



75
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO
FULLERENO (C₆₀) - TETRACICLOHEXAN
[b,e,h,k] [1,4,7,10] TETRAOXACICLODODECANO.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A :
VILLANEDA CORTES BERNARDO**

**ASESORES: M.C. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO
Dr. ROBERTO MARTINEZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

1995

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodriguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el
Proyecto de investigación: Síntesis y caracterización del
complejo fullereno (C₆₀)-tetraciclohexan(b,e,h,k)(1,4,7,10)
tetraoxaciclododecano.

que presenta el pasante: Villaneda Cortés Bernardo
con número de cuenta: 8608443-9 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.. a 25 de Ago de 1995

PRESIDENTE M.en C. René Miranda Rivalcaba
VOCAL M.en C. Enrique Angeles Anguiano
SECRETARIO M.en C. Guillermo Penieres Carrillo
1er. SUPLENTE D. Martha Vilchis Argueta
2do. SUPLENTE Dr. Rafael Castillo Bocanegra

AGRADECIMIENTOS

a mis padres *Jesús Villaneda y María Cortés.*

Porque a ellos les debo lo que soy.

a mis hermanos *Juanita, Mary, Gela, Martha, Cande, Luisa, Hilario, Nema y Jesús*

Por su amistad y apoyo.

a *Madeline González.*

Por su amor y comprensión.

GRACIAS

Con agradecimiento especial al profesor *Enrique Angeles Arquiano* y al Dr. *Roberto Martínez* a quienes les doy las gracias no solo por su paciencia y por su amistad sino porque representan un ejemplo a seguir en la vida, esperando logremos la culminación satisfactoria de este proyecto de investigación.

al Dr. *Rafael Castillo* por su amistad desinteresada.

a mis amigos : *Carmen, Claus, Ady, Iván, Gilberto, Alfredo* de quienes he aprendido el valor inapreciable de la amistad y con quien he compartido momentos inolvidables.

a mis compañeros *Vero, Beto, Nacho, Enrique, Mica., Israel, Roberto* y a todos aquellos que me han brindaron su amistad sin esperar nada a cambio.

a mis profesores de la carrera especialmente a los orgánicos, a todos ellos gracias.

**De manera muy especial se
agradece
a DGAPA-UNAM por el apoyo
que
está brindando para la realización
de este trabajo, proyecto *IN-*
300293
y CRAY RESERCH INC.
PROYECT *SC003195*.**

CONTENIDO

	Pag.
I.- Introducción.....	3
II.- Generalidades.....	5
III.- Objetivos de la investigación.....	25
IV.- Diseño experimental.....	27
V.- Referencias bibliograficas.....	30

INTRODUCCIÓN

I.- INTRODUCCION

El desarrollo de la investigación, en el área de síntesis, de nuevas estructuras moleculares y la interacción que existe entre ellas ha sido un factor de gran importancia para el desarrollo de la Química Orgánica, aportando las herramientas necesarias que hacen posible la obtención de una amplia gama de compuestos, potencialmente útiles al ser humano, así como el mejoramiento de los ya existentes. Con los avances científicos en el campo de la cibernética, actualmente es posible el diseño de nuevas entidades químicas empleando modernos y potentes equipos de computo [Hardware y Software] que permiten al investigador establecer los lineamientos de trabajo de forma dirigida, facilitando en gran medida los procesos de síntesis y caracterización de nuevas estructuras.

A finales de la década pasada se reportó un notable descubrimiento en el campo de la química del carbono. Un grupo de investigadores que analizó el espectro de masas obtenido a través de la evaporación de una muestra sólida de grafito, observaron señales a 720 y 840 de m/z , estableciendo que estas correspondían a las moléculas C_{60} y C_{70} respectivamente.⁽¹⁾ Estas nuevas moléculas fueron llamados fullerenos y al prototipo C_{60} , buckminsterfullereno (BF), en honor del arquitecto Americano Richard Buckminster Fuller (1895-1983).

En un estudio posterior se informó la presencia de una señal a m/z 859 en el espectro de masas del grafito saturado con átomos de lantano. Esta señal a m/z 859 (720 + 139), correspondía a la suma de los pesos moleculares del fullereno y lantano respectivamente, con lo cual se concluyó que la cavidad interna de la molécula esférica de C_{60} era capaz de incorporar un átomo de lantano formando un complejo endoédrico (La- C_{60}).⁽²⁾

En 1990 Krätschmer, Lamb, Fostiropoulos, y Huffman, desarrollaron un método para la preparación de grandes cantidades de estas estructuras de carbono mediante el calentamiento de electrodos de grafito, expuestos a un campo eléctrico, en atmósfera de helio y a presión reducida.⁽³⁾ En un estudio posterior, para establecer las condiciones preparativas de grupos de carbono en ensamblajes específicos se observó que los depósitos de hollín contenían mezclas de estos grupos, los cuales pueden ser separados a partir de

extracciones sucesivas. Las estructuras obtenidas de esta manera incluyen moléculas con mas de 200 átomos de carbono, con una relación de los componentes principales (C_{60} / C_{70}) de entre $(80 \pm 5) / (20 \pm 5)$ normalmente. La abundancia aproximada de dichos grupos es del 1 % del peso total de grafito.⁽⁴⁾ La parte mas laboriosa en el proceso de obtencion de fullerenos puros es su separación debido a las pequeñas diferencias estructurales que existen entre estos compuestos, además de que las propiedades entre los diferentes grupos poliédricos de carbono, tales como la solubilidad y adsorbatividad presenta una gran semejanza. La separación puede ser realizada mediante el método de separación en columna o mediante una cromatografía líquida, los cuales resultan muy tardados además de consumir grandes cantidades de disolventes⁽⁵⁾. Sin embargo, estos métodos son capaces de separar algunos de los fullerenos mayores como el C_{60} y C_{70} .⁽⁶⁾ Con el perfeccionamiento de las técnicas de separación se ha logrado un mayor rendimiento del producto puro, además de un menor consumo de disolventes.⁽⁷⁾

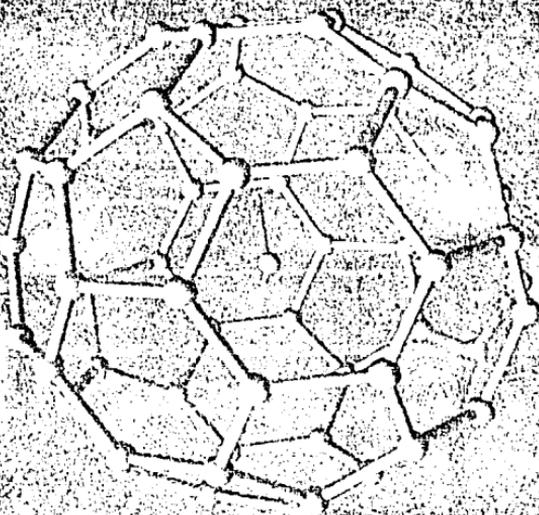
Este método de síntesis de fullerenos, proporcionó cantidades substanciales de compuestos que posibilitaron un análisis mas detallado de las propiedades físicas y químicas de dichas estructuras así como el estudio de la interacción con otros compuestos de distinta naturaleza. Con este método se han generado diversos derivados de los fullerenos, describiéndose la síntesis de algunas muestras cristalinas del C_{60} y algunos sistemas saturados del tipo A_nC_{60} ($A = K, Rb$) en los que se ha puesto especial atención, ya que las sales del BF con metales alcalinos ($n = 3$) muestran propiedades superconductoras a ($T_c = 18 \text{ °K}$ con $A = K$ y a una $T_c = 28 \text{ °K}$ cuando $A = Rb$).⁽⁸⁾

Se ha estudiado la interacción de los fullerenos con entidades hospedadoras, tal es el caso de la γ - ciclodextrina. Esta interacción tiene sus bases en el principio del reconocimiento molecular. Este tipo de reacciones son de interés analítico por su potencial aplicación. Las moléculas que presentan esta propiedad, son capaces de incorporar entidades aceptoras de electrones, como es el caso de algunos iones de interés biológico⁽²⁴⁾.

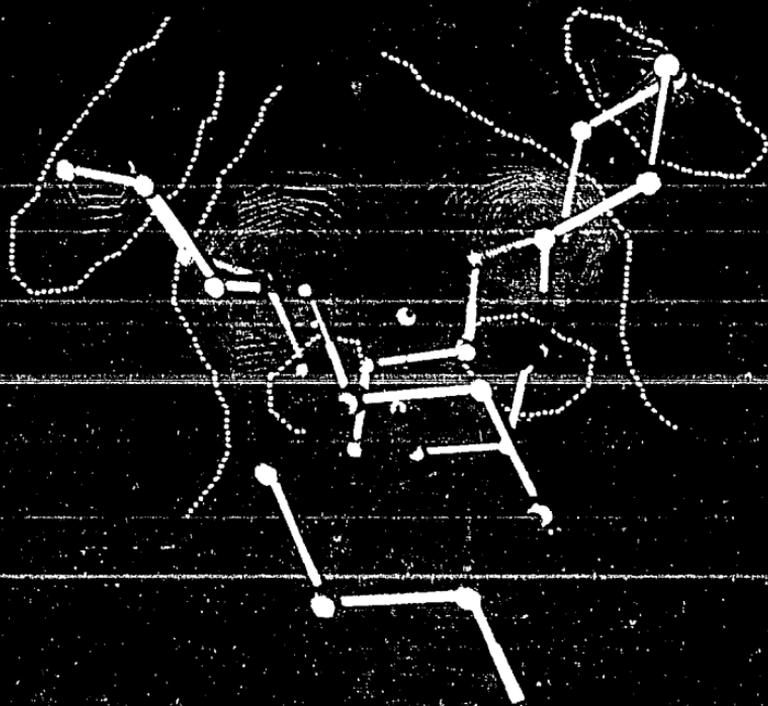
Por otro lado, los métodos de la química teórica han probado, desde hace algún tiempo, ser de utilidad para explicar y en algunos casos, lograr predecir algunas propiedades fisicoquímicas y de actividad biológica de compuestos químicos. El uso del diseño asistido por los métodos computacionales es una herramienta reciente en el área de investigación, lo

cual, permite una retroalimentación entre diferentes disciplinas, como por ejemplo, la química, biología, física,. Esta nueva herramienta es de tal importancia que organismos internacionales, tales como, la National Science Foundation ha establecido un centro de supercomputo para la investigación en el diseño molecular, en donde se ven involucrados campos como la mecánica cuántica, dinámica molecular y procesos farmacológicos como la interacción fármaco-receptor

Por lo anterior y por la utilidad potencial de las entidades hospedadoras se plantea en este proyecto el diseño y estudio del complejo (C_{60}) -Tetraciclohexan [b,e,h,k] [1,4,7,10] tetraoxaciclododecano, empleando algunos métodos computacionales que ofrecen una alternativa de avance real en el área de síntesis y diseño molecular.⁽³³⁾ A continuación se presentan las estructuras de los compuestos fullereno C_{60} y Tetraciclohexan [b,e,h,k][1,4,7,10] tetraoxaciclododecano respectivamente, que se pretende, conformen el complejo en estudio.



Tetracyclohexan[b,e,h,k][1,4,7,10]
tetraoxacyclododecane



ELECTRONIC SURFACE

GENERALIDADES

II.- GENERALIDADES.

Las características geométricas del fullereno C_{60} se establecieron mediante difracción electrónica y análisis estructural de rayos X (reportándose la estructura de los derivados de osmio), calculadas a partir de varios métodos químico-cuánticos. Con los datos obtenidos se identificaron dos tipos de enlace: r_1 , específicos para los anillos de cinco miembros y los r_2 , comunes a las caras pentagonales y hexagonales. Todos los métodos de cálculo indicaron una alternación en la longitud de los dos tipos de enlace (r_1 y r_2), coincidiendo con los resultados experimentales ($r_1 = 1.401$, $r_2 = 1.456$ Å).⁽⁹⁾

A partir de extensos estudios teóricos se encontró que la estructura eicosáedrica del fullereno es la más estable de los isómeros poliedrales del C_{60} . La estabilidad del fullereno C_{60} es atribuida a la presencia de 12 fragmentos estructurales coranulenos, conformados por cinco anillos de cinco miembros circundado por cinco hexágonos.

Aromaticidad de los fullerenos C_{60}

Los investigadores Japoneses Yoshida y Osawa clasificaron esta nueva clase de moléculas conjugadas como "superaromáticos". El término se asignó a compuestos de forma poliedral que presentan electrones en orbitales moleculares deslocalizados sobre la superficie de una estructura tridimensional con una simetría casi esférica. La estructura de C_{60} presenta un sistema móvil de electrones que contribuyen a la estabilización adicional del poliedro, como en el caso de la molécula del benceno. Independientemente a los trabajos de los japoneses Yoshida y Osawa, Bochvar y colaboradores estudiaron el caso de poliedros análogos a los sistemas aromáticos clásicos (que contienen únicamente carbono), obteniendo las primeras estimaciones cuantitativas de la energía de resonancia para este tipo de moléculas conjugadas inusuales. A partir de lo anterior se concluyó, que el grupo C_{60} presenta una mayor energía de resonancia con respecto a la molécula de benceno, y de acuerdo con el criterio de la mecánica cuántica para la aromaticidad, el C_{60} debe ser asignado, pero no lo es, dentro de una nueva clase de sistemas aromáticos.

Un análisis de las propiedades químicas del fullereno demostró que esta molécula no puede ser clasificada como un compuesto aromático. Sin embargo y de acuerdo al criterio físico, la molécula C_{60} puede ser asignada al grupo de sistemas aromáticos debido a que la longitud de los enlaces C-C en el C_{60} (aunque difieren en los enlaces 6,6 y en el 6,5), son muy semejantes a la longitud de los enlaces presentes en el grafito además, los sistemas C_{60} absorben luz a una longitud de baja energía, provocando la excitación de los electrones presentes en su superficie, mostrando una energía de resonancia relativamente alta.

La energía de resonancia es comúnmente usada como un parámetro de la estabilidad de un sistema relativo a algunas estructuras estándar. Se ha estimado en forma comparativa la energía de resonancia del C_{60} calculada por diferentes métodos. Los resultados son consistentes con la aromaticidad de este compuesto en esencia al criterio químico-cuántico, aunque para la mayoría de estos criterios, la aromaticidad del fullereno es menor a la del benceno.

De esta manera, el concepto de aromaticidad desarrollado para moléculas clásicas conjugadas no puede ser aplicado a moléculas del tipo del fullereno C_{60} . El término "pseudoaromaticidad" proporciona una descripción más adecuada para un sistema de electrones π deslocalizados, con una ganancia de energía definida⁽³⁴⁾.

Mecanismo de formación de los fullerenos

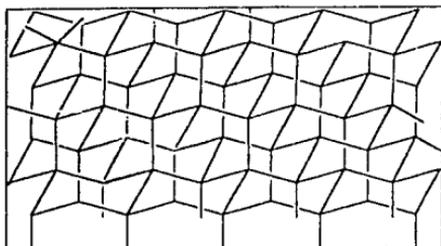
El mecanismo de formación de los fullerenos se desconoce en detalle. Estas son solo algunas consideraciones sobre el crecimiento de estos grupos de carbono, mediante la adición sucesiva de fragmentos C_2 , las cuales se presentan predominantemente en el vapor de grafito.⁽¹⁰⁾

Algunas observaciones morfológicas experimentales (del crecimiento en espiral de las estructuras cilíndricas en tubulenos) no pueden ser empleadas para moléculas de estructura cerrada como es el caso de los fullerenos mayores.⁽¹¹⁾

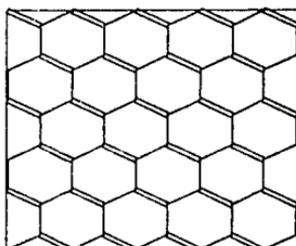
conocen bien y tienen diversas aplicaciones. El diamante es un arreglo periódico en el que cada átomo está ligado a otros cuatro en forma de tetraedros regulares.

El grafito es un arreglo cristalino anisotrópico, en el cual tres de los enlaces químicos forman capas con estructura hexagonal unidas débilmente una con otra. Esto da origen a una estructura laminar en la que se pueden separar con gran facilidad los planos.

a

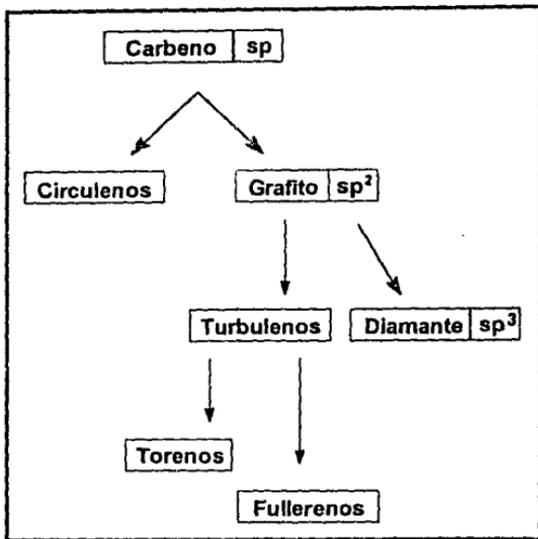


b



Esquema 2.- Redes estructurales de diamante (a) y grafito (b).

En 1990 este panorama cambió al sintetizarse otro tipo de carbono sólido completamente diferente al grafito y al diamante. Este en contraste con las otras dos formas sólidas, tiene como unidades no un sólo átomo sino moléculas gigantes de 60 átomos de carbono ubicadas en una red cúbica. A este arreglo cristalino se le conoce como C_{60} sólido.



Esquema 3.- Clasificación propuesta para estructuras regulares de carbono.

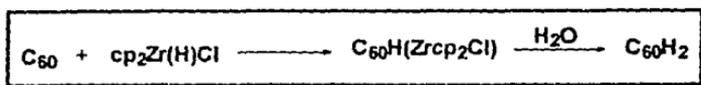
Propiedades químicas

Un cambio estructural único de los fullerenos, causa la insaturación de todos los enlaces en ausencia de sustituyentes, debido a dos tipos posibles de reacciones primarias: la sustracción o adición de electrones o de grupos. El reemplazo de los grupos presentes y su eliminación son reacciones secundarias de los derivados. A partir de lo anterior, es posible afirmar que los fullerenos son entidades electrofílicas y buenos aceptores de electrones. Este tipo de estructuras sufren la adición de nucleófilos además de radicales libres y especies carbonoides⁽¹²⁾.

Reactividad del C₆₀

a.- Adición de hidrógeno y halógenos.

La adición de hidrógeno en presencia de metales alcalinos con amoníaco o aminas, para formar el C₆₀H₃₆ como producto principal puede obtenerse el fullereno C₆₀H₆₀. El dihidrofullereno C₆₀H₂ es obtenido a partir de una hidrozirconilación selectiva del C₆₀ seguida por hidrólisis⁽¹³⁾.



Esquema 4.- Obtención del dihidrofullereno

La reacción de adición de átomos de flúor al BF se obtuvo una fluoración total, cuando el C₆₀ sólido es tratado con flúor gaseoso. Las reacciones de cloración y bromación se comportaron en forma reversible.

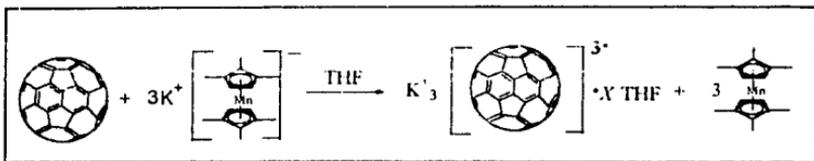
b.- Reducción electroquímica

La electroquímica de los fullerenos ha sido poco estudiada. Sin embargo, mediante el aumento continuo en el análisis de electrolitos y sus disolventes, se demostró que se pueden adicionar seis electrones en forma irreversible al fullereno C₆₀.⁽¹⁴⁾

c.- Reducción del fullereno C₆₀ por metales

La transferencia de electrones de metales alcalinos a fullerenos se ha estudiado en forma detallada tanto en solución como en película. Los estímulos a estos trabajos de investigación fue el descubrimiento de la superconductividad. Notando que las sales

superconductoras son iones radicales de celda cúbica de cara centrada. El cambio en la estructura de la celda puede resultar en la desaparición de esta propiedad.⁽¹⁵⁾

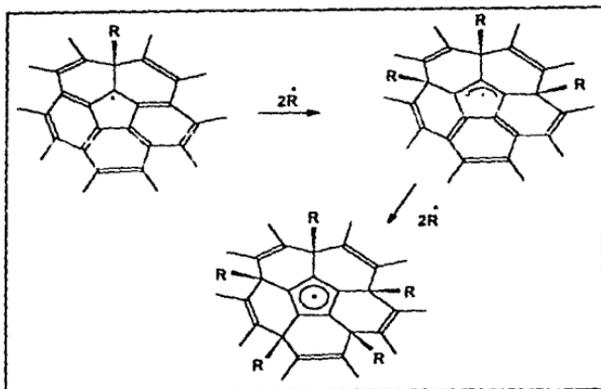


Esquema 5.- Síntesis del superconductor M_3C_{60} .

Otros metales y sus sales tienen la capacidad de transferir electrones a los fullerenos. Sin embargo, estos compuestos no han sido adecuadamente estudiados.

d.- Adición de radicales libres

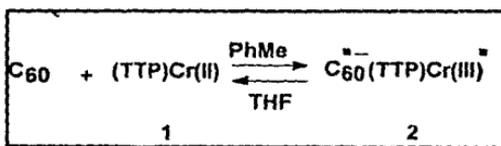
Krusic et al. observaron una adición de radicales libres a C_{60} a partir de átomos de carbón, oxígeno o azufre. Mediante estudios de espectrometría de masas se estableció la estructura de algunos de los radicales más estables. Un análisis de las señales de fragmentación mostraron que los radicales más estables son aquellos que presentan el tipo alílico y ciclopentadienilo, con tres o cinco radicales bencílicos adicionados a los enlaces (6,6).^(16,17)



Esquema 6.- Adición de radicales libres a C₆₀.

e.- Sales radicales iónicas

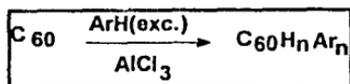
En adición a las sales con metales alcalinos mencionadas anteriormente otras sales radicales iónicas han sido descritas. La electrólisis del C₆₀ en una mezcla de THF y CH₂Cl₂ en presencia de cloruro de tetrametilfosfinio, forma las sales paramagnéticas Ph₄P⁺ ... C₆₀⁻ ... (Ph₂PCl)₂. Las interacciones del C₆₀ con el complejo electrodonador cromo 1 en una solución de tolueno forma la sal **2** como resultado de la transferencia de electrones de **1** al fullereno⁽¹⁸⁾.



Esquema 7.- Formación de sales radicales iónicas.

f.- Reacciones con ácidos de Lewis y oxidaciones

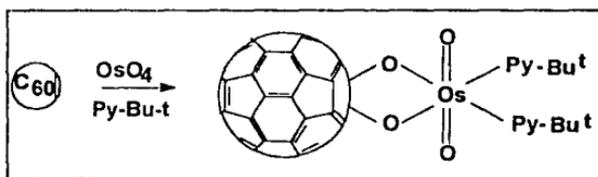
El buckminsterfullereno C_{60} forma radicales catiónicos bajo la influencia de los ácidos de Lewis. Sin embargo, para obtener derivados estables de estos radicales catiónicos es conveniente el uso de $AlCl_3$, el cual conduce a la formación de fullerenos poliarilados $C_{60}H_nAr_n$ ($n \cong 12$).⁽¹⁹⁾



Esquema 8.- Reacción de formación de fullerenos poliarilados.

Oxidación con oxígeno. El BF reacciona con oxígeno, donde algunos de los enlaces carbono-carbono son rotos y los grupos carbonilo son formados, con liberación de CO y CO_2 . Una dirección de la reacción produce los óxidos $C_{60}O$ y el $C_{70}O$, los cuales se encuentran normalmente en mezclas.⁽²⁰⁾

Oxidación con OsO_4 . La oxidación de olefinas mediante tetroxido de osmio con la apertura de los dobles enlaces y la formación de los ésteres 1,2-diol es muy conocida. Esta reacción se ha observado con el C_{60} .

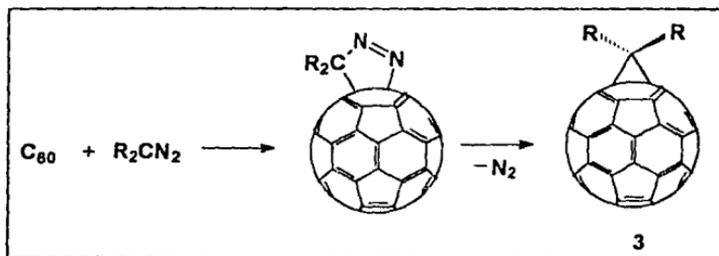


Esquema 9.- Oxidación del C_{60} con OsO_4

Se han identificado las condiciones necesarias para producir los monoderivados puros, reportándose el análisis de difracción de rayos X para este compuesto. Los primeros datos experimentales sobre la geometría del BF se obtuvo a partir de este compuesto.⁽²¹⁾

Reacciones de complejación de metales de transición de baja valencia. Se ha observado la analogía entre los fullerenos y las olefinasceptoras de electrones en la formación de complejos π con algunos metales de transición. La reacción del C_{60} con el etileno-bis-(trifenilfosfina) platino resulta en la adición de los fragmentos L_2Pt entre 1 y 6: el primero y el segundo de estos fragmentos ha sido caracterizado mediante un análisis estructural de rayos X.⁽²²⁾

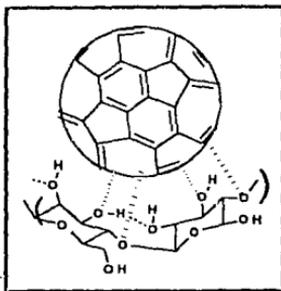
Reacciones con diazocompuestos (Fulleroides). Un nuevo tipo de compuestos fueron obtenidos por Wuld de la reacción entre el buckminsterfullereno y los compuestos diazodiarílicos. La estructura **3** formada de esta manera fue llamada fulleroide.⁽²³⁾



Esquema 10.- Síntesis de fulleroides

Otras propiedades químicas.

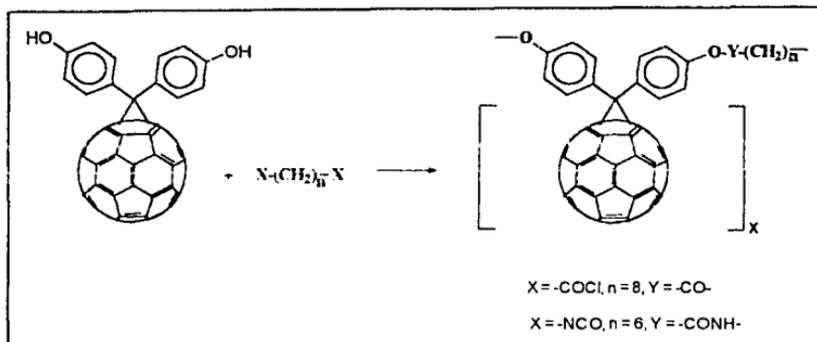
Los fullerenos presentan una interacción "huésped- hospedador" con entidades moleculares específicas. Este comportamiento tiene sus bases en el reconocimiento molecular observado en la inhibición de la proteasa del HIV-1 por derivados del C_{60} . Se ha estudiado la interacción del C_{60} con γ -ciclodextrina.



Esquema 11.- Interacción en el complejo C_{60}/γ -ciclodextrina.

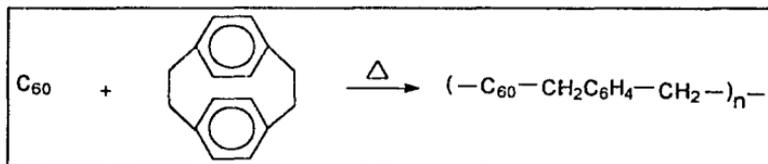
Este comportamiento es de especial interés para los procesos de separación de fullerenos, así como también, para la modificación sustancial de propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas de los compuestos que conforman el complejo. Sin embargo los trabajos de investigación realizados de esta propiedad han sido muy limitados.⁽²⁴⁾

Polimerización de fullerenos. Se ha estudiado el comportamiento de los fullerenos en sistemas poliméricos, encontrando que los compuestos polidiazó pueden ser convertidos a fullerenos del tipo "cadena pendientes" (fulleroplásticos), mediante el aprovechamiento del comportamiento de los radicales bencilo para combinarse con fullerenos formando un polímero en el cual los esferoides C_{60} se conectan en cadena, unidos por los radicales xileno.⁽²⁵⁾



Esquema 12.- Polimeros de fullerenos "pendientes de la cadena" (fulleroplásticos).

Se ha observado otro tipo de material polimérico constituido por unidades de fullereno incorporadas dentro de la cadena principal.



Esquema 13.- Formación de polifullerenos.

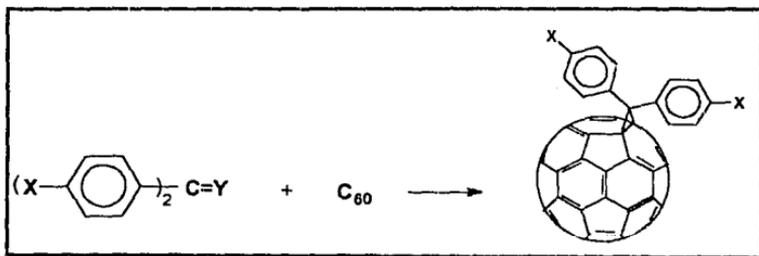
Por lo anterior, es posible la unión de múltiples cadenas con la formación de redes poliméricas. Se han obtenido polimeros del tipo del poliéster y poliuretano a partir de los fulleroides que contienen dos grupos *p*-hidroxifenil. A continuación se presenta este tipo de reacción en forma esquematizada.⁽²⁶⁾

Solubilidad. Una información muy útil para la investigación de estos compuesto fue proporcionada por un estudio cuantitativo de la solubilidad del C_{60} . Encontrando que el mejor disolvente para el fullereno es el disulfuro de carbono, en el cual la solubilidad del C_{60} excede por mucho a cualquier otro disolvente. Los disolventes pueden ser agrupados en las siguientes series a partir de la disminución de su capacidad para disolver los fullerenos: disulfuro de carbono >> tolueno > benceno > mesitileno >> tetracloruro de carbono > cloruro de metileno >> tetradecano > dodecano > decano > ciclohexano > dioxano \approx hexano > isoootano \approx octano >> pentano.⁽²⁷⁾

La mayoría de las reacciones estudiadas en la serie de los fullerenos tienen lugar en el C_{60} o mezclado con el C_{70} . Se desconocen las propiedades químicas de fullerenos mayores, hasta la fecha.

Actividad biológica de los derivados del Fullereno (C_{60})

Se ha encontrado que los derivados del BF tienen la capacidad para interactuar con el sitio activo de debido a que la molécula C_{60} presenta, aproximadamente el mismo radio (7Å) del cilindro que describe el sitio activo de la HIVP, aunado a las propiedades hidrofóbicas primarias del C_{60} .



Esquema 14.- Síntesis de derivados del C_{60} evaluados biológicamente en la inhibición de la proteasa del HIV-1(HIVP).

1a X = CH ₃ CONH(CH ₂) ₂	1a Y = O	2a X = CH ₃ CONH(CH ₂) ₂ -	2a Y = O
1b X = CH ₃ CONH(CH ₂) ₂	1b Y = NNH ₂	2b X = -(CH ₂) ₂ NH ₂	2b Y = NNH ₂
1c X = CH ₃ CONH(CH ₂) ₂	1c Y = N ⁺ =N ⁻¹	2c, X = HOCO(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ -	2c Y = NNH ₂

Tabla 1. Serie de fulleroides evaluados como inhibidores de HIVP.

Los datos de inhibición de HIVP obtenidos resultaron ser bastante prometedores, encontrándose que el compuesto 2c es un inhibidor de HIVP, además de inhibir de igual forma a la transcriptasa reversa de HVI-1 y HIV-2 en un rango de concentración micromolar bajo. Los compuestos encontrados no presentaron efectos tóxicos en diferentes líneas celulares probadas. Estos compuestos representan "la primera generación" de fullerometanos evaluados farmacológicamente, además de ser potencialmente modificables en una búsqueda a futuro de inhibidores retrovirales enzimáticos más potentes. (28,29)

MÉTODOS COMPUTACIONALES EN EL DISEÑO MOLECULAR. En el diseño molecular asistido por computadora (CAMD), la química computacional es orientada hacia el descubrimiento de nuevos compuestos con propiedades específicas. Las herramientas empleadas incluyen a la mecánica cuántica, mecánica molecular, dinámica molecular y otras simulaciones empíricas de energía, así como también, gráficos computacionales, manejo de base de datos, relaciones estructura química-actividad biológica (QSAR). Las moléculas que pueden ser desarrolladas abarca el campo de los fármacos, proteínas, polímeros, catalizadores, materiales cromatográficos, pesticidas, etc.

Se puede identificar tres áreas que conforman el proceso del diseño molecular, las cuales se describen a continuación.

-Química computacional. En el nivel fundamental se encuentran en primera instancia, la predicción teórica de las propiedades moleculares. En la tabla siguiente se presentan algunos parámetros obtenidos mediante el empleo de la química computacional, las cuales serán utilizadas en la etapa siguiente del proceso de diseño.

Tabla 2. - Propiedades disponibles a partir de la química computacional

Datos geométricos

Longitud de enlace
 Ángulo de enlace
 Ángulos torcionales
 Estructura tridimensional
 Distancias interatómicas
 Conformaciones farmacofóricas
 Intermediarios de reacción
 Estados de transición

Propiedades electrónicas

Distribución de carga
 Momentos dipolo
 Potencial de ionización
 Afinidad electrónica
 Afinidad protónica
 Polarizabilidad

Parámetros termodinámicos

Energía molecular
 Calores de formación
 Poblaciones conformacionales
 Entropía
 Energía de activación
 Energías de solvatación
 rutas de reacción
 Energía potencial de superficie

Propiedades espectroscópicas

Frecuencia vibracional
 Intensidades Raman e infrarrojo
 energías de excitación UV
 Coeficientes de extinción

Interacciones moleculares
Reglas Woodward-Hoffmann
Energías de asociación
Sitios de unión en macromoléculas
pKa's

Propiedades de transporte
Liposolubilidad
Volumen molecular
Área superficial molecular

-El segundo nivel se enfoca de manera mas específica a las metas del diseño molecular asistido por computadora. Esta etapa está conforma por una serie de casos en los cuales, las técnicas de la química computacional han sido utilizadas satisfactoriamente, en la predicción correcta de las propiedades deseadas en un problema específico, tales como el incremento de la potencia de un fármaco o el aumento en la vida media de un herbicida. Otros ejemplos del segundo nivel son el hallazgo de correlaciones entre propiedades fisicoquímicas o teóricas con la actividad biológica, así como la explicación racional del por que de la actividad o inactividad de un compuesto dado. El segundo nivel también incluye los casos donde el inicio de la investigación auxiliada por la química computacional propone un cambio en la dirección del programa de investigación

Todas las contribuciones de la química computacional en el segundo nivel, son significativas en la empresa del descubrimiento molecular. Estas contribuciones representan el escalón necesario para llegar al tercer nivel.

-El tercer nivel representa la cristalización del diseño asistido por computadora. En esta etapa se aplicará los valores teóricos obtenidos en la etapa anterior permitiendo al investigador establecer los lineamientos de trabajo de forma dirigida en el diseño molecular, lo cual beneficiará al proceso de investigación optimizando recursos materiales y humanos.⁽³³⁾

HISTORIA DE LOS MÉTODOS SEMIEMPIRICOS. Antes de 1965 solamente existían los métodos cualitativos de orbital molecular π . Actualmente estos métodos han sido casi completamente reemplazados por los métodos basados en la valencia electrónica, sin embargo, históricamente jugaron un papel importante en el desarrollo de los métodos modernos. Un método importante entre estos fue la teoría PMO. Desarrollada por Dewar en 1952. De la teoría PMO no sólo se obtuvieron predicciones cualitativas, sino también

semicuantitativas de la reactividad de los compuestos orgánicos. En estos momentos, las computadoras eran demasiado primitivas para permitir cálculos muy grandes, actualmente rutinarios, así aunque la teoría PMO tuvo éxito y pudo aplicarse a un amplio rango de sistemas, su aplicación en general fue limitada. Aunque el método PMO se limitó a sistemas π , la teoría Huckel, un método π inicialmente también, se extendió a estructuras moleculares σ ; esto dio origen al método Huckel extendido, el cual es de aplicación hoy en día.

Con excepción de estos dos métodos, los cuales fueron desarrollados para dar una idea acerca de la estructura electrónica, los métodos cuantitativos superaron parcialmente el escepticismo de los experimentalistas basados en modelos fundamentales *ab initio*. Estos métodos aportaron energías totales. Como no fue fácil convertir la energía total en calores de formación, la exactitud de estos métodos se desconocía. Los métodos *ab initio* basaron sus predicciones en un número pequeño de constantes fundamentales, tales como la velocidad de la luz, la carga del electrón, la constante de Planck. En lugar de predecir los calores de formación, el método *ab initio* primeramente dio la energía total. El objetivo de estos primeros métodos fue el obtener la energía mínima total para sistemas pequeños.

Pronto se descubrió que el método *ab initio* podría ser impracticable en el estudio de sistemas poliatómicos grandes. Se hicieron algunos intentos para utilizar datos determinados empíricamente para aproximar las integrales complicadas empleadas en la teoría *ab initio*. Las integrales complicadas fueron ignoradas y las restantes se aproximaron usando una mezcla de funciones basadas en el espectro atómico y en la teoría formal. Procedimientos de este tipo fueron llamados métodos semiempíricos.

MÉTODOS COMPUTACIONALES SEMIEMPIRICOS. Los métodos mecánico-cuánticos de tratamiento de las moléculas se clasifican en *ab initio* o semiempíricos. Un cálculo *ab initio* utiliza el hamiltoniano molecular verdadero y no hace uso de datos empíricos en el cálculo. El método de Hartree-Fock calcula el producto antisimetrizado Φ de spin-orbitales que minimizan la integral variacional $\int \Phi^* H \Phi \, d\tau$, donde H es el hamiltoniano verdadero; por consiguiente, el método de Hartree-Fock es *ab initio*.

Un método semiempírico utiliza un hamiltoniano más simple que el verdadero, utiliza datos empíricos para asignar valores a alguna de las integrales que aparecen en el

cálculo y desprecia otras. La razón de recurrir a métodos semiempíricos es que cálculos precisos de ab initio en moléculas razonablemente grandes no puede hacerse hoy en día. Los métodos semiempíricos fueron originalmente desarrollados para moléculas orgánicas conjugadas y después se extendieron para abarcar todas las moléculas

El tratamiento semiempírico más simple de moléculas conjugadas es el método del orbital molecular de electrón libre (OM EL). El método OM EL trata solamente con electrones π . Supone que cada electrón π es libre de moverse a lo largo de la longitud de la molécula (energía potencial $V = 0$, pero no puede moverse más allá de los extremos de la misma (energía potencial $V = \infty$). Esta es la energía potencial de la partícula en una caja, y el método OM EL mantiene los electrones en OM del tipo de la partícula en una caja unidimensional

Resultados mejores pueden obtenerse con el método de Hückel (desarrollado en la década de 1930). el método de Hückel de OM trata sólo con electrones π . Se toma cada OM π como una combinación lineal de los orbitales atómicos $2p_z$ de los átomos de carbono conjugados. Estas combinaciones lineales se usan en la integral variacional, que se expresa como una suma de integrales que incluyen los distintos OA. El método de Hückel aproxima muchas de estas integrales a cero y deja otras como parámetros, cuyos valores se toman para dar un mejor ajuste a los datos experimentales. El método de Hückel ha sido durante muchos años el soporte principal de los químicos orgánicos teóricos, pero el desarrollo de los métodos semiempíricos ha hecho el método de Hückel obsoleto en su mayor parte.

Los métodos Hückel y Hückel extendido son bastante inexactos, al utilizar un hamiltoniano muy simplificado que no contiene términos de repulsión entre los electrones. Se han desarrollado varios métodos semiempíricos mejorados que incluyen en el hamiltoniano las repulsiones electrónicas. Estas incluyen las teorías PPP, CNDO; INDO y MINDO. Estas teorías tratan solamente los electrones de valencia. Usan un hamiltoniano menos aproximado que el hamiltoniano de Hückel, en las que se incluyen algunas repulsiones electrónicas. Estos métodos resuelven ecuaciones análogas a las de Hartree-Fock para encontrar el orbital molecular de campo autoconsistente, pero puesto que se utiliza un hamiltoniano aproximado, y se hacen aproximaciones drásticas para muchas de las

integrales que se presentan, los orbitales moleculares hallados son sólo aproximaciones de los orbitales moleculares de Hartree-Fock.

La teoría de Pariser-Parr-Pople (PPP) se desarrolló en los años 1950 para tratar moléculas conjugadas. Este método trata únicamente los electrones π . La teoría ha tenido un buen éxito en predecir los espectros electrónicos de los compuestos conjugados.

Los métodos CNDO (complete neglect of differential overlap) fueron desarrollados por Pople y colaboradores en los años 1960. (Los nombres indican la naturaleza de las aproximaciones hechas en cada teoría.) Estos son generalizaciones del método PPP y se aplican tanto a moléculas conjugadas como a no conjugadas. Los métodos CNDO e INDO proporcionan unas geometrías moleculares y momentos dipolares razonablemente precisos, pero energías de disociación pobres. Esto es lo que cabe esperar, puesto que estos métodos son aproximaciones al de Hartree-Fock.

El método MINDO (INDO modificado) fue desarrollado por Dewar y colaboradores en el periodo 1969-1975 y ha evolucionado a través de las versiones MINDO/1, MINDO/2, MINDO/2' y MINDO/3. La intención de Dewar no fue tener un método que diera una aproximación a los resultados de Hartree-Fock, sino que diera las geometrías moleculares y las energías de disociación de una forma precisa. En la actualidad existen métodos computacionales que proporcionan una aproximación más cercana a la realidad (MNDO, AM1, Gaussian), estos métodos computacionales son el resultado de la evolución de los métodos mencionados anteriormente.

OBJETIVOS

III.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

OBJETIVOS GENERALES:

-Realizar la síntesis y caracterización del complejo Buckminsterfullereno-Tetraciclohexan [b,e,h,k] [1,4,7,10] tetraoxaciclododecano.

-Efectuar un estudio teórico de los compuestos que conforman el complejo.

OBJETIVOS PARTICULARES:

-Efectuar la síntesis del tetrámero Tetraciclohexan [b,e,h,k] [1,4,7,10] tetraoxaciclododecano.

-Síntetizar el complejo complejo Buckminsterfullereno-Tetraciclohexan [b,e,h,k] [1,4,7,10] tetraoxaciclododecano a partir del fullereno C_{60} y el éter corona.

-Identificar y caracterizar la interacción entre estos dos compuestos mediante la utilización de los diferentes métodos analíticos y espectroscópicos con que se cuenta (RMN- C^{13} , RMN- H^1 , IR, Espectrometría de masas, Cristalografía de rayos X, etc.).

-En forma paralela, se efectuará un estudio teórico de la interacción existente a partir del cálculo de algunos parámetros fisicoquímicos (HOMO, LUMO, densidades electrónicas, calores de formación ΔH°_f , carga, disposición espacial para los dos compuestos, así como también las longitudes de enlace presentes en el C_{60} , además de el diámetro tanto de la cavidad que describe el éter corona como el que presenta el fullereno), utilizando como herramientas de trabajo los métodos computacionales (MNDO, AM1, Gaussian) que conforman los programas PIMMS (Mecánica molecular) de la serie OXFORD

MOLECULAR y el programa UNICHEM (CRAY RESERCH INC), en una estación de trabajo Silicon Graphics y Cray supercomputer.

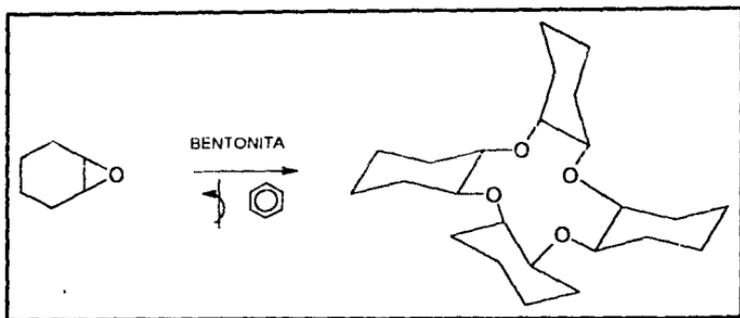
DISEÑO EXPERIMENTAL

IV.- DISEÑO EXPERIMENTAL.

Estrategia sintética:

-Síntesis del compuesto Tetraciclohexan [b,e,h,k] [1,4,7,10] tetraoxaciclododecano.

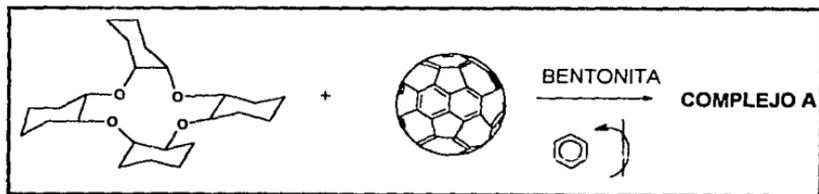
La reacción para la obtención de este compuesto se realizará utilizando óxido de ciclohexeno como materia prima, empleando benceno o tolueno como medio de disolución, posteriormente se adicionará un catalizador ácido de Lewis (bentonita activada). La reacción será colocada en agitación por un lapso de 48 horas a temperatura ambiente en condiciones anhidras. El monitoreo de la reacción se efectuará mediante cromatografía comparativa en capa fina hasta la desaparición total de la materia prima (óxido de ciclohexeno), posteriormente la mezcla de reacción se filtrará sobre celita, la cual será posteriormente lavada varias veces con hexano y acetona. Se identificarán dos fases, de las cuales será seleccionada aquella que muestre un apariencia lechosa, esta fase será concentrada en su totalidad, posteriormente será transferida a un vial expuesto al alto vacío hasta la cristalización del producto de reacción. La cantidad molar a sintetizar del producto (éter corona) estará en función del número de reacciones a efectuar en las etapas siguientes de la investigación. A continuación se presenta la reacción referida anteriormente en forma esquematizada⁽³⁰⁾:



Esquema 15.- Síntesis del tetrámero Tetraciclohexan [b,e,h,k] [1,4,7,10]
tetraoxaciclododecano

-Formación del complejo. Para este caso se seguirán dos metodologías: a) La síntesis del complejo utilizando el tetrámero como materia prima y b) La formación *in situ* del complejo empleando óxido de ciclohexeno.

Metodología a) Síntesis del complejo Fullerenos C_{60} -Tetraciclohexan [b,e,h,k] [1,4,7,10] tetraoxaciclododecano. Esta reacción de síntesis se efectuará a partir de fullerenos y el éter corona Tetraciclohexan [b,e,h,k] [1,4,7,10] tetraoxaciclododecano formado e identificado previamente empleando cantidades equimolares de cada uno de estos compuestos, utilizando como medio de disolución benceno o tolueno sometidos a reflujo y agitación magnética.



Esquema 16.- Síntesis del complejo (metodología A)

Metodología b: La formación *in situ* del éter corona ($-C_6H_{10}O-$)_n se efectuará en forma similar a la reacción del tetrámero, con la diferencia, que en este caso la reacción se realizará en presencia de fullereno, razón por la cual se espera una posible variación del producto a obtener, lo cual se verificará a partir de la identificación estructural del complejo.



Esquema 17 - Síntesis del complejo (metodología B)

-Estudios teóricos del complejo

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Los estudios teóricos se realizarán empleando los programas computacionales PIMMS (Mecánica molecular) de la serie OXFORD MOLECULAR, además de la utilización del programa UNICHEM (CRAY RESERCH INC). A partir de los cuales se realizará el estudio teórico que consistirá tanto en la construcción y minimización de las estructuras (Tetraciclohexan [b,e,h,k] [1,4,7,10] tetraoxaciclododecano y fullereno C_{60} además del cálculo de algunos parámetros fisicoquímicos responsables del comportamiento y estabilidad de estos los compuestos como son los valores de energía HOMO y LUMO, densidades electrónicas, calores de formación ΔH°_f , carga, disposición espacial para los dos compuestos, así como también las longitudes de enlace presentes en el C_{60} (r_1 y r_2), además de el diámetro tanto de la cavidad que describe el éter corona como el que presenta el fullereno), utilizando como herramientas de trabajo los métodos computacionales semiempíricos (MNDO, AM1, Gaussian).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

V.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. H. W. Kroto, J.R. Heath, S.C.'O'Brien, R.F. Curl, R.E. Smalley *Nature* (London) **318** 162 (1985).
2. J.R. Heath, S.C.'O'Brien, Q. Zangh, Y Lui, R.F. Curl, H.W. Kroto, R.E. Smalley *J. Am. Chem. Soc.* **107** 7779 (1985).
3. W. Krätschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos, D.R. Huffman *Nature* (London) **347** 354 (1990).
4. D.H. Parker, P. Wurtz, K. Chatterjee, K.R. Lykke, J.E. Hunt, M.J. Pellin, J.C. Hemminger, D.M. Guen, L.M. Stock *J. Am. Chem. Soc.* **113** 7499 (1991).
5. D.M. Cox, S. Behal, M. Disk, S.M. Corun, M. Greaney, C.S. Hsu, E.B. Kollin, J. Miller, J. Robins, R.D. Sherwood, P. Tindal, *J. Am. Chem. Soc.* **113** 2490 (1991).
6. F. Diederich, R.L. Whetten *Acc. Chem. Res.* **25** (3) 119 (1992).
7. W.A. Scrivens, P.V. Bedworth, J.M. Tour *J. Am. Chem. Soc.* **114** 7917 (1992).
8. A.F. Hebard, M.J. Rosseinsky, R.C. Haddon, D.W. Murphy *Nature* (London) **350** 600 (1991).
9. K. Hedberg, L. Hedberg, D.S. Bethune, C.A. Brown, H.C. Dorn, R.D. Johnson, M. de Vries *Science* **254** 826 (1991).
10. R.E. Smalley *Acc. Chem. Res.* **25** 98 (1992).
11. A.L. Balch, V.J. Catalano, J.W. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **131** 8953 (1991).
12. F. Diederich, Yves Rubin *Ang. Chem.* **31** 1101 (1992).
13. R.E. Haufler, J. Conceicao, L.P.F. Chilante *J. Phys. Chem.* **94** 8634 (1990).
14. D. Dubois, K.M. Kadish *J. Am. Chem. Soc.* **113** 4364 (1991).
15. R.C. Haddon, *Acc. Chem. Res.* **25** 127 (1992).
16. P.J. Krusic, E. Wesserman, B.A. Parkinson *J. Am. Chem. Soc.* **113** 6274 (1991).
17. P.J. Krusic, E. Wesserman, P.N. Keizer *Science* **254** 1183 (1991).
18. P.M. Allemand, A. Koch *J. Am. Chem. Soc.* **113** 2780 (1991).
19. G.A. Olah, Y. Bucci, C. Lambert, R. Amiszfeld *J. Am. Chem. Soc.* **113** 9387 (1991)
20. K. M. Greegan, J.L. Robbins, W. K. Robbins *J. Am. Chem. Soc.* **114** 1103 (1992)

21. D.E. Weeks, W.G. Harter, *Chem. Phys. Lett.* **144** 366 (1998).
22. P.J. Fagan, J.C. Calabrese, B. Malone *Science* **252** 1160 (1991).
23. T Suzuki, Oli, K C Khemani, F Wuld *J. Am.Chem. Soc.* **114** 7301 (1992).
24. Zen-ichi, Hideko Takekuma, Shin-ichi Takekuma *Angew. Chem. Int.Ed, Engl* **33** 1597 (1994)
25. A. D. Loyd, R.A. Assink *J. Am.Chem. Soc.* **114** 3978 (1992).
26. S. Shi, K. C. Kemani, Q. C. Li, F. Wudl *J. Am.Chem. Soc.* **114** 3978 (1992).
27. N Sivarama, R Dhamodaran, Y Kaliappan *J. Am.Chem. Soc.* **57** 6077 (1992).
28. 42. R. Sijbesma, G. Srdanov, F Wudl, J. A. Castoro *J. Am.Chem. Soc.* **115** 6510 (1993).
29. Simon H. Friedman, Diane L. DeCamp, R. Sijbesma *J. Am.Chem. Soc.* **115** 6506 (1993).
30. R. Martinez, M. Martinez, F. Lara, R. Cruz, M. Velasco, E. Angeles, B. Villaneda *J. Syn. Commun.* en preparación.
31. P. J. Dijkstra, H. J. den Hertog, B. J. van Steen *J. Org. Chem.* **52** 2433 (1987).
32. V. Y. Solokov, Y. V. Stankevich *Russian Chemical Reviews* **62** (5) 419 (1993)
33. Kenny B. Lipkowitz, D. B. Boy, *Reviews in Computational Chemistry*, 1990; United States of America, pag. 45-58.