



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA

DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE ROTORES  
MOLECULARES ESTEROIDALES CON NÚCLEO DE *p*-  
NITROANILINA COMO SISTEMAS ANFIDINÁMICOS.

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICA**

PRESENTA:

**NANCY ALEJANDRA AGUILAR VALDEZ**

MÉXICO, D.F., 2015





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. José Alfredo Vázquez Martínez

**SECRETARIO:** Profesor: Dr. José Norberto Farfán García

**1er. SUPLENTE:** Profesor: M. en C. Blas Flores Pérez

**2° SUPLENTE:** Profesor: M. en C. Margarita Romero Ávila

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FACULTAD DE QUÍMICA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, LABORATORIO 201.**

---

**ASESOR DEL TEMA: DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA**

---

**SUPERVISOR TÉCNICO: M. EN C. RAFAEL OMAR ARCOS RAMOS**

---

**SUSTENTANTE: NANCY ALEJANDRA AGUILAR VALDEZ**



4.4.1 Espectroscopía de infrarrojo.....	33
4.4.2 Resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .....	35
4.4.3 Espectrometría de masas.....	37
5. Parte experimental.....	39
5.1. Información de métodos, instrumentación y equipo.....	39
5.2 Síntesis del núcleo de <i>p</i> -nitroanilina.....	40
5.2.1 Síntesis de <i>N</i> -(2,5-dibromofenil)acetamida.....	40
5.2.2 Síntesis de <i>N</i> -(2,5-dibromo-4-nitrofenil)acetamida.....	41
5.2.3 Síntesis de 2,5-dibromo-4-nitroanilina.....	41
5.3 Síntesis de los rotores moleculares.....	42
5.3.1 Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Sonogashira.....	42
5.3.2 Síntesis de 2,5- <i>bis</i> (17 $\alpha$ -etinilestradiol)-4-nitroanilina: Compuesto <b>10a</b> .....	43
5.3.3 Síntesis de 2,5- <i>bis</i> (mestranol)-4-nitroanilina: Compuesto <b>11a</b> .....	44
5.3.4 Síntesis de 2,5- <i>bis</i> (17 $\alpha$ -etil-2-androsten-17 $\beta$ -ol)-4- nitroanilina: Compuesto <b>12a</b> .....	44
5.3.5 Síntesis de 2,5- <i>bis</i> (17 $\alpha$ -etisterona)-4-nitroanilina. Compuesto <b>13a</b> .....	45
5.3.6 Síntesis de 2,5- <i>bis</i> (17 $\alpha$ -noretisterona)-4-nitroanilina: Compuesto <b>14a</b> .....	46
5.4 Evaluación.....	46
6. Conclusiones.....	47
7. Anexo: Espectros de RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .....	48
8. Bibliografía.....	53

# INTRODUCCIÓN

---

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, la atención del ser humano se ha enfocado en la idea de descubrir materiales y generar herramientas que le facilitaran las labores cotidianas. Conforme el pensamiento de los hombres fue evolucionando, y tomando como base todo el conocimiento generado por otros, se fueron descubriendo y creando nuevos materiales que posteriormente le permitirían crear nuevos dispositivos y máquinas hasta llegar a la amplia gama de herramientas y tecnología que hoy en día poseemos.

En la actualidad, una gran parte de la investigación en química se centra en la obtención de diversos tipos de materiales con aplicaciones interesantes y sofisticadas como en optoelectrónica y celdas solares,<sup>1</sup> nanomedicina y nanorobótica,<sup>2</sup> entre otras aplicaciones.

En esa búsqueda, los científicos han puesto su atención en la miniaturización de dispositivos que a nivel macroscópico poseen una función destacada; tal es el caso de las máquinas moleculares. Una máquina molecular trata de emular en estructura y función a las ya existentes a nivel macroscópico. Se han sintetizado giroscopios, brújulas, torniquetes y rotores moleculares por mencionar algunos. Estos últimos, de especial interés para este trabajo, son un tipo de máquina molecular capaz de presentar algún tipo de movimiento interno. Un rotor molecular consta de tres partes: una parte móvil o núcleo, un grupo voluminoso carente de movimiento, llamado estátor y un eje que conecta las partes móvil y rígida de la molécula.<sup>3</sup>

En este trabajo se propone el uso de esteroides como estátors, con el propósito de encontrar arquitecturas moleculares que puedan favorecer la dinámica del núcleo, y además poder crear sistemas con propiedades que puedan ser dirigidas hacia la obtención de una aplicación. Se trata de tener sistemas que además de presentar procesos dinámicos deseables, puedan ser controlados de forma externa. Es por esto, que estructuras equipadas con un dipolo permanente en el núcleo resultan útiles en el estudio de la respuesta de

# INTRODUCCIÓN

---

las mismas ante la presencia de un estímulo externo, además de acercarnos cada vez a la obtención de un material orgánico funcional.<sup>4</sup>

En el presente trabajo se describe la síntesis y caracterización de nuevos modelos de rotores moleculares con núcleo de *p*-nitroanilina, usando 17 $\alpha$ -etinilesteroides como estatores. La síntesis se llevó a cabo usando como reacción clave la reacción de acoplamiento de Sonogashira, mientras que la caracterización se realizó mediante espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y espectrometría de masas de alta resolución.

## 2. ANTECEDENTES

El movimiento controlado a nivel molecular es un fenómeno importante en sistemas biológicos que ofrece la posibilidad de emularlos mediante el diseño y síntesis química de arquitecturas moleculares que contengan ciertos elementos básicos. Lo anterior se puede lograr al conjuntar un nuevo enfoque, en donde el movimiento sincronizado de partes más pequeñas permiten ejecutar una función, tal cual pasa en las máquinas del mundo macroscópico, con la actual generación de sistemas moleculares sintéticos que dependen para su funcionamiento de efectos electrónicos y químicos.<sup>5</sup>

### 2. 1 Máquinas Moleculares

El diseño, síntesis, evaluación y aplicación de máquinas moleculares es un área de la química con interesantes aciertos y descubrimientos, pero que aún presenta retos y caminos por explorar. Para poder incursionar en este tópico es primordial concebir los fundamentos teóricos básicos que son cimiento del mismo, estos se presentan a continuación.

#### 2.1.1 Definición

Una máquina se define como un conjunto de dispositivos combinados para recibir y transformar energía o para producir un efecto determinado.<sup>6</sup> Cada

# ANTECEDENTES

componente de dicho ensamble posee una función simple y la conjunción de todos los componentes trabajando en sincronía tiene como consecuencia la ejecución de una labor más compleja.<sup>7</sup>

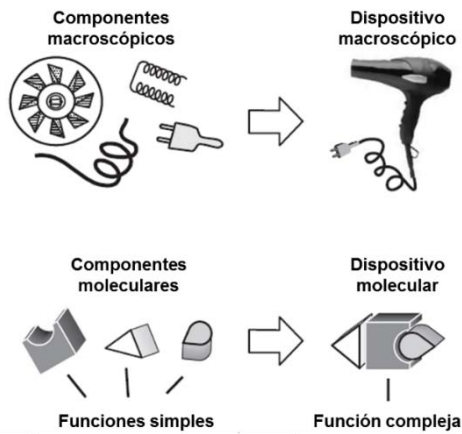


Figura 1. Extensión del concepto de dispositivo macroscópico al nivel molecular.

Llevando el concepto de una máquina macroscópica al nivel molecular, es posible definir a una máquina molecular como un dispositivo con un número discreto de componentes moleculares que han sido diseñados para llevar a cabo movimientos mecánicos. El movimiento sincronizado de dichos componentes, en respuesta a determinados estímulos programables, culmina en la realización de una tarea específica y más compleja (Figura 1).

## 2.1.2 Máquinas moleculares inspiradas en la naturaleza

Una vez que ha sido asimilado el concepto de máquina molecular, es necesario darse a la tarea de diseñar moléculas que puedan funcionar como tal. Existen

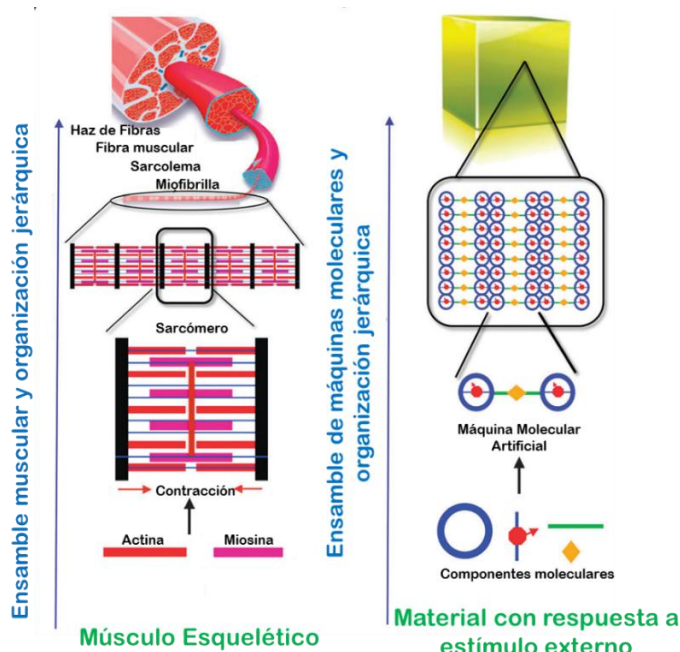


Figura 2. Músculo esquelético y su analogía con un material molecular

ejemplos sobresalientes de máquinas biológicas que pueden ser un modelo a seguir en la obtención de máquinas moleculares artificiales, las cuales se enuncian a continuación.<sup>8</sup>

Un primer ejemplo es el flagelo bacteriano, máquina molecular biológica responsable de la capacidad de una bacteria para desplazarse. A través del



## ANTECEDENTES

---

trabajo sincronizado de un conjunto de proteínas, el flagelo bacteriano impulsa a la célula bacteriana a distintas velocidades. Otro ejemplo de máquina biológica muy sofisticada es el músculo esquelético, en donde es posible observar varios dispositivos trabajando en conjunto, con un orden jerárquico que permite alcanzar el nivel macroscópico de tejido muscular. Además, este sistema posee periodicidad que se extiende formando un empaquetamiento compacto en tres dimensiones con movimiento correlacionado y todo lo anterior culmina en la existencia de un material funcional (**Figura 2**).

### 2.1.2.1 Criterios de diseño

Una vez que se ha estudiado la estructura y función de las máquinas moleculares biológicas, es necesario definir aquellos factores que hacen que estas sean eficientes. Atendiendo a la necesidad de construir sistemas donde la estructura, precisión y control de movimiento de los mismos son de gran importancia, es necesario analizar ciertas características que permitirán cumplir esos propósitos, lo cual llamaremos criterios de diseño.<sup>8</sup>

Al analizar los puntos clave que caracterizan a las máquinas moleculares biológicas, es posible identificar aspectos que sirven como soporte en el diseño y uso de las máquinas moleculares artificiales. Independientemente de la naturaleza, dimensiones o el medio en donde se encuentran, todas las máquinas moleculares de tipo biológico poseen un empaquetamiento compacto y son sistemas de tipo anisotrópico. Estos dos puntos son los que permiten elucidar una primera aproximación del tipo de moléculas que es necesario diseñar para lograr un símil de máquinas biológicas de forma sintética. Además, las máquinas que se encuentran en la naturaleza presentan autoensamblaje molecular y periodicidad en una, dos y tres dimensiones, siendo éstos dos criterios importantes.

De acuerdo al número de componentes activos que conforman una máquina molecular funcional, es posible clasificarla como autónoma o colectiva. En el primer caso, se trata de una máquina que individualmente es capaz de funcionar y dado que se trata de entidades discretas, el tamaño de las mismas

## ANTECEDENTES

---

está en el intervalo de los nano a los micrómetros; el flagelo bacteriano puede encasillarse en ésta categoría. Una máquina molecular colectiva se refiere a un conjunto de varias entidades activas que al asociarse son capaces de llevar a cabo una función. En contraste con las de tipo autónomo, las máquinas colectivas son capaces de alcanzar el nivel macroscópico y el ejemplo biológico de este tipo de sistemas es el músculo esquelético.

Dada la necesidad de diseñar sistemas con una potencial aplicación, puede deducirse que las máquinas moleculares artificiales de tipo colectivo proveen una aproximación más cercana a la obtención de materiales macroscópicos complejos que puedan responder cooperativamente ante un estímulo externo.

Con base en la información anterior, se puede enriquecer la definición de máquina molecular, asintiendo que es un sistema colectivo con un ensamble molecular provisto de un arreglo en tres dimensiones y que posee un orden de tipo anisotrópico.

### **2.1.3 Máquinas moleculares artificiales**

El desarrollo de máquinas moleculares artificiales es relativamente reciente, se trata de una evolución paulatina que partió de la observación de las máquinas biológicas y del surgimiento de nuevas corrientes de pensamiento en la investigación. Hace algunas décadas no resultaba trivial la idea de que una entidad microscópica pudiera funcionar como lo hace una máquina macroscópica, mucho menos poder crear nanovehículos, brújulas, torniquetes, elevadores y demás máquinas a nivel molecular.

En el caso de las máquinas moleculares, uno de los pioneros fue Richard Feynman, quien planteó la idea de la miniaturización como una nueva brecha en la investigación en ciencias como la física y la química.<sup>9</sup> Es a través de este concepto que posteriormente surgen las primeras máquinas moleculares artificiales.

## ANTECEDENTES

---

### **2.1.3.1 Analogías entre máquinas moleculares y macroscópicas**

Si bien se trata de que las máquinas moleculares logren imitar en estructura y función a las existentes a nivel macroscópico, resulta que no es posible que sean iguales en su totalidad. Es posible establecer diferencias entre las máquinas macroscópicas y las moleculares.<sup>8</sup>

Individualmente, cada una de las partes de una máquina posee varios grados de libertad. Al trabajar de forma conjunta, estos se reducen a un grado de libertad que define la función del ensamble; a nivel molecular esto no sucede, ya que cada átomo o grupo de átomos aporta grados de libertad al sistema.

Con respecto a la velocidad, los sistemas macroscópicos cuentan con velocidades continuas en un intervalo energético determinado y quedan en reposo al ser detenida la fuente de energía. Por su parte las máquinas moleculares sufren una transferencia de energía y movimiento de forma cuantizada por lo cual la dinámica dentro de ellas nunca cesa, incluso en el cero absoluto.

Una última diferencia tiene que ver con el momento de inercia, que es el reflejo de la capacidad que tiene un cuerpo para permanecer en reposo o movimiento. La magnitud anterior es la base del movimiento para las máquinas macroscópicas, mientras que en las máquinas moleculares la inercia es rápidamente disipada. La anterior es una de las características principales de una máquina molecular, que el momento de inercia sea mínimo y así la dinámica sea alta.

### **2.1.3.2 Ejemplos de máquinas moleculares**

Tal como sucede a nivel microscópico, a escala molecular existen diferentes tipos de máquinas. Estos compuestos son capaces de emular giroscopios, brújulas,<sup>10</sup> torniquetes, engranajes,<sup>7</sup> vehículos,<sup>11</sup> elevadores,<sup>12</sup> interruptores, músculos y rotores moleculares entre otros.

## ANTECEDENTES

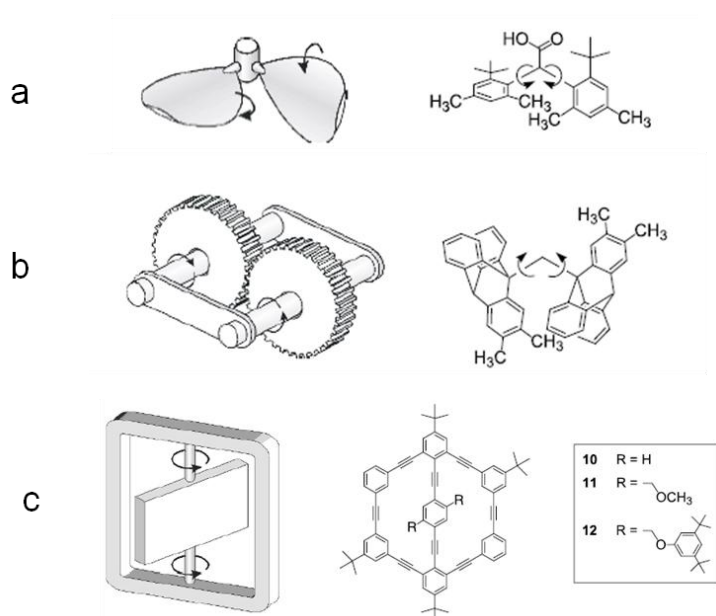


Figura 3. Ejemplos de máquinas moleculares. a) Hélice, b) Engranaje, c) Torniquete

Por ejemplo, un derivado del ácido difenil acético (**Figura 3a**), en donde la rotación de un anillo en una dirección, fuerza al otro anillo a moverse en la dirección contraria. Hay otro tipo de sistemas en donde el movimiento puede ser tan interrelacionado, que funcionan como un engranaje; un ejemplo es el movimiento interdigitado entre dos grupos triptíceno, puenteados por un grupo metileno (**Figura 3b**).

En los torniquetes, existen dos conformaciones estables, de ahí el tipo de movimiento que presentan. Moléculas macrobíclicas, como la que se observan en la imagen, son un ejemplo de torniquete molecular, cuyo funcionamiento está directamente relacionado al tamaño de los grupos R. (**Figura 3c**)

Los anteriores, son solo algunos ejemplos de máquinas moleculares que permiten pensar en la inmensidad de posibilidades en cuanto a diseño, síntesis y aplicaciones que pueden derivarse de este tema, ya que cada cambio estructural trae consigo propiedades distintas.

## 2.1.4 Usos y aplicaciones potenciales

Dentro de los objetivos de diseñar y sintetizar máquinas moleculares, está que el movimiento que puedan presentar sea controlable, para así poder asignarle una determinada aplicación. Se ha logrado obtener moléculas que funcionan como máquinas moleculares y algunas de las aplicaciones exploradas para estos sistemas son en la obtención de sistemas nanoelectromecánicos, en la nanomedicina y la nanofotónica.<sup>13</sup>

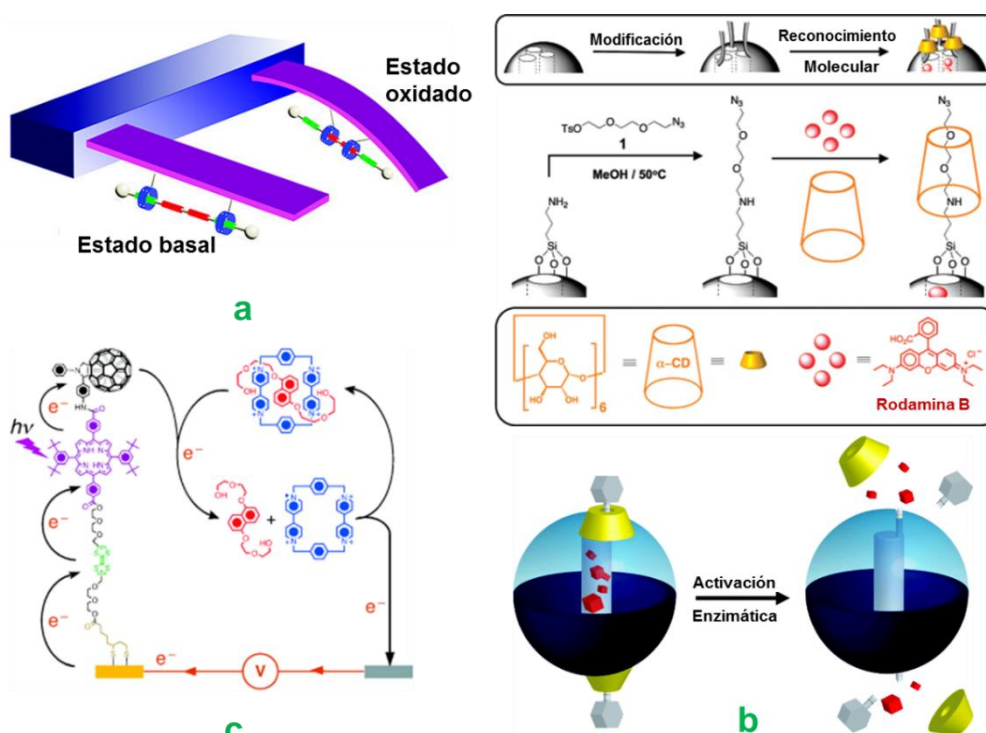


Figura 4. Aplicaciones de máquinas moleculares en: a) NEMs, b) nanomedicina, c) nanofotónica

Los sistemas nanoelectromecánicos o NEMS por sus siglas en inglés, son dispositivos que conjuntan elementos ópticos, mecánicos, electromagnéticos o de fluidos y que poseen un tamaño en el intervalo de los nanómetros. De forma específica, para el caso de las máquinas moleculares, se han sintetizado músculos moleculares derivados de rotaxanos que, al ser montados en una superficie, permiten generar trabajo mecánico a gran escala mediante movimientos acumulativos a nanoescala<sup>14</sup> (**Figura 4a**).

Otro grupo importante de aplicaciones es en la nanomedicina, donde existen dispositivos nanomecánicos diseñados para tener la capacidad de atrapar y

## ANTECEDENTES

---

liberar ciertos portadores en respuesta a un estímulo. Lo anterior puede ser útil en la administración de medicamentos de forma precisa y focalizada. Estos novedosos materiales operan mediante contenedores que cuentan con una nanoválvula que es activada a través de un impulso externo<sup>15</sup> (**Figura 4b**).

Finalmente, otras aplicaciones interesantes se ubican en el rubro de la nanofotónica, ya que las máquinas moleculares pueden presentar una dinámica controlada en la escala de los nanómetros. Esta propiedad pueda ser usada en la construcción de dispositivos que respondan a un estímulo de tipo fotónico. De forma específica, algunas de las aplicaciones que se le han dado a las máquinas moleculares en este campo son como colectores de luz solar,<sup>16</sup> (**Figura 4c**) y pantallas,<sup>17</sup> entre otros.

Al analizar las posibles aplicaciones de las máquinas moleculares artificiales, resulta obvio que aún hay mucho por estudiar y desarrollar. Este tema ofrece una ventana de posibilidades en el desarrollo de tecnología en diversas áreas del conocimiento.

### 2.2 Cristales Anfodinámicos

Para explicar la estructura y propiedades de una máquina molecular, se ha recurrido al estudio de la dinámica molecular en función del orden de fase para distintos tipos de materia condensada, lo cual puede expresarse de forma gráfica como se muestra en la **Figura 5**.

Es sabido que en el estado cristalino, un sólido cuenta con una estructura densamente empacada, lo cual limita cualquier indicio de movimiento a nivel molecular; es así como los cristales están situados en el extremo superior izquierdo del gráfico. En los cristales, se cuenta con un alto orden periódico de largo alcance, pero con una dinámica molecular prácticamente nula.

## ANTECEDENTES

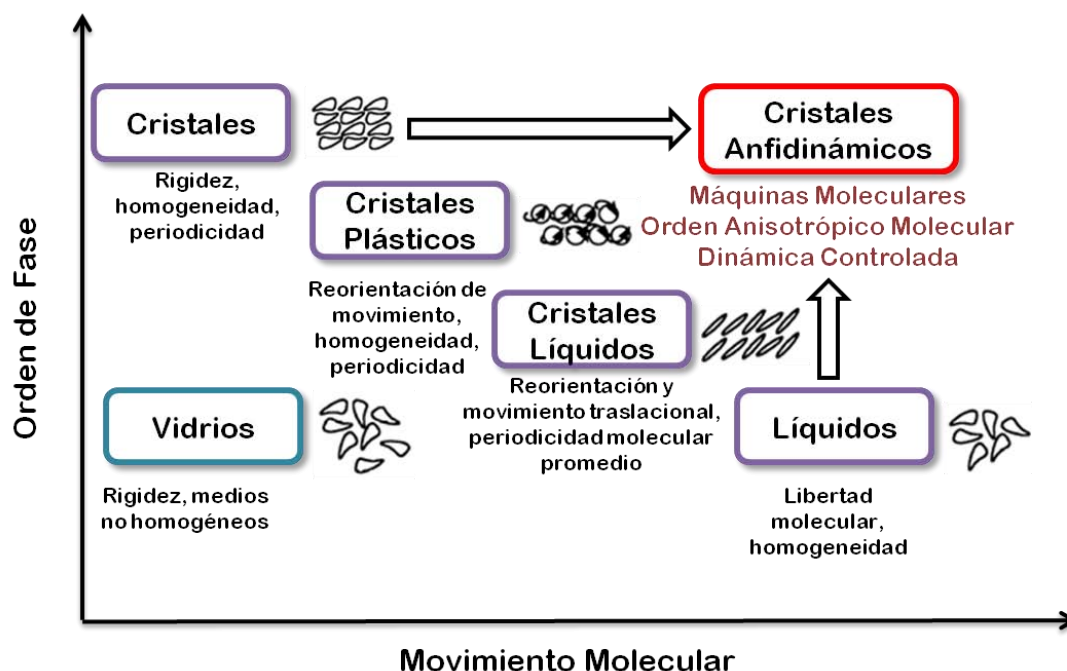


Figura 5. Orden de fase de los sólidos en función del movimiento molecular

En el extremo contrario a los cristales, se encuentran los líquidos. En ellos, existe un movimiento molecular elevado pero el orden molecular se ve comprometido, por lo cual se ubican en el extremo inferior derecho, con una dinámica molecular alta y un orden de fase limitado.

Cuando se cuenta con un orden molecular escaso y una dinámica molecular deficiente se está hablando de vidrios, ubicados en el extremo inferior izquierdo del gráfico. Existen también, estados intermedios entre los mencionados previamente.

Una primera fase intermedia es la que ocupan los cristales plásticos, que como característica principal tienen el hecho de poder ser deformados al aplicar presión. Este tipo de arreglos moleculares poseen por un lado, una red con una distribución molecular periódica y homogénea, pero también movimientos de reorientación.<sup>18</sup> Esta clase de moléculas son, en general, de tipo esférico o cilíndrico, tal es el caso del  $C_{60}$ , ferroceno, hidrocarburos de cadena larga o ceras y estructuras tipo jaula como el adamantano, norbornadieno y el cubano.

Una fase condensada, intermedia a las que se encuentran en los extremos del gráfico, es la que ocupan los cristales líquidos. Los cristales líquidos son un tipo

## ANTECEDENTES

---

de fase condensada de la materia que presentan características de las fases líquida y sólida. Dada su estructura, son sistemas que pasan por distintas fases intermedias llamadas mesofases desde el estado cristalino hasta el líquido. A nivel molecular constan de un promedio de orden anisotrópico, es decir, un orden a largo alcance constituido de posiciones ordenadas a corto alcance. De forma general, se puede decir que presentan una orientación preferente cuya dirección está regida por un núcleo rígido, más no un orden posicional a largo alcance como en un cristal.<sup>19</sup>

Finalmente, en el extremo superior del gráfico se encuentra la fase condensada que posee por un lado un alto orden anisotrópico y por el otro una alta dinámica molecular controlada. García Garibay sugirió el término de cristal anfidinámico para denominar a esta nueva fase, ya que se tienen ambos extremos del espectro dinámico en un mismo sistema.<sup>20</sup> Se sabe que la combinación de propiedades opuestas en un mismo sistema deriva en la obtención de otro que no posee las características de sus componentes o bien las conjunta, como ejemplo se tienen a las moléculas anfífilas y anfóteras. Este hecho puede ser aprovechado, en el caso de los cristales anfidinámicos, en la obtención de nuevos materiales.

Los cristales anfidinámicos son un tipo de máquina molecular, y para ser diseñados es necesario identificar aquellas características estructurales que permitirán tener movimiento dentro de un empaquetamiento cristalino. Como ya se ha mencionado anteriormente, las máquinas moleculares están diseñadas a semejanza de las máquinas macroscópicas por lo cual algunos de los criterios a considerar para el diseño provienen ellas y se resumen en tres aspectos principales:

- a) Una porción de volumen libre, lo que permitirá que el movimiento se ejecute.
- b) Uso de elementos de conservación de volumen como cilindros giratorios los cuales requieren que no haya cambios en el volumen o forma.
- c) Existencia de correlación de movimiento. Estructuras con movimientos que actúan de forma concertada turnándose para ocupar el mismo



## ANTECEDENTES

---

espacio como en los engranes o en los movimientos de tipo *push-and-pull*.

La analogía macroscópica que puede ayudar a entender que tipo de sistemas moleculares se buscan, son los relojes mecánicos o el motor de un automóvil. En estos dispositivos se encuentra una alta densidad de partes móviles que en conjunto ejecutan tareas complejas y cuyas relaciones métricas y simétricas son lo suficientemente precisas como para que la interacción de todos los componentes permita obtener y mantener un movimiento correlacionado.

Un tipo de máquina molecular que resulta prometedora como cristal anfidinámico es un rotor molecular, cuya estructura y función se discutirán posteriormente en este trabajo.

### **2.3 Rotores moleculares**

Como se mencionó, existe un tipo de máquinas moleculares que es útil en la obtención de cristales anfidinámicos, los rotores moleculares; moléculas de interés para el desarrollo de la presente tesis.

#### **2.3.1 Definición**

Los rotores moleculares son un tipo de máquina molecular capaz de presentar algún tipo de movimiento interno. Se trata de moléculas que han sido diseñadas con un marco rígido, el cual genera un volumen local, que está anclado a una parte giratoria mediante un eje. Juntos, el marco rígido y la parte móvil, se encuentran dentro de un empaquetamiento cristalino, lo cual le confiere su denominación como cristal anfidinámico.<sup>8</sup>

#### **2.3.2 Componentes**

Consta de tres partes de forma análoga a un giroscopio: una parte móvil o *núcleo*; un grupo voluminoso, el cual provee el marco rígido mencionado con

## ANTECEDENTES

anterioridad, llamado *estátor* y un *eje* que conecta las partes móvil y rígida de la molécula.<sup>3</sup> (Figura 6)

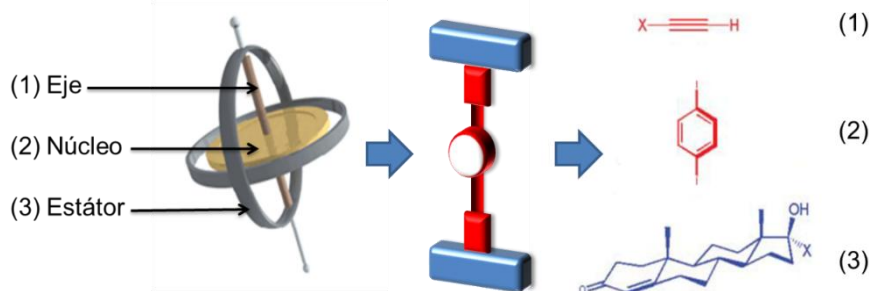
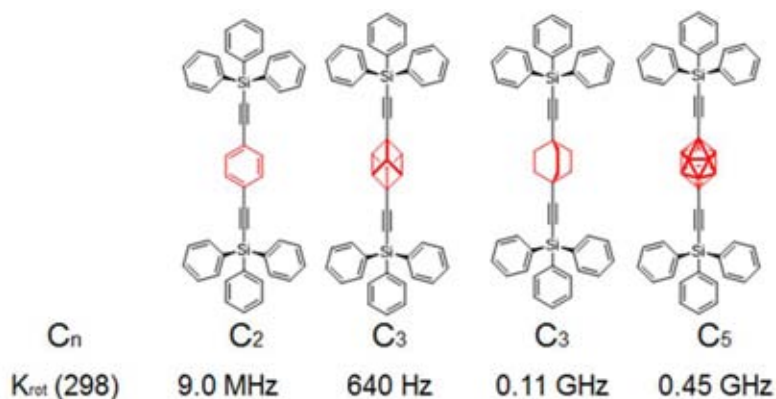


Figura 6. Partes que conforman un rotor molecular

Se espera que el hecho de que una cierta molécula funcione como rotor molecular dependa de la información estructural contenida dentro de la misma. Es decir, cambios en la estructura del eje, núcleo o estátor influenciarán directamente el empaquetamiento cristalino y velocidad de rotación, o de ser el caso, ausencia de rotación. Por lo anterior, es importante analizar cada una de las partes que componen un rotor molecular y los factores que impactan su desempeño.

### 2.3.2.1 Núcleo

El núcleo es el componente de un rotor molecular que se encarga de ejecutar el movimiento. Un núcleo puede ser cualquier grupo axialmente simétrico cuyo



centro de masa esté unido a un estátor mediante el eje.<sup>21</sup>

Para conocer la influencia que ejerce el núcleo en una máquina molecular, es

Figura 7. Variación de la velocidad de rotación en función del tipo de núcleo y la simetría del mismo.

necesario variar la estructura del mismo. Una propiedad apropiada para estudiar el efecto de la variación de núcleo en la velocidad de rotación es la simetría.<sup>8</sup> Para comprobarlo, una serie de rotores moleculares han sido

## ANTECEDENTES

---

estudiados, manteniendo constante el estátor, que en este caso es un grupo trifenilsilano, usando un eje alquino y cambiando el orden de simetría ( $C_n$ ,  $n=2,3,9$ ) del núcleo.

Una vez sintetizados y cristalizados, mediante un estudio de dinámica de los mismos, se obtuvieron las frecuencias de rotación de cada rotor molecular, cuyos resultados se resumen y muestran en la imagen. **(Figura 7)**

Como se observa, un incremento en la simetría del núcleo, trae como consecuencia una disminución de la energía de activación o barrera rotacional encontrándose variaciones de 8.5 kcal/mol para el núcleo  $C_2$  que baja a 3.0 kcal/mol para el núcleo de carborano con simetría  $C_5$ . Para el caso de los rotores con núcleo de biciclo[2,2,2]octano y cubano, donde ambos tienen simetría  $C_3$ , se observa un comportamiento contradictorio, ya que tienen energías de activación muy distintas y por consiguiente frecuencias rotacionales distintas. El rotor molecular con núcleo de biciclo[2,2,2]octano posee una energía de activación de 3.5 kcal/mol y frecuencia de 0.11 GHz, mientras que el rotor molecular con núcleo de cubano tiene una mayor energía de activación, siendo esta de 12.6 kcal/mol y un contraste de frecuencia rotacional de 640 Hz.

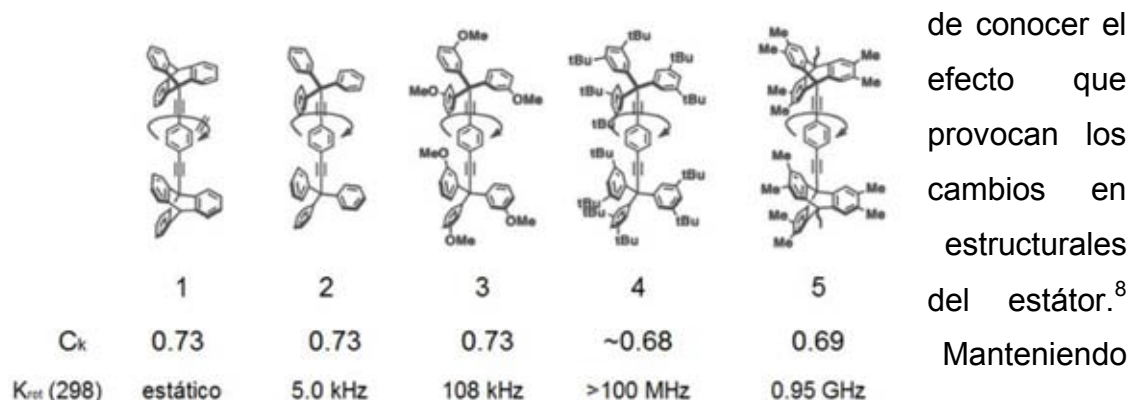
La explicación a estos resultados, que pudieran parecer en primera instancia contradictorios, es que en el rotor que posee cubilo como núcleo existe una alta barrera rotacional debida a las interacciones estéricas entre los hidrógenos del núcleo y los hidrógenos vecinos presentes en los anillos de benceno de los estátors cercanos, lo cual bloquea directamente la rotación.<sup>8</sup>

Del estudio anterior se puede inferir por un lado que, a mayor orden de simetría del núcleo, este tendrá una barrera rotacional menor y en consecuencia una frecuencia de rotación más alta; por otro lado, que la rotación del núcleo está fuertemente influenciada por las interacciones entre los átomos del mismo y los átomos vecinos.

## 2.3.2.2 Estátor

Dentro de las partes que conforman a un rotor molecular, se encuentra aquella parte que es estática y se encarga de generar las condiciones espaciales locales apropiadas para que el núcleo pueda rotar; este componente es llamado estátor, el cual debe contener la información estructural adecuada para formar un arreglo molecular, tal que provea la oquedad necesaria para el libre giro del núcleo.

Como es de esperarse, los cambios en la estructura del estátor se ven reflejados en la morfología del rotor y en el arreglo cristalino del material. Al igual que para el caso del núcleo, se realizaron una serie de estudios con el fin



**Figura 8.** Variación de la velocidad de rotación en función del tipo del estátor y el factor de empaquetamiento del mismo.

benceno, se sintetizaron rotores moleculares usando triarilmetanos y tripticenos como estátors, así como sus análogos sustituidos, y de esta manera se obtuvieron las frecuencias de rotación y el coeficiente de empaquetamiento.

(Figura 8)

Tomando en cuenta que el coeficiente de empaquetamiento es una medida del promedio de volumen libre dentro de una estructura y que a mayor coeficiente de empaquetamiento existe una porción menor de volumen libre dentro de la estructura, puede confirmarse que efectivamente la velocidad de rotación del núcleo, en general, es proporcional al volumen libre dentro del cristal.

## ANTECEDENTES

---

Una vez más se pueden percibir comportamientos aparentemente fuera de lo normal, como en el caso del rotor 1, que aunque tiene un volumen libre igual al de los rotores 2 y 3, no presenta dinámica alguna. Este comportamiento se debe a la interdigitación entre rotores adyacentes, observada en el empaquetamiento cristalino de este compuesto. Otro efecto interesante, derivado del hecho de que los diferentes diseños en las moléculas dan lugar a interacciones entre átomos que dictan la estructura obtenida y que ésta a su vez podrá dar lugar a arreglos interesantes, es el abrazo de fenilo, presente en los cristales del compuesto 2.

Por todo lo anterior es que un estátor ideal es aquel que es muy voluminoso, pero que además tiene la capacidad de formar un arreglo cristalino tal que el núcleo se encuentre encerrado y con el espacio suficiente para poder rotar con libertad, es decir, un rotor molecular con la estructura lo más parecida a un giroscopio, que es el modelo de máquina macroscópica que se toma como inspiración para el diseño de rotores moleculares eficientes.

### **2.3.2.3 Eje**

El último de los componentes de un rotor molecular es el eje, parte que conecta al núcleo con el estátor. Además de ser un conector, el eje funge como espaciador entre ambas partes y debe cumplir con ciertas características para desempeñar sus funciones correctamente.

De forma ideal, un eje de rotación, es aquel que no posee barreras rotacionales intrínsecas. Esta condición es importante para que el eje no sea una variable que afecte el movimiento y que la rotación pueda ser controlada sólo mediante la manipulación estructural del núcleo y el estátor.

Un grupo que, además de ser versátil desde el punto de vista sintético, cumple con los requerimientos antes mencionados es el grupo alquino. No sólo los alquinos pueden ser usados para este propósito, sin embargo, se han explorado algunos otros grupos en donde las barreras rotacionales resultan ser

## ANTECEDENTES

---

un obstáculo para la dinámica de la molécula en el estado sólido, por ejemplo los ejes con enlaces tipo sigma.<sup>22</sup>

En este trabajo se hace uso de grupos acetileno como ejes, ya que se sabe que las barreras rotacionales de enlaces simples formados entre carbonos  $sp-sp^n$  es 0.1 kcal/mol o menos, según sugieren los cálculos teóricos y experimentales.<sup>23</sup>

### 2.3.3 Tipos de rotores moleculares

De acuerdo al tipo de núcleo que presenta, un rotor molecular puede emular a un tipo distinto de máquina molecular. De forma general, existen dos máquinas macroscópicas de las cuales pueden hacerse análogos de tipo molecular: los giroscopios y las brújulas.

Un giroscopio es un aparato ideado por Foucault en 1852, que consiste en un disco circular que gira sobre un eje libre y demuestra la rotación del globo terrestre.<sup>4</sup> Los rotores moleculares con núcleos carentes de un dipolo son ejemplos de giroscopios moleculares. Por otro lado, cuando en el núcleo se introduce un dipolo permanente, se tiene un dispositivo que imita a una brújula: instrumento que sirve para determinar las direcciones de la superficie terrestre y que consta de una caja en cuyo interior hay una aguja imantada que gira sobre un eje y señala el norte magnético.<sup>4</sup>

Existe una infinidad de posibilidades para el diseño y obtención de brújulas y giroscopios moleculares, mediante variaciones estructurales que permitan acercarse cada vez más a la forma y función de la máquina que se desea imitar. Cada variación asigna un comportamiento distinto y que se puede estudiar.

#### 2.3.3.1 Variaciones en el estátor

Al cambiar la unidad estructural molecular que se empleará como estátor, diversas arquitecturas cristalinas y propiedades pueden surgir. Como parte de

## ANTECEDENTES

la investigación en esta área del conocimiento, se han diseñado y sintetizado rotores moleculares con un amplio repertorio de moléculas usadas como estátor. Se enuncian algunos ejemplos a continuación.

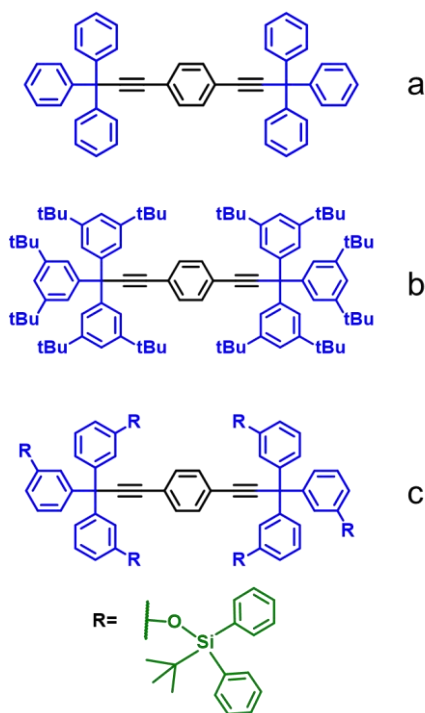


Figura 9. Ejemplos de rotores moleculares con núcleo de benceno y estátors voluminosos derivados de trifenilmetano.

Un acierto y que además sirvió como pauta para la obtención de rotores con estátors voluminosos fue el diseño y síntesis de un rotor molecular con núcleo de benceno y triaril metano como estátor, empleando un eje alquino<sup>10</sup> (**Figura 9a**). Para este rotor se obtuvieron frecuencias rotacionales en el intervalo de los MHz y una energía de activación de 14.6 kcal/mol.

Tomando como base el rotor molecular descrito con anterioridad, se sintetizaron rotores moleculares análogos pero con un aumento en el volumen del mismo, mediante la adición de diversos sustituyentes como grupos *t*-butilo, obteniéndose un aumento en la

frecuencia de rotación hasta los GHz<sup>24</sup> (**Figura 9b**), incluso grupos muy voluminosos como *t*-butildifenilsililoxi<sup>3</sup> (**Figura 9c**).

Existen rotores moleculares en los cuales se ha logrado encapsular al núcleo y así lograr una mayor similitud con un giroscopio. Se han sintetizado giroscopios moleculares que poseen una topología cerrada que consiste en un núcleo de benceno, dos estátors tritilo, puenteados con cadenas alifáticas<sup>25</sup> (**Figura 10a**).

Un último ejemplo es la síntesis de rotores moleculares múltiples, es decir, moléculas que poseen más de un núcleo. Se han logrado sintetizar rotores moleculares múltiples con distinto número núcleos. Un primer ejemplo es un rotor múltiple con dos núcleos fenilo, dos estátors tritilo en los extremos y dos más compartidos por ambos rotores<sup>26</sup> (**Figura 10b**).

## ANTECEDENTES

En otro ejemplo, se incluyen cuatro unidades rotacionales fenilo unidas a cuatro estatores tritilo. Estos cuatro rotores están unidos mediante un centro de adamantano, que también cumple la función de estátor compartido<sup>27</sup> (**Figura 10c**)

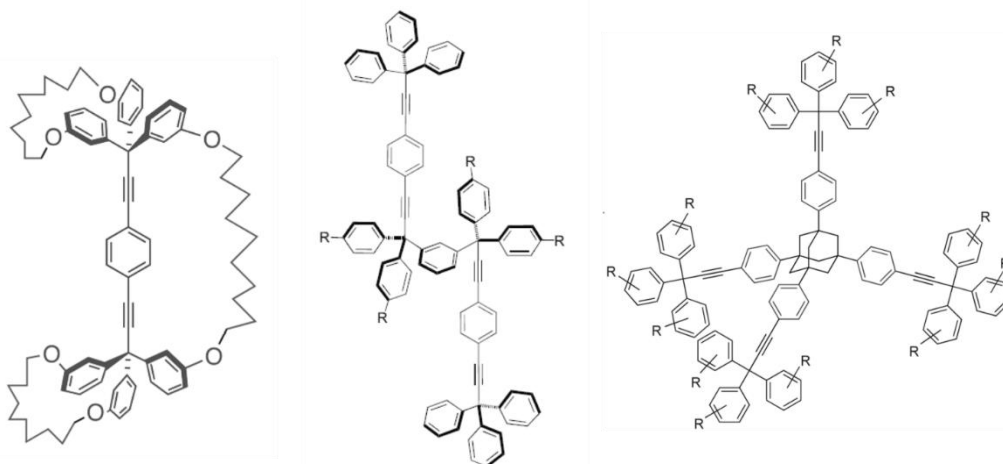


Figura 10. a) Rotor molecular puentado b) y c) Rotores moleculares múltiples.

### 2.3.3.1.2 Rotores moleculares con estatores esteroidales

En la búsqueda de nuevas arquitecturas que puedan facilitar la obtención de un rotor molecular eficiente, y que además posea características distintas y aprovechables en la creación de una aplicación específica, se ha explorado el uso de estatores esteroidales. En la actualidad, no solo son importantes por su actividad biológica probada, sino porque han servido como bloques de construcción de biomateriales y macrociclos con capacidad de reconocimiento molecular.

Los esteroides presentan una estructura rígida de cuatro anillos fusionados que pueden ser coplanares, o bien, tener una estructura doblada, característica que los hace buenos candidatos como estatores, ya que son rígidos y lo suficientemente voluminosos como para crear el encapsulamiento adecuado del núcleo. Además, algunos de los esteroides son polimórficos, es decir, que tienen más de una forma de cristalizar, característica que permite ampliar el abanico de posibilidades en cuanto a la estructura molecular que se obtendrá al ser acoplado a un núcleo.<sup>28</sup>



## ANTECEDENTES

Un rasgo importante, que puede dar pie a la elucidación de potenciales aplicaciones, es que los esteroides poseen centros quirales y con ellos la posibilidad de producir estructuras cristalinas no-centrosimétricas que pueden proveer propiedades físicas interesantes a estos sistemas, como la piezoelectricidad, piroelectricidad y actividad óptica. Hasta antes de que los esteroides fueran usados como estatores, el control de las interacciones estéricas que impedirían el movimiento del núcleo en el estado sólido, se lograba creando una topología cerrada para el encapsulamiento del núcleo, lo cual resulta eficiente pero no es la única opción.<sup>29</sup>

Mediante la síntesis de rotores moleculares con estatores esteroidales, se estudió que las interacciones estéricas pueden ser minimizadas, manipuladas o influenciadas por factores supramoleculares. Lo anterior ha sido comprobado mediante el análisis de las estructuras molecular y supramolecular, y su relación con el comportamiento dinámico.

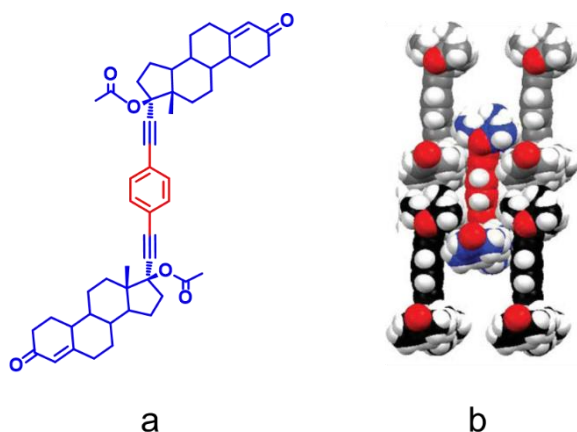


Figura 11. a) Primer rotor molecular esteroidal, derivado del acetato de noretisterona y núcleo de benceno. b) representación del empaquetamiento cristalino del rotor derivado de la noretisterona.

Nuestro grupo de investigación junto al de Miguel García Garibay, han sido los pioneros en este tema. En 2010, se lograron sintetizar los primeros rotores moleculares usando etisterona y acetato de noretisterona como estatores, acoplados a un núcleo de benceno mediante dos ejes alquino, así como el análogo con núcleo de

benceno deuterado<sup>30</sup> (**Figura 11a**). Las moléculas sintetizadas no lograron tener una alta dinámica, ya que en la estructura cristalina determinada mediante difracción de rayos X, se observa que cuatro esteroides vecinos ocupan el espacio libre alrededor del núcleo limitando su movimiento (**Figura 11b**).

## ANTECEDENTES

Otro resultado interesante obtenido de este trabajo es que la funcionalización de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada presente en el anillo A y el grupo hidroxilo en la

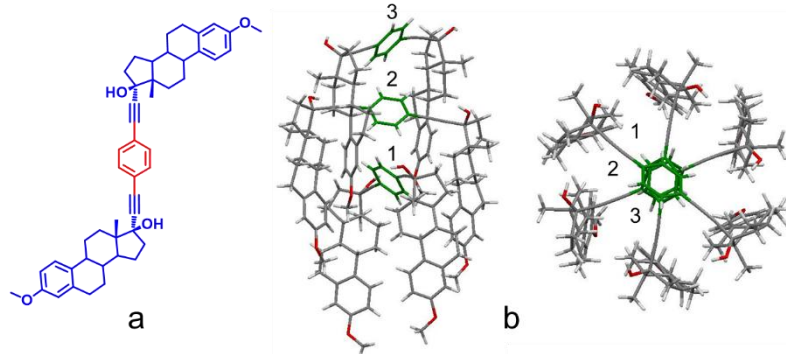


Figura 12. a) Estructura del rotor molecular con mestranol como estátor. b) Arreglo cristalino encontrado para el rotor derivado de mestranol.

posición  $17-\beta$  del anillo D podrían ayudar a prevenir que se encuentren demasiado cerca el núcleo de un rotor y los estátors de los rotores vecinos.

La continuación del trabajo anterior, se efectuó mediante la síntesis de un rotor molecular, cambiando el estátor esteroidal a mestranol<sup>31</sup> (**Figura 12a**), encontrándose un sistema ideal para el estudio de la correlación de movimiento en el estado sólido. El uso de mestranol permite a la molécula adoptar una conformación en forma de "U" que se empaqueta en un arreglo helicoidal de rotores moleculares que muestran una rotación ultrarrápida de  $180^\circ$  ( $k_r > 10^8 \text{ s}^{-1}$ ) y fuertemente correlacionada (**Figura 12b**).

Un último ejemplo es la síntesis de rotores moleculares macrocíclicos con estátors esteroidales ( $3\beta$ -hidroxi- $5\alpha$ -androstan-17-ona) puenteados con cadenas de alquiléster. En este caso, se dio un paso más allá, diseñándose y sintetizándose moléculas donde se esperaba tener al núcleo aislado. Contrario a lo

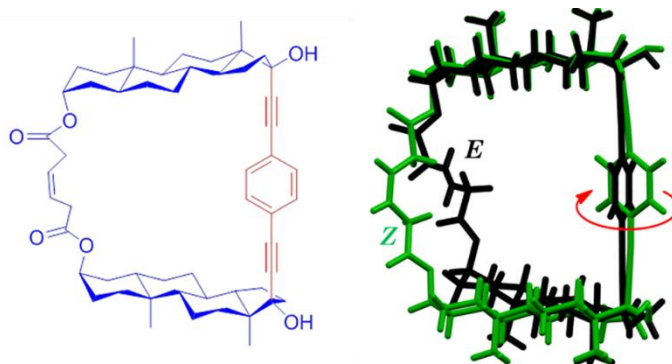


Figura 13. Estructura de rotor esteroidal macrocíclico, el doble enlace contenido en el puente da lugar a rotores E/Z.

esperado, la dinámica interna de este sistema se

encuentra en el intervalo de los kHz a temperatura ambiente, observándose una vez más la influencia de la estructura molecular en el movimiento de la misma.<sup>29</sup> (**Figura 13**)

## ANTECEDENTES

---

Un último aspecto que hace que los esteroides sean bloques de construcción interesantes en el campo de las máquinas moleculares, es que juegan un rol significativo en fitoterapia como compuestos antivirales, antibacteriales, antimicóticos o antitumorales, esto hace que el uso de los mismos permita diseñar nuevos biomateriales.<sup>29</sup>

### **2.3.3.2 Variaciones en el núcleo**

Cuando hablamos de máquinas moleculares y sus posibles usos, se trata de tener procesos dinámicos deseables pero que además dicho movimiento pueda ser manipulado. Gran parte de las aplicaciones de estos sistemas, se basa precisamente en este principio, que el movimiento rotacional de las moléculas obtenidas pueda ser controlado mediante un estímulo externo.

Usando rotores moleculares con núcleos no polares, se ha demostrado que las variaciones en el tamaño y topología del estátor, así como el tamaño y la simetría del núcleo influyen en la dinámica interna del sólido obtenido. Recientemente, se ha sugerido la síntesis de rotores moleculares que cuentan con un sustituyente polar en el núcleo, como una oportunidad en la adquisición de una nueva clase de materiales basada en propiedades físicas que pueden variar con base en la orientación y reorientación de dipolos permanentes estimulada por campo externo aplicado.<sup>4</sup>

A este nuevo grupo de máquinas moleculares, que intentan emular la estructura y función de una brújula, se le conoce como rotores dipolares. Para estos materiales, se espera que existan variables adicionales que tengan un impacto en la dinámica y comportamiento de los mismos, de esto se habla a continuación.

#### **2.3.3.2.1 Rotores moleculares dipolares**

Como fue dicho con anterioridad, los rotores moleculares dipolares ofrecen la posibilidad de tener una alta dinámica rotacional controlada mediante un estímulo externo lo que puede ser aprovechado para diversas aplicaciones.

## ANTECEDENTES

---

Además de los aspectos estructurales, la dinámica y comportamiento eléctrico de estos materiales se ven influenciados por las barreras rotacionales, la magnitud de los dipolos presentes en el sólido, las distancias y orientaciones relativas de los mismos, siendo estos los elementos más importantes que deben considerarse.

Al igual que en una brújula, se espera que en las estructuras propuestas, los dipolos presentes puedan responder ante la presencia de un campo electromagnético o alguna fuerza externa, que sea capaz de alinear y reorientar los dipolos, causando cambios en su momento angular.<sup>32</sup>

Existen rotores moleculares basados en los rotores que contienen trifenilmetano como estátor, que ya habían sido estudiados con anterioridad, pero ahora sustituyendo uno o más de los hidrógenos del anillo de benceno del núcleo por grupos polares como fluor, ciano, nitro, amino, o-diamino y p-nitroamino,<sup>34</sup> o bien cambiando el núcleo de benceno por un heterociclo.

Al cambiar el núcleo de benceno, por un heterociclo, se tienen diversas ventajas; por un lado, la presencia de un momento dipolar importante (1.81 y 3.28 D, para piridina y piridazina respectivamente) y además estos núcleos tienen un menor tamaño, lo cual puede favorecer el aumento de la velocidad a la que rotan. Mediante RMN <sup>2</sup>H en estado sólido se encontró que el derivado deuterado de piridina posee una dinámica rotacional cuya energía de activación es de 8.5 kcal/mol.<sup>33</sup>

Por lo anterior, se puede afirmar que los núcleos dipolares ofrecen un sendero hacia la obtención de máquinas moleculares cuyo movimiento y propiedades del material pudieran ser controlables.

### **2.3.4 Aplicaciones Potenciales**

Una vez que se ha diseñado, sintetizado y caracterizado un sistema, que además ha resultado ser eficiente como rotor molecular, se procede a probarlo de acuerdo al propósito para el que ha sido diseñado.

## ANTECEDENTES

---

Algunas de las aplicaciones que han sido exploradas recientemente son el uso de rotores moleculares como transductores,<sup>34</sup> moléculas que son capaces de responder ante la presencia de la luz, lo cual abre una posibilidad en el aprovechamiento de la luz solar como fuente de energía.

El flujo y viscosidad de un fluido y las variaciones que puedan tener, están relacionadas con una serie de funciones y enfermedades tanto a nivel celular como a nivel sistémico. Las formas actuales de medir estas propiedades tienen inconvenientes tales como: instrumentación costosa, proceso lento y restricción con respecto al tamaño de muestra.

El desarrollo de rotores moleculares ha provisto un nuevo enfoque en la medición de estas propiedades, ya que se ha observado que ciertos compuestos derivados de *p-N,N*-dialquilaminobencilidencianoacetato<sup>35</sup> o de cumarinas<sup>36</sup> pueden funcionar como sensores de viscosidad, usando como propiedad auxiliar a la fluorescencia. Hoy día, se sigue investigando y ampliando el conocimiento con la meta de tener nuevos materiales orgánicos como herramienta emergente para la ciencia básica, así como el avance de la tecnología.

### 2.3.5 Síntesis

Teniendo en cuenta la estructura genérica de un rotor molecular previamente propuesta que consta de dos estatores unidos al núcleo mediante un eje alquino, se puede pensar en un análisis retrosintético de estos sistemas y las reacciones mediante las cuales que lleva a cabo la síntesis. Un grupo de reacciones que ocupan una posición predominante para este efecto, son las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, las cuales permiten la formación de enlaces C-C.

Con base en los objetivos que han sido planteados para este trabajo, los cuales serán mostrados posteriormente, una reacción de especial interés es la reacción de acoplamiento de Sonogashira,<sup>37</sup> que permite la formación de

## ANTECEDENTES

---

enlaces C (sp<sup>2</sup>)-C (sp) entre un alquino terminal y un halogenuro o triflato de arilo. Ésta reacción se lleva a cabo utilizando complejos de Pd (II) como catalizadores, en presencia de una base, y generalmente con CuI como co-catalizador (**Figura 14**).

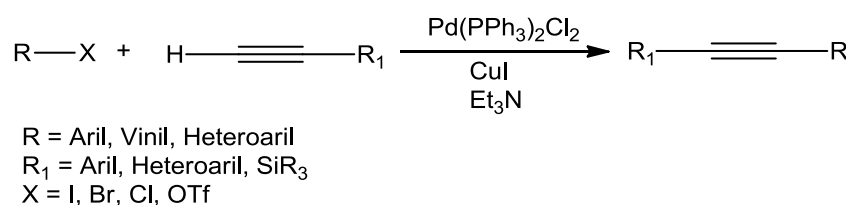


Figura 14. Esquema general de la reacción de acoplamiento de Sonogashira

La reacción de acoplamiento de Sonogashira se ha convertido en el método más importante para la obtención de diversos precursores de productos naturales, como los arilalquinos y eninos conjugados, fármacos, heterociclos y materiales moleculares orgánicos, entre otras aplicaciones.<sup>38</sup>

# OBJETIVOS

---

## 3. OBJETIVOS

### General

- ❖ Diseñar y sintetizar 5 nuevos rotores moleculares con núcleo de *p*-nitroanilina usando estatores esteroidales.

### Particulares

- ❖ Sintetizar la 2,5-dibromo-4-nitroanilina.
- ❖ Utilizar la reacción de Sonogashira como transformación clave para obtención de los rotores moleculares.
- ❖ Caracterizar intermediarios y productos utilizando técnicas espectroscópicas y espectrométricas.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Diseño

De acuerdo a trabajos previos, se sabe que los esteroides presentan características que los hacen buenos candidatos para ser usados como estátors. Variaciones estructurales en el esteroide dan lugar a interacciones y empaquetamientos cristalinos distintos.

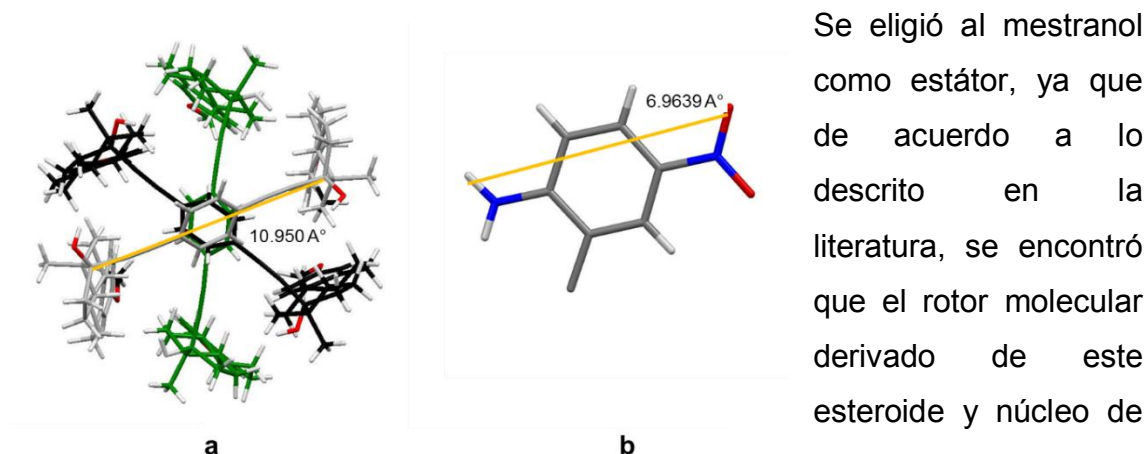


Figura 15. a) Tamaño de la columna generada por el arreglo helicoidal, en cristal de rotor con núcleo de benceno y mestranol como estátor. b) Valor de la distancia más grande presente en la *p*-nitroanilina

Se eligió al mestranol como estátor, ya que de acuerdo a lo descrito en la literatura, se encontró que el rotor molecular derivado de este esteroide y núcleo de

benceno, posee un arreglo helicoidal en donde los núcleos se

encuentran lo suficientemente aislados para presentar dinámica. Además el hidrógeno del grupo OH en la posición C17, actúa como donador de enlace de hidrógeno al grupo metoxilo de un rotor adyacente y es precisamente esta interacción la que influencia el empaquetamiento cristalino obtenido. Adicional a lo anterior, se puede observar en la **figura 15a** que el espacio generado por el arreglo helicoidal de los estátors es de 10.95 Å, suficiente como para alojar al núcleo propuesto de *p*-nitroanilina, cuya longitud más pronunciada es de 6.639 Å<sup>31</sup> (**Figura 15b**).

Sabiendo que la interacción entre el grupo de la posición C17 y el grupo presente en el anillo A es un punto clave, se propone usar estátors esteroidales con variaciones en estas posiciones (**Figura 16a**). En una primera modificación, que tiene como fin estudiar el efecto de un cambio de grupo donador-aceptor de enlace de hidrógeno en la molécula, se usó al estradiol



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

como estator, ya que tiene una estructura similar al mestranol, que difiere en tener un grupo OH en lugar del metoxilo presente en el anillo A del esteroide.

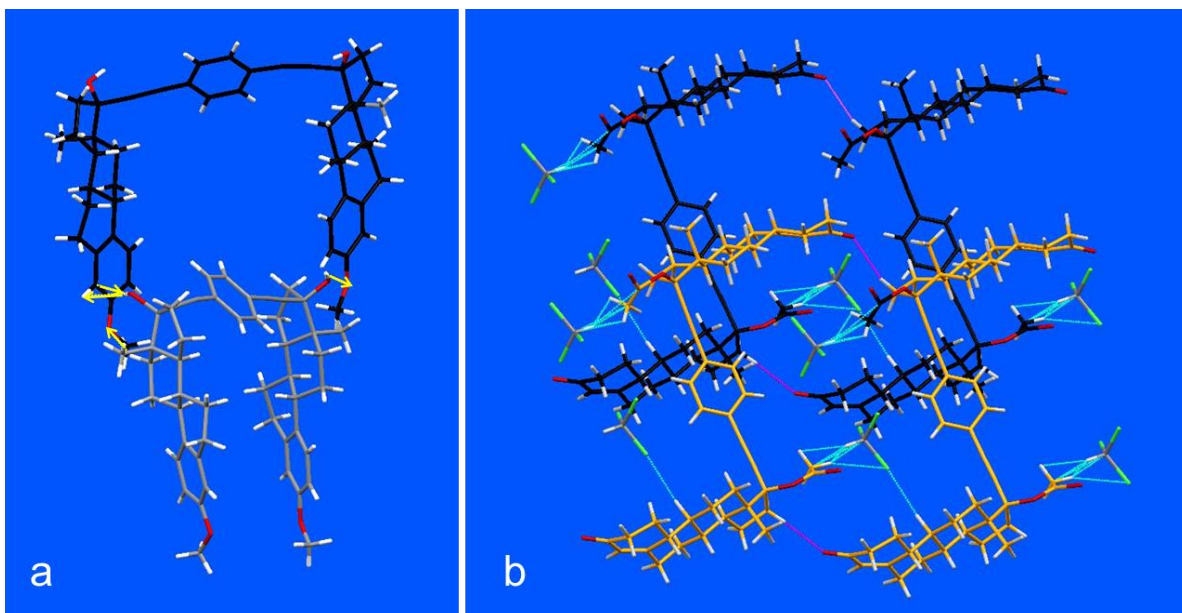


Figura 16. Interacciones y estructuras cristalinas presentes en rotors derivados de a) mestranol y b) noretisterona

Para el caso del rotor molecular con benceno como núcleo y acetato de noretisterona como estátor, se sabe que existe una aportación importante al empaquetamiento cristalino por parte del acetato en la posición 17 del esteroide. De acuerdo a lo descrito en la literatura,<sup>30</sup> la estructura cristalina obtenida para esa molécula no permitió que el núcleo tuviera libertad de movimiento (**Figura 16b**). Por lo anterior, es que en este trabajo se realizó un cambio del grupo acetato por un grupo hidroxilo, esto para comprobar si es posible favorecer una interacción supramolecular tal que permita generar un empaquetamiento cristalino que favorezca la rotación del núcleo. Se incluyó además a la etiniltestosterona por tener una estructura prácticamente igual a la noretisterona, pero que tiene como ventaja el poseer una mayor disponibilidad comercial.

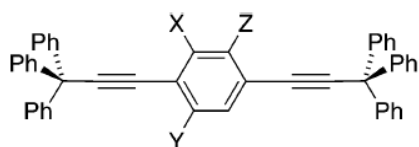
Finalmente, se incluyó al 17 $\alpha$ -etinil-2-androsten-17 $\beta$ -ol, cuya variación en el anillo A consiste en un enlace doble entre las posiciones 2 y 3. Esta modificación es con el afán de eliminar las interacciones por parte de esos extremos de la molécula y así evaluar únicamente la interacción

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

supramolecular que aporta el grupo hidroxilo presente en la posición 17 del esteroide.

Dada la necesidad de diseñar un sistema en donde el movimiento pueda ser controlado, se propone usar un núcleo que cuente con un dipolo permanente que responda al aplicar un cierto estímulo.

Con base en lo descrito en la literatura, se sabe que la *p*-nitroanilina es una molécula con un momento dipolar relativamente alto, con un valor calculado de 7.3 D. En la **Tabla 1** se muestran los momentos dipolares calculados para rotores moleculares con diversos núcleos y usando trifenilmetano como estátor.<sup>32</sup>



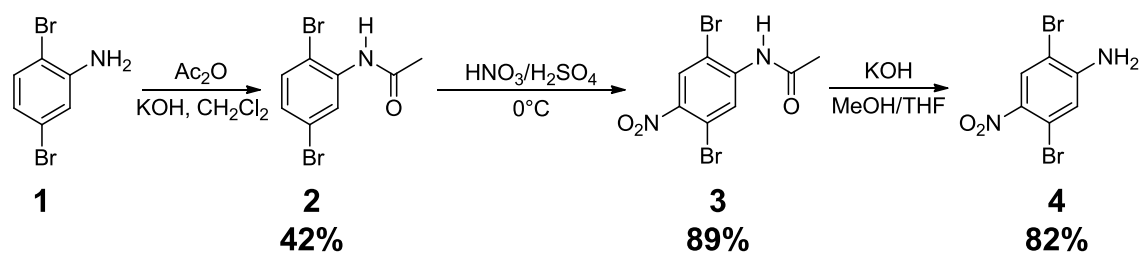
X	Y	Z	$\mu$ (Debye)
H	H	H	0.0
H	F	H	1.49
H	CN	H	3.01
H	NO <sub>2</sub>	H	4.74
H	NH <sub>2</sub>	H	1.42
NH <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>	0.74
H	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	7.30

Tabla 1. Momentos dipolares de distintos núcleos dipolares, calculados con el programa Spartan. y cuyas estructuras fueron optimizadas usando el método AM1

La tabla refleja que, comparado con otros núcleos que también cuentan con grupos electroattractores o electrodonadores, la *p*-nitroanilina resulta ser la que tiene el mayor momento dipolar, por lo que se espera que el valor de la respuesta generada por el material al aplicar el estímulo incremente. Esta información, justifica por qué se decidió usar a la *p*-nitroanilina como parte móvil de los compuestos sintetizados.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 4.2 Síntesis del núcleo de *p*-nitroanilina



Esquema 1. Reacciones efectuadas para la síntesis del núcleo

La obtención del núcleo de *p*-nitroanilina se efectuó mediante una ruta de síntesis de tres reacciones (**Esquema 1**). Se partió de la 2,5-dibromoanilina (**1**) y en un primer paso se protegió el grupo amino, acetilándolo. El producto **2**, cuya apariencia era de un sólido grisáceo brillante con forma de escamas, fue obtenido con un rendimiento moderado de 42% y un punto de fusión de 172-173 °C, el cual coincide con el descrito en la literatura.

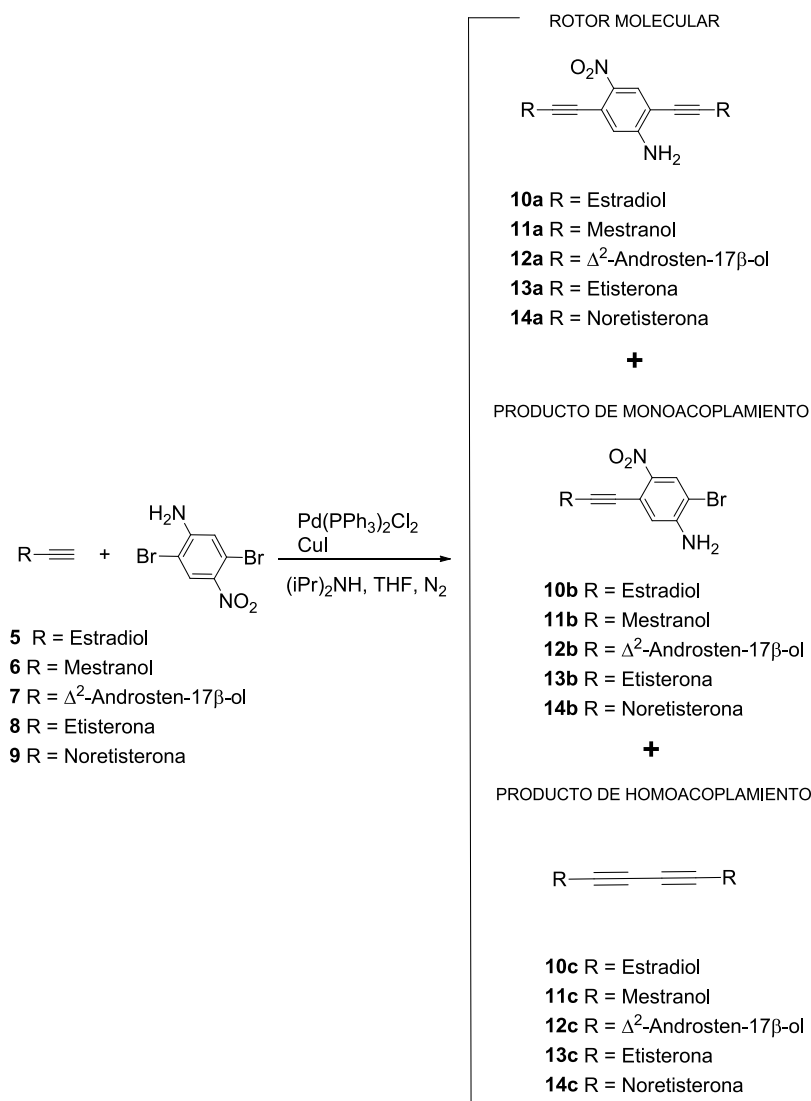
El segundo paso consistió en la nitración del anillo aromático de (**2**) para obtener la *N*-(2,5-dibromo-4-nitrofenil)acetamida (**3**). La reacción tuvo un rendimiento aceptable del 89%, obteniéndose un sólido amarillo con punto de fusión de 180-181 °C. Nuevamente, se comprobó que efectivamente se obtuvo el producto a través de la medición del punto de fusión.

Finalmente, mediante la hidrólisis básica de la amida de **3**, se logró tener la 2,5-dibromo-4-nitroanilina (**4**) que fue usada como núcleo de los rotores esteroidales. La reacción de hidrólisis se efectuó con un rendimiento del 82% y el sólido cristalino de color amarillo obtenido presentó un punto de fusión de 181-183 °C. Al igual que en las reacciones previas, se confirmó que el producto obtenido era el deseado por comparación del punto de fusión con el descrito en la literatura.<sup>39</sup> Además se efectuaron estudios de RMN, y los desplazamientos químicos del producto obtenido coinciden con los desplazamientos de una referencia previamente sintetizada y caracterizada.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 4.3 Síntesis de los rotores moleculares

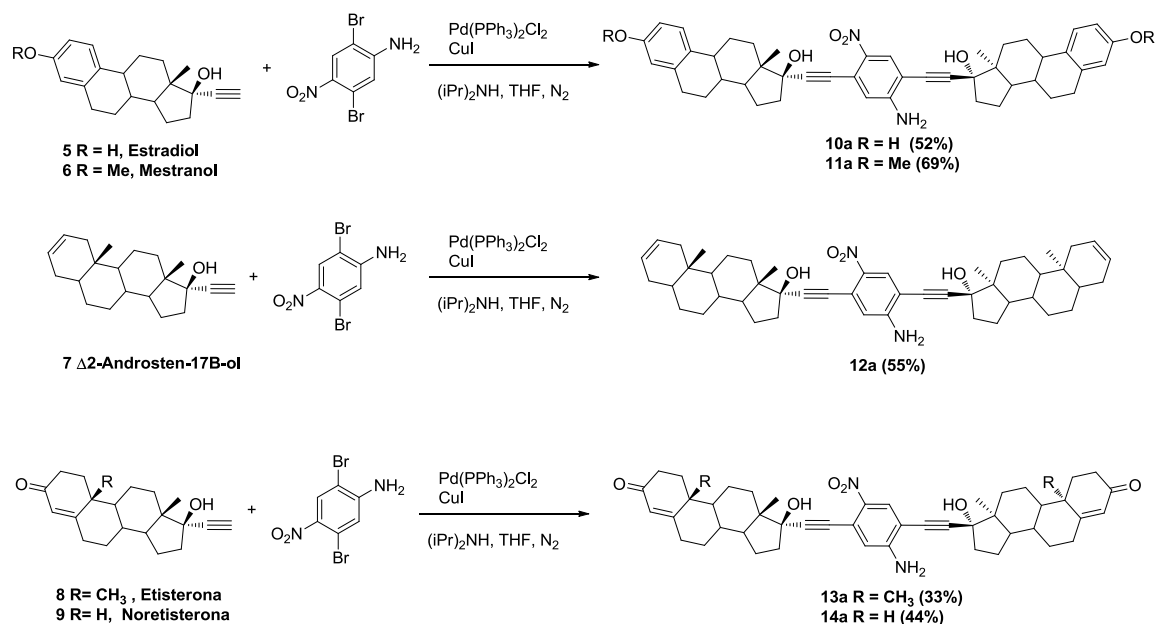
Para la síntesis de los rotores moleculares esteroidales, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento de Sonogashira entre la 2,5-dibromo-4-nitroanilina y una serie de 17- $\alpha$ -etinilesteroides. En todos los casos, además del rotor molecular, se obtienen como subproductos el proveniente de la reacción de monoacoplamiento y el de la reacción de homoacoplamiento (**Esquema 2**).



Esquema 2. Reacciones de acoplamiento efectuadas y productos obtenidos de cada una de ellas

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los rotores sintetizados fueron obtenidos con rendimientos moderados, que van del 33 hasta un 70%.



Esquema 3. Reacciones efectuadas para la síntesis de los rotores moleculares y rendimientos obtenidos

A manera de resumen, se presenta una tabla con los rendimientos de los productos de cada una de las reacciones efectuadas, así como los datos de punto de fusión de los rotores sintetizados

Estátor	Rendimiento rotor molecular (%)	Rendimiento monoacoplamiento (%)	Rendimiento homoacoplamiento (%)	Punto de fusión rotor molecular (°C)
<b>5</b>	52	6	5	>192
<b>6</b>	69	29	10	>195
<b>7</b>	55	13	9	>210
<b>8</b>	33	42	10	>215
<b>9</b>	44	36	10	>210

Tabla 2. Datos de rendimientos de productos, subproductos y puntos de fusión de los rotores sintetizados.

Los rendimientos obtenidos son moderados, en algunos casos, debido a dificultades en la purificación por columna, ya que se observó cierta inestabilidad de los compuestos en disolución y el rendimiento corresponde al aislado. Otra explicación para los rendimientos que se presentan, en el caso de los compuestos derivados de noretisterona y etisterona, es que la materia

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

prima es poco soluble en el disolvente usado para llevar a cabo la reacción, lo cual disminuye la conversión. En estos dos casos se recuperó una fracción de materia prima.

No es posible establecer el intervalo de temperaturas correspondientes al punto de fusión ya que los productos descomponen, además de ser sólidos amorfos.

### 4.4 Caracterización

La caracterización de los rotores moleculares se realizó mediante las técnicas: espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas.

#### 4.4.1 Espectroscopía de infrarrojo

Otra técnica que fue utilizada para caracterizar a los compuestos sintetizados es la espectroscopía infrarroja, ya que las moléculas presentan diferentes grupos funcionales que pueden ser identificados mediante esta técnica.

A continuación se muestra el espectro de infrarrojo por ATR para el rotor con noretisterona como estator (**14a**).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

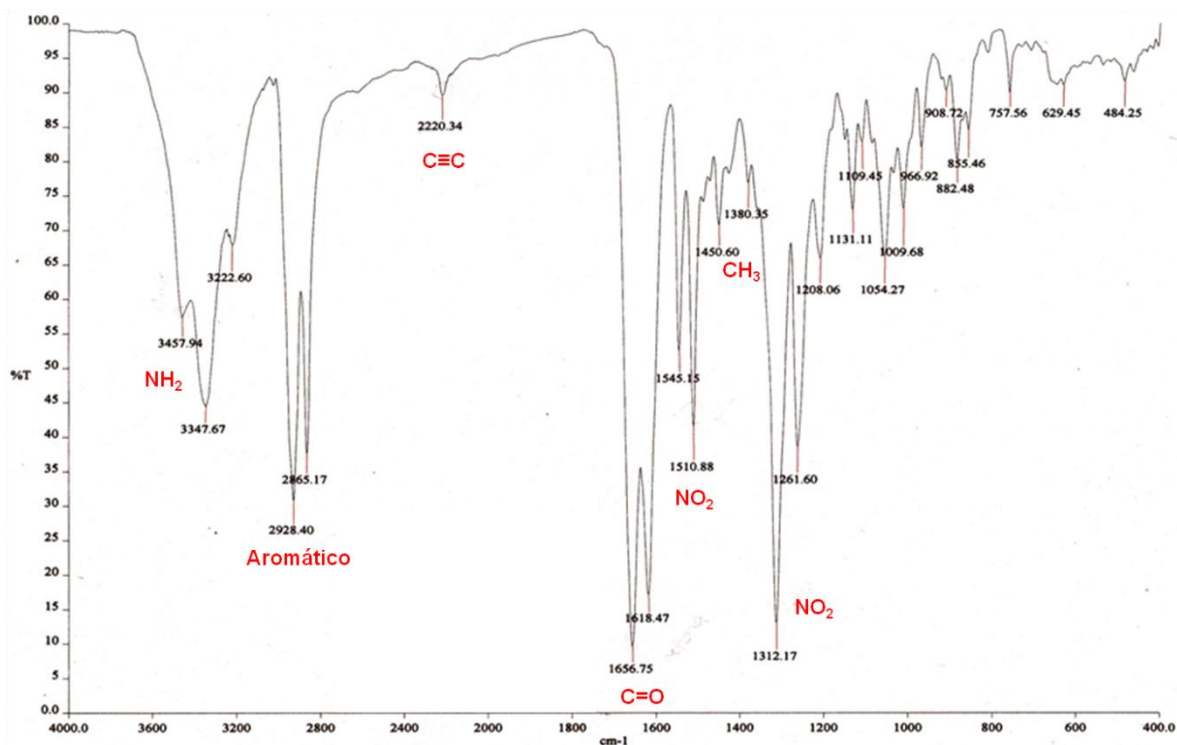


Figura 17. Espectro de infrarrojo correspondiente al rotor 14a

Esta técnica permite conocer de una manera sencilla si se formó el rotor. Por ejemplo, en el caso del rotor **14a** se puede observar en el espectro la presencia de un grupo alquino como una banda en  $2220\text{ cm}^{-1}$  de baja intensidad debida al eje del rotor. Además, se observan entre  $2800\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$  las señales que evidencian la presencia de carbonos aromáticos del núcleo, cuya presencia se confirma con las dos señales finas e intensas en  $1510$  y  $1312\text{ cm}^{-1}$  debidas al grupo nitro y la banda característica de una amina primaria en  $3457\text{ cm}^{-1}$  y otra más intensa en  $3347\text{ cm}^{-1}$ .

Finalmente, se observan dos señales provenientes de dos grupos funcionales que se encuentran en el estéril esteroidal, una muy evidente por ser una señal intensa y fina en  $1656\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la cetona del anillo A del esteroide y un par de señales poco intensas en  $1450$  y  $1380\text{ cm}^{-1}$  debidas al esqueleto alifático y a los grupos  $\text{CH}_3$  respectivamente.

En los espectros de todos los compuestos se observan de forma constante las señales de los grupos que se encuentran en el núcleo y la del eje alquino; además los espectros de los rotores derivados de la etisterona y noretisterona son muy parecidos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.4.2 Resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Las señales representativas que permiten confirmar la presencia del rotor molecular son las correspondientes a los átomos del núcleo, además de ciertas señales características de cada esteroide. A continuación se presenta el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del rotor **14a** derivado de la noretisterona, que ha sido tomado como ejemplo para mostrar las señales que permiten confirmar la presencia del rotor molecular (**Figura 18**).

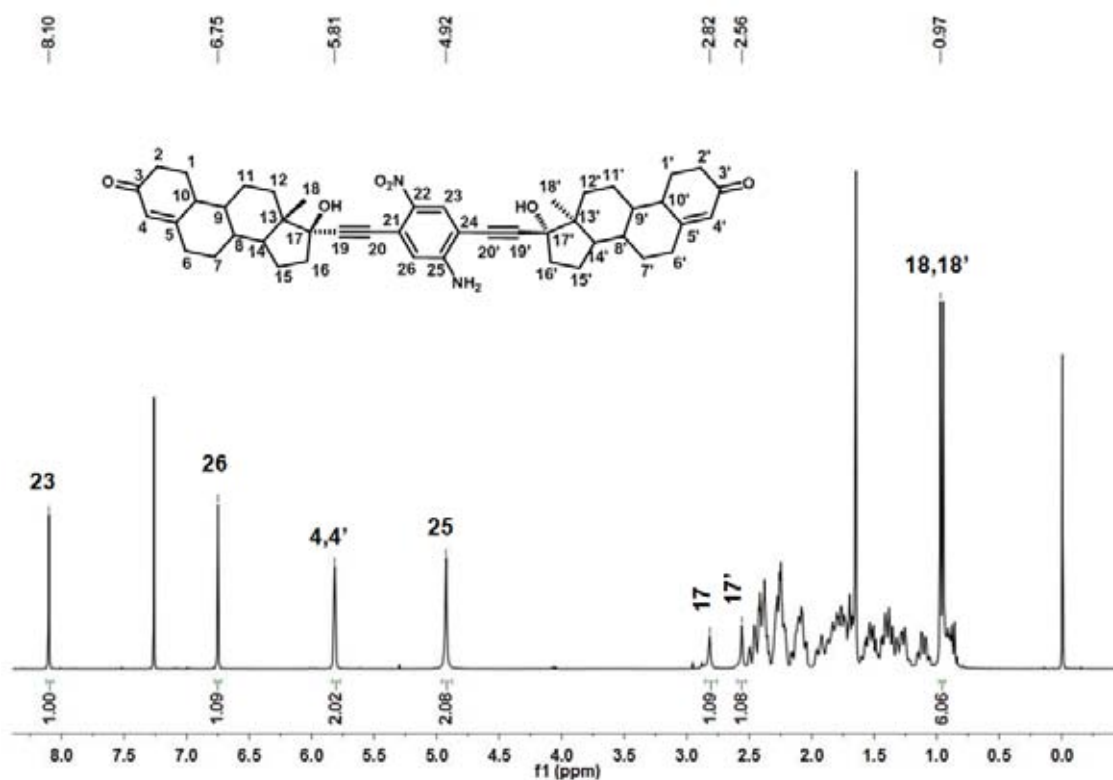


Figura 18. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  correspondiente al rotor **14a**

Para el caso de los rotors, las señales más relevantes son las que provienen de los hidrógenos del núcleo, ya que son señales simples que pueden ser fácilmente identificadas en la zona aromática. En este caso se observa que el hidrógeno *orto* al grupo nitro (H-23) tiene el mayor desplazamiento químico, de 8.10, ppm lo que resulta lógico por estar junto a un grupo electroattractor; por su parte el hidrógeno de la posición H-26 presenta un menor desplazamiento químico, de 6.75 ppm, por estar cerca de un grupo donador. La última señal característica que confirma la presencia del núcleo es la debida a los



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

hidrógenos del grupo amino. Nuevamente una señal simple en 4.92 ppm, ya que no posee hidrógenos vecinos, que integra para dos hidrógenos.

Además de las señales del núcleo, existen otras que confirman la presencia del estatór y dependen del esteroide que haya sido empleado. En este ejemplo se puede observar la señal de los enlaces dobles del anillo A, en 5.81 ppm, como una señal simple que integra para dos hidrógenos. Otras señales características que aparecen son las de los grupos OH de las posiciones H-17 y 17' que, a diferencia del caso anterior, tienen desplazamientos químicos diferentes porque el ambiente químico de estos no es mismo, dado que uno se encuentra cerca del grupo nitro y el otro está cercano al grupo amino.

Finalmente, el último par de señales características es de los hidrógenos de los metilos de la posición H-18 y H-18', dos señales simples muy intensas que integran para 6 hidrógenos totales. Estas señales son las únicas que se logran diferenciar en la zona de campo alto.

Para continuar con la caracterización por RMN, se presenta el espectro de  $^{13}\text{C}$  del compuesto derivado de la noretisterona. Se muestra la zona que contiene las señales de los carbonos que permiten confirmar la presencia del rotor molecular. En el caso del espectro de  $^{13}\text{C}$ , dado que la molécula no es simétrica, es posible encontrar señales muy parecidas pertenecientes al esqueleto esteroideal.

Nuevamente las señales más relevantes son las correspondientes al núcleo. Con un mayor desplazamiento químico están las señales del carbono *ipso* al grupo nitro (C-22) en 151.5 ppm y la del carbono *orto* al mismo grupo (C-23) en 130.1 ppm. El carbono C-25 que soporta al grupo amino tiene una señal en 138.9 ppm y el carbono C-26 adyacente al carbono anterior a 118.0 ppm. Por otro lado, los carbonos que unen al núcleo con el eje: C-21 a una frecuencia más alta por estar *orto* a un grupo electroattractor en 120.3 ppm y C-24 a una menor frecuencia en 106.8 ppm por estar vecino a un grupo electrodonador.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

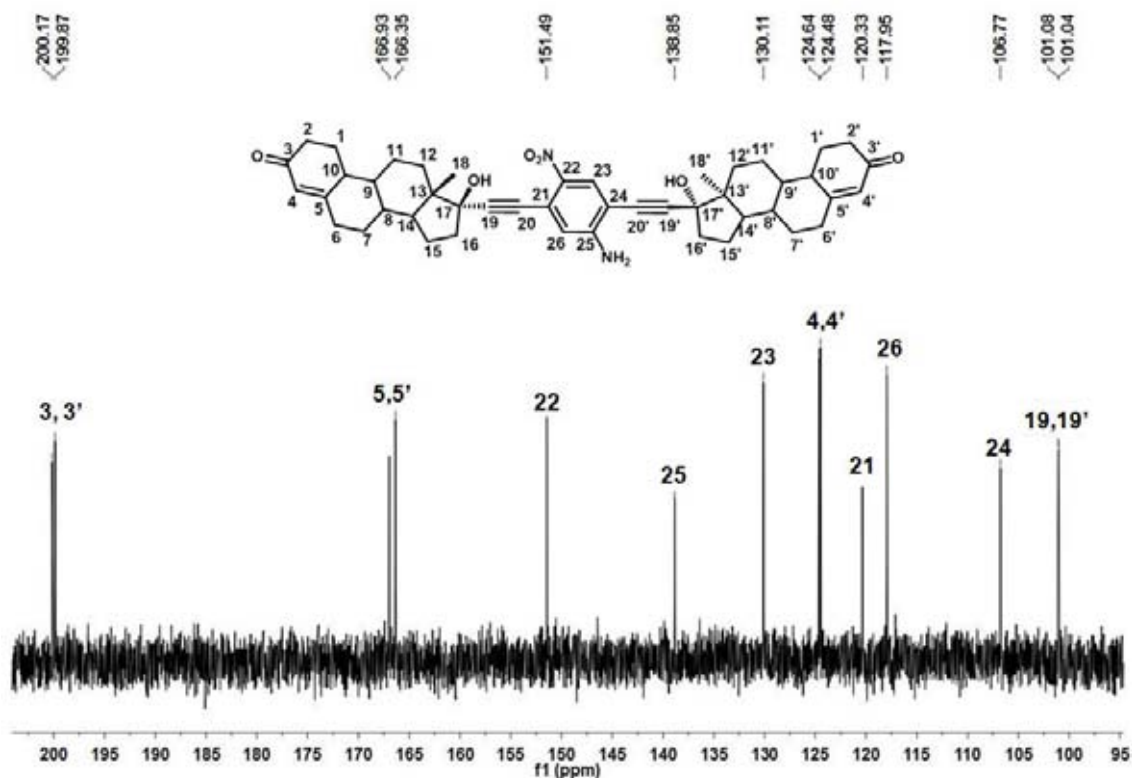


Figura 19. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  correspondiente al rotor **14a**

Las señales características del estator, específicamente del anillo A, son las dos señales cercanas a 200 ppm debido a los grupos carbonilo (C-3 y 3') además de las que corresponden a la insaturación del mismo anillo, es decir C-5, 5' en 166.9 y 166.4 ppm y las de C-4, 4' en 124.6 y 124.5 ppm. Finalmente, se puede observar cerca de 101 ppm dos señales que corresponden a los carbonos C-19 y 19' lo cual confirma la presencia del alquino que funge como eje del rotor molecular.

Se siguió el mismo procedimiento para la caracterización mediante resonancia magnética nuclear de todos los compuestos. La asignación completa se encuentra en la parte experimental y los espectros en el Anexo.

### 4.4.3 Espectrometría de masas

Como parte de la caracterización de los rotores sintetizados se hizo el análisis de espectrometría de masas de alta resolución HRMS (ESI-TOF) para también así identificar inequívocamente los compuestos obtenidos. Los resultados se muestran a continuación:

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Rotor	Encontrado para:	M <sup>+</sup> -OH (experimental)	M <sup>+</sup> -OH (calculado)	Error (ppm)
10a	C <sub>46</sub> H <sub>49</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	709.3637	709.3636	0.0964
11a	C <sub>48</sub> H <sub>53</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	737.3949	737.3949	0.0125
12a	C <sub>46</sub> H <sub>49</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	713.4681	713.4677	0.6043
13a	C <sub>48</sub> H <sub>61</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	759.4371	759.4368	0.4205
14a	C <sub>46</sub> H <sub>55</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	731.4057	731.4055	0.2550

Tabla 3. Resumen de resultados obtenidos en la caracterización de los rotores moleculares por la técnica de espectrometría de masas de alta resolución

Mediante espectrometría de masas se confirma que efectivamente se obtuvieron los 5 rotores moleculares deseados, encontrándose el correspondiente ión molecular de cada uno de los compuestos.

En todos los casos, el ión molecular encontrado está por debajo del valor del peso molecular en 17 unidades. Lo anterior se debe a la pérdida de un grupo OH, cabe mencionar que la pérdida de OH es común en los alcoholes.

### 5. PARTE EXPERIMENTAL

#### 5.1. Información de métodos, instrumentación y equipo

**Cromatografía en capa fina:** Las reacciones fueron monitoreadas de forma cualitativa mediante cromatografía en capa fina (CCF) en placas de aluminio cubiertas de sílice con adsorbente ALUGRAM<sup>®</sup> SIL G/UV254 de MACHEREY-NAGEL. Después de ser eluidas, las placas fueron visualizadas por exposición a luz UV y/o usando revelador de vainillina.

**Determinación de punto de fusión:** La determinación de punto de fusión de los compuestos se hizo en un equipo Barnstead Electrothermal 9300<sup>®</sup>. Las temperaturas mostradas están dadas en °C. No se efectuó la corrección de los mismos.

**Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN):** Los experimentos de RMN fueron realizados en espectrómetros Varian<sup>®</sup> Unity INOVA 300 y Varian<sup>®</sup> MR-400 respectivamente. Los valores de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento ( $J$ ), están dadas en Hertz (Hz). Los experimentos fueron realizados en solución, usando dos disolventes distintos. Se usó  $\text{CDCl}_3$  cuyas referencias son, para  $^1\text{H}$  relativa a tetrametilsilano (TMS) en 7.26 ppm y 77.16 ppm en  $^{13}\text{C}$ . Se empleó además acetona- $\text{d}_6$ , con referencias de 206.3 y 29.8 ppm para el caso de  $^{13}\text{C}$ , para  $^1\text{H}$  se usó 2.1 y 2.8 ppm.

**Espectrómetro de Infrarrojo:** Los espectros de infrarrojo se efectuaron en un espectrofotómetro de FTIR / FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer<sup>®</sup>. Técnica de preparación de muestra: Reflectancia totalmente atenuada (ATR). Los valores obtenidos están dados en  $\text{cm}^{-1}$ .

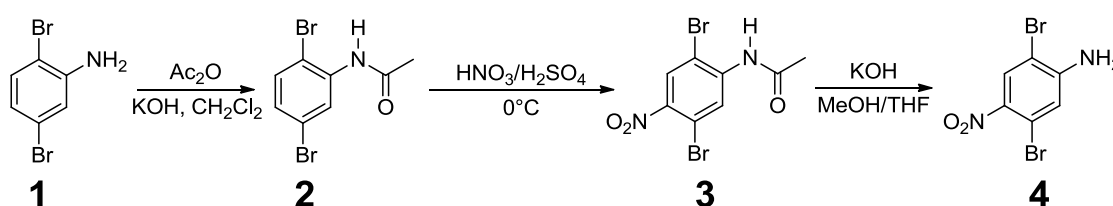
**Espectrómetro de Masas:** Los experimentos de espectrometría de masas de alta resolución se hicieron en un equipo Agilent Technologies MS TOF.

## PARTE EXPERIMENTAL

**Disolventes:** Todos los disolventes empleados para reacciones y purificación se utilizaron destilados. Para el THF usado en las reacciones de acoplamiento, este fue destilado y secado con sodio metálico y benzofenona como indicador.

### 5.2 Síntesis del núcleo de *p*-nitroanilina

La síntesis de la 2,5-dibromo-4-nitroanilina, que será usada como núcleo, se llevó a cabo mediante la siguiente ruta sintética, la cual consistió en 3 pasos: protección de la amina formando la amida correspondiente, nitración del anillo y posterior hidrólisis de la amida.



Esquema 4. Propuesta de síntesis del núcleo de *p*-nitroanilina

#### 5.2.1 Síntesis de *N*-(2,5-dibromofenil)acetamida

A una disolución de 2,5-dibromoanilina (10 mmol, 2.51 g), anhídrido acético (30 mmol, 2.8 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se adicionó lentamente una disolución acuosa de KOH (2 g/2 mL H<sub>2</sub>O). La mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo hasta el consumo de las materias primas. El monitoreo se realizó mediante cromatografía en capa fina. Terminada la reacción, ésta se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado obtenido se aísla mediante filtración al vacío. El sólido resultante se lavó con H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> frío. La purificación del producto se realizó mediante cromatografía en columna: 12 pulgadas de sílice gel usando un sistema de elución hexano/acetona (4:1). El sólido resultante se recrystalizó nuevamente de etanol/acetona (1:1), obteniéndose un sólido blanco brillante con forma de escamas. (1.2323 g, rendimiento del 42%): punto de fusión 172-173 °C (literatura<sup>39</sup>, 173-175 °C) RMN, literatura<sup>39</sup> <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) [δ, ppm] 8.58 (br s, 1 H), 8.39 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.5, 139.0, 134.9, 129.1, 127.0, 121.8, 24.3.

## PARTE EXPERIMENTAL

---

### 5.2.2 Síntesis de *N*-(2,5-dibromo-4-nitrofenil)acetamida

Una solución de *N*-(2,5-dibromofenil)acetamida (17 mmol, 4.98 g) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL) se colocó en un matraz bola equipado con agitación magnética en un baño de hielo-NaCl-agua. Transcurridos 15 minutos se adicionó una mezcla de HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6:4, 20 ml) manteniendo la agitación constante y cuidando que la temperatura no rebase los 0°C durante una 1 h. Posterior a ese tiempo, el crudo de reacción se vertió sobre una mezcla hielo-agua, el precipitado formado se aisló por filtración a vacío. El sólido obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 25 mL), KOH al 10% (2 x 25 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 25mL). La combinación de porciones orgánicas se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se recrystalizó de etanol/acetona (1:1). La apariencia final del producto es un sólido color amarillo. (5.0990 g, rendimiento del 89%): punto de fusión 180-181 °C (literatura<sup>39</sup>, 180-182 °C) RMN, literatura<sup>39</sup> <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [δ, ppm] 8.95 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 2.31 (s, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [δ, ppm] 168.6, 144.3, 140.1, 129.7, 125.9, 115.8, 110.6, 25.3.

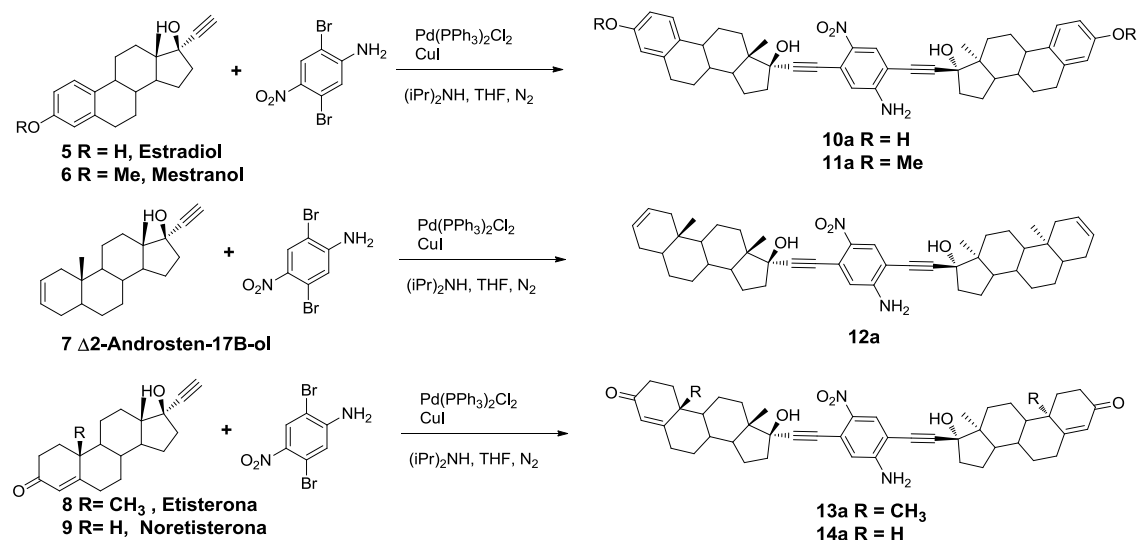
### 5.2.3 Síntesis de 2,5-dibromo-4-nitroanilina

A una disolución de *N*-(2,5-dibromonitrofenil)acetamida (6 mmol, 2.00g) en THF/MeOH (1:1, 100 mL) se adicionó KOH (0.50 g) bajo agitación magnética a temperatura ambiente hasta desaparición de materias primas. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, ésta se detuvo adicionando 100 mL de H<sub>2</sub>O. El precipitado formado, se aisló por filtración al vacío y se lavó con H<sub>2</sub>O. La purificación del producto obtenido se realizó mediante recrystalización de EtOH/acetona. Se obtuvo un sólido cristalino color amarillo. (1.46 g, rendimiento del 82%): punto de fusión 181-182 °C (literatura<sup>39</sup>, 181-183 °C) RMN, literatura<sup>39</sup> <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) [δ, ppm] 8.91 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.73 (br s, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) [δ, ppm] 151.3, 135.9, 131.1, 118.2, 115.5, 104.1.

# PARTE EXPERIMENTAL

## 5.3 Síntesis de los rotores moleculares

Los rotores moleculares se obtuvieron mediante reacciones de acoplamiento de Sonogashira, entre el núcleo previamente sintetizado y los 17- $\alpha$  etinilesteroides correspondientes, de acuerdo al siguiente esquema.



Esquema 5. Propuesta de síntesis de los rotores moleculares usando condiciones de acoplamiento cruzado tipo Sonogashira.

### 5.3.1 Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de Sonogashira

*Tratamiento previo:* Las materias primas se colocaron en una bomba de alto vacío durante 2h previas al inicio de la reacción. Los catalizadores de CuI y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se mantuvieron en la estufa a una temperatura de 40°C.

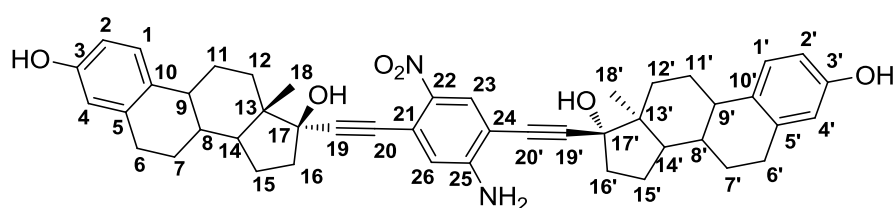
A una disolución de 2,5-dibromo-4-nitroanilina (2 mmol), 17 $\alpha$ -etinilesteroides (1 mmol) en THF seco (60 mL) bajo atmósfera inerte y en ultrasonido se adicionó CuI (0.2 mmol, 40 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mmol, 70 mg). Cuando la mezcla de reacción se encontró homogénea, se adicionó gota a gota (iPr)<sub>2</sub>NH (3 mL) y se llevó a temperatura de reflujo manteniendo las condiciones anhidras hasta desaparición de las materias primas. El monitoreo de la reacción se efectuó mediante cromatografía en capa fina.

## PARTE EXPERIMENTAL

Cuando no se observó materia prima en la mezcla de reacción, ésta se detuvo al llevar a temperatura ambiente y evaporar el disolvente a sequedad. El crudo de reacción obtenido se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) y se lavó con disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 x 25 mL). El extracto orgánico final se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a sequedad. La purificación del producto se efectuó mediante cromatografía en columna usando un sistema de elución inicial de hexano, al cual se le aumenta de forma gradual la polaridad con acetato de etilo.

### 5.3.2 Síntesis de 2,5-bis(17 $\alpha$ -etinilestradiol)-4-nitroanilina.

#### Compuesto 10a

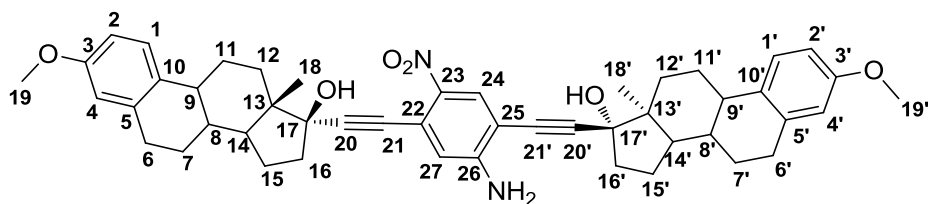


Sólido cristalino color amarillo, rendimiento 67%, punto de fusión (AcOEt): mayor a 192 °C, FTIR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3330 (OH), 2224 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1620 ( $\text{NH}_2$ ), 1510 ( $\text{NO}_2$ ), 1310 ( $\text{NO}_2$ ), 1238 (Ph-OH).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, acetona- $d_6$ ) [ $\delta$ , ppm]: 8.05 (s, 1H, H-23), 7.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H, OH-3, OH-3'), 7.10 (dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 2H, H-1, H-1'), 6.95 (s, 1H, H-26), 6.59 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 2H, H-2, H-2'), 6.53 (s, 2H, H-4, H-4'), 6.10 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ -25), 4.74 (s, 1H, OH-17), 4.57 (s, 1H, OH-17'), 0.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ -18,  $\text{CH}_3$ -18').  $^{13}\text{C}$ -RMN (100.52 MHz, Acetona- $d_6$ ) [ $\delta$ , ppm]: 156.0 (C-3), 153.8 (C-22), 138.4 (C-25), 131.9 (C-10), 130.4 (C-23), 129.6 (C-5), 129.4 (C-5'), 127.0 (C-1), 121.3 (C-21), 118.6 (C-26), 116.0 (C-14), 113.6 (C-2), 102.7 (C-19), 82.3 (C-20), 80.6 (C-17), 80.2 (C-20'), 50.9 (C-14), 50.3 (C-14'), 48.7 (C-13), 48.4 (C-13'), 44.6 (C-9), 44.5 (C-9'), 40.7 (C-8), 40.0 (C-16), 39.9 (C-16'), 34.2 (C-12), 33.9 (C-12'), 28.3 (C-7), 28.2 (C-7'), 27.4 (C-11), 23.6 (C-15), 13.3 (C-18). HRMS (ESI-TOF), Encontrado para  $[\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5]^+$ : 709.3637 ( $\text{M}^+-17$ )



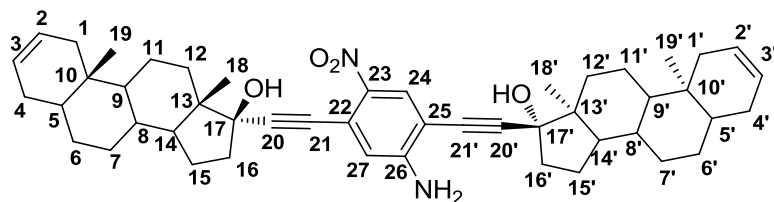
## PARTE EXPERIMENTAL

### 5.3.3 Síntesis de 2,5-bis(mestranol)-4-nitroanilina. Compuesto 11a



Sólido cristalino color amarillo, rendimiento 63%, punto de fusión (AcOEt): mayor a 195° C, FTIR (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3471(NH<sub>2</sub>), 3362 (OH), 2223 (C≡C), 1614 (NH<sub>2</sub>), 1498 (NO<sub>2</sub>), 1303 (NO<sub>2</sub>), 1250 (MeO), <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [δ, ppm] 8.29 (s, 1H, H-24), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-1, H-1'), 6.86 (s, 1H, H-27), 6.69 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 2H, H-2, H-2'), 6.61 (d, J = 2.6 Hz, H-4, H-4'), 4.81 (s, 2H, NH<sub>2</sub>-26), 3.77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>-19, OCH<sub>3</sub>-19'), 0.93 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-18'), <sup>13</sup>C-RMN (100.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [δ, ppm]: 157.5 (C-3), 148.7 (C-3), 139.4 (C-10), 138.1 (C-6), 132.7 (C-5), 130.5 (C-24), 126.5 (C-1), 119.9 (C-22), 118.7 (C-27), 113.9 (C-4), 111.6 (C-2), 106.7 (C-25), 100.9 (C-20), 82.03 (C-21), 80.8 (C-17), 55.3 (C-19), 48.0 (C-13), 43.5 (C-9), 39.6 (C-8), 39.1 (C-16), 33.1 (C-12), 29.9 (C-6), 27.4 (C-7), 26.6 (C-11), 23.1 (C-15), 13.0 (C-18), HRMS (ESI-TOF) Encontrado para [C<sub>48</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>]: 737.3949 (M<sup>+</sup>-17)

### 5.3.4 Síntesis de 2,5-bis(17α-etinil-2-androsten-17β-ol)-4-nitroanilina. Compuesto 12a

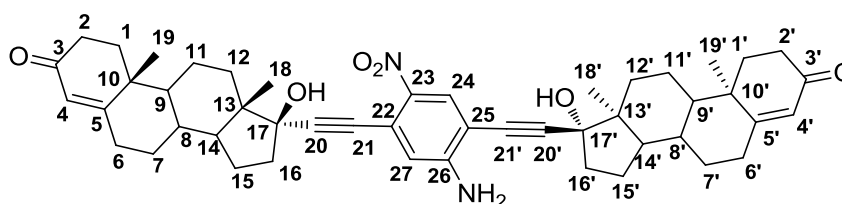


Sólido cristalino color amarillo, rendimiento 80%, punto de fusión (AcOEt): mayor a 210 °C, FTIR (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3486 (OH), 3392 (NH<sub>2</sub>), 3025 (C=C), 2216 (C≡C), 1615 (NH<sub>2</sub>), 1510 (NO<sub>2</sub>), 1305 (NO<sub>2</sub>), <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [δ, ppm]: 8.12 (s, 1H, H-24), 6.81 (s, 1H, H-27), 5.58 (m, 4H, H-2, H-2', H-3, H-3'), 5.30 (s, 2H, NH<sub>2</sub>-26), 3.91 (s, 1H, OH-17), 3.04 (s, 1H, OH-17'), 0.90 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-

## PARTE EXPERIMENTAL

19, CH<sub>3</sub>-19'), 0.78 (d,  $J = 5.7$  Hz, CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-18'). <sup>13</sup>C-RMN (100.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ $\delta$ , ppm]: 152.0 (C-23), 138.5 (C-26), 129.9 (C-24), 125.9 (C-3), 125.8 (C-2), 120.4 (C-22), 118.0 (C-27), 106.9 (C-25), 101.8 (C-20), 101.5 (C-20'), 82.2 (C-21), 80.5 (C-17), 80.1 (C-17'), 79.6 (C-21'), 53.6 (C-9), 53.5 (C-9'), 51.0 (C-14), 50.5 (C-14'), 47.5 (C-13), 47.3 (C-13'), 45.8 (C-1), 41.4 (C-5), 39.7 (C-16), 39.4 (C-10), 36.3 (C-8), 34.7 (C-6), 33.4 (C-12), 33.0 (C-12'), 31.3 (C-7), 30.3 (C-4), 23.3 (C-15), 20.6 (C-11), 13.0 (C-19), 11.7 (C-18). HRMS (ESI-TOF): Encontrado para [C<sub>46</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>]: 713.4681 (M<sup>+</sup>-17)

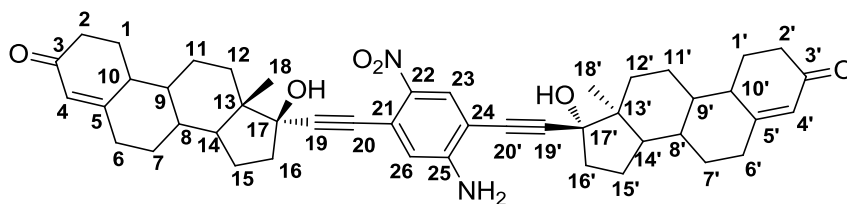
### 5.3.5 Síntesis de 2,5-bis(17 $\alpha$ -etisterona)-4-nitroanilina. Compuesto 13a



Sólido cristalino color amarillo, rendimiento 33%, punto de fusión (AcOEt): mayor a 215 °C, FTIR (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3460 (NH<sub>2</sub>), 3334 (OH), 2222 (C $\equiv$ C), 1618 (C=O), 1505 (NO<sub>2</sub>), 1310 (NO<sub>2</sub>). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ $\delta$ , ppm] : 8.09 (s, 1H, H-24), 6.74 (s, 1H, H-27), 5.70 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H, H-4, H-4'), 5.06 (s, 2H, NH<sub>2</sub>-26), 3.37 (s, 1H, OH-17), 2.93 (s, 1H, OH-17'), 1.18 (d,  $J = 7.6$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-19, CH<sub>3</sub>-19'), 0.94 (d,  $J = 9.5$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-18'). RMN de <sup>13</sup>C (100.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ $\delta$ , ppm]: 200.1 (C-3), 199.7 (C-3'), 172.0 (C-5), 171.3 (C-5'), 151.9 (C-23), 138.7 (C-26), 130.2 (C-24), 124.0 (C-4), 123.9 (C-4'), 120.5 (C-22), 118.1 (C-27), 106.9 (C-25), 101.3 (C-20), 101.2 (C-20'), 82.5 (C-21), 80.4 (C-17), 80.1 (C-21'), 53.4 (C-9), 53.3 (C-9'), 50.6 (C-14), 50.0 (C-14'), 47.6 (C-13), 47.3 (C-13'), 39.5 (C-16), 39.0 (C-16'), 38.8 (C-10), 36.4 (C-8), 35.7 (C-1), 34.0 (C-2), 33.2 (C-12), 33.0 (C-12'), 32.9 (C-6), 32.8 (C-6'), 31.6 (C-7), 23.4 (C-15), 20.9 (C-11), 17.5 (CH<sub>3</sub>-19), 13.0 (CH<sub>3</sub>-18). HRMS (ESI-TOF) Encontrado para [C<sub>48</sub>H<sub>61</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>]: 759.4371 (M<sup>+</sup>-17).

## PARTE EXPERIMENTAL

### 5.3.6 Síntesis de 2,5-bis(17 $\alpha$ -noretisterona)-4-nitroanilina. Compuesto 14a



Sólido cristalino color amarillo, rendimiento 44%, punto de fusión (AcOEt): mayor a 210 °C. FTIR (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3458 (NH<sub>2</sub>), 3347 (OH), 2220 (C≡C), 1657 (C=O), 1511(NO<sub>2</sub>), 1312 (NO<sub>2</sub>). 1H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ $\delta$ , ppm] : 8.11 (s, 1H, H-23), 6.75 (s, 1H, H-26), 5.82 (s, 2H, H-4, H-4'), 4.93 (s, 2H, NH<sub>2</sub>-25), 2.82 (s, 1H, OH-17), 2.56 (s, 1H, OH-17'), 0.96 (d, J = 8.5 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-18, CH<sub>3</sub>-18'). RMN de <sup>13</sup>C (100.52 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ $\delta$ , ppm]: 200.3 (C-3), 200.0 (C-3'), 167.1 (C-5), 166.5 (C-5'), 151.6 (C-22), 139.0 (C-25), 130.3 (C-23), 124.8 (C-4), 124.7 (C-4'), 120.5 (C-21), 118.1 (C-26), 106.9 (C-24), 101.3 (C-19), 101.2 (C-19'), 82.6 (C-20), 80.6 (C-17), 80.5 (C-17'), 80.2 (C-20'), 50.0 (C-9), 49.4 (C-9'), 49.2 (C-14), 49.1 (C-14'), 47.8 (C-13), 47.7 (C-13'), 42.7 (C-10), 39.6 (C-16), 39.0 (C-16'), 36.6 (C-8), 35.6 (C-1), 33.2 (C-2), 32.8 (C-6), 30.8 (C-7), 26.7 (C-12), 26.6 (C-12'), 26.4 (C-11), 23.3 (C-15), 13.0 (C-18). HRMS (ESI-TOF) Encontrado para [C<sub>46</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 731.4057 (M<sup>+</sup>-17).

### 5.4 Evaluación

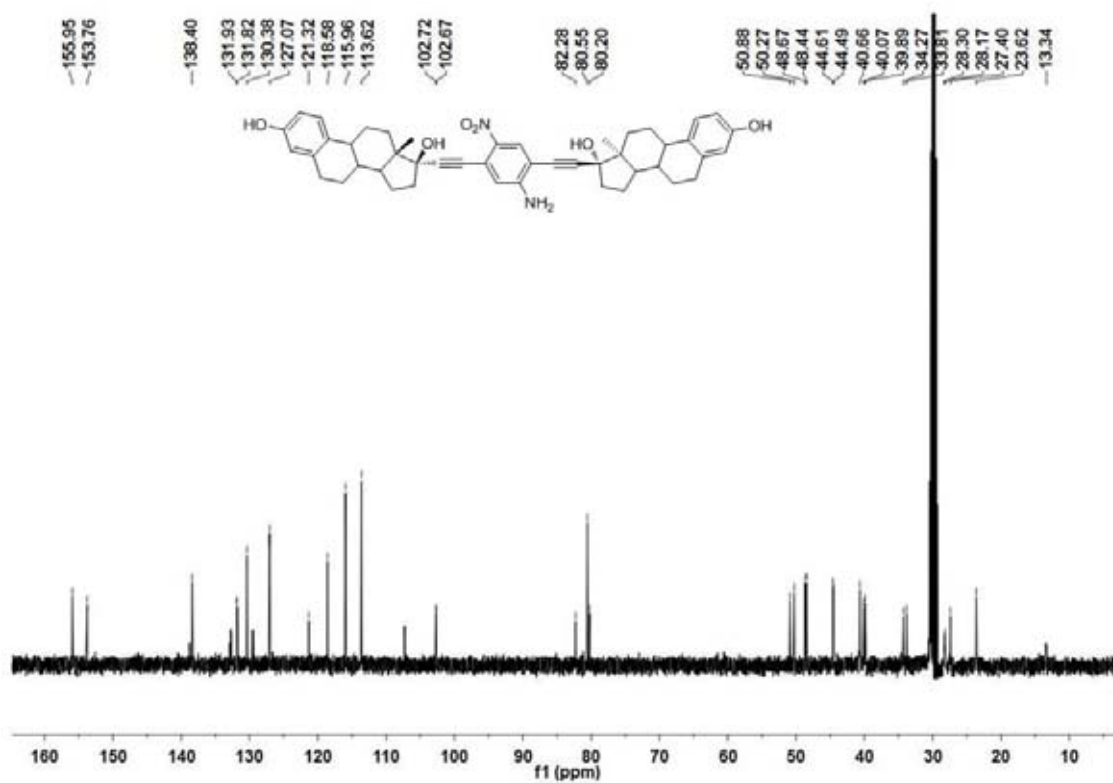
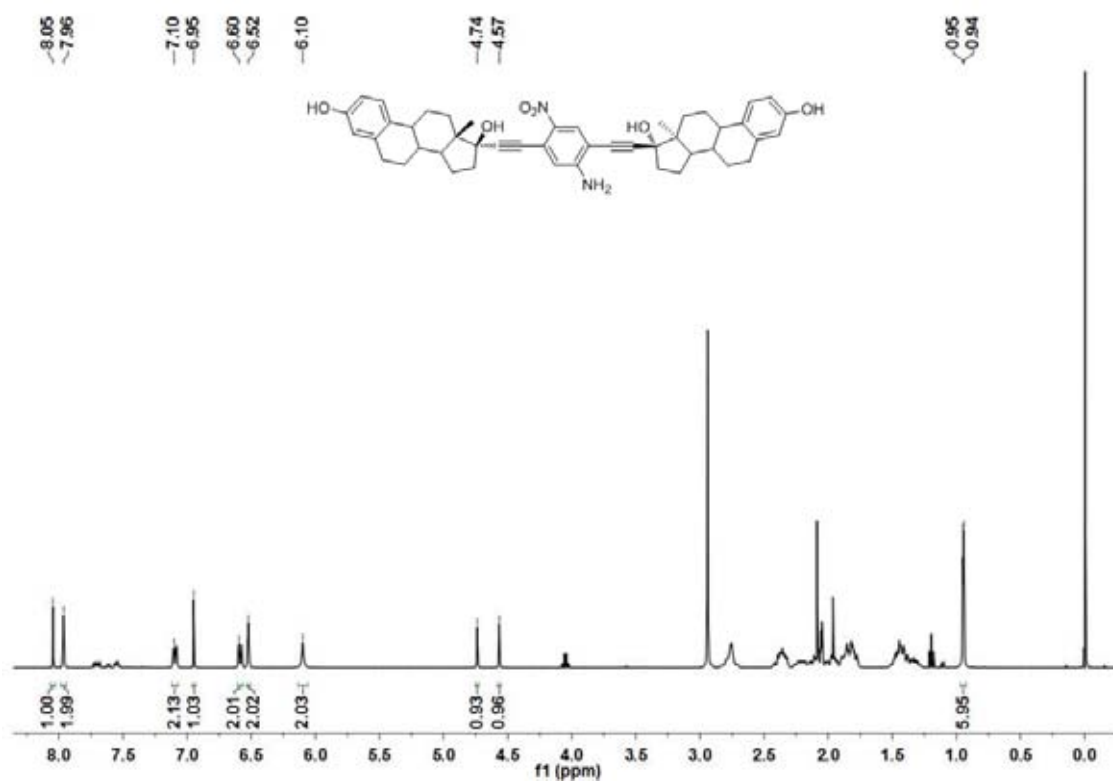
Para poder evaluar a los compuestos como cristales anfidinámicos, se requieren hacer estudios de cada rotor en el estado sólido. Hasta el momento aún se está trabajando en la obtención de cristales que permitan hacer los estudios de difracción de rayos X y de RMN de sólidos.

## CONCLUSIONES

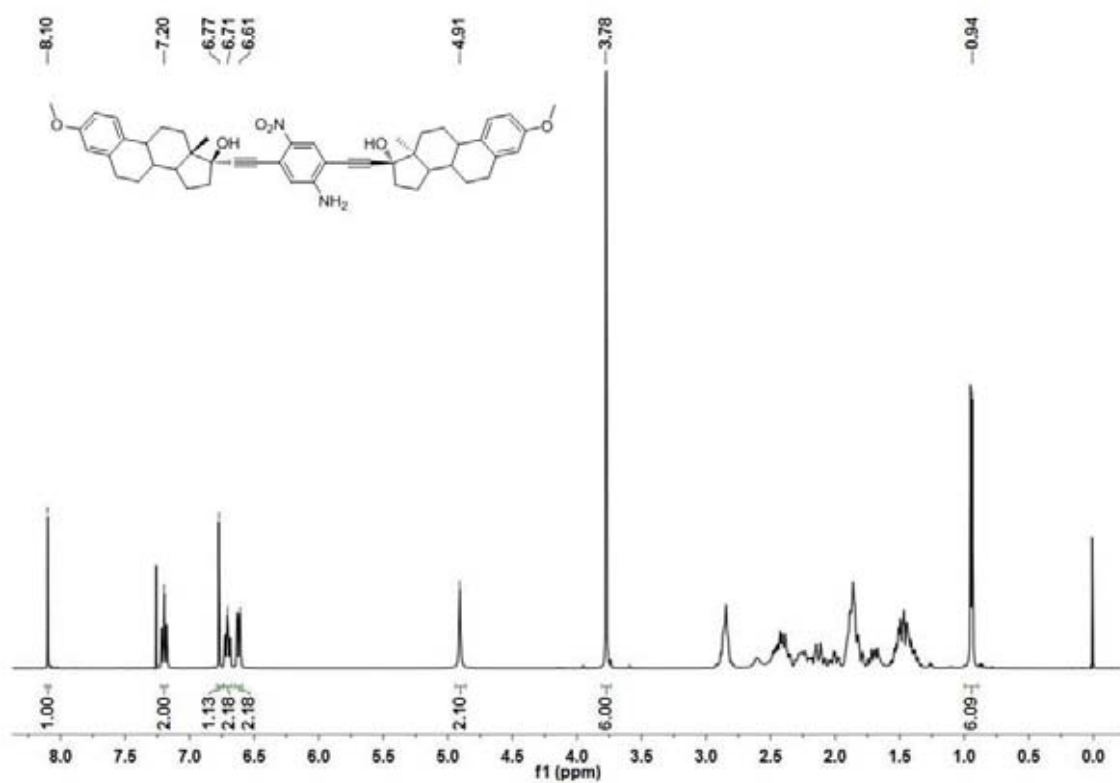
---

### 6. CONCLUSIONES

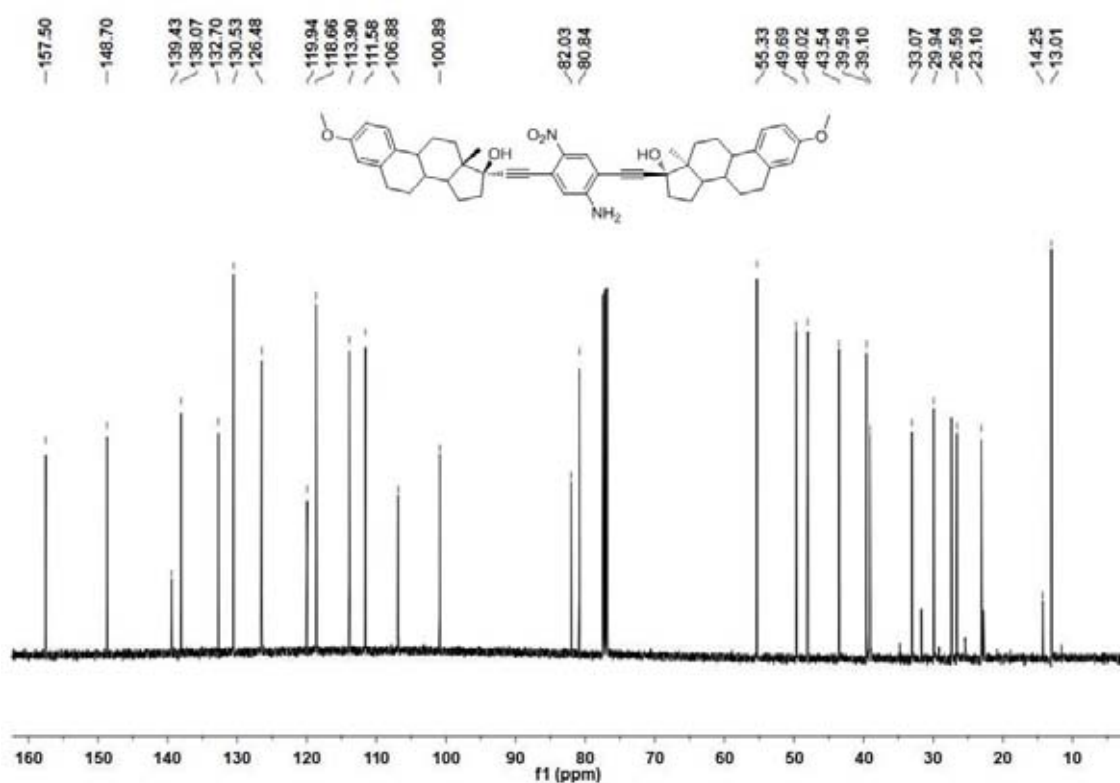
- ❖ Se diseñaron y sintetizaron 5 compuestos tipo rotor molecular conteniendo un núcleo de *p*-nitroanilina, usando los estóteos esteroidales: etinilestradiol (67 %), mestranol (63 %),  $\Delta$ 2-Androsten-17 $\beta$ -ol (80 %), etisterona (33 %) y noretisterona (44 %).
- ❖ Se sintetizó la 2,5-dibromo-4-nitroanilina
- ❖ Se utilizó la reacción de acoplamiento de Sonogashira como transformación clave para la obtención de los rotores moleculares.
- ❖ Se caracterizaron los intermediarios y productos utilizando técnicas espectroscópicas y espectrométricas.
- ❖ Con base en el diseño efectuado se espera que las moléculas posean una alta dinámica; sin embargo, se requiere cristalizar los compuestos para poder caracterizar la dinámica en estado sólido de los mismos.

7. ANEXO: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ 

# ANEXO

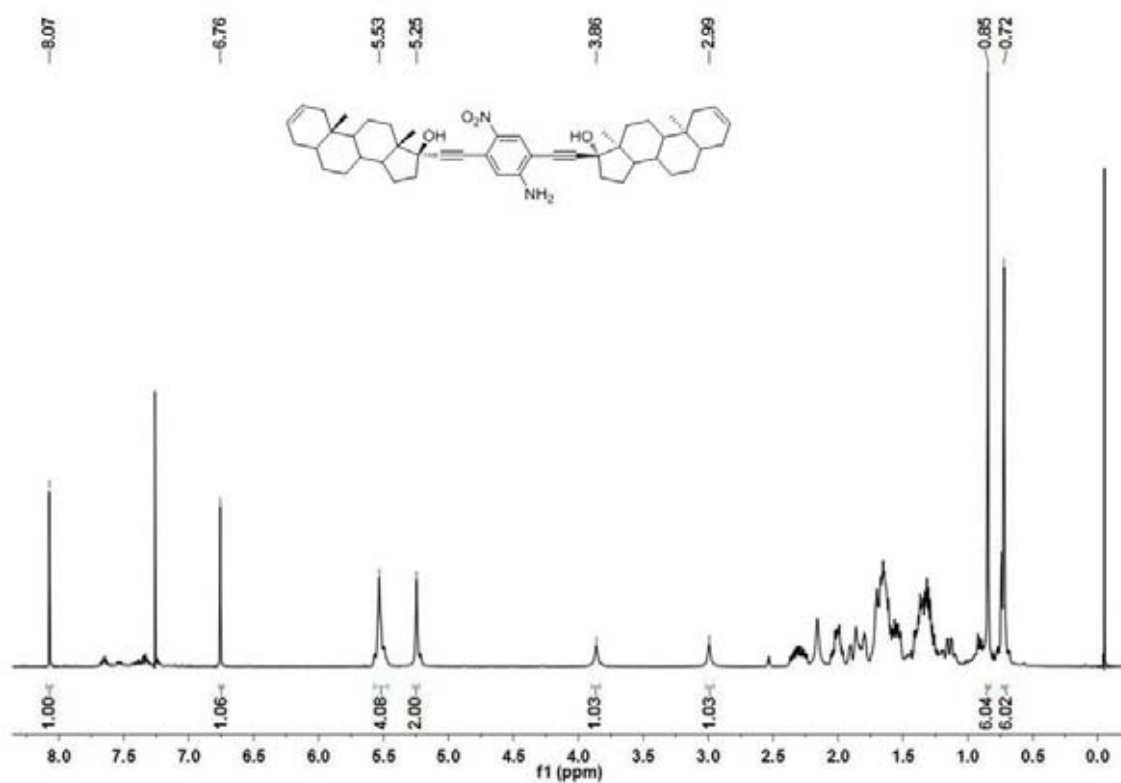


3. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para **11a** (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz)

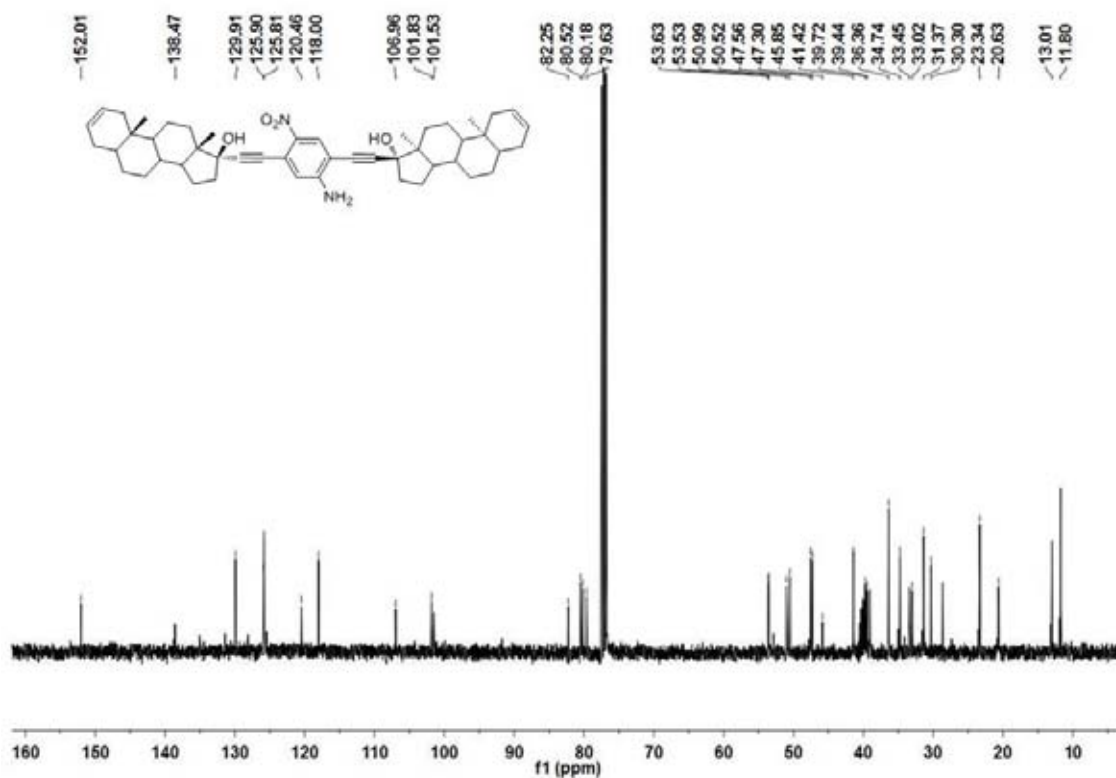


4. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C para **11a** (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz)

# ANEXO

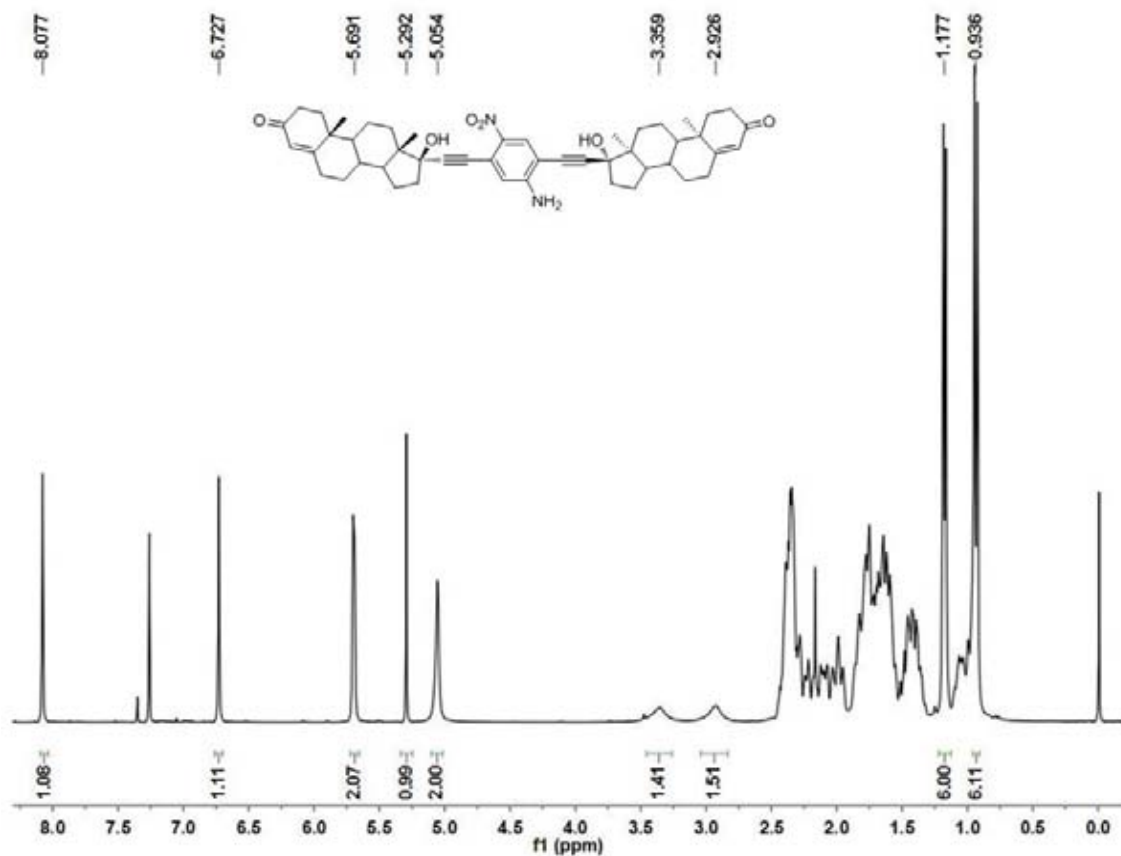


5. Espectro RMN-<sup>1</sup>H para 12a (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz)

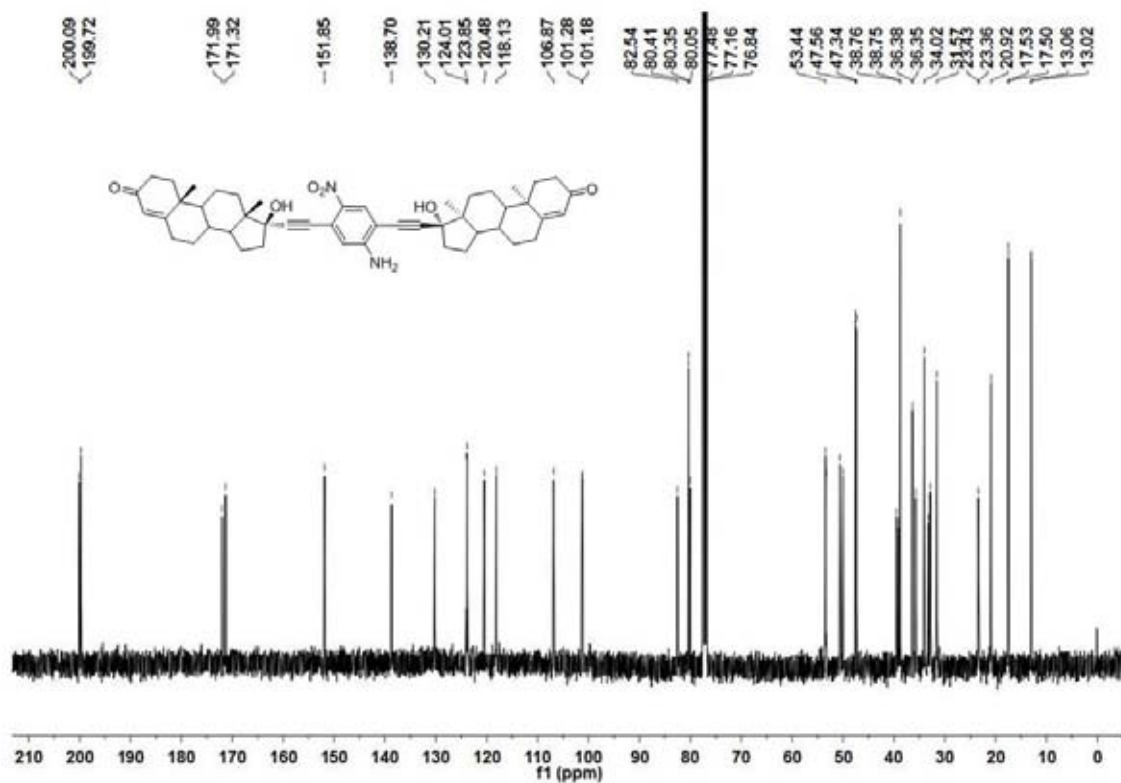


6. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C para 12a (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz)

# ANEXO



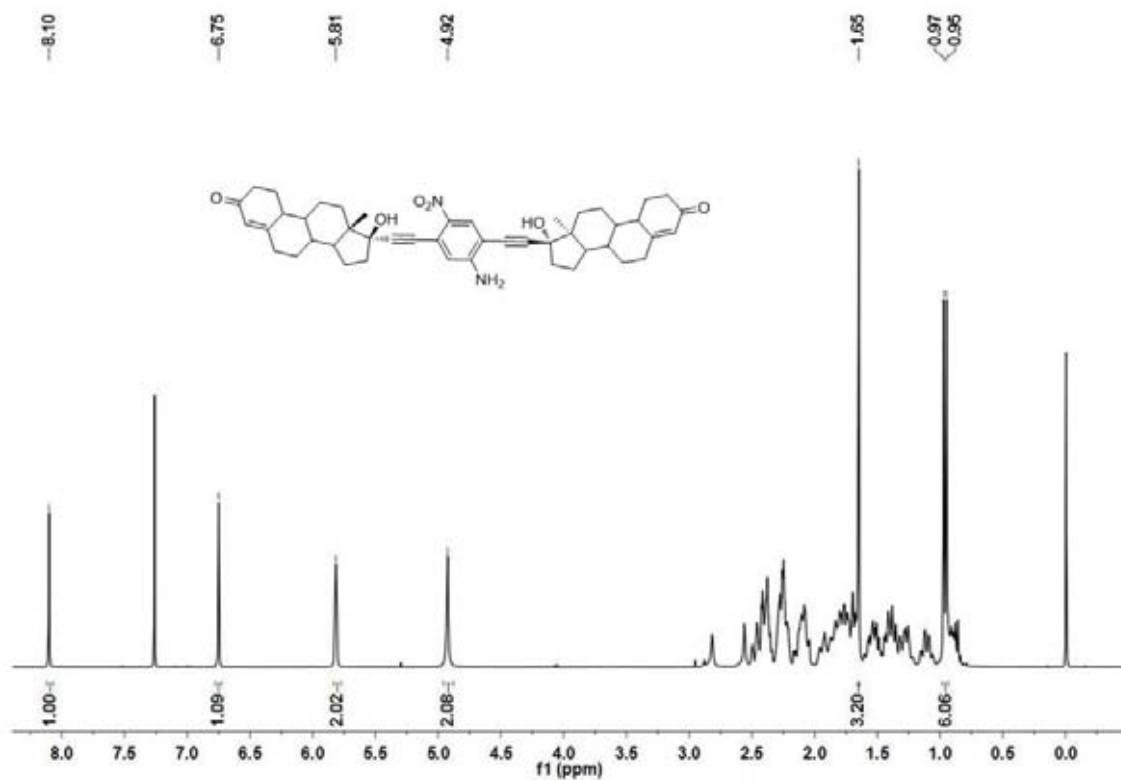
7. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  para **13a** ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz)



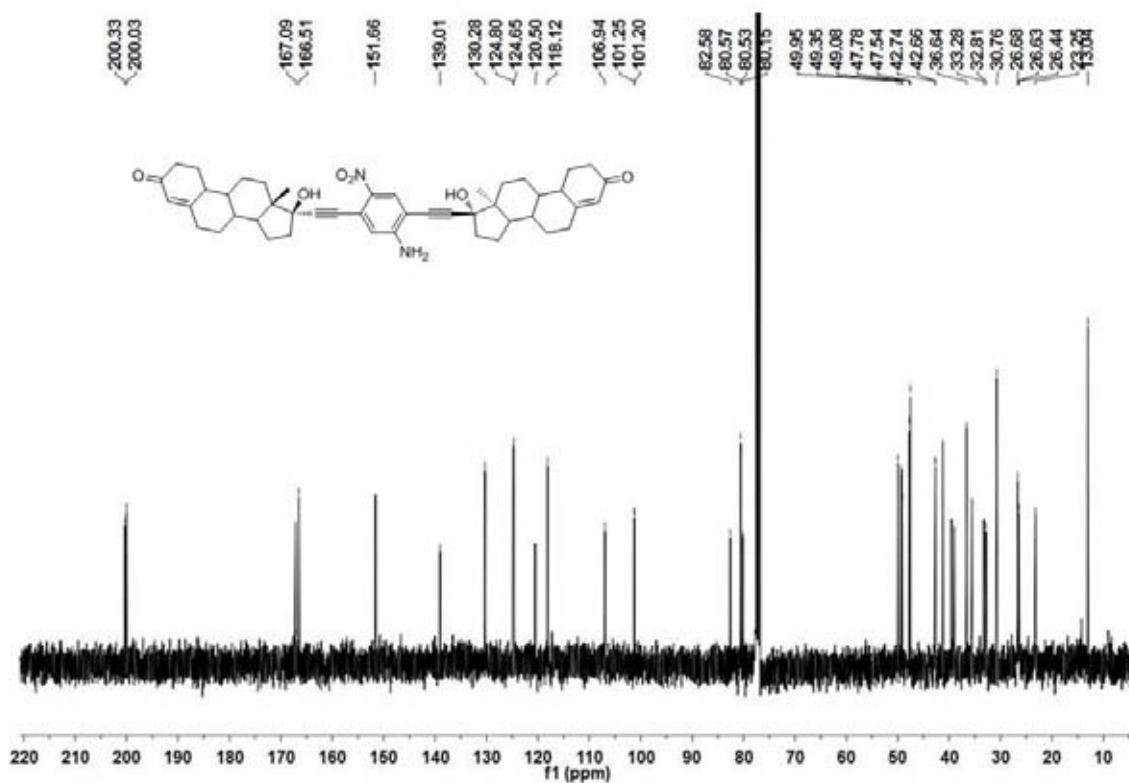
8 Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para **13a** ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz)



# ANEXO



9. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H para **14a** (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz)



10. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C para **14a** (CDCl<sub>3</sub> 400 MHz)

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Pérez, E., Maldonado J.L. *Entreciencias*, **2013**, 1, 1, 29-48.
- <sup>2</sup> Freitas, R. A.J. *Comput. Theor. Nanosci*, **2005**, 2, 1–25.
- <sup>3</sup> . Arcos-Ramos, R.; Rodriguez-Molina, B.; Romero, M.; Méndez-Stivalet, J.M.; Ochoa, M.E.; Ramírez-Montes, P.I.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M.A.; Farfan, N., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 6887–6894.
- <sup>4</sup> Rodriguez-Molina, B., Ochoa, M.E., Farfán, N., Santillan, R., García-Garibay, M.A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8554–8565.
- <sup>5</sup> Kay, E. R.; Leigh, D. A.;Zerbetto F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 172–191.
- <sup>6</sup> Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española* (22ª Ed.). Consultado en <http://www.rae.es/rae.html>.
- <sup>7</sup> Balzani, V. *Molecular Devices and Machines, A Journey into the Nano World*, WILEY- VCH, 1a Ed., Germany, 2003, ISBN 3-527-30506-8.
- <sup>8</sup> Vogelsberg C.S.; Garcia-Garibay M.A. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 1892–1910.
- <sup>9</sup> “There’s Plenty of Room at the Bottom” [www.its.caltech.edu/~feynman](http://www.its.caltech.edu/~feynman).
- <sup>10</sup> Dominguez, Z.; Dang, H.; Strouse M.J.; Garcia-Garibay M.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2398–2399.
- <sup>11</sup> Vives, G.; Kang,J.; Kelly, K.F.; Tour J.M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 24, 5602-5605.
- <sup>12</sup> Badjic, J.D.; Ronconi, C.M.; Stoddart, J. F.; Balzani, V.; Silvi, S.; Credi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1489-1499.
- <sup>13</sup> Zheng Y.B.; Hao, Q.; Yang, Y.; Kiraly, B.; *Journal of Nanophotonics* **2010**, 4, 042501.
- <sup>14</sup> B. K. Juluri, A. S. Kumar, Y. Liu, T. Ye, Y. W. Yang, A. H. Flood, L. Fang, J. F. Stoddart, P. S. Weiss; T. J. Huang; *ACS Nano*, **2009**, 3, 291-300.
- <sup>15</sup> K. Patel, S. Angelos, W. R. Dichtel, A. Coskun, Y. W. Yang, J. I. Zink, and J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2382-2383.
- <sup>16</sup> S. Saha, E. Johansson, A. H. Flood, H. R. Tseng, J. I. Zink, and J. F. Stoddart. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6846-6858.
- <sup>17</sup> B. Comiskey, J. D. Albert, H. Yoshizawa, and J. Jacobson. *Nature* **1998**, 394, 253-255; Hayes R. A. and Feenstra, B. J. *Nature* **2003**, 425, 383-385; Ikeda, T. and Stoddart, J. F. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2008**, 9, 014104.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>18</sup> J. H. Strange, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **1972**, 28, 1645; Parsonage, N. G. and Stavely, L.A. *Disorder in Crystals*, Clarendon Press, Oxford, **1978**.
- <sup>19</sup> Kerkam, K.; Viney, C.; Kaplan, D.; Lombardi, S. *Nature* **1991**, 349, 596-598; Vollrath, F.; Knight, D.P. *Nature* **2001**, 410, 541-548.
- <sup>20</sup> Garcia-Garibay, M. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2005**, 102, 10771-10776.
- <sup>21</sup> Karlen, S.D.; Garcia-Garibay, M.A. *Topics Curr. Chem.* **2006**, 262, 179-228.
- <sup>22</sup> Gould, S. L., Tranchemontagne, D., Yaghi, O. M. and Garcia-Garibay, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 3246.
- <sup>23</sup> Sipachev V.A.; Khaikin L.S.; Grikina O.E.; Nikitin V.S.; Traettberg M., *J. Mol. Struct.*, **2000**, 523, 1-22.
- <sup>24</sup> Khuong, T.A.V.; Zepeda, G.; Ruiz, R.; Kahn, S.I.; Garcia-Garibay, M.A., *Cryst. Growth & Design* **2004**, 4, 15-18.
- <sup>25</sup> Commins, P.; Nuñez, J.E.; Garcia-Garibay, M.A., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 8355-8363.
- <sup>26</sup> Gould, S.L.; Rodriguez, R.B.; Garcia-Garibay, M.A., *Tetrahedron* **2008**, 64, 8336-8345.
- <sup>27</sup> Stopin, A.; Garcia-Garibay, M. A., *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 3792-3798.
- <sup>28</sup> Tishmack, P.A., Bugay, D.E. and Byrn, S.R. *J. Pharm. Sci.*, **2003**, 92, 441.
- <sup>29</sup> Czajkowska-Szczykowska, D.; Rodriguez-Molina, B.; Magaña-Vergara, N.E.; Santillan, R.; Morzycki, J.W.; Garcia-Garibay, M. A., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 9970-9978.
- <sup>30</sup> Rodriguez-Molina, B.; Pozos, A.; Cruz, R.; Romero, M.; Flores, B.; Farfan, N.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M.A., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2993-3000.
- <sup>31</sup> Rodriguez-Molina, B.; Farfan, N.; Romero, M.; Mendez-Stivalet, J.M.; Santillan, R.; Garcia-Garibay, M.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 7280-7283.
- <sup>32</sup> Dominguez, Z.; Khuong, T.A.V.; Sanrame, C.N.; Dang, H.; Nuñez, J.E.; Garcia-Garibay, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8827-8837.
- <sup>33</sup> Rodriguez-Molina, B., Ochoa, M.E., Farfán, N., Santillan, R., García-Garibay, M.A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8554-8565.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>34</sup> Sylvester, S.O.; Cole, J.M., *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 3324–3328.
- <sup>35</sup> Sutharsan, J.; Lichlyter, D.; Wright, N.E.; Dakanali M.; Haidekker, M.A.; Theodorakis E. A., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2582–2588.
- <sup>36</sup> Haidekker, M.A.; Theodorakis E. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1669–1678.
- <sup>37</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y. and Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 467-4469.
- <sup>38</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
- <sup>39</sup> Dimitry V. Kosynkin and James M. Tour. *Org. Lett.*, **2011**, *3*, 7, 993-995.