



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DE UN SISTEMA BIOINSPIRADO DE
AUTOENSAMBLAJE DINÁMICO CON UN ANFITRIÓN
TIPO SALFEN FOSFORADO SUPRAMOLECULAR**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGA

PRESENTA
YARELI HERNÁNDEZ RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS
MARTHA VERÓNICA ESCÁRCEGA BOBADILLA

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: José Manuel Méndez Stivalet**
VOCAL: **Profesora: Margarita Romero Ávila**
SECRETARIO: **Profesora: Martha Verónica Escárcega Bobadilla**
1er. SUPLENTE: **Profesor: José Luis Medina Franco**
2° SUPLENTE: **Profesor: Gustavo Adolfo Zelada Guillén**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO 225, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Gustavo Adolfo Zelada Guillén

SUSTENTANTE:

Yareli Hernández Ramírez

AGRADECIMIENTOS

A FQ-UNAM-PAIP 5000-9156, L'Oréal-Unesco-CONACYT-AMC, DGAPA-PAPIIT: IA203918 y SEP-CONACYT: CB251533 por el apoyo económico otorgado.

I. Abreviaturas	i
1. Introducción	1
1.1 Objetivos	2
1.1.1 <i>Objetivo general</i>	2
1.1.2 <i>Objetivos particulares</i>	3
2. Antecedentes.	4
2.1 Química Supramolecular	4
2.2 Autoensamblaje estático y dinámico	5
2.3 Autoensamblaje multimérico.	9
2.4 Estudios de interacciones supramoleculares	11
2.4.1 <i>Estudios de fortaleza</i>	13
2.4.2 <i>Estudios estequiométricos</i>	15
2.5 Compuestos organofosforados: propiedades, aplicaciones y perspectivas.	16
3. Sección Experimental	19
3.1 Generalidades	19
3.2 Síntesis de los complejos Zn(Salfen)	20
3.2.1 <i>Síntesis del complejo Zn(Salfen) 1</i>	20
3.2.2 <i>Síntesis del complejo Zn(Salfen) 2</i>	21
3.3 Estudios en espectroscopia UV-Vis	22
3.3.1 <i>Titulaciones espectrofotométricas competitivas</i>	22
3.3.2 <i>Estudios estequiométricos mediante gráficos de Job</i>	22
3.4 Estudios estequiométricos mediante gráficos de Job en ¹ H RMN	23
3.5 Estudios por microscopia óptica en la microescala	23
3.6 Estudios por microscopia electrónica de transmisión en la nanoescala	23
3.7 Síntesis del fosfinito derivado del complejo Zn(Salfen) 2	24
4. Resultados y discusión	26
4.1 Generalidades	26
4.2 Síntesis de los complejos Zn(Salfen)	27

4.2.1	<i>Síntesis del complejo Zn(Salfen) 1</i>	27
4.2.2	<i>Síntesis del complejo Zn(Salfen) 2</i>	27
4.3	Estudios por Espectroscopia UV-Vis	27
4.3.1	<i>Titulaciones espectrofotométricas competitivas</i>	28
4.3.1.1	Titulaciones espectrofotométricas competitivas del complejo Zn(Salfen) 1	29
	A. Uso de Py como agente titulante N-Donador	29
	B. Uso de BiPy como agente titulante doble N-Donador	33
4.3.1.2	Titulaciones espectrofotométricas competitivas del complejo Zn(Salfen) 2	35
	A. Uso de Py como agente titulante N-Donador	35
	B. Uso de BiPy como agente titulante doble N-Donador	37
4.3.2	<i>Estudios estequiométricos mediante gráficos de Job</i>	39
4.3.2.1	Estudio estequiométrico con BiPy como huésped	40
4.3.2.2	Estudio estequiométrico con DiPy como huésped	41
4.3.2.3	Estudio estequiométrico con NicAm como huésped	42
4.3.2.4	Estudio estequiométrico con AcNic como huésped	43
4.4	Estudios estequiométricos mediante gráficos de Job en 1H RMN	44
4.5	Estudios por microscopia óptica en la microescala.	45
4.5.1	<i>Estudio de interacciones 1:1 complejo Zn(Salfen) 2: BiPy en la microescala</i>	45
4.5.2	<i>Estudio de interacciones 2:3 complejo Zn(Salfen) 2: BiPy en la microescala</i>	47
4.6	Estudios por microscopia electrónica de transmisión en la nanoescala: Estudio de interacción 2:3 complejo Zn(Salfen) 2: BiPy	49
4.7	Acercamiento sintético para la obtención de fosfinito 3 derivado del complejo Zn(Salfen) 2	51
5.	Conclusiones	53
II.	Apéndice	I

I. Abreviaturas

Acetona-d ₆	Acetona deuterada
AcNic	Ácido Nicotínico
BiPy	4,4'-Trimetilenpiridina
°C	Grados Celsius
C _{ar}	Carbono aromático
CH _{imina}	Hidrógeno de imina
CH _{ar}	Hidrógeno aromático
CHCl ₃	Cloroformo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Doble
dd	Doble de doble
ddd	Doble de doble de doble
DiPy	4,4'-Dipiridil
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-D ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
Et ₃ N	Trietilamina
h	horas
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
³ J _{HH}	Constante de acoplamiento H-H a 3 enlaces
⁴ J _{HH}	Constante de acoplamiento H-H a 4 enlaces
m	multiplete
mg	Miligramo
mmol	Milimol
M	Concentración Molar
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
NicAm	Nicotinamida

nm	Nanómetros
OH	Grupo hidroxilo
Ph ₂ PCI	Cloruro de difenilfosfina
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal simple
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O	Acetato de zinc dihidratado
¹ H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
μL	microlitro
μm	micrómetro
u.e.s.	Unidades electrostáticas

1. Introducción

El contexto tecnológico actual exige un avance científico con nuevas estrategias que se adapten al entorno, nanomateriales inteligentes, nuevos sistemas de detección miniaturizados y la evolución de los sistemas de nanofabricación conocidos que permita mejorar las respuestas a estas demandas de forma efectiva, eficaz y que represente una alternativa a las soluciones empleadas hoy en día. Es por esto, que las nuevas tendencias se han inspirado en sistemas que han logrado evolucionar, adaptarse y han demostrado alta eficiencia: los sistemas biológicos.

Hoy en día es un reto imitar su complejidad, debido a que la información disponible es aún insuficiente para sustituir métodos convencionales de forma competitiva. Es por esto que la química supramolecular, ofrece un nuevo enfoque mediante el uso de interacciones no covalentes para cumplir estas demandas.

El conocimiento y desarrollo de nuevos sistemas supramoleculares es necesario para establecer parámetros y condiciones para sus potenciales aplicaciones en múltiples campos. Es debido al interés en estrategias de esta área, que en el presente trabajo se aplican metodologías para el estudio de sistemas de autoensamblaje basado en moléculas tipo Zn(Salfen), así como su comportamiento dinámico en disolución, que permitirá entender y proponer un primer modelo de construcción multimérico para los bloques de construcción presentados.

Dado este interés, en este proyecto se incluyen 4 secciones:

- Una breve sección que presenta los antecedentes necesarios para comprender los conceptos manejados, los cuales incluyen una breve descripción de la química supramolecular, el autoensamblaje

supramolecular en sus diferentes contextos cinético-termodinámicos y de construcción, así como las metodologías que permitirán evaluar las formas de interacción; finalmente, se presenta una pequeña reseña de los compuestos organofosforados con prometedoras aplicaciones como un sistema modulable mediante autoensamblaje.

- En la segunda sección, se presenta la metodología utilizada en este trabajo, desde la síntesis de nuevos bloques de construcción, los diferentes estudios para observar su comportamiento como un sistema supramolecular, así como las propuestas realizadas para la obtención de nuevos fosfinitos derivados de moléculas tipo salfen.
- Más adelante, se analizan y proponen modelos de interacción supramolecular para un sistema seleccionado, el cual demostró una mayor consistencia con base en los resultados obtenidos, además de la inclusión de nuevos huéspedes estructuralmente relevantes a nivel biológico como una variable que adicionalmente, reafirma la amplia versatilidad del sistema. Posteriormente, se plantea un primer acercamiento para la obtención de una nueva familia de compuestos organofosforados.
- Finalmente se concluye mostrando los aspectos más relevantes de dichos sistemas estudiados y las nuevas propuestas presentadas.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo general

Llevar a cabo la síntesis de complejos Zn(Salfen) para estudios de estabilidad de autoensamblados en disolución, estudios estequiométricos como un sistema anfitrión-huésped en la formación de autoensamblados multiméricos, así como también proponer metodologías sintéticas para obtención de fosfinitos derivados de complejos Zn(Salfen).

1.1.2 Objetivos particulares

- Llevar a cabo la síntesis e identificación de los complejos Zn(Salfen) **1** y **2**.
- Evaluar la estabilidad de los autoensamblados en disolución mediante titulaciones espectrofotométricas competitivas.
- Analizar los procesos de inhibición dada la conformación de los autoensamblados variando la polaridad del medio.
- Evaluar el efecto de un agente doble N-donador como agente inhibidor competitivo antagonista o agonista.
- Evaluar las proporciones de interacción como un sistema anfitrión-huésped multimérico.
- Evaluar huéspedes estructuralmente relevantes a nivel biológico.
- Analizar las variables que favorezcan las interacciones más estables ante diversos huéspedes N-donadores.
- Proponer arreglos moleculares que obedezcan las relaciones estequiométricas encontradas.
- Estudiar morfológicamente la formación de los sistemas multiméricos en la micro y nanoescala para un sistema seleccionado.
- Realizar un acercamiento sintético a la obtención del fosfonito derivado de un complejo Zn(Salfen) seleccionado.

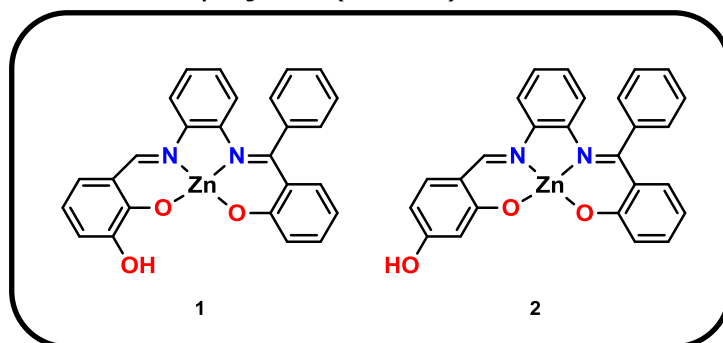


Figura 1. Complejos Zn(Salfen) **1** y **2**.

2. Antecedentes.

2.1 Química Supramolecular

En 1970, el virólogo Salvador Luria menciona brevemente en un ensayo la "biología supramolecular" para describir, dentro del campo de la biología molecular, el estudio de la organización macromolecular para la formación de membranas y organelos celulares, que buscaba además la comprensión funcional en términos de estructuras moleculares.¹

En 1978 Jean-Marie Lehn describe a la química supramolecular como "la química más allá de la molécula", una rama completa que se encarga de estudiar, a diferencia de la química clásica, las interacciones de tipo no covalente y que además, engloba a las entidades químicas no biológicas y refleja la naturaleza de las interacciones dinámicamente reversibles en todos los sistemas.²

Es así que, haciendo analogías con los diferentes niveles de estructuración de las proteínas, podemos describir la química molecular como la encontrada en una estructura primaria, conformada por uniones covalentes entre los diferentes aminoácidos que conforman una cadena peptídica. En la misma línea, tanto una estructura secundaria, formada por puentes de hidrógeno, una terciaria que define la morfología proteica mediante interacciones hidrofóbicas e hidrofílicas y una cuaternaria, como el conjunto de diferentes subunidades, serían entonces, el campo de estudio de la Química Supramolecular.^{2,3}

¹ Luria, Salvador E. "Molecular Biology: Past, Present, and Future". *Works by Luria*, **1970**, 1938-1987.

² Cragg, P. *Supramolecular Chemistry. From Biological Inspiration to Biomedical Applications*, Springer, Reino Unido, **2010**.

³ Nelson, D. L.; Cox M.M. *Lehninger Principios de Bioquímica*. Ediciones Omega, España, **2007**.

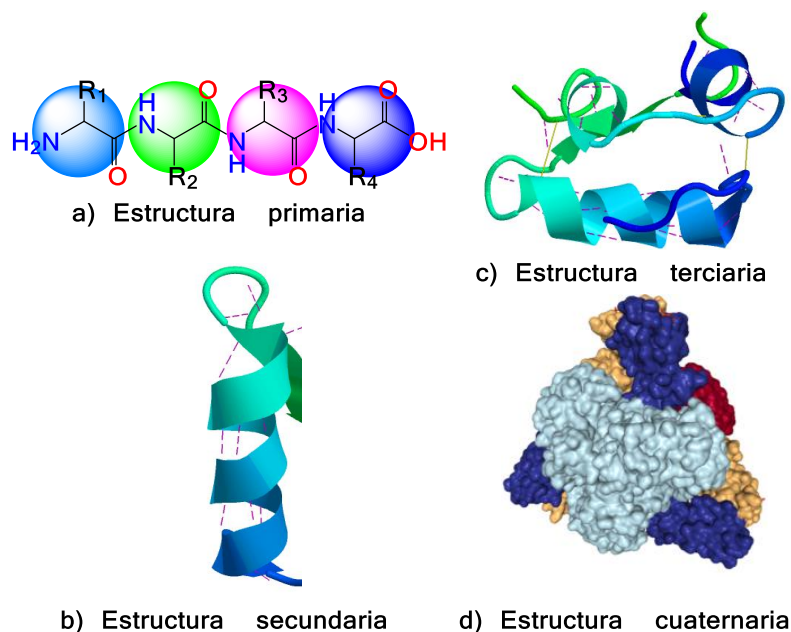


Figura 2. Comparación del estudio de la química molecular en una estructura primaria a) y de la química supramolecular en las estructuras secundaria a cuaternaria b)-d). PDB: 1TRZ mediante JSmol.

Es gracias a la versatilidad de las interacciones intermoleculares fundamentales como son las interacciones iónicas, ion-dipolo, dipolo-dipolo, puentes de hidrógeno, catión- π , π - π , fuerzas de van der Waals, efectos hidrofóbicos, que la formación de estos sistemas o “supramoléculas” será estable y además, será capaz de traducir dichos efectos de forma funcional.⁴

2.2 Autoensamblaje estático y dinámico

En su sentido más general, podemos definir el autoensamblaje como la asociación espontánea y reversible de especies moleculares, que formarán entidades supramoleculares de mayor tamaño y complejidad, gracias a las interacciones permitidas de acuerdo con la información

⁴ Lehn, J-M.; *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*. John Wiley & Sons, Ltd, Reino Unido, **2006**.

intrínseca de cada una de sus unidades discretas.⁵ Esto no implica que la química molecular tenga un control completo sobre el mismo, ya que será el producto cuya interacción y conformación sea más estable es el cual nos permitirá la construcción de una "supramolécula".

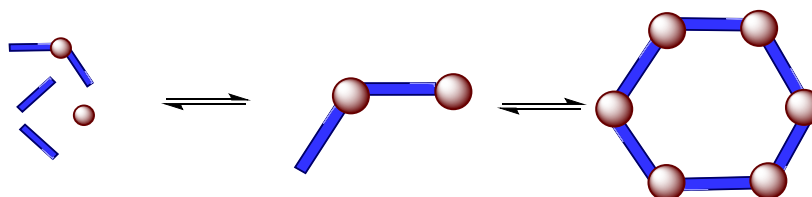


Figura 3. Representación de la formación de un autoensamblado termodinámicamente estable a partir de sus especies moleculares.

Es así que la dirección y la estrategia de construcción del autoensamblado pueden ser dirigidos siguiendo diferentes estrategias para la construcción. Como ejemplo, las estrategias jerárquicas, implican un proceso de varios pasos que comienzan con un proceso intrínsecamente relacionado con las características estructurales de la molécula (que funciona como bloque de construcción), del cual a su vez se formarán estructuras de mayor complejidad mediante las características estructurales preformadas posteriormente y generalmente de menor fuerza.⁶

Siguiendo este enfoque, podremos encontrar que, un primer paso en el proceso sería mediante interacciones de mayor fuerza como las de tipo metal-ligante de cada una de las unidades discretas, seguida de agregados vía puentes de hidrógeno o apilamiento π , que formen estructuras de mayor complejidad y las cuales se encontrarán

⁵ Steed, J. W.; Turner, D. R.; Wallace, K. J. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*. John Wiley & Sons, Ltd, Reino Unido. **2007**.

⁶ Wang, A.; Huang J.; Yan, Y. Hierarchical Molecular Self-assemblies: Construction and Advantages. *Soft Matter*. **2014**, 10, 3362-3373.

influenciadas por el medio de disolución y permitirá escalar los autoensamblados formados a la micro y mesoescala.⁷ Todo lo anterior es un proceso ampliamente estudiado y que encuentra un amplio campo de aplicación en materiales,⁸ biotecnología,⁹ nanomedicina¹⁰ e incluso con prometedoras propiedades de mimetización con sistemas biológicos complejos.¹¹

Es necesario considerar bajo la definición de autoensamblaje, la naturaleza dinámica del mismo, que le permite corregir y reconstruir las estructuras durante el proceso termodinámicamente selectivo de autoensamblaje, hasta la construcción del producto más estable entre las múltiples combinaciones posibles dadas las condiciones como disolvente, temperatura, tiempo o presión.¹²

⁷ Zelada-Guillén, G. A.; Escárcega-Bobadilla, M. V.; Wegrzyn, M.; Giménez, E.; Maier G.; Kleij, A. W. Enhanced Conductivity for Carbon Nanotube Based Materials through Supramolecular Hierarchical Self-Assembly. *Advanced Materials Interfaces*, **2018**, DOI: 10.1002/admi.201701585.

⁸ Stupp, S.; Zha, R.H.;Palmer, L.C.; Cui, H.; Bitton, R. Self-assembly of biomolecular soft matter. *Faraday Discussions*, **2013**, 166, 9-30.

⁹ Lutolf, M.P.; Hubbell, J.A. Synthetic Biomaterials as Instructive Extracellular Microenvironments for Morphogenesis in Tissue Engineering. *Nature Biotechnology*, **2005**, 23(1), 47-55.

¹⁰ Daube, S.S.; Bar-Ziv, R.H. Protein Nanomachines Assembly Modes: Cell-free Expression and Biochip Perspectives. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, **2013**, 5, 613-628.

¹¹ Escárcega-Bobadilla M. V.; Zelada-Guillén G. A.; Pyrlin S. V. Wegrzyn M.; Ramos, M. M. D.; Giménez, E.; Stewart, A.; Maier, G. y Kleij, A. W. Nanorings and Rods Interconnected by Self-Assembly Mimicking an Artificial Network of Neurons. *Nature Communications*, **2013**, 4:2648, 1-12.

¹² Gagliardi, M; Pignatelli, F; Mattoli, V. Time- and Solvent-Dependent Self-Assembly of Photochromic Crystallites. *Journal of Physical Chemistry C*, **2017**, 121(43), 24245-24251.

Considerando las características termodinámicas y cinéticas del producto resultante, podemos distinguir entre el autoensamblaje estático y el autoensamblaje dinámico, cuyas propiedades diferirán con respecto a si este se encuentra o no en equilibrio cada sistema.¹³

El autoensamblaje estático ha alcanzado el equilibrio termodinámico de forma local o global con el medio, mientras que el autoensamblaje dinámico se encontrará fuera de este equilibrio y dependerá de un suministro constante de energía para mantener este estado, disipando la energía mediante procesos irreversibles, es decir, que producen entropía como la pérdida de calor.¹⁴

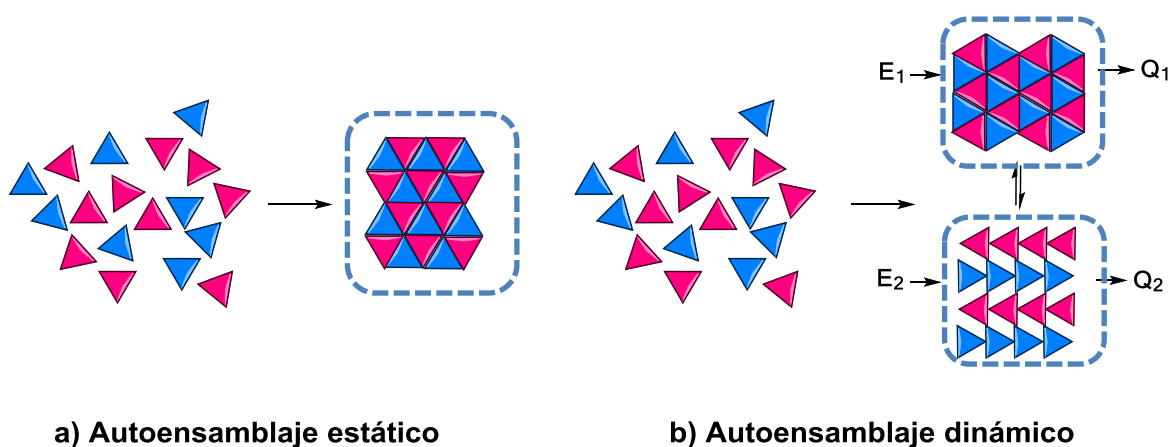


Figura 4. Representación del autoensamblaje estático (a) y dinámico (b).

Los beneficios prácticos del autoensamblaje dinámico resaltan al cumplir con las siguientes características:

¹³Fialkowski, M.; Bishop, K.J.M.; Klanj R.; Smoukov S.K.; Campbell C. J.; Grzybowski B. A. Principles and Implementations of Dissipative (Dynamic) Self-Assembly. *Journal of Physical Chemistry B*, **2006**, 110, 2482-2496.

¹⁴ Cheng M.; Ju G.; Zhang Y.; Song M.; Zhang Y.; Shi F.; Supramolecular Assembly of Macroscopic Building Blocks Through Self-Propelled Locomotion by Dissipating Chemical Energy. *Small*, **2014**, 10, 3907-3911.

- Capacidad de adaptarse a diferentes cambios de energía en el ambiente como resultado de su naturaleza dinámica, adoptando diferentes conformaciones estables.
- Capacidad de "autoreparación", es decir, regresar a su forma más estable ante perturbaciones del medio y, en caso de que estas sean mayores, buscar una nueva conformación de mayor estabilidad.
- Capacidad de autoreplicarse, fenómeno que puede ejemplificarse en el proceso de división celular, en el que, lejos de utilizar una maquinaria específica, sigue estadios de estabilidad termodinámica, con energía dada por el medio, que lleva a la célula obtener como producto dos entidades en equilibrio dinámico con su medio.⁶

2.3 Autoensamblaje multimérico.

Dada la capacidad de interacción multimedida, es decir, por interacciones de múltiples especies, de los diferentes bloques de construcción para la formación de autoensamblados, han surgido nuevas estrategias para la construcción de sistemas multiméricos con la capacidad de formar estructuras complejas e incluso con la capacidad de imitar sistemas enzimáticos en términos catalíticos, de especificidad o regulación del sitio de acción.^{15,16}

¹⁵ Wiester M. J.; Ulmann P. A. and Mirkin C. A. Enzyme Mimics Based Upon Supramolecular Coordination Chemistry. *Angewandte Chemie Int. Ed*, **2011**, 50, 114-137.

¹⁶ Oliveri C. G.; Ulmann P. A.; Wiester M. J.; Mirkin C. A. Heteroligated Supramolecular Coordination Complexes Formed via Halide-Induced Ligand Rearrangement Reaction. *Accounts of Chemical Research*, **2008**, 41, 1618-1629.

Dos de las estrategias más comunes para la construcción de autoensamblados multiméricos son las de unión direccional y las de interacción simétrica, las cuales, obedecen a autoensamblados estáticos, al utilizar ligantes rígidos y encontrarse localizados de forma estratégica para formar arquitecturas bien definidas. Son los autoensamblados mediados por espaciadores flexibles (*WLA* por sus siglas en inglés) que nos permite la formación de cavidades flexibles mediante autoensamblados dinámicos que permiten optar por diferentes conformaciones *in situ* de acuerdo con el medio en el que se encuentren (**Figura 5**).^{15,17}

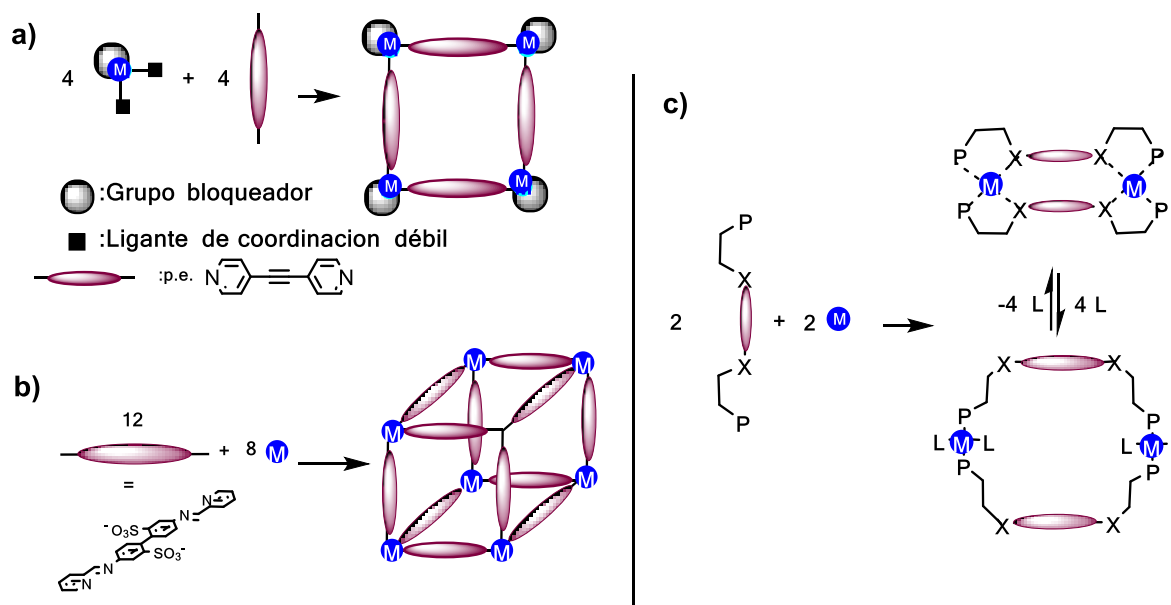


Figura 5. Representación esquemática del enfoque de formación de autoensamblados estáticos (a) y (b) y dinámicos por espaciadores flexibles (c).

Dentro de este enfoque dinámico de construcción, se encuentran los arreglos tipo anfitrión-huésped multiméricos, los cuales tienen la capacidad de formar arreglos dinámicos bi y tridimensionales, mediados por interacciones con los heteroátomos que conforman a los diferentes

¹⁷ Davis A.V.; Yeh R. M.; Kenneth R.N. Supramolecular Assembly Dynamics. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, **2002**, 99(8), 4793-4796.

bloques constructores y dirigidos principalmente por un centro metálico del grupo de transición.^{18,19}

2.4 Estudios de interacciones supramoleculares

La detección de las propiedades supramoleculares de un compuesto, pueden ser monitoreadas por métodos instrumentales convenciones que incluyen: espectroscopia de RMN, IR, de fluorescencia o UV-Vis, los cuales nos permiten discernir el comportamiento que estos sistemas tienen como un autoensamblado.^{5,20}

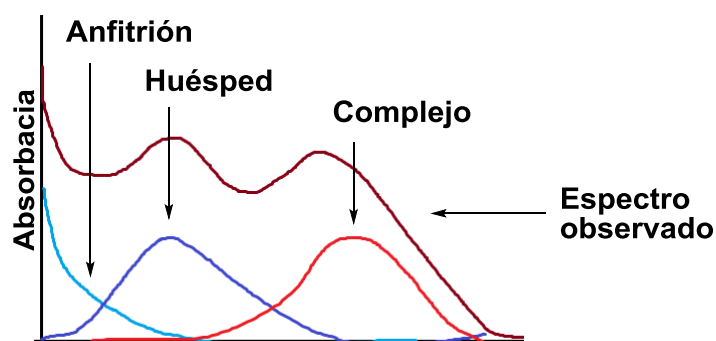


Figura 6. Ejemplo representativo de un espectro UV/Vis que muestra la relación de los espectros que conforman la respuesta observada de un sistema supramolecular.

¹⁸ Cook, T.R.; Zheng, Y.; Strang P.J. Metal–Organic Frameworks and Self-Assembled Supramolecular Coordination Complexes: Comparing and Contrasting the Design, Synthesis, and Functionality of Metal–Organic Materials. *Chemical Reviews*, **2013**, 113, 734-777.

¹⁹ Leininger S.; Olenyuk B.; Stang P.J. Self-Assembly of Discrete Cyclic Nanostructures Mediated by Transition Metals. *Chemical Reviews*, **2000**, 100, 853-908.

²⁰ Schalley, C. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*. John Wiley & sons. England. **2000**.

La espectroscopia UV-Vis puede brindarnos información valiosa debido a que, al reconocer el estado excitado de la molécula, este cambiará si, por ejemplo, la parte del cromóforo del anfitrión se encuentra interactuando con una molécula huésped debido a las interacciones entre ellas. Estas últimas pueden ser, por ejemplo, interacciones de tipo apilamiento π , cambiando la longitud de onda o intensidad a la que absorbe debido a que la asociación intermolecular cambiará, siendo además discriminatorio el cambio en la absorbancia de un ligante libre o en su forma como supramolécula.²¹

²¹ MacLachlan M. J.; Ma C. T. L. Supramolecular Assembly and Coordination-Assisted Deaggregation of Multimetallic Macrocycles. *Angewandte Chemie Int. Ed.*, **2005**, 44(27), 4178-4182.

2.4.1 Estudios de fortaleza

La capacidad de los autoensamblados para formar agregados de alta estabilidad, se encuentra directamente relacionada con la estructura molecular de los bloques de construcción. Adicionalmente, el proceso de autoensamblaje puede darse de forma jerárquica, lo cual, debe ser tomado en consideración al estudiar la estabilidad de los sistemas supramoleculares y que es necesario conocer para ser considerado para la búsqueda de aplicaciones como nanomateriales, procesos catalíticos o en nanotecnología.⁵

De forma general, existen metodologías igualmente convencionales que, nos permiten estudiar la estabilidad de un sistema supramolecular. Entre ellas se encuentran las que se llevan a cabo de forma "directa" como los estudios por calorimetría, donde se evaluará con respecto a la energía de los enlaces no covalentes, o de forma "indirecta", donde se realizan estudios espectrofotométricos como las titulaciones competitivas.²²

De forma más representativa, los estudios espectrofotométricos nos permiten tener una visión global de las fuerzas intermoleculares involucradas en el sistema y que no son detectables por calorimetría (interacciones de bajo alcance) y además permite hacer una evaluación del proceso de ruptura de dichas fuerzas.²²

Por su parte, los compuestos tipo Salfen o bases de Schiff, (derivados de la condensación de *o*-fenilendiamina y derivados del salicilaldehído), han demostrado tener una gran versatilidad como bloques constructores supramoleculares, que permiten formar agregados multiméricos, y que gracias a la capacidad de formar complejos metálicos con sales de Zn,

²² Schneider H-J.; Yatsimirsky A. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons, LTD, Inglaterra, **2000**.

que además de ser un ácido de Lewis, le brinda una estructura planar rígida con capacidad de generar uniones axiales con ligantes donadores de pares de electrones, además de dirigir interacciones específicas tipo Zn-O.²³

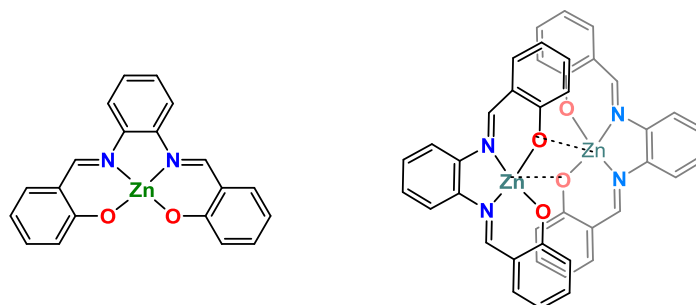


Figura 7. Compuesto tipo Zn(Salphen) y su capacidad de interacción mediante interacciones Zinc-Oxígeno en una unidad Zn₂O₂.

Es entonces que, para estudiar la estabilidad de estos sistemas, se opta por estudios dirigidos por heteroátomos con alta selectividad al Zn. De forma específica, para realizar el estudio de autoensamblados con moléculas Zn(Salphen), el modelo más común está basado en el uso de heterociclos derivados de piridina, los cuales tienen la capacidad de unirse de forma competitiva al centro de Zn, interrumpiendo la dimerización de los autoensamblados mediados por interacciones Zn-O. Adicionalmente, permite la evaluación de la inhibición por competitividad antagonista de los autoensamblados jerárquicos.^{24,25}

²³ Belmonte M. M.; Wezenberg S.J.; Haak R. M.; Anselmo, E.C.; Escudero-Ádan E. C.; Benet-Buchholz J.; Kleij A. W. Self-assembly of Zn(salphen) Complexes: Steric Regulation, Stability Studies and Crystallographic Analysis Revealing an Unexpected Dimeric 3,3'-*t*-Bu-Substituted Zn(Salphen) Complex. *Dalton Transactions*, **2010**, 39, 4541-4550.

²⁴ Anselmo, D.; Salassa, G.; Escudero-Adán E.C.; Martín E.; Kleij, A.W. Merging Catalysis and Supramolecular Aggregation Features of Triptycene Based Zn(Salphen)s. *Dalton Transactions*, **2013**, 42, 7962-7970.

Como resultado, será obtenida la curva de titulación correspondiente, que presentará dos fases en las que el punto de equivalencia estará en la intersección de dos rectas obtenidas en un punto del espectro que obedezca la ley de Lambert-Beer, lo cual le dará mayor exactitud al estudio, debido a que el punto final de la titulación se tomará lejos del punto de equivalencia.²⁶

2.4.2 Estudios estequiométricos

En el proceso para proponer un modelo de formación para sistemas supramoleculares, un paso importante es conocer la forma en la que los componentes que lo conforman están relacionados, es decir la estequiometría del complejo anfitrión-huésped, lo cual puede ser determinado por estudios como el método de variación continua, el método de la relación molar y el método de la relación de pendientes.²⁶

El método de variación continua, o método de Job, permite el estudio estequiométrico dada la interacción de dos especies en disolución, al preparar muestras a proporciones anfitrión/huésped variables y graficar la respuesta en función de la fracción molar, donde la presencia de un extremo (máximo o mínimo) será el indicativo de la estequiometría de complejación. Dicho procedimiento es igualmente aplicable mediante fluorescencia, espectroscopía UV/Vis y RMN considerando, para cada caso, las condiciones metodológicas necesarias para obtener una

²⁵ Kleij, A.W.; Kuil, M.; Tooke D.M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Reek, J. N. H. Zn^{II}-Salphen Complexes as Versatile Building Blocks for the Construction of Supramolecular Box Assemblies. *Chemistry-A European Journal*, **2005**, 11 (16), 4743-4750.

²⁶ Skoog D. A.; Holler F. J.; Crouch S. R. *Principios de análisis instrumental*. 6a. Edición. Cengage Learning, México, **2008**.

respuesta apropiada en función de los cambios observados y los diferentes tipos de influencias electrónicas.²⁷

2.5 Compuestos organofosforados: propiedades, aplicaciones y perspectivas.

La amplia variedad existente de compuestos organofosforados, ha encontrado un campo importante en catálisis y materiales, gracias a su versatilidad y a las propiedades que confieren al encontrarse como P^{III} y P^V principalmente.

Si bien el estado de oxidación V del fósforo le confiere propiedades más estables y se encuentra ampliamente distribuido en sistemas biológicos considerando el ejemplo clásico del ATP como "moneda energética",³ son los compuestos en estado de oxidación III permiten formar compuestos de coordinación con metales blandos, lo cual ha abierto las puertas para la formación de nuevos sistemas catalíticos basados en paladio, rodio, rutenio, e incluso hierro dando así a una ventaja en la modulación estérica y electrónica del efecto catalítico.²⁸

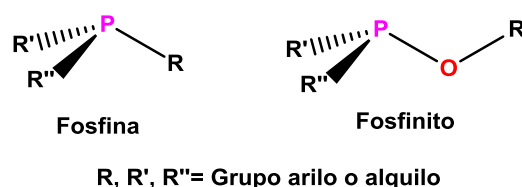


Figura 8. Esquema general moléculas derivadas de P^{III}.

²⁷ Thordarson P. Determining Association Constants from Titration Experiments in Supramolecular Chemistry. *Chemical Society Reviews*, **2011**, 3, 1-19.

²⁸ Li, C.; Pattachini R.; Braunstein P. A Fluorene-Based Diphosphinite Ligand, its Ni, Pd, Pt, Fe, Co and Zn Complexes and the First Structurally Characterized Diphosphinate Metal Chelates. *Inorganica Chimica Acta*, **2010**, 363, 4337-4345.

Específicamente, los fosfinitos brindan una serie de ventajas sobre otros ligantes organofosforados, con resultados comparables a las fosfinas gracias a su capacidad de regulación, además de que su síntesis es relativamente sencilla y su costo relativamente bajo, no compromete los sistemas π conjugados y, entre sus múltiples aplicaciones, destacan en sistemas de catálisis asimétrica y enantioselectiva.^{29,30}

Entre la amplia variedad que ofrecen los compuestos organofosforados, su capacidad de autoensamblaje ha sido poco estudiada, limitándose a monocapas de fósforo negro (alótropo del fósforo), que han probado la capacidad de formar arreglos bidimensionales y nanotubos mediados por fulerenos, con prometedoras aplicaciones al tener propiedades semiconductoras para su uso en materiales nanoelectromecánicos (*NEMS* por sus siglas en inglés).^{31,32}

Los estudios con el uso de compuestos P^V se encuentran brevemente descritos mediante un modelo de estudio con unión covalente a

²⁹ Adhikary A.; Guan H. Catalysis Involving Phosphinite-Based Metallacycles. *ACS Catalysis*, **2015**, 5, 6858-6873.

³⁰ Morales-Morales D. Recent Applications of Phosphinite POCOP Pincer Complexes Towards Organic Transformations. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2008**, 5, 141-152.

³¹ Zhao, Y.; Chen Y.; Zhang Y.; Liu S. Recent Advance in Black Phosphorus: Properties and Applications. *Materials Chemistry and Physics*, **2017**, 189, 215-229.

³² Khandelwal A.; Mani K.; Harsha, M.; Karigerasi, M. H.; Lahiri I. Phosphorene- The Two-Dimensional Black Phosphorous: Properties, Synthesis and Applications. *Materials Science and Engineering B*, **2017**, 221, 17-34.

porfirinas, bloques constructores supramoleculares bien caracterizados con aplicaciones en nanomateriales.³³

A pesar de la amplia versatilidad de los compuestos P^{III} como un sistema catalítico, su capacidad de regulación mediante autoensamblaje es un área apenas explorada, donde podemos encontrar ejemplos puntuales de la formación de fosfinas supramoleculares que permiten la modulación del carácter catalítico del mismo mediante ligantes supramoleculares, destacando ejemplos, basados en Zn(Salfen) para su uso en hidrosililación.³⁴

Dada el área de oportunidad, conociendo los componentes de los sistemas con los que se trabajan y la versatilidad de los sistemas propuestos, es de nuestro interés el desarrollo de nuevos fosfinitos derivados de sistemas salfen, con un valor añadido que permitirá el estudio de las propiedades de autoensamblaje de este sistema, conservando la versatilidad como un sistema de autoensamblaje dirigido por los centros metálicos y con posibles aplicaciones en catálisis, materiales o sistemas de detección.

³³ Wang, X.; Nurttila S. S.; Dzik, W. I.; Becker R.; Rodgers J.; Reek, J. N. H. Tuning the Porphyrin Building Block in Self-Assembled Cages for Branched-Selective Hydroformylation of Propene. *Chemistry-A European Journal*, **2017**, 23, 14769–14777.

³⁴ Anselmo, D.; Gramage-Doria, R.; Besset, T. Escárcega-Bobadilla, M.V.; Salassa, G.; Escudero-Ádán, E. C.; Martínez, B. M.; Martín E.; Reek, J.N.H.; Kleij, A. W. Supramolecular Bulky Phosphines Comprising 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane and Zn(salphen)s: Structural Features and Application in Hydrosilylation Catalysis. *Dalton Transactions*, **2013**, 42, 7595-7503.

3. Sección Experimental

3.1 Generalidades

Todos los reactivos utilizados en la síntesis y estudios en el presente trabajo, fueron adquiridos en casas comerciales. La cetimina **I** fue sintetizada a partir de métodos descritos en la literatura.³⁵

Las síntesis bajo atmosfera de N₂ para la obtención del fosfinito **3** se llevaron a cabo utilizando técnicas Schlenk estándar.

Los estudios de RMN de ¹H y ³¹P de los crudos de la reacción, así como de los gráficos de Job fueron adquiridos en un equipo marca Anasazi modelo EFT de 60 MHz. Los estudios de resonancia para identificación de los compuestos se llevaron a cabo en un equipo Varian VNMRS de 300 MHz, referenciando los desplazamientos químicos con respecto a las del disolvente deuterado correspondiente. Los estudios de microscopia electrónica de transmisión se llevaron a cabo en un equipo JEOL JEM-2010 utilizando rejillas de cobre con soporte de carbón tipo B marca Ted Pella. Esta serie de estudios se realizaron en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria de la Facultad de Química de la UNAM.

Los experimentos de espectroscopia UV-Vis fueron realizados en un espectrofotómetro Dynamica HALO XB-10.

Los estudios de microscopia óptica se llevaron a cabo en un equipo Motic BA210.

³⁵ Kämfe, A; Kroke, E. y Wagler, J. Hypercoordinate Silicon Complexes of (O,N,N' vs. O,N,O') Schiff Base Type *N*-(2-Carnamidophenyl)imines: Examples of Exclusively *O*-Silylated Carbamides. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2009**, 1027-1035.

3.2 Síntesis de los complejos Zn(Salfen)

3.2.1 Síntesis del complejo Zn(Salfen) 1

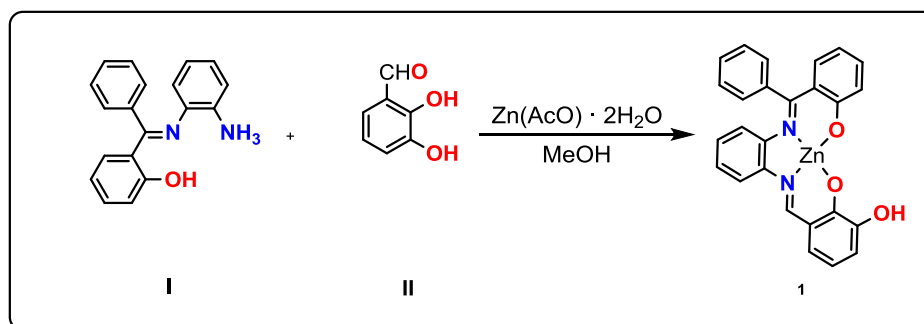


Figura 9. Síntesis del Complejo Zn(Salfen) **1**.

La síntesis del complejo **1** fue llevado a cabo siguiendo un procedimiento descrito en la literatura³⁶. Una disolución de 2,3-dihidroxibenzaldehído **II** (251 mg, 1.81 mmol) y cetimina **I** (1.81 mmol) en metanol, se mantuvo en agitación magnética, añadiendo gota a gota una disolución previa de acetato de zinc dihidratado (405 mg, 1.81 mmol). Se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y lavada con metanol, obteniendo un sólido marrón (610 mg, 71%).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$): $\delta=6.33$ (t, $^3J_{\text{HH}}=6.6$ Hz, 1H), 6.48 (m, 2H; CH_{ar}), 6.85 (m, 5H, CH_{ar}), 7.26 (m, 7H; CH_{ar}), 7.55 (d, $^3J_{\text{HH}}=8.7$ Hz, 1H; CH_{ar}), 8.87 (s, 1H; CH_{imina}), 8.99 (s, 1H; OH) ppm.

³⁶ Cano Cruz, M. T. *Diseño, Síntesis y Caracterización de Bloques Constructores Funcionales Tipo Salfen Derivados del Catecol Para Su Aplicación en Procesos de Autoensamblajes Supramolecular en la Nanoescala*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM, **2015**.

3.2.2 Síntesis del complejo Zn(Salfen) 2

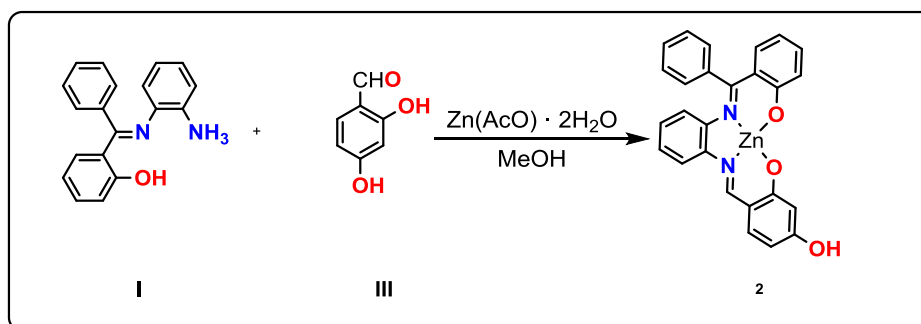


Figura 10. Síntesis del Complejo Zn(Salfen) 2.

La síntesis del complejo **2** fue llevada a cabo siguiendo un procedimiento descrito en la literatura.³⁷ Una disolución de 2,4-dihidroxibenzaldehído **III** (421.2 mg, 3.05 mmol) y de la cetimina **2** (885 mg, 3.07 mmol) en metanol, se mantuvo en agitación magnética, añadiendo gota a gota una disolución de acetato de zinc dihidratado (668 mg, 3.05 mmol) en metanol a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción obtenida se lavó con metanol. Se obtuvieron 613 mg (42.6%) de un sólido amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆): δ=6.03 (d, ⁴J_{HH}=2.2 Hz, 1H; CH_{ar}), 6.07 (dd, ⁴J_{HH}=2.3, ⁵J_{HH}=0.86, 1H; CH_{ar}), 6.28 (ddd, ³J_{HH}=8.2 Hz, ³J_{HH}=6.8 Hz, ⁴J_{HH}=1.3 Hz 1H; CH_{ar}), 6.46 (dd, ³J_{HH}=8.2 Hz, ⁴J_{HH}=1.2 Hz, 1H; CH_{ar}), 6.75 (m, 2H, CH_{ar}), 6.87 (dd, ³J_{HH}=8.3 Hz, ⁴J_{HH}=1.8, 1H, CH_{ar}), 7.06 (ddd, ³J_{HH}= 8.3 Hz, ³J_{HH}= 7.3 Hz, ⁴J_{HH}= 1.2 Hz, 1H; CH_{ar}), 7.19 (m, 4H; CH_{ar}), 7.39 (m, 3H; CH_{ar}), 7.49 (d, ³J_{HH}=8.22 Hz, 1H; CH_{ar}), 8.69 (s, 1H;CH_{imina}), 9.75 (s, 1H; OH) ppm.

³⁷ Rodríguez Morales A. *Síntesis y Caracterización de Bloques Constructores Funcionales Tipo Salfen Derivados del 2,4-Dihidroxibenzaldehído para su Aplicación en Procesos de Autoensamblaje Supramolecular en la Microescala y la Nanoescala*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UNAM, **2016**.

3.3 Estudios en espectroscopia UV-Vis

3.3.1 Titulaciones espectrofotométricas competitivas

Con la finalidad de estudiar la estabilidad del autoensamblaje, se prepararon disoluciones 10^{-5} M de los complejos **1** y **2** en disolventes seleccionados (DMSO, CHCl_3 , acetona o tolueno), así como de **Py** y **BiPy** 10^{-3} M en el disolvente correspondiente.

Cada una de las disoluciones de los agentes titulantes se realizaron en disolución de complejo correspondiente, para evitar el efecto de dilución al titular.

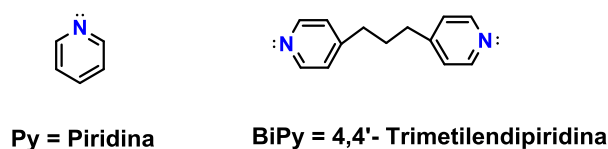


Figura 11. Agentes titulantes seleccionados.

A 2 mL de disolución 4×10^{-5} M del complejo **1**, en una celda de cuarzo de 1 cm, le fueron adicionados μL a μL la solución de **Py** o **BiPy** a una concentración $\sim 10^{-3}$ M y agitado por inversión. Se adquirió el espectro de 200 a 600 nm inmediatamente. El procedimiento fue repetido para el complejo **2** y en los 4 disolventes seleccionados.

3.3.2 Estudios estequiométricos mediante gráficos de Job

Se prepararon disoluciones equimolares del complejo **2** y de los agentes N-donadores: **BiPy**, **DiPy**, **NicAm** y **AcNic** (2×10^{-5} M para CHCl_3 , 5×10^{-5} M para acetona y 8×10^{-5} M para tolueno, con base en la respuesta obtenida).

Se prepararon 11 muestras *in situ* del complejo **2** y cada uno de los agentes seleccionados, con la finalidad de obtener puntos a diferentes

fracciones molares de cada uno, obteniendo así un gráfico de Job clásico. Para cada muestra se adquirió un espectro de 200 a 600 nm.

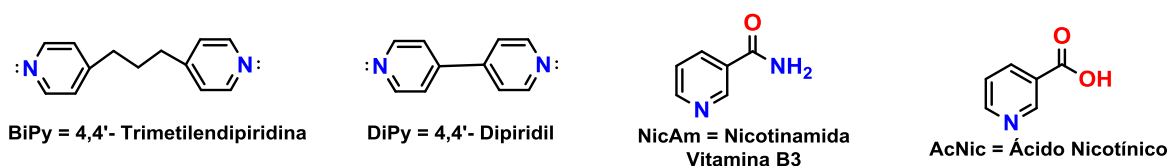


Figura 12. Moléculas seleccionadas para estudios estequiométricos.

3.4 Estudios estequiométricos mediante gráficos de Job en ¹H RMN

Con disoluciones 5×10^{-3} M del complejo **2** en acetona- d_6 de **BiPy**, se prepararon 7 muestras de 0.6 mL a diferentes fracciones molares de Complejo **2:BiPy**. Para cada una se obtuvieron los aspectos de ¹H RMN.

3.5 Estudios por microscopia óptica en la microescala

Se depositaron en un portaobjetos de vidrio, 3 gotas de una disolución preparada en relaciones 1:2 y 2:3 complejo **2:BiPy** a una concentración de 10^{-3} M en acetona. Con las muestras secas, se obtuvieron las micrografías correspondientes.

3.6 Estudios por microscopia electrónica de transmisión en la nanoescala

Se depositaron 3 gotas de una disolución preparada en relación 2:3 complejo **2:BiPy** a una concentración de 10^{-5} M en acetona, sobre una rejilla de cobre (200 mesh) con soporte de carbono tipo B. La muestra se introdujo al microscopio y fueron obtenidas las micrografías correspondientes.

3.7 Síntesis del fosfinito derivado del complejo Zn(Salfen) **2**

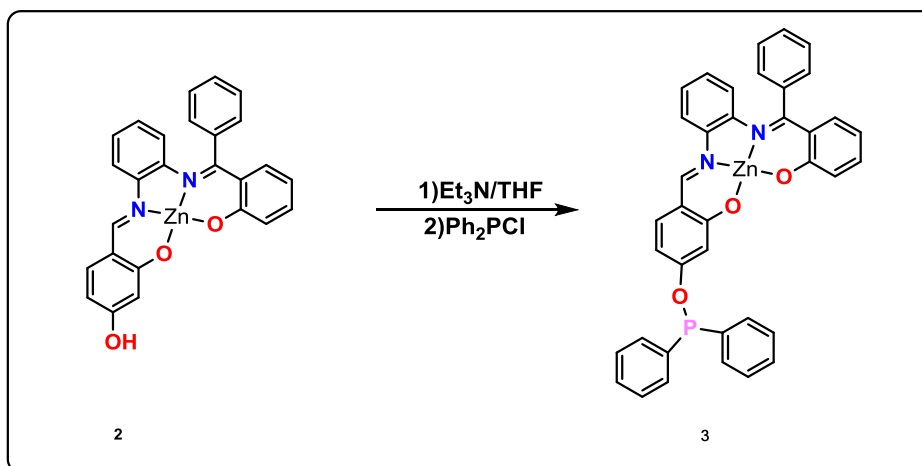


Figura 13. Síntesis del fosfinito **3**.

Síntesis A.

Después de secar azeotrópicamente con tolueno anhidro 100 mg (0.21 mmol) del complejo **2**, este se disolvió en 5 mL de THF anhidro añadiendo 50 μ L de Et₃N (0.35 mmol). Pasados 15 min, se adicionaron, a 0°C por goteo, 50 μ L (0.28 mmol) de PPh₂Cl. Se procedió a realizar una filtración con alúmina básica y a la obtención del espectro ³¹P RMN del crudo. El producto obtenido correspondió al fosfinito **3**.

Síntesis B

Se hicieron reaccionar 450 mg del complejo **2** (0.94 mmol) secado azeotrópicamente con tolueno anhidro, con 200 μ L (1.4 mmol) de Et₃N en THF anhidro con agitación magnética. Después de 30 min en agitación, se goteo lentamente a 0°C, 300 μ L (1.7 mmol) de Ph₂P(OR)₂. Se mantuvo en agitación magnética durante 18 horas, después de lo cual se obtuvo un espectro ³¹P RMN del crudo. Se separó por decantación el sobrenadante, lavando con CHCl₃ anhidro para retirar las sales de

trietilamonio y Ph_2PCI sin reaccionar. Posterior a esto se obtuvieron los espectros de ^1H y ^{31}P RMN correspondientes.

4. Resultados y discusión

4.1 Generalidades

En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos del proceso de identificación de los complejos Zn(Salfen) **1** y **2**, los estudios de estabilidad sus autoensamblados en disolución mediante titulaciones espectrofotométricas competitivas, y los estudios estequiométricos por espectroscopia UV-Vis. Así mismo se presenta el análisis de los estudios en la nanoescala por microscopia electrónica de transmisión y en la microescala por microscopia óptica. Adicionalmente, se presenta un primer acercamiento sintético para la obtención del fosfinito **3**, derivado del complejo Zn(Salfen) **2**. Los espectros correspondientes a la identificación de los compuestos y Espectros de los blancos de espectroscopia UV-vis se pueden consultar en la sección de Apéndice.

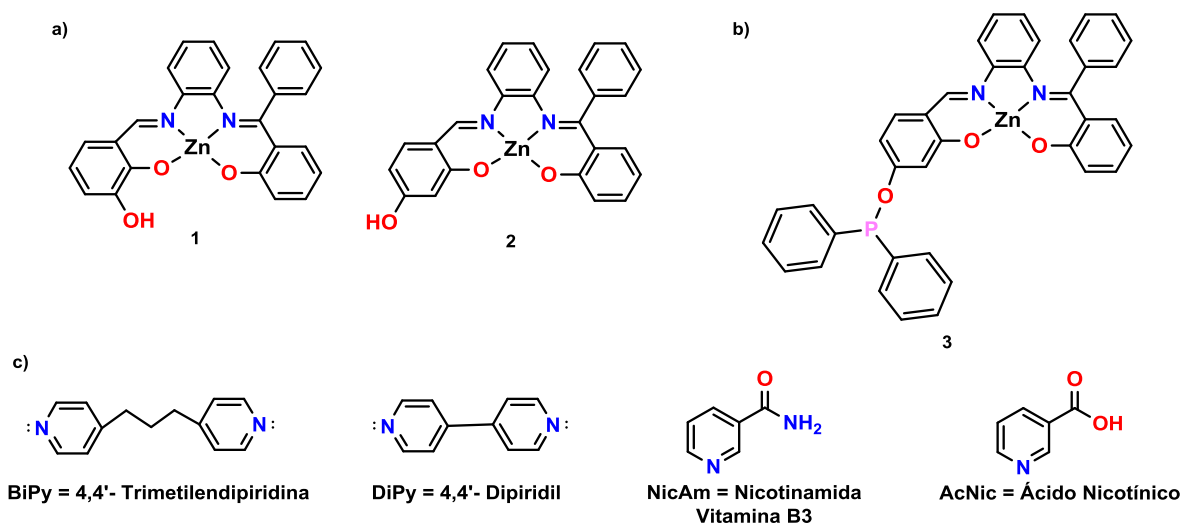


Figura 14. a) Complejos Zn(Salfen) **1** y **2**. b) fosfinito **3**. c) Agentes titulantes utilizados para los estudios de estabilidad y estequiométricos.

4.2 Síntesis de los complejos Zn(Salfen)

4.2.1 Síntesis del complejo Zn(Salfen) 1

La obtención del complejo Zn(Salfen) **1**, se llevó a cabo con base en metodologías previamente descritas en la literatura,³⁶ preparando un mezcla de reacción de la cetimina **I**, el aldehído correspondiente **II** derivado del catecol, en presencia de acetato de zinc dihidratado en relaciones 1:1:1, para su obtención en un solo paso, con rendimiento del 71%.

Se comprobó la identidad del compuesto obtenido mediante ¹H RMN, coincidente con la literatura. Se observa una señal característica de la imina a 8.87 ppm, evidencia de la condensación amino-carbonilo. Se observa también la presencia del grupo hidroxilo a 8.99 ppm. Las integraciones para los anillos aromáticos corresponden a 17 protones en un intervalo de 6.33 a 7.55 ppm, coincidente con el número de protones en la molécula formada.

4.2.2 Síntesis del complejo Zn(Salfen)2

La síntesis de complejo Zn(Salfen) **2**, previamente descrito en la literatura³⁷ realizándose en un solo paso, utilizando la metodología previamente descrita, preparando la mezcla de reacción de la cetimina **I**, el aldehído **III** derivada del resorcinol y acetado de zinc dihidratado en proporciones 1:1:1. La identidad del compuesto se confirmó por ¹H RMN, observando la señal correspondiente a la imina a 8.69 ppm. La integración de los grupos aromáticos en el intervalo de 6.03 a 7.49 ppm integra para 17 protones, correspondientes al complejo esperado.

4.3 Estudios por Espectroscopia UV-Vis

Para los 4 sistemas de titulaciones que se presentan a continuación, se muestran los espectros y curvas de titulación en DMSO, como blanco del

sistema, el cual no presenta ningún tipo de autoensamblaje al favorecer la inhibición de puentes de hidrógeno. Las curvas de titulación presentan una recta sin puntos de inflexión, es decir, no existen cambios a lo largo de la adición de hasta 1500 equivalentes del agente titulante.

4.3.1 Titulaciones espectrofotométricas competitivas

Como se explicó en la sección experimental, las disoluciones de los agentes titulantes se realizaron utilizando disoluciones base del complejo correspondiente para evitar así el efecto de dilución al ser agregado.

Se obtuvieron en primera instancia, los espectros correspondientes solo al agente titulante utilizado (**Py** o **BiPy**) en los diferentes disolventes seleccionados para descartar las zonas de absorción de los mismos, durante el análisis posterior de los espectros adquiridos (ver Apéndice).

Para todos los casos, las curvas de titulación con las ecuaciones a la recta correspondientes se encuentran en el Apéndice, mostrando solo los puntos de inflexión y el número de equivalentes del agente titulante calculado.

Para el uso de **BiPy** como agente titulante, al tratarse de un ligante bidentado, fue agregado en relación 1:2, para mantener el número de interacciones dadas por N en relación 1:1.

4.3.1.1 Titulaciones espectrofotométricas competitivas del complejo Zn(Salfen) **1**

A. Uso de **Py** como agente titulante N-Donador

Partiendo de la premisa de la capacidad de la formación de autoensamblados en disolución de los complejos Zn(Salfen), se comenzó el estudio de inhibición de los mismos por competición antagonista, adicionando uno a uno los equivalentes de **Py** *in situ*, tras lo cual, se adquirió el espectro correspondiente.

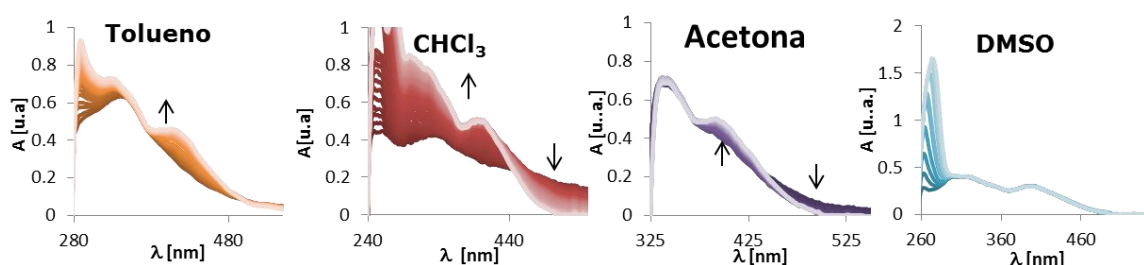


Figura 15. Espectros adquiridos de la acción de 1 a 1500 equivalentes de **Py** como agente titulante en cada disolvente seleccionado. Se señala la dirección de los cambios a través del proceso de titulación.

Al utilizar tolueno como medio de disolución y tras la adición de cada equivalente de **Py** durante el proceso de titulación, se observó un efecto hiperacrómico con un máximo a 410 nm no presente en la disolución inicial, evidencia de la total inhibición de los agregados supramoleculares. Dada la naturaleza del medio, se puede proponer que dichos agregados se encuentran formados principalmente por interacciones de tipo apilamiento π .

Con el uso de CHCl_3 como disolvente, duplicando la constante dieléctrica del medio, (Ver Apéndice) se puede observar de forma notoria la presencia de una zona isobéctica, la cual, es indicativa de la presencia de dos especies en la disolución, las cuales corresponden al primer

equilibrio ácido-base con el grupo hidroxilo presente en la estructura, formando la sal de piridinio del complejo Zn(Salfen) **1** (**Figura 16**).

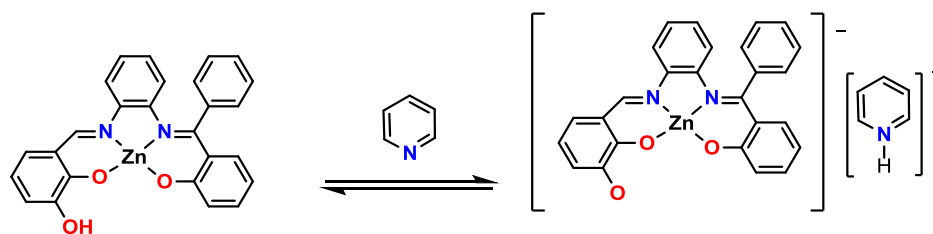


Figura 16. Primer equilibrio ácido-base presente durante el proceso de titulación, utilizando **Py** como agente titulante.

Dicha afirmación, se sustenta por el carácter ácido del grupo hidroxilo gracias a la estabilización electrónica en el anillo aromático que permite la desprotonación de la molécula en presencia de una base.

Es importante mencionar que, el cambio entre especies dado por la zona isobéptica con desplazamiento batocrómico (hacia el rojo) de 420-470 nm, es representativa de la presencia de interacciones de puentes de hidrógeno.³⁸

Se observa además, un efecto hipercrómico en el cual cambia el comportamiento de los máximos de la curva tras las adiciones sucesivas de **Py**, cambiando un máximo de absorción a 335 nm en la forma del autoensamblado nativo, a la formación de 2 máximos, manteniendo uno a ~300 nm y la presencia de uno nuevo a ~400 nm. Esto último puede indicar que el autoensamblado nativo sufre una ruptura la cual modifica la transferencia electrónica entre grupos funcionales, los cuales, absorben a diferentes longitudes de onda y que tras su inhibición por competencia antagónica, absorberán por sí mismos.

³⁸ Chang, X.; Zhang Y.; Weng, X.; Su, P.; Wu, W.; Mo, Y. Red-Shifting versus Blue-Shifting Hydrogen Bonds: Perspective from Ab Initio Valence Bond Theory. *The Journal of Physical Chemistry A*. **2016**, 120(17), 2749-2756.

El uso de acetona como disolvente, cuya constante dieléctrica es casi 10 veces mayor a la del tolueno y más de 4 veces mayor a la del CHCl_3 , presentó a lo largo del conjunto de espectros adquiridos una zona isobéctica de ~ 410 a 470 nm con desplazamiento batocrómico, por lo cual se observan de la misma forma la existencia de un equilibrio ácido base, así como la presencia de puentes de hidrógeno.

La ruptura de los autoensamblados viene a ser evidente en el intervalo de ~ 370 a 400 nm por el efecto hipercrómico observado. Es apreciable, que dicho efecto en la respuesta, es menos evidente que en los disolventes antes mencionados, además de que el comportamiento de los máximos es más constante que el observado para el cloroformo.

Finalmente, los estudios en DMSO, con una constante dieléctrica 20 veces mayor al tolueno, demostraron que en dicho disolvente no se encuentra formado ningún tipo de autoensamblado en su forma nativa, encontrándose el complejo en unidades discretas, por lo cual, no fueron apreciables efectos hipo o hipercrómicos después de la adición de **Py** y de su máximo característico (ver Apéndice). Por tanto, podemos afirmar que dada la amplitud de los 2 máximos a 320 y 400 nm, éstos corresponden solo a la absorción dada por los grupos funcionales del complejo $\text{Zn}(\text{Salfen})$ **2**, descartando la transferencia electrónica intermolecular dada la capacidad de inhibición de fuerzas intermoleculares por parte del DMSO.

Se puede sustentar, gracias a las curvas de titulación obtenidas al λ_{max} de los espectros descritos anteriormente (ver Figura 17), que la mayor estabilidad de los autoensamblados formados del complejos $\text{Zn}(\text{Salfen})$ **1** se da en cloroformo, un disolvente de constante dieléctrica intermedia el cual, debido a su naturaleza, puede favorecer tanto interacciones

$\pi-\pi$, como puente de hidrógeno, los cuales predominan en la fuerza de los autoensamblados dada la estructura molecular del complejo.

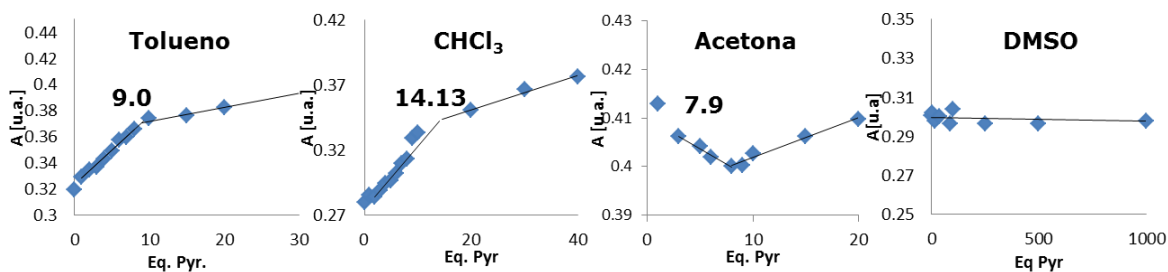


Figura 17. Curvas de titulación obtenidas a λ_{\max} para el sistema Zn(Salfen) **1:Py.**

Se puede proponer que, dada la posición del grupo hidroxilo, estas interacciones se dan prioritariamente de forma intermolecular, dada la influencia del centro metálico con respecto a la posición del grupo hidroxilo, por lo cual, no se observa una tendencia de la fortaleza con respecto a la constante dieléctrica del medio.

B. Uso de **BiPy** como agente titulante doble N-Donador

En el uso de tolueno como primer medio de disolución, no se presentan zonas isobásticas, por lo que la ruptura está solo mediada por interacciones N-Zn y efectos estéricos que impidan las interacciones $\pi-\pi$. Dicha ruptura, se sustenta a través del efecto hipercrómico creciente, mediante un evidente incremento y formación de un máximo a ~ 420 nm.

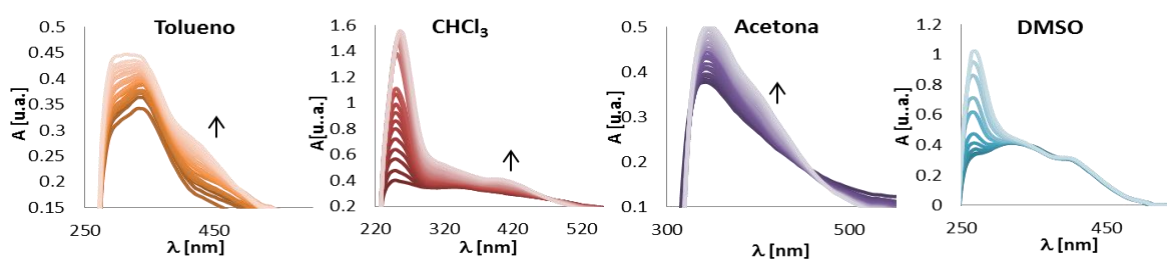


Figura 18. Espectros adquiridos de la acción de 1 a 1500 equivalentes de **BiPy** como agente titulante en cada disolvente seleccionado. Se señala la dirección de los cambios a través del proceso de titulación.

Al duplicar la constante dieléctrica del medio, con el uso de CHCl_3 como medio de disolución, es apreciable una zona isobástica considerablemente menos notoria en un intervalo más corto, de 455 a 485 nm, con desplazamiento batocrómico lo cual hace apreciable que, a diferencia del equilibrio formado con **Py** mostrado en la sección 4.3.1.1 apartado A, la formación de la sal de **BiPy** correspondiente no se encuentra favorecida. La presencia de solo una zona isobástica no es necesariamente representativa del número de especies en disolución, por lo cual, se puede tener un doble equilibrio con la sal y la sal doble de bipyridinio del complejo Zn(Salfen) **1** (ver **Figura 19**).

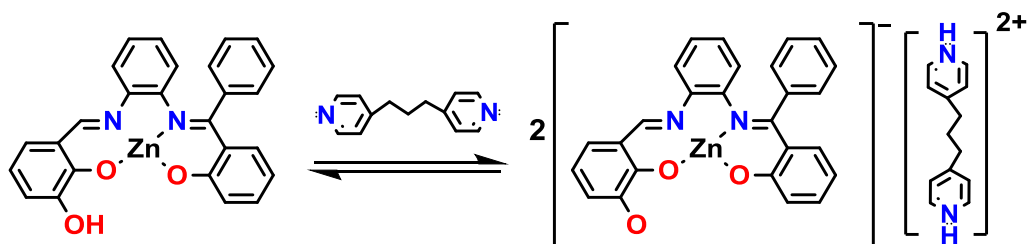


Figura 19. Equilibrios ácido-base propuestos para el uso de **BiPy** como agente titulante.

Al usar acetona, es evidente un efecto principalmente hipercrómico a 340 nm sin modificaciones al comportamiento de los máximos presentados, por lo cual, podría inferirse que se favoreció solo un tipo de ruptura entre los bloques constructores mediado por **BiPy**.

La amplitud de la zona isobéptica desde 440 hasta 480 nm con desplazamiento batocrómico, indica la presencia de los diferentes equilibrios ácido-base por lo cual, en este medio sí se puede dar uno o los dos equilibrios presentados en la figura **19**.

Al igual que para el uso de **Py**, la curva de disolución en DMSO, conserva su forma nativa, presentando los máximos a ~320 y 400 nm (ver Apéndice) y observando que la adición de **BiPy** no modifica la absorción de la muestra, siendo esta la correspondiente solo a las unidades discretas en disolución, esto mediado por la capacidad del disolvente de inhibición de fuerzas intermoleculares entre las moléculas de complejo.

Se puede observar que, al igual que con el uso de **Py** como agente titulante discutido en la sección anterior, la estabilidad del sistema se mantiene en un medio aprótico de constante dieléctrica intermedia (ver **Figura 20**) y que, el uso de **BiPy** no afecta el proceso de inhibición de autoensamblaje, a pesar de estar unido por un puente trimetilo, por lo

cual, el proceso de inhibición no se da solo por la interacción intermolecular, sino también por abstracción y afinidad N-Zn.

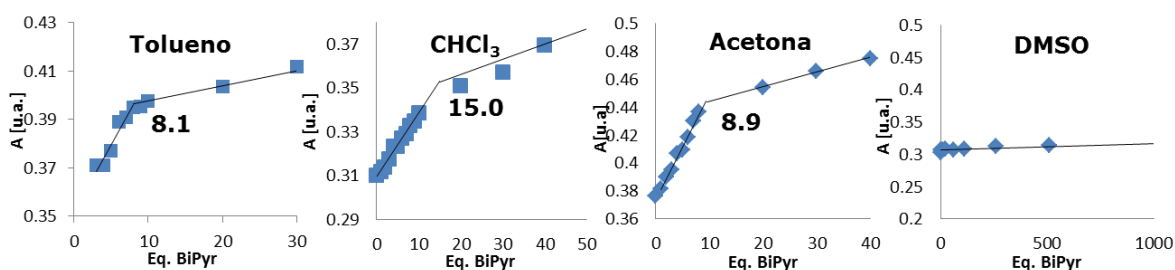


Figura 20. Curvas de titulación obtenidas de la titulación de complejo Zn(Salfen) **1** con **BiPy** como agente titulante.

4.3.1.2 Titulaciones espectrofotométricas competitivas del complejo Zn(Salfen) **2**

A. Uso de **Py** como agente titulante N-Donador

En el medio de menor polaridad (tolueno), puede observarse un comportamiento particular a ~ 350 nm. En este sentido, tras la adición de 200 equivalentes, se observa un efecto batocrómico constante, seguido de un efecto hipercrómico hasta el final de la adición, lo cual, podría representar el reordenamiento de los complejos a una forma más estable, seguido de la completa inhibición de autoensamblaje original hacia unidades discretas del mismo.

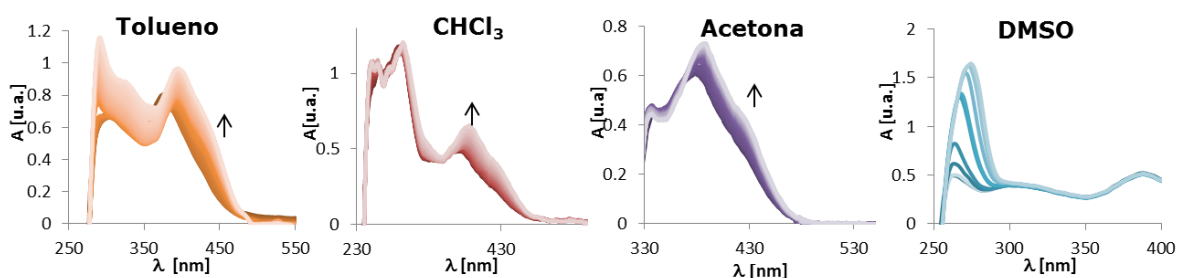


Figura 21. Espectros adquiridos de la adición de 1 a 1500 equivalentes de **Py** como agente titulante para los autoensamblados formados por el complejo Zn(Salfen) **2** en disolución. Se señala la dirección de los cambios a través del proceso de titulación.

Duplicando la constante dieléctrica del medio, usando CHCl_3 como disolvente, es notable el efecto hipercrómico generado solo a 380 nm, indicador de que las interacciones favorecidas por transferencias electrónicas de tipo $\pi-\pi^*$ no tuvieron ningún tipo de cambio dado su ambiente químico, por lo cual, se puede inferir que los autoensamblados se encuentran predominantemente dirigidos por interacciones de tipo Zn-O, y por puentes de hidrógeno, dado que el grupo hidroxilo se encuentra con mayor disponibilidad para formar puentes de hidrógeno intermoleculares.

Al aumentar la polaridad del medio es observable que en acetona, no se da el equilibrio ácido-base propuesto en apartados anteriores y esperado para este caso, a diferencia del complejo Zn(Salfen) **1**, por lo que solo se presenta una inhibición completa reflejada por un efecto hipercrómico con un máximo a 380 nm.

Esto podría deberse a que las uniones intermoleculares por puentes de hidrógeno no se inhiben ante la formación de la sal correspondiente, pero sí existe una inhibición del resto de las fuerzas intermoleculares.

El espectro de DMSO en el cual no se observan cambios en la absorbancia a lo largo de la curva muestra un máximo característico a 388 nm, lo cual nos permitiría usarlo como señal para la caracterización del compuesto y ser diferenciable del compuesto Zn (Salfen) **1**.

Se observa en las curvas en la **Figura 22** que existe una tendencia en la estabilidad de los autoensamblados al variar la constante dieléctrica del medio, un comportamiento no observable para el complejo Zn(Salfen) **1**, esto gracias a que el grupo hidroxilo se encuentra más alejado del centro metálico y no se encuentra influenciado por él, por lo cual, este se encuentra más expuesto para favorecer la formación de puentes de hidrógeno de largo alcance en medios de mayor polaridad

como la acetona, mientras que, los sistemas de autoensamblaje en tolueno, favorecidos principalmente por apilamientos π son más lábiles.

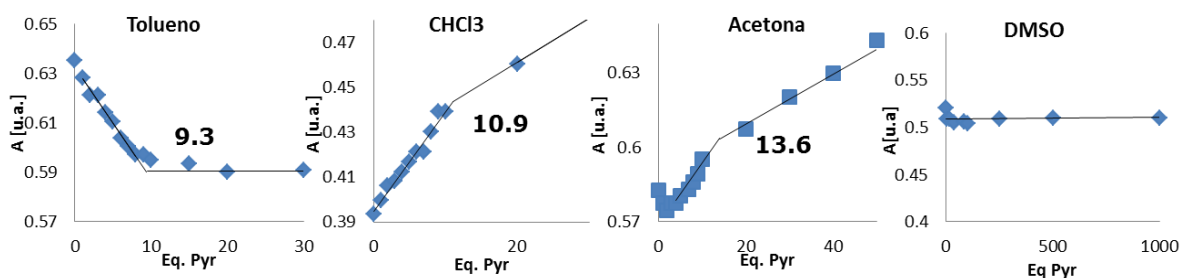


Figura 22. Curvas de titulación obtenidas para los diferentes sistemas Zn(Salfen) **2** con el uso de **Py** como agente titulante N-Donador.

B. Uso de **BiPy** como agente titulante doble N-Donador

Comenzado con el disolvente de menor polaridad, es apreciable la inhibición del total de las interacciones, en las que se presenta un primer equilibrio ácido base discutido con anterioridad (Sección 4.3.1.1 apartado B, **Figura 19**), seguido de la inhibición del sistema de autoensamblaje principalmente de interacciones Zn-O.

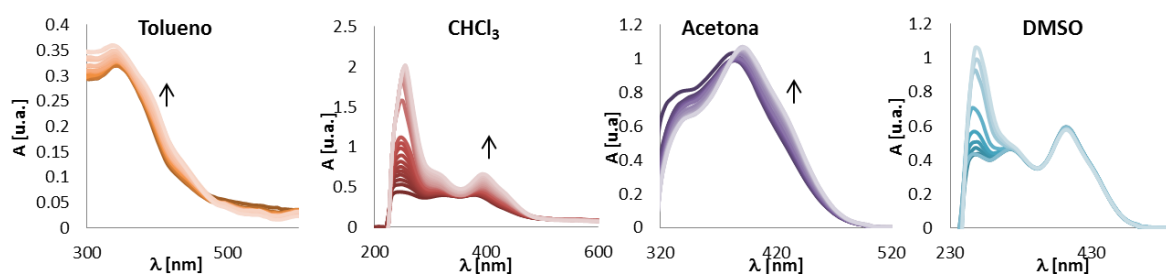


Figura 23. Espectros adquiridos de las titulaciones utilizando **BiPy** como agente titulante para el complejo Zn (Salfen) **2**.

Se observa un comportamiento clásico con desplazamiento batocrómico y efecto hiperocrómico con máximo a ~ 400 nm, con la presencia de un punto isobéptico indicador del equilibrio ácido-base, además de que la inhibición solo se encuentra mediada por uniones N-Zn.

En acetona, es solo visible un efecto hipercrómico a lo largo de todo el espectro, es decir, solo se observa la inhibición del autoensamblaje, por lo que no hay un proceso de desprotonación, y solo se dan inhibiciones mediadas por la ruptura N-Zn y estéricas.

Es por esto que, a lo largo de estos experimentos se puede decir que no existen el tipo de equilibrios para la formación de la "sal de di-salfen de dipiridinio" discutido en la sección 4.3.1.1 apartado B, debido a que estas interacciones no están favorecidas para este sistema, por lo cual solo hay inhibiciones competitivas sencillas mediadas por las interacciones N-Zn que presentan la misma efectividad por rupturas de tipo estérico.

Al igual que en los sistemas anteriores, en DMSO no existe ningún tipo de cambio.

Las curvas de titulación (ver **Figura 24.**) obedecen la misma tendencia de estabilidad al aumentar la constante dieléctrica del medio. Resumidamente, podemos observar que hay un aumento de casi el doble en el punto de equivalencia al duplicar la constante dieléctrica del medio en donde el peso de las interacciones tanto hidrofóbicas como hidrofílicas pueden favorecerse en igual medida y llegar por ejemplo, a una estabilidad máxima en acetona. En otras palabras, la acetona es el medio de mayor polaridad trabajado que nos permita alcanzar la mayor estabilidad para este sistema.

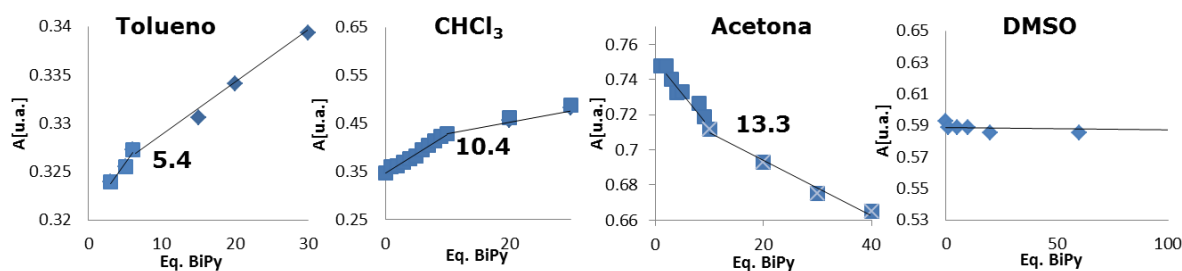


Figura 24. Curvas de titulación obtenidas para los diferentes sistemas Zn(Salfen) **2** con el uso de **BiPy** como agente titulante N-Donador.

4.3.2 Estudios estequiométricos mediante gráficos de Job

Fue seleccionado el complejo Zn(Salfen) **2** como anfitrión para los estudios estequiométricos en la formación de agregados multiméricos descritos a continuación, dado que:

- Mostró mayor consistencia en los resultados obtenidos de las titulaciones para **Py** y **BiPy** como agentes titulantes.
- No presentó problemas de disolución.
- Mostró la mayor estabilidad para los sistemas de autoensamblaje en los 3 disolventes seleccionados.

Para los experimentos discutidos en esta sección, se presentan solo los gráficos de Job obtenidos a una λ conveniente para cada disolvente, ya que como se observó en las secciones anteriores, el ambiente químico y de interacción para cada sistema no permite el seguimiento a una sola λ para todos los sistemas.

Para todos los casos, se graficó la respuesta normalizada de la absorbancia, para permitir hacer una comparación adecuada de los puntos de inflexión obtenidos en cada sistema.

Los espectros de cada huésped seleccionado se presentan en la sección de Apéndice, en los cuales se descartaron los máximos de absorbancia

para cada uno de los componentes de nuestro nuevo sistema de interacción observado.

4.3.2.1 Estudio estequiométrico con **BiPy** como huésped

Se comenzó analizando el comportamiento del sistema utilizando **BiPy** como huésped, dado que demostró una capacidad de interacción consistente en las titulaciones competitivas (Sección 4.3.1.2.2).

Se puede observar que para los 3 disolventes seleccionados, se observan 2 puntos de inflexión a 0.3 y 0.7 χ_{BiPy} , que corresponde a una interacción en proporciones 1:2 y 3:2 **BiPy**:Zn(Salfen)**2** o algún múltiplo de estas lo cual, puede ser indicativo de la presencia de dos especies estables en disolución en equilibrio dinámico (Ver **Figura 25.**)

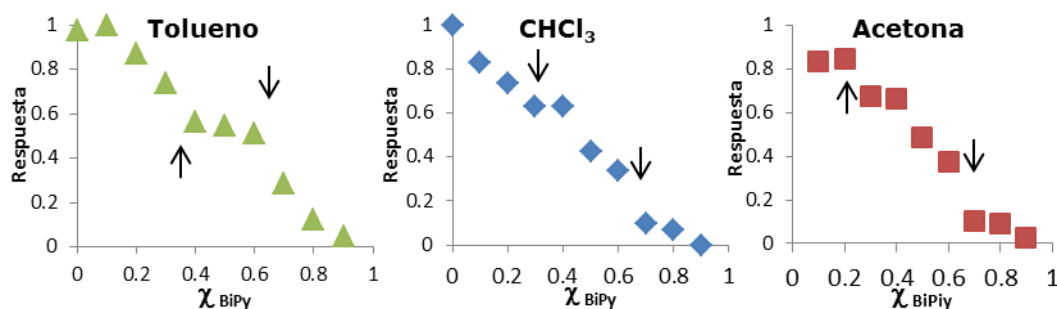


Figura 25. Gráficos de Job obtenidos de la interacción de **BiPy** con el complejo Zn(Salfen) **2**. Se señala para cada caso, los puntos de inflexión considerados para proponer los sistemas de interacción.

Dado que las relaciones se respetan en todos los casos, es posible que las interacciones que forman estos agregados multiméricos sean formados por la serie de interacciones supramoleculares que permite la molécula. En este sentido, predominarían las interacciones de tipo π - π y puentes de hidrógeno dada la naturaleza aromática de los anillos piridínicos. Así mismo, se favorecerían las interacciones N-Zn, que permiten la formación de autoensamblados flexibles gracias al puente trimetilo presente en el huésped (**Figura 26**).

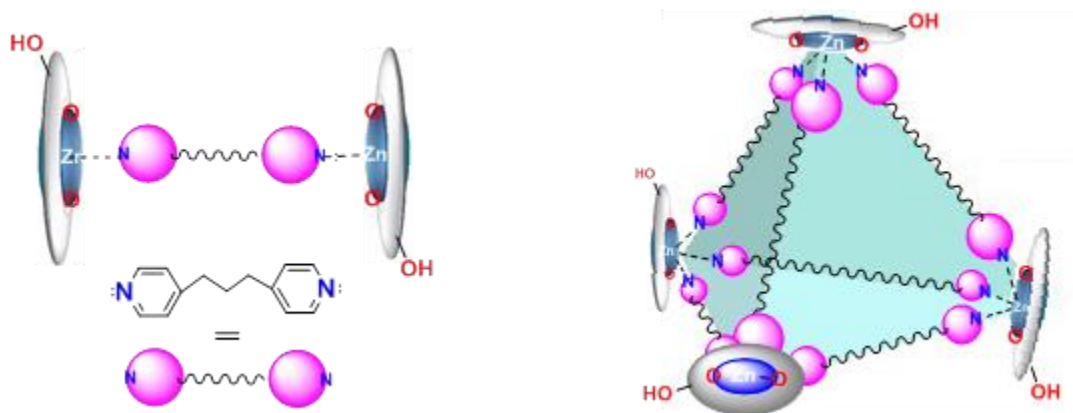


Figura 26. Propuesta de autoensamblaje para el sistema en equilibrio dinámico para una interacción de tipo 1:2 y 6:4 en disolución.

4.3.2.2 Estudio estequiométrico con **DiPy** como huésped

El estudio con **DiPy** (como huésped dipiridínico sin un puente metálico), presentó sistemas de interacciones en proporciones 1:2, sistemas de interacción sencillos, en los que 2 moléculas del complejo Zn(Salfen) **2** interactuará mediante un puente sencillo mediante interacciones N-Zn.

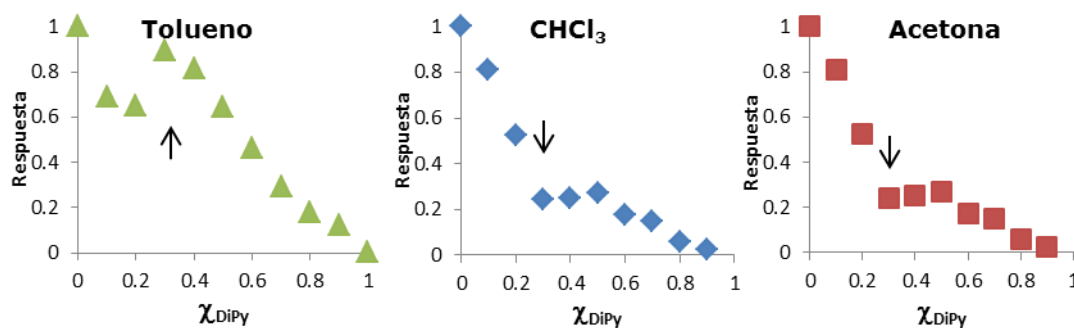


Figura 27. Gráficos de Job obtenidos de la interacción de **DiPy** con el complejo Zn(Salfen) **2** para los 3 disolventes seleccionados. Se señala para cada caso, los puntos de inflexión considerados para proponer los sistemas de interacción.

Dichos sistemas de interacciones son estables estructuralmente independientemente del medio de disolución en el que se encuentren, por lo cual, la capacidad de generar ensamblados multiméricos rígidos

de alta estabilidad abre la posibilidad de hacer uso de ellos en sistemas de reconocimiento, o plataformas de construcción dirigida de gran tamaño dada la capacidad de sustituir el grupo hidroxilo en el anfitrión.

4.3.2.3 Estudio estequiométrico con **NicAm** como huésped

Para este caso, se seleccionó nicotinamida como un primer acercamiento del sistema de construcción multimérico y de interacción con un huésped biológicamente relevante, ya que la **NicAm** se encuentra ampliamente presente en sistemas biológicos de forma estructural. Igualmente, se eligió dicho compuesto bajo la premisa de que, por los grupos que lo conforman, se puede permitir la formación de dos tipos de interacción. Por un lado, una de las interacciones ocurriría por el anillo piridínico y por el otro, gracias a la amida sustituida en la posición 3, que le permite formar interacciones Zn-amida.

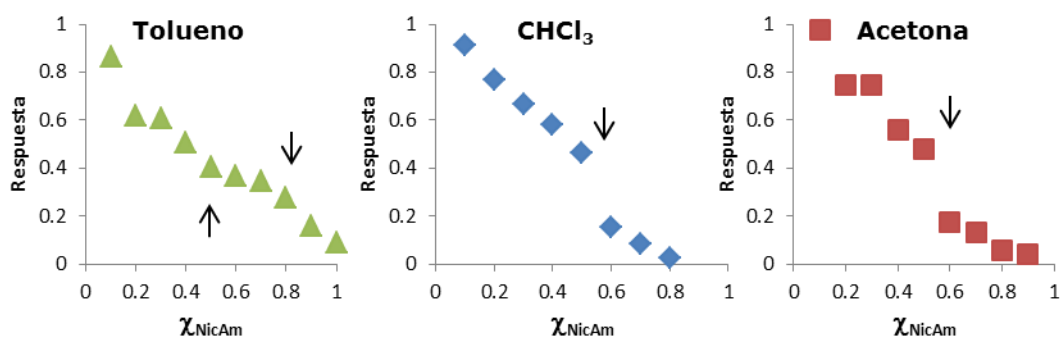


Figura 28. Gráficos de Job obtenidos de la interacción de **NicAm** con el complejo Zn(Salfen) **2** para 3 disolventes seleccionados. Se señala para cada caso, los puntos de inflexión considerados para proponer sistemas de interacción.

Se observó en las series de los gráficos de Job (ver **Figura 28**), interacciones que varían con respecto a la polaridad del medio, teniendo así, equilibrios dinámicos en proporciones 1:2 y 6:4 discutidos con anterioridad, en los que su estabilidad sea atribuible a estabilización por interacciones $\pi-\pi$, ya que estos no se presentan al aumentar la

constante dieléctrica del medio, y a que a polaridad media y mayor, encontramos interacciones en un punto de inflexión a 0.6 aproximadamente. Esto puede deberse a la multiplicidad de autoensamblados en los que interacciones a proporciones cercanas a 1:1, debido a la voluminosidad de los complejos, probablemente no todas las interacciones sean mediadas por uniones N-Zn, sino que involucre interacciones como pueden ser puentes de hidrógeno.

4.3.2.4 Estudio estequiométrico con **AcNic** como huésped

Al igual que **NicAm**, **AcNic** representaría una molécula de alto interés biológico a nivel estructural. Además, dicha molécula puede aportar flexibilidad al sistema, mientras que su rol como huésped vitamínico podría utilizarse en eventos de reconocimiento, por lo cual, se realizaron las gráficas de Job correspondientes.

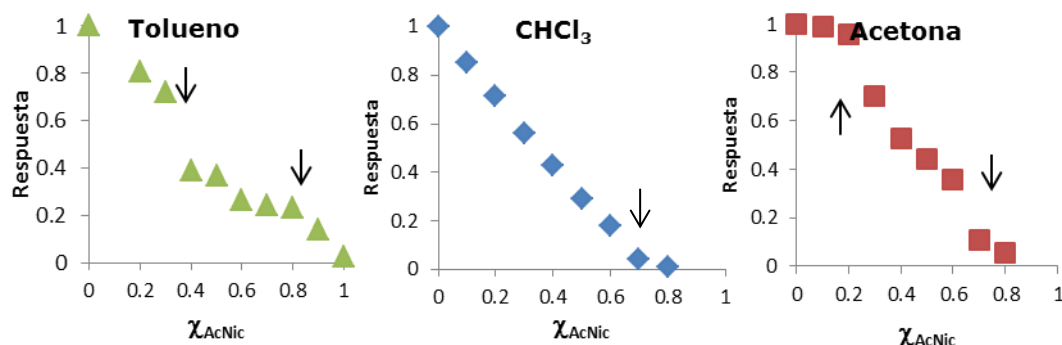


Figura 29. Gráficos de Job obtenidos de la interacción de **AcNic** con el complejo Zn(Salfen) **2** para 3 disolventes seleccionados. Se señala para cada caso, los puntos de inflexión considerados para proponer los sistemas de interacción.

Es notable la constancia que existe en la interacción con sistemas en equilibrio con el uso de tolueno como medio de disolución, mostrando interacciones de proporción 2:3 y 4:1 que, por el impedimento estérico, es posible que se formen autoensamblados con múltiplos de las moléculas en dicha proporción, obteniendo así la formación de

equilibrios multiméricos que nos permitan proponer diferentes medios de interacción.

Para el sistema en CHCl_3 se puede observar un agregado de mucho mayor estabilidad dada la forma del punto de inflexión en la cual, predomina la interacción a una fracción molar de 0.7 de **AcNic**, lo cual representa la interacción en proporción 6:4. Esto último puede ser de ayuda al proponer autoensamblados mediados por el grupo carboxilo, que es quien permitiría en principio interacciones de mayor alcance, favorecidos probablemente por interacciones de puentes de hidrógeno.

Finalmente, en acetona se presenta un equilibrio de interacción a proporciones a 0.3 y 0.7 en fracción molar lo cual, demuestra la flexibilidad del sistema en un medio de mayor polaridad como la acetona.

4.4 Estudios estequiométricos mediante gráficos de Job en ^1H RMN

Se realizaron estudios de interacción a una concentración 100 veces mayor por ^1H RMN, preparando 7 tubos a diferentes fracciones molares de complejo Zn (Salfen) **2: BiPy**. Tras lo anterior, se graficó la $\Delta\delta$ contra la fracción molar obtenida, debido a que, gracias al desplazamiento de la imina, esta señal puede ser un testigo claro del ambiente, influenciada por las diferentes interacciones intermoleculares.

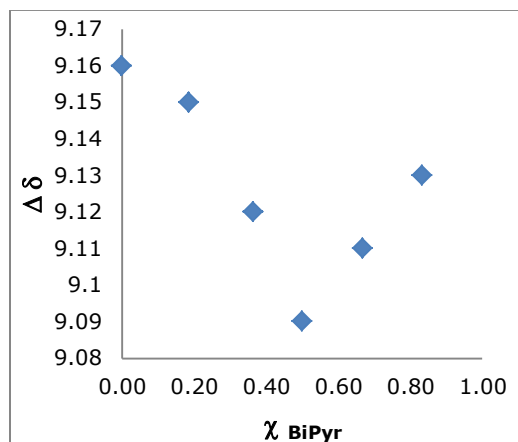


Figura 30. Gráfico de Job obtenido mediante ^1H RMN (Acetona- d_6) mediante el desplazamiento de la señal correspondiente a la amina.

Se observó así en el gráfico de Job (ver **Figura 30**), una interacción a proporción 1:1 con el uso de **BiPy**, con lo cual se puede proponer que la flexibilidad del sistema se encuentra influenciada por la concentración.

4.5 Estudios por microscopía óptica en la microescala.

Dado el comportamiento en los experimentos anteriormente descritos, se realizaron los estudios para observar la morfología de los sistemas estudiados, depositándolos sobre un cubreobjetos de vidrio y observando mediante microscopía óptica. Adicionalmente, se realizaron los estudios morfológicos a diferentes proporciones en acetona, para asegurar la disolución total del medio, favorecer la formación de las diversas estructuras con el medio y evitar la presencia de partículas de mayor tamaño que evitaran el proceso de interacción.

4.5.1 Estudio de interacciones 1:1 complejo Zn(Salfen) $_2$: BiPy en la microescala

Los estudios en microscopía óptica muestran autoensamblados vesiculares de dimensiones constantes (ver **Figura 31**). Dada la inhibición de la estructura original, se puede proponer, un reordenamiento micelar de los complejos orientando los anillo piridínicos

al interior de las vesículas, al ser la parte más hidrofóbica, mientras que el complejo Zn(Salfen) **2** dado su carácter anfipático pueden alinearse exponiéndose a la fase continua.

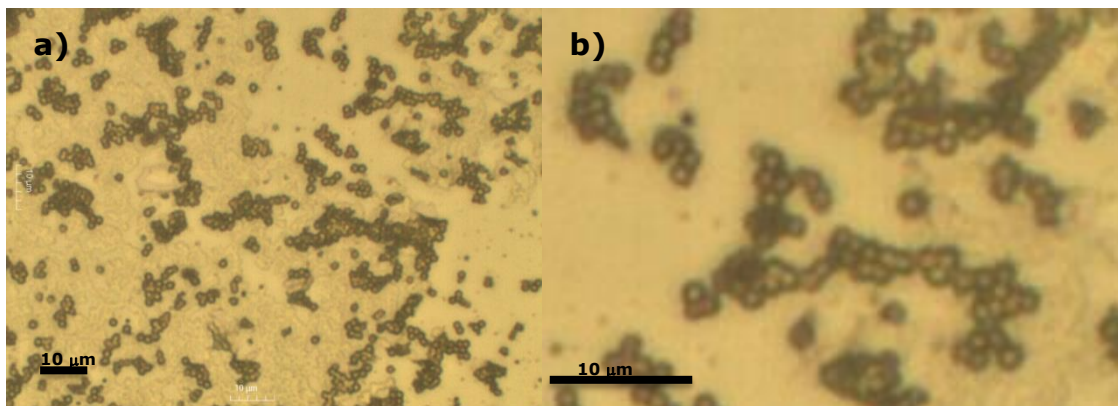


Figura 31. a) Micrografía obtenida para observar una disolución 1:1 de la mezcla **BiPy**, Complejo Zn(Salfen)**2** en acetona. b) Acercamiento de los agregados vesiculares.

Dada la alta densidad de materia que delimita las vesículas y el hecho de que a concentraciones $\sim 10^{-3}$ M se favorezcan interacciones 1:1, se puede proponer la formación de bicapas formadas por unidades Zn(Salfen): **BiPy** que emulen membranas celulares.

Se pueden observar adicionalmente, agregados multivesiculares de gran complejidad, que derivan en la fusión de las vesículas en ciertas regiones y el solapamiento a varios planos, formando zonas de alta densidad de materia que no permite el paso de luz a través de la misma. Esto podría ser debido a que dada la posible orientación de los complejos en las vesículas, se favorezcan interacciones intervesiculares por puentes de hidrógeno o $\pi-\pi$ orientados por la planaridad de la molécula y los anillos aromáticos en su estructura.

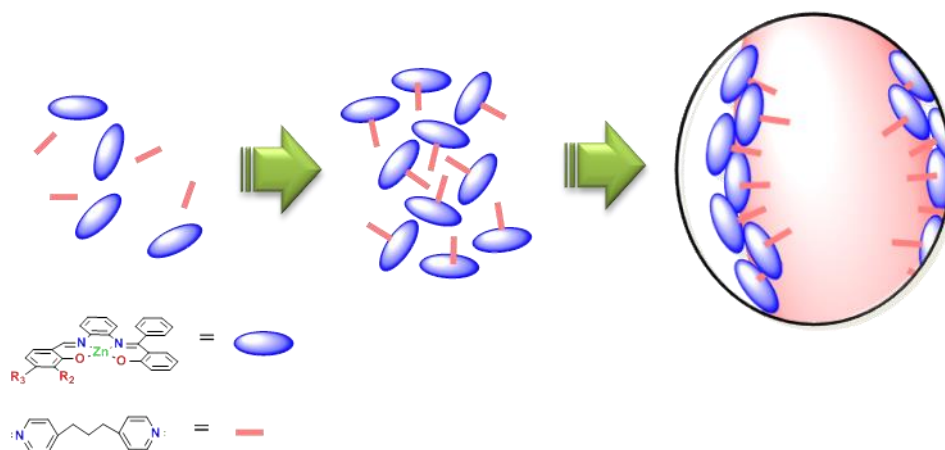


Figura 32. Propuesta de disposición de los autoensamblados en disolución en proporción 1:1 complejo Zn(Salfen)₂: BiPy.

4.5.2 Estudio de interacciones 2:3 complejo 2: BiPy en la microescala

De las micrografías obtenidas se puede observar, (**Figura 33. (a)**), una distribución irregular de tamaños variables, de agregados con capacidad de formar desde pequeñas redes multidireccionales cubriendo pequeñas superficies hasta pequeños conjuntos apenas distinguibles de forma aislada.

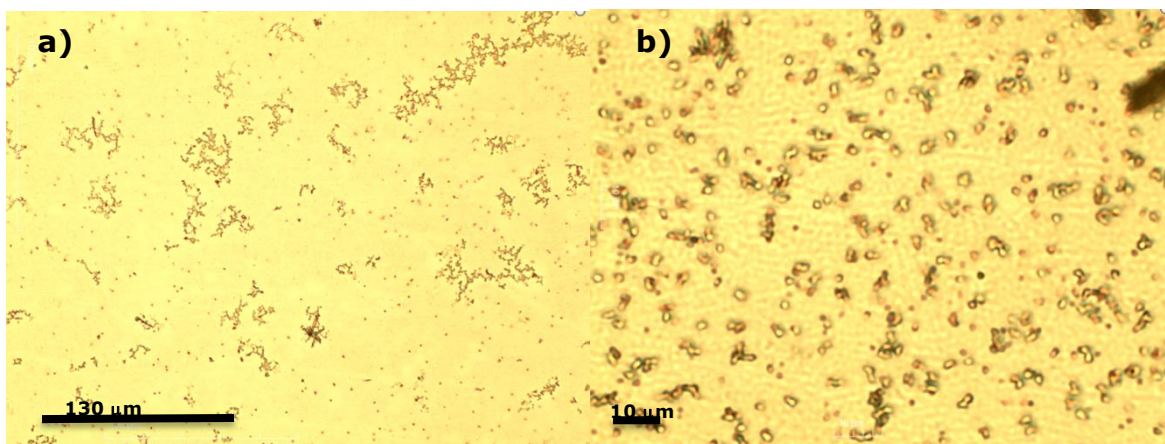


Figura 33. Micrografías obtenidas de la mezcla complejo Zn(Salfen)₂: BiPy en proporción 2:3 en acetona.

Un acercamiento (**Figura 33. (b)**), muestra aparentes vesículas irregulares limitadas por áreas de materia poco densas en comparación con las obtenidas previamente para la proporción 1:1.

Dado el comportamiento de ambas micrografías se puede recalcar que la formación vesicular de las estructuras está mediada por la proporción manejada de concentración y proporción anfitrión-huésped, obteniendo así su formación estructural más estable dada la direccionalidad estructural a concentraciones $\sim 10^{-3}$ M.

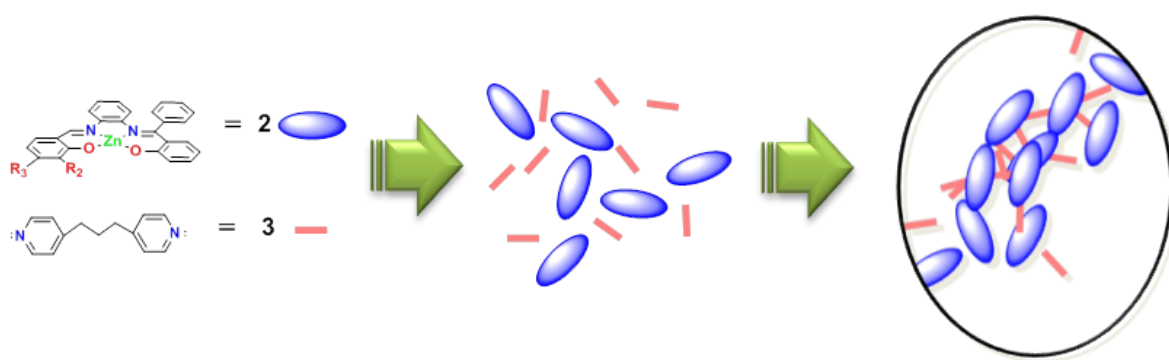


Figura 34. Propuesta de orientación de los autoensamblados en disolución en proporción 2:3 complejo Zn(Salfen)**2**: **BiPy**.

4.6 Estudios por microscopia electrónica de transmisión en la nanoescala: Estudio de interacción 2:3 complejo Zn(Salfen)2: BiPy

Los estudios por microscopia electrónica de transmisión, se realizaron en mezclas 2:3 a concentraciones del orden de $\sim 10^{-5}$ M. Dicha proporción mostró mayor versatilidad y un comportamiento constante dados los gráficos de Job utilizando **BiPy** como huésped discutido en la sección 4.3.2.1.

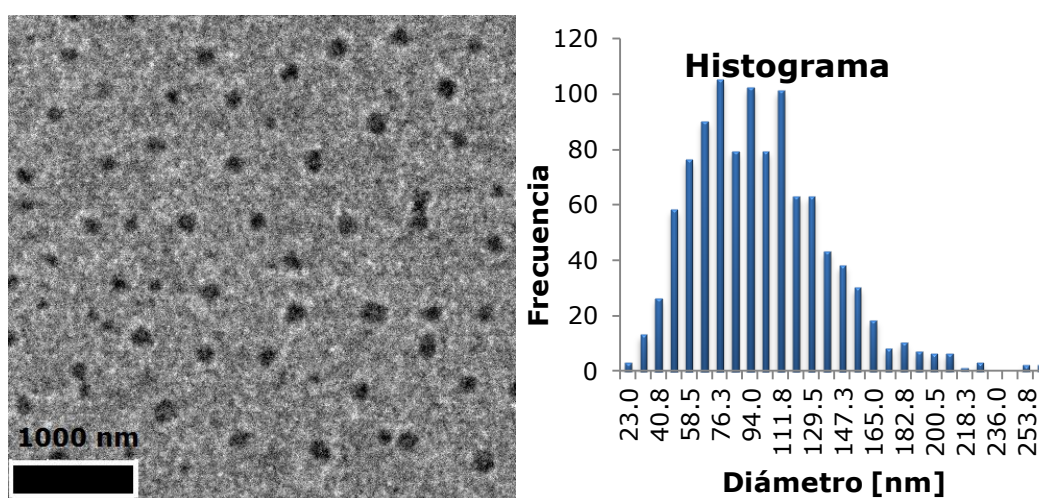


Figura 34. Resultados de evaluación por TEM de la muestra en proporción complejo Zn(Salfen)2: **BiPy**.

Las micrográficas muestran una inhibición de autoensamblaje, dirigida hacia la formación de agregados de tamaño homogéneo (ver **Figura 34**). y Estos agregados mostraron una distribución normal con un promedio de diámetro de 95 nm, desviación estándar de 4 nm (N=1035) y distribuidos a lo largo de la muestra de forma homogénea.

Un acercamiento a los agregados vesiculares formados (ver **Figura 35**) muestran la formación de autoensamblados con nucleaciones de alta densidad de materia, rodeados por una fase de materia constante con bordes no definidos, pero que respetan las dimensiones de los

autoensamblados formados. Puede observarse gracias a esto, que la conformación de los autoensamblados a estas proporciones cambia al disminuir la concentración ~ 100 veces con respecto a las contrapartes analizadas mediante microscopía óptica.

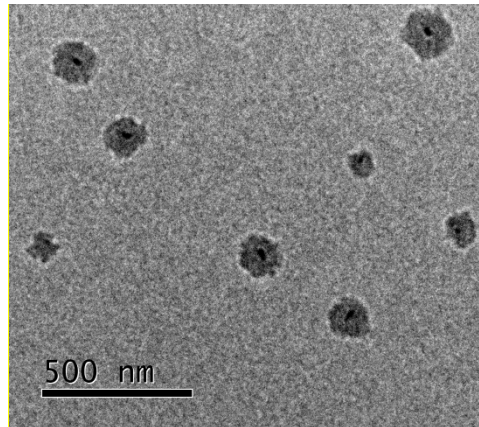


Figura 35. Acercamiento a los agregados formados en la nanoescala.

De acuerdo con los resultados observados por las gráficas de Job a esas mismas condiciones y dado que se presentan 2 puntos isobéuticos, estos pueden claramente corresponder uno, al punto de nucleación, donde se observa mayor densidad de materia, en el cual, es probable que se encuentren interacciones 6:4, las cuales, al ser más rígidas, dada la conformación cerrada, se encuentran en esta zona. Por otra parte, las interacciones a proporciones 1:2, le brindan al sistema una conformación más abierta con posibilidades de distribuirse de forma más uniforme en monocapas que rodeen los puntos de nucleación.

4.7 Acercamiento sintético para la obtención de fosfinito **3** derivado del complejo Zn(Salfen) **2**

Dada la susceptibilidad a la oxidación de los compuestos de P^{III}, la síntesis A y B se llevaron a cabo en atmósfera inerte, utilizando Et₃N para la desprotonación de grupo hidroxilo en la molécula, seguido del uso de PPh₂Cl para la adición del grupo -PPh₂.

Las variaciones en el procedimiento se dieron principalmente en el método de purificación, donde dada la baja solubilidad del producto, este se podría haber quedado retenido en su mayoría en la alúmina básica en el caso de la metodología A, por lo cual, se propuso el lavado de la mezcla de reacción por decantación con el uso de CHCl₃ anhidro con la finalidad de retirar las sales de amonio correspondientes.

El espectro de ¹H RMN (ver **Figura 36**) confirma la presencia de 2 especies en la disolución resultante, en la que se encuentra aún complejo Zn(Salfen) **2** y el fosfinito **3** esperado en proporción 1:0.3, donde se puede observar además, el desplazamiento del protón de la imina correspondiente al fosfinito **3** debido a la influencia electrónica de los anillos aromáticos.

El espectro de ³¹P RMN (ver **Figura 36**) confirma la presencia de una especie fosforilada, con inusual patrón de señales correspondiente a una especie de P^{III} pero, poco predecible debido al ambiente químico de la molécula. Sin embargo, es descartable la presencia de sales de trietilamonio como subproducto de la reacción y Ph₂PCl de materia prima, por lo cual, se puede afirmar que las condiciones de obtención son viables, el proceso de purificación es el adecuado dada la naturaleza del complejo y se procederá a futuro a trabajar en el aumento de la conversión.

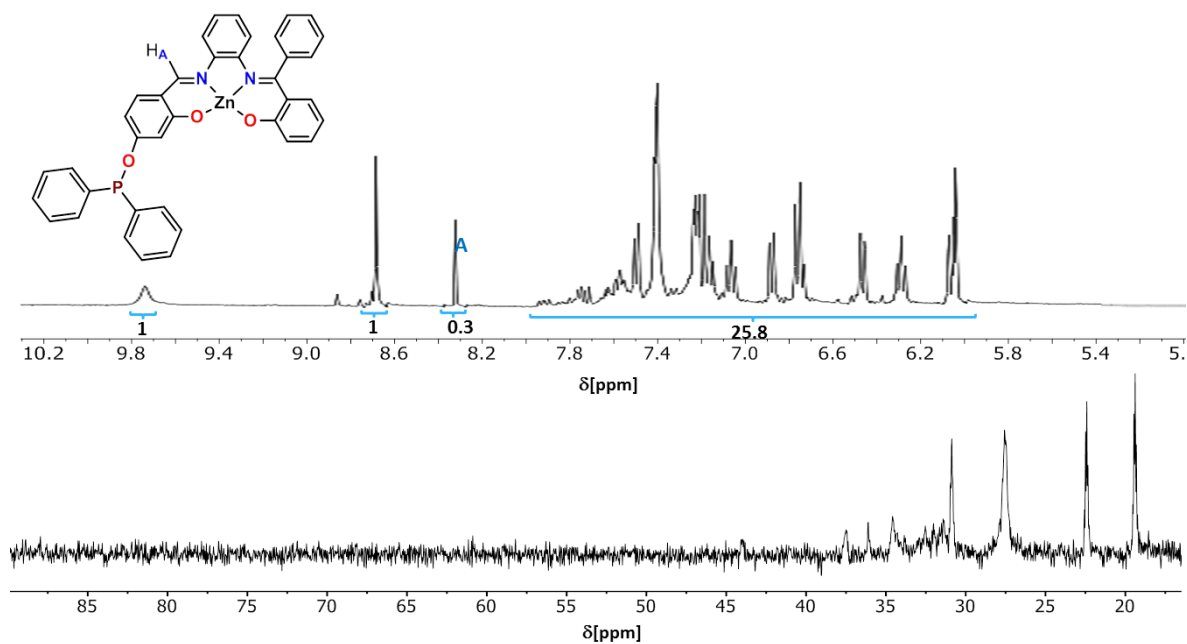


Figura 36. a) ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D_6), señalando como A protón de la imina correspondiente al fosfinito **3** y la integración para 25 protones aromáticos correspondientes a una proporción 1:0.3 Zn(Salfen) **2**: fosfinito **3**. b) ^{31}P RMN (400 MHz, DMSO-D_6) señales correspondientes al fosfinito **3**.

5. Conclusiones

- Se realizó la síntesis de los complejos Zn(Salfen) **1** y **2** comprobando su identidad por ^1H RMN.
- Las titulaciones revelaron diferentes conformaciones de los autoensamblados en disolución dada su inhibición por competencia antagónica.
- El complejo Zn(Salfen) **1** mostró una mayor fortaleza en un medio aprótico de polaridad media.
- Se encontró una relación de fortaleza para el complejo Zn(Salfen) **2** dependiente de la polaridad del medio.
- Se observaron equilibrios ácido-base al iniciar la inhibición de los autoensamblados durante el uso de agentes titulantes.
- Se siguieron los procesos de inhibición de interacciones de tipo puente de hidrógeno, M-O y $\pi-\pi$ favorecidas en los autoensamblados dado el medio de disolución.
- Los autoensamblados al estar mediados por puentes de hidrógeno, presentan una mayor fortaleza que aquellos descritos en la literatura.
- El uso de un agente N-donador obedece el mismo comportamiento al respetar la tendencia como agente inhibidor de los autoensamblados por competencia antagónica.
- Se demostró la versatilidad de los sistemas Zn(Salfen) para la formación de autoensamblados multiméricos con diversos huéspedes, mediante procesos de inhibición por competencia agónica.
- Se encontraron relaciones estequiométricas en proporciones 6:4 y 1:2 para un huésped flexible (**BiPy**), que nos permiten proponer equilibrios dinámicos en disolución originados por inhibición competitiva agónica.

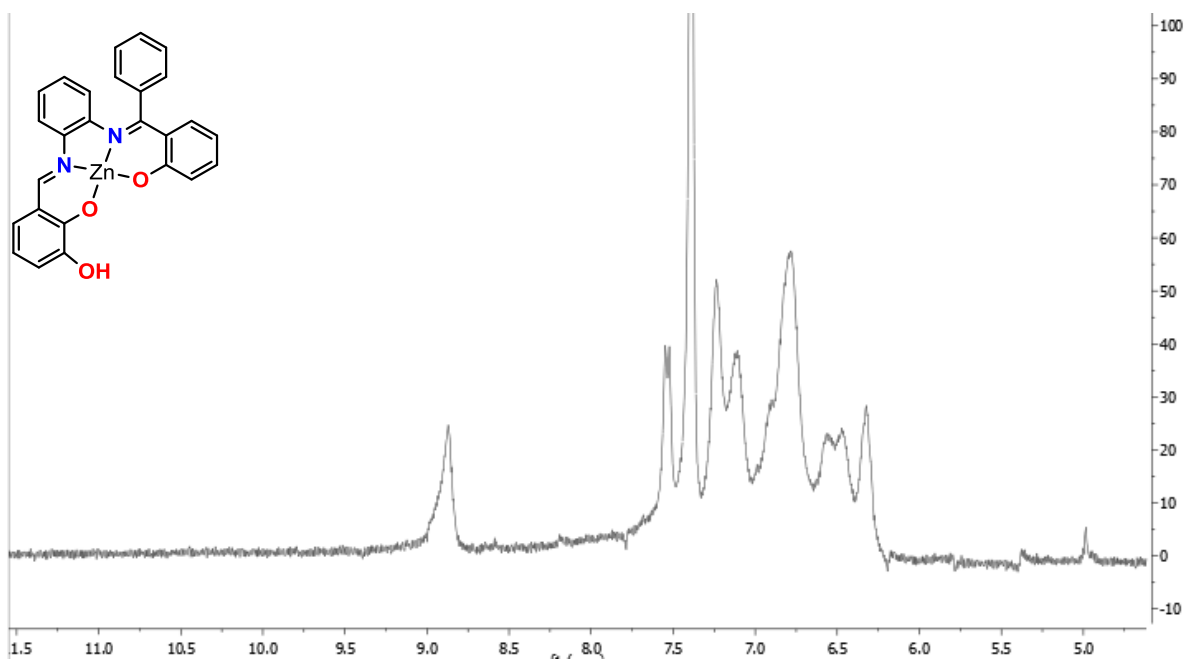
- Para huéspedes rígidos (**DiPy**) se encontró una estequiometría constante independiente de la polaridad del medio.
- El uso de huéspedes estructuralmente relevantes a nivel biológico demuestra la versatilidad del sistema para la formación de autoensamblados con la capacidad de mostrar equilibrios dinámicos.
- Se demostró que la formación de especies multiméricas forman autoensamblados morfológicamente diferentes de acuerdo a las proporciones anfitrión:huésped encontradas.
- Morfológicamente se estudiaron las relaciones más estables para el sistema Zn(Salfen) **2:BiPy** en acetona que respaldan las relaciones estequiometrias encontradas en los gráficos de Job tanto en la micro como la nanoescala.
- Estudios preliminares, para la obtención del fosfinito **3**, permitieron establecer la metodologías para la optimización sintética de compuestos tipo Zn(Salfen) fosforados.

II. Apéndice

a. Espectros de ^1H RMN

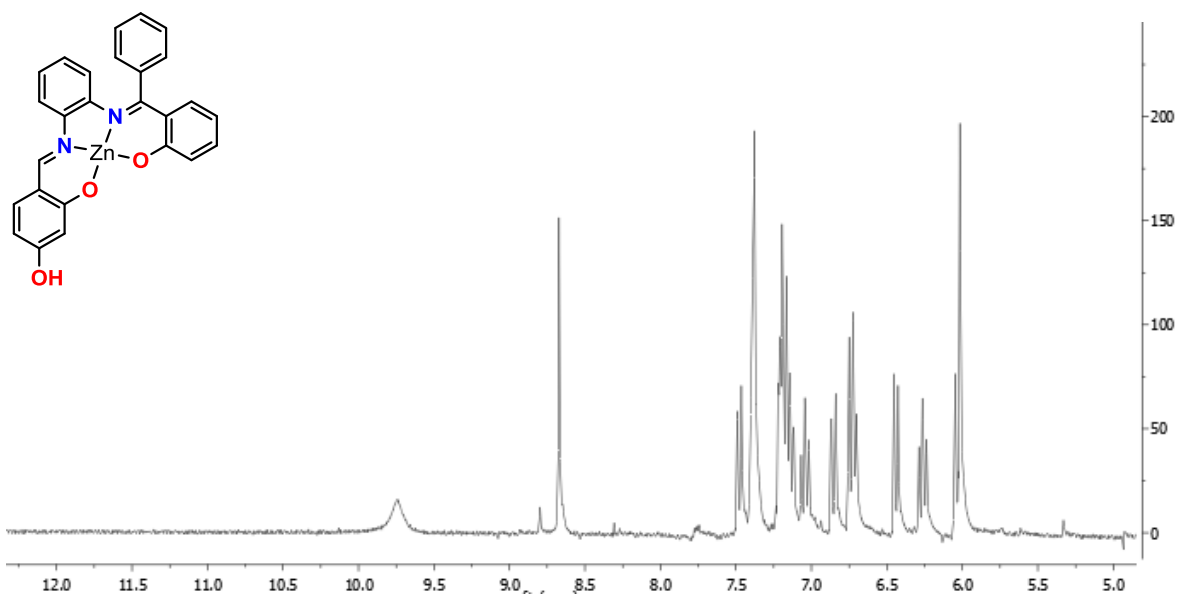
Complejo Zn(Salfen) **2**

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6)



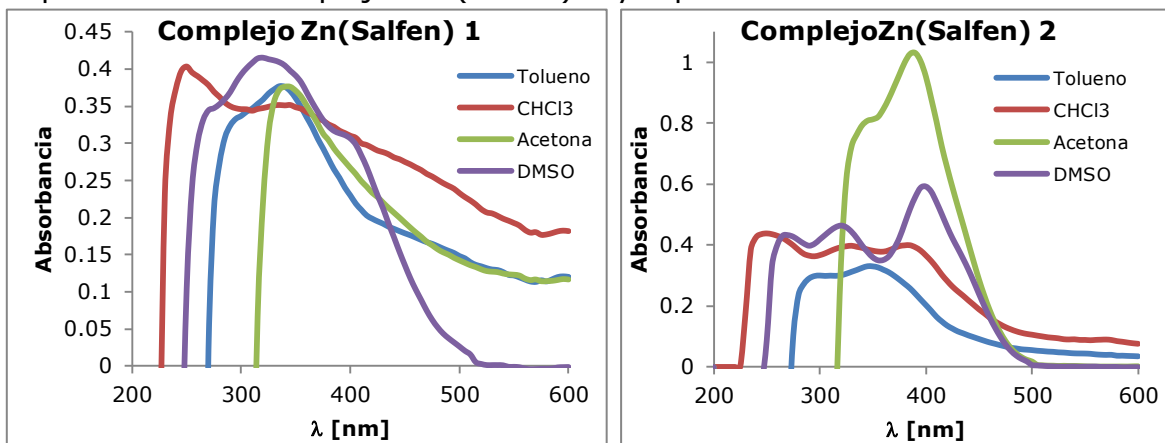
Complejo Zn(Salfen) **2**

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6)

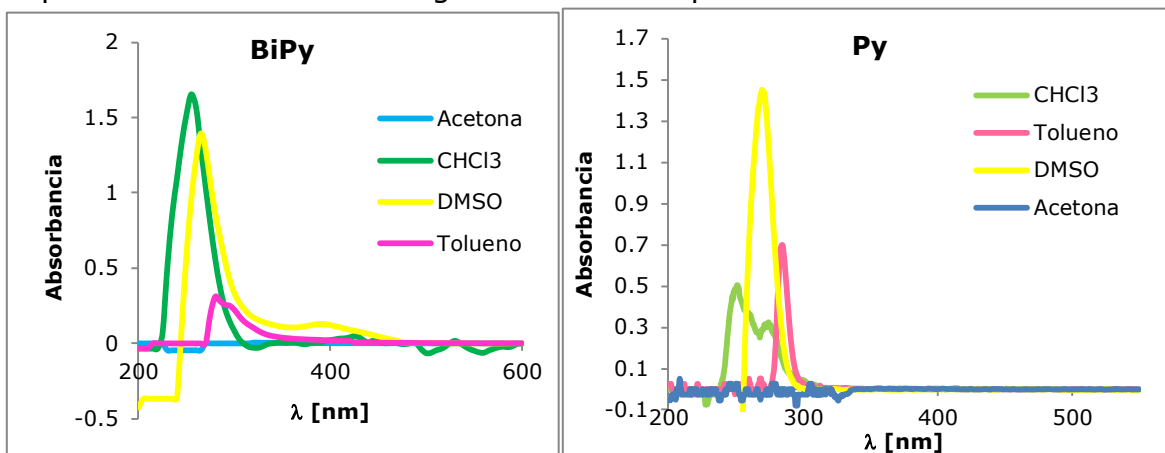


b. Espectros de espectroscopia UV-Vis

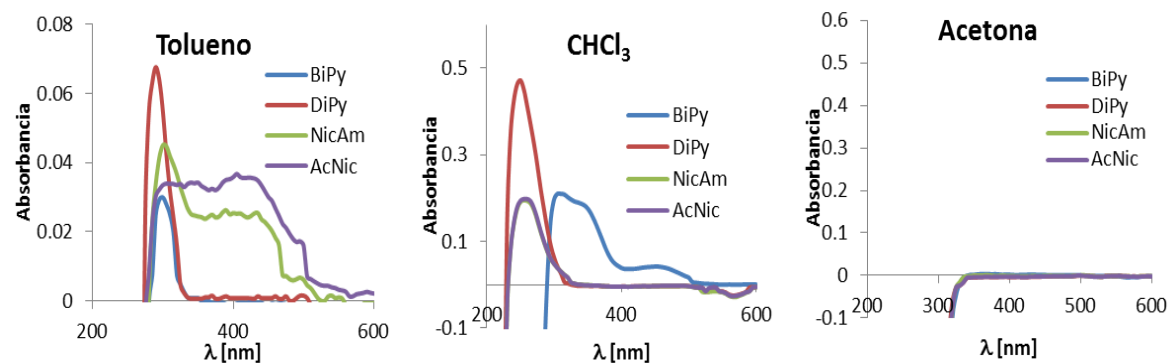
Espectros de los complejos Zn(Salfen) **1** y **2** para los disolventes utilizados



Espectros de los diferentes agentes titulantes para los disolventes utilizados



Espectros de los diferentes huéspedes utilizados para los estudios estequiométricos

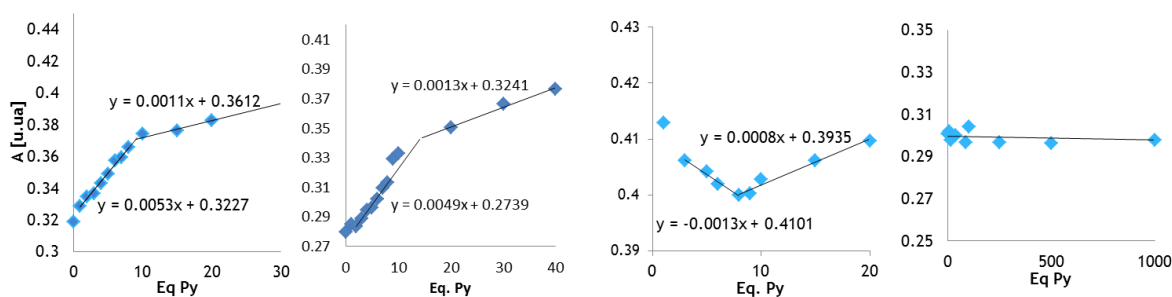


c. Tabla de los valores de las constantes dieléctricas de los disolventes utilizados en los estudios espectrofotométricos

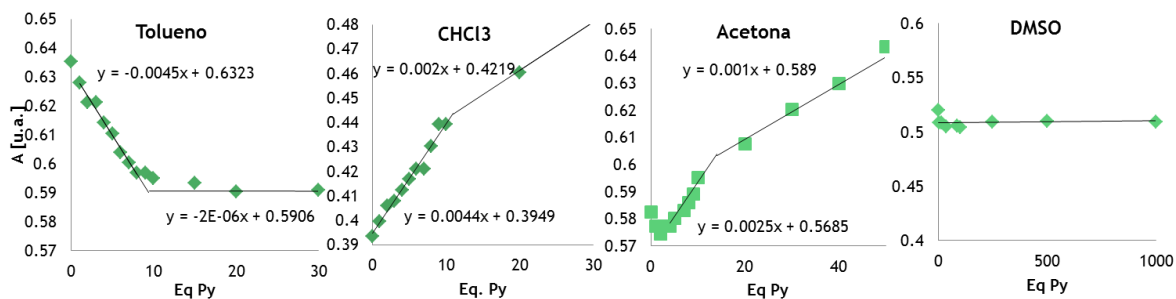
Disolvente	Constante dieléctrica (u.e.s.)
Tolueno	2.4
CHCl ₃	4.8
Acetona	21
DMSO	49

d. Curvas de titulación

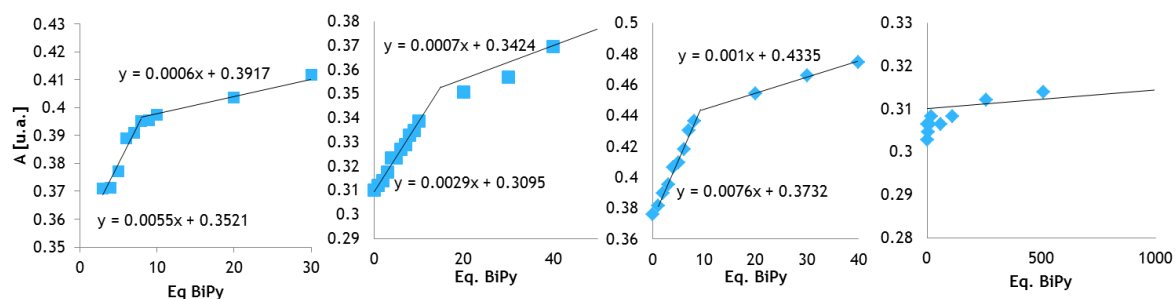
Curvas de titulación complejo Zn(Salfen) 1: Py



Curvas de titulación complejo Zn(Salfen) 1: BiPy



Curvas de titulación complejo Zn(Salfen) 2: Py



Curvas de titulación complejo Zn(Salfen) 2: BiPy

