

# **UNIVERSIDAD DE SONORA**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS**



## **Síntesis y Caracterización de una Nueva Molécula Macrocíclica Tipo Ciclofano como Receptor Potencial para Reconocimiento Molecular.**

### **TESIS PROFESIONAL**

**Para obtener el Título de:  
QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO**

**Presenta:  
Mauricio Mazón Méndez**

**Hermosillo, Sonora**

**Agosto del 2015**

# 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

## APROBACIÓN DE TESIS

Los miembros del jurado designado para revisar la tesis de licenciatura de Mauricio Mazón Méndez han dictaminado que el trabajo cumple satisfactoriamente como requisito para obtener el grado de Químico Biólogo Clínico otorgado por la Universidad de Sonora.

---

Dra. Rosa Elena Navarro Gautrín  
Presidente

---

Dra. Rocío Sugich Miranda  
Secretaria

---

Dr. Aldo Alejandro Arvizu Flores  
Vocal

---

Dr. Fernando Rocha Alonzo  
Vocal Suplente

## DEDICATORIA

Al mejor químico que siempre ha existido, el que nos ha dado existencia propia y un objetivo a cumplir; con toda humildad que existe en mi corazón, dedico primeramente mi trabajo a Dios.

Del mismo modo, dedico y felicito con esta tesis a mis padres Sandra Méndez y Lucas Mazón porque ellos también forman parte de cada paso dado, cada meta lograda y cada victoria que hago; padres, ésta también es su victoria.

A mis hermanos Mayra y Manuel porque sin importar cualquier situación, siempre me han brindado apoyo y carisma; junto con mis padres, son las personas con quién he compartido mis experiencias durante toda mi vida, sin duda alguna ellos son quienes mejor me conocen.

A mi directora de tesis Rosa Elena Navarro por haber puesto en mí la confianza y responsabilidad de trabajar bajo su nombre, todo consejo y enseñanza que me brindó desde el inicio.

A mi gran colega y tutora Yedith porque ella me enseñó desde un principio el maravilloso mundo de la química supramolecular y fue una de las primeras personas con quién trabajé en investigación, ¡gracias por tu asesoría y amistad!

A mis sinodales pues han puesto de su tiempo en revisar y reformar este trabajo y son parte íntegra del mismo.

Por último, agradezco y dedico esta tesis a todos mis amigos en general por su constante apoyo y su valiosa amistad; estoy muy feliz de haberlos conocido, sin duda son excelentes personas, y es un honor para mí expresar de entre todos ellos el nombre de las 5 personas que más han influenciado en mi vida estos últimos años: muchas gracias Gustavo, Kathia, Víctor, Michelle y David, ustedes también merecen ser nombrados en éste trabajo.

Gracias por su entera colaboración y existencia en mi vida.

**Mauricio Mazón Méndez**

## CONTENIDO

OBJETIVOS.....	9
Objetivo General .....	9
Objetivos Particulares .....	9
RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN.....	11
ANTECEDENTES.....	14
Reconocimiento Molecular .....	14
Receptores Moleculares.....	15
Clasificación de receptores por auto-organización.....	16
Clasificación de receptores por tipo de huésped. ....	18
Receptores de cationes. ....	18
Receptores de moléculas orgánicas. ....	20
Receptores de aniones.....	24
Métodos Espectrométricos .....	27
Espectrometría de Masas (EM).....	28
Espectroscopía de Infrarrojo (IR).....	30
Espectrofotómetro de infrarrojo. ....	31
Objetivo del espectrofotómetro de infrarrojo .....	32
Ventajas y limitaciones. ....	32
Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	32
Teoría de la resonancia magnética nuclear. ....	33
Aplicación de RMN en especies químicas .....	35
Desplazamiento químico ( $\delta$ ) .....	37
Teoría del desdoblamiento espín-espín (multiplicidad). ....	37
Espectrómetro de RMN .....	38

Espectrometría de Ultravioleta-Visible (UV-Vis) .....	39
Región espectral. ....	39
Tipos de espectrofotómetros de absorción UV-Vis. ....	40
Luz ultravioleta y transiciones electrónicas.....	40
Ley de Lambert-Beer.....	41
Limitaciones de la ley de Lambert-Beer.....	42
Representación de espectros de UV-Vis .....	42
MATERIALES Y MÉTODOS .....	44
Materiales .....	44
Equipo.....	45
Diseño y Desarrollo Experimental .....	46
Síntesis del Receptor Artificial.....	46
Protección de la Amina .....	46
Montaje de sistema .....	47
Procedimiento .....	47
Adición del $\alpha,\alpha'$ -dibromo- <i>p</i> -xileno .....	50
Montaje del sistema .....	50
Procedimiento .....	50
Desprotección de la Diamina.....	53
Montaje del sistema .....	53
Procedimiento .....	53
Síntesis del Ciclofano DTPA-C8.....	56
Montaje del sistema .....	56
Procedimiento .....	56
Caracterización .....	58
Análisis Instrumental y Espectrometría de Masas .....	58

Infrarrojo.....	58
Resonancia Magnética Nuclear $^1\text{H}$ .....	58
UV-Vis.....	59
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	60
Infrarrojo.....	61
Resonancia Magnética Nuclear.....	63
Curva de Desplazamiento Químico.....	65
UV-Vis.....	67
CONCLUSIÓN.....	68
RECOMENDACIONES.....	71

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del ciclofano DTPA-C8.....	13
Figura 2. Modelo de llave y cerradura .....	15
Figura 3. Representación gráfica de un modelo cavitando.....	17
Figura 4. Representación gráfica de un modelo clatrato. ....	17
Figura 5. Representación de un agregado supramolecular .....	18
Figura 6. Estructura química de la valinomicina. ....	19
Figura 7. Fórmulas químicas de algunos éteres corona.....	20
Figura 8. Comparación de afinidad en términos de constante de asociación (K) entre podando (EG5), éter corona, éter lariat, esferando y criptando.....	21
Figura 9. Estructura de un ciclofano y un criptando.....	22
Figura 10. Estructura química del p-ter-butilcálix[4]areno.....	22
Figura 11. Fórmulas químicas de $\alpha$ -, $\beta$ - y $\gamma$ -ciclodextrinas y su forma espacial cónica. ...	23
Figura 12. Estructura de plano y frontal del cucurbit[7]urilo.....	24
Figura 13. Ejemplos de un aza-corona y un katapinado.....	25
Figura 14. Receptor guanidinio y con aminoácidos aromáticos como sustrato.....	26
Figura 15. Hosts con grupos dadores de hidrógeno .....	27
Figura 16. Espectro electromagnético.....	28
Figura 17. Diagrama general de un espectrómetro de masas. ....	29
Figura 18. Diagrama de un espectrofotómetro de infrarrojo. ....	31
Figura 19. Comparación de un campo magnético generado por un protón (momento magnético), uno generado por una corriente y otro por un pequeño imán .....	33
Figura 20. Representación de núcleos, con y en ausencia de un campo magnético .....	35
Figura 21. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (a) y de $^{13}\text{C}$ (b) del acetato de metilo.....	36

Figura 22. El espectro de RMN de 1,1,2-tribromoetano, muestra un razonamiento teórico sobre desdoblamiento de espines.....	38
Figura 23. Esquema de operación de un equipo de RMN .....	39
Figura 24. Diagramas de espectrofotómetros de UV-Vis.....	41
Figura 25. Espectro de ultravioleta del 1,3-butadieno, $\lambda_{\text{máx}} = 217 \text{ nm}$ .....	43
Figura 26 Ecuación química general de la protección de 2-aminofenol. ....	47
Figura 27. Montaje de sistema 1 .....	49
Figura 28. Montaje del sistema 2. ....	52
Figura 29. Montaje del sistema 3. ....	55
Figura 30. Montaje del sistema 4. ....	57
Figura 31. Espectro de masas FAB <sup>+</sup> del ciclofano DTPA-C8.....	60
Figura 32. Espectro de infrarrojo. ....	62
Figura 33. Espectro de RMN <sup>1</sup> H del macrociclo DTPA-C8 en D <sub>2</sub> O .....	63
Figura 34. Espectro de RMN <sup>13</sup> C del ciclofano DTPA-C8. ....	65
Figura 35. Curvas de desplazamiento ( $\delta$ i) de RMN 1H con respecto a pD.....	66
Figura 36. Espectro de UV-Vis para DTPA-C8 [1.5 x10 <sup>-4</sup> M]. ....	67
Figura 37. Mecanismo de reacción para la formación de 2-aminofenol protegido (2-hidroxiacetanilida) mediante el uso de anhídrido acético. ....	74
Figura 38. Mecanismo de reacción de 2-hidroxiacetanilida con $\alpha,\alpha'$ -dibromo-p-xileno. ...	74
Figura 39. Mecanismo de reacción de la deprotección de diamina 2,2'(1,4-fenilenbismetilenoxy)bis-bencenamina (conocida como C8). ....	75
Figura 40. Ecuación química de la síntesis del DTPA-C8.....	75

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Sintetizar y caracterizar una nueva molécula macrocíclica tipo ciclofano con propiedades potenciales de receptor artificial a partir del ácido dietiltri Aminopentaacético (DTPA) dianhídrido y 2, 2'-(1,4-fenilenbismetileno)bis-bencenammina.

### **Objetivos Particulares**

- Sintetizar el receptor macrocíclico tipo ciclofano, denominado DTPA-C8, a partir de una reacción de condensación entre el ácido dietiltri Aminopentaacético dianhídrido y 2, 2'-(1,4-fenilenbismetileno)bis-bencenammina por el método de alta dilución.
- Caracterizar al receptor DTPA-C8 mediante las técnicas espectrométricas de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , UV-Visible, infrarrojo, análisis elemental y espectrometría de masas.

## RESUMEN

En el presente trabajo se reporta la síntesis y caracterización de un nuevo ciclofano derivado del ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) como probable receptor artificial: el 2,12-dioxo-4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10,13-pentaaza-15,30(1,4-fenilenbismetilenoxi)[13.10]o-ciclofano, denominado DTPA-C8. Este compuesto se obtuvo a partir de una reacción de condensación entre el DTPA dianhídrido y la diamina 2,2'(1,4-fenilenbismetilenoxi)bis-bencenammina por el método de alta dilución, se usó dimetilformamida (DMF) como medio de reacción y ambiente controlado de nitrógeno. Se obtuvo como producto un polvo color crema claro, se purificó por recristalización con acetona:agua y agua desionizada a 50 °C, se obtuvo un rendimiento del 43% y punto de fusión entre 179 – 181 °C, soluble en acetona, cloroformo, DMF, DMSO, piridina, tolueno y agua a pH alcalino; insoluble en agua desionizada, hexano y parcialmente soluble en metanol y etanol. La estructura está conformada por tres anillos aromáticos, tres grupos amino, dos grupos amida y dos grupos oxo. Además, se encuentran tres grupos carboximetilo pendientes unidos al anillo macrocíclico. Su fórmula condensada es  $C_{34}H_{39}N_5O_{10} \cdot 2H_2O$ . Gracias a los grupos aromáticos en la estructura del DTPA-C8, las interacciones intramoleculares e intermoleculares de los sistemas conjugados  $\pi$ , presenta propiedades interesantes de absorbancia en UV-Vis. Debido a los grupos donadores del anillo, grupos amino, amida y los brazos carboximetilo pendientes, éste puede ser capaz de formar complejos coordinados estables con metales, y ser receptor de moléculas orgánicas. El arreglo que se pueda dar entre el receptor y el huésped, dependerán de las propiedades estructurales de ambos compuestos.

## INTRODUCCIÓN

A partir de los años 70 nació una nueva rama de la Química llamada Química Supramolecular, la cual se encargó de definir y estudiar conceptos nuevos en esa época. Dichos conceptos explicaban cómo se llevaban a cabo las interacciones intermoleculares entre dos o más especies químicas (*Cragg, 2010; Lehn, 1988; Steed y Atwood, 2009*). Jean-Marie Lehn, basado en la definición de “Química Molecular” como la química de los enlaces covalentes y las transformaciones que sufren las especies moleculares, estableció el término de “Química Supramolecular” como la química que va más allá de la molécula, teniendo entidades organizadas de alta complejidad que resultan de la asociación de dos o más especies químicas que se mantienen unidas por fuerzas intermoleculares (*Lehn, 1988*).

La importancia del conocimiento de la química supramolecular en el desarrollo de nuevos modelos bioorgánicos es muy amplia e importante en estos tiempos, ejemplos de dichos modelos podrían ser receptores, transportadores o catalizadores que mimeticen funciones biológicas de manera artificial o *in vitro* (*Claramunt Vallespí, 2013*). Tomando en cuenta esto, se han desarrollado receptores artificiales útiles dentro del campo de reconocimiento molecular con la capacidad de contener iones o moléculas a por medio de fuerzas intermoleculares entre ambas especies que participan.

A estos receptores artificiales comúnmente se le llaman aceptores, ligantes, hospederos o ligandos, y su nombre se ajusta dependiendo de la naturaleza de la partícula o molécula a la cual se unirá. Dependiendo del número de átomos donadores involucrados, se les asigna el subtérmino monodentados (sólo tienen un átomo que dona sus pares electrónicos con el huésped) ó polidentados (contienen dos o más átomos que donan sus pares electrónicos en el huésped). Los receptores polidentados de naturaleza macrocíclica son los ideales al momento de formar complejos, debido a la estabilidad estructural que los destaca, además de las excelentes propiedades físicas que poseen, y es en lo que se ha basado para la creación de un nuevo receptor en este trabajo.

Un macrociclo está definido por la IUPAC como una molécula en forma de anillo compuesto por nueve o más átomos, la química de coordinación complementa esta definición, como aquella molécula cíclica que contiene tres o más átomos donadores de electrones que

pueden coordinar con un centro metálico (*Melson, 1979*). Dentro de las moléculas macrocíclicas destacan por su estructura las del tipo ciclofano, ya que contienen grupos aromáticos que le confieren a la estructura rigidez y estabilidad adicional al anillo, haciendo entonces a los ciclofanos un tipo de macromolécula ideal dentro del campo del reconocimiento molecular.

Un ciclofano por definición es todo aquel macrociclo que contiene al menos un anillo aromático dentro de su estructura. Actualmente, dentro de la Universidad de Sonora en el Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales (DIPM), se han sintetizado una serie de macrociclos tipo ciclofano, las cuales están siendo estudiadas para funcionar como receptores artificiales para diversas aplicaciones en las áreas de bioorgánica, farmacéutica, medicina, ingeniería minera, entre otras.

TABLA 1. Proyectos realizados sobre ciclofanos en DIPM.

ESTUDIO	REFERENCIA	CICLOFANO	OBJETIVO
Síntesis de [10 .1 .10 .1] paraciclofanos funcionalizados y estudio de sus propiedades de complejación y reconocimiento molecular.	Velázquez Contreras (2000)	C1 y C2 (Figura 1).	Receptor artificial hacia moléculas bioquímicas.
Síntesis de ciclofanos quelantes derivados del EDTA y estudio de su coordinación con metales de transición.	Medrano Valenzuela (2002)	1:1-edtaxan, 2:2-edtaxan, 4:4-edtaxan y 2:2-edtanap (Figura 2).	Sensores para iones metálicos.
Síntesis y caracterización de nuevos azaciclofanos.	Reyes Márquez (2007)	Macrociclo 3-8 (Figura 3).	Nuevas técnicas para la obtención de ciclofanos (uso de bases de Schiff).
Síntesis y caracterización de nuevos oxazaciclofanos de 18-, 20- y 22- miembros y sus estudios de complejación en solución y estado sólido con cationes metálicos y aniones orgánicos e inorgánicos.	Moreno Corral (2011)	Oxazaciclofanos (Figura 4).	Sensores de iones metálicos y receptores de huéspedes orgánicos neutros o cargados.
Síntesis de un nuevo ciclofano derivado de DTPA y 4,4'-diaminobibencilo y su complejo con Gd <sup>3+</sup> para desarrollo de agentes de contraste para RMI.	Soberanes Duarte (2011)	DTPA-DAB (Figura 5).	Agentes de contraste para RMI.



## ANTECEDENTES

El reconocimiento molecular es el fenómeno mediante el cual una especie química es reconocida e identificada selectivamente por un receptor adecuado. Este mecanismo es el que logra, por ejemplo, que el sistema inmune identifique a los microorganismos o que una enzima actúe sobre un sustrato particular. Para funcionar como una máquina perfecta, nuestro cuerpo depende en última instancia, en la capacidad de cada pieza básica (molécula) a estar preparada para una función y lugar específicos; cada molécula tiene una composición y forma única que le permite interactuar con otras moléculas (*Claramunt Vallespí, 2013*).

Las interacciones entre moléculas permiten a los seres vivos, sentir, moverse, reproducirse y realizar todos aquellos procesos que los mantienen vivos. La información se transmite desde los primeros pasos: del nivel de la molécula aislada al nivel de las estructuras de complejidad y funcionalidad crecientes (*Claramunt Vallespí, 2013; Czech, Kus, Stetson, Dalley, y Bartsch, 2007*).

### Reconocimiento Molecular

EL reconocimiento molecular es el fenómeno mediante el cual una especie química es reconocida e identificada selectivamente por un receptor adecuado (*Claramunt Vallespí, 2013*). En la naturaleza existen diversos ejemplos; como el reconocimiento enzima-sustrato, antígeno-anticuerpo o glicoproteínas-lectinas. En todos los ejemplos anteriores se lleva a cabo una relación de unión por la suma de fuerzas intermoleculares que se coordinan de manera espacial en el entorno donde ocurre el fenómeno. Son estas fuerzas intermoleculares presentes y la configuración espacial de las estructuras químicas las que le brindan una elevada selectividad y especificidad a las especies químicas.

## Receptores Moleculares

Los receptores moleculares están constituidos por moléculas con cavidades bi- o tridimensionales, capaces de complejar selectivamente determinados sustratos. Las funciones básicas de tales receptores son los procesos de reconocimiento, autoensamblaje, catálisis y transporte (*Antelo Queijo, 2008; Lehn, 1988*). Atendiendo la estequiometría del complejo formado, los receptores moleculares pueden clasificarse como:

- **Receptor monotópico:** es aquel que posee una sola región molecular capaz de actuar como receptor y por lo tanto sólo puede generar complejos tipo 1:1.
- **Receptor politópico:** es aquel que posee dos o más regiones moleculares unidas covalentemente, capaces de generar complejos de estequiometría superior.

(*Claramunt Vallespí, 2013; Lv y col., 2007; Montero, Albericio, Royo, y Herradón, 2007*)

Emil Fisher, en 1894, formuló la hipótesis de llave – cerradura (Figura 2) para tratar de explicar la elevada especificidad existente en las enzimas (cerradura) por su sustrato (llave); sin embargo, con este modelo fue imposible explicar la estabilización del estado de transición que logran adquirir las enzimas (*Fischer, 1894*).

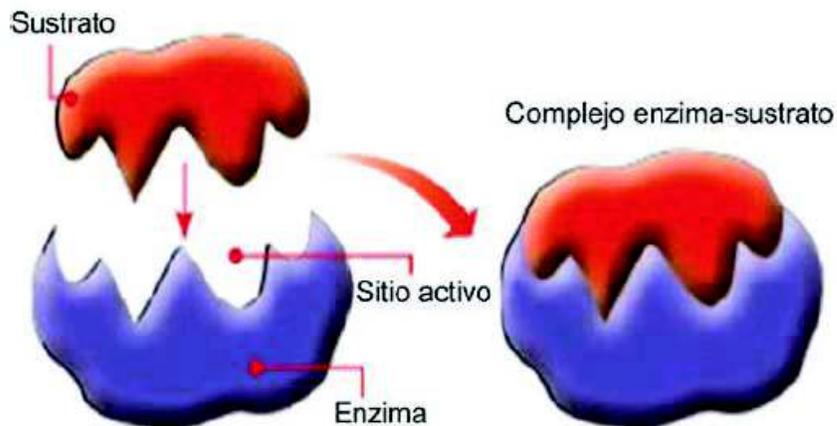


Figura 2. Modelo de llave y cerradura. (*Fischer, 1894*)

Al construir modelos bioorgánicos, siempre es esencial conocer los puntos clave para diseñar una especie con la mayor aproximación biomimética deseada; estos puntos son la información estructural, funcional, adaptación, energía, complementariedad, quiralidad, entre otros. El camino para crear un receptor sintético con propósitos biomiméticos comienza con la síntesis orgánica del mismo, dentro del nivel molecular, y hasta formar una supramolécula (también conocida como supermolécula) una vez que ésta ha interactuado con su huésped (objetivo, blanco, sustrato, etcétera).

El diseño de receptores artificiales, dentro de la química biomimética (también conocida como química abiótica) no se limita a imitar a los sistemas vivos, también puede crear nuevos tipos de estructuras, nuevos catalizadores, nuevos transportadores capaces de tener las mismas o distintas funciones que realizan los seres vivos (generalmente utilizados en procesos industriales) y con igual o mayor eficiencia (*Claramunt Vallespí, 2013*).

**Clasificación de receptores por auto-organización.** Dos grandes conceptos que describen la capacidad de un receptor son el reconocimiento y la auto-organización. Generalmente, al receptor se le conoce como anfitrión (receptor) y al sustrato como huésped. La auto-organización se compone de tres arreglos:

**Cavitato:** Con frecuencia el receptor es una molécula grande que posee una cavidad central capaz de alojar una molécula más pequeña. Al receptor se le conoce como la molécula que posee un centro de enlace convergentes (átomos dadores básicos de Lewis) y al ligando como el centro de enlace divergente (átomos ácido de Lewis). La entidad cavitato se mantiene tanto en disolución como en estado sólido (Figura 3).

**Clatrandos:** En estas entidades, el sustrato se alberga en las cavidades existentes entre ellos y ocurren únicamente en fase sólida o cristalina (Figura 4).

**Agregados supramoleculares:** Están constituidos por moléculas de tamaño similar que se asocian mediante interacciones no covalentes; se trata de auto-asociaciones de pares (o series) complementarias de moléculas. Se mantienen tanto en disolución como en estado sólido (Figura 5).

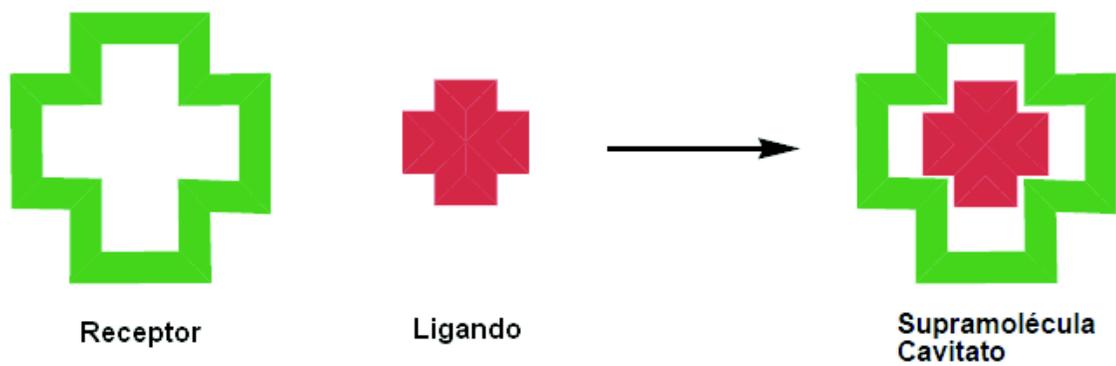


Figura 3. Representación gráfica de un modelo cavitato. (Claramunt Vallespí, 2013)

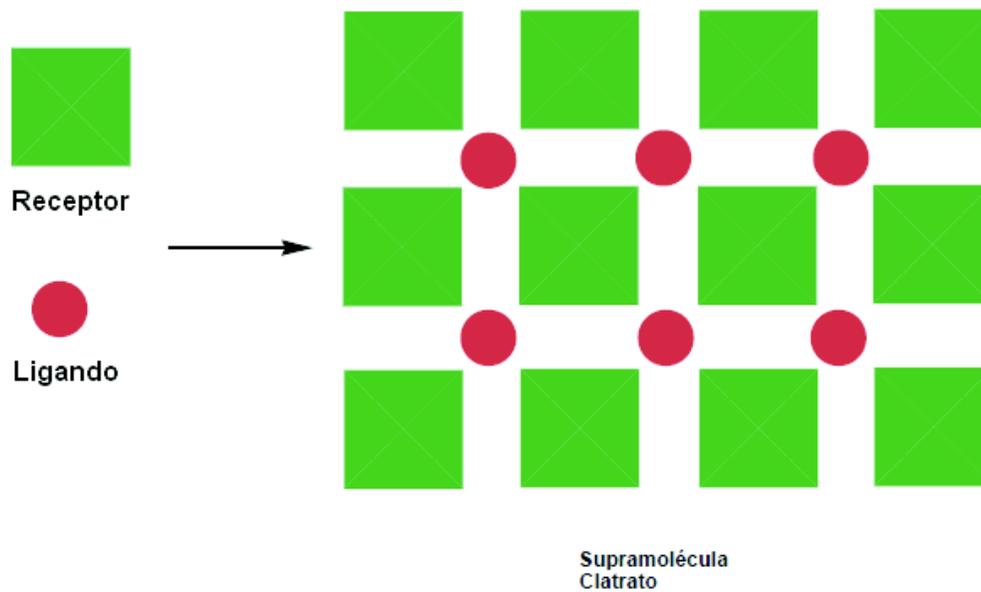


Figura 4. Representación gráfica de un modelo clatrato. (Claramunt Vallespí, 2013)

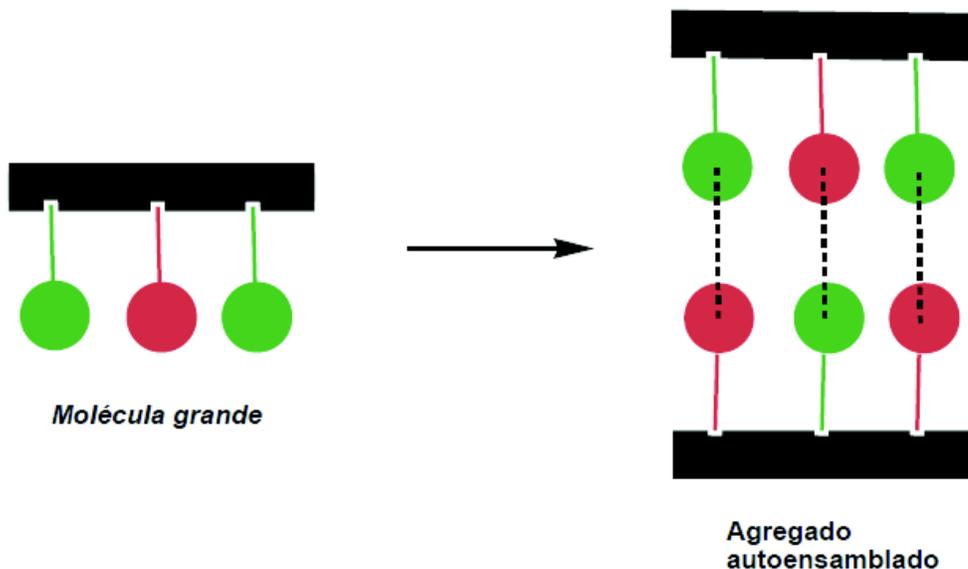


Figura 5. Representación de un agregado supramolecular. (Claramunt Vallespi, 2013)

**Clasificación de receptores por tipo de huésped.** Se describen básicamente tres tipos, receptores de cationes, de moléculas orgánicas y de aniones.

### Receptores de cationes.

Ionóforos biológicos: El fundamento de la química supramolecular moderna se encuentra en el descubrimiento y desarrollo de los ionóforos sintéticos. Los ionóforos son receptores capaces de transportar iones metálicos de diversos tipos, incluyendo a los de los metales alcalinos, a través de medios no-polares como las membranas biológicas. Comúnmente los ionóforos biológicos son carbohidratos o péptidos cíclicos.

Como ejemplo de ionóforo biológico se tiene la valinomicina (Figura 6) que es un antibiótico natural sintetizado por bacterias del género *Streptomyces*, el cual no solo es efectivo contra infecciones, sino que funciona como un excelente transportador del ion potasio a través de las membranas biológicas.

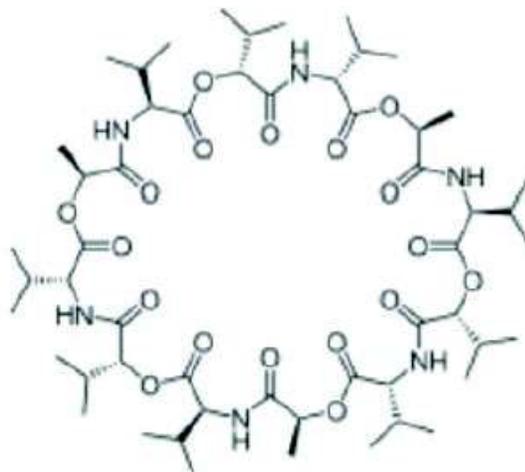


Figura 6. Estructura química de la valinomicina.

Éteres corona y podandos: Son una serie de receptores macrocíclicos cuya síntesis se debe a Charles J. Pedersen. Se nombran indicando el número total de átomos del macrociclo y el número de átomos de oxígeno. Tienen una elevada selectividad por cationes  $K^+$  y  $Na^+$ , y su afinidad por cationes más pesados dependerá del tamaño del macrociclo. Los éteres corona siguen el arreglo llave-cerradura que, a diferencia de los podandos, son receptores no cíclicos que presentan éteres en su estructura. En la Figura 7, se muestra un ejemplo de un ciclofano del tipo éter corona.

Esferandos, éteres lariat y criptandos: Los éteres que tienen un arreglo espacial en forma tridimensional en relación a los átomos de oxígeno que contienen se llaman esferandos. Su complejación con cationes alcalinos es más fuerte que la de los éteres corona, tal como se muestra en los valores de constantes de afinidad de la Figura 8. De este modo, tse cumple mejor el modelo llave-cerradura.

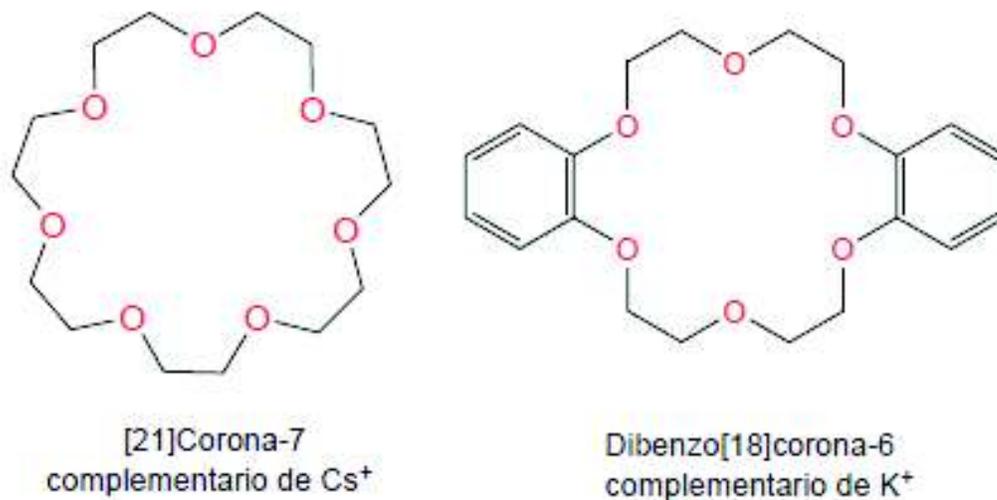


Figura 7. Fórmulas químicas de algunos éteres corona. (Claramunt Vallespí, 2013)

La sustitución de uno o más átomos de oxígeno en el éter corona por átomos de nitrógeno modifica de manera importante las propiedades químicas del receptor, denominado aza-corona. El átomo de nitrógeno, al igual que el oxígeno, tiene un par de electrones no compartidos y aún mayor basicidad, pero más importante es el hecho de que es posible añadir a este átomo un grupo dador adicional, que permite obtener dos nuevos grupos de receptores llamados éteres lariat y criptandos.

**Receptores de moléculas orgánicas.** El reconocimiento de moléculas orgánicas está basado en interacciones débiles con iones metálicos. Estas interacciones son las fuerzas de Van der Waals, hidrófobas y de puentes de hidrógeno. En principio, debido a la naturaleza existente en una complejación con estos receptores, permiten que estén presentes en fase sólida, disolución e incluso en gas.

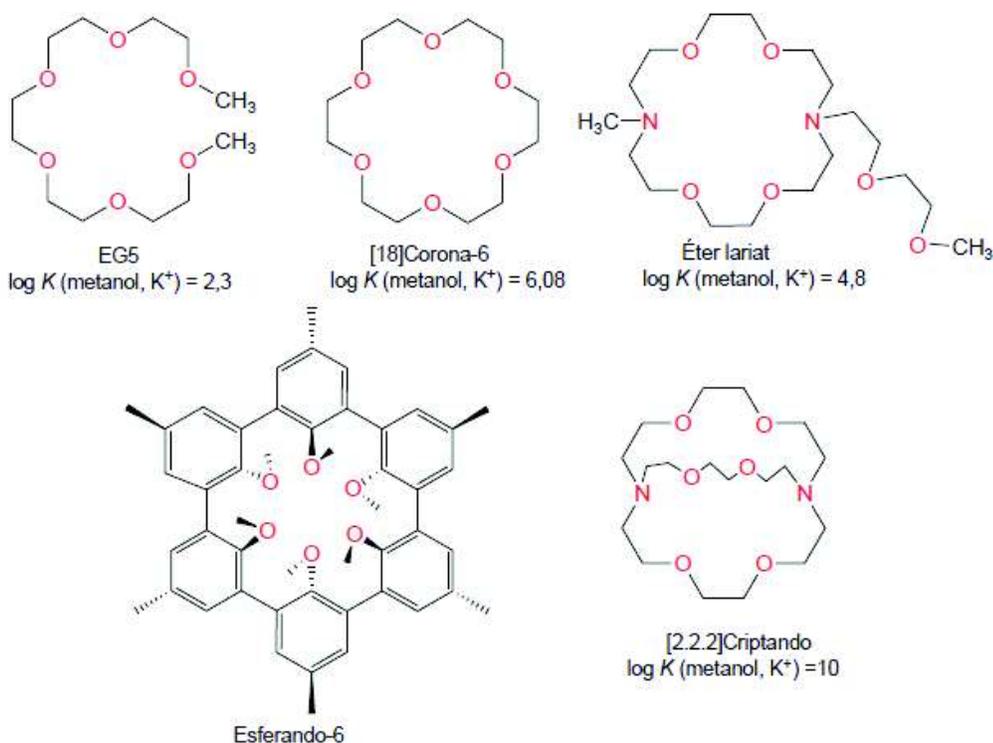


Figura 8. Comparación de afinidad en términos de constante de asociación ( $K$ ) entre podando (EG5), éter corona, éter lariat, esferando y criptando. (Claramunt Vallespi, 2013)

Ciclofanos, calixarenos y criptandos: Los ciclofanos son macrociclos con al menos una unidad aromática en su estructura. Suelen ser la estructura menos compleja para actuar como receptor de moléculas orgánicas, por ejemplo aminoácidos o neurotransmisores.

Los ciclofanos policíclicos son conocidos como criptandos, los cuales generalmente, existen en dos formas diferentes de acuerdo con sus orientaciones *anti* y *sin*. Ambos receptores enlazan fuertemente moléculas o cationes orgánicos de tamaño complementario, formando clatratos moleculares mediante interacciones de Van der Waals e hidrófobas. Un tipo de ciclofanos, que ha tomado gran importancia en química supramolecular, son los llamados calixarenos (llamados así por la similitud del macrociclo al cáliz). Se obtienen por condensación de fenoles con formaldehído en condiciones que favorezcan la ciclación en lugar de polimerización. La forma estructural de los calixarenos los hace buenos candidatos para actuar como receptores para cationes, moléculas neutras o aniones. En la Figura 9, se muestran dos

estructuras tipo ciclofano de las cuales una de ellas es conocida como criptando, mientras que en la Figura 10 se logra apreciar un ejemplo de una macromolécula del tipo calixareno.

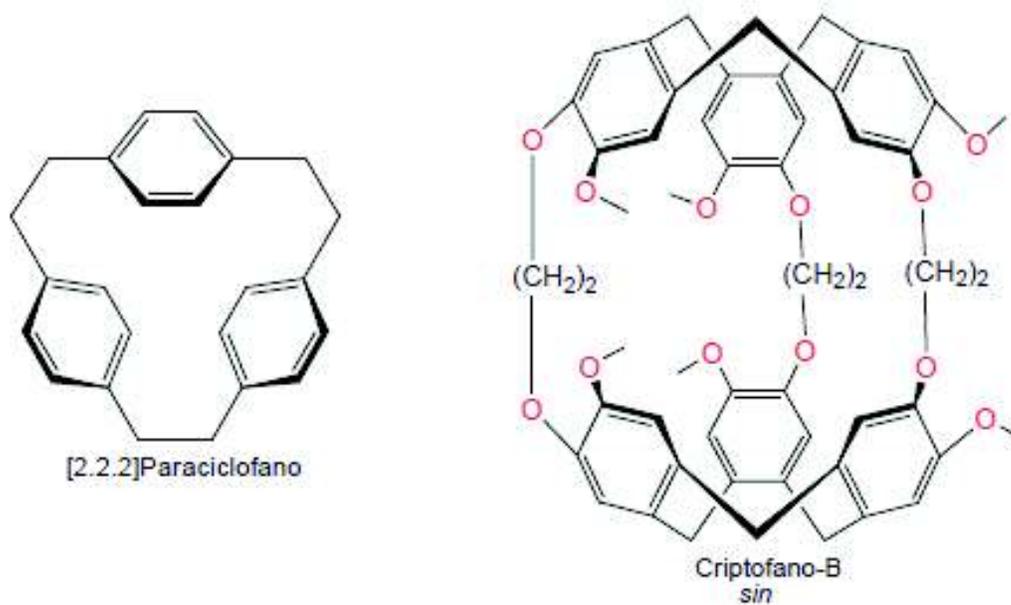


Figura 9. Estructura de un ciclofano y un criptando. (Claramunt Vallespi, 2013)

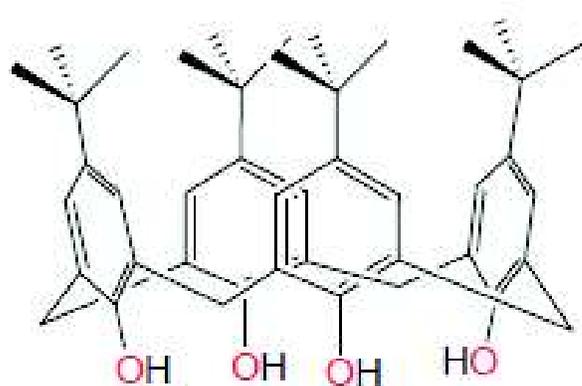


Figura 10. Estructura química del p-ter-butilcalix[4]areno.

Ciclodextrinas y cucurbiturilos: Las ciclodextrinas, también llamadas cicloamilosas están formadas por oligómeros cíclicos de cinco o más unidades de  $\alpha$ -D-glucopiranosas unidas en posición 1-4. Las ciclodextrinas con 6,7 y 8 unidades son llamadas  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrinas respectivamente, las cuales son compuestos naturales producidos por tratamiento enzimático del almidón (Figura 11). Las ciclodextrinas tienen estructuralmente un centro no polar, grupos hidroxilos primarios en la abertura más estrecha e hidroxilos secundarios en la abertura más amplia, los cuales les permiten ser solubles en agua.

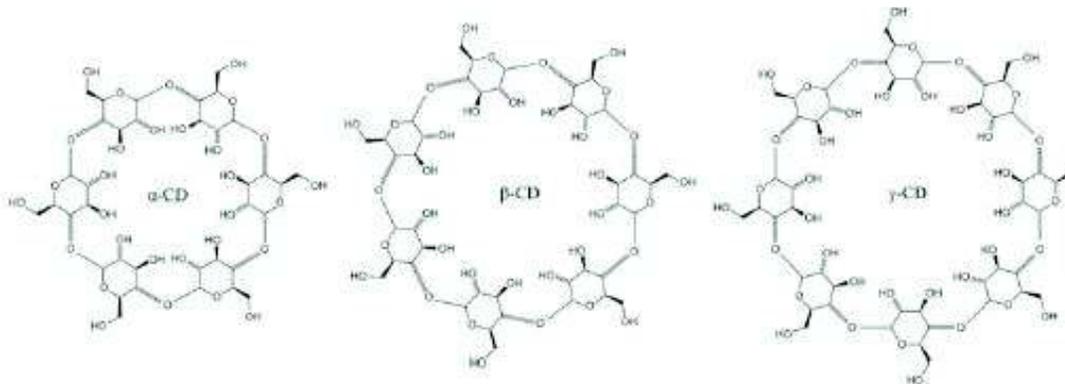


Figura 11. Fórmulas químicas de  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrinas y su forma espacial cónica. (Claramunt Vallespí, 2013)

El bajo coste y la ausencia de toxicidad de las ciclodextrinas las hace de especial interés para aplicaciones prácticas. En la industria de alimentos, las ciclodextrinas se utilizan para extraer el colesterol; en la industria farmacéutica, se utiliza para aumentar la permeabilidad y prolongar el tiempo de acción de los fármacos y en la industria de perfumería, es usado para prolongar la duración de las fragancias. Los cucurbiturilos (Figura 12) son un grupo similar a las ciclodextrinas, obtenidos mediante la condensación de glicolurilo con formaldehído en medio ácido; son macrociclos en forma cilíndrica y más simétrica que las ciclodextrinas (tienen aperturas idénticas). Los grupos carbonilo tienen alta carga parcial negativa haciendo como huéspedes típicos de los cucurbiturilos a los cationes orgánicos.

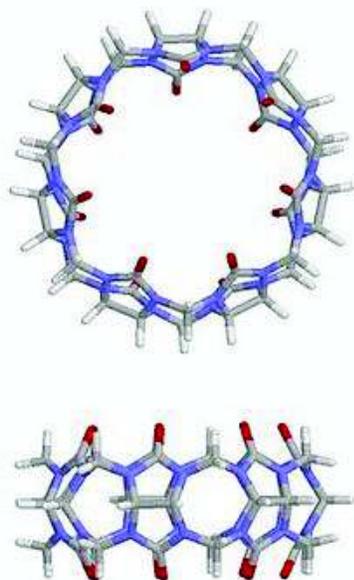


Figura 12. Estructura de plano y frontal del cucurbit[7]urilo.

**Receptores de aniones.** Cuando se presentan en forma solvatada, los aniones presentan interacciones intermoleculares más débiles que los cationes, debido a que están más fuertemente solvatados o hidratados. También tienen tamaños más grandes y formas geométricas más variables, lo cual provoca que sea más difícil conseguir la complementariedad huésped-anfitrión. Entre las diferentes formas espaciales de aniones, tenemos desde esféricas como haluros; lineales, como SCN<sup>-</sup> y N<sup>3-</sup>; tetraédricos, como PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> o SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>; octaédricos, como PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, e incluso formas más complejas como en el caso de los oligofosfatos, aniones biológicamente importantes.

**Katapinandos, aza-coronas:** Uno de los primeros receptores aniones sintéticos fueron los katapinandos, que son compuestos bicíclicos sintetizados por Park y Simmons. Por otra parte se encuentran las aza-coronas, que son biomoléculas aniónicas como el caso del adenosín trifosfato (ATP) que se enlaza fuertemente a este tipo de receptores; sin embargo, la desventaja de los katapinandos es su baja selectividad, ya que la fuerza de interacción depende

principalmente de las cargas totales del huésped y receptor, y es muy sensible a la geometría. (Núñez González, 2009; Park y Simmons, 1968). En la Figura 13 se muestran las estructuras de un aza-corona y un katapinado.

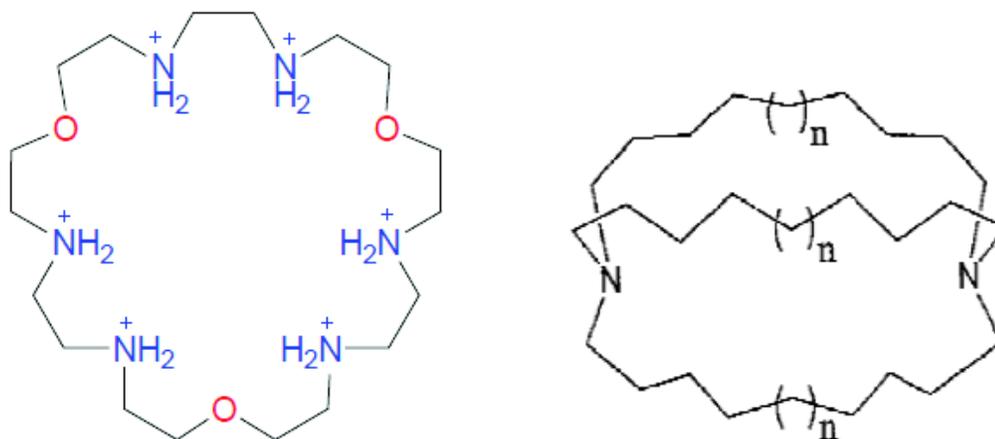


Figura 13. Ejemplos de un aza-corona y un katapinado. (Núñez González, 2009)

Receptores guanidinio: El desarrollo de receptores guanidinio ha sido exitoso para la complejación con aniones. Debido a su alta basicidad, los grupos guanidinio se encuentran totalmente protonados y son dadores de puentes de hidrógeno en un amplio rango de pH. Los receptores con grupos guanidinio comúnmente son ditópicos, siendo ideales para biomoléculas como aminoácidos (Figura 14). La presencia de un esqueleto hidrocarbonado reduce dramáticamente la solvatación del guanidinio y aumenta su lipofilia, permitiendo la obtención de complejos, como ejemplo está el anion p-nitrobenzoato, con constantes de enlace K del orden de  $10^5 \text{ M}^{-1}$  en cloroformo.

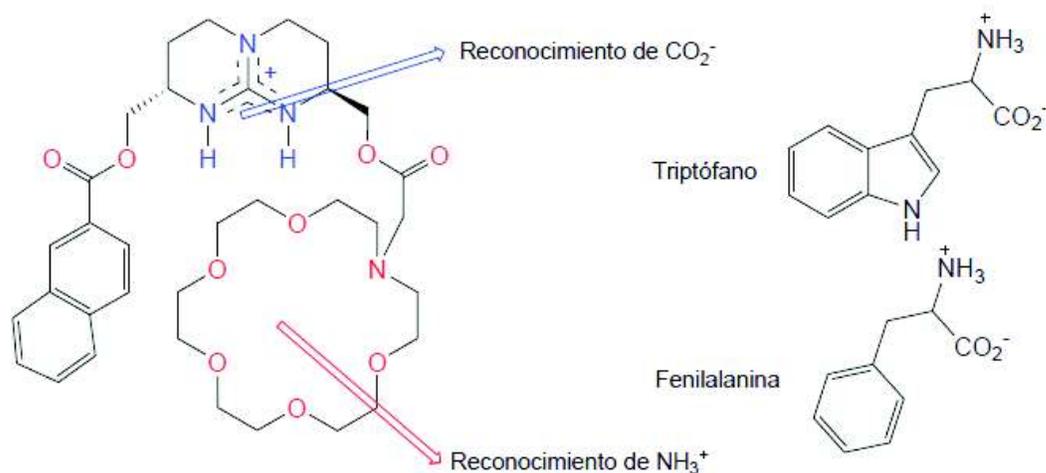
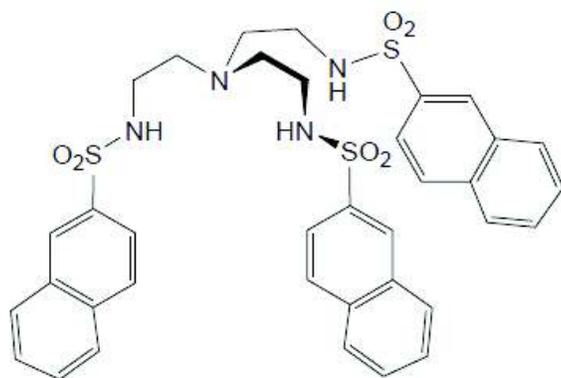
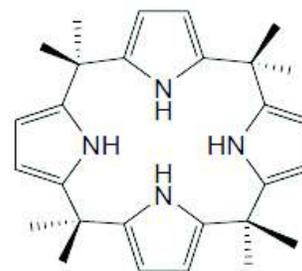


Figura 14. Receptor con grupos guanidinio y con aminoácidos aromáticos como sustrato (Claramunt Vallespí, 2013).

Aminas, amidas y pirroles: El reconocimiento de aniones por un receptor no iónico, mediante formación de enlaces de hidrógeno, también es posible en medios no acuosos. Estos receptores poseen en su estructura grupos dadores de protones, como aminas, amidas, ureas o anillos de pirrol, los cuales convergen sobre el anión incluido. En la Figura 15, se aprecian dos ejemplos de receptores que emplean este tipo de interacción intermolecular. El derivado de tris(aminoetil)amina presenta tres enlaces de hidrógeno convergentes, y los anillos de naftaleno ejercen interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$ , permitiendo la formación de un complejo con el anión  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . El calix[4]pirrol posee una cavidad pequeña que sólo permite encapsular al ion  $\text{F}^-$ ; sin embargo, gracias también a las 4 aminas del pirrol, también forma complejos con otros aniones que existan fuera de la cavidad, a distancias de enlaces de hidrógeno.



Derivado de tris(aminoetil)amina o tren



Calix[4]pirrol

Figura 15. Hosts con grupos dadores de hidrógeno (Claramunt Vallespí, 2013).

### Métodos Espectrométricos

Los métodos espectrométricos son definidos como aquellos métodos donde el analito sufre procesos de absorción, emisión o luminiscencia. Estos métodos se diferencian según la forma en la que se encuentra el analito, dependiendo del fenómeno espectroscópico que esté sufriendo, dando lugar a la espectroscopía atómica y a la espectroscopía molecular (Dyer, 1973). Dentro de los métodos espectrométricos, se encuentran dos tipos de métodos, los espectroscópicos (dependientes de la absorción o emisión de radiación electromagnética, como ejemplo, infrarrojo) y los no espectroscópicos (como ejemplo se tiene a espectrometría de masas)(L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004). Según el intervalo de energía que presente la radiación electromagnética, se destina el nombre de la zona espectral donde se encuentre y va ligado a la técnica espectrométrica a utilizar, tal como se ve en la Figura 16, donde aparece todo el espectro electromagnético conocido hasta ahora.

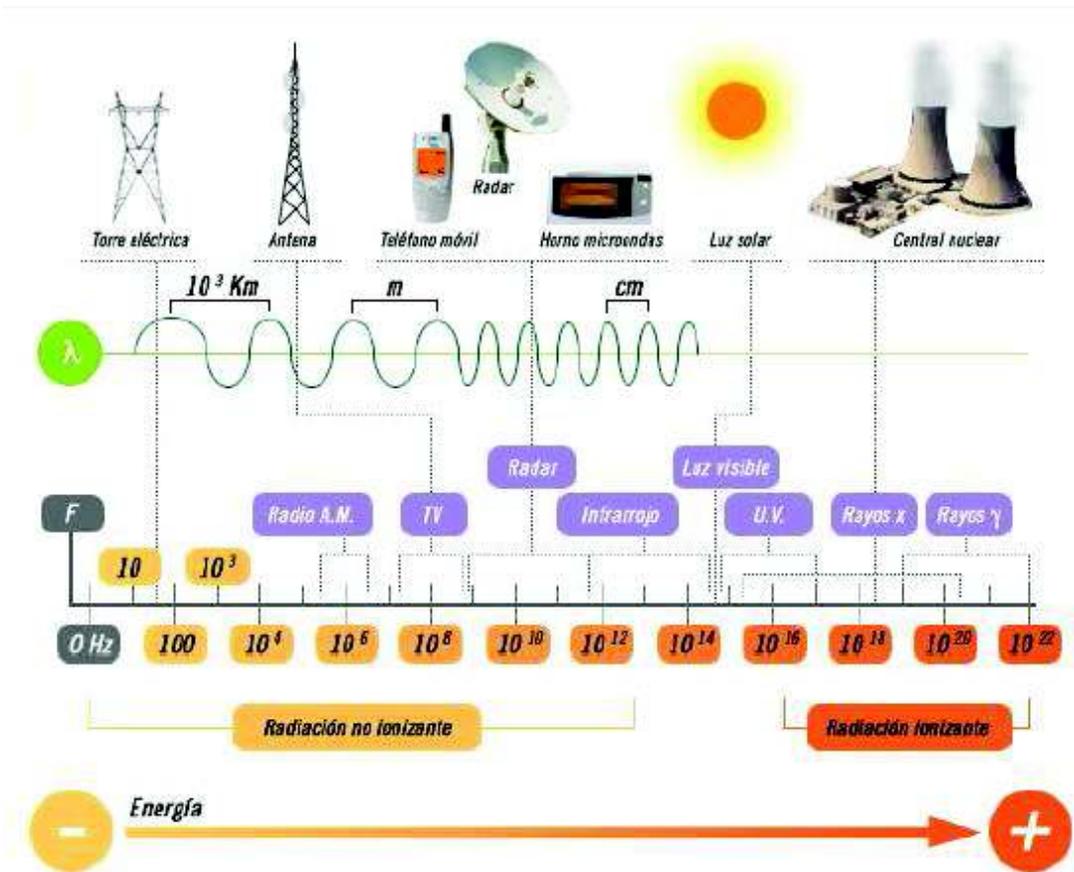


Figura 16. Espectro electromagnético. (L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004)

## Espectrometría de Masas (EM)

En la manera más sencilla de explicarla, la espectrometría de masas (EM) es una técnica para medir la masa molecular de una molécula. A pesar de que existen más de 20 tipos diferentes de espectrómetro de masas, en todas, sus componentes lo constituyen tres partes básicas: una fuente de ionización en la que es ionizada la muestra, un analizador de masas donde se separan los iones en relación de masa a carga ( $m/z$ ) y un detector donde se registran los iones separados (McMurry, Hidalgo Mondragón, y González Pozo, 2001; L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004).

En la Figura 17, se muestra un diagrama general del espectrómetro de masas, donde se ilustra como un flujo de electrones hace que las moléculas de la muestra se ionicen y fragmenten. La mezcla de iones es acelerada y pasa a través de un campo magnético, donde la trayectoria de los iones son separados dependiendo de su peso; variando el campo magnético se puede llegar a registrar a abundancia de iones de cada masa (*L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004*).

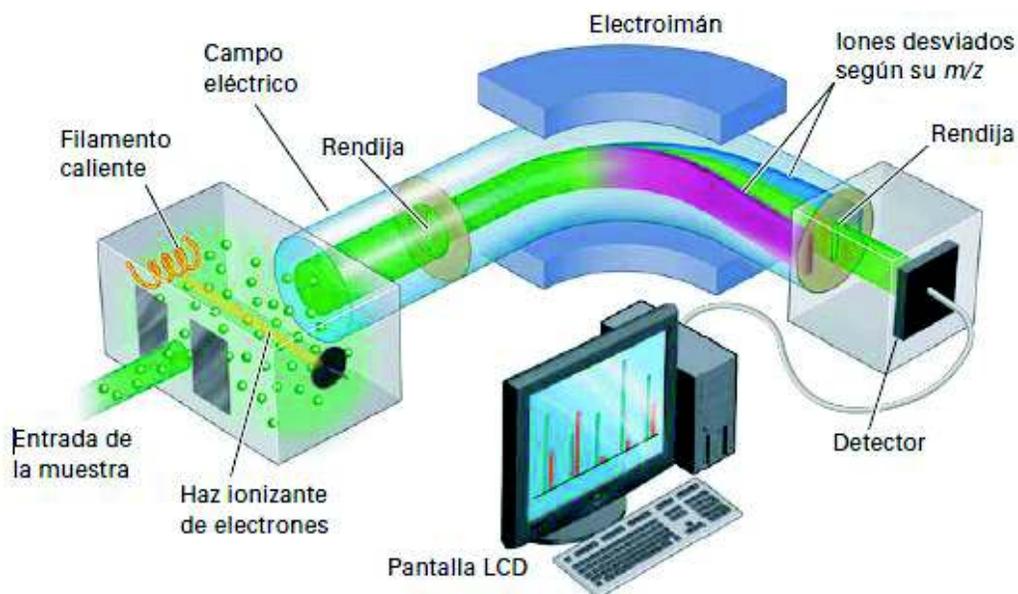


Figura 17. Diagrama general de un espectrómetro de masas. (*McMurry, 2008*)

Aparte de conocer la masa exacta de un compuesto, EM en correlación con otra técnica analítica conocida como análisis elemental cuantitativo (AEC), son herramientas fuertes para establecer la fórmula química de la muestra analizada, sin embargo, no se puede conocer en la gran mayoría de los casos su estructura, para ello, estos estudios se combinan con RMN  $H^1$  y  $C^{13}$ .

## Espectroscopía de Infrarrojo (IR)

La región infrarrojo (del latín, *infra*, que significa debajo) suele operar entre la región visible y la región de microondas ( $14\ 000\text{ cm}^{-1} - 10\text{ cm}^{-1}$ ); sin embargo, los espectros de infrarrojo operan dentro de la región  $4000\text{ cm}^{-1}$  y  $400\text{ cm}^{-1}$ , ya que es esta región donde ocurren las vibraciones moleculares analíticamente importantes. Los fotones de luz infrarroja no tienen la energía suficiente para producir transiciones electrónicas como lo exhiben los fotones con energía equivalente a la región ultravioleta-visible, pero pueden realizar vibraciones moleculares en grupos de átomos (*L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004*).

Al igual como se demuestra en las transiciones electrónicas, las transiciones vibracionales corresponden a distintas energías y las moléculas absorben radiación infrarroja sólo a ciertas longitudes de onda y frecuencias. La frecuencia de vibración depende de la masa y la rigidez del enlace, por tal motivo, átomos pesados vibran más lento que átomos ligeros. Por ejemplo: un enlace carbono-deuterio [C-D] tiene una frecuencia vibracional más baja que el enlace carbono-hidrógeno [C-H]. Otro punto dentro de la teoría de energía vibratoria molecular es que los enlaces más fuertes (generalmente rígidos) vibran más deprisa que los enlaces débiles, en consecuencia, un enlace oxígeno-hidrógeno (O-H) vibra a una frecuencia más alta que un enlace carbono-hidrógeno (C-H); otro ejemplo es el tipo de enlace carbono-carbono donde un triple enlace ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), por su rigidez, tiene una mayor frecuencia vibratoria que un doble enlace ( $\text{C}=\text{C}$ ), y éste a su vez su energía vibratoria es mayor que un enlace simple (C-C), lo que permite definir que en un grupo de átomos con masas similares, la frecuencia es directamente proporcional a la energía de enlace (*L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004*).

Es improbable que dos compuestos diferentes (excepto enantiómeros) tengan las mismas frecuencias de vibración, de hecho, el segmento espectral que va del  $400\text{ cm}^{-1}$  hasta  $1400\text{ cm}^{-1}$  es donde se observa el mayor número de absorciones en el espectro de infrarrojo y es conocido como la zona de huella dactilar de cada compuesto; sin embargo, ya que las vibraciones de tensión más simples, características y predecibles son las que se presentan entre la región  $1600\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ , es la que se usa para inferir grupos funcionales dentro de la molécula estudiada. Un último punto a recordar es que para que se dé la absorción por infrarrojo, debe de haber un cambio en el momento dipolar (como ejemplo, el acetileno  $\text{H-C}\equiv\text{C-H}$ , que al presentar enlaces simétricos, no presenta vibración de estiramiento). (*L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004*).

**Espectrofotómetro de infrarrojo.** Un espectrofotómetro de infrarrojo mide las frecuencias de la luz infrarroja que son absorbidas por un compuesto. Generalmente, un espectrofotómetro está compuesto por la celda de referencia, celda que contendrá el disolvente utilizado para la muestra, celda de muestra, espejo rotatorio, monocromador (el cual permite la entrada al detector de un solo tipo de frecuencia de luz) y el detector. En la Figura 18, se muestra el diagrama de un espectrofotómetro simple.

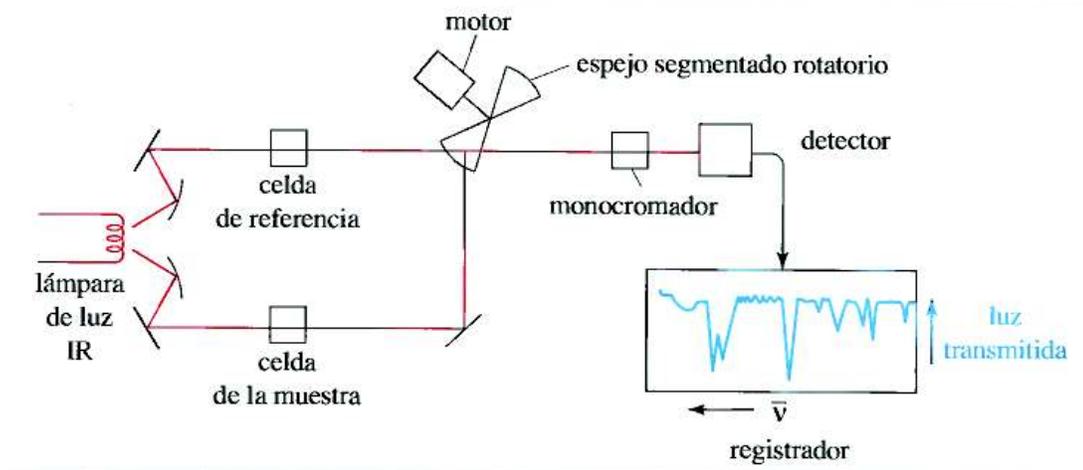


Figura 18. Diagrama de un espectrofotómetro de infrarrojo (McMurry, 2008).

Los espectros de infrarrojo se pueden realizar usando muestras sólidas líquidas o gaseosas. El tratamiento comúnmente utilizado para el análisis de muestras sólidas consiste en triturar una mezcla de la muestra con KBr (en polvo) hasta conseguir una mezcla homogénea, después se somete a una alta presión ( $10\text{Tm/cm}^2$ ) dentro de un molde, con el fin de formar una pastilla que posteriormente se colocará en el receptáculo del espectrofotómetro. Para muestras líquidas, el procedimiento consiste en agregar unas gotas de la muestra entre dos cristales en forma de disco o placa (generalmente compuestas de NaCl o KBr) y si la muestra es agregación gaseosa, ésta se coloca en celdas largas con ventanas de NaCl pulidas.

**Objetivo del espectrofotómetro de infrarrojo.** El uso de estas propiedades espectroscópicas nos ayuda en la identificación estructural de moléculas desconocidas, ya que nos brinda qué tipo de grupos funcionales se encuentran en dicha estructura molecular, además, una vez conocido el espectro de un compuesto, este mismo puede servir como huella dactilar para la correlación de estructuras problemas.

**Ventajas y limitaciones.** Infrarrojo es una técnica relativamente sencilla y no destructiva, la mayoría de los compuestos químicos pueden ser analizados por esta técnica, por lo que se podría nombrar como una técnica de amplio espectro. Las limitaciones de tal técnica es que es necesario que el contacto con alta presión en la que se manejan las muestras debe de ser reproducible y que se debe de hacer una corrección de la reflexión total atenuada (ATR) (*Bower y Maddams, 1992*).

### **Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es la técnica más valiosa con la que cuentan los químicos orgánicos y bioquímicos para determinar estructuras de compuestos químicos. En contraste con la absorción ultravioleta, visible e infrarroja, los núcleos de los átomos son los que participan en el proceso de absorción en vez de los electrones exteriores (*McMurry, 2008*).

La resonancia magnética nuclear se utiliza para estudiar una amplia variedad de núcleos (de número atómico o número de masa impar), como  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ . Para los químicos orgánicos y bioquímicos es más utilizado  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , ya que son éstos componentes mayoritarios de todas las moléculas orgánicas (*L. G. h. Wade*). Para conocer cómo la RMN funciona como herramienta espectroscópica, en el siguiente párrafo se hablará brevemente sobre la teoría de la Resonancia Magnética Nuclear.

**Teoría de la resonancia magnética nuclear.** Todo núcleo que su número atómico o número de masa sea impar tiene un espín nuclear que puede ser observado por RMN. Dicho espín, brinda un eje giratorio a la carga del núcleo, el cual se compara de manera análoga con una corriente eléctrica dentro de una espira de alambre y que genera un campo magnético, así mismo, a ese pequeño campo magnético generado por el núcleo es conocido en la actualidad como momento magnético (Figura 19).

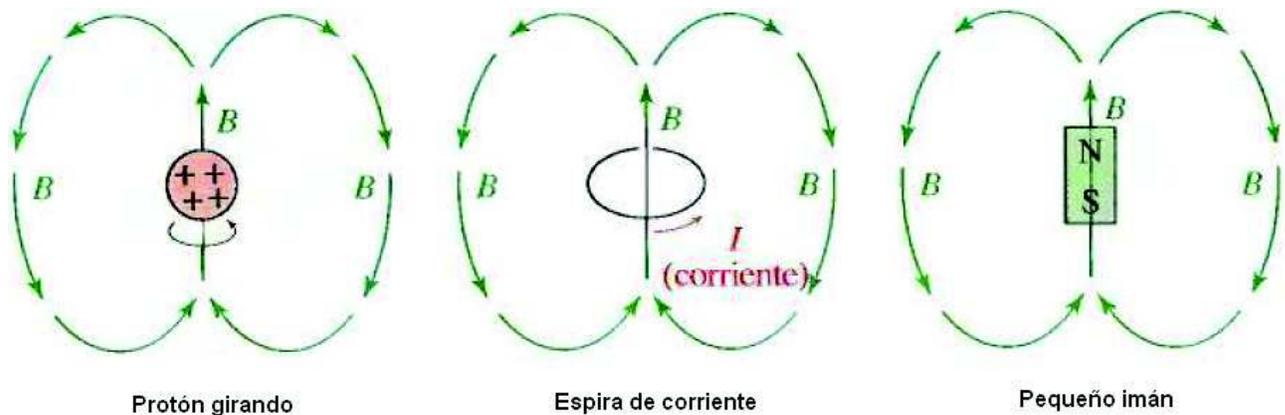


Figura 19. Comparación de un campo magnético generado por un protón (momento magnético), uno generado por una corriente y otro por un pequeño imán (L. G. h. Wade).

En ausencia de un campo magnético externo, los espines de los núcleos magnéticos se orientan al azar; sin embargo, cuando se someten bajo un fuerte campo magnético, los núcleos adoptan el mismo sentido que la dirección del campo magnético externo, del mismo modo que lo hace la aguja de una brújula al orientarse al campo magnético terrestre (McMurry, 2008). Algunas orientaciones de núcleos quedan en dirección al campo magnético externo (núcleos paralelos o de energía baja) y otras quedan en dirección contraria al campo magnético externo (núcleos anti paralelos o de energía alta); éste fenómeno, de un orden aleatorio a un orden de orientación paralela-antiparalela, da como resultado un cambio de energías entre núcleos como se muestra en la Figura 20 (McMurry, 2008; L. G. h. Wade).

Es de notarse que conforme aumenta el campo magnético al que se someten los núcleos, éstos van generando un cambio directamente proporcional de energía (diferencia entre las energías baja y alta de los núcleos), conocido como  $\Delta E$ , y respeta los dominios de la ley de Planck resumida en la siguiente ecuación:

$$\Delta E = h\nu$$

donde:

*$\Delta E$  = Diferencia de energía entre núcleos de baja energía y alta energía (kJ/mol).*

*$h$  = Constante de Planck.*

*$\nu$  = Frecuencia (MHz).*

Para hacer trascender un núcleo de baja energía hacia alta energía, es necesario igualar el  $\Delta E$  que existe entre ellas, lo cual se logra al aplicar la llamada energía de radiofrecuencia ( $\nu$ ). Una vez que se haya logrado tal efecto, se dice que los núcleos se encuentran en resonancia. Este efecto de resonancia, al volver los núcleos de alta energía a su baja energía, se libera la misma cantidad de energía utilizada para llegar al  $\Delta E$  anterior; éste efecto es medible, y dependiendo del tiempo en que se llegue al nivel basal será el tiempo de relajación (*Skoog, Holler, Nieman, y Martín Gómez, 2001*).

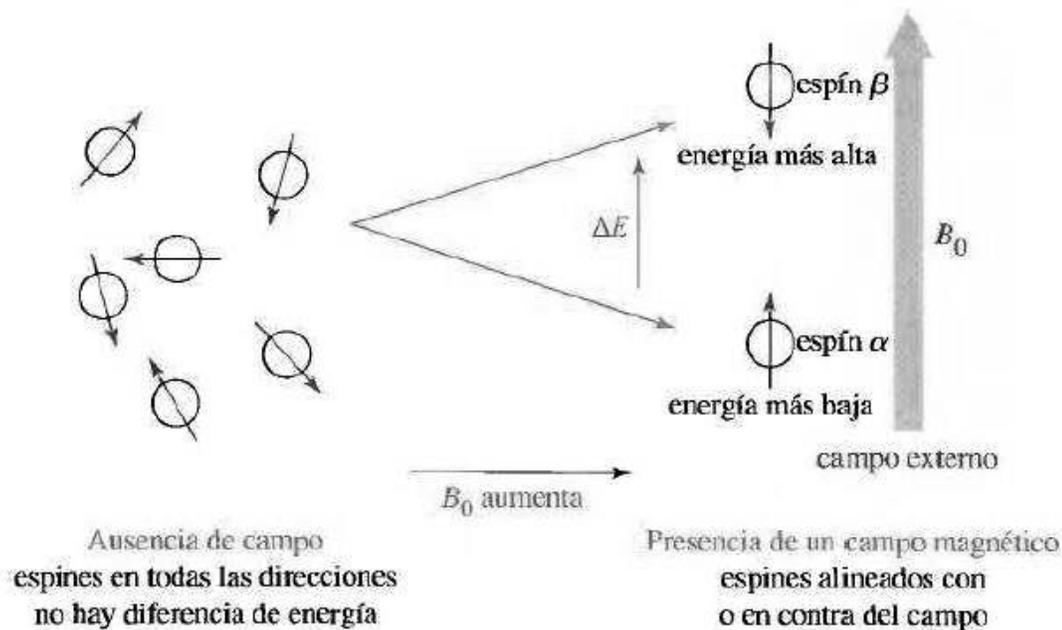


Figura 20. Representación de núcleos, con y en ausencia de un campo magnético externo (L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004).

**Aplicación de RMN en especies químicas.** Hasta este punto, esperamos que todos los núcleos, por ejemplo de  $^1\text{H}$  o  $^{13}\text{C}$ , que se encontraran en una molécula orgánica, absorbieran en una misma radiofrecuencia y produjeran un solo pico de absorción en el espectro de RM; de ser así, RMN sería de uso obsoleto en la búsqueda estructural del compuesto. Para explicar cómo es de gran ayuda RMN, se debe mencionar también que no todos los núcleos de un mismo elemento (poniendo de ejemplo al protón) que se encuentran formando parte de algún compuesto orgánico, absorben perfectamente igual.

Todos los núcleos en las moléculas están rodeados por electrones. Cuando se aplica a la molécula un campo magnético externo, los electrones que se mueven alrededor de los núcleos aplican por sí mismos pequeños campos magnéticos locales. Éstos campos magnéticos locales, actúan en oposición al campo aplicado de tal manera que, el campo efectivo sentido por el núcleo es ligeramente más débil que el campo aplicado (McMurry, 2008); este efecto también es conocido como campo de apantallamiento (L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004) o blindaje (Skoog y col., 2001). Gracias a esto, la absorción que presente un protón, que se localice en un metilo, será diferente a la absorción de un protón en un hidroxilo, o en muchos

casos, será diferente hasta de otro grupo metilo encontrado en la misma molécula, todo es dependiente de la densidad electrónica en la que se encuentren los protones.

En la Figura 21, se muestra el ejemplo de unos espectros RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del acetato de metilo, en ellos se muestran señales a diferentes  $\delta$ ; se puede observar que en el espectro de  $^1\text{H}$  el  $\delta$  va de 0 a 10 ppm mientras que en el espectro de  $^{13}\text{C}$  se encuentra generalmente de 0 a 220 ppm, haciéndose notar cómo diferentes núcleos de un mismo elemento requieren de diferentes energías para invertir el espín.

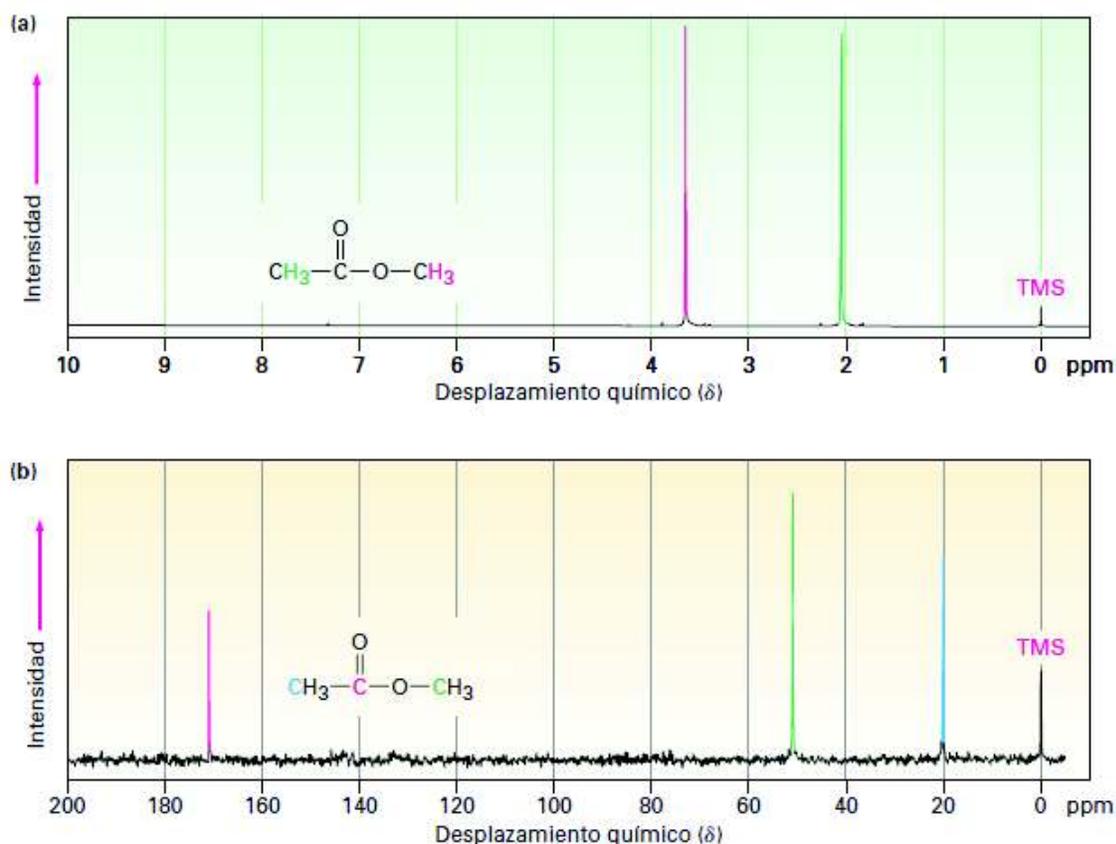


Figura 21. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (a) y de  $^{13}\text{C}$  (b) del acetato de metilo. (McMurry, 2008)

**Desplazamiento químico ( $\delta$ ).** Es la variación en las posiciones de las absorciones de RMN debidas al campo magnético efectivo. Es la diferencia entre las frecuencias de resonancia del protón observado y el tetrametilsilano (TMS), que se utiliza como referencia interna (L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004). Los desplazamientos químicos,  $\delta$ , se mide en partes por millón (ppm), y es una fracción adimensional calculada de la siguiente manera:

$$\delta = \frac{\text{Desplazamiento químico observado (número de Hz alejados del TMS)}}{\text{Frecuencia del espectrofotómetro (MHz)}}$$

El motivo de esta calibración, en los espectros de RMN, es que se pueden comparar los espectros obtenidos de instrumentos diferentes; en otras palabras, “*El desplazamiento químico de una absorción de RMN en unidades es constante, independiente de la frecuencia de operación del espectrofotómetro*” (McMurry, 2008).

**Teoría del desdoblamiento espín-espín (multiplicidad).** Coloquialmente conocida como teoría de hidrógenos o carbonos vecinales. Cuando hay dos protones cercanos, sus pequeños campos magnéticos también afectan a la frecuencia en la absorción del protón que se está observando. Por ejemplo, el 1,1,2-tribromoetano (Figura 22), sus picos de absorción no vienen como singlete, sino que por efecto del desdoblamiento de protones cercanos se encuentran un doblete y un triplete (L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004).

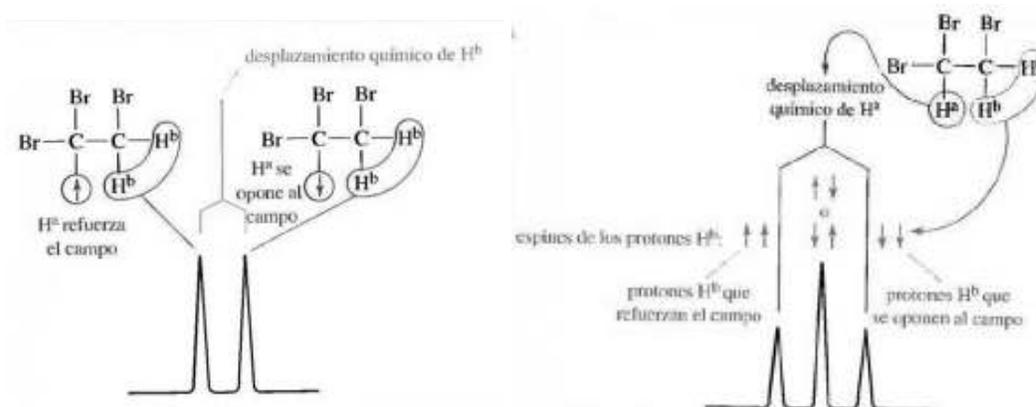
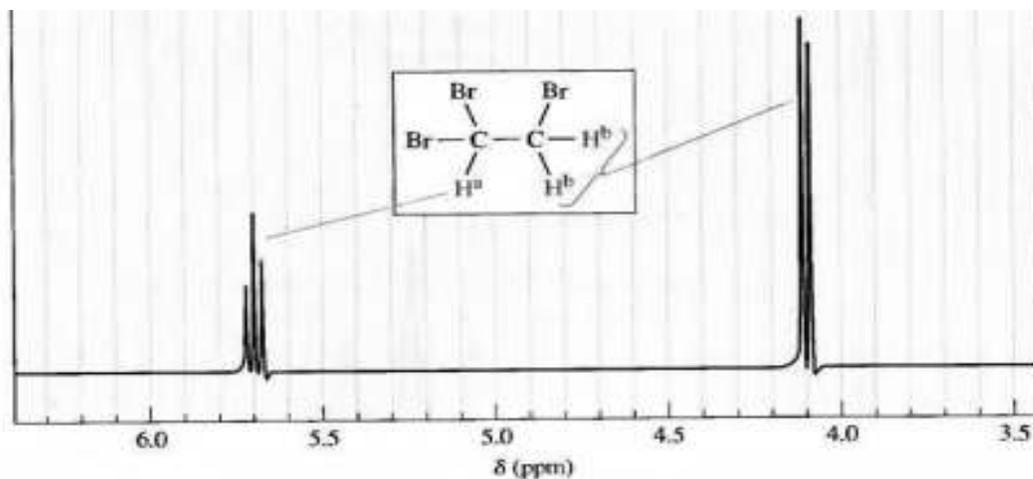


Figura 22. El espectro de RMN de 1,1,2-tribromoetano, muestra un razonamiento teórico sobre desdoblamiento de espines. (L. G. Wade y Montaña Pedrero, 2004)

**Espectrómetro de RMN.** Los componentes esenciales para la operación de RMN son los representados en la Figura 23. Se coloca un tubo de vidrio delgado que contiene la muestra en solución entre los polos de un poderoso imán y se irradia con energía de radiofrecuencia.

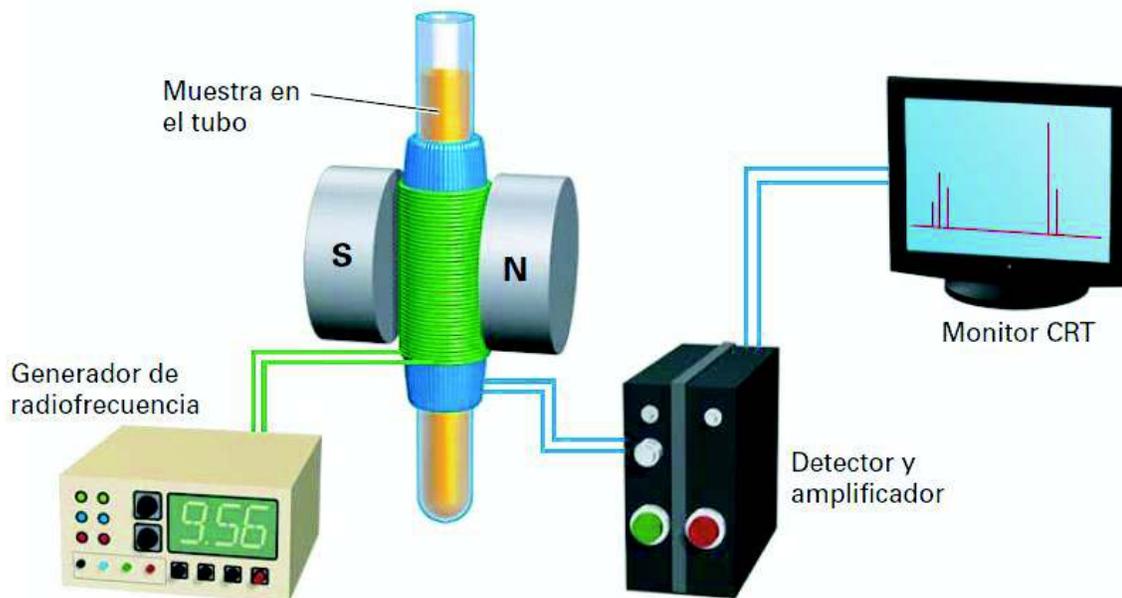


Figura 23. Esquema de operación de un equipo de RMN. (McMurry, 2008)

### Espectrometría de Ultravioleta-Visible (UV-Vis)

En resumen, la espectroscopía ultravioleta detecta las transiciones electrónicas de sistemas conjugados, y proporcionan información acerca de la longitud y estructura de la parte conjugada de la molécula (L. G. h. Wade).

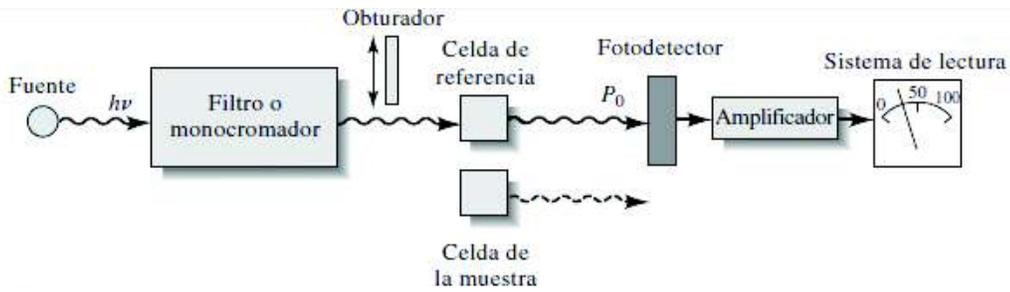
**Región espectral.** Las frecuencias ultravioleta corresponden a longitudes de onda más corta y energías mayores que el infrarrojo. La región ultravioleta es un rango de frecuencias cercanas y superiores que el visible: ultra que significa “más allá”, y violeta, refiriéndose a la luz visible de mayor frecuencia, siendo una definición completa de región ultravioleta como “la región más allá de la luz visible de mayor frecuencia”. Su longitud de onda ( $\lambda$ ) se da comúnmente en nanómetros (nm;  $10^{-9}$ cm). Los espectrofotómetros de ultravioleta trabajan a un rango de 200 a 400 nm correspondiendo a energías de 300 a 600 kJ por mol. Estos espectrofotómetros se extienden en la región visible y se llaman espectrofotómetros de UV-Vis.

**Tipos de espectrofotómetros de absorción UV-Vis.** En esencia, todo espectrofotómetro debe de contener una lámpara (fuente de  $h\nu$ ), un filtro o monocromador, una celda de referencia, una celda para muestra y un transductor. Existen cuatro tipos generales de instrumentos espectrofotómetros: 1) de haz sencillo, 2) de doble haz espacial, 3) de doble haz temporal y 4) multicanal (*Skoog y col., 2001*).

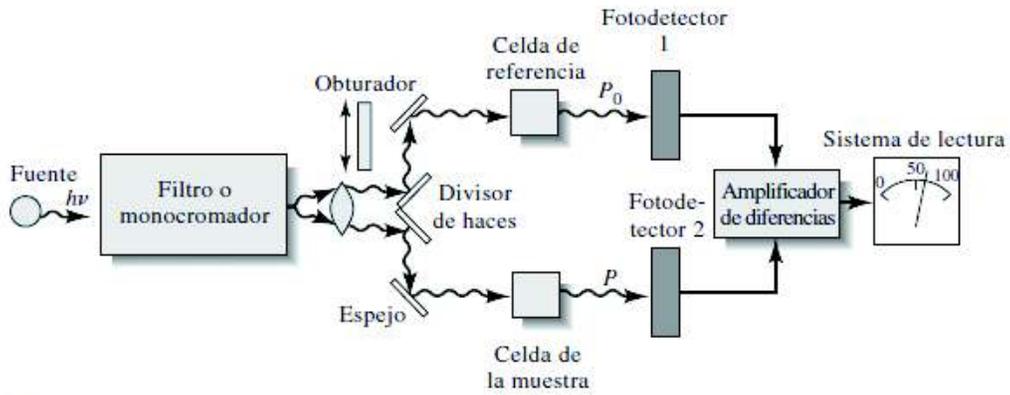
La lámpara es comúnmente de tungsteno o de deuterio, el filtro o monocromador es utilizado para seleccionar la longitud de onda, las cubetas de muestra y referencia se ponen de manera alternada en el espectrofotómetro de haz sencillo, a diferencia de en el de doble haz, donde las cubetas se ponen en forma de “V” en base al haz para que uno de los haces vaya a la cubeta de referencia y otro haz a la cubeta que contiene la muestra, y de ese modo leerse ambas en un mismo tiempo; el transductor (que actúa como foto receptor) es variable dependiendo de lo moderno del espectrofotómetro, siendo desde analógicos, apoyados por la ayuda de algún amplificador de señal, hasta fotomultiplicadores que digitalizan la señal. En la Figura 24, se muestran los dos diseños instrumentales de UV-Vis más utilizados.

**Luz ultravioleta y transiciones electrónicas.** Las energías ultravioleta-visibles corresponden a energías de transiciones electrónicas, es decir, energías necesarias para excitar un electrón de un orbital molecular a otro (*L. G. h. Wade*). Las longitudes de onda de luz ultravioleta que una molécula absorbe están determinadas por las diferencias de energía entre los orbitales de la molécula. Los enlaces  $\sigma$  son muy estables y los electrones en éstos enlaces no se afectan normalmente en una longitud de onda mayor a los 200 nm. Por otro lado, los enlaces  $\pi$  tienen electrones que excitan más fácilmente y pasan a orbitales de mayor energía. Es más probable que los sistemas conjugados tengan orbitales inferiores vacíos y las transiciones electrónicas en esos orbitales produzcan absorciones características en la región ultravioleta (*L. G. h. Wade*).

Como se ha mencionado anteriormente, para que exista una transición electrónica, es necesario que el electrón implicado absorba una energía específica, dicha energía es acumulativa y es dependiente de la concentración del analito, apoyada por la Ley de Lambert-Beer. Es el fenómeno que expresa esta ley la que hace posible no sólo encontrar a qué longitud de onda ocurre una transición en un compuesto específico, sino que además es posible determinar concentraciones del mismo mediante la ley de Lambert-Beer, aunado a esto, nos brinda una representación gráfica de la absorbancia.



a)



b)

Figura 24. Diagramas de espectrofotómetros de UV-Vis. a) Se ilustra un instrumento de un solo haz. B) Se ilustra un instrumento de doble haz. En este caso, la radiación proveniente del filtro o monocromador se dividen en dos haces que atraviesan simultáneamente la celda de referencia y la muestra antes de chocar con los fotodetectores. (Skoog y col., 2001)

**Ley de Lambert-Beer.** La ecuación que modela esta ley es la siguiente:

$$A = \log \left( \frac{I_r}{I_m} \right) = \epsilon c l$$

donde:

*c* = concentración de la muestra en moles por litro.

*l* = espacio que recorre la luz a través de la celda, en centímetros.

*ε* = absorción molar (o coeficiente de extinción molar).

*I<sub>r</sub>* = intensidad del haz de referencia.

*I<sub>m</sub>* = intensidad del haz de la muestra.

La absorción molar ( $\epsilon$ ) es una medida de intensidad con la que la muestra absorbe la luz a esa longitud de onda. La ley de Lambert-Beer también se puede aplicar a un medio que contenga más de una clase de sustancias absorbentes, siempre que no haya interacción entre las distintas especies (L. G. h. Wade).

**Limitaciones de la ley de Lambert-Beer.** La ley Lambert-Beer es restrictiva cuando las concentraciones del analito son relativamente bajas. A concentraciones altas (generalmente  $>0.01$  M) el grado de interacciones soluto-solvente, soluto-soluto, o puentes de hidrógeno puede afectar su capacidad de absorción (Skoog y col., 2001).

**Representación de espectros de UV-Vis.** El espectro de UV-Vis se compone en un plano bidimensional donde se grafica la absorbancia (A) obtenida respecto a la longitud de onda ( $\lambda$ ) que lo provoca (Figura25). Los datos espectrales más característicos son:

- 1) La longitud de onda en donde ocurre la máxima absorbancia ( $\lambda_{\text{máx}}$ ).
- 2) El valor de absorción molar ( $\epsilon$ ) de cada máximo.

Los espectros de UV-Vis son utilizados con mayor frecuencia al estudiar especies químicas nuevas o para seguir algún fenómeno que provoque cambios en sistemas conjugados, como es el caso en una titulación. En otras situaciones, los espectros de UV-Vis suelen ser obsoletos y sólo se utilizan la  $\lambda_{\text{máx}}$  y  $\epsilon$  como valores característicos.

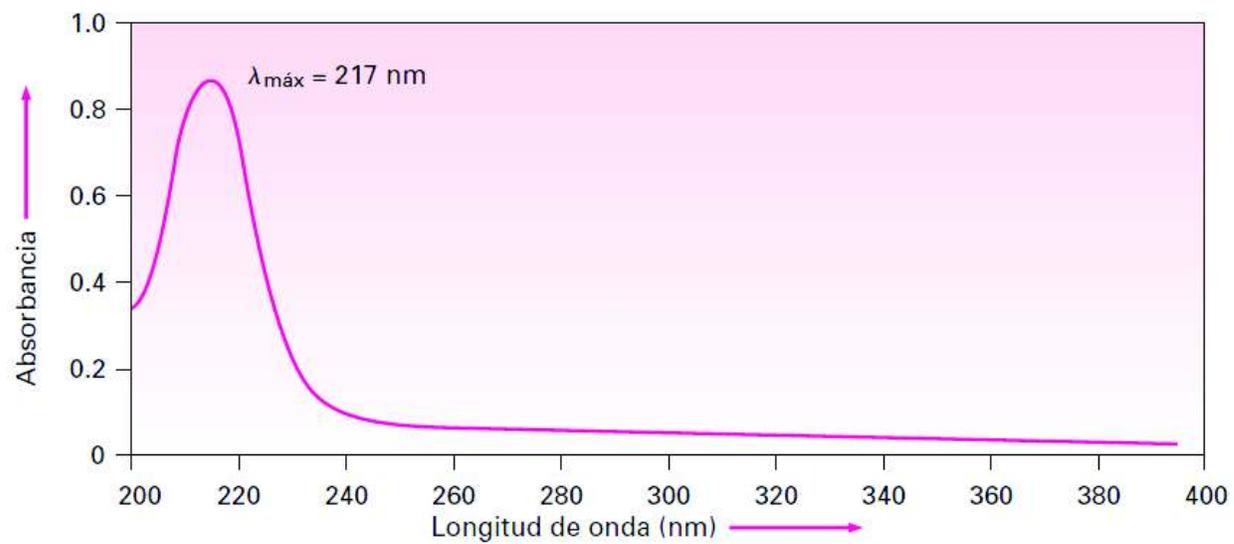


Figura 25. Espectro de ultravioleta del 1,3-butadieno,  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}} = 217 \text{ nm}$ . (McMurry, 2008)

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Materiales

Los materiales que se utilizaron en la síntesis del receptor, así como materiales auxiliares usados en alguna de las pruebas de caracterización se encuentran disponibles de manera comercial, a excepción del precursor Amina, ya que tal compuesto es necesario sintetizarlo de Novo.

Los materiales necesarios, de acuerdo con la síntesis, fueron los siguientes:

- 2-aminofenol
- Anhídrido acético
- Metanol
- Etanol
- Carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ )
- $\alpha,\alpha'$ -dibromo-p-xileno
- Dimetilformamida (DMF)
- Hidróxido de sodio (NaOH)
- Cloroformo ( $CHCl_3$ )
- Cloroformo deuterado ( $CDCl_3$ )
- Agua desionizada
- Nitrógeno
- Ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) dianhídrido

Los materiales auxiliares en procesos secundarios a síntesis, como evaluación de afinidad, filtración, purificación, decantación, cromatografía, entre otros, fueron los siguientes:

- Etanol
- Agua desionizada

- Acetona
- Hexano
- Cloroformo (CHCl<sub>3</sub>)
- Cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>)
- Ácido clorhídrico
- Hidróxido de sodio
- Carbonato de litio

### **Equipo**

Todos los equipos utilizados en la caracterización del nuevo receptor DTPA-C8 se muestran a continuación:

- FT-IR, Perkin-Elmer Modelo GX (Espectroscopía de infrarrojo).
- RMN, marca Bruker Avance 400 (Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear).
- UV-Vis, marca Perkin-Elmer modelo Lambda 20 (Espectroscopía de Ultravioleta-visible).
- Medidor de pH, marca Beckman  $\phi$ 72 pH con electrodo de referencia marca calomel.

## **Diseño y Desarrollo Experimental**

Para el diseño del receptor, se consideró que son necesarios grupos funcionales, para que se den fuerzas intermoleculares lo suficientemente fuertes para crear una relación de unión entre el huésped y el receptor artificial. Los grupos funcionales de mayor importancia dentro de la química de coordinación son los brazos pendientes carboxilato, los grupos aza, compuestos por grupos amina y en menor frecuencia lo grupos aromáticos.

La estructura molecular del receptor DTPA-C8 está formada por dos componentes diferentes: el primer componente es una molécula polidentada llamada ácido dietilentriaminopentaacético o mejor conocida por sus siglas como DTPA, el segundo componente es una diamina poco conocida, con el nombre IUPAC de 2,2'(1,4-fenilenbismetileno)bis-bencenammina la cual para mayor comodidad se le relacionará con la abreviación "C8". El componente diamina, C8, no se encuentra de manera comercial, por tal motivo es necesaria su síntesis de Novo.

### **Síntesis del Receptor Artificial**

#### **Síntesis de la amina C8**

##### **Protección de la Amina**

Para sintetizar la amina C8, se parte del 2-aminofenol diluido en agua destilada, protegiendo el grupo amina mediante la adición lenta de anhídrido acético, diluido en metanol. Se hizo un montaje con una bureta volumétrica y un matraz bola (para mayor comodidad de más de una boca). La reacción consiste en proteger la amina primaria y se asegura una protección del 100% al agregar un exceso del anhídrido acético, que es quien actúa como agente protector. El esquema de reacción se muestra en la Figura 26.

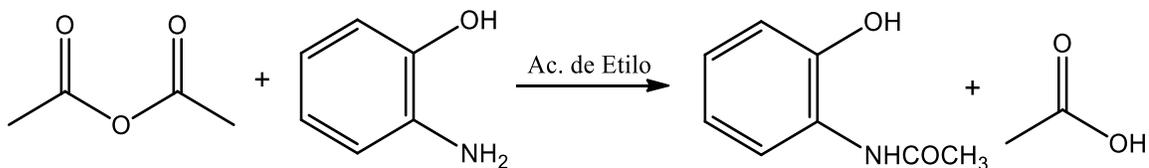


Figura 26 Ecuación química general de la protección de 2-aminofenol.

### Montaje del Sistema

El diagrama de la Figura 27 muestra el equipo montado para el sistema de reacción 1, donde se llevó a cabo la protección del 2-aminofenol con el anhídrido acético.

### Procedimiento

- 1) En un matraz bola de 100 mL se agregaron 20 mL de agua desionizada y 2 g de 2-aminofenol.
- 2) Después, en la bureta volumétrica se adicionaron 6 mL de metanol y 1.88 mL de anhídrido acético.
- 3) Se cerró el sistema y se inició el proceso de adición por goteo de los reactivos hasta que la solución de 2-aminofenol con metanol fue agregada completamente al matraz bola. Se dejó reaccionar con agitación durante aproximadamente 8 horas.

NOTA: para definir el punto en el tiempo donde la reacción se llevó a cabo completamente se utilizó cromatografía de placa, usando como fase móvil acetona:hexano (60:40) y tomando puntos muestra de reactivos y del producto dentro del sistema.

- 4) Pasado ese tiempo se desmontó el sistema y se filtró el producto con un filtro F; el sobrenadante se dejó evaporar en un vaso de precipitado y la parte sólida se mandó a desecar a un horno al vacío durante 4 horas.
- 5) Una vez seco, el producto, se disolvió completamente con 100 mL de etanol a una temperatura de 55 °C para favorecer la solubilidad.
- 6) El producto disuelto en etanol se dejó en reposo (de 3 a 4 días) para favorecer la evaporación del etanol y de ese modo la recristalización. Debe conseguirse una capa de cristales entre 6-10 mm de grosor.
- 7) Concluido el punto seis, se filtró en filtro M y se llevó a secar en el horno al vacío durante 7 horas.
- 8) El producto final se pesó y se determina el punto de fusión para analizar la pureza.

NOTA: dependiendo si el producto final está puro o no, se hicieron más lavados con etanol hasta que la diferencia del punto de fusión (inicial-final) fue no más de 3°C.

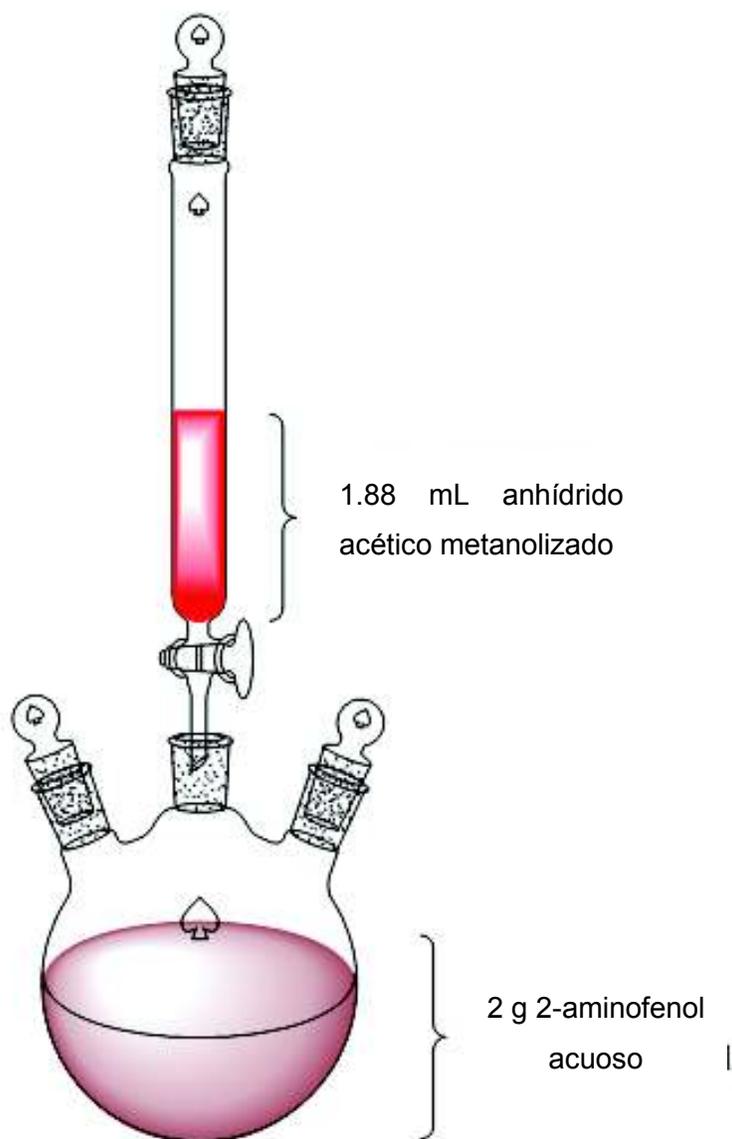


Figura 27. Montaje de sistema 1

## Adición del $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno

A este tipo de síntesis se le conoce como reacción de Williamson, y es una síntesis de origen  $S_N2$  en el cual se forma un éter a partir de un halogenuro de alquilo y un alcóxido (un alcohol en medio básico). Es el método prácticamente más sencillo para formar éteres. La reacción implica el ataque de un ion alcóxido (Base de Lewis) hacia el halogenuro de alquilo actuando enteramente en el ión alquilo (Ácido de Lewis); en este caso, el compuesto 2-hidroxiacetanilida creará al ion alcóxido gracias al ambiente básico creado por el carbonato de potasio, y  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno brindará los dos sitios haloalquilantes por lo que la proporción 2-hidroxiacetanilida con  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno será 2:1 respectivamente.

El agente de solvatación deberá ser algún agente aprótico (DMF, DMSO o acetonitrilo) ya que así se evita que la reacción sea lenta, pues se eliminan las fuerzas intermoleculares que producen los puentes de hidrógeno.

### Montaje del Sistema

El diagrama de la Figura 28, muestra el equipo montado para el sistema de reacción donde se llevó a cabo la síntesis de 2-hidroxiacetanilida con  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno.

### Procedimiento

- 1) Dentro del matraz bola de 100 mL se agregó el total de 2-hidroxiacetanilida obtenido durante el paso de protección de la amina, más 1.5 equivalentes molares de  $K_2CO_3$  respecto a la amina.
- 2) Se agregó DMF y se agitó durante media hora (por cada gramo de precursor, se utilizaron 25 mL de DMF en la reacción).
- 3) Después, se agregaron 0.5 equivalentes molares de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno respecto a la amina, y se aumentó la temperatura a 50 °C con una manta de calentamiento.
- 4) Se dejó reaccionar con agitación continua a 50 °C durante 24 horas.

NOTA: para definir el punto en el tiempo donde la reacción se llevó a cabo completamente, se analizó mediante cromatografía de placa usando como fase móvil acetona:hexano (60:40) y tomando muestra de reactivos y del producto dentro del sistema.

- 5) Una vez verificado que se llevó a cabo la reacción completa, se paró y desmontó el sistema de reacción.
- 6) Se filtró el contenido con filtro de vidrio M para separar el sólido (en su mayoría KBr formado y  $\text{H}_2\text{CO}_3$  en menor proporción) y el sobrenadante (Precursor B y DMF).
- 7) El sobrenadante se concentró en un rotavapor.
- 8) Al concentrado se le agregaron aproximadamente 40 mL de agua-acetona fría (50-50) y se filtró en un filtro F.
- 9) Una vez filtrado, se secó a vacío.

NOTA: En este punto, se hizo uso de RMN  $^1\text{H}$  para darle seguimiento a la estructura, ya que en teoría, se sabe la forma estructural del precursor B. El precursor B se preparó en un tubo de resonancia con una solución de  $\text{CDCl}_3$  (cloroformo deuterado) y se preparó un tubo de resonancia con una solución de referencia con tetrametilsilano (TMS) en solución con cloroformo deuterado.

- 10) Se realizó otro proceso de purificación que consistió en adicionar 40 mL aproximadamente de agua-acetona (50-50) en agitación por un breve periodo de tiempo.
- 11) Se filtró en filtro F y al final de este proceso se agregó aproximadamente de 5 a 10 mL de agua desionizada caliente.
- 12) El resultado es un nuevo precipitado que se mandó a desecar durante 6 horas.
- 13) El producto final se pesó y determinó el punto de fusión para analizar pureza.

NOTA: Se hicieron más lavados con etanol para aumentar pureza, hasta que la diferencia del punto de fusión (inicial-final) fue no más de 3 °C.

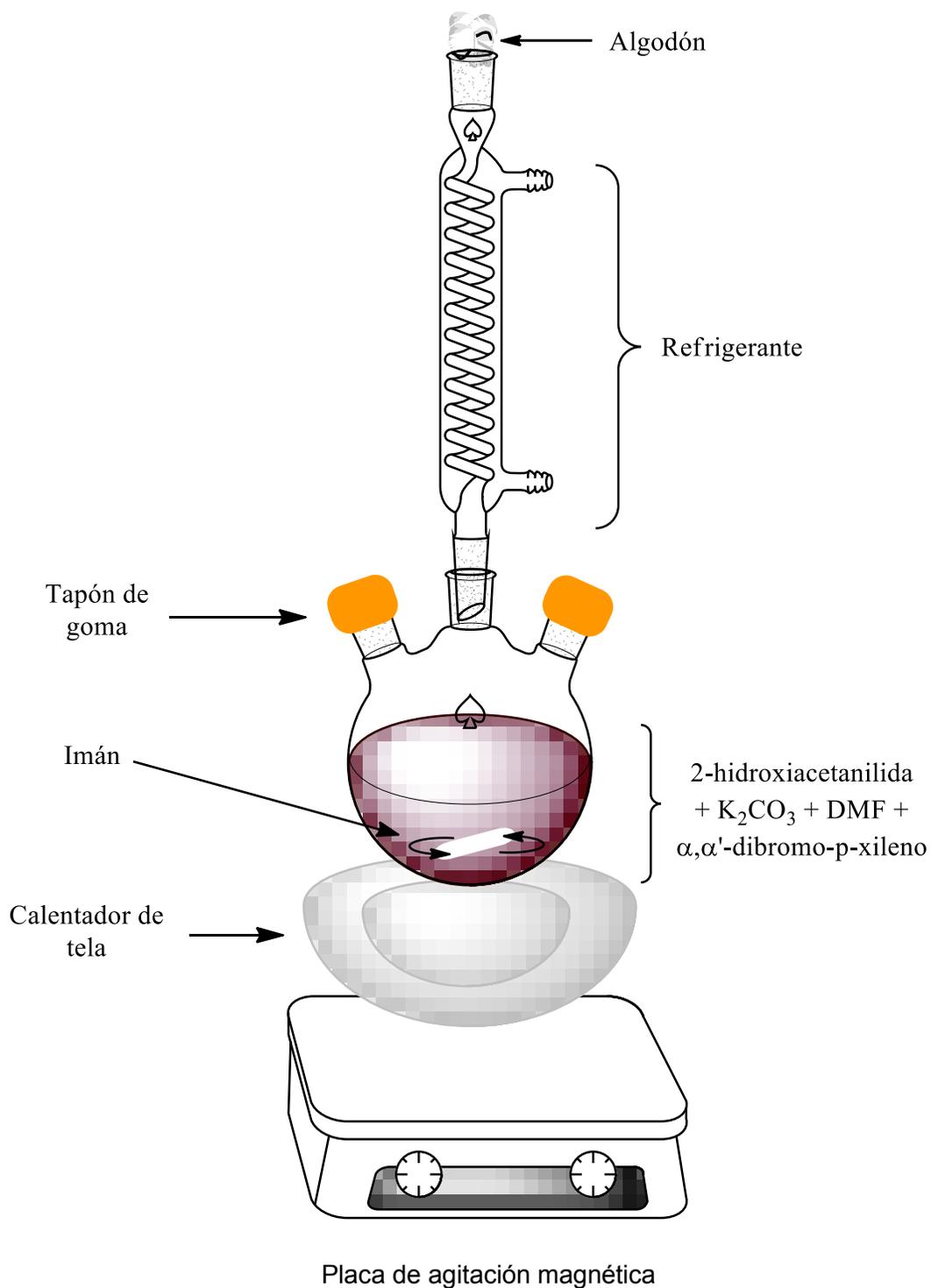


Figura 28. Montaje del sistema 2.

## Desprotección de la Diamina

Una vez que ocurrió la síntesis por el método de Williamson fue necesario desproteger la amina para continuar con la síntesis del ciclofano. El grupo amino de la amida formada para la protección es parcialmente deficiente de electrones, y puede ser atacada fácilmente por una base de Lewis más fuerte que el ion acetato que se formaría en caso de generarse esta ruptura, para ello, como base de Lewis se utilizará hidróxido de sodio sólido (NaOH).

Las condiciones del sistema a montarse para la reacción fue: dejar en agitación (300 rpm), a temperatura controlada de 70 °C, y un sistema de reflujo como refrigerante.

### Montaje del Sistema

El diagrama de la Figura 29, se muestra el equipo montado para el sistema de reacción donde se llevó a cabo la desprotección del 2,2'(1,4-fenilenbis(metilenoxi)bis-bencenammina protegida (Precursor B).

### Procedimiento

- 1) En un matraz bola de 500 mL con tres bocas, se agregó el total de Precursor B (obtenido en la reacción de Williamson anterior) y el mismo número de equivalentes de NaOH con respecto al Precursor B.

NOTA: Es recomendable que este paso sea rápido ya que entre menos tiempo se realice, el NaOH no se rehidrata con la humedad que se encuentra en el aire.

- 2) Se adicionó etanol de pureza grado absoluta hasta la mitad de capacidad del matraz bola.

- 3) Se cerró el sistema con el sistema de refrigeración por reflujo y se inició la reacción, con una agitación de 300 r.p.m. a 70 °C durante un tiempo de 7 días.

NOTA: Durante ese tiempo se revisó que no se elevara la temperatura, ni que haya bajado el nivel de etanol agregado. La reacción se fue monitoreando mediante cromatografía de placa.

- 4) Se desmontó el sistema, y al producto bruto se le dejó evaporar el etanol hasta que quedó 20 mL aproximadamente.
- 5) Se adicionó cloroformo para disolver el soluto y se puso en agitación hasta que el volumen del líquido quede entre 150 y 100 mL.
- 6) Se montó un equipo de decantación con el embudo de separación, y se hicieron lavados por decantación con 100 mL de agua desionizada.
- 7) Se dejó evaporar hasta la sequedad (eliminación de  $\text{CHCl}_3$ ).
- 8) Se pesó y se determinó el punto de fusión del producto final (2,2'[1,4-fenilenbis(metilenoxi)bis-bencenamina]).

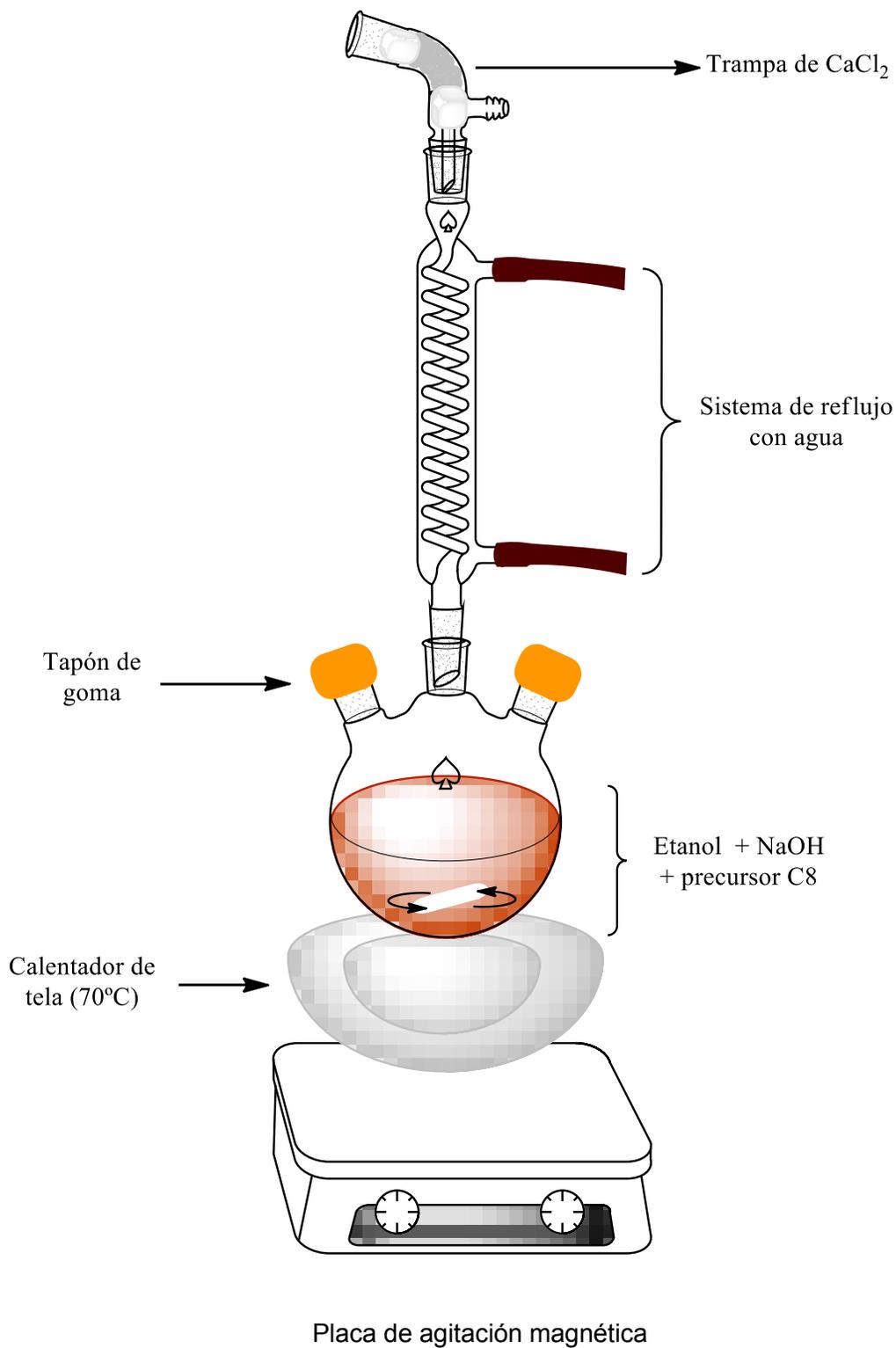


Figura 29. Montaje del sistema 3.

## Síntesis del Ciclofano DTPA-C8

El proceso final fue una síntesis por medio de una reacción para crear moléculas cíclicas conocida como método de condensación por alta dilución. El método de alta dilución favorece la ciclación ya que al estar altamente diluida, aumenta la probabilidad de que ocurra una reacción con la misma molécula y así se logra evitar una polimerización de la misma. La reacción ocurre entre un compuesto anhídrido y una diamina dentro de un ambiente de nitrógeno molecular y disuelto en agente aprótico.

### Montaje del Sistema

El diagrama de la Figura 30 muestra el equipo montado para el sistema de reacción donde se lleva a cabo la síntesis del macrociclo DTPA-C8 por el método de condensación a alta dilución. La relación DTPA y C8 es 1.0:0.9 respectivamente.

### Procedimiento

- 1) Se montó el sistema y favoreció el ambiente con nitrógeno.
- 2) En el matraz bola de 3 bocas, se adicionó 1 gramo de DTPA e inmediatamente después 70 mL de DMF seco.
- 3) En el embudo de adición se colocaron 0.808 g de C8 y 10 mL de DMF, hasta disolverse.
- 4) Se inició la reacción al abrir la válvula del embudo de adición para que empezara a caer el C8 en el DTPA con una velocidad por goteo tal, que el C8 se agregó completamente a la reacción en un tiempo aproximado a 30 minutos.
- 5) Una vez puestos a reaccionar ambos elementos, se dejó la reacción en agitación durante 24 horas.
- 6) Se desmontó el sistema y filtró el producto con papel filtro. El filtrado se concentró en un rotavapor hasta que se eliminó la máxima cantidad de DMF posible.

- 7) Al concentrado se le agregó 40 mL de agua-acetona fría (50-50) y se filtró en un filtro de vidrio F.
- 8) Una vez filtrado, se mandó a desecar durante 7 horas.
- 9) Se realizó otro proceso de purificación que consistió en adicionar 40 mL aproximadamente de agua-acetona (50-50) en agitación por un breve periodo de tiempo.
- 10) Se filtró de nuevo en filtro de vidrio F y al final de este proceso se agregó aproximadamente de 5 a 10 mL de agua desionizada caliente.
- 11) El resultado fue un nuevo precipitado que se mandó a desecar durante 6 horas en estufa de vacío.
- 12) Se repitió el lavado (paso 9-11) dos veces.
- 13) El producto final se pesó y determinó punto de fusión para observar purificación.

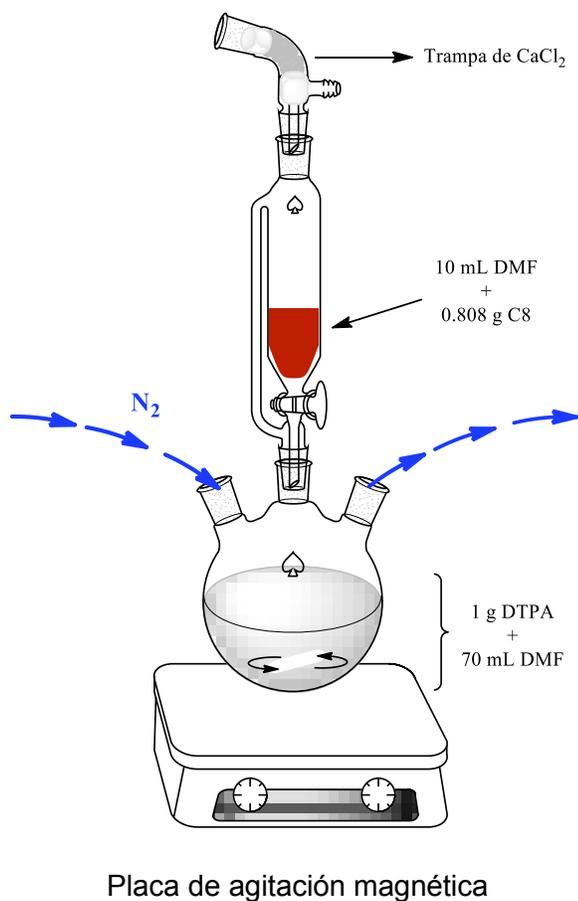


Figura 30. Montaje del sistema 4.

## Caracterización

### Análisis Instrumental y Espectrometría de Masas

La determinación de porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno de los productos que se obtuvieron, así como la obtención de la masa molar, se realizó en los laboratorios ALS Environmental en Tucson, Arizona, U.S.A.

### Infrarrojo

Los espectros de infrarrojos se obtuvieron mediante pastillas de bromuro de potasio (KBr) en un espectrofotómetro FT-IR Perkin-Elmer, modelo GX.

### Resonancia Magnética Nuclear $^1\text{H}$

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  del macrociclo fueron corridas a una temperatura ambiente en un espectrofotómetro de resonancia magnética nuclear, marca Bruker Avance 400 y que opera a 400 MHz. Las soluciones de muestras para la medición de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se prepararon en agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ) y se utilizó 3-dimetilsilil-1-propanosulfonato de sodio (DSS) como referencia.

La titulación de RMN  $^1\text{H}$  para identificar los sitios de protonación se realizó a  $23^\circ\text{C}$  de la siguiente manera:

Solución 1: Se disolvió DTPA-C8 en agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ).

Solución 2: Se mezclaron DTPA-C8 y solución 1M de hidróxido de potasio deuterado (KOD) en  $\text{D}_2\text{O}$ .

Solución 3: Se mezclaron DTPA-C8 y solución 1M de cloruro de deuterio en  $\text{D}_2\text{O}$ .

De estas tres soluciones se prepararon las muestras problema directamente en tubos de RMN. Para preparar las muestras a pH bajo se mezclaron soluciones 1 y 3. Los valores de las soluciones se determinaron con un pHmetro Beckman  $\phi 72$  pH con un electrodo de referencia calomel marca Aldrich.

Los valores de pH se convirtieron a pD por la ecuación:

$$pD = pH + 0.44 \text{ (Desreux, Merciny, y Loncin, 1981).}$$

## **UV-Vis**

Los espectros de absorción electrónica se obtuvieron en un espectrofotómetro de ultravioleta-visible marca Perkin-Elmer modelo Lambda 20. Todas las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvo el receptor macrocíclico tipo ciclofano 2,12-dioxo-4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10,13-pentaaza-15,30(1,4-fenilenbismetileno) [13.10] orto-ciclofano, mejor conocido como DTPA-C8, un sólido de color crema claro con rendimiento de 43% ya purificado y punto de fusión entre 179 - 181 °C. El ciclofano es soluble en acetona, cloroformo, DMF, DMSO piridina y tolueno, e insoluble en agua a pH > 7.0, hexano, fue parcialmente soluble en metanol y etanol. Mediante espectrometría de masas se determinó la masa molar de 677.7 gramos en la Figura 31 se muestra el espectro, mediante análisis elemental se obtuvieron los siguientes resultados porcentuales de carbono, hidrógeno y nitrógeno: C, 56.78; H, 5.70; N, 10.20% y por deducción se obtiene un % de oxígeno = 27.31% y los valores calculados para la fórmula  $C_{34}H_{39}N_5O_{10} \cdot 2H_2O$  están reportados en la Tabla 2.

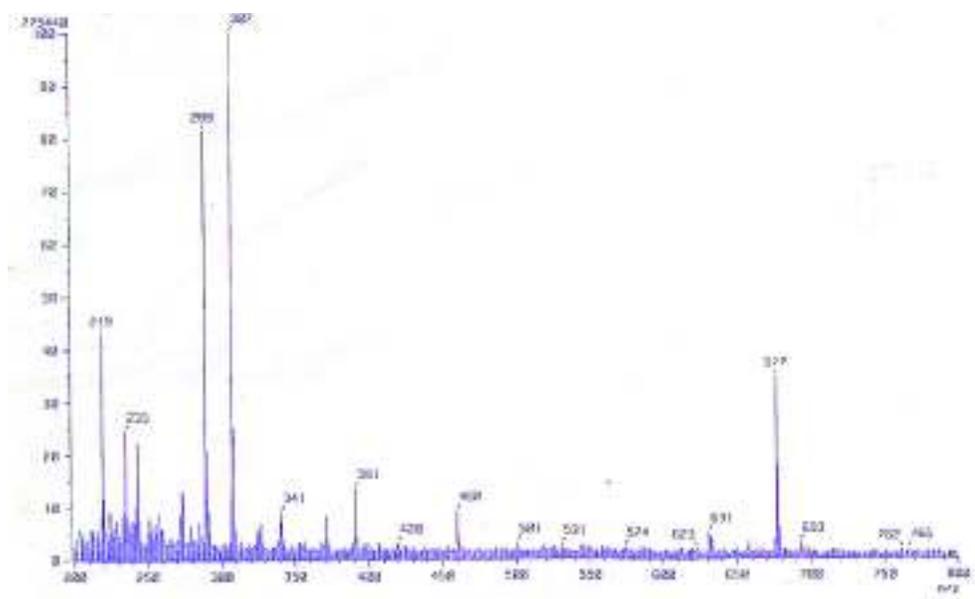


Figura 31. Espectro de masas FAB<sup>+</sup> del ciclofano DTPA-C8.

Tabla 2. Resultados de análisis elemental observado y calculado.

Elemento	%C	%H	%N
Calculado	56.50	6.14	9.69
Observado	56.78	5.71	10.20

### Infrarrojo

En la Figura 32, se muestra el espectro de infrarrojo del macrociclo DTPA-C8. Se observa una banda en la región  $754\text{ cm}^{-1}$  provocado por la estructura aromática en orientación orto. Se observa una banda en  $3308\text{ cm}^{-1}$  que se le asignó al N-H del grupo amida, generada por la vibración de estiramiento, mientras que las bandas  $1600$  y  $1529\text{ cm}^{-1}$  se le atribuyen a la flexión que presenta la formación de ambas amidas que existen dentro de la molécula (flexión en el plano N-H y estiramiento de C=O). Además se observa una banda en la región de  $756\text{ cm}^{-1}$  causada por la flexión de anillos aromáticos en orientación orto y una banda en  $800\text{ cm}^{-1}$  para los aromáticos es orientación para. Otra banda a destacar es la existente en  $1249\text{ cm}^{-1}$  que es efectuada por la amina terciaria. Son de mayor importancia las señales que infieren la existencia de grupos amida ya que evidencian la formación del ciclofano.



## Resonancia Magnética Nuclear

En la Figura 33, se muestra el espectro de RMN de protón del receptor macrocíclico DTPA-C8 disuelto en D<sub>2</sub>O. La asignación de los protones se realizó a partir de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ), constantes de asociación y la integración de las señales.

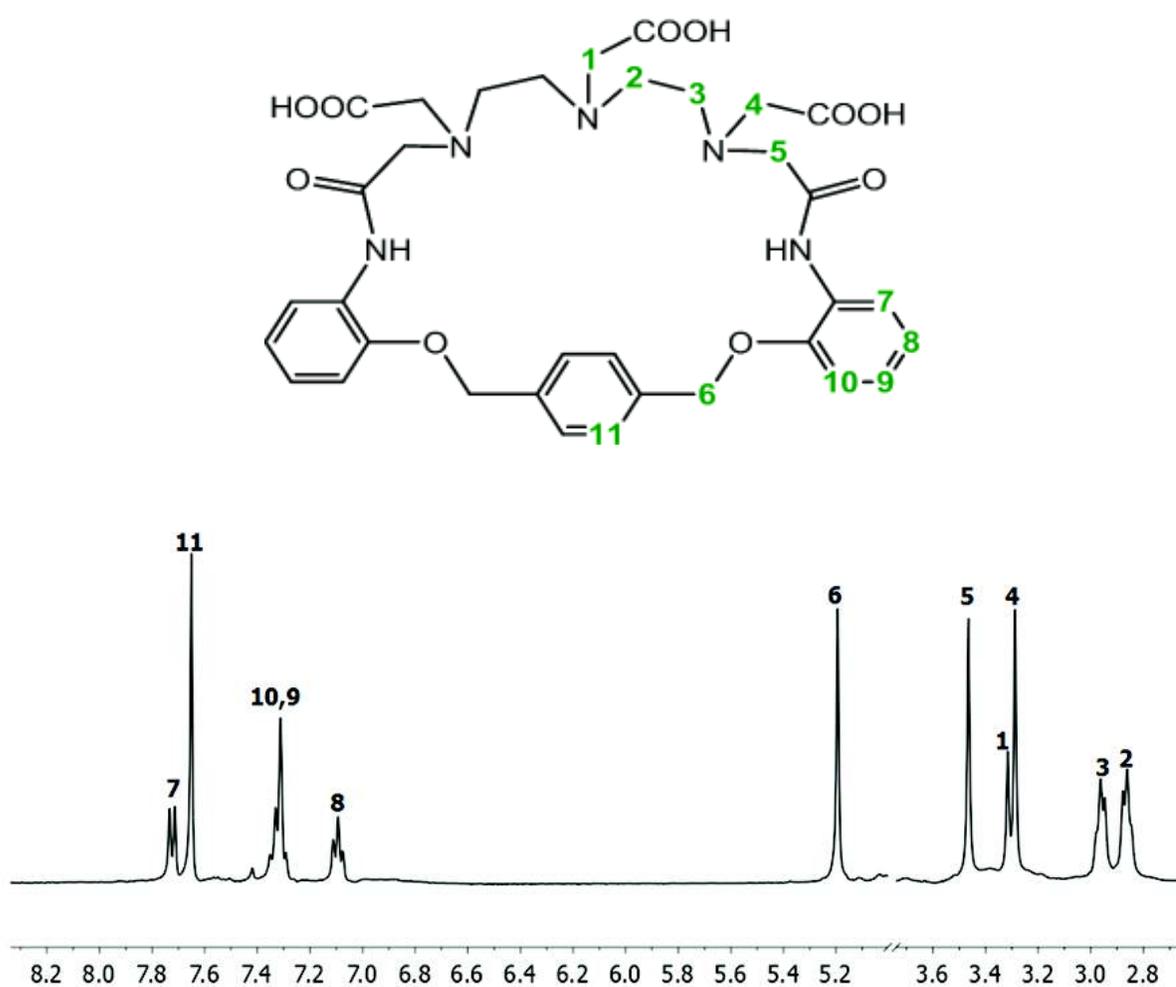


Figura 33. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del macrociclo DTPA-C8 en D<sub>2</sub>O y DSS como referencia. Los números corresponden a los sitios donde se encuentran los protones de la estructura.

El espectro muestra un singlete a 3.22 ppm que integrado corresponde a los protones metilenos (-CH<sub>2</sub>-) de ambos brazos carboxilos laterales (**4**) y el singlete cercano, a 3.38 ppm corresponde de igual manera a un protón metileno de brazo carboxilo pero a diferencia de los anteriores, éste pertenece al brazo carboxilo central (**1**). Los protones de los sitios **2**, **3**, **5** y **6** corresponden a protones que forman parte de los carbonos que integran el anillo que forma el macrociclo; **2** (2.85 ppm) y **3** (2.95 ppm) son tripletes hacia protones metilenos del anillo (tripletes nos indica 2 protones vecinales), **5** (3.47 ppm) y **6** (5.19 ppm) también forman parte de protones metilenos del anillo macrociclo, sin embargo se encuentran altamente desplazados por los diferentes núcleos vecinales en donde se sitúan.

En doblete (**7**) que se sitúa en 7.72 ppm corresponde al protón más cercano al N-H de la amida, situado dentro del anillo bencílico, es la cercanía que tiene con N-H que el desplazamiento de **7** el mayor observado. Los desplazamientos **8** (7.09 ppm) y **9** (7.30 ppm) expresan tripletes que caracterizan a los carbonos que forman parte de las estructuras aromáticas (conocidos como protones aromáticos).

Es de notarse que los protones del sitio **9** (7.30 ppm) y **10** (7.31 ppm) se encuentran superpuestos por lo que se logra inferir que el pico **10** es un doblete provocado por el protón vecinal del carbono en el sitio **9**. Por último, los protones del grupo aromático central (**11**) expresan un singlete a 7.66 ppm lo cual nos da información adicional al estar relativamente más desplazado que los protones de los grupos aromáticos vecinales nos revela que los protones (y por ende del grupo aromático central) situados en éste grupo aromático (**11**) se encuentran espacialmente más cerca que los protones de los sitios **8**, **9** y **10**.

Ésta última información es de utilidad al momento de conocer que conjugación geométrica se encuentra el ciclofano; se infiere que tal “doblez” del macrociclo se deba al poder de flexión en los grupos éteres que se encuentran dentro de la estructura. Siguiendo el proceso de RMN <sup>13</sup>C se obtuvo también como resultado, el espectro representado en la Figura 34, donde se logra observar los picos y desplazamientos de todos los carbonos existentes en el ciclofano, lográndose corroborar la cantidad de carboneos presentes en la macromolécula.

## Curva de Desplazamiento Químico

Como parte de la caracterización se realizaron lecturas en RMN  $^1\text{H}$  a diferentes pH para obtener curvas de desplazamiento, esto con el fin de identificar en qué intervalos de pH ocurre la primera y segunda protonación y en qué sitios ocurre, tal y como se ve en la Figura 35. Los protones de los sitios 1, 2 y 7 tienen un fuerte desplazamiento lo que infiere que es en los grupos amina donde ocurre la protonación (con mayor intensidad a los N-H que pertenecientes a las amidas).

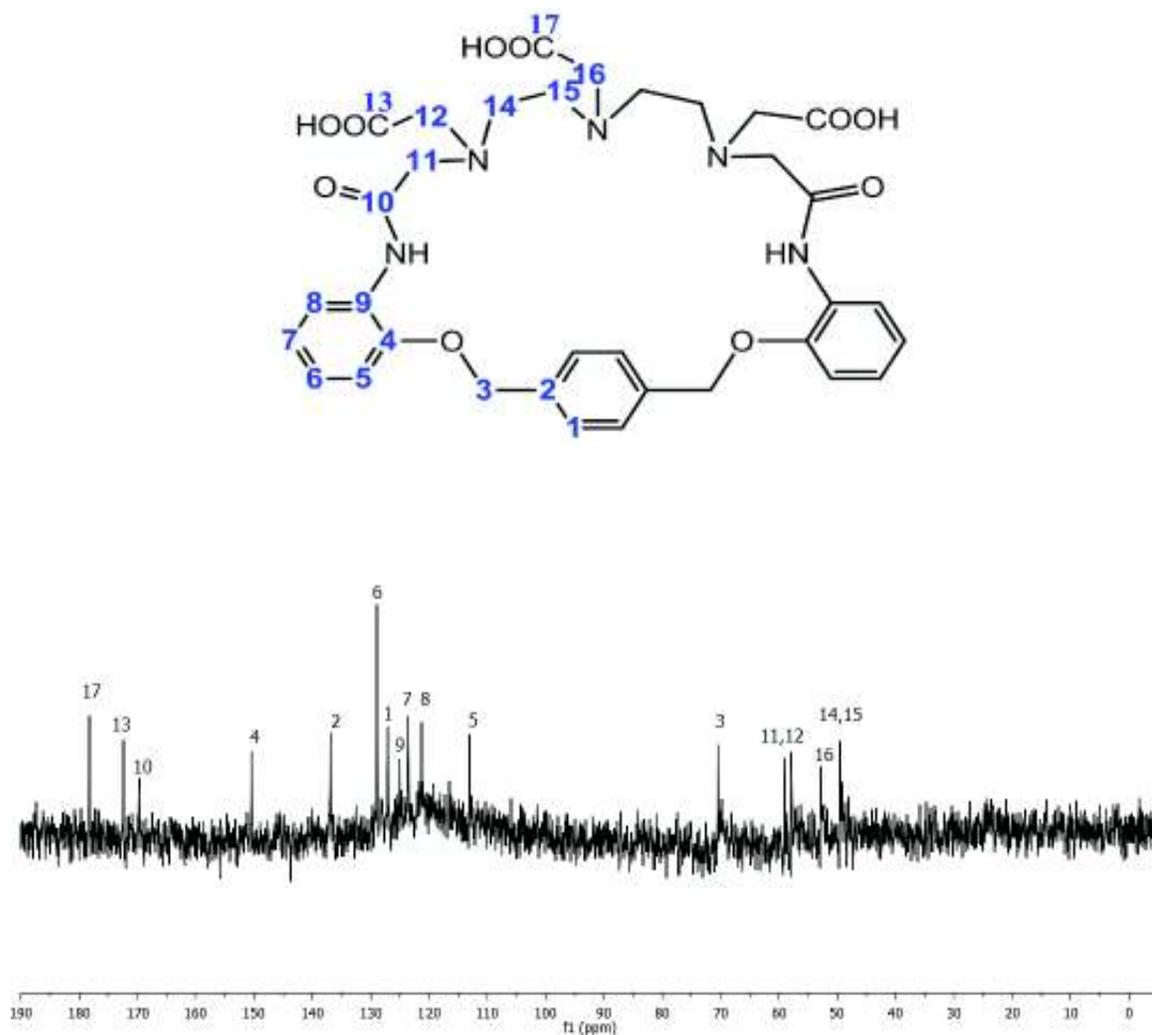


Figura 34. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del ciclofano DTPA-C8.

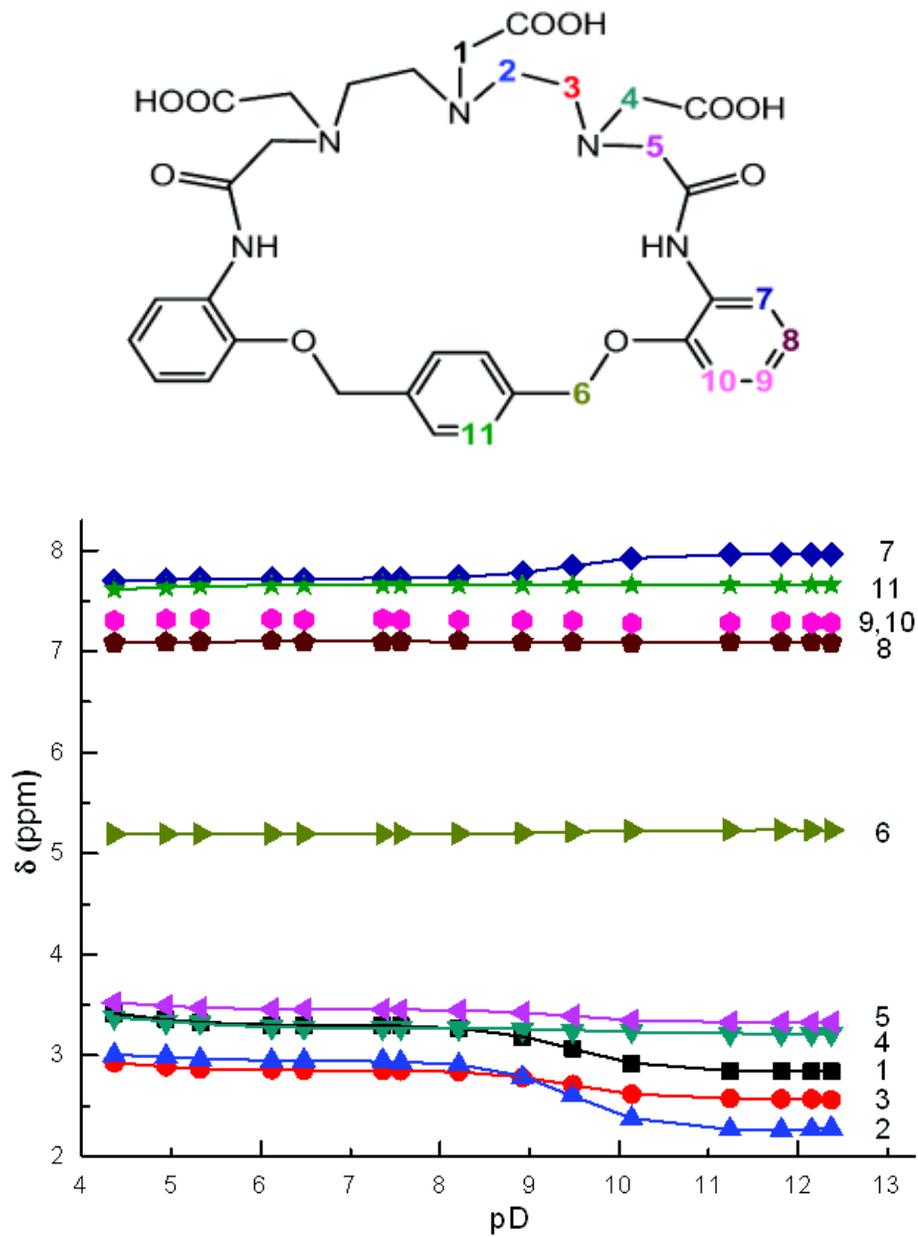


Figura 35. Curvas de desplazamiento ( $\delta_i$ ) de RMN  $^1\text{H}$  con respecto a pD.

Los cambios de desplazamiento químico observados en RMN  $^1\text{H}$  muestran una excelente correlación con la estructura teórica, ya que es la estructura espacial del DTPA-C8 el que nos apoya para dilucidar cómo es que se dieron tales curvas de protonación.

## UV-Vis

El espectro de UV-Vis para el macrociclo DTPA-C8 está representado en la Figura 36, en donde se observa la primera banda de absorción a los 280 nm. El análisis de tal espectro indica el dominio de electrones  $\pi$  dentro del macrociclo los cuales son característicos de los tres grupos aromáticos que existen; sin embargo, al tener una absorbancia leve y por la región dentro del nivel de energía donde se dio, nos indica de una conjugación pequeña de electrones  $\pi$ ; es decir, existe una pequeña absorción dentro de la región ultravioleta pero no es tan intensa como se presentaría en otras especies químicas que también absorben dentro de la región de ultravioleta, como es el caso más simple del naftaleno. Otro punto a tener en cuenta es la dilución a la que se practicó UV-Vis, donde el macrociclo DTPA-C8 se encuentra diluido en el orden de  $10^{-4}$ .

La longitud de onda máxima ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) y la absorción molar ( $\epsilon$ ) son componentes principales dentro de la caracterización por medio de UV-Vis; para DTPA-C8 la  $\lambda_{\text{máx}} = 280 \text{ nm}$  y la  $\epsilon = 2700 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ .

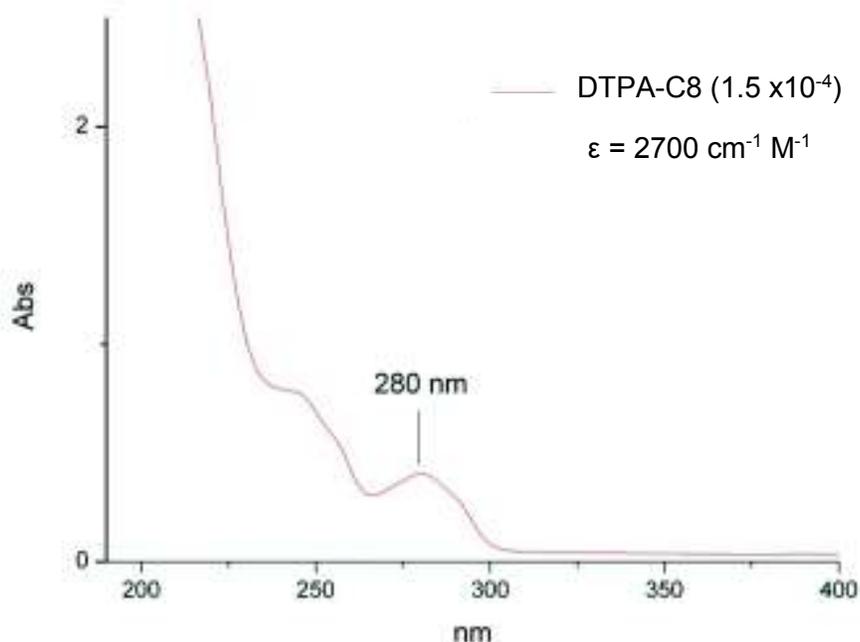


Figura 36. Espectro de UV-Vis para DTPA-C8 [ $1.5 \times 10^{-4} \text{ M}$ ].

## Estudios preliminares del macrociclo DTPA-C8

Después de la síntesis y caracterización del macrociclo DTPA-C8, se han hecho avances en su estudio con biomoléculas, donde se ha demostrado una asociación satisfactoria hacia estos sustratos. Las biomoléculas que están siendo estudiadas con DTPA-C8 son aminoácidos de origen aromático y están siendo medidas por fluorescencia. En las Figuras 37 y 38, se muestran los resultados en fluorescencia que se han obtenido con uno de estos aminoácidos, el L-tirosina.

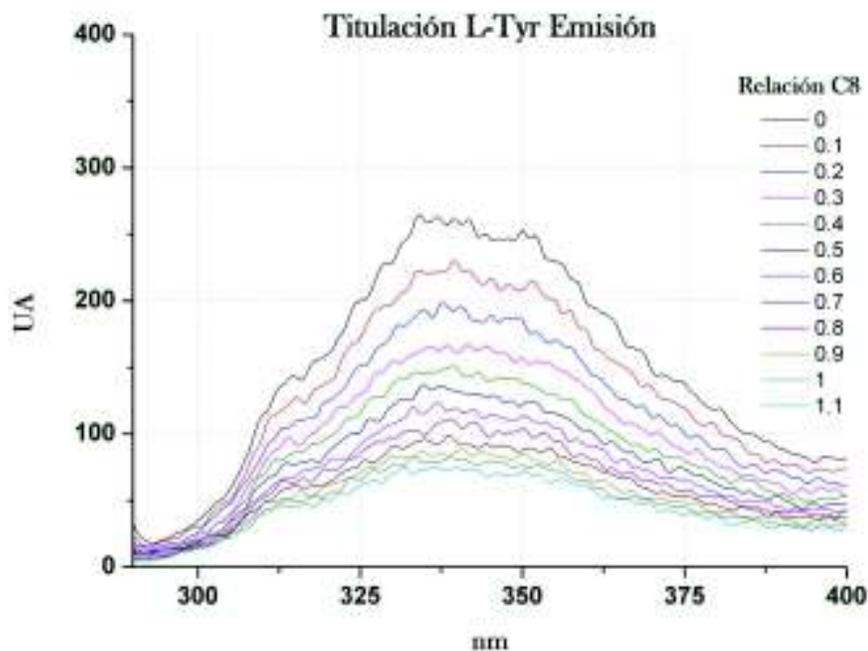


Figura 37. Gráfica de emisión por fluorescencia titulación del DTPA-C8 con el sustrato L-Tirosina, en pH 7.2 a 25°C.

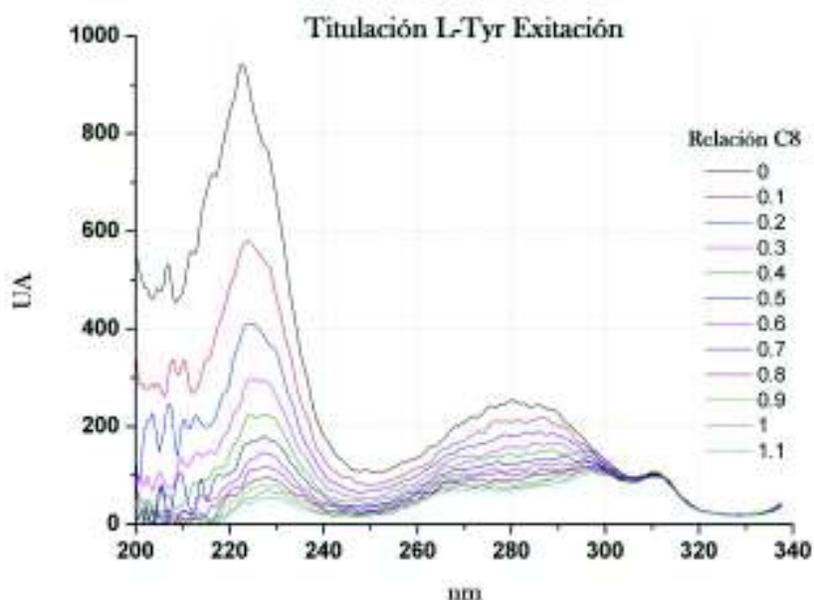


Figura 38. Gráfica de excitación por fluorescencia titulación del DTPA-C8 con el sustrato L-Tirosina, en pH 7.2 a 25°C.

En ambas gráficas se pueden apreciar un apagamiento eventual en la señal de emisión y excitación del L-tirosina conforme avanza la titulación, demostrando así, que existe una interacción entre las especies receptor-sustrato y, por consecuencia, nos da una evidencia de que efectivamente el macrociclo DTPA-C8 puede funcionar como receptor. En este caso en particular, el macrociclo DTPA-C8 actúa con su sustrato L-tirosina en una relación 1:1, es decir, por cada unidad de receptor, se coordina una unidad de sustrato, obteniendo entonces un receptor y sustrato que actúan como supramolécula cavitada (modelo llave-cerradura). Como análisis complementario, se debería estudiar las constantes de asociación entre ambas especies.

## CONCLUSIONES

Se sintetizó y caracterizó un nuevo receptor macrocíclico tipo ciclofano conocido como DTPA-C8, mediante una reacción de condensación entre una diamina y un dianhídrido en alta dilución, obteniendo un rendimiento del 43%. El receptor DTPA-C8 contiene grupos amida, amino, éteres y unidades aromáticas en el anillo y brazos carboximetilo pendientes. La estructura del DTPA-C8 se determinó por espectrometría de masas, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Se determinaron los sitios de protonación mediante los cambios de desplazamientos químicos observados en RMN  $^1\text{H}$ . Se demostró la capacidad del macrociclo DTPA-C8 de funcionar como receptor al ser evaluado mediante un estudio preliminar, con el aminoácido L-tirosina.

## RECOMENDACIONES

Complementar la caracterización para la obtención de las constantes de protonación del DTPA-C8 por medio de potenciometría para tener una caracterización del macrociclo más completa.

Hacer estudios de coordinación con diferentes sustratos, desde cationes hasta moléculas orgánicas pequeñas como aminoácidos para evaluar la afinidad entre sustratos y el macrociclo DTPA-C8.

Hacer una selección de sustratos y determinar las constantes de asociación de cada una de las especies a utilizar a futuro

## BIBLIOGRAFÍA

- Antelo Queijo, Á. (2008). *Arquitecturas supramoleculares generadas por nuevos derivados de ciclodextrinas y ácidos biliales tesis doctoral*. Universidade de Santiago de Compostela, Servizo de Publicacións e Intercambio Científico, pp. 15-17.
- Bower, D. I., y Maddams, W. F. (1992). *The vibrational spectroscopy of polymers*. Cambridge [Cambridgeshire]; New York: Cambridge University Press. pp. 38.
- Claramunt Vallespí, R. M. (2013). Química bioorgánica y productos naturales. pp. 21, 33, 51-76.
- Cragg, P. J. (2010). Supramolecular chemistry from biological inspiration to biomedical applications. pp. 1-3 y 79.
- Czech, B. P., Kus, P., Stetson, C. M., Dalley, N. K., y Bartsch, R. A. (2007). Synthesis and solid-state structures of new cyclophane host molecules. *Tetrahedron*, 63(6), pp. 1360-1365.
- Desreux, J. F., Merciny, E., y Loncin, M. F. (1981). Nuclear magnetic resonance and potentiometric studies of the protonation scheme of two tetraaza tetraacetic macrocycles. *Inorg. Chem. Inorganic Chemistry*, 20(4), pp. 987-991.
- Dyer, J. R. (1973). *Aplicaciones de espectroscopia de absorción en compuestos orgánicos*. Bogotá: Editorial Prentice/Hall International. cap 4-28.
- Fischer, E. (1894). *Die chemie der Kohlenhydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. Rede, gehalten zur Feier des stiftungstages der militärärztlichen bildungsanstaltfn[sic]*. Berlin: A. Hirschwald. pp. 2985-2993.
- Lehn, J.-M. (1988). Supramolecular chemistry — Scope and perspectives: Molecules — Supermolecules — Molecular devices. *Journal of Inclusion Phenomena Journal of inclusion phenomena*, 6(4), pp. 351-396 y 445-447.
- Lv, S.-W., Wang, X.-G., Mu, Y., Zang, T.-Z., Ji, Y.-T., Liu, J.-Q., Luo, G.-M. (2007). A novel dicyclodextrinyl diselenide compound with glutathione peroxidase activity. *FEBS FEBS Journal*, 274(15), pp. 3846-3854.
- McMurry, J., Hidalgo Mondragón, C., y González Pozo, V. (2008). *Química orgánica*. México: International Thomson. pp. 408-415, 419, 422-429, 440-457 y 482-489.
- Melson, G. A. (1979). *Coordination chemistry of macrocyclic compounds*. New York: Plenum Press.
- Montero, A., Albericio, F., Royo, M., y Herradón, B. (2007). Synthesis of a 24-Membered Cyclic Peptide-Biphenyl Hybrid. *EJOC European Journal of Organic Chemistry*, 2007(8), pp. 1301-1308.
- Núñez González, C. (2009). *Diseño, síntesis y propiedades de nuevos receptores aza-, oxaza- y tiozamacrocíclicos y de sus complejos metálicos*. Universidad de Santiago de Compostela. pp. 49
- Park, C. H., y Simmons, H. E. (1968). Macrobicyclic amines. III. Encapsulation of halide ions by in,in-1,(k + 2)-diazabicyclo[k.l.m.]alkane ammonium ions. *J. Am. Chem. Soc. Journal of the American Chemical Society*, 90(9), pp. 2431-2432.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., Nieman, T. A., y Martín Gómez, M. d. C. (2001). *Principios de análisis instrumental*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana. pp. 132-135, 336-345, 498-526, y 551.

Steed, J. W., y Atwood, J. L. (2009). *Supramolecular chemistry*. Chichester, UK: Wiley. **pp 2,6 , 41 y 49.**

Wade, L. G., y Montaña Pedrero, Á. M. (2004). *Química orgánica*. Madrid: Pearson Prentice-Hall. **pp. 490-500, 519-525, 539-558, 579-581y 600-610.**

## ANEXOS

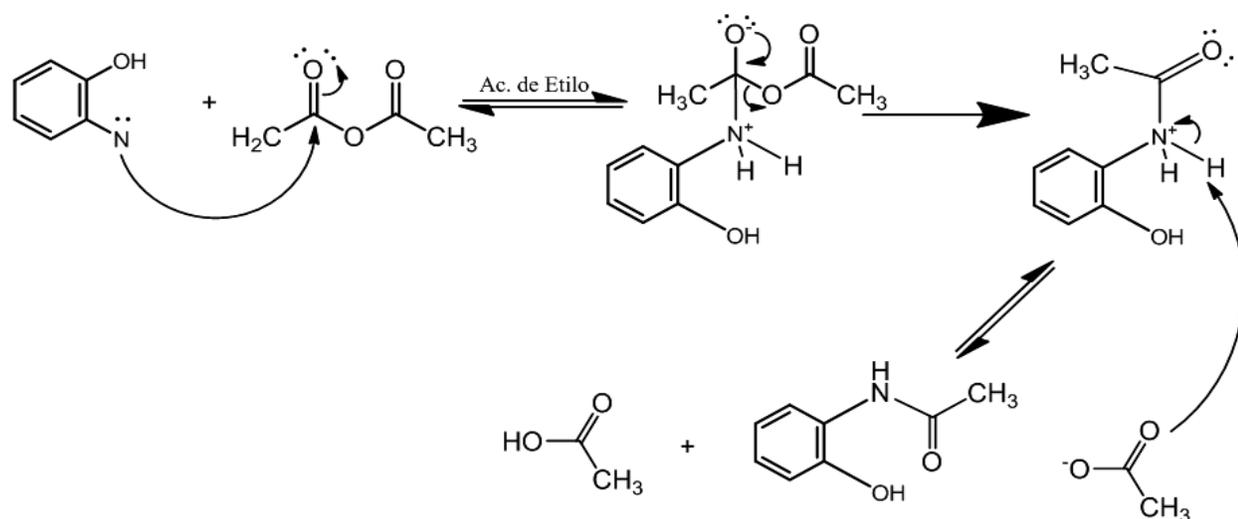


Figura 39. Mecanismo de reacción para la formación de 2-aminofenol protegido (2-hidroxi acetanilida) mediante el uso de anhídrido acético.

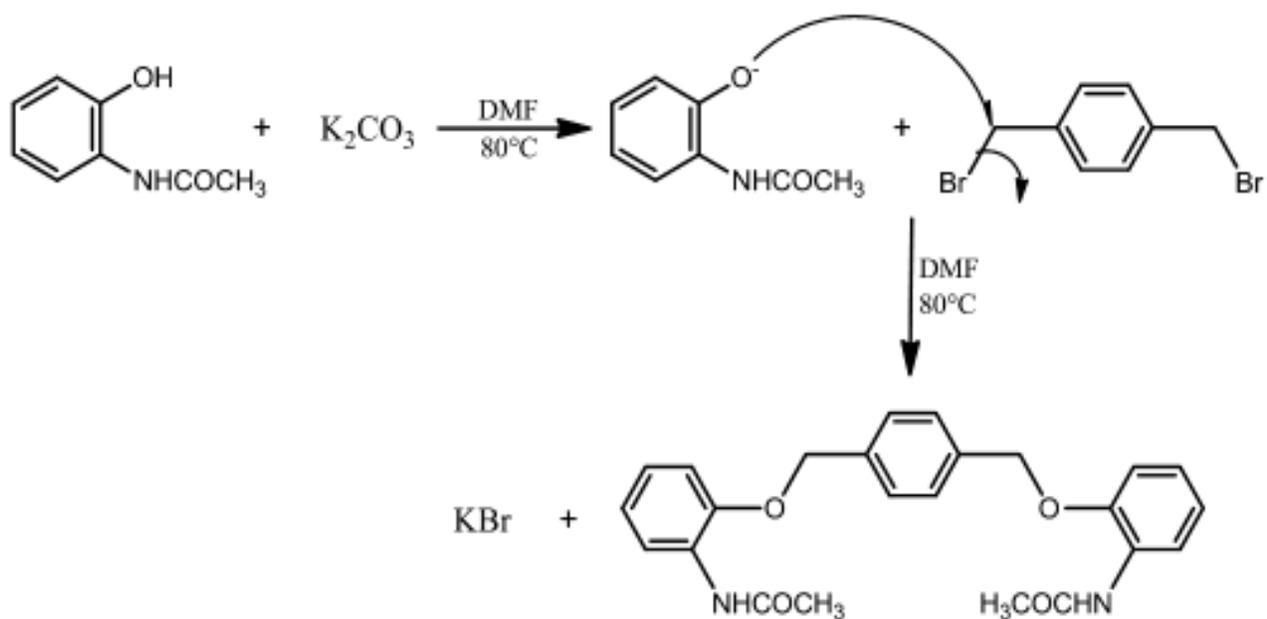


Figura 40. Mecanismo de reacción de 2-hidroxiacetanilida con  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-p-xileno.

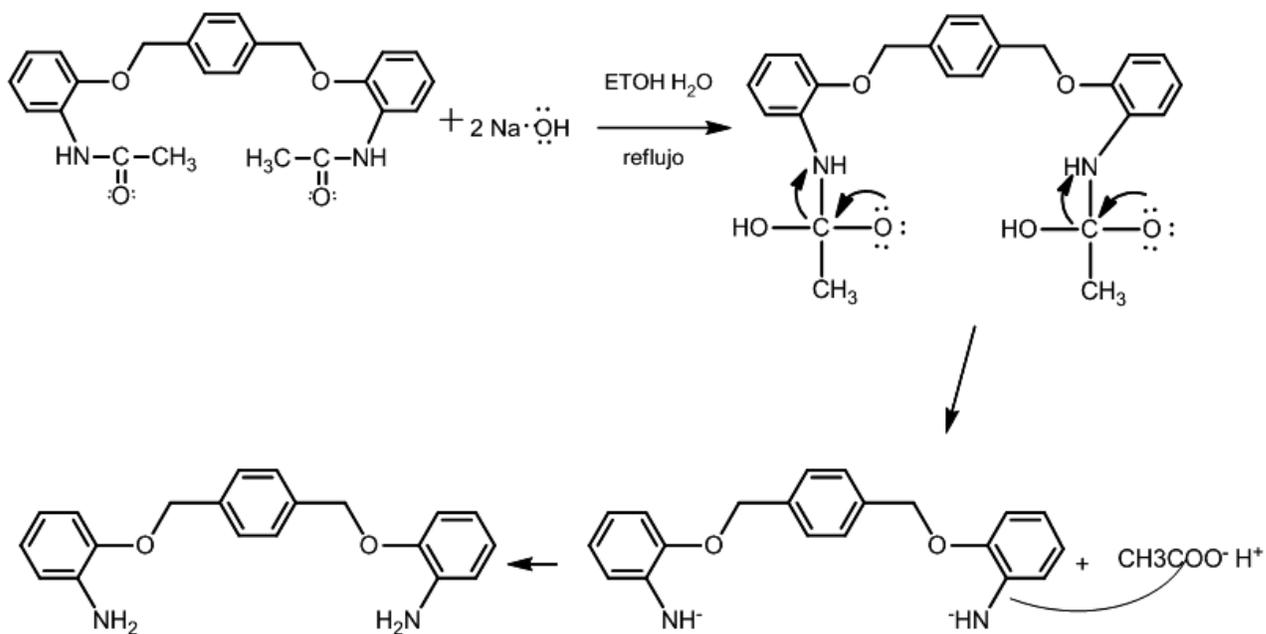


Figura 41. Mecanismo de reacción de la deprotección de diamina 2,2'-(1,4-fenilenbismetil-enoxy)bis-benzenamina (conocida como C8).

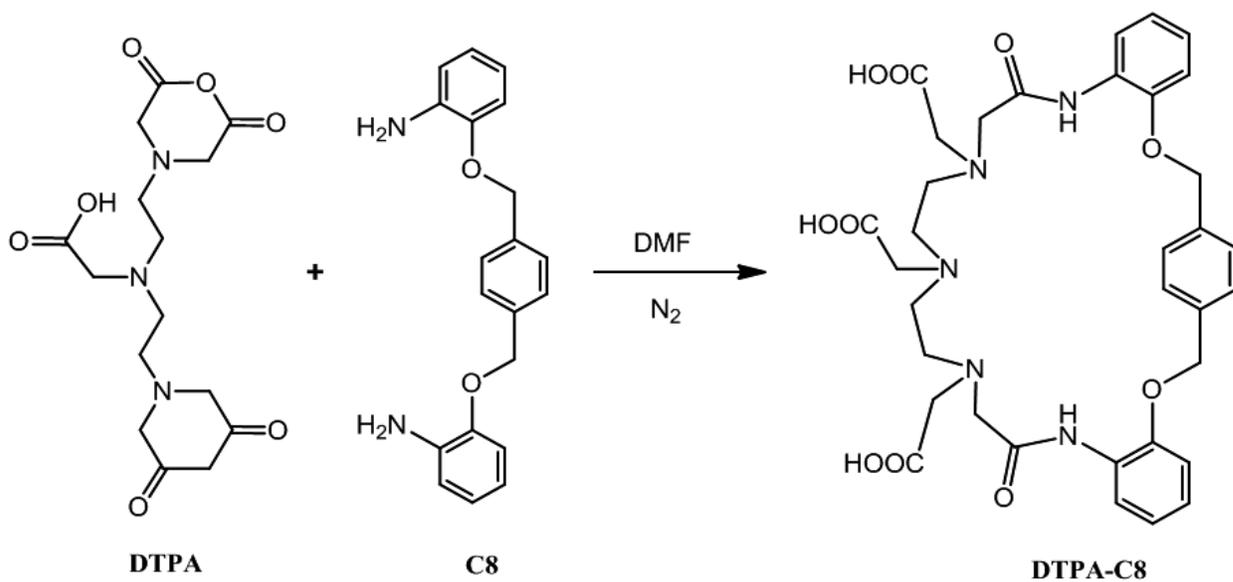


Figura 42. Ecuación química de la síntesis del DTPA-C8.