



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

*SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DE  
p-TERBUTILCALIX[4]ARENO Y SUS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON  
COBRE.*

**TESIS**

*QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE*

*QUÍMICO*

**PRESENTA**

**LUIS GUILLERMO MORENO ALCÁNTAR**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*JURADO ASIGNADO:*

*PRESIDENTE:*           **Profesor: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet**

*VOCAL:*                   **Profesor: Dr. Ivan Castillo Pérez**

*SECRETARIO:*           **Profesor: Dra. Laura María Gasque Silva**

*1er. SUPLENTE:*       **Profesor: Baldomero Gómez Reyes**

*2º SUPLENTE:*           **Profesor: Margarita Romero Ávila**

*SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:*

*LABORATORIO 4-C, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.*

*ASESOR DEL TEMA:*

**Dr. Ivan Castillo Pérez**

*SUSTENTANTE:*

**Luis Guillermo Moreno Alcántar**

## ***Agradecimientos***

**E**ste trabajo es el producto de muchos años de esfuerzos y, porque no decirlo, de muchos sacrificios, afortunadamente para mi ninguno de ellos he tenido que realizarlo solo, incluso es posible que no tenga conocimiento de todos los que se han hecho, he tenido la fortuna de verme rodeado por muchas personas que me han impulsado y me han llevado a culminar hoy este trabajo. Vale la pena darle a cada uno unas palabras de agradecimiento a cambio de lo mucho que he recibido de todos ellos.

A mis mamá y mi papá, por educarme con valores, con sensibilidad y sobre todo con mucho amor, porque siguen siendo el mejor ejemplo de lo que el esfuerzo y el trabajo pueden lograr, porque nunca han perdido la fe en mi a pesar de las fallas que he tenido, porque sobre sus hombros he podido recorrer una buena parte de mi vida y, citando a Galileo, si acaso he logrado ver mas allá que otros ha sido por estar parado sobre hombros de gigantes. Nunca terminare de demostrarles mi gratitud, los amo, gracias por hacerme el mejor regalo, la vida en una familia hermosa.

A Néstor y Beto, mis hermanitos, y a Charli y Yeny, también mis hermanitos, gracias por ser un motivo para buscar hacer las cosas de la manera correcta, nunca he esperado que ninguno sea como yo, me llena de orgullo ver que cada uno se esfuerza por, a su manera, salir adelante, confió en que lo lograrán. Me hace muy feliz poder ser su amigo y saber que cuento con ustedes como ustedes conmigo. Espero toda la felicidad para nosotros y que sigamos siempre juntos. Los quiero muchísimo.

A mi Tía Isa y mi Tío Juanca, porque en su casa siempre están las puertas abiertas y han sido mis segundos padres, porque siempre he encontrado en ustedes una mano extendida cuando la he necesitado y un buen consejo cuando me he equivocado. Gracias por ayudarnos a conservar nuestra familia unida, y por ser los responsables de muchos momentos muy felices que se quedarán siempre guardados en mi corazón.

A mis abuelitos Gelos y Came, porque todos sus esfuerzos y carencias valieron la pena, por ser nuestras raíces y haber vivido toda la vida luchando por nosotros. Por enseñarnos a amar a nuestra familia y darlo todo por ellos, por enseñarnos a trabajar y sobre todo por haber soñado con una vida mejor para nosotros y haber luchado por conseguirla, siempre vivirán en mi corazón.

A Eliane, mi compañera durante los cinco años que duro mi camino por la facultad, por enseñarme que no importa cuanto logras sino cuanto te esfuerzas en conseguirlo, por apoyarme y empujarme a hacer lo que debo hacer, por todas las alegrías, todos los bellos momentos y todo el amor que me haz dado y haz hecho surgir en mi al mismo tiempo, gracias también por soportar mis ratos malos, haz cambiado mi vida para bien y eres lo mejor que me ha pasado.

A mis amigos Isabel, Alberto, Ulises, Felipe y Víctor, por hacer mi estancia en la facultad mucho mas leve de lo que hubiera sido sin todas esas pláticas, escapadas y risas. Gracias por escucharme y estar conmigo siempre que los he necesitado, porque aunque a veces no los vea sé que siempre están ahí y que puedo contar con ustedes.

A los maestros Cesar Robles, Valentín Rodríguez y Hugo Torrens porque gracias a ellos descubrí que la química es el camino que quiero seguir en la vida, por ser mis maestros en todos los aspectos pero sobre todo por ser mis amigos.

Al Dr. Ivan Castillo y su equipo, por aceptarme como un miembro del equipo y brindarme todas las facilidades para realizar este trabajo.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>4</b>
2.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR .....	4
2.1.1 Fuerzas Intermoleculares .....	5
2.1.1.1 Interacciones electrostáticas .....	5
2.1.1.3 Fuerzas de Van der Waals. ....	6
2.1.1.2 Enlace de hidrógeno .....	8
2.1.1.4 Interacciones $\pi$ - $\pi$ .....	11
2.1.2 Reconocimiento Molecular .....	12
2.1.1.1 Receptores moleculares y su diseño. ....	14
2.1.1.2 Autoorganización .....	15
2.2 QUÍMICA BIOINORGÁNICA .....	15
2.2.1 Biomimética .....	17
2.3 CALIXARENOS .....	18
2.3.1 Síntesis y funcionalización de calixarenos.....	20
2.3.2 Compuestos de coordinación de calixarenos y sus derivados. ....	21
2.3.2.1 Compuestos de coordinación con cobre y derivados nitrogenados.....	23
<b>3. DISEÑO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>26</b>
3.1 EQUIPOS Y REACTIVOS .....	26
3.1.1 Reactivos.....	26
3.1.2 Disolventes.....	26
3.1.3 Equipos.....	26
3.2 SÍNTESIS.....	27
3.2.1 Reacción 1: <i>p</i> -terbutilcalix[4]areno y 1-metil-2-clorometilbencimidazol.....	27
3.2.2 Reacción 2: <i>p</i> -terbutilcalix[4]areno y 1- <i>t</i> -BOC-2-clorometilbencimidazol.....	27
3.2.3 Reacción 3: $C_4(\text{MeBIm})_2d$ y $\text{Cu}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ .....	28
3.2.4 Reacción 4: $C_4(\text{MeBIm})_2d$ y $\text{CuCl}_2$ .....	28
3.2.5 Reacción 5 $C_4(\text{MeBIm})_2d$ y $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .....	28
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>29</b>
4.1 REACCIÓN 1: P-TERBUTILCALIX[4]ARENO Y 1-METIL-2-CLOROMETILBENCIMIDAZOL.....	29
4.1.1 Caracterización del compuesto $C_4(\text{MeBIm})_2d$ .....	29
4.1.2 Caracterización del compuesto $C_4(\text{MeBIm})_4$ .....	32
4.2 REACCIÓN 2: P-TERBUTILCALIX[4]ARENO Y 1-BOC-2-CLOROMETILBENCIMIDAZOL.....	36
4.2.1 Caracterización del compuesto $C_4(\text{BIm})$ .....	36
4.3 REACCIÓN 3: $C_4(\text{MEBIM})_2D$ Y $\text{Cu}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ .....	39
4.3.1 Caracterización del compuesto GM-C2v.....	39
4.3.2 Caracterización del compuesto $\{\text{Cu}[C_4(\text{MeBIm})_2d](\text{CO}_2\text{CH}_3)_2\}_n$ .....	41
4.4 REACCIÓN 4: $C_4(\text{MEBIM})_2D$ Y $\text{CuCl}_2$ .....	43
4.5 REACCIÓN 5: $C_4(\text{MEBIM})_2D$ Y $\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{ClO}_4)_2$ .....	46
4.5.1 Caracterización del compuesto $\{\text{Cu}[C_4(\text{MeBIm})_2d]\text{ClO}_4\}$ .....	46
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	<b>49</b>
<b>6. APÉNDICE (S)</b> .....	<b>50</b>
APÉNDICE I: DATOS CRISTALOGRAFICOS. ....	50
APÉNDICE II: ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS .....	50
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>53</b>

## Abreviaturas Utilizadas

$\delta$	Desplazamiento químico
AcO	Acetato
AE	Análisis elemental
BIm	Bencimidazolilo
C4	p-terbutilcalix[4]areno
EPR	Resonancia paramagnética de electrones
FAB	Bombardeo de átomos rápidos
IR	Infrarrojo
m	Multiplete
Me-BIm	N-metil-Bencimidazolilo
MHz	Mega Hertz
Ppm	Partes por millón
Py	Picolilo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
THF	Tetrahidrofurano

## 1. INTRODUCCIÓN

La química supramolecular es un campo emergente de la química que cada vez toma mayor relevancia debido a la importancia de su comprensión en el desarrollo de otras disciplinas, entre las que destacan la ciencia de materiales y la bioquímica.

Para la ciencia de materiales, por ejemplo, es importante comprender los principios que rigen la organización estructural de las moléculas durante los procesos de solidificación y cristalización<sup>1,2</sup>; dicha organización es la que, a fin de cuentas, provee al material de sus propiedades macroscópicas y hoy se sabe que la formación de esas estructuras se debe a interacciones débiles, no covalentes, entre las moléculas que forman al material. El estudio de estas interacciones es una de las principales áreas de estudio de la química supramolecular.

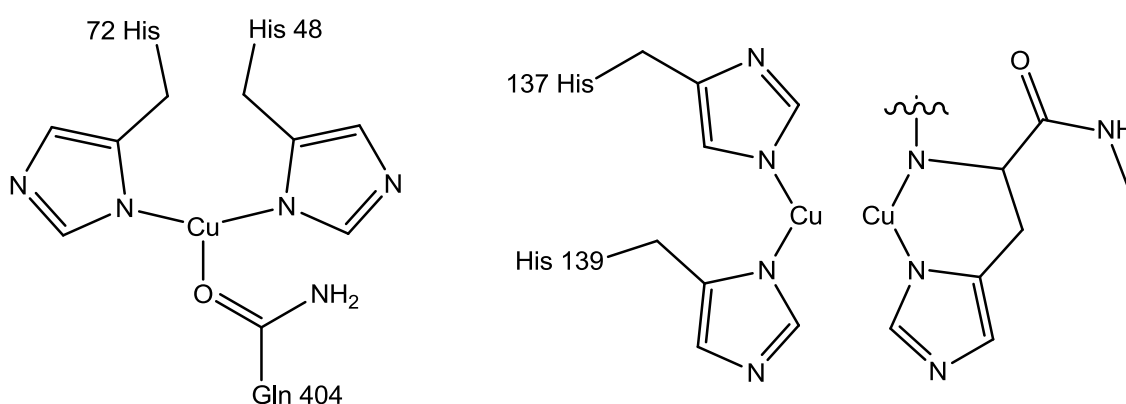
Por otra parte, la bioquímica provee una gran cantidad de ejemplos donde las interacciones intermoleculares son clave para la comprensión de procesos biológicos; entre ellos se encuentran la formación de la estructura terciaria de las proteínas, la unión de las subunidades proteicas, la unión de un sustrato específico al sitio activo de una enzima, y quizá el más emblemático de los ejemplos: la formación de la estructura de doble hélice del ADN. En este sentido el estudio de las enzimas que incluyen iones metálicos ha propiciado un importante desarrollo de la química bioinorgánica la cual busca, entre otras cosas, la comprensión del funcionamiento de estas enzimas mediante la aplicación de modelos más sencillos que el mismo ambiente protéico, donde se emule el entorno de los centro metálicos responsables de la actividad catalítica.

En general, muchas de las metaloenzimas que se conocen constan, en su sitio activo, de uno o varios iones metálicos embebidos en una cavidad hidrofóbica, que es donde se reconoce el sustrato. En este contexto, los calix[*n*]arenos y sus derivados son un grupo de compuestos macrocíclicos con importantes aplicaciones dentro de la química supramolecular<sup>2,3</sup>, la bioinorgánica<sup>4</sup> y la catálisis<sup>4</sup>; su estructura base está formada por *n* unidades fenólicas puenteadas por grupos metileno enlazados de manera cíclica. Estos compuestos presentan una cavidad hidrofóbica cuyo tamaño depende de la cantidad de unidades fenólicas que forman el macrociclo, y que potencialmente puede emular la cavidad hidrofóbica de las metaloenzimas.

En el caso particular de los calix[4]arenos, formados por 4 unidades fenólicas, están bien establecidas las metodologías que permiten introducir sustituyentes diversos en la estructura a través de la formación de enlaces C-O<sup>5</sup> mediante, por ejemplo, la síntesis de éteres de Williamson. Es posible manipular la regioselectividad de las sustituciones seleccionando la base adecuada, ya que las posiciones de sustitución de los fenoles se dirige por el efecto plantilla de algunos cationes; de este modo, es posible introducir a los calixarenos grupos que contengan átomos donadores

que permitan a los derivados obtenidos fungir como ligantes hacia metales de transición.

La conjunción de las características antes mencionadas: la existencia de una cavidad hidrofóbica y la posibilidad de colocar en sus cercanías un ión metálico mediante la formación de enlaces de coordinación, incentivan el estudio de los derivados de calixarenos como potenciales modelos de metaloenzimas. En particular resulta interesante el estudio de las metano monooxigenasas responsables de la oxidación de metano a metanol como parte del metabolismo de bacterias metanotróficas. En los sitios activos de estas enzimas se encuentran iones cobre o hierro coordinados a nitrógenos de imidazol de las cadenas laterales de histidinas (*Figura 1*).



*Figura 1: Centros activos de la monooxigenasa de cobre mono y binuclear respectivamente.*

Por otro lado, volviendo al contexto de la química supramolecular, el diseño de tectones moleculares, unidades formadoras de redes supramoleculares (bloques constructores), permite la formación de redes unidimensionales, bidimensionales o tridimensionales (*Figura 2*). Los calixarenos y sus derivados han sido y continúan siendo objeto de estudio por su gran potencial como formadores de redes de inclusión, además, los compuestos derivados de *p*-terbutilcalix[4]areno pueden ser aplicados como tectones abriendo la posibilidad de diseñar redes de coordinación, que son estructuras metalo-orgánicas formadas por la unión de tectones orgánicos e inorgánicos. El manejo de parámetros geométricos, como la disposición de los sustituyentes donadores en las posiciones fenólicas, y electrónicos, como el tipo de metal que se utiliza y su estado de oxidación, permiten diseñar redes con una dimensionalidad definida. La formación de este tipo de redes es motivo de estudio debido al sinnúmero de posibilidades estructurales, y aún más, a que la presencia de los centros metálicos provee propiedades fisicoquímicas (redox, ópticas, magnéticas) muy interesantes<sup>2</sup>.



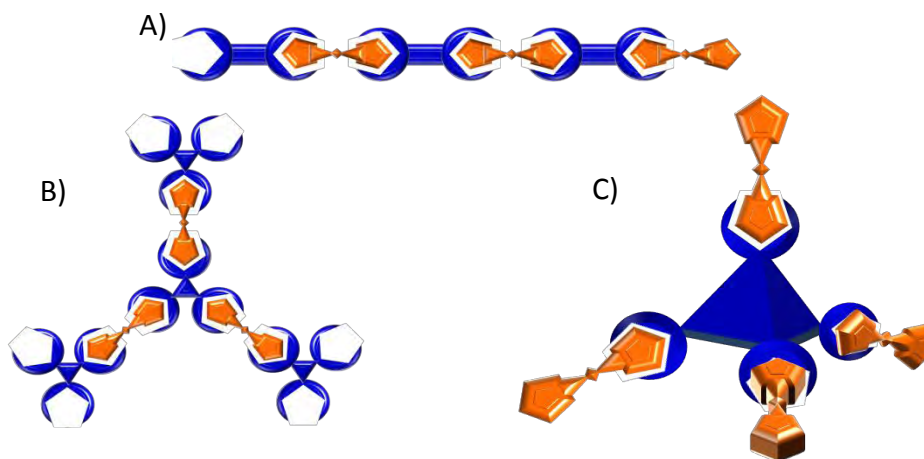


Figura 2: La adecuada disposición espacial de los sitios de interacción en los tectones puede dar lugar a redes unidimensionales (A), bidimensionales (B) o tridimensionales (C).

Este trabajo amplía la variedad de tectones disponibles derivados del *p*-terbutilcalix[4]areno a través de la presentación de nuevos derivados sustituidos con grupos bencimidazol en el anillo fenólico; estos compuestos, que incluyen en su estructura heterociclos nitrogenados, presentan una importante capacidad coordinante que los calixarenos por sí mismos no tienen. Además, la presencia de este tipo de heterociclos alrededor de la cavidad hidrofóbica de los calixarenos puede ayudar a emular el ambiente presente en el sitio activo de algunas metaloenzimas al introducir metales de transición. En este sentido se presenta la síntesis de algunos compuestos de coordinación de los derivados obtenidos con cobre, buscando de manera particular una primera aproximación a la estructura de los sitios activos de las monooxigenasas de cobre.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química es la ciencia de la materia y sus transformaciones, y en su máxima expresión, su estudio ha sido fundamental en el entendimiento de los procesos bioquímicos y por lo tanto de los principios que rigen la vida.

La química como la conocemos hoy en día ha colocado el estudio del enlace covalente como su eje principal, en otras palabras, ha centrado su objeto de estudio en la molécula; aplicando sus herramientas, el análisis y mayormente la síntesis, ha logrado una racionalización importante de dicho campo de estudio. Poco a poco y de manera casi natural, la química ha extendido sus dominios más allá del enlace covalente hacia las fuerzas no covalentes que rigen las interacciones intermoleculares, dando así origen a la química supramolecular, cuyo objetivo principal es, de manera análoga a lo que ha hecho la química molecular, obtener el control y la comprensión del enlace intermolecular<sup>6</sup>.

Este objetivo no es de ninguna manera modesto, la química supramolecular es un campo fundamentalmente multidisciplinario, se interesa en el estudio de características físicas, químicas y biológicas de especies de gran complejidad, formadas gracias a una gran cantidad de interacciones no covalentes. Este campo relativamente joven en cuanto a su conceptualización y estructuración ha adquirido rápidamente importancia para otras áreas de la química y de la ciencia en general, con las que ha establecido estrechas relaciones; de particular importancia resultan por ejemplo, el estudio del enlace de coordinación para la química inorgánica, los estudios teóricos y prácticos de interacciones de agregados moleculares para la fisicoquímica, la racionalización, predicción y diseño de propiedades físicas en la ciencia de materiales y, quizá lo más importante, la comprensión de los procesos biológicos donde todo se inicia con el reconocimiento y unión de un sustrato a un receptor. Así pues la química supramolecular se encuentra en las fronteras de la física, la química y la biología y sus fronteras son flexibles e incluso difusas.

La química supramolecular comenzó a dilucidarse hace relativamente poco si consideramos que la química moderna vio sus comienzos en el siglo XVII. El término supermolécula (originalmente "*Übermoleküle*") fue acuñado a mediados de la década de 1930 para describir algunas estructuras complejas, como el dímero del ácido acético<sup>7</sup>; no obstante, fue hasta 1978 cuando Jean Marie Lehn estableció que si existe un campo de química molecular, dedicado al estudio del enlace covalente, debe existir, análogamente, un campo que se dedique al estudio del enlace intermolecular; así, definió el campo de la química supramolecular como "la química más allá de la molécula"<sup>8</sup>. La química supramolecular es una disciplina joven, con una importancia intrínseca importante debida a su amplio campo de aplicación e interdisciplinariedad,

cuyo campo de estudio son las supermoléculas, estructuras formadas mediante interacciones de tipo no covalente llamadas genéricamente fuerzas intermoleculares.

### **2.1.1 Fuerzas Intermoleculares**

Una molécula puede ser considerada como un grupo de átomos agregados cuya energía de unión es mucho más grande que  $kT$  que es la energía vibracional de una molécula a una temperatura dada (donde  $k$  es la constante de Boltzmann y  $T$  la temperatura absoluta), los arreglos moleculares entonces se caracterizan por tener energías de unión grandes, lo que conocemos como enlaces covalentes; por el contrario cuando las fuerzas de unión en ensamblajes de átomos o moléculas son sumamente débiles, del orden de  $kT$ , y pueden por lo tanto ser rotas por colisiones térmicas hablamos de lo que se conoce como uniones de Van der Waals. Entre los enlaces covalentes y las fuerzas de Van der Waals se encuentran otros tipos de interacciones de fuerza intermedia, estas interacciones son las responsables de la formación de arreglos que incluyen a varias moléculas interaccionando entre sí de manera no covalente, arquitecturas supramoleculares. La energía de unión entre los miembros de un arreglo supramolecular ( $100 \text{ KJ mol}^{-1}$ ) es generalmente menor que las interacciones covalentes (típicamente  $250\text{-}400 \text{ KJ mol}^{-1}$ ,  $150 \text{ KJ mol}^{-1}$  para los enlaces más débiles).

#### **2.1.1.1 Interacciones electrostáticas.**

La gama de interacciones electrostáticas que pueden observarse a nivel molecular es amplia, la fuerza de dichas interacciones va de muy fuerte en el caso de las interacciones ion-ion, a débiles como las observadas entre dipolos instantáneos e inducidos. Es importante destacar la fuerza aditiva de este tipo de interacciones, las fuerzas electrostáticas disminuyen de manera importante debido al efecto de la distancia.

Las interacciones ion-ion son las de mayor fuerza y alcance dentro de las interacciones electrostáticas, pueden ser vistas como fuerzas de origen puramente coulombico siempre que la distancia que separa a los iones no lo suficientemente pequeña para verse afectada por repulsiones electrónicas. Son interacciones adireccionales, que actúan en todas direcciones por igual, y su fuerza es inversamente proporcional a la distancia que separa los iones involucrados.

Además de las ya mencionadas interacciones ion-ion existen muchas otras interacciones más débiles que las iónicas que se dan entre especies iónicas y neutras: ion-dipolo y ion-dipolo inducido; entre especies neutras que presentan momento dipolar (dipolo-dipolo) e incluso entre especies apolares por efectos inductivos o por deformaciones instantáneas de la nube electrónica (dipolo-dipolo inducido, dipolo instantáneo-dipolo inducido).

### **2.1.1.2 Fuerzas de Van der Waals.**

Los átomos y moléculas no polares, que no presentan momentos dipolares permanentes y que además son puramente neutros como el helio, el metano y otros muchos hidrocarburos, manifiestan fuerzas atractivas que actúan sobre ellos producto meramente de la estructura de los átomos.

El conjunto de fuerzas que actúan sobre todos los átomos y moléculas sin la necesidad de que éstas presenten interacciones polares o electrostáticas, se conoce como fuerzas de van der Waals. La fuerza de van der Waals total que actúa sobre un átomo es resultado del agrupamiento de tres tipos de interacción menores: las fuerzas de London o fuerzas de dispersión, las fuerzas de inducción o de Debye y las fuerzas de orientación o fuerzas de Keesom.

Las fuerzas de London o fuerzas de dispersión como fueron conocidas inicialmente, cuyo nombre se debe a su incidencia en la dispersión de la luz, son quizá las más importantes entre las fuerzas de van der Waals ya que su presencia es independiente del tipo de sistema que se trate, a diferencia de las otras fuerzas, y juegan un rol importante en varios fenómenos fisicoquímicos de interés como las propiedades de los gases, la tensión superficial, la adhesión, la floculación y la estructura de varias macromoléculas. Exceptuando a moléculas pequeñas con alta polaridad como el agua, son la mayor contribución a la energía total de las interacciones intermoleculares. Las principales características observables de este tipo de fuerzas son:

- Largo alcance, su espacio de influencia va desde distancias intraatómicas (0.2 nm) hasta distancias mayores a 10 nm, sin embargo su contribución en cuanto a fuerza disminuye dramáticamente con la distancia, por lo que suele catalogárseles de corto alcance.
- Pueden ser atractivas o repulsivas y en general no se rigen por leyes sencillas.
- Presentan efectos de orientación, sin embargo estos son regularmente débiles.
- No aditividad, las interacciones entre un par de partículas se ven afectadas por la presencia de terceras partículas.

El origen de las fuerzas de dispersión, como se ha mencionado, está íntimamente ligado a la estructura de la materia y aunque su origen se explica a través de la mecánica cuántica también puede ser entendido básicamente de manera casi intuitiva: al moverse alrededor del núcleo en la zonas de alta probabilidad electrónica de un átomo neutro, como el helio, sus electrones generan momentos dipolares instantáneos, que en principio no son muy grandes y cuyo promedio es el observado para la sustancia no polar, cero, pero que tienen efectos significativos e inducen a algún átomo vecino un dipolo similar, lo cual genera una fuerza atractiva instantánea entre los dos átomos. El tratamiento formal de acuerdo a la mecánica cuántica de este

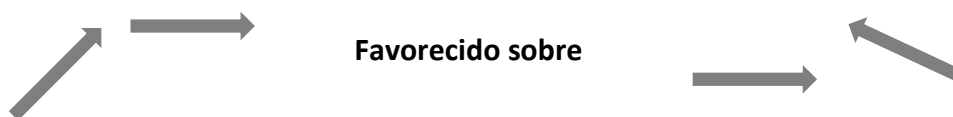
fenómeno fue establecido por London en 1937<sup>9</sup>, de ese tratamiento se derivó la ecuación que describe la energía de la interacción entre un par de partículas:

$$w(r) = -\frac{3}{4} \alpha_0^2 h / (4\pi\epsilon_0)^2 r^6$$

No es el objetivo de este texto entrar en detalles acerca de las implicaciones y consideraciones tomadas para llegar a esta ecuación, sin embargo a fin de establecer un comparativo útil más adelante basta con destacar la relación de la magnitud de la fuerza con el inverso de  $r^6$ .

Las otras interacciones que contribuyen al conjunto conocido como fuerzas de van der Waals son quizá más fáciles de entender ya que estamos más familiarizados con ellas y son producidas por efectos de dipolos permanentes, los cuales, son manejados con naturalidad dentro del campo.

Las fuerzas de orientación, o fuerzas de Keesom, se observan principalmente en líquidos, y pueden describirse como las interacciones dipolo-dipolo que existen en moléculas con libertad rotacional; estas fuerzas provocan que aquellos arreglos geométricos donde los momentos dipolares se colocan reduciendo las energías repulsivas se vean favorecidos sobre aquellos donde la distribución es más bien azarosa (**Figura 3**), se diferencian de las interacciones dipolo-dipolo tradicionales en que en estas últimas los dipolos moleculares están totalmente acoplados. La relación de las fuerzas de Keesom es, al igual que para las otras fuerzas de van der Waals, inversa a la sexta potencia de la distancia, además se ven profundamente afectadas por la temperatura.



*Figura 3: Orientación de dipolos provocada por las fuerzas de Keesom.*

Las interacciones dipolo-dipolo, tanto de Keesom como puras, pueden darse entre partículas de la misma especie o de distintas, siempre y cuando ambas presenten dipolos permanentes, estas interacciones provocan el alineamiento de las moléculas en arreglos que minimizan la energía de los sistemas, donde el polo positivo de una de las moléculas se acerca al negativo de otra. Se han observado en el caso de las interacciones dipolo-dipolo puras dos arreglos estables: cabeza-cola o antiparalelo, este último favorecido para moléculas pequeñas (**Figura 4**), a diferencia de las fuerzas de Keesom las interacciones dipolo-dipolo se relacionan con el inverso del cubo de la distancia de separación entre los dipolos.

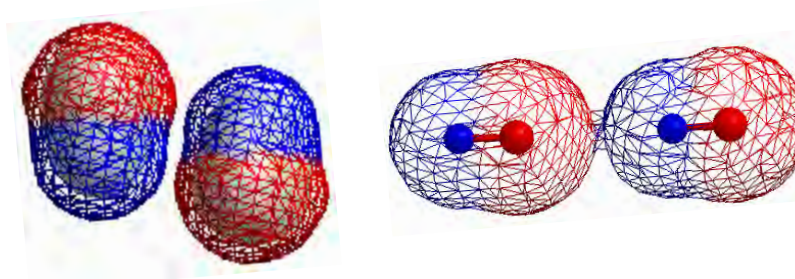


Figura 4: Arreglos antiparalelo y cabeza-cola producto de interacciones dipolo-dipolo, la mayor densidad electrónica se presenta en rojo.

Las fuerzas de Debye o fuerzas de inducción, son interacciones mostradas entre especies dipolares y apolares, donde el dipolo de la especie polar deforma por inducción la nube electrónica de la especie apolar creando un dipolo, sin embargo a diferencia de la interacción dipolo-dipolo inducido clásica, el dipolo permanente posee libertad rotacional, lo cual provoca que el dipolo inducido no pueda mantenerse por largos periodos de tiempo. De manera similar a las fuerzas de London y Keesom las fuerzas inductivas presentan una dependencia de la fuerza de interacción con  $r^{-6}$ .

### 2.1.1.3 Enlace de hidrógeno.

Aunque de inicio podría pensarse en el enlace de hidrógeno simplemente como un caso particular, y extremo, de una interacción dipolo-dipolo como cualquier otra, resulta que el hacer esta simple aproximación resulta erróneo. El enlace de hidrógeno, anteriormente llamado puente de hidrógeno, posee varias características que le hacen especial, lo suficiente para darle un tratamiento aparte del resto de las interacciones dipolares.

Se puede decir que un enlace de hidrógeno se forma entre un átomo que actúa como especie donadora de hidrógeno (D) a la cual el hidrógeno se une por un enlace covalente común y un aceptor (A) con el que generalmente tiene una unión más larga y débil. Este sistema D-H—A es idealmente lineal, aunque lo más común es encontrarse enlaces ligeramente angulares. En general las distancias D-H y H-A son distintas, y el átomo de hidrógeno se encuentra más cerca del átomo donador que del aceptor aunque, existen casos particulares de enlaces de hidrógeno “simétricos” donde las distancias del protón a los núcleos de A y D son iguales. Cabe destacar que para que exista un puente de hidrógeno simétrico no basta que A y D sean átomos del mismo elemento, existen muchos casos donde para el mismo átomo electronegativo en el mismo ambiente la distancia D-H es más corta que la distancia A-H, el más claro ejemplo de esto es el agua. Los enlaces de hidrógeno simétricos al parecer están favorecidos por fuerzas de unión particularmente fuertes y se observan sobre todo en especies iónicas como el  $\text{FHF}^-$ , el ion biftalato o el ion bimalonato ( *Figura 5*).

Los efectos macroscópicos de la existencia de enlaces de hidrógeno en una sustancia son bien conocidos, particularmente es destacable el notorio incremento en los puntos de ebullición de aquellas sustancias que lo presentan como el agua, el amoníaco y el ácido fluorhídrico por citar los ejemplos más destacables y cotidianos. A nivel molecular el enlace de hidrógeno se manifiesta por una inusual cercanía, menor a los radios de Van der Waals, entre los átomos que toman parte en él.

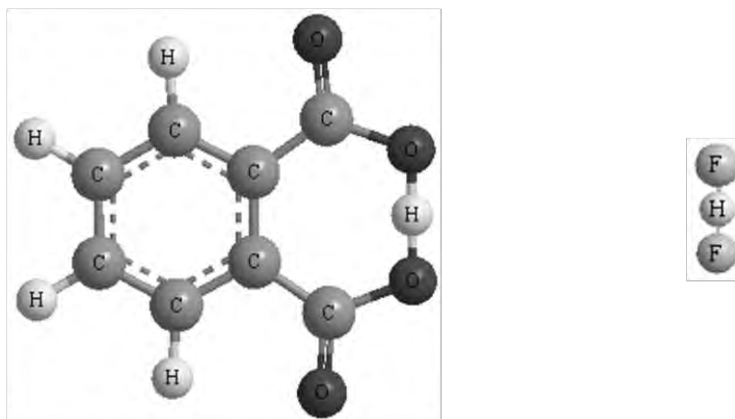


Figura 5: Enlaces de hidrógeno simétricos en los aniones biftalato e hidrogen difluoruro.

Se han citado ejemplos de enlaces de hidrógeno intramoleculares, como los presentes en los casos mostrados en la **Figura 5**, también se ha mencionado que los enlaces de hidrógeno pueden darse de manera intermolecular afectando las propiedades macroscópicas, como el punto de ebullición de las sustancias. Así pues, pueden observarse enlaces de hidrógeno tanto intra como intermoleculares. Hasta ahora se ha considerado que los enlaces de hidrógeno se pueden dar únicamente en el arreglo D-H-A, lo cual no es del todo cierto, se pueden encontrar arreglos distintos, que involucren más de un átomo aceptor, o más de una pareja D-H, además de arreglos diméricos o incluso poliméricos (**Figura 6**)

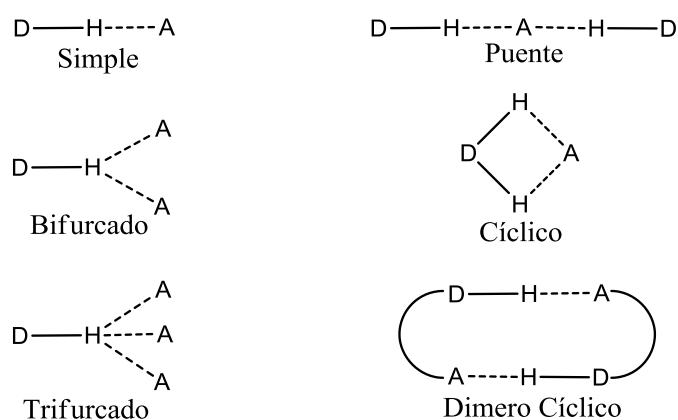


Figura 6: Arreglos más comunes de Enlace de hidrógeno

Los enlaces de hidrógeno pueden ser clasificados de acuerdo al tipo de interacción que les rige o lo que es a grandes rasgos lo mismo, la fuerza que poseen, en este sentido podemos hablar de tres tipos de enlaces de hidrógeno: débiles y de naturaleza mayormente electrostática similares a las interacciones dipolo-dipolo comunes; moderados, con cierto comportamiento covalente pero dominadas por la electrostática y fuertes con interacciones de naturaleza más parecida a la covalente. Cada uno de estos tipos presenta características particulares que se listan en la **Tabla 1**.

Interacción D-H...A	Mayormente Covalente	Mayormente electrostática	Electrostática
Característica del enlace de hidrógeno	Fuerte	Moderado	Débil
Longitud	D-H $\approx$ H...A	D-H < H...A	D-H $\ll$ H...A
H...A [Å]	~1.2-1.5	~1.5-2.2	2.2-3.2
D...A [Å]	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Angulo [°]	175-180	130-180	90-150
Energía [KJ/mol]	58-167	17-63	<17
Desplazamiento químico en RMN $^1\text{H}$ [ppm]	14-22	<14	---

Tabla 1: Propiedades de los Enlaces de hidrógeno.

La **Tabla 2** resume las principales características de las fuerzas intermoleculares citadas anteriormente, además presenta la razón de proporcionalidad que guardan con la distancia de separación entre las partículas que interactúan.



Interacción.	Representación.	Características.	Dependencia con la distancia.
Covalente	O=O	Fuerte, direccional y de corto alcance.	N/A
Enlace de hidrógeno.	D-H··A	Corto alcance, direccional.	$\approx -1/r^2$
Iónica		Adireccional, muy fuerte, de largo alcance.	$\frac{1}{r}$
Ion-dipolo		Fuerte, corto alcance.	$\frac{1}{r^2}$
Dipolo-dipolo		Moderadamente fuerte, corto alcance.	$\frac{1}{r^3}$
Ion-dipolo inducido		Débil, muy corto alcance.	$\frac{1}{r^4}$
Dipolo-dipolo (Keesom)		Muy débil, muy corto alcance.	$\frac{1}{r^6}$
Dipolo-dipolo inducido (Debye)		Muy débil, muy corto alcance.	$\frac{1}{r^6}$
Fuerzas de London		Muy débil, muy corto alcance.	$\frac{1}{r^6}$

Fuerzas de Van der Waals

Tabla 2: Las principales fuerzas moleculares y sus características.

### 2.1.1.4 Interacciones $\pi$ - $\pi$

Al estudiar la química supramolecular de sistemas aromáticos, es importante tener en consideración, además de las ya mencionadas, un tipo especial de interacciones frecuentes en este tipo de sistemas, las debidas a la nube  $\pi$ .

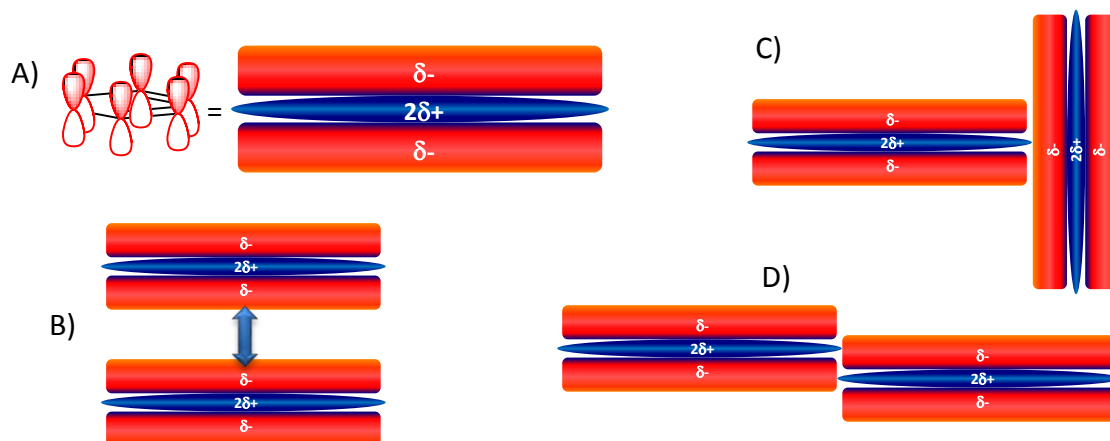


Figura 7: A) Simplificación de un sistema  $\pi$ , B) Repulsión  $\pi$ - $\pi$  en el arreglo cara-cara, C) Atracción  $\pi$ - $\sigma$  en el arreglo en T, D) Atracción  $\pi$ - $\sigma$  en el arreglo de apilamiento desviado.

Las interacciones electrónicas de la nube  $\pi$  de los sistemas aromáticos presentan a nivel supramolecular características interesantes que es importante destacar. En la **Figura 7A** se muestra el sistema  $\pi$  simplificado, propuesto por Hunter y Sanders, reduciéndolo a un sistema tipo sándwich donde existe densidad electrónica abundante en las regiones de los orbitales  $\pi$ , por encima y debajo del plano que forma la molécula y una zona deficiente de densidad electrónica en la región  $\sigma$  en dicho plano.

Este arreglo electrónico imprime a los sistemas aromáticos  $\pi$  características de interacción especiales importantes, sobre todo, cuando se habla del empaquetamiento que en estado sólido adoptan las sustancias. En general este tipo de sistemas están dominados por las interacciones atractivas  $\pi$ - $\sigma$ , suficientemente fuertes para contrarrestar las repulsiones existentes entre las nubes  $\pi$  de dos sistemas vecinos.

Hunter Sanders propusieron basados en sus estudios algunas pautas sencillas que rigen el empaquetamiento en sistemas  $\pi$ :

- Las geometrías cara a cara se ven dominadas por interacciones repulsivas  $\pi$ - $\pi$  (**Figura 7B**).
- Los arreglos tipo T y de apilamiento desviado son dominantes las interacciones atractivas  $\pi$ - $\sigma$ .
- Cuando los sistemas interaccionantes presentan cargas, dominan los efectos electrostáticos.
- Para que existan interacciones  $\pi$ - $\pi$  favorables, es necesario que una de las moléculas tenga deficiencia de electrones  $\pi$  de manera que la otra pueda donarle densidad electrónica. Estas interacciones se pueden dar cara-cara, o en forma de T, en cuyo caso se espera que la nube electrónica vertical sea la deficiente en electrones.

El conocimiento y entendimiento cada vez mayor de las fuerzas intermoleculares que rigen la formación de estructuras supramoleculares ha dado un gran impulso a la química supramolecular, permitiendo avanzar en el desarrollo de estructuras cada vez más elaboradas, selectivas en cuanto a la interacción que presentan frente a otras estructuras, naciendo así áreas nuevas de desarrollo, como el diseño de receptores y arquitecturas supramoleculares. El conjunto de interacciones específicas entre un receptor y su sustrato, que permiten ligarlos específicamente se denomina reconocimiento molecular.

### **2.1.2 Reconocimiento Molecular**

Hace más de 100 años en un intento por explicar la acción enzimática, Emil Fischer propuso que la relación que existe entre una enzima particular y su sustrato es comparable a la existente entre una llave y la cerradura a la que pertenece<sup>10</sup>; esta analogía sigue siendo sumamente útil para iniciar en la comprensión de procesos

enzimáticos<sup>11</sup>. De este modo y mediante la conceptualización del funcionamiento enzimático como un sistema llave-cerradura, Fischer hizo notar que para que dicho sistema funcione es necesario que las partes que se unen se complementen. Por otro lado, en 1906 Paul Erlich, como parte de sus estudios en inmunología, observó que para que existiera actividad inmunogénica ciertos cuerpos debían unirse a otros<sup>12</sup>, designando a estos últimos como receptores, concepto que hoy en día es clave en el campo de la química supramolecular. En 1893 Werner propuso dentro de su idea de coordinación que para que existiera unión es necesario que exista afinidad entre las partes. Resulta claro hoy en día que la existencia de esta afinidad está dada por la fuerza de la unión que forman y que esta a su vez está profundamente influenciada por la complementariedad de las partes, de hecho, la química supramolecular puede ser vista como una generalización de la química de coordinación.

Con los conceptos de complementariedad, unión receptor-sustrato y afinidad establecidos, las bases conceptuales de la química supramolecular estuvieron ya sentadas; más tarde, estas tres ideas serían englobadas en un concepto de mayores alcances, el reconocimiento molecular, que implica no solo aspectos geométricos, sino también aspectos energéticos que tienen que ver con la fuerza de la o las uniones existentes entre el sustrato y el receptor<sup>8</sup>.

El reconocimiento molecular es un proceso complejo aunque es común que se confundan e incluso se usen como equivalentes los conceptos de reconocimiento y unión, una unión por sí misma no implica reconocimiento, este debe tener un fin específico; el reconocimiento molecular puede verse como un proceso de almacenamiento de información, en la arquitectura supramolecular y en la energía, expresada en las velocidades de formación y disociación de la supermolécula. En este respecto, la valía de la información que puede almacenar una estructura molecular está relacionada con la facilidad de lectura de esta: mientras más selectivo sea el receptor hacia un sustrato en particular, más confiable la lectura que puede hacerse de la información. La alta selectividad se da cuando un sustrato en particular tiene una afinidad mucho mayor que otros frente al receptor. Para conseguir grandes diferencias en afinidad de un receptor hacia un sustrato, alta selectividad, es necesario que se tomen en cuenta varios factores:

- Complementariedad estérica, de tamaño y forma, a fin de que las partes ensamblen correctamente.
- Complementariedad interaccional, la presencia de sitios de unión en la disposición correcta.
- Área de contacto, un área de contacto grande promueve una mayor fijación, una cavidad en el receptor que contenga al sustrato es la máxima expresión de este punto.

- Múltiples sitios de interacción, dado que las interacciones no covalentes son relativamente débiles, es preferible una cantidad considerable de uniones.
- Uniones fuertes. Si bien la estabilidad no implica una alta selectividad es un factor de gran peso, en general las uniones más fuertes dan lugar a sistemas más estables.

Por si fuera poco, deben tomarse en cuenta factores procedentes del medio, como la solvatación, tanto del receptor como del sustrato, la fuerza iónica etc.

Como se ha mencionado el almacenamiento de información es una idea clave cuando se habla de reconocimiento molecular. En este contexto la química supramolecular puede ser considerada una ciencia de la información; existen una cantidad importante de ejemplos donde la informática molecular se manifiesta, principalmente en sistemas biológicos, donde la observamos en su máxima expresión, con alta selectividad en la unión, el transporte, la transformación de sustratos. Inspirada en estos sistemas cuasi ideales ha surgido la química de los receptores moleculares.

### ***2.1.1.1 Receptores moleculares y su diseño.***

Los receptores son estructuras orgánicas formadas mediante enlaces covalentes, capaces de unir selectivamente diversos tipos de sustratos; mediante el diseño y la síntesis de receptores moleculares artificiales se ha logrado el reconocimiento de todo tipo de sustratos: aniones, cationes metálicos y no metálicos y especies orgánicas, inorgánicas y biológicas neutras; este tipo de receptores tienen aplicación en diversas áreas de la química analítica como sensores<sup>13</sup> o aplicándolos a separaciones, así como en catálisis. De este modo la química de receptores puede ser considerada una generalización de la química de coordinación, que extiende el diseño de ligandos orgánicos como agentes complejantes para metales de transición a sustratos de toda naturaleza<sup>14</sup>.

Para que exista reconocimiento molecular es necesario que el receptor y el sustrato tengan un área de contacto grande con sitios de interacción dispuestos de manera adecuada, cuya cantidad debe ser proporcional a la fuerza de las interacciones que en ellos se llevan a cabo, mientras más débiles sean las interacciones mayor cantidad de ellas se requerirán para estabilizar la estructura supramolecular. Una forma de lograr este objetivo es que el receptor contenga cavidades intramoleculares lo suficientemente grandes para que el sustrato se incruste en ellas además de otros elementos que ayuden a estabilizar la estructura supramolecular adecuándose al sustrato que se ha incluido, es necesario entonces hallar un balance entre flexibilidad y rigidez<sup>14</sup>.

La flexibilidad de los receptores es de particular importancia para los procesos de unión y las propiedades dinámicas de las entidades supramoleculares a formar. Por un lado se espera que los receptores rígidos tengan una alta selectividad y alta

estabilidad, mientras que por el otro, los receptores más flexibles que se unen a su sustrato adaptándose a él presentan una alta selectividad pero una baja estabilidad. De este modo, los receptores flexibles resultan más adecuados cuando se espera que respondan a cambios, en procesos como el transporte, intercambio y la regulación; es por ello que la mayoría de los receptores biológicos son flexibles.

### **2.1.1.2 Autoorganización**

La química supramolecular inició con las primeras observaciones de unión selectiva de cationes de metales alcalinos a macrociclos y macropolímeros naturales y sintéticos, conocidos como éteres corona<sup>6</sup> y criptandos<sup>15</sup>. Comenzó entonces el estudio del nuevo campo del reconocimiento molecular, conociéndose a la fecha una gran cantidad de moléculas con capacidad para actuar como receptores hacia los más diversos sustratos: esferandos, cavitandos, ciclofanos, criptofanos, calixarenos, etc. Las investigaciones realizadas en este sentido han arrojado un buen número de receptores con capacidad de llevar a cabo procesos de transporte, reconocimiento y catálisis, por lo que el siguiente reto consiste en el desarrollo de sistemas con capacidad de autoorganización, es decir sistemas capaces de generar de manera espontánea una arquitectura supramolecular predefinida como respuesta a unas condiciones específicas<sup>16</sup> mediante procesos de autoreconocimiento y autoensamblado. Estos sistemas pueden ser llamados “sistemas supramoleculares programados”.

Los procesos biológicos que caracterizan a los organismos vivos como la acción enzimática, la respuesta inmune y la transducción de señales involucran procesos de autoorganización dependientes de las condiciones y estímulos a los que sean sometidas las células.

## **2.2 QUÍMICA BIOINORGÁNICA**

Todos los organismos vivos almacenan y transportan metales de transición, y para ello producen receptores específicos para los metales con, principalmente, dos objetivos: satisfacer los requerimientos de metales para su uso en metaloproteínas y para protegerse a sí mismos de la toxicidad de los metales en exceso. Los principales metales de transición que son transportados y utilizados son, en orden decreciente de abundancia dentro de organismos vivos: hierro, zinc, cobre, molibdeno, cobalto, cromo, vanadio y níquel.

El estudio de los roles que juegan los metales dentro del metabolismo de los organismos vivos, así como de los fenómenos de transporte y almacenamiento que llevan a cabo los mismos, recae dentro del campo conocido como química bioinorgánica. Una de las áreas que ha llamado fuertemente la atención dentro de la química bioinorgánica es el estudio de la catálisis llevada a cabo por medio de procesos enzimáticos que involucran centros metálicos.

El hierro es el metal más abundante en los seres vivos, se encuentra prácticamente en todos los organismos vivos y cumple funciones muy importantes dentro de ellos. Todas las plantas, animales y bacterias usan el hierro en alguno de sus procesos metabólicos críticos: dentro de las funciones del hierro en los organismos vivos se cuentan la síntesis de ADN, la respiración, la fotosíntesis, el transporte de oxígeno y la fijación de nitrógeno por citar las más importantes.

El cobre es otro metal con una gran importancia biológica<sup>17</sup>, las proteínas que contienen cobre participan en muchas funciones comunes a aquellas de las proteínas de hierro, citando algunos ejemplos:

- Transporte de oxígeno: hemocianina (Cu), hemeritina (Fe) y hemoglobina (Fe)
- Transferencia de electrones: plastocianinas (Cu), ferredoxinas (Fe), y citocromos de tipo c (Fe).
- Activación de oxígeno: dopamina hidroxilasa (Cu), tirosinasas (Cu) y mono y di oxigenasas (Cu, Fe).
- Dismutación de superóxido por cobre o hierro como metales redox activos (superóxido dismutasas).

Incluso existen ejemplos de ambos metales funcionando de manera concertada por ejemplo en la citocromo oxidasa. No está claro si existe algún tipo de reacción exclusiva a proteínas de cobre, sin embargo la carencia de cobre produce una disminución en el uso de las reservas de hierro, lo cual podría indicar que el cobre esta inmiscuido en el metabolismo del hierro.

Dentro de las funciones de interés que tienen el hierro y el cobre como metales biológicos, tal vez una de las más destacables es la activación de oxígeno; en organismos aerobios es frecuente el uso de oxígeno como reactivo en la biosíntesis de otras moléculas dentro de rutas metabólicas. Estos procesos metabólicos se catalizan mediante enzimas, las enzimas involucradas en este tipo de procesos son las mono o dioxigenasas.

Las oxigenasas catalizan la reacción con dioxígeno de diversos sustratos orgánicos, dando el producto de oxidación que contiene en su estructura uno (monooxigenasas) o ambos (dioxigenasas) átomos de oxígeno (**Figura 8**)<sup>17</sup>.

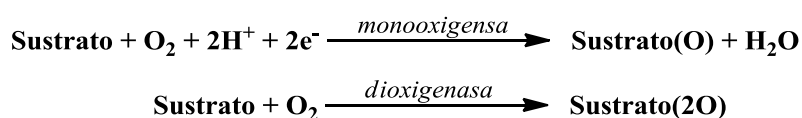


Figura 8: Clasificación de las mono y di oxigenasas de acuerdo a las características de los productos que producen.

El conocimiento acerca del mecanismo de este tipo de reacciones es limitado y la mayor parte de la información disponible está referida al grupo de enzimas del grupo del citocromo p-450, monooxigenasas de hierro que actúan sobre una amplia variedad de sustratos a nivel metabólico. La vía mediante la cual las monooxigenasas de cobre actúan se encuentra aún difusa.

Los procesos biológicos enzimáticos, de alta selectividad y eficiencia, como los de las monooxigenasas de cobre resultan muy interesantes ya que en algunos casos permiten llevar a cabo reacciones con un interés económico importante dada su aplicación industrial; por ello, es importante conocer los mecanismos que permiten a las enzimas de este tipo llevar a cabo su función. Para ello es útil el estudio de sistemas más sencillos que las mismas metaloproteínas que puedan aproximar estructuralmente a los sitios activos de estas, propiciando actividad similar y facilitando el estudio de los mecanismos de reacción. La disciplina que se encarga de

buscar mediante sistemas relativamente sencillos emular el funcionamiento de sistemas biológicos complejos con diversos fines, entre ellos las potenciales aplicaciones catalíticas y la dilucidación de mecanismos de reacción es conocida como biomimética.

### **2.2.1 Biomimética**

La química orgánica se originó del interés por encontrar la forma de obtener estructuras biológicas, hasta entonces exclusivamente fruto de los sistemas vivos, de manera artificial. Nació con la síntesis de la sencilla molécula de urea por Friedrich Wöhler y ha seguido creciendo hasta obtener estructuras tan complejas como la vitamina B<sub>12</sub> sintetizada por Robert Woodward. Llegado este punto resulta improcedente en algunos sentidos continuar emulando las estructuras orgánicas como entes puramente estructurales. La química bioorgánica y posteriormente la bioinorgánica han buscado como uno de sus ejes principales emular las funciones biológicas a partir de la similitud, sí, pero más aun de la simplificación de estructuras biológicas en la búsqueda de las unidades funcionales mínimas de los eficientes procesos biológicos.

De este modo la química biomimética es la disciplina que pretende obtener artificialmente moléculas que puedan emular funciones bioquímicas, particularmente las funciones metabólicas de catálisis enzimática, imitando las estructuras básicas de los sitios activos de las biomoléculas, generalmente enzimas, que las llevan a cabo.

Las enzimas, como ya se ha mencionado, son proteínas que cumplen funciones metabólicas a través de la catálisis de reacciones específicas sobre sustratos específicos. Las metaloenzimas son un grupo importante de enzimas que se encuentran dentro del campo de estudio de la química bioinorgánica de las cuales se habló en la sección 2.2. En general una metaloenzima consta de una cavidad hidrofóbica de tamaño bien definido en la cual los sustratos son reconocidos, próximos a esta cavidad se encuentran uno o varios átomos metálicos, sobre los cuales se llevan a cabo los procesos de transferencia de electrones necesarios para transformar los sustratos en los productos. La tarea de la biomimética en la búsqueda de modelos adecuados para las metaloenzimas es encontrar sistemas que puedan cumplir con estas características.

En este sentido, la familia de macrociclos conocidos como calix[n]arenos, formados por n unidades fenólicas puenteadas por grupos metileno, han llamado la atención dentro de la química bioinorgánica, particularmente de la biomimética, al presentarse como sistemas propicios para los fines de esta disciplina, dado que presentan una cavidad hidrofóbica, cuyo tamaño y forma depende del número de unidades fenólicas formando el macrociclo (n); además, los calixarenos pueden formar complejos metálicos debido a la presencia de grupos donadores, los hidroxilos fenólicos; además, los calixarenos pueden ser funcionalizados, tanto en las posiciones

fenólicas como sobre los anillos aromáticos, dando lugar una gran gama de posibilidades en la manipulación estructural y electrónica de los sistemas macrocíclicos, por ejemplo pueden introducirse a las estructuras grupos nitrogenados, que aumentan las propiedades como ligantes de los calixarenos, y que además son el tipo de donadores más recurrentes en los sistemas biológicos. Por todo lo anterior el estudio de los calixarenos es al día de hoy un campo vasto y lleno de posibilidades, que vale la pena explorar y desarrollar.

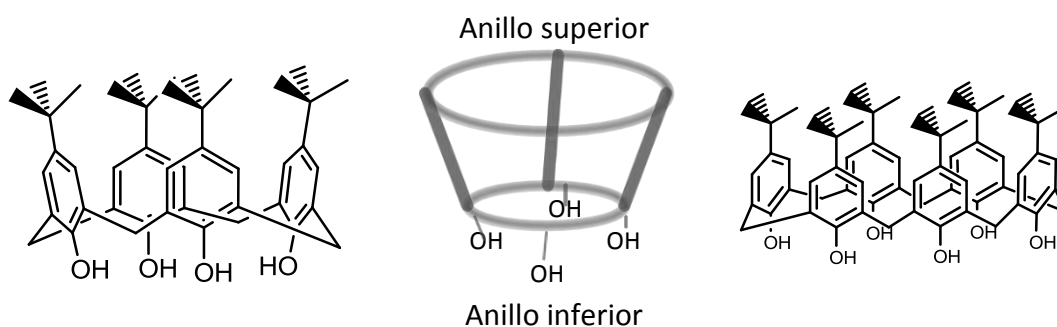
### **2.3 CALIXARENOS**

La reacción de fenoles con formaldehído fue reportada en primera instancia por Adolph von Baeyer en 1872, sin embargo los productos de esta reacción tomaron mucho tiempo y grandes esfuerzos para ser caracterizados. Desde entonces, la química de fenol-formaldehído ha arrojado algunos productos de interés, tal vez los dos ejemplos más destacables sean las baquelitas, descubiertas y patentadas por Leo Baekeland a partir de 1907 y los calixarenos, productos de la reacción de *p*-alquilfenoles con formaldehído con una estructura cíclica dilucidada en 1944 por Zinke y Ziegler<sup>18</sup>.

Para inicios de la década de 1970 David Gutsche trabajaba, entre otras cosas, en la química de la reacción fenol-formaldehído colaborando con Baker Petrolite Corporation, empresa que durante años se había dedicado a producir desemulsificantes para la industria petrolera y que en años recientes había aplicado derivados de fenol-formaldehído en esta área; por aquella época llamo su atención una nueva disciplina emergente, la química bioorgánica, que buscaba emular funciones enzimáticas usando para ello moléculas obtenidas en el laboratorio. Esta nueva disciplina se inclinaba por la búsqueda de moléculas que tuvieran una cavidad, provista de los grupos funcionales apropiados, que permitiera que en ella se incrustaran los sustratos necesarios para llevar a cabo una reacción específica. En esa época la cantidad de moléculas que cumplían con las características buscadas eran muy pocas: se conocían ya las ciclodextrinas, que tenían el inconveniente de solo obtenerse de fuentes naturales y los éteres corona que no tenían una estructura tridimensional adecuada; Gutsche comenzó entonces a trabajar sobre los compuestos de Ziegler y Zinke como posibles candidatos aplicables a este nuevo campo de estudio, estas moléculas tenían la ventaja de poderse obtener de manera racional en el laboratorio, a través de procedimientos sintéticos ya reportados, además su estructura podría ser modificada con la intención de modificar los ambientes existentes en la cavidad. Hasta entonces estos compuestos habían sido llamados de muy diversas maneras, ninguna de las cuales, le pareció a Gutsche, tenía el impacto adecuado que requerían estos nuevos compuestos de gran potencial, entonces acuñó para ellos la designación *calixareno* en 1975, que poco a poco fue ganando aceptación y terminó convirtiéndose en la forma más gráfica y clara de nombrar a estos compuestos.



La palabra calixareno proviene del griego  $\chi\upsilon\lambda\iota\xi$  (calix): copa, cáliz y areno haciendo referencia a la existencia de grupos arilo en el arreglo molecular del macrociclo. La nomenclatura basada en este termino es aplicable a todos los derivados de calixarenos que en general se nombran: p-R-calix[n]areno, donde n es el número de unidades fenólicas y R el nombre del sustituyente en posición *para*. Es usual encontrar en la literatura la denominación de los dos anillos que conforman el esqueleto de un calixareno como anillo superior “upper rim” para el anillo formado por los grupos R, y anillo inferior “lower rim” para el anillo formado por los oxígenos fenólicos (**Figura 9**).



*Figura 9: Designación de los anillos inferior y superior en la estructura de un calixareno, se muestran el p-terbutilcalix[4]areno y el p-terbutilcalix[6]areno.*

Los calixarenos pueden presentarse en diferentes modos conformacionales, debido a la rotación de una o varias de las unidades fenólicas que puede darse por dos mecanismos: la rotación del oxígeno a través del anillo o la rotación de los grupos *para* a través del anillo (**Figura 10A**). Aunque cada una de las unidades fenólicas puede rotar mediante la rotación del oxígeno a través del anillo el calix[4]areno adopta favorablemente una conformación de cono debido a la estabilización por enlaces de hidrógeno intramoleculares; por su parte el p-terbutilcalix[4]areno adopta esa misma conformación con una simetría  $C_{4v}$  y posee una cavidad con densidad electrónica  $\pi$  que puede incluir a varios tipos de moléculas.

Los derivados tetra O-sustituidos no se encuentran particularmente estabilizados en la conformación de cono debido a la ausencia de enlaces de hidrógeno y pueden encontrarse en cuatro conformaciones distintas: cono, cono parcial, 1,2-alternado y 1,3-alternado (**Figura 10B**). La predominancia de uno u otro isómero tiene relación con el medio en el que se encuentre la molécula: el disolvente, la presencia de cationes metálicos y las moléculas que puedan actuar como huéspedes favoreciendo alguna conformación<sup>19</sup>.

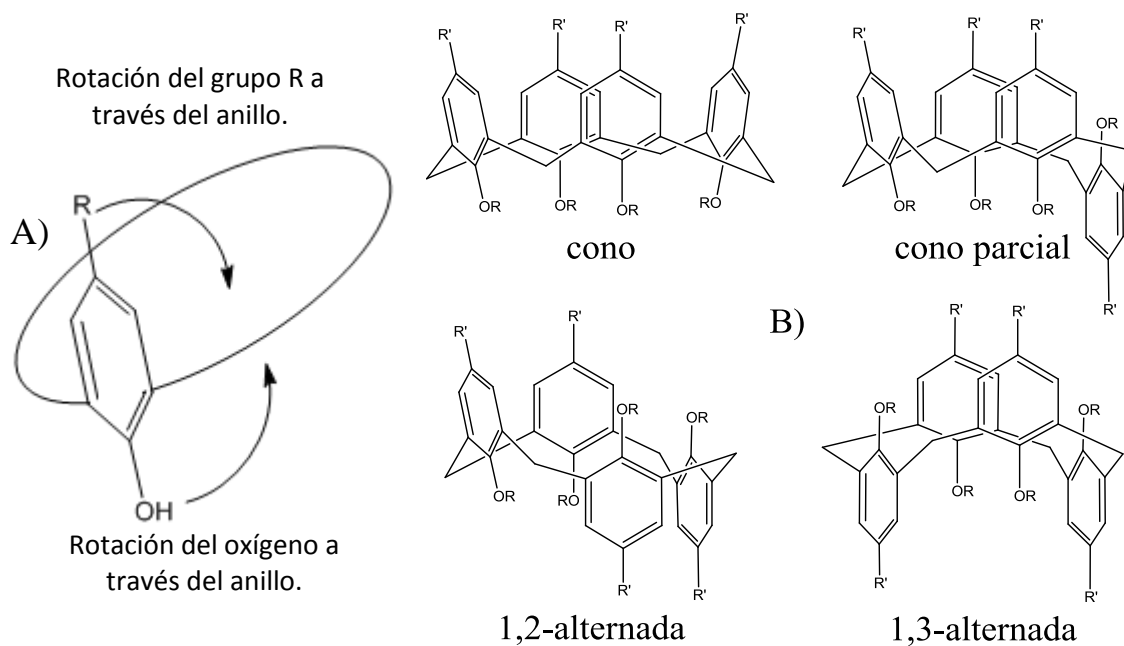


Figura 10: A) Mecanismos de rotación de las unidades fenólicas. B) Confórmeros de los calix[4]arenos.

Algunas propiedades características de los calixarenos son: su alto punto de fusión, usualmente mayor a 300 °C para los p-terbutilcalixarenos, aunque para derivados con otros sustituyentes *para* u O-sustituidos el punto de fusión puede abatirse o elevarse. En general son poco solubles en disolventes orgánicos e insolubles en agua, aunque esta propiedad también se ve fuertemente influenciada por los sustituyentes tanto en el anillo

Con Gutsche comenzó el estudio de los calixarenos como sistemas con potencial aplicación biomimética, poco a poco el potencial de este tipo de compuestos ha llamado cada vez más la atención, su uso se ha extendido y hoy los calixarenos y sus derivados son una importante familia de macrociclos intensamente estudiados en diversas áreas de la química.

### 2.3.1 Síntesis y funcionalización de calixarenos.

Las primeras investigaciones llevadas a cabo por el grupo de Gutsche en la Universidad de Washington giraron en torno a las posibilidades y limitaciones de la reacción de formación de los calixarenos, buscando determinar cuáles eran los fenoles que daban mejores rendimientos de tetrámeros cíclicos calixarenos. Los estudios iniciales del equipo de Gutsche mostraron que no solo se podían obtener tetrámeros cíclicos, sino también octámeros y hexámeros, y en estudios subsecuentes lograron establecer las condiciones de reacción óptimas para la formación de cada uno de los productos con buenos rendimientos. Otros pioneros en el estudio de los calixarenos: Böhmer, Kämmerer, Hayes y Hunter establecieron protocolos sintéticos distintos a los de

Gutsche, utilizando secuencias de reacciones y síntesis convergente. Con los procedimientos sintéticos establecidos, se llevaron a cabo trabajos en torno a la funcionalización y modificación estructural de los calixarenos<sup>20</sup>. Hoy en día se conocen prácticamente todos los miembros de la serie de *p*-terbutilcalix[*n*]arenos desde 4 hasta 20 miembros, además se han preparado una gran cantidad de derivados funcionalizados tanto en el anillo superior como en el inferior.

La característica que llamó primordialmente la atención de Gutsche y de otros grupos hacia los calixarenos es el hecho de que poseen cavidades que son en potencia formadoras de complejos moleculares de inclusión. Los calix[4]arenos forman cuatro tipos de cavidades con propiedades geométricas y electrónicas distintas, dependiendo de la orientación de los fenoles unos respecto a otros, es decir del conformero del que se trate. Existen numerosos ejemplos de derivados de calixarenos con habilidad para llevar a cabo transporte, fungir como sensores y como modelos enzimáticos.

A pesar de la importancia de los calixarenos dentro del contexto de los sistemas anfitrión-huésped, los estudios alrededor del potencial como ligantes de los calixarenos y sus derivados iniciaron relativamente tarde; el primer trabajo acerca de complejos de calixarenos con metales de transición se reportó en 1985. Desde entonces se han reportado una buena cantidad de trabajos relacionados con la química de coordinación de los calixarenos y sus derivados mostrando que los metales de transición presentan geometrías y modos de interacción que los ponen como una alternativa importante como bloques de unión en redes y ensamblajes moleculares basados en calixarenos

### ***2.3.2 Compuestos de coordinación de calixarenos y sus derivados.***

Resulta evidente que la forma más simple en la que un calixareno puede interactuar con un metal de transición es a través de uno o varios de los oxígenos fenólicos; los primeros compuestos de coordinación involucrando calixarenos (**Figura 11**) se obtuvieron de esta forma. Haciendo reaccionar *p*-terbutilcalix[4]areno con los complejos  $Ti(NMe_2)_4$ ,  $[Fe\{N(SiMe_3)_2\}_3]$  y  $[(Co\{N(SiMe_3)_2\}_2)_2]$  se obtuvieron respectivamente los compuestos de coordinación **(a)**, **(b)** y **(c)**<sup>21</sup>. Posteriormente se sintetizaron complejos de *p*-terbutilcalix[4]areno con elementos del grupo V mostrando así la capacidad de este macrociclo de actuar como una base con múltiples sitios de interacción a través de los oxígenos hacia este grupo de metales. Corazza y colaboradores reportaron la síntesis de complejos mononucleares de niobio y tántalo **(d y e)** así como un interesante complejo tetranuclear de Nb **(f)**<sup>22</sup>. También han estudiado la química de coordinación del calix[4]areno y el *p*-terbutilcalix[4]areno con elementos de grupo VI, reportando diversos compuestos de coordinación con tungsteno y molibdeno<sup>23</sup>. Los trabajos posteriores con tungsteno de Xu y Swager mostraron que: el complejo formado por un calix[4]areno tetrasustituido en el anillo superior usando derivados de fenildiazeno eterificados con largas cadenas aromáticas

(g)<sup>24</sup> tiene la capacidad de formar estructuras cristalinas en fase líquida, las moléculas de estos compuestos son capaces de formar complejos de inclusión con sus semejantes autoensamblándose, formando así una estructura columnar ordenada (h)<sup>25</sup>.

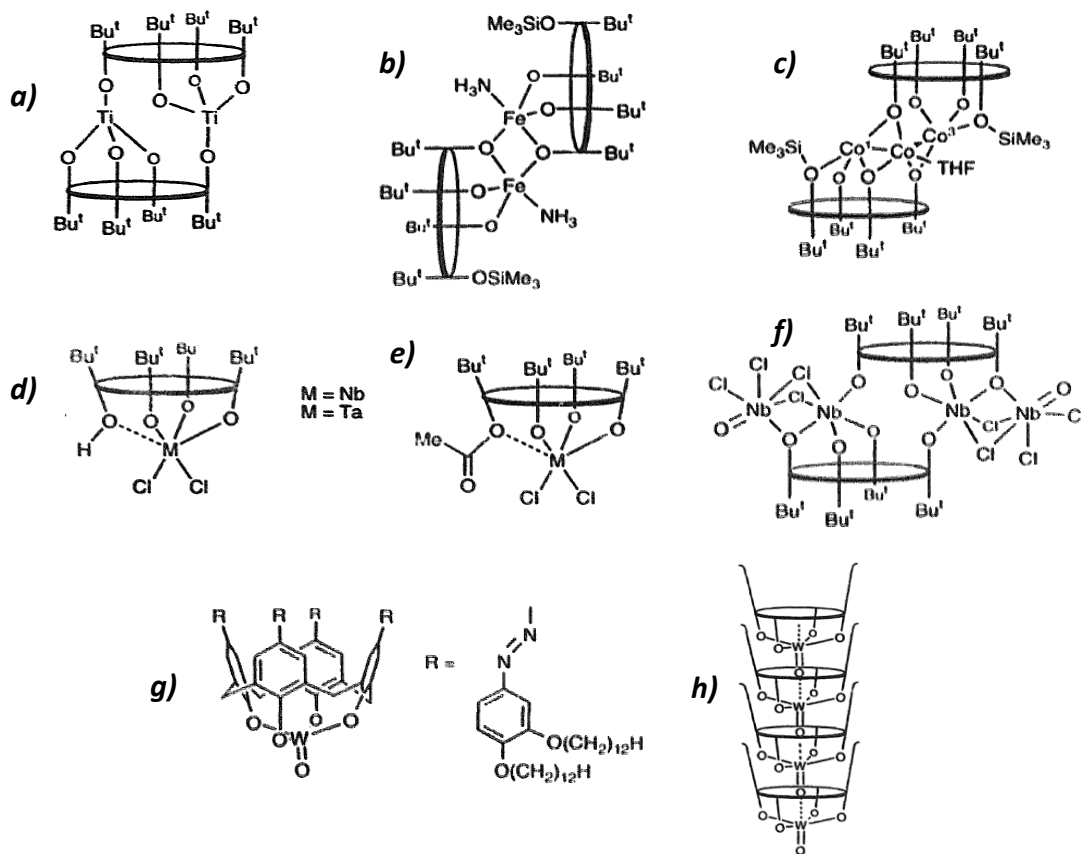


Figura 11: Algunos compuestos de coordinación de *p*-R-calix[4]arenos.

Otros compuestos de coordinación con metales de transición que involucran *p*-R-calix[4]arenos coordinados exclusivamente a través de los oxígenos fenólicos con representantes de prácticamente todas las familias de la serie de transición han sido reportados por los grupos de Gianini<sup>26</sup>, Aho<sup>27</sup>, Gibson<sup>28</sup> y Bakker<sup>29</sup> entre otros.

Si bien, como se ha mostrado, los calixarenos presentan por sí solos, gracias a la presencia de los oxígenos fenólicos en la estructura, capacidad de actuar como ligantes hacia metales de transición, la introducción a la estructura de grupos donadores distintos a los oxígenos fenólicos, como pueden ser grupos nitrogenados, fosforados o azufrados amplía de manera muy importante la gama de posibilidades en cuanto a diseño y capacidad de interacción con los metales. A la fecha se han reportado una buena cantidad de derivados de calixarenos funcionalizados con diversos tipos de grupos que contienen átomos donadores, tanto en el anillo fenólico o inferior como en el anillo superior.

### 2.3.2.1 Compuestos de coordinación con cobre y derivados nitrogenados.

En química de coordinación los grupos nitrogenados son tal vez los que más se han estudiado y utilizado en la formación de compuestos con metales de transición, esto debido, entre otras cosas a lo desarrollada que se encuentra la química sintética de compuestos nitrogenados. Los complejos de coordinación de grupos nitrogenados tienen importantes aplicaciones en catálisis, como sensores y sobre todo en procesos biológicos. El hecho de que los grupos nitrogenados sean los principales grupos coordinantes en las moléculas biológicas ha promovido su estudio dentro de la química bioinorgánica, puesto que los calixarenos se han considerado desde un inicio potenciales cimientos para la construcción de estructuras con actividad enzimo-mimética. El desarrollo de derivados de calixarenos funcionalizados con grupos nitrogenados y sus compuestos de coordinación con metales biológicos se ha explotado ampliamente, obteniendo algunos ejemplos destacables. En esta sección, nos referimos exclusivamente a algunos de los derivados de p-terbutilcalix[4]areno funcionalizados con grupos nitrogenados en el anillo inferior que han sido utilizados para formar compuestos de coordinación con cobre, a sus alcances y perspectivas.

Uno de los primeros reportes encontrados acerca de derivados nitrogenados de calixarenos coordinados a cobre es el presentado por Regnouf de Vains y Lamartine que en 1994 informaron acerca de las propiedades de los ligantes mono-, bi- y tri-bipiridil-calixareno. Los complejos correspondientes: [bis(O-bipiridil-p-terbutilcalix[4]areno)Cobre(I)] **(a)** y de los complejos quelato [(26,27-dibipiridil-p-terbutilcalix[4]areno)Cobre(I)] **(b)** y [(26,28-dibipiridil-p-terbutilcalix[4]areno)Cobre(I)] **(c)** también fueron reportados y se muestran en la **Figura 12**.

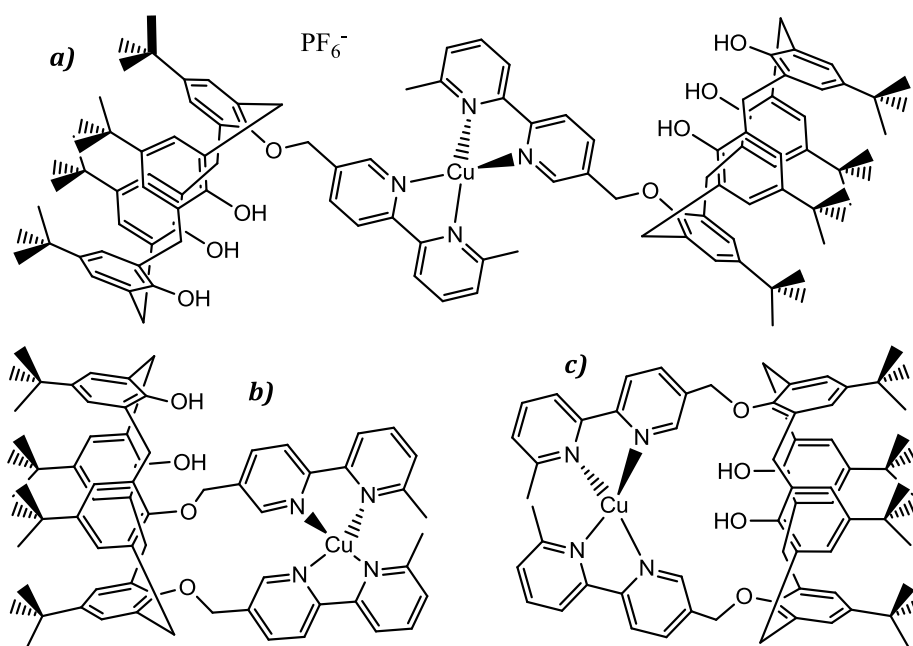


Figura 12: Complejos de bipiridil p-terbutilcalix[4]areno con Cu(I).

McGinley y sus colaboradores reportaron el comportamiento de iones de Cu(I) y Cu(II) coordinados a *p*-terbutilcalix[4]arenos disustituídos con grupos 2-picolilo en posiciones distales (**Figura 13**) y lograron la síntesis de dos complejos de cobre(I). Además observaron que los complejos preparados eran considerablemente estables a la oxidación al aire, con una oxidación del ligante más rápida que la del metal<sup>30</sup>.

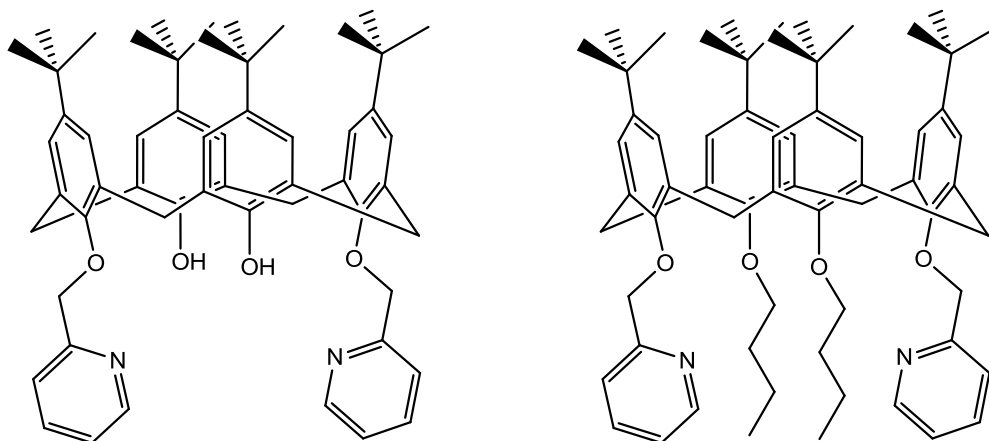


Figura 13: Ligantes bispicolil *p*-terbutilcalix[4]areno.

En 2003 se reportó la síntesis de un complejo de cobre(I) tricoordinado a un calixareno O-sustituído con grupos imidazol y tioeter (**Figura 14**), que los autores han comparado estructuralmente con la forma reducida del sitio activo de la Azurina<sup>31</sup>.

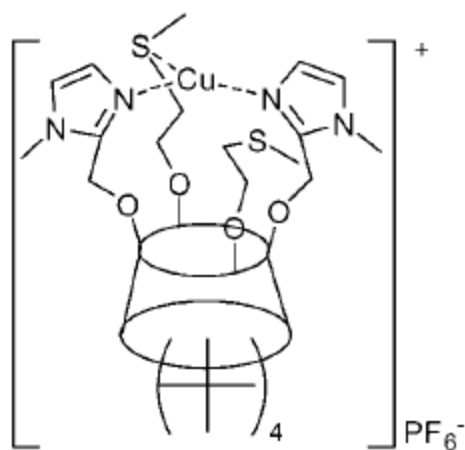


Figura 14: Calix[4]areno tetrasustituído con imidazoles y tioéteres en posiciones distales.

El primer trabajo reportado por nuestro grupo de investigación presenta un estudio en torno al comportamiento de *p*-terbutilcalix[4]areno sustituido con grupos picolilo en posiciones distales actuando como ligante frente a cobre (II)<sup>32</sup>. En ese trabajo se reportó un polímero de coordinación formado por unidades de calixareno puenteadas por dímeros de acetato de cobre (II) coordinados a los grupos picolilo (**Figura 15**). La formación de este tipo de redes ha sido poco explorada tratándose de compuestos de cobre, por lo que este trabajo resulta relevante y digno de continuidad.

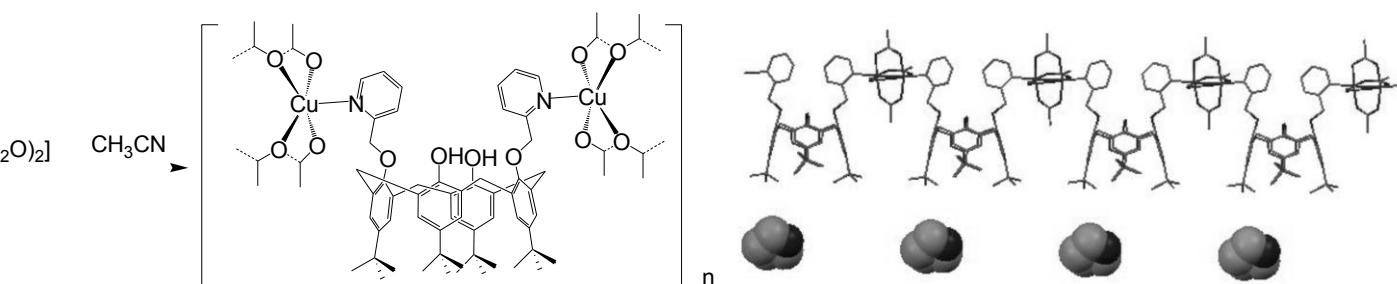


Figura 15: Polímero de coordinación formado por bispicolil-p-terbutilcalix[4]areno y acetato de cobre (II)

Recientemente este mismo grupo ha reportado un nuevo estudio, donde se toca la influencia que tiene la sal usada como fuente de los iones cobre (II), así como la fuerte influencia que tienen los disolventes utilizados en las propiedades estructurales de los complejos formados (Figura 16). En este nuevo trabajo se han reportado los compuestos de coordinación derivados de ligantes C4(Py)<sub>2</sub>d y Cobre (II), obteniendo especies de coordinación monoméricas, diméricas y poliméricas. En esta ocasión un nuevo polímero de coordinación formado por tectones orgánicos unidos a través de centros metálicos fue reportado.

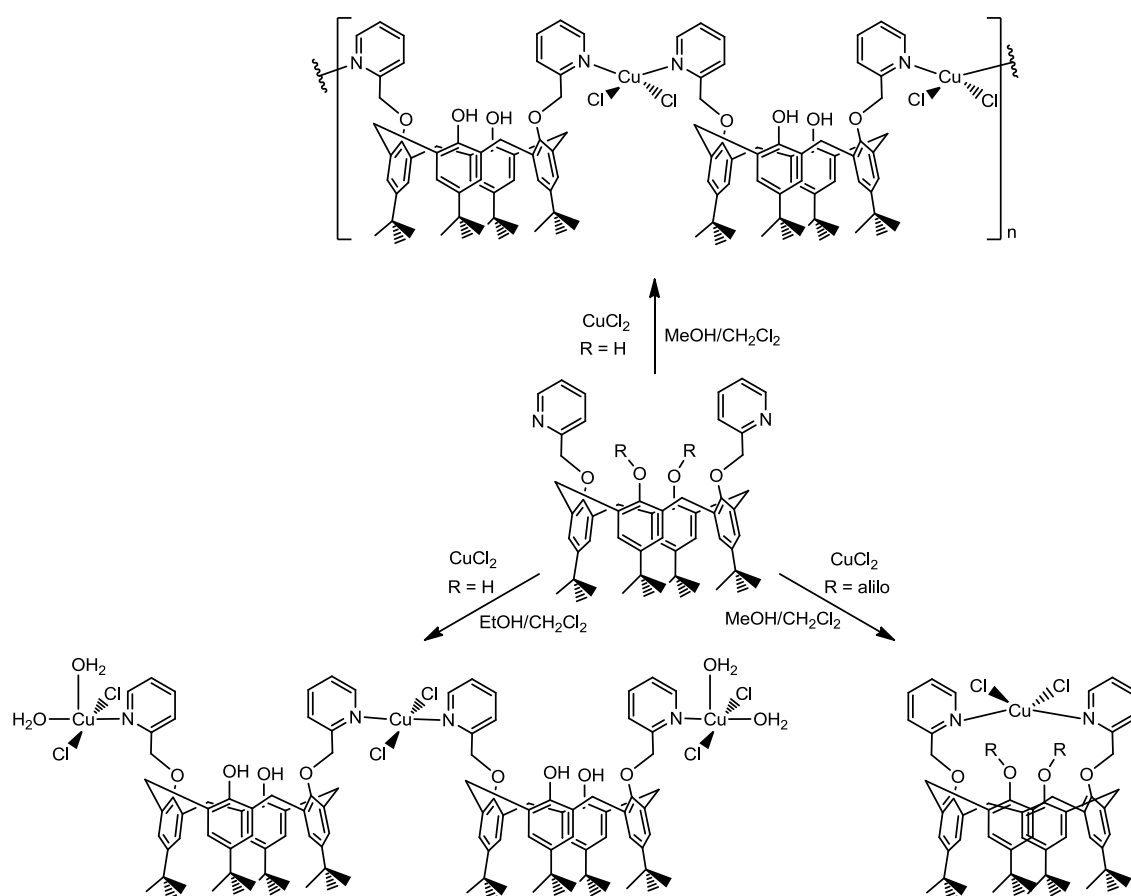


Figura 16: Influencia del medio en que se lleva a cabo la reacción de formación del complejo con la estructura adoptada por este.

### 3. DISEÑO EXPERIMENTAL

#### 3.1 EQUIPOS Y REACTIVOS

##### 3.1.1 Reactivos.

El p-terbutilcalix[4]areno fue preparado por nuestro grupo de acuerdo a la síntesis en un paso reportada por Gutsche e Iqbal<sup>33</sup>.

El 1-metil-2-clorometil-bencimidazol y el 1-BOC-2-clorometil-bencimidazol utilizados también se prepararon de acuerdo a la literatura<sup>34</sup>.

Otros reactivos se utilizaron tal cual se recibieron de proveedores comerciales, en la tabla se presenta el proveedor de cada una de las sustancias utilizadas.

Reactivo	Marca	Pureza (%)
$K_2CO_3$	Sigma-Aldrich	> 99
KI	Sigma-Aldrich	> 99.0
$CuCl_2$	Sigma-Aldrich	> 99.0
$Cu(C_2H_3O_2)_2$	Sigma-Aldrich	> 99.0
$Cu_2(ClO_4) \cdot 6H_2O$	Sigma-Aldrich	> 99.5

##### 3.1.2 Disolventes.

Los disolventes usados se obtuvieron de proveedores comerciales, y se usaron tal cual se recibieron a excepción de aquellos para los que se indica algún tratamiento especial. Para las reacciones de síntesis de los ligantes en atmósfera inerte se utilizó Acetona (99.5% Sigma-Aldrich) la cual fue destilada bajo atmósfera inerte y secada con malla molecular. En todos los casos se utilizaron para las cristalizaciones disolventes comerciales destilados por métodos convencionales.

Los disolventes utilizados para RMN fueron:  $CDCl_3$  99.8% D, Aldrich y  $CD_3CN$  99.8% D utilizados como los proporciona el fabricante.

##### 3.1.3 Equipos.

Las reacciones que se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno se realizaron en una línea de vacío/nitrógeno estándar.

Los espectros de Infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro *IR Bruker Tensor 27* en la región de 400 a 4000  $cm^{-1}$  en pastilla de KBr.

Para obtener los espectros de resonancia magnético nuclear tanto de protón como de carbono 13 se empleó un equipo *Jeol Eclipse 300*, que opera a 300 MHz y 75 MHz respectivamente para cada núcleo.



Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro de masas *Jeol SX 102 A* que opera, para los espectros de FAB<sup>+</sup>, con un voltaje acelerado de 10 kV, utilizando átomos de xenón a 6 keV.

Los espectros de EPR fueron determinados usando un espectrómetro de Resonancia Paramagnética Electrónica *Jeol, JES-TE300* de 1.4 T de campo magnético en banda X, equipo para mediciones a temperatura variable desde 6.5 K hasta temperatura ambiente.

Los estudios de análisis elemental se llevaron a cabo en el Instituto de Química, utilizando un analizador elemental *External Analytical Inc. CE 440*.

## **3.2 SÍNTESIS**

### **3.2.1 Reacción 1: *p*-terbutilcalix[4]areno y 1-metil-2-clorometilbencimidazol.**

Se pesaron 1.00 g de *p*-terbutilcalix[4]areno (1.54 mmol) que se colocaron en un matraz de dos bocas bajo atmosfera de nitrógeno en línea de vacío/N<sub>2</sub>, se agregaron 15 mL de acetona seca y a esta suspensión se añadieron 2.13 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.40 mmol) se dejó agitando la mezcla por aproximadamente media hora y a continuación se añadieron 0.56 g de 1-metil-2-clorometil-bencimidazol (3.08 mmol), y aproximadamente 10.0 mg de KI como catalizador, así la mezcla se calentó a reflujo con agitación intensa por aproximadamente 22 horas. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se deja enfriar y se filtra con zeolita.

Las aguas madres de la reacción contienen los productos C<sub>4</sub>(MeBIm)<sub>2</sub>d y C<sub>4</sub>(MeBIm)<sub>4</sub> además de otros productos minoritarios que no se aislaron. La purificación de los productos se logró de manera satisfactoria mediante evaporación lenta de metanol/diclorometano de la manera siguiente: se elimina el disolvente de las aguas madres por evaporación, obteniendo un líquido viscoso al cual se le agregan 5 mL de metanol y diclorometano suficiente para homogeneizar la disolución. La mezcla obtenida se deja evaporar lentamente, obteniendo poco a poco precipitados de cada uno de los productos, cada uno de los cuales se lava con hexano y posteriormente con metanol muy frío.

### **3.2.2 Reacción 2: *p*-terbutilcalix[4]areno y 1-*t*-BOC-2-clorometilbencimidazol.**

Se pesaron 0.50 g de *p*-terbutilcalix[4]areno (0.77 mmol) que se colocaron en un matraz de dos bocas bajo atmosfera de nitrógeno en línea de vacío/N<sub>2</sub>, se agregaron 15 mL de acetona seca y a esta suspensión se añadieron 1.06 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.67 mmol) se dejó agitando la mezcla por aproximadamente media hora y a continuación se añadieron 0.41 g de 1-*t*-BOC-2-clorometil-bencimidazol (1.54 mmol), y aproximadamente 5.0 mg de KI como catalizador, así la mezcla se calentó a reflujo con agitación intensa por aproximadamente 20 horas. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se deja enfriar y se filtra con zeolita, posteriormente se evapora el disolvente de reacción y dejando como producto un líquido amarillento de apariencia

aceitosa, este se coloca en 3 mL de metanol y se agrega diclorometano hasta que se disuelve totalmente, se deja evaporar lentamente.

Se observó en placa cromatografica que la mezcla de reacción aumentaba su complejidad en cuanto al número de componentes mientras pasaba el tiempo, lo cual se atribuyó a la desprotección parcial de los productos de la reacción. A la mezcla de reacción que inicialmente se había tratado de manera análoga a la Reacción 1, disuelta en metanol/diclorometano, se le agregaron 2 mL de HCl 1 M para desproteger totalmente el producto. Esta nueva mezcla se dejó evaporar lenta mente y de ella se aislaron los productos C4Blm y (C4(Blm)<sub>4</sub>).

### **3.2.3 Reacción 3: C4(MeBlm)<sub>2</sub>d y Cu(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.**

A 0.10g de C4(MeBlm)<sub>2</sub>d (0.11 mmol) disuelto en aproximadamente 3 mL de diclorometano se les agregó poco a poco y con agitación continua una disolución preparada disolviendo 19.3 mg de acetato de cobre(II) (0.11 mmol) en aproximadamente 3 mL de metanol. Se obtuvo una disolución inicialmente azul que paso poco a poco a verde hasta llegar tras un día a un color verde oscuro que se mantiene constante.

Por evaporación lenta de las aguas madres de la reacción se obtiene el producto solido no cristalino de color azul y apariencia filamentosa {Cu[C4(MeBlm)<sub>2</sub>d](CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}<sub>n</sub>.

Cuando la disolución se evapora en rotavapor se obtiene un polvo verde, etiquetado y caracterizado como C2v.

### **3.2.4 Reacción 4: C4(MeBlm)<sub>2</sub>d y CuCl<sub>2</sub>.**

A una disolución que contiene 0.05 g de C4(MeBlm)<sub>2</sub>d (0.05 mmol) en aproximadamente 5 mL de acetonitrilo se le añadió poco a poco y con agitación una disolución en aproximadamente 5 mL de acetonitrilo de 7.0 mg (0.05 mmol) de CuCl<sub>2</sub>, tras la adición se obtiene un polvo verde poco soluble en acetonitrilo que se disuelve satisfactoriamente en diclorometano y metanol. Este polvo fue caracterizado como GM-C1 (Sección 4.4). El producto en disolución en diclorometano-metanol descompone poco a poco hasta dar lugar a un nuevo producto de color naranja, aceitoso que se separa de la solución.

### **3.2.5 Reacción 5 C4(MeBlm)<sub>2</sub>d y Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O.**

A una disolución que contiene 0.05 g de C4(MeBlm)<sub>2</sub>d (0.05 mmol) en aproximadamente 5 mL de diclorometano se le añadió poco a poco y con agitación una disolución de 19.0 mg (0.05 mmol) de Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O, tras la adición la disolución toma un color azul mientras aparece un precipitado blanco que se separa por filtración y se lava con metanol. Este polvo fue caracterizado como {Cu[C4(MeBlm)<sub>2</sub>d]ClO<sub>4</sub>}Cl<sub>2</sub> (Sección 4.5.1).

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 REACCIÓN 1: P-TERBUTILCALIX[4]ARENO Y 1-METIL-2-CLOROMETILBENCIMIDAZOL

La metodología seguida para llevar a cabo esta reacción está basada en la reportada previamente para la síntesis de compuestos similares aplicando las modificaciones que se han desarrollado dentro de nuestro grupo de trabajo, el producto principal que se busca obtener en esta reacción es  $C4(\text{MeBIm})_2d$  cuya caracterización se describe en la sección 4.1.1 (**Figura 17**).

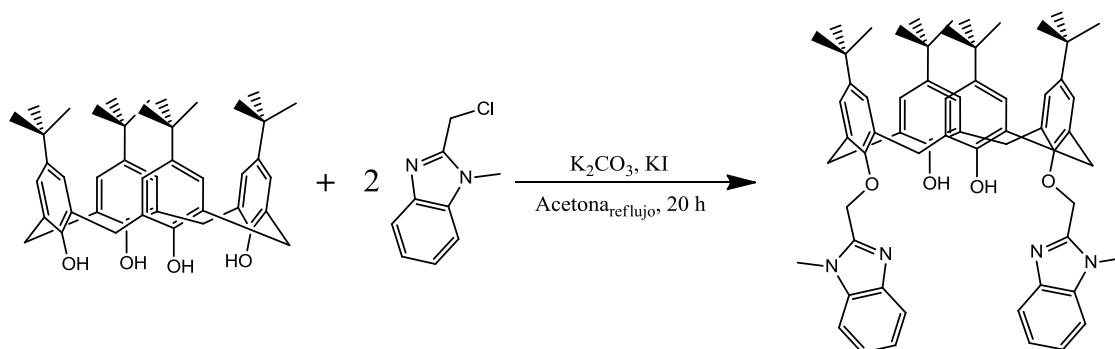


Figura 17: Reacción 1: Síntesis del compuesto  $C4(\text{MeBIm})_2d$

#### 4.1.1 Caracterización del compuesto $C4(\text{MeBIm})_2d$ .

Se obtuvo el compuesto  $C4(\text{MeBIm})_2d$ , en forma de cristales incoloros que se aíslan a partir de la mezcla de reacción, previamente tratada como se describe en la sección 3.2.1, por evaporación lenta en una mezcla de  $\text{CH}_3\text{OH}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , el rendimiento de la reacción es de 75.3%. El compuesto se descompone entre 255 y 260 °C.

El espectro de IR determinado en pastilla de KBr (**Figura 18**) confirma la presencia de los grupos benzimidazol en la estructura del compuesto observándose las bandas características correspondientes a las vibraciones  $\text{C}=\text{N}$  aromáticos ( $1594, 1637 \text{ cm}^{-1}$ ), además se aprecian bandas en  $3384 \text{ cm}^{-1}$  (O-H),  $2800\text{-}2900 \text{ cm}^{-1}$  y  $3051 \text{ cm}^{-1}$  (C-H alifáticos y aromáticos respectivamente), junto con la banda de deformación del anillo bencénico en  $1480 \text{ cm}^{-1}$  se observan otras bandas intensas en  $1200$  y  $744 \text{ cm}^{-1}$ .

En espectrometría de masas utilizando como método de ionización  $\text{FAB}^+$  se obtuvo un ion molecular  $m/z = 937$ , congruente con lo esperado, que corresponde al compuesto  $C4(\text{MeBIm})_2d$  protonado. El pico base del espectro de masa  $m/z = 145$  corresponde al fragmento benzimidazolilo.

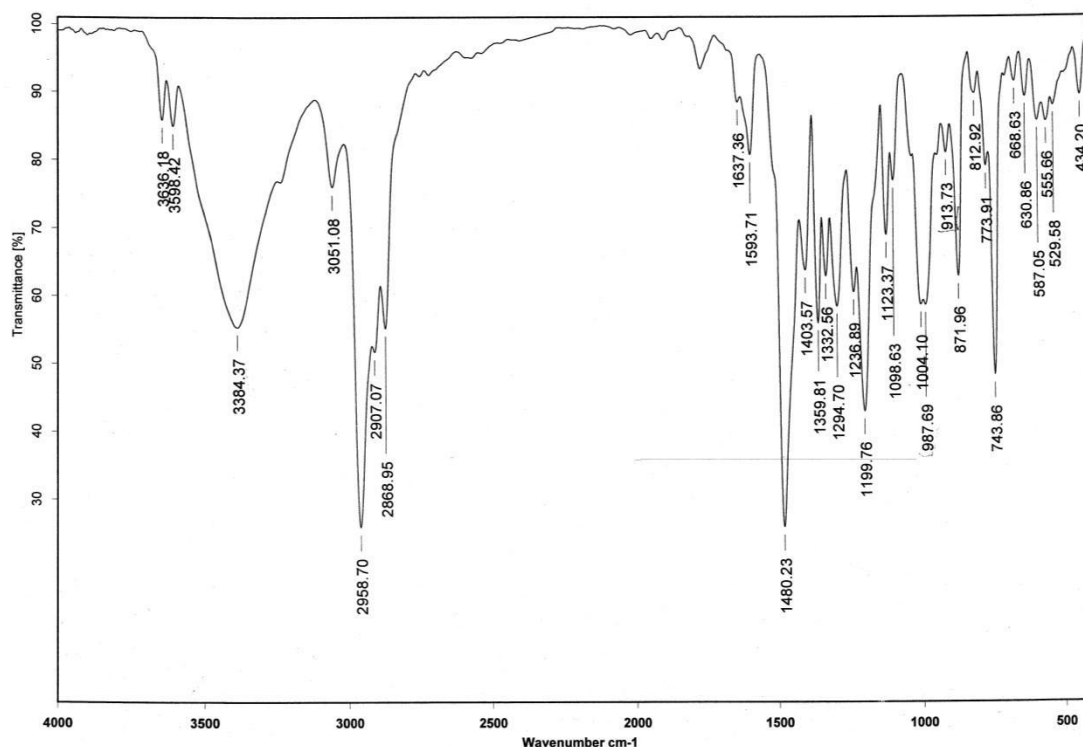


Figura 18: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto  $C4(MeBlm)_2d$

Los resultados obtenidos en el análisis elemental mostrados en la **Tabla 3**, concuerdan con los esperados para el compuesto disustituido con metilbencimidazol.

Elemento	% Teórico	% Observado	% Error
Carbono	79.45	77.07	2.9
Nitrógeno	5.98	5.64	5.7
Hidrogeno	7.74	7.71	0.4

Tabla 3: Resultados del Análisis elemental del compuesto  $C4(MeBlm)_2d$

Los espectros de RMN nos permiten confirmar la identidad del compuesto, dando evidencias de que el calixareno se encuentra en conformación de cono ya que únicamente se observan 2 dobletes correspondientes a los metilenos puente ( $J_{CH_2} = 13$  Hz; 3.18 y 4.01). Así como de la disustitución al observarse dos señales correspondientes a los grupos metilo de los terbutilos con una relación en la integración 1:1 (1.52 y 1.09 ppm). La **Tabla 4** muestra un resumen de las señales junto con su asignación indicada en la **Figura 19**.

$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
1.05	Singulete	18 H	A, B
1.09	Singulete	18 H	A, B
3.18	Doblete (J=12.9)	4 H	C
3.69	Singulete	6 H	E
4.01	Doblete (J=12.9)	4 H	C'
5.17	Singulete	4 H	D
7.04	Singulete	4 H	Protones aromáticos (F, F')
7.12	Singulete	4 H	Protones aromáticos (F, F')
7.27, 7.64	m, m	8 H	Protones de Bencimidazol (G)

Tabla 4: Resumen de señales en el espectro de RMN 1H del compuesto C4(MeBlm)<sub>2</sub>d.

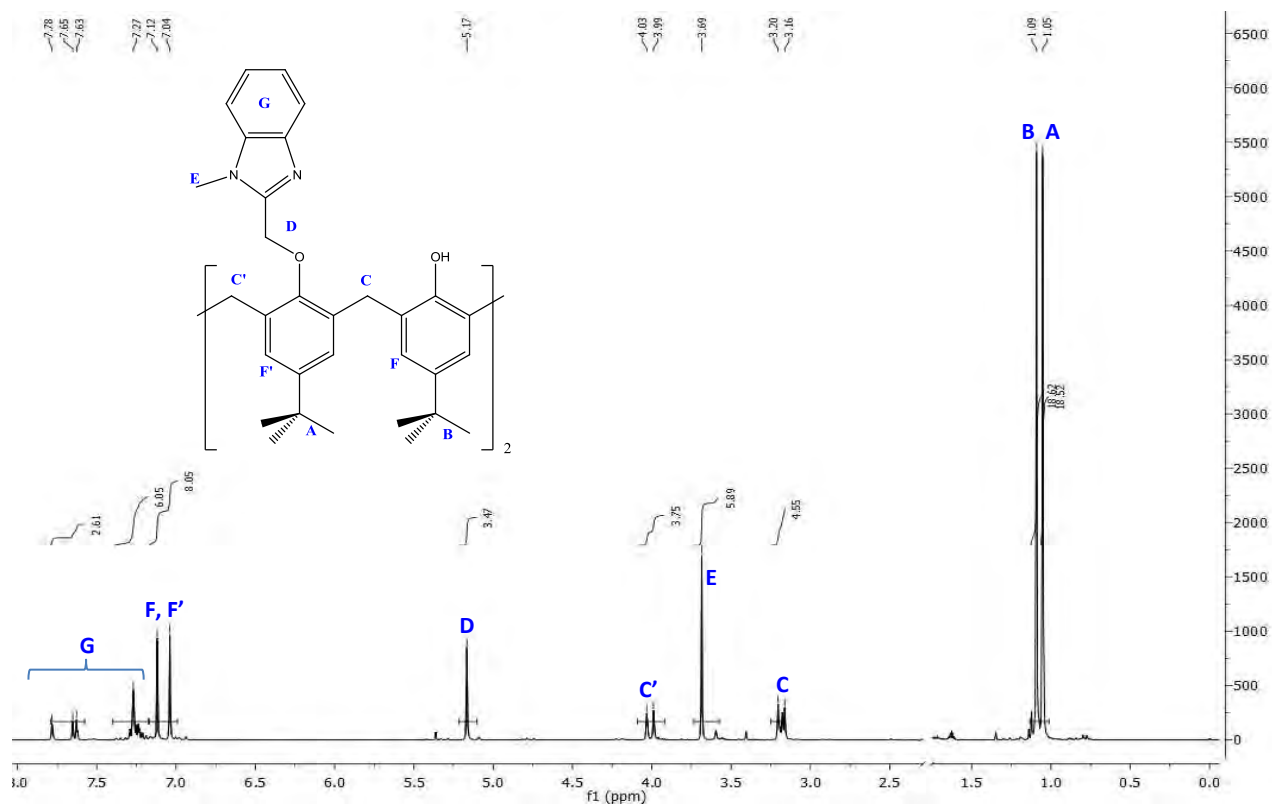
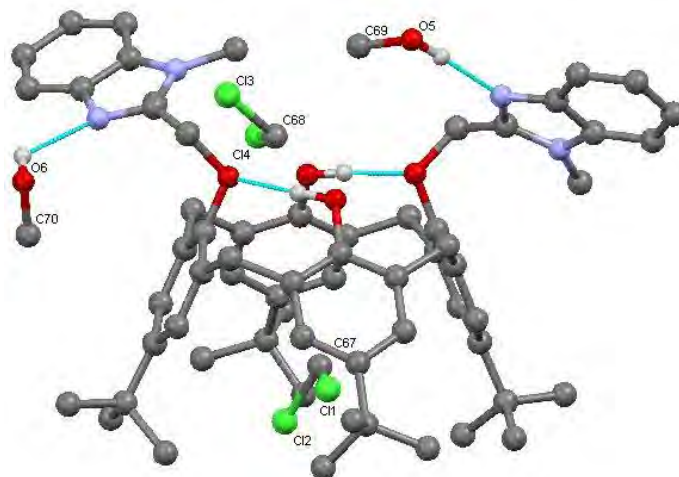


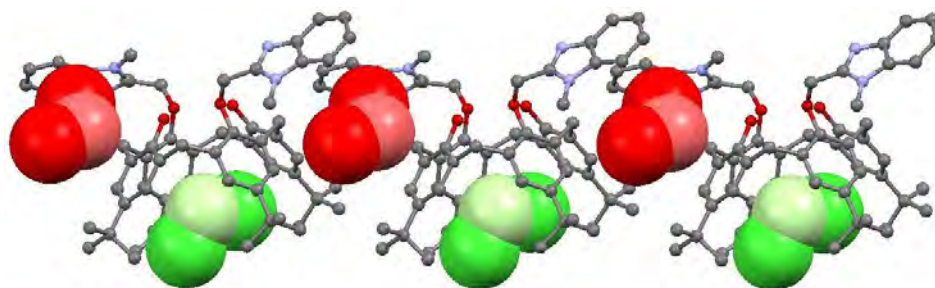
Figura 19: Asignación de señales del espectro de RMN de protón del compuesto C<sub>4</sub>(MeBlm)<sub>2</sub>d.

Se obtuvieron cristales adecuados para la determinación estructural por difracción de rayos-X, a través de la evaporación lenta en metanol/diclorometano. La estructura determinada confirma la presencia de los grupos bencimidazol en las posiciones distales del anillo inferior (*Figura 20*).



*Figura 20: Estructura en estado sólido del compuesto  $C4(MeBIm)_2d$  se muestran los enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares y las moléculas de disolvente de cristalización.*

El empaquetamiento cristalino observado para la estructura del compuesto resulta interesante debido a que se observa la inclusión de una molécula de  $CH_2Cl_2$  en la cavidad hidrofóbica del calixareno, también se observan moléculas de  $CH_2Cl_2$  fuera de la cavidad (*Figura 21*).



*Figura 21: Vista sobre el eje cristalográfico  $a$ , se muestran las moléculas de  $CH_2Cl_2$  dentro de la cavidad (verde) y fuera de la cavidad (rojo).*

#### **4.1.2 Caracterización del compuesto $C4(MeBIm)_4$ .**

El compuesto  $C4(MeBIm)_4$  se obtiene como subproducto de la Reacción 1, en forma de polvo blanco que precipita de las aguas madres de  $C4(MeBIm)_2d$ , el rendimiento de reacción para este producto es de 11.1%, con un punto de fusión que no pudo determinarse ya que es mayor a 350 °C.

El espectro de IR en pastilla de KBr (*Figura 22*) confirma la presencia de los grupos bencimidazol en la estructura del compuesto observándose las bandas características

correspondientes a las vibraciones C=N aromáticos ( $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$ ), además se aprecian bandas  $2800\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$  y  $3051\text{ cm}^{-1}$  ( C-H alifáticos y aromáticos respectivamente), la banda de deformación del anillo de benceno se observa en  $1480\text{ cm}^{-1}$ , la banda correspondiente a O-H continua apareciendo debido a la presencia de moléculas de agua de cristalización, también se observan otras bandas intensas en  $1191$  y  $742\text{ cm}^{-1}$ .

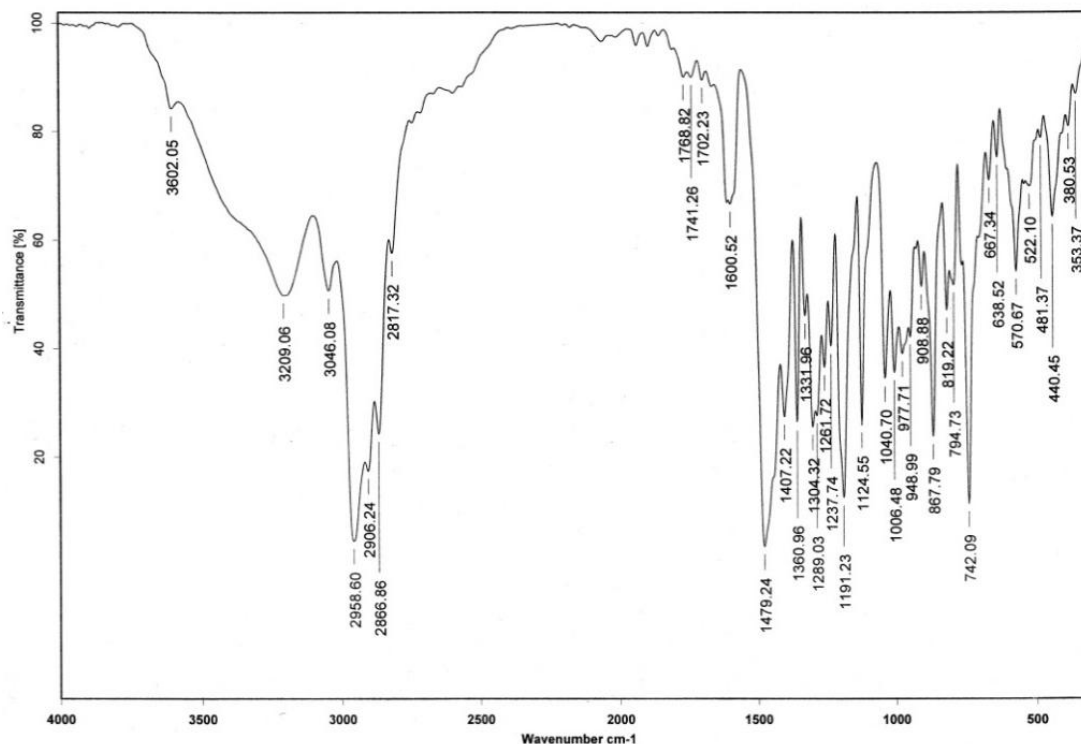


Figura 22: Espectro del compuesto  $C_4(\text{MeBIm})_4$  en pastilla de KBr.

En espectrometría de masas utilizando como método de ionización  $\text{FAB}^+$  se obtuvo un ion molecular con masa 1225 que corresponde al compuesto  $C_4(\text{MeBIm})_4$  protonado. El pico base del espectro de masa 145 corresponde al fragmento del metilbencimidazolilo. Se observan además los picos correspondientes a las pérdidas sucesivas de cada uno de los grupos bencimidazol: 1081, 937, 791 y 648 (Figura 23).

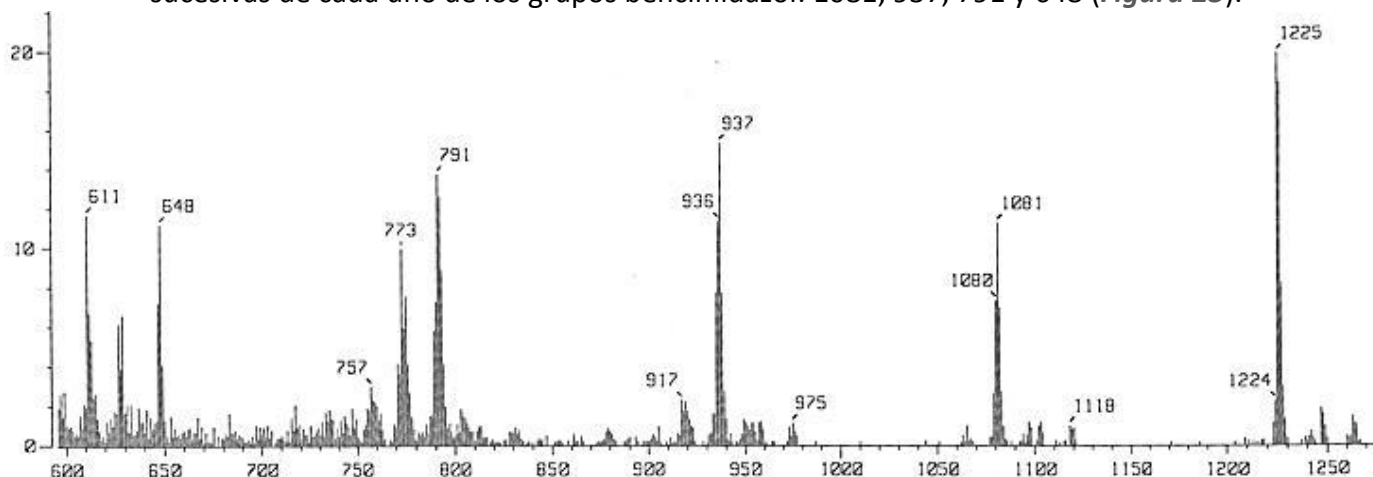


Figura 23: Espectro de masas mediante  $\text{FAB}^+$  del compuesto  $C_4(\text{MeBIm})_4$

El espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  del compuesto (**Figura 24**) muestra únicamente una señal correspondiente a los grupos terbutilo, lo cual indica que todos son equivalentes, esto es válido para las conformaciones alternada 1, 3, alternada 1,2 y de cono. Se observan 2 dobletes correspondientes a los metilenos puente, lo cual es característico de una conformación de cono. Cabe mencionar la señal extensa que se observa alrededor de 1.7 ppm que puede atribuirse a la presencia de moléculas de agua de cristalización. La **Tabla 5** muestra la relación de señales con su integración y desplazamiento químico.

$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	Integración Esperada	Asignación
1.01	Singulete	36 H	A
2.67	Doblete (J=12.8)	4 H	B
3.43	Singulete	12 H	C
4.01	Doblete (J=12.8)	4 H	B'
5.24	Singulete	8 H	D
6.63	Singulete	8 H	Protones aromáticos de C4 (E)
7.28, 7.80	m, m	16 H	Protones de Bencimidazol (F, F')

Tabla 5: Señales en el espectro de H-RMN del compuesto C4(MeBIm)<sub>4</sub>.

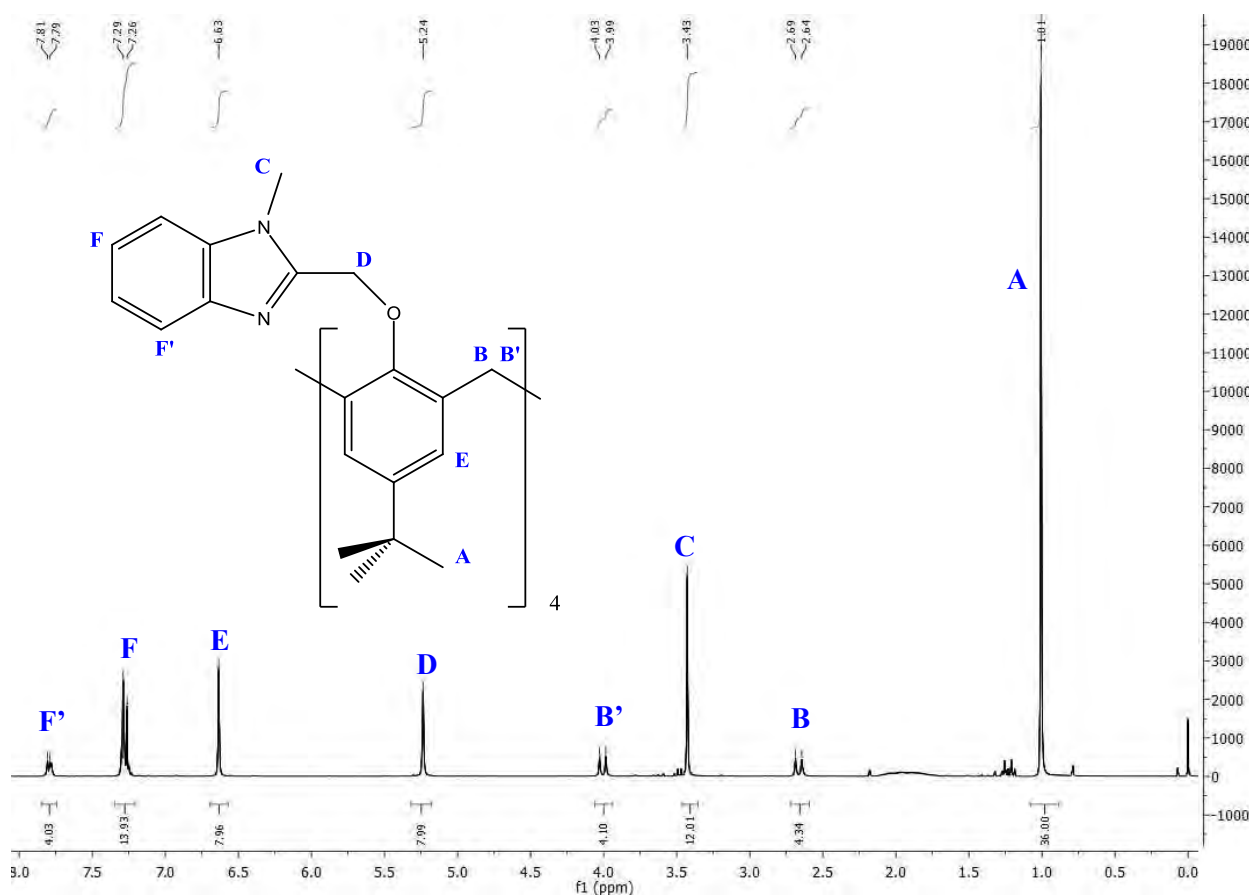
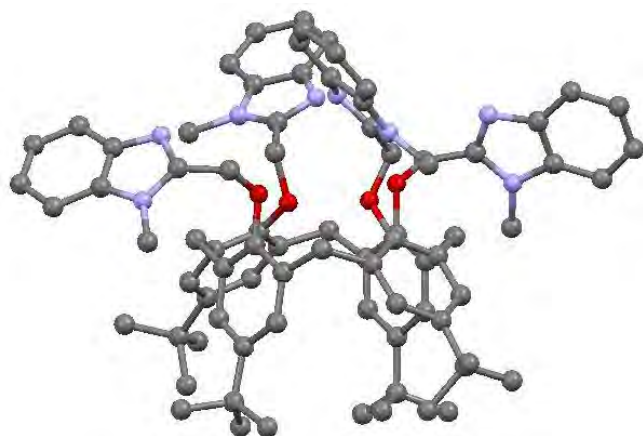


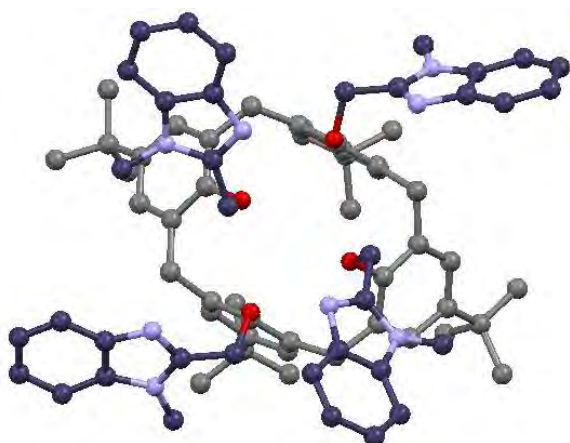
Figura 24: Espectro de H-RMN 300 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto  $\text{C4}(\text{MeBIm})_4$ .



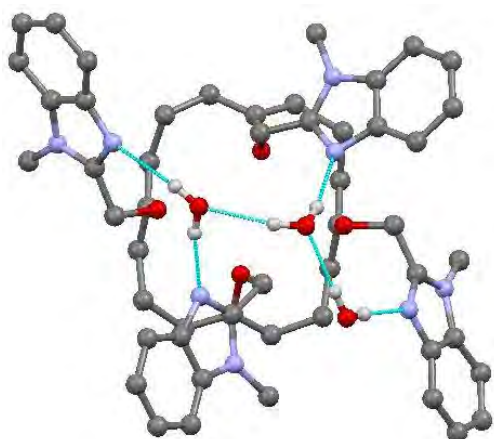
Se obtuvieron cristales adecuados para la determinación de la estructura mediante difracción de rayos X, la estructura obtenida confirma las características observadas para el compuesto, en estado sólido se encuentra en conformación de cono deformada (*Figura 25*).



A) Estructura general vista aproximadamente sobre el plano cristalográfico *ab*, se observa la disposición espacial de los grupos Bencimidazol hacia fuera de la cavidad formada por el 'lower rim'. También se observa la deformación de la cavidad producto de efectos estéricos y de la estabilidad provista por los enlaces de hidrógeno intermoleculares con moléculas de agua (Inciso C de esta figura).



B) Vista inferior a través de la cavidad, se observan en primer plano en color azul oscuro los grupos bencimidazol, en segundo plano puede apreciarse la deformación de la cavidad del calixareno, existiendo un par de fenilos 'endo' y otro 'exo'.



C) Vista inferior a través de la cavidad se incluyen las tres moléculas de H<sub>2</sub>O de cristalización y se muestran los enlaces de hidrógeno intermoleculares existentes entre esas moléculas y los nitrógenos de bencimidazol. Se omite el esqueleto del calixareno para mayor claridad.

*Figura 25: Distintas vistas de la estructura determinada por difracción de rayos X del compuesto C4(MeBlm)<sub>4</sub>.*

## 4.2 REACCIÓN 2: P-TERBUTILCALIX[4]ARENO Y 1-BOC-2-CLOROMETILBENCIMIDAZOL.

La metodología seguida para llevar a cabo esta reacción está basada en la reportada previamente para la síntesis de compuestos similares aplicando las modificaciones que se han desarrollado dentro de nuestro grupo de trabajo y se describió en la sección 3.2.2, el producto principal que se buscaba obtener en esta reacción es  $C4(\text{BOC-BIm})_2d$  que no pudo aislarse, en su lugar se obtuvo el derivado desprotegido  $C4p(\text{BIm})_2d$  cuya caracterización se describe en la sección 4.2.1 y el producto tetrasustituido y desprotegido  $C4(\text{BIm})_4$  (sección 4.2.2).

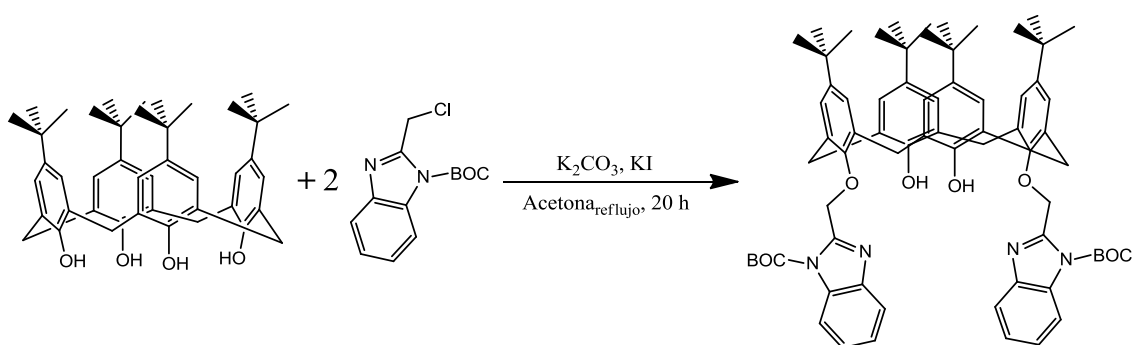


Figura 26: Reacción de síntesis de  $C4(\text{BOC-BIm})_2d$ .

### 4.2.1 Caracterización del compuesto $C4(\text{BIm})$ .

El compuesto  $C4(\text{MeBIm})_4$  se obtiene como producto de la Reacción 2, en forma de polvo blanco que precipita de una mezcla de diclorometano, metanol y HCl 1M por evaporación lenta, el rendimiento de reacción para este producto es de 18%, el compuesto funde con descomposición a 237-240 °C.

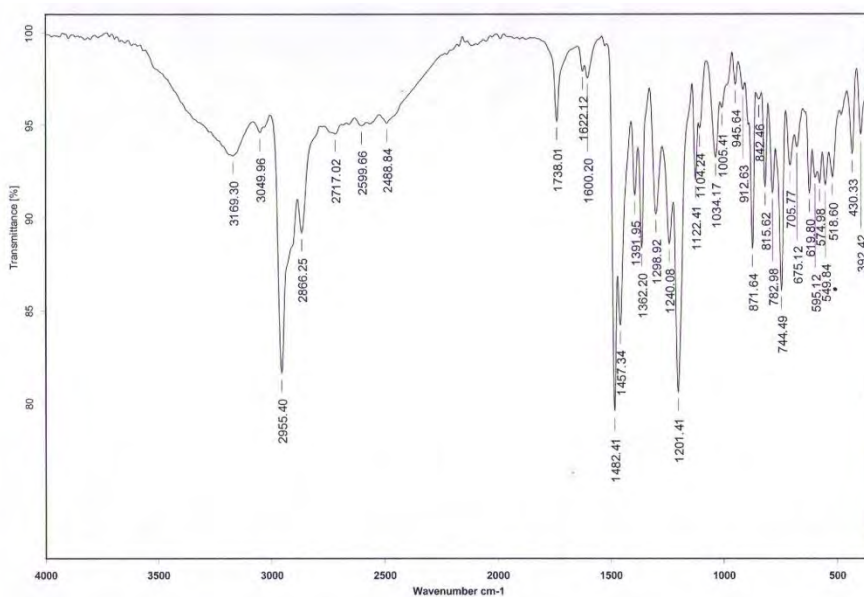


Figura 27: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto  $C4(\text{BIm})$ .

El espectro de IR del compuesto se presenta en la **Figura 27** se observa claramente la señal atribuida a la deformación de los anillos aromáticos del calixarenos en  $1482\text{ cm}^{-1}$  además se observan las señales de C-H en  $2950$  y  $3050\text{ cm}^{-1}$  alifáticos y aromáticos respectivamente. Se observa en  $1738\text{ cm}^{-1}$  una señal atribuible a posible contaminación con productos aun protegidos con BOC.

En el espectro de masas obtenido mediante FAB+ se observa el ion molecular correspondiente al compuesto C4(BIm) ( $m/z = 779$ ), el pico base del espectro se encuentra en  $m/z = 132$  y corresponde al fragmento bencimidazolilo.

El análisis elemental concuerda con el esperado, confirmando la estructura monosustituída del compuesto, aunque las variaciones son considerables pueden deberse a la presencia de remanentes de producto disustituído o protegido con BOC que son difíciles de separar.

	%Teórico	%Observado	%Error
Carbono	80.17	75.90	5.0
Hidrogeno	8.02	7.89	1.2
Nitrogeno	3.6	3.24	1.0

Tabla 6: Análisis elemental del compuesto C4(BIm).

El espectro de RMN de protón presenta tres señales correspondientes a los grupos terbutilo ( $\sim 1.2$  ppm), esto es característico de un sistema monosustituído en conformación de cono, la monosustitución propuesta es confirmada por la integración de las señales. Un resumen de las señales observadas se presenta en la **Tabla 7** acompañado de la asignación gráfica de las señales (**Figura 28**).

$\delta$ (ppm)	Multiplicidad	Integración Esperada	Asignación
1.20	Singulete	9 H	A
1.22	Singulete	18 H	B
1.25	Singulete	9 H	C
3.5-4.3	4 Dobletes	8 H	D, D'
5.28	Singulete	1 H	E
5.96	Singulete	2 H	F
7.0-7.5	m, m	8 H	Protones aromáticos G, G' y G''
7.80, 7.60	m, m	4 H	Protones de Bencimidazol H y H'

Tabla 7: Asignación de las señales del espectro de resonancia de protón del compuesto C4(BIm).

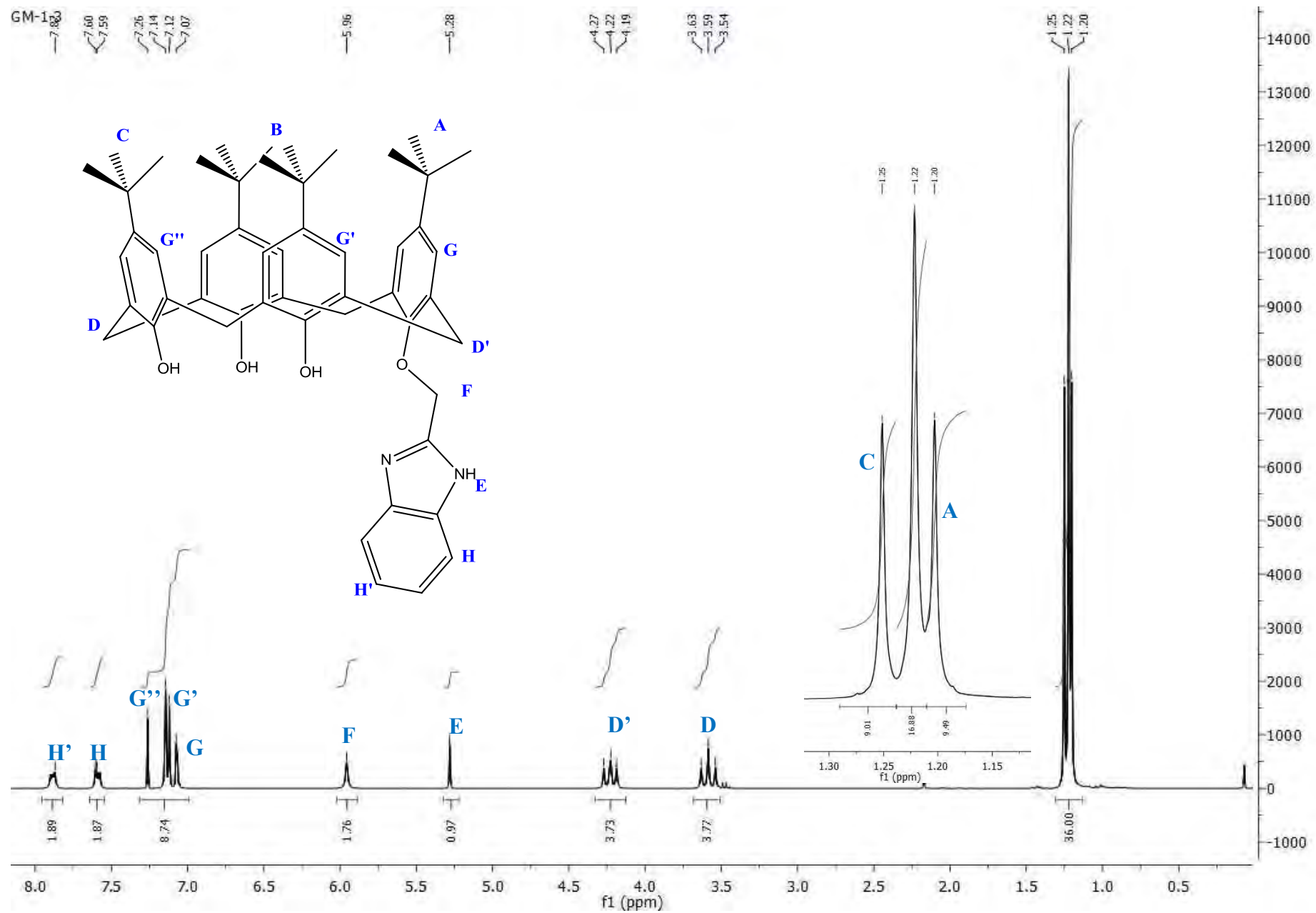


Figura 28: Asignación de señales en el espectro de  $^1\text{H-NMR}$  para el compuesto C4(BIm)

### 4.3 REACCIÓN 3: $C_4(MeBIm)_2d$ y $Cu(CO_2CH_3)_2$ .

La reacción del compuesto  $C_4(MeBIm)_2d$  con acetato de cobre (II) se llevó a cabo de acuerdo a lo descrito en la sección 3.2.3, obteniendo una disolución verdosa de la cual se aísla por evaporación del disolvente de reacción un polvo verde olivo, GM-C2v, cuya caracterización se detalla en la sección 4.3.1.

Una disolución del producto en metanol/diclorometano, que se evapora lentamente arroja un producto sólido de color azul no cristalino, con una estructura aparentemente filamentosa,  $\{Cu[C_4(MeBIm)_2d](CO_2CH_3)_2\}_n$ , cuya caracterización se detalla en la sección 4.3.2.

#### 4.3.1 Caracterización del compuesto GM-C2v

El polvo verde aislado por evaporación de disolvente de la mezcla de reacción de  $C_4(MeBIm)_2d$  y  $Cu(CO_2CH_3)_2$  y se obtiene con un rendimiento inicial del 73% a partir de él se puede obtener por evaporación lenta de una disolución en diclorometano/metanol el producto  $\{Cu[C_4(MeBIm)_2d](CO_2CH_3)_2\}_n$ .

El espectro de IR del compuesto (**Figura 29**) muestra algunas señales características del ligante, como la presente en  $1479\text{ cm}^{-1}$  debida a las deformaciones de los anillos aromáticos,  $3424\text{ cm}^{-1}$  O-H,  $1593$  y  $1680\text{ cm}^{-1}$   $C=N_{\text{aromáticos}}$ , además de las correspondientes a C-H aromáticos y alifáticos ( $3053$  y  $2900\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$  respectivamente), no se observa la señal intensa característica de los grupos carbonilo, lo cual indica que no se encuentran grupos acetato en la molécula.

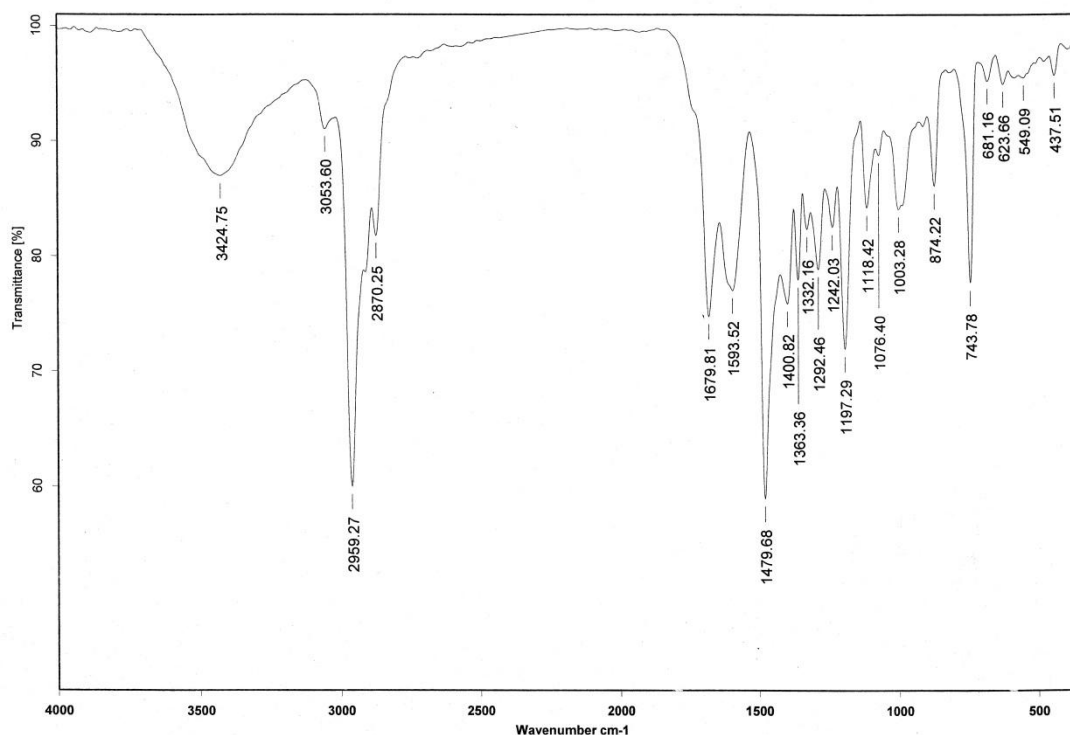


Figura 29: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto GM-C2v.

El espectro de masas del compuesto se obtuvo con la técnica FAB+ (**Figura 30**), utilizando como matriz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se observan las señales correspondientes a  $[\text{Cu}(\text{C}_4(\text{MeBlm})_2\text{d})]^{+2}$   $m/z = 999$ ,  $[\text{Cu}_2(\text{C}_4(\text{MeBlm})_2\text{d})]^{+4}$   $m/z = 1061$ ,  $[\text{Cu}_3(\text{C}_4(\text{MeBlm})_2\text{d})]^{+4}$   $m/z = 1123$ . Se observan otras señales de mayor masa, correspondientes a otros iones incluyendo algunos grupos acetatos o más átomos de cobre. Se asume que la mayoría de estos compuestos polinucleares de cobre son únicamente formados en la cámara de ionización al no observarse evidencias de que existan en solución.

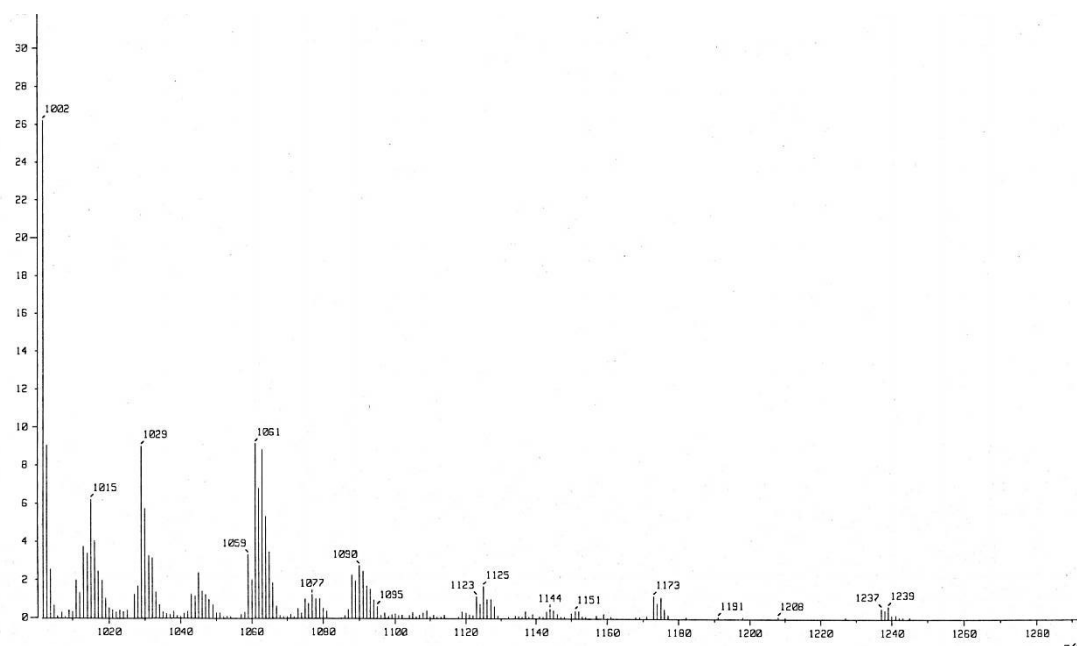


Figura 30: Espectro de masas obtenido por FAB+ del compuesto GM-C2v.

El espectro de EPR muestra el patrón característico de una simetría axial, lo cual es indicativo de una geometría tetragonal, con un valor de  $g_{\perp} = 2.067$ , característico de la presencia de cobre (II) (**Figura 31**).

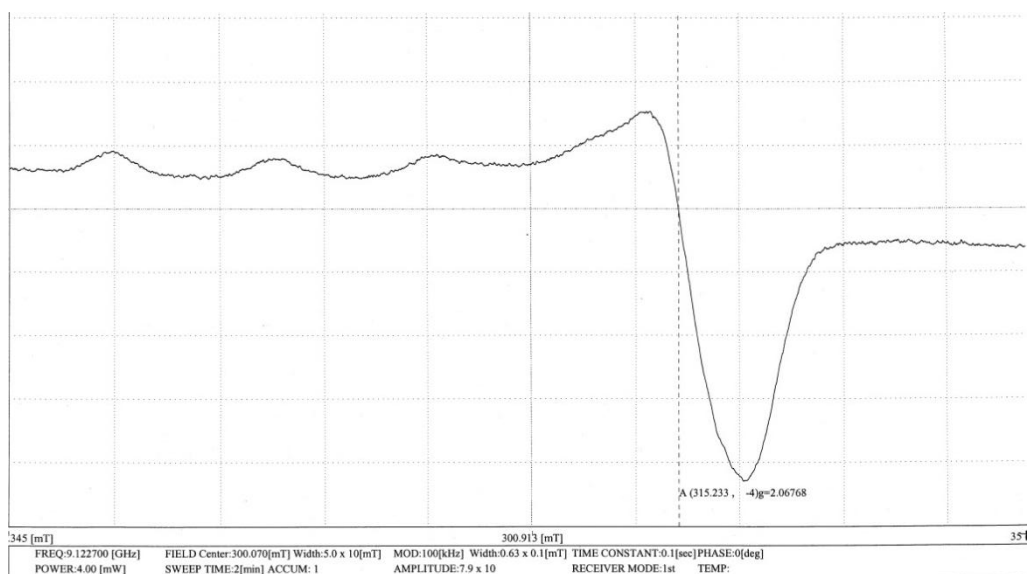


Figura 31: Espectro de EPR del compuesto GM-C2v

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN muestra señales poco definidas, atribuibles a la presencia del cobre (II), no es posible obtener información relevante de dicho espectro.

Con base en la evidencia observada no es posible proponer una estructura confiable para el compuesto, proponiendo únicamente la existencia en solución de unidades oligoméricas y monoméricas precursoras del polímero de coordinación propuesto como producto de la evaporación lenta en metanol y diclorometano de este compuesto cuya caracterización se propone en la sección siguiente.

#### 4.3.2 Caracterización del compuesto $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}](\text{CO}_2\text{CH}_3)_2\}_n$ .

El compuesto  $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}](\text{CO}_2\text{CH}_3)_2\}_n$ , se obtiene de la evaporación lenta de las aguas madres de reacción de  $\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}$  y  $\text{Cu}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$  como un sólido de apariencia filamentososa de color azul, este producto es insoluble totalmente en los disolventes disponibles en el laboratorio lo que dificultó su caracterización al no tenerse datos de RMN ni masas confiables, su punto de fusión se determinó en 268-270 °C.

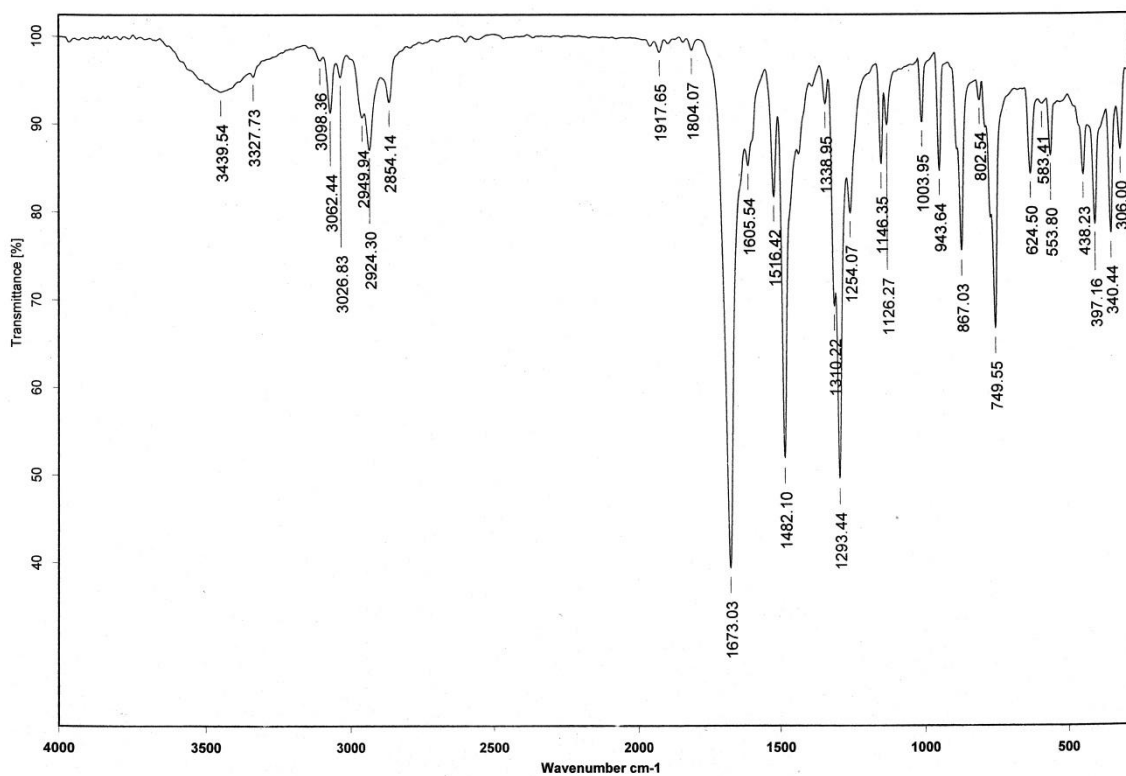


Figura 32: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto  $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}](\text{CO}_2\text{CH}_3)_2\}_n$ .

El espectro de IR obtenido en pastilla de KBr se muestra en la **Figura 32**, en él se observan algunas señales características del ligante, como las asignadas previamente a las deformaciones del anillo bencénico C=C en  $1482\text{ cm}^{-1}$ , las correspondientes a las vibraciones C-H, tanto alifáticos como aromáticos en  $2924$ ,  $2950$  y  $3027\text{ cm}^{-1}$ . La señal que domina el espectro es la asimétrica C-O de carboxilo ( $1673\text{ cm}^{-1}$ ), atribuible a la presencia de acetatos coordinados al metal, lo cual se confirma con la presencia de una simétrica C-O en  $1293\text{ cm}^{-1}$ , de acuerdo a estudios previos, la distancia existente

entre las energías correspondientes a las vibraciones asimétrica y simétrica del carboxilo tiene correspondencia con el modo de coordinación del carboxilo al metal, el compuesto presentado tiene un valor  $\Delta$  de  $380\text{ cm}^{-1}$  por lo tanto se esperaría que el carboxilo presente un modo de coordinación monodentado.

El espectro de EPR del compuesto  $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}](\text{CO}_2\text{CH}_3)_2\}_n$  se muestra la **Figura 33** se observa un valor de  $g_{\perp}=2.069$ , característico de la presencia de núcleos de Cu(II), el patrón observado corresponde a una geometría de tipo axial, con constantes de acoplamiento electrón-núcleo muy pequeñas que evitan que las señales se definan correctamente.

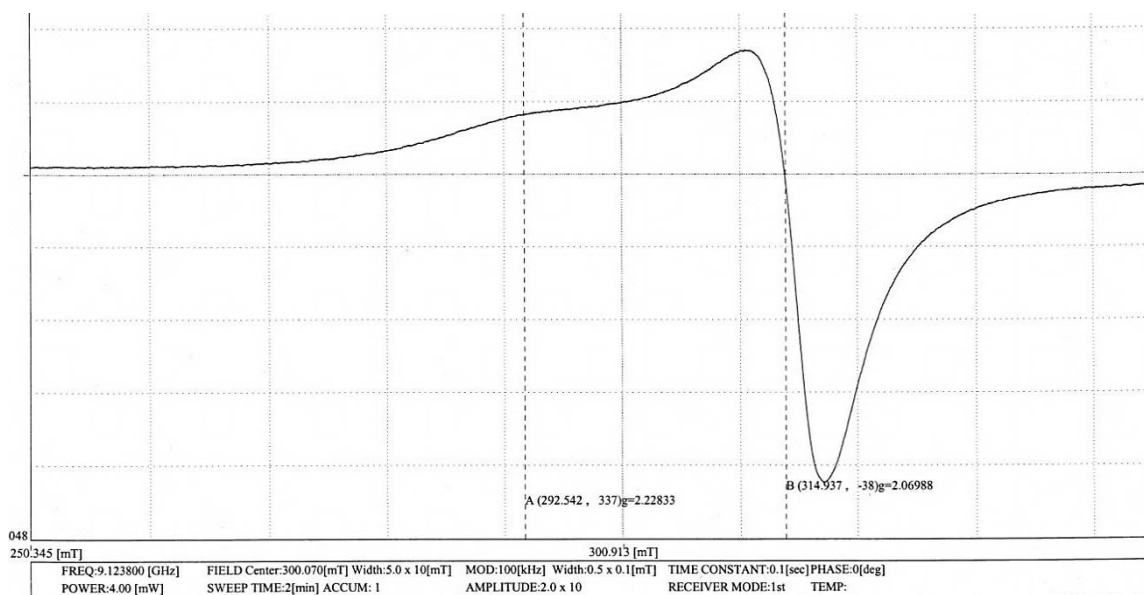


Figura 33: Espectro de EPR del compuesto  $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}](\text{CO}_2\text{CH}_3)_2\}_n$ .

Dadas las características del producto: baja solubilidad y estructura filamentosa y teniendo en cuenta que el espectro de IR confirma la presencia del ligante en la estructura y el de EPR la presencia de cobre (II), se puede pensar en principio y sin tener más evidencias que las presentadas en la posibilidad de que se trate de un producto polimérico. En analogía con otros productos de características similares reportados por este grupo de investigación y considerando la evidencia que indica el modo de coordinación monodentado de los grupos carboxilo se propone la estructura mostrada en la **Figura 34**, que guardaría una estrecha similitud con la reportada para el producto de la reacción del compuesto  $\text{C4}(\text{py})_2\text{d}$  y cloruro de cobre (II)<sup>32</sup> (Sección 2.3.2), además cumple la geometría esperada con base en el espectro de EPR.



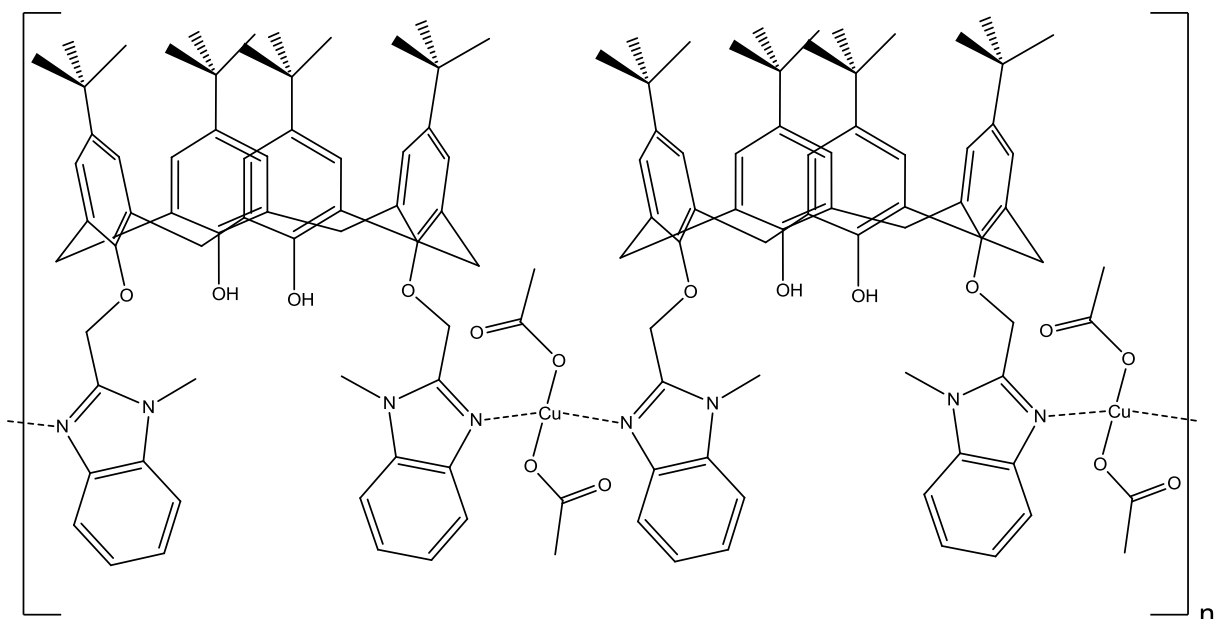


Figura 34: Estructura propuesta para el polímero de coordinación  $\{Cu[C4(MeBlm)_2d](CO_2CH_3)_2\}_n$ .

#### 4.4 REACCIÓN 4: $C4(MeBlm)_2d$ y $CuCl_2$ .

La reacción del compuesto  $C4(MeBlm)_2d$  con cloruro de cobre(II) se llevó a cabo de acuerdo a lo descrito en la sección 3.2.6, obteniendo de esta reacción un polvo verde insoluble en acetonitrilo, que se disuelve satisfactoriamente en una mezcla de metanol y diclorometano.

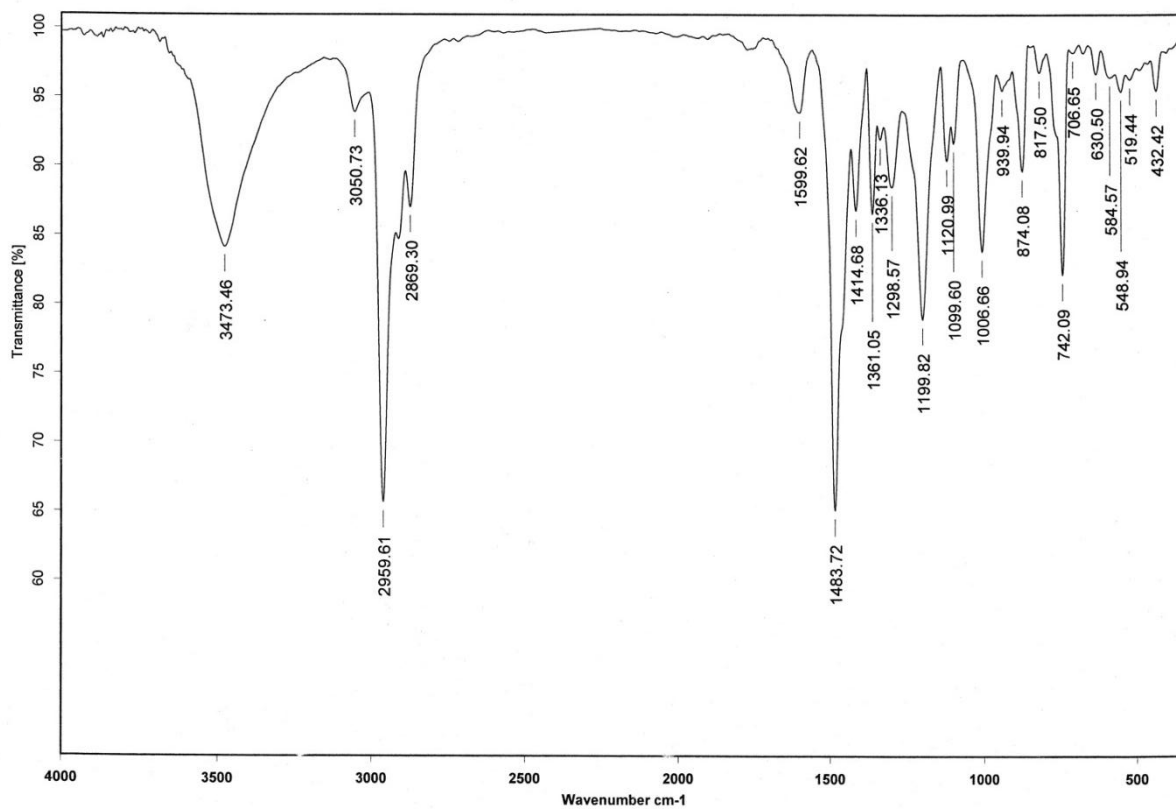


Figura 35: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto  $\{Cu[C4(MeBlm)_2d](H_2O)_2(CH_3OH)_2\}Cl_2$ .

El espectro de IR (**Figura 35**) muestra los picos característicos del ligante, correspondientes a los grupos bencimidazol, vibraciones C=N aromáticos ( $1599\text{ cm}^{-1}$ ), además se aprecian bandas en  $3473\text{ cm}^{-1}$  ( O-H),  $2800\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$  y  $3051\text{ cm}^{-1}$  ( C-H alifáticos y aromáticos respectivamente), junto con la banda de deformación del anillo bencénico en  $1483\text{ cm}^{-1}$  se observan otras bandas intensas en  $1200$  y  $742\text{ cm}^{-1}$ . Es importante observar que se observa la banda correspondiente a O-H desplazada a bajas frecuencias, lo cual es una señal típica de la participación de alcoholes coordinados al metal.

En espectrometría de masas el espectro obtenido mediante bombardeo de átomos rápidos (FAB+) el compuesto presenta un pico en  $m/z = 1099$  correspondiente al ion molecular:  $\{\text{Cu}[\text{C}_4(\text{MeIm})_2\text{d}^-](\text{H}_2\text{O})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\}^+$ , el pico base del espectro  $m/z = 145$  corresponde a la señal del grupo bencimidazol. Otras señales que se observan son las correspondientes a:  $\{\text{Cu}[\text{C}_4(\text{MeIm})_2\text{d}^-]\}^+$  ( $m/z = 999$ ),  $\{\text{Cu}_2[\text{C}_4(\text{MeIm})_2\text{d}^-]\}^+$  ( $m/z = 1059$ ) y la correspondiente al ligante  $m/z = 937$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  se presenta en la figura, y pese a un notorio ensanchamiento de las señales, atribuible a la presencia de Cu (II), se observan la mayoría de las señales correspondientes al ligante algunas de ellas desplazadas considerablemente. En la **Tabla 8** se resume la asignación de señales y se comparan los desplazamientos observados en el ligante, se omiten los datos de integración porque resultarían poco confiables debido a las fuertes correcciones de línea base necesarias para observar con mayor claridad las señales.

$\delta_{\text{ligante}}$ (ppm)	$\delta_{\text{Complejo}}$ (ppm)	Asignación
1.05	0.94	A, B
1.09	1.26	
3.18	3.31	C
3.69	No Visible	E
4.01	3.85	C'
5.17	5.30	D
7.04	6.79	Protones aromáticos (F, F')
7.12	7.04	
7.27, 7.64	7.31, 7.39	Protones de Bencimidazol (G, G')

Tabla 8: Asignación de las señales de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto  $\{\text{Cu}[\text{C}_4(\text{MeIm})_2\text{d}^-](\text{H}_2\text{O})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\}$ .

Adicionalmente a las señales mencionadas se observa una señal cercana a 2 ppm que considerando la evidencia observada en masas puede ser debida a la presencia de agua en el compuesto. Con base en la evidencia recabada se propone la estructura mostrada en la **Figura 36**, la cual cumple con la mayoría de las señales observadas (**Figura 37**).

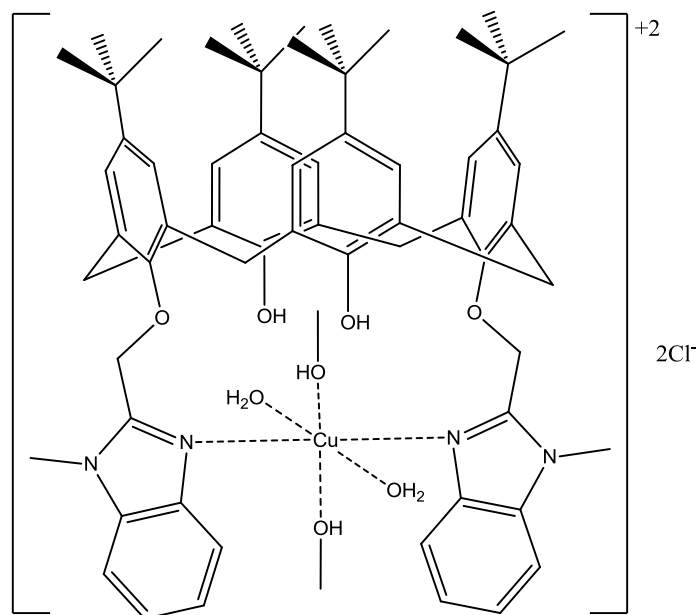


Figura 36: Estructura propuesta para el compuesto  $\{Cu[C4(MeBlm)_2d](H_2O)_2(CH_3OH)_2\}Cl_2$ .

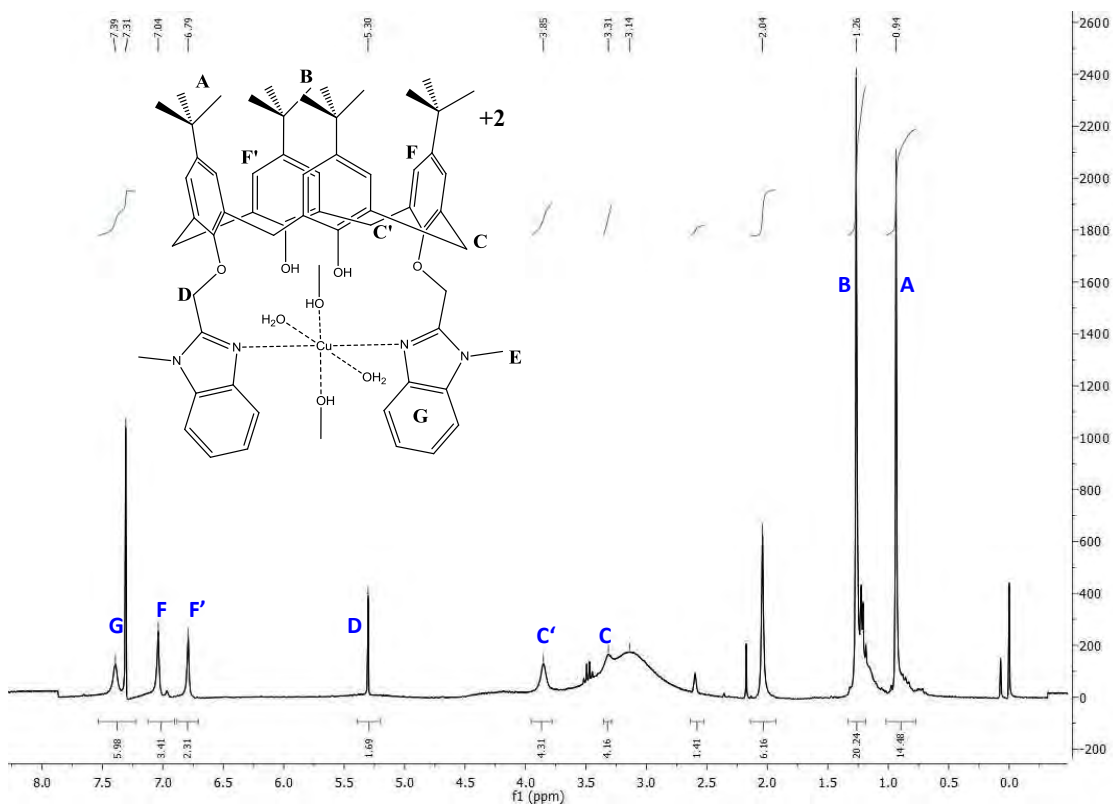


Figura 37: Espectro de RMN  $^1H$  del compuesto  $\{Cu[C4(MeBlm)_2d](H_2O)_2(CH_3OH)_2\}Cl_2$ .

En este caso existen otras posibilidades que podrían cumplir con las características observadas en la caracterización realizada, una estructura polimérica donde los átomos de cobre se encuentren coordinados a benzimidazoles de distintas moléculas de calixareno. Otra posibilidad es que las moléculas de agua se encuentren unidas mediante enlaces de hidrógeno a la molécula no necesariamente coordinadas.

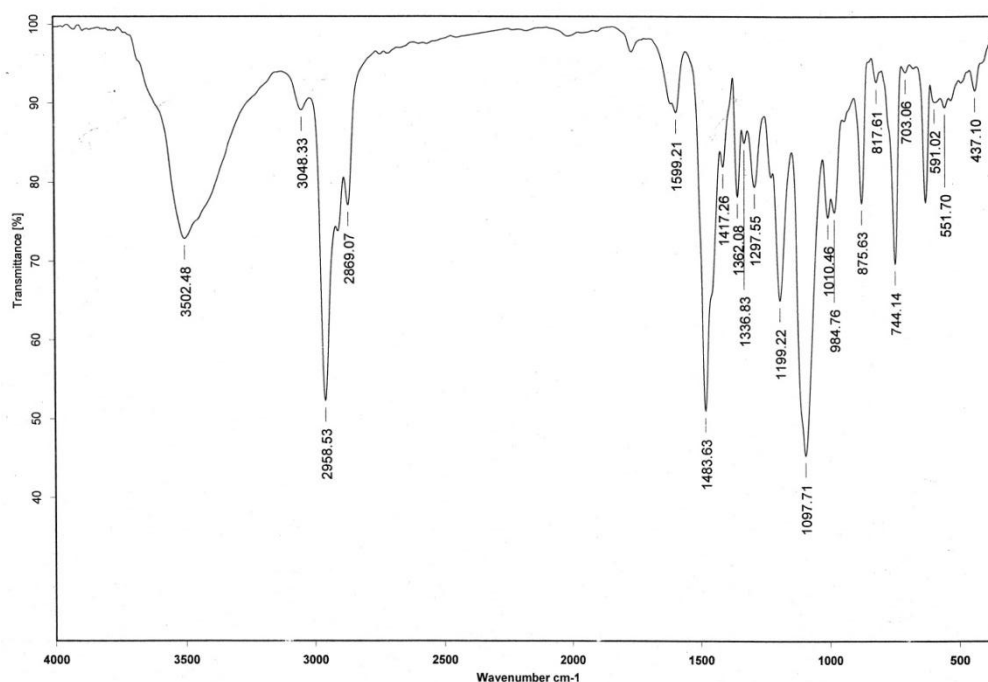
No fue posible obtener cristales adecuados para determinación estructural por difracción de rayos X por lo tanto la estructura no pudo ser confirmada.

#### 4.5 REACCION 5: $C4(MeBIm)_2d$ y $Cu(H_2O)_6(ClO_4)_2$ .

El procedimiento seguido para llevar a cabo la reacción del ligante  $C4(MeBIm)_2d$  con perclorato de cobre (II), descrito en la sección 3.2.5, está basado en métodos previamente reportados para obtener complejos de este tipo de compuestos. En este caso se obtuvieron como productos de la reacción un precipitado incoloro, soluble en acetonitrilo, que represento un 63% del rendimiento total identificado como  $\{Cu[C4(MeBIm)_2d]ClO_4\}$  y una disolución verdosa que tras eliminar el disolvente residual da lugar a un polvo verde olivo.

##### 4.5.1 Caracterización del compuesto $\{Cu[C4(MeBIm)_2d]ClO_4\}$ .

El espectro de IR en pastilla de KBr (*Figura 38*) del compuesto se muestra a continuación, en él se observan bandas características del ligante como la presente en  $1483\text{ cm}^{-1}$  y las correspondientes a  $C=N$  alrededor de  $1600\text{ cm}^{-1}$ , en comparación con el espectro del ligante estas señales se observan desplazadas lo cual podría interpretarse como un resultado de la coordinación de nitrógeno hacia cobre. Además se observan las señales características del anión perclorato cuando este se encuentra en un modo de coordinación bidentado en  $1010$ ,  $1098$  y  $1199\text{ cm}^{-1}$  de acuerdo a la literatura<sup>35</sup>.



*Figura 38: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto  $\{Cu[C4(MeBIm)_2d]ClO_4\}$ .*

El espectro de masas del compuesto fue obtenido mediante FAB con detector de iones positivos; el espectro correspondiente se presenta en la *Figura 39* observándose el pico base en  $m/z = 611$  y corresponde a el calixareno que ha perdido 2 moléculas de agua, además se observan 2 señales de intensidad importante, una en 145 correspondiente al fragmento de bencimidazolilo y otra en 999 congruente para la masa de una unidad de ligante y un átomo de cobre.

El ion molecular ( $m/z = 1097$ ) corresponde al ligante con un átomo de cobre y un anión perclorato. Este arreglo es congruente tanto en masa como en patrón isotópico, observándose un aumento considerable en la intensidad del pico  $M+2$  correspondiente al isótopo  $^{37}\text{Cl}$ .

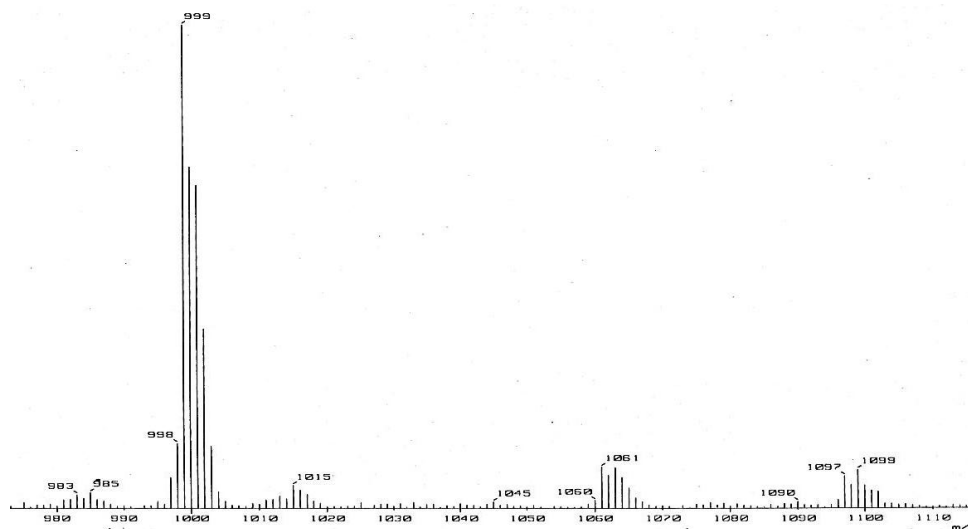


Figura 39: Espectro de masas del compuesto, detalle de la región del ion molecular  $\{\text{Cu}[\text{C}_4(\text{MeBIm})_2\text{d}]\text{ClO}_4\}$ .

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observan señales que coinciden en integración y forma con las observadas en el espectro del ligante, con desplazamientos modificados de manera considerable; el hecho de que las señales se encuentren bien definidas descarta la presencia de cobre(II) en la molécula los desplazamientos observados se muestran en la **Tabla 9** contrastados con los correspondientes a los observados para el ligante puro, ambos espectros fueron obtenidos en acetonitrilo a 300 MHz.

$\delta_{\text{ligante}}$ (ppm)	$\delta_{\text{Complejo}}$ (ppm)	Multiplicidad	Integración	Asignación
1.05	1.04	Singulete	18 H	A, B
1.09	1.07	Singulete	18 H	
3.18	3.16	Doblete ( $J=12.9$ )	4 H	C
3.69	3.86	Singulete	6 H	E
4.01	3.74	Doblete ( $J=12.9$ )	4 H	C'
5.17	5.32	Singulete	4 H	D
7.04	7.00	Singulete	4 H	Protones aromáticos (F, F')
7.12	7.13	Singulete	4 H	
7.27, 7.64	7.21, 7.35 y 7.41, 7.64	m, m	8 H 4H	Protones de Bencimidazol (G, G')

Tabla 9: Comparación de las señales en  $^1\text{H}$  RMN observadas para el ligante y el complejo  $\{\text{Cu}[\text{C}_4(\text{MeBIm})_2\text{d}]\text{ClO}_4\}$ .

Es especialmente destacable el desdoblamiento de las señales correspondientes a los protones de los grupos bencimidazol en dos nuevos grupos, lo cual puede ser indicativo de diferencias entre ambos grupos bencimidazol o bien puede hablar de diferencias entre los protones que se encuentran de cara al cobre coordinado y

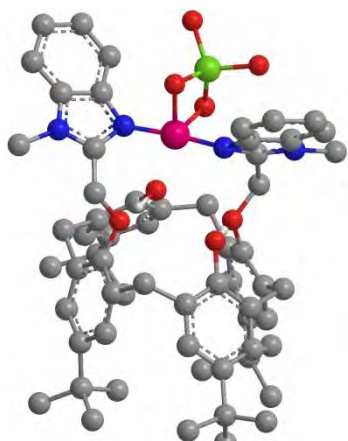


Figura 40: Estructura propuesta para el compuesto  $\{Cu[C4(MeBlm)_2d]ClO_4\}$ .

aquellos que se encuentran del lado opuesto a la posición del cobre, esta última opción es preferida al no mostrarse diferencias en los desplazamientos observados para los demás grupos que evidencien desigualdad entre los grupos bencimidazolilo. En este sentido se propone la estructura mostrada en la **Figura 40**. La asignación de señales del compuesto se observa en el espectro correspondiente en la **Figura 41**.

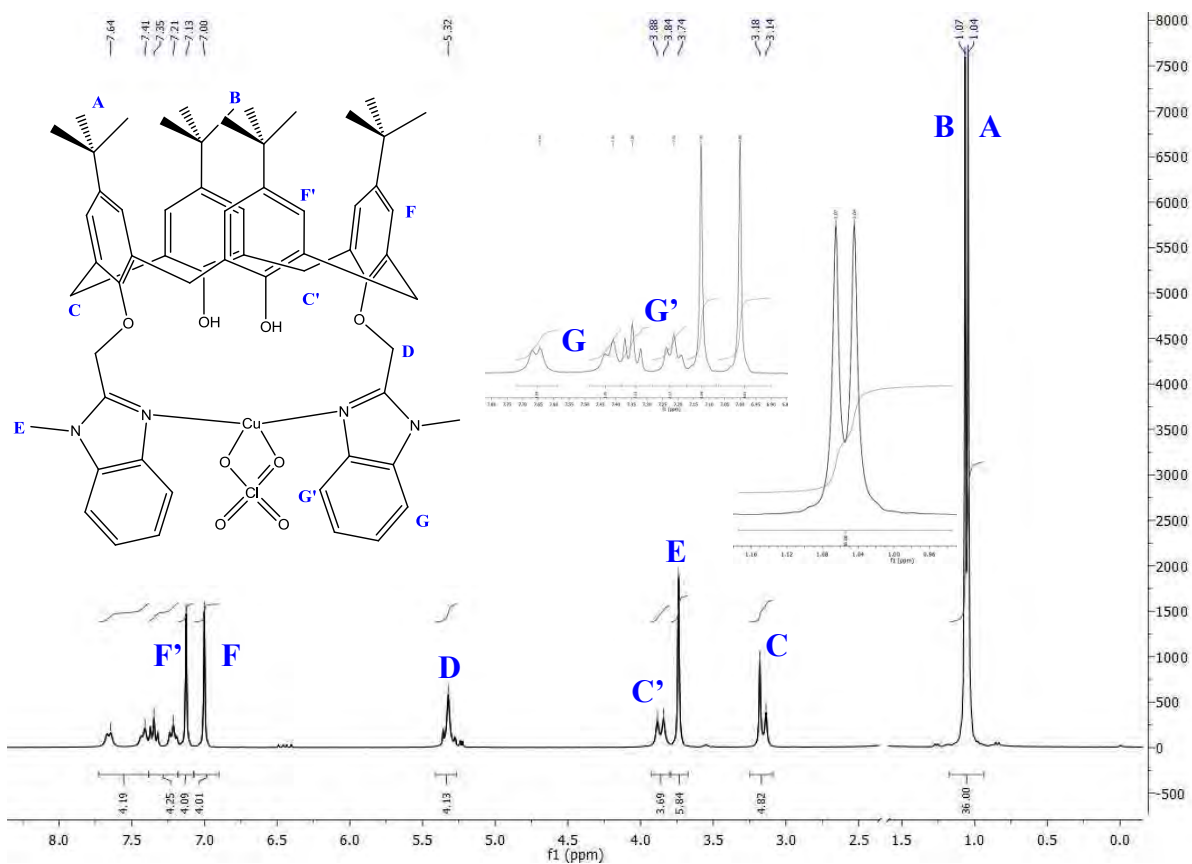


Figura 41: Asignación de las señales del espectro de RMN  $^1H$  del compuesto  $\{Cu[C4(MeBlm)_2d]ClO_4\}$ .

Resulta muy interesante el haber obtenido un compuesto de coordinación de cobre (I) a partir de una sal de cobre (II), observando una reducción *in-situ* al momento de la formación del complejo, los posibles subproductos que se conservan en disolución tras la precipitación del complejo no han sido aislados. Adicionalmente se observó una tendencia del compuesto a, aparentemente, oxidarse en presencia de THF una vez disuelto en acetonitrilo, al tornarse la solución inicialmente incolora a un color azul intenso que llega a violeta. Al parecer este producto de oxidación es inestable y termina descomponiéndose tras un par de días. Este comportamiento es poco usual y habla de la capacidad del ligante para soportar átomos de cobre en diferentes estados de oxidación. Un estudio más profundo de este compuesto permitiría establecer las condiciones que favorecen la existencia de cada uno de los estados de oxidación en el complejo así como los mecanismos que se llevan a cabo para reducir al cobre.

## 5. CONCLUSIONES

Se logró la síntesis y caracterización estructural de nuevos derivados de p-terbutilcalix[4]areno funcionalizados con grupos bencimidazol: C4(MeBIm)<sub>2</sub>d, C4(MeBIm)<sub>4</sub> y C4(BIm) lo cual es relevante al ser los primeros de este tipo reportados hasta donde tenemos conocimiento. Es destacable el haber observado en la estructura cristalina de C4(MeBIm)<sub>2</sub>d la inclusión de moléculas de diclorometano en la cavidad del macrociclo, lo cual confirma la importante actividad de los calixarenos como anfitriones en química supramolecular. Esta propiedad es un aliciente a continuar el estudio del compuesto C4(MeBIm)<sub>2</sub>d como posible base para un modelo enzimático.

La reactividad del principal de los ligandos obtenidos, C4(MeBIm)<sub>2</sub>d como ligante hacia diversas sales de cobre (II) fue estudiada.

Se caracterizaron los compuestos de coordinación derivados de C4(MeBIm)<sub>2</sub>d: {Cu[C4(MeBIm)<sub>2</sub>d](CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}<sub>n</sub>, {Cu[C4(MeBIm)<sub>2</sub>d](H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>OH)<sub>2</sub>}Cl<sub>2</sub> y {Cu[C4(MeBIm)<sub>2</sub>d]ClO<sub>4</sub>}. Este último de particular interés al ser un compuesto de coordinación de cobre (I) obtenido a partir de una sal de cobre(II), dándose la reducción *in-situ* y de manera prácticamente inmediata al entrar el perclorato de cobre (II) en contacto con el ligante, además el compuesto obtenido muestra una importante estabilidad pudiendo mantenerse por varias semanas al aire sin sufrir mayores cambios.

## 6. APÉNDICE (S)

### APÉNDICE I: DATOS CRISTALOGRAFICOS.

	<b>C4(MeBIm)<sub>2</sub>d</b>	<b>C4(MeBIm)<sub>4</sub></b>
<b>Fórmula</b>	C <sub>62</sub> H <sub>72</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> •2(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 2(CH <sub>4</sub> O)	C <sub>80</sub> H <sub>88</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> •3(H <sub>2</sub> O)
<b>Masa fórmula</b>	1171.17	1279.63
<b>Habito cristalino</b>	Prisma	Prisma
<b>Sistema cristalino</b>	Triclinico	Monoclínico
<b>Tamaño del cristal</b>	0.168x0.246x0.342	0.274x0.294x0.317
<b>Grupo espacial</b>	P <sub>-1</sub>	P <sub>21/c</sub>
<b>Longitud de celda</b>	a 11.736, b 12.715, c 21.190	a 18.002, b 17.617, c 23.816
<b>Ángulos de celda</b>	α 92.75, β 94.15, γ 92.74	α 90.00, β 94.348, γ 90.00
<b>Volumen de celda</b>	3152.6	7531.3
<b>Densidad calculada</b>	1.234	1.129
<b>F(000)</b>	1248	2744
<b>Número de reflexiones</b>	11530	13774
<b>θ min/max (°)</b>	1.74/25.38	1.72/25.37
<b>Radiación MoKα (Å)</b>	0.71073	0.71073
<b>Goodness-of-fit en F<sup>2</sup></b>	0.955	1.014

### APÉNDICE II: INDÍCE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Centros activos de la monooxigenasa de cobre mono y binuclear respectivamente.....	2
Figura 2: La adecuada disposición espacial de los sitios de interacción en los tectones puede dar lugar a redes unidimensionales (A), bidimensionales (B) o tridimensionales (C).....	3
Figura 3: Orientación de dipolos provocada por las fuerzas de Keesom.....	7
Figura 4: Arreglos antiparalelo y cabeza-cola producto de interacciones dipolo-dipolo, la mayor densidad electrónica se presenta en rojo. ....	8
Figura 5: Enlaces de hidrógeno simétricos en los aniones biftalato e hidrogen difluoruro.....	9
Figura 6: Arreglos más comunes de Enlace de hidrógeno .....	9
Tabla 1: Propiedades de los Enlace de hidrógeno.....	10
Tabla 2: Las principales fuerzas moleculares y sus características. ....	11
Figura 7: A) Simplificación de un sistema π, B) Repulsión π-π en el arreglo cara-cara, C) Atracción π-σ en el arreglo en T, D) Atracción π-σ en el arreglo de apilamiento desviado.....	11
Figura 8: Clasificación de las mono y di oxigenasas de acuerdo a las características de los productos que producen.....	16
Figura 9: Designación de los anillos inferior y superior en la estructura de un calixarenos, se muestran el p-terbutilcalix[4]areno y el p-terbutilcalix[6]areno.....	19



Figura 10: A) Mecanismos de rotación de las unidades fenólicas. B) Conformeros de los calix[4]arenos. ....	20
Figura 11: Algunos compuestos de coordinación de p-R-calix[4]arenos. ....	22
Figura 12: Complejos de bipyridil p-terbutilcalix[4]areno con Cu(I). ....	23
Figura 13: Ligantes dipiridil p-terbutilcalix[4]areno. ....	24
Figura 14: Calix{4}areno tetrasustituido con imidazoles y tioeteres en posiciones distales. ....	24
Figura 15: Polímero de coordinación formado por bicocolil-p-terbutilcalix[4]areno y acetato de cobre (II) ....	25
Figura 16: Influencia del medio en que se lleva a cabo la reacción de formación del complejo con la estructura adoptada por este. ....	25
Figura 18: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto C4(MeBIm) <sub>2</sub> d. ....	30
Tabla 3: Resultados del Análisis elemental del compuesto C4(MeBIm) <sub>2</sub> d. ....	30
Tabla 4: Resumen de señales en el espectro de RMN 1H del compuesto C4(MeBIm) <sub>2</sub> d. ....	31
Figura 19: Asignación de señales del espectro de RMN de protón del compuesto C4(MeBIm) <sub>2</sub> d. ....	31
Figura 20: Estructura en estado sólido del compuesto se muestran los enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares y las moléculas de disolvente de cristalización. ....	32
Figura 21: Vista sobre el eje cristalográfico a, se muestran las moléculas de CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> dentro de la cavidad (verde) y fuera de la cavidad (rojo). ....	32
Figura 22: Espectro del compuesto C4(MeBIm) <sub>4</sub> en pastilla de KBr. ....	33
Figura 23: Espectro de masas mediante FAB+ del compuesto C4(MeBIm) <sub>4</sub> . ....	33
Tabla 5: Señales en el espectro de H-RMN del compuesto C4(MeBIm) <sub>4</sub> . ....	34
Figura 24: Espectro de H-RMN 300 MHz en CDCl <sub>3</sub> del compuesto C4(MeBIm) <sub>4</sub> . ....	34
Figura 25: Distintas vistas de la estructura determinada por difracción de rayos X de compuesto C4(MeBIm) <sub>4</sub> . ....	35
Figura 26: Reacción de síntesis de C4(BOC-BIm) <sub>2</sub> d. ....	36
Figura 27: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto C4(BIm). ....	36
Tabla 6: Análisis elemental del compuesto C4(BIm). ....	37
Tabla 7: Asignación de las señales del espectro de resonancia de protón del compuesto C4(BIm). ....	37
Figura 28: Asignación de señales en el espectro de H-RMN para el compuesto C4(BIm). ....	38
Figura 29: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto GM-C2v. ....	39
Figura 30: Espectro de masas obtenido por FAB+ del compuesto GM-C2v. ....	40
Figura 31: Espectro de EPR del compuesto GM-C2v. ....	40
Figura 32: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto {Cu[C4(MeBIm) <sub>2</sub> d](CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> } <sub>n</sub> . ....	41
Figura 33: Espectro de EPR del compuesto {Cu[C4(MeBIm) <sub>2</sub> d](CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> } <sub>n</sub> . ....	42
Figura 34: Estructura propuesta para el polímero de coordinación {Cu[C4(MeBIm) <sub>2</sub> d](CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> } <sub>n</sub> . ....	43

Figura 35: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}](\text{H}_2\text{O})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\}\text{Cl}_2$ .	43
Tabla 8: Asignación de las señales de $^1\text{H}$ RMN del compuesto $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}](\text{H}_2\text{O})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\}$ .	44
Figura 36: Estructura propuesta para el compuesto $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}](\text{H}_2\text{O})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\}\text{Cl}_2$ .	45
Figura 37: Espectro de RMN $^1\text{H}$ del compuesto $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}](\text{H}_2\text{O})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2\}\text{Cl}_2$ .	45
Figura 38: Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}]\text{ClO}_4\}$ ...	46
Figura 39: Espectro de masas del compuesto, detalle de la region del ion molecular $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}]\text{ClO}_4\}$ .....	47
Tabla 9: Comparación de las señales en $^1\text{H}$ RMN observadas para el ligante y el complejo $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}]\text{ClO}_4\}$ .	47
Figura 40: Estructura propuesta para el compuesto $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}]\text{ClO}_4\}$ .	48
Figura 41: Asignación del señales del espectro de RMN $^1\text{H}$ del compuesto $\{\text{Cu}[\text{C4}(\text{MeBIm})_2\text{d}]\text{ClO}_4\}$ .	48

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Dunitz, J. D., *Pure Appl. Chem.*, **1991**, (63), 177.
- <sup>2</sup> Hosseini M. W., *Acc. Chem. Res.*, **2005**, (38), 313.
- <sup>3</sup> Hosseini, M.W., De Cian A., *Chem. Commun.*, **1998**, 727.
- <sup>4</sup> Jeunesse C., Armspach D., Matt D., *Chem. Commun.*, **2005**, 5603.
- <sup>5</sup> Castillo I., Castillo A., Martínez J.L., Martínez -Alanís P., *Inorg. Chim. Acta*, **2010**, (363), 1204.
- <sup>6</sup> Lehn J.M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, **1995**.
- <sup>7</sup> Wolf K.L., Frahm H., Harms H., *Z. Phys Chem.*, **1937**, 237.
- <sup>8</sup> Lehn J.M., *Pure Appl. Chem.* **1978**, (50), 871.
- <sup>9</sup> London F., *Trans Faraday Soc.*, **1937**, (33), 8.
- <sup>10</sup> Fischer E., *Chem. Ber.*, **1894**, (27), 2985.
- <sup>11</sup> Cramer F., *The Lock and Key Principle Edited by J. P. Behr*, Wiley, New York, **1994** .
- <sup>12</sup> Ehrlich P., *Studies on Immunity*, Wiley, New York, **1906**.
- <sup>13</sup> Dalgarno S.J., *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, **2009**, (105), 190
- <sup>14</sup> Lehn J.M., *Science*, **1985**, (227), 849.
- <sup>15</sup> Brown H.C., Mead E.J., Tierney P.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, ( 79), 5400.
- <sup>16</sup> Lehn J.M., *Pure&Appl. Chem.*, **1994**, (66), 1961.
- <sup>17</sup> Selverstone J., Bertini I., *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, **1994**.
- <sup>18</sup> Gutsche C.D., *Calixarenes an Introduction 2<sup>nd</sup> Ed*, Royal Society of Chemistry Publishing, London, **2008**.
- <sup>19</sup> Ikeda A., Shinkai S., *Chem. Rev.*, **1997**, (97), 1713.
- <sup>20</sup> Wieser C., Dieleman C.B., Matt D., *Coordination Chemistry Reviews*, **1997**, (165) 93.
- <sup>21</sup> Olmstead M.M., Siegel G., Hope H., Xu X., Power P. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, ( 107), 8087.
- <sup>22</sup> Corazza F., Floriani C., Chiesi-Villa A., Guastini C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 1083.
- <sup>23</sup> Corazza F., Floriani C., Chiesi-Villa A., Guastini C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 640.
- <sup>24</sup> Xu B., Swager T. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, (115), 1159.
- <sup>25</sup> Swager T. M., Xu B., *J. Incl. Phenom.*, **1994**, (19), 389.
- <sup>26</sup> Giannini L., Solari E., Zanotti-Gerosa A., Floriani C., Chiesi-Villa A., Rizzoli C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, (35), 85.
- <sup>27</sup> I) Acho J. A., Doerrler L.D., Lippard S. J., *Inorg. Chem.*, **1995**, (34), 2542.  
II) Acho J. A., Ren T., Yun J. W., Lippard S.J., *Inorg. Chem.* **1995**, (34), 5226.  
III) Acho. J.A., Lippard S.J., *Inorg Chim. Acta*, **1995**, (229), 58.
- <sup>28</sup> Gibson V.C., Redshaw C., Clegg W., Elsegood M.R.J., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 2371.
- <sup>29</sup> Bakker W. I. I., Verboom W., Reinhoudt D.N., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 71.
- <sup>30</sup> Mcginley J., Creaven B.S., Gernon T.L., McCormac T., Moore A.M., Toftlund H., *Inorganica Chimica Acta*, **2005**, (358), 2661.
- <sup>31</sup> Cao Y.-D., Zheng Q.-Y., Chen C.-H., Hu H.-M., Huang Z.-T., *Inorganica Chimica Acta*, **2004**, (357), 316.
- <sup>32</sup> Castillo I., Olguin J., Gómez-Vidal V., Muñoz E., Toscano R. A., *Inor. Chem. Commun.*, **2006**, (9), 1096.
- <sup>33</sup> Gutsche C.D., Iqbal M., *Organic Synthesis*, **1990**, (68), 234.
- <sup>34</sup> Crawford J. B., Chen G., Gauthier D., Wilson T., Carpenter B., Baird I. R., McEachern E., Kaller A., Harwig C., Atsma B, Skerlj R. T., Bridger G. J, *Org.Process Res. Dev.*, **2008**, (12), 823.
- <sup>35</sup> Nakamoto K., *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, John Wiley & Sons, **1986**.