



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO
BIOLÓGICAS**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**DESARROLLO DE QUIMIOSENSORES A PARTIR
DEL PRODUCTO NATURAL *PEREZONA*
TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

M. C. Q. MARIO VALLE SÁNCHEZ

DIRECTOR DE TESIS

D. C. Q. LUIS CHACÓN GARCÍA

Julio de 2021



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO-BIOLÓGICAS

**El Comité Tutorial para el M. C. Q. Mario Valle Sánchez Certifica que esta es la
versión aprobada de la Tesis:**

**DESARROLLO DE QUIMIOSENSORES A PARTIR DEL
PRODUCTO NATURAL PEREZONA**

Comité Tutorial:

D.C.Q. Luis Chacón García, Asesor

D. C. J. Betzabe González Campos

D.C. Pedro Navarro Santos

D.C. Gustavo José Ávila Zárraga

D. C. Luis Gerardo Zepeda Vallejo

Desarrollo de Quimiosensores a partir del Producto Natural *Perezona*

por

M. C. Q. Mario Valle Sánchez

Tesis

Presentada al Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad

Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Para obtener el Grado de

Doctor en Ciencias Químicas

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

29 de Julio de 2021

Dedicatoria

”No cabe duda de que es en torno a la familia y al hogar donde se crean, se fortalecen y se mantienen las mayores virtudes...”

Winston Churchill.

A mi familia: mi esposa Alejandra, mis padres Inés y Mario, y mis hermanos Jesús y Alejandro. Su confianza, sacrificio y amor son parte de todos los logros alcanzados y la fuerza y determinación para emprender los nuevos retos.

Agradecimientos

A mi asesor: La experiencia y conocimientos adquiridos bajo su tutoría me han permitido valorar cada logro alcanzado y a aceptar con humildad que el camino recorrido es sólo el punto de partida en esta etapa académica.

A mis revisores: Sólo es posible avanzar cuando te muestran el camino a través de consejos, discusiones y sugerencias. La experiencia es un regalo tan preciado que no cualquier persona está dispuesta a brindarlo como lo han hecho ustedes hacia mí.

A todos los compañeros, profesores, amigos y asesores con los que tuve la fortuna de cruzar camino, dejan en mí aprendizaje, admiración y la motivación necesaria para ser mejor cada día.

Desarrollo de Quimiosensores a partir del Producto Natural *Perezona*

Abstract: Natural occurring products are an enormous source of chemical structures. These fine and intricate molecules are an inspiration for synthetic researchers not only by their bioactive properties but also because of the distribution of their functional groups that allow them to be used as a chemical template for more complex compounds. In this sense, we can build synthetic hybrids with a “bottom-up” order that can accomplish functions at the nanoscale as molecular switches, interacting with specific energetic stimuli and resulting in a work response. This work is an effort to synthesize molecular switches by hybridization with natural occurring quinones such as perezona and synthetic azobenzene photochromic species, or even molecular blocks with proved supramolecular properties, such as pyrrole and its derivatives.

Resumen: Los compuestos de origen natural son una gran fuente de estructuras químicas. Estas intrincadas y finas estructuras inspiran a los químicos sintéticos, no sólo por la bioactividad que presentan, sino por la distribución de sus grupos funcionales que permiten su empleo como plantillas moleculares. En este sentido podemos construir híbridos con un orden de construcción “desde abajo” que puedan desempeñar funciones a nanoescala como interruptores moleculares, interactuando con estímulos energéticos específicos y traduciendo estos en trabajo como respuesta. Este trabajo es un intento de llevar a síntesis interruptores moleculares por hibridación entre quinonas de origen natural como la perezona y especies fotocromicas sintéticas como los azobencenos, así como bloques sintéticos de probadas propiedades supramoleculares como el pirrol y sus derivados.

Palabras clave: Perezona, sensores químicos, reconocedor molecular, fluoruro, níquel.

Índice

Índice de Esquemas	xii
Índice de Figuras.....	xiii
Índice de Espectros	xvii
INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	4
La Química de los Productos Naturales.....	4
Semisíntesis: Acceso a nuevas bibliotecas moleculares.....	6
Máquinas Moleculares	8
Sensores Químicos.....	9
Benzoquinonas.....	12
Perezona.....	14
OBJETIVO	17
Objetivos Particulares	17
HIPÓTESIS PLANTEADA	19
JUSTIFICACIÓN	19
CAPÍTULO 1: FORMACIÓN DE DIPIRROMETANOS DERIVADOS DE LA PEREZONA.....	20
Introducción.....	20
Hipótesis planteada.....	26
Metodología.....	27
Resultados y Discusión	28
Caracterización mediante espectroscopia UV/vis.	41
Estudios de interacción con aniones y cationes.	43

Conclusiones.....	60
Sección experimental	61
Métodos Generales	61
Estudios sobre interacciones supramoleculares.....	62
Síntesis.....	63
Espectros	68
CAPÍTULO 2: INCORPORACIÓN DE AZOBENCENOS COMO ANÍLIDOS DE PEREZONA.....	76
Introducción.....	76
Interruptores moleculares.....	79
Dispositivos moleculares.....	80
Hipótesis	81
Metodología.....	82
Resultados y Discusión	83
Formación de Azobencenos	83
Perfiles UV/vis.....	93
Estudios de interacciones supramoleculares.....	94
Conclusiones.....	108
Sección experimental	109
Métodos Generales	109
Estudios sobre interacciones supramoleculares.....	110
Síntesis.....	111
Espectros	115
CAPÍTULO 3: OBTENCIÓN DE CALIX-[4]-PIRROL DERIVADO DE ANÍLIDO DE PEREZONA.	120
Introducción.....	120
Anilidos de perezona.....	124

Hipótesis planteada.....	126
Resultados y Discusión.....	128
Estudios sobre propiedades supramoleculares.....	140
Conclusiones.....	162
Sección experimental.....	163
Métodos Generales.....	163
Estudios sobre interacciones supramoleculares.....	164
Síntesis.....	165
Espectros.....	170
CONCLUSIONES GENERALES.....	177
ANEXO I. PUBLICACIONES DERIVADAS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	178
REFERENCIAS.....	180

Índice de Esquemas

<i>Esquema 1. Síntesis de los compuestos 2 y 3 partiendo del compuesto de origen natural perezona 1.....</i>	<i>28</i>
<i>Esquema 2. Síntesis de los dipirrometanos 4-6 partiendo del compuesto de los derivados de pirrolil-perezona 2 y 3.....</i>	<i>32</i>
<i>Esquema 3. Mecanismo propuesto para la interacción de 4 frente a F⁻ y Ni⁺².</i>	<i>53</i>
<i>Esquema 4. Propuesta de interacción entre el compuesto 9 y las especies iónicas empleadas.</i>	<i>101</i>
<i>Esquema 5. Síntesis de calix-[4]-pirrol, descrita por Baeyer.</i>	<i>122</i>
<i>Esquema 6. Formación de anillos de perezona 1 para la obtención de hidroxiperezona.</i>	<i>125</i>
<i>Esquema 7. Estrategia propuesta para la obtención del compuesto 14.....</i>	<i>128</i>
<i>Esquema 8. Rutas sintéticas empleadas para la obtención de 13.....</i>	<i>135</i>
<i>Esquema 9. Formación de C4P α,α y α,β bipared reportada por Adriaenssens.</i>	<i>137</i>
<i>Esquema 10. Perspectiva, rutas sintéticas a emplear para la obtención de C4P mono y disustituidos para funcionalizaciones posteriores.....</i>	<i>140</i>
<i>Esquema 11. Propuesta mecanística de interacción entre 15, F⁻ y Ni⁺².....</i>	<i>149</i>
<i>Esquema 12. Propuesta mecanística de interacción entre 13, F⁻ y Ni⁺².....</i>	<i>156</i>

Índice de Figuras

Figura 1. Giroscopios a) con estabilizadores y b) con freno de azobencenos.....	8
Figura 2. Sensor colorimétrico.....	10
Figura 3. Quinonas y su participación en transferencia electrónica en sistemas naturales.	11
Figura 4. Ejemplos de receptores moleculares a) catiónicos, b) aniónicos c) heteroditópicos.	22
Figura 5. Compuestos tipo pirrolilquinona obtenidos en nuestro grupo de investigación... 24	
Figura 6. Obtención del compuesto con capacidad de reconocimiento heteroditópico a partir de 1 y estudio de sus propiedades supramoleculares.	25
Figura 7. Comparativo de espectros de RMN ¹ H de los compuestos 1 y 2 (400 MHz, CDCl ₃).	29
Figura 8. Comparativo de espectros de RMN ¹ H de los compuestos 2 y 3 (400 MHz, CDCl ₃).	30
Figura 9. Comparativo de espectros de RMN ¹ H de los compuestos 3 y 4 (400 MHz, CDCl ₃).	34
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H, esterificación del ácido 4-formilfenilborónico (400 MHz, CDCl ₃).	36
Figura 11. Espectro de RMN ¹ H del dipirrometano derivado del éster borónico (400.....	37
Figura 12. Comparativo de espectros de RMN ¹ H de los compuestos 2 y 5 y el éster borónico del ácido 4-formilfenilborónico (400 MHz, CDCl ₃).	38
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H del dipirrometano obtenido a partir de vainillina (400 MHz, CDCl ₃).	39
Figura 14. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 6 (400 MHz, CDCl ₃).	41
Figura 15. Comparativo de los perfiles de absorbancia de los compuestos 1 y 2 en UV/vis (MeCN 1x10 ⁻⁴ M).	42
Figura 16. Comparativo de los perfiles de absorbancia de los compuestos 1-6 en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).	43
Figura 17. Perfiles de absorbancia del compuesto 1 frente a F ⁻ , Ni ²⁺ y frente a ambas especies en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).	44
Figura 18. Perfiles de absorbancia del compuesto 2 frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).	45
Figura 19. Perfiles de absorbancia del compuesto 3 frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).	46
Figura 20. Perfiles de absorbancia del compuesto 4 frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).	46
Figura 21. Comparativo de los gráficos de Job de los compuestos 2-4 frente a fluoruro en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).	47
Figura 22. Perfiles de absorbancia del compuesto 3 frente a cationes en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).	48
Figura 23. Perfiles de absorbancia de los compuestos 1-4 frente a sales de fluoruro y níquel en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).	49
Figura 24. Perfiles de absorbancia del compuesto 4 en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).	50

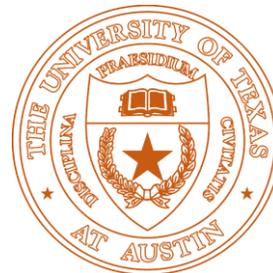
Figura 25. a) Isoterma de interacción 4 + F ⁻ en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M). b) Gráfico de Job del sistema [4+F ⁻]+Ni ⁺² en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M). c) Isotermas de interacción 3,4 vs. F ⁻ en RMN ¹ H. d) Seguimiento de la interacción 3 +F ⁻ mediante RMN ¹ H.....	52
Figura 26. Perfiles de absorbancia del compuesto 5 frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).....	54
Figura 27. Perfiles de absorbancia del compuesto 5 frente a especies catiónicas en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).....	55
Figura 28. Gráficos de Job del compuesto 5 frente a las especies iónicas elegidas, UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).....	56
Figura 29. Perfiles de absorbancia del compuesto 6 frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).....	57
Figura 30. Perfiles de absorbancia del compuesto 6 frente a especies catiónicas en UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).....	58
Figura 31. Gráficos de Job del compuesto 6 frente a las especies iónicas elegidas, UV/vis (MeCN 5x10 ⁻⁴ M).....	59
Figura 32. Mecanismo propuesto sobre el ciclo de fotoisomería de un bloque de azobenceno.....	77
Figura 33. Clasificación de las familias de azobencenos determinada por Rau.....	78
Figura 34. Espectro de ¹ H-RMN del 4,4'-dimetilazobenceno 7 (CDCl ₃ , 400 MHz).....	84
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H del azobenceno 8 (400 MHz, Acetona-d ₆).....	87
Figura 36. Comparativo de espectros de RMN ¹ H de p-nitroanilina, compuesto 8 y p-feniléndiamina.....	88
Figura 37. Comparativo de espectros de RMN ¹ H de los compuestos 1 , 8 y 9	90
Figura 38. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 10 (400 MHz, CDCl ₃).....	91
Figura 39. Comparativo de espectros de RMN ¹ H de los compuestos 9 y 10	92
Figura 40. Perfil de los compuestos 1 , 7 , 8 y 9 (5x10 ⁻⁶ M) en espectroscopia UV-vis (MeCN grado HPLC).....	94
Figura 41. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto 9 (1x10 ⁻⁴ M) y especies aniónicas en DMSO.....	95
Figura 42. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto 9 (1x10 ⁻⁴ M) y FTBA en DMSO.....	96
Figura 43. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto 9 (1x10 ⁻⁴ M) y especies aniónicas alcalinas en DMSO.....	97
Figura 44. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto 9 (1x10 ⁻⁴ M) y especies catiónicas en DMSO.....	98
Figura 45. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto 9 (1x10 ⁻⁴ M) y Ni ⁺² en DMSO.....	99
Figura 46. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto 9 (1x10 ⁻⁴ M) y especies iónicas en DMSO.....	100
Figura 47. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto 5 (1x10 ⁻⁴ M) y especies aniónicas en DMSO.....	102
Figura 48. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto 10 (1x10 ⁻⁴ M) y FTBA en DMSO.....	103
Figura 49. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto 10 (1x10 ⁻⁴ M) y especies catiónicas en DMSO.....	104

Figura 50. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto 10 (1×10^{-4} M) y Ni^{+2} en DMSO.....	105
Figura 51. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto 10 (1×10^{-4} M) y especies iónicas en DMSO.....	106
Figura 52. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto 10 (1×10^{-4} M) FTBA y $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ en DMSO.....	107
Figura 53. Diferencias entre reconocimiento iónico efectuado por un a) C4P y b) porfirina.	121
Figura 54. Clasificación de los C4P basada en la funcionalización de los sustituyentes meso.....	123
Figura 55. Derivados de C4P-monopared obtenidos por el grupo de Kohnke.....	124
Figura 56. Espectro de RMN ^1H del compuesto 11 (400 MHz, CDCl_3).....	129
Figura 57. Espectro de RMN ^1H del compuesto 13 (400 MHz, CDCl_3).....	130
Figura 58. Comparativo de los espectros de RMN ^1H de los compuestos 1 , 11 y 13 (400 MHz, CDCl_3).....	131
Figura 59. Espectro de RMN ^1H del compuesto 15 (400 MHz, CDCl_3).....	132
Figura 60. Interacción CH- π intramolecular en el anillo de perezona 15	133
Figura 61. Comparativo de espectros de RMN ^1H de los compuestos 1 y 15 (400 MHz, CDCl_3).	133
Figura 62. Comparativo de espectros de RMN ^1H de los compuestos 13 y 15 (400 MHz, CDCl_3).	134
Figura 63. Espectro de RMN ^1H del compuesto 14 (400 MHz, CDCl_3).....	138
Figura 64. Comparativo de perfiles de absorbancia de los compuestos 1 , 13 y 15 en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).....	141
Figura 65. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto 6 frente a aniones HO- y F- en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).....	143
Figura 66. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto 15 frente a aniones en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).....	144
Figura 67. Job plot del compuesto 6 frente al anión fluoruro en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M) y propuesta de interacción sugerida por este gráfico.	145
Figura 68. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto 15 frente a aniones en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).....	146
Figura 69. Job plot del compuesto 15 frente al catión Ni^{+2} en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).	147
Figura 70. Perfil de interacciones entre las distintas especies iónicas y el compuesto 15 en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).	148
Figura 71. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto 13 frente a F- en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).....	150
Figura 72. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto 13 frente a aniones en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).....	151
Figura 73. Job plot del compuesto 13 frente al anión fluoruro en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).	152
Figura 74. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto 3 frente a cationes en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).....	153
Figura 75. Job plot del compuesto 13 frente al catión Ni^{+2} en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).	154

<i>Figura 76. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto 13 frente a aniones en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).</i>	155
<i>Figura 77. Job plot del sistema [13+F] frente al catión Ni^{+2} en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).</i>	156
<i>Figura 78. Compuesto 14.</i>	157
<i>Figura 79. Ensayo preliminar del compuesto 4 frente a sales de TBAX, serie de halogenuros (MeCN, 6×10^{-4} M).</i>	158
<i>Figura 80. Ensayo preliminar del compuesto 14 frente a sales de MF. (MeCN, 6×10^{-4} M).</i>	159
<i>Figura 81. Ensayo preliminar del compuesto 14 frente a sales de TBAX, CsX y NaCl, serie de halogenuros (MeCN, 6×10^{-4} M).</i>	159
<i>Figura 82. Ensayo preliminar del compuesto 14 frente a sales de $\text{M}^{+1}\text{ClO}_4$, serie de halogenuros (MeCN, 6×10^{-4} M).</i>	160
<i>Figura 83. Ensayo preliminar del compuesto 14 frente a sales de $\text{M}^{+1}\text{ClO}_4$, serie de halogenuros (MeCN, 6×10^{-4} M).</i>	161

Índice de Espectros

Espectro 1. RMN ¹ H del compuesto 1 (400 MHz, CDCl ₃).....	68
Espectro 2. RMN ¹³ C del compuesto 1 (100 MHz, CDCl ₃).....	68
Espectro 3. RMN ¹ H del compuesto 2 (400 MHz, CDCl ₃).....	69
Espectro 4. RMN ¹³ C del compuesto 2 (100 MHz, CDCl ₃).....	69
Espectro 5. RMN ¹ H del compuesto 3 (100 MHz, CDCl ₃).....	70
Espectro 6. RMN ¹³ C del compuesto 3 (100 MHz, CDCl ₃).....	70
Espectro 7. RMN ¹ H del compuesto 4 (400 MHz, CDCl ₃).....	71
Espectro 8. RMN ¹³ C del compuesto 4 (100 MHz, CDCl ₃).....	71
Espectro 9. RMN ¹ H del meso-dimetildipirrometano del compuesto 2 (400MHz, CDCl ₃)..	72
Espectro 10. RMN ¹³ C del meso-dimetildipirrometano del compuesto 2 (100MHz, CDCl ₃). 72	
Espectro 11. RMN ¹ H del compuesto 5 (400MHz, CDCl ₃).....	73
Espectro 12. RMN ¹³ C del compuesto 5 (100MHz, CDCl ₃).....	73
Espectro 13. RMN ¹ H del compuesto 6 (400MHz, CDCl ₃).....	74
Espectro 14. RMN ¹³ C del compuesto 6 (100MHz, CDCl ₃).....	74
Espectro 15. RMN ¹ H del compuesto 7 (400 MHz, CDCl ₃).....	115
Espectro 16. RMN ¹³ C del compuesto 7 (100 MHz, CDCl ₃).....	115
Espectro 17. RMN ¹ H del compuesto 8 (400 MHz, Acetona-d ₆).....	116
Espectro 18. RMN ¹³ C del compuesto 8 (100 MHz, Acetona-d ₆).	116
Espectro 19. RMN ¹ H del compuesto 9 (400 MHz, CDCl ₃).....	117
Espectro 20. RMN ¹³ C del compuesto 9 (100 MHz, CDCl ₃).....	117
Espectro 21. RMN ¹ H del compuesto 10 (400 MHz, CDCl ₃).....	118
Espectro 22. RMN ¹³ C del compuesto 10 (100 MHz, CDCl ₃).....	118
Espectro 23. RMN ¹ H Compuesto 11 (400 MHz, CDCl ₃).....	170
Espectro 24. RMN ¹³ C Compuesto 11 (400 MHz, CDCl ₃).....	170
Espectro 25. RMN ¹ H Compuesto 15 (400 MHz, CDCl ₃).....	171
Espectro 26. RMN ¹³ C Compuesto 15 (100 MHz, CDCl ₃).....	171
Espectro 27. LRMS y HRMS Compuesto 15	172
Espectro 28. RMN ¹ H Compuesto 13 (400 MHz, CDCl ₃).....	172
Espectro 29. RMN ¹³ C Compuesto 13 (100 MHz, CDCl ₃).....	173
Espectro 30. LRMS y HRMS Compuesto 13	173
Espectro 31. RMN ¹ H Compuesto 14 (400 MHz, CDCl ₃).....	174
Espectro 32. RMN ¹³ C Compuesto 14 (100 MHz, CDCl ₃).....	174
Espectro 33. LRMS y HRMS Compuesto 14	175



El presente trabajo fue realizado en las instalaciones del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (IIQB-UMSNH). Parte de dicho trabajo fue desarrollado en el Departamento de Química de la Universidad de Texas en Austin (UT Austin).

Este trabajo fue desarrollado con apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y de la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (CIC-UMSNH).

Publicaciones

- Suárez-Castro, A.; Valle-Sánchez, M.; Cortés-García, C. J.; Chacón-García, L. Molecular Docking in Halogen Bonding. Ch. 6. Mol. Docking **2018**. DOI: 10.5772/intechopen.72994.
- Mario Valle-Sánchez, Claudia A. Contreras-Celedón, Adrián Ochoa-Terán, and Luis Chacón-García. Cooperative Recognition of Ni²⁺ Triggered by Fluoride Ions in Naturally Occurring α -Hydroxyquinone Derivatives, *ACS Omega* **2021** 6 (25), 16419-16427 DOI: 10.1021/acsomega.1c01420

Participaciones en congresos.

- Participación en el 11° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación del Estado de Michoacán, los días 13 y 14 de octubre de 2016 en Morelia, Michoacán, México.
- Participación en el II Congreso Internacional y IV Nacional de Químico Farmacobiología de la UMSNH, los días 28 de noviembre a 01 de diciembre de 2016 en Morelia, Michoacán, México.
- XIII Reunión de la Academia Mexicana d Química Orgánica, del 3 al 7 de abril de 2017 en Villahermosa, Tabasco, México.
- 13° Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, del 17 al 20 de Mayo de 2017 en Morelia, Michoacán, México.
- 1° Foro del Posgrado en Ciencias Químicas del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, celebrado del 31 de julio al 4 de agosto de 2017 en Morelia, Michoacán, México.
- 12° Congreso Estatal de Ciencia, Tecnología e Innovación y 6° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán. 5-6 de Octubre de 2017 en Morelia, Michoacán, México.
- Ponencia de tipo oral en el XXXIX Congreso de la AMIDIQ realizado los días 1-4 de mayo de 2018 en San José del Cabo, B.C.S. México.
- 13° Congreso de Ciencia, tecnología e Innovación y 7° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, 18-19 de octubre de 2018; Morelia, Michoacán, México.
- 18 AIChE Annual Meeting, 28 de octubre-02 de noviembre de 2018, Pittsburgh, PA., EUA.
- Participación en la XV Reunión de la AMQO los días 11,12 de abril en Cuernavaca, Morelos, México.
- Ponencia de tipo oral en el XL Congreso de la AMIDIQ realizado los días 7-10 de mayo de 2019 en Huatulco, Oaxaca, México.

Introducción

En el auge de la nanotecnología, las diversas disciplinas que conforman el quehacer científico han encontrado una fuente infinita de desarrollo, mejorando procesos industriales, aportando herramientas para el empleo de energía limpia, desarrollando materiales con propiedades antes inimaginables como dispositivos y máquinas capaces de realizar cirugías de máxima precisión o de fomentar regeneración de tejidos en periodos muy cortos; se ha desarrollado una gran variedad de nuevos dispositivos y máquinas para recoger, procesar, mostrar y almacenar información.¹ Actualmente todo ello es tarea cotidiana de centros de investigación en el mundo entero.

Por lo general, los dispositivos y las máquinas son conjuntos de componentes diseñados para lograr una función específica. Cada componente del conjunto realiza un acto simple, mientras que el conjunto completo realiza una función más compleja y útil, característica de ese dispositivo o máquina en particular. Teniendo en cuenta que un dispositivo es un artefacto inventado y construido de manera precisa para un fin especial mientras que una máquina es considerada como cualquier combinación de mecanismos que permiten utilizar, modificar, aplicar o transmitir energía, ya sea simple o compleja. Dependiendo de su finalidad, un dispositivo o una máquina pueden ser muy grandes o muy pequeños.^{1,2}

Aunque no son considerados máquinas moleculares, en un sentido amplio, los sensores representan una clase de "dispositivos" capaces de detectar entidades químicas específicas o de supervisar los cambios en el entorno circundante traduciendo un determinado "evento" químico (entrada) en una "lectura" medible (salida). La importancia de este campo

queda patente por la variedad de sensores que se aplican en múltiples facetas de la ciencia, la medicina, la tecnología y la ingeniería.²

Los quimiosensores son estructuras a escala molecular que reconocen y señalan la presencia de especies de interés o analitos. La mayoría de los diseños de quimiosensores se basan en el "esquema de las 3 R": reconocer, repetir (amplificar) y reportar. Un evento de reconocimiento molecular no covalente en el sitio receptor se comunica, por medios físicos o químicos, a un sitio informador, que produce una señal medible. Un rápido equilibrio entre el analito y el sitio receptor proporciona al quimiosensor una respuesta en tiempo real que varía con la concentración del analito. La sensibilidad y la selectividad son los dos parámetros más importantes de cualquier aplicación de detección. La sensibilidad del quimiosensor se ve aumentada por la eficacia del mecanismo de retransmisión a la hora de comunicar el evento de unión a un sitio receptor y por la capacidad del sitio receptor de producir una señal, reportando el evento.^{3,4}

Si bien el desarrollo de dispositivos y máquinas moleculares puede asignarse mayoritariamente a la Química, el éxito radica en los estudios interdisciplinarios sobre cada problema a solucionar. Dentro de la interdisciplinariedad en que se ve inmersa cada problemática, emergen diversas áreas de estudio con aplicaciones de gran impacto que crean un paradigma novedoso, en el cual se percibe la diversidad de compuestos existentes como bloques de construcción, asimilando los grupos funcionales contenidos en una molécula como piezas de ensamblaje para el desarrollo de máquinas y dispositivos complejos, contruidos con la finalidad de presentar respuestas específicas y controladas ante estímulos determinados, haciendo una similitud con los artefactos macroscópicos

que se han desarrollado a lo largo de la historia de la humanidad, con el objetivo de facilitar una acción determinada.

Aunado a lo anterior, ha sido posible aislar distintos compuestos originados de la exquisita maquinaria biosintética, principalmente de origen vegetal, que son una fuente muy nutrida de piezas de ensamblaje para la elaboración de compuestos complejos y dispositivos a nivel molecular, dada su especificidad estereoquímica y la inclusión ingeniosa de grupos funcionales a través de años de evolución.

El presente trabajo tiene como dirección encontrar el punto de sinergia entre la química de los compuestos de origen natural y el ensamblaje de máquinas moleculares, el estudio de sus características y el establecimiento de sus potenciales aplicaciones con proyección hacia componentes de dispositivos de base polimérica, denominados materiales inteligentes. La aportación principal se centra en la búsqueda de reconocedores de aniones y metales derivados del producto natural perzona y que puedan en futuros proyectos incorporarse a máquinas moleculares con aplicaciones concretas.

Marco Teórico

La Química de los Productos Naturales

La naturaleza es una fuente prácticamente inagotable de compuestos orgánicos, que además presentan un amplio espectro de aplicaciones, impactando desde hace siglos la vida cotidiana del ser humano.⁵ Ya sea desde el enfoque alimenticio, ambiental, farmacéutico o industrial, el uso de productos naturales ha tomado mayor importancia en años recientes debido a la creciente preocupación por el uso de aditivos y sustancias sintéticas que han causado daños al medio ambiente con la consecuente eutrofización de cuerpos acuáticos, sobre mineralización o desgaste de tierras de cultivo y enrarecimiento de la atmósfera por acción de gases de efecto invernadero ⁶⁻⁸ y el impacto de ello en la extinción de especies, ecosistemas y la aparición de nuevas enfermedades.

Los extractos de origen natural desempeñan roles importantes como fuentes de aditivos naturales o industriales de la industria alimentaria, cosmética, textil y farmacéutica, influenciando con muchas de sus propiedades y características al producto final. Dichos extractos han sido empleados como colorantes, nutracéuticos, alimentos funcionales, agentes conservadores, saborizantes y fragancias, grasas y aceites comestibles, fármacos, suplementos vitamínicos y compuestos químicos de referencia, todos ellos provenientes mayoritariamente de semillas, hojas, flores, frutos, tallos y raíces de plantas, además de partes, secreciones o productos de insectos y algunos animales.⁵

El desarrollo de los métodos experimentales para la química práctica y el descubrimiento de algunos productos naturales como la urea, quinina, morfina o estricnina han proporcionado los fundamentos y el

ímpetu necesarios para el surgimiento de la síntesis orgánica.⁹ De hecho la química de productos naturales ha jugado un papel crucial para el surgimiento y desarrollo de esta rama de la química, que ha pasado desde la obtención de urea o ácido acético a la síntesis de colorantes, vitaminas, azúcares y ácidos grasos sencillos hasta estructuras con conectividad caprichosa como el Taxol,¹⁰ aminoglucósidos, toxinas y estructuras proteicas con actividad enzimática, obtenidas de una manera inigualablemente eficiente y con una elevada pureza enantiomérica.

El camino para obtener aplicaciones novedosas para los productos naturales se debe centrar en la investigación multidisciplinaria, complementando conocimiento y experiencia desde las distintas perspectivas de la ciencia.⁹ Un buen ejemplo de ello es la colaboración que existe entre químicos, biólogos, y personal del área clínica junto a especialistas en bioinformática para el desarrollo de candidatos para la obtención de nuevos fármacos. Este tipo de colaboraciones proyectan soluciones a retos que incluyen la producción de alimentos, fuentes alternas de energía y conservación del medio ambiente a través de la química verde, por mencionar algunos casos.

Anteriormente se mencionó acerca del impacto del desarrollo de la química de productos naturales en la síntesis orgánica. Resaltando este hecho podemos observar la diversidad de estrategias sintéticas, métodos de purificación y extracción de entidades orgánicas, así como métodos de identificación, elucidación estructural y reacciones que se han generado partiendo de la inspiración de los metabolitos que han sido colectados a través del tiempo que ha interactuado el ser humano con la naturaleza.

Los compuestos obtenidos de fuentes naturales han proporcionado una constelación de entidades químicas bioactivas. El *Diccionario de los*

Productos Naturales reporta cerca de 200,000 metabolitos extraídos de especies vegetales, con aproximadamente 170,000 estructuras únicas. Sin embargo, este esplendor no es total considerando que se ha estudiado alrededor del 15% de la flora terrestre, menos del 5% de especies fúngicas y menos del 1% de especies bacterianas.¹¹ De lo anterior podemos considerar como un incentivo que la abrumadora mayoría de metabolitos conocidos no han sido incluidos de manera sistemática en las campañas de desarrollo de fármacos, sino que algunos de ellos se modifican en aras de reforzar o modificar sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que llevan a la obtención de la mayoría de los fármacos, colorantes, fragancias y conservadores que podemos encontrar comercialmente.

La obtención sintética de productos naturales o la modificación de ellos se debe generalmente a la escasez de sus fuentes de obtención, lo que conlleva a la búsqueda de métodos que permitan obtener el compuesto deseado en las cantidades mínimas suficientes para poder realizar ensayos a escalas manipulables en la mesa de laboratorios.¹²

Semisíntesis: Acceso a nuevas bibliotecas moleculares.

La semisíntesis o “síntesis química parcial” es una estrategia sintética que emplea compuestos químicos aislados de fuentes naturales como materia prima para la obtención de nuevos compuestos con propiedades químicas o medicinales distintas a las de las materias de partida.¹²

Dado que la síntesis total de la mayoría de los compuestos químicos conocidos es desgastante (involucra demasiadas etapas sintéticas), costosa (pese a que se parte de materias primas accesibles, los pasos de

reacción y rendimientos bajos encarecen el método) y frustrante, toda vez que la mayoría de las estrategias permiten la obtención de derivados o análogos al objetivo planteado, teniendo cantidades del producto final apenas manipulables para la elucidación estructural o, en el mejor de los casos, la demostración de la propiedad química o medicinal que se desea analizar, la semisíntesis destaca como un atajo del cual se pueden aprovechar ciertas cualidades químicas y estructurales como una plantilla a la cual realizar modificaciones con la menor cantidad de pasos sintéticos y, por ende, un mayor rendimiento total del proceso.^{12,13}

Casos a destacar dentro de la vasta participación de las estrategias semisintéticas para la obtención de fármacos pueden apreciarse desde inicios del siglo pasado con el descubrimiento de la clortetraciclina y el surgimiento de los derivados tetraciclina, doxiciclina y tigeciclina con propiedades antibacterianas, el descubrimiento de la 10-deacetilbaccatina III y la semisíntesis del agente anticáncer paclitaxel (Taxol®), o la producción del antiparasitario Artemeter a partir de la artemisinina.¹⁴

La semisíntesis orgánica permite no solo obtener compuestos con actividad farmacológica, toda vez que el producto natural de partida se concibe como una plantilla que será modificada, se puede aprovechar las propiedades intrínsecas del núcleo de la entidad química para potenciar, silenciar o modular la interacción del producto final con la irradiación luminosa, variaciones de pH, o la presencia de especies iónicas en un entorno específico.^{11,15,16}

Máquinas Moleculares

Una máquina molecular se define como el conjunto de componentes moleculares capaces de generar movimientos cuasi-mecánicos a partir de un estímulo energético específico.^{17,18} La construcción de máquinas moleculares, por su complejidad, es la sofisticación ingenieril en su máxima expresión, debido al ensamblaje jerárquico y cooperativo que presentan las subunidades para presentar isomería de tipo mecanoestereoquímico, esto es, el cambio en el acomodo espacial para dichas entidades químicas al momento de recibir el estímulo adecuado.^{17,19,20} (Figura 1)

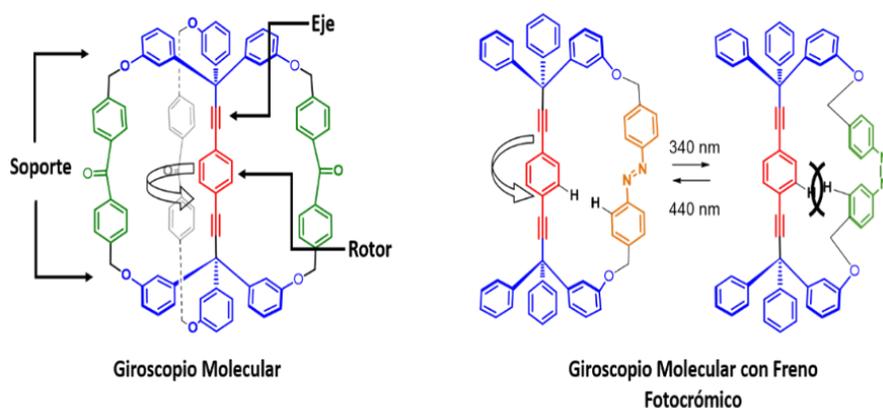


Figura 1. *Giroscopios a) con estabilizadores y b) con freno de azobencenos.*

La diversidad de generación de sistemas multicomponentes delimitados por enlaces covalentes es prácticamente infinita y se ve potenciada por todas aquellas interacciones supramoleculares que aportan dinamismo a los sistemas, tales como puentes de hidrógeno, de halógeno, interacciones de Lewis, interacciones π - π y de tipo hidrofóbico.²¹

El empleo de las interacciones supramoleculares ha dado constitución a dispositivos “móviles” mecánicamente ensamblados, tales como catenanos, rotaxanos y nudos moleculares, además de otro tipo de interruptores supramoleculares.²²⁻²⁴

De manera general podemos clasificar la maquinaria molecular sintética en dos grandes grupos: transductores y sensores moleculares. Los transductores o efectores son aquellos dispositivos capaces de transformar un determinado tipo de energía en desplazamiento o cambio en la disposición espacial, tal es el caso de los motores, propelas, transbordadores y pinzas moleculares. Por otra parte, los sensores son capaces de recibir y emitir una respuesta ante un estímulo, generando una señal mensurable y analíticamente significativa, tal es el caso de los interruptores, puertas lógicas y los propiamente llamados sensores moleculares.^{17,25}

Sensores Químicos

Un sensor químico (Figura 2) es aquel dispositivo capaz de aportar información analíticamente útil acerca de un entorno determinado, por medio de una interacción específica y cuantificable con su sustrato. Dicho sensor está compuesto por el sitio de interacción, una porción de transducción de señales y un soporte que permita anclarlo al analizador y, en algunos casos, es posible observar una sección espaciadora entre la porción de reconocimiento y la transductora de señales.²⁶

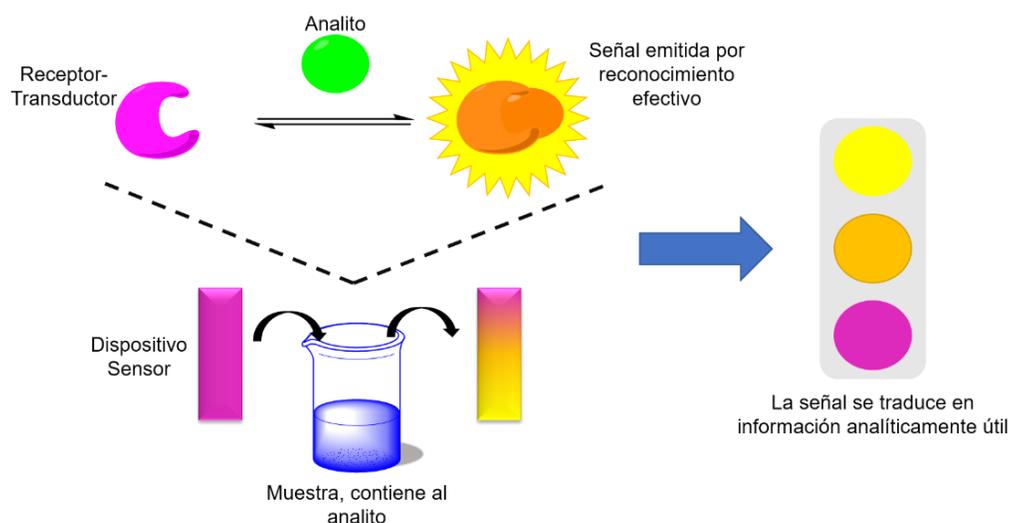


Figura 2. Sensor colorimétrico.

Los sensores químicos colorimétricos (abarcen el espectro electromagnético visible) son particularmente atractivos si presentan especificidad y selectividad elevadas. Una ventaja inmediata de los sensores colorimétricos es la capacidad de emitir una señal cualitativa y cuantitativa a simple vista frente a la presencia de un determinado ion, al causar un cambio de coloración debido al acomplejamiento con la entidad de interés lo que permite identificarlo y determinar la concentración en la que éste se encuentra en la muestra.

Los fragmentos moleculares que generan transducción de señales, tienden a contener compuestos de tipo quinona en su estructura, ya sea en maquinaria molecular biológica (catecol, eumelanina, ubiquinona en sistemas como PS II), sintética o híbrida debido a la gama de propiedades que puede desarrollar, tales como transferencia electrónica para separación de carga, almacén de carga y pseudocapacitores para flujo electrónico, receptor de energía luminosa y pigmento sensibilizador debido a sus propiedades electroquímicas y fotocromáticas.²⁷ (Figura 3)

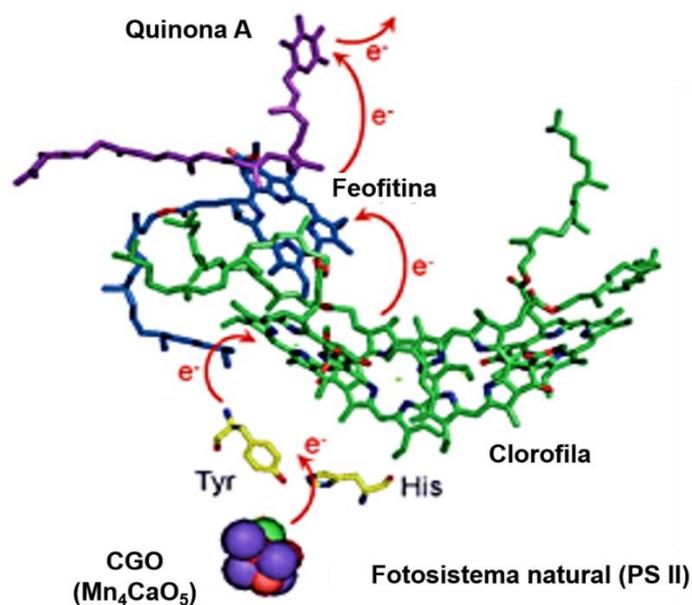


Figura 3. Quinonas y su participación en transferencia electrónica en sistemas naturales.

Química Supramolecular

La Química supramolecular es un área interdisciplinaria que estudia la estructura, propiedades y cambios de la materia enfocados en las interacciones intermoleculares no covalentes.²⁸ Esta rama de la Química comenzó su desarrollo a partir de la década de 1930. Pese a ello, sus definiciones, conceptos básicos y terminología se desarrollaron de manera muy temprana. A mediados de dicha década se acuñó el término “supramolécula” (Übermoleküle) para describir entidades altamente organizadas que resultaban de la asociación de especies coordinativamente saturadas.²⁹

La mayoría de los conceptos en los que se basa esta ciencia emergente fueron establecidos por Charles Pedersen (*Reconocimiento molecular empleando éteres corona*, 1967), Donald Cram (*Química del ligando-sustrato*, 1974) y Jean-Marie Lehn (*Química más allá de la molécula*, 1978). Por la relevancia de sus trabajos fueron acreedores al Premio Nobel de Química en 1987.³⁰

Se ha generado una diversificación en el área de estudio de dicha disciplina, dados los distintos tipos de interacción que se pueden generar entre entidades moleculares, las cuales van de interacciones electrostáticas (fuerzas de Coulomb, van Der Waals) e interacciones hidrofóbicas (fuerzas de London), hasta interacciones polares como puentes de hidrógeno, interacciones ácido-base (puentes salinos, interacciones de Lewis, interacciones de coordinación).³¹

Benzoquinonas

Las benzoquinonas son una familia de compuestos prácticamente ubicua en el mundo natural, con mayor proporción en bacterias, plantas y artrópodo; estas son sondas biológicamente importantes y tienen relevancia en la transferencia de electrones y en los procesos fotoquímicos desempeñando roles vitales en la fosforilación oxidativa y transporte de electrones de organismos superiores. Para el sector industrial, las quinonas son el segundo grupo de colorantes más importantes para la generación de tintes considerando la exigencia comercial que existe por los colores azules.³²

Las quinonas son compuestos orgánicos cíclicos dicarbonílicos conjugados derivados de hidrocarburos aromáticos en los que los grupos

carbonilo están en posiciones 1,2 o 1,4. Entre las propiedades físicas de los compuestos que contienen anillos quinonoides, estos se caracterizan por tener olores peculiares, así como colores bastante llamativos que van, en el caso de las 1,4-benzoquinonas, de amarillo a naranja y las 1,2-benzoquinonas, de naranja a rojo.

Las quinonas de origen natural han capturado la atención del hombre a lo largo de la historia, esencialmente debido a sus atractivos colores brillantes que han dado relación con usos farmacéuticos, cosméticos y colorantes. Es bien sabido que la unidad de quinona en las vitaminas K_1 y K_2 es la principal responsable de los efectos antiinflamatorios, anticancerígenos, así como de otros procesos contra agentes tóxicos. Los derivados de la quinona muestran la actividad biológica o actividad farmacológica, y algunos de ellos demuestran propiedades anticancerígenas como el lapachol, y la plumbagina.

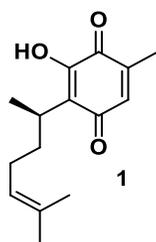
Como ya se mencionó anteriormente, la química de las quinonas se ve dominada por el constante intercambio de electrones entre las especies hidroquinona y quinona, lo que genera una conversión en equilibrio y es de fundamental importancia en los sistemas biológicos. Los grupos funcionales anexos a los sistemas quinonoides tienden a ser aceptores electrofílicos en reacciones tipo Michael, cuando dichos grupos son aromáticos además, presentan disposición a ser dienófilos en las adiciones de tipo Diels-Alder.

La presencia de sistemas conjugados, en especial de sistemas de cetona α - β insaturados permiten utilizarlas como reactivos en una muy extensa gama de reacciones. La química característica de las quinonas engloba reacciones nucleofílicas de adición y sustitución, adiciones electrofílicas de radicales y cicloadiciones además de reacciones típicas e

inusuales de carbonilos. La primera quinona sintetizada y la más representativa de la familia es la p-benzoquinona, ésta fue acuñada por Liebig a finales de 1830 como resultado de la oxidación del ácido quínico con dióxido de manganeso en presencia de ácido sulfúrico.^{33,34}

Perezona

La perezona **1** es una hidroxiquinona que se obtiene de la raíz de plantas del género *Perezia* (Actualmente *Acourtia*). Este compuesto fue el primero en ser aislado de manera cristalina en *El Nuevo Mundo* por Leopoldo Río de la Loza en 1852 (pionero en el estudio de metabolitos secundarios), desde entonces ha sido objeto de múltiples y fascinantes estudios. La estructura molecular no fue elucidada de manera correcta sino hasta mediados de la década de los 60's y su configuración fue confirmada como **R** por dicroísmo circular por correlación con el ácido dimetilheptanóico obtenido al tratar la dihidroperezona.³⁵



Uno de los principales estudios realizados a este compuesto fue basado en la conversión que sufría al ser sometido a condiciones de reflujo para obtener los isómeros α y β pipitzoles, los cuales fueron reportados desde 1885. La comprensión de dicha reacción se dio alrededor de 80 años

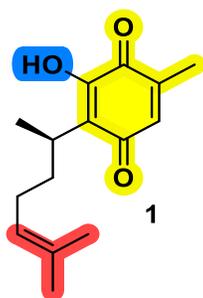
después, donde se pudieron esclarecer, a través de diversos estudios mecanísticos, las condiciones de reacción de la perezona y, por tanto, se logró controlar tanto la estereoselectividad como la regioselectividad de la conversión, vislumbrando la oportunidad de obtener una gran variedad de compuestos policíclicos a través de compuestos con características similares.³⁶

La perezona ha demostrado tener efectos farmacológicos como hipoglucemiante, promotor de la motilidad intestinal, supresor en las capacidades sensitivas y ejerciendo un papel como protector frente a efectos supresivos de isquemia y reperfusión (a nivel experimental), así también, desarrolla funciones reguladoras del ion Ca^{2+} en el equilibrio homeostático de la corteza adrenal de la mitocondria y de aceptor-donador de electrones, característica de su naturaleza química.³⁷

Tanto la perezona como una serie de benzoquinonas de origen natural han sido objeto de estudios supramoleculares, una vez modificadas sus propiedades electrónicas mediante la incorporación de diversos sustituyentes, para expresar interacciones con otras entidades químicas enfocándose a la detección de aniones.³⁸⁻⁴⁰

Si bien, su estructura química se conocía desde 1965 a través del trabajo de Walls y col., su estructura fue corroborada hasta 1986 cuando fue reportada la estructura cristalina de la hidroxiperezona.³⁵

Para la realización del presente trabajo han sido explotadas algunas de las transformaciones químicas previamente reportadas sobre el esqueleto de la perezona, reconociendo sobre este sistema las siguientes características:



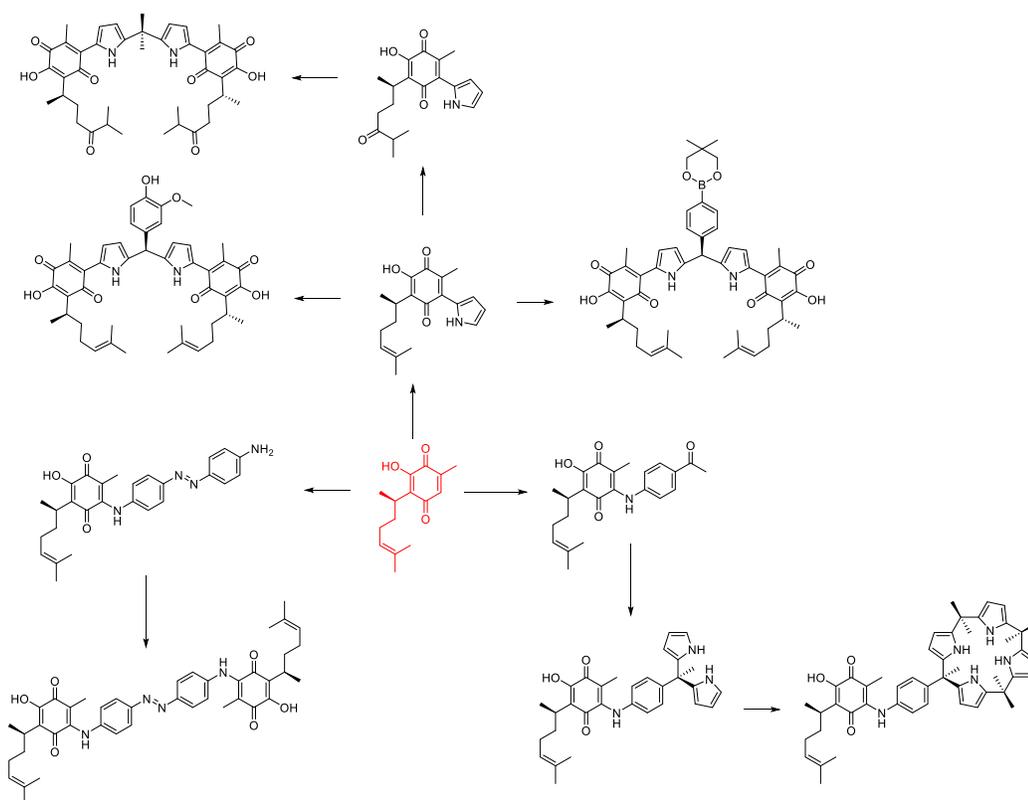
- El anillo de benzoquinona presenta un sitio susceptible de adición nucleofílica.
- El sustituyente $-OH$ en el anillo, puede ser desprotonado fácilmente, presenta un pK_a muy bajo (<6) debido a la capacidad de deslocalización que le confiere el anillo de quinona, la capacidad de interactuar con medios alcalinos y cationes metálicos de tipo $M+2$ es atribuida a las propiedades que este sustituyente confiere al núcleo de la molécula.³⁴
- Presenta un alqueno en la cadena alifática lateral, susceptible a cambios estructurales.
- La cadena lateral presenta una estereoquímica definida, lo que puede dirigir el curso de algunas reacciones hacia una configuración de manera preferencial.

Objetivo

Sintetizar interruptores moleculares a partir de compuestos de origen natural, propiciando el desarrollo de “dispositivos” con propiedades quimiosensoriales.

Objetivos Particulares

- Obtener los siguientes compuestos a partir de la perezona **1**:



- Examinar la capacidad de los compuestos obtenidos en el reconocimiento iónico por métodos cualitativos (RMN, espectroscopia UV/vis) y cualitativos (visualmente).

- Evaluar la estequiometría de interacción entre los compuestos objetivo y los analitos mediante el método de variaciones continuas (MVC).

Hipótesis Planteada

Las diversas características funcionales que presenta el compuesto de origen natural Perezona **1** permitirán las estrategias sintéticas necesarias para la obtención de una serie de compuestos con propiedades supramoleculares, fotocromicas y mecanoestereoquímicas analíticamente cuantificables.

Justificación

El desarrollo de la nanoquímica ha permitido la construcción de estructuras moleculares que, en conjunto son capaces de realizar un trabajo a nivel macroscópico. Resulta de profundo interés el uso de plantillas específicamente diseñadas, como son los productos naturales, para asentar la base de estructuras complejas que presenten mecanoisomería, lo anterior tendrá un impacto mayor, pues se establecerá un vínculo entre la química de productos naturales, la síntesis orgánica, la química supramolecular y la nanoquímica.

Capítulo 1: Formación de dipirrometanos derivados de la Perezona.

Introducción

La síntesis de entidades químicas diseñadas para desempeñar actividades supramoleculares como dispositivos receptores y sensores provee recursos como bloques sintéticos para marcadores biológicos, fármacos, máquinas moleculares y polímeros inteligentes entre otros fines.^{25,41-43} El reconocimiento de especies químicas es un área de rápido desarrollo en la química supramolecular debido a sus implicaciones en aspectos ambientales, fisiología animal, química farmacéutica, de alimentos y de materiales. El reconocimiento de aniones es un área de investigación que ha crecido con gran rapidez debido a la necesidad de desarrollar sensores para estas especies en medios complejos como suero, sangre, agua potable u otros sistemas biológicos.⁴⁴⁻⁴⁶

Ciertas especies metálicas se encuentran bajo el centro de atención de numerosos estudios debido a sus roles esenciales, sin embargo, estos sólo pueden ser observados por métodos potenciométricos. Aun cuando el reconocimiento de cationes se enfoca en la cuantificación de actividad biológica como en el caso de los cationes Ca^{+2} , Mg^{+2} , Fe^{+2} , Cu^{+2} , algunos de los efectos nocivos de los cationes metálicos permanecen en las sombras por aparente inocuidad, tal es el caso de especies como Co^{+2} , Ni^{+2} o Cr^{+2} , los cuales son empleados en la manufactura de prótesis considerando la elevada estabilidad mecánica y biocompatibilidad de éstos; pese a ello, varios productos de corrosión han demostrado ser causantes de reacciones adversas.

Enfocándonos en níquel y sus derivados, es conocido que la exposición crónica a estos genera alergias y procesos inflamatorios, así como prevalencia de carcinoma en pulmón. La población en general tiene consumo de níquel mayoritariamente a través de la comida a partir de la cual, la ingesta diaria se estima entre 150-168 μg . La ingesta típica a partir de agua potable ronda en 2 μg y a partir del aire ronda entre 0.1-1 μg . Existe una sobreexposición a derivados

de níquel a través de aleaciones y galvanizados que se pueden encontrar en el uso de monedas, joyas, aceros, incluso jabones, grasas y aceites, aunque de manera residual.⁴⁷⁻⁴⁹

El reconocimiento de especies catiónicas siempre ha sido un gran foco de atención, así existen especies que pueden interactuar con estas entidades de manera muy específica y con gran afinidad, lo que ha dejado un poco de lado el reconocimiento de aniones, zwitteriones o especies neutras, de las cuales se destaca la incompatibilidad de fases en los medios de disolución así como la baja afinidad en las interacciones generadas. Sin embargo el área de estudio de estas últimas especies ha crecido a pasos agigantados durante los más recientes treinta años.⁵⁰

Los aniones son esenciales en el mantenimiento adecuado de las funciones biológicas, industriales y, por consecuencia, en el balance ambiental.⁵¹ Considerando esto podemos mencionar como un ejemplo al anión perclorato que es una especie ampliamente usada en procesos industriales, es altamente soluble en agua, es un componente de los causantes de eutrofización del suelo y es capaz de llegar a mantos freáticos, pudiendo contaminar reservas subterráneas de agua dulce y como consecuencia de ello el consumo de agua potable contaminada con sales perclorato ocasiona anomalías en el funcionamiento de la glándula tiroides debido a la competencia isostérica entre este anión y el anión yoduro.⁷ Otro ejemplo importante es el fluoruro que a su vez es conocido que la exposición crónica a este anión en concentraciones superiores a 1 ppm en solución acuosa puede causar varios trastornos, como fluorosis ósea y dental, prevalencia en daño renal y susceptibilidad hacia la aparición de tumores, así como retraso en el desarrollo neurológico-cognitivo infantil.^{52,53} Este tipo de aniones resultan muy elusivos para los químicos analíticos, sin embargo, en el caso particular del fluoruro algunas aproximaciones a su captura han sido exitosas al emplearse especies donadoras de puentes de hidrógeno.⁵⁴

Existen receptores que son capaces de interactuar con especies catiónicas y aniónicas de manera simultánea, este hecho ha causado gran interés debido a

que la coordinación de un par salino disminuye la energía de formación del complejo y a su vez aumenta la probabilidad de remover dicha sal del sistema (Figura 4). Estas especies encuentran aplicaciones en transporte de membrana, agentes de extracción/solubilización o sensores químicos.^{50,55-57}

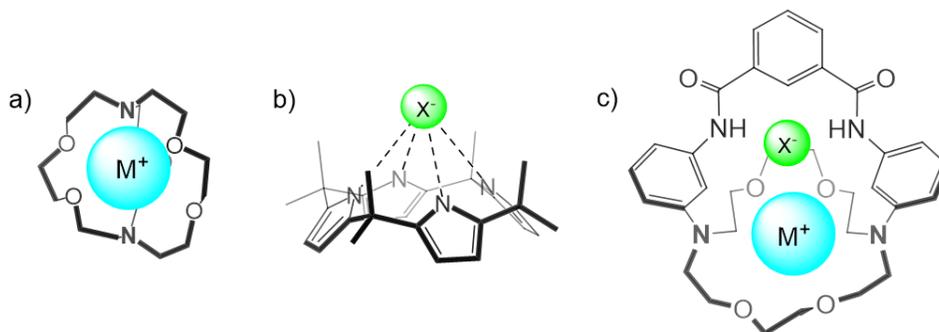


Figura 4. Ejemplos de receptores moleculares a) catiónicos, b) aniónicos c) heteroditópicos.

Se pueden encontrar reportes en el área de reconocimiento de aniones que describen procesos sencillos de síntesis de entidades neutras, acíclicas basadas en fragmentos de amidas, indoles o pirroles modificados, o combinaciones de estos que presentan propiedades de reconocimiento molecular bastante destacadas.⁵⁸ Centrando la atención hacia el heterociclo pirrólico, este posee la capacidad de formar enlaces de hidrógeno frente a especies que contienen pares electrónicos libres o cargas puntuales negativas, además de su versatilidad como bloque sintético que le ha creado reconocimiento dentro de la química supramolecular.⁵⁹

Por otra parte podemos observar especies con elevada capacidad de interactuar con metales, incluso de establecer especies tan estables como los complejos de coordinación ya que, en estos casos es posible generar interacciones de tipo ácido-base de Lewis entre los pares iónicos libres de la especie receptora hacia los orbitales vacíos del catión metálico en cuestión. Para este caso son

reconocidas las familias de calixarenos, éteres corona, criptandos, podandos, porfirinas y especies mixtas.^{60,61}

En este apartado podemos encontrar ligantes que contienen grupos carbonilo y bases de Schiff, que interactúan de buena manera con especies metálicas.^{62,63} La familia de las quinonas consta de un par de carbonilos que además encuentran conjugación en su sistema, lo que le da propiedades interesantes desde coloración, carácter oxidante y gran versatilidad hacia la derivatización química que incluso puede verse en sistemas biológicos. Pese a estas características, existen pocos reportes sobre el uso de quinonas en entidades supramoleculares.

Partiendo de estudios teóricos sobre interacciones entre quinonas y algunas especies iónicas,⁶⁴ se ha dado sustento a la factibilidad de usarles como componentes de reconocedores moleculares, entre los que se encuentra un complejo cloranilo-calix-[4]-pirrol que interactúa por transferencia de carga, el cual es capaz de reconocer aniones.⁶⁵

Por otra parte, nuestro grupo de investigación ha generado una línea de investigación consistente en la formación de compuestos a partir de quinonas y derivados de pirrol. Se ha descrito la formación de un receptor de aniones de tipo quinona-dipirrometano que muestra una gran afinidad hacia fluoruro en disolventes orgánicos y que establece una interacción por enlace de hidrógeno en primera instancia para dar paso a una interacción de tipo π -anión, la cual es poco convencional para especies en disolución. Partiendo de estudios teóricos sobre interacciones entre quinonas y algunas especies iónicas,⁶⁴ se ha dado sustento a la factibilidad de usarles como componentes de reconocedores moleculares, entre los que se encuentra un complejo cloranilo-calix-[4]-pirrol que interactúa por transferencia de carga, el cual es capaz de reconocer aniones.⁶⁵

Por otra parte, nuestro grupo de investigación ha generado una línea de exploración consistente en la formación de compuestos a partir de quinonas y derivados de pirrol. Se ha descrito la formación de un receptor de aniones de tipo

quinona-dipirrometano que muestra una gran afinidad hacia fluoruro en disolventes orgánicos y que establece una interacción por enlace de hidrógeno en primera instancia para dar paso a una interacción de tipo π -anión, la cual es poco convencional para especies en disolución.³⁹

También han sido descritas modificaciones al núcleo de la pirrolil-quinona a partir de interacciones supramoleculares. Tomando como base un producto de adición de Michael entre quinona y pirrol ha sido posible generarse un bicyclo promovido por la interacción con fluoruro.⁶⁶ Otro ensayo descrito demuestra la relación entre las modificaciones estructurales y las propiedades electroquímicas que presentan los derivados de pirrolil-quinona, empleando esto en organocatálisis para la amidación oxidativa de aldehídos aromáticos.⁶⁷ (Figura 5).

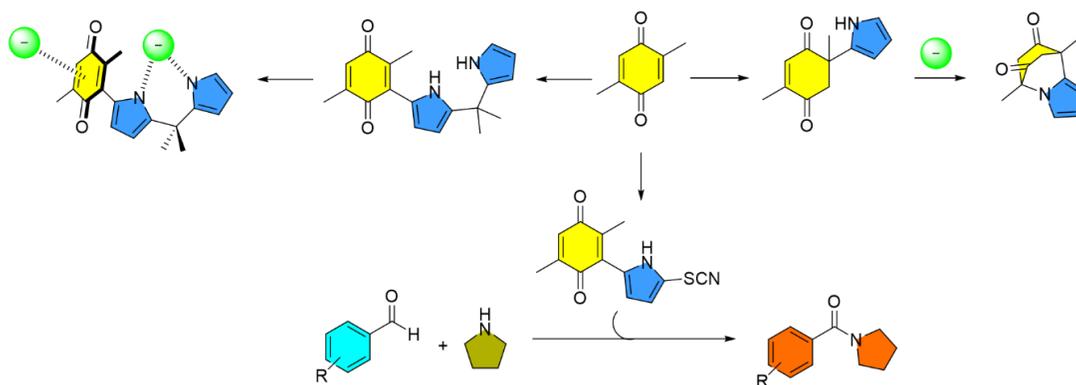


Figura 5. Compuestos tipo pirrolilquinona obtenidos en nuestro grupo de investigación.

Los productos extraídos de fuentes naturales han inspirado la construcción de diversas entidades químicas, más aún, los productos naturales han servido de base para la generación de bibliotecas moleculares con diversos fines, lo que ha confirmado que la elegante constitución química de los metabolitos secundarios puede ser considerada como un plantilla molecular para la obtención de estructuras más complejas gracias a su complejidad y, para fines

de este proyecto, aumentando la especificidad como receptor iónico, además de brindar otras propiedades fisicoquímicas.

El presente estudio se enfoca en las modificaciones del compuesto perezona **1**, el cual es una 2-hidroquinona de origen natural, se han estudiado diversas propiedades de este compuesto, desde fitotóxicas, citotóxicas y antiplaquetarias hasta su perfil electroquímico, reactividad y configuración estructural desde difracción de rayos X, dicroísmo circular vibracional (DCV) y estudios de RMN-2D hasta cálculos computacionales.^{37,68-70}

Durante los últimos veinte años han sido estudiados algunos de sus derivados con propósitos sintéticos y terapéuticos, sin embargo, existen muy pocos reportes sobre sus propiedades supramoleculares. Nuestro grupo de investigación ha descrito previamente la síntesis de un derivado pirrolil-perezona **3** que presenta capacidad de reconocimiento de fluoruro en disolventes orgánicos y que puede interactuar cualitativamente con pares iónicos en disoluciones acuosas, pudiendo apreciarse coloración específica para cada muestra (Figura 6).⁴⁰ Este hecho nos motivó a sintetizar diferentes compuestos que contaran con la estructura base del compuesto reportado, con el fin de estudiar las contribuciones de cada sección componente de la estructura química en cuanto a la respuesta colorimétrica y su aplicación como sensores químicos.

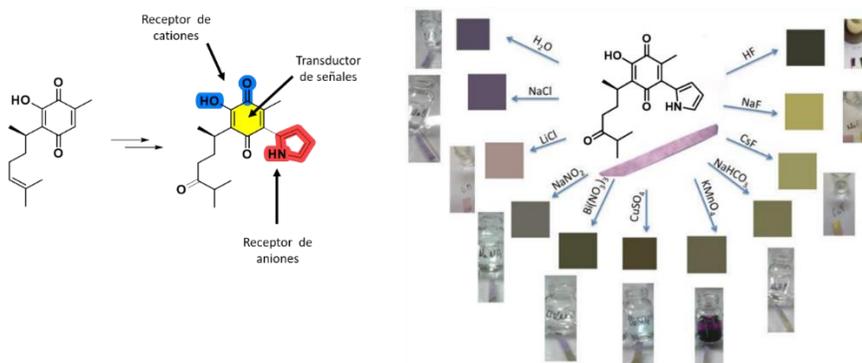


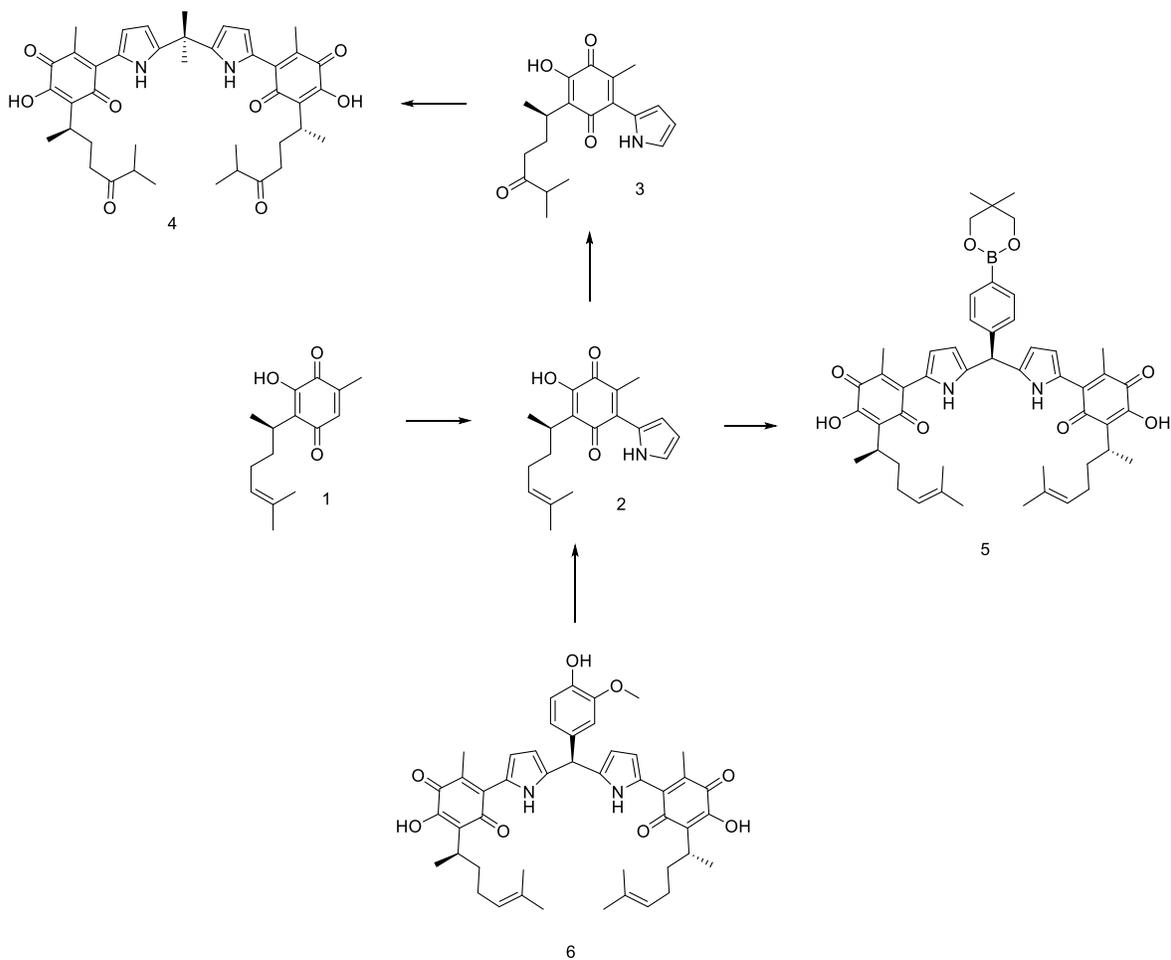
Figura 6. Obtención del compuesto con capacidad de reconocimiento heteroditópico a partir de **1** y estudio de sus propiedades supramoleculares.

Hipótesis planteada

La adición de pirrol o sus derivados de manera directa al núcleo de la 2-hidroxiquinona del compuesto natural perezona permitirá magnificar las propiedades químicas de este producto natural obteniendo un grupo de compuestos con propiedades supramoleculares y colorimétricas destacadas, apoyados en la capacidad de interacción entre hidroxiquinonas y metales tanto como en la capacidad de interacción entre pirrol o sus derivados frente a especies aniónicas, así como cambios de coloración referentes a cambios en la conjugación electrónica del compuesto híbrido una vez estabilizado el par iónico en cuestión.

Metodología

-Estrategia sintética

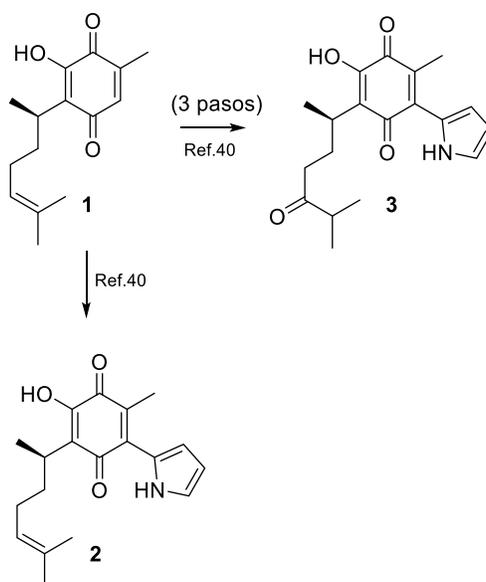


-Ensayos cualitativos sobre propiedades de reconocimiento iónico a través de espectroscopia UV/vis.

- Determinación de la estequiometría de las interacciones observadas a través del método de proporciones continuas (Método de Job).

Resultados y Discusión

Se planteó la formación del derivado pirrólico de la perezona, así como la formación del meso-dimetildipirrometano del derivado que se tenía reportado como un primer esquema de análisis de las propiedades de los derivados de perezona-pirrol como sensores químicos a través de la siguiente estrategia. (Esquema 1)



*Esquema 1. Síntesis de los compuestos **2** y **3** partiendo del compuesto de origen natural perezona **1**.*

Para la obtención de los dipirrometanos objetivo se partió de la adición Michael oxidativa del pirrol al anillo de la hidroxiquinona para la obtención de **2**, teniendo un rendimiento del 68% al emplearse como promotor de la reacción al óxido de silicio. Esta reacción había sido reportada con anterioridad para uno de los derivados de perezona así como la obtención de **3** partiendo de un derivado ya descrito.⁴⁰

La diferencia estructural apreciable entre el producto natural **1** con el compuesto **2** (pirrolil-perezona) es que mediante el comparativo de sus espectros de RMN ^1H se observa la desaparición del hidrógeno vinílico correspondiente a la quinona (6.5 ppm) para dar paso a la presencia del sistema ABX correspondiente al fragmento de pirrol monosustituido (6.4-7.0 ppm), del cual observamos a frecuencias mayores un hidrógeno asignado a -NH- (11.0 ppm) como los desplazamientos más significativos. Cabe resaltar que reportes previos describen esta señal característica para este en 8.00 ppm en el caso de un protón de -NH-,⁷¹ lo cual infiere la formación de un puente de hidrógeno con un grupo altamente electroattractor, así como un ligero desplazamiento de 0.25 ppm del metilo asignado como sustituyente del anillo quinónico (2.0 ppm). (Figura 7)

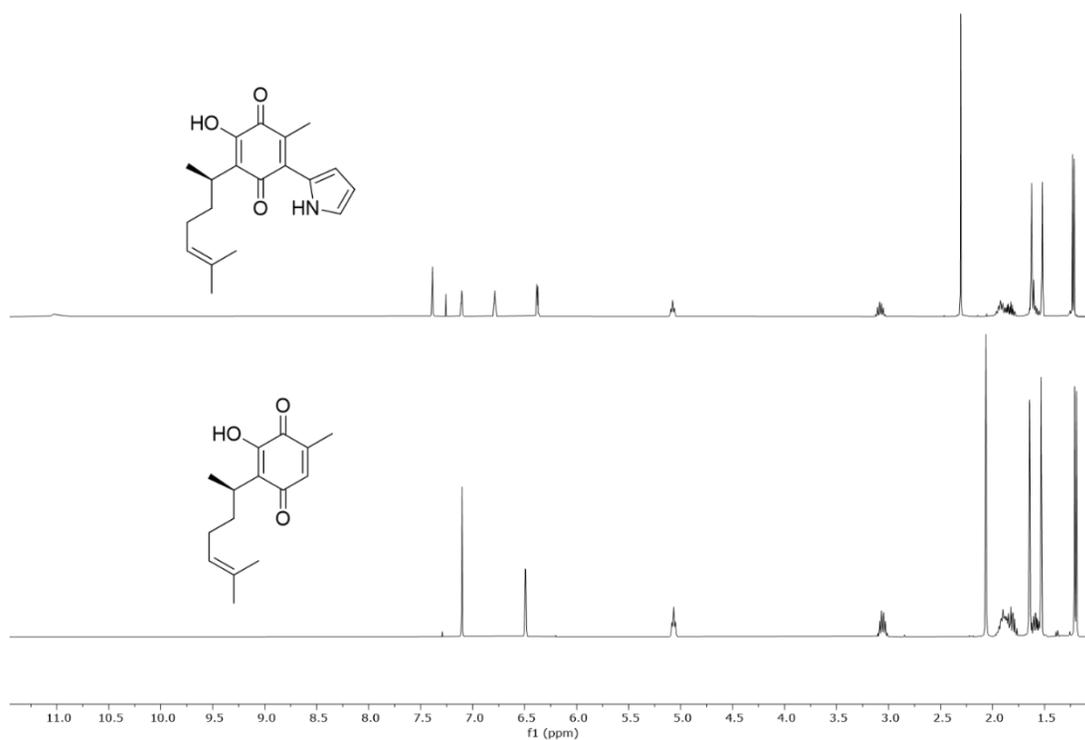


Figura 7. Comparativo de espectros de RMN ^1H de los compuestos **1** y **2** (400 MHz, CDCl_3).

A su vez se realizó la comparación entre el compuesto **2** y su análogo **3**, del cual ya se han reportado las propiedades supramoleculares y químicas. Los

cambios estructurales más significativos se encuentran justamente en las modificaciones a la cadena lateral del producto natural, al oxidar el alqueno y posteriormente realizar su modificación, podemos apreciar ahora una señal heptuplete característica para un fragmento de isopropilo (2.6 ppm) en lugar de la señal de hidrógeno de sistema vinílico apreciado en **1** y **2** (5.1 ppm). Puede apreciarse también un cambio en el patrón de los multipletes que corresponden a los metilenos de dicha cadena, desplazando ahora a los hidrógenos en posición α al carbonilo en una señal sobre 2.5 ppm mientras que el otro par de hidrógenos se encuentran sobre 2.00 ppm teniendo separación debido al entorno magnético establecido por la geometría de la estructura. Otro cambio significativo es el desplazamiento a frecuencias mayores del sistema de metilos geminales del extremo de la cadena lateral, que se encontraban sobre 1.6 ppm en el compuesto **2** y que para el compuesto **3** se encuentran en 1.3 ppm. (Figura 8)

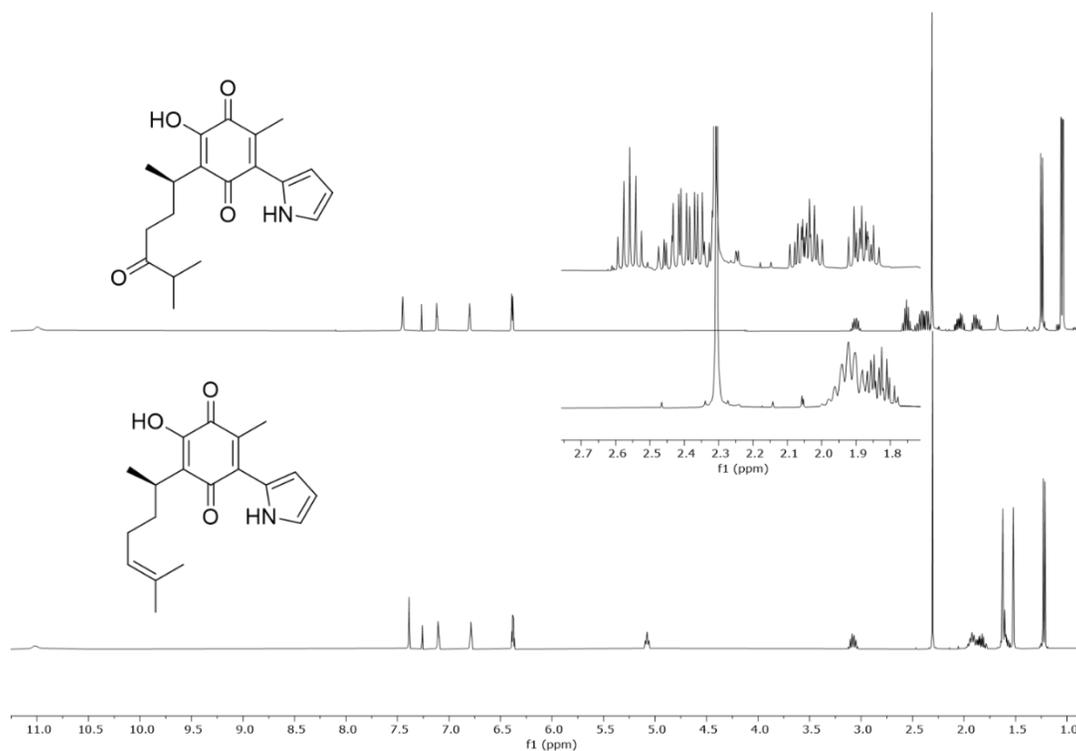
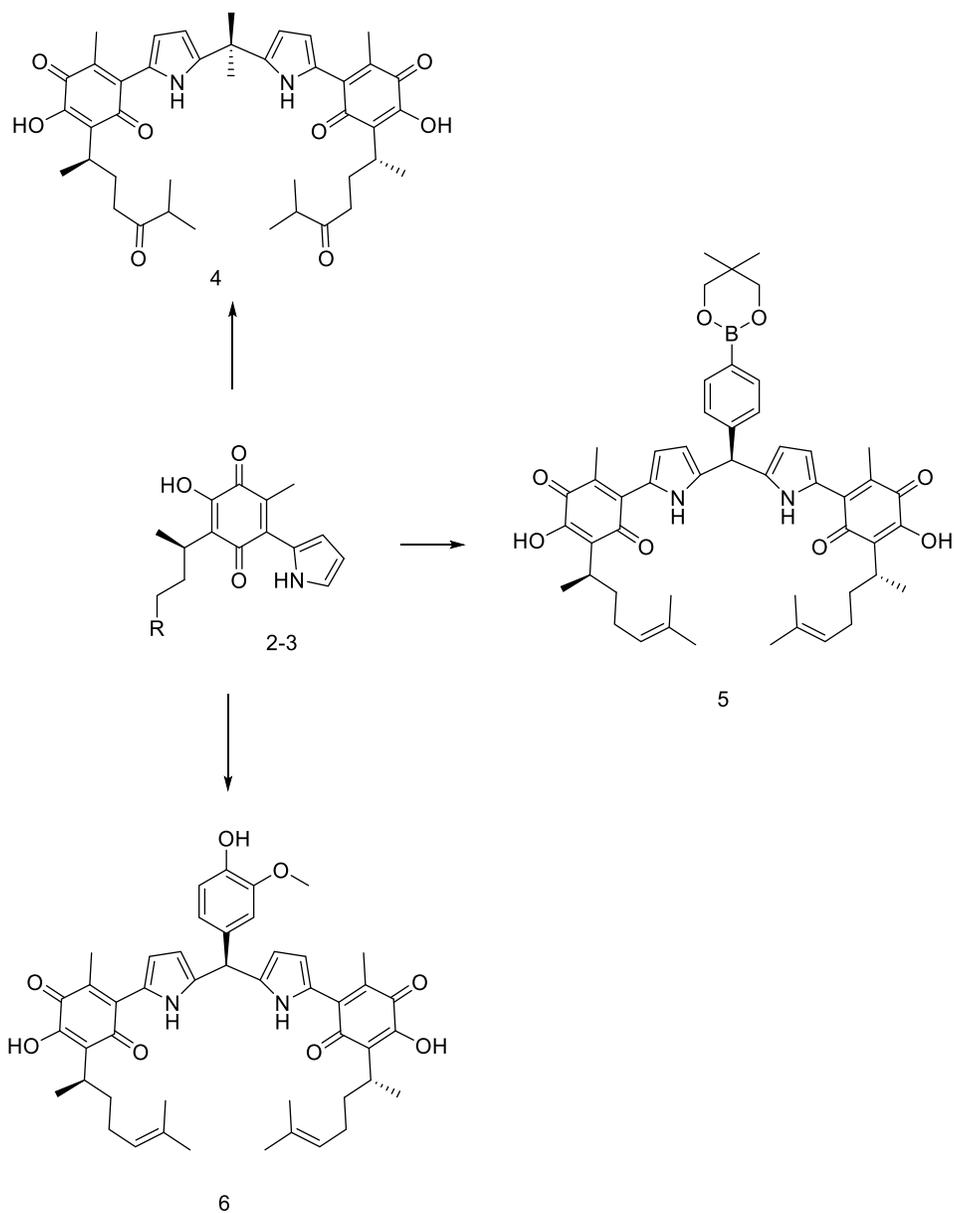


Figura 8. Comparativo de espectros de RMN ¹H de los compuestos **2** y **3** (400 MHz, CDCl₃).

Con el fin de desarrollar compuestos que presenten capacidades sensoriales específicas que se traduzcan en la emisión de señales cuantificables para su inclusión a estructuras poliméricas, se ha explorado el uso de reconocedores iónicos como el caso de los dipirrometanos, los cuales han sido ampliamente usados. Recientemente han sido empleadas unidades de pirrol y bloques de dipirrometano para la construcción de estructuras con propiedades colorimétricas, fluorescentes e incluso con potencial aplicación farmacológica.^{45,50,51,72-75}

Destacando la importancia de dichos bloques se ha planteado la formación de estructuras perizona-dipirrometano que contengan una porción estructural con potencial emisión de fluorescencia, presentando además un punto de anclaje hacia matrices poliméricas, con el fin de obtener polímeros inteligentes.

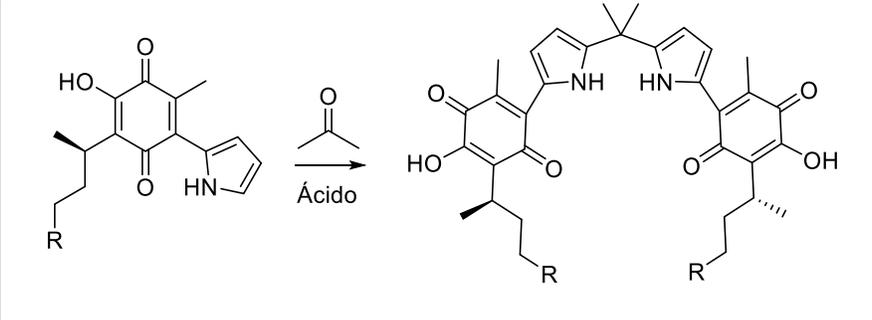
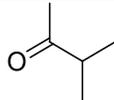
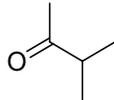
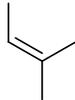
Se ha planteado la formación de los compuestos **4**, **5** y **6** a partir de **2** y **3** mediante condensación de dipirrometanos a través de una promoción ácida heterogénea bajo condiciones previamente reportadas.⁷⁶ (Esquema 2)



*Esquema 2. Síntesis de los dipirrometanos **4-6** partiendo del compuesto de los derivados de pirrolil-perezona **2** y **3**.*

Para la obtención del dímero, se emplearon algunas de las condiciones estandarizadas previamente para la condensación de dipirrometanos a partir de acetona en medio ácido como promotor del proceso, optando por el uso de ácido metansulfónico y clorhídrico en alta dilución.

Tabla 1. Condensación de dipirrometanos a partir de pirrolil-perezona.

				
Ensayo	R	Ácido	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1		HCl	36	53
2		CH ₃ SO ₃ H	6	27
3		HCl	36	21

El cuadro empleado nos permitió observar que, mientras que en el caso del ácido clorhídrico se obtuvo el mayor rendimiento de formación de producto, aún se pudo recuperar materia prima, mientras que al emplearse el ácido metansulfónico se presentó una gama amplia de subproductos, además de polimerización, los cuales pudieron ser observados por CCF mermando la obtención del producto deseado.

Aunque los rendimientos obtenidos fueron muy bajos (21-53%), en comparación con los reportes de dipirrometanos que se revisaron (75-95%), la cantidad obtenida del compuesto **4** permitió la caracterización espectroscópica además de la evaluación de su comportamiento supramolecular.

La elucidación de la estructura de **4** mediante RMN ^1H resultó un poco más sencilla respecto a su precursor **3**, ya que permanece el patrón de señales, con la ausencia del hidrógeno alfa del pirrol (7.15 ppm), el cual fue sustituido en la reacción de condensación.

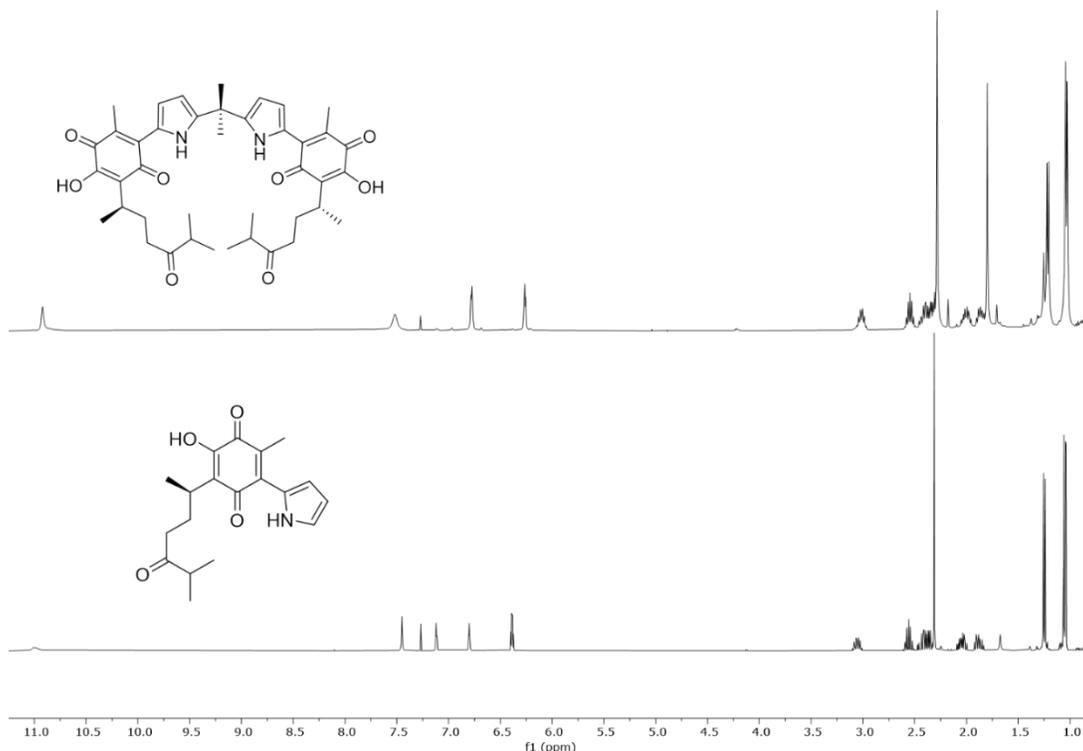
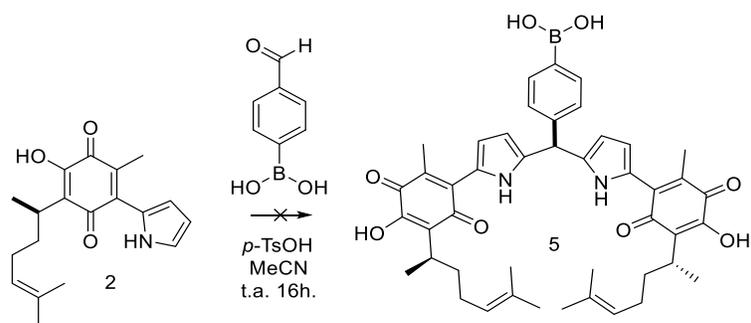


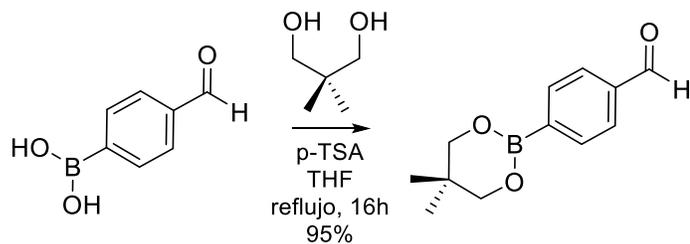
Figura 9. Comparativo de espectros de RMN ^1H de los compuestos **3** y **4** (400 MHz, CDCl_3).

Aunque la estrategia de dimerización resultó ser bastante amable, la obtención del dímero de la pirrolil-perezona **2** no fue la suficiente para la realización de evaluaciones posteriores debido al bajo rendimiento obtenido.

Por otra parte, se ensayó la condensación de dipirrometanos a partir del compuesto **2** y el ácido 4-formilfenilborónico sin tener resultados favorables, por lo que se consideró la posibilidad de formación de complejos entre la pirrolil-perezona obtenida y el ácido 4-formilfenilborónico dada la fuerte tendencia a establecer interacciones de tipo ácido-base de Lewis.



Considerando lo anterior, se generó el éster borónico mediante el uso de neopentilglicol para motivar impedimento estérico que favoreciera la formación del producto esperado.



La esterificación procedió sin dificultades aparentes, pudiendo observarse en el comparativo de espectros las señales correspondientes a las reportadas para este compuesto con un rendimiento excelente (95%).⁷⁷

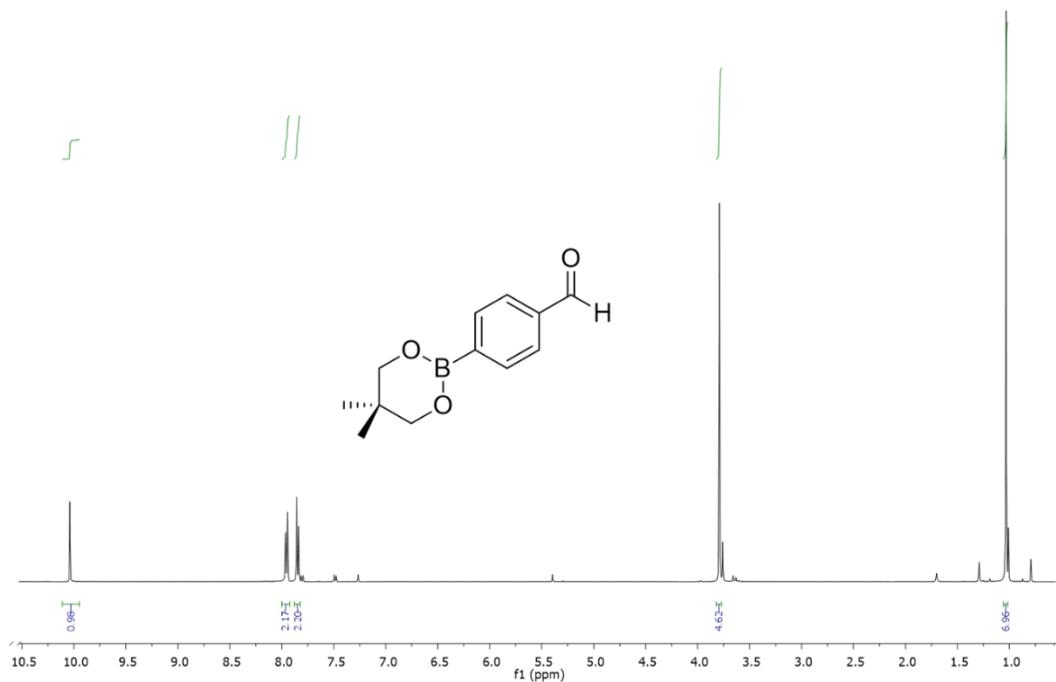
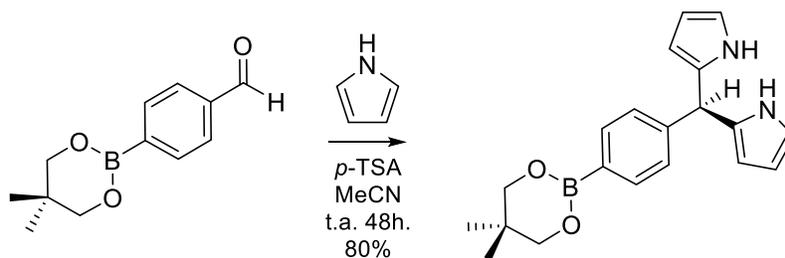


Figura 10. Espectro de RMN ^1H , esterificación del ácido 4-formilfenilborónico (400 MHz, CDCl_3).

Pretendiendo evitar un gasto innecesario de perezona o sus derivados, se ensayó la reacción entre el éster borónico formado y pirrol de la siguiente manera.



En la fracción recuperada de la columna se puede observar presencia de pirrol, el cual permanece aún después de lavados en hexano, sin embargo, el patrón de señales en RMN ^1H y RMN ^{13}C nos permiten inferir el compuesto.

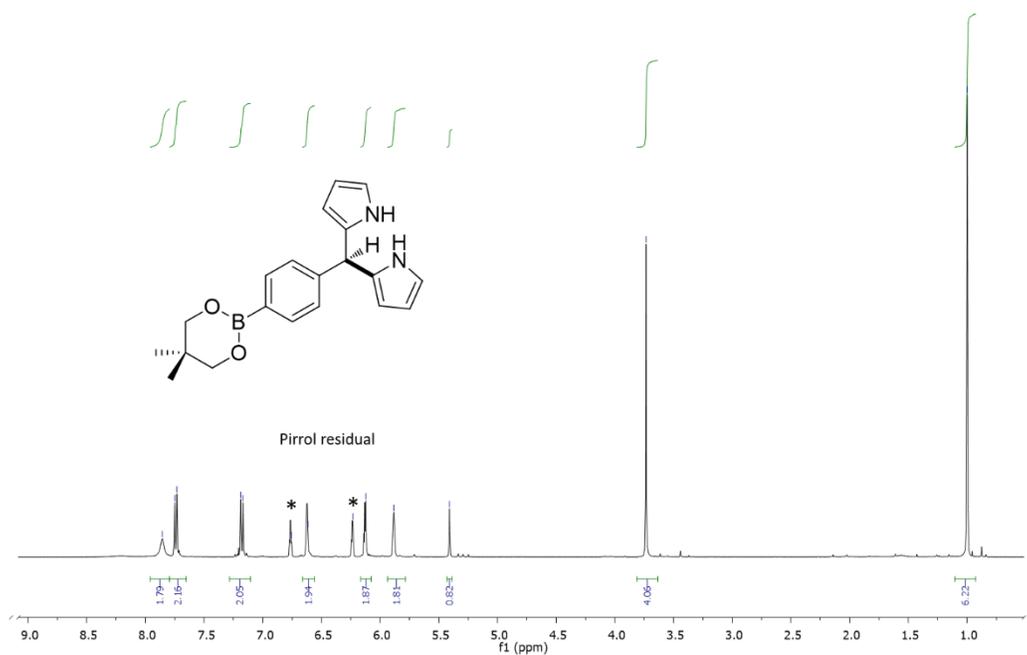
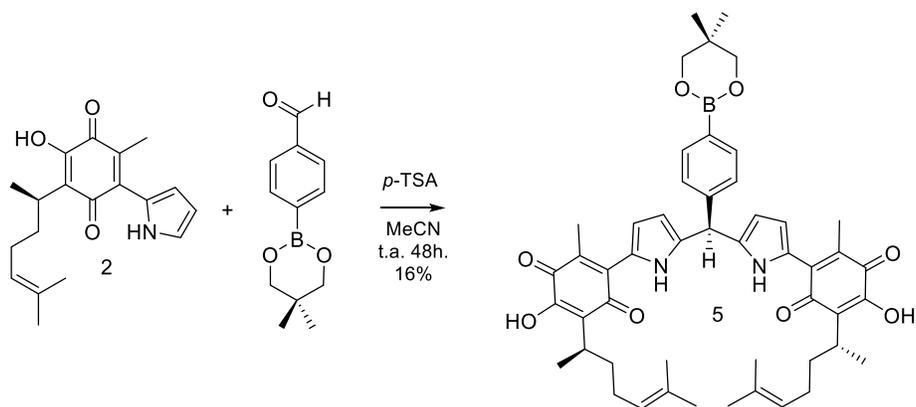


Figura 11. Espectro de RMN ^1H del dipirrometano derivado del éster borónico (400 MHz, CDCl_3).

Se emplearon condiciones de reacción previamente ensayadas para la obtención de dipirrometanos ahora empleando al compuesto **2** como fuente del pirrol y al éster borónico para obtener una versión protegida del compuesto **5**. Aunque la condensación se obtiene en un rendimiento bajo, el producto es factible y puede ser optimizado para usarse posteriormente sin el grupo protector, toda vez que se pretende que el boronato sea un punto de anclaje hacia estructuras poliméricas.



En el espectro de RMN ^1H se puede apreciar la ausencia de la señal singulete del hidrógeno de aldehído (cercano a 10 ppm) para dar paso a una señal de hidrógeno bencílico de naturaleza metínica (5.6 ppm) que es el punto de convergencia del compuesto obtenido. (Figura 12)

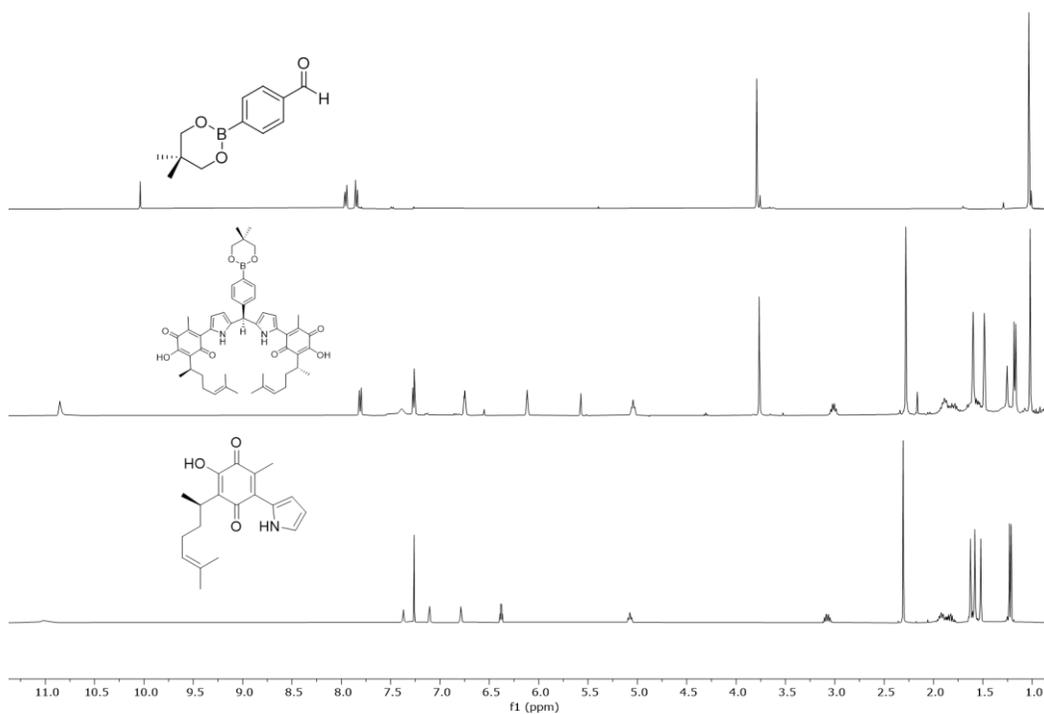


Figura 12. Comparativo de espectros de RMN ^1H de los compuestos **2** y **5** y el éster borónico del ácido 4-formilfenilborónico (400 MHz, CDCl_3).

De manera similar, se realizó la condensación con la vainillina para la generación del dipirrometano **6** y que pueda ser funcionalizado como un compuesto análogo a **5**. Las condiciones de reacción para obtener **6** pudieron ser extrapoladas a la formación de un dipirrometano a través de condensación con vainillina, aunque el rendimiento observado también es bajo (23%) se contempla como estructura interesante, siendo susceptible de anclaje a estructuras poliméricas además de modificaciones químicas posteriores. (Figura 13)

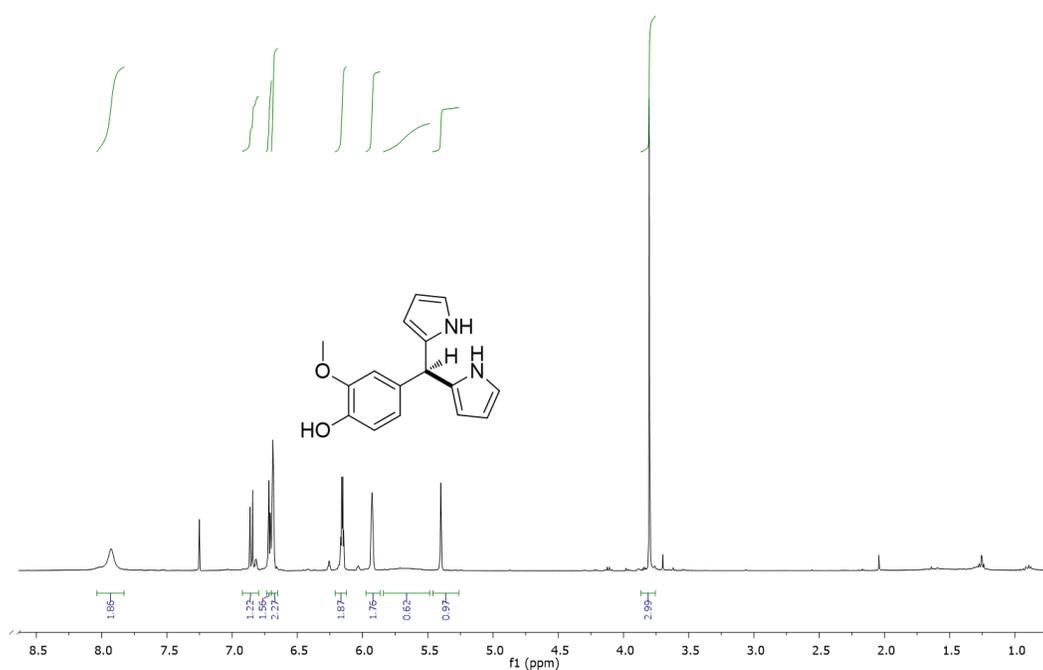
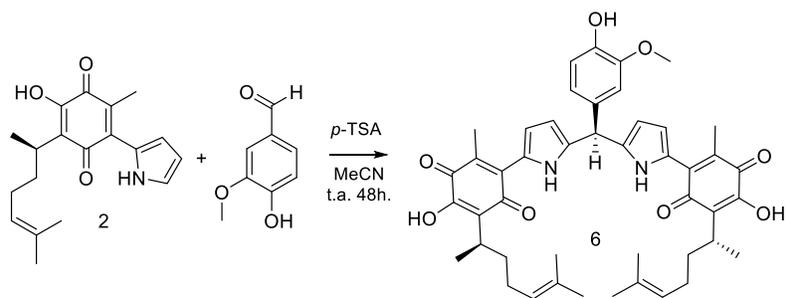


Figura 13. Espectro de RMN ^1H del dipirrometano obtenido a partir de vainillina (400 MHz, CDCl_3).

Contando ahora con las condiciones de reacción establecidas, se realizó la condensación de dipirrometanos partiendo del compuesto **2** y vainillina para obtener el compuesto **6**.



Se puede apreciar un patrón de señales poco distintas a los de los compuestos precursores, teniendo como señales destacadas el desplazamiento del hidrógeno de aldehído (10 ppm a 5.5 ppm) correspondiente al metino bencílico, apreciado como una señal intensa, así como la desaparición del sistema ABX del anillo pirrólico monosustituido para generar un sistema AB, se observa un traslape entre las señales del sistema aromático tri-sustituido y los hidrógenos del sistema pirrólico, infiriendo un cambio en el flujo electrónico del sistema, ya que se intercambia un grupo aldehído por el sistema de dipirrometano. (Figura 14)

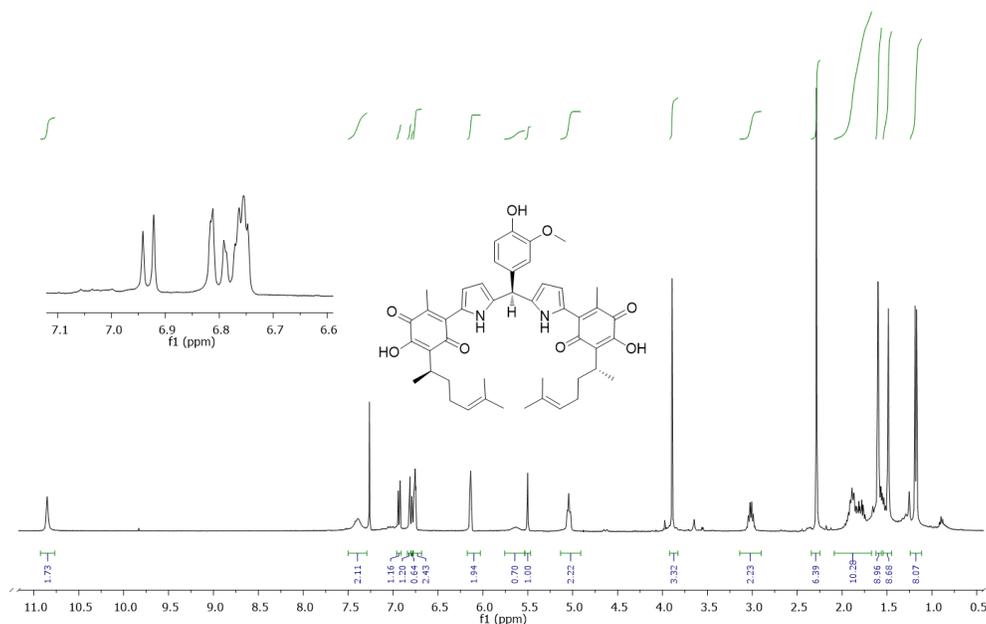


Figura 14. Espectro de RMN ^1H del compuesto **6** (400 MHz, CDCl_3).

Caracterización mediante espectroscopia UV/vis.

La modificación realizada en los compuestos obtenidos no solo es apreciable mediante RMN, además genera un cambio en la coloración del producto obtenido respecto al producto de partida. Mientras que la perezona es un sólido de color naranja, el compuesto **2** presenta una coloración morada. A través de un comparativo de los perfiles de absorbancia en espectroscopia UV/vis podemos apreciar que la perezona presenta transición con $\lambda_{\text{max}} = 408 \text{ nm}$, la cual es atribuida a las contribuciones de tipo $n-\pi^*$, que se pueden inferir como las contribuciones de los grupos cromóforos $-\text{OH}$ y $\text{C}=\text{O}$ a la conjugación del sistema existente. Para el compuesto **2** se observa un sistema de transiciones conformado por una transición con $\lambda_{\text{max}} = 360 \text{ nm}$ y un hombro o transición de menor intensidad a $\lambda_{\text{max}} = 560 \text{ nm}$ que puede ser atribuida a inducción por transferencia de carga. Lo que sugiere un desplazamiento hipsocrómico de la banda primaria

debido a que la contribución de uno de los carbonilos se ve comprometida con la interacción hacia el anillo de pirrol, que causa el surgimiento de la segunda transición. (Figura 15)

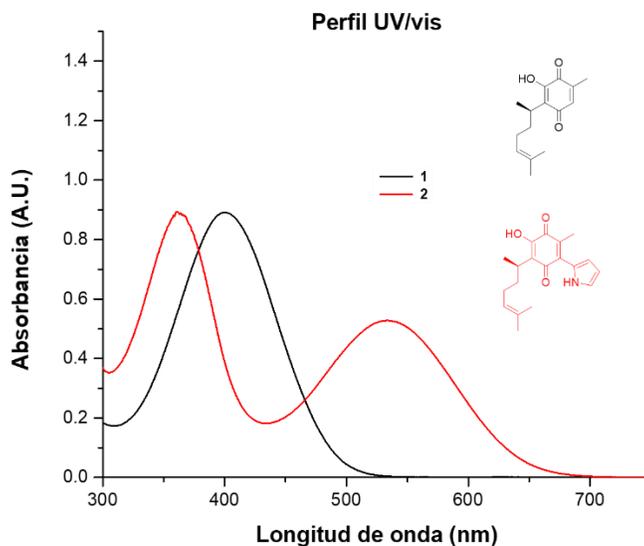


Figura 15. Comparativo de los perfiles de absorbancia de los compuestos **1** y **2** en UV/vis (MeCN 1×10^{-4} M).

Los compuestos **1-6** fueron comparados respecto a sus perfiles de absorbancia en la región UV/vis, sin que pudieran ser apreciados cambios significativos, más allá del ensanchamiento de las transiciones que presenta el compuesto **4** respecto a los perfiles de los compuestos **2** y **3**. Los compuestos **5** y **6** tienen un perfil similar al del compuesto **4**, sin embargo, muestran un fuerte efecto hipercrómico, atribuido al componente aromático de los puentes de dipirrometano en ambos compuestos. (Figura 16)

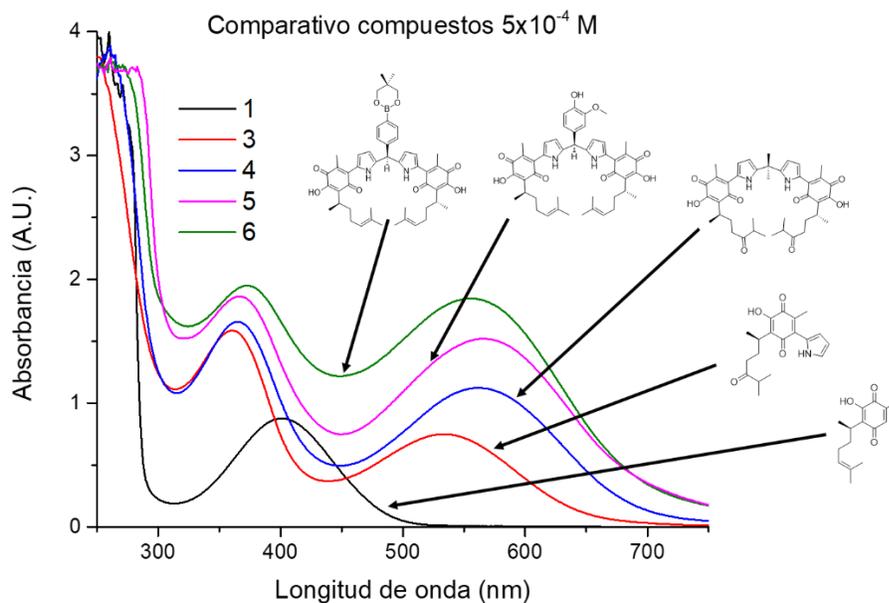


Figura 16. Comparativo de los perfiles de absorbancia de los compuestos **1-6** en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

Estudios de interacción con aniones y cationes.

En un primer ensayo, se evaluó la capacidad de interacción del compuesto **1** frente a F^- , Ni^{+2} y una combinación de éstos, estableciendo estos perfiles de absorbancia como referencia para los siguientes ensayos. (Figura 17)

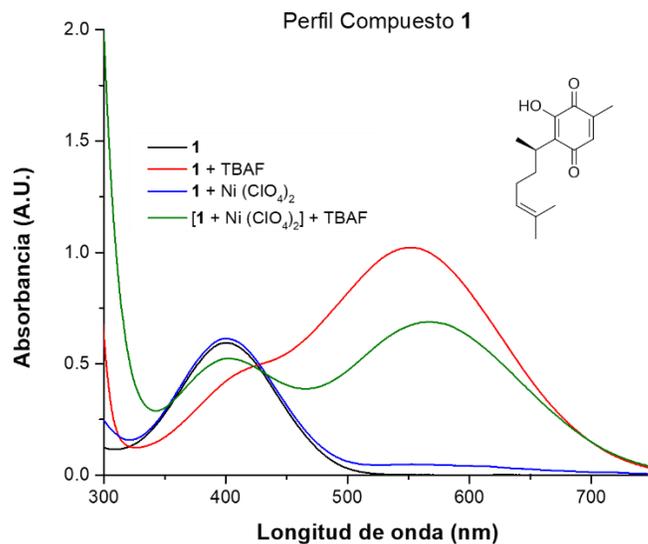


Figura 17. Perfiles de absorbancia del compuesto **1** frente a F^- , Ni^{+2} y frente a ambas especies en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

La perezona **1** no dio ninguna interacción con el Ni^{+2} , pero en presencia de fluoruro, es relevante la absorción a $\lambda_{max} = 408$ nm con un hombro a $\lambda_{max} = 562$ nm debido al oxianión generado por la basicidad del medio ya reportado para la perezona o topaquinona. Se sabe que las α -hidroxiquinonas actúan como ácidos débiles donde se calculó el pK_a como <6 mostrando una desprotonación del $-OH$ en soluciones alcalinas que se traduce en un fuerte desplazamiento batocrómico (de $\lambda_{max} = 400$ nm a 550 nm).^{34,78,79} La forma oxianiónica deriva de donadores de hidrógeno como el grupo $(-OH)$ en la posición C_2 del anillo de benzoquinona, que en presencia de bases fuertes da un color púrpura, con intensidad directamente proporcional a la cantidad de perezona.⁸⁰ No se observa ninguna interacción apreciable más allá del efecto hipocrómico en la transición del oxianión, así como una ligera restauración de la transición correspondiente a la perezona en 408 nm, en los espectros UV/vis cuando se añadió una solución de perclorato de níquel en presencia de fluoruro. Cabe destacar que el efecto batocrómico ha sido apreciado por otros autores con la topaquinona (una 2-hidroxi-1,4-*p*-

benzoquinona sustituida) cuando se hizo reaccionar en presencia de una base indicando un cambio en la conjugación atribuido a la forma oxianiónica.⁷⁸

Los compuestos fueron probados como receptores de aniones, y tras la adición de los aniones a una solución de cada derivado, se observó un cambio de color de púrpura (λ_{\max} = 562 nm) a amarillo (λ_{\max} = 408 nm) con los aniones más básicos, dicha transición es la misma que para el único material de partida que se puede explicar por la pérdida de conjugación con el anillo de pirrol, que pasa a interactuar con los aniones, este comportamiento se observa en los tres compuestos. Los compuestos **2** y **3** mostraron una preferencia por $\text{CN}^- > \text{F}^- > \text{OH}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{N}_3^-$, pero el compuesto **4** mostró un patrón diferente de la siguiente manera $\text{F}^- > \text{CN}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{N}_3^-$, como se representa en las Figuras 18-20.

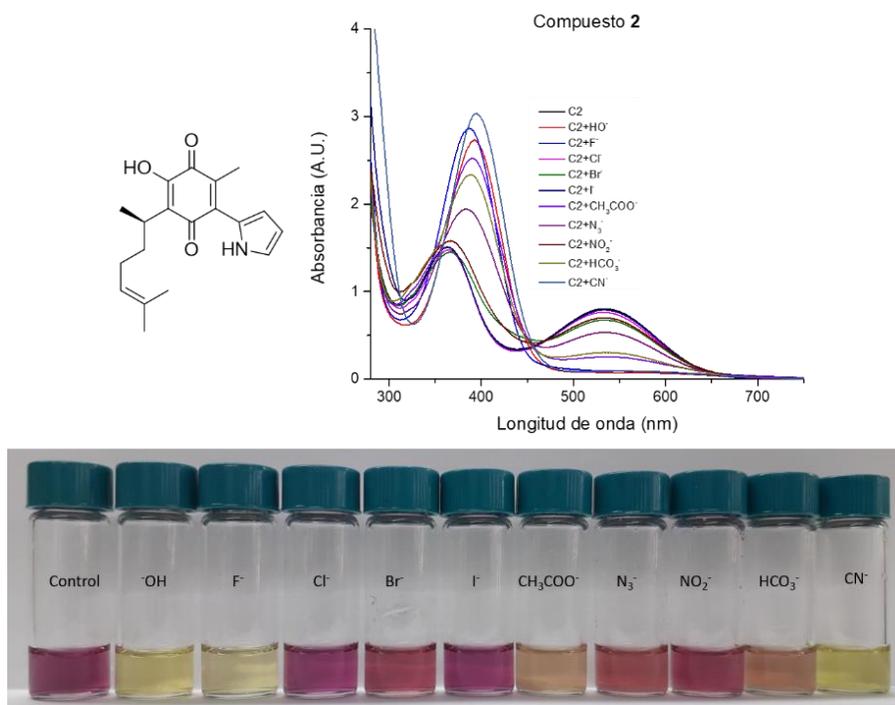


Figura 18. Perfiles de absorbanza del compuesto **2** frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

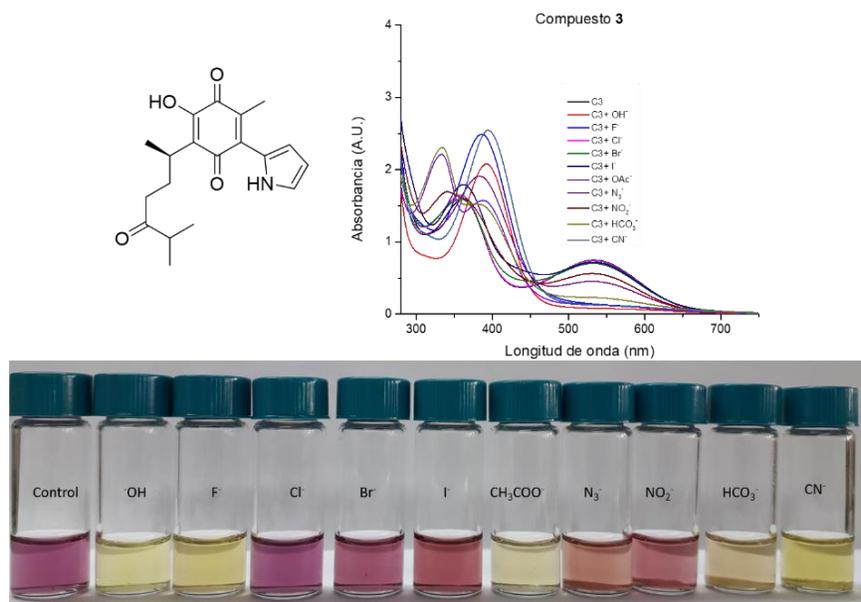


Figura 19. Perfiles de absorción del compuesto **3** frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

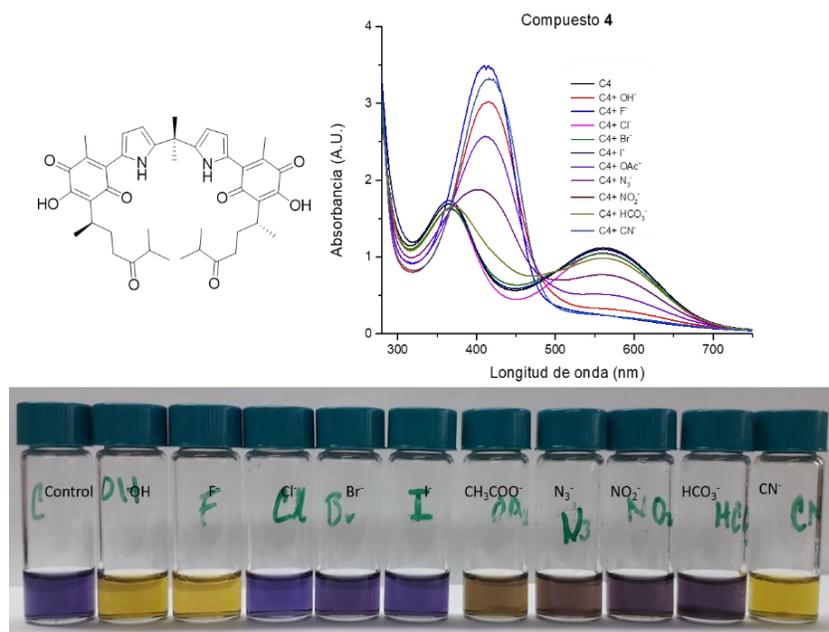


Figura 20. Perfiles de absorción del compuesto **4** frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

La estequiometría esperada para la interacción de los compuestos **2-4** frente al fluoruro se espera que sea 1:1 como ha sido descrita en dipirrometanos u otros derivados como los calixpirroles. Lo anterior fue corroborado al analizar los datos obtenidos en los gráficos de Job que se ilustran en la Figura 21.

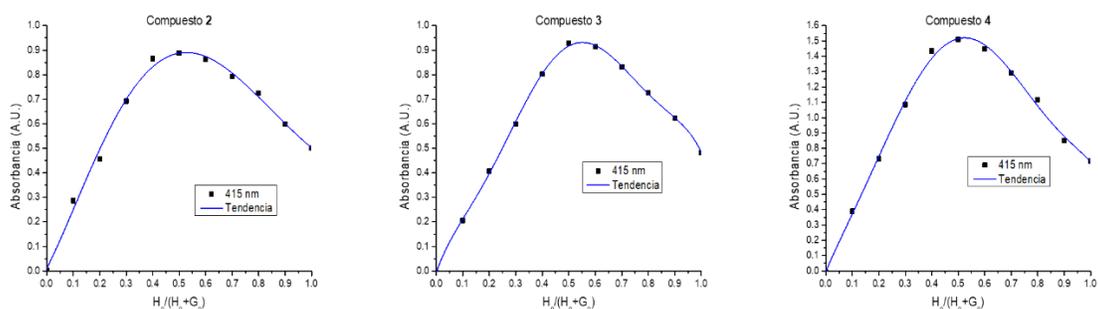


Figura 21. Comparativo de los gráficos de Job de los compuestos **2-4** frente a fluoruro en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

Por su parte, con respecto a la interacción con metales, los compuestos **2-4** se estudiaron con una serie de sales de perclorato que incluían Li^+ , Cd^{+2} , Ni^{+2} , Hg^{+2} , Pb^{+2} y Zn^{+2} . No se observó ningún cambio significativo con Li^+ y Hg^{+2} , pero sí la formación de la banda de transición a $\lambda_{\text{max}} = 459$ nm, correlacionada con la interacción catión-huésped. Este efecto (incremento de la absorbancia a $\lambda_{\text{max}} = 459$ nm) puede ordenarse como $\text{Ni}^{+2} > \text{Zn}^{+2} > \text{Pb}^{+2} > \text{Cd}^{+2}$, tal y como muestra claramente la evaluación del compuesto **3** que se tomó como modelo en la Figura 22.

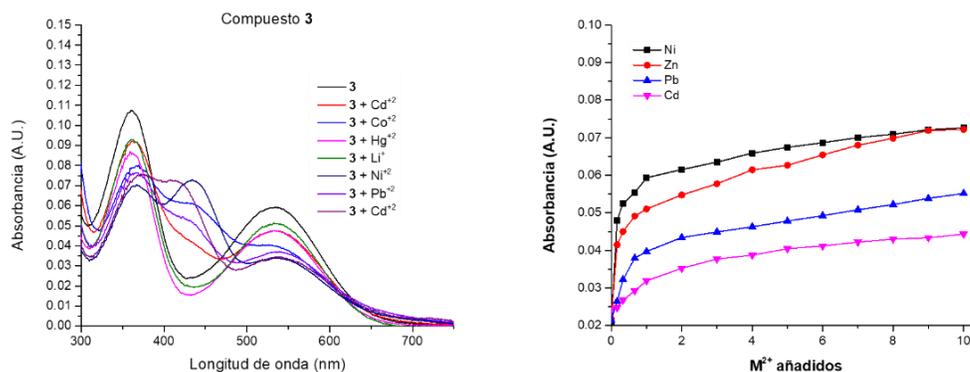


Figura 22. Perfiles de absorbancia del compuesto **3** frente a cationes en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

Como se ha mencionado anteriormente, los receptores **3** y **4** se diseñaron para estabilizar las interacciones con la fracción alifática del carbonilo, por lo que surgió la necesidad de demostrar el papel de este grupo funcional. De este modo, la perezona **1** y los derivados de la pirrolil-perezona **2** y **3** se evaluaron con Ni⁺² y F⁻. Para el compuesto **1** se sabe que las α -hidroxiquinonas actúan como ácidos débiles dando deprotonación del grupo -OH en soluciones alcalinas como se describió anteriormente. No se observa ninguna interacción apreciable en los espectros UV/vis cuando se añadió una solución de perclorato de níquel. Cabe destacar que el efecto batocrómico ha sido apreciado por otros autores con la topaquinona (una 2-hidroxi-1,4-p-benzoquinona sustituida) cuando se hizo reaccionar en presencia de una base indicando un cambio en la conjugación atribuido a la forma oxianiónica.⁷⁸ La tendencia a la deprotonación es seguida por **1** mientras se añade TBAF incluso en una solución saturada de Ni⁺² donde se observa una disminución de la absorbancia, probablemente debida a la formación de NiF₂. Como la topaquinona, el compuesto **1** debe interactuar con el ion metálico coordinándose con la región hidroxi-carbonilo, pero con baja eficacia en esta etapa.

El comportamiento de los compuestos **2** y **3** es similar entre ellos, pero difieren respecto a **1** pues ambos sufrieron un desplazamiento de la absorción hacia el azul desde $\lambda_{\max} = 530$ nm hasta 385 nm en presencia de flúor, en lugar

del efecto batocrómico mostrado por **1**, diferencia que puede atribuirse a la interacción NH-F y la consiguiente pérdida de conjugación. Este efecto ha sido rastreado previamente desde los estudios de detección de aniones, pero la principal diferencia proviene de la detección de cationes, donde **2** y **3** muestran una interacción ligeramente mejor con el Ni^{+2} que con **1**. La interacción aumenta en presencia de fluoruro para ambos compuestos infiriendo que **2** y **3** son reconocedores de iones heteroditópicos en comparación con **1**, donde la interacción con el catión depende de la basicidad. Estos resultados indican que la contribución del pirrol es relevante para reconocer el fluoruro y permitir el reconocimiento del ion metálico en una segunda etapa mientras que el carbonilo de la cadena lateral es útil, pero no imprescindible, para estabilizar la interacción con el catión como lo demuestra el compuesto **2** donde se observa un gran hombro a $\lambda_{\text{max}} = 530 \text{ nm}$. (Figura 23)

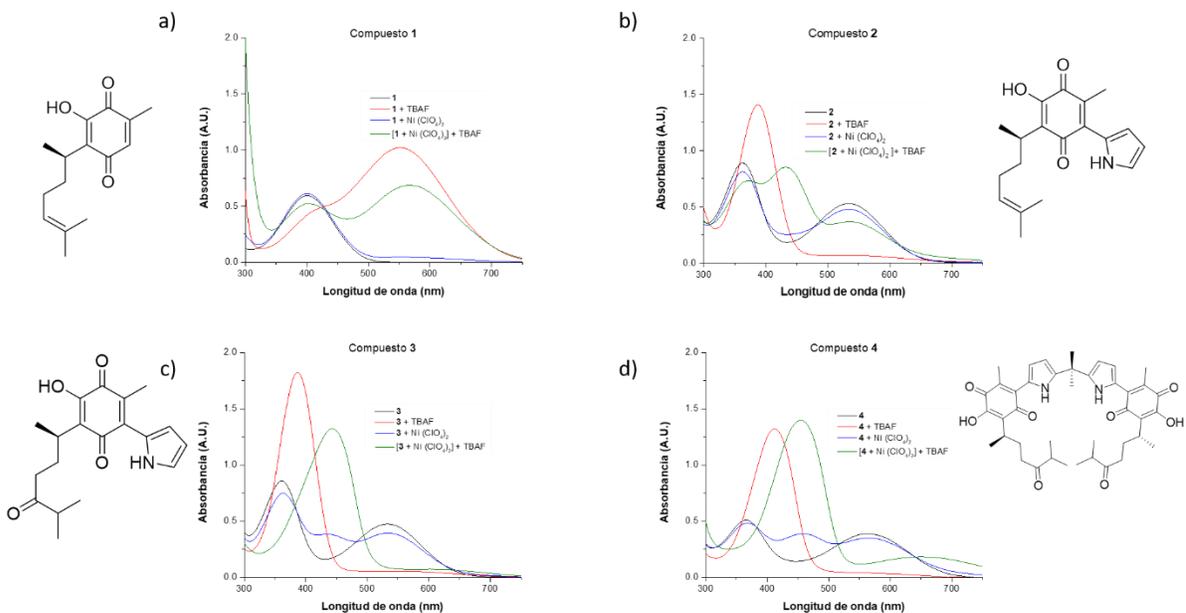


Figura 23. Perfiles de absorbancia de los compuestos **1-4** frente a sales de fluoruro y níquel en UV/vis ($\text{MeCN } 5 \times 10^{-4} \text{ M}$).

Centrándonos en el compuesto **4**, tras la adición de TBAF a una disolución de dicho derivado, se observó un cambio de color de púrpura ($\lambda_{\text{max}}= 562 \text{ nm}$) a amarillo ($\lambda_{\text{max}}= 408 \text{ nm}$) que puede explicarse por la pérdida de conjugación entre la quinona y el anillo de pirrol, que pasa a interactuar con el flúor de forma diferente a la única deprotonación. Por otro lado, la adición de Ni^{+2} a **4** mostró una banda de absorción suave a $\lambda_{\text{max}}= 459 \text{ nm}$ indicando un cambio en la conjugación de la fracción de hidroquinona, esto se debe a una competencia con un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular. Más interesante, cuando se añade Ni^{+2} a la solución saturada de TBAF del compuesto **4**, se observa un efecto en la absorbancia a $\lambda_{\text{max}}= 459 \text{ nm}$ siendo este efecto aún más notable al añadir TBAF a la solución saturada de Ni^{+2} donde la banda a $\lambda_{\text{max}}= 459 \text{ nm}$ se vuelve predominante, infiriendo un efecto cooperativo en el reconocimiento ditópico.

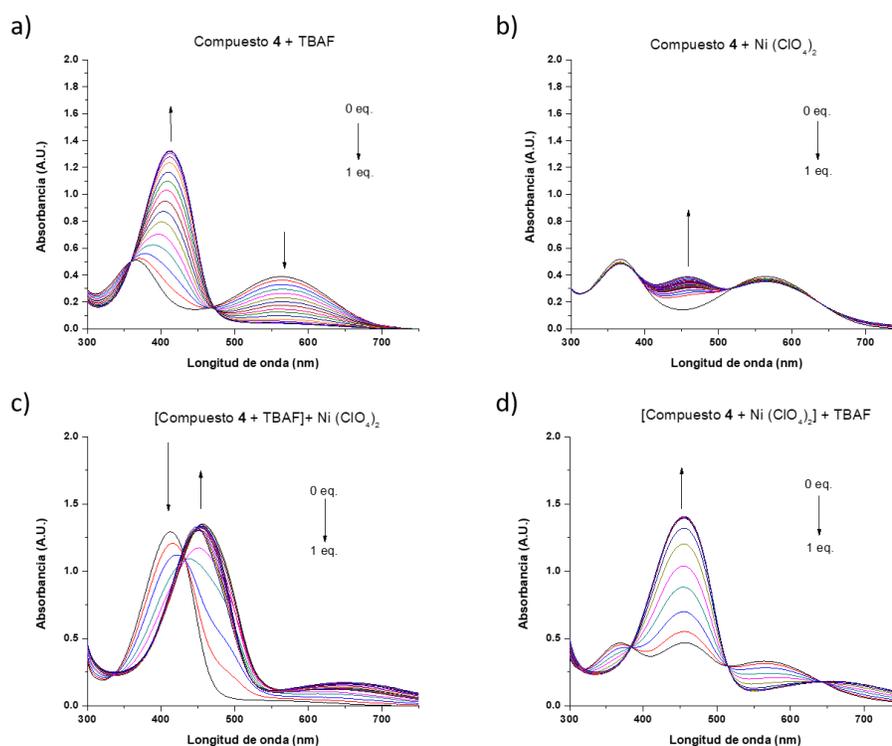


Figura 24. Perfiles de absorbancia del compuesto **4** en UV/vis (MeCN $5 \times 10^{-4} \text{ M}$).

Como muestra el perfil de absorbancia, la relación estequiométrica para el complejo **4**/F⁻ es 1:1. Se calculó $K_f = 1,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ mediante el modelo de cuadrado mínimo no lineal ajustado. Las especies del complejo [**4**+F⁻] en la solución pueden reconocer a los iones M⁺², lo que se puede observar como la nueva banda de transición que emerge durante ambas valoraciones cruzadas. El gráfico de Job de esta última interacción muestra una estequiometría 2:1. En estas condiciones, a partir de una valoración complementaria por ¹H NMR (compuestos **3** y **4**), no apreciamos la deprotonación del pirrol. Es importante mencionar que, como se ha discutido en trabajos recientes,⁶⁶ la deprotonación del pirrol por el anión flúor puede descartarse teniendo en cuenta que su valor de pK_a es aproximadamente 16, sin embargo es capaz de hacerlo con la hidroxiquinona, que como se ha mencionado anteriormente, tiene un valor de pK_a de aproximadamente 6, es decir, bastante más ácido que el heterociclo, por lo que si existiera dicha deprotonación entonces el equilibrio se desplazaría hacia la formación del oxianión. Para confirmar la interacción del pirrol con el anión fluoruro se realizó una técnica de valoración por RMN ¹H para los compuestos **3** y **4** en acetonitrilo deuterado anhidro con sal de FTBA. Los espectros de RMN ¹H mostraron que el protón "libre" -NH- del pirrol sufría un desplazamiento a frecuencias menores hacia 10.5 ppm, es decir, de 3 a 4 ppm hacia abajo de un dipirrometano típico. En primera instancia debido a un enlace de hidrógeno que involucra al carbonilo vecinal de la quinona, por lo que se espera que el fluoruro deba competir con esta interacción intramolecular. Se observó un desplazamiento de la señal -NH hacia campo bajo hasta 2 ppm hasta la saturación de la sal en la mezcla. (Figura 25)

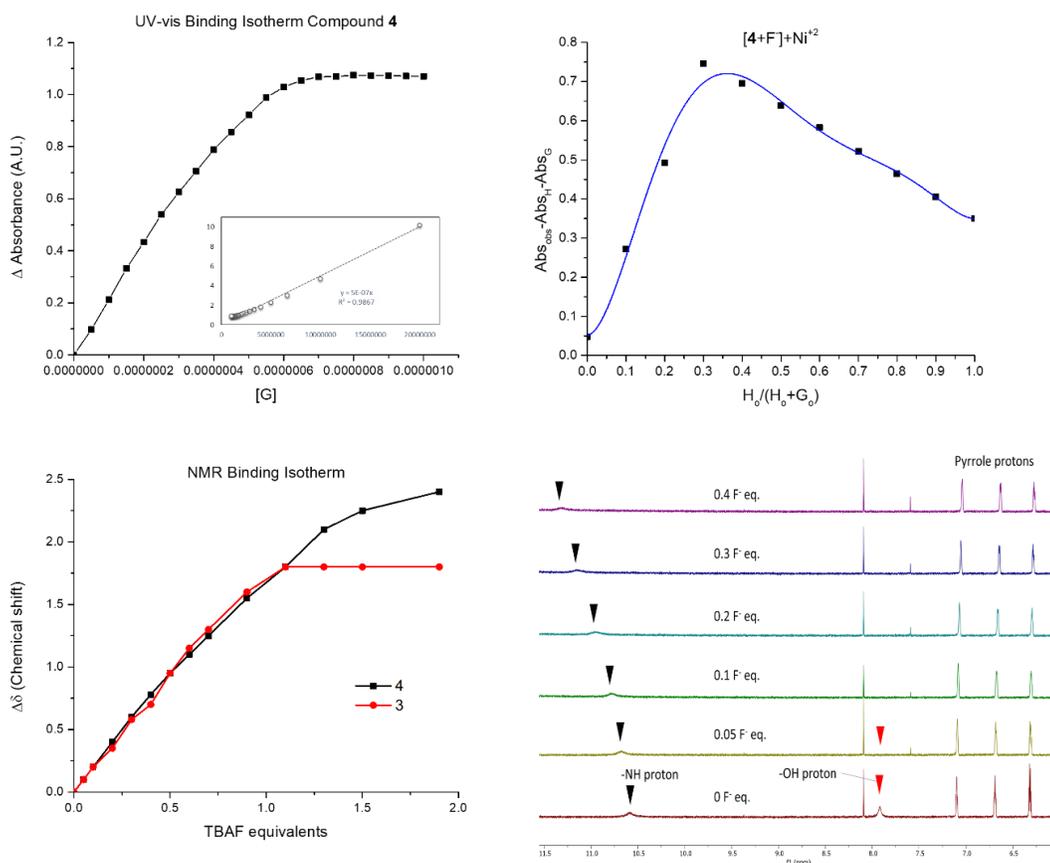
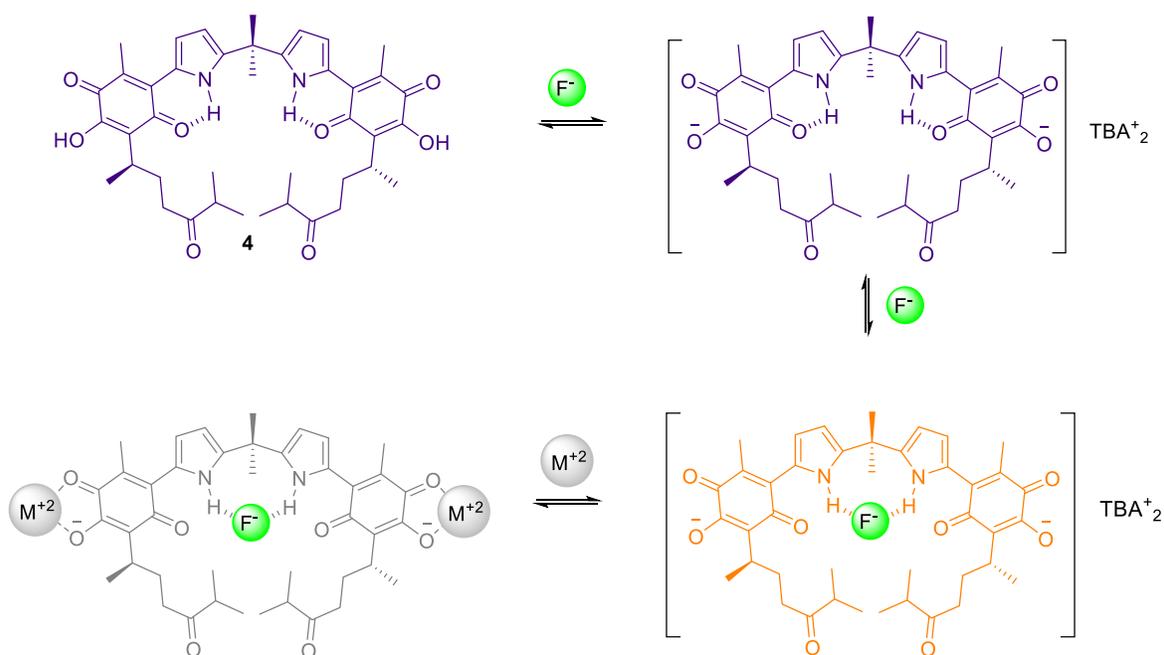


Figura 25. a) Isoterma de interacción **4**+ F^- en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M). b) Gráfico de Job del sistema $[4+F^-]+Ni^{2+}$ en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M). c) Isotermas de interacción **3,4** vs. F^- en RMN 1H . d) Seguimiento de la interacción **3**+ F^- mediante RMN 1H .

Nuestra propuesta de interacción entre el compuesto **4** y los iones ensayados comienza en cuanto el fluoruro está presente en la solución, generando especies oxianiónicas, esto se observó mediante espectroscopia UV/vis y RMN. A medida que aumenta la presencia de fluoruro, la interacción pasa a un complejo 1:1 realizado por la fracción de dipirrometano, encontrando el desplazamiento colorimétrico más intenso sufrido por **4** (hipsocrómico, de $\lambda_{max}=562$ nm a $\lambda_{max}=408$ nm, seguido por espectroscopia UV/vis). Las especies del complejo $[4+F^-]$ en la solución pueden reconocer a los iones M^{+2} , lo que se puede observar como la nueva banda de transición que emerge durante ambas

valoraciones cruzadas. Este último fenómeno también fue reportado por Gupta y Mir para generar complejos de coordinación de hidroxinaftoquinonas e iones metálicos.^{81,82} La estequiometría propuesta de la última etapa de interacción se soporta por el diagrama de Job, encontrando una relación 2:1 de iones Ni^{+2} por complejo $[\mathbf{4}+\text{F}]$. (Esquema 3)



Esquema 3. Mecanismo propuesto para la interacción de **4** frente a F^- y Ni^{+2} .

Continuando con el estudio de los derivados sintetizados, se realizó un cuadro similar para los derivados **5** y **6**, observando el compuesto **5** presenta afinidad hacia aniones alcalinos, pero genera cambios de coloración marcados en los casos de F^- y CN^- . Es posible apreciar para estos dos aniones la formación de dos transiciones hipercrómicas (348 nm, 420 nm) que pueden ser resultado de la contribución del anillo aromático de la región *meso*-, así como de la contribución del éster borónico interactuando con ambos cationes en cada caso.

Es posible encontrar reportes sobre este tipo de interacciones en la literatura, donde se encuentran interacciones de tipo ácido-base de Lewis en la que los aniones inyectan pares electrónicos hacia el orbital vacío del átomo de boro.⁵⁴ (Figura 26)

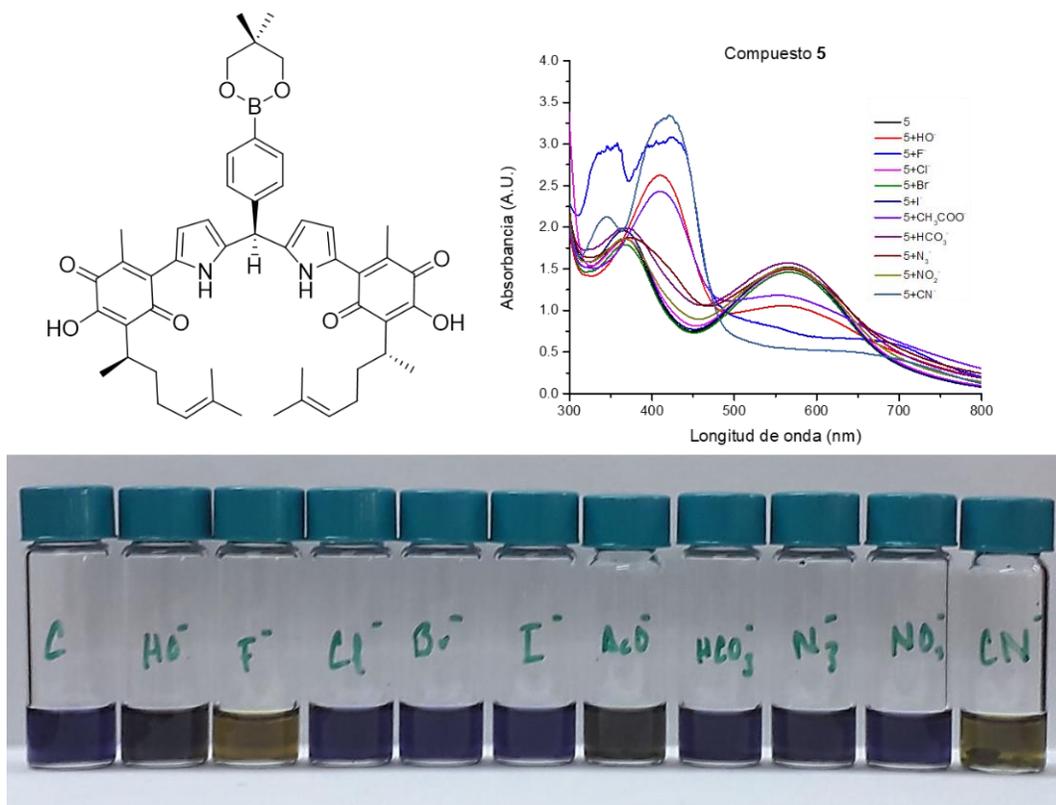


Figura 26. Perfiles de absorbancia del compuesto **5** frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

Complementando el ensayo se realizó un estudio sobre metales M^{+2} , teniendo en cuenta los estudios previos que nos indican cierta afinidad hacia estos cationes. Para el caso del compuesto **5** se aprecia un perfil muy similar al que demostraron los compuestos **2-4** en el que se aprecia una interacción suave con preferencia hacia Ni^{+2} y Zn^{+2} , con una ligera banda de transición surgiendo sobre 450 nm. A simple vista es posible notar un cambio en la coloración del sistema de azul hacia índigo. (Figura 27)

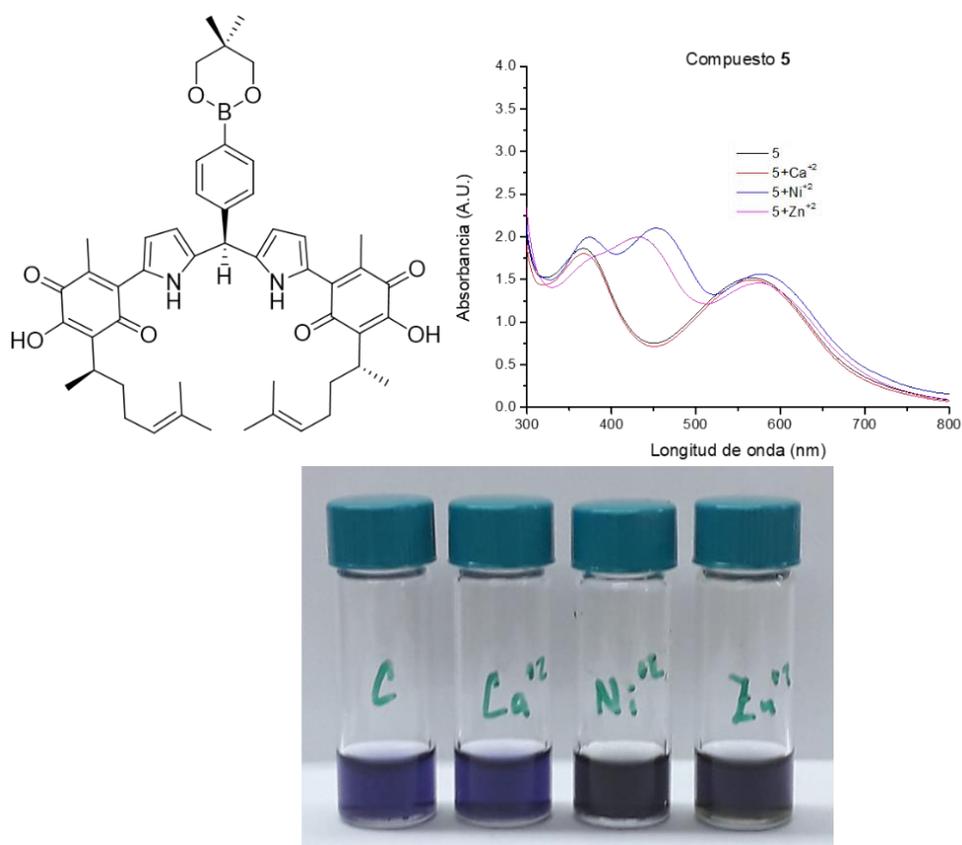


Figura 27. Perfiles de absorbancia del compuesto **5** frente a especies catiónicas en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

Al corroborar la estequiometría de interacción entre el compuesto **5** y las especies iónicas en el estudio, los gráficos de Job nos indican una proporción 1:1 en el caso de **5**/F⁻, sin embargo, la sorpresa principal se aprecia en los estudios de interacción frente al metal y frente al par iónico. El primer caso presenta una tendencia de poca o nula interacción, esto puede ser atribuido a la influencia remota del anillo aromático sobre las hidroxiquinonas o de la rigidez que este puede proporcionar a la estructura. En el segundo caso observamos un punto de inflexión muy marcado en la proporción 4:1 para el caso de [**5**+F⁻]+Ni²⁺, lo que, a falta de estudios más detallados nos infiere formación de una sal. (Figura 28)

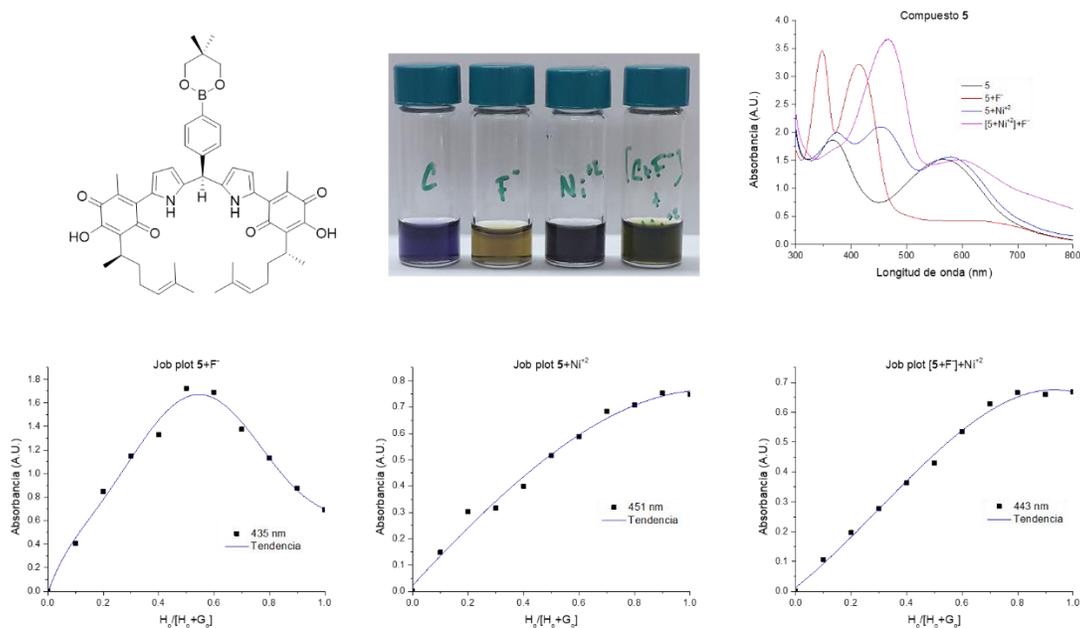


Figura 28. Gráficos de Job del compuesto **5** frente a las especies iónicas elegidas, UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

El caso del compuesto **6** es bastante particular, ya que hay en otra región de la estructura aparte de la quinona que contiene oxígenos fenólicos que pueden presentar competencia tanto por la acidez como por la interacción con cationes oxofílicos. Así mismo, el efecto inductivo del metoxilo e hidróxilo pueden ser resentidos por los pirroles y, por lo tanto, sobre la región pirrolil quinona. Ciertamente, a la misma concentración de estudio, el compuesto por sí mismo presenta coloración más intensa con respecto al derivado gem-dimetilo, corroborando la participación del sustituyente *meso*- en las contribuciones electrónicas. Por su parte, este compuesto es el que presenta menores cambios en los perfiles de absorbancia frente a las especies aniónicas, apreciándose tonos ámbar en los casos de aniones alcalinos, pudiéndose observar en el espectro de UV/vis una banda predominante en 430 nm con preferencia F⁻, CN⁻>CH₃COO⁻, lo que a su vez infiere selectividad de reconocimiento por estas especies. (Figura 29)

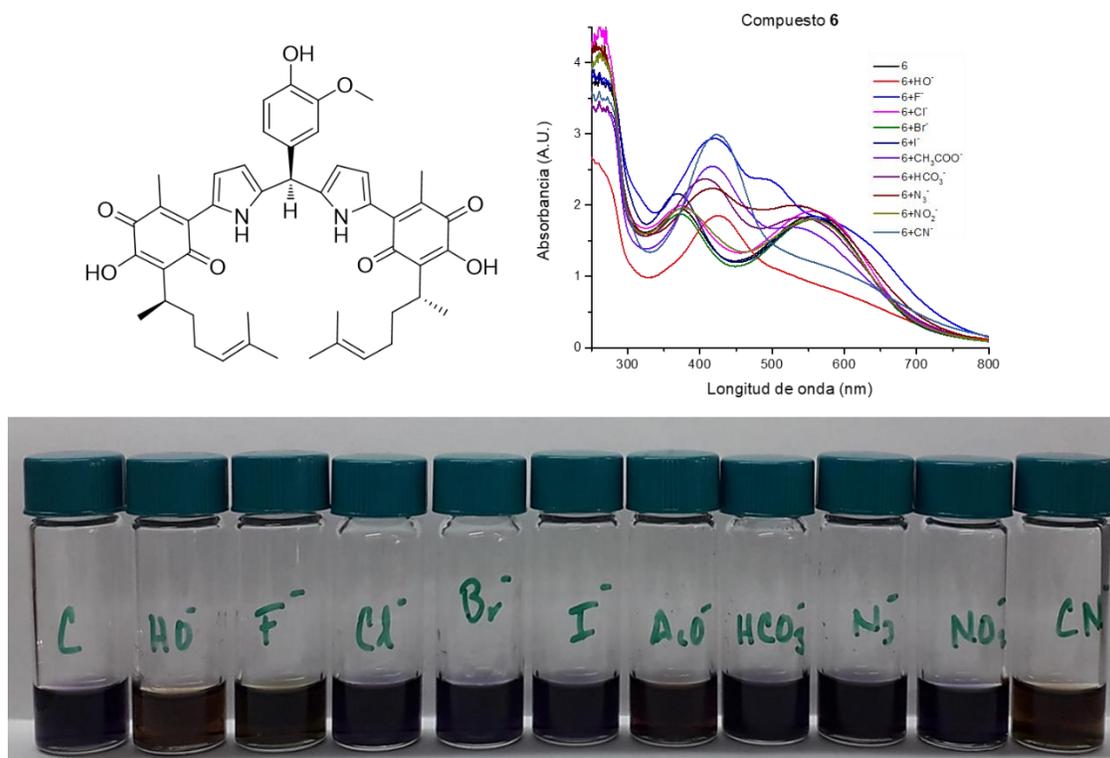


Figura 29. Perfiles de absorbancia del compuesto **6** frente a especies aniónicas en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

Al evaluar la respuesta de **6**, en los espectros de absorbancia, hacia metales M^{+2} se aprecia lo que podría ser una elevada afinidad hacia el ion Ni^{+2} , pero a su vez una interacción compleja. También se ve cierta preferencia por Zn^{+2} demostrando una banda de transición dominante sobre 450 nm para ambos casos. Como ha sido tendencia, no parece haber interacción al evaluarse frente a Ca^{+2} . (Figura 30)

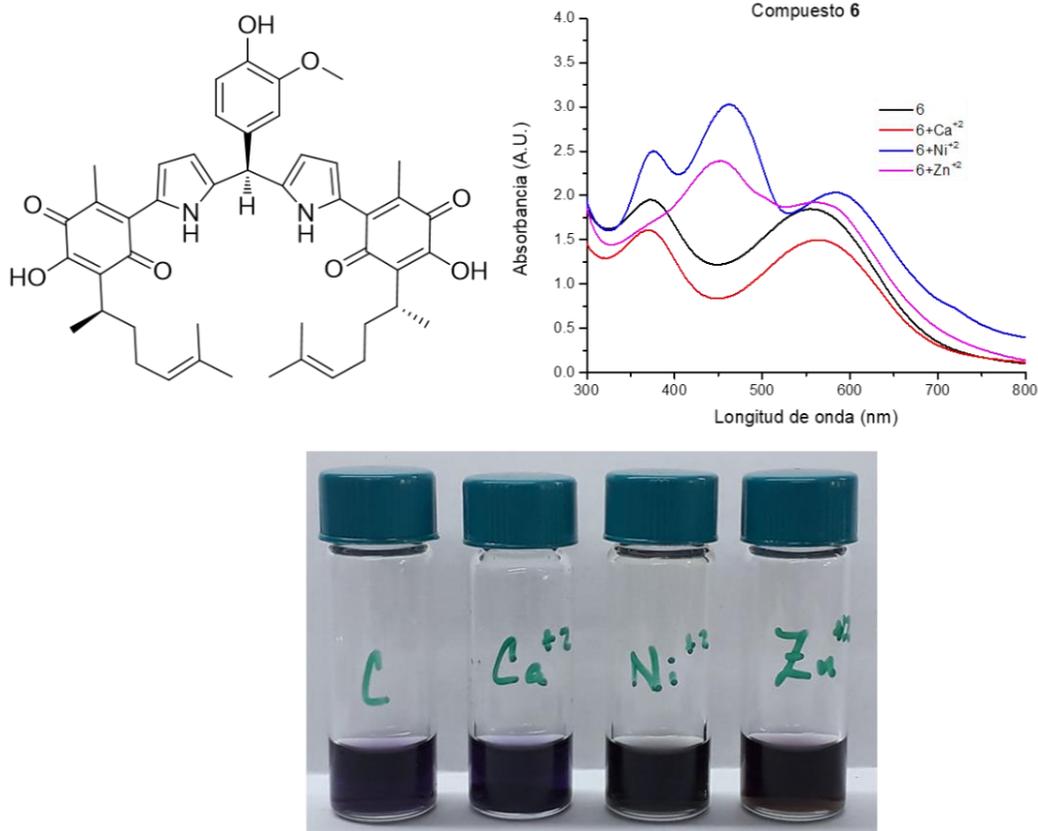


Figura 30. Perfiles de absorbancia del compuesto **6** frente a especies catiónicas en UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

Al corroborar interacciones por el método de variaciones continuas, se aprecia nuevamente la estequiometría de interacción 1:1 para los dipirrometanos frente al anión fluoruro. La tendencia fue seguida por **6** lo que ratifica a este fragmento como el dominante en las propiedades supramoleculares de los sistemas sintetizados. Al continuar los estudios, en los gráficos de Job no se aprecia interacción entre **6** y el catión Ni²⁺. Para el estudio de interacción que refiere la participación del par iónico, es más notoria la proporción 4:1 indicada para **5**, lo que sugiere formación de un complejo. (Figura 31)

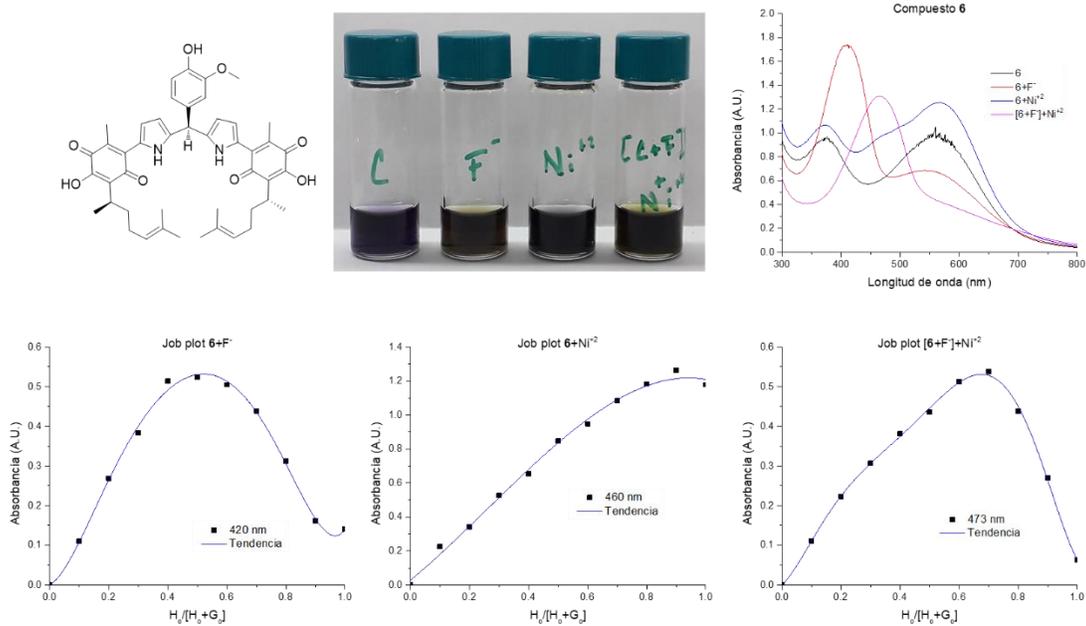


Figura 31. Gráficos de Job del compuesto **6** frente a las especies iónicas elegidas, UV/vis (MeCN 5×10^{-4} M).

Con reserva de ampliar y detallar estos estudios, es posible decir, con los resultados obtenidos, que los compuestos **2-6** son capaces de desempeñar funciones como reconocedores iónicos colorimétricos, abriendo la puerta de su aplicación como quimiosensores en la búsqueda de aniones alcalinos. Las propiedades estructurales con las que cuentan estos sistemas permiten la estabilización de pares iónicos, hecho que es trascendente para la química de extracción/solubilización que tiene grandes aplicaciones en la vida cotidiana.

Conclusiones

Los compuestos de origen natural tienen un campo de aplicación potencial en la construcción de moléculas complejas debido a sus propiedades únicas y a la capacidad potencial de generar materiales y receptores químicos que respondan a estímulos mediante el uso de enfoques semisintéticos. En este trabajo, fue posible modificar propiedades específicas de una entidad química de origen natural para crear una molécula "multitarea" centrada en el reconocimiento de metales. Los compuestos **2-6** sintetizados a partir del compuesto natural perezona mediante métodos limpios, económicos y seguros para el medio ambiente; forma parte de los objetivos de la química orgánica sintética moderna. Aunque la detección de iones es un área emergente y de rápida evolución, sólo se han descrito pocos informes sobre agentes receptores de pares de iones a partir de entidades pirrol-quinona. La ventaja de funcionalizar las hidroxiquinonas con pirrol o derivados de pirrol, como los meso-dipirrometanos, implica un efecto sinérgico, mientras que los fragmentos de pirrol o dipirrometano están interactuando con la especie aniónica, la hidroxiquinona estabiliza el contraión, proporcionando una alta sensibilidad para este par de iones único (Ni^{+2} y F^-), incluso en soluciones acuosas y a bajas concentraciones.

Sección experimental

Métodos Generales

El material de laboratorio que se empleó para la parte experimental fue lavado, limpiado con acetona y secado en estufa antes de ser usado.

Los reactivos empleados fueron obtenidos de Sigma-Aldrich. La perezona, fue extraída de manera natural y corroborada su estructura previo uso. El pirrol utilizado fue destilado previamente a su uso. Los disolventes empleados fueron de la mayor calidad disponible, y usados sin purificación adicional.

Para la purificación de los compuestos por cromatografía en columna se empleó gel de sílice 70-230 Mesh de la marca Sigma-Aldrich. Así también los monitoreos de las reacciones y fracciones de las columnas de cromatografía se realizaron en cromatografía de capa fina empleando cromatofolios con fase fija de gel F₂₅₄ y como reveladores se emplearon vapores de yodo y lámpara de luz UV ($\lambda = 254\text{nm}$).

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se obtuvieron con el equipo Mercury Plus 400. Los espectros de ¹H fueron obtenidos a 400 MHz. Los espectros de ¹³C fueron obtenidos a 100 MHz. El disolvente deuterado empleado para la obtención de espectros por RMN fueron: Acetona-*d*₆, CDCl₃, CD₃CN con tetrametilsilano (TMS) usado como referencia interna. Los espectros UV/vis se midieron con un espectrofotómetro GENESYS 10S utilizando una célula de cuarzo de 1 cm³. El CH₃CN empleado para los experimentos UV/vis era de grado de HPLC, el DMSO empleado es grado ACS. La espectrometría de masas fue obtenida en el Department of Chemistry of the University of Texas at Austin, empleando el equipo Agilent Technologies 6546 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS.

Estudios sobre interacciones supramoleculares.

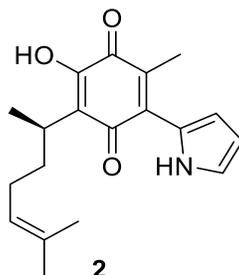
RMN: Los experimentos se realizaron en CD_3CN . A una solución 0,01 M de **4** en un disolvente deuterado se añadieron diferentes equivalentes de TBAF (1×10^{-2} M) hasta la saturación y se registraron los espectros.

UV/Vis: Los experimentos se realizaron en CH_3CN (grado HPLC). En una solución de 5×10^{-4} M de **4** se añadieron diferentes equivalentes de TBAF (1×10^{-2} M) hasta la saturación. A otra solución de **4** a la misma concentración se añadieron diferentes equivalentes de $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ (1×10^{-2} M) hasta la saturación. A una solución de 5×10^{-4} M de **4** previamente saturada con $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ se añadieron diferentes equivalentes de TBAF. A una solución de 5×10^{-4} M de **4** previamente saturada con TBAF se añadieron diferentes equivalentes de $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$. Se aplicó el mismo protocolo para evaluar los compuestos **1-3**.

Método de variaciones continuas para el gráfico de Job: Los experimentos UV/vis se realizaron en CH_3CN (grado HPLC). Se prepararon soluciones de los compuestos **2-6** (ligandos) y de TBAF y $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ (huéspedes) se prepararon a la misma concentración (5×10^{-4} M). Se prepararon soluciones de anfitrión/huésped (1 mL) para medir proporciones como 100-0, 90-10, 80-20, 70-30, 60-40, 50-50, 40-60, 30-70, 20-80, 10-90, y 0-100.

Síntesis

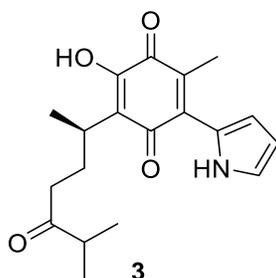
(R)-2-Hidroxi-6-metil-3-(6-metilhept-5-en-2-il)-5-(1*H*-pirrol-2-il)-1,4-benzoquinona.



Se pesó 0.5 g (2.16 mmol) de perezona **1** en un vial, se disolvió en 3 mL de DCM, se adicionó 750 μ L de pirrol y después de homogenizar se adicionó gel de sílice (0.7 g). La reacción se dejó en reposo por un lapso de 6 h, luego de esto se purificó por medio de cromatografía en columna. Se obtuvo un semisólido guinda, con un rendimiento de 68% (426 mg) p.f. 73–75 °C.

Datos espectroscópicos	
RMN ^1H	(400 MHz, CDCl_3): δ 11.01 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (td, $J = 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 3.8, 2.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.38 (dt, $J = 3.9, 2.6$ Hz, 1H), 5.08 (tdd, $J = 5.7, 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 3.17 – 2.96 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.00 – 1.74 (m, 3H), 1.68 – 1.55 (m, 5H), 1.52 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H).
RMN ^{13}C	(100 MHz, CDCl_3): δ 191.01, 183.40, 150.92, 133.45, 131.42, 129.19, 126.42, 124.70, 123.89, 123.11, 119.18, 110.51, 34.18, 29.60, 26.74, 25.64, 18.34, 17.61, 14.40.
LRMS	(ESI) m/z : 314.17 [M + 1].
HRMS	314.1756 [M + 1] (314.175619 estimado).

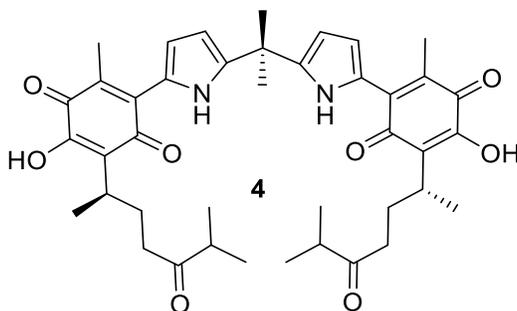
(R)-2-Hidroxi-6-metil-3-(6-metil-5-oxoheptan-2-il)-5-(1*H*-pirrol-2-il) ciclohexa-1,4-benzoquinona.



Se pesó 0.1 g (0.432 mmol) de 5-oxoheptanil-perezona en un vial, se disolvió en 2 mL de DCM, se adicionó 100 μ L de pirrol y después de homogenizar se adicionó gel de sílice (0.7 g). La reacción se dejó en reposo por un lapso de 6 h, luego de esto se purificó por medio de cromatografía en columna. Se obtuvo un semisólido guinda, con un rendimiento de 44% (0.06 g) p.f. 68–71 °C.

Datos espectroscópicos	
RMN ^1H	(400 MHz, CDCl_3): δ 11.00 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (td, $J = 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 4.0, 2.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.39 (dtd, $J = 3.9, 2.6, 0.5$ Hz, 1H), 3.05 (ddt, $J = 13.2, 9.3, 7.0$ Hz, 1H), 2.55 (dq, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.44–2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 4H), 2.10–1.97 (m, 1H), 1.88 (ddt, $J = 13.6, 9.1, 6.3$ Hz, 1H), 1.25 (dd, $J = 7.1, 0.5$ Hz, 5H), 1.05 (ddd, $J = 6.9, 2.7, 0.5$ Hz, 8H).
RMN ^{13}C	(100 MHz, CDCl_3): δ 214.61, 190.76, 182.99, 151.22, 133.48, 128.99, 126.35, 124.12, 122.10, 119.37, 110.62, 40.73, 38.93, 29.42, 28.00, 18.34, 18.31, 18.26, 14.45.
LRMS	(EI) m/z (rel. int.): 331 ($[\text{M} + 2]$, 12), 330 ($[\text{M} + 1]$, 35), 329 ($[\text{M}^+]$, 100), 311 (15), 244 (58), 230 (47).
HRMS	(FAB+): 330.1708 (estimado, 330.1705)

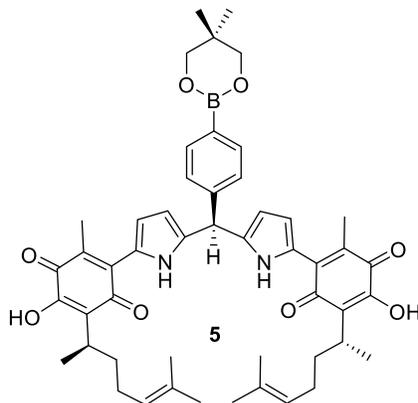
6,6'-(Propan-2,2-diil bis (1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((*R*)-6-metil-5-oxoheptan-2-il)-1,4-benzoquinona)



En un matraz de fondo redondo se añadió una solución de pirrolil-perezona **3** (44 mg, 0,14 mmol) y acetona (1 mL). La solución se diluyó con agua (5 mL) y, mientras se agitaba, se añadió HCl 35% (10 μ L) a la mezcla formada. La mezcla de reacción se agitó durante 36h a temperatura ambiente. El crudo se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM (3x5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (Hex-AcOEt, 7:3) para dar el producto **4** como un sólido azul-violeta con un rendimiento de 25 mg. 53%, p.f. 150-152 °C.

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃): δ 10.94 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.45–2.32 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.80–1.63 (m, 10H), 1.24 (s, 6H), 1.02 (d, J = 12.9 Hz, 12H).
RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃): δ 215.95, 192.13, 183.71, 152.38, 146.10, 133.89, 128.80, 126.82, 122.60, 121.30, 108.30, 77.79, 77.47, 77.15, 40.93, 39.17, 36.20, 29.84, 29.42, 28.58, 28.06, 18.36, 18.35, 14.54.
HRMS	(FAB+): [M + 1] 699.3577 (estimado 699.3567).

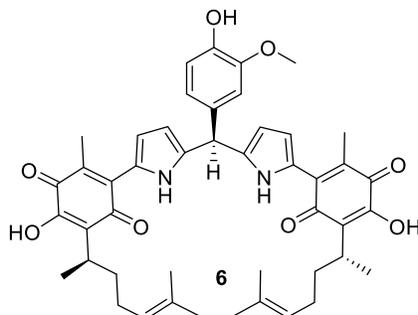
6,6'-(((4-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil)metilen)bis(1*H*-pirrole-5,2-diil))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((*R*)-6-metilhept-5-en-2-il)-1,4-benzoquinona.



En un matraz se disolvieron 70 mg del compuesto **2** y 22 mg (0.5 eq) del éster neopentilglicólico del ácido 4-formilfenilborónico en MeCN (2 mL), adicionando 10% mol de ácido p-toluensulfónico para continuar la reacción por 48 h. hasta consumo máximo del compuesto carbonílico. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ aq. (5% v/v), se realizó una extracción de fase orgánica (3x5 mL de DCM), secado sobre Na₂SO₄ y se concentró la fracción para purificación en columna cromatográfica de gel de sílice. Obteniendo 15 mg de un semisólido de color índigo (rendimiento de 16.2%).

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.85 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.75 (dd, J = 4.1, 2.5 Hz, 2H), 6.12 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.09 – 4.96 (m, 2H), 3.77 (s, 4H), 3.01 (h, J = 7.4 Hz, 3H), 2.28 (s, 8H), 2.04 – 1.70 (m, 11H), 1.68 – 1.54 (m, 13H), 1.48 (t, J = 1.8 Hz, 9H), 1.26 (s, 10H), 1.26 – 1.06 (m, 12H), 1.02 (s, 7H).
RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃) δ 190.67, 182.89, 151.02, 142.56, 138.62, 134.53, 133.15, 131.35, 128.32, 127.56, 126.50, 124.59, 122.92, 120.25, 110.36, 72.29, 44.79, 34.05, 31.87, 29.68, 29.43, 26.72, 25.64, 21.87, 18.28, 17.61, 14.44.

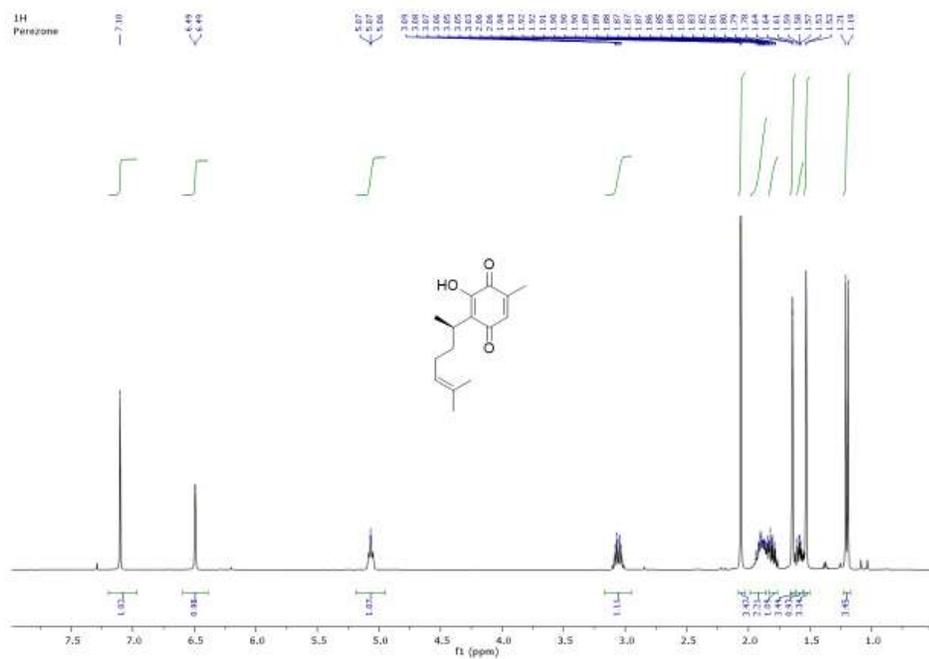
6,6'-(((4-Hidroxi-3-metoxifenil)metilen)bis(1*H*-pirrol-5,2-diil))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((*R*)-6-metilhept-5-en-2-il)-1,4-benzoquinona)



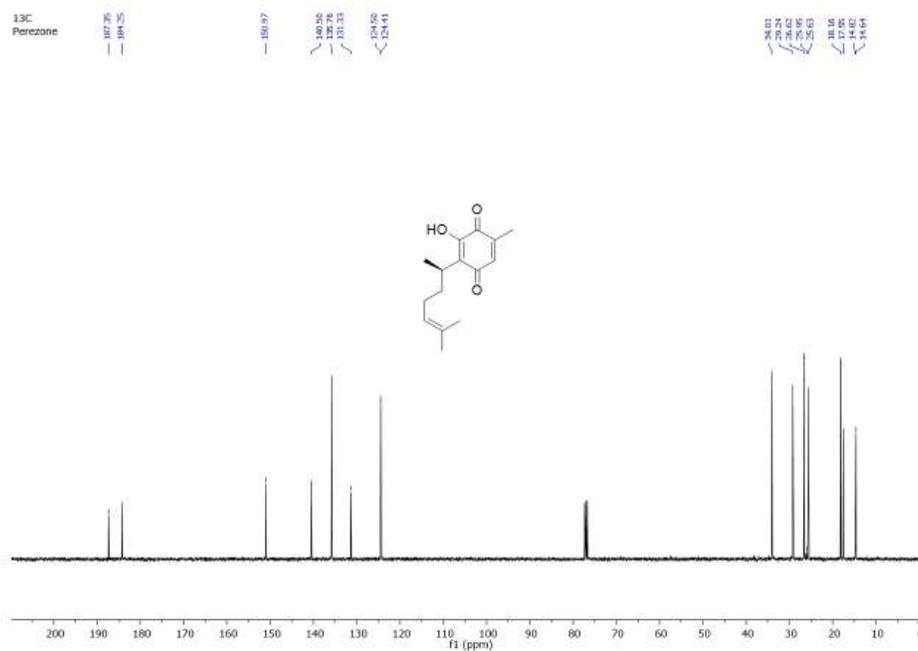
En un matraz se disolvieron 70 mg del compuesto **2** (0.22 mmol) y 17 mg (0.5 eq) de vainillina en MeCN (2 mL), adicionando 10% mol de ácido p-toluensulfónico para continuar la reacción por 48 h. hasta consumo máximo del compuesto carbonílico. Se neutralizó la mezcla de reacción con NaHCO₃ aq. (5% v/v), se realizó una extracción de fase orgánica (3 x 5 mL de DCM), secado sobre Na₂SO₄ y se concentró la fracción para purificación en columna cromatográfica de gel de sílice. Obteniendo 25 mg de un semisólido morado (29% de rendimiento).

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.85 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.14 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.04 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.09 – 1.67 (m, 4H), 1.62 – 1.56 (m, 8H), 1.51 (s, 6H), 1.18 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H).
RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃) δ 190.73, 182.84, 151.06, 146.88, 145.07, 138.94, 133.12, 131.84, 131.36, 128.31, 126.38, 124.55, 122.88, 121.21, 120.21, 114.74, 114.33, 110.72, 110.14, 77.31, 76.99, 76.67, 55.96, 44.28, 34.06, 29.67, 29.44, 26.71, 25.62, 18.28, 17.58, 14.43.

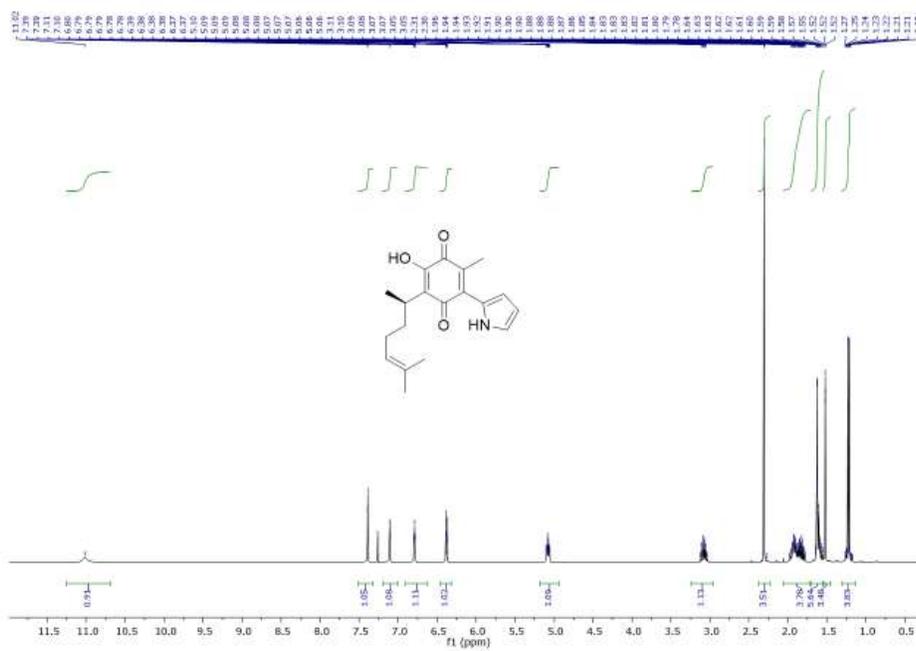
Espectros



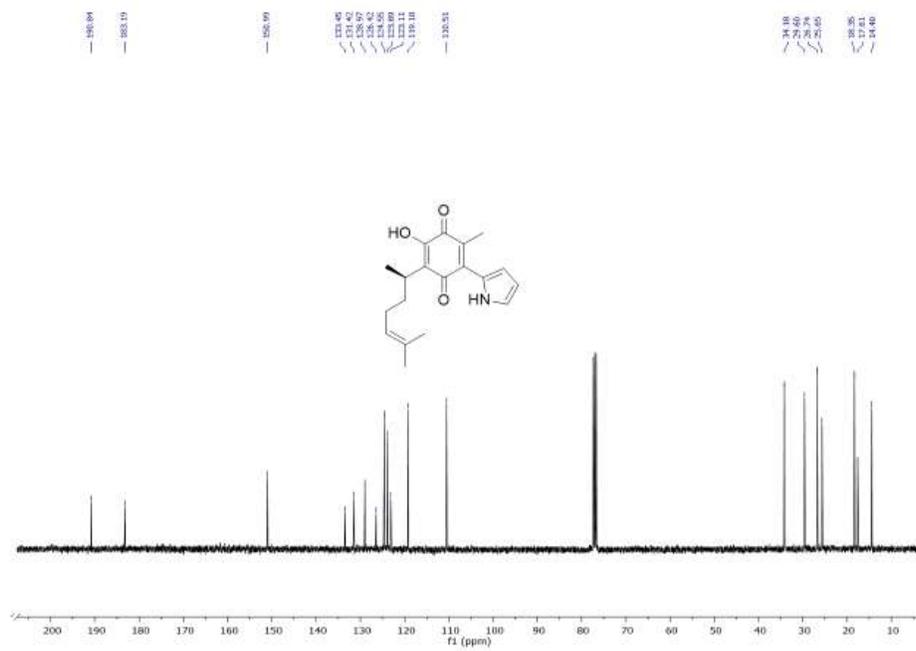
Espectro 1. RMN ^1H del compuesto **1** (400 MHz, CDCl_3).



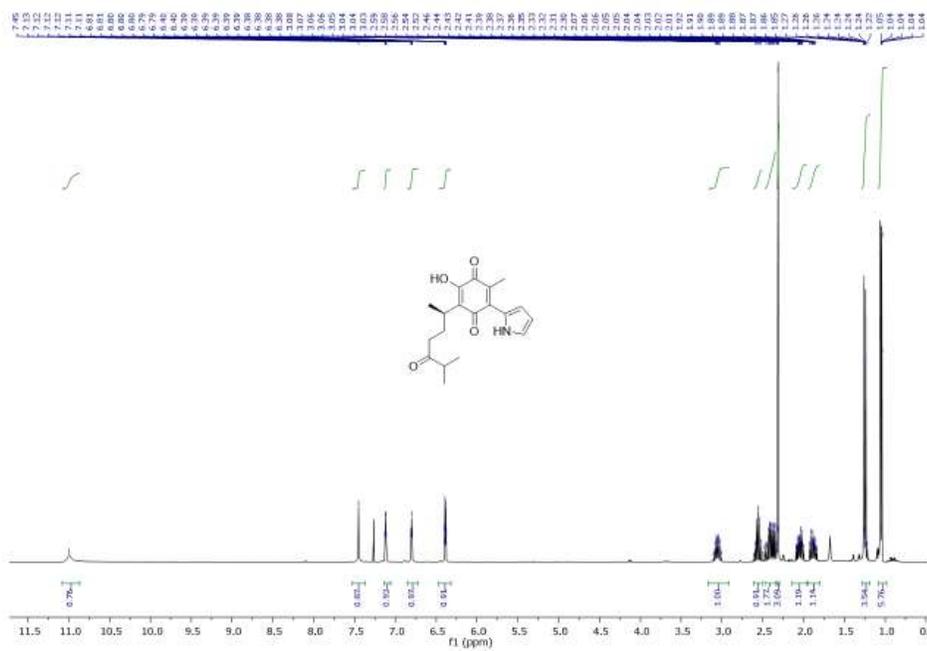
Espectro 2. RMN ^{13}C del compuesto **1** (100 MHz, CDCl_3).



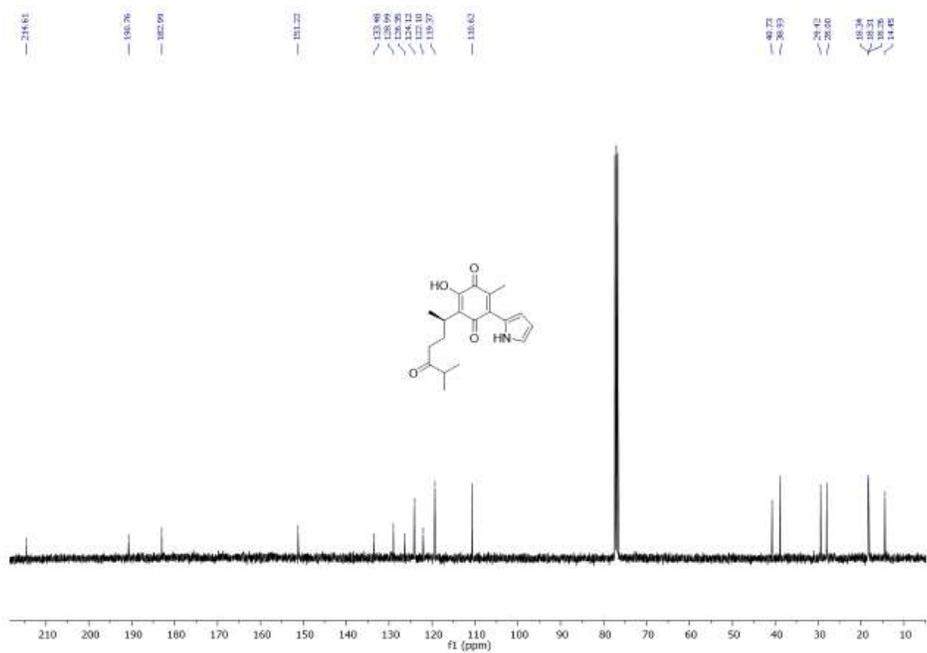
*Espectro 3. RMN ^1H del compuesto **2** (400 MHz, CDCl_3).*



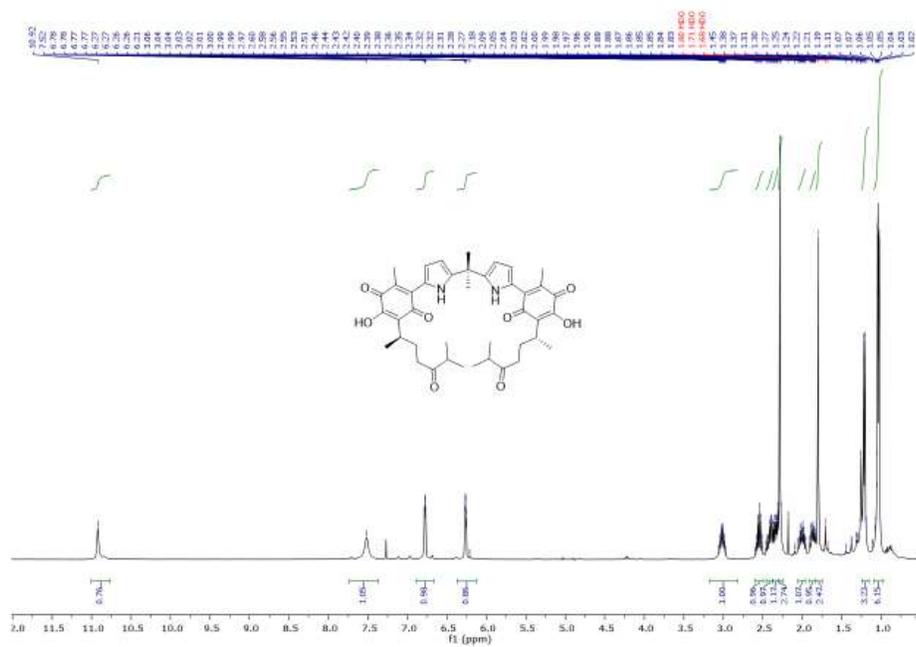
*Espectro 4. RMN ^{13}C del compuesto **2** (100 MHz, CDCl_3).*



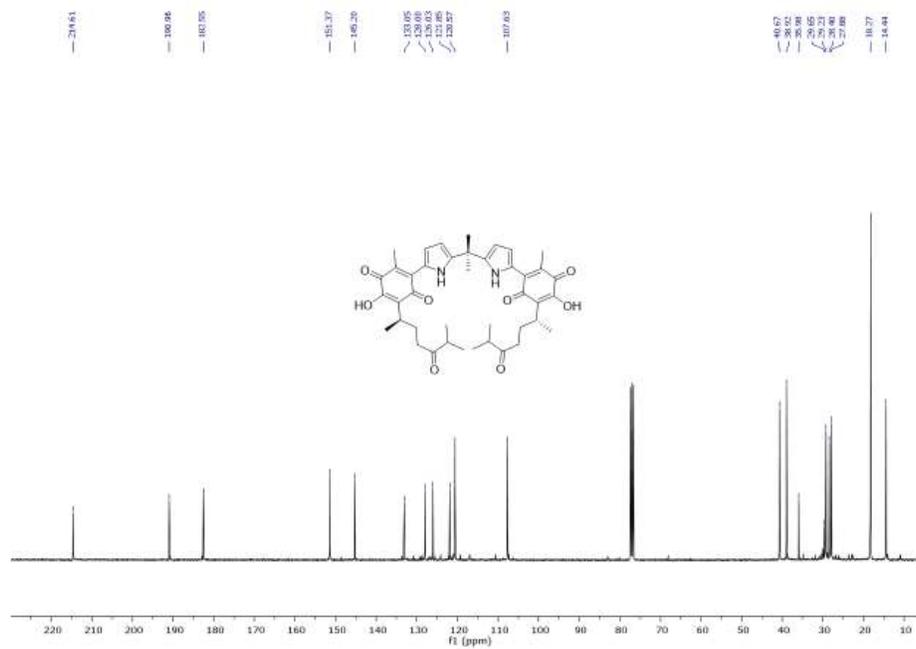
*Espectro 5. RMN ¹H del compuesto **3** (100 MHz, CDCl₃).*



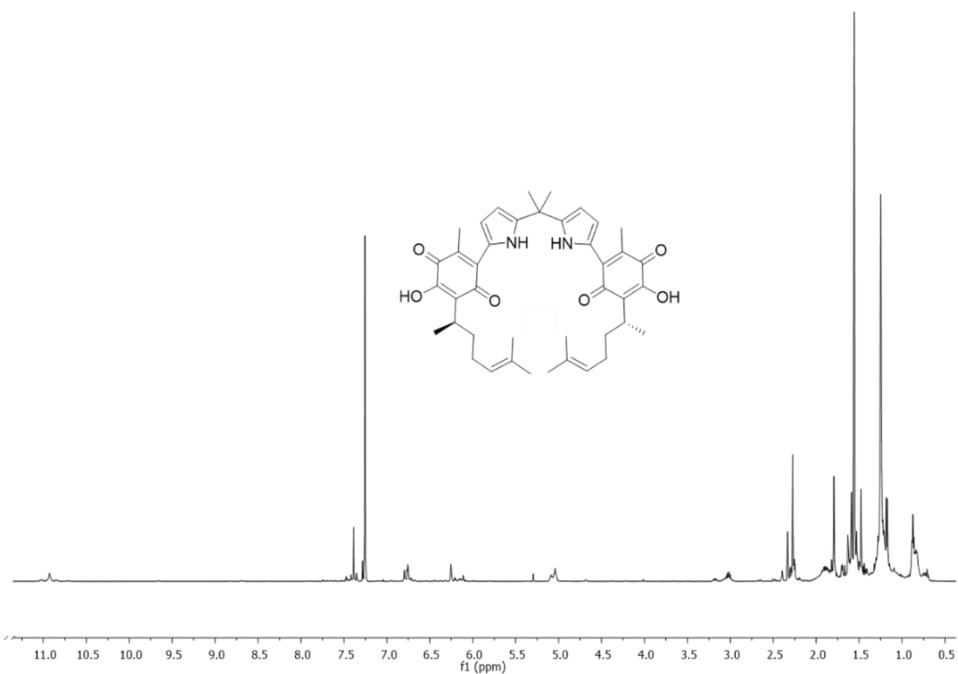
*Espectro 6. RMN ¹³C del compuesto **3** (100 MHz, CDCl₃).*



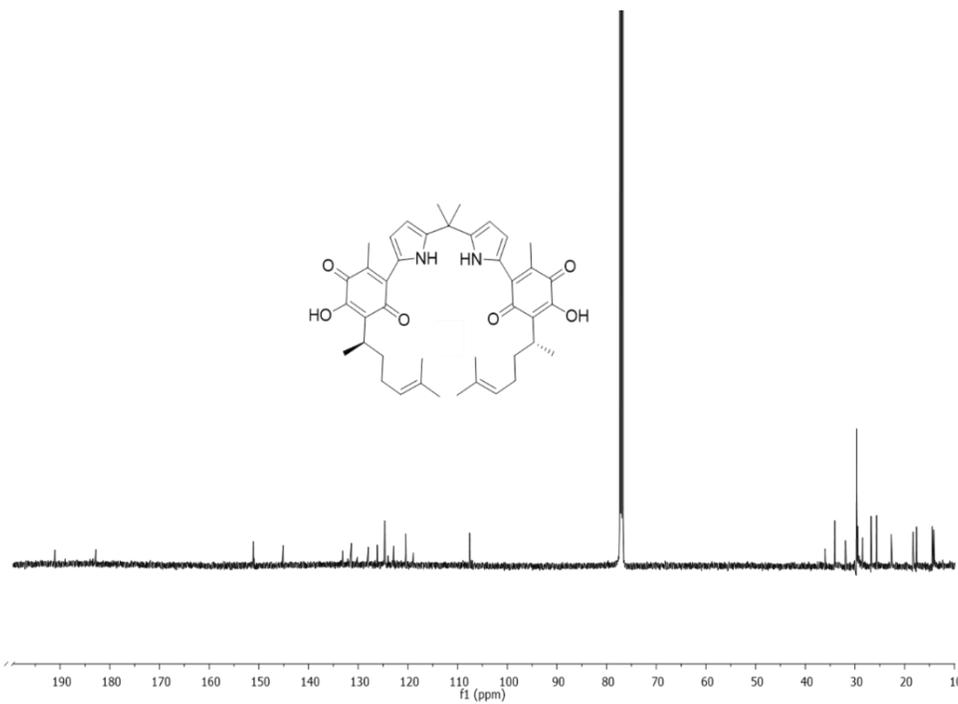
*Espectro 7. RMN ^1H del compuesto **4** (400 MHz, CDCl_3).*



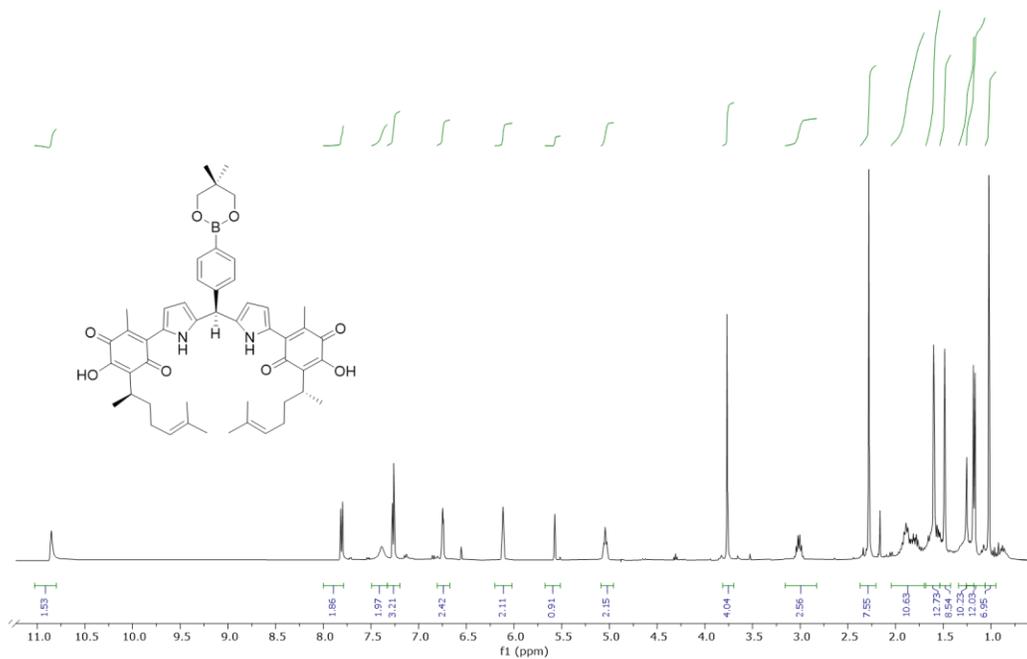
*Espectro 8. RMN ^{13}C del compuesto **4** (100 MHz, CDCl_3).*



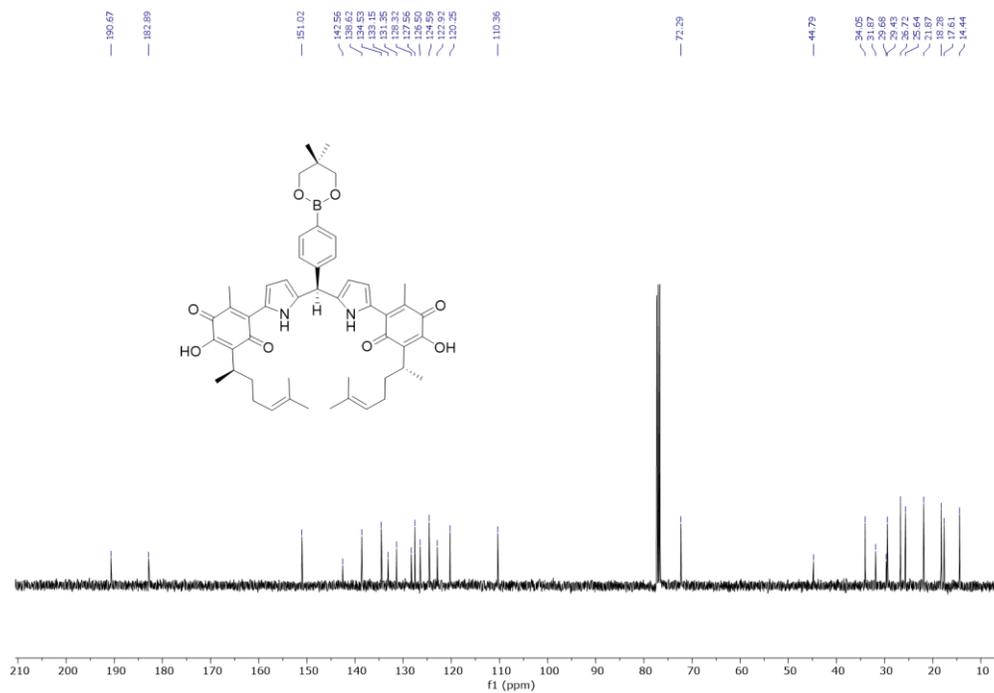
Espectro 9. RMN ¹H del meso-dimetildipirrometano del compuesto **2** (400MHz, CDCl₃).



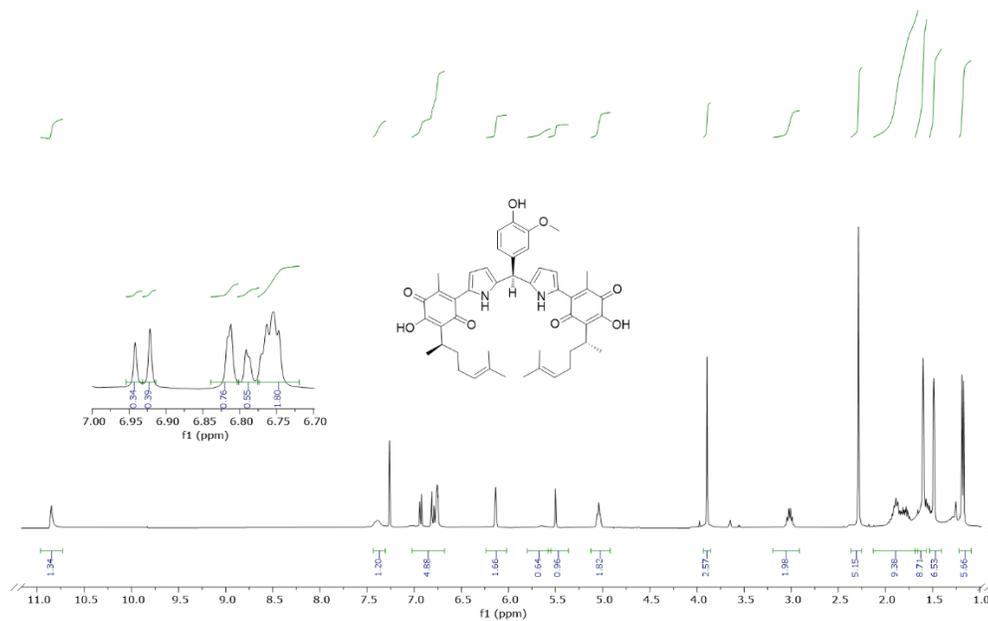
Espectro 10. RMN ¹³C del meso-dimetildipirrometano del compuesto **2** (100MHz, CDCl₃).



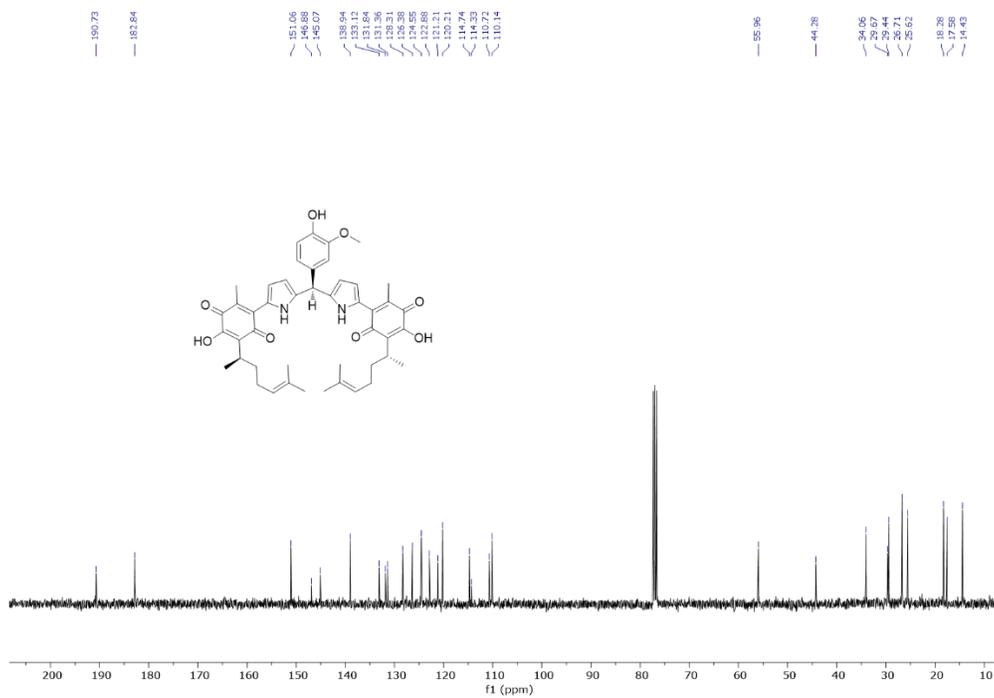
Espectro 11. RMN ¹H del compuesto 5 (400MHz, CDCl₃).



Espectro 12. RMN ¹³C del compuesto 5 (100MHz, CDCl₃).



*Espectro 13. RMN ^1H del compuesto **6** (400MHz, CDCl_3).*



*Espectro 14. RMN ^{13}C del compuesto **6** (100MHz, CDCl_3).*

Capítulo 2: Incorporación de azobencenos como anilidos de Perezona.

Introducción

Los azobencenos aromáticos son compuestos altamente coloridos; de hecho, son el bloque más robusto de pigmentos y colorantes empleados en la industria, constituyendo el 60% de la producción global. Estos son derivados del acoplamiento oxidativo de anilinas, constituidos por dos anillos aromáticos ligados por un grupo azo (-N=N-). Fueron descritos por primera vez en 1834 y hacia 1937 se comenzó el estudio de la interacción de estos con la luz, pues gracias a la exposición de una disolución de azobencenos en acetona se realizó el descubrimiento del isómero *cis*, detonando lo que a la postre ha llevado al empleo de bloques fotoisomerizables para llevar el control de la materia desde el nivel molecular.⁸³

Los derivados de azobenceno presentan un ciclo de fotoisomería de tipo *trans-cis-trans*. Estos compuestos presentan un perfil de transiciones de absorción en espectroscopia UV/vis que se constituye por dos bandas, la primera con una $\lambda_{\text{máx}} \approx 440$ nm relacionada a la transición $n-\pi^*$ o estado excitado S_1 , y la segunda con una $\lambda_{\text{máx}} \approx 340$ nm relacionada a la transición $\pi-\pi^*$ o estado excitado S_2 . La isomería *trans-cis* se puede llevar a cabo por irradiación UV (típicamente 365 nm), mientras que el proceso reverso ocurre de manera espontánea en la oscuridad. (Figura 32)

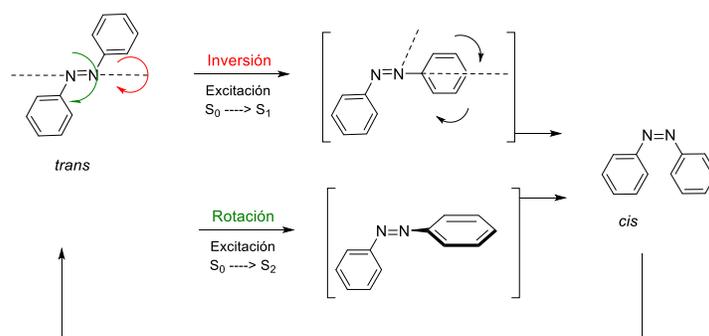


Figura 32. Mecanismo propuesto sobre el ciclo de fotoisomería de un bloque de azobenceno.

Podemos observar dos isómeros geométricos alrededor del grupo azo, conocidos como *trans* (**E**) y *cis* (**Z**), la barrera energética del estado fotoexcitado (*trans*→*cis*) es de $\sim 23 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ siendo más estable el isómero *E* $\sim 12 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ respecto al isómero *Z*. La isomería *E-Z* sucede al irradiar luz con longitud de onda entre 320-350 nm mientras que la operación inversa se lleva a cabo, fotoquímicamente, en el rango de los 400-450 nm. Aunque ambas fotoisomerías suceden en el orden de los picosegundos ($1 \times 10^{-12} \text{ s}$), la relajación térmica es el dato más relevante, ya que para pasar de *Z* a *E*, un azobenceno puede tardar de milisegundos a días, cambiando propiedades físicas como longitud y geometría molecular, momento dipolar y espectro de absorción, todo ello en función de los sustituyentes presentes. Este rasgo característico los ha hecho objeto de estudio por varios años, debido a que permiten el desarrollo cuasi-mecánico de entidades complejas comenzando por enzimas y máquinas moleculares hasta polímeros auto-ensamblables que van de estructuras macroscópicas planas hasta tridimensionales con un solo estímulo luminoso o la temperatura adecuada.⁸⁴

Existe una clasificación debido a la naturaleza de su flujo electrónico dictaminada por Rau,⁸⁵ la cual distingue tres familias: a) los derivados de azobenceno, b) los derivados de amino-azobenceno y c) los azobencenos con sistema “push-pull”. (Figura 33)



Figura 33. Clasificación de las familias de azobencenos determinada por Rau.

Pese a no ser bloques sintéticos de reciente generación (inicialmente se consideraron como pigmentos y colorantes textiles) se han generado aplicaciones modernas, ingeniosas y de impacto para diversos campos de la vida cotidiana como el área de la salud, en la modificación de estructuras proteicas para el estudio de trastornos metabólicos, el uso de estos para potenciar agentes terapéuticos o como biomarcadores fotoactivos.⁸⁶ En otros campos se prioriza el uso de azobencenos para el reforzamiento de materiales poliméricos, conocidos como materiales inteligentes, que presentan memoria de forma, movilidad dirigida por acción fotónica, o que por medio de algún estímulo dirigido permiten la activación de la acción, tal es el caso de membranas inteligentes o, a nivel molecular, de mariposas moleculares fotoactivas que secuestran iones metálicos que presentan gran interés para la química de extracción con proyección al cuidado del medio ambiente.^{20,21,87,88}

Las propiedades fotocromáticas características de los azobencenos les ha hecho partícipes de una oleada de investigaciones sobre su uso como bloques sintéticos en la formación de dispositivos supramoleculares como sensores, piezas de auto-ensamblaje en materiales y polímeros inteligentes o interruptores moleculares de construcciones jerárquicas.

La agregación de moléculas con capacidad de responder a ciertos estímulos a entidades poliméricas generan especies híbridas muy interesantes debido a la capacidad de adaptación que presentan, esto es que puede cambiar la presentación física de la matriz polimérica desde películas delgadas, membranas, hidrogeles, nano esferas entre otras, las cuales pueden adaptarse a

las condiciones del entorno, informando cambios en tiempo real de concentraciones salinas, temperatura, intensidad y tipo de luz incidente, etc.⁸⁹

De manera creciente, este tipo de entidades híbridas está siendo incorporado en la vida cotidiana; se les puede ver como componentes principales de filtros de membrana, películas fotosensibles para protección de lentes, materiales impermeables, sensores químicos a bajas concentraciones y como material de almacenaje en sistemas informáticos, constructores de moléculas con estereoquímica definida, polímeros de soporte para baterías de larga duración entre otros reportes.^{43,90-93}

Aún existe mucho por aprender y desarrollar sobre este tipo de materiales en los que, entre la lista de pendientes, podemos encontrar el uso de la vasta biblioteca de metabolitos secundarios aislados de vegetales o de distintos organismos marinos, que presentan propiedades aplicables en este tipo de entidades químicas y que, al ser plantillas prediseñadas, disminuyen el número de pasos en las estrategias sintéticas.

Interruptores moleculares.

Un interruptor molecular es un sistema que permite la realización de movimientos mecánicos promovidos por estímulos externos, basados en la transformación reversible de dos conformaciones moleculares debido a su diferencia energética, presentando distintos perfiles de transiciones electrónicas.

Cuando un proceso de fotoisomería toma lugar, podemos observar diferencias en las propiedades fisicoquímicas y ópticas entre los isómeros presentes pudiendo desencadenar cambios en los índices de refracción, conducta electroquímica, cambios conformacionales en estructuras poliméricas o en la capacidad de interactuar con especies iónicas.

Dispositivos moleculares

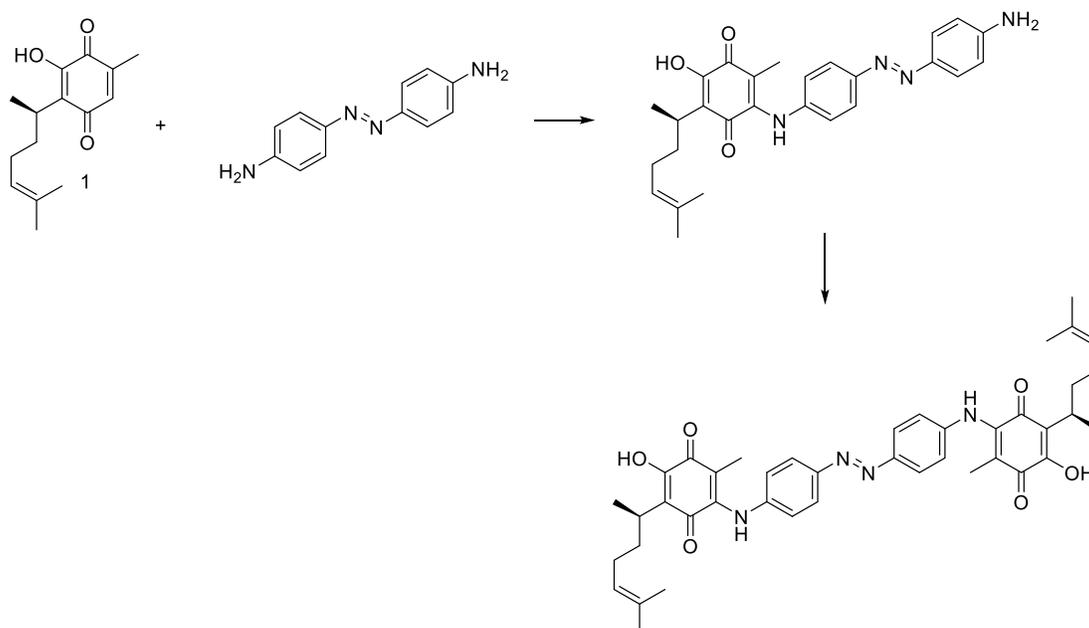
La adición de unidades de azobenceno a estructuras de probada capacidad de formar complejos de coordinación/inclusión permite el control fotónico de estos sistemas. Se pueden encontrar descritas diversas clases de dispositivos, entre ellas: azo-fanos, azo-éteres corona, azo-criptandos, azo-ciclodextrinas o azo-calixarenos por mencionar algunas. Se puede generalizar un movimiento característico, similar al aleteo de una mariposa, mediante el cual es posible capturar o reconocer la especie de interés, cual “sándwich” supramolecular.

Hipótesis

Al incorporarse a un bloque de 2-hidroxibenzoquinona, las propiedades del 4,4'-diaminoazobenceno se verán favorecidas en términos de sus propiedades electrónicas, así como de las supramoleculares, ya que ejercerá efectos inductivos positivos (+I) que modificarán las propiedades de reconocimiento por metales en la región del α -hidroxicarbonilo y a su vez el fenómeno se verá reflejado en su comportamiento óptico.

Metodología

-Estrategia sintética.



-Ensayos cualitativos sobre propiedades de reconocimiento iónico a través de espectroscopia UV/vis.

- Determinación de la estequiometría de las interacciones observadas a través del método de proporciones continuas (Método de Job).

Resultados y Discusión

Formación de Azobencenos

Para la preparación del bloque fotocromico **7**, se realizó un cuadro de experimentos modelo, contemplando el acoplamiento de 4-toluidina bajo distintas condiciones de acoplamiento oxidativo de anilinas, teniendo como referencia reportes previos en los cuales se realizó dicho acoplamiento empleando amalgama de $\text{KMnO}_4\text{-CuSO}_4$,⁹⁴ AgO ⁹⁵ o el empleo de sales de Cu^{1+} y piridina⁹⁶ considerados en la Tabla 2.

Tabla 2. Condiciones ensayadas para la formación del 4,4'-dimetilazobenceno **7**.

Ensayo	Promotor	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rto. (%)
1	CuBr-Piridina	Tolueno	90	20	73
2	KMnO_4	DCM	t.a.	48	--
3	$\text{KMnO}_4\text{-CuSO}_4$	DCM	t.a.	48	7
4	AgO	DCM	40	3	9
5*	Reacción de Mills		t. a.	3	83
6	Dess-Martin	DCM	t.a.	0.2	--

*Oxone, DCM/ H_2O , 3h, luego H_3CCOOH , 3h.

Pese a que otras técnicas han sido descritas con mejores resultados, empleando métodos prácticos como los 4 primeros, el mejor resultado fue obtenido mediante la reacción de Mills, que involucra la oxidación parcial de anilina para dar paso a la formación de un nitrosoareno, el cual presenta

comportamiento reactivo similar al de un aldehído y por condiciones análogas a la formación de una base de Schiff, se logra el acoplamiento del azobenceno **7**. La desventaja que presenta es el uso del nitrosoareno sin purificación previa, dada la susceptibilidad a ser oxidado.

En el espectro de ^1H -RMN puede apreciarse un sistema aromático 1,4-disustituído (d, 7.8, d, 7.3), además de hidrógenos metílicos (s, 2.4) que permiten inferir la estructura propuesta, el compuesto obtenido genera cristales de morfología macroscópica acicular. (Figura 34)

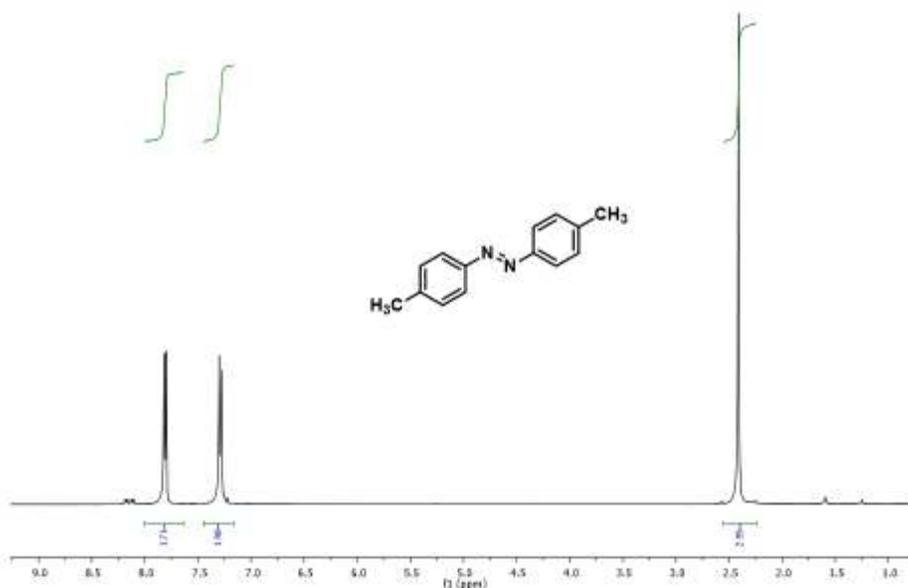


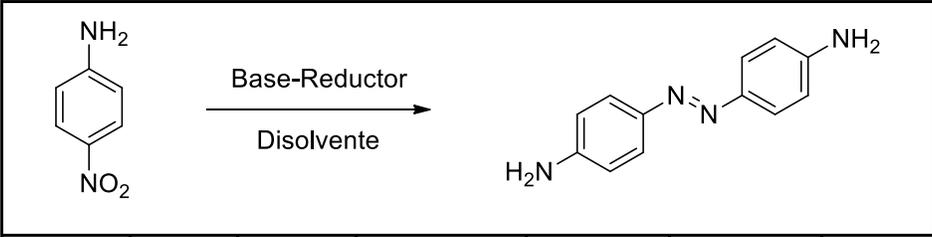
Figura 34. Espectro de ^1H -RMN del 4,4'-dimetilazobenceno **7** (CDCl_3 , 400 MHz).

Con los resultados anteriormente mencionados, se ensayaron condiciones de reacción de Mills con la *p*-feniléndiamina, sin lograr la obtención del compuesto, por ello se decidió realizar una protección con Boc_2O , generando la hipótesis de que al evitar uno de los sitios reactivos, procedería la reacción sin polimerización excesiva. Sin embargo, las condiciones de reacción no han podido

ser aplicables a la diamina, por lo que se planteó una nueva ruta para la construcción del 4,4'-diaminoazobenceno **8**. Para ello se tomaron dos esquemas similares de formación de dicho compuesto, teniendo como punto central el acoplamiento reductor de nitrobenzenceno en un medio alcalino y empleando alcoholes como disolventes de la reacción.

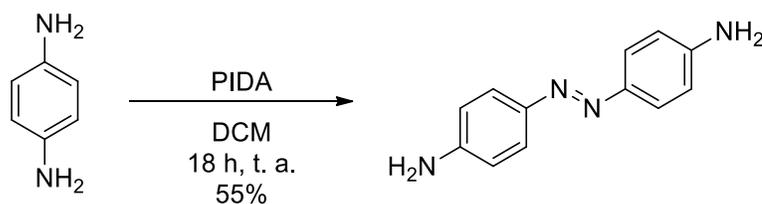
Las metodologías revisadas presentan, en un primer caso, el empleo de Zn^0 como agente reductor⁹⁷, el cual es un agente ampliamente usado, pese a no ser específico, para la remoción de oxígeno de ciertos grupos funcionales, la segunda es una alternativa “más amigable para el ambiente” en la cual se evita el uso de dicho metal, bajo condiciones de disolvente, tiempo y temperatura similares⁹⁸, los ensayos fueron concentrados en la Tabla 3.

Tabla 3. Ensayos sobre acoplamiento reductor de la *p*-nitroanilina para formar el 4,4'-diaminoazobenceno **8**.

						
Ensayo	Base	Reductor	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rto. (%)
1	NaOH	Zn	MeOH	Reflujo	72	4
2	NaOH	--	MeOH	Reflujo	72	--
3	NaOH	Zn	EtOH	Reflujo	72	34
4	NaOH	--	EtOH	Reflujo	72	--

Debido a los bajos rendimientos obtenidos se ensayó una nueva reacción, retomando la *p*-feniléndiamina y llevando el acoplamiento mediante un agente

oxidante de yodo hipervalente como es el diacetoxi-yodobenceno (PIDA) mediante las condiciones de reacción reportadas por Ma⁹⁹ que arrojó un rendimiento aceptable para permitir el avance de la estrategia sintética.



Dentro de las bondades que presenta la reacción, se obtiene un compuesto estable en condiciones asequibles, como temperatura ambiente y un cierto grado de humedad sin la necesidad de otros pasos de reacción como la generación de oxidaciones intermedias o protección de grupos funcionales. Es posible apreciar en el espectro de RMN ¹H la distribución de hidrógenos correspondientes al sistema aromático 1,4-disustituido y los hidrógenos correspondientes al grupo amino, dado que la molécula presenta simetría, la elucidación se torna relativamente sencilla. La reacción presenta un alto grado de polimerización de feniléndiamina, sin embargo, el rendimiento obtenido, próximo al reportado (62%), nos permite considerar esta ruta como la óptima para la generación del bloque molecular fotocromico. (Figura 35)

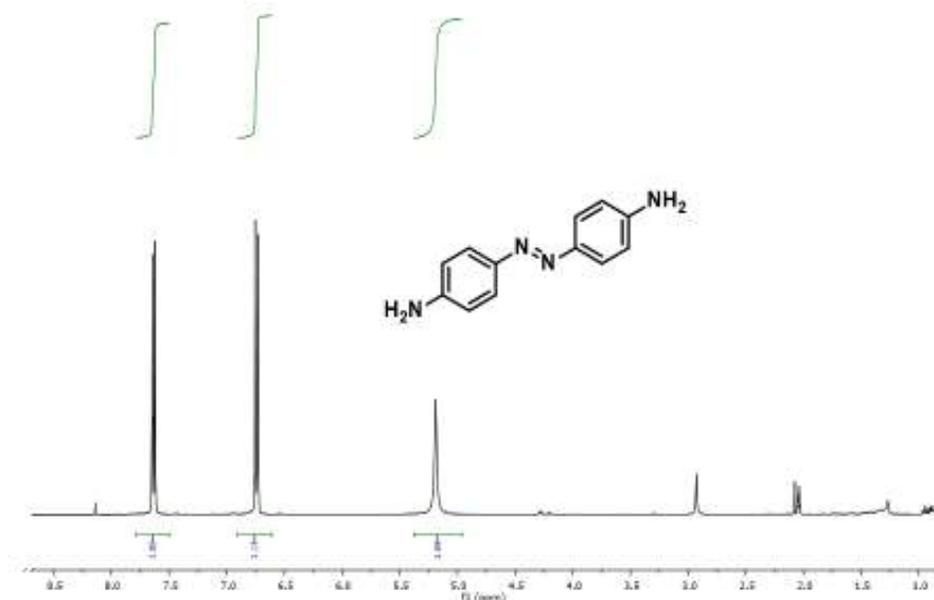


Figura 35. Espectro de $\text{RMN } ^1\text{H}$ del azobenceno **8** (400 MHz, Acetona- d_6).

Debido a la tendencia de la materia prima hacia la generación de polímeros y de oxidarse, se comparó el espectro de $\text{RMN } ^1\text{H}$ con el de la *p*-nitroanilina, descartando así un grado de oxidación mayor al deseado, en el comparativo puede observarse una diferencia muy notoria en los desplazamientos de los hidrógenos correspondientes al sistema aromático, ubicados entre 8.1 y 6.6 ppm para el derivado de nitrobenzenceno y entre 7.6 y 6.75 ppm para nuestro azobenceno, denotando el cambio de los desplazamientos químicos como fenómeno atribuible a los grupos funcionales vecinos. (Figura 36)

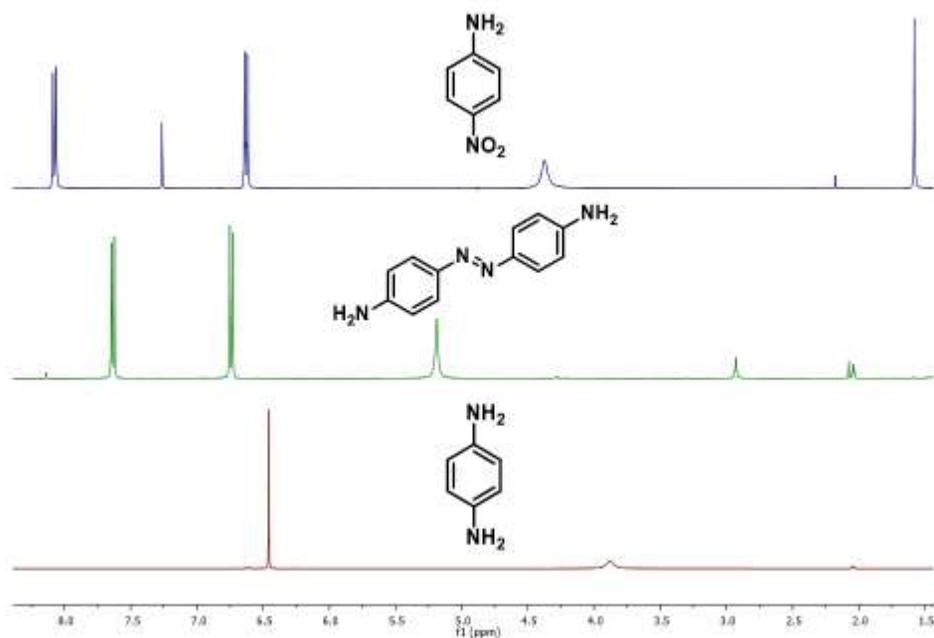
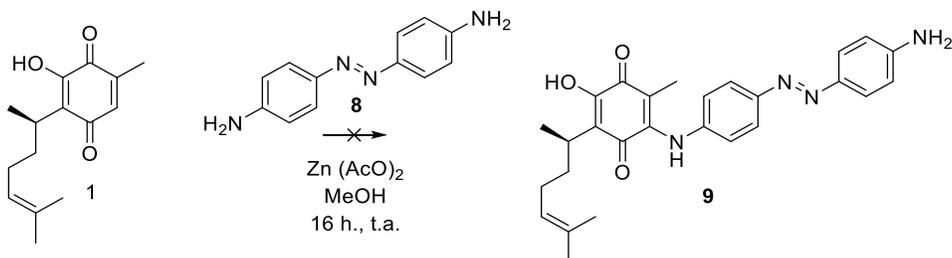
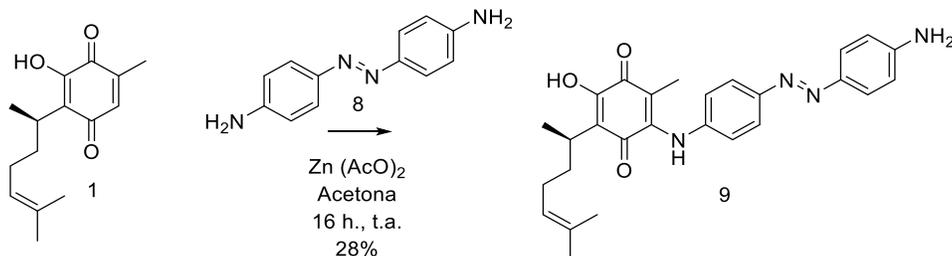


Figura 36. Comparativo de espectros de RMN ^1H de *p*-nitroanilina, compuesto **8** y *p*-feniléndiamina.

Una vez sintetizado el bloque fotocromico, se realizó la adición de éste al anillo de la hidroxibenzoquinona de la perezona **1**, teniendo en cuenta las condiciones de reacción modificadas del reporte de Enriquez,¹⁰⁰ en las cuales se activa esta última por interacción con un ácido de Lewis, para este caso, Zn (OAc)₂.



Para la obtención del compuesto **9** se presentó la dificultad de solubilidad del azobenceno en metanol, donde incluso puede observarse precipitación de éste, por lo que se cambió el disolvente de reacción por acetona, teniendo un resultado favorable aunque contando con un rendimiento bajo (28%).



El compuesto obtenido presenta aspecto oleoso y coloración marrón. Puede apreciarse el conjunto de señales que permiten su elucidación a través del comparativo de los espectros de RMN ¹H, comenzando por el desdoblamiento de las señales correspondientes al bloque del diaminoazobenceno, el cual pierde la simetría inicial y genera dos sistemas de señales dobles, además de apreciarse las señales correspondientes a la perezona **1** con cierta modificación en sus desplazamientos químicos. (Figura 37)

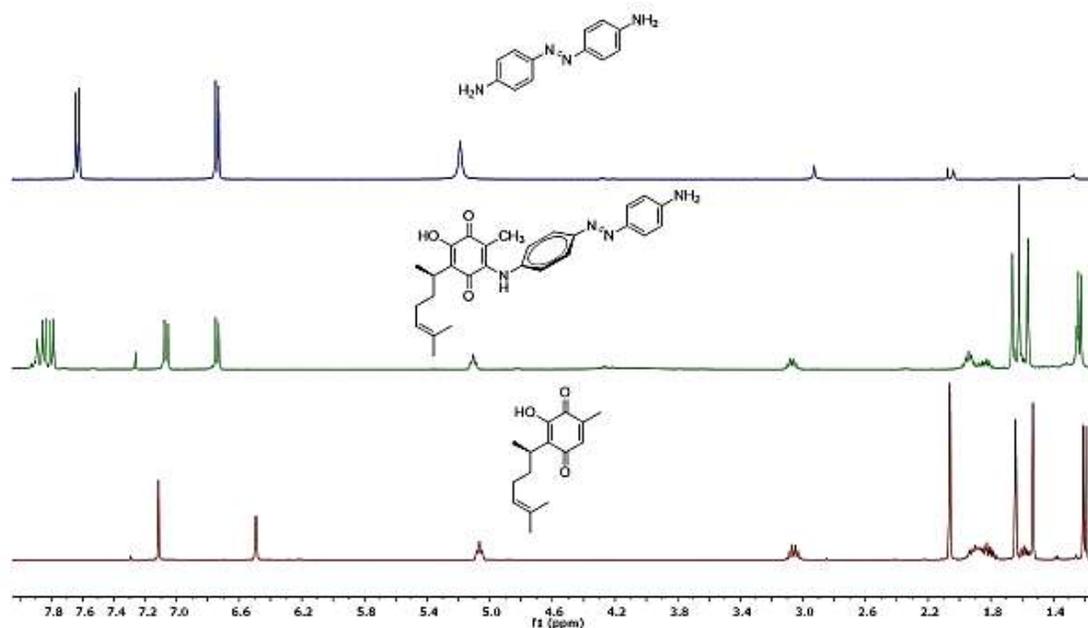
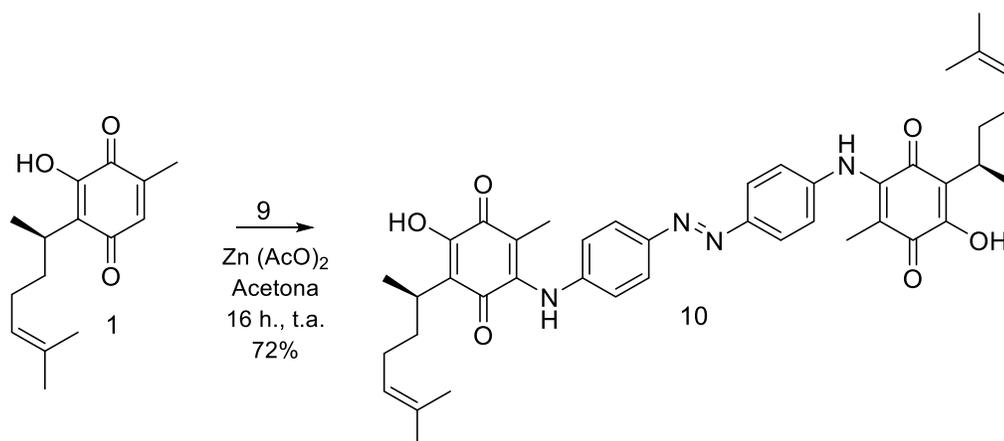


Figura 37. Comparativo de espectros de RMN ^1H de los compuestos **1**, **8** y **9**.

Se aprecia una serie de impurezas en el espectro del producto obtenido que interfieren con la señal del grupo amino libre (4.2 ppm). Se pueden observar claramente el patrón de señales de la perezona, teniendo un efecto protector en el metilo α -carbonilo del anillo de la hidroxibenzoquinona que permite suponer un anclaje anisotrópico del tipo π -H (de 2.1 ppm a 1.6 ppm), además de ser apreciables las señales de un azobenceno asimétrico. El compuesto **9** ha sido obtenido en un rendimiento bajo debido a la baja reactividad que se presenta en el cambio de disolvente, ello condicionó el siguiente paso sintético hacia la obtención del compuesto **10**. Para este paso se repitieron las condiciones del paso sintético previo, teniendo como reactivo limitante a la perezona **1** y como entidad nucleófila al compuesto **9**.



La reacción presentó un cambio en la coloración volviendo a los tonos guindas, una vez realizada la purificación por medio de columna cromatográfica, en las fracciones menos polares se obtuvo un compuesto sólido de coloración azul, que al observarse en RMN nos arrojó un sistema de señales más sencillo al del compuesto anterior que permitió la siguiente asignación. (Figura 38)

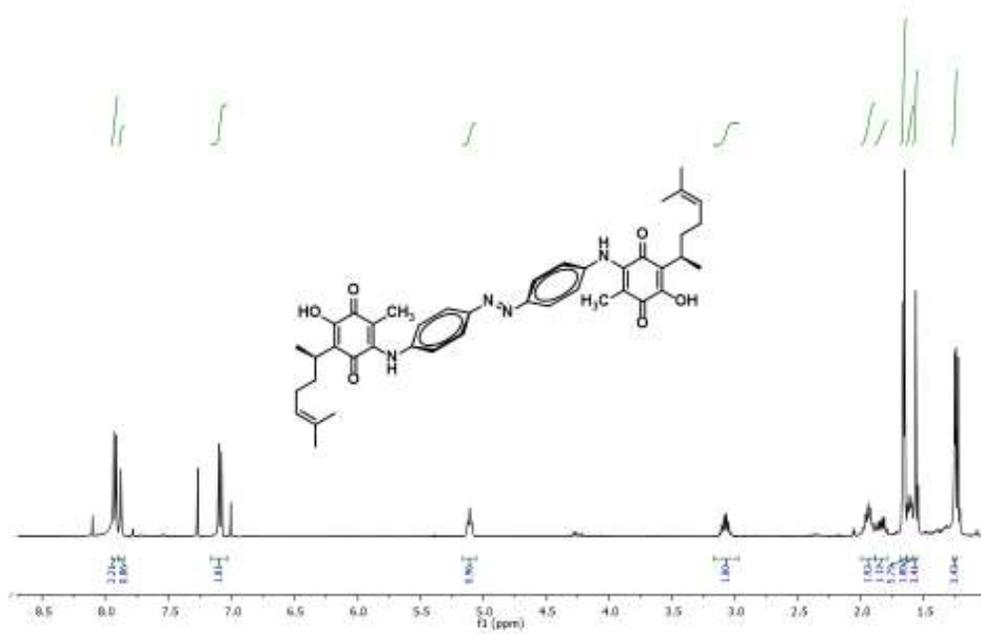


Figura 38. Espectro de RMN ^1H del compuesto **10** (400 MHz, CDCl_3).

Puede observarse en el comparativo de espectros de RMN ^1H que el producto de reacción presenta un patrón muy similar al de la perezona **1**, teniendo además la presencia de un sistema aromático 1,4-disustituido sencillo, que permite inferir la presencia de la perezona en ambos extremos de la nueva entidad molecular. (Figura 39)

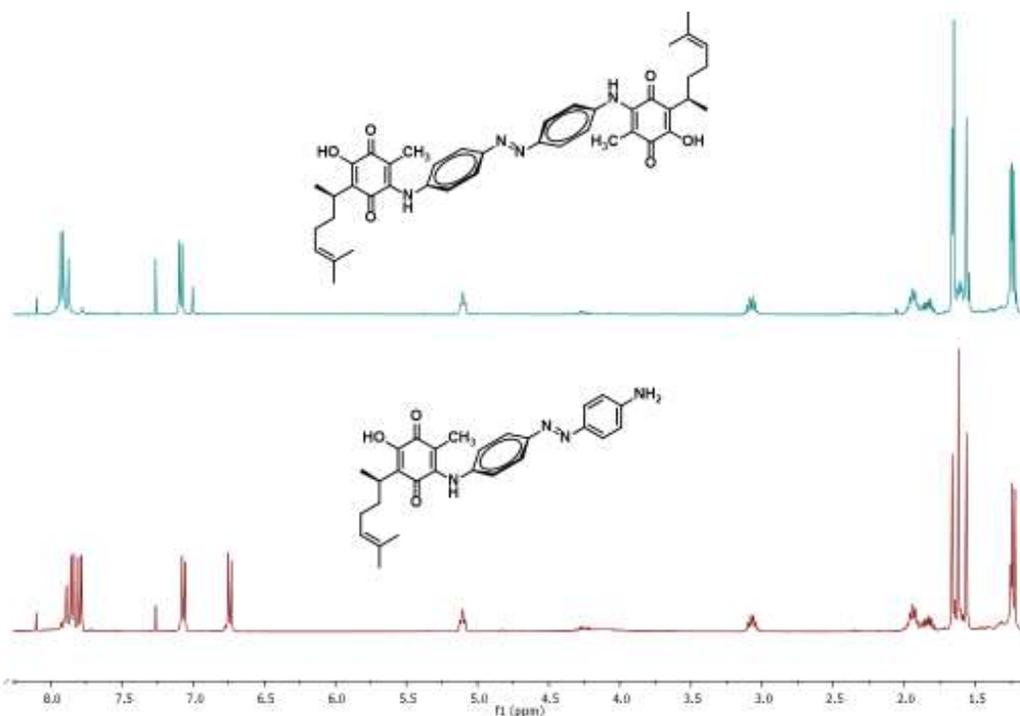


Figura 39. Comparativo de espectros de RMN ^1H de los compuestos **9** y **10**.

El compuesto **10** presenta un punto de fusión de 168-170 °C, lo que refiere una cierta estabilidad térmica para realizar una serie de evaluaciones, tanto de sus propiedades supramoleculares como de las mecanoestereoquímicas.

Perfiles UV/vis

Se realizó un comparativo de los espectros de UV/vis de los compuestos **1**, **7**, **8** y **9** donde es posible apreciar que el compuesto **1** presenta mayoritariamente transiciones de tipo $\pi-\pi^*$ a una $\lambda_{\text{máx}}$ de 400 nm, concordando con los componentes cromóforos presentes en el anillo de la hidroxiquinona.¹⁰¹ Por su parte pueden observarse transiciones de tipo S_2 ($\pi-\pi^*$) en 320 nm, así como transiciones de tipo S_1 ($n-\pi^*$) con una $\lambda_{\text{máx}}$ de 402 nm para constituir el perfil típico de un azobenceno concordando con la estructura de los compuestos **7** y **8**,¹⁰² sin embargo, al combinarse estas estructuras para formar el compuesto **9** es posible discernir entre estos patrones, ya que se pierde la transición S_2 del compuesto **8** para dar paso a un ensanchamiento de lo que podría ser la adición de las transiciones S_1 de los compuestos **1** y **8**, esto además de generar un desplazamiento hipsocrómico de ~ 12 nm respecto a la $\lambda_{\text{máx}}$ del compuesto **1** y dando origen a una transición secundaria con absorbancia máxima a 548 nm. Lo anterior podría ser atribuido, a priori, al anclaje π -H que rompe con la extensión de la conjugación hacia los anillos del fragmento de azobenceno, teniendo solamente la adición de los electrones del grupo amino, concordando con la coloración de anilino-perezoa reportadas con anterioridad.^{103,104} El compuesto **10** presentó baja solubilidad en MeCN por lo que no fue posible realizar el comparativo incluyendo este perfil. (Figura 40)

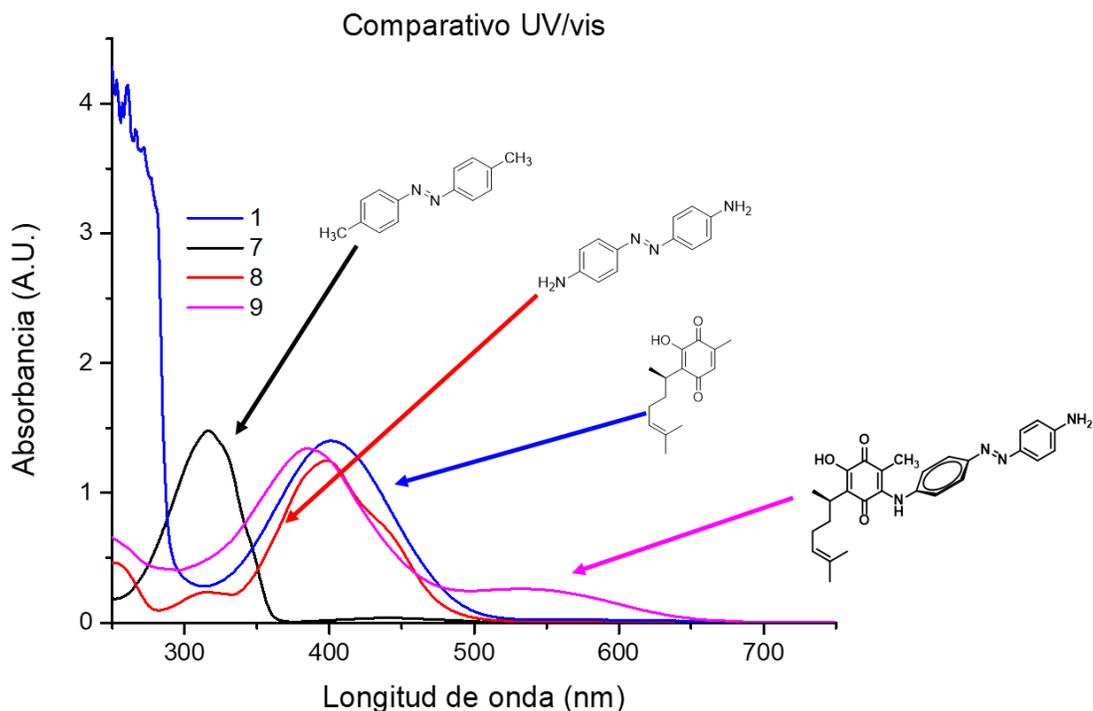


Figura 40. Perfil de los compuestos **1**, **7**, **8** y **9** (5×10^{-6} M) en espectroscopia UV-vis (MeCN grado HPLC).

Estudios de interacciones supramoleculares.

Se estudió la capacidad de reconocimiento iónico de los anilidos de perezona derivados de azobenceno con el fin de obtener la información necesaria para considerarles quimiosensores, para ello se realizaron disoluciones de los compuestos en diferentes disolventes, mientras que el compuesto **9** no presentó problemas de disolución en disolventes orgánicos, el compuesto **7** fue poco soluble en metanol y acetonitrilo, lo que limitó el comparativo de las propiedades supramoleculares al empleo de DMSO.

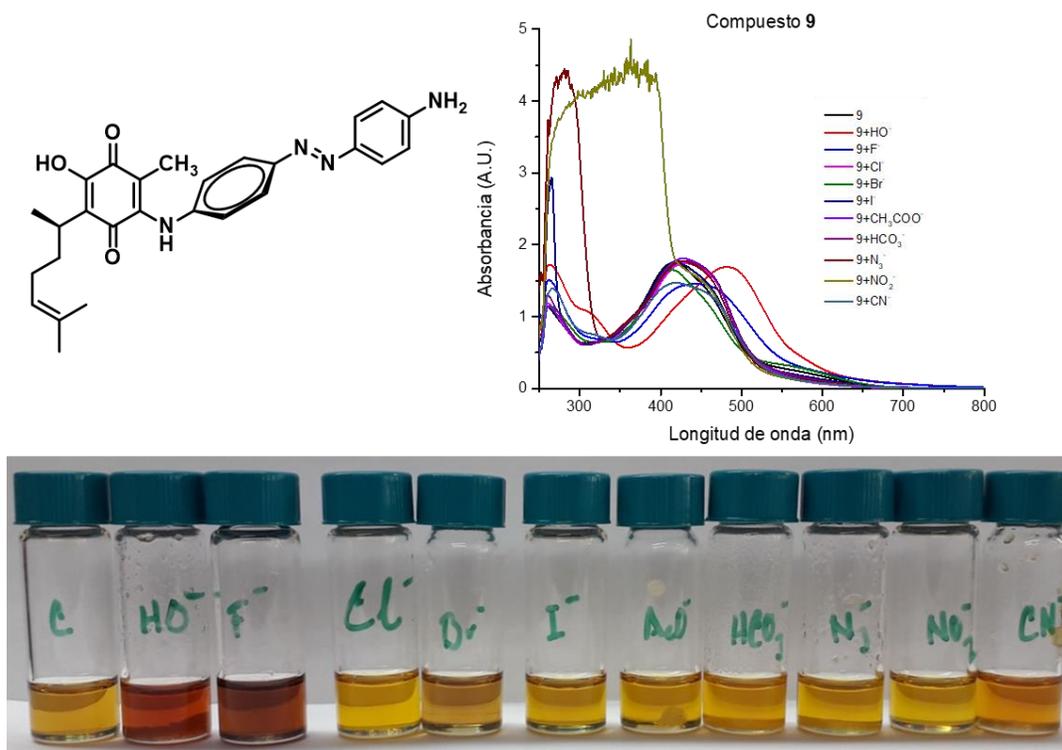


Figura 41. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto **9** (1×10^{-4} M) y especies aniónicas en DMSO.

Al analizar las transiciones UV/vis del compuesto frente a distintos aniones, se descartó el perfil del compuesto frente a nitrito de sodio, ya que el perfil de la sal impactaba al perfil de interacción. Al descartarse dicho perfil puede observarse claramente que el compuesto es capaz de interactuar con aniones alcalinos como hidróxido y fluoruro, generando desplazamiento batocrómico fuerte para la transición primaria de 100 nm frente al anión OH⁻ (de 390 nm a 490 nm) así como una más débil de 60 nm frente al anión F⁻ (de 390 a 450 nm). Este sugiere una interacción de tipo ácido-base. (Figura 41)

Trabajos previos han reportado el uso de azobencenos funcionalizados con bases de Schiff o amidas, en los cuales se reporta un efecto batocrómico como resultado de la interacción de sales de TBAOH y TBAF con los compuestos

evaluados al ser disueltos en DMSO asociado a predominio de deprotonación en la interacción. Entre ellos existe una disyuntiva al describir la interacción, en un primer caso, Lee *et al.*¹⁰⁵ menciona la deprotonación del compuesto en el medio alcalino, mientras que en el segundo reporte Łukasik y Wagner-Wysiecka¹⁰⁶ plantean la interacción a través de puentes de hidrógeno y los aniones estudiados, al pasar de la estequiometría de interacción, la alcalinidad predomina el sistema y a su vez el equilibrio ácido-base.

Para corroborar cualquiera de estas sugerencias, se analizó la interacción empleando combinaciones de los aniones que causaron los cambios espectroscópicos más notorios. Se analizó la estequiometría de interacción entre el compuesto y el anión fluoruro a través del método de las proporciones variables, observando que el fenómeno es propio de una deprotonación, teniendo un máximo de interacción en la proporción 9:1 **9**/F⁻, para después observar linealidad en la variación de las proporciones, indicando el término de la interacción o saturación del complejo.

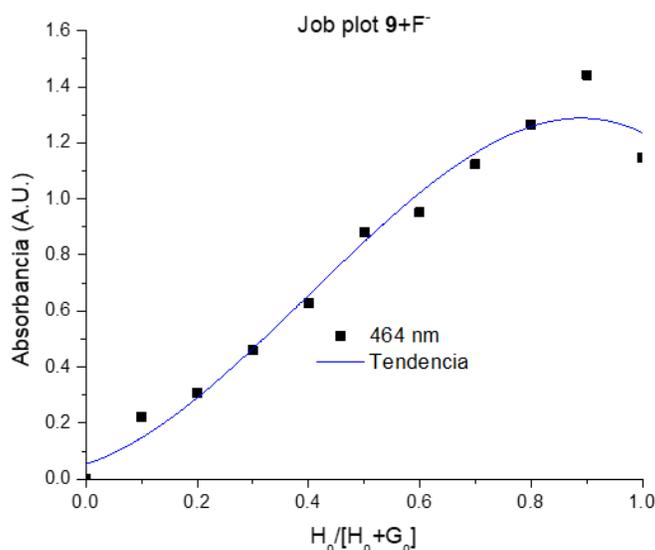


Figura 42. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto **9** (1×10^{-4} M) y FTBA en DMSO.

Al realizar este nuevo cuadro de estudio se puede apreciar un efecto sinérgico entre los aniones, dando como resultado un efecto hiperacrómico-batocrómico que sugiere la interacción del anión fluoruro con nuestro compuesto en medio alcalino, el efecto batocrómico ahora es de aproximadamente 160 nm, dicho efecto puede revertirse en presencia de meso-octametilcalix-[4]-pirrol, el cual es un compuesto macrocíclico que ha sido ampliamente estudiado debido a su capacidad de interactuar con iones fluoruro con una elevada afinidad. Pese a ser un ensayo cualitativo, este cuadro de interacciones revela un gran interés para la detección del anión en cuestión.

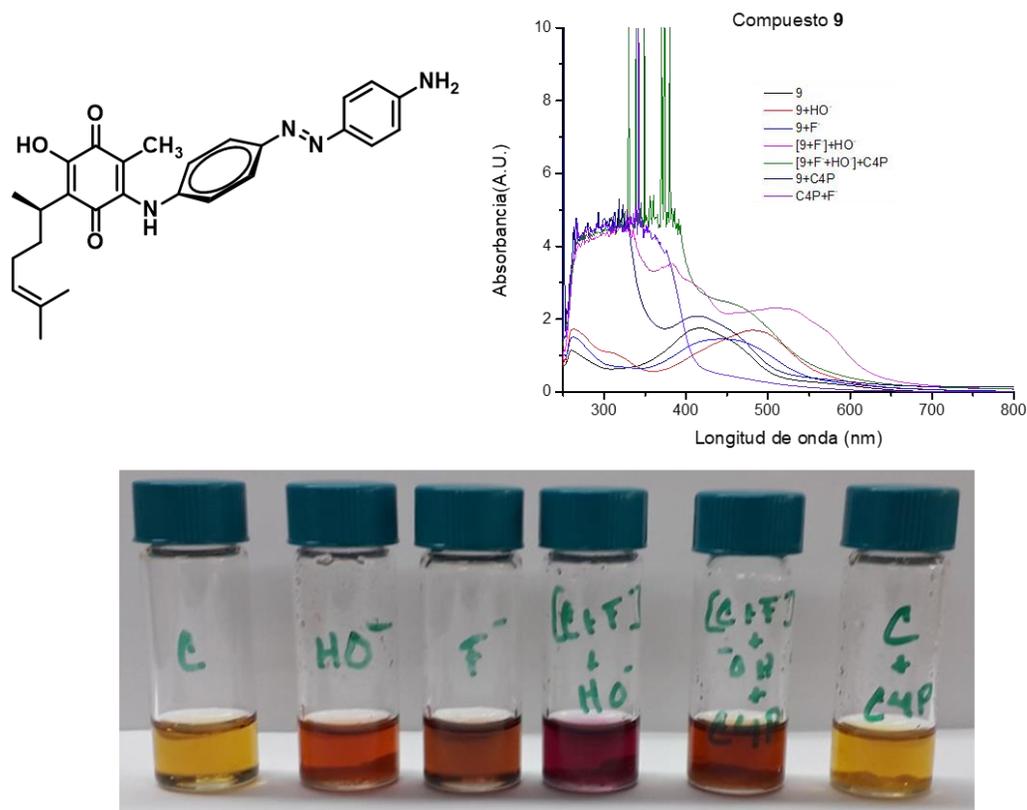


Figura 43. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto **9** (1×10^{-4} M) y especies aniónicas alcalinas en DMSO.

El mismo tratamiento se realizó para iones metálicos del tipo M^{+2} , los cuales son reconocidos como capaces de interactuar con el fragmento 2-hidroxicetona de la quinona empleada. El cuadro consiste en el uso de iones Ca^{+2} , Ni^{+2} y Zn^{+2} . se puede observar interacción como un efecto hipercrómico en la transición primaria, de hasta una unidad de absorbancia para el caso de Ni^{+2} , el cual además presenta una nueva transición con $\lambda_{m\acute{a}x} = 750$ nm, siendo este el único catión que la genera. El catión Zn^{+2} genera un efecto hipercrómico más tenue, mientras que el catión Ca^{+2} causa un efecto hipsocrómico de 50 nm.

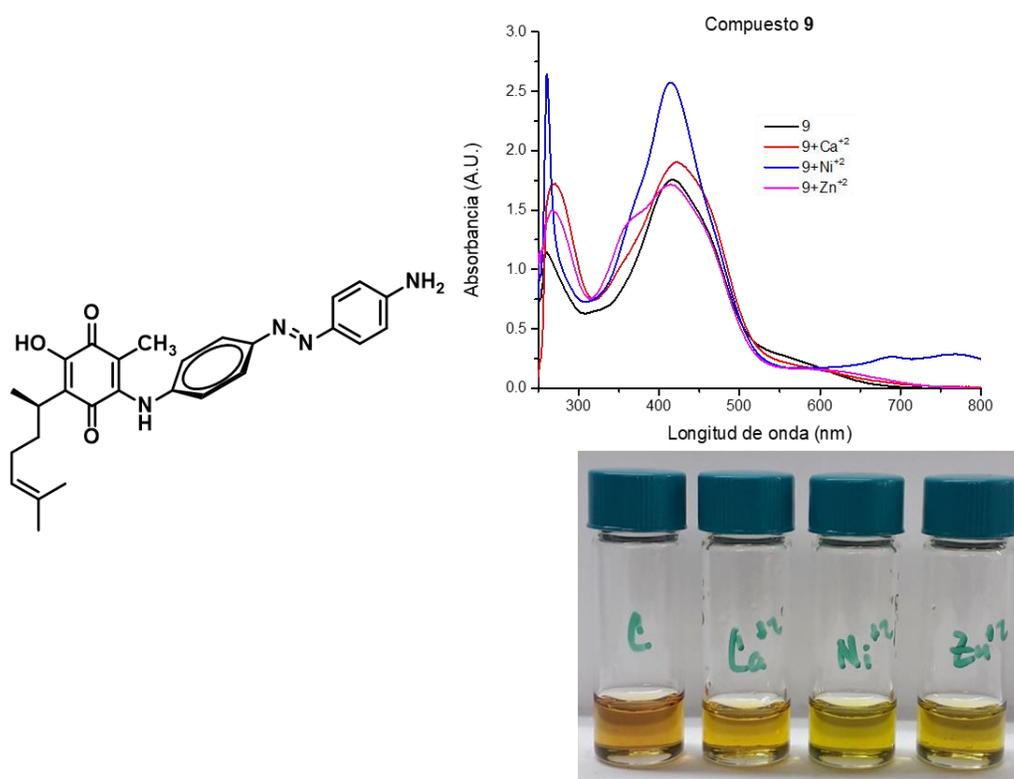


Figura 44. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto 9 (1×10^{-4} M) y especies catiónicas en DMSO.

Se analizó a su vez la estequiometría de interacción del compuesto con el catión Ni^{+2} , observando poca a nula interacción. Lo que sugiere poca disposición del fragmento hidroxicetona para el reconocimiento iónico al emplear sistemas diluidos.

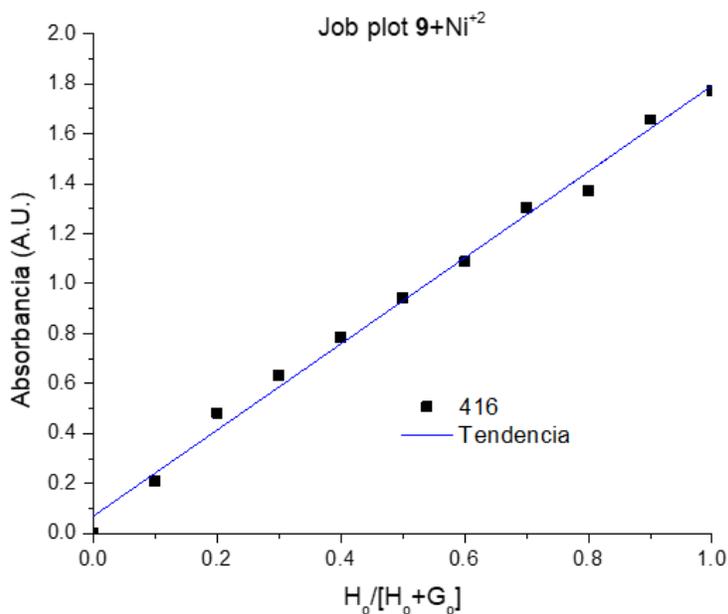


Figura 45. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto **9** (1×10^{-4} M) y Ni^{+2} en DMSO.

Al emplear el par iónico de Ni-F para establecer una interacción ditópica, se puede apreciar que disminuye en gran medida la absorbancia del sistema (aproximadamente 1.4 u. A.) que concuerda con la aparición de precipitado. Dicho evento sugiere la formación de una sal o complejo de coordinación. Sobre esto último aún falta evidencia espectroscópica.

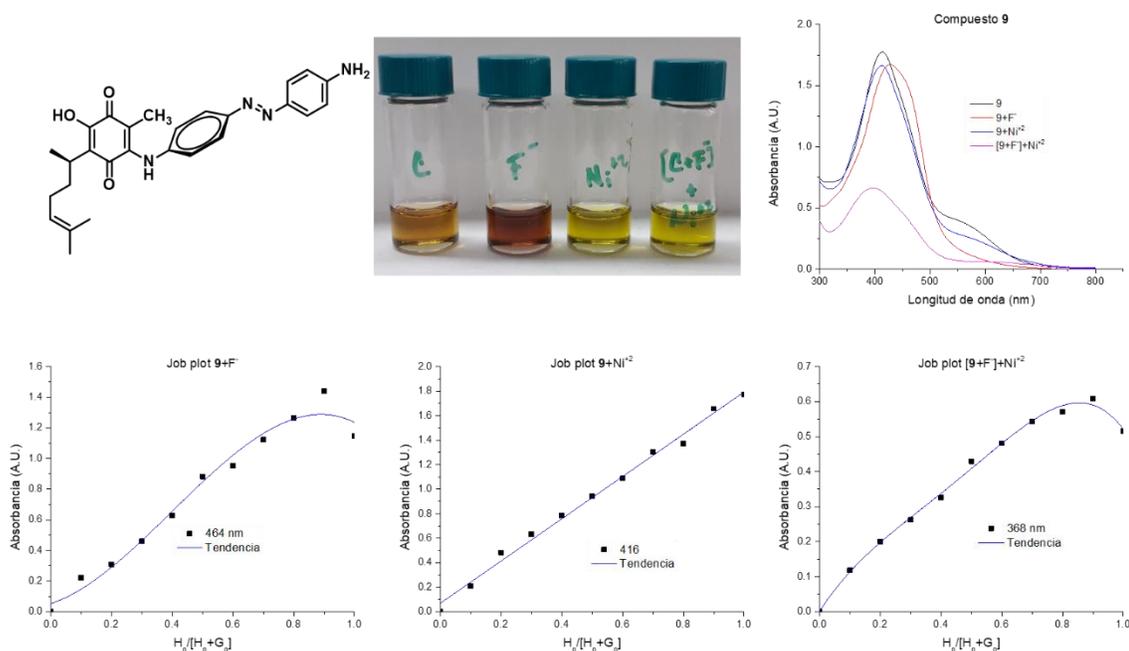
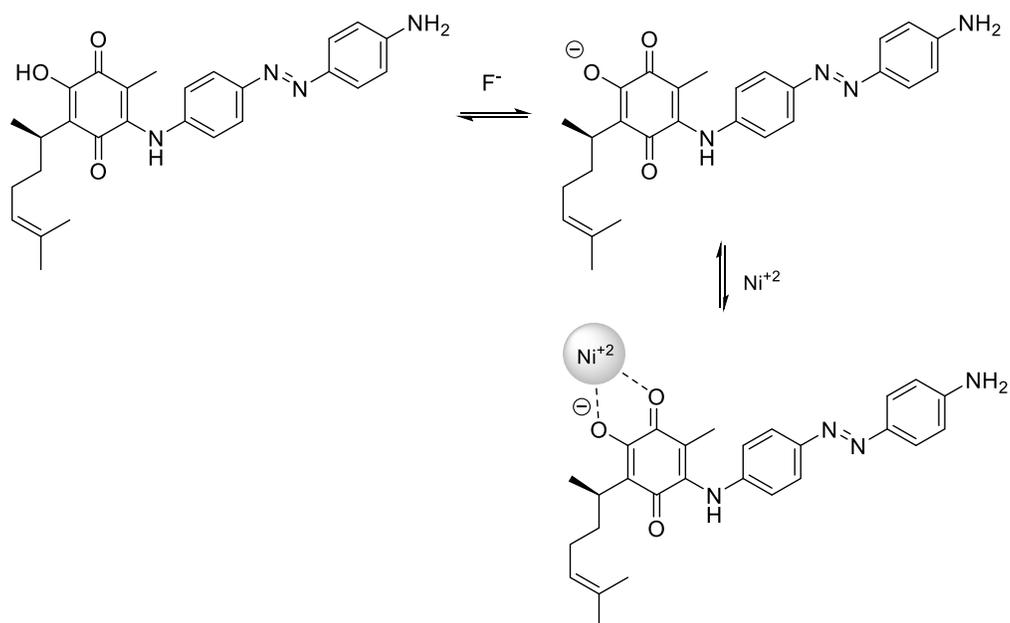


Figura 46. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto **9** (1×10^{-4} M) y especies iónicas en DMSO.

Es apreciable desde el análisis de la Figura 45 que el compuesto **9** no parece presentar afinidad hacia el Ni²⁺, sin embargo, a simple vista, es posible detectar la presencia de precipitado, lo que sumado a la dramática disminución de absorbancia presentada por el sistema se puede inferir la formación de una sal o incluso de un complejo de coordinación estable, propuesto de la siguiente manera: (Esquema 4).



Esquema 4. Propuesta de interacción entre el compuesto **9** y las especies iónicas empleadas.

Por otra parte el compuesto **10** fue sometido al mismo cuadro de estudio teniendo en cuenta el antecedente en las transiciones observadas para el compuesto **9**, destacando para este caso que el compuesto **10** sólo tiene interacción significativa con la sal de fluoruro, dando un efecto hipercrómico-hipsocrómico en el perfil de transición UV/vis, esto también se aprecia a simple vista en los viales donde se realizó el experimento. (Figura 46)

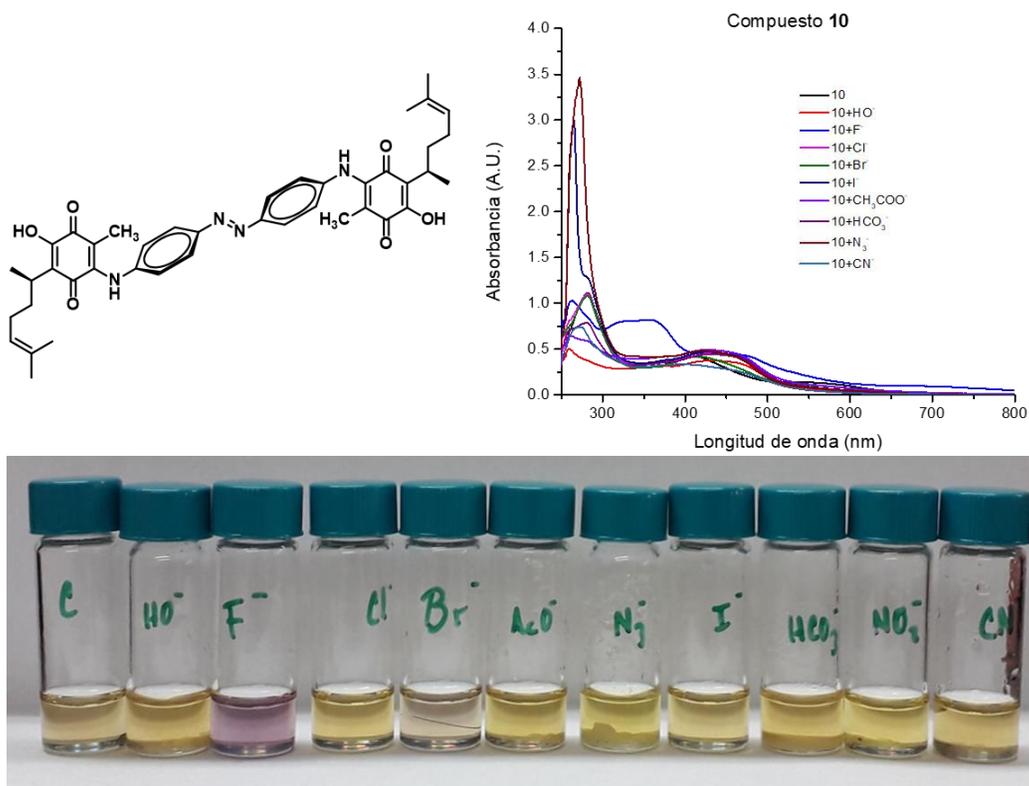


Figura 47. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto **5** (1×10^{-4} M) y especies aniónicas en DMSO.

Al realizar el estudio sobre la estequiometría del fenómeno se vuelve a apreciar el mismo fenómeno descrito para el compuesto **9**, en este caso al presentarse dos unidades que tienden a deprotonarse, la estequiometría ronda la proporción 8:2 **10**/F⁻. (Figura 48)

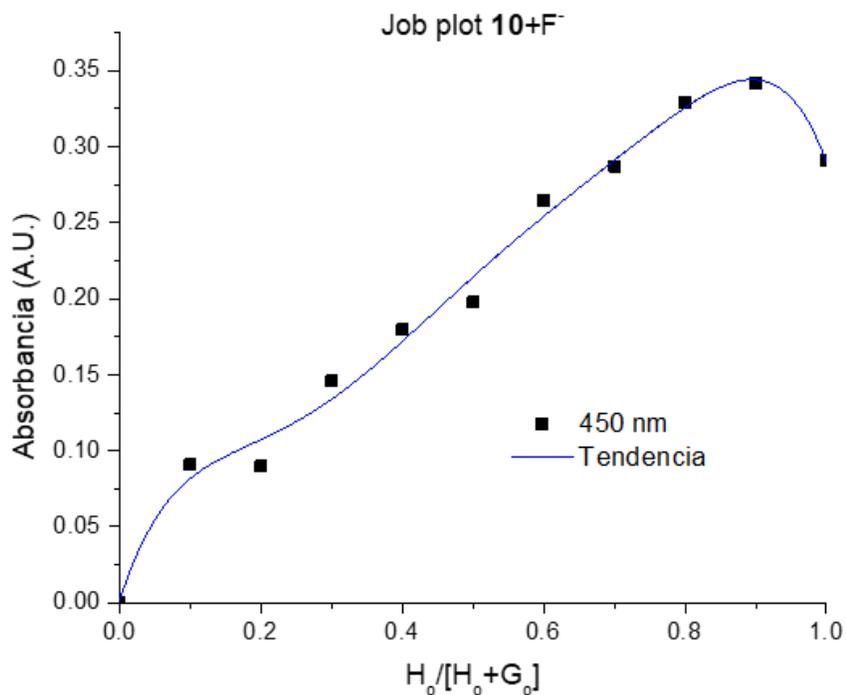


Figura 48. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto **10** (1×10^{-4} M) y FTBA en DMSO.

Se estudió a su vez la capacidad de interacción con especies catiónicas bajo la línea trazada en experimentos anteriores, observando la misma tendencia de interacción. Con aparente preferencia por el ion Ni^{+2} volviendo a observar el efecto hipercrómico y la generación de una banda de transición secundaria con $\lambda_{m\acute{a}x} = 600$ nm. (Figura 49)

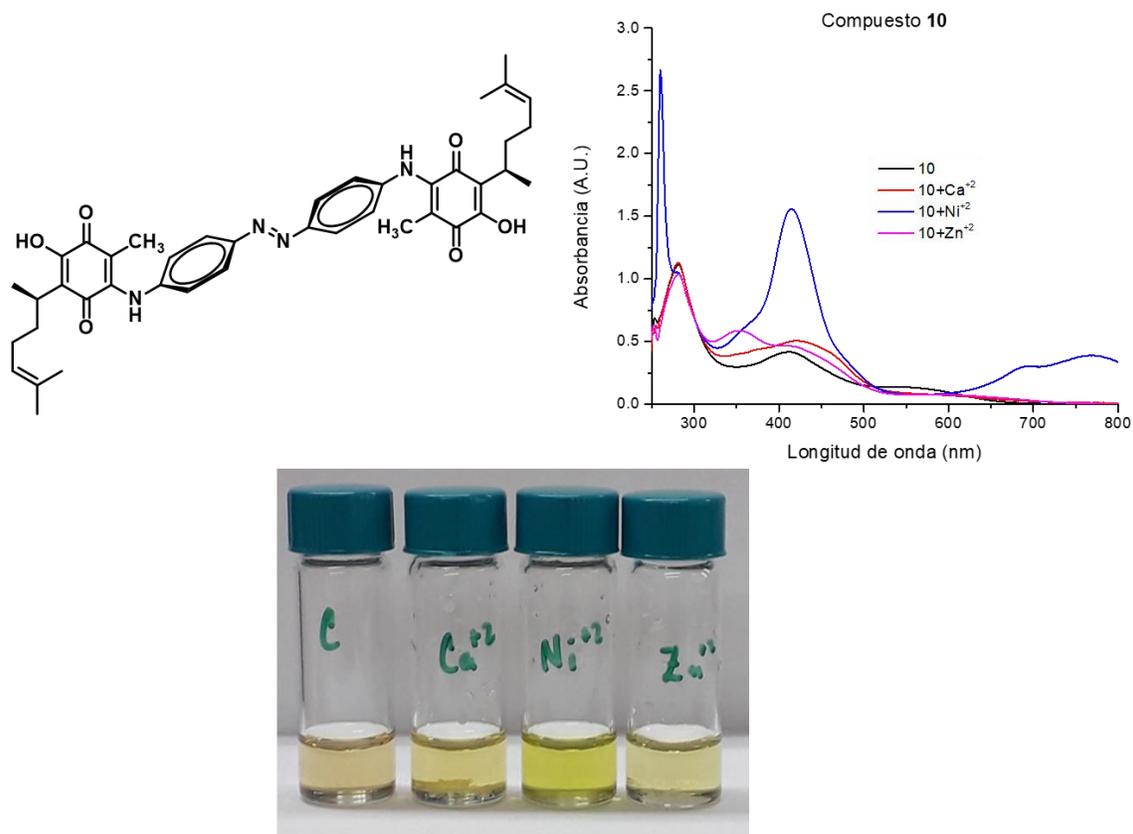


Figura 49. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto **10** (1×10^{-4} M) y especies catiónicas en DMSO.

Al estudiar la estequiometría de interacción, se puede apreciar la misma tendencia respecto al compuesto **4**, ya que no es posible observar interacción alguna mediante el método de las proporciones variables, este dato concuerda con lo observado, el compuesto **4** tampoco presentó tal interacción. (Figura 50)

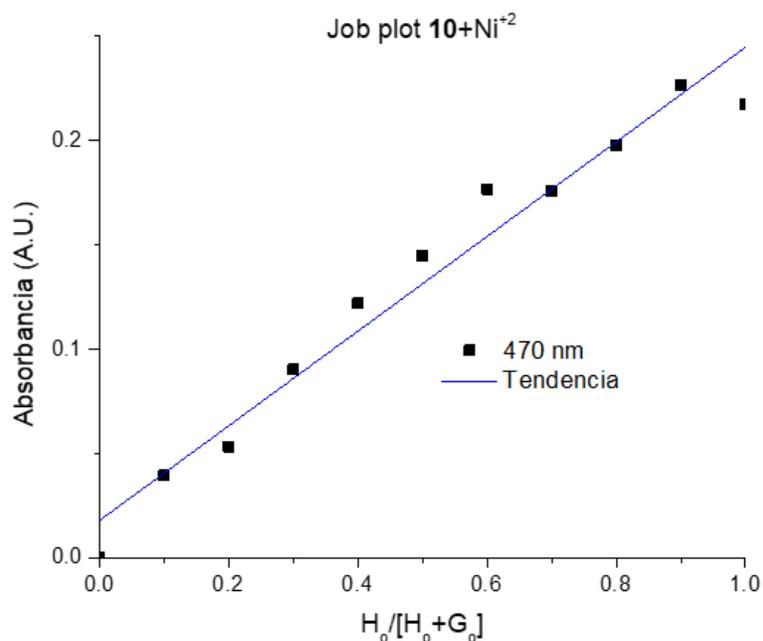


Figura 50. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto **10** ($1 \times 10^{-4} M$) y Ni^{+2} en DMSO.

Como parte complementaria de este estudio, se adicionó la sal de Ni^{+2} al sistema $10+F^-$, para observar transiciones que puedan significar interacción ditópica. Pese a que se observan transiciones similares para los sistemas $[10+Ni^{+2}]$ y $[(10+F^-)+Ni^{+2}]$, es altamente probable que al ser ensayos cualitativos, los picos de las transiciones se deban a la alta concentración de las sales, que a su vez han ocasionado la presencia de precipitados. (Figura 51)

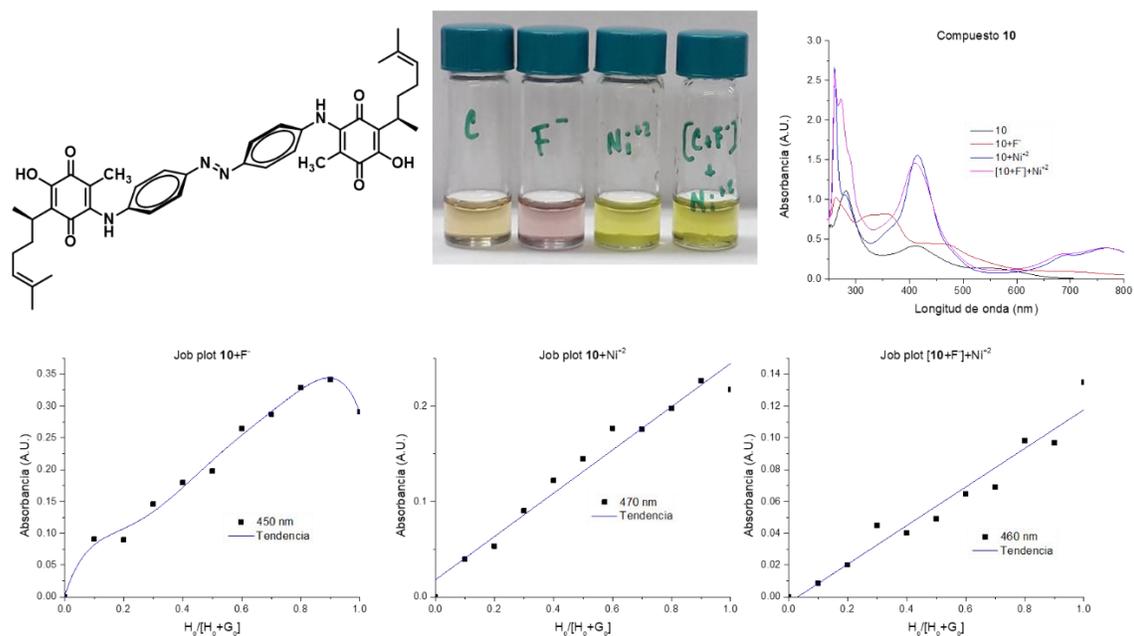


Figura 51. Estudio cualitativo de interacciones iónicas entre el compuesto **10** (1×10^{-4} M) y especies iónicas en DMSO.

Al pasar a un análisis más riguroso se pudo observar la tendencia a disminución de absorbancia, al igual que en el caso del compuesto **9**, el compuesto **10** presenta ligera turbidez, lo cual puede atribuirse a la formación de una sal, lo cual falta por ser examinado. (Figura 52)

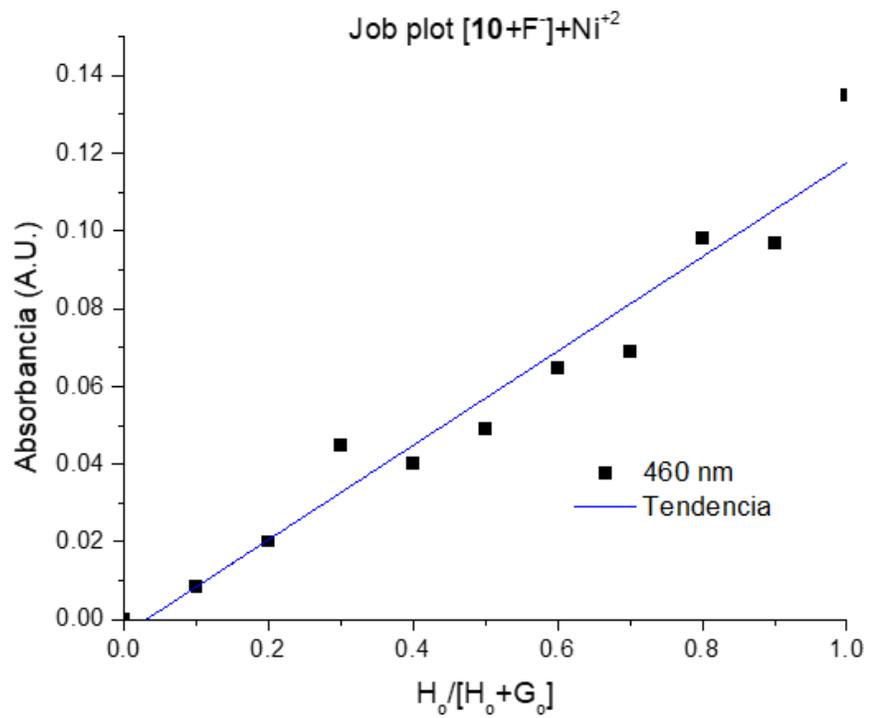


Figura 52. Job plot a partir de método de variaciones continuas (MVC) compuesto **10** (1×10^{-4} M) FTBA y $Ni(ClO_4)_2$ en DMSO.

Conclusiones

Los compuestos **9** y **10** derivados de perezona, actúan como indicadores nanomolares de alcalinidad, dicha alcalinidad debe ser ocasionada por iones OH^- o F^- , pudiendo ser detectada en disolventes con polaridad elevada, como es el caso del DMSO empleado en estos experimentos a proporciones tan bajas como lo es 1×10^{-4} M donde se observa un cambio en las transiciones electrónicas. Esto en conjunto con las propiedades ópticas de los azobencenos abre la puerta para generar nanomateriales indicadores de pH que podrían tener aplicación biológica en el uso de medición de alcalinidad a nivel intracelular.

Pese a que se esperaba una respuesta ditópica en cuestión del reconocimiento molecular, aún quedan variables para analizar sobre la influencia de la alcalinidad en la formación de complejos de coordinación, así como las condiciones y la estequiometría en la que interactúan las especies evaluadas en el proceso.

Sección experimental

Métodos Generales

El material de laboratorio que se empleó para la parte experimental fue lavado, limpiado con acetona y secado en estufa antes de ser usado.

Los reactivos empleados fueron obtenidos de Sigma-Aldrich. La perezona, fue extraída de manera natural y corroborada su estructura previo uso. El pirrol utilizado fue destilado previamente a su uso. Los disolventes empleados fueron de la mayor calidad disponible, y usados sin purificación adicional.

Para la purificación de los compuestos por cromatografía en columna se empleó gel de sílice 70-230 Mesh de la marca Sigma-Aldrich. Así también los monitoreos de las reacciones y fracciones de las columnas de cromatografía se realizaron en cromatografía de capa fina empleando cromatofolios con fase fija de gel F₂₅₄ y como reveladores se emplearon vapores de yodo y lámpara de luz UV ($\lambda = 254\text{nm}$).

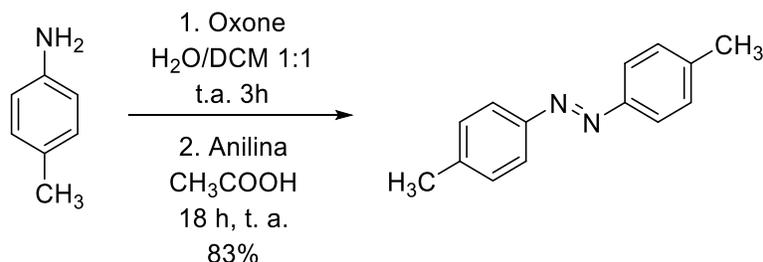
Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se obtuvieron con el equipo Mercury Plus 400. Los espectros de ¹H fueron obtenidos a 400 MHz. Los espectros de ¹³C fueron obtenidos a 100 MHz. El disolvente deuterado empleado para la obtención de espectros por RMN fueron: Acetona-*d*₆, CDCl₃, CD₃CN con tetrametilsilano (TMS) usado como referencia interna. Los espectros UV/vis se midieron con un espectrofotómetro GENESYS 10S utilizando una célula de cuarzo de 1 cm³. El CH₃CN empleado para los experimentos UV/vis era de grado de HPLC, el DMSO empleado es grado ACS. La espectrometría de masas fue obtenida en el Department of Chemistry of the University of Texas at Austin, empleando el equipo Agilent Technologies 6546 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS.

Estudios sobre interacciones supramoleculares.

Método de variaciones continuas para el gráfico de Job: Los experimentos UV/vis se realizaron en DMSO. Se prepararon soluciones de los compuestos **9** y **10** (ligandos) y de TBAF y Ni (ClO₄)₂ (huéspedes) se prepararon a la misma concentración (5x10⁻⁴ M). Se prepararon soluciones de anfitrión/huésped (1 mL) para medir proporciones como 100-0, 90-10, 80-20, 70-30, 60-40, 50- 50, 40-60, 30-70, 20-80, 10-90, y 0-100.

Síntesis

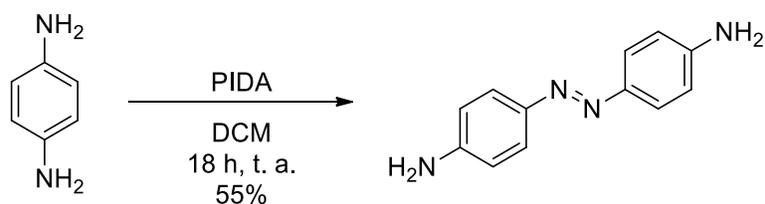
Formación de Azobencenos por Reacción de Mills, Compuesto **7**



Se pesa en un vial 1 mmol de derivado de anilina, disolviendo en 4 mL de DCM y llevando a agitación, en otro vial se realiza una disolución acuosa de Oxone® (1 mmol en 4 mL) y se adiciona lentamente a la disolución orgánica. Se aplica agitación vigorosa por 3 h hasta consumo de materia prima. Se realiza extracción de fase orgánica empleando DCM (3x5 mL), secando sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrando y concentrando para reincorporar en ácido acético (4 mL), se adiciona 1.2 mmol de derivado de anilina y se agrega un agitador magnético. La mezcla de reacción se deja en agitación por 3h observando la formación de precipitado naranja, la reacción se neutraliza con una solución acuosa de NaHCO₃ al 10%, se extrae la fase orgánica empleando DCM (3x5 mL), secando sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrando y concentrando para purificación por columna cromatográfica empleando fase estacionaria de gel de sílice y sistema eluyente de Hexanos-Acetato de Etilo (80/20). Se obtuvieron 174 mg (83% de rendimiento) cristales en forma de aguja de color naranja, los datos espectroscópicos concuerdan con las referencias encontradas.

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 4H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H), 2.40 (s, 6H)
RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃) δ 150.76, 141.24, 129.66, 122.68, 21.44.

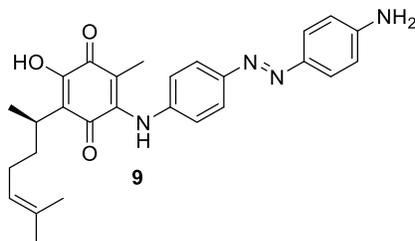
4,4'-Diaminoazobenceno, Compuesto **8**



En un vial se pesaron 2 mmol de *p*-feniléndiamina y se disolvieron en 2 mL de DCM, se adicionaron 1.5 eq de PIDA disueltos en 2 mL de DCM, el vial se dejó en agitación por 18 h a temperatura ambiente. La reacción fue filtrada sobre Celite y lavada con DCM (3x10 mL), concentrando para purificación por columna cromatográfica empleando fase estacionaria de gel de sílice y sistema eluente de Hexanos-Acetato de Etilo (35/65). Se obtuvieron 116 mg (55% de rendimiento) de sólidos rojizos en forma de agujas, los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados.

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, Acetone) δ 7.74 – 7.54 (d, 2H), 6.82 – 6.67 (d, 2H), 5.15 (s, 2H).
RMN ¹³ C	(100 MHz, Acetone) δ 206.24 (s), 151.49 (s), 145.28 (s), 124.77 (s), 114.64 (s).

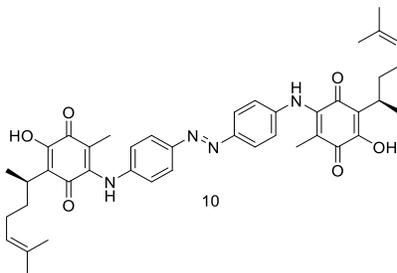
(*R,E*)-2-((4-((4-aminofenil)diazenil)fenil)amino)-5-hidroxi-3-metil-6-(6-metilhept-5-en-2-il)-1,4-benzoquinona **9**.



En un vial se pesó la perezona nativa **1** (0.1 g, 0.4 mmol), al vial se agregó un agitador magnético y se disolvió en 2 mL de acetona, una vez disuelto el compuesto **1**, fue agregado Zn (H₃CCOO)₂ (0.075 mg, 0.9 eq) permaneciendo en agitación por 0.5 h observando cambio de coloración en la disolución de amarillo-naranja a morado, posteriormente se adicionó lentamente una disolución de 4,4'-diaminoazobenceno **8** (120 mg, 1.5 eq. en 5 mL de acetona) dejando en agitación la mezcla de reacción por 16 h hasta consumo del compuesto **1** según monitoreos por CCF, observando un cambio de coloración en la disolución del morado mencionado anteriormente a una tonalidad ámbar. Enseguida se neutralizó la reacción con una disolución de ácido cítrico acuoso (10%, 10 mL). Se realizó extracción de fase orgánica empleando DCM (3x5 mL), secando sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrando y concentrando para purificación por columna cromatográfica empleando fase estacionaria de gel de sílice y sistema eluyente de Hexanos-Acetato de Etilo (70/30). Se obtuvieron 80 mg de un aceite denso de tono ámbar correspondientes a 28% de rendimiento.

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.10 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.42 – 3.62 (m, 2H), 3.17 – 2.97 (m, 1H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.64 – 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.28 – 1.20 (m, 3H).
RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃) 183.62, 182.01, 153.64, 149.70, 145.38, 142.28, 140.11, 131.60, 129.64, 124.94, 124.72, 122.99, 119.22, 114.80, 112.84, 108.38, 67.66, 38.74, 34.33, 29.40, 26.63, 25.77, 18.34, 17.84, 12.65.
LR-MS	ESI-MS 459.2
HR-MS	FIA-MS 459.2402

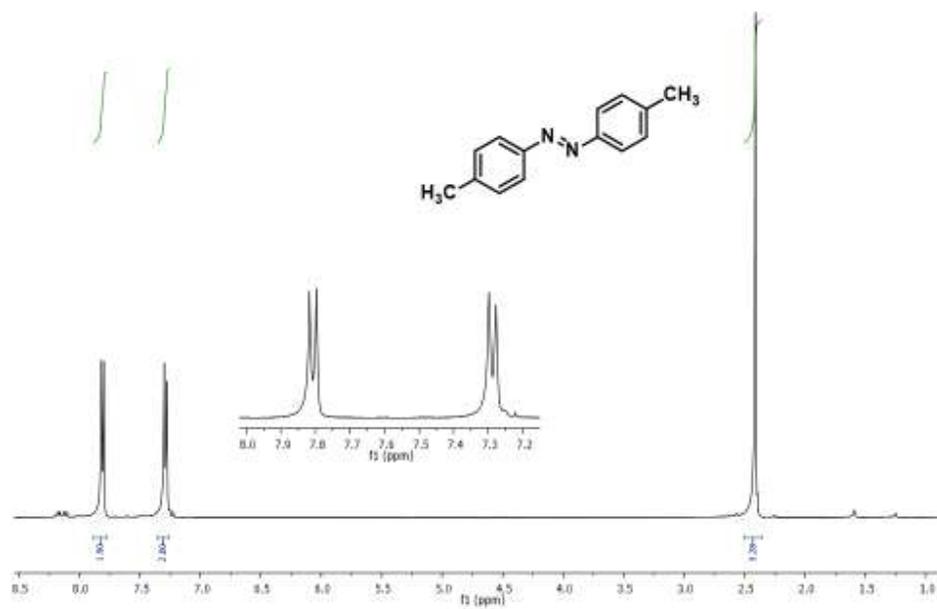
6,6'-((((*E*)-diazen-1,2-diil)bis(4,1-fenilen))bis(azandiil))bis(3-hidroxi-5-metil-2-((*R*)-6-metilhept-5-en-2-il)-1,4-benzoquinona) **10**.



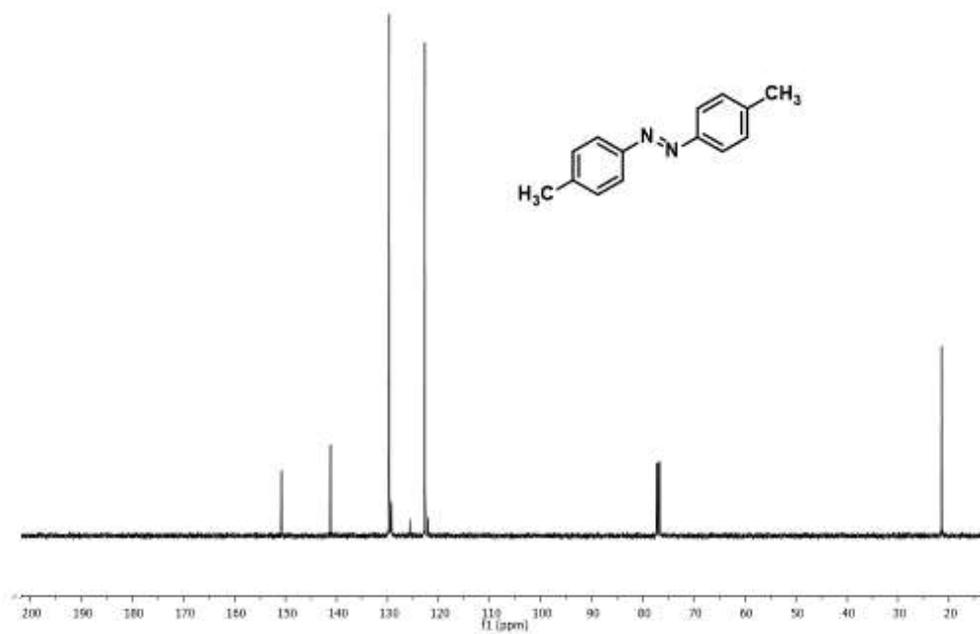
En un vial se pesó la perezona nativa **1** (15 mg, 0.06 mmol), al vial se agregó un agitador magnético y se disolvió en 2 mL de acetona, una vez disuelto el compuesto **1**, fue agregado Zn (H₃CCOO)₂ (20 mg, 1.5 eq) permaneciendo en agitación por 0.5 h observando cambio de coloración en la disolución de amarillo-naranja a morado, posteriormente se adicionó lentamente una disolución del compuesto **4** (40 mg, 1.5 eq. En 5 mL de acetona) dejando en agitación la mezcla de reacción por 16 h hasta consumo del compuesto **1** según monitoreos por CCF, observando un cambio de coloración en la disolución del morado mencionado anteriormente a una tonalidad verde. Enseguida se neutralizó la reacción con una disolución de ácido cítrico acuoso (10%, 10 mL) virando la coloración a una tonalidad guinda. Se realizó extracción de fase orgánica empleando DCM (3x5 mL), secando sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrando y concentrando para purificación por columna cromatográfica empleando fase estacionaria de gel de sílice y sistema eluyente de Hexanos-Acetato de Etilo (90/10). Se obtuvieron 31 mg de un sólido de color azul con punto de fusión 168-170 °C, correspondiente a 72% de rendimiento.

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 0.3H), 5.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.22 – 2.97 (m, 3H), 2.00 – 1.79 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.60 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 3.2 Hz, 3H).
RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃) δ 183.62, 182.14, 153.27, 149.19, 142.02, 141.29, 131.45, 129.46, 124.47, 124.01, 123.65, 122.82, 119.54, 109.38, 34.15, 31.90, 29.68, 29.39, 28.96, 26.66, 25.70, 22.67, 18.35, 17.66, 14.03, 12.86, 12.13.

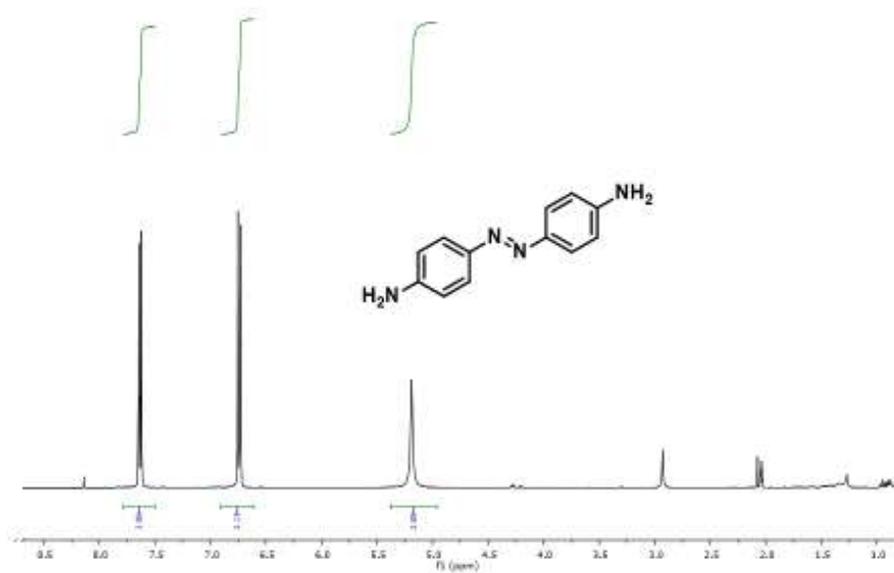
Espectros



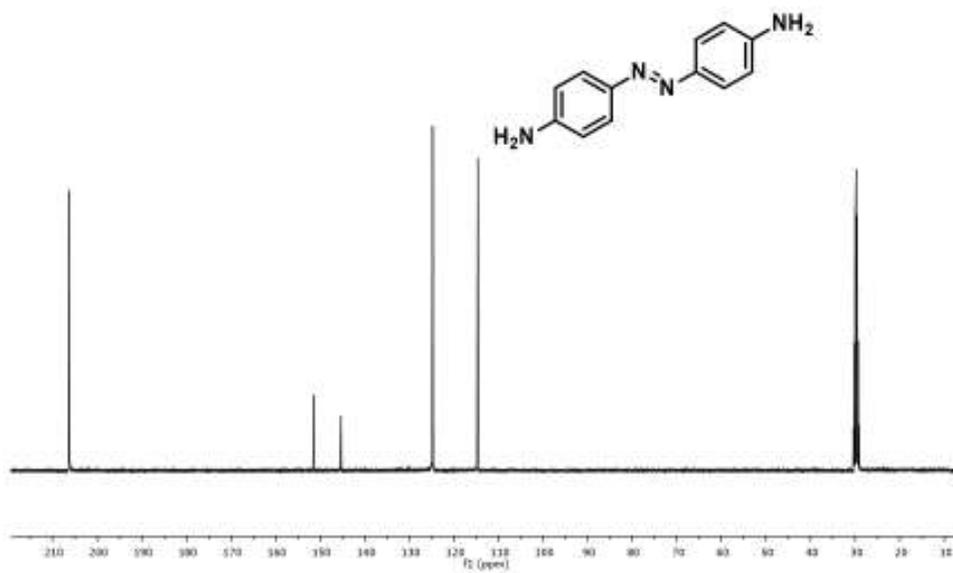
Espectro 15. RMN ^1H del compuesto **7** (400 MHz, CDCl_3).



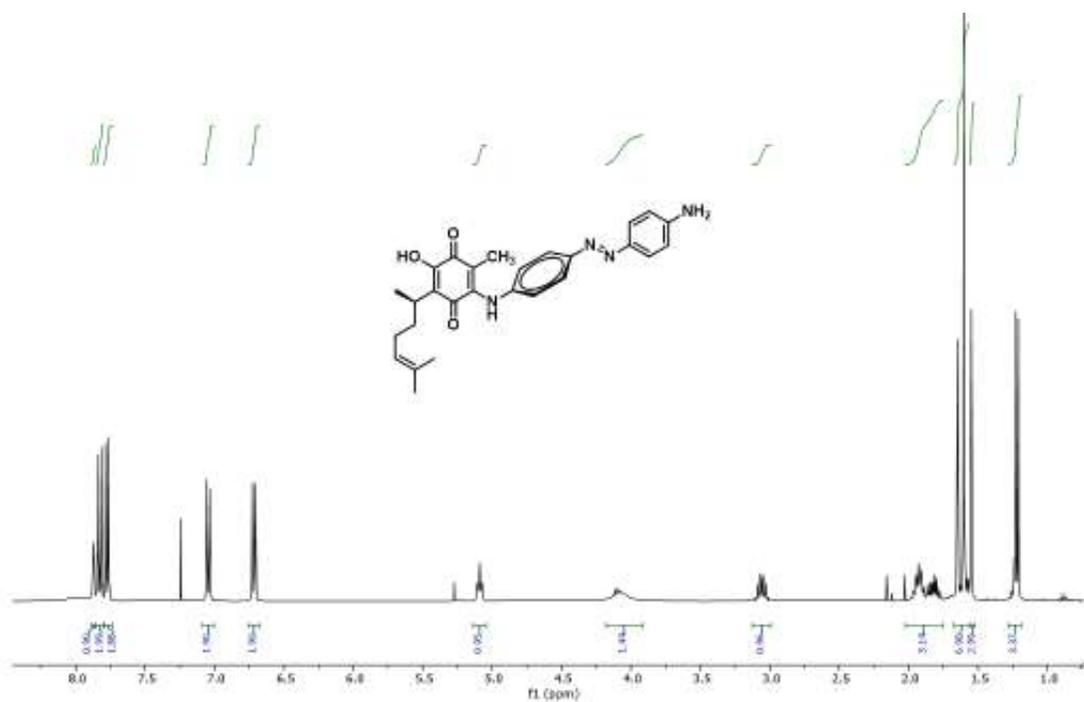
Espectro 16. RMN ^{13}C del compuesto **7** (100 MHz, CDCl_3).



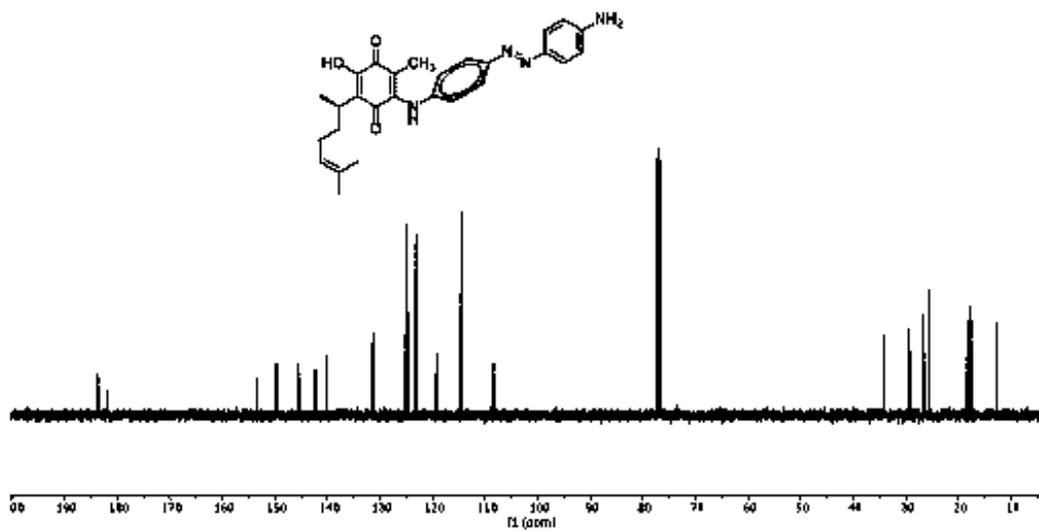
*Espectro 17. RMN ^1H del compuesto **8** (400 MHz, Acetona- d_6).*



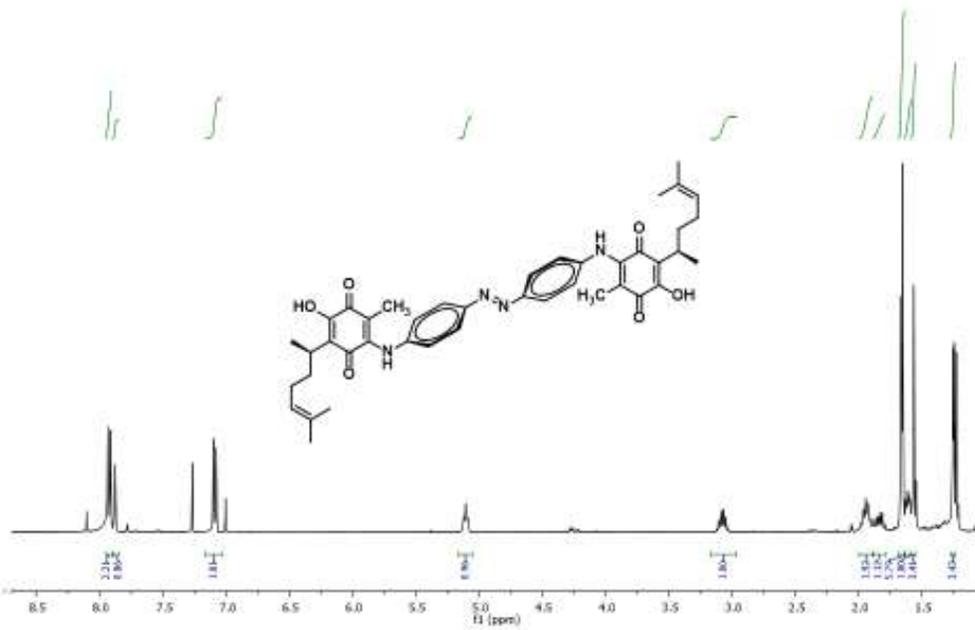
*Espectro 18. RMN ^{13}C del compuesto **8** (100 MHz, Acetona- d_6).*



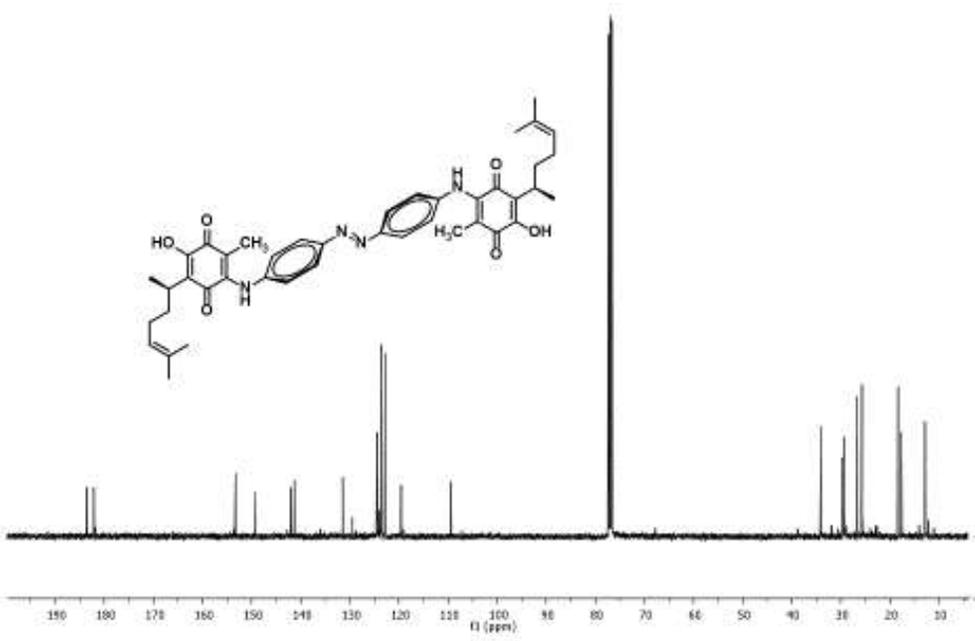
*Espectro 19. RMN ¹H del compuesto **9** (400 MHz, CDCl₃).*



*Espectro 20. RMN ¹³C del compuesto **9** (100 MHz, CDCl₃).*



*Espectro 21. RMN ¹H del compuesto **10** (400 MHz, CDCl₃).*



*Espectro 22. RMN ¹³C del compuesto **10** (100 MHz, CDCl₃).*

Capítulo 3: Obtención de calix-[4]-pirrol derivado de anilido de Perezona.

Introducción

En términos de reconocimiento molecular, existen familias de estructuras que son consideradas pilares para la química supramolecular, entre ellos figura la familia de los calixarenos. Este bloque de estructuras es, sin duda, una de las más extensas en su tipo. Se trata de macrociclos compuestos por unidades aromáticas como benceno, pirrol, tiofeno o algunos de sus análogos que son capaces de “envasar” ciertas entidades moleculares, lo que ha conferido gran interés a su estudio.

El uso de sistemas supramoleculares capaces de acomplejar aniones es un área de rápido desarrollo desde sus orígenes a inicios de la década de 1970; esta ha derivado en el diseño y desarrollo de sensores, agentes de extracción química, materiales estímulo-respuesta o agentes de transporte para su uso en distintos campos de investigación.⁵⁹ Aunado a los avances y conocimientos adquiridos, siguen realizándose esfuerzos fundamentados en el desarrollo de entidades macrocíclicas funcionales para complementar o modificar los sistemas existentes en términos de selectividad, geometría o afinidad intrínseca hacia especies definidas y en sistemas de dilución complejos.¹⁰⁷

Dentro del grupo de los calixarenos, los compuestos tetrapirrólicos y derivados de porfirinas son de los sistemas más estudiados debido a las propiedades con que cuentan estas estructuras químicas. Estas pueden ser encontradas en sistemas biológicos de manera abundante; sin embargo, pueden ser sintetizadas por estrategias efectivas que permiten modular propiedades como su tamaño, la afinidad a ciertas especies moleculares al cambiar la disposición electrónica, la inclusión de otros bloques sintéticos como precursores poliméricos o complementos de otros macrociclos para estructuras de mayor complejidad.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Los calix[4]pirroles (C4P) son una familia de macrociclos de propiedades particulares en las que la constitución de la estructura base se centra en cuatro pirroles enlazados por puentes de carbono con hibridación sp^3 que evitan la extensión de la conjugación electrónica a diferencia de lo que puede observarse en la estructura de las porfirinas. Este particular hecho ocasiona un cambio en la preferencia de las especies químicas que puede reconocer, así como de la disposición espacial que presenta. Mientras los C4P son capaces de interactuar mediante enlaces de hidrógeno con especies aniónicas formando una estructura supramolecular con forma de cono o copa, las porfirinas tienen la capacidad de formar complejos de coordinación con cationes metálicos. Así mismo, las porfirinas presentan una geometría plana debido a la extensión de la conjugación electrónica desde los heterociclos que la forman hacia los puentes entre ellos mientras que los C4P presentan conformaciones no planas y alternadas entre los heterociclos y en forma de copas (de ahí su nombre) cuando reconocen aniones. (Figura 53)

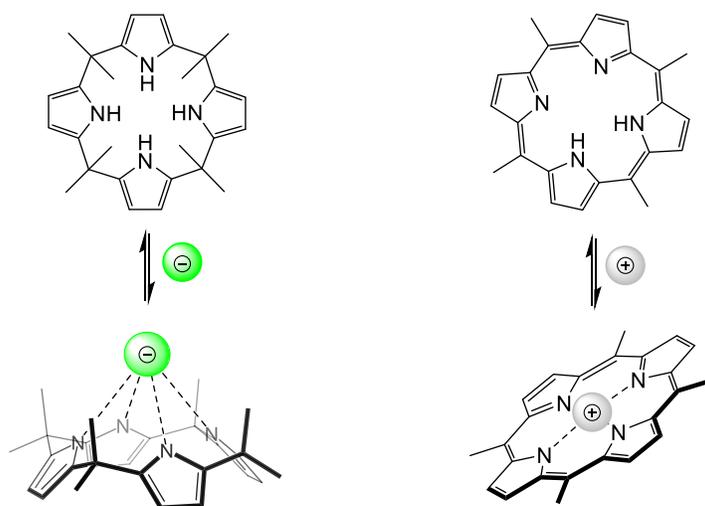
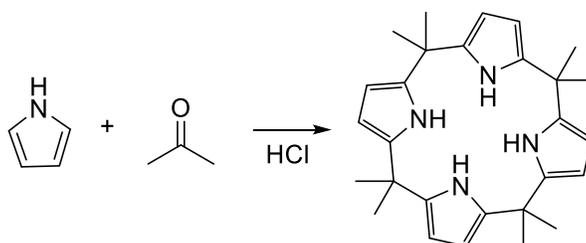


Figura 53. Diferencias entre reconocimiento iónico efectuado por un a) C4P y b) porfirina.

Los calix-[4]-pirroles son el ejemplo por excelencia de los derivados tetrapirrólicos con propiedades supramoleculares. Pese a que se conocía de su

existencia desde 1886, obtenidos mediante la síntesis descrita por Baeyer vía condensación ácida de pirrol con acetona (Esquema 5), esta subfamilia de compuestos figuran en la historia de la química hasta mediados de la década de 1990 en que se descubre su capacidad para reconocer y capturar aniones y pares iónicos en disolventes orgánicos. Partiendo de este descubrimiento, se han realizado múltiples modificaciones ya sea para modificar la afinidad de los C4P a sistemas acuosos, la expansión del macrociclo para favorecer la preferencia a entidades moleculares de mayor tamaño o de diferente forma, así como para favorecer la afinidad hacia entidades neutras.^{107,111,112}



Esquema 5. Síntesis de calix-[4]-pirrol, descrita por Baeyer.

La familia de los calixpirroles se puede clasificar dependiendo de la modificación realizada en b-sustituidos y meso-sustituidos. Dentro de los meso-sustituidos se encuentran los atirantados, bis-C4P, monopared, bipared y tetrapared, que son aquellos que presentan sustituyentes en todos los puentes que presenta la molécula.¹¹³ (Figura 54)

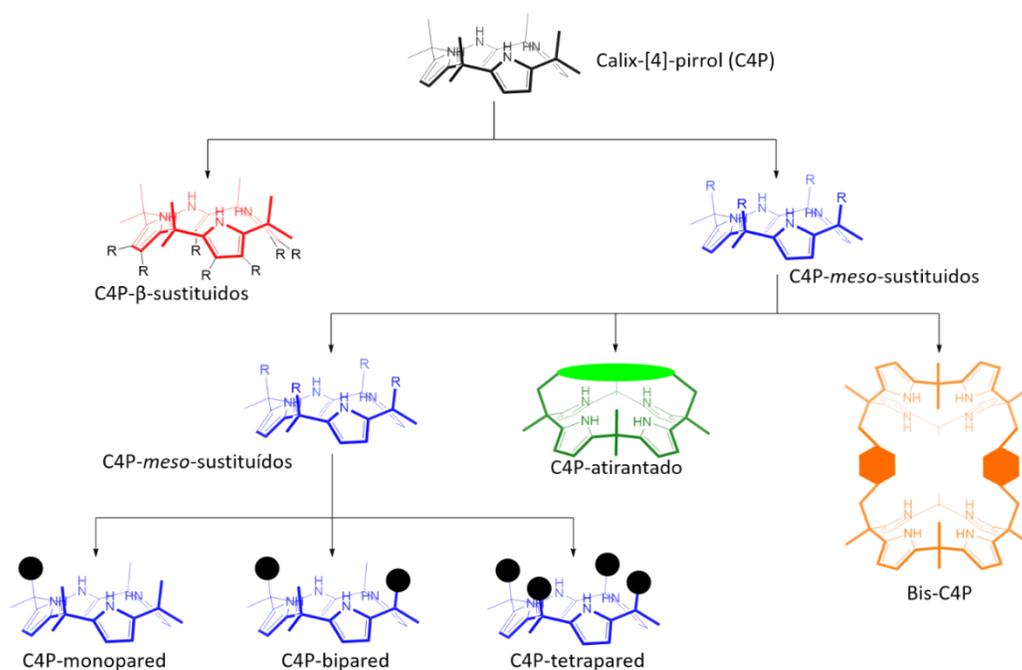


Figura 54. Clasificación de los C4P basada en la funcionalización de los sustituyentes meso.

Los calix-[4]-pirroles de mono, bi o tetrapared pueden ser obtenidos en la misma reacción, dependiendo del control de los reactantes, mientras que los derivados atirantados o bis-C4P conllevan estrategias sintéticas más complejas. Las condiciones de reacción son sencillas y amigables para el medio ambiente, lo cual favorece procesos para su formación a gran escala; sin embargo, los rendimientos de los productos obtenidos suelen ser pobres y la mayoría de ellos genera productos de polimerización.

Dirigiéndonos a los derivados de tipo monopared, existen muy pocos reportes sobre estos, así como de la descripción de sus propiedades en comparación con aquellos bi o tetrapared.

A partir de un C4P de tipo monopared ha sido posible obtener derivados de tipo diamida, el acoplamiento de un azobenceno para la formación de un bis-C4P fotocromico, la modificación del residuo anilino ha permitido la formación

de grupos acetanilida o *trans*-platino que han demostrado gran eficacia citotóxica.^{42,75,114,115} (Figura 55)

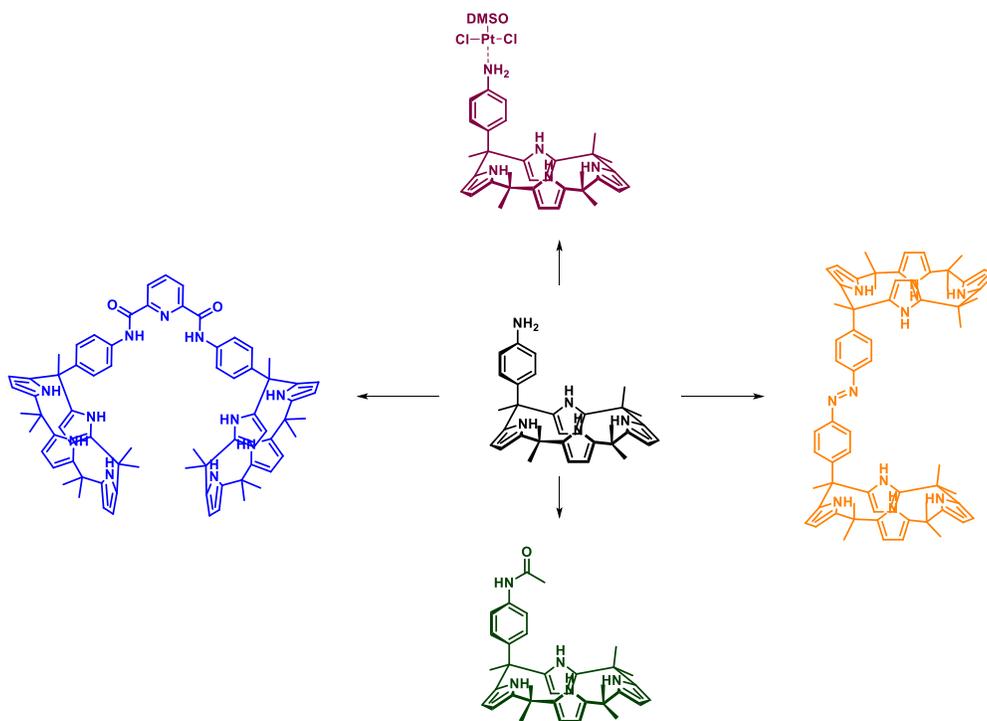


Figura 55. Derivados de C4P-monopared obtenidos por el grupo de Kohnke.

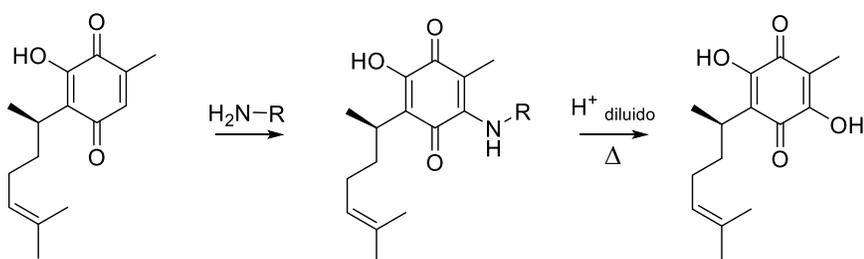
Considerando la versatilidad que le confiere el residuo de anilina para funcionalizaciones posteriores, se ha referido para este proyecto adicionar al producto natural perezona 1 al segmento anilino-C4P, teniendo como precedente la formación de anilidos de perezona como una reacción exitosa en reportes previos.

Anilidos de perezona

Los anilidos de perezona son probablemente la clase de derivados de este producto natural que cuenta con la descripción más detallada desde que se ha estudiado la química de sus derivados. Los métodos que han sido empleados para

la formación de estos, así como las propiedades electroquímicas, citotóxicas y algunas otras fisicoquímicas, han desatado cierto interés para investigaciones más exhaustivas.

Uno de los primeros reportes sobre anilidos de perezona data de 1885 donde Mylius describe la formación de aminoderivados al hacer reaccionar perezona con anilina y otras aminas, las cuales al ser tratadas con ácidos diluidos a temperaturas elevadas formaban hidroxiperezona como derivado común.¹¹⁶ (Esquema 6)



Esquema 6. Formación de anilidos de perezona 1 para la obtención de hidroxiperezona.

Pese a que el conocimiento de su existencia data de hace más de cien años (1852, Río de la Loza), a partir de la segunda mitad del siglo se despertó gran interés sobre las propiedades químicas de la perezona así como de sus derivados entre los que resalta la optimización de la síntesis de amino derivados descrita por Enríquez,^{100,117} predicción de sus propiedades electrónicas a partir de cálculos computacionales,¹¹⁸ estudios electroquímicos,¹¹⁹⁻¹²² así como el estudio de algunas propiedades terapéuticas.^{70,123}

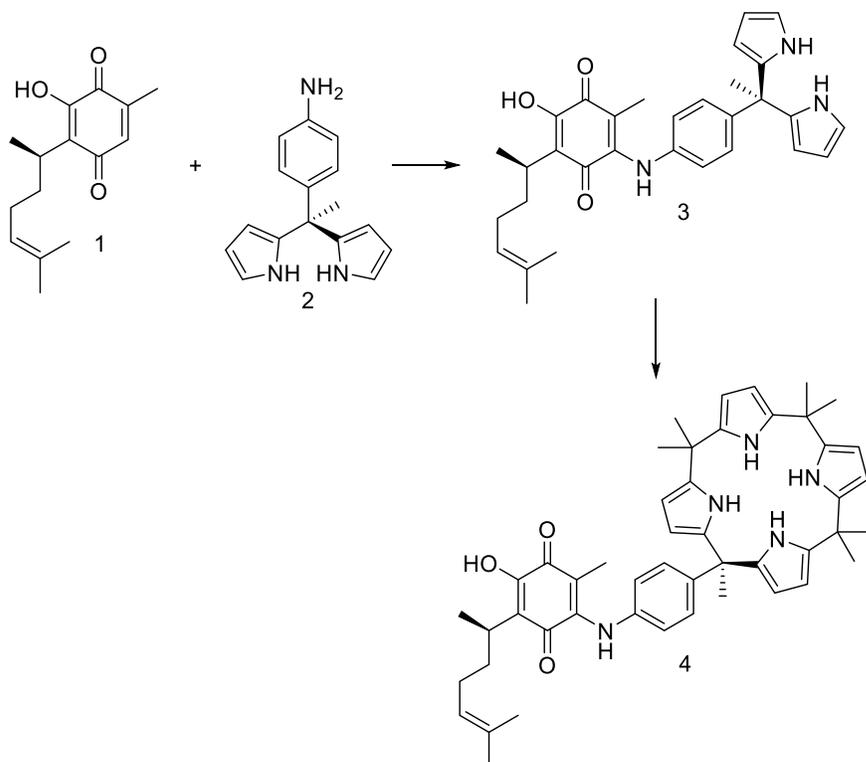
Las propiedades de los bloques sintéticos mencionados han sido descritas a detalle, pero no se cuenta con registro alguno de entidades híbridas que les vinculen, por lo que gran parte de este trabajo se centra en la obtención de la incorporación de un anilido de perezona a un calix[4]pirrol funcionalizado, con el fin de modificar las propiedades colorimétricas y supramoleculares de ambas entidades.

Hipótesis planteada.

La incorporación de la perezona a calix-[4]-pirroles, bloques de conocida capacidad como reconocedores moleculares, facilitará la capacidad de reconocimiento molecular en sistemas orgánicos diluidos, apoyados en la capacidad de interacción entre la hidroxiquinona y metales, así como cambios de coloración referentes a cambios en la conjugación electrónica del compuesto híbrido una vez estabilizado el par iónico en cuestión.

Metodología

-Estrategia sintética



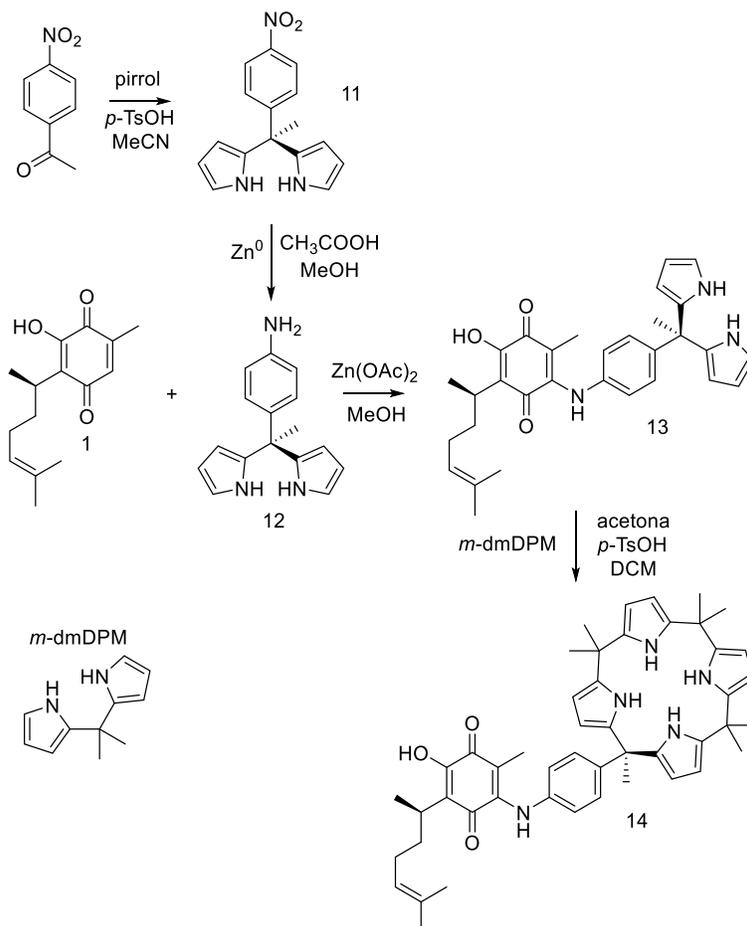
-Ensayos cualitativos sobre propiedades de reconocimiento iónico a través de espectroscopia UV/vis.

- Determinación de la estequiometría de las interacciones observadas a través del método de proporciones continuas (Método de Job).

Resultados y Discusión

Se han desarrollado algunas estrategias para la generación de calix-[4]-pirroles con “paredes” de arenos en los residuos *meso* que han brindado propiedades fisicoquímicas y supramoleculares interesantes. Algunos análogos han sido acomplejados con *trans*-platino en terapia anti-cáncer o a partir de grupos nitro para transporte intermembrana.^{75,124}

Considerando los antecedentes sintéticos para la obtención de calixpirroles y la generación de derivados de tipo anilino, se ha planteado la construcción del compuesto siguiente manera. (Esquema 7)



Esquema 7. Estrategia propuesta para la obtención del compuesto **14**.

La obtención del compuesto dipirrometano consistente en la condensación de dos pirroles con 4-nitroacetofenona en condiciones ácidas, ya ha sido descrita. Así, al reproducir la obtención de este derivado, se obtuvo rendimiento de 85%, encontrando que los datos espectroscópicos obtenidos concuerdan con los descritos en la literatura.¹²⁴

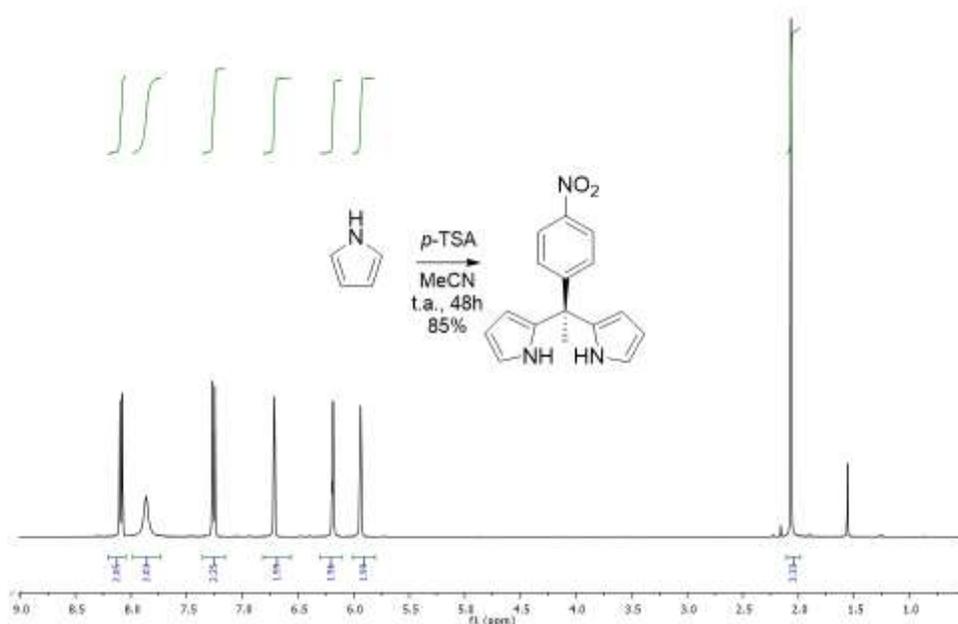


Figura 56. Espectro de RMN ¹H del compuesto **11** (400 MHz, CDCl₃).

El siguiente paso fue un proceso de reducción al grupo nitro del compuesto **11** en el que se observó formación de un compuesto más polar en los monitoreos de CCF, infiriendo la posible polimerización del producto de reducción, por lo que sólo se neutralizó la reacción, y se extrajo la fase orgánica en la que se encontraba el producto de la reducción para hacerse reaccionar con la perezona **1**, obteniendo el compuesto **13** en un rendimiento final de 51% luego de dos pasos de reacción.

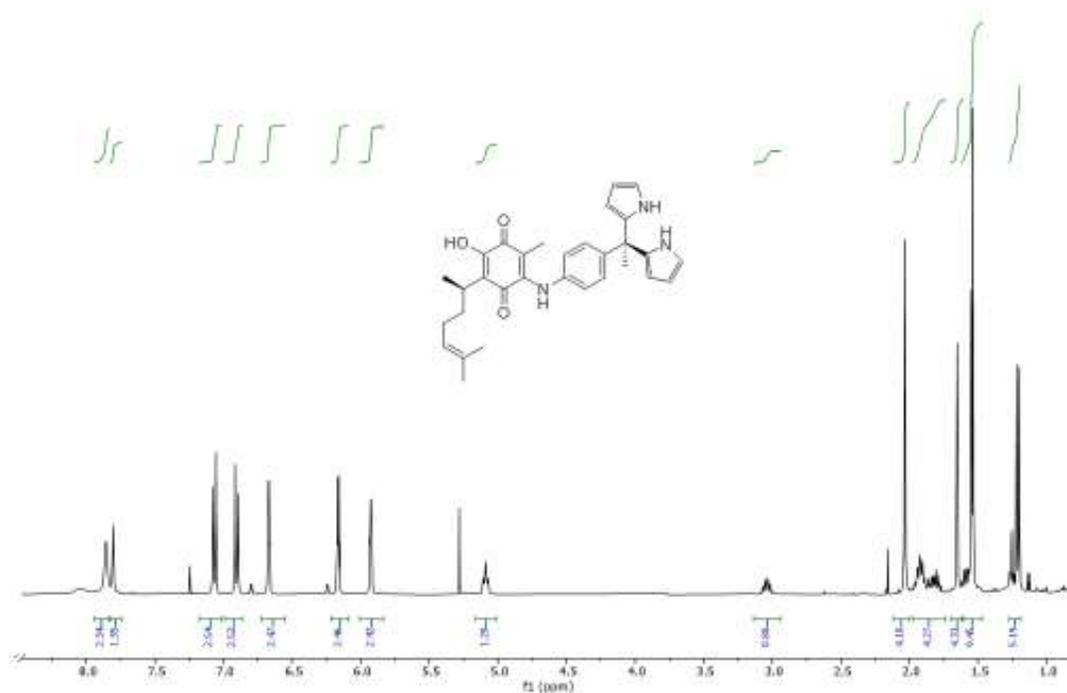
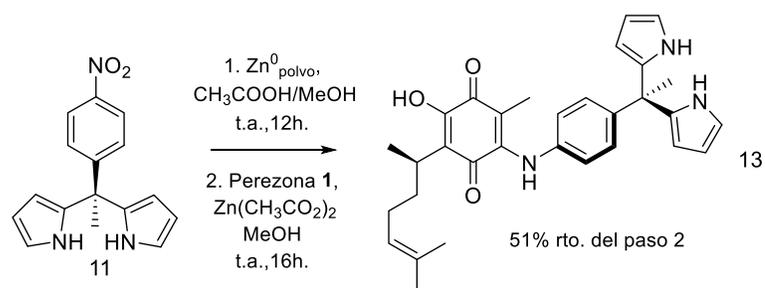


Figura 57. Espectro de RMN ¹H del compuesto **13** (400 MHz, CDCl₃).

En el comparativo de los espectros de RMN ¹H (Figura 58) puede apreciarse el cambio en las señales en la región de aromáticos del compuesto **13** respecto a **11** (de 8.1, 7.25 ppm a 7.1, 7.0 ppm), infiriendo la reducción del grupo nitro y dejando las señales correspondientes al sistema de dipirrometano sin modificación aparente, además de la conservación del patrón de señales de la perezona con la excepción del hidrógeno vinílico correspondiente a la quinona.

En el espectro de **13** pueden apreciarse mejor los multipletes de los metilenos de la cadena lateral y traslape de metilos en la región de 1.5 ppm.

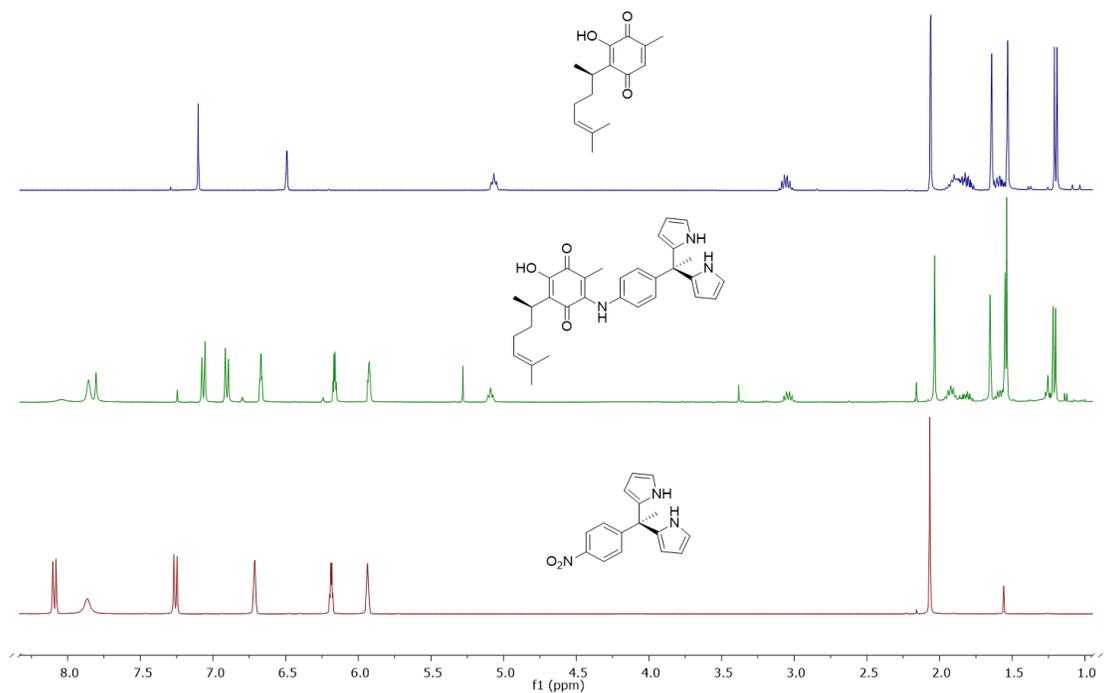


Figura 58. Comparativo de los espectros de RMN ¹H de los compuestos **1**, **11** y **13** (400 MHz, CDCl₃).

Se ensayó una ruta alterna de síntesis para optimizar la formación del compuesto **13** ya que es el bloque sintético de mayor complejidad previo a la obtención del calix. La ruta involucra la adición de 4-aminoacetofenona al núcleo de la perezona para generar el anélido de perezona **15**, como un nuevo bloque sintético. Este se obtuvo como un sólido de color morado en rendimiento de 25%.

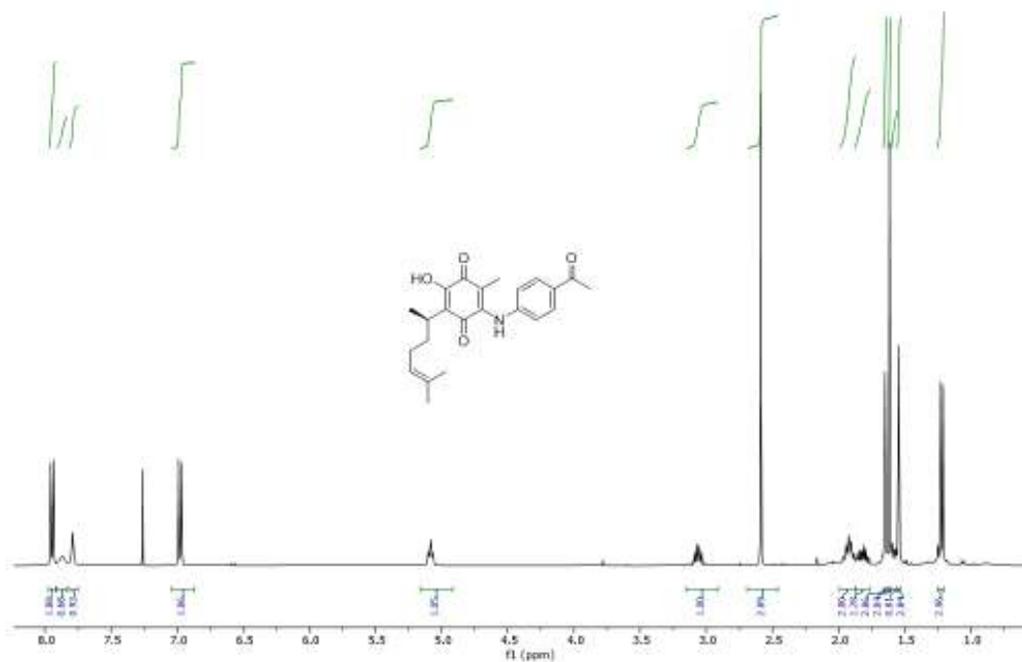
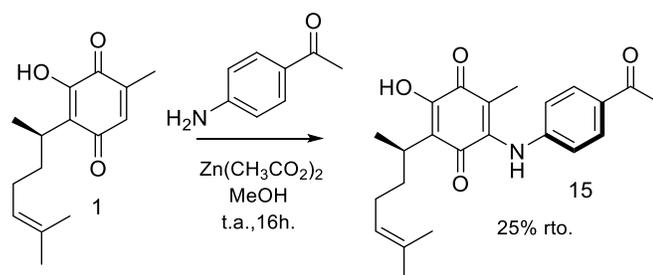


Figura 59. Espectro de RMN ^1H del compuesto **15** (400 MHz, CDCl_3).

Al observar el patrón de señales en el espectro de RMN ^1H del compuesto **15** nos indica la sustitución del hidrógeno vinílico correspondiente al anillo de la quinona, en su lugar se aprecia una señal asignada para CH_3 - característico de cetona de sustituyente aromático (2.6 ppm) así como un sistema aromático disustituido en posiciones 1,4 (7.00 ppm, 8.00 ppm); a su vez se observa la presencia de un protón unido a heteroátomo con un desplazamiento similar al que presenta la hidroxiquinona, lo que sugiere la formación de un puente de hidrógeno similar al del $-\text{OH}$ de la materia prima. Como un dato a resaltar, se

puede observar el desplazamiento del metilo en posición alfa a carbonilo en el anillo de la quinona, que originalmente se encontraba en 2.00 ppm a frecuencia mayores 1.6 ppm que sugiere una interacción de tipo CH- π ¹²⁵ debido a la presencia del grupo aromático como sustituyente de la quinona; un efecto anisotrópico debido a la conformación más estable, o bien a ambos fenómenos a la vez. (Figura 60)

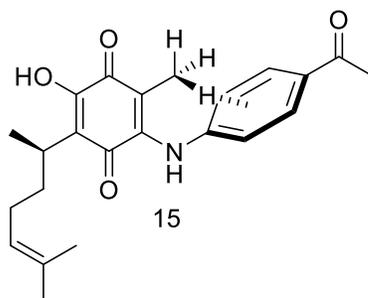


Figura 60. Interacción CH- π intramolecular en el anilido de perezona **15**.

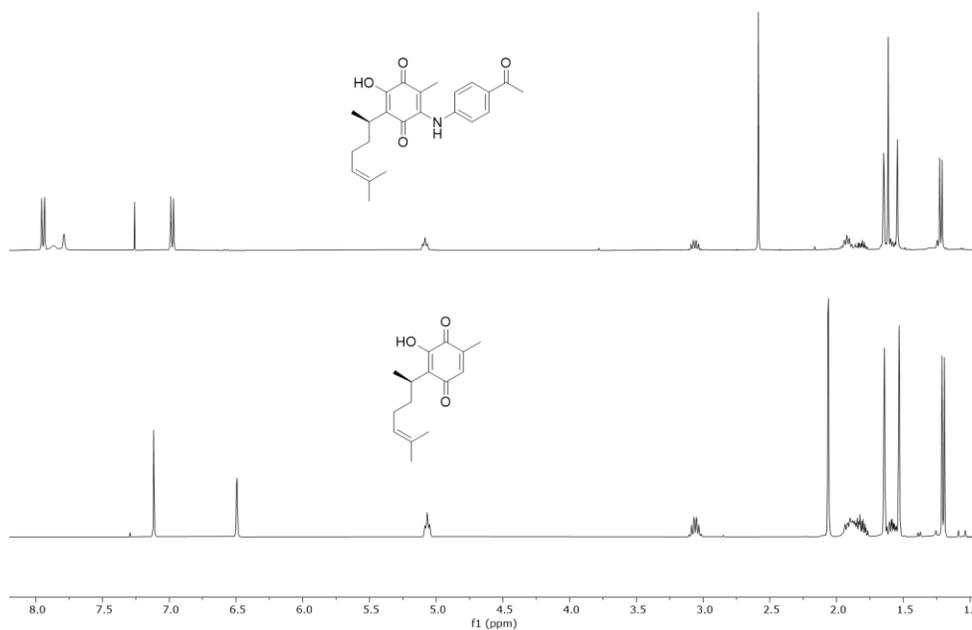


Figura 61. Comparativo de espectros de RMN ¹H de los compuestos **1** y **15** (400 MHz,

CDCl₃).

Una vez caracterizado el compuesto **15**, se emplearon las condiciones de reacción conocidas para la formación del dipirrometano, obteniendo el bloque sintético **13** esperado, aumentando el rendimiento de 51 a 61%.

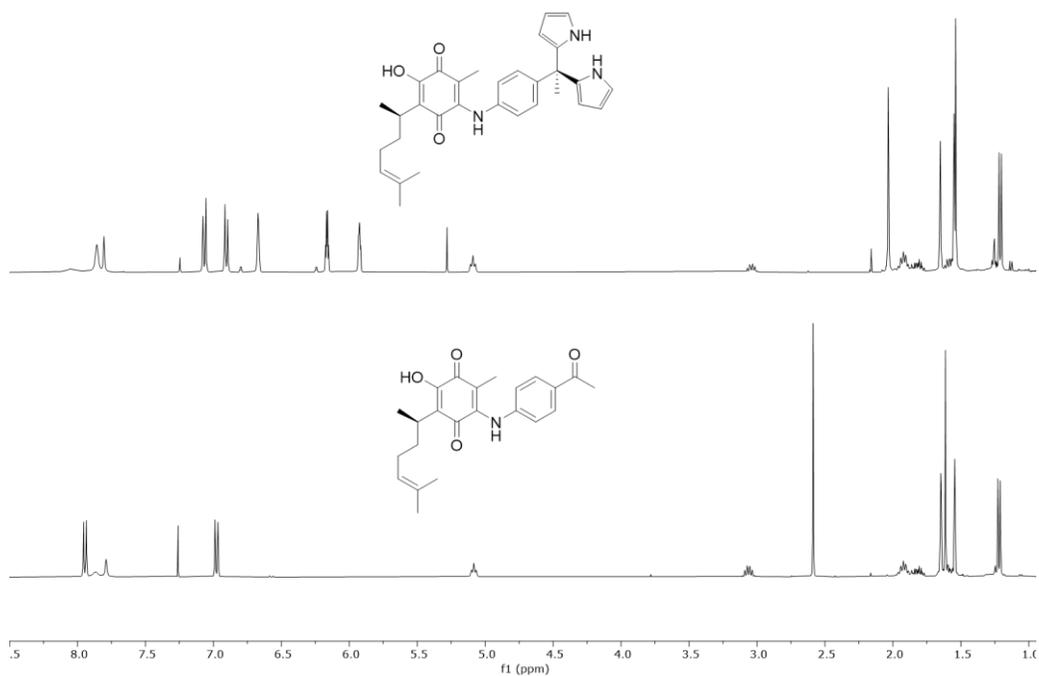
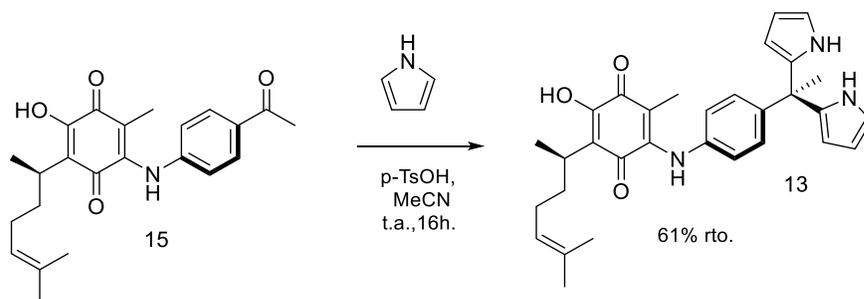
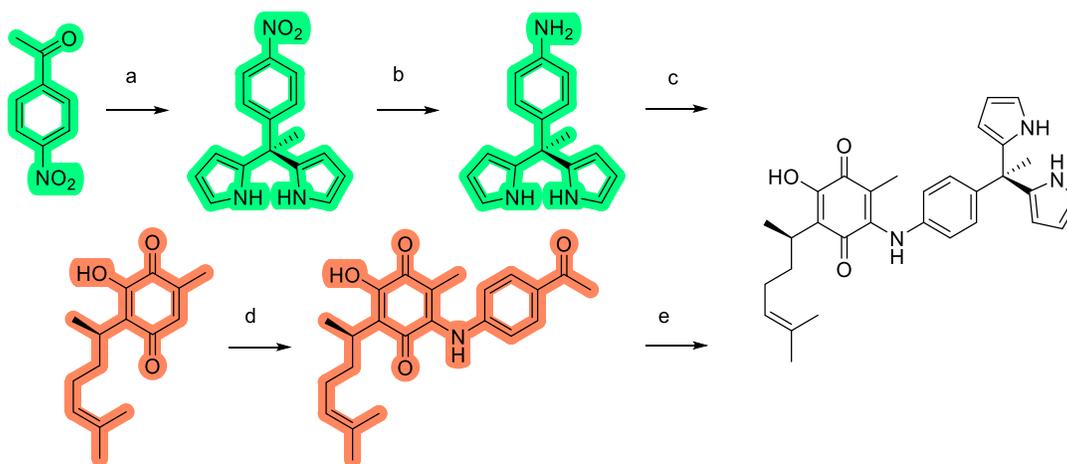


Figura 62. Comparativo de espectros de RMN ^1H de los compuestos **13** y **15** (400 MHz, CDCl_3).

Puede observarse en el comparativo de los espectros de RMN ^1H la ausencia de la señal de metilo de 2.5 ppm indicativa de metil-cetona. Se siguen observando las señales indicativas de un sistema aromático 1,4 disustituido, pero ahora con una constante de acoplamiento menor debido a la influencia de los sustituyentes, mientras en un caso se observa amina secundaria y carbonilo, en el otro se encuentra dicha amina secundaria ahora con un grupo electrodonador como lo es el bloque de dipirrometano, para la zona de confirmación de este bloque podemos apreciar un sistema de tipo ABX característico en la zona de protones de grupos vinílicos.

De tal manera que el cuadro sintético hacia el compuesto **13** queda de la siguiente forma.



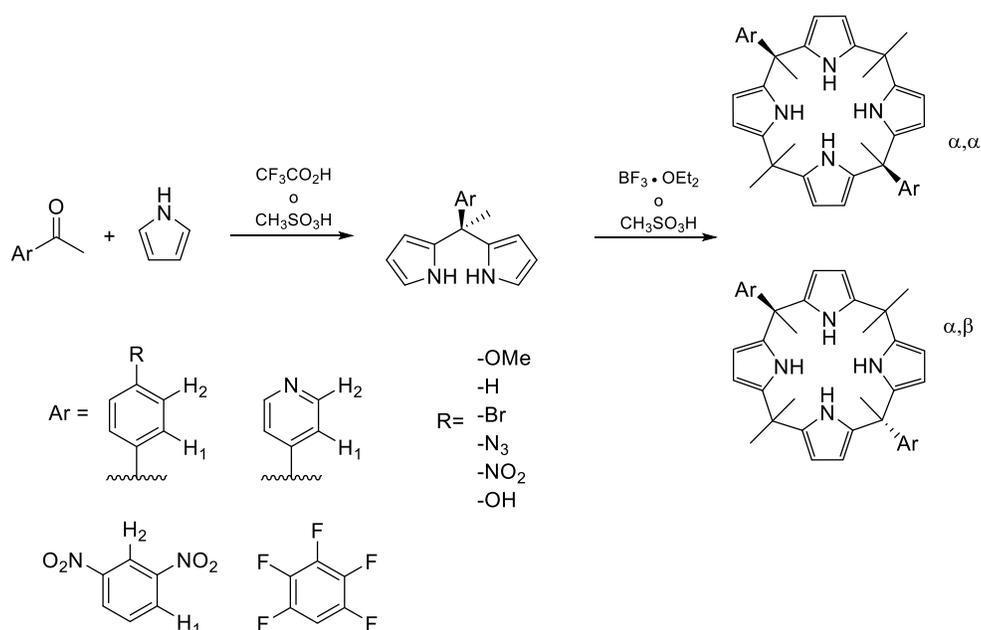
Esquema 8. Rutas sintéticas empleadas para la obtención de **13**.

Haciendo un comparativo de las rutas empleadas, la primera (verde) consta de más etapas de elaboración y presenta un rendimiento menor que al seguir la segunda ruta (roja) teniendo en este caso solo dos pasos sintéticos y rendimiento del 61% que puede optimizarse ajustando algunos parámetros.

Aunque el primer ensayo parece verse en desventaja, presentó como punto crítico que el reactivo limitante, y a la vez el paso limitante de la estrategia, se encuentra en la última etapa, lo que compromete en menor medida la disponibilidad del producto natural empleado, mientras que en la segunda estrategia se dispone de dicho compuesto desde el paso inicial, lo que puede comprometer el proyecto en caso de escasez de perezona.

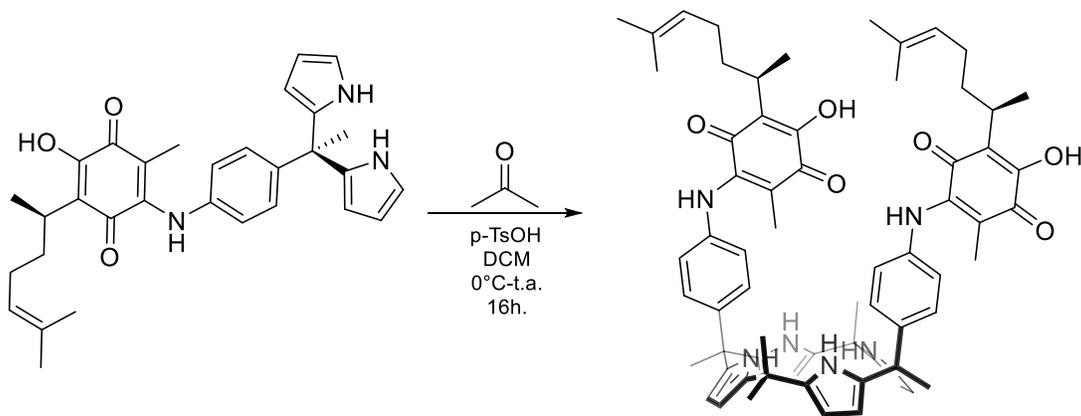
Para la obtención de C4P funcionalizados en la posición meso existen reportes de tres grupos distintos. Mientras que los grupos de Sessler y Ballester describen la obtención de C4P bi y tetra sustituidos, el grupo de Kohnke ha llegado de manera exitosa a la obtención de C4P monosustituidos en dicha posición. Un argumento común entre estos tres grupos sugiere la formación de estos compuestos en sistemas de alta dilución, así como el cuidado de los equivalentes presentes. Sin embargo, también concuerdan en que la formación de los compuestos esperados presenta rendimientos bastante bajos, rondando el 20% en el caso más exitoso.

Nuestro primer ensayo se realizó teniendo como expectativa la obtención de los C4P disustituidos en las posiciones meso para la generación de los compuestos α,α y α,β bajo las condiciones reportadas por Adriaenssens que consisten en la formación del dipirrometano para posterior condensación mediante adición de acetona en condiciones de dilución alta.



Esquema 9. Formación de C4P α, α y α, β bipared reportada por Adriaenssens.

Los ensayos de condensación del compuesto **13** con acetona han permitido observar baja formación de los calix[4]pirroles esperados, aunque es notorio en CCF que ligeramente es más favorecido uno sobre otro, tal como es reportado en la literatura. Sin embargo, lo único que se pudo confirmar, fue la aparición del compuesto **14**, la presencia de perezona y del derivado de adición de la 4-aminoacetofenona, además de la presencia de materia orgánica insoluble.



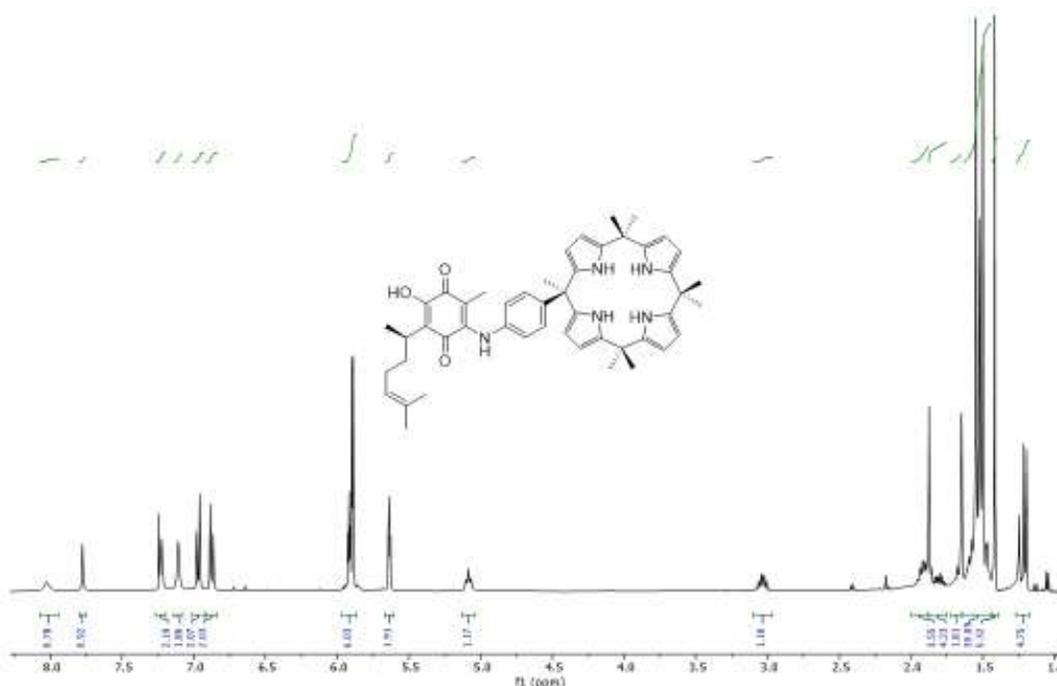
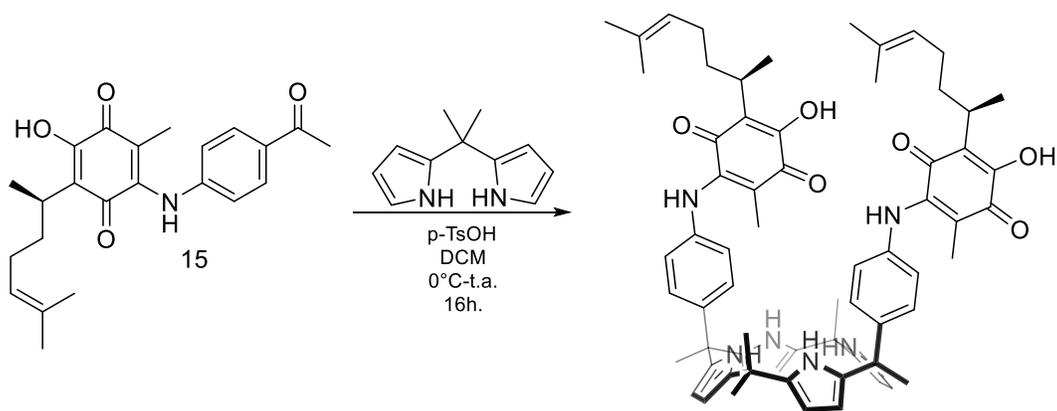


Figura 63. Espectro de RMN ^1H del compuesto **14** (400 MHz, CDCl_3).

El espectro de RMN ^1H (Figura 62) obtenido para este compuesto presenta un patrón de señales característico para un sistema de calixpirrol 1,3-alternado, donde se pueden apreciar tres señales en la región de protones vinílicos con una proporción 1-2-1 (5.6-5.9 ppm). Se pueden observar también dos señales de NH de pirrol vecinos al sistema aromático 1,4 disustituido. A frecuencias mayores se puede observar un traslape entre los metilos que forman parte del macrociclo con señales asignadas para el bloque sintético de nuestro producto natural.

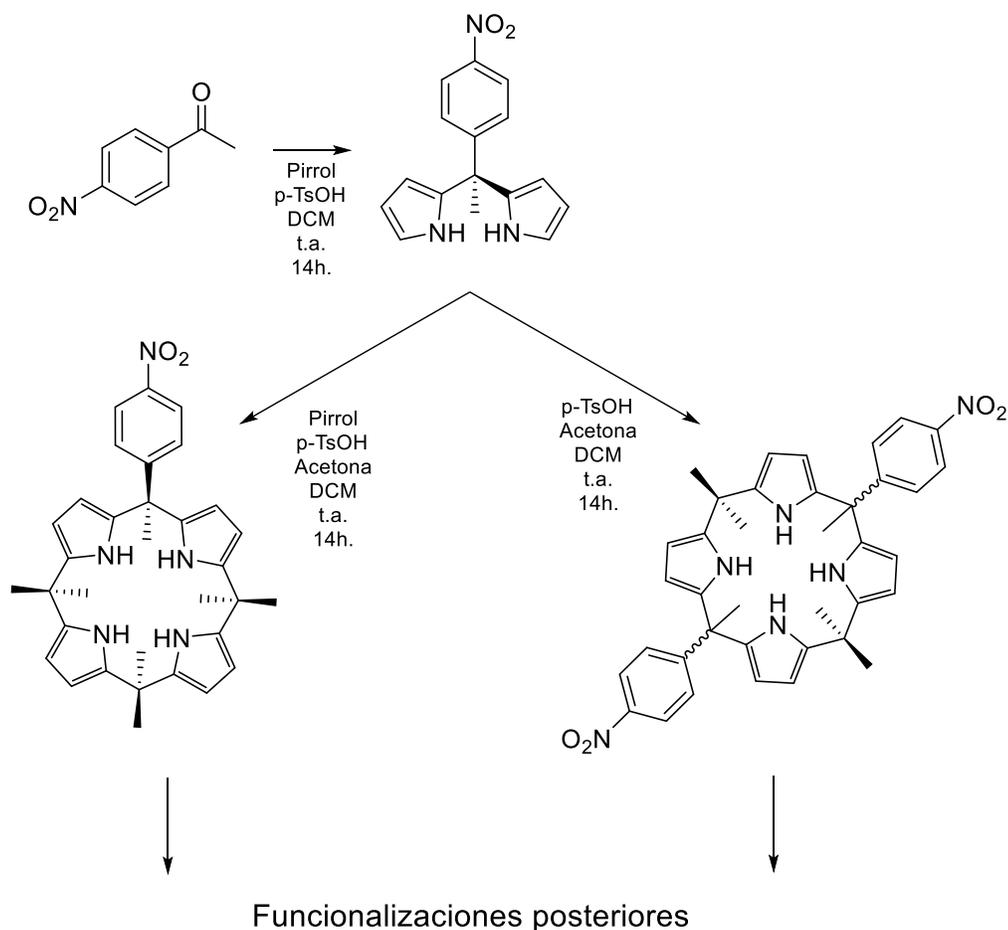
Se realizó un segundo ensayo con la intención de obtener los compuestos bipared señalados, teniendo como expectativa la obtención de los C4P disustituidos de las posiciones *meso*- α,α y *meso*- α,β . Se partió de los compuestos **15** y el meso-dimetildipirrometano bajo condiciones de condensación, teniendo el mismo resultado. Aunque la reacción parece ser más limpia, el resultado es similar en rendimiento y en los productos observados.



La obtención de los mismos resultados nos sugiere la formación de los C4P bipared al comienzo de la reacción, sin embargo, la labilidad a la acidez del medio de reacción o tensión estructural se podrían considerar como factores clave para la apertura de los macrociclos formados, teniendo un reordenamiento de piezas en nuevas condensaciones. Esto explica que posterior a la reacción permite obtener el compuesto **14**, perezona, el compuesto **15** y meso-octametilcalix-[4]-pirrol.

Por otra parte, la sensibilidad del sistema hacia el ácido usado como promotor de la reacción, así como el impedimento estérico causado por los sustituyentes en la posición meso han sido analizados previamente y con sustituyentes de menor tamaño a los estudiados en el presente trabajo, observando que aquellos ácidos próticos como p-TsOH, AMS o ATF promueven únicamente la formación de dipirrometanos o C4P con sustituyentes de poco impedimento estérico, mientras que sistemas como BF₃-Etanol o BiCl₃ permiten la formación de sistemas más impedidos estéricamente e incluso favorecen la formación de entidades macrocíclicas de cavidades mayores como los C6P.^{109,126-128} Como una perspectiva enfocada a este tipo de compuestos, se propone realizar en un futuro la estrategia sintética descrita por Cafeo para la obtención de C4P mono y disustituídos por nitroarenos como materia de partida, pudiendo así ser

modificados para el anclaje de la perezona o de otros compuestos, incluso estructuras poliméricas.



Esquema 10. Perspectiva, rutas sintéticas a emplear para la obtención de C4P mono y disustituidos para funcionalizaciones posteriores.

Estudios sobre propiedades supramoleculares.

Basados en el estudio de las propiedades supramoleculares indicados en el capítulo anterior, se realizó el mismo ensayo de interacciones iónicas, considerando para este caso solo los compuestos **13**

y **15**, ya que se tuvieron complicaciones con el stock del compuesto final **14**.

Como un ensayo preliminar se compararon las absorbancias de los compuestos **1**, **13** y **15**, brindando un panorama general de los cambios en las transiciones electrónicas que se generaron a través de las etapas de síntesis, teniendo como resultado el siguiente comportamiento espectroscópico:

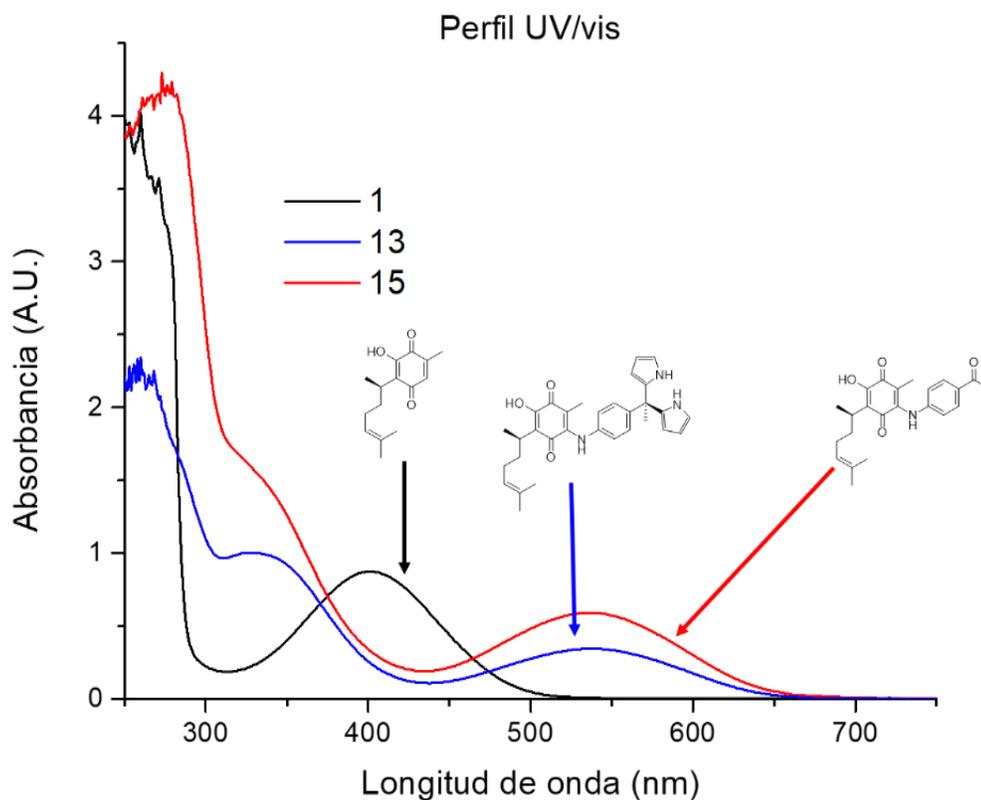


Figura 64. Comparativo de perfiles de absorbancia de los compuestos **1**, **13** y **15** en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).

Los derivados **13** y **15** presentan un patrón de transiciones con absorbancias secundarias sobre 550 nm, lo que indica un efecto de inducción por transferencia de carga que puede atribuirse a la contribución n- π^* de la amina aromática que fue añadida a ambos sistemas, mientras que la perezona presenta transición con $\lambda_{\text{max}} = 408$ nm, la cual es atribuida a las contribuciones de tipo n- π^* , que se pueden inferir como las contribuciones de los grupos cromóforos -OH y C=O a la conjugación del sistema existente. Puede apreciarse a su vez que las transiciones de tipo π - π^* no presentan traslape con las anteriormente mencionadas, previendo poca o nula interferencia en los siguientes ensayos.

En el primer ensayo realizado se consideró la interacción del compuesto **15** hacia especies aniónicas. Durante este proceso se observó preferencia sobre especies alcalinas, tales como HO⁻, F⁻ o CH₃COO⁻, lo que apunta a la formación de una especie oxianiónica del compuesto; sin embargo, también se puede apreciar la pérdida de la contribución de la anilina, esto es, la transición observada en 550 nm desaparece, mientras que la transición sobre 350 nm se define y presenta un efecto hipercrómico de hasta 2 u.A. (Figura 65)

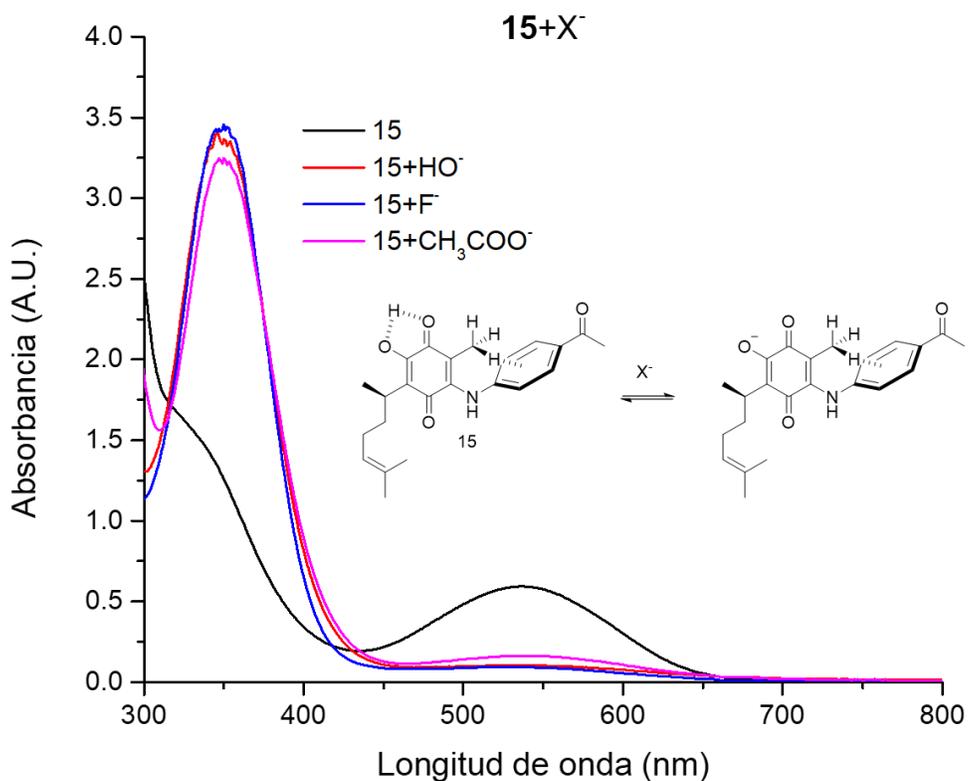


Figura 65. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto 6 frente a aniones HO⁻ y F⁻ en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5x10⁻⁴ M).

Corroborando el fenómeno hacia los demás aniones que son parte del cuadro de estudio, se muestran los resultados en el siguiente gráfico. (Figura 66)

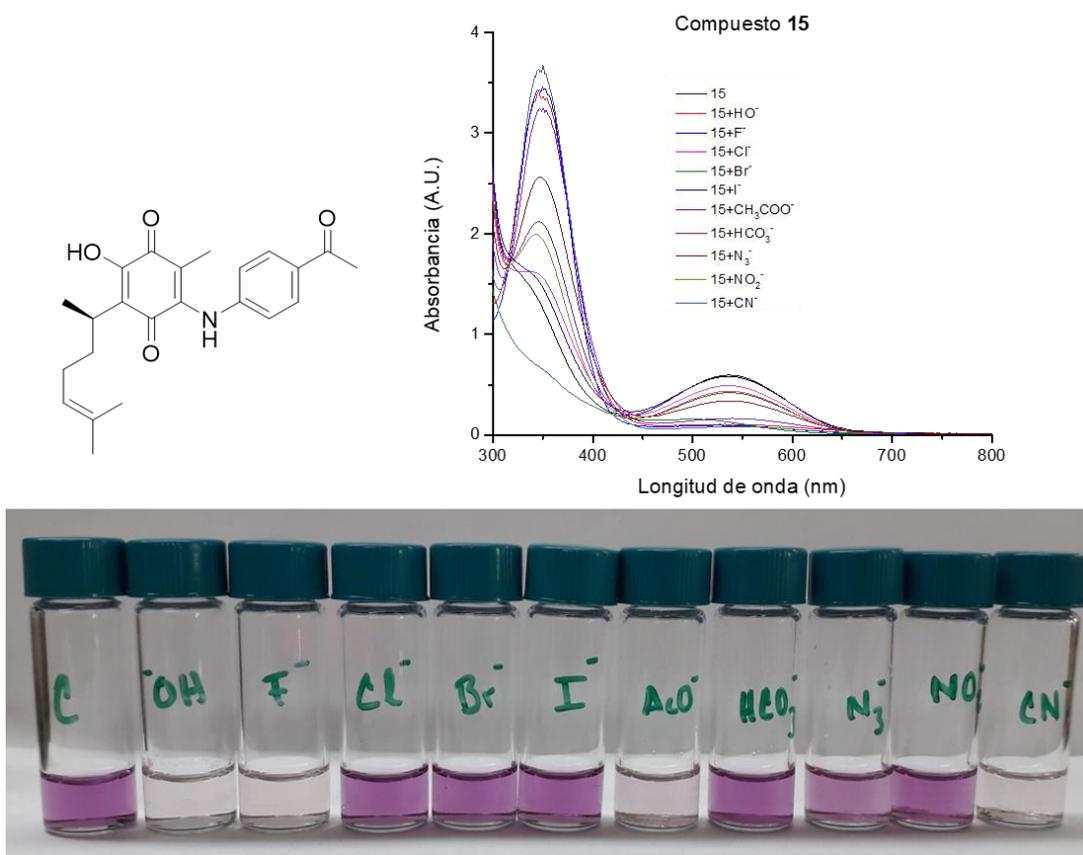


Figura 66. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto **15** frente a aniones en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).

Profundizando un poco en la interacción con las especies alcalinas, se tomó como modelo la interacción con el anión fluoruro para el análisis de la estequiometría de dicha interacción, se pudo apreciar a través de la variación de las proporciones de **15** y F^- a una concentración constante que el punto de mayor absorbancia observada corresponde a la proporción 2:1 **15**/ F^- . Este resultado sugiere que para estabilizar la interacción, la entidad supramolecular debe presentar una forma de “sandwich”. (Figura 67)

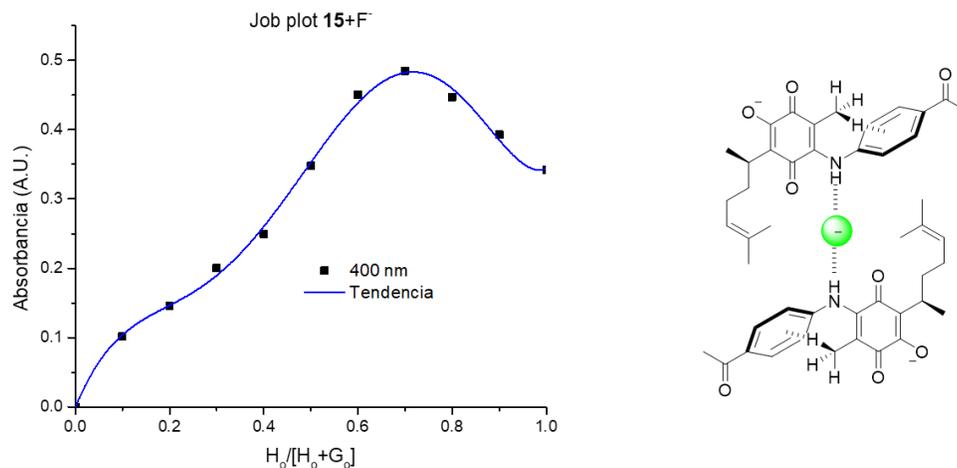


Figura 67. Job plot del compuesto **6** frente al anión fluoruro en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M) y propuesta de interacción sugerida por este gráfico.

En el siguiente ensayo se consideró la interacción del compuesto **6** hacia cationes metálicos, teniendo como premisa que el fragmento de la 2-hidroxiquinona puede interactuar con especies del tipo M^{+2} . Se puede apreciar nuevamente un aumento en la banda de absorción sobre 350 nm presenta efecto hipercrómico de al menos 1.5 u. A. para los iones Ni^{+2} y Zn^{+2} , mientras que para Ca^{+2} no se observa cambio aparente en el perfil de transiciones respecto a **15**. (Figura 68)

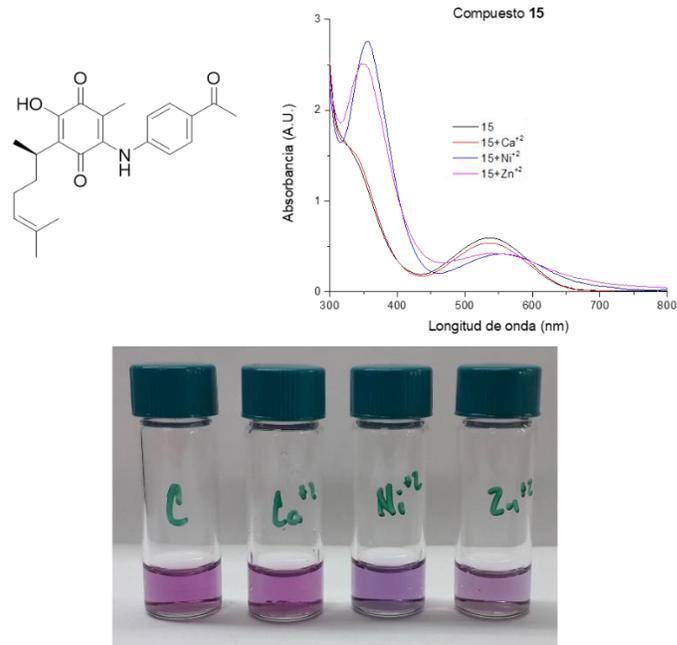


Figura 68. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto **15** frente a aniones en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).

Al estudiar la estequiometría de interacción entre el compuesto **15** y el catión Ni^{+2} empleado como modelo, sorprendentemente no pudo definirse una proporción de interacción toda vez que se aprecia un comportamiento errante a través de la variación de las proporciones. Considerando la tendencia de los puntos, es posible trazar una línea recta donde convergen en su mayoría, indicando poca o nula interacción, lo que podría llevar a pensar que la diferencia observada en el ensayo anterior puede atribuirse a la concentración de la sal de Ni^{+2} en el sistema. (Figura 69)

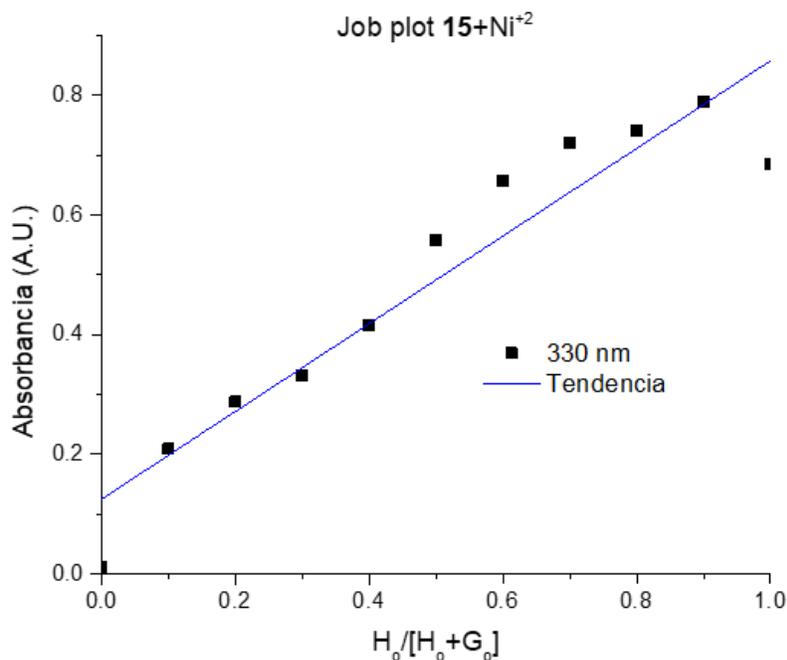


Figura 69. Job plot del compuesto **15** frente al catión Ni²⁺ en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5x10⁻⁴ M).

Esperando un efecto de interacción ditópico, se ensayó la combinación de Ni²⁺, F⁻ y el compuesto **15** en el sistema, pese a que en el perfil de las absorbancias puede apreciarse un patrón similar al de **15** vs. F⁻, se nota también una baja en la intensidad de absorbancia, lo que puede ser indicativo de la formación de sales o complejos, toda vez que la formación de este tipo de especies impacta en las transiciones electrónicas del sistema medido.

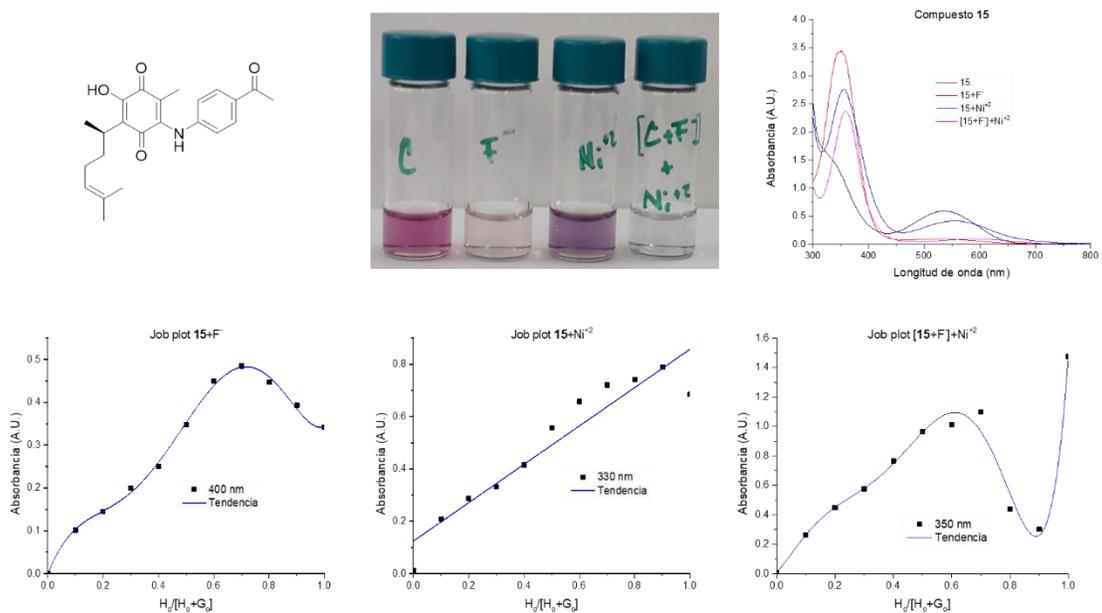
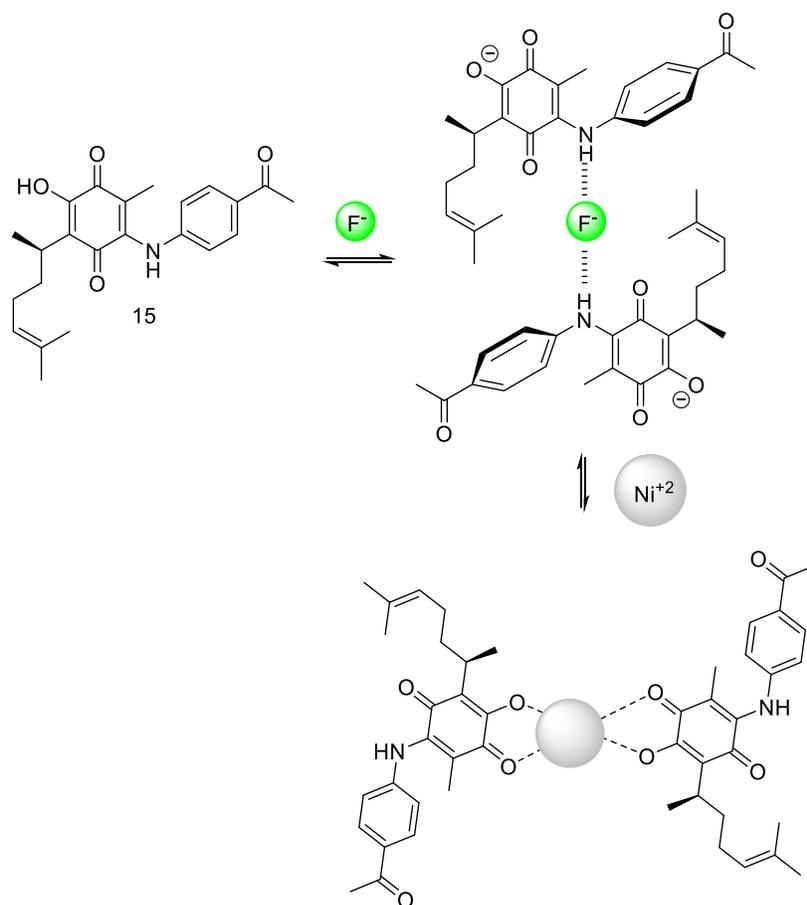


Figura 70. Perfil de interacciones entre las distintas especies iónicas y el compuesto **15** en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).



Esquema 11. Propuesta mecanística de interacción entre **15**, F^- y Ni^{+2} .

Siendo el compuesto con menor grado de funcionalización, las propiedades observadas para el compuesto **15** sugieren un camino correcto para la hipótesis planteada, ya que se pueden apreciar interacciones con especies aniónicas y catiónicas. Motivando así los ensayos para el compuesto **13**.

En el primer ensayo realizado para el compuesto **13** se observó una tendencia similar al comportamiento del compuesto **15** frente a aniones alcalinos, hecho que preocupaba un poco debido a que ahora se contaba con una estructura de probada capacidad como reconocedor de aniones.

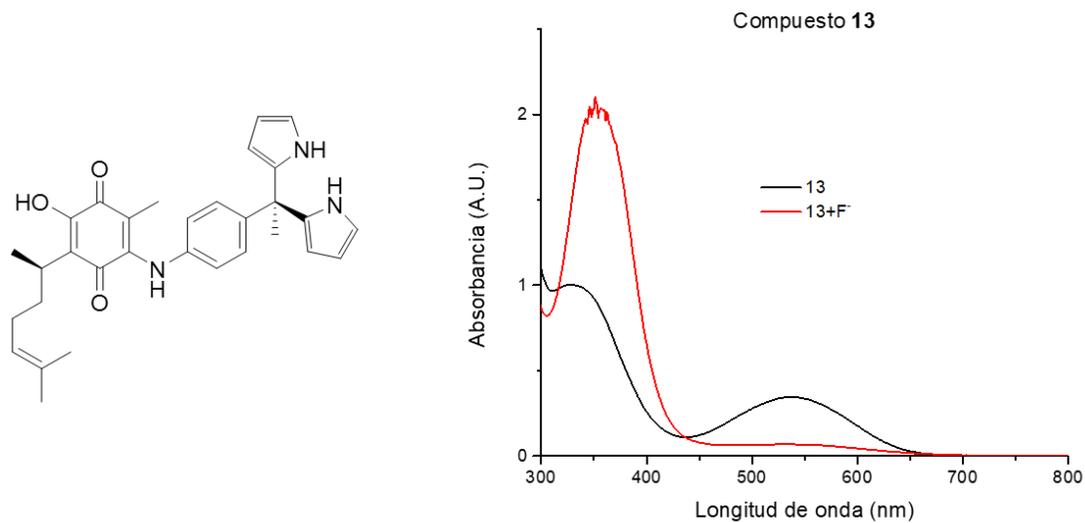


Figura 71. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto **13** frente a F^- en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).

Corroborando el fenómeno hacia los demás aniones que son parte del cuadro de estudio, se muestran los resultados en el siguiente gráfico en donde el dato interesante es ahora la preferencia por los aniones F^- y CN^- . (Figura 72)

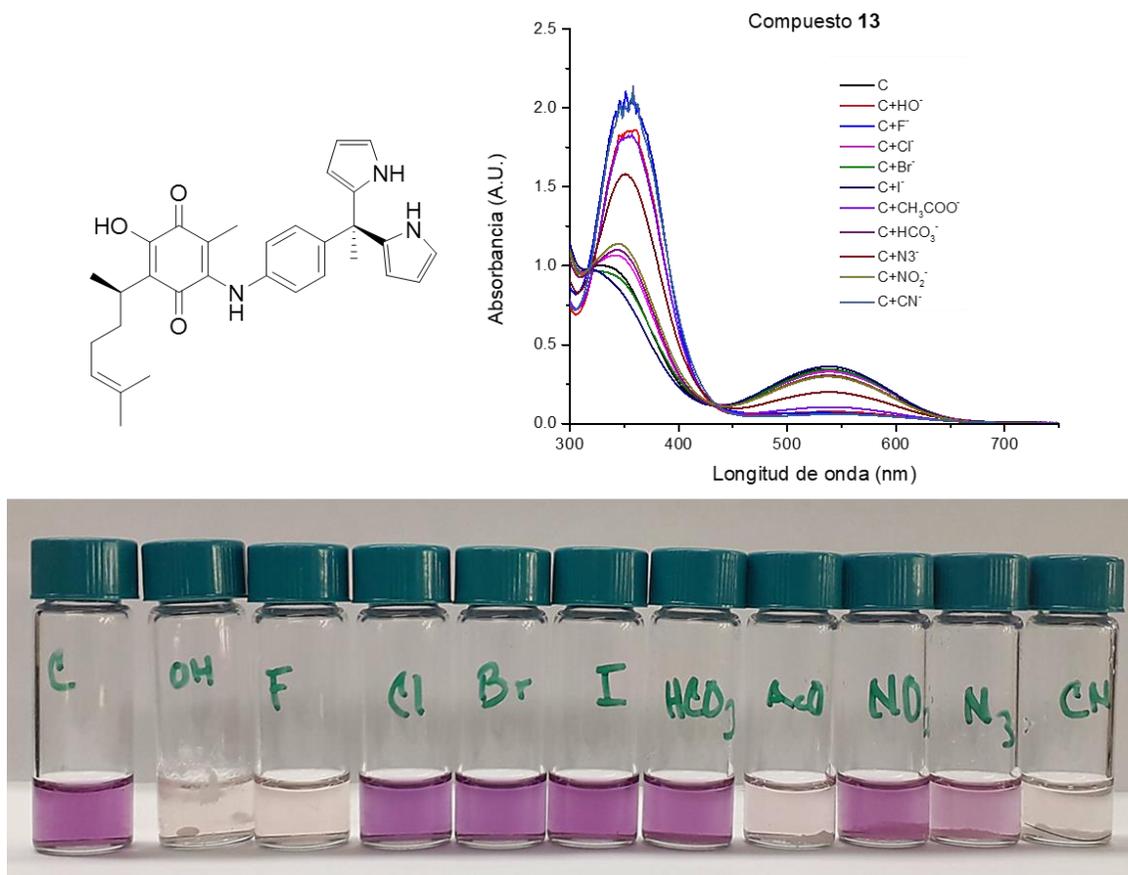


Figura 72. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto **13** frente a aniones en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).

Estudiando la interacción con las especies alcalinas, se tomó como modelo la interacción con el anión fluoruro para el análisis de la estequiometría de dicha interacción. Se pudo apreciar a través de la variación de las proporciones de **13** y F⁻ a una concentración constante que el punto de mayor absorbancia observada corresponde a la proporción 1:1 **13**/F⁻. Este resultado sugiere que para estabilizar la interacción, la entidad supramolecular debe presentar una marcada tendencia al

reconocimiento del anión fluoruro por el bloque de dipirrometano, descrito en reportes anteriores. (Figura 73)

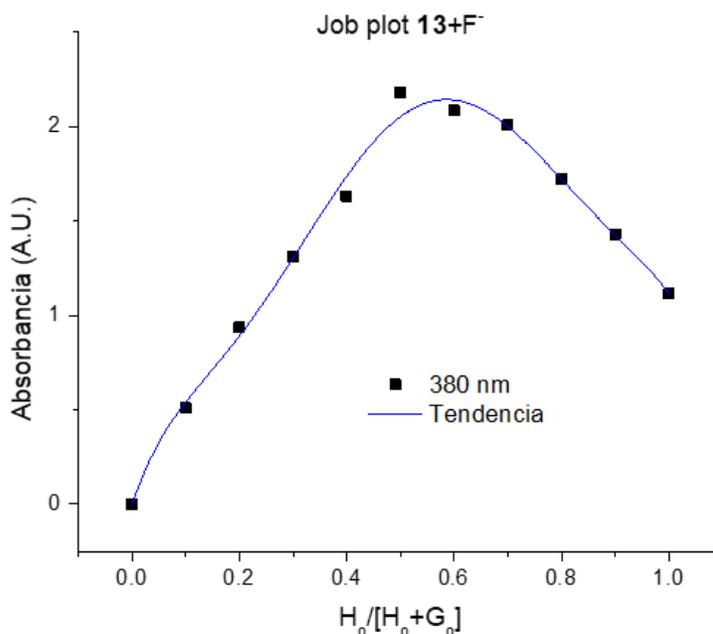


Figura 73. Job plot del compuesto **13** frente al anión fluoruro en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).

En el siguiente ensayo se consideró la interacción del compuesto **3** hacia cationes metálicos, asumiendo que el fragmento de la 2-hidroxiquinona puede interactuar con especies del tipo M^{+2} , como ha sido el comportamiento habitual en estos compuestos. Se puede apreciar nuevamente un aumento en la banda de absorción sobre 350 nm que presenta efecto hipercrómico de al menos 0.8 u. A. para los iones Ni^{+2} y Zn^{+2} , mientras que para Ca^{+2} no se observa cambio aparente en el perfil de transiciones respecto a **13**. En el caso de **13** vs. Ni^{+2} se aprecia a su vez

un ensanchamiento de la transición secundaria, dando un efecto batocrómico de casi 50 nm. (Figura 74)

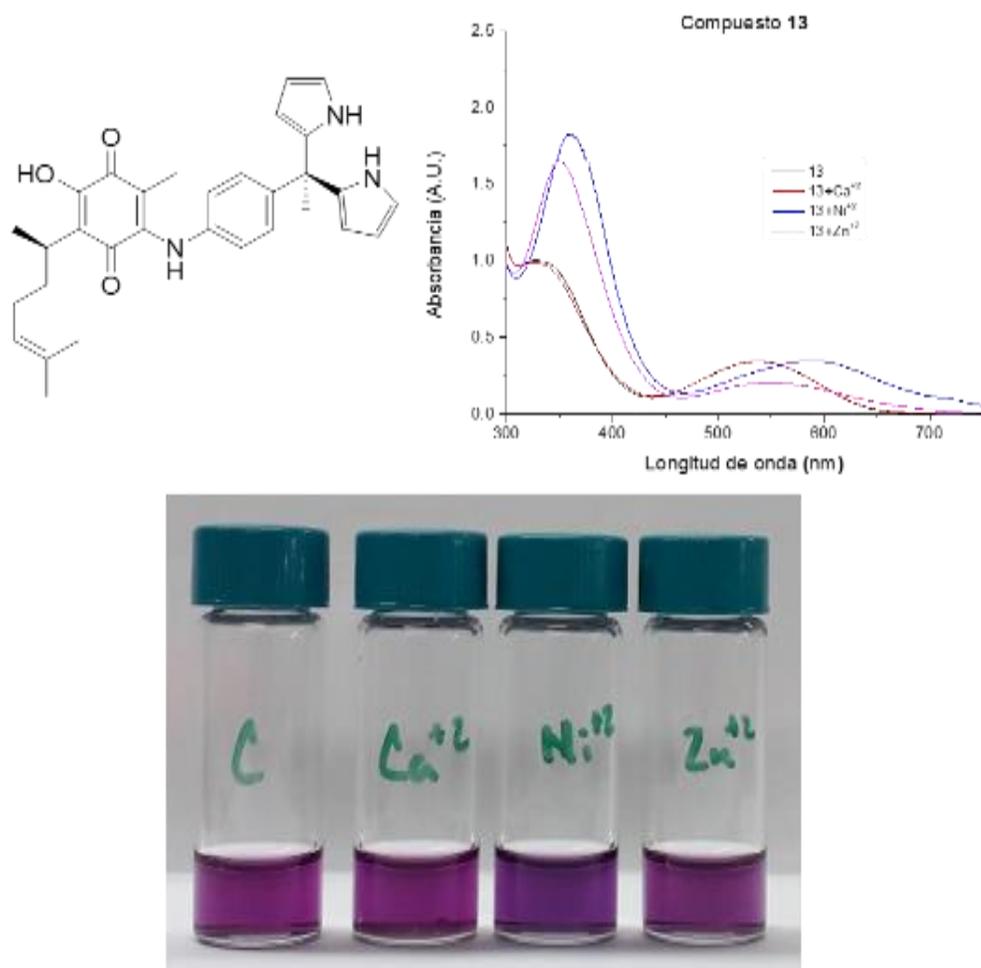


Figura 74. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto **3** frente a cationes en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).

Al estudiar la estequiometría de interacción entre el compuesto **13** y el catión Ni²⁺, sorprendentemente no pudo definirse una proporción de interacción toda vez que a través de la variación de las proporciones la tendencia de los puntos es de una línea recta donde convergen en su

mayoría, indicando poca o nula interacción, por lo que las diferencias observadas en el perfil de absorbancia en el ensayo anterior puede atribuirse a la concentración de la sal de Ni⁺² en el sistema. (Figura 75)

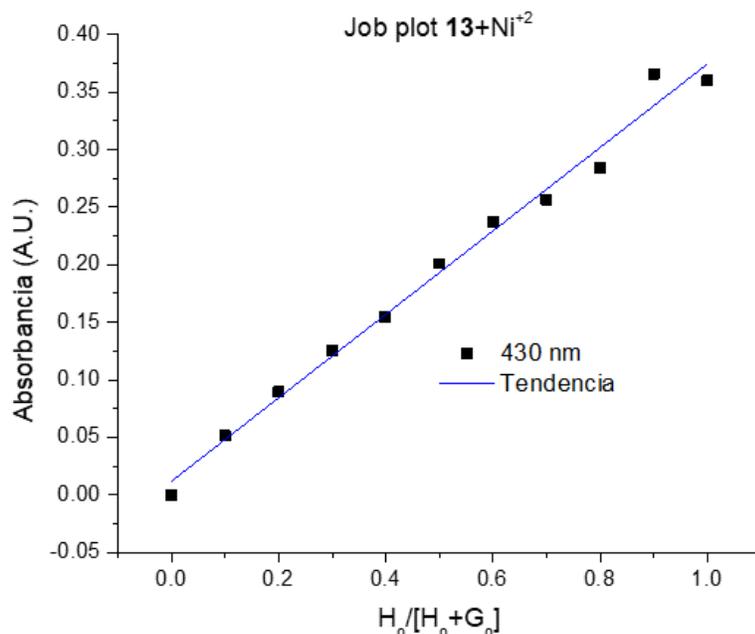


Figura 75. Job plot del compuesto **13** frente al catión Ni⁺² en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5x10⁻⁴ M).

Esperando un efecto de interacción ditópico, se ensayó la combinación de Ni⁺², F⁻ y el compuesto **13** en el sistema, pese a que en el perfil de las absorbancias puede apreciarse un patrón similar al de **13** vs. F⁻. A diferencia de lo observado para el compuesto **15**, el sistema que contiene al compuesto **13** solo presenta un afinamiento de la banda de transición hacia 370nm.

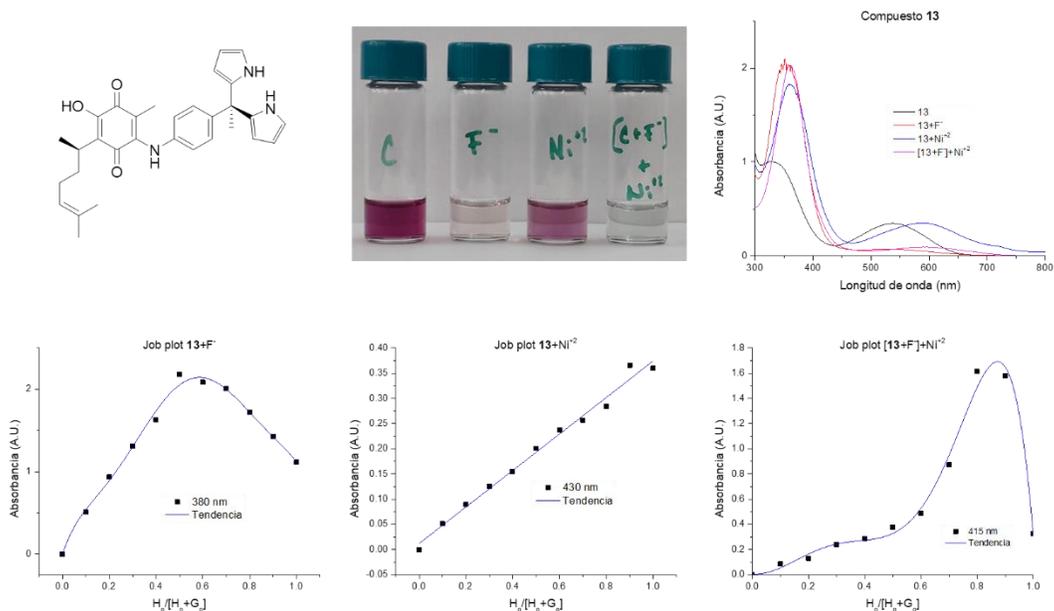


Figura 76. Comparativo de perfiles de absorbancia del compuesto **13** frente a aniones en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5×10^{-4} M).

Al analizar la estequiometría de este sistema, el patrón o tendencia son complicados de definir debido a que la mayor absorbancia observada se encuentra en la proporción 4:1 3+F/Ni+2, (Figura 77) dando lugar a proponer como mecanismo de interacción una reacción de tipo ácido-base en la primer etapa y subsecuentemente, dando lugar a la interacción dipirrometano y fluoruro, al haber suficiente anión en el sistema, para posteriormente promover la interacción del oxianión de **6** con el catión añadido hasta llegar a su proporción estable. (Esquema 12)

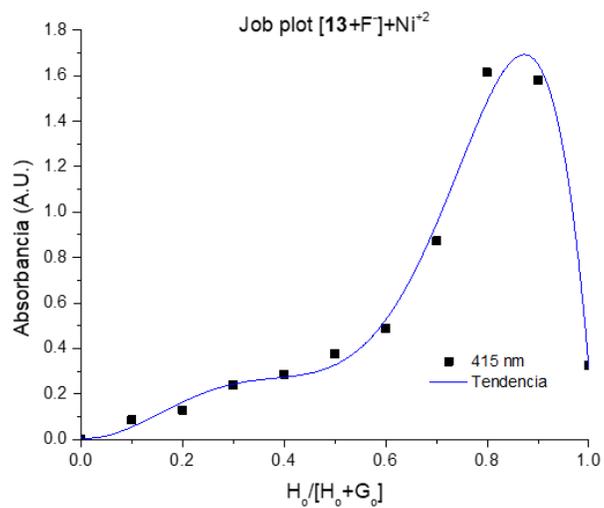
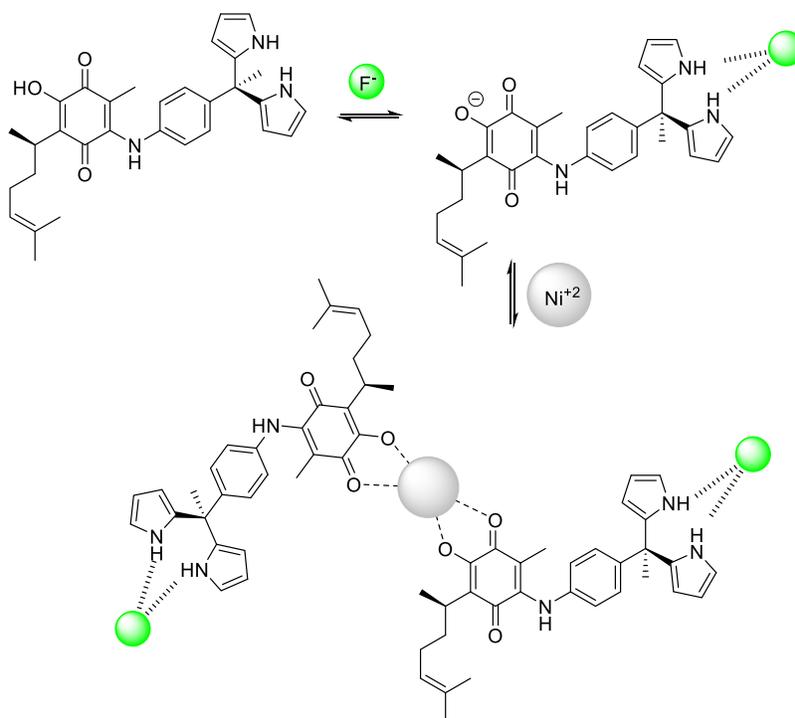


Figura 77. Job plot del sistema [13+F] frente al catión Ni²⁺ en espectroscopia UV/vis (MeCN, 5x10⁻⁴ M).



Considerando este panorama bastante alentador, solo restaba el ensayo de las propiedades supramoleculares del compuesto **14**, que presenta el bloque de calix-[4]-pirrol. Debido a ciertas complicaciones para llevar a cabo la experimentación instrumental durante el periodo de estancia en el laboratorio receptor para realizar esta parte del proyecto (J. Sessler Lab - University of Texas at Austin), se debió limitar el estudio a datos preliminares como cambios de color o formación de precipitado observados a simple vista.

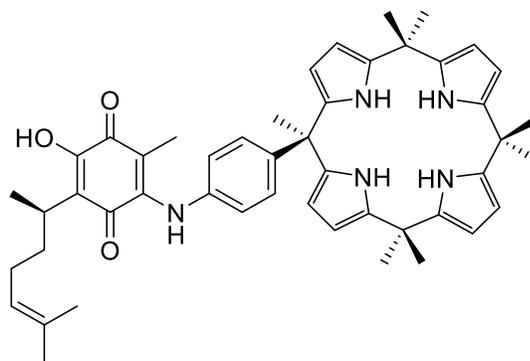


Figura 78. Compuesto **14**.

En el primer ensayo realizado se consideró la interacción del compuesto **14** enfrentando este a la serie de halogenuros de tetrabutilamonio, observándose la tendencia mostrada por **13** y **15** de decoloración frente al anión fluoruro. (Figura 79)



Figura 79. Ensayo preliminar del compuesto **4** frente a sales de TBAX, serie de halogenuros (MeCN, 6×10^{-4} M).

Se estudió a su vez la contribución del contraión presente, observando que aquellas sales de fluoruro que presentan un catión de radio mayor o de mayor capacidad de polarizarse son los que facilitan la interacción, esta tendencia puede verse como $TBA^+ > Cs^+ > K^+ > Tl^+ > Na^+, Li^+, NH_4^+$. (Figura 80)



Figura 80. Ensayo preliminar del compuesto **14** frente a sales de MF. (MeCN, 6×10^{-4} M).

Expandiendo el abanico de aniones ensayados se pudo observar que el compuesto **14** interactúa con los aniones alcalinos. A falta de analizar los perfiles en espectroscopia UV/vis, se sugiere que la tendencia sería la misma que la observada para los compuestos **13** y **15**. (Figura 81)



Figura 81. Ensayo preliminar del compuesto **14** frente a sales de TBAX, CsX y NaCl, serie de halogenuros (MeCN, 6×10^{-4} M).

Al evaluar la capacidad de interacción con los cationes del tipo M^{+1} no es posible observar cambios en la coloración respecto al control. (Figura 82)



Figura 82. Ensayo preliminar del compuesto **14** frente a sales de $M^{+1}ClO_4$, serie de halogenuros (MeCN, 6×10^{-4} M).

Por otra parte, al estudiar la capacidad de interacción entre el compuesto **14** y cationes del tipo M^{+2} se aprecia que todas las sales ensayadas generan un cambio en la coloración respecto al control, los casos más notorios son Ni^{+2} y Co^{+2} , éste último catión tiene una gran capacidad de coordinarse además de cambiar de estado de oxidación fácilmente. Donde podríamos considerar además un posible cambio en el estado de oxidación teniendo en cuenta las esferas de coordinación de estos cationes, el sistema empleado y las propiedades electroquímicas de la hidroxiquinona. (Figura 83)



Figura 83. Ensayo preliminar del compuesto **14** frente a sales de $M^{+1}ClO_4$, serie de halogenuros (MeCN, 6×10^{-4} M).

Conclusiones

La adición del producto natural perezona a distintos bloques sintéticos de propiedades supramoleculares probadas da como resultado una nueva gama de quimiosensores con la capacidad de estabilizar pares salinos, a falta de detallar los experimentos realizados y comprobar las proporciones de las entidades supramoleculares formadas, el punto central de la hipótesis ha sido confirmado, ya que con la adición de la perezona a estas entidades se suma a las propiedades del sistema el factor de colorimetría y la capacidad de interactuar con cationes, lo que no logran ni dipirrometanos ni C4P *per se*.

Sección experimental

Métodos Generales

El material de laboratorio que se empleó para la parte experimental fue lavado, limpiado con acetona y secado en estufa antes de ser usado.

Los reactivos empleados fueron obtenidos de Sigma-Aldrich. La perezona, fue extraída de manera natural y corroborada su estructura previo uso. El pirrol utilizado fue destilado previamente a su uso. Los disolventes empleados fueron de la mayor calidad disponible, y usados sin purificación adicional.

Para la purificación de los compuestos por cromatografía en columna se empleó gel de sílice 70-230 Mesh de la marca Sigma-Aldrich. Así también los monitoreos de las reacciones y fracciones de las columnas de cromatografía se realizaron en cromatografía de capa fina empleando cromatofolios con fase fija de gel F₂₅₄ y como reveladores se emplearon vapores de yodo y lámpara de luz UV ($\lambda = 254\text{nm}$).

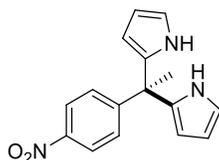
Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se obtuvieron con el equipo Mercury Plus 400. Los espectros de ¹H fueron obtenidos a 400 MHz. Los espectros de ¹³C fueron obtenidos a 100 MHz. El disolvente deuterado empleado para la obtención de espectros por RMN fueron: Acetona-*d*₆, CDCl₃, CD₃CN con tetrametilsilano (TMS) usado como referencia interna. Los espectros UV/vis se midieron con un espectrofotómetro GENESYS 10S utilizando una célula de cuarzo de 1 cm³. El CH₃CN empleado para los experimentos UV/vis era de grado de HPLC, el DMSO empleado es grado ACS. La espectrometría de masas fue obtenida en el Department of Chemistry of the University of Texas at Austin, empleando el equipo Agilent Technologies 6546 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS.

Estudios sobre interacciones supramoleculares.

Método de variaciones continuas para el gráfico de Job: Los experimentos UV/vis se realizaron en DMSO. Se prepararon soluciones de los compuestos **13** y **15** (ligandos) y de TBAF y Ni (ClO₄)₂ (huéspedes) se prepararon a la misma concentración (5x10⁻⁴ M). Se prepararon soluciones de anfitrión/huésped (1 mL) para medir proporciones como 100-0, 90-10, 80-20, 70-30, 60-40, 50- 50, 40-60, 30-70, 20-80, 10-90, y 0-100.

Síntesis

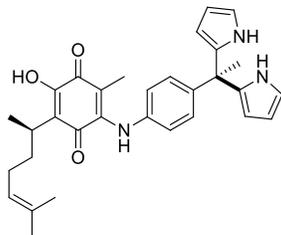
2,2'-(1-(4-Nitrofenil)etan-1,1-diil)bis(1*H*-pirrol) **11**.



En un matraz se disolvieron 0.5 g (3 mmol) del 4-nitroacetofenona en MeCN (2 mL), adicionando 8 equivalentes de pirrol y dejando en agitación a temperatura ambiente por 0.5 h. Al cabo del tiempo mencionado se adicionó 10% mol de ácido *p*-toluensulfónico para continuar la reacción por 48 h. hasta consumo máximo del compuesto carbonílico. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃, se realizó extracción de fase orgánica (3 x 5 mL de DCM), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró la fracción para purificación en columna cromatográfica de gel de sílice. Obteniendo cristales amarillos con un rendimiento de 85% (722 mg).

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 2H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.8 Hz, 2H), 5.94 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).
RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃) δ 154.98, 146.53, 135.68, 128.38, 123.18, 117.70, 108.47, 106.87, 44.98, 28.46.

(*R*)-2-((4-(1,1-Di(1*H*-pirrol-2-il)etil)fenil)amino)-5-hidroxi-3-metil-6-(6-metilhept-5-en-2-il)-1,4-benzoquinona **13**.

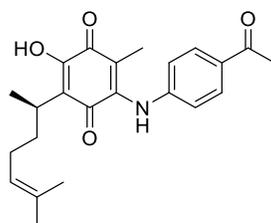


En un matraz se disolvieron 200 mg (0.7 mmol) del compuesto **11** en una mezcla MeOH/CH₃COOH 4:1 (5 mL), adicionando 3.3 equivalentes de polvo de zinc y dejando en agitación a temperatura ambiente por 12 h. hasta consumo máximo del compuesto carbonílico. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃, se realizó extracción de fase orgánica (3 x 5 mL de DCM), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Al observar aparición de un nuevo producto distinto al esperado, se decidió disolver en MeOH (2mL) para ser adicionado en una disolución de perezona **1** (100 mg, 0.4 mmol) y Zn(OAc)₂ (75 mg, 1.5 eq.) para dejar en agitación a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla fue neutralizada en agua acidulada con HCl, extrayendo la fase orgánica (3 x 5 mL de DCM), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para posterior purificación en columna cromatográfica. Obteniendo 103 mg de un semisólido morado correspondiente al 51% de rendimiento del segundo paso de la reacción.

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 4.1, 2.6 Hz, 2H), 6.16 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.8 Hz, 2H), 5.93 (td, <i>J</i> = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 3.13 – 2.94 (m, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.99 – 1.77 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.62 – 1.56 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃) δ 183.56, 181.57, 153.53, 144.60, 142.81, 137.17, 136.96, 131.31, 127.79, 124.50, 123.16, 118.84, 117.15, 108.18, 106.67,

	106.42, 44.37, 34.09, 29.63, 29.30, 28.68, 26.61, 25.66, 18.32, 17.61, 12.11.
LRMS	ESI-MS 498.3
HRMS	FIA-MS 498.2757

(*R*)-2-((4-acetilfenil)amino)-5-hidroxi-3-metil-6-(6-metilhept-5-en-2-il)-1,4-benzoquinona **15**.

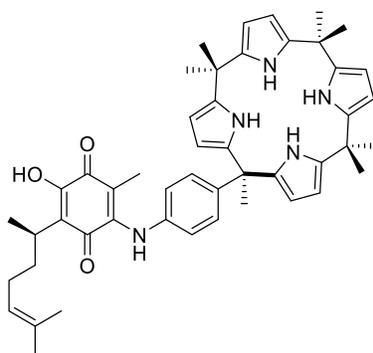


En un matraz se disolvieron 100 mg (0.7 mmol) de 4-aminoacetofenona, perezona **1** (100 mg, 0.4 mmol) y Zn(OAc)₂ (75 mg, 1.5 eq.) para dejar en agitación a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla fue neutralizada en agua acidulada con HCl, extrayendo la fase orgánica (3 x 5 mL de DCM), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para posterior purificación en columna cromatográfica (4:1 Hex/AcOEt). Obteniendo 103 mg de un semisólido morado correspondiente al 51% de rendimiento del segundo paso de la reacción.

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 4.1, 2.6 Hz, 2H), 6.16 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.8 Hz, 2H), 5.93 (td, <i>J</i> = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 3.13 – 2.94 (m, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.99 – 1.77 (m, 3H),

	1.65 (s, 3H), 1.62 – 1.56 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
RMN ^{13}C	(100 MHz, CDCl_3) δ 183.56, 181.57, 153.53, 144.60, 142.81, 137.17, 136.96, 131.31, 127.79, 124.50, 123.16, 118.84, 117.15, 108.18, 106.67, 106.42, 44.37, 34.09, 29.63, 29.30, 28.68, 26.61, 25.66, 18.32, 17.61, 12.11.
LRMS	ESI-MS 382.2
HRMS	FIA-MS 382.2020

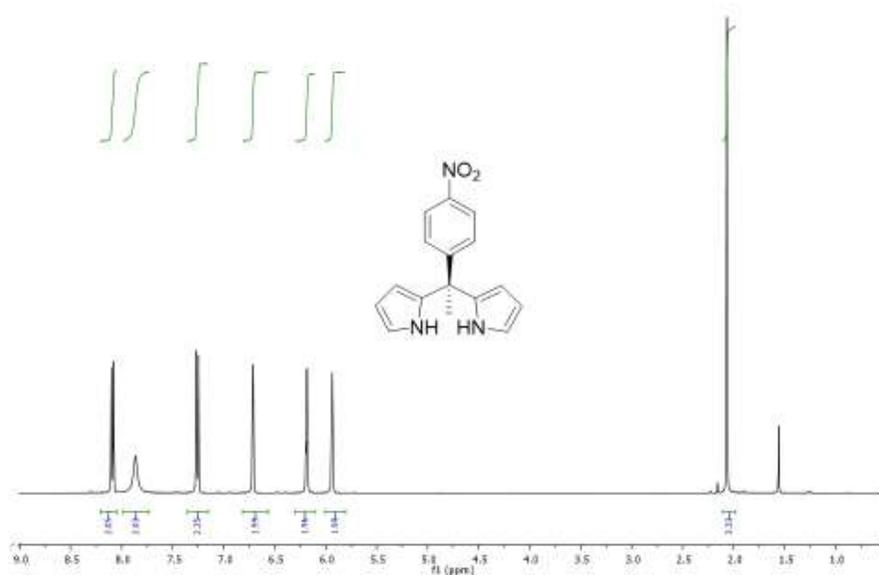
Compuesto 14



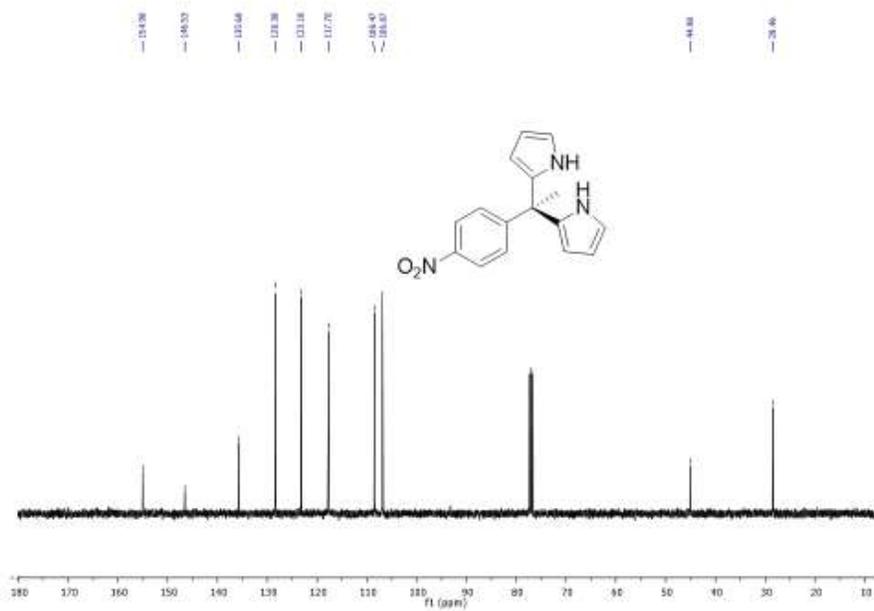
En un matraz se disolvieron 200 mg (0.7 mmol) del compuesto **13** en y 0.5 mL de acetona en 10 mL de DCM a 0° C. Después de 20 min en agitación se agregaron 25 mg de *p*-TsOH. La reacción se dejó atemperar y en agitación durante 16h, hasta consumo máximo de producto según monitoreos por CCF. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 , se realizó extracción de fase orgánica (3 x 5 mL de DCM), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para posterior purificación en columna cromatográfica (95:5 Hex/AcOEt). Obteniendo 44.5 mg de un sólido violeta (15% de rendimiento).

Datos espectroscópicos	
RMN ¹ H	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (dd, <i>J</i> = 4.1, 2.6 Hz, 2H), 6.16 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.8 Hz, 2H), 5.93 (td, <i>J</i> = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 3.13 – 2.94 (m, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 1.99 – 1.77 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.62 – 1.56 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
RMN ¹³ C	(100 MHz, CDCl ₃) δ 183.56, 181.57, 153.53, 144.60, 142.81, 137.17, 136.96, 131.31, 127.79, 124.50, 123.16, 118.84, 117.15, 108.18, 106.67, 106.42, 44.37, 34.09, 29.63, 29.30, 28.68, 26.61, 25.66, 18.32, 17.61, 12.11.
LRMS	ESI-MS 752.5
HRMS	FIA-MS 752.4532

Espectros

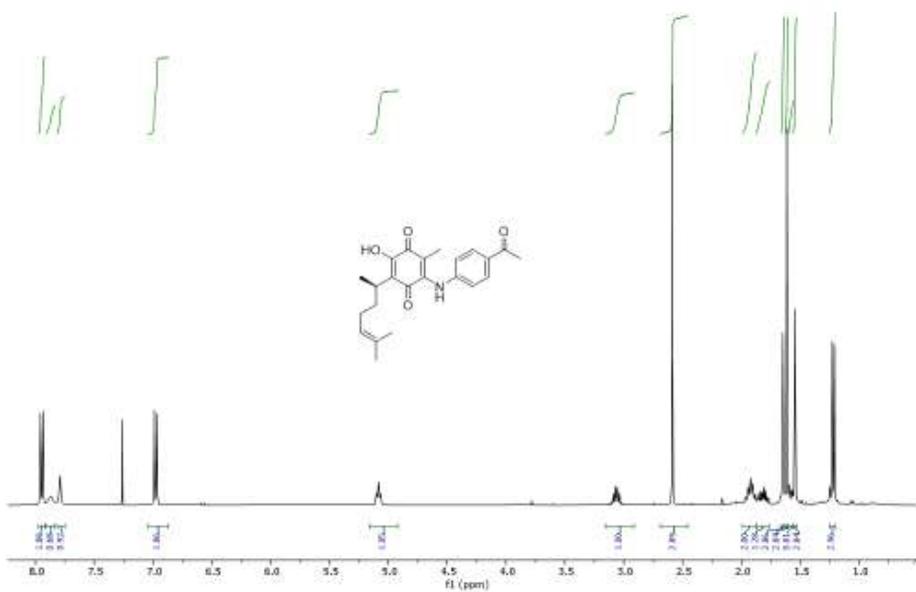


Espectro 23. RMN ^1H Compuesto **11** (400 MHz, CDCl_3)



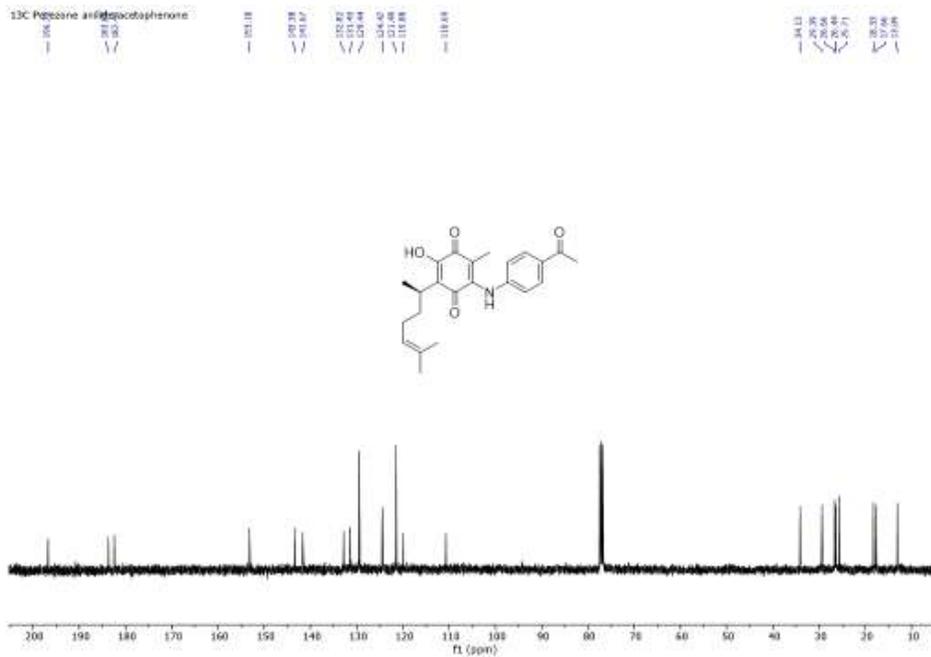
Espectro 24. RMN ^{13}C Compuesto **11** (400 MHz, CDCl_3)

¹H Pectozine anilide-acetophenone

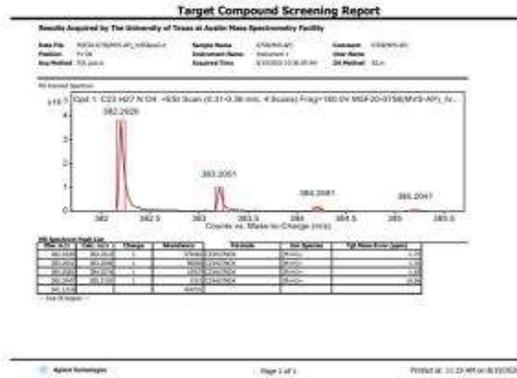
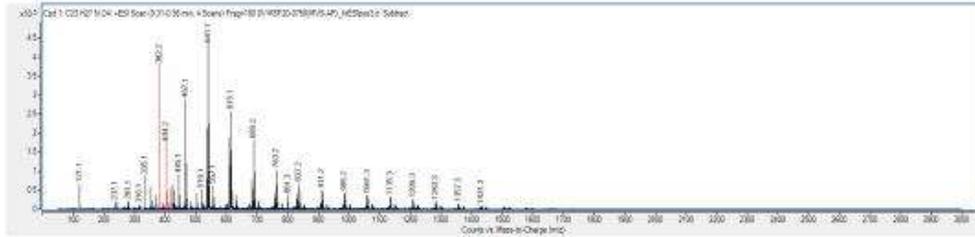


*Espectro 25. RMN ¹H Compuesto **15** (400 MHz, CDCl₃)*

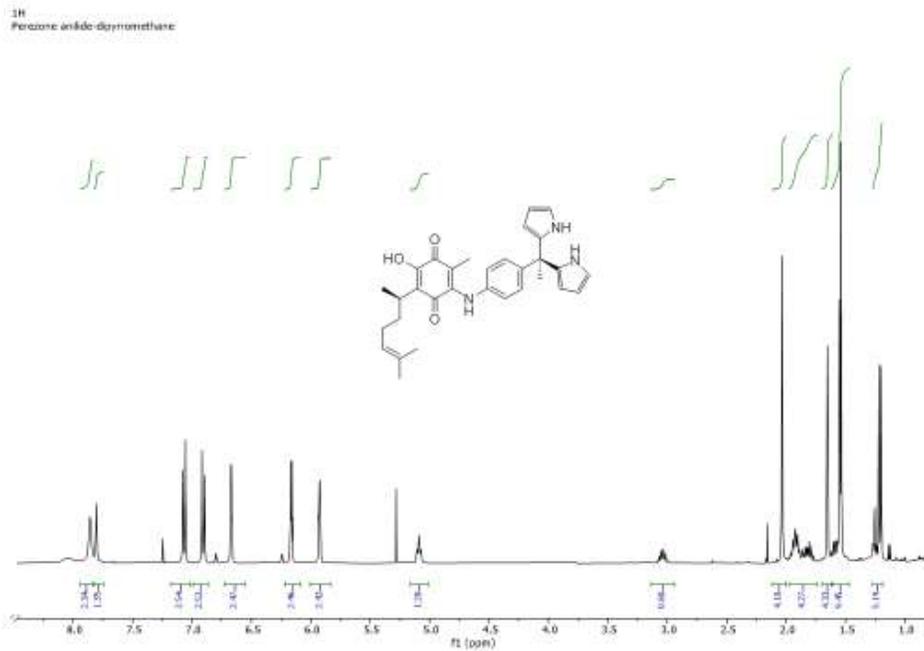
¹³C Pectozine anilide-acetophenone



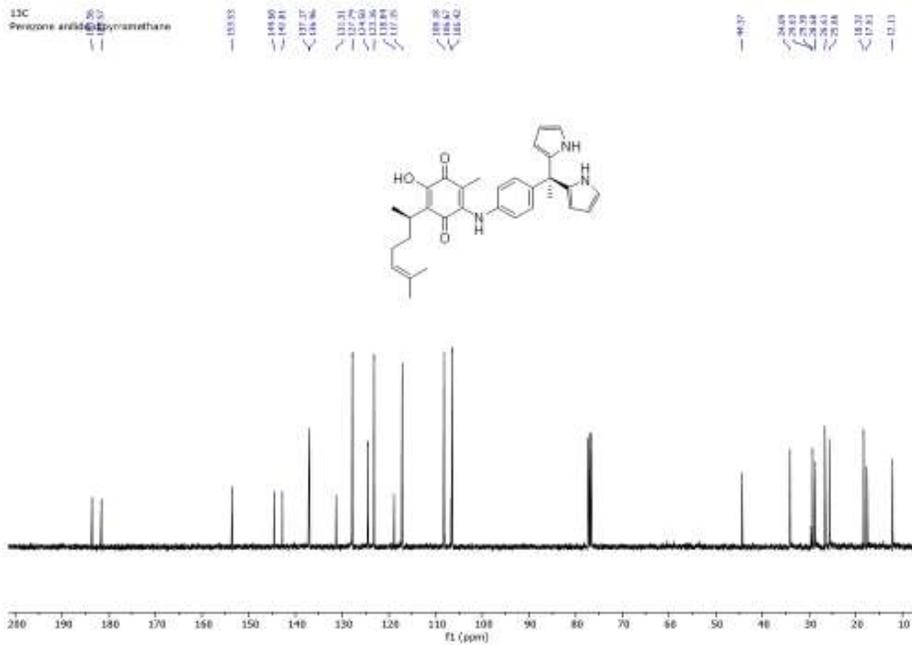
*Espectro 26. RMN ¹³C Compuesto **15** (100 MHz, CDCl₃)*



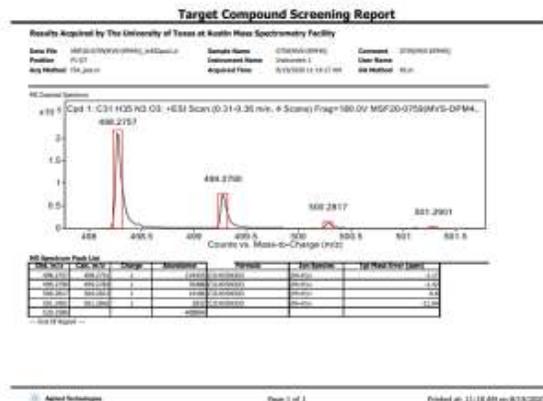
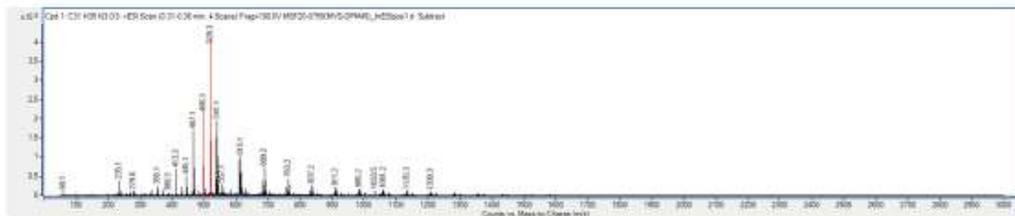
Spectro 27. LRMS y HRMS Compuesto 15.



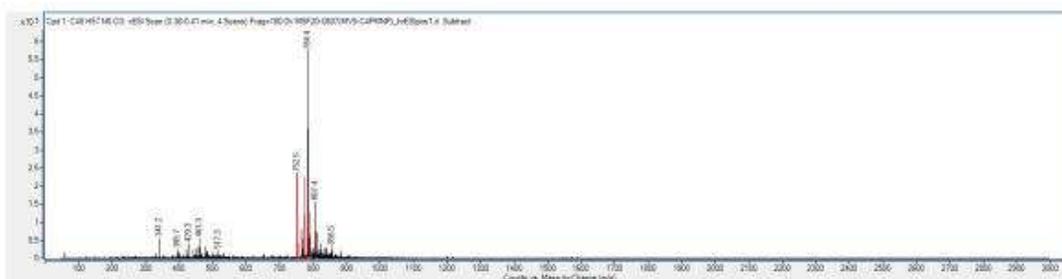
Spectro 28. RMN ¹H Compuesto 13 (400 MHz, CDCl₃)



Spectro 29. RMN ¹³C Compuesto 13 (100 MHz, CDCl₃)



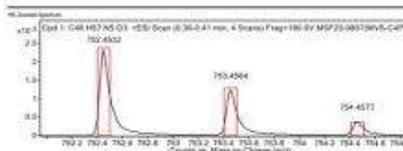
Spectro 30. LRMS y HRMS Compuesto 13.



Target Compound Screening Report

Results Provided by The University of Texas at Austin Mass Spectrometry Facility

Sample Name	MS195-0001	Compound	MS195-0001
Reference	MS195-0001	Reference Name	MS195-0001
File Name	MS195-0001	Acquired Time	MS195-0001



Retention Time (min)	Mass (m/z)	Abundance	Reference	Reference Name	Reference Mass (m/z)
752.4532	752.4532	2.5	MS195-0001	MS195-0001	752.4532
755.4504	755.4504	1.5	MS195-0001	MS195-0001	755.4504
754.4573	754.4573	0.5	MS195-0001	MS195-0001	754.4573

Espectro 33. LRMS y HRMS Compuesto 14.

Conclusiones Generales

Los productos naturales ofrecen una pléyade de propiedades estructurales, ya sea por la conectividad de sus grupos funcionales, por la ubicación de estos o la capacidad de interactuar en conjunto. Considerando lo anterior, aún no se ha explotado la superficie de lo que éstos pueden aportar a partir de sus derivados sintéticos, prueba de esto ha sido que partiendo de la derivatización de un solo producto natural como lo es la perezona **1**, se ha podido diversificar la biblioteca de quimiosensores con preferencia hacia el anión fluoruro y aportando propiedades ditópicas a estructuras que ya contaban con capacidad de reconocedores aniónicos como son el pirrol y sus derivados, toda vez que se pudo demostrar que algunos de ellos tienden a interactuar con cationes del tipo M^{+2} . Si bien, estos ensayos aún pueden refinarse, dictan una pauta hacia la obtención de sensores colorimétricos que contengan en su esqueleto productos naturales con poca modificación química.

Molecular Docking in Halogen Bonding

Abel Suárez-Castro, Mario Valle-Sánchez,
Carlos Jesús Cortés-García and Luis Chacón-García

Additional information is available at the end of the chapter

<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.72994>

Abstract

Molecular modeling applies several computational chemistry tools as molecular docking; this latter has been useful in medicinal chemistry for prediction of interactions between small ligands and biological targets measuring angles, enthalpy and other physical-chemical properties involved in the supramolecular entities. In this chapter, we present molecular docking advances with a perspective to the improvement of parameterization including halogen bonding interactions (XB) and the modification of scoring functions based on halogen sigma-hole polarization. At the same time, we have included the current computational methods to study halogen bonding that increased the accuracy of predicted entities. Finally, we present examples of the main force fields including electronic distribution and modifications for halogen atoms.

Keywords: molecular docking, scoring functions, force fields, halogen bonding, molecular modeling, σ -hole

1. Introduction

Molecular docking is a powerful computational method to predict the pose and intermolecular interactions between a small ligand and a specific receptor (in most of the cases), using algorithms and scoring functions to obtain numerical scores or thermodynamic properties from the most favorable molecular interactions through predicted supramolecular entities. The molecular docking is a useful tool for the medicinal chemist who wants to know with certain accuracy the outcomes for each project; it involves a low computational cost in the quest of utility for predicted compounds in several ligands, i.e., virtual screening. The accuracy of the molecular docking predictions came up from the algorithm and the scoring function that needs to be adequate for each objective. In recent years, it has been a goal to improve the

Cooperative Recognition of Ni²⁺ Triggered by Fluoride Ions in Naturally Occurring α -Hydroxyquinone Derivatives

Mario Valle-Sánchez, Claudia A. Contreras-Celedón, Adrián Ochoa-Terán, and Luis Chacón-García*

Cite This: ACS Omega 2021, 6, 16419–16427

Read Online

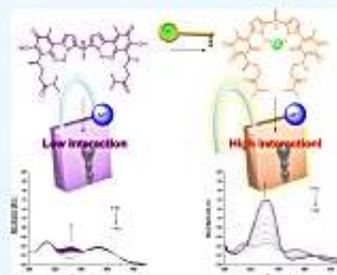
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: Perezone is a naturally occurring hydroxyquinone that has been deeply studied from different chemical aspects, such as therapeutics, electrochemistry, physical–chemical properties, or synthetic approaches that turn it an attractive template for new semisynthetic derivatives with a wide range of purposes. Herein, we describe a facile synthetic pathway to obtain new perezone derivatives by the addition of a pyrrole moiety that can be used for ion recognition. Compounds 2–4 showed the capability to interact with several anions and M²⁺ cations as separate events that result in colorimetric changes. Moreover, the compounds can behave as heteroditopic receptors. Besides, a previous interaction between fluoride ions and perezone derivatives triggered a successful recognition of M²⁺ ions, remarking Ni²⁺ as the most interesting phenomenon. These results project the compounds as potential colorimetric receptors for nickel ions in complex solutions.



INTRODUCTION

Chemical entities with supramolecular activity, such as molecular receptors, provide the building blocks for biological markers, molecular machines and smart polymers, among others. Recognition of chemical species is a fast-developing area in supramolecular chemistry due to its implications in pollution, materials, foods, drugs, and animal physiology.^{1–4} In this sense, molecular recognition of biologically important anions is currently an expanding area in the field of supramolecular chemistry that has the continuous urgency for developing anion sensors for complex media such as blood, serum, drinking water, and other biological systems.^{5–7}

Certain metallic species are in the spotlight of biological, chemical, and interdisciplinary studies by playing a pivotal role in many intra- and extracellular functions. However, these can only be monitored *in vitro* by using potentiometric single-ion selective sensors.

Even though most of the chemical sensing for cation recognition is focused on determining the biological activities of ions such as calcium (Ca), magnesium (Mg), iron (Fe), or copper (Cu), noxious effects of some metal cations remain in the shadow due to their apparent innocuousness, that is, in the cases of cobalt (Co), nickel (Ni), and chromium (Cr) that are used in prosthesis manufacturing because of their high mechanical stability and good biological compatibility, their corrosion products have been shown to provoke adverse biological responses. Highlighting nickel and nickel derivatives, it is also known that chronic exposure to these compounds can cause allergies, inflammatory processes, and prevalence of lung carcinoma; the general population consumes most of the nickel through food; the average daily intake of nickel from food in

the United States is estimated to be 150–168 μg . A typical daily intake from drinking water is about 2 μg and from air is 0.1–1 μg . The general population is also exposed to nickel in nickel alloys and nickel-plated materials, such as coins, steel, and jewelry, and residual nickel may be found in soaps, fats, and oils.^{8–10}

Although sensing cationic ions has received more attention in supramolecular chemistry, recognition of anionic species has been emerging in the last 3 decades.¹¹

Anions are essential to maintain the adequate functions of both biological and industrial processes and are often found as harmful pollutants.¹² For instance, perchlorate ions are highly water-soluble environmental contaminants, so they can readily move to aqueous media, resulting in the contamination of groundwater and could also disrupt normal thyroid functions competing with iodide.¹³ It is also well known that chronic exposure to aqueous fluoride in concentrations above 1 ppm causes various diseases in organisms, such as dental and skeletal fluorosis, increased susceptibility to kidney disease, and cancer, as well as involvement in a delay of neurological development and reduced IQ in school-age children.^{14,15} Elusive anions such as fluoride can be recognized and captured by hydrogen bonding with protonated nitrogen groups.¹⁶ A class of ion receptors that always attract a great deal of interest

Received: March 16, 2021

Accepted: June 8, 2021

Published: June 17, 2021



Referencias.

- (1) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. General Concepts. In *Molecular Devices and Machines. Concepts and Perspectives for the Nanoworld.*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008; pp 3–16.
- (2) Guo, C.; Sedgwick, A. C.; Hirao, T.; Sessler, J. L. Supramolecular Fluorescent Sensors: An Historical Overview and Update. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *427*, 213560. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213560>.
- (3) Piriya V.S, A.; Joseph, P.; Daniel S.C.G., K.; Lakshmanan, S.; Kinoshita, T.; Muthusamy, S. Colorimetric Sensors for Rapid Detection of Various Analytes. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *78*, 1231–1245. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.018>.
- (4) Wolfbeis, O. S. Chemical Sensing Using Indicator Dyes. *Opt. Fiber Sensors* **1997**, *IV*, 53–107.
- (5) Cavalcanti, R. N.; Forster-Carneiro, T.; Gomes, M. T. M. S.; Rostagno, M. A.; Prado, J. M.; Meireles, M. A. A. CHAPTER 1 Uses and Applications of Extracts from Natural Sources. In *Natural Product Extraction: Principles and Applications*; The Royal Society of Chemistry, 2013; pp 1–57. <https://doi.org/10.1039/9781849737579-00001>.
- (6) Ji, X.; Wu, R. T.; Long, L.; Guo, C.; Khashab, N. M.; Huang, F.; Sessler, J. L. Physical Removal of Anions from Aqueous Media by Means of a Macrocyclic-Containing Polymeric Network. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (8), 2777–2780. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b13656>.
- (7) Pearce, E. N.; Braverman, L. E. Environmental Pollutants and the Thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *23* (6), 801–813. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.003>.
- (8) Taylor, J. M.; Dwyer, P. J.; Reid, J. W.; Gelfand, B. S.; Lim, D. Woon; Donoshita, M.; Veinberg, S. L.; Kitagawa, H.; Vukotic, V. N.; Shimizu, G. K. H. Holding Open Micropores with Water: Hydrogen-Bonded Networks Supported by Hexaaquachromium(III) Cations. *Chem* **2018**, *4* (4), 868–878. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.02.004>.
- (9) Nicolaou, K. C. Organic Synthesis: The Art and Science of Replicating the Molecules of Living Nature and Creating Others like Them in the Laboratory. *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **2014**, *470* (2163). <https://doi.org/10.1098/rspa.2013.0690>.
- (10) Croteau, R.; Ketchum, R. E. B.; Long, R. M.; Kaspera, R.; Wildung, M. R. Taxol Biosynthesis and Molecular Genetics. *Phytochem. Rev.* **2006**, *5* (1), 75–97. <https://doi.org/10.1007/s11101-005-3748-2>.

- (11) Majhi, S.; Das, D. Chemical Derivatization of Natural Products: Semisynthesis and Pharmacological Aspects- A Decade Update. *Tetrahedron* **2021**, *78*, 131801. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131801>.
- (12) Sun, A. W.; Lackner, S.; Stoltz, B. M. Modularity: Adding New Dimensions to Total Synthesis. *Trends Chem.* **2019**, *1* (7), 630–643. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.05.008>.
- (13) M. Lourenco, A.; M. Ferreira, L.; S. Branco, P. Molecules of Natural Origin, Semi-Synthesis and Synthesis with Anti-Inflammatory and Anticancer Utilities. *Curr. Pharm. Des.* **2012**, *18* (26), 3979–4046. <https://doi.org/10.2174/138161212802083644>.
- (14) Oliverio, M.; Nardi, M.; Di Gioia, M. L.; Costanzo, P.; Bonacci, S.; Mancuso, S.; Procopio, A. Semi-Synthesis as a Tool for Broadening the Health Applications of Bioactive Olive Secoiridoids: A Critical Review. *Nat. Prod. Rep.* **2021**. <https://doi.org/10.1039/d0np00084a>.
- (15) Wang, H. S.; Li, H. J.; Nan, X.; Luo, Y. Y.; Wu, Y. C. Enantiospecific Semisynthesis of Puupehediene-Type Marine Natural Products. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (23), 12914–12919. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02413>.
- (16) Fan, J.; Ye, Y.; Chu, G.; Zhang, Z.; Fu, Y.; Li, Y. M.; Shi, J. Semisynthesis of Ubiquitin and SUMO-Rhodamine 110-Glycine through Aminolysis of Boc-Protected Thioester Counterparts. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (22), 14861–14867. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01529>.
- (17) Hindi, S. S. Z. Molecular Machines: I. An Overview of Biological and Synthetic Angstromic Devices. *Nanosci. Nanotechnol. Res. Vol. 4, 2017, Pages 98-105* **2017**, *4* (3), 98–105. <https://doi.org/10.12691/NNR-4-3-3>.
- (18) Stoddart, J. F. Molecular Machines. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (6), 410–411. <https://doi.org/10.1021/ar010084w>.
- (19) Stadler, A. M.; Lehn, J. M. P. Coupled Nanomechanical Motions: Metal-Ion-Effected, Ph-Modulated, Simultaneous Extension/Contraction Motions of Double-Domain Helical/Linear Molecular Strands. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (9), 3400–3409. <https://doi.org/10.1021/ja408752m>.
- (20) Qu, D. H.; Wang, Q. C.; Zhang, Q. W.; Ma, X.; Tian, H. Photoresponsive Host-Guest Functional Systems. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7543–7588. <https://doi.org/10.1021/cr5006342>.
- (21) Yang, Y. W.; Sun, Y. L.; Song, N. Switchable Host-Guest Systems on Surfaces. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (7), 1950–1960. <https://doi.org/10.1021/ar500022f>.
- (22) Browne, W. R.; Feringa, B. L. Making Molecular Machines Work. *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1* (1), 25–35. <https://doi.org/10.1038/nnano.2006.45>.
- (23) Abendroth, J. M.; Bushuyev, O. S.; Weiss, P. S.; Barrett, C. J. Controlling Motion

- at the Nanoscale: Rise of the Molecular Machines. *ACS Nano* **2015**, 9 (8), 7746–7768. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03367>.
- (24) Bruns, C. J.; Stoddart, J. F. Rotaxane-Based Molecular Muscles. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47 (7), 2186–2199. <https://doi.org/10.1021/ar500138u>.
- (25) Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Nussbaumer, A. L. Artificial Molecular Machines. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (18), 10081–10206. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00146>.
- (26) Hulanicki, A. Commission on General Aspects of Analytical Chemistry Chemical Sensors. *Int. Union Pure Appl. Chem.* **1991**, 63 (9), 1247–1250. <https://doi.org/10.1351/pac199163091247>.
- (27) Son, E. J.; Kim, J. H.; Kim, K.; Park, C. B. Quinone and Its Derivatives for Energy Harvesting and Storage Materials. *J. Mater. Chem. A* **2016**, 4 (29), 11179–11202. <https://doi.org/10.1039/c6ta03123d>.
- (28) Daly, B.; Ling, J.; de Silva, A. P. What Has Supramolecular Done for Us? *Supramol. Chem.* **2016**, 28 (3–4), 201–203. <https://doi.org/10.1080/10610278.2015.1049064>.
- (29) Lehn, J. Supramolecular Chemistry-Scope and Perspectives Molecules, Supramolecules and Molecular Devices. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27 (1), 89–112. <https://doi.org/10.1002/anie.198800891>.
- (30) Jonathan W. Steed, David R. Turner, K. W. Introduction. In *Core Concepts in Supramolecular Chemistry*; 2007; pp 1–39.
- (31) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Chapter 4 - Molecular Recognition and Supramolecular Chemistry*, 2nd Ed.; University Science: Sausalito, CA, 2006.
- (32) Abraham, I.; Joshi, R.; Pardasani, P.; Pardasani, R. T. Recent Advances in 1,4-Benzoquinone Chemistry. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22 (3), 385–421. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532011000300002>.
- (33) Guin, P. S.; Das, S.; Mandal, P. C. Electrochemical Reduction of Quinones in Different Media: A Review. *Int. J. Electrochem.* **2011**, 2011, 1–22. <https://doi.org/10.4061/2011/816202>.
- (34) Thomson, R. H. Chapter 3 - Benzoquinones. In *Naturally Occurring Quinones*; Academic Press Inc.: New York, 1971; pp 125–130.
- (35) Burgueño-Tapia, E.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Joseph-Nathan, P. Conformational Analysis of Perezone and Dihydroperezone Using Vibrational Circular Dichroism. *Phytochemistry* **2012**, 74, 190–195. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.10.005>.
- (36) Ylijoki, K. E. O.; Stryker, J. M. [5 + 2] Cycloaddition Reactions in Organic and Natural Product Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (3), 2244–2266.

<https://doi.org/10.1021/cr300087g>.

- (37) Lozada, M.; Soria-Arteche, O.; Ramirez, M.; Nieto-Camacho, A.; Enriquez, R. G.; Izquierdo, T.; Jiménez-Corona, A. Synthesis, Cytotoxic and Antioxidant Evaluations of Amino Derivatives from Perezone. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (17), 5077–5084. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.07.027>.
- (38) Geng, L.; Yang, X.-F.; Zhong, Y.; Li, Z.; Li, H. “Quinone–Phenol” Transduction Activated Excited-State Intramolecular Proton Transfer: A New Strategy toward Ratiometric Fluorescent Probe for Sulfite in Living Cells. *Dye. Pigment.* **2015**, *120*, 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.04.016>.
- (39) Tapia-Juárez, M.; González-Campos, J. B.; Contreras-Celedón, C. A.; Corona, D.; Cuevas-Yañez, E.; Chacón-García, L. A New Type of Anion Receptor: Pyrrolyl Quinones. *RSC Adv.* **2014**, *4* (11), 5660. <https://doi.org/10.1039/c3ra46594b>.
- (40) Chacón-García, L.; Valle-Sánchez, M.; Contreras-Celedón, C. A. A Novel Semisynthetic Anion Receptor: Synthesis and Ion Recognition of (1-H-Pyrrol-2-Yl)-4-Oxo-Perezone. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 632–636. <https://doi.org/10.2174/15701786113109990035>.
- (41) Smith, B. D. Smart Molecules for Imaging, Sensing and Health (SMITH). *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2540–2548. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.274>.
- (42) Kohnke, F. H. Calixpyrroles: From Anion Ligands to Potential Anticancer Drugs. *European J. Org. Chem.* **2020**. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000208>.
- (43) You, L.; Zha, D.; Anslyn, E. V. Recent Advances in Supramolecular Analytical Chemistry Using Optical Sensing. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 7840–7892. <https://doi.org/10.1021/cr5005524>.
- (44) Busschaert, N.; Caltagirone, C.; Van Rossom, W.; Gale, P. A. Applications of Supramolecular Anion Recognition. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (15), 8038–8155. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00099>.
- (45) Gale, P. A.; Caltagirone, C. Fluorescent and Colorimetric Sensors for Anionic Species. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, No. May. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.05.003>.
- (46) Park, S.-H.; Park, S.-H.; Howe, E. N. W.; Hyun, J. Y.; Chen, L.-J.; Hwang, I.; Vargas-Zuñiga, G.; Busschaert, N.; Gale, P. A.; Sessler, J. L.; Shin, I. Determinants of Ion-Transporter Cancer Cell Death. *Chem* **2019**, *5* (8), 2079–2098. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2019.05.001>.
- (47) Jomova, K.; Valko, M. Advances in Metal-Induced Oxidative Stress and Human Disease. *Toxicology* **2011**, *283* (2), 65–87. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>.
- (48) *NTP (National Toxicology Program). Report on Carcinogens, Fourteenth Edition.; Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public*

Health Service.; 2016.

- (49) Moustakas, M. The Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry and Medicine. *Materials* . 2021. <https://doi.org/10.3390/ma14030549>.
- (50) McConnell, A. J.; Beer, P. D. Heteroditopic Receptors for Ion-Pair Recognition. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5052–5061. <https://doi.org/10.1002/anie.201107244>.
- (51) Kim, S. K.; Sessler, J. L. Calix[4]Pyrrole-Based Ion Pair Receptors. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (8), 2525–2536. <https://doi.org/10.1021/ar500157a>.
- (52) Grandjean, P.; Landrigan, P. J. Neurobehavioural Effects of Developmental Toxicity. *Lancet Neurol.* **2014**, *13* (3), 330–338. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3).
- (53) Liu, W.; Oliver, A. G.; Smith, B. D. Stabilization and Extraction of Fluoride Anion Using a Tetralactam Receptor. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (7), 4050–4057. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00042>.
- (54) Zhou, Y.; Zhang, J. F.; Yoon, J. Fluorescence and Colorimetric Chemosensors for Fluoride-Ion Detection. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (10), 5511–5571. <https://doi.org/10.1021/cr400352m>.
- (55) Smith, B. D. Ion-Pair Recognition by Ditopic Macrocyclic Receptors. *Macrocycl. Chem. Curr. Trends Futur. Perspect.* **2005**, 137–151. https://doi.org/10.1007/1-4020-3687-6_9.
- (56) Casnati, A.; Massera, C.; Pelizzi, N.; Stibor, I.; Pinkassik, E.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. A Novel Self-Assembled Supramolecular Architecture Involving Cation, Anion and a Calix[4]Arene Heteroditopic Receptor. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (41), 7311–7314. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01748-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01748-3).
- (57) Peng, S.; He, Q.; Vargas-Zúñiga, G. I.; Qin, L.; Hwang, I.; Kim, S. K.; Heo, N. J.; Lee, C. H.; Dutta, R.; Sessler, J. L. Strapped Calix[4]Pyrroles: From Syntheses to Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49* (3), 865–907. <https://doi.org/10.1039/c9cs00528e>.
- (58) Lin, Z.-H.; Ou, S.-J.; Duan, C.-Y.; Zhang, B.-G.; Bai, Z.-P. Naked-Eye Detection of Fluoride Ion in Water: A Remarkably Selective Easy-to-Prepare Test Paper. *Chem. Commun. (Camb).* **2006**, *2* (6), 624–626. <https://doi.org/10.1039/b514337c>.
- (59) Vargas-Zúñiga, G. I.; Sessler, J. L. Pyrrole N–H Anion Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *345*, 281–296. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.04.004>.
- (60) Lankshear, M. D.; Cowley, A. R.; Beer, P. D. Cooperative AND Receptor for Ion-Pairs. *Chem. Commun.* **2006**, *117* (6), 612–614. <https://doi.org/10.1039/b515634c>.
- (61) Hong, C. M.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N.; Toste, F. D. Self-Assembled

Tetrahedral Hosts as Supramolecular Catalysts. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (10), 2447–2455. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00328>.

- (62) Picci, G.; Bazzicalupi, C.; Coles, S. J.; Gratteri, P.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Montis, R.; Murgia, S.; Nocentini, A.; Orton, J. B.; Caltagirone, C. Halogenated Isophthalamides and Dipicolineamides: The Role of the Halogen Substituents in the Anion Binding Properties. *Dalt. Trans.* **2020**. <https://doi.org/10.1039/D0DT01492C>.
- (63) Howe, E. N. W.; Bhadbhade, M.; Thordarson, P. Cooperativity and Complexity in the Binding of Anions and Cations to a Tetratopic Ion-Pair Host. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (20), 7505–7516. <https://doi.org/10.1021/ja503383e>.
- (64) Balraj, C.; Satheshkumar, A.; Ganesh, K.; Elango, K. P. Charge Transfer Complexes of Quinones in Aqueous Medium: Spectroscopic and Theoretical Studies on Interaction of Cimetidine with Novel Substituted 1,4-Benzoquinones and Its Application in Colorimetric Sensing of Anions. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2013**, *114*, 256–266. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.05.031>.
- (65) Liu, K.; He, L.; He, X.; Guo, Y.; Shao, S.; Jiang, S. Calix[4]Pyrrole-TCBQ Assembly: A Signal Magnifier of TCBQ for Colorimetric Determining Amino Acids and Amines. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (24), 4275–4279. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.04.042>.
- (66) Gallardo-Alfonzo, S.; Cortés-García, C. J.; Mejía-Farfán, I.; López, Y.; Mojica, M.; Contreras-Celedón, C.; Chacón-García, L. A Two-Step Synthesis of a Novel 7,8-Dihydro-5,8-Ethanoindolizine-6,9(5H)-Dione. *Synlett* **2021**, *32* (02), 185–191.
- (67) Mejía-Farfán, I.; Solís-Hernández, M.; Navarro-Santos, P.; Contreras-Celedón, C. A.; Cortés-García, C. J.; Chacón-García, L. Oxidative Amidation of Benzaldehyde Using a Quinone/DMSO System as the Oxidizing Agent. *RSC Adv.* **2019**, *9* (32), 18265–18270. <https://doi.org/10.1039/c9ra02893e>.
- (68) Burgueño-Tapia, E.; González-Coloma, A.; Castillo, L.; Joseph-Nathan, P. Antifeedant and Phytotoxic Activity of Hydroxyperezone and Related Molecules. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. C J. Biosci.* **2008**, *63* (3–4), 221–225.
- (69) De La Peña, a; Izaguirre, R.; Baños, G.; Viveros, M.; Enriquez, R. G.; Fernandez, J. M. Effect of Perezone, Aminoperezone and Their Corresponding Isomers Isoperezone and Isoaminoperezone upon in Vitro Platelet Aggregation. *Phytomedicine* **2001**, *8* (6), 465–468. [https://doi.org/10.1078/S0944-7113\(04\)70066-5](https://doi.org/10.1078/S0944-7113(04)70066-5).
- (70) Sánchez-Torres, L. E.; Torres-Martínez, J. A.; Godínez-Victoria, M.; Omar, J. M.; Velasco-Bejarano, B. Perezone and Its Isomer Isoperezone Induce Caspase-Dependent and Caspase-Independent Cell Death. *Phytomedicine* **2010**, *17* (8–9), 614–620. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.12.011>.
- (71) Littler, B. J.; Miller, M. A.; Hung, C. H.; Wagner, R. W.; O'Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. Refined Synthesis of 5-Substituted Dipyrromethanes. *J. Org. Chem.*

- 1999**, 64 (4), 1391–1396. <https://doi.org/10.1021/jo982015+>.
- (72) Beer, P. D.; Gale, P. a. Anion Recognition and Sensing: The State of the Art and Future Perspectives. **2001**. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010202\)40:3<486::AID-ANIE486>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010202)40:3<486::AID-ANIE486>3.0.CO;2-P).
- (73) Kataev, E. a.; Müller, C. Recent Advances in Molecular Recognition in Water: Artificial Receptors and Supramolecular Catalysis. *Tetrahedron* **2014**, 70 (2), 137–167. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.11.010>.
- (74) Wang, Q.; Xie, Y.; Ding, Y.; Li, X.; Zhu, W. Colorimetric Fluoride Sensors Based on Deprotonation of Pyrrole–Hemiquinone Compounds. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (21), 3669. <https://doi.org/10.1039/c001509a>.
- (75) Geretto, M.; Ponassi, M.; Casale, M.; Pulliero, A.; Cafeo, G.; Malagrecia, F.; Profumo, A.; Balza, E.; Bersimbaev, R.; Kohnke, F. H.; Rosano, C.; Izzotti, A. A Novel Calix[4]Pyrrole Derivative as a Potential Anticancer Agent That Forms Genotoxic Adducts with DNA. *Sci. Rep.* **2018**, 8 (1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29314-9>.
- (76) Umasekhar, B.; Ganapathi, E.; Chatterjee, T.; Ravikanth, M. Synthesis, Structure, and Spectral, Electrochemical and Fluoride Sensing Properties of Meso-Pyrrolyl Boron Dipyromethene. *Dalt. Trans.* **2015**, 44 (37), 16516–16527. <https://doi.org/10.1039/c5dt02634b>.
- (77) Prakash, K.; Sankar, M. Borylated Porphyrin and Its Metal Complexes: Synthesis, Electrochemistry and Deprotection–Protection Strategy for Anion Sensing. *Sensors Actuators, B Chem.* **2017**, 240, 709–717. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.09.016>.
- (78) Mure, M.; Klinman, J. P. Model Studies of Topaquinone-Dependent Amine Oxidases. 1. Oxidation of Benzylamine by Topaquinone Analogs. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (34), 8698–8706. <https://doi.org/10.1021/ja00139a002>.
- (79) Escobedo-González, R.; Vargas-Requena, C. L.; Moyers-Montoya, E.; Aceves-Hernández, J. M.; Nicolás-Vázquez, M. I.; Miranda-Ruvalcaba, R. In Silico Study of the Pharmacologic Properties and Cytotoxicity Pathways in Cancer Cells of Various Indolylquinone Analogues of Perezone. *Molecules* **2017**, 22 (7). <https://doi.org/10.3390/molecules22071060>.
- (80) Gómez-Serrano, G.; Cristiani-Urbina, E.; Villegas-Garrido, T. L. Time-Dependent Perezone Production in Different Culture Systems of *Acourtia Cordata*. *Cent. Eur. J. Biol.* **2012**, 7 (3), 507–518. <https://doi.org/10.2478/s11535-012-0035-2>.
- (81) Gupta, V. K.; Mergu, N.; Singh, A. K. Fluorescent Chemosensors for Zn²⁺ Ions Based on Flavonol Derivatives. *Sensors Actuators, B Chem.* **2014**, 202, 674–682. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.05.133>.
- (82) Mir, M. A.; Ashraf, M. W. Chelate Formation and Stability Analysis of Cobalt, Nickel and Copper with Lomatiol. *Arab. J. Chem.* **2021**, 14 (2), 102930. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.102930>.

- (83) Merino, E.; Ribagorda, M. Control over Molecular Motion Using the Cis-Trans Photoisomerization of the Azo Group. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1071–1090. <https://doi.org/10.3762/bjoc.8.119>.
- (84) Merino, E. Synthesis of Azobenzenes: The Coloured Pieces of Molecular Materials. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (7), 3835. <https://doi.org/10.1039/c0cs00183j>.
- (85) Hamon, F.; Djedaini-Pilard, F.; Barbot, F.; Len, C. Azobenzenes-Synthesis and Carbohydrate Applications. *Tetrahedron* **2009**, *65* (49), 10105–10123. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.08.063>.
- (86) Dong, M.; Babalhavaeji, A.; Samanta, S.; Beharry, A. A.; Woolley, G. A. Red-Shifting Azobenzene Photoswitches for in Vivo Use. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (10), 2662–2670. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00270>.
- (87) Weber, C.; Liebig, T.; Gensler, M.; Zykov, A.; Pithan, L.; Rabe, J. P.; Hecht, S.; Bléger, D.; Kowarik, S. Cooperative Switching in Nanofibers of Azobenzene Oligomers. *Sci. Rep.* **2016**, *6* (1), 25605. <https://doi.org/10.1038/srep25605>.
- (88) Russew, M. M.; Hecht, S. Photoswitches: From Molecules to Materials. *Adv. Mater.* **2010**, *22* (31), 3348–3360. <https://doi.org/10.1002/adma.200904102>.
- (89) Stuart, M. A. C.; Huck, W. T. S.; Genzer, J.; Müller, M.; Ober, C.; Stamm, M.; Sukhorukov, G. B.; Szleifer, I.; Tsukruk, V. V.; Urban, M.; Winnik, F.; Zauscher, S.; Luzinov, I.; Minko, S. Emerging Applications of Stimuli-Responsive Polymer Materials. *Nat. Mater.* **2010**, *9* (2), 101–113. <https://doi.org/10.1038/nmat2614>.
- (90) Yu, G.; Jie, K.; Huang, F. Supramolecular Amphiphiles Based on Host–Guest Molecular Recognition Motifs. *Chem. Rev.* **2015**, 150226080241003. <https://doi.org/10.1021/cr5005315>.
- (91) Pardo, R.; Zayat, M.; Levy, D. Thin Film Photochromic Materials: Effect of the Sol-Gel Ormosil Matrix on the Photochromic Properties of Naphthopyrans. *Comptes Rendus Chim.* **2010**, *13*, 212–226. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2009.05.006>.
- (92) Choi, S.; Kwon, T. woo; Coskun, A.; Choi, J. W. Highly Elastic Binders Integrating Polyrotaxanes for Silicon Microparticle Anodes in Lithium Ion Batteries. *Science (80-.)*. **2017**, *357* (6348), 279–283. <https://doi.org/10.1126/science.aal4373>.
- (93) Kassem, S.; Lee, A. T. L.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Palmer, L. I.; Pisano, S. Stereodivergent Synthesis with a Programmable Molecular Machine. *Nature* **2017**, *549* (7672), 374–378. <https://doi.org/10.1038/nature23677>.
- (94) Noureldin, N. a. A Novel Method. The Synthesis of Ketones and Azobenzenes Using Supported Permanganate. *Synthesis (Stuttg)*. **1999**, 1999 (06), 939–942. <https://doi.org/10.1055/s-1999-3489>.
- (95) Ortiz, B.; Villanueva, P.; Walls, F. Silver(II) Oxide as a Reagent. Reactions with Aromatic Amines and Miscellaneous Related Compounds. **1972**, *37* (17), 2748–2750.

- (96) Zhang, C.; Jiao, N. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenative Coupling of Anilines Leading to Aromatic Azo Compounds Using Dioxygen as an Oxidant. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (35), 6174–6177. <https://doi.org/10.1002/anie.201001651>.
- (97) Bigelow, H. E.; Robinson, D. B. Azobenzene. *Org. Synth.* **1942**, *22* (September), 28–29. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.022.0028>.
- (98) Gund, S. H.; Shelkar, R. S.; Nagarkar, J. M. An Efficient Catalyst-Free and Chemoselective Synthesis of Azobenzenes from Nitrobenzenes. *RSC Adv.* **2014**, *4* (81), 42947–42951. <https://doi.org/10.1039/C4RA06027J>.
- (99) Ma, H.; Li, W.; Wang, J.; Xiao, G.; Gong, Y.; Qi, C.; Feng, Y.; Li, X.; Bao, Z.; Cao, W.; Sun, Q.; Veaceslav, C.; Wang, F.; Lei, Z. Organocatalytic Oxidative Dehydrogenation of Aromatic Amines for the Preparation of Azobenzenes under Mild Conditions. *Tetrahedron* **2012**, *68* (39), 8358–8366. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.07.012>.
- (100) Enríquez, R. G.; Ortiz, B.; Alducin, E.; Walls, F.; Gnecco, D.; Yu, M.; Reynolds, W. F. The Reaction of Perezone and Isoperezone with Hydroxylamine: A Surprisingly Facile Method for Introducing an NH₂ Group into the Quinone Functionality. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *6* (2), 103–109. <https://doi.org/10.1080/10575639508044097>.
- (101) Gómez-Serrano, G.; Cristiani-Urbina, E.; Lilia Villegas-Garrido, T. *Time-Dependent Perezone Production in Different Culture Systems of Acourtia Cordata*; 2012; Vol. 7. <https://doi.org/10.2478/s11535-012-0035-2>.
- (102) Georgiev, A.; Bubev, E.; Dimov, D.; Yancheva, D.; Zhivkov, I.; Krajčovič, J.; Vala, M.; Weiter, M.; Machkova, M. Synthesis, Structure, Spectral Properties and DFT Quantum Chemical Calculations of 4-Aminoazobenzene Dyes. Effect of Intramolecular Hydrogen Bonding on Photoisomerization. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2017**, *175*, 76–91. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.12.005>.
- (103) Bautista-Martínez, J. A.; Frontana, C.; Solano-Peralta, A.; Reyes-Hernández, C. I.; Cuevas, G.; González, I.; Aguilar-Martínez, M. Influence of the Substituent on the Reactivity of Anilinoperezones. Analysis of the Influence of the C(12)-C(13) Double Bond. *ECS Trans.* **2007**, *3* (29), 45–54. <https://doi.org/10.1149/1.2753290>.
- (104) Enriquez, R. G.; Fernandez-g, J. M.; Gnecco, D.; Penicaud, A.; Reynolds, W. F. The Crystal and Molecular Structures of Isoperezone, Aminoperezone, and Isoaminoperezone: A Comparative Study of Their Crystal Packing. **1998**, *28* (7), 529–537.
- (105) Lee, S.; Oh, S.; Lee, J.; Malpani, Y.; Jung, Y.-S.; Kang, B.; Lee, J. Y.; Ozasa, K.; Isoshima, T.; Lee, S. Y.; Hara, M.; Hashizume, D.; Kim, J.-M. Stimulus-Responsive Azobenzene Supramolecules: Fibers, Gels, and Hollow Spheres. *Langmuir* **2013**, *29* (19), 5869–5877. <https://doi.org/10.1021/la400159m>.
- (106) Łukasik, N.; Wagner-Wysiecka, E. Anion Binding by: P-Aminoazobenzene-Derived Aromatic Amides: Spectroscopic and Electrochemical Studies. *Photochem.*

- Photobiol. Sci.* **2017**, *16* (10), 1570–1579. <https://doi.org/10.1039/c7pp00245a>.
- (107) Lai, Z.; Zhao, T.; Sessler, J. L.; He, Q. Bis-Calix[4]Pyrroles: Preparation, Structure, Complexation Properties and Beyond. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *425*, 213528. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213528>.
- (108) Sessler, J. L.; Hemmi, G.; Mody, T. D.; Murai, T.; Burrell, A.; Young, S. W. Texaphyrins: Synthesis and Applications. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27* (2), 43–50. <https://doi.org/10.1021/ar00038a002>.
- (109) Turner, B.; Botoshansky, M.; Eichen, Y. Extended Calixpyrroles: Meso-Substituted Calix[6]Pyrroles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1998**, *37* (18), 2475–2478. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981002\)37:18<2475::AID-ANIE2475>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981002)37:18<2475::AID-ANIE2475>3.0.CO;2-7).
- (110) Szyszko, B.; Biłek, M. J.; Pacholska-Dudziak, E.; Latos-Grazyński, L. Flexible Porphyrinoids. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (4), 2839–2909. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00423>.
- (111) Guo, C.; Wang, H.; Lynch, V. M.; Ji, X.; Page, Z. A.; Sessler, J. L. Molecular Recognition of Pyrazine N , N '-Dioxide Using Aryl Extended Calix[4]Pyrroles . *Chem. Sci.* **2020**. <https://doi.org/10.1039/d0sc01496f>.
- (112) Rather, I. A.; Wagay, S. A.; Ali, R. Emergence of Anion-π Interactions: The Land of Opportunity in Supramolecular Chemistry and Beyond. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *415*, 213327. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213327>.
- (113) Wagay, S. A.; Rather, I. A.; Ali, R. Functionalized Calix[4]Pyrroles: Emerging Class of Ion-Pair Receptors in Supramolecular Chemistry. *Mater. Today Proc.* **2020**, No. xxxx. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.04.648>.
- (114) Cafeo, G.; Carbotti, G.; Cuzzola, A.; Fabbi, M.; Ferrini, S.; Kohnke, F. H.; Papanikolaou, G.; Plutino, M. R.; Rosano, C.; White, A. J. P. Drug Delivery with a Calixpyrrole-Trans -Pt(II) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (7), 2544–2551. <https://doi.org/10.1021/ja307791j>.
- (115) Cafeo, G.; Kohnke, F. H.; Mezzatesta, G.; Profumo, A.; Rosano, C.; Villari, A.; White, A. J. P. Host-Guest Chemistry of a Bis-Calix[4]Pyrrole Derivative Containing a Trans/Cis-Switchable Azobenzene Unit with Several Aliphatic Bis-Carboxylates. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21* (14), 5323–5327. <https://doi.org/10.1002/chem.201406183>.
- (116) Remfry, F. Perezzone. **1906**, No. 1076, 1076–1088.
- (117) Rodríguez-hernández, a.; Barrios, H.; Collera, O.; Enriquez, R. G.; Ortiz, B.; Sánchez-obregón, R.; Walls, F.; Yuste, F.; Reynolds, W. F.; Yu, M. Isomerization of Perezzone into Isoperezzone and Preparation of Dihydroisoperezzone. *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *4* (2), 133–139. <https://doi.org/10.1080/10575639408044925>.
- (118) Politzer, P.; Seminario, J. M.; Concha, M. C. Theo Chem. *J. Mol. Struct. TheoChem*

1998, 427, 123–129.

- (119) Aguilar-Martínez, M.; Bautista-Martínez, J. A.; Macías-Ruvalcaba, N.; González, I.; Tovar, E.; Marín del Alizal, T.; Collera, O.; Cuevas, G. Molecular Structure of Substituted Phenylamine α -OMe- and α -OH-p-Benzoquinone Derivatives. Synthesis and Correlation of Spectroscopic, Electrochemical, and Theoretical Parameters. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (25), 8349–8363. <https://doi.org/10.1021/jo010302z>.
- (120) Bautista-Martínez, J. a.; González, I.; Aguilar-Martínez, M. Influence of Acidity Level in Acetonitrile on Hammett-Zuman Type Correlations on the Reduction of α -Hydroxyquinones. *Electrochim. Acta* **2003**, 48 (28), 4239–4244. [https://doi.org/10.1016/S0013-4686\(03\)00610-8](https://doi.org/10.1016/S0013-4686(03)00610-8).
- (121) Frontana, C.; Frontana-Urbe, B. A.; González, I. Electrochemical and ESR Study on the Transformation Processes of α -Hydroxy-Quinones. *J. Electroanal. Chem.* **2004**, 573 (2), 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2004.07.017>.
- (122) Frontana, C.; González, I. Revisiting the Effects of the Molecular Structure in the Kinetics of Electron Transfer of Quinones: Kinetic Differences in Structural Isomers. *J. Mex. Chem. Soc.* **2008**, 52 (1), 11–18.
- (123) Concepción Lozada, M.; Soria-Arteche, O.; Teresa Ramírez Apan, M.; Nieto-Camacho, A.; Enríquez, R. G.; Izquierdo, T.; Jiménez-Corona, A. Synthesis, Cytotoxic and Antioxidant Evaluations of Amino Derivatives from Perezona. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, 20 (17), 5077–5084. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.07.027>.
- (124) Adriaenssens, L.; Estarellas, C.; Vargas Jentsch, A.; Martínez Belmonte, M.; Matile, S.; Ballester, P. Quantification of Nitrate- π Interactions and Selective Transport of Nitrate Using Calix[4]Pyrroles with Two Aromatic Walls. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (22), 8324–8330. <https://doi.org/10.1021/ja4021793>.
- (125) Kim, E.; Paliwal, S.; Wilcox, C. S. Measurements of Molecular Electrostatic Field Effects in Edge-to-Face Aromatic Interactions and CH- π Interactions with Implications for Protein Folding and Molecular Recognition. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (43), 11192–11193. <https://doi.org/10.1021/ja982620u>.
- (126) Bedolla-Medrano, M.; Chacón-García, L.; Contreras-Celedón, C. A.; Campos-García, J. Synthesis of a New Calix[n]Pyrrole: Meso-Pentaspirocyclohexyl Calix[5]Pyrrole. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52 (1), 136–138. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.11.007>.
- (127) Lindsey, J. S. Synthetic Routes to Meso-Patterned Porphyrins. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43 (2), 300–311. <https://doi.org/10.1021/ar900212t>.
- (128) Chacón-García, L.; Contreras-Celedón, C. A.; Tapia-Juárez, M. Isotopic Labeling Study of the Formation of Calix[5]Pyrroles Catalyzed by Bi(NO₃)₃. *Catalysts* **2013**, 3 (3), 588–598. <https://doi.org/10.3390/catal3030588>.