente por filtración. Este producto se obtuvo en un 85 % de rendimiento, posteriormente se le determinó su punto de fusión, observándose que funde en el intervalo de 164 -166 °C. Además, mostró alta solubilidad en cloroformo.

En la **Figura 38** se muestra la estructura química del macrociclo obtenido. Esta molécula fue caracterizada mediante las técnicas mencionadas anteriormente.



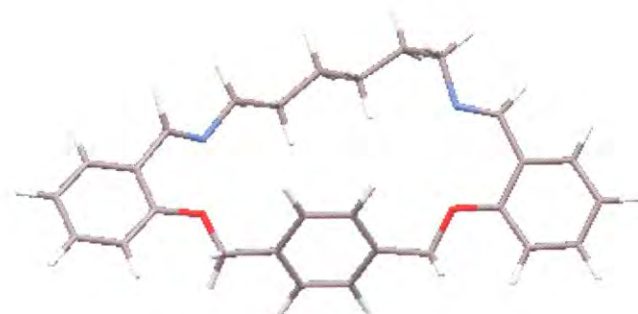
**Figura 38.-** Estructura química del macrociclo 8.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observa la señal para el protón imínico a un desplazamiento de 8.66 ppm, mientras que las señales de la región aromática se encuentran desde los 7.81 a los 6.95 ppm y las de la región alifática se ubican ente 5.14 y 1.37 ppm, en donde la señal que aparece en 5.14 ppm pertenece a los protones  $\text{CH}_2$  del xileno, y las señales de los  $\text{CH}_2$  de la butilendiamina en 3.6, 1.6 y 1.3 ppm. Los estudios para lograr la asignación inequívoca de los protones de esta molécula consistieron en técnicas en dos dimensiones (COSY y HETCOR). El resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de esta molécula se muestra en la **Tabla 13**. En el espectro de IR se observaron las bandas características de estos compuestos, el estiramiento C-O en  $1008\text{ cm}^{-1}$  y el estiramiento C=N en  $1644\text{ cm}^{-1}$ . Finalmente en el espectro de masas se observa el pico esperado para el ión molecular a  $m/z = 427$ .

**Tabla 13.-** Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo **8**.

Señal	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
H1	8.72	s
H3	7.82	dd
H4	7.00	dt
H5	7.38	dt
H6	7.04	d
H8	5.15	s
H10	7.43	s
H11	3.61	t
H12	1.70	m
H13	1.38	m

En la **Figura 39** se muestra el modelo molecular obtenido mediante el mismo programa, nivel de cálculo y base que para los casos anteriores. En este modelo se observa el mismo comportamiento que el obtenido para los macrociclos obtenidos a partir del precursor **2** (**6**, **7** y **8**), en donde los átomos electrodonadores se encuentran orientados hacia dentro del ciclo al igual que los átomos de oxígeno, lo cual podría significar que estas moléculas pudieran ser hábiles en la coordinación metálica.



**Figura 39-** Modelo molecular de **8** obtenido mediante el programa Gaussian 03 a un nivel de cálculo *ab initio* con una base HF/6-31G (d, p).

Por otro lado, este macrociclo cuenta también con una flexibilidad y tamaño suficiente para acomodar una gran variedad de huéspedes debido a la presencia de un puente alifático grande.

Sin duda una de las mayores ventajas que posee este macrociclo respecto a los demás, es el alto rendimiento con que se obtiene (85 %).

En el 2002 el grupo de investigación de Weber reportó la síntesis de macrociclos tipo ciclofanos los cuales se obtenían de forma sencilla en cuanto al número de pasos sintéticos se refiere, sin embargo, para la obtención de dichos macrociclos se requirió de condiciones de alta dilución y a pesar de esto el rendimiento obtenido fue solamente del 16 %, el cual es un valor comúnmente observado en este tipo de trabajos.

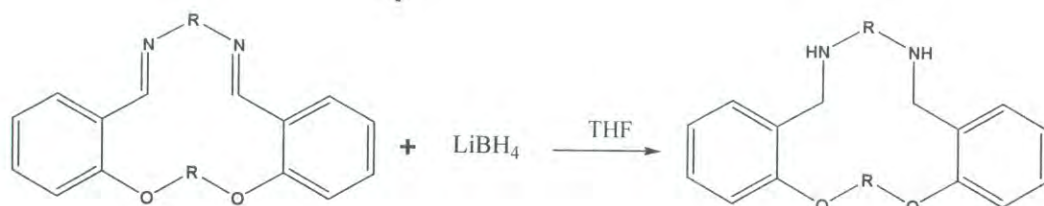
Tomando en cuenta que no se emplearon estrictamente condiciones de alta dilución, ni se recurrió al efecto plantilla, y por otro lado, el hecho de que la amina utilizada es de tipo alifática y posee una cadena más larga este resultado es indudablemente un gran logro en la síntesis de estos macrociclos.

### **5.3 Reacciones de Reducción de los Grupos Imina de los Macrociclos 3 y 8**

Debido a las instauraciones presentes en los macrociclos sintetizados, éstos pueden ser reducidos a las correspondientes aminas secundarias, utilizando algún agente reductor.

Por lo anterior, se empleó para la reducción de los grupos imina presentes en estos macrociclos, borohidruro de litio ( $\text{LiBH}_4$ ) como agente reductor y tetrahidrofurano anhidro (THF) como medio de reacción (**Esquema 5**). Lo anterior les proporciona a los macrociclos reducidos algunas ventajas sobre sus precursores tipo bases de Schiff, como por ejemplo, la posibilidad de hacer estudios fisicoquímicos en agua, los cuales son prácticamente imposibles cuando estas moléculas se encuentran en forma de imina debido a la labilidad a la hidrólisis que estos presentan. Además, la flexibilidad de estos macrociclos

es mayor debido a la presencia de los dos nuevos grupos amina en lugar de las iminas.



**Esquema 5.-** Esquema general para la obtención de los macrociclos tipo diamina.

### 5.3.1 Obtención y Caracterización de 9

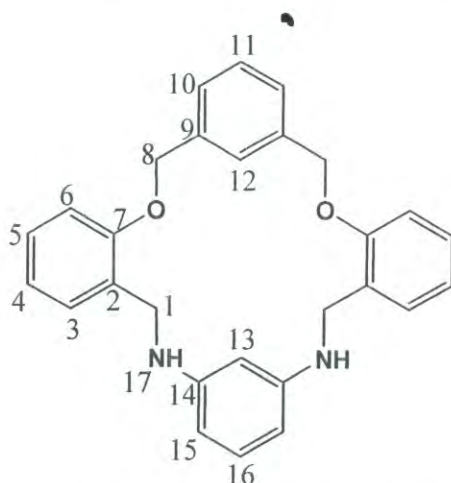
La reacción se llevó a cabo con la adición de **3** en un matraz que previamente contenía THF anhidro y  $\text{LiBH}_4$ , a una temperatura de 60 °C, y en agitación constante cuidando que el material utilizado estuviera completamente seco.

El curso de la reacción fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina (CCF) utilizando un sistema heptano-acetona (60:40) como eluyente y comparando la mezcla de reacción contra las materias primas. Cuando CCF indicó la ausencia de las materias primas en la mezcla de reacción, esta fue detenida para continuar con su purificación.

Una vez detenida la reacción se desactivó el agente reductor con agua y se procedió a evaporar el disolvente para proceder a hacer una extracción del producto en un sistema agua-cloroformo. En la fase orgánica, se recuperó con un rendimiento del 83.5 %, un sólido de color ligeramente amarillento. A este se le determinó su punto de fusión, observándose que funde en un intervalo de 210-212 °C. Además, al sólido aislado se le realizó CCF la cual reveló la presencia de un solo producto, en contraste a las CCF corridas durante el curso de la reacción en las cuales se observaban dos productos. Esto último podría ser explicado mediante la hipótesis de la existencia de dos productos

generados en la mezcla de reacción, de los cuales uno de ellos se trataba de la forma macrocíclica no coordinada y el otro correspondía al macrociclo coordinado con los átomos de boro (provenientes del agente reductor), esta última forma no prevaleció después de la extracción agua-cloroformo. La forma reducida y no coordinada que fue aislada se caracterizó empleando las técnicas espectroscópicas convencionales. Una posible razón por la cual el átomo de boro no se quedó coordinado al macrociclo esta dada por la estructura de éste, es decir, las cuatro unidades aromáticas del ciclo provocan que este sea menos flexible y por lo tanto la habilidad para acomodarse al átomo de boro se ve reducida.

En la **Figura 40** se muestra la estructura química del macrociclo tipo azaciclofano obtenido. La caracterización de este compuesto se llevó a cabo mediante las mismas técnicas que los casos anteriores.



**Figura 40.-** Estructura química de **9** obtenida mediante la reducción de **3**.

En el espectro de RMN se aprecia claramente el grupo de señales típicas para este tipo de moléculas, es decir, la región aromática comprendida entre 7.63 y 6.08 ppm y la región alifática que se encuentra entre los protones correspondientes a los CH<sub>2</sub> del xileno. Las señales que tras la reacción se afectan son las pertenecientes a los protones imínicos que antes aparecían alrededor de 9 ppm y en este caso ya no se observan. Por otro lado, ahora se

pueden apreciar en 4.3 ppm las señales que pertenecen a los protones de los CH<sub>2</sub> adyacentes a los nitrógenos y también las señales de los protones de las nuevas aminas secundarias en 1.55 ppm. En la **Tabla 14** se resume la asignación de todos los protones de la molécula. En el espectro IR se observa la aparición en 3433 cm<sup>-1</sup> de las bandas características de los compuestos con grupos amino, y la desaparición de la banda del grupo imina en 1615 cm<sup>-1</sup>. Finalmente en el espectro de masas se observa el ión molecular en m/z = 422.

**Tabla 14.-** Resumen de la asignación de los desplazamientos químicos de los protones del macrociclo **9**.

Señal	$\delta$ (ppm)	Multiplicidad
H1	4.33	s
H3	7.43	dd
H4	6.87	t
H5	7.09	dt
H6	6.78	d
H8	5.17	s
H10	7.29	m
H11	7.29	m
H12	7.64	s
H13	5.85	s
H15	6.08	dd
H16	6.93	t
H17	1.55	s

### 5.3.2 Obtención y Caracterización de **10**

La reacción se llevó a cabo con la adición de **8** en un matraz que previamente contenía THF anhidro y LiBH<sub>4</sub>. La temperatura de 60 °C y la agitación se mantuvieron constantes durante todo el tiempo de reacción.

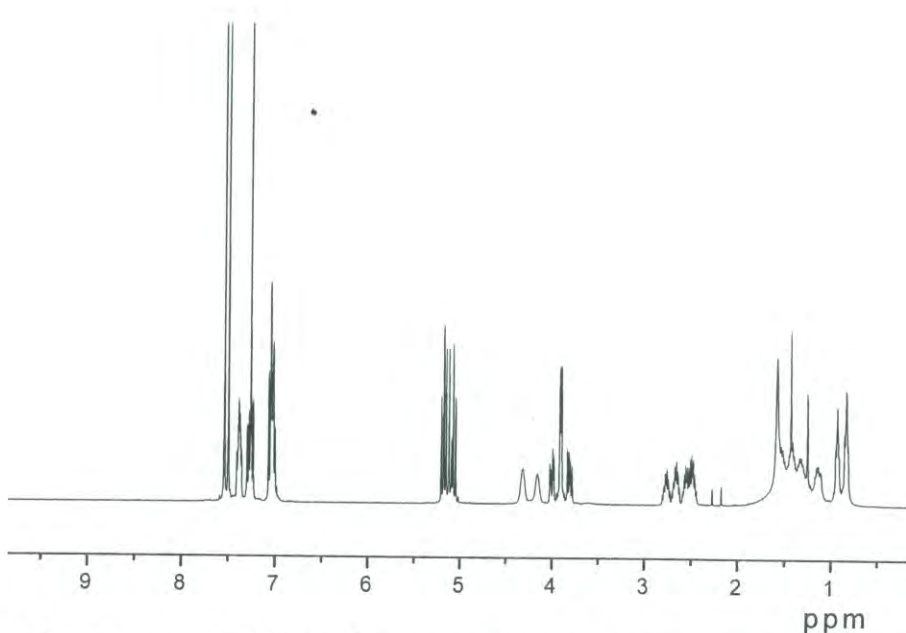
El curso de la reacción fue monitoreado mediante CCF utilizando un sistema heptano-acetona (60:40), en el cual se observó la formación de un

nuevo producto y la desaparición de la materia prima. Transcurrido el tiempo de reacción se paró la misma para proceder a la purificación del producto.

De la misma forma que en la reacción de reducción anterior una vez detenida la reacción se desactivó el agente reductor, se evaporó el disolvente y se procedió a la extracción en el sistema agua-cloroformo. Tras la extracción se logró la recuperación de un producto sólido de color blanco con un rendimiento del 93 %, se determinó su punto de fusión observándose que funde en un intervalo de 162-164 °C.

Es importante mencionar que por la técnica de RMN de  $^1\text{H}$  se obtuvieron todas las señales del compuesto esperado, es decir, la desaparición de la señal del protón imínico que regularmente aparece alrededor de los 8.5 ppm, sin embargo, la integración y multiplicidad de las señales no corresponde a la esperada ya que se observan protones diastereotópicos (**Figura 41**). Otra de las técnicas empleadas fue IR, en donde se comprueba de igual forma que en RMN la desaparición de la señal perteneciente al grupo imina, sin embargo, en este espectro se muestra la aparición de unas bandas nuevas alrededor de los 2390, 1603  $\text{cm}^{-1}$ , las cuales podrían pertenecer al grupo  $\text{BH}_3$ . Para comprobar esta hipótesis, se realizó un estudio de RMN de  $^{11}\text{B}$ , en el cual se observó la aparición de una señal a los -16.9 ppm, con lo cual se confirmó la presencia de Boro coordinado al macrociclo, razón por la cual se decidió realizar un experimento de RMN de  $^{11}\text{B}$  acoplado a hidrógeno para observar la forma de coordinación del boro, sin embargo, esto no fue posible, y solo se observó un claro ensanchamiento de la señal de 3764.4 Hz a 5621.6 Hz, la cual hace deducible la presencia de átomos de hidrógeno unidos al boro.

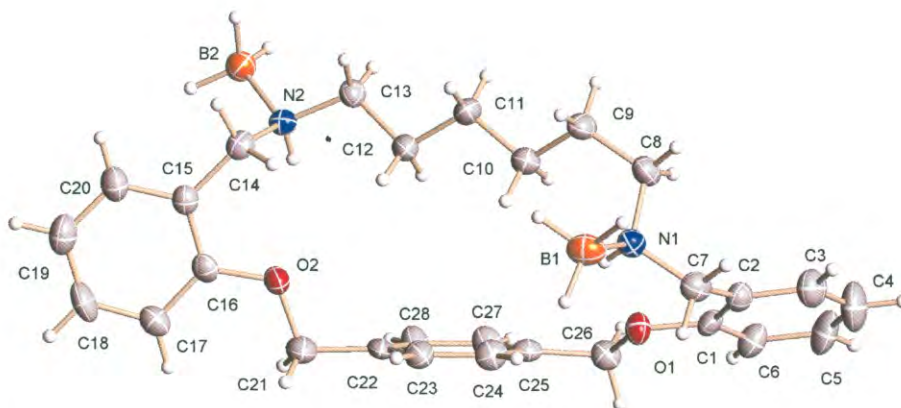




**Figura 41.-** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto **8** tras la reacción de reducción.

Adicionalmente, se logró obtener un cristal de buena calidad de este compuesto y fue posible realizar estudios de difracción de rayos X. En la **Tabla 15** se muestran los datos cristalográficos de este compuesto.

En la **Figura 42** se muestra la estructura cristalina del compuesto resuelta por difracción de rayos X. En esta estructura se aprecia una molécula macrocíclica formada por veintidós miembros. A diferencia de la estructura obtenida mediante el modelado molecular del macrociclo **7**, en esta estructura se observa que la disposición del par electrónico de los cuatro átomos electrodonadores no es hacia adentro del ciclo, sino que sólo tres de ellos se encuentran en esta posición y uno de los átomos de nitrógeno está orientado hacia fuera. El diámetro mayor de la cavidad es de 8.538 Å y la cavidad menor mide 5.150 Å.



**Figura 42.-** Estructura cristalina del macrociclo **10** coordinado a dos átomos de boro.

En el caso de los dos átomos de boro, estos se encuentran coordinados a los dos nitrógenos de la molécula, y uno de ellos se encuentra orientado hacia dentro del ciclo, mientras que el otro átomo se orienta hacia fuera del mismo.

Con la intención de eliminar el grupo  $\text{BH}_3$  del macrociclo se procedió a realizar una reacción en medio básico la cual se describe a continuación.

**Tabla 15.-** Datos cristalográficos del macrociclo **10**.

Fórmula empírica	C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> B <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Peso molecular	577.61	
Temperatura	293(2) K	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 10.3152(10) Å	α = 110.262 (2)°.
	b = 10.9207(11) Å	β = 98.274 (2)°.
	c = 15.6942(16) Å	γ = 101.512 (2)°.
Volumen	2194.8(5) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Densidad (calculada)	1580.9 (3)Å <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0.318 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	612	
Tamaño del cristal	0.35 x 0.23 x 0.18 mm <sup>3</sup>	
Rango de θ para la colección	1.42 a 22.50°.	
Rangos indexados	-11<=h<=11, -11<=k<=11, -16<=l<=16	
Reflexiones colectadas	12351	
Reflexiones independientes	4128 [R(int) = 0.0467]	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.197	
Índices final de R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0893, wR2 = 0.1760	
R (todos los datos)	R1 = 0.1223, wR2 = 0.1918	

**5.3.2.1 Reacción para romper enlace B-N.-** la reacción se llevó a cabo mediante la adición de **10** a una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) de pH 10. Durante todo el tiempo de reacción la agitación y temperatura se mantuvieron constantes. Una vez transcurrido el tiempo de reacción (24 horas) se procedió a hacer una separación en un sistema agua-cloroformo, y posteriormente la evaporación de estos disolventes recuperándose un sólido blanco en la fase acuosa y cantidades traza de un sólido blanco en la fase orgánica. El sólido fue recuperado en un 81.6 % de rendimiento, se determinó su punto de fusión observándose que no funde en un intervalo de los 0-400 °C,

sin embargo, alrededor de los 275 °C se observa su descomposición. Por otro lado, al intentar la caracterización del compuesto por medio de IR y RMN de  $^1\text{H}$ , se obtuvieron resultados poco satisfactorios, ya que en ambos casos los espectros no muestran las señales esperadas para tal compuesto, es decir, la desaparición de las bandas en 2390, 1603  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro de IR.

## 6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

---

### Conclusiones:

- 1.- Los compuestos denominados precursores **1** y **2** fueron sintetizados con altos rendimientos (95 y 98 % respectivamente).
- 2.- En la obtención de los macrociclos **3-8** los resultados fueron muy satisfactorios ya que dichas moléculas fueron recuperadas con rendimientos que van de un 30 a un 85 %.
- 3.- En los macrociclos **3, 4** y **5** los pares electrónicos de los heteroátomos presentes poseen orientaciones opuestas: los de los nitrógenos están orientados hacia fuera de la cavidad, mientras que los del oxígeno hacia dentro del heterociclo. Dichas características limitan el empleo de estos compuestos en el área de la química de coordinación.
- 4.- En cuanto a la serie de los macrociclos **6, 7** y **8**, estos mostraron rendimientos muy variados, siendo el más bajo para **7** y el más alto para **8** (85 %). En este punto cabe destacar la relevancia de estos resultados, ya que **8** en teoría debería presentar rendimientos menores debido a la longitud del conector empleado.
- 5.- Los modelos moleculares de la serie de los macrociclos del punto anterior revelan que el par electrónico de los átomos donadores (N y O) se encuentran dispuestos hacia dentro del heterociclo. Esta característica muestra que las moléculas obtenidas poseen un buen potencial en el área de la química de coordinación así como en la del reconocimiento molecular hacia huéspedes pequeños de tipo orgánico.
- 6.- Mediante la reacción de reducción de los grupos imina de **3**, se obtuvo el oxaazaciclofano **9** con buen rendimiento.

- 7.- La reacción de reducción de **8** para obtener el macrociclo en la forma de diamina dio resultados inesperados, ya que se aisló como producto un aducto del oxazamacrociclo reducido en donde ambos nitrógenos se encuentran coordinados con un grupo  $BH_3$ . Lo anterior confirma que los dos grupos de macrociclos descritos presentan diferente reactividad hacia metales.
- 8.- Debido a la presencia de grupos amino secundarios capaces de funcionar como sitios donadores de puente de hidrógeno en disolventes orgánicos y como sitios cargados, tras protonación, en medio acuoso, el macrociclo **9** es una buena opción para realizar estudios de reconocimiento molecular.
- 9.- Finalmente, es importante resaltar el hecho de que todas las reacciones para obtener los macrociclos se llevaron a cabo sin el empleo de una plantilla metálica, ni estrictas condiciones de alta dilución.

#### Perspectivas:

- 1.- Es recomendable realizar las reducciones de los grupos imina de los macrociclos **4**, **5**, **6** y **7** para probar la facilidad de reducción de los mismos. Además, con esto se podrá verificar si estos oxazaciclofanos siguen el mismo comportamiento que **8** en lo que se refiere a la reactividad hacia metales.
2. También sería interesante realizar los estudios en solución pertinentes de los nuevos macrociclos dirigidos hacia la coordinación metálica, así como hacia el reconocimiento de huéspedes pequeños de tipo orgánico, tales como derivados de aminoácidos.
- 3 A pesar de que los modelos moleculares muestran que algunas de las moléculas sintetizadas tienen buenas posibilidades en el área de la química de coordinación, sería interesante realizar cambios en la

posición de los átomos electrodonadores, específicamente la de los nitrógenos, con la intención de que sus pares electrónicos libres adquirieran una orientación similar a la de los átomos de oxígeno, lo cual ayudaría significativamente para mejorar las características coordinantes de dichos compuestos, logrando con esto una ampliación en el área de aplicación de estas moléculas.

- 4 El resultado obtenido en la síntesis de **10** es muy interesante ya que muestra la capacidad de esta molécula de coordinar átomos metálicos y por lo tanto inspira a explorar la química de coordinación con este tipo de compuestos.
- 5 Debido a los buenos resultados obtenidos con la ruta sintética empleada, esta podría utilizarse para crear moléculas con cavidades más grandes y cuyas estructuras sean más sofisticadas.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

Alexandratos, S.-D. and Stine, C.-L. Synthesis of ion-Selective Polymer-Supported Crowns Ethers: a Review. *Reactive & Functional Polymers*. **2004**, *60*, 3-16.

Asakawa, M.; Brown, C.-L.; Pasini, D.; Stoddart, J.-F. and Wyatt, P.-G. Enantioselective Recognition of Amino Acids by Axially-Chiral  $\pi$ -Electron-Deficient Receptors. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7234- 7235.

Ashton, P.-R.; Ballardini, R.; Balzani, B.; Gómez-López, M.; Lawrence, S.-E.; Martínez-Díaz, M.-V.; Montalti, M.; Piersanti, A.; Prodi, L.; Stoddart, J.-F. and William, D.-J. Hydrogen-Bonded Complexes of Aromatic Crown Ethers With (9- Anthracenyl)Methylammonium Derivatives. *Supramolecular Photochemistry and Photophysics. pH- Controllable Supramolecular Switching. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10641-10651.

Benniston, A.-C.; Gunning, P. and Peacock, R.-D. Synthesis and Binding Properties of Hybrid Cyclophane-Azamacrocyclic Receptors. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 115-123.

Bodenant, B.; Weil, T.; Businelli-Pourcel, M.; Fages, F.; Barbe, B.; Pianet, I. and Laguerre, M. Synthesis and Solution Structure Analysis of a Bispyrenyl Bishydroxamate Calix[4]arene-Based Receptor, a Fluorescent Chemosensor for Cu<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> Metal. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7034-7039.

Boisnard, S.; Carbonnelle, A.-C. and Zhu, J. Studies on the Total Synthesis of RP66453: Synthesis of Fully Functionalized 15-Membered Byaryl-Containing Macrocyclic. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2061-2064.



- Brutschy, B. and Hobza, P. Van der Waals Molecules III: Introduction. *Chem. Rev.* **2000**, 100.
- Castellan, G.-W. Fisicoquímica. Segunda edición. Addison Wesley Longman. México. **1998**. pp 704-716.
- Chen, J.-A.; Lai, J.-L.; Lee, G.-H.; Wang, Y.; Su, J.-K.; Yeh, H.-C.; Lin, W.-Y. and Leung, M.-K. Cooperative and Selective Lithium Complexation of 2, 11, 13, 22-Tetraaza-5, 8, 16, 19-tetraoxa-1, 12-dioxocyclodocosanes. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3999-4002.
- Colquhoun, H.-M.; Zhu, Z. and Williams, D.-J. Extreme Complementarity in a Macrocyclic-Tweezer Complex. **2003**, 5, 4353-4356.
- Costa, J.; Delgado, R.; Drew, M.-G. and Felix, V. Methyl Pyridine Derivated of 14-Membered TetraazaMacrocycles. A New host with High Selectivity for Cadmium. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 4331-4339.
- Gibson, H.-W.; Wang, H.; Bonrad, K.; Jones, J.-W.; Slebodnick, C.; Zackharov, L.-N.; Rheingold, A.-L.; Habenicht, B.; Lobue, P. and Ratliff, A.-E. Regioselective Routes to Disubstituted Dibenzo Crown Ethers and Their Complexations. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2114-2121.
- Gokel, G.-W.; Leevy, M.-W. and Weber, M. Crown Ethers: Sensor for Ions and Molecular Scaffolds for Materials and Biological Models. *Chem. Rev.* **2003**, 104, 2723-2750.
- Gutsche, C.-D. and Muthukrishnan, R. Calixarenes. 1. Analysis of the Product Mixtures Produced by the Base-Catalyzed Condensation of Formaldehyde with Para-Substituted Phenols. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4905-4906.

- Hartley, J.-H.; James, T.-D. and Ward, C.-J. Synthetic Receptors. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 3155-3184.
- Hausner, S.-H.; Striley, S.-A.; Krause-Bauer, J.-A. and Zimmer, H. Dibenzotetraaza Crown Ethers: A New Family of Crown Ethers Based on *o*-Phenylenediamine. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5804-5817.
- Hossain, M.-A. and Schneider, H.-J. Sequence-Selective Evaluation of Peptide Side-Chain Interaction. New Artificial Receptors for Selective Recognition in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11208-11209.
- Hunter, C.-A. and Sanders, J.-K. The Nature of  $\pi$ - $\pi$  Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534.
- Izatt, R. M.; Pawlak, K. and Bradshaw, J. S. Thermodynamic and Kinetic Data for Macrocyclic Interaction with Cations and Anions. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721.
- Jones, J.-W. and Gibson, H.-W. Ion Pairing and Host-Guest Complexation in Low Dielectric Constant Solvents. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7001-7004.
- Kearney, P.-C.; Mizoue, L.-S.; Kumpf, R.-A.; Forman, J.-E.; Mc Curdy, A. and Dougherty, D.-A. Molecular Recognition in Aqueous Media. New binding Studies Provide Further Insights into the Cation- $\pi$  Interaction and Related Phenomena. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9907-9919.
- Leach, A.-R. *Molecular Modeling Principles and Applications.*, Addison Wesley Longman. **1996**. pp 148-168.
- Lee, K.-J.; Park, J.; Park, J.-W. and Koo, S.-M. Synthesis of Crown Ethers Based on 9,9-Bis(4-hydroxyphenyl)fluorene and Structural Determination by X-Ray Single Crystallography. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 1101-1104.

- Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*. VCH, Alemania, **1995**. pp 14-45.
- Ma, J.-C. and Dougherty, A. The Cation- $\pi$  interaction. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303-1324.
- Marmur, A. Dissolution and Self-Assembly: The Solvophobic/Hydrophobic Effect. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2120-2121.
- Mc Cleverty, J.-A. and Meyer, T.-J. *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*. Second Edition. Elsevier. **2005**. pp 411-436.
- Müller-Dethlefs, K. and Hobza, P. Noncovalent Interactions: A Challenge for Experiment and Theory. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 143-167.
- Odashima, K.; Itai, A.; Iitaka, Y. and Koga, K. Host-Guest Complex Formation Between a Water-Soluble Polyparacyclophane and a Hydrophobic Guest Molecule. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2504-2505.
- Petti, M.-A.; Shepodd, T.-J.; Barrans, R.-E. and Dougherty, D.-A. "Hydrophobic Binding of Water-Soluble Guests by High-Symmetry, Chiral Hosts. An Electron-Rich Receptor Site with a General Affinity for Quaternary Ammonium Compounds and Electron-Deficient  $\pi$  Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 6825-6840.
- Rekharsky, M.-V. and Inoue, Y. Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875-1917.
- Richardson, T.-B.; De Gala, S. and Crabtree, R.-H. Unconventional Hydrogen Bonds: Intermolecular B-H...H-N Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12875-12876.

SAINT + NT, version 6.04; Bruker AXS: Madison, WI, 2001.

Schneider, H.-J. and Yatsimirsky, A.-K. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*. John Wiley and Sons, England, **2000**. pp 70-109.

Shahrisa, A. and Banaei, A. Chemistry of Pyrones, Part 5: New Crown Ether Podand Derivatives of 3, 5-Bis(bromomethyl)-2,6-diphenyl-4H-pyran-4-one. *Molecules*, **2001**, 6, 721-727.

SHELXTL-NT, version 6.10; Bruker AXS: Madison, WI, 2000.

Shimizu, S. The Hydrophobic Effect and the Excess Free Energy of Solvation. *Chemical Physics Letters*. **2004**, 456-459.

Steed, J. and Atwood, J. *Supramolecular Chemistry*. John Wiley and Sons, England, **2000**.

Ungaro, R.; Arduini, A.; Casnati, A.; Pochini, A. and Ugozzoli, F. New Synthetic Receptors Based on Calix[4]arenes for the Selective Recognition of Ions and Neutral Molecules. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1213-1218.

Weber, E.; Helbig, C. and Seichter, W. A New Functional Cyclophane Host. Synthesis, Complex formation and Crystal Structures of Three Inclusion Compounds. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. **2002**, 43, 239-246.

## 8. ANEXO

---

Artículo aceptado para publicación relacionado con la tesis de maestría:

**ARKIVOC**

**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**

**Autores:**

**Viviana Reyes-Márquez, Karen Ochoa Lara, Mario Sánchez y Juan Carlos Gálvez-Ruiz**

Artículo en preparación relacionado con la tesis de maestría:

**New Oxaaza Schiff Base Macrocycles**

**Autores:**

**Viviana Reyes-Márquez, Karen Ochoa Lara, Herbert Höpfl y Mario Sánchez**

# 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

Viviana Reyes-Márquez,<sup>a</sup> Karen Ochoa Lara,<sup>a\*</sup> Mario Sánchez,<sup>a</sup>  
and Juan Carlos Gálvez-Ruiz<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>*Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales,*

<sup>b</sup>*Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de Sonora, Blvd. Luis Encinas y Rosales, S/N, 83000, Apartado Postal 130, Hermosillo, Sonora, México*

*E-mail: [anisolborano@guayacan.uson.mx](mailto:anisolborano@guayacan.uson.mx)*

**Dedicated to Prof. Rosalinda Contreras on the occasion of her 60<sup>th</sup> birthday**

---

## Abstract

The crystal structure of the title borane-oxaazacyclophane adduct consists of a tri-dimensional supramolecular array sustained by unconventional N-H...H-B and C-H...H-B dihydrogen bonding and weak C-H... $\pi$  interactions. The interchain organization in the crystal structure is characterized by weak C-H...H-B dihydrogen bonds.

**Keywords:** Dihydrogen bond, unconventional bond, borane adduct, azacyclophane, supramolecular array

---

## Introduction

The importance of hydrogen bonds in many physical, chemical, and biological processes is broadly accepted nowadays. Typical hydrogen bonds are those where the hydrogen atom lies between two electronegative atoms, described as X-H...Y (X, Y = O, N, F). Hydrogen bonds that involve donors and/or acceptors different from those described previously are called unconventional hydrogen bonds. Different types of unconventional hydrogen bonds, such as those where the acceptors correspond to a  $\pi$  electron density, a metal-hydrogen bond and where the donors are C-H, have been described.<sup>1</sup> Experimental and theoretical studies have been performed to understand the nature of these unconventional hydrogen bonds,<sup>1a-b, 2</sup> because they play key roles to elucidate some physical, chemical, and biological properties.<sup>3</sup>