



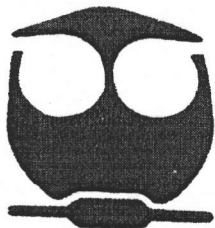
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

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

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERO QUÍMICO
P R E S E N T A :
JORGE ARMANDO CRUZ MORALES



MEXICO, D.F.

2005



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

m347239



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

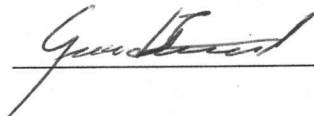
Jurado asignado:

Presidente: Dra. Rocío Pozas Horcasitas.
Vocal: M en C. José Manuel Méndez Stivalet.
Secretario: Dra. Patricia Guadarrama Acosta.
1er. Suplente: Dr. Roberto Salcedo Pintos
2º. Suplente: Dr. Fernando Colmenares Landin

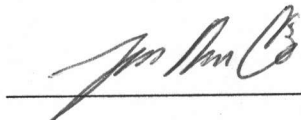
Sitio en donde se desarrolló el tema:

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

Asesora: Dra. Patricia Guadarrama Acosta



Sustentante: Jorge Armando Cruz Morales



INDICE

INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I. ANTECEDENTES	2
I.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR	2
I.2. RECONOCIMIENTO MOLECULAR	4
I.2.1. Fundamentos de diseño de receptores	4
I.3. INTERACCIONES INTERMOLECULARES	10
I.4. MACROCICLOS	12
I.4.1. Origen de los compuestos corona	12
I.4.2. Clasificación	13
I.4.3. Efecto macrocíclico	15
I.4.4. Aplicaciones	15
I.4.5. Más acerca del cyclen	15
I.5. DENDRÍMEROS	20
I.5.1. Generalidades	20
I.5.2. Síntesis	24
I.5.3. Propiedades	25
I.5.4. Caracterización	27
I.5.5. Metalodendrimeros y catálisis	27
I.5.6. Aplicaciones	30
CAPÍTULO II. OBJETIVOS Y ESTRATEGIA SINTETICA	32
II.1. OBJETIVOS	32
II.2. ESTRATEGIA SINTETICA	32
II.2.1. Ruta sintética	34
CAPÍTULO III. DESARROLLO EXPERIMENTAL	42
III.1. ESPECTROS DE IR y RMN (^1H , ^{13}C)	56
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	95
CAPITULO V. ESTUDIO TEORICO	127
CAPITULO VI CONCLUSIONES	131

ANEXO 1	133
Química computacional	133
ANEXO 2	135
Nomenclatura de compuestos corona	135
Nomenclatura de dendrímeros	136
ANEXO 3	140
Mecanismos de reacción	140
REFERENCIAS	147

A MIS PADRES:

Por todo su apoyo incondicional, amor y comprensión

GRACIAS.

A Juan Carlos:

Gracias hermano por tu apoyo y tus consejos de vida

A mis amigos: Alejandro, Delia, German, Omar.

A los nuevos: Aurelio, Arlette, Arturo, Carolina, Joel, Marco, Ricardo, Selena.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesora Patricia Guadarrama por su paciencia y apoyo en el laboratorio durante la dirección de esta investigación.

A Gerardo Cedillo por su colaboración en las determinaciones realizadas en e desarrollo de este trabajo.

A los integrantes del jurado revisor de este trabajo por sus observaciones y comentarios: Roció Pozas y Manuel Stivalet. También a Sergei Fomine por el apoyo brindado.

Agradezco el apoyo económico recibido por el CONACYT para la realización de este trabajo.

Índice de siglas.

UV-VIS

RMN ^1H

RMN ^{13}C

FT-IR

HPLC

Cbz

Boc

DCC

Ultravioleta-visible

Resonancia magnética nuclear de ^1H

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C

Infrarrojo (Transformada de Fourier)

Cromatografía de líquidos de alta pureza

Benciloxicarbonil

T-butiloxicarbonilo

Diciclohexilcarbodiimida

INTRODUCCION.

Recientemente un nuevo tipo de macromoléculas conocidas como moléculas dendriméricas han llamado la atención de manera creciente debido a su potencial aplicación como acarreadores de fármacos o en procesos catalíticos de reacciones químicas. Estas moléculas tienen un patrón controlable y muy regular de ramificación, no presentan entrecruzamiento de cadenas a pesar de sus pesos moleculares altos y son monodispersas; es decir, todas las moléculas tienen exactamente el mismo peso molecular, estructura y dimensiones. Tal grado de estructura es imposible de conseguir en polímeros convencionales ya que no se tiene tal grado de control en la estructura.

Gracias a todo esto es posible concebir la idea de obtener sistemas dendriméricos perfectamente definidos en cuanto a estructura que nos permitan evaluar la facilidad de obtención y caracterización, así como los parámetros que afectan el comportamiento de este tipo de sistemas en los procesos de encapsulamiento y reconocimiento molecular.

Con base en la propuesta antes mencionada en el presente trabajo se plantea la síntesis de precursores dendriméricos o dendrones a partir de nitrometano y terbutilacrilato vía adiciones de Michael, para obtener por un lado una determinada funcionalidad en la periferia y por otro lado un punto focal para el posterior acoplamiento al macrociclo 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (Cyclen) previamente funcionalizado con dos diferentes tipos de espaciadores alifáticos.

La metodología de síntesis que se empleó es convergente, con el fin de lograr un grado de ramificación total mediante un control más riguroso en la construcción de estructuras.

Por otro lado se llevaron a cabo cálculos teóricos de sistemas supramoleculares modelo (muy similares a los preparados), con la finalidad de comparar la eficiencia de complejación de metales de transición (considerando Ni^{2+} como ejemplo), en ausencia y presencia de dendrones y así poder discutir la posible presencia de efectos colectivos.

CAPITULO I. ANTECEDENTES

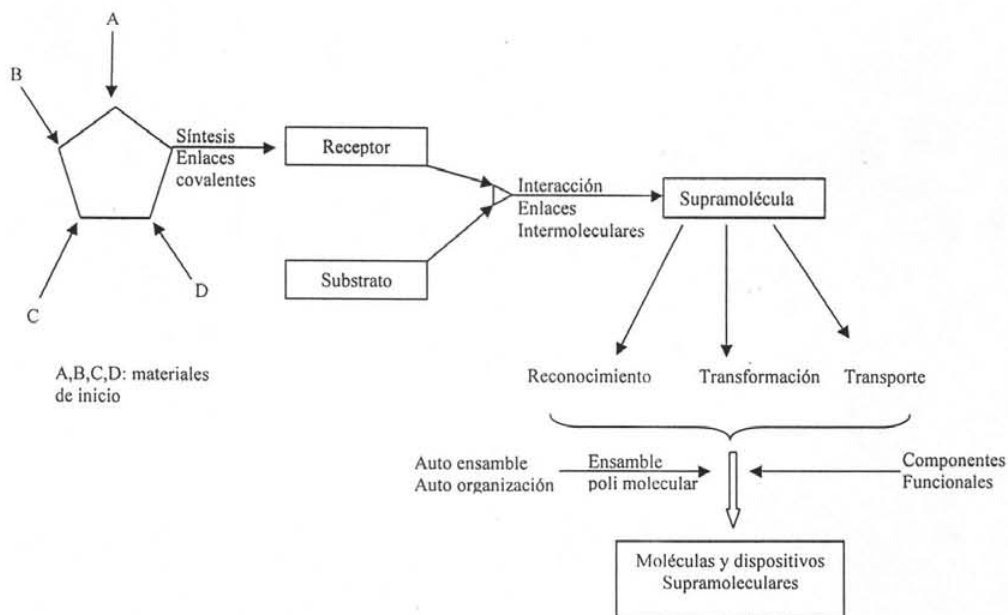
I.1. QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química supramolecular o la “química de las supermoléculas” es un área joven que ha tenido un gran desarrollo e interés de parte de la comunidad científica. Investigadores como Cram y Pedersen¹ han estudiado con gran interés el tema, como lo reflejan sus trabajos.

La diferencia entre la química molecular y la química supramolecular es la manera en cómo se unen sus átomos en una molécula ya que, mientras la primera se basa primordialmente en enlaces covalentes, la segunda se basa en interacciones intermoleculares, estas interacciones junto con las características estereoquímicas y energéticas de las moléculas hacen posible el diseño, síntesis y estudio de estructuras perfectamente definidas² con funciones tan específicas como las del reconocimiento molecular, que imita el comportamiento de los procesos biológicos.

La formación de una supermolécula, comparada con la de una molécula orgánica simple, se ilustra en la figura I.1.1 Entonces una supermolécula puede definirse como un conjunto de moléculas unidas por interacciones no covalentes, y dichas moléculas funcionan como átomos unidos por enlaces covalentes.³

Química molecular



Química supramolecular

Figura I.1.1 Representación esquemática de la formación de una supramolécula

1.2. RECONOCIMIENTO MOLECULAR

El reconocimiento molecular se define como la energía y la información involucrada en la unión y selección de uno o más sustratos por una molécula receptora dada. (Un ejemplo es la complejación selectiva de iones metálicos).

Los sistemas de reconocimiento molecular por excelencia son los sistemas biológicos tales como las enzimas. La clave para entender los procesos vitales que llevan a cabo dichos sistemas es, en sí el reconocimiento molecular.

La analogía mas sencilla de entender el reconocimiento molecular es concibiendo que este proceso se asemeja al proceso de abrir una cerradura con una llave, como lo propuso Emil Fischer en 1894,⁴ 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. Fundamentos 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

Cuando se habla de un enlace en el reconocimiento molecular, se dice que en dicho enlace existe la capacidad de leer información externa y almacenarla, ya sea en la arquitectura del receptor, en los sitios enlazantes y/o en la capa que rodea al sustrato, según los parámetros de la tabla I.2.1.

	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
Medio Rodeador	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, interacciones de Van Der Waals, etc.

Reorganización y preorganización

La reorganización en sistemas de reconocimiento molecular consiste en el comportamiento del receptor ante el sustrato, dicho comportamiento 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. En dicho caso se presentan estabilidad y selectividad altas.

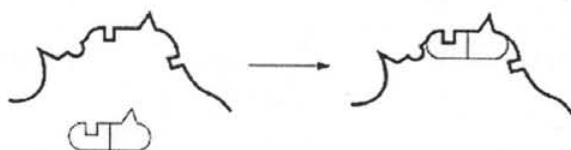


Figura I.2.1. El reconocimiento molecular en sistemas rígidos

En un segundo caso el receptor es flexible, como sucede en muchos sistemas biológicos⁴. La aproximación del sustrato al receptor provoca cambios conformacionales y una organización de los sitios enlazantes alrededor del sustrato.



Figura I.2.2. 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 I.2.3. Muestra el reconocimiento molecular de diferentes sistemas en forma descendente en cuanto al gasto energético 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.

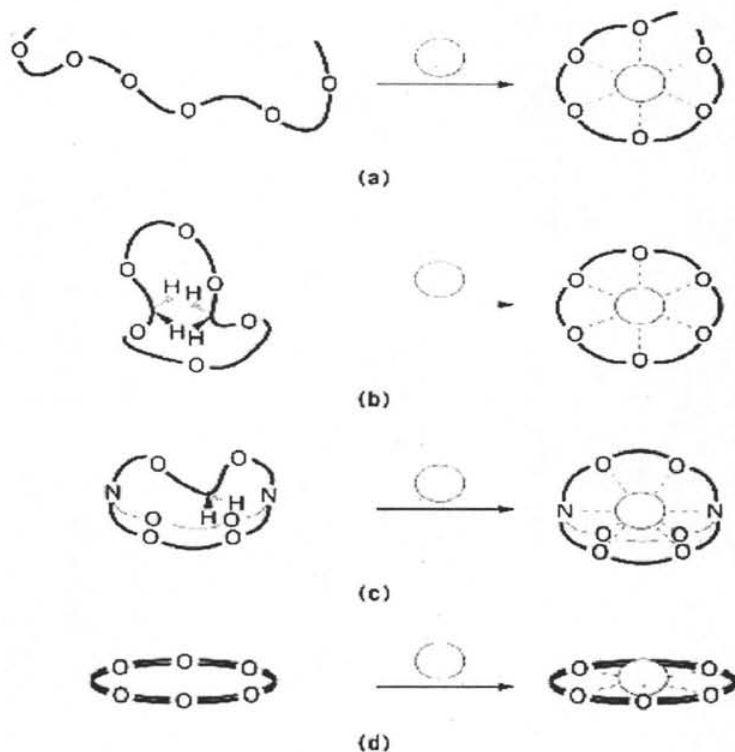


Figura I.2.3. Reconocimiento molecular. (a) Podando;
 (b) Cíclicos; (c) Criptandos; (d) Esferandos.

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 exo⁴⁰.

El proceso endo se da cuando el receptor está 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 1.2.4.⁵ muestra de manera esquemática los procesos de reconocimiento endo y exo.

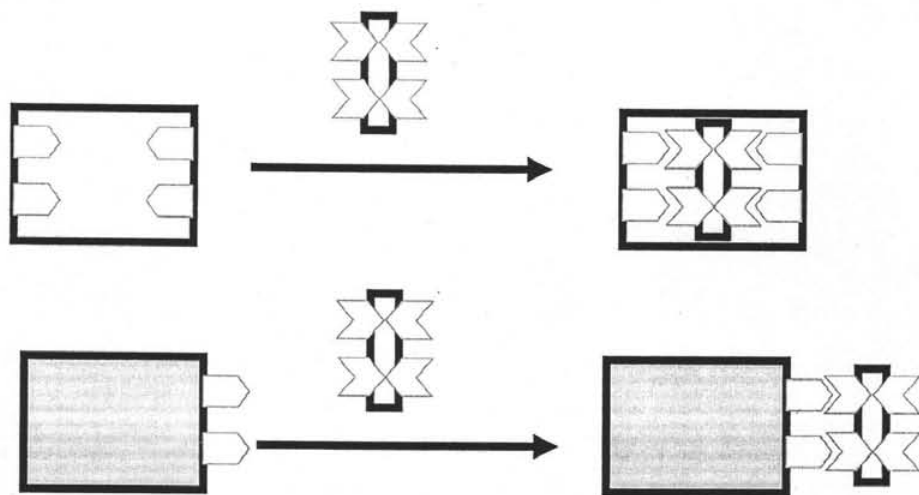


Figura I.2.4. Reconocimiento molecular endo y exo

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.

I.3. INTERACCIONES INTERMOLECULARES

Las interacciones intermoleculares, también llamadas interacciones no covalentes, fuerzas débiles o fuerzas de van der Waals⁶ son las que hacen posible la formación de estructuras supramoleculares, mientras que los enlaces covalentes permiten la formación de moléculas clásicas.

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.⁷ En contraparte, las interacciones no covalentes se originan por la interacción 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, estas interacciones son las siguientes:

Interacciones electrostáticas.⁸

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 de la nube electrónica 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.

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.⁷

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 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 , σ , π (n son los orbitales no enlazantes); y como aceptores v , σ^* , π^* (v son orbitales vacantes). Cuando se combinan los orbitales n y v se forma el complejo más fuerte posible.

Interacciones mediante un ión.

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.

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

I.4. MACROCICLOS

El interés en la síntesis y propiedades complejantes de los macrociclos comienza en la década de los 60's, sin embargo no es hasta los 80's que la química de los complejos toma un nuevo impulso con los trabajos desarrollados por Charles Pedersen, Jean Marie Lehn y Donald J. Cram, a quienes se les otorgó el premio Nobel en 1987 por sus trabajos en el área de macrociclos. Fue en ese entonces cuando se observó que cationes metálicos y orgánicos, aniones y moléculas orgánicas neutras podían ser reconocidos por el macrociclo adecuado formando un complejo estable.

I.4.1. Origen de los compuestos corona

El primer compuesto corona descubierto fue un éter corona, obtenido accidentalmente por el norteamericano J. Pedersen (DuPont, Delaware)³ durante la síntesis del bisfenol:

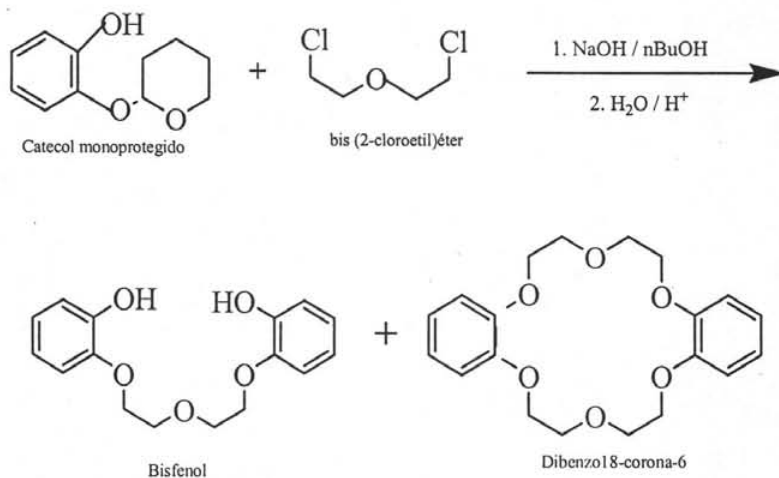


Figura I.4.1 síntesis del bisfenol

Donde el catecol monoprottegido se encontraba como impureza, el cual dio lugar al Dibenzo18-corona-6 o DB[18]C6, dicho compuesto presentaba patrones de solubilidad poco comunes, ya que presentaba poca solubilidad en disolventes polares, por el contrario, en presencia de sales de potasio y sodio la solubilidad aumentaba drásticamente. La explicación de este comportamiento es que los macrociclos y los iones forman complejos.

I.4.2. Clasificación

Debido a la gran variedad de diseño y síntesis de estos compuestos, es necesaria su clasificación a partir de su topología, ya que con el paso del tiempo se han desarrollado macrociclos que varían en forma y tamaño.

Básicamente existen 4 grandes grupos:

Cíclicos³. Son los compuestos corona o coronados, son los de mayor número en comparación a los otros tipos, un ejemplo de este tipo de estructura es el compuesto conocido como cyclen:

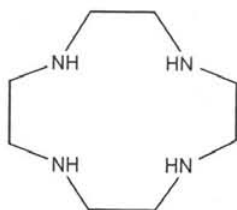


Figura I.4.2. 1,4,7,10-tetraazacyclododecano (Cyclen)

Compuesto utilizado en el desarrollo de este trabajo. Cuando los átomos donadores son nitrógenos, como se muestra en la figura, el compuesto recibe el nombre de azo-corona, al reemplazar estos átomos por oxígeno se les conoce como éter corona y cuando el átomo es azufre se les conoce como tio-coronados.

Podandos. A diferencia de los cíclicos, estos son compuestos de cadena abierta que no cierran un ciclo y gracias a esta característica se pueden diseñar con terminales funcionales específicas. La estructura general de los podandos se ilustra en la figura I.4.3.

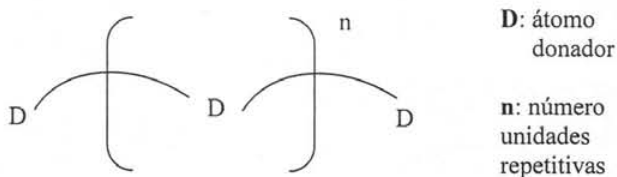


Figura I.4.3. Estructura general de los podandos

Criptandos y Esféricos. Estos dos tipos de clasificación comparten características tales como el formar cavidades tridimensionales cerradas y por lo tanto la encapsulación es completa. El primer criptando fue introducido en los 70's por Lehn (University of Strasbourg). La estructura general se muestra en la figura I.4.4.

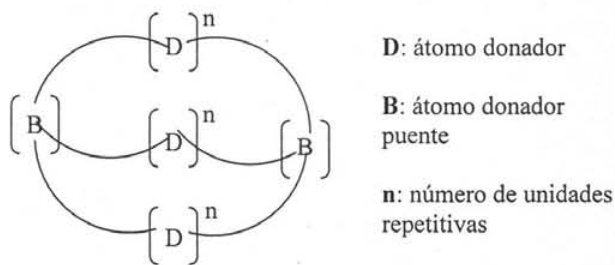


Figura I.4.4. Criptandos y esféricos

Desde el punto de vista topológico, los criptandos que tienen cavidades tridimensionales forman complejos mucho más estables que los compuestos corona de dos dimensiones.⁹

Un factor adicional que contribuye a la estabilidad del complejo se observa cuando la carga del catión se neutraliza en la complejación.

I.4.3. Efecto macrocíclico^{10,40}

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.¹¹ 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.

I.4.4. Aplicaciones

Debido a su gran número y diversidad, los compuestos corona han sido usados exitosamente en varios campos de estudio en diferentes procesos. Algunos ejemplos son:

- Como sensores basados en cationes.
- Separación de iones a través de membranas^{3,9}.
- En medicina como acarreadores de fármacos.
- Como agentes complejantes diseñados para intervenir en procesos biológicos como la regulación enzimática y síntesis de proteínas.
- En cromatografía, como agentes separadores por intercambio iónico.

I.4.5. Más acerca del cyclen

Desde el descubrimiento de este compuesto hasta la fecha, los compuestos aza-coronados¹² como el cyclen ha sido ampliamente estudiado por sus interesantes propiedades de enlace y coordinación con metales para formar complejos altamente estables con aplicaciones médicas de vanguardia.

Sus sales de amonio son receptores para enlazar aniones¹³ de compuestos biológicos tales como el ATP.

Cuando forma complejos con zinc (y funcionalizando adecuadamente) muestra propiedades de reconocimiento dinámico de aniones en agua, lo cual imita las propiedades enzimáticas¹⁴ que presentan los organismos vivos.

Otra aplicación importante es en el diagnóstico y terapia de enfermedades como el cáncer, ya que utilizando el cyclen con un ion metálico específico se pueden mejorar las imágenes obtenidas por resonancia magnética, por otro lado estos compuestos también proveen una mejora en las técnicas de radioinmunoterapia en el tratamiento de enfermedades.

Debido a que presenta una coordinación muy fuerte con los metales, el cyclen puede reducir la alta toxicidad de estos cuando se ponen en contacto con organismos vivos.

A continuación se muestra una ruta de síntesis desarrollada por Dow Chemical¹⁵ para obtener el cyclen

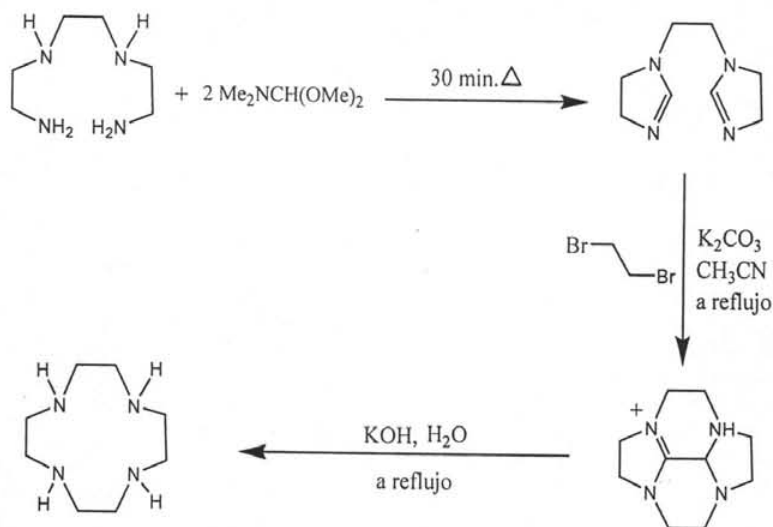


Figura I.4.5.

Actualmente investigadores como Burkhard König¹⁶ en sus trabajos acerca de la funcionalización de macrociclos en específico cyclen, hace uso tanto de agentes de acoplamiento (Diciclohexilcarbodiimida) como de grupos protectores (t-butiloxicarbonilo y Benciloxicarbonil) para obtener sustituciones en posiciones específicas del ciclo.

A continuación se muestra la ruta de síntesis empleada por este investigador para llevar a cabo la funcionalización antes mencionada.

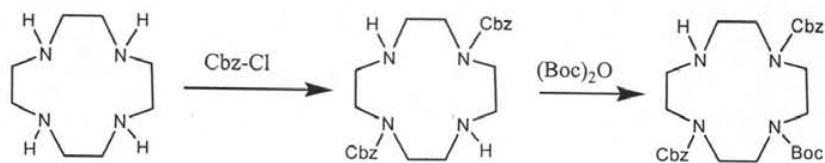


Figura I.4.6. 1er paso: protección parcial del cyclen usando los grupos protectores benciloxicarbonil (Cbz) y t-butiloxicarbonilo (Boc)

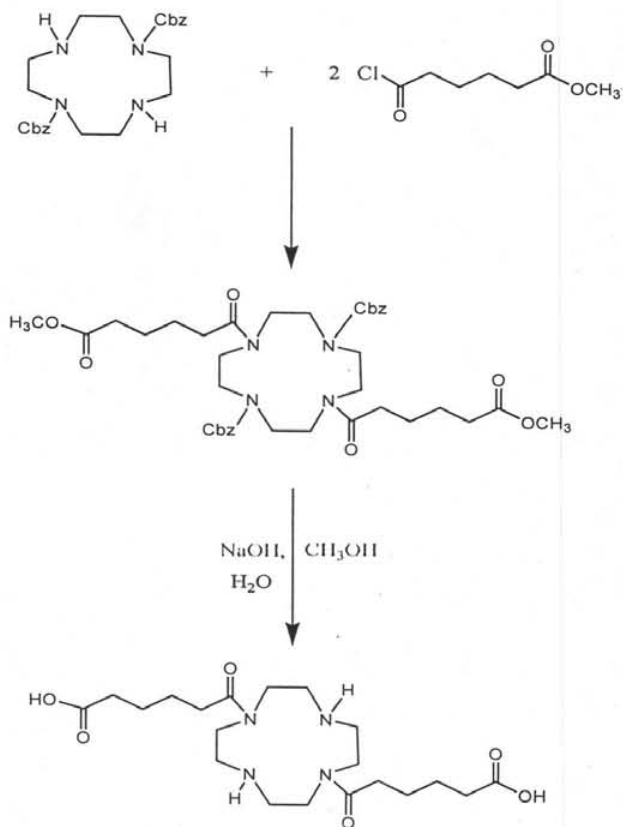


Figura I.4.7. 2º paso: inclusión de espaciadores y cambio de funcionalidad

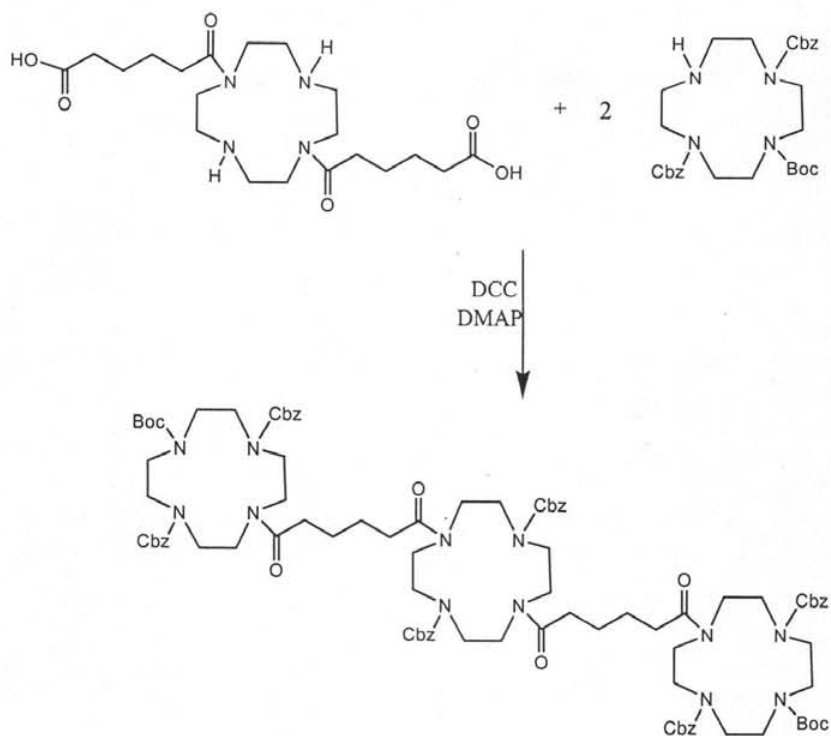


Figura I.4.8. 3er paso: acoplamiento

El hecho de funcionalizar este tipo de ciclos (aza-macrociclos) tiene como finalidad obtener datos precisos acerca de los complejos metálicos tales como estabilidad o sitios de inclusión (hablando de la localización del metal) para contribuir al desarrollo de nuevas aplicaciones en los campos de la medicina, la biología y en la ciencia de materiales.

I.5. DENDRIMEROS

I.5.1. Generalidades

Tradicionalmente la química de los polímeros se había concentrado en el desarrollo de macromoléculas lineales que ocasionalmente contenían algunas pequeñas o largas ramificaciones., los cuales son ampliamente usados en diversas aplicaciones. En años recientes se ha encontrado que las propiedades de las macromoléculas altamente ramificadas pueden diferir mucho de los polímeros convencionales. La estructura de estos materiales tienen un gran impacto en sus aplicaciones.

En los años 80's uno de los pioneros en el estudio y síntesis de estas moléculas hiper-ramificadas fue Donald Tomalia¹⁷, quien llamó a estos compuestos dendrímeros.

La palabra *dendrímero* proviene del griego *dendrón* que significa árbol, esto es debido su forma, que presenta un patrón estructural semejante al de las copas de un árbol, lo que describe gráficamente la arquitectura de esta nueva clase de compuestos (fig. I.5.1), sin embargo también se les conoce como moléculas cascada. En general los dendrímeros son globulares (presentan una geometría esférica), altamente ramificados, tienen un tamaño y estructura tridimensional bien definida y presentan un gran número de grupos funcionales en su periferia. El método de síntesis de los dendrímeros permite un alto control de las ramas y la obtención de materiales monodispersos, es decir, con todas las moléculas de exactamente el mismo peso molecular, estructura y dimensiones.

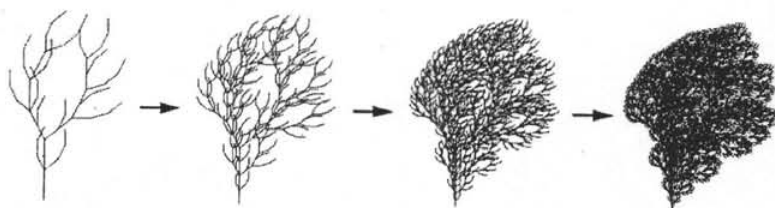


Figura I.5.1. los árboles presentan los mismos patrones estructurales de los dendrímeros.

Estas características les diferencian de las llamadas moléculas hiperramificadas o de los polímeros convencionales.

En la figura I.5.2 se describe esquemáticamente un dendrímico típico, en el que se pueden distinguir el núcleo, del cual emergen las ramas (cuatro en la figura), el nudo en el cual se separan las ramas, tres en cada nudo de la figura, y los grupos terminales localizados en la periferia.

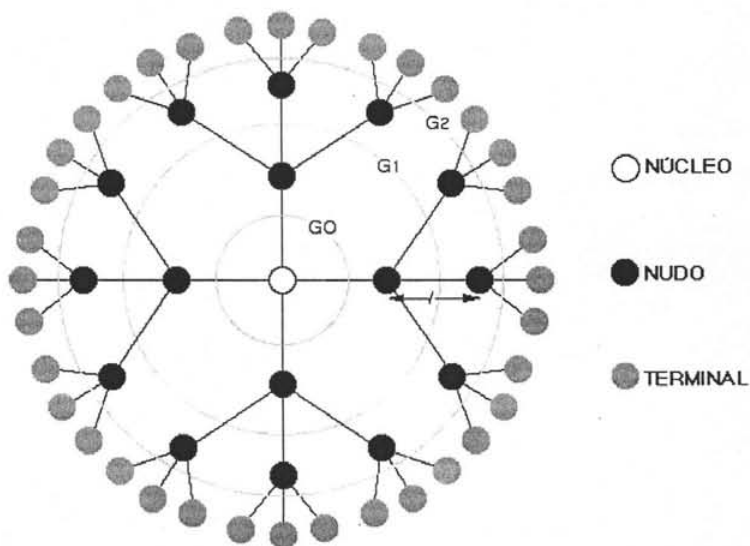


Figura I.5.2. Esquema de un dendrímico

Los parámetros esenciales de un dendrímero como el de la figura son:

- Número de ramas que surgen del núcleo,
- Número de ramas que surgen en cada nudo,
- Longitud l de cada rama
- Número de capas de ramas nacidas en los nudos

A cada capa de crecimiento de un dendrímero se le llama **generación**. Estos parámetros están relacionados entre sí, de tal manera que, ramas demasiado cortas o un excesivo número de ramificaciones en cada nudo puede llevar a una congestión de la superficie que impida el posterior crecimiento de todas las ramas, lo que implicaría un defecto estructural, produciendo una macromolécula dendrímica que ya no es monodispersa.

El estudio de la geometría molecular es una de las herramientas más poderosas para entender muchas de las propiedades físicas en los compuestos químicos.

Con base en esto, los dendrímeros, debido a su arquitectura, muestran propiedades diferentes a lo observado en compuestos lineales en sus propiedades físicas y químicas.

Algunas de estas propiedades son:

- Baja temperatura de transición vítrea
- Baja viscosidad intrínseca
- Alta solubilidad.
- Capacidad de formar sistemas huésped-anfitrión (debido a sus cavidades)

Los dendrímeros, en particular, poseen una geometría muy familiar a nuestra vida cotidiana, debido a que presentan el mismo patrón estructural observado en la naturaleza. A dicho patrón se le conoce también como patrón fractal (fig.I.5.3) que viene del latín "fractus", que significa: roto, irregular. Una forma intuitiva de ver lo que es un fractal¹⁸ es porque presenta autosimilitud, esto es: si ampliamos o disminuimos la escala tanto como queramos, la estructura será similar y presentará el mismo detalle.

Ejemplos de dicho patrón podemos encontrarlos en fenómenos tales como los rayos producidos en una tormenta eléctrica o en sistemas biológicos donde el patrón dendrítico puede ser encontrado en escalas tan variadas como en metros, en el caso de los árboles (tanto en las ramas como en las raíces), en milímetros, centímetros y micrómetros que es el caso de las neuronas. La razón de la extensa imitación de estas topologías dendríticas a todos los tamaños es aun desconocida, sin embargo se tiene la teoría que concibe a estas estructuras como arquitecturas evolucionadas que han sido optimizadas con el paso de varios millones de años para el máximo aprovechamiento de energía (extracción-distribución de nutrientes en plantas, distribución-almacenamiento en neuronas, etc.).

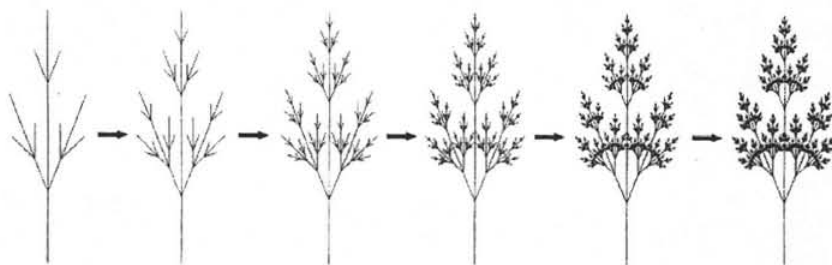


Figura I.5.3. Algoritmo de crecimiento del patrón fractal

I.5.2. Síntesis

Los dendrímeros se construyen etapa por etapa mediante la repetición de una secuencia de reacciones, a lo que también se le conoce como síntesis cascada, que permite la multiplicación del número de unidades repetitivas y grupos funcionales terminales, existiendo dos metodologías básicas: divergente y convergente.

En el método divergente¹⁹ el dendrímero crece hacia fuera desde el centro multifuncional de la molécula. El centro de la molécula reacciona con moléculas de monómero, que contienen grupos reactivos y dos o más grupos inactivos, dando lugar a la primera generación dendrimerica.

Entonces la nueva periferia de la molécula es activada por reacciones con más moléculas de monómero. El proceso se repite por varias generaciones y por lo tanto el dendrímero es construido capa por capa. (fig. I.5.4 A).

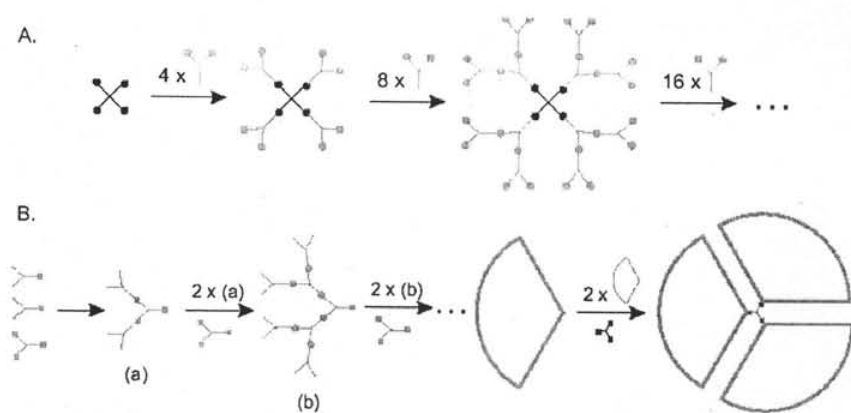


Figura I.5.4. Síntesis dendrimerica A) método divergente, B) método convergente

El método divergente es exitoso en la producción de grandes cantidades de dendrímeros.

Los problemas que presenta esta síntesis son debidos a reacciones incompletas y a reacciones colaterales de los grupos funcionales terminales que ocasionan defectos estructurales. Para prevenir dichas reacciones y obtener buenos resultados, es necesario el uso de un gran exceso de reactivos, lo que dificulta aun más su posterior purificación.

El método convergente²⁰ fue desarrollado como una respuesta a la limitación de la síntesis divergente.

En este método el dendrímero es construido por etapas, comenzando desde los grupos finales hasta llegar al centro. Cuando los brazos poliméricos ramificados, llamados dendrones, son lo suficientemente grandes, son acoplados al centro multifuncional de la molécula. (fig I.5.4B). Este tipo de síntesis tiene muchas ventajas tales como la disminución de defectos estructurales, lo que hace que la purificación sea más fácil con respecto a la síntesis divergente. Esto hace posible el uso de una sutil ingeniería en el diseño de las estructuras dendríticas por la colocación estratégica de grupos funcionales en la periferia de la macromolécula.

I.5.3. Propiedades²¹

Cuando los dendrímeros son considerados en solución, se dice que el volumen ocupado por una simple molécula se incrementa al cubo con cada generación, debido a su carácter tridimensional. Considerando lo anterior, puede decirse que la masa se incrementa exponencialmente. Este patrón de crecimiento típico de moléculas dendriméricas determina sus propiedades en solución y hacen que dichas propiedades difieran enormemente con sus análogos lineales, especialmente a grandes pesos moleculares.

A diferencia de los polímeros lineales, los dendrímeros son macromoléculas monodispersas; es decir, son moléculas que poseen el mismo peso molecular.

Los dendrímeros son materiales amorfos con bajas temperaturas vítreas. En solución las cadenas lineales existen en forma de espirales flexibles, en contraste, los dendrímeros adoptan una forma empaçada 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 en la periferia hace posible la alta solubilidad, miscibilidad y reactividad de estos materiales. La solubilidad es fuertemente influenciada por el tipo de grupos funcionales terminales 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 I.5.5 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.

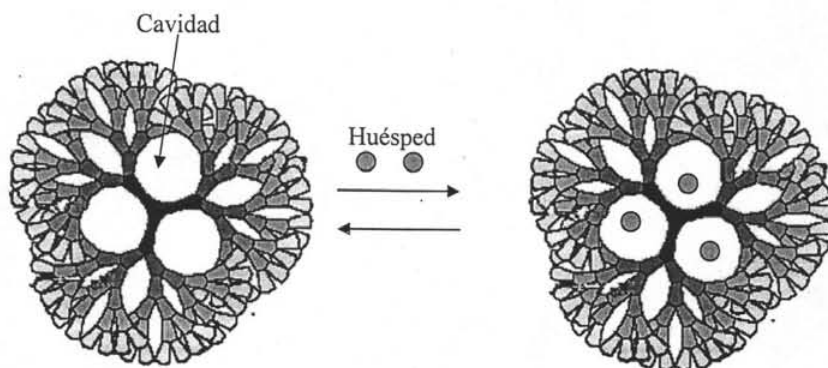


Figura I.5.5 Encapsulamiento de moléculas

I.5.4. Caracterización

La caracterización de dendrímeros es compleja debido al tamaño y simetría de estas macromoléculas. Varias técnicas de resonancia magnética nuclear NMR (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P), análisis elemental, y técnicas cromatográficas (HPLC, SEC) son usadas ampliamente, pero estas técnicas no pueden revelar pequeñas cantidades de impurezas, en especial en dendrímeros con generaciones muy grandes²². Afortunadamente, recientes progresos en la espectroscopia de masas MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption / Matriz Asistida de Desorción Láser) y ESI (ionización por electro rocío), aunado a técnicas de análisis estructural tales como SAXS (Small Angle X-ray Scattering), SANS (Small Angle Neutron Scattering) y TEM (Transmission Electron Microscopy), permiten la caracterización a fondo de los compuestos dendriméricos, ya que éstas son capaces de identificar impurezas tanto a generaciones pequeñas como a generaciones grandes.

I.5.5. Metalodendrímeros y catálisis

Los metalodendrímeros son dendrímeros funcionalizados con metales y fueron estudiados inicialmente por investigadores como Newkome y Balzani en los 90's²³.

Estos compuestos pueden actuar como sistemas catalíticos debido a su comportamiento similar al de las enzimas²⁴.

Un catalizador "ideal" debe ser altamente activo, selectivo y reciclable bajo condiciones de operación moderadas, ser estable y separarse fácilmente de los productos. Dada la estructura monodispersa y regular de los dendrímeros, los investigadores han propuesto que dendrímeros funcionalizados en la periferia sean usados como soportes catalíticos solubles, llenando así la frontera que existe entre catálisis homogénea y heterogénea²⁵

Además, por su forma globular, estos sistemas pueden ser reciclados ya que la separación de productos y reactivos puede realizarse mediante una membrana de separación²⁴. Aprovechando de cierta manera el tamaño de éstos.

Teóricamente los catalizadores dendriméricos pueden mostrar un comportamiento cinético, actividad y selectividad de un sistema catalítico homogéneo y ser removidos fácilmente mediante

técnicas de nanofiltración²⁵ por la diferencia de tamaños que existe entre el metalodendrímico y los productos de reacción; siendo ésta una ventaja de la catálisis heterogénea.

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.

La actividad y selectividad de los catalizadores dendriméricos están en función de los sitios de funcionalización. De esta manera 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 1.5.6 muestra una representación de los diferentes puntos de funcionalización en los metalodendrímicos.

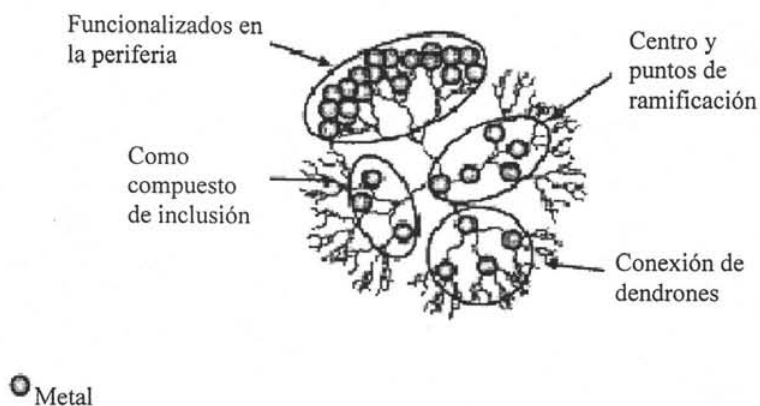


Figura 1.5.6. Arquitecturas dendriméricas con metales.

Las características que presentan los metalodendrimeros se enlistan a continuación.

Funcionalizados en la periferia²⁴

- 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 puntos de ramificación²⁴

- Tienen menor cantidad de sitios activos que los anteriores, arriba mencionados.
- 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 la funcionalización en el centro, evita la desactivación de los sitios catalíticos debido al efecto colectivo que le proporcionan las ramas dendrimericas.
- La solubilidad de sistemas funcionalizados en el centro puede cambiarse si se cambian los grupos terminales.

Como compuestos de inclusión²⁵

- 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 dendrimer²⁶, generando así un ambiente aislado óptimo para la catálisis.
- Encapsulamiento en sitios específicos bien definidos (hechos a la medida).
- Si el metal no está coordinado fuertemente por los ligandos puede lixivarse.
- Presentan naturaleza reversible por que pueden funcionalizarse y defuncionalizarse con el cambio ambiental adecuado, lo que facilita el rehuso del soporte y simplifica la variación de catalizador durante la catálisis.

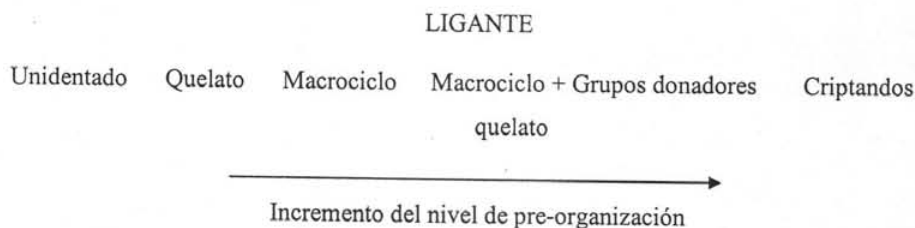
Los dendrímeros que forman compuestos de inclusión son los que se utilizan para simular, de alguna manera, el comportamiento de las enzimas también llamadas catalizadores naturales. Idealmente estas estructuras son una herramienta para determinar, cambiar y enriquecer la actividad y selectividad de un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

I.5.6. Aplicaciones

Hoy en día existen más de cincuenta familias de dendrímeros, cada una con propiedades únicas, desde la superficie, en el interior y en el centro de la molécula, estas propiedades pueden ser vinculadas a diversas clases de aplicaciones. Muchas aplicaciones potenciales de los dendrímeros están basadas en la uniformidad molecular que poseen, en la superficie multifuncional y en la presencia de cavidades internas. Estas propiedades específicas hacen a los dendrímeros aptos para usarse en una gran variedad de aplicaciones de alta tecnología tanto en la biomedicina como en la industria así como en la investigación científica. Algunos ejemplos de aplicación son:

- Para el diseño de sensores de gas basado en metalodendrímeros.
- Simulación de comportamiento enzimático.²⁴
- 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.²⁷
- Con fines de diagnóstico.
- Como vehículos para medicamentos.²²
- El PAMAM es utilizado como anticuerpo.
- Como catalizadores²⁸

Así, en el área de la Química supramolecular existe una amplia variedad de unidades moleculares o ligantes (como los macrociclos y dendrímeros antes mencionados) para llevar a cabo procesos de complejación o inclusión que imparten diferentes grados de pre-organización, siendo éste un factor muy importante en términos de selectividad y eficiencia de dichos procesos. Actualmente se ha establecido que el grado de pre-organización sigue la tendencia que se muestra a continuación:



Considerando la opción de acoplar macrociclos con grupos donadores adicionales, en el presente trabajo se decidió incluir tales grupos donadores de una manera multifuncional, sustituyendo el aza-macrociclo conocido como cyclen con dendrones alifáticos funcionalizados con grupos polares, con lo que se espera observar un comportamiento colectivo que incida en el grado de pre-organización en el proceso particular de inclusión o complejación de metales de la primera serie de transición (específicamente Ni²⁺)

CAPITULO II

OBJETIVOS Y ESTRATEGIA SINTETICA

II.1 OBJETIVOS

- Llevar a cabo la síntesis y caracterización de dendrones con diferentes grupos funcionales en la periferia, del tipo $-\text{COOH}$, $-\text{OTbu}$ (éster), $-\text{CN}$.
- Llevar a cabo la funcionalización del macrociclo conocido como cyclen (1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano) mediante la sustitución de hidrógenos N-H por dendrones previamente preparados
- Caracterizar los nuevos compuestos supramoleculares preparados y evaluar teóricamente su capacidad de encapsular metales de transición (por ejemplo Ni^{2+})

II.2 ESTRATEGIA SINTETICA.

La síntesis de dendrones se llevó a cabo a partir de nitrometano en presencia de hidróxido de benciltrimetilamonio y terbutilacrilato vía adiciones consecutivas tipo Michael, siguiendo el protocolo descrito previamente por George Newkome y colaboradores²⁸. Diferentes funcionalidades en la periferia pudieron obtenerse modificando, por un lado, los grupos terminales presentes y por otro lado, partiendo de acrilatos que contienen de inicio los grupos que estarán en la periferia. El grupo reactivo de los dendrones para su posterior acoplamiento (punto focal) es $-\text{NH}_2$ y se obtiene mediante la reducción catalítica ($\text{H}_2/\text{Raney-Ni}$) del grupo nitro proveniente del nitrometano.

Para llevar a cabo la unión entre el macrociclo cyclen y los dendrones, primeramente se incorporaron espaciadores alifáticos mediante reacciones de sustitución nucleofílica, para lo cual se probaron dos rutas: a) sustitución nucleofílica con el desplazamiento de un grupo saliente (tosilo) y b) sustitución por apertura de anillo (anhídrido succínico). La finalidad de incorporar espaciadores alifáticos fue por un lado aumentar la flexibilidad del sistema, tratando de evitar así impedimentos estéricos al incorporar los dendrones, y por otro lado, aumentar la solubilidad de los sistemas supramoleculares formados.

La formación de supramoléculas se llevó a cabo mediante dos rutas de síntesis distintas; una de ellas supone la conformación de la supramolécula vía interacciones no covalentes del tipo que se muestra en la Figura II.2.1

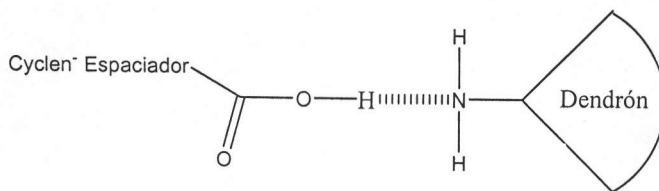


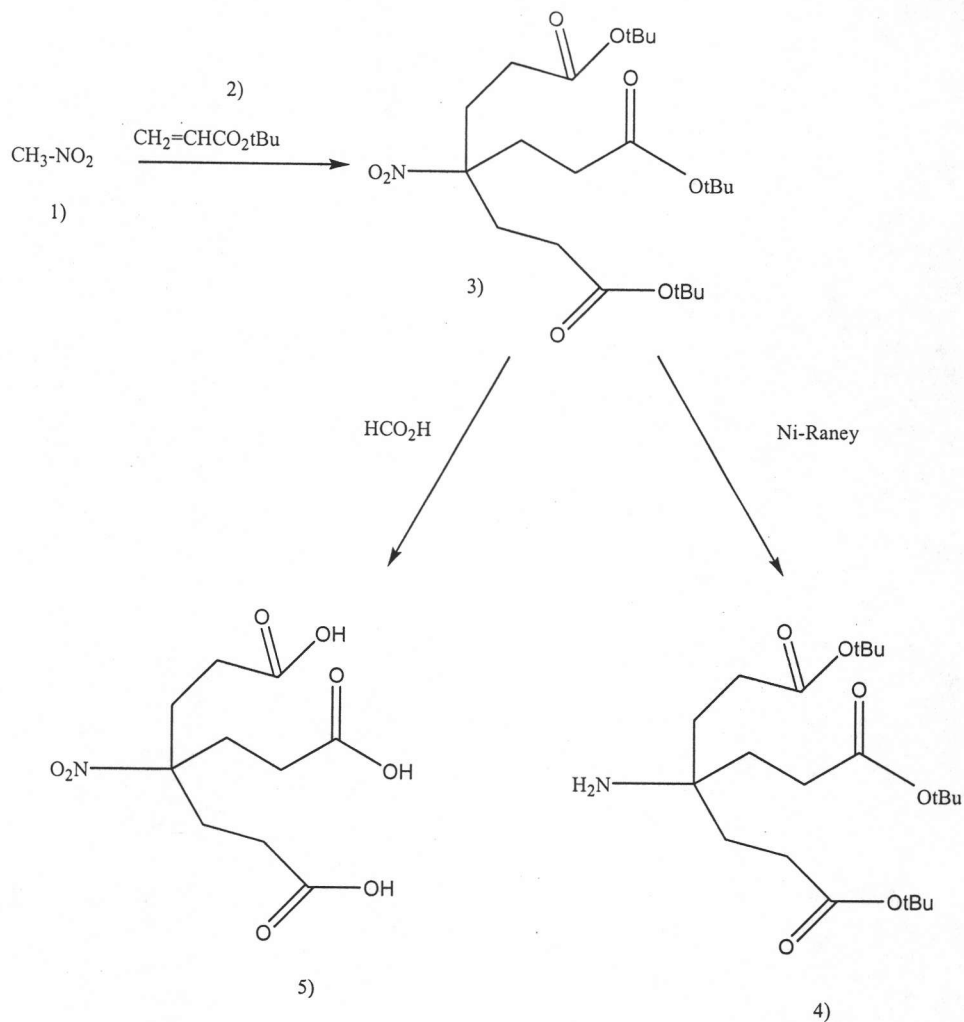
Figura II.2.1

La otra ruta consistió en la formación de enlaces covalentes entre la entidad cyclen-espaciador y el dendrón, en presencia de un agente acoplante como el DCC. Ambas rutas caen en la clasificación de rutas convergentes de síntesis.

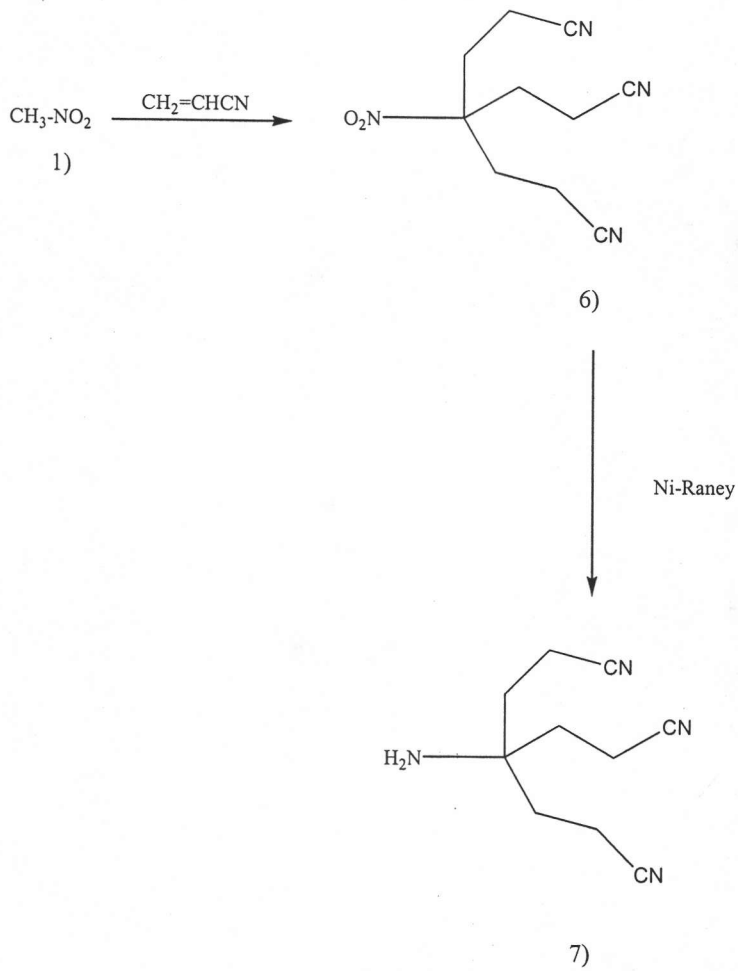
A continuación se muestran los esquemas de síntesis, así como la descripción del desarrollo experimental y caracterización de los compuestos obtenidos.

II.2.1. Ruta sintética.

A) Síntesis de dendrones a partir de acrilato de terbutilo. Modificación de grupos terminales (compuesto 5) y funcionalización del punto focal ($RNO_2 \rightarrow RNH_2$ (compuesto 4))

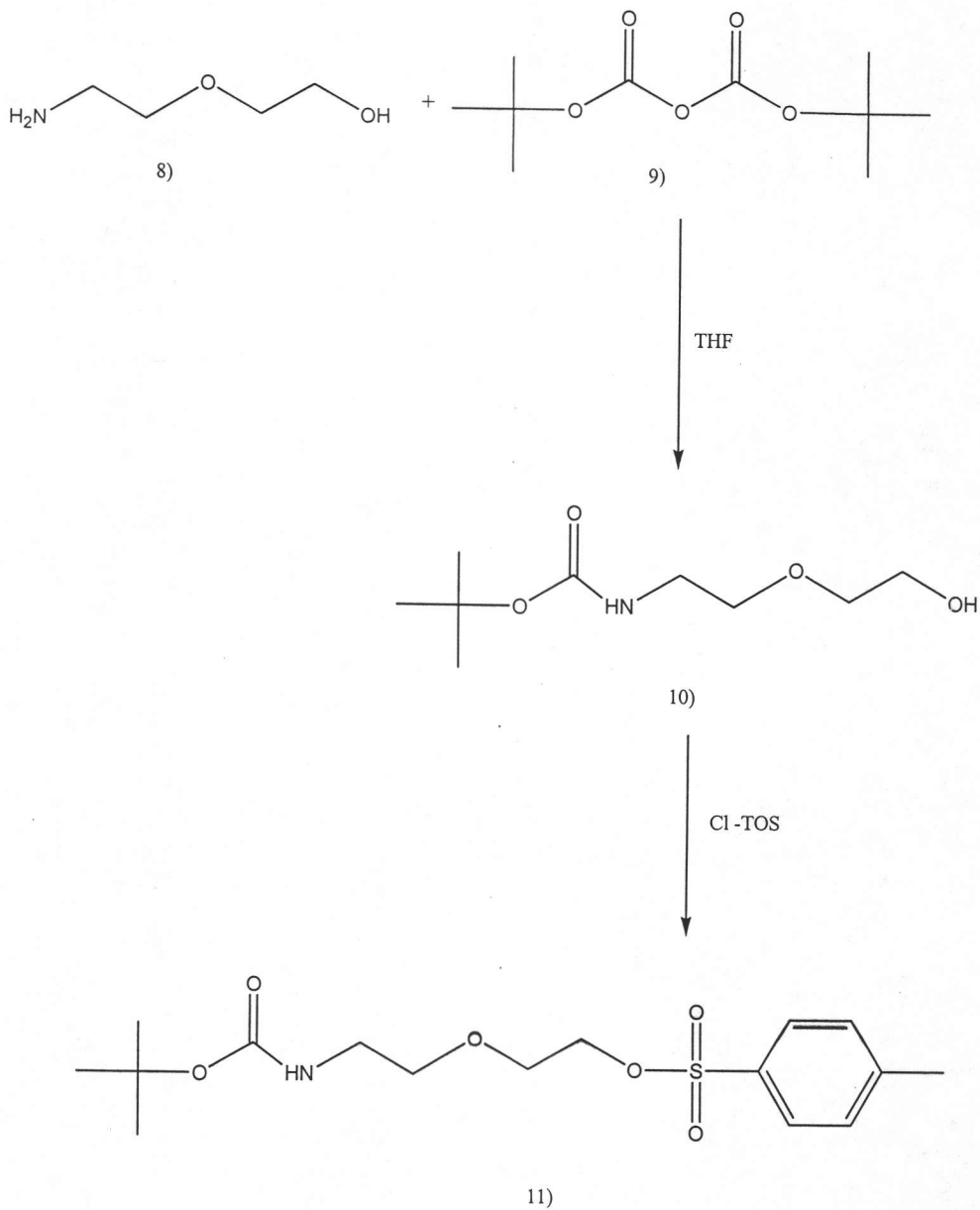


B) Síntesis de dendrones a partir de acrilonitrilo:

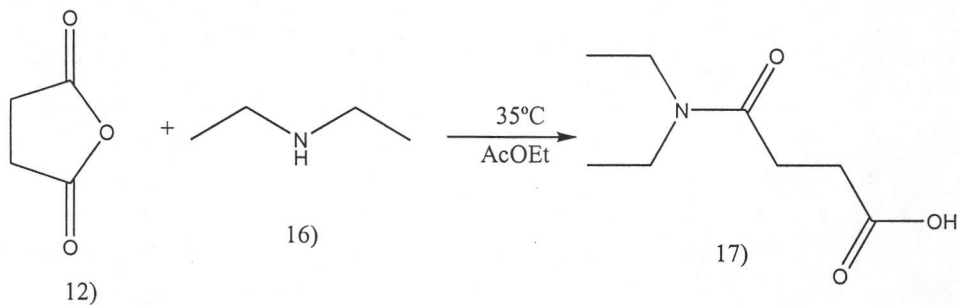


C) Síntesis de espaciadores alifáticos

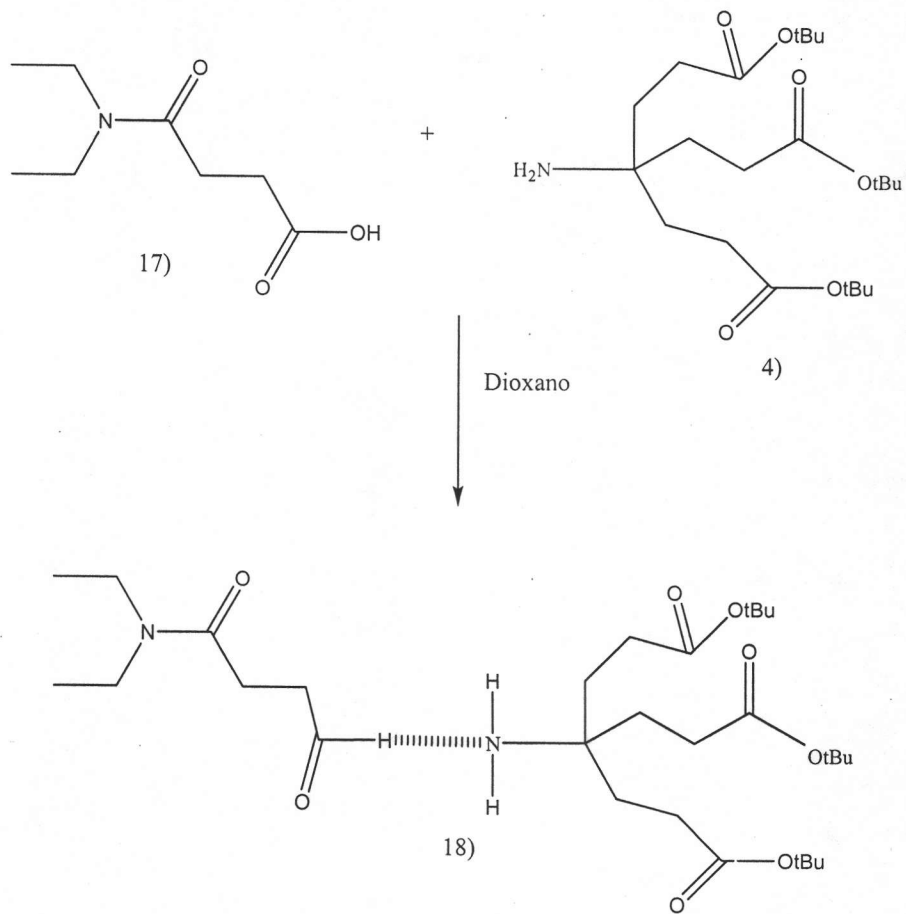
C.1) Espaciador con grupo saliente (Tosilo)



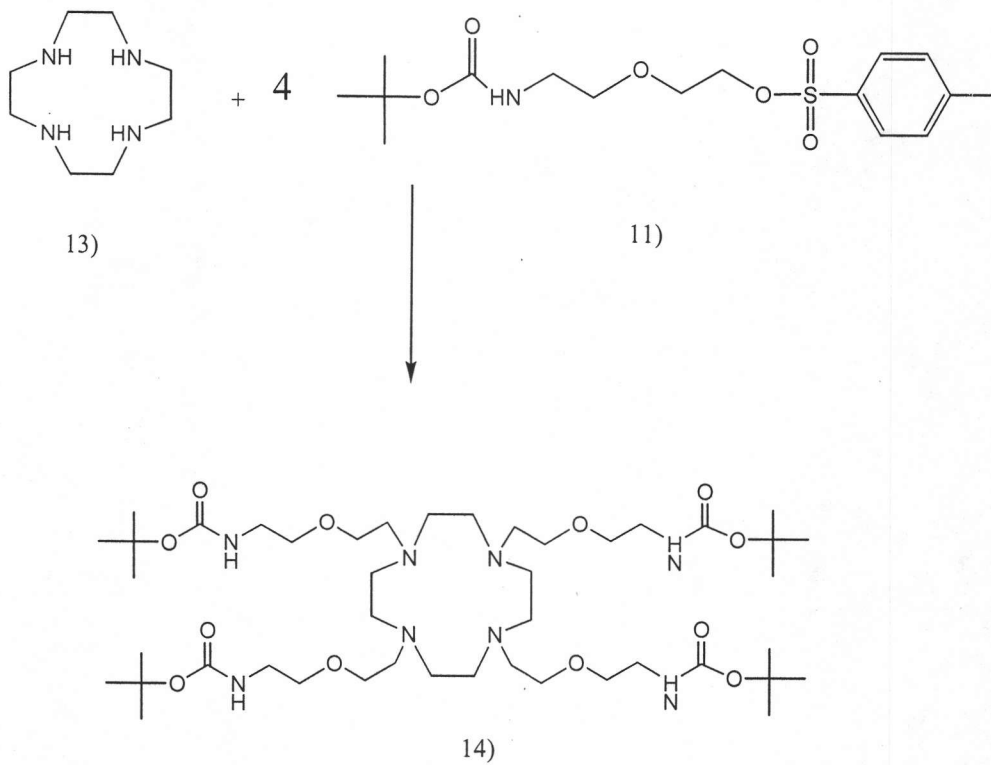
C.2) Incorporación de espaciador por apertura de anillo del anhídrido succínico (compuesto 12 en el esquema). Reacción modelo:



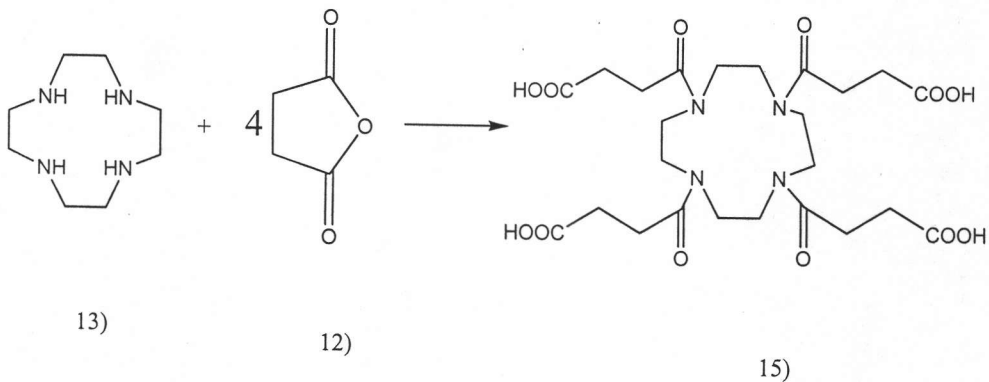
D) Formación de supramoléculas. Reacción modelo:



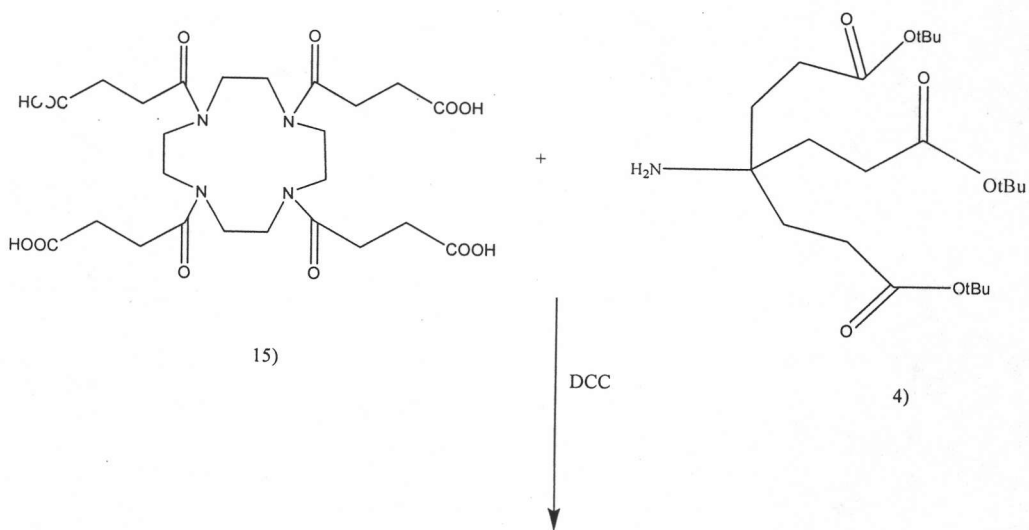
E) Funcionalización del Cyclen. Sustitución nucleofílica con desplazamiento de un grupo saliente (Tosilo)

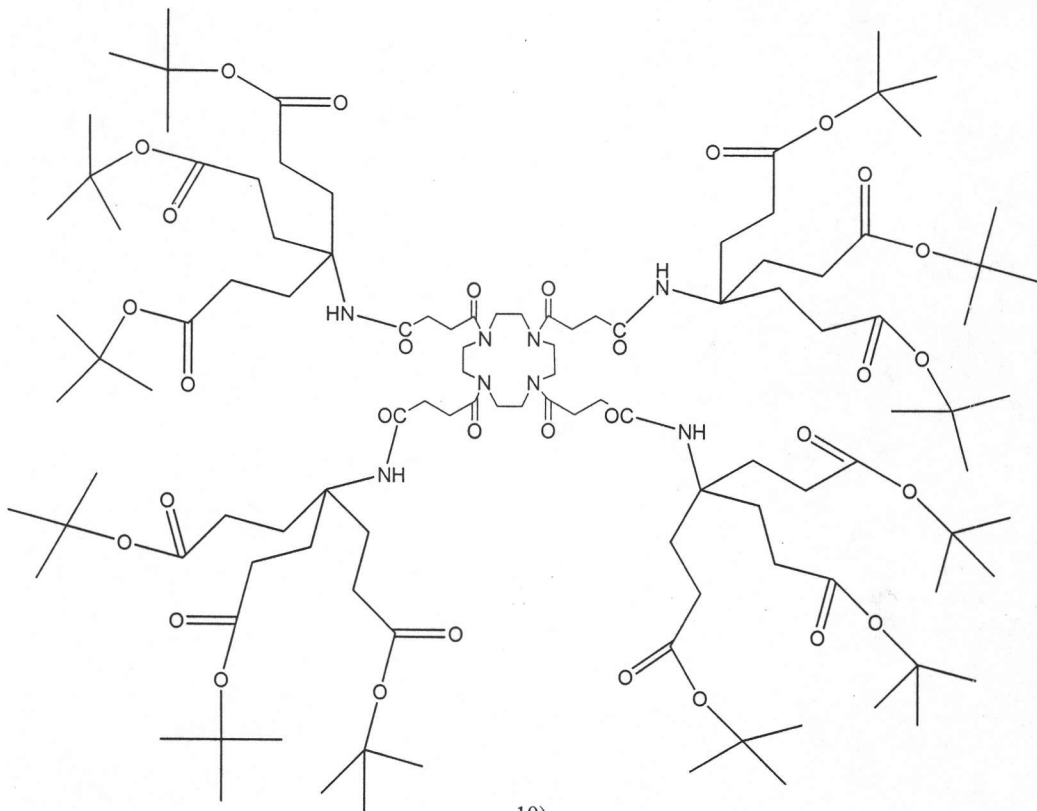


F) Funcionalización del Cyclen vía apertura del anillo de anhídrido succínico.



G) Formación vía enlaces covalentes:





19)

CAPITULO III.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Reactivos: El cloruro de tosilo usado en la síntesis del espaciador con el grupo saliente fue uno de los pocos reactivos que necesitaron purificarse debido a que llega a formar ácidos, que pueden interferir en la reacción. Los demás reactivos fueron usados tal como se recibieron de los proveedores. (Aldrich, proveedor científico, Baker).

Equipo: La caracterización se llevó a cabo usando los siguientes equipos:

- Espectros IR: Espectrómetro Nicolet (FT-IR) 510p.

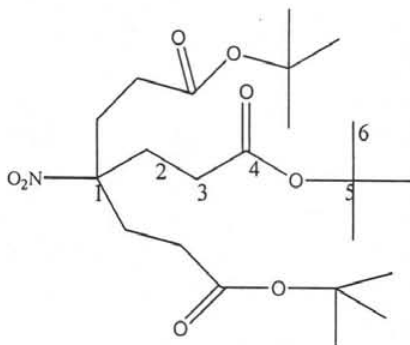
Para muestras líquidas y sólidas (se preparan pastillas de los compuestos con KBr).

- Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C : Espectrómetro Bruker a 400MHz con sonda para líquidos, sólidos y suspensiones.
- Espectro de rayos-X (Análisis de polvos). Difractómetro Brucker-AXS, modelo D8-Advance (radiación de Cu-K α con monocromador de grafito).
- Puntos de Fusión: Aparato Fisher-Jones (T: 5 – 400°C).

Material: En todas las reacciones se emplearon matraces bola de tres bocas de 250 y 200ml, refrigerantes normales, parrilla con agitación, barras de agitación magnéticas de aprox. 2cm, pipetas de 1, 5 y 10ml, probetas de 100ml, jeringas de vidrio de 2 y 5ml, tanque con nitrógeno, usado en las reacciones que requerían atmósfera inerte, así como hidrógeno utilizado para las reducciones catalíticas.

Tratamiento de la mezcla de reacción: Kitazato de 250ml y buchner, embudo de separación de vidrio, vasos de precipitados de 25, 50, 100 y 200ml, columna cromatográfica de vidrio de 500ml, placas cromatográficas, evaporador a vacío Heidolph wb2000 y línea de vacío.

4-nitro-4-[2-(terbutoxicarbonil)etil]-heptanodiato de di-terbutilo; (3).



(3)

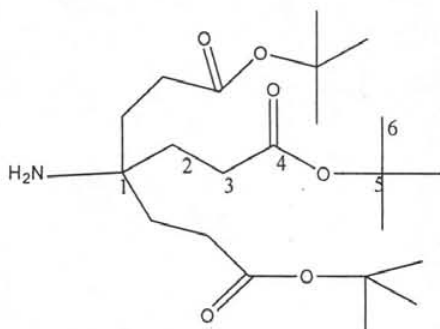
En un matraz se preparó una solución, bajo agitación, de nitrometano (CH_3NO_2) 6.1g = 100mmol, con 1mL de hidróxido de bencilamonio al 40% en MeOH (Triton B) en 20 ml de dioxano. La mezcla de reacción se mantiene en agitación y se calienta entre 65-70°C. Posteriormente se adicionaron 39.7g; 310 mmol de terbutilacrilato en porciones pequeñas, manteniendo la temperatura entre 70-80°C. Se adicionaron 2ml extras de Triton B cuando la temperatura comienza a descender. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se mantiene entre 70-75°C por una hora. Después se concentró a vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de CHCl_3 , se lavó con 50 ml de HCl al 10% y después 3 veces con 50 ml de una solución saturada de $\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$. Finalmente se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente a vacío obteniéndose un sólido amarillo que se recrystalizó de EtOH, dando lugar al compuesto (3).

Rendimiento: 72 %. Sólido cristalino blanco; punto de fusión: 98-100°C.

IR (cm^{-1}): 2975 (C-H alif.), 1724 (C=O), 1536 ($-\text{NO}_2$)

RMN: (CDCl_3) ^1H (δ (ppm)): 1.42 (s, 27H, OtBu), 2.25 (s, 12H, alif.). ^{13}C : 26.89 y 28.53 (C_3 y C_6), 29.66 y 79.65 (C_2 y C_5), 92.46 y 170.42 (C_1 y C_4 (CO)).

4-amino-4-[2-(terbutoxicarbonil)etil]-heptanodiato de di-terbutilo. (4)



(4)

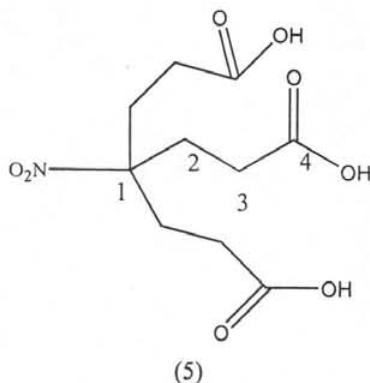
En un matraz se preparó una solución del compuesto (3) (4.46g; (10 mmol)) en 100 ml de EtOH absoluto con 4g de catalizador Raney-Ni recién preparado. Se llevó a cabo la hidrogenación catalítica a una presión de 40 psia durante 28 horas. Posteriormente el catalizador se filtra cuidadosamente a través de celita. El disolvente se removió a vacío, obteniéndose un líquido viscoso amarillento que se hizo pasar por una columna cromatográfica de SiO₂ usando como eluyente AcOEt para dar el producto final.

Rendimiento: 88%. Sólido blanco; punto de fusión: 51-52°C

IR (cm⁻¹): 3376 (-NH₂), 2979 (C-H alif.), 1724 (C=O)

RMN: (CDCl₃) ¹H (δ(ppm)): 1.43 (s, 27H, OtBu), 1.6 (t, 6H, alif.), 1.9(s,2H, NH) 2.23 (t, 6H, alif. CO) ¹³C 28.3 (C₆), 30.20 y 34.61(C₃ y C₂) , 52.56 y 80.53(C₁ y C₅), 173.27 (C₄ (CO))

Ácido 4-[1-carboxietil]-4-nitroheptanodioico. (5)



En un matraz se colocaron 10g (22 mmol) del compuesto (3) en 75ml de ácido fórmico (HCOOH) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 7 horas. La reacción se siguió mediante placas cromatográficas usando como eluyente AcOEt/Hexano en proporción 1:2. Después de completado el tiempo de reacción se agregaron 15ml de tolueno para formar un azeotrópo de temperatura inferior a los 90°C. El disolvente se remueve a vacío obteniéndose un sólido de color blanquecino el cual se recristaliza de agua, dando lugar al producto final.

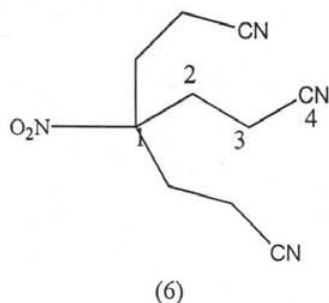
Rendimiento 81%. Sólido cristalino blanco; punto de fusión 181-182°C.

IR (cm⁻¹): 3223-2899 (-COOH), 2962 (C-H alif.), 1577 (-NO₂)

RMN: (CDCl₃) ¹H (δ(ppm)): 2.34 (m, 6H, alif.), 2.36 (m, 6H, H-acido), 9 a 12 (s, 3H, COOH).

¹³C: 27.99 (C₂ y C₃), 91.79 (C₁), 171.56 (C₄ (CO)).

Tris-(β -cianoetil) nitrometano. (6)



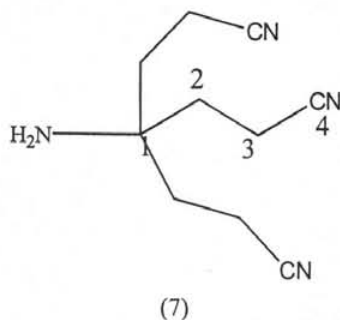
Se adicionaron 79.5g (1.49 mol) de acrilonitrilo gota a gota a una solución bajo agitación de 30.5g (0.5 mol) de nitrometano, 50ml de dioxano con 5g de hidróxido de trimetilbencilamonio al 40% en agua (Triton B) en un transcurso de 25 minutos, manteniendo la temperatura entre 25-35°C, enfriando externamente dado que la reacción es exotérmica. La mezcla de reacción se deja por 18 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo se neutraliza con HCl diluido y se extrae con diclorometano (CH_2Cl_2). El extracto se lava con dos porciones de 25 ml de agua, se seca con MgSO_4 y el disolvente se evapora a vacío. El sólido obtenido se recrystaliza de metanol dando lugar al producto final.

Rendimiento: 78%. Sólido cristalino blanco; punto de fusión: 114-115°C.

IR (cm^{-1}): 2992 (C-H alif.), 2250 (-CN), 1540 (-NO₂).

RMN: ((CD₃)₂CO) ¹H (δ (ppm)): 2.20 (m, 6H, alif.), 2.35 (m, 6H, alif. CN) ¹³C: 12.6 y 31.04 (C₃ y C₂), 91.98 y 119.29 (C₁ y C₄)

Tris-(β -cianoetil) aminometano. (7)



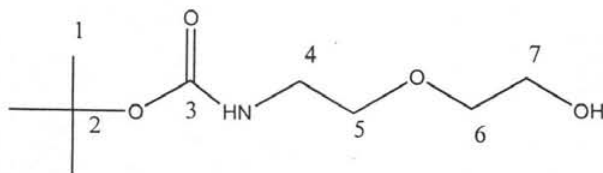
2.5 g (11.4 mmol) del compuesto (6) se colocaron en 100 ml de EtOH absoluto, en presencia de 6g de catalizador Raney-Ni fresco y se llevó a cabo la hidrogenación catalítica a una presión de 40 psia durante 2 días. Una vez que el consumo de hidrógeno terminó, el catalizador se filtra cuidadosamente a través de celita. El disolvente se removió a vacío, obteniéndose un líquido viscoso amarillento que se hizo pasar por una columna cromatográfica de SiO₂ usando como eluyente AcOEt para dar el producto final.

Rendimiento: 50%. Sólido blanco.

IR (cm⁻¹): 3370 (-NH₂), 2900 (C-H alif.), 2250 (-CN)

RMN: (CDCl₃) ¹H (δ (ppm)): 1.88 (m, 6H, alif.), 1.96 (s, 2H, NH₂), 2.04 (m, 6H, alif. CN) ¹³C: 9.3 y 27.73 (C₃ y C₂), 88.67 y 115.79 (C₁ y C₄)

[N-terbutoxicarbonil-2-(aminoetoxi)] etanol. (10)



(10)

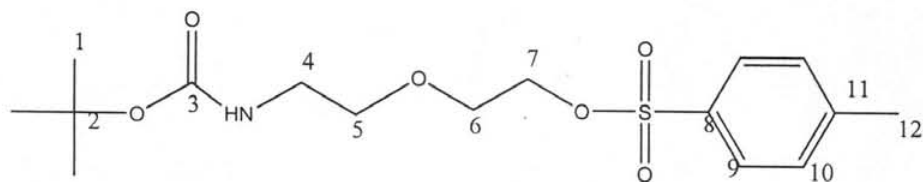
En una matraz se prepara una solución con 14.6g. (66.9 mmol) de bicarbonato de di-t-Butilo (9) en 50ml de THF en agitación a temperatura ambiente y se adiciona lentamente una solución, previamente preparada con 7g (66.6 mmol) de la amina comp. (8) (2-(2-aminoetoxi) etanol) en 20ml de THF produciéndose un burbujeo de CO₂ (producto secundario) de la solución así como un leve incremento en la temperatura. Cuando la adición es completa se calienta a reflujo durante 4 horas, monitoreando con c.c.f. (eluyente: AcOEt). La mezcla de reacción se concentra a vacío obteniéndose un aceite que se hace pasar por una columna cromatográfica de SiO₂, eluyendo con AcOEt para dar el producto final.

Rendimiento: 75%. Aceite Amarillo.

IR (cm⁻¹): 3409 (OH), 2931 (C-H alif.), 1700 (C=O), 3409 (-NH), 1100 (-O-).

RMN: (CDCl₃) ¹H (δ(ppm)): 1.4 (s, 9H, metilos.), 2.90 (s, 1H, NH), 3.28 (d, 2H, CH₂-OH), 3.52 (m, 4H, CH₂-O-CH₂) 3.69 (s, 2H, N-CH₂) 5.21 (s, 1H, OH) ¹³C: 26.62 y 38.58 (C₁ y C₄) 59.83 y 68.52 (C₇ y C₂), 70.50 y 74.99 (C₅ y C₆) 154.50 (C₃)

Tosilato de [N-terbutoxicarbonil-2-(aminoetoxi)etilo]. (11)



(11)

En un a matraz se colocaron 12g (58.5 mmol) del compuesto (10), 22ml de piridina y 100ml de diclorometano a temperatura ambiente y condiciones anhidras. Posteriormente se adicionaron 13g (58.6 mmol) de cloruro de tosilo. La reacción se siguió por c.c.f. (eluyente: tolueno/acetona (3:1)). Después de 40hrs, la reacción se trató con ácido clorhídrico diluido (aprox. 10ml). El producto se extrajo con cloroformo 1 x 200ml, lavándose con agua 2 x 200ml y posteriormente se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se removió a vacío para obtener el producto.

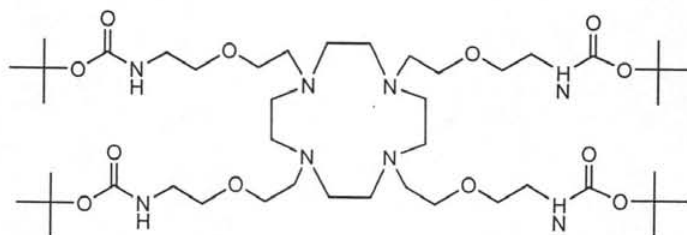
Rendimiento: 80%. Aceite Amarillo.

IR (cm⁻¹): 3403 (-NH), 2979 (C-H alif.), 1727 (C=O), 1390 (-SO₂), 1159 (-O-), 1549 (C=C arom.)

RMN: (CDCl₃) ¹H (δ(ppm)): 1.19 (s, 9H, metilos.), 2.13 (s, 3H, arom-CH₃), 2.94 (d, 2H, N-H₂), 3.21 (t, 2H, O-CH₂) 3.34 (s, 1H, NH) 3.41 (t, 2H, CH₂-O), 3.61 (t, 2H, CH₂-Tos), 7.76 (t, 4H, arom. Orto), 7.57 (t, 4H, arom. Para) **¹³C:** 22.45 y 29.70 (C₁₂ y C₁), 44.36 y 62.28 (C₄ y C₇), 70.05 y 71.30 (C₆ y C₂), 72.02 y 125.54 (C₅ y C₉), 131.24 y 138.54 (C₁₀ y C₈), 149.99 y 157.49 (C₁₁ y C₃).

1,4,7,10-Tetra-[N-(terbutoxicarbonil-2-(aminoetoxi(etil)))]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

(14)



(14)

Se preparó una solución con 0.1g (0.58 mmol) de cyclen (13) y carbonato de potasio (42mg) en 20ml de dimetilformamida,(DMF) bajo atmósfera de nitrógeno, calentando hasta 60°C. Se adicionó gota a gota una solución del compuesto (11) (849mg = 2.36 mmol) en 10ml de DMF durante un periodo de 5 horas. La mezcla de reacción se mantiene en agitación por 24hrs y posteriormente se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se remueve el disolvente a vacío para dar un aceite café que se intenta separar mediante una columna cromatográfica de SiO₂ usando como eluyente AcOEt.

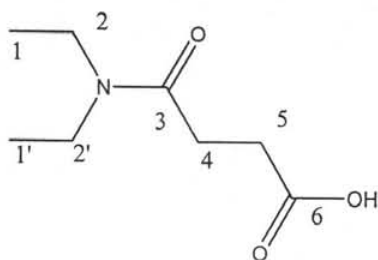
Se obtiene el producto con impurezas de polaridad muy similar, estos resultados se discutirán mas adelante.

Rendimiento: 10% Aceite color café claro

IR (cm⁻¹): 2975 (C-H alif.), 3396 (muy débil), 1590 (-NH-), 1779 (C=O), 1153 (-O-)

RMN: (CDCl₃) ¹H (δ(ppm)): 1.54 (s, 36H, -Boc), 2.33 (s, 16H, cyclen), 3.18 (m, 8H, vecino al ciclo), 3.37 (m, 8H, CH₂ vecino a la amina), 3.90 (m, 16H, CH₂-O)

Compuesto Modelo. Ácido-[4-(dietilamino)-4-oxo]butanoico (O bien: Ácido-[3-dietilcarbamoil]propiónico). (17)



(17)

En un matraz de 100ml se adicionaron 2ml (1.414g = 19 mmol) de dietilamina (16) con 90ml de AcOEt y se agitó hasta solubilizar, después se agregaron 2.9g (29 mmol) de anhídrido succínico, se mantuvo la agitación y se calentó hasta 35°C. La reacción se monitoreo por c.c.f. (eluyente: AcOEt). Después de 4hrs. se enfría a temperatura ambiente, se lleva a pH=5, se concentra y se lava con cloroformo

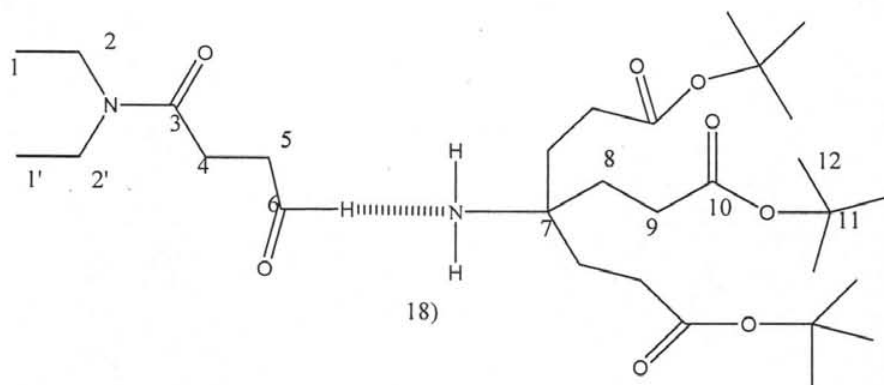
(2 X 50ml). El producto se concentra a vacío, obteniéndose un sólido blanco.

Rendimiento: 84%. Sólido blanco

IR (cm⁻¹): 3206-2900 (-COOH), 1733 (-C=O), 1510 (N-C=O)

RMN: ((CD₃)₂CO) ¹H (δ(ppm)): 1.056 (t, 3H, metilo), 1.19 (t, 3H, metilo), 2.58 (m, 2H, CO-CH₂-), 2.63 (m, 2H, -CH₂-CO), 3.36 (m, 2H, -CH₂-N-), 3.40 (m, 2H, -CH₂-N). ¹³C: 13.44 y 14.46 (C₁ y C_{1'}), 28.44 y 30.29 (C₄ y C₅), 40.85 y 42.51 (C₂ y C_{2'}), 171.51 y 174.49 (C₃ y C₆)

Ácido-[4-(dietilamino)-4-oxo]butanoico-4-amino-4-[2-(terbutoxicarbonil)etil]-heptanodiato de di-terbutilo. (18)



Para la formación de este compuesto supramolecular se realizaron 2 experimentos: cambiando el disolvente en dioxano y en cloroformo, el experimento se llevo a cabo bajo las mismas condiciones en los 2 casos, únicamente se cambio el solvente.

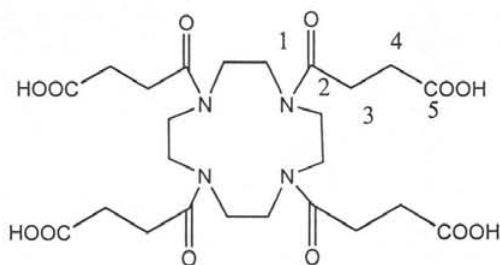
Se agrego a un matraz 2g (11.5 mmol) de (17) y 10ml de dioxano, agitando hasta una completa solubilizacion, después se agregaron 4.8g (11.5 mmol) de (4) a temperatura ambiente, la reacion se monitorea con c.c.f. (eluyente: acetona), al cabo de 4hrs la mezcla reaccionante se seca a vacio y el producto resultante es un compuesto solido.

Rendimiento: 55% Sólido blanco

IR (cm⁻¹): 3000 (OH), 1733 (-C=O), 1540 (N-H)

RMN: ((CD₃)₂CO) ¹H (δ(ppm)): 1.05 (t, 3H, metilo), 1.19 (t, 3H, metilo), 1.42(s, 27H, Otbu), 1.80 (t, 6H, -CH₂COOtbu), 1.90 (s, 2H, NH₂), 2.28 (t, 6H, -C-CH₂-), 2.60 (m, 4H, CO-(CH₂)₂-COO), 3.39 (m, 4H, -(CH₂)₂N-). ¹³C: 12.54 y 13.56 (C₁ y C_{1'}), 27.36 (C₉ y C₄), 28.99 y 29.90 (C₁₂ y C₈), 34.69 (C₅), 39.85 y 41.51 (C₂ y C_{2'}), 60.30 y 79.58 (C₇ y C₁₁), 172.10 (C₁₀), 173.75 y 176.45 (C₃ y C₆).

1,4,7,10-Tetra-[3-carboxi-propanoil]- 1,4,7,10-tetraazaciclododecano. (15)



(15)

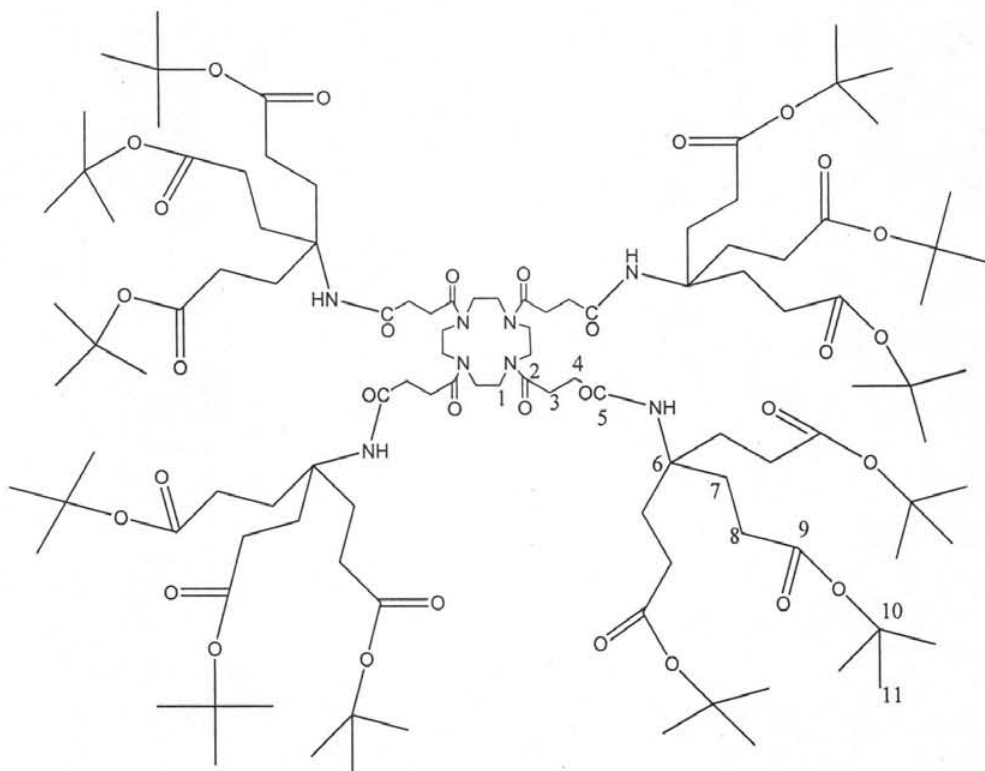
Reacción sin disolvente. En un mortero de porcelana se colocaron 350 mg (3.50 mmol) de anhídrido succínico (12) con 150mg (0.87 mmol) de cyclen (13), ambos sólidos se trituraron vigorosamente durante un periodo de 2 hrs o hasta que se observa un cambio en la consistencia de la mezcla reaccionante, (la mezcla adquiere una consistencia pastosa). El producto es soluble en agua.

Rendimiento: 90%. Sólido pastoso color gris

IR (cm⁻¹): 3200- 2900 (-COOH), 1750 (C=O), 1610 (N-C=O).

RMN: (D₂O) ¹H (δ(ppm)): 1.80 (d, 8H, CO-CH₂-), 2.24 (d, 8H, -CH₂-COO-), 3.46 (s, 16H, CH₂ contenidos en el ciclo), 10.40 – 13.60 (ácidos). **¹³C:** 27.96 y 29.01 (C₃ y C₄), 44.45 (C₁), 186.00 y 189.01 (C₂ y C₅).

1,4,7,10-Tetra-[1-propanoil (N-[3'-(terbutoxicarbonil)-1',1'-bis[2''-(terbutoxicarbonil)etil propil]-1'-amino]carbonil)] -1,4,7,10-tetraazaciclododecano. (19)



19)

En un matraz de 50ml se agregaron 140mg (0.24 mmol) de (15) con 15ml de cloroformo manteniendo un pH=5, posteriormente se agregó 410mg de DCC. La mezcla de reacción se calienta a reflujo. Después de 3hrs se adicionaron 409mg (0.98 mmol) de (4) y se mantuvo a reflujo hasta completar 20hrs, monitoreando la reacción con c.c.f. (eluyente: AcOEt / Hexano 2:1). Se enfría a temperatura ambiente y se mantiene en agitación hasta la aparición de un precipitado (diciclohexilurea) que se filtró y se agregaron 15ml de Ácido acético para neutralizar

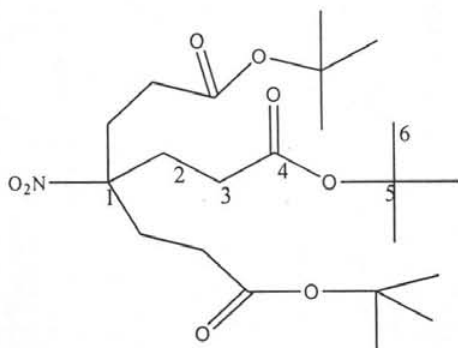
el DCC que no reaccionó. El producto crudo se lavó con una solución de NaHCO_3 al 10% (3X 10ml), posteriormente se lavó con agua (1X10 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, se secó a vacío y se agregó éter de petróleo a modo de cristalización. El producto es un sólido viscoso amarillento.

Rendimiento: 45% Sólido viscoso amarillento

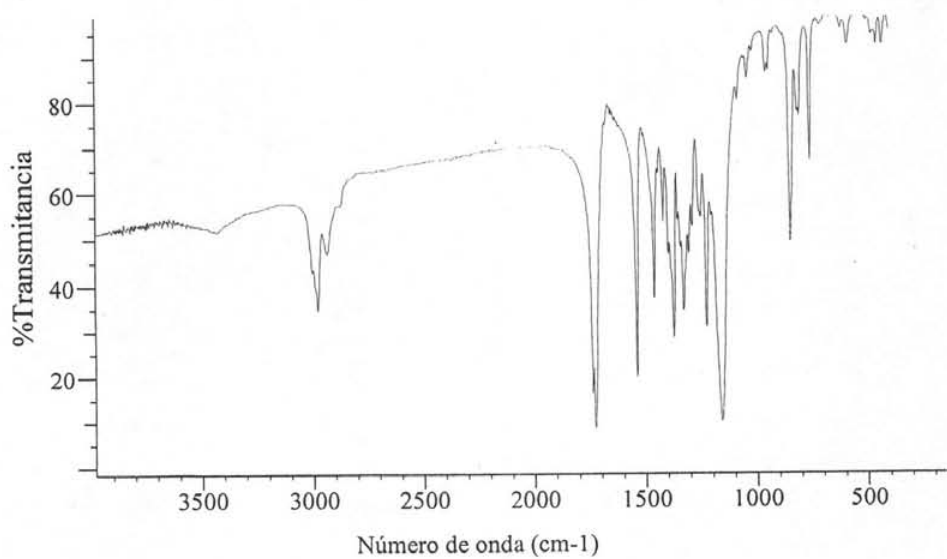
IR (cm^{-1}): 2975 (C-H alif.), 1727 (C=O), 1530 (-CO-NH-)

RMN: (CDCl_3) ^1H (δ (ppm)): 1.44 (s, 108H, Otbu), 1.76 (m, 24H, -N-C- CH_2 -), 1.94 (m, 24H, - CH_2 -COOtbu), 2.70 (m, 16H, -COO- CH_2 - CH_2 -COO-), 3.21 (m, 16H, CH_2 del Cyclo). **^{13}C :** 25.62 y 26.10 (C₈ y C₃), 28.03 y 29.95 (C₁₁ y C₄), 33.92 y 34.35 (C₆ y C₇), 52.29 y 80.28 (C₁ y C₁₀), 172.38 (C₂ y C₅), 173.03 (C₉).

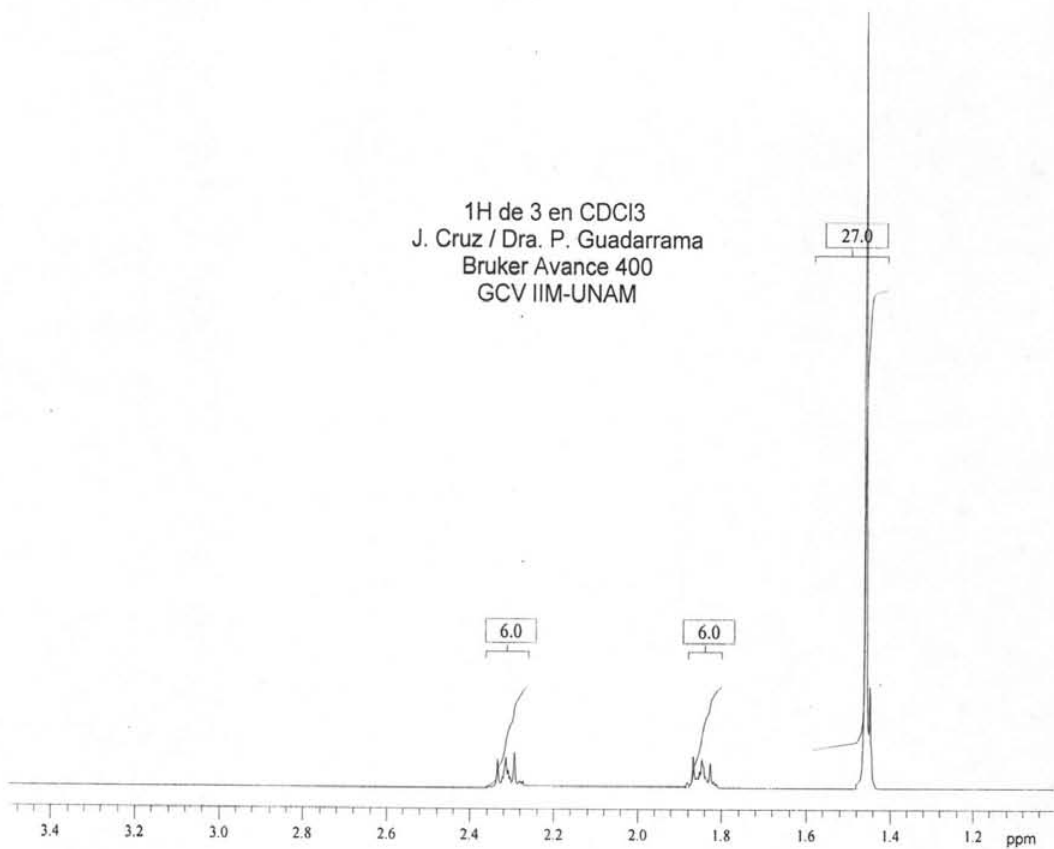
III.1. ESPECTROS DE IR y RMN (^1H , ^{13}C)



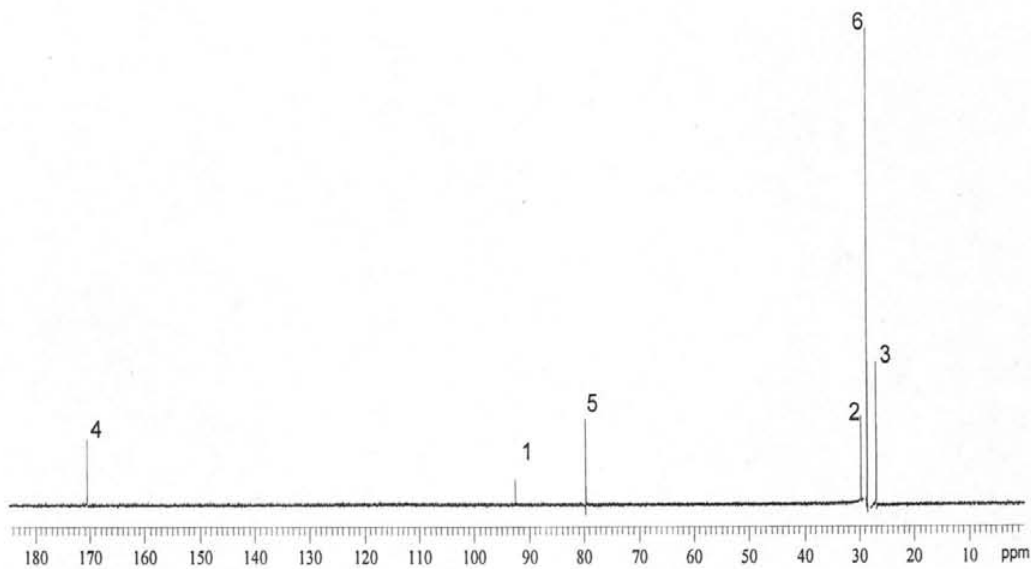
(3)

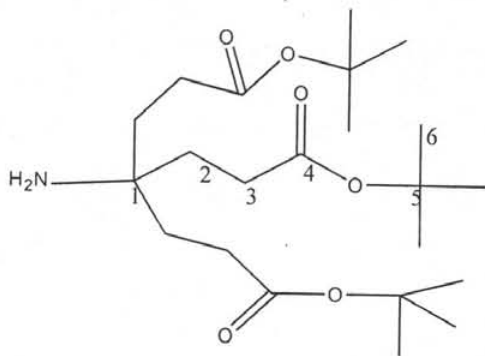


1H de 3 en CDCl₃
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

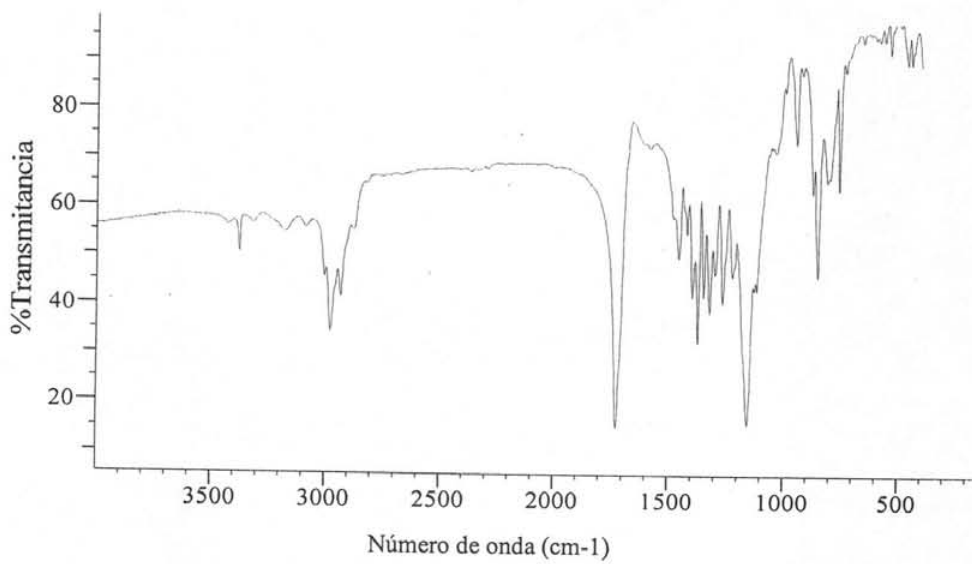


13C de 3 en CDCl3
Jorge Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

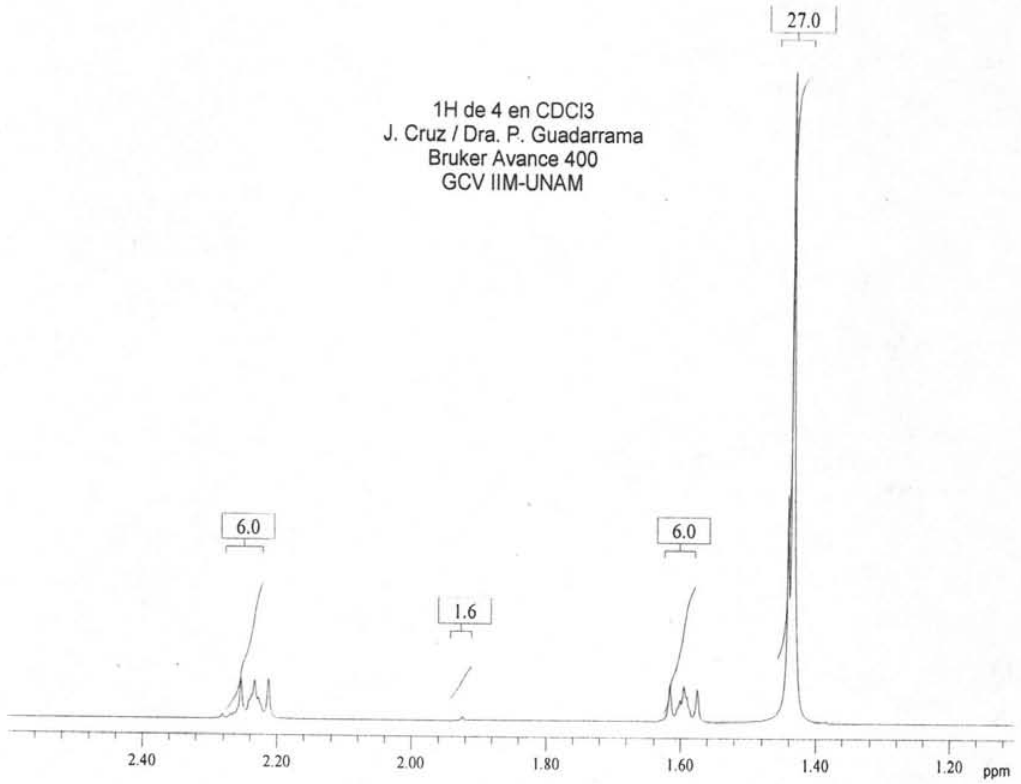




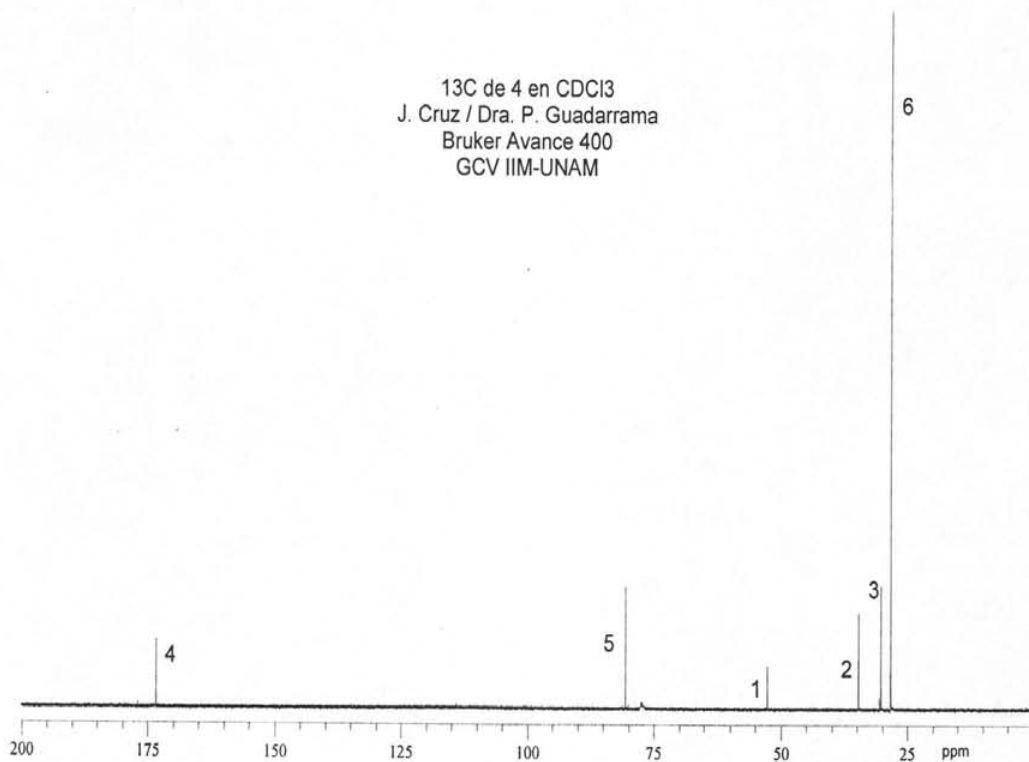
(4)

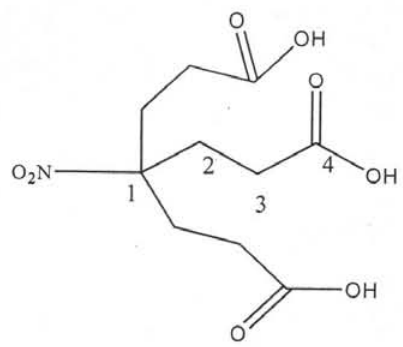


1H de 4 en CDCl3
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

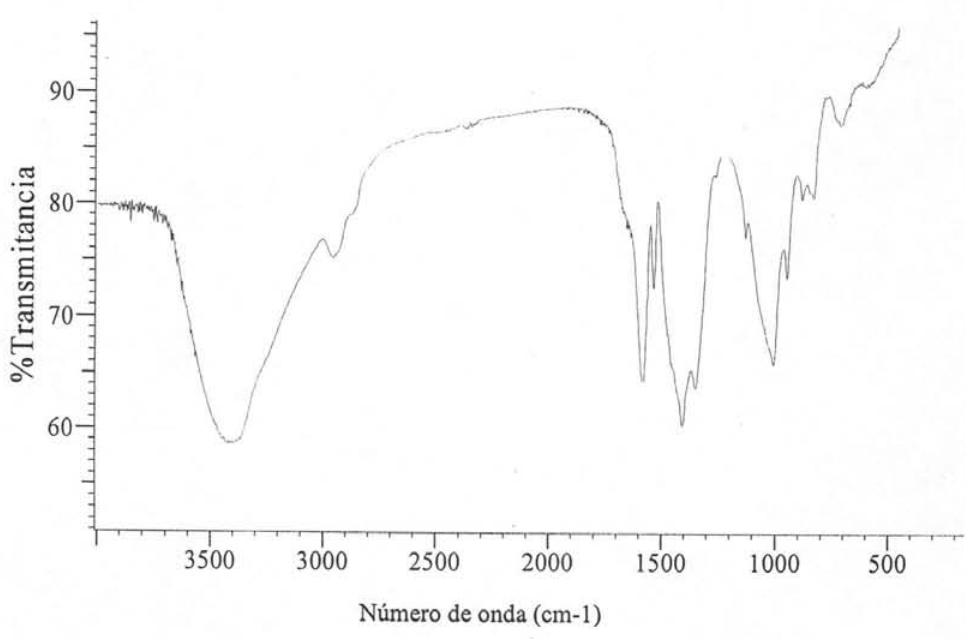


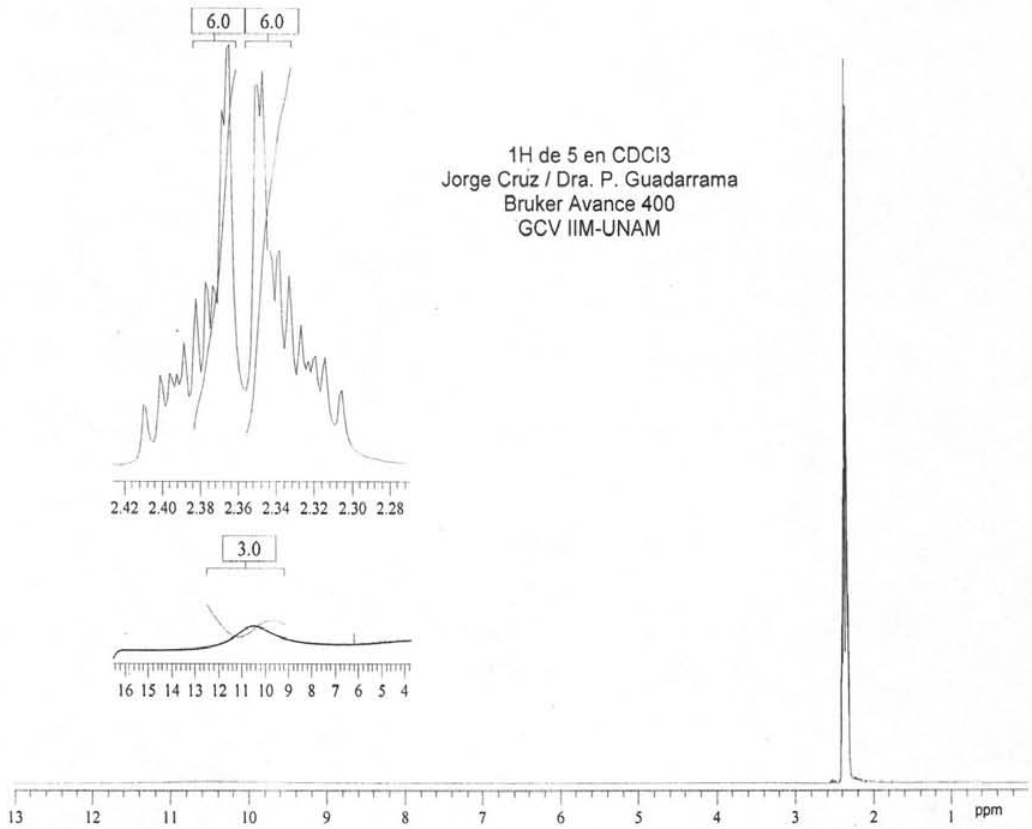
13C de 4 en CDCl3
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM



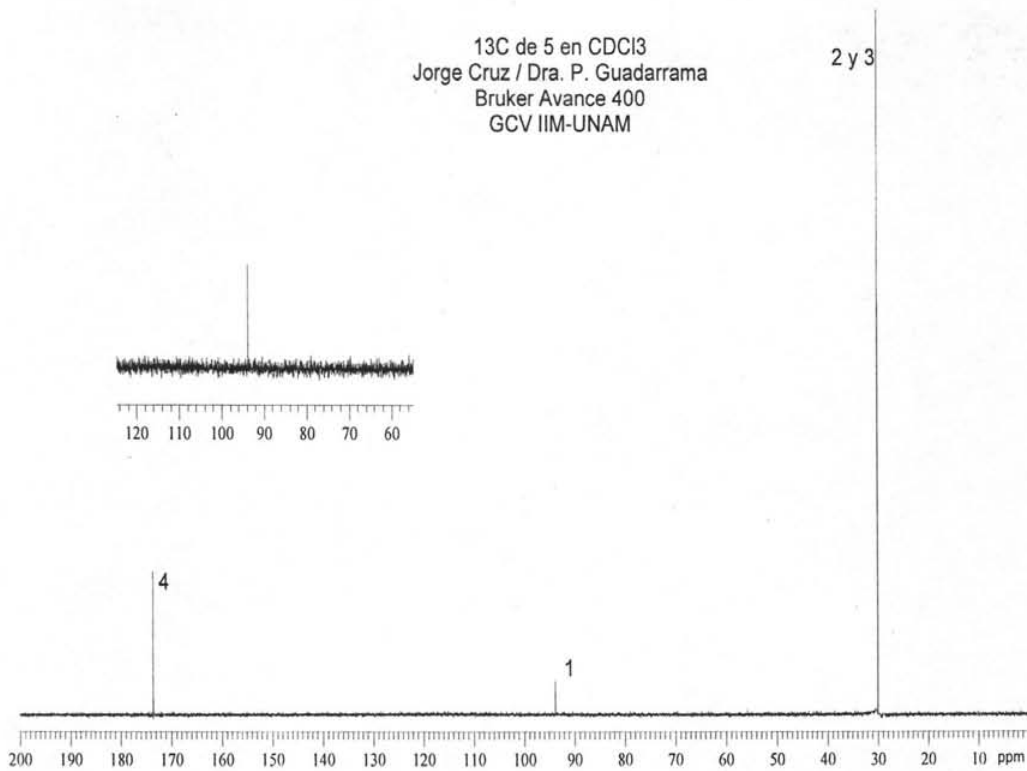


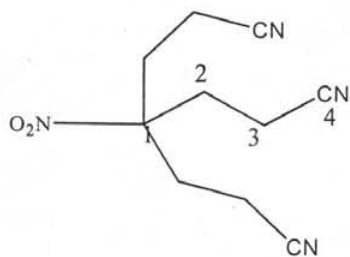
(5)



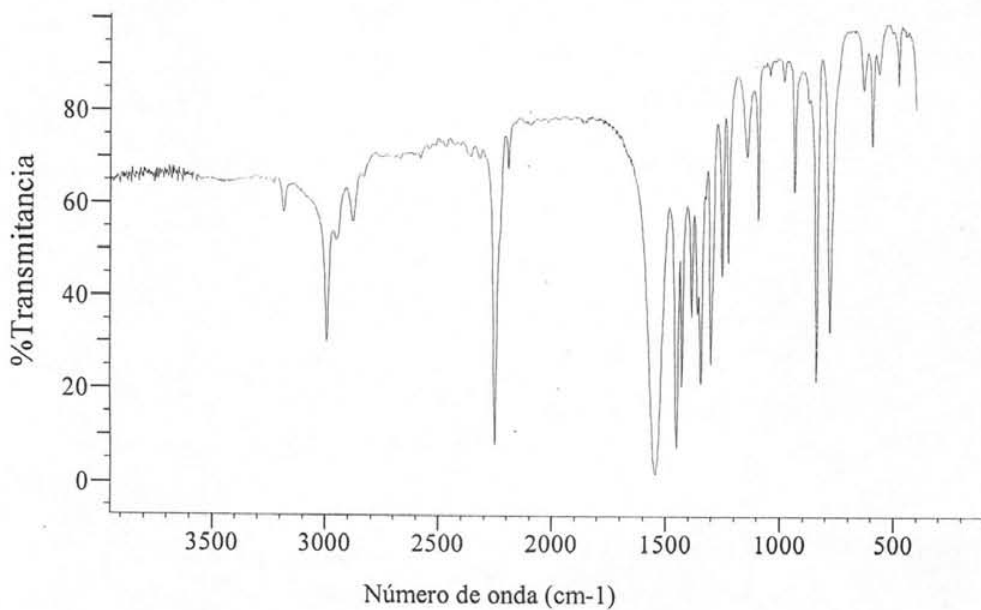


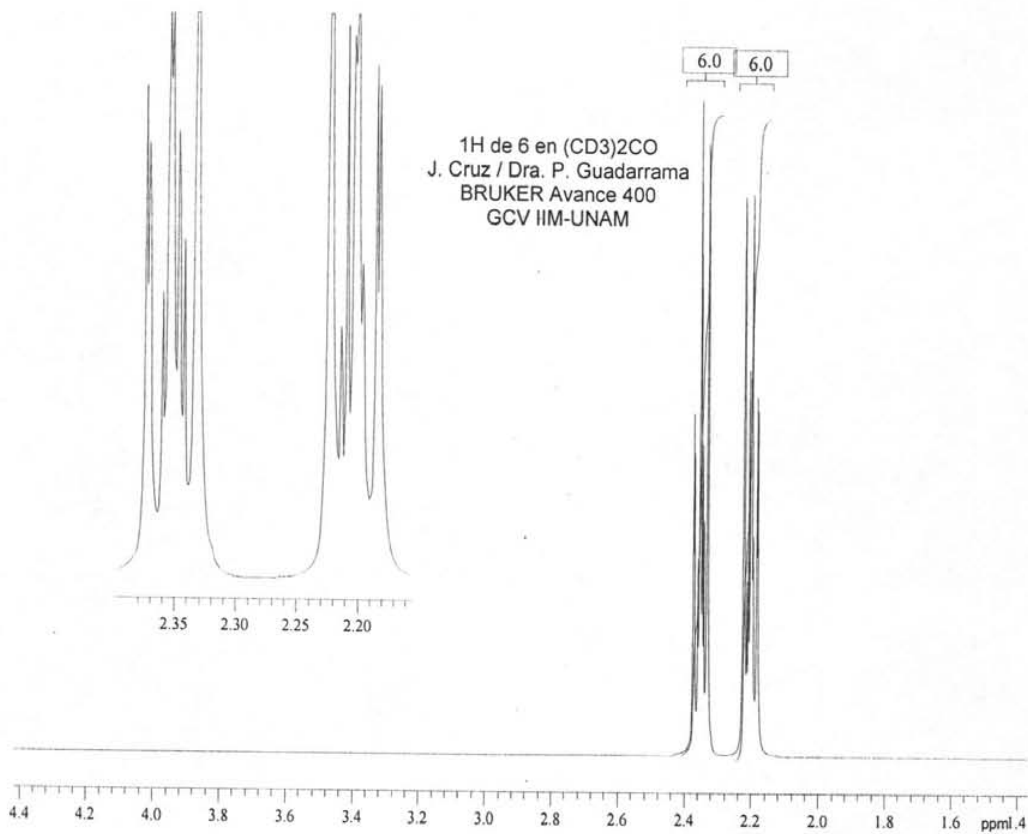
13C de 5 en CDCl3
Jorge Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM



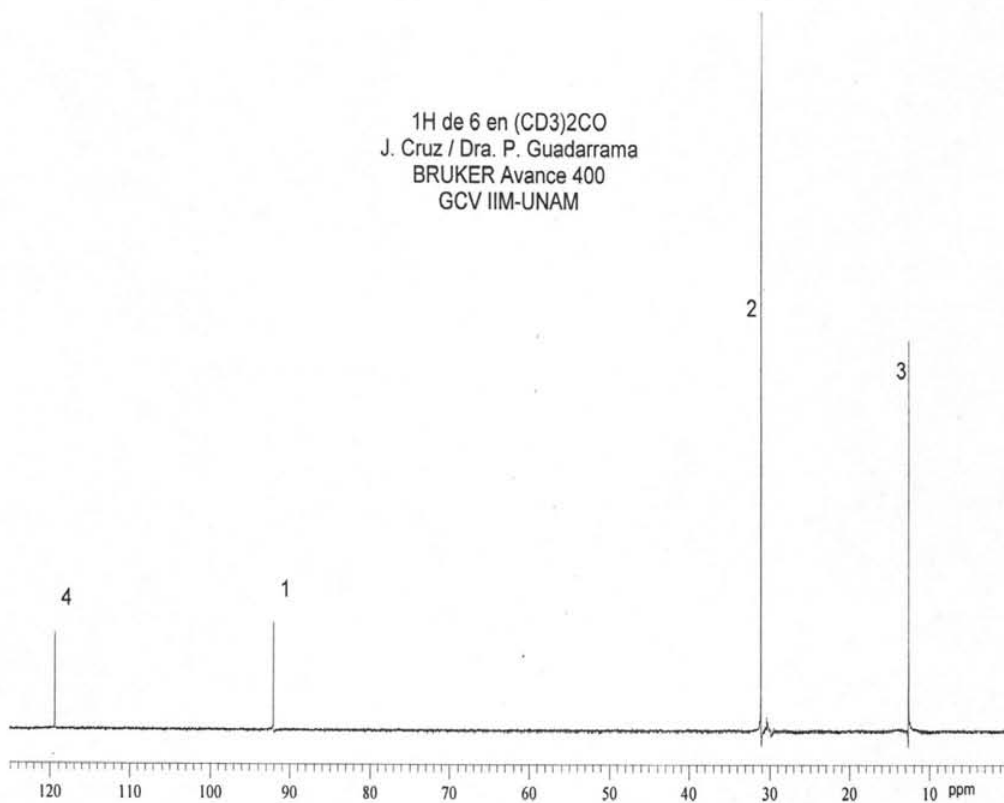


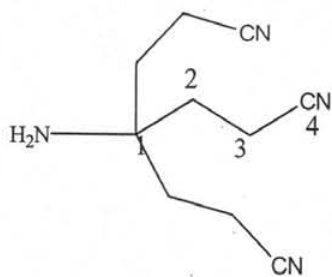
(6)



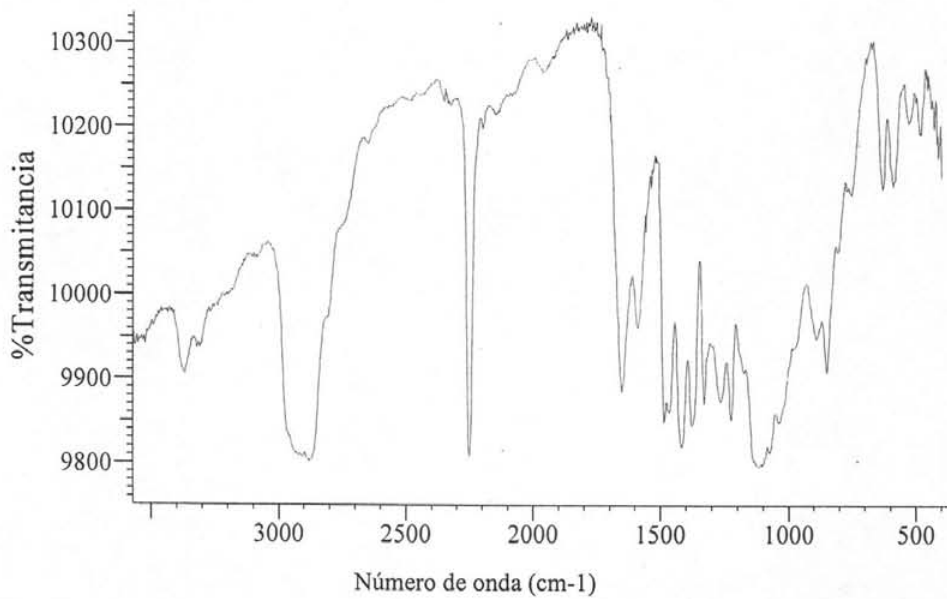


1H de 6 en (CD3)2CO
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
BRUKER Avance 400
GCV IIM-UNAM

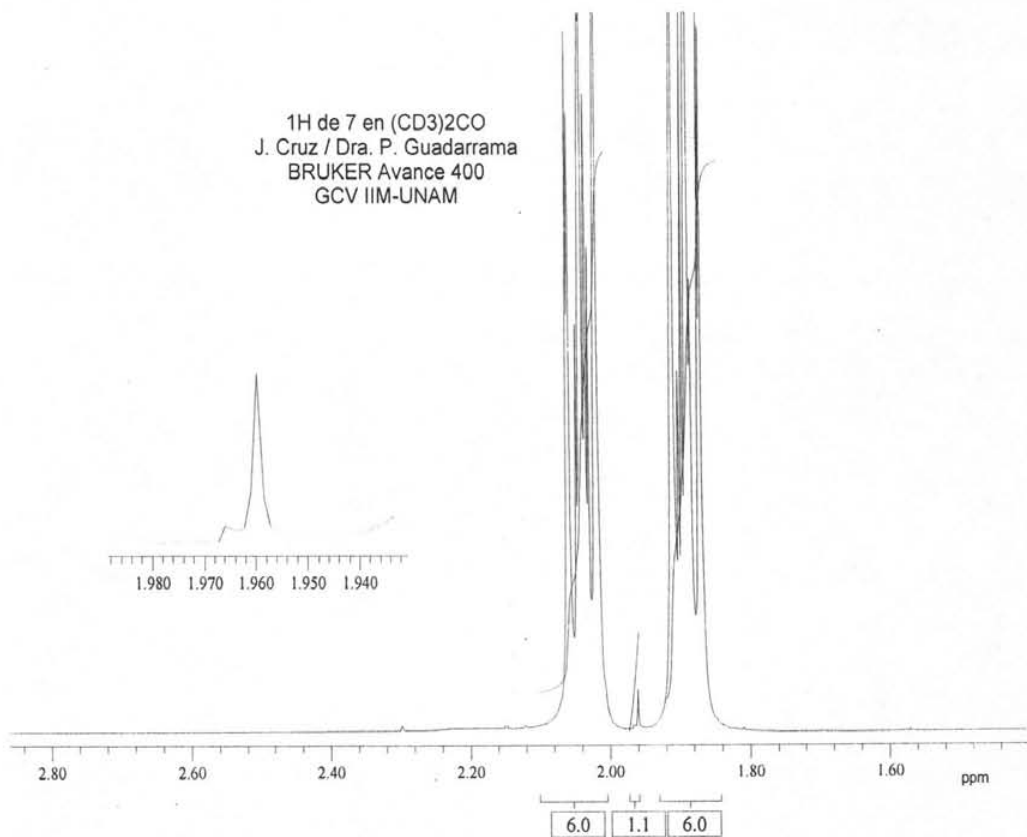




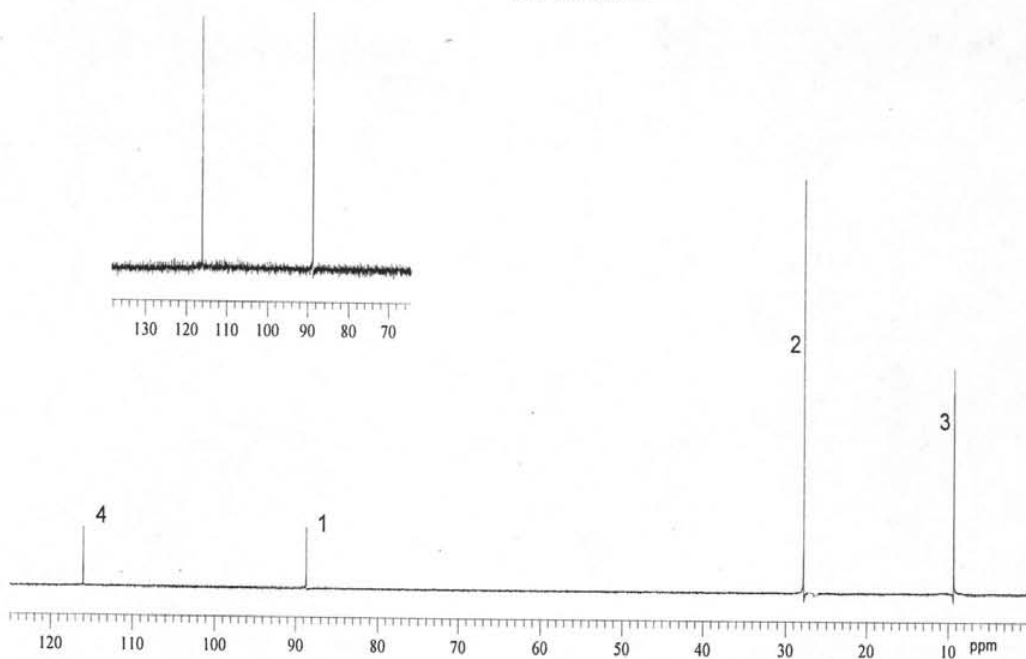
(7)

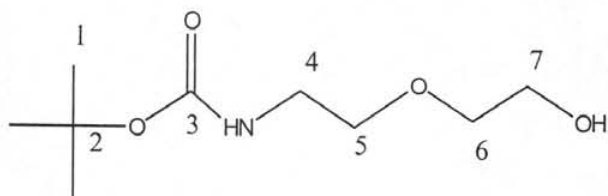


1H de 7 en (CD₃)₂CO
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
BRUKER Avance 400
GCV IIM-UNAM

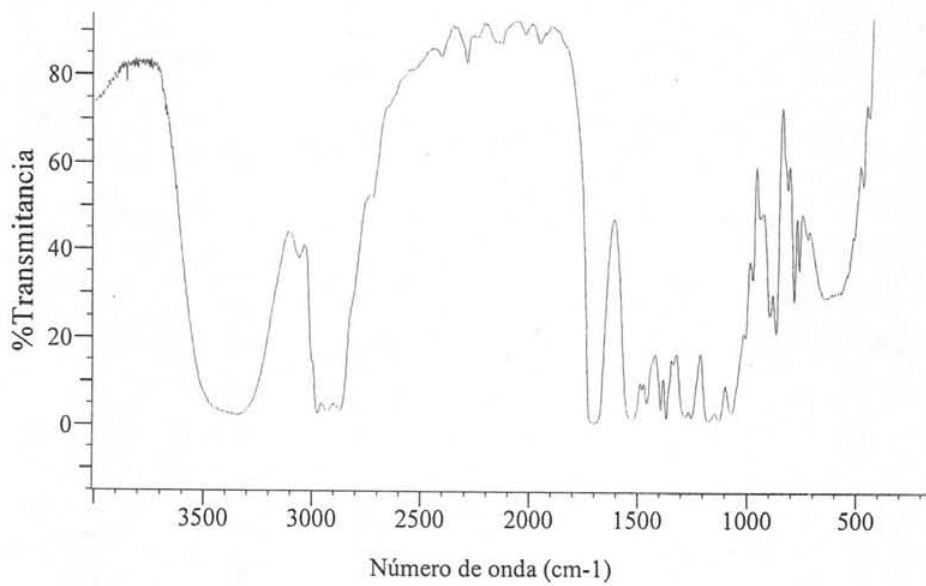


13C de 7 en (CD3)2CO
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
BRUKER Avance 400
GCV IIM-UNAM

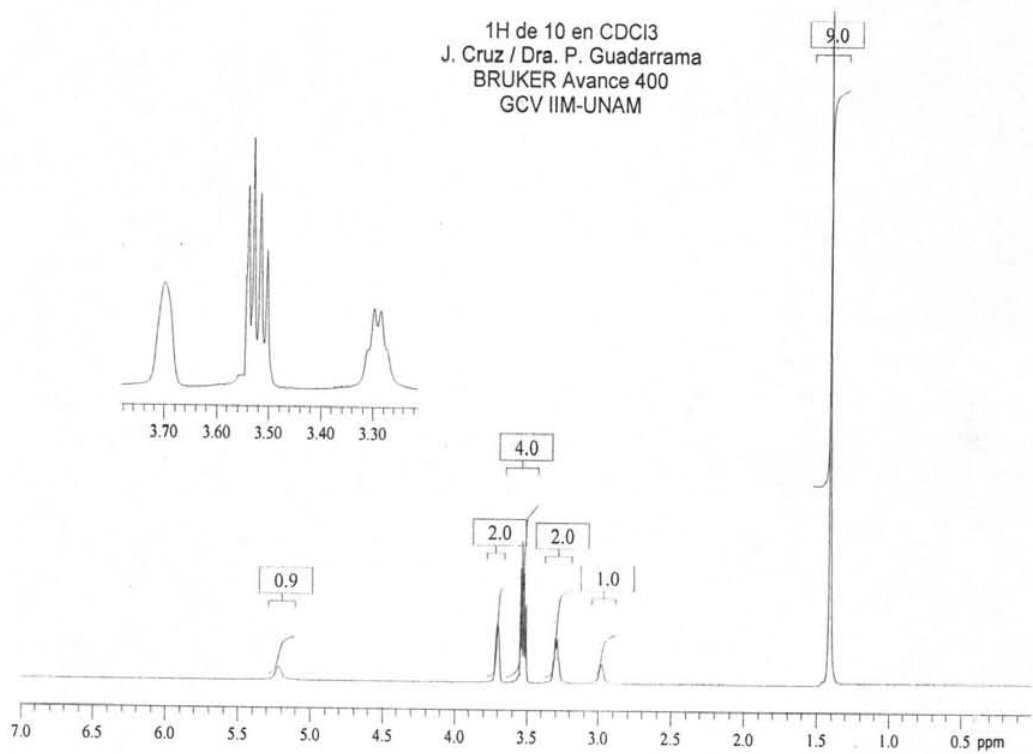




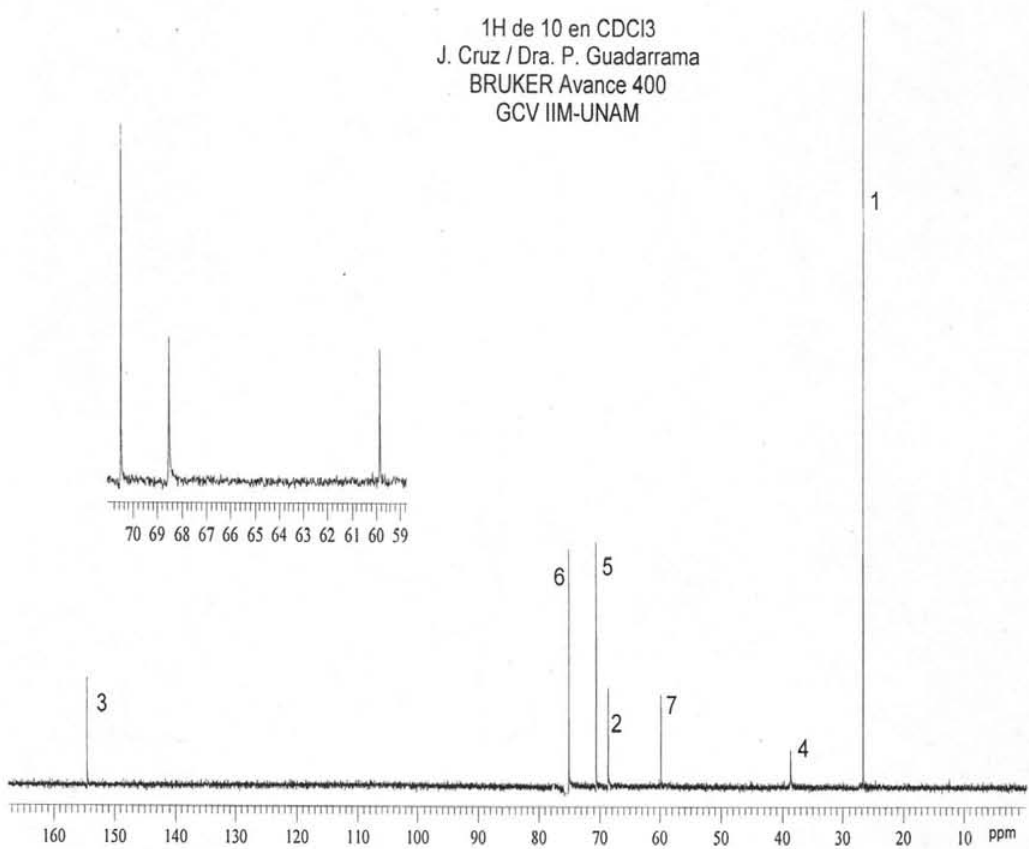
(10)

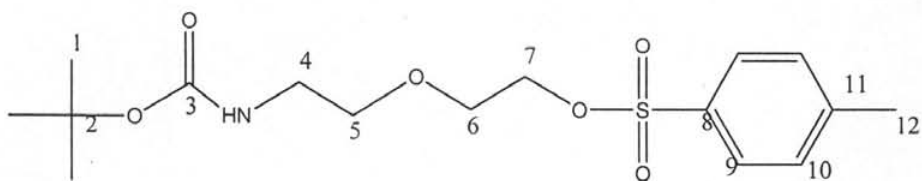


1H de 10 en CDCl3
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
BRUKER Avance 400
GCV IIM-UNAM

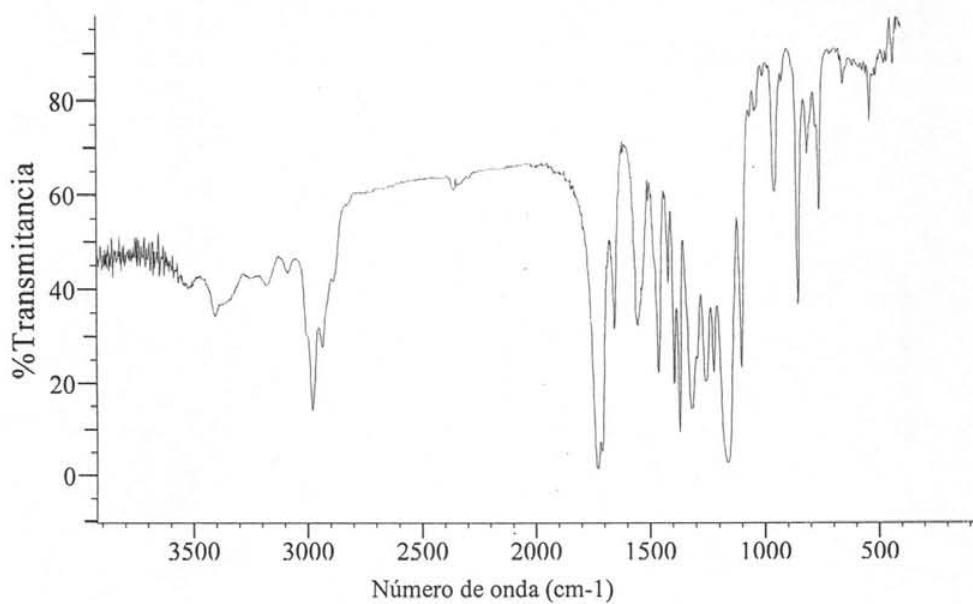


1H de 10 en CDCl3
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
BRUKER Avance 400
GCV IIM-UNAM

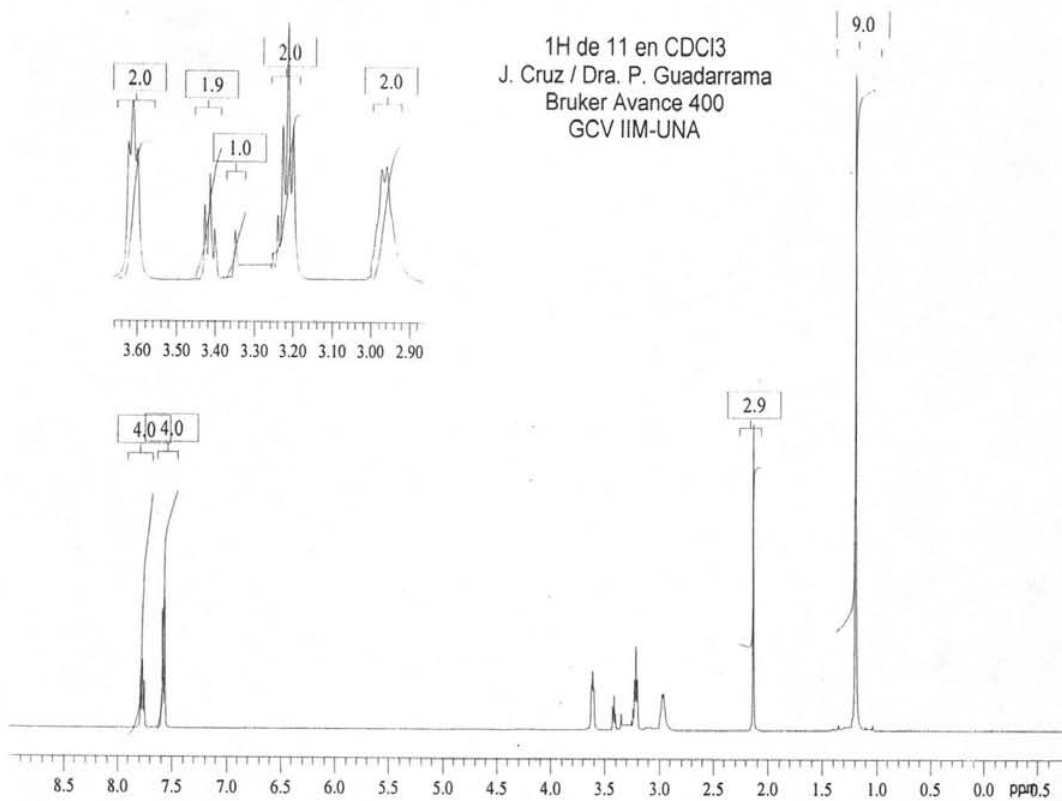




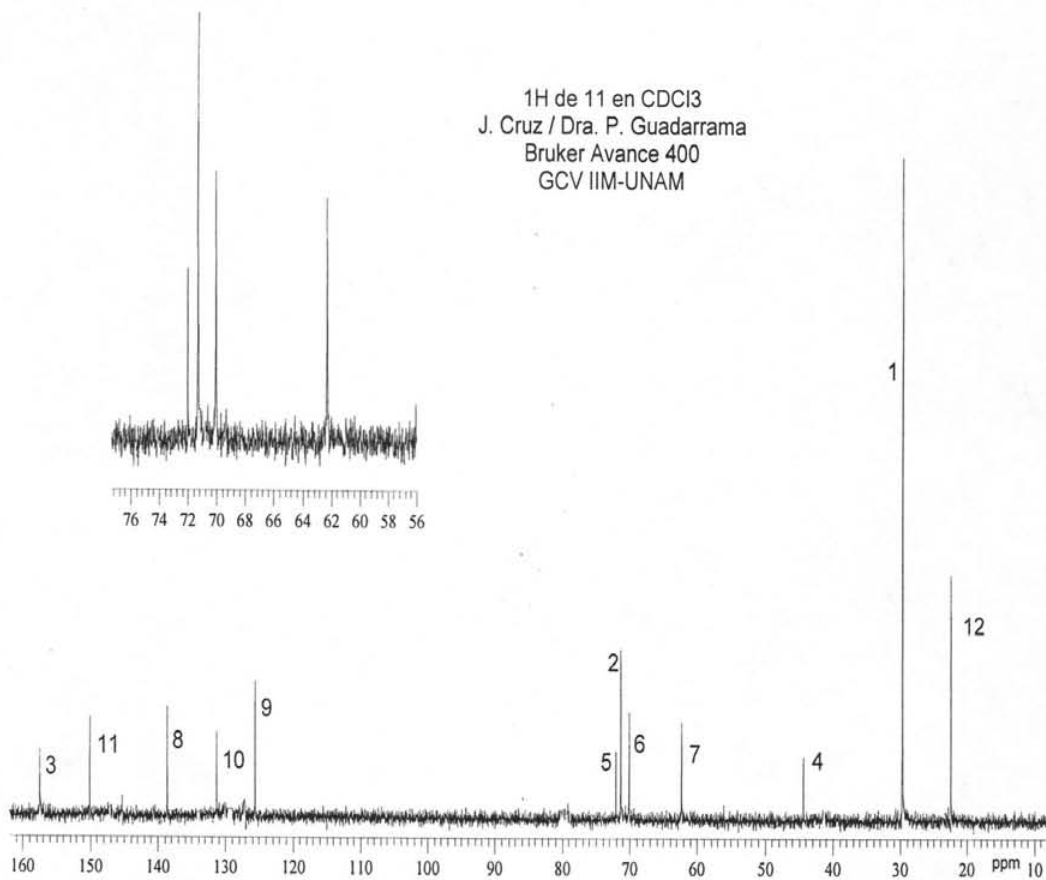
(11)

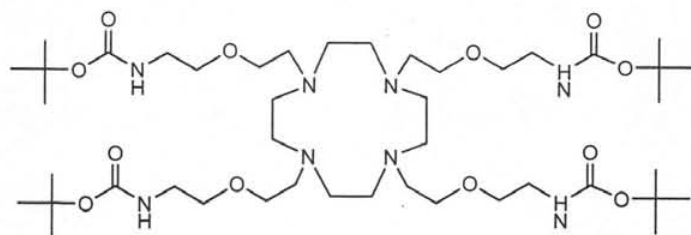


1H de 11 en CDCl3
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNA

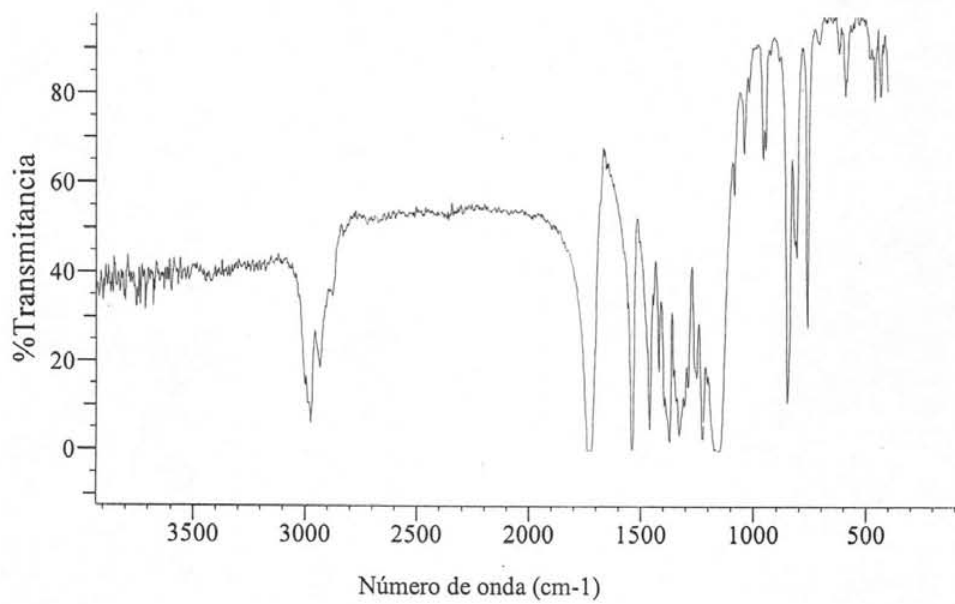


1H de 11 en CDCl3
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

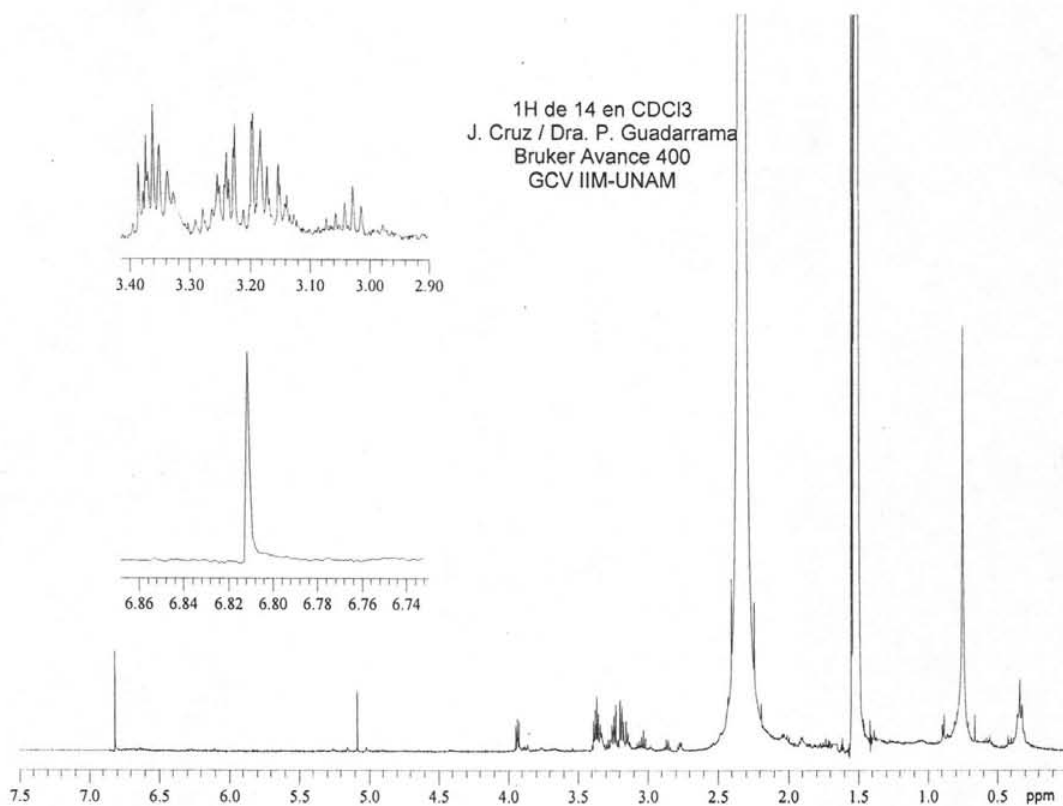


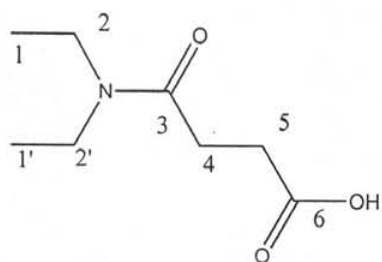


(14)

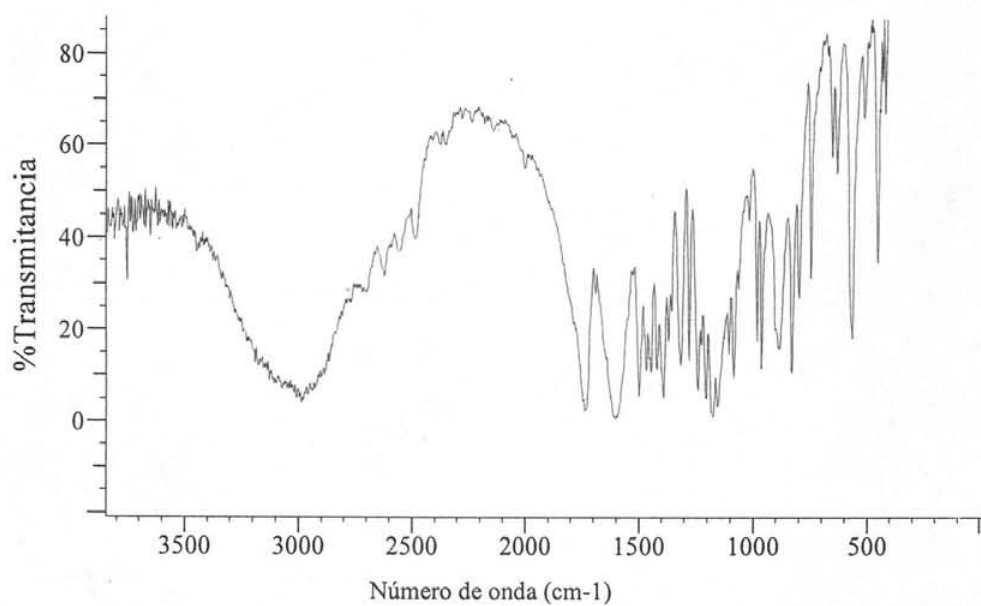


1H de 14 en CDCl3
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM



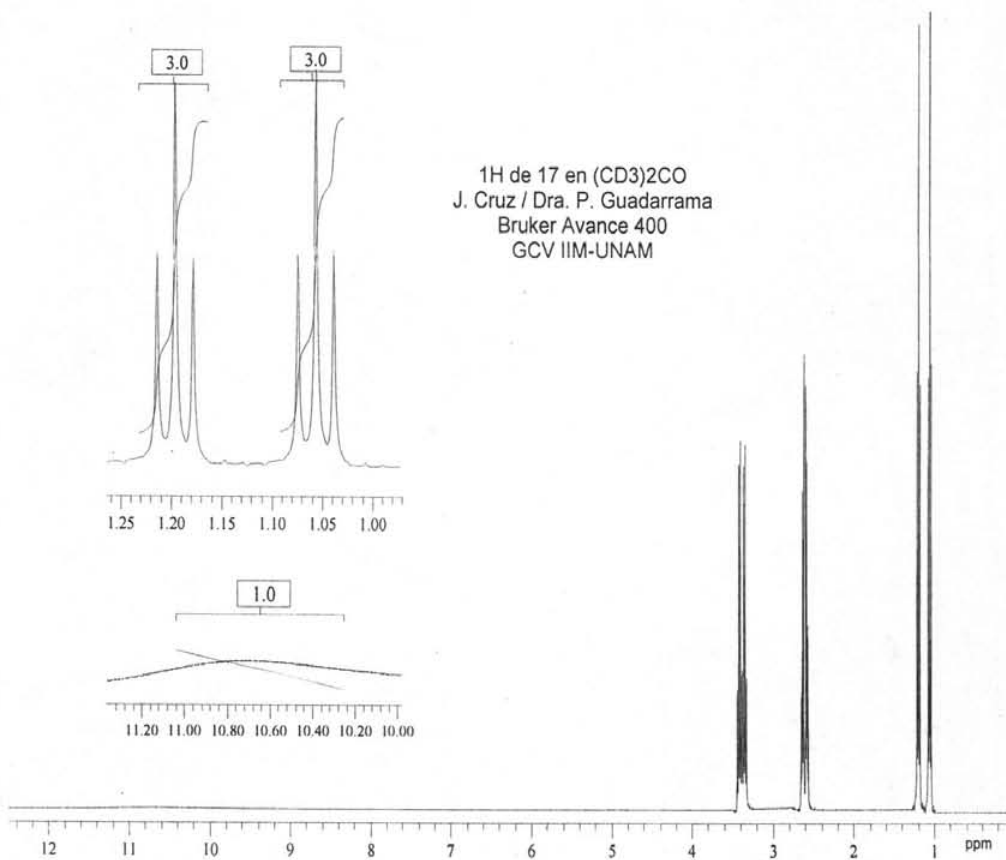


(17)

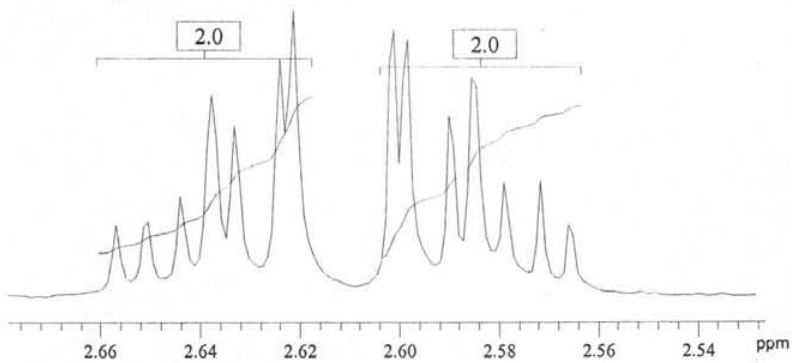
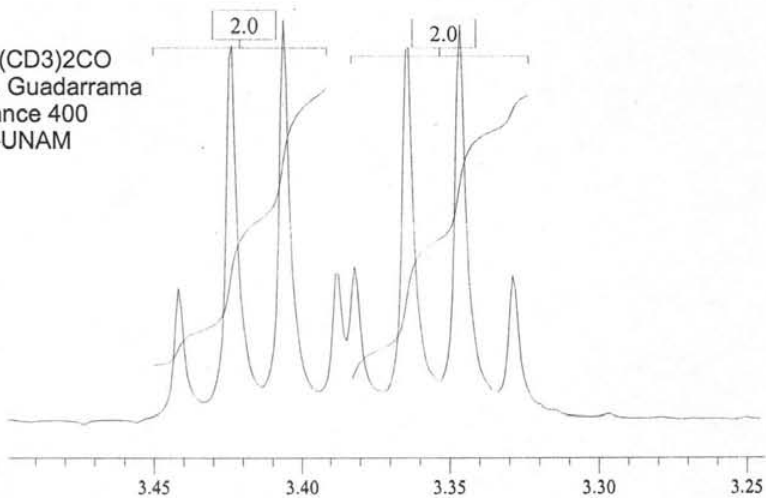


ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

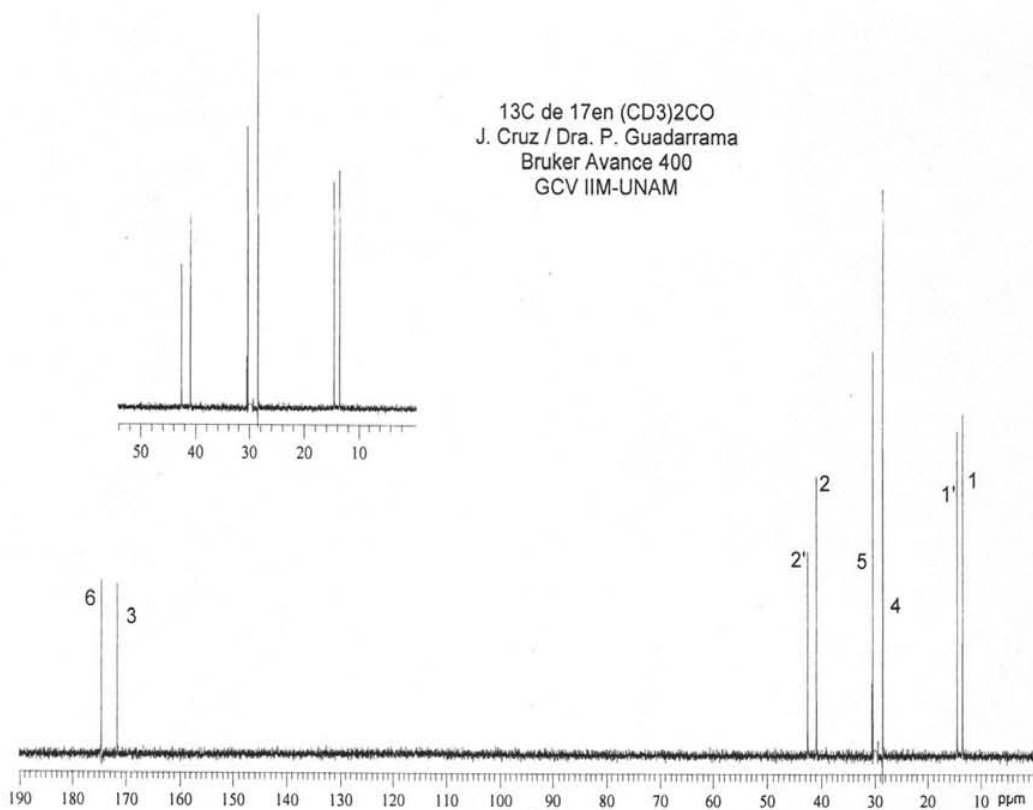
1H de 17 en (CD₃)₂CO
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

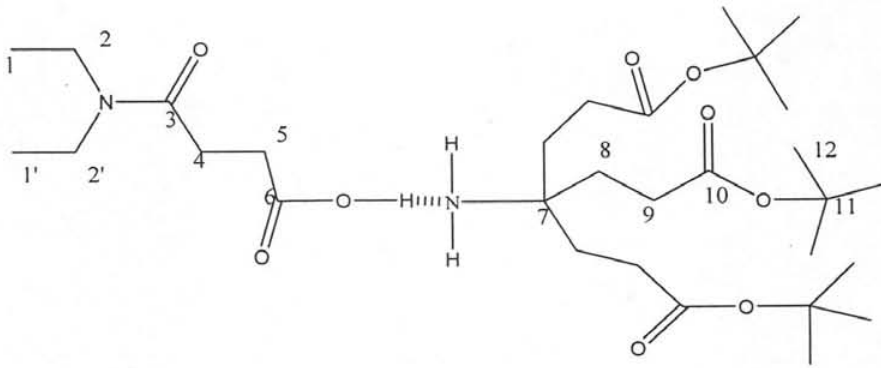


1H de 17 en (CD3)2CO
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

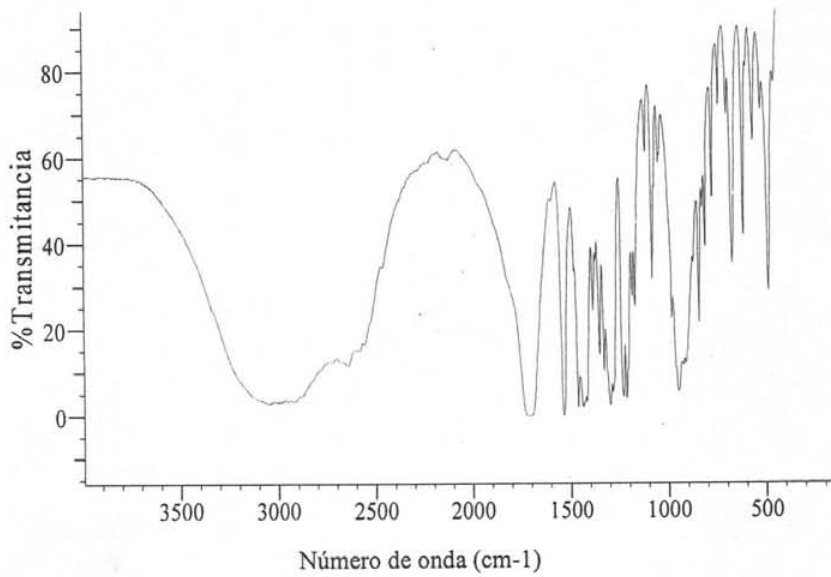


13C de 17en (CD3)2CO
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

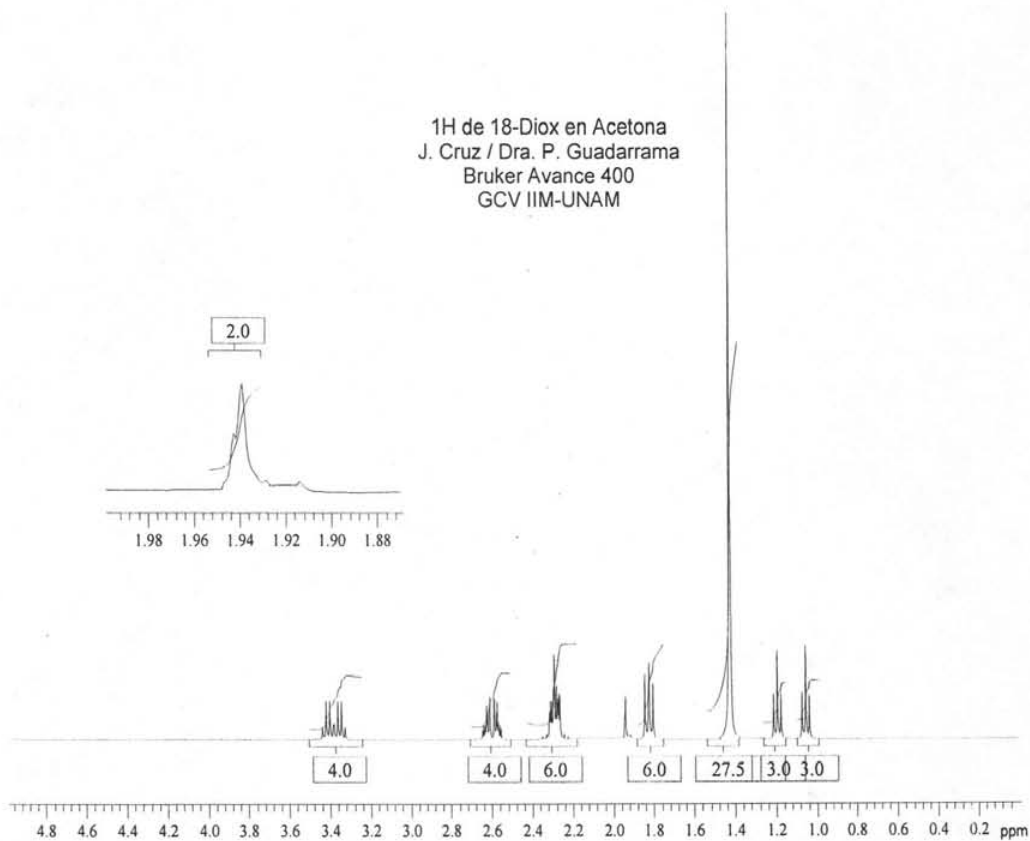




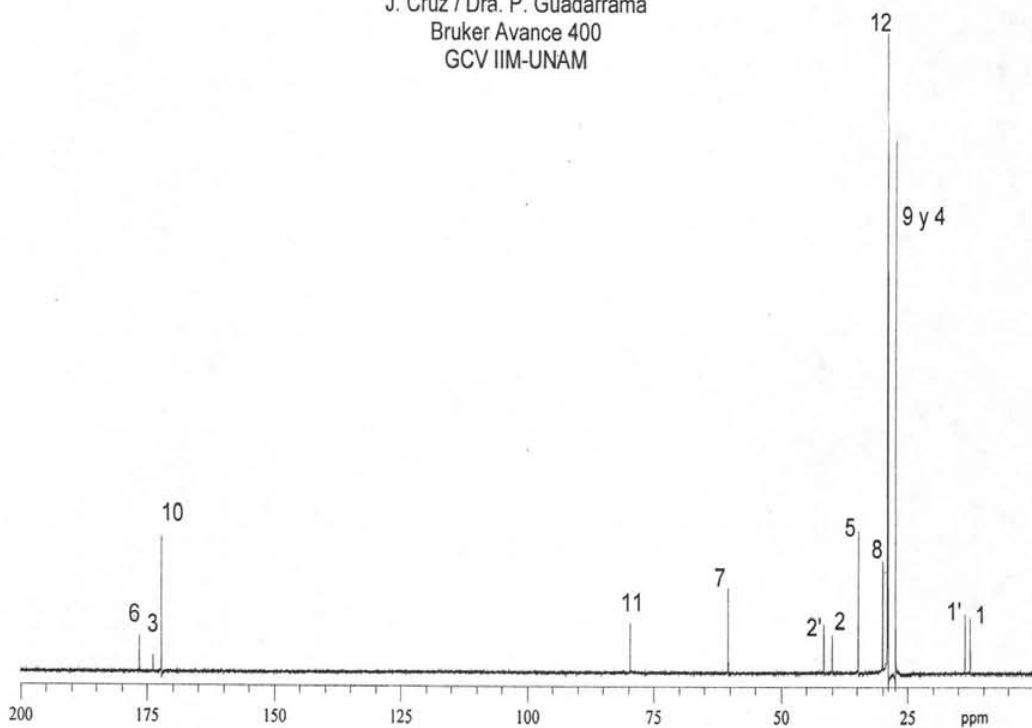
(18)

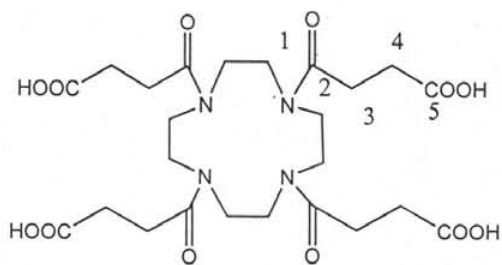


1H de 18-Diox en Acetona
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

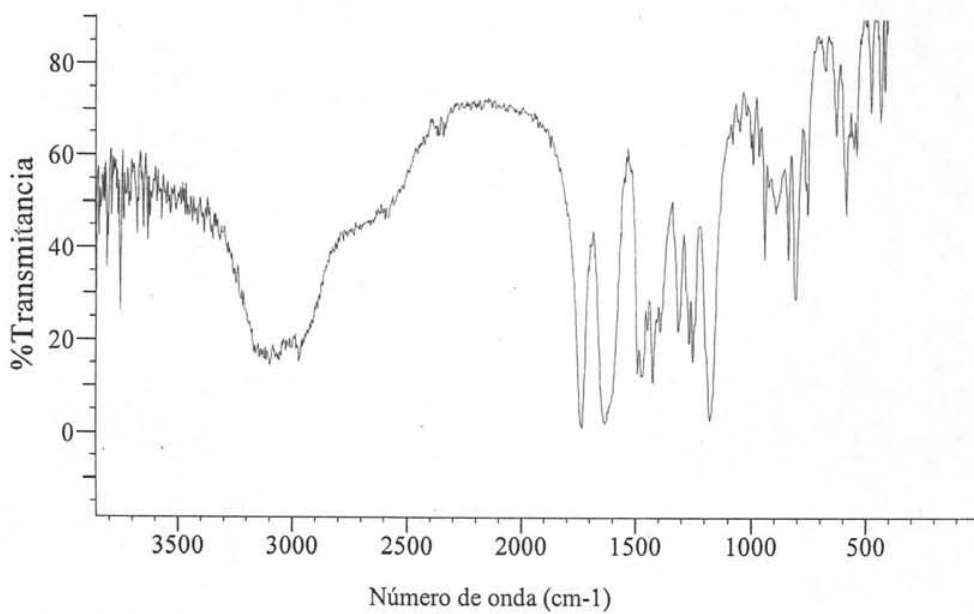


13C de 18-Diox en Acetona
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

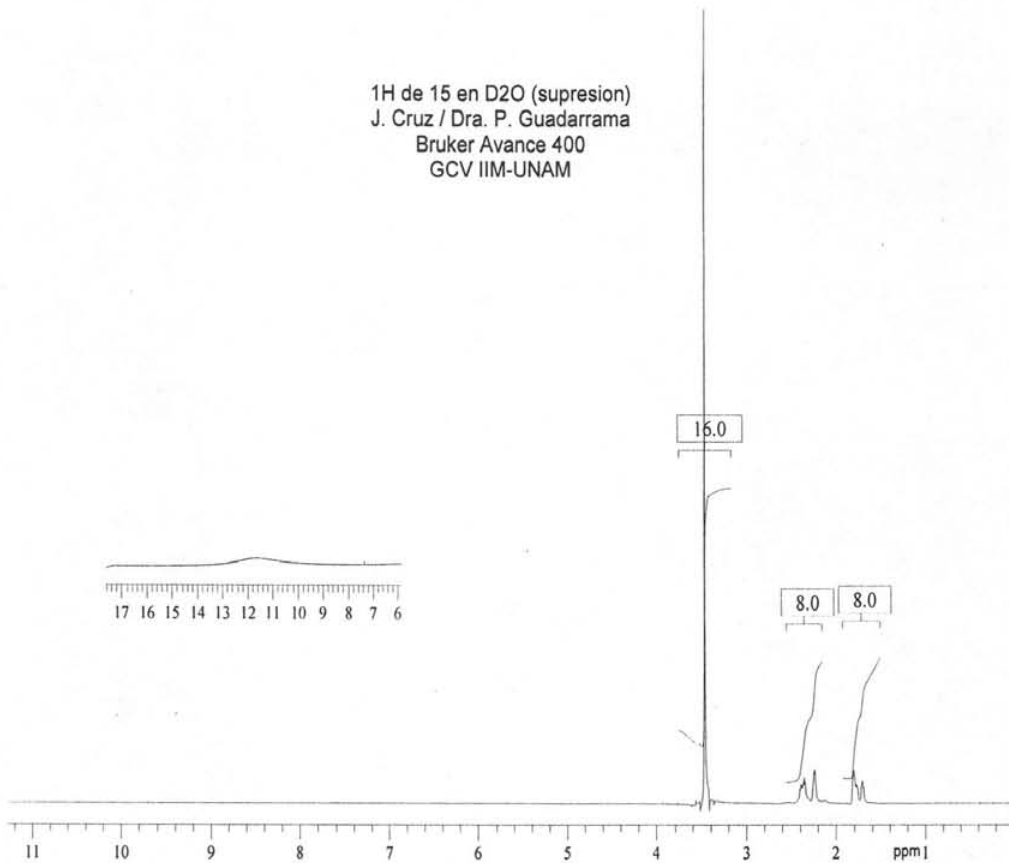




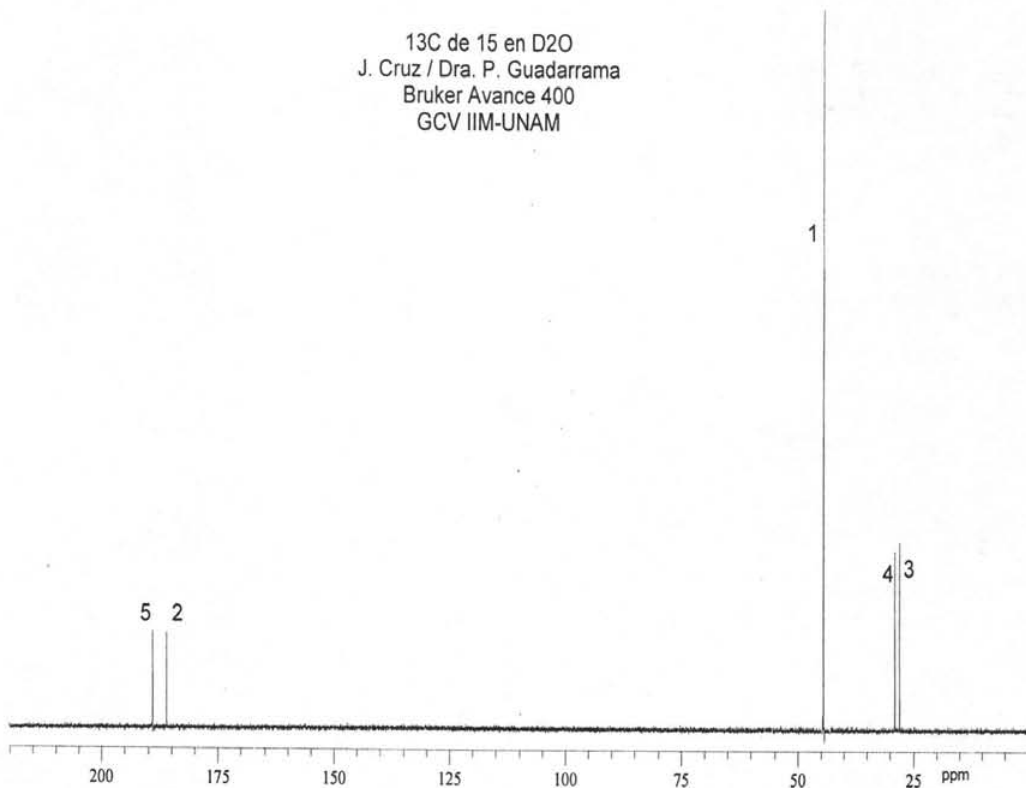
(15)

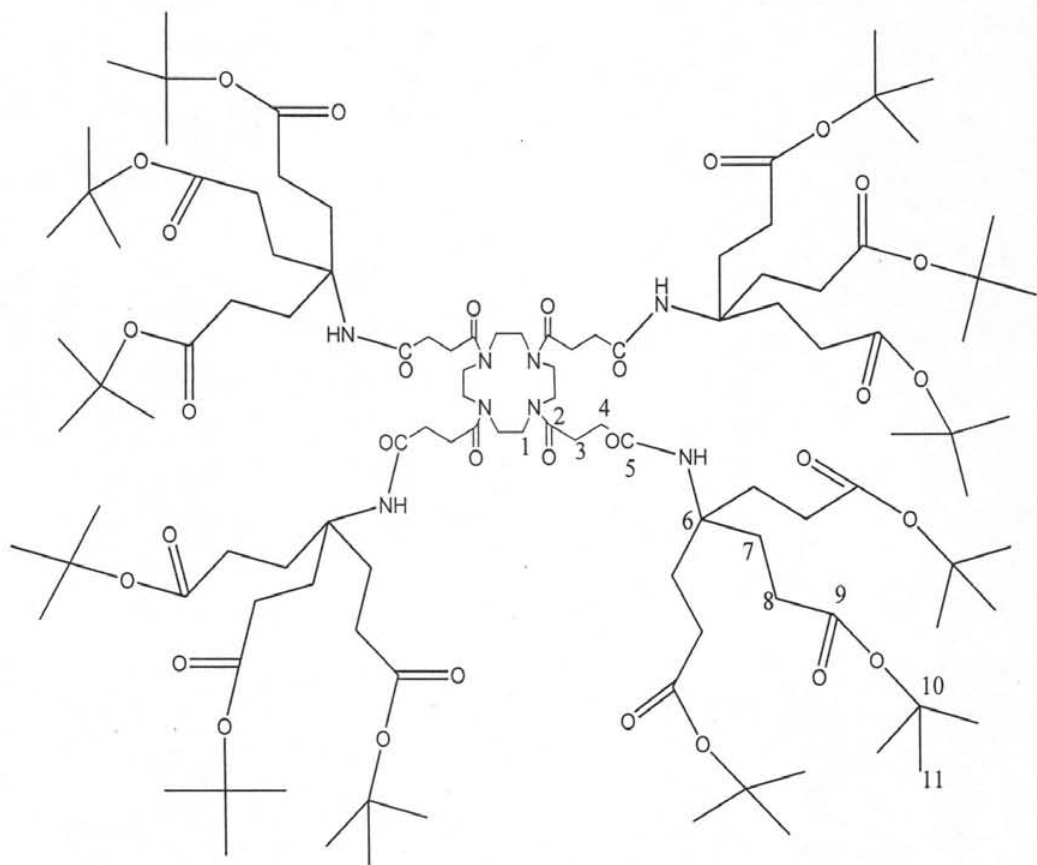


1H de 15 en D2O (supresion)
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

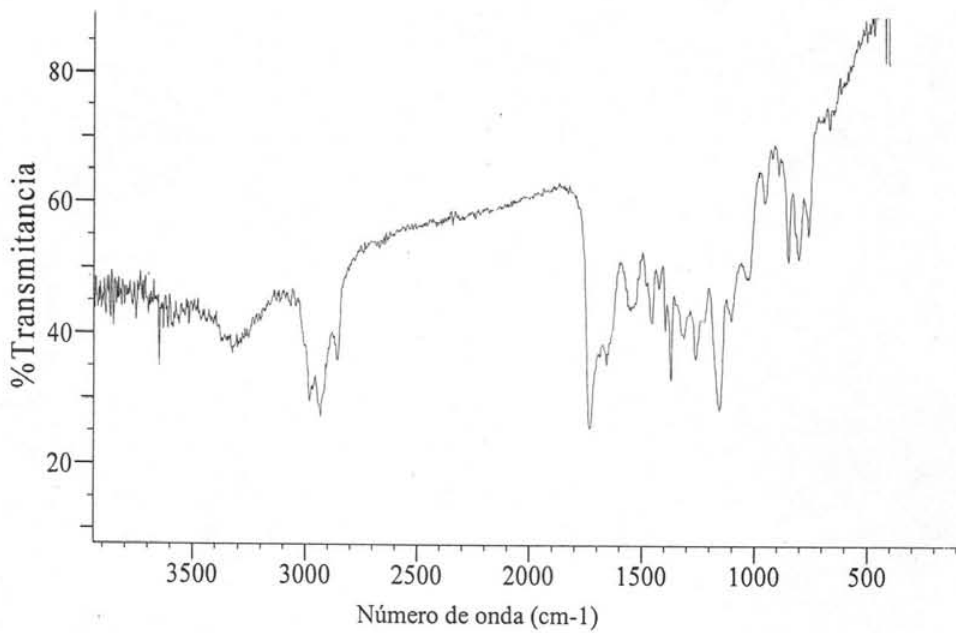


13C de 15 en D2O
J. Cruz / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM

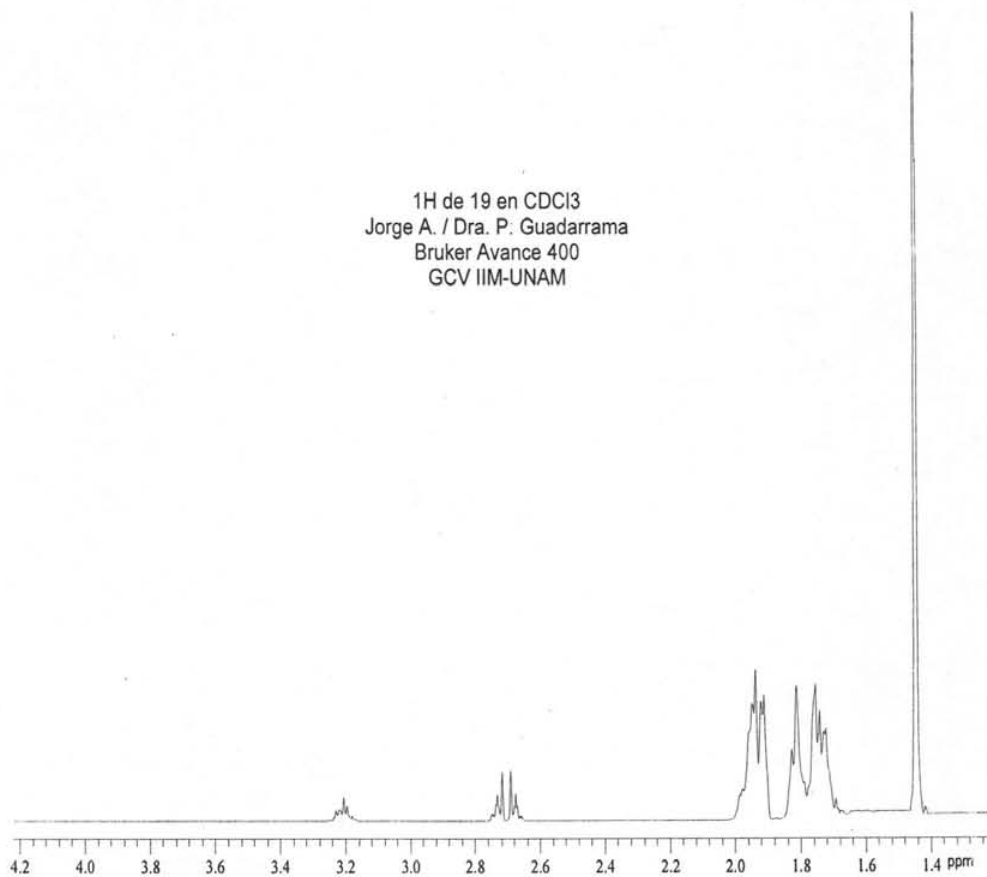




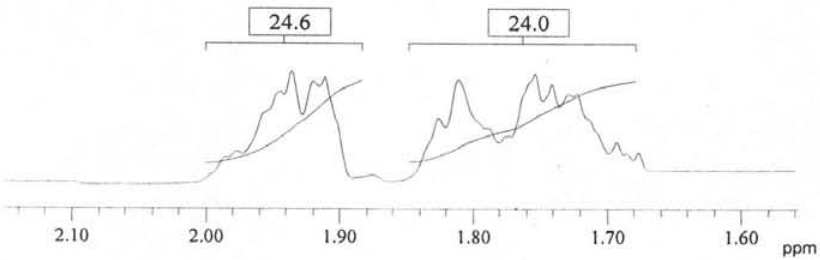
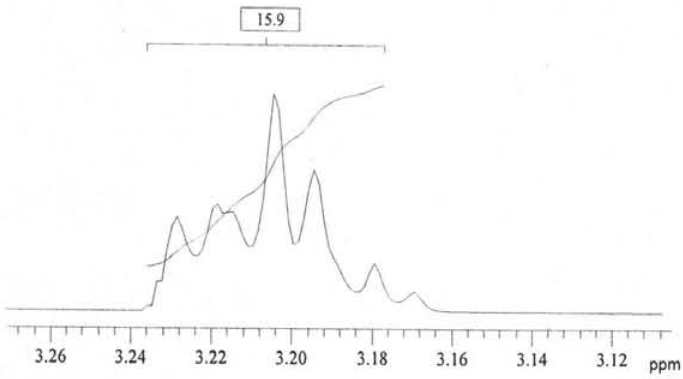
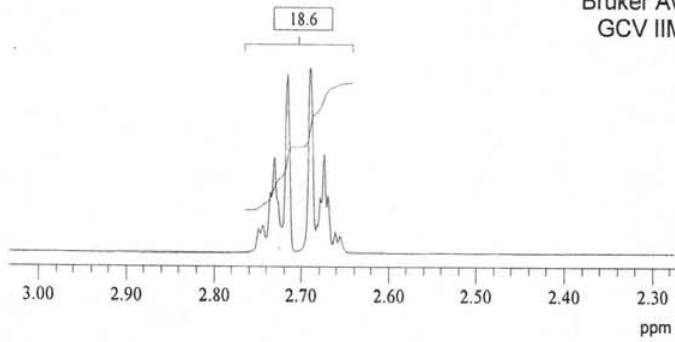
(19)



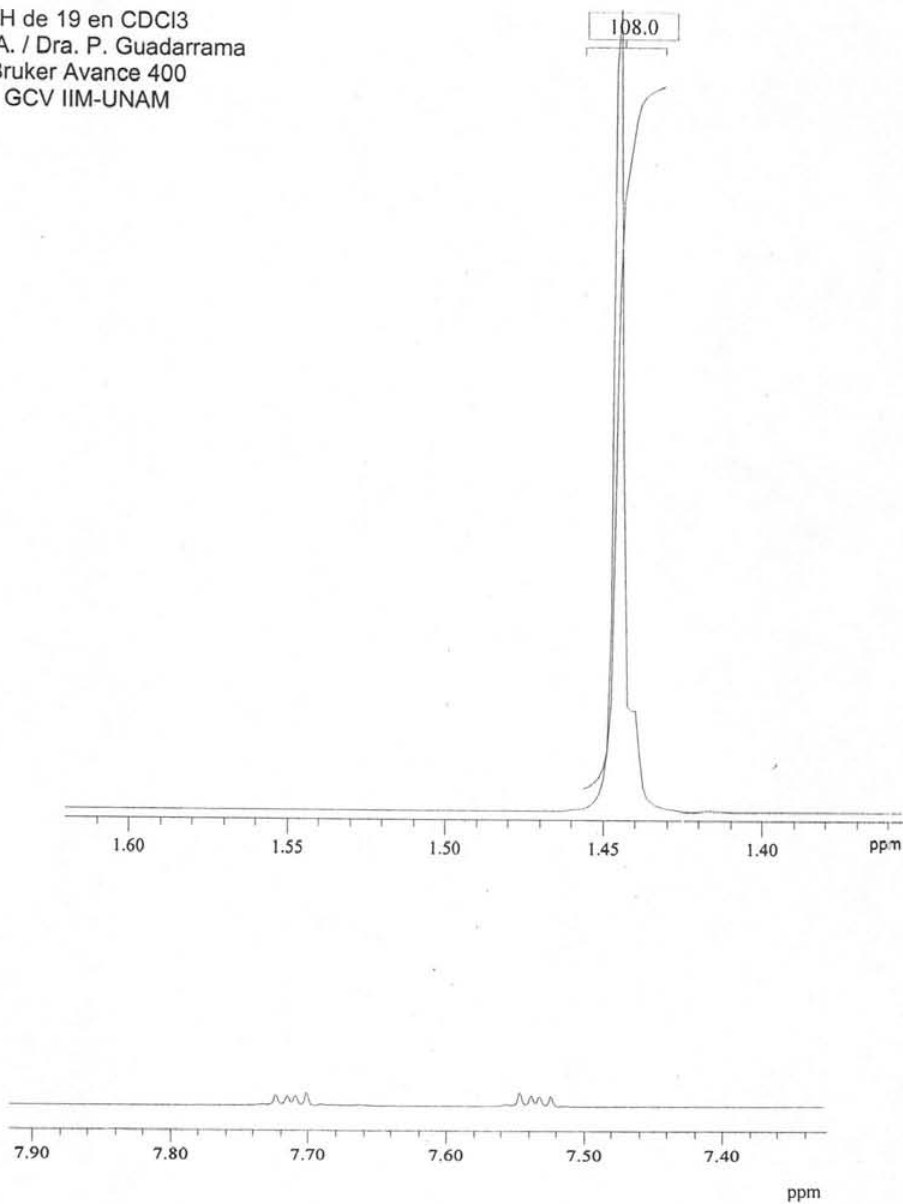
1H de 19 en CDCl3
Jorge A. / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM



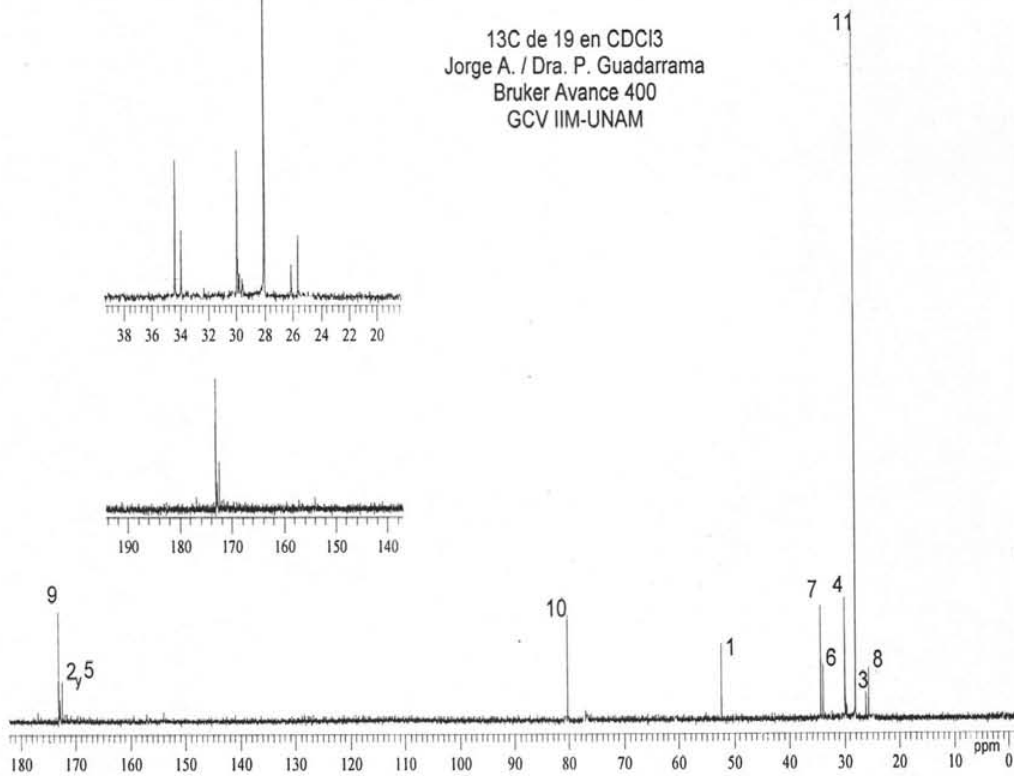
1H de 19 en CDCl3
Jorge A. / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM



1H de 19 en CDCl3
Jorge A. / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM



13C de 19 en CDCl3
Jorge A. / Dra. P. Guadarrama
Bruker Avance 400
GCV IIM-UNAM



CAPITULO IV.

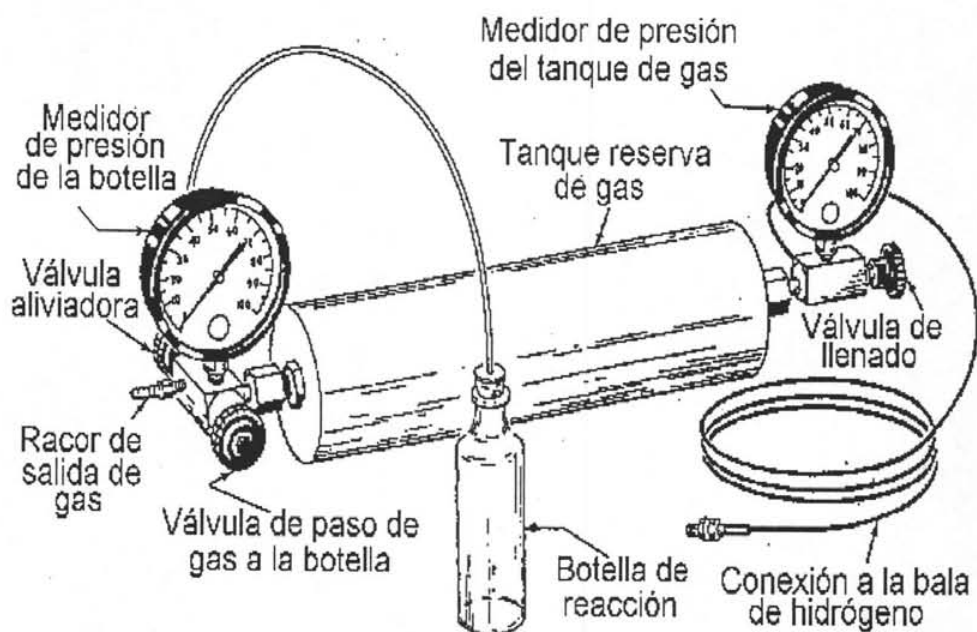
DISCUSION DE RESULTADOS

Luego de seguir la ruta sintética antes presentada, se pudo sintetizar de forma exitosa un compuesto de tipo dendrimérico (compuesto 19) con una estructura bien definida y con grupos funcionales en la periferia.

Síntesis de dendrones

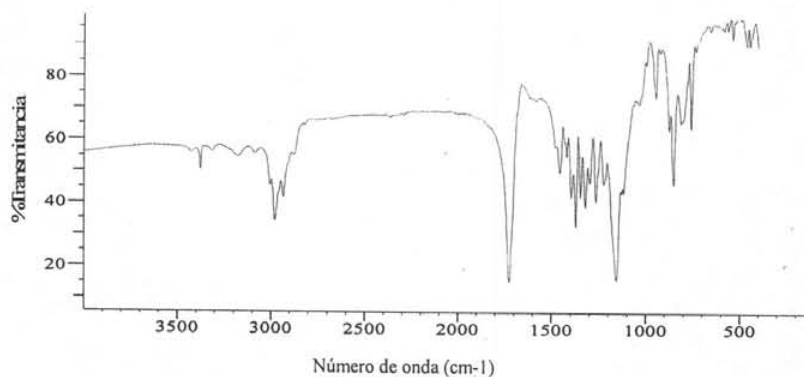
Los dendrones 3 y 6 se prepararon mediante reacciones de adición de Michael en donde se obtuvieron, en términos generales buenos rendimientos (72 y 78% respectivamente). Aquí cabe mencionar que durante la síntesis de estos compuestos, un paso importante y claramente reflejado en el rendimiento es la forma y velocidad de adición de los reactivos ya sea terbutilacrilato en el comp.3 o el acrilonitrilo en el comp. 6. La adición debe llevarse a cabo mediante un goteo muy controlado para que así se asegure el ataque de la especie nucleofílica (carbanión del nitrometano) al sitio reactivo (el doble enlace) del terbutilacrilato o acrilonitrilo, y así asegurar la adición completa, como lo demuestran los espectros de resonancia obtenidos.

En las reacciones de reducción catalítica para obtener los dendrones 4 y 7 se observó que: Para obtener el compuesto 4, al realizar la síntesis por tercera vez, y con el propósito de poder optimizar dicha reacción, se agregó un exceso en la cantidad de catalizador en una relación de 3:1 catalizador:sustrato respectivamente y realizando el experimento a temperatura ambiente (a diferencia con lo reportado en la literatura en donde para este tipo de reacciones se utiliza un rango de temperatura que va de 60 a 90°C) dio como resultado una conversión muy alta y la ausencia de productos secundarios y como consecuencia la omisión del uso de la columna cromatográfica. Por lo tanto podemos mencionar que el aumento en la relación catalizador:sustrato permite obtener altas conversiones sin necesidad de calentamiento. A continuación se muestra un esquema del equipo utilizado en la hidrogenación.

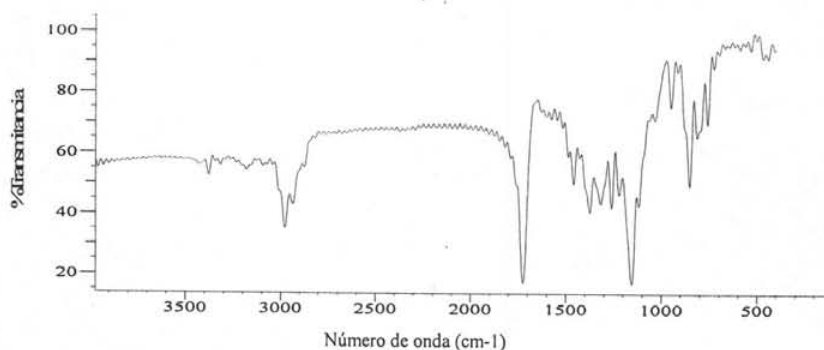


Esquema IV.1 hidrogenador PARR

Así se obtuvo un líquido transparente viscoso el cual se seco a vacío, los espectros IR obtenidos, tanto de la reacción con relación 3:1 de catalizador como la de 1:1 (purificada) se compararon entre sí y se llegó a la conclusión de que eran prácticamente iguales. Dichos espectros se muestran a continuación:



A)



B)

Fig. IV.1. Análisis comparativo del dendrón 4. A) usando la relación normal de catalizador y purificado con columna cromatográfica y B) usando una relación de catalizador 3:1 y sin purificar.

En el caso del dendrón 7, también se usó la relación de catalizador mencionada arriba, pero éste no mostró ninguna diferencia con respecto a la del procedimiento convencional, por lo que el uso de la columna cromatográfica no pudo ser evitado. No se incrementó la relación de catalizador debido a que el grupo CN puede reducirse completamente a NH_2 y formar así un dendrón con todas las terminales amina, lo cual perjudicaría nuestra ruta de síntesis.

Adicionalmente, el compuesto 6 (materia prima para el compuesto 7) tuvo la particularidad de no ser soluble en etanol (disolvente usado por lo regular cuando se utiliza el catalizador Ni-Raney), por lo que se realizaron soluciones con pequeñas cantidades del compuesto con los disolventes en los que fue soluble (diclorometano y cloroformo) y con el catalizador, con el objetivo de descartar aquellos disolventes en donde el catalizador formara agregados. Lo que se observó fue que en los dos casos el catalizador forma agregados grandes de alta densidad y esto repercute de forma negativa para la conversión ya que al tener agregados altamente densos se reduce el área de contacto del catalizador haciéndolo menos eficiente que cuando se tienen pequeñas partículas esféricas en donde se asegura un área de contacto mayor como sucede con el etanol. Debido a esto y partiendo de la hipótesis de que el producto (compuesto 7) sería soluble en el disolvente, desplazándose así el equilibrio, se tomó la decisión de usar etanol para llevar a cabo la reducción catalítica. Los resultados fueron favorables ya que no solo fue soluble el producto sino que se alcanzó un rendimiento relativamente aceptable (50%) que rebasaba las expectativas pronosticadas debido a las dificultades ya mencionadas.

El espectro IR del compuesto 7 muestra las bandas características de los grupos presentes y el análisis de los espectros de RMN tanto de hidrógeno como de carbono corroboraron la estructura propuesta para este compuesto.

El procedimiento de la síntesis del dendrón 5 es una versión más corta de llegar a este compuesto, ya que de otra forma se tendría que sintetizar a partir del compuesto 6 y tratarlo con HCl.

En términos generales esta ruta no tiene complicación alguna y además se obtiene un muy buen rendimiento.

En la tabla IV.1 se observan los rendimientos, puntos de fusión y solubilidad de los dendrones sintetizados.

Compuesto	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Solubilidad en
3	72	99-100	Cloroformo, acetona, etanol
4	88	51-52	Cloroformo, acetona, etanol, AcOEt
5	81	181-182	Cloroformo, acetona, etanol
6	78	114-115	Cloroformo, diclorometano
7	50	65-66	Cloroformo, etanol, acetona

Tabla IV.1 rendimiento de los dendrones sintetizados

El intervalo reducido observado en los puntos de fusión indica la ausencia de impurezas en los compuestos obtenidos, ya que, es bien sabido que impurezas contenidas en los compuestos hacen que el intervalo del punto de fusión aumente considerablemente. De acuerdo con lo anterior esta técnica es un buen indicador de pureza en la síntesis y tratamiento de compuestos.

Al observar los disolventes en los que fueron solubles los dendrones podemos decir que en esta etapa de síntesis tiene mayor peso la similitud en el esqueleto alifático de la estructura que los grupos funcionales de la periferia, ya que en casi todos está el cloroformo y el etanol como disolventes en común.

Las estructuras de los mismos fueron determinadas a partir de los espectros de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C.

En los espectros de infrarrojo de los dendrones se pueden observar las bandas características de los diferentes grupos funcionales correspondientes a cada dendrón ya sean ésteres, ácidos, nitrilos, nitros y aminas. Dichas bandas se muestran en la tabla IV.2

Compuesto	Bandas características (cm ⁻¹)				
	C=O	-COOH	NH ₂	NO ₂	CN
3	1724	--	--	1536	--
4	1724	--	3376	--	--
5	--	2899 – 3223	--	1567	--
6	--	--	--	1540	2250
7	--	--	3370	--	2250

Tabla IV.2 bandas características de los dendrones sintetizados.

Como se observa en la tabla los compuestos 3 y 4 mantienen constantes las señales debidas a la vibración simétrica del grupo carbonilo (aprox. 1720). El paso del compuesto 3 al 4 esta definido por la desaparición de la banda correspondiente a la tensión de los enlaces nitrógeno-oxígeno y a la aparición de la banda en 3376 cm⁻¹ debida al grupo NH₂, que también sucede en los compuestos 6 y 7. En el compuesto 5 se reporta un intervalo correspondiente a la gran intensidad de la banda generada por el grupo COOH que es característica de este grupo funcional.

Por medio de RMN tanto de ¹H como de ¹³C se pudieron asignar señales que permitieron confirmar las estructuras de los compuestos preparados.

La asignación de señales para compuestos pequeños o de inicio como estos dendrones fueron útiles como patrón de referencia para los compuestos superiores o finales.

En los espectros de RMN-¹³C para los dendrones 3, 4, 5 se observan señales en común, una señal entre 178-175ppm correspondiente al carbono del carbonilo y una señal a 28.53ppm debida al carbono de los metilos. En el espectro de RMN-¹H de 4 se observa una señal difusa a 1.85ppm la cual integra para 1.6 aprox. 2 que pertenecen a los hidrógenos de la amina. En el compuesto 5 se observa un par de señales casi encimadas a 2.38 y 2.33 que integran para 6 hidrógenos cada una y que corresponden a los hidrógenos unidos a carbonos alifáticos, que son equivalentes con las demás ramas del compuesto y están situados entre el carbono tetrasustituido y el carbono que contiene el grupo ácido, para el cual fue asignada la señal a 10.20ppm.

Los dendrones 6 y 7 presentan espectros de carbono casi idénticos, en los que se aprecia claramente el desplazamiento entre 117 y 122ppm perteneciente al carbono del nitrilo característico de esta región. El espectro de hidrogeno pudo diferenciar con éxito a estos 2 compuestos ya que en el espectro del compuesto 7 se confirma la presencia de los hidrógenos pertenecientes a la amina en 1.96ppm.

Síntesis de espaciadores alifáticos

La finalidad de incluir estos compuestos en el diseño de síntesis que se realizó para obtener el producto final, fue, por un lado, conferir mayor solubilidad a los sistemas, ya que a mayor flexibilidad, la solvatación ocurre de manera mas eficiente; y por otro lado, con la inclusión de estos espaciadores alifáticos también se eliminan los efectos estéricos que podrían dificultar la obtención del producto final provocando una conversión controlada por impedimento estérico.

La reacción que dio lugar al compuesto 10, fue una reacción de protección que es usada en química orgánica para la síntesis de péptidos. En ésta se utilizó el grupo protector t-butiloxicarbonilo (t-Boc). Dicha protección se llevó a cabo para poder, en última instancia, funcionalizar al cylen mediante una sustitución nucleofílica y dejar al grupo NH_2 como punto focal para la unión de los dendrones y así formar la supramolécula.

En esta reacción se observa además de un alto rendimiento una gran facilidad para su purificación debido a que el producto secundario formado es CO_2 el cual escapa a la atmósfera mediante el burbujeo observado luego de la adición del sustrato., sin embargo se tuvo que usar la columna cromatográfica del tipo flash para remover impurezas observadas en las placas de cromatografía en capa fina (C.C.F.) con las que se determinó qué tipo de columna usar con base a las diferencias de polaridades.

El espectro de IR para este compuesto muestra las bandas características del alcohol a 3409, también se observa la señal del carbonilo a 1700cm^{-1} y a 3100cm^{-1} la señal correspondiente al enlace N-H.

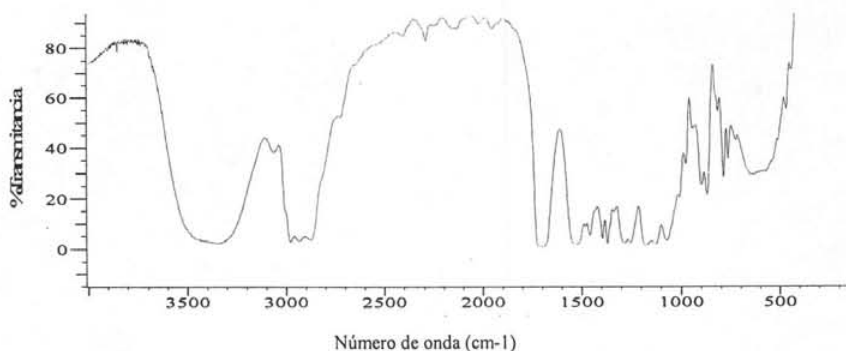
En los espectros de resonancia se confirma la estructura del producto, en NMR^{-1}H se observa una prominente señal a 1.4ppm que integra para los nueve hidrógenos del grupo protector t-Boc,

a 3ppm se aprecia una señal correspondiente al hidrogeno del OH, las señales para los hidrógenos alifáticos aparecen en la región de entre 3.3 a 3.7ppm y por ultimo la señal a 5.2ppm corresponde al grupo NH.

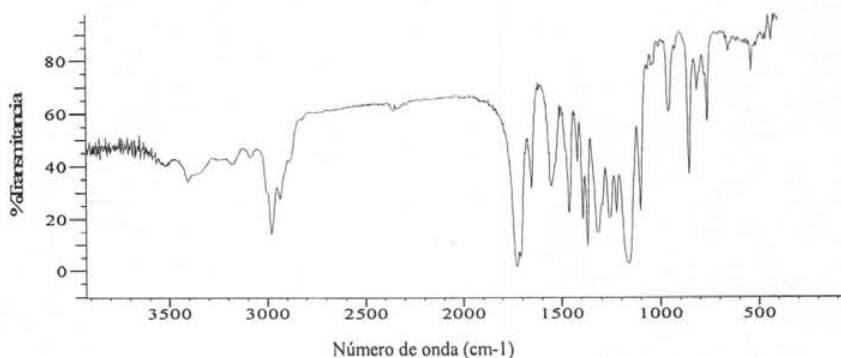
Las señales características en el espectro de NMR-¹³C fueron: en primer lugar la señal del carbonilo que se puede ver claramente a 156ppm., a 69ppm la correspondiente al carbono sustituido del grupo protector y en 26ppm esta la señal típica para los carbonos del grupo terbutilo.

El compuesto 11 se obtuvo mediante una reacción de tosilación. La finalidad de sintetizar un espaciador con este grupo funcional es debido a que el tosilo es, en definitiva, un buen grupo saliente en la reacción de unión del espaciador con el cyclen que analizaremos mas adelante.

En el IR de esta reacción buscamos apreciar con mayor interés las bandas correspondientes al enlace carbono-carbono aromático que se observa a 1646cm^{-1} y a la originada por el enlace SO a 1390cm^{-1} . El porqué de nuestro interés en particular por dichas señales se explica al comparar el espectro del compuesto 11 con respecto al 10 (precursor) fig.IV.2



A)



B)

Fig.IV.2 A) espectro del compuesto 10 precursor B) espectro del compuesto 11 producto

Nótese como la banda debida al grupo OH en A) desaparece en B), además aparece la señal debida al fenilo en 1646cm^{-1} lo que nos indica el cambio en la molécula.

Los espectros de resonancia tanto de $\text{RMN-}^1\text{H}$ como de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ confirman la estructura del producto, en $\text{RMN-}^1\text{H}$ se observan señales pertenecientes al anillo aromático del grupo tosilo en 7.5 ppm y 7.6 ppm. En $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ las señales en 125, 131, 139, 150 y 22ppm correspondientes a C_9 , C_{10} , C_8 , C_{11} y C_{12} respectivamente, confirman también la presencia del anillo aromático perteneciente al grupo tosilo, adicionalmente las señales restantes quedan asignadas por la comparación con el espectro del compuesto 10, ya que éstas son prácticamente iguales debido a que el cambio ocurre en el extremo de la molécula que contiene el OH.

La síntesis del compuesto 17 (reacción de prueba) surge de la necesidad de tener una ruta alternativa para la funcionalización del cyclen. En la síntesis se usó una amina secundaria (dietilamina) lo más parecida al ciclo mencionado para poder observar la viabilidad de usar el anhídrido succínico como espaciador entre el cyclen y el dendrón en la síntesis para el compuesto final.

La síntesis de este compuesto es sencilla y además eficiente ya que se obtienen conversiones del 84%, solo se tiene que mantener la temperatura a 35°C aproximadamente para disminuir el tiempo de reacción.

Las señales en IR están perfectamente identificadas con las siguientes asignaciones: en el intervalo de 2900 a 3206 cm^{-1} se reporta la señal correspondiente a la vibración generada por el grupo COOH, así como la del carbonilo a 1733 cm^{-1} y también a 1510 cm^{-1} debida al grupo (-NCO).

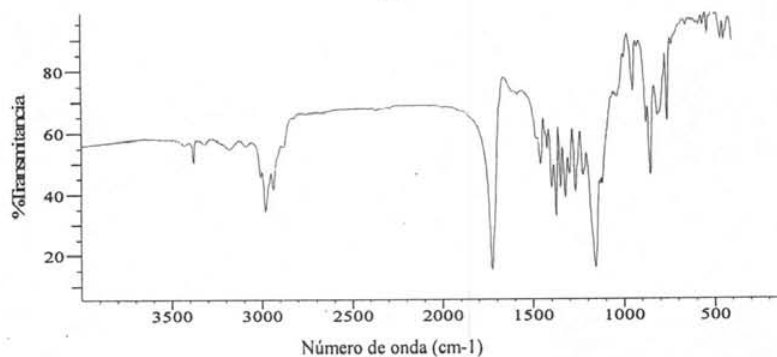
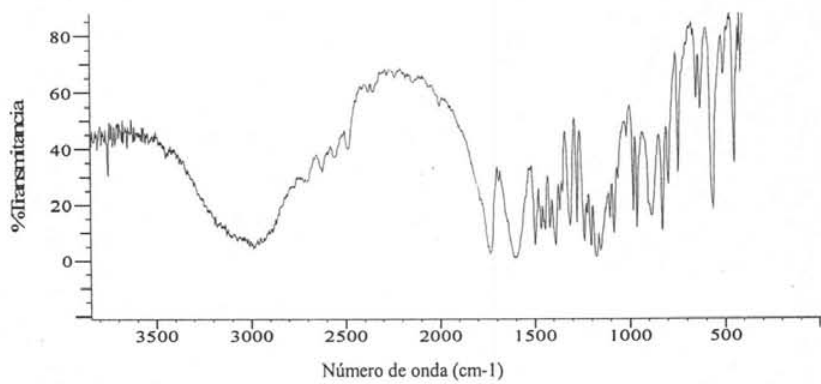
Las señales de RMN- ^1H en 1.05 y 1.20ppm integran para 3 hidrógenos cada una y pertenecen a los metilos de la amida, a 3.30 y 3.41ppm están las correspondientes a los hidrógenos de los metilenos unidos directamente con el nitrógeno y a 2.58 y 2.63ppm están las señales de los hidrógenos alifáticos del espaciador. En RMN- ^{13}C aparecen a 175 y 171ppm las señales correspondientes a los carbonos del carbonilo del ácido y de la amida respectivamente. Los carbonos C_1 y C_1' , a pesar de ser equivalentes presentan una señal para cada uno de ellos casi en la misma región, en 13.44 y 14.46ppm, de igual forma pasa con los carbonos C_2 en 42.51ppm y C_2' en 40.85. Esto puede deberse a que probablemente estos carbonos están situados en planos distintos teniendo ambientes diferentes, lo que los hace no equivalentes. Las demás señales pertenecientes a los carbonos alifáticos del espaciador aparecen en 28.44ppm para C_4 y 30.29ppm para C_5 .

La síntesis del compuesto 18 es el resultado de proponer un compuesto unido mediante interacciones no covalentes con las cuales se pretende, tentativamente, sintetizar el producto dendrimérico final.

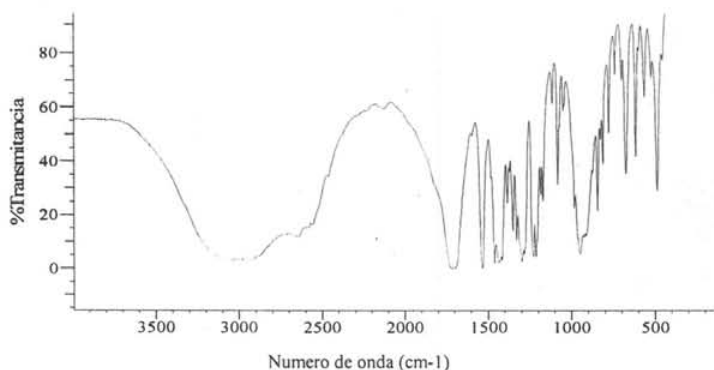
Esta reacción se llevó a cabo utilizando disolventes que no interfirieran en la formación de esta interacción, dichos disolventes fueron cloroformo y dioxano. Los mejores resultados los dio la

reacción con dioxano ya que con este disolvente se pudo obtener el producto, a diferencia de la reacción en presencia de cloroformo donde se obtienen muchos productos secundarios.

La interacciones presentes en el compuesto 18 son del tipo puente de hidrogeno, que se observan en una señal de intensidad característica en 3000 cm^{-1} , vibración producida por la interacción entre el oxígeno y el hidrógeno, presumiblemente perteneciente a la amina. La señal debida a los carbonilos aparece claramente en 1733 cm^{-1} . Una de las señales características del grupo amino es la señal en 1540 cm^{-1} que se asignó a una de las deformaciones del enlace N-H. Otra señal característica de este grupo es aquélla debida al alargamiento del enlace N-H que se observa arriba de 3500 cm^{-1} (espectro A de la figura III.3). A continuación se muestra una comparación entre los compuestos precursores y el producto obtenido en la figura IV.3.



B)



C)

Figura IV.3 A) Espectro del compuesto 17, B) espectro del compuesto 4, C) espectro del compuesto 18.

Se puede observar en el espectro C correspondiente al compuesto 18 que se conserva la señal en la región de $3000\text{-}3400\text{cm}^{-1}$ debido a que los grupos COOH del compuesto 17 (precursor) permanecen ya que no se formó ningún enlace covalente al pasar al compuesto 18; sin embargo se observa un ensanchamiento de dicha señal debido a las interacciones presentes. Al comparar los espectros B y C que corresponden al dendrón precursor y al compuesto 18 respectivamente, se observa en este último la desaparición de la señal debida al alargamiento del enlace N-H arriba de 3500 cm^{-1} . Este resultado indica que el enlace N-H no puede vibrar libremente debido a la interacción no covalente que tiene lugar con los grupos COOH del precursor 17, suprimiendo así esta señal característica. De acuerdo a los espectros de RMN, la proporción encontrada para el complejo 18 formado es de 1:1 y esto significaría que aun queda libre un enlace N-H que podría manifestar su vibración en la región de entre $3500\text{-}3700\text{ cm}^{-1}$; sin embargo no se observa tal señal por lo que se cree que el hidrógeno del enlace N-H restante está formando un complejo, vía puentes de hidrógeno, con moléculas de disolvente (dioxano en este caso), relativamente pequeñas en comparación con el resto del sistema supramolecular, de manera que no se observan en el espectro de RMN ya que sus señales aparecerían en las mismas regiones que aquellas correspondientes a todo el sistema.

Las señales en RMN-¹H son, como es de esperarse, la combinación de las señales de los espectros de las materias primas y esto se comprueba con los valores de integración para cada señal. Las señales provenientes de la amida son: metilos a 1.05 y 1.9ppm que integran para 3 hidrógenos cada una, 4 hidrógenos de los metilenos directamente unidos al grupo amida, relacionados con un conjunto de 2 señales casi juntas a 3.39ppm. Los hidrógenos pertenecientes al espaciador aparecen en 2.60ppm como una señal doble que integra correctamente para 4 hidrógenos. Las señales pertenecientes al dendrón se observan en 1.42ppm para 27 hidrógenos del grupo terbutil, en 1.80ppm para 6 hidrógenos alifáticos vecinos al carbono tetrasustituído y en 2.28ppm para los 6 hidrógenos alifáticos restantes.

En el espectro de carbono se aprecian 3 señales en la zona de carbonos de carbonilo, 2 de estos pertenecen a los carbonilos del ácido y de la amida del espaciador y se encuentran en 173.75 y 176.45 ppm respectivamente; el tercero pertenece al carbonilo del éster del dendrón que se observa a 172.10ppm con una mayor intensidad. Los carbonos totalmente sustituidos en el dendrón están en 60.30 y 79.58ppm que corresponden a los carbonos 7 y 11 respectivamente. La señal equivalente para todos los carbonos vecinos a carbonilos se observa a 27.36ppm. Para los alifáticos se observan 2 señales, una en 29.90ppm proveniente de la parte de la molécula que contiene al dendrón y la otra a 34.69ppm correspondiente a la parte del espaciador. Otra señal característica es la de los metilos del dendrón a 28.99ppm de gran intensidad. Comparando los espectros de los compuestos 17 y 18, en este último también aparecen los dos juegos de señales dobles para carbonos 1,1',2 y 2' que tienen sus respectivos desplazamientos en 12.54, 13.51, 39.85 y 41.51ppm. En estos carbonos se esperaría ver dos señales en vez de cuatro debido a que, a simple vista dichos carbonos parecerían equivalentes. La explicación de este fenómeno es la misma que se menciona en el análisis del compuesto 17 y que se refiere a una diferencia de planos en los cuales se localizan estos carbonos mencionados.

Gráficamente:

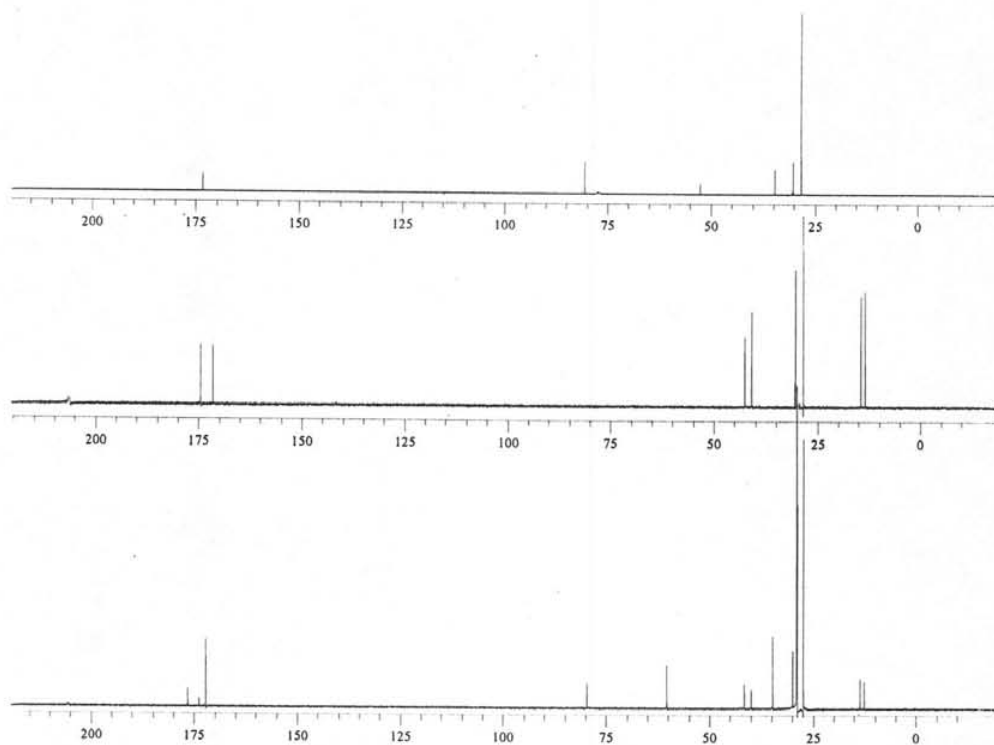


Figura IV.4 comparación de los espectros de RMN- ^{13}C de arriba abajo, el dendrón usado (comp.4), la amina-espaciador (comp. 17), y la supramolécula unida con enlaces no covalentes (comp.18). nótese que se observa el mismo fenómeno de dobles señales para los carbonos 1, 1' y 2, 2' en los compuestos 17 y 18 que tienen los desplazamientos en 12.54, 13.51 y 39.85, 41.51ppm respectivamente.

Adicionalmente y con el fin de tener más herramientas que corroboren la estructura del compuesto, se realizó un experimento de resonancia en 2 dimensiones cuyo espectro se muestra a continuación.

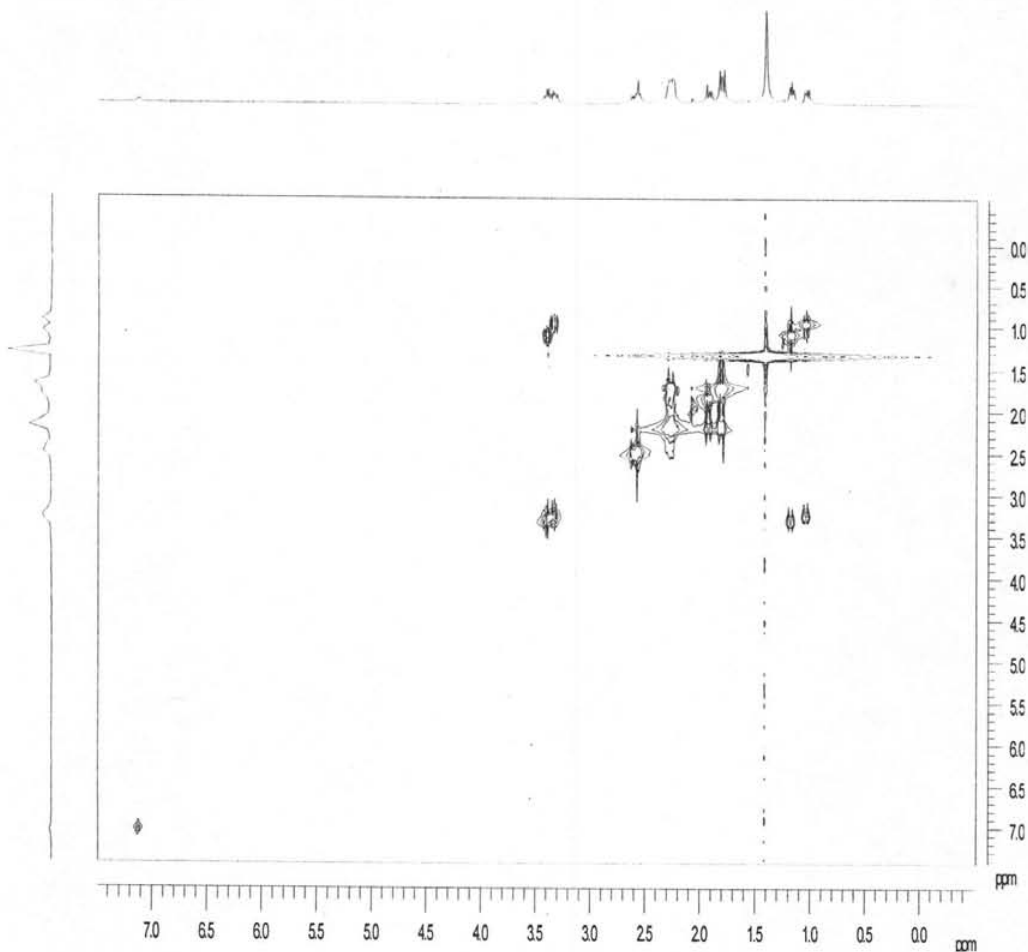


Figura IV.5 Espectro COSY del compuesto18

Con el análisis pertinente de este espectro COSY que es una correlación a un enlace protón-protón, que consistió en asignar señales a cada componente y ver como se relacionan entre si, pudimos comprobar la estructura del compuesto 18 con lo que se puede decir que la síntesis tuvo resultados exitosos.

Es interesante apreciar como este tipo de interacciones pueden llegar a tener suficiente estabilidad para lograr su síntesis y caracterización, siempre y cuando se seleccione el disolvente adecuado.

Funcionalización del ciclo 1, 4, 7,10-tetraazaciclododecano (Cyclen)

Una vez obtenidos los espaciadores (compuestos 11 y 18), se prosiguió a la unión de éstos con el cyclen para determinar en cual de los dos compuestos se exhibe un mejor comportamiento que favorezca o bien facilite la obtención del producto final.

Siguiendo el procedimiento de síntesis para la obtención del compuesto 14, se observa que uno de los grandes problemas es el bajo rendimiento obtenido (10%), lo cual no se pudo solucionar aun cuando se repitió 3 veces el experimento cuidando minuciosamente todos los aspectos involucrados desde la relación estequiométrica, la atmósfera inerte y hasta la velocidad de agitación., además de probar una reacción con un exceso en la cantidad (2:1) del espaciador en cuestión, tratando de evitar que quedaran sitios activos sin reaccionar; sin embargo la reacción no se llevó a cabo eficientemente.

Considerando que el mecanismo que opera en esta reacción de sustitución nucleofílica es del tipo SN₂, existen varios factores que afectaron su rendimiento. Se sabe que los impedimentos estéricos afectan de manera notable la velocidad de este tipo de reacciones y tanto el nucleófilo generado sobre el nitrógeno del cyclen como el sustrato que contiene al grupo saliente (Tosilo) presentan impedimentos debidos, en un caso a la rigidez del macrociclo, y en el otro caso a la presencia de grupos voluminosos como el grupo protector t-BOC. El efecto del disolvente también debe tomarse en cuenta: el disolvente utilizado en la reacción fue DMF (dimetilformamida), con una polaridad relativamente alta ya que hubo problemas de disolución en disolventes menos polares; sin embargo se sabe que en el estado de transición de las reacciones de tipo SN₂, al generarse una menor separación de cargas, la solvatación del nucleófilo debilita su fuerza y esto provoca una disminución en la velocidad de reacción.

Otro problema importante es la purificación de este compuesto ya que se observan más de 2 especies que presentan polaridades muy similares según las placas c.c.f. obtenidas. Se utilizó una columna de separación cromatográfica pero desafortunadamente no se lograron remover totalmente dichas especies, por lo que en los espectros de RMN-¹H e IR aparecen señales adicionales a las del producto sintetizado.

Debido a la escasa cantidad obtenida solo se pudo caracterizar mediante IR y RMN-¹H.

El espectro de IR se realizó en fase líquida tomando una alícuota después de haber terminado el tiempo de reacción. En este espectro se observa una señal muy débil en 3396cm⁻¹ y una en 1590cm⁻¹, ambas debidas al grupo NH, otra en 1779cm⁻¹ generada por la vibración del enlace entre carbono y oxígeno del carbonilo., la señal característica para enlaces C-H sencillos se observa en 2975cm⁻¹. Hasta aquí todas las señales mencionadas muestran grupos funcionales acordes al compuesto. En un análisis más minucioso del espectro en cuestión se demostró la presencia de grupos aromáticos con una señal característica en 1549cm⁻¹, así como también una señal debida al azufre con una absorción en 1550cm⁻¹, ambas señales provienen del compuesto tosulado que no se pudo separar debido a lo parecido de sus polaridades. El espectro de RMN-¹H muestra las siguientes señales asignadas a la estructura: en 1.54ppm correspondiente a los 36 hidrógenos situados en los extremos de la molécula, en 2.33ppm los 16 hidrógenos equivalentes del ciclo, en 3.18ppm los que corresponden a los átomos vecinos al ciclo, los alifáticos subsecuentes aparecen a 3.37ppm y los hidrógenos vecinos al oxígeno en la cadena del espaciador muestran su desplazamiento en 3.90ppm.

Adicionalmente a estas señales asignadas aparecen cuatro desplazamientos en: 0.4, 0.8, 5.1 y 6.8ppm. Analizando dichos desplazamientos y partiendo de la posibilidad de la obtención de un producto secundario diferente al propuesto, se le pueden atribuir estos desplazamientos a una estructura trisustituída que produciría la no equivalencia de los hidrógenos pertenecientes al ciclo y por lo tanto mostrar señales adicionales (0.4, 0.8 y 5.1ppm) que quedan determinadas al cotejarlas con desplazamientos teóricos calculados de tablas, y por ultimo la señal en 6.8ppm se le asignó al anillo aromático del grupo tosilo que quedó sin reaccionar.

Contrariamente a la síntesis del compuesto anterior, el procedimiento para la obtención del compuesto 15 muestra resultados realmente favorables en cuanto a rendimiento y purificación.

Dicho procedimiento arriba mencionado fue la consecuencia de varios intentos realizados a diferentes condiciones. Uno de ellos fue realizar la síntesis de igual manera que la utilizada en la reacción de prueba (compuesto 17) que precisamente fue realizada con el fin de llevarla a cabo con el cylen, pero esto no fue posible debido a restricciones en la solubilidad ya que el ciclo solo es soluble en agua y etanol, disolventes que no logran solubilizar al anhídrido succínico por lo que se descartó este procedimiento.

Otra opción a la síntesis era utilizar cloroformo, el cual disuelve parcialmente al cyclen, pero los resultados no fueron satisfactorios, por lo que se decidió realizar la síntesis de prueba en ausencia del disolvente y manteniendo un esfuerzo de trituración mecánica constante hasta que se observara un cambio en la consistencia de la mezcla de reacción; dicho cambio ocurrió después de las 2 horas de reacción en donde la mezcla de reacción pasó de ser un polvo muy fino a una pasta altamente viscosa de color gris que posteriormente se caracterizó en IR y RMN de carbono e hidrogeno. Los resultados fueron sorprendentemente favorables ya que no solo la reacción ocurrió, sino que se obtuvo una conversión superior al 89% (la mas alta registrada en este trabajo), además, aunado a todo esto no hubo necesidad de usar un proceso de purificación, lo que hace que esta síntesis sea la opción mas viable de funcionalizar al cyclen.

Cabe mencionar que las reacciones en ausencia de disolventes han sido descritas en la literatura como conversiones intercrystalinas térmicas en donde pueden estar involucradas isomerizaciones o la pérdida de fragmentos volátiles, de tal manera que reacciones tales como la complejación, hidrogenación y sustitución entre otras, se pueden llevar a cabo en estado sólido²⁹.

El espectro de IR muestra claramente la banda de absorción característica de los ácidos carboxílicos en 2900cm^{-1} , así como la señal debida a la vibración del grupo carbonilo en 1750cm^{-1} y por ultimo la correspondiente al enlace del grupo N-C=O en 1610cm^{-1} .

Los datos obtenidos del espectro de RMN-¹H confirman la estructura del compuesto, mostrando básicamente 3 señales. Para los hidrógenos contenidos en el ciclo encontramos una señal de gran intensidad en 3.46ppm que integra para 16 H, para los hidrógenos unidos al espaciador y adyacentes al carbonilo tenemos otra señal en 1.80ppm y finalmente en 2.24ppm se observa la señal para los hidrógenos vecinos al grupo ácido.

En el espectro de RMN-¹³C también aparece una señal de gran intensidad que corresponde a los carbonos del ciclo en 44.45ppm, los desplazamientos en 186.00ppm y 189.01ppm pertenecen a los carbonos del carbonilo y del ácido respectivamente., el carbono alifático vecino al carbonilo muestra su señal en 27.96ppm, mientras que el vecino al ácido lo hace en 29.01ppm.

Comparación de las rutas de obtención para los compuestos 14 y 15

Por lo descrito anteriormente, claramente se observa que el procedimiento que tiene mayores ventajas es el correspondiente al compuesto 15, la tabla comparativa IV.3 muestra tal comparación.

Propiedad	Compuesto 14	Compuesto 15
Rendimiento (%)	10	90
Tiempo de reacción (hrs.)	24	2
Tiempo de adición de sustrato (hrs.)	5 (goteo)	Inmediata
Tratamiento	Filtrado y secado a vacío	Secado
Purificación	Columna cromatográfica	No necesaria
Temperatura de reacción (°C)	60	Ambiente
Tipo de atmósfera	Inerte (nitrogeno)	Normal
Tipo de reacción	N-alkilación	N-acilación
Disolvente usado	DMF	Ninguno

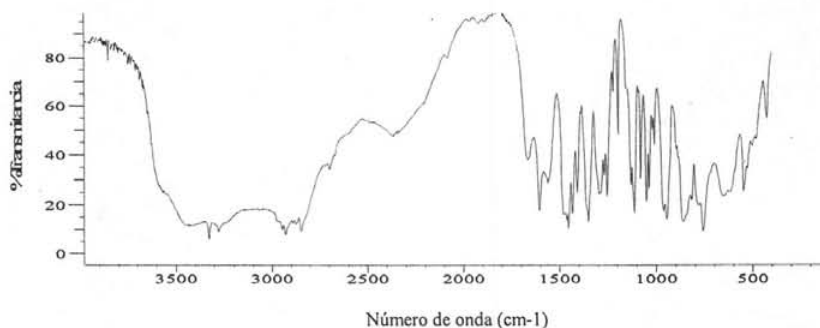
Tabla IV.3. Comparación de los compuestos 14 y 15

Así, de las dos rutas conocidas para funcionalizar aza-macrociclos como el cyclen, la N-acilación resultó mucho más eficiente que la N-alkilación.

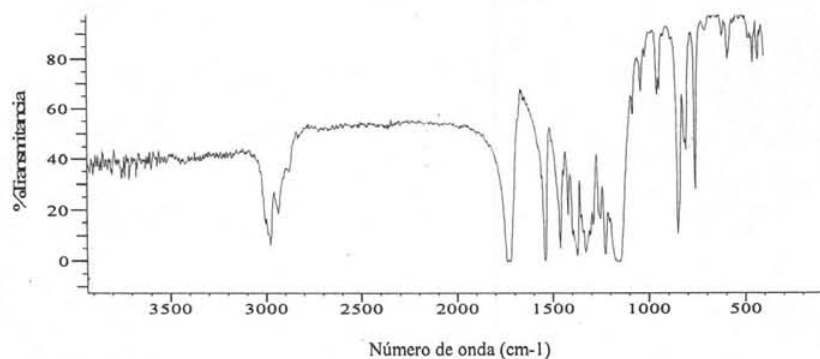
La comparación de los espectros de infrarrojo entre ambos compuestos y el cyclen nos permite decir que en los dos casos existe la transformación debida a la sustitución del ciclo ya que se ve claramente el cambio en la banda del enlace N-H del cyclen en 1600cm^{-1} (mostrada en el primer espectro) esta banda sufre un alargamiento en la intensidad producto de la formación del grupo amida para el caso del compuesto 15. En el compuesto 14 este cambio en la banda es producido por la adición del grupo N-H₂ del espaciador. Una señal adicional y común en los dos compuestos (14 y 15) es la del carbonilo que presenta una frecuencia vibracional de $6.13\mu\text{m}$ (1630cm^{-1}) para el compuesto 14 y $6.45\mu\text{m}$ (1550cm^{-1}) para el compuesto 15. Con base a lo anterior se puede afirmar que la transformación del ciclo ocurre en los dos casos.

Nota: como se sabe la banda mas característica del grupo N-H aparece arriba de 3000 cm^{-1} , pero también existe otra en la región por debajo de los 2000 cm^{-1} que es gran utilidad para hacer análisis.

A)



B)



C)

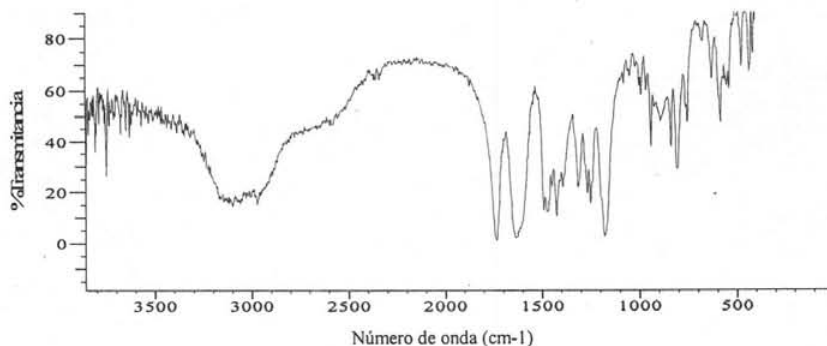


Figura IV.6 Comparacion de espectros A) cyclen, B) compuesto 14 y C) compuesto 15.

La comparación de los espectros de RMN- ^1H (figura IV.7) confirma que la síntesis del compuesto 15 es muy "limpia" y no genera productos secundarios como la del compuesto 14

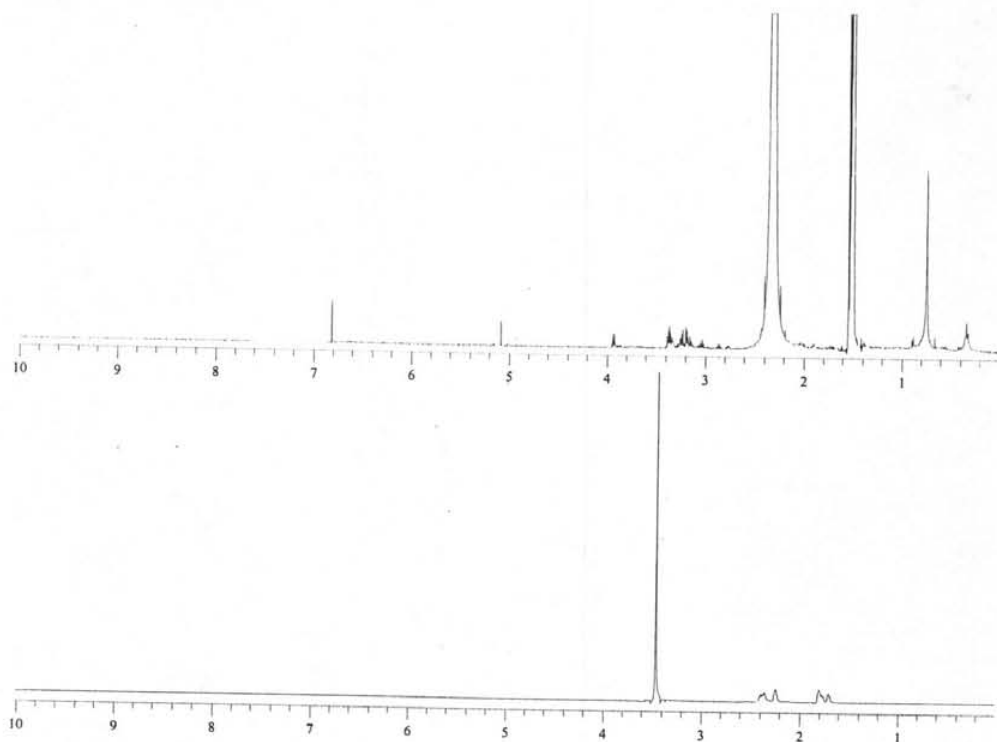


Figura IV.7 comparación de los compuestos (de arriba hacia abajo) 14 y 15

Después de realizar el análisis comparativo resulta evidente la clara ventaja que tiene la síntesis del compuesto 15 con respecto al 14, pero adicionalmente existe otra ventaja y es que, con esta ruta se pueden evitar varios pasos de reacción para unir el dendrón con el ciclo funcionalizado mediante un acoplamiento con DCC (Diciclohexilcarbodiimida), mientras que la otra propuesta obliga a cambiar la funcionalidad del grupo focal del dendrón de amina a isocianato y desproteger el grupo NH del espaciador unido al ciclo usando ácido trifluoroacético para así finalmente unirlos.

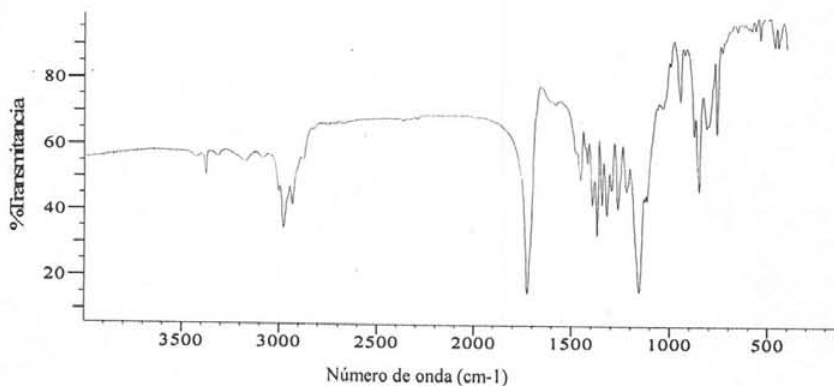
Acoplamiento dendrón-espaciador-cyclen

La obtención del compuesto 19 fue mediante un acoplamiento con dicitlohexilcarbodiimida (DCC) haciendo reaccionar el grupo carbonilo del ácido del espaciador con el grupo NH_2 del dendrón para unir a ambos, dando lugar a la formación del grupo amida (-CONH-). El pH se mantuvo en aproximadamente 5 para asegurar el ataque del protón al nitrógeno del DCC, activando al carbonilo y así iniciar todo el proceso de transformación que culmina con la precipitación de la dicitlohexilurea (pp color crema) después de completar 20hrs de reacción.

La purificación se llevó a cabo sin problemas, ya que solo se tiene que filtrar el precipitado formado, lavar, secar y por ultimo extraer con éter de petróleo el producto final con un rendimiento del 45%.

Los indicios de transformación más importantes en el espectro de infrarrojo son, en primer lugar la desaparición de la banda del grupo $-\text{COOH}$ que aparecía a 3200cm^{-1} , proveniente de la parte cyclen-espaciador y en segundo lugar el cambio en la banda correspondiente al enlace N-H proveniente del dendrón. La comparación de espectros (fig.IV.8) entre el compuesto 19 y 4 muestran diferencias en la frecuencia vibracional del enlace N-H que son: $6.06\mu\text{m}$ (1650cm^{-1}) y $6.66\mu\text{m}$ (1500cm^{-1}) respectivamente, aunado a esto y considerando que las frecuencias son inversamente proporcionales a la distancia de enlace podemos decir que el alargamiento del enlace N-H adyacente al grupo carbonilo (1750cm^{-1}) en 19 es un indicador de que la sustitución alifática se llevó a cabo.

A)



B)

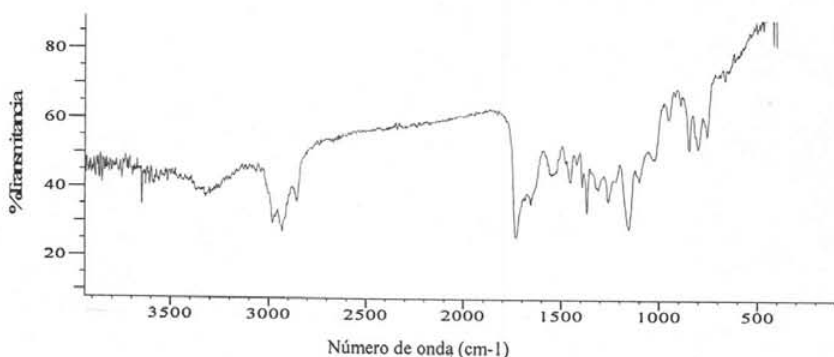


Figura IV.8 comparación de A) compuesto 4 (dendrón) y B) compuesto 19

El espectro de RMN-¹H muestra básicamente cinco señales de las cuales tres pertenecen a la parte de la molécula que contiene al dendrón, en 1.44 ppm se encuentra una señal de gran intensidad debida a los hidrógenos de los metilos con un número de 108 átomos, le sigue en 1.76 ppm los hidrógenos alifáticos vecinos al carbono saturado; los vecinos al carbonilo del éster presentan su señal en 1.94 ppm; por otro lado el cyclen presenta una señal para sus 16 hidrógenos equivalentes en 3.21 ppm y finalmente para los hidrógenos alifáticos del espaciador el desplazamiento correspondiente se encuentra en 2.70 ppm

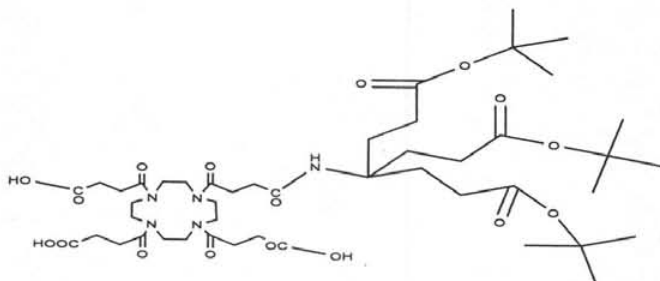
El espectro de RMN-¹³C presenta un total de 10 señales, de las cuales destacan las producidas por los carbonos de carbonilo. Para el dendrón la señal correspondiente aparece en 173.03 ppm mientras que para los del espaciador dicha señal esta en 172.38 ppm, el desplazamiento en 28.03 ppm corresponde a los carbonos de metilo, los carbonos del cyclen se muestran en 52.29 ppm. Los carbonos saturados contenidos en el dendrón pueden observarse en 80.28 ppm y 34.35 ppm, los alifáticos para esta parte de la molécula presentan su desplazamiento en 25.62 ppm y 33.92 ppm. Por ultimo las señales en 26.10ppm y 29.95 ppm pertenecen a los carbonos alifáticos del espaciador.

Con el fin de asegurar la asignación correcta de las señales en los dos espectros y descartar toda posibilidad de haber obtenido un producto tri, bi, y/o mono-sustituido, se realizaron cálculos teóricos de los desplazamientos para cada caso, éstos se muestran a continuación en forma de esquemas tanto de hidrógeno como de carbono, los cuales fueron construidos con base a los datos obtenidos a partir de dichos cálculos

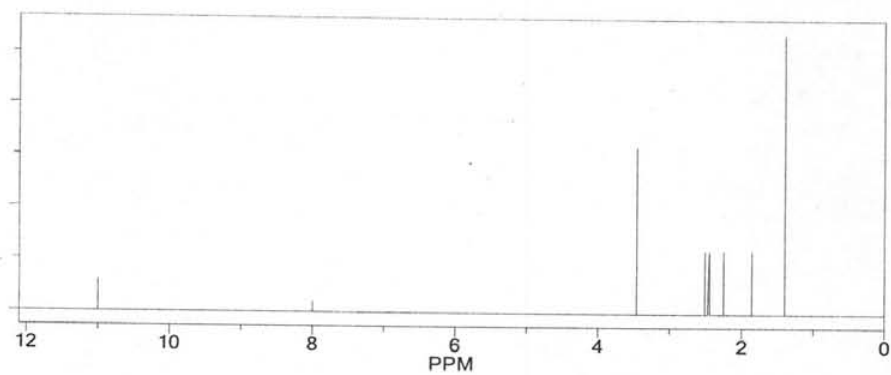
Los paquetes de cómputo en los que se calcularon los desplazamientos fueron: Chem 3D Ultra en su versión 7.0 y Sadtler suite versión 1.0 de los laboratorios Bio-Rad.

También se consultaron libros con tablas espectrales³⁰ para la asignación y cálculo de desplazamientos.

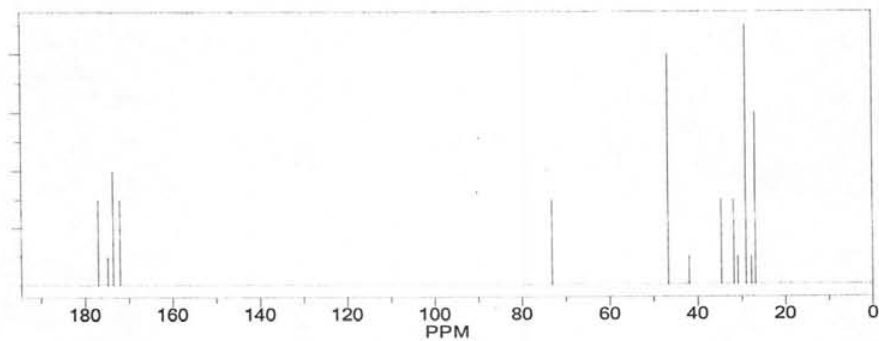
Compuesto monosustituido:



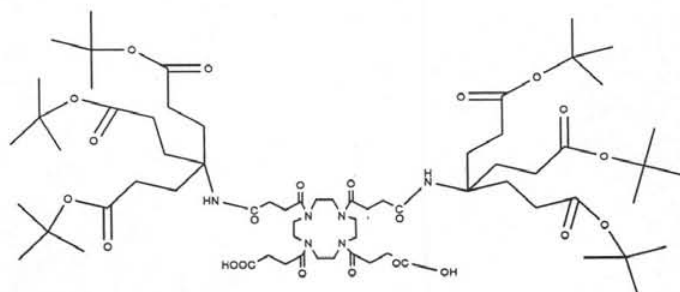
Para hidrógeno:



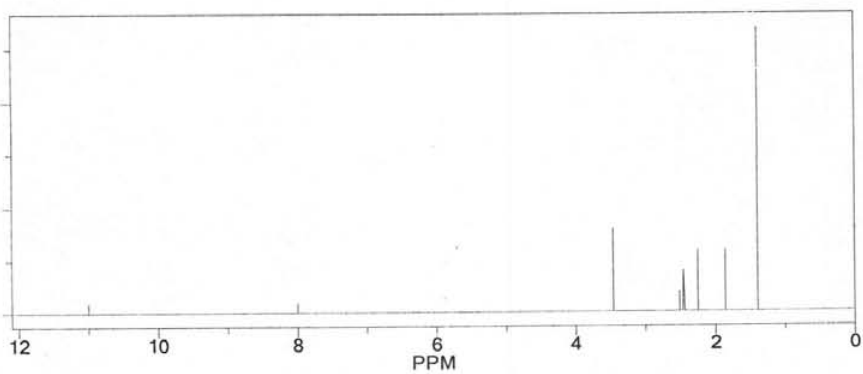
Para carbono:



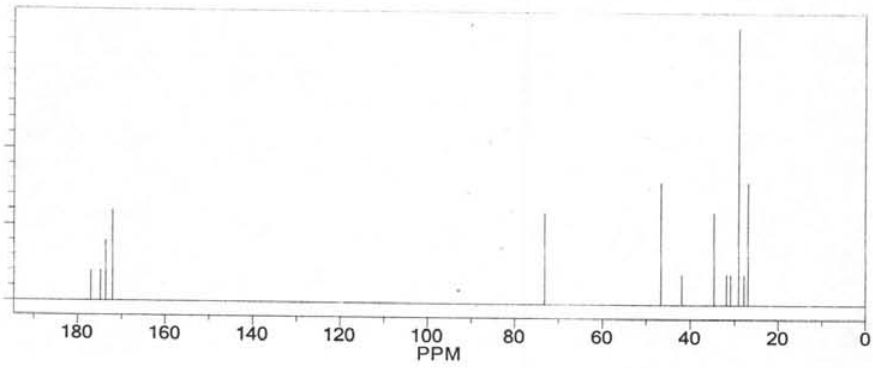
Compuesto bisustituido cis:



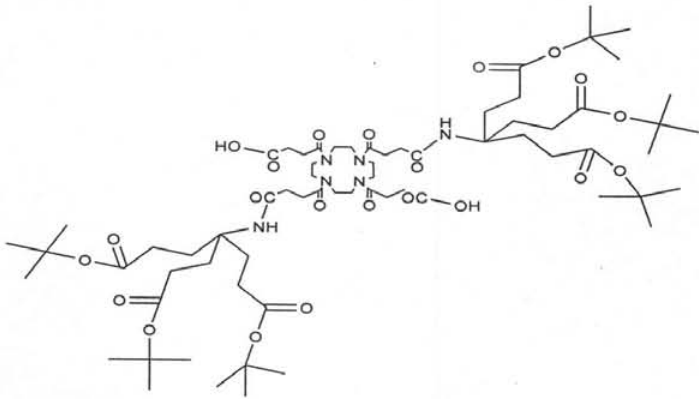
Para hidrógeno:



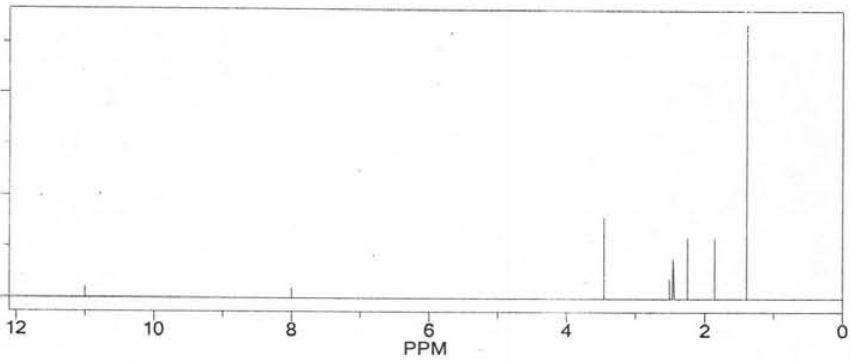
Para carbono:



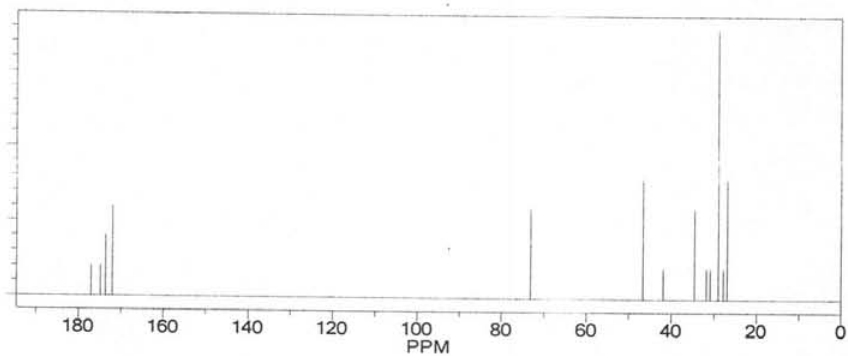
Compuesto bisustituido en trans



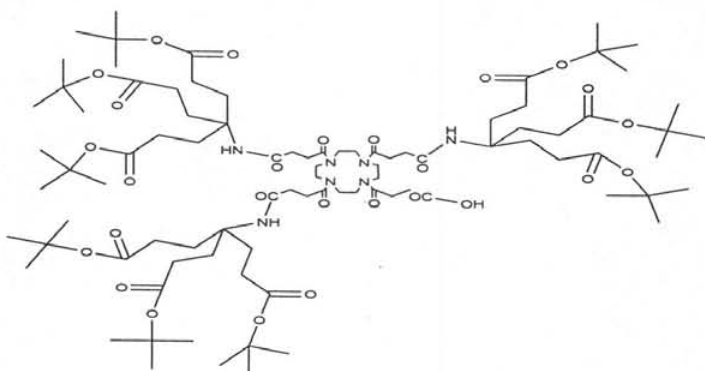
Para hidrógeno:



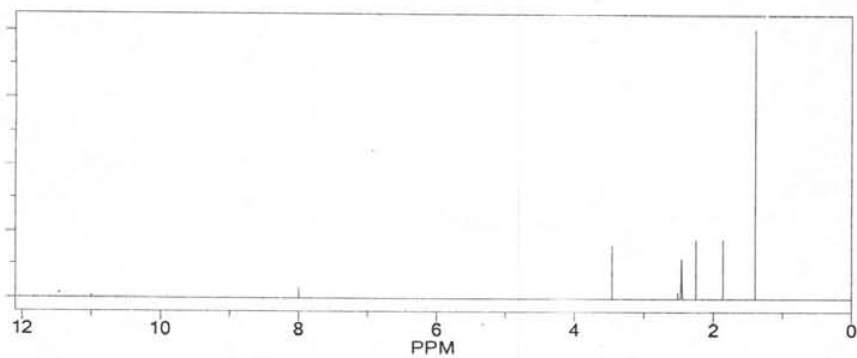
Para carbono:



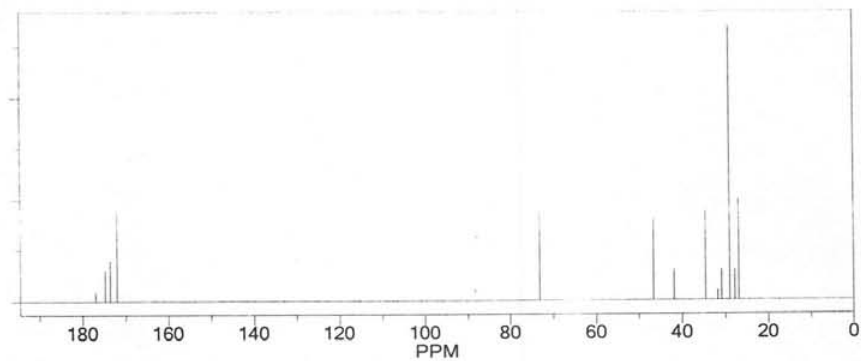
Compuesto trisustituido:



Para hidrógeno:

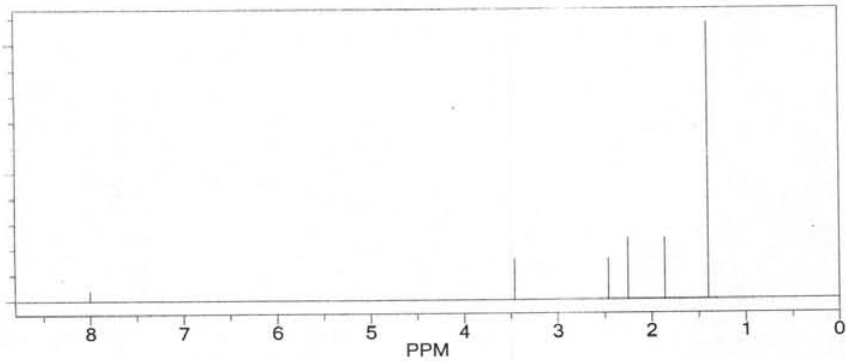


Para carbono:

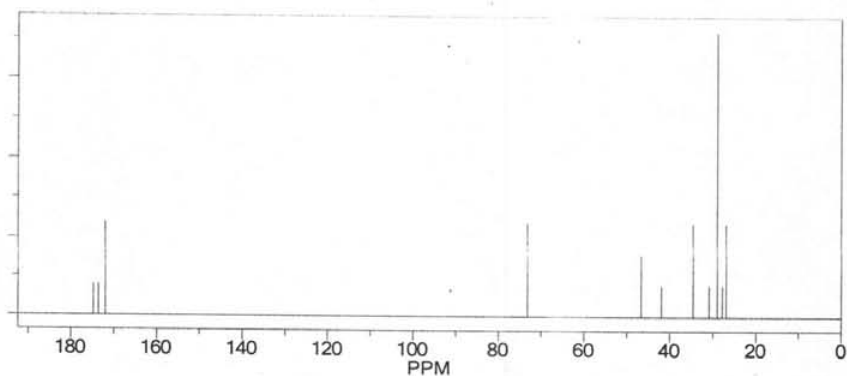


Finalmente para el compuesto 19 o tetrasustituido también se realizaron cálculos de los cuales se derivaron los siguientes esquemas

Para hidrógeno



Para carbono:



Esquema IV.2 Espectros teóricos de RMN

Analizando los esquemas se ve claramente que los últimos concuerdan con los espectros obtenidos de la caracterización del compuesto 19 tanto de hidrógeno como de carbono por lo que se corrobora plenamente la estructura.

Para completar la caracterización del compuesto final se decidió llevar a cabo un experimento de espectroscopia de difracción de rayos-X (análisis de polvos) del cual se obtuvo el siguiente espectro (Figura IV.9):

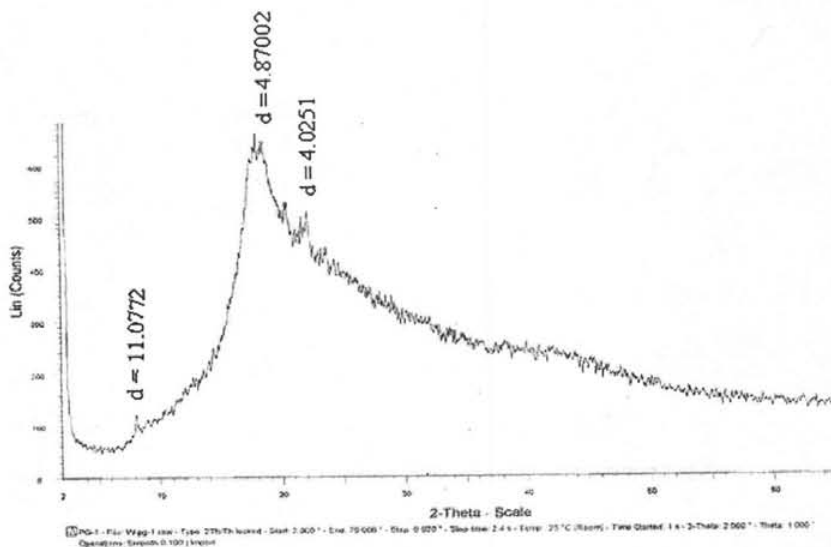


Figura IV.9

La información que se puede derivar de este espectro es la aleatoriedad del arreglo de estas moléculas. El material formado tiene un comportamiento amorfo, por lo que no se obtiene un espectro típico de compuestos cristalinos con señales muy finas, por el contrario, lo que se obtiene es una curva semi-gaussiana que muestra una distancia interplanar recurrente a primeros vecinos de 4.87002 Å. En la figura IV.10 se puede observar el arreglo de las supramoléculas con un número arbitrario de 6 moléculas, a las cuales se les aplicó un procedimiento de Dinámica Molecular para calcular la distancia intramolecular en el espacio mostrado por la flecha. Esta distancia (de 14 a 16 Å) al dividirla entre 4 (No. de moléculas existentes en ese espacio) coincide con la obtenida del espectro de R-X.

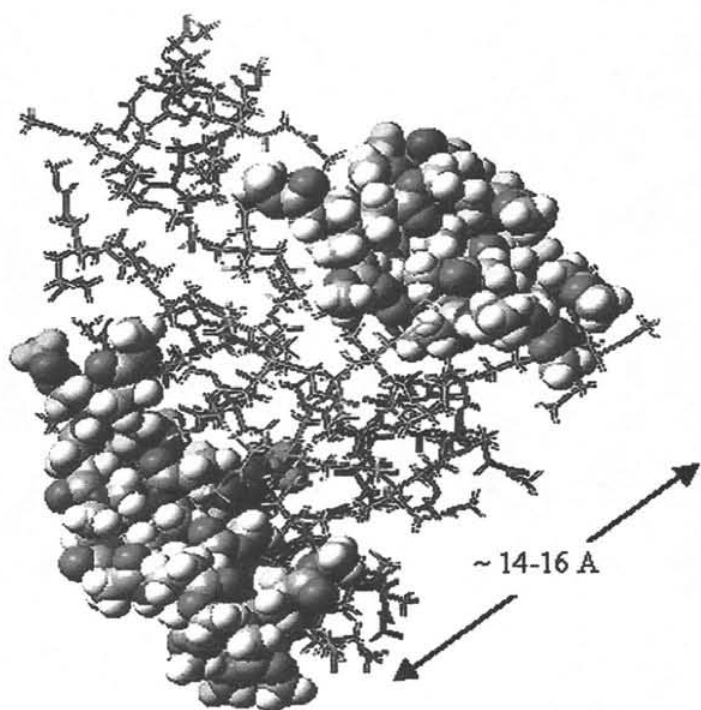


Fig IV.10

Con el propósito de evaluar los efectos cooperativos en el proceso de complejación de metales de transición, presumiblemente debidos a la presencia de los dendrones, se llevó a cabo un estudio teórico considerando, por un lado, a la molécula 19 tanto libre como complejada con Ni^{2+} en el centro del cyclen, y por otro lado, se consideró al compuesto 15 (sin dendrones), precursor del compuesto 19, igualmente libre y complejado con Ni^{2+} . Los resultados de cálculos de energías de interacción en ambos casos, así como su comparación y las estructuras de mínima energía obtenidas se presentan en el siguiente capítulo

CAPITULO V.

ESTUDIO TEORICO

Evaluación de las propiedades de complejación de metales de la primera serie de transición con los sistemas supramoleculares preparados y su relevancia en procesos catalíticos

Detalles Computacionales

En la presente tesis se llevaron a cabo cálculos teóricos de sistemas supramoleculares modelo, con la finalidad de comparar la eficiencia de complejación de metales de transición (considerando Ni^{2+} como ejemplo), en ausencia y presencia de dendrones y así poder discutir la posible presencia de efectos colectivos.

Todas las estructuras fueron construidas mediante el paquete TITAN (versión 1.0.5) y sus geometrías fueron optimizadas con el método de Funcionales de la Densidad, empleando el funcional híbrido BHandHLYP³¹ y la base LACVP³² que incorpora efectos relativistas causados cuando muchos electrones están presentes como es el caso de los metales de transición. Los funcionales y bases empleados están incluidos en el paquete Jaguar (Jaguar 5.0, Schrodinger, 2000).

Una vez que se obtuvieron las energías de optimización tanto de las moléculas separadas, así como de los complejos con Ni^{2+} , se calcularon las energías de interacción de acuerdo al método diferencial³³:

$$E_{\text{interacción}} = E_{\text{complejo huésped-anfitrión}} - (E_{\text{huésped}} + E_{\text{anfitrión}})$$

Los compuestos modelo calculados se presentan en la siguiente figura:

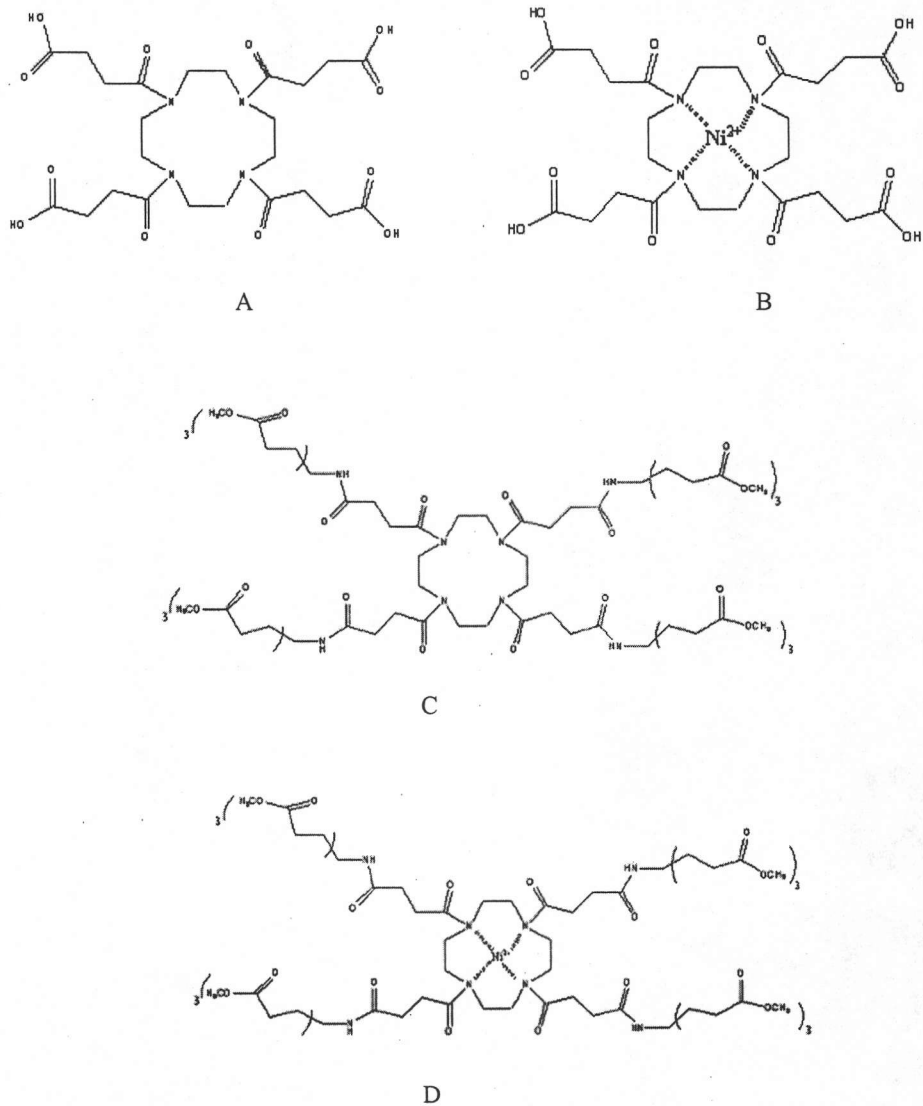


Figura V.1. Compuestos modelo: Moléculas B y D corresponden a la complejación hipotética de Ni^{2+} por los compuestos sintetizados 15 y 19 respectivamente.

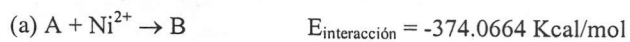
El ión metálico fue deliberadamente puesto en el centro del cyclen ya que, de acuerdo a resultados previos³⁴, ese sitio fue el más favorecido.

La Tabla V.1 muestra los resultados de energías totales obtenidas cuando se lleva a cabo la optimización de geometría de las cuatro moléculas modelo (A, B, C y D), así como del Ni²⁺:

Molécula	Energía Total (Kcal/mol)
A	-1278929.546
B	-1384253.784
C	-3612206.106
D	-3717624.914
Ni ²⁺	-104950.171

Tabla V.1. Energías totales calculadas con el nivel teoría BHandHLYP/LACVP

De la Tabla V.1, las energías de interacción calculadas son:



En términos comparativos, aún cuando el macrociclo cyclen provee de la fuerza motriz para el proceso de complejación del Ni²⁺ en este caso, existe una contribución energética significativa, debida al entorno dendrimérico, de casi 100 Kcal/mol ($\Delta E_{D-B} = -94.57 \text{ Kcal/mol}$). Las estructuras de los complejos de mínima energía (Figura V.2) muestran que el ión metálico permanece en el centro del cyclen después de la optimización y además se observa que la complejación es asistida por las ramas dendriméricas cuando éstas se encuentran presentes, mediante efectos encapsulantes que envuelven al ión metálico.

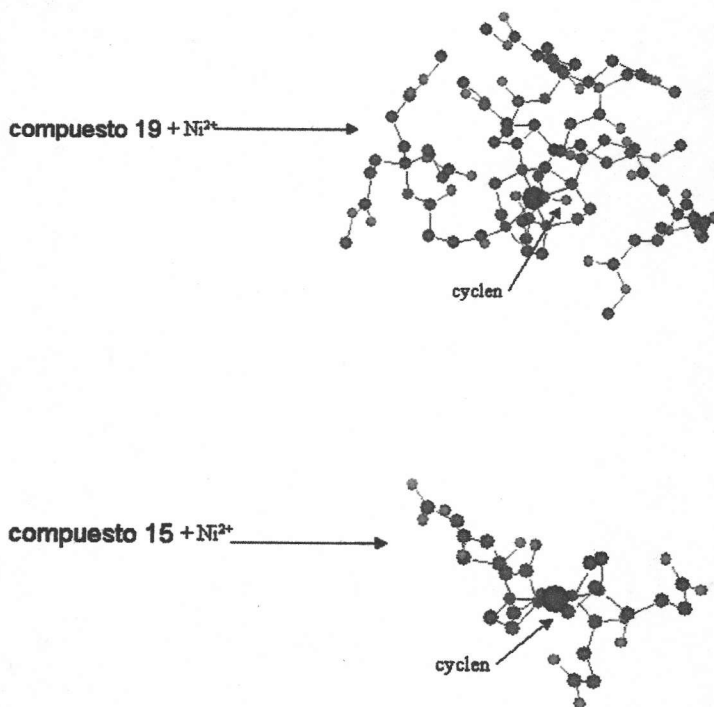


Figura V.2

La relevancia de este tipo de comportamiento en el área de catálisis es que si los grupos catalíticamente activos se localizan en el centro de un sistema dendrímérico (como en el caso del compuesto modelo D), se puede incidir en la selectividad del proceso catalítico. Algunos complejos dendríméricos metálicos se han utilizado ya para una serie de procesos catalíticos como hidrogenación³⁵ y oxidación³⁶, entre otros.

Una vez que la evaluación teórica ha evidenciado las capacidades complejantes de los compuestos sintetizados, el trabajo futuro consistirá en la encapsulación experimental de iones metálicos mediante este tipo de sistemas supramoleculares colectivos.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES.

Con el presente estudio es posible concluir que:

- Todos los dendrones muestran facilidad en su obtención con rendimientos aceptables, pero además puede suprimirse la aparición de productos secundarios aumentando la cantidad de catalizador con relación al sustrato en una proporción de 3:1 respectivamente, para el caso de la hidrogenación catalítica (compuesto 4), lo que hace posible la no utilización de un proceso de purificación.
- En términos de solubilidad, en estos dendrones tiene mayor peso la similitud del esqueleto alifático que los diferentes grupos funcionales de la periferia ya que todos los dendrones exhiben prácticamente la misma solubilidad en disolventes comunes (cloroformo y acetona).
- En la funcionalización del cyclen, la sustitución por apertura de anillo en el compuesto 15 (N-acilación) presentó una vasta cantidad de ventajas ante la sustitución nucleofílica del compuesto 14 (N-alkilación). Entre otras, se puede mencionar: mayor rendimiento, menor tiempo de reacción y operación a temperatura ambiente. Además de ser una vía más corta para el acoplamiento con los dendrones, esta ruta de síntesis cae dentro de la denominada "química verde" ya que no se generan productos secundarios que tengan que ser removidos por un proceso de purificación ni tampoco desechos generados a causa de este último debido a que toda la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente.
- La síntesis de los compuestos 18 y 19 pone de manifiesto que son dos rutas factibles para la obtención de este tipo de compuestos, pero en términos prácticos aplicados al producto final resulta que la forma viable de obtención para éste es la del acoplamiento mediante enlaces covalentes, ya que, restricciones como la solubilidad así como el uso de disolventes poco polares hacen que la conformación de la supramolécula vía interacciones no covalentes sea muy difícil de llevarse a cabo.
- Mediante los cálculos realizados podemos decir que en términos comparativos, aún cuando el macrociclo cyclen (funcionizado con el espaciador) provee de la fuerza

motriz para el proceso de complejación del Ni^{2+} en este caso, existe una contribución energética significativa, debida al entorno dendrimérico, de casi 100 Kcal/mol. que hace a este proceso de complejación aun más estable.

- Las estructuras de los complejos de mínima energía (Figura V.2) muestran que el ión metálico permanece en el centro del cyclen después de la optimización y además se observa que la complejación es asistida por las ramas dendriméricas cuando éstas se encuentran presentes, mediante efectos encapsulantes que envuelven al ión metálico.
- Por ultimo para que un sistema pueda realizar funciones de encapsulamiento se recomienda que contenga ramas dendriméricas flexibles que puedan doblarse para encapsular al sustrato o metal.

ANEXO 1

Química Computacional

Funcionales de la densidad

Dentro de los métodos de cálculo conocidos como *ab initio* o de primeros principios se encuentra el método de Funcionales de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés) que, a diferencia del método de Hartree-Fock que emplea funciones de onda multielectrónicas expresadas como determinantes de Slater, este método considera funciones de onda de un electrón y calcula la energía electrónica total y la distribución global de la densidad electrónica. El sustento del método DFT está dado por la teoría de Hohenberg y Kohn (1964)³⁷ que muestra que la energía en el estado basal, así como otras propiedades de un sistema, se pueden definir únicamente mediante la densidad electrónica; esto es, la energía es expresada mediante algún funcional de la densidad electrónica. Existen en la literatura varios funcionales que se diferencian entre sí básicamente por la manera de tratar los términos de intercambio y correlación electrónica. Entre los funcionales más conocidos se puede mencionar el desarrollado por Becke y Lee-Yang-Parr; **B3LYP**³⁸, que trata el término de intercambio mediante la función exacta de Hartree-Fock (HF) y el término de correlación mediante la función local de Vosko-Wilk-Nusair (VWN). Otro funcional es el **BHandHLYP**²⁹ que considera el término de intercambio como 50% HF exacta y 50% intercambio local de Slater y el término de correlación mediante el funcional local y no-local de Lee-Yang-Parr.

En sistemas supramoleculares, la aplicación de métodos de cálculo de primeros principios ha sido de gran utilidad en el entendimiento y grado de participación de las contribuciones energéticas presentes.

De acuerdo a la literatura, los métodos de cálculo basados en la teoría de las perturbaciones de Moller-Plesset (MP2, MP3, etc.) o en la teoría conocida como coupled-cluster (CC) son capaces de ofrecer una descripción cuantitativa y con significado físico de las interacciones intermoleculares; sin embargo, aunque ideales, estos métodos son computacionalmente muy costosos y se vuelven imprácticos para sistemas grandes (de más de 50 átomos).

Por otro lado, la teoría de funcionales de la densidad (DFT), que ha sido empleada en numerosas publicaciones, ha sido exitosa en la descripción de sistemas covalentes, así como sistemas que involucran algunas interacciones de largo alcance como puentes de hidrógeno, e incluso algunos

complejos iónicos³⁹. A pesar de que mediante DFT no se describen bien algunos complejos débiles, en donde las fuerzas de dispersión son muy importantes, hoy en día esta teoría es potencialmente importante ya que permite describir sistemas moleculares más grandes. De los métodos de cálculo disponibles, la teoría de funcionales de la densidad resultó ser entonces una buena herramienta para describir a los sistemas desde el punto de vista energético en la presente tesis.

Conjunto de bases

En un sistema molecular, los orbitales atómicos (que no son más que representaciones de las nubes electrónicas) son descritos mediante un conjunto de bases que matemáticamente los representan, ya sea mediante funciones tipo Slater o bien mediante gaussianas. Existe una relación directa entre el número de funciones, la precisión de descripción de los orbitales y el costo computacional: entre mayor es el número de funciones empleadas, mejor será la descripción de orbitales pero mayor será el costo computacional.

En Química Cuántica se ha desarrollado una notación para referirse al conjunto de bases empleado. Así por ejemplo, la notación 6-31G es un conjunto base que emplea 6 funciones gaussianas para describir los orbitales de *core*, la parte contraída se describe por tres gaussianas y la parte difusa por una gaussiana. A este tipo de bases se les conoce como "split valence basis set". Se pueden incorporar funciones extra de polarización así como funciones difusas; las primeras se denotan mediante el signo * mientras que las difusas se denotan por el signo +.

Existe otro grupo de bases que utilizan potenciales de *core* efectivos (ECPs por sus siglas en inglés) que reemplazan los electrones de las capas más internas para incorporar efectos relativistas cuando muchos electrones están presentes. Los nombres de estas bases empiezan con "LA" ya que fueron desarrolladas en el Laboratorio Nacional de Los Alamos. Los nombres que empiezan con "LACV" son indicativos de que la base incluye además a los orbitales de *core* más externos (p. ej. 5s5p6s5d6p para W). La base LACVP usa el método pseudoespectral (y no analítico) para calcular las integrales de dos electrones explícitamente. Estas bases son recomendadas para calcular metales de transición (procesos de transferencia de carga).

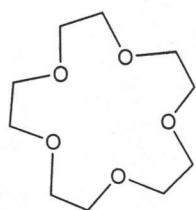
ANEXO 2

Nomenclatura de compuestos corona cíclicos³

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

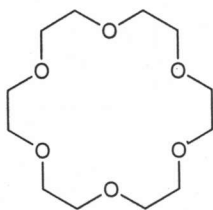
- En corchetes cuadrados el número de átomos que forman el macrociclo.
- La palabra corona.
- Un guión y el número de sitios donadores
- Si tiene sustituyentes adicionales se anteponen a los corchetes cuadrados.

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.



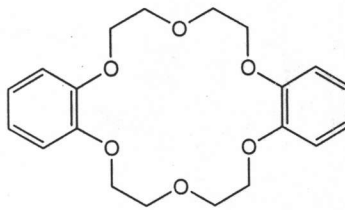
[15] Corona-5

15C5



[18] Corona-6

18C6



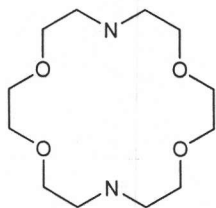
Dibenzo[18] Corona-6

DB18C6

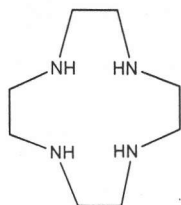
Cuando los átomos de oxígeno son reemplazados por azufre o nitrógeno siguiendo las reglas de Pedersen se siguen las siguientes reglas.

- 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.

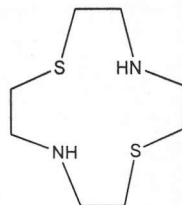


1,10-diaza-18C6



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

Nombre comercial: ciclen



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

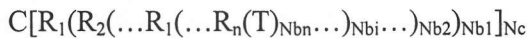
Nomenclatura de dendrímeros.

Dado que los dendrímeros son altamente simétricos y poseen unidades repetitivas bien definidas algunos investigadores han referido sus moléculas con nombres triviales, por ejemplo, arboroles, 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 colaboradores¹¹ 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_i : fórmula de la unidad repetitiva (o rama)

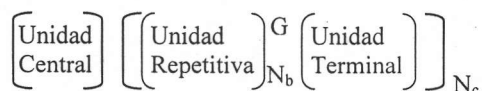
N_{bi} : multiplicidad de ramificación de la i-ésima unidad repetitiva

N_c : 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:

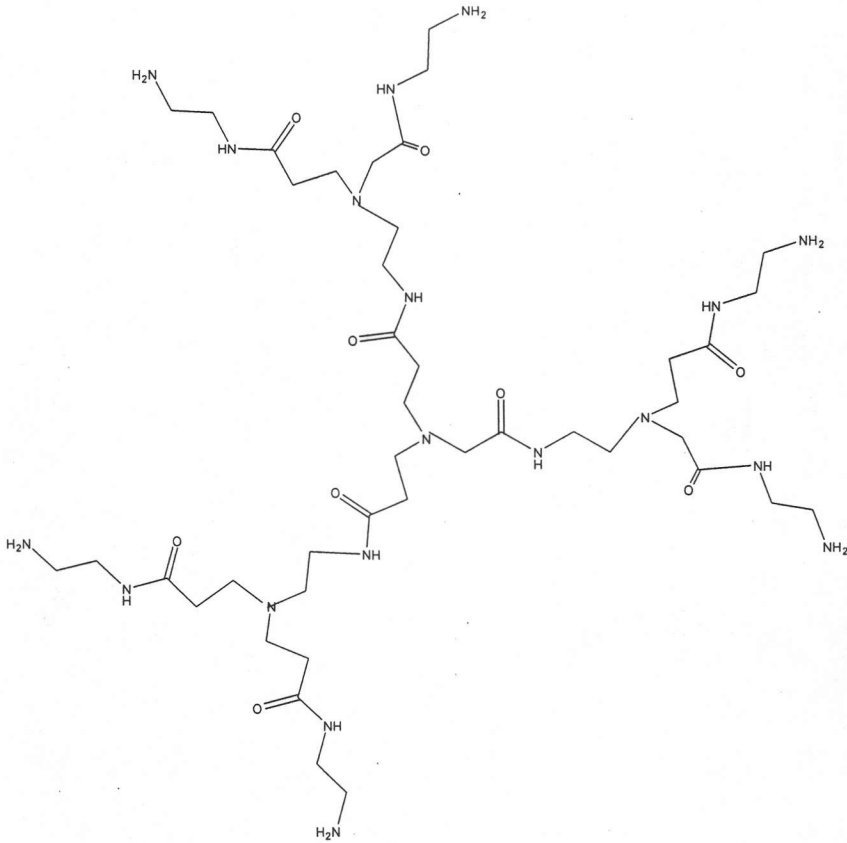
1. En la nomenclatura cascada, los componentes (nombres de unidades) son separados el uno de los otros por dos puntos y citados en secuencia desde la unidad central hasta la unidad terminal.
2. El nombre comienza con el número correspondiente al número de funcionalidades en la periferia (Z) seguido por 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: $[N][(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N})_2 (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)]_3$

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



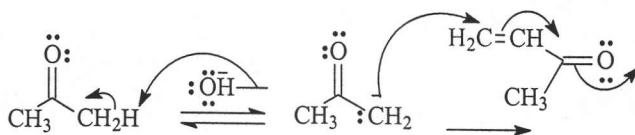
ANEXO 3

Mecanismos de reacción.

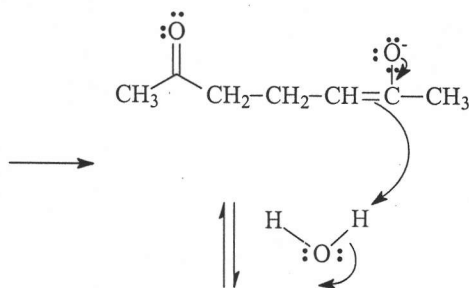
A continuación se describen los mecanismos de las reacciones empleadas en la síntesis de los compuestos obtenidos.

Adición de Michael. Esta adición se puede dividir en 3 pasos principales que son:

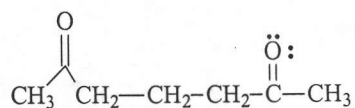
Paso 1 reacción ácido base. El hidróxido funciona como base y remueve el hidrogeno α ácido dando lugar a un enolato reactivo



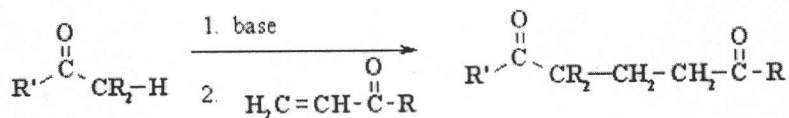
Paso 2: el enolato nucleofílico ataca a la cetona conjugada en el carbono electrofílico del alqueno para dar un enolato intermediario.



3er paso el enolato desprotona una molécula de agua lo que regenera al hidróxido y al grupo carbonilo



Condensadamente:



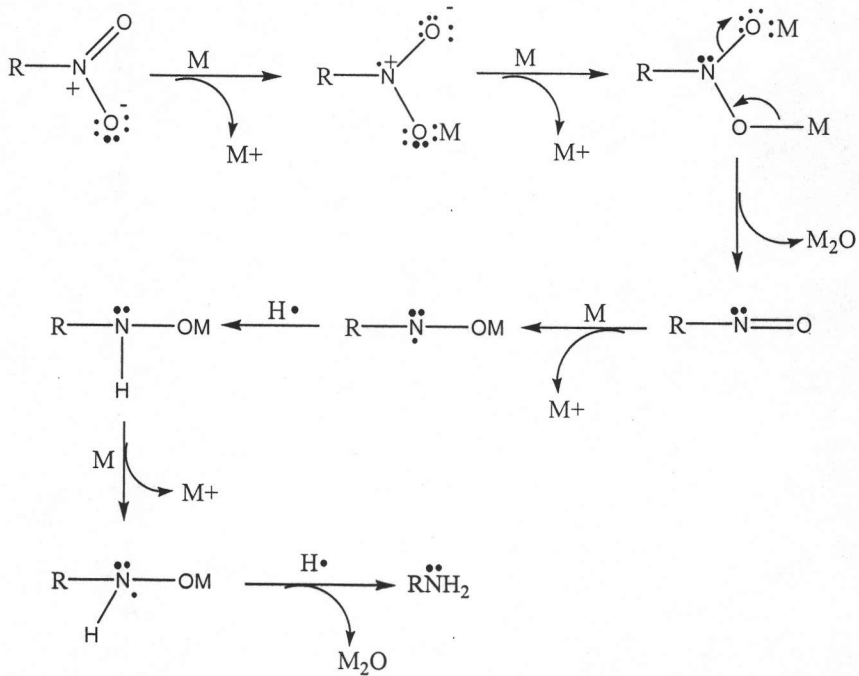
Hidrogenación catalítica:

Teniendo como base las siguientes consideraciones:

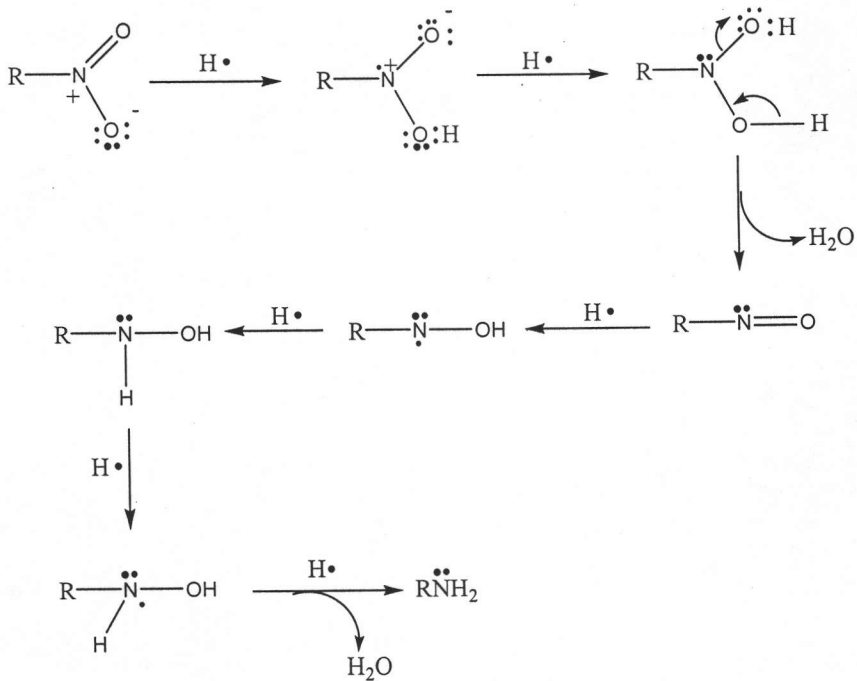
- 1) El mecanismo aún no se conoce de manera concluyente.
- 2) El Niquel-Raney se hace reaccionar primero con NaOH acuoso, para dar Ni activado, H₂ y NaAlO₂.
- 3) El H₂ se absorbe en el Niquel El Hidrógeno está relacionado con el átomo de níquel.
- 4) Cada átomo de H contribuye con 1 electrón.

Se proponen los siguientes mecanismos:

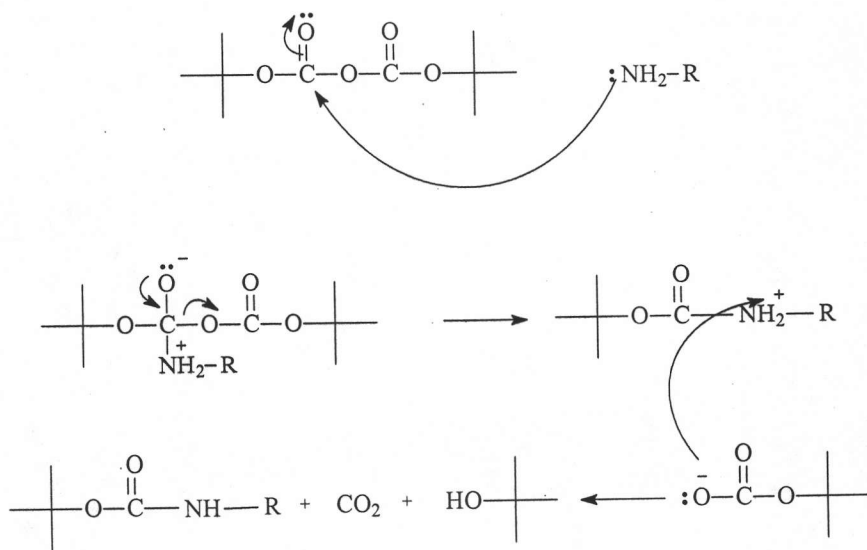
En este se propone la existencia de dos agentes reductores que son el metal y el hidrógeno.



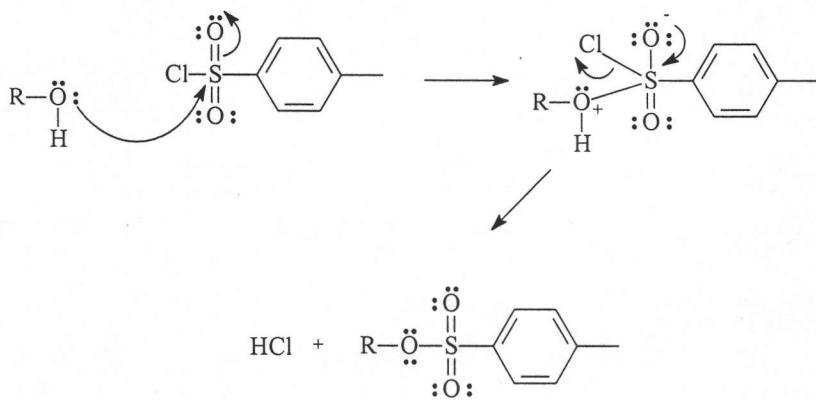
En este ultimo se propone como único reductor al hidrogeno.



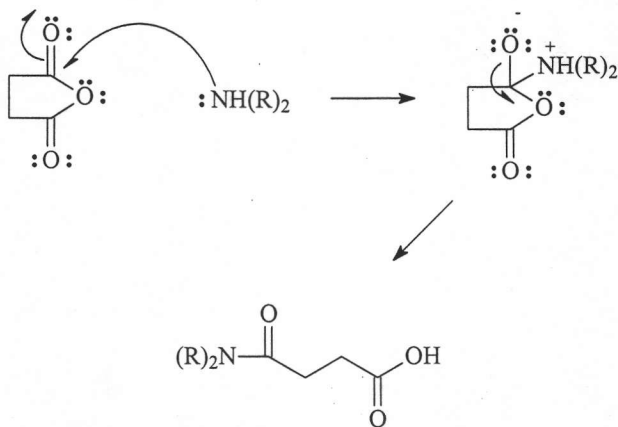
Reacción de protección



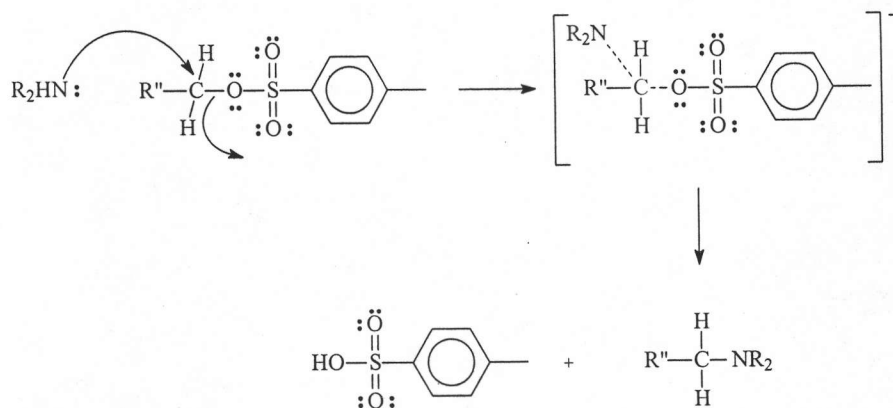
Reacción de tosilación:



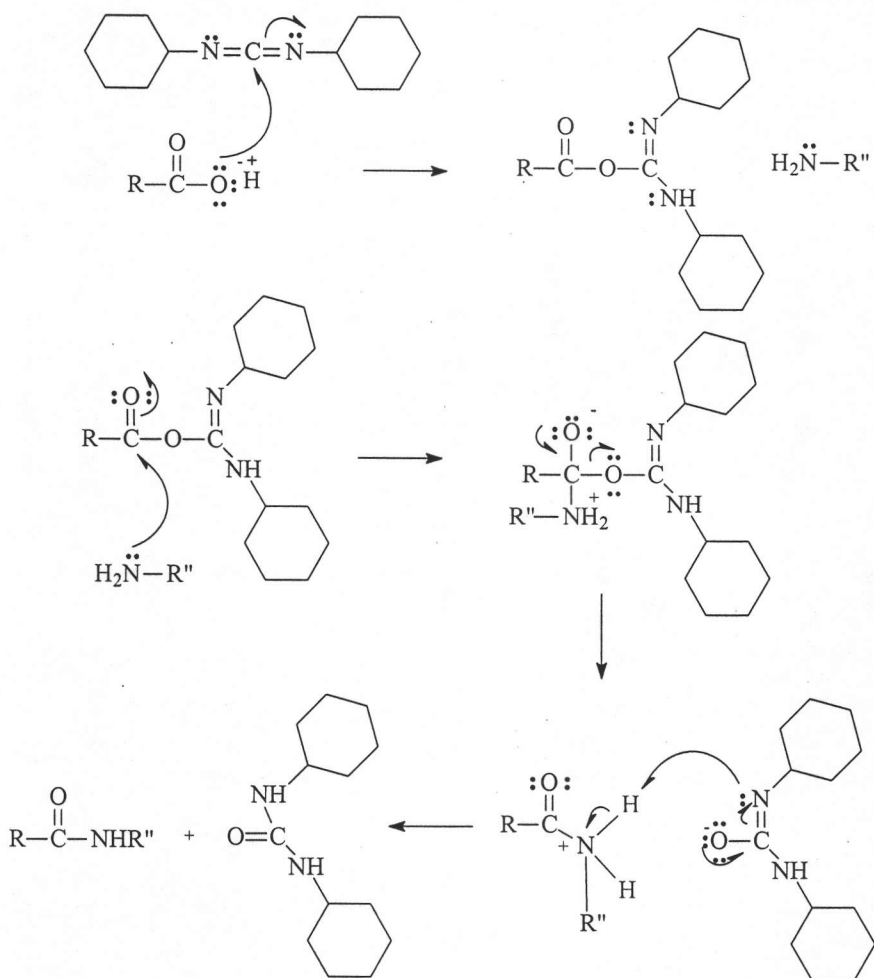
Reacción de incorporación del espaciador por apertura de anillo



Reacción de incorporación del espaciador mediante grupo saliente



Reacción de acoplamiento con DCC



REFERENCIAS

1. Ivory D. Hills, Some Recent Advances in Supramolecular Catalysis; Massachusetts Institute of Technology, Cambridge.
2. Vol.4., David N. Reinhoudt, Supramolecular Materials and Technologies. Perspectives in Supramolecular Chemistry. John Wiley & Sons, USA 1999.
3. Vögtle, Fritz, Supramolecular Chemistry an Introduction., John Wiley & Sons, USA 1997.
4. Kir-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology., John Wiley & Sons, Inc. 2000.
5. Mir. Wars Hosseini and Andre De Cian., Chem. Commun., 1998, 727-733.
6. James N. Spencer, George M. Bonder, Chemistry Structure and Dynamics., John Wiley & Sons, USA 1998.
7. Klaus Müller-Dethlefs and Pavel Hobza, Chem Rev., 2000, 100, 143-167.
8. Maron and Pruton; Fundamentos de Fisicoquímica., Limusa; México 1979.
9. Reed M. Izatt, et al., Chem. Rev. 1985, 85, 271-339.
10. Jerald S. Bradshaw, Krzysztof E. Krakowiak and Reed M. Izatt, Aza-crown Macrocycles. John Wiley & Sons, USA 1993.
11. George R. Newkome, et al., J. Polym. Sci. Polym. Chem., 1993, 31, 641-651.
12. Dietrich, P. Viout and J.-M. Lehn: Macrocyclic Chemistry, VCH, Weinheim 1993.
13. E. Kimura, A. Sakonaka, T. Yatsunami, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 3041-3045.
14. E. Kimura, T. Koike, Chem. Commun. 1998, 1495-1500.
15. P. S. Anthey and G.E. Kiefer: Proceedings of the XXI International Symposium of Macrocyclic Chemistry 176 1996.
16. B. König, et al., J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chem. 2000, 37, 39-57.
17. D.A. Tomalia, H. Baker, J.R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, Polym. J., 1985, 17, 117-132.
18. V. Talanquer, Fractus, fracta, fractal, Fractales de laberintos y espejos, La ciencia desde México, 147, Fondo de Cultura Economica, México, 1996.
19. E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, Synthesis, 1978, 2, 155-158.
20. M. Sayamaran, J.M.J. Fréchet, J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 12996-12997.
21. B. Klajnert and M. Bryszewska, Acta Biochimica Polonica, 2001, 48, 199-208.

22. J. M. J. Fréchet and Donald. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers.*, John Wiley & Sons, Ltd. USA **2001**.
23. George R. Newkome, et al., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1689-1746.
24. J. N. H. Reek, P. W. N. M. van Leeuwen et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1828-1849.
25. A. W. Bosma, et al., *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1665-1688.
26. J. M. J. Fréchet and S. Hecht., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 74-91.
27. F. Vögtle and M. Fischer., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 884-905.
28. G.R. Newkome, C.D. Weis, B.J. Childs, *Designed Monomers and Polymers*, **1998**, *1*, 3-14.
29. M. Kidwai., *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, No.1, 147-151.
30. C. Pretsch; S. Seibl. *Spectral Data for structure determination of organic compounds.* Springer-Verlag, segunda edición **1998**.
31. Becke, A. D. J. *Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 1372.
32. Hay, P. J.; Wadt, W. R. J. *Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299.
33. Müller-Dethlefs, K.; Hobza, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 143.
34. Soto-Castro, D.; Guadarrama, P. J. *Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1215.
35. T. Mizugaki, M. Ooe, K. Evitan, K. Kaneda, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1999**, *145* 329.
36. H. Zeng, G.R. Newkome, C.L. Hill, *Angew Chem Int Ed Engl*, **2000**, *39*, 1772.
37. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864.
38. a) S.H. Vosko, L. Wilk, and M. Nusair, *Can. J. Phys.* **58**, 1200 (1980); b) A.D. Becke, *Phys. Rev. A* **38**, 3098 (1988); c) C. Lee, W. Yang, and R.G. Parr, *Phys. Rev. B* **37**, 785 (1988).
39. a) T. Ziegler, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 651; b) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1793.
40. Delia Soto Castro., *Simulación Molecular de Macrociclos Sustituidos con Ramificaciones Dendriméricas.*, Tesis, México, **2004**.