



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

SÍNTESIS DE MATERIALES COMBINADOS PARA COMPLEJAR
METALES DE TRANSICIÓN CONTAMINANTES

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE LOS MATERIALES

PRESENTA:
Areydi Jazmin Ruiz Angeles

TUTOR PRINCIPAL
Dra. Patricia Guadarrama Acosta
Instituto De Investigaciones En Materiales, UNAM

COMITÉ TUTOR
Dr. Diego Solis Ibarra
Instituto De Investigaciones En Materiales, UNAM
Dra. América Rosalba Vázquez Olmos
Centro De Ciencias Aplicadas Y Desarrollo Tecnológico, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. Mx.

ENERO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres

A Omar

Agradecimientos

- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada.
Numero de becario: 647375
- A la Dra. Patricia Guadarrama Acosta, por su apoyo, tiempo, dedicación y confianza.
Por ser un ejemplo a seguir.
- A los técnicos que apoyaron esta labor, en especial a: Q. María de los Ángeles Peña González y al Ing. Gerardo Cedilla Valverde (RMN).
- A los sinodales: Dr. Julio Cesar Aguilar, Dra. Yareli Rojas, Dr. Martín Landeros y al Dr. Braulio Molina.
- A mis compañeros del laboratorio E-105, Luis, Elihud, Fer, Gabo y Arsenio.
- A mis compañeros y amigos durante la maestría y después de ella.
- A mi familia: mis hermanos por estar siempre presentes, Omar por qué contigo esto tiene sentido.

Índice

Índice de figuras	vi
Resumen	1
1. Introducción.....	2
2. Antecedentes.....	4
2.1. Química supramolecular.....	4
2.1.1. Ligantes macrocíclicos	6
2.1.2. Aplicaciones de los macrociclos	9
2.2. Mecanoquímica.....	13
2.2.1. Historia de la mecanoquímica	13
2.2.2. Ventajas de la mecanoquímica.....	14
2.2.3. Mecanoquímica en síntesis orgánica	18
2.2.3.1. Reacciones de amidación por mecanoquímica	19
2.3. Metales de transición como agentes contaminantes	20
2.3.1. Complejación de metales en agua	21
3. Hipótesis.....	22
4. Objetivos.....	22
4.1. Objetivo General	22
4.2. Objetivos específicos	22
5. Desarrollo Experimental.....	23
5.1. Parte Técnica	23
5.1.1. Reactivos y disolventes	23
5.1.2. Equipos.....	23
5.2. Estrategia de síntesis.....	23
5.3. Metodología	25

5.3.1. Mecanoquímica	25
5.3.1.1. Ácido (1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecan-16-ilo)-N-carboxipropanoico, compuesto 3	25
5.3.1.2. Ácido(1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano-7,16-diilo)-bis-N-carboxipropanoico, compuesto 4	25
5.3.2. Formación de complejos de Cu ²⁺	26
5.3.2.1. Complejo 1-Cu ²⁺	26
5.3.2.2. Complejo 2-Cu ²⁺	26
5.3.2.3. Complejo 3-Cu ²⁺	27
5.3.2.4. Complejo 4-Cu ²⁺	27
5.3.3. Modelo matemático para el procesamiento de datos de formación de complejos	27
6. Análisis de resultados	31
6.1. Síntesis	31
6.1.1. Caracterización del compuesto 3	32
6.1.2. Caracterización del compuesto 4	35
6.2. Formación de complejos	39
7. Conclusiones	51
8. Anexo	52
Bibliografía	65

Índice de figuras

Figura 1: a) Interacción de una enzima con un sustrato mediante el mecanismo “lock and key” que resulta en un complejo enzima-sustrato. b) Interacción de una enzima y un sustrato mediante un mecanismo de ajuste inducido que resulta en un complejo enzima-sustrato ¹⁶	4
Figura 2. Esquema de la Química Supramolecular huésped-anfitrión según Lehn ¹⁴	5
Figura 3. Estructura del 18-corona-6.....	7
Figura 4. Estructura de un éter lazo.	7
Figura 5. Incremento en el nivel de pre-organización de diferentes tipos de ligantes ³¹	8
Figura 6. Respuesta de ligantes macrocíclicos a un cambio de polaridad del medio.....	9
Figura 7. Esquema del ligante 1,4,7-tris(carboximetil)-10-(metil,2- etoxibenzoato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, DO3A-MEB, y su complejo con el ion Gd ³⁺ , Gd-DO3A-MEB ³⁹	10
Figura 8. heterosustituciones en el cyclen ⁴⁰	10
Figura 9. Estructura molecular de dos macrociclos, cyclen, heterosustituídos. Donde i) sustitución de un nitrógeno por un oxígeno y ii) sustitución de un nitrógeno por un azufre ⁴⁰	11
Figura 10. Sustitución sistemática en el cyclen ⁴²	11
Figura 11. Geometrías propuestas para complejo de cyclen con Cu ²⁺	12
Figura 12. Estructura molecular del complejo [2,2’-(1, 4, 10, 13- tetraoxa-7, 16-diaza-7, 16-ciclooctadecileno)dipropionato]-Cu ²⁺	12
Figura 13. Diseño general de molino planetario ⁵³	15
Figura 14. Diseño general de molino tipo shaker ⁵¹	16
Figura 15. Intervalo de uso de disolvente en diferentes tipos de síntesis ⁵⁰	17
Figura 16. Esquema de la formación de amidas.....	19
Figura 17. Esquema de la amidación oxidativa de aldehídos con anilinas.....	19
Figura 18. Esquema de la mecanoquímica del N-bencilhidrocinamida ⁹⁵	20
Figura 19. Esquema de la ruta general para la reacción por mecanoquímica, donde 1 y 2 son los macrociclos precursores mientras que (3) y (4) son los compuestos que se obtienen de cada uno.	24
Figura 20. Esquema de la síntesis reportada para los compuestos 3 y 4.....	24

Figura 21. Mecanismo de formación del enlace amida por apertura del anillo del anhídrido succínico.....	31
Figura 22. Espectro de RMN (400 MHz) de ^1H que muestra la comparación entre materia prima y compuesto 3 en CD_3OD	33
Figura 23. Espectro de FT-IR del macrociclo 1 y el compuesto 3.....	34
Figura 24. Espectro de masas obtenido por impacto electrónico, del compuesto3.	35
Figura 25. Espectro de RMN (400 MHz) de ^1H que muestra la comparación entre materia prima y compuesto 4 en CD_3OD	36
Figura 26. Espectro de FT-IR que muestra la comparación entre materia prima 2 y compuesto 4.....	37
Figura 27. Interacción entre grupos de ácidos carboxílicos, que compromete	37
Figura 28 Espectro de masas obtenido por impacto electrónico, del compuesto2.	38
Figura 29. Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 1- Cu^{2+} . Los espectros se tomaron en una mezcla agua desionizada-Buffer. $[\text{Cu}^{2+}]_i=0$ mM, $[\text{Cu}^{2+}]_f=1.098$ mM, $[1]_i=.897$ mM, $[1]_f=0.765$ mM.	40
Figura 30. NTOs correspondientes a las transiciones más probables $n \rightarrow \sigma^*$ del nitrógeno del macrociclo 1 en ausencia de Cu^{2+}	41
Figura 31. Tratamiento de los datos para el ΔAbs vs $[\text{H}_o]/[\text{A}_o]$ del complejo del Cu^{2+} con el macrociclo 1	42
Figura 32. Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 3- Cu^{2+} . Los espectros se tomaron en una mezcla agua desionizada-Buffer. $[\text{Cu}^{2+}]_i=0$ nM, $[\text{Cu}^{2+}]_f=0.0577$ mM, $[3]_i=.0472$ mM, $[3]_f=.0403$ mM.....	43
Figura 33. NTOs correspondientes a las transiciones más probables para el compuesto 3 en ausencia de Cu^{2+}	44
Figura 34. Tratamiento de los datos para el ΔAbs vs $[\text{H}_o]/[\text{A}_o]$ del complejo 3- Cu^{2+}	45
Figura 35. Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 2- Cu^{2+} . Los espectros se tomaron en una mezcla agua desionizada-Buffer. $[\text{Cu}^{2+}]_i=0$ mM, $[\text{Cu}^{2+}]_f=0.644$ mM, $[2]_i=0.502$ mM, $[2]_f=0.428$ mM.....	45
Figura 36. Orbitales naturales de transición, correspondientes a la transición más probable para el macrociclo 2 en ausencia de Cu^{2+}	46
Figura 37. Tratamiento de los datos para el ΔAbs vs $[\text{H}_o]/[\text{A}_o]$ del complejo 2- Cu^{2+}	47

Figura 38. Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 4-Cu ²⁺ . Los espectros se tomaron en una mezcla agua desionizada-Buffer. [Cu ²⁺] _i =0 mM, [Cu ²⁺] _f =0.0481 mM, [2] _i =0.391 mM, [2] _f =0.334mM.	47
Figura 39. Orbitales naturales de transición, correspondientes a la transición más probable para el compuesto 4 en ausencia de Cu ²⁺	48
Figura 40. Tratamiento de los datos para el ΔAbs vs [H _o]/[A _o] del complejo 4-Cu ²⁺	49

Resumen

En el presente estudio se llevaron a cabo derivatizaciones de los macrociclos 1-aza-18-corona-6, y 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano, 1 y 2 respectivamente, por medio de una reacción de N-acilación con el anhídrido succínico, mediante mecanoquímica, para obtener los compuestos mono y di-succinilados, 3 y 4 respectivamente. Posteriormente se llevó a cabo la complejación de Cu^{2+} en solución con estas 4 moléculas, para analizar la estequiometría de los posibles complejos formados. El seguimiento de la complejación del ion metálico se realizó mediante titulaciones monitoreadas por espectroscopia UV-vis. Con los datos obtenidos, se discutió la estequiometría de los complejos formados, y se analizó el efecto de las derivatizaciones sobre la capacidad complejante de los macrociclos.

1. Introducción

Actualmente, la contaminación ambiental del agua es un problema cuya solución se debe priorizar. Existen grupos de contaminantes que pueden causar daños directos e indirectos al ser humano, entre ellos están los hidrocarburos policíclicos aromáticos, pesticidas, materiales radioactivos y metales traza, conocidos como oligoelementos^{1,2,3}.

El término oligoelemento hace referencia al grupo de elementos que están presentes en sistemas biológicos en concentraciones pequeñas, no obstante, son esenciales para la vida y tanto su ausencia como su exceso tienen repercusiones negativas en los organismos. Algunos de los oligoelementos presentes en el cuerpo humano, y que representan cerca del 0.6% en masa, son; arsénico, flúor, vanadio, cobalto, yodo, hierro, molibdeno, selenio, azufre, estaño, níquel, cobre, zinc, entre otros⁴.

Los oligoelementos no se eliminan por procesos naturales de los ecosistemas acuáticos, salvo que se encuentren en altas concentraciones, como en el caso específico del cobre que se acumula en los sedimentos del fondo, y puede ser removido por alguna de las diferentes especies de una comunidad biológica, para ser eventualmente colocado dentro de la cadena trófica¹. La forma catiónica es la más tóxica de los oligoelementos, ya que de esta manera tienen la capacidad de unirse con diferentes moléculas orgánicas, y bioacumularse en los organismos y en la biota⁵. Metales como el plomo, níquel, zinc y cobre son asociados con la reducción de la cantidad de pigmentos como la clorofila, así como de la reducción del contenido de azúcar soluble en algunas plantas⁶. Algunos sectores industriales son emisores de este tipo de metales, ya que utilizan por ejemplo, nanopartículas de cobre como base en conservadores de madera, catalizadores, electrónicos, antimicrobianos, entre otros⁷.

El promedio diario en cobre presente en agua para uso público urbano, en ríos, no debería exceder de los 4 mg/L, mientras que para el zinc son 20mg/L según lo establece la NOM-001-SEMARNAT-1996. Pese a que México cuenta con normatividad para regular las descargas de aguas residuales, estableciendo los límites máximos permisibles de estos contaminantes, así como los límites permisibles en cuanto a calidad y tratamiento de aguas, se han obtenido lecturas elevadas (por arriba de los límites máximos permisibles) de metales pesados en distintos afluentes del país. En el río Lerma se han reportado concentraciones medias de 109 mg/L para cobre y 350 mg/L para zinc⁸.

Existen diferentes materiales que han sido utilizados para intentar subsanar el problema de la contaminación en agua por metales, como por ejemplo carbón activado y zeolitas^{9,10}. Sin embargo, a pesar de ser opciones viables para remediación ambiental del agua, tienen

limitantes como el costo de regeneración y/o su uso en aguas con concentraciones altas de metales (a una concentración de 80 mg/l de cobre, la eficiencia cae hasta un 60%). Por otro lado, los ligantes supramoleculares, que tienen aplicaciones potenciales en diferentes áreas que involucran reconocimiento molecular¹¹, también son objeto de estudio para la remoción y la separación de cationes de metales en agua¹². Tal es el caso de los compuestos macrocíclicos como éteres corona, éteres "lariat" (tipo lazo), criptandos y calixarenos¹³, que tienden a formar los llamados complejos huésped-anfitrión con los cationes metálicos como el cobre. Una de las ventajas de los compuestos macrocíclicos es que con la modificación de su estructura se puede mejorar la eficiencia y selectividad de la complejación.

Tomando en cuenta lo anterior, en el presente trabajo se consideraron los compuestos macrocíclicos como moléculas de partida para llevar a cabo ensayos de complejación de iones de Cu^{2+} vía interacciones supramoleculares. En busca de una modalidad alternativa a la síntesis convencional en solución, para realizar derivatizaciones a macrociclos precursores, se consideró a la mecanoquímica como una opción viable, dentro del concepto de química verde, ya que tiene como principio no sacrificar eficiencias de reacción frente a parámetros como la ausencia de disolventes y el tiempo de reacción.

2. Antecedentes

2.1. Química supramolecular

Jean-Marie Lehn definió la química supramolecular como la química del enlace intermolecular, que analiza las estructuras formadas y sus nuevas funciones, como resultado de la asociación de dos o más especies químicas¹⁴. Actualmente, la química supramolecular es considerada como la química que estudia entidades de mayor complejidad que las moléculas individuales. El reconocimiento molecular y los ensamblajes moleculares son los objetos de estudio de la química supramolecular.

Las bases del concepto llamado reconocimiento molecular se establecieron por Emil Fisher en 1894, cuando propuso que las enzimas son capaces de reconocer sustratos mediante un mecanismo al que denominó “lock and key”¹⁵. Este mecanismo se basa en la idea de tener un anfitrión con cierta estructura geométrica que se une de manera complementaria a su receptor, que encaja como una pieza de rompecabezas. Sin embargo, algunos sistemas huésped-anfitrión sintéticos no están del todo pre-organizados y requieren cambios conformacionales para lograr un ajuste inducido con diferentes sustratos. Esta situación podría ocurrir en sistemas supramoleculares sensibles a algún tipo de estímulo^{16,17}(Figura 1).

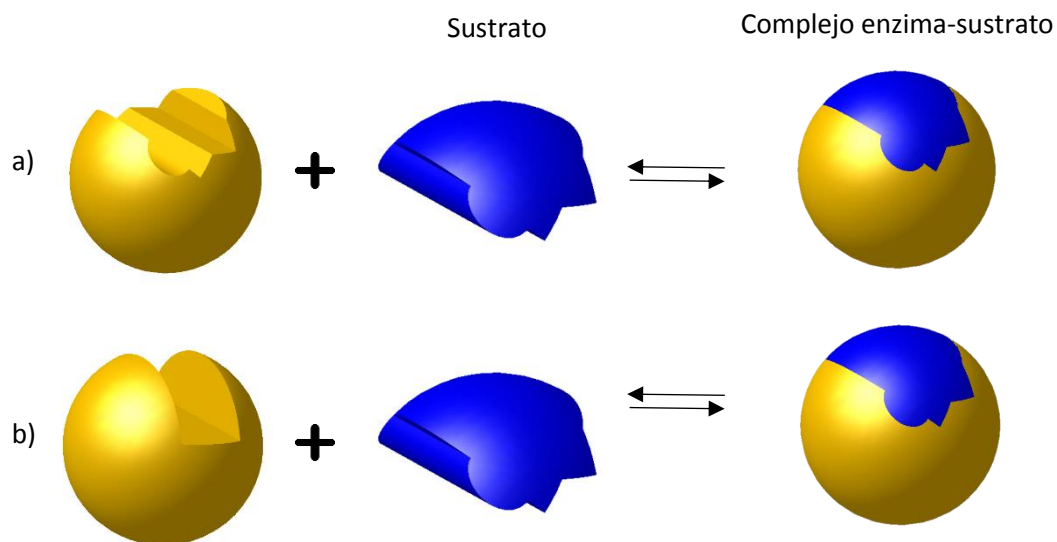


Figura 1: a) Interacción de una enzima con un sustrato mediante el mecanismo “lock and key” que resulta en un complejo enzima-sustrato. b) Interacción de una enzima y un sustrato mediante un mecanismo de ajuste inducido que resulta en un complejo enzima-sustrato¹⁶.

El concepto de reconocimiento molecular se aplica también a los denominados compuestos de inclusión huésped-anfitrión, donde la interacción entre los dos componentes es no-covalente; el anfitrión es una molécula con carácter de donador (sitios de unión convergentes), mientras que el huésped puede ser un catión monoatómico, un anión orgánico simple o cualquier molécula que hace las veces de aceptor (sitios de unión divergentes¹⁴)(Figura 2).

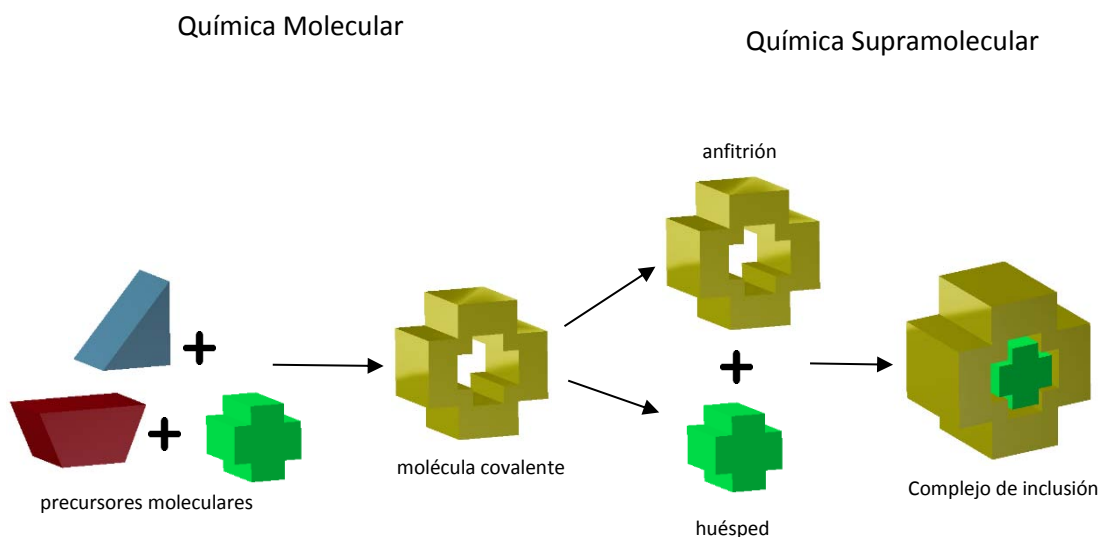


Figura 2. Esquema de la Química Supramolecular huésped-anfitrión según Lehn ¹⁴.

Gracias al trabajo de los ganadores del Premio Nobel en 1987, Charles J. Pedersen, Donald J. Cram y Jean-Marie Lehn¹⁸; y, más recientemente al Premio Nobel 2016 otorgado a los científicos Jean Pierre Sauvage, J. Fraser Stoddart y Bernard L. Feringa, por el diseño y síntesis de máquinas moleculares^{19,20,21}, la química supramolecular se ha desarrollado y convertido en una de las áreas más activas de investigación en química; es un área ubicada entre la química, la física y la biología, que abarca varios conceptos fundamentales del reconocimiento molecular²².

Uno de los aspectos más importantes en el reconocimiento molecular son las interacciones intermoleculares, ya que es a través de ellas como las moléculas se van a reconocer. Algunas de estas interacciones son¹⁵:

- Electrostáticas: este tipo de interacciones ocurren entre moléculas cargadas; la magnitud de las fuerzas electrostáticas es comparativamente mayor a la de otras

interacciones no-covalentes; para especies neutras aparecen interacciones dipolo-dipolo y ion-dipolo.

- Enlace de hidrógeno: un enlace de hidrógeno es un tipo de interacción de tipo dipolo-dipolo, más débil que las interacciones electrostáticas, donde un átomo polarizado de hidrógeno interactúa con otros átomos ricos en electrones.
- Enlace coordinado: al igual que el puente de hidrógeno, este tipo de enlace se da cuando los grupos funcionales que están interactuando están orientados de una manera específica. Se da entre cationes metálicos y átomos ricos en electrones.
- van der Waals: es la interacción más débil, pero aunque estas interacciones sean débiles de manera individual, las contribuciones grupales son significativas para la entidad molecular final.
- Hidrofóbicas: esta interacción se da entre agregados de moléculas hidrofóbicas y el medio que las circunda.
- Interacciones π - π : se conoce como apilamiento y ocurre entre anillos aromáticos, obteniéndose una ganancia energética.

El potencial de la química supramolecular se ubica en campos como: catálisis, biotecnología, nanotecnología, protección ambiental, medicina, electrónica molecular, fotónica, entre otros²³. Específicamente en el área de reconocimiento molecular de cationes metálicos, podemos encontrar diferentes moléculas que se pueden utilizar, como es el caso de los calixarenos, que cuentan con dos regiones (bordes superior e inferior) que pueden ser funcionalizadas²⁴, o los fluoróforos y tetratiofulvalenos (TTFs) como sensores catiónicos^{25,26}. En este tema, existe un grupo de moléculas conocidas como ligantes macrocíclicos que se describen a continuación.

2.1.1. Ligantes macrocíclicos

Una clase de moléculas icónicas de la química supramolecular, son los ligantes macrocíclicos, que son compuestos que pueden actuar como anfitriones para formar complejos de inclusión, o para formar bloques de construcción, vía reconocimiento molecular. Estos ligantes contienen al menos tres átomos donadores de electrones incorporados en su estructura cíclica. Adicionalmente el anillo debe contener al menos nueve miembros²⁴.

Fue en 1967 que Pedersen observó que el éter corona, nombrado como 18-corona-6 (Figura 3) mostraba reconocimiento molecular hacia cationes de metales alcalinos¹², alcalinotérreos y lantánidos, y sería ésta la primer molécula artificial con esta cualidad.

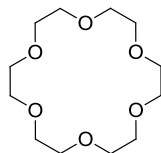


Figura 3. Estructura del 18-corona-6.

Luego del desarrollo del trabajo de Pedersen con los éteres corona, Lehn desarrolló una variación de los mismos, incluyendo una tercera cadena con un grupo donador adicional de electrones en la estructura²⁷, dando lugar a los llamados éteres lazo, que cuentan con una estructura intermedia entre un éter corona y un criptando (Figura 4), dejando así una especie de brazo o brazos unidos a la estructura principal, que normalmente se unen por un nitrógeno del macrociclo, ya que esto les confiere mayor flexibilidad²².

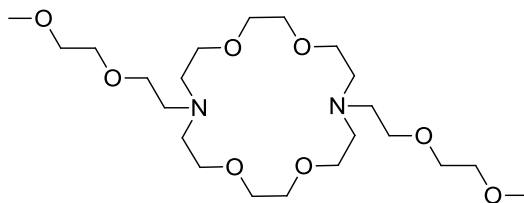


Figura 4. Estructura de un éter lazo.

Dependiendo de la naturaleza del donador de electrones presente en los macrociclos, habrá una interacción preferencial hacia cierto tipo de cationes metálicos. En el contexto de la teoría de ácidos y bases duros y blandos de Pearson²⁸, donadores de electrones duros como el oxígeno, preferirán interactuar con cationes duros como los alcalinos, mientras que donadores más blandos como nitrógeno o azufre tendrán predilección de interactuar con cationes de metales de transición. Así, los macrociclos pueden ser diseñados para ser usados como extractantes de cationes metálicos específicos²⁹.

En los procesos de complejación, el nivel de pre-organización es importante. El aumento en el nivel de pre-organización para diferentes tipos de ligantes se ilustra en la Figura 5. Los ligantes macrocíclicos tienen un alto nivel de pre-organización, lo cual los dota de

estabilidad en la complejación y selectividad de reconocimiento molecular, lo que significa que se puede encontrar una disposición adecuada entre el ligante libre y la molécula huésped para obtener un compuesto de inclusión huésped-anfitrión. Este efecto macrocíclico confiere una estabilidad termodinámica extra que ayuda a la formación de complejos, en comparación con su contraparte lineal³⁰. También deben considerarse factores adicionales como la flexibilidad del anillo, como se mencionó antes, si los heteroátomos implicados en las estructuras son duros o blandos³¹. Los macrociclos son capaces de promover geometrías de coordinación poco comunes, debido al incremento en la tensión del anillo, y se puede incrementar su eficiencia de complejación, mediante la adición de grupos donadores “externos” al propio macrociclo.

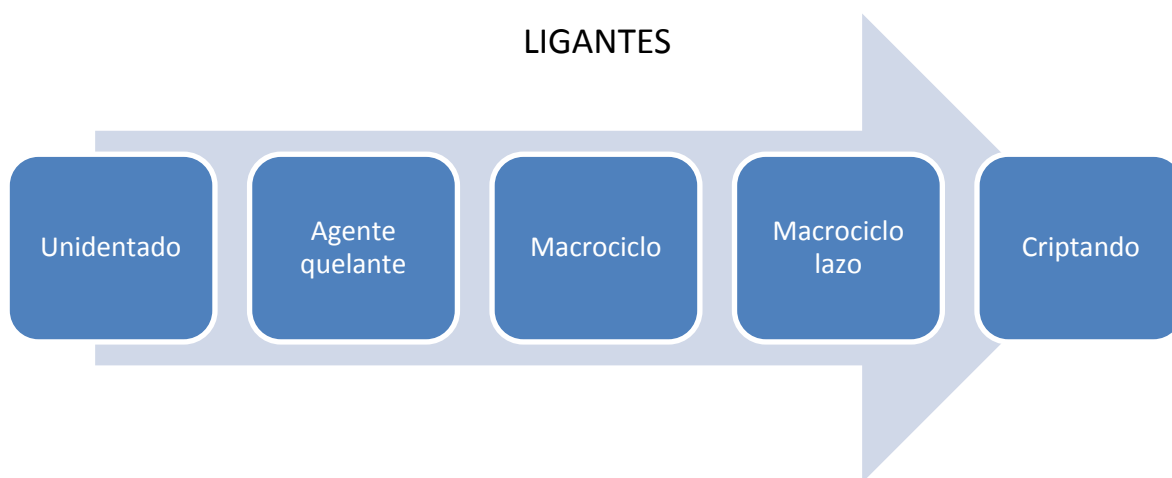


Figura 5. Incremento en el nivel de pre-organización de diferentes tipos de ligantes³¹.

Existen varios factores, físicos y químicos, que deben tomarse en cuenta cuando se quiere complejar algún ion metálico específico en presencia de un ligante macrocíclico²⁴; tal es el caso del tamaño de la cavidad macrocíclica, la estereoquímica, el propio catión interactuante y el disolvente³².

Sobre el tamaño de la cavidad macrocíclica, ésta puede variar dependiendo del número de átomos en el ligante; además, la naturaleza del átomo donador también influye en este parámetro. Es lógico pensar que, si se sustituye un átomo del anillo por otro de mayor tamaño, la cavidad tiende a reducirse por dicha sustitución; no obstante, este efecto puede ser compensado en mayor o menor grado por el aumento de la circunferencia. Además, el macrociclo puede expandirse o contraerse una vez formado el complejo. La elección

correcta del tamaño de la cavidad del macrociclo incide directamente en la magnitud de la constante de formación asociada a la complejación.

Hablando de estereoquímica, los ligantes macrocíclicos tienen restricciones conformacionales, debido a su naturaleza cíclica, que dependen de factores como el tamaño del ciclo, e incluso de las posiciones de los átomos donadores dentro del ciclo. La conformación del macrociclo, una vez que ocurre la complejación con algún ion metálico, dependerá de la naturaleza de dicho ion, y sus geometrías de coordinación.

El disolvente en el que se llevará a cabo la complejación también juega un papel importante. Hablando específicamente de las constantes de formación de complejos en metanol y agua, la constante en metanol es considerablemente mayor que la del agua, lo cual está asociado a un efecto entálpico³³.

En la Figura 6 se ilustra el carácter responsivo de los ligantes macrocíclicos frente a un cambio de disolvente. Claramente, en un medio menos polar que el agua, la complejación de iones metálicos se verá favorecida ya que, por un lado, la interacción de dichos iones con un medio no polar será débil y, por otro lado, la densidad electrónica del ligante macrocíclico en ese escenario, estará concentrada en el centro de la cavidad, y disponible para albergar al ion metálico en cuestión.

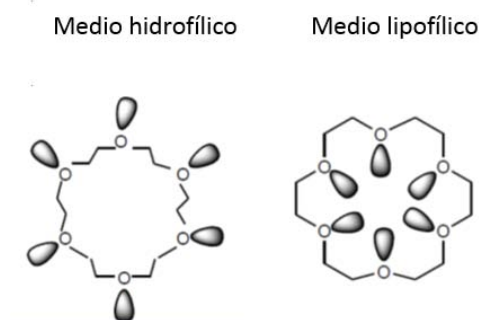


Figura 6. Respuesta de ligantes macrocíclicos a un cambio de polaridad del medio.

2.1.2. Aplicaciones de los macrociclos

Existen diversos campos en los que los macrociclos pueden actuar, en algunos de ellos imitando incluso el rol de las moléculas biológicas³⁴. Por ejemplo, en el área médica, se ha tomado ventaja de la complejación con cationes metálicos para su uso en diagnóstico y en resonancia magnética de imagen (RMI) o en radioinmunoterapia^{35,36}. Uno de los ligantes cíclicos preferidos para esta aplicación es el 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano^{37,38} también

conocido como cyclen, donde tres o cuatro de los nitrógenos del anillo llevan un grupo coordinante para un ion metálico, como un ácido fosfónico o un ácido carboxílico para su posterior complejación con iones lantánidos. En la Figura 7 se muestra un esquema donde el ligante 1,4,7-tris(carboximetil)-10-(metil,2-etoixibenzoato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecanocompleja al ion Gd^{3+} , y dicho complejo es responsivo en RMI³⁹.

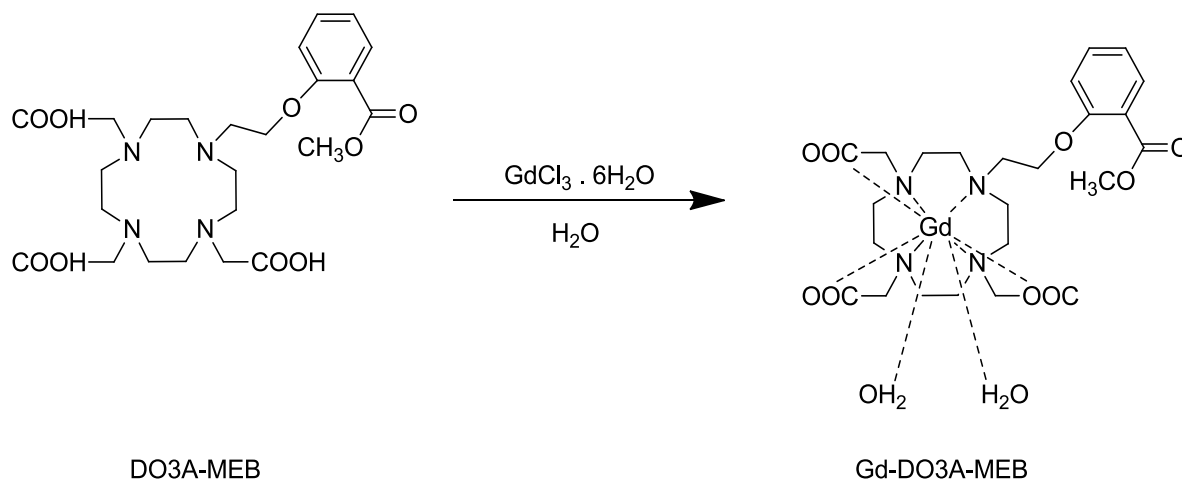


Figura 7. Esquema del ligante 1,4,7-tris(carboximetil)-10-(metil,2-etoixibenzoato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, DO3A-MEB, y su complejo con el ion Gd^{3+} , Gd-DO3A-MEB³⁹.

En el caso de complejación de Cu^{2+} , que es uno de los iones metálicos de interés en el presente proyecto, existen varios trabajos reportados en la literatura, como el del grupo de investigación de Jan Hormann⁴⁰, donde realizan heterosustituciones al macrociclo 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (cyclen), incorporando oxígeno y azufre, para complejar al cobre, como se muestra en la figura 8.

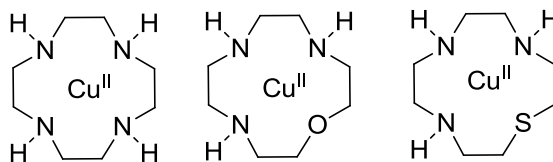


Figura 8. heterosustituciones en el cyclen⁴⁰.

De acuerdo al análisis de estructura molecular por rayos-x de los complejos formados, los tres complejos exhibieron una geometría de coordinación de pirámide cuadrada

distorsionada (Figura 9), y el cambio de heteroátomo tuvo repercusión en el desempeño de estos macrociclos como fragmentadores de cadenas de DNA, lo cual tiene relevancia en el área médica y biotecnológica.

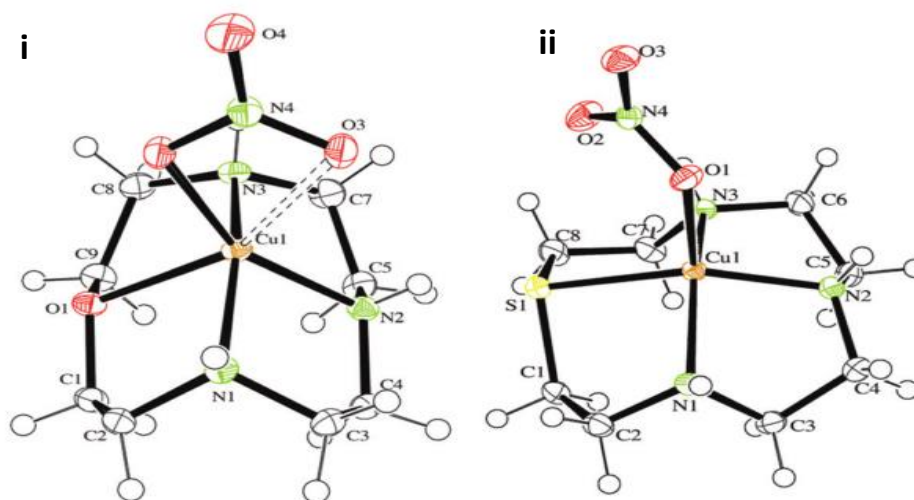


Figura 9. Estructura molecular de dos macrociclos, cyclen, heterosustituidos. Donde i) sustitución de un nitrógeno por un oxígeno y ii) sustitución de un nitrógeno por un azufre⁴⁰.

El mismo grupo de investigación reportó en el 2015⁴¹ un trabajo en donde, de manera sistemática, sustituyen al nitrógeno del conocido cyclen por oxígenos, como se ilustra en la Figura 10, para su posterior uso en la complejación de Cu^{2+} :

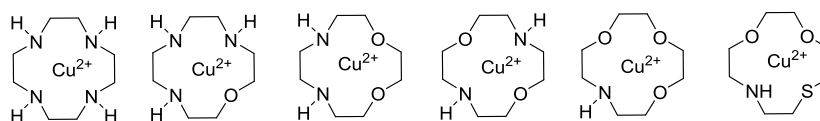


Figura 10. Sustitución sistemática en el cyclen⁴².

Los autores concluyen que, mientras mayor es el número de oxígenos incluidos en la estructura del macrociclo, mayor es su capacidad para fragmentar cadenas de ADN, y esto está relacionado con la menor afinidad del cobre por los oxígenos, en comparación con los nitrógenos⁴³, atendiendo a la teoría de ácidos y bases duros y blandos.

Las geometrías de coordinación observadas en este caso se clasificaron en tres grupos: pirámide cuadrada, y dos geometrías octaédricas distorsionadas, con la participación del NO_3 (contra-anión de la sal de cobre) como ligante adicional (Figura 11):

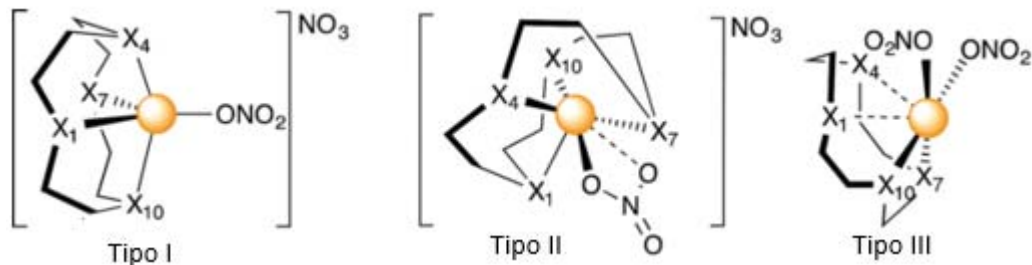


Figura 11. Geometrías propuestas para complejo de cyclen con Cu^{2+} .

Otro ejemplo de geometría de coordinación octaédrica distorsionada observada en un complejo de Cu^{2+} , es el reportado por Krajewski et al. en 1984⁴⁴. En la Figura 12, se muestra la estructura molecular del complejo entre el macrociclo di sustituido, [2,2'-(1, 4, 10, 13-tetraoxa-7, 16-diaza-7, 16-ciclooctadecileno)dipropionato], con Cu^{2+} .

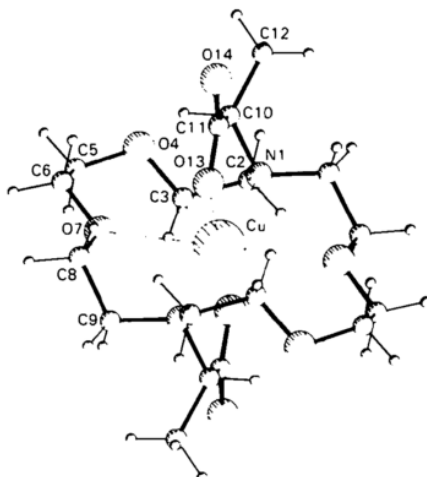


Figura 12. Estructura molecular del complejo [2,2'-(1, 4, 10, 13-tetraoxa-7, 16-diaza-7, 16-ciclooctadecileno)dipropionato]- Cu^{2+} .

No solo en el campo de la medicina se han probado los ligantes macrocíclicos, en el área ambiental se han reportado estudios de complejación de metales de transición con macrociclos¹³. Recientemente se ha observado que la inclusión de azufre para complejar metales pesados, podría ser una buena estrategia para remover elementos como plata, cobre y mercurio, de aguas residuales. Tanto ligantes lineales, como macrociclicos han sido

utilizados en tal aplicación⁴⁵. En la sección 2.3, más adelante, se aborda el tema de metales de transición como agentes contaminantes.

Así, con la información disponible en la literatura, acerca de estos sistemas, se pueden mencionar tres puntos de relevancia para una mejor complejación^{24,13}:

- Cavidad del ligante: que la cavidad del ligante coincida con el tamaño del ion metálico, de esta manera se asegura la máxima estabilidad termodinámica.
- Modificación del anillo: si modifica el anillo las afinidades hacia el ion cambiarán.
- Aportación de un sustituyente: considerar el efecto de los átomos donadores añadidos sobre el ion metálico.

Existen diversas estrategias sintéticas, consideradas como convencionales en química orgánica, para llevar a cabo la modificación de los macrociclos, y obtener nuevos materiales con propiedades, hasta cierto punto, inesperadas. Sin embargo, han surgido técnicas sintéticas que ofrecen un nuevo paradigma en la química orgánica, ya sea por su mayor eficiencia, o por la benevolencia de sus condiciones hacia el medio ambiente, dentro del concepto de química verde. La mecanoquímica, que se describe a continuación, es una de estas aproximaciones sintéticas “verdes” no convencionales, que, si bien no es una técnica reciente, ha tenido un desarrollo exponencial en los últimos años, debido, entre otras cosas, a que es altamente eficiente.

2.2. Mecanoquímica

2.2.1. Historia de la mecanoquímica

Podríamos ubicar a la mecanoquímica en la historia de la humanidad desde la obtención del fuego por fricción, debido al hecho de que una activación mecánica tuviera consecuencias químicas. Otro ejemplo de sus antiguos inicios es la mecanoquímica de sulfuros, que fue citada en la época de Aristóteles, donde su discípulo Teofrasto en su libro “sobre las piedras” detalla la primera reacción de reducción con un proceso mecanoquímico. En el siglo XVII, Bacon escribió sobre cuatro tratamientos para la activación de sólidos, entre ellos la molienda. Mientras que Wezel resaltó el hecho de que el grado de conversión en una reacción heterogénea depende, principalmente, de la superficie de interacción entre los sólidos, la cual no es proporcional a su cantidad⁴⁶.

Si embargo, es Matthew Carey Lea a quien se conoce como el padre de la mecanoquímica, por ser pionero en las investigaciones sistemáticas de los efectos químicos por la acción

mecánica. Así lo demuestra su trabajo acerca de la alotropía de la plata (1886), en el que generó observaciones plasmadas en sus escritos, relacionadas con la mecanoquímica, lo cual lo llevó a publicar una serie de tres artículos, entre 1893-1894, donde enfatiza el uso de la fuerza mecánica para pasar de la plata alotrópica a su forma más estable. En uno de sus artículos realiza una exhaustiva revisión literaria y concluye que “de las relaciones existentes entre dos formas de energía, mecánica y química, la información que se tiene es poca o nula”. Debido a ello, en algunos de sus trabajos se enfocó en la diferencia entre la acción del calor y la energía mecánica en una síntesis. Es decir, debatió el argumento acerca de que el resultado de la acción mecánica es la generación del calor; y que por lo tanto, las reacciones químicas que se generan son debidas a procesos térmicos secundarios⁴⁷.

El término “mecanoquímica” fue utilizado por primera vez por el premio nobel Friedrich Wilhelm Ostwald, en sus primeros trabajos que van de 1887 a 1909⁴⁸. Sin embargo, fue hasta principios de 1920 que se pueden observar trabajos más detallados sobre mecanoquímica.

Actualmente la IUPAC define una reacción mecanoquímica como “una reacción que es inducida por la absorción directa de la energía mecánica”⁴⁹.

2.2.2. Ventajas de la mecanoquímica

Para hablar de las ventajas de la mecanoquímica, primero habrá que entender cómo funciona. Dicha técnica se puede llevar a cabo mediante una molienda manual, donde sólo se utiliza un mortero y un pistilo; o en una mecánica, que se lleva a cabo en molinos mecánicos, y que posee un mayor grado de reproducibilidad, debido a la capacidad de controlar variables tales como: la energía de impacto (por medio de la frecuencia de movimiento) y el tiempo de molienda, entre otras.

Dos de los principales tipos de molinos para llevar a cabo el proceso de molienda, a nivel laboratorio, son: el molino planetario y el molino con agitación oscilatoria (tipo “shaker”) representados en las figuras 13 y 14 respectivamente. En ambos casos la reacción se lleva a cabo por el impacto de alta energía entre las bolas y el material. La diferencia radica en el movimiento que provoca este impacto: en el molino planetario, el recipiente donde se coloca la materia prima gira sobre su propio eje, y a su vez gira sobre un eje principal en dirección opuesta, paralelo al primero⁵⁰. Esta superposición de fuerzas centrifugas es la que da como resultado un compuesto homogéneo y una fuerza de impacto mayor. Mientras que en el molino tipo shaker, la molienda se lleva a cabo con un movimiento hacia adelante y

hacia atrás que se combinan con movimientos laterales en los extremos de los contenedores, provocando que las bolas impacten a un lado y al otro del receptáculo que las contiene⁵¹. Algo a tener en cuenta es que, debido a la diferencia entre ambos mecanismos, la eficiencia de las reacciones se puede ver afectada⁵². Por ejemplo, trabajar en un molino planetario a 1800 rpm sería equivalente a trabajar en un molino “shaker” a 30 Hz, la Tabla 1 muestra algunas equivalencias.

Tabla 1. Equivalencia en frecuencias para molino planetario y el molino tipo shaker

Molino planetario	Molino tipo Shaker
rpm	rpm
300	660
500	1140
800	1800

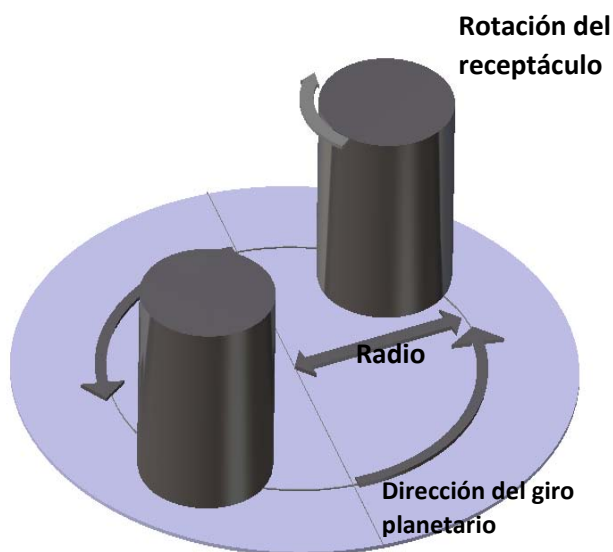


Figura 13. Diseño general de molino planetario⁵³.

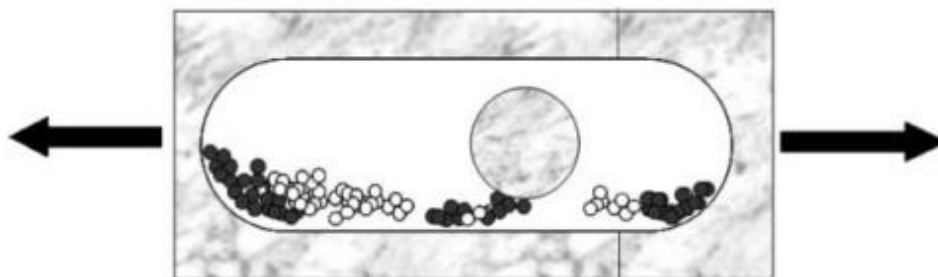


Figura 14. Diseño general de molino tipo shaker⁵¹.

Ambos sistemas cuentan con uno ó más recipientes donde se coloca la muestra, y es posible llevar a cabo estudios sistemáticos mediante la variación de frecuencia y el tiempo, que puede ser en continuo o en ciclos. También existe la posibilidad de monitorear presión y temperatura, por medio de un sensor, no así modificarlas de manera directa. Por ejemplo, el aumento en la frecuencia lleva a un aumento en la entrada de energía y, en la mayoría de los casos, la reacción se verá favorecida en el tiempo en que se lleva a cabo. No obstante, debido al aumento de temperatura que produce el incremento de energía, se pueden llevar a cabo reacciones secundarias y con ello puede favorecerse la formación de subproductos⁵¹.

Tenemos que, además del tipo de molino, la frecuencia y el tiempo de reacción, existen otras variables que se deben considerar cuando se utiliza la mecanoquímica, como son: el material del receptáculo y de las bolas (que puede ser acero inoxidable, zirconio, agata o carburo de tungsteno⁵⁴), el diámetro y cantidad de las bolas, así como el tipo y carga de la materia prima^{53,55,56}.

Una de las ventajas de la mecanoquímica es su versatilidad en cuanto a aplicaciones se refiere. Tiene cabida en diversos campos de estudio, como por ejemplo: metalurgia extractiva, ingeniería de cristales, industria del carbón y de la construcción, agricultura, farmacia y tiene una potencial aplicación en el área de remediación ambiental y tratamiento de residuos^{57,58}, es sin duda un buen ejemplo para la aplicación de la química verde. Además, tiene la posibilidad de desarrollar estrategias sintéticas a las que por métodos convencionales sería imposible acceder⁵⁰. Cabe resaltar que la posibilidad de escalamiento a nivel industrial es posible, e independiente de la limitación que se tenga con los molinos que se manejan en el laboratorio, dado que solo se necesitaría ajustar parámetros de operación^{59,60}.

Otra cualidad que destacar, en este tipo de síntesis es la ausencia de disolvente. Debido a que cerca del 85% de los químicos usados en la manufactura del ramo farmacéutico corresponde a los disolventes, y que las tasas de recuperación oscilan entre el 50% y 80%⁶¹, lo cual evidencia el problema ambiental que se tiene con el uso de los disolventes orgánicos volátiles a gran escala⁵¹. Es por ello que la mecanoquímica representa una alternativa atractiva a las reacciones en solución, ya que, adicionalmente a la nula generación de residuos durante la síntesis, está la facilidad inherente de la metodología⁶². Si bien existe una opción en la mecanoquímica donde se usa disolvente para acelerar la reacción, su empleo es limitado. Esta variante se denomina molienda asistida por líquido o gota de disolvente (LAG, por sus siglas en inglés), y la cantidad de disolvente usado es de ≈ 0 a $1 \mu\text{L}/\text{mg}$ ⁵⁰. Es en este intervalo donde la reactividad del reactivo es independiente de su solubilidad; por arriba de $1 \mu\text{L}/\text{mg}$ nos moveríamos dentro de las reacciones en suspensión, donde una baja solubilidad afecta de manera negativa la reactividad⁶³. La figura 15 describe de manera esquemática los límites en la cantidad de disolvente, en $\mu\text{L}/\text{mg}$, que definen el tipo de escenario sintético utilizado.

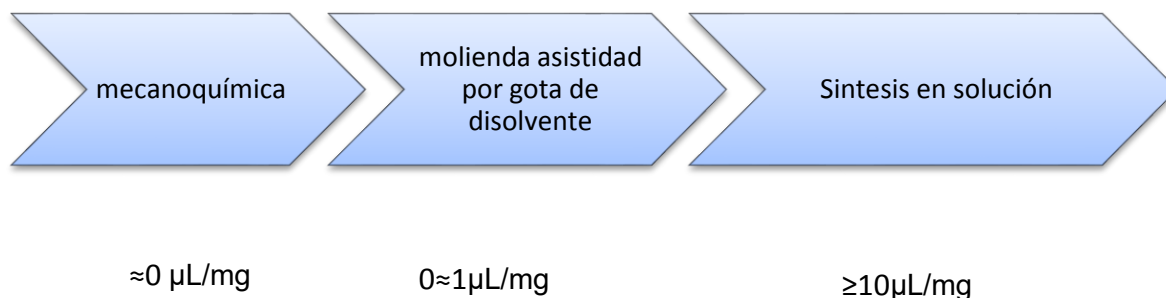


Figura 15. Intervalo de uso de disolvente en diferentes tipos de síntesis⁵⁰.

Un ejemplo de molienda asistida por líquido o gota de disolvente se encuentra en algunas reacciones de co-cristalización, donde se observa una mejora en la cinética de formación de co-cristales, en comparación con la mecanoquímica libre de disolvente⁶⁴. Esto puede deberse a la mayor movilidad molecular debida a la presencia del disolvente⁶⁵. Sin duda la mecanoquímica es una técnica alternativa y viable para la generación de cristales⁶² y para llevar a cabo reacciones que se han trabajado en solución.

2.2.3. Mecanoquímica en síntesis orgánica

Si bien la mecanoquímica ha tenido un avance e impacto científico para optimizar rendimientos en la obtención de co-cristales⁶⁶, compuestos de coordinación⁶⁷, y redes metal orgánicas (MOF's)⁶⁸, es la síntesis orgánica el campo de estudio dominante.

Por la sencillez de la reacción, y la posibilidad de escalamiento, se han llevado a cabo exitosamente, y con mayor eficiencia, reacciones orgánicas entre sólidos libres de disolvente, en el contexto de la mecanoquímica⁶⁹. En la Tabla 2 se enlistan algunas de las reacciones orgánicas realizadas por esta técnica.

Tabla 2. Reacciones de síntesis orgánica que se han llevado a cabo mediante mecanoquímica

Tipo de reacción	Referencia
Acoplamiento de Suzuki	70-71
Cicloaddición Huisgen	72
Activación del enlace C-H	73
Metatésis de olefinas	74
Acoplamiento de Sonogashira	75-76
Reacción de Heck	77
Adición de Michael	78
Adición nucleofílica	79
Reacción de Wittig	80
Reacción de Diels-Alder	81
Síntesis asimétrica	82

La mecanoquímica también estudia reacciones catalizadas por metales y transformaciones organocatalíticas⁸³ que en principio se basan en la química en solución. Es decir, trata de emular reacciones, como el acoplamiento de Suzuki-Miyaura⁸⁴ y la cicloaddición de Huisgen⁸⁵, con la ventaja de poder optimizar la metodología⁵⁰, evitando el uso de los catalizadores metálicos, apoyándose del material con el que estén hechos los contenedores y las bolas del molino, como es el caso de reacciones de cicloaddición azido-alquino de nucleósidos, donde el Cu fue omitido mientras se usaban contenedores y bolas de cobre⁸⁶. Incluso, dada la energía suministrada, podría prescindirse del recipiente o esferas de cobre,

como lo demuestra el trabajo de Stolle et. al. en una reacción de acoplamiento de tipo Sonogashira⁷⁵.

2.2.3.1. Reacciones de amidación por mecanoquímica

Las amidas son uno de los grupos funcionales más abundantes en compuestos naturales, poliméricos y farmacéuticos⁸⁷. Existen diferentes métodos en disolución para la formación de amidas^{88,89}, siendo la ruta más directa la reacción entre ácidos carboxílicos y aminas^{90,91}, en la que normalmente se necesitan altas temperaturas (hasta 140°C), tiempos de reacción relativamente largos (hasta 12 horas) y disolventes tóxicos como dimetilformamida (DMF), o diclorometano (CH₂Cl₂)⁹². En la Figura 16 se muestra el esquema de la ruta general para la formación de amidas por reacción entre un ácido carboxílico y una amina. Es aquí donde la mecanoquímica tiene un papel importante, pues ha mostrado una mejora sustancial en los tiempos de reacción, aumentando los rendimientos e incluso la selectividad, comparado con la síntesis en disolución.

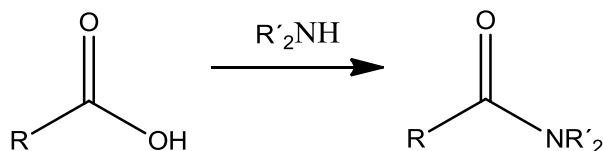


Figura 16. Esquema de la formación de amidas.

Un ejemplo de la formación de amidas por método de mecanoquímica se muestra en el trabajo realizado por Jie Gao y Guan-Wu Wang⁹³ donde se llevó a cabo la amidación oxidativa de aldehídos con anilinas (Figura 17). La reacción se llevó a cabo en un molino de bolas shaker a 1800 rpm durante 90 minutos, y se utilizó Oxone® (peroximonosulfato de potasio) como oxidante. Los resultados de sus eficiencias van de 38% a 78%.

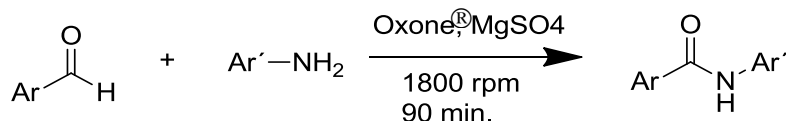


Figura 17. Esquema de la amidación oxidativa de aldehídos con anilinas.

El grupo de investigación de Lamaty por su parte, ha logrado establecer condiciones de amidación mediante mecanoquímica, implementando la activación del grupo ácido carboxílico mediante su interacción con N,N'-carbonildiimidazol (CDI) (Figura 18)^{54,94}. La eficiencia de obtención de los diferentes compuestos de amidación fue de 44% hasta 99%.

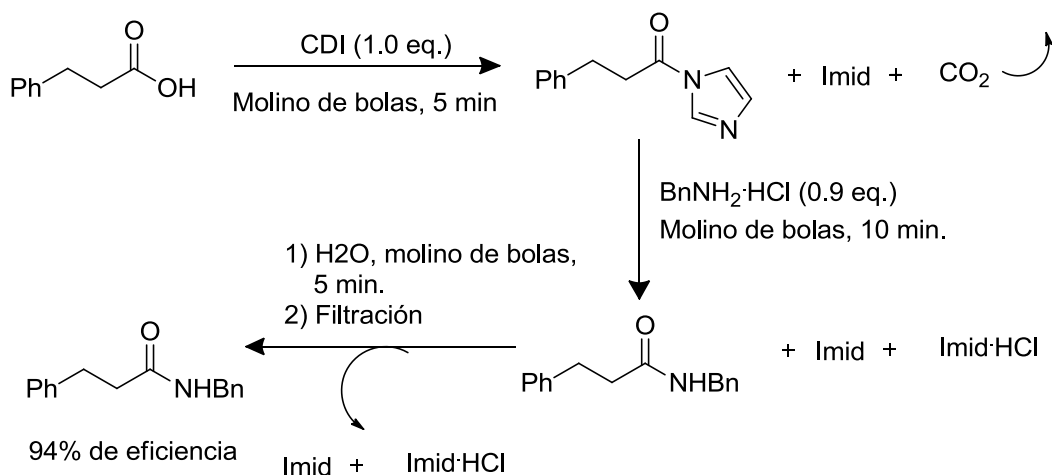


Figura 18. Esquema de la mecanoquímica del N-bencilhidrocinnamida⁹⁵.

En el presente trabajo se planteó la modificación química de 2 macrociclos (1-aza-18-corona-6 y 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano), para su uso en complejación de metales de transición, buscando un protocolo de síntesis en ausencia de catalizadores y disolventes, para con ello disminuir el uso de reactivos y de residuos. Tomando en cuenta los grupos funcionales presentes en estos sistemas, la amidación fue la reacción elegida para llevar a cabo dicha modificación, bajo el esquema sintético de la mecanoquímica.

2.3. Metales de transición como agentes contaminantes

Los metales de transición están definidos por la IUPAC como cualquier elemento que tenga la subcapa d incompleta, o que pueda formar iones estables con una subcapa incompleta, que son casi todos los elementos del grupo 3 al 12 en la tabla periódica.

Por otro lado, un agente contaminante es cualquier sustancia que altere de manera adversa el medio ambiente, y que se encuentra por arriba del límite permisible, reduciendo la calidad de vida en la biota, o llegando incluso a provocar la muerte. Sin duda, la contaminación por metales es una realidad que nos ha alcanzado. Si bien algunos metales tienen relevancia por ser oligoelementos, factores como la concentración y los estados de oxidación los

vuelven biotóxicos⁹⁶. Por ejemplo, un elemento traza como el cobre puede ser benéfico en el organismo, sin embargo, en exceso puede convertirse en una sustancia tóxica.

No obstante que los metales de transición se encuentran en el medio de manera natural, en rocas o sedimentos, también son emitidos de manera antropogénica⁹⁷, siendo esta última la razón por la que en costas y zonas aledañas al Golfo de México y al Pacífico Mexicano se ha reportado presencia considerable de metales, debido a las actividades industriales, comerciales y de transportación⁹⁸.

La contaminación por metales se da tanto en el suelo como en cuerpos de agua. Existen problemas de salud como deficiencias nutricionales y toxicidad que se asocian con metales de transición como Zn, Cu, Hg⁹⁹. La afectación que tiene la contaminación del agua por metales como Zn y Cu se puede observar, por ejemplo, en el comportamiento de la fauna acuática, que en ocasiones evita zonas contaminadas, modificando así sus patrones de desplazamiento, e interviniendo incluso en los rendimientos de las actividades pesqueras¹⁰⁰.

2.3.1. Complejación de metales en agua

Para atender la problemática arriba descrita, actualmente se cuenta con procesos como; fitoextracción¹⁰¹, osmosis inversa¹⁰², coagulación y floculación¹⁰³, entre otros. Una desventaja de estos procesos es el alto requerimiento de energía y la generación de lodos o compuestos de desecho tóxicos, ya que éstos requieren de un tratamiento adicional para su disposición¹⁰⁴.

Debido a esto, se buscan alternativas que minimicen el gasto energético y que sean amigables con el ambiente.

En este contexto, la búsqueda de nuevas moléculas, generadas con métodos menos contaminantes, y con aplicaciones a una problemática ambiental, fue la justificación para el desarrollo del presente proyecto.

3. Hipótesis

La reacción de amidación de las aminas secundarias incorporadas a dos distintos macrociclos, se llevará a cabo eficazmente por medio de mecanoquímica, evitando el uso de disolventes o catalizadores. Así mismo, esta derivatización, que incorpora sitios de interacción adicionales, promoverá una complejación más favorable de iones de Cu^{2+} , comparando con los macrociclos precursores, sin sustituyentes.

4. Objetivos

4.1. Objetivo General

- Derivatización de macrociclos mediante una reacción de N-acilación, por medio de mecanoquímica, para evaluar su capacidad de complejar Cu^{2+} en un medio acuoso.

4.2. Objetivos específicos

- Elaborar un protocolo de mecanoquímica para la derivatización del macrociclo 1-aza-18-corona-6 y del macrociclo 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano por medio de una reacción de N-acilación con el anhídrido succínico.
- Caracterizar cada uno de los materiales obtenidos mediante FT-IR, RMN de ^1H y ^{13}C y espectrometría de masas (impacto electrónico).
- Evaluar la capacidad de complejación de los macrociclos sin modificar y los compuestos sintetizados, con una sal de Cu^{2+} , a partir de la espectroscopia UV-visible, para discutir la estequiometría de los complejos formados.

5. Desarrollo Experimental

5.1. Parte Técnica

5.1.1. Reactivos y disolventes

Se utilizaron los siguientes reactivos: 1-aza-18-corona-6 ($\geq 98.0\%$), 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano ($\geq 96.0\%$), anhídrido succínico ($\geq 99\%$), Sephadex® LH-20, sulfato de cobre pentahidratado (98%), ácido 2-(morfolino) etansulfónico hidratado (MES, 99.5%) los cuales fueron adquiridos en Sigma-Aldrich.

Como disolventes fueron utilizados: metanol, etanol, acetona y agua desionizada.

5.1.2. Equipos

- Infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) ThermoScientificNicolet 6700
- Espectrómetro UV-Visible (UV-Vis) UV2600 Shimadzu
- Fisher Electrothermal 9000 (punto de fusión)
- Molino microplanetario Pulverisette 7 premium line
- Resonancia magnética nuclear (RMN) JEOL Eclipse 300 MHz
- Resonancia magnética nuclear Bruker Avance 400MHz
- Espectrómetro de masas JEOL JMS AX505 HA (IE)

5.2. Estrategia de síntesis

En la figura 19 se muestra el esquema de la ruta sintética general, por medio de la mecanoquímica, para llevar a cabo la derivatización del 1-aza-18-corona-6 y del 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano, etiquetados como 1 y 2 respectivamente, para obtener los compuestos 3 y 4. Además, en la figura 20 se muestra la ruta de síntesis convencional, reportada para cada uno de estos compuestos.

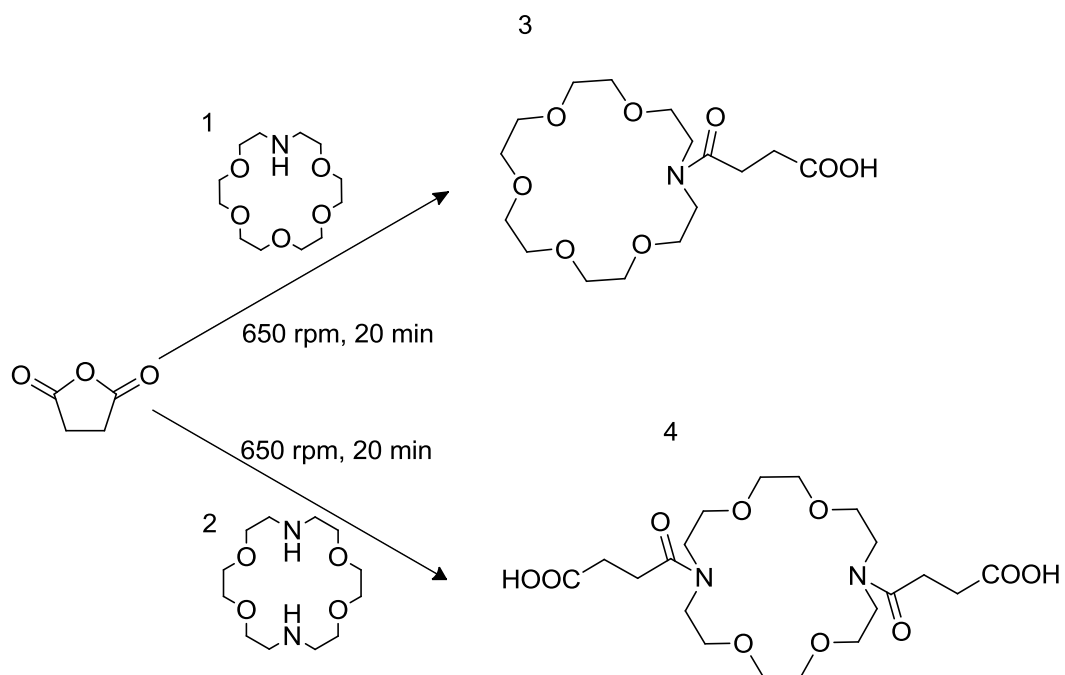


Figura 19. Esquema de la ruta general para la reacción por mecanoquímica, donde 1 y 2 son los macrociclos precursores mientras que (3) y (4) son los compuestos que se obtienen de cada uno.

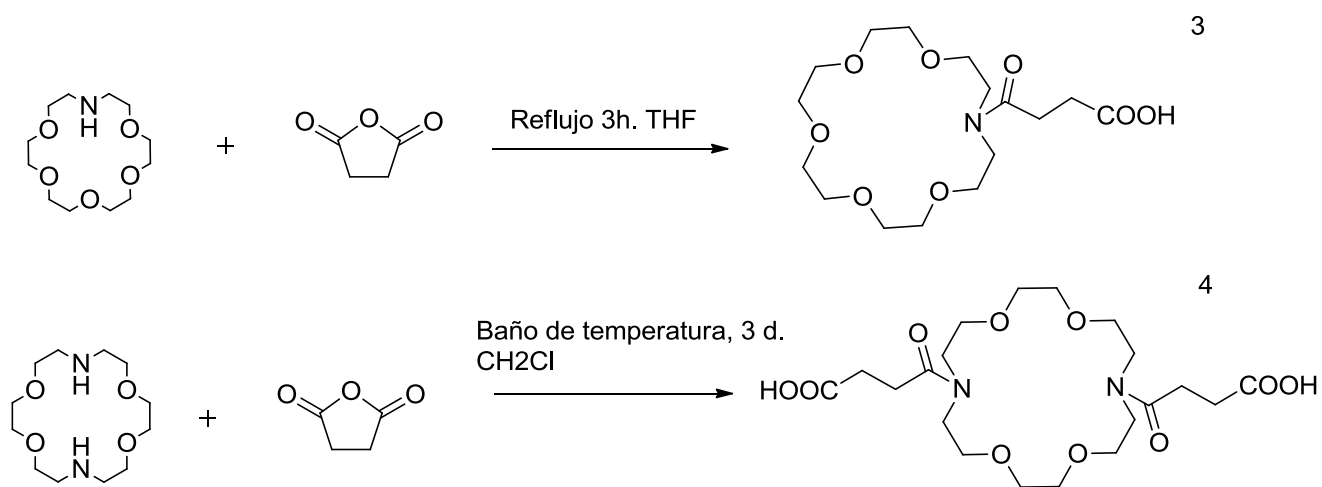


Figura 20. Esquema de la síntesis reportada para los compuestos 3 y 4.

5.3. Metodología

5.3.1. Mecanoquímica

5.3.1.1. Ácido (1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecan-16-ilo)-N-carboxipropanoico, compuesto 3

Se pesaron 70 mg (0.266 mmol) de 1-aza-18-corona-6 y 26.33 mg (0.266 mmol) de anhídrido succínico y ambos reactivos se colocaron en uno de los contenedores del molino de bolas. El molino de bolas se programó para trabajar durante 20 minutos a 650 rpm. Al término del tiempo de reacción, y se obtuvo un gel como crudo que se recuperó con etanol y metanol (aproximadamente 30 mL en proporción 1:4 respectivamente). El crudo de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía por exclusión de tamaño en una columna de Sephadex LH-20 como fase estacionaria, y acetona como fase móvil. RMN¹H: (400 MHz, Metanol-d₄) δ = 3.80 – 3.71 (m, 4H), 3.67 (s, 12H), 3.63 (s, 8H), 2.75 (t, 2H), 2.61 (t, 2H).

RMN¹³C: (400 MHz, Metanol-d₄) δ = 176.16, 173.31, 70.22, 69.59, 60.1, 29.78, 28.22

FT-IR (ATR cm⁻¹): 3400, 1739, 1625

EI+: m/z 101[(M⁺)], 279 [(M⁺)]

Formula molecular: C₁₆H₂₉NO₈ masa calculada: 363.19 g/mol

5.3.1.2. Ácido(1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano-7,16-diilo)-bis-N-carboxipropanoico, compuesto 4

Se pesaron 70 mg (0.267 mmol) de 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano y 51.78 mg (0.267 mmol) de anhídrido succínico y ambos reactivos se colocaron en uno de los contenedores del molino de bolas. El molino de bolas se programó para trabajar durante 20 minutos a 650 rpm. Al término del tiempo de reacción, y se obtuvo un gel como crudo que se recuperó con etanol y metanol (30 mL en proporción 1:4 respectivamente). El crudo de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía por exclusión de tamaño en una columna de Sephadex LH-20 como fase estacionaria, y metanol como fase móvil. RMN¹H: (400 MHz, Metanol-d₄) δ = 3.79 – 3.70 (m, 8H), 3.69 – 3.59 (m, 16H), 2.70 (t, 4H), 2.61 (t, 4H).

RMN¹³C: (400 MHz, Metanol-d₄) δ = 175.6, 173.08, 70.52, 70.43, 70.38, 70.27, 69.63, 69.49, 69.16, 69.07, 29.05, 27.82

FT-IR (ATR cm⁻¹): 3020, 1737, 1606

EI+: m/z 101[(M⁺)], 363 [(M⁺)]

Formula molecular: C₂₀H₃₄N₂O₁₀ masa calculada: 462.22 g/mol

5.3.2. Formación de complejos de Cu²⁺

Se llevó a cabo una titulación por UV-vis para estudiar la formación de los complejos entre macrociclos (sin modificar y derivatizados) e iones metálicos de Cu²⁺ ya que esta técnica es sensible al cambio debido a diferentes interacciones supramoleculares¹⁰⁵. Con los datos obtenidos se obtuvieron parámetros como la estequiometría de los complejos y su constante de formación. De manera general, la formación de complejos se llevó a cabo preparando una disolución del macrociclo en cuestión, y una disolución de CuSO₄·5H₂O, ambas a un pH 6 impuesto por un buffer (MES). Se llevaron a cabo 36 adiciones de la sal de cobre a la disolución que contenía el macrociclo, y entre cada adición se mantuvo un tiempo de agitación de 30 segundos a temperatura ambiente, después del cual se adquirió el espectro de UV-vis correspondiente. En todos los casos se partió de una relación inicial Macrocielo:Cu²⁺ de 1:0.04, hasta llegar a 1:1.45.

5.3.2.1. Complejo 1-Cu²⁺

Se preparó una disolución de 1-aza-18-corona-6 a una concentración de 8.9×10^{-4} M en solución buffer (pH=6); de manera paralela, se preparó una disolución de CuSO₄·5H₂O a una concentración de 7.5×10^{-3} M en solución de buffer (pH=6). Se colocaron 2.1 mL de disolución de macrociclo (blanco) en la celda para la lectura de UV-vis, y posteriormente se agregaron 10 µL de la disolución de CuSO₄·5H₂O. Se agitó durante 30 segundos y se colocó de nuevo para la adquisición del espectro de UV-vis. El proceso de adición se repitió 36 veces.

5.3.2.2. Complejo 2-Cu²⁺

Se preparó una disolución de 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano a una concentración de 5.02×10^{-4} M en solución buffer (pH=6); de manera paralela, se preparó una disolución de CuSO₄·5H₂O a una concentración de 4.4×10^{-3} M en solución de buffer (pH=6). Se colocaron 2.1 mL de disolución de 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano en la celda para la lectura de UV-vis, posteriormente se agregaron 10 µL de la disolución de CuSO₄·5H₂O. Se agitó durante 30 segundos y se colocó de nuevo para la adquisición del espectro de UV-vis. El proceso de adición se repitió 36 veces.

5.3.2.3. Complejo 3-Cu²⁺

Se preparó una disolución del compuesto 3 a concentración de $4.7 \times 10^{-5} \text{ M}$ en solución buffer (pH=6), de manera paralela, se preparó una disolución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ a una concentración de $3.9 \times 10^{-4} \text{ M}$ en solución de buffer (pH=6). Se colocaron 2.1 mL de disolución del compuesto 3 en la celda para la lectura de UV-vis, posteriormente se agregaron 10 μL de la disolución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Se agitó durante 30 segundos y se colocó de nuevo para la adquisición del espectro de UV-vis. El proceso de adición se repitió 36 veces.

5.3.2.4. Complejo 4-Cu²⁺

Se preparó una disolución del compuesto 4 a una concentración de $3.9 \times 10^{-5} \text{ M}$ en solución buffer (pH=6), de manera paralela, se preparó una disolución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ a una concentración $3.2 \times 10^{-4} \text{ M}$ la solución de buffer (pH=6). Se colocaron 2.1 mL de disolución del compuesto 4 en la celda para la lectura de UV-vis, posteriormente se agregaron 10 μL de la disolución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Se agitó durante 30 segundos y se colocaron de nuevo para la adquisición del espectro de UV-vis. El proceso de adición se repitió 36 veces.

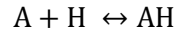
5.3.3. Modelo matemático para el procesamiento de datos de formación de complejos

Considerando el proceso de complejación como un proceso dinámico, existen modelos matemáticos que describen cómo se comporta un sistema huésped-anfitrión en términos de su estequiometría (1:1, 2:1, 1:2, etc). Entonces, con los datos de cada titulación se puede obtener una isoterma de complejación, la cual compara la relación entre la concentración total o inicial del huésped (ion metálico; H_0) y la concentración total o inicial del anfitrión (macrociclo; A_0), $[H_0]/[A_0]$, con el cambio en la absorbancia, Δabs , que corresponden a abscisas y ordenadas respectivamente. Esta isoterma de complejación se ajusta con los modelos matemáticos que se describen a continuación, para con ello obtener información de interés como las constantes de asociación, K_a .

Para los sistemas huésped-anfitrión con los que se trabajó se espera una estequiometría al equilibrio del tipo 1:1, considerando el tamaño de la cavidad del anfitrión, y el radio iónico del metal en estudio (Cu^{2+}). La constante de asociación en este escenario se define en la ecuación (1).

$$K_a = \frac{[AH]}{[A][H]} \quad \text{Ec. (1)}$$

Considerando que se tiene el sistema:



Donde A es el anfitrión (macrociclo) y H el huésped (ion metálico)

En este sistema, el balance de masa estaría descrito por las ecuaciones (2) y (3).

$$[A_0] = [A] + [AH] \quad \text{Ec. (2)}$$

$$[H_0] = [H] + [AH] \quad \text{Ec. (3)}$$

El valor de K_a puede conocerse sustituyendo las ecuaciones (2) y (3) en la ecuación (1), donde se incluyen los valores conocidos de $[A_0]$ y $[H_0]$, se obtiene:

$$K_a = \frac{[AH]}{([A_0] - [AH])([H_0] - [AH])} \quad \text{Ec. (4)}$$

Al desarrollar la ecuación (4) e igualar a cero tenemos la ecuación (5);

$$K_a([A_0][H_0] - [A_0][AH] - [H_0][AH] + [AH]^2) - [AH] = 0 \quad \text{Ec. (5)}$$

Reacomodando los términos, tenemos una ecuación cuadrática, la ecuación (6), cuya solución se presenta en la ecuación (7).

$$[AH]^2 - ([AH]) \left([A_0] + [H_0] + \frac{1}{K_a} \right) + [A_0][H_0] = 0 \quad \text{Ec. (6)}$$

$$[AH] = \frac{1}{2} \left\{ \left([H_0] + [A_0] + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\left([H_0] + [A_0] + \frac{1}{K_a} \right)^2 - 4([A_0][H_0])} \right\} \quad \text{Ec. (7)}$$

Donde:

[AH] = concentración molar del complejo 1:1

[A₀] = concentración total o inicial del anfitrión(macrocielo)

[H₀] = concentración total o inicial del huésped (ion metálico)

[H] = concentración molar del huésped libre, los cationes no enlazados durante la titulación

[A] = concentración molar del anfitrión libre, el macrocielo no enlazado durante la titulación

K_a = constante de asociación

Ahora que se tiene una ecuación en términos de variables conocidas, se puede extraer el dato de absorptividad molar del complejo que se forma ($\epsilon_{[AH]}$); ecuación (8).

$$\Delta Abs_{obs} = \epsilon_{[A_0]}[A_0] + \epsilon_{[H_0]}[H_0] + \epsilon_{[AH]}[AH] \quad \text{Ec. (8)}$$

Donde:

$\epsilon_{[H_0]}$ = absorptividad molar del huésped

$\epsilon_{[A_0]}$ = absorptividad molar del anfitrión

$\epsilon_{[AH]}$ = absorptividad molar del complejo

ΔAbs = Absorbancia medida en cada titulación - absorbancia antes de la adición del huésped

De la ecuación (8) podemos conocer el valor de $\epsilon_{[AH]}$, durante el curso de la titulación, utilizando la ecuación (7) para sustituir el valor de [AH]. Así pues, mediante una regresión no lineal se pueden obtener los valores de la absorptividad molar del complejo y la constante de asociación. Esto se logra a partir de una serie de iteraciones, donde hay que sugerir un valor de entrada para K_a y $\epsilon_{[AH]}$, que arrojan un valor "calculado" del ΔAbs , para posteriormente ser comparado con el observado durante la titulación, hasta obtener el mejor ajuste posible.

En el modelo matemático utilizado, un valor inicial de alguna de la variable, K_a ó $\epsilon_{[AH]}$, arroja el valor, con el que se obtiene un mejor ajuste, de la otra variable. En este sentido, y de acuerdo con datos de la literatura (ver referencia 104), valores de K_a en un intervalo de 1000 y 10000 reproducen la misma tendencia del ajuste a las titulaciones realizadas

experimentalmente, por lo que se tomaron valores iniciales de K_a dentro de este orden de magnitud.

5.3.4. Detalles computacionales para la obtención de Orbitales Naturales de Transición (NTOs).

Todos los cálculos fueron realizados con el programa Gaussian16¹⁰⁶. Las geometrías de los 4 macrociclos (1, 2, 3 y 4) fueron optimizadas con DFT (Teoría de funcionales de la densidad) a un nivel de teoría B3LYP/TZVP en agua, usando el modelo PCM de solvatación. Los espectros electrónicos de absorción fueron simulados utilizando la teoría de DFT dependiente del tiempo, al mismo nivel de teoría y con las geometrías previamente optimizadas. Con la información calculada se visualizaron los Orbitales Naturales de Transición (NTOs)¹⁰⁷.

6. Análisis de resultados

6.1. Síntesis

Como se describió en la sección de metodología, se llevó a cabo mediante mecanoquímica, la succinilación de los macrociclos 1, y 2, con lo que se obtuvieron los compuestos: monosuccinilado, 3, y disuccinilado, 4, respectivamente (Figura 19).

El nuevo enlace es del tipo amida, formado entre las aminas secundarias de los macrociclos y el grupo de ácido carboxílico proveniente del anhídrido succínico (Figura 21). Como resultado de la apertura del anhídrido succínico, grupos de ácido carboxílico quedan como grupos terminales:

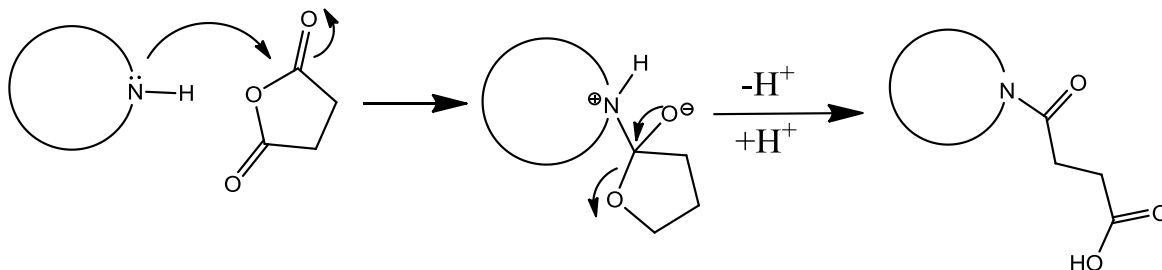
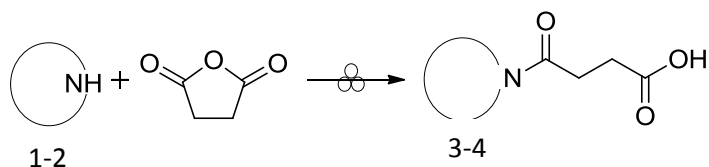


Figura 21. Mecanismo de formación del enlace amida por apertura del anillo del anhídrido succínico.

Como se observa en la Figura 21, el par electrónico no compartido del nitrógeno promueve el ataque nucleofílico al carbono del carbonilo para formar el enlace tipo amida, y después del movimiento electrónico, la tensión del ciclo se libera con su apertura, para la formación del compuesto.

Inicialmente, se buscaron condiciones experimentales óptimas en el molino de bolas variando la frecuencia y el tiempo. En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 3.



Compuesto	Frecuencia (rpm)	Tiempo (min.)	Resultado
1	550	10	✗
2	550	10	✗
1	550	20	✗
2	550	20	✗
1	650	20	✓
2	650	20	✓

Molino planetario pulverisette 7 premium line, volumen de los contenedores: 20 mL, 10 bolas de 10 mm de diámetro.

A partir de la Tabla 3 se puede inferir que el parámetro que tuvo mayor impacto en los resultados fue la frecuencia, la cual está directamente relacionada con la energía suministrada al sistema.

La imposición de un valor de pH de 6 se debe a que, por un lado, a este pH aseguramos que la especie de cobre presente será Cu^{2+} libre¹⁰⁸, y por otro lado, de proponer un pH más ácido se promovería la protonación de los nitrógenos presentes en los macrociclos, lo cual iría en detrimento de su capacidad de complejación hacia el cobre. En general, en este intervalo de pH aumenta la probabilidad de encontrar metales disueltos, susceptibles a ser complejados¹⁰⁹. En particular, el buffer seleccionado (MES) exhibe una interacción despreciable con el ion Cu^{2+} , de acuerdo a reportes encontrados en la literatura^{110,111,112}.

6.1.1. Caracterización del compuesto 3

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por ^1H , ^{13}C , FT-IR y espectrometría de masas (IE). El espectro de RMN de ^1H de la comparación del compuesto 3 con los reactivos, en CD_3OD , se muestra a continuación (Figura 22):

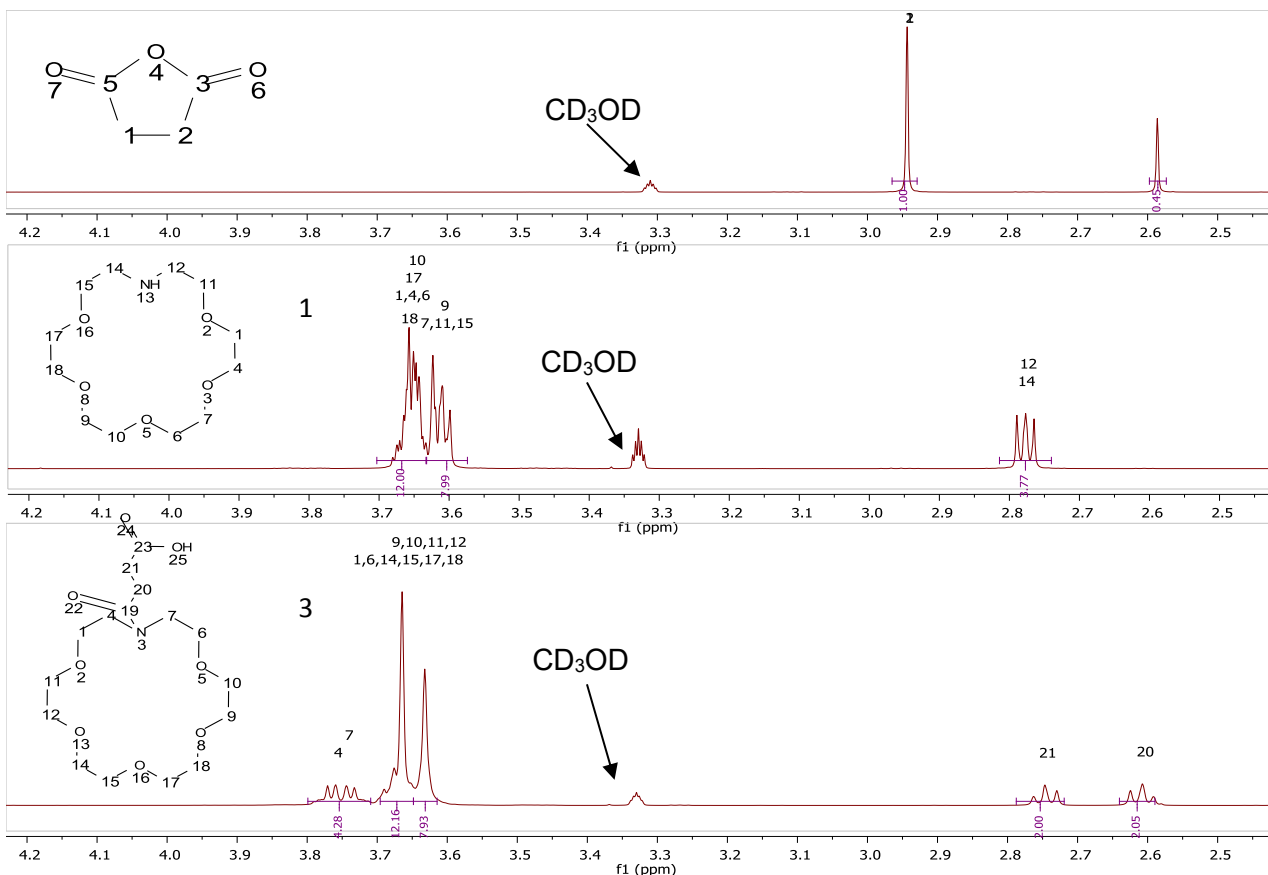


Figura 22. Espectro de RMN (400 MHz) de ^1H que muestra la comparación entre materia prima y compuesto 3 en CD_3OD .

En el espectro del compuesto 3, a campos altos se observan dos señales (2.75 y 2.61 ppm) correspondientes a los 4 protones del metileno de la cadena de ácido succínico (de acuerdo con la integración), con multiplicidad de tripletes. Los protones del macrociclo derivatizado aparecen en regiones diferenciables de las señales para su precursor (macrociclo1). En 3.63 ppm se observa una señal que integra para 8 protones, correspondiente a los protones 14, 15, 17 y 18, mientras que en 3.67 ppm, se agrupa una señal que integra para 12 protones, que son 9, 10, 11, 12, 1 y 6. Finalmente en 3.75 ppm se observa una señal que integra para los 4 protones restantes, cercanos al efecto atrayente del enlace amida. También se puede observar que en el espectro del compuesto 3 no aparece el singulete en 2.94 ppm correspondiente a los protones del anhídrido succínico.

Los espectros de FT-IR del compuesto 3 y el macrociclo 1 se muestran en la Figura 23. Al comparar los espectros, la diferencia más relevante es la aparición de las bandas

características de los grupos amida y carboxílico en 1625 y 1739 cm^{-1} del compuesto succinilado. Alrededor de 3400 cm^{-1} puede observarse la banda correspondiente al hidroxilo del ácido carboxílico del compuesto 3.

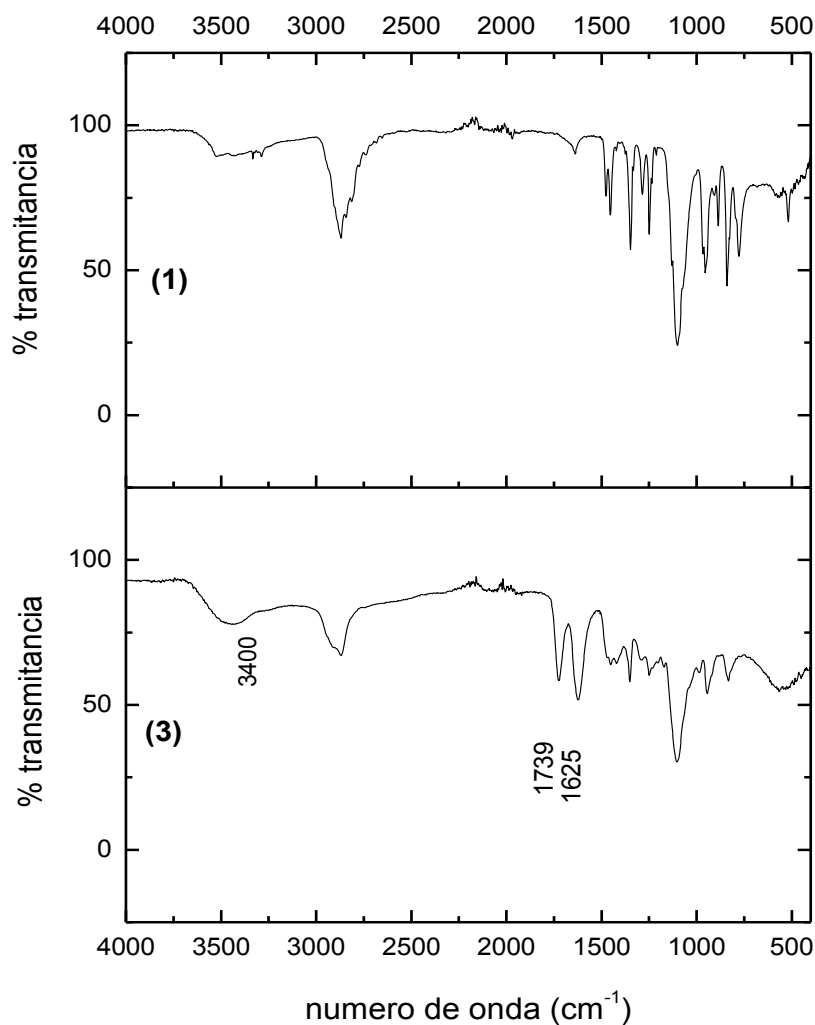


Figura 23. Espectro de FT-IR del macrociclo 1 y el compuesto 3

En el espectro de masas obtenido por impacto electrónico del compuesto 3 (Figura 24) se puede apreciar un ion abundante en 101 m/z , correspondiente a la pérdida de la cadena de ácido succínico, lo cual da cuenta nuevamente de la presencia del sustituyente. El peso molecular del compuesto 3 es 362 g/mol , y como se puede observar, la fragmentación de la cadena ocurre predominantemente y el ion molecular no es visualizado. Buscando

posibles fragmentaciones subsecuentes, se encontró aquella que da lugar al fragmento en 279 m/z que correspondería a la ruptura del macrociclo, como se muestra en el espectro.

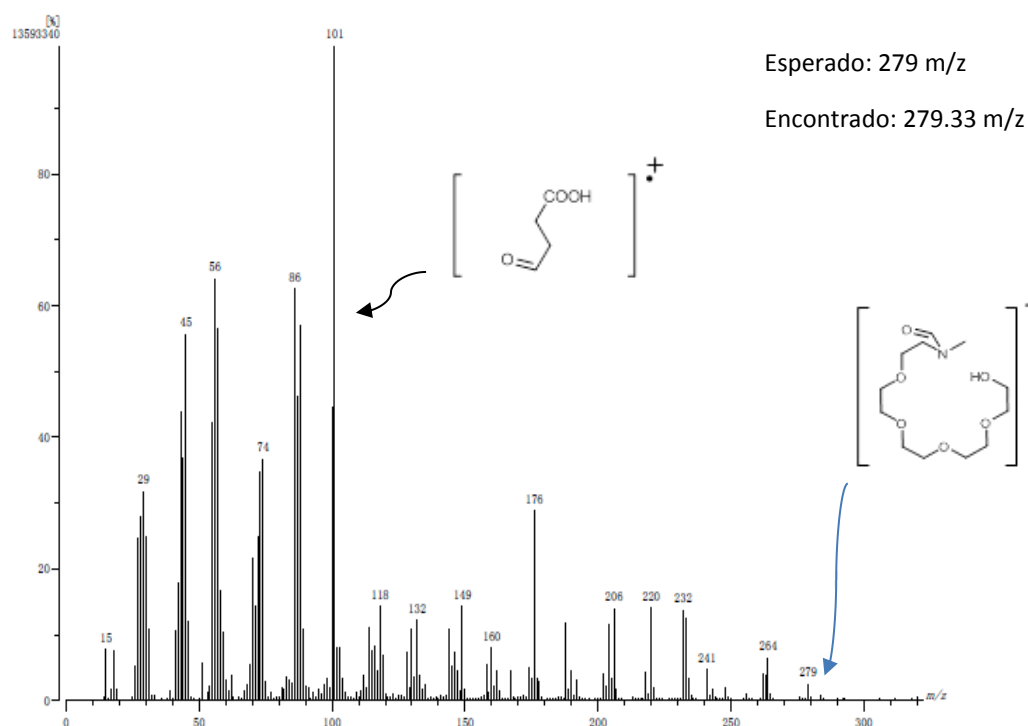


Figura 24. Espectro de masas obtenido por impacto electrónico, del compuesto 3.

6.1.2. Caracterización del compuesto 4

Para confirmar la obtención del compuesto 4 (macrociclo doblemente sustituido), en la figura 25 se muestra el espectro de RMN de ^1H en CD_3OD , en donde se compara el compuesto 4 con sus precursores, a campos altos (2.7 y 2.61 ppm), se observan las señales correspondientes a los protones de las cadenas de ácido succínico, siendo un total de 8 protones. Como el compuesto anterior, en este caso también se dio el intercambio del protón del ácido con el agua presente en el disolvente utilizado. Además, se puede observar una señal en 3.74 ppm que integra para los 8 protones vecinos al nitrógeno, etiquetados como 4, 7, 15 y 17; mientras que la señal en 3.64 ppm integra para 16 protones 1, 6, 9, 10, 11, 12, 14 y 18. Aquí también podemos observar que no se advierte la presencia de la señal, en 2.94 ppm, para el singlete correspondiente a los protones de anhídrido succínico.

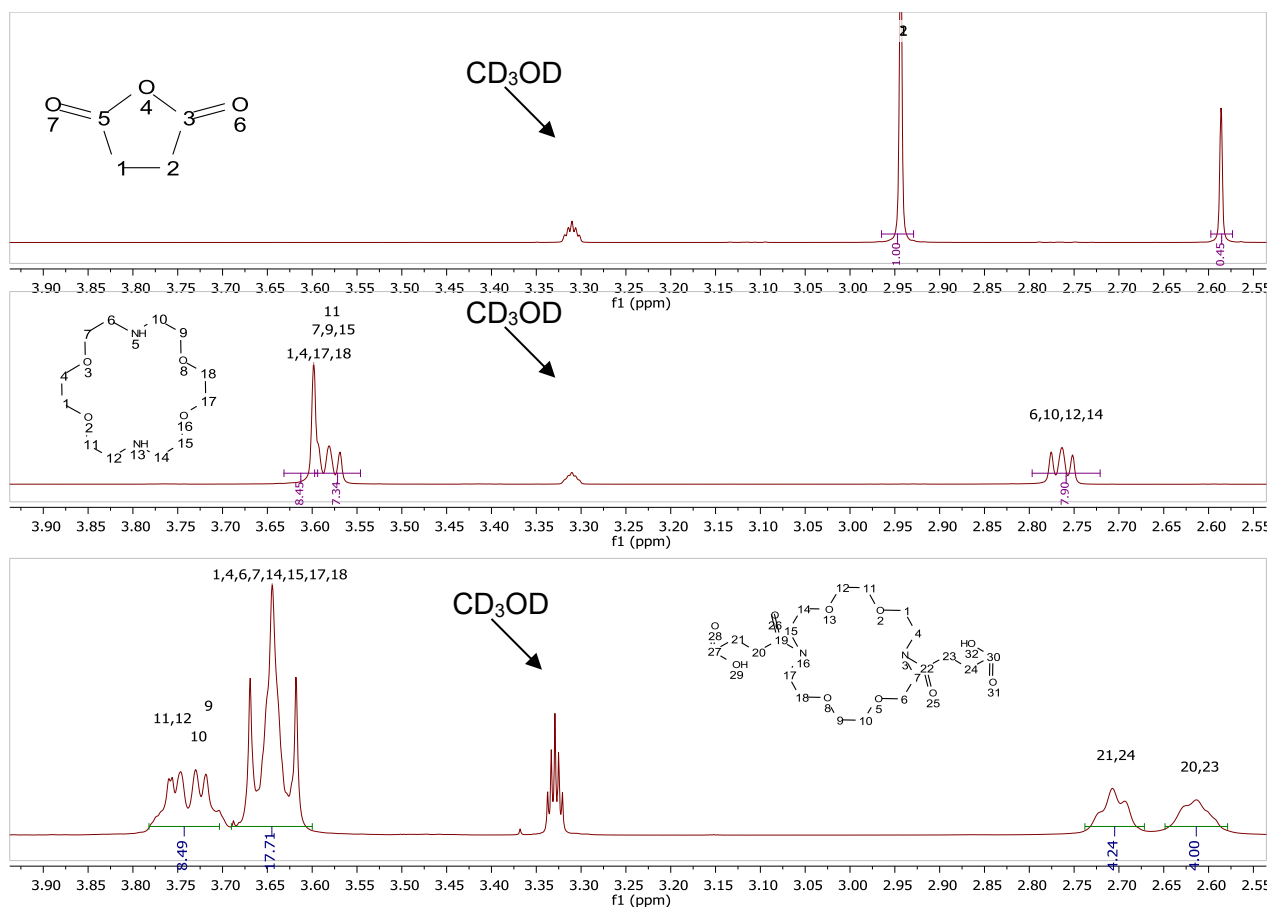


Figura 25. Espectro de RMN (400 MHz) de ¹H que muestra la comparación entre materia prima y compuesto 4 en CD₃OD.

En el espectro de FT-IR del compuesto 4 (Figura 26), también fue comparado con el espectro del macrociclo precursor, y se observa, al igual que en el compuesto 3, la aparición de las bandas características de los grupos amida y carboxílico en 1606 y 1737 cm⁻¹, correspondientes al compuesto succinilado. En la región de 3020 a 3270 cm⁻¹ se observa la aparición de la banda correspondiente al hidroxilo del ácido carboxílico para el compuesto 4, presumiblemente disminuida por la posible interacción intra o intermolecular entre grupos de ácidos carboxílicos (Figura 27).

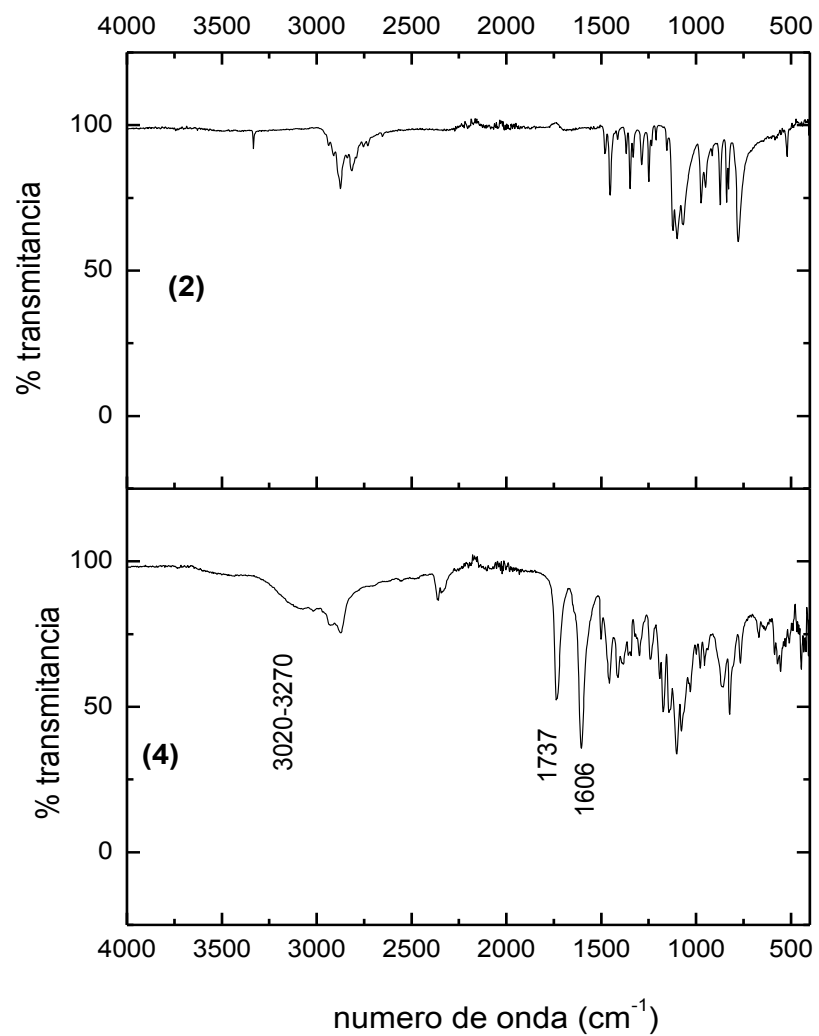


Figura 26. Espectro de FT-IR que muestra la comparación entre materia prima 2 y compuesto 4.

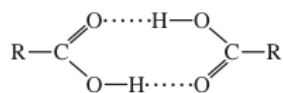


Figura 27. Interacción entre grupos de ácidos carboxílicos, que compromete los modos de vibración de dichos grupos en FT-IR.

El espectro de masas del compuesto 4 (cuyo peso molecular es de 462 g/mol) (Figura 28), exhibe nuevamente como fragmento abundante la pérdida de la cadena de 4 carbonos en 101 m/z y, dado que el ion molecular no es visualizado se busca la fragmentación subsecuente en 368 m/z. Se observa un fragmento en 366.21 m/z, que correspondería a la ruptura del macrociclo, como se muestra en el espectro.

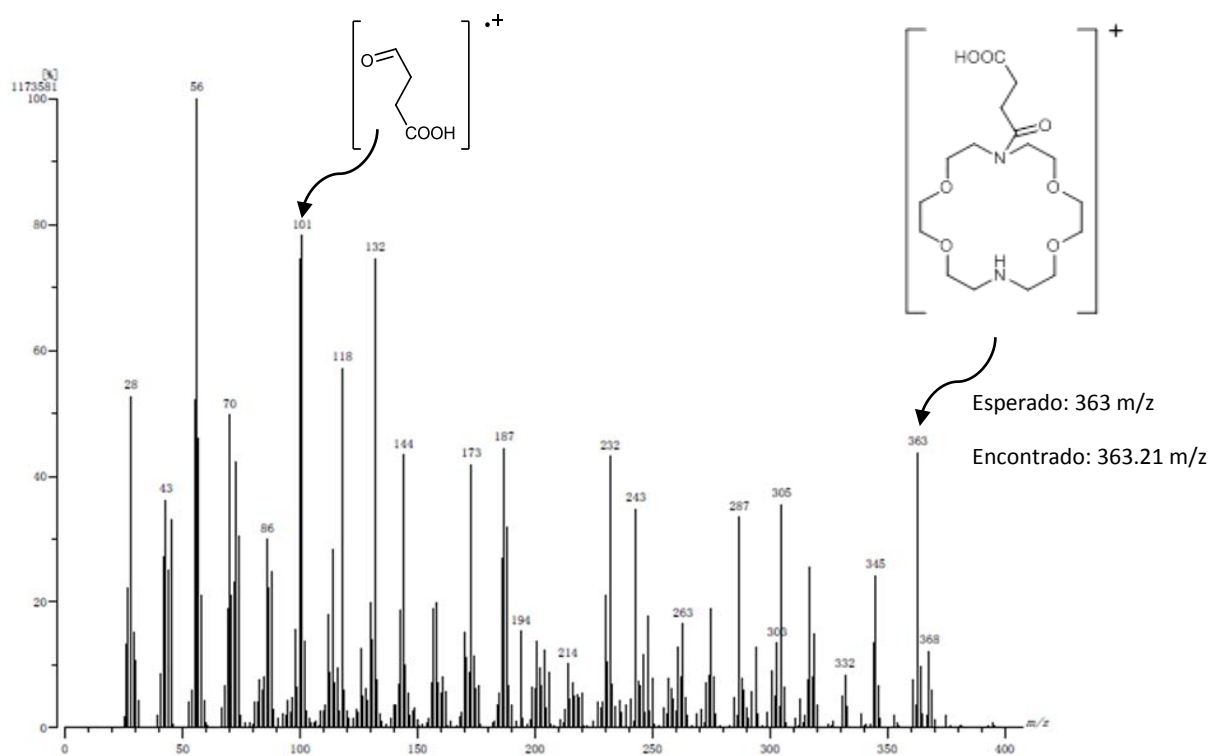


Figura 28 Espectro de masas obtenido por impacto electrónico, del compuesto 4.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se logró llevar a cabo la síntesis de los compuestos 3 y 4 por mecanoquímica, resaltando en este caso la formación exitosa de enlaces tipo amida. Entre las reacciones orgánicas en disolución, las reacciones de amidación exhiben unas de las energías de activación más altas (alrededor de 2000 cal/mol¹¹³, comparadas con otras reacciones como la de Diels-Alder¹¹⁴, por lo que normalmente se requieren condiciones relativamente extremas de síntesis (altas temperaturas y tiempos prolongados). En el caso de la mecanoquímica, la energía mecánica suministrada permite generar las colisiones necesarias para superar esta

barrera energética, y este proceso estocástico ocurre en un periodo de tiempo de alrededor de 10^{-7} s, en el cual el equilibrio térmico no se alcanza¹¹⁵, y la energía se acumula.

Al revisar la literatura se encontró que, tanto el compuesto 3 como el 4 han sido ya sintetizados mediante protocolos convencionales en disolución^{116,117}, lo cual representa una excelente oportunidad en términos de comparación en una serie de rubros. En términos de tiempos de reacción, por mecanoquímica se formaron los compuestos en un periodo de tiempo de 20 minutos, que comparado con lo reportado en la literatura (de 3 horas ó 3 días), representa una disminución de más del 90% en tiempo.

En cuanto a eficiencias de reacción, de acuerdo con la literatura, el compuesto 3 fue obtenido a reflujo de tetrahidrofurano (THF) por 3 horas, con un rendimiento de 90%, mientras que el compuesto 4 se obtuvo en solución en un tiempo de 3 días en CH_2Cl_2 , con un rendimiento de 93%.

Los rendimientos obtenidos por mecanoquímica para ambos compuestos fueron de alrededor de 74%. En este punto debe mencionarse que, si bien las eficiencias obtenidas fueron menores a las ya reportadas, la ausencia de disolventes y catalizadores, la facilidad de purificación de los compuestos, y la reducción de tiempos mencionada anteriormente, hacen de éste un método atractivo y viable.

No obstante que en este estudio se variaron los dos parámetros más importantes en mecanoquímica, el tiempo y la frecuencia, una perspectiva de este trabajo es considerar la variación del material de los contenedores y las bolas, para analizar su impacto sobre los rendimientos.

6.2. Formación de complejos

Una vez que se estandarizó el proceso de síntesis, se llevó a cabo un estudio preliminar de formación de complejos con cobre (particularmente Cu^{2+}) en presencia de los compuestos 3 y 4, así como de sus macrociclos precursores, 1 y 2, siguiendo el protocolo descrito en la metodología. El metal en este caso se complejó de manera anisotrópica debido a la presencia de más de un tipo de heteroátomo insertado en el macrociclo (N y O). Particularmente se sabe que, debido al carácter más electronegativo del oxígeno, el Cu^{2+} exhibiría una interacción más electrostática que coordinante en el interior de macrociclos con oxígeno insertado⁴⁰. Adicionalmente, se evaluó el efecto de la presencia de sustituyentes tipo lazo en la complejación del Cu^{2+} . Otros factores como el tamaño del macrociclo (6 heteroátomos en todos los casos), el tiempo de agitación y la temperatura, se

mantuvieron constantes. A continuación, se muestra el conjunto de espectros de absorción para cada complejo, mostrados en un intervalo de longitud de onda de 190 a 400 nm.

Los espectros correspondientes al complejo del 1-Cu²⁺ se muestran en la Figura 29, donde se señala en primera instancia el máximo de absorción del macrociclo en ausencia de cobre (disolución blanco de 1) en 211.5 nm.

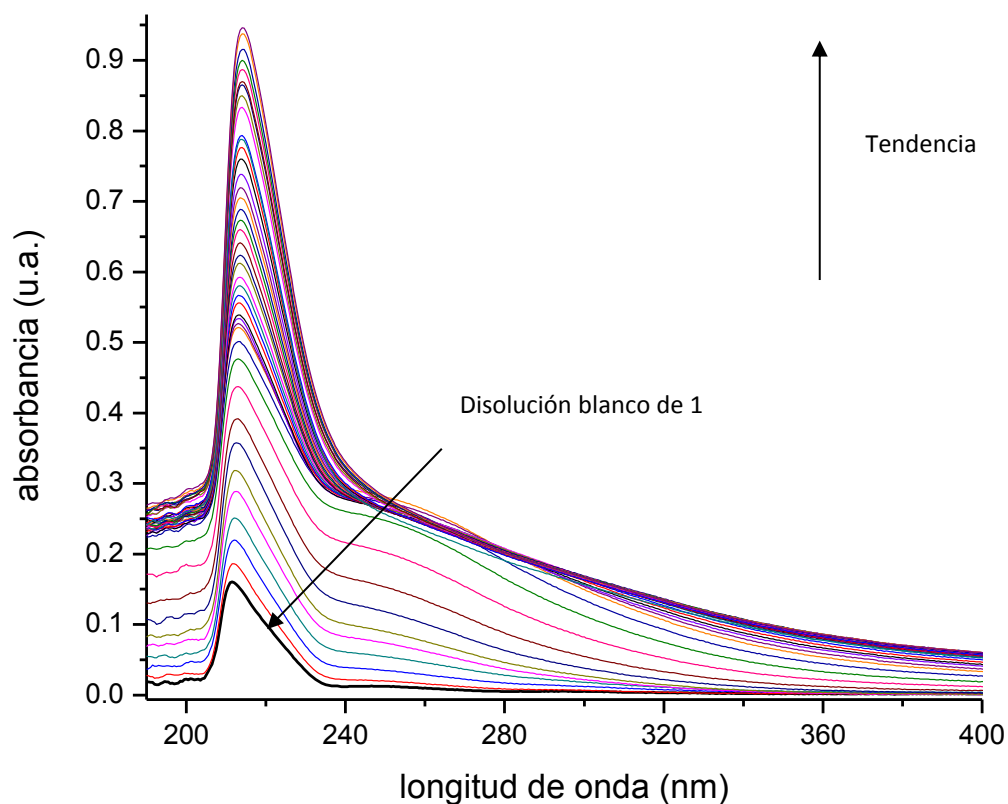


Figura 29. Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 1-Cu²⁺. Los espectros se tomaron en una mezcla agua desionizada-Buffer. [Cu²⁺]_i=0 mM, [Cu²⁺]_f=1.098 mM, [1]_i=.897mM, [1]_f=0.765 mM.

Con la finalidad de asignar el tipo de transición involucrada en el espectro experimental de UV-vis, se llevaron a cabo cálculos teóricos en una caja de potencial con constante dieléctrica del agua, para obtener los orbitales naturales de transición (NTOs; por sus siglas en inglés Natural Transition Orbitals) que ofrecen una visualización de la densidad electrónica después de la excitación, para saber de manera gráfica “quién se excitó y hacia dónde”.

Para el caso del complejo 1-Cu²⁺, los NTOs correspondientes a las dos transiciones más probables se presentan en la Figura 30, donde se observa que los electrones no compartidos (n) del nitrógeno participan en la transición, y su destino son orbitales sigma de antienlace (σ^*), ya sea de los enlaces C-H vecinos (i) o del propio enlace N-H (ii), siendo la primera la transición más probable, de acuerdo a los cálculos teóricos. La longitud de onda teórica para estas transiciones corresponde a la observada experimentalmente.

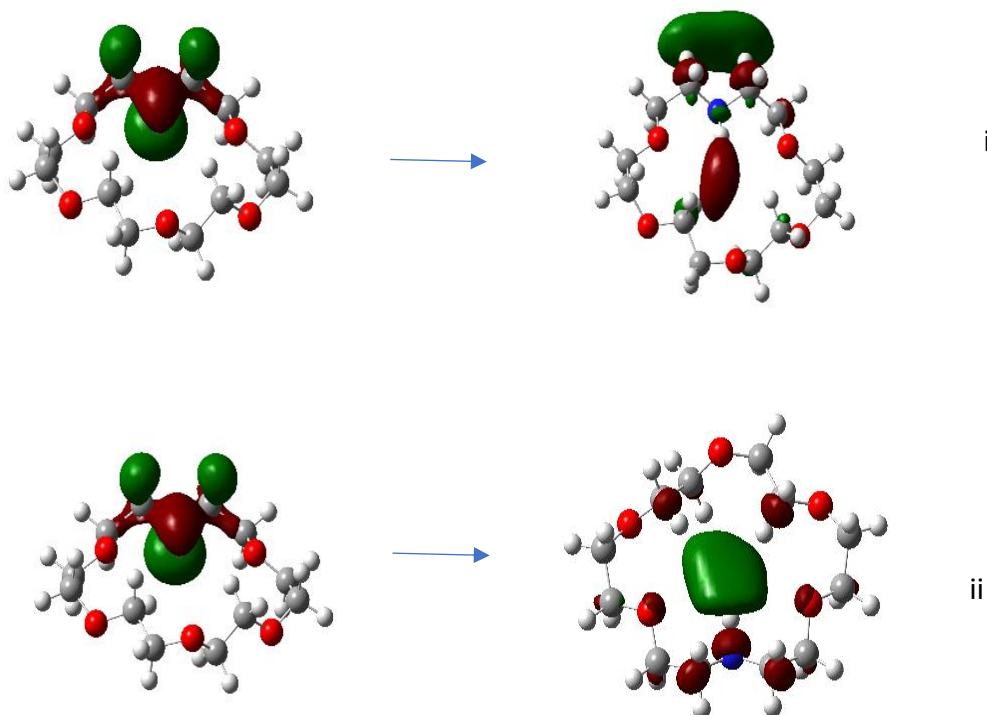


Figura 30. NTOs correspondientes a las transiciones más probables $n \rightarrow \sigma^*$ del nitrógeno del macrociclo 1 en ausencia de Cu²⁺

Conforme se adicionó Cu²⁺ al sistema, el máximo de absorción correspondiente a la transición $n \rightarrow \sigma^*$ del nitrógeno del macrociclo se mantiene, y solo exhibe un ligero desplazamiento batocrómico de 3 nm, lo cual denota una interacción entre huésped y anfitrión^{118,119}. Por otro lado, se observa un notable incremento en la absorbancia (efecto hipercrómico), que estaría relacionado con la formación de una nueva especie, presumiblemente el complejo 1-Cu²⁺, cuya concentración aumenta con cada adición, y hace de esta transición una “menos prohibida”. A cierta concentración de Cu²⁺ (alrededor de 0.208 mM) se observa la aparición de un hombro, cerca de 250 nm, que estaría asociado a la formación incipiente de otro sistema de complejación. Al aplicar el modelo matemático

descrito en la metodología para estimar la estequiometría de los complejos formados (sección 5.3.3.), se obtienen gráficas de ΔAbs vs $[\text{H}_0]/[\text{A}_0]$. En el caso del complejo del 1- Cu^{2+} , dicha gráfica se muestra en la Figura 31, se observa un cambio en la pendiente alrededor del valor con coordenadas (0.46, 0.50), que correspondería típicamente a la formación de un complejo con estequiometría 1:2 (huésped: anfitrión). Es claro que el sistema de complejación en este caso no se ajusta a una estequiometría 1:1, ya que la regresión no lineal no coincide con este escenario. Lo que se observa después de la inflexión sugiere la formación de otro sistema de complejación del cobre, posiblemente con otra estequiometría, ya que no se muestra un comportamiento horizontal en la curva después de dicha inflexión. El comportamiento en esta gráfica podría ser relacionado con el hombro que aparece en el espectro de UV-vis a mayores concentraciones de Cu^{2+} .

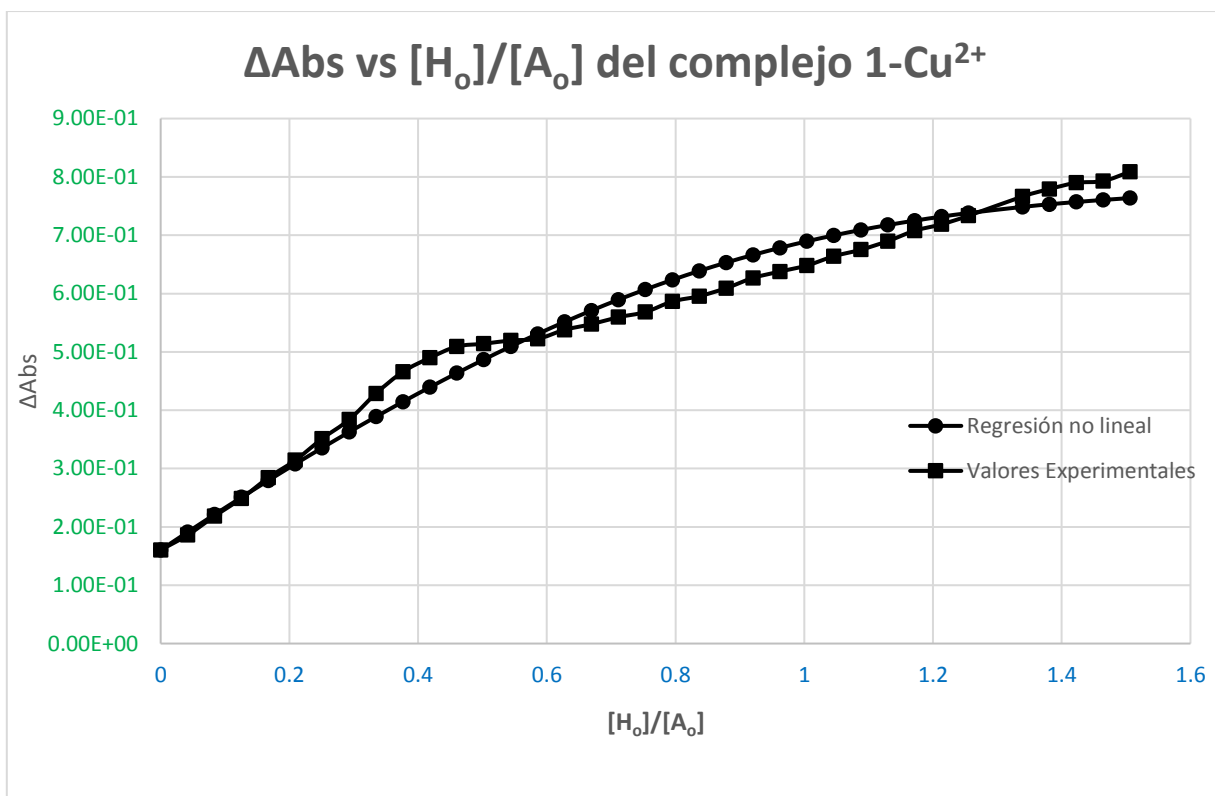


Figura 31. Tratamiento de los datos para el ΔAbs vs $[\text{H}_0]/[\text{A}_0]$ del complejo del Cu^{2+} con el macrociclo 1

La derivatización del macrociclo 1 dio lugar al compuesto 3, y al obtener sus espectros de absorción, durante la adición de Cu^{2+} , se tiene el siguiente gráfico (Figura 32):

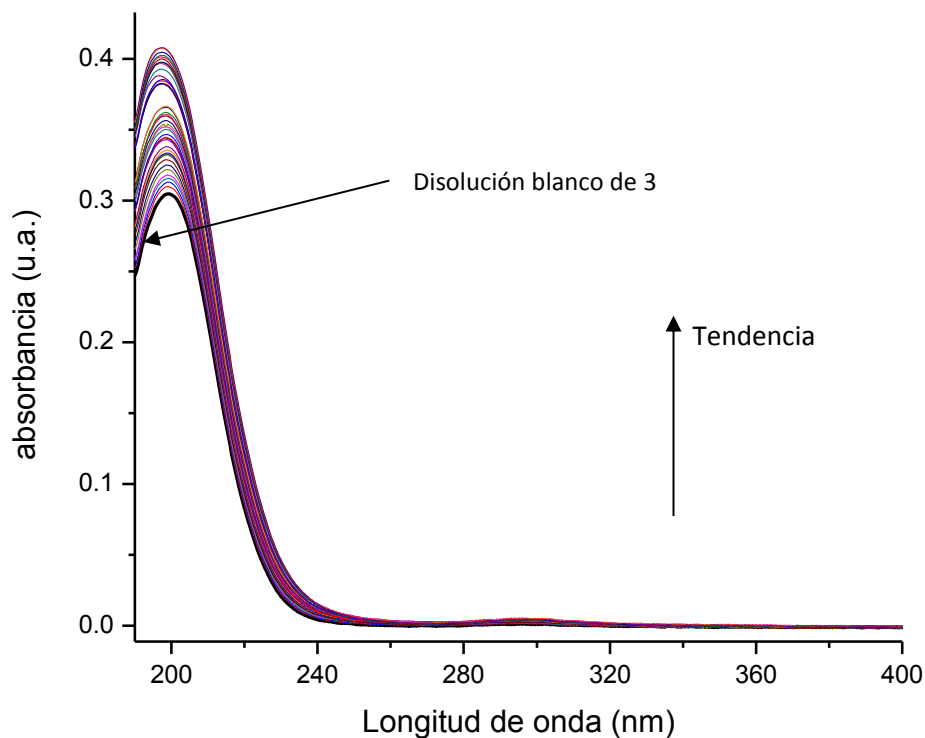


Figura 32. Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 3-Cu²⁺. Los espectros se tomaron en una mezcla agua desionizada-Buffer. [Cu²⁺]_i=0 nM, [Cu²⁺]_f=0.0577 mM, [3]_i=0.0472 mM, [3]_f=0.0403 mM.

En este caso nuevamente se observa un efecto hipercrómico en la absorbancia del primer máximo, pero ahora sin ningún desplazamiento significativo, y se aprecia un pequeño máximo en alrededor de 290 nm; sin embargo, debido a que se trabajó de manera preliminar con concentraciones bajas (10^{-4} - 10^{-5} M), no se puede visualizar con claridad dicho máximo, que no obstante exhibe un crecimiento al aumentar la concentración de cobre.

Al analizar los NTOs del compuesto 3 (Figura 33), se observa que las dos transiciones más probables involucran la región del grupo amida del sustituyente, y del nitrógeno insertado en el macrociclo (transiciones del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \sigma^*$ respectivamente). Tomando en cuenta lo anterior, se podría sugerir una interacción del Cu²⁺ con ambos grupos de la molécula.

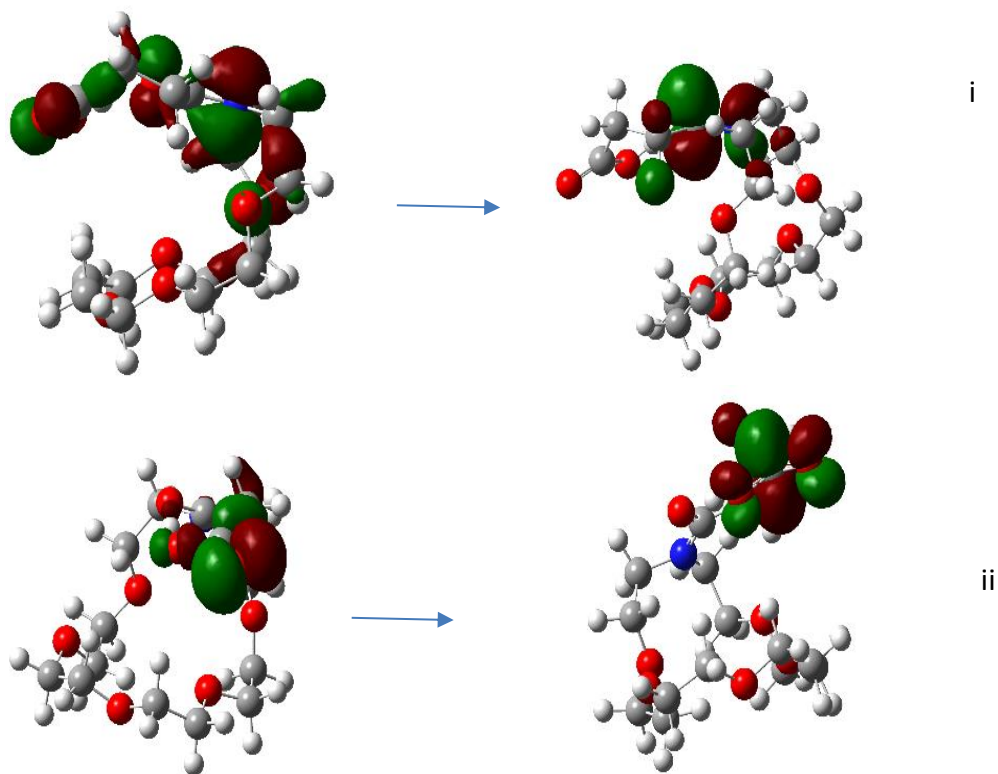


Figura 33. NTOs correspondientes a las transiciones más probables para el compuesto 3 en ausencia de Cu^{2+}

Al llevar a cabo el tratamiento de datos para determinar la estequiometría del posible complejo formado, se obtiene la gráfica mostrada en la Figura 34, donde, si bien el comportamiento de los datos experimentales se acerca al simulado con la regresión no lineal, de estequiometría 1:1 (huésped: anfitrión), existen diferencias significativas a partir de (1.25, 0.38) que pueden deberse a que nuevamente existe una mezcla de complejos formados con estequiometrías diferentes.

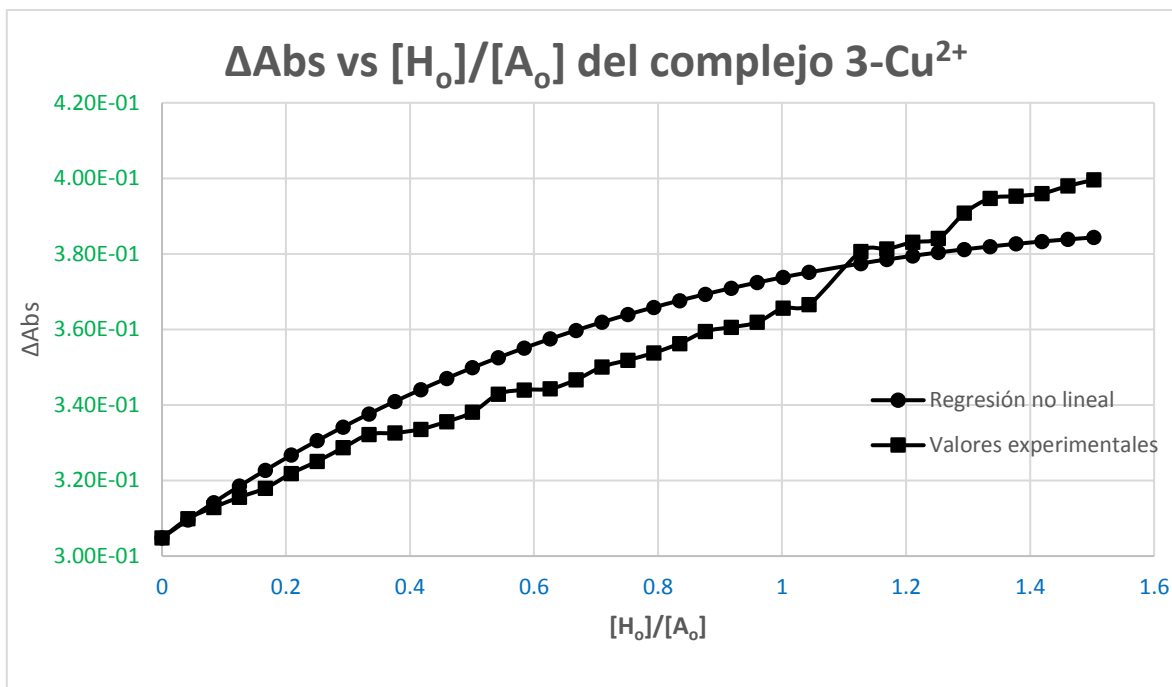


Figura 34. Tratamiento de los datos para el ΔAbs vs $[H_0]/[A_0]$ del complejo 3- Cu^{2+}

En el caso del complejo 2- Cu^{2+} se adquirió el conjunto de espectros que se muestran en la Figura 35.

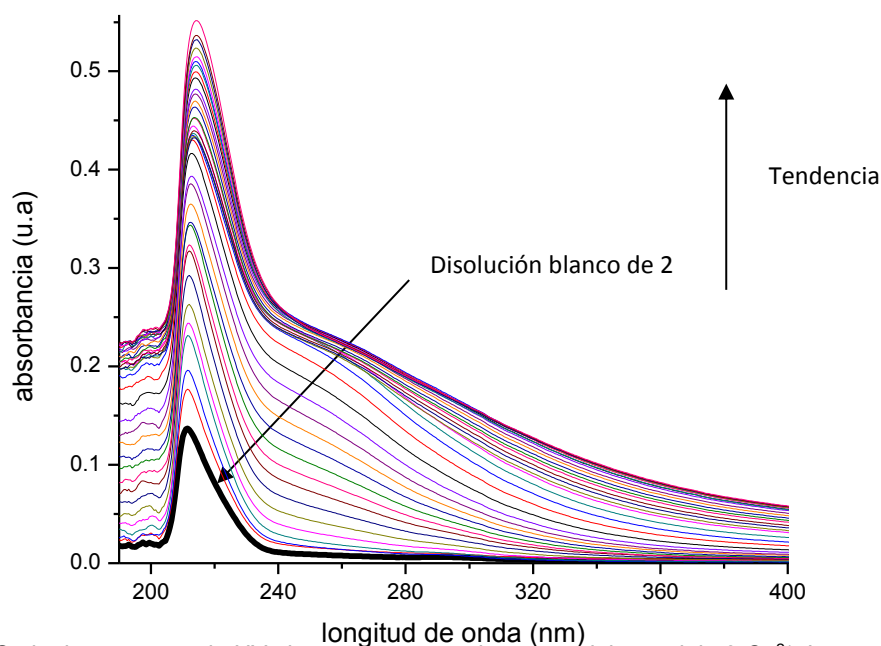


Figura 35. Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 2- Cu^{2+} . Los espectros se tomaron en una mezcla agua desionizada-Buffer. $[Cu^{2+}]_i=0$ mM, $[Cu^{2+}]_f=0.644$ mM, $[2]_i=0.502$ mM, $[2]_f=0.428$ mM.

De acuerdo con los NTOs (Figura 36), el máximo de absorción observado en 211 nm corresponde a la transición $n \rightarrow \sigma^*$ de los nitrógenos del macrociclo en ausencia de cobre (disolución blanco de b). Conforme se adiciona Cu^{2+} , al igual que en el caso del macrociclo 1, se aprecia un incremento en la absorbancia, y un ligero desplazamiento batocrómico de 3 nm; y a cierta concentración de cobre, se observa el desarrollo de un hombro en el espectro, ambos eventos relacionados con una interacción huésped-anfitrión.

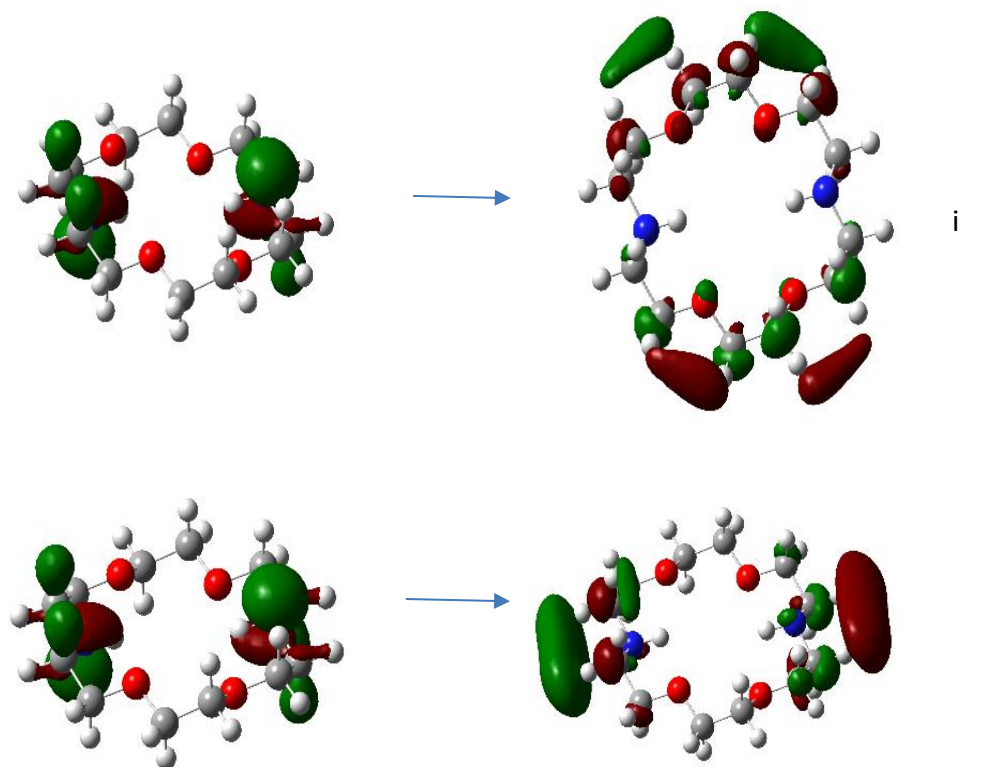


Figura 36. Orbitales naturales de transición, correspondientes a la transición más probable para el macrociclo 2 en ausencia de Cu^{2+}

En la gráfica de la Figura 37, correspondiente al tratamiento de datos para evaluar la estequiometría del complejo 2-Cu^{2+} , se observa que en el punto con coordenadas (0.65, 0.42) existe un cambio de pendiente significativo, para después mantener constante el máximo de absorbancia hasta (0.92, 0.42). Este comportamiento sugiere un complejo cuya estequiometría sería 1:2 (huésped: anfitrión), que posterior a la adición de 0.92 equivalentes de Cu^{2+} (contra 1 del macrociclo) genera una mezcla de complejos, cada uno con diferente estequiometría.

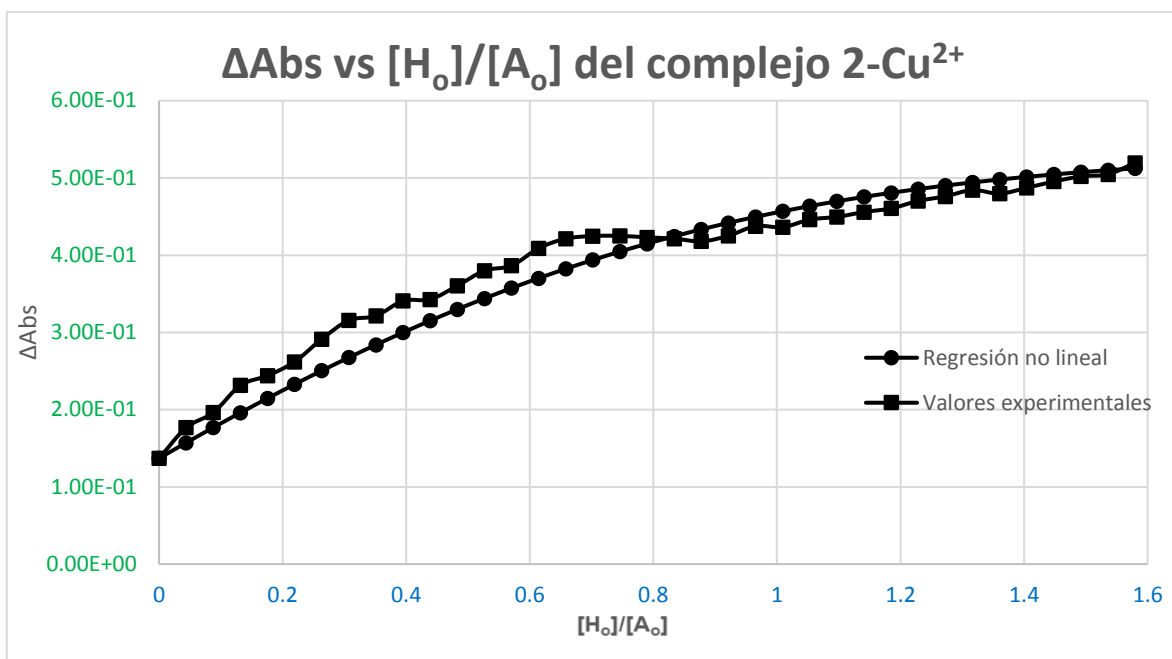


Figura 37. Tratamiento de los datos para el ΔAbs vs $[H_0]/[A_0]$ del complejo 2- Cu^{2+}

La derivatización del macrociclo 2 dio lugar al compuesto 4. En la Figura 38 se presenta el conjunto de espectros adquiridos.

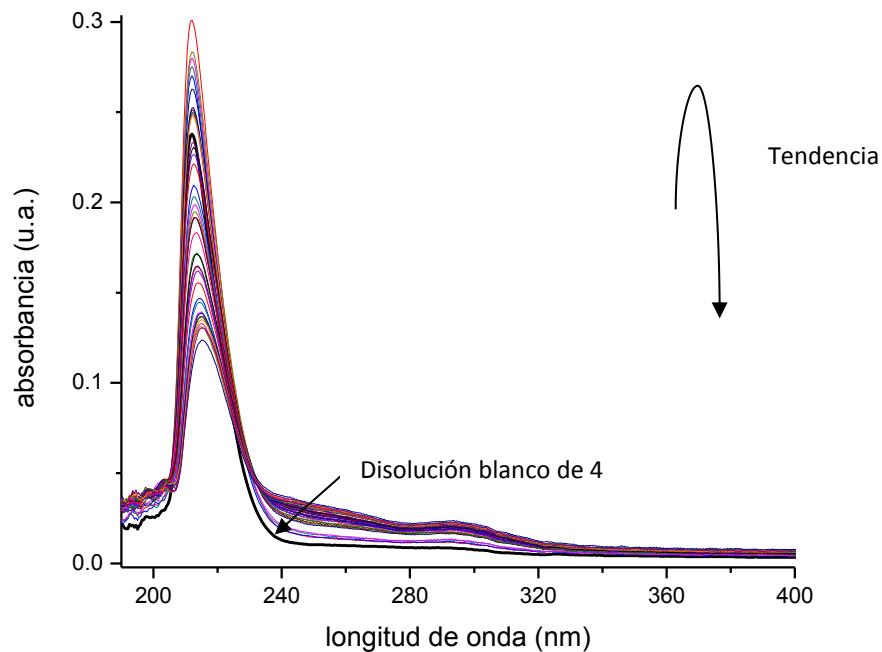


Figura 38. Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 4- Cu^{2+} . Los espectros se tomaron en una mezcla agua desionizada-Buffer. $[Cu^{2+}]_i=0$ mM, $[Cu^{2+}]_f=0.0481$ mM, $[4]_i=0.391$ mM, $[4]_f=0.334$ mM.

En este caso se observa una tendencia distinta a los casos anteriores, ya que el máximo en 211 nm exhibe un efecto hipocrómico; es decir, la intensidad de dicho máximo disminuye al aumentar la concentración de Cu^{2+} , con un desplazamiento batocrómico de alrededor de 3 nm. Adicionalmente se observa la evolución de un máximo en 293 nm y la formación de un punto isobéptico que indica que al menos dos especies que absorben (los nitrógenos insertados en el macrociclo y los carbonilos del par de sustituyentes), están en equilibrio en la solución, y que sus proporciones relativas están controladas por la concentración de algún otro componente¹²⁰, en este caso el Cu^{2+} .

Los NTOs asociados a las dos transiciones electrónicas más probables para el compuesto 4 en ausencia de cobre se muestran en la figura 39, en donde se aprecia la participación de las dos especies antes mencionadas.

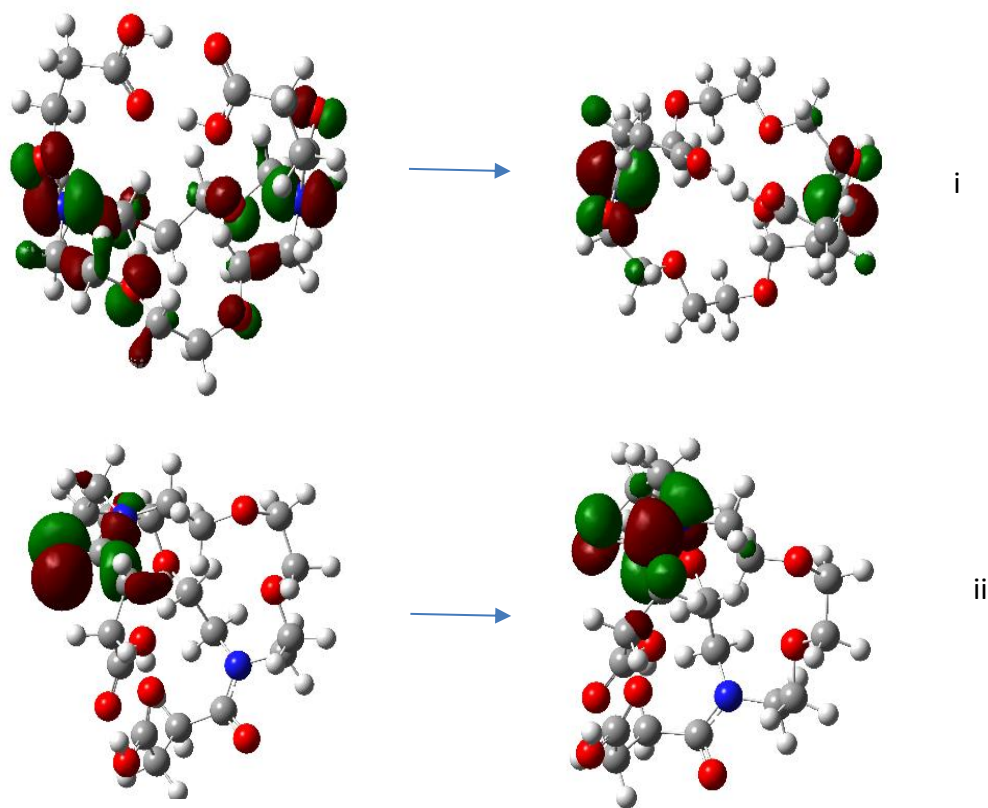


Figura 39. Orbitales naturales de transición, correspondientes a la transición más probable para el compuesto 4 en ausencia de Cu^{2+}

De acuerdo a la literatura¹²¹, un efecto hipocrómico como el observado en el espectro de la Figura 40 podría estar relacionado con procesos de agregación, considerando que se tienen

grupos carbonilo que podrían establecer interacciones intermoleculares entre ellos, adicional a la formación de complejos como el esperado en este caso con Cu^{2+} .

Al hacer el tratamiento de los datos y la regresión no lineal para este sistema (Figura 36), se observa una pendiente negativa que estará relacionada con una absorptividad molar correspondiente al complejo menor que la que tiene el ligante solo. En este caso no se encontró con un buen ajuste para la estequiometría 1:1, por lo que se sugiere una mezcla de complejos formados con estequiometría diferente.

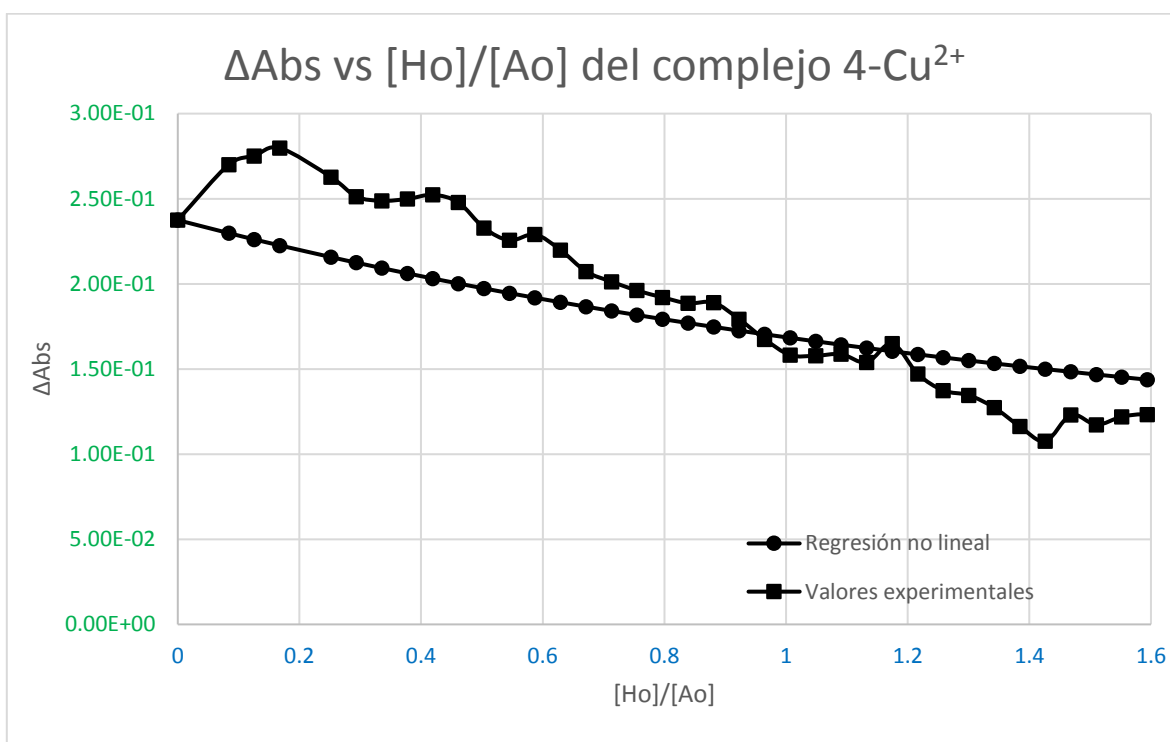


Figura 40. Tratamiento de los datos para el ΔAbs vs $[\text{H}_o]/[\text{A}_o]$ del complejo 4-Cu^{2+}

En cada uno de los cuatro complejos se obtuvo un valor para la constante de formación, k , que se extrae del análisis de los ajustes no lineales con los que se trabajó. La información de las constantes de formación se presenta en la Tabla 4. Con la reserva de analizar los datos, soslayando que no se tiene una estequiometría pura 1:1, se observa un ligero aumento de dichas constantes al incorporar los sustituyentes a los macrociclos.

Tabla 4. Constantes de formación de los complejos huésped-anfitrión

Complejo	Log k
1-Cu ²⁺	4.06
2-Cu ²⁺	4.20
3-Cu ²⁺	4.02
4-Cu ²⁺	4.09

La existencia de una mezcla de estequiometrías podría analizarse retomando los factores relevantes a considerar cuando se emplean ligantes macrocíclicos para complejar iones metálicos. En primer lugar, el tamaño de la cavidad, qué en el caso de los macrociclos estudiados, parece ser más grande de lo ideal para complejar Cu²⁺, si se toma en cuenta lo reportado en la literatura. Este hecho puede repercutir en una falta de pre-organización adecuada para llevar a cabo la complejación, induciendo cambios conformacionales que resultan en posibles interacciones reversibles con el ion metálico, dando lugar a más de una estequiometría de formación del complejo.

Otro factor; la incorporación de sustituyentes, en este caso también podría abonar a la existencia de distintas estequiometrías, ya que, al parecer, el ion metálico, al no quedar fijo en la cavidad, ocupará tantos sitios de interacción como haya posibilidad, y justo la incorporación de los brazos otorga dicha opción.

Dados los resultados obtenidos, sería aventurado proponer geometrías de coordinación del cobre con los sistemas macrocíclicos estudiados, y deberán realizarse experimentos adicionales, variando parámetros como la concentración tanto del huésped como del anfitrión.

7. Conclusiones

Se llevó a cabo la derivatización de los macrociclos: 1-aza-18-corona-6 y 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano, mediante la generación de un enlace tipo amida entre las aminas de los macrociclos precursores y anhídrido succínico, empleando la mecanoquímica como método sintético. La obtención de los compuestos 3 y 4 se confirmó mediante ^1H , ^{13}C , FT-IR, MS-IE. Comparando con las condiciones convencionales en solución para obtener este tipo de enlaces, se mejoraron considerablemente los tiempos de reacción reportados en la literatura, evitando el uso de disolventes y catalizadores.

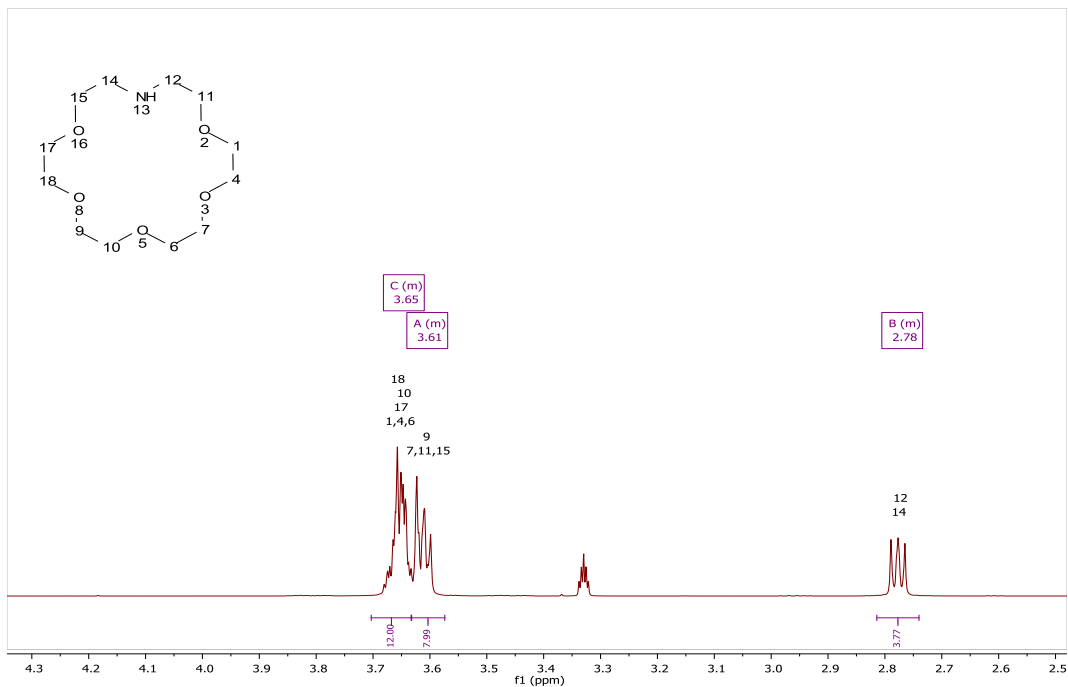
Se realizaron pruebas preliminares de complejación de Cu^{2+} con cada uno de los macrociclos, 1-aza-18-corona-6, 1 y 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano, 2, así como entre Cu^{2+} y los compuestos obtenidos, ácido (1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecan-16-ilo)-N-carboxipropanoico, 3, y ácido (1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano-7,16-diilo)-bis-N-carboxipropanoico, 4. En términos generales, mediante el análisis de los espectros de UV-vis, en el caso de los macrociclos precursores se sugiere la formación inicial de complejos huésped-anfitrión con una estequiometría 1:2 (huésped: anfitrión), y al aumentar la concentración de Cu^{2+} se estarían formando complejos con estequiometrías distintas.

En el caso del macrociclo mono sustituido (compuesto 3) se propone la formación de complejos con estequiometría 1:1, pero nuevamente, a concentraciones mayores de Cu^{2+} , se estarían formando complejos con diferentes estequiometrías huésped: anfitrión.

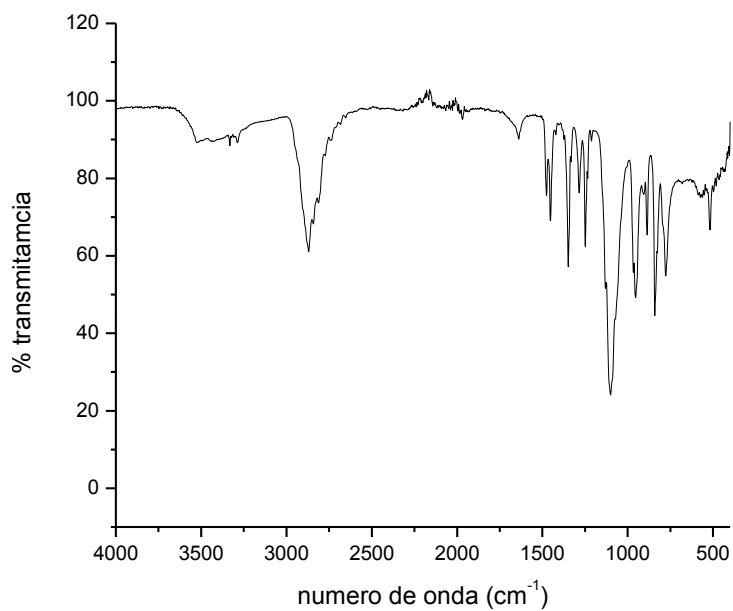
Por otro lado, el compuesto 4 presentó un comportamiento distinto al de los demás sistemas, exhibiendo un carácter de complejación deficiente, presumiblemente por la competencia de eventos (agregación y complejación) asociados a la presencia de las cadenas de succínico.

8. Anexo

Espectros del 1-aza-18-corona-6

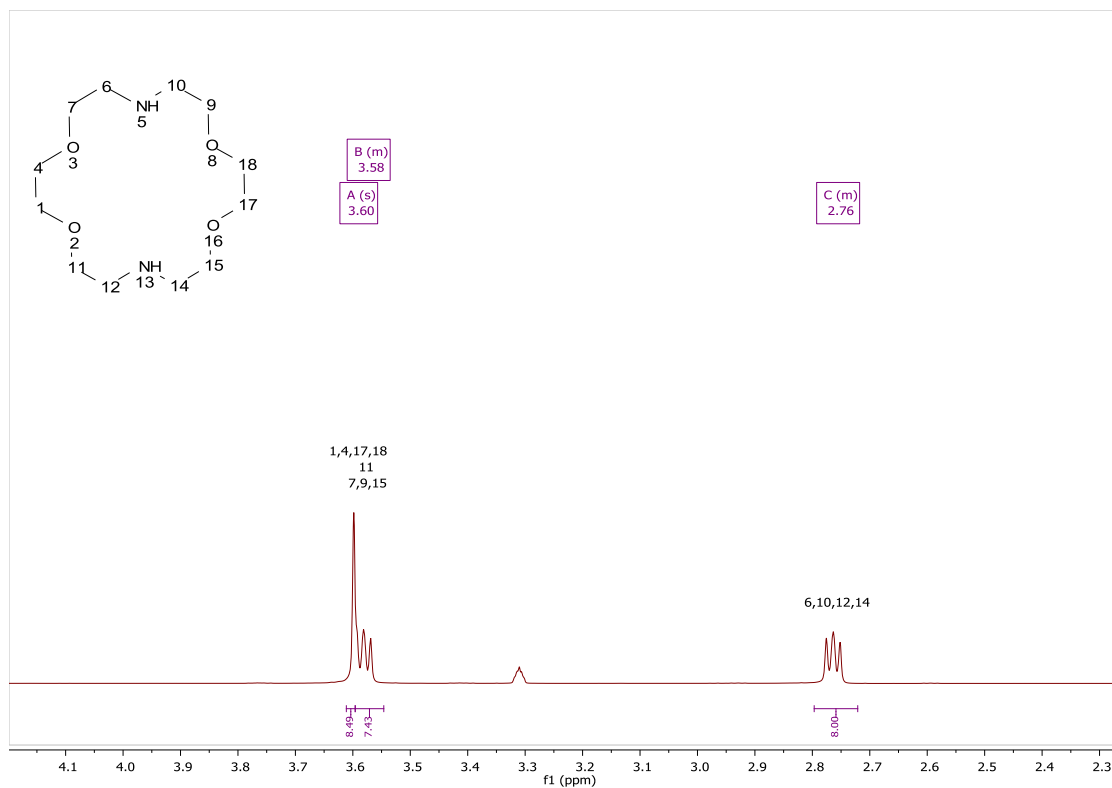


Espectro de RMN ^1H del 1-aza-18-corona-6 en CD_3OD .

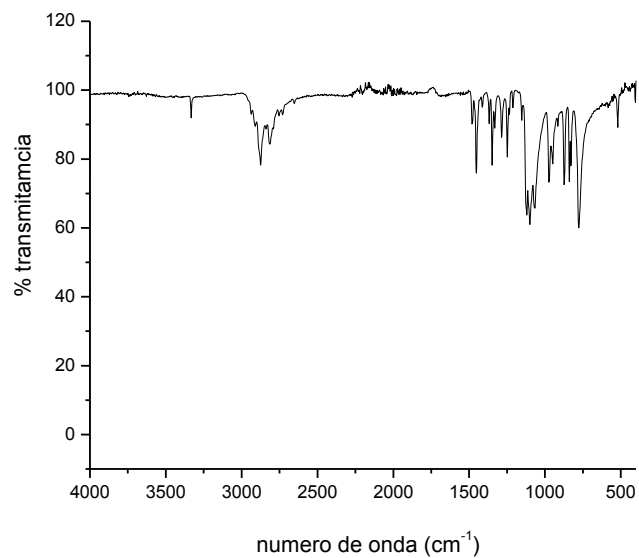


Espectro de FT-IR del 1-aza-18-corona-6.

Espectros del 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciciclooctadecano

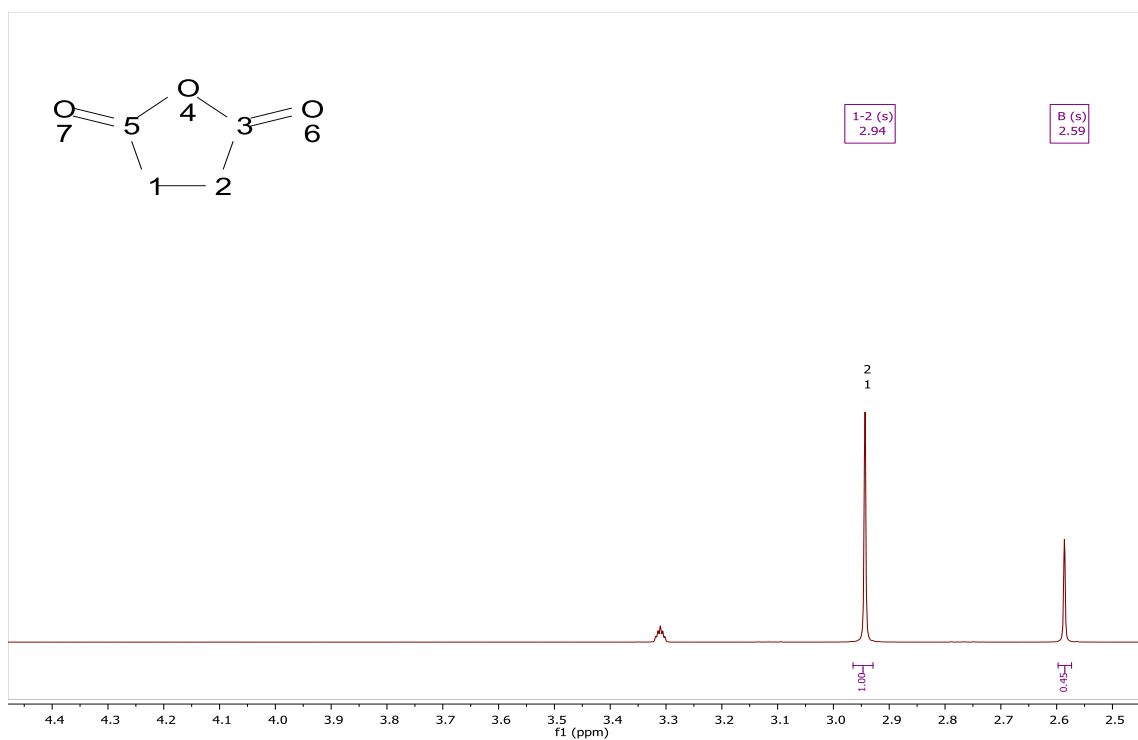


Espectro de RMN ^1H del 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciciclooctadecano en CD_3OD .

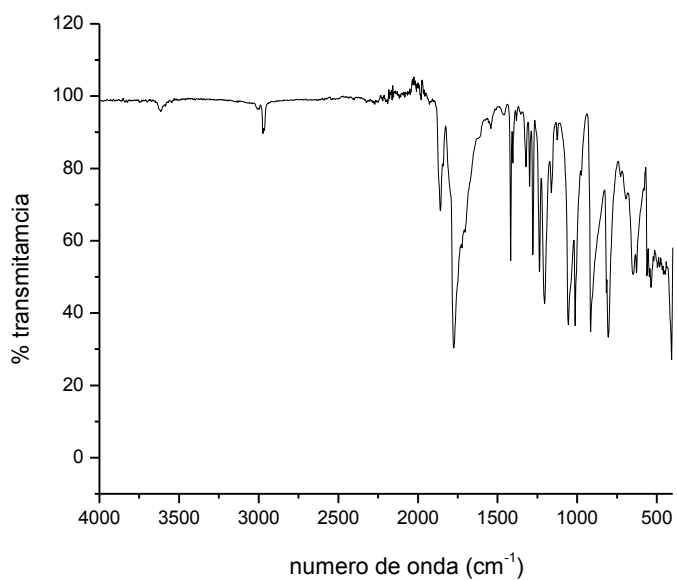


Espectro de FT-IR del 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciciclooctadecano.

Espectros del anhídrido succínico

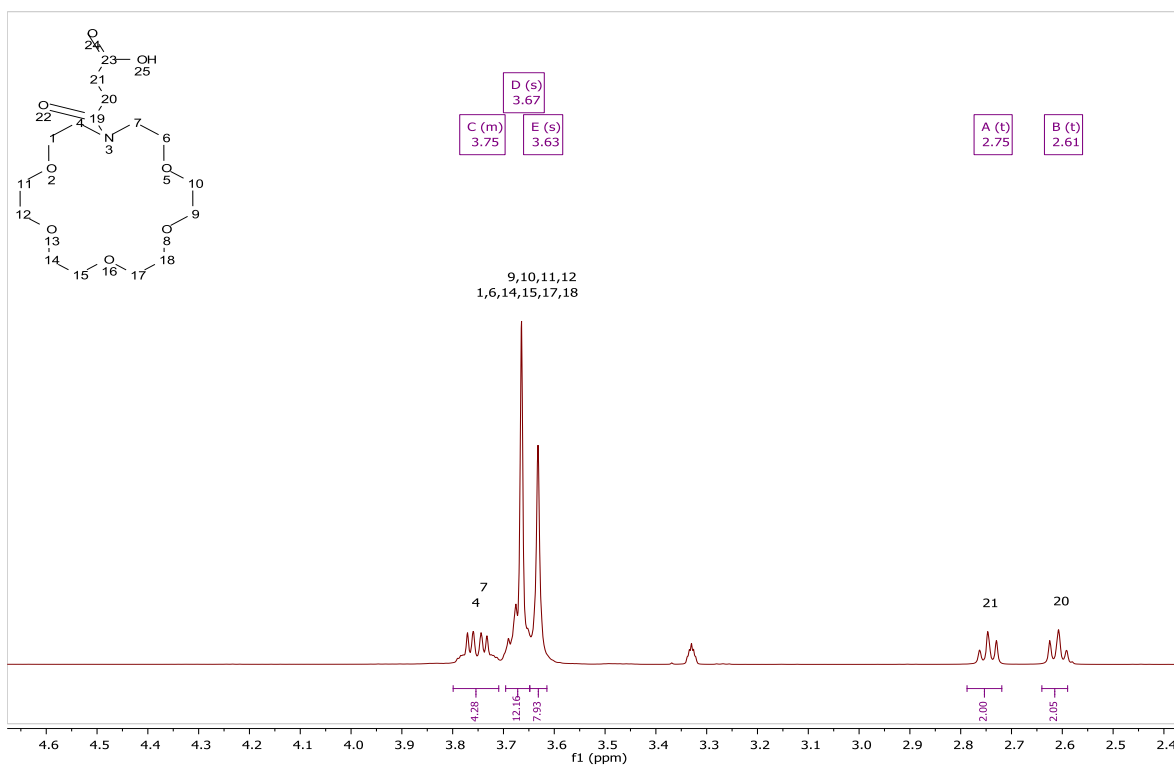


Espectro de RMN ^1H del anhídrido succínico en CD_3OD .

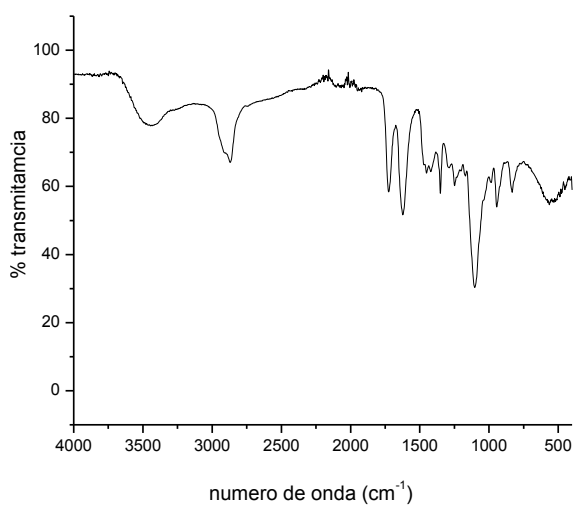


Espectro de FT-IR del anhídrido succínico.

Espectros del compuesto 3



Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 en CD_3OD .



Espectro FT-IR del compuesto 3.

[Mass Spectrum]

Data : Dr Guadarrama Patricia065 Date : 02-May-2017 17:17

Instrument : MStation

Sample : 62 STE-2543 P3 MStation

Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez

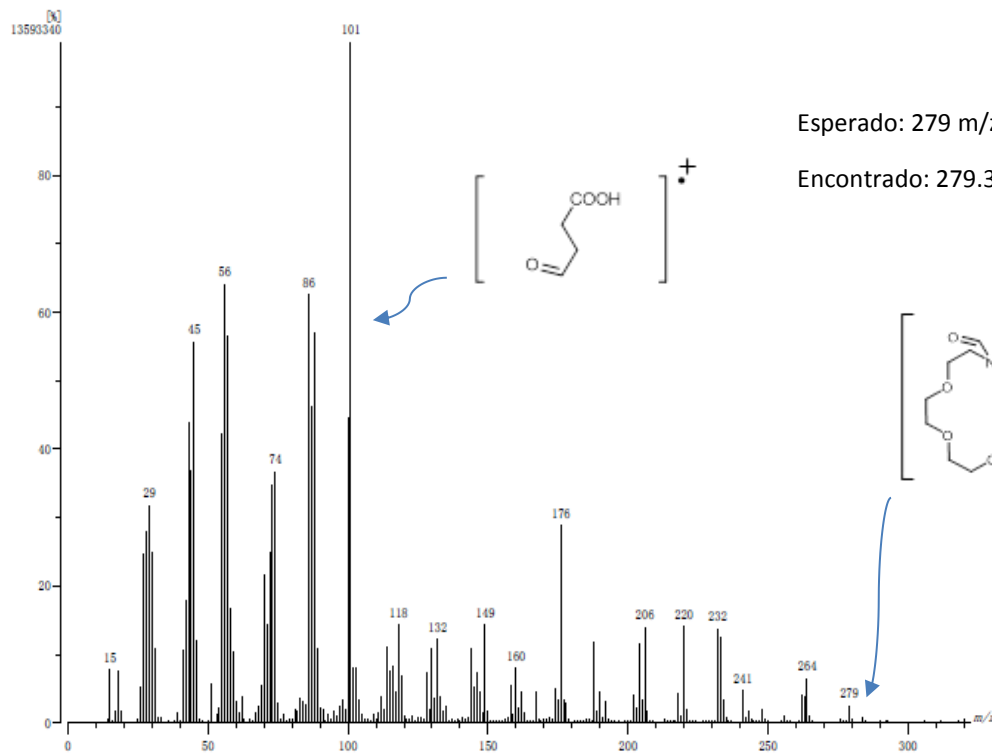
Inlet : Direct Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 0.75 min Scan# : (23,30) Temp : 3276.7 deg.C

BP : m/z 101 Int. : 1304.32 (13676768)

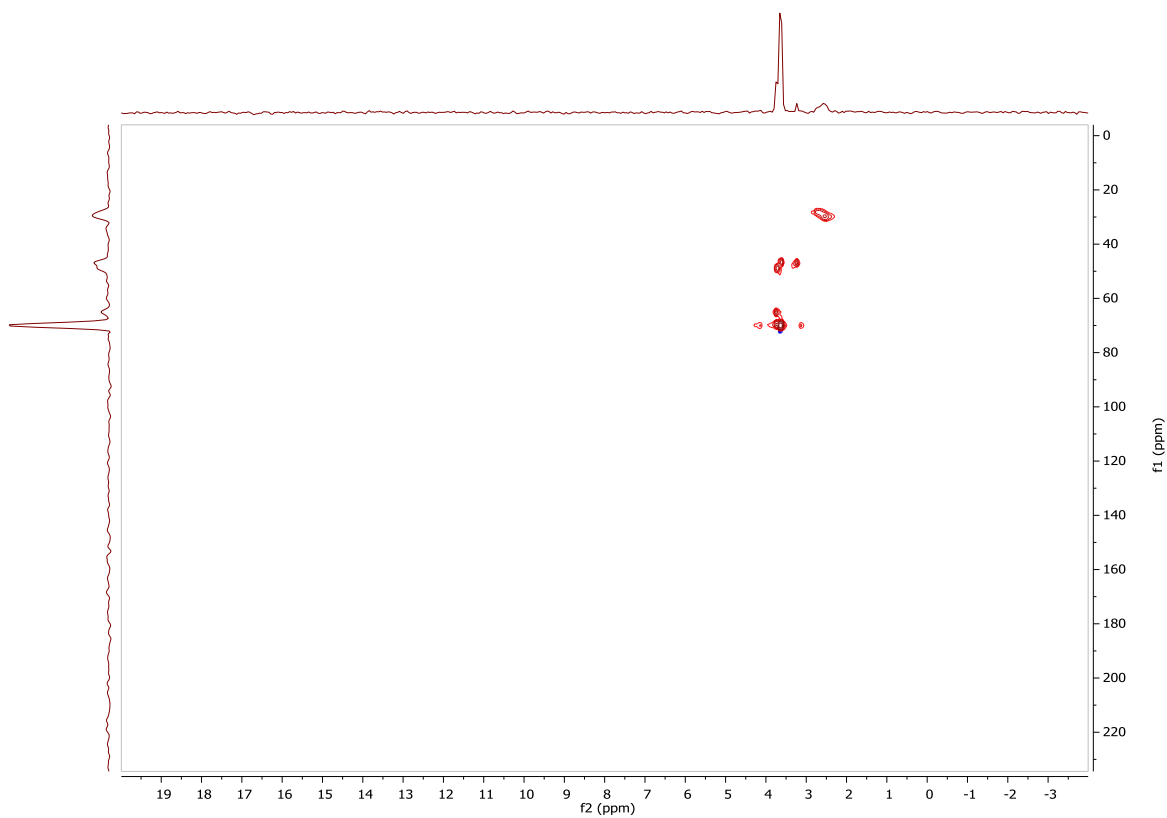
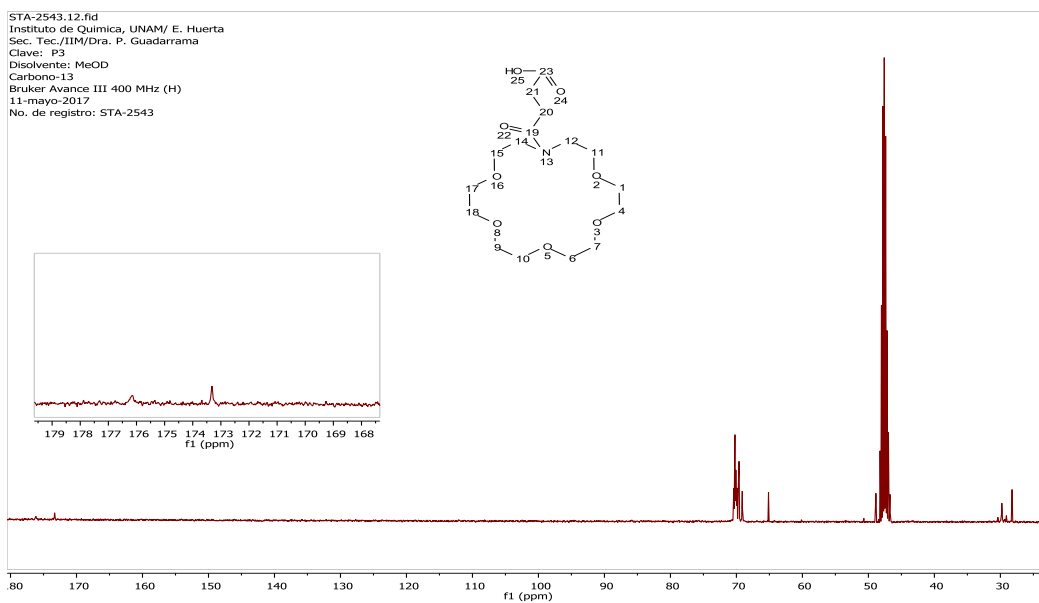
Output m/z range : 0 to 323 Cut Level : 0.00 %



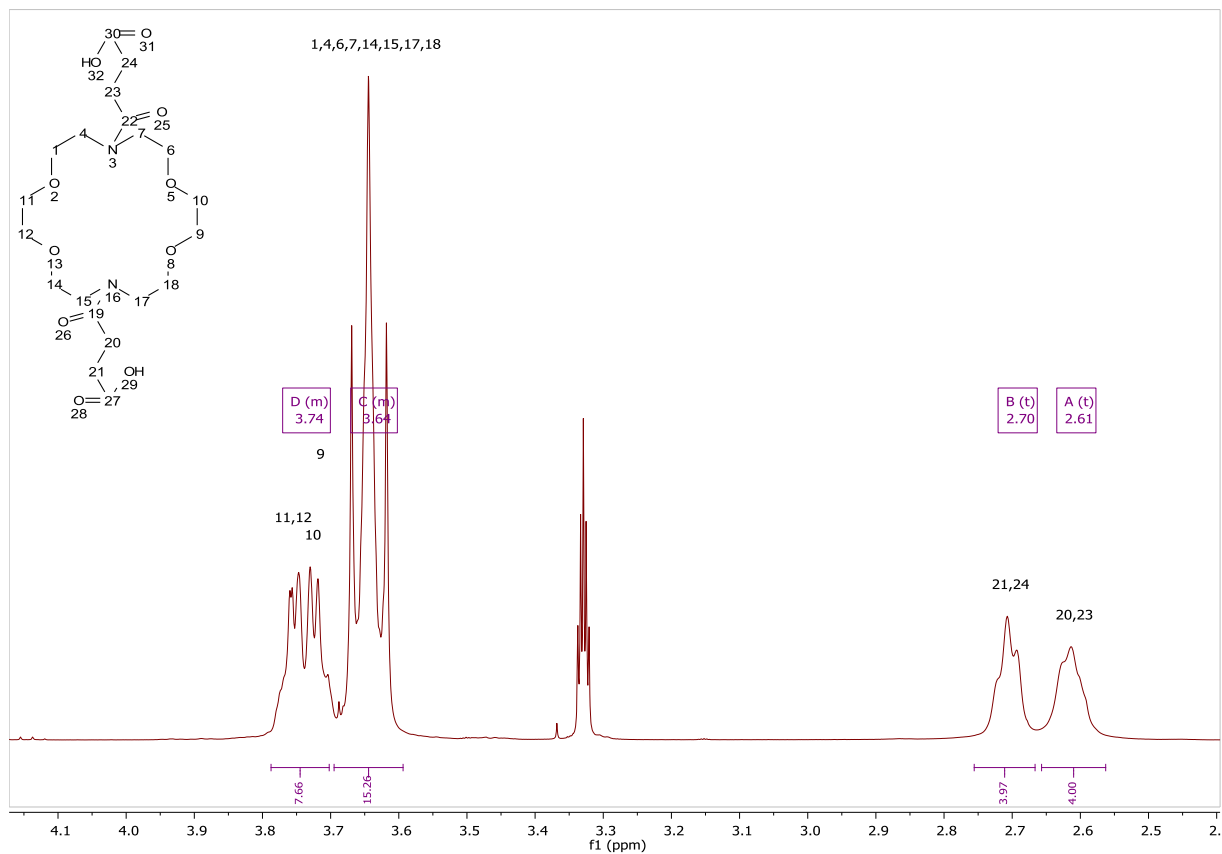
Esperado: 279 m/z

Encontrado: 279.33 m/z

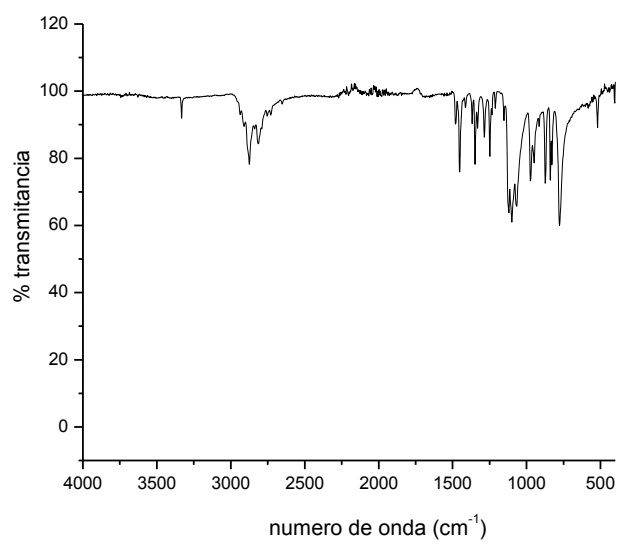
Espectro MS-IE del compuesto 3.



Espectros del compuesto 4.

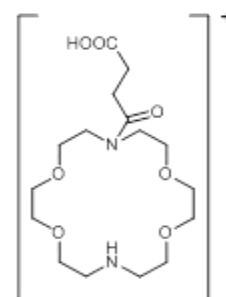
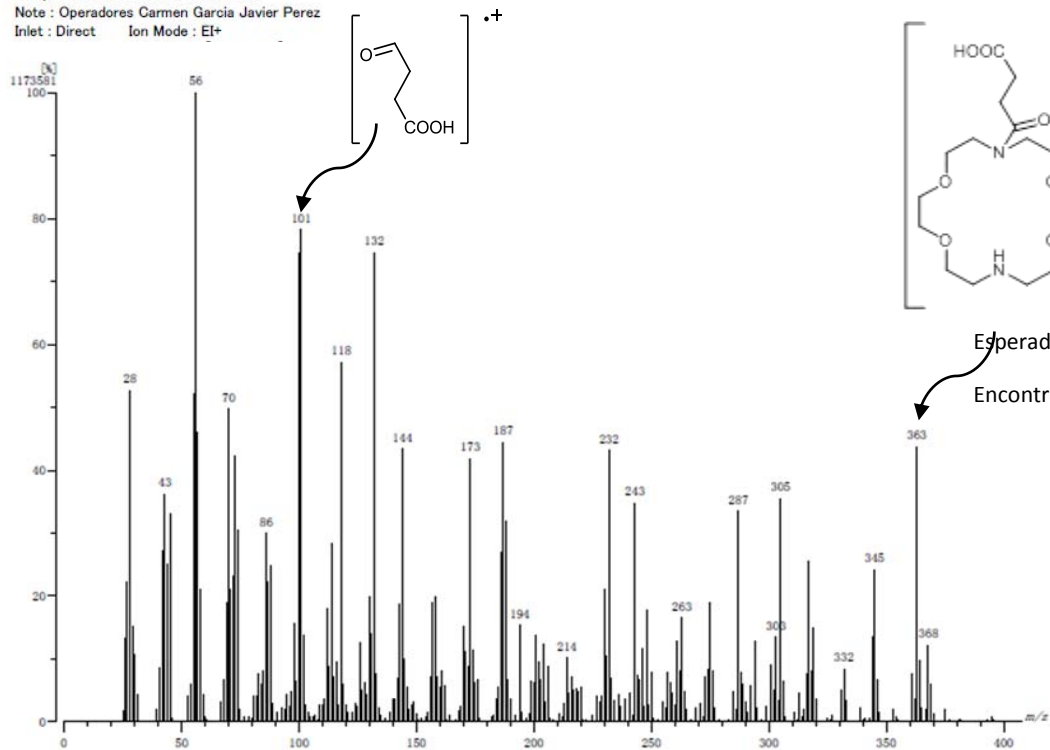


Espectro de RMN ¹H del compuesto 4 en CD₃OD.



Espectro FT-IR del compuesto 3.

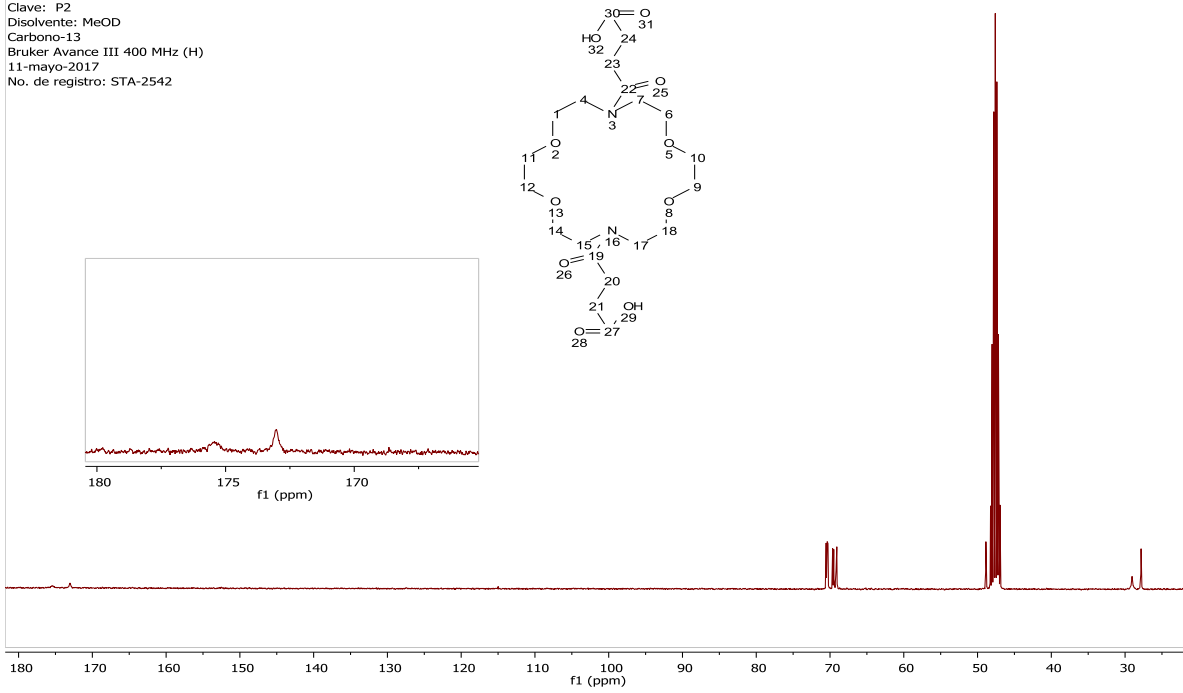
[Mass Spectrum]
Data : Dr Guadarrama Patricia067 Date : 02-May-2017 17:41
Instrument : MStation
Sample : 61 STE-2542 P2 MStation
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : E+



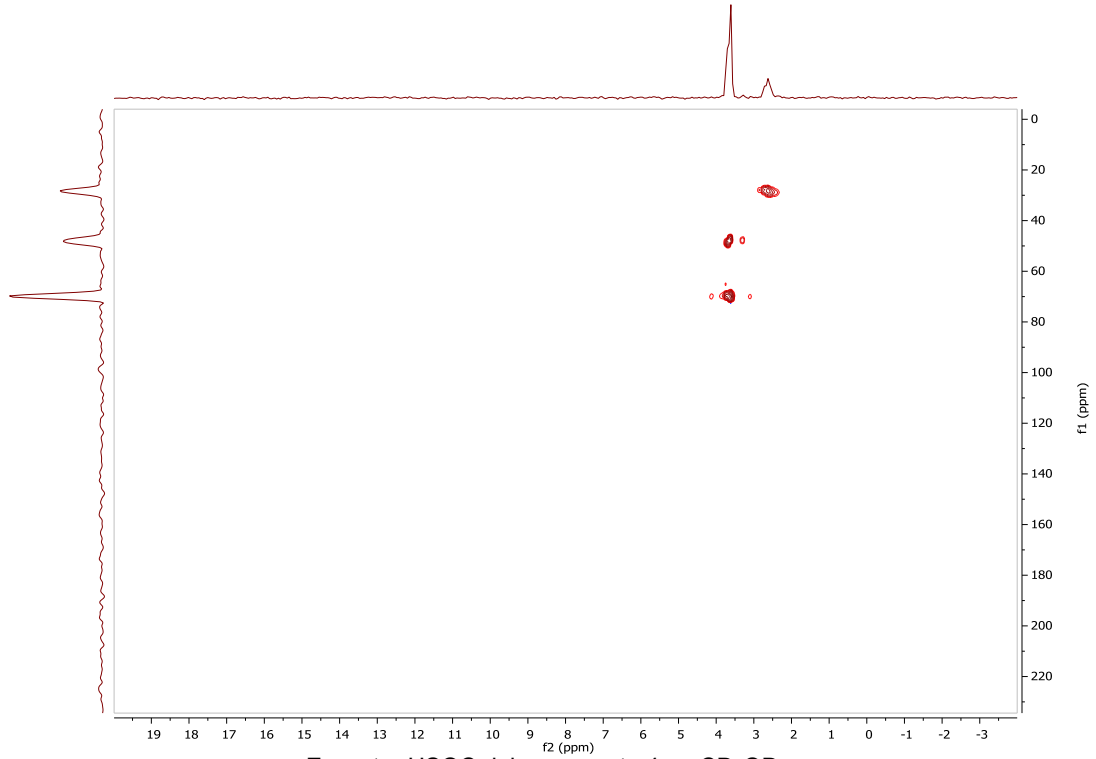
Esperado: 363 m/z

Encontrado: 363.21 m/z

STA-2542.12.fid
Instituto de Química, UNAM/ E. Huerta
Sec. Tec./IIM/Dra. P. Guadarrama
Clave: P2
Disolvente: MeOD
Carbono-13
Bruker Avance III 400 MHz (H)
11-mayo-2017
No. de registro: STA-2542



Espectro de RMN ¹³C del compuesto 4 en CD₃OD.



Espectro HSQC del compuesto 4 en CD₃OD.

Tabla 5. Variación de las concentraciones durante la titulación de 1 con CuSO₄·5H₂O.

No. de adición	[1] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)	No. de adición	[1] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)	No. de adición	[1] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)
0	0.897	0.000	15	0.837	0.500	30	0.785	0.938
1	0.892	0.036	16	0.833	0.531	31	0.781	0.965
2	0.888	0.071	17	0.829	0.562	32	0.778	0.992
3	0.884	0.106	18	0.826	0.592	33	0.775	1.019
4	0.880	0.140	19	0.822	0.622	34	0.772	1.045
5	0.876	0.174	20	0.819	0.652	35	0.768	1.072
6	0.872	0.208	21	0.815	0.682	36	0.765	1.098
7	0.868	0.242	22	0.812	0.711	--	--	--
8	0.864	0.275	23	0.808	0.741	--	--	--
9	0.860	0.308	24	0.805	0.770	--	--	--
10	0.856	0.341	25	0.801	0.798	--	--	--
11	0.852	0.373	26	0.798	0.827	--	--	--
12	0.848	0.406	27	0.794	0.855	--	--	--
13	0.844	0.437	28	0.791	0.883	--	--	--
14	0.841	0.469	29	0.788	0.910	--	--	--

1: 1-aza-18-corona-6

Tabla 6. Variaciones de las concentraciones durante la titulación de 2 con CuSO₄·5H₂O.

No. de adición	[2] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)	No. de adición	[2] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)	No. de adición	[2] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)
0	0.502	0.000	15	0.468	0.294	30	0.439	0.550
1	0.499	0.021	16	0.466	0.312	31	0.437	0.566
2	0.497	0.042	17	0.464	0.330	32	0.435	0.582
3	0.495	0.062	18	0.462	0.348	33	0.434	0.598
4	0.492	0.082	19	0.460	0.365	34	0.432	0.614
5	0.490	0.102	20	0.458	0.383	35	0.430	0.629
6	0.488	0.122	21	0.456	0.400	36	0.428	0.644
7	0.486	0.142	22	0.454	0.418	--	--	--
8	0.483	0.162	23	0.452	0.435	--	--	--
9	0.481	0.181	24	0.450	0.452	--	--	--
10	0.479	0.200	25	0.448	0.468	--	--	--
11	0.477	0.219	26	0.446	0.485	--	--	--
12	0.475	0.238	27	0.445	0.502	--	--	--
13	0.472	0.257	28	0.443	0.518	--	--	--
14	0.470	0.275	29	0.441	0.534	--	--	--

2: 1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadecano

Tabla 7. Variación de las concentraciones durante la titulación de 3 con CuSO₄·5H₂O.

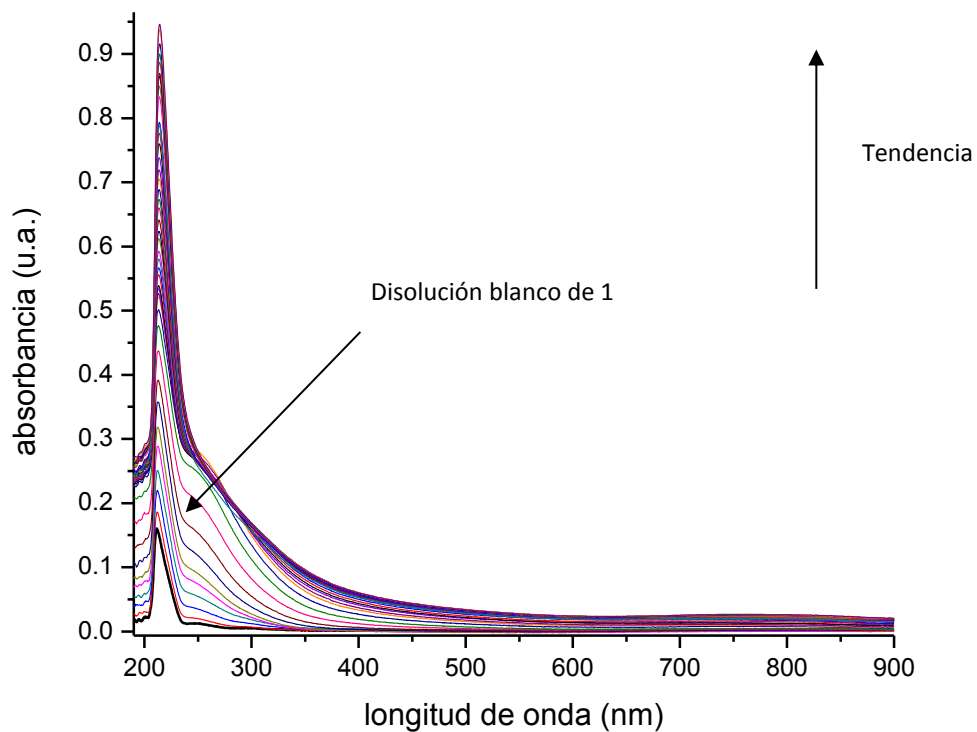
No. de adición	[3] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)	No. de adición	[3] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)	No. de adición	[3] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)
0	0.0472	0.0000	15	0.0441	0.0263	30	0.0413	0.0493
1	0.0470	0.0019	16	0.0439	0.0279	31	0.0411	0.0507
2	0.0468	0.0037	17	0.0437	0.0295	32	0.0410	0.0521
3	0.0465	0.0056	18	0.0435	0.0311	33	0.0408	0.0535
4	0.0463	0.0074	19	0.0433	0.0327	34	0.0406	0.0549
5	0.0461	0.0092	20	0.0431	0.0343	35	0.0405	0.0563
6	0.0459	0.0109	21	0.0429	0.0358	36	0.0403	0.0577
7	0.0457	0.0127	22	0.0427	0.0374	--	--	--
8	0.0455	0.0145	23	0.0425	0.0389	--	--	--
9	0.0453	0.0162	24	0.0424	0.0404	--	--	--
10	0.0451	0.0179	25	0.0422	0.0419	--	--	--
11	0.0449	0.0196	26	0.0420	0.0434	--	--	--
12	0.0446	0.0213	27	0.0418	0.0449	--	--	--
13	0.0444	0.0230	28	0.0416	0.0464	--	--	--
14	0.0443	0.0246	29	0.0415	0.0478	--	--	--

3: compuesto monosuccinilado

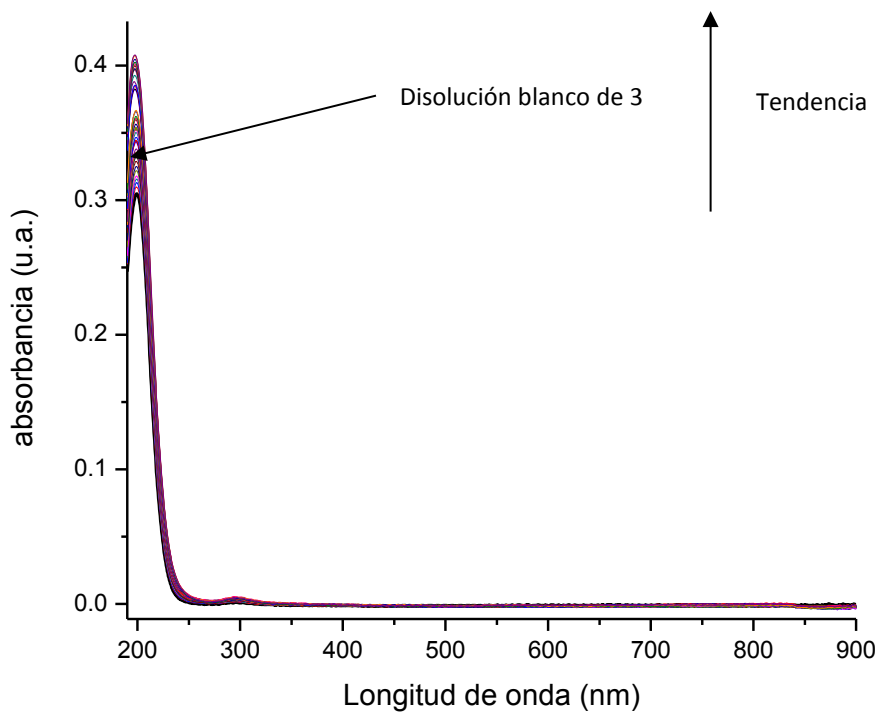
Tabla 8. Variación de las concentraciones durante la titulación de 3 con CuSO₄·5H₂O.

No. de adición	[4] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)	No. de adición	[4] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)	No. de adición	[4] (mM)	[CuSO ₄ ·5H ₂ O] (mM)
0	0.0391	0.0000	15	0.0365	0.0219	30	0.0342	0.0411
1	0.0390	0.0016	16	0.0364	0.0233	31	0.0341	0.0422
2	0.0388	0.0031	17	0.0362	0.0246	32	0.0340	0.0434
3	0.0386	0.0046	18	0.0361	0.0259	33	0.0338	0.0446
4	0.0384	0.0061	19	0.0359	0.0272	34	0.0337	0.0458
5	0.0382	0.0076	20	0.0357	0.0286	35	0.0335	0.0469
6	0.0381	0.0091	21	0.0356	0.0299	36	0.0334	0.0481
7	0.0379	0.0106	22	0.0354	0.0311	--	--	--
8	0.0377	0.0121	23	0.0353	0.0324	--	--	--
9	0.0375	0.0135	24	0.0351	0.0337	--	--	--
10	0.0374	0.0149	25	0.0350	0.0349	--	--	--
11	0.0372	0.0163	26	0.0348	0.0362	--	--	--
12	0.0370	0.0178	27	0.0347	0.0374	--	--	--
13	0.0369	0.0191	28	0.0345	0.0386	--	--	--
14	0.0367	0.0205	29	0.0344	0.0398	--	--	--

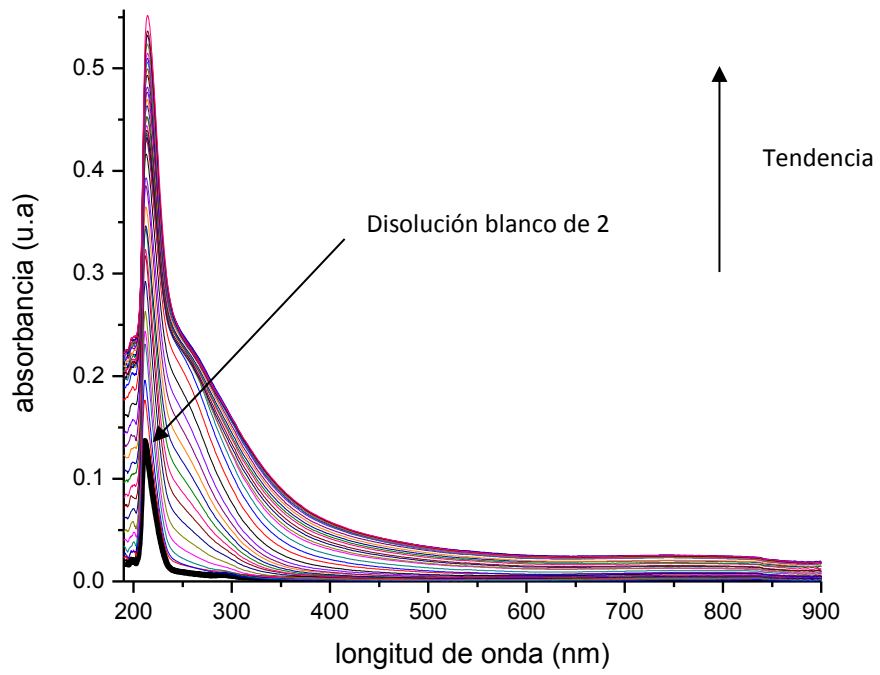
4: compuesto disuccinilado



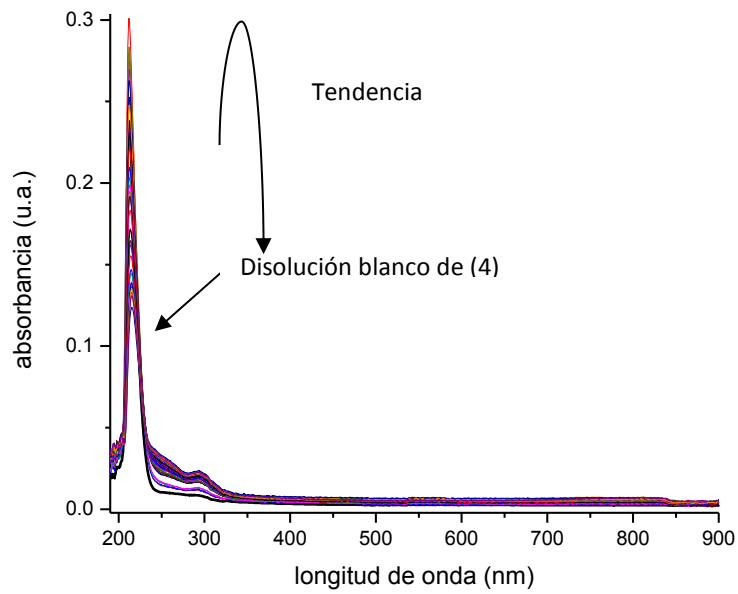
Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 1-Cu²⁺.



Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 3-Cu²⁺



Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 2-Cu²⁺.



Serie de espectros de UV-vis que muestran el proceso del complejo 4-Cu²⁺.

Bibliografía

1. Förstner, U. & Wittmann, G. T. W. Metal pollution in the aquatic environment. (1983).
2. Kedy, S., Almhna, N. & Kandil, F. Synthesis and characterization of new macrocyclic schiff bases by the reaction of: 1,7-Bis (6-methoxy-2-formylphenyl)-1,7-dioxahseptane and their use in solvent extraction of metals. *Arabian J. Chem.* **8**, 93–99 (2015).
3. Christian, G. D. Analytical strategies for the measurement of lithium in biological samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **14**, 899–908 (1996).
4. C. Carvalho, D., M. Coelho, L., M. S. F. Acevedo, M. S. & M. M. Coelho, N. in *Handbook of mineral elements in food* (eds. De la guardia, M. & Garrigues, S.) 109–121 (2015).
5. Islam, M. S. & Tanaka, M. Impacts of pollution on coastal and marine ecosystems including coastal and marine fisheries and approach for management: a review and synthesis. *Mar. Pollut. Bull.* **48**, 624–649 (2004).
6. Nayek, S., Gupta, S. & Saha, R. Effects of metal stress on biochemical response of some aquatic macrophytes growing along an industrial waste discharge channel. *J. Plant Interactions* **5**, 91–99 (2010).
7. Wang, Z., Von Dem Bussche, A., Kabadi, P. K., Kane, A. B. & Hurt, R. H. Biological and environmental transformations of copper-based nanomaterials. *ACS Nano* **7**, 8715–8727 (2013).
8. Zarazúa, G. et al. Metal content and elemental composition of particles in cohesive sediments of the Lerma river, México. *Rev. Int. de Contam. Amb.* **27**, 181–190 (2011).
9. Abdel Salam, O. E., Reiad, N. A. & ElShafei, M. M. A study of the removal characteristics of heavy metals from wastewater by low-cost adsorbents. *J. Adv. Res.* **2**, 297–303 (2011).
10. Erdem, E., Karapinar, N. & Donat, R. The removal of heavy metal cations by natural zeolites. *J. Colloid Interface Sci.* **280**, 309–314 (2004).
11. Gloe, K., Graubaum, H., Wüst, M., Rambusch, T. & Seichter, W. Macrocyclic and open-chain ligands with the redox switchable trithiadiazapentalene unit: synthesis, structures and complexation phenomena. *Coord. Chem. Rev.* **222**, 103–126 (2001).
12. Wladyslaw, W., Malgorzata, U. & Cezary A., K. Application of macrocycle compounds for metal ions separation and removal. A review. *Ars Separatoria Acta*

- 1**, 87–98 (2002).
13. Yordanov, A. T. & Roundhill, D. M. Solution extraction of transition and post-transition heavy and precious metals by chelate and macrocyclic ligands. *Coord. Chem. Rev.* **170**, 93–124 (1998).
 14. Steed, J. W., Atwood, J. L. & Gale, P. A. in *Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials* (ed. John Wiley & Sons) 3–8 (2012). doi:10.1002/9780470661345.smc002
 15. Ariga, K. & Kunitake, T. in *Supramolecular chemistry: Concepts and perspectives* (ed. Springer) 7–44 (2006). doi:10.1007/3-540-26185-0_2
 16. Wittenberg, J. B. & Isaacs, L. in *Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials* (ed. John Wiley & Sons) 25–44 (2012). doi:10.1002/9780470661345.smc004
 17. Mestre, N. C. *Diseño y síntesis de ligandos quirales derivados de aminoácidos como receptores quirales y su aplicación en organocatálisis.* (JAUME, 2013).
 18. Delgado, R. Co-ordination chemistry with macrocyclic compounds. *Rev. Port. Quim.* **2**, 18–29 (1995).
 19. Badjic, J., Balzani, V., Credi, A., Silvi, S. & Stoddart, J. F. A molecular elevator. *Science* **303**, 1845–1849 (2004).
 20. Sauvage, J. From chemical topology to molecular machines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 11080–11093 (2017).
 21. R. Browne, W. & Faringa, B. L. Making molecular machines work. *Nat. Nanotechnol.* **1**, 25–35 (2006).
 22. Gokel, G. W., Leevy, W. M. & Weber, M. E. Crown ethers: Sensors for ions and molecular scaffolds for materials and biological models. *Chem. Rev.* **104**, 2723–2750 (2004).
 23. Comba, P. & Martin, B. Macrocyclic chemistry. Current trends and future perspectives. (2005). doi:10.1007/1-4020-3687-6
 24. Lindoy, L. F. *The chemistry of macrocyclic ligand complexes.* *J. Coord. Chem.* **21**, (Cambridge University Press, 1989).
 25. Das, A. K. & Goswami, S. 2-Hydroxy-1-naphthaldehyde: A versatile building block for the development of sensors in supramolecular chemistry and molecular recognition. *Sens. Actuators, B* **245**, 1062–1125 (2017).
 26. Azov, V. A. Recent advances in molecular recognition with tetrathiafulvalene-based receptors. *Tetrahedron Lett.* **57**, 5416–5425 (2016).

27. Gokel, G. W. & Korzeniowski, S. H. Macrocyclic polyether syntheses. (1982).
28. Pearson, R. G. Hard and soft acids and bases. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3533–3539 (1963).
29. Cragg, P. J. & Vahora, R. in *Supramolecular chemistry: from molecules to nanomaterials* (ed. John Wiley & Sons) 733–752 (2012).
doi:10.1002/9780470661345.smc047
30. Soto-Castro, D. & Guadarrama, P. Macrocyclic vs. dendrimeric effect. A DFT study. *J. Comput. Chem.* **25**, 1215–1226 (2004).
31. Cruz-Morales, J. A. & Guadarrama, P. Synthesis, characterization and computational modeling of cyclen substituted with dendrimeric branches. Dendrimeric and macrocyclic moieties working together in a collective fashion. *J. Mol. Struct.* **779**, 1–10 (2005).
32. Izatt, R., Bradshaw, J. & Nielsen, S. Thermodynamic and kinetic data for cation-macrocyclic interaction. *Chem. Rev.* **85**, 271–339 (1985).
33. Frensdorff, H. K. Stability constants of cyclic polyether complexes with univalent cations. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 600–606 (1971).
34. Lindoy, L. F., Park, K.-M. & Lee, S. S. Metals, macrocycles and molecular assemblies - macrocyclic complexes in metallo-supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 1713–1727 (2013).
35. Doble, D. M. J., Blake, A. J., Cooke, P. A., Parsons, S. & Schröder, M. Aggregation of imino-phosphonate monoester complexes. *Inorg. Chim. Acta* **331**, 336–339 (2002).
36. König, B. et al. Synthesis of functionalized Aza-macrocycles and the application of their metal complexes in binding processes. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **37**, 39–57 (2001).
37. Argese, M. et al. Stereochemistry of the intermediates in the synthesis of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane from triethylenetetramine, glyoxal and diethyl oxalate. *Tetrahedron* **62**, 6855–6861 (2006).
38. Zhang, Z., Nair, S. a & McMurry, T. J. Gadolinium meets medicinal chemistry: MRI contrast agent development. *Curr. Med. Chem.* **12**, 751–778 (2005).
39. Umar, M. N., Khan, K., Anjum, M. N. & Yaseen, M. Synthesis and relaxivity measurement of porphyrin-based magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents. *J. Struct. Chem.* **55**, 910–915 (2014).
40. Hormann, J. et al. Straightforward approach to efficient oxidative DNA cleaving

- agents based on Cu(II) complexes of heterosubstituted cyclens. *Dalton Trans.* **42**, 4357 (2013).
41. Yudin, A. K. Macrocycles: lessons from the distant past, recent developments, and future directions. *Chemical Science* **6**, 30–49 (2015).
 42. Hormann, J., Van Der Meer, M., Sarkar, B. & Kulak, N. From cyclen to 12-Crown-4 copper(II) complexes: exchange of donor atoms improves DNA cleavage activity. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 4722–4730 (2015).
 43. Guadarrama, P., Fomine, S. & Salcedo, R. Cyclen substitution with urea-containing dendrimeric branches. Theoretical study considering the concept of collectivity. *J. Mol. Model.* **9**, 273–282 (2003).
 44. Krajewski, J. W., Gluzinske, P. & Urbanczyk-Lipkowska, Z. Structure of [2,2'-(1, 4, 10, 13-tetraoxa-7, 16-diaza-7, 16-ciclooctadecileno)dipropionato]-cobre (II), [Cu(C₁₈H₃₂N₂O₈)]. *Acta Cryst.* **C40**, 1135–1137 (1984).
 45. Williams, S. M., Brodbelt, J. S., Marchand, A. P., Cal, D. & Mlinaric-majerski, K. Metal complexation of thiacyclic ether macrocycles by electrospray ionization mass spectrometry. *Anal. Chem.* **74**, 4423–4433 (2002).
 46. Baláz, P. *Mechanochemistry in nanoscience and minerals engineering.* (Springer, 2008).
 47. Takacs, L. M. Carey Lea, the father of mechanochemistry. *Bull. Hist. Chem.* **28**, 26–34 (2003).
 48. Wilh, O. *Lehrbuch der Allgemeinen Chemie.* (1887).
 49. IUPAC. *Compendium of chemical terminology gold book.* (2014).
 50. Do, J.-L. & Friščić, T. Mechanochemistry: A force of synthesis. *ACS Cent. Sci.* **3**, 13–19 (2016).
 51. Garay, A. L., Pichon, A. & James, S. L. Solvent-free synthesis of metal complexes. *Chem. Soc. Rev.* **36**, 846–855 (2007).
 52. Wang, G.-W. Mechanochemical organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 7668 (2013).
 53. Burmeister, C. F. & Kwade, A. Process engineering with planetary ball mills. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 7660–7667 (2013).
 54. Lanzillotto, M., Konnert, L., Lamaty, F., Martinez, J. & Colacino, E. Mechanochemical 1,1'-Carbonyldiimidazole mediated Synthesis of Carbamates. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **3**, 2882–2889 (2015).
 55. Suryanarayana, C. Mechanical alloying and milling. *Prog. Mater. Sci.* **46**, 3–29

- (2001).
56. Stolle, A., Schmidt, R. & Jacob, K. Scale-up of organic reactions in ball mills: process intensification with regard to energy efficiency and economy of scale. *Faraday Discuss.* **170**, 267–286 (2014).
 57. Baláz, P. & Dutková, E. Fine milling in applied mechanochemistry. *Miner. Eng.* **22**, 681–694 (2009).
 58. Guo, X., Xiang, D., Duan, G. & Mou, P. A review of mechanochemistry applications in waste management. *Waste Manage.* **30**, 4–10 (2010).
 59. Santhanam, P. R. & Dreizin, E. L. Predicting conditions for scaled-up manufacturing of materials prepared by ball milling. *Powder Technol.* **221**, 403–411 (2012).
 60. Peukert, W. Material properties in fine grinding. *Int. J. Miner. Process.* **74S**, 3–17 (2004).
 61. Sheldon, R. a. Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chem.* **7**, 267–268 (2005).
 62. Weyna, D. R., Shattock, T., Vishweshwar, P. & Zaworotko, M. J. Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystal: Mechanochemistry vs slow evaporation from solution. *Cryst. Growth Des.* **9**, 1106–1123 (2009).
 63. Friscic, T., Childs, S. L., Rizvi, S. A. A. & Jones, W. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. *Cryst. Eng. Comm.* **11**, 418–426 (2009).
 64. Shan, N., Toda, F. & Jones, W. Mechanochemistry and cocrystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. *Chem. Commun.* 2372–2373 (2002).
 65. James, S. L. et al. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 413–47 (2012).
 66. Delori, A., Friščić, T. & Jones, W. The role of mechanochemistry and supramolecular design in the development of pharmaceutical materials. *Cryst. Eng. Comm.* **14**, 2350 (2012).
 67. Santra, R. & Biradha, K. Nitrate ion assisted argentophilic interactions as a template for solid state [2+2] photodimerization of pyridyl acrylic acid, its methyl ester, and acryl amide. *Cryst. Growth Des.* **10**, 3315–3320 (2010).
 68. Beldon, P. J. et al. Rapid room-temperature synthesis of zeolitic imidazolate frameworks by using mechanochemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 9640–9643

- (2010).
69. Toda, F., Tanaka, K. & Iwata, S. Oxidative coupling reactions of phenols with FeCl₃ in the solid state. *J. Org. Chem* **54**, 3007–3009 (1989).
 70. Braga, D., D'Addario, D., Polito, M. & Grepioni, F. Mechanically induced expeditious and selective preparation of disubstituted pyridine/pyrimidine ferrocenyl complexes. *Organomet.* **23**, 2810–2812 (2004).
 71. Schneider, F., Stolle, A., Ondruschka, B. & Hopf, H. The Suzuki-Miyaura reaction under mechanochemical conditions. *Org. Process Res. Dev.* **13**, 44–48 (2009).
 72. Rinaldi, L., Martina, K., Baricco, F., Rotolo, L. & Cravotto, G. Solvent-free copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition under mechanochemical activation. *Molecules* **20**, 2837–2849 (2015).
 73. Hermann, G. N., Becker, P. & Bolm, C. Mechanochemical iridium(III)-catalyzed C-H bond amidation of benzamides with sulfonyl azides under solvent-free conditions in a ball mill. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 3781–3784 (2016).
 74. Do, J. L., Mottillo, C., Tan, D., Štrukil, V. & Friščić, T. Mechanochemical ruthenium-catalyzed olefin metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 2476–2479 (2015).
 75. Thorwirth, R., Stolle, A. & Ondruschka, B. Fast copper-, ligand- and solvent-free Sonogashira coupling in a ball mill. *Green Chem.* **12**, 985–991 (2010).
 76. Fulmer, D. a., Shearouse, W. C., Medonza, S. T. & Mack, J. Solvent-free Sonogashira coupling reaction via high speed ball milling. *Green Chem.* **11**, 1821 (2009).
 77. Tullberg, E., Schacher, F., Peters, D. & Frejd, T. Solvent-free Heck-Jeffery reactions under ball-milling conditions applied to the synthesis of unnatural amino acids precursors and indoles. *Synthesis* **7**, 1183–1189 (2006).
 78. Zhang, Z., Dong, Y.-W., Wang, G.-W. & Komatsu, K. Mechanochemical Michael reactions of chalcones and azachalcones with ethyl acetoacetate catalyzed by K₂CO₃ under solvent-free conditions. *Chem. Lett.* **33**, 61–64 (2004).
 79. Abdel-Latif, E. & Metwally, M. A. Waste-free solid-state organic syntheses: Solvent-free alkylation, heterocyclization, and azo-coupling reactions. *Monatsh. Chem.* **138**, 771–776 (2007).
 80. Balema, V. P., Wiench, J. W., Pruski, M. & Pecharsky, V. K. Mechanically induced solid-state generation of phosphorus ylides and the solvent-free Wittig reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 6244–6245 (2002).
 81. Zhang, Z., Peng, Z.-W., Hao, M.-F. & Gao, J.-G. Mechanochemical Diels–Alder

- cycloaddition reactions for straightforward synthesis of endo-norbornene derivatives. *Synlett* **19**, 2895–2898 (2010).
82. Rodríguez, B., Rantanen, T. & Bolm, C. Solvent-free asymmetric organocatalysis in a ball mill. *Angew. Chem. Int. Ed.* 6924–6926 (2006). doi:10.1002/anie.200602820
 83. Hernández, J. G. & Frišč, T. Metal-catalyzed organic reactions using mechanochemistry. *Tetrahedron Lett.* **56**, 4253–4265 (2015).
 84. Schneider, F., Szuppa, T., Stolle, A., Ondruschka, B. & Hopf, H. Energetic assessment of the Suzuki–Miyaura reaction: a curtate life cycle assessment as an easily understandable and applicable tool for reaction optimization. *Green Chem.* **11**, 1894–1899 (2009).
 85. Thorwirth, R., Stolle, A., Ondruschka, B., Wild, A. & Schubert, U. S. Fast, ligand- and solvent-free copper-catalyzed click reactions in a ball mill. *Chem. Commun.* **47**, 4370 (2011).
 86. Cummings, A. J. et al. Nucleoside azide-alkyne cycloaddition reactions under solvothermal conditions or using copper vials in a ball mill. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **34**, 361–370 (2015).
 87. Ekoue-Kovi, K. & Wolf, C. One-pot oxidative esterification and amidation of aldehydes. *Chem. Eur. J.* **14**, 6302–6315 (2008).
 88. Pattabiraman, V. R. & Bode, J. W. Rethinking amide bond synthesis. *Nature* **480**, 471–479 (2011).
 89. Užarević, K., Halasz, I. & Friščić, T. Real-time and in situ monitoring of mechanochemical reactions: A new playground for all chemists. *J. Phys. Chem. Lett.* **6**, 4129–4140 (2015).
 90. Gernigon, N., Al-zoubi, R. M. & Hall, D. G. Direct amidation of carboxylic acids catalyzed by ortho-iodo arylboronic acids: Catalyst optimization, scope, and preliminary mechanistic study supporting a peculiar halogen acceleration effect. *J. Org. Chem.* 8386–8400 (2012).
 91. Ghosh, S. et al. Direct amide bond formation from carboxylic acids and amines using activated alumina balls as a new, convenient, clean, reusable and low cost heterogeneous catalyst. *Green Chem.* **14**, 3220 (2012).
 92. Duangkamol, C., Jaita, S., Wangngae, S., Phakhodee, W. & Pattarawarapan, M. An efficient mechanochemical synthesis of amides and dipeptides using 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and PPh₃. *RSC Adv.* **5**, 52624–52628 (2015).
 93. Gao, J., Wang, G. & Soc, E. J. A. C. Direct oxidative amidation of aldehydes with

- anilines under mechanical milling conditions. *J. Org. Chem* **73**, 2955–2958 (2008).
94. Métro, T.-X. et al. Mechanochemistry of amides in the total absence of organic solvent from reaction to product recovery. *Chem. Commun.* **48**, 11781–11783 (2012).
 95. Métro, T.-X. et al. Mechanochemistry of amides in the total absence of organic solvent from reaction to product recovery. *Chemical Communications* **48**, 11781 (2012).
 96. Duruibe, J. O., Ogwuegbu, C. & Egwurugwu, J. N. Heavy metal pollution and human biotoxic effects. *Int. J. Phys. Sci.* **2**, 112–118 (2007).
 97. Zarcinas, B. A., Pongsakul, P., McLaughlin, M. J. & Cozens, G. Heavy metals in soils and crops in southeast Asia. 2. Thailand. *Environ. Geochem. Health* **26**, 359–371 (2004).
 98. Villanueva F, S. & Botello, A. V. Metal pollution in coastal areas of Mexico. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* **157**, 53–94 (1998).
 99. Garrett, R. G. Natural sources of metals to the environment. *Hum. Ecol. Risk Assess.* **6**, 945–963 (2000).
 100. Saunders, R. L. & Sprague, J. B. Effects of copper-zinc mining pollution on a spawning migration of Atlantic salmon. *Water Res.* **1**, 419–432 (1967).
 101. Lasat, M. Phytoextraction of toxic metals: A review of biological mechanisms. *J. Environ. Qual.* **31**, 109–120 (2002).
 102. Mohammed, A. S., Kapri, A. & Goel, R. in *Bio-management of metal-contaminated soils* (ed. M.S. Khan et al.) 1–28 (2011). doi:10.1007/978-94-007-1914-9
 103. Geets, J. et al. Column experiments to assess the effects of electron donors on the efficiency of in situ precipitation of Zn, Cd, Co and Ni in contaminated groundwater applying the biological sulfate removal technology. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **13**, 362–378 (2006).
 104. Ahmad, R., Kumar, R. & Laskar, M. A. Adsorptive removal of Pb²⁺ from aqueous solution by macrocyclic calix[4]naphthalene: Kinetic, thermodynamic, and isotherm analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **20**, 219–226 (2013).
 105. Thordarson, P. Determining association constants from titration experiments in supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 1305–1323 (2011).
 106. Frisch, M. J. et al. Gaussian 16, Revision A.03. (2016).
 107. Martin, R. L. Natural transition orbitals. *J. Chem. Phys.* **118**, 4775–4777 (2003).
 108. Albrecht, T. W. J., Addai-Mensah, J. & Fornasiero, D. Effect of pH, concentration

- and temperature on copper and zinc hydroxide formation/precipitation in solution. in CHEMECA 2011 - 'Engineering a Better World' 1–10 (2011).
109. World Health Organisation. pH in drinking-water. Guidelines for drinking water quality **2**, 1–7 (1996).
 110. Kandegedara, A. & Rorabacher, D. B. Noncomplexing tertiary amines as 'better' buffers covering the range of pH 3–11. Temperature dependence of their acid dissociation constants. *Anal. Chem.* **71**, 3140–3144 (1999).
 111. Good, N. E. et al. Hydrogen ion buffers for biological research. *Biochem.* **5**, 467–477 (1966).
 112. Yu, Q., Kandegedara, A., Xu, Y. & Rorabacher, D. B. Avoiding interferences from Good's buffers: A contiguous series of noncomplexing tertiary amine buffers covering the entire range of pH 3–11. *Anal. Biochem.* **253**, 50–56 (1997).
 113. Manurung, R., Sinaga, R. A. & Simatupang, R. T. Kinetics of amidation for the synthesis of diethanolamide from methyl ester and diethanolamine by using sulphuric acid catalyst. *Int. j. innov. res. sci. eng. technol.* **Vol. 2**, 4205–4210 (2013).
 114. Belichmeier, J. a, Cammenga, H. K., Schneider, P. B. & Steer, A. G. A simple method for determining activation energies of organic reactions from DSC curves. *Thermochim. Acta* **310**, 147–151 (1998).
 115. Fernández-Bertran, J. F. & Fernández-Bertran, J. F. Mechanochemistry: an overview. *Pure Appl. Chem.* **71**, 581–586 (1999).
 116. Jiang, L., Liu, Z., Liang, Z. & Gao, Y. An artificial aspartic proteinase system. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 3673–3680 (2005).
 117. Bate, A. L., Carter, T. P. & Wheeler, J. W. Facile synthesis of some novel dicarboxylic acid crown ethers. *J. Chem. Res.* 58–59 (1999). doi:10.1039/a807509c
 118. Kalaiarasi, G., Jeya, S. R., Dharani, S., Lynch, V. M. & Prabhakaran, R. Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of some copper (II) complexes containing 4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde-4 (N) -substituted thiosemicarbazones. *Inorg. Chim. Acta* **471**, 759–776 (2018).
 119. Gubendran, A. et al. Synthesis and characterization of water-soluble copper(II), cobalt(II) and zinc(II) complexes derived from 8-hydroxyquinoline-5-sulphonic acid: DNA binding and cleavage studies. *Appl. Organomet. Chem.* **31**, 1–9 (2017).
 120. Sanjeev, R., Jagannadham, V. & Vraath, R. V. Implications of a novel interpretation of the isosbestic point. *Chem. New Zealand* **76**, 133–135 (2012).

121. Parra, Y., Ferrer, R. E., Montero, K. & Martínez, M. Espectroscopia de las interacciones de drogas quinolónicas antimaláricas con Fe(III)PPIX. *Química Viva* **3**, 154–186 (2011).