

2. ANTECEDENTES

La química supramolecular por definición es la química que estudia las interacciones no covalentes. Al respecto, uno de sus principales objetivos es estudiar la forma en que se asocian y organizan las moléculas a través de dichas interacciones.

2.1. Interacciones no Covalentes

Las interacciones no covalentes fueron reconocidas por primera vez por van der Waals en el siglo XIX. Estas interacciones son considerablemente más débiles que los enlaces covalentes (1 ó 2 órdenes de magnitud). Su papel en la naturaleza ha sido ampliamente estudiado durante las últimas décadas. Desempeñan una función muy importante en las áreas de la química, la física y la biología, en procesos tales como la estructura de los líquidos, los fenómenos de solvatación, la estructura de bio-macromoléculas y el reconocimiento molecular, entre otros [Müller-Dethlefs y Hobza, 2000].

Aún y cuando todas las interacciones no covalentes tienen el mismo origen fundamental (electrostático y mecánico cuántico), éstas han sido clasificadas en varios tipos: electrostáticas, fuerzas de van der Waals, puente de hidrógeno, hidrofóbicas, π - π , entre otras. Para comprender mejor la naturaleza de tales interacciones a partir de este punto se tratarán los aspectos más relevantes de ellas y la importancia que tienen en el estudio de los sistemas supramoleculares.

2.1.1. Interacciones Electroestáticas

Dentro de las interacciones no covalentes, las de mayor fuerza e importancia son las interacciones electroestáticas. La interacción electrostática entre dos moléculas se calcula como la suma de las interacciones entre los pares de cargas puntuales usando la ley de Coulomb:

$$V = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad \text{Ec. 1}$$

Donde:

N_A y N_B son las cargas puntuales de las moléculas (A y B)

q_i y q_j son las cargas de los átomos de cada molécula

ϵ_0 es la constante de permitividad eléctrica en el vacío

r_{ij} es la distancia entre las moléculas (A y B)

La expansión multipolar es una forma muy eficiente de calcular las interacciones electroestáticas y se basa en los momentos eléctricos o multipolos: carga (q), dipolo (μ), cuadrupolo (\mathcal{Q}) y octupolo (\mathcal{O}).

Una descripción completa de la distribución de carga alrededor de una molécula requiere que todos los momentos diferentes de cero sean especificados. La energía de interacción entre dos distribuciones de carga es una serie infinita que incluye las interacciones carga-carga, carga-dipolo, dipolo-dipolo, carga-cuadrupolo, dipolo-cuadrupolo, cuadrupolo-cuadrupolo, etc. Estos términos dependen en diferente medida del inverso de la distancia. En general la energía de interacción entre dos multipolos de orden n y m disminuye con la distancia como $r^{-(n+m+1)}$ [Leach, 1996].

2.1.1.1. Carga-carga.- este tipo de interacción también es conocida como enlace iónico, se genera entre dos moléculas cargadas y es dependiente del

inverso de la distancia ($1/r$). En estado sólido su fuerza es similar a la de un enlace covalente con una energía de 100-350 kJ mol⁻¹ [Steed y Atwood, 2000].

Las especies iónicas juegan un rol muy importante en la química supramolecular. Estos compuestos iónicos pueden actuar tanto como anfitriones o como huéspedes. Para incrementar la fuerza de estas interacciones intermoleculares, es conveniente llevar a cabo la formación de los complejos en disolventes cuya constante dieléctrica sea baja como cloroformo, acetona, acetonitrilo ó diclorometano [Jones y Gibson, 2003].

2.1.1.2. Carga-dipolo.- esta interacción se establece entre una molécula cargada y una neutra, cuya dependencia de la distancia es del inverso del cuadrado de ella ($1/r^2$) y mantiene también cierta dependencia de la orientación del dipolo. Este tipo de interacciones se observan muy frecuentemente en estado sólido y en solución. Los principales sistemas supramoleculares que presentan este tipo de interacciones son los éteres corona en los cuales los átomos de oxígeno son atraídos por los cationes presentes en su cavidad [Steed y Atwood, 2000].

2.1.1.3. Dipolo-dipolo.- este tipo de interacción se da cuando los dipolos de dos moléculas polares interactúan. Depende del inverso del cubo de la distancia ($1/r^3$); también son fuertemente dependientes de la orientación mutua de los dipolos.

2.1.2. Puente de Hidrógeno

Una de las características principales del puente de hidrógeno es la fuerte influencia que este tiene sobre las propiedades físicas de algunos compuestos. El enlace de hidrógeno explica las altas temperaturas de fusión y ebullición de

moléculas como los alcoholes, azúcares, ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos simples [Castellan, 1998].

Para la química supramolecular el puente de hidrógeno resulta de gran importancia ya que se le considera una de las principales fuerzas en la complejación de las moléculas anfitrionas con sus huéspedes; además está presente en muchos de los sistemas biológicos: es responsable de la estructura de las proteínas, del reconocimiento de substratos por numerosas enzimas y de la estructura de la doble hélice del ADN [Steed y Atwood, 2000].

Un enlace de hidrógeno se forma entre una especie que posee un átomo de hidrógeno unido a un átomo altamente electronegativo, tal como O ó N, y un átomo electronegativo de otra especie, de tal forma que se encuentran los siguientes tipos: F-H...F, O-H...O, N-H...N; y también enlaces mixtos como N-H...O. Para el caso de los átomos de S y Cl el efecto de este enlace es muy débil [Castellan, 1998].

Existe gran discusión en lo que respecta a la naturaleza de este tipo de enlace. Debido a la negativa de asignar al átomo de hidrógeno dos enlaces covalentes, se ha propuesto una interpretación desde el punto de vista electrostático. De acuerdo a lo anterior, el puente de hidrógeno es una interacción de corto alcance con una fuerte dependencia de la distancia ($1/r^2$ para la interacción carga-dipolo y $1/r^3$ para dipolo-dipolo, donde r es la distancia entre las moléculas participantes), otras características son que posee estequiometría y direccionalidad. Desde el punto de vista estequiométrico, el número de enlaces que el átomo electrodonador puede formar está determinado por el número de pares de electrones libres que este posee. En cuanto a la direccionalidad de este enlace, el requerimiento geométrico es de 180° , además el átomo de H debe estar alineado con el átomo aceptor de puente de hidrógeno, sin embargo, se han encontrado algunas excepciones [Richardson, *et al.*, 1995; Castellan, 1998 y Steed y Atwood, 2000].

Además del enlace de hidrógeno clásico, existe también otro enlace que se considera de hidrógeno y se le conoce como puente de hidrógeno no convencional. Este puente no convencional incluye a los enlaces C-H-X, y C-H- π , donde X es un átomo electronegativo, π un anillo aromático y C un átomo de carbono. Estos enlaces regularmente son de menor fuerza que los enlaces de hidrógeno convencionales [Müller-Dethlefs y Hobza, 2000].

Existen muchos sistemas supramoleculares capaces de interactuar con moléculas huésped mediante puentes de hidrógeno, lo cual definitivamente dependerá de la estructura de ambas moléculas. De los mas comunes podemos hacer mención de los éteres corona y sistemas que poseen en su estructura grupos funcionales capaces de donar puentes de hidrógeno, tales como los grupos amino o amida (**Figura 1**).

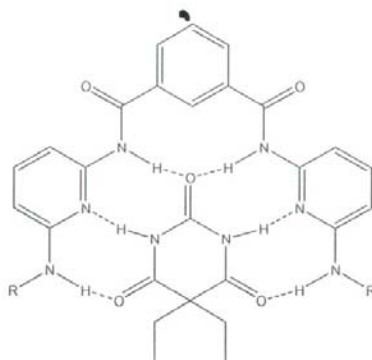


Figura 1.- Complejo sintético establecido mediante puente de hidrógeno reportado por Hamilton en 1988 [Schneider y Yatsimirsky, 2000].

Otro ejemplo es el sistema que Stoddart y colaboradores reportaron [Ashton *et al.*, 1997]; el cual consiste de un complejo (pseudorotaxano) de un éter corona aromático con un derivado del 9-(antracencil)metilamonio cuya fuerza directriz es el puente de hidrógeno (**Figura 2**). Cabe mencionar que los estudios

realizados por RMN de ^1H . ($\text{CDCl}_3/\text{MeCN}$) del complejo mostraron cambios significativos en las señales de los protones metilénicos adyacentes al centro NH_2^+ , lo cual concuerda con un sistema en donde se establecen puentes de hidrógeno; esto también se ha observado en experimentos similares realizados a complejos reportados anteriormente formados por puente de hidrógeno.

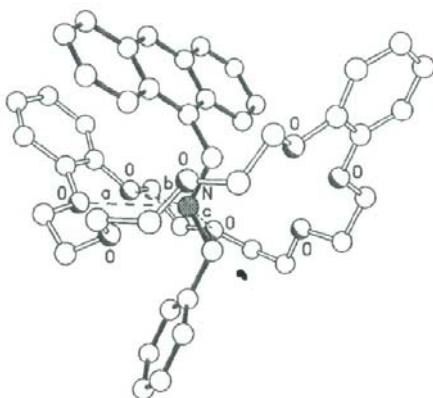


Figura 2.- Complejo establecido por puente de hidrógeno entre un éter corona y un derivado del 9-(antracencil)metilamonio [Ashton *et al.*, 1997].

2.1.3 Interacciones de van der Waals

Es bien conocido que este tipo de interacciones juegan un papel de gran importancia en la química, la física y la biología. El entendimiento de este tipo de interacciones es importante para el progreso en la síntesis de nuevos compuestos, en particular en la farmacología donde es de gran utilidad para la obtención de nuevos fármacos [Brutschy y Hobza, 2000; Steed y Atwood, 2000].

Las interacciones de van der Waals se observan cuando una nube electrónica se polariza por la presencia de un núcleo adyacente, resultando en una interacción electrostática débil [Steed y Atwood, 2000]. Estas interacciones se observaron por primera vez en 1873 por van der Waals al tratar de explicar el

comportamiento de los gases y pueden ser definidas como atracciones cohesivas entre moléculas. El origen de tales fuerzas es causado por las interacciones entre los dipolos permanentes, inducidos o temporales de las moléculas.

Estas interacciones se dividen en fuerzas de dispersión y de repulsión, donde la fuerza dispersiva es el componente atractivo que resulta de las interacciones entre dipolos eléctricos fluctuantes (permanentes, inducidos o temporales) en moléculas adyacentes. Cuando dos moléculas A y B separadas a una distancia r poseen dipolos permanentes, su energía en fase gaseosa puede ser calculada mediante la ecuación 2. Estas son conocidas como interacciones de Keesom.

$$\varepsilon_{\mu_A \mu_B} = - \left(\frac{2N^2}{3RT} \right) \frac{\mu_A^2 \mu_B^2}{r^6} \quad \text{Ec. 2}$$

Donde:

N = número de Avogadro
 R = constante de los gases
 T = temperatura absoluta
 μ_A y μ_B = dipolos permanentes
 r = distancia

Sin embargo, si la interacción se da entre un dipolo permanente y uno inducido, la fuerza se calcula a través de la ecuación 3. Estas son conocidas como interacciones de Debye.

$$\varepsilon_{\mu_B \alpha_A} = - \frac{\mu_B^2 \alpha_A N}{r^6} = - \frac{\mu_B^2 \alpha_A}{4\pi \varepsilon_0 r^6} \quad \text{Ec. 3}$$

Donde α_A es la polarizabilidad de la molécula.

Por último, las llamadas fuerzas de London, son aquellas en las que la interacción entre las moléculas se debe a la presencia de momentos temporales y se calcula por medio de la ecuación 4. Esta atracción disminuye rápidamente con respecto a la distancia ($1/r^6$) [Huyskens, *et al.*, 1991; Steed y Atwood, 2000].

$$\varepsilon_{\alpha_A \alpha_B} = -\frac{3N}{2} \left(\frac{h\nu_A \nu_B}{\nu_A + \nu_B} \right) \frac{\alpha_A \alpha_B}{r^6} \quad \text{Ec. 4}$$

Donde h es la constante de Planck y ν las frecuencias de dispersión.

El componente repulsivo de estas interacciones toma importancia cuando la distancia entre las moléculas se vuelve menor. Para átomos de diferentes moléculas este límite es el llamado radio de van der Waals.

2.1.4 Interacción π - π

Estas interacciones son propias de las moléculas aromáticas. Están involucradas en una variedad de fenómenos como la intercalación de drogas en el ADN y el empaquetamiento de moléculas aromáticas en cristales.

Existen algunos modelos que tratan de explicar estas interacciones, las cuales se describen brevemente a continuación [Hunter y Sanders, 1990]:

2.1.4.1 Modelo Solvofóbico.- la interacción π es atribuida a efectos solvofóbicos, los cuales son esencialmente de origen entrópico.

2.1.4.2 Modelo Electrón Donador-Aceptor.- sugiere que la atracción es debida a una interacción de tipo electrostática entre una especie donadora y una aceptora de electrones.

2.1.4.3 Modelo de Cargas Atómicas.- propone que la atracción proviene de la distribución desigual de la carga en el sistema π .

2.1.4.4 Modelo de Hunter y Sanders.- Los modelos anteriores tienen ciertas limitaciones por lo que Hunter y Sanders en 1990 propusieron un nuevo modelo, el cual sugiere que las mayores contribuciones a la energía de interacción provienen tanto de las interacciones electrostáticas como de las de van der Waals. Este modelo propone al anillo aromático como un emparedado formado por una estructura σ cargada positivamente localizada entre dos regiones π cargadas negativamente (**Figura 3a**). En este caso, emplearon cargas puntuales para representar la distribución de cargas electrostáticas de la molécula y calcular la interacción electrostática como la suma de las interacciones carga-carga entre los dos sistemas π .

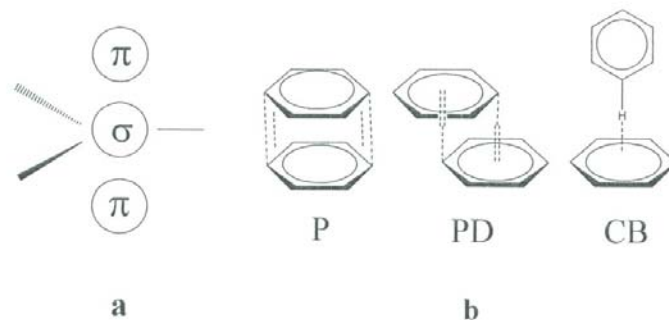


Figura 3.- a) Representación esquemática de la interacción π - π de acuerdo al modelo de Hunter y Sanders y **b)** Interacción entre los anillos en las orientaciones: paralelo (P), paralelo desplazado (PD) y cara-borde (CB).

De esta forma, los anillos ordenados perpendicularmente son dominados por la atracción π - σ por lo cual resulta en una interacción favorable (CB en **Figura 3b**). Por otra parte, para los arreglos en forma paralela (cara-cara) la interacción

resultante es desfavorable debido a que las interacciones π - π son dominantes (P en **Figura 3b**), sin embargo el arreglo paralelo desplazado resulta favorable debido a que la interacción π - σ es la dominante (PD en **Figura 3b**).

Desde el punto de vista de los anfitriones, los principales sistemas que muestran este tipo de interacciones son los ciclofanos, ya que son macrociclos que cuentan con anillos aromáticos incorporados en sus estructuras. Existen también otros sistemas que pueden presentar este tipo de interacciones, sin embargo, esto se verá restringido por las características estructurales del anfitrión en cuestión. Como ejemplo de esto anterior se puede citar el sistema que el grupo de Colquhoun reportó en el 2003 [Colquhoun *et al.*, 2003], que consiste de un complejo muy estable ($K_a = 24000 \text{ M}^{-1}$) formado entre un macrociclo y una molécula tipo pinza (tweezer) (**Figura 4**), el cual está mediado principalmente por interacciones π - π entre los anillos aromáticos de ambas estructuras, además de la formación de algunos puentes de hidrógeno.

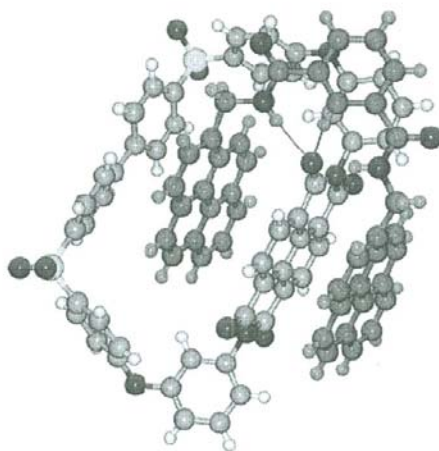


Figura 4.- Estructura cristalina del complejo establecido principalmente mediante interacciones π - π entre un macrociclo y una molécula tipo pinza [Colquhoun *et al.*, 2003].

2.1.5 Interacción Cation- π

La fuerza de enlace de este tipo de interacción es de 5 a 80 kJ mol⁻¹ y se establece entre moléculas o iones con carga positiva y moléculas que posean electrones π (anillo aromático, doble y triple enlace). Un ejemplo del cual se puede hacer mención es la interacción de algunos metales de transición con olefinas y compuestos aromáticos [Steed y Atwood, 2000].

En anfitriones como el benceno, el momento cuadrupolar y el sistema π deslocalizado forman fuertes complejos con metales alcalinos donde al aumentar el diámetro del metal disminuye la afinidad por el anfitrión (**Figura 5**). La observación anterior proviene del análisis de los resultados obtenidos de experimentos llevados a cabo entre el benceno y la serie de cationes alcalinos en fase gaseosa [Ma y Dougherty, 1997; Schneider y Yatsimirsky, 2000].



Figura 5.- Interacción cation- π en donde se ilustra la interacción de dos anillos aromáticos atrapando un ión metálico.

En el área de los anfitriones, los ciclofanos son algunos de los sistemas que pueden llevar a cabo complejación por medio de este tipo de interacciones. Al respecto se puede mencionar el ciclofano reportado en 1993 por el grupo de investigación de Dougherty (**Figura 6**). Esta molécula forma un complejo en medio acuoso con un huésped tipo amonio, en el cual la interacción cation- π se establece entre el anillo aromático de la molécula espaciadora (*p*-xileno) y el centro catiónico del huésped [Kearney *et al.*, 1993].

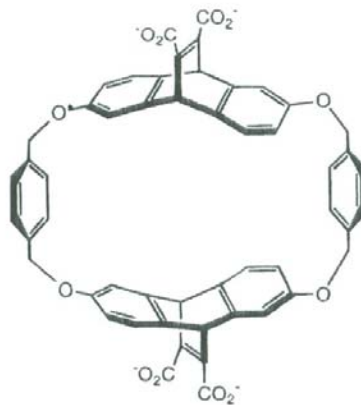


Figura 6.- Ciclofano reportado por el grupo de Dougherty [Kearney *et al.*, 1993].

Por otro lado, los calixarenos representan también uno de los sistemas más interesantes capaces de establecer este tipo de interacciones debido a la alta preorganización de las unidades aromáticas que estos poseen [Hartley *et al.*, 2000].

2.1.6. Efecto Hidrofóbico

El efecto hidrofóbico proviene del rechazo del agua hacia los solutos no polares. Este efecto se encuentra presente en procesos de gran importancia como la agregación de surfactantes a micelas, el plegamiento de proteínas, la asociación proteína-proteína, entre otros. Este fenómeno describe la limitada solubilidad que tienen las sustancias no polares en agua [Marmur, 2000; Schneider y Yatsimirsky, 2000].

Aunque ha sido extensamente estudiado, el origen del efecto hidrofóbico no se conoce con certeza. Una posible explicación está dada por la teoría de Marmur, en donde se propone la formación de una estructura ordenada de agua alrededor de moléculas no polares, por lo que el origen del efecto hidrofóbico está dado por la disminución de entropía debida a dicho ordenamiento [Marmur, 2000; Shimizu, 2004].

El efecto hidrofóbico puede ser dividido, desde el punto de vista termodinámico, en dos contribuciones importantes a la energía libre: el factor entálpico y el entrópico. Desde el punto de vista entálpico, se tiene lo siguiente: debido a que la cavidad del anfitrión es hidrofóbica, el agua no interactúa fuertemente con las paredes del anfitrión, por lo que en presencia de un huésped hidrofóbico éste tenderá a interactuar con dicha cavidad con mayor fuerza que las moléculas de agua que solvataban la misma originando un complejo más estable. Por otro lado, el efecto entrópico proviene del hecho de que dos moléculas hidrofóbicas en solución (anfitrión-huésped) promueven tras la formación del complejo, la destrucción de la estructura del solvente formada en la cavidad del anfitrión generando moléculas de agua libres y en consecuencia hay una ganancia entrópica. Este proceso se representa en la **Figura 7**.

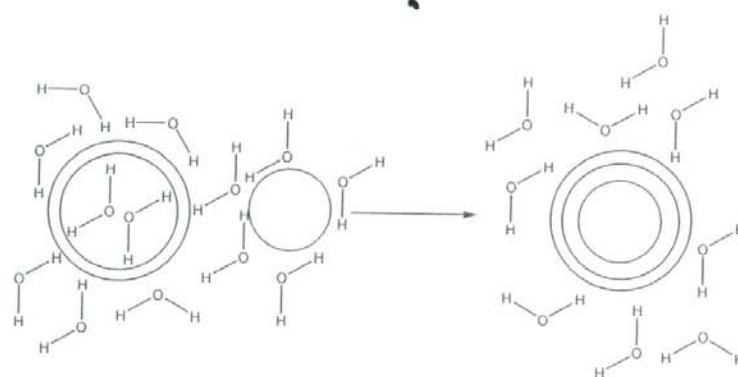


Figura 7.- Interacción lipofílica de huéspedes orgánicos en solución acuosa [Steed y Atwood, 2000].

En química supramolecular, algunos sistemas que por excelencia forman complejos por medio de este fenómeno son las ciclodextrinas y los ciclofanos, los cuales proveen de sitios de unión hidrofóbica a una gran variedad de huéspedes orgánicos no polares [Petti *et al.*, 1988; Rekharsky e Inoue, 1998].

En 1980, el grupo de Koga reportó el primer complejo de inclusión caracterizado por difracción de rayos X (**Figura 8**). Este complejo estaba formado por un paraciclofano soluble en agua con un sustrato hidrofóbico, el cual estaba completamente inmerso en la cavidad hidrofóbica del ciclofano [Odashima *et al.*, 1980].

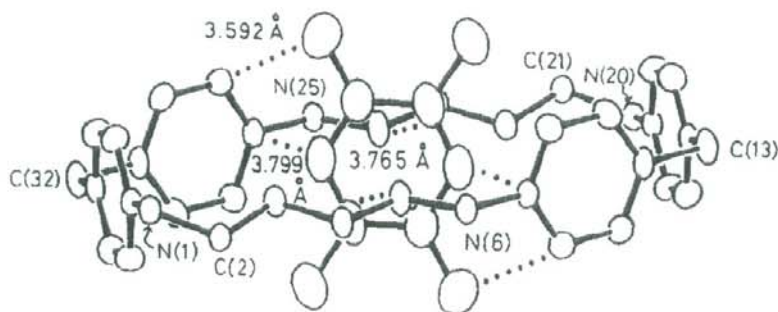


Figura 8.- Complejo cristalino reportado por Koga y colaboradores [Odashima *et al.*, 1980].

De manera general se han descrito las principales interacciones intermoleculares que intervienen en la asociación y organización de las supermoléculas. Sin embargo, para comprender estos procesos de complejación no sólo es necesario conocer las interacciones intermoleculares que intervienen en ellos, sino también resulta de gran importancia el conocimiento de las moléculas anfitrionas, ya que tomando como base las características estructurales de determinada molécula se eligen las condiciones y huéspedes adecuados para cada una de ellas. En el siguiente apartado se detallarán las características más importantes de los principales anfitriones de tipo sintético.

2.2 Principales Anfitriones Sintéticos

Uno de los avances más significativos en el área de la química supramolecular ha sido la obtención de un elevado número de moléculas

anfitrionas sintéticas. Esto ha sido posible gracias a la contribución de la química orgánica, la cual ha sido de gran utilidad en lo que respecta a la implementación de diversas rutas sintéticas.

Las moléculas anfitrionas, llamados también receptores, son definidas como estructuras orgánicas capaces de unir selectivamente a sustratos moleculares o iónicos mediante interacciones no covalentes. A la formación de un complejo o ensamble de dos o más moléculas, se le conoce a su vez como supermolécula [Lehn, 1995].

Para un reconocimiento altamente específico se requiere de complementariedad geométrica e interacciones entre las moléculas receptoras y los sustratos; a su vez ambos factores dependerán de las características estructurales de cada uno de ellos, así como del tipo y número de sitios capaces de establecer interacciones no covalentes durante la complejación [Lehn, 1995].

Debido a la diversidad de sistemas existentes, tanto naturales como sintéticos, es posible clasificarlos desde diferentes puntos de vista, para lo cual los principales aspectos son la estructura y la naturaleza de dichos sistemas. Tomando como base las características estructurales se conocen sistemas como los éteres corona, ciclofanos, calixarenos, criptandos, ciclodextrinas y esferandos, entre otros (**Figura 9**).

Otra clasificación es la basada en la naturaleza de las moléculas, de tal forma que estas se pueden clasificar en: naturales, sintéticas y semisintéticas.

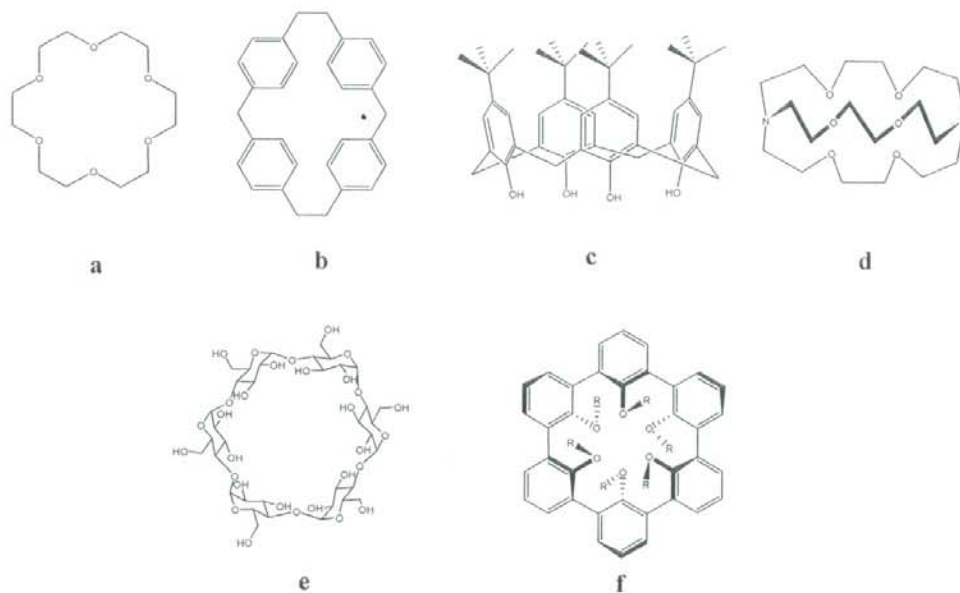


Figura 9.- Estructura típica de algunos de los principales grupos de macrociclos. a) Éteres corona, b) Ciclofanos, c) Calixarenos, d) Criptandos, e) Ciclodextrinas, f) Esferandos.

A continuación se describen algunos de los sistemas artificiales de mayor importancia:

2.2.1 Éteres Corona

Dentro del grupo de los anfitriones sintéticos se encuentran los éteres corona, sistemas que fueron sintetizados por primera vez por Pedersen en el año de 1967. Estas moléculas son poliéteres cíclicos (**Figura 10**), por lo que poseen átomos de oxígeno donadores de electrones y aceptores de puente de hidrógeno, de tal manera que estos anfitriones complejan fuertemente con cationes de tipo orgánico e inorgánico [Schneider y Yatsimirsky, 2000]. Tales procesos de complejación en solución han sido extensamente estudiados y se sabe que las principales fuerzas intermoleculares que operan en el proceso son de tipo puente de hidrógeno e interacciones electrostáticas del tipo ión-dipolo, por lo que este

proceso se ve considerablemente afectado por la polaridad del disolvente utilizado. Resulta difícil hablar de valores de constantes de asociación promedio para los complejos de éteres, ya que estas van a depender de diversos factores externos como la naturaleza del disolvente, así como de las características de las moléculas participantes [Gokel *et al.*, 2003].

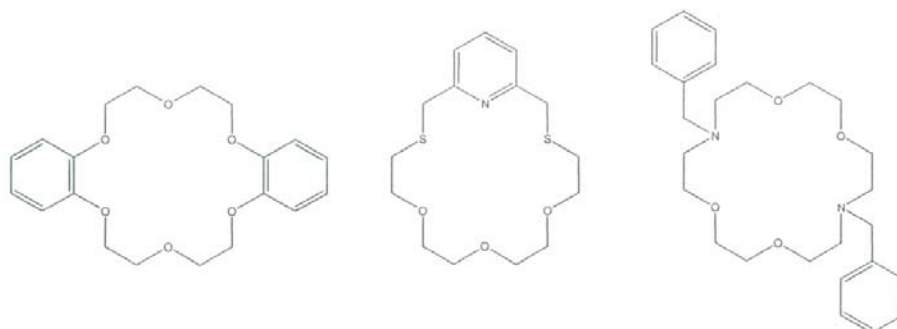


Figura 10.- Estructuras representativas de éteres corona [Gokel *et al.*, 2003].

Con la finalidad de obtener nuevos y mejores anfitriones capaces de formar complejos estables con las moléculas huésped de interés se han diseñado y sintetizado una gran variedad de éteres corona. Históricamente las modificaciones de estas estructuras comenzaron sustituyendo uno o más átomos de oxígeno por átomos de azufre ó de nitrógeno, estos últimos son conocidos como azacorona éteres (o polioxaaza macrociclos). También se ha llevado a cabo la introducción de grupos funcionales como ácidos carboxílicos y amidas y en algunos otros casos se han introducido unidades aromáticas tales como bifenilos y antracenos, con el propósito de lograr una mayor fuerza de asociación en presencia de ciertos huéspedes o en determinados casos una respuesta específica hacia una determinada molécula huésped, como son los cambios en las propiedades espectroscópicas observadas [Gokel *et al.*, 2003; Hausner *et al.*, 2005]. Existe un amplio interés en lo que respecta a la síntesis de estas moléculas, así como a los procesos de complejación involucrados con las mismas [Schneider y Yatsimirsky, 2000].

También hay mucho interés en la aplicación de este tipo de moléculas como receptores de huéspedes importantes desde el punto de vista biológico. Al respecto, el grupo de Barboiu estudió una serie de complejos supramoleculares formados entre las sales de amonio de diferentes aminoácidos, como L-leucina y L-fenilalanina, y un éter corona [Hartley, 2000]. Por otro lado, Hossain y Schneider emplearon un sistema formado por un 18-corona-6 y un peralquilamonio para unir péptidos en agua con moderada selectividad (**Figura 11**) [Hossain y Schneider, 1998].

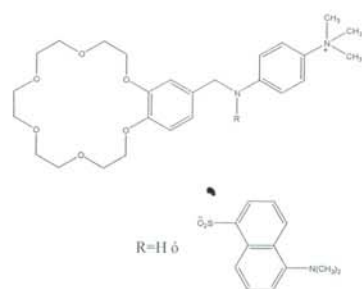


Figura 11.- Éter corona reportado por Hossain y Schneider [1998] empleado para complejar péptidos.

Además de emplear estos sistemas para la complejación con moléculas de tipo orgánico, en las últimas cinco décadas ha habido múltiples reportes de estudios realizados con estas moléculas como receptores de cationes metálicos. Al respecto se puede mencionar el trabajo de Costa y colaboradores [Costa, *et al.*, 1999], en dicho trabajo se reporta la síntesis de un macrociclo tetraaza derivado de la metilpiridina, para el cual se determinaron las constantes de estabilidad con una variedad de metales de transición. En particular el anfitrión mostró ser altamente selectivo hacia Cd^{2+} , lo que le da un potencial uso en la remoción de metales tóxicos del ambiente.

2.2.2 Ciclofanos

Por definición son moléculas cíclicas con una o más unidades aromáticas incorporados en el anillo unidas mediante puentes alifáticos (**Figura 12**). Estructuralmente este grupo es muy diverso y por lo tanto las fuerzas directrices en la complejación son muy variadas, siendo las principales las de tipo π - π , van der Waals y efecto hidrofóbico. Una de las ventajas que presentan estos sistemas es la gran habilidad que poseen para formar complejos estables con especies neutras y cargadas [Hartley, 2000].

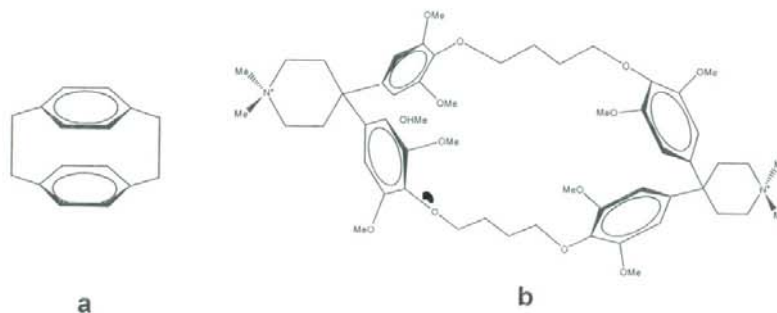


Figura 12.- Estructuras de dos ciclofanos. **a)** el sintetizado en 1949 por Brown y Farthing, y **b)** el sintetizado por Diederich y Dick en 1982 [Steed y Atwood, 2000].

Al igual que en los éteres corona, los avances en la síntesis de los ciclofanos son grandes, por lo cual se ha logrado la obtención de moléculas con características estructurales muy específicas. Además, los estudios de reconocimiento molecular de estos sistemas también ha crecido notablemente, debido a la gran diversidad estructural de ellos y su amplia aplicación en esta área. Lehn y colaboradores [Hartley, 2000] reportaron la síntesis de un ciclofano que muestra reconocimiento hacia nucleósidos y nucleótidos (**Figura 13a**). Por otro lado, el grupo de investigación de Stoddart reportó un ciclofano con la capacidad de discriminar el enantiómero D sobre el L de aminoácidos ricos en electrones, y por lo tanto con habilidad de resolver muestras racémicas (**Figura 13b**) [Asakawa, 1996]. También existe especial interés en incorporar a estas

moléculas macrocíclicas átomos donadores de electrones los cuales le confieran mejores propiedades coordinantes.

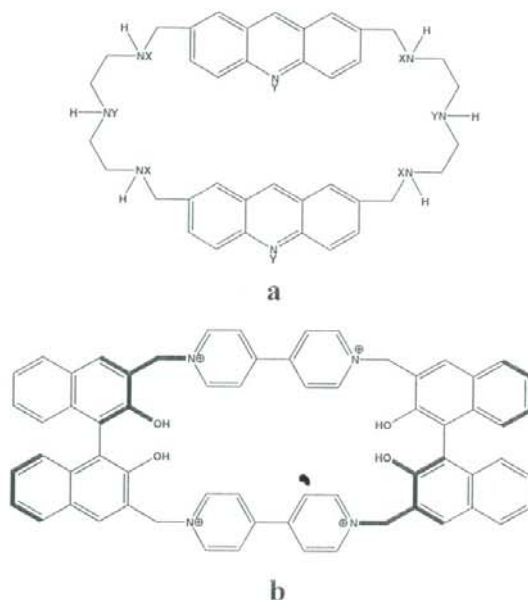


Figura 13.- a) sistema de Lehn y colaboradores [Hartley, 2000], **b)** ciclofano sintetizado por el grupo de Stoddart [Asakawa, 1996].

2.2.3 Calixarenos

El término calixareno fue introducido por Gutsche en 1978 y corresponde a receptores que poseen una cavidad bien definida, constituida por anillos bencénicos y grupos hidroxílicos, los cuales se obtienen a partir de la condensación de fenoles y aldehídos (**Figura 9c**). Una de las principales características de estas moléculas es la alta selectividad hacia determinados metales alcalinos y su empleo como sensores para los mismos [Gutsche y Muthukrishnan, 1978; Bodenant, 1999].

Debido a sus características estructurales y su fácil derivatización estas moléculas han surgido como uno de los principales sistemas supramoleculares y

se consideran los principales receptores para moléculas neutras. Existen diversos estudios sobre la interacción de calixarenos con moléculas huésped en agua y en medio orgánico, sin embargo siguen siendo de mayor interés los estudios en medio acuoso, debido a su potencial como imitadores enzimáticos. El hecho de que haya pocos reportes de estudios en solución con estos anfitriones en medio orgánico, es debida a la competencia entre el proceso de complejación anfitrión-huésped y la solvatación de la molécula huésped [Izzat, 1991].

El primer calixareno soluble en agua fue sintetizado fijando grupos carboximetil a los átomos de oxígeno fenólico de la cavidad inferior del calixareno, por el grupo de investigación de Ungaro. Otro ejemplo, es el trabajo de Schneider y colaboradores en el que sintetizaron ciclotetrámeros de resorcinol los cuales poseen cuatro sitios de unión independientes. Uno de estos anfitriones, el Calix4-16C-22 (**Figura 14**), muestra gran selectividad hacia algunos ácidos dicarboxílicos en cloroformo deuterado, lo cual es debido en gran parte a la habilidad de interactuar con las moléculas huésped mediante puentes de hidrógeno [Izzat, 1991; Ungaro *et al.*, 1996]

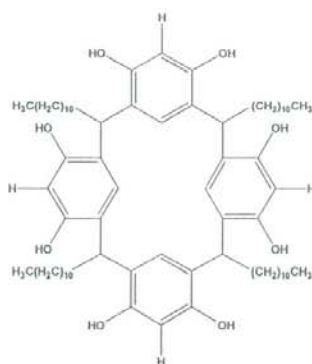


Figura 14.- Calix4-16C-22 sintetizado por Schneider *et al.* [Izzat, 1991].

Hasta este momento se han descrito los aspectos básicos en lo que se refiere a la relación entre la estructura y conformación de los principales receptores y el tipo de interacciones que pueden o no establecer con diferentes

moléculas huésped para formar complejos estables en solución. Sin embargo, dentro del campo de las moléculas receptoras existen varios factores que en cierta medida han contrarrestado la eficacia en la obtención de las mismas. Por lo anterior, a continuación se describen las principales rutas de síntesis, rendimientos, condiciones de reacción y demás requisitos necesarios para la obtención de dichas moléculas receptoras.

2.3 Síntesis de Macrociclos

La química supramolecular es un área altamente interdisciplinaria, sus áreas de interés se extienden hasta la química orgánica y sus procedimientos sintéticos para la obtención de nuevas especies, a la química de coordinación y los complejos metal-ligante, hacia la fisicoquímica, que comprende el estudio teórico y práctico de los efectos cinéticos y termodinámicos que se llevan a cabo durante el proceso de complejación y a la biología, la cual es un área que resulta de gran interés debido a la gran importancia de diferentes procesos tales como el reconocimiento antígeno-anticuerpo, enzima-sustrato, la entrada de un virus a una célula, la traducción y transcripción del código genético, entre otros.

En particular, la química orgánica es una de las áreas que ha contribuido de manera significativa al crecimiento de la química supramolecular. Las aportaciones en el empleo de diversas rutas sintéticas, así como de las condiciones necesarias para la obtención de moléculas macrocíclicas han dado como resultado una gran variedad de receptores artificiales, e incluso en algunos casos se ha logrado la modificación de algunos receptores de tipo natural. Sin embargo, la mayoría de los reportes en la literatura muestran rutas de síntesis complicadas, las cuales consisten en el empleo de muchos pasos sintéticos y en consecuencia en muchas ocasiones arrojan bajos rendimientos.

Boisnard y colaboradores reportaron en el 2001 la síntesis de un macrociclo con posibles aplicaciones en el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson (**Figura 15**). Para lograr la obtención de este macrociclo se requirieron 11 pasos sintéticos [Boisnard *et al.*, 2001].

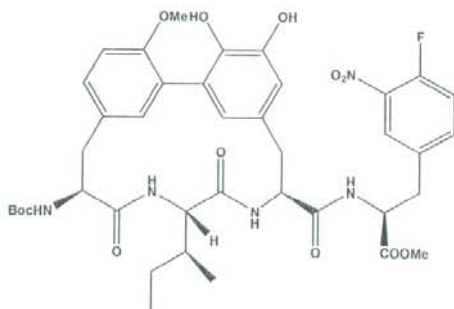


Figura 15.- Macrociclo sintetizado en 11 pasos sintéticos [Boisnard *et al.*, 2001].

Aunque los rendimientos reportados en toda la ruta de síntesis son considerablemente aceptables, sin duda una de las grandes desventajas que presenta la obtención de esta molécula es el número de pasos necesarios para lograr su obtención.

Por otro lado, Benniston [2005] reportó la síntesis de un híbrido azamacrociclo-éter corona. Esta molécula es del tipo lariat, es decir, una molécula macrocíclica que posee una cadena flexible en forma de brazo unida al ciclo (**Figura 16**) y se obtuvo por medio de una ruta de síntesis de 6 pasos cuyos rendimientos para cada etapa varían del 22 al 79 %, siendo el más bajo el que involucra el proceso de ciclización. Además de la síntesis de este macrociclo, también se reportaron en este mismo trabajo, los estudios de complejación dirigidos hacia zinc para los cuales obtuvieron constantes de asociación comparables con algunos receptores supramoleculares reportados con anterioridad [Benniston *et al.*, 2005].

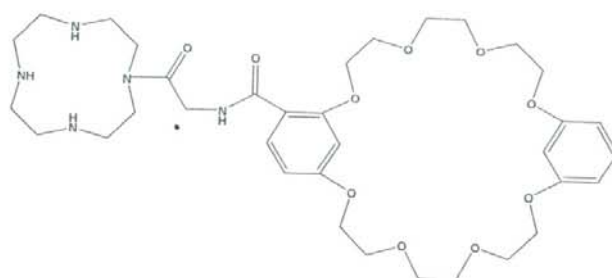
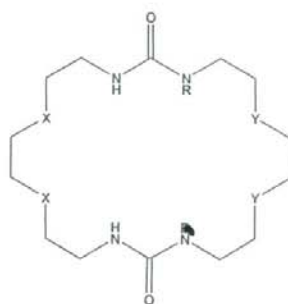


Figura 16.- Híbrido tipo lariat sintetizado por Benniston *et al.* [2005].

Además de las moléculas cíclicas convencionales, existen también las de tipo podando, las cuales son de cadena abierta o acíclicas y al respecto el grupo de Shahrisa se ha encargado de sintetizar algunos de estos receptores, además de los de tipo cíclico. Este grupo reportó en el 2000, la obtención de un podando para el cual el rendimiento era solamente del 13 %, sin embargo, un año después reportaron que tras un cambio en las condiciones de reacción se mejoró significativamente el rendimiento, alcanzando un 77 %. Por otro lado, en la síntesis de moléculas cíclicas no tuvieron el mismo éxito, ya que en el mismo trabajo reportaron un macrociclo con un rendimiento de tan solo el 6 %. Aún así, la obtención de esta molécula tiene la ventaja de ser fácil, ya que se logra en un solo paso [Shahrisa, 2001].

En general para el diseño de los receptores existen diversos factores estructurales o características específicas que se deben de considerar de tal forma que estas les proporcionen la habilidad de establecer complejos estables con determinados huéspedes. Esto en parte significa que en algunas ocasiones se recurra a la obtención de receptores que contengan grupos funcionales muy específicos o la posibilidad de incorporar al macrociclo diferentes átomos donadores. Un ejemplo de ello son los macrociclos sintetizados por Chen (**Figura 17**), los cuales contienen dos grupos urea incorporados en el ciclo. La porción N-H de la urea les confiere a estas moléculas la capacidad de unirse por medio de la interacción puente de hidrógeno con sus moléculas huéspedes, como los aniones carboxilato. Por otro lado, en este trabajo se reportó también la unión de

algunas de estas moléculas con Li^+ (estructuras de las **Figuras 18a y 18b**), el cual es bien conocido juega un rol de gran importancia en sistemas biológicos [Chen *et al.*, 2001]. En lo referente al método sintético de estas moléculas es importante destacar que consistió solamente de tres pasos, utilizando en el último de ellos condiciones de alta dilución para propiciar el cierre de la molécula. Los rendimientos obtenidos en esta síntesis no fueron reportados, sin embargo, tomando en consideración la flexibilidad de las moléculas empleadas en la ciclización estos podrían ser de moderados a bajos [Chen *et al.*, 2001].



- a R=H, X=O
- b R=1-pirenilmetil, X=O, Y=O
- c R=1-pirenilmetil, X=O, Y=CH₂
- d R=1-pirenilmetil, X=O, Y=O

Figura 17.- Macrociclo sintético con grupos urea incorporados en el ciclo reportado por Chen *et al.* [2001].

Las condiciones comúnmente denominadas de alta dilución consisten en disolver las materias primas por separado en un volumen considerablemente alto para lograr que estas queden lo suficientemente diluidas, de tal forma que se favorezca con ello la ciclización en lugar de la oligomerización. No se conoce con exactitud una concentración específica a la cual se haga referencia como alta dilución, sin embargo, en la literatura generalmente se reportan concentraciones por debajo de 0.01 M. Una vez disueltas las moléculas se procede a hacer la adición de las mismas, por lo regular esto consiste en colocar en un matraz una

de las materias primas y con un embudo de adición ir agregando gota a gota el otro reactante, generalmente esta adición se realiza de forma cronometrada.

Por otro lado, el grupo de investigación de Lee reveló, en el 2001, su interés en analizar los efectos del cambio en el arreglo espacial de los átomos donadores por introducción del grupo 9,9'-bis-(4-hidroxifenilfluoreno) en un éter corona (**Figura 18**). Desafortunadamente la síntesis de este tipo de moléculas no fue muy afortunada, ya que los rendimientos obtenidos fueron del 1 al 32%, en donde el rendimiento más alto se obtuvo para el receptor mostrado en la **Figura 18**, el cual corresponde al producto de la adición 1+1, y el mas bajo para el caso del producto correspondiente a la adición 3+3. Los intentos por mejorar los rendimientos consistieron en cambiar la base empleada para desprotonar los fenoles de las materias primas, sin embargo, esto no dio resultados favorables [Lee *et al.*, 2001].

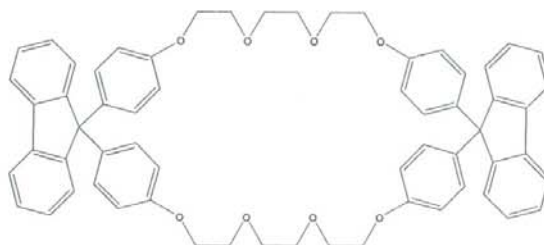


Figura 18.- Receptor con unidades 9,9-bis-(4-hidroxifenilfluoreno) incorporadas en el ciclo [Lee *et al.*, 2001].

Otro aspecto interesante que destacan los autores para estas moléculas, es el uso potencial de las mismas en la obtención de pseudorotaxanos ya que generalmente se emplean macrociclos con mas de 24 miembros; en este caso el receptor cuya cavidad es de menor tamaño está formado por 57 miembros [Lee *et al.*, 2001].

Existen también muchos reportes de macrociclos que fueron diseñados con cavidades de mayores dimensiones con la finalidad de ampliar la variedad de moléculas huésped. Ejemplo de esto anterior, es el macrociclo mostrado en la **Figura 19**, el cual presentó la habilidad para complejar moléculas de tipo orgánico como alcoholes de cadena corta y ácidos carboxílicos [Weber *et al.*, 2002].

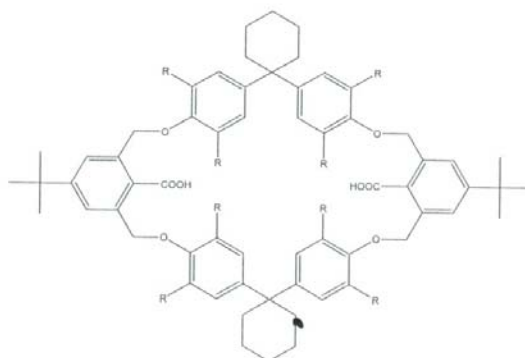


Figura 19.- Macrociclo tipo ciclofano con habilidad de formar complejos estables con moléculas de tipo orgánico [Weber *et al.*, 2002].

Para la obtención de esta molécula se requirieron dos etapas, lo cual le da una gran ventaja a la ruta de síntesis propuesta, sin embargo, la principal desventaja que se presenta en este esquema de síntesis, es que además de la necesidad de emplear las condiciones de alta dilución en el paso de ciclización, el rendimiento obtenido fue de tan solo el 16 %. Tomando como base la rigidez de las materias primas y que las reacciones consistían solamente en la formación de éteres se esperarían rendimientos mayores, sin embargo no fue posible lograr un rendimiento mas elevado [Weber *et al.*, 2002].

En contraste al caso anterior, Gibson y colaboradores [2005] lograron la obtención de un macrociclo tipo dibenzo éter corona con rendimientos considerablemente buenos en el paso de ciclización (53%), sin embargo, el

producto obtenido después de seis días de reacción y utilizando condiciones de alta dilución era una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* (**Figura 20**). Los autores reportan varios intentos fallidos para lograr la separación de estos isómeros, por lo que tuvieron que optar por el empleo de otra ruta de síntesis.

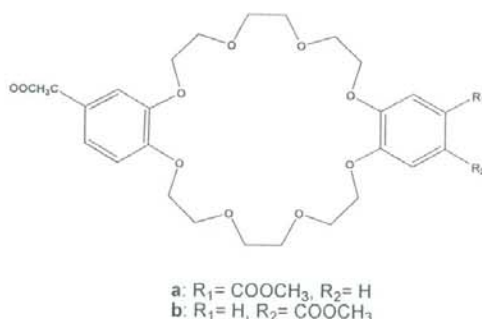


Figura 20- Dibenzo éter corona sintetizado con un 53 % de rendimiento [Gibson *et al.*, 2005].

La ruta de síntesis con mejores resultados consistió en una que involucraba 4 pasos sintéticos, así como el empleo de hexafluoruro de potasio como plantilla para dar como resultado el macrociclo *cis* con rendimiento de 89 %. En el caso de la obtención del isómero *trans*, se necesitó de solo tres etapas para su síntesis y empleando, de igual forma que para la molécula *cis*, el efecto plantilla, sin embargo, para este caso el rendimiento obtenido fue mucho menor (44%) además de que se observó la formación de un producto secundario el cual proviene de la ciclización intramolecular de una de las materias primas [Gibson *et al.*, 2005].

Como se puede notar existen una gran variedad de métodos de síntesis de macrociclos, muchos de ellos consisten en numerosos pasos sintéticos, y en general estos involucran al menos un paso con condiciones de alta dilución, algunos mas, como lo es el caso antes citado, emplean el efecto plantilla. La

plantilla utilizada por otro lado, dependerá de las características estructurales del macrociclo como lo son tamaño, rigidez, forma, y presencia de ciertos heteroátomos o ciertos grupos funcionales, entre otros. También es evidente el interés en incorporar algunas estructuras a los macrociclos, esto en ocasiones con la finalidad de proporcionarles a los mismos mejores habilidades. En otros casos se observa la sustitución de los átomos donadores de electrones presentes en el ciclo por otros de mayor interés. El caso de los éteres corona es un ejemplo clásico de este tipo de modificaciones, como se mencionó antes es bien sabido que estos receptores establecen complejos de gran estabilidad con cationes y que la estabilidad de ellos es fuertemente dependiente del número y posición de los átomos de oxígeno, sin embargo, estudios recientes muestran que debido a la diferencia en la polarizabilidad los macrociclos que poseen átomos de nitrógeno (azamacrociclos) y de azufre (tiomacrociclos) muestran marcadas diferencias en cuanto al tipo de moléculas huésped seleccionadas [Alexandratos *et al.*, 2004].

A pesar de todos estos avances en el área de la síntesis de macrociclos, uno de los más grandes retos en la actualidad es el obtener receptores sintéticos de forma sencilla, es decir, mediante reacciones químicas poco o nada complicadas. Otra de las características deseadas es que la ruta sintética sea rápida y que el rendimiento global sea bueno, por lo cual se pretende reducir el número de pasos necesarios en la obtención de las moléculas y buscar las condiciones necesarias para mejorar el rendimiento.

2.4 Química de Coordinación

La química de coordinación es el área de la química que se encarga del estudio de la formación, propiedades y reactividad de los complejos de coordinación, los cuales se forman por la interacción entre un átomo o ión central y sus ligantes. Los átomos centrales son por lo general metales de transición y los ligantes pueden ser moléculas de tipo orgánico e inorgánico. Esta área de la

química es de gran importancia en aplicaciones industriales como la catálisis. Por otra parte, también resulta de gran interés en áreas de tipo biológico, como algunos procesos enzimáticos en donde el centro activo es un metal coordinado a un aminoácido.

Existen algunas moléculas macrocíclicas que tienen la habilidad de ser ligantes desde el punto de vista de la química de coordinación, tal es el caso de las Bases de Schiff. De igual forma, en la química de coordinación hay ligantes cuyas características estructurales facilitan la obtención de moléculas receptoras de interés para la química supramolecular. Por lo mencionado a continuación se explicará que es una base de Schiff y como mediante su formación es posible obtener nuevos macrociclos.

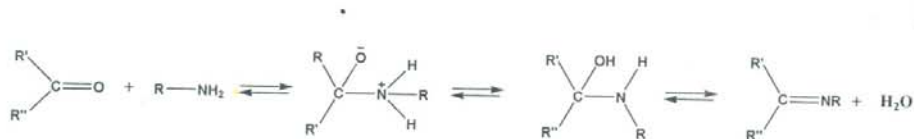
2.4.1 Bases de Schiff

Los ligantes tipo bases de Schiff son de los más extensamente empleados debido a su fácil formación y a su gran versatilidad, además de que poseen la propiedad de establecer complejos estables con metales de transición. El campo de investigación de los complejos metálicos con estos ligantes es muy amplio y diversas áreas de la ciencia se han interesado en el estudio de estos complejos.

Las bases de Schiff pueden estar presentes tanto en estructuras cíclicas como de cadena abierta. Además, el ligante podrá, dependiendo del número de átomos donadores que posea, ser del tipo monodentado o multidentado

La síntesis de estos ligantes, consiste en la condensación de una amina primaria con un compuesto carbonílico, en dicha reacción el compuesto resultante es una imina o grupo azometino y comúnmente se les denomina bases de Schiff (**Esquema 1**). En los casos en que la síntesis consiste en obtener moléculas macrocíclicas a veces se requiere del uso de una plantilla, función que

los metales alcalinotérreos realizan muy bien ya que los resultados que se han obtenido con ellos son muy buenos.



Esquema 1.- Síntesis de Bases de Schiff [Mc Cleverty y Meyer, 2005].

Las bases de Schiff pueden ser monodentadas, como lo es el caso del Ph=CHNMe, la cual actúa como tal en el complejo con Pd, y bidentadas las cuales provienen de la condensación de dialdehídos o dicetonas con una amina en estequiometría 1:2 o de la condensación de diaminas con cetonas o aldehídos en estequiometría 1:2 y las tridentadas de la condensación de una diamina con un compuesto carbonílico (**Figura 21a**). Los ligantes tetradentados se generan a partir de la condensación de una diamina con un dialdehído o una dicetona (**Figura 21b**).

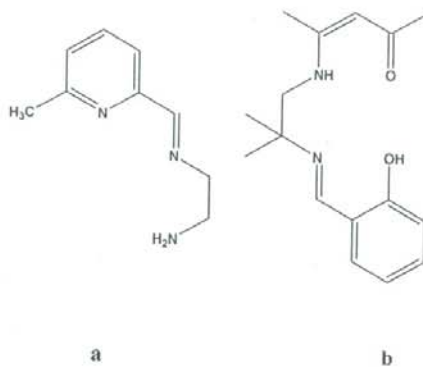


Figura 21.- a) base de Schiff tridentada, b) base de Schiff tetradentada [Mc Cleverty y Meyer, 2005].

Existe un gran interés en emplear los ligantes tetradentados para construir estructuras supramoleculares, un ejemplo de ello es el del ligante obtenido a partir de la condensación del 4-aminofenilmetano y el salicilaldehído (**Figura 22**),

además de que la presencia de las unidades aromáticas le brinda a este ligante la posibilidad de establecer interacciones adicionales como las de tipo π - π .

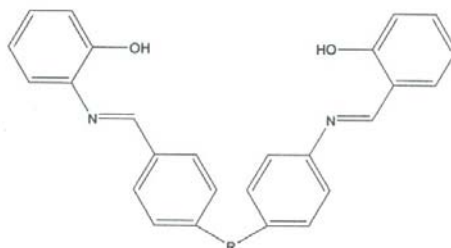


Figura 22.- Ligante tetradentado útil en la construcción de estructuras supramoleculares [Mc Cleverty y Meyer, 2005].

2.4.2 Macrociclos tipo bases de Schiff

Generalmente estos compuestos se obtienen a partir de la condensación de diferentes moléculas dicarbonílicas con una variedad de diaminas. Estas reacciones de condensación pueden ser [1+1] y [2+2] en las cuales es muy común observar el empleo de cationes alcalinotérreos como plantilla para promover la ciclización de la molécula (**Figura 23**). En algunas ocasiones también se obtienen macrociclos a partir de condensaciones [3+3] y [4+4] logrando con esto la generación de moléculas macrocíclicas con cavidades de mayor tamaño.

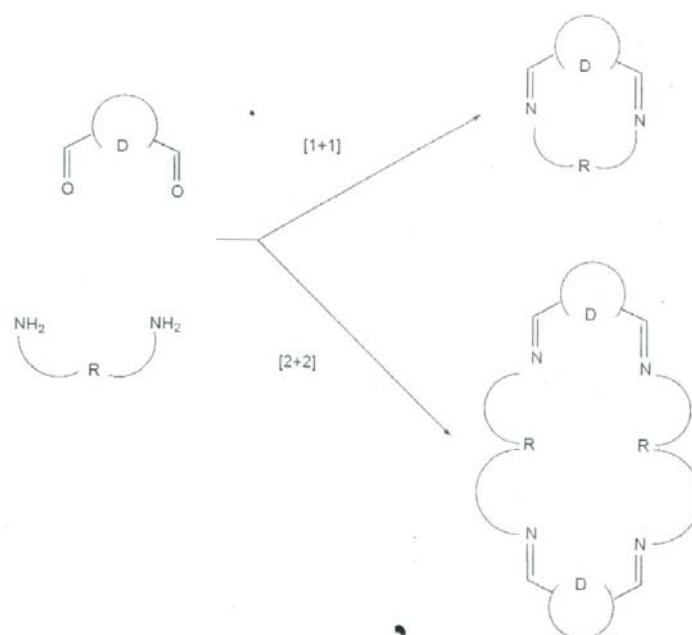


Figura 23.- Formación de macrociclos a partir de bases de Schiff mediante condensación [1+1] y [2+2] [Mc Cleverty y Meyer, 2005].

Una vez sintetizados los macrociclos tipo bases de Schiff, estos pueden sufrir diversas modificaciones en su estructura, tales como la reducción de los grupos imina para dar como resultado un macrociclo con grupos amino secundario. Otra de las modificaciones más comunes es la funcionalización de estas estructuras, la cual consiste generalmente en la introducción de algunas moléculas con propiedades espectroscópicas con la finalidad de obtener macrociclos más sofisticados y capaces de establecer una respuesta específica ante cierto estímulo.