



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE ROTORES
MOLECULARES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

P R E S E N T A:

ARTURO POZOS HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F.

AÑO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

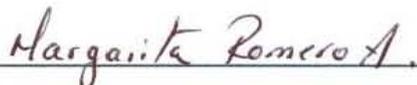
Presidente	Prof. José María García Saiz
Vocal	Prof. Benjamín Ruiz Loyola
Secretario	Prof. José Norberto Farfán García
1er. Suplente	Prof. José Guadalupe Pérez Ramírez
2º. Suplente	Prof. Raúl Alejandro Valenzuela Monjaras

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química.
División de Estudios de Posgrado. Departamento de Química
Orgánica. Laboratorio 201.



Asesor. Dr. José Norberto Farfán García



Supervisor Técnico. M. en C. Margarita Romero Ávila



Sustentante. Arturo Pozos Hernández

Agradecimientos

Antes que nada gracias a Dios por haberme bendecido con la familia que tengo y por permitirme terminar esta carrera.

Papá gracias por tu educación, por tu apoyo, tu esfuerzo y sobretodo por enseñarme a ser alguien de provecho en la vida, de ti aprendí cosas que nunca habría visto en la escuela, eres la persona más inteligente que conozco y siempre vas a ser mi ídolo.

Mamá no sabes cuanto agradezco tu esfuerzo y dedicación por la familia, no concibo nuestro hogar sin ti, siempre has sabido darnos ese toque de sensibilidad que muchas veces nos hace falta, muchas gracias.

A mis queridos hermanos Alberto y Elizabeth, Liz eres una chica muy agradable e inteligente, utiliza bien esa capacidad que tienes, sé que te va a ir muy bien. Beto creo que te falta mucho por aprender en esta vida, pero algo que debes tener siempre presente es que las cosas de provecho demandan un gran esfuerzo, así que échale muchas ganas.

Gracias a todos mis familiares que siempre han estado conmigo, a mi abuelita, mis tíos, primos, sobrinos, en general a las familias Pozos y Hernández espero que sepan lo mucho que aprecio.

Académicamente por su puesto que a mi adorada Máxima Casa de Estudios, la H. Universidad Nacional Autónoma de México, la mejor Universidad de Iberoamérica, la mejor del mundo para mi, gracias por formarme, por darme la oportunidad de ser orgullosamente hecho en CU, hecho en Química, es un honor formar parte de ella y un compromiso el defenderla y poner su nombre en lo más alto.

Así mismo, agradezco a la H. Facultad de Química, es un orgullo ser egresado de esta facultad que sin duda posee un altísimo nivel académico.

Dr. Norberto Farfán y Rosa Santillan gracias por la oportunidad de trabajar con ustedes, sobretodo por el apoyo otorgado en la realización de esta tesis y por ser excelentes asesores y sobretodo seres humanos.

M en C. Margarita Romero en verdad me sorprende lo trabajadora que eres, gracias por todo tu apoyo, sin duda que el laboratorio 201 no funcionaria igual sin ti.

Gracias a todos los que apoyaron en la realización de esta tesis, particularmente a CONACYT por el apoyo otorgado para la realización de este trabajo.

Especialmente a mis amigos Rosendo, Juan, Diana y Eliana, por tantos ratos agradables que pasamos, pero sobre todo agradezco su apoyo en los momentos difíciles, en verdad ocupan un lugar muy importante en mi vida.

Rosendo eres un gran amigo, un excelente ingeniero y sobre todo una buena persona, acuérdate que aun nos falta más de la mitad del camino por recorrer, así que a echarle ganas que ahí estaremos.

Juan tras muchos años de amistad creo que serás un excelente médico, sólo nunca olvides quien eres y de donde vienes, recuerda que ambos sabemos a donde queremos llegar.

A mis compañeros y amigos ingenieros: Alejandro M, Karla, Susana, Alma, Arturo, Nancy, Yadira, Mire, Amparo, Aser, Fernando, Osmar, Ximena, Vero, Robert, Daniel etc.

Con aprecio a los químicos Luis, Diana, Poncho, Manuel, Roger, Memo, Franz, Lety, Edgar.

Un nombramiento particular para David y Gerardo M, Norma y Ricardo H, Josué, Alicia y Viridiana H, y muy especial a Maria Luisa Ortega y José Luís Hernández.

Mariana Solís, ha sido un gusto conocerte, gracias por todo tu apoyo y gracias por compartir conmigo parte de ti, creo que hemos aprendido buenas lecciones, no las olvides y sigue adelante, eres una gran persona.

Ana eres una niña muy especial no pierdas ese carisma y esa sencillez que te caracteriza, tienes un gran potencial, aprovéchalo y no dejes de ser tu misma.

Por supuesto a los compañeros del laboratorio 201 M en C. José Manuel Méndez, Dr. Norberto Farfán, M en C. Blas Flores, M en C. Margarita Romero y los colegas Ricardo, Niko, Alejandro F, Alejandro V, Nora, Tomas, Nidia, Toño, Andrea.

Jaraim no me olvidé de ti, eres una chica grandiosa, tienes una sonrisa peculiar, espero que no la pierdas, sé que aunque a veces las cosas no resultan como queremos debes seguir luchando por que siempre hay alguien que confía y espera más de ti.

Finalmente agradezco a todas las personas que me brindaron su apoyo y compañía a lo largo de la carrera y hoy no están presentes físicamente, sé que donde quiera que estén allanarán con su esencia y harán felices a los que los rodean, gracias.

Quien lo diría

Quien lo diría
Yo no dejo de asombrarme
Y a esta tarde acostumbrarme
Quiero atraparla en un instante
Y en mi mente conservarla deslumbrante

Quien lo diría
A mí al que la suerte nunca deja de su lado
A mí al que la vida un sueño nuevo ha regalado
Hace meses que no duermo
Entre libros y desvelos

Quien lo diría
Que mis sueños con el tiempo
Volarían con el viento
Y esta tarde se confirma
Otra página en mi vida

Quien lo diría
Son ustedes los de siempre
Sentido, luz y fuente
Que me inspira y dan sentido
A mi lucha cada día

Por eso gracias
A quien me dio su compañía y su consejo
Pues allanó con su fragancia mi camino
A los amigos de la escuela
A los que apreció en lo que valen

Gracias
A quien me ha dado sufrimiento a manos llenas
Y me ha enseñado que la vida es una escuela
Entre el llanto y la locura
La ilusión y la ternura

A todos gracias
Por la experiencia de escalar acompañado
Cada barrera que la ruta me ha marcado
Pues yo solo soy
La suma de todo lo que he pasado...

Esta tesis está dedicada a mis padres Alberto y Ana Maria, no tengo palabras para agradecer todo su apoyo, su esfuerzo, y su comprensión, ustedes son la principal motivación de seguir adelante y éste trabajo es una muestra de ello.

Índice

Introducción

- I. Antecedentes
- II. Resultados y discusión
- III. Desarrollo Experimental

Conclusiones

Bibliografía

Introducción

En décadas recientes gran parte de la ingeniería de materiales se ha enfocado en el desarrollo de nanotecnología, esto ha permitido la construcción de dispositivos con diversas aplicaciones que van desde la fabricación de microchips y ordenadores útiles en el almacenamiento de información hasta pequeños aparatos con funciones específicas utilizados en el campo de la medicina, todos ellos basan su funcionamiento en el suministro de algún tipo de energía.

La idea original de desarrollar maquinaria a nivel molecular se atribuye al físico estadounidense Richard Feynman quien en una conferencia titulada "Hay mucho espacio en el fondo" en el año de 1959 planteó que era imposible la construcción de una máquina de combustión interna a nivel molecular, pero no así la construcción de una máquina a este nivel que empleara otro tipo de energía, ya que estaba convencido que los principios de la física permitían la manipulación de las cosas átomo por átomo.

Actualmente, gracias al desarrollo de nuevas metodologías se ha podido sintetizar un gran número de dispositivos a partir de moléculas orgánicas e inorgánicas con el objetivo de emular arreglos macroscópicos, entre ellos se encuentran giroscopios, brújulas, torniquetes, elevadores, interruptores y rotores moleculares por mencionar algunos, todos ellos se encuentran comprendidos en lo que se conoce como máquinas moleculares artificiales.

Particularmente los rotores moleculares son sistemas capaces de presentar algún tipo de movimiento interno, se encuentran constituidos por tres partes, un núcleo (llamado *rotator* en inglés), un eje y un estator. El núcleo es la parte de la molécula que gira en una dirección determinada bajo la acción de una fuerza externa y normalmente presenta un momento de inercia pequeño, el estator es la parte estática de la molécula y tiene un momento de inercia relativamente alto, ambos se encuentran unidos por un eje, el cual se forma comúnmente por unidades alquino que permiten una rotación con mínima fricción.

A pesar que se ha reportado la síntesis de varios rotores, aun no se han trabajado compuestos, con centros asimétricos o compuestos biológicamente activos como los esteroides, un ejemplo de máquina molecular natural lo encontramos en un sistema biológico, se trata de la ATP sintasa conocida como la moneda energética, la cual se encarga de almacenar y transportar energía a través de un enlace de fosfato. Dicha molécula es conocida actualmente como el motor natural más pequeño.

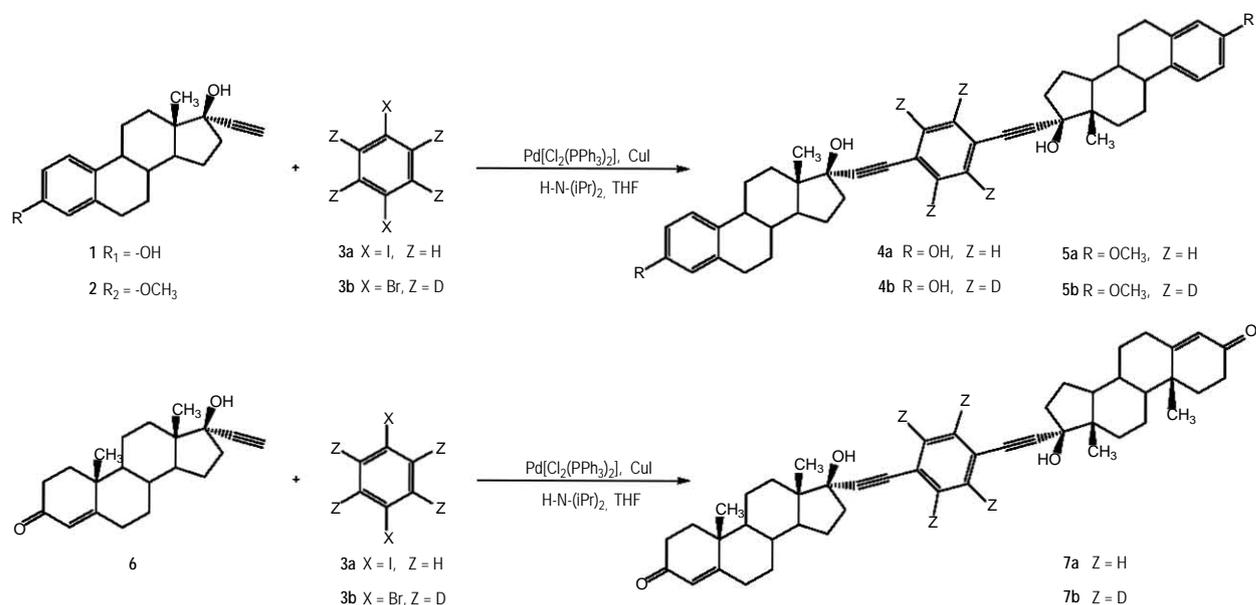
Resumen

Desde que Richard Feynman en el año de 1959 propuso la viabilidad de construir maquinaria a nivel molecular se han sintetizado diversos compuestos que pertenecen a las llamadas máquinas moleculares artificiales, dentro de los que destacan brújulas, torniquetes, interruptores y rotores moleculares.

En el presente trabajo se realizó la síntesis de tres diferentes rotores y sus análogos deuterados a partir de derivados esteroidales como el etinilestradiol, mestranol y etinilttestosterona, los cuales tienen su principal aplicación como anticonceptivos.

Los rotores fueron preparados mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira utilizando como base di-isopropilamina, como halogenuro de arilo 1,4-diyodobenceno y como disolvente THF, dicha reacción es catalizada por dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) y co-catalizada por yoduro de cobre (I).

(Esquema 1)



Esquema 1. Síntesis propuesta para los rotores moleculares a partir de derivados esteroidales.

Debido a las propiedades estructurales que presentan se espera que presenten un buen comportamiento dinámico.

Cabe señalar que, aunque conceptualmente existen moléculas que pueden rotar por si mismas (gases y líquidos fundamentalmente), éstas no entran en el campo de rotores moleculares, ya que no se logra obtener un control directo sobre el giro de la molécula o parte de ella. Nuestra particular atención se enfoca a moléculas que exhiben movimiento unidireccional en respuesta a algún estímulo externo.

Los compuestos preparados en este trabajo fueron purificados y caracterizados por técnicas de resonancia magnética nuclear RMN-¹H y RMN-¹³C en una y dos dimensiones (DEPT, COSY, HETCOR), espectroscopia infrarroja, difracción de rayos X, espectrometría de masas, polarimetría (rotación específica) y análisis elemental.

Finalmente se realizará la caracterización dinámica para determinar sus propiedades como rotores moleculares, además de evaluar su respuesta bajo la influencia de algún estímulo externo como puede ser un campo eléctrico o magnético, así mismo se obtendrá la constante de giro para cada rotor, esta parte se realizará más adelante por el Dr. García Garibay en la Universidad de Los Ángeles California (UCLA).

Antecedentes

A partir del primer estudio conocido de una máquina molecular con la foto-isomerización del azobenceno¹ en 1980, se han preparado numerosos compuestos cuyas propiedades particulares han permitido desarrollar diversos tipos de dispositivos útiles en esta área.

3.1 Definición de Máquina Molecular

Antes de incorporar el concepto de máquina molecular es necesario puntualizar lo que clásicamente se entiende por máquina.²

- Combinación de mecanismos para modificar, aplicar, utilizar y transmitir energía produciendo cierta clase de movimiento o trabajo.
- Aparato construido para aprovechar, dirigir o regular la acción de una fuerza
- Ensamble de diversas piezas que en conjunto forman un dispositivo capaz de convertir algún tipo de energía en trabajo útil.

Estos conceptos siguen vigentes al hablar de máquinas moleculares con la principal diferencia que el tamaño de estos dispositivos oscila entre 1 y 10 nm.

Una definición que puede englobar estas ideas refiriéndonos a un sistema molecular es la siguiente:

- Son aquellas estructuras químicas que experimentan movimientos mecánicos en respuesta a estímulos programables.

Una analogía entre un dispositivo molecular y uno macroscópico se presenta en la figura 1, en donde se puede observar que el ensamble de diferentes piezas puede generar una función compuesta.

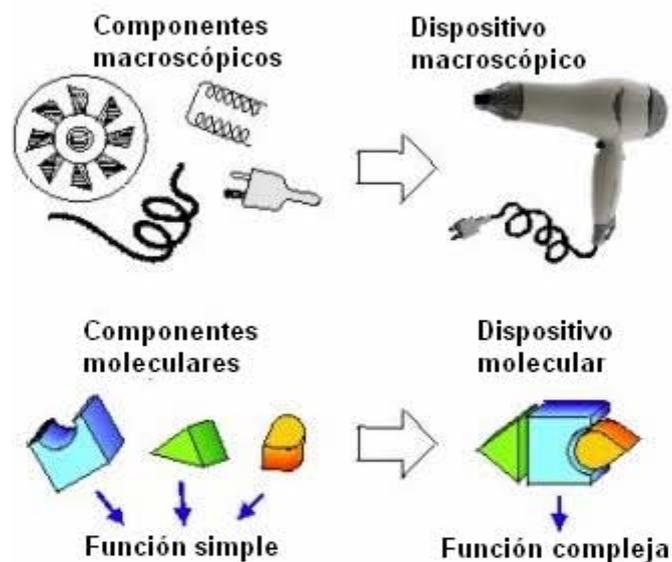


Figura 1. Analogía entre un dispositivo macroscópico y molecular

3.2 Funcionamiento

Para determinar si una molécula puede considerarse útil como máquina molecular es necesario considerar diversos factores, principalmente:

- El tipo de energía suministrada para realizar una función en particular.
- Los diferentes tipos de funciones que pueden realizar los componentes.
- La manera de controlar y monitorear sus operaciones.
- La posibilidad de poder repetir la operación y el tiempo necesario para completar un ciclo.
- La función realizada.

Para que una máquina lleve a cabo su funcionamiento es necesario aplicarle cierta cantidad de energía, ésta puede ser de diferentes tipos, entre los que destacan:

- Energía química. Teniendo como principal inconveniente la formación de subproductos indeseables que en ocasiones se tornan difíciles de eliminar y además pueden alterar el mecanismo de la máquina.
- Energía fotoquímica. No produce residuos y es el tipo de energía más utilizado en máquinas moleculares, ya que éstas pueden funcionar por la aplicación de impulsos fotónicos, la principal ventaja de esto es que la luz o los fotones pueden encender o apagar la máquina de una manera fácil y rápida.

- Energía electroquímica. Su principal función es controlar la operación y monitorear el funcionamiento de estos dispositivos moleculares que normalmente se basan en reacciones redox reversibles.
- Energía electromagnética. Se refiere básicamente a utilizar campos eléctricos y / o magnéticos sobre la máquina molecular evaluando la respuesta que ésta genere.

Desde un punto de vista estructural, los movimientos que realizan dependen del tipo de reacción efectuada en respuesta a un estímulo dado. Estos se basan principalmente en tres tipos de reacciones que son:

- Reacciones de isomerización que involucran enlaces con doble ligadura en estructuras supramoleculares. $-N=N-$, $-C=N-$ y $-C=C-$ principalmente.
- Reacciones metal – ligante que causan la formación o rompimiento de enlaces de coordinación.
- Reacciones ácido–base y óxido–reducción que provocan la formación o rompimiento de enlaces intermoleculares.
- Reacciones intramoleculares que involucran cambios conformacionales.

3.3 Tipos de Máquinas Moleculares

Actualmente se puede hablar de dos tipos principales de máquinas moleculares, las construidas por el hombre (artificiales) y las naturales (biomotores).

3.3.1 Máquinas moleculares naturales (Biomotores)

Algunas moléculas biológicas realizan la función de pequeños motores moleculares dentro del organismo, hasta ahora la molécula considerada el motor mas pequeño es la ATP sintasa, la cual funciona como la moneda energética que almacena y transporta energía a través de un enlace de fosfato, pero esto no es todo, ya que la naturaleza ha recurrido a otras moléculas para realizar diferentes funciones, entre ellas el transporte de sustancias alrededor o dentro de las células, por mencionar algunas se encuentran helicasas o polimerasas que participan en procesos de DNA, RNA así como en la síntesis de ATP.

Algunos aspectos a considerar que diferencian las máquinas moleculares naturales de las artificiales son.³

- 1) Las máquinas biológicas son flexibles, no rígidas.
- 2) Los sistemas biológicos operan prácticamente a temperatura ambiente, ya que estas disipan el calor casi inmediatamente, por lo que cualquier gradiente de temperatura no es aprovechado.
- 3) Los motores biológicos utilizan energía química debida al ciclo de formación y rompimiento de enlaces covalentes de alta energía en compuestos como ATP, NADH y NADPH.
- 4) Las biomáquinas operan en solución o en superficies bajo condiciones de alta viscosidad.
- 5) Algunas de estas máquinas naturales presentan movimiento en más de una dirección.
- 6) La operación y estructura de las máquinas biológicas se encuentran gobernadas por interacciones intra e intermoleculares, muchas de ellas aprovechan el medio acuoso para su formación y movimiento.
- 7) Las máquinas biológicas se forman por la combinación de síntesis múltiples, cuyas estructuras básicas se componen de aminoácidos, ácidos nucleicos, lípidos y sacáridos.

3.3.1.1 Ejemplos de máquinas moleculares naturales

A) ATP (Adenosin Trifosfato)

La molécula de ATP (Trifosfato de adenosina) es considerada la moneda energética de los seres vivos, sirve como acarreador de energía a través de un enlace fosfato, es sintetizada en las mitocondrias por la enzima ATP sintasa a partir de ADP (difosfato de adenosina) y un grupo fosfato, esto lo hace mediante el proceso de fosforilación oxidativa. La parte adenosina de la molécula está constituida por adenina y ribosa. Cada unidad de los tres fosfatos (trifosfato) que tiene la molécula, está formada por un átomo de fósforo y cuatro de oxígeno, todo el conjunto se encuentra unido a la ribosa. Los dos puentes entre los grupos fosfato son uniones de alta energía, cuando las enzimas los rompen ceden su energía con facilidad, con la liberación del grupo fosfato se obtiene la energía suficiente para desarrollar trabajo y la molécula de ATP se convierte en ADP. Estructuralmente esta proteína emula un motor macroscópico, formado por un soporte o estator que consiste de 6 unidades proteínicas y una parte rotatoria unida a la membrana celular que permite la incorporación de ADP y un grupo fosfato dentro del complejo proteínico para formar ATP. (Figura 2)

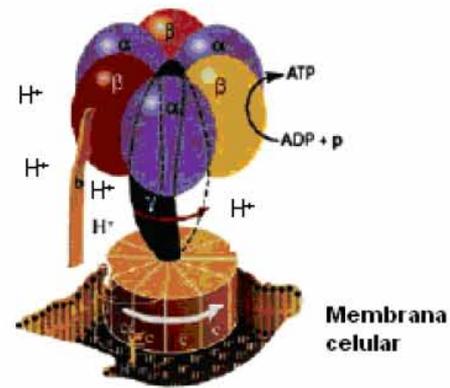
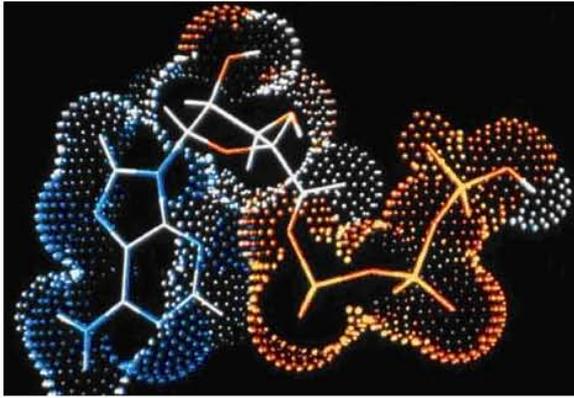


Figura 2. Representación de la molécula ATP (izquierda) y la ATP sintasa, la cual consta de diversas proteínas soportadas en una membrana celular (derecha). Las flechas indican el movimiento de rotación, el movimiento de los protones a lo largo de la membrana y la síntesis de ATP a partir de ADP y un grupo fosfato (p)

B) Complejo Actina – Miosina (actomiosina)

Otro ejemplo importante de una máquina natural es el formado por el complejo actina – miosina, este sistema hace posible la contracción muscular que produce el movimiento como caminar, correr etcétera. Se encuentra formado por las proteínas miosina y actina.

La función principal de este motor es convertir energía química en trabajo mecánico, esto lo consigue ya que la porción globular de la miosina tiene actividad ATPásica: hidroliza el ATP a ADP y fósforo inorgánico en una reacción que proporciona la energía necesaria para lograr la contracción muscular.

Las contracciones musculares se llevan a cabo debido a que el ATP permite a la cabeza de la miosina extenderse y unirse al filamento de actina. (Figura 3)

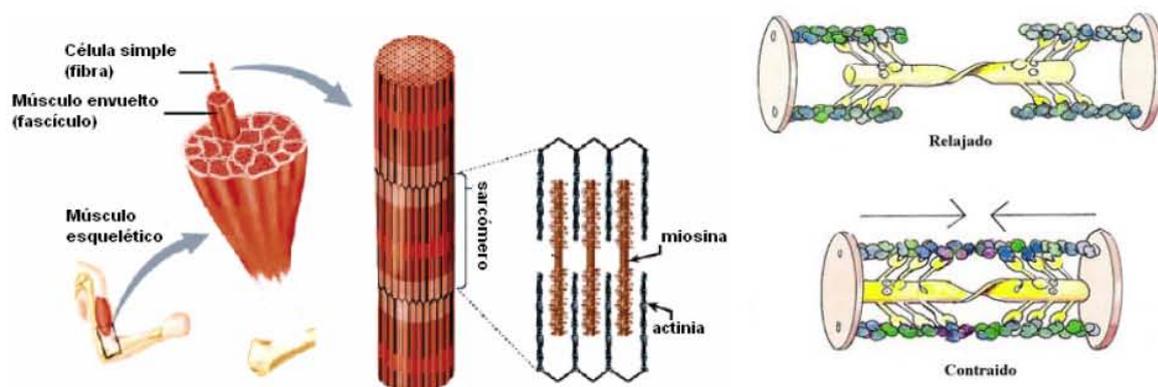


Figura 3. Representación del complejo actina-miosina. En la izquierda se muestra un bosquejo de un músculo esquelético y el sistema actina-miosina asociado con su movimiento; en la derecha se muestra el resultado de las contracciones musculares que originan dos estados perfectamente diferenciados, un estado de relajación y otro de contracción

3.3.2 Máquinas moleculares artificiales.

En los últimos años han sido desarrollados numerosos dispositivos moleculares que han permitido el estudio de fenómenos dinámicos en pequeña escala, su objetivo principal es el emular arreglos macroscópicos que realicen una función determinada, estos pertenecen a la denominada química supramolecular,⁴ la cual se puede definir como la rama de la química que estudia conjuntos ordenados de moléculas que se mantienen unidas por interacciones no covalentes, como enlaces por puente de hidrógeno, fuerzas tipo van der Waals o interacciones metal ligante.

Algunos autores diferencian los términos dispositivo y máquina molecular, ya que el primero se trata solamente de un arreglo discreto de los componentes y está diseñado para realizar una función particular, en tanto una máquina molecular es un tipo especial de dispositivo en donde la posición relativa de sus piezas pueden modificarse o cambiar como resultado de un estímulo externo.⁵

Mientras las máquinas macroscópicas se basan en la mecánica Newtoniana las máquinas moleculares se fundamentan en la mecánica cuántica y estadística. De manera similar a los sistemas biológicos, las máquinas moleculares artificiales son dirigidas por reacciones químicas causadas por algún tipo de energía, transporte de carga o fenómenos de difusión, la respuesta a la presencia de campos eléctricos o magnéticos externos ha sido descrita recientemente entre otros por los grupos de Ratner, Michl y Price.⁶⁻¹⁰

A continuación se enlistan algunos dispositivos que tienen utilidad como máquinas moleculares, sus principales características estructurales y funcionales.

C) Catenanos y Rotaxanos

Los catenanos son estructuras químicas en las que dos o más macrociclos se encuentran entrelazados, los cuales pueden presentar un movimiento relativo entre ellos debido a un estímulo externo controlado, estos compuestos suelen recibir el nombre de “nudos” derivado de la palabra en inglés “*knots*”, debido al movimiento rotacional que pueden presentar se pueden utilizar en el desarrollo de nano-dispositivos para almacenar información.¹¹⁻¹³ (Figura 4a)

Los rotaxanos son estructuras en las que uno o más macrociclos que se encuentran atravesados por una unidad o cadena lineal “hilo” que contiene grupos voluminosos que funcionan como tapas que evitan la salida del fragmento cíclico.¹¹⁻¹³ (Figura 4b)

La dinámica que realizan estas moléculas surge a consecuencia de la acción de una fuerza, la cual provoca un movimiento lineal entre sus componentes con dos posibles estados diferenciados, lo que es aprovechado para la síntesis de interruptores moleculares y como una de las moléculas potencialmente útil en la construcción de nanocomputadoras que es el siguiente paso en el desarrollo de esta área.

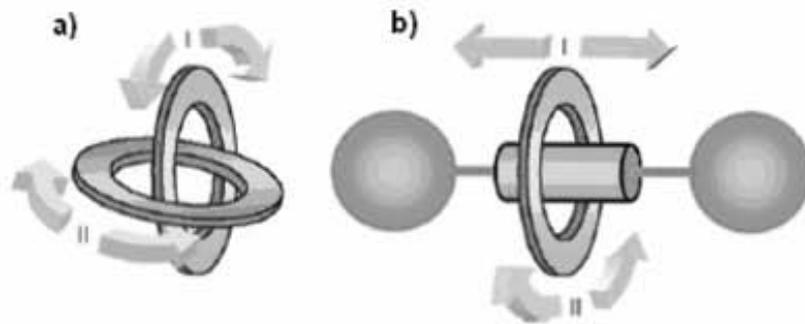


Figura 4. Representación esquemática de a) un catenano y b) un rotaxano. Las flechas muestran los posibles movimientos relativos entre sus componentes. La flecha I indica un movimiento traslacional y II rotacional

Estas moléculas se encuentran unidas por enlaces covalentes, sus enlaces se encuentran mecánicamente limitados para ejercer movimiento en muchas direcciones, esta situación es análoga a la restricción que presentan algunos biomotores, sin embargo la interconexión de sus componentes juegan un papel central en el desarrollo de máquinas moleculares sintéticas.¹⁴

Un tipo especial de rotaxanos son los llamados pseudorotaxanos¹⁵⁻¹⁷ que sólo se diferencian de los primeros en que estos pueden encapsular algún elemento normalmente un metal a través del macrociclo formando un complejo relativamente estable, estos basan su funcionamiento en reacciones ácido-base y óxido-reducción que generan la energía suficiente para cambiar la posición relativa de alguno de sus componentes.

D) Vehículo Molecular

En el año de 1991 Stoddart¹⁸ y su equipo publicaron el primer dispositivo considerado vehículo molecular, el cual se basa en la acción de un rotaxano, que se encuentra formado por un componente lineal constituido por una cadena de poliéteres y anillos de hidroquinona ricos en electrones π , además de un macrociclo de ciclofano tetracatiónico que contiene cuatro centros deficientes en electrones, esto le permite introducirse en una de las cadenas lineales del anillo de hidroquinona (rico en electrones π) para formar un sistema que presenta un fenómeno dinámico parecido al de un vehículo debido al desplazamiento efectuado. (Figura 5)

Los estudios de RMN-¹H en acetona-d₆ revelan un movimiento del complejo de ciclofano tetracatiónico hacia delante y atrás sobre los anillos de hidroquinona aproximadamente 500 veces por segundo a temperatura ambiente, y un valor de energía de activación ΔG^\ddagger de 13 Kcal mol⁻¹ para el ciclo de ida y vuelta según experimentos de RMN-¹H a temperatura variable.

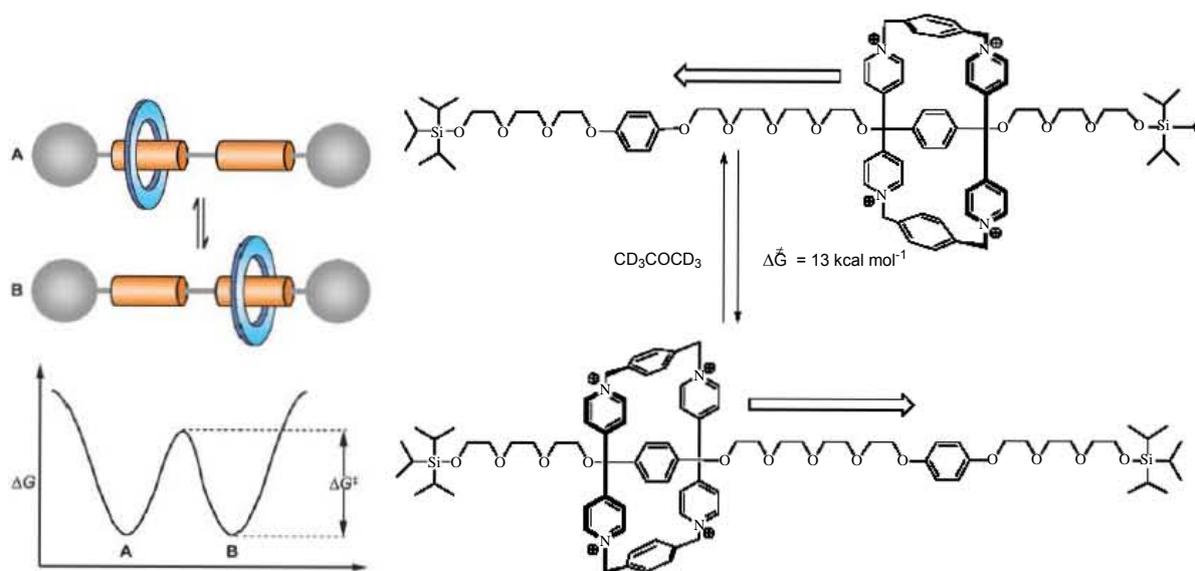
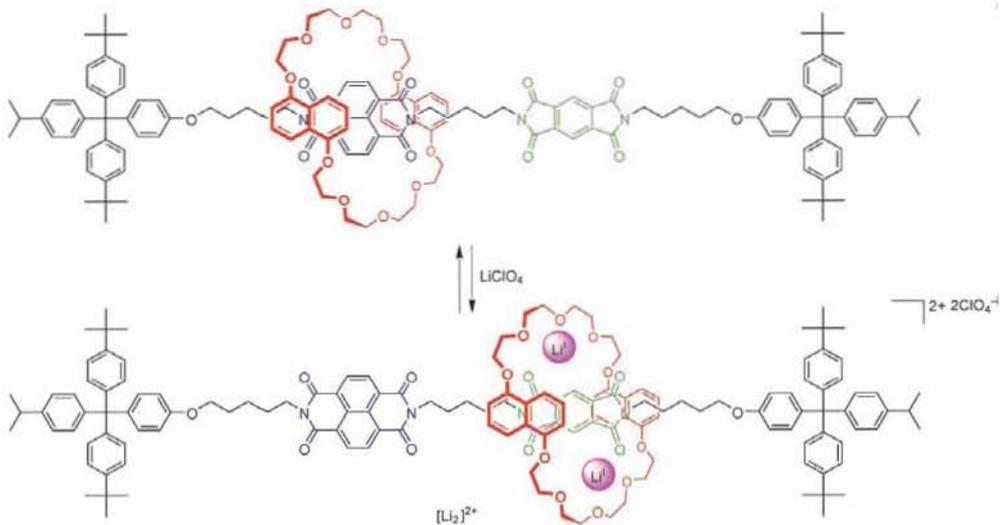


Figura 5. Representación de un rotaxano, de lado derecho uno de los primeros rotaxanos sintetizados utilizado como vehículo molecular y del lado izquierdo el gráfico de la energía libre de Gibbs donde se observa la barrera energética que se debe vencer para poder pasar de un estado a otro.

Recientemente los grupos de Sanders y Stoddart han colaborado para producir vehículos moleculares con diferentes usos, un particular ejemplo es el que se basa en un pseudorotaxano con un macrociclo de éteres corona que se puede desplazar sobre una molécula de naftil-diimina mediante una reacción con $LiClO_4$ en donde dos cationes de litio son encapsulados dentro del macrociclo formando un complejo que puede ser destruido aplicando cierta cantidad de energía y regenerar el compuesto de partida.¹⁸. (Esquema 2)



Esquema 2. Vehículo molecular basado en un pseudorotaxano que compleja dos iones de litio desplazando el macrociclo entre las moléculas de naftil-diimina

E) Elevador Molecular

Este tipo de dispositivos poseen una estructura similar a los llamados vehículos moleculares, se trata de al menos dos macrociclos que funcionan como plataforma dentro de una molécula que contiene dos o más sitios químicamente reconocibles existiendo un desplazamiento a través de ellos mediante una reacción química.

En el año 2004 se publicó un elevador molecular a partir de tres unidades de rotaxanos formados por macrociclos de éter corona fusionados a un anillo central de trifenileno que funcionan como plataforma A que puede desplazarse a través de un armazón rígido B que contiene tres columnas unidas por una molécula de 1,3,5-trifenilbenceno, cada una de ellas posee dos "niveles" distintos y grupos voluminosos en los extremos.

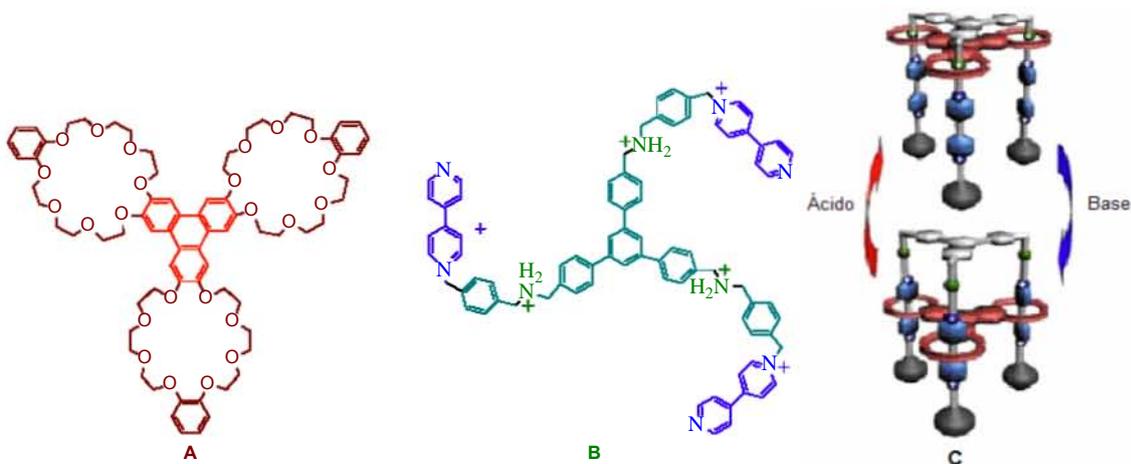
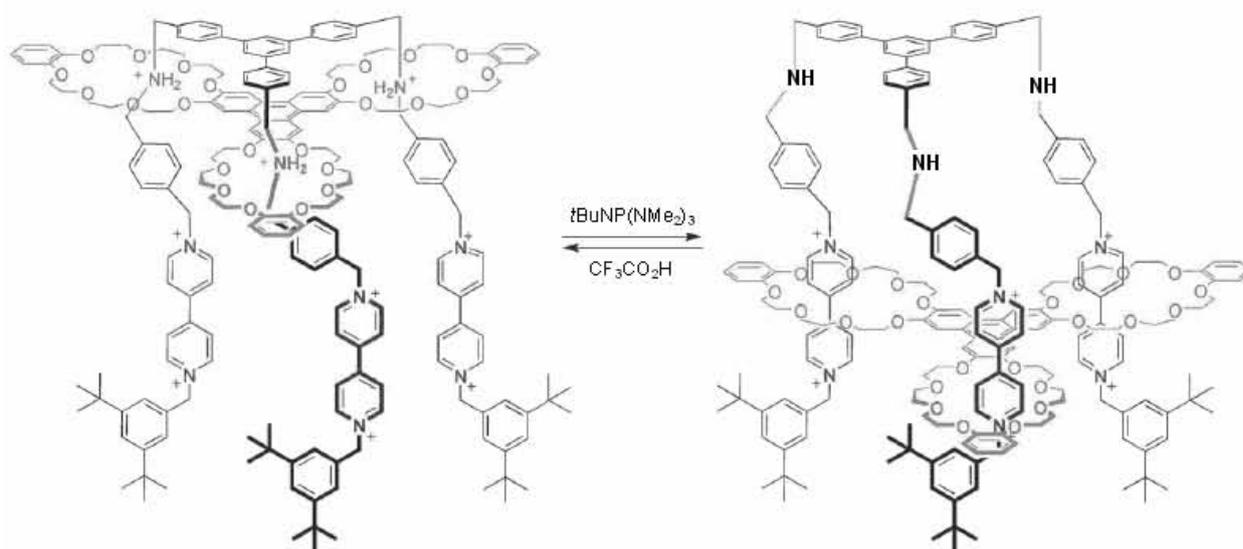


Figura 6. Componentes principales el elevador molecular. A (izquierda) funciona como plataforma mientras B (centro) lo hace como un soporte rígido que contiene dos niveles representados por una base de amina y una 4,4-bipiridina respectivamente. El elevador es representado en C, su altura es de 2.5 nm y tiene un diámetro de 3.5 nm.

El funcionamiento de este dispositivo consiste en el movimiento por parte de la plataforma A, a través de los dos niveles en las columnas de B, logrando recorrer una distancia de 0.7 nm. La energía necesaria para realizar este desplazamiento se logra mediante una reacción ácido – base (figura 6). La adición de una base, por ejemplo una amina terciaria, a una solución del elevador molecular en acetonitrilo, desprotona los centros NH_2^+ rompiendo las interacciones por puente de hidrógeno entre el protón del nitrógeno de la amina y el oxígeno, moviendo la plataforma A hacia las unidades del ión bipyridinio como se muestra en el esquema 3; la adición de ácido reestablece el centro NH_2^+ y la plataforma regresa al sitio original. Este fenómeno dinámico es estudiado por técnicas electroquímicas y de resonancia magnética nuclear, las cuales permiten concluir que la especie más estable es cuando la plataforma se localiza sobre el ión NH_2^+ .¹⁹⁻²⁰



Esquema 3. Equilibrio ácido – base que permite el funcionamiento del elevador molecular.

F) Freno Molecular

Como un primer paso en el control de la rotación de enlaces carbono - carbono, Kelly y su equipo²¹ describen la preparación de un dispositivo llamado freno molecular, su estructura se reduce a una molécula rígida que impide el giro de la “rueda” formada por un grupo voluminoso normalmente de tripticeno. (Figura 7)

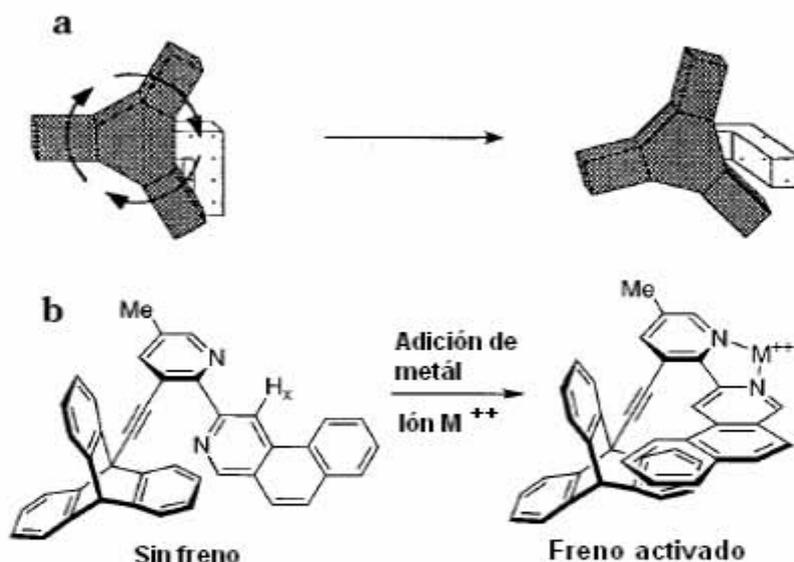
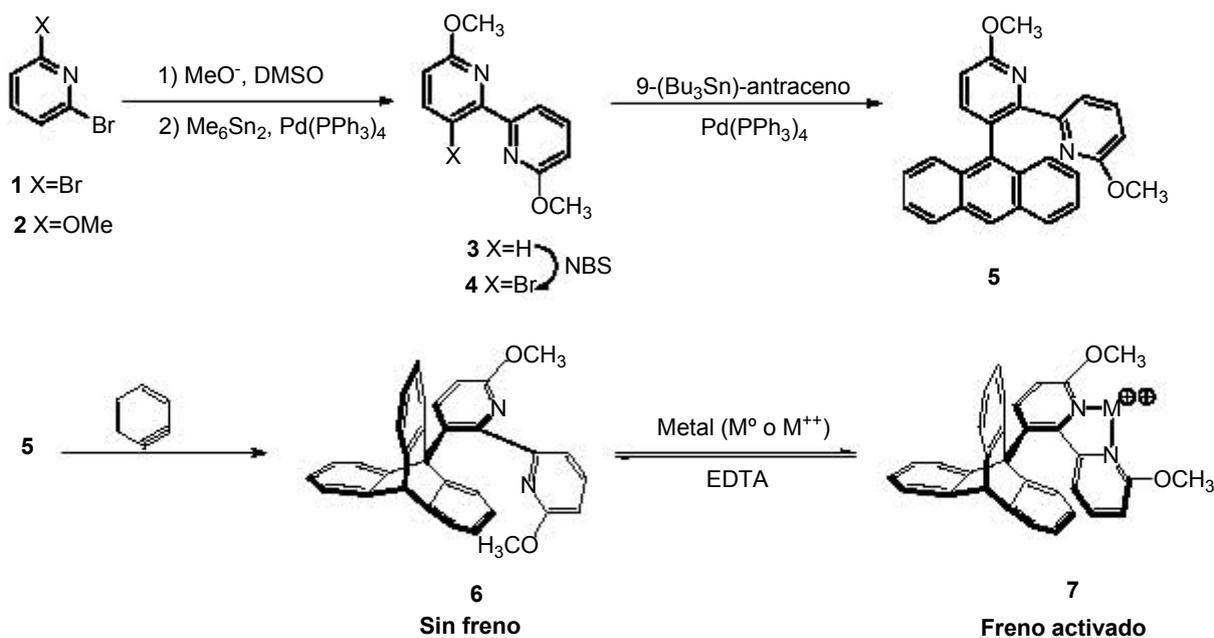


Figura 7. a) Operación de un freno molecular y b) molécula original diseñada para funcionar como freno molecular

La síntesis del freno molecular se presenta en el esquema 4, el freno está representado por los anillos de bipyridil, mientras el tripticeno (formado a través de una reacción de Diels-Alder), funciona como la rueda del sistema, inicialmente ésta se encuentra con un giro libre pero al activar el freno se impide su giro, esto se logra agregando un catión metálico como Hg^{2+} , Zn^{2+} o Pd^{2+} , utilizando $Hg(O_2CCF_3)_2$, $Zn(OTf)_2$ o $Pd(O_2CCF_3)_2$. El anillo de tripticeno se detiene, ya que la especie catiónica es atrapada por el par de electrones de cada nitrógeno de los anillos de piridina, formando un nuevo ciclo que existe como un complejo cargado estabilizado por sus respectivos aniones 7.



Esquema 4. Ruta sintética para el freno molecular

G) Trinquete molecular

Un trinquete molecular es un dispositivo semejante a un freno, sólo que éste permite el movimiento de rotación en una sola dirección, el mismo grupo de investigación de Kelly²² preparó un trinquete molecular basándose en los mismos principios del freno molecular. Las partes fundamentales que constituyen un trinquete son:

- Una rueda dentada
- Un seguro que impide el movimiento indeseado de la rueda
- Un resorte que sostiene al seguro en su lugar

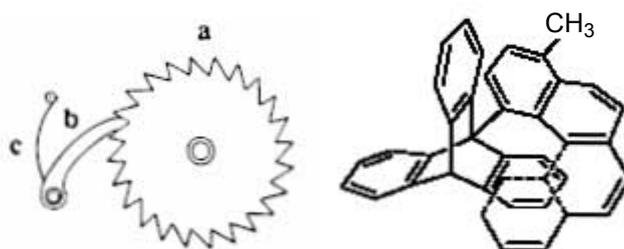
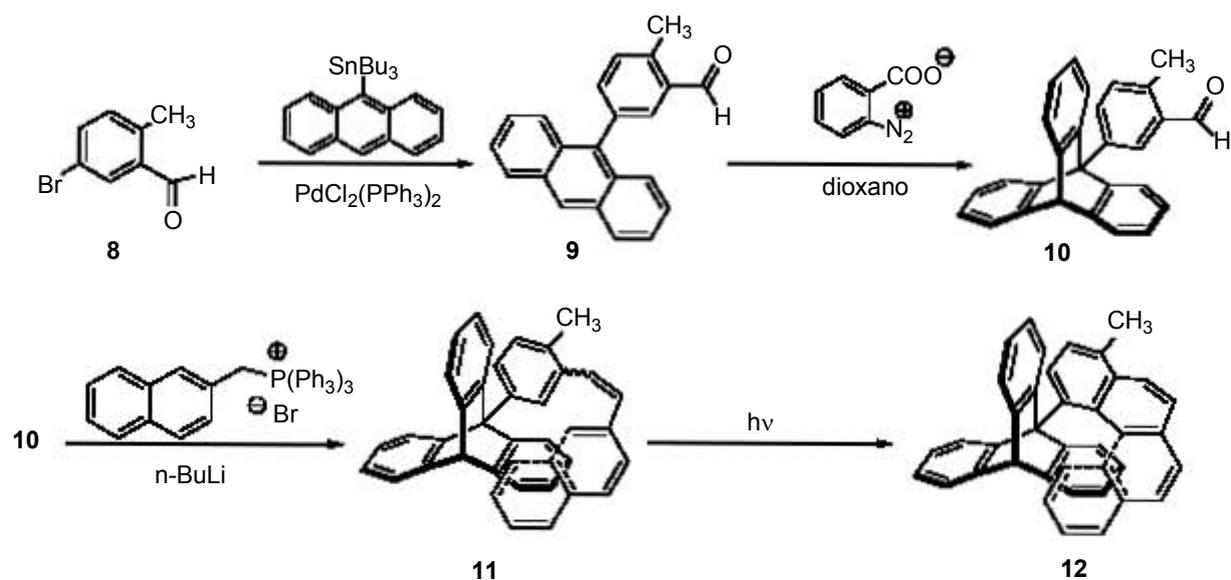


Figura 8. Partes que constituyen un trinquete molecular, los tripticenos actúan como rueda a, y los helicenos como seguro b y resorte c

La síntesis del derivado de tripticeno se llevó a cabo de una manera similar al freno molecular, el paso final es un tratamiento fotoquímico para formar el trinquete molecular 12 (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de un trinquete molecular

La evidencia principal sobre el funcionamiento de este dispositivo se encontró en la técnica de RMN-¹H en solución, ya que al ir aumentando la temperatura (alrededor de 220 °C) el trinquete se activa hasta obtener una señal correspondiente al promedio de los protones no equivalentes que aparecen a baja temperatura.

H) Nanocarro

Uno de los dispositivos más sofisticados diseñados en los últimos años es el llamado nanocarro. Tour y colaboradores²³ prepararon y estudiaron esta molécula que consiste de un motor molecular, un oligo-(feniletileno) como “chasis”, y cuatro moléculas de carboranos como ruedas. El giro de las “ruedas” es provocado al incidir luz ultravioleta ($h\nu$) de magnitud 365 nm. (Figura 9)

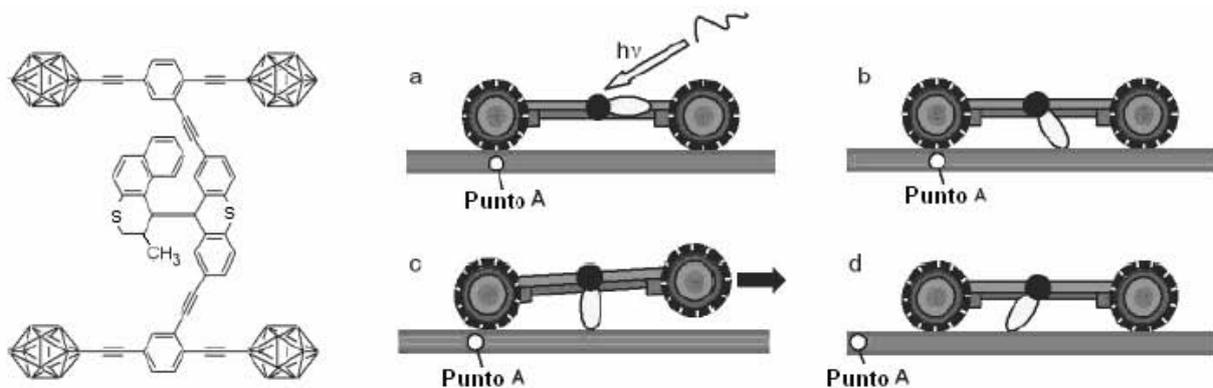


Figura 9. Representación de un nanocarro motorizado. a) Estructura inicial que se aplica $h\nu$ de 365 nm, b) se produce la rotación del motor, c) barrido del motor sobre la superficie y d) movimiento del nanocarro hacia adelante

I) Interruptores Moleculares

Tal vez el dispositivo más utilizado en los aparatos eléctricos y electrónicos sea el interruptor, éste se puede definir como aquel elemento que permite abrir o cerrar un circuito cortando o permitiendo el paso de la corriente.

Debido a la importancia del mismo, se han desarrollado diferentes tipos de interruptores a nivel molecular, estos basan su funcionamiento en el cambio conformacional de una molécula o parte de ella, después de aplicar algún tipo de energía, esto permite tener dos estados perfectamente diferenciados de encendido – apagado.

Algunas ocasiones suele confundirse el concepto de interruptor molecular y motor molecular, la principal diferencia consiste en el ciclo de trabajo realizado, un interruptor puede utilizar energía química para realizar algún tipo de trabajo, sin embargo, esta función no es ni repetitiva, ni progresiva, basan su funcionamiento en estados de equilibrio que limitan su comportamiento dependiendo el estado en que se encuentren.

En tanto, los motores realizan un ciclo continuo y progresivo dentro de un sistema determinado con una distribución neta de sus componentes que no cambia a menos que se modifique algún factor externo, la dinámica que presenta es función de la trayectoria de sus componentes y no del estado.³ (Figura 10)

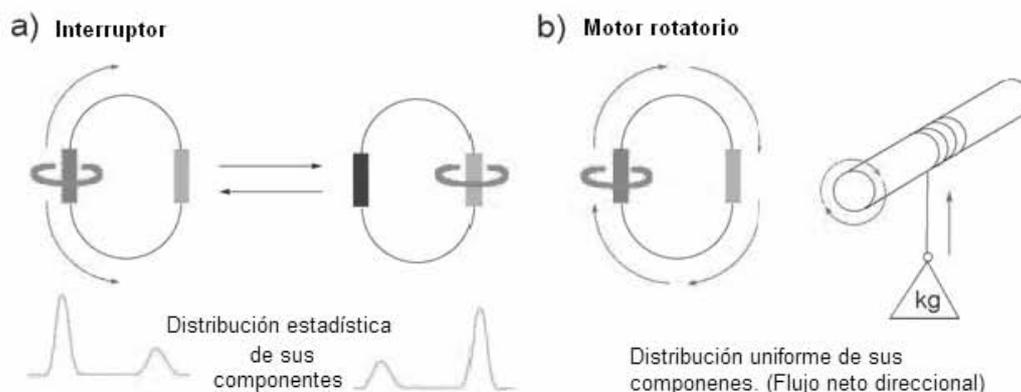


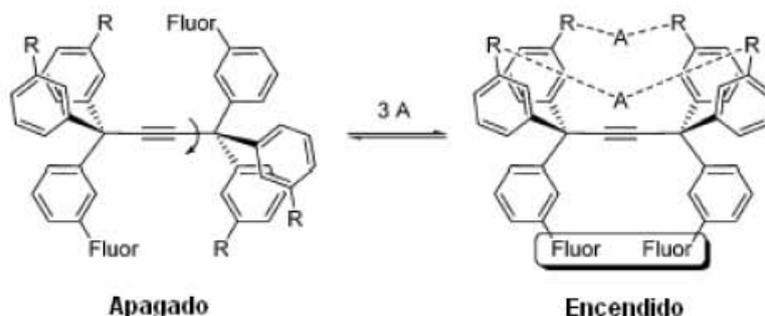
Figura 10. Diferencia fundamental entre un interruptor y un motor molecular, mientras el interruptor funciona en base a la posición de sus componentes, el motor lo hace en función de su trayectoria constante

I.2 Quimiosensores fluorescentes

En los últimos años los sensores químicos han adquirido gran interés debido a su utilidad para detectar analitos en tiempo real y en su ambiente nativo.²⁴ Generalmente se dice que un quimiosensor (sensor químico) es un receptor que posee una etiqueta fluorescente que modula sus propiedades cuando un analito es captado por éste.

Raker y Glass,²⁵ han preparado algunos sensores fluorescentes en donde un analito A es captado por los grupos de reconocimiento R, causando la interacción entre un par de grupos fluorescentes (Fluor). (Esquema 6)

Este dispositivo a pesar de utilizarse como sensor es considerado un interruptor, ya que a través de un analito se tienen dos estados perfectamente diferenciados de encendido – apagado.



Esquema 6. Quimiosensor fluorescente accionado por un analito (A), compuesto además por un elemento de reconocimiento (R) y un grupo fluorescente (Fluor)

I.3 Interruptores óptico – quirales

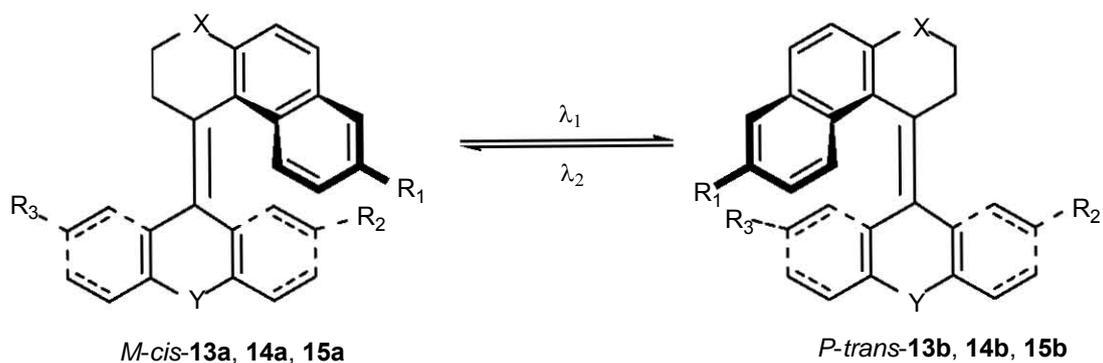
El requerimiento básico para el funcionamiento de un interruptor óptico – quiral es la bi-estabilidad, es decir, la presencia de dos diferentes formas en una molécula que pueden interconvertirse por medio de estímulos externos. La bi-estabilidad se basa en una amplia variedad de propiedades, como transferencia electrónica, isomerización y algunas conductas complejas, en tanto luz, calor, presión, campos magnéticos y eléctricos, modificación de pH o reacciones químicas son usadas para lograr la conversión entre dichos estados.

El esquema 7 muestra un sistema de propelas P y M, los cuales representan las dos formas de un sistema bi-estable, donde λ_1 y λ_2 se refieren a las diferentes longitudes de onda utilizadas para efectuar dicha transformación. Una variedad de compuestos fotoreversibles que han sido estudiados incluyen entre otros azobencenos, estilbenos, diariletenos y azúlenos, los cuales involucran procesos fotocromáticos como isomerización cis-trans, foto-ciclización, transferencia electrónica fotoinducida y tautomerismo ceto-enol.²⁶⁻²⁷

A pesar de que estos sistemas deben cumplir la condición necesaria de bi-estabilidad fotoquímica, existe un número de requerimientos adicionales que son esenciales para determinar su utilidad como interruptores moleculares, los más importantes son los siguientes:

- Resistencia a la fatiga. Debe cumplir numerosos ciclos de encendido-apagado evitando la degradación o descomposición de algún elemento de la molécula.
- Estabilidad térmica. La interconversión térmica de los isómeros no debe ocurrir en un amplio rango de temperatura.
- Fácilmente detectable. Ambas formas deben ser detectadas fácil y rápidamente.
- Altos rendimientos de interconversión.
- Retención de las propiedades fotoquímicas.

Feringa y colaboradores han sido pioneros en la síntesis y caracterización de interruptores moleculares óptico-quirales,^{3,28} estos basan su funcionamiento en reacciones de fotoisomerización en donde ambos isómeros presentan gran estabilidad química y térmica. (Esquema 7)



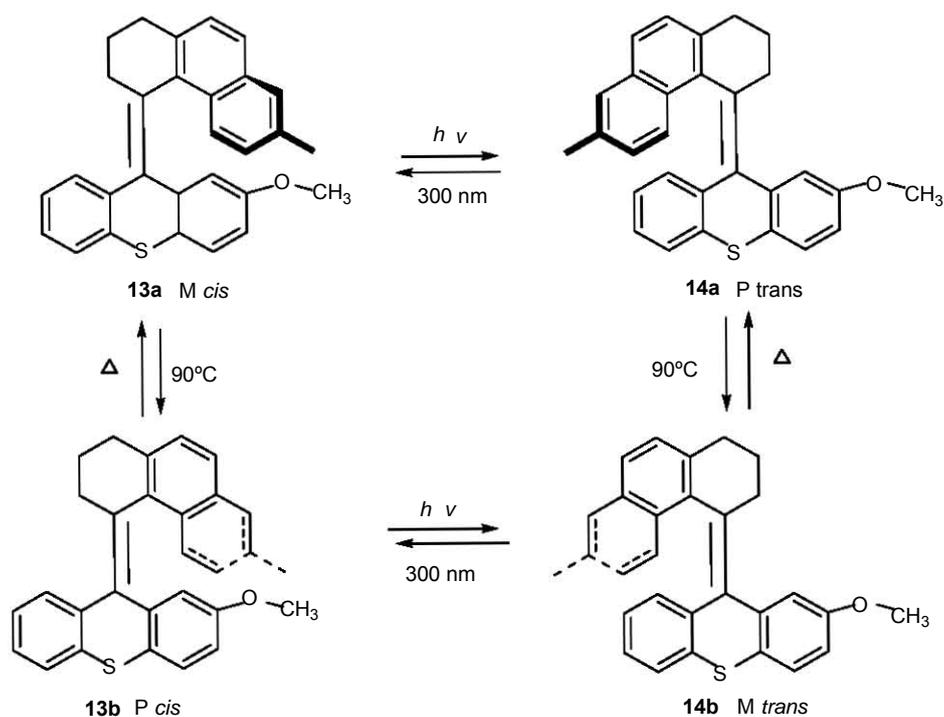
13 $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{OMe}$, $R_3 = \text{H}$, $X = \text{CH}_2$, $Y = \text{S}$

14 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{NO}_2$, $R_3 = \text{NMe}_2$, $X = \text{S}$, $Y = \text{S}$

15 $R_1 = \text{NMe}_2$, $R_2 = \text{NO}_2$, $R_3 = \text{H}$, $X = \text{S}$, $Y = \text{S}$

Esquema 7. Algunos interruptores moleculares sintetizados por el grupo de Feringa²⁸

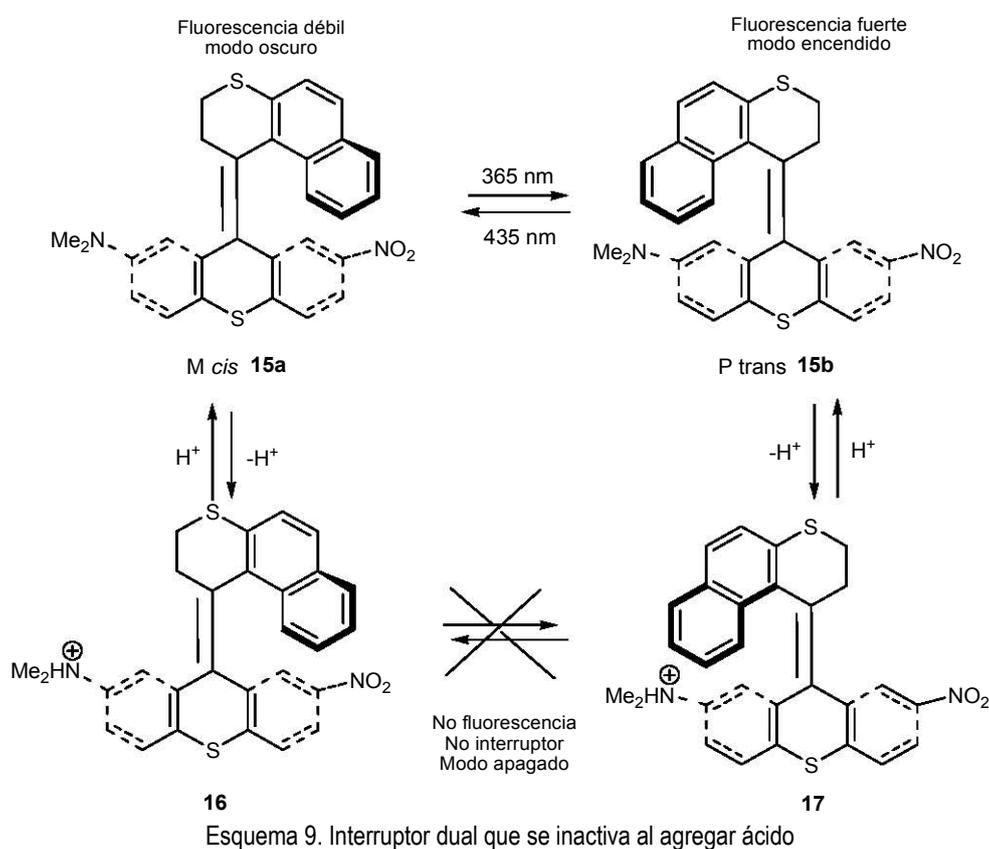
El primer sistema considerado como interruptor molecular incluye cuatro estereoisómeros *M-cis* 13a, *P-cis* 13b, *P-trans* 14a y *M-trans* 14b que son detectados por RMN-¹H y purificados por HPLC, los resultados obtenidos arrojan que los enantiómeros de 13 y 14 son estables a temperatura ambiente, así mismo se determinó que la isomerización de *M-cis* 13a a *P-cis* 13b ocurre a 90°C en *p*-xileno, mientras la isomerización de 13a a 14a *cis-trans* ocurre a temperatura ambiente por irradiación de $h\nu$ sin racemización, determinado por análisis de RMN-¹H y HPLC. (Esquema 8)



Esquema 8. Sistema de cuatro enantiómeros considerado el primer interruptor molecular

I.4 Fotointerruptor dual

La incorporación de un tipo de freno en el foto-interruptor permite el uso de un elemento de control adicional en el movimiento de la molécula inducido por radiación.²⁹ El sistema se encuentra formado por los isómeros 15a y 15b del esquema 7, que se interconvierten entre si al aplicar cierta cantidad de energía, ambos estados poseen propiedades ópticas que permiten diferenciar un estado de otro, ya que el isómero P-trans 15b posee un fuerte efecto fluorescente, que emulando un sistema completamente encendido, tanto M-cis 15a como P-trans 15b poseen una molécula de dimetilamina terminal, por lo que una solución de ácido protona los grupos amino formando los compuestos 16 y 17, de esta forma el interruptor se apaga y se impide la fotoisomerización entre ellos, formando una especie de freno en el sistema. (Esquema 9)

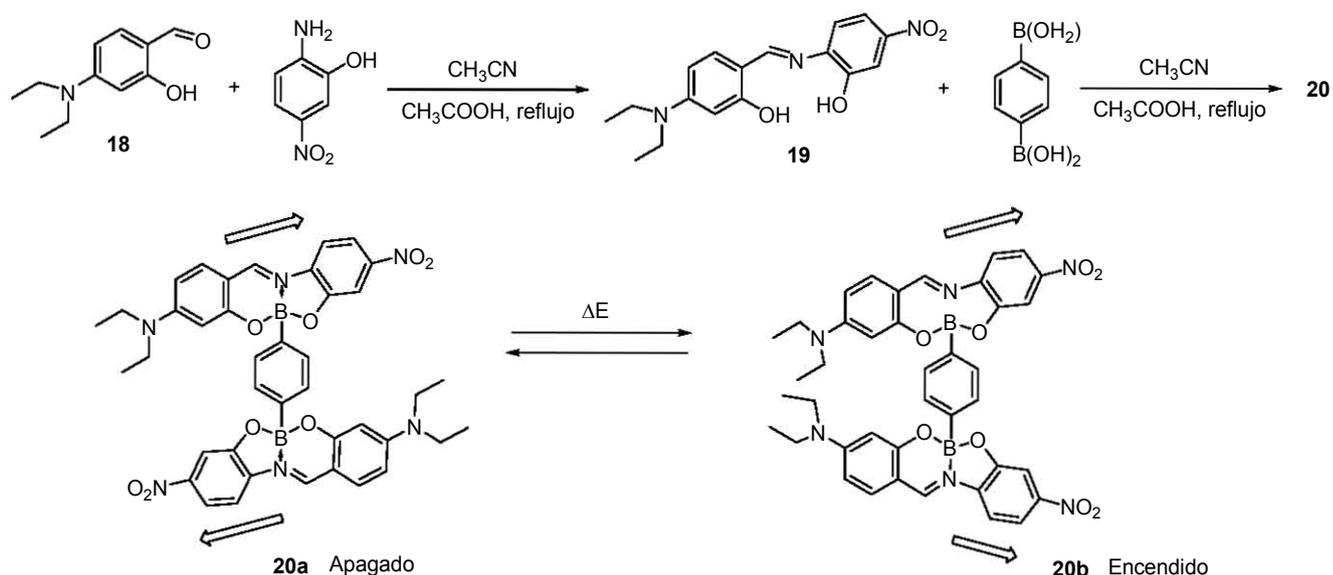


I.5 Interruptor de bis-boronato con propiedades de óptica no-lineal (ONL)

En la búsqueda de dispositivos moleculares con propiedades de óptica no-lineal (ONL), Farfán y colaboradores³⁰ desarrollaron un interruptor con dos grupos cromóforos que se encuentran unidos a ambos extremos del anillo aromático central, estos pueden rotar cuando la molécula es sometida a un campo eléctrico intenso.

La función de interruptor consiste en la re-orientación de los sustituyentes del grupo cromóforo, cuando se aplica dicho campo, estos son orientados en el mismo lado de la molécula y el interruptor es encendido, ya que el momento dipolar es diferente de cero **20b** (encendido), y cuando se deja de aplicar el campo, los cromóforos regresan a su estado basal en cuyo caso el momento dipolar es igual a cero y el interruptor es apagado **20a**. (Esquema 10)

Uno de los objetivos de preparar interruptores moleculares con compuestos de órgano-boro se debe a las diferentes aplicaciones que estos tienen, principalmente en química medicinal como agente anticancerígeno, en el tratamiento de ciertos tumores, y en la síntesis química de dendrímeros, macrociclos y compuestos organometálicos por mencionar algunos.³¹⁻³²



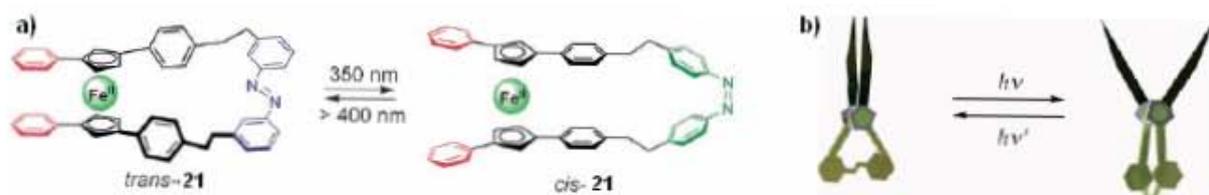
Esquema 10. Síntesis del interruptor molecular de órgano-boro con propiedades de óptica no-lineal, con sus respectivos modos apagado **20a** y encendido **20b**

J) Tijeras Moleculares

Aida y colaboradores³³ han creado unas tijeras moleculares que basan su funcionamiento en una reacción de fotoisomerización que origina el movimiento de abierto – cerrado por parte de una hoja. Cabe señalar que estos dispositivos se componen de tres partes esenciales, un mango, un pivote y una hoja, dos grupos fenilos funcionan como las hojas, el pivote está representado por un 1,1',3,3'-ferroceno tetrasustituido y dos grupos fenileno sirven como el mango de las tijeras, estas partes se encuentran ligadas por una unidad de azobenceno a través de un enlace de etileno.

Para realizar el movimiento, el isómero *trans*-21 en THF es irradiado con luz ultravioleta con una lámpara de xenón de 150 W, ($\lambda = 350$ nm) por 180 segundos a 20°C, en tanto, el isómero *cis*-21 requiere $\lambda > 400$ nm durante 15 segundos a 20°C. Cuando las tijeras se encuentran cerradas se tiene un ángulo entre hojas de 9°C, mientras que en posición abierta alcanza los 58 °C entre sus hojas. (Esquema 11)

Ambas formas son detectadas por espectroscopia de RMN-¹H y purificadas por HPLC.



Esquema 11. Reacción de fotoisomerización para activar las tijeras moleculares (a) y analogía con el sistema macroscópico (b)

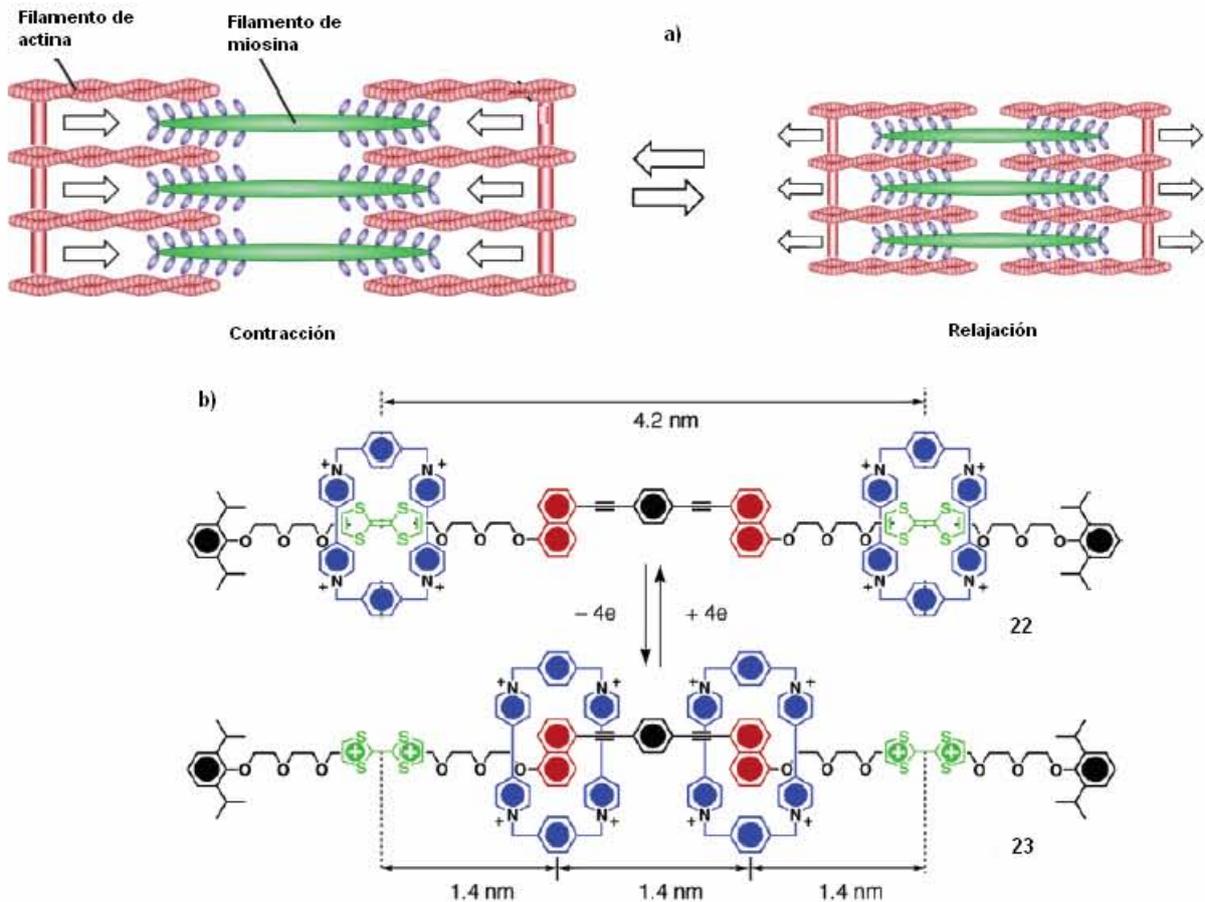
K) Músculo molecular artificial

Stoddart y colaboradores³⁴ desarrollaron un músculo molecular artificial, se trata de un compuesto basado en un rotaxano que emula la acción de contracción-relajación de un músculo de manera similar al complejo actomiosina que participa en el proceso de contracción muscular. (Ver 3.3.1.1-B)

El sistema funciona en base a una reacción de oxido-reducción que permite a los grupos ciclofanos desplazarse del anillo de tetratíofulvaleno (compuesto azufrado) al anillo de naftaleno, la reducción de 23 a 22 permite al “músculo” contraerse regresando posteriormente a su posición original termodinámicamente más estable. (Esquema 12)

El desplazamiento total de los ciclofanos es de 4.2 nm cuando se encuentra en estado relajado, mientras que al contraerse hacia los grupos naftaleno, la distancia se reduce a 1.4 nm.

El músculo fue caracterizado por técnicas de RMN-¹H y ¹³-C en una y dos dimensiones, mientras las técnicas de espectro electroquímica UV-Vis y voltametría cíclica sirvieron para encontrar la relación del voltaje involucrado para llevar a cabo el proceso redox que permita operar dicho músculo. El control que se logró en el desplazamiento de los grupos ciclofano y su relativa estabilidad permiten a esta molécula considerarla como una excelente opción en la construcción de dispositivos moleculares.



Esquema 12. Representación del músculo molecular, a) analogía con el complejo actomiosina en la contracción muscular y b) representación del músculo propuesto por Stoddart et al³⁴

3.4 Rotores Moleculares

Otro tipo de dispositivos de nuestro interés son los conocidos como rotores moleculares, los cuales se pueden definir como estructuras capaces de presentar algún tipo de movimiento interno, el cual se caracteriza por la rotación de una parte de la molécula con respecto a una superficie, un sólido u otra parte de la misma.

Debido a su estructura existen diferentes tipos de rotores, incluso muchos de ellos son utilizados en la construcción de estructuras más complejas, por ejemplo la síntesis de motores, giroscopios y brújulas moleculares.

3.4.1 Características generales de un rotor

Básicamente un rotor molecular está constituido por tres partes, un núcleo, un eje y un estator (figura 11), los cuales presentan las siguientes características:

- Núcleo (Llamado *rotator* en inglés). Es la parte de la molécula que gira en una dirección determinada bajo la acción de un estímulo externo, normalmente presenta un momento de inercia pequeño y a nivel molecular se encuentra representada normalmente por grupos aromáticos, hetero-aromáticos o compuestos cíclicos y sus diferentes derivados.
- Estator. Es el marco o soporte del rotor, se trata de la parte estacionaria de la molécula (respecto al núcleo), presenta un elevado momento de inercia y normalmente está representado por grupos voluminosos como tritilos o tripticonos unidos mediante un alquino al rotor para favorecer la rotación libre.
- Eje. El eje es la parte que une el estator y el núcleo, normalmente se forma por unidades alquino que permiten una rotación con mínima fricción. Algunos rotores pueden no contener eje, en tal caso, la unión se da a través de enlaces sencillos que pueden formar parte de la misma molécula.



Figura 11. Partes que constituyen un rotor molecular. a) Núcleo b) eje y c) estator

Muchos de los dispositivos moleculares sintetizados se encuentran formados por un rotor, el cual cumple una función determinada.

Estructuralmente, en un rotor molecular se encuentran covalentemente unidos el núcleo y el estator.

Básicamente se puede distinguir un rotor, en función de su estado de agregación, principalmente sólido y líquido, o aquellos que se encuentran soportados en una superficie, estos últimos se pueden sub-clasificar en rotores R y RS, que se pueden definir como:

- Rotor R. Rotor montado en una superficie que no posee un eje definido, en tal caso un sólido voluminoso o la misma superficie actúan como el estator.
- Rotor RS. Rotor soportado en una superficie con un eje perfectamente definido que une covalentemente el núcleo y el estator.

Adicionalmente, el eje de rotación sobre el que gira el núcleo puede ser perpendicular (rotor azimutal) o paralelo (rotor altitudinal) a la superficie.³⁵ (Figura 12)

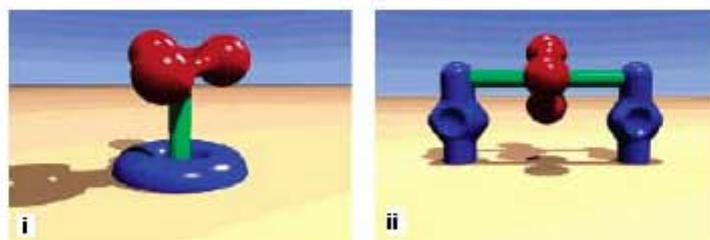


Figura 12. Clasificación de un rotor montado sobre una superficie RS. i) rotor azimutal y ii) rotor altitudinal

Para rotores en estado sólido, la distinción R y RS sigue siendo válida, diferenciándose prácticamente por la presencia o ausencia del eje que une covalentemente al estator y al núcleo.

3.4.2 Rotores moleculares en solución

Como ya se mencionó, existen diferentes moléculas consideradas rotores que cumplen una función particular, en la sección 3.3.2-I se analizaron diferentes interruptores moleculares, todos ellos basan su funcionamiento en el giro de al menos un enlace que permite tener al menos dos estados perfectamente diferenciados, desde el punto de vista estructural estos dispositivos también son considerados rotores moleculares en solución.

L) Torniquetes moleculares

Otra de las aplicaciones de los rotores moleculares son los llamados torniquetes moleculares, los cuales permiten el giro de una molécula o átomo en una estructura compleja que emula un torniquete macroscópico.

El primer compuesto considerado como torniquete molecular fue preparado y estudiado por Moore y Bedard.³⁶

La estructura consta de un macrociclo de hexafenilacetileno, que funciona como el armazón rígido, en tanto la parte móvil la constituye un puente de dietinilbenceno. La función de este sistema se encuentra definida por el movimiento de rotación alrededor del eje del anillo del benceno central que actúa como torniquete. (Figura 13)

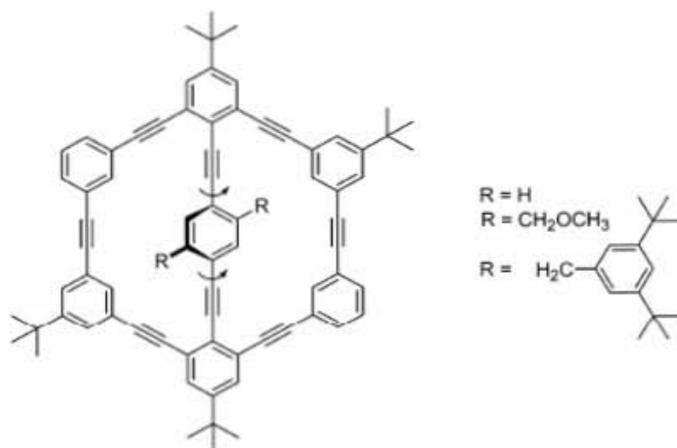


Figura 13. Representación de un torniquete molecular preparado por Bedard y Moore³¹

Estos compuestos fueron caracterizados por RMN-¹H y ¹³-C a temperatura variable, así como espectrometría de masas de alta resolución, espectroscopia de infrarrojo y análisis elemental.

Posteriormente Launay y colaboradores,³⁷ trabajaron en la preparación y caracterización de un torniquete molecular organometálico tipo medio sándwich, se trata de un complejo de rutenio con un pentakis(p-bromofenil) ciclopentadieno y un grupo derivado de indazolil borato.

Estudios de rayos X, RMN-¹H y ¹³-C revelan que además de rotar el eje de rutenio, también los hacen los grupos fenilo unidos al ciclopentadieno.³⁸



Figura 14. Torniquete molecular organometálico, se muestra la rotación a lo largo del eje de rutenio (1) y la rotación de los anillos fenilo (2). La rotación de (2) ocurre perpendicularmente al centro metálico

3.4.3 Rotores en estado sólido

Diversos grupos de investigación han trabajado en la preparación de rotores en estado sólido, giroscopios, brújulas y rectángulos moleculares son algunos ejemplos de los dispositivos construidos a partir de compuestos cristalinos que han sido estudiados dentro del campo de ingeniería molecular.³⁹⁻⁴⁰

M) Brújulas y giroscopios moleculares

Recientemente Miguel A. García-Garibay y colaboradores³⁹⁻⁴² han preparado y caracterizado diferentes rotores moleculares cuyo arreglo asemeja a brújulas y giroscopios macroscópicos, estos dispositivos basan su funcionamiento en la rotación de grupos fenilo que se encuentran rodeados por un armazón voluminoso. Cabe señalar que si los grupos fenilo tienen sustituyentes capaces de generar un dipolo, se puede lograr un control sobre su movimiento al aplicar algún estímulo externo. En este sentido se buscan materiales fotónicos con propiedades electroópticas y dieléctricas basadas en la preparación de sólidos cristalinos que funcionen como rotores polares. (Figura 15)

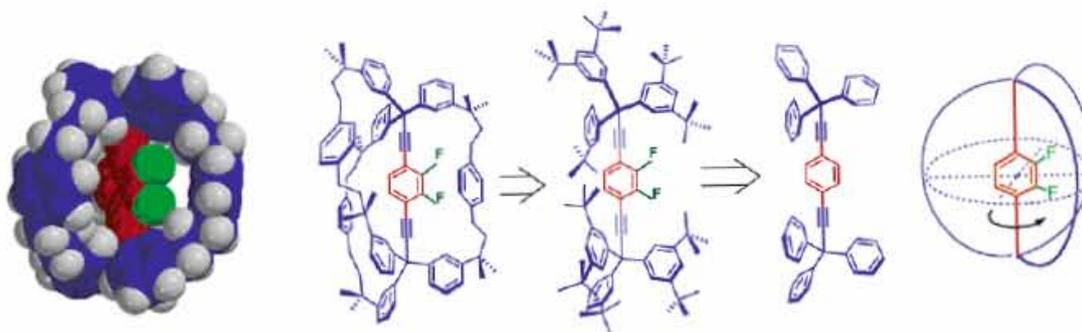
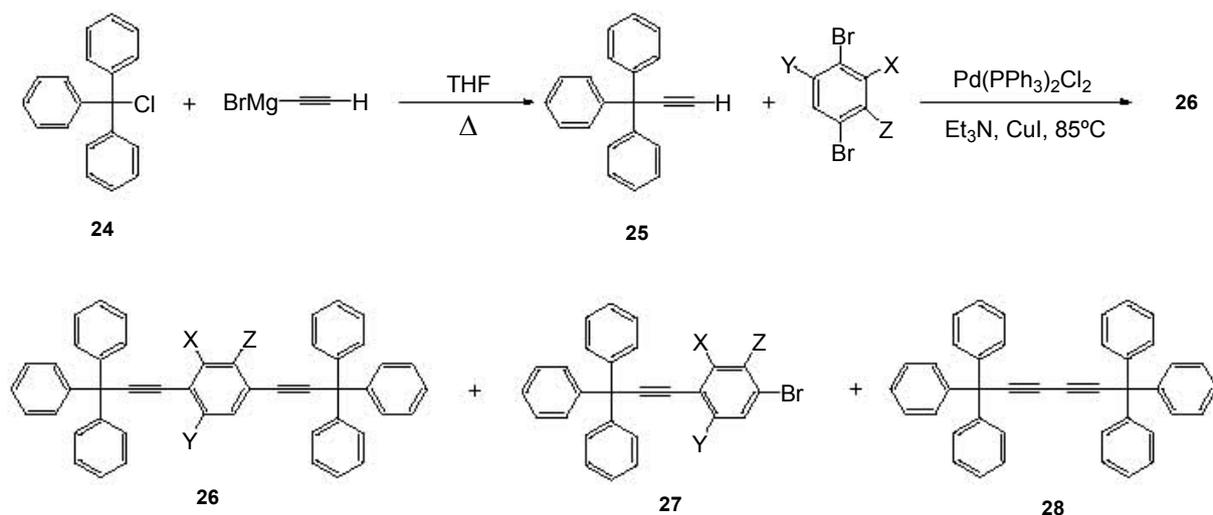


Figura 15. Giroscopio molecular en estado sólido sugerido por Miguel A. García-Garibay y colaboradores

La serie de rotores moleculares preparados por este grupo de investigación comprende el uso de grupos trifenilmetano y tripticeno como estator y un grupo fenilo como el núcleo, ambas partes se unen covalentemente a través de unidades alquino que realizan la función de eje.

Todos los compuestos se preparan a través de la reacción de acoplamiento de Sonogashira (sección 3.5). El esquema 13 muestra la síntesis de diferentes rotores moleculares a partir de cloruro de trifenilmetano y un reactivo de Grignard (bromuro de etinilmagnesio) para formar el alquino terminal que reaccionará con un 1,4-dibromobenceno mediante la reacción de acoplamiento antes mencionada.



Compuesto	X	Y	Z	μ (Debye)	volumen \AA^3
26a	H	H	H	0.0	700
26b	H	F	H	1.49	710
26c	H	CN	H	3.01	721
26d	H	NO ₂	H	4.74	732
26e	H	NH ₂	H	1.42	706
26f	NH ₂	H	NH ₂	0.74	720
26g	H	NH ₂	NO ₂	7.30	736

Esquema 13. Síntesis de rotores moleculares con diferentes grupos polares. La tabla de la izquierda muestra el momento dipolar y el volumen para cada uno de ellos⁴³

Los rendimientos obtenidos oscilan entre 40 y 80%, para la caracterización de los compuestos se utilizaron técnicas de RMN-¹H y ¹³-C en una y dos dimensiones, espectrometría de masas de alta resolución, espectroscopia infrarroja (FT-IR) y difracción de rayos X. Los cristales obtenidos fueron recristalizados de benceno o diclorometano, aunque para los compuestos 26f y 26g no se logró la cristalización.⁴³ Estos análisis comprobaron la topología de los compuestos obtenidos y su relación con las brújulas moleculares. (Figura 16)

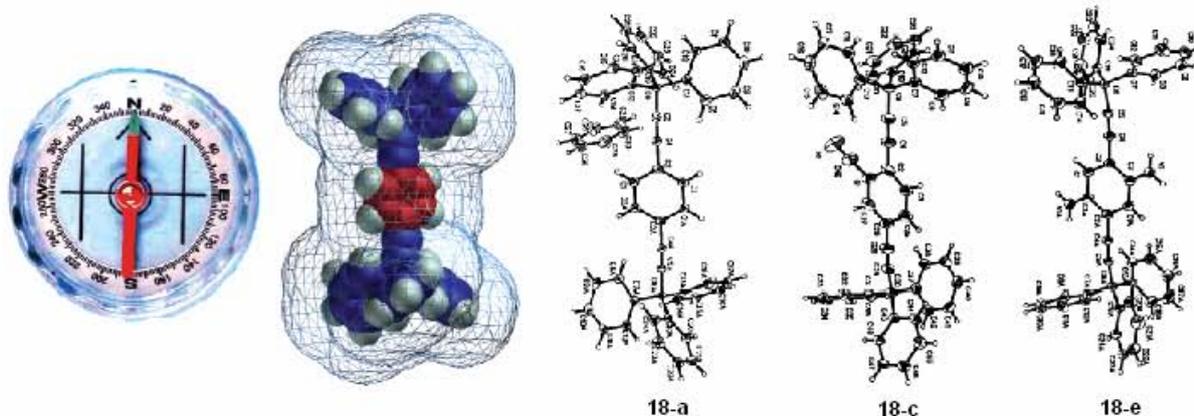
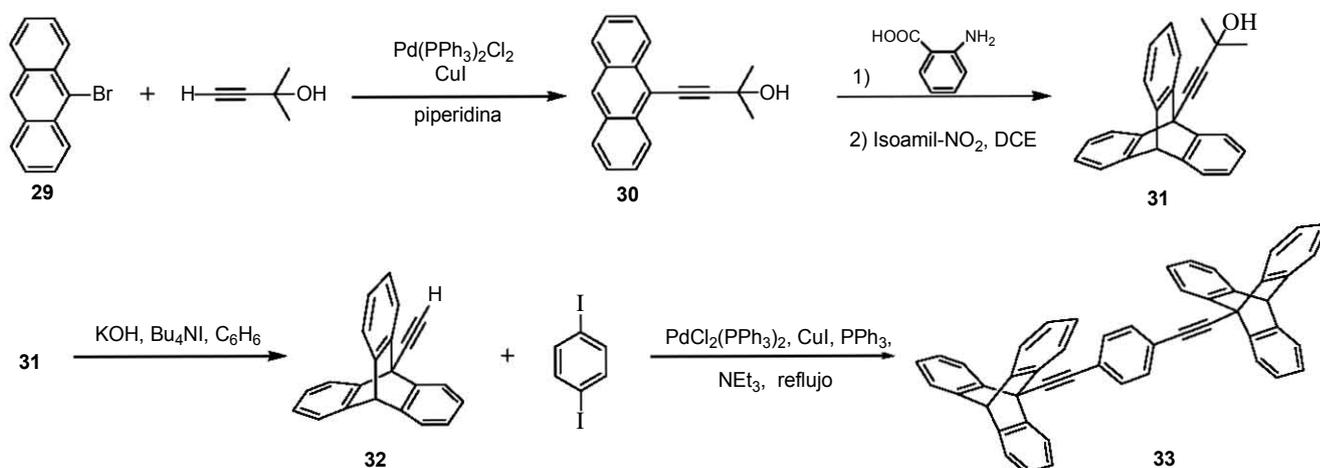


Figura 16. Rayos X de algunos rotores moleculares preparados y su analogía con una brújula o compás. 26a (triclínico) presenta un anillo aromático extra, ya que fue recristalizado de benceno, 26c presenta un sistema monoclinico, mientras 26e es triclínico

Para la síntesis de rotores moleculares con unidades de tripticeno como estator, se empleó una ruta de síntesis a partir de 9-bromoantraceno **29**, que reacciona con 2-metil-3-butin-2-ol bajo condiciones de Sonogashira para dar el alquino protegido **30**, la preparación del alcohol 4-(9-tripticil)-2-metil-3-butin-2-ol **31** se realizó a través de una reacción Diels-Alder por la adición de bencino formado *in situ* por diazotación del ácido antranílico con nitrito de isoamilo. La desprotección del alquino **31** se realizó en medio alcalino, seguido por un doble acoplamiento de Sonogashira para obtener el rotor **33**. (Esquema 14)

Cabe señalar que el rotor **33** es insoluble y funde arriba de los 400° C, los espectros de RMN fueron adquiridos en mezclas de C₂D₂Cl₄:CS₂ (3;1), describiendo un giro alrededor del enlace fenil-alquino en solución como un promedio de la rotación a través de los tres ejes de simetría.



Esquema 14. Síntesis de un rotor molecular con unidades tripticeno como estator y benceno como núcleo

3.4.4 Rotores sobre superficies

Anteriormente se han mencionado las características generales de un rotor montado sobre una superficie (sección 3.3.2.8.1), estos han sido estudiados recientemente por diferentes autores,⁴⁴⁻⁴⁵ cabe señalar que la caracterización de estos compuestos se realiza utilizando principalmente la técnica de microscopía electrónica con sus diferentes variantes.

Jian y Tour⁴⁶ sintetizaron un rotor molecular soportado en una superficie de oro, se trata de un rotor azimutal que consta de tres partes, una base, un eje y un brazo molecular, el giro de esta molécula es controlado al aplicar algún estímulo externo. (Figura 17)

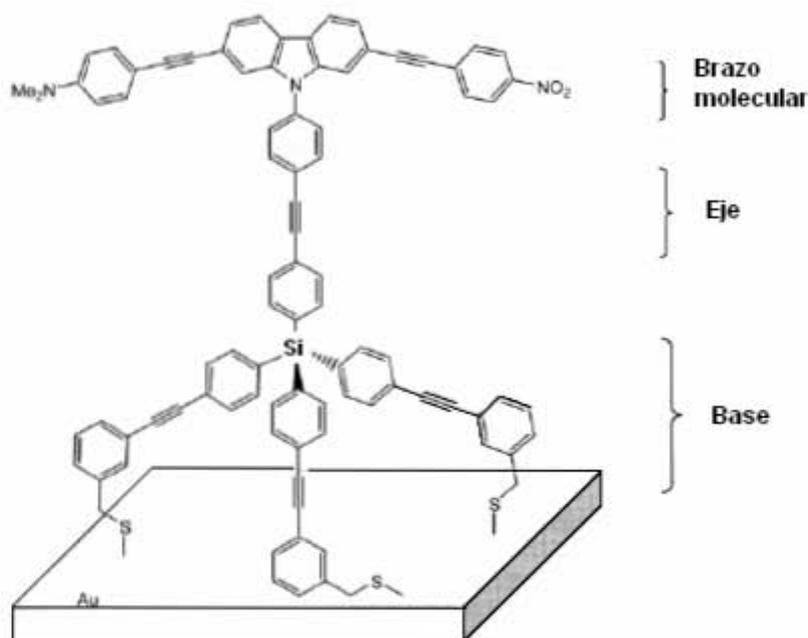
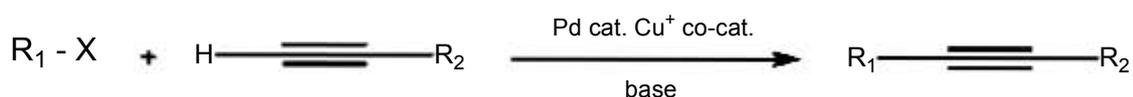


Figura 17. Estructura de un rotor molecular azimutal soportado a una superficie de oro

3.5 Reacción de Sonogashira

3.5.1 Generalidades

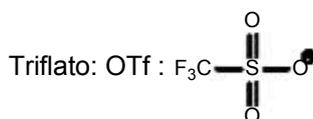
Esta reacción fue propuesta por el japonés Kenkichi Sonogashira y sus colaboradores⁴⁷ en el año de 1975, se trata de una reacción de acoplamiento entre carbonos sp^2 - sp provenientes de un haluro de arilo o alquenilo y un alquino terminal, así mismo se utiliza un catalizador de paladio con la presencia de cobre (I) como co-catalizador. Actualmente esta reacción es muy utilizada en síntesis orgánica, quizá este sea el método más importante para preparar arilalquinos y eninos conjugados que son precursores de productos naturales y farmacéuticos. Así mismo, diferentes nanoestructuras, principalmente dispositivos moleculares han sido preparados en base a esta reacción.⁴⁸



R_1 : Aril, heteroaril, vinil.

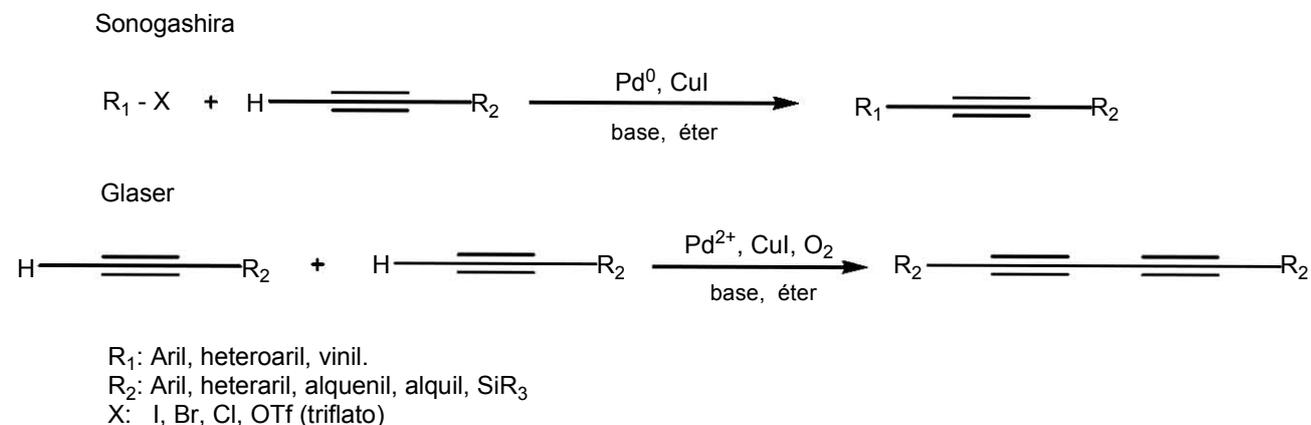
R_2 : Aril, heteraril, alquenil, alquil, SiR_3

X: I, Br, Cl, OTf.



Esquema 15. Reacción general del acoplamiento de Sonogashira realizado en condiciones anhidras y atmósfera inerte

La adición de CuX produce la generación de acetiluro de cobre *in situ*, genera un producto de homo-acoplamiento (Glaser) que se favorece en presencia de humedad u oxígeno. (Esquema 16)



Esquema 16. Comparativo entre la reacción de acoplamiento de Glaser y la de Sonogashira, normalmente el producto de Glaser es un subproducto de la reacción de Sonogashira

Se han realizado esfuerzos significativos para desarrollar catalizadores libres de cobre, generalmente se busca incrementar la reactividad del sistema catalítico y eliminar la amina como base de esta reacción. El uso de plata (I), normalmente como Ag₂O o AgCl ha dado resultados aceptables.⁴⁸⁻⁴⁹

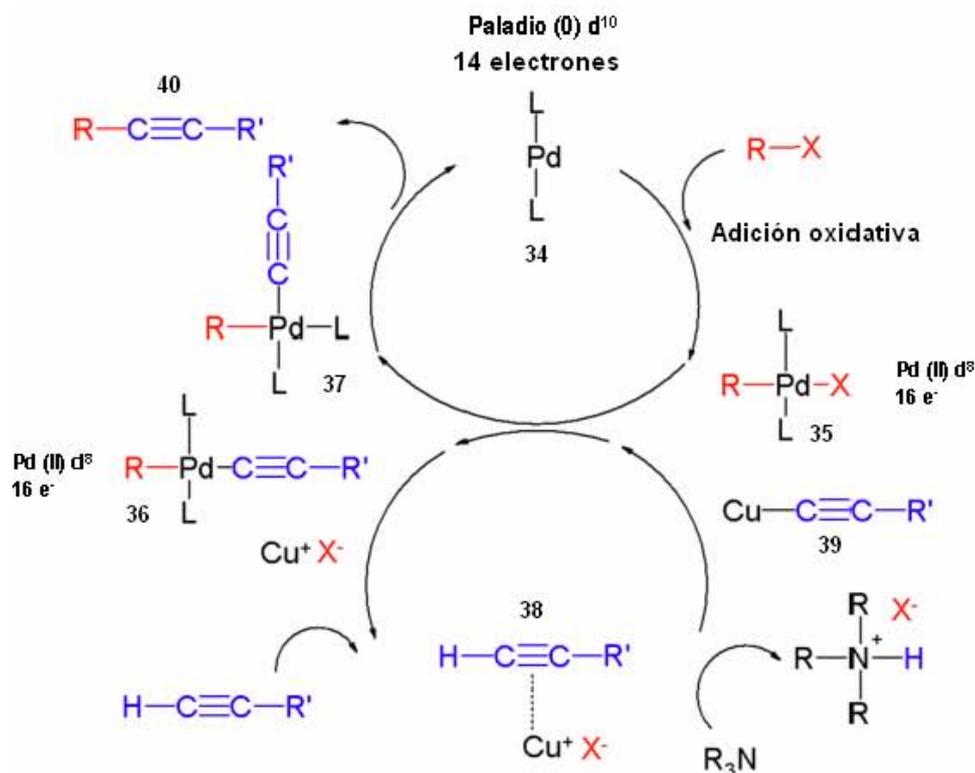
En cuanto a la reactividad, la reacción procede más efectivamente en el siguiente orden para compuestos con carbono sp²:

Yoduros vinílicos > triflatos de vinilo > bromuros vinílicos > cloruros vinílicos > yoduros de arilo > triflatos de arilo
 ≥ bromuros de arilo >> cloruros de arilo.

3.5.2 Consideraciones mecanísticas

El mecanismo exacto de esta reacción es poco conocido, se trata de una catálisis homogénea, los intermediarios formados han sido difícil de caracterizar, ninguno de estos es un compuesto que cumpla la regla de los 18 electrones, sin embargo el mecanismo más aceptado sugiere un catalizador activo de paladio (0) que realiza un ciclo catalítico junto al cobre.

El mecanismo inicia con la adición oxidativa del haluro-orgánico al complejo de paladio (0) 34 para formar un intermediario 35 de 16 electrones, éste reacciona con el acetiluro de cobre 39 formado en el ciclo de cobre para formar 36 que por isomerización trans-cis produce 37 que posteriormente sufre una eliminación reductiva para obtener el producto final de acoplamiento 40. Respecto al ciclo de cobre, es importante mencionar que se piensa en la formación de 38 ya que una amina normalmente no es lo suficientemente básica para abstraer el protón del acetileno, la interacción del cobre con la nube π del alquino facilita este proceso.⁵⁰ (Esquema 17)



Esquema 17. Mecanismo más aceptado para la reacción de acoplamiento de Sonogashira

3.5.3 Catalizadores y condiciones de reacción

La reacción de Sonogashira es catalizada como ya se mencionó por un compuesto de paladio (0) y cobre (I), normalmente se utilizan complejos de paladio con alguna especie de fósforo, típicamente fosfinas, en el caso del cobre, el compuesto universalmente empleado es el yoduro de cobre (I).

En su mayoría, los compuestos de paladio (0) son relativamente inestables y poco solubles, quizá el compuesto más utilizado de paladio (0) es el tetrakis-(trifenilfosfina) paladio (0) $[Pd(PPh_3)_4]$.

Normalmente se emplean complejos de paladio (II) más solubles y estables, el compuesto más común es el dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, sin embargo otros compuestos con ligantes bi o poli-dentados han sido utilizados, incluso mezclas de compuestos de paladio además del co-catalizador de cobre (I),⁵¹⁻⁵² (Figura 18)

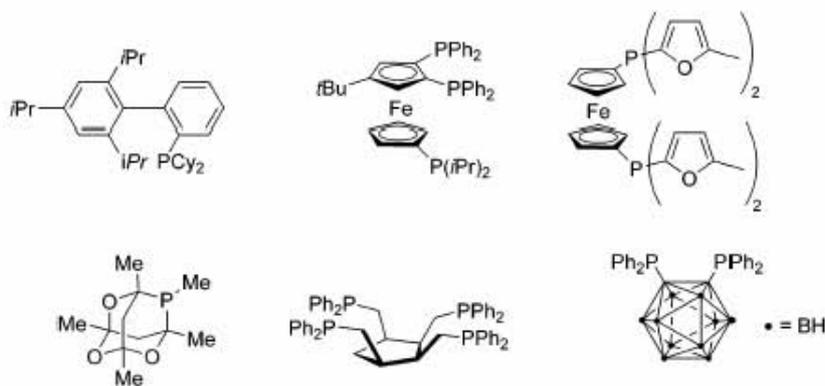
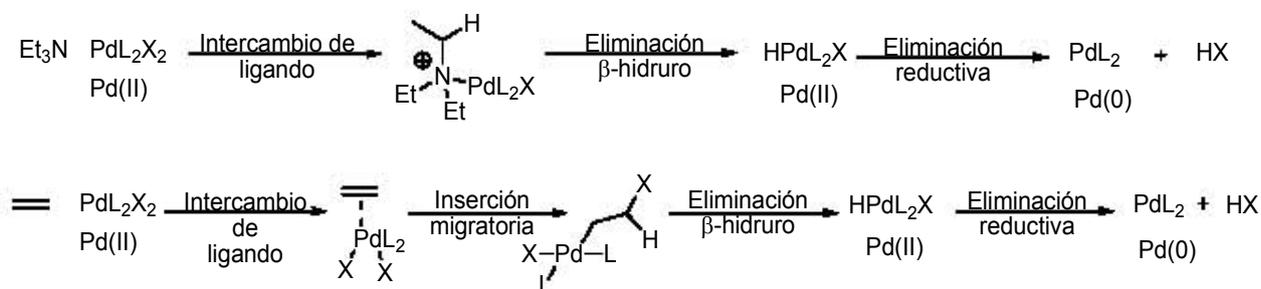


Figura 18. Algunos compuestos de paladio utilizados actualmente como catalizadores en la reacción de Sonogashira

La relación utilizada de catalizador respecto al alquino normalmente es de 10% mol para CuI y 5% mol para catalizador de paladio, sin embargo, se han descrito relaciones de hasta 15% de cobre (I) y 10% de paladio (II).

En cuanto a las condiciones de reacción, ésta se realiza en condiciones anhidras, en atmósfera inerte y en ausencia de oxígeno, de lo contrario la reacción procede con rendimientos mínimos predominando el producto de Glaser sobre el de Sonogashira (Esquema 16). Es importante señalar que el hecho de utilizar un catalizador de paladio (II) no altera el mecanismo propuesto, de hecho el paladio (0) es generado *in situ*, dependiendo de las condiciones de reacción empleadas, siendo más probable la reacción con la amina utilizada. (Esquema 18)



Esquema 18. Mecanismos propuestos para la reducción de paladio (II) a paladio (0)

3.6 Algunos aspectos sobre Esteroides

Los esteroides son moléculas policíclicas complejas que se encuentran presentes en todos los animales y plantas. Se encuentran clasificados como lípidos simples, ya que no experimentan hidrólisis como las grasas, aceites o ceras. La familia de los esteroides incluye a una gran variedad de compuestos, las hormonas, los emulsionantes y muchos componentes de las membranas por citar algunos.

Los esteroides son compuestos cuyas estructuras se basan en un anillo tetracíclico de androstano, normalmente llamado ciclopentanoperhidrofenantreno. (Figura 19)

3.6.1 Numeración de esteroides

El esqueleto esteroide de cuatro ciclos suele nombrarse con las letras A, B, C y D, comenzando por el anillo inferior izquierdo. Los átomos de carbono se numeran a partir del anillo A, terminando por los dos grupos metilo axiales, en caso de que existan. (Figura 19-C) Cuando existen sustituyentes en el carbono 17, la numeración suele continuar hasta donde sea necesario.

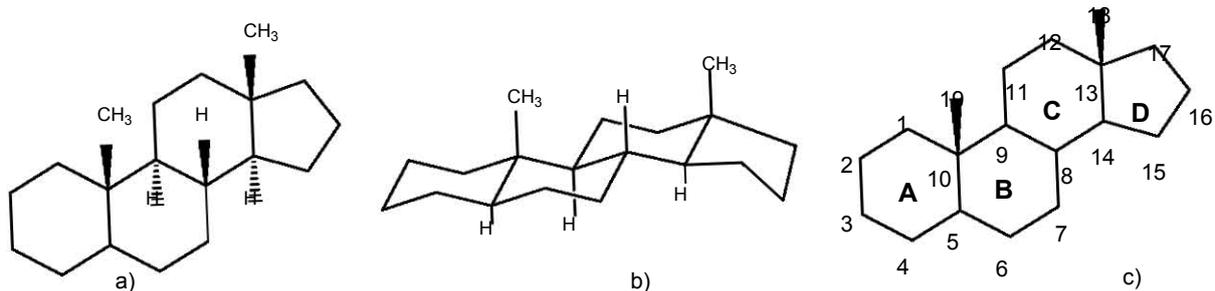


Figura 19. Representación de la molécula de androstano a, su conformación de silla b y su respectiva numeración c

3.6.2 Estereoquímica de esteroides

Todos los esteroides pueden tener estereoquímica *cis* o *trans* en cada unión de los anillos fusionados. Un esteroide A-B *trans* tiene el grupo metilo angular en C-19 "hacia arriba" (a esta posición se le asigna como β) y el átomo de hidrógeno en C-5 "hacia abajo" (se identifica como α) en lados opuestos de la molécula. En contraste, un esteroide A-B *cis*, tiene el grupo metilo angular en C-19 y el átomo de hidrógeno en C-5 del mismo lado (β) de la molécula. (Figura 20)

Ambas clases de esteroides son moléculas que tienen sus dos grupos metilo (C-18 y C-19) sobresaliendo axialmente arriba del sistema anular. Los esteroides con fusión A-B *trans* (5α -H) son mucho más comunes que los cis (5β -H), en tanto, las juntas B-C y C-D son casi siempre *trans* (8β , 9α) y (13β , 14α) respectivamente.

Los grupos sustituyentes en el sistema anular de los esteroides pueden estar en posición axial o ecuatorial. La sustitución ecuatorial es generalmente más favorable que la sustitución axial, básicamente por razones estéricas.

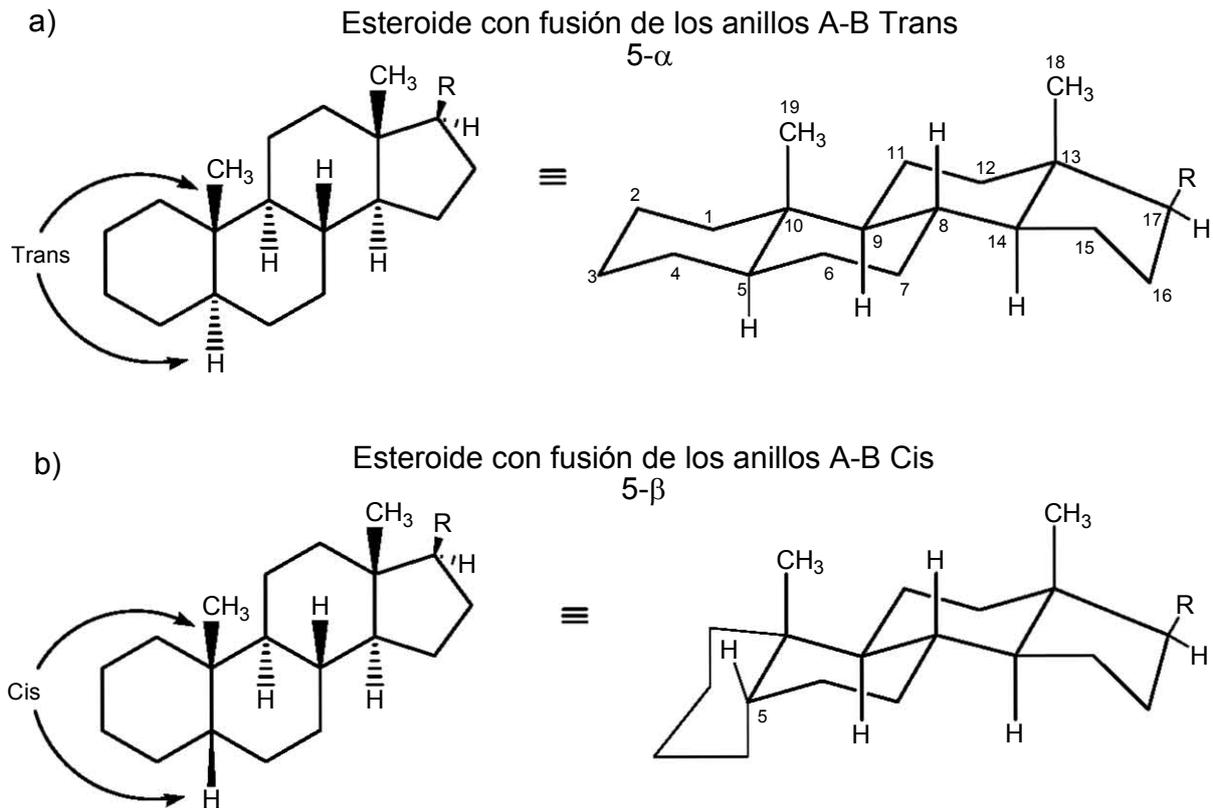


Figura 20. Conformación de esteroides. La parte superior (a) muestra un esteroide A-B trans mientras la parte posterior (b) muestra un esteroide tipo A-B cis poco común

3.6.3 Etinilestradiol (17- α etinilestradiol)

También llamado 1,3,5(10)-estratrien-17 α -etinil-3,17 β -diol, es una hormona femenina sintética, derivado del estradiol (Figura 21). El etinilestradiol se utiliza en el tratamiento del hipogonadismo femenino y para prevenir o reducir los síntomas asociados a la menopausia. En combinación con alguna progestina sintética, forma parte de los anticonceptivos orales más utilizados.⁵³

Uno de los caminos para sintetizar este compuesto es un tratamiento de (+)-estrona con acetiluro de potasio en amoniaco líquido con posterior reducción del grupo carbonilo,⁵⁴ aunque recientemente se han patentado diferentes formas para aislar y purificar este compuesto.

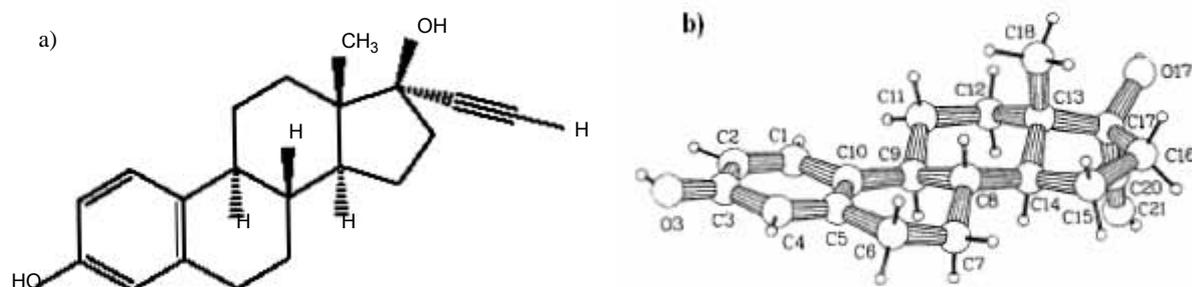


Figura 21. Estructura del etinilestradiol $C_{20}H_{24}O_2$ a) representación clásica H (8- β , 9- α y 14- α), metilo (13 β), OH (17- β) y etinil (17- α) b) estructura de rayos X obtenidos de la referencia 55

En la literatura se han reportado tres diferentes cristales de este compuesto, una forma hemihidratada, un complejo con propanol y un complejo con urea, sin embargo, la más común es la forma hemihidratada.

Los estudios de rayos-X revelan que este compuesto cristaliza de metanol en un sistema monoclinico cuyos ángulos de la celda unitaria ($Z = 4$) son $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 90.51^\circ$, mientras las longitudes de la celda unitaria son $a = 20.99(1)$, $b = 6.647(7)$ y $c = 12.124(2)$ Å.⁵⁵

3.6.4 Mestranol (17 α -etinilestradiol 3-metil-éter)

Un compuesto derivado del estradiol es el mestranol (1,3,5(10)-estratrien-17 α -ethynyl-3-metoxi-17 β -ol), este es un esteroide sintético igualmente utilizado en métodos hormonales y anticonceptivos, su estructura es la misma que el etinilestradiol, excepto que el protón del alcohol en el carbono 3 es cambiado por un grupo metilo (Figura 22). Al igual que el etinilestradiol, el mestranol cristaliza en el sistema monoclinico, los cristales en forma de aguja son obtenidos de metanol o acetona, cuyas dimensiones son $a = 6.8622(8)$, $b = 39.71(3)$ y $c = 6.997(5)$ Å, mientras los ángulos de la celda unitaria ($Z = 4$) son $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 117.6^\circ$.⁵⁶ Los cristales libres de solvente son obtenidos por evaporación lenta con etanol.

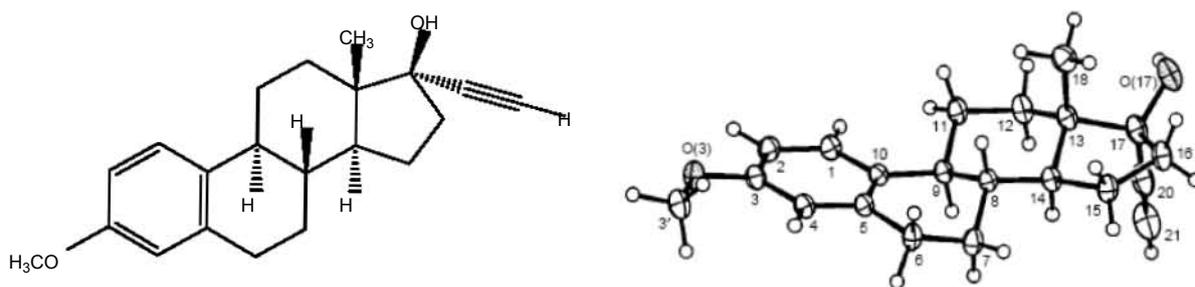


Figura 22. Estructura del mestranol $C_{21}H_{26}O_2$ a) representación clásica H (8- β , 9- α y 14- α), Metilo (13- β), OH (17- β) y etinil (17- α) b) estructura de rayos X obtenidos de la referencia 56

3.6.5 Etiltestosterona (4-androsten-17 α -etinil-17 β -ol-3-ona)

Otro de los esteroides sintéticos ampliamente utilizados en tratamientos hormonales es el 17 α -etiniltestosterona o simplemente etiniltestosterona, se trata de un esteroide derivado de la testosterona cuya estructura es la de una cetona $\alpha\beta$ -insaturada, los estudios de rayos X revelan que este compuesto cristaliza igualmente en un sistema monoclinico con valores de longitud de la celda unitaria ($Z = 4$) $a = 6.493(1)$, $b = 21.065(3)$ y $c = 6.478(1)$ Å, mientras que los ángulos son: $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y $\beta = 106.0^\circ$.⁵⁷

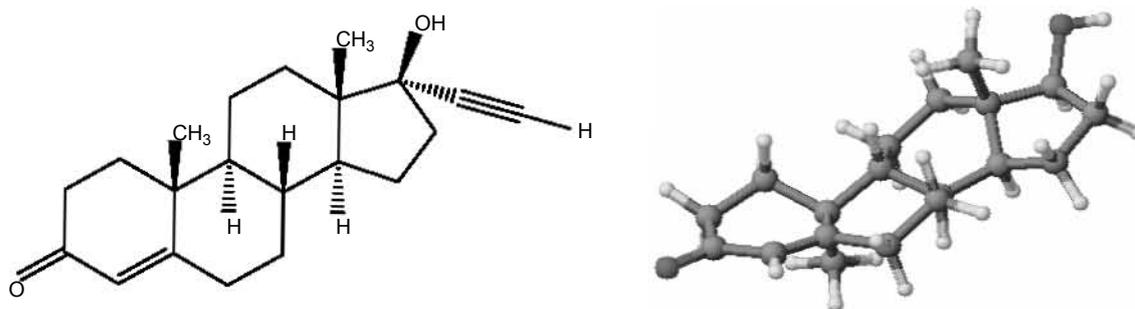


Figura 23. Estructura de etiniltestosterona $C_{21}H_{28}O_2$ y su estructura de rayos X

Resultados y Discusión

Preparación de rotores moleculares

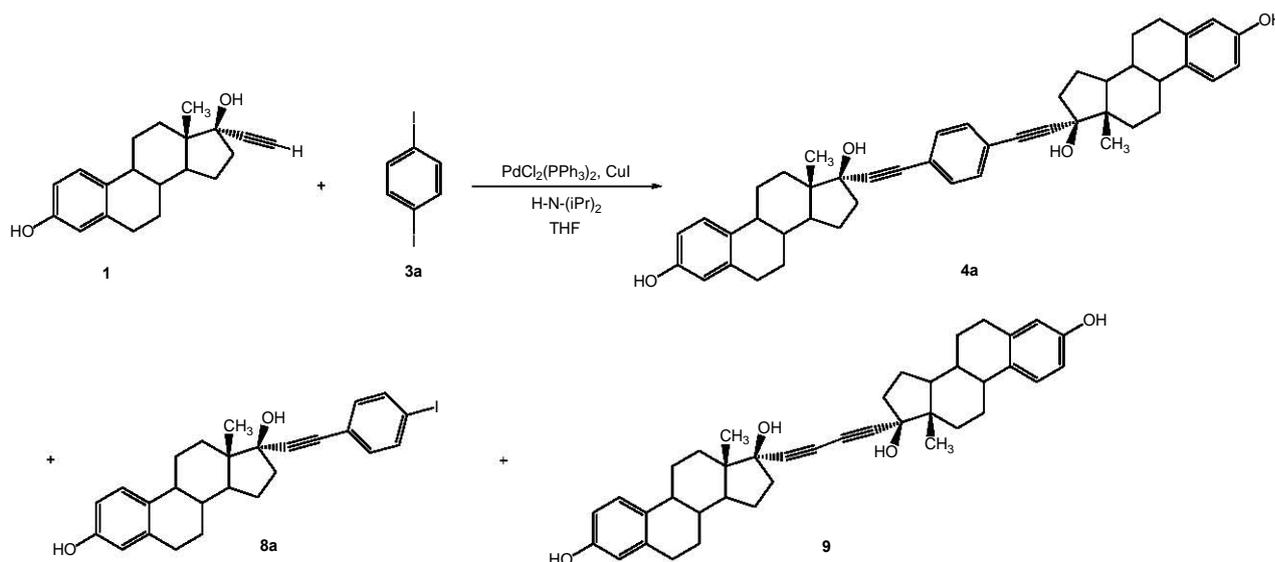
La síntesis de tres diferentes rotores moleculares (**4a**, **5a** y **7a**) se realizó a partir de etinilestradiol, mestranol y etinilttestosterona con sus respectivos homólogos deuterados (**4b**, **5b** y **7b**), todos ellos fueron purificados utilizando la técnica de cromatografía en columna y caracterizados por técnicas de resonancia magnética nuclear RMN-¹H y RMN-¹³C en una y dos dimensiones, espectroscopia infrarroja, difracción de rayos X, espectrometría de masas, polarimetría (rotación específica) y análisis elemental.

4.1 Rotor de etinilestradiol (1,4-bis(17 α -etinilestradiol)benceno) (**4a**)

Este compuesto (**4a**) al igual que los rotores preparados en esta tesis emulan un giroscopio molecular cuya estructura esteroidal representa el estator y el benceno al núcleo, el eje claramente se encuentra formado por las unidades alquino que permiten la rotación con mínima fricción.

Para la preparación del rotor **4a** se colocaron en un matraz la materia prima etinilestradiol (1eq), 1,4-diyodobenceno (0.5eq), así como los catalizadores dicloro(bis)trifenilfosfina paladio(II) (5% mol) y yoduro de cobre(I) (10% mol) además de la base di-isopropilamina, el disolvente utilizado fue THF.

Después de mantener la reacción a reflujo por 4 horas se obtuvieron los compuestos **4a**, **8a** y **9**, siendo estos dos últimos subproductos de la reacción.



El producto **4a** se obtuvo como un sólido color blanco con un rendimiento de 91%, mientras que los subproductos **8a** (12%) y **9** (<5%) fueron obtenidos en menor medida.

Después de purificar el rotor se procedió con su caracterización espectroscópica, el espectro de RMN-¹H muestra las señales características de un esteroide, se observan señales complejas que corresponden a los grupos metilenos y metinos del anillo esteroide, estas señales aparecen en la región comprendida entre 1.4 y 2.5 ppm. La presencia del grupo metilo en la posición 18 aparece como una señal simple en 0.95 ppm, las tres señales diferentes esperadas para los protones del anillo aromático del esteroide se observan en 7.11 ppm para el H-1, 6.61 ppm para el H-2 y 6.54 ppm para el H-4. La señal debida al H-1 se muestra como una señal doble con una constante de acoplamiento con el H-2 de $^3J_{orto} = 8.4$ Hz, éste a su vez muestra una señal doble de dobles, una de ellas debidas al H-1 ($^3J = 8.4$ Hz) y la otra al H-4 ($^4J_{meta} = 2.4$ Hz), finalmente se observa una señal doble debida al H-4 con una constante de $^4J = 2.4$ Hz.

Las señales simples que se observan en 8.03 y 7.41 ppm, corresponden respectivamente al protón de fenol y a los 4 protones químicamente equivalentes del anillo aromático de la parte rotatoria del compuesto. (Figura 24)

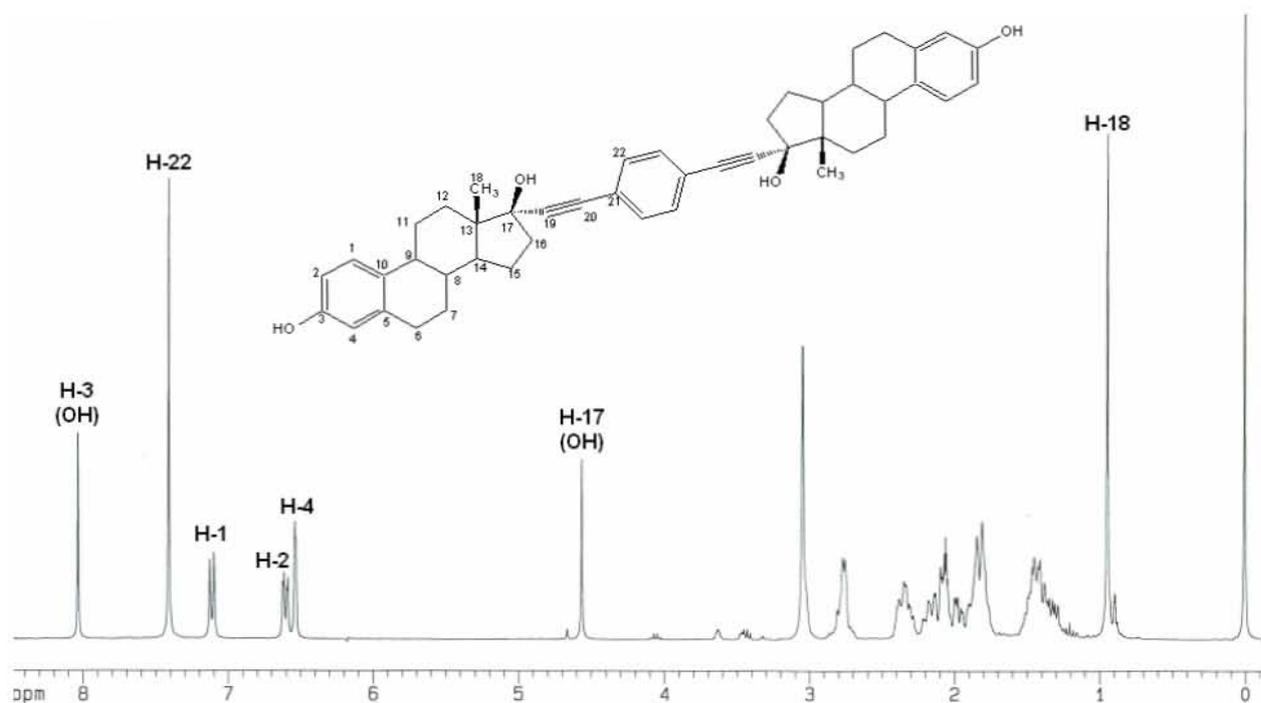


Figura 24. Espectro de RMN-¹H para el rotor de etinilestradiol **4a**. (300 MHz, acetona-d₆)

La asignación del espectro de RMN-¹³C y ¹H del compuesto **4a** se realizó por medio de los experimentos APT, HETCOR, DEPT-135 y COSY. El espectro de carbono-13 muestra las 22 señales esperadas para este compuesto, la simetría de la molécula permite decir que cada señal corresponde a dos carbonos equivalentes, con la excepción de los carbonos del anillo aromático del núcleo, los cuales son 4 observándose para estos una señal más intensa respecto a las demás. (Figura 25)

El experimento APT (Prueba del protón adjunto) fue útil para diferenciar los carbonos cuaternarios y metilenos de los metinos y metilos, ya que la señal de CH y CH₃ aparecen con fase inversa en el espectro. En nuestro espectro se observan 8 señales hacia abajo correspondientes a 7 metinos (3 alifáticos y 4 aromáticos) y 14 hacia arriba, de las cuales 6 corresponden a grupos metileno y 8 a carbonos cuaternarios. (Figura 26)

Un experimento similar es el DEPT-135 (Perfeccionamiento sin distorsión por transferencia de polarización) que se diferencia del APT en que muestra la señal de grupos metileno con fase inversa mientras que los carbonos cuaternarios no se observan. (Figura 27)

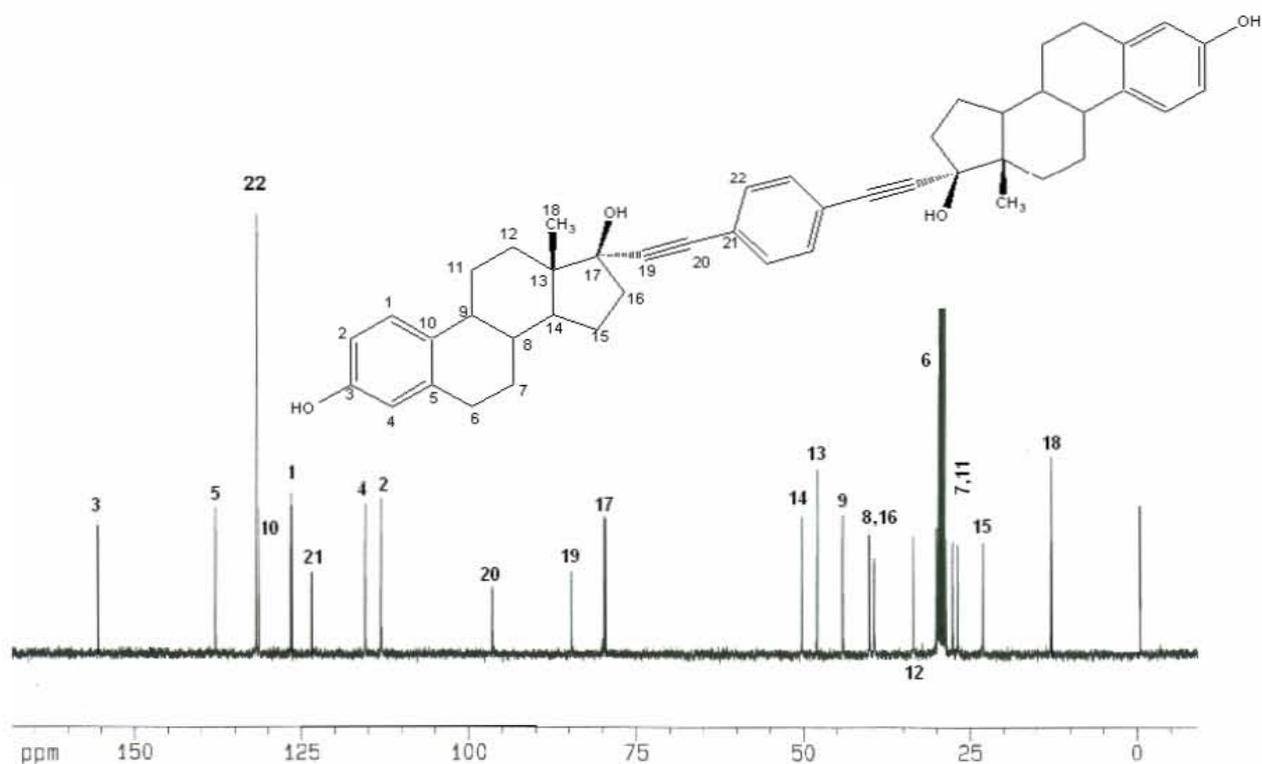


Figura 25. Espectro de RMN-¹³C para el rotor de etinilestradiol **4a**. (75.4MHz, acetona-d₆)

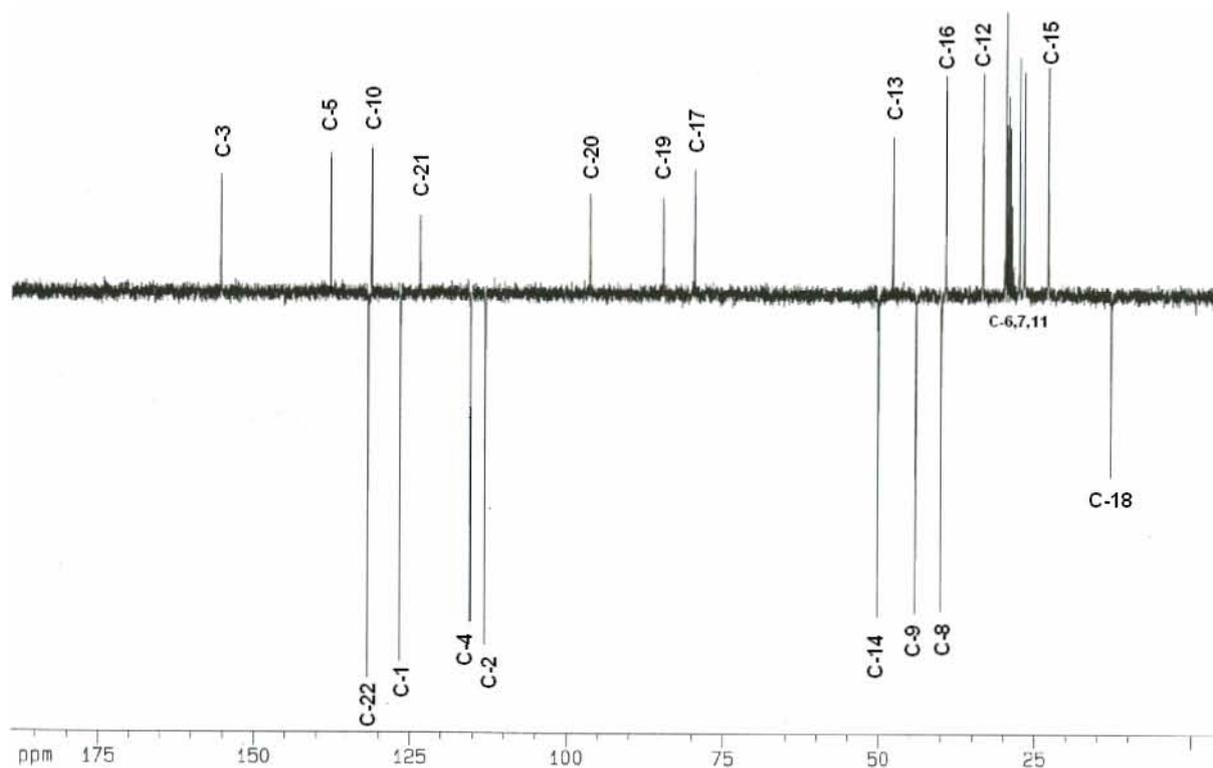


Figura 26. Espectro APT para el rotor de etinilestradiol **4a**. (75.4 MHz, acetona- d_6)

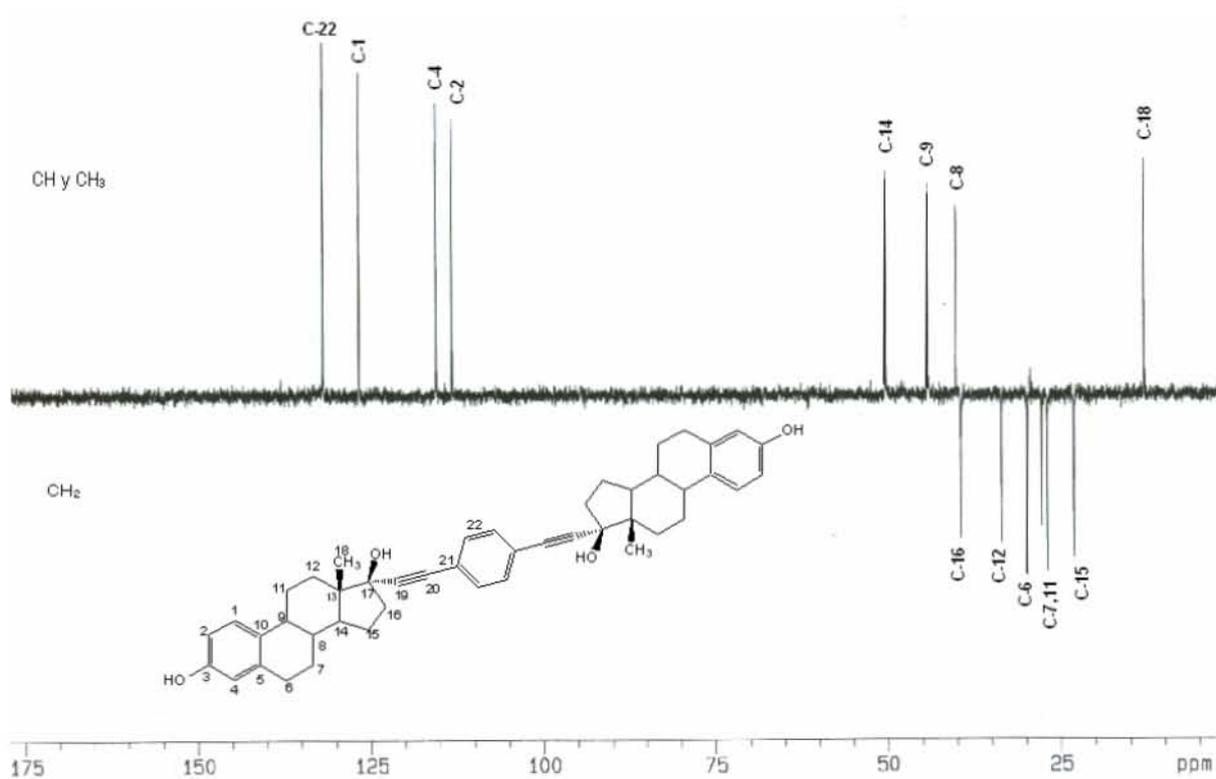


Figura 27. Espectro DEPT-135 del compuesto **4a**. (75.4 MHz, acetona- d_6)

Los espectros en dos dimensiones se utilizaron para la asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , estos son el HETCOR y el COSY, el primero es un experimento heteronuclear que muestra la correlación de hidrógeno y carbono a un enlace, el espectro consiste de un gráfico que muestra el espectro de protón en el eje de las abscisas y el de carbono en las ordenadas, observándose una pequeña mancha entre el protón y el carbono que estén correlacionados, en tanto, el COSY es un experimento homonuclear que indica las correlaciones entre protones que se encuentran acoplados, igualmente el espectro consiste de un gráfico que muestra el espectro de RMN- ^1H en los dos ejes, las manchas observadas indican la correlación entre protones unidos a dos y hasta tres enlaces de distancia.

La figura 28 muestra el espectro HETCOR del rotor **4a**, donde se observa la correlación entre el C-18 del grupo metilo en 12.9 ppm y la señal simple en 0.95 ppm del espectro de RMN- ^1H . El sistema aromático es perfectamente identificado, el H-22 que integra para 4 protones (7.41 ppm) correlaciona con la señal del carbono aromático del núcleo en 131.8 ppm, H-1 en 7.11 ppm correlaciona con el carbono en 126.6 ppm, el H-2 con el carbono en 126.6 ppm y el H-4 en 6.54 ppm lo hace con el carbono de 113.1 ppm. Los carbonos que no muestran correlación no se encuentran unidos directamente a un protón por lo que no se observa ninguna conectividad por esta técnica.

El espectro COSY permitió la asignación inequívoca de la región aromática, el H-1 muestra una correlación con el H-2 ya que se encuentran a 3 enlaces de distancia, H-3 (fenol) y H-4 no presentan ningún acoplamiento. La región comprendida entre 1 y 2.5 ppm muestra las correlaciones de los protones alifáticos del anillo esteroidal, lo que permitió identificar los protones de esta región. (Figura 29)

El espectro de infrarrojo muestra la tensión del enlace O-H como una banda ancha en 3385 cm^{-1} , el estiramiento clásico del enlace C-H para los grupos metilos y metilenos en 2928 y 2868 cm^{-1} , mientras que aparecen las tres señales esperadas para la tensión de enlace C=C en esteroides aromáticos del anillo **A** con sustitución 3-OH 1610 , 1584 y 1499 cm^{-1} . La vibración de tensión de enlace C-O aparece en la región entre $1150 - 1410\text{ cm}^{-1}$, donde se observan la tensión debida al enlace C-O del carbono-17 y la correspondiente al C-O del carbono-3 del fenol.

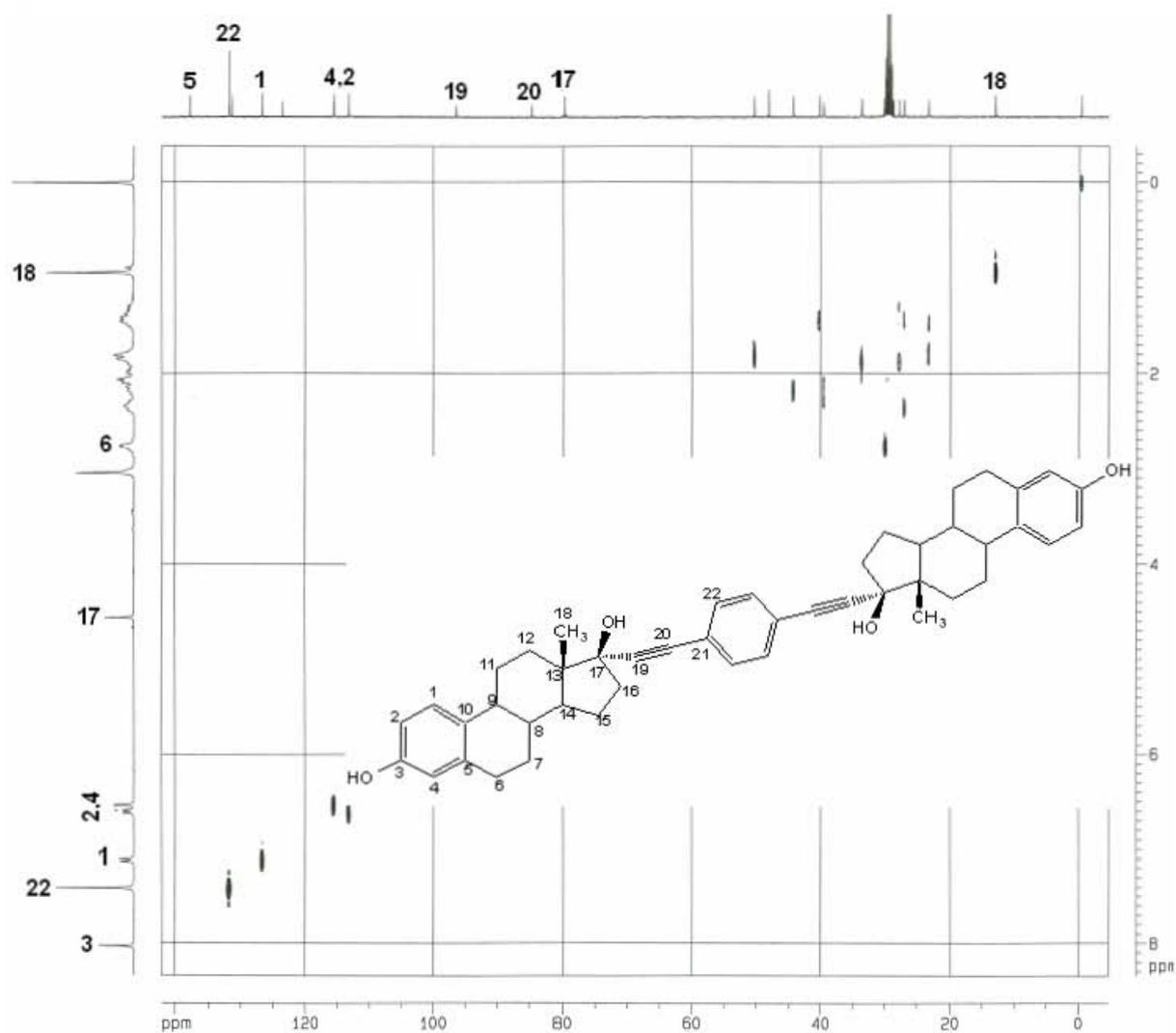


Figura 28. Espectro HETCOR del compuesto **4a** (acetona- d_6)

El espectro de masas de **4a** muestra el ión molecular en 666 unidades de masa, correspondiente al valor teórico esperado para $C_{46}H_{50}O_4$, el pico base corresponde a la pérdida de 2 moléculas de agua y se observa una señal en 630 unidades, la pérdida de una molécula de agua origina el pico de 648, mientras la pérdida de un grupo metilo resulta en el pico de 651 unidades. (Figura 30)

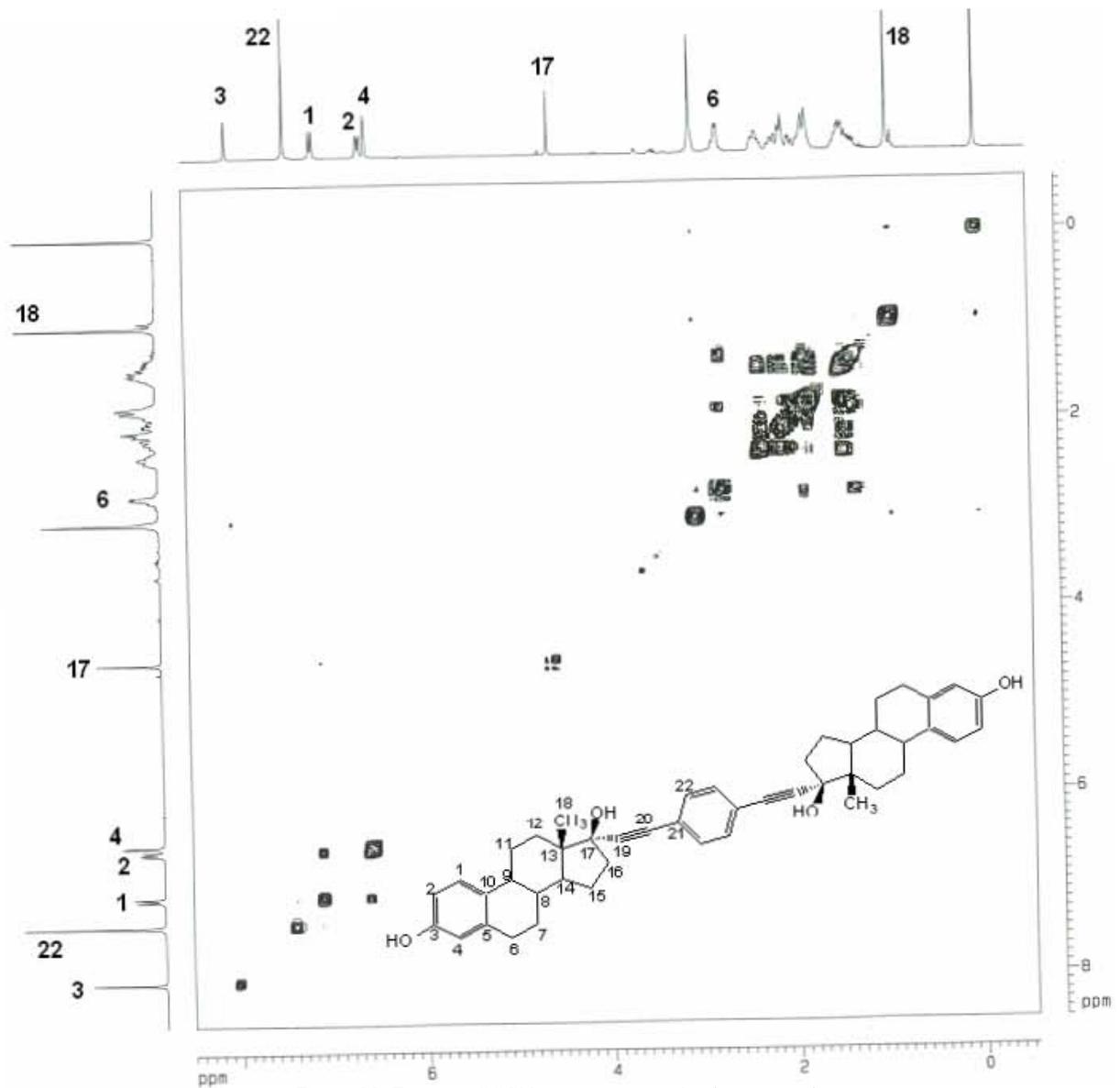


Figura 29. Espectro COSY del compuesto 4a. (acetona-d₆)

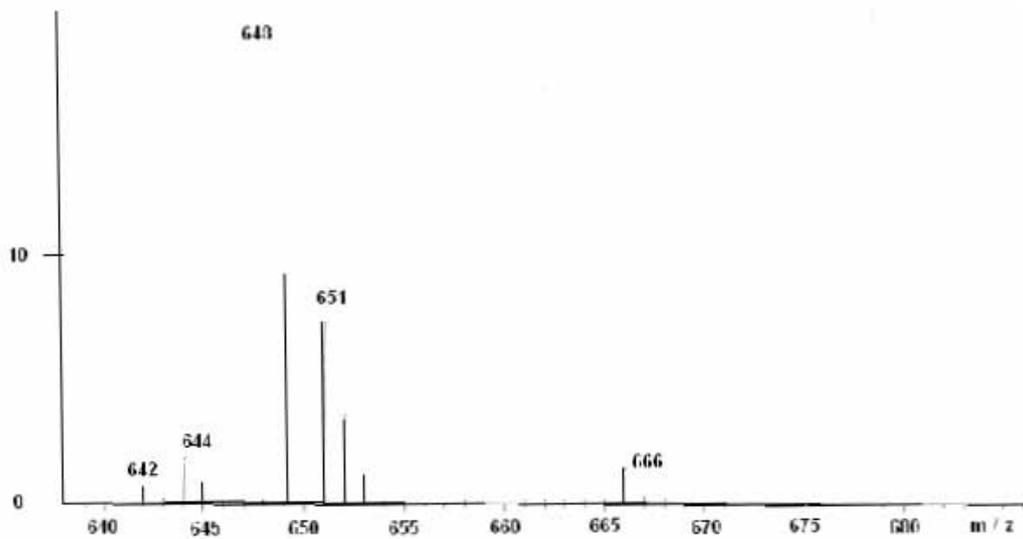


Figura 30. Región final del espectro de masas para el rotor de etinilestradiol 4a

El espectro de RMN-¹H del compuesto **8a** es similar al compuesto **4a**, la principal diferencia es la presencia de un sistema AA'BB' debido a los protones H-22 y H-23 en 7.22 y 7.73 ppm del anillo aromático, esto indica que el anillo aromático se encuentra sustituido por el alquino y un yodo en las posiciones 1,4, lo que ocasiona que varíen un poco las señales correspondientes al anillo esteroidal con respecto a **4a**. (Figura 31)

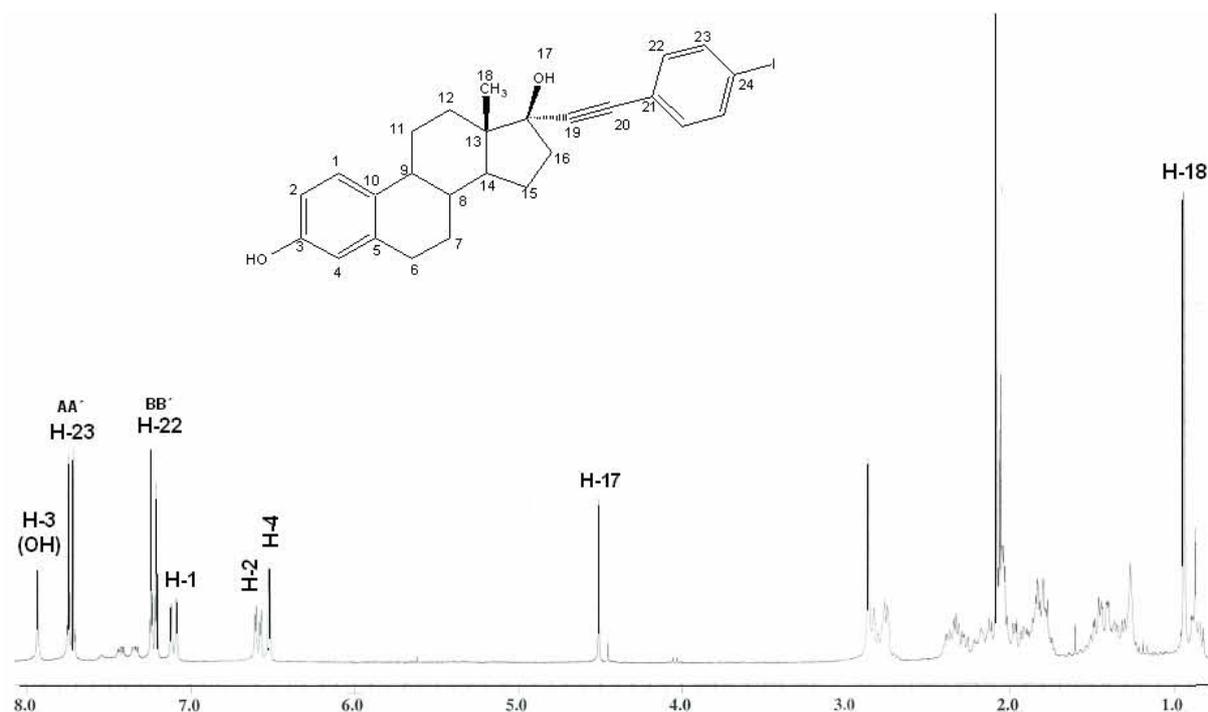


Figura 31. Espectro de RMN-¹H para el compuesto **8a**. (300 MHz, acetona-*d*₆)

Para confirmar esta estructura se obtuvo el espectro de RMN-¹³C en donde se observan 24 señales diferentes para cada carbono destacando las del sistema aromático antes mencionado en 124.1 ppm para el C-21, 134.0 ppm para C-22, 138.4 ppm para C-23 y 96.8 ppm para C-24. Las señales correspondientes a los carbonos del triple enlace son 84.6 ppm para C-19 y 94.0 ppm para C-20. (Figura 32)

El espectro de masas de **8a** muestra el ión molecular en 498 unidades, lo cual corresponde con el peso esperado para este compuesto C₂₆H₂₇IO₂.

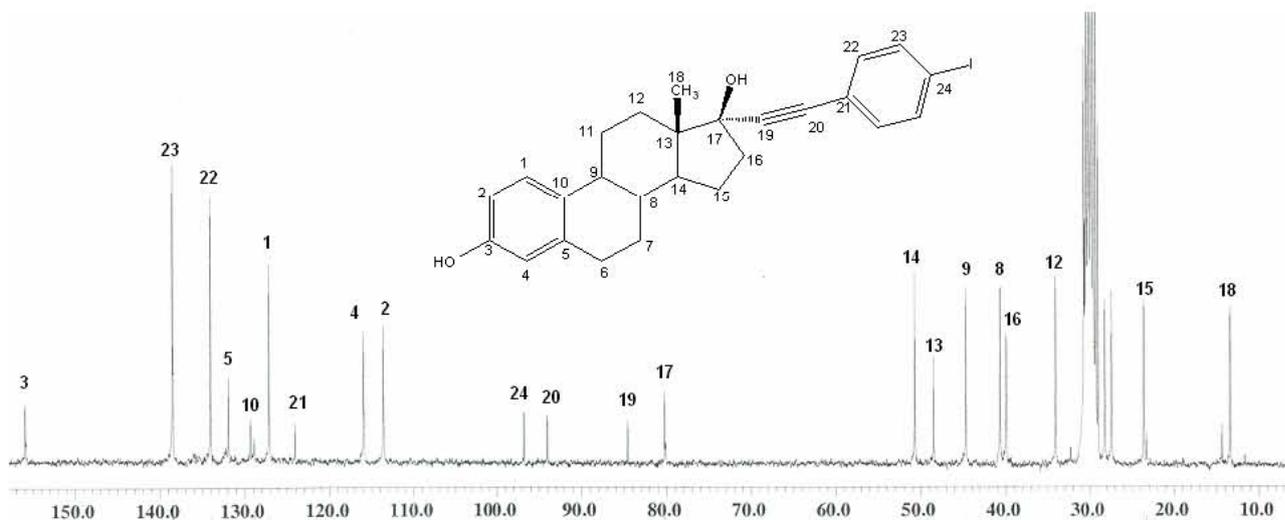


Figura 32. Espectro de RMN-¹³C para el compuesto **8a**. (75.4 MHz, acetona-d₆)

Finalmente, la estructura del subproducto **8a** fue confirmada por difracción de rayos-X (figura 33), el cual cristalizó en el sistema cristalino ortorrómbico con 4 moléculas por celda unitaria, con dimensiones $a = 7.3720(2)$, $b = 17.0130(7)$ y $c = 20.8100(11)$, todos los ángulos α , β y γ son iguales entre sí e igual a 90° .

Cabe señalar que el anillo C presenta una conformación de silla, mientras **B** se observa como media silla, los ángulos de enlace obtenidos para C-19-C-20-C-21 y C-17-C-19-C-20 corresponden a valores cercanos a 180° esperados para un triple enlace, mientras que la longitud de estos corresponden fue 1.22 Å para C-19-C-20, 1.45 Å para C-17-C-19 y 2.11 Å para C-24-I1. (Tablas 1 y 2)

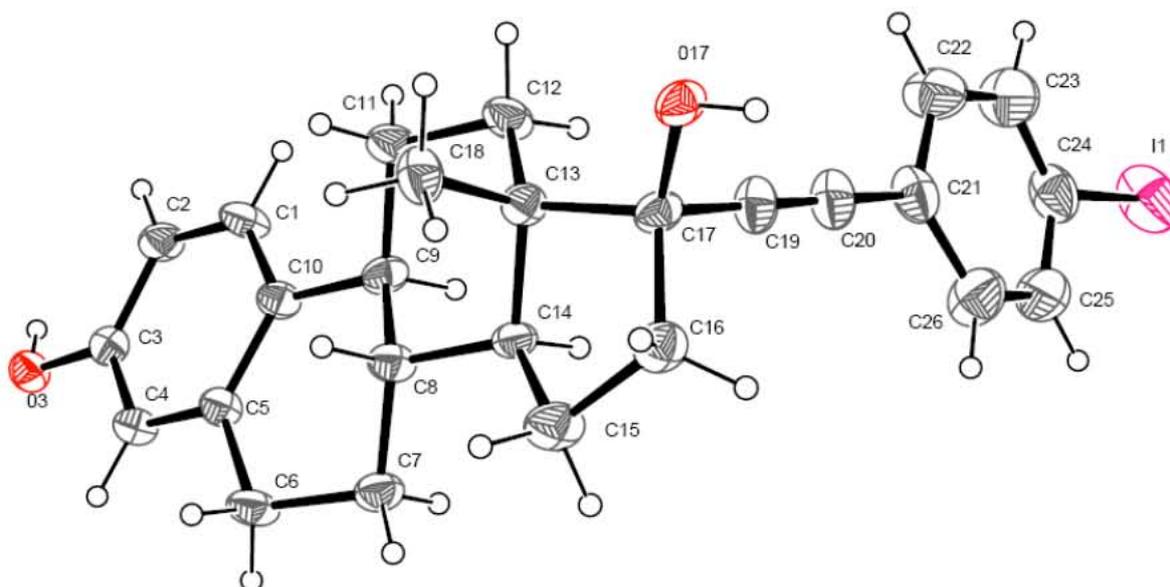
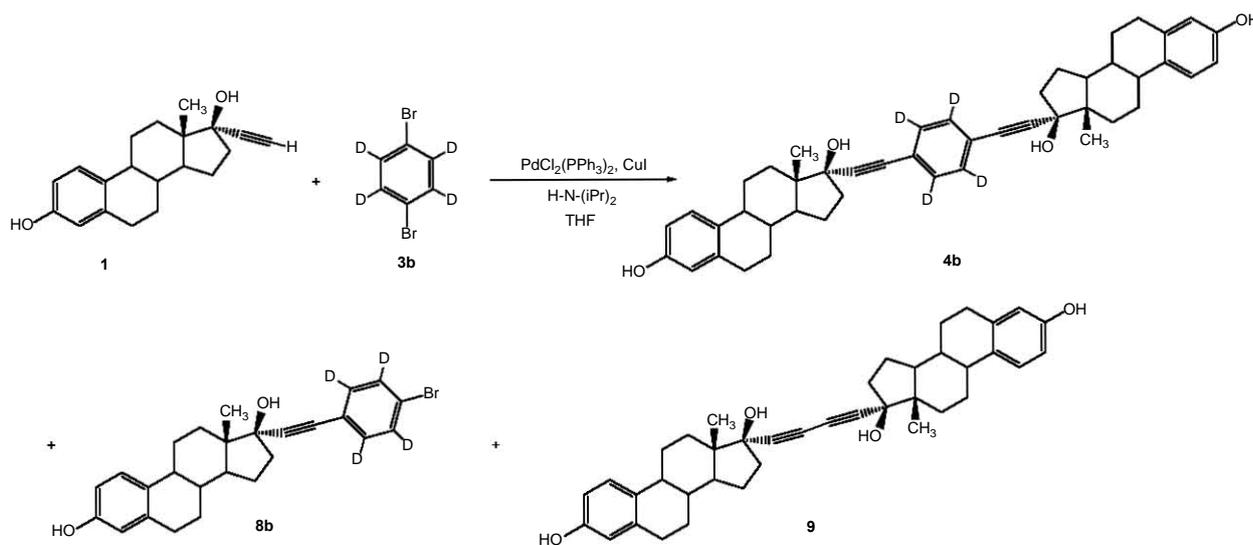


Figura 33. Estructura de Rayos-X del compuesto de monosustitución **8a** recristalizado de etanol

4.2 Rotor deuterado de etinilestradiol (1,4-bis(17 α -etinilestradiol)benzeno-d₄) (4b)

Con el fin de medir la rotación del anillo central en estado sólido con experimentos de temperatura variable de resonancia magnética de deuterio es necesario preparar los rotores con deuterio en el núcleo. Para ello se realizó la misma reacción que para los rotores normales con la diferencia que se utilizó 1,4-dibromobenceno-d₄ (0.5eq) en lugar de 1,4-diyodobenceno, las cantidades empleadas de catalizadores y materia prima fueron las mismas que al preparar el rotor normal, la principal diferencia es que los reactivos se secaron usando tolueno (ya que éste forma un azeótropo con el agua), cuidando mantener las condiciones anhidras y la reacción bajo atmósfera de argón, el tiempo de reflujo se elevó hasta 11 horas, debido a que los derivados bromados son menos reactivos que los yodados.⁴⁸

El compuesto **4b** fue obtenido como un sólido blanco con un rendimiento de 46%, en tanto **8b** fue 22% y **9** se obtuvo en menor cantidad.



El espectro de RMN-¹H del compuesto **4b** muestra únicamente las señales aromáticas debidas al fenol presente en el anillo esteroidal del estator, desapareciendo la señal intensa de los protones equivalentes del benceno de la parte rotatoria de la molécula, igualmente el espectro de RMN de ¹³C presenta las mismas señales que el rotor no deuterado **4a**, con la excepción de la señal triple que se observa en 135.5 ppm debido al acoplamiento entre carbono y deuterio J = 27 Hz. (Figura 34)

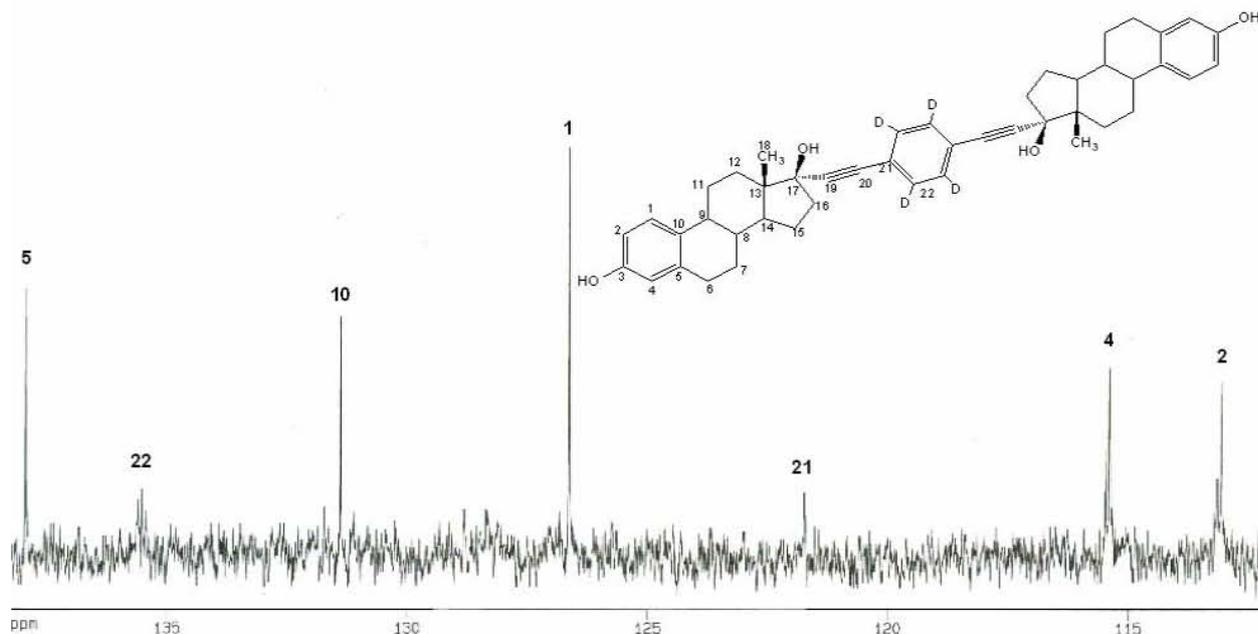
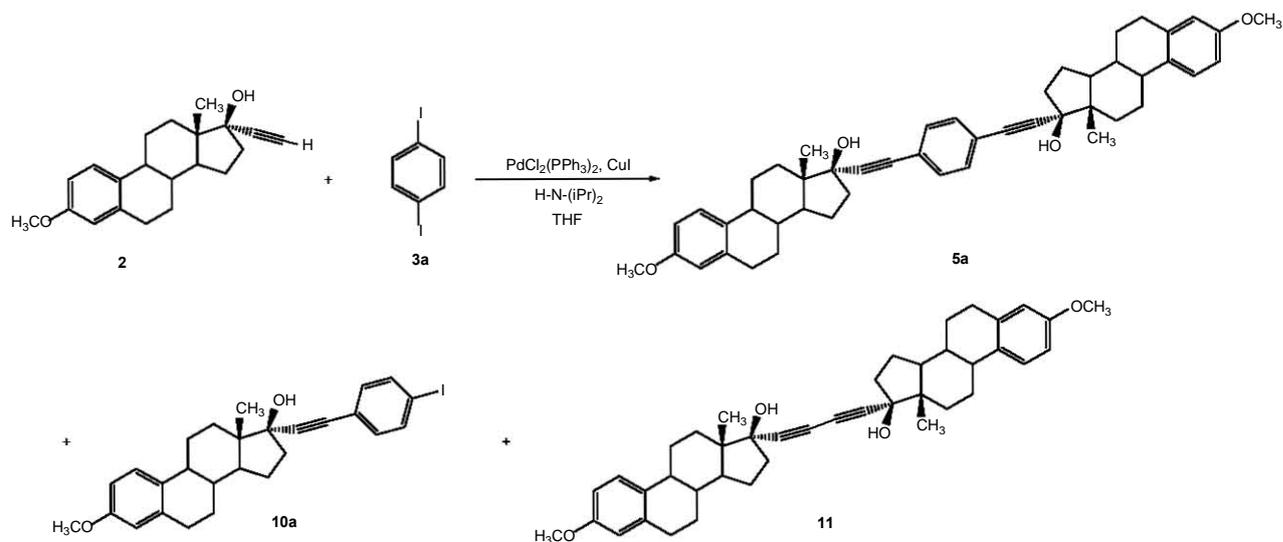


Figura 34. Ampliación del espectro de RMN- ^{13}C para el compuesto **4b** (75.4 MHz, acetona- d_6)

El espectro de masas del rotor deuterado de etiniltestosterona **4b** muestra el ión molecular en 700 unidades, lo que confirma la presencia de 4 átomos de deuterio en la molécula.

4.3 Rotor de mestranol (1,4-bis(17 α -etinilestradiol 3-metil éter)benceno) (**5a**)

La reacción de mestranol (1eq) con 1,4-diyodobenceno (0.5eq) utilizando como catalizadores dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.05eq) y yoduro de cobre (I) (0.1eq) en THF y di-isopropilamina como base dio 3 productos, el rotor **5a** que se obtuvo como un sólido color blanco con un rendimiento de 70%, el compuesto de monosustitución **10a** (10%) y el subproducto de Glaser **11** (<5%)



El compuesto 5a mostró las siguientes características espectroscópicas:

El análisis de RMN-¹H de 5a muestra como señales principales la debida a los cuatro protones químicamente equivalentes del núcleo (H-23) como una señal simple en 7.39 ppm, el sistema aromático perteneciente al esteroide origina 3 diferentes señales, una señal doble para H-1 en 7.23 ppm y una constante de acoplamiento con el H-2 de ³J = 8.5 Hz, así mismo H-2 muestra una señal doble de dobles en 6.72 ppm con sus constantes de acoplamiento ³J = 8.5 Hz y ⁴J = 2.6 Hz, finalmente para este sistema el H-4 muestra una señal doble en 6.64 ppm con una constante de acoplamiento de ⁴J = 2.6 Hz. El grupo metoxi aparece como una señal simple que integra para seis protones en 3.78 ppm, en tanto, los protones del grupo metilo del C-18 aparecen como una señal simple que igualmente integra para seis protones en 0.94 ppm. (Figura 35)

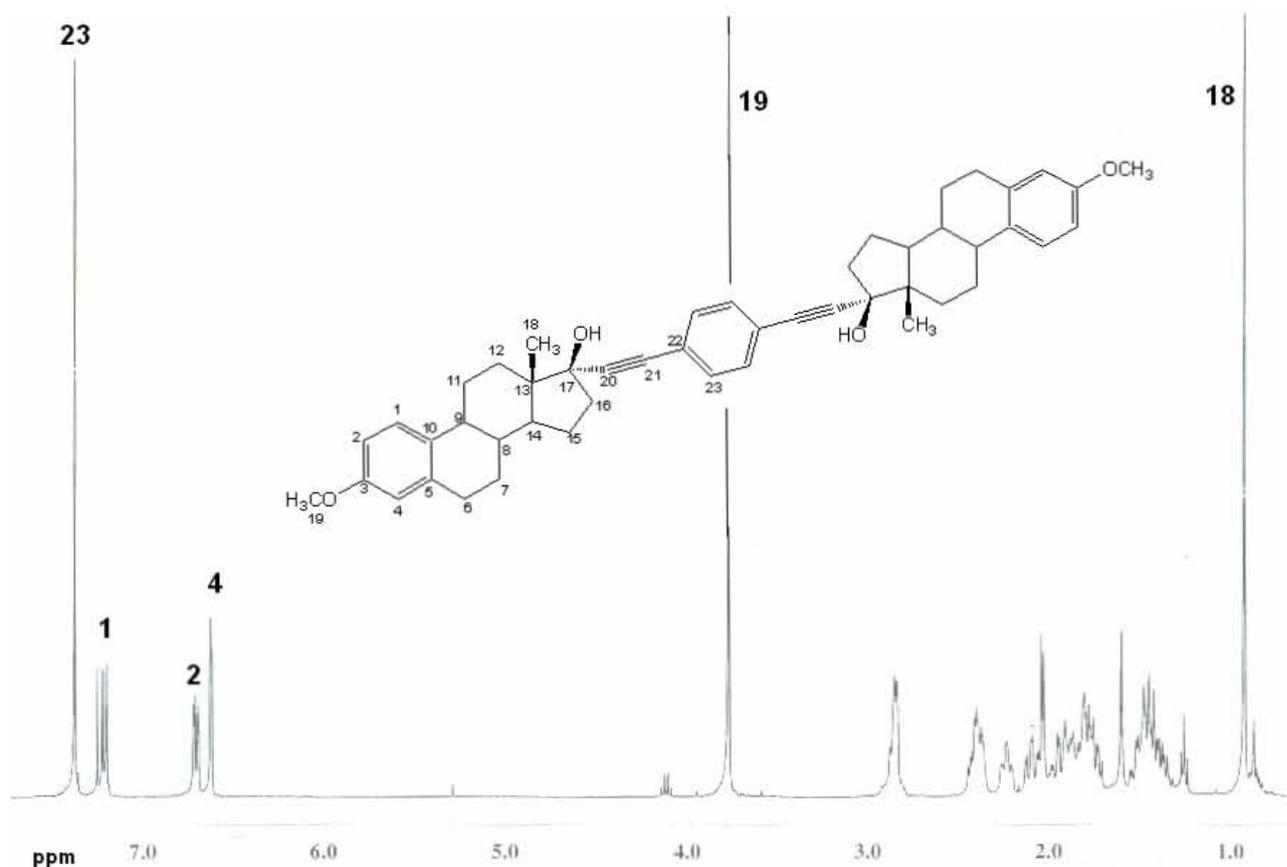


Figura 35. Espectro de RMN-¹H para el compuesto **5a**. (400 MHz, CDCl₃)

El espectro de RMN-¹³C del rotor **5a** es muy parecido al del compuesto **4a**, con la excepción que se tienen 23 señales en lugar de 22 observadas en **4a**, ésta corresponde al C-19 del grupo metoxi en 55.3 ppm.

Por mencionar algunas de las señales en el espectro de RMN de ¹³C del compuesto **5a** se tienen los carbonos de alquino C-20 y C-21 en 85.7 y 94.7 ppm respectivamente, la señal de los cuatro carbonos aromáticos equivalentes se observan en 131.6 ppm, el grupo metilo de la posición 18 en 13.0 ppm y el carbono cuaternario unido a oxígeno de la posición 17 en 80.5 ppm (Figura 36).

El espectro HETCOR del compuesto **5a** fue útil en la asignación de las señales del espectro de RMN-¹³C que tienen hidrógenos unidos, incluso se observan los metilenos no equivalentes unidos a los carbonos 15, 11, 7 y 16, todos ellos caen en la región característica de los grupos alquilo de un esteroide entre 1 y 3 ppm. Además permitió la asignación inequívoca de la región aromática donde se observan las correlaciones de los protones del sistema aromático del anillo esteroidal. (Figura 37)

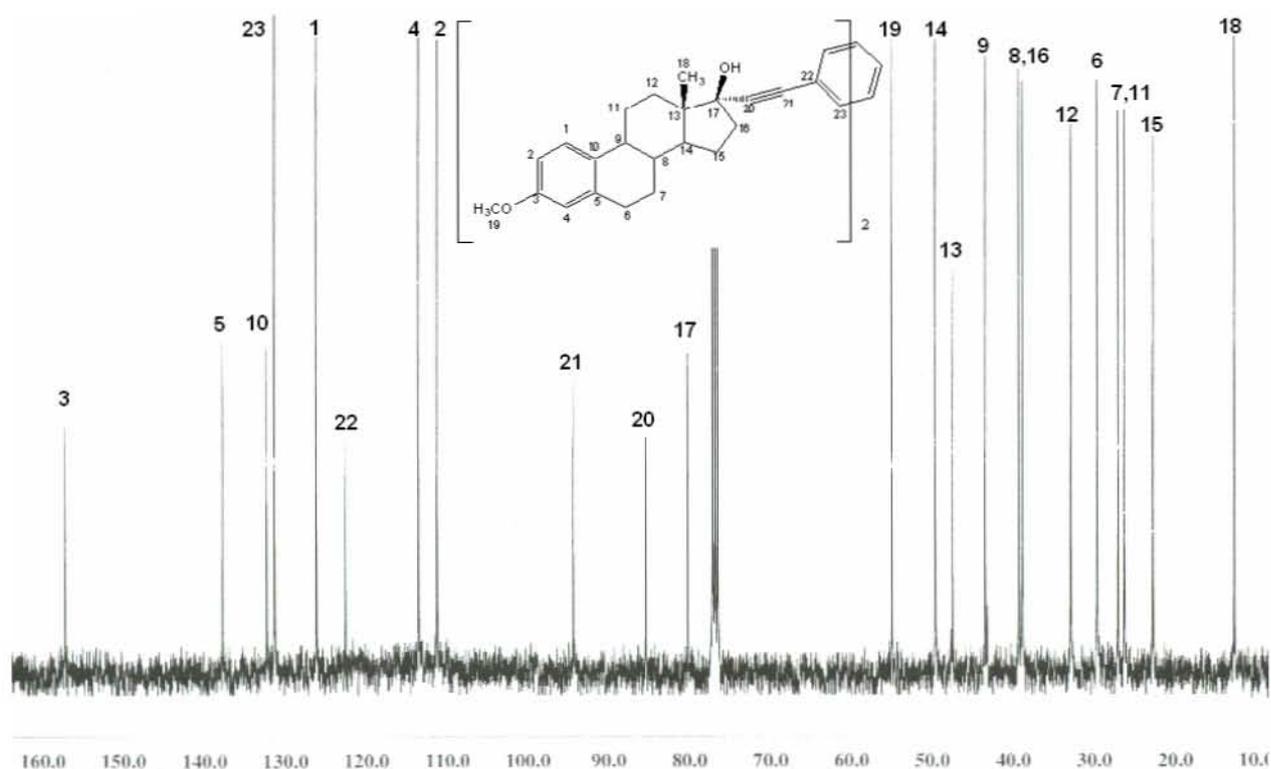


Figura 36. Espectro de RMN-¹³C para el compuesto **5a**. (100 MHz, CDCl₃)

El espectro de infrarrojo de **5a** presenta entre las señales más importantes el enlace C-H de los grupos metilos y metilenos en 2928 y 2865 cm⁻¹, las bandas de 1610,1576 y 1499 cm⁻¹ se asocian con la tensión del enlace C=C del anillo aromático **A** perteneciente al esteroide, una banda ancha en 3472 cm⁻¹ indica la presencia del grupo O-H, finalmente la torsión del enlace C-O para el alcohol terciario (C-17) aparece en 1155 y 1380 cm⁻¹ y para el carbono aromático unido a oxígeno se observan las bandas en 1254 y 1354 cm⁻¹. (Figura 38)

El espectro de masas del compuesto **5a** muestra el ión molecular en 694, además se observa la pérdida de un grupo metilo para dar el pico en 679, además se aprecia la pérdida de una molécula de agua para dar el fragmento de 676, y la pérdida de una segunda molécula de agua origina el fragmento en 658 unidades. (Figura 39)

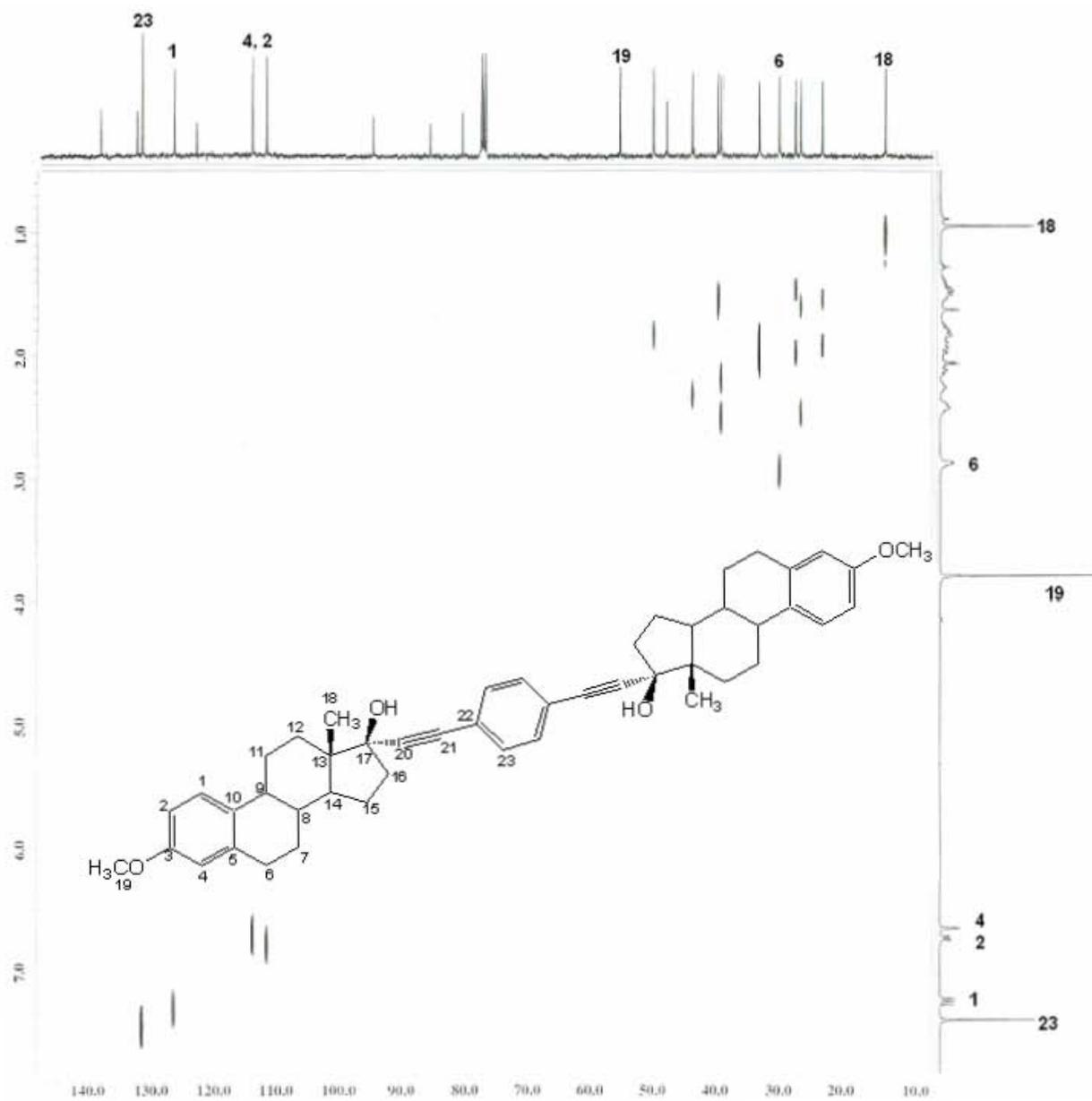


Figura 37. Espectro HETCOR del compuesto 5a (CDCl₃)

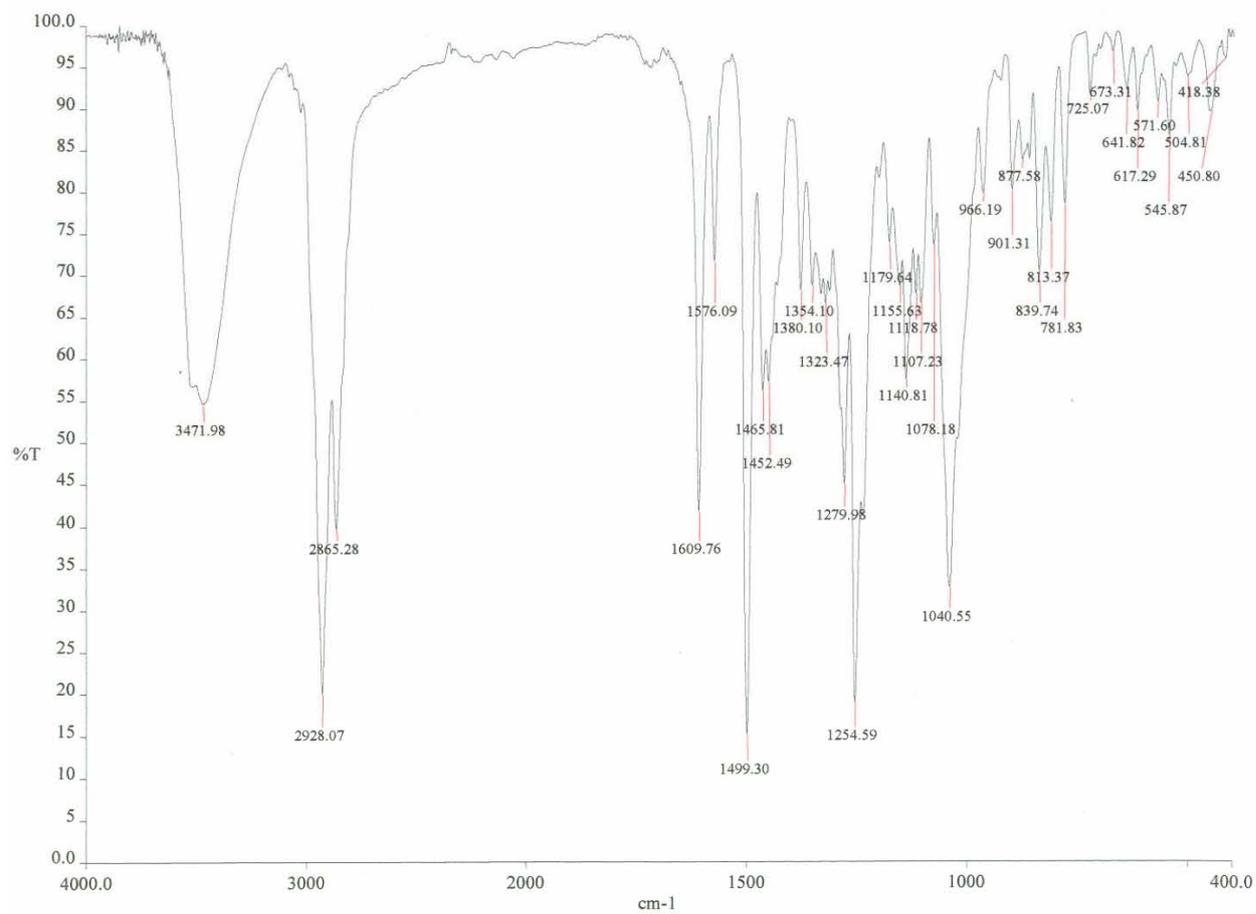


Figura 38. Espectro de Infrarrojo del compuesto 5a en pastilla de KBr

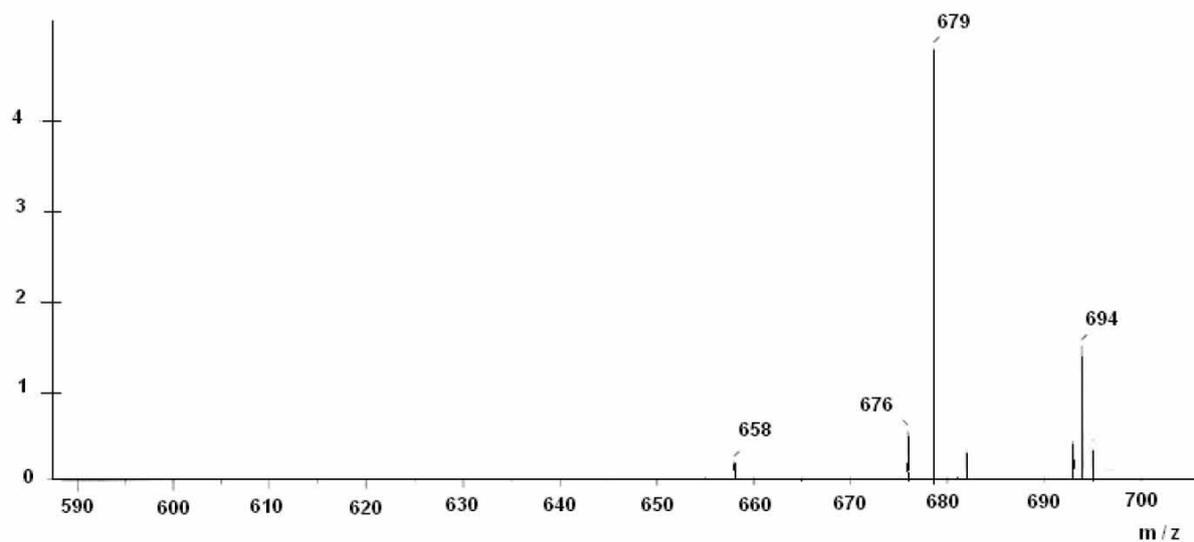


Figura 39. Ampliación del espectro de masas del compuesto 5a

El compuesto **5a** se logró cristalizar de etanol y se realizó su estudio por difracción de rayos X, donde se confirmó la estructura propuesta por RMN, dicho estudio revela que el anillo aromático central (núcleo) se encuentra rodeado por los anillos esteroidales del estator, esta conformación muestra una protección al núcleo, lo cual ofrece buenas perspectivas a esta molécula para ser utilizada como rotor molecular. (Figura 40)

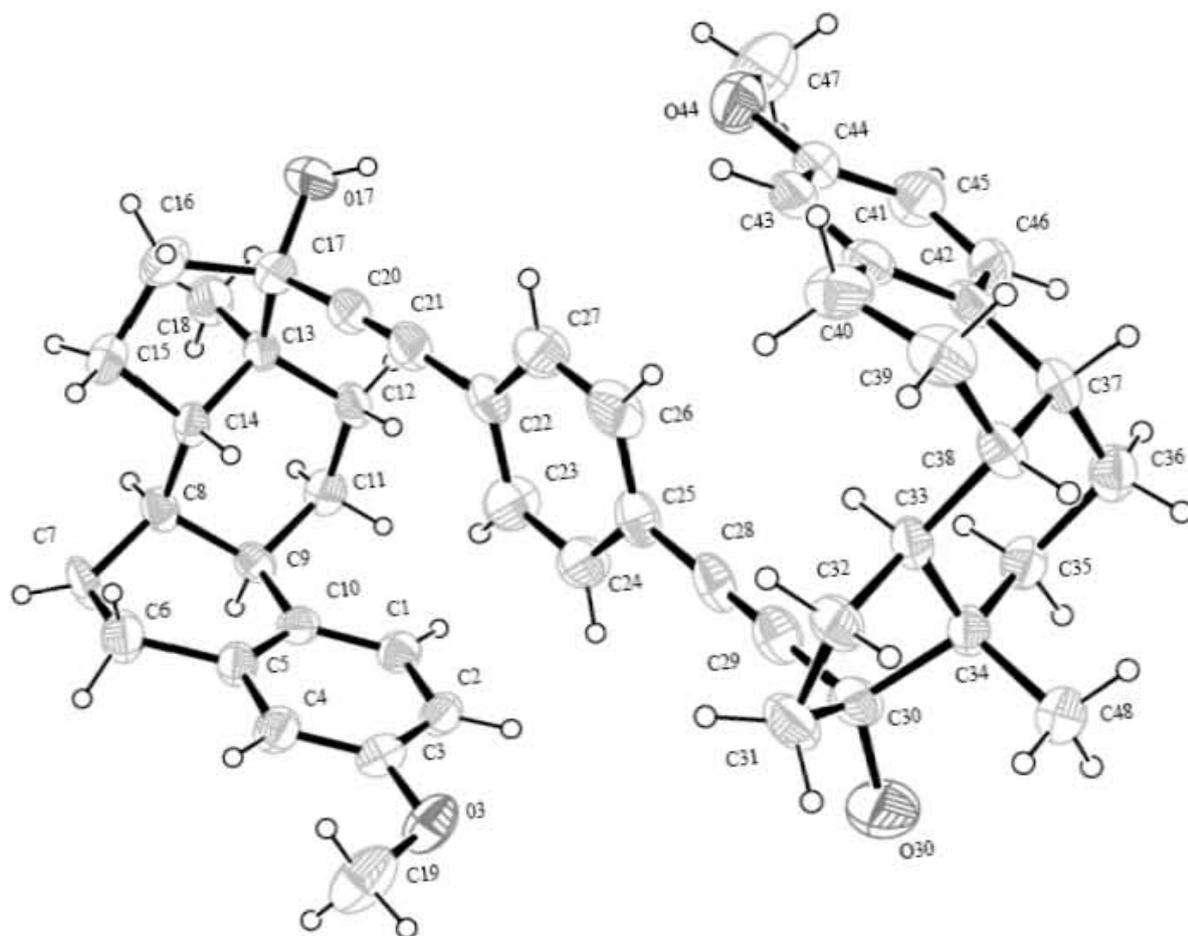


Figura 40. Estructura de rayos-X del rotor de mestranol **5a** los hidrógenos se han omitido por claridad

El rotor **5a** cristaliza en el sistema cristalino ortorrómbico con cuatro unidades por celda unitaria (tabla 1), se encuentra una distancia C-C promedio del anillo aromático esteroidal de 1.37 Å con un ángulo de enlace promedio C-C-C de 119°, mientras que el anillo aromático del núcleo presentó una longitud de enlace promedio de 1.38 Å y un ángulo de enlace entre los átomos de carbono de 120°, esto corresponde con los valores esperados para un sistema aromático.

En cuanto a los enlaces de alquinos C≡C su longitud fue de 1.180 (5) Å con ángulos de enlace C≡C-C(22) de 174.6° (5) y C(17)-C≡C de 177.5° (5), los grupos metilo presentaron ángulos de enlace cercanos a 109° y distancias de enlace C-C de 1.54 Å, una evidencia de la tensión del anillo esteroidal se observa para el ángulo de enlace en el anillo de cinco miembros y que en promedio es de alrededor de 99°. (Tabla 2)

Finalmente se encuentra que el esteroide rodea al grupo fenilo del núcleo, prueba de esto es que la distancia más corta entre el núcleo y el estator es 3.517 Å y la presentan C-23 y C-3, se trata de dos carbonos aromáticos, por lo que se presenta cierta interacción π-π, lo cual permite conocer la región con mayor interacción intramolecular existente en el rotor, lo que puede ser aprovechado en la construcción de nuevos dispositivos moleculares.

Tabla 1. Datos cristalográficos principales obtenidos para los compuestos **5a** y **8a**.

Compuesto	Producto de monosustitución de etinilestradiol (8a)	Rotor de mestranol (5a)
Fórmula química	C ₂₆ H ₂₇ O ₂	C ₄₈ H ₅₄ O ₄
Peso molecular	498	694
Longitud de onda	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Tamaño del cristal	0.67 x 0.45 x 0.33 mm	0.67 x 0.45 x 0.33 mm
a (Å)	7.3720(2)	8.4040(13)
b (Å)	17.0130(7)	11.024(2)
c (Å)	20.8100(11)	41.070(3)
α = β = γ (°)	90	90
Unidades por celda (Z)	4	4
Volumen de la celda (Å ³)	2610.0(19)	3805.0(10)
Temperatura de medida (K)	293(2)	293(2)
Densidad calculada (g cm ⁻³)	1.268	1.211

Tabla 2. Longitudes y ángulos de enlace de los compuestos 5a y 8a.

Longitud de enlace 5a	(Å)	Longitud de enlace 8a	(Å)
C(1)-C(2)	1.376(5)	C(1)-C(2)	1.367(10)
C(2)-C(3)	1.363(6)	C(2)-C(3)	1.394(9)
C(3)-C(4)	1.376(6)	C(3)-C(4)	1.367(9)
C(4)-C(5)	1.396(5)	C(4)-C(5)	1.386(8)
C(3)-O(3)	1.379(4)	C(3)-O(3)	1.392(7)
C(19)-O(3)	1.418(6)	C(24)-I(1)	2.106(8)
C(17)-O(17)	1.445(6)	C(17)-O(17)	1.465(7)
C(17)-C(20)	1.474(6)	C(17)-C(19)	1.456(10)
C(20)-C(21)	1.180(5)	C(19)-C(20)	1.215(10)
C(21)-C(22)	1.452(6)	C(20)-C(21)	1.433(11)
C(22)-C(23)	1.385(6)	C(21)-C(22)	1.354(14)
C(23)-C(24)	1.384(6)	C(22)-C(23)	1.404(12)
C(9)-C(11)	1.525(6)	C(9)-C(11)	1.538(9)
Ángulos de enlace 5a	(°)	Ángulos de enlace 8a	(°)
C(1)-C(2)-C(3)	117.2(3)	C(1)-C(2)-C(3)	118.6(6)
C(2)-C(3)-C(4)	120.0(4)	C(2)-C(3)-C(4)	120.3(5)
C(2)-C(3)-O(3)	116.2(4)	C(2)-C(3)-O(3)	121.6(5)
C(1)-C(10)-C(9)	122.0(4)	C(1)-C(10)-C(9)	121.0(5)
C(8)-C(9)-C(10)	110.4(3)	C(8)-C(9)-C(10)	111.8(5)
C(13)-C(14)-C(17)	99.8(3)	C(13)-C(14)-C(17)	99.2(4)
C(13)-C(14)-C(15)	103.9(3)	C(13)-C(14)-C(15)	104.0(5)
C(20)-C(21)-C(22)	174.6(5)	C(19)-C(20)-C(21)	177.3(8)
C(17)-C(13)-C(18)	109.3(3)	C(23)-C(24)-I(1)	121.7(8)
C(21)-C(20)-C(17)	177.5(5)	C(20)-C(19)-C(17)	177.9(9)
C(23)-C(22)-C(27)	118.5(4)	C(22)-C(21)-C(26)	118.7(8)

El producto de monosustitución **10a** (10%) fue caracterizado por RMN- ^1H y ^{13}C , el espectro de protón es similar al obtenido para **8a**, ya que en la región aromática del núcleo aparecen las señales dobles características de un sistema AA'BB' para H-23 y H-24 del anillo aromático del núcleo en 7.16 y 7.64 ppm respectivamente, además se encuentran las 3 señales principales del sistema aromático del esteroide en 7.21 ppm para H-1 que aparece como una señal doble ($^3J = 8.6$ Hz), una señal doble de dobles para H-2 en 6.70 ppm ($^3J = 8.6$ y $^4J = 2.8$ Hz) y otra señal doble para H-4 en 6.63 ppm ($^4J = 2.8$ Hz). (Figura 41)

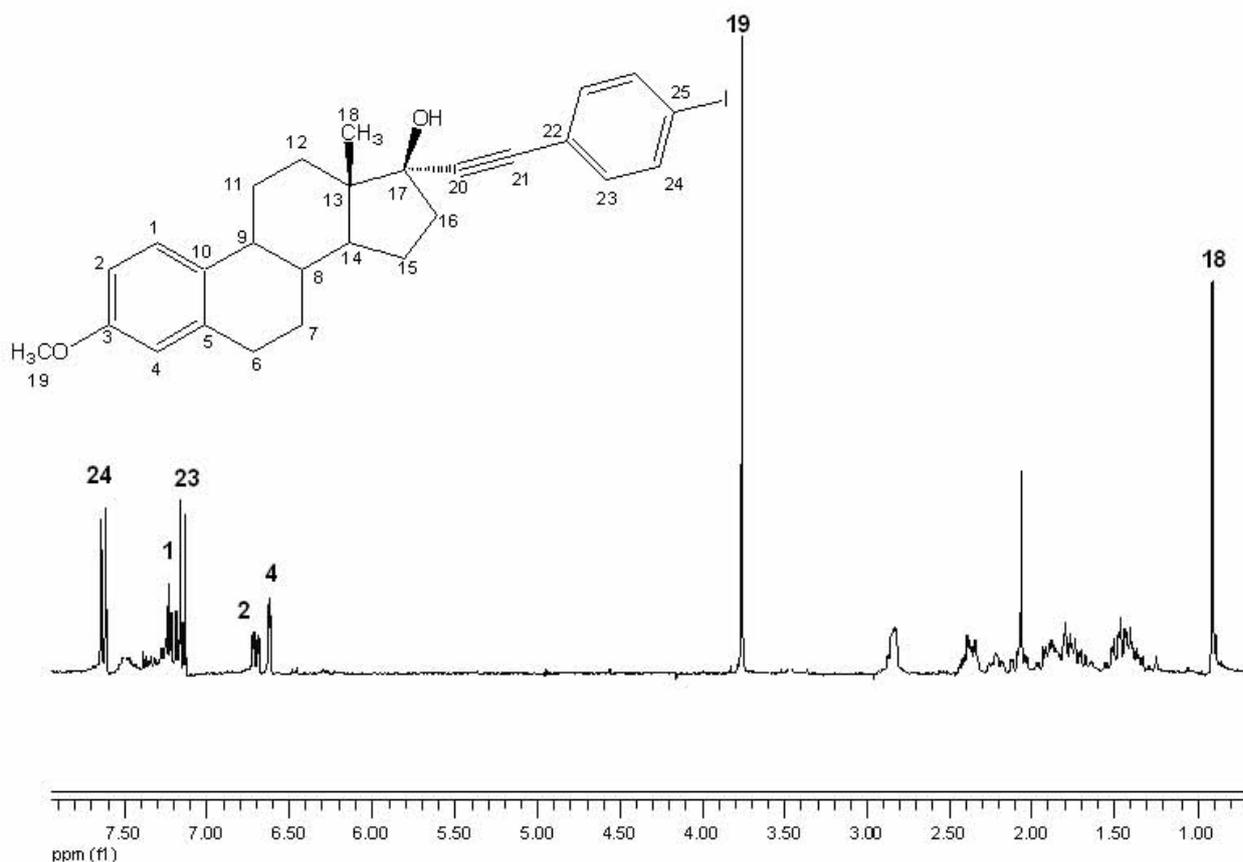


Figura 41. Espectro de RMN- ^1H para el compuesto **10a**. (300 MHz, CDCl_3)

El espectro de RMN- ^{13}C muestra 25 señales correspondientes al compuesto **10a** destacando los carbonos aromáticos en 137.4, 133.0, 122.3 y 94.2 ppm para C-24, C-23, C-22 y C-25 (ipso al yodo) respectivamente, los correspondientes al anillo aromático esteroidal (**A**) en 127.7 ppm para C-1, 112.2 ppm correspondiente a C-2, 157.4 ppm a C-3, 113.7 ppm a C-4, 139.0 ppm a C-5 y 130.3 ppm para C-10. Finalmente los carbonos del grupo alquino se observan en 85.0 y 93.9 ppm para C-20 y C-21 respectivamente. (Figura 42)

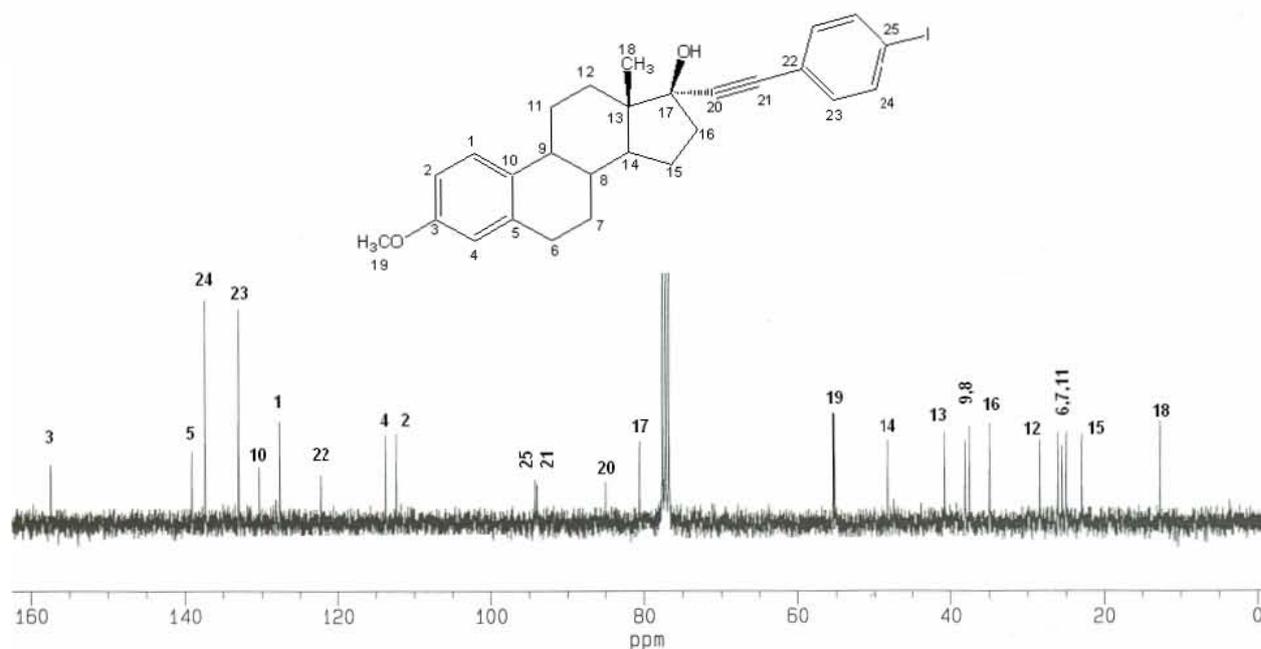


Figura 42. Espectro de RMN-¹³C para el compuesto **10a**. (75.4 MHz, CDCl₃)

4.4 Rotor deuterado de mestranol (1,4-bis(17 α -etinilestradiol-3-metil-éter) benceno-d₄) (**5b**)

De manera similar a **4a** se preparó el rotor deuterado de mestranol **5b**, éste se obtuvo de la reacción de mestranol (1eq) con 1,4-dibromobenceno-d₄ (0.5eq) utilizando como catalizadores dicloro(bis)trifenilfosfina paladio(II) (0.05eq) y yoduro de cobre(I) (0.1eq) además de la base di-isopropilamina, el disolvente utilizado fue THF. Las materias primas se secaron formando azeótropos de agua con tolueno con el objetivo de eliminar humedad, ya que de no encontrarse secos los reactivos los subproductos aumentaban en rendimiento, la reacción se mantuvo a reflujo por 10 horas dando el rotor deuterado **5b** (31%), el compuesto de monoacoplamiento **10b** (24%) y el producto de acoplamiento de los alquinos (Glaser) **11** (15%).

El espectro de RMN-¹H es similar a su homólogo no deuterado, la principal diferencia es la ausencia de la señal intensa correspondiente al H-23 del núcleo, ya que en este caso estas posiciones están deuteradas.

El subproducto de Glaser 11 presentó un espectro muy parecido al del rotor 5a, la principal diferencia en RMN-¹H es que no existe la señal intensa en aproximadamente 7.3 ppm correspondiente a los protones aromáticos del núcleo.

El espectro de RMN-¹³C muestra las 21 señales esperadas para este producto, se trata de un espectro muy similar a su rotor derivado 5a destacando como principales diferencias la señal característica del enlace C≡C (C-21) en 70.3 ppm y C-20 en 83.3 ppm. (Figura 44)

El espectro de masas del compuesto 11 muestra el ión en 601 m/z siendo su peso teórico de 618, esto se debe a la pérdida de un fragmento del grupo OH del ión molecular.

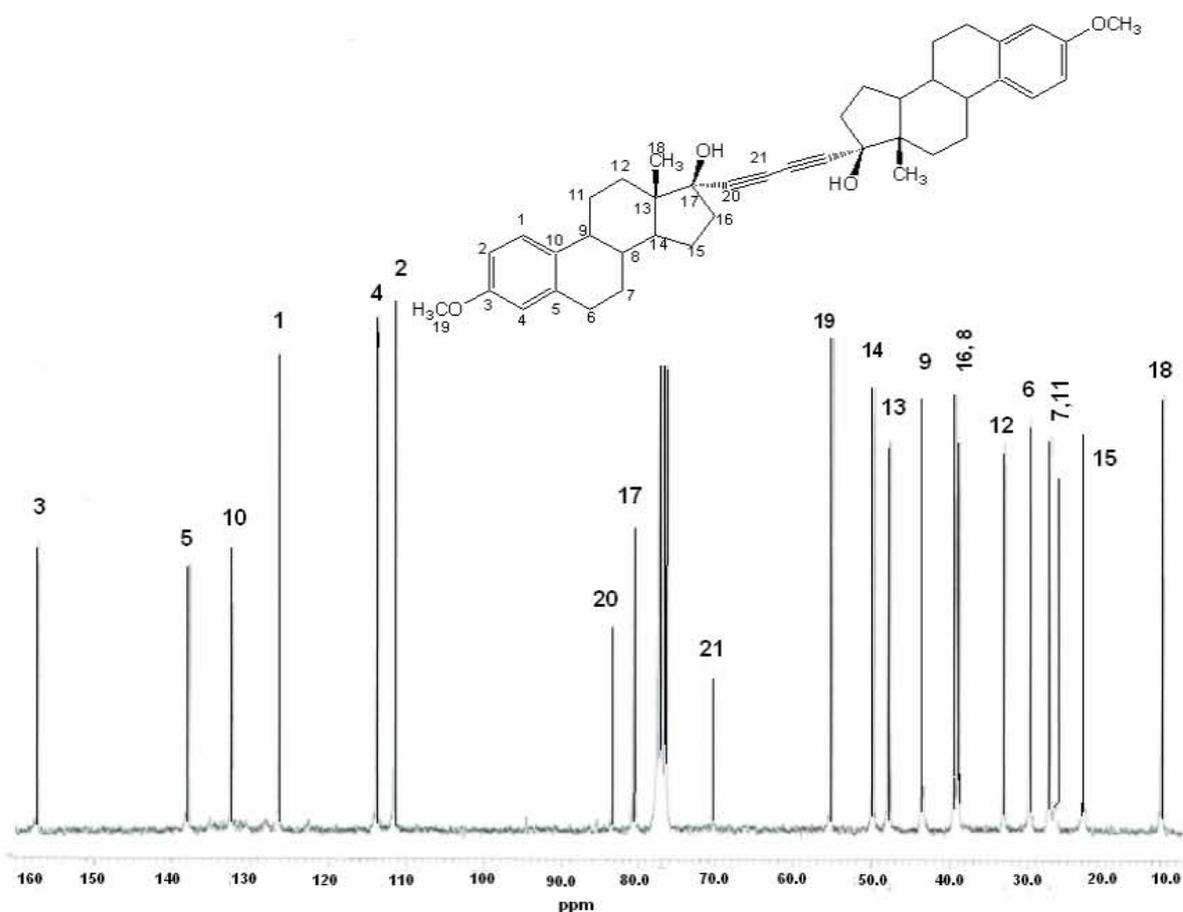
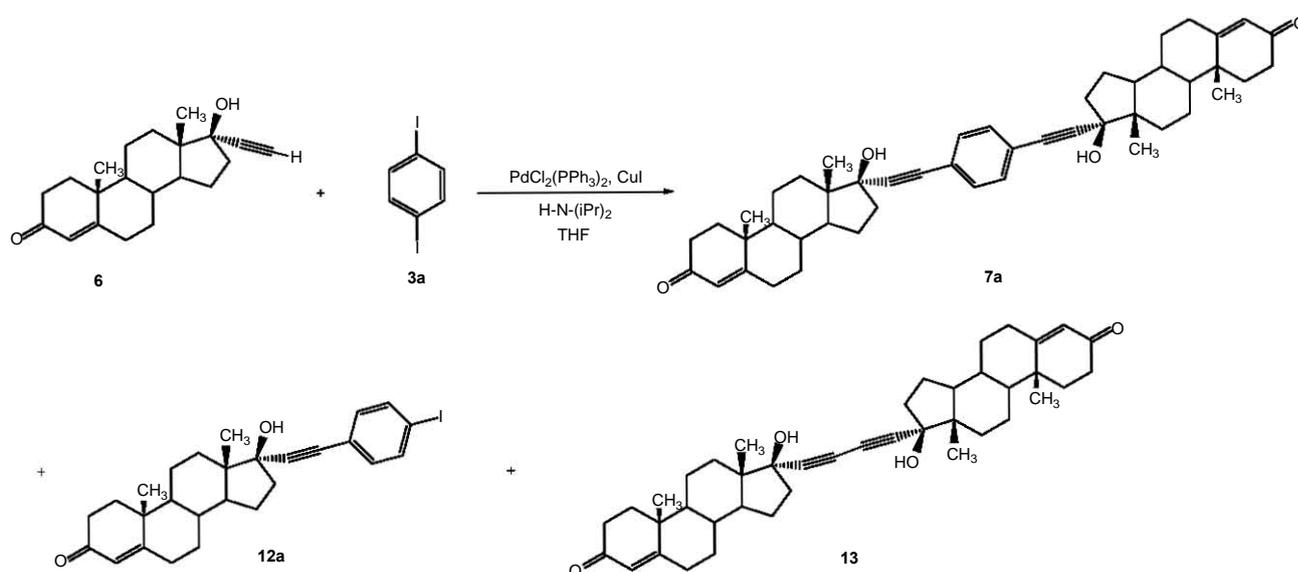


Figura 44. Espectro de RMN-¹³C del producto de Glaser 11 (75.4 MHz, CDCl₃)

4.5 Rotor de etiniltestosterona (1,4-bis(17 α -etiniltestosterona)benceno) (7a)

El rotor **7a** se obtuvo haciendo reaccionar a reflujo por 4 horas etiniltestosterona (1eq) con 1,4-diyodobenceno (0.5eq) empleando como catalizadores dicloro-bis(trifenilfosfina) paladio(II) (0.05eq) y yoduro de cobre(I) (0.1eq) además de la base di-isopropilamina, en THF como disolvente, los productos de reacción fueron el rotor **7a**, el compuesto de monoacoplamiento **12a** y el producto de Glaser **13**.

El rotor **7a**, es un sólido color blanco con punto de fusión 234-238°C que se aísla con un rendimiento de 72%, así mismo el compuesto monosustituido **12a** es aislado con un rendimiento del 5% mientras que **13** fue obtenido en menor cantidad.



El espectro de RMN- ^1H del compuesto **7a** muestra como señales principales las correspondientes al anillo aromático central (H-23) como una señal simple que integra para 4 protones en 7.34 ppm, mientras el protón vinílico (H-4) aparece en 5.73 ppm, los dos grupos metilo correspondientes a H-18 y H-19 aparecen en 0.94 y 1.20 ppm respectivamente, además de las señales características para los protones alifáticos entre 2.5 y 1.0 ppm. (Figura 45)

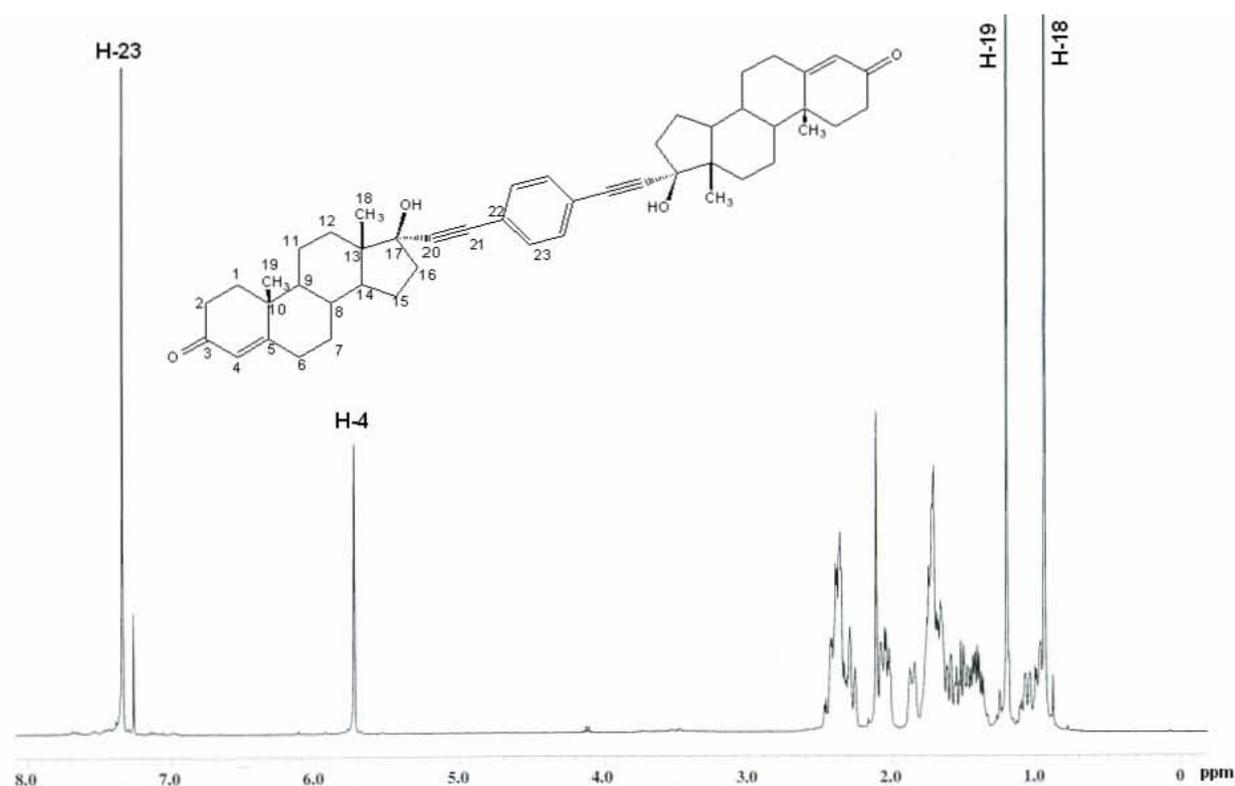


Figura 45. Espectro de RMN-¹H para el rotor de etiniltestosterona **7a**. (400 MHz, CDCl₃)

El espectro de RMN-¹³C del compuesto **7a** mostró las 23 señales correspondientes de diferentes de carbonos, destacando la señal en 199.4 ppm debida al carbono del carbonilo (C-3), además de las señales de carbonos de alquenos en 171.0 ppm para C-5 y 124.0 ppm para C-4, también se observa la señal en 131.6 ppm correspondiente a los cuatro carbonos equivalentes del anillo aromático del núcleo (C-23), así como en 122.8 ppm el carbono aromático ipso (C-22), los carbonos del grupo alquino se aprecian en 94.5 ppm para C-20 y 85.7 ppm para C-21 y finalmente se observan las señales de los grupos metilos C-18 y C-19 en 13.0 y 17.5 ppm respectivamente. (Figura 46)

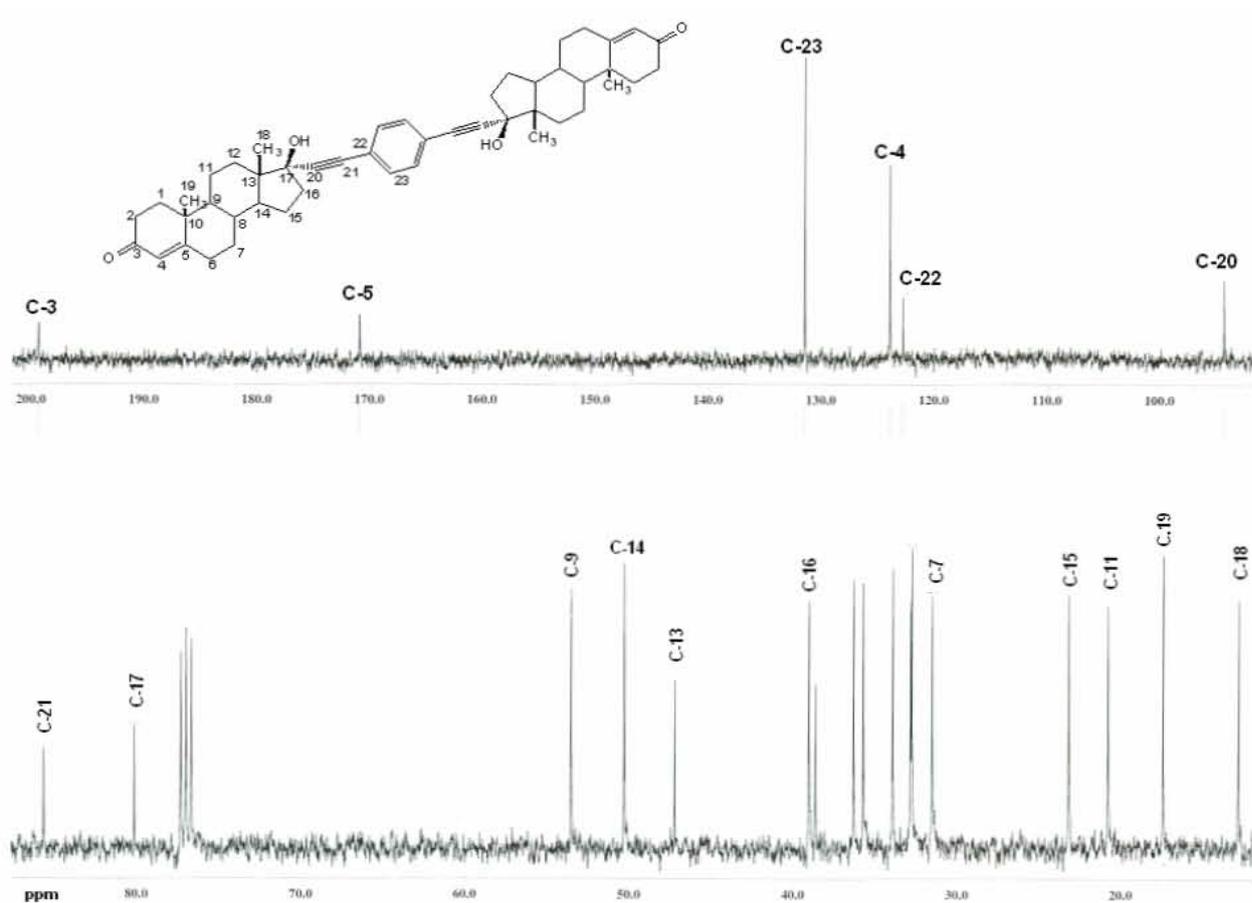


Figura 46. Espectro de RMN-¹³C para el rotor de etiniltestosterona 7a. (100 MHz, CDCl₃)

Los espectros HETCOR y COSY fueron útiles para asignar la correspondencia entre las señales de protón y carbono, principalmente en la región característica de esteroides.

En la figura 47 se muestra la ampliación del espectro HETCOR en la región de 0 a 2.7 ppm, en la cual se pueden asignar los protones del núcleo esteroidal, además destacan las señales de los metilos en 0.94 y 1.20 ppm en RMN-¹H que correlacionan con las señales en 13.0 y 17.5 ppm (C-18 y C-19) en RMN-¹³C, así mismo se logró la asignación de los protones H-7 y H-9 que aparecen en aproximadamente 1.8 y 1.0 ppm respectivamente.

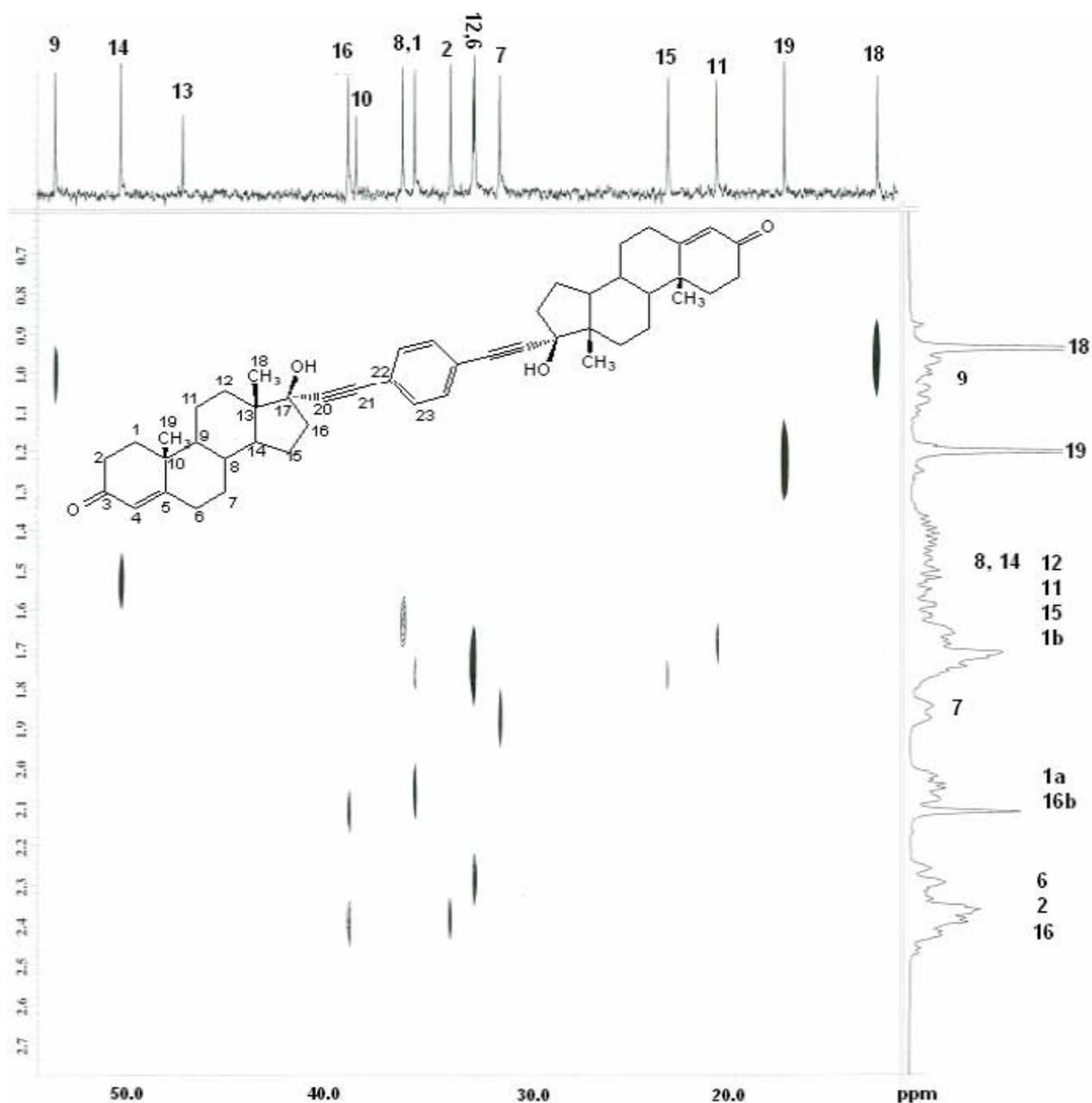


Figura 47. Ampliación del espectro HETCOR del compuesto **7a** y sus principales señales de protón

El espectro de infrarrojo del compuesto **7a** muestra una banda ancha debida al grupo O-H en C-17 en 3424 cm^{-1} además de las bandas correspondientes al enlace C-H para metilos y metileno en 2940 y 2871 cm^{-1} , la banda en 2217 cm^{-1} correspondiente al triple enlace carbono-carbono del alquino, mientras la tensión de enlace C=C para esteroides 4-en-3-ona aparece en 1614 cm^{-1} coincidiendo con la reportado en la literatura.⁵⁸ La evidencia principal de la presencia del grupo carbonilo (C=O) se encuentra en la banda intensa en 1662 cm^{-1} .

El ión molecular del compuesto **7a** aparece en 698 unidades, destacando los fragmentos en 412 y 286 unidades (pico base), debidas a la pérdida de una molécula de esteroide, así mismo el pico de 683 unidades (M^+-15) se debe a la pérdida de un grupo metilo. (Figura 48)

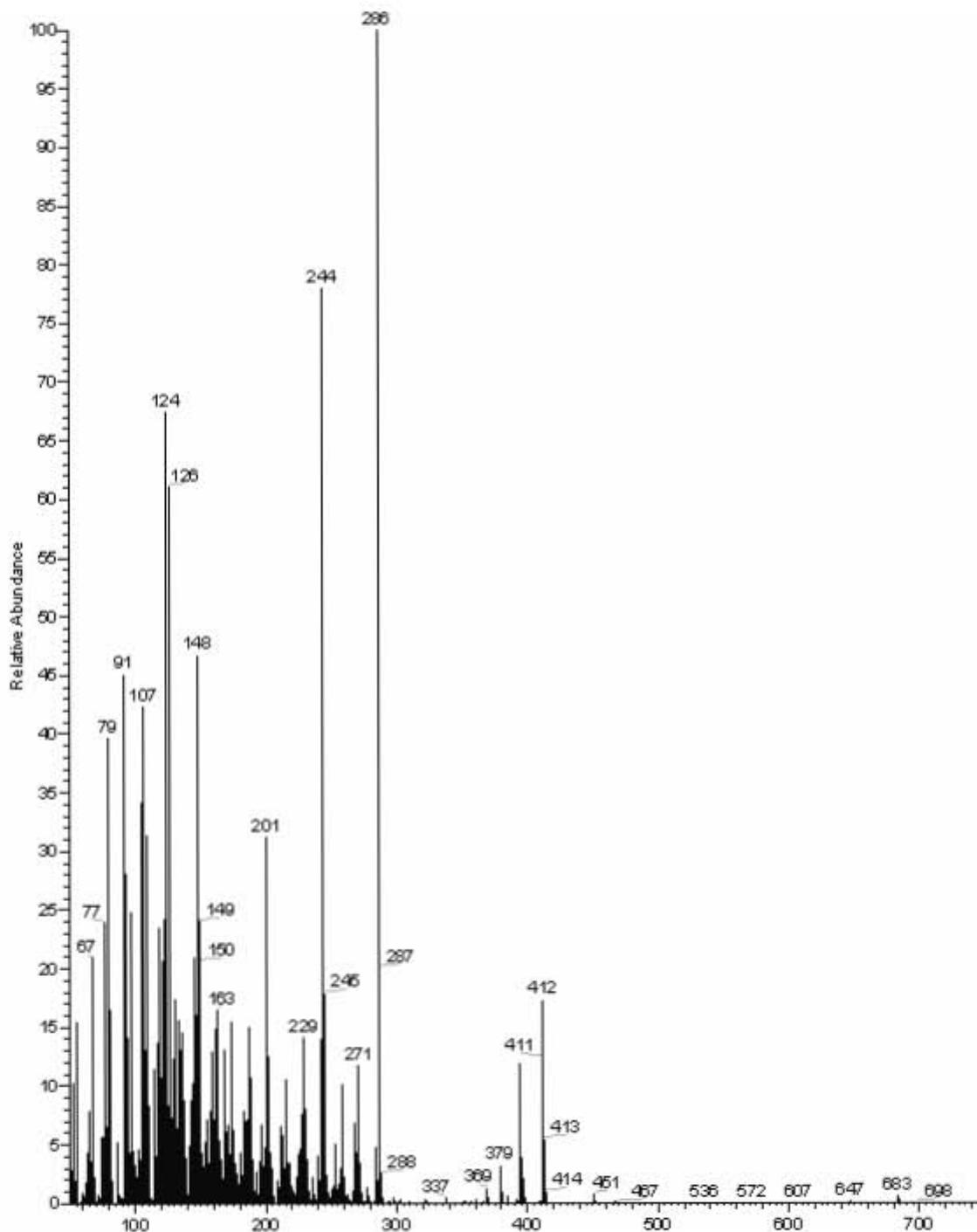
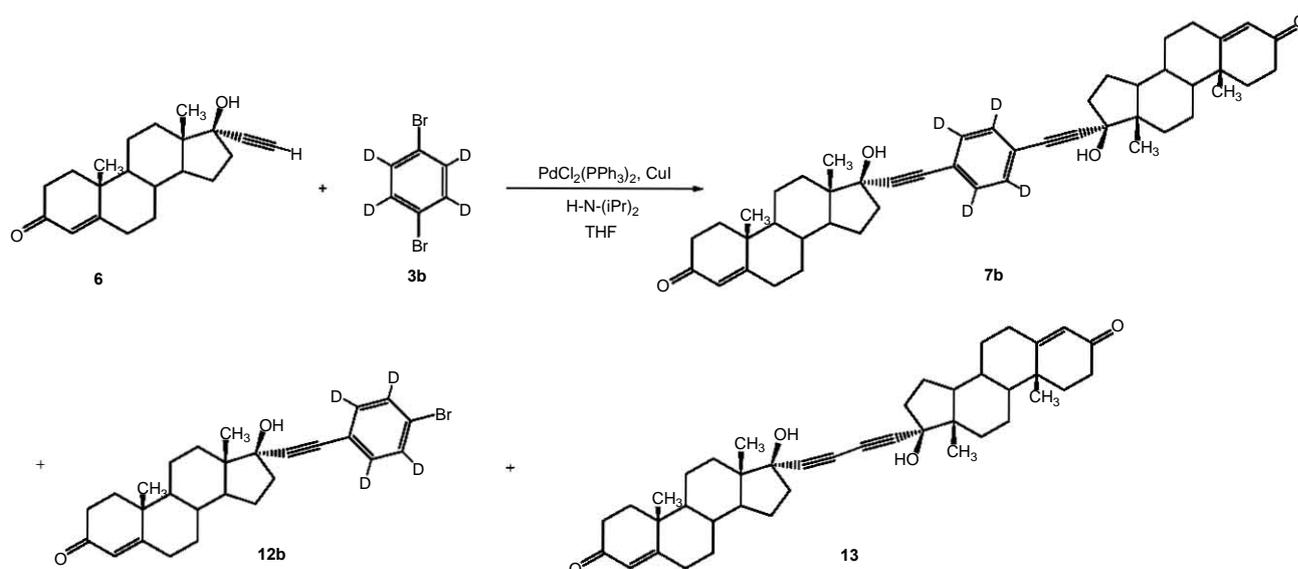


Figura 48. Espectro de masas del rotor de etiniltestosterona **7a**

4.6 Rotor deuterado de etinilttestosterona (1,4-bis(17 α -etinilttestosterona) benceno-d₄) (7b)

De manera similar a los rotores deuterados preparados anteriormente se hizo reaccionar etinilttestosterona (1eq) con 1,4-dibromobenceno-d₄ (0.5eq) utilizando como catalizadores dicloro(bis)trifenilfosfina paladio(II) (0.05eq) y yoduro de cobre(I) (0.1eq) además de di-isopropilamina como base, el disolvente utilizado fue THF. Las materias primas se secaron usando tolueno con el objetivo de eliminar humedad, ya que estos forman un azeotropo con el agua. La reacción se mantuvo a reflujo por 10 horas dando el rotor deuterado **7b** (40%), el compuesto de monoacoplamiento **12b** (20%) y el producto de Glaser **13** (<5%).



El espectro de RMN-¹H del rotor **7b** es similar al compuesto **7a**, la única diferencia es que la señal debida a los protones aromáticos del núcleo alrededor de 7.3 ppm no se observa.

El espectro de RMN-¹³C muestra las 23 señales esperadas destacando la señal triple en evidenció la presencia del acoplamiento entre carbono y deuterio en el anillo central en 131.6 ppm con una constante de acoplamiento $J_{C-D} = 32$ Hz. (Figura 49)

El espectro de masas del rotor deuterado de etinilttestosterona **7b** muestra el ión molecular en 702 unidades, lo que confirma la presencia de cuatro átomos de deuterio en la molécula, además el espectro muestra el mismo patrón de fragmentación que el compuesto **7a**, sólo con su respectivo desplazamiento isotópico.

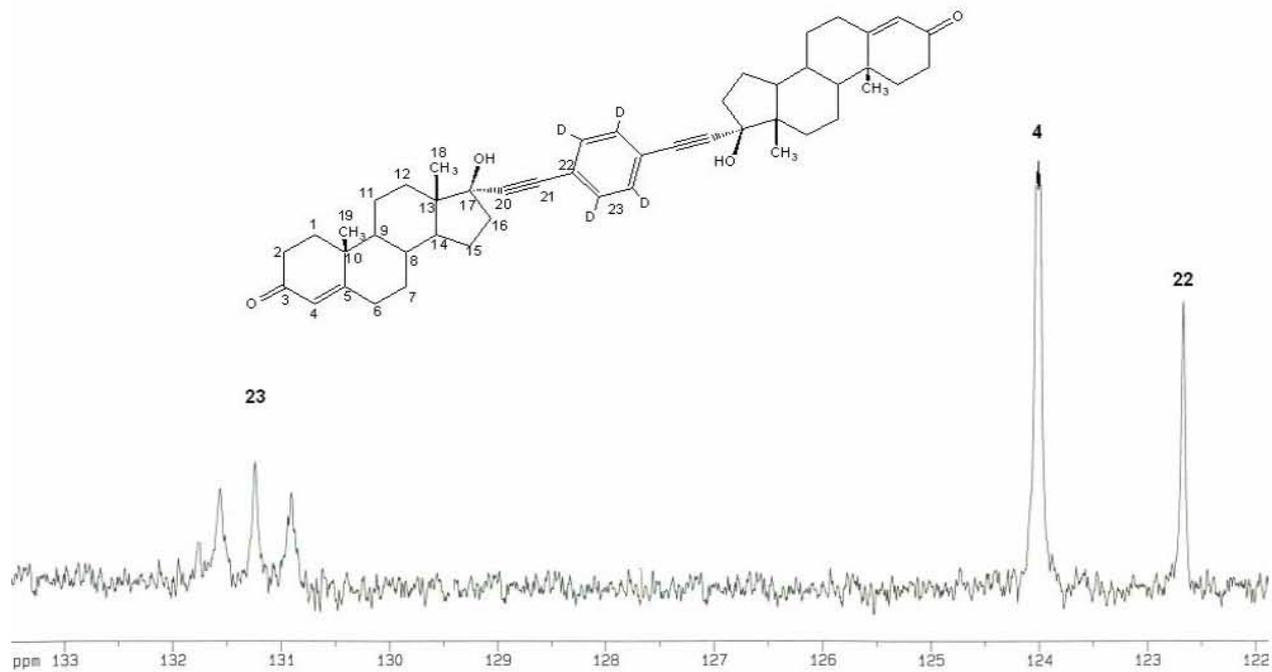


Figura 49. Ampliación del espectro de RMN- ^{13}C para el compuesto **7b** (75.4 MHz, CDCl_3)

Desarrollo Experimental

5.1 Instrumentación y métodos

Espectrómetro de Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro de IR-FT Perkin-Elmer® FTIR 1605. Las determinaciones se realizaron utilizando el método de pastilla con KBr y las unidades se encuentran en cm^{-1} .

Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono-13, (RMN^{-1}H y ^{13}C) se realizaron en los espectrómetros Varian Unity Inova® 300, JEOL® GSX 270 de 300, Bruker Avance 300 y el JEOL® Eclipse+400 de 400. utilizando tetrametilsilano (TMS) como compuesto de referencia y CDCl_3 , DMSO y acetona- d_6 como disolventes. Todos los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para la asignación de las señales se utilizan las siguientes abreviaturas: s = señal simple, d = señal doble, dd = señal doble de dobles, m = señal múltiple.

Espectrómetro de masas

Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro JEOL® JMS SX 102 con doble sector de geometría inversa, la técnica empleada fue espectrometría de masas por bombardeo rápido de átomos, detección de átomos positivos (FAB⁺ por sus siglas en inglés, "Fast Atom Bombardment"). Esta técnica emplea muestras no volátiles o térmicamente inestables, la muestra fue disuelta en alcohol 3-nitrobencílico (3-NOVA), de esta forma la muestra y el disolvente son bombardeados con un haz de átomos rápidos para resorber los iones y fragmentos de ambos.

Rayos X

La determinación de las estructuras cristalinas mediante rayos-X se obtuvieron en un equipo Enraf Nonius-Fr 590 Kappa-CCD ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$, monocromador de grafito, T = 293K, CCD modo de escaneo de imágenes rotatorias).

Análisis elemental

Los espectros de análisis elemental se realizaron en un equipo FISON[®] modelo EA-1108, en donde se pesan aproximadamente 1.5 mg de muestra en una cápsula de estaño, ésta es introducida a un reactor de combustión a 1020°C, el cual tiene un catalizador de anhídrido tungstíco, a la vez se inyectan 10 mL de O₂, los gases resultantes de la combustión son CO₂ y H₂O, si hay presencia de nitrógeno y azufre, los diversos óxidos que se forman son reducidos con cobre elemental a nitrógeno elemental (N₂) y dióxido de azufre (SO₂). Después pasa a una columna empacada a 65°C y son separados y cuantificados por medio de una curva de calibración en donde se utilizó como estándar acetanilida, cuando existe azufre en la molécula se utiliza como estándar sulfanilamida. Las determinaciones se hacen por duplicado.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna flash utilizando sílica gel Merck[®] 60 (230-400 mesh). El seguimiento de las reacciones así como la determinación de la pureza de los productos se determinó por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de 2.0 x 5.0 cm cubiertas con sílica gel 60 GF-254 Merck[®] como absorbente y como reveladores vapores de yodo, revelador de cobalto y cerio y una lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25).

Los puntos de fusión se encuentran en grados centígrados °C y fueron determinados en un equipo Fisher-Johns[®] y están sin corregirse.

5.2 Lista de reactivos y disolventes

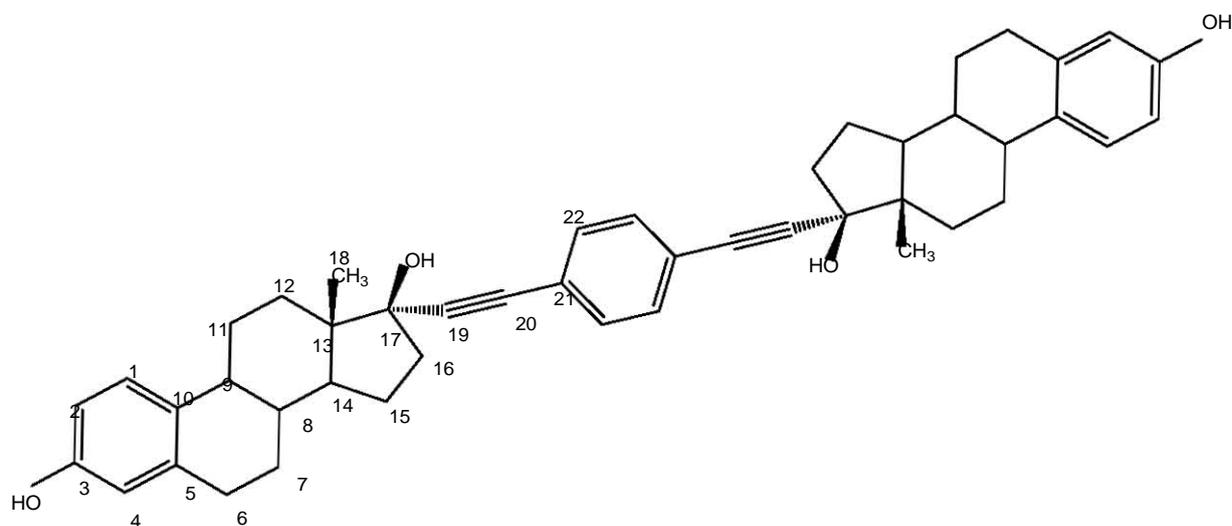
Todos los reactivos excepto los esteroides (los cuales fueron donados de la compañía Syntex) son productos comerciales de la compañía Aldrich, mientras los disolventes son grado reactivo, los cuales fueron secados de acuerdo a procedimientos descritos en la literatura.

- Etinilestradiol C₂₀H₂₄O₂, etinilttestosterona C₂₁H₂₈O₂, mestranol C₂₁H₂₆O₂ (Syntex)
- Dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) PdCl₂(PPh₃)₂ 98%, yoduro de cobre (I) CuI 99.999%
- 1,4-diyodobenceno C₆H₄I₂ 99%, 1,4-dibromobenceno deuterado C₆D₄Br₂
- Di-isopropilamina C₆H₁₅N, tetrahidrofurano (THF) C₄H₈O, hexano C₆H₁₄, heptano C₇H₁₆, diclorometano CH₂Cl₂, cloruro de amonio saturado NH₄Cl, acetato de etilo C₄H₈O₂, acetona C₃H₆O
- Sílica gel para cromatografía Merck[®] 60 (230-400 mesh)

5.3 Método general utilizado para la síntesis de los rotores moleculares

En un matraz bola perfectamente seco se colocó el compuesto esteroidal (1eq.) respectivo con 1,4-diyodobenceno (0.5eq.), posteriormente se agregaron los catalizadores, dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.05eq.) y yoduro cuproso (0.1eq.), inmediatamente después y manteniendo el sistema cerrado bajo atmósfera de argón se adicionó di-isopropilamina recién destilada y THF seco como disolvente, el THF se secó utilizando sodio y benzofenona según se encuentra reportado en la literatura. Antes de iniciar el calentamiento la reacción fue purgada con vacío, posteriormente se mantuvo a reflujo por cuatro horas. Después de este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente y se removió el disolvente al vacío, el residuo resultante se disolvió en 50 mL de diclorometano y lavado con una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL). La fase acuosa (color azul cielo) fue extraída tres veces con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), mientras las fracciones de la fase orgánica (color café) se juntaron y secaron con sulfato de sodio anhidro. El residuo es purificado por cromatografía flash utilizando un sistema hexano – acetato de etilo (8:2) para obtener el rotor correspondiente.

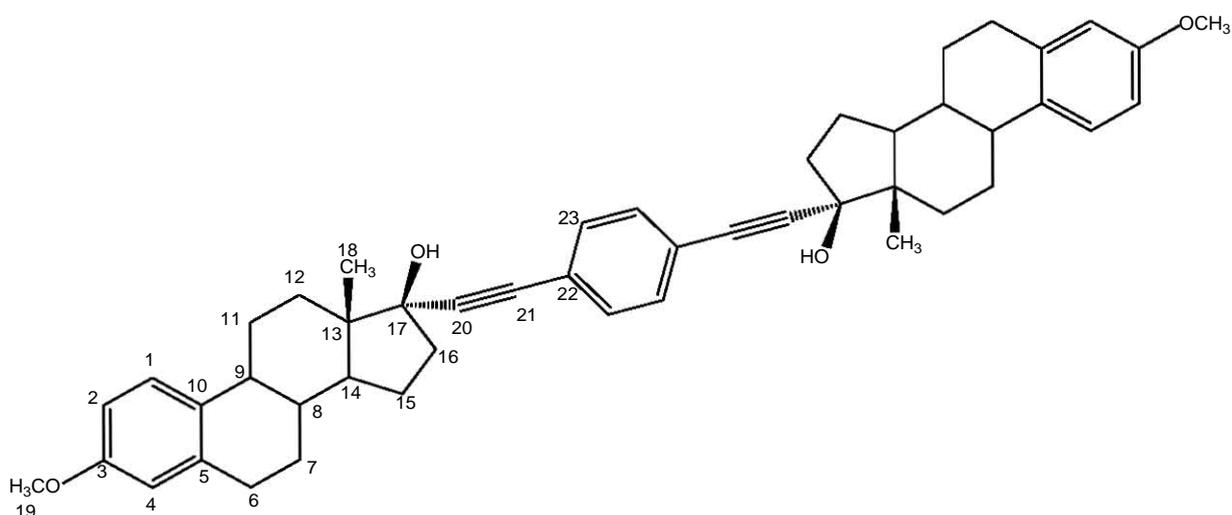
5.3.1 Síntesis del rotor de etinilestradiol (1,4-bis(17 α -etinilestradiol)benzeno) (4a)



De acuerdo con el procedimiento general se utilizó 1g de etinilestradiol (3.37 mmol) y 0.556g de 1,4-diyodobenceno (1.69 mmol) posteriormente se agregaron los catalizadores, dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.118g, 0.17 mmol) y yoduro cuproso (0.064g, 0.34 mmol), el volumen utilizado de di-isopropilamina seca fue 6.5 mL y de disolvente THF 13 mL.

El compuesto **4a** (1.023g, 91%) es un sólido blanco con fórmula $C_{46}H_{50}O_4$ de peso molecular 666.9 g / mol y punto de fusión 266-270°C. $[\alpha]_D^{25} = -66.15$ (c 0.0029, acetona). IR ν_{max} (KBr): 3384 (OH), 2928, 2868, 2225 ($C\equiv C$), 1707, 1610, 1584, 1500, 1446, 1378, 1343, 1285, 1248, 1143, 1101, 1079, 1045, 1017, 972, 930, 914, 869, 838, 818, 786, 723, 693, 674, 641, 606, 570, 547, 451 cm^{-1} . RMN- 1H (300 MHz, acetona- d_6) [δ , ppm]: 8.03 (s, 2H, H-3), 7.41 (s, 4H, H-22), 7.11 (d, 2H, H-1, J = 8.4 Hz), 6.61 (dd, 2H, H-2, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.54 (d, 2H, H-4, J = 2.4 Hz), 4.56 (s, 2H, H-17), 2.81-2.72 (m, 4H, H-6), 2.38-1.81 (m, 18H, H-7a, H-9, H-11a, H-12, H-14, H-15a, H-16), 1.56-1.18 (m, 8H, H-7b, H-8, H-11b, H-15b), 0.95 (s, 6H, H-18). RMN- ^{13}C (75.46 MHz, acetona- d_6) [δ , ppm]: 155.5 (C-3), 137.9 (C-5), 131.8 (C-22), 131.4 (C-10), 126.6 (C-1), 123.6 (C-21), 115.5 (C-4), 113.1 (C-2), 96.5 (C-20), 84.7 (C-19), 79.8 (C-17), 50.2 (C-14), 48.0 (C-13), 44.2 (C-9), 40.2 (C-8), 39.5 (C-16), 33.6 (C-12), 29.8 (C-6), 27.7 (C-7), 26.9 (C-11), 23.1 (C-15), 12.9 (C-18). EM (m/z , %): 666 (M^+ , 1), 651 (7), 648 (20), 630 (100), 270 (12), 159 (24), 133 (19). Análisis elemental calculado: C, 82.85; H, 7.56; O, 9.60. Encontrado para $C_{46}H_{50}O_4 \cdot CH_3OH$ C, 84.72; H, 8.04%.

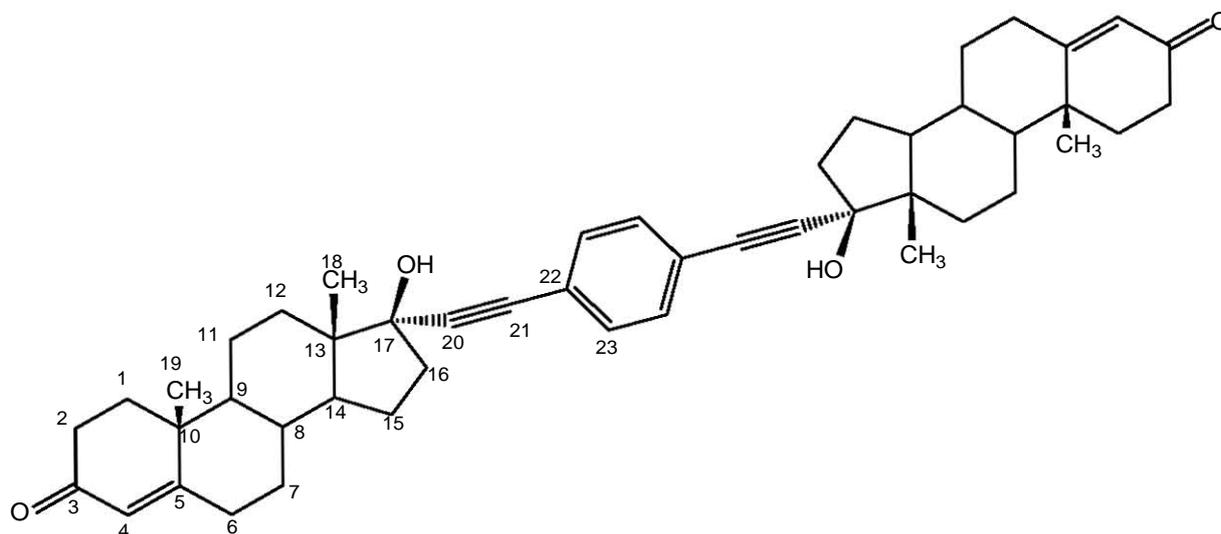
5.3.2 Síntesis del rotor de mestranol (1,4-bis(17 α -etinilestradiol 3-metil éter)benceno) (5a)



Las cantidades utilizadas de reactivos y catalizadores fueron: mestranol 1g (3.22 mmol), 1,4-diyodobenceno 0.531g (1.61 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) 0.113g (0.16 mmol) y yoduro cuproso 0.061g (0.32 mmol), posteriormente se agregó la base di-isopropilamina (6.5 mL) y el disolvente THF(13 mL).

El compuesto **5a** (0.788g, 70%) es un sólido color blanco con fórmula $C_{48}H_{54}O_4$ y peso molecular 694.9 g / mol, el punto de fusión obtenido fue 244-248°C. $[\alpha]_D^{25} = -62.13$ (c 0.0030, acetona). IR ν_{max} (KBr): 3472 (OH), 2928, 2865, 2224 ($C\equiv C$), 1610, 1576, 1499, 1466, 1452, 1380, 1354, 1323, 1280, 1254, 1179, 1155, 1141, 1119, 1107, 1078, 1040, 966, 901, 877, 840, 813, 782, 725, 673, 642, 617, 572, 545, 505, 451, 418 cm^{-1} . RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) [δ , ppm]: 7.39 (s, 4H, H-23), 7.23 (d, 2H, H-1, J = 8.5 Hz), 6.72 (dd, 2H, H-2, J = 8.5, 2.6 Hz), 6.64 (d, 2H, H-4, J = 2.6 Hz), 3.78 (s, 6H, H-19), 2.93-2.83 (m, 4H, H-6), 2.44-1.77 (m, 18H, H-7a, H-9, H-11a, H-12, H-14, H-15a, H-16), 1.56-1.38 (m, 8H, H-7b, H-8, H-11b, H-15b), 0.94 (s, 6H, H-18). RMN- ^{13}C (75.46 MHz, $CDCl_3$) [δ , ppm]: 157.5 (C-3), 138.1 (C-5), 132.6 (C-10), 131.6 (C-23), 126.5 (C-1), 122.9 (C-22), 113.9 (C-4), 111.6 (C-2), 94.7 (C-21), 85.7 (C-20), 80.5 (C-17), 55.3 (C-19), 49.9 (C-14), 47.8 (C-13), 43.7 (C-9), 39.6 (C-8), 39.2 (C-16), 32.2 (C-12), 29.9 (C-6), 27.4 (C-7), 26.6 (C-11), 23.0 (C-15), 13.0 (C-18). EM (m/z , %): 694 (M^+ , 1), 679 (4), 410 (30), 284 (100), 199 (50), 160 (80) Análisis elemental calculado: C, 82.96; H, 7.83; O, 9.21. Encontrado C, 83.08; H, 8.18%.

5.3.3 Síntesis del rotor de etinilttestosterona (1,4-bis(17 α -etinilttestosterona)benzeno) (**7a**)



Las cantidades utilizadas de reactivos y catalizadores son: etinilttestosterona 1g (3.20 mmol), 1,4-diyodobenceno 0.528g (1.60 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) 0.112g (0.16 mmol) y yoduro cuproso 0.061g (0.32 mmol), posteriormente se agregó la base di-isopropilamina (6.5 mL) y el disolvente THF(13 mL).

El compuesto **7a** (0.815g, 72%) es un sólido blanco con fórmula $C_{48}H_{58}O_4$ y peso molecular 698.9 g / mol, el punto de fusión obtenido es 234-238°C. $[\alpha]_D^{25} = +20.58$ (c 0.0029, CH_2Cl_2). IR ν_{max} (KBr): 3424 (OH), 2940, 2871, 2217 ($C\equiv C$), 1662 ($C=O$), 1614, 1506, 1449, 1435, 1417, 1382, 1356, 1330, 1272, 1232, 1186, 1148, 1124, 1055, 1016, 965, 947, 921, 867, 838, 778, 722, 666, 569, 547, 514, 461, 426 cm^{-1} . RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) [δ , ppm]: 7.34 (s, 4H, H-23), 5.73 (s, 2H, H-4), 2.47-2.26 (m, 8H, H-6a, H-16a, H-2), 2.11 (s, 2H, H-17), 2.08-2.02 (m, 4H, H-1a, H-16a), 1.88-1.40 (m, 24H, H-1b, H-6b, H-7, H-8, H-11, H-12, H-14, H-15), 1.20 (s, 6H, H-19), 1.08-0.97 (m, 2H, H-9), 0.94 (s, 6H, H-18). RMN- ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) [δ , ppm]: 199.4 (C-3), 171.0 (C-5), 131.6 (C-23), 124.0 (C-4), 122.8 (C-22), 94.5 (C-20), 85.7 (C-21), 80.2 (C-17), 53.6 (C-9), 50.4 (C-14), 47.3 (C-13), 39.1 (C-16), 38.7 (C-10), 36.4 (C-8), 35.8 (C-1), 34.0 (C-2), 32.9 (C-12), 32.8 (C-6), 31.6 (C-7), 23.3 (C-15), 20.9 (C-11), 17.5 (C-19), 13.0 (C-18). EM (m/z , %): 698 (M^+ , 1), 683 (2), 412 (94), 411 (83), 394 (9), 286 (100), 244 (74), 201 (30), 168 (55), 124 (88), 109 (49). Análisis elemental calculado: C, 82.48; H, 8.36; O, 9.16. Encontrado C, 82.49; H, 8.45%.

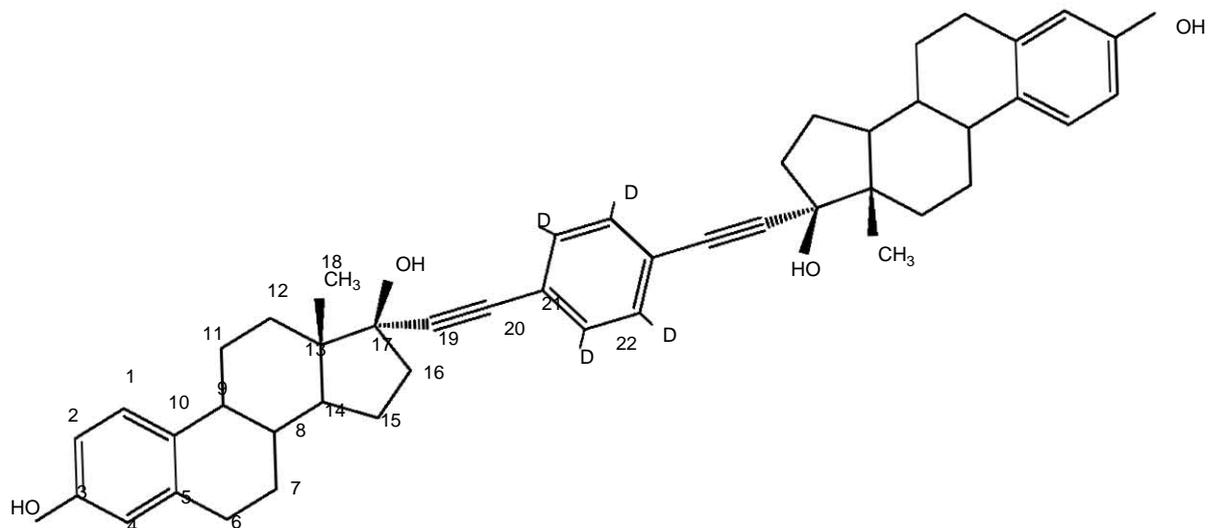
5.4 Método general para la preparación de los rotores moleculares deuterados

Primero se secó el material por una hora en la estufa a 60°C, se procedió a secar el compuesto 1,4-dibromobenceno- d_4 utilizando tolueno para formar un azeótropo con agua, para esto se colocó 0.5g (2.08 mmol) de reactivo deuterado en un matraz bola y se disolvió en aproximadamente 10 mL de tolueno, el disolvente fue eliminado al vacío, finalmente se dejó por una hora en la bomba de alto vacío.

Posteriormente al compuesto deuterado seco se agregó el esteroide (1eq.) respectivo con diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.05eq.) y yoduro cuproso (0.1eq.), finalmente se adicionó la base di-isopropilamina (6.5 mL) y el disolvente THF (13 mL) toda esta etapa se realizó bajo atmósfera de argón. Antes de iniciar el calentamiento la reacción fue purgada con vacío, el tiempo total de reflujo varió para cada rotor. Después de este tiempo, se dejó enfriar el matraz de reacción a temperatura ambiente, se removió el disolvente al vacío y el residuo resultante se disolvió en 50 mL de diclorometano y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 mL). La fase acuosa (color azul cielo) fue extraída tres veces con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), mientras las fracciones orgánicas (color café-oscuro) se juntaron y secaron con sulfato de sodio anhidro.

Después de remover el disolvente a vacío, el residuo fue purificado por cromatografía flash utilizando un sistema hexano – acetato de etilo (9:1) para obtener el rotor correspondiente.

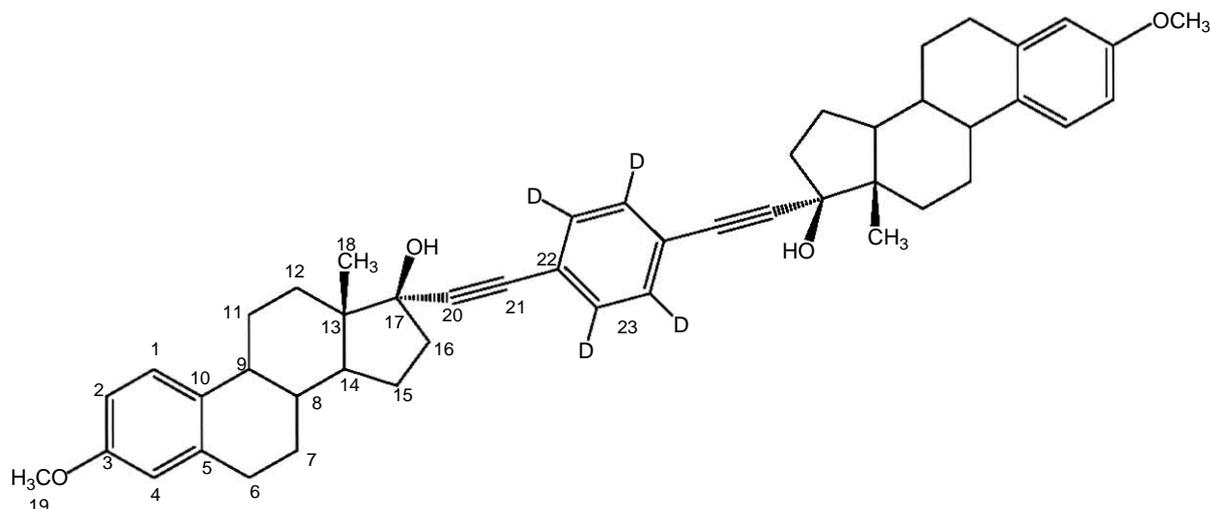
5.4.1 Síntesis del rotor deuterado de etinilestradiol (1,4-bis(17 α -etinilestradiol)benzeno-d₄) (4b)



Después de secar el 1,4-dibromobenzeno-d₄ (0.336g, 1.40 mmol) se agregó el etinilestradiol (0.830g, 2.80 mmol), los catalizadores y disolventes, dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.098g, 0.14 mmol), yoduro cuproso (0.053g, 0.28 mmol), posteriormente se agregó la base di-isopropilamina (6.5 mL) y el disolvente THF(13 mL). La reacción se mantuvo a reflujo por 11 horas.

El compuesto **4b** (0.456g, 46%) es un sólido blanco con fórmula C₄₆H₄₆D₄O₄. RMN-¹H (300 MHz, acetona-d₆) [δ , ppm]: 7.99 (s, 2H, H-3), 7.12 (d, 2H, H-1, J = 8.4 Hz), 6.61 (dd, 2H, H-2, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.54 (d, 2H, H-4, J = 2.3 Hz), 4.54 (s, 2H, H-17), 2.82-2.73 (m, 4H, H-6), 2.41-1.79 (m, 18H, H-7a, H-9, H-11a, H-12, H-14, H-15a, H-16), 1.55-1.21 (m, 8H, H-7b, H-8, H-11b, H-15b), 0.95 (s, 6H, H-18). RMN-¹³C (75.46 MHz, acetona-d₆) [δ , ppm]: 155.5 (C-3), 137.9 (C-5), 135.5 (C-22, J_{CD} = 27 Hz), 131.4 (C-10), 126.6 (C-1), 121.7 (C-21), 115.5 (C-4), 113.0 (C-2), 96.1 (C-20), 83.9 (C-19), 79.6 (C-17), 50.2 (C-14), 48.0 (C-13), 44.2 (C-9), 40.2 (C-8), 39.4 (C-16), 33.6 (C-12), 29.9 (C-6), 27.7 (C-7), 26.9 (C-11), 23.1 (C-15), 12.9 (C-18). EM (m/z, %): 670 (M⁺, 1), 655 (7), 652 (20), 634 (100), 270 (25), 160 (44), 133 (10).

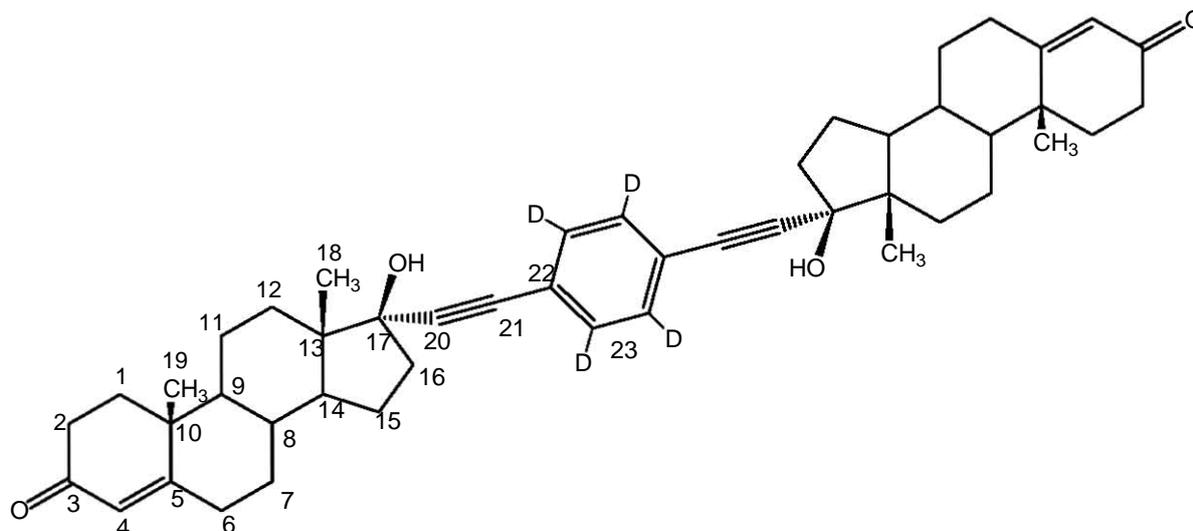
5.4.2 Síntesis del rotor deuterado de mestranol (1,4-bis(17 α -etinilestradiol-3-metil-éter) benceno-d₄) (5b)



Después de secar el 1,4-dibromobenceno-d₄ (0.289g, 1.21 mmol) se agregó el mestranol (0.748g, 2.41 mmol), los catalizadores y disolventes, dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.085g, 0.12 mmol), yoduro cuproso (0.046g, 0.24 mmol), posteriormente se agregó la base di-isopropilamina (6 mL) y el disolvente THF(13 mL). La reacción se mantuvo a reflujo por 10 horas.

El compuesto **5b** (0.261g, 31%) es un sólido blanco con fórmula C₄₈H₅₀D₄O₄. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) [δ , ppm]: 7.22 (d, 2H, H-1, J = 8.5 Hz), 6.72 (dd, 2H, H-2, J = 8.5, 2.6 Hz), 6.63 (d, 2H, H-4, J = 2.6 Hz), 3.78 (s, 6H, H-19), 2.88-2.83 (m, 4H, H-6), 2.44-1.65 (m, 18H, H-7a, H-9, H-11a, H-12, H-14, H-15a, H-16), 1.54-1.27 (m, 8H, H-7b, H-8, H-11b, H-15b), 0.94 (s, 6H, H-18). RMN-¹³C (75.46 MHz, CDCl₃) [δ , ppm]: 157.4 (C-3), 137.9 (C-5), 132.4 (C-10), 131.3 (C-23, J_{CD} = 25 Hz), 126.3 (C-1), 122.9 (C-22), 113.8 (C-4), 111.5 (C-2), 94.6 (C-21), 83.3 (C-20), 80.7 (C-17), 55.2 (C-19), 49.8 (C-14), 47.9 (C-13), 43.6 (C-9), 39.5 (C-8), 39.0 (C-16), 33.0 (C-12), 29.8 (C-6), 27.3 (C-7), 26.5 (C-11), 22.9 (C-15), 12.9 (C-18).

5.4.3 Síntesis del rotor deuterado de etinilttestosterona (1,4-bis(17 α -etinilttestosterona) benceno-d₄) (7b)

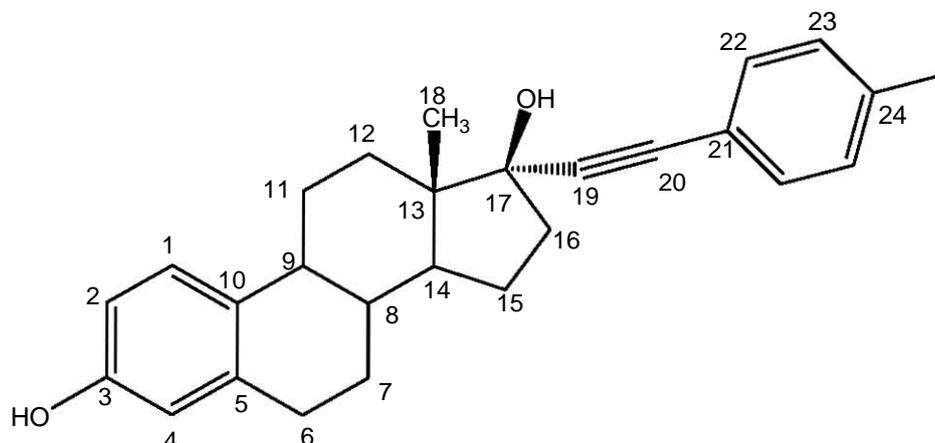


Después de secar el 1,4-dibromobenceno-d₄ (0.332g, 1.38mmol) se agregó etinilttestosterona (0.864g, 2.77 mmol), los catalizadores y disolventes, dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.097g, 0.14mmol), yoduro cuproso (0.053g, 0.28mmol), posteriormente se agregó la base di-isopropilamina (6.5 mL) y el disolvente THF(13 mL). La reacción se mantuvo a reflujo por 10 horas.

El compuesto **7b** (0.386g, 40%) es un sólido blanco con fórmula C₄₈H₅₄D₄O₄. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) [δ , ppm]: 5.73 (s, 2H, H-4), 2.47-2.25 (m, 8H, H-6a, H-16a, H-2), 2.12 (s, 2H, H-17), 2.05-2.00 (m, 4H, H-1a, H-16a), 1.87-1.39 (m, 24H, H-1b, H-6b, H-7, H-8, H-11, H-12, H-14, H-15), 1.19 (s, 6H, H-19), 1.10- 1.06 (m, 2H, H-9), 0.94 (s, 6H, H-18). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) [δ , ppm]: 199.9 (C-3), 171.5 (C-5), 131.6 (C-23, J_{CD}= 32 Hz), 124.0 (C-4), 122.7 (C-22), 94.6 (C-20), 85.6 (C-21), 80.2 (C-17), 53.6 (C-9), 50.4 (C-14), 47.3 (C-13), 39.1 (C-16), 38.8 (C-10), 36.4 (C-8), 35.8 (C-1), 34.0 (C-2), 32.9 (C-12), 32.8 (C-6), 31.6 (C-7), 23.4 (C-15), 20.9 (C-11), 17.6 (C-19), 13.0 (C-18). EM (*m/z*, %): 702 (M⁺, 1), 687 (2), 417 (26), 416 (79), 398 (9), 286 (100), 244 (70), 201 (36), 172 (48), 148 (68), 124 (93), 109 (56), 107 (38).

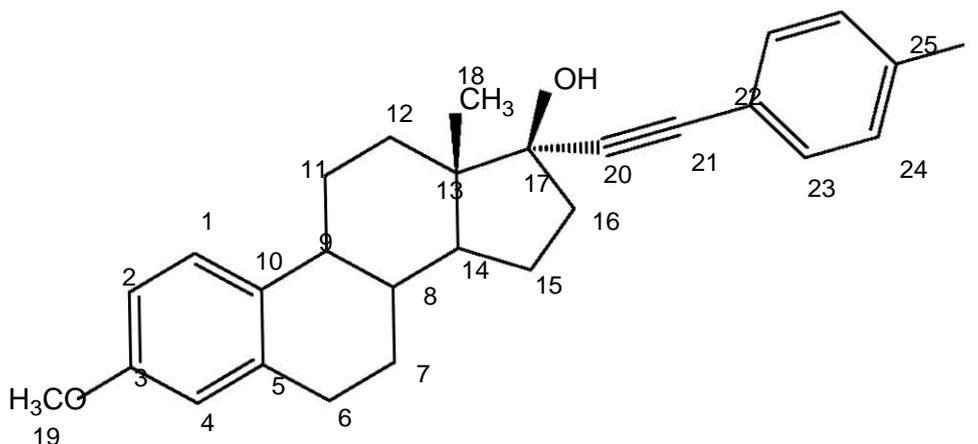
5.5 Subproductos caracterizados

5.5.1 17 α -((4-yodofenil)etnil)-estradiol (8a)



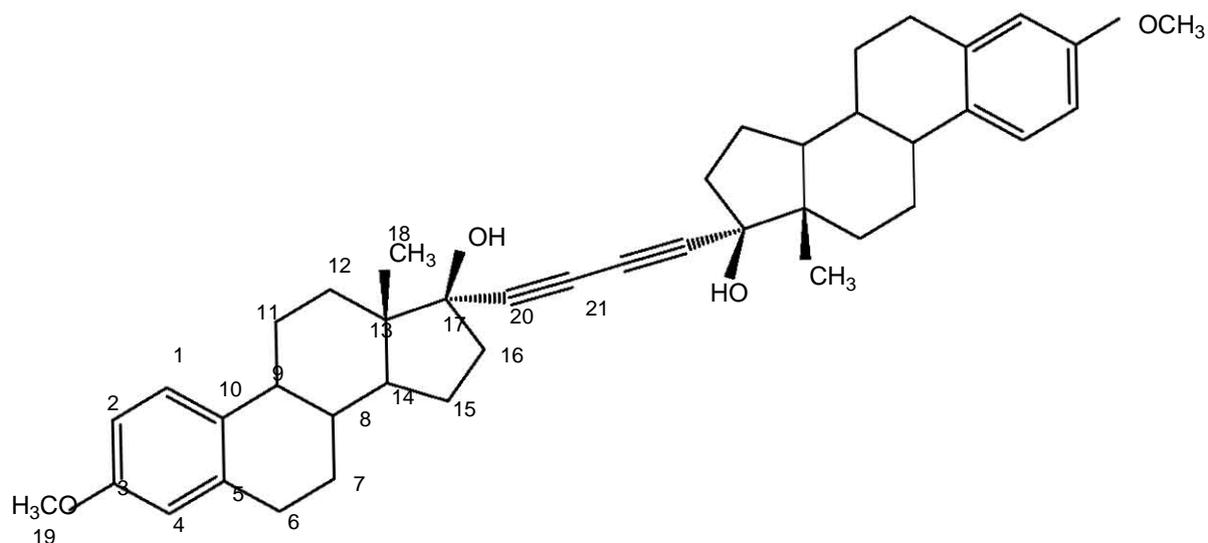
El compuesto **8a** (0.202g, 12%) es un sólido ligeramente amarillo con fórmula $C_{26}H_{27}IO_2$ de peso molecular 498.4 g / mol. IR ν_{max} (KBr): 3281 (OH), 3028, 2970, 2924, 2874, 2857, 2815, 1619, 1585, 1498, 1482, 1452, 1444, 1434, 1410, 1387, 1359, 1323, 1285, 1251, 1178, 1154, 1134, 1110, 1061, 1006, 930, 915, 873, 816, 788, 756, 733, 671, 624, 600, 544, 520, 466, 446 cm^{-1} . RMN- 1H (270 MHz, acetona- d_6) [δ , ppm]: 7.93 (s, 1H, H-3), 7.73 (m, 2H, H-23 AA'), 7.21 (m, 2H, H-22 BB'), 7.11 (d, 1H, H-1, J = 8.4 Hz), 6.60 (dd, 1H, H-2, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.52 (d, 1H, H-4, J = 2.6 Hz), 4.51 (s, 1H, H-17), 2.86-2.74 (m, 2H, H-6), 2.38-1.74 (m, 9H, H-7a, H-9, H-11a, H-12, H-14, H-15a, H-16), 1.49-1.27 (m, 4H, H-7b, H-8, H-11b, H-15b), 0.94 (s, 3H, H-18). RMN- ^{13}C (67.9 MHz, acetona- d_6) [δ , ppm]: 156.0 (C-3), 138.4 (C-23), 134.0 (C-22), 131.8 (C-5), 129.3 (C-10), 127.1 (C-1), 124.1 (C-21), 116.0 (C-4), 113.6 (C-2), 96.8 (C-24), 94.0 (C-20), 84.6 (C-19), 80.2 (C-17), 50.7 (C-14), 48.5 (C-13), 44.7 (C-9), 40.6 (C-8), 39.9 (C-16), 34.0 (C-12), 29.3 (C-6), 28.2 (C-7), 27.4 (C-11), 23.6 (C-15), 13.4 (C-18). EM (m/z , %): 498 (M^+ , 1), 371 (35), 270 (22), 253 (57), 160 (39), 86 (12), 57 (100), 56 (67), 43 (79), 41 (57).

5.5.2 17 α -((4-yodofenil)etnil)-mestranol (10a)



El compuesto **10a** (0.159g, 10%) se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo con fórmula $C_{27}H_{29}IO_2$ de peso molecular 512.4 g / mol. RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) [δ , ppm]: 7.64 (m, 2H, H-24 AA'), 7.21 (d, 1H, H-1, J = 8.6 Hz), 7.16 (m, 2H, H-23 BB'), 6.70 (dd, 1H, H-2, J = 8.6, 2.8 Hz), 6.63 (d, 1H, H-4, J = 2.8 Hz), 3.77 (s, 3H, H-19), 2.92-2.81 (m, 2H, H-6), 2.45-1.69 (m, 9H, H-7a, H-9, H-11a, H-12, H-14, H-15a, H-16), 1.57-1.33 (m, 4H, H-7b, H-8, H-11b, H-15b), 0.92 (s, 3H, H-18). RMN- ^{13}C (75.46 MHz, $CDCl_3$) [δ , ppm]: 157.4 (C-3), 139.0 (C-5), 137.3 (C-24), 133.0 (C-23), 131.8 (C-10), 127.6 (C-1), 122.3 (C-22), 113.7 (C-4), 112.2 (C-2), 94.2 (C-25), 93.9 (C-21), 85.0 (C-20), 80.6 (C-17), 55.4 (C-19), 48.2 (C-14), 47.3 (C-13), 43.8 (C-9), 40.8 (C-8), 38.0 (C-16), 34.9 (C-12), 29.9 (C-6), 28.4 (C-7), 26.0 (C-11), 22.9 (C-15), 12.6 (C-18).

5.5.3 Producto de Glaser de mestranol. (1,4-bis(mestranol)buta-1,3-diino) (11)



El compuesto **11** (0.152g, 20%) es un sólido blanco de fórmula molecular $C_{42}H_{50}O_4$. IR ν_{max} (KBr): 3456 (OH), 2929, 2867, 2244 (C≡C), 1610, 1577, 1500, 1466, 1453, 1434, 1381, 1355, 1334, 1313, 1290, 1280, 1255, 1236, 1181, 1139, 1120, 1104, 1079, 1037, 967, 926, 902, 862, 844, 815, 781, 727, 668, 642, 617, 572, 503, 451. cm^{-1} . RMN- 1H (270 MHz, $CDCl_3$) [δ , ppm]: 7.21 (d, 2H, H-1, J = 8.6 Hz), 6.72 (dd, 2H, H-2, J = 8.6, 2.7 Hz), 6.63 (d, 2H, H-4, J = 2.7 Hz), 3.78 (s, 6H, H-19), 2.89-2.82 (m, 4H, H-6), 2.40-1.74 (m, 18H, H-7a, H-9, H-11a, H-12, H-14, H-15a, H-16), 1.54-1.35 (m, 8H, H-7b, H-8, H-11b, H-15b), 0.88 (s, 6H, H-18). RMN- ^{13}C (67.9 MHz, $CDCl_3$) [δ , ppm]: 157.4 (C-3), 137.9 (C-5), 132.4 (C-10), 126.3 (C-1), 113.8 (C-4), 111.5 (C-2), 83.3 (C-20), 80.6 (C-17), 70.3 (C-21), 55.2 (C-19), 49.8 (C-14), 47.9 (C-13), 43.6 (C-9), 38.9 (C-8), 39.2 (C-16), 33.0 (C-12), 29.8 (C-6), 27.2 (C-7), 26.3 (C-11), 22.9 (C-15), 12.7 (C-18). EM (m/z): 601 (M^{+} -18), 583, 531, 515, 453, 347, 329, 161, 143.

Conclusiones

- Se logró sintetizar tres diferentes compuestos potencialmente útiles como rotores moleculares, estos fueron preparados mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira a partir de un esteroide 17 α -etnil sustituido y un haluro de arilo utilizando catalizadores de paladio y cobre, los rendimientos obtenidos son superiores al 70%, lo que comprobó la viabilidad de la reacción, estos compuestos fueron caracterizados por técnicas como resonancia magnética nuclear (RMN- ^1H y ^{13}C) en una y dos dimensiones, espectrometría de masas, análisis elemental, espectroscopia infrarrojo y polarimetría, faltando únicamente realizar la caracterización dinámica que será hecha posteriormente por el Dr. García Garibay en la UCLA.
- Una de las principales ventajas que exhiben estos compuestos se encuentra en su estructura, ya que se logra preparar un rotor clásico con un estator suficientemente voluminoso para proteger al núcleo, estos se unen a través de un eje que permite la rotación con mínima fricción, además de ser el primer rotor quirral obtenido.
- Con el fin de medir la rotación del anillo central con experimentos de temperatura variable de resonancia magnética de deuterio se prepararon los análogos deuterados en el núcleo.
- Una de las mejores herramientas para sintetizar rotores moleculares es la reacción de Sonogashira, ya que es una reacción que no requiere condiciones drásticas para que se lleve a cabo y permite realizar el acoplamiento entre varias unidades dentro de una misma molécula, lográndose obtener compuestos supramoleculares de gran interés.
- En la búsqueda de nuevos dispositivos moleculares los compuestos aquí preparados ofrecen buenas perspectivas como rotores moleculares, estos pueden ser utilizados en la construcción de nanomáquinas con diferentes aplicaciones en medicina, informática y dispositivos electro-ópticos.

Bibliografía

1. Shinkai, S., Ishihara, M., Ueda, K., Manabe, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1985**, 511.
2. Balzani, V., Credi, A., Raymo, F.M., Stoddart, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3348.
3. Leigh, D.A., Zerbetto, F., Kay, E.R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 72.
4. Steed, J. W., Atwood, J.L. *Supramolecular Chemistry*, 1st Ed., 2000, John Wiley & Sons, Chapter I.
5. Balzani, V., Credi, A. *Molecular Devices and Machines. A Journey into de nano world*, 2004, Wiley – VCH.
6. DeLeeuw, S.W., Solvaeson, D., Ratner, M.A., Michl, J. *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 3876.
7. Troisi, A., Ratner, M.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14528.
8. Kornilovitch, P.E., Bratkovsky, A.M., Williams, R.S. *Phys. Rev. B.*, **2002**, 66, 245 413.
9. Ghosh, A.W., Rakshit, T., Datta, S. *Nano Lett.* **2004**, 4, 565.
10. Troisi, A., Ratner, M.A. *Nano Lett.* **2004**, 4, 591.
11. Schill, G. *Catenanes, Rotaxanes and Knots*. Academic Press, New York, 1971.
12. Breault, G.A., Hunter, C.A., Mayers, P.C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5265.
13. Sauvage, J.P., Dietrich, C. *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*. Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
14. Collin, J.P., Dietrich, C., Gaviza, C., Jimenez-Molero, M.C., Sauvage, J.P. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 477.
15. Balzani, V., Credi, A., Ventura, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2002**, 99, 4814.
16. Eliadou, K., Yannakopoulou, K., Rontoyianni, A., Mavridis, I.M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6217.
17. Graus, T., Budesinsky, M., Cvaèka, J.C., Sauvage, J.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 258.
18. Goodnow, T.T., Reddington, M.V., Stoddart, J.F., Kaifer, A.E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4335.
19. Badjic, J.D., Balzani, V., Credi, A., Silvi, S., Stoddart, J.F. *Science*. **2004**, 303, 1845.
20. Badjic, J.D., Ronconi, C.M., Stoddart, J.F., Balzani, V., Credi, A., Silvi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1489.
21. Kelly, T.R., Bowyer, M.C., Bhaskar, K.V., Bebbington, D., García, A., Lang, F., Kim, M.H., Jette, M.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3657-3658.; T.R. Kelly. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 514.
22. Kelly, T.R., Sestelo, J.P., Tellitu, I. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3655.

23. Morin, J-F., Shirai, Y., Tour, J. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1713.
24. Da Silva, A.P., Gunaratne, H.Q., Funnlaugsson, T., Huxley, A.J., McCoy, C.P., Rademacher, J.T., Rice, T.E. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515.
25. Raker, J., Glass, T.E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10233.
26. Feringa, B. L.; Jager, W. F.; de Lange, B. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8267.
27. Wasielewski, M. R. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 435.
28. Feringa, B.L., Van Delden, R.A., Koumura, N., Geertsema, E.M. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 1789.
29. Feringa, B.L. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 504.
30. Lamère, J. F., Lacroix, P., Farfán, N., Rivera, J. M., Santillan, R., Nakatani, K. *J. Mater. Chem.* **2006**, 16, 2913.
31. Gielen, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, 16, 481.
32. Barba, V., Vázquez, J., López, F., Santillan, R., Farfán, N. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2351.
33. Muraoka, T., Kinbara, K., Kobayashi, Y., Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5612.
34. Liu, Y., Flood, A., Bonvallet, P., Vignon, S., Northrop, B., Tseng, H-R., Jeppesen, J., Huang, T., Brough, B., Baller, M., Magonov, S., Solares, S., Goddard, W., Ho, C-M., Stoddart, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9745.
35. Kottas, G.S., Clarke, L. I., Horinek, D., Michl, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1281.
36. Bedard, T.C., Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10662.
37. Castellani, M. P.; Wright, J. M.; Geib, S. J.; Rheingold, A. L.; Trogler, W. C. *Organometallics* **1986**, 5, 1116.
38. Okuda, J. *Top. Curr. Chem.* **1991**, 160, 97.
39. Khuong, T-A., Zepeda, G., Ruiz, R., Khan, S. I., García-Garibay, M. A. *Cristal Growth & Design.* **2004**, 4, 15..
40. Nuñez, J. E., Khuong, T-A., Farfán, N., Campos, L., Dang, H., Karlen, S. D., García-Garibay, M. A. *Cristal Growth & Design.* **2006**, 6, 866.
41. Godinez, C. E., Zepeda, G., García-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4701.

42. a) Domínguez, Z., Dang, H., Strouse, J., García-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7719.
b) Nuñez, J., Arunkumar, N., Saeed, I-K., García-Garibay, M. A. *Org. Lett.* **2007**. Assap article 10.1021/ol071379ys1523-7060(07)01379-x.
43. Domínguez, Z., Khuong, T-A., Dang, H., Sanrame, C., Nuñez, J.,García-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8827.
44. Veerman, J. A., Levi, S. A., Van Veggel, F. C., Reinhoudt, D. N., van Hulst, N. F. *J. Phys. Chem. A.* **1999**, 103, 11264.
45. Das, B., Sebastián, K. L. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 357, 25.
46. Jian, H., Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5091..
47. Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467.
48. Chinchilla, R., Najera, C. *Chem Rev.* **2007**, 107, 874.
49. Mori, A., Kawashima, J., Shimada, T., Suguro, M., Hirabayashi, K., Nishihara, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2935.
50. Bertus, P., Fecourt, F., Bauder, C.,Pale, P. *New. J. Chem.* **2004**, 28, 12.
51. Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5993.
52. Hierso, J.-C.; Fihri, A.; Amardeil, R.; Meunier, P.; Doucet, H.; Santelli, M.; Ivanov, V. V. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3473.
53. Williams C., and Stancel G. *Estrogens and progestine in Goodman and Gilman´s Pharmacological basis of therapeutics*; McGraw-Hill, New York, 1996, p 1411-1440.
54. Inhoffen, H.H., Logemann, W., Hohlweg, W., Serini, A., *Ber.* **1938**, 71, 1024.
55. van Geerestein, V.J. *Acta Cryst.* **1987**, C43, 1206.
56. Steiner, T., Lutz, B., van der Maas, J., Veldman, N., Schreurs, M.M., Kroon, J., Kanters, J.A. *Chem. Commun.* **1997**, 191.
57. Z.Galdecki, P.Grochulski, Z.Wawrzak, W.L.Duax. *J.Crystallogr.Spectrosc..Res.* **1989**, 19, 941.
58. Makin, H.L.J., Gowet, D.B., Kirk, D.N. *Steroid Analysis*, 1st Ed., 1995, Blackie Academic & Professional.