



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

RECEPTORES CON GRUPOS BENCIMIDAZOL PARA EL
RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE ANIONES



PRESENTA:

CLAUDIA VICTORIA MONTOYA BAUTISTA

ASESOR:

DR. JORGE TIBURCIO BÁEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Receptores con grupos bencimidazol para el reconocimiento molecular de aniones.

Que presenta la pasante Claudia Victoria Montoya Bautista

Con número de cuenta: 405098134 para obtener el título de:
Licenciada en Química Industrial

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU”

Cuautitlan Izcalli, Mex. a 2 de marzo de 2011

- PRESIDENTE Dra. Ana Ma. Velázquez Sánchez
- VOCAL Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo
- SECRETARIO QI. Griselda Ávila Enríquez
- 1er SUPLENTE Dra. Guillermina Rivera Martínez
- 2º SUPLENTE Q. Lidia Ballesteros Hernández

Araceli Herrera Hernández
[Firma]
[Firma]
[Firma]

Dedicatorias:

A mi madre por creer en mí, darme buenos consejos, enseñarme que todo se gana con esfuerzo, por darme su amor y demostrarme que siempre estará conmigo sin importar la circunstancia.

A mi padre por tenerme paciencia, consentir mis travesuras, guiarme en la vida y continuamente mostrarme que la honestidad es un gran valor.

A mi hermano Samuel porque gracias a él muchas cosas cambiaron en la vida familiar, transformó lo que ahora somos con su cariño, inocencia y ternura. A mi hermano Efrén por su apoyo y cariño.

A mi abuelo por ser mi amigo, dejarme conocer su vida, darme consejos y quererme.

A Migue por su amor, por su constante apoyo, por sonreír cuando todo se veía adverso, por ser mi mejor amigo y mostrarme que puedo contar con él para todo.

A toda mi demás familia y amigos que han hecho posible esta tesis.

Agradecimientos:

A mis padres por colaborar directa e indirectamente con la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Jorge Tiburcio Báez por brindarme su conocimiento, incrementar mi interés por la química y su apoyo.

A mi universidad por abrirme las puertas del conocimiento y darme las herramientas suficientes para desarrollar mi intelecto.

Contenido

Glosario de moléculas	3
Introducción	4
1. Antecedentes	5
1.1 Química Supramolecular	5
1.2 Interacciones no covalentes	6
1.3 Complementariedad	8
1.4 Preorganización	8
1.5 Huéspedes aniónicos	9
1.6 Receptores moleculares de aniones	12
Objetivos	26
2. Desarrollo experimental	27
2.1 Material, reactivos y equipo.	27
2.2 Síntesis de los receptores	28
2.3 Titulaciones espectroscópicas (RMN ¹ H)	32
3. Resultados y Análisis de Resultados	34
3.1 Receptor 1,3-bis(bencimidazolil)benceno (BBB).	35
a) Síntesis y caracterización del receptor:	35
b) Estudio de la asociación del compuesto BBB con diferentes aniones	39
3.2 Receptor 1,3-bis(2,3-dihidrobencimidazolil)benceno [BBBH₂]²⁺.	47
a) Síntesis y caracterización del receptor	47
b) Estudio de la asociación del compuesto [BBBH ₂] ²⁺ con diferentes aniones	49
3.3 Segunda generación de receptores moleculares	55

a) Síntesis y caracterización de receptores.....	55
b) Estudio de la asociación de los compuestos BBB, BIPB, BMBB y BMIPB con acetato de tetrabutilamonio.....	64
Conclusiones	69
Bibliografía	71

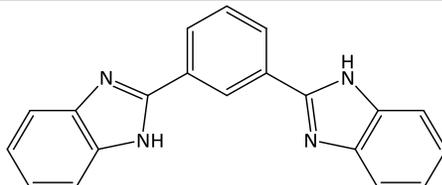
Glosario de moléculas

Nombre usado en este trabajo y estructura

Nombre IUPAC

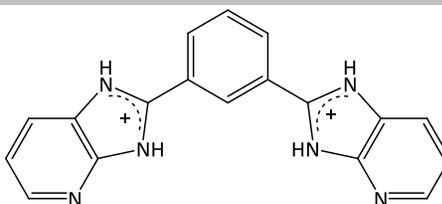
BBB

1,3-bis(bencimidazolil)benceno



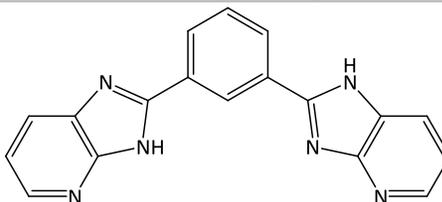
[BBBH₂]²⁺

1,3-bis(2,3-dihydrobenzimidazolil)benceno



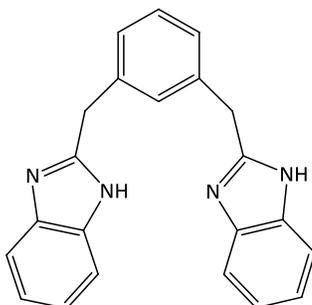
BIPB

1,3-bis(2-imidazo[4,5-b]piridinil)benceno



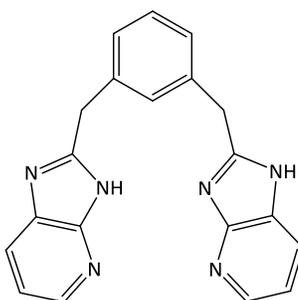
BMBB

1,3-bis((2-benzimidazolil)metil)benceno



BMIPB

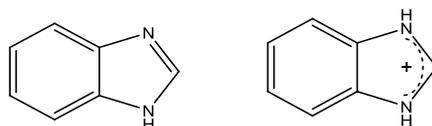
1,3-bis((2-imidazo[4,5-b]piridinil)metil)benceno



Introducción

El desarrollo de receptores para aniones y su estudio en disolución comenzó hace cuatro décadas con la generación de moléculas que contenían una cavidad que permitía alojar aniones con geometría y propiedades electrónicas complementarias a las del sistema.

Los receptores han evolucionado, en especial para favorecer las interacciones no covalentes anfitrión-huésped, mediante la modificación de la flexibilidad, geometría y naturaleza química de los diversos fragmentos moleculares, tal como el grupo bencimidazol que es capaz de atraer aniones formando enlaces de hidrógeno de la forma $\text{NH}\cdots\text{X}^-$ y por otro lado si este grupo se encuentra protonado además de enlaces de hidrógeno permite interacciones electrostáticas con lo cual se modifica el producto termodinámico.



Grupo bencimidazol neutro y cargado

Para evaluar la asociación del receptor molecular con aniones se pueden utilizar diversas técnicas como espectroscopía UV/VIS, Resonancia Magnética Nuclear y fluorescencia, etc., las técnicas de la espectroscopía UV/VIS y la RMN ^1H , en general, suelen dar resultados comparables. En la espectroscopía UV/VIS suele verse el cambio del espectro (la señal del compuesto) con respecto a la adición del anión, mientras que en la RMN ^1H es posible ver los cambios de los desplazamientos químicos de las señales de hidrógeno que estén interactuando con el anión; y si la escala de tiempo en RMN es rápida con respecto al cambio de la especie libre y asociada (la señal es un promedio de las dos) es posible calcular su constante de asociación.

1. Antecedentes

1.1 Química Supramolecular

El término *supramolecular* lo introdujo en 1978 J. M. Lehn¹ para hacer referencia a los conjuntos ordenados de moléculas que se mantienen unidas por una variedad de interacciones de naturaleza no covalente. En 2002 nuevamente Lehn agregó una definición a esta área de la química la cual enuncia: “La Química Supramolecular apunta al desarrollo de sistemas químicos altamente complejos a partir de componentes que interactúan por fuerzas intermoleculares no covalentes”.²

La química supramolecular es un campo multidisciplinario y requiere de un amplio conocimiento de principios básicos; algunos sistemas biológicos proveen inspiración para el diseño de muchas moléculas desarrolladas en esta área, la química orgánica e inorgánica son requeridas para la síntesis de los componentes y la fisicoquímica es usada ampliamente para entender propiedades de este tipo de moléculas.

Esta nueva área de la química puede ser dividida en dos amplias categorías: la primera dedicada a las moléculas que forman estructuras del tipo anfitrión-huésped tales como las enzimas y la segunda a las moléculas que se autoensamblan; para formar rotaxanos, catenanos, etc.³

En una supermolécula del tipo anfitrión-huésped comúnmente el anfitrión es una molécula grande, un agregado como un enzima o un compuesto cíclico con una cavidad central de tamaño adecuado y el huésped puede ser un ión inorgánico sencillo o bien una molécula más compleja, como una hormona o un neurotransmisor.⁴ En el diseño de un complejo anfitrión-huésped se debe tener en cuenta la preorganización del anfitrión y/o huésped, la complementariedad tanto en su estructura como la densidad electrónica de los componentes en la supermolécula.

1.2 Interacciones no covalentes

El pegamento, por así llamarlo en la química supramolecular son las interacciones no covalentes, las cuales hacen posible la unión de las moléculas y son:

- Interacciones electrostáticas (ión-ión, ión-dipolo y dipolo-dipolo)
- Enlaces de hidrógeno
- Apilamiento π - π
- Fuerzas de van der Waals (dispersión e inducción)
- Efectos hidrófobos y de solvatación

Las interacciones electrostáticas están basadas en atracciones Coulómbicas entre cargas opuestas, así las interacciones ión-ión son no direccionales y se observan en partículas o átomos con carga positiva y negativa respectivamente; en cuanto a las interacciones ión-dipolo ocurren entre un ión y una molécula con momento dipolar global es cero que posee un momento dipolar permanente. Y las interacciones dipolo-dipolo existen entre las moléculas con momento dipolar global es cero; las moléculas polares se atraen unas a otras cuando el extremo positivo de una molécula está cerca del extremo negativo de otra. Esta fuerza es débil y para ser efectivas deben de estar las moléculas polares muy próximas.⁵ Fig. 1

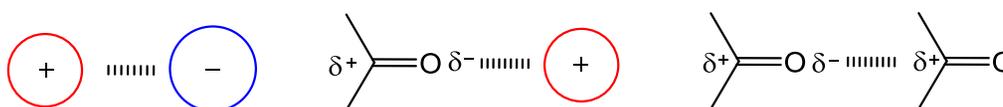


Fig. 1 (De izquierda a derecha) Interacciones electrostáticas ión-ión, ión-dipolo y dipolo-dipolo

El enlace o “puente” de hidrógeno es un tipo de enlace muy particular, aunque en algunos aspectos resulta similar a las interacciones de tipo dipolo-dipolo. Este es un tipo específico de interacción que se establece entre dos átomos significativamente electronegativos y un átomo de H (hidrógeno), unido covalentemente a uno de los átomos electronegativos. La energía del enlace de hidrógeno depende del ángulo de enlace; es máxima cuando los tres átomos (donador-hidrógeno-aceptor) están alineados con un ángulo de 180° y disminuye cuando el ángulo se

reduce. Es un enlace muy direccional aunque pequeñas variaciones no tienen demasiada importancia. Fig. 2

La naturaleza direccional de los enlaces de hidrógeno, combinados con la precisión con la cual los componentes individuales pueden construir sistemas moleculares, los hacen muy atractivos para el diseño supramolecular.

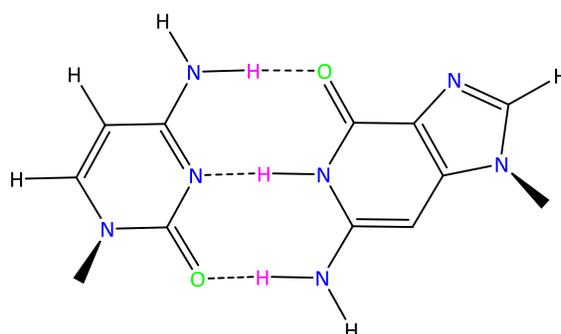


Fig. 2 Interacción molecular de enlaces de hidrógeno

Para que las interacciones no covalentes entre anfitrión-huésped ocurran es necesario que los anfitriones moleculares posean sitios de unión para el huésped, un anfitrión puede mostrar una preferencia por un huésped en particular, o familias de huéspedes a lo cual se dice que tienen un grado de selectividad hacia estas especies, la selectividad puede surgir por diferentes factores como la complementariedad de los anfitriones por los sitios de unión, la preorganización por la conformación molecular del anfitrión o la cooperatividad de los sitios de unión.

Es importante mencionar que la energía de un enlace covalente sencillo es de alrededor de 350 kJmol^{-1} llegando hasta unos 942 kJmol^{-1} para un triple enlace muy estable como el N_2 , mientras que las interacciones no covalentes usadas en la química supramolecular son generalmente débiles, aproximadamente de 2 kJmol^{-1} para fuerzas de dispersión, de 20 kJmol^{-1} para un enlace de hidrógeno y de 250 kJmol^{-1} para una interacción ion-ion.

1.3 Complementariedad

La complementariedad juega un papel importante en sistemas biológicos y supramoleculares, como en la función de las enzimas, en las cuales se estableció el principio cerradura y llave en 1894 por Emil Fisher, este principio considera como cerradura a la enzima y como llave al sustrato, así el sustrato (huésped) tiene un tamaño y forma complementario al sitio de unión de la enzima (anfitrión). Fig.3

La complementariedad se da en un complejo anfitrión-huésped cuando los dos tienen una forma, tamaño y sitios de unión electrónicamente adecuados para su asociación.

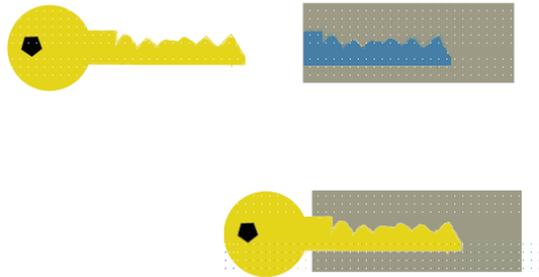


Fig.3 Representación esquemática del principio cerradura y llave.

1.4 Preorganización

Un anfitrión preorganizado tiene una serie de sitios de unión en una geometría complementaria y bien definida dentro de su estructura y no requiere un cambio de conformación significativa para unirse a un huésped en la forma más estable. Como ejemplo de esto son los macrociclos.

Cuando un anfitrión no es preorganizado tiene que someterse a un cambio conformacional, el cual implica un gasto de energía para organizarse y unirse al huésped, el ΔG del proceso de unión es más positivo con lo cual se hace desfavorable que una molécula no preorganizada se una al huésped.

1.5 Huéspedes aniónicos

Comenzaré por definir ion y anión, un ion es una partícula con carga eléctrica constituida por un átomo o conjunto de átomos. Un anión es un átomo o molécula que tiene una carga neta negativa, asociada a la ganancia de electrones.⁶

Los aniones juegan un papel importante en diversas áreas de la ciencia tales como química, biología, medicina y ambiental, por lo cual el diseño y síntesis de receptores para aniones es una de las principales áreas de investigación en la química supramolecular.⁷

Químicamente los aniones pueden actuar como catalizadores y bases, el uso de un receptor para la unión de un anión puede alterar su reactividad. Así el receptor del anión puede realizar la separación de mezclas químicas. Ambientalmente, los aniones pueden causar severos problemas de contaminación, un caso claro son los aniones nitrato de fertilizantes los cuales se infiltran en aguas de ríos o lagos causando eutrofización, lo cual altera la vida marina.

En una planta un exceso de en la absorción de cationes sobre aniones, provoca un descenso del pH, mientras que un exceso en la absorción de aniones sobre cationes produce un incremento del pH. Cuando la planta absorbe preferentemente cationes (NH_4^+), se produce un exceso de carga negativa que la propia planta intenta neutralizar segregando cationes hidrógeno (H^+), con lo que el pH de la solución desciende. De la forma contraria, cuando se absorben preferentemente aniones (NO_3^-), las raíces liberan iones hidroxilo (OH^-) o iones bicarbonato (HCO_3^-) para mantener la neutralidad eléctrica en la superficie de la raíz, con lo que el pH de la solución tiende a incrementarse.

Otro ejemplo de la importancia de los aniones se tiene en la salud animal, ocurre un fenómeno de neutralización eléctrica en el intestino delgado cuando se absorbe cloro, cuando este se tiene en exceso sobre el sodio, por intercambio con el ión bicarbonato (HCO_3^-) se mantiene la neutralidad eléctrica. Si la presencia de sodio es insuficiente para permitir la absorción de cloro y sodio en cantidad eléctricamente neutra, ocurrirá un exceso de bicarbonato desde la sangre a intestino para compensar la absorción de cloro, que creará un estado de acidosis metabólica. Alternativamente, existe la posibilidad de intercambiar el sodio ingerido por el ión hidrógeno (H^+) de la sangre cuando el sodio está en exceso sobre el cloro. Esta situación puede producir alcalosis

metabólica. De hecho, el efecto alcalogénico de un exceso de sodio puede afectar negativamente a los animales si no está equilibrado con el cloro, esta situación es común cuando se añade bicarbonato sódico (NaHCO_3) a las raciones de vacas lecheras sin alterar el aporte de sal (NaCl) para compensar el aporte extra de sodio.⁴⁵

a) Propiedades de los aniones:

Los aniones en general son más grandes que los cationes isoelectrónicos por lo tanto los receptores para unirse a los aniones deben ser más grandes que aquellos utilizados para los cationes, uno de los aniones más pequeños es el fluoruro (F^-) el cual tiene un radio comparable al radio del potasio (K^+).

Los aniones tienen altas energías libres de solvatación comparadas con los cationes de tamaño similar por eso los receptores para aniones tienen mayor competencia con el medio circundante, por ejemplo las energías estándar libres de hidratación, $\Delta G^\circ_{\text{hidratación}}$ para el F^- es de -465 kJ mol^{-1} y de -295 kJ mol^{-1} para el K^+ .

Generalmente muchos aniones existen en un estrecho rango de pH, esto puede ser problemático para su asociación con receptores que requieren un medio de pH elevado.

b) Geometría de los aniones:

La geometría de los aniones también influye en la asociación con los receptores moleculares, los cationes metálicos tienen geometría esférica y los cationes orgánicos tienen diversas geometrías, en cuanto a los aniones la familia de los halógenos son esféricas, aquellos aniones que contienen más de tres oxígenos en su estructura son generalmente tetraédricos, Fig. 4

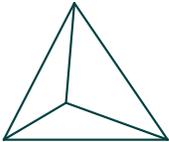
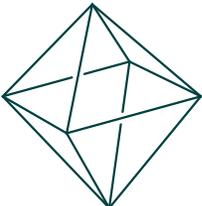
Forma	Clasificación
	Esféricos Cl^- , Br^- , F^- , I^-
	Lineales N_3^- , CN^- , SCN^- , OH^-
	Trigonales planos NO_3^- , CO_3^{2-}
	Tetraédricos SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , VO_4^{3-} , MnO_4^- , SeO_4^{2-}
	Octaédricos $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$, $[\text{Co}(\text{CN})_6]^{3-}$

Fig. 4. Geometría de algunos aniones.

El diseño de receptores moleculares para aniones debe considerar la naturaleza de su geometría, así como sus propiedades físicas y químicas, por ejemplo un anión acetato se enlazará preferentemente a un receptor grande y con grupos que formen enlaces de hidrógeno.

1.6 Receptores moleculares de aniones

En abril de 1967, C. J. Pedersen publicó en el Journal of the American Chemical Society un artículo en el cual había trabajado con la primera serie de éteres corona, incluyendo el ahora clásico 18-corona-6, los cuales tenían la habilidad para unir cationes, mientras que en noviembre del mismo año C. H. Park y H. E. Simmons también publicaron en esa revista un artículo acerca del primer ligante orgánico sintético derivado de un biciclo de diamonio que formaba complejos con halógenos⁸, esta molécula fue llamada katapinando (del griego tragar), y sus complejos katapinatos. Los autores postularon claramente sus propiedades de asociación: “La estabilidad del katapinato puede originarse en parte por el potencial positivo de la cavidad con respecto a los aniones y a sus enlaces de hidrógeno en la misma”. Fig. 5

Años más tarde se confirmó la encapsulación del halógeno en el katapinato con aniones cloruro por medio de difracción de rayos-X.

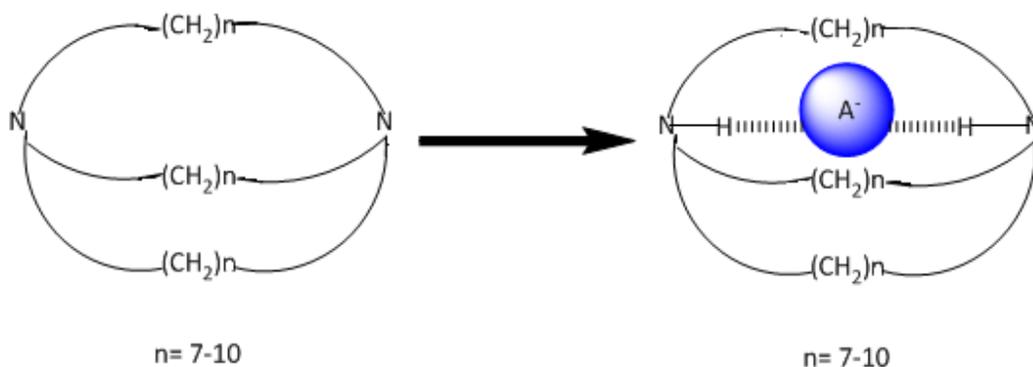


Fig. 5. Reacción de encapsulación de halógenos con el katapinato.

Después de la aparición del katapinando se comenzaron a sintetizar nuevos receptores, los cuales se asociaban con distintos aniones y cada vez se han hecho receptores moleculares más selectivos para diversos fines. En las siguientes páginas se muestra la evolución de los receptores moleculares de acuerdo a la geometría de los aniones.

a) Aniones esféricos: Halógenos

En 1977 se informó sobre un compuesto análogo del katapinando, un receptor macrotricclico el cual contenía fragmentos de polietileno conectando centros de amonio, este ligante al igual que su antecesor mostró uniones con halógenos pero con muy baja afinidad, sus constantes de estabilidad fueron medidas para bromuro ($\log K_s, Br = 2.25$). El análisis cristalográfico de los complejos con yoduro con el compuesto que contenía oxígeno ($X=O$) confirmó la inclusión del anión en el centro de la cavidad del ligante.⁹ Fig. 6

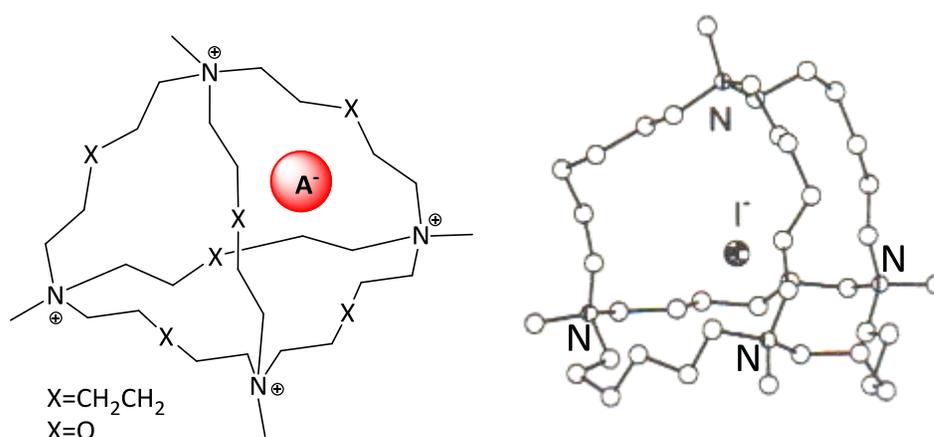


Fig. 6. Unión del yoduro con el macrotricclico de amonio cuaternario y su estructura de rayos X.

El primer complejo de inclusión estable de un receptor con un anión fluoruro se obtuvo con el ligante macrobicclico “bis-tren”¹⁰, este compuesto versátil se sintetizó en 1977 para varios propósitos, en particular por su habilidad para formar complejos dinucleares con cationes metálicos. En su forma hexaprotonada mostró que formaba complejos bastante estables con F⁻, Cl⁻, Br⁻ y I⁻. Sus constantes de estabilidad en agua ($\log k$), con los cuatro halógenos mencionados son: 4.1, 3.0, 2.6, y 2.15 respectivamente. Fig. 7

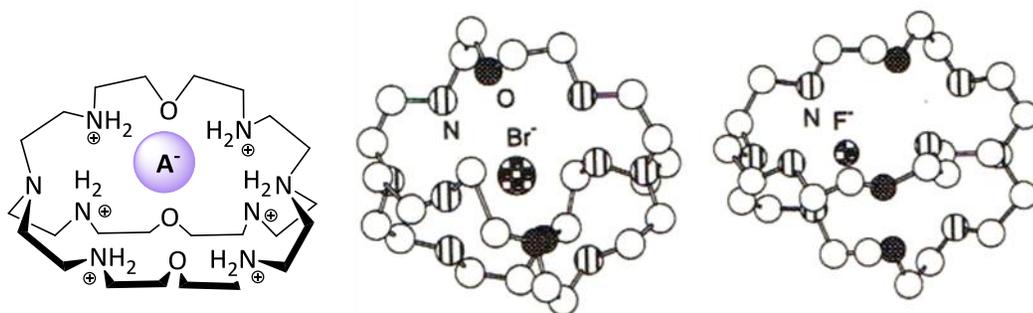


Fig.7. Receptor “bis-tren” y sus estructuras de rayos X.

La naturaleza de la inclusión de los halógenos con el “bis-tren” se demostró con los análisis de rayos X para los aniones F^- , Cl^- y Br^- .¹¹ El análisis estructural no solo reveló que el halógeno se encontraba dentro de la cavidad, también permitió tener una perspectiva acerca del comportamiento de la molécula con la forma y tamaño del anión y la cavidad del receptor. En la Fig. 7 se observa como el receptor se ve afectado por el tamaño del anión fluoruro.

En 1989, se sintetizó un compuesto bicíclico que contenía una cavidad más adecuada para el anión F^- ,¹² el tamaño del anión y la cavidad del ligante fue observada a través de rayos X (Fig. 8). Como resultado de la perfecta complementariedad entre el receptor y el substrato, en solución acuosa se observó una constante de estabilidad alta ($\log K_s = 11.2$), con una selectividad marcada entre el F^- y el Cl^- .

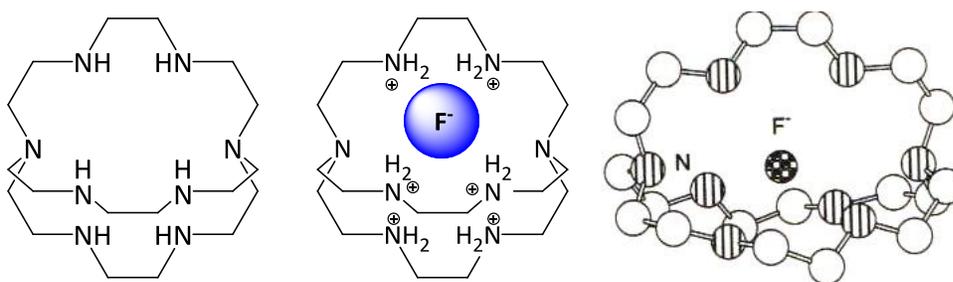


Fig. 8. Complementariedad entre el ligante y el anión fluoruro.¹

Este hallazgo importante del diseño y complementariedad entre el receptor y el anión tuvo un fuerte impacto, que se vio reflejado en la década de los 80's donde comenzaron a surgir nuevos receptores que contenían porfirinas y ácidos de Lewis como sitios de unión, los cuales estaban mejor diseñados, pensando en una cavidad y geometría adecuada para asociarse con el anión.¹³

Fig. 9

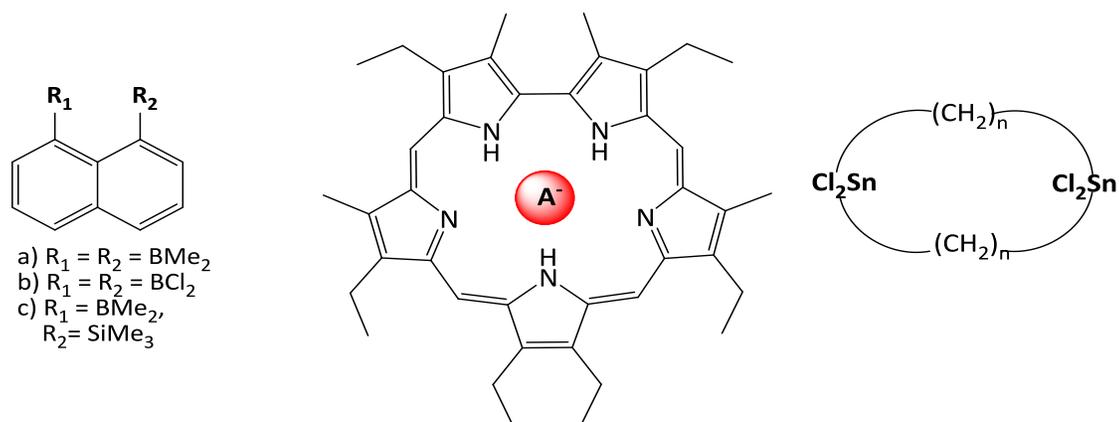


Fig. 9. Desarrollo de receptores moleculares durante la década de los 80's.

En 1994 se utilizó un oligómero cíclico de glucosa llamado β -ciclodextrina el cual se estudió en un medio acuoso¹⁴; en general las ciclodextrinas tienen cavidades amplias de tamaño variable el cual ofrece un ambiente hidrófobo. Como una regla general, los huéspedes moleculares débilmente hidratados en agua pero con un tamaño complementario con la cavidad molecular, se asocian con esta clase de anfitriones moleculares, se intentó asociar la β -ciclodextrina con los aniones Cl^- , I^- , etc. formándose complejos débiles ($K_{\text{asociación}} = 10\text{-}50 \text{ M}^{-1}$). Fig. 10

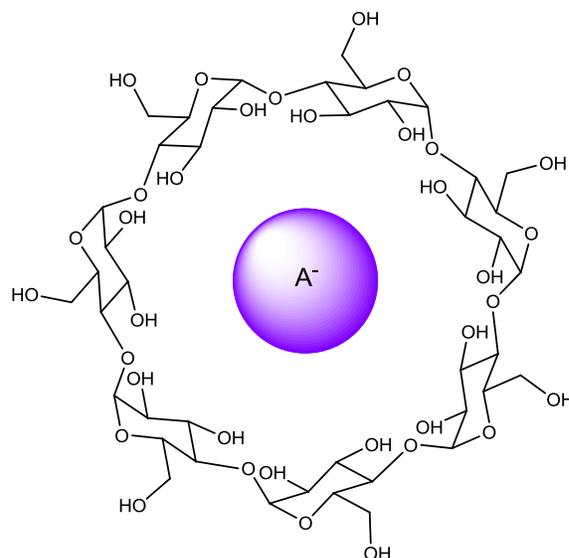


Fig. 10. Imagen que simula la asociación de un anión con la β -ciclodextrina.

En 2003 se sintetizó un compuesto que fue utilizado como quimiosensor fluorescente para huéspedes aniónicos, un derivado de un calix[4]pirrol¹⁵ que contenía al grupo nitrofenilo en su estructura, este compuesto a 391 nm mostró un máximo de absorción y tras la adición de veinte equivalentes de una sal de fluoruro en diclorometano cambió a 433 nm teniendo un color inicial amarillo el cual a la adición de F^- cambió a naranja, un comportamiento similar ocurrió cuando se agregó Cl^- , mientras que con el anión I^- no se observó un cambio. Fig. 11

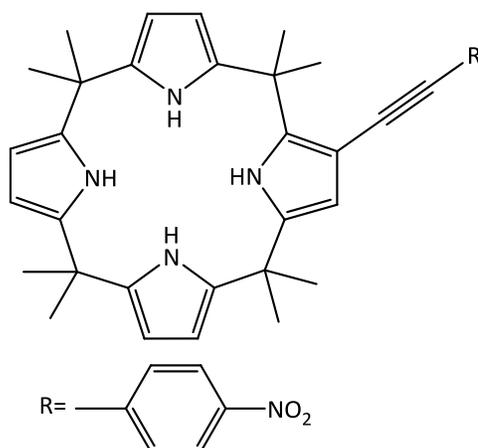


Fig. 11. Molécula de calix[4]pirrol con nitrofenilo, (quimiosensor de halógenos).

Ghosh y colaboradores¹⁶ en 2009 estudiaron las propiedades de un derivado con el grupo pentafluoroarilo, por medio de experimentos de RMN de hidrógeno realizando titulaciones con sales de halógenos de tetrabutilamonio; y los resultados arrojaron que este receptor molecular es selectivo para el anión nitrato el cual tiene una $\log K_s$ de 4.06 en DMSO- d_6 . Fig. 12

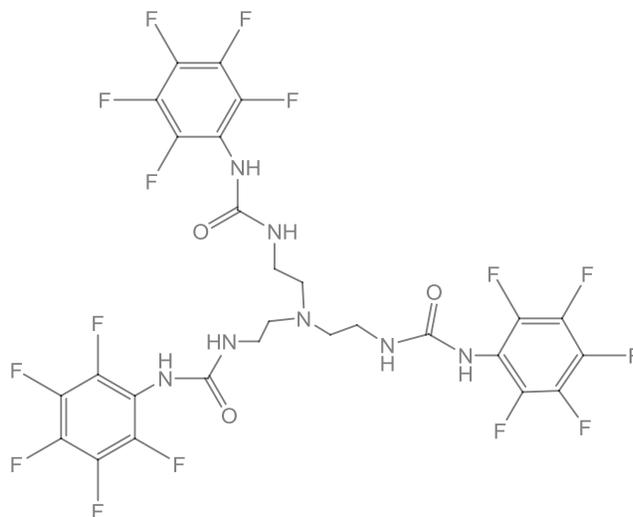


Fig. 12. Receptor selectivo para el anión nitrato.

b) Aniones lineales

El primer anión molecular lineal que se logró asociar fue una azida con un macrobicio hexaprotonado, con una casi perfecta complementariedad entre la cavidad del ligante hexaprotonado y el anión lineal triatómico N_3^- , se determinó una constante de estabilidad con un valor de $\log K_s = 4.3$.¹⁷ Fig. 13

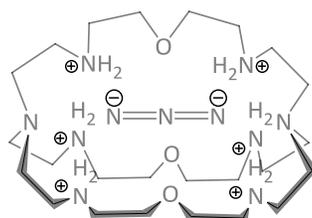


Fig.13 Unión de la azida con el macrobicio hexaprotonado

En 1991 se sintetizó un compuesto zwitteriónico preparado por la alquilación de una amina macrotriccíclica terciaria¹⁸, el cual mostró una excelente solubilidad en agua. Se realizaron titulaciones por medio de RMN de hidrógeno, las cuales indicaron la formación de complejos estables con halógenos y cianuro, la constante obtenida más alta fue de $3.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ para el anión cianuro en agua. Fig. 14

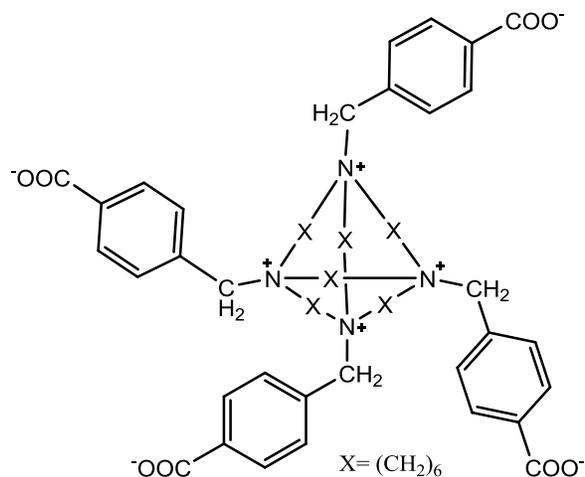


Fig.14. Zwitterion soluble en agua

Shinkai y colaboradores¹⁹ en 1998 reportaron un ácido ferrocenborónico el cual es capaz de actuar como un sensor electroquímico, esta molécula tiene una excelente selectividad por F^- y SCN^- y reportaron una constante de asociación para el fluoruro de 1000 M^{-1} la interacción entre el ácido borónico y el ion fluoruro es atribuido a la acidez del átomo de boro el cual interacciona fuertemente con el fluoruro. Fig. 15

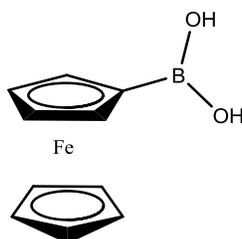


Fig. 15. Ácido ferrocenborónico capaz de asociarse con el tiocianato

Recientemente (2008-2009) Martínez-Mañez, Sancenon y colaboradores²⁰ han empleado un compuesto llamado 2,4,6-triariltiopirilio el cual es catiónico y contiene una amina substituida en su posición *para* por dos alquilos distintos, y se ha utilizado como sensor de aniones cianuro en acetonitrilo (compuesto A), mientras que el otro compuesto (B) ha sido capaz de asociarse con el cianuro en agua, para los dos compuestos se realizaron titulaciones por medio de RMN mostrando selectividad por este anión. Fig. 16.

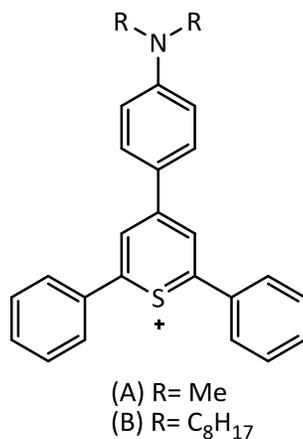


Fig.16. Anfitrón molecular capaz de captar aniones cianuro

El compuesto B en disolución acuosa es azul intenso y al adicionar 10 equivalentes de cianuro la disolución cambio a incolora después de 18 minutos.

c) Aniones trigonales planos

En 1982 se sintetizó un compuesto denominado hexaciclén tetraprotonado²¹ el cual mostró asociación en disolución con los aniones nitrato obteniendo una constante de $\log K_s = 2.4$, sin embargo en el estado sólido no tenía argumentos convincentes a favor de la peculiar unión debido a la geometría de este anión. Fig. 17

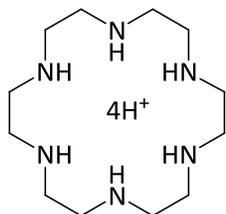


Fig.17 Molécula de Hexacielen tetraprotonado

En 1986 se sintetizó un receptor perfeccionado para aniones nitrato²², el cual en solución acuosa tenía una afinidad alta ($\log K_s = 4.35$), mostró una estequiometría 1:1 por medio de RMN en disolución. Fig. 18

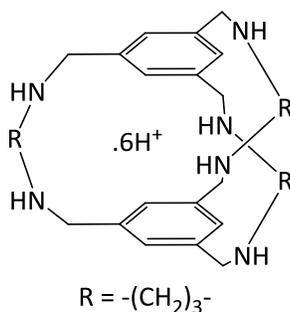


Fig.18 Ligante hexaprotonado

La unión del anión carbonato con penta- o hexa-azamacrociclos protonados fue descrito en 1982²³, las constantes de estabilidad reportadas en disolución acuosa son moderadas ($\log K_s$ en un rango de 2-4) y no se lograron obtener estructuras de los compuestos.

Anslyn y colaboradores²⁴ en 1997 informaron de un anfitrión con una cavidad trigonal por medio de una condensación de 1,3,5-tris(aminometil)-2,4,6-trietilbenceno con tres equivalentes de cloruro de 2,6-dicarbonilpiridina en diclorometano en presencia de trietanolamina, el cual tiene la estructura de un ciclofano.

Su cavidad era trigonal debido al acomodo de los grupos NH como el de un prisma trigonal, estos grupos podían coordinarse a aniones planos tales como el nitrato y carboxilato. Fig. 19

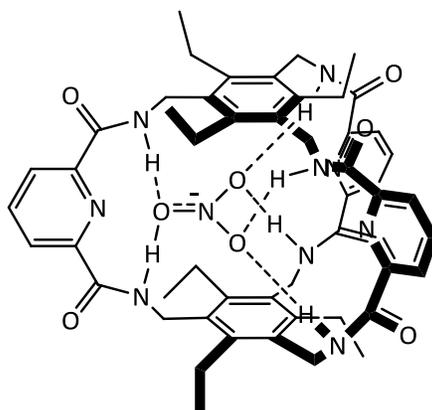
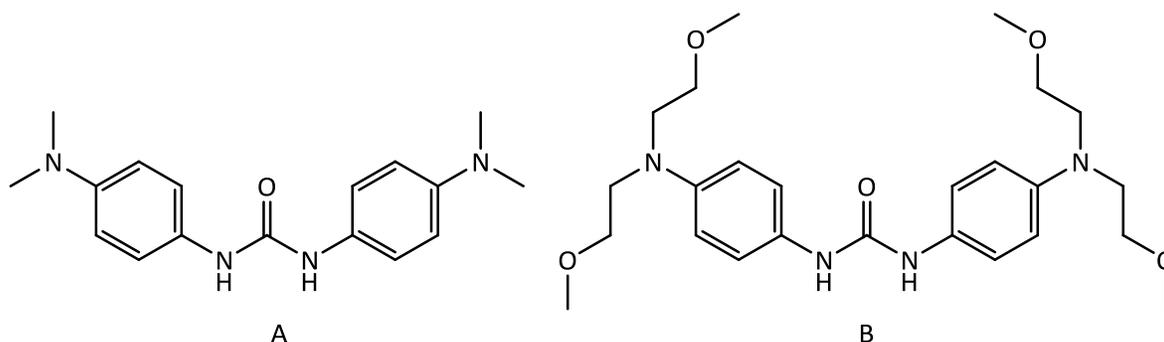


Fig.19. Representación esquemática del ciclofano sintetizado por Anslyn y colaboradores asociado con el anión nitrato.

El grupo urea ha sido incorporado en sensores para aniones electroquímicos y fluorescentes, en 2009 Sargent, Silbert y colaboradores²⁵ sintetizaron una serie de receptores que contienen grupos p-fenilendiaminoureia los cuales pueden ser sometidos a oxidaciones electrónicas, los compuestos A, B son poco solubles por lo cual sintetizaron dos compuestos más, C y D, los cuales contienen alquil-éter. Las constantes de estabilidad para C y D fueron determinadas por titulaciones UV/VIS en acetonitrilo con distintos aniones mostrando una alta selectividad por acetato y nitrato. Fig. 20



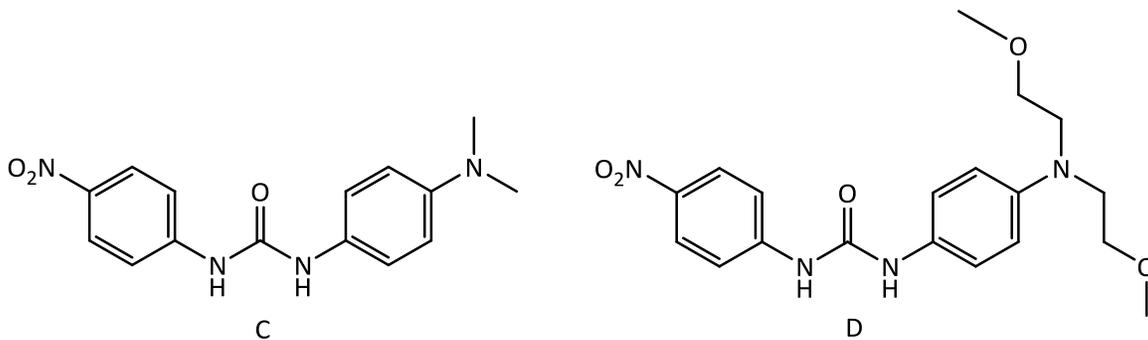


Fig. 20. Sensores de aniones del tipo redox para aniones trigonales planos

d) Aniones tetraédricos

Los fosfatos y sus derivados, como nucleótidos mono-, di-, y trifosfatos, son comúnmente encontrados en sistemas biológicos. En 1978²⁶, se lograron unir aniones fosfato a receptores moleculares que contenían al grupo guanidinio los cuales tenían una $\log K_s = 2.4$, para estos fines se sintetizaron muchas moléculas más que contenían a este grupo, este tipo de receptores eran capaces de unirse a muchos derivados del anión fosfato, incluso a nucleótidos naturales. Fig. 21

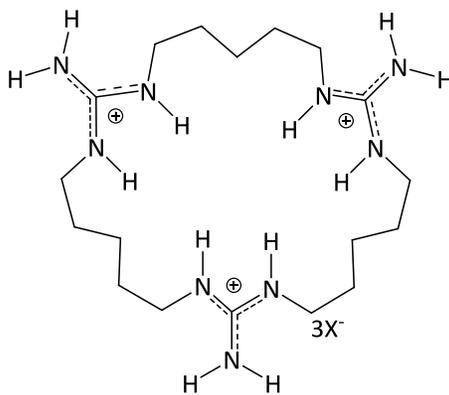


Fig. 21. Primer receptor que captaba aniones fosfato

La asociación con el anión sulfato se ha realizado con poliazamacrociclos protonados y macrobíciclos²⁷.

En 1995 se sintetizó una serie de compuestos llamados metalociclofanos, los cuales se obtuvieron simplemente al unir complejos de Pd, Pt, Cd o Re con piridinas bidentadas o fragmentos cianoarilo en soluciones alcohólicas²⁸, con lo cual se forman especies termodinámicamente estables, debido a su deficiencia electrónica en la cavidad central, estos compuestos sirven como anfitriones moleculares para huéspedes ricos en electrones, y las grandes cargas positivas aseguran su solubilidad en agua así el compuesto de la siguiente figura el cual contiene Renio y Paladio muestra una interacción con el anión perclorato (ClO_4^-) en acetona con una constante de asociación de 900 M^{-1} este receptor ha sido evaluado por la técnica de luminiscencia y se estableció un nuevo método para detectar este anión. Fig. 22

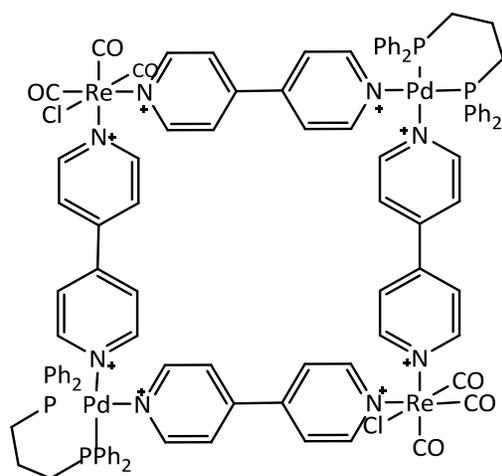


Fig. 22. Metalociclofano de Renio

Gale y colaboradores²⁹ en 2009 sintetizaron un compuesto derivado de la diindolilurea el cual funciona como receptor de oxoaniones, y en especial muestra una alta selectividad por el anión fosfato para lo cual se realizaron estudios de asociación por medio de titulaciones en RMN ^1H en una mezcla de disolventes DMSO-agua, obteniendo una constante de estabilidad para este anión de 160 M^{-1} . Fig. 23.

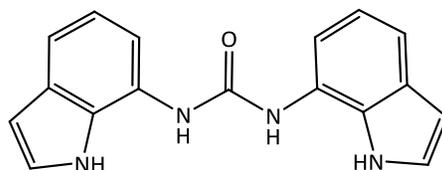


Fig.23. Receptor molecular selectivo para fosfato

e) *Aniones cuadrados*

La asociación de especies aniónicas con metales de transición se ha observado muy poco, se logró la unión del complejo cuadrado PdCl_4^{2-} por el poliazamacrociclo protonado, por medio de rayos-X se demuestra la naturaleza de inclusión del anión con el receptor.³⁰ Fig. 24

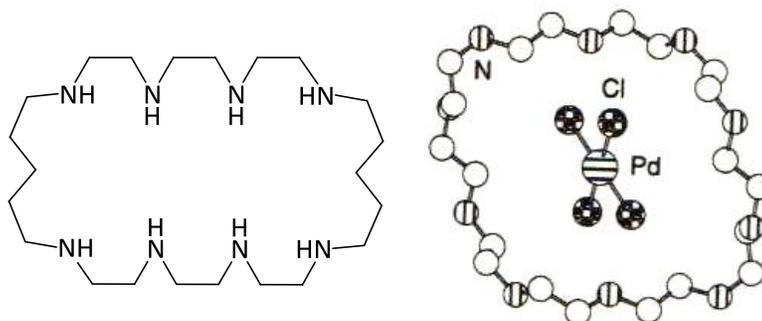


Fig. 24 Poliazamacrociclo protonado y su estructura de rayos X con PdCl_4^{2-} .

f) *Aniones octaédricos*

Uno de los primeros complejos octaédricos que se asoció a un receptor molecular fue el SiF_6^- . Investigaciones en la química de coordinación de aniones ha permitido desarrollar muchos tipos de moléculas orgánicas receptoras capaces de unir varios complejos de metales de transición.

Con los receptores protonados poliazamacrociclos se han logrado formar complejos estables y selectivos con aniones metálicos hexacianados tales como $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$, $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$, $\text{Ru}(\text{CN})_6^{4-}$ y $\text{Co}(\text{CN})_6^{3-}$. Estas especies supramoleculares pueden ser consideradas como complejos de complejos.³¹ Fig. 25

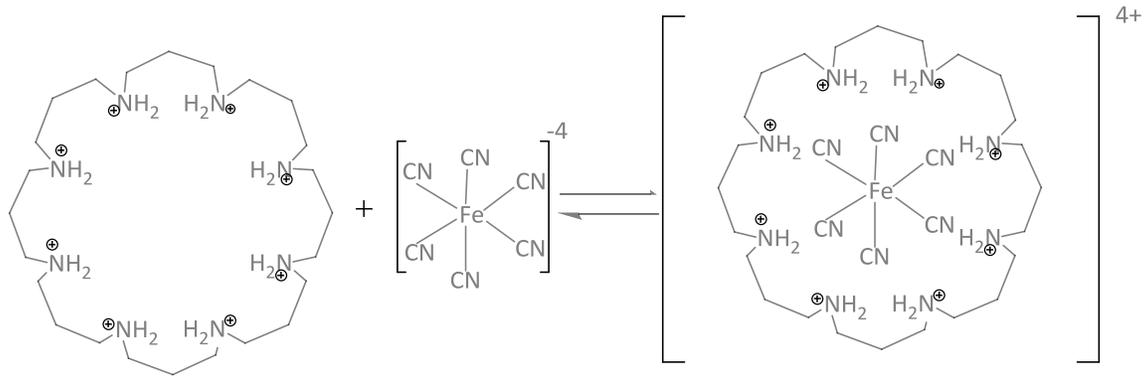


Fig. 25 Formación de un supercomplejo.

El catión central forma un complejo con aniones cianuro y da como resultado especies aniónicas que a su vez se compleja con el macrociclo de poliamonio, este segundo proceso de asociación es la organización de la segunda esfera de coordinación alrededor del macrociclo.

En la actualidad se han sintetizado anfitriones lo bastante grandes para asociarse con aniones de tamaño considerable como lo es PF_6^- , y se han obtenido estructuras determinadas por difracción de rayos X que muestran la inclusión de aniones de gran tamaño en moléculas receptoras.

Objetivos

Objetivo General:

Sintetizar receptores moleculares que contengan al grupo bencimidazol para el reconocimiento de aniones por medio de interacciones no covalentes.

Objetivos Particulares:

- Diseñar y sintetizar receptores moleculares con grupos bencimidazol.
- Caracterizar las moléculas por medio de RMN (^1H y ^{13}C), espectrometría de masas de alta resolución y difracción de rayos X de monocristal en algunos casos.
- Evaluar la afinidad de los receptores con los aniones: cloruro, nitrato, perclorato y acetato emplear la Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ^1H).
- Comparar la afinidad de los receptores sintetizados por el anión acetato a través de Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^1H).

2. Desarrollo experimental

2.1 Material, reactivos y equipo.

Los reactivos ácido isoftálico 99%, ortofenilendiamina 99.5%, ácido polifosfórico 99%, 2,4-diaminopiridina 99%, N-bromosuccinamida 99%, peróxido de benzoilo 99%, cloruro de tetrabutilamonio 98%, nitrato de tetrabutilamonio 97%, perclorato de tetrabutilamonio 97%, acetato de tetrabutilamonio 97%, ácido triflico 98% y disolventes deuterados acetonitrilo-d₃ 99% D, dimetil sulfóxido-d₆ 99.9% D fueron adquiridos a Sigma-Aldrich®; los reactivos cianuro de potasio 98% e hidróxido de sodio 99% fueron marca Merck® y el Cloruro de Sodio 99% de la marca J.T.Baker®. Los disolventes metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, dimetilformamina y dimetilsulfoxido fueron marca J.T.Baker®.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear, fueron realizados en dos equipos un Brüker® DP 300 MHz y un Jeol® 400 MHz.

Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro de masas con ionización por electrospray y detención por tiempo de vuelo a voltaje variable LC/MSD-TOF Agilent®.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Gallenkamp® en tubo capilar.

Los cristales se difractaron en un equipo de monocristal Enraf Nonius Kappa CCD. Las estructuras fueron resueltas y refinadas en el programa SHELXTL, las imágenes de las estructuras se realizaron en el programa Diamond v. 3.1

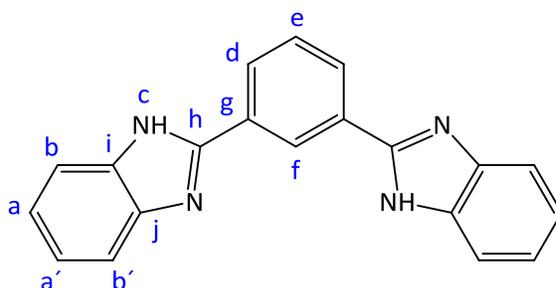
2.2 Síntesis de los receptores

- **Receptor BBB (1,3-bis(bencimidazolil)benzeno)**

Se colocaron 5.96 mmol de ácido isoftálico (1.000 g) con 13.11 mmol de ortofenilendiamina (1.500 g) en 20 mL de ácido polifosfórico a 190°C por 24 h.

Terminado el tiempo de reacción la mezcla se colocó en hielo, se obtuvo un sólido, el cual se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, este sólido se disolvió en agua y se neutralizó con NaOH 0.1 M, el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua fría. Posteriormente se adicionó acetona, esta disolución se evaporó en un rotavapor para eliminar el disolvente hasta obtener un sólido, el cual se encontró en un rendimiento del 57 %.

Después se recristalizó el compuesto con metanol obteniendo un sólido blanco, al cual se le realizó RMN de ^1H y ^{13}C , para la asignación de las señales se realizaron experimentos COSY y HETCOR además se caracterizó mediante espectrometría de masas y se determinó su punto de fusión.



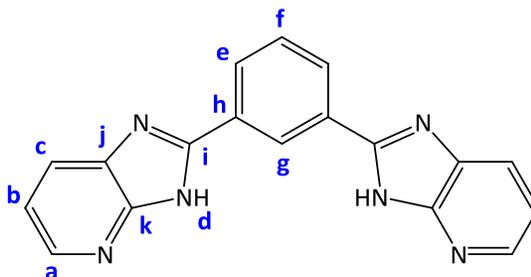
RMN ^1H (DMSO- d_6), 400 MHz : δ (ppm) 13.14 (s, H_c , 2H), 9.06 (s, H_f , 1H), 8.26 (dd, $^3J_{de}=7.9$ Hz, $^3J_{df}=1.6$ Hz H_d , 2H), 7.74 (t, $^3J_{ed}=7.9$ Hz, H_e , 1H), 7.58 (s, H_b , 2H), 7.69 (s, $\text{H}_{b'}$, 2H), 7.24 (dd, $^3J_{ab}=4.5$ Hz, H_a , 4H), RMN ^{13}C (DMSO- d_6), 100 MHz: δ (ppm) 151.30 (C_h), 144.34 (C_j), 135.73 (C_i), 131.52 (C_g), 130.22 (C_a), 128.05 (C_d), 125.28 (C_f), 123.3 (C_a o $\text{C}_{a'}$), 122.44 (C_a o $\text{C}_{a'}$), 119.5 (C_b o $\text{C}_{b'}$), 112.1 (C_b o $\text{C}_{b'}$); E.M: $(\text{CH}_3\text{CN})(\text{BBB-H})^+$: m/z (exp)=311.1298 (calc)= 311.1291, error relativo=2 ppm, pf.: 183-186 °C

- **Receptor BIPB (1,3-bis(2-imidazo[4,5-b]piridinil)benceno)**

Se colocaron 6.67 mmol de ácido isoftálico (1.130 g) con 15.3 mmol de 2,3 – diaminopiridina (2.500 g) en 20 mL de ácido polifosfórico a 190°C por 24 h.

Terminado el tiempo de reacción la mezcla se colocó en hielo, se obtuvo un sólido, el cual se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, este sólido se disolvió en agua y se neutralizó con NaOH 0.1 M, el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua fría. Posteriormente se adicionó acetona, esta disolución se evaporó en un rotavapor para eliminar el disolvente hasta obtener un sólido, el cual tenía un rendimiento del 89%.

Después se recristalizó el compuesto con dimetilsulfoxido-acetona (2:8) obteniendo un sólido café-rojizo, el cual se analizó mediante RMN de H^1 y C^{13} , se hicieron espectros de dos dimensiones COSY y HETCOR para la asignación de las señales además se caracterizó mediante espectrometría de masas y se determinó su punto de fusión.



RMN H^1 (DMSO- d_6), 400 MHz : δ (ppm) 13.66 (s, H_c , 2H), 9.18 (s, H_g , 1H), 8.36 (c, $J_{ab}=4.7$ Hz, H_a , 2H), 8.36 (d, $J_{ef}=7.7$ Hz, H_e , 2H), 7.77 (t, $^3J_{fe}=7.7$ Hz, H_f , 1H), 7.58 (d, $^3J_{cb}=7.9$ Hz, H_c , 2H), 7.27 (c, $^3J_{bc}=7.9$ Hz, $^3J_{ba}=4.7$ Hz, H_b , 2H), RMN C^{13} (DMSO- d_6), 100 MHz: δ (ppm) 152.48 (C_i), 149.89 (C_k), 144.00 (C_g), 136.13(C_j), 131.13 (C_h), 130.32 (C_f), 128.98 (C_e), 127 (C_c), 125.99 (C_a), 118.84 (C_b); E.M (CH_3OH) [BIPB- H] $^+$: m/z (exp.)=313.1190 (calc.)=313.1196, error=2 ppm, pf.: 175-182°C.

- **Receptor BMBB [1,3-bis((2-bencimidazolil)metil)benceno]**

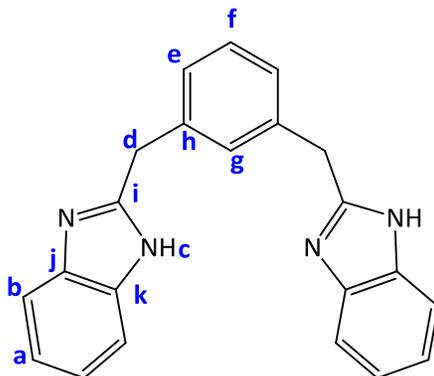
La síntesis del compuesto BMBB se realizó en varios pasos en el primer paso se preparó el compuesto 1,3-bis(bromometil)benceno a partir de 40.7 mmol de m-xileno (5 mL) con 81.5 mmol de N-bromosuccinamida [NBS] y 20 mg de peróxido de benzoilo [BPO] la mezcla se colocó en un matraz bola con 40 mL de benceno a reflujo por 24 h, se dejó enfriar y se filtró, se evaporó el disolvente (benceno) y se obtuvo un aceite amarillo, al enfriar precipitaron cristales en forma de agujas blancas, se filtraron y se lavaron con poco metanol para eliminar el aceite que tenían impregnado. Y se verificó por RMN ¹H.

El segundo paso que se realizó fue para obtener el compuesto fue 2,2'-(1,3-fenilen)diacetónitrilo a partir de 3.8 mmol de 1,3-bis (bromometil) benceno (1.000 g) con 8 mmol de cianuro de potasio (0.550 g) en 7.3 mL de metanol y 2.2 mL de agua. La mezcla se colocó en un matraz bola a reflujo por 5 h. Al finalizar el tiempo de reacción, se colocó el crudo de la reacción en un embudo de separación, se agregaron 15 mL de éter etílico y se realizaron 3 extracciones y la fase orgánica (F.O) se separó y se lavó con NaHCO₃ al 5%, una vez lavado se separó la F.O y se concentró y se obtuvo un aceite amarillo.

El tercer paso que se realizó fue para obtener el compuesto 2,2'-(1,3-fenilen)diacético a partir de 3.32 mmol de 2,2'-(1,3-fenilen)diacetónitrilo (0.520 g) con una disolución de ácido sulfúrico : agua : ácido acético en una proporción 1:1:1 y se colocó a reflujo por 24 h, una vez finalizado el tiempo de reacción, el crudo de reacción se extrajo tres veces con 10 mL de éter cada una y una vez separada la F.O se hizo precipitar el compuesto diacetilado con cloroformo y obteniéndose un sólido blanco.

El compuesto BMBB se preparó a partir de 2 mmol de ácido 2,2'-(1,3-fenilen)diacético (390.8 mg) con 4.1 mmol de o-fenilendiamina (480 mg), se adicionó 20 mL de ácido polifosfórico a 190°C por 24 h. Terminado el tiempo de reacción la mezcla se colocó en hielo, se obtuvo un sólido, el cual se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, este sólido se disolvió en agua y se neutralizó con NaOH 0.1 M, el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua fría. Posteriormente se adicionó acetona, esta disolución se evaporó en un rotavapor para eliminar el disolvente hasta obtener un sólido, el cual tenía un rendimiento del 21 %.

Después se recrystalizó el compuesto con DMSO-acetona (2:8) obteniendo un sólido naranja-café, que se caracterizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C , se hicieron experimentos COSY y HETCOR para la asignación de las señales además se realizó el análisis de masas y se determinó el punto de fusión del compuesto:



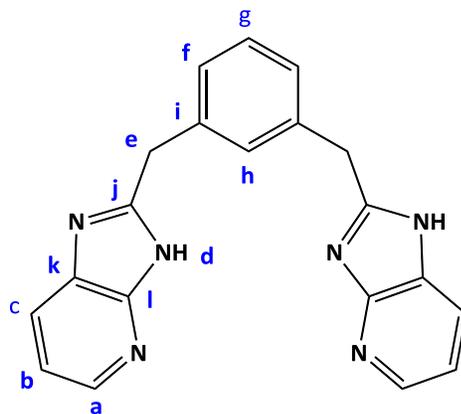
RMN ^1H (DMSO- d_6), 300 MHz : δ (ppm) 12.29 (s, H_c , 2H), 7.45 (s, H_b , 4H), 7.30 (s, H_g , 1H), 7.24 (t, $^3J_{fe}=6.3$ Hz, H_f , 1H), 7.18 (d, $^3J_{ef}=6.3$ Hz, H_e , 2H), 7.10 (c, $^3J_{ab}=5.4$ Hz, H_a , 4H), 4.13 (s, H_d , 4H),
 RMN ^{13}C (DMSO- d_6), 75 MHz: δ (ppm) 153.89 (C_i), 143.77 (C_k), 138.33 (C_h), 134.89 (C_j), 129.66 (C_g), 129.10 (C_f), 127.51 (C_e), 121.71 (C_a), 118.57 (C_b), 111.46 (C_b), 35.38 (C_d); E.M (CH $_3$ CN) [BMBB-H] $^+$:
 m/z (exp.)=339.1611, m/z (calc.)=339.1604, error= 2 ppm, pf.:175-182 $^\circ$ C

- **Receptor BMIPB 1,3-bis((2-imidazo[4,5-b]piridinil)metil)benceno**

Se colocaron 2.1 mmol de ácido 2,2'-(1,3-fenilen)diacético (400 g) con 4.3 mmol de 2,3-diaminopiridina (≈ 2.5 g) en 20 mL de ácido polifosfórico a 190 $^\circ\text{C}$ por 24 h.

Terminado el tiempo de reacción el compuesto se colocó en hielo, se obtuvo un sólido el cual se filtró y al precipitado se neutralizó con NaOH 0.1 M, se filtro y a este precipitado se agregó agua fría para lavarlo. Después se agregó acetona y la parte del compuesto que logró disolverse se evaporó el disolvente hasta obtener un sólido, se obtuvo un rendimiento del 26 %.

Después se recrystalizó el compuesto con dimetilformamida-metanol (2:8) obteniendo un sólido rojo, el cual se analizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C , se realizaron experimentos COSY y HETCOR para la asignación de las señales además se caracterizó por espectrometría de masas y se determinó su punto de fusión.



RMN ^1H (DMSO- d_6), 400 MHz : δ (ppm) 12.97 (s, H_d , 2H), 8.24 (d, $^3J_{ab}=4.7$ Hz, H_a , 2H), 7.85 (d, $^3J_{cb}=7.9$ Hz, H_c , 2H), 7.33 (s, H_h , 1H), 7.26 (t, $^3J_{gf}=7.2$ Hz, H_g , 1H), 7.2 (d, $^3J_{fg}=7.2$ Hz, H_f , 2H), 7.15 (c, $^3J_{bc}=7.9$ Hz, $^3J_{bh}=4.7$ Hz, H_b , 2H), 4.15 (s, H_e , 4H), RMN C^{13} (DMSO- d_6), 100 MHz: δ (ppm) 156.75 (C_j), 155.64 (C_l), 149.37 (C_k), 143.42 (C_h), 137.95 (C_i), 129.86 (C_a), 129.27 (C_g), 127.76 (C_f), 126.25 (C_c), 117.97 (C_b), 35.69 (C_e); E.M (CH $_3$ OH)[BMIPB-H] $^+$: m/z (exp.)=341.1509 (calc.)=341.1509, error=0.1 ppm, p.f. : 140-143 $^\circ$ C

2.3 Titulaciones espectroscópicas (RMN ^1H)

Se dividió en tres partes esta sección:

- Titulación del compuesto BBB neutro con las sales de cloruro, nitrato, perclorato y acetato.
- Titulación del compuesto $[\text{BBBH}_2]^{+2}$ con las sales de cloruro, nitrato, perclorato y acetato.
- Titulación de los compuestos BBB, BIPB, BMBB y BMIPB con una sal de acetato.

En todos los casos se utilizaron sales de tetrabutilamonio como catión. En general se prepararon disoluciones de los compuestos a titular con una concentración de [0.005 M] y se valoró con la sal del anión correspondiente a una concentración [0.1M].

El procedimiento de titulación fue: Se colocaba una cantidad de la disolución del compuesto en un tubo de RMN y se adicionaban una pequeña cantidad de equivalentes de la sal en el tubo, se agitaba y se introducía al equipo; se tomaba el espectro de RMN y nuevamente se sacaba el tubo

de RMN y se agregaba una pequeña cantidad de equivalentes de la sal, se continuo con el mismo procedimiento hasta llegar a una concentración máxima donde no se observaba cambio en los desplazamientos químicos en los espectros de RMN de H^1 , con los desplazamientos químicos obtenidos se construyeron graficas y se calcularon las constantes de asociación para los receptores con los diferentes aniones con el programa WINEQNMR2.

3. Resultados y Análisis de Resultados

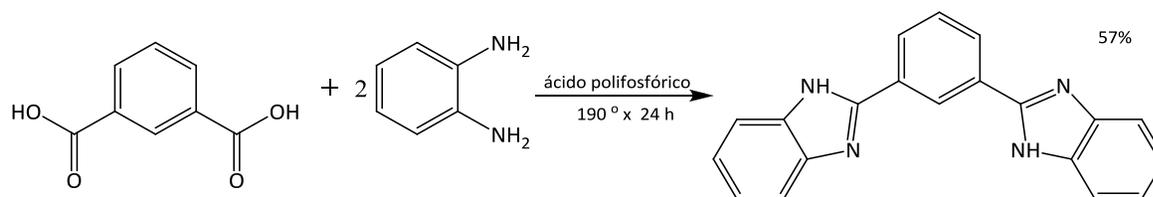
En esta parte del trabajo se presentan y discuten los resultados obtenidos, comenzando por el compuesto BBB neutro, después su versión protonada $[\text{BBBH}_2]^{+2}$ y al final se presentan los compuestos BIPB, BMBB y BMIPB, en cada apartado se muestra la síntesis del receptor molecular o receptores en estudio, seguido de la caracterización por resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono (RMN ^1H y ^{13}C) así como algunos espectros bidimensionales que permitieron la asignación de las señales COSY (COrrrelation SpectroscopY) y HETCOR (HETeronuclear COrrrelated spectroscopy) y sus espectros de masas de alta resolución (electrospray-tiempo de vuelo).

Al final de cada sección se presentan las gráficas de las titulaciones realizadas por medio de RMN de ^1H de los compuestos con las diferentes sales de tetrabutilamonio: cloruro, nitrato, acetato y perclorato.

3.1. Receptor 1,3-bis(bencimidazolil)benceno (BBB).

a) Síntesis y caracterización del receptor:

El compuesto **BBB** fue preparado a partir de la reacción de condensación de un equivalente de ácido *isoftálico* con dos equivalentes de *o*-fenilendiamina y fue caracterizado mediante RMN de ^1H y ^{13}C así como por espectrometría de masas de alta resolución.



La reacción procede a través de la deshidratación de los reactivos para lo cual se requiere una alta temperatura y un agente deshidratante como el ácido polifósforico.⁴³

A continuación se muestra el espectro de RMN ^1H de la molécula BBB.

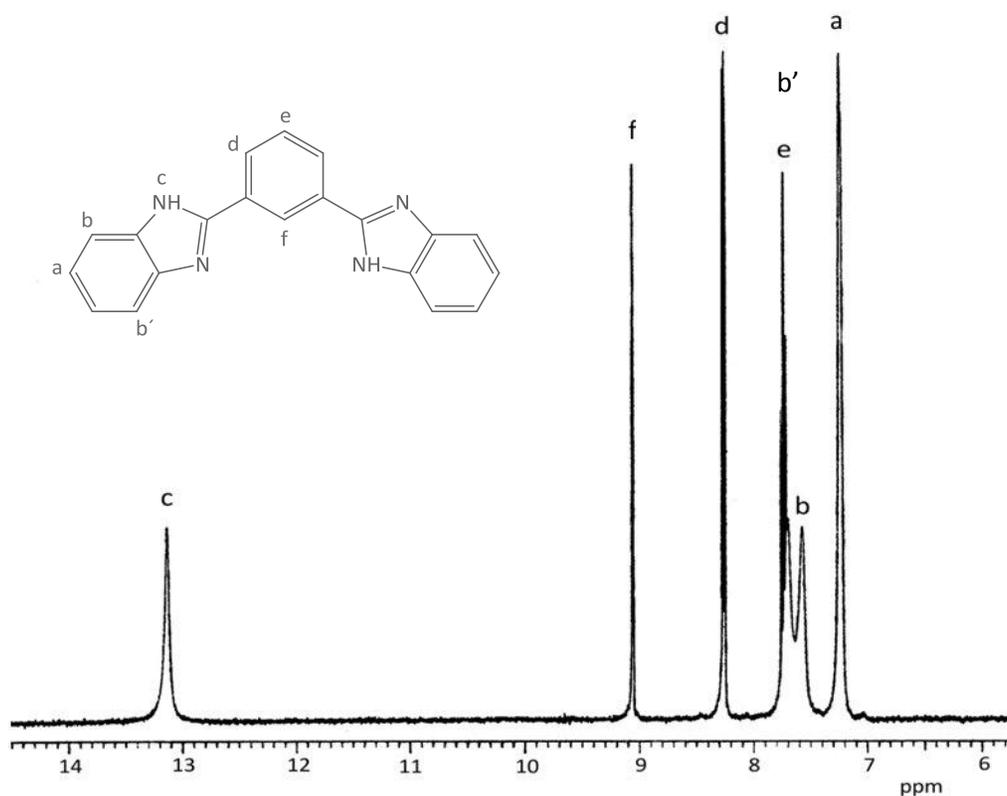


Fig.26. Espectro de RMN ^1H en DMSO-d_6 a 400 MHz.

En este espectro se pueden observar los hidrógenos aromáticos del anillo central con la multiplicidad esperada. También es posible observar los hidrógenos de los anillos bencimidazólicos como señales anchas entre 7.8 y 7.1 ppm. A través de un espectro bidimensional de correlación $^1\text{H} - ^1\text{H}$ (COSY) se verificó que las tres señales marcadas como **d**, **e** y **f** corresponden a los hidrógenos que se encuentran en el mismo anillo aromático, Fig. 27

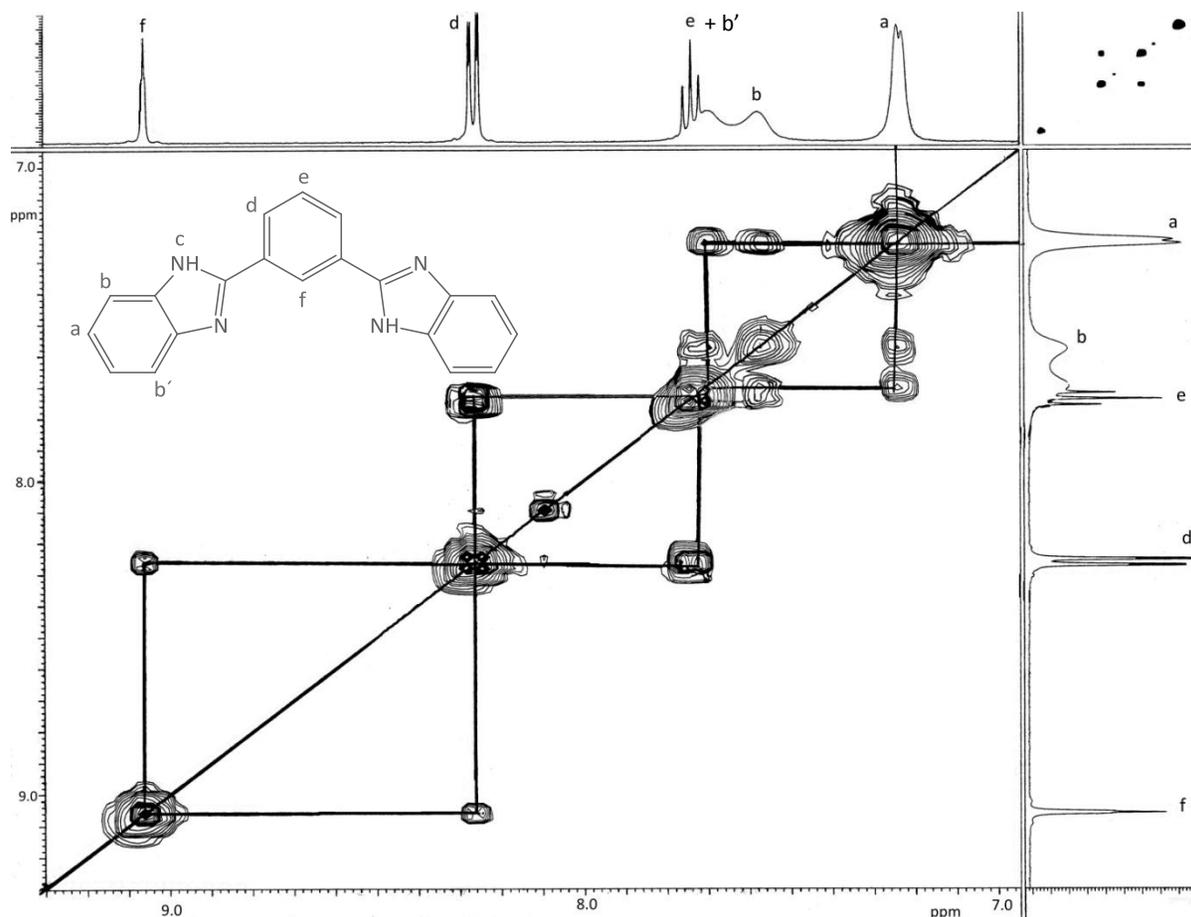


Fig. 27. Espectro COSY del compuesto BBB neutro en DMSO-d_6 a 400 MHz a 25°C.

Los hidrógenos de los grupos NH aparecen como una señal ancha con un $\delta = 13.2$ ppm lo que indica su gran acidez. De los hidrógenos aromáticos, el que aparece a mayor frecuencia corresponde al hidrógeno **f** del anillo aromático central. Esto indicaría la existencia de un espacio central en la molécula que es deficiente en densidad electrónica y que podría favorecer la interacción con especies aniónicas.

En un espectro bidimensional HETCOR ^1H - ^{13}C es posible observar la conectividad carbono-hidrógeno en la molécula, por ejemplo se observa que el hidrógeno **f** tiene correlación con un carbono de un $\delta = 125$ ppm. Algo similar ocurre con cada uno de los protones de la molécula, por otra parte, aquellas señales de carbono que no muestran una correlación con el espectro de ^1H pertenecen a núcleos cuaternarios. Fig.28.

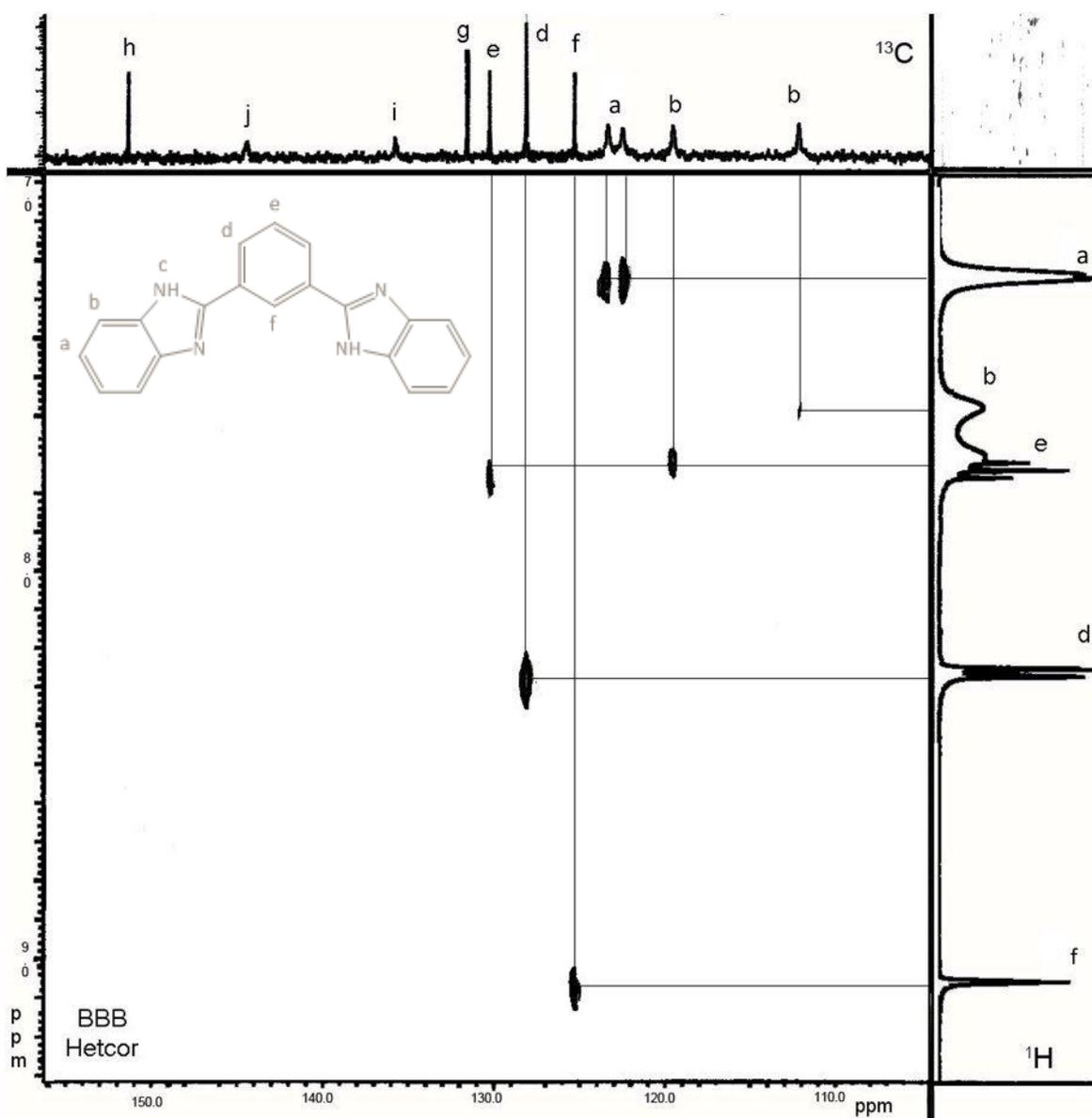


Fig. 28. Espectro HETCOR de la molécula BBB neutra en DMSO- d_6 a 400MHz a 25°C.

El espectro de masas de alta resolución (electrospray – tiempo de vuelo) muestra el ion molecular en 311.1298 uma, el cual corresponde a la especie $[BBB+H]^+$ el cual tiene una masa calculada de 311.1291 uma, con un error relativo de 2.2 ppm.

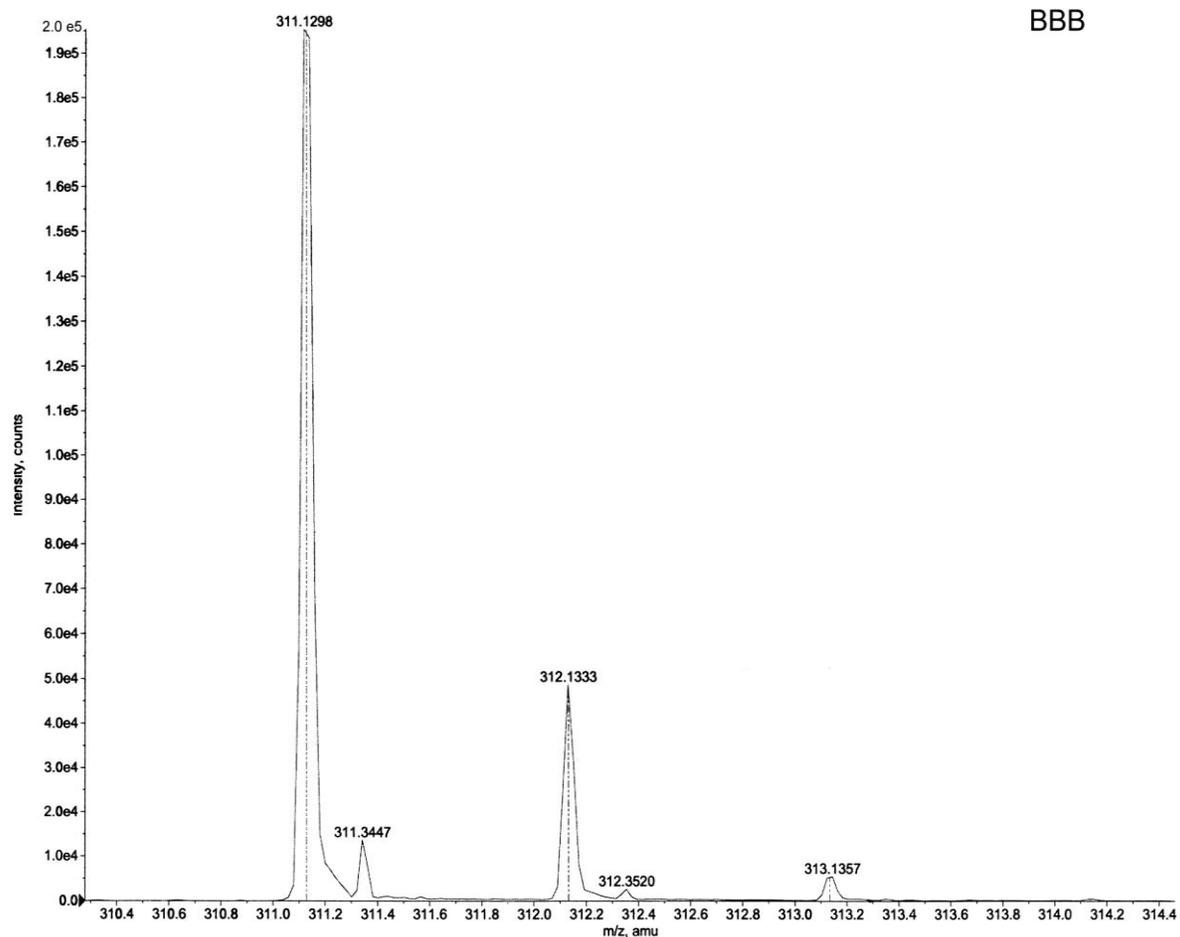


Fig. 29. Espectro de masas de alta resolución (electrospray – tiempo de vuelo) del compuesto BBB en CH_3CN .

La comparación del patrón isotópico calculado (mostrado en líneas discontinuas) con el patrón isotópico del ion molecular observado experimentalmente confirma la fórmula propuesta.

Los resultados de RMN de 1H y ^{13}C así como de espectrometría de masas de alta resolución confirman la estructura del receptor BBB.

b) Estudio de la asociación del compuesto BBB con diferentes aniones

En esta sección se describe el estudio de la asociación del compuesto BBB neutro con cuatro diferentes aniones con geometrías variadas, en la siguiente tabla se muestran los aniones utilizados y sus características:

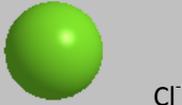
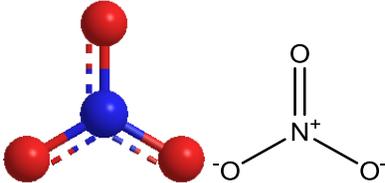
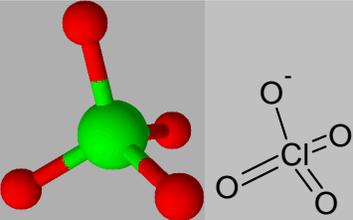
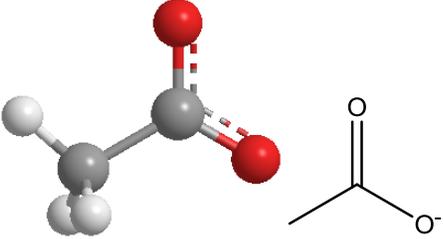
Anión	Estructura	PROPIEDADES
Cloruro (Cl^-)		Geometría esférica
Nitrato (NO_3^-)		Geometría trigonal plana. Estructura resonante.
Perclorato (ClO_4^-)		Geometría tetraédrica.
Acetato (CH_3COO^-)		Geometría en forma de "V" Deslocalización de la carga en el grupo carboxilo.

Tabla 1. Aniones utilizados en las valoraciones por RMN ^1H

Es importante denotar que en este estudio se realizaron titulaciones con sales que contenían como catión al tetrabutilamonio, este ion tiene una estructura de una amina cuaternaria, es una molécula muy voluminosa y no afectaría las interacciones entre el receptor y el anión, Fig. 30

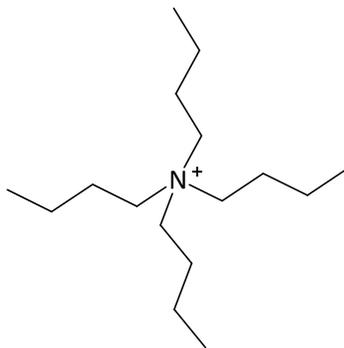
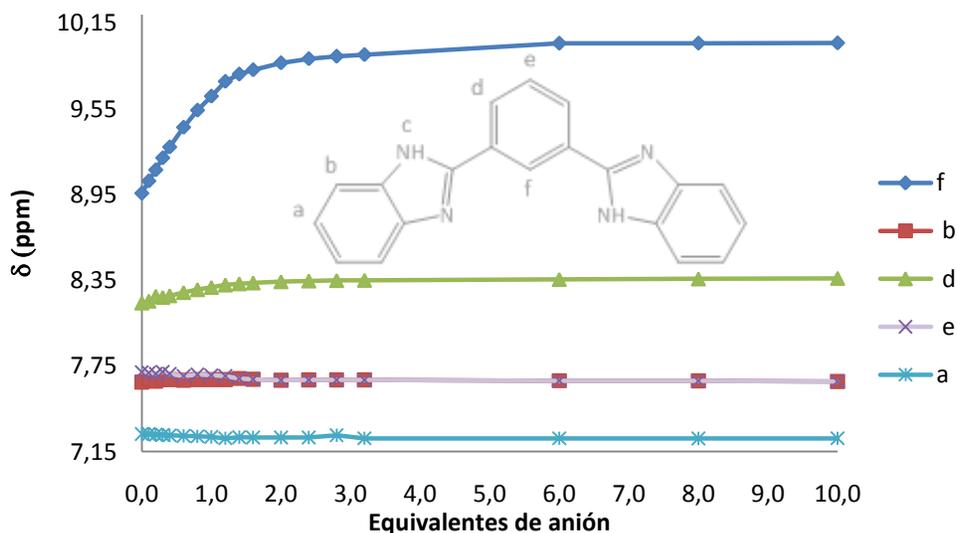


Fig. 30. Molécula de tetrabutilamonio

El disolvente que se eligió para realizar las titulaciones fue acetonitrilo debido a que el compuesto a valorar así como el titulante son solubles. A continuación se muestran los detalles para cada anión estudiado.

- **Anión cloruro**

El átomo de hidrógeno que presenta un mayor cambio en su desplazamiento químico por la adición de la sal de cloruro es el protón **f** el cual se encuentra en la cavidad del receptor molecular. Esto es indicativo de que la asociación con el anión ocurre en la cavidad.



Gráfica 1. Valoración con cloruro de tetrabutilamonio [0.005 M] en CD₃CN a 300MHz.

En cuanto a los hidrógenos **a**, **b** y **e** no se observan cambios significativos en sus desplazamientos químicos que indiquen la interacción con el anión cloruro.

Es interesante observar el comportamiento del hidrógeno **d** ya que este no se encuentra en la cavidad pero puede interactuar con los aniones cloruro, esto probablemente por los isómeros conformacionales de BBB que pueden formarse y así uno de estos isómeros logra interactuar con un anión como lo muestra la Fig. 32

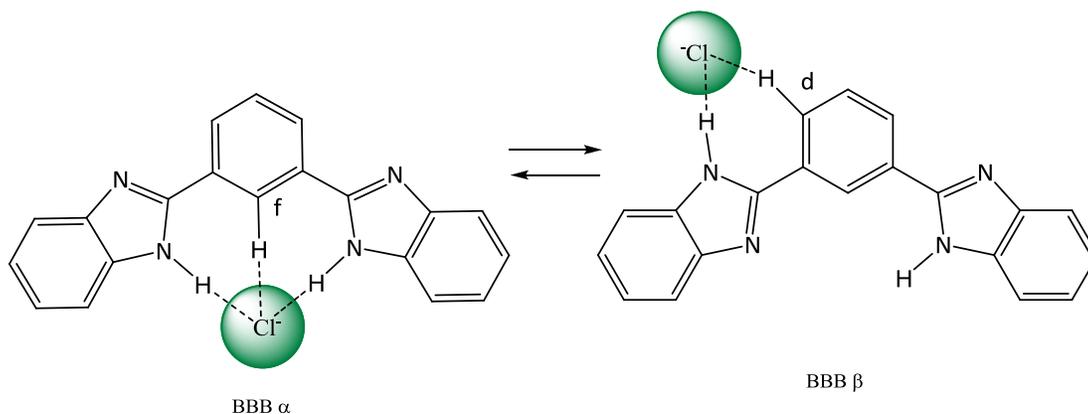
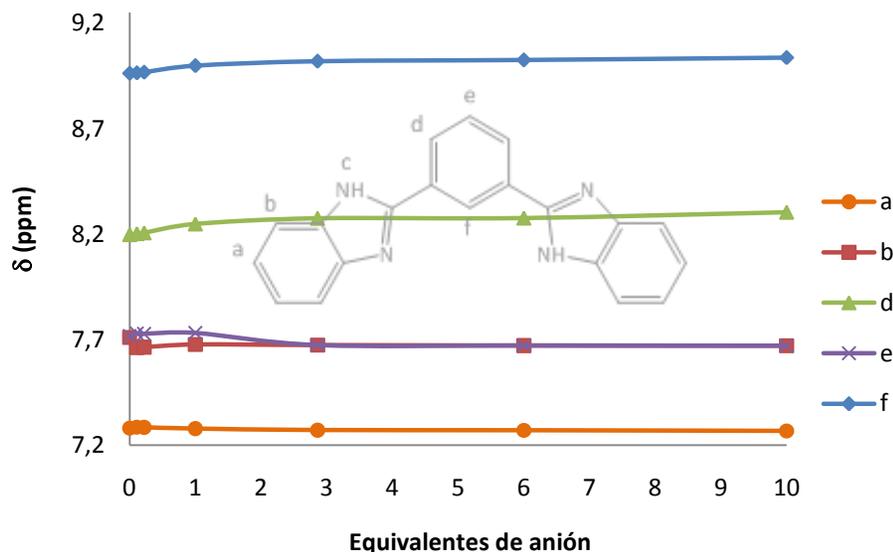


Fig. 32. Conformeros de la molécula BBB con aniones cloruro.

Es probable que el isómero BBB α sea más estable que el isómero BBB β debido a la formación de un mayor número de enlaces de hidrógeno con el anión, con respecto a los cambios de los desplazamientos químicos para las señales de estos hidrógenos para **f** se tiene un $\Delta\delta = 1.05$ ppm mientras que para el hidrógeno **d** se tiene un $\Delta\delta = 0.17$ ppm. Utilizando los valores de desplazamiento químico del hidrógeno **f** se determinó la constante de asociación con el anión cloruro a través del programa WINEQNMR2 obteniéndose un valor de $K_{\text{asociación}} = 1.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ con un error relativo aproximado del 10% a 25° C.

- **Anión nitrato**

En la gráfica de titulación de la molécula BBB con la sal nitrato de tetrabutilamonio, los hidrógenos que formaron una curva semejante a una isoterma son los hidrógenos **f** y **d** al igual que en la titulación con la sal cloruro, y calculando los $\Delta\delta$ son muy similares entre sí en magnitud, para **f** $\Delta\delta=0.06$ ppm y para **d** $\Delta\delta=0.07$ ppm .

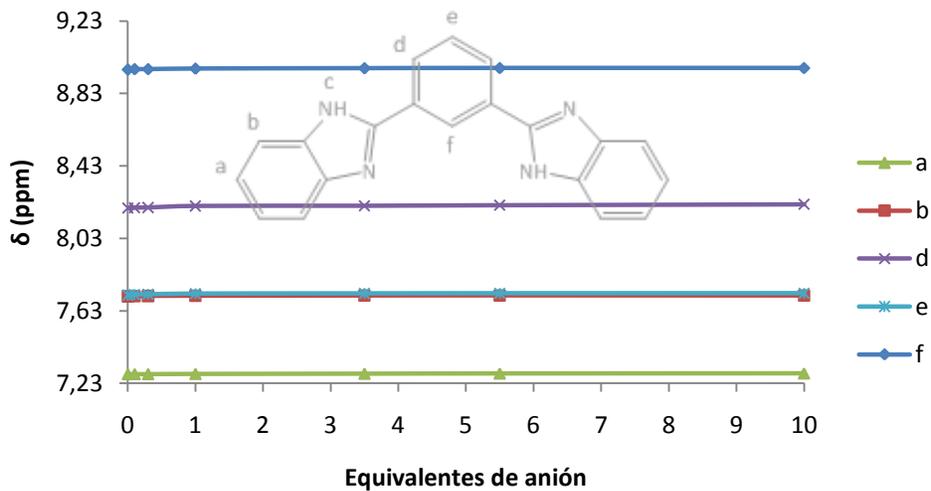


Gráfica 2. Titulación con sal de nitrato de tetrabutilamonio [0.005 M] en CD_3CN a 400 MHz.

Se determinó la constante de asociación para el compuesto BBB con aniones nitrato, empleando la variación de δ del hidrógeno **f** obteniéndose un valor de $K_{\text{asociación}} = 3.17 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ con un error relativo cercano al 10% a 25° C.

- Anión perclorato

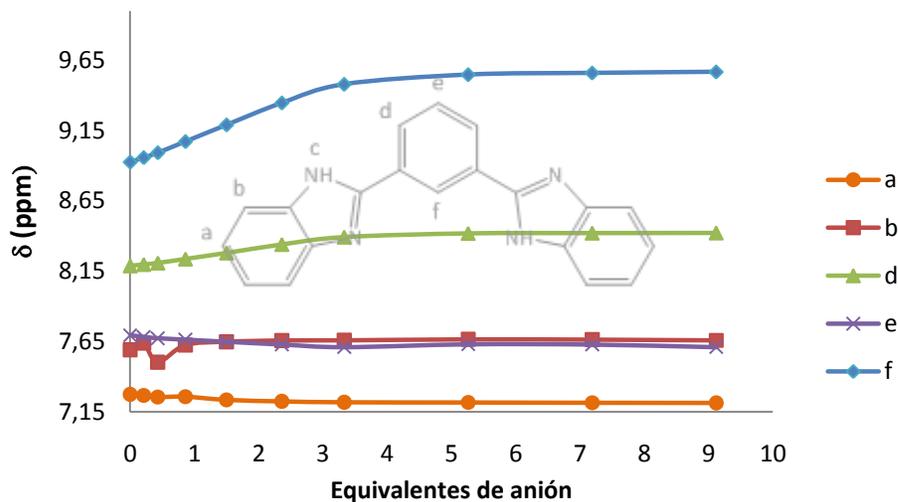
Las señales de los hidrógenos de la molécula BBB neutra no muestran variaciones significativas en presencia de diversas cantidades de la sal perclorato de tetrabutilamonio, esto posiblemente es debido a la geometría del anión y a su tamaño que impiden su asociación en la cavidad del receptor.



Gráfica 3. Titulación con perclorato de tetrabutilamonio [0.005 M] en CD₃CN a 400 MHz y 25° C.

- **Anión acetato**

Los átomos de hidrógeno nuevamente más influenciados en su desplazamiento químico por la adición de la sal de acetato de tetrabutilamonio son los hidrógenos **f** y **d** como se muestra en la siguiente gráfica.



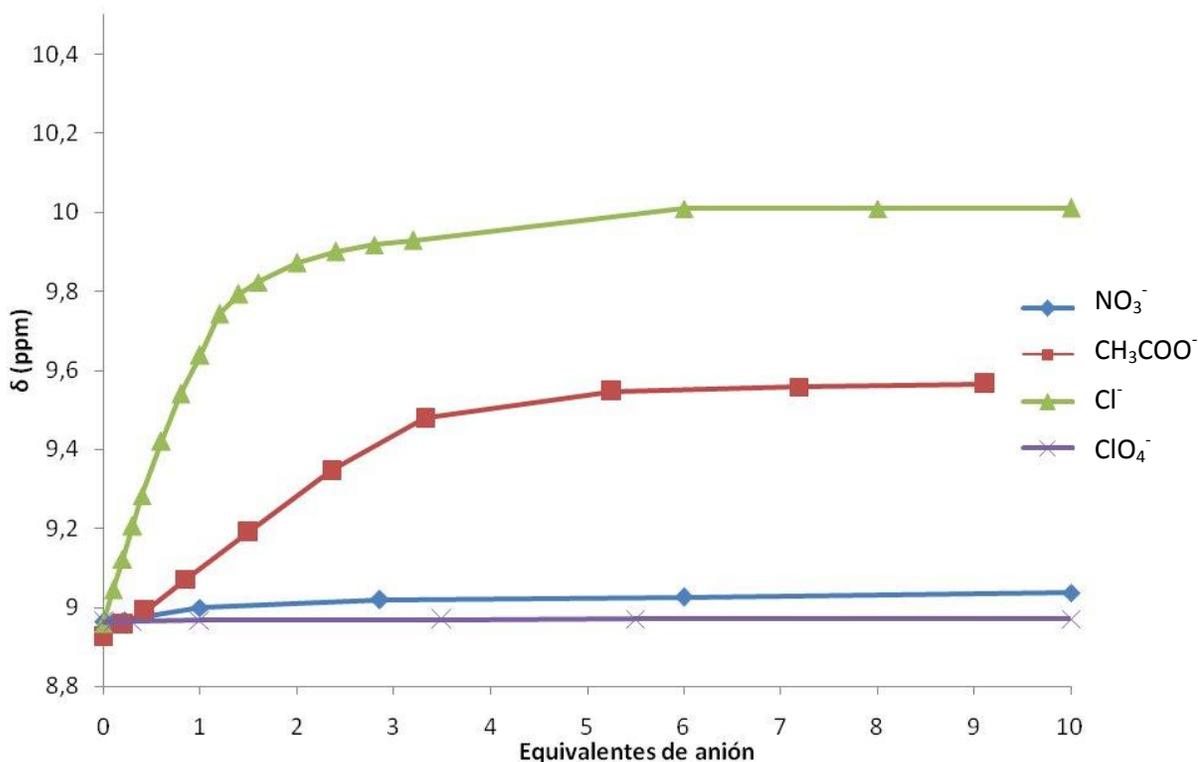
Gráfica 4. Titulación de BBB con la sal de acetato [0.005 M] en CD₃CN a 400 MHz.

Para el hidrógeno **f** el cambio en el desplazamiento químico es $\Delta\delta = 0.64$ ppm y para el hidrógeno **d** es $\Delta\delta = 0.24$ ppm. Mientras que en los otros hidrógenos no se observan desplazamientos químicos que muestren interacción con este anión.

Se determinó la constante de asociación de BBB con el anión acetato y su valor es de $K_{\text{asociación}} = 8.5 \times 10^1 \text{ M}^{-1}$ con un error relativo del 30% a 25 °C.

- **Comparación de la afinidad de BBB con los diferentes aniones**

Los aniones empleados en el estudio de asociación tienen una geometría y tamaño diferente, como ejemplo el anión cloruro es esférico y pequeño comparado con el anión perclorato que es tetraédrico y voluminoso.



Gráfica 5. Desplazamientos químicos del hidrógeno f en las valoraciones con distintas sales.

La preferencia de la molécula BBB con los aniones utilizados se da en el siguiente orden cloruro>nitrato>acetato y no interacciona con perclorato como lo muestra la Tabla 2 y la Gráfica 5.

Anión	K _{asociación} (M ⁻¹)	Error relativo (%)
Cloruro	1.6x10 ³	10
Nitrato	3.2x10 ²	10
Perclorato	0	---
Acetato	8.5x10 ¹	30

Tabla 2. Constantes de asociación de BBB con distintos aniones

La asociación de BBB neutro es mayor para un anión pequeño que para un anión grande y esto probablemente se debe a una mayor complementariedad en el tamaño y forma de la cavidad con el volumen y geometría del anión.

3.2 Receptor 1,3-bis(2,3-dihidrobencimidazolil)benceno $[\text{BBBH}_2]^{2+}$.

a) Síntesis y caracterización del receptor

El compuesto $[\text{BBBH}_2]^{2+}$ se sintetizó a partir del compuesto BBB disolviéndolo en acetonitrilo y con la adición de ácido triflico. Fig. 33

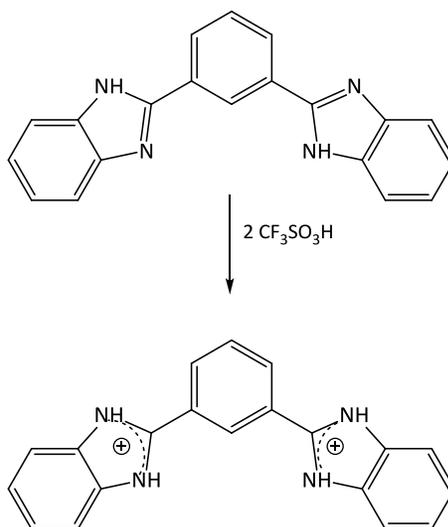


Fig. 33 Síntesis de $[\text{BBBH}_2]^{2+}$

Las dos cargas positivas de la molécula le podrían permitir la interacción con los aniones por medio de fuerzas electrostáticas además de los enlaces de hidrógeno.

La caracterización de la molécula $[\text{BBBH}_2]^{2+}$ se realizó por RMN ^1H , la Fig. 34 es el espectro de RMN de hidrógeno de este compuesto, y se observa que las señales aromáticas comienzan con el hidrógeno **a** y terminan con el hidrógeno **f** en 8.9 ppm.

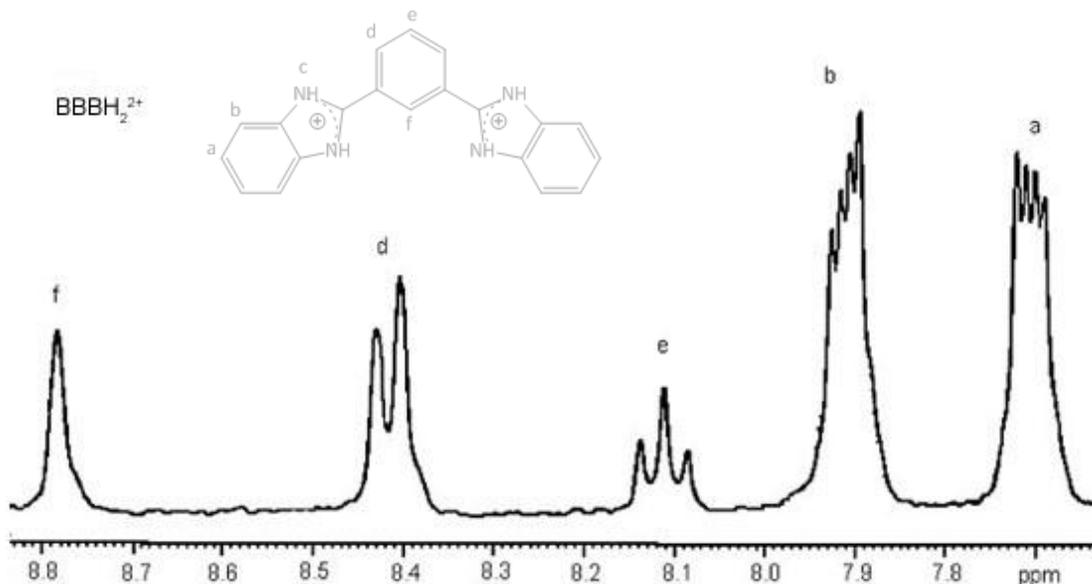


Fig. 34 Espectro de RMN ^1H en DMSO a 300 MHz a 25° C.

Se obtuvo un cristal del compuesto $[\text{BBBH}_2]^{2+}$ con el anión triflato y se determinó su estructura en el estado sólido, por medio de la difracción de rayos X, la cual se muestra a continuación. Fig.35

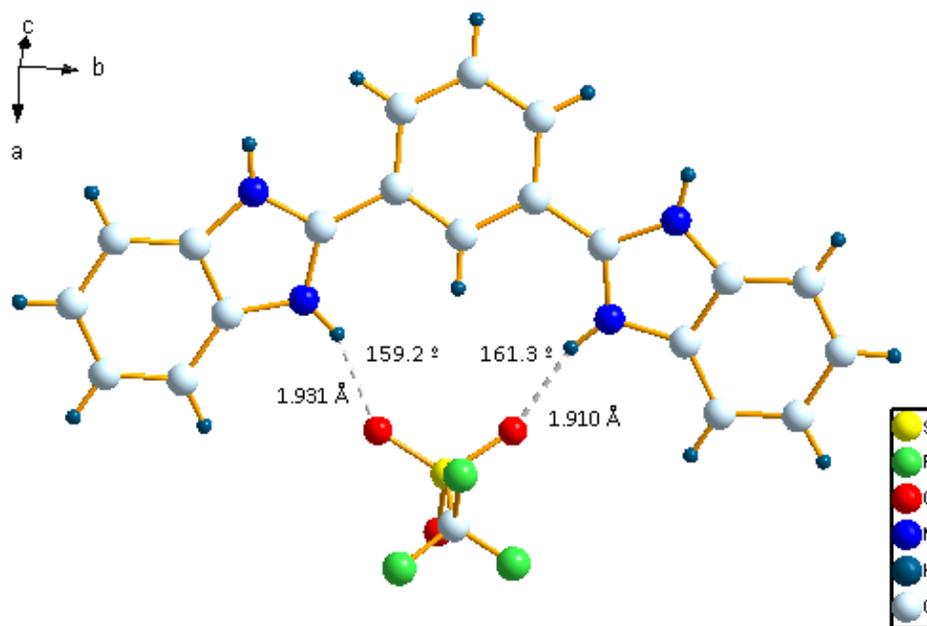


Fig. 35. Estructura de rayos X de la molécula $[\text{BBBH}_2]^{2+}$ con triflato.

Las distancias $\text{N-H}\cdots\text{O}$ en la sal $[\text{BBBH}_2][\text{CF}_3\text{SO}_3]_2$ son: 1.91(1) Å, 1.931(0) Å y se encuentran dentro del rango de distancias para ser considerados enlaces de hidrógeno, los ángulos de enlace presentan también los valores esperados para un enlace de hidrógeno moderado (130° - 180°).

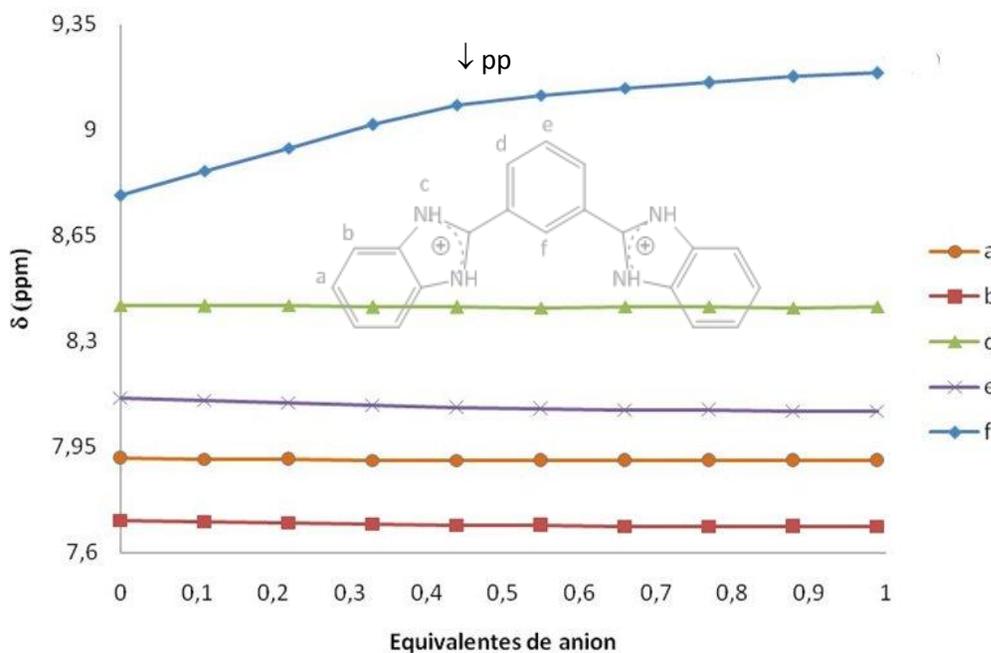
Es importante observar que en esta estructura el anión se coloca en la cavidad del receptor, tal como se esperaba, maximizándose las interacciones atractivas receptor-anión.

b) Estudio de la asociación del compuesto $[BBBH_2]^{2+}$ con diferentes aniones

En esta sección se describe el estudio de la asociación del compuesto $BBBH_2^{+2}$ con diferentes aniones: cloruro, nitrato, acetato y perclorato:

- **Anión cloruro**

La gráfica muestra como los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la molécula $[BBBH_2]^{+2}$ cambian al ir agregando cloruro de tetrabutilamonio hasta un equivalente



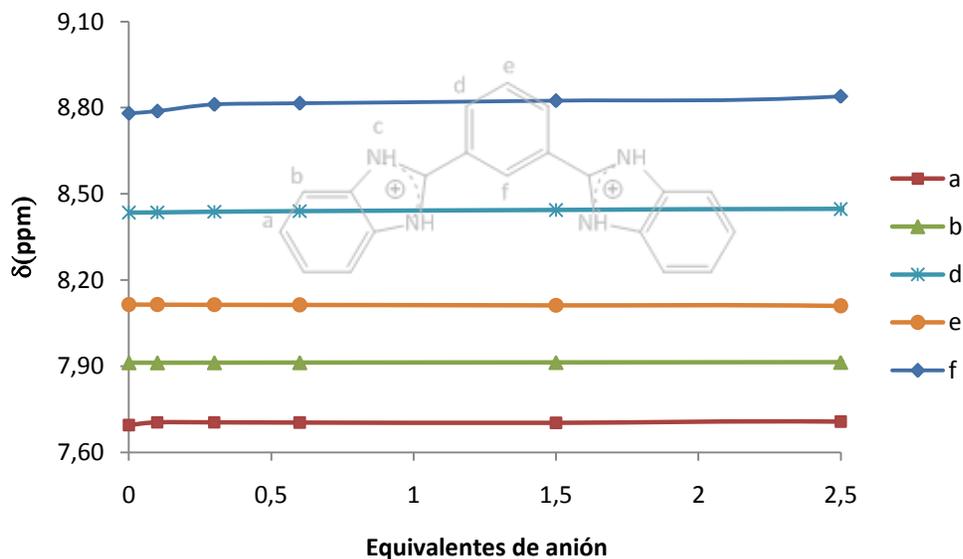
Gráfica 6 .Titulación con cloruro de tetrabutilamonio [0.005 M] en CD_3CN a 400 MHz (pp= precipitado)

El hidrógeno **f** se desplaza a frecuencias más altas lo cual indica la formación de un enlace de hidrógeno con el anión en la cavidad del receptor. El $\Delta\delta$ para este hidrógeno es **0.17 ppm**, mientras que en los demás hidrógenos de los anillos aromáticos no hay cambios significativos.

No fue posible determinar la constante de asociación de la molécula $[\text{BBBH}_2]^{+2}$ con aniones cloruro debido a que aproximadamente después de la adición de 0.5 equivalentes de la sal cloruro de tetrabutilamonio se observa un precipitado probablemente de $[\text{BBBH}_2]\text{Cl}_2$ el cual sería poco soluble en acetonitrilo.

- **Anión nitrato**

Nuevamente el hidrógeno denominado **f** es el más influenciado por la adición de la sal nitrato de tetrabutilamonio, este protón se mueve a frecuencias altas lo cual indica que se forma un enlace de hidrógeno con el anión. Y el $\Delta\delta$ para este protón es de 0.18 ppm.



Gráfica 7. Valoración de $[\text{BBBH}_2]^{2+}$ con nitrato de tetrabutilamonio [0.005 M] a 300 MHz.

Los protones **a**, **b**, **d** y **e** prácticamente no se ven afectados durante la titulación, la constante de asociación determinada del receptor protonado con el anión nitrato es de $K_{\text{asociación}} = 2.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ con un error relativo del 14% a 25°C.

Se obtuvo una estructura de rayos X de $[\text{BBBH}_2]^{2+}$ con nitrato de tetrabutilamonio, que muestra las interacciones entre este anión y la molécula.

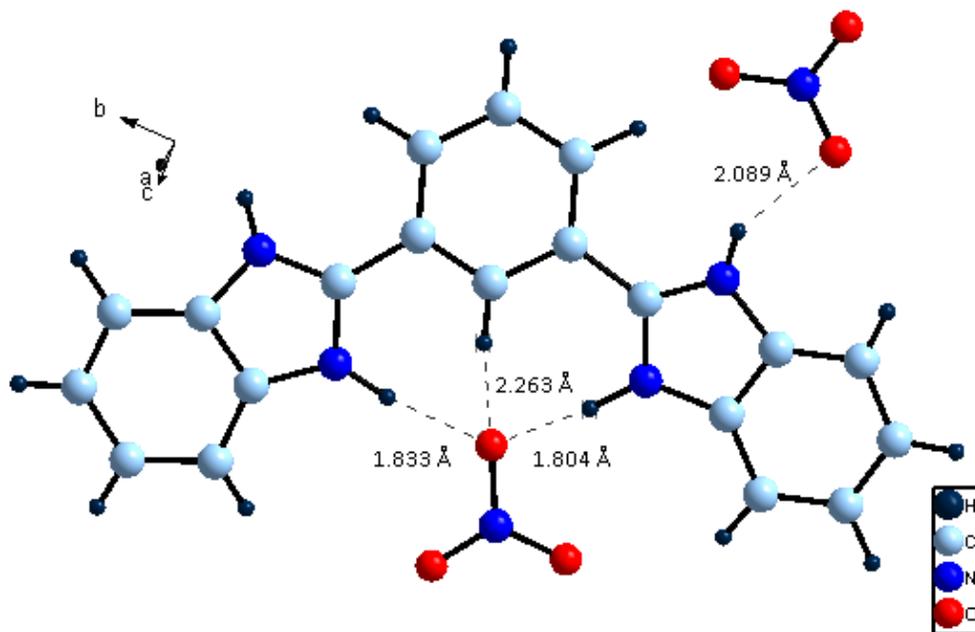


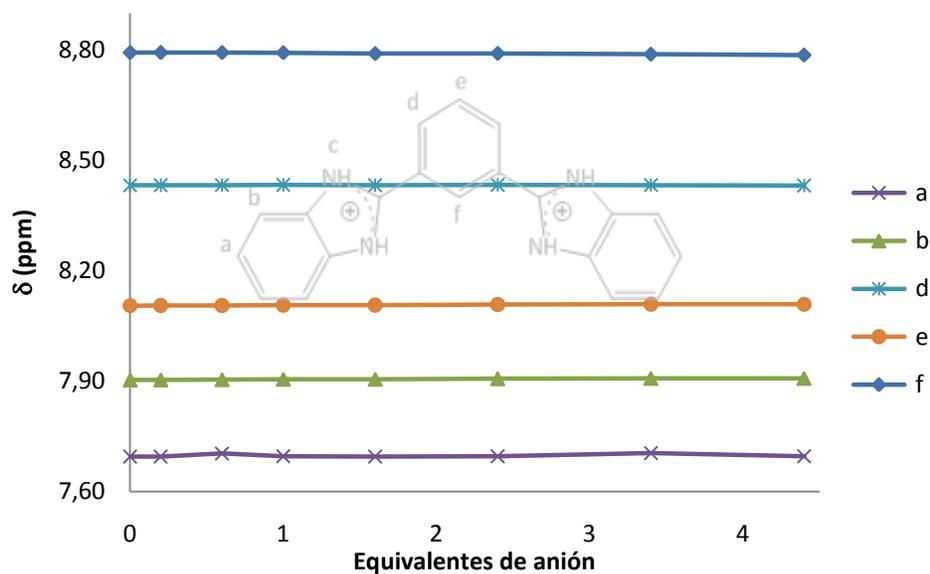
Fig. 36 Estructura de rayos X de la molécula $[\text{BBBH}_2]^{+2}$ - nitrato

Las distancias de los enlaces $\text{N-H}\cdots\text{O}$ al anión son: 1.833(31) Å y 1.804(34) Å. Estas distancias de enlace son menores a las observadas con el anión triflato, posiblemente por el menor tamaño del anión nitrato y que puede adaptarse mejor a la cavidad.

Los ángulos formados en los enlaces de hidrógeno de la forma $\text{N-H}\cdots\text{ONO}_2^-$ en la cavidad van de 172-175° lo cual indica una interacción moderada y se encuentran influenciados por las cargas electrostáticas de la molécula.

- **Anión perclorato**

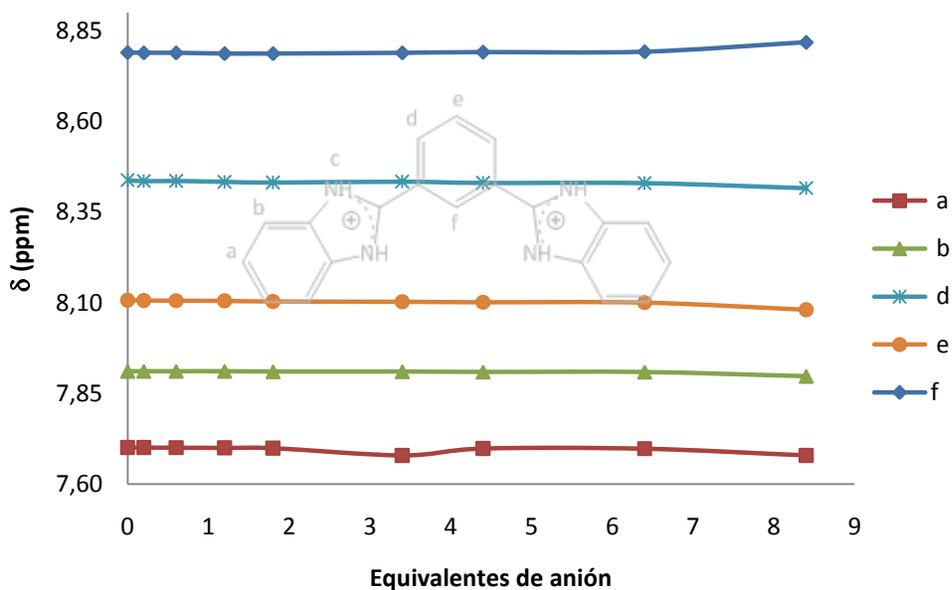
Como se muestra en la gráfica no se observan cambios significativos al agregar equivalentes de perclorato de tetrabutilamonio, por lo cual ningún hidrógeno de la molécula se ve afectado, ni el hidrógeno **f** que se encuentra en la cavidad y esto es probablemente debido al gran tamaño del anión y la constante de asociación tiene un valor de cero.



Gráfica 9. Titulación con la sal perclorato de tetrabutilamonio [0,005M] a 300 MHz.

- **Anión acetato**

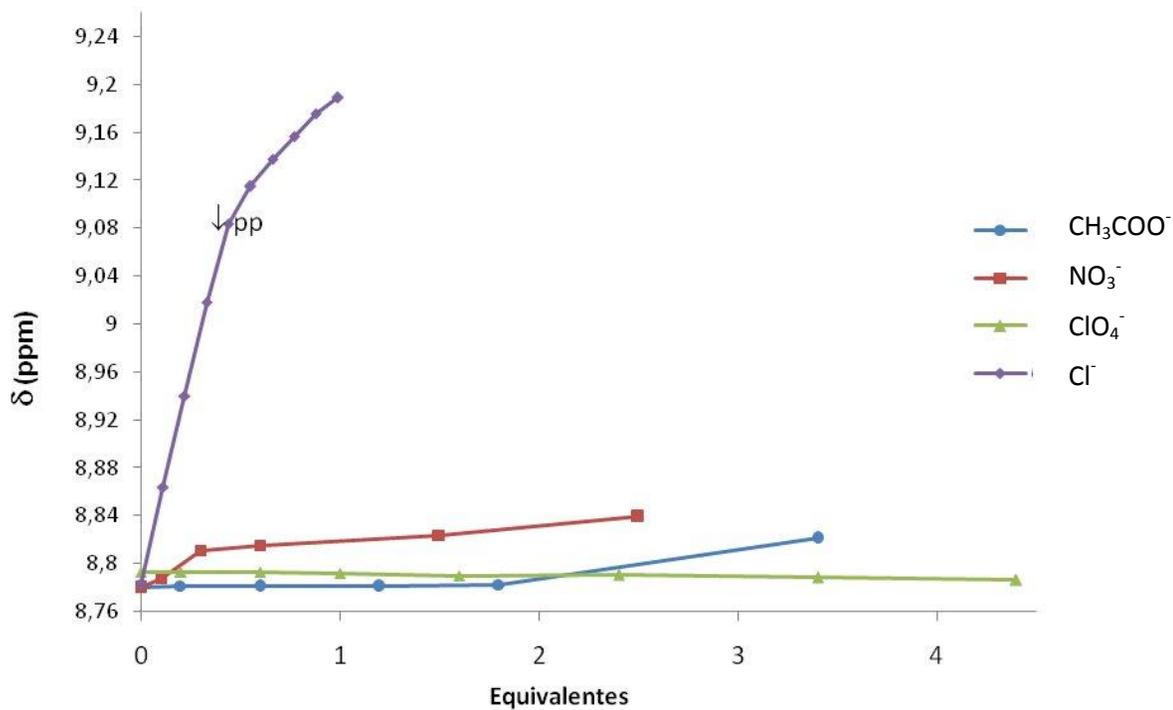
La gráfica 8 muestra los cambios en los desplazamientos químicos de las señales de los hidrógenos de la molécula $[\text{BBBH}_2]^{2+}$ con la adición de la sal de acetato de tetrabutilamonio, en dicha gráfica se observa cambios significativos por lo que se concluye que la interacción entre el receptor $[\text{BBBH}_2]^{2+}$ y el anión acetato es muy débil.



Gráfica 8. Titulación con la sal acetato de tetrabutilamonio [0,005M] a 400 MHz a 25°C.

- Comparación de la afinidad de $[\text{BBBH}_2]^{+2}$ con los diferentes aniones

A continuación se muestra los desplazamientos químicos del hidrógeno denominado **f** del compuesto $[\text{BBBH}_2]^{+2}$ con las sales que se adicionaron en la siguiente gráfica:



Gráfica 9. Valoraciones de $[\text{BBBH}_2]^{+2}$ con distintos aniones.

Únicamente se observan cambios en los aniones cloruro y nitrato, aunque en el caso del anión cloruro no fue posible determinar la constante de asociación. Para el anión nitrato se determinó una constante de asociación $2.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ con un error relativo del 14% a 25°C .

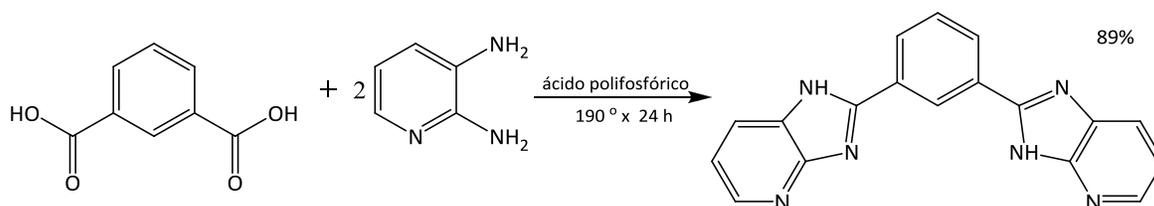
3.3 Segunda generación de receptores moleculares

a) Síntesis y caracterización de los receptores.

Se sintetizaron compuestos análogos a **BBB**, el primer compuesto denominado **BIPB** el cual contiene un anillo de piridina fusionado al anillo imidazólico; **BMBB** y **BMIPB** son compuestos análogos a **BBB** y **BIPB** que contienen metilenos entre los anillos aromáticos, en las siguientes paginas se muestra su síntesis y caracterización.

- **1,3-bis(2-imidazo[4,5-b]piridinil)benceno – (BIPB)**

Para obtener el compuesto **BIPB**, se realizó una reacción de condensación con dos equivalentes de 2,3-diaminopiridina y uno de ácido *isoftálico*, utilizando como medio al ácido polifosfórico.



El compuesto **BIPB** fue caracterizado por medio de RMN (^1H y ^{13}C) y espectrometría de masas de alta resolución. En la figura 37 se muestra el espectro de RMN ^1H de **BIPB** en el cual se observan

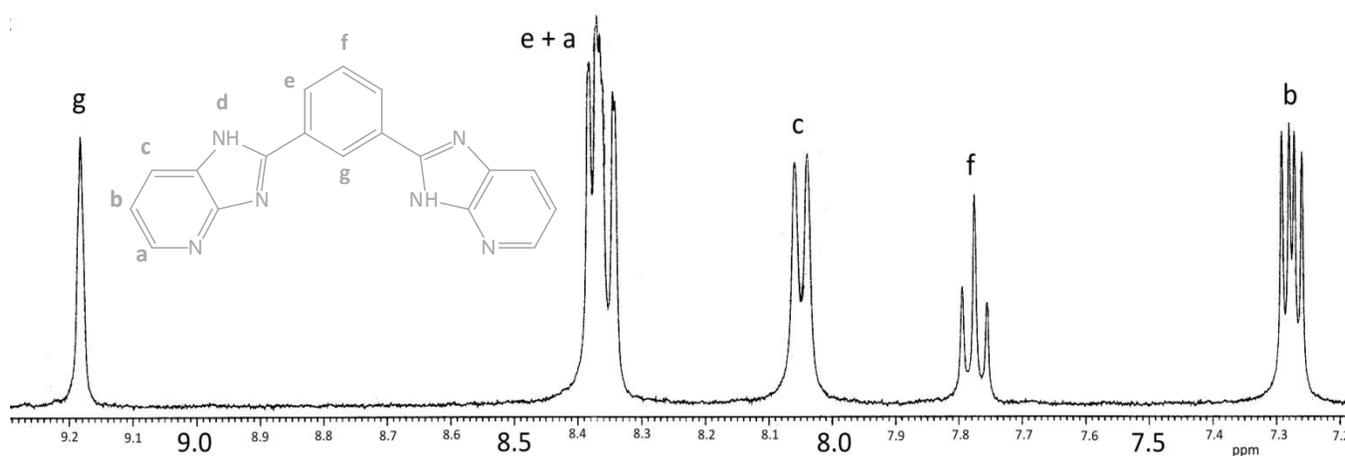


Fig. 37. Espectro de RMN ^1H de **BIPB** en DMSO a 400 MHz a 25°C.

las señales de los hidrógenos esperados para esta molécula: una señal aromática para el hidrógeno **b** en 7.2 ppm y la señal para el hidrógeno **g** en aproximadamente 9.3 ppm.

En el espectro de masas de alta resolución (electrospray-tiempo de vuelo) para el compuesto **BIPB** se muestra ion molecular a 313.1190 uma el cual corresponde a la especie $[\text{BIPB}\cdot\text{H}]^+$ y la masa calculada para esta especie es de 313.1196 uma, el error de adquisición del experimento es de 1.9832 ppm. Por último el patrón isotópico experimental concuerda con el calculado.

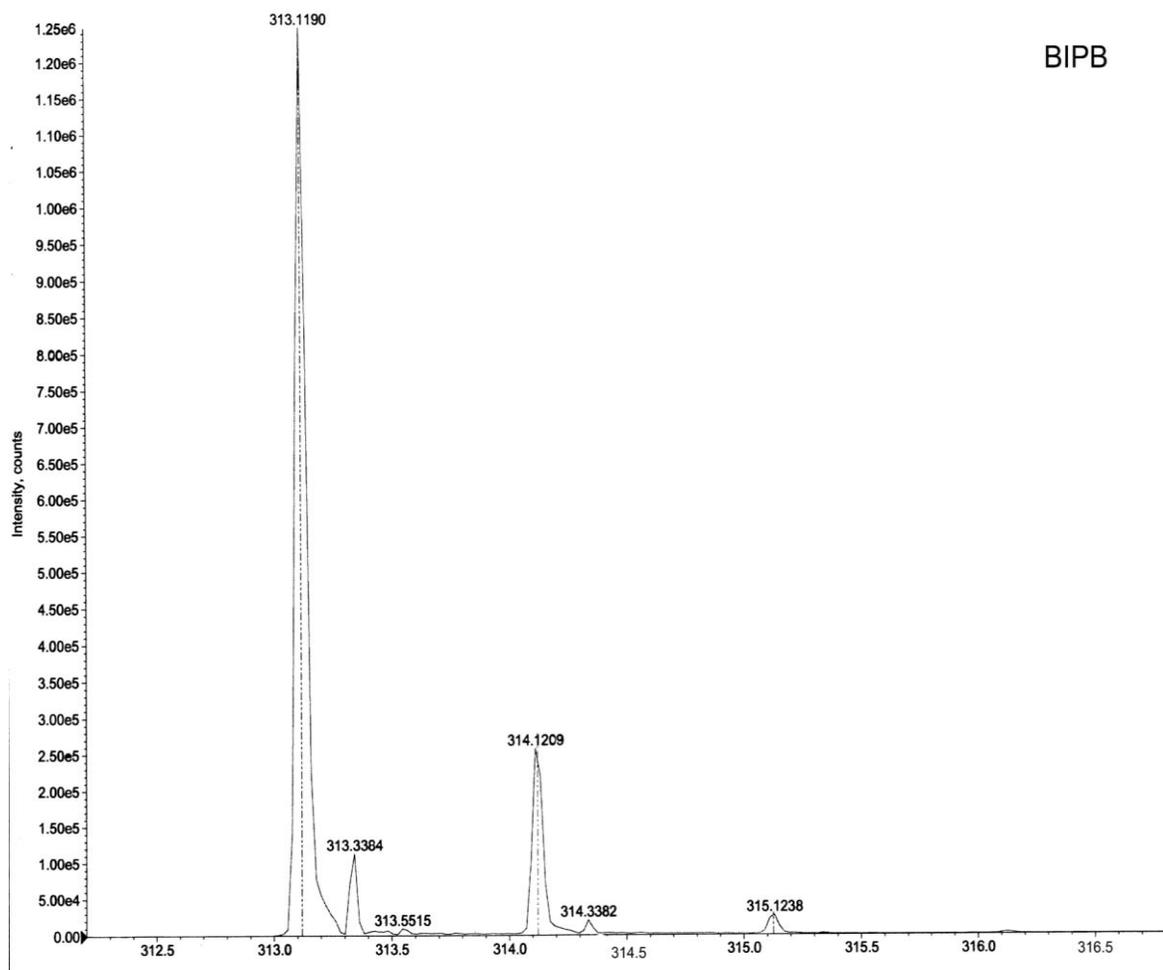
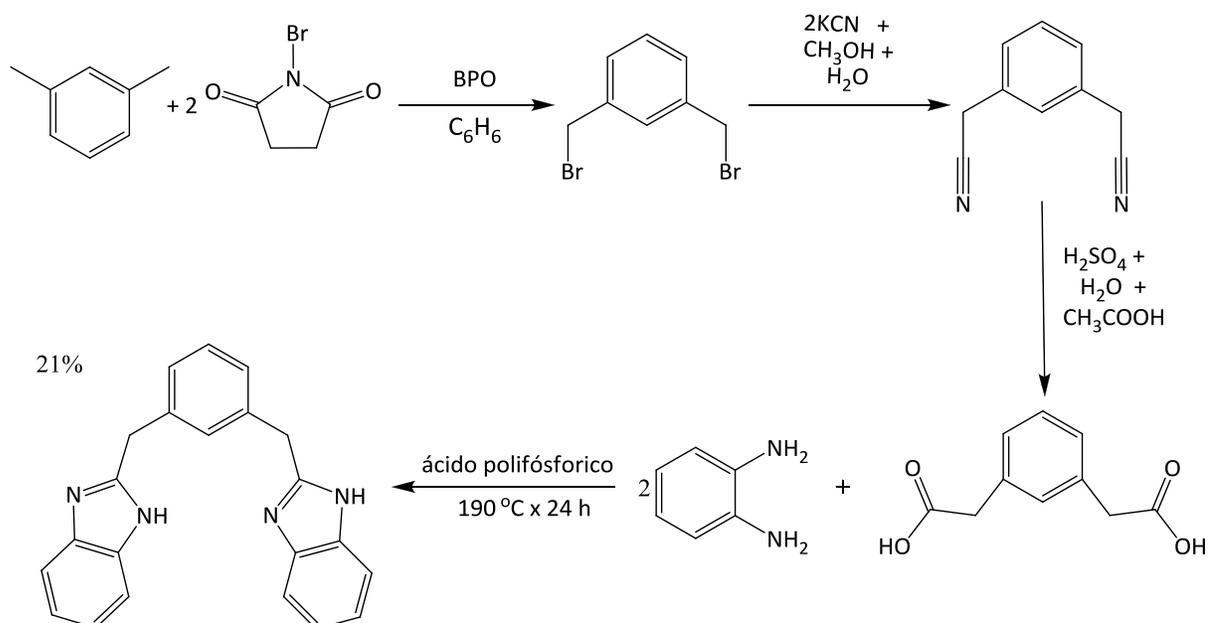


Fig. 39 Espectro de masas de alta resolución del compuesto **BIPB** en MeOH.

De acuerdo a los resultados obtenidos de RMN ^1H , RMN ^{13}C y la espectrometría de masas de alta resolución se corroboró que la estructura del compuesto **BIPB**.

- **1,3-bis((2-bencimidazolil)metil)benceno –(BMBB)**

Para la obtención del compuesto **BMBB** se realizaron varios pasos previos; comenzando por una reacción entre un equivalente de *m*-xileno y dos equivalentes de N-bromosuccinimida para obtener el compuesto halogenado 1,3-bis(bromometil)benceno seguida de una reacción de nitrilación para obtener 1,3-fenilendiacetonitrilo, después se realizó una reacción de hidrólisis de los nitrilos para obtener el ácido 1,3-fenilendiacético; finalmente se llevó a cabo la reacción de condensación de un equivalente del ácido 1,3-fenilendiacético y dos equivalentes de *o*-fenilendiamina.



El compuesto **BMBB** se caracterizó por medio de espectrometría de masas de alta resolución y por la técnica de RMN ¹H y ¹³C y por los experimentos en dos dimensiones COSY y HETCOR para la asignación de las señales.

En la Fig. 40 se muestra el espectro de RMN ¹H del compuesto **BMBB**, los desplazamientos químicos de las señales de hidrógeno comienzan con **d** el cual corresponde a la señal de los metilenos δ= 4.13 ppm y las demás señales corresponden a los hidrógenos aromáticos.

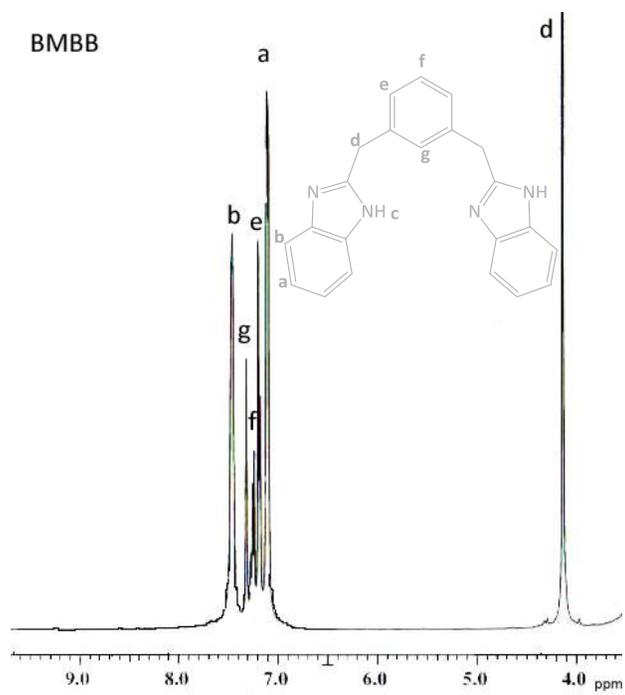


Fig. 40. Espectro de RMN ^1H del compuesto **BMBB** en DMSO a 300 MHz a 25°C.

El espectro HETCOR (Fig.41) muestra la relación de los núcleos de hidrógeno con los núcleos de carbono de la molécula **BMBB**, el cual permitió la asignación de las señales de carbono.

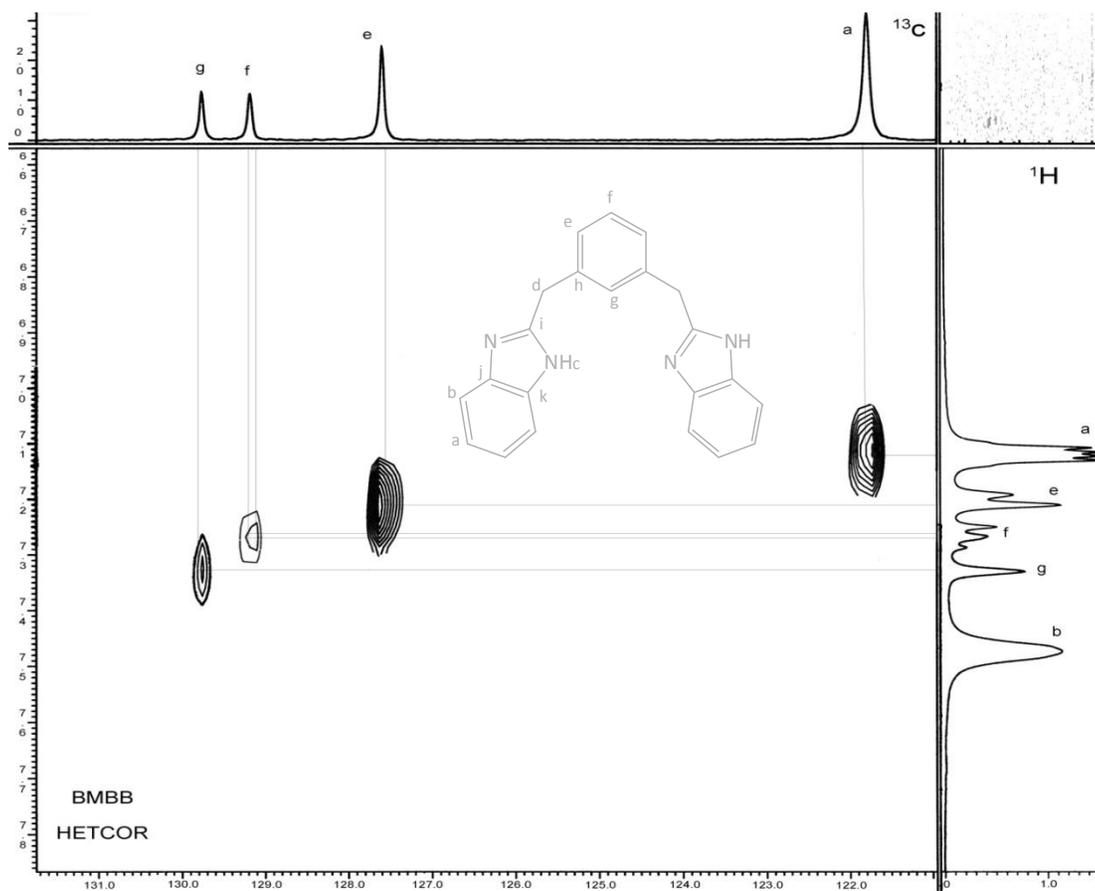


Fig. 41. Espectro HETCOR de BMBB en DMSO a 25°C.

La adición de dos grupos metileno en la estructura de **BMBB** le da flexibilidad a la molécula, esta nueva característica le podría permitir un nuevo arreglo conformacional, en su interacción con especies aniónicas

El espectro de masas de alta resolución (electrospray – tiempo de vuelo) de **BMBB** muestra un pico en 339.1611 uma el cual corresponde a la especie $[\text{BMBB-H}]^+$ la masa calculada para esa especie es de 339.1604 uma; y el error observado es de 1.99 ppm.

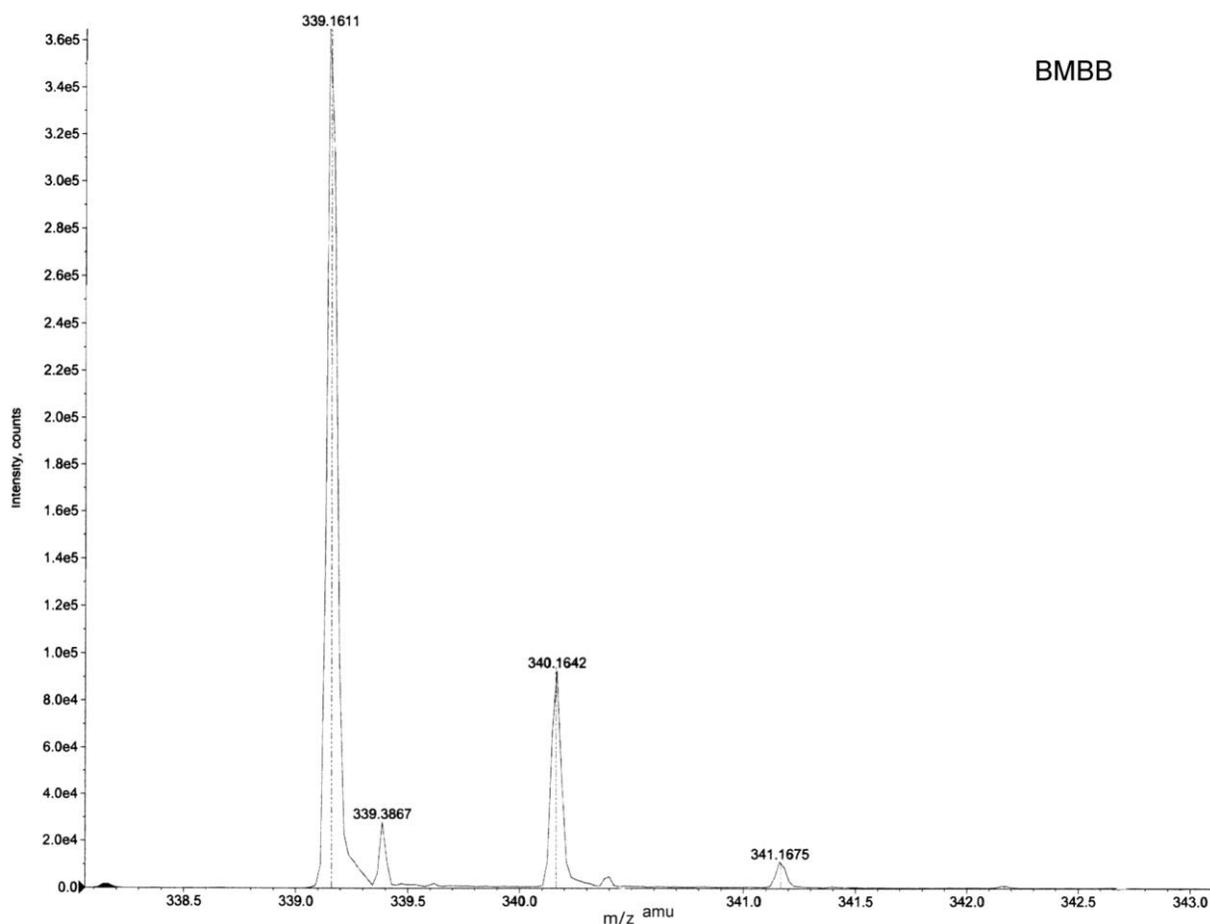
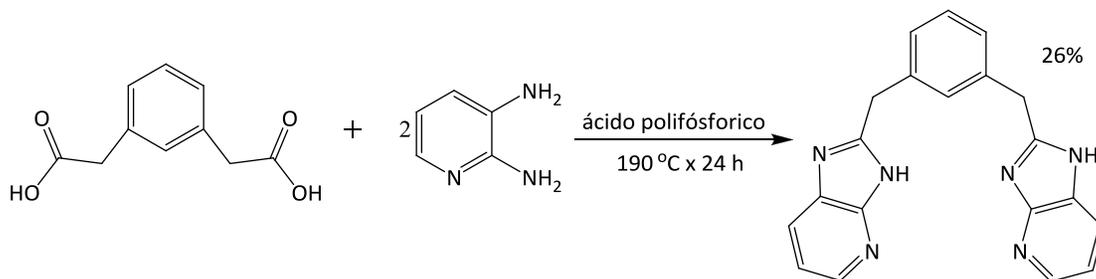


Fig. 42 Espectro de masas de alta resolución (electrospray – tiempo de vuelo) de **BMBB** en MeOH.

El patrón isotópico mostrado en líneas punteadas coincide con el patrón isotópico del ion molecular observado experimentalmente confirmando la fórmula propuesta para este compuesto.

- **1,3-bis((2-imidazo[4,5-b]piridinil)metil)benceno – (BMIPB)**

El compuesto **BMIPB** se preparó a partir del ácido 1,3-fenilendiácético; obtenido previamente¹ utilizando un equivalente de este ácido con dos equivalentes de 2,3-fenilendiamina.



En el siguiente espectro de RMN ¹H de la molécula **BMIPB** se observan las señales esperadas para la estructura propuesta.

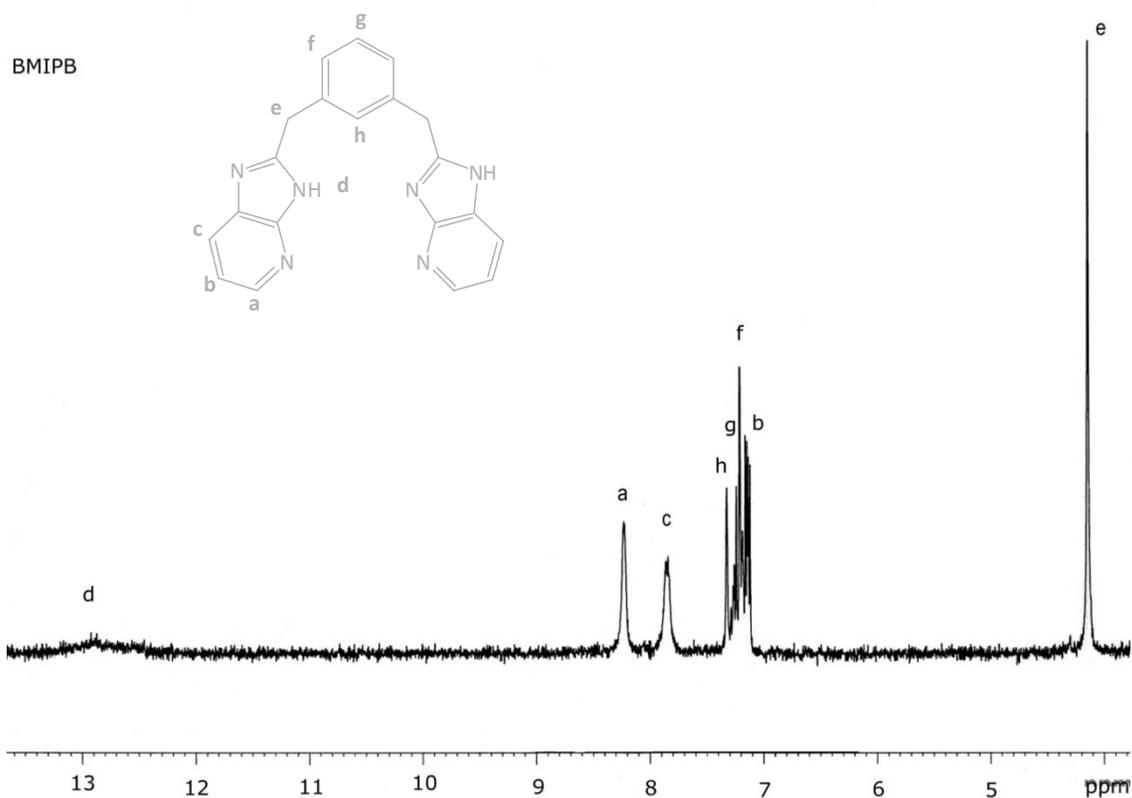


Fig. 43 Espectro de RMN ¹H de **BMIPB** en DMSO a 300 MHz

¹ Ver esquema de síntesis para BMBB en la página 54.

El espectro de dos dimensiones HETCOR del compuesto **BMIPB** muestra las señales de los núcleos de hidrógeno y su correspondencia con las señales de carbono.

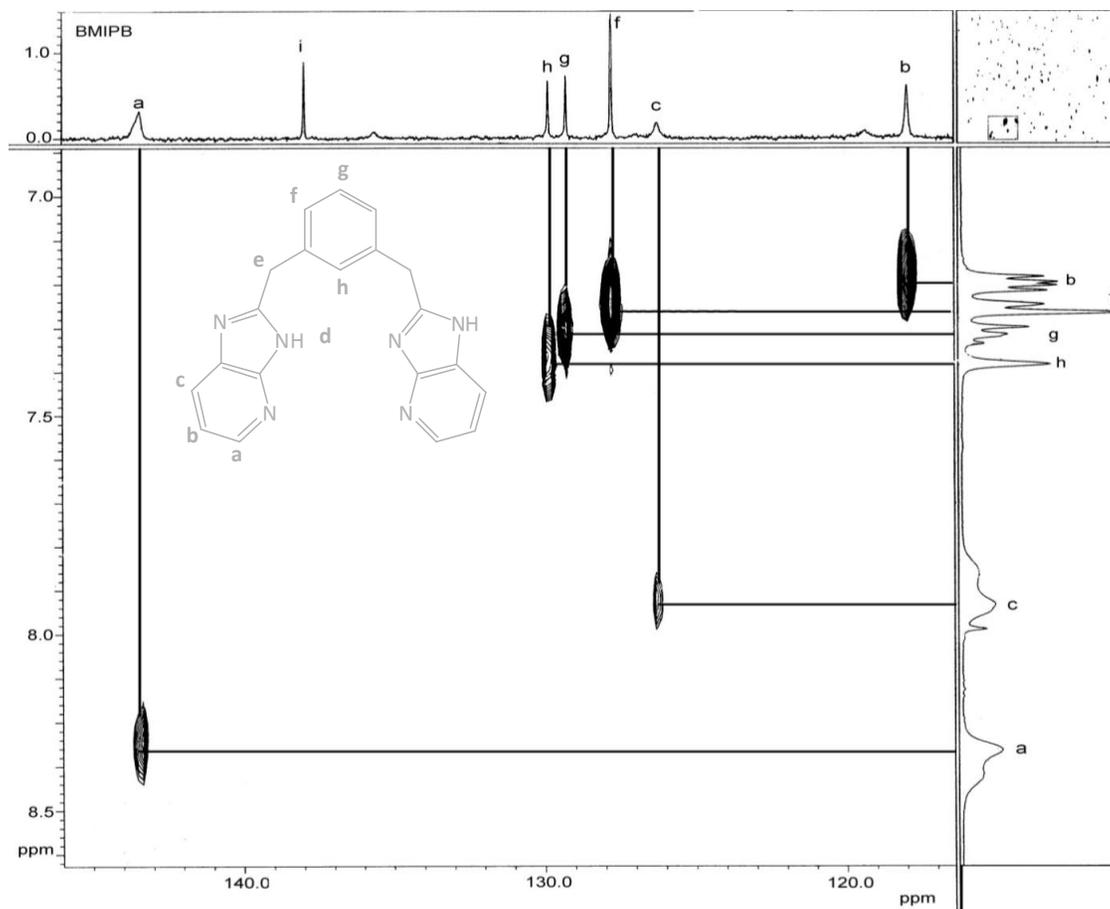


Fig.44. Espectro HETCOR de la molécula **BMIPB** en DMSO a 25°C.

La molécula **BMIPB** tiene en su estructura dos metilenos los cuales le dan flexibilidad y en los anillos del bencimidazol tiene nitrógenos (piridinas), la flexibilidad le podría permitir adaptarse a especies más grandes, y su cavidad deficiente en densidad electrónica sería apta para la interacción con aniones.

El espectro de masas de alta resolución (electrospray - tiempo de vuelo) muestra el ion molecular en 341.1509 una el cual corresponde a la especie $[BMIPB\cdot H]^+$ la masa calculada de esta especie es de 341.1509 uma, con un error de 0.06 ppm.

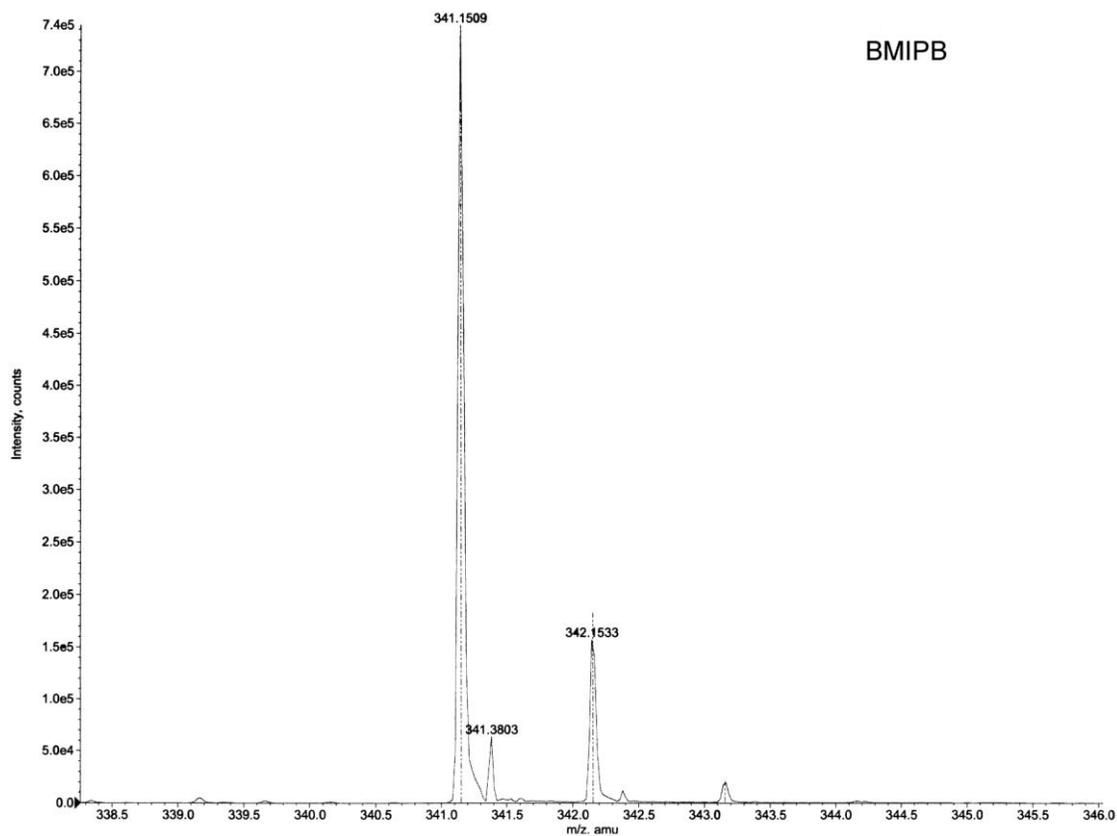


Fig. 45. Espectro de masas de alta resolución (electrospray- tiempo de vuelo) de **BMIPB** en MeOH.

El patrón isotópico mostrado en líneas punteadas coincide con el patrón isotópico del ion molecular observado experimentalmente y se confirma la fórmula para este compuesto.

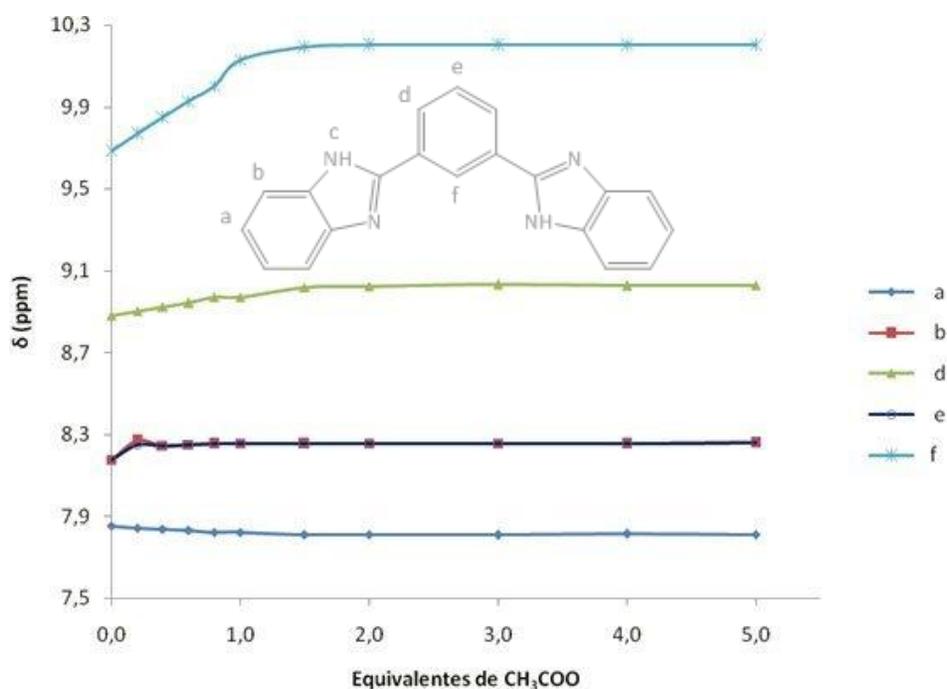
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear, así como la espectrometría de masas de alta resolución por tiempo de vuelo confirman la estructura del compuesto **BMIPB**.

b) Estudio de la asociación de los compuestos BBB, BIPB, BMBB y BMIPB con acetato de tetrabutilamonio.

Este estudio es la parte final del trabajo de tesis, en el se evalúa la afinidad del grupo de moléculas sintetizadas con la sal acetato de tetrabutilamonio por medio de valoraciones de RMN ^1H , en una mezcla de disolventes DMSO- CD_3CN debido a la solubilidad de los compuestos BMBB y BMIPB. Se mostrarán sus constantes de asociación y gráficas de titulación en las siguientes páginas del grupo de moléculas.

- **1,3-bis(bencimidazolil)benceno-(BBB)**

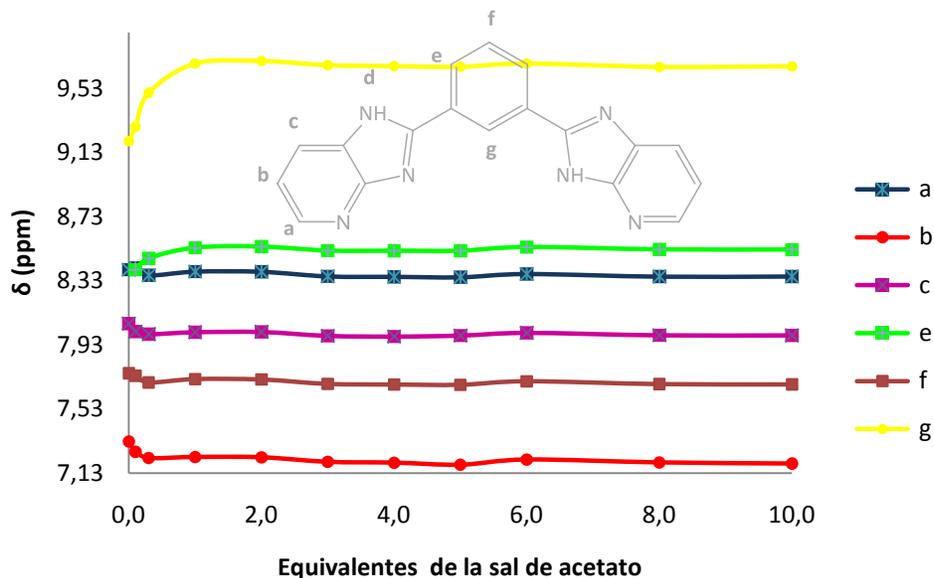
El hidrógeno **f** de la molécula se encuentra en la cavidad y como se ha observado en el estudio de asociación de este compuesto con distintos aniones es el que más interactúa con el anión de la sal (valorante), en esta titulación tiene un cambio en su desplazamiento químico de $\Delta\delta = 0.52$ ppm.



Se determinó la constante de asociación de este compuesto con la sal acetato a 25°C la cual tiene el valor de $K_{\text{asociación}} = 3.0 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ con un error relativo cercano al 30%.

- **1,3-bis(2-imidazo[4,5-b]piridinil)benzeno-(BIPB)**

Se muestra la gráfica obtenida de la titulación del compuesto **BIPB** con la misma sal de acetato.



Gráfica 11. Valoración de **BIPB** con acetato [0.005M] en DMSO: CD₃CN (1:4)

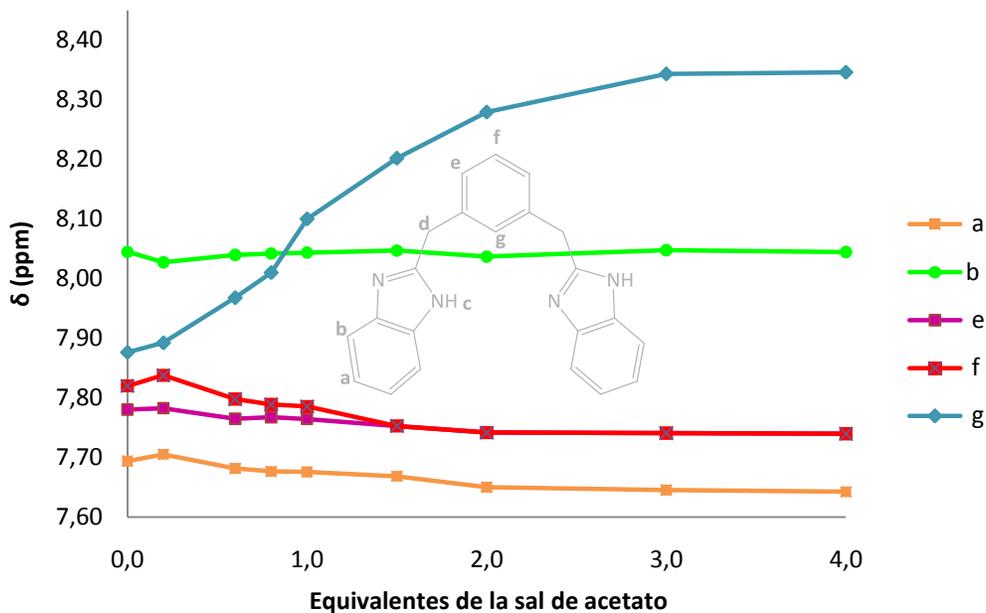
El hidrógeno **g** se encuentra en la cavidad de la molécula **BIPB** y se ven afectado por la adición de la sal. El cambio de desplazamiento químico para este hidrógeno es $\Delta\delta = 0.46$ ppm.

Los desplazamientos químicos de los hidrógenos **a**, **b**, **c** y **f** no muestran cambios que indiquen una interacción con el acetato.

Al determinarse la constante de asociación para el compuesto **BIPB** con la sal de acetato se encontró que esta es de $K_{\text{asociación}} = 3.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ con un error relativo del 15% a 25 °C.

- **1,3-bis((2-bencimidazolil)metil)benceno-(BMBB)**

La gráfica de la titulación correspondiente a la molécula BMBB con el anión acetato se presenta a continuación:



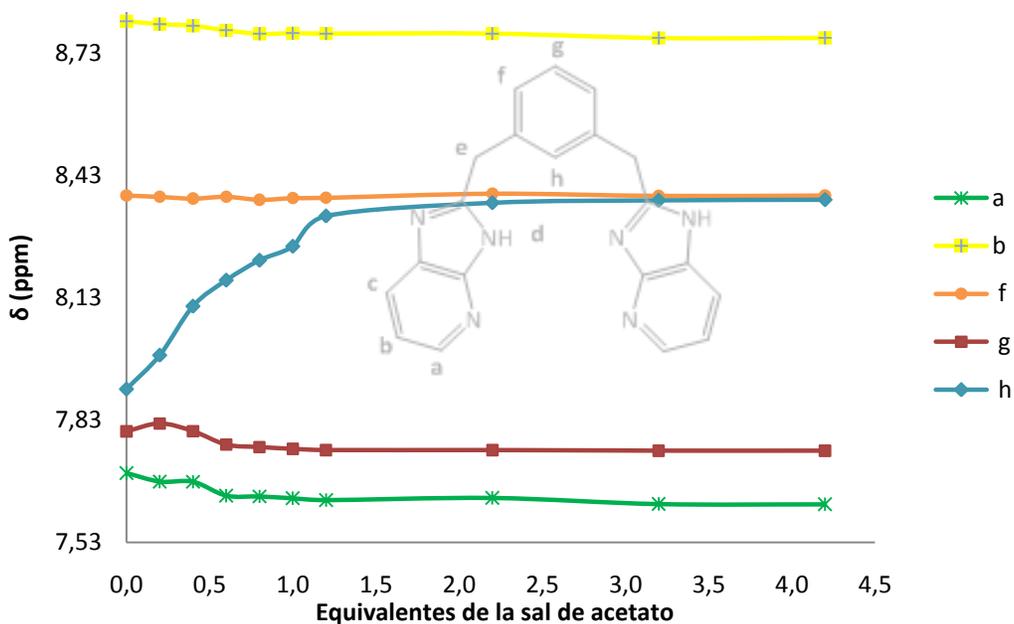
Gráfica 12. Valoración del compuesto **BMBB** con acetato [0.005 M] en DMSO:CD₃CN (1:4) a 25°C.

Como se muestra en la gráfica la adición de la sal de acetato provoca que la señal del hidrógeno **g** se desplace hacia frecuencias más altas con un $\Delta\delta = 0.47$ ppm.

La constante de asociación para el compuesto **BMBB** con la sal de acetato tiene un valor de $K_{\text{asociación}} = 6.1 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ con un error relativo del 30% a 25°C.

- **1,3-bis((2-imidazo[4,5-b]piridinil)metil)benceno BMIPB**

La siguiente gráfica muestra los desplazamientos químicos de las señales de los hidrógenos de la molécula **BMIPB** con la adición de la sal acetato de tetrabutilamonio.

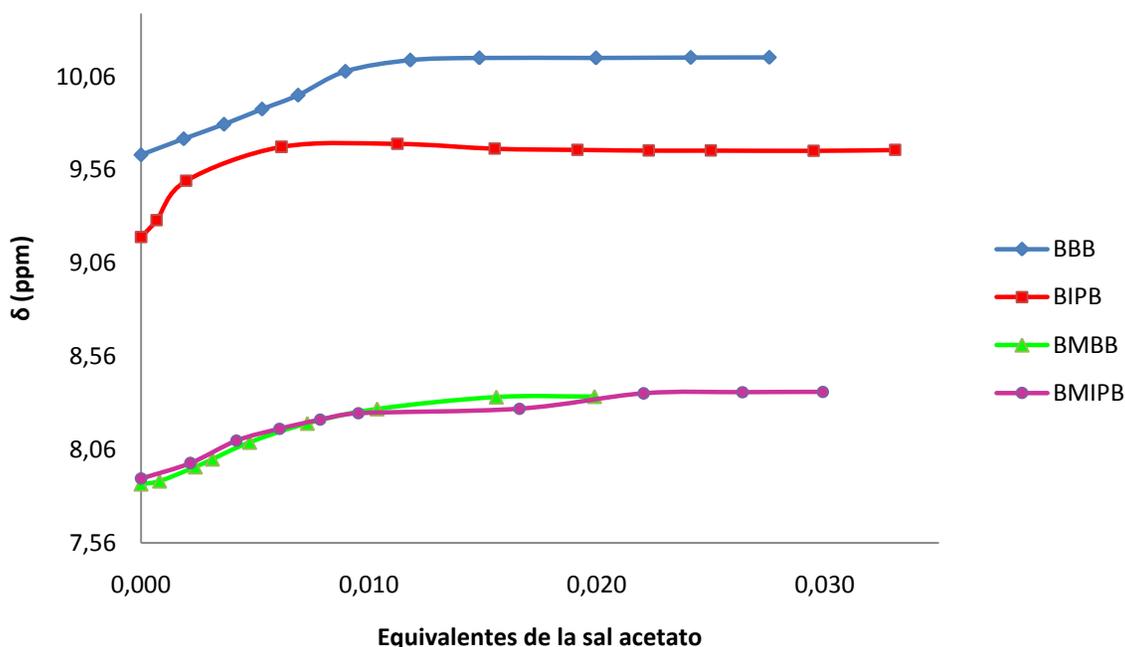


Gráfica 13. Valoración de **BMIPB** con la sal acetato [0.005 M] en DMSO:CD₃CN (1:4) a 25°C

El hidrógeno **h** se desplaza hacia frecuencias más altas al adicionar el valorante (la sal de acetato de tetrabutilamonio) y después de 1.5 equivalentes ya no se modifica su desplazamiento químico con un $\Delta\delta = 0.46$ ppm; con estos valores se obtuvo una constante de asociación con un valor de $K_{\text{asociación}} = 2.8 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ con un error relativo aproximado del 15% a 25°C.

- **Comparación de la afinidad de los receptores BBB, BIPB, BMBB y BMIPB**

A continuación se muestra un resumen gráfico que presenta los cambios en los desplazamientos químicos del hidrógeno en la posición 2 del anillo bencénico central con el anión acetato para cada uno de los receptores.



Gráfica 14. Valoración de las moléculas **BBB**, **BIPB**, **BMBB** y **BMIPB** con la sal acetato.

El valor más alto de constantes de asociación es el de la molécula **BIPB** el cual es aproximadamente 10 veces mayor que la constante de asociación que la molécula **BBB** y **BMIPB**, esto se debe a el nitrógeno en el anillo aromático del bencimidazol que se encuentra en la molécula **BIPB** da una mayor densidad electrónica y la hace electroattractora, le confiere una mayor acidez al N-H lo cual provoca que los enlaces de hidrógeno que se forman con el anión acetato sean fuertes y haya una asociación alta. Mientras que el valor de la constante para **BMIPB** es menor con respecto a **BIPB** debido a que este compuesto no esta preorganizado.

Molécula	$K_{\text{asociación}} (M^{-1})$	Error relativo (%)
BMIPB	2.8×10^2	15
BBB	3.0×10^2	30
BMBB	6.1×10^2	30
BIPB	3.0×10^3	15

Tabla 3. Constantes de asociación del grupo de moléculas con acetato

Conclusiones

Utilizando la reacción de condensación entre el ácido *isoftálico* y la *orto*-fenilendiamina se preparó el compuesto 1,3-bis(bencimidazol)benceno (**BBB**) caracterizado por medio de espectrometría de masas de alta resolución (electrospray-tiempo de vuelo) y resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C .

El compuesto **BBB** posee dos grupos bencimidazol dispuestos en una geometría en forma de "V" con una cavidad deficiente en electrones y con dos fragmentos N-H apuntando hacia su interior. Estas características le permiten funcionar como receptor de especies aniónicas.

En los espectros de RMN de ^1H del compuesto **BBB**, en presencia de diferentes sales, se observa que el hidrógeno en la posición 2 del anillo bencénico es el más afectado por la presencia de los diferentes aniones, esto indica que el principal sitio de interacción del anión con el receptor es el interior de la cavidad.

Las titulaciones del compuesto **BBB** con diferentes sales, mostraron que **BBB** funciona como un receptor para aniones en acetonitrilo, tales como aniones esféricos (cloruro) y planos (nitrato acetato) pero no así para aniones tetraédricos (perclorato). Las constantes de asociación para el sistema ligando-receptor varían de 10^1 a 10^3 M^{-1} , a través de interacciones de enlace de hidrógeno $\text{N-H}\cdots\text{A}^-$ y $\text{C-H}\cdots\text{A}^-$.

Los dos sitios básicos del compuesto **BBB** pueden ser protonados mediante la adición de dos equivalentes de ácido trifluorometansulfónico para generar la especie dicatiónica $(\text{BBBH}_2)^{2+}$. Esta especie presenta una cavidad con una mayor deficiencia en electrones respecto a **BBB** y además posee dos grupos $\text{N}^+\text{-H}$ para interactuar con especies con carga negativa. La estructura de este compuesto con aniones trifluorometansulfonato fue corroborada en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal.

El receptor $(\text{BBBH}_2)^{2+}$ se une fuertemente a los aniones cloruro formando una sal insoluble que precipita de la disolución de acetonitrilo por lo que no es posible determinar su constante de asociación. Sin embargo, con el anión nitrato, se observa una asociación un orden de magnitud mayor (10^3 vs 10^2) que para el receptor neutro (**BBB**) probablemente debido a las interacciones electrostáticas entre el receptor catiónico y el huésped aniónico. La estructura del receptor

(**BBBH**)²⁺ con el anión NO₃⁻ se determinó en estado sólido mediante difracción de rayos X de monocristal, en ella se observa que el anión se aloja en la cavidad del receptor interactuando con dos grupos N-H de los anillos imidazólicos y con el fragmento C-H de la posición 2 del anillo bencénico, tal como había sido diseñado.

Se sintetizaron y caracterizaron tres nuevos receptores moleculares mediante espectrometría de masas de alta resolución (electrospray-tiempo de vuelo) y resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, dos de estos receptores (**BIPB** y **BMIPB**) poseen anillos de piridina fusionados al imidazol y el tercer receptor (**BMBB**) contiene metilenos entre el anillo del bencimidazol y el anillo aromático central.

La presencia de los anillos piridínicos provoca que la cavidad del receptor sea más deficiente en densidad electrónica respecto al receptor **BBB**. Esta característica permite que el receptor **BIPB** presente una constante de asociación de mayor magnitud con el anión acetato respecto a **BBB** (10³ vs 10²). En el caso del receptor **BMIPB**, el cual es más flexible que **BBB** debido a la presencia de grupos metileno entre el anillo bencénico central y los imidazoles, no se observa un cambio significativo en la constante de asociación respecto a **BBB**, esto es probablemente debido a que la deficiencia electrónica por la presencia de los anillos de piridina se cancela con una menor preorganización del receptor.

La magnitud de la asociación entre el receptor y los aniones depende de: 1) la preorganización del receptor, 2) la complementariedad electrónica y estructural entre la cavidad del receptor, 3) la disposición y arreglo de los grupos donadores del receptor y 4) la geometría y el tamaño del anión.

Bibliografía

1. Bianchi, A.; Bowman-James, K. and Garcia España, E. (1997). *Supramolecular Chemistry of anions*, Wiley-VCH: New York,.
2. Atwood, J. L. and Steed, J. W. (2004). *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, (Vol. 1 y 2) Marcel Dekker Inc., U.S.A.
3. UAM Iztacala. (2009). Introducción a la química supramolecular. Recuperado 27 de Febrero, 2010, de http://www.izt.uam.mx/cosmosecm/QUIMICA_SUPRAMOLECULAR.html.
4. Steed, J. W.; Turner, D.R. and Wallace K.J. (2007). *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*. John Wiley and sons. Ltd., England,
5. Lehn, J.M. (1988). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 89.
6. Chang, R. (2002). *Química*. (Ed. 7). Mc. Graw Hill, Colombia.
7. Seel, C. y de Mendoza J. (1996) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. (Vol.2) Chapter 17. Elsevier Science. Oxford.
8. Pedersen, C. J. (1967). *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 7017.
9. Schmidtchen, F. P. (1977). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 720; Schmidtchen, F. P. (1981). *Chem. Ber.*, 114, 597.
10. Lehn, J. M.; Pine, S. H.; Watanabe, E-I. and Willard, A. K. (1977). *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 6766., Lehn, J. M.; Sonveaux, E. and Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 4914.
11. Dietrich, B.; Guilhem, J.; Lehn, J. M.; Pascard, C. and Sonveaux, E. (1984). *Helv. Chim. Acta* 67, 91.
12. Dietrich, B.; Guilhem, J.; Lehn, J. M. and Pascard, C. (1989). *Tetrahedron Lett.*, 30, 4125.
13. Reilly, S. D.; Khalsa, G. R. K.; Ford, D. K.; Brainard, J. R.; Hay, B. P. and Smith, P. H. (1989). *Inorg. Chem.*, 34, 569.
14. Tee, O. S. (1994). *Adv. Phys. Org. Chem.*, 29, 1.
15. Miyaji, H.; Sato, W.; Sessler, J. L. and Lynch, V. M. (2000). *Tetrahedron Lett.*, 41, 1369.
16. Ravikumar, I.; Lakshminarayanan, P. S.; Arunachalam, M.; Suresh, E. and Ghosh, P. (2009). *Dalton Trans.*, 4160–4168.
17. Lehn, J. M.; Sonveaux, E. and Willard, A. K. (1978). *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 4914.
18. Worm, K.; Schmidtchen, F. P.; Schier, A.; Schäfer, A. y Hesse, M. (1994). *Angew. Chem.*, 106, 360; (1994). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 33, 327.
19. Dusemund, C.; Sandanayake, K. R. A. S. y Shinkai, S. (1995). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 333.
20. Abalos, T.; Royo, S.; Martínez-Mañez R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Costero, A. M.; Gil, S. y Parra, M. (2009). *New J. Chem.*, 33, 1641–1645.
21. Cullinane, J.; Gelb, R. I.; Margulis, T. N. y Zompa, L. J. (1987). *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 3048.

22. Heyer, D. and Lehn, J. M. (1986). *Tetrahedron Lett.*, 7, 5969.
23. Kimura, E. y Sakonaka, A. (1982). *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 4984.
24. Bisson, A.P.; Lynch, V.M., Monahan, M. K. C. y Anslyn, E. V. (1997). *Angew. Chem.*, 109, 2435;
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1997**, 36, 2340
25. Clare, J. P.; Statnikov, A.; Lynch, V. A.; Sargent, L. y Sibert, J. W. (2009). *J. Org. Chem.*, 74, 6637–6646.
26. Dietrich, B.; Fyles, T. M.; Lehn, J. M.; Pease, L. G. y Fyles, D. L. (1978) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 934.
27. Gross, R.; Dürner, G. y Göbel, M. W. (1994). *Liebigs Ann. Chem.*, 49.
28. Slone, R. V.; Yoon, D. I.; Calhoun, R. M.; Hupp, J. T. (1995). *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 11813.
29. Caltagirone, C.; Gale, P. A.; Hiscock, J. R.; Brooks, S. J.; Hursthouse, M. B. and Light, M. E. (2008). *Chem. Commun.*, 3007–3009.
30. Bencini, A.; Bianchi, A.; Dapporto, P.; Garcia-España, A.; Micheloni, M.; Paoletti, P. y Paoli, P. (1990) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 753.
31. Douglas, J. (1996), *H. Bioorganic Chemistry*. (Ed. 3). Springer: New York.
32. Sisson, A.L.; Clare, J.P. y Davis, A. P. (2005). *Chem. Commun.*, 5263-5265.
33. Wallace, W. H. W.; Matthew, S. V. y Beer, P.D. (2005). *Org. Biomol. Chem.*, 3, 4201-4208.
34. Beer, P. D.; Gale, P.A. y Smith, D. K. (1999). *Supramolecular chemistry*, ZENCA Oxford University Press: Great Britain.
35. Yoon, J.; Kim, S. K.; Singh, N. J. y Kim, K. S. (2006). *Chem. Soc. Rev.*, 355-360.
36. Yuan, Y.; Gao, G., Jiang, Z.; You, J.; Zhou, Z.; Yuan, D. y Xie, R. (2002). *Tetrahedron*, 58, 8993-8999.
37. Gale, P. A. (2010), *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3746-3771.
38. Duke, R. M.; Veale, E. B. y Pfeffer, F. M. (2010). *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3936-3953.
39. Anzenbacher, P.; Lubal, P.; Buc̃ek, P.; Palacios, M. A. y Kozelkova, M. E. (2010). *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3954-3979.
40. Amendola, V.; Fabbrizzi, L. y Mosca, L. (2010). *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3889-3915.
41. Joyce, L. A.; Shabbir, S. H. y Anslyn, E. V. (2010). *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3621-3632.
42. Kubik, S. (2010) *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3648-3663.
43. Popp, F. D. and Mc Ewen, W. E. (1957). *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3773.
44. Xu, X.; Xi, Z.; Chen, W. and Wang, D. (2007). *J. of Coord. Chem.*, 21, 2297–23.
45. Martínez-Marin, A. L. (2000). Importancia de la diferencia cation-anión en la alimentación. Recuperado 10 de abril, 2011, de http://www.produccion-animal.com.ar/suplementacion_mineral/13-diferencia_cation-anion.pdf