



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE QUIMICA

SIMULACION MOLECULAR DE MACROCICLOS  
SUSTITUIDOS CON RAMIFICACIONES DENDRIMERICAS.  
ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES CATALITICAS Y DE  
RECONOCIMIENTO MOLECULAR.

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
INGENIERA QUIMICA  
P R E S E N T A:  
DELIA SOTO CASTRO



MEXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Rocío Pozas Horcasitas.
Vocal	Prof. José Manuel Méndez Stivalet.
Secretario	Prof. Patricia Guadarrama Acosta.
1er. Suplente	Prof. Plinio Jesús Sosa Fernández.
2º. Suplente	Prof. Irma Cruz Gavilán García.

Sitio en donde se desarrolló el tema

Instituto de Investigaciones en Materiales. CD. Universitaria, D.F.



Dra. Patricia Guadarrama Acosta

(Asesora)



Delia Soto Castro

(Sustentante)

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: SOTO CASTRO

DELIA

FECHA: 21/ENE/04

FIRMA: Delia Soto

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a todos los que han tenido un papel en mi vida, por que de una u otra forma han estado ahí para darme un reflejo de mi persona.

Agradezco especialmente a mi asesora Patricia Guadarrama por su paciencia y contribuciones en este trabajo.

Gracias a los revisores de mí manuscrito por sus comentarios y sugerencias: Rocío Pozas y Manuel Stivalet. Gracias también a Sergei Fomine por su ayuda y sugerencias.

Gracias a la UNAM, al Instituto de Investigaciones en Materiales y a PROBETEL por el apoyo económico.

## INDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I. ANTECEDENTES	2
1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	2
1.2. RECONOCIMIENTO MOLECULAR	4
1.2.1. Principios de diseño de receptores	4
1.2.2. Forma simple de reconocimiento molecular	9
1.3. INTERACCIONES SUPRAMOLECULARES	11
1.4. MACROCICLOS	14
1.4.1. Origen de los compuestos corona	14
1.4.2. Clasificación de compuestos corona	15
1.4.3. Capacidad de complejación	17
1.4.4. Usos	20
1.4.5. Anillo porfirínico	20
1.5. ELEMENTOS METÁLICOS	22
1.6. DENDRÍMEROS	23
1.6.1 Generalidades	23
1.6.2. Síntesis	24
1.6.3. Caracterización	26
1.6.4. Propiedades de los dendrímeros	27
1.6.5. Metalodendrímeros y catálisis	28
1.6.6. Aplicaciones de dendrímeros	31
CAPÍTULO II. QUÍMICA COMPUTACIONAL	
2.1. QUÍMICA COMPUTACIONAL	33
2.2. MECÁNICA MOLECULAR	33
2.3. MÉTODOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA	35
2.3.1. Aproximaciones	36
2.3.2. Teoría de Hartree-Fock	37

2.3.4. Teoría de funcionales de la densidad	39
2.3.5. Grupos base	40
2.4. ANÁLISIS CONFORMACIONAL	41
CAPÍTULO III. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	43
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	44
4.1. DETALLES COMPUTACIONALES	44
4.2. METODOLOGÍA	44
4.3. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	44
4.3.1. Diseño y estudio de macrociclos	44
4.3.2. Formación y estudio de complejos	48
4.3.3. Formación y estudio de estructuras supramoleculares	56
CAPITULO V. CONCLUSIONES	66
ANEXO I	68
Nomenclatura de compuestos corona cíclicos	68
Nomenclatura de dendrímeros	69
REFERENCIAS	72

## INTRODUCCIÓN

La química computacional es una herramienta que nos permite predecir, entre otros parámetros, geometrías de equilibrio y el comportamiento de moléculas y supramoléculas en procesos, por ejemplo, de reconocimiento molecular o encapsulamiento. Con un nivel de teoría adecuado se pueden calcular parámetros de moléculas patrón a partir de las cuales es posible predecir el comportamiento de otras de mayor complejidad y proponer supramoléculas para que realicen funciones específicas.

El estudio de sistemas dendriméricos ha tenido un gran auge en años recientes debido a sus aplicaciones potenciales, por ejemplo, para acarrear fármacos o usarse en reactores catalíticos de membrana. Con la finalidad de determinar los parámetros que afectan el comportamiento de tales sistemas en los procesos de reconocimiento molecular y encapsulamiento se realizó el presente trabajo.

Mediante cálculos con métodos de funcionales de la densidad (B3LYP/LACV3P\*) se estudiaron sistemas metal-ligante, entre cationes de la primera serie de transición ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) y  $\text{Mg}^{2+}$  y macrociclos con diferentes heteroátomos (O, N, S), siendo el complejo del 1,4,7,10-tetraazocyclen con el  $\text{Ni}^{2+}$  el de mayor estabilidad y dicha estabilidad proviene principalmente de la simetría adecuada de los orbitales.

Asimismo, se realizó el estudio de sistemas supramoleculares conformados por el cyclen mono y di-sustituido con diferentes ramas dendriméricas. La inclusión del  $\text{Ni}^{2+}$  en ese tipo de sistemas pone de manifiesto la necesidad de que las ramas posean cadenas alifáticas que les brinden flexibilidad y sitios con densidad de carga negativa capaces de reconocer y mantener encapsulado al catión. En este tipo de supramoléculas el mejor sitio para encapsular cationes es la cavidad del cyclen, sitio donde se logra un mayor número de interacciones no covalentes entre las dos subunidades, el efecto de cooperatividad química es mayor y las estructuras de equilibrio tienden a una geometría globular.

# CAPÍTULO I.

## ANTECEDENTES

### 1.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química supramolecular o “química más allá de la molécula”, aunque es un área joven aún, ha sido sujeto de un rápido desarrollo y gran interés, como lo demuestran los trabajos de Cram, Lehn y Pedersen entre otros.<sup>3</sup>

A diferencia de la química molecular, la cual se basa primordialmente en enlaces covalentes entre átomos, la química supramolecular se basa en interacciones intermoleculares. Esas interacciones aunadas a las características estereoquímicas y energéticas de las moléculas hacen posible el diseño, síntesis y estudio de estructuras perfectamente definidas<sup>2</sup> con funciones específicas, tales como de reconocimiento molecular, dispositivos moleculares (switches, motores y antenas moleculares, etc.) o supramoléculas que simulen el comportamiento de procesos biológicos.

La formación de una supramolécula, comparada con la de una molécula orgánica simple, se ilustra en la figura 1.1.1. De ahí, entonces, supramolécula puede definirse como un conjunto de moléculas unidas por interacciones no covalentes, y dichas moléculas son átomos unidos por enlaces covalentes.<sup>1</sup>

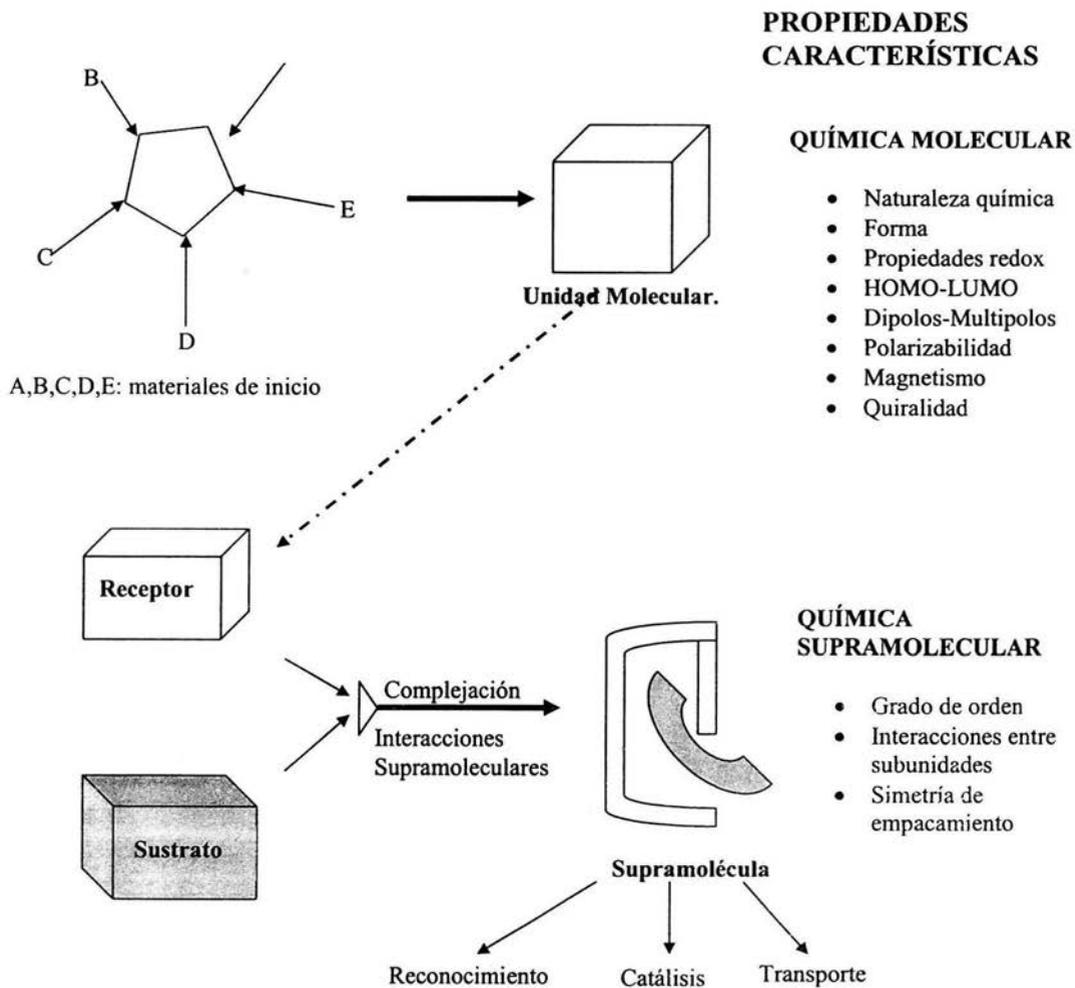


Figura 1.1.1. Representación esquemática de la formación de una supramolécula.

## 1.2. RECONOCIMIENTO MOLECULAR

El reconocimiento molecular es un proceso tan antiguo como la vida misma. Es la llave para entender procesos vitales tales como la acción enzimática, transporte de proteínas, información genética y otros que involucran el reconocimiento molecular como una acción esencial.

El reconocimiento molecular se asemeja al proceso de abrir una cerradura con una llave, como lo propuso Emil Fischer en 1894,<sup>6</sup> donde la cerradura es el receptor molecular y la llave es el sustrato que es reconocido y seleccionado generando así un complejo, un compuesto de coordinación o una supramolécula tipo receptor-sustrato.

La química de compuestos huésped-anfitrión y la formación de compuestos de inclusión también se basan en el reconocimiento molecular, donde el huésped es el sustrato y el anfitrión el receptor.

### 1.2.1. Principios de diseño de receptores

Para que se dé la formación de un compuesto sustrato-receptor adecuado es necesario considerar los siguientes parámetros.

- Capacidad de lectura y almacenamiento de información.
- Complementariedad.
- Reorganización y preorganización.
- Topología.

#### *Capacidad de lectura y almacenamiento de información*

El proceso de reconocimiento molecular está definido por la energía y la información involucrada en el enlace y selección de sustratos por un receptor dado. Un simple enlazamiento no es reconocimiento molecular, se requiere la capacidad de leer información externa y almacenarla. La información, una vez leída, puede ser almacenada en la arquitectura del receptor, en los sitios enlazantes y en la capa que rodea al sustrato, según los parámetros de la tabla 1.2.1.

Tabla 1.2.1. Parámetros estructurales de un receptor químico. <sup>6</sup>	
	Parámetro
Arquitectura	Tamaño. Forma. Orden cíclico. Quiralidad.
Sitios Enlazantes	Propiedades electrónicas (carga, polaridad, polarizabilidad, atracciones y repulsiones de van der Waals) Tamaño. Forma. Arreglo. Reactividad (reducible, oxidable, protonable, desprotonable)
Medio Rodeante	Espesor. Polaridad total (lipofílico, hidrofílico). Polaridad específica.

### *Complementariedad*

La complementariedad se basa en dos aspectos. Primero, que la forma y tamaño de la cavidad del receptor pueda ser complementada por el sustrato. Segundo, un complemento entre los grupos enlazantes en el interior de la cavidad y las características químicas del sustrato.

Una vez que se logra el complemento, la estabilización del sistema sustrato-receptor esta dada por la magnitud de las fuerzas intermoleculares, también conocidas como interacciones supramoleculares. Éstas pueden ser puentes de hidrógeno, de van der Waals, interacciones  $\pi$ , etc.

### *Reorganización y preorganización*

El comportamiento del receptor ante el sustrato tendrá un efecto directo en la estabilidad de los complejos formados. En principio, existen dos mecanismos de formación; en un caso, tanto el receptor como el sustrato son rígidos. Para receptores de este tipo se espera que el reconocimiento sea eficiente, que presente alta estabilidad y alta selectividad. (Figura 1.2.1).



Figura 1.2.1. Reconocimiento molecular en sistemas rígidos.

En un segundo caso el receptor es flexible, como sucede en muchos sistemas biológicos.<sup>6</sup> La aproximación del sustrato al receptor provoca cambios conformacionales y una organización de los sitios enlazantes alrededor del sustrato. (Figura 1.2.2.)



Figura 1.2.2. Reconocimiento molecular en sistemas con receptores flexibles.

La encapsulación del sustrato tiene la ventaja de generar un mayor número de interacciones enlazantes, sin embargo, presenta la desventaja de un gasto de energía extra, debido al cambio conformacional del receptor. A este proceso se le llama principio de preorganización. La figura 1.2.3. muestra el reconocimiento molecular de diferentes sistemas en forma descendente en cuanto al gasto por preorganización. Desde el punto de vista cinético, el orden es inverso, a mayor rigidez del sistema la preorganización es más lenta y a mayor flexibilidad es más rápida. Por ello es importante un balance entre rigidez y flexibilidad para las propiedades dinámicas del receptor.

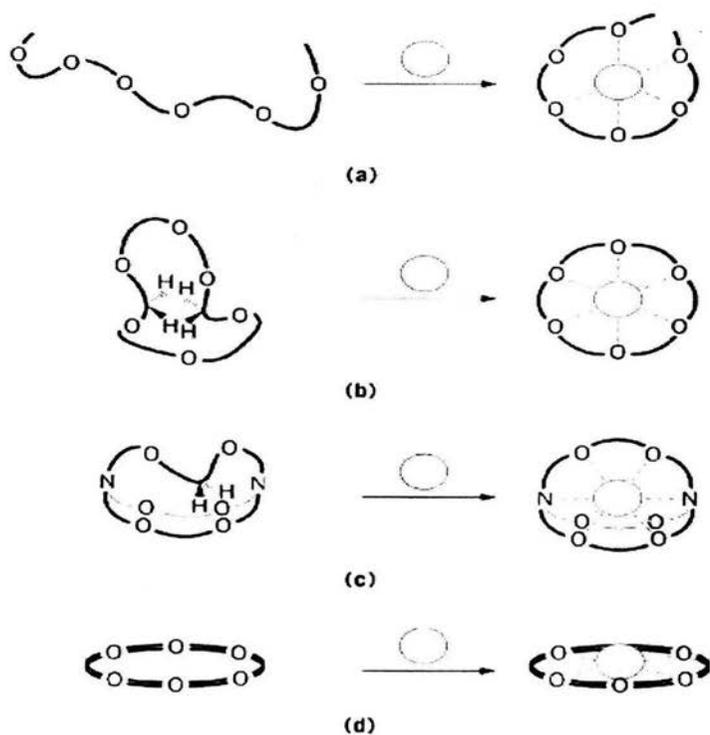


Figura 1.2.3. Reconocimiento molecular. (a) Podando;  
 (b) Cíclicos; (c) Criptandos; (d) Esferandos.

### Topología

Al definir la topología del receptor, se define tamaño, forma de la cavidad y posición de los sitios enlazantes y con ello las interacciones intermoleculares en el compuesto a formar. Siguiendo la definición de Cram, los procedimientos de reconocimiento molecular pueden ser de dos tipos: endo o exo reconocimiento.

El proceso endo se da cuando el receptor esta provisto de sitios enlazantes internos (por ejemplo, compuestos corona) y el sustrato se adapta de manera complementaria a la cavidad. A este proceso se le conoce también como convergente.

El reconocimiento exo requiere un área de contacto suficientemente provista de sitios enlazantes, con un número de interacciones complementarias a lo largo de la superficie. Éste, se dice, es un proceso divergente. La figura 1.2.4.<sup>9</sup> muestra de manera esquemática los procesos de reconocimiento endo y exo.

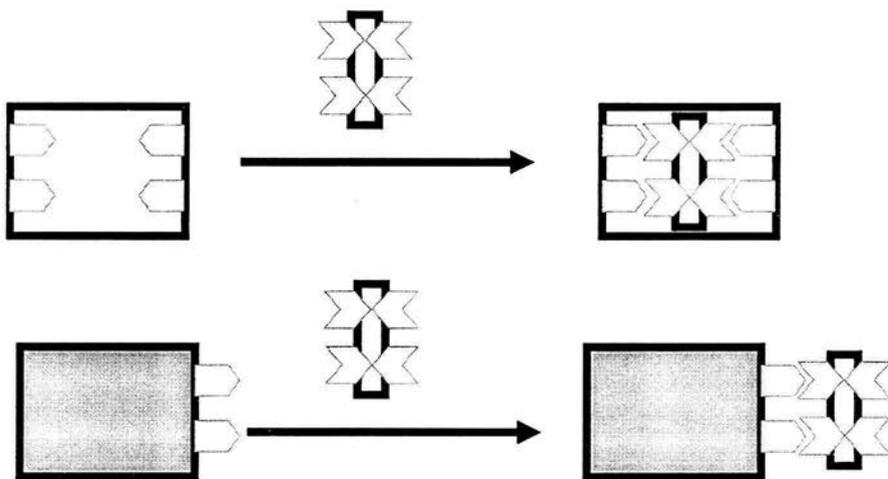


Figura 1.2.4. Reconocimiento molecular endo y exo.

Existe una gran variedad de receptores moleculares según su topología, entre ellos se incluyen: podandos cíclicos, compuestos corona, criptandos, calixarenos, etc. El tamaño y forma de la cavidad formada definirá la rigidez o flexibilidad del receptor y con ello quedarán definidas las propiedades de reconocimiento basadas en factores geométricos.

### 1.2.2. Forma simple de reconocimiento molecular

Los procesos de reconocimiento molecular serán tan complejos como parámetros se involucren en él; tales parámetros pueden ser: forma, tamaño, carga, afinidad química o especificación óptica (quiralidad). Sin embargo en la mayoría de los casos es un solo parámetro el que domina el proceso.

*Reconocimiento dominado por forma y tamaño del sustrato y por atracción de carga.*

Uno de los procesos de reconocimiento molecular más simple es el caso de los iones metálicos con un diámetro definido por la forma esférica que presentan. Es bien sabido que para este tipo de sustratos, los compuestos corona, los podandos y criptandos son una clase de receptores aptos. Todos ellos presentan una cavidad esférica o cuasi esférica polarizada negativamente, lo que los hace propicios para albergar cationes, por ejemplo, de metales alcalinos o de transición que posean un tamaño complementario al de la cavidad. Algunos ejemplos se observan en la figura 1.2.5.

En resumen, los receptores que poseen una cavidad definida son capaces de discriminar entre cationes que son más pequeños o más grandes que su cavidad. Un caso particular es la formación de complejos 1:1, como se observa en los datos presentados en la tabla 1.2.2. Sin embargo, dependiendo de la relación de diámetros entre catión y cavidad, se pueden formar otras estructuras.

Catión	Diámetro (pm)	Éter corona	Diámetro de cavidad (pm)
Li <sup>+</sup>	136	12C4	120-150
Na <sup>+</sup>	190	15C5	170-220
K <sup>+</sup>	266	18C6	260-320
Cs <sup>+</sup>	338	21C7	340-430

La atracción de cargas entre el sustrato y el receptor juega un papel importante. En los casos anteriores queda de manifiesto la existencia de atracciones de carga porque la cavidad esta polarizada negativamente y el ión metálico positivamente.

El proceso de reconocimiento molecular para iones de metales alcalinos y alcalinotérreos involucra, principalmente, atracciones electrostáticas coulombicas, mientras que para iones de metales de transición el reconocimiento es controlado por parámetros geométricos y traslape de orbitales.<sup>6</sup>

En el caso de aniones como sustratos, el proceso de reconocimiento molecular es similar, se requieren receptores que posean cavidades cargadas positivamente o grupos neutros con deficiencia electrónica que sean capaces de interactuar con el anión y enlazarse. Existen procesos de reconocimiento molecular donde los parámetros dominantes son interacciones de tipo puente de hidrógeno, interacciones  $\pi$ , transferencia de carga del sustrato, interacciones lipofílicas, entre otros; mas por el alcance del presente trabajo, no se desarrollarán

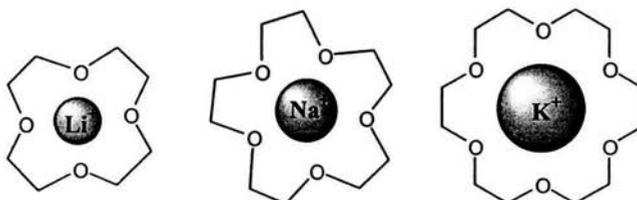


Figura 1.2.5. Reconocimiento basado en forma y tamaño del sustrato.<sup>1</sup>

### 1.3. INTERACCIONES SUPRAMOLECULARES

Las interacciones intermoleculares, también llamadas interacciones no covalentes, fuerzas débiles o fuerzas de van der Waals<sup>7</sup> son las que hacen posible la formación de estructuras supramoleculares, mientras que los enlaces covalentes permiten la formación de moléculas clásicas.<sup>8</sup>

Las interacciones covalentes difieren considerablemente de las no covalentes en cuanto a magnitud, alcance y origen. Un enlace covalente se forma cuando los orbitales atómicos parcialmente ocupados se traslapan. Son consideradas interacciones de corto alcance y forman enlaces con distancias menores a 2 Å.<sup>8</sup> En contraparte, las interacciones no covalentes se originan por la interacción entre multipolos permanentes, entre multipolos permanentes y multipolos inducidos y entre multipolos inducidos y multipolos inducidos; se consideran como de largo alcance e involucran distancias de varios angstroms.

Las interacciones no covalentes juegan un papel muy importante en la energía de estabilización de las supramoléculas. Dicha energía puede estimarse por dos métodos de química cuántica: el método de la perturbación y el método de variación.<sup>8</sup> El método de la perturbación calcula la energía de forma directa sumando los términos energéticos involucrados. El método de variación consiste en realizar una diferencia de energías: la energía de la supramolécula menos la suma de las energías de sus componentes aislados.

Desde el punto de vista del método de la perturbación los términos energéticos responsables de la atracción entre moléculas son los electrostáticos, los de inducción y los de dispersión entre otros; mientras que los de repulsión nacen de la interacción de nubes electrónicas de dos moléculas cuando éstas se acercan estrechamente.<sup>10</sup> A continuación se describen brevemente los términos energéticos involucrados en la formación de una supramolécula.

*Interacciones electrostáticas.*<sup>10</sup> Son producidas por la interacción de dipolos. Además de los puentes de hidrógeno se consideran electrostáticas las interacciones de van der Waals, es decir, dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido y dipolo inducido-dipolo inducido.

Las interacciones dipolo-dipolo se presentan en moléculas con dipolos permanentes como consecuencia de la diferencia de electronegatividades de los átomos que las conforman. Las interacciones dipolo-dipolo inducido se producen cuando una molécula no polar es introducida en un medio polar y por el movimiento de electrones en las moléculas polares se produce una distorsión en los electrones de la capa electrónica de la molécula no polar (inducción de dipolos), generando así una interacción entre el dipolo inducido y el dipolo permanente de la molécula polar. Así, las interacciones dipolo inducido-dipolo inducido son provocadas entre moléculas no polares debido a que el movimiento de los electrones en un momento dado originan zonas de mayor densidad electrónica y ésta a su vez produce un dipolo en la otra molécula y se genera una interacción entre ambas, a este tipo de interacción también se le conoce como fuerzas de dispersión o de London. Dentro de las interacciones electrostáticas las de dispersión son las que contribuyen a la estabilidad de la molécula, mientras que el resto de las interacciones no covalentes son las responsables de la conformación estructural que la molécula adopta.

*Puente de hidrógeno.*<sup>7</sup> Es un tipo de interacción electrostática que se distingue de las fuerzas de van der Waals por tener una fuerza mayor. El puente de hidrógeno se crea cuando un átomo de hidrógeno, que está unido covalentemente a otro átomo formando una molécula polar con carga parcial positiva en el hidrógeno, interactúa con un átomo muy electronegativo, como O, N o F, de otra molécula.

*Interacciones de transferencia de carga.*<sup>8</sup> Para que se de una transferencia de carga en un sistema son necesarios dos componentes, un buen donador de electrones y un buen aceptor de electrones entre los cuales habrá un flujo de carga del donador al aceptor y viceversa, generando con ello un complejo de transferencia de carga. El complejo formado será fuerte o débil en función de los orbitales involucrados del aceptor y del donador. Los tipos de orbitales que pueden estar implicados son, como donadores:  $n$ ,  $\sigma$ ,  $\pi$  ( $n$  son los orbitales no enlazantes); y como aceptores  $v$ ,  $\sigma^*$ ,  $\pi^*$  ( $v$  son orbitales vacantes). Cuando se combinan los orbitales  $n$  y  $v$  se forma el complejo más fuerte posible.

*Interacciones mediante un ión.*<sup>8</sup> Cuando en un sistema se encuentra un ión metálico como centro, genera una gran cantidad de interacciones aumentando la energía de estabilización y la direccionalidad de las interacciones. Debido a que los cationes poseen una alta afinidad electrónica, el término energético de transferencia de carga tiene una contribución importante en el término atractivo.

*Interacciones hidrofóbicas.*<sup>8</sup> Éstas ocurren en soluciones acuosas de sustancias orgánicas de bajo peso molecular, así como en sistemas bio-macromoleculares y proteínas. Las interacciones hidrofóbicas representan la tendencia de los grupos no polares a asociarse en soluciones acuosas.



Al estudiar el DB[18]C6 se observaron propiedades inusuales de solubilidad. En disolventes polares era poco soluble, sin embargo con la adición de sales de potasio y sodio se volvía altamente soluble. Este hecho marcó la pauta para el desarrollo de miles de compuestos corona, ya que la explicación a ese fenómeno es que se forman complejos entre el macrociclo y los iones.

#### 1.4.2. Clasificación de compuestos corona

La unión selectiva de cationes con compuestos corona en solución es una característica distinguible de éstos compuestos, por ello el diseño y síntesis de nuevos compuestos con cavidades diferentes en tamaño, tipo de átomos donadores y sustituyentes tuvo un gran desarrollo dando como resultado un gran número y variedad de compuestos corona. Resulta entonces necesario clasificarlos. Desde un punto de vista topológico los ligantes neutros de este tipo pueden ser clasificados en 4 grupos.

1) *Podandos*.<sup>1</sup> También llamados de cadena abierta, se caracterizan por que no cierran un ciclo y se pueden sintetizar con terminales funcionales específicas. La estructura general de los podandos se ilustra en la figura 1.4.1.

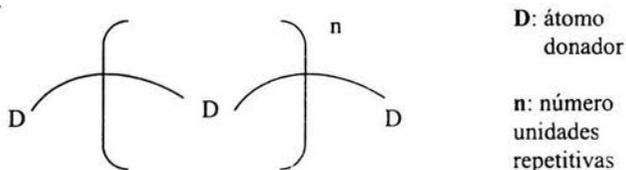
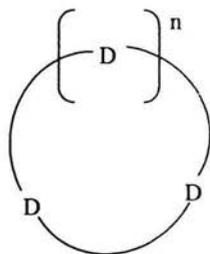


Figura 1.4.1 Estructura general de los podandos.

2) *Cíclicos*.<sup>1</sup> También se les conoce como coronados o compuestos corona, son ciclos cuya estructura se muestra en la figura 1.4.2. Cuando el átomo donador es oxígeno se le conoce como éter corona. Al reemplazar los oxígenos por azufres, los compuestos reciben el nombre de tio-corona y azo-corona cuando los oxígenos son reemplazados por nitrógenos.

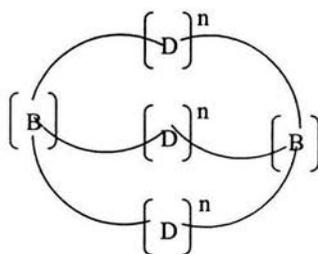


**D:** átomo donador

**n:** número unidades repetitivas

Figura 1.4.2. Compuestos cíclicos

3) *Criptandos*<sup>1</sup>. Se caracterizan por la cavidad tridimensional que forman. El primer criptando fue introducido en los 70's por Lehn (University of Strasbourg)<sup>1</sup>. La estructura general se muestra en la figura 1.4.3.



**D:** átomo donador

**B:** átomo donador puente

**n:** número de unidades repetitivas

Figura 1.4.3. Criptandos.

4) *Esféricos*<sup>1</sup>. Conocidos también como esferandos, éstos al igual que los criptandos forman una cavidad tridimensional totalmente cerrada. Por ello la encapsulación es completa.

Los átomos donadores pueden ser O, N, S, P o Ar, lo que genera que los macrociclos formados tengan propiedades de complejación diferentes, siendo sistemas factibles para complejar cationes alcalinos, alcalinotérreos, de metales de transición u orgánicos.

### 1.4.3. Capacidad de complejación

La formación selectiva de complejos en solución entre un compuesto corona y un catión, anión o especie orgánica neutra derivó en el desarrollo de miles de compuestos, sin embargo muchos de los que han sido investigados muestran una selectividad única hacia determinado ión. El proceso de asociación depende de diversos factores relacionados con las propiedades características de los macrociclos, de los iones y del disolvente.<sup>4</sup> Los parámetros de mayor peso se enlistan a continuación.

#### *Efecto macrociclo*<sup>4</sup>

Se ha observado en general que los macrociclos forman complejos más estables en comparación con aquellos formados con compuestos de cadena abierta que contengan el mismo tipo y número de átomos.<sup>23</sup> A esta característica se le llama efecto macrocíclico y tiene su origen en contribuciones entálpicas y entrópicas, teniendo un mayor peso éstas últimas. Debido a que los cambios conformacionales producen un aumento en la entropía del sistema.

#### *Tamaño relativo: catión y cavidad del macrociclo*

La estabilidad de un complejo en función de la relación del radio iónico del catión metálico y el radio de la cavidad formada en el compuesto corona ha sido estudiada mediante rayos-x y se ve reflejada en la estructura cristalina del complejo. Por ejemplo los resultados experimentales demuestran que para el [18]C6 los complejos más estables se forman cuando la relación entre el radio del ión metálico y el radio de la cavidad es aproximadamente la unidad.<sup>4</sup> Particularmente para el caso del  $K^+$ , éste se localiza en el centro de la cavidad; sin embargo, para el mismo catión y compuestos corona con cavidades menores el complejo formado es tipo sándwich como se observa en la figura 1.4.4.<sup>1</sup>

La formación de un complejo 1:1 ión-compuesto corona no necesariamente implica que el ión metálico este localizado en la cavidad del macrociclo. Dependiendo del tamaño de la cavidad y del radio del ión se pueden adoptar otras estructuras como las mostradas en la figura 1.4.4.

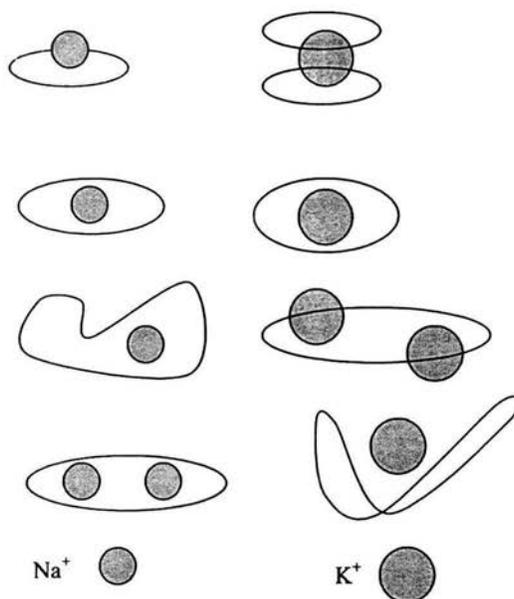


Figura 1.4.4. Posibles estructuras en la formación de complejos.

#### *Átomo donador*

El comportamiento de complejación cambia drásticamente cuando en el compuesto corona cambia el átomo donador. Los átomos donadores más usados son O, N y S.<sup>1</sup> Cada uno muestra tendencias de complejación hacia diferentes cationes. Mientras que el Oxígeno tiene mayor afinidad por los cationes de metales alcalinos y alcalinotérreos, el nitrógeno y el azufre presentan mayor afinidad por los cationes de metales de transición. El azufre en particular interactúa preferencialmente con  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Pb}^{+2}$  y  $\text{Hg}^{+2,4}$ , comportamiento que obedece el principio de ácidos y bases duros y suaves.

#### *Número y arreglo estereoquímico de los sitios enlazantes*

Un parámetro ligado al tamaño de la cavidad del macrociclo es el número de átomos en el anillo, cuando éste aumenta, aumenta la flexibilidad del macrociclo, y esto da como resultado un mayor

número de conformaciones posibles, lo que dificulta la definición del diámetro de la cavidad del compuesto corona. Este parámetro entonces es muy importante en el proceso de complejación.

Los macrociclos del tipo “rígido” logran discriminar entre cationes que son muy chicos o muy grandes para el tamaño de la cavidad<sup>4</sup> y aquellos que pueden acomodarse justo dentro de ella. Éteres corona de apenas 5 átomos donadores no pueden considerarse moléculas totalmente rígidas. Muchas de ellas son flexibles y tienen la capacidad de orientar sus grupos donadores en el espacio, misma cualidad que se observa en los azo-macrociclos. Por ello los macrociclos del tipo flexible pueden formar cavidades tridimensionales pequeñas logrando una discriminación de cationes pequeños.<sup>4</sup> Cabe mencionar que la orientación espacial de los átomos donadores es también función del disolvente en cuestión.

#### *Otros factores*

Parámetros adicionales tales como el tipo de disolvente o los sustituyentes del macrociclo afectan la capacidad de complejación y la topología. En específico los éteres corona tienen la capacidad de complejar cationes dentro y fuera de la cavidad dependiendo del disolvente en el que se encuentren, en el caso de un medio hidrofóbico el catión es incorporado en la cavidad por que los oxígenos se encuentran orientados hacia el interior y es ahí donde se concentra la densidad electrónica. En un medio hidrofílico sucede lo contrario.<sup>1</sup>

En el caso de sustituyentes en el macrociclo se ha observado que los grupos benceno, ciclohexano o anillos de piridina proporcionan mayor rigidez al anillo y aumenta la selectividad por el catión y la estabilidad del complejo.<sup>5</sup>

Desde el punto de vista topológico, los criptandos que tienen cavidades tridimensionales forman complejos mucho más estables que los compuestos corona de dos dimensiones.<sup>5</sup> Un factor adicional que contribuye a la estabilidad del complejo se observa cuando la carga del catión se neutraliza en la complejación.

#### 1.4.4. Usos<sup>1</sup>

Los compuestos corona han sido usados exitosamente en diversos procesos y en diferentes áreas. Algunos de los usos más comunes de estos compuestos son lo que a continuación se enumeran:

- Separación de iones a través de membranas artificiales y naturales.<sup>1,5</sup>
- Para facilitar el transporte de sales entre dos fases, líquido-líquido o sólido-líquido.
- Como enmascarantes en reacciones químicas que involucren iones o intermediarios iónicos.
- En análisis se usan para enriquecer, separar, enmascarar y determinar concentraciones de iones.
- En sensores basados en cationes.
- Aumentan la solubilidad de sales alcalinas en disolventes orgánicos.
- Para realizar extracciones iónicas selectivas.
- En la preparación de electrodos de ión selectivo.
- En separaciones por intercambio iónico en cromatografía.
- En biología como agentes complejantes capaces de intervenir en procesos tales como metabolismo, regulación enzimática, síntesis de proteínas.
- Para entender algunos procesos naturales a través de la mímica de metaloenzimas.
- Ciertos compuestos azo-corona han sido empleados tanto en el área de medicina como en catálisis, por ejemplo, como catalizadores en reacciones de sustitución nucleofílica u oxidación.<sup>4</sup>

#### 1.4.5. Anillo porfirínico<sup>11</sup>

En el campo de sistemas biológicos los complejos metaloporfirínicos son los más importantes, pues ellos intervienen en procesos esenciales para la vida tanto vegetal como animal. Esos compuestos están presentes, por ejemplo, en la clorofila (albergando a un ión de  $Mg^{+2}$ ) o en la hemoglobina (formando un complejo con el  $Fe^{+2}$ ), siendo ésta última la encargada de transportar el oxígeno en la sangre.

Por su importancia los compuestos porfirínicos están ampliamente estudiados y su estructura y propiedades son bien conocidas. La porfirina es un compuesto macrocíclico constituido por sistemas macrocíclicos tetrapirrólicos con dobles enlaces conjugados. Figura 1.4.5.

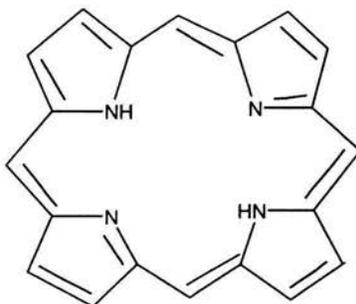


Figura 1.4.5. Estructura de la porfirina.

Las porfirinas tienen la capacidad de aceptar o donar 2 protones, por ello es que forman complejos con iones metálicos para dar lugar a complejos metaloporfirínicos.

La deslocalización de los enlaces “pi” en los anillos pirrólicos hacen de la porfirina un sistema bastante rígido con una cavidad adecuada para situar metales de transición de manera estable. En los complejos metaloporfirínicos estudiados se ha observado que la distancia del metal a los nitrógenos no tienen una variación considerable: de 193-196 pm en las porfirinas de níquel y 210 pm en las de hierro de alto espín. El anillo porfirínico además tiene la capacidad de contraerse para albergar iones metálicos demasiado pequeños, sin embargo, no es capaz de albergar en su cavidad iones metálicos muy grandes y estos se sitúan por encima del anillo.

Los complejos formados de la porfirina con iones metálicos de metales de transición, con un estado de oxidación de +2 presentan el siguiente orden de estabilidad:  $\text{Ni}^{+2} > \text{Cu}^{+2} > \text{Co}^{+2} > \text{Fe}^{+2} > \text{Zn}^{+2}$ . Todos presentan un número de coordinación de 4 y una estructura cuadrada plana.

## 1.5. ELEMENTOS METÁLICOS<sup>25</sup>

Una de las propiedades de mayor interés en los sistemas dendriméricos es la de reconocimiento molecular, en particular de cationes metálicos, para formar supramoléculas con propiedades catalíticas.

En la tabla 1.5.1 se presentan los parámetros de interés para los metales estudiados en el presente trabajo.

Elemento	Configuración electrónica externa	Radio de los iones divalentes Å	Geometría con Número de coordinación 4	Multiplicidad
Mg	3s <sup>2</sup>	0.65	Cuadrada plana *	Singulete
Fe	4d <sup>6</sup> 4s <sup>2</sup>	0.76	Tetraédrica y cuadrada plana*	Singulete ó triplete ó quintuplete
Ni	4d <sup>8</sup> 4s <sup>2</sup>	0.69	Tetraédrica y cuadrada plana	Singulete ó triplete
Cu	4d <sup>9</sup> 4s <sup>2</sup>	0.72	Tetraédrica y cuadrada plana	Doblete
Zn	4d <sup>10</sup> 4s <sup>2</sup>	0.74	Cuadrada plana	singulete

\*en sistemas rígidos como la porfirina.

## 1.6. DENDRÍMEROS<sup>16</sup>

Desde hace más de dos décadas surgió un gran interés en un tipo de macromoléculas hiperramificadas bien definidas que presentan una estructura globular. Estas macromoléculas son conocidas como dendrímeros. Se dice que este tipo de macromoléculas son “para hacerse a la medida”<sup>16</sup>, con características específicas de densidad, masa molecular, grupos funcionales o cavidades; es por ello que los dendrímeros pueden ser aplicados en áreas tales como biología, medicina, catálisis y otras.

### 1.6.1 Generalidades<sup>12,17</sup>

Los dendrímeros<sup>1</sup> son macromoléculas altamente ramificadas que presentan una estructura tridimensional bien definida, se obtienen mediante una secuencia iterativa de reacciones por pasos. En general la síntesis se clasifica en divergente y convergente.

Los primeros en investigar éste tipo de macromoléculas fueron Vögtle, Tomalia, Newkome y Fréchet<sup>13</sup>. Fue Vögtle, en 1978<sup>17</sup>, el primero en reportar la preparación, separación y caracterización de una estructura ramificada bien definida, sin embargo fue el dendrímero conocido como PAMAM (poliamidoamida), sintetizado por Tomalia<sup>12</sup>, el que tuvo mayor interés.

Las características estructurales tales como, forma, tamaño y masa molecular de los dendrímeros son las responsables de que estas macromoléculas presenten un comportamiento físico diferente al de los polímeros lineales. En general las desviaciones son observables a altas generaciones dendriméricas, en las cuales la estructura se aproxima a una forma esférica. A diferencia de los polímeros lineales, en los dendrímeros la viscosidad intrínseca disminuye al aumentar el peso molecular; la solubilidad se ve favorecida en un mayor número de disolventes orgánicos; son monodispersos y aún a altas masas moleculares la estructura esta bien definida y no presentan enmarañamiento.

---

<sup>1</sup> Del griego dendron= árbol y meros=parte<sup>15</sup>

### 1.6.2. Síntesis

En términos generales la síntesis de los dendrímeros se divide en dos métodos fundamentales: divergente y convergente. Ambos consisten en una repetición de reacciones y cada repetición da lugar al crecimiento de una o mas nuevas generaciones.

En el método divergente el dendrímero crece de adentro hacia afuera, comienza su crecimiento en un centro funcionalizado el cual se hace reaccionar con moléculas monoméricas, dando lugar a la primera generación. Entonces la nueva periferia de la molécula es activada y se realiza la reacción con más monómero y así sucesivamente hasta llegar al crecimiento deseado (figura 1.6.1)<sup>16</sup>. El método convergente, propuesto por Fréchet en 1990<sup>12</sup>, surge para corregir las deficiencias que la síntesis divergente presenta. En esta síntesis se comienza por la construcción de dendrones o ramas dendriméricas; cuando tienen el tamaño deseado son unidas a un centro funcionalizado y el dendrímero es formado (figura 1.6.1). Ambos métodos usualmente emplean pasos complementarios de protección y desprotección y requieren ser purificados después de cada paso de crecimiento.

Se dice que la síntesis divergente presenta mayores problemas que la convergente<sup>12</sup>. El mayor problema de la síntesis divergente se presenta cuando las reacciones no ocurren completamente, dando lugar a defectos estructurales que se acarrean hasta la última generación por que los defectos no pueden ser detectados a tiempo. Por ello, la pureza de los dendrímeros obtenidos en esta síntesis es gobernada por la estadística y al igual que para la síntesis convergente, esto se ve reflejado en la polidispersidad. En el caso de la síntesis convergente, debido al bajo número de puntos de reacción es menos probable que existan defectos y los que se presentan son separados en el proceso de purificación dando lugar a una síntesis libre de defectos<sup>12</sup>.

En la figura 1.6.1 es posible distinguir algunas diferencias básicas entre los dos métodos de síntesis. Primero, mientras que en la síntesis divergente la cantidad de monómero requerida se incrementa en cada etapa en función de la multiplicidad de cada generación, en la síntesis convergente el monómero empleado es el inverso de la multiplicidad del monómero que funge

como conector. Esta diferencia recae en un mayor número de problemas (como se mencionó anteriormente) en la síntesis divergente por las cantidades de material empleado.

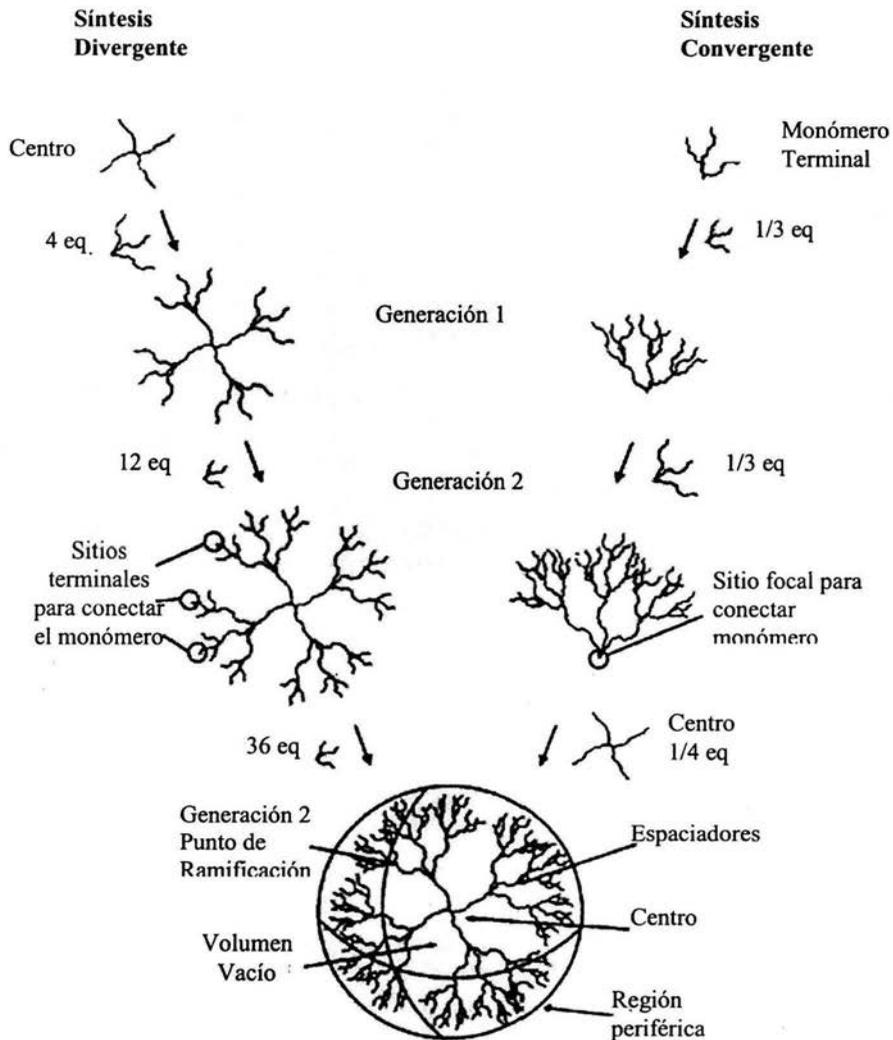


Figura 1.6.1. Representación esquemática de las síntesis divergente y convergente.

Otra gran diferencia son los puntos para conectar monómero; en la síntesis divergente para cada generación se multiplican, mientras que en la síntesis convergente se mantienen siempre constantes.

Independientemente del método usado para sintetizar dendrímeros, las estructuras obtenidas son las macromoléculas con la más definida y la más perfecta estructura primaria que se conoce hoy en día.

### 1.6.3. Caracterización<sup>18</sup>

Una amplia variedad de herramientas experimentales han sido empleadas para la caracterización y detección de defectos estructurales en dendrímeros, entre ellas varias técnicas de NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>31</sup>P), análisis elementales, y cromatografías; sin embargo ninguna de esas técnicas puede revelar pequeñas cantidades de material con defectos estructurales, sobre todo a altas generaciones de dendrímeros. A la par del gran desarrollo e investigación en la química de dendrímeros también se desarrollaron técnicas de caracterización de mayor resolución. La técnica MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption / Matriz Asistida de Desorción Láser) es hoy la más adecuada para caracterizar y detectar errores debido a su alta sensibilidad.

Otras técnicas, tales como SAXS (Small Angle X-ray Scatterin), SANS (Small Angle Neutron Scattering), TEM (Transmission Electron Microscopy) y AFM (Atomic Force Microscopy), son usadas para determinar diferentes parámetros importantes de los dendrímeros. En la tabla 1.6.1 se muestra el campo de aplicación de las técnicas SANS, SAXS y TEM.

<b>Tabla 1.6.1. Campo de aplicación de las técnicas de análisis SANS, SAXS y TEM</b>			
Los signos ++ indican que es la mejor técnica, + técnica aceptable y – técnica no aceptable.			
<b>Parámetro/Técnica</b>	<b>SANS</b>	<b>SAXS</b>	<b>TEM</b>
Distribución de segmentos	+	++	+
Tipo de ramificación	+	+	+
Localización de grupos terminales	++	+	-
Interacciones dendrímero-dendrímero	+	++	+
Variación del tamaño en el solvente	+	+	-

#### 1.6.4. Propiedades de los dendrímeros<sup>20</sup>

A diferencia de los polímeros lineales, los dendrímeros son macromoléculas monodispersas. Debido al alto control que se tiene en la síntesis, los cambios de forma son predecibles como una función de la masa molecular, y por su arquitectura molecular muestran algunas mejoras físicas y químicas comparados con los polímeros lineales.

Los dendrímeros son materiales amorfos con bajas temperaturas vítreas. En solución las cadenas lineales existen como forma de espirales flexibles, en contraste, los dendrímeros adoptan una forma empacada esférica, lo que impacta grandemente en las propiedades reológicas provocando un comportamiento newtoniano. Cuando la masa molecular del dendrímero aumenta la viscosidad intrínseca disminuye, mientras que en los polímeros lineales ocurre lo contrario.

La presencia de muchos grupos funcionales hace posible la alta solubilidad, miscibilidad y reactividad de estos materiales. La solubilidad es fuertemente influenciada por el tipo de grupos funcionales en la periferia, si se trata de grupos hidrofílicos, el dendrímero será soluble en disolventes polares, mientras que si se trata de grupos hidrofóbicos, éste será soluble en disolventes no polares.

A bajas generaciones los dendrímeros no tienen un tamaño suficiente para ser esféricos pero tienen un área superficial enorme en relación a su volumen, de aproximadamente  $1000\text{m}^2/\text{g}$ .

Una propiedad única de los dendrímeros es su capacidad de encapsulamiento debido a los huecos y cavidades que posee. En la figura 1.6.2 se muestra un ejemplo de encapsulamiento, aunque también se puede dar en cavidades céntricas, por ejemplo cuando el centro del dendrímero posee macrociclos y las propiedades de reconocimiento molecular son propicias y se aplica el estímulo adecuado. Cuando en las cavidades de los dendrímeros se albergan cationes metálicos se forma una supramolécula con propiedades catalíticas que varían dependiendo del catión y del sitio de encapsulamiento, como se discute en la siguiente sección.

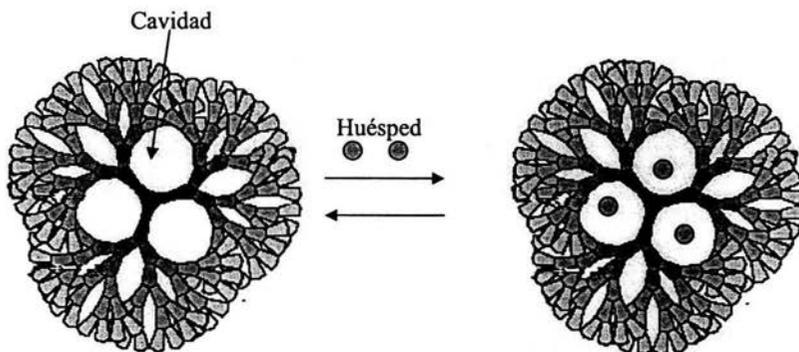


Figura 1.6.2. Encapsulamiento de moléculas huésped.

### 1.6.5. Metalodendrimeros y catálisis

Cuando los dendrimeros son funcionalizados con metales surge un nuevo campo en la química de los dendrimeros: los metalodendrimeros. Estos compuestos fueron estudiados inicialmente por los grupos de investigación de Balzani y Newkome a principios de los años 90<sup>16</sup>. El punto de mayor interés en estos compuestos es la capacidad que poseen de fungir como sistemas catalíticos y su comportamiento similar al de las enzimas.<sup>13,14</sup>

Desde un punto de vista ideal de catálisis el catalizador debe ser altamente activo y selectivo bajo condiciones moderadas, ser estable y separarse fácilmente de los productos. Dada la estructura monodispersa y regular de los dendrimeros los investigadores han propuesto que dendrimeros funcionalizados en la periferia sean usados como soportes catalíticos solubles, llenando así la frontera que existe entre catálisis homogénea y heterogénea<sup>12</sup>.

Además, por su forma globular, estos sistemas pueden ser reciclados ya que la separación de productos y reactivos puede realizarse mediante una membrana de separación<sup>13</sup>. Desde un punto de vista teórico los catalizadores dendriméricos pueden:

- Mostrar un comportamiento cinético, actividad y selectividad de un sistema catalítico homogéneo.
- Ser removidos fácilmente mediante técnicas de nanofiltración<sup>19</sup> por la diferencia de tamaños que existe entre el metalodendrímico y los productos de reacción. Siendo esta una ventaja de la catálisis heterogénea.
- Permitir la realización de estudios mecanísticos debido al carácter uniforme de sitios catalíticos y la simetría de las moléculas (ventaja de catálisis homogénea).
- Cuando el dendrímico es funcionalizado en el centro se utilizan bajas cargas de metal ya que generalmente solo es posible encapsular un catión en la cavidad central.

El que un catalizador dendrimérico sea más o menos activo y/o selectivo depende del lugar en que el dendrímico sea funcionalizado. Se pueden distinguir metalodendrímicos funcionalizados en la periferia, en el centro, con metales como puntos de ramificación (o conexión de dendrones) o formando compuestos de inclusión. La figura 1.6.3 muestra una representación de los diferentes puntos funcionalizables en los metalodendrímicos.

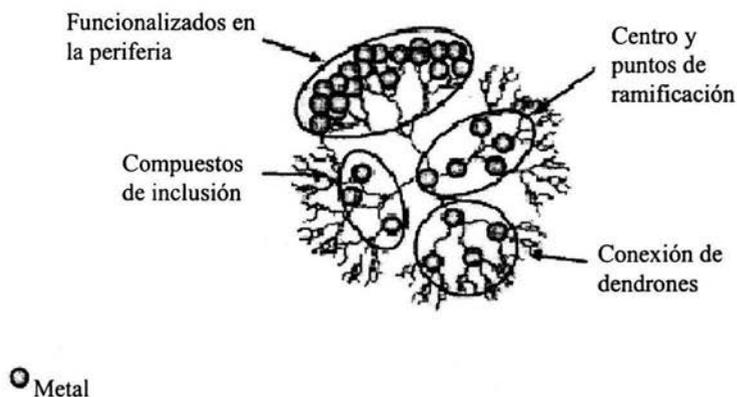


Figura 1.6.3. Arquitecturas dendriméricas con metales.

Las características que presentan los metalodendrimeros se enlistan a continuación.

#### *Funcionalizados en la periferia*<sup>13</sup>

- Contienen una gran cantidad de sitios activos.
- Los sitios activos están disponibles totalmente para el sustrato.
- Generan altas concentraciones de catalizador.
- Puede existir desactivación catalítica por la coexistencia de metales en un mismo sitio funcionalizable.
- Presentan un peso molecular alto.
- La síntesis es problemática.

#### *Funcionalizados en el centro y en puntos focales*<sup>13</sup>

- Tiene menor cantidad de sitios activos que los anteriores.
- Los sustratos tienen que penetrar en el dendrimer para alcanzar los sitios activos.
- Los sitios catalíticos son sitios aislados creados por el ambiente dendrimerico.
- Especialmente en los funcionalizados en el centro se evita la desactivación de los sitios catalíticos.
- La solubilidad de sistemas funcionalizados en el centro puede cambiarse si se cambian los grupos terminales.

#### *Compuestos de inclusión*<sup>19</sup>

- Se mantienen unidos al dendrimer por medio de interacciones no covalentes, lo que facilita la separación de catalizador y productos.
- Presentan pocos sitios activos.
- La inclusión del metal provoca cambios conformacionales en el dendrimer<sup>14</sup>, generando así un ambiente aislado óptimo para la catálisis.
- Encapsulamiento en sitios específicos bien definidos (hechos a la medida).
- El sistema esta gobernado por la transferencia de masa.
- Si el metal no esta coordinado fuertemente por los ligandos puede lixivarse.

- Presentan naturaleza reversible por que pueden ser funcionalizados y defuncionalizados con el cambio ambiental adecuado, lo que facilita el reuso del soporte y simplifica la variación de catalizador durante la catálisis.

Los dendrímeros que forman compuestos de inclusión son los que se utilizan para simular el comportamiento de las enzimas a groso modo. Idealmente estas estructuras son una herramienta para determinar, cambiar y enriquecer la actividad y selectividad de un solo sitio activo encapsulado siendo esto un buen ejemplo de reconocimiento molecular.

#### 1.6.6. Aplicaciones de dendrímeros

Además de la aplicación en catálisis previamente discutida, los dendrímeros son potencialmente aplicables en las siguientes áreas:

- Para el diseño de sensores de gas basado en metalodendrímeros<sup>18</sup>.
- Simulación de comportamiento enzimático.<sup>13,14</sup>
- Como antenas moleculares.
- En el área de medicina como agentes terapéuticos en la “técnica de captura de neutrón de boro”; lo que representa un método para el tratamiento de formas poco curables de cáncer.<sup>15</sup>
- Con fines de diagnóstico.<sup>15</sup>
- Como vehículos para medicamentos.<sup>18</sup>
- El PAMAM es utilizado como anticuerpo.
- Como catalizadores<sup>24</sup> en las reacciones de:

<b>Reacción</b>	<b>Metal</b>
Adición de Kharasch	Níquel
Heck	Paladio
Hidrogenación	Níquel
Hidroformilación de alquenos	Rodio
Alquilación alílica	Paladio
Diels-Alder	Cobre
Epoxidación	Magnesio

## **CAPÍTULO II.**

### **QUÍMICA COMPUTACIONAL**

#### **2.1. QUÍMICA COMPUTACIONAL**

La química computacional es una disciplina que va más allá de los límites tradicionales que separan la química, la física, la biología y la ciencia de la computación, permitiendo la investigación del comportamiento de átomos, moléculas y macromoléculas que enriquecen el conocimiento cuando se combina con la investigación de laboratorio. Puede, por ejemplo, emplearse para determinar mecanismos de reacción y predecir nuevas estructuras.

Dentro de la química computacional existen dos grandes áreas dedicadas al estudio de las moléculas y su reactividad: la mecánica molecular y la teoría de estructura electrónica. Ambas realizan el mismo tipo de cálculos básicos:<sup>21</sup>

- Calculan la energía de una estructura molecular en particular.
- Realizan optimizaciones de geometría, las cuales localizan la estructura con menor energía en la proximidad de la estructura especificada como punto de partida.
- Calculan las frecuencias vibracionales de las moléculas y otras propiedades dependiendo del alcance y las especificaciones del método.

#### **2.2. MECÁNICA MOLECULAR<sup>21</sup>**

Las simulaciones de mecánica molecular utilizan las leyes de la física clásica para predecir las estructuras y propiedades de las moléculas. Existen varios métodos diferentes que están caracterizados por su campo de fuerza particular. Un campo de fuerza está constituido por:

- Un grupo de ecuaciones que definen la forma en que la energía potencial de una molécula varía con la ubicación de los átomos que la componen.
- Una serie de tipos de átomo que contiene definiciones de las características de comportamiento de los átomos dependiendo del ambiente en que se encuentren.

- Uno o más conjuntos de parámetros que relacionan las ecuaciones y los tipos de átomos con los datos experimentales. Los conjuntos de parámetros definen las constantes de fuerza, las cuales se utilizan en las ecuaciones para relacionar las características atómicas con los componentes de la energía y datos estructurales.

La mecánica molecular basa sus cálculos en interacciones entre núcleos y los efectos electrónicos se incluyen implícitamente en los campos de fuerza a través de la parametrización. Esta aproximación permite aplicar estos cálculos en sistemas muy grandes, pero los buenos resultados están restringidos a moléculas bien parametrizadas.

Muchos de los campos de fuerza en mecánica molecular pueden describir a las moléculas en términos de “átomos conectados” y la geometría molecular en términos de las variaciones, de un punto ideal, de las longitudes y ángulos de enlace, ángulos diedros y rotación de enlaces junto con un conjunto de interacciones no enlazantes como interacciones electrostáticas o de van der Waals. En el modelado existe una función que representa los cambios en cada uno de los componentes. La figura 2.2.1 muestra una representación de las principales contribuciones en un campo de fuerza.

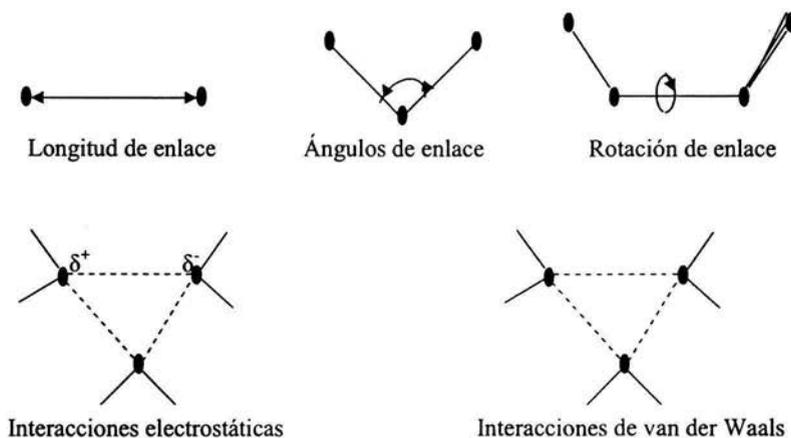


Figura 2.2.1. Representación de las contribuciones en un campo de fuerza.

En un campo de fuerza simple las contribuciones energéticas se modelan mediante potenciales; las variaciones de longitud y ángulo de enlace son modelados por un potencial armónico, las rotaciones de los ángulos se modelan con un potencial de torsión de enlace, las interacciones electrostáticas por un potencial de Coulomb, las interacciones de no enlace son modeladas por un potencial de Lennard Jones. La siguiente ecuación es la representación matemática de un campo de fuerza simple que comprende los términos antes mencionados.

$$V(r^N) = \sum_{\text{enlaces}} \frac{k_l}{2} (l_i - l_{i,0})^2 + \sum_{\text{ángulos}} \frac{k_\theta}{2} (\theta_i - \theta_{i,0})^2 + \sum_{\text{torsiones}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\varpi - \gamma)) + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \left[ 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right]$$

### 2.3. MÉTODOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA<sup>21</sup>

Los métodos que consideran la estructura electrónica utilizan las leyes de mecánica cuántica como base de sus cálculos. La mecánica cuántica representa a los electrones explícitamente en los cálculos, lo que hace posible derivar propiedades que dependen de la distribución electrónica y en particular investigar reacciones químicas que involucran la formación y rompimiento de enlaces.

La mecánica cuántica establece que la energía y otras propiedades relacionadas de una molécula pueden ser obtenidas resolviendo la ecuación de Schrödinger.

$$H\Psi = E\Psi$$

Donde  $\Psi$  es la función de onda,  $H$  el operador Hamiltoniano y  $E$  la energía.

Dado que la ecuación de Schrödinger no se puede resolver de manera exacta surgieron diferentes métodos de estructura electrónica los cuales se caracterizan por la aproximación matemática que se hace para resolver la ecuación. Existen tres clases principales de estos métodos:

*Métodos Semiempíricos.* Utilizan parámetros derivados de datos experimentales para simplificar los cálculos. La solución aproximada que se da a la ecuación de Schrödinger depende de que se tengan los parámetros para el sistema en investigación.

*Métodos ab initio.* También llamados de primeros principios, basan sus cálculos solamente en las leyes de la mecánica cuántica y en un pequeño número de constantes físicas, tales como la velocidad de la luz, la masa y carga del electrón y de los núcleos y la constante de Planck. Estos métodos utilizan una serie de aproximaciones matemáticas rigurosas.

*Métodos de funcionales de la densidad. (DFT)* Esta tercera clase de métodos de estructura electrónica ha llegado a tener bastante aplicación por las correlaciones electrónicas que involucran. Los cálculos que realizan están basados en la mecánica cuántica y son capaces de calcular la energía de estructuras en donde las interacciones no covalentes o bien la ruptura y formación de enlaces son muy importantes. Debido a la inclusión de la correlación electrónica, los métodos DFT son muy precisos para estudiar ese tipo de sistemas en comparación con otros métodos como Hartree-Fock.

Evaluando los métodos de cálculo, los métodos semiempíricos predicen con bastante exactitud las energías de los sistemas moleculares para los cuales se tiene un buen conjunto de parámetros y el gasto computacional es relativamente barato. En contraste los cálculos ab initio predicen con mayor precisión la energía de manera cuantitativa y no están limitados a un tipo de molécula, sin embargo el gasto computacional resulta muy elevado.

### **2.3.1. Aproximaciones<sup>22</sup>**

Dado que no es posible la solución exacta de la ecuación de Schrödinger para sistemas con tres o más partículas interactuando entre sí, la solución solo puede ser aproximada. Las aproximaciones que se hacen frecuentemente para resolver esta ecuación son:

*Aproximación de Born-Oppenheimer.* En ésta se supone que los núcleos de los átomos no se mueven, con lo que se obtiene una ecuación de Schrödinger 'electrónica' de la cual se obtiene la energía electrónica y la energía total es la suma de las energías electrónica y nuclear. Aún con esta aproximación no es posible resolver la ecuación de Schrödinger para más de un electrón.

*Aproximación de Hartree-Fock.* Ésta involucra la separación de variables; esto es, reemplaza la función de onda de muchos electrones por el producto de funciones de onda de un electrón. Cada espín orbital se escribe como un producto en una parte del espacio, que es función de las coordenadas del electrón, y esto da lugar a un orbital molecular, describiendo una de las dos orientaciones posibles del espín electrónico: alfa o beta.

*Aproximación LCAO.* LCAO del inglés 'Linear Combination of Atomic Orbitals', es una de las formas más prácticas de representar los orbitales moleculares, esto es, son expresados como una combinación lineal de un conjunto finito de funciones preescritas, también llamadas funciones base.

### 2.3.2. Teoría de Hartree-Fock<sup>21</sup>

Para resolver la ecuación de Schrödinger es necesario encontrar la función de onda  $\Psi$  que 'mejor' represente el problema en cuestión; para tal efecto el teorema variacional es una herramienta que nos permite decidir si una función es "mejor" que otra.

El teorema variacional establece que la energía calculada a partir de una aproximación de la función de onda verdadera siempre será mayor que la energía real. Por lo tanto la mejor función de onda se obtiene cuando la energía se encuentra en un mínimo. Al imponer esta condición a la expresión de energía se obtienen las ecuaciones de Hartree-Fock. Esta teoría esta sujeta a la restricción de que los orbitales moleculares permanezcan ortonormales para lo cual se utiliza la técnica de los multiplicadores de Lagrange. Considerando un solo electrón en su espín orbital  $\chi_i$  en el campo del núcleo y el resto de los electrones con sus espines orbitales  $\chi_j$  fijos (en otras palabras, suponiendo que cada electrón se mueve en un campo fijo que comprende a los núcleos y a los electrones restantes), las ecuaciones de Hartree-Fock toman la siguiente forma estándar:

$$f_i \cdot \chi_i = \epsilon_i^* \chi_i$$

Donde  $f_i$  se conoce como el operador de Fock y contiene las contribuciones energéticas coulombicas y de intercambio del núcleo. La solución a la ecuación anterior no se puede encontrar de manera directa por lo que se recurre a un procedimiento iterativo conocido como

campo autoconsistente (SCF, Self-Consistent-Field), que consiste en obtener soluciones de  $\chi_i$  en las cuales los orbitales son derivados bajo la influencia de un potencial promedio hecho sobre todos los electrones y en cada nueva iteración se utiliza el último valor obtenido como valor de entrada.

El método SCF gradualmente refina las soluciones electrónicas individuales que corresponden a energías cada vez menores hasta que se alcanza el punto en que los resultados para todos los electrones permanecen sin cambio, esto es, cuando se dice que son autoconsistentes. La ecuación para la energía total de Hartree-Fock esta dada como:

$$E^{HF} = E^{nuclear} + E^{core} + E^{Coulomb} + E^{intercambio}$$

La teoría de Hartree-Fock es un excelente método para determinar las geometrías de moléculas que contienen elementos representativos de la tabla periódica (grupos *s* y *p*). Los cálculos para estructuras y frecuencias vibracionales son razonablemente buenos cuando se trata de moléculas estables o con estados de transición estables. Además da resultados satisfactorios para una amplia variedad de reacciones químicas, en pocas palabras es una excelente herramienta para elucidar estructuras moleculares y términos energéticos.

Existen, sin embargo, serias limitaciones en la teoría Hartree-Fock. Una de ellas es que no representa de forma adecuada la correlación electrónica del sistema. En el método de campo autoconsistente SCF se asume que los electrones se mueven en un potencial promedio generado por los otros electrones, y por ello, la posición instantánea de un electrón no es influenciada por la presencia de un electrón vecino. En realidad, los movimientos electrónicos están correlacionados y ellos tienden a repelerse unos a otros mas de lo que la teoría de Hartree-Fock sugiere, dando lugar a una menor energía. Los sistemas que más anomalías pueden presentar al ser estudiados con Hartree-Fock son los que implican efectos de dispersión, los cuales juegan un papel primordial en las interacciones intermoleculares, o aquellos que implican la formación y rompimiento de enlaces. Además con Hartree-Fock no se pueden conocer con precisión las estructuras de moléculas con metales de transición presentes y de compuestos organometálicos. Finalmente se puede notar que los cálculos con Hartree-Fock incrementan en costo

computacional rápidamente con el incremento del tamaño molecular y no resulta práctico para moléculas con más de 200 átomos.

### 2.3.4. Teoría de funcionales de la densidad<sup>21</sup> (DTF)

Los métodos de funcionales de la densidad se basan en el teorema de Hohenberg-Kohn, en el cual los estados de mínima energía de un conjunto de electrones bajo la influencia de un campo externo (Coulombico) es únicamente funcional (una función de una función) de la densidad electrónica. El teorema de Hohenberg-Kohn demuestra la existencia de una relación uno a uno entre la densidad electrónica y la energía de un sistema.

La energía de acuerdo a la teoría de funcionales de la densidad incluye los mismos términos que la ecuación de energía de Hartree-Fock, pero reemplaza el término de intercambio de Hartree-Fock por un término de intercambio y correlación funcional;  $E^{XC}(P)$ . Donde P es una matriz de densidad relacionada con los orbitales moleculares ocupados.

$$E^{DFT} = E^{nuclear} + E^{core} + E^{Coulomb} + E^{XC}(P)$$

Para llevar a cabo un cálculo DTF es necesario escribir los diferentes términos que dependen de la densidad y entonces optimizar la energía respecto a la densidad. Para las primeras tres contribuciones existen expresiones estándar; para el término de intercambio y correlación se hace uso de la llamada aproximación de densidad local, que esta basada en un modelo llamado de “gas uniforme de electrones”. En un gas uniforme de electrones la densidad electrónica es constante en todo el espacio. La aproximación de densidad local asume que la densidad de carga varía lentamente a través de una molécula.

Se han definido diferentes modelos de funcionales de la densidad y se distinguen entre ellos por la forma en que tratan los componentes de intercambio y correlación, dependiendo del programa computacional usado. El modelo más simple es referido como modelo de SVWN (Slater, Vosko, Wilk, Nusair); funcional de intercambio local en donde el término  $E^{XC}(P)$  tiene una solución exacta y se considera que la densidad electrónica es uniforme.

Los funcionales de gradiente corregido consideran el caso en el que los valores de la densidad son una función que varía 'lentamente' y se expresa en términos simples de una expansión en series de potencias. Los más conocidos son BP (Becke, Perdew) y el BLYP (Becke, Lee, Yang, Parr).

Un tercer grupo de funcionales son los híbridos. Éstos definen el funcional de intercambio como una combinación lineal de términos de intercambio Hartree-Fock, locales y de gradiente corregido y entonces se adiciona un funcional de correlación. El modelo más popular de este tipo es el llamado B3LYP, donde el 3 es el número de parámetros.

Con los modelos de funcionales de la densidad se obtienen buenas descripciones de las geometrías de equilibrio y conformaciones. Son muy adecuados para calcular los términos energéticos de reacción, incluyendo las energías de reacciones que involucran explícitamente la formación y rompimiento de enlaces. También dan buenos resultados para sistemas basados en transferencia de carga y en aquellos que presentan interacciones interatómicas.

### **2.3.5. Grupos base**

Un grupo base es una representación matemática de un orbital molecular en una molécula. El grupo base puede ser representado como las restricciones a cada electrón en una región particular del espacio. Una base completa significa que se utilizan un número infinito de funciones, lo cual es imposible en términos reales.

El objetivo de los grupos base es representar los orbitales moleculares, para tal efecto los cálculos de estructura electrónica usan una combinación lineal de funciones tipo Gaussiana. Mientras más pequeña sea la base más pobre será la representación de los orbitales y esto se refleja en la exactitud de los resultados.

Los diferentes grupos base que se pueden utilizar son:

*Grupos base mínimos*<sup>21</sup>. Contienen un número mínimo de funciones base necesarias para cada átomo. Usan un tamaño fijo para cada átomo. El grupo base mínimo es conocido como STO (“Slater-Type-Orbitals”).

*Grupos base de valencia desdoblada*.<sup>21</sup> Considera el número mínimo de funciones base y además cada orbital de valencia lo considera dos veces. Ejemplos de estas bases son la 3-21G.

*Grupos base polarizados*<sup>21</sup>. Las bases de valencia desdoblada consideran un cambio en el tamaño, pero no consideran un cambio de forma. Las bases polarizadas eliminan esta limitación adicionando orbitales con momentos angulares más allá de los que se requieren para describir cada estado basal de un átomo. Es decir, se pueden agregar funciones *p*, *d* o *f* según el elemento en investigación. Ejemplos de estas bases son 6-31G (d) conocida como 6-31G\*, o 6-31G\*\*, las cuales adicionan orbitales *p* para los átomos de hidrógeno y orbitales *d* para los átomos pesados.

*Grupos base difusas*<sup>21</sup>. Incrementan el tamaño de las funciones tipo *s* y *p*. Estas permiten que los orbitales ocupen una región mayor en el espacio. Estas bases son importantes para sistemas donde los electrones está relativamente lejos de sus núcleos: moléculas con electrones sin aparear, aniones y otros sistemas con carga negativa significativa. Ejemplos de estas bases son 6-311G.

*Grupos base pseudopotenciales*.<sup>22</sup> Los cálculos que involucran elementos pesados, en particular, elementos de transición, pueden simplificarse si solamente se toman en consideración los electrones de valencia dentro de los cálculos explícitos, mientras que los electrones del centro se reemplazan por alguna forma de potencial. Lo anterior es lo que hacen los llamados grupos base pseudopotenciales. Algunos ejemplos de estas bases son LAV3P, LACVP, LACV3P entre otras.

## 2.4. ANÁLISIS CONFORMACIONAL

La localización de los puntos estacionarios, particularmente de mínima energía, juegan un papel central en la química computacional. Las propiedades físicas, químicas y biológicas de una

molécula dependen fuertemente de la conformación adoptada, y ésta a su vez del punto energético en que se encuentre la estructura en estudio.

Para poder entender e interpretar los resultados de una simulación molecular es necesario partir de una molécula cuya conformación sea la “preferida”, en otras palabras la más estable o la de menor energía sobre la superficie de energía potencial (PES). Con esa finalidad se realiza un análisis conformacional. Es importante resaltar que una característica de los métodos para realizar minimizaciones de energía es que solo se mueven en puntos cercanos al punto de partida.

Para moléculas pequeñas es posible realizar el análisis conformacional de forma sistemática, sin embargo, para grandes sistemas existen métodos al azar que se basan en perturbaciones geométricas para pasar de un mínimo local a otro con la finalidad de explorar el espacio conformacional y encontrar un mínimo local muy cercano al mínimo global<sup>26</sup>. Uno de ellos es el método de Monte Carlo (multiple minimum MCMM).

En el método de Monte Carlo (MC), partiendo de una geometría dada, nuevas configuraciones son generadas con movimientos al azar de uno o más átomos, es decir, variando parámetros geométricos como longitud o ángulos de enlace o de giro. En MC la nueva geometría es aceptada como punto de partida para un nuevo paso de perturbación si ésta es menor en energía que la de partida. De lo contrario el factor de Boltzmann  $e^{-\Delta E / K_B T}$  es calculado y comparado con un número al azar entre 0 y 1. Si  $e^{-\Delta E / K_B T}$  es menor que este número, la nueva geometría es aceptada, de otra forma el siguiente paso se realiza desde la geometría anterior.<sup>26</sup>

Una de las ventajas de este método es que durante la búsqueda tiene la capacidad de saltar barreras energéticas y así explorar diferentes regiones del espacio conformacional.<sup>27</sup>

Una vez encontrada la conformación más cercana al mínimo global es posible realizar una minimización de energía y calcular las propiedades del sistema con un nivel de teoría y una base adecuadas para el mismo.

## CAPÍTULO III.

### OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### Planteamiento del problema

En química orgánica se conoce la reactividad química de varios grupos funcionales ante, por ejemplo, la formación de puentes de hidrógeno u otro tipo de interacciones a largo alcance; sin embargo, cuando varias funcionalidades se encuentran unidas en una sola entidad supramolecular, comienza a operar el concepto de colectividad o cooperatividad química en donde la reactividad colectiva difiere de aquella correspondiente a la de las partes aisladas. Esta reactividad colectiva debe ser evaluada para, posteriormente, poder diseñar y proponer nuevos sistemas supramoleculares que lleven a cabo funciones específicas de reconocimiento molecular cuya importancia incide en áreas como encapsulamiento y acarreamiento de fármacos o bien en catálisis homogénea.

#### Objetivos

1. Mediante simulación molecular, proponer diferentes macrociclos con dimensiones y densidad de carga específicas, dentro de sus cavidades, para albergar cationes de metales de la primera serie de transición ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) y  $\text{Mg}^{2+}$  con fines comparativos.
2. Calcular las energías de interacción entre cationes metálicos y macrociclos, considerando la metodología de variación. Se considera el macrociclo de porfirina con fines comparativos.
3. Llevar a cabo la mono-sustitución de los macrociclos con ramificaciones dendriméricas funcionalizadas, con el propósito final de proponer compuestos supramoleculares multifuncionales que “trabajen” de manera colectiva para llevar a cabo procesos de reconocimiento molecular y catálisis.
4. Calcular la energía de interacción entre los cationes metálicos y los nuevos sistemas supramoleculares y establecer una comparación del grado de participación de las partes que conforman dichos sistemas supramoleculares para proponer así los mejores candidatos para llevar a cabo la formación de complejos de inclusión tipo metal-ligante.

## **CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. DETALLES COMPUTACIONALES**

Todas las estructuras: macrociclos, complejos y macrociclos sustituidos, fueron generadas en Jaguar 5.0 Release 1.8. Se realizó un análisis conformacional con MC con la finalidad de explorar la superficie de energía potencial y obtener una estructura localizada lo más cercano posible al mínimo global de energía. La estructura obtenida se estudió con métodos de funcionales de la densidad híbridos, que de acuerdo a la teoría son los más adecuados para estudiar sistemas moleculares con interacciones no covalentes, como es el caso. En específico se utilizó B3LYP con LACV3P\* como base para calcular la energía total del sistema y NBO (Natural Bonding Orbitals) para estudiar la distribución de cargas. La elección de la base se hizo bajo la consideración de que en las simulaciones estarían presentes cationes de metales de transición. Se utilizó siempre la misma base para mantener constante el error.

### **4.2. METODOLOGÍA**

Todos los cálculos fueron realizados en el vacío. Mediante el empleo del programa antes mencionado se realizó un análisis conformacional de diferentes macrociclos, posteriormente se realizaron los cálculos pertinentes para determinar las energías de interacción entre los macrociclos y diferentes cationes. Con base en los resultados anteriores se eligió al más estable para llevar a cabo la mono y di-sustitución con ramas dendríméricas y finalmente se estudiaron los compuestos de inclusión en los seudodendrimeros.

### **4.3. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

#### **4.3.1. Diseño y estudio de macrociclos**

Los procesos de reconocimiento molecular resultan ser muy complejos de analizar debido a que involucran no uno, sino varios parámetros a la vez. Desde ese punto de vista los parámetros

involucrados son: a) *complementariedad*: tanto de tamaño y forma como química; b) *topología*: es decir el efecto del tipo de receptor y la posición de los heteroátomos; c) *reorganización y preorganización*: relacionada con la flexibilidad o rigidez de los receptores. Además, otros factores están presentes, como la geometría del complejo y el campo del catión entre otros.

Los resultados obtenidos denotan de manera conjunta el efecto de todos los parámetros presentes en el proceso de reconocimiento molecular y estabilidad de los complejos, lo que resulta en la imposibilidad de determinar el efecto de cada parámetro en forma aislada. Con la finalidad de disminuir el número de variables y por la imposibilidad de formar complejos con otra geometría (por ejemplo octaédrica), dado el número de átomos donadores, la geometría del complejo se fijó en cuadrada plana de campo alto. El estado de oxidación considerado para todos los metales de transición fue II. Bajo esta perspectiva se realizó el análisis conformacional y energético de diferentes macrociclos. Algunos de los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 4.3.1. y en la figura 4.3.1. se muestran las conformaciones finales de dichos macrociclos.

<b>Macrociclo</b>	<b>Energía (kcal/mol)</b>	<b>Carga total de los heteroátomos</b>
18C6	-579322.85555	-3.50256e
1,4,7,10,13,16 exaazo18C6	-504494.51778	-4.02038e
1,4,7,10,13,16 exatio18C6	-1795042.02999	
15C5	-482764.47038	-2.94236e
1,4,7,10,13 pentaazo15C5	-420417.30958	-3.40412e
1,4,7,10,13 pentatio15C5	-1496142.84554	
12C4	-386211.54423	-2.39412e
1,4,7,10 tetraazo12C4	-336316.07504	-2.64048e
1,4,7,10 tetratio12C4	-1196912.51445	
1,7 ditio12C4	-791564.16598	-0.87628e
1,7 diazo12C4	-361274.19116	-2.52946e
1,7 diazo-4,10ditio12C4	-766627.62523	-1.08154e
Porfirina	-621080.23703	-2.17549e

<b>Catión</b>	<b>Energía (kcal/mol)</b>	<b>Diámetro Å</b>
Ni <sup>2+</sup>	-105527.10193	1.38
Cu <sup>2+</sup>	-122413.09010	1.44
Fe <sup>2+</sup>	-76777.00433	1.52
Zn <sup>2+</sup>	-40553.65290	1.48
Mg <sup>2+</sup>	-125025.64553	1.30

Considerando estos resultados preliminares, se llevó a cabo una discriminación de macrociclos, aplicando criterios de complementariedad química y de forma y tamaño, factores que presumiblemente influyen de manera importante en el desempeño de sistemas con propiedades de reconocimiento molecular. Así, se descartaron del estudio los macrociclos 18C6, 1,4,7,10,13,16-exaazo18C6 y 1,4,7,10,13,16-exatio18C6 porque el tamaño de la cavidad es grande comparado con el diámetro de los cationes, además presentan una estructura muy asimétrica y la formación de complejos implicará un gasto energético por preorganización mayor que para los macrociclos con cavidades menores, dicho gasto, de acuerdo a la literatura, produce una disminución en la energía final del complejo. Lo mismo pasaría con el 15C5. En cuanto a complementariedad química, los tio-macrociclos poseen una densidad de carga positiva en la cavidad, lo que retardará el proceso de reconocimiento de especies con carga positiva; además se sabe<sup>4</sup> que forman complejos estables con cationes tales como Ag<sup>+</sup> o Hg<sup>2+</sup> y no con los cationes estudiados en el presente trabajo.

Los macrociclos 1,4,7,10,13-pentaazo15C5 y 1,4,7,10-tetraazo12C4 se estudiaron para determinar el efecto del tamaño de la cavidad y el número de heteroátomos en el proceso de reconocimiento. Aún cuando la cavidad del 1,4,7,10-tetraazo12C4 es grande se sabe que alberga cationes de transición<sup>28</sup> de manera muy estable. La porfirina se estudia con fines comparativos únicamente.



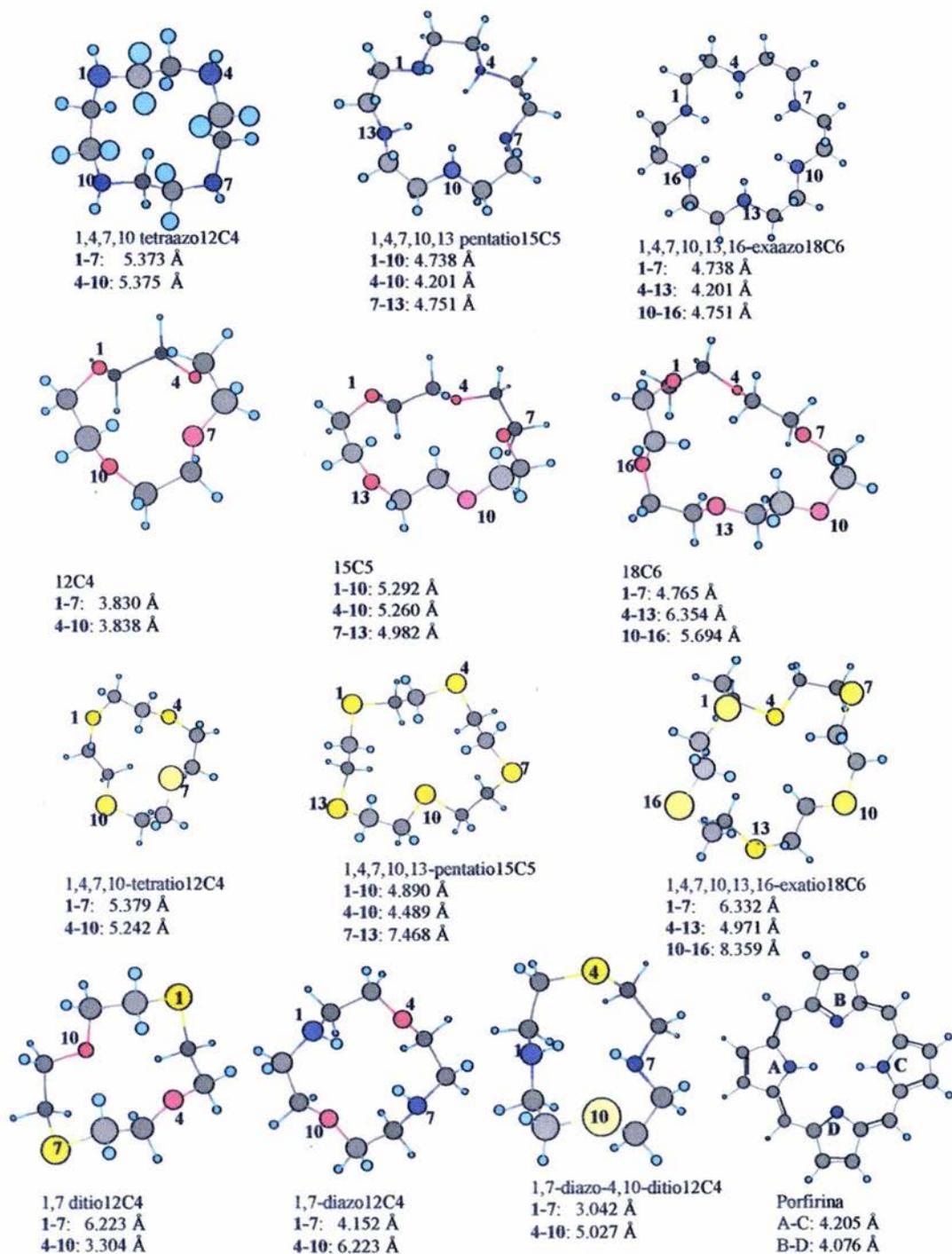


Figura 4.3.1. Estructura conformacional de los macrociclos.

### 4.3.2 Formación y estudio de complejos

Una vez seleccionados los macrociclos se realizó un estudio energético de la formación de complejos con diferentes cationes metálicos. La tabla 4.3.1 contiene las energías de interacción para cada complejo que, de acuerdo al teorema de variación se define como:

$$E_{\text{interacción}} = E_{\text{supramolécula}} - (E_{\text{macrociclo}} + E_{\text{catión}})$$

**Tabla 4.3.1. Energías de interacción (kcal/mol)**

cación/ciclo	1,4,7,10-tetraazo 12C4	1,7-diazo 12C4	1,7diazó- 4,10ditio 12C4	1,7 ditio12C4	1,4,7,10,13 -pentaazo 15C5	O12C4	Porfirina
Ni <sup>2+</sup>	-463.07042	-411.71285	-414.23266	-390.26765	-461.88165	-373.51102	-412.160481
Cu <sup>2+</sup>	-402.20046	-353.07629	-364.41361	-342.87789	-406.10721	-319.52841	-360.722185
Fe <sup>2+</sup>	-405.44791	-358.75732	-365.49813	-328.16423	-391.58508	-311.46023	-350.879893
Zn <sup>2+</sup>	-335.66747	-297.70487	-299.27565	-282.05440	-345.44848	-256.54213	-294.585077
Mg <sup>2+</sup>	-294.23793	-271.62099	-263.02020	-252.09867	-309.87122	-248.45330	-264.179195

El primer parámetro de importancia para determinar la factibilidad de formación de un complejo es la energía de interacción. De la tabla 4.3.1 se observa que:

- Todos los complejos son factibles de formarse puesto que la energía de interacción es negativa.
- El complejo más estable es el formado entre el 1,4,7,10-tetraazo12C4 y el Ni<sup>2+</sup> y el menos estable se forma entre el 12C4 y el Mg<sup>2+</sup>. De los cinco cationes es el Ni<sup>2+</sup> el que se compleja con mayor estabilidad.
- El orden de estabilidad de los complejos con la porfirina es: Ni<sup>2+</sup> > Cu<sup>2+</sup> > Fe<sup>2+</sup> > Zn<sup>2+</sup> > Mg<sup>2+</sup>. Esa tendencia es la misma que se reporta en la literatura con lo que se corrobora la confiabilidad de los cálculos<sup>11</sup>.

El efecto causado por los diferentes parámetros se encuentra descrito a continuación.

### Preorganización

En la figura 4.3.2 se muestran las estructuras de algunos complejos. Comparando las conformaciones de los macrociclos antes y después de la complejación se observa claramente que los macrociclos sufren cambios conformacionales por lo que se puede afirmar que se trata de sistemas flexibles que ante la presencia del catión se reacomodan para estabilizar al sistema. Sin embargo, aunque es claro que existe un gasto por preorganización, el teorema de variación no permite calcular el gasto correspondiente en cada caso.

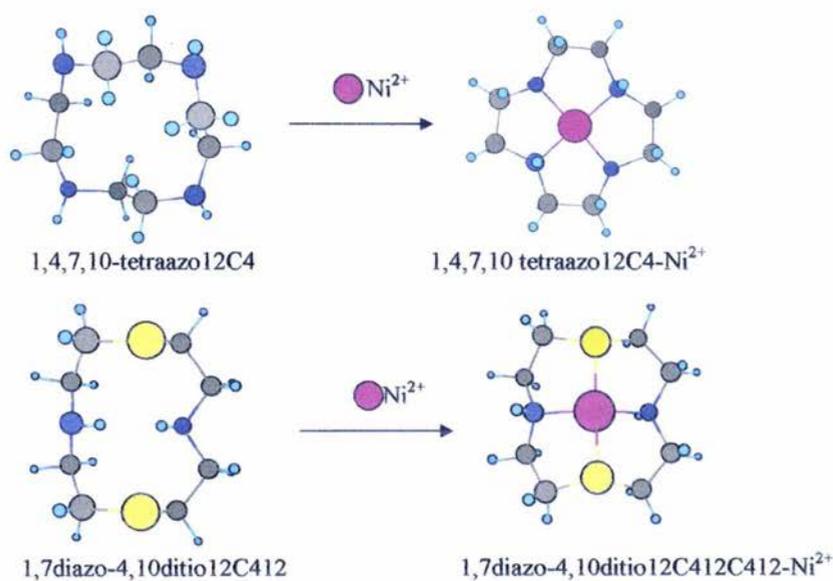


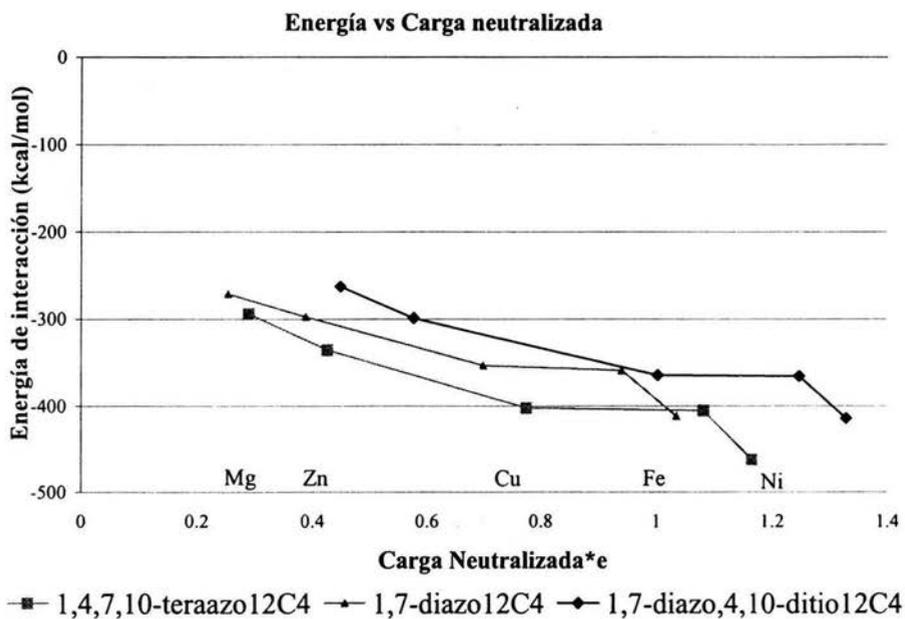
Figura 4.3.2. Cambio conformacional en la formación de complejos.

### Complementariedad

Las dos formas de complementariedad entre receptor y sustrato son: química y de forma y tamaño. El efecto de la primera, en este caso, se puede analizar en términos de cargas, en específico en la carga neutralizada del catión por los átomos donadores. Para los macrociclos de cuatro heteroátomos que contienen nitrógenos como átomo donador se observa una relación

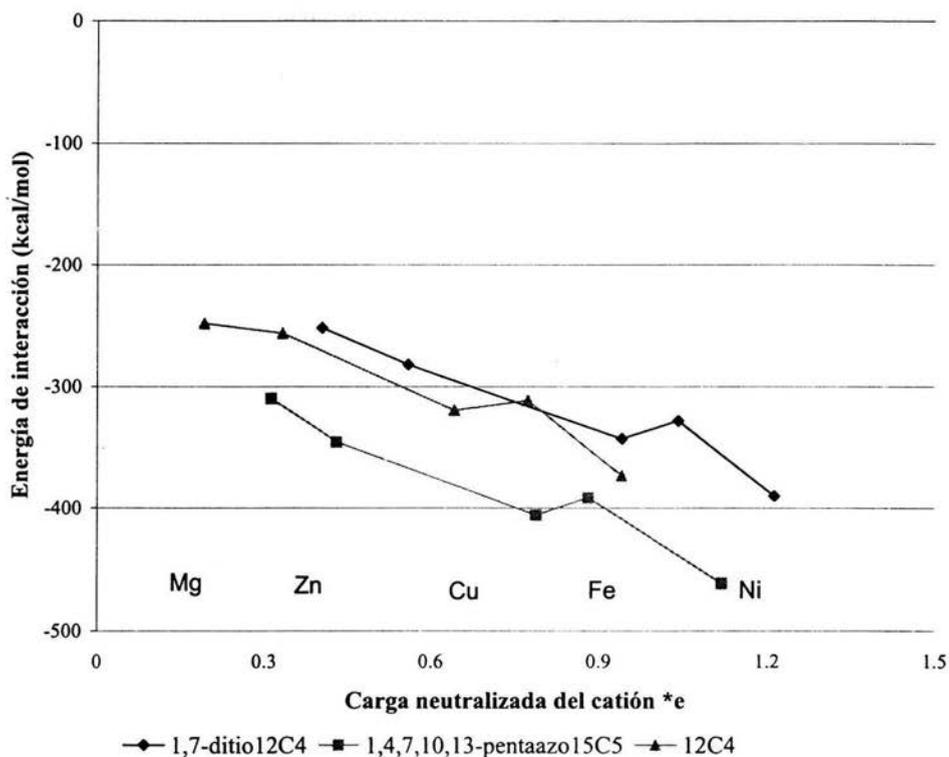
directamente proporcional entre la estabilidad del macrociclo y la carga neutralizada. En la grafica 4.3.1, construida a partir de la tabla 4.3.3, se aprecia dicha tendencia.

catión/ciclo	1,4,7,10-tetraazo 12C4	1,7-diazo 12C4	1,7diazo- 4,10ditio 12C4	1,7 ditio12C4	1,4,7,10,13- pentaazo15C5	O12C4
Ni <sup>2+</sup>	1.16519	1.03469	1.32823	1.21296	1.1194	0.94099
Cu <sup>2+</sup>	1.08149	0.94061	1.24641	1.04207	0.88195	0.7747
Fe <sup>2+</sup>	0.77499	0.69852	1.00254	0.94135	0.78898	0.64198
Zn <sup>2+</sup>	0.42583	0.38824	0.57665	0.55916	0.42986	0.33276
Mg <sup>2+</sup>	0.28946	0.253549	0.44835	0.40353	0.31235	0.19195



Grafica 4.3.1. Energía de interacción contra carga neutralizada en el catión en azo-macrociclos con cuatro heteroátomos.

### Energía vs Carga neutralizada



Grafica 4.3.2. Energía de interacción contra carga neutralizada del catión.

En la gráfica 4.3.2 se observa una desviación a la tendencia mostrada en los azo-macrociclos, esto puede tener su origen en la naturaleza del átomo o en la simetría de orbitales.

Para el caso del 1,4,7,10-tetraazo12C4 el orden de estabilidad es  $Ni^{2+} > Fe^{2+} > Cu^{2+} > Zn^{2+} > Mg^{2+}$ . De acuerdo a estudios previos<sup>28</sup> la estabilidad de los complejos tiene una dependencia directa con la relación de tamaños. Para un mismo macrociclo, si un catión de diámetro  $x$  es el más estable, tanto los de diámetro menor como los de diámetro mayor serán menos estables que el de diámetro  $x$ , disminuyendo la estabilidad conforme se aumente el diámetro del catión<sup>28,6</sup>.

Por los resultados obtenidos en el presente trabajo y por el nivel de teoría usado es posible refutar esta hipótesis, ya que si la tendencia se cumpliera la estabilidad tendría el siguiente orden:  $\text{Ni}^{2+} > \text{Cu}^{2+} \approx \text{Mg}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Fe}^{2+}$ , de acuerdo a los diámetros de los cationes y considerando como óptimo al  $\text{Ni}^{2+}$  que es el que presenta la menor energía. Este fenómeno es una consecuencia de la flexibilidad en los macrociclos que provoca que la selectividad basada en la relación tamaño de la cavidad-diámetro del catión no exista, puesto que para macrociclos flexibles no es posible definir una cavidad, sin embargo, la estabilidad se vuelve función de otro parámetro de mayor peso: la simetría de orbitales. El efecto de la simetría de orbitales se nota claramente cuando se comparan los complejos formados entre el  $\text{Ni}^{2+}$  y los azo-macrociclos de 12 y 15 miembros, en cuyo caso se esperaba que la estabilidad fuese mayor en el complejo con el 1,4,7,10,13-pentaazo15C5 por la interacción adicional del quinto nitrógeno; sin embargo los resultados muestran lo contrario.

La figura 4.3.3 es la representación de los orbitales frontera HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) para los dos azo-macrociclos. El cálculo de los orbitales permite determinar la capacidad donadora (HOMO) y receptora (LUMO) del macrociclo. Considerando la simetría de los orbitales frontera tanto de los macrociclos (ligantes) como de los metales, en la medida en que dicha simetría coincide, la estabilidad de los complejos formados es mayor gracias a una mayor eficiencia de interacción. En este caso, la simetría mostrada por los orbitales frontera del macrociclo 1,4,7,10-tetraazo12C4 es muy apropiada para interactuar con los orbitales del metal que se sitúa en el centro del macrociclo, con una geometría cuadrada plana. Uno de los resultados inmediatos es el acortamiento en las distancias de enlace.

Se puede establecer que las energías de interacción para los sistemas en cuestión son función de las distancias del metal (M) al ligante (L), como se observa en las gráficas 4.3.3-4.3.5. Para los cationes metálicos del primer grupo de transición, la estabilidad es inversamente proporcional a la distancia M-L y esta misma tendencia se observa en la carga neutralizada. (gráfica 4.3.6)

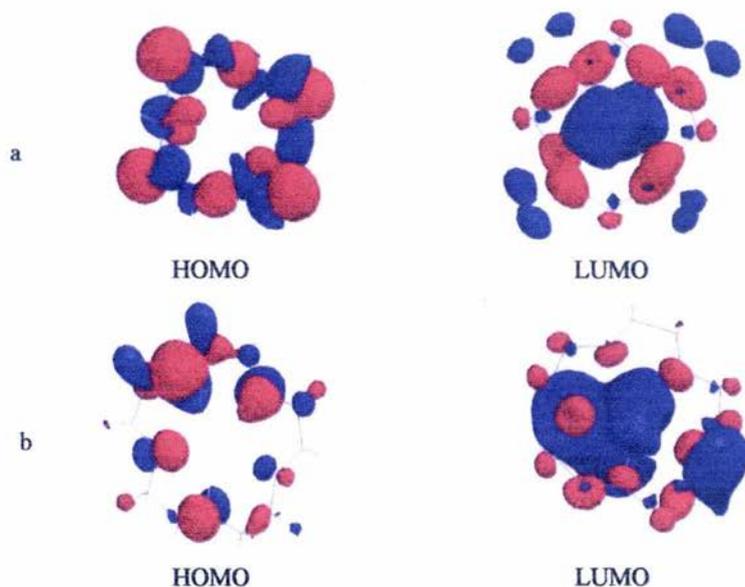
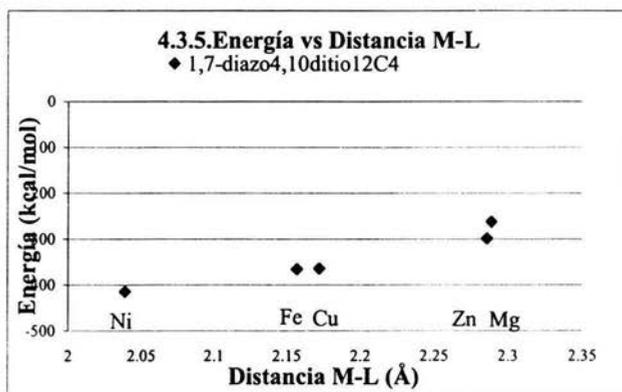
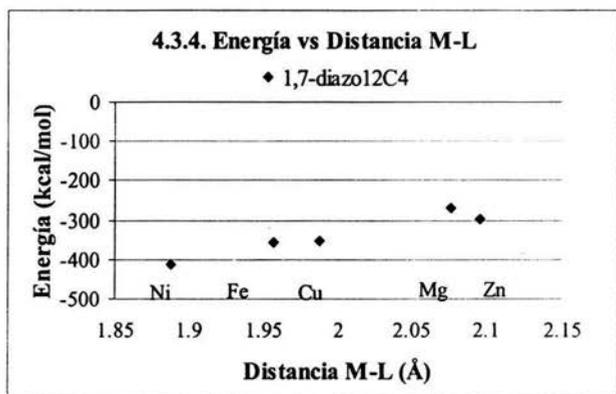
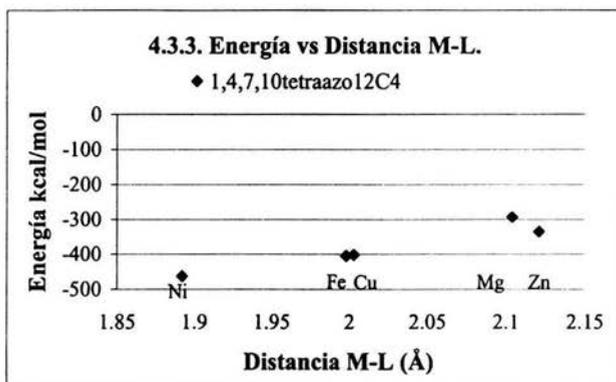
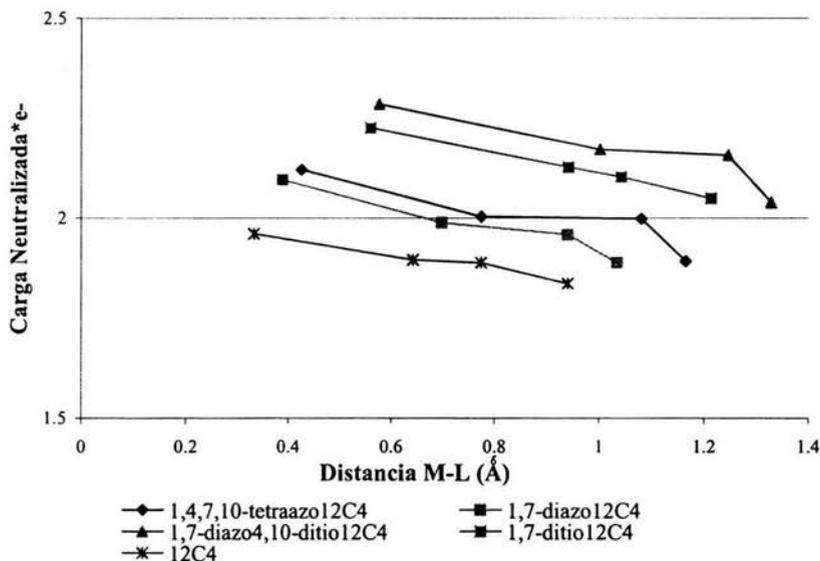


Figura 4.3.3. Representación de los orbitales HOMO y LUMO para a) 1,4,7,10-tetraazo12C4 y b) 1,4,7,10,13-pentaazo15C5

Tabla 4.3.2. Energías y distancias M-L						
Macrociclo	1,4,7,10-tetraazo12C4		1,7-diazo12C4		1,7-diazo4,10ditio12C4	
Catión	M-L (Å)	Energía kcal/mol	M-L (Å)	Energía kcal/mol	M-L (Å)	Energía kcal/mol
Ni <sup>2+</sup>	1.892	-463.0704	1.888	-411.7128	2.039	-414.2326
Fe <sup>2+</sup>	1.998	-405.4479	1.958	-358.7573	2.157	-365.4981
Cu <sup>2+</sup>	2.003	-402.2004	1.988	-353.0762	2.172	-364.4136
Zn <sup>2+</sup>	2.121	-335.6674	2.096	-297.7048	2.286	-299.2756
Mg <sup>2+</sup>	2.104	-294.2379	2.076	-271.6209	2.289	-263.0202



#### 4.3.6. Carga neutralizada vs Distancia M-L



Hasta aquí se ha establecido que los parámetros que determinan la energía de interacción entre compuestos corona y cationes metálicos son función de la simetría de orbitales, la distancia M-L y la carga neutralizada del catión por los átomos donadores. El macrociclo 1,4,7,10-tetraazo12C4 es el que presenta las mejores condiciones para interactuar y formar complejos con cationes metálicos de transición, es decir, presenta alta simetría de orbitales y una importante densidad de carga localizada en los átomos de nitrógeno, que recae en una mayor neutralización de carga en el catión y una interacción de mayor intensidad con distancias de enlace más cortas.

Con la finalidad de proponer unidades supramoleculares multifuncionales que “trabajen” de manera colectiva para llevar a cabo procesos de reconocimiento molecular y catálisis; y a la vez evaluar el grado de participación de las diferentes partes, se realizó el estudio de diferentes ramas dendríméricas funcionalizadas, unidas al 1,4,7,10-tetraazo12C4 y la formación de compuestos de inclusión.

### 4.3.3. Formación y estudio de estructuras supramoleculares

Las estructuras supramoleculares se formaron a partir, por un lado del 1,4,7,10-tetraazol12C4 (conocido como cyclen) por las características receptoras que presenta para los cationes de transición; y por otro lado ramas dendriméricas con diferentes funcionalidades unidas a los átomos de nitrógeno del macrociclo. La figura 4.3.4 muestra las cinco diferentes ramas utilizadas. El cyclen fue mono-sustituido para su estudio con las ramas D y E, por la cantidad de grupos funcionales por rama que contienen; y di-sustituido en el caso de las ramas A, B y C.

Cuando el cyclen es mono y di-sustituido con las ramas dendriméricas adopta diferentes geometrías y, excepto para la di-sustitución con la rama A, todas muestran tendencia a formar estructuras globulares favorecidas por un mayor número de interacciones electrostáticas y del tipo puente de hidrógeno. Se observa (figura 4.3.5) que las ramas se doblan hacia el centro en forma de sombrilla. En el caso de la rama B, la estructura globular que presenta no es muy marcada por la falta de una cadena alifática que le da mayor flexibilidad. En todos los casos el cyclen conserva su cavidad, aunque un poco deformada, lo que le da la posibilidad de ser un sitio de inclusión para cationes. Además de la cavidad del cyclen, todos los pseudodendrimeros formados poseen otros dos sitios factibles de albergar cationes u otras moléculas orgánicas pequeñas; estos son: en la periferia de las ramas o entre las ramas y el cyclen. Los tres sitios se observan claramente en la geometría del cyclen di-sustituido con la rama A, sin embargo en todos los casos los tres sitios son factibles dadas las densidades de carga que presentan los posibles átomos donadores y por la flexibilidad de las ramas dendriméricas, aun en el caso de la rama B. La figura 4.3.6 es una representación esquemática de los pseudodendrimeros donde se muestra la densidad de carga sobre cada heteroátomo, dichas densidades de carga, al formarse el compuesto de inclusión, aumentan o disminuyen según el sitio donde se albergue el catión, éste fenómeno se debe a que al formarse el compuesto de inclusión se da un tipo de interacción conocida como transferencia de carga<sup>8</sup>, la cual postula que la transferencia de carga se da en ambos sentidos hasta que el sistema se estabiliza.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> (Las estructuras presentadas no tienen los hidrógenos para una mayor claridad de las conformaciones y grupos funcionales)

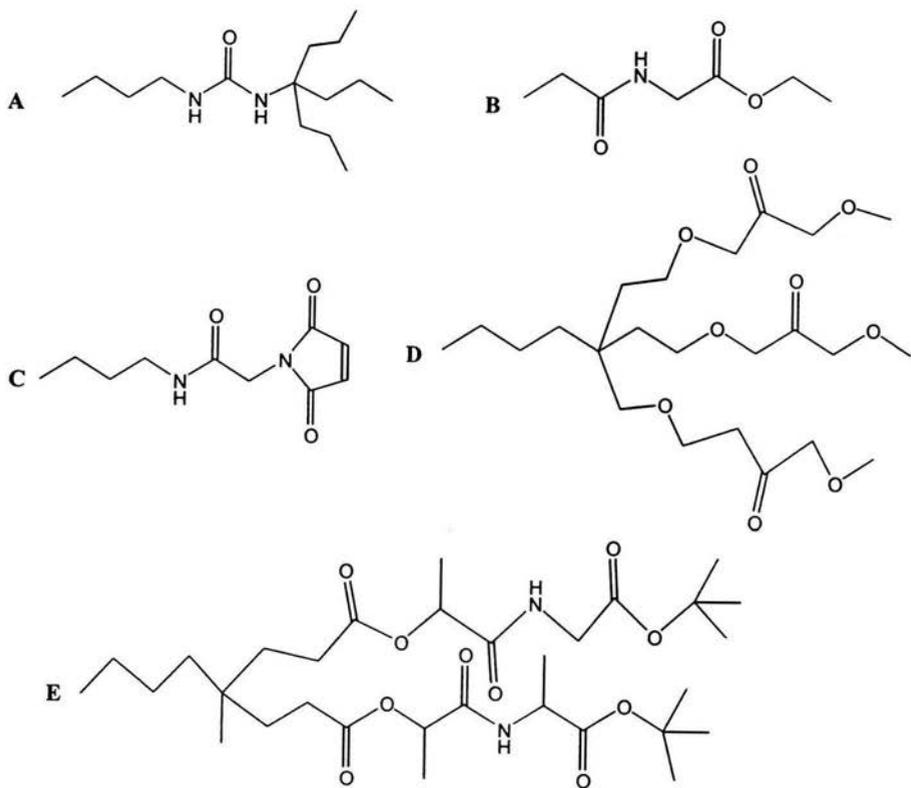


Figura 4.3.4. Ramas dendriméricas.

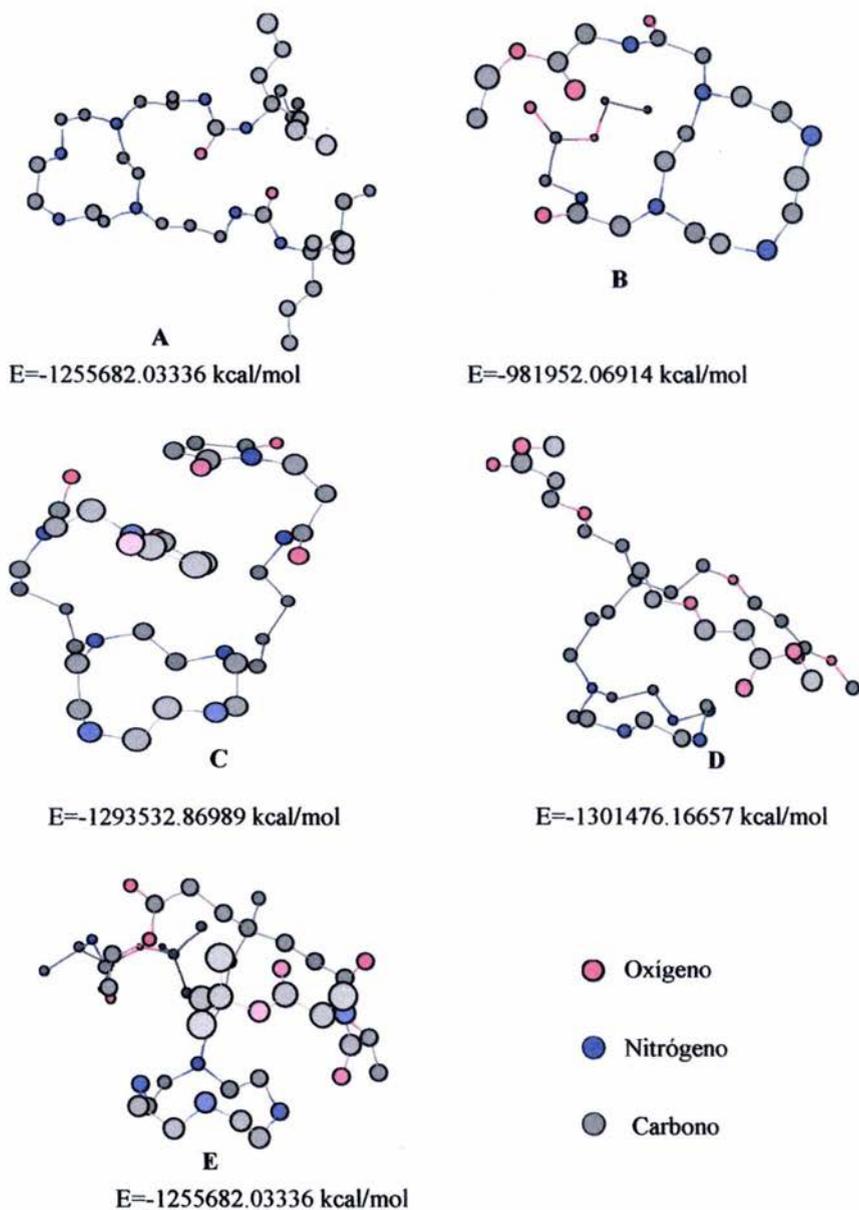


Figura 4.3.5. Geometrias de equilibrio del cyclen sustituido con las diferentes ramas dendriméricas y sus energías.

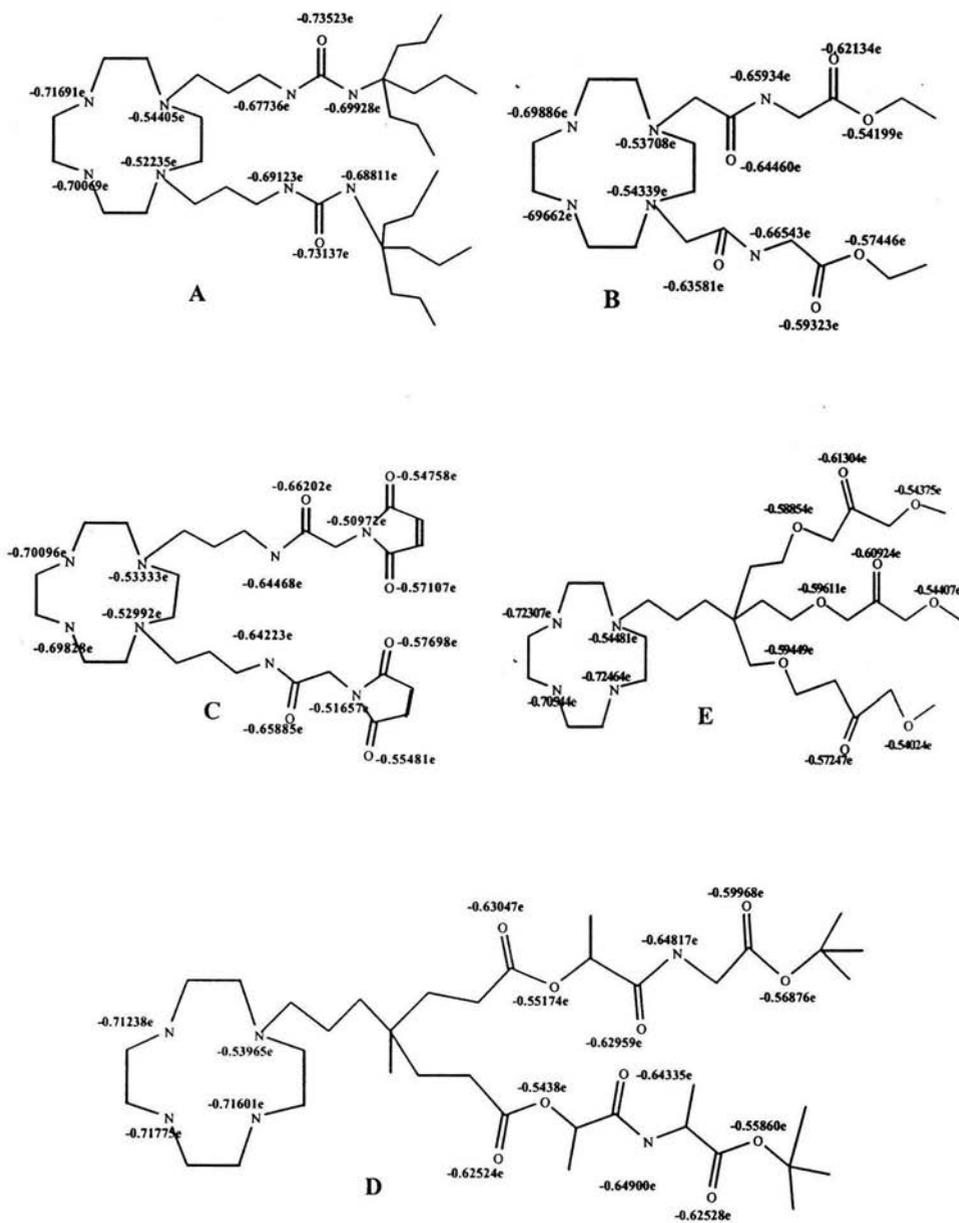


Figura 4.3.6. Densidad de carga sobre los heteroátomos calculada usando NBO.

Una vez definidos los posibles sitios de reconocimiento molecular en los pseudodendrimeros se llevó a cabo la formación de compuestos de inclusión en diferentes sitios y mediante dinámica molecular se generó una estructura de entrada para ser optimizada con B3LYP/LACV3P\*. Las conformaciones de equilibrio se muestran en las figuras 4.3.7 - 4.3.11.

El compuesto de inclusión que presenta mayor energía de interacción, en el cyclen di-sustituido con la rama A, y de todos lo estudiados, es el que se forma cuando el catión se alberga en la cavidad del cyclen, donde el número de interacciones es mayor que en cualquier otro punto. En éste compuesto es clara la participación de las dos partes para albergar de la forma más estable al catión (cooperatividad química). La posibilidad de albergar cationes justo en el centro abre la posibilidad de utilizar este tipo de supramoléculas para catalizar reacciones de manera muy selectiva ya que no cualquier molécula podrá penetrar hasta el sitio activo, además de que en un momento dado si se cambia el ambiente el catión puede salir de la supramolécula. En los otros dos sitios de reconocimiento (dadas las distancias del catión al átomo donador), el catión esta interaccionando fuertemente con los oxígenos aún cuando se sabe que de manera separada éstos no son muy aptos para complejar cationes de transición, sin embargo, esa fuerte interacción es posible por el ambiente que el dendrímero confiere en los átomos donadores.

Los compuestos de inclusión formados con las supramoléculas, a diferencia de aquellos formados con los macrociclos, no presentan una relación entre la energía y la distancia o la carga del catión neutralizada, pero se observa que la estabilidad del sistema es mayor cuando la geometría tiende a ser globular. Además, cuando el catión se alberga en las ramas, los oxígenos son “preferidos” sobre los nitrógenos para complejar al catión. Este comportamiento aparentemente anómalo se debe a que en las supramoléculas formadas, las propiedades características que definen su comportamiento como receptor son diferentes a las que definen el comportamiento de una molécula aislada y la naturaleza química de los heteroátomos se ve alterada por el ambiente generado por la interacción de las subunidades en conjunto. Así, mientras mayor sea el empaquetamiento (estructura más compacta), mayor será la estabilidad del sistema porque el número de interacciones en él será mayor, siempre que las interacciones repulsivas no tengan mayor peso que las atractivas.

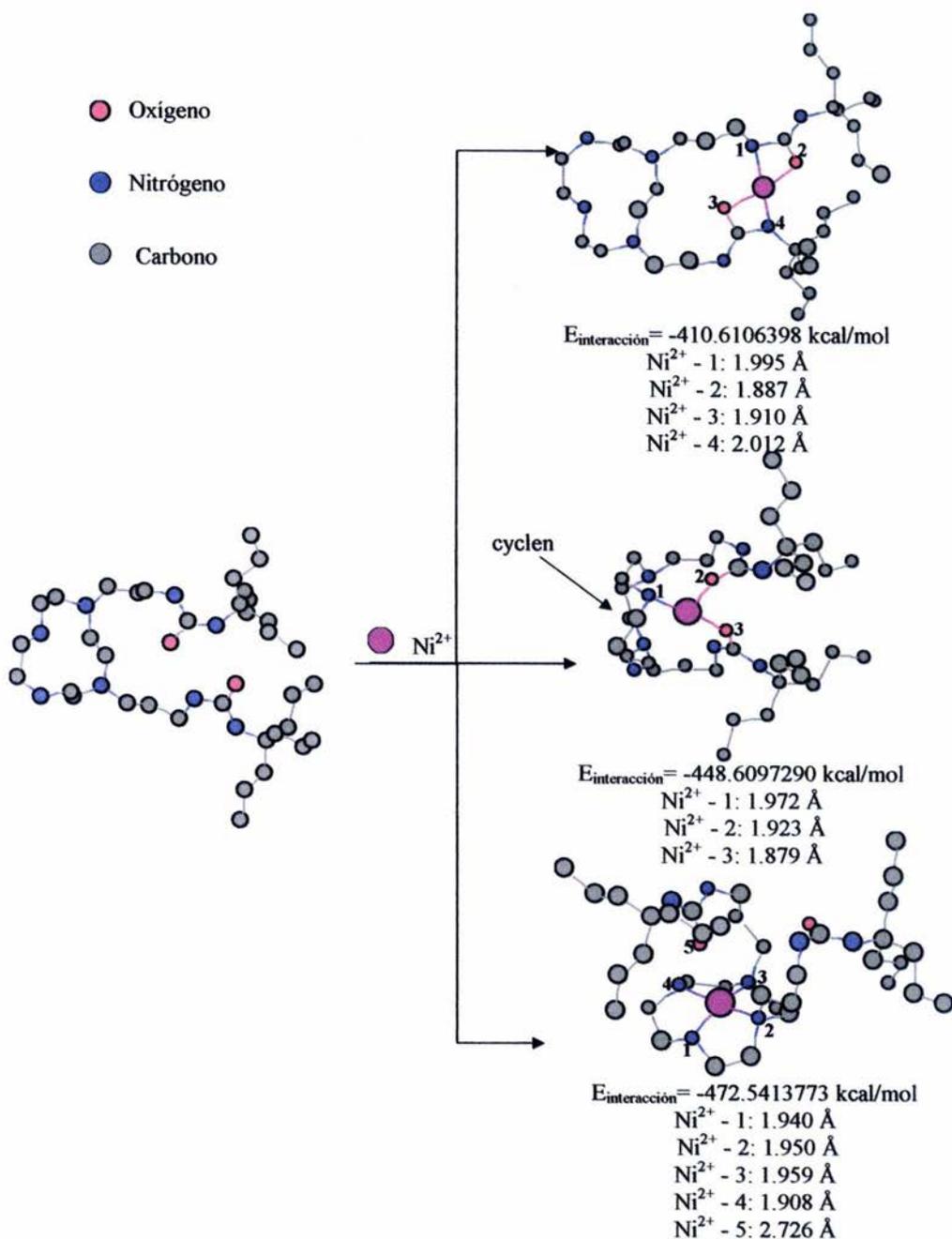


Figura 4.3.7. Estructuras de equilibrio para los compuestos de inclusión en el cyclen di-sustituido con la rama A

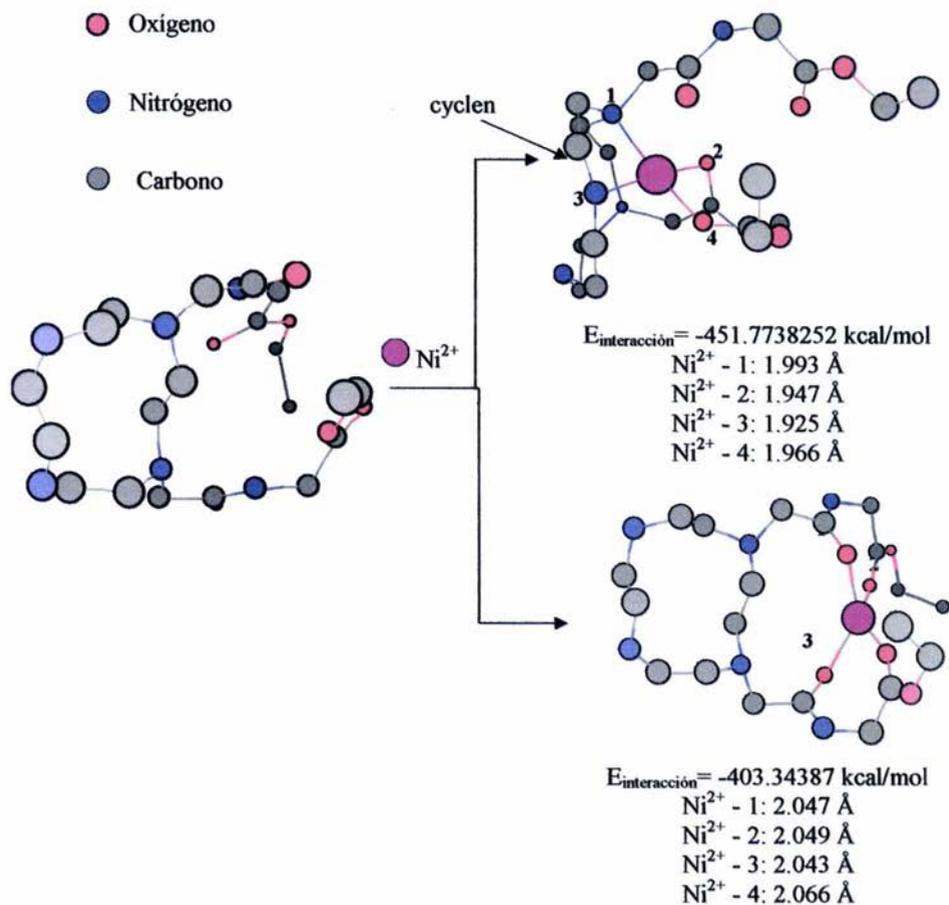


Figura 4.3.8. Estructuras de equilibrio para los compuestos de inclusión en el cyclen di-sustituido con la rama B

Comparando las energías de interacción de los compuestos de inclusión del  $\text{Ni}^{2+}$  en las supramoléculas y en el cyclen se observa que en la mayoría de los casos es mayor la energía de interacción con el cyclen, sin embargo, para aplicaciones puede resultar conveniente la presencia de las ramas para evitar, por ejemplo, que se rompa el compuesto de inclusión fácilmente, o en aplicaciones catalíticas pueden actuar como un medio selectivo, esto es, permitiendo el paso al sitio catalítico solo de reactivos de tamaño específico.

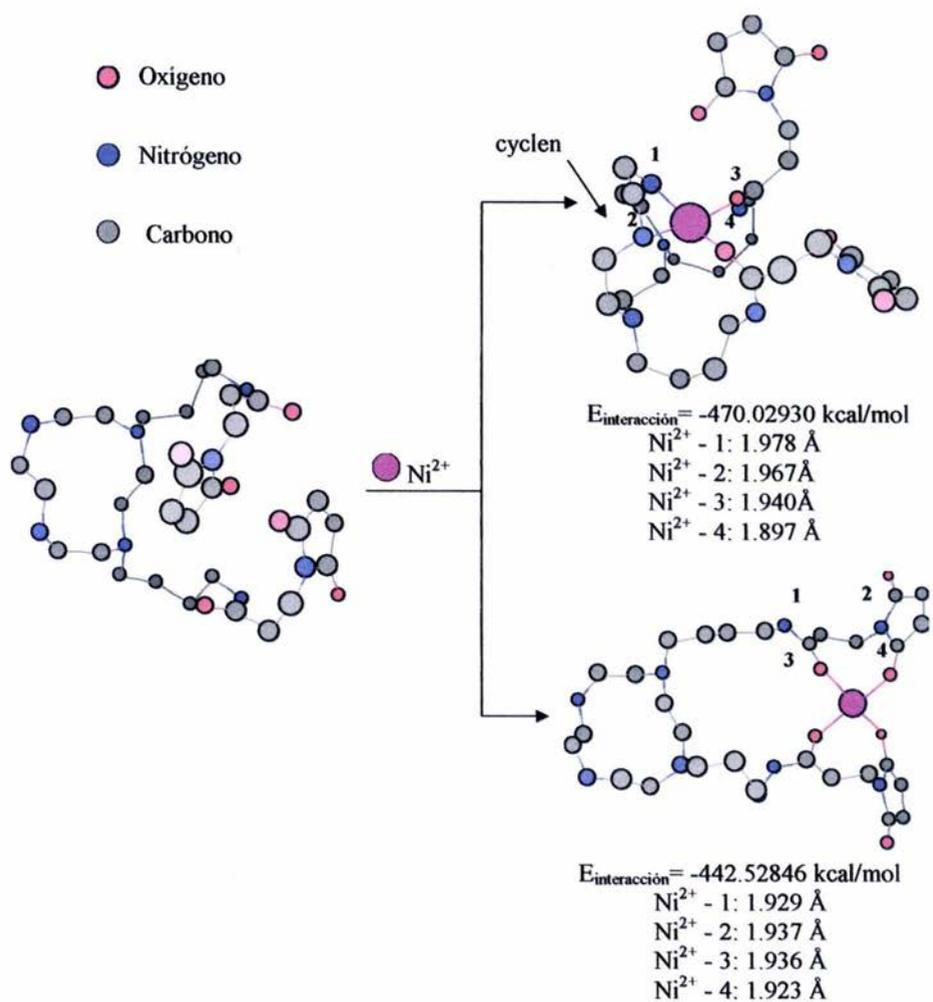


Figura 4.3.9. Estructuras de equilibrio para los compuestos de inclusión en el cyclen di-sustituido con la rama C

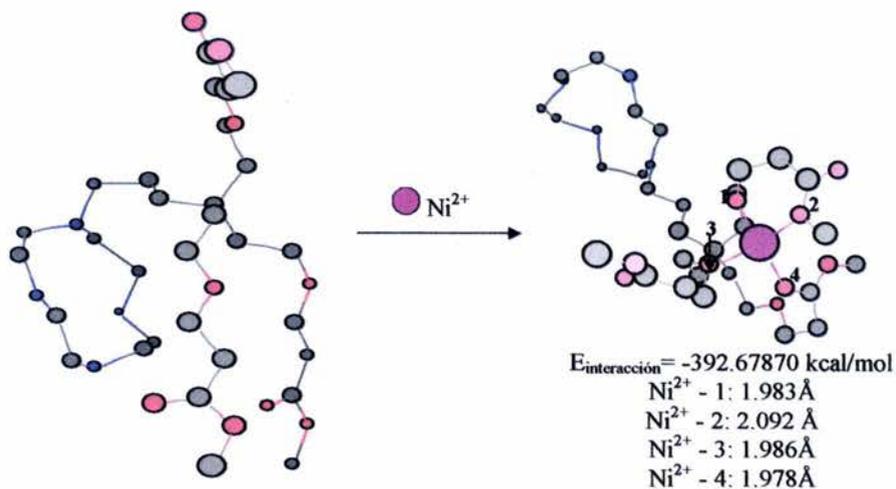


Figura 4.3.10. Estructuras de equilibrio para los compuestos de inclusión en el cyclen mono-sustituido con la rama D

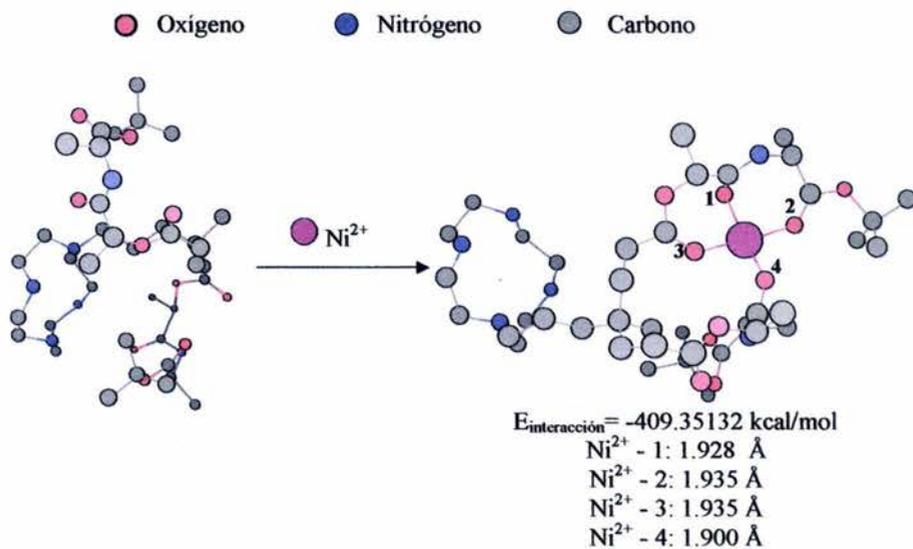


Figura 4.3.11. Estructuras de equilibrio para los compuestos de inclusión en el cyclen mono-sustituido con la rama E.

La diferencia de energías de interacción entre los compuestos de inclusión en el cyclen (-463.07042 kcal/mol) y en la supramolécula formada por el cyclen di-sustituido con la rama A, albergando al catión en la cavidad (-472.5413773 kcal/mol), nos da una idea de la participación de las ramas en la formación de compuestos de inclusión; la diferencia, -9.4709573 kcal/mol, presumiblemente equivale a la contribución por la presencia de las ramas dendriméricas.

Con los resultados obtenidos, puede entonces decirse que, para que un sistema supramolecular conformado por un macrociclo y ramas dendriméricas pueda formar compuestos de inclusión metal-ligante estables, son necesarias las siguientes condiciones:

- Que el macrociclo tenga la capacidad de adaptarse a diferentes tamaños de cationes, en otras palabras, que sea flexible. Además de ser químicamente compatible con el catión en cuestión.
- Que las ramas dendriméricas se unan al macrociclo mediante cadenas alifáticas que den flexibilidad a la cadena para que ésta tenga la capacidad de encapsular al catión y en conjunto con el macrociclo le confieran mayor estabilidad al sistema.
- Que existan el mayor número de interacciones no covalentes posible.
- Que las ramas posean alta densidad de carga en puntos específicos.

Cabe mencionar que, por analogía con las energías obtenidas para el sistema con la rama A, en las cuales al acercarse el catión al centro de la cavidad la energía aumenta, se puede esperar que en la di-sustitución del cyclen con la rama C y el  $\text{Ni}^{2+}$  en el centro de la cavidad el sistema sea aún más estable que el equivalente con la rama A, ya que las energías de interacción que presenta, en los dos casos estudiados, son mayores que las obtenidas para sus análogos con la rama A.

## CAPITULO V. CONCLUSIONES

Con el presente estudio es posible concluir que:

- Los macrociclos de apenas 4 heteroátomos, separados por una cadena alifática de dos carbonos no son rígidos. Todos presentan flexibilidad que permite que la cavidad se adapte para complejar diferentes cationes de la primera serie de transición; sin embargo, no deja de influir la compatibilidad química, razón por la cual no siempre es posible albergar a los cationes justo en el centro.
- Como para ciclos flexibles no es posible definir un tamaño de cavidad no es posible definir una relación entre tamaño de la cavidad y tamaño del sustrato.
- La estabilidad de los compuestos de inclusión en los macrociclos es función directa de la simetría de orbitales, más que del número de heteroátomos o tamaño de la cavidad.
- Para azo-macrociclos la estabilidad en los compuestos de inclusión es directamente proporcional a la carga neutralizada en el catión e inversamente proporcional a la distancia metal-ligante. De tal forma que la distancia M-L y la carga neutralizada en el catión son inversamente proporcionales.
- En los sistemas supramoleculares conformados por 1,4,7,10-tetraazociclo4 mono y disustituido con diferentes ramas dendriméricas se encuentra que la energía de interacción aumenta al aumentar el empacamiento del sistema, es decir, al hacerse más globular, por que aumentan también el número de interacciones no covalentes, principalmente del tipo puente de hidrógeno.
- Para que un sistema pueda realizar funciones de encapsulamiento debe poseer ramas dendriméricas flexibles que puedan doblarse para encapsular al sustrato.
- Para las funciones de reconocimiento molecular, además de lo mencionado en el punto anterior, deben poseer sitios con densidad de carga específica, como es el caso de los macrociclos o cavidades que se forman en las ramas.
- Todas las supramoleculas estudiadas tienen la capacidad de albergar al  $Ni^{2+}$  de manera estable, pero también pueden albergar otros cationes. De todas ellas la que presenta la mayor energía de interacción al formar compuestos de inclusión con el  $Ni^{2+}$  es la formada

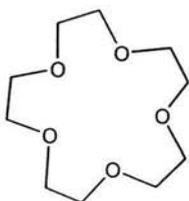
con el ,4,7,10-tetraazo12C4 di-sustituido con la rama A. Sin embargo, otra supramolécula que puede decirse que posee las características adecuadas para actuar como receptor de cationes metálicos es el cyclen di-sustituido con la rama C, por que las energías de interacción que presenta al albergar cationes fuera de la cavidad del macrociclo son muy elevadas comparadas con el primer caso antes mencionado, lo que da pauta para decir que cuando el catión se aloje en la cavidad la energía de interacción será mucho mayor.

### Nomenclatura de compuestos corona cíclicos<sup>1</sup>

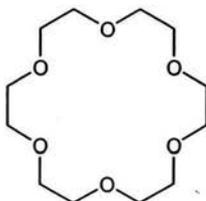
La nomenclatura de los éteres corona, de manera ambigua pero la más utilizada, fue propuesta por Pedersen. Para nombrarlos se siguen los siguientes puntos:

- En corchetes cuadrados el número de átomos que forman el macrociclo.
- La palabra corona.
- Un guión y el número de sitios donadores
- Si tiene sustituyentes adicionales se anteponen a los corchetes cuadrados.

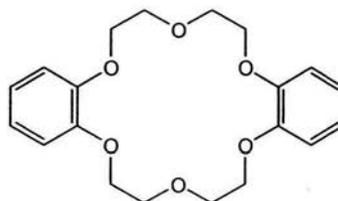
De manera abreviada se omiten los corchetes, se cambia la palabra corona por una "C" y se omite el guión. A continuación se muestran algunos ejemplos.



[15] Corona-5  
15C5



[18] Corona-6  
18C6

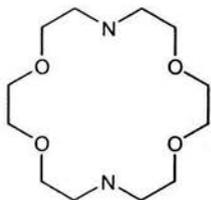


Dibenzo[18] Corona-6  
DB18C6

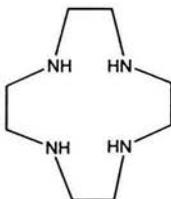
Cuando los átomos de oxígeno son reemplazados por azufre o nitrógeno siguiendo las reglas de Pedersen se siguen las siguientes reglas.

- Se asigna el número 1 a la posición en donde el O fue cambiado por S o N y se continúa la numeración a la derecha.
- Separados por comas se indican las posiciones de los nitrógenos o azufres.
- Un guión seguido del prefijo que indique cuantos nitrógenos o azufres hay el macrociclo.
- El sufijo azo, para nitrógeno, o tio, para el azufre, según corresponda y un guión.
- El número de miembros del anillo seguido de un guión y la palabra corona.

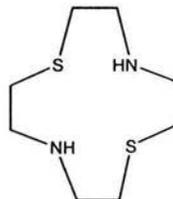
- Finalmente un guión y el número de átomos donadores.



1,10-diazo-18C6



1,4,7,10-tetraazo-12C4



1,7-diazo-4,10-ditio-12C4

Nombre comercial: ciclen

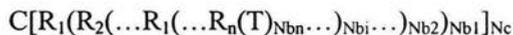
### Nomenclatura de dendrímeros.

Dado que los dendrímeros son altamente simétricos y poseen unidades repetitivas bien definidas algunos investigadores han referido sus moléculas con nombres triviales, por ejemplo, arbores, silvanoles, dendrímeros o fractales moleculares. Sin embargo, el incremento en la diversidad de funcionales y diseños pone de manifiesto la necesidad de una nomenclatura sistemática para este tipo de macromoléculas.

Una nomenclatura sistemática que representa adecuadamente a los dendrímeros fue propuesta por Newkome y colaboradores<sup>23</sup> y se describe a continuación.

Previo a las reglas son necesarias algunas definiciones.

*Fórmula lineal general de un polímero cascada:*



Donde :

C : fórmula de la unidad del centro

R<sub>i</sub> : fórmula de la unidad repetitiva (o rama)

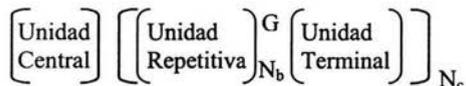
N<sub>bi</sub> : multiplicidad de ramificación de la i-ésima unidad repetitiva

N<sub>c</sub> : multiplicidad de ramificación de la unidad central

### Número de unidades terminales

$$Z = N_c \prod_{i=1}^n N_{bi}$$

Para polímeros cascada con la misma unidad repetitiva a través de la estructura, la forma lineal puede ser simplificada y se representa como:



G: número de generaciones.

Las reglas a seguir son:

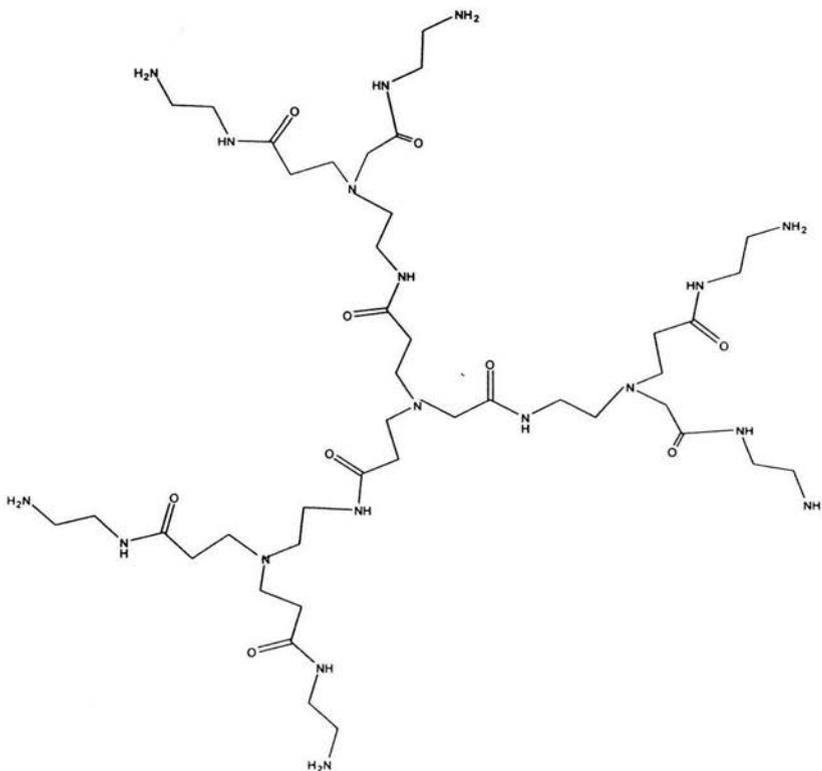
1. En la nomenclatura cascada, los componentes (nombres de unidades) son separados el uno de los otros por dos puntos y citados en secuencia desde la unidad central hasta la unidad terminal.
2. El nombre comienza con el número correspondiente al número de funcionalidades en la periferia (Z) seguido por un guión y la palabra "Cascada" (de acuerdo a lo propuesto por Vögtle, quien fue el primero en reportar este tipo de macromoléculas) y se nombra la unidad central, unidades intermedias repetitivas y finalmente las unidades terminales.
3. La multiplicidad de ramificación en la unidad central es indicada por un número en corchetes cuadrados inmediatamente después del nombre de la unidad central; si son necesarios números locales, éstos son incluidos dentro de los corchetes, separados por comas entre si y por un guión de la multiplicidad.
4. La unidad intermediaria repetitiva consiste de un fragmento molecular extendido desde un punto de ramificación hasta el siguiente y se incluye entre paréntesis.
5. La cadena original de un intermediario o unidad terminal siempre termina en un sitio de ramificación.
6. El superíndice de la unidad denotada entre paréntesis es el número de repeticiones sucesivas de la unidad.
7. La numeración de cadenas de las unidades, incluyendo el centro y los grupos terminales, es en orden descendente en la dirección: centro-unidades terminales (este orden preserva las bien establecidas reglas de la IUPAC).

8. La repetición de combinaciones de unidades repetitivas es indicado conservando los nombres de las unidades repetitivas dentro de los paréntesis y separadas por dos puntos. El superíndice de la unidad denotada entre paréntesis es el número de repeticiones sucesivas de la unidad.
9. Cuando una unidad repetitiva esta compuesta por ramas no equivalentes extendidas desde un sitio de ramificación, el nombre de esas unidades incluye el nombre de cada rama.
10. Para moléculas cascada con diferentes ramas que nacen del centro, el nombre de cada segmento; excepto el del centro, es dado entre corchetes cuadrados. Los nombres de los segmentos son separados por un guión y arreglados en orden alfabético, precedidos por el número que indica la posición de origen y la multiplicidad de los grupos, cuando es necesario.

Por ejemplo:

Fórmula:  $[N][(CH_2CH_2CONHCH_2CH_2N)_2(CH_2CH_2CONHCH_2CH_2NH_2)]_3$

Nombre: 6-Cascada:amonio[3]: (1,4-diazo-5-oxoheptilideno)<sup>1</sup>:3-azo-4-oxohexilamina



## REFERENCIAS

1. Vögtle, Fritz, *Supramolecular Chemistry an Introduction.*, John Wiley & Sons, USA **1997**.
2. Vol.4., David N. Reinhoudt, *Supramolecular Materials and Technologies. Perspectives in Supramolecular Chemistry.* John Wiley & Sons, USA **1999**.
3. Ivory D. Hills, *Some Recent Advances in Supramolecular Catalysis;* Massachusetts Institute of Technology, Cambridge.
4. Jerald S. Bradshaw, Krzysztof E. Krakowiak and Reed M. Izatt, *Aza-crown Macrocycles.* John Wiley & Sons, USA **1993**.
5. Reed M. Izatt, et al., *Chem. Rev.* **1985**, 85,271-339.
6. Kir-Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology.*, John Wiley & Sons, Inc. **2000**.
7. James N. Spencer, George M. Bonder, *Chemistry Structure and Dynamics.*, John Wiley & Sons, USA **1998**.
8. Klaus Müller-Dethlefs and Pavel Hobza, *Chem Rev.*, **2000**, 100, 143-167.
9. Mir. Wars Hosseini and Andre De Cian., *Chem. Commun.*, **1998**, 727-733.
10. Maron and Pruton; *Fundamentos de Fisicoquímica.*, Limusa; México **1979**.
11. James E. Huheey, *Química Inorgánica.*, 2ª edición, Harla, México **1981**.
12. A. W. Bosma, et al., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1665-1688.
13. J. N. H. Reek, P. W. N. M. van Leeuwen et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 1828-1849.
14. J. M. J. Fréchet and S. Hecht., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 74-91.
15. F. Vögtle and M. Fischer., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 884-905.
16. George R. Newkome, et al., *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1689-1746.
17. G. R. Newkome; C. N. Moorefield; F.Vögtle; *Dendritic Molecules.*, Germany, **1996**.
18. J. M. J. Fréchet and Donald. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers.*, John Wiley & Sons, Ltd. USA **2001**.
19. Debby de Groot, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8453-8458.
20. B. Klajnert and M. Bryszewska, *Acta Biochimica Polonica*, **2001**, 48, 199-208.
21. James B. Foresman and Aleen Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods.*, 2<sup>ND</sup> Edition, Gaussian, Inc. **1996**.

22. Wavefunction, Titan. Tutorial and User's Guide. Inc. Schrödinger, Inc. **1999**.
23. George R. Newkome, et al., J. Polym. Sci. Polym. Chem., **1993**, 31, 641-651.
24. Didier Astruc and Françoise Chardac, Chem. Rev., **2001**, 101, 2991-3023.
25. Cotton, F. Albert and Wilkinson Geoffrey; Química Inorgánica Avanzada; Limusa; México **1999**.
26. Frank Jensen, Introduction to Computational Chemistry., John Wiley & Sons, USA **1999**.
27. Andrew R. Leach, Molecular Modeling. Principles and Applications., 2<sup>nd</sup> Edition., Prentice Hall, **2001**.
28. Vivienne J. Thöm, et al., Inorg. Chem., **1985**, 24, 3378-3381.
29. Robert D. Hancock, Acc. Chem. Res., **1990**, 23, 253-257.